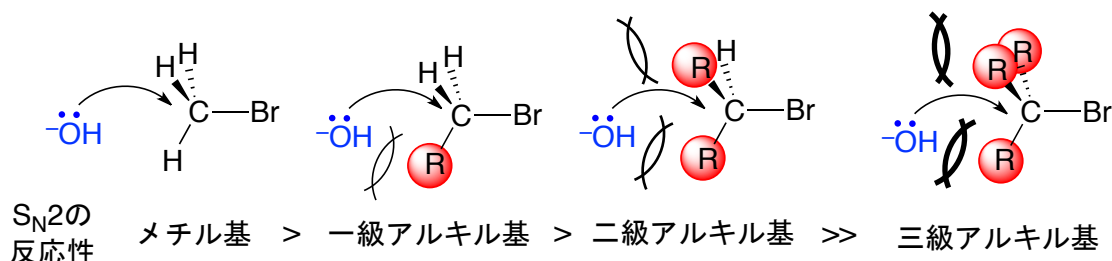


第 7 回「ハロゲン化アルキルの置換反応 (2) : S_N2 反応の反応性」

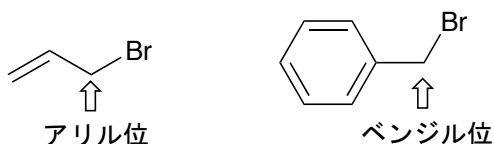
前回は、S_N2 反応について紹介した。また、脱離基の脱離能・求核剤の求核性と塩基性との関係について述べた。今回は、S_N2 反応の反応性について、もう少し深入りして議論する。

1. ハロゲン化アルキルの構造と S_N2 反応

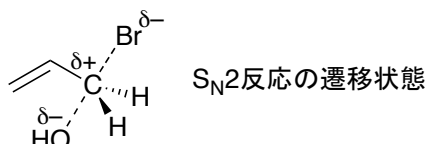
前回、反応機構の説明の中で述べた通り、S_N2 反応は立体障害に敏感である。つまり、ハロゲンが結合した炭素上の置換基の数が増えると、反応性が低下する。これは、立体障害によって、求核剤の背面攻撃が阻害されるためである。



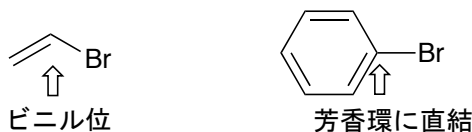
二重結合があるときは、さらに特別な考慮が必要となる。まず、アリル位またはベンジル位にハロゲンが結合した物質は、S_N2 反応を非常に起こしやすい。下の化合物は、どちらも形式的には「一級」のハロゲン化アルキルだが、普通のハロゲン化アルキルよりも S_N2 反応を起こしやすい。



これらの物質の反応性の高さは、遷移状態の安定化によると考えられる。S_N2 反応の遷移状態では、下のように反応点の炭素原子が部分的に正電荷を帯びる。この「カルボカチオン類似の状態」が、隣接する二重結合やベンゼン環のπ電子の非局在化によって、安定化を受ける。

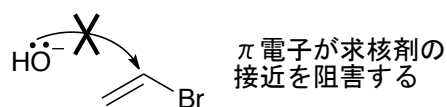


一方、二重結合の炭素原子に直接ハロゲンが結合している場合は、S_N2 反応は起こらない。ビニル型のハロゲン化アルキルや、芳香環にハロゲンが直接結合している場合である (注1)。



注 1 : 置換反応が全く起きない、というのは実は正しくない。強い条件で求核剤を反応させると、これらの化合物も求核置換反応を起こす。ただし、通常の S_N2 よりもはるかに激しい反応条件を必要とする。また、反応機構も S_N2 とは異なる。

これらの化合物が S_N2 を起こさないのは、二重結合の π 電子が、求核剤の接近を阻害するためである。つまり、π 電子と求核剤のローンペアの反発によって、背面攻撃ができない。



2. S_N2 反応の溶媒効果

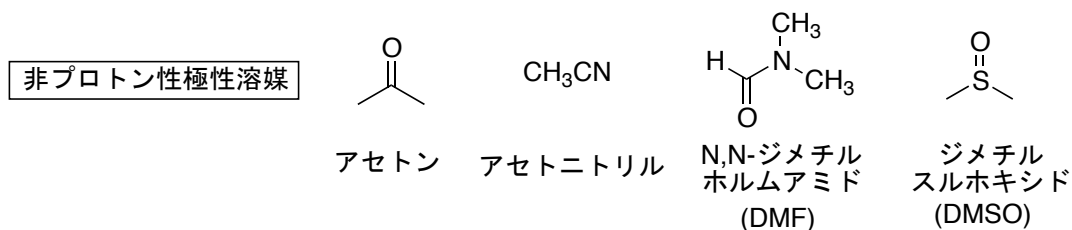
S_N2 反応は、顕著な溶媒効果 solvent effect を示す反応である。ここで、「溶媒効果」とは、溶液中の反応について、溶媒の種類によって反応の性質が変化することを指す。

まず、有機化学における、溶媒の分類について述べる。有機化学では、溶媒を 3 つの種類に分類するのが一般的である。3 つの種類とは、「プロトン性極性溶媒 protic polar solvent」、「非プロトン性極性溶媒 aprotic polar solvent」、それから「非極性溶媒 non-polar solvent」である。

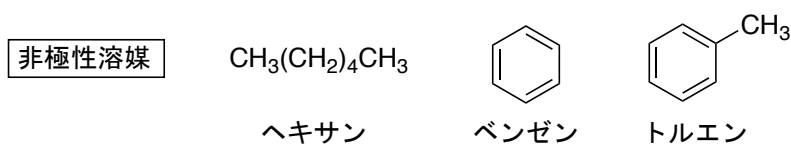
プロトン性極性溶媒とは、「水素結合できる H 原子」を持つ溶媒、つまり「強く正に分極した H 原子」を持つ極性溶媒のことである。たとえば、アルコールやカルボン酸はそれぞれ、OH 基・COOH 基の H 原子が強く正に分極しているため、プロトン性極性溶媒である。水もプロトン性極性溶媒に分類される。

プロトン性極性溶媒	CH ₃ OH	CH ₃ CH ₂ OH	CH ₃ COOH	H ₂ O
	メタノール	エタノール	酢酸	水

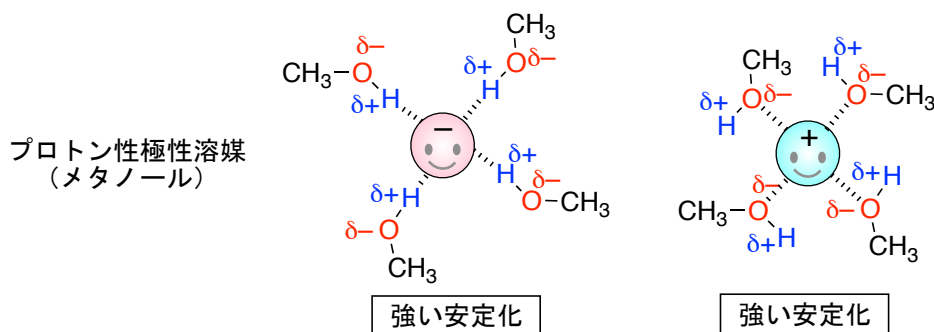
非プロトン性極性溶媒とは、「水素結合できる H 原子」を持たない溶媒、つまり「強く正に分極した H 原子」を持たない極性溶媒である。例を下に挙げる。この四種類の溶媒は、有機化学で非常に頻繁に使われるので、名称と構造を覚えておくこと。



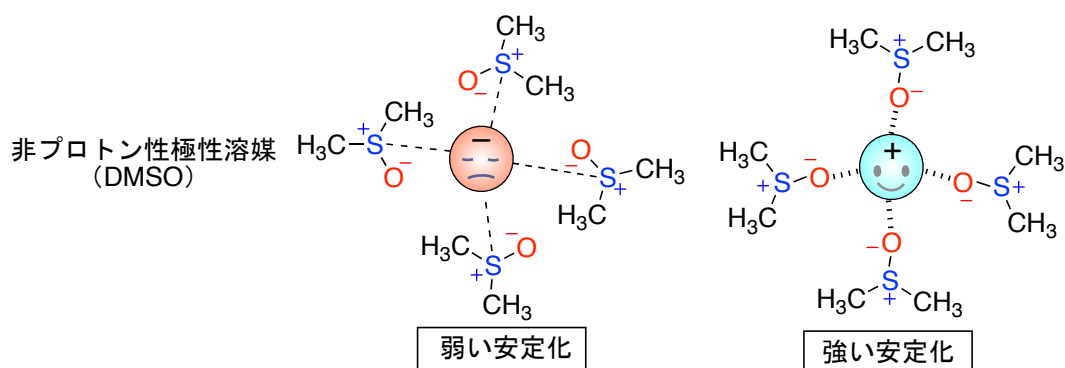
非極性溶媒とは、強く分極した結合を持たない溶媒である。普通は炭化水素系の溶媒を指す。



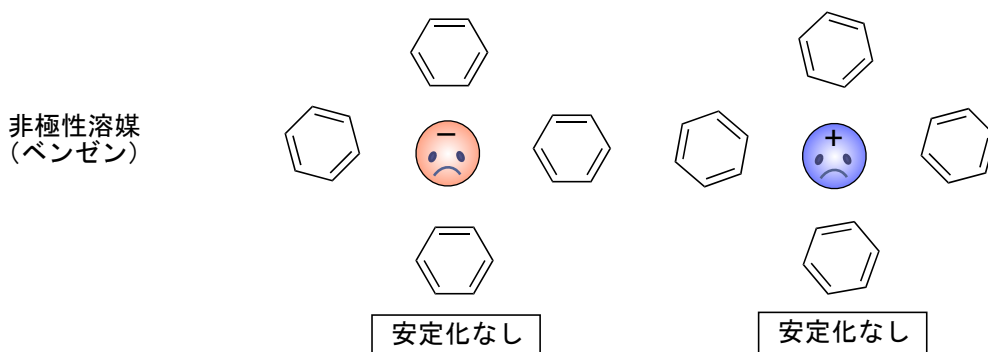
これらの三種類の溶媒は、反応に及ぼす影響が異なる。その理由は、主に電荷を持つ化学種に対する挙動が異なるためである。プロトン性極性溶媒は、アニオン（陰イオン）・カチオン（陽イオン）の両方に対して相互作用して、安定化できる。強く分極した O-H 結合のうち、正に帯電した H が陰イオンと、負に帯電した O が陽イオンと相互作用する。陰イオンの負電荷が小さな原子 (N, O, F) 上にある場合、水素結合が強くなるため、安定化の度合いは一層大きくなる。



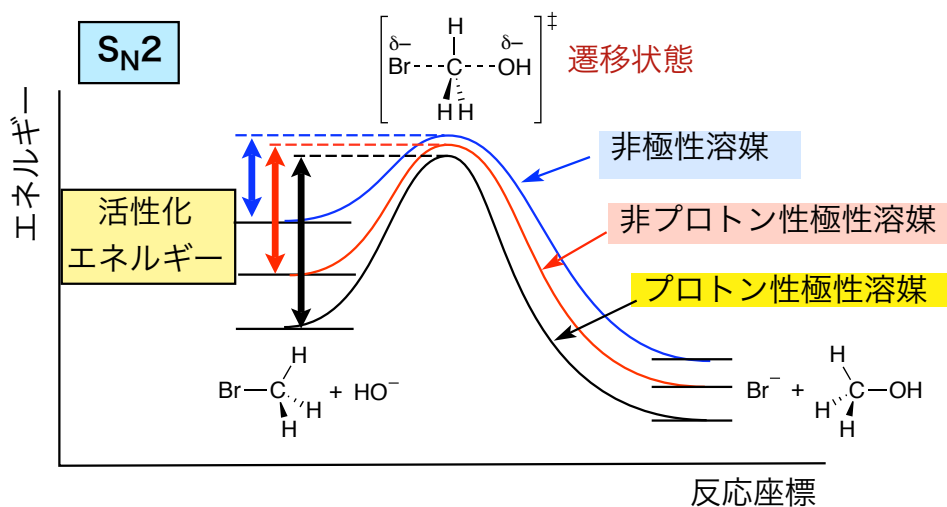
一方、非プロトン性極性溶媒は、カチオンは安定化できるが、アニオンの安定化は弱い。負に分極した O, N 原子が分子の外側に突き出しているため、カチオンに対してはこれらが接近して安定化できる。これに対して、正に分極した原子は分子の内側にあるため、アニオンに対しては十分に安定化することができない。



また、非極性溶媒は、分極した結合を持たないため、アニオンもカチオンも安定化できない。



この特性が、反応性にどのような影響を与えるのだろうか。S_N2 の求核剤がアニオン (例えば HO⁻) である場合を考えてみよう。求核剤に対する安定化の効果は、メタノール > DMSO > ベンゼンの順になる。一方、遷移状態は、電荷が求核剤と脱離基の二箇所に分散しているため、溶媒による安定化の違いが小さい。エネルギー図を書くと、下のようになる。



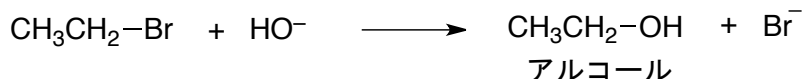
図からわかる通り、反応物の安定化が最も少ないベンゼンの時が最も活性化エネルギーが小さく、次いで DMSO、最後にメタノールの順になる。従って、この S_N2 反応の速度は、ベンゼン > DMSO > メタノールの順となる。一般に、アニオン性の求核剤による S_N2 反応の速度は、「非極性溶媒 > 非プロトン性極性溶媒 > プロトン性極性溶媒」の順になる。

この順によれば、S_N2 反応は「非極性溶媒」中で行うのが理論上は最も有利であることがわかる。ただし、実用的には S_N2 反応を「非プロトン性極性溶媒」中に行うことが多い。その理由は、アニオン性の求核剤はイオン性物質であるため、ベンゼンなどの非極性溶媒に溶解しないためである。非極性溶媒中でアニオン性の求核剤を使うためには、求核剤を溶かすための特別な工夫（相間移動触媒やクラウンエーテル類などを用いる）が必要となる。このため、通常のアニオン性求核剤を用いて S_N2 反応を行う場合は、DMF, DMSO などの非プロトン性極性溶媒を用いるのが好適である。

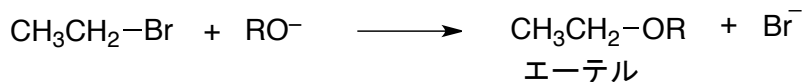
3. ハロゲン化アルキルと酸素求核剤・硫黄求核剤の S_N2 反応

S_N2 反応は、非常に適用範囲が広い。このため、多くの有機化合物の合成に利用される。

最初に、酸素求核剤と硫黄求核剤による S_N2 反応について述べる。ハロゲン化アルキルと水酸化物イオンの反応では、アルコールが生成する。



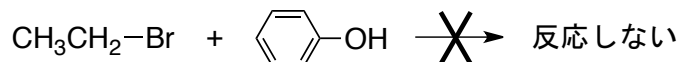
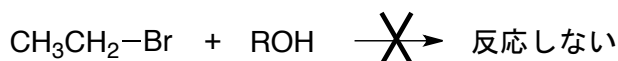
ハロゲン化アルキルとアルコキシド（アルコールの共役塩基）の反応では、エーテルが生成する。この反応のことを、Williamson（ウィリアムソン）のエーテル合成と呼ぶ。有機合成では非常に頻繁に使われる反応の一つである。



ハロゲン化アルキルとフェノキシド（フェノールの共役塩基）の組み合わせでもよい。



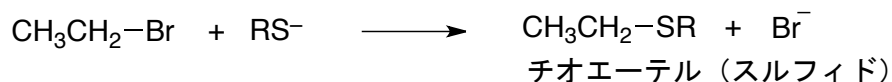
これらの反応で、「水酸化物イオン」の代わりに「水」を使うことはできない。また、「アルコキシド」「フェノキシド」の代わりに「アルコール」「フェノール」を使うことはできない。これらの「電荷を持たない酸素求核剤」は反応性が低いため、ハロゲンを追い出すことができない。



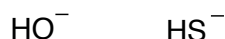
硫黄は酸素と同族なので、似た反応性を示す。ハロゲン化アルキルと水硫化物イオンの反応では、チオールが得られる。



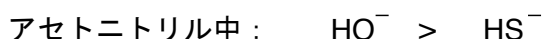
チオールの共役塩基である「チオラート」とハロゲン化アルキルの反応では、チオエーテル (またはスルフィド) が得られる。



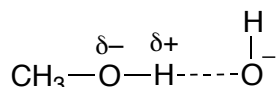
酸素求核剤と硫黄求核剤の反応性については、興味深い現象がある。水酸化物イオンと水硫化物イオンでは、どちらの反応性が高いだろうか。



塩基性が高いのは、水酸化物イオンの方である (H₂O の p*K*_a は 15.7, H₂S の p*K*_a は 6.9)。しかし、実際に反応を行ってみると、S_N2 反応に対する反応性は、溶媒に依存することがわかった。例えば、アセトニトリル中では水酸化物イオンの反応性が高いが、メタノール中では水硫化物イオンの反応性が高い。



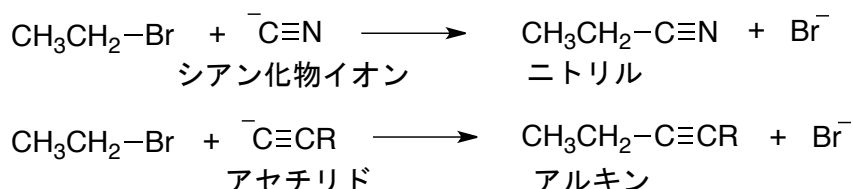
メタノール中で求核性が逆転するのは、次のように説明することができる。メタノールは「プロトン性極性溶媒」なので、水素結合の供与体として働く。求核剤のローンペアが水素結合を受けると、安定化されるため、反応性は低下する。O 上のローンペアと S 上のローンペアを比較すると、O 上のローンペアの方がはるかに水素結合を受けやすいため、水酸化物イオンの反応性が大きく低下する。その結果、水硫化物イオンの反応性の方が高くなる。



アセトニトリルは水素結合供与体として働かないため、上のような特別な安定化は起きない。この場合は、元々の塩基性の順序の通りになり、水酸化物イオンの反応性の方が高くなる。

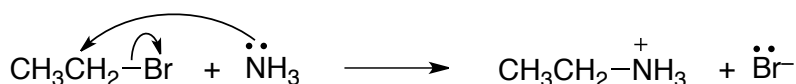
4. ハロゲン化アルキルと炭素求核剤・窒素求核剤・ハロゲン求核剤の S_N2 反応

ハロゲン化アルキルと炭素求核剤の S_N2 反応では、新しい炭素-炭素結合が生成する。下に示したのは、ハロゲン化アルキルと「sp 炭素上のカルボアニオン」の反応である。どちらの反応も、有機合成でよく利用されている。

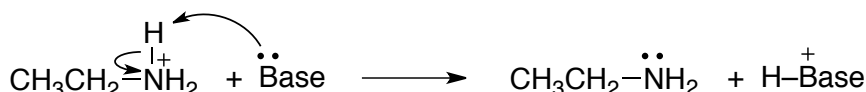


カルボアニオンには他のタイプのもも存在するが、ハロゲン化アルキルとの S_N2 反応については、あまり極端に塩基性の高いものは好ましくない。あとで述べる脱離反応が競争し、生成物が複雑な混合物になる可能性が高いためである。上に示したシアン化物イオン、アセチリドは、ハロゲン化アルキルとの S_N2 に適した塩基性・求核性を持つ。

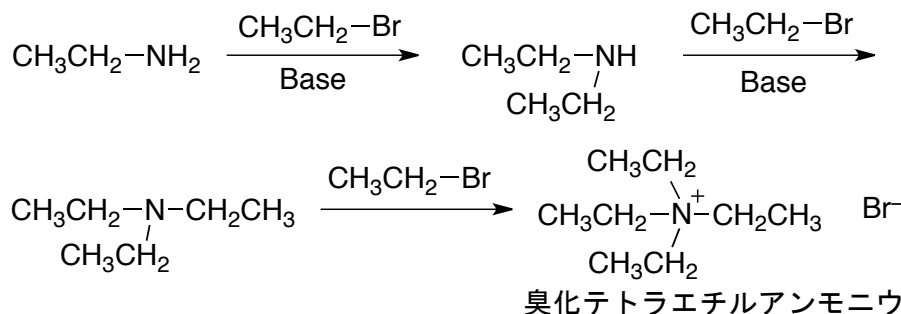
ハロゲン化アルキルと窒素求核剤の反応について述べる。アンモニア NH₃ やアミン RNH₂ の反応である。これらについては、少し注意が必要である。まず、これらは電荷を持たない求核剤なので、生成物は正電荷を持つアルキルアンモニウムイオンとなる。



アンモニウムイオンは弱い酸として働くので、塩基の存在下で反応を行えば H⁺が脱離して、アルキルアミンになる。



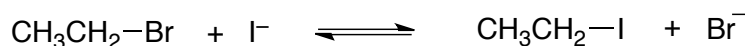
アルキルアミンは、さらにハロゲン化アルキルと反応して、ジアルキルアミン・トリアルキルアミンを与える。最終的には、テトラアルキルアンモニウムになる。



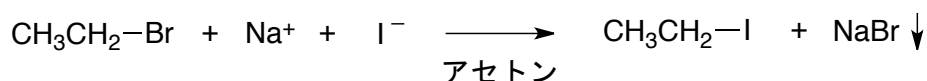
最終生成物のテトラエチルアンモニウムイオンは、生成物を取り出すときには臭化物

イオンと対を作って塩の形になる。反応式を書くときには、電荷を持つ分子が反応途中に登場する時は単独のイオンとして書くのが普通だが、最終生成物でイオン性の物質が得られるときは、上のように「対イオン」と組にして書く。「陽イオンだけ」(上の式では「テトラエチルアンモニウムイオンだけ」)を単独の物質として取り出すことはできないためである。

最後に、ハロゲン求核剤について述べる。塩化物・臭化物・ヨウ化物イオンは、ハロゲン化アルキルと反応して、ハロゲン原子の交換を起こす。この反応は、通常は平衡反応となる。脱離したハロゲン化物イオンが、また求核剤として働くためである。



単一の生成物を得るためには、平衡をどちらかに偏らせる必要がある。よく知られた方法は、アセトン溶媒中で NaI による置換反応である。ハロゲン化アルキルの脱離基が塩化物・臭化物イオンである場合、NaCl や NaBr はアセトンにほとんど溶けないため、沈殿して反応系から除かれる。その結果、下の平衡が右に移動し続け、反応が完結する。



5. 今回のキーワード

- ・ ハロゲン化アルキルの構造と S_N2 反応
- ・ S_N2 反応の溶媒効果
- ・ プロトン性極性溶媒、非プロトン性極性溶媒、非極性溶媒
- ・ ハロゲン化アルキルと酸素求核剤・硫黄求核剤の S_N2 反応
- ・ 酸素求核剤・硫黄求核剤の反応性の溶媒効果
- ・ ハロゲン化アルキルと炭素求核剤の S_N2 反応
- ・ ハロゲン化アルキルと窒素求核剤の S_N2 反応
- ・ ハロゲン化アルキルとハロゲン求核剤の S_N2 反応

【教科書の問題 (第 9 章)】

10, 11, 12, 13, 14, 28