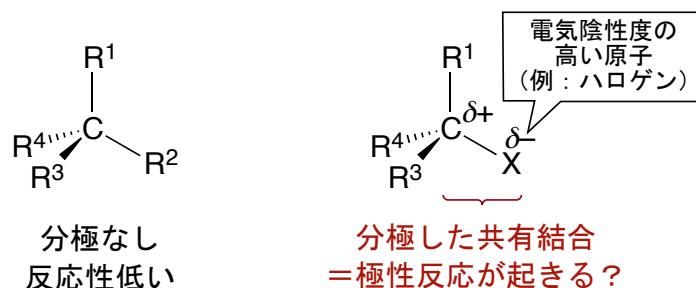
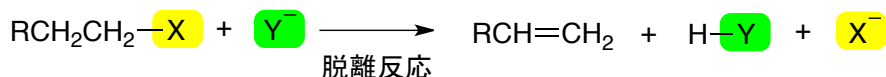
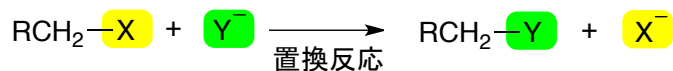


第 6 回「ハロゲン化アルキルの置換反応 (1) : S_N2 反応とは何か」

今回から、sp³ 炭素上で起きる有機反応について学ぶ。sp³ 炭素上には 4 本の σ 結合がある。σ 結合の反応性は、π 結合よりも低い。特に、炭素-炭素の σ 結合や、炭素-水素の σ 結合は、分極が小さく電子が動きにくいいため、反応性が低い (下左図)。しかし、sp³ 炭素に電気陰性度の大きな原子が結合している場合は、σ 結合は分極しており、炭素原子は正の部分電荷を持っている (下右図)。この場合、極性反応が起きる可能性がある。



このような化合物が起こす反応は、大きく分けて二種類ある。一つは置換反応 substitution reaction で、電気陰性の原子または置換基が、ほかの原子または置換基に置き換わる反応である。もう一つは脱離反応 elimination reaction で、電気陰性の原子または置換基が、隣の炭素原子上の水素原子と同時に離脱して、π 結合が生成する。



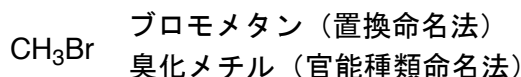
置換または脱離される電気陰性の原子または置換基を脱離基 leaving group と呼ぶ。

今回は、ハロゲン化物イオンが脱離基となる置換反応について学ぶ。これは、sp³ 炭素にハロゲンが結合した化合物 (ハロゲン化アルキル) と求核剤による置換反応である。このように、sp³ 炭素に結合した電気陰性の原子・置換基が他の置換基で置き換わる反応を、脂肪族求核置換反応 aliphatic nucleophilic substitution と呼ぶ。

1. ハロゲン置換基を持つアルカン (ハロゲン化アルキル) の命名法

置換反応の本題に入る前に、今回からしばしば登場する「ハロゲン置換基を持つアルカン」の命名法について説明しておく。このような化合物を、ハロゲンを「置換基」と見なして命名する方法をすでに学んだ。しかし、ハロゲン置換基を一つ持つアルカンには別の命名法があり、しばしば使われる。

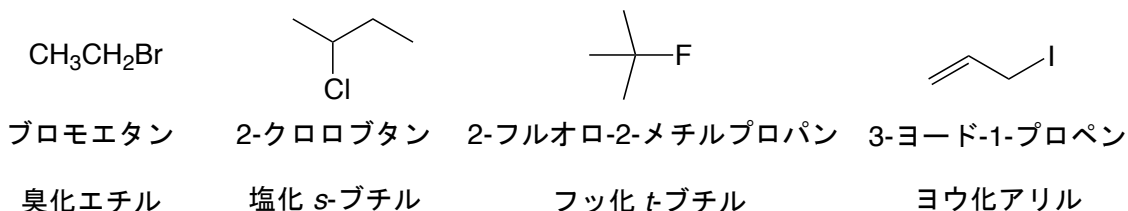
例えば、ブロモメタン CH₃Br は臭化メチル methyl bromide と呼ばれることがある。これは、「メチル基と臭化物イオンが結合した化合物」という意味である。このように、「官能基名+アルキル基名」という形で化合物を命名する方法を官能種類命名法 functional class nomenclature と呼ぶ。これに対して、以前学んだ「置換基+アルカン名」という形で命名する方法を置換命名法 substitutive nomenclature と呼ぶ (注 1)。



注 1 : ブルースの教科書では、「臭化メチル」という呼び方を「慣用名」としている。しかし、官能種類命名法は IUPAC の命名法規則に記載されているので、正しくは系統的命名法の一つである。ただし、IUPAC では「置換命名法」の方が好ましい、とも記載されている。本講義では、必要に応じて両方を用いる。

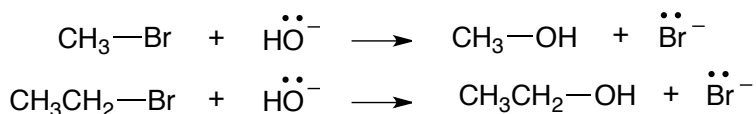
ハロゲン置換基の名称は、置換命名法では「フルオロ・クロロ・ブロモ・ヨード」だが、官能種類命名法では「フッ化・塩化・臭化・ヨウ化」となることに注意。英語では、それぞれ「fluoro, chloro, bromo, iodo」と「fluoride, chloride, bromide, iodide」となる。混用しないように注意する。また、日本語では「官能基名+アルキル基名」の順序だが、英語では「アルキル基名+官能基名」の順序となり、間にスペースが置かれることにも注意する。

いくつか実例を挙げておく。これらの化合物を「ハロゲン化アルキル」と総称する。



2. ハロゲン化メチル・ハロゲン化一級アルキルと水酸化物イオンの反応

脂肪族求核置換反応の代表的な例として、臭化メチル (ブロモメタン)、臭化エチル (ブロモエタン) など、メチル基または一級アルキル基にハロゲンが結合した化合物と、水酸化物イオンの反応を考える。



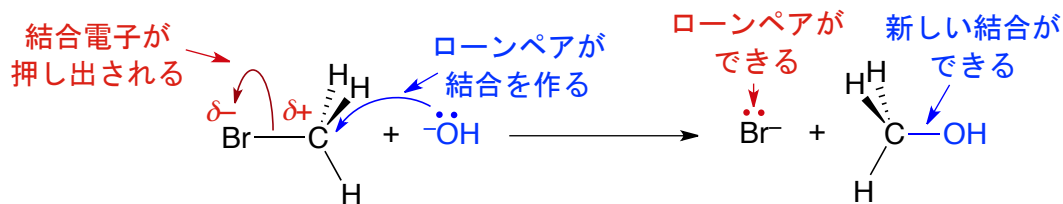
ブロモ基がヒドロキシ基と置き換わって、アルコールが得られる。臭素原子は、臭化物イオンとして放出される。この反応では、水酸化物イオンが求核剤、ブロモ基が脱離

基として働いている。

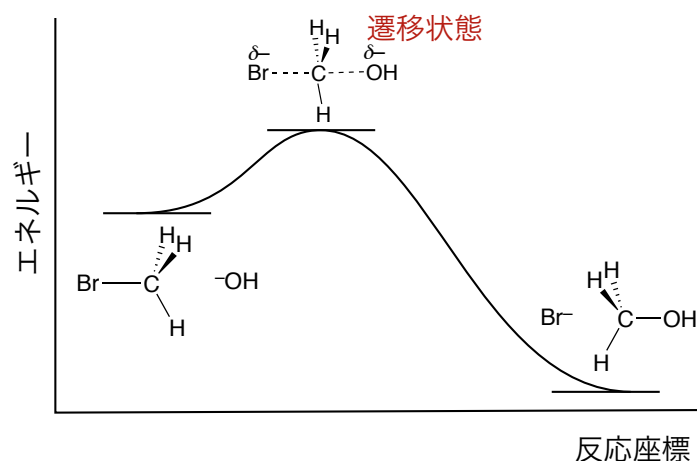
この反応は、以下のように進行する。最初に説明した通り、脱離基（臭素原子）が結合した炭素原子は、正に分極している。つまり、求電子性を持つ。



一方、求核剤 (OH⁻) は、ローンペアを持っている。このローンペアは、電子不足の原子と結合を作ろうとする。そこで、電子不足の炭素原子に向かってローンペアが近づいていき、新しい結合を作る。それと同時に、C-Br 結合の電子が押し出されて、Br 原子上のローンペアとなる。その結果、C-O 結合が新たに生成し、同時に C-Br 結合は切断されて、反応は完結する。

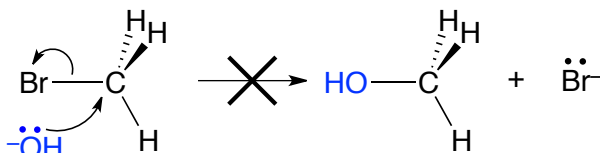


この反応は一段階反応であり、遷移状態を一つだけ持つ。エネルギー図で書くと、下のようになる。遷移状態は、C-Br 結合が「切れかけて」おり、C-O 結合が「できかけて」いる状態である（注 2）。



注 2 : このとき、Br \cdots C \cdots O の部分は「三中心四電子結合」といって、4 つの電子が 3 つの原子の間に非局在化した構造をとっている。C は sp² 混成で、p 軌道 1 個をつかって Br、O の両方と結合を作る。この構造は安定ではないため、エネルギー極大の遷移状態となる。

求核剤は、脱離基の「反対側」から炭素原子に近づくことに注意してほしい。上のエネルギー図にあるように、途中の遷移状態では、C-Br 結合が「切れかけて」おり、同時に C-O 結合が「できかけて」いる。このとき、OH⁻ は必ず Br の反対側から近づいてきて (背面攻撃)、Br を押し出すように反応が進行する。下のように、「Br の位置にそのまま OH が入る」わけではない。

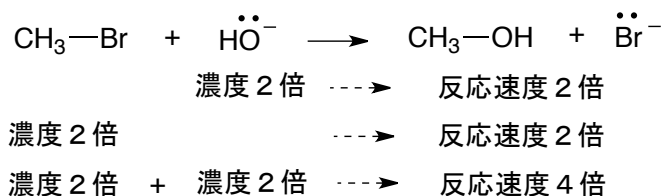


この反応を S_N2 反応 (S_N2 reaction) と呼ぶ。S は「置換」 substitution、N は「求核」 nucleophilic を意味する。なお、N は大文字で、かつ下付き文字で書くことになっている。「2」は「二分子反応」を表している。「二分子反応」とは「律速段階の反応に二分子が関与している」という意味で、反応機構の特徴を表している。

3. S_N2 反応の反応機構

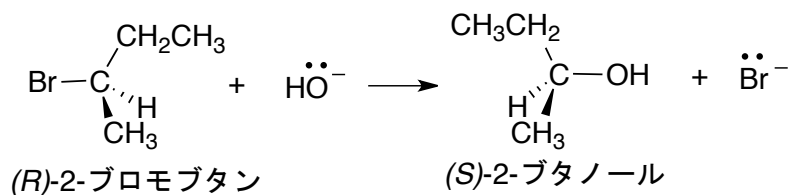
これまでは、反応機構はあたかも「あらかじめわかっているもの」であるかのように説明してきた。しかし実際には、反応機構は反応に関する多くの実験的事実を説明するために考え出されたものである。S_N2 反応の反応機構は、多くの実験結果に基づいて、1940 年前後に確立された。ここでは、いくつかの代表的な実験事実を紹介し、そこからどのように反応機構が導き出されたかを説明する。

(1) 反応速度。この置換反応の反応速度は、二つの反応剤の濃度の積に比例する。つまり、ブロモメタン (ブロモエタン) の濃度を 2 倍にすると反応速度は 2 倍になる。また、OH⁻ の濃度を 2 倍にしても反応速度は 2 倍になる。



この実験事実から導かれるのは、「反応速度を決める段階」(律速段階) が、「ハロゲン化アルキルと OH⁻ が会おう」過程を含んでいる、ということである。

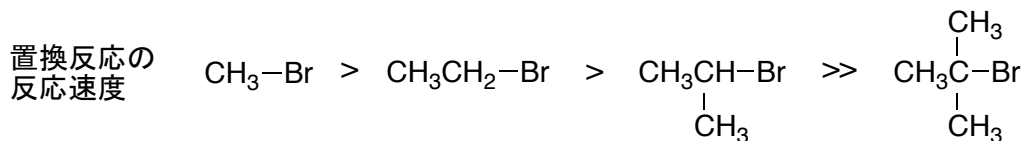
(2) 立体選択性。ハロゲンが不斉炭素に結合している場合、OH⁻ による置換反応を行うと、生成物の不斉炭素の立体配置が反転する。この現象は、発見者の名前をとって Walden (ワルデン) 反転と呼ばれる (注 3)。



注 3 : ここでは「-OH による置換反応」に限定して説明したが、すべての S_N2 反応について、脱離基が結合した不斉炭素の立体配置が反転する現象を Walden 反転と呼んでよい。

この実験事実からは、「脱離基の放出と求核剤の結合は同時に進行する」ことが導かれる。もしも脱離基が「先に」放出されるとすると、求核剤が結合する時には、もともと脱離基がどちら向きに (*R* 側か *S* 側か) ついていたかが区別できなくなる。この場合は、(*R*) 体と (*S*) 体の両方が生成すると予想される。事実はそうではなく、上の反応では (*S*) 体の生成物が選択的に得られる。このことから、脱離基の放出と求核剤の結合は「同時に」進行していると考えられる。さらに、立体配置が反転していることから、求核剤は「背面攻撃」すると結論できる。

(3) 置換基の効果。ブロモメタンの水素原子を一つずつメチル基で置き換えていくと、反応速度は小さくなる。



この実験事実は、「背面攻撃」していることのもう一つの証拠となる。Br の反対側から炭素原子に HO⁻ が近づくとき、炭素原子上の置換基が邪魔になる。このように、「置換基が空間を占有する」ことによって引き起こされる反応への影響を立体効果 steric effect と呼ぶ。特に、そのために反応が遅くなる場合は、立体障害 steric hindrance と呼ぶ。

反応機構の証明は、数学などにおける「証明」とは性格が異なる。現時点で得られている実験事実を集めた上で、いくつかの仮説を立て、その時点でのすべての実験事実と矛盾しない説を探し出す作業になる。有機化合物は極めて多様であるため、多くの場合は「適用できる範囲」を限定する必要がある (例えば、ハロゲン化三級アルキルの置換反応には S_N2 機構は適用できない。この点については後に述べる)。また、いったん受け入れられた説が、新しい実験事実によって修正を受ける場合もある。

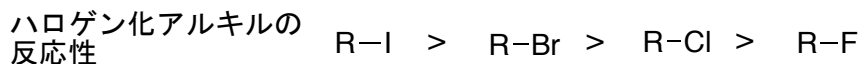
4. S_N2 反応の特徴

4-1. 脱離基の種類

S_N2 反応における脱離基は、電気陰性度の高い原子で sp³ 炭素に結合しているものである。置換反応が進行すると、炭素との結合が切れて、そこにあった電子をこの原子がローンペアとして受け入れる。従って、ある置換基が脱離基として機能するかどうかは、「炭素との結合が切れてローンペアになった状態」が安定かどうかで決まる。脱離基の「脱離しやすさ」のことを脱離能 leaving group ability と呼ぶ。

脱離能に関する一般的な規則として、「塩基性の弱い基ほど脱離能が高い」ということが知られている。これが成り立つ理由は、塩基性が弱い基は「ローンペア電子のエネルギーが低い」からである。ローンペア電子のエネルギーが低いと、その状態が安定であるため、他の原子と結合をつくりにくい。従って、H⁺ と結合しにくい（塩基性が弱い）し、炭素との結合も弱い（脱離能が高い）。

四種類のハロゲン化物イオンを比較すると、塩基性は F⁻ > Cl⁻ > Br⁻ > I⁻ の順となっている。したがって、I⁻ が最も脱離能が高く、F⁻ は最も低い。つまり、R-I が最も S_N2 反応を起こしやすく、R-F は最も起こしにくい。フッ化アルキルは、通常の S_N2 反応には適さない、と考えてよい。他の 3 つはいずれも S_N2 反応に適している。ヨウ化アルキルが最も反応しやすいが、塩化アルキルが最も安価である。



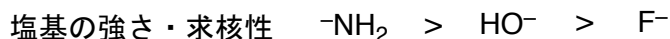
4-2. 求核剤の種類

一般的に言うと、求核剤には非常に多くの種類がある。ローンペアを持っている化学種はすべて原理的には求核剤として働き得ると考えてよい。下の表に、よく出てくる求核剤を挙げた。

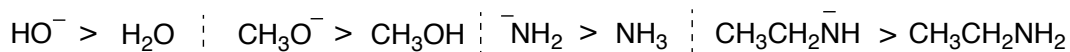
ローンペアを持つ原子	負電荷を持つもの	電荷を持たないもの
酸素	-OH -OR RCOO ⁻	H ₂ O ROH (※)
イオウ	-SH -SR	H ₂ S RSH (※)
窒素	-NH ₂ RNH ⁻ R ₂ N ⁻	NH ₃ RNH ₂ R ₂ NH R ₃ N
炭素	-C≡N RC≡C ⁻	(なし)
ハロゲン	Cl ⁻ Br ⁻ I ⁻	(なし)

求核剤としての強さのことを求核性 nucleophilicity と呼ぶ。求核性も、塩基性と関係

がある。同じ周期にある原子を比較する場合 (つまり原子軌道の大きさが同程度である場合) は、**塩基性が強い基ほど求核性も高い**。つまり、塩基性が強い基はローンペア電子のエネルギーが高いため、求電子剤と結合を作りやすい。



原子が同じである場合、負電荷を持つ化学種は、電荷を持たない化学種よりも塩基性が強く、求核性も高い。



負電荷を持たない求核剤は反応性が低い。上の表の中で、※印をつけた H₂O, ROH, H₂S, RSH は、求核性が低すぎるため、ハロゲン化アルキルとの S_N2 反応を起こさない (注 4)。一方、負電荷を持たない窒素求核剤であるアンモニア・アミンは、ハロゲン化アルキルとの S_N2 反応が可能である。この違いは、アンモニアやアミンの塩基性が、H₂O・ROH・H₂S・RSH よりも高いことによる。

注 4 : 脱離基の脱離能が高い場合は、これらの弱い求核剤による S_N2 反応が可能な場合がある。すでに学んだ「環状ブロモニウムイオンと水の反応」や、あとで学ぶ「酸触媒条件でのアルコールからのエーテル生成」は、その例である。

異なる周期にある原子を比較する場合は、塩基性と求核性の関係はより複雑になる。この問題については、次回に詳しく論じることにする。

5. 今回のキーワード

- ・ 脂肪族求核置換反応
- ・ 脱離基
- ・ ハロゲン置換アルカン (ハロゲン化アルキル) の官能種類命名法
- ・ S_N2 反応
- ・ 二分子反応
- ・ Walden 反転
- ・ 立体効果・立体障害
- ・ 脱離能
- ・ 求核性

【教科書の問題 (第 9 章)】

5, 6, 7, 35, 38, 63