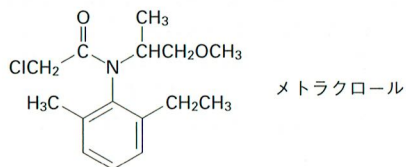


農芸化学の分野から

6・66 問題2・74, 5・61ですすでに出てきた除草剤のメトラクロールは植物が葉の表面にワックス状の物質をつくるのに必要な脂肪酸伸長酵素を阻害することにより、雑草を枯らす。この酵素の活性が阻害されると、ワックスが生産されず、雑草は死滅する。



- (a) メトラクロールの *S* 体だけが脂肪酸伸長酵素を阻害する。*S* 体の構造を書け。
 (b) なぜ *R* 体と *S* 体は異なる活性をもつのか。



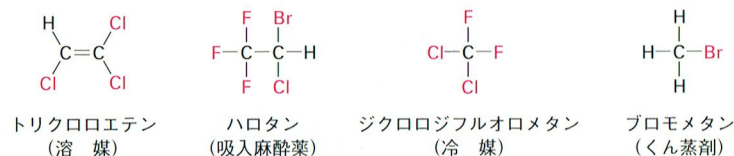
火山の噴火の際に放出されるガスは、クロロメタン、クロロホルム、ジクロロジフルオロメタンおよび他の多くの物質を含む有機ハロゲン化合物を大量に含んでいる。Image copyright juliengrondin, 2009. Used under license from Shutterstock.com

有機ハロゲン化物：求核置換と脱離

- | | |
|----------------------------------|--|
| 7・1 ハロゲン化アルキルの命名法 | 7・7 脱離：E2 反応 |
| 7・2 ハロゲン化アルキルの製法 | 7・8 脱離：E1 反応と E1cB 反応 |
| 7・3 ハロゲン化アルキルの反応：
Grignard 試薬 | 7・9 反応性のまとめ：S _N 1, S _N 2, E1, E1cB, E2 |
| 7・4 求核置換反応 | 7・10 生体内における置換反応と脱離反応 |
| 7・5 置換：S _N 2 反応 | 化学余話 天然に存在する有機ハロゲン化合物 |
| 7・6 置換：S _N 1 反応 | |

炭化水素の化学の説明が終わったところで、C と H 以外に他の元素を含むより複雑な物質について考察することにする。最初に、1 個またはそれ以上のハロゲン原子を含む化合物である有機ハロゲン化物 (organohalide) の化学について検討することから始めよう。

ハロゲンが置換した有機化合物は自然界に広く分布しており、5000 以上もの有機ハロゲン化合物が藻類や他の海洋生物中に見つかっている。たとえば、クロロメタンが海藻や森林火災、噴火によって大量に放出されている。数ある用途の中で、含ハロゲン化合物は溶媒、吸入麻酔薬、冷媒、殺虫剤としての利用を含め、多種多様な工業的用途をもっている。たとえば、現代の電子産業は、半導体チップや他の部品の洗浄に、トリクロロエテンのようなハロゲン化溶媒を利用している。



多くの種類の有機ハロゲン化合物が知られている。ハロゲンはアルキニル基 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{X}$ 、アルケニル基 $\text{C}=\text{C}-\text{X}$ 、芳香環 $\text{Ar}-\text{X}$ 、アルキル基のいずれと結合していてもよい。しか

し、この章ではおもに飽和の sp^3 混成した炭素原子に結合したハロゲン原子をもつ化合物であるハロゲン化アルキル (alkyl halide) を取扱うことにする。

この章の目的

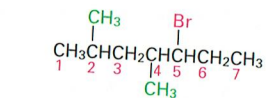
ハロゲン化アルキル $R-X$ は、それらの含酸素関連物質であるアルコール $R-OH$ ほど頻繁に出会うものでないが、それらが行うある種の反応——求核置換と脱離——はしばしばみられるものである。すなわち、ハロゲン化アルキルの化学は、機能的には似ているが構造的にはより複雑な多くの反応に対する比較的簡単なモデルとしての役割を果たしている。この章では、ハロゲン化アルキルの命名法と合成法の説明から始めて、有機化学において最も重要で、詳しく研究されている二つの反応型である置換反応と脱離反応について詳しく検討することにする。

7・1 ハロゲン化アルキルの命名法

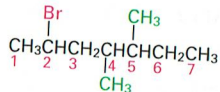
一般にハロゲン化アルキルとよばれるが、ハロゲン置換アルカンは系統的にはハロアルカン (§2・3) として命名し、ハロゲンを母体のアルカン鎖上の置換基として扱う。三つの段階がある。

段階 1 最も長い炭素鎖を見つけて、母体として命名する。多重結合があれば、母体の炭素鎖はそれを含むものでなければならない。

段階 2 最初の置換基がアルキルかハロゲンかどうかにかかわらず、その置換基により近い末端から始めて炭素鎖に番号を付ける。炭素鎖上の位置に従って、各置換基に番号を付ける。両端から同じ位置に置換基がある場合には、名前のアルファベット順が上位になる方の置換基に近い末端から番号を付け始める。

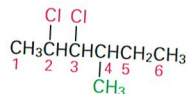


5-ブromo-2,4-ジメチルヘプタン
5-bromo-2,4-dimethylheptane



2-ブromo-4,5-ジメチルヘプタン
2-bromo-4,5-dimethylheptane

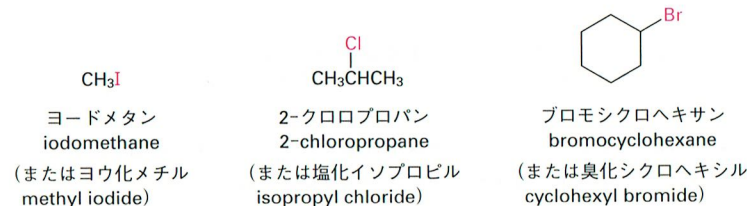
段階 3 名前を書く。すべての置換基をアルファベット順に並べ、同種の置換基が2個以上存在する場合は、ジ- (di-)、トリ- (tri-)、テトラ- (tetra-) などの接頭語を用いる。



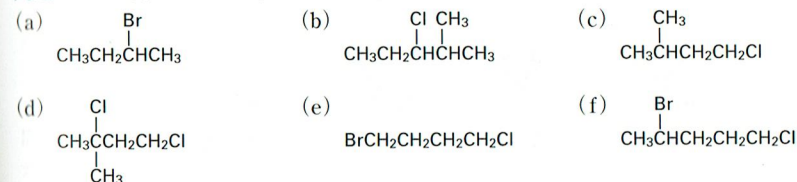
2,3-ジクロロ-4-メチルヘキサン
2,3-dichloro-4-methylhexane

系統的な名称の他に、多くの簡単なハロゲン化アルキルは、最初アルキル基、次にハロゲンを付けて命名する (日本語名では塩化、臭化あるいはヨウ化などの後にアルキル基

名を付ける) こともある。たとえば、 CH_3I はヨードメタンとよんでもいいし、ヨウ化メタンとよんでもよい。このような名前は化学文献で確立され、日常的に使われている。



問題 7・1 次のハロゲン化アルキルに IUPAC 名を付けよ。

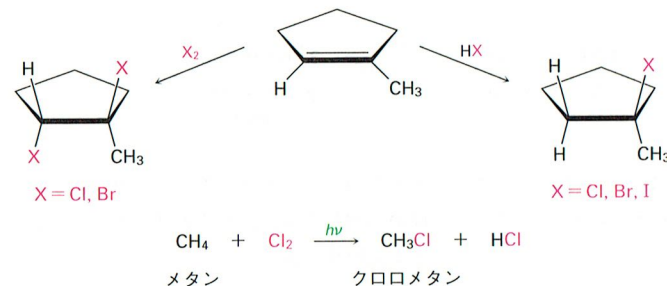


問題 7・2 次の名称に相当する構造を書け。

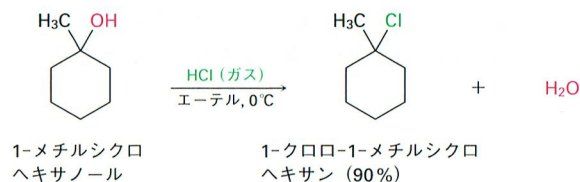
- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| (a) 2-クロロ-3,3-ジメチルヘキサン | (b) 3,3-ジクロロ-2-メチルヘキサン |
| (c) 3-ブromo-3-エチルペンタン | (d) 2-ブromo-5-クロロ-3-メチルヘキサン |

7・2 ハロゲン化アルキルの製法

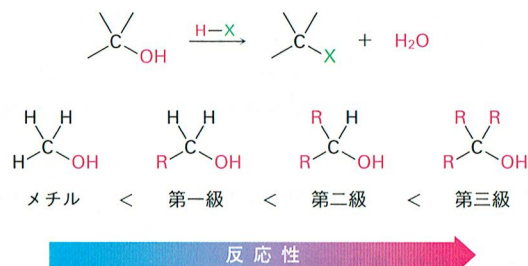
ハロゲン化アルキルの製法については、アルケンへの HX や X_2 の求電子付加反応 (§4・1 および 4・4) やアルカンと Cl_2 との反応 (§2・4) を含め、すでいくつか学んでいる。



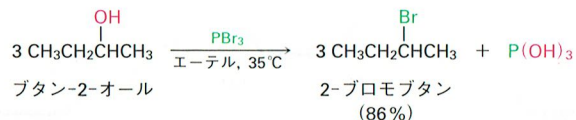
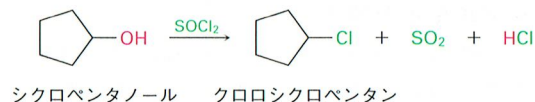
最も一般的で有用なハロゲン化アルキルの合成法は、カルボニル化合物から容易に得られるアルコールからの合成である。この反応はアルコールを HCl や HBr で処理することにより簡単に行われる。たとえば、1-メチルシクロヘキサノールは HCl で処理することにより 1-クロロ-1-メチルシクロヘキサンに変換される。



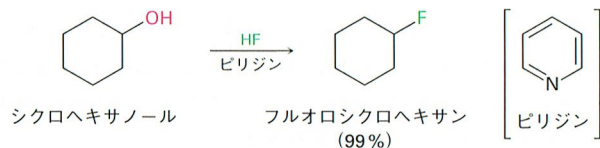
§7・6で議論する理由のために、この反応は第三級アルコールに適用したときに最もよく起こり、第一級および第二級アルコールはかなり反応が遅い。



第一級および第二級アルコールは、塩化チオニル SOCl_2 または三臭化リン PCl_3 で処理することによりハロゲン化アルキルに変換される。これらの反応は普通高収率で起こる。

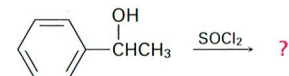


フッ化アルキルもまた、アルコールからつくることができる。三フッ化ジエチルアミノ硫黄 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$ やピリジン溶媒中の HF を含め、多くの試薬がこの反応に用いられる。ここでピリジンはベンゼンの含窒素類似体である。



例題 7・1 ハロゲン化アルキルを合成する

次の反応の生成物を予測せよ。



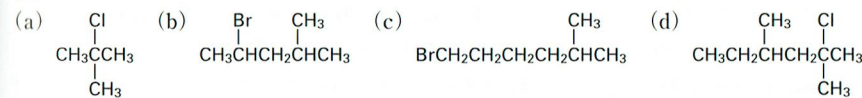
解き方 有機化学の学習の大半は、反応を覚えることである。アルコールについて何を知っているかと自問し、アルコールは SOCl_2 による処理で塩化アルキルを与えることを思い出す。

解答



問題 7・3 アルカンの塩素化はアルカン鎖のどの位置でも起こる。3-メチルペンタンのラジカル塩素化で得られると期待されるモノクロ化物をすべて書いて命名せよ。もしあるとしたらどれがキラルか。

問題 7・4 適当なアルコールから次のハロゲン化アルキルをつくるにはどうしたらよいのか。

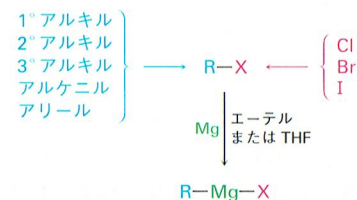


問題 7・5 次の反応の生成物を予測せよ。

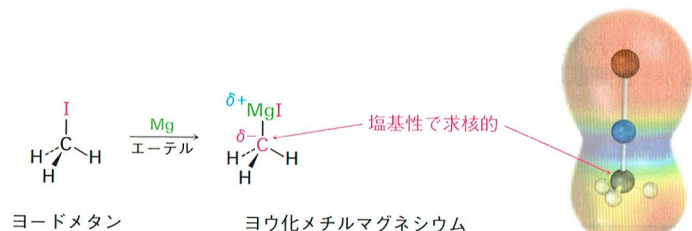


7・3 ハロゲン化アルキルの反応: Grignard 試薬

ハロゲン化アルキル RX はエーテル溶媒中で金属マグネシウムと反応してハロゲン化アルキルマグネシウム RMgX を生成する。発見者の Victor Grignard にちなんで **Grignard 試薬** (Grignard reagent) とよばれるこの生成物は、炭素-金属結合を含んでいるので、有機金属化合物の例である。ハロゲン化アルキルの他に、ハロゲン化アルケニル (ビニル型) およびハロゲン化アリール (芳香族) もマグネシウムと反応して Grignard 試薬を与える。ハロゲンは Cl , Br , I のいずれでもよいが、 F は反応しない。



§1・9 で示した電気陰性度の議論から期待されるように、炭素-マグネシウム結合は分極しており、Grignard 試薬の炭素は求核的に塩基性となっている。たとえば、ヨウ化メチルマグネシウムの静電ポテンシャルマップが、マグネシウムに結合した炭素が電子に富んでいる(赤)ことを示している。

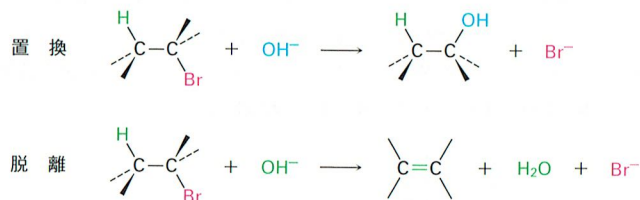


形式的には Grignard 試薬は炭化水素酸 $\text{R}_3\text{C}-\text{H}$ のマグネシウム塩 $\text{R}_3\text{C}^- + \text{MgX}$ であり、したがってカルボアニオン(carbanion, 炭素陰イオン)である。しかし、炭化水素は非常に弱い酸であるので、カルボアニオンは非常に強い塩基である。したがって Grignard 試薬はプロトン化されたり、酸塩基反応($\text{R}-\text{Mg}-\text{X} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R}-\text{H} + \text{HO}-\text{Mg}-\text{X}$)で分解されるのを防ぐために、空気中の水分から保護される必要がある。

Grignard 試薬自身は生体中には存在しないが、多くの重要な実験室反応において炭素求核試薬として有用であり、これについては次の章で検討することにする。さらに、Grignard 試薬は生物化学において重要な、他のより複雑な炭素求核試薬に対する単純なモデルの役割を果たしている。第17章にその例が出ている。

7・4 求核置換反応

ハロゲン化アルキルは求電子試薬であるため、水酸化物イオンのような求核試薬/塩基と反応すると、求核試薬によるX基の置換か、アルケンを与えるHXの脱離のいずれか一方を行う。



最初に置換反応をみていこう。ハロゲン化アルキルの求核置換反応の発見は、ドイツの化学者 Paul Walden が (+)-リンゴ酸と (-)-リンゴ酸が相互変換されることを発見した1896年にさかのぼる。Walden は (-)-リンゴ酸を PCl_5 で処理して、(+)-クロロコハク

酸を単離した。これは湿った Ag_2O との反応で (+)-リンゴ酸を与えた。同様に、(+)-リンゴ酸と PCl_5 との反応で (-)-クロロコハク酸が生じ、これは湿った Ag_2O で処理すると (-)-リンゴ酸に変わった。Walden が報告した反応の完全なサイクルを図7・1に示した。

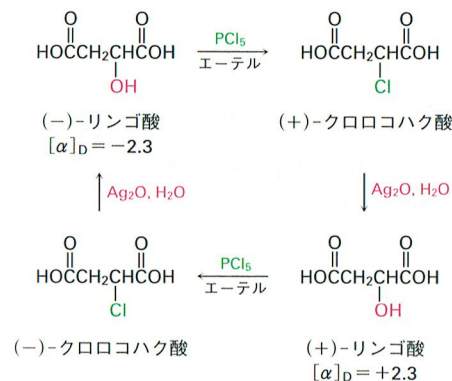


図7・1 (+)-および(-)-リンゴ酸が相互変換する反応のWalden サイクル

当時としては、この結果は驚異的なことであった。(-)-リンゴ酸が(+)-リンゴ酸に変換されているので、サイクルの中のある反応はキラル中心の立体配置の反転または変化を伴って起こらなければならない。しかし、どの反応がそうで、どのようにして起こるのだろうか。§6・5から、旋光度の符号とキラル中心の立体配置は関係ないことを思い出すこと。

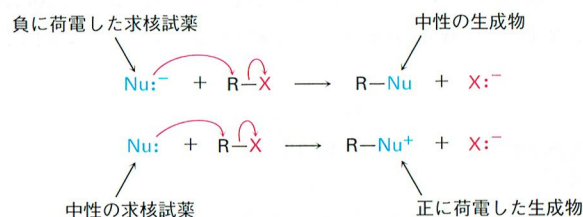
今日では、我々は Walden サイクルで起こっている変換を求核置換反応(nucleophilic substitution reaction)とよんでいる。各段階で一つの求核試薬(塩化物イオン Cl^- , または水酸化物イオン OH^-)が他の求核試薬により置換されるからである。求核置換反応は有機化学における最も重要な一般的反応型の一つである。



求核置換反応の機構を解明し、立体配置の反転がどのようにして起こるかを見いだすために、Walden の研究に続いて、1920年代から1930年代にかけて一連の研究が行われた。これらの研究から、求核置換は $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応および $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応と名付けられた二つの主要な経路によって起こることが示された。いずれの場合も、名前の“ S_{N} ”部は“置換(substitution)”, 求核的(nucleophilic)”を表している。1および2の意味するものは次の二つの節で説明する。

機構がどうであらうとも、すべての求核置換反応で起こる全体の変化は同じであり、求核試薬(Nu^- または Nu^- と表示)が基質の $\text{R}-\text{X}$ と反応し、脱離基 X^- と置換して生成物 $\text{R}-\text{Nu}$ を与える。求核試薬が中性($\text{Nu}:$)ならば、電荷の保存のために生成物は正に荷

電しており、負に荷電していれば (Nu^-), 生成物は中性である。



求核置換反応を利用することにより、非常に多くの化合物を合成することができる。実際、これまでの章で多くの求核置換反応がすでに出てきている。たとえば、アセチリドアニオンとハロゲン化アルキルの反応 (§4・11) は求核試薬のアセチリドアニオンがハロゲン化物イオンに置き換わる $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応である。表 7・1 に他の例をいくつかまとめた。

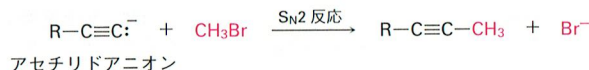


表 7・1 プロモメタンとの求核置換反応

$\text{Nu}^- + \text{CH}_3\text{Br} \longrightarrow \text{CH}_3\text{Nu} + \text{Br}^-$			
求核試薬		生成物	
構造式	名称	構造式	名称
H_2O	水	CH_3OH_2^+	メチルヒドロニウムイオン
CH_3CO_2^-	酢酸イオン	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	酢酸メチル
NH_3	アンモニア	CH_3NH_3^+	メチルアンモニウムイオン
Cl^-	塩化物イオン	CH_3Cl	クロロメタン
HO^-	水酸化物イオン	CH_3OH	メタノール
CH_3O^-	メトキシドイオン	CH_3OCH_3	ジメチルエーテル
I^-	ヨウ化物イオン	CH_3I	ヨードメタン
CN^-	シアニ化物イオン	CH_3CN	アセトニトリル
HS^-	硫化水素イオン	CH_3SH	メタンチオール

例題 7・2 置換反応の生成物を予測する

1-クロロプロパンと NaOH との反応でできる置換生成物は何か。

解き方 二つの出発物を書いて、求核試薬 (この例では OH^-) と脱離基 (この例では Cl^-) を見つける。次に $-\text{Cl}$ を $-\text{OH}$ で置き換え、完全な反応式を書く。



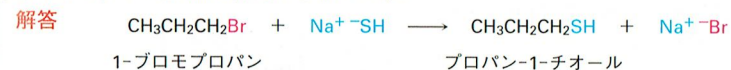
1-クロロプロパン

プロパン-1-オール

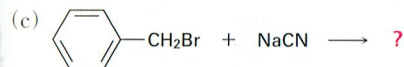
例題 7・3 置換反応を合成に利用する

求核置換反応を用いて、プロパン-1-チオール $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ をつくるにはどうしたらよいか。

解き方 求核置換反応によって導入された生成物中の基を確認する。この場合、生成物は $-\text{SH}$ を含んでいるので、1-ブロモプロパンのようなハロゲン化アルキルと SH^- (硫化水素イオン) との反応で合成できるだろう。



問題 7・6 次の反応で得られる置換生成物は何か。



問題 7・7 求核置換反応を用いて、次の物質をつくるにはどうしたらよいか。



7・5 置換: $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応

$\text{S}_{\text{N}}2$ 反応 ($\text{S}_{\text{N}}2$ reaction) は中間体のない1段階で起こり、入ってくる求核試薬は脱離基から 180° 離れた方向から基質を攻撃する。求核試薬が分子の一方の側から近づくにつれ、求核試薬 Nu^- 上の電子対が脱離基 X^- を追い出すが、このとき脱離基は C-X 結合からの電子対を伴って分子の反対側から離れていく。この反応の遷移状態では、新しい Nu-C 結合が部分的に生成し、同時に古い C-X 結合が部分的に切れかかって、入ってくる求核試薬と出ていく脱離基の両方が負電荷を共有している。(S)-2-プロモブタンと OH^- の反応の機構を図 7・2 に示した。

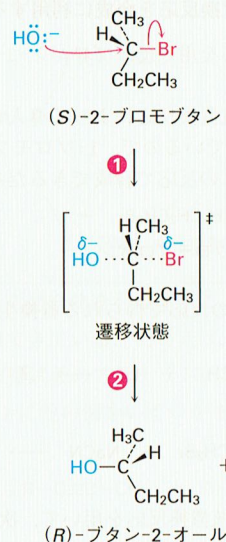
この機構に対してどんな証拠があり、結果としてどのような化学的な問題が起こってくるかみてみよう。

$\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の速度

すべての化学反応において、反応が起こる速度と出発物の濃度との間には直接的な関係がある。たとえば、 CH_3Br と OH^- から CH_3OH が生成する $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応は、基質と求核試薬が衝突して反応するとき1段階で起こる。ある出発物の濃度では、反応は一定の速度で起こる。 OH^- の濃度を2倍にすれば、二つの出発物が衝突する頻度も2倍になるので、反応速度が2倍になることがわかる。同様に、 CH_3Br の濃度を2倍にすると、反応速度は2倍になる。反応速度が二つの物質——ハロゲン化アルキルと求核試薬——の濃度に依存す

① 求核試薬 OH^- は非共有電子対を用いて、離れていくハロゲンから 180° 離れた位置でハロゲン化アルキルを攻撃する。これにより部分的に形成された $\text{C}-\text{OH}$ 結合と部分的に切れた $\text{C}-\text{Br}$ 結合をもった遷移状態となる

② 炭素における立体化学は $\text{C}-\text{OH}$ 結合が完全に形成され、臭化物イオンが始めの $\text{C}-\text{Br}$ 結合の電子対を伴って脱離するとき反転する



© John McMurry

図 7・2 反応機構: $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の機構. 反応は入ってくる求核試薬が脱離するハロゲン化物イオンから 180° 離れた方向から接近して 1 段階で起こり, これにより中心炭素の立体化学が反転する.

るので, $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応は, 2 分子的 (bimolecular) であるといわれ, これが $\text{S}_{\text{N}}2$ の “2” の由来である. [訳注: 反応速度の立場から, この種の反応は二次反応 (second-order reaction) とよばれる.]



問題 7・8 次の変化は CH_3I と酢酸ナトリウムの間の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の速度にどんな影響を与えるか.

(a) CH_3I の濃度を 3 倍にする

(b) CH_3I と $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ の濃度をともに 2 倍にする

$\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の立体化学

図 7・2 に示した $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の機構を注意深く見てみよう. 入ってくる求核試薬が基質を攻撃して, 脱離基を反対方向に押し出すので, その分子の立体化学が反転する (図 7・3). たとえば, (S)-2-ブロモブタンは平面の遷移状態を経て起こる立体配置の反転により, (R)-ブタン-2-オールを与える.

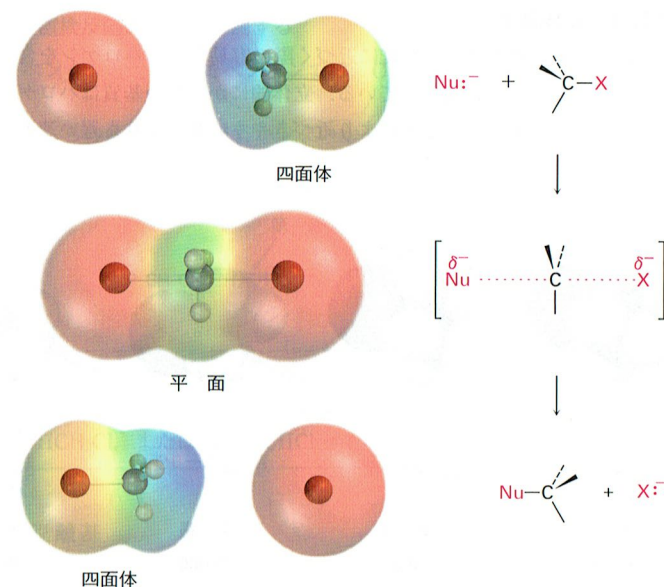


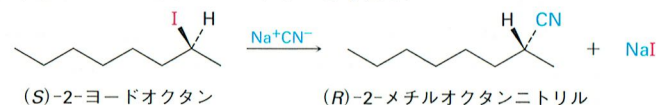
図 7・3 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の遷移状態では, 炭素原子と残り三つの置換基が平面配置をとる. 静電ポテンシャルマップは, 遷移状態で負電荷 (赤) が入ってくる求核試薬と脱離基によって共有されている様子を示している. (赤い点線は部分的な結合を示す.)

例題 7・4 置換反応の生成物を予測する

(S)-2-ヨードオクタンとシアン化ナトリウム NaCN の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応で得られる生成物は何か.

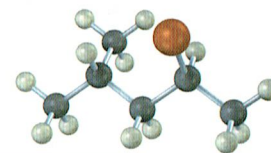
解き方 求核試薬 (シアン化物イオン) と脱離基 (ヨウ化物イオン) を確認する. 次に, キラル中心における立体配置を反転させて, 置換を行う. (S)-2-ヨードオクタンは CN^- と反応して, (R)-2-メチルオクタンニトリルを与える.

解答



問題 7・9 (S)-2-ブロモヘキサンと酢酸ナトリウム $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応で得られる生成物は何か. 出発物と生成物の立体化学を示せ.

問題 7・10 次の物質の立体配置を決定し, HS^- との求核置換反応で得られると思われる生成物の構造を書け (赤褐色: Br).



S_N2 反応における立体効果

S_N2 反応を行うために求核試薬が基質に近づく際の容易さは、ハロゲンを含む炭素に立体的に接近しやすいかどうかに関係している。立体的にかさ高い基質はハロゲンを含む炭素原子に接近しにくく、炭素が立体的により近づきやすい基質よりも遅い速度で反応する(図 7・4)。

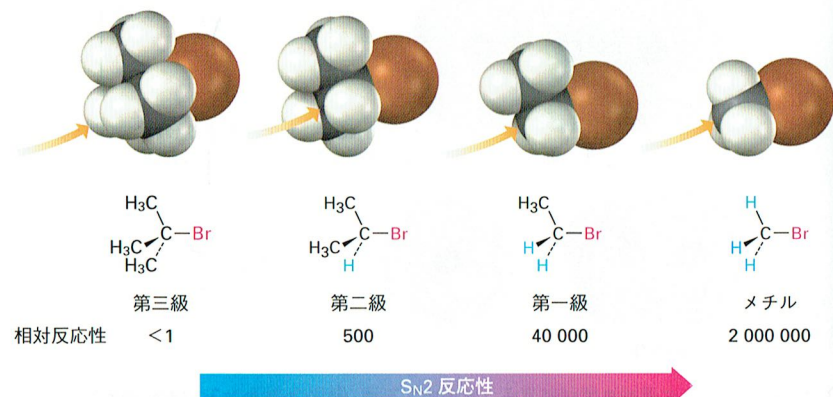
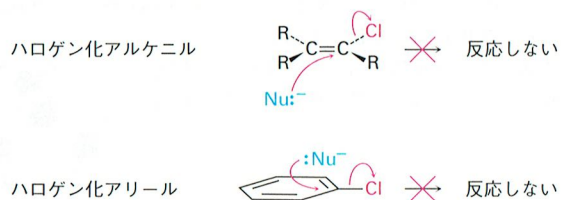


図 7・4 S_N2 反応に対する立体障害。ブロモメタンの炭素は非常に近づきやすく、S_N2 反応は速いが、ブロモエタン (第一級)、2-ブロモプロパン (第二級)、2-ブロモ-2-メチルプロパン (第三級) はこの順に近づきにくくなり、S_N2 反応もこの順に遅くなる。

ハロゲン化メチル CH₃X ははずばぬけて反応性の高い基質であり、エチルやプロピルのような第一級ハロゲン化アルキル RCH₂-X がこれに続いている。第二級ハロゲン化物 R₂CH-X のように、脱離基の隣で枝分かれしているアルキルは顕著に反応を遅くし、第三級ハロゲン化物 R₃C-X のようにさらに枝分かれすると、反応がほとんど起こらなくなる。

S_N2 置換にまったく不活性であるため、ハロゲン化アルケニル R₂C=CRX やハロゲン化アリール Ar-X はこの反応性のリストに含まれていない。この反応性の欠如は立体障害のためであろう。なぜならば、入ってくる求核試薬が背面置換をするためには、分子の内側から入り込まなければならないからである。

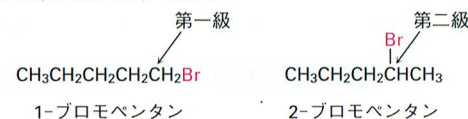


例題 7・5 置換反応の速度を予測する

1-ブロモペンタンと 2-ブロモペンタンでは、OH⁻イオンとの S_N2 反応はどちらが速いか。

解き方 どちらの基質が立体障害が少ないかを定める。1-ブロモペンタンは 1° ハロゲン化物であり、2-ブロモペンタンは 2° ハロゲン化物であるので、より障害の少ない 1-ブロモペンタンとの反応の方が速いはずである。

解答



問題 7・11 次の S_N2 反応はどちらが速いと考えられるか。

- (a) CH₃CH(Br)CH₃, または CH₃CH₂CH₂Br と CN⁻ (シアニ化物イオン) の反応
 (b) (CH₃)₂CHCH₂Cl, または H₂C=CHCl と I⁻ の反応

S_N2 反応の脱離基

S_N2 反応に影響を及ぼすもう一つの因子は、攻撃する求核試薬によって置換される脱離基の性質である。たいいていの S_N2 反応では、脱離基は負電荷をもって追い出されるので、最も優れた脱離基は最も安定なアニオン (強酸のアニオン) を与えるものである。他の脱離基でもよいが、ハロゲン化物イオン (I⁻, Br⁻, Cl⁻) が最も一般的な脱離基である。F⁻, OH⁻, OR⁻, NH₂⁻ のようなアニオンは脱離基として使われることはない。

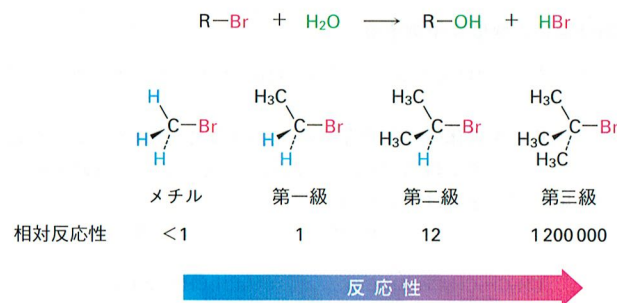
	OH ⁻ , NH ₂ ⁻ , OR ⁻	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻
相対反応性	<<1	1	200	10 000	30 000

脱離基の反応性 →

問題 7・12 次の化合物を S_N2 反応の反応性の順に並べよ: CH₃I, CH₃F, CH₃Br.

7・6 置換: S_N1 反応

ほとんどの求核置換反応は今述べた S_N2 機構で起こるが、S_N1 反応 (S_N1 reaction) とよばれる別な機構も起こりうる。一般に S_N1 反応は第三級の基質のみで起こり、また水やアルコールのようなヒドロキシ性溶媒中の、中性または酸性条件下のときにのみ起こる。たとえば、ハロゲン化アルキルはアルコールを HCl あるいは HBr で処理することにより合成できることを §7・2 で学んだ。第三級アルコールは速やかに反応するが、第一級および第二級アルコールの反応はかなり遅い。



ここでは何が起きているのだろうか。明らかに、求核置換反応——ハロゲンがヒドロキシ基と置き換わる——が起きているが、反応性の順序、 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ は正常な S_N2 反応と逆である。さらに、前の節で OH^- は脱離基として劣っていると述べたにも関わらず、ヒドロキシ基が置換されている。これらの反応はこれまでに議論してきた S_N2 機構では起こりえず、図 7・5 に示した S_N1 機構で起きている。

入ってくる求核試薬が近づくのと同時に脱離基が置換される S_N2 反応と異なり、 S_N1 反応は、入ってくる求核試薬が近づく前に、脱離基が自発的に解離することによって起こる。脱離基が離れることによってカルボカチオン中間体が発生し、これが第二段階で求核試薬と反応して置換生成物を与える。

この 2 段階機構は、第三級アルコールが第一級あるいは第二級アルコールより、なぜそんなに速く HBr と反応するかを説明している。 S_N1 反応は安定なカルボカチオン中間体が生じるときにのみ起こる。カルボカチオン中間体が安定であればあるほど、 S_N1 反応は速くなる。したがって、アルコールと HBr の反応性の順序は、カルボカチオンの安定性の順序 (§ 4・2) と同じになる。

S_N1 反応の速度

反応速度が基質と求核試薬の両方の濃度に依存する S_N2 反応と異なり、 S_N1 反応の速度は基質の濃度だけに依存し、求核試薬の濃度には無関係である。これが S_N1 の“1”の由来である。反応の速度が 1 種類の物質（基質）の濃度に関係しないので、 S_N1 反応は 1 分子的 (unimolecular) である。〔訳注：反応速度の立場から、この種の反応は一次反応 (first-order reaction) とよばれる。〕 S_N1 反応が 1 分子的であるということは、基質が求核試薬の助けなしに自発的な反応をしなければならないことを意味する。これはまさに図 7・5 に示した機構が物語っていることである。

問題 7・13 次の変化は *tert*-ブチルアルコールと HBr の間の S_N1 反応の速度にどんな影響を与えるか。

① $-OH$ がまず HBr によりプロトン化される

② プロトン化されたアルコールの自発的な解離が遅い律速段階[†]で起こり、カルボカチオン中間体と水を与える

③ カルボカチオン中間体と臭化物イオンが素早く反応して、中性の置換生成物を与える

カルボカチオン

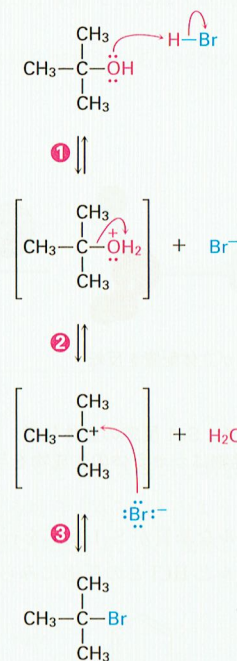


図 7・5 反応機構: *tert*-ブチルアルコールと HBr からハロゲン化アルキルが生成する S_N1 反応の機構。中性の H_2O が脱離基である。(† 訳注: いくつかの段階を経て進む反応において、全体の反応速度を支配する段階を律速段階という。)

(a) HBr の濃度を 3 倍にする

(b) HBr の濃度を半分にし、*tert*-ブチルアルコールの濃度を 2 倍にする

S_N1 反応の立体化学

図 7・5 に示したように S_N1 反応の機構がカルボカチオン中間体を経て起こるとすれば、立体化学も S_N2 反応とは異なるはずである。カルボカチオンは平面で sp^2 混成であるので、アキラルである。したがって、正に荷電した炭素は上側と下側から等しく求核試薬と反応し、鏡像異性体の 50 : 50 混合物 (ラセミ体) が生じることになる (図 7・6)。言い換えると、キラルな基質の一方の鏡像異性体について S_N1 反応を行ったとしても、反応はアキラルな中間体を通して進み、その分子は直ちにキラリティーを失って、生成物は光学不活性になる。

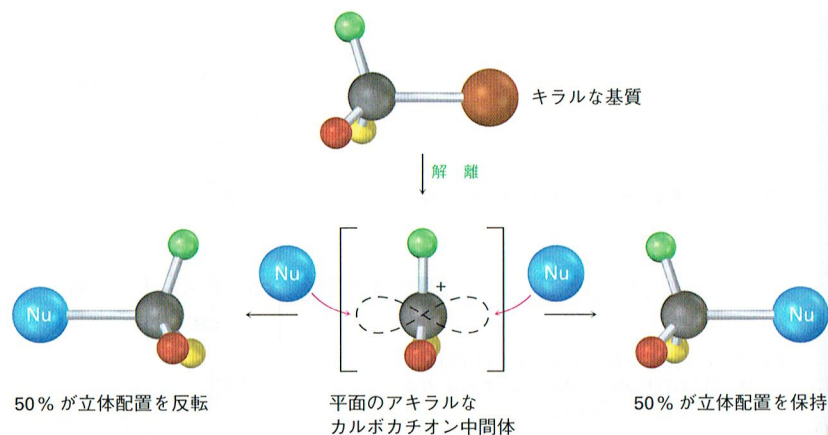
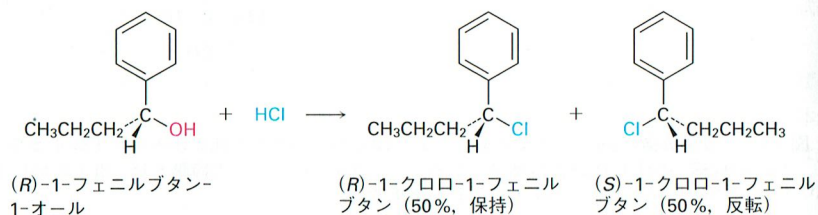


図 7・6 S_N1 反応の立体化学。反応はアキラルな中間体を通じて進むので、光学的に純粋な出発物はラセミ体の生成物を与える。

キラルな基質が S_N1 反応を行ったときに何が起こるかの例は、(R)-1-フェニルブタン-1-オールと HCl との反応にみられる。ラセミ体の塩化アルキルが生成する。

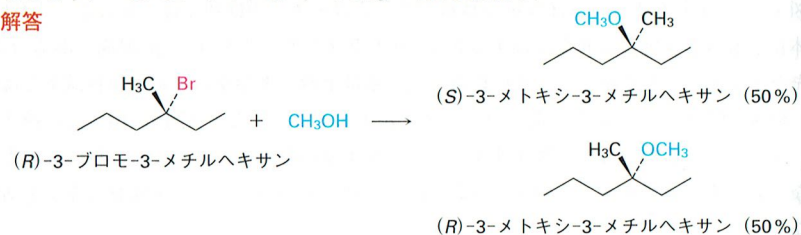


例題 7・6 置換反応の立体化学を予測する

(R)-3-ブロモ-3-メチルヘキサンとメタノールから 3-メトキシ-3-メチルヘキサンが生じる S_N1 反応で、どんな立体化学が期待されるか。

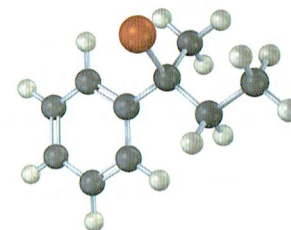
解き方 最初に出発物のハロゲン化アルキルを正しい立体化学で書く。次に、ラセミ体になるように -Br をメトキシ基 (-OCH₃) で置き換える。

解答



問題 7・14 (S)-3-メチルオクタン-3-オールと HBr との S_N1 反応でどんな生成物が得られるか。出発物と生成物の立体化学を示せ。

問題 7・15 次の物質の立体配置を決定し、H₂O との S_N1 反応で得られる生成物の立体化学を示せ (赤褐色: Br)。



S_N1 反応の脱離基

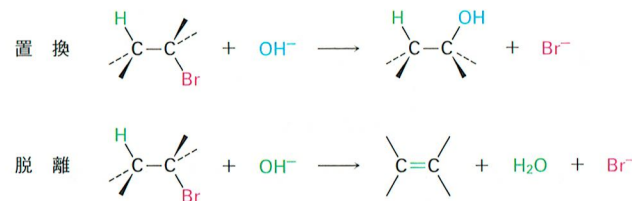
S_N1 反応における最も優れた脱離基は、最も安定なアニオンを与えるものである。第三級アルコールが HX と反応してハロゲン化アルキルを与える場合 (図 7・5) のように、 S_N1 反応を酸性条件下で行うと、中性の水が脱離基となることに注意せよ。 S_N1 反応における脱離基の反応性の順序は以下になる。



脱離基の反応性

7・7 脱離: E2 反応

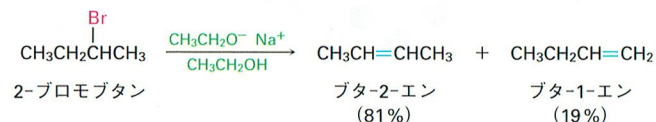
これまでは置換反応だけを見てきたが、求核試薬/塩基がハロゲン化アルキルと反応するときは、実際には 2 種類の反応が起こりうる。求核試薬/塩基が S_N1 または S_N2 反応で脱離基と置換することもできるし、求核試薬/塩基が HX の脱離をひき起こしてアルケンを与えることもできる。



ハロゲン化アルキルから HX が脱離する脱ハロゲン化水素は、アルケンを合成するためのきわめて有用な反応であるが、いくつかの理由のため、複雑な問題がある。その一つは位置選択性である。非対称のハロゲン化物から HX が脱離すると、どんな生成物ができる

だろうか。実際には、脱離反応はほとんど常にアルケン生成物の混合物を与え、通常我々ができるのは、せいぜいどちらが主生成物になるかを予測することぐらいである。

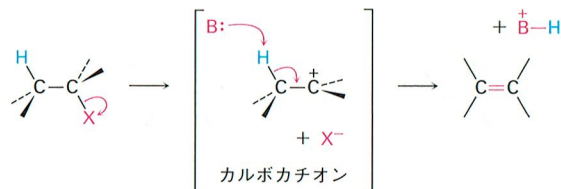
1875年にロシアの化学者 Alexander Zaitsev によってまとめられた予測のための指針である **Zaitsev 則** (Zaitsev's rule) によれば、塩基によって引き起こされる脱離反応 (elimination reaction) は、一般により多く置換したアルケン生成物、すなわち二重結合上により多くの置換基をもつアルケンを与える。たとえば、2-ブロモブタンをエタノール中 KOH 処理すると、ブタ-2-エン (二置換体; 二重結合の炭素上に二つのアルキル置換基) がブタ-1-エン (一置換体; 二重結合の炭素上に一つのアルキル置換基) より多く生成する。



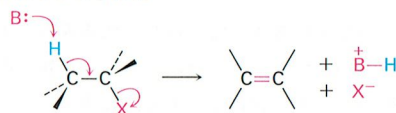
Zaitsev 則 ハロゲン化アルキルから HX が脱離する場合、より多く置換されたアルケンが主生成物となる。

複雑化の第二の要因は、脱離反応はいくつか異なった機構で起こりうることである。ここでは最も一般的な機構で C-H および C-X 結合が切れる時期が異なる E1 反応、E2 反応、E1cB 反応の三つについて考えていくことにする。E1 反応では、最初に C-X 結合が切れてカルボカチオン中間体を与え、その後で塩基による H⁺の引き抜きが起こる。E2 反応では、塩基による C-H 結合の開裂と C-X 結合の開裂が同時に起こって、1段階でアルケンを与える。E1cB 反応 [cB は “conjugate base (共役塩基)” の略] では、塩基によるプロトンの引き抜きがまず起こって、カルボアニオン (R⁻) 中間体を与え、これが次の段階で X⁻を失う。実験室では三つの機構がすべてよく起こるが、E1cB 機構は生体内経路でよくみられる。

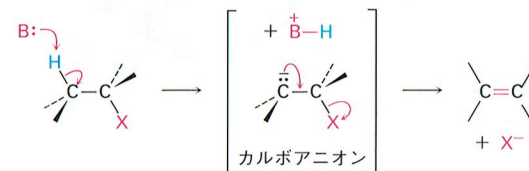
E1 反応: 最初に C-X 結合が切れてカルボカチオン中間体を与え、続いて塩基によってプロトンが奪われてアルケンが生成する



E2 反応: C-H と C-X 結合が同時に切れて、中間体なしの1段階でアルケンを与える



E1cB 反応: 最初に C-H 結合が切れてカルボアニオン中間体を与え、これが X⁻を失ってアルケンが生成する



最初に最も一般的な経路である **E2 反応** [E2 reaction; 脱離 (elimination), 2分子の] をみていこう。この過程は、ハロゲン化アルキルを水酸化物イオンやアルコキシドイオン RO⁻のような強塩基で処理するとき起こり、図7・7に示すような機構で進行する。

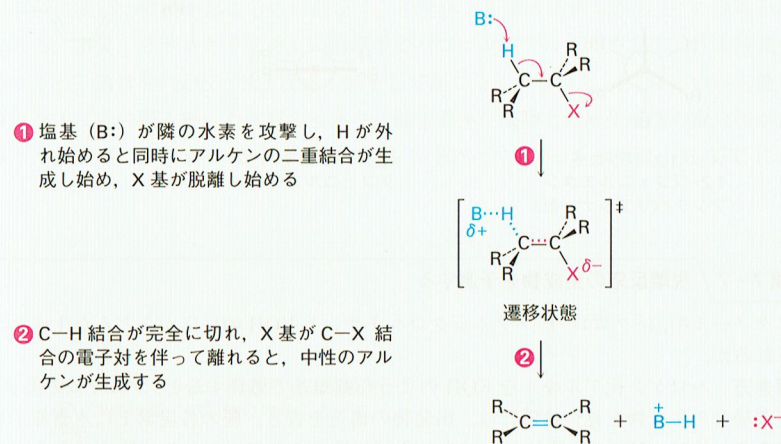
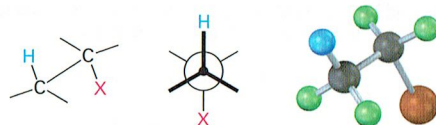


図7・7 反応機構: E2 反応の機構. 反応は H と X 基が離れ始めると同時に二重結合がで始めるような遷移状態を通して1段階で起こる。赤い点線は遷移状態における部分的結合を示す。

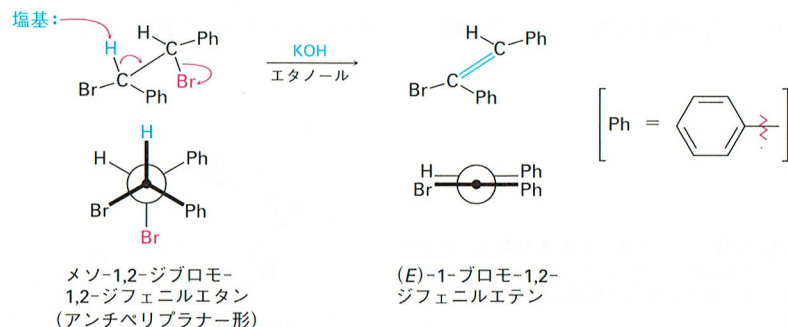
§7・5で述べた S_N2 反応と同様、E2 反応は中間体がない1段階で起こる。攻撃する塩基が脱離基の隣の炭素原子から H⁺を引き抜き始めると、C-H と C-X 結合が切れ始め、同時に C=C 結合がで始める。脱離基はもとの C-X 結合の電子を2個伴って離れる。

塩基とハロゲン化アルキルの両方が一つの段階に関与するので、E2 反応は S_N2 反応と同様に二次反応である。さらに、脱離はほとんど常にアンチペリプラナーから起こるが、これは反応にあずかる原子がすべて同じ平面 (ペリプラナー; periplanar) にあり、H と X は分子の反対側 (アンチ) から離れることを意味する。



アンチペリプラナー形
(ねじれ形, エネルギーが低い)

たとえば, メソ-1,2-ジブromo-1,2-ジフェニルエタンを塩基で処理すると, E2 脱離を起こして, *E* および *Z* アルケンの混合物ではなく, 純粋な *E* アルケンを与える。

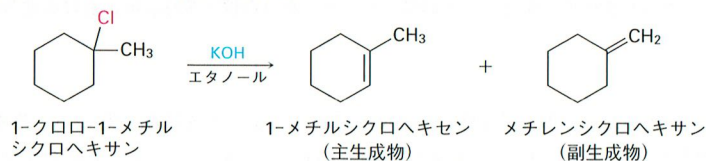


例題 7・7 脱離反応の生成物を予測する

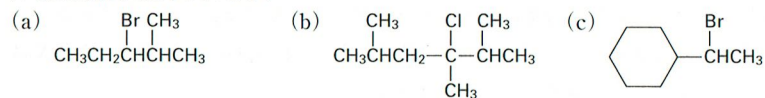
エタノール中, 1-クロロ-1-メチルシクロヘキサンと KOH の反応からどんな生成物が期待されるか。

解き方 ハロゲン化アルキルを KOH のような強塩基で処理すると, アルケンを与える。特定の場合の生成物を見つけるには, 出発物の構造を書き, 隣の各炭素上に水素原子をおいてみる。次に, HX の脱離によって生じる可能性のあるアルケン生成物をできるだけ多くの方法でつくってみる。主生成物はより多く置換した二重結合をもった生成物で, この場合は 1-メチルシクロヘキセンである。

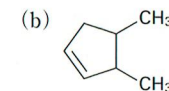
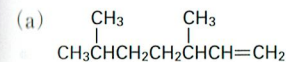
解答



問題 7・16 二重結合の立体化学を無視したら, 次のハロゲン化アルキルの脱離反応でどんな生成物が期待されるか。



問題 7・17 次のアルケンはどんなハロゲン化アルキルから生成するか。



7・8 脱離: E1 反応と E1cB 反応

E1 反応

ちょうど E2 反応が S_N2 反応の類似反応であるように, S_N1 反応にも **E1 反応** (E1 reaction; 脱離, 1 分子的) とよばれる類似反応がある。2-クロロ-2-メチルプロパンから HCl が脱離する反応について, E1 反応は図 7・8 に示すように書き表すことができる。

E1 脱離は S_N1 反応の所で述べたのと同じカルボカチオンを与える 1 分子解離で始まるが, 解離に続いて置換が起こるのではなく, 中間体カルボカチオンから H^+ の脱離が続いて起こる。事実, ヒドロキシ基をもつ溶媒中でハロゲン化アルキルを非塩基性求核試薬で処理すると, 通常 E1 反応と S_N1 反応が競争して起こる。すなわち, E1 反応の最も優れた基質は S_N1 反応の最も優れた基質でもあり, 通常置換生成物と脱離生成物の混合物が得られる。たとえば, 2-クロロ-2-メチルプロパンを 80% エタノール水溶液中で 65°C に加温

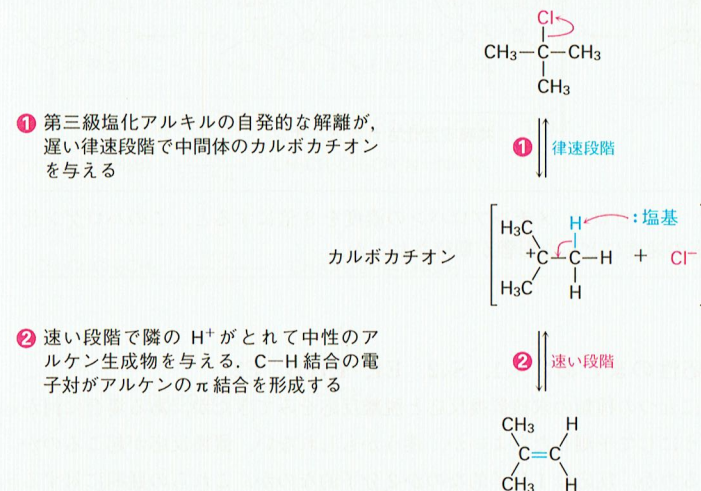
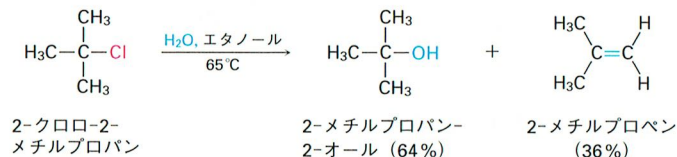


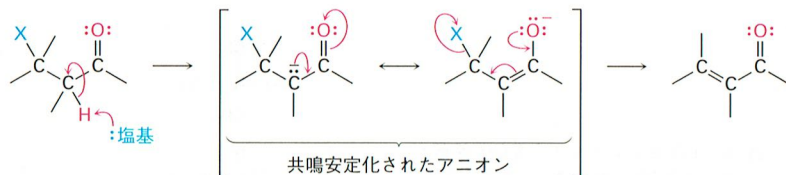
図 7・8 反応機構: E1 反応の機構。二つの段階が含まれ, カルボカチオン中間体が存在する。

すると、2-メチルプロパン-2-オール (S_N1 反応を経て) と 2-メチルプロペン (E1 反応を経て) の混合物が 64 : 36 の比で生成する。



E1cB 反応

カルボカチオン中間体を含む E1 反応とは対照的に、**E1cB 反応** (E1cB reaction) はカルボアニオン中間体を経由して起こる。塩基によるプロトンの引き抜きがアニオンを与え、これが隣の炭素上の脱離基を直ちに追い出す。この反応は、カルボニル基から 2 炭素隔たった位置に -OH のような劣った脱離基をもつ基質、HO-C-CH-C=O で特に一般的である。劣った脱離基は E1 や E2 反応を起こす可能性が少なく、カルボニル基がアニオン中間体の共鳴安定化により隣の位置の水素を酸性にする。このカルボニル基の酸性化効果については §11・4 で検討する。生成物の炭素-炭素二重結合はカルボニルと共役しており (C=C-O)，この状況は共役ジエンの場合と似ている (§4・8)。



問題 7・18 2-クロロ-2-メチルプロパンの濃度を 3 倍にすると、このハロゲン化アルキルの E1 反応の速度にどんな影響が期待されるか。

7・9 反応性のまとめ: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

これまでに五つの種類の求核置換反応と脱離反応をみてきたが、ある場合に何が起こるかをどのようにして予測したらよいか、迷うかもしれない。置換反応が起こるのか、脱離反応が起こるのか。反応は 1 分子的なのか 2 分子的なのか。これらの疑問に対する絶対的な答えはないが、ある程度幅をもった一般化をすることは可能である。

● **第一級ハロゲン化アルキル (RCH₂X)** I⁻, Br⁻, RS⁻, NH₃, CN⁻ のような求核試薬を用いると S_N2 反応が起こり、OH⁻ やアルコキシドイオン RO⁻ のような強塩基を用いると

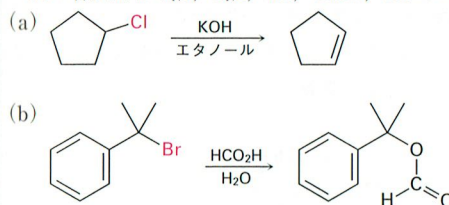
E2 反応が起こる。脱離基がカルボニル基から 2 炭素隔たっていれば (HO-C-CH-C=O), E1cB 反応が起こる。

● **第二級ハロゲン化アルキル (R₂CHX)** 弱塩基性求核試薬を用いると S_N2 反応が優先し、強塩基を用いると E2 反応が優先する。脱離基がカルボニル基から 2 炭素隔たっていれば (HO-C-CH-C=O), E1cB 反応が起こる。

● **第三級ハロゲン化アルキル (R₃CX)** 塩基を用いると E2 反応が起こるが、中性または酸性条件下では S_N1 反応と E1 反応が同時に起こる。脱離基がカルボニル基から 2 炭素隔たっていれば (HO-C-CH-C=O), E1cB 反応が起こる。

例題 7・8 反応の機構を予測する

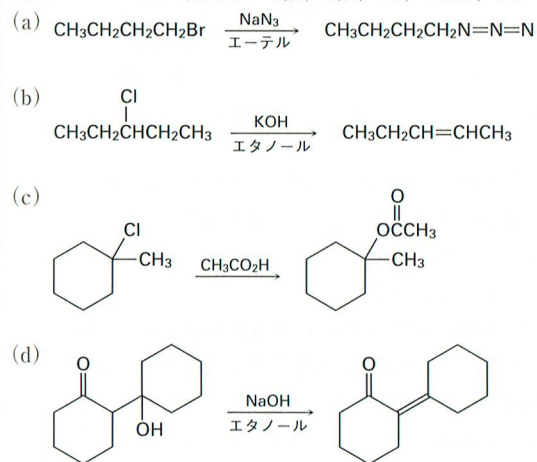
次の各反応は S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2 のいずれか。



解き方 基質が第一級か、第二級か、第三級かをみて、置換が起こっているのか、脱離が起こっているのかを決める。次に、上でまとめた一般化を適用する。

解答 (a) 基質は第二級ハロゲン化アルキルであり、脱離が起こってアルケンを与えている。これは E2 反応である。(b) 基質は第三級ハロゲン化アルキルで、酸性溶媒が使われており、置換が起こっている。これは S_N1 反応である。

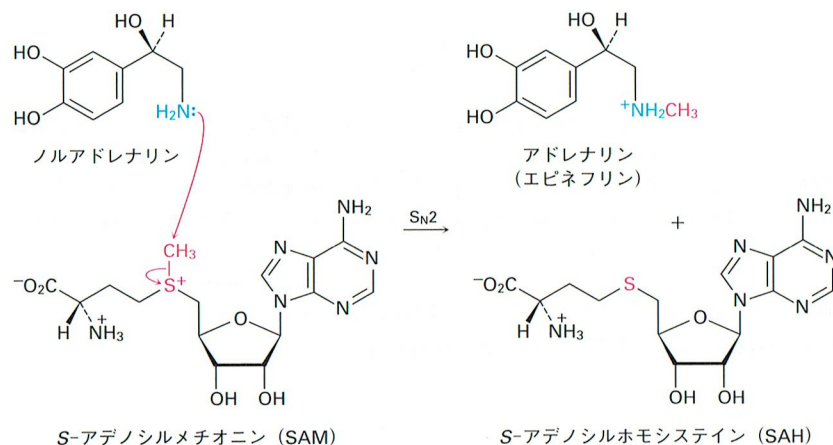
問題 7・19 次の各反応は S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2 のいずれか。



7・10 生体内における置換反応と脱離反応

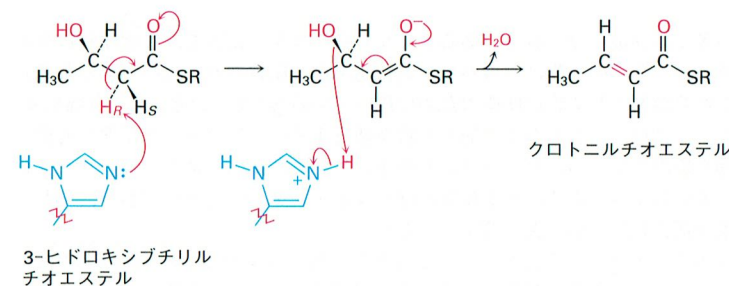
化学者がフラスコで行うか、生物が細胞中で行うかを問わず、すべての化学は同じ規則に従っている。したがって、ほとんどの生体内反応は、実験室でみられるものと同じ付加、置換、脱離、転位の機構によって起こる。たとえば、 S_N1 反応と S_N2 反応はともに生物化学でよく知られている。

おそらくあらゆる生体内置換反応のうちで最も一般的なのはメチル化、つまり求電子的供与体から求核試薬への $-CH_3$ の移動である。実験室では、化学者はおそらくメチル化反応のために CH_3I を用いるであろうが、生物は複雑な分子である S -アデノシルメチオニン (SAM) を生体内のメチル基供与体として用いている。 S -アデノシルメチオニンの硫黄原子は正電荷 (スルホニウムイオン, R_3S^+) をもつため、メチル炭素上の S_N2 置換に対して優れた脱離基となる。ノルアドレナリンからのアドレナリンの生合成において、ノルアドレナリンの求核的な窒素原子が S_N2 反応で、 S -アデノシルメチオニンの求電子的なメチル炭素原子を攻撃して S -アデノシルホモシステインと置換する。



この時点まで CH_3I のような簡単なハロゲン化物だけを扱ってきた後は、 S -アデノシルメチオニンのような複雑な分子に出会うことは驚きであるかもしれない。しかし、化学的な観点からは、 CH_3I と S -アデノシルメチオニンはまったく同じこと——ともに S_N2 反応によってメチル基を移動させる——を行っている。

置換と同様に、脱離も生体内経路で頻繁に起こっており、 $E1cB$ 機構が特に一般的である。基質は通常アルコールであり、実験室反応と同様に取除かれる H 原子は、たいていカルボニル基に隣接している。典型的な例は脂肪の生合成の過程で起こっており、3-ヒドロキシシブチリルチオエステルが対応する不飽和のクロトニルチオエステルに脱水される。この反応の塩基は酵素中にあるアミノ基である。



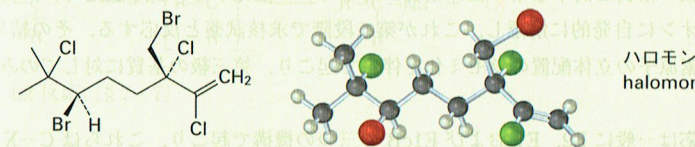
化学余話

天然に存在する有機ハロゲン化物

1970 年頃には、天然に存在する有機ハロゲン化物は約 30 種知られているのみであった。クロロホルム、ハロゲン化フェノール、PCB とよばれる塩素化芳香族化合物および環境に見いだされるそのような他の物質は、工場汚染物質であると単純に考えられていた。たった 40 年余りの現在では状況がまったく変わっている。5000 以上の有機ハロゲン化物が天然から見つかっており、さらに何万もの物質が存在することは疑いない。クロロメタンのような簡単な化合物からバンコマイシンのように極度に複雑な化合物まで、非常に多種多様な有機ハロゲン化物が植物、細菌および動物に見いだされている。その多くは独特の生理活性をもっている。たとえば、ペンタハロゲン化アルケンのハロモンが紅藻 *Portieria hornemannii* から単離され、数種のヒトがん細胞に対して抗がん活性をもつことが見いだされた。



海洋のサンゴは、ヒトデに対して摂食阻害剤として働く有機ハロゲン化物を分泌している。Image copyright melissaf84, 2009. Used under license from Shutterstock.com



ある種の天然産有機ハロゲン化物は大量に生産されている。たとえば、森林火災、噴火および海藻が毎年 500 万トンもの CH_3Cl を放出しているが、一方工場からの総排出量は約 26000 トンにすぎない。シロアリは年間 10^8 kg 以上のクロロホルム $CHCl_3$ を放出していると考えられている。沖縄のギボシムシ *Ptychodera flava* に関する詳しい研究によると、調査した 1 km^2 の範囲に生息している 6400 万匹のこの動物は、かつては非天然産の汚染物質と考えられていたプロモフェノール類やプロモインドール類を年間約 3.6 トンも放出していることがわかっている。

その多くは間違いなく有毒であるような有機ハロゲン化物を、なぜ生物は生産するのだろうか。多くの生物は有機ハロゲン化物を摂食阻害剤や害虫に対する刺激物あるいは天然殺虫剤として自己防衛のために用いているらしい。たとえば、海綿やサンゴ、アメフラシは魚、ヒトデおよび他の天敵が捕食するのを妨げる、味が悪い有機ハロゲン化物を放出している。ヒトでさえも感染に対する防衛の一部としてハロゲン化物を生産しているようである。ヒト免疫系はペルオキシダーゼをもっており、これによって塩素を活性化し、病原菌を殺すことができる。

学ぶべきことはたくさんある——これまでに知られている 50 万種以上の海洋生物のうち、たった数百種が研究されているだけである——が、有機ハロゲン化物は我々を取巻く世界にとって不可欠なものであることは、明白となっている。

まとめと重要語句

ハロゲン化アルキルは陸上生物中にはあまり見いだされないが、それが行う反応の種類は有機化学のなかで最も重要でよく研究された反応型である。この章では、ハロゲン化アルキルの命名法と合成法を学び、それらの置換反応と脱離反応を詳しく検討した。

ハロゲン化アルキルは通常、アルコールを HX（第三級アルコールに対して）または SOCl_2 , PBr_3 （第一級、第二級アルコールに対して）で処理してつくられる。ハロゲン化アルキルは金属マグネシウムと反応して、ハロゲン化有機マグネシウム、すなわち **Grignard 試薬 RMgX** を与える。Grignard 試薬は求核性かつ塩基性であるため、酸と反応して炭化水素を与える。

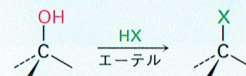
ハロゲン化アルキルを求核試薬/塩基で処理すると、置換反応または脱離反応のいずれかが起こる。求核置換反応は $\text{S}_\text{N}2$ と $\text{S}_\text{N}1$ の二つの機構で起こる。 $\text{S}_\text{N}2$ 反応では、入ってくる求核試薬が脱離基から 180° 離れた方向から基質を攻撃し、結果として傘の反転と同じように炭素原子の立体配置が反転する。 $\text{S}_\text{N}2$ 反応は、試薬の立体的なかさが増すと強く阻害され、第一級の基質と簡単な第二級の基質に対してのみ優先する。 $\text{S}_\text{N}1$ 反応では、基質がカルボカチオンに自発的に解離し、これが第二段階で求核試薬と反応する。その結果、 $\text{S}_\text{N}1$ 反応は炭素原子の立体配置のラセミ化を伴って起こり、第三級の基質に対してのみ優先する。

脱離反応は一般に $\text{E}2$, $\text{E}1$ および $\text{E}1\text{cB}$ の三つの機構で起こり、これらは C-X および C-H 結合の開裂時期が異なっている。 $\text{E}2$ 反応では、ハロゲン基が離れるのと同時に塩基がプロトンを引き抜く。 $\text{E}2$ 反応は通常アルケン生成物の混合物を与え、より多く置換されたアルケンが主生成物となる (**Zaitsev 則**)。 $\text{E}1$ 反応では、 C-X 結合の開裂が最初に起こる。基質が自発的に解離してカルボカチオンとなり、その後、隣の炭素から H^+ が外れる。 $\text{E}1\text{cB}$ 反応では、 C-H 結合の開裂がまず起こる。塩基が H^+ を引き抜いてカルボアニオンを与え、続いて隣の炭素からハロゲン基が脱離する。生体内脱離反応はたいていこの $\text{E}1\text{cB}$ 機構で起こる。

反応のまとめ

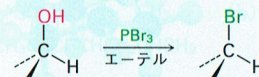
1. アルコールからハロゲン化アルキルの合成 (§ 7・2)

a) HX とアルコールの反応 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$)



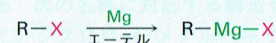
反応性の順序: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

b) PBr_3 および SOCl_2 と第一級および第二級アルコールの反応



2. ハロゲン化アルキルの反応

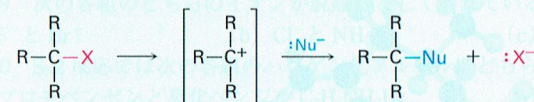
a) Grignard 試薬の生成 (§ 7・3)



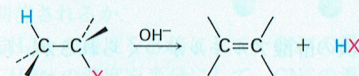
b) $\text{S}_\text{N}2$ 反応: ハロゲン化アルキルにおける求核試薬の背面攻撃 (§ 7・5)



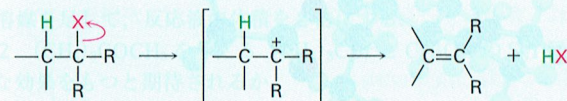
c) $\text{S}_\text{N}1$ 反応: カルボカチオン中間体が含まれる (§ 7・6)



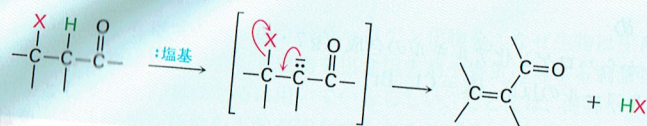
d) $\text{E}2$ 反応 (§ 7・7)



e) $\text{E}1$ 反応 (§ 7・8)



I) E1cB 反応 (§7・8)

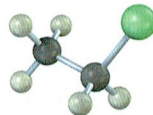


練習問題

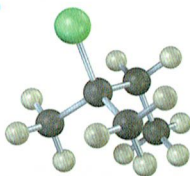
目で学ぶ化学

7・20 次のハロゲン化アルキルと (i) $\text{Na}^+ \text{SCH}_3$ および (ii) NaOH との反応から期待される生成物は何か (黄緑: Cl).

(a)



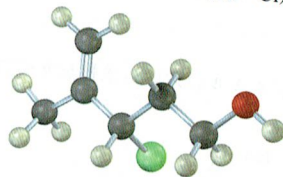
(b)



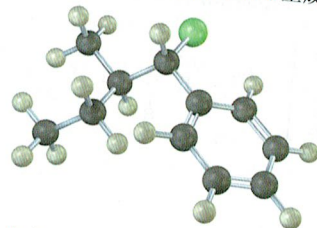
(c)



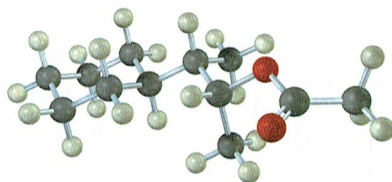
7・21 次の分子の R,S 配置を決定せよ. NaCN との $\text{S}_\text{N}2$ 反応から期待される生成物を書き, その生成物の R,S 配置を決定せよ (赤: O, 黄緑: Cl).



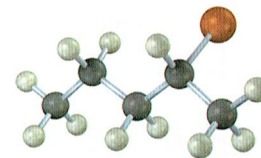
7・22 次の分子と NaOH との $\text{E}2$ 反応から期待される生成物の構造を書け (黄緑: Cl).



7・23 どんな臭化アルキルから, $\text{S}_\text{N}2$ 反応で次の酢酸アルキルがえられるか. 反応を書いてすべての立体化学を示せ



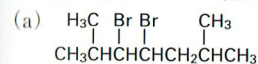
7・24 次の臭化アルキルは, アルコール, (S)-ペンタン-2-オールと PBr_3 との反応でつくることができる. この化合物を命名し, R,S 配置を決定し, アルコールと PBr_3 の反応が同じ立体化学の立体保持で起こるのか, 立体配置の変化を伴って起こるのかを示せ (赤褐色: Br).



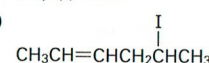
補充問題

ハロゲン化アルキルの命名法

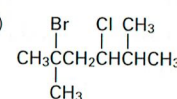
7・25 次のハロゲン化アルキルを命名せよ.



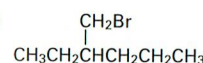
(b)



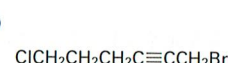
(c)



(d)



(e)



7・26 次の名称に対応する構造を書け.

(a) 2,3-ジクロロ-4-メチルヘキサン

(b) 4-ブromo-4-エチル-2-メチルヘキサン

(c) 3-ヨード-2,2,4,4-テトラメチルペンタン

7・27 2-メチルペンタンと Cl_2 との反応で得られるモノクロロ化物の構造を書いて命名せよ. どの生成物がキラルか.

 $\text{S}_\text{N}1$ 反応と $\text{S}_\text{N}2$ 反応の特徴

7・28 $\text{S}_\text{N}2$ 反応と $\text{S}_\text{N}1$ 反応において次の事柄が及ぼす効果について述べよ.

(a) 基質の構造

(b) 脱離基

7・29 次の各組のどちらのイオンが脱離基として優れているか.

(a) F^- と Br^- (b) Cl^- と NH_2^- (c) OH^- と I^-

7・30 $\text{S}_\text{N}2$ 反応では次の各組のハロゲン化アルキルはどちらが OH^- と速く反応するか.

(a) プロモベンゼンと臭化ベンジル $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ (b) CH_3Cl と $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ (c) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHBr}$ と $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$

7・31 CH_3CN を与える CH_3Br と CN^- の $\text{S}_\text{N}2$ 反応において, 次の変化はどんな効果をもつと期待されるか.

(a) CH_3Br の濃度を 3 倍にして, CN^- の濃度を半分にする.(b) CH_3Br の濃度を半分にして, CN^- の濃度を 3 倍にする.(c) CH_3Br の濃度を 3 倍にして, CN^- の濃度を 2 倍にする.

(d) 反応温度を上げる.

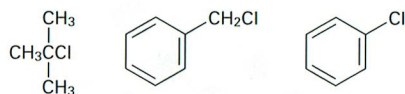
(e) 溶媒を足して, 反応液の体積を 2 倍にする.

7・32 $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ を与える $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ と CH_3OH の $\text{S}_\text{N}1$ 反応において, 次の変化はどんな効果をもつと期待されるか.

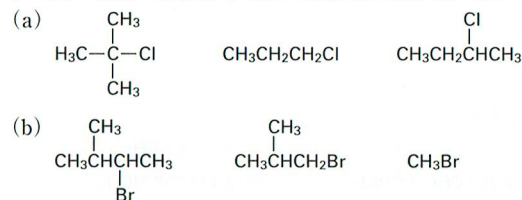
(a) $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ の濃度を 2 倍にして, CH_3OH の濃度を半分にする.

- (b) $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ の濃度を半分に、 CH_3OH の濃度を 2 倍にする。
 (c) $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ と CH_3OH の濃度を両方とも 3 倍にする。
 (d) 反応温度を下げる。

7・33 次の化合物を $\text{S}_{\text{N}}1$ および $\text{S}_{\text{N}}2$ の反応性の順に並べよ。



7・34 各組の化合物を $\text{S}_{\text{N}}2$ の反応性の順に並べよ。

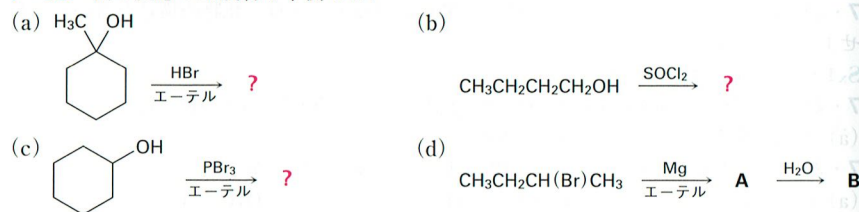


合成

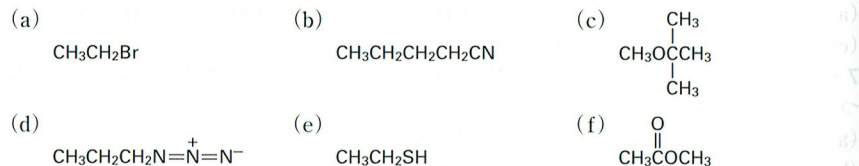
7・35 シクロペンテンと他の必要な試薬を使って、次の化合物をつくるにはどうしたらよいか。

- (a) クロロシクロペンタン (b) シクロペンタノール
 (c) 塩化シクロペンチルマグネシウム (d) シクロペンタン

7・36 次の反応の生成物を予測せよ。



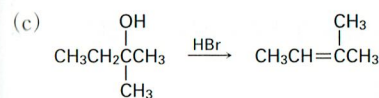
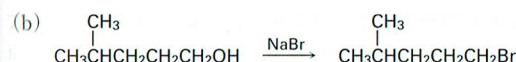
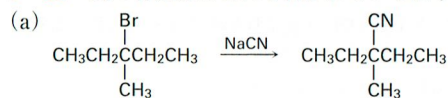
7・37 ある段階で求核置換反応を用いて、次の各分子を合成するにはどうしたらよいか。



7・38 1-ブロモプロパンと次の試薬との反応から期待される生成物は何か。

- (a) NaI (b) NaCN (c) NaOH (d) Mg (e) NaOCH_3

7・39 次の各反応はどれも書かれているようには起こらない。どこが間違っているか。

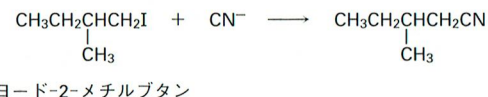


置換と脱離

7・40 E2 反応で三つのアルケンの混合物を与えるハロゲン化アルキルの構造を示せ。

7・41 塩化 *tert*-ブチルまたは臭化 *tert*-ブチルをエタノールと加熱すると、約 80% の *tert*-ブチルエチルエーテル $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$ と 20% の 2-メチルプロペンから成る同じ反応混合物ができる。なぜ脱離基が生成物の混合物に影響を与えないのかを説明せよ。

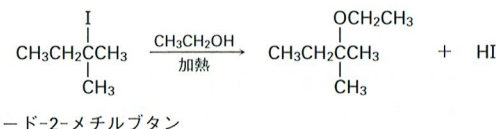
7・42 次の変化は 1-ヨード-2-メチルブタンと CN^- の反応の速度にどんな効果を及ぼすか。



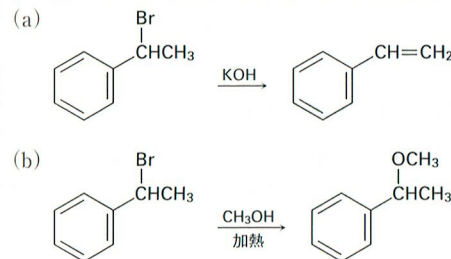
(a) CN^- の濃度を半分にし、1-ヨード-2-メチルブタンの濃度を 2 倍にする。

(b) CN^- と 1-ヨード-2-メチルブタンの濃度をともに 3 倍にする。

7・43 2-ヨード-2-メチルブタンの濃度を 3 倍にすると、2-ヨード-2-メチルブタンとエタノールの反応の速度にどんな効果が期待されるか。



7・44 次の反応を $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, E1, E1cB, E2 に分類せよ。



7・45 次の脱離で生成するおもなアルケン生成物を予測せよ。



7・46 塩化アルキル C_4H_9Cl を強塩基で処理すると三つの異性体アルケンの混合物が生成する。塩化アルキルの構造は何か。また三つの生成物の構造は何か。

総合問題

7・47 次の求核試薬と (R)-2-ブロモオクタン-3-オールの反応の生成物を予測し、立体化学を示せ。

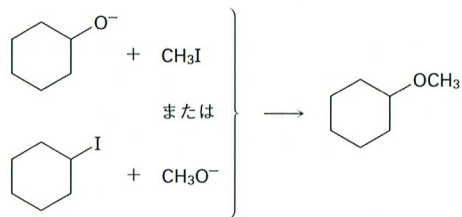
(a) CN^- (b) $CH_3CO_2^-$ (c) Br^-

7・48 C_4H_9Br の異性体をすべて書いて命名せよ。それらを S_N2 の反応性が減少する順に並べよ。

7・49 アルカンと Cl_2 のラジカル塩素化は通常選択的でなく混合物を与えるが、プロペン $CH_3CH=CH_2$ の塩素化は二重結合炭素上ではなくメチル基上で圧倒的に起こる。アリルラジカル $CH_2=CHCH_2\cdot$ の共鳴構造を書いて、この結果を説明せよ。

7・50 ベンジルラジカル $C_6H_5CH_2\cdot$ の共鳴構造を書いて、トルエンと Cl_2 のラジカル塩素化が芳香環上ではなく、メチル基上で圧倒的に起こる事実を説明せよ。

7・51 エーテルはアルコキシドイオンとハロゲン化アルキルの S_N2 反応 ($R-O^- + R'-Br \rightarrow R-O-R' + Br^-$) によって合成することができる。シクロヘキシルメチルエーテルをつくりたいとする。次の二つの経路のどちらを選ぶか。理由も説明せよ。



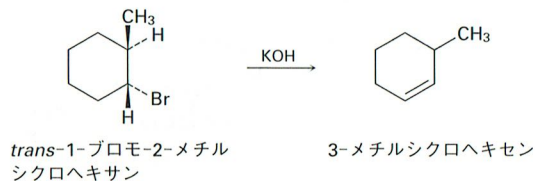
7・52 エタノールと他の必要な無機試薬を何でも使って、ジエチルエーテル $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ をつくるにはどうしたらよいか。2段階以上が必要である (問題7・51参照)。

7・53 3-ブロモシクロヘキセンから出発してシクロヘキサンをつくるにはどうしたらよいか。2段階以上が必要である。

7・54 S_N2 反応は分子内 (同じ分子の中で) でも起こりうる。4-ブロモブタン-1-オールを塩基で処理すると、どんな生成物が期待されるか。

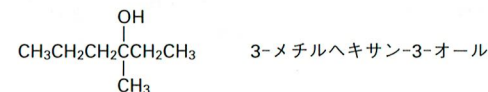


7・55 *trans*-1-ブロモ-2-メチルシクロヘキサンは KOH 処理により非 Zaitsev 型脱離生成物である 3-メチルシクロヘキセンを与える。この結果は E2 反応の立体化学について何を物語っているか。

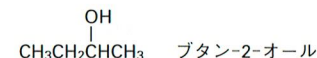


7・56 (R)-2-ブロモヘキサンを NaBr で処理すると、ラセミ体の 2-ブロモヘキサンが生成する事実を説明せよ。

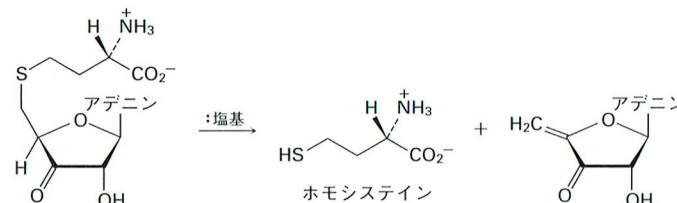
7・57 (R)-3-メチルヘキサン-3-オールと HBr との反応は (±)-3-ブロモ-3-メチルヘキサンを与える。この結果を説明せよ。



7・58 (S)-ブタン-2-オールを希硫酸中に置くと、ゆっくりラセミ化する。この事実を説明する機構を示せ。

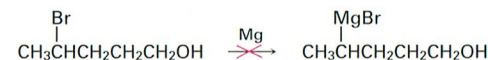


7・59 S-アデノシルホモシステイン (§7・10) の代謝は次の段階を含んでいる。この反応の機構を示せ。

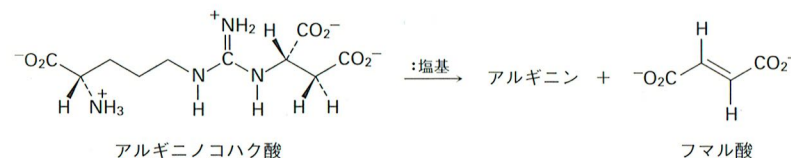


7・60 化合物 A は光学不活性で、分子式は $C_{16}H_{16}Br_2$ である。強塩基で処理すると、A は炭化水素 B, $C_{16}H_{14}$ を与え、B はパラジウム触媒上で還元すると、2 当量の H_2 を吸収する。炭化水素 B はまた酸性 $KMnO_4$ と反応して、二つの含カルボニル化合物を与える。一方の生成物 C は分子式 $C_7H_6O_2$ のカルボン酸である。他方の生成物はシュウ酸 HO_2CCO_2H であることがわかった。これらの反応を式で表し、A, B, C の構造を示せ。

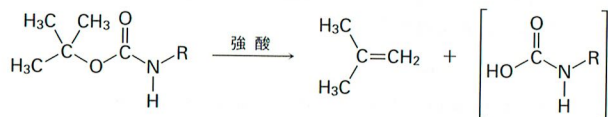
7・61 4-ブロモペンタン-1-オールのようなプロモアルコールから Grignard 試薬をつくるができないのはなぜか。



7・62 アンモニアを除去するための尿素回路の 1 段階ではアルギニノコハク酸がアミノ酸のアルギニンとフマル酸に変換される。この反応の機構を示し、アルギニンの構造を書け。

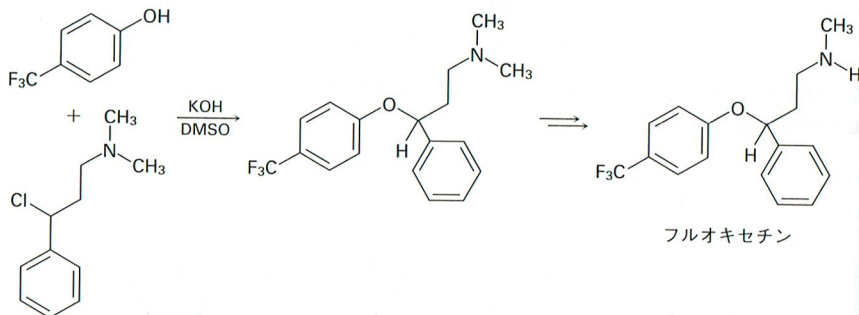


7・63 次の段階はタンパク質の実験室合成における重要な段階である。反応の機構を示せ。



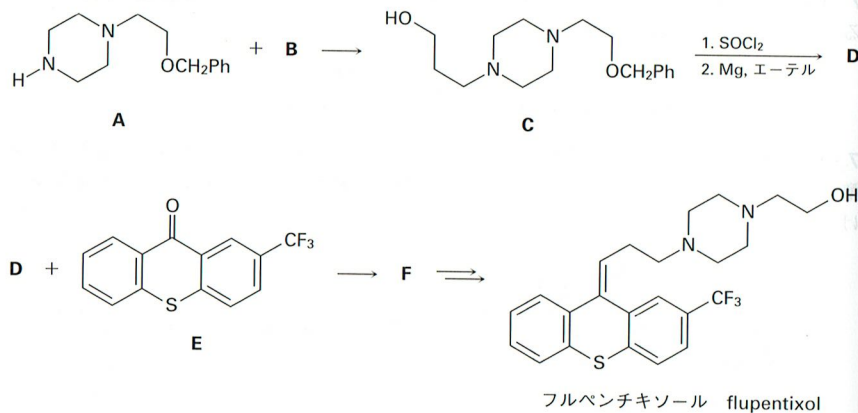
薬箱の中から

7・64 抗うつ薬のフルオキシセチンは、フェノールをフェノキシドアニオンに変換するために塩基を用いて、塩化アルキルとフェノールとの置換反応によって合成される。



- この反応の求核試薬と求電子試薬はどれか。
- この置換反応の速度は塩化アルキルとフェノールの両方の濃度に依存する。この反応は $\text{S}_{\text{N}}1$ か $\text{S}_{\text{N}}2$ か。
- フルオキシセチンの生理活性体は *S* 配置をもっている。(b) の答えに基づいて、必要な塩化アルキルの構造を正しい立体配置を示して書け。

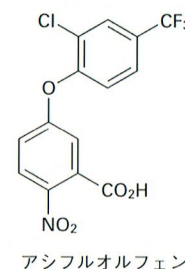
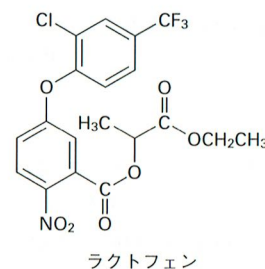
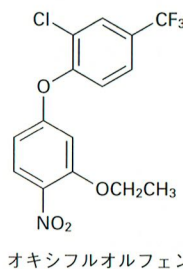
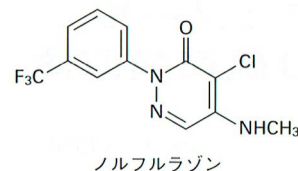
7・65 抗精神病薬のフルベンチキソールは次の経路によって合成される。



- アミン **A** と反応して **C** を生成するのはどんな塩化アルキル **B** か。
- 化合物 **C** を SOCl_2 で処理し、その生成物を金属マグネシウムと反応させると Grignard 試薬 **D** を与える。D の構造は何か。
- §9・6 で、Grignard 試薬は **E** のようなケトンに付加して、**F** のような第三級アルコールを与えることを学ぶ。新たに生じたキラル中心のために、化合物 **F** は 1 対の鏡像異性体として存在する。その二つの構造を書いて、*R,S* 配置を決定せよ。
- フルベンチキソールの二つの立体異性体は **F** からつくられるが、その一方のみが示されている。もう一つの異性体を書いて、どんな立体異性型が指摘せよ。

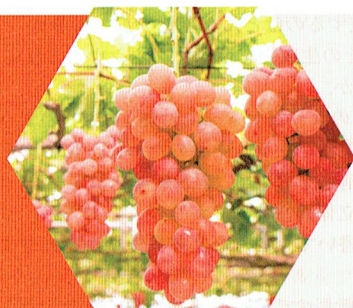
農芸化学の分野から

7・66 ここに示した五つの除草剤すべてが、ベンゼン環に結合したトリフルオロメチル基を含んでいる。芳香環の酸化分解の速度を遅くするため、これら CF_3 を含む化合物は相当する CH_3 類似体より安定であるので、この基は多くの生物活性分子中に広く含まれている。



- 酸化とは電子を失うことである。 CF_3 基が結合したベンゼン環と CH_3 基が結合したベンゼン環とでは、どちらが電子を取除きやすいか。それはなぜか。
- ここに示した化合物のうちの二つは植物の色素合成を阻害し、他の三つは脂質合成を阻害する。これらの化合物を作用機構によって分類せよ。これらの分類をするのに、どんな基準を用いたか。

8



ブドウの皮に含まれているフェノールのレスベラトールは抗がん、抗炎症、抗糖尿病への期待から研究が進められつつある。© 智志丸山/fotolia

アルコール、フェノール、エーテル、および硫黄類似体

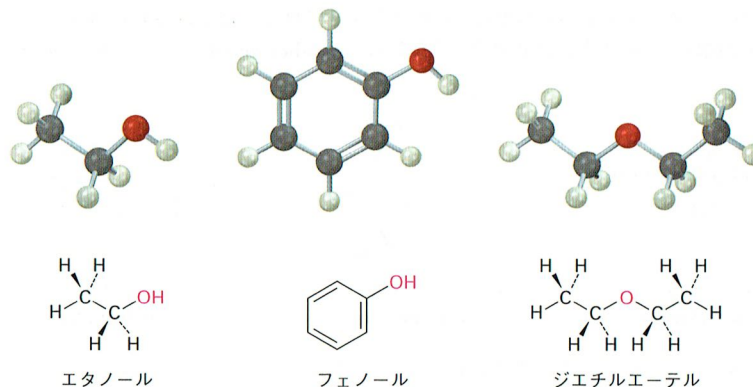
- | | |
|-----------------------------|------------------|
| 8・1 アルコール、フェノール、エーテルの命名法 | 8・4 アルコールの反応 |
| 8・2 アルコールとフェノールの性質：水素結合と酸性度 | 8・5 フェノールの反応 |
| 8・3 カルボニル化合物からのアルコールの合成 | 8・6 エーテルの反応 |
| | 8・7 環状エーテル：エポキシド |
| | 8・8 チオールとスルフィド |
| | 化学余話 エポキシ樹脂と接着剤 |

この章とそれに続く3章で、あらゆる官能基の中で最も一般的で重要なもの——酸素を含む官能基——について述べる。この章では、炭素-酸素単結合を含む化合物についてみていくことにする。アルコール (alcohol; $R-OH$) は飽和の sp^3 混成炭素原子に結合したヒドロキシ基をもった化合物であり、フェノール (phenol; $Ar-OH$) は芳香環に結合したヒドロキシ基を、エーテル (ether; $R-O-R'$) は二つの有機残基に結合した酸素原子をもっている。これらに対応する硫黄類似体はチオール (thiol; $R-SH$)、チオフェノール (thiophenol; $Ar-SH$)、スルフィド (sulfide; $R-S-R'$) とよばれる。

アルコール、フェノールおよびエーテルはすべて天然に広く存在し、多くの工業的、薬学的、生物学的用途をもっている。たとえば、エタノールは燃料の添加物、工業用溶媒、飲料であり、フェノールは石炭酸とよばれる一般的な消毒薬である。また、ジエチルエーテル (医学的な用途で“エーテル”とよばれる) は、反応溶媒として頻繁に用いられ、かつて吸入麻酔薬としてよく知られていた。

この章の目的

この時点までは、有機化合物の反応性に関する一般的な考え方を展開し、炭化水素やハ



ロゲン化アルキルの化学について考察してきた。このような背景のもとに、ここで有機化学と生化学の中心に横たわる含酸素官能基について述べることにする。事実、ヒトの体内にある何十万もの化合物のほとんどすべてが酸素を含んでいる。この章では $C-O$ 単結合をもつ化合物についてみていき、9~11章でカルボニル化合物に移ることにする。

8・1 アルコール、フェノール、エーテルの命名法

アルコール

アルコールは、ヒドロキシ基をもった炭素に結合している炭素置換基の数により、第一級 (1°)、第二級 (2°)、第三級 (3°) に分類される。



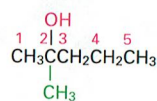
IUPAC 命名法では、簡単なアルコールはもともになるアルカンの誘導体として命名し、語尾に-オール (-ol) を用いる。これまでと同様に、主鎖にあるヒドロキシ基の位置表示は-オールの直前に置く。

段階1 ヒドロキシ基を含む最も長い炭素鎖を選び、相当するアルカンの名前の末尾の -n (-e) を -オール (-ol) に置き換える。末尾の -e は二つの母音が続くのを避けるために削除する。たとえば、propaneol ではなく propanol である。

段階2 ヒドロキシ基に近い端から母体鎖の炭素に番号を付ける。

段階3 この炭素鎖上の位置に基づいてすべての置換基に番号を付し、置換基をアルファベット順に並べ、-OH が結合している位置を確認してその名前を書く。cis-1,4-シク

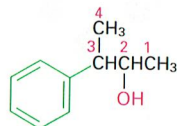
ロヘキサンジオールを命名する場合、次の文字がdで母音ではないので cyclohexane の最後の -e は削除しないことに注意せよ。すなわち、cyclohexandiol ではなく cyclohexanediol である。



2-メチルペンタン-2-オール
2-methylpentan-2-ol

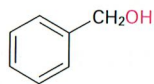


cis-シクロヘキサン-1,4-ジオール
cis-cyclohexane-1,4-diol



3-フェニルブタン-2-オール
3-phenylbutan-2-ol

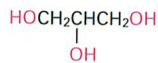
よく知られたアルコールには IUPAC が認めた慣用名がある。たとえば、



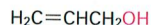
ベンジルアルコール
benzyl alcohol
(フェニルメタノール)



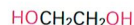
tert-ブチルアルコール
tert-butyl alcohol
(2-メチルプロパン-2-オール)



グリセロール (グリセリン)
glycerol
(プロパン-1,2,3-トリオール)



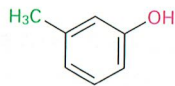
アリルアルコール
allyl alcohol
(プロパ-2-エン-1-オール)



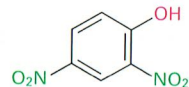
エチレングリコール
ethylene glycol
(エタン-1,2-ジオール)

フェノール

フェノールという用語は、特定の物質 (ヒドロキシベンゼン) の名前としても、あらゆるヒドロキシ置換芳香族化合物に対する母体名としても使われる。置換フェノールは §5・2 で芳香族化合物に対して述べた規則に従い命名する。-ベンゼンではなく、母体名として -フェノールが使われる。



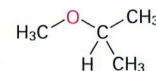
m-メチルフェノール
m-methylphenol
(m-クレゾール)



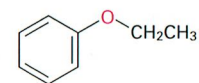
2,4-ジニトロフェノール
2,4-dinitrophenol

エーテル

他に官能基をもたない単純なエーテルは、二つの有機残基を書き、-エーテルという語を付け加えて命名する。

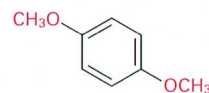


イソプロピルメチルエーテル
isopropyl methyl ether

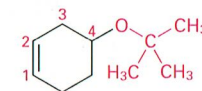


エチルフェニルエーテル
ethyl phenyl ether

他の官能基が存在する場合は、エーテル基をもとになる化合物のアルコキシ置換基と考えて命名する。たとえば、

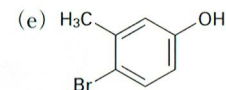
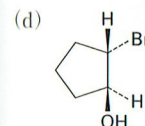
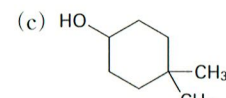
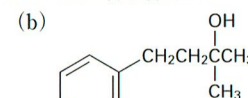
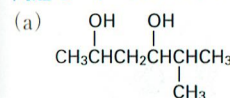


p-ジメトキシベンゼン
p-dimethoxybenzene



4-tert-ブトキシシクロヘキサ-1-エン
4-tert-butoxycyclohex-1-ene

問題 8・1 次のアルコールに IUPAC 名を付けよ。



問題 8・2 問題 8・1 のアルコールを第一級、第二級、第三級に分類せよ。

問題 8・3 次の名称に相当する構造を書け。

(a) 2-メチルヘキサン-2-オール

(b) ヘキサン-1,5-ジオール

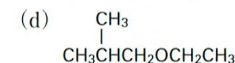
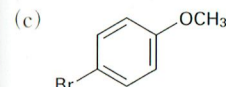
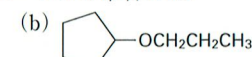
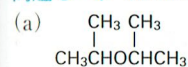
(c) 2-エチルブタ-2-エン-1-オール

(d) シクロヘキサ-3-エン-1-オール

(e) o-プロモフェノール

(f) 2,4,6-トリニトロフェノール

問題 8・4 IUPAC 命名法に従って、次のエーテルを命名せよ。

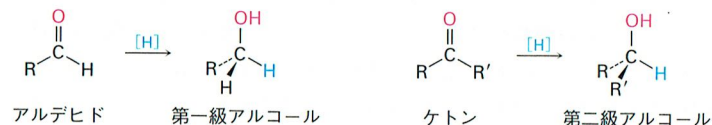


8・2 アルコールとフェノールの性質：水素結合と酸性度

アルコール、フェノールおよびエーテルは、水素の 1 個または両方が有機残基によって置換された、水の有機誘導体 ($\text{H}-\text{O}-\text{H}$ が $\text{R}-\text{O}-\text{H}$, $\text{Ar}-\text{O}-\text{H}$ または $\text{R}-\text{O}-\text{R}'$ にな

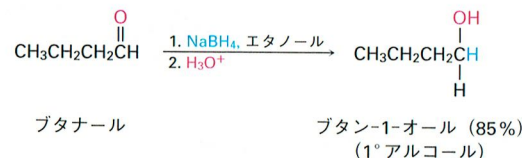
アルデヒドとケトンの還元

アルデヒドは第一級アルコールに、ケトンは第二級アルコールに還元される。

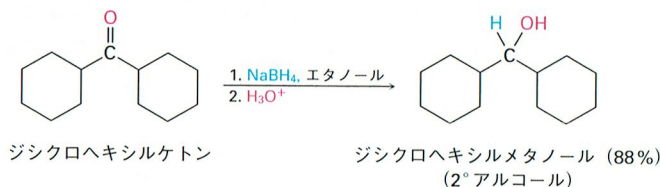


多くの還元剤が使われるが、安全であるために、水素化ホウ素ナトリウム NaBH_4 が普通選ばれる。この試薬は白色の結晶状固体で、空气中で秤量することができ、水やアルコール溶液中で使用できる。

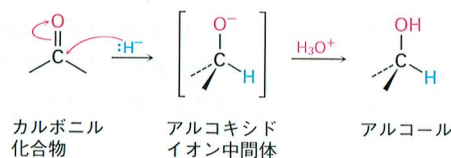
アルデヒドの還元



ケトンの還元

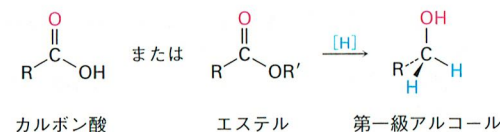


これらの還元機構に関する議論は §9・6 で行うことにするが、この還元はカルボニル基の正に分極した求電子的な炭素原子に求核的なヒドリドイオン H^- が付加して起こるということをここで指摘しておく。最初の生成物はアルコキシドイオンで、これが第二段階で H_3O^+ によってプロトン化されてアルコール生成物を与える。



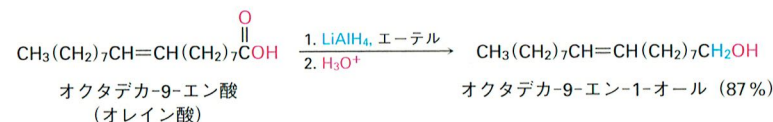
カルボン酸とエステルの還元

カルボン酸とエステルは第一級アルコールに還元される。

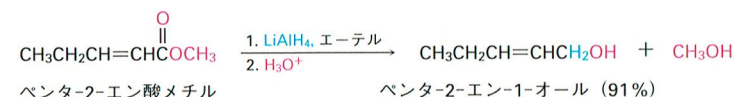


これらの還元は相当するアルデヒドやケトンの還元より速度が遅いので、 NaBH_4 ではなく、より強力な還元剤である水素化アルミニウムリチウム LiAlH_4 が使われる。(LiAlH_4 はアルデヒドやケトンも還元する。) アルデヒドとケトンの還元では、カルボニルの炭素原子に水素 1 個だけが付加するが、エステルとカルボン酸の還元では、カルボニル炭素に水素 2 個が結合することに注意せよ。

カルボン酸の還元

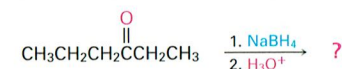


エステルの還元



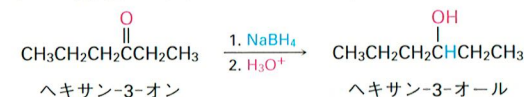
例題 8・1 還元反応の生成物を予測する

次の反応の生成物を予測せよ。



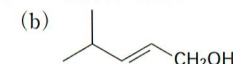
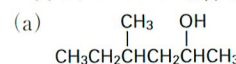
解き方 ケトンは NaBH_4 による処理で還元されて第二級アルコールを与える。したがって、ヘキサン-3-オンの還元はヘキサン-3-オールを与える。

解答



例題 8・2 カルボニル化合物の還元によりアルコールを合成する

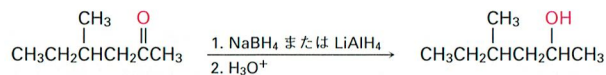
次のアルコールを得るには、どんなカルボニル化合物を還元したらよいか。



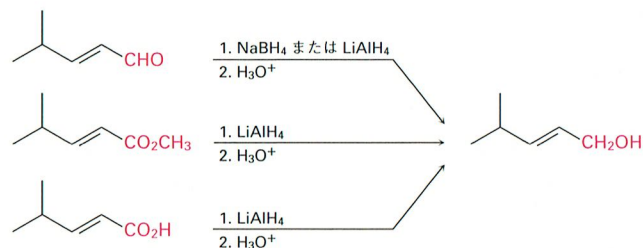
解き方 目指すアルコールが第一級か、第二級か、第三級かを確認する。第一級アルコー

ルはアルデヒド、エステルまたはカルボン酸の還元で、第二級アルコールはケトンの還元で合成でき、第三級アルコールは還元では合成できない。

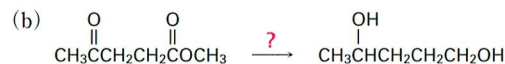
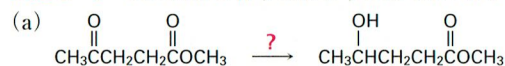
解答 (a) 目指す分子は第二級アルコールであり、これは NaBH_4 (または LiAlH_4) によるケトンの還元で合成できる。



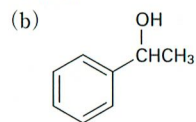
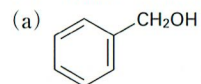
(b) 目指す分子は第一級アルコールであり、 LiAlH_4 によるアルデヒド、エステル、あるいはカルボン酸の還元で合成できる。



問題 8・5 次の反応を行うにはどうしたらよいか。



問題 8・6 どのようなカルボニル化合物が LiAlH_4 による還元で次のアルコールを与えるか。可能性のある反応をすべて示せ。

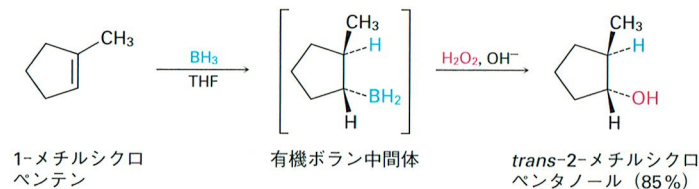


ヒドロホウ素化によるアルコールの合成

アルケンにボラン BH_3 を反応させ、生じたアルキルボランをアルカリ溶液中、過酸化水素で処理するとアルコールが得られる (ヒドロホウ素化)。

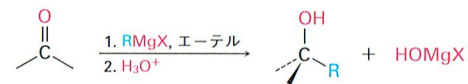
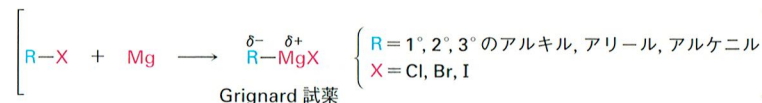
この反応では、ボランが四中心遷移状態を経てアルケンに付加するため、導入される水素とヒドロキシ基はシス配置となる。また、立体障害の効果を強く受けるため、置換基が少ない側のアルケン炭素にヒドロキシ基が導入される (逆 Markovnikov 付加)。みかけ上はアルケンに対する水の付加であるが、反応の機構はまったく異なる点に注意せよ。たと

えば、1-メチルシクロペンテンから *trans*-2-メチルシクロペンタノールが高収率で生成する。



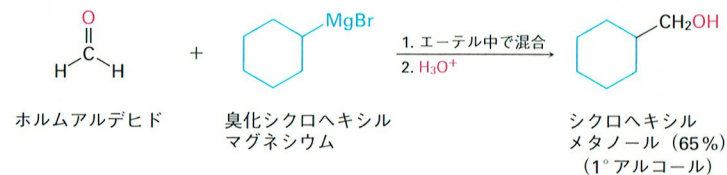
カルボニル化合物の Grignard 反応

有機ハロゲン化合物とマグネシウムとの反応でつくられる Grignard 試薬 RMgX (§7・3) はカルボニル化合物と反応して、ヒドリド還元剤とまったく同じ方法でアルコールを与える。カルボニル基の還元が $\text{C}=\text{O}$ 結合に対するヒドリドイオンの付加を含むのと同様に、Grignard 反応はカルボアニオン ($\text{R}^- + \text{MgX}$) の付加を含んでいる。

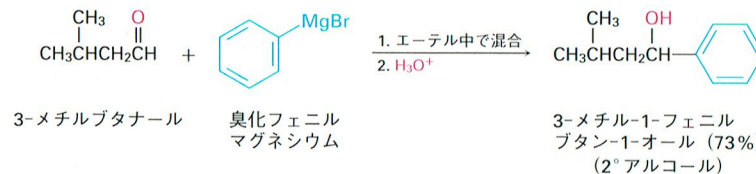


ホルムアルデヒド $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ は Grignard 試薬と反応して第一級アルコールを、アルデヒドは第二級アルコールを、ケトン第三級アルコールを与える。

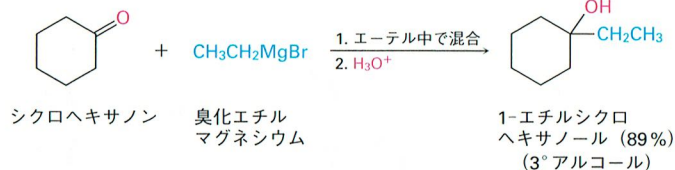
ホルムアルデヒドとの反応



アルデヒドとの反応



ケトンとの反応

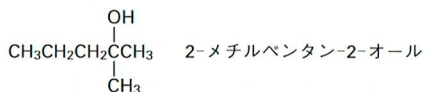


エステルは Grignard 試薬と反応して、ちょうど LiAlH_4 によるエステルの還元で二つの水素が付加するのと同じように、ヒドロキシ基をもつ炭素に結合した二つの置換基が Grignard 試薬に由来する第三級アルコールを与える。カルボニル化合物の還元と同様に、Grignard 試薬の付加の機構は § 9・6 で議論する。



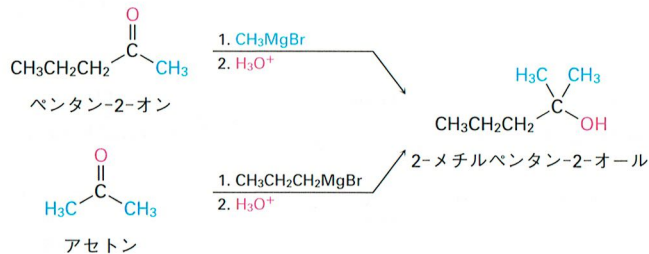
例題 8・3 アルコールの合成に Grignard 反応を利用する

カルボニル化合物と Grignard 試薬との反応を利用して、2-メチルペンタン-2-オールを合成せよ。

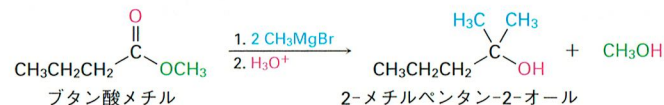


解き方 アルコールが 1° か 2° か 3° か確認する。アルコールが第二級ならば、出発物のカルボニル化合物はアルデヒドでなければならず、アルコールが第三級で三つの置換基がすべて異なれば、出発物はケトンの必要がある。アルコールが第三級で三つの置換基のうち二つが同じであれば、出発物はケトンかエステルのどちらかである。

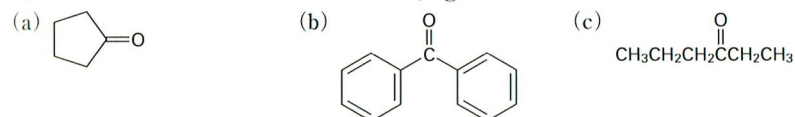
解答 この場合は生成物はメチル基二つとプロピル基一つをもった第三級アルコールである。ケトンから出発する場合、可能性があるのはペンタン-2-オンへの臭化メチルマグネシウムの付加およびアセトンへの臭化プロピルマグネシウムの付加である。



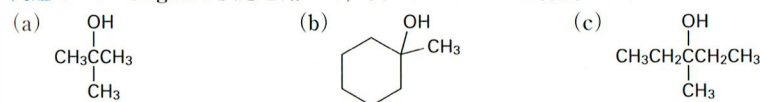
エステルから出発する場合、可能性があるのはブタン酸メチルのようなブタン酸のエステルへの臭化メチルマグネシウムの付加である。



問題 8・7 次のカルボニル化合物への CH_3MgBr の付加で得られる生成物を示せ。



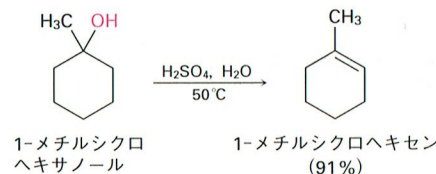
問題 8・8 Grignard 反応を用いて、次のアルコールを合成せよ。



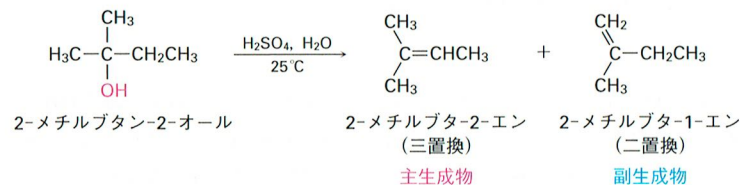
8・4 アルコールの反応

アルコールの脱水

アルコールは脱水 (H_2O の脱離) によりアルケンを与える。第二級および第三級アルコールに特によく作用するのは、強酸で処理する方法である。たとえば、1-メチルシクロヘキサノールを硫酸水溶液で処理すると脱水が起こって、1-メチルシクロヘキセンを与える。

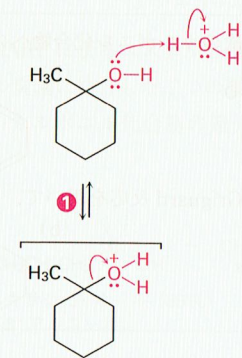


酸触媒の脱水は通常 Zaitsev 則 (§ 7・7) に従い、主生成物としてより多く置換されたアルケンを与える。すなわち、2-メチルブタン-2-オールは 2-メチルブタ-1-エン (二置換) ではなく 2-メチルブタ-2-エン (三置換) をおもに与える。



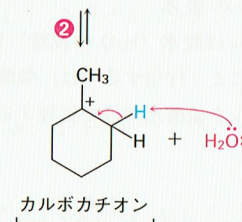
この酸触媒脱水の機構は E1 過程である (§7・8). 最初に強酸がアルコールの酸素にプロトン化し、このプロトン化された中間体が自発的に水を失って、カルボカチオンを生成する。次に隣の炭素原子から H^+ がとれて、アルケン生成物を生じる (図 8・3)。

- ① 酸素原子の 2 個の電子が H^+ に結合して、プロトン化されたアルコール中間体を生じる



プロトン化されたアルコール

- ② 炭素-酸素結合が切れて、その結合に使われていた 2 個の電子は酸素の方に移り、カルボカチオン中間体を与える



カルボカチオン

- ③ 隣の炭素-水素結合からの 2 個の電子がアルケンの π 結合を形成し、 H^+ (プロトン) が脱離する

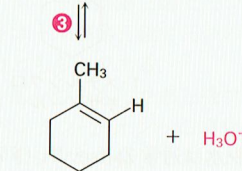
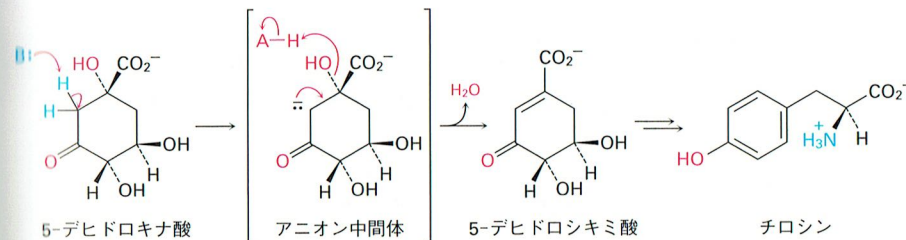


図 8・3 反応機構: アルケンを与える第三級アルコールの酸触媒脱水の機構。この過程は E1 反応で、カルボカチオン中間体を含む。

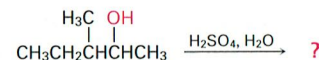
以前に §7・10 で述べたように、生体内脱水も一般的なものであり、通常 OH 基がカルボニル基から 2 炭素隔たっているような基質で、E1cB 機構によって起こる。一例は芳香族アミノ酸のチロシンの生合成で起こっている。最初に塩基 (:B) がカルボニル基の隣の

炭素からプロトンを引き抜き、次にアニオン中間体が同時に起こる酸 (HA) によるプロトン化を伴って OH 基を追い出して水を生成させる。

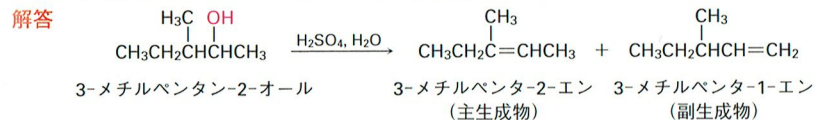


例題 8・4 脱水の生成物を予測する

次の反応の主生成物を予測せよ。



解き方 アルコールを H_2SO_4 で処理すると脱水が起こって、より多く置換されたアルケンを与える (Zaitsev 則)。したがって、3-メチルペンタン-2-オールは 3-メチルペンタ-2-エンではなく、3-メチルペンタ-2-エンを主生成物として与える。



問題 8・9 次の反応から期待される生成物を予測せよ。いずれの場合も主生成物を示すこと。



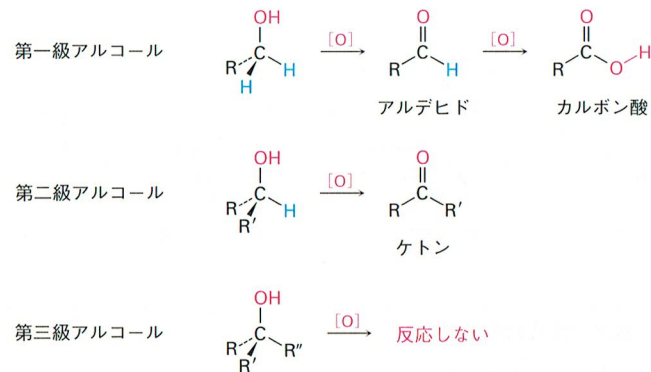
問題 8・10 次のアルケンはどんなアルコールからつくられるか。



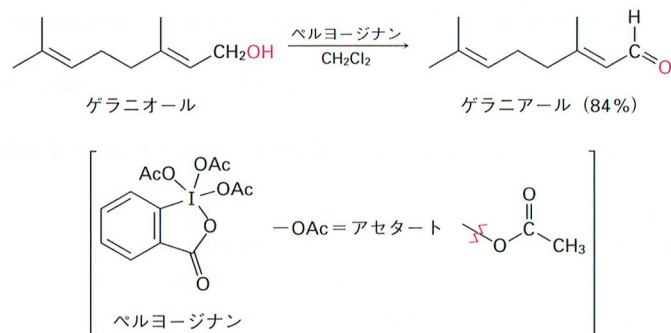
アルコールの酸化

アルコールの最も価値ある反応の一つは、カルボニル化合物を与える酸化 (アルコールを与えるカルボニル化合物の還元) の逆である。第一級アルコールはアルデヒドまたはカ

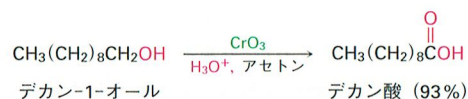
ルボン酸を、第二級アルコールはケトンを与えるが、第三級アルコールは通常、酸化剤と反応しない。



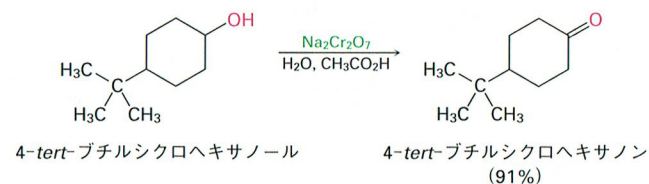
第一級アルコールは、選んだ試薬によりアルデヒドかカルボン酸のどちらかに酸化される。古くは三酸化クロム CrO_3 や二クロム酸ナトリウム $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ のような Cr(VI) 試薬がよく用いられたが、実験室で第一級アルコールからアルデヒドを合成するのに、最近では+5の酸化状態にあるヨウ素原子を含むペルヨージナンがよく用いられる。しかし、この試薬は工場で大規模に用いるには高価すぎる。



酸水溶液中の CrO_3 や $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ のような他の多くの酸化剤は、第一級アルコールをカルボン酸に酸化する。これらの酸化の中間体はアルデヒドであるが、これは非常に速くさらに酸化されるので、普通単離することはできない。

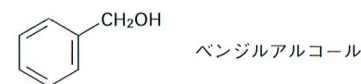


第二級アルコールはケトンに酸化される。不安定なアルコールや高価なアルコールにはペルヨージナンがよく用いられる。しかし、大規模酸化には、希酢酸中の CrO_3 や $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ のような安価な試薬が経済的である。



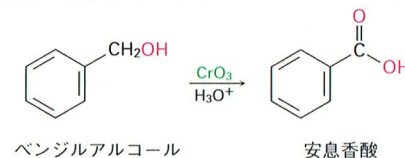
例題 8・5 アルコールの酸化の生成物を予測する

ベンジルアルコールと CrO_3 の反応で期待される生成物は何か。

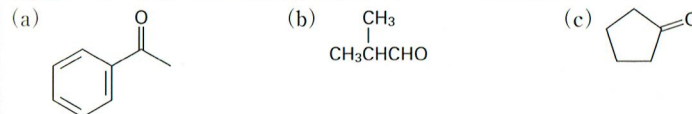


解き方 第一級アルコールを CrO_3 で処理するとカルボン酸が生成する。したがって、ベンジルアルコールの酸化は安息香酸を与える。

解答



問題 8・11 酸化で次の生成物を与えるアルコールは何か。



問題 8・12 次のアルコールを CrO_3 で酸化したとき得られる生成物は何か。

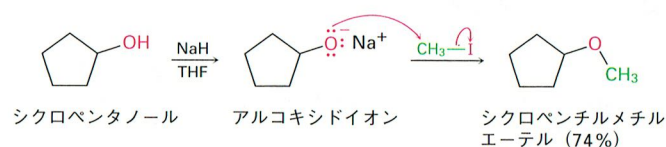
(a) シクロヘキサノール (b) ヘキサノール-1-オール (c) ヘキサノール-2-オール

問題 8・13 問題 8・12 に示したアルコールのペルヨージナンによる酸化で得られる生成物は何か。

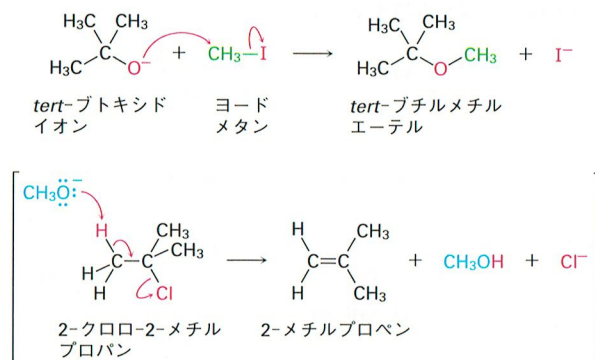
エーテルへの変換

アルコールは、相当するアルコキシジオンの生成とそれに続くハロゲン化アルキルとの反応、Williamson エーテル合成として知られている反応によってエーテルに変換される。§8・2 で述べたように、この反応に必要なアルコキシジオンは、アルコールのアル

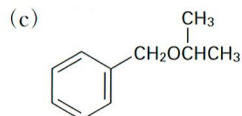
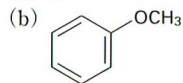
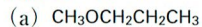
カリ金属または水素化ナトリウム NaH のような強塩基との反応によりつくることができる。



機構的には、Williamson エーテル合成は S_N2 反応 (§7・5) であり、アルコキシドイオンによるハロゲン化物イオンの求核置換によって起こる。あらゆる S_N2 反応と同様に、より立体障害の大きい基質では HX の E2 脱離が競争的に起こるので、第一級ハロゲン化アルキルが非常によく反応する。このため、非対称エーテルは立体障害の大きいアルコキシドと立体障害の少ないハロゲン化アルキルの間でつくる方が、その逆の組み合わせよりもよい。たとえば、*tert*-ブチルメチルエーテルは、メトキシドイオンと 2-クロロ-2-メチルプロパンとの反応よりも、*tert*-ブトキシドイオンとヨードメタンとの反応でつくる方がよい。



問題 8・14 次のエーテルの合成法を示せ。

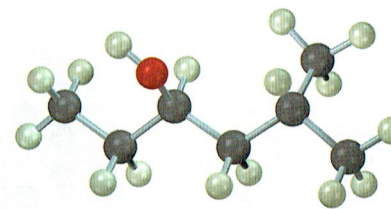


問題 8・15 次のハロゲン化アルキルを、Williamson エーテル合成におけるアルコキシドイオンとの反応性の高い順に並べよ。

ブロモエタン、2-ブロモプロパン、クロロエタン、2-クロロ-2-メチルプロパン

問題 8・16 次のアルコールを合成できるカルボニル化合物の構造を書き、このアルコー

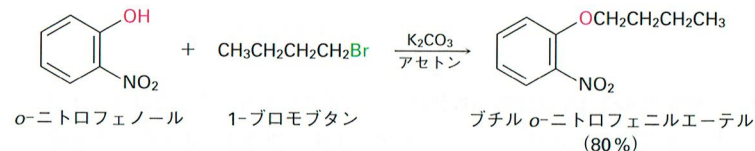
ルの (i) 金属 Na, ついで CH_3I , (ii) SOCl_2 , (iii) CrO_3 による処理で得られる生成物を示せ。



8・5 フェノールの反応

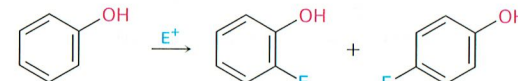
フェノールのアルコール類似反応

フェノールとアルコールはともに $-\text{OH}$ をもっているにもかかわらず、非常に異なった挙動をする。フェノールは酸処理により脱水できず、HX による処理でハロゲン化物に変えることはできない。しかし、フェノールは塩基の存在下にハロゲン化アルキルとの S_N2 反応でエーテルに変換できる。フェノールはアルコールよりかなり酸性が強く、したがってより容易にアニオンに変わるので、フェノールの Williamson エーテル合成は容易に起こる。



フェノールの芳香族求電子置換反応

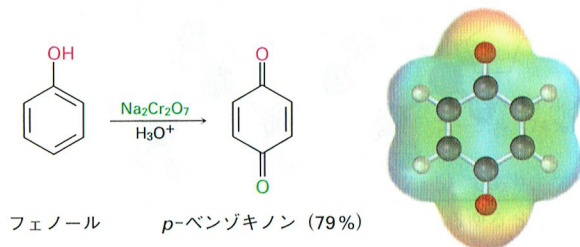
$-\text{OH}$ は芳香族求電子置換反応における、強いオルト・パラ配向性活性化基である (§5・6, 5・7)。その結果、フェノールは求電子的ハロゲン化、ニトロ化およびスルホン化に対して非常に活性な基質である。



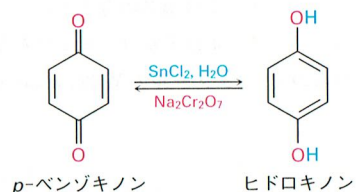
フェノールの酸化: キノン

フェノールはヒドロキシ基が結合した炭素に水素原子をもたないので、アルコールと同じような方法では酸化されない。その代わりに、フェノールを二クロム酸ナトリウムで酸

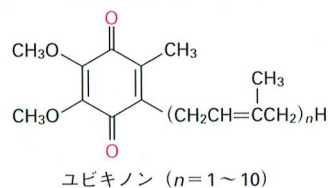
化すると *p*-ベンゾキノン [シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、一般には単にキノン (quinone) という] が生成する。



キノンはその酸化還元性のために、興味深い価値ある物質群である。NaBH₄ または SnCl₂ により、キノンは容易にヒドロキノン (hydroquinone; *p*-ジヒドロキシベンゼン) に還元され、ヒドロキノンは Na₂Cr₂O₇ により再びキノンに容易に酸化される。



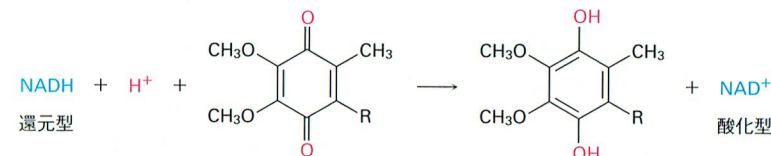
キノンの酸化還元性は生体細胞の機能にとって重要であり、そこではユビキノンとよばれる化合物が生化学的酸化剤としてエネルギー生産に関係する電子伝達系を媒介している。ユビキノンは補酵素 Q とよばれ、単純な細菌からヒトまでのほとんどの好気性生物の細胞の成分であり、天然のいたる所に (ubiquitous) 存在するところからこのように名付けられている。



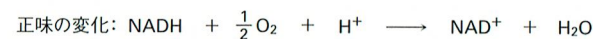
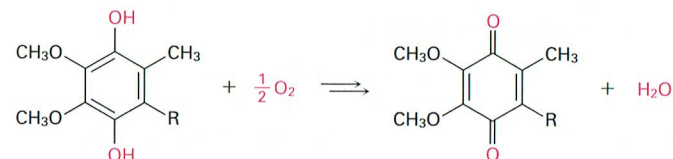
ユビキノンは細胞のミトコンドリアの中で、生体内還元剤である NADH から酸素分子へ電子を輸送する呼吸過程を媒介する働きをする。全体の過程には一連の複雑な段階が関与するが、究極的な結果は、NADH が NAD⁺ に酸化され、O₂ が水に還元されてエネルギー

が生産されるサイクルである。ユビキノンは媒介者としてのみ働き、それ自身は変化しない。

段階 1



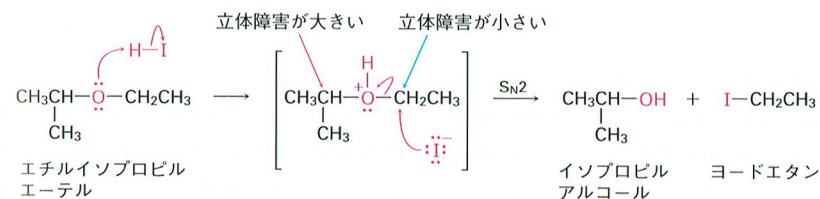
段階 2



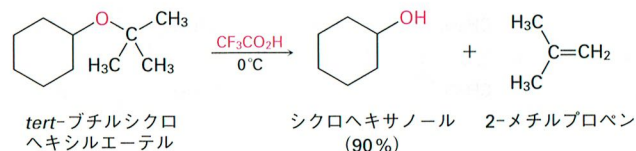
8・6 エーテルの反応

エーテルはほとんどの試薬に対して安定であり、この性質のために反応溶媒としてよく用いられる。ハロゲン、弱い酸、塩基や求核試薬はほとんどのエーテルと反応しない。事実、エーテルは普通に行われる反応の中ではたった一つの反応を行うのみである——エーテルは HI または HBr 水溶液のような強酸により開裂する。

酸によるエーテルの開裂は典型的な求核置換反応であり、エーテルの構造により S_N1 経路か S_N2 経路のどちらかで起こる。第一級と第二級のアルキル基だけをもつエーテルは S_N2 経路で反応し、求核的なハロゲン化物イオンが、置換基の少ない側からプロトン化したエーテルを攻撃する。エーテル酸素は立体障害の大きいアルキル基に残り、ハロゲン化物イオンは立体障害の少ない基と結合する。たとえばエチルイソプロピルエーテルは HI による開裂でイソプロピルアルコールとヨードエタンを与える。



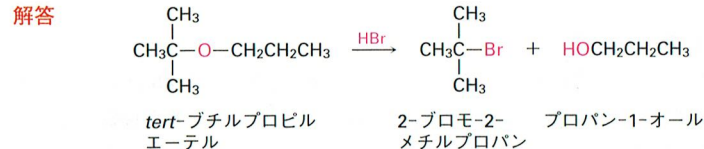
第三級アルキル基をもったエーテルは安定なカルボカチオン中間体を生成できるので、 S_N1 機構で開裂する。この反応では、エーテル酸素は置換基が少ないアルキル基側に残り、ハロゲン化物イオンは第三級アルキル基に結合する。ほとんどの S_N1 反応と同様に、これらの開裂は速いことが多く、しばしば室温またはそれ以下で起こる。



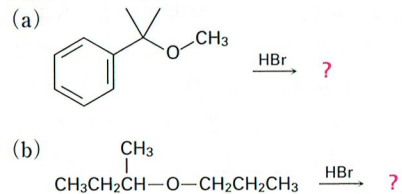
例題 8・6 エーテル開裂の生成物を予測する

tert-ブチルプロピルエーテルと HBr との反応の生成物を予測せよ。

解き方 酸素に結合している二つの基の置換様式を確認する——この場合は第三級アルキル基と第一級アルキル基である。次にエーテル開裂の指針を思い出す。第一級と第二級アルキル基のみをもつエーテルは、通常立体障害が小さいアルキル基を求核試薬が S_N2 攻撃することによって開裂するが、第三級アルキル基をもつエーテルは、通常 S_N1 機構による開裂を行う。この場合は、第三級 C—O 結合の S_N1 開裂が起こってプロパン-1-オールと第三級臭化アルキルを与えるだろう。

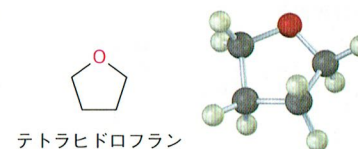


問題 8・17 次のエーテルと HI との反応で期待される生成物は何か。

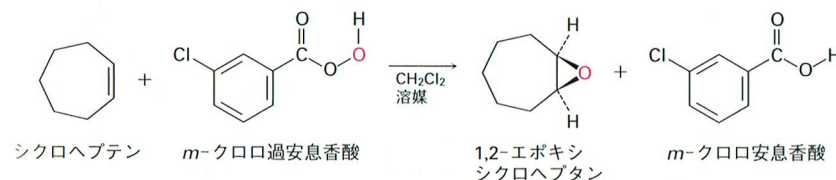


8・7 環状エーテル：エポキシド

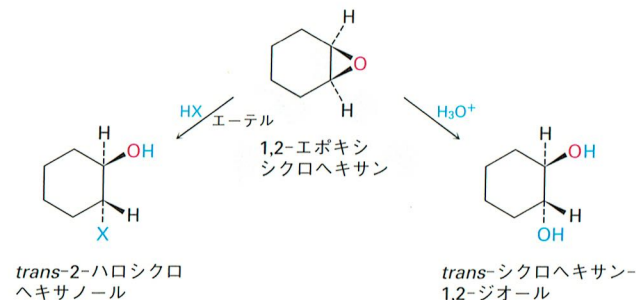
ほとんどの場合、環状エーテルは鎖状エーテルと同じようにふるまう。それが鎖の中にあると環の中にあると、エーテル官能基の化学は同じである。たとえば、環状エーテルのテトラヒドロフラン (THF) は、それが不活性であるために溶媒としてよく使われる。



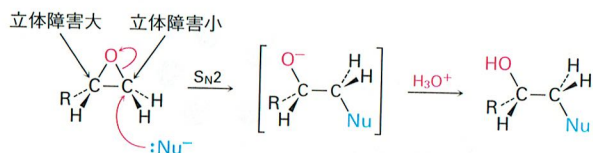
鎖状エーテルと異なった挙動を示す環状エーテルは、エポキシドとよばれる三員環エーテルである。三員環がもつひずみのために、エポキシドは他のエーテルよりも非常に反応性が高い。§4・6 で述べたように、エポキシドはアルケンを過酸 RCO_3H (通常 *m*-クロロ過安息香酸) で処理してつくられる。



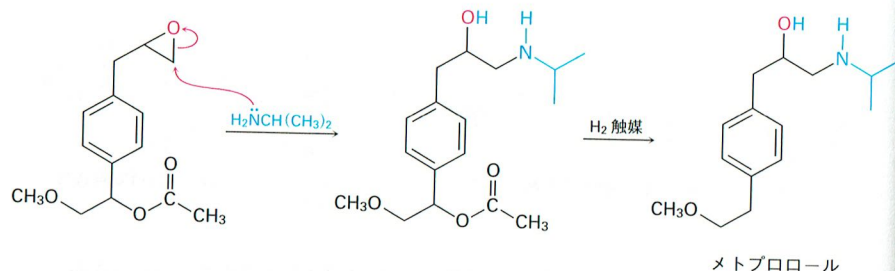
エポキシド環は他のエーテルとまったく同様に、酸処理により開くことができるが、三員環のひずみのため、エポキシドはもっと穏やかな条件下で反応する。希薄酸水溶液が室温下でエポキシドを 1,2-ジオールに変換し (§4・6)、ハロゲン酸 HX はエポキシドをハロヒドリンとよばれるハロアルコールに変換する。両反応ともプロトン化されたエポキシドを求核試薬 (H_2O または X^-) が S_N2 攻撃することによって起こり、その結果生成物はトランスの立体化学をもつことになる。



酸との反応に加えて、エポキシドは塩基や他の求核試薬で処理すると速やかな開環を行う。この反応は S_N2 機構によって起こり、求核試薬は立体障害の少ないエポキシド炭素を攻撃し、同時に C—O 結合が開裂する。

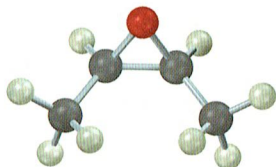


エポキシドの開環には、水酸化物イオン (HO^-)、アルコキシドイオン (RO^-)、アミン (RNH_2 または R_2NH) および Grignard 試薬 (RMgX) を含む多くの求核試薬を用いることができる。一例は、不整脈や高血圧、心臓麻痺の処置に用いられる、いわゆる β 遮断薬のメトプロロールの大量生産にみられる。



おそらく、読者も航空機の製造から家の修理に至る、非常に広範囲の目的に利用される“エポキシ”系の接着剤、樹脂、塗料のことは聞いたことがあるであろう。章末の化学余話で、それらについてさらに解説し、どのように働くのかについて記述している。

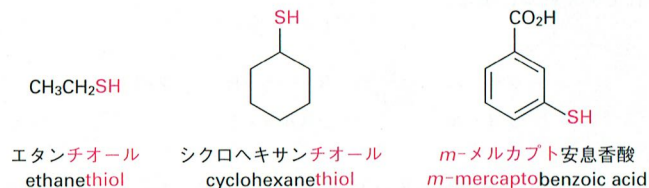
問題 8・18 次のエポキシドを酸水溶液で処理することにより得られる生成物の構造を示せ。正常な背面 $\text{S}_{\text{N}}2$ 攻撃によって開環が起これば、生成物の立体化学はどうなるか。



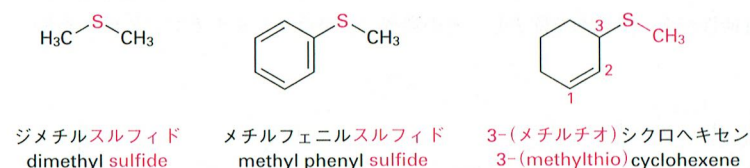
8・8 チオールとスルフィド

硫黄は周期表で酸素のすぐ下にある元素であり、多くの含酸素有機化合物には硫黄類似体がある。チオール $\text{R}-\text{SH}$ は、アルコールの硫黄類似体であり、スルフィド $\text{R}-\text{S}-\text{R}'$ はエーテルの硫黄類似体である。両方の化合物とも、生体組織中に広く分布している。

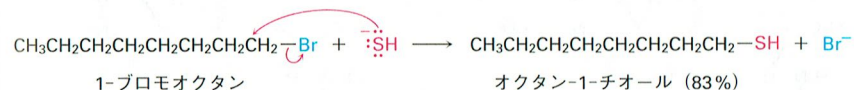
チオールはアルコールと同じ方法で命名し、-オール (-ol) の代わりに接尾語-チオール (-thiol) が使われる。SH 基自身はメルカプト基 (mercapto group) とよばれる。



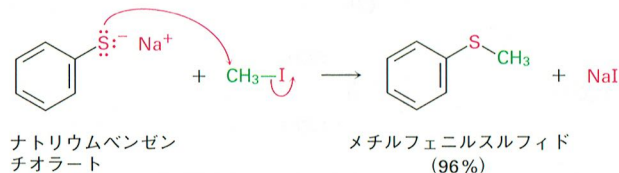
スルフィドはエーテルと同じ方法で命名する。簡単な化合物に対してはエーテルの代わりにスルフィドが用いられ、複雑な物質に対しては、アルコキシの代わりにアルキルチオ (alkylthio-) が用いられる。



チオールは相当するハロゲン化アルキルを硫化水素アニオン SH^- のような硫黄求核試薬で $\text{S}_{\text{N}}2$ 置換することによって合成される。

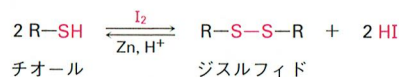


スルフィドは第一級または第二級ハロゲン化アルキルをアルコキシドイオンの硫黄類似体であるチオラートイオン RS^- で処理してつくられる。この反応は Williamson エーテル合成 (§8・4) と類似した $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構で起こる。チオラートアニオンは知られているものの中では最も優れた求核種の一つであり、これらの反応は通常速やかに起こる。

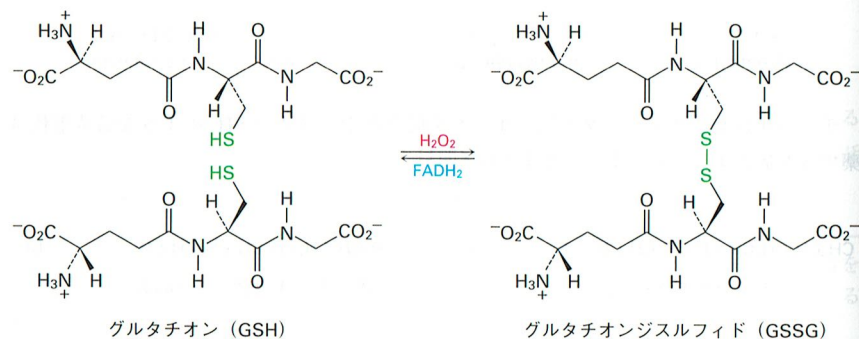


チオールの忘れることができない特性は、そのすさまじい臭いである。事実、スカンクが残す臭いはおもに簡単なチオールである 3-メチルブタン-1-チオールとブタン-2-エン-

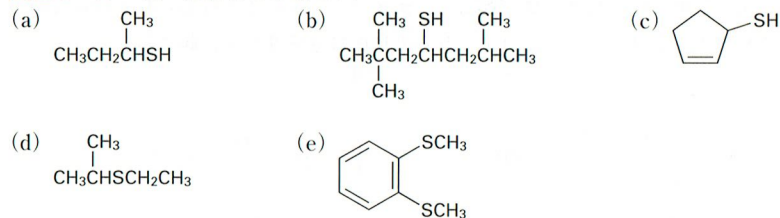
1-チオールが原因である。化学的には、チオールは臭素やヨウ素のような温和な試薬により酸化されてジスルフィド $R-S-S-R$ を与え、ジスルフィドは金属亜鉛と酢酸で処理すると還元されてチオールに戻る。



チオール-ジスルフィドの相互変換は多くの生体内過程においてきわめて重要である。たとえば § 15・4 で、ジスルフィド形成がタンパク質の構造や三次元配座を決めるのに関与しており、ジスルフィド「架橋」がしばしばタンパク質鎖中でチオールを含むアミノ酸の間に交差結合をつくることについて述べる。ジスルフィド形成はまた、細胞が酸化的分解から自身を守る過程にも関与している。グルタチオンとよばれる細胞内成分が、害を及ぼす可能性がある酸化剤を除去し、その過程で自身はグルタチオンジスルフィドに酸化される。



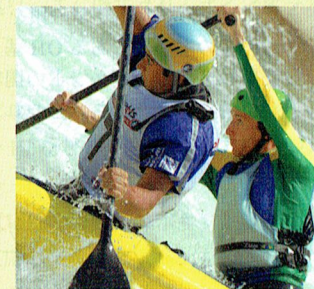
問題 8・19 次の化合物を命名せよ。



問題 8・20 ブター-2-エン-1-チオールはスカンクの噴射物の一成分である。この物質をブター-2-エン-1-オールからつくるにはどうしたらよいか。ブター-2-エン酸メチル $CH_3CH=CHCO_2CH_3$ からはどうか。いずれも 2 段階以上が必要である。

エポキシ樹脂と接着剤

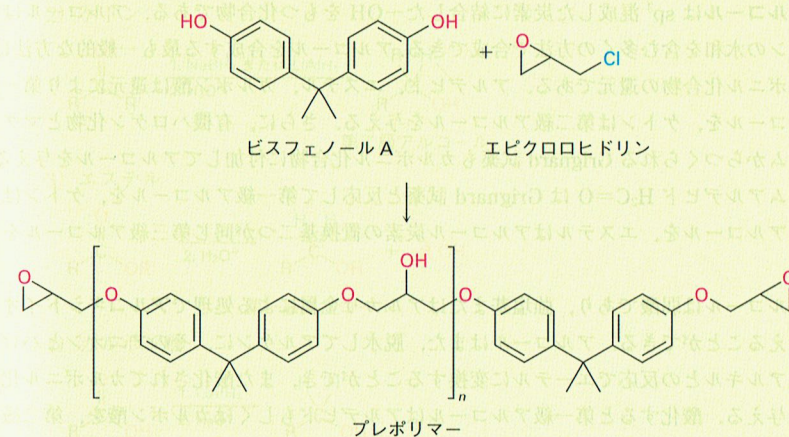
化学者以外でエポキシドが何であるかを知っている人は少ないが、実用面では誰もが家の補修に“エポキシ系接着剤”を、あるいは保護コーティング用にエポキシ樹脂を使っている。世界中で約 1500 万ドル相当のエポキシ樹脂が、航空宇宙産業におけるものも含め、接着剤やコーティング剤に大量に使われている。たとえば、新型のボーイング 787 ドリームライナーの機体の多くの部分がエポキシ系接着剤で接合されている。



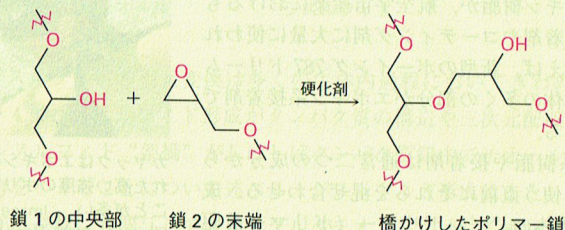
カヤックはエポキシ樹脂でコートされた高い強度のポリマーで作られることが多い。Image copyright Vince Clements, 2009. Used under license from Shutterstock.com

エポキシ系樹脂や接着剤は通常二つの成分から成っており、使う直前にそれらを混ぜ合わせる。成分の一つは液体の“プレポリマー（ポリマー前駆体）”であり、第二の成分はプレポリマーと反応してそれを固化させる“硬化剤”である。

広く使われているほとんどのエポキシ系樹脂や接着剤は、ビスフェノール A とエピクロロヒドリンからつくられたプレポリマーを基本としている。塩基で処理すると、ビスフェノール A がアニオンに変わり、これがエピクロロヒドリンとの S_N2 反応で求核試薬として働く。エピクロロヒドリンの各分子が 2 分子のビスフェノール A と反応する——1 分子は塩化物イオンの S_N2 置換、1 分子はエポキシドの求核的開環である。ビスフェノール A の各分子は二つのエピクロロヒドリンと同時に反応することができ、長いポリマー鎖を形成する。プレポリマー鎖の各末端は未反応のエポキシ基をもっており、各プレポリマー鎖は途中で規則正しく並んだ多数の第二級アルコールをもっている。



このエポキシドを使用する場合には、第三級アミン R_3N のような塩基性硬化剤を加えて、個々のプレポリマー鎖をつなぎ合わせる。このプレポリマー鎖の“橋かけ”は、一方の鎖の中間部にある OH 基と別の鎖の末端にあるエポキシ基の間で起こる、塩基による S_N2 型のエポキシドの開環にすぎない。このような橋かけの結果、大きな強度と化学的抵抗性をもち、もつれ合った巨大な三次元的物質が生成する。



まとめと重要語句

これまでの章では、炭化水素やハロゲン化アルキルの化学に注目しつつ、有機化合物の反応性に関する一般的な考え方を展開することに焦点を当ててきた。これが完了したところで、この章で有機化学の中心に横たわる含酸素官能基の学習を始めた。特に生体組織の化学を理解するためには、含酸素官能基を理解することが必須である。アルコール、フェノールおよびエーテルは、水の 1 個または両方の水素が有機残基で置き換わった、水の有機誘導体である。

アルコールは sp^3 混成した炭素に結合した $-OH$ をもつ化合物である。アルコールはアルケンの水和を含む多くの方法で合成できる。アルコールを合成する最も一般的な方法は、カルボニル化合物の還元である。アルデヒド、エステル、カルボン酸は還元により第一級アルコールを、ケトンは第二級アルコールを与える。さらに、有機ハロゲン化物とマグネシウムからつくられる Grignard 試薬もカルボニル化合物に付加してアルコールを与える。ホルムアルデヒド $H_2C=O$ は Grignard 試薬と反応して第一級アルコールを、ケトンは第三級アルコールを、エステルはアルコール炭素の置換基二つが同じ第三級アルコールを与える。

アルコールは弱酸であり、強塩基またはアルカリ金属による処理でアルコキシドイオンに変えることができる。アルコールはまた、脱水してアルケンに、そのアニオンとハロゲン化アルキルとの反応でエーテルに変換することができ、また酸化されてカルボニル化合物を与える。酸化すると第一級アルコールはアルデヒドもしくはカルボン酸を、第二級アルコールはケトンを与え、第三級アルコールは酸化されない。

フェノールはアルコールの芳香族類似体である。フェノールはある点ではアルコールに

似ているが、フェノキシドイオンが共鳴によって安定化されるため、アルコールより酸性が強い。フェノールは容易に芳香族求電子置換反応を受け、また酸化されてキノンを与える。キノンは逆に還元されてヒドロキノンとよばれる p -ジヒドロキシベンゼンを与える。

エーテルは同じ酸素原子に結合した二つの有機残基をもっている。エーテルは第一級ハロゲン化アルキルとアルコキシドイオンとの S_N2 反応によってつくられる (Williamson 合成)。エーテルはほとんどの試薬と反応しないが、 HBr や HI などの強酸によって開裂する。エポキシド——三員環中に酸素原子を含む環状エーテル——は開裂しやすいという点で他のエーテルと異なる。ひずんだ三員環エーテルの高い反応性のため、エポキシドは酸水溶液と反応してジオール (グリコール) を与え、 HX と反応してハロヒドリンを与える。さらに、エポキシドはアミンやアルコキシドのような求核試薬と反応する。

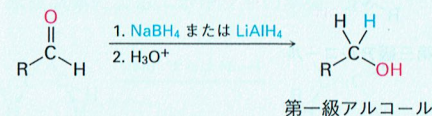
スルフィド $R-S-R'$ とチオール $R-SH$ はエーテルおよびアルコールの硫黄類似体である。チオールはハロゲン化アルキルと HS^- との S_N2 反応で合成され、スルフィドはチオールをハロゲン化アルキルでさらにアルキル化することによって合成される。

反応のまとめ

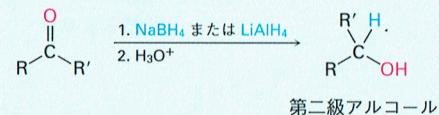
1. アルコールの合成 (§ 8・3)

a) カルボニル化合物の還元

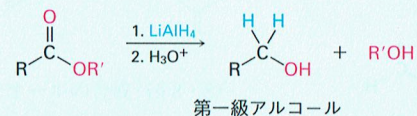
1) アルデヒド



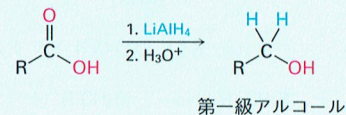
2) ケトン



3) エステル

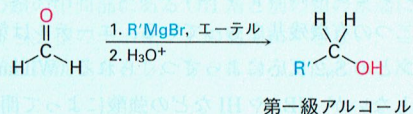


4) カルボン酸

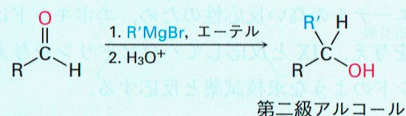


b) カルボニル化合物との Grignard 反応

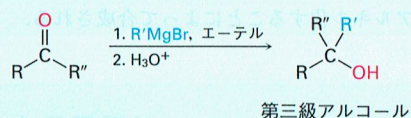
1) ホルムアルデヒド



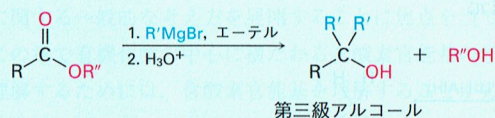
2) アルデヒド



3) ケトン

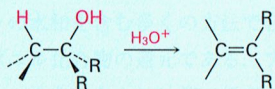


4) エステル



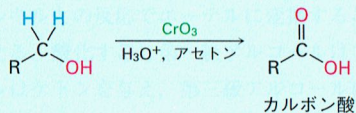
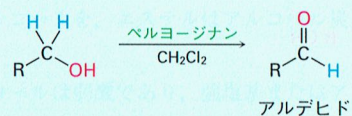
2. アルコールの反応 (§ 8・4)

a) 脱水

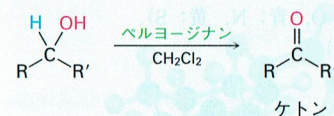


b) 酸化

1) 第一級アルコール



2) 第二級アルコール



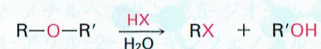
3. エーテルの合成 (§ 8・4)

Williamson エーテル合成

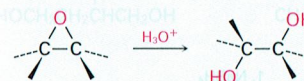


4. エーテルの反応

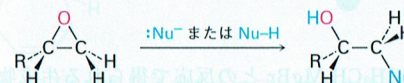
a) HBr, HI による酸開裂 (§ 8・6)



b) 酸水溶液によるエポキシドの開裂 (§ 8・7)

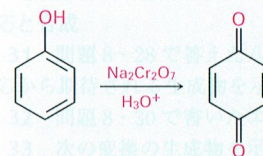


c) 求核試薬によるエポキシドの開裂 (§ 8・7)

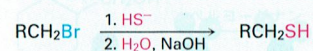


5. フェノールの反応 (§ 8・5)

キノンを与える酸化



6. チオールの合成 (§ 8・8)



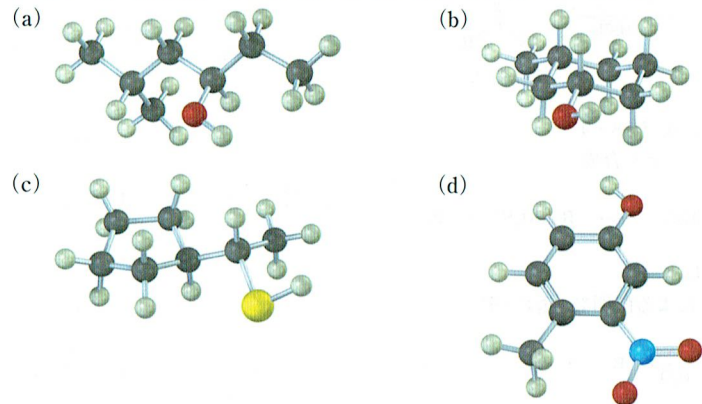
7. スルフィドの合成 (§ 8・8)



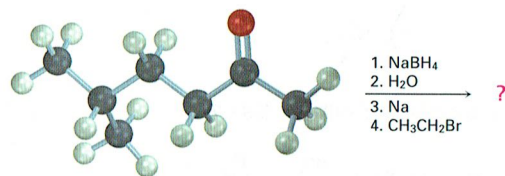
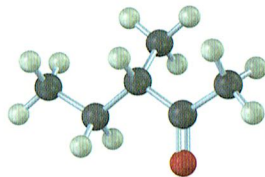
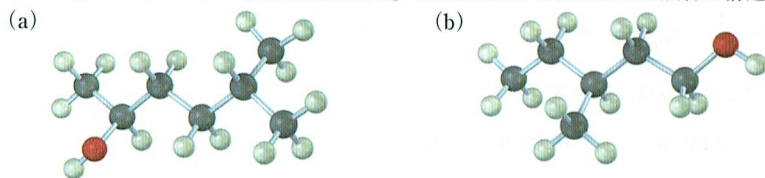
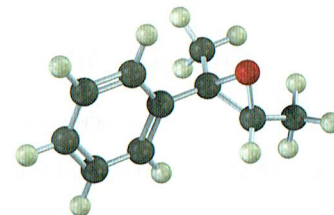
練習問題

目で学ぶ化学

8・21 次の化合物に IUPAC 名を付けよ (赤: O, 青: N, 黄: S).



8・22 次の反応の生成物を予測せよ (赤: O).

8・23 次の化合物と (a) NaBH_4 , (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ との反応で得られる生成物を示せ.8・24 還元により次のアルコールを与えるカルボニル化合物の構造を示せ. このアルコールをペルヨージナンおよび酸性 CrO_3 で処理したときに生じる生成物の構造も示せ.8・25 次のエポキシドと HBr の反応で得られる生成物を立体化学を含めて示せ.

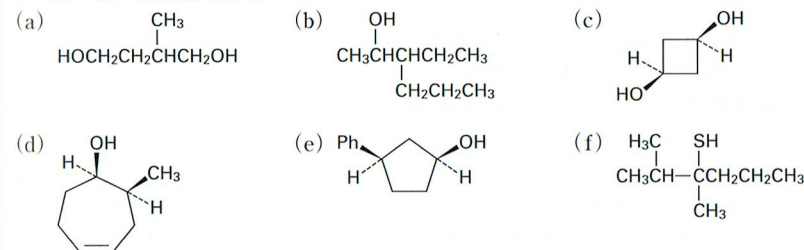
補充問題

アルコールとエーテルの命名法

8・26 次の名称に相当する構造を書け.

- (a) エチルイソプロピルエーテル (b) 3,4-ジメトキシ安息香酸
(c) 2-メチルヘプタン-2,5-ジオール (d) *trans*-3-エチルシクロヘキサノール
(e) 4-アリル-2-メトキシフェノール (オイゲノール, ちょうじ油から)

8・27 次の化合物を命名せよ.

8・28 $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ の分子式をもつアルコールの八つの異性体の構造を書き, 命名せよ.

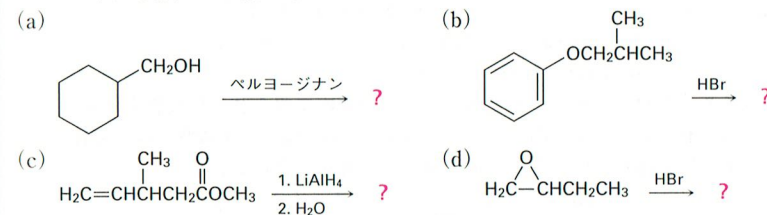
8・29 問題 8・28 で答えた八つのアルコールのうち, どれがキラルか.

8・30 問題 8・28 で答えたアルコールの異性体である六つのエーテルを書いて命名せよ. どれがキラルか.

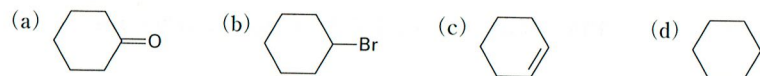
反応と合成

8・31 問題 8・28 で答えた八つのアルコールのうち, どれが酸性 CrO_3 と反応するか, 各反応から期待される生成物を示せ.8・32 問題 8・30 で書いたエーテルを HI で開裂させた生成物を示せ.

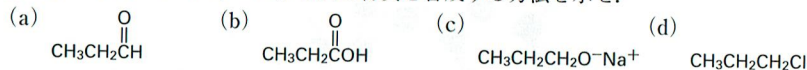
8・33 次の変換の生成物を示せ.



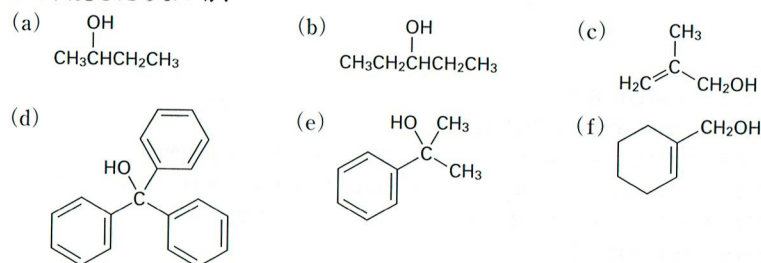
8・34 シクロヘキサノールから次の物質を合成する方法を示せ.



8・35 プロパン-1-オールから次の物質を合成する方法を示せ。



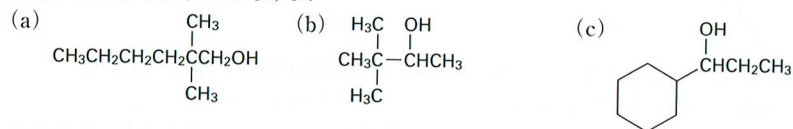
8・36 次のアルコールを合成するには、どんな Grignard 試薬とどんなカルボニル化合物から出発したらよいか。



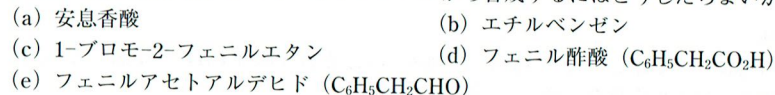
8・37 次のエーテルと HI との反応の生成物を予測せよ。



8・38 次のアルコールを合成するにはどんなカルボニル化合物を還元したらよいか。可能性のあるものをすべてあげよ。



8・39 次の化合物を 2-フェニルエタノールから合成するにはどうしたらよいか。



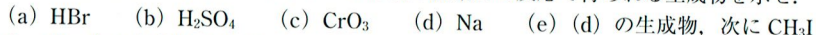
8・40 フェノールと次の試薬との反応で得られる主生成物の構造を示せ。



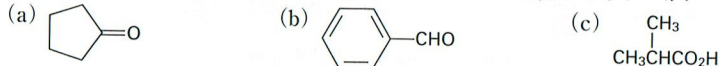
8・41 ブタン-1-オールと次の試薬との反応で得られる生成物を示せ。



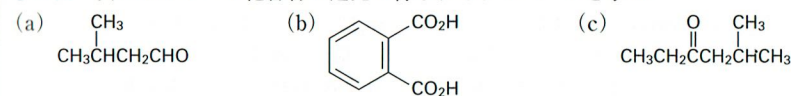
8・42 1-メチルシクロヘキサノールと次の試薬との反応で得られる生成物を示せ。



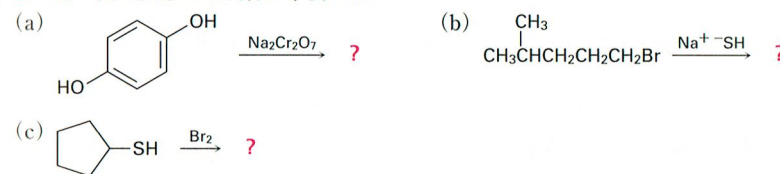
8・43 次の生成物を得るには、どんなアルコールを酸化したらよいか。



8・44 次のカルボニル化合物の還元で得られるアルコールを示せ。

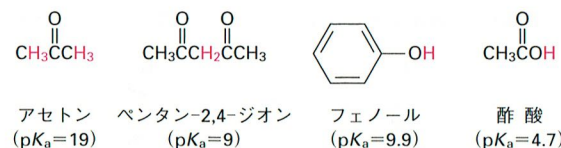


8・45 次の反応の生成物を予測せよ。



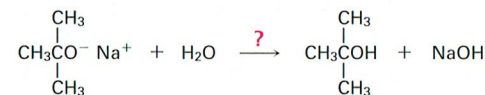
酸性度

8・46 次の物質を酸性度が増す順に並べよ。



8・47 問題 8・46 の物質の中で、どれが NaOH と完全に反応するくらい強い酸か (H_2O の pKa は 15.7 である)。

8・48 tert-ブトキシドアニオンは水と反応するくらい強い塩基か。言い換えると、次の反応はこの通りに起こるか (tert-ブチルアルコールの pKa は 18 である)。

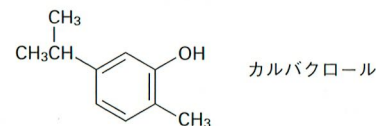


8・49 炭酸水素ナトリウム NaHCO_3 は炭酸 (H_2CO_3 , pKa = 6.4) のナトリウム塩である。問題 8・46 のどの物質が炭酸水素ナトリウムと反応するか。

8・50 ラベルがついていない瓶が二つあり、一方にはフェノール (pKa = 9.9) が、他方には酢酸 (pKa = 4.7) が入っているとす。問題 8・49 の答えを参考にして、各瓶の中にあるものを知る簡単な方法を示せ。

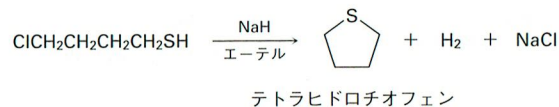
総合問題

8・51 カルバクロールはオレガノ、タイム、マヨラナから単離された天然産物質である。その IUPAC 名は何か。

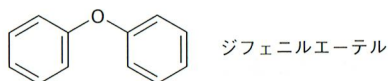


8・52 雌のカイコガが分泌する性フェロモンのボンピコールは $C_{16}H_{30}O$ の分子式を持ち、その系統的な名前は (10*E*,12*Z*)-ヘキサデカ-10,12-ジエン-1-オールである。二つの二重結合の正しい立体化学を示して、ボンピコールの構造を書け。

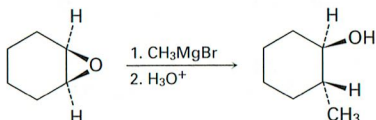
8・53 4-クロロブタン-1-チオールを水素化ナトリウム NaH のような強塩基で処理すると、テトラヒドロチオフェンが生成する。この反応の機構を示せ。



8・54 Williamson エーテル合成がジフェニルエーテルの合成に使えないのはなぜか。



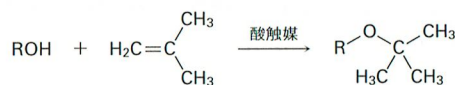
8・55 エポキシドは Grignard 試薬と反応してアルコールを与える。反応機構を示せ。



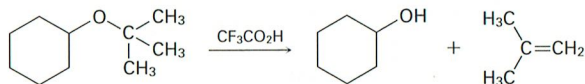
8・56 アキシアル-OH をもつ置換シクロヘキサノールは、エクアトリアル-OH をもつその異性体よりずっと速く CrO_3 と反応することが実験的にわかっている。cis-および trans-4-tert-ブチルシクロヘキサノールを書いて、どちらが速く酸化されるかを予測せよ。(大きな tert-ブチル基はどちらの場合もエクアトリアルである。)

8・57 ハムスターはすべて非常によく似ているので、つがいをつくる行動は肉体的な魅力ではなく、化学的情報伝達法によって支配される。研究によると、ジメチルジスルフィド CH_3SSCH_3 が雄に対する性誘引物質として雌のハムスターから分泌される。諸君が飼っているハムスターをだますとしたら、実験室でジメチルジスルフィドをどのようにして合成したらよいか。

8・58 tert-ブチルエーテルは酸触媒の存在下にアルコールと 2-メチルプロペンとの反応によりつくることができる。この反応の機構を示せ。



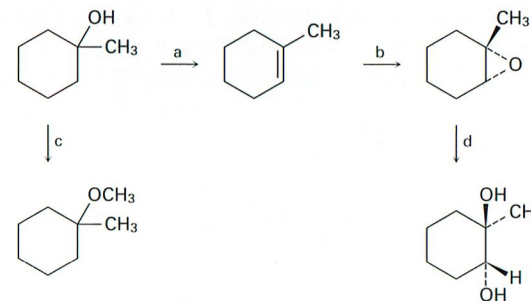
8・59 tert-ブチルエーテルはトリフルオロ酢酸 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応して、アルコールと 2-メチルプロペンを与える。どんな種類の反応が起こっているか。反応機構を示せ。



8・60 次のエーテルはどのようにしてつくったらよいか。



8・61 次のスキーム中の試薬 a~d を示せ。

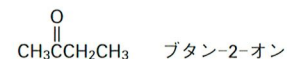


8・62 テトラヒドロフランと熱 HI 水溶液との反応でどのような開裂生成物が得られるか。

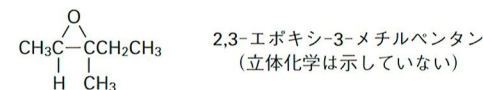


8・63 メチルフェニルエーテルを LiI と加熱すると、開裂が起こってヨードメタンとリチウムフェノキシドを与える。この反応の機構を示せ。

8・64 ブタン-2-オンの NaBH_4 による還元はブタン-2-オールを与える。この生成物はキラルであるのに、なぜ光学不活性なのかを説明せよ。



8・65 (2*R*,3*R*)-2,3-エポキシ-3-メチルペンタンを酸水溶液で処理して開環反応を行うとしている。



(a) 立体化学を示して、このエポキシドの構造を書け。

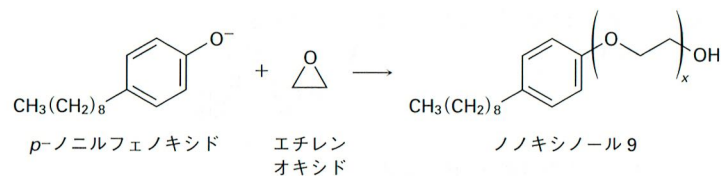
(b) 立体化学を示して、生成物を書いて命名せよ。

(c) この生成物はキラルか。答えを説明せよ。

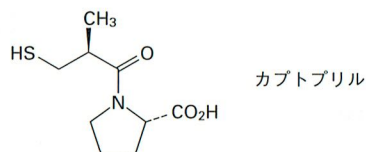
(d) この生成物は光学活性か。答えを説明せよ。

薬箱の中から

8・66 ノノキシノール 9 は *p*-ノニルフェノキシドとエチレンオキシドとの反応でつくられる強力な殺精子薬である。この多段階反応の機構を示せ。



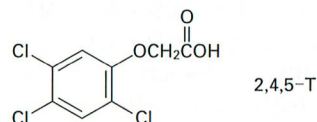
8・67 カプトプリルは高血圧や心臓麻痺の治療によく使われる医薬品である。カプトプリルは、血管を収縮させるある種の化学物質の濃度を低下させることにより機能する。これにより、血液がより滑らかに流れ、心臓は効率よく血液を送り出すことができる。



- (a) カプトプリル中の二つのキラル中心の *R,S* 配置を決定せよ。
 (b) カプトプリル中に存在する三つの官能基は何か。
 (c) カプトプリル 2 分子の酸化で生成するジスルフィドの構造を書け。

農芸化学の分野から

8・68 除草剤の 2,4,5-T (2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸) は 2,4,5-トリクロロフェノールと $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ の混合物を NaOH とともに加熱して合成する。この反応の機構を示せ。



バラの花ほど美しく、香りのよい花は少ない。その心地よい香りは β -ダマセノンという名のケトンを含む数種の簡単な有機化合物に由来している。Image copyright Oleksii Zelivianskyi, 2009. Used under license from Shutterstock.com

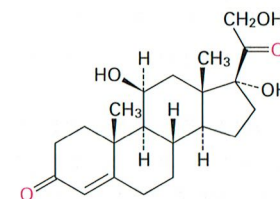
アルデヒドとケトン：求核付加反応

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 9・1 カルボニル化合物の性質 | 9・7 水の求核付加：水和水の生成 |
| 9・2 アルデヒドとケトンの命名法 | 9・8 アルコールの求核付加：アセタールの生成 |
| 9・3 アルデヒドとケトンの合成 | 9・9 アミンの求核付加：イミンの生成 |
| 9・4 アルデヒドの酸化 | 9・10 共役求核付加反応 |
| 9・5 求核付加反応 | 化学余話 ビタミン C |
| 9・6 ヒドリド試薬と Grignard 試薬の求核付加：アルコールの生成 | |

この章と続く 2 章で、有機化学や生物化学において最も重要な官能基であるカルボニル基 (carbonyl group, $\text{C}=\text{O}$) について述べる。カルボニル化合物には多くの種類があるが、ここではアルデヒド (aldehyde, RCHO) とケトン (ketone, R_2CO) を中心にして解説していくことにする。自然界では、生体組織中に存在する多くの物質がアルデヒドやケトンである。たとえば、アルデヒドのピリドキサルリン酸は多くの代謝反応に関与する補酵素であり、ケトンのヒドロコルチゾンは脂質、タンパク質、糖質の代謝を調節するために副腎から分泌されるステロイドホルモンである。



ピリドキサルリン酸 (PLP)



ヒドロコルチゾン

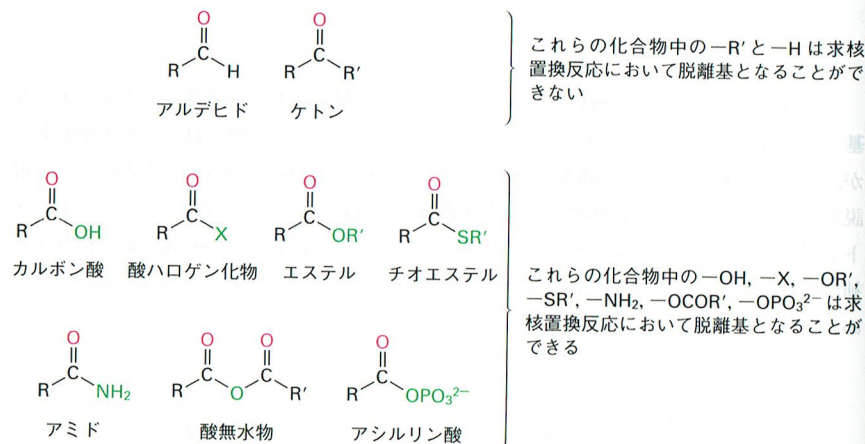
化学工業においては、単純なアルデヒドやケトンが大量に合成され、溶媒や他の多くの化合物を合成するための出発原料として利用されている。年間 2300 万トン以上のホルムアルデヒド $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ が世界中で生産され、建物の断熱材およびチップボードや合板を接合するのに使われている。アセトン $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ も溶媒として広く工業的に使われており、年間およそ 330 万トンが世界中で生産されている。

この章の目的

有機化学の大部分はカルボニル化合物の化学である。特にアルデヒドとケトンは多くの医薬品の合成、ほとんどすべての生体内過程、および多くの工業プロセスにおける中間体である。この章ではそれらの重要な反応のいくつかをみていくことにする。

9・1 カルボニル化合物の性質

カルボニル化合物を、それらが行う化学の種類によって二つの一般的なグループに分類すると便利である。一つはアルデヒドとケトンで、もう一つはカルボン酸とその誘導体である。アルデヒドとケトンの $\text{C}=\text{O}$ 基は、負電荷を安定化できるほど電気陰性的でなく、したがって求核置換反応で脱離基とはなりえないような原子 (H と C) に結合している。カルボン酸とその誘導体の $\text{C}=\text{O}$ 基は負電荷を安定化でき、したがって置換反応で脱離基となりえるような原子 (酸素、ハロゲン、窒素など) に結合している。



カルボニル基の炭素-酸素二重結合は、ある点ではアルケンの炭素-炭素二重結合に似ている (図 9・1)。カルボニル基の炭素原子は sp^2 混成をとっており、三つの σ 結合を形成している。4 番目の価電子は炭素の p 軌道に残っており、酸素の p 軌道と重なることにより酸素と π 結合を形成する。酸素原子はさらに 2 組の非共有電子対をもち、残り二つの軌

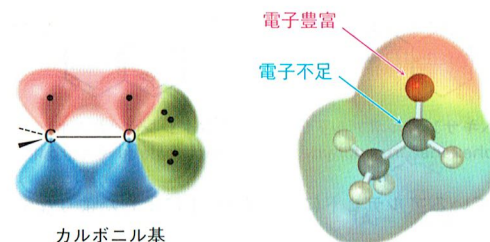


図 9・1 カルボニル基の電子構造

道を占めている。アルケンと同様にカルボニル化合物は二重結合に関して平面をとっており、結合角は約 120° である。

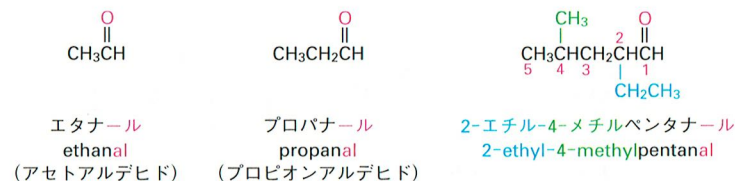
図 9・1 の静電ポテンシャルマップが示しているように、炭素に比べて酸素の電気陰性度が高いため、炭素-酸素二重結合は分極している。カルボニル炭素は正に分極しているので求電子的 (Lewis 酸) であり、逆に、カルボニル酸素は負に分極しており、求核的 (Lewis 塩基) である。この章と続く 2 章で、カルボニル基の反応の大部分が、この結合極性の結果起こることを学ぶ。

問題 9・1 次の記述に適合する分子の構造を示せ。

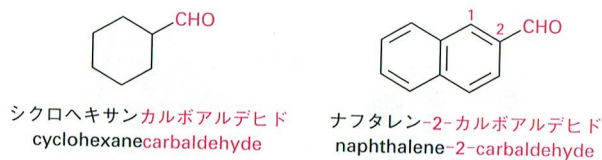
- (a) ケトン, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ (b) アルデヒド, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$
 (c) ケトアルデヒド, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (d) 環状ケトン, $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$

9・2 アルデヒドとケトンの命名法

アルデヒドは、相当するアルカン名の語尾- e を- al に置き換えることによって命名する。母体となる炭素鎖は $-\text{CHO}$ を含まなければならない。CHO 炭素は常に C1 として番号が付けられる。たとえば、2-エチル-4-メチルペンタナールの最も長い炭素鎖はヘキサンであるが、この炭素鎖は $-\text{CHO}$ を含まず、したがって母体とはならないことに注意せよ。

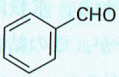


$-\text{CHO}$ が環に付いている、もっと複雑なアルデヒドには、接尾語-カルボアルデヒド (-carbaldehyde) が使われる。

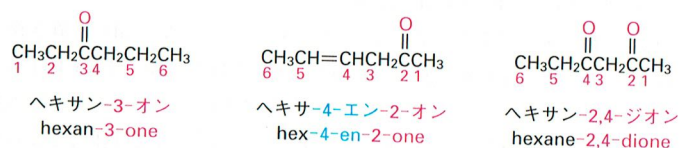


簡単でよく知られているアルデヒドには、表9・1に示したような慣用名がある。

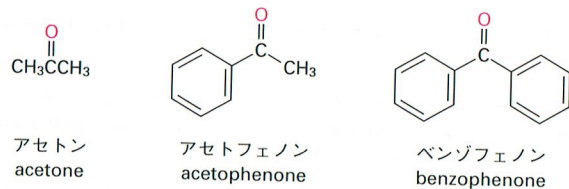
表9・1 簡単なアルデヒドの慣用名

構造式	慣用名	系統名
HCHO	ホルムアルデヒド	formaldehyde
CH ₃ CHO	アセトアルデヒド	acetaldehyde
H ₂ C=CHCHO	アクロレイン	acrolein
CH ₃ CH=CHCHO	クロトンアルデヒド	crotonaldehyde
		but-2-enal
	ベンズアルデヒド	benzaldehyde
		benzenecarbaldehyde

ケトンは相当するアルカン名の語尾-ン(-e)を-オン(-one)で置き換えることによって命名する。母体となる炭素鎖はカルボニル基を含む最長のもので、カルボニル炭素に近い末端から番号が付けられる。アルケン (§3・1) やアルコール (§8・1) と同じように、位置を示す数字は語尾-オン(-one)の直前に書かれる。たとえば、

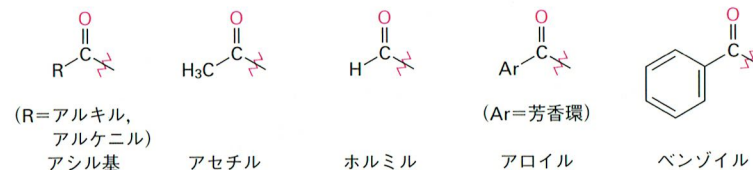


いくつかのケトンには慣用名がある。



置換基として-COR基を示す必要がある場合には、一般名のアシル基 (acyl group) が

使われる。すなわち-COCH₃はアセチル (acetyl) 基、-CHOはホルミル (formyl) 基、-COArはアロイル (aroyl) 基、-COC₆H₅はベンゾイル (benzoyl) 基である。

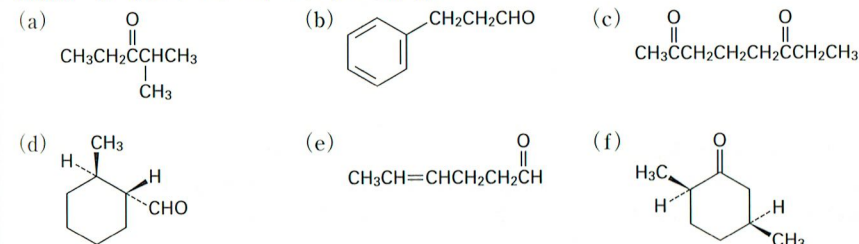


二重結合で結ばれた酸素を置換基とみなす必要がある場合には、接頭語オキソ- (oxo-) が使われる。たとえば、



アルデヒド、ケトンが分子内に二つ存在する場合には、-ジアール (-dial), -ジオン (-dione) と命名する。

問題9・2 次のアルデヒドとケトンを命名せよ。



問題9・3 次の名称に相当する構造を書け。

- (a) 3-メチルブタナール

(b) 3-メチルブタ-3-エナール

(c) 4-クロロペンタン-2-オン

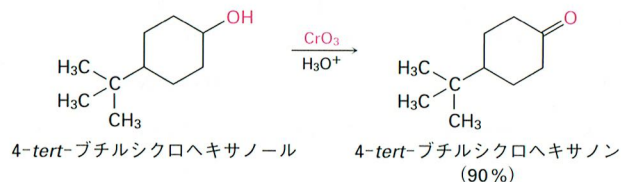
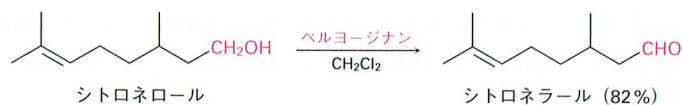
(d) フェニルアセトアルデヒド

(e) 2,2-ジメチルシクロヘキサンカルボアルデヒド

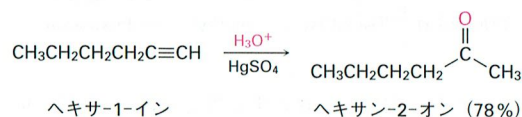
(f) シクロヘキサン-1,3-ジオン

9・3 アルデヒドとケトンの合成

アルデヒドとケトンを合成する最も優れた方法の一つであるアルコールの酸化についてはすでに述べた (§8・4)。第一級アルコールはアルデヒドに、第二級アルコールはケトンに酸化される。アルデヒドを合成するには、ジクロロメタン中のペルヨージナンがよく使われ、ケトンを合成するには、酸水溶液中のCrO₃およびNa₂Cr₂O₇が使われることが多い。



すでに学んだケトンを合成する別の方法は、メチルケトンを与える末端アルキンの水和 (§4・11) と、芳香環の Friedel-Crafts アシル化 (§5・5) である。



問題 9・4 次の出発物からペンタナールを合成する方法を示せ。

- (a) ペンタン-1-オール (b) CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2H (c) デカ-5-エン

問題 9・5 次の出発物からヘキサ-2-オンを合成する方法を示せ。

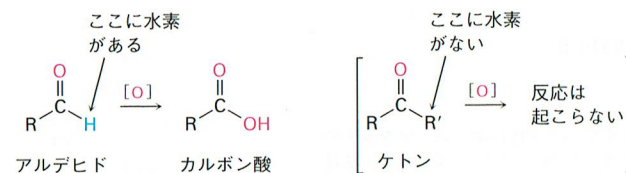
- (a) CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3 (b) CH_3CH_2CH_2CH_2C\equiv CH (c) CH_3CH_2CH_2CH_2C(=CH_2)CH_3

問題 9・6 次の反応はどのようにして行ったらよいか。2段階以上が必要かもしれない。

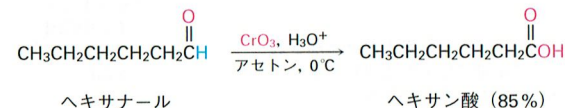
- (a) ヘキサ-3-エン → ヘキサ-3-オン (b) ベンゼン → 1-フェニルエタノール

9・4 アルデヒドの酸化

アルデヒドは容易に酸化されてカルボン酸を与える ($\text{RCHO} \rightarrow \text{RCO}_2\text{H}$)。しかし、ケトンは酸化に対して不活性である。この反応性の相違は、両官能基の構造の相違——アルデヒドが酸化の際に容易に引き抜かれる—CHO 水素をもっているのに対して、ケトンはこれをもたない——の結果である。



多くの酸化剤がアルデヒドをカルボン酸に変換するが、酸水溶液中の CrO_3 が一般的に使われる。酸化は室温で速やかに起こる。



アルデヒドの酸化は、カルボニル基に水が可逆的に付加して生成する水和物中間体を経由して起こる。水和物は典型的な第一級または第二級アルコールと同様に反応し、速やかにカルボニル化合物に酸化される。



問題 9・7 次の物質と酸水溶液中の CrO_3 との反応の生成物を予測せよ。

- (a) CH_3CH_2CH_2CH_2CHO (b) CH_3CH_2CH_2CH_2C(=O)C(CH_3)_2 (c) O=C1CCCCC1

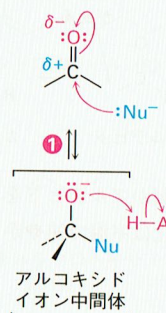
9・5 求核付加反応

アルデヒドとケトンが行う最も一般的な反応は求核付加反応 (nucleophilic addition reaction) であり、求核試薬がカルボニル基の求電子的な炭素に付加する。図 9・2 に示すように、反応は塩基性条件下でも酸性条件下でも起こる。

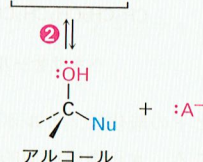
塩基性条件下 (図 9・2 a) では、求核試薬 Nu^- は負に荷電しており、その電子対を用いて $\text{C}=\text{O}$ 基の求電子的な炭素原子と結合をつくる。同時に $\text{C}=\text{O}$ の炭素原子は sp^2 から sp^3 に再混成し、 $\text{C}=\text{O}$ の π 結合からの 2 個の電子が酸素原子の方に押しやられ、アルコキシドイオンを与える。次にこのアルコキシドイオンに H^+ が付加して中性のアルコール生成物ができる。

(a) 塩基性条件

- ① 負に荷電した求核試薬 :Nu^- が求電子的な炭素に付加し, π 電子対を $\text{C}=\text{O}$ 結合から酸素上に押しやり, アルコキシドイオンを与える

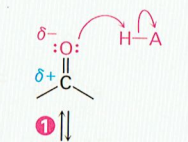


- ② アルコキシドイオンが溶媒または添加された酸 H-A によりプロトン化され, 中性のアルコール付加生成物を与える

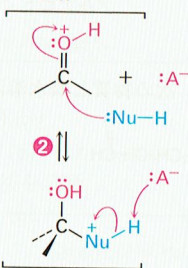


(b) 酸性条件

- ① カルボニル酸素が酸 H-A によりプロトン化され, 炭素をより強く求電子的にする



- ② 中性の求核試薬 :Nu-H が求電子的な炭素に付加し, π 電子を $\text{C}=\text{O}$ から酸素上へ押しやる。酸素が中性になり, 求核試薬が正電荷を獲得する



- ③ 塩基が中間体を脱プロトンして中性のアルコール付加生成物を与え, 酸触媒 H-A が再生される

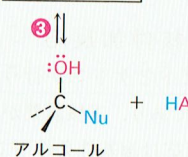


図 9・2 反応機構: 塩基性および酸性条件下におけるアルデヒドとケトンの求核付加反応の一般機構。(a) 塩基性条件下では, 負に荷電した求核試薬がカルボニル基に付加してアルコキシドイオン中間体を与え, これが次にプロトン化される。(b) 酸性条件下では, カルボニル基のプロトン化がまず起こり, 中性の求核試薬の付加とその後の脱プロトンがこれに続く。

酸性条件下 (図 9・2 b) では, カルボニル基の酸素原子がまずプロトン化されて, カルボニル基をより強く求電子的にする。次に中性の求核試薬 :Nu-H が電子対を用いて $\text{C}=\text{O}$ 基の炭素原子と結合をつくり, $\text{C}=\text{O}$ の π 結合からの 2 個の電子が酸素原子に移動する。これにより酸素上の正電荷が中和され, 一方求核試薬が正電荷を獲得する。最後に脱プロトンにより中性のアルコール生成物ができ, 酸触媒が再生される。

塩基性条件と酸性条件の間のおもな相違は, プロトン化の時期であることに注意せよ。塩基性条件下では, 求核試薬は負に荷電しており, プロトン化は最後に起こる。酸性条件下では, 求核試薬は中性であり, プロトン化が最初におこる。一般的な求核試薬の例を次に示す。

負に荷電した求核試薬
(塩基性条件)

HO^- (水酸化物イオン)
H^- (ヒドリドイオン)
R_3C^- (カルボアニオン)
RO^- (アルコキシドイオン)
$\text{N}^-\equiv\text{C}^-$ (シアニ化物イオン)

中性の求核試薬
(酸性条件)

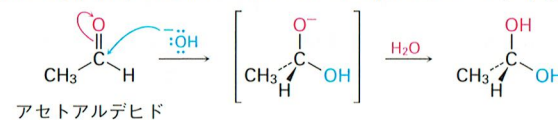
HOH (水)
ROH (アルコール)
:NH_3 (アンモニア)
RNH_2 (アミン)

例題 9・1 求核付加反応の生成物を予測する

水酸化物イオンのアセトアルデヒドへの求核付加で期待される生成物は何か。

解き方 負に荷電した水酸化物イオンは, $\text{C}=\text{O}$ の炭素原子に付加してアルコキシドイオン中間体を与える求核試薬である。これにプロトン化が起こって, 水和物を与える。

解答



問題 9・8 シアン化物イオン CN^- がアセトンに求核付加し, その中間体がプロトン化されるとしたら, どんな生成物が期待されるか。

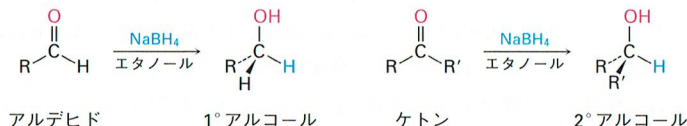
問題 9・9 酸性条件下にメタノール CH_3OH がベンズアルデヒドに求核付加したら, どんな生成物が期待されるか。

9・6 ヒドリド試薬と Grignard 試薬の求核付加: アルコールの生成

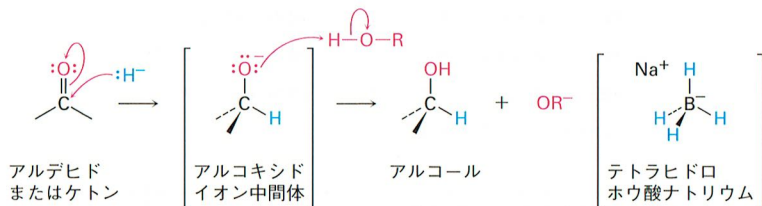
ヒドリド試薬の付加: 還元

§ 8・3 で学んだように, 実験室や生体組織のいずれにおいてもアルコールを合成する最も一般的な方法はカルボニル化合物の還元によるものである。アルデヒドは水素化ホウ素

ナトリウム NaBH_4 によって還元され第一級アルコールを与え、ケトンは同様に還元されて、第二級アルコールを与える。



カルボニル化合物の還元は先の図 9・2 (a) に示したような典型的な塩基性条件下の求核付加の機構によって起こる。求核試薬は NaBH_4 によって供給されるヒドリドイオン H^- であり、最初に生成したアルコキシドイオン中間体が溶媒のエタノールによりプロトン化される。逆反応が非常に劣った脱離基を追い出さなければならないことから、この反応は不可逆的である。

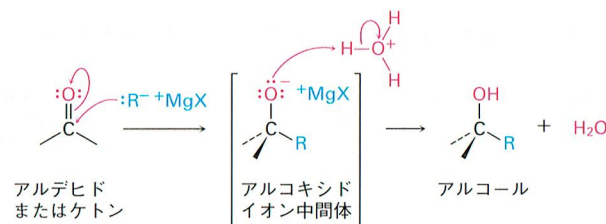


Grignard 試薬の付加

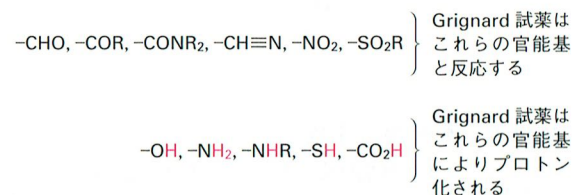
アルデヒドとケトンは、ヒドリドイオンとの求核付加反応によってアルコールを与えるのと同じように、Grignard 試薬 $\text{R}^- + \text{MgX}$ とも同様な付加反応を行う (§8・3)。エーテル溶液中の Grignard 試薬との反応でアルデヒドは第二級アルコールを与え、ケトンは第三級アルコールを与える。



ヒドリドイオンの反応と同様に、Grignard 反応は塩基性条件下における典型的な求核付加の機構によって起こる。求核試薬は Grignard 試薬からのカルボアニオン R^- であり、これが $\text{C}=\text{O}$ 結合に付加し、四面体型に混成したマグネシウムアルコキシド中間体を生成する。次の段階で酸水溶液を加えてプロトン化すると、中性のアルコールが得られる。還元と同様に Grignard 反応は不可逆である。

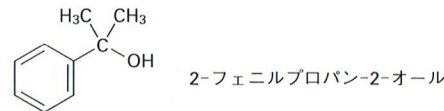


幅広く応用が可能であるが、Grignard 反応にも限界がある。たとえば、Grignard 試薬は、同じ分子内に他の活性な官能基をもつ有機ハロゲン化物からはつくることができない。ある種の官能基、たとえばカルボニル基は Grignard 試薬を自身に付加させてしまう。他の官能基、たとえばアルコール性ヒドロキシ基はプロトン化により Grignard 試薬を分解する (§7・3)。一般に、Grignard 試薬は次の官能基を含む化合物からはつくることができない。



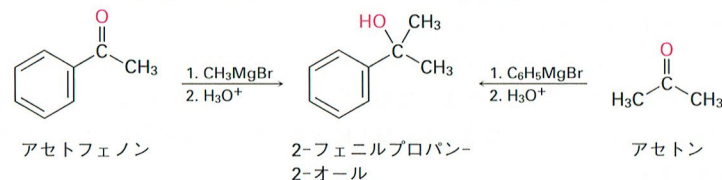
例題 9・2 アルコールの合成に Grignard 反応を利用する

ケトンへの Grignard 試薬の付加を用いて、2-フェニルプロパン-2-オールを合成せよ。

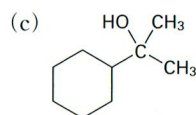
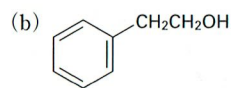
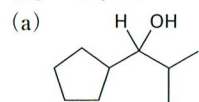


解き方 生成物を見て、アルコールの炭素原子に結合している基を確認する。この場合は、二つのメチル基 $-\text{CH}_3$ とフェニル基 $-\text{C}_6\text{H}_5$ である。三つの基のうちの二つは Grignard 試薬に、残りの二つはケトンに由来しなければならない。すなわち、可能性があるのはアセトフェノンへの CH_3MgBr の付加と、アセトンへの $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ の付加である。

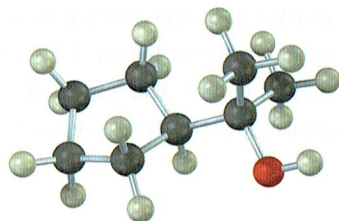
解答



問題 9・10 アルデヒドまたはケトンから次のアルコールを合成せよ。可能性のある経路をすべて示せ。

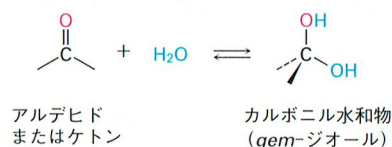


問題 9・11 アルデヒドまたはケトンの Grignard 反応を用いて、次の分子を合成せよ (赤: O)。



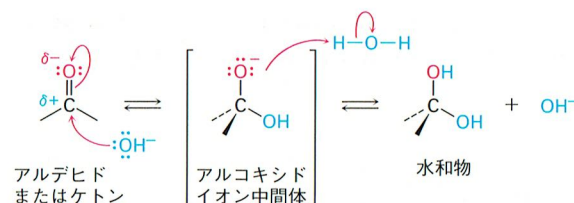
9・7 水の求核付加：水和物の生成

アルデヒドとケトンは水と求核付加反応を行って、“双子”を意味するラテン語 *geminus* に由来して、ときにジェミナル (*gem-*) ジオール (geminal diol) とよばれるカルボニル水和物を与える。この反応は可逆的であり、*gem*-ジオールは水を失ってアルデヒドまたはケトンを再生できる。

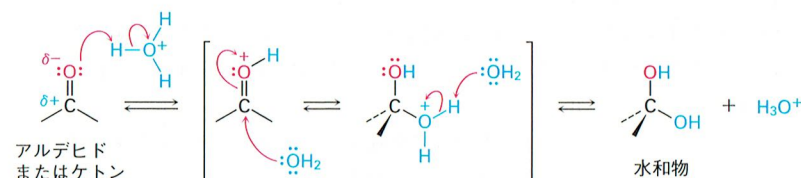


水和物とアルデヒド/ケトンの間の平衡の位置は、カルボニル化合物の構造に依存している。たいていの場合、平衡はカルボニル化合物側に大きく偏っているが、簡単なアルデヒドのいくつかでは *gem*-ジオールが優勢である。たとえば、アセトンの水溶液は約 0.1 % の水和物と 99.9 % のケトンから成っており、一方ホルムアルデヒド CH_2O の水溶液は 99.9 % の水和物と 0.1 % のアルデヒドからできている。

アルデヒドやケトンに対する水の求核付加は、純水中ではかなり遅いが、酸、塩基いずれによっても触媒される。塩基触媒の付加反応は図 9・2 (a) ですすでに示した機構によって起こり、負に荷電した水酸化物イオンが求核試薬として、水が最終段階におけるプロトン供給源として働く。



酸触媒水和反応も図 9・2 (b) ですすでに示した機構で起こる。酸触媒がまずカルボニル基の塩基性酸素原子にプロトン化してその反応性を高める。次に水が求核試薬として付加し、プロトンがとれると *gem*-ジオールが生成する。

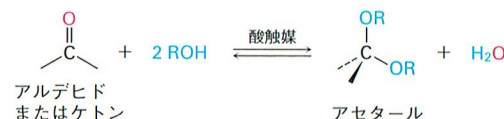


酸触媒反応と塩基触媒反応の決定的な相違に注意せよ。塩基触媒反応は、水酸化物イオンが中性の水よりも優れた求核試薬であるため、速やかに起こる。酸触媒反応は、プロトン化されたカルボニル化合物が中性化合物より優れた求電子試薬であるため、速やかに起こる。

問題 9・12 水中の酸素はおもに ^{16}O である (99.8 %) が、同位体の ^{18}O を濃縮した水も入手できる。アルデヒドやケトンを H_2^{18}O に溶かすと、同位体標識がカルボニル基に取込まれる: $\text{R}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_2^{18}\text{O} \rightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{O}^{18} + \text{H}_2\text{O}$ 。この事実を説明せよ。

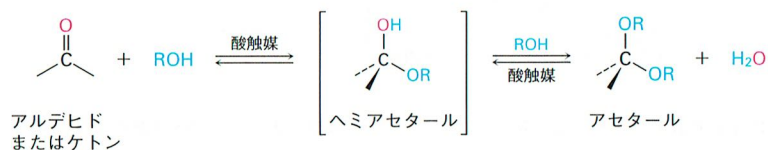
9・8 アルコールの求核付加：アセタールの生成

アルデヒドとケトンは、酸触媒の存在下でアルコールと可逆的に反応して、同じ炭素に結合した二つのエーテル性 $-\text{OR}$ をもつ化合物のアセタール [acetal, $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$] を与える。



アセタールの生成は、前の節で述べた酸触媒水和と同様に、アルデヒドまたはケトンに対するアルコールの酸触媒求核付加を含んでいる。最初の求核付加段階は通常の機構 (図

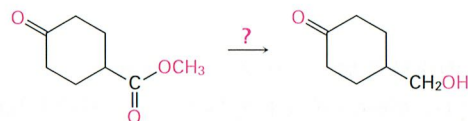
9・2b) で起こり、ヘミアセタール (hemiacetal) とよばれる中間体のヒドロキシエーテルを与える。このヘミアセタールはもう 1 当量のアアルコールと反応して、アセタールと水を与える。



水和と同様にアセタール生成のすべての段階が可逆的であり、反応条件によりこの反応は右方向（カルボニル化合物からアセタール）にも、逆方向（アセタールからカルボニル化合物）にも進ませることができる。右方向の反応は反応液から水を除去する条件で有利であり、平衡を右に移動させる。逆方向の反応は、大過剰の水の存在下で有利であり、平衡を左に移動させる。

ヘミアセタールからアセタールが生成する機構を、シクロヘキサノンとメタノールの反応について図 9・3 に示した。ヘミアセタール—OH へのプロトン化がまず起こって優れた脱離基にし、アルコールの E1 反応 (§7・8) で起こることとまったく同様に水の自発的な脱離を促進させる。生成した共鳴安定化されたカチオンの C=O 結合にアルコールが求核付加し、続いて脱プロトンが起こってアセタールが生成する。

アセタールは、アルデヒドやケトンの保護基 (protecting group) として役立つことから、有機化学者にとって価値がある。これが何を意味するかを知るには、ケトンカルボニル基の存在下にエステルカルボニル基を選択的に還元する必要がある場合を考えればよい。ケトエステルを LiAlH_4 (§8・3) で処理すると、両方の基が還元されるので、この反応を 1 段階で行うことはできない。



このような状況は特別なものではなく、複雑な分子中の一つの官能基が分子内のどこかにある別の官能基について行おうとしている反応を妨害するようなことはよく起こる。そのような場合には、まず妨害する官能基を保護して不活性なものに変え、次に希望する反応を行い、ついで保護基を除去することにより問題を回避できる場合が多い。

アルデヒドとケトンはアセタールに変換することにより保護できる。他のエーテルと同様に、アセタールは塩基、還元剤および種々の求核試薬には安定であるが、酸で処理することにより開裂できる (§8・6)。すなわち、ケトエステル中のエステルカルボニル基は、

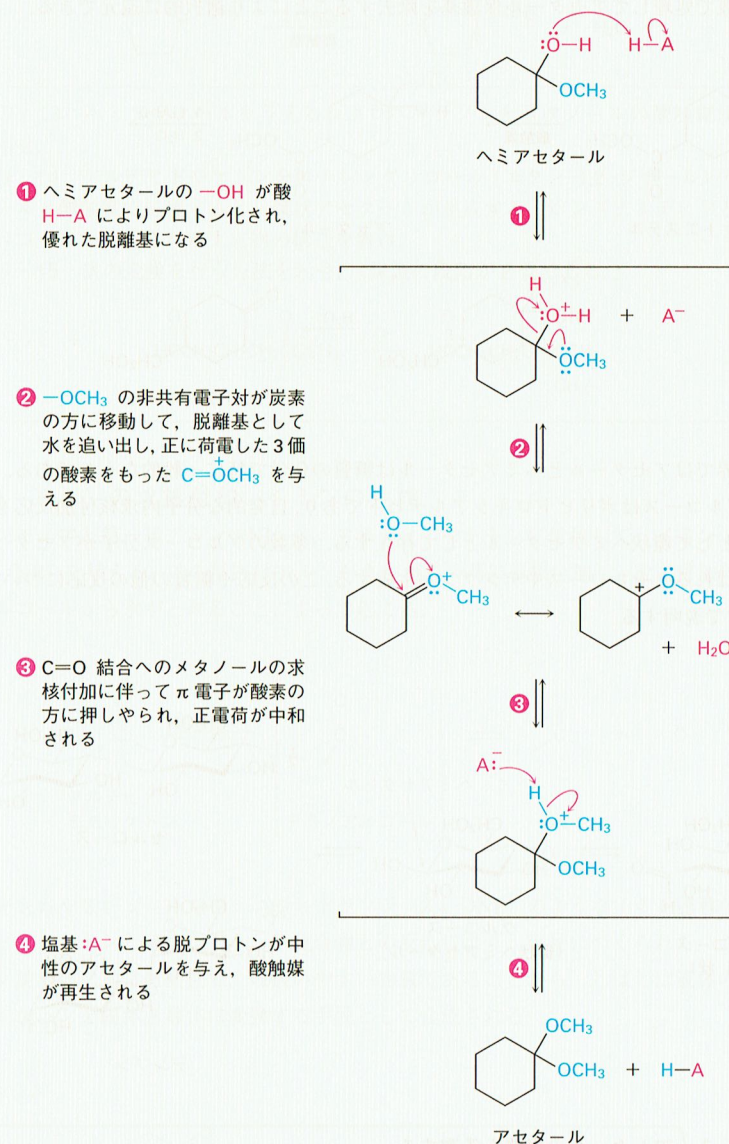
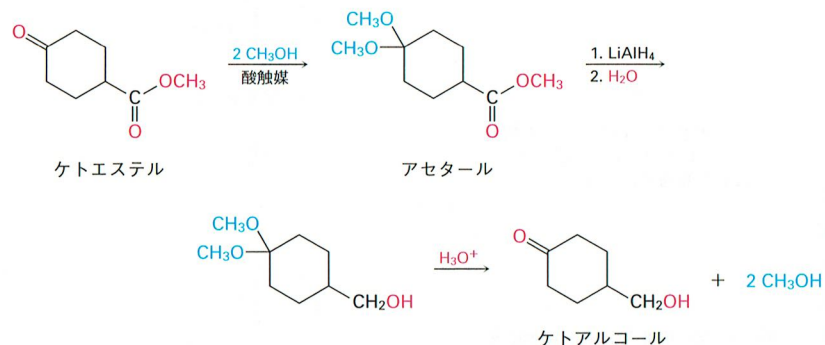
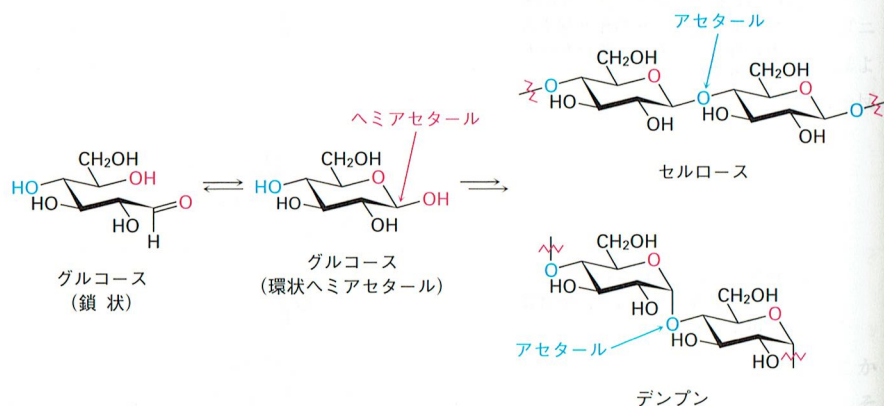


図 9・3 反応機構：ヘミアセタールからのアセタール生成の機構。プロトン化と水の脱離が中間体カチオンを与え、これがメタノールと求核付加反応を行う。

最初にケトンカルボニル基をアセタールに変え、次にエーテル中 LiAlH_4 で還元し、最後に酸水溶液で処理してアセタール保護基を除去することにより選択的に還元できる。



自然界ではアセタールとヘミアセタールは糖質の化学で特に一般的のものである。たとえば、グルコースはポリヒドロキシアルデヒドであり、自発的な分子内求核付加反応を行って、主として環状ヘミアセタールとして存在する。多数のグルコース分子がアセタール結合で結ばれるとセルロースやデンプンが生成する。この反応や糖質の他の反応については、第14章で説明する。

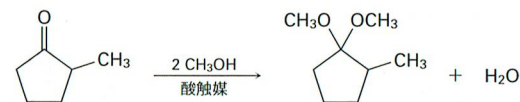


例題 9・3 アセタールの構造を予測する

2-メチルシクロペンタノンとメタノールの酸触媒反応で、どんな生成物が得られるか。

解き方 ケトンは酸の存在下にアルコールと反応してアセタールを与える。生成物を見つけるには、ケトンの酸素をアルコールからの $-\text{OCH}_3$ 二つで置き換える。

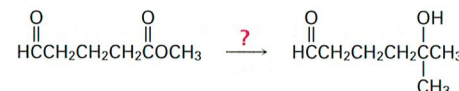
解答



問題 9・13 ヘミアセタールを与えるシクロヘキサノンとメタノールの酸触媒反応の機構を示せ。

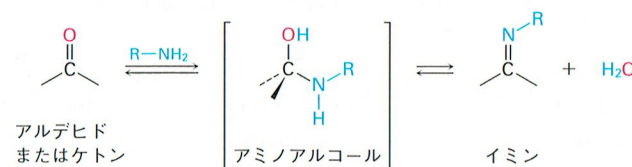
問題 9・14 アルデヒドやケトンにエチレングリコール (エタン-1,2-ジオール) のようなジオールと酸触媒で処理すると、環状アセタールが生成する。ベンズアルデヒドとエチレングリコールから得られる生成物の構造を書け。

問題 9・15 次の変換を行う方法を示せ。(保護の段階が必要である。)



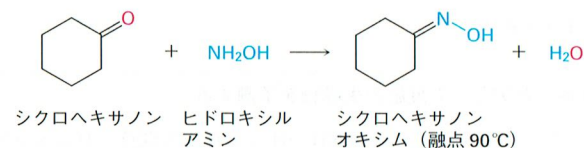
9・9 アミンの求核付加: イミンの生成

アンモニアと第一級アミン RNH_2 は、アルデヒドやケトンに付加して、イミン (imine, $\text{R}'_2\text{C}=\text{NR}$) を与える。この反応はアミンがカルボニル基に求核付加し、次に付加体のアミノアルコールから水がとれることによって起こる。

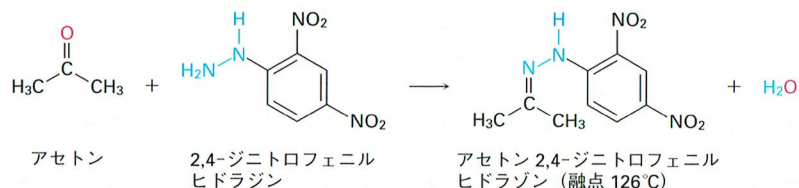


オキシムや2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン (2,4-DNP) のようなイミン誘導体も、アルデヒドやケトンと適当な $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}$ 化合物との反応により、容易につくられる。これらのイミン誘導体は通常結晶性で、取扱いやすい物質であることから、しばしば液体のアルデヒドやケトンを固体誘導体に変換する手段として合成される。

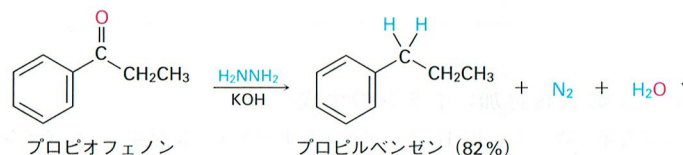
オキシム



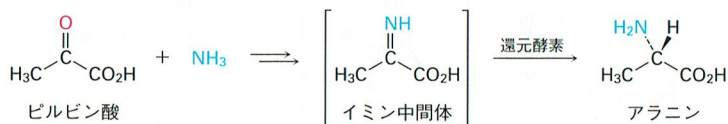
2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン



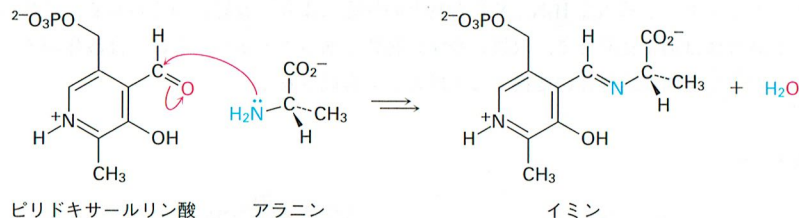
イミン生成の重要な変法として、強塩基の存在下に、アルデヒドやケトンにヒドラジン H₂N-NH₂ で処理する反応がある。発見者にちなんで ^{ヴォルフ} Wolff-Kishner 反応とよばれるこの過程は、アルデヒドやケトンを実にアルカンに変える (R₂C=O → R₂CH₂) きわめて有用な方法である。Wolff-Kishner 反応では、まずヒドラゾンとよばれるイミン中間体ができ、続いて窒素がとんでアルカン生成物が生成する。



イミンは体内におけるアミノ酸の生成や分解の経路を含む多くの生物学的な過程における一般的な中間体である。たとえば、アミノ酸のアラニンが合成される生体内経路の一つは、ピルビン酸とアンモニアの間のイミン生成とそれに続く還元である。



アラニンの生体内分解の経路では、ビタミン B₆ の誘導体であるアルデヒドのピリドキサルリン酸との反応でイミンができ、これがさらに分解される。



例題 9・4 ケトンとアミンの反応の生成物を予測する

ブタン-2-オンとヒドロキシルアミン NH₂OH との反応で期待される生成物は何か。

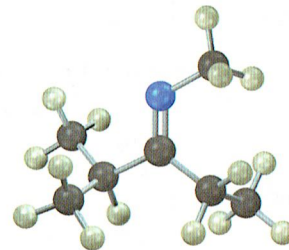
解き方 ケトンから酸素 1 個、アミンから水素 2 個をとって水をつくり、残りの部分をつなぐ。



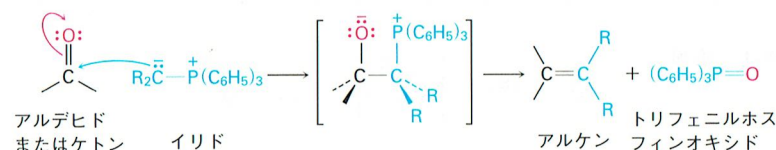
問題 9・16 シクロヘキサノンを次の試薬で処理して得られる生成物を書け。

(a) CH₃NH₂ (b) CH₃CH₂OH, H⁺ (c) NaBH₄

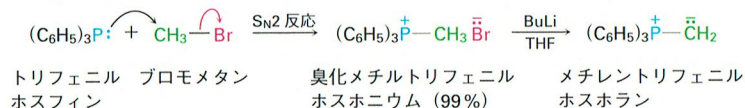
問題 9・17 カルボニル化合物とアミンから次の分子を合成する方法を示せ (青: N)。



ケトンとアルデヒドは ^{ウィットティッヒ} Wittig 反応によりアルケンに変換することができる。この反応では、リンイリド R₂C=P(C₆H₅)₃ がアルデヒドまたはケトンに付加して中間体が生成し、これがさらに反応してアルケンを与える。(イリドは正電荷と負電荷が隣合っている双極性化合物である。) 全体としては、カルボニルの酸素原子が、もともとリンに結合していた有機部分により置換されたことになる。

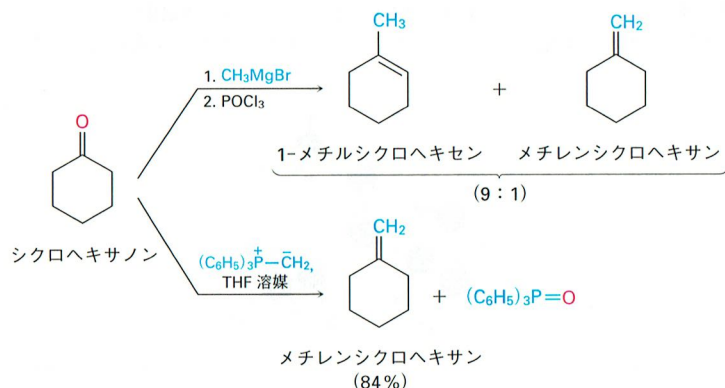


Wittig 反応に必要なリンイリドは、第一級ハロゲン化アルキルのトリフェニルホスフィン (C₆H₅)₃P: による S_N2 反応と、それに続く塩基処理によって容易に調製できる。正に荷電したリンに隣接する炭素上のプロトンは酸性であり、水素化ナトリウムやブチリチウム BuLi のような強塩基によって引き抜かれて、イリドを生成する。たとえば、



Wittig 反応の大きな価値は、構造のはっきりした純粋なアルケンが得られることである。

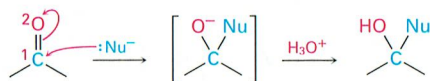
アルケンの二重結合は常に前駆体のカルボニル基の存在した位置に正確に形成され、混合物 (*E,Z* 異性体以外の) は生成しない。たとえば、シクロヘキサノンとメチレントリフェニルホスホランの反応は、単一のアルケン生成物、メチレンシクロヘキサンを与えるが、一方シクロヘキサノンに臭化メチルマグネシウムを付加させた後、脱水するもう一つの合成は、二つのアルケンの混合物を与える。



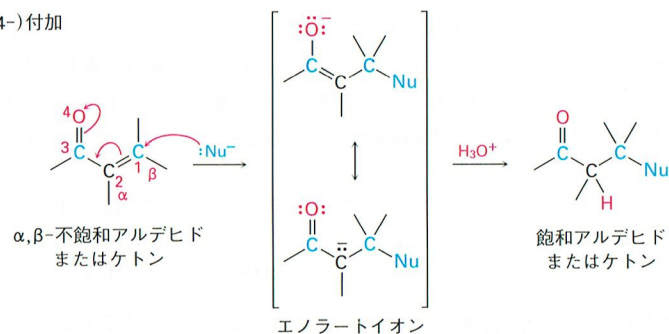
9・10 共役求核付加反応

これまで述べてきた反応は求核試薬がカルボニル基に直接付加する、いわゆる 1,2-付加 (1,2-addition) とよばれるものであった。この直接付加と密接に関連した反応に、 α,β -不飽和アルデヒド/ケトンの $\text{C}=\text{C}$ 結合に対する求核試薬の共役付加、すなわち 1,4-付加 (1,4-addition) がある。(カルボニル基の隣の炭素原子を α 炭素、その次の原子を β 炭素、

直接 (1,2-) 付加

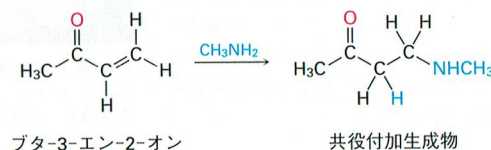


共役 (1,4-) 付加

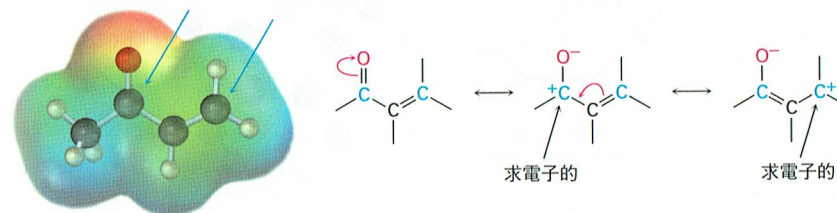


などによんでいる。) すなわち、共役ジエン (§4・8) とまったく同様に、 α,β -不飽和アルデヒド/ケトンは共役した $\text{C}=\text{C}$ 結合と $\text{C}=\text{O}$ 結合をもっている。

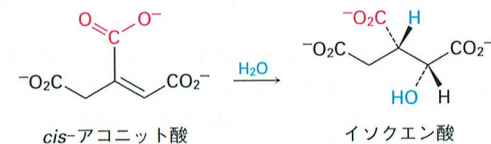
共役付加の最初の生成物は共鳴安定化されたエノラートイオン (enolate ion) であり、その α 炭素にプロトン化が起こって、飽和されたアルデヒドまたはケトン生成物を与える。たとえば、メチルアミンはブタ-3-エン-2-オンと反応して、付加生成物のアミノケトンを与える。



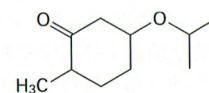
共役付加が起こるのは、 α,β -不飽和カルボニル化合物の電氣的に陰性な酸素原子が β 炭素から電子を引く、それによって、この炭素が典型的なアルケンの $\text{C}=\text{C}$ 結合よりも電子が欠乏し、より求電子的になるためである。



共役付加はアミン求核試薬や水によるものが特に一般的であり、多くの生体内反応経路においても起こっている。一例として、*cis*-アコニット酸の $\text{C}=\text{C}$ 結合に水が付加してイソクエン酸を与える反応があり、これは食物代謝のクエン酸回路における一段階である。



問題 9・18 次の化合物が、 α,β -不飽和ケトンとアルコールとの間の共役付加反応によって合成された。二つの出発物を示せ。



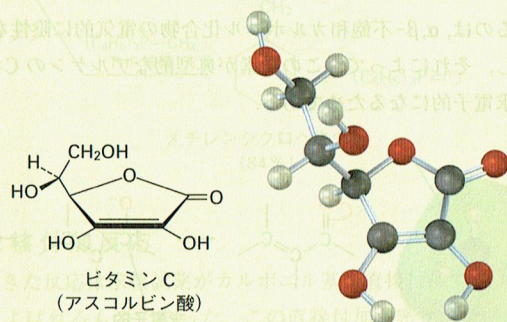
化学余話

ビタミンC

ビタミンCはヒトのあらゆるビタミンの中で最もよく知られているものであることは間違いない。最初に発見され(1928年)、最初に構造が決められ(1933年)、最初に実験室で合成された(1933年)ビタミンである。世界中で毎年200000トン以上のビタミンCが製造されているが、この量は他のすべてのビタミンの合計を上回っている。ビタミン補給としての用途に加えて、ビタミンCは食品保存料、パン製造における“小麦粉改良剤”および動物飼料の添加剤として使われている。



1700年代には壊血病対策として、オレンジ、レモン、ライムなどの柑橘類をとることが推奨された。© almaje/fotolia



ビタミンCは壊血病に有効であるという理由で、おそらく最もよく知られている。すなわち、ビタミンCは食物中に新鮮野菜や柑橘類が不足しているために起こる出血性の疾患である壊血病にかかりにくくする。大航海時代の船乗りは特に壊血病にかかりやすく、船員の死亡率が高かった。たとえば、ポルトガルの探検家 Vasco da Gama は1497~1499年の喜望峯を回る2年間の航海で、半数以上の乗組員を壊血病で失った。

最近では、ビタミンCの大量投与が普通の風邪をひきにくくし、不妊症を治し、後天性免疫不全症候群(エイズ)の発症を遅くし、胃がんや子宮頸がんの増殖を阻止するといわれている。しかし、これらについては医学的な証拠はない。これまでに行われた風邪に対するビタミンCの効果についての最大規模の研究において、合計40000人を対象とした100以上の別々に行われた臨床試験を統計的に再解析したところ、ビタミンCをサプリメントとして日常的に摂取している人々とそうでない人々の間で風邪の罹患率に違いはみられなかった。しかし、風邪にかかっているときに服用すると、ビタミンCは罹患期間を8%ほど短縮するようであった。

ビタミンCの工業的製法は生物学および実験室的な有機化学反応の珍しい組み合わせから成っており、Hoffmann-La Roche社は図9・4に示した5段階の工程でグル

コースから合成している。ペンタヒドロキシアルデヒドのグルコースをまずソルビトールに還元し、これを微生物の *Acetobacter suboxydans* で酸化する。ソルビトール中の6個のヒドロキシ基のうちの一つだけを選択的に酸化する化学試薬はないので、酵素反応が使われる。次にアセトンと酸触媒で処理して、残り四つのヒドロキシ基をアセタール結合に変換し、残ったヒドロキシ基をNaOCl水溶液(家庭用漂白剤)との反応で、化学的にカルボン酸に酸化する。酸による加水分解で二つのアセタール基を除去すると、分子内でエステル形成反応が起こり、アスコルビン酸が得られる。五つの段階はいずれも90%以上の収率で進行する。

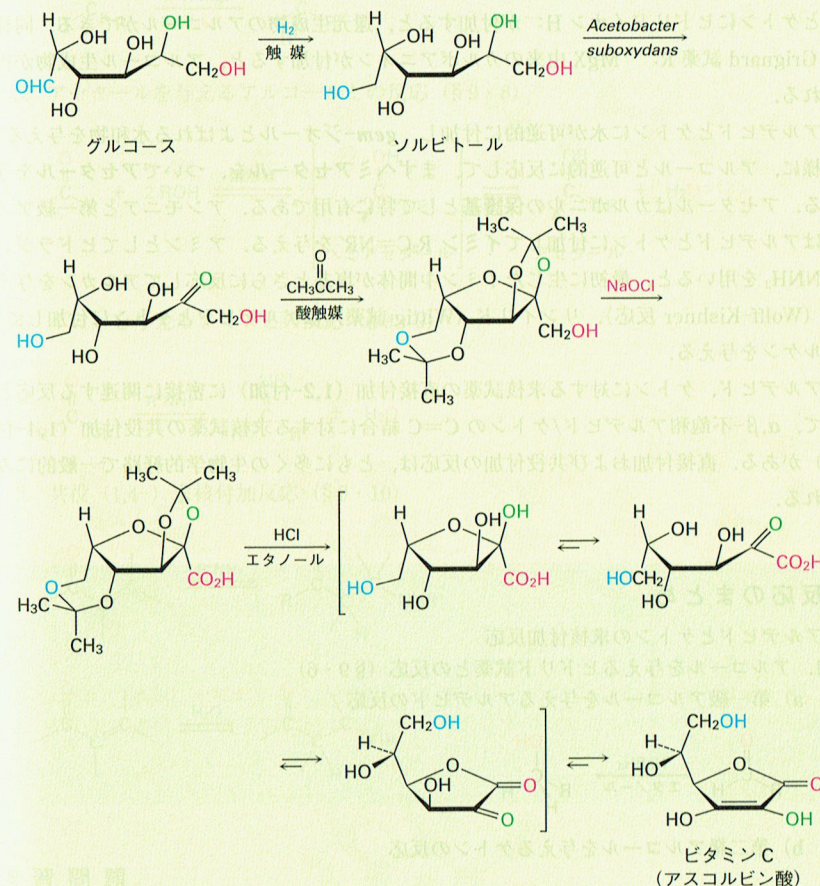


図9・4 グルコースからのアスコルビン酸の工業的合成

まとめと重要語句

化学工業においても生物化学においても、アルデヒドとケトンはあらゆる化合物の中で最も重要なものである。この章では、それらが行う典型的な反応をいくつかみてきた。

構造的には、炭素-酸素二重結合は炭素-炭素二重結合に似ている。カルボニル炭素原子は sp^2 混成しており、酸素と σ 結合および π 結合を形成する。カルボニル基は酸素の電気陰性度のために、強く分極している。

アルデヒドは通常、第一級アルコールの酸化でつくられ、ケトンは第二級アルコールの酸化によってつくられる。アルデヒドとケトンは化学的な挙動がよく似ている。いずれも求核付加反応を受け、種々の型の生成物を合成するのに有用である。たとえば、アルデヒドとケトンにヒドリドイオン H^- が付加すると、還元生成物のアルコールができる。同様に Grignard 試薬 R'^-MgX 由来のカルボアニオンが付加すると、アルコール生成物が得られる。

アルデヒドとケトンに水が可逆的に付加し、gem-ジオールとよばれる水和物を与える。同様に、アルコールと可逆的に反応して、まずヘミアセタールを、ついでアセタールを与える。アセタールはカルボニルの保護基として特に有用である。アンモニアと第一級アミンはアルデヒドとケトンに付加してイミン $R_2C=NR'$ を与える。アミンとしてヒドラジン H_2NNH_2 を用いると、最初に生じたイミン中間体が塩基とさらに反応してアルカンを与える (Wolff-Kishner 反応)。リンイリド (Wittig 試薬) はアルデヒドとケトンに付加して、アルケンを与える。

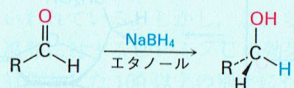
アルデヒド、ケトンに対する求核試薬の直接付加 (1,2-付加) に密接に関連する反応として、 α,β -不飽和アルデヒド/ケトンの $C=C$ 結合に対する求核試薬の共役付加 (1,4-付加) がある。直接付加および共役付加の反応は、ともに多くの生物学的経路で一般的にみられる。

反応のまとめ

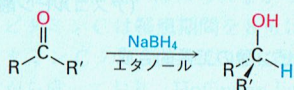
アルデヒドとケトンの求核付加反応

1. アルコールを与えるヒドリド試薬との反応 (§9・6)

a) 第一級アルコールを与えるアルデヒドの反応

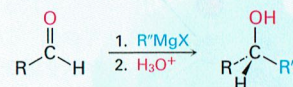


b) 第二級アルコールを与えるケトンの反応

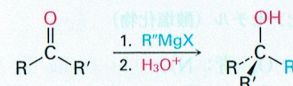


2. アルコールを与える Grignard 試薬との反応 (§9・6)

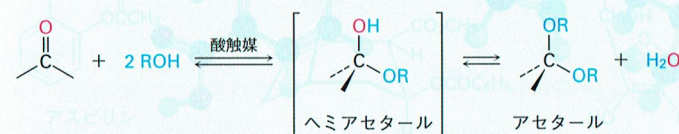
a) 第二級アルコールを与えるアルデヒドの反応



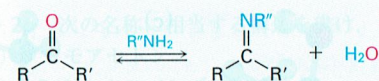
b) 第三級アルコールを与えるケトンの反応



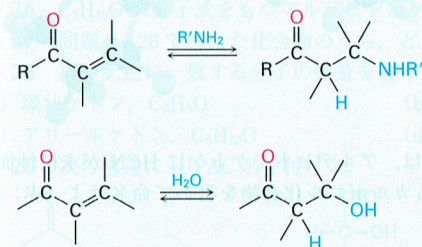
3. アセタールを与えるアルコールとの反応 (§9・8)



4. イミンを与えるアミンとの反応 (§9・9)



5. 共役 (1,4-) 求核付加反応 (§9・10)

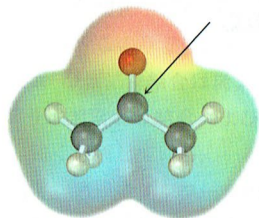


練習問題

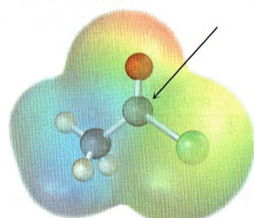
目で学ぶ化学

9・19 次の静電ポテンシャルマップから考えて、ケトンと酸塩化物ではどちらのカルボニル化合物がより求電子的なカルボニル炭素原子をもっているか。またどちらがより求核

的なカルボニル酸素原子をもっているか、答えを説明せよ。

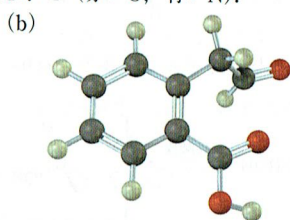
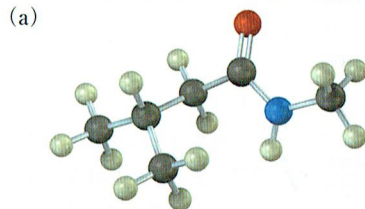


アセトン (ケトン)

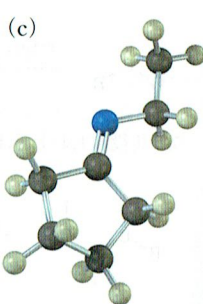
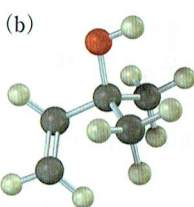
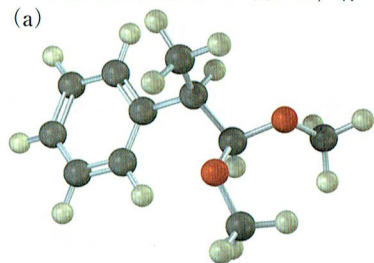


塩化アセチル (酸塩化物)

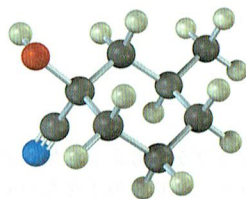
9・20 次の分子中のカルボニル基の種類を示せ (赤: O, 青: N).



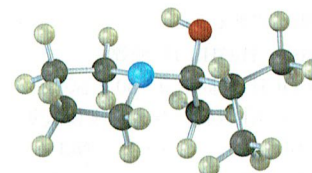
9・21 次の分子を合成するための出発物を示せ。アセタールならカルボニル化合物とアルコールを、イミンならカルボニル化合物とアミンを、アルコールならカルボニル化合物と Grignard 試薬を示せ (赤: O, 青: N).



9・22 シアノヒドリンとよばれる化合物は、アルデヒドやケトンに HCN が求核付加して生成する。次のシアノヒドリンを与えるカルボニル化合物を書いて命名せよ (赤: O, 青: N).



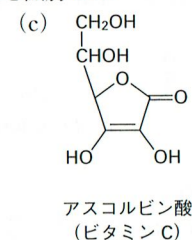
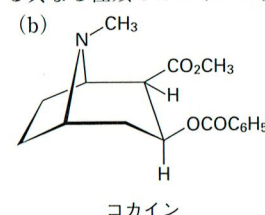
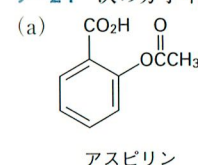
9・23 次のモデルは、アルデヒドまたはケトンに対する求核試薬の付加によってできた生成物である。出発物を示し、反応式を書け (赤: O, 青: N).



補充問題

カルボニル化合物の識別と命名法

9・24 次の分子中に存在する異なる種類のカルボニル基を識別せよ。



9・25 次の名称に相当する構造を書け。

- (a) プロモアセトン (b) 3-メチルブタン-2-オン
(c) 3,5-ジニトロベンズアルデヒド (d) 3,5-ジメチルシクロヘキサノン
(e) 2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-オン (f) ブタンジアル
(g) (S)-2-ヒドロキシプロパナール (h) 3-フェニルプロパ-2-エナール

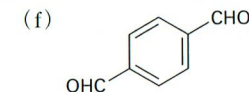
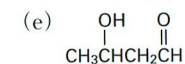
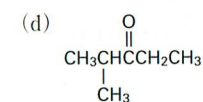
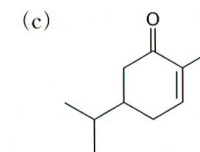
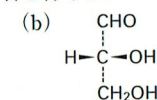
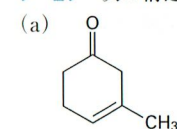
9・26 $C_5H_{10}O$ の分子式をもつアルデヒドとケトンの構造を7種書き、命名せよ。

9・27 問題9・26で答えた化合物のうち、どれがキラルか。

9・28 次の記述に一致する分子の構造を書け。

- (a) 環状ケトン, C_6H_8O (b) ジケトン, $C_6H_{10}O_2$
(c) アリールケトン, $C_9H_{10}O$ (d) 2-プロモアルデヒド, C_5H_9BrO

9・29 次の構造に IUPAC 名を付けよ。



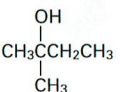
反応

9・30 フェニルアセトアルデヒド $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ と次の試薬との反応の生成物を予測せよ。

- (a) NaBH_4 , 次に H_3O^+ (b) 酸性 CrO_3 (c) NH_2OH
 (d) CH_3MgBr , 次に H_3O^+ (e) CH_3OH , H^+ 触媒

9・31 アセトフェノン $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$ と問題 9・30 の試薬との反応の生成物を予測せよ。

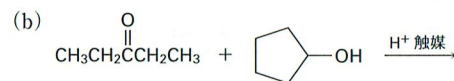
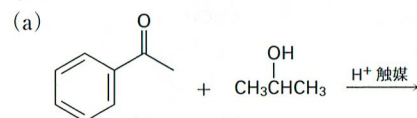
9・32 アセトンに付加して, 次の生成物を与える求核試薬を示せ。

- (a)  (b)  (c)  (d) 

9・33 臭化フェニルマグネシウムと次の試薬との反応で得られる生成物を示せ。

- (a) CH_2O (b) ベンゾフェノン ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_5$) (c) ペンタン-3-オン

9・34 次の反応で生成する中間体のヘミアセタールと最終生成物のアセタールの構造を示せ。

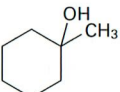
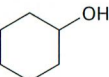
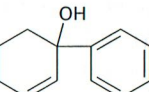


9・35 ブタン-2-オンと HCN の反応は新しいキラル中心をもったシアノヒドリン $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$ を与える。生成物が光学活性でないのはなぜか。

9・36 問題 9・35 の答えを参考にしたら, 臭化フェニルマグネシウムとブタン-2-オンとの反応で得られる生成物はどんな立体化学をもつと思うか。

合成

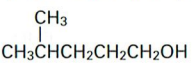
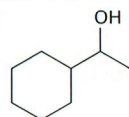
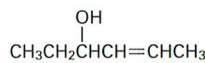
9・37 シクロヘキサ-2-エノンと必要な他の試薬から次の物質を合成するにはどうしたらよいか。(2段階以上が必要かもしれない。)

- (a)  (b)  (c)  (d) 

9・38 アルデヒドまたはケトンの Grignard 反応を用いて次の化合物を合成せよ。

- (a) ペンタン-2-オール (b) 1-フェニルブタン-2-オール
 (c) 1-エチルシクロヘキサノール (d) ジフェニルメタノール

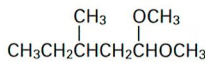
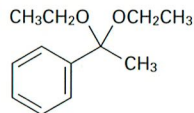
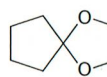
9・39 アルデヒドまたはケトンの Grignard 反応を用いて, 次のアルコールを合成するにはどうしたらよいか。すべての可能性を示せ。

- (a)  (b)  (c) 

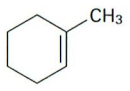
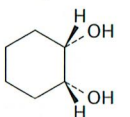
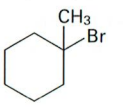
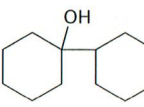
9・40 問題 9・39 に示したアルコールのうち, カルボニル化合物の還元によってつくることができるのはどれか。おのおの場合, どんなカルボニル化合物を用いたらよいか。

9・41 ブロモベンゼンを安息香酸 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ に変換する方法を示せ。(2段階以上が必要である。)

9・42 次のアセタールをつくるのに用いる出発物のアルコールとアルデヒドまたはケトンの構造を示せ。

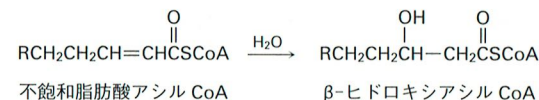
- (a)  (b)  (c) 

9・43 シクロヘキサノンから, 次の化合物を合成する方法を示せ。

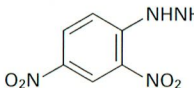
- (a)  (b)  (c)  (d) 

総合問題

9・44 脂質代謝における段階の一つは, β -ヒドロキシアシル CoA を与える α, β -不飽和アシル CoA と水の反応である。この反応の機構を示せ。



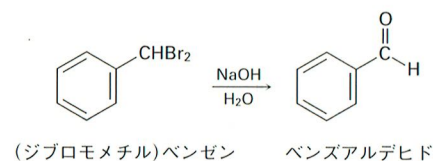
9・45 ペンタン-2-オンと次の試薬との反応の生成物を示せ。

- (a) NH_2OH (b)  (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, H^+

9・46 シクロヘキサ-2-エノンに対する次の試薬の共役付加によって得られる生成物を掛け。

- (a) H_2O (b) NH_3 (c) CH_3OH (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$

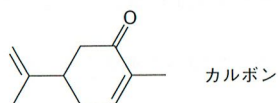
9・47 (ジプロモメチル)ベンゼンと NaOH の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応が (ジヒドロキシメチル)ベンゼンではなくベンズアルデヒドを与えるという事実を説明せよ。



9・48 カルボン は スペアミント油の主成分である。カルボンと次の試薬との反応で期待される生成物は何か。

- (a) LiAlH_4 , 次に H_3O^+
 (c) H_2 , Pd 触媒

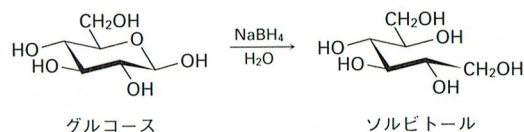
- (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, 次に H_3O^+
 (d) CH_3OH , H^+



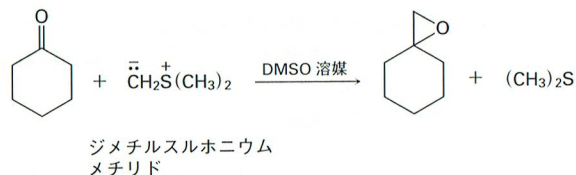
9・49 酸触媒の存在下にアルデヒドやケトンとチオールで処理するとチオアセタール $\text{R}_2\text{C}(\text{SR})_2$ が生成する。このチオアセタール生成はこれまでに学んだ他の反応のどれと似ているか。この反応の機構を示せ。

9・50 アルデヒドやケトンとヒドラジン H_2NNH_2 で処理するとアジン $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}_2$ が生成する。この反応の機構を示せ。

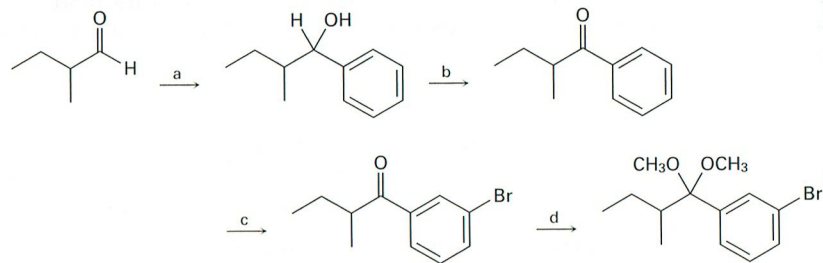
9・51 グルコースを NaBH_4 で処理すると、食品添加物としてよく使われているソルビトールが生成する。この還元がどのようにして起こるかを示せ。



9・52 ケトンはジメチルスルホニウムメチリドと反応してエポキシドを与える。この反応の機構は (1) 最初の求核付加とそれに続く (2) 分子内 $\text{S}_\text{N}2$ 置換を含んでいる。反応機構を式で表せ。

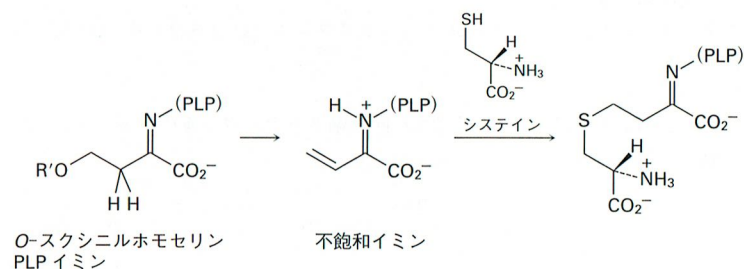


9・53 次のスキーム中の試薬 a~d を示せ。

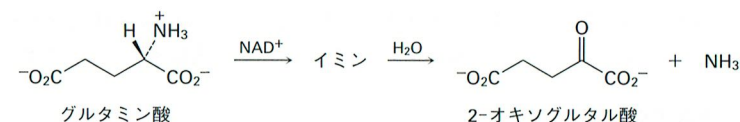


9・54 アミノ酸のメチオニンは (1) 不飽和イミンを与えるピリドキサルリン酸 (PEP) イミンの反応と、それに続く (2) アミノ酸のシステインとの反応を含む多段階経路で生合

成される。二つの段階では、どんな種類の反応が起こっているか。

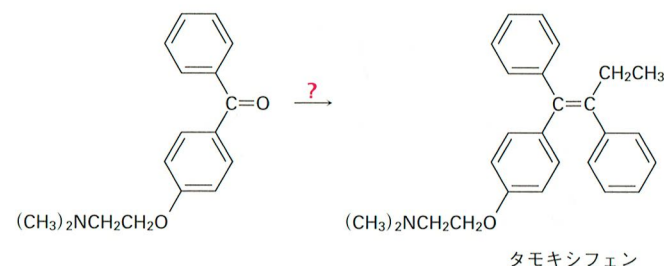


9・55 アミンがケトンに変換される生体内経路の一つは、(1) イミンを与えるアミンの酵素的酸化、(2) ケトンとアンモニアを与えるイミンの加水分解の二つの段階を含んでいる。たとえば、グルタミン酸がこの経路により、2-オキシグルタル酸に変換される。イミン中間体の構造を示し、加水分解段階の機構を示せ (イミン生成のちょうど逆反応)。

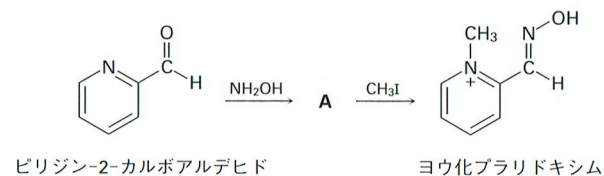


薬箱の中から

9・56 タモキシフェンは肺がんの治療に使われる医薬品である。ベンゼンと次のケトンおよび必要な試薬を何でも使って、タモキシフェンの合成法を示せ。



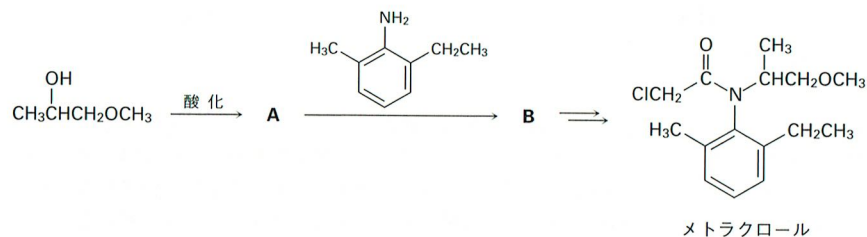
9・57 ヨウ化ブラリドキシムは、多くの殺虫剤による中毒に対する一般的な解毒剤である。この薬は、ピリジン-2-カルボアルデヒドから出発して2段階で合成される。



- (a) ピリジン-2-カルボアルデヒドとヒドロキシラミン NH_2OH の求核置換反応の機構を書き、中間体 A の構造を示せ。
- (b) ヨウ化プラリドキシムを与える A とヨードメタンの反応は $\text{S}_\text{N}2$ 反応である。この反応の機構を示せ。

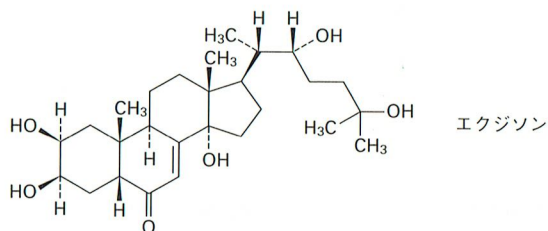
農芸化学の分野から

9・58 問題 2・74, 5・61, 6・66 で述べた除草剤メトラクロールの合成は酸化に始まり、イミン生成がそれに続く。



- (a) 出発物のエーテルは、エポキシドとナトリウムメトキシド $\text{Na}^+ \text{OCH}_3^-$ との反応で得ることができる。エポキシド（一般にプロピレンオキシドとよばれている）の構造を示せ。
- (b) 中間体 A の構造を示せ。
- (c) A の生成にはどんな酸化剤を用いたらよいか。
- (d) イミン B の構造は何か。

9・59 昆虫の脱皮ホルモンであるエクジソンを阻害することが、ある種の殺虫剤の一般的な作用機構となっている。



- (a) 各ヒドロキシ基を第一級、第二級、第三級に分類せよ。
- (b) エクジソンはキラル中心をいくつもつか。
- (c) エクジソンを NaBH_4 で還元するとヒドリドイオンの 1,2-付加と 1,4-付加の両方が起こる。立体化学を無視して各経路で生じる生成物を示せ。
- (d) (c) で述べた 1,2-付加と 1,4-付加の両方の還元経路では、ヒドリド付加が分子のどちらの側に起こるかによって二つの立体異性体が生じる。1,2-付加生成物の間の関係は何とよばれるか。1,4-付加生成物の間の関係はどうか。1,2-と 1,4-付加の生成物の間の関係はどうか。



トウガラシに触れたり、これを食べたりしたときの焼けるような感覚は、アミドとよばれるカルボン酸誘導体のカプサイシンによるものである。Image copyright Ariy, 2009. Used under license from Shutterstock. com

カルボン酸とその誘導体: 求核アシル置換反応

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 10・1 カルボン酸とその誘導体の命名法 | 10・9 エステルとその反応 |
| 10・2 カルボン酸とその誘導体の存在と性質 | 10・10 アミドとその反応 |
| 10・3 カルボン酸の酸性度 | 10・11 ニトリルとその反応 |
| 10・4 カルボン酸の合成 | 10・12 生体内カルボン酸誘導体: チオエステルとアシルリン酸 |
| 10・5 求核アシル置換反応 | 10・13 カルボニル化合物のポリマー: ポリアミドとポリエステル |
| 10・6 カルボン酸とその反応 | 化学余話 β-ラクタム系抗生物質 |
| 10・7 酸ハロゲン化物とその反応 | |
| 10・8 酸無水物とその反応 | |

カルボン酸 (carboxylic acid) とその誘導体は、実験室および生体中にとりわけ豊富に存在する有機化合物である。カルボン酸誘導体には多くの種類があるが、ここでは最も一般的な誘導体である酸ハロゲン化物 (acid halide)、酸無水物 (acid anhydride)、エステル (ester)、アミド (amide) およびニトリル (nitrile) とよばれる関連物質だけを取扱うことにする。この他に、アシルリン酸およびチオエステルも多くの生物学的過程において非常に重要な誘導体である。これらの化合物すべてに共通する構造上の特徴は、置換反応において脱離基として機能しうる、電気陰性的な原子または置換基に結合したアシル基を含んでいることである。

