

有機反応化学

第5回

2018年5月11日

求核置換反応 (S_N2 反応と S_N1 反応)

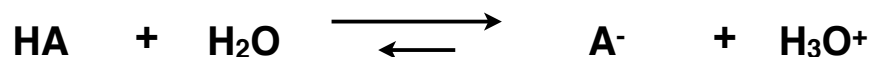
大学院理学系研究科化学専攻

後藤 佑樹

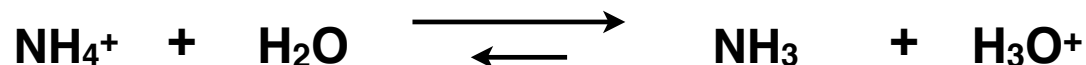
前回の演習問題 の解説

アンモニア・アルコールはそれぞれ、
pH7の水中で主にどんな電荷状態で存在していると考えられるか？
この解説について、講義中に話した内容が一部間違っていました。
(考え方と流れは正しかったのですが、最後の結論だけ言い間違えました。)
下に再度解説を記します。

pKaの実践的な解釈として、**水溶液のpHがpKaと等しい時、HAとA⁻とが等量存在する**、と言える
(これは、スライド42の式とpHがH₃O⁺濃度の対数であることから分かる)



アンモニアについて考えると、



NH₄⁺のpKaが9.2なので (スライド43)、
pH9.2の水溶液中において、NH₄⁺とNH₃の量は同じ。

pH7では、pH9.2よりもH₃O⁺の濃度が高いので、
上の平衡はより左に偏る。 ←ココまでは正しく解説した

よって、

アンモニアはpH7の水中では主に正電荷をもったNH₄⁺の状態 で存在する。 ←ココを言い間違えた。
「主に電荷的に中性の状態 で存在する」
って言っちゃった。
混乱させちゃってごめんなさい。

アルコールについても同様に考えると (ROHのpKaは16)、
アルコールはpH7の水中では主に電荷的に中性なROHの状態 で存在する。 (こちらは正しく言いました。)

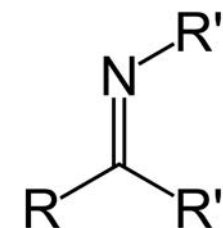
質問/コメント集 ～その他もろもろ～

- ・ CH_4 が sp^3 軌道なのに、 CH_3^+ には空の2p軌道があるというのは、 CH_3^+ では sp^2 軌道に組変わっているということですか？ **CH_3^+ の炭素は sp^2 混成【復習】**
- ・ シクロアルカン置換体の環を反転させるとき置換基をどこに書けばいいですか
- ・ シクロアルカン模型が僕の所に来たときにはだいぶ変形してました
- ・ 化合物の名前は英語とカタカナどちらがいいですか。似た質問複数あり
この講義ではどちらでもOKとします。
ただ、どうせ覚えるなら英語で覚えてしまえば、一回で済むかと。
- ・ 電子求引性などは分子軌道を用いて理解されているのでしょうか。
最も簡単なものは電気陰性度で説明/理解できる。
ただ実際には、もう少し複雑。
自習キーワード：有機電子論・誘起効果・メソメリー効果（共鳴効果）・ハメット則

質問/コメント集 ～その他もろもろ～

- ・イミンという化合物のグループについて以前聞いたことがあるのですが、イミン = 第二級アミンという理解で良いのでしょうか？

ちがいます。 イミンはケトンの酸素が窒素に変わった様な構造です



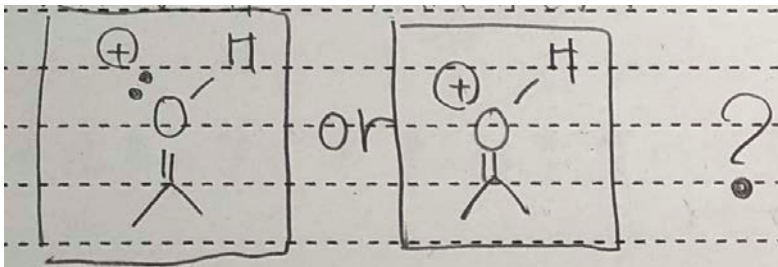
- ・フッ化メチルは塩化メチルより結合エネルギーが大きく、結合距離が短く、強度はより強いと思うのですが、双極子モーメントを見てみると塩化メチルの方が大きく、モーメントが大きいほど沸点が高くなるということに矛盾しているような気がしますが、これは何かわけがあるのですか。
 - ・双極子モーメントは、電荷の分極と距離とが影響
 - ・結合エネルギーと沸点とは全く関係ない
 - ・沸点に影響するのは、双極子モーメント以外にも、分子量も
- ・22ページの塩化*t*-ブチルの *t* ってなんですか
- ・24ページの *s*-butyl alcohol と *t*-butyl alcohol の *s*- と *t*- は何を意味していますか？

sec- や *tert*- を略してこう書くことあり

それぞれ、*secondary* と *tertiary* のこと 構造は板書

質問/コメント集 ～電子矢印～

- ・ 反応式を書くときは非共有電子対をどこまで書くべきですか？



実践的には必須ではない
ただ、勉強的になれるまでは書くことを推奨

- ・ 電子の矢印を書くとき、その移動する非共有電子対は描かなければなりませんか？

同上。

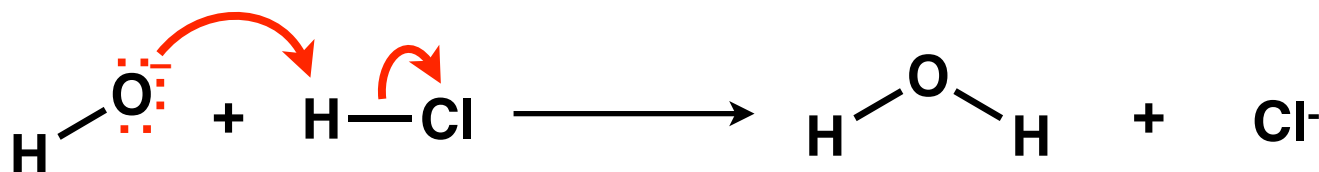
原子から矢印が出発する場合、非共有電子対の移動を意味するので自明ではある

- ・ 電荷は毎回書いた方が良いですか？

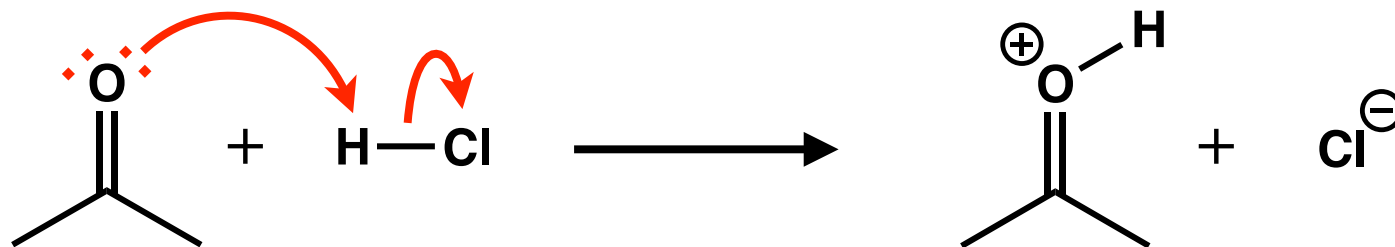
必須。

むしろ、電荷さえが書いてあれば、非共有電子対があるかないかは考えれば分かる。

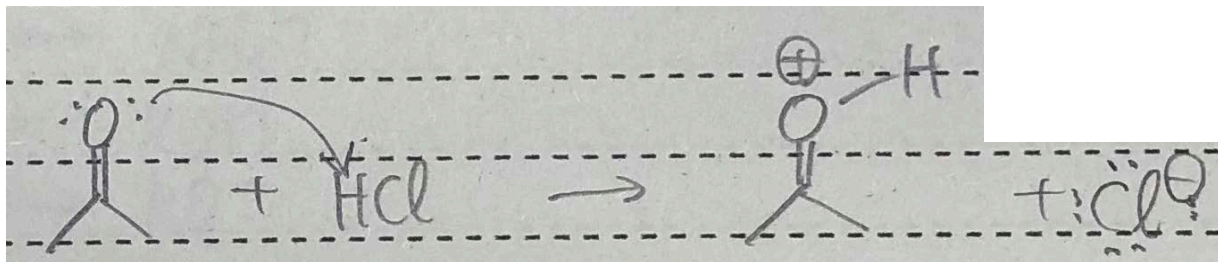
書かないと分からない。たとえば、メチルアニオンとメチルカチオン。



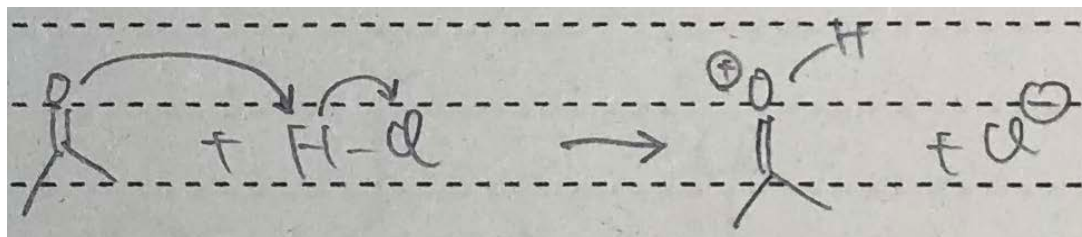
質問/コメント集 ～電子矢印～



良くある電子矢印の間違い方を紹介-1

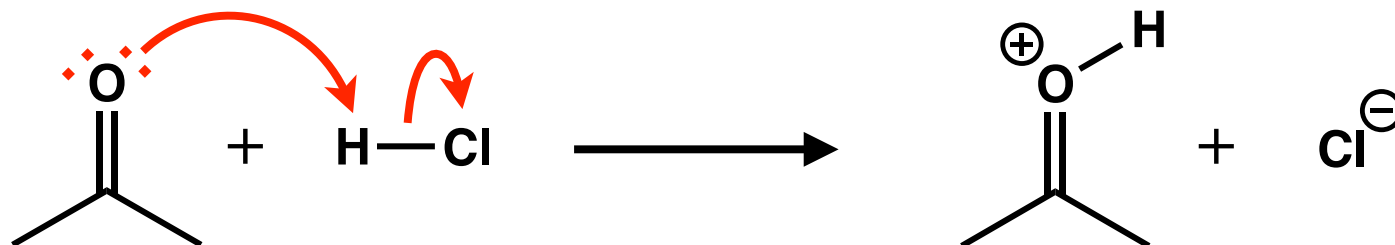


結合の切断も矢印必要

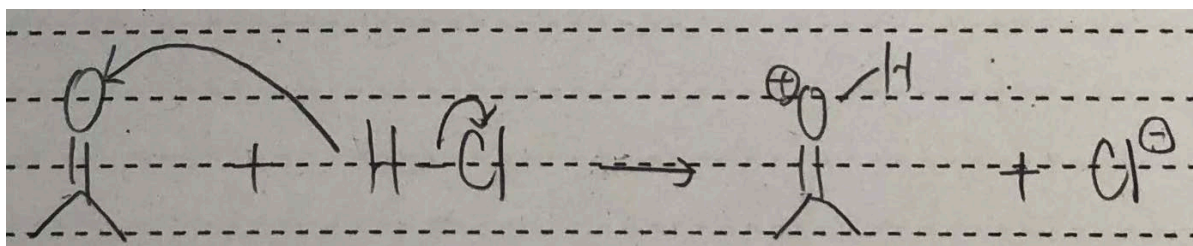


結合を切る場合、
共有電子対を移動させる
つまり、結合から矢印が発発する

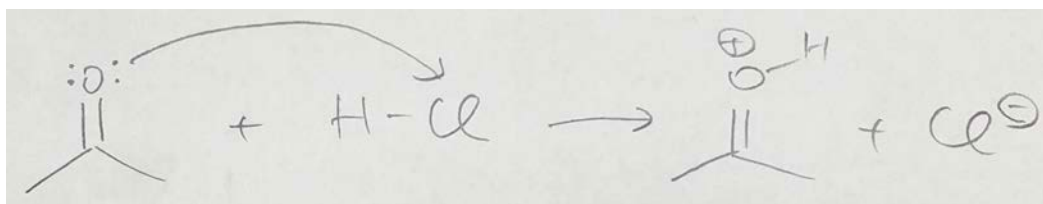
質問/コメント集 ～電子矢印～



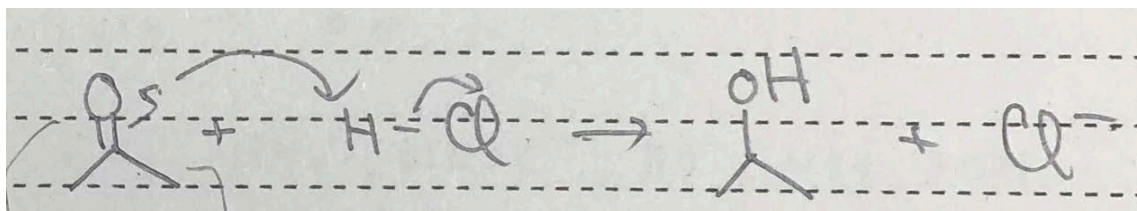
良くある電子矢印の間違い方を紹介-2



電子の移動を書くのであって
原子の移動ではない



電子の移動の過程を書くのであって
電荷の移動元と移動先を結ぶだけではダメ



電子の移動が起きていない
結合の多重度を変えちゃダメ
全体の電荷は不変

質問/コメント集 ～酸/塩基～

- ・ 共役酸、共役塩基っていい感じの名前

- ・ 演習問題の1でつまづいてしまったのですが、 NH_3 の共役塩基は NH_4^+ ではないのですか。
 $\text{NH}_4\text{Cl} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaCl} + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$ の逆反応を考えてしまったのですが...

この逆反応を考えると、 NH_3 は塩基として働いてます。

なので、 NH_3 の共役酸が NH_4^+ ということになります。

単純に覚えるとなると、 $\circ\circ$ の共役塩基は、 $\circ\circ$ から H^+ をとったもの。

$\circ\circ$ の共役酸は、 $\circ\circ$ に H^+ を加えたもの。

- ・ 2価の酸の場合、共役塩基はどうなりますか？
$$\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HSO}_4^-$$
$$\text{HSO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$$

- ・ H_2SO_4 と HNO_3 と HCl では酸の強弱があるんですか。高校では決められないと習ったのですが

水中では強弱決定困難
より塩基性が低い溶媒中では比較可能

- ・ 塩基の強さについて、

$\text{ROH} < \text{RO}^-$ 、 $\text{NH}_3 < \text{NH}_2^-$ 、 $\text{ROH} < \text{NH}_3$ 、は分かりますが、 RO^- と NH_3 の大小比較はどうするのですか？

上が分かるなら同じことです。

それぞれの共役酸のpKaを比較。

ROH と NH_4^+ のpKaは？

質問/コメント集 ～酸/塩基～

- ・ 演習問題について、 NH_3 の水中での安定な状態を考えると、 NH_4^+ の水中での安定な状態を考えることは同じではないですか？

(演習問題：アミンはpH7の水中で主にどんな電荷状態で存在していると考えられるか？)

同じです。問題で聞いているのは、 NH_4^+ or NH_3 or NH_2^- のどれが多いか？ということ。

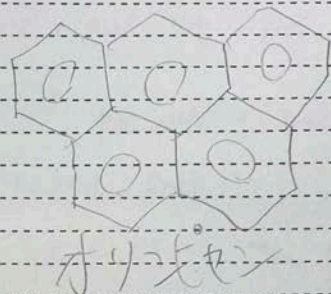
- ・ 「ブレンステッド塩基の強さ」は「共役酸の弱さ」で決まりますが、**「決まる」わけではなく、「理解/判断できる」**
「酸の弱さ」は「共役塩基の不安定さ」で決まるので、**ということ**
議論が堂々巡りになっているような気がします。

本質的には、化学種の安定性によって酸/塩基の強弱が決定される、というのが正しい

- ・ 共役酸や塩基の強さは覚えるしかないですか？（強弱の考察の時）
（試験勉強的には）酸や塩基の強弱（つまりpKaの大小）は暗記する必要はないです。
ただ、化学種の安定性についてはある程度考えて判断できます。
スライド61, 62や、自習問題でいくつかの例を示しました。

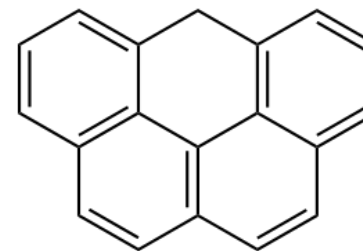
- ・ ルイス酸は高校で触媒の話の時に出てきましたが良く分かっていなかったのが良かったです

質問/コメント集



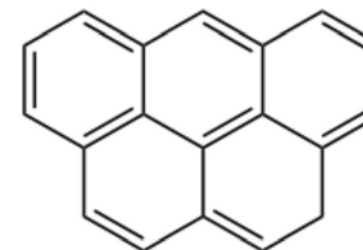
ちなみに、書くなら、

こう



とか

こう



ですよ。

(5個の環のどれか1個は芳香環ではない)
(上記二つの化合物は異性体)

注意：以下のことを怠った場合には、不正行為として取り扱われることがある。

・試験中は、本人確認のため、常に学生証を机の上に置いて受験すること。
・机の上には、学生証の他、筆記用具、時計機能だけの辞書(通訳機能があるものは不可)、時計から部が認められた物以外は置かないこと。

東京大学教養学部

質問/コメント集

- ・初め3回出席していなくてきついですが、頑張ります
- ・先生は何回生ですか？（甲陽で）
- ・先生は受験生時代、塾とか行ってましたか？

- ・理学部の化学系に進みたいのですが、
読んでおくべき参考書、学んでおくべきことはありますか

特に無いけど、

- ・分子化学概論
- ・全学体験ゼミ
- ・全学自由研究ゼミ

はとっかかりには良いかも

あと、各種ガイダンスは歓迎です
(大学院含め)

- ・クラウンエーテルきれいな形をしていて好きです
- ・クラウンエーテルはかわいいので好きです **大人気！**

- ・できれば、パワーポイントを授業の前日近くにアップして頂きたいです！
印刷して授業に臨みたいので。

- ・新キャラが多くて楽しいです

第5回

求核置換反応

(S_N2 反応と S_N1 反応)



まず始めに、**電子の矢印の復習**から

ルールとコツ

- ・ 両羽矢印は電子 2 つ分の移動を示す。
- ・ 非共有電子対だけでなく、結合1つ分も電子2つと考える。
- ・ 電子が余っているところ→電子を欲しがっている/受け取れるところ へと描く

- ・ 矢印のスタートは、**電子対 or 結合**
- ・ 矢印のゴールは、**原子 or 結合** (or 原子間の空間 【発展】)

スタートが結合の場合 = **結合が解裂 or 結合の多重度が減る**

スタートが原子の場合 = その原子の**電荷が一段階正に**

(スタートは電子対でも結合でも) ゴールが既にある結合の場合 = **結合が一段階多重に**

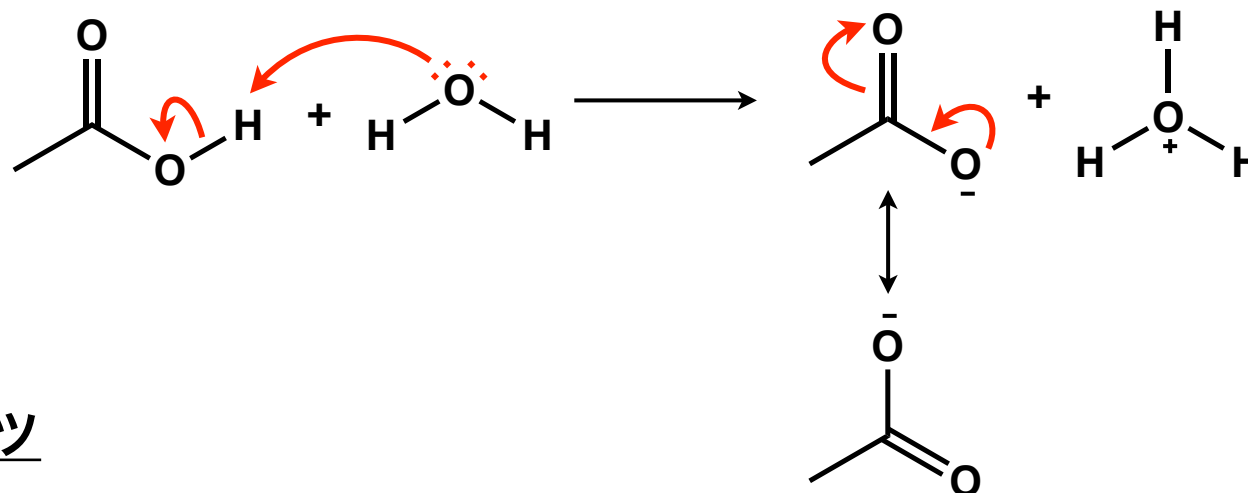
(スタートは電子対でも結合でも) ゴールがこれまで結合してなかった原子の場合 = **結合が形成**

(スタートが結合で) ゴールが分子内の原子の場合 = その原子の**電荷が一段階負に**

- ・ 矢印を1つ書いてみた後の状態が不自然な場合、さらに次の矢印を書いていく。



まず始めに、**電子の矢印の復習**から



ルールとコツ

- ・ 矢印のスタートは、**電子対 or 結合**

- ・ 矢印のゴールは、**原子 or 結合** (or 原子間の空間 【発展】)

スタートが結合の場合 = **結合が解裂 or 結合の多重度が減る**

スタートが原子の場合 = その原子の**電荷が一段階正に**

(スタートは電子対でも結合でも) ゴールが既にある結合の場合 = **結合が一段階多重に**

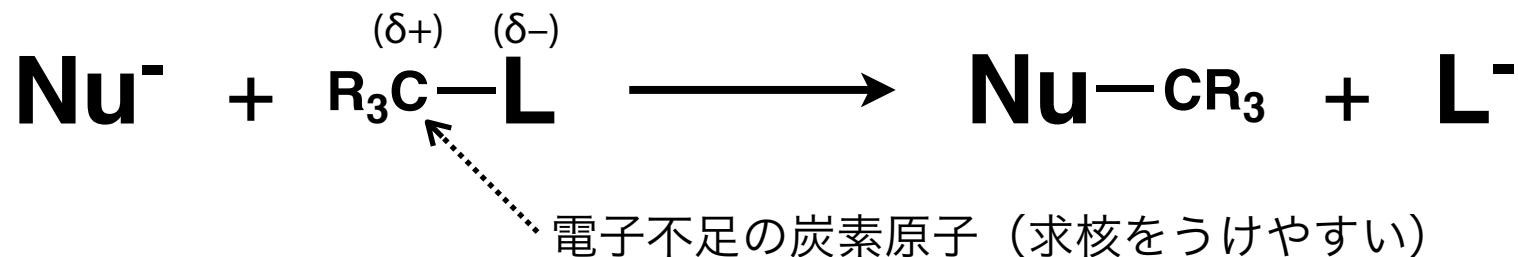
(スタートは電子対でも結合でも) ゴールがこれまで結合してなかった原子の場合 = **結合が形成**

(スタートが結合で) ゴールが分子内の原子の場合 = その原子の**電荷が一段階負に**

- ・ 矢印を1つ書いてみた後の状態が不自然な場合、さらに次の矢印を書いていく。



今日は、**求核置換反応**をやります



Nu⁻：求核剤 (Nucleophile)

電子が豊富な試薬（アニオンや孤立電子対などを持つ試薬）
例えば、HO⁻・NH₃など

—L / L⁻：脱離基 (Leaving group)

電子を欲しがっている官能基
（電子を受けとることで安定化される官能基）
例えば、Cl⁻・Br⁻など

この反応の電子の矢印を書いてみよう



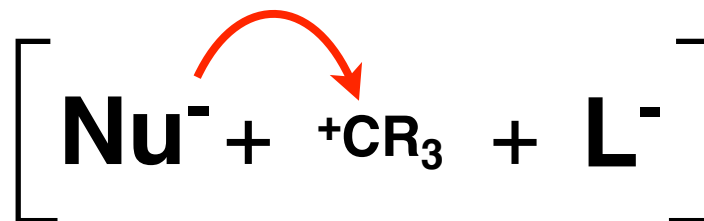
今日は、**求核置換反応**をやります



電子不足の炭素原子（求核を受けやすい）

こちらは一段階反応
($\text{S}_{\text{N}}2$ 反応と呼ぶ)

別の書き方もできる



こちらは二段階反応
($\text{S}_{\text{N}}1$ 反応と呼ぶ)

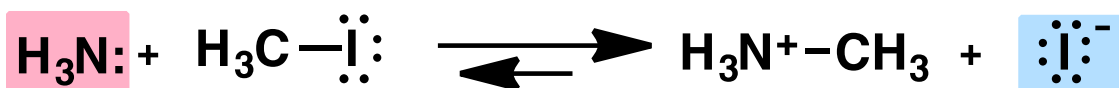
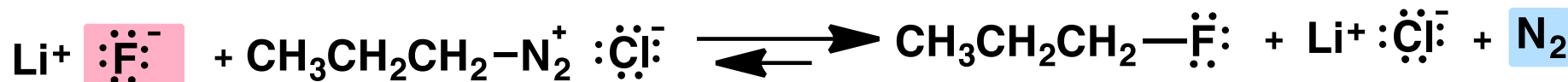
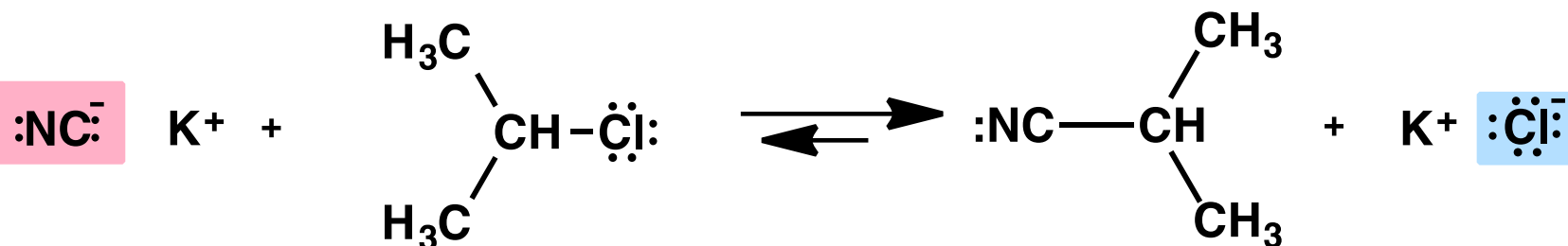
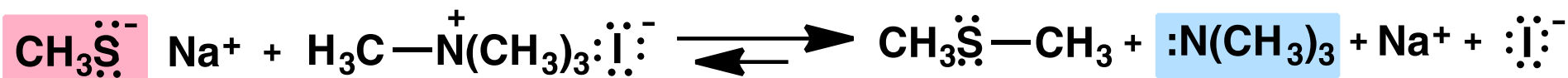
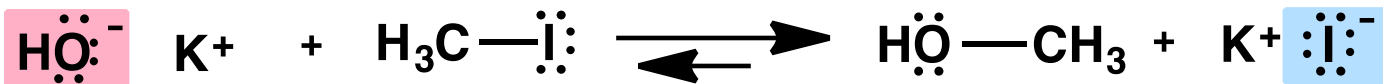
これについては後半で



求核置換反応の実例 ハロゲン化アルキルなどの反応

求核試薬 (Nu:)

脱離基 (:L)



S_N2 反応



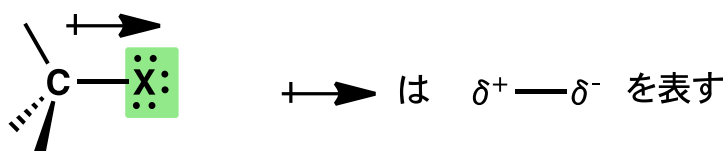
まずは、**S_N2反応**を題材に進めよう



電子不足の炭素原子（求核を受けやすい）

こちらは一段階反応
(S_N2反応と呼ぶ)

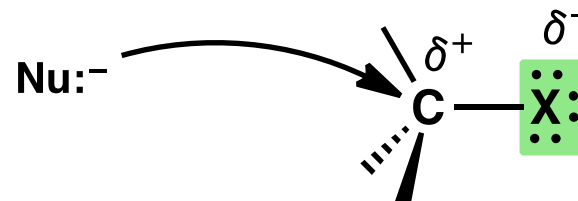
ここで、**置換を受ける試薬**に注目
(なぜ電子不足な炭素原子なのか?)



X = F, Cl, Br, I

★ 炭素-ハロゲン結合は分極しており
大きな双極子モーメントをもつ（復習）

ハロゲン化アルキルの求核置換反応では、
電子不足の（δ⁺を持った）炭素に対して、
求核剤が攻撃していく



脱離基と隣の炭素原子の間の分極が大事



S_N2反応の二大特徴

その1 反応速度は2つの分子の濃度に依存する
(律速段階が2分子反応である コレがS_N2の「2」の由来)

ちなみに「S_N」はnucleophilic substitutionから
(S_N2反応を日本語で言うと、二分子求核置換反応)



$$\text{反応速度} = k [\text{Nu}^-] [\text{R}_3\text{C}-\text{L}]$$

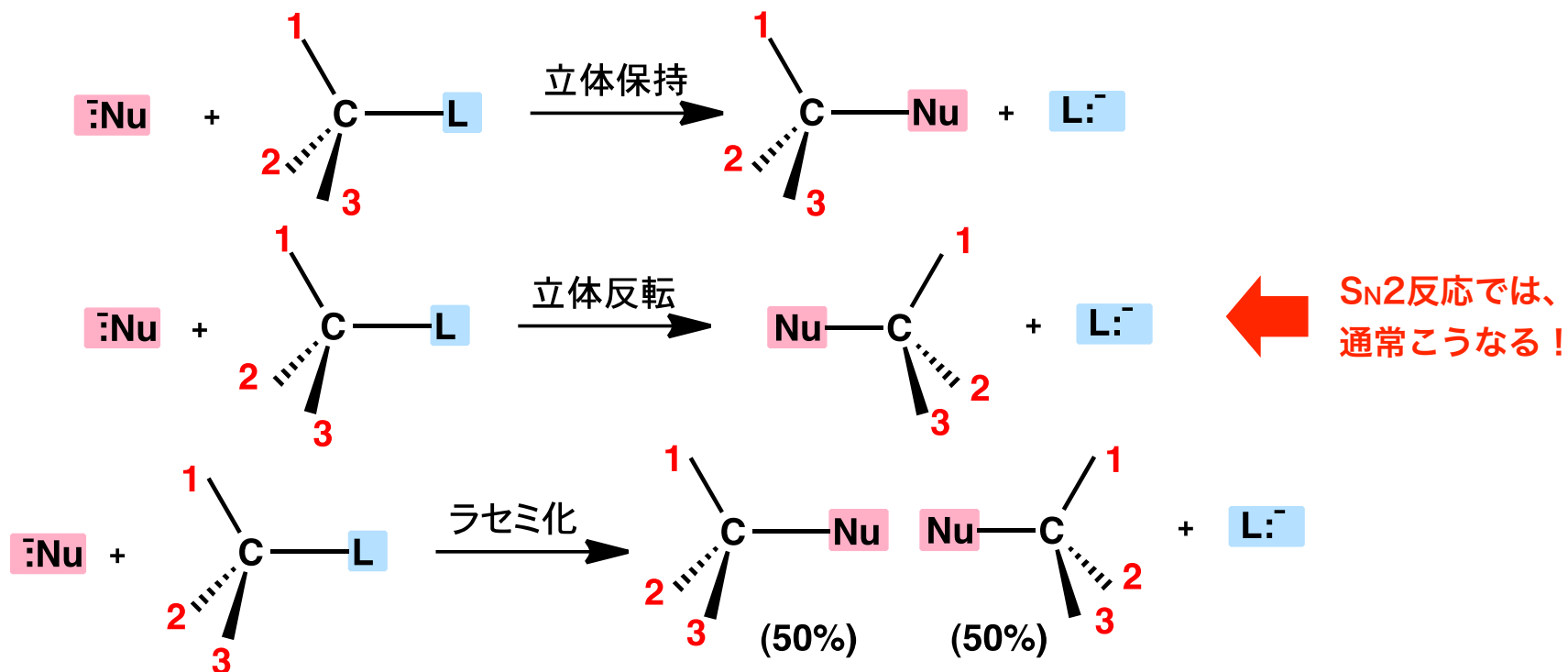
↑
反応速度定数



S_N2反応の二大特徴

その2 反応により、中心炭素の立体が反転する

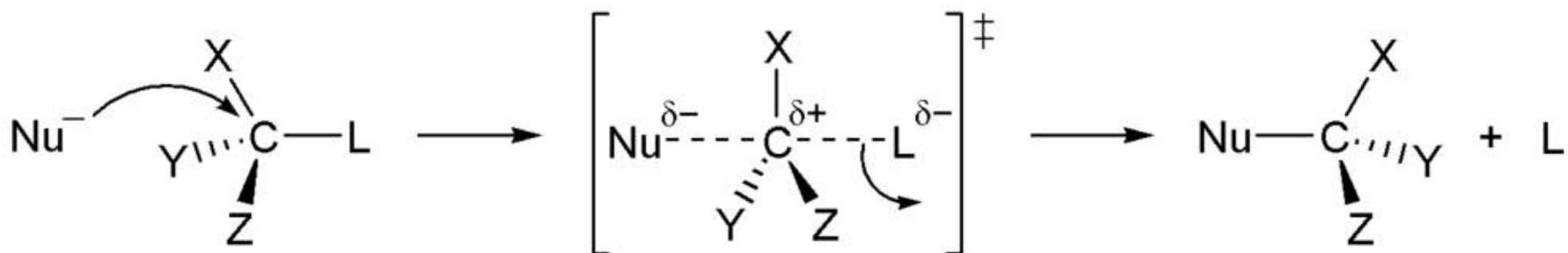
置換反応では、中心原子の立体が変わる可能性があるが…



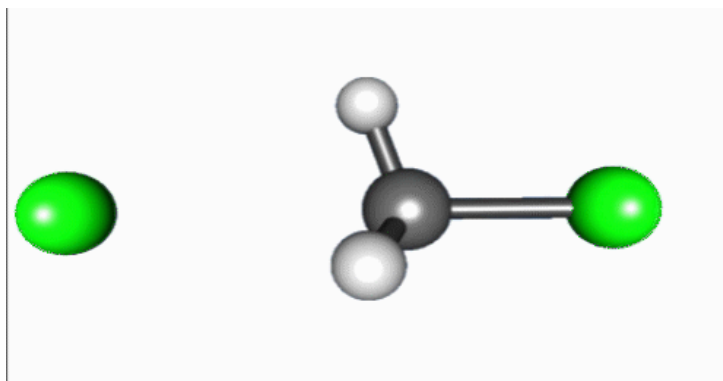


S_N2反応の機構

- 脱離基の反対側から 求核剤が攻撃する。
- なので立体反転する。

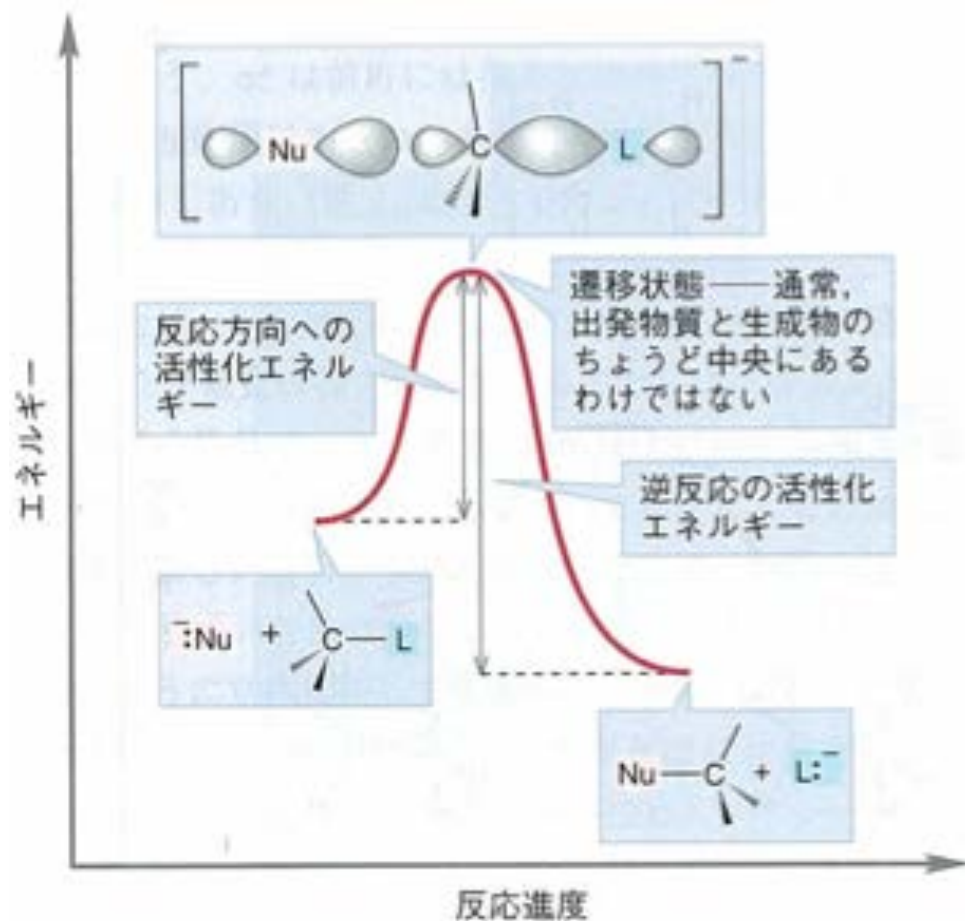
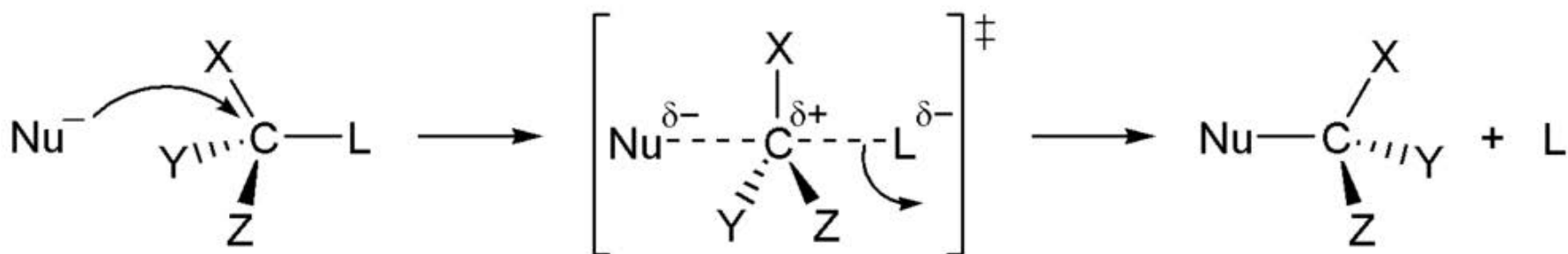


「**遷移状態** (transition state)」と呼ぶ
(この瞬間、炭素はほぼsp²混成)





S_N2反応の反応座標図



復習ポイント！

シクロヘキサンの立体配座変換の所でも遷移状態とエネルギー図を扱った

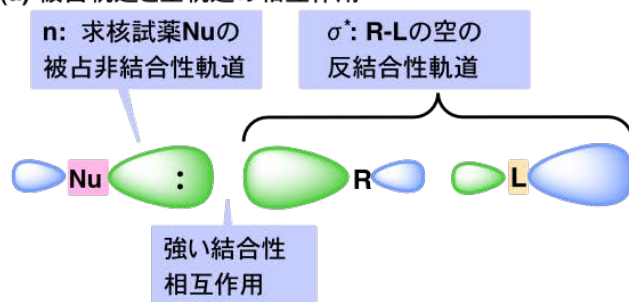


【発展】なぜ脱離基の反対側から攻撃するのか？

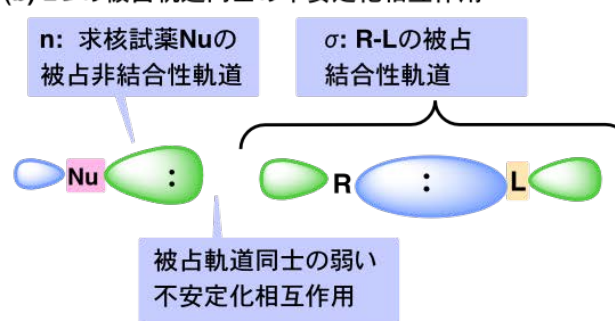
分子軌道の理解が必要

- 求核剤の非結合性軌道 n が、基質 $R-L$ の R と脱離基 L との結合に関与している軌道と相互作用する。この被占軌道 n は空の $R-L$ の反結合性軌道 σ^* と大きく相互作用する。一方で、結合性軌道との相互作用は小さい。

(a) 被占軌道と空軌道の相互作用

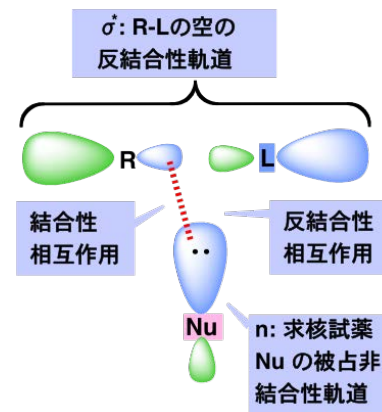
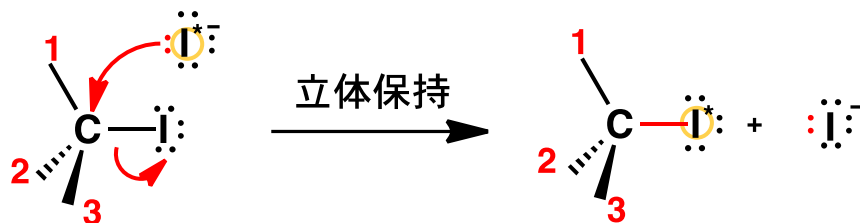


(b) 2つの被占軌道同士の不安定化相互作用



前方からの反応はなぜ起きにくい？

- 前方からの置換(立体保持)が起こるためには、求核試薬の n は σ^* の内側のローブと重なる必要がある。 σ^* のローブは小さく、また結合性相互作用と反結合性相互作用が打消し合っているので、正味の重なりは小さい。





S_N2反応に影響を与える要素 (特に反応速度について)



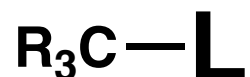
S_N2反応の速度に影響を与えるのは、

- ・ 求核を受ける化合物 (R₃C-L)
 - ・ 求核剤 (Nu⁻)
 - ・ 脱離基 (L⁻)
 - ・ 溶媒
- である。

それぞれに由来する影響をいくつか順に見ていこう



求核を受ける化合物の構造による影響 その1



Rの大きさがS_N2反応の反応速度に大きく影響する。

Rが全てHの場合（メチル）

Rのうち1つだけが炭素置換基の場合（第一級アルキル）

Rのうち2つが炭素置換基の場合（第二級アルキル）

S_N2反応は進行する。

Rが全てH炭素置換基の場合（第三級アルキル）

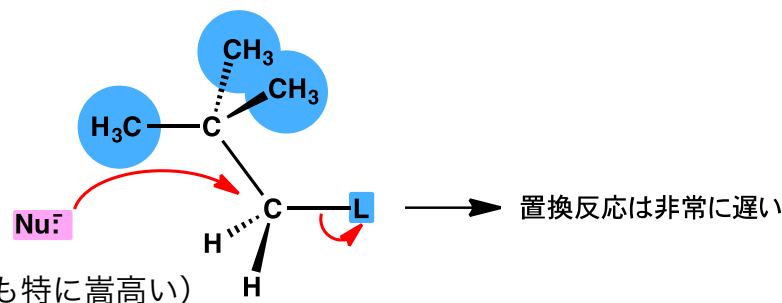
S_N2反応はほぼ進行しない。

S_N2における平均的な反応速度比

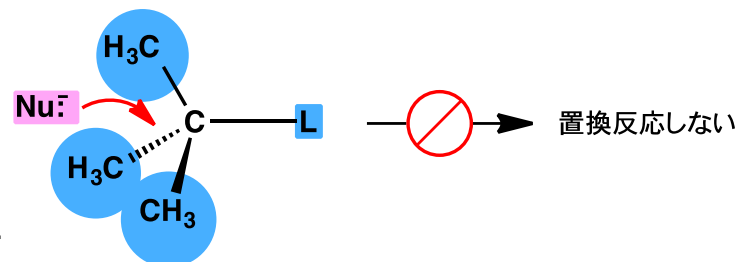
R	相対反応速度
CH ₂ =CHCH ₂	1.3
CH ₃	1
CH ₃ CH ₂	0.033
CH ₃ CH ₂ CH ₂	0.013
(CH ₃) ₂ CH	8.3×10 ⁻⁴
(CH ₃) ₃ CCH ₂	2×10 ⁻⁷
(CH ₃) ₃ C	~0

ネオペンチル-L

（第二級アルキルの中でも特に嵩高い）

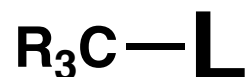


tert-ブチル-L





求核を受ける化合物の構造による影響 その2

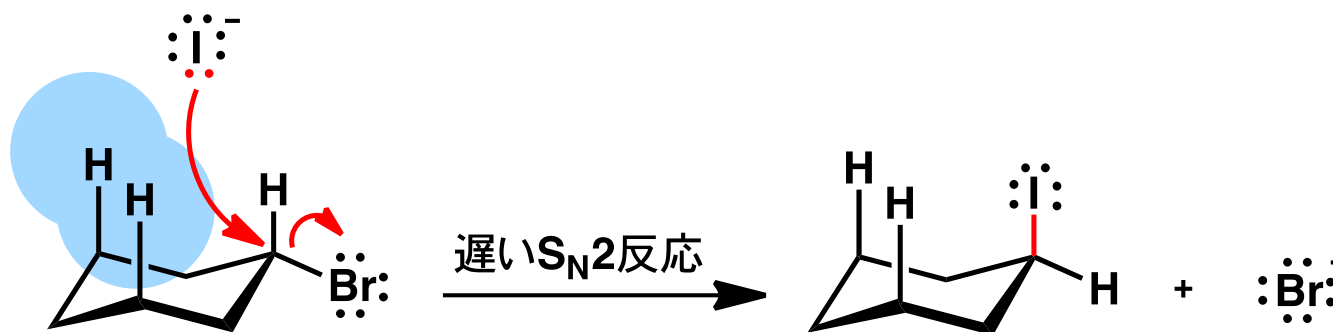


シクロヘキサン環上では S_N2 反応の反応速度は遅い
(1,3-ジアキシアル相互作用)

化合物	相対反応速度
臭化シクロペンチル	1.6
臭化シクロヘキシル	1×10^{-2}
臭化イソプロピル	1.0

同じ二級アルキルでもシクロヘキシルは遅い

攻撃してくる求核剤（下図ではヨウ化物イオン）は、アキシアルの炭素-水素結合によって少し阻害されている。



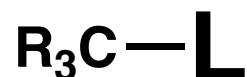
復習ポイント！

シクロヘキサンの立体配座

アキシアル水素とエクアトリアル水素



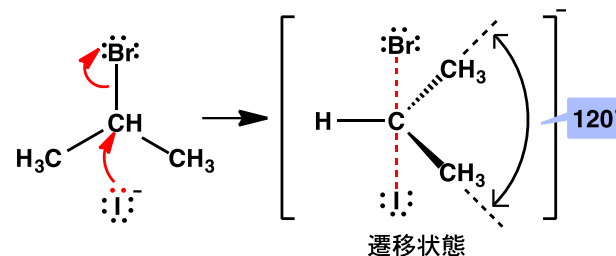
求核を受ける化合物の構造による影響 その3



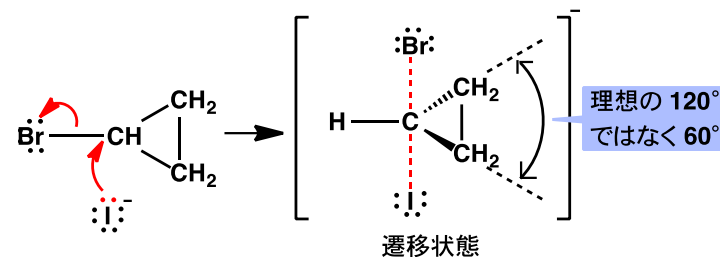
より小さな環上では、 S_N2 反応の反応速度はさらに遅い

化合物	相対反応速度
臭化シクロプロピル	$<10^{-4}$
臭化シクロブチル	8×10^{-3}
臭化シクロペンチル	1.6
臭化シクロヘキシル	1×10^{-2}
臭化イソプロピル	1.0

イソプロピルでは…



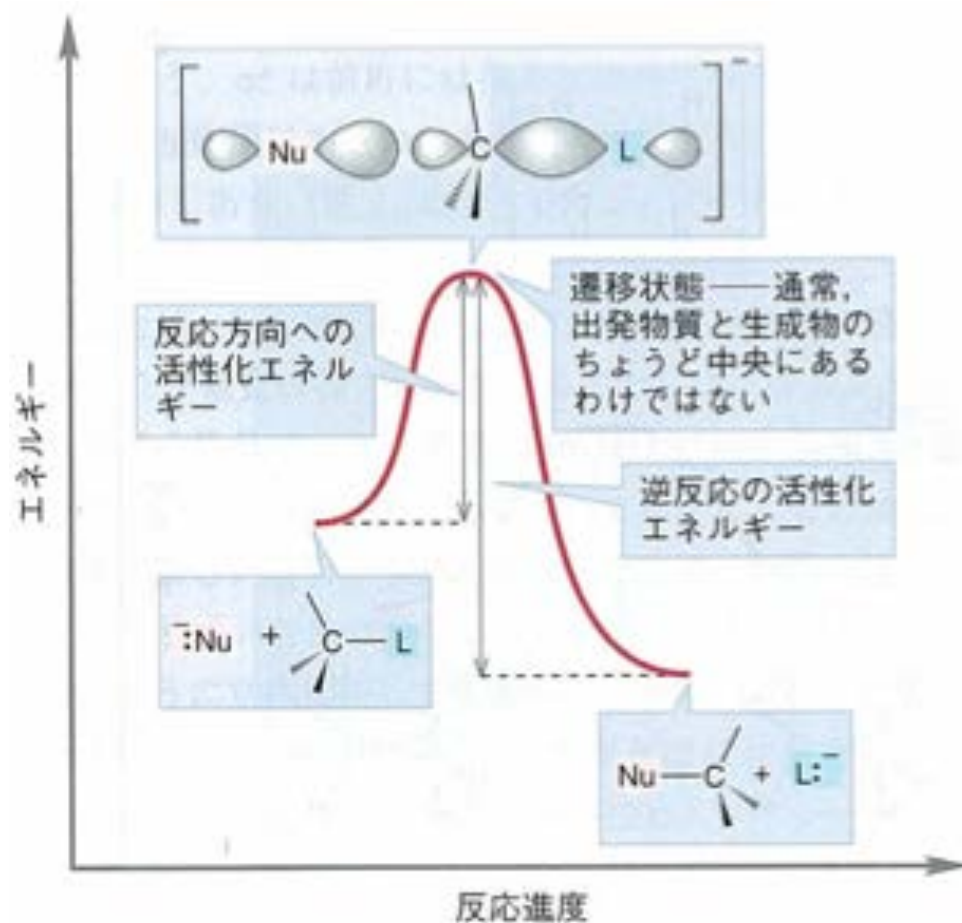
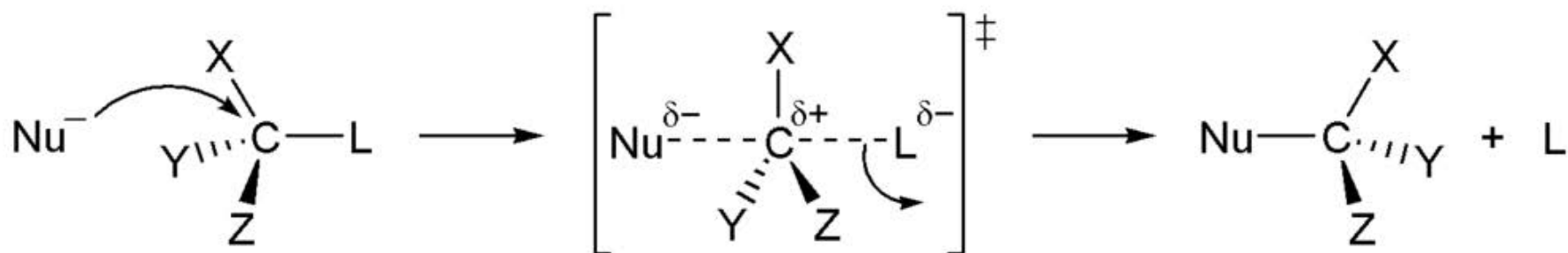
シクロプロピルでは…



遷移状態に注目！

遷移状態では基質はほぼ sp^2 混成となり、 120° に近い結合角を取る必要がある。環員数が小さいほどC-C-Cの角度は小さくなる。この結合角の減少が遷移状態での結合角ひずみを生じ遷移状態が取りにくくなる（遷移状態のエネルギーを上げる）

★★ 遷移状態エネルギーと反応速度の関係



(配付資料訂正)

活性化エネルギーが高い

II

反応速度が遅い



求核剤による反応速度への影響 その1

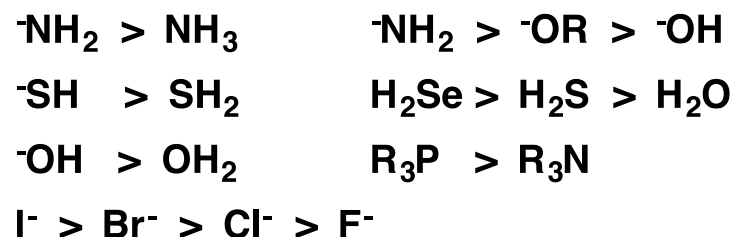
Nu⁻

求核性が強い求核剤によるS_N2反応速度が速い

通常求核性とルイス塩基性は密接に関連している
(強さの順に同じ傾向がある)。

求核種	名 称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

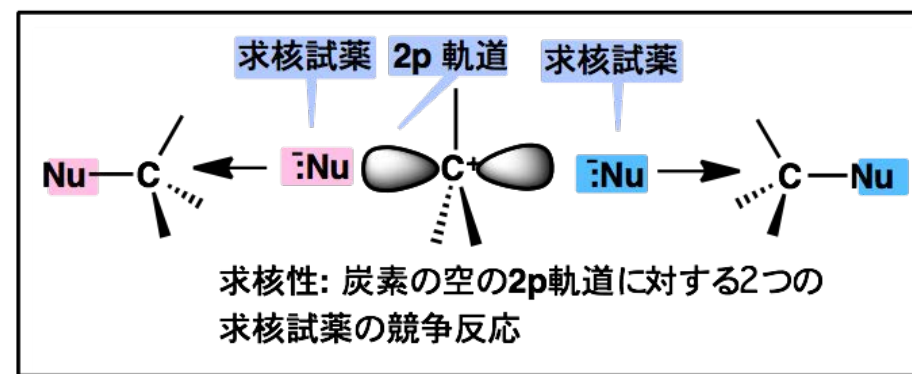
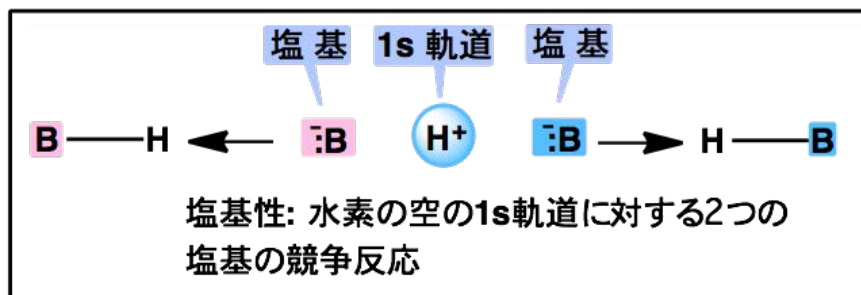
相対的な求核性まとめ



求核性(ルイス塩基性) を定量的に測るのは難しい。
相対的な求核性は、例えば、ルイス酸である反応
相手や溶媒の性質に依存する。



【発展】求核性と塩基性の相関に関する追加説明



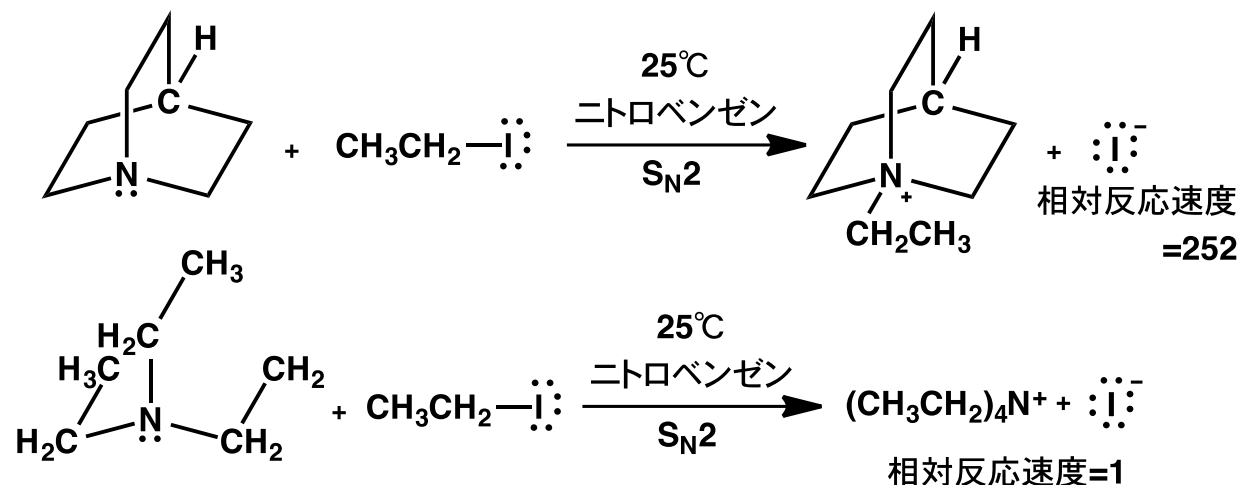
- ブレンステッド塩基性は水素の空の1s軌道との相互作用の尺度。求核性は炭素の空の2p軌道との相互作用の尺度。よって、これらは相互に密接な関連がある。



求核剤の構造による影響 その2

Nu⁻

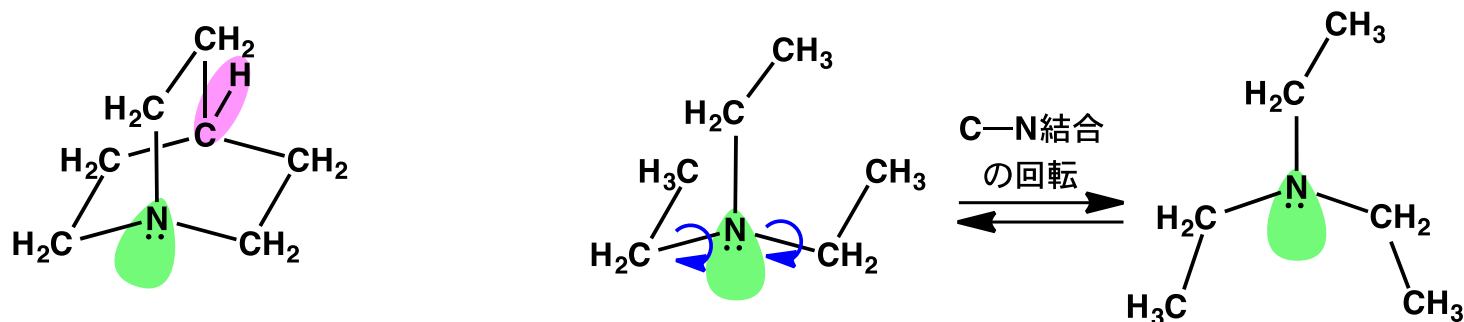
求核する電子が大きく露出していると反応性が高い



置換基が後方で結ばれたかご型分子は求核性が高い。

(塩基性はほぼ同じである、) トリエチルアミンよりもヨウ化エチルと速やかに反応する。

トリエチルアミンは実質的によりかさ高く、炭素-ヨウ素結合の後方から攻撃していく際に邪魔になる。





脱離基の種類による反応速度への影響

強い酸に由来する脱離基は優れた脱離基である。 **ここ重要！**

つまり、 S_N2 反応性が高い

酸性度が高い = 生成する共役塩基が安定 = 脱離してフリーになりたがっている
(脱離した後の状態に相当)

pKaで脱離能を比較できる

脱離基	名 称	共役酸	pK _a
	優れた脱離基		
^-I	ヨウ化物イオン	HI	-10
^-Br	臭化物イオン	HBr	-9
^-Cl	塩化物イオン	HCl	-8
$^-OSO_2R$	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH_2	水	H ₃ O ⁺	-1.7
	劣った脱離基		
^-F	フッ化物イオン	HF	+3.2
^-SH	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
^-CN	シアン化物イオン	HCN	+9.4
^-OH	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
$^-OCH_2CH_3$	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
^-OR	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

復習ポイント！

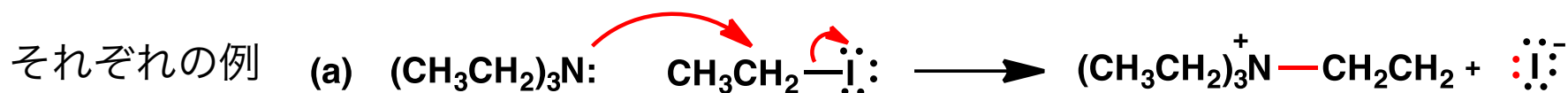
酸/塩基、共役塩基/共役酸とは？

pKaによる酸性度/塩基性度の比較

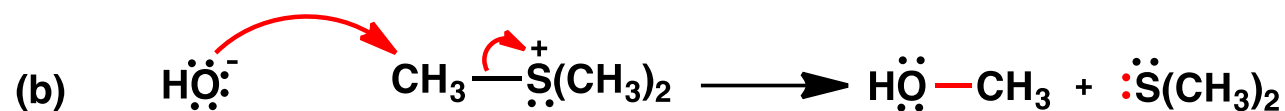


溶媒の種類による反応速度への影響

溶媒の極性によって、反応速度が速くなったり遅くなったり

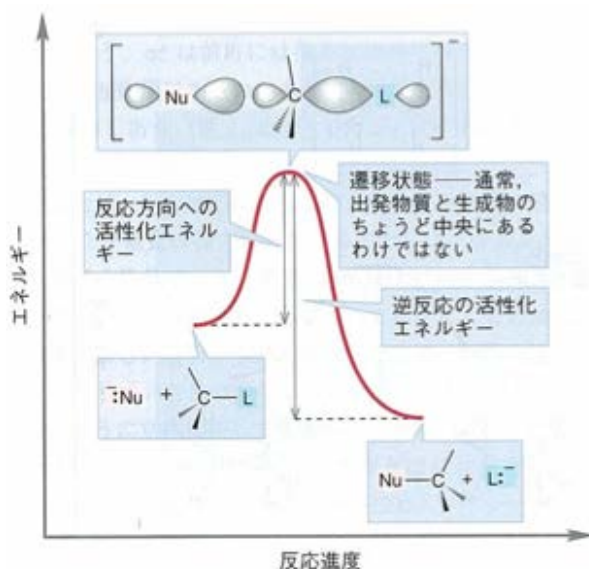


溶媒の極性が大きくなるに従い、反応速度が増す。



溶媒の極性が大きくなるに従い、反応速度が減少する。

なぜ？



遷移状態のエネルギーが高い

||

反応速度が遅い

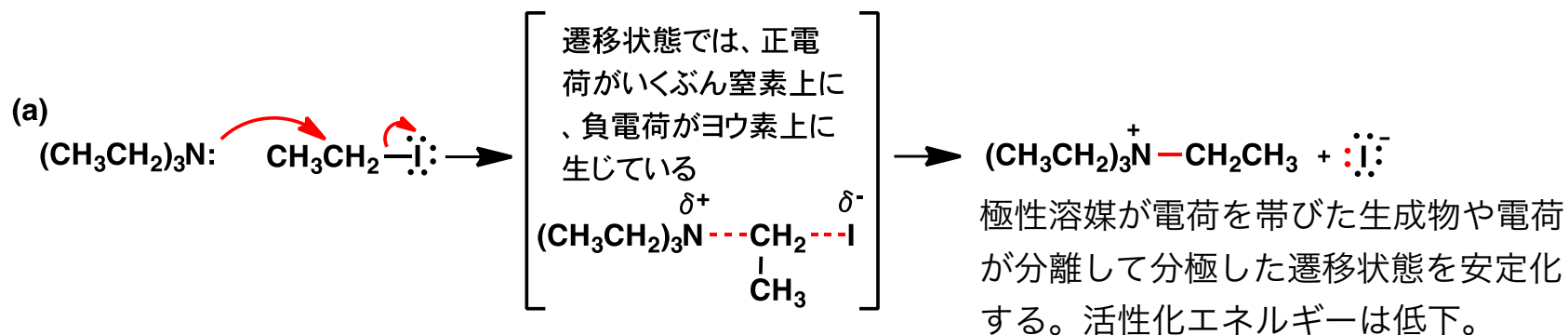
を思い出そう。



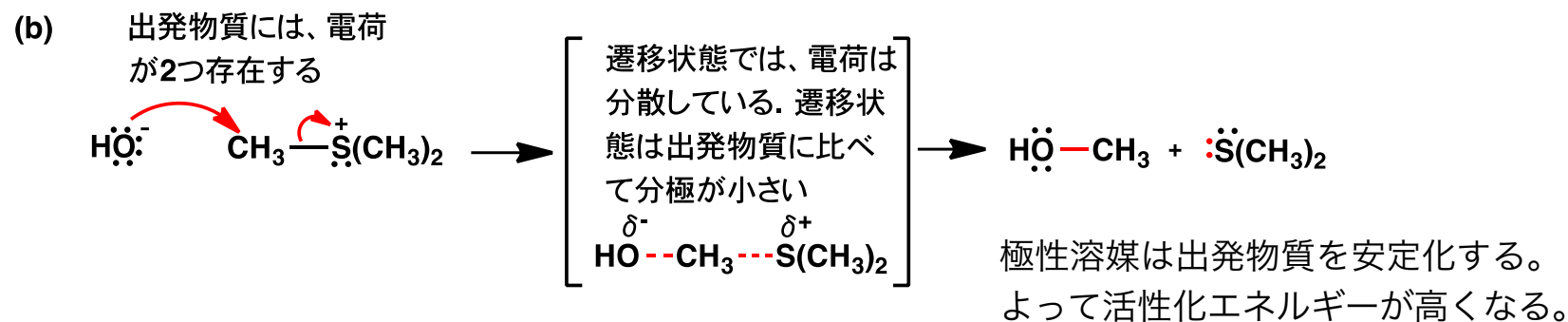
溶媒の種類による反応速度への影響

溶媒の極性によって、反応速度が速くなったり遅くなったり

溶媒の極性大 → 反応速度大の例



溶媒の極性大 → 反応速度小の例



実用的なS_N2反応例をいくつか

一般的な有機化合物であるアルコールを原料に
S_N2反応を行うための工夫を見ていこう



単なるアルコール（水酸基）はS_N2反応しにくい

求核剤として

求核種	名 称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

脱離基として

脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18



アルコールを求核剤として使うには？

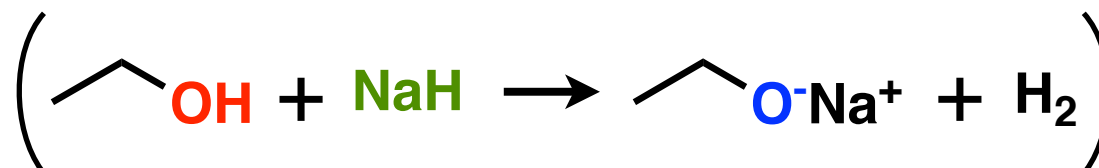
塩基を共存させる



これは『Williamsonのエーテル合成』と呼ばれている

求核種	名称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

アルコールは塩基によりプロトンを引き抜かれ、アルコキシドイオンとなる
(この時アルコールは酸として働いている)



アルコキシドイオンは強い求核性を持つ

復習ポイント！

酸としてのアルコール、pKaによる塩基性強度の比較
(pKaの表を見返してアルコキシドが強い求核剤であることを確認せよ)

練習：この一連の反応の電子の矢印を書いてみよ

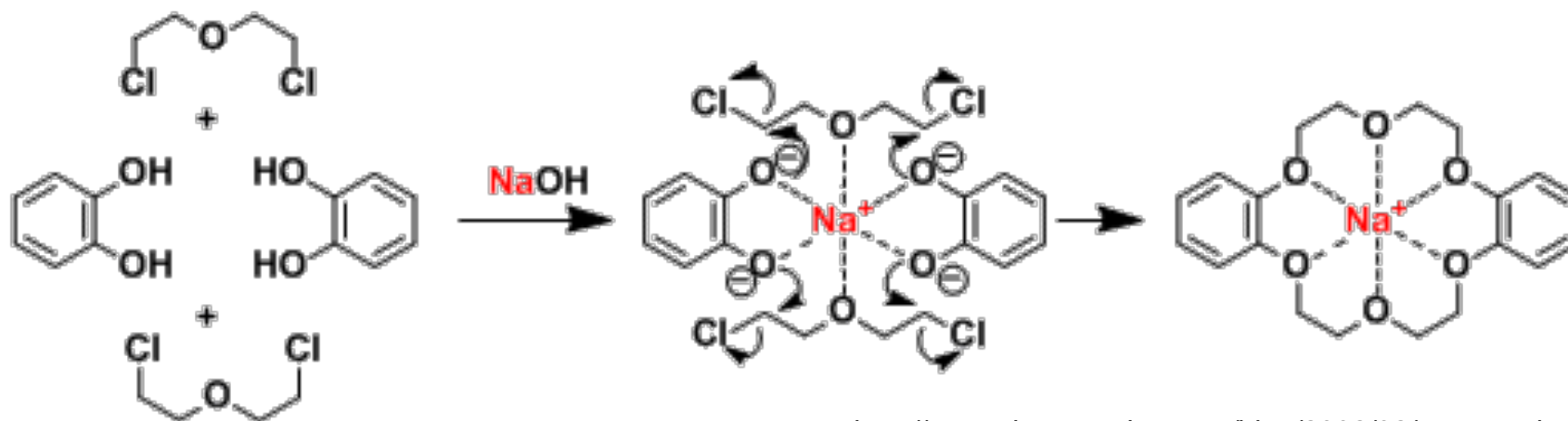


アルコールを求核剤として使うには？

塩基を共存させる



コレを応用してクラウンエーテルは合成される



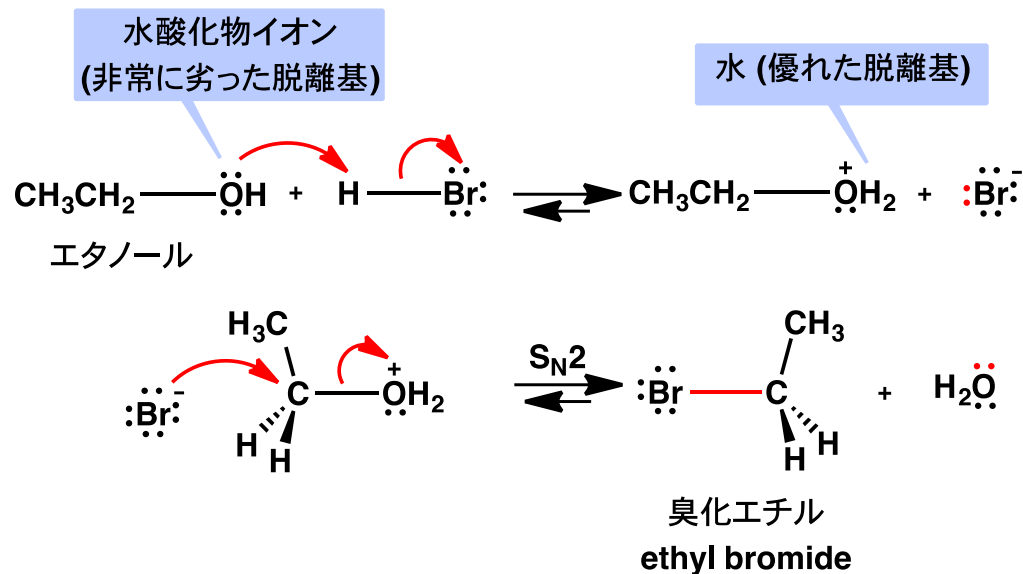
http://www.chem-station.com/blog/2002/02/crown_ether.html

求核置換反応で合成される。『鑄型合成』というキーワードも興味があれば調べてみよう



アルコールを求核を受ける化合物として使うには？ (= 水酸基を脱離させるには？)

酸を共存させる



脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

水酸基を『活性化』

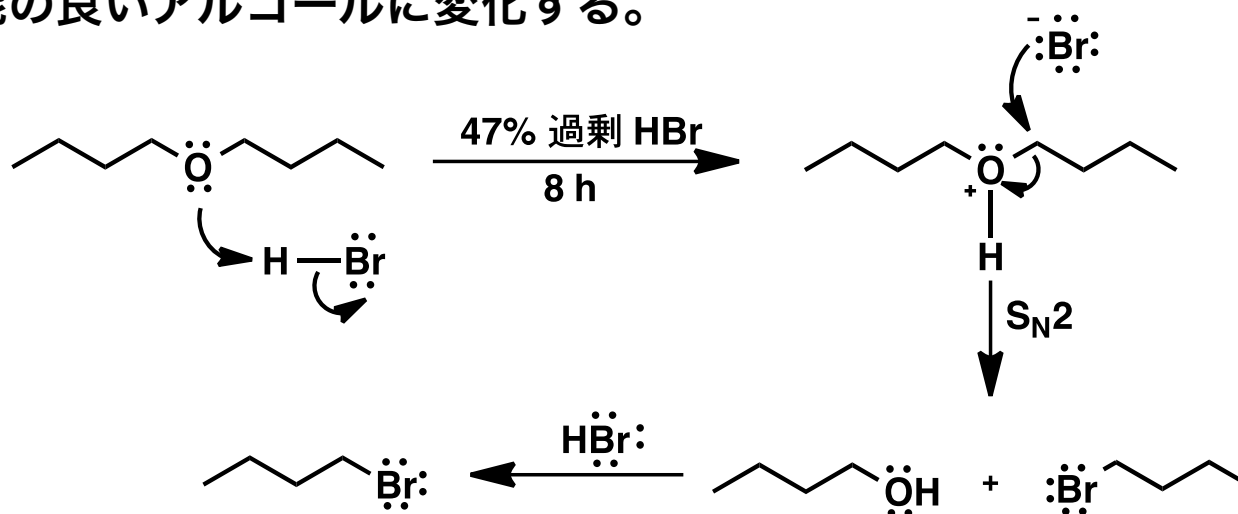
復習ポイント！

塩基としてのアルコール



関連する話として…、エーテルの開裂

エーテルもアルコールと同様に酸によって活性化され、片方が脱離能の良いアルコールに変化する。



脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアニ化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

ここでも、プロトン化によって脱離基が活性化されている

復習ポイント！

塩基としてのエーテル

(pK_aの表を見返してアルコールが良い脱離基であることを確認せよ)



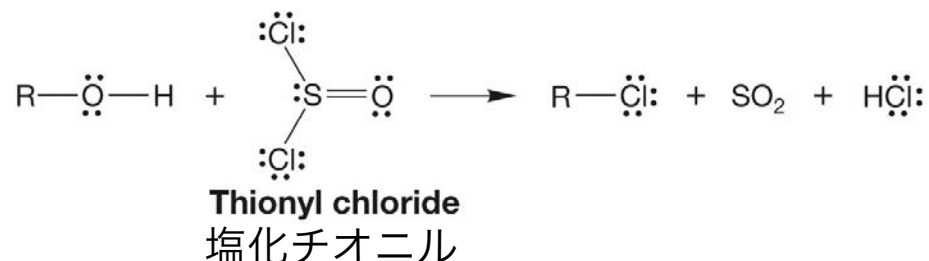
アルコールを求核を受ける化合物として使うには？

(水酸基をより良い脱離基に変換する)

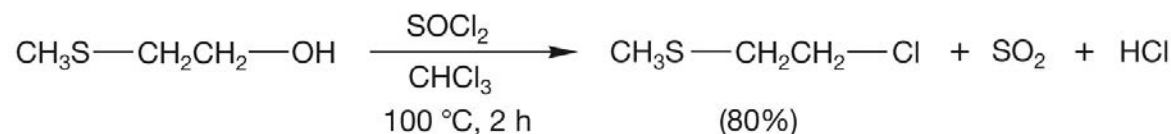
水酸基→塩素に変換

塩化チオニルを使用

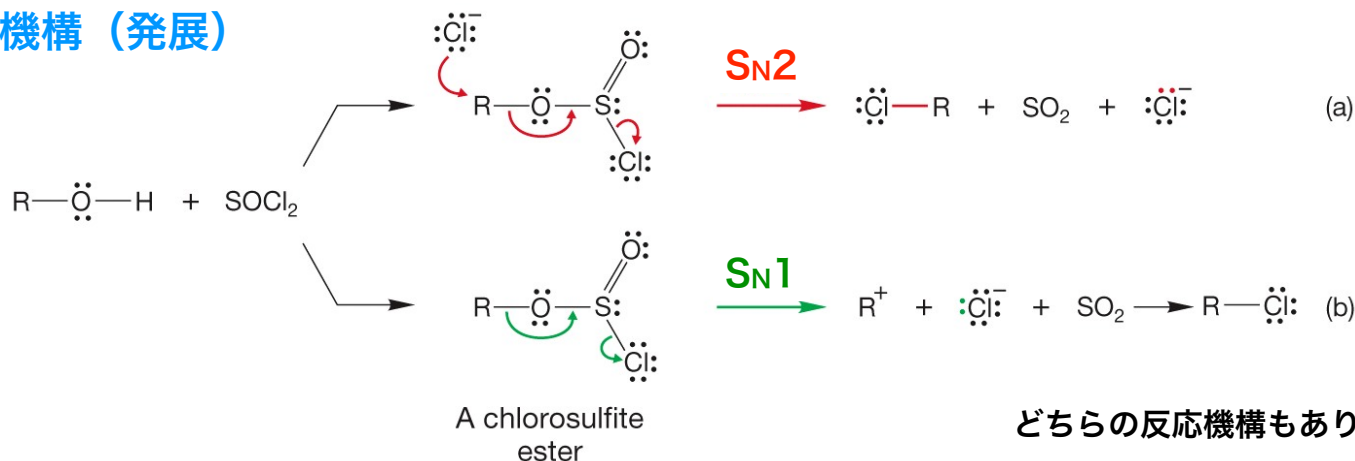
一般式



実施例



★★★★★ 反応機構 (発展)



どちらの反応機構もありうる

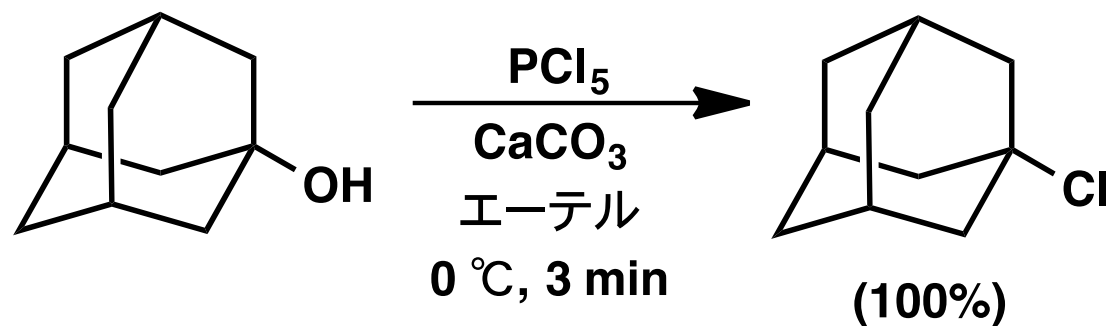
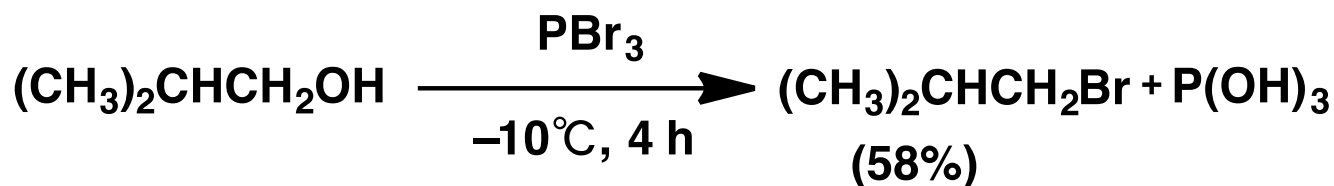


アルコールを求核を受ける化合物として使うには？

(水酸基をより良い脱離基に変換する)

水酸基→塩素/臭素に変換 ハロゲン化リンを使用

実施例

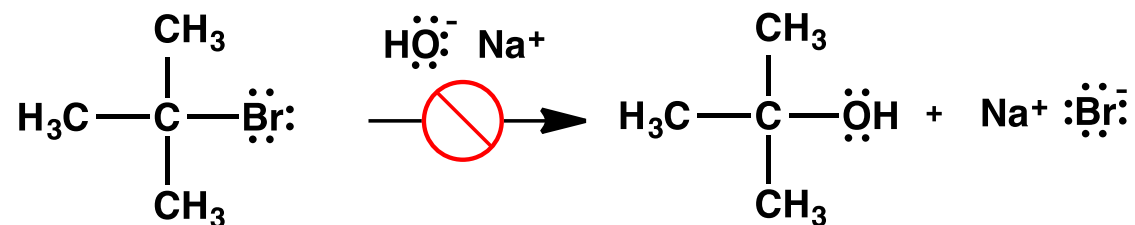


ハロゲン化アルキルの合成法ともいえる

S_N1 反応

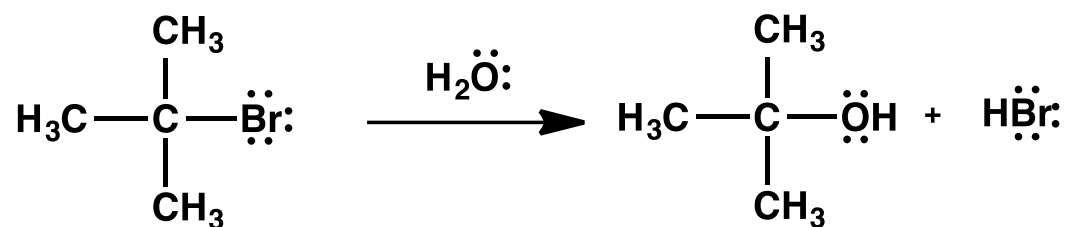
★★ 臭化 $tert$ -ブチルの求核置換反応はおきるか？

既に学んだとおり、



第三級ハロゲン化アルキルである臭化 $tert$ -ブチルは、
強い求核剤である水酸化物イオンと混ぜても $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を起こさない。

しかしながら、



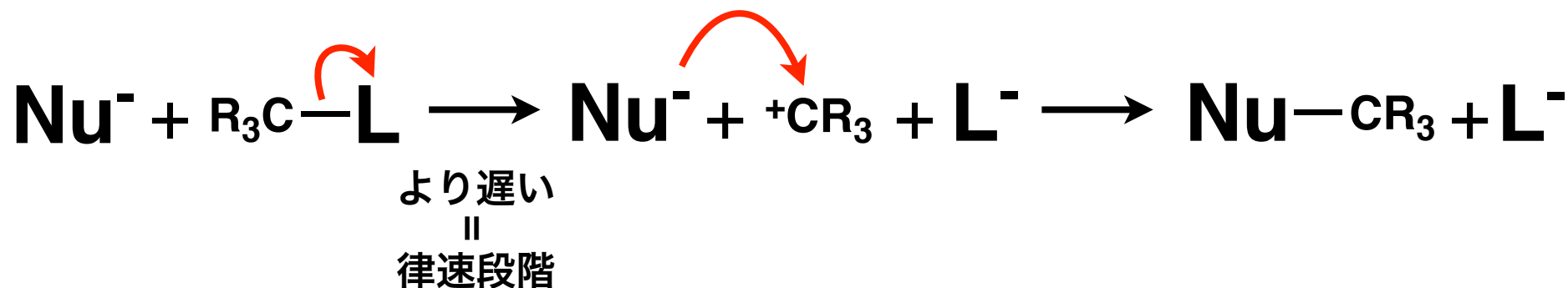
臭化 $tert$ -ブチルは、

(より弱い求核剤であるはずの) 水と反応し、求核置換産物を与える！

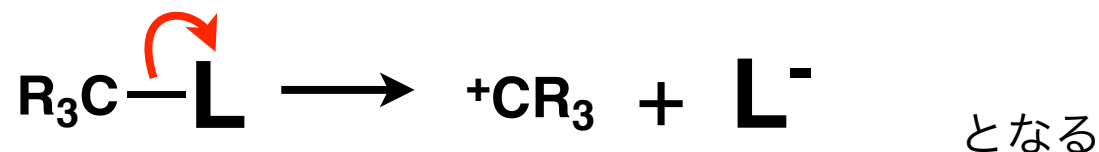


これが、S_N1 反応

一分子求核置換反応



一段階目の反応だけを抜き出すと、



律速段階が1分子反応である（コレがS_N1の「1」の由来）

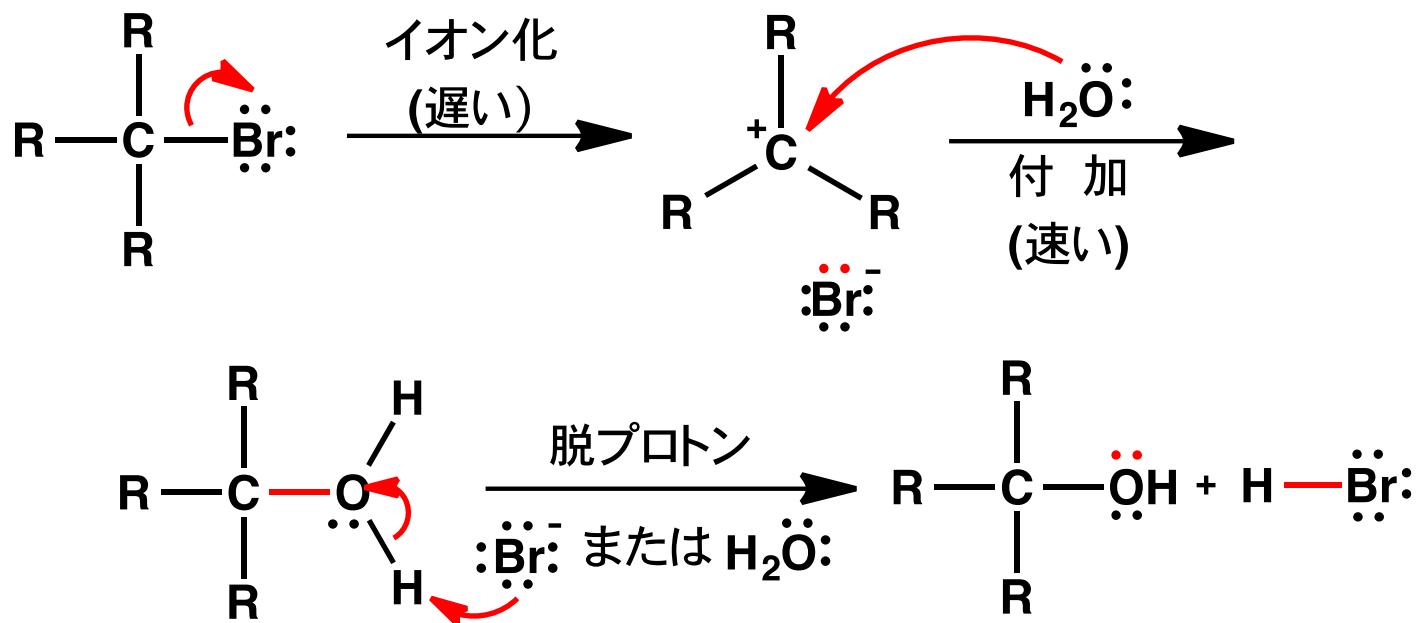
つまり、反応速度は1つの分子の濃度に依存する

$$\text{反応速度} = k [\text{R}_3\text{C}-\text{L}]$$



改めて、臭化 $tert$ -ブチルの S_N1 反応をみる

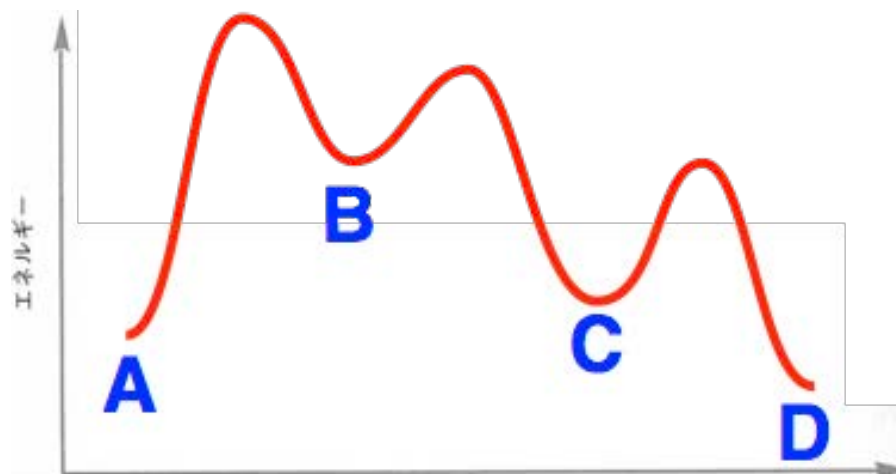
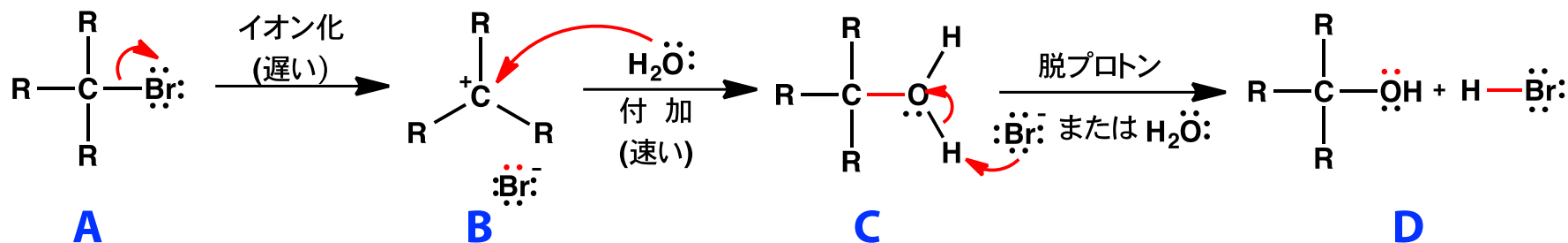
S_N1 反応の反応機構も併せて確認



遅いイオン化につづいて、
カルボカチオンが求核試薬で速やかに補足される。
この例は加溶媒分解(solvolysis)と呼ばれる。
(水の場合は特に加水分解と呼ぶ)



S_N1 反応の反応座標図



一段階目 (イオン化) の遷移状態は、
二段階目や三段階目の遷移状態に比べて、
エネルギーが高い。 → **なので一段階目が律速段階**



S_N1 反応に影響する要素

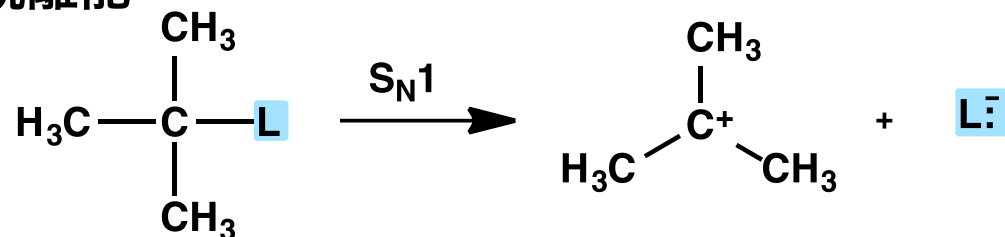
(特に反応速度について)

S_N1 の律速段階は一段階目 = つまり、求核剤は反応速度に影響しない

(求核性が強い求核剤を使っても速度は変わらない)

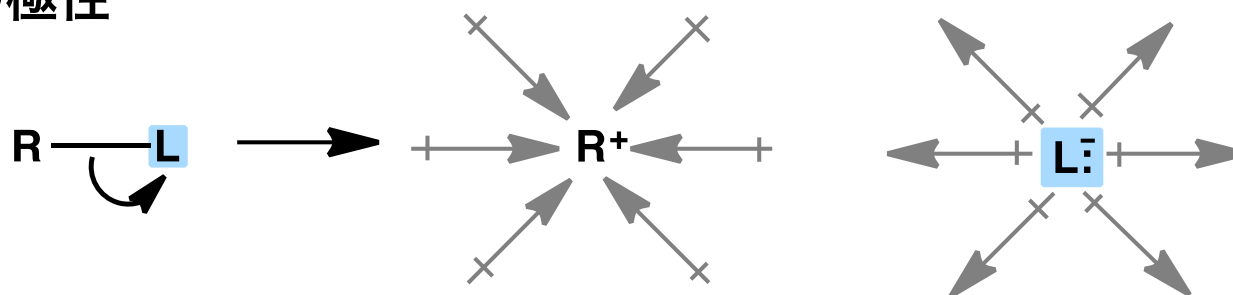
反応速度に影響するのは…

1. 脱離基の脱離能



脱離基 L⁻ が安定なほど (その共役酸の酸性度が高いほど) 速い。

2. 溶媒の極性



極性溶媒中では、S_N1 反応で生じるイオン種 (極性高) が、
溶媒の双極子モーメントで安定化される (溶媒和と呼ぶ) ため、
反応促進される。
水の場合は水和

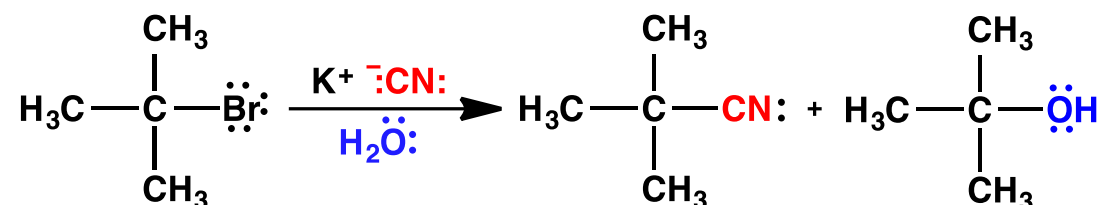


では、求核剤はS_N1反応にどう影響する？

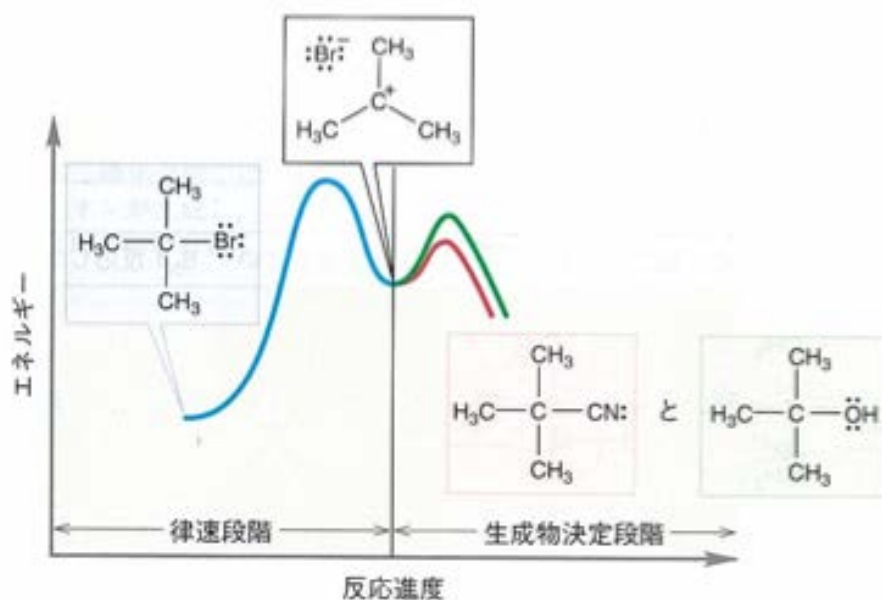
くどいようだが、求核剤は反応速度には影響しない。

ここでは、2つの求核剤が競合する状況を考えよう。

臭化 $tert$ -ブチルとシアン化物イオンとの反応を水中で行うと…



より強い求核剤であるシアン化物イオンとの反応で得られる、シアン化 $tert$ -ブチルがより多く生成する。



一段階目は**律速段階**
(rate-determining step)
反応全体の速度を決定する段階

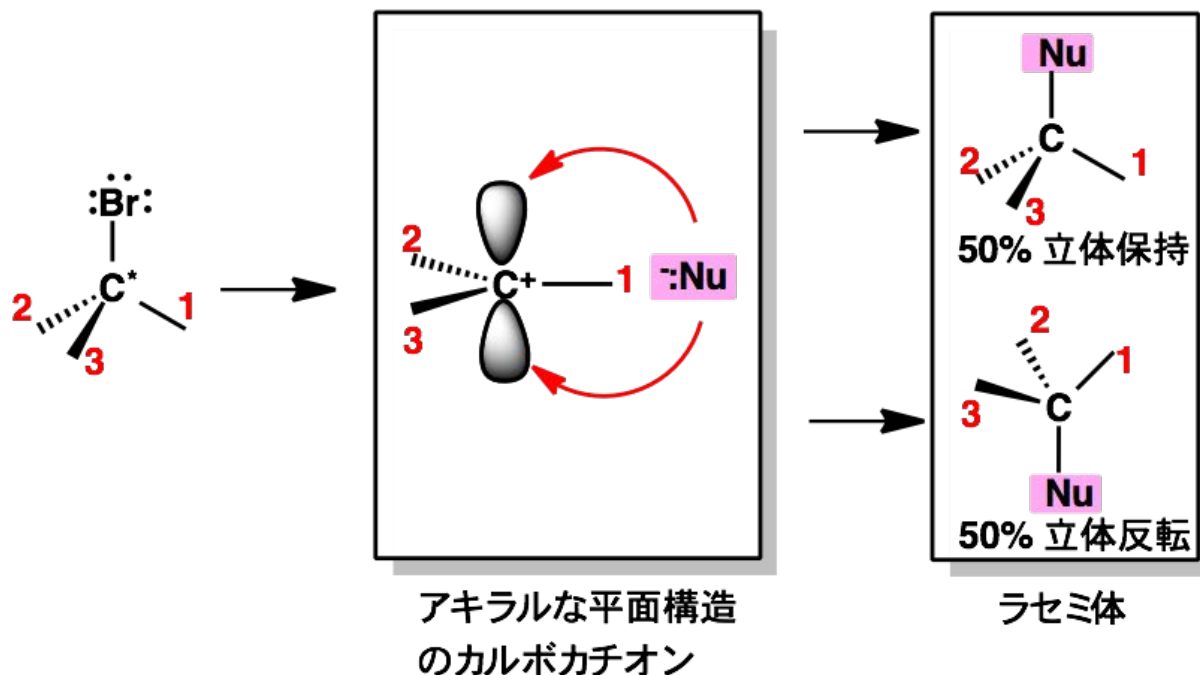
二段階目は**生成物決定段階**
(product-determining step)
生成物の構造が決定される段階

求核性が強い求核剤による
生成物が優先して生成する



S_N1 反応における立体化学を考える

S_N2反応（立体反転）とは違って…

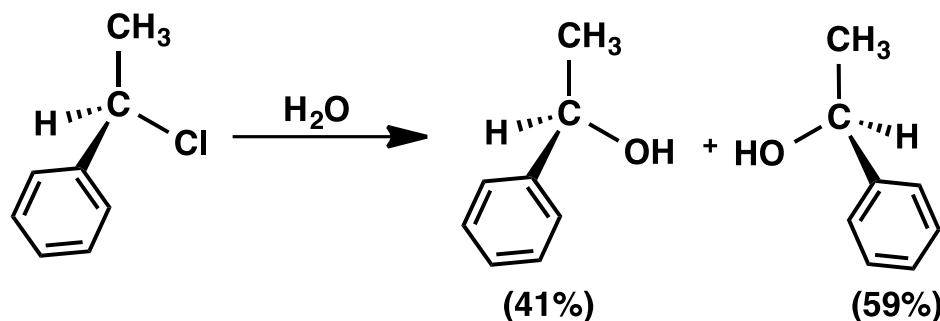
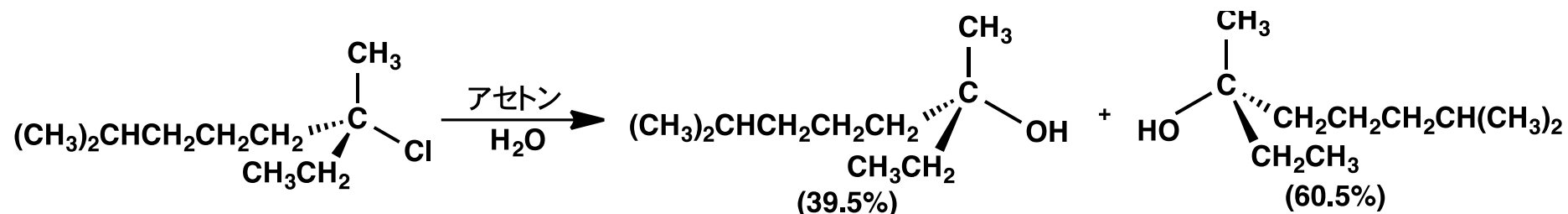


sp²混成をとるカルボカチオンに対して、
求核剤が上 or 下から反応するかで反応産物の立体が決まる。

そのため、原理的にはラセミ体の生成物を与える（様に思える）。

★★★★★ S_N1 反応における立体化学を考える

しかし実際は…



一般に、完全なラセミ化は起こらない。

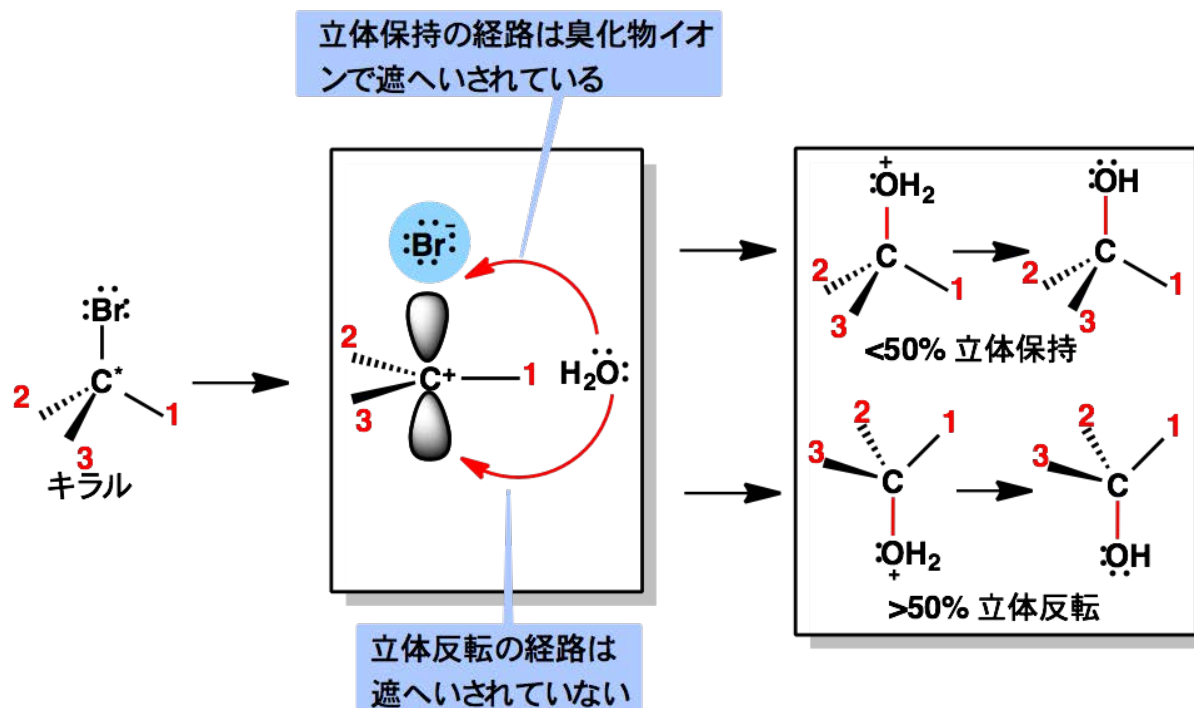
ほとんどの場合、立体配置の反転した生成物が過剰に生成する。
(部分的なラセミ化が起こる)

★★★★★ S_N1 反応における立体化学を考える

一般に、完全なラセミ化は起こらない。

ほとんどの場合、立体配置の反転した生成物が過剰に生成する。
(部分的なラセミ化が起こる)

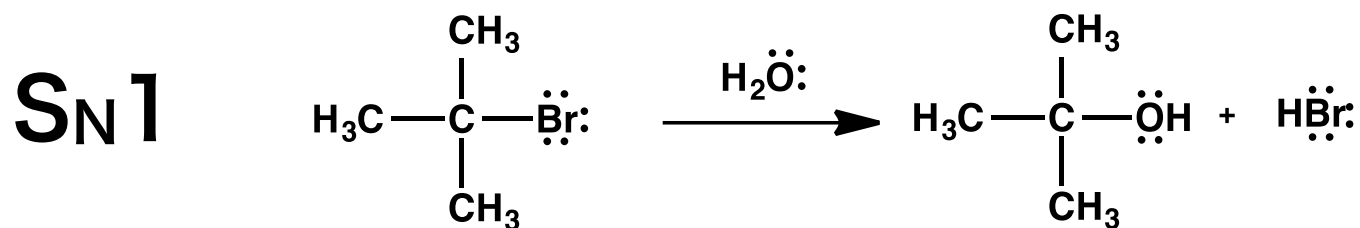
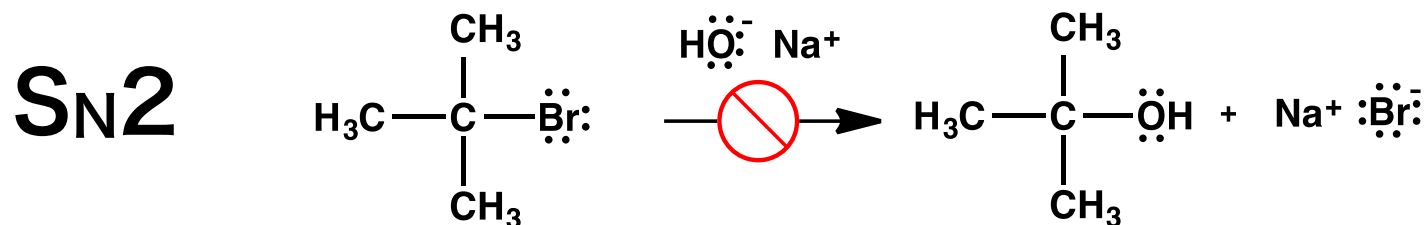
何故か？【これは発展】



脱離基 (この場合は臭化物イオン) が完全に解離しない限り、カルボカチオンから立体保持生成物が生成する面を遮へいする。その結果、ほとんどのS_N1反応では立体反転が過剰に起こる。



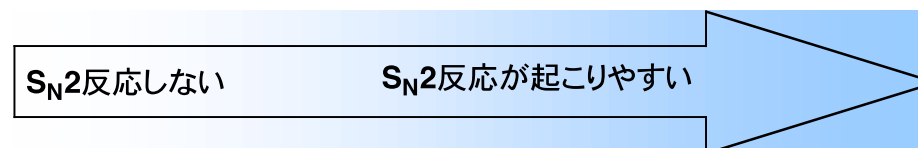
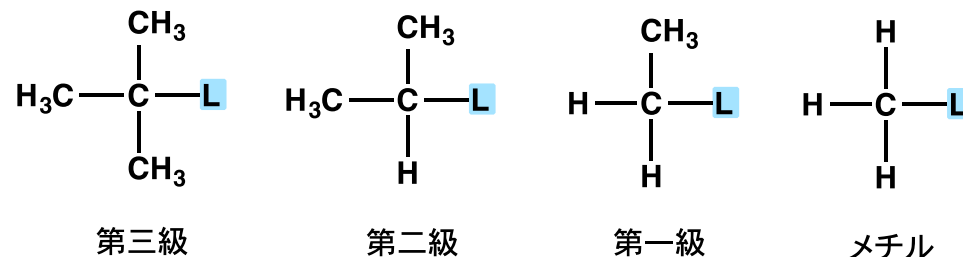
ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？



第三級ハロゲン化アルキルは、
 S_N1 反応が優先される

逆に、第一級ハロゲン化アルキルは、
 S_N2 反応が優先される

(これは既に説明した。立体障害のため。)





ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？

第三級のハロゲン化アルキルは、 S_N1 反応が優先される

なぜ？

第三級カルボカチオンは他のカルボカチオンよりも相対的に安定
(第二級や第一級)

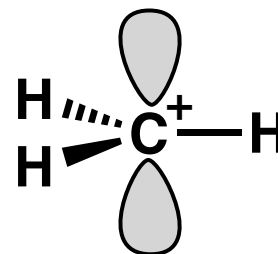
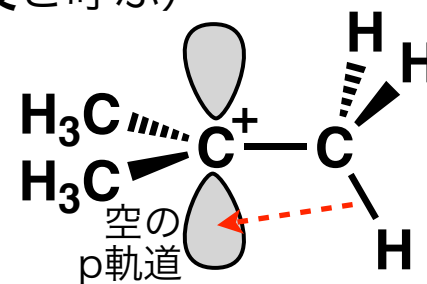
カルボカチオンの生成熱 ΔH_f° (単位kJ/mol, 括弧内はkcal/mol)

	カルボカチオン	置換様式	ΔH_f°
1	$^+\text{CH}_3$	メチル	1093 (261.3)
2	$^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	902 (215.6)
3	$^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	883 (211)
4	$^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	849 (203)
5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$	第二級	799 (190.9)
6	$\text{H}_3\text{CCH}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	第二級	766 (183)
7	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$	第三級	694 (165.8)



【ここは発展】

隣接する炭素のC-H結合が
カルボカチオン炭素の空のp軌道と
相互作用することで安定化
(超共役と呼ぶ)



第一級や第二級では
超共役による安定化は少ない
メチルカチオンでは
超共役できない



ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？

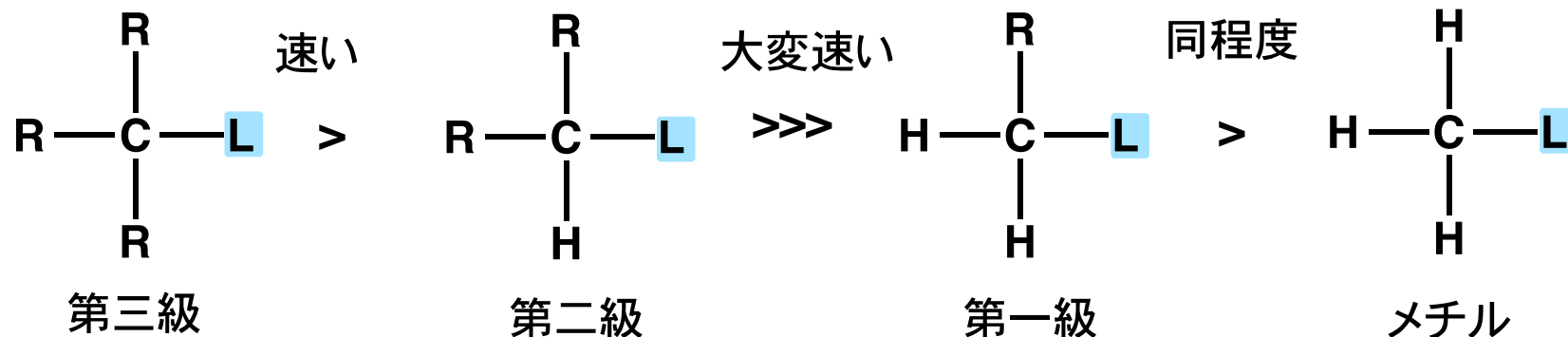
第三級ハロゲン化アルキルは、 S_N1 反応が優先される

なぜ？

第三級カルボカチオンは他のカルボカチオンよりも相対的に安定
(第二級や第一級)

この安定性が S_N1 反応の起こりやすさに相関

S_N1 反応における相対的な反応性

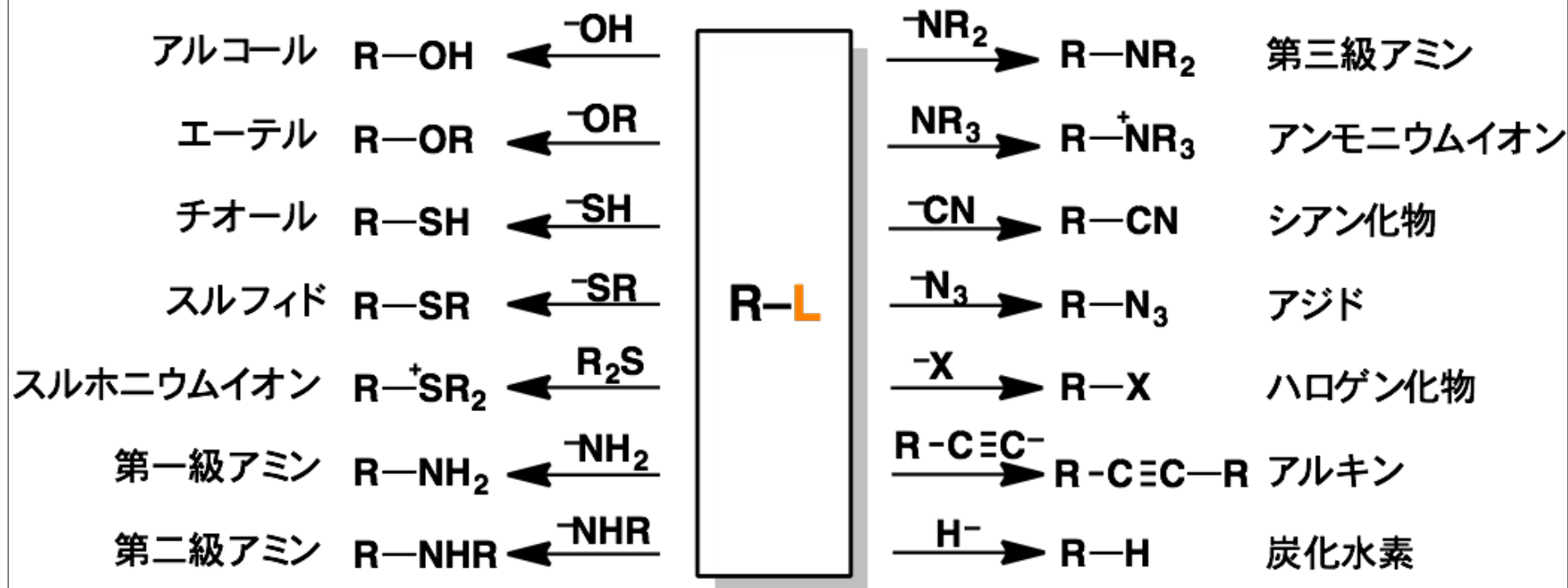


その不安定さから、第一級カルボカチオン中間体を経由する反応は非常に考えにくい。

求核置換反応による 有機化合物の合成



求核置換反応を使って色々な化合物が作れる



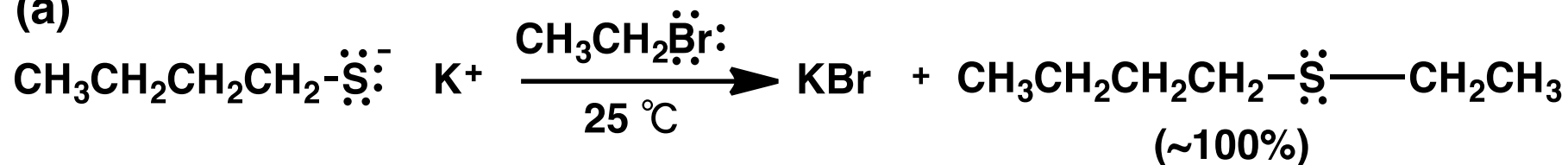
いくつかの実例を見ていこう



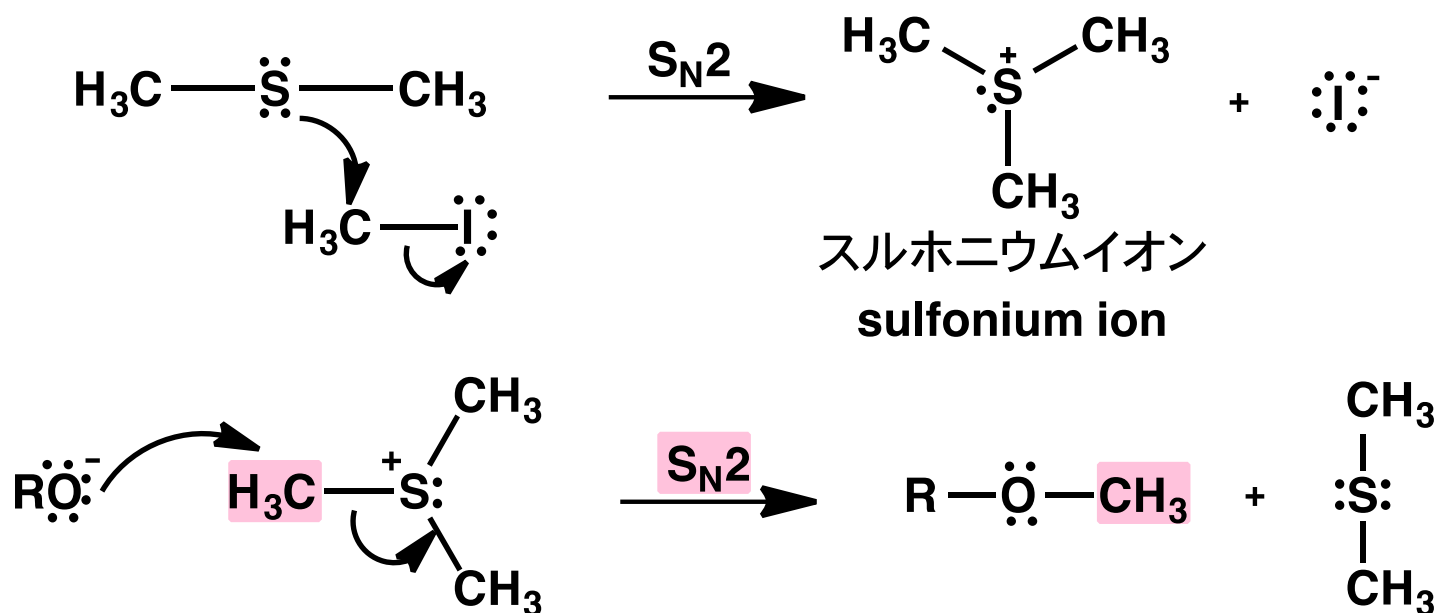
硫黄求核剤の反応

【自習】

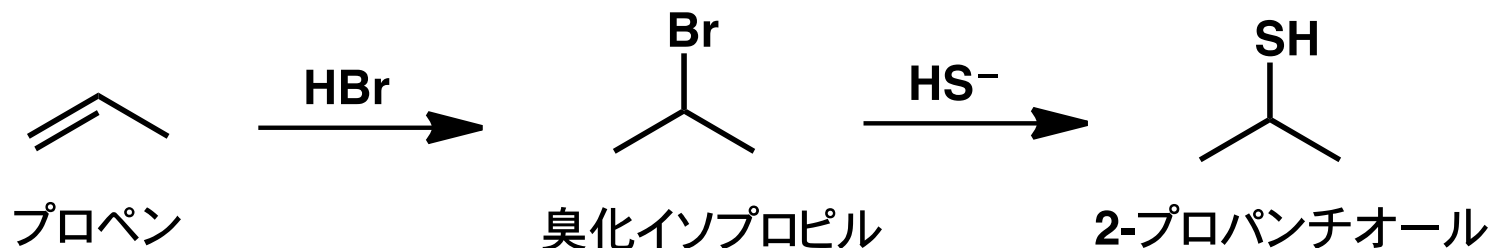
(a)



(b)



(c)

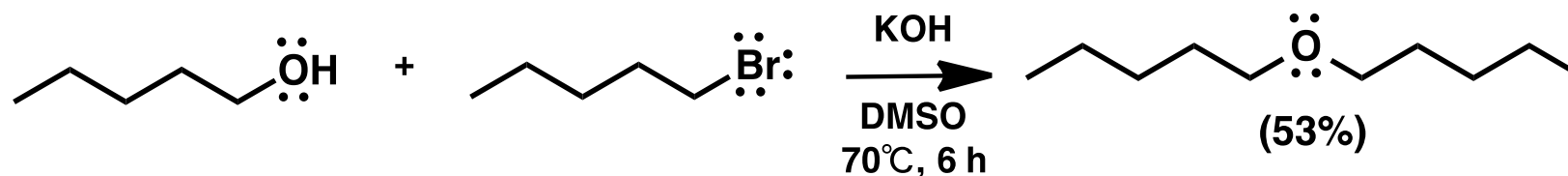




【自習】

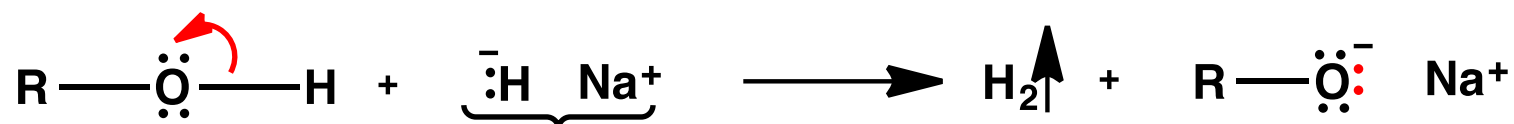
酸素求核剤の反応

～Williamsonのエーテル合成～



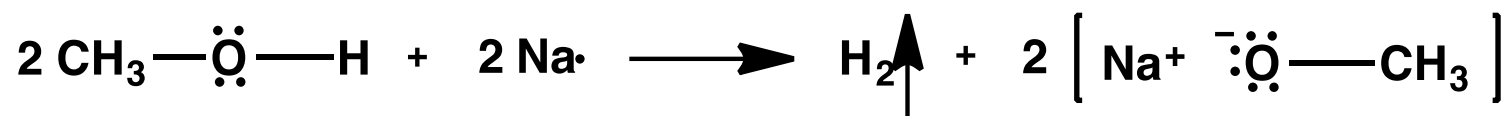
アルコキシドの発生法

1) 水素化ナトリウム



水素化ナトリウム
sodium hydride

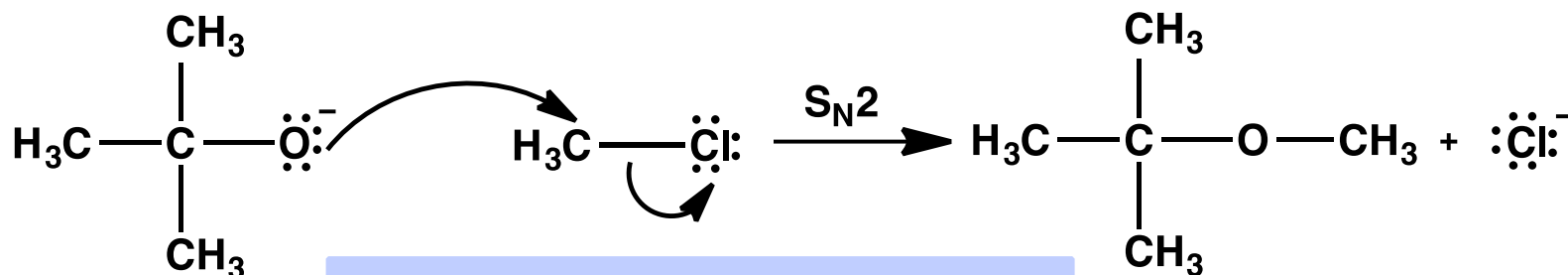
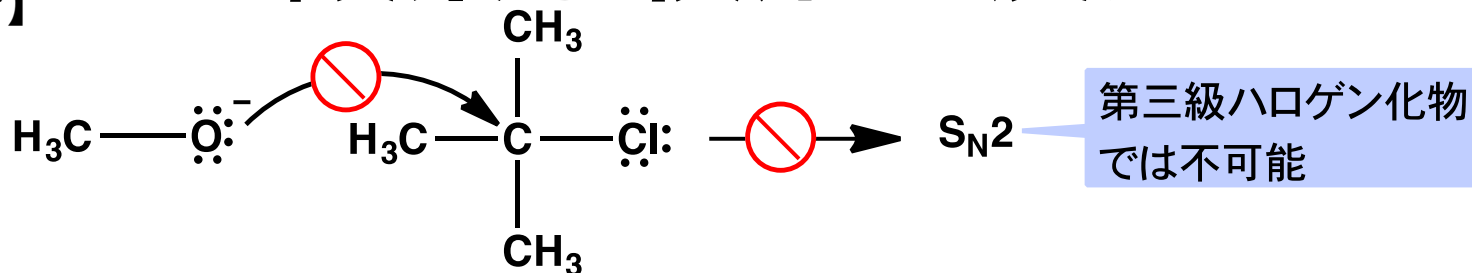
2) ナトリウム金属





【自習】

酸素求核剤の反応 2

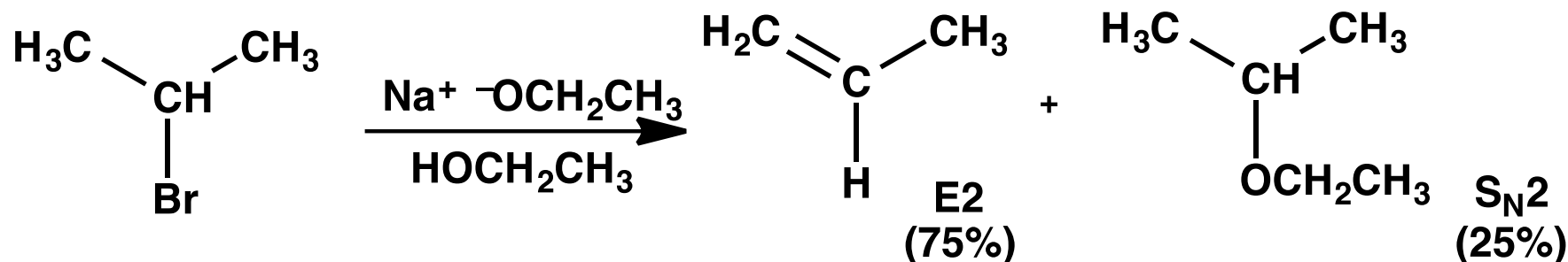


Williamson の方法はジ-*t*-ブチルエーテルの合成には使用できない

$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$



第二級ハロゲン化物との反応には適用不可 (E2反応が競合)

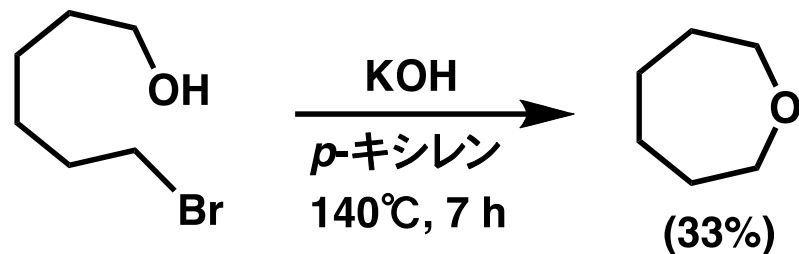




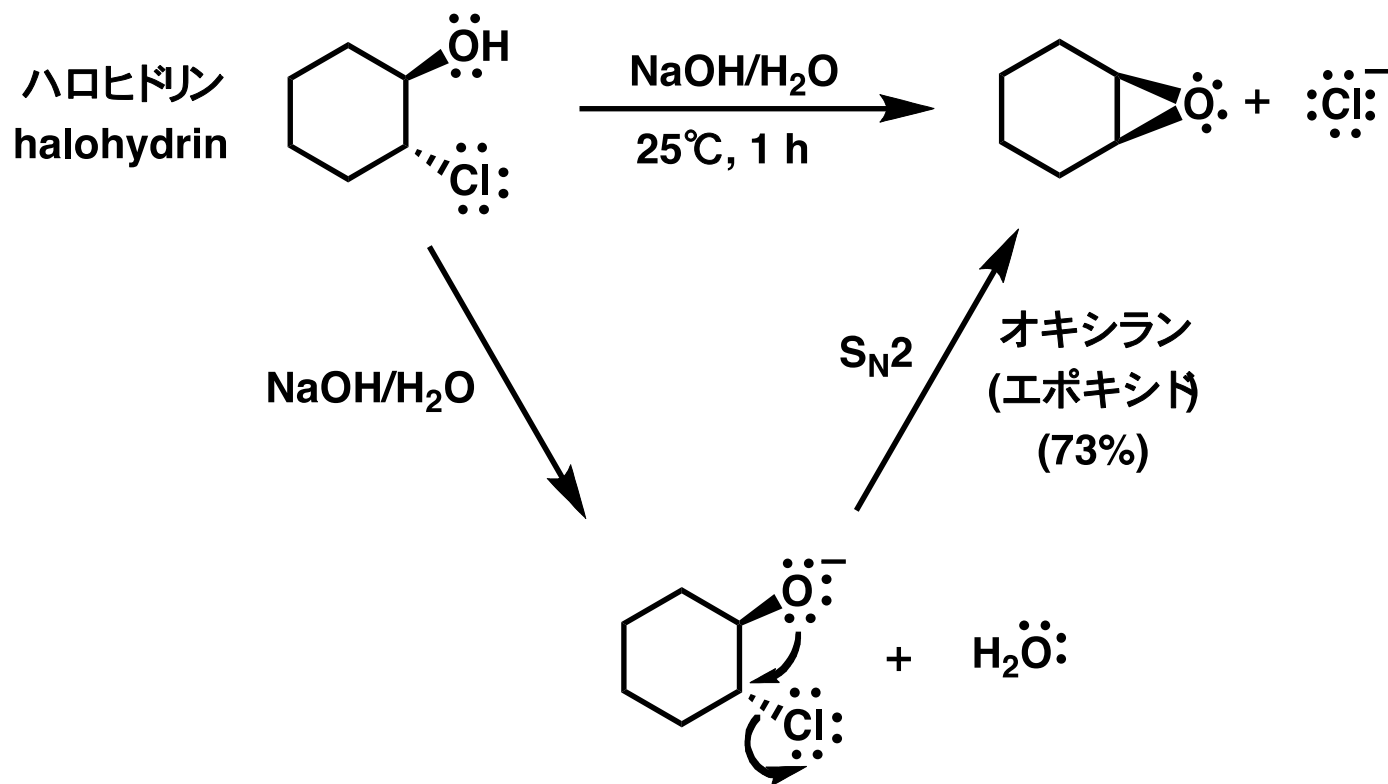
【自習】

分子内反応

環状エーテル合成

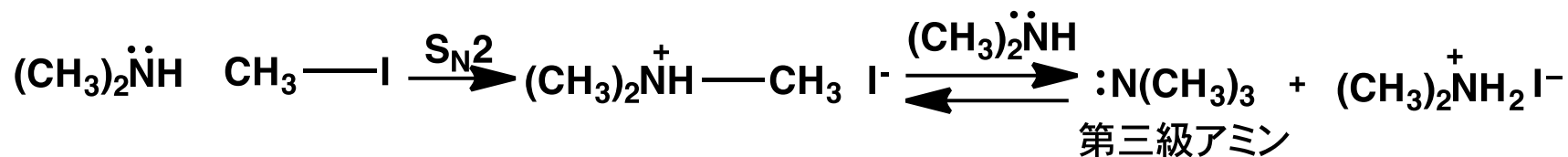
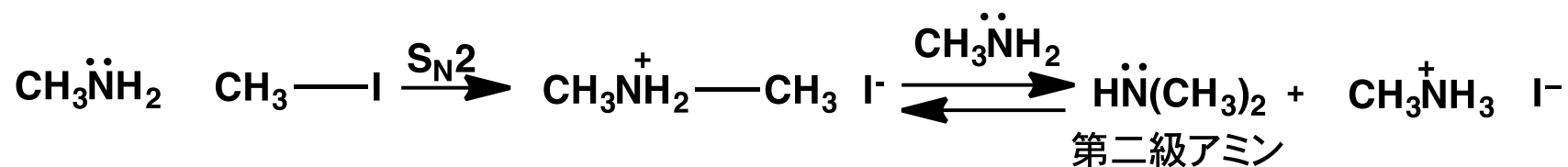
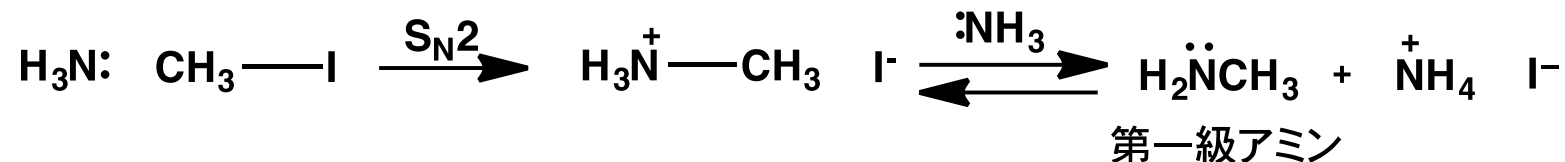


エポキシドの合成

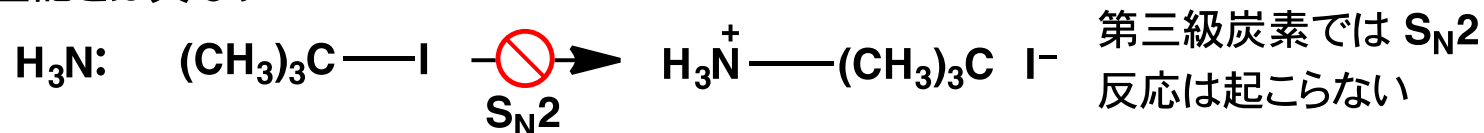


★★★
【自習】

窒素求核剤の反応



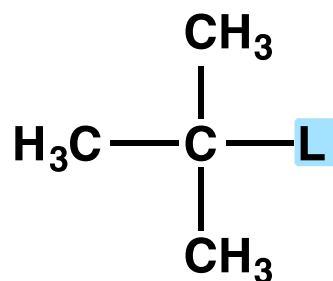
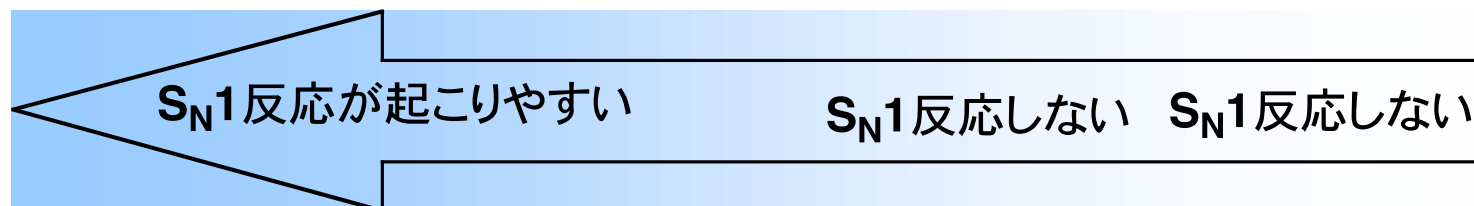
上記とは異なり



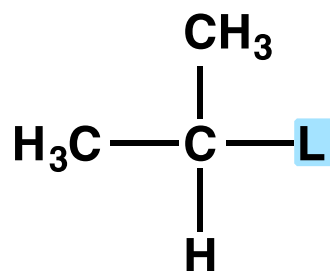
求核置換反応のまとめ



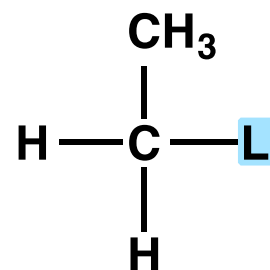
S_N2反応とS_N1反応のまとめ その1



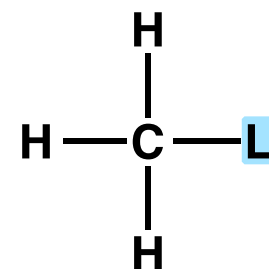
第三級



第二級



第一級



メチル

S_N2反応しない

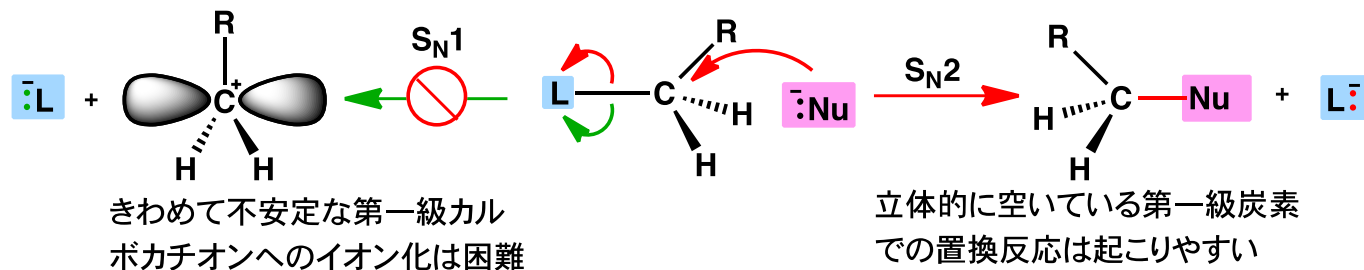
S_N2反応が起こりやすい

S_N1反応とS_N2反応はお互いに相補的である。

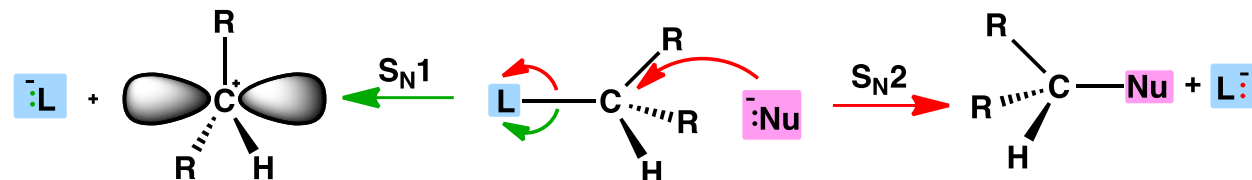


S_N2反応とS_N1反応のまとめ その2

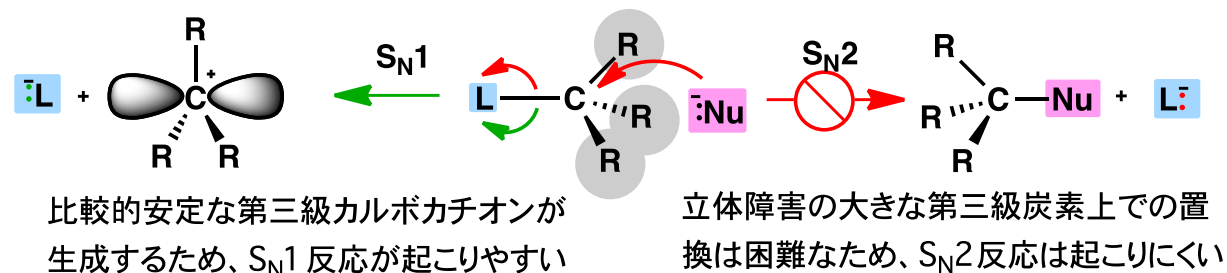
第一級化合物ではS_N2反応が起こりやすい。



第二級化合物ではS_N1とS_N2反応がともに起こりうる。



第三級化合物ではS_N1 反応が優先する。





求核置換反応の実例 ハロゲン化アルキルなどの反応

求核試薬 (Nu:)

脱離基 (:L)

