

有機化学 3 第 1 回

アルコールまたはエーテルに関する諸反応と、
それに関わる基本的概念

はじめに

- 反応機構などの図や一部の解説は手書きです。
難読箇所はお問い合わせください。
- より丁寧な解説のため、動画の利用を検討しています。進捗があればお知らせします。
- この資料に関する質問、意見、指摘等は、webサイトのコメント欄またはリンク集のメールアドレスへお願いします。
- この資料は Creative Commons CC0 1.0 Universal ライセンスのもとで提供されています。

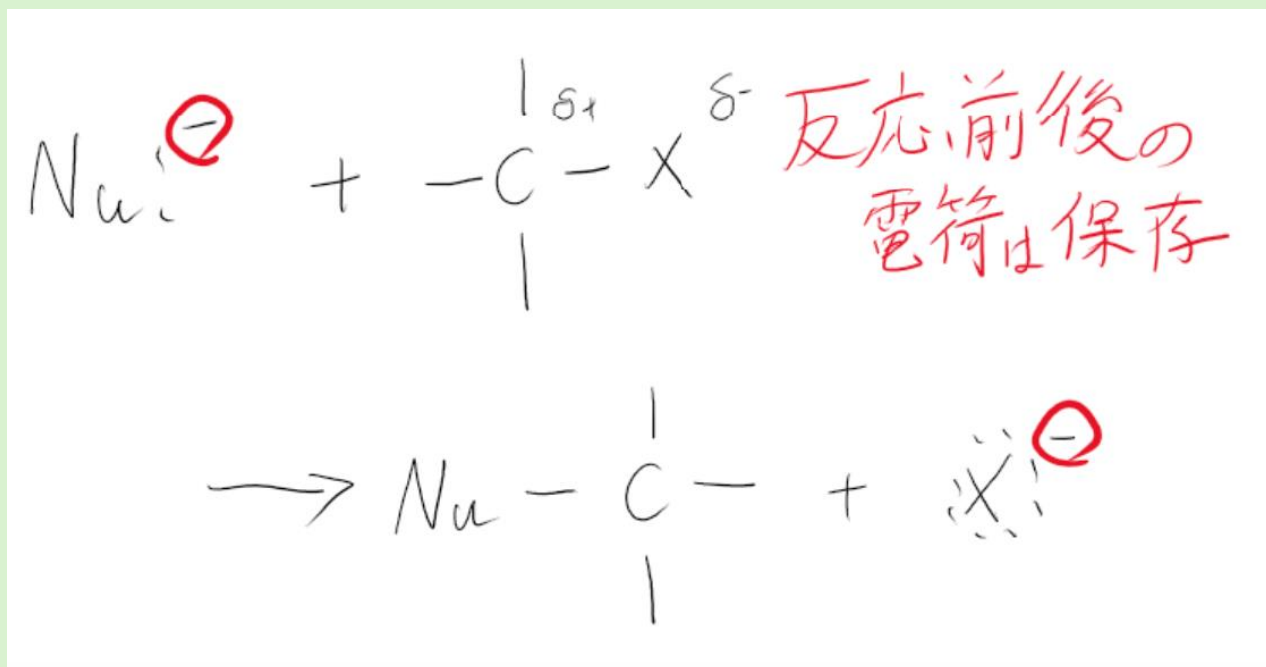
目次 1 / 2

- 反応機構の基礎
 - Lewis酸塩基反応
 - 超共役とカルボカチオンの安定性
 - $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応
 - 転移
 - $\text{E}1$ 、 $\text{E}2$ 反応
- アルコールに関する反応
 - アルケンの水和
 - アルコール基からハロゲン基への変換
- アルコール誘導体
 - メシラート、トシラート、トリフラートについて

目次 2 / 2

- アルコールを用いるエーテル合成
 - 分子間脱水
 - Williamsonエーテル合成
- アルコール基の保護
 - t-ブトキシ基を用いる方法
 - シリル基を用いる方法
- エーテルの反応
 - エーテルの開裂反応
- 余談
 - Hammond仮説とS_N1反応
 - アルコールの酸化と還元

多くの基礎的な有機化学反応（付加、求核置換、脱離）は、
 $(\delta)^+$ の電荷を持つ電子対受容体（ルイス酸）と、
 $(\delta)^-$ の電荷を持つ荷電した電子対供与体（ルイス塩基）の
 酸塩基反応である。

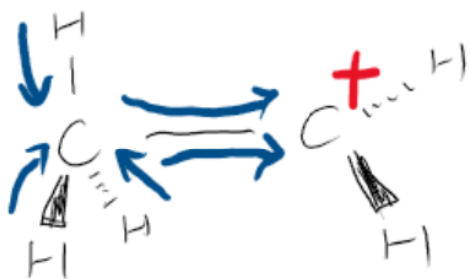


誘起効果： σ 結合を通じて、電気陰性度の差によって電子密度の偏りが生じる現象。

共鳴とは異なり、 σ 結合が続いていたとしても、遠くの原子には影響しない。

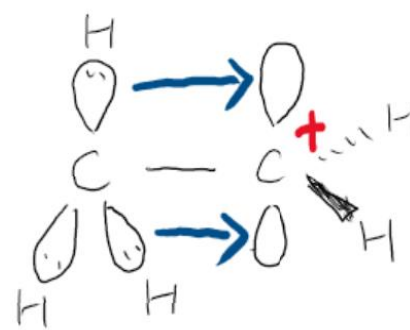
超共役： σ 結合電子が、近くの空のp軌道と微かに重なり、電子を供与する現象。

誘起効果



電気的な力で、
電子はC⁺に引かれる。

超共役

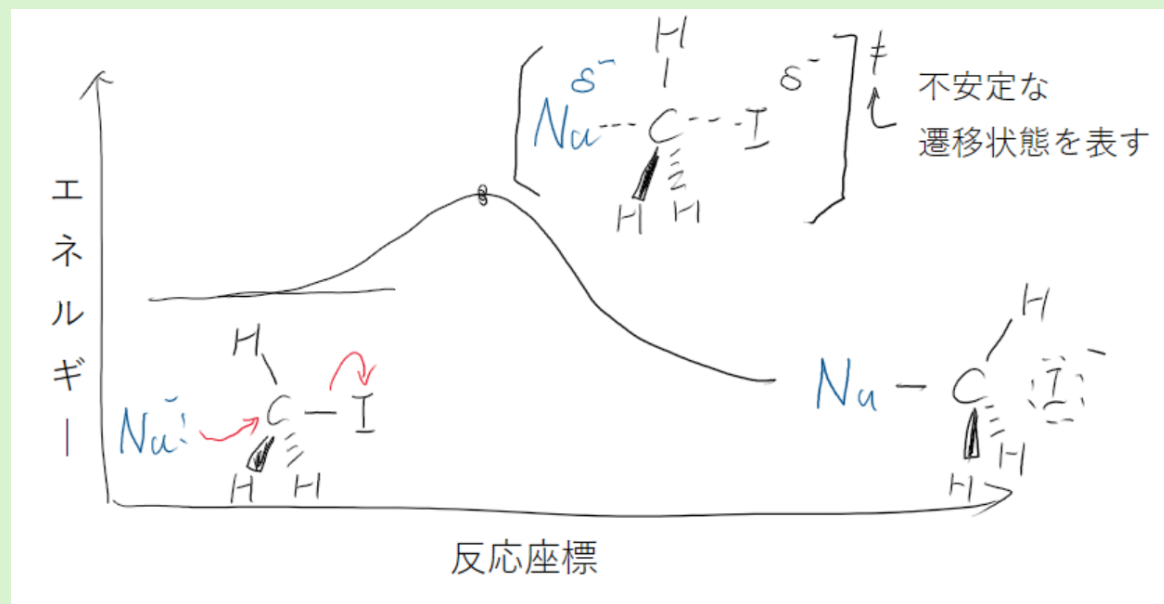


C⁺の電子不足は、
軌道論的に安定化される

S_N2反応：求核剤が基質の正電荷を攻撃し、同時に脱離基が脱離することで起こる一段階の協奏反応。

反応速度はそれぞれの衝突確率によるため、両物質の濃度に依存する。

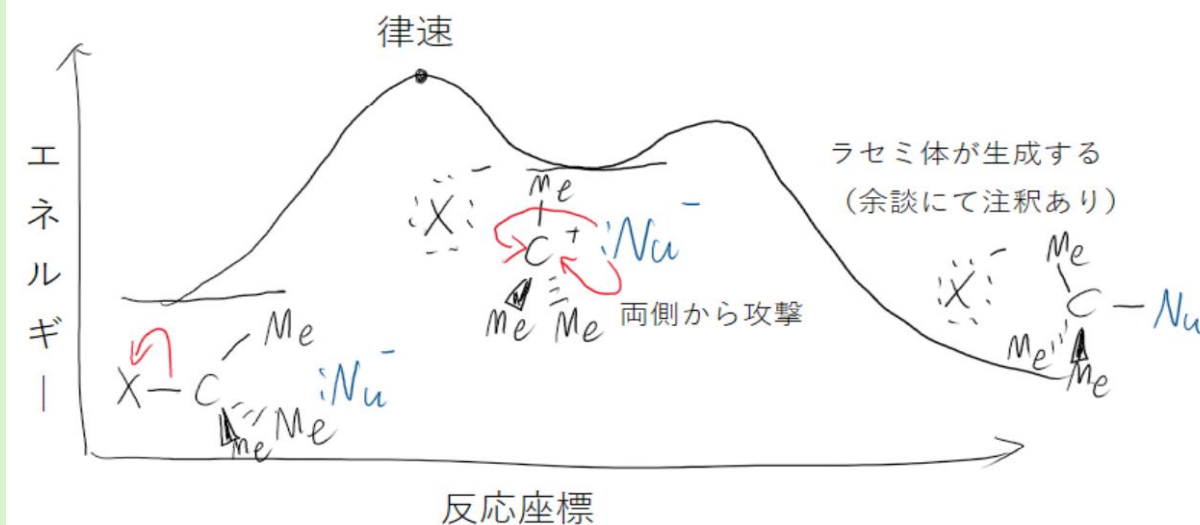
また、求核剤が溶媒和されないよう、非プロトン性溶媒で行われる。



左の機構から、反応は明らかに立体反転を伴う。(Walden反転)

Sn1反応：先に脱離基が脱離し、生成したカルボカチオンに求核剤が付加することで起こる二段階の反応。

カルボカチオンの生成が律速（遅い反応）であるため、反応速度は基質の濃度にも依存する。
また、脱離基の溶媒和を助けるため、プロトン性溶媒で行われる。



※Meはメチル基を表す。
Sn1反応は第三級炭素で
有利なため導入した。

メチル炭素：立体障害がなく、カルボカチオンが生成しないので、S_N2が支配的。

第一級炭素：立体障害が小さく、カルボカチオンが生成しにくいので、S_N2反応が有利。

第二級炭素：立体障害が大きく、カルボカチオンはやや不安定。条件によって反応は変化する。

第三級炭素：立体障害が非常に大きく、カルボカチオンは安定。S_N1が支配的。

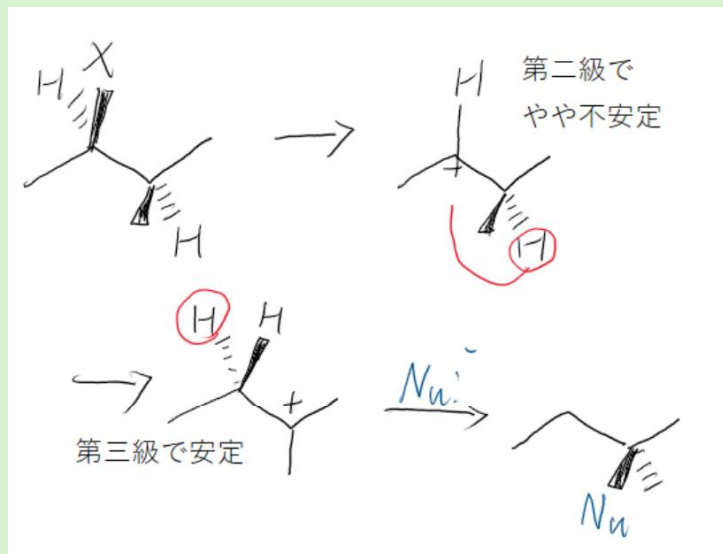
第二級炭素における条件の例：求核剤が強い→S_N2

置換基が大きいの→S_N1

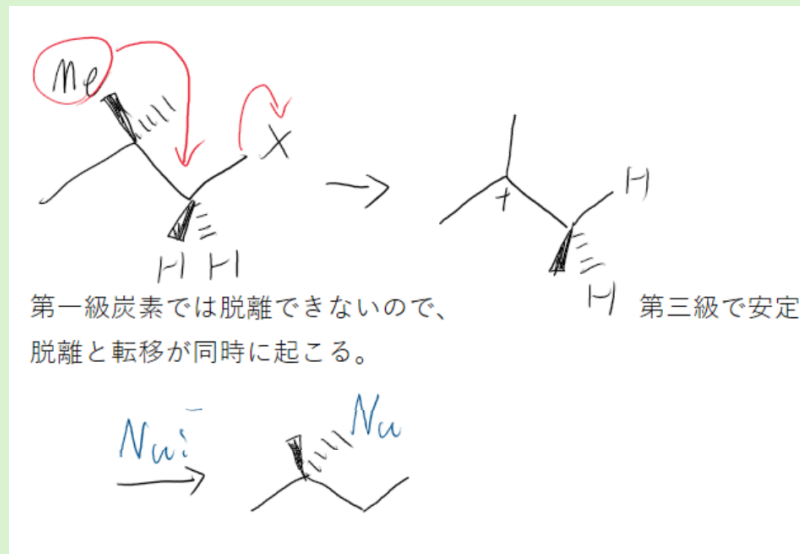
第二級炭素における S_N1 反応では、転移が起こることがある。

転移：カルボカチオンがより安定になるよう、
分子内の水素（ヒドリド移動）やMe基（メタニド移動）
が隣接原子に移動すること。

ヒドリド移動

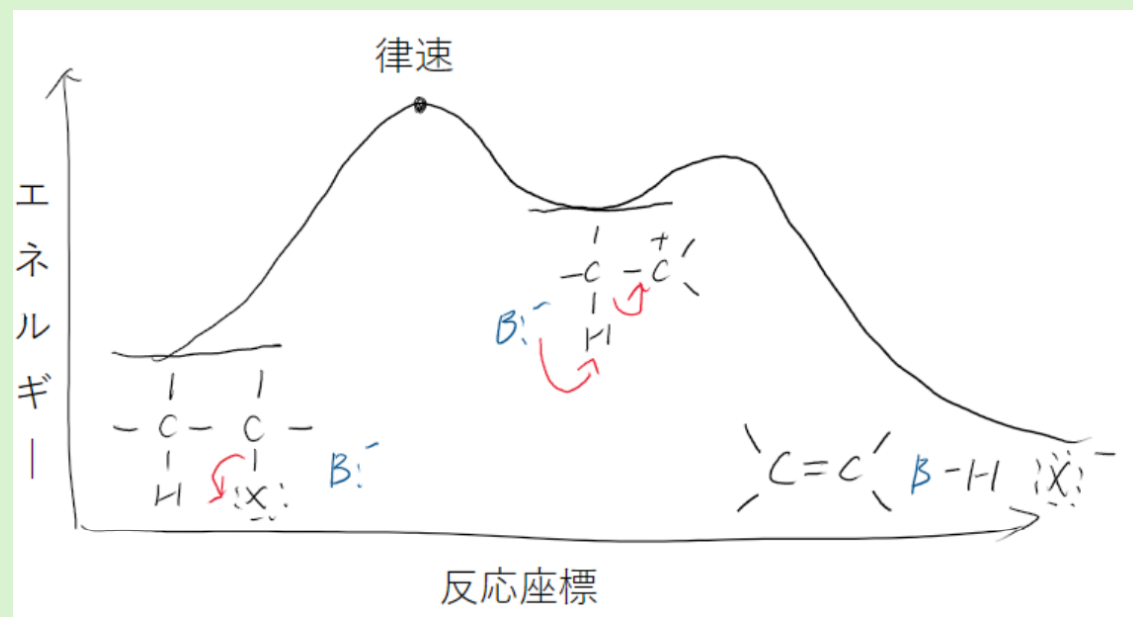


メタニド移動



E1反応：まず S_N1 と同様にカルボカチオンが生成（律速）し、隣接炭素上のHを塩基（通常は溶媒）が引き抜いて二重結合が生成する二段階の反応。

カルボカチオンを生成するので、転移が起こり得る。
反応速度は基質濃度에만依存する。



常により多置換のアルケンが生成する。（Zaitsev則）

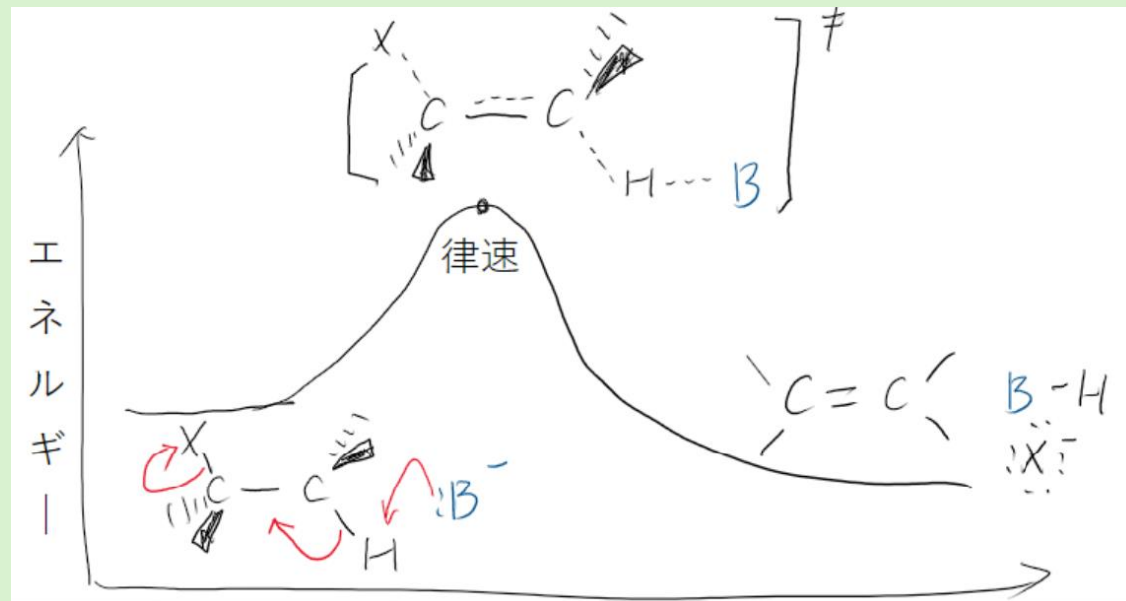
E1反応は常に S_N1 反応と競合する。

高温ではエントロピー効果でE1が有利。

E2反応：脱離基が脱離すると同時に塩基が隣接炭素のHを引き抜く一段階の協奏反応。

強塩基が必要だが、第一級基質でも反応できる。

反応速度は、基質と塩基両方の濃度に依存する。



反応はZaitsev則に従うが、
大きい塩基を用いると
Hoffmann則に従って
少置換アルケンを生成する。
また、脱離基と隣接Hが
同一平面上にあることが必須。
(Anti-periplanar配座)

求核置換、脱離反応簡略フローチャート

基質のカルボカチオンは安定か？

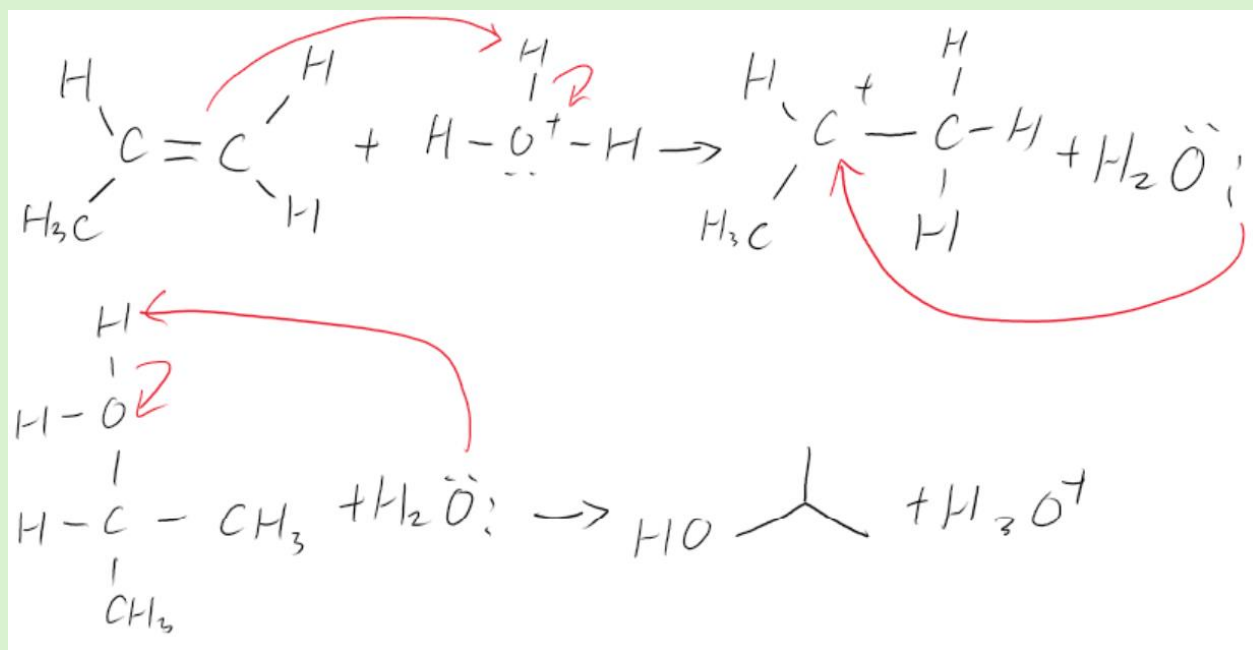
├ Yes → 系は高温か？ ─ Yes → E1反応
└┐ No → S_N1反応

└ No → 反応剤は？ ─ 強い求核剤 → S_N2反応
└┐ 強い塩基 → E2反応

基質の立体構造や溶媒等によって例外は存在する。

アルケンの水和は、アルコール脱離反応の逆反応である。

アルケンの電子が豊富な二重結合が酸性条件下でプロトン化され、生成したカルボカチオンを水分子が求核攻撃、脱プロトン化することでアルコールが生成する。

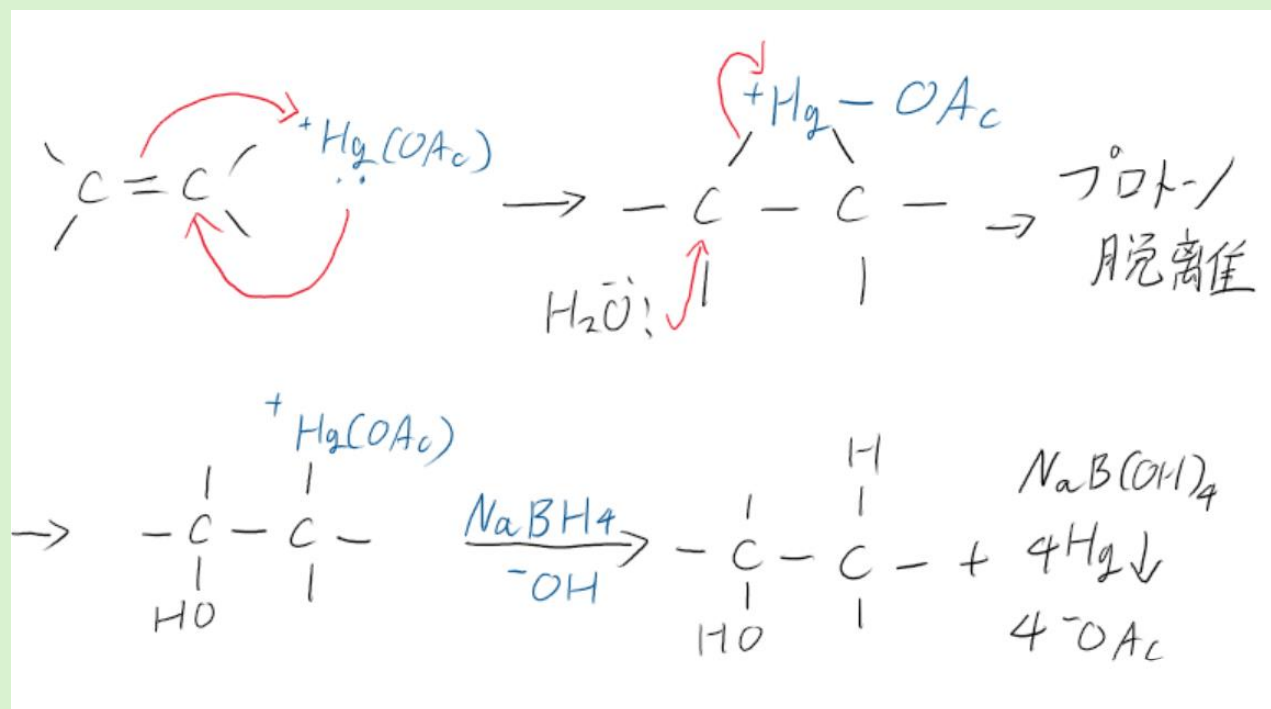


この反応はカルボカチオンを経由するので、転移を起こす可能性がある。これを防ぐルートとして、オキシ水銀化-脱水銀化がある。

オキシ水銀化は $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (Acはアセチル基) を用いて中間体を安定させ、転移を防ぐアルコール合成である。

水溶液中では一部電離して $^+\text{Hg}(\text{OAc})$ として扱う。

また、脱水銀化の機構は厳密には不明である。



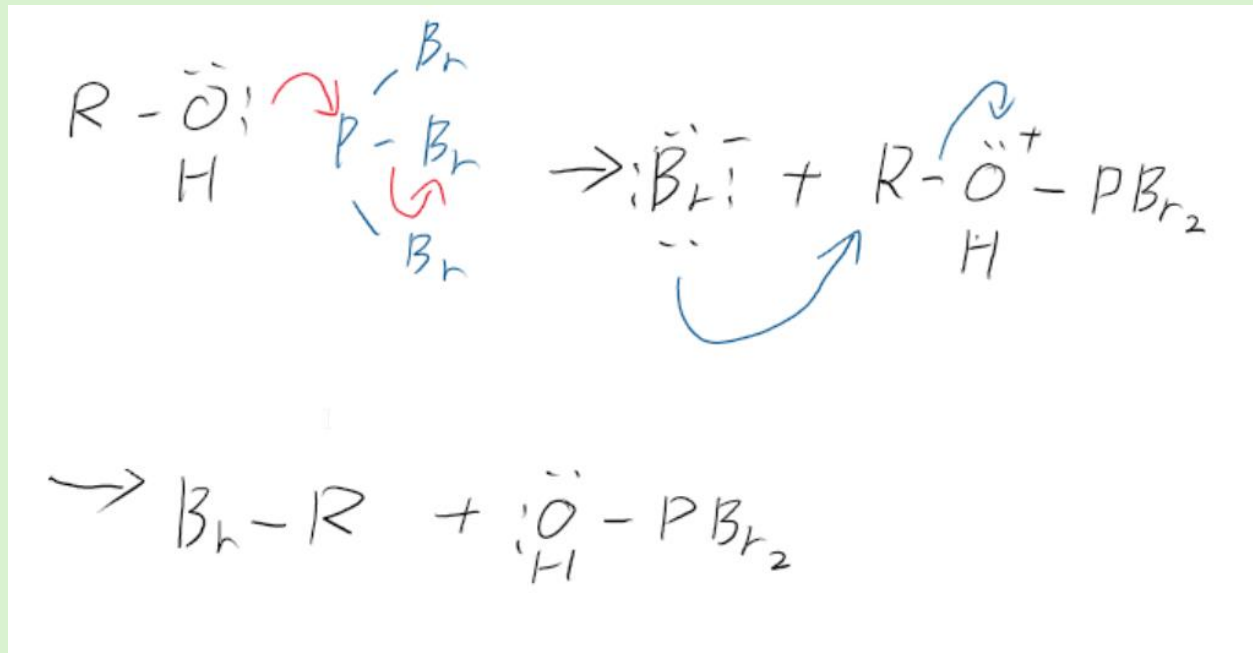
第1段階が律速で、 C^+ 生成ほどエネルギー障壁が高くなく、比較的温和な条件で進行する。

また、機構から明らかにアルコール溶媒中ではエーテルを生成する。
(アルコキシ水銀化)

アルコールに関する反応＞アルコール基からハロゲン基への置換

アルコールは、ハロゲン化水素と求核置換を起こしてハロアルカンを与えるが、 S_N1 では転移を起こし得る、必然的に酸性条件が必要など、不便な点も多い。

そこで、代替となる基質がハロゲン化リン (PX_3) や塩化チオニル ($SOCl_2$) である。



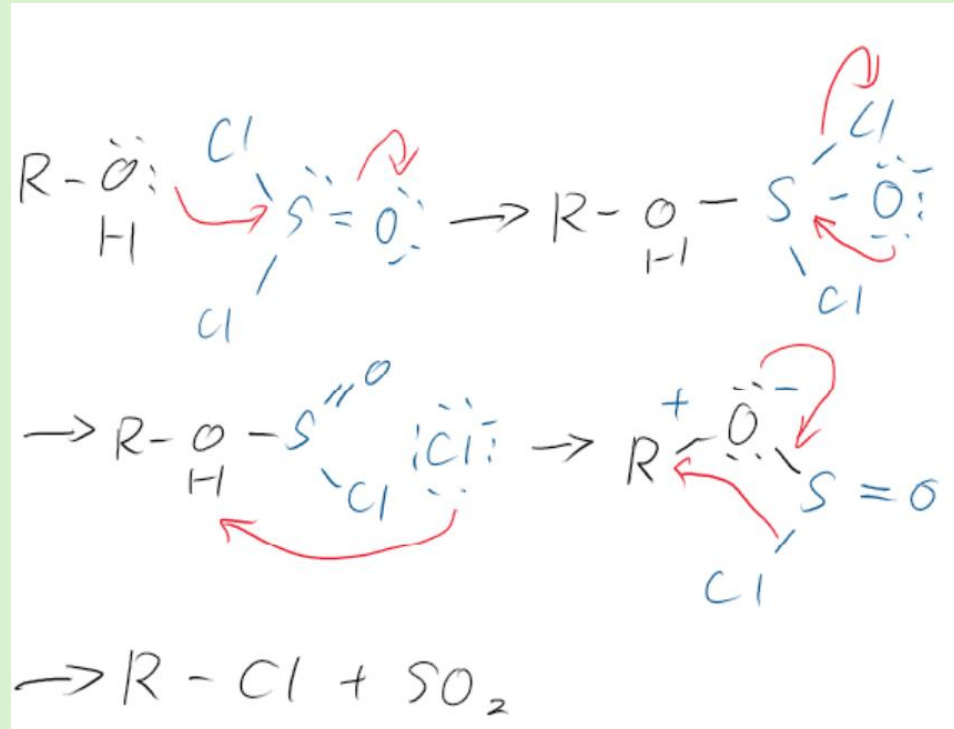
例として、アルコールと PBr_3 の反応機構を示した。

$P-O$ は極めて親和性が高く、非常に良い脱離基を作る。

極端な pH を必要とせず、 S_N2 を強制することによって立体制御が容易なことが利点である。

塩化チオニルを用いる反応の利点は、副生成物が気体であるので逆反応を起こさず平衡が一方的に進み、しかも複雑な精製を必要としないことである。

以下に反応機構を示す。

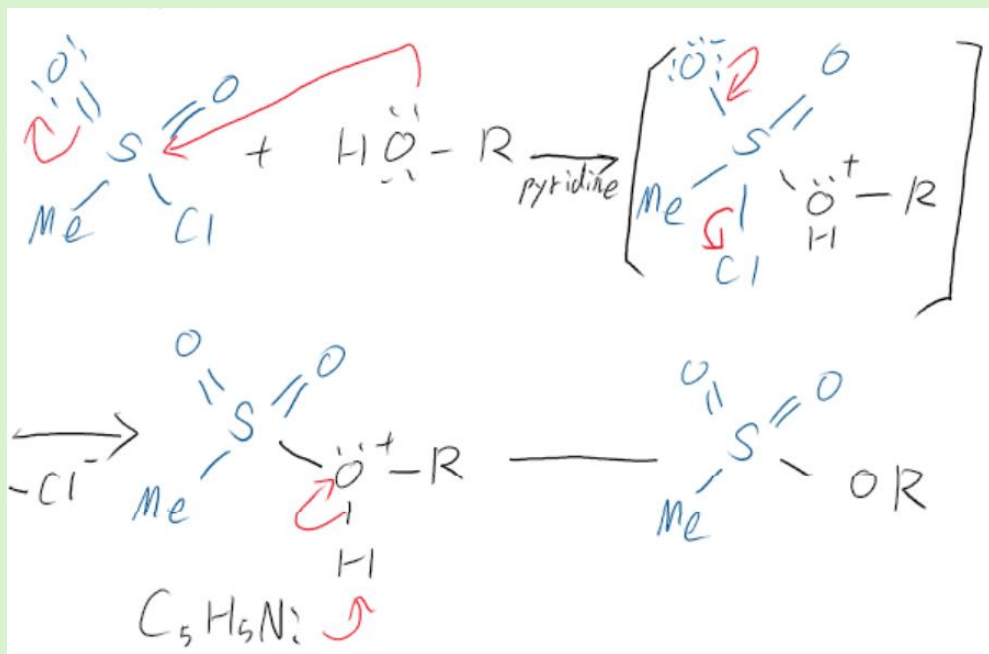


反応の最終段階では、Sの異常な電子不足により、RO結合はほぼ電離している。

発生するHClを中和する、 $SN2$ 機構を有利にするなどの目的で、通常はピリジンを加えて行う。

酸性条件でOHは良い脱離基であるが、必然的に溶媒がプロトン性となるために、立体選択的な S_N2 反応ができない。

そこで、より温和な条件で脱離することのできる官能基に変換することを考える。代表的なものは、スルホン酸エステル（メシラート、トシラート、トリフラート等）である。



これは塩化メタンスルホニルを用いる例である。

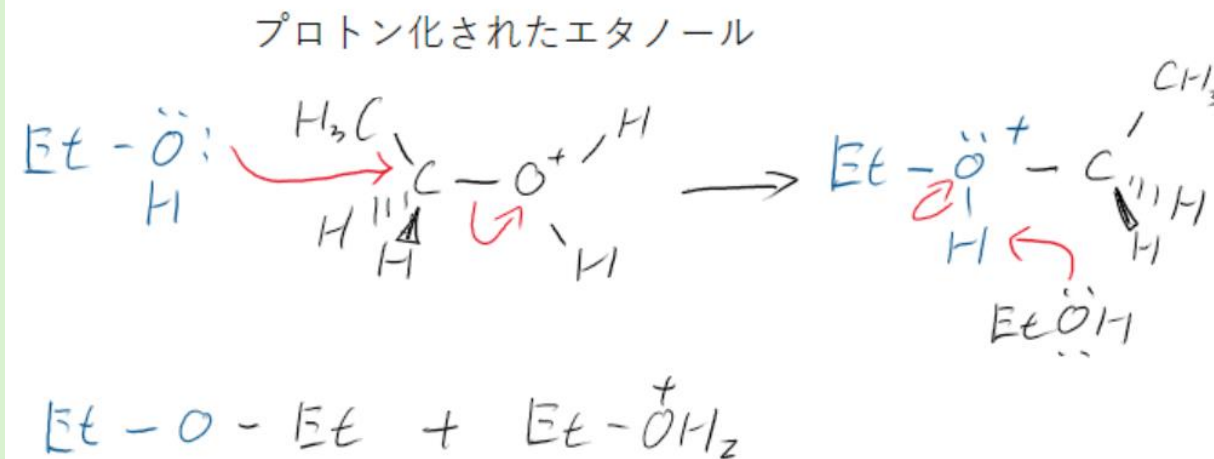
OR結合は反応に関与しないので、立体構造を保ったまま完結する。

よって、この後に S_N2 反応を起こせば立体反転を保証することができる。

アルコールからエーテルを合成する代表的な方法として、分子間脱水とWilliamson合成が挙げられる。

分子間脱水は、単純な対称エーテル（Me-O-MeやEt-O-Etなど）を大量に合成するのに向いている。

原料は安価なアルコールと触媒量の硫酸のみ、副生成物も水のみと、工業的には非常に有用な合成法である。

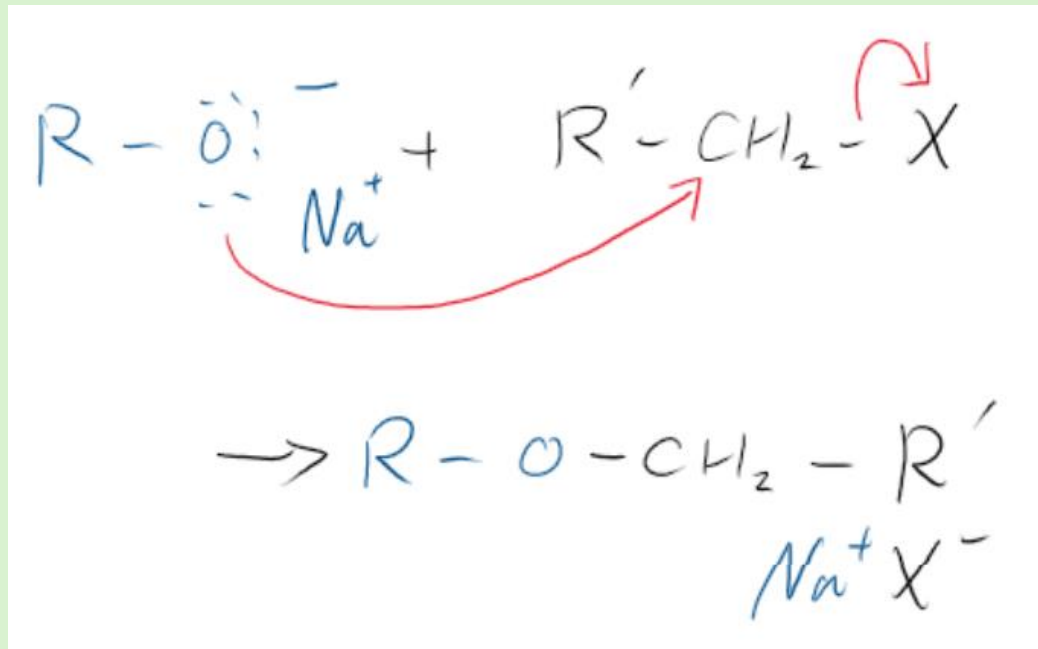


これは $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構に似ているが、脱離基がプロトン化される事によって起こる例外的な置換反応である。

本来、プロトン性溶媒中で $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構は不利である。

一方、Williamson合成は、非対称なエーテルを合成するのに役立つ方法である。

酸触媒を必要とせず、反応速度も大きいなど利点は多いが、基質の立体構造によっては、反応速度が損なわれたり、E2反応と競合したりする事がある。

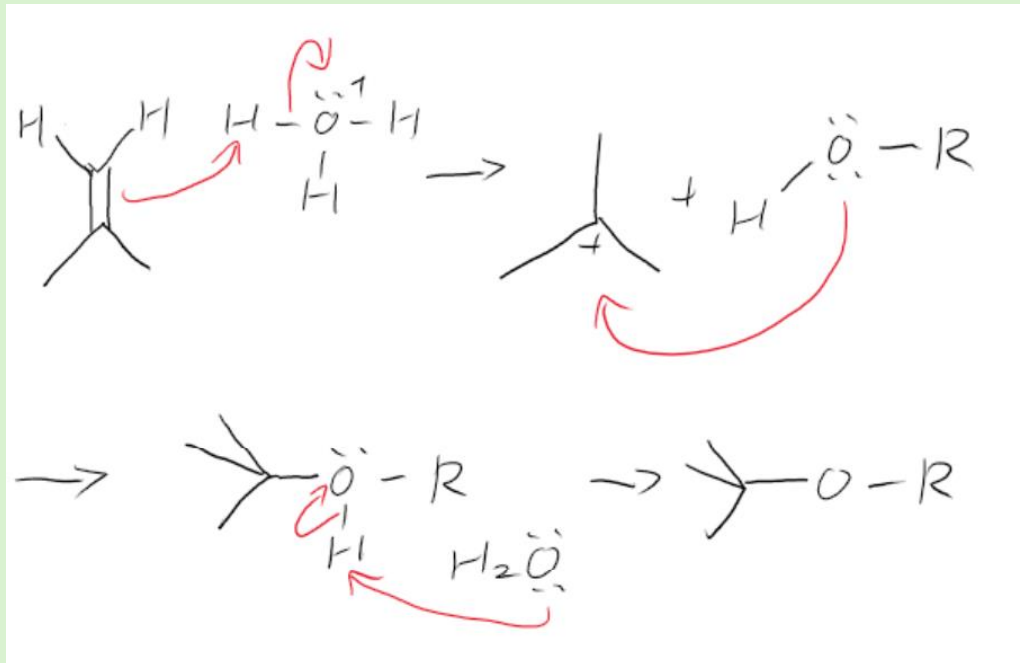


Sn2は立体障害に弱いので、より大きいRをアニオンにする必要があるが、大きすぎるとE2機構が優先する。

アルコール基は塩基の攻撃対象となりやすい。

例えば、OHを含む化合物の他の場所で脱離反応を起こすとき、OHのプロトンも塩基に引き抜かれてしまう。

これを防ぐために、OH基を”一時的に”不活性な官能基に変換する必要がある。この官能基を保護基という。



これはt-ブトキシ基を用いる例の反応機構である。

この保護基は塩基に強い一方、酸性条件ではOがプロトン化されカルボカチオンが遊離する機構で、容易にOHを復元することができる。

アルコールの保護基として、シリル基もよく用いられる。

シリル基とは SiR_3 で表される官能基のことで、Rの組み合わせによって性質が大きく異なる。

反応機構は、塩基によって生じたアルコキシドイオンが SiR_3X を攻撃する $\text{S}_\text{N}2$ 機構である。

シリル基の脱保護には、TBAFというフッ化物がよく用いられる。

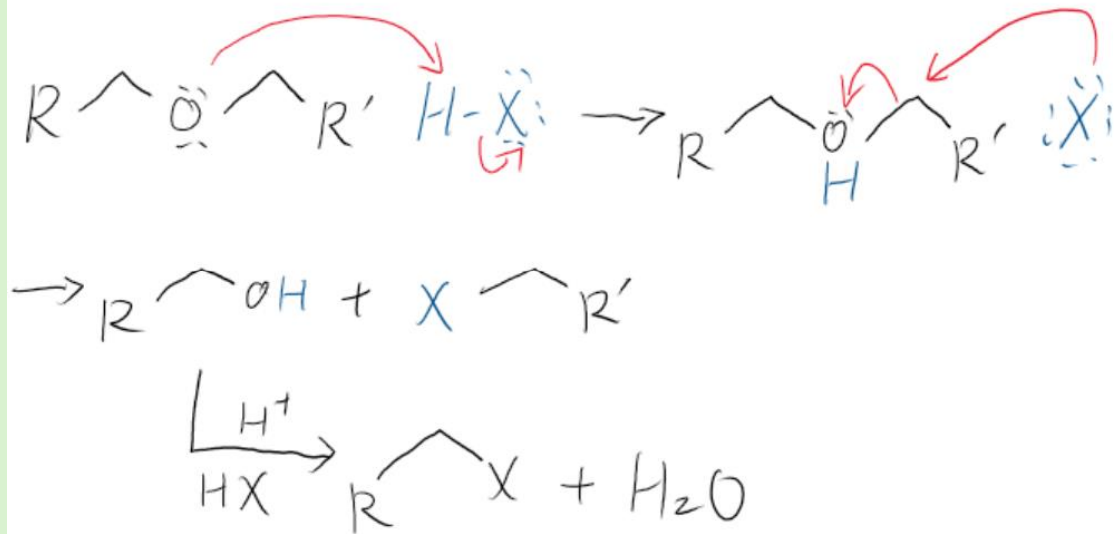
以下にシリル基の種類と特徴をいくつか示す。

- ・ TMS：非常に小型で不安定。揮発性にする目的で用いられる。
- ・ TBS：一般的な保護基。安定性は十分で、脱保護も容易。
- ・ TIPS：過酷な条件での反応に用いる。
- ・ TBDPS：極めてかさ高く安定。脱保護には高濃度TBAFが必要。

エーテルは、塩基の標的になるプロトンや置換される脱離基を持たず、反応性の低い物質であり、ゆえに溶媒として有用である。

しかし、強酸の下でOをプロトン化することで、アルコールを脱離基として置換反応を起こすことができる。

アルコールは水と同様、非常に弱い塩基で、良い脱離基である。



立体障害の観点から、R'はRより小さい基であるが、生成したアルコールは即座に反応してハロアルカンを生成するため、特に区別する必要はない。

Hammondの仮説とは、
発熱反応の遷移状態は出発物質に似ており
吸熱反応の遷移状態は生成物質に似ている
という仮説である。

ここで、一つ直感に反する事実を提示する。

「Sn1反応は実際にはラセミ化反応ではなく、
立体反転型をやや多く生成することが多い。」

この事実は、Hammondの仮説から考察することができる。

Sn1反応におけるカルボカチオン生成は、結合を破壊する、つまり大きなエネルギーを必要とする吸熱反応である。

（共鳴などの要因でカルボカチオンが異常に安定化される場合、例外はあり得る。）

また、カルボカチオン生成の遷移状態とは、脱離基が脱離「しようとしている」状態である。

仮説によれば、その遷移状態はカルボカチオンに似ており、求核攻撃を受け得るということである。

その場合、脱離基側からの攻撃は当然不可能であるので、必然的に遷移状態での反応はすべて立体反転を引き起こす。

これが、前述のパラドックスの解説である。

アルコールは酸化されるとカルボニル化合物を生成する。

- ・ 第一級アルコールを酸化すると、アルデヒドを中間体としてカルボン酸が得られる。
（アルデヒドで反応を止めるには、Swern酸化などを用いる。）
- ・ 第二級アルコールを酸化すると、ケトンが得られる。
- ・ 第三級アルコールはCH結合を持たないため、酸化されない。

一方、還元は多くの場合 NaBH_4 を用いるが、カルボン酸の還元には水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）を用いる。

また、カルボン酸の酸化をアルデヒドで止めるには、ハロゲン化物化してからRosenmund還元するなど、複雑な操作が必要となる。

なお、ここで出た人名反応を今すぐ理解する必要はない。