

第9講

有機ハロゲン化合物の反応

教養教育研究院
秋山 好嗣

1. 置換反応

- 求核置換反応
- S_N2 と S_N1 反応の機構

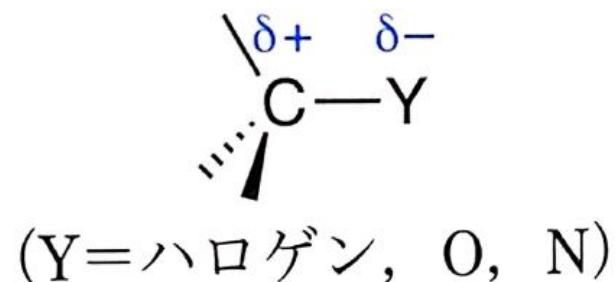
2. 脱離反応

- E2とE1脱離反応

炭素とヘテロ元素の結合

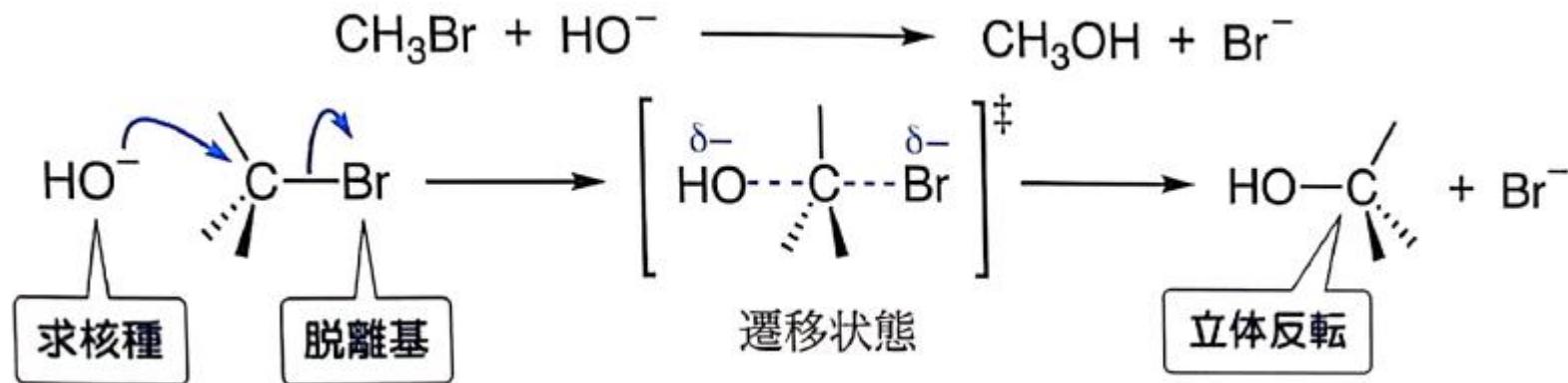
- 炭素とヘテロ原子 ($C-Y: Y = \text{ハロゲン, O, N, S}$) の結合の特徴は、Yが電気陰性であるために分極していることである
- 電気陰性度の高いYはアニオンとして外れやすく、それに伴う反応をおこす
- 部分的な正電荷をもつ炭素に求核種の攻撃を受けると置換反応が起こる
- 塩基条件下ではY⁻の脱離と同時に隣接炭素からプロトンが引き抜かれてC=C二重結合をつくる反応も可能である

C-Y 結合の分極



ブロモアルカンのS_N2反応

求核種が求電子中心の炭素を直接攻撃してY⁻（脱離基）を一段階で押し出す反応は、S_N2反応という



- HO⁻は求核種の一つである
- 反応速度は、反応基質RYと求核種Nu⁻の濃度に依存し、速度 = $k[\text{RY}][\text{Nu}^-]$ のように反応物の濃度の二次関数で表される（つまり二次反応）

S_N2 反応に影響を与える因子

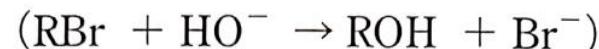
下記のような化学特性によって S_N2 反応は大きく影響を受ける。

- 反応中心のかさ高さ
- 求核剤の求核性
- 脱離基の脱離能
- 反応溶媒の影響

反応中心のかさ高さ

- S_N2 反応は立体的な障害を受けやすいので、ブロモメタンのHをメチル基で置き換えていくと、反応速度は急激に低下する
- 3個ともメチルになった臭化t-ブチルの反応は速いが、別の反応機構で進んでおり、第3級アルキル化合物の S_N2 反応は実質的におこらない。 → S_N1 反応参照

相対反応速度



CH₃Br 1.0

CH₃CH₂Br 0.08

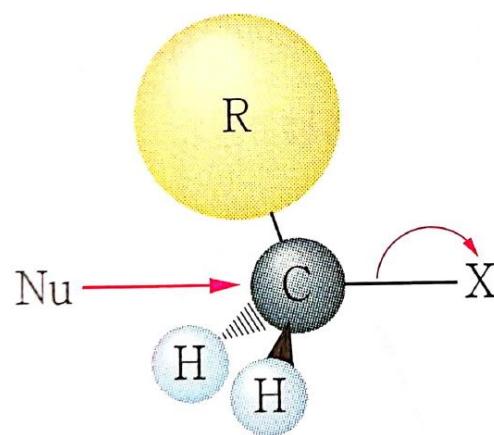
(CH₃)₂CHBr 0.014

(CH₃)₃CBr 約 50

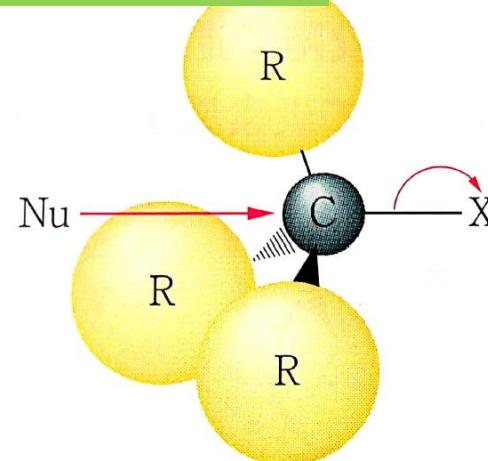
S_N2 反応性(R) :

メチル > 第一級 > 第二級

» 第三級(反応しない)

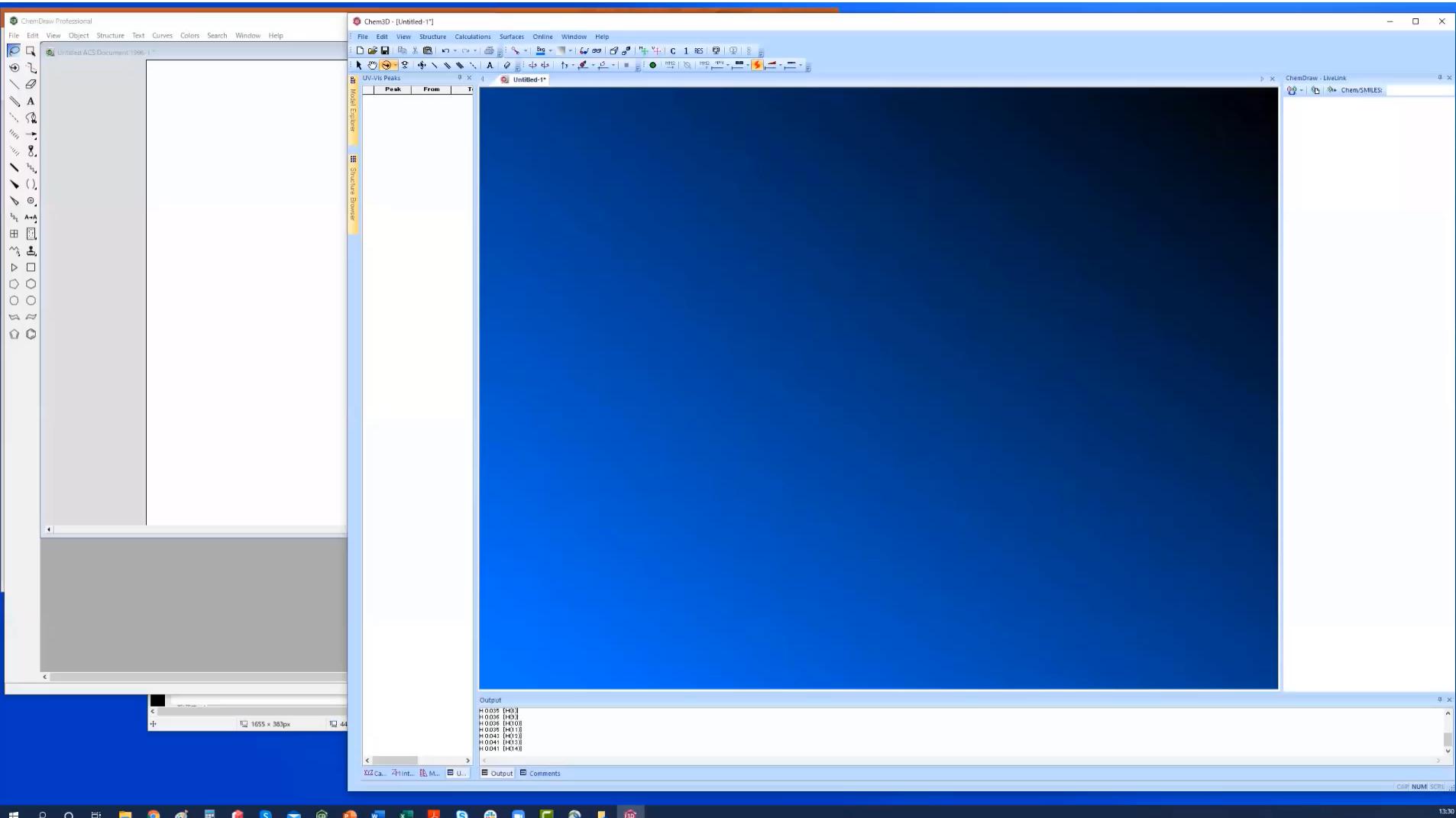


S_N2 反応 : 速い



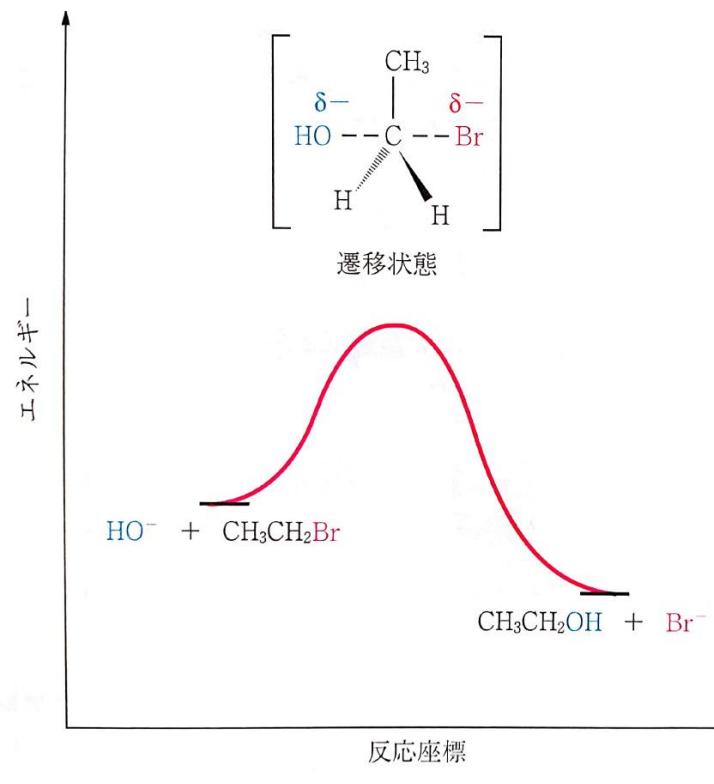
S_N2 反応 : 遅い

第1級と第3級炭素をもつ臭化物の3D構造



ブロモエタンにおけるS_N2反応の特徴

ある求核剤と反応基質がS_N2機構で反応することをどのようにして知ることができるか



- OH⁻と臭化エチルとの反応でOH⁻濃度を2倍にすると反応速度は2倍になり、臭化エチルの濃度を2倍にしても同じく2倍になる
- S_N2反応の結果、立体配置が反転する
- エチル基が第1級アルキル基であるため反応速度は第2級、3級より速くなる。これは、
臭素が結合した炭素が第3級だと、置換反応の際に炭素原子の背面側の立体障害が高くなり、これが反応速度を低下させる原因になる。

求核剤の求核性

- S_N2 反応の反応性は以下のような傾向がある。高周期の元素は分極率が大きいために脱離能（脱離しやすさ）も求核性も大きい（例 I^- ）分極率が大きい原子の価電子は変形しやすく結合変化に伴う電子の動きが起こりやすい。



脱離基

- 脱離基Y⁻は、共役酸HYの酸性度が大きいほど脱離しやすい。スルホナートRSO₃⁻は共鳴構造をもつので特に脱離能に優れています。



- ハロゲン系の脱離基の脱離能は、ハロゲンの原子半径の大きいものほど分極しやすく切れやすい

(補足) 脱離基Y⁻が安定であるということは、その共役酸HYの酸性度が大きいことを意味する



反応溶媒の影響

溶媒和によって求核性が変化する

■ プロトン性極性溶媒：

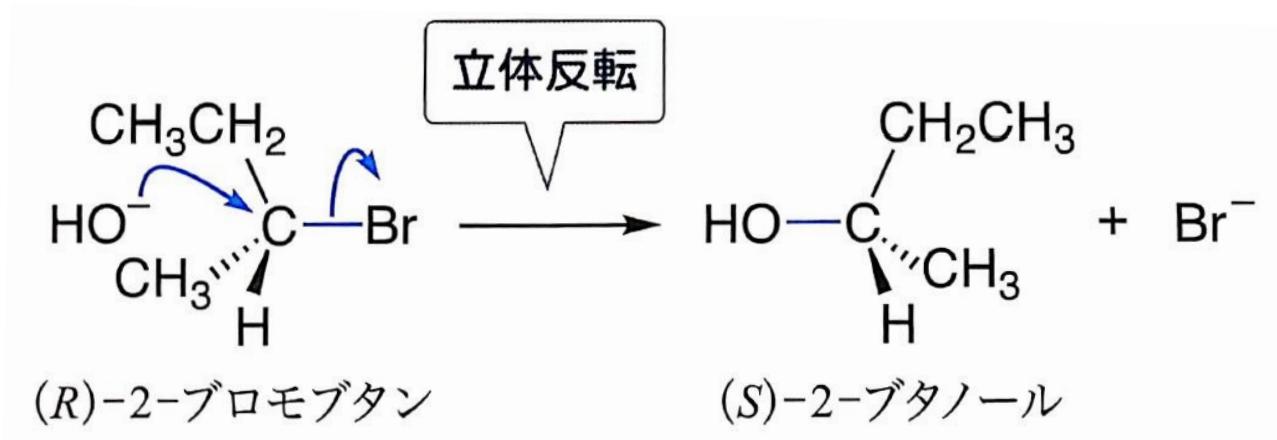
$\text{H}_2\text{O}, \text{CH}_3\text{OH}, \text{EtOH}$ などの溶媒中では求核剤はイオン-双極子相互作用により溶媒和を受ける。イオン半径の大きいアニオンの方が溶媒和を受け難い。

■ 非プロトン性極性溶媒：

DMSO, DMF, アセトンなどの溶媒中ではカチオン種が強く溶媒和を受けて安定化するため、アニオン種の求核性は増大する。

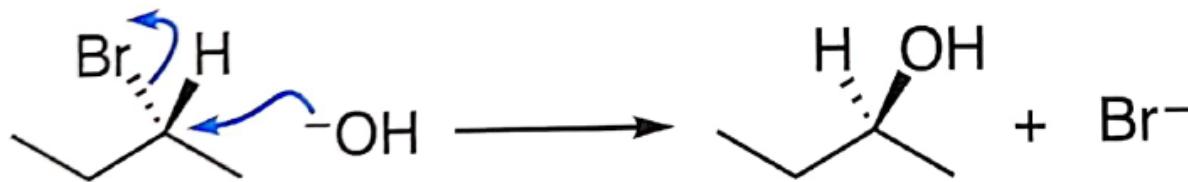
S_N2 反応の立体反転

S_N2 反応の特徴としては、立体反転も挙げられる。求核種はC-Y結合の背面から攻撃するので、反応中心となる炭素の立体配置が反転する。キラルな出発物質を用いて反応させることで証明できる

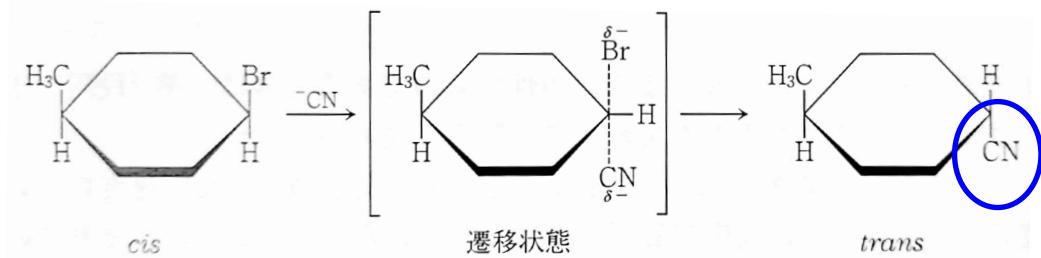


例題

1. (*R*)-2-ブロモブタンとHO⁻とのS_N2を線形表記で表した構造式を用いて書きなさい



2. 臭化*cis*-4-メチルシクロヘキシリとシアノ化物イオンとのS_N2反応で得られる生成物を書きなさい

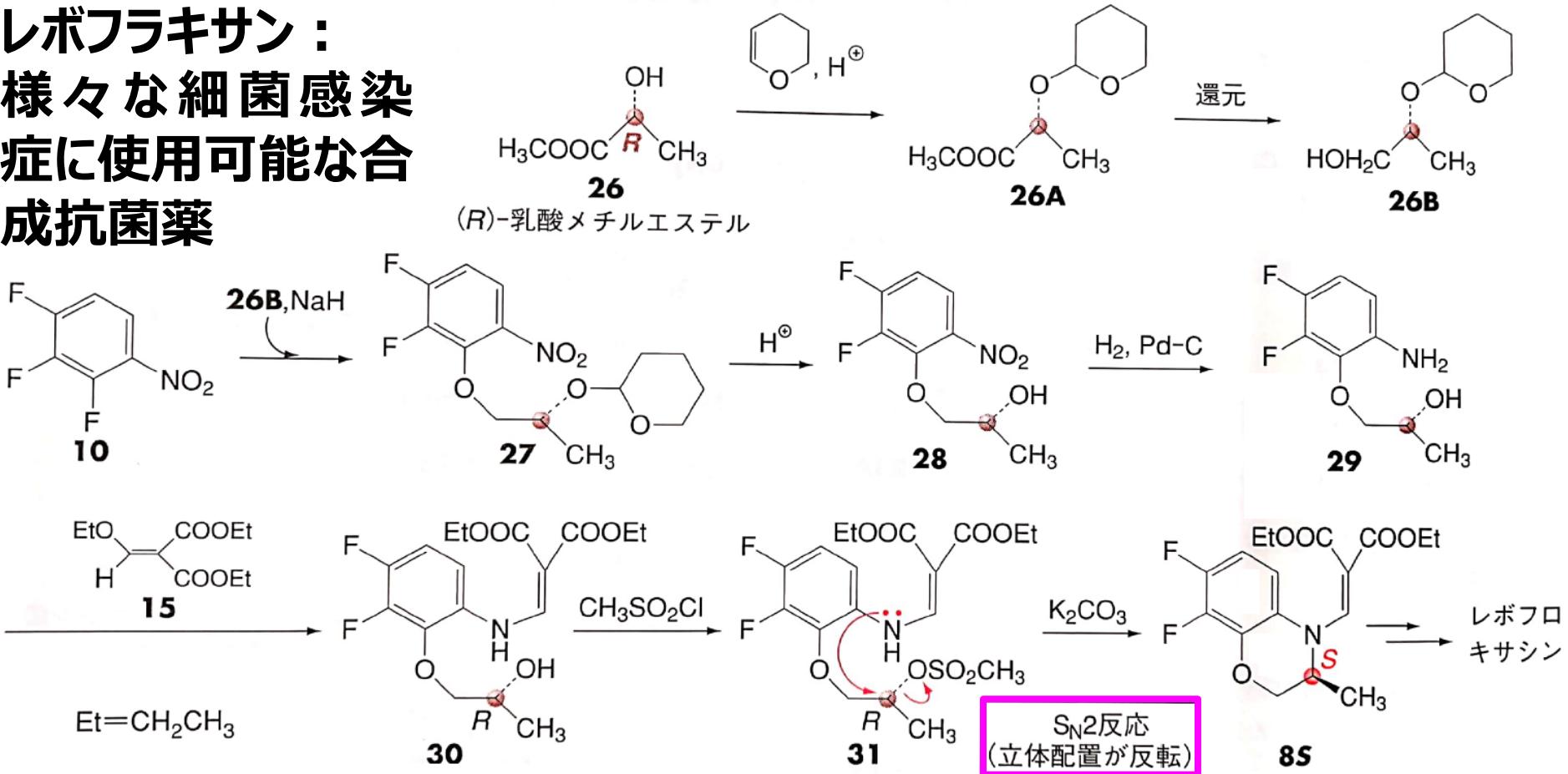


-CN基は水素還元すると-CH₂NH₂となり1級アミノ基に変換できるだけでなく炭素鎖を1つ伸ばすことができる

CN⁻はC-Br結合を背後から攻撃し、メチル基に対して*trans*の位置を占める

S_N2 の反転を利用するレボフロキサシンの合成

レボフラキサン：
様々な細菌感染
症に使用可能な合
成抗菌薬



- 塩基 (K_2CO_3) 存在下、第2級炭素にアミンが求核攻撃
- メタンスルホニル (- SO_3CH_3) 基は優れた脱離能をもつ
- $R \rightarrow S$ 体の立体配置が反転

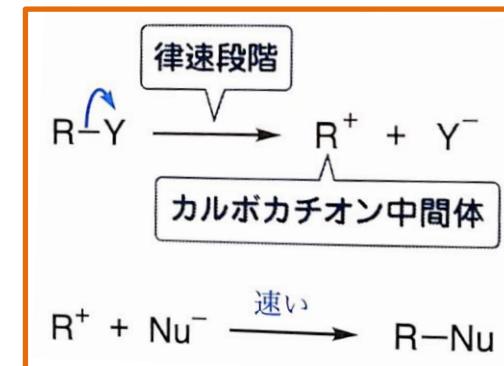
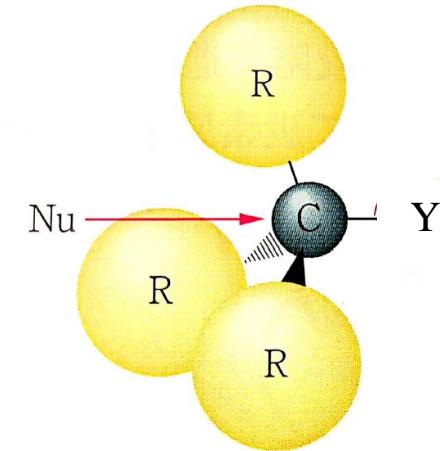
S_N1 反応

第3級アルキル化合物の求核置換反応は別の反応機構で起こっていると述べた。臭化 t -ブチルの反応速度は HO^- の濃度が低ければ $[\text{HO}^-]$ には依存しないで、速度 = $k[\text{RY}]$ となる。すなわち、この反応は一次反応であり、律速段階には求核種が関与していない。



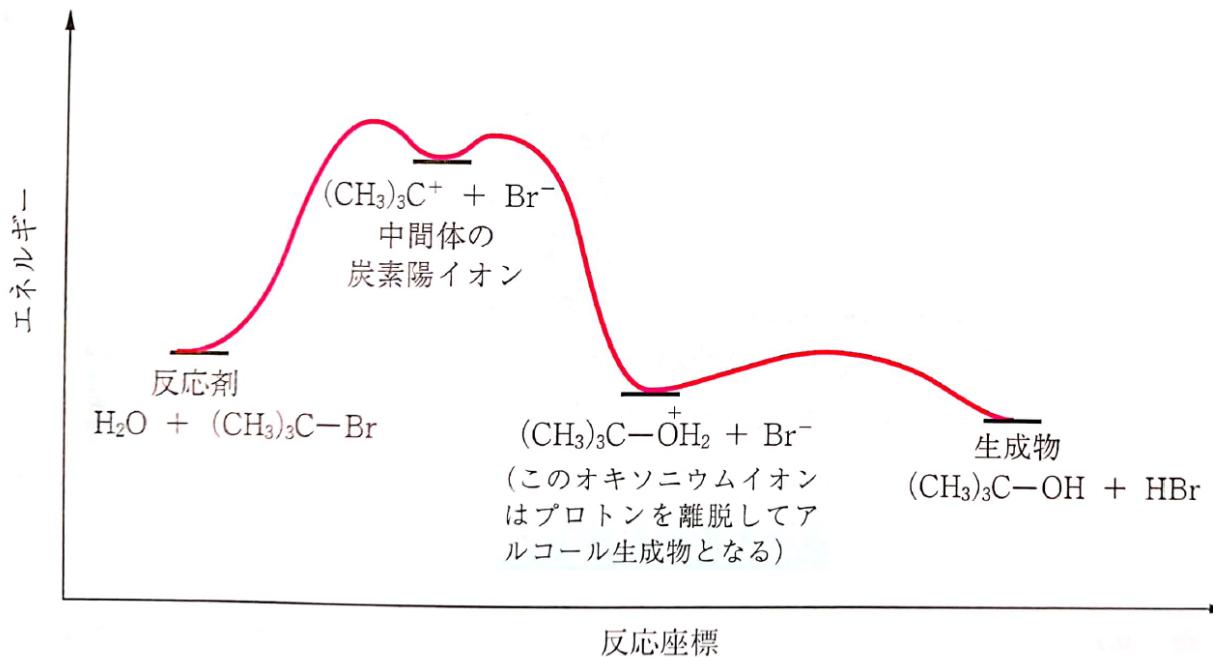
反応機構には二段階反応で進行

第一段階で RY 結合が切断されて、カルボカチオン（中間体）を生成する。ついで速やかに求各種 Nu^- と反応して置換反応を起こす



最初の律速段階に RY が1分子しか含まれないので单分子反応であり、 S_N1 反応とよばれる。

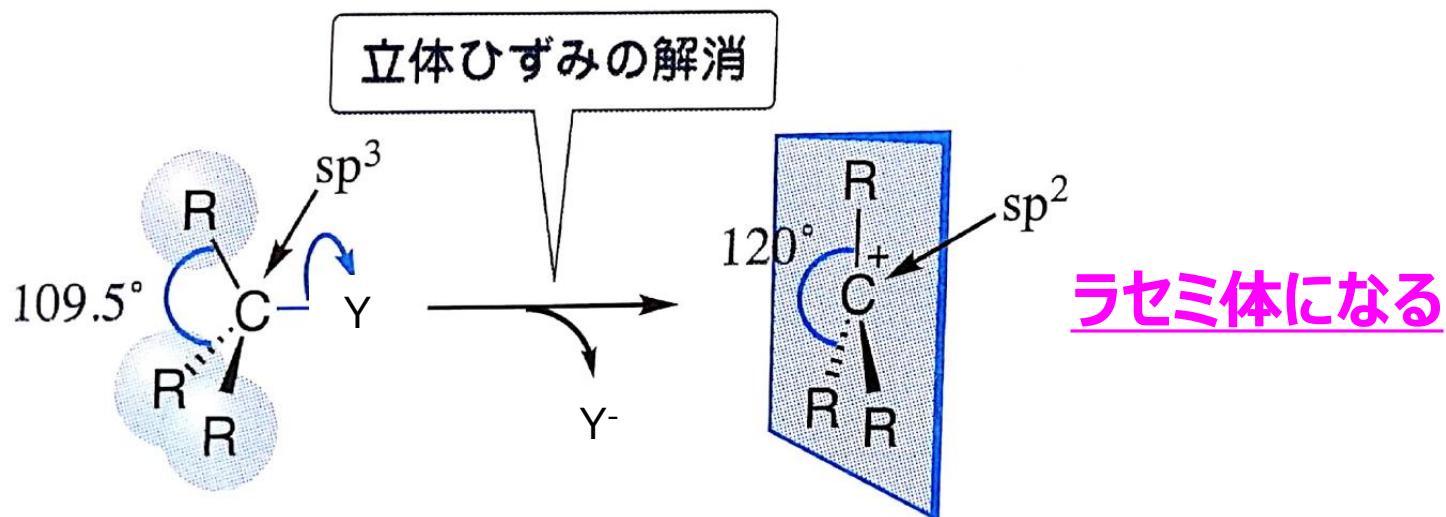
S_N1 反応の特徴



- 反応速度は求核剤の濃度に依存しない。2段階反応の1段目だけが律速段階であり、ここに求核剤は関与していない。
- 脱離基の結合している炭素が不斉炭素のとき、 S_N1 反応の結果、ラセミ化が起こり光学活性が失われる。
- S_N1 反応は第三級炭素で最大となるため、カルボカチオンの安定性の序列と一致する。

第3級RYのS_N1反応が促進される要因

- 立体障害のために求核種の攻撃を受けにくいのでS_N2反応をおこしにくい。一方で安定なカルボカチオン中間体を生成するのでS_N1反応を受けやすい。
- カルボカチオン生成過程で中心炭素がsp³からsp²に混成変化し、理想的な結合角が109.5°から120°に広がる。この結果、第3級炭素の込み合いからくる立体ひずみが解消される

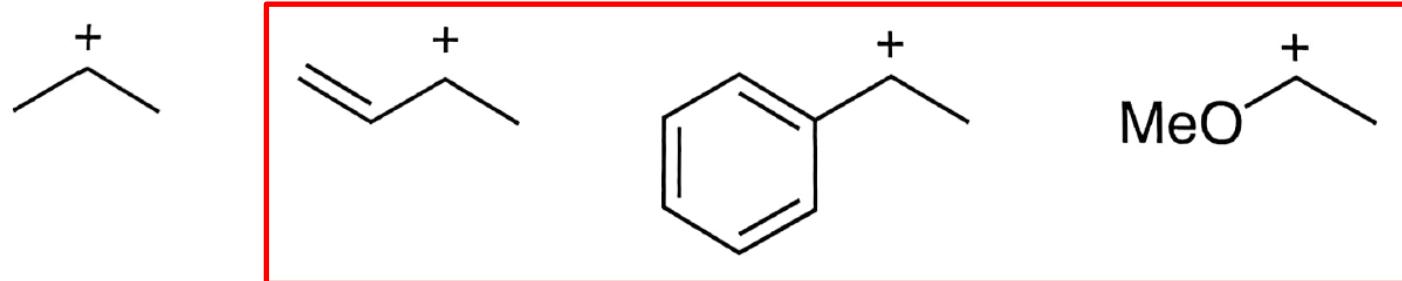


S_N1 反応におけるカルボカチオンの安定性

S_N1 反応はカルボカチオン中間体が安定であるほど速い

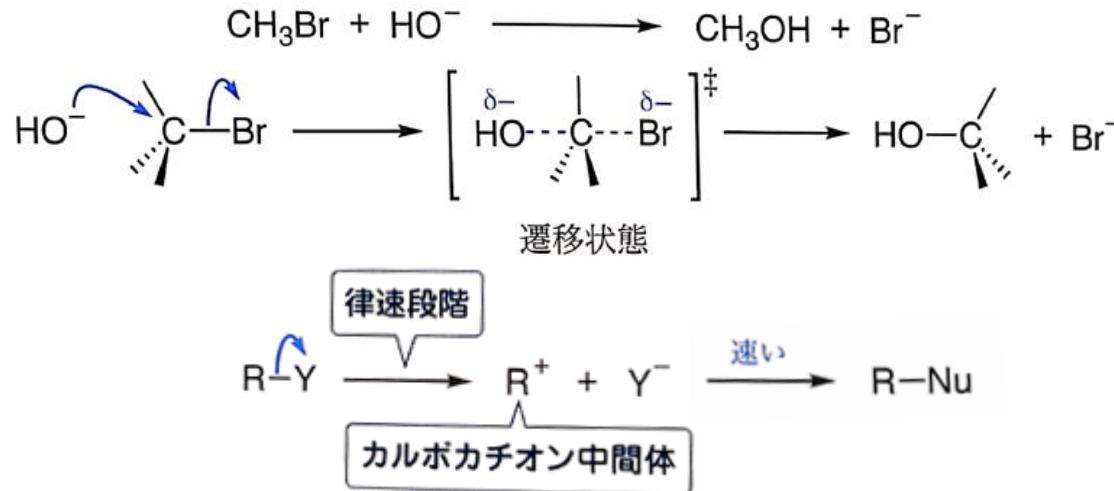
- アルキルカチオン R^+ は第3級> 第2級> 第1級の順に不安定になるので、この順にRYの反応性は下がる
- 第1級アルキルカチオンは通常の溶媒中では安定に存在できない。つまり、第1級RYは S_N1 機構では反応しない。
- カルボカチオンの安定化には誘起効果・電子供与性・超共役が関与する。

共役によるカルボカチオンの例：



S_N2 と S_N1 反応の競合

S_N2 反応は立体障害が大きく、 S_N1 はカルボカチオンの安定性によって促進される。



第3級RYは S_N1 、第1級RYは S_N2 だけを起こす。第2級では S_N1 と S_N2 が競争し、反応条件などによって反応機構が決まってくる。



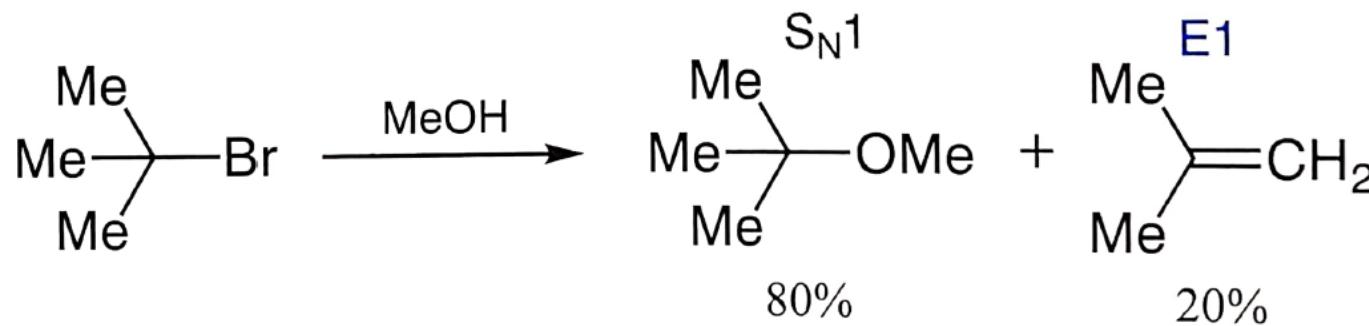
両者の大きな違いは、 S_N2 で求核種の反応性が大きく影響するのに対して、 S_N1 では無関係である。

E1脱離反応

メタノール中における臭化*t*-ブチルの单分子反応の生成物は置換体だけでなく、脱離生成物のアルケンも生成してくれる。



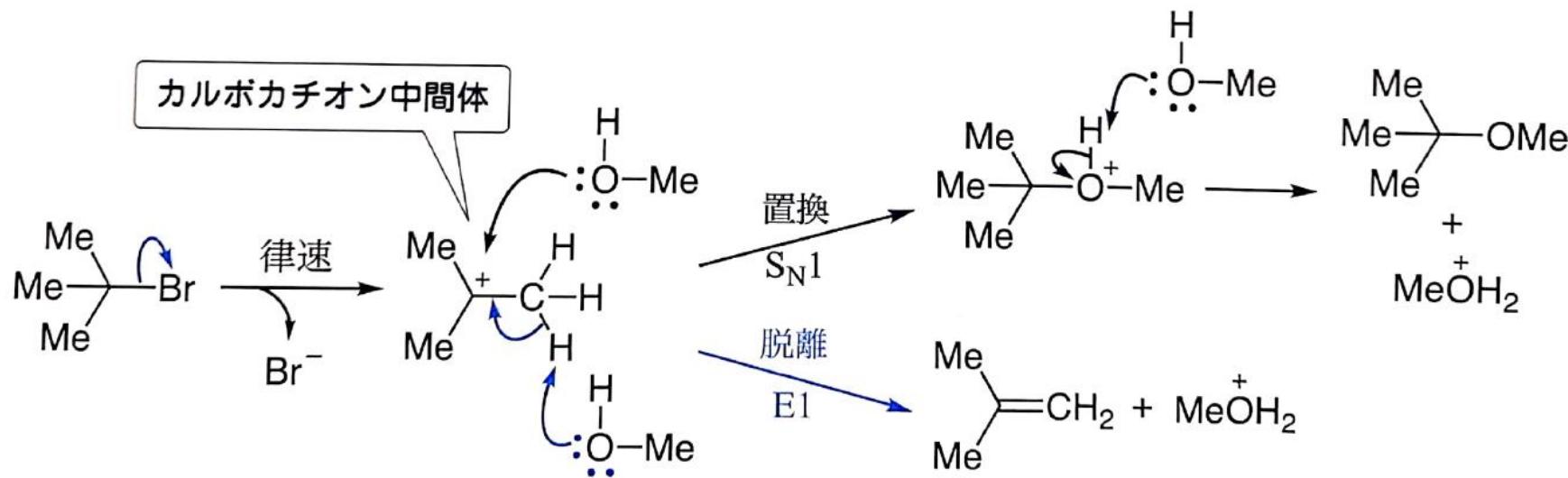
置換反応はS_N1反応で、同時に起こる单分子脱離反応はE1反応という。



S_N1 とE1脱離反応の競合

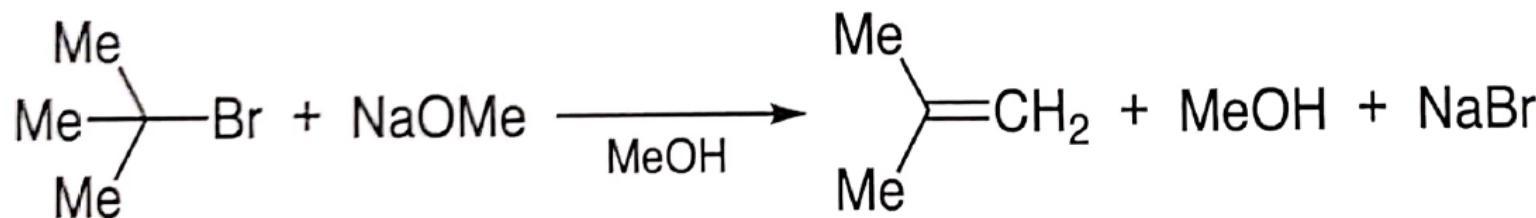
E1反応はカルボカチオン中間体から隣接炭素の水素(β 水素)が引き抜かれることによって起こる

- 共通のカルボカチオンに溶媒分子が求核種として炭素に反応すると S_N1 となる
- 塩基として β Hに反応するとE1脱離となる



E2脱離反応

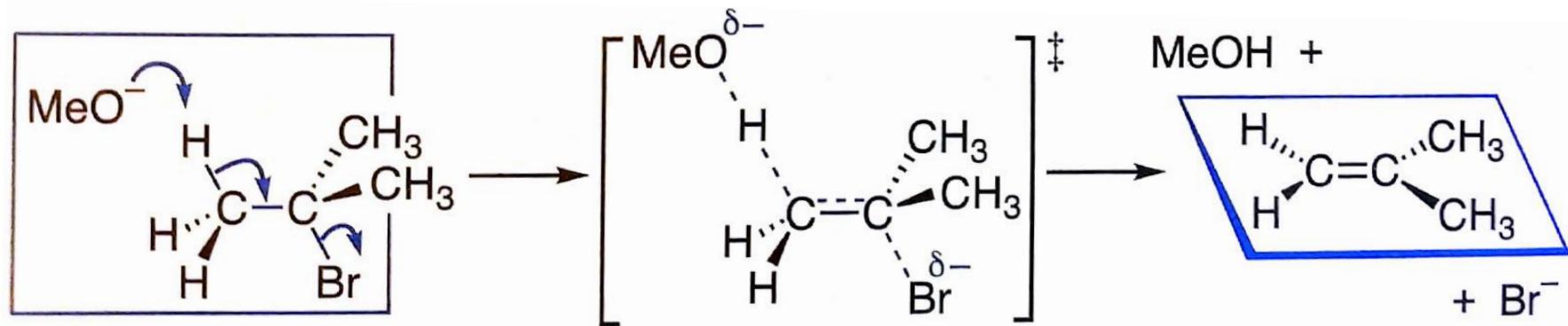
臭化*t*-ブチルの反応系に強い塩基 (NaOCH_3) を加えると、その濃度に比例して速度が速くなり、アルケンが主生成物になる。



反応速度が塩基濃度にも依存

アンチ脱離

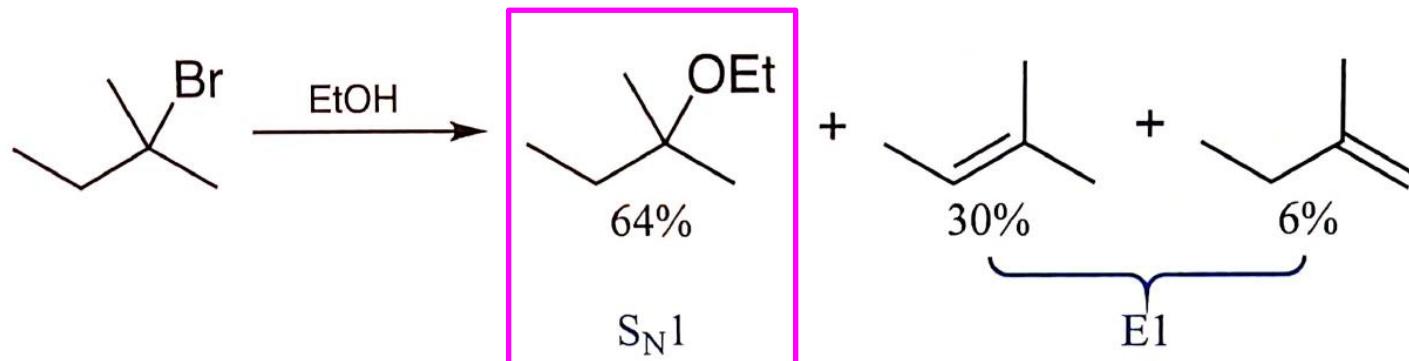
C-HとC-Brの結合切断とC=C二重結合の生成が同時におこる。このときC-HとC-Br結合にかかる分子軌道が相互作用してC-Cのπ軌道をつくっていくためにH-C-C-Br結合系は同一平面内にあってアンチ型の配座をとる必要がある。



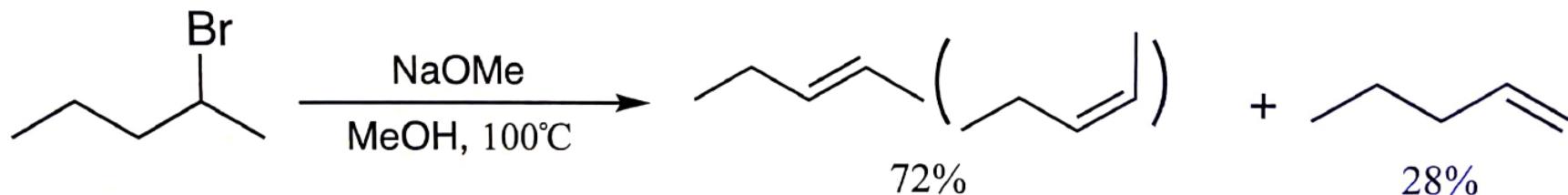
HとBrが反対側から外れるので、この反応の立体化学はアンチ脱離という。

脱離反応の位置選択性

ハロアルカンの β 水素が2種類以上ある場合には2種類のアルケンが生成する可能性がある。多置換アルケンの割合が多い。



2-ブロモペンタンをアルコキシドと反応させるとE2反応で2種類のアルケンが生成する。この場合も多置換アルケンの割合が多い。



アルキル置換基が二重結合を安定化する（ザイツェフ則）

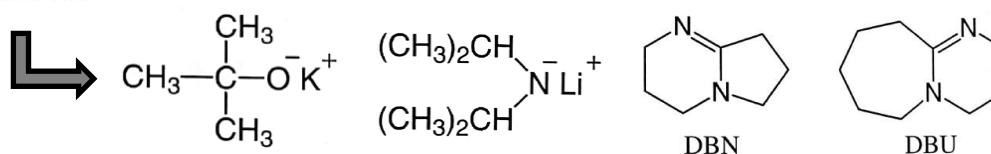
S_N1 を完全に抑制してアルケンのみを得るにはどう考える？

置換と脱離反応の競合（まとめ）

求核種（ルイス塩基）はブレンステッド塩基としてHを引き抜くこともできるので、置換と脱離は原理的に競合して起こる。第3級RYのS_N1とE1反応は競争して起こり制御しにくい。2分子反応では、E2よりもS_N2が立体障害を受けやすいので、この事実を利用して選択性を制御できる。

	求核性溶媒 (H ₂ O, ROH, RCO ₂ H)	弱塩基性求核種 (I ⁻ , Br ⁻ , RS ⁻)	強塩基性求核種	
	(EtO ⁻ , MeO ⁻) ^{a)}	(t-BuO ⁻) ^{b)}		
RCH ₂ Y (第一級)	反応しない	S _N 2	S _N 2	E2
R ₂ CHCH ₂ Y (分枝)	反応しない	S _N 2	E2	E2
R ₂ CHY (第二級)	S _N 1/E1 (遅い)	S _N 2	E2	E2
R ₂ CY (第三級)	S _N 1/E1 (速い)	S _N 1/E1	E2	E2

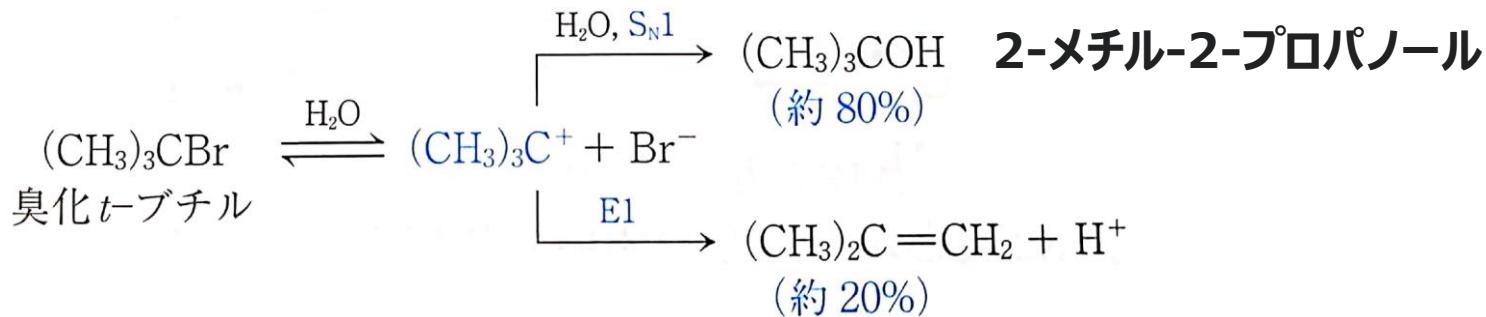
a) 立体障害が小さい塩基. b) 立体障害が大きい塩基.



弱塩基性の高周期の求核種はS_N2を、かさ高い塩基はE2を優先的に起こす

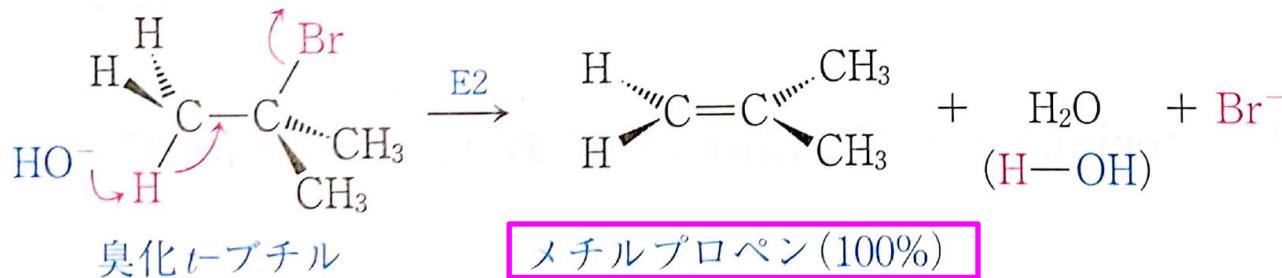
第3級ハロゲン化物の競合反応例

極性溶媒中、弱い求核剤 H_2O で反応させた場合：



- 置換反応の判定：かさ高さの影響で S_N1
- 脱離反応の判定：E1かE2反応のどちらもあり

極性の低い溶媒中、強い求核剤 OH^- で反応させた場合：



※ 2-メチル-2-プロパノールを定量的に得るにはどうするか？

⇒ 2-メチルプロペンの水和反応あるいは グリニヤール試薬 を使う