

第 2 回「アルケン・アルキンのその他の反応・多段階合成」

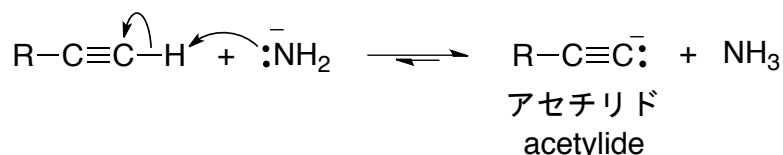
今回も引き続きアルキンを中心に学ぶ。これまで、 π 電子を持つ化合物の反応として、「求電子付加反応」を中心に学んできた。しかし、アルケン・アルキンはそれ以外にも特徴的な反応を起こす。ここでは、次の反応について学ぶ。

- ・末端アルキンと強塩基の反応：アセチリドの生成
- ・アセチリドとハロゲン化アルキルの反応
- ・アルケン、アルキンの π 結合の水素化

そして、これまで学んだ反応を用いた「多段階合成」について学ぶ。多段階合成とは、ある目標化合物を設定して、その化合物を合成するための一連の合成反応を計画することである。このように合成計画を立てることは、有機化学の非常に重要な一部分である。個々の反応を学ぶのとは別の面白さ・難しさがあるので、心して取り組んでほしい。

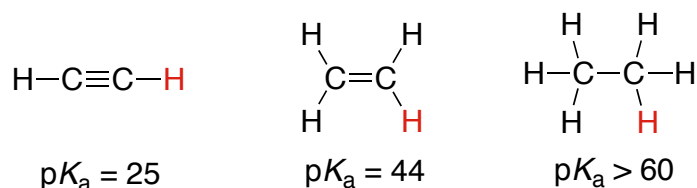
1. 末端アルキンの酸性度

末端アルキンは、これまで学んだ炭化水素とは異なる独特の性質を持つ。すなわち、ナトリウムアミド NaNH_2 のような強い塩基と反応して、アセチリド acetylide を作ることである。これは、末端アルキンが酸として働くことを意味している。



この反応が進行するのは、アルキンが NH_3 よりも酸として強いためである。教科書の巻末付録で調べてみると、アルキン、 NH_3 の $\text{p}K_{\text{a}}$ はそれぞれ 25, 36 であることがわかる。 $\text{p}K_{\text{a}}$ の値が小さい方が酸として強い。従って、上の平衡は右に偏っている。

末端アルキンの酸性度が高いのは、水素原子が sp 炭素に結合しているためである。「酸と塩基」の章で述べた通り、酸の強さは「共役塩基の安定性」で決まる。アルキンの共役塩基であるアセチリドは、炭素原子上にローンペアを持っている。 sp 混成軌道は、 sp^2 , sp^3 混成軌道と比べて、原子核に電子が近づきやすいため、ローンペアの電子がより強く安定化を受ける。このために、アルキン・アルケン・アルカンを比較すると、アルキンの酸性度が最も高くなる（注1）。



注 1：この酸性度の違いを説明するのに「s 性」という用語を使うことがある。これは、混成軌道中の s 軌道の割合を示すものである。「s 性が高いほど酸性度が高い」と言うことができる。

2. アセチリドとハロゲン化アルキルの反応

アセチリドは、炭素原子上に負電荷を持つ。このため、他の「炭素原子が正に分極している物質」と反応させることで、「炭素-炭素結合」を新たに作るができる。このような反応は、炭素数の少ない単純な有機化合物から、多くの炭素を含む複雑な有機化合物を合成するのに有用である。

ここでは、そのうちの反応の一つを紹介する。アセチリドと第一級ハロゲン化アルキルを反応させると、ハロゲンがアセチリドで置き換わって、新しい内部アルキンが生成する。この反応を「アセチリドのアルキル化」と呼ぶ。



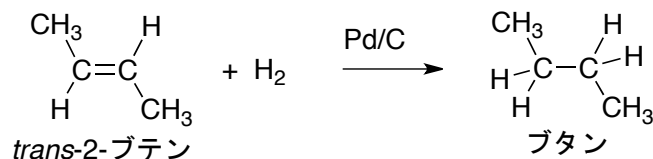
この反応は、正に分極した C-Br 結合の炭素原子にアセチリドのローンペア電子が接近し、背面攻撃によって Br⁻ を追い出す反応である (注 2)。この反応の機構については、後で詳しく議論する。ここでは、「新しい炭素-炭素結合を作る反応」という視点から、多段階合成への応用について学ぶ。

注 2：背面攻撃については、アルケンに対する臭素の付加の項で学んだ。

3. アルケンの水素化反応

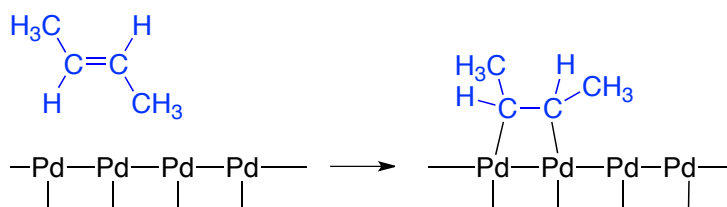
次に学ぶのは、π 結合を持つ化合物に対する水素化反応 hydrogenation である。この反応は、アルキンだけでなくアルケンでも起きるので、まずアルケンの水素化反応について説明する。

アルケンと水素 H₂ を単に混合しても、何も反応は起こらない。しかし、ある種の触媒を加えると、水素の付加が起きて、アルカンが生成する。

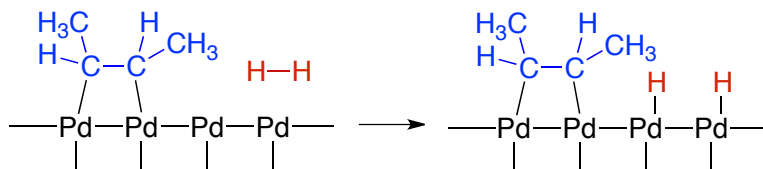


この反応を、**接触水素添加 catalytic hydrogenation** と呼ぶ。触媒として最もよく用いられるのは、金属パラジウムの微粒子を活性炭に吸着させたものであり、「Pd/C」（パラジウム炭素）と略される。

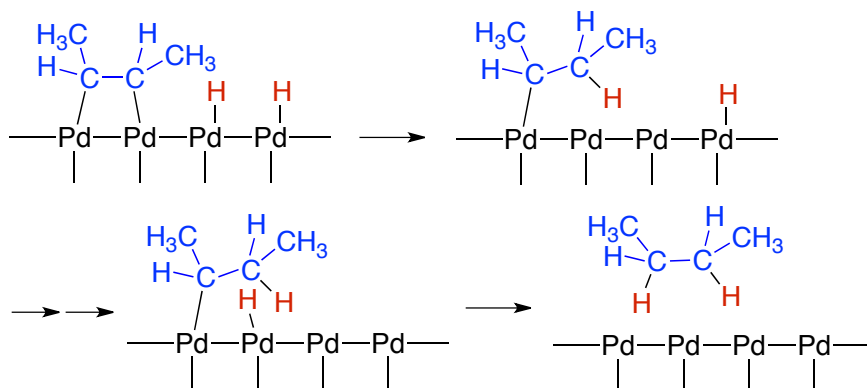
接触水素添加は、これまで学んできた反応とは全く異なる反応機構で進行する。それは非常に複雑だが、大まかには以下のように説明できる。アルケンが Pd 粒子の表面に接近すると、C-Cπ結合が切断され、C-Pd 結合が2本生成する。この反応を巻き矢印で書くのは適切ではない。金属 Pd は自由電子を持っているため、原子上の電子の数が明確に決められないからである。



同様に、H₂が金属表面に接近すると、H-H 結合が切断され、H-Pd 結合が2本生成する。

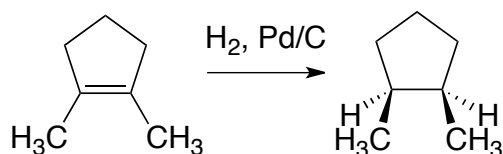


H 原子は Pd 表面上を（Pd 原子との結合を保ちながら）動くことができる。Pd-C 結合の隣にやってきたときに、C-H 結合が生成され、H 原子と C 原子が Pd 表面から離脱する。これを2回繰り返せば、アルカンが生成することになる。



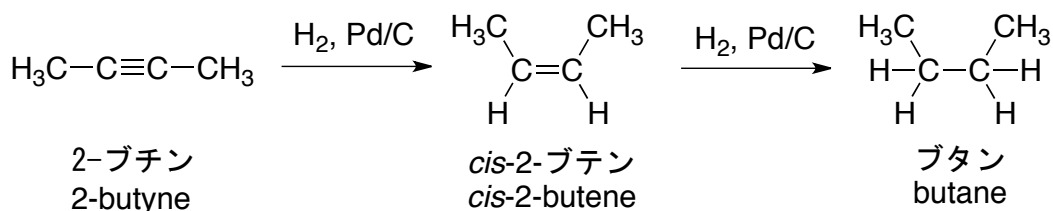
Pd/C の触媒作用は、H₂ の付加反応に特異的である。HBr, H₂O, Br₂ などの付加反応で Pd/C が促進作用を持つことは（現在までのところ）知られていない。また、Pd の他に、Pt, Ni など H₂ の付加反応の触媒として働くことが知られている。

接触水素添加は立体選択的で、シン付加であることに注意しよう。これは、2 個の水素原子が二重結合平面の同じ側から結合を作るためである。

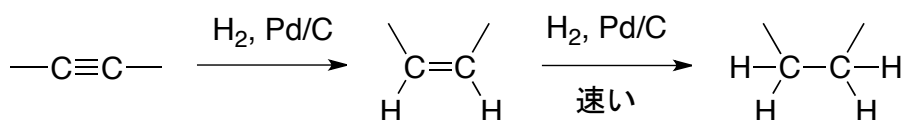


4. アルキンの水素化反応

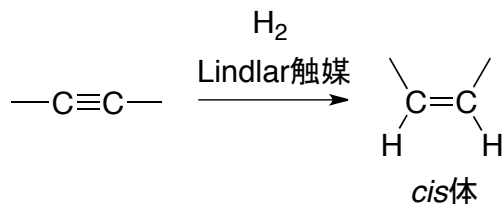
アルキンはアルケンと同様に、接触水素添加によって水素と反応させることができる。



接触水素添加はシン付加なので、最初に *cis*-2-ブテンが生成する。しかし、アルキンよりもアルケンの方が接触水素添加を受けやすいため、反応はさらに進行して、ブタンを生成する。通常の触媒を用いたのでは、この反応をアルケンの段階で止めることはできない。

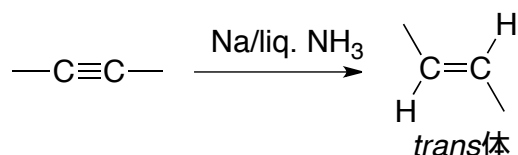


特別な触媒を選ぶことによって、アルケンの段階で反応を止めることができる。この目的によく用いられるのは、Lindlar 触媒である。これは、パラジウムの微粒子を鉛とキノリンで処理して得られる。内部アルキンとの反応では、*cis*-アルケンが選択的に得られる。



内部アルキンから *trans*-アルケンを合成したいときは、溶解金属還元 dissolving

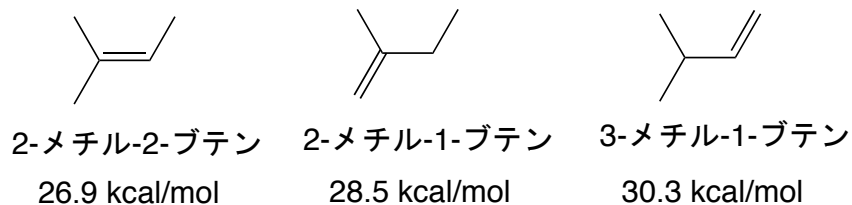
metal reduction を使う。この反応は、低温で液体にしたアンモニア（沸点 -33°C ）の中にアルキンを溶かし、金属ナトリウム（またはリチウム）を加えることで進行する。この反応の機構も、これまで学んだどの反応とも全く異なっている（注 3）。



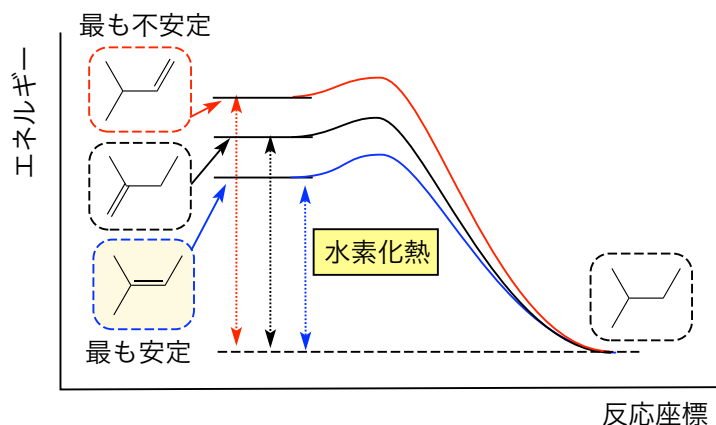
注 3：金属から電子がアルキンの π 反結合性軌道に移動することで反応が進行する。詳しくは教科書を参照すること。

5. アルケンの安定性と水素化熱

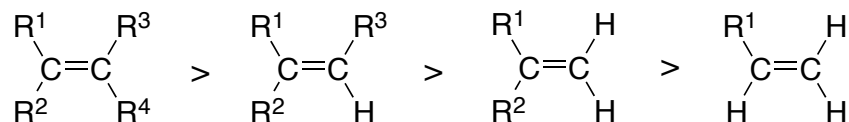
アルケンの接触水素添加は、合成上有用な反応であると同時に、アルケンの安定性を評価する上でも重要な反応である。アルケンの接触水素添加は常に発熱反応である。アルケン 1 mol が H_2 1 mol と反応する際に放出される熱量を水素化熱 heat of hydrogenation と呼ぶ。たとえば、互いに異性体である下の 3 つのアルケンの水素化熱を比較する。3-メチル-1-ブテンの水素化熱が最も大きい。



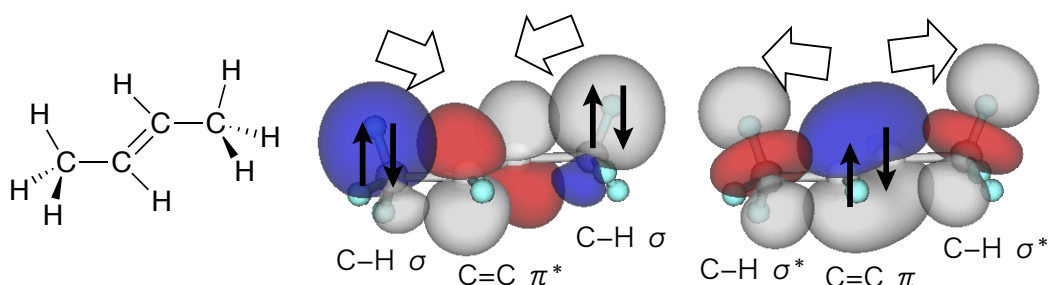
これらのアルケンの水素化生成物はいずれも同じ 2-メチルブタンだから、水素化熱の違いはアルケンの安定性の差を反映している。水素化熱がより大きい、ということは、元のアルケンがより不安定である（エネルギーが高い）ことを意味している。



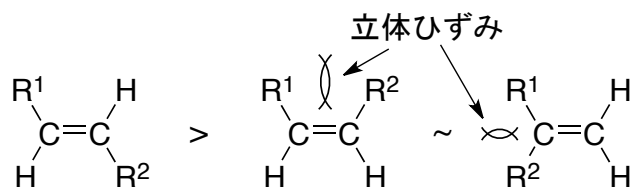
一般に、アルケンの安定性は、二重結合両側の sp^2 炭素に結合している アルキル置換基の数 に応じて大きくなる。つまり、四置換アルケンが最も安定であり、三置換・二置換・一置換の順に安定性が低下する。



sp^2 炭素についてのアルキル基の数が多いほどアルケンが安定になるのは、超共役の効果である。C-H σ 結合性軌道の電子は C=C π 反結合性軌道に（部分的に）流れ込み、逆に π 結合性軌道の電子は C-H の σ 反結合性軌道に（部分的に）流れ込む。



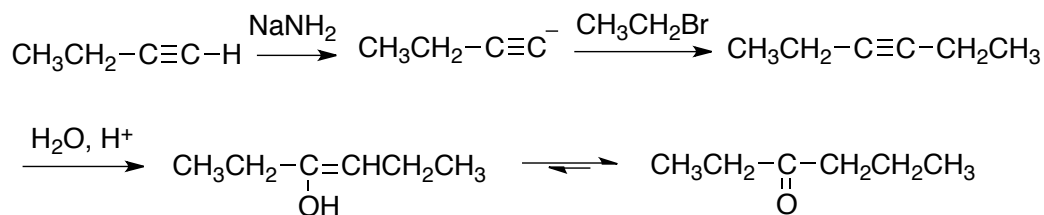
また、二置換アルケンには、置換基の位置関係が 3 種類あるが、置換基がなるべく離れている方が安定である。これは、置換基が近くにあると立体ひずみが働くためである。



6. 多段階合成の基礎

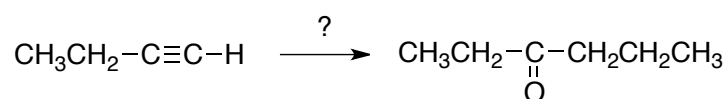
これまで、いくつかの有機化学反応について「なぜ起きるのか」「どのように反応が進行するのか」「何が生成するのか」を個別に学んできた。これらは、もちろん有機化学の重要な部分である。しかし、それと同程度に重要なのは、「これらの反応をどのように組み合わせれば、望みの化合物が合成できるか」という考え方である。

具体的な例を挙げよう。1-ブチンをアセチリドに変えて、ブロモエタンと反応させたあと、酸触媒で水和すると、ケト・エノール互変異性を經由して、3-ヘキサノンが得られる。



ここに出てきた 3 つの反応はいずれも今回・前回に学んだものなので、上のように反応が進行することは理解できるだろう。しかし、これを下のように問われたら、どう考えればよいだろうか。

「1-ブチンから出発して 3-ヘキサノン合成するには、どうすればよいか？」

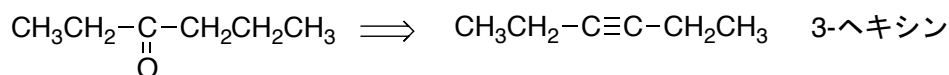


このように、特定の化合物を合成するための一連の反応を考えることを「合成計画」または「合成デザイン」と呼ぶ。合成計画を立てるためには、これまでに学んだすべての反応を思い出し、求める化合物を合成するのに適した反応を選択する必要がある。

7. 逆合成解析

合成計画を立てるために極めて有効な方法は、「目的化合物から逆向きに反応をたどっていく」ことである。これを逆合成解析 retrosynthetic analysis と呼ぶ。

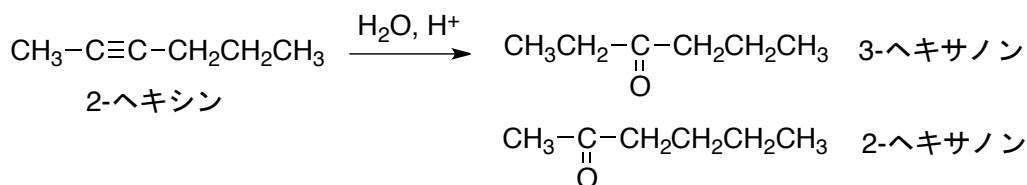
上の例について考えてみる。目的物質は 3-ヘキサノンで、これはケトンである。今までに学んだ反応で、ケトンを生じるものは何があるだろうか。それは、アルキンの水和反応である。3-ヘキシンの水和によって 3-ヘキサノンが生成するので、3-ヘキシンは「3-ヘキサノン合成のための出発物質」として適している。これを、二重矢印を使って下のように書く（注 4）。



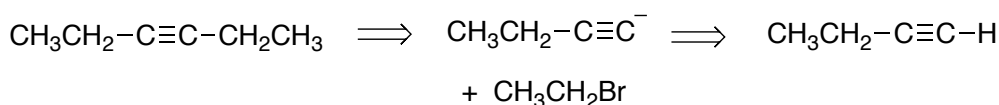
注 4：有機化学では、二重矢印 (\rightleftharpoons) は逆合成を表すと定められている。この矢印を別の目的で使わないこと。

3-ヘキサノンを生じる可能性のあるアルキンとして、2-ヘキシンも考えられる。しかし、2-ヘキシンは、水和によって 3-ヘキサノンと 2-ヘキサノンの混合物を選択性なく与えるので、出発物質として適さない。このように、一つの反応で二つ以上の生成物が得られる場合は、目的物質が「主生成物」として選択的に得られるのでない限り、出発物質として選択してはいけない。混合物から目的物質を分離して精製するのに、余分

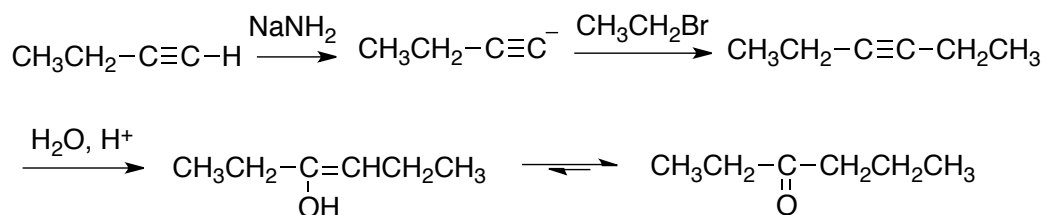
なコストがかかるためである。



次に、3-ヘキシシンを合成するための反応を考える。今回は、1-ブチンが出発物質として与えられているので、1-ブチンのアセチリドとブロモエタンの反応を思いつくのは難しくはないだろう。



逆合成を続けて、条件に合う出発物質にたどりついたならば、そこから逆向きにたどって合成計画を書き出せばよい。このとき、必要な反応剤や触媒などを書き加える。



8. 今回のキーワード

- ・ 末端アルキンの酸性度
- ・ アセチリド
- ・ アセチリドとハロゲン化アルキルの反応（アセチリドのアルキル化）
- ・ アルケンへの接触水素添加
- ・ アルキンへの接触水素添加
- ・ Lindlar 触媒
- ・ 溶解金属還元
- ・ アルケンの安定性
- ・ 合成計画
- ・ 逆合成解析

【教科書の問題（第7章）】

19, 25, 26, 45, 49