

## 第 10 回「置換反応・脱離反応を用いた多段階合成」

前回までに、ハロゲン化アルキルの置換反応 ( $S_N1$ ,  $S_N2$ ) および脱離反応 ( $E1$ ,  $E2$ ) について学んだ。脱離反応と置換反応は同じような反応条件で進行する。特定の目的物質を合成するためには、どちらかの反応を優先させるための戦略を立てる必要がある。ここでは、脱離反応と置換反応の競争について理解して、合成戦略の立て方を学ぶ。さらに、ハロゲン化アルキルの反応のまとめとして、置換反応・脱離反応を用いた有機合成に取り組む。

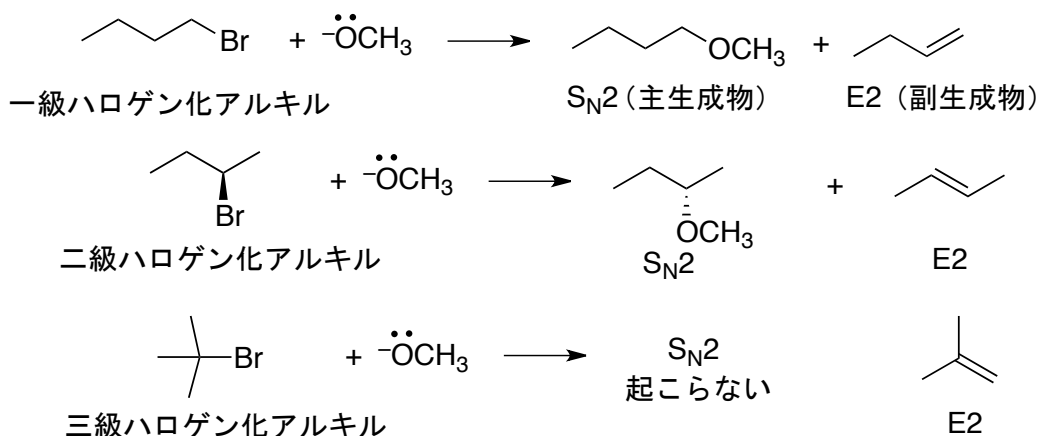
## 1. 置換反応と脱離反応の競争

$S_N1/S_N2$  反応は、脱離基を持つ化合物と求核剤の反応である。一方、 $E1/E2$  反応は、脱離基を持つ化合物と塩基の反応である。求核剤は多くの場合塩基でもあるため、これらの反応は競争することが多い。置換反応と脱離反応が競争するとき、どちらが優先するのだろうか。

まず、 $S_N2$  反応と  $E2$  反応の競争について考えてみよう。これらの反応は、アルキル基の構造に対する依存性が異なる。すなわち、 $S_N2$  の反応性は一級 > 二級 >> 三級の順であり、 $E2$  の反応性は逆に三級 > 二級 > 一級の順である。一般的に、次のことが成り立つ。

- ・ 一級ハロゲン化アルキルでは、 $S_N2$  反応が  $E2$  反応よりも優先する。
- ・ 二級ハロゲン化アルキルでは、両方の反応が進行する。
- ・ 三級ハロゲン化アルキルでは、 $E2$  反応のみが進行する。

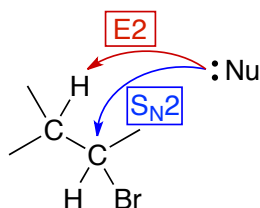
$S_N2/E2$ 反応
--------------



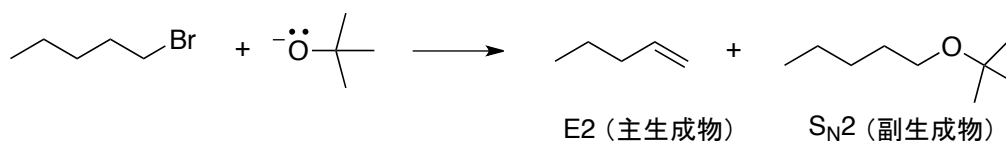
置換生成物と脱離生成物を作り分けるのは簡単ではない。最終的には「化合物に聞いてみないと」(=実際に実験をしてみないと) わからないのだが、いくつか助けになる指針は存在するので、紹介しておこう。

(1) 立体障害が大きな塩基を使うと、脱離反応が優先する。

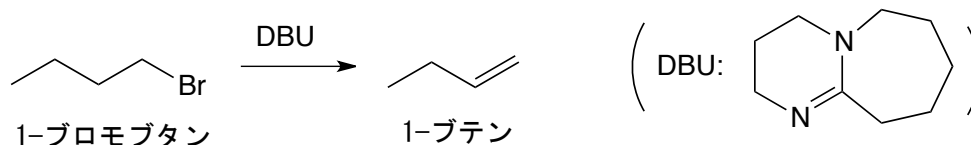
置換反応の反応点は炭素原子で、脱離反応の反応点は水素原子である。一般には置換反応の方が脱離反応よりも立体的に混み合っている。



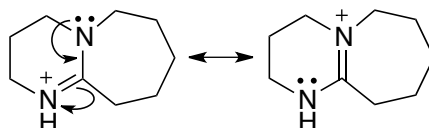
このため、立体障害の大きな塩基では脱離反応が優先的に起こる。



一級・二級ハロゲン化アルキルの脱離反応に利用される塩基として DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン) がある (注 1)。DBU は立体障害が大きいため、 $S_N2$  反応は起こさず、E2 反応だけを選択的に進行させる。

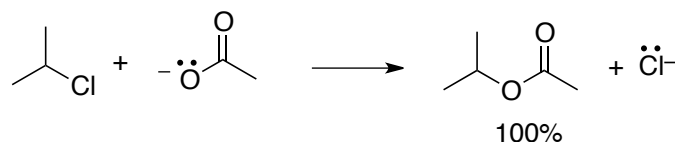


注 1 : DBU は、電荷を持たない有機分子の中では、かなり塩基性の強い物質である。強い塩基性の理由は、共役酸が下のような共鳴により安定化されている点にある。DBU のように、 $N=C-N$  という構造を持つ有機分子をアミジン amidine と呼ぶ。



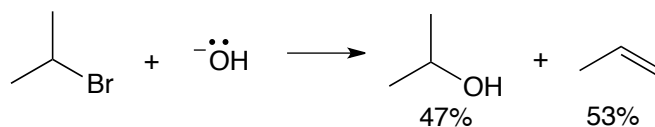
(2) 弱い塩基を使うと、置換反応が優先する。

E2 反応が進行するためには、塩基が C-H 結合から  $H^+$  を引き抜く必要がある。これは弱い塩基では困難なので、弱い塩基・求核剤を使った場合は  $S_N2$  が優先する。ただし、あまり弱すぎると  $S_N2$  も起きなくなってしまう。カルボン酸の共役塩基は、ちょうどよい「弱さ」を持つため、この目的でよく使われる。この反応は、二級ハロゲン化アルキルのハロゲンを酸素原子に置換するのに特に都合がよい。

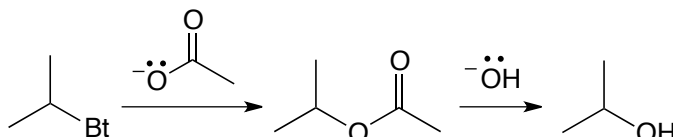


一方、強い塩基を使った場合は、脱離反応が優先する。二級ハロゲン化アルキルの場合、強い求核剤を使った  $S_N2$  反応は難しい。強い求核剤は強い塩基でもあるので、ど

うしても脱離反応が優先してしまうためである。



この場合、下のような回り道をあえてとった方が、収率が良いこともある。一番目の反応は、酢酸アニオンによる置換反応である。二番目の反応はまだ学んでいないが、エステルの加水分解である。

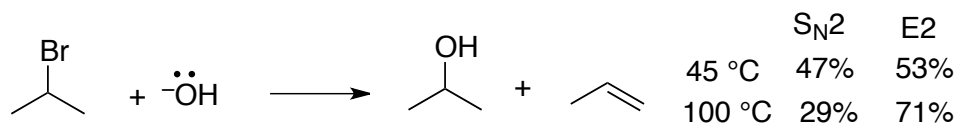


### (3) 温度が高いと、脱離反応が優先する。

これはエントロピーの効果による。エントロピーとは熱力学の重要な概念であり、系の「乱雑さ」、あるいは「運動の自由度」の指標となる量である。二種類の反応が競争するとき、熱力学の理論によれば、温度を上げると「エントロピーが増大する反応」が優勢になることがわかっている（注3）。

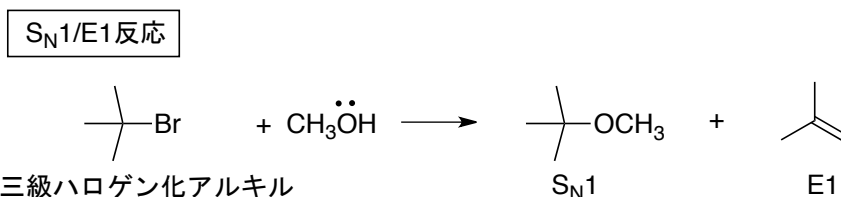
注3：高温でエントロピーが増大する反応が優勢になる理由は、説明するのが少し難しい。ポイントは、 $S_N2/E2$  反応が起きている「反応系」と、それを囲む「外界」を同時に考えて、外界のエントロピー変化を含めて熱力学の第二法則を適用することである。詳しくは、熱力学の教科書で「ギブズエネルギー」の項を参照すること。

置換反応では2つの分子（ハロゲン化アルキルと求核剤）から2つの分子（置換生成物と脱離基）ができるため、分子数が変化しないのに対して、脱離反応では2つの分子（ハロゲン化アルキルと塩基）から3つの分子（脱離生成物・脱離基・塩基の共役酸）ができる。分子数が増える反応は「エントロピーが増大する」反応であるため、温度が高いと、脱離反応が優先する。



### (4) $S_N1/E1$ 反応の場合

$S_N1$  反応と  $E1$  反応は、同じカルボカチオン中間体を通る。通常は置換生成物と脱離生成物が両方得られ、どちらかを選択的に得ることは難しい。



脱離反応の生成物が欲しい場合には、あえて  $E1$  反応を使うメリットはあまり見当た

らない。強い塩基を用いて、E2 条件にした方がよい。三級ハロゲン化アルキルは S<sub>N</sub>2 を起こさないで、確実に脱離生成物が得られる。

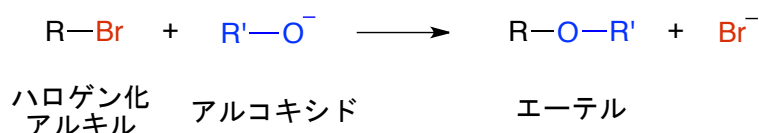
置換反応の生成物が欲しい場合には、弱い求核剤を使って S<sub>N</sub>1 反応を狙うほかない。このとき、E1 反応を抑えるために、低温で反応を行うことが有効である。

## 2. 置換反応を用いた化合物の合成

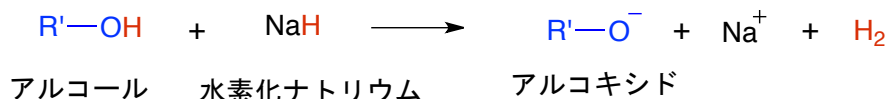
置換反応と脱離反応の競争に注意しながら、これらの反応を用いた合成反応について考えてみよう。まず、置換反応の方から見ていく。

### 3-1. Williamson エーテル合成

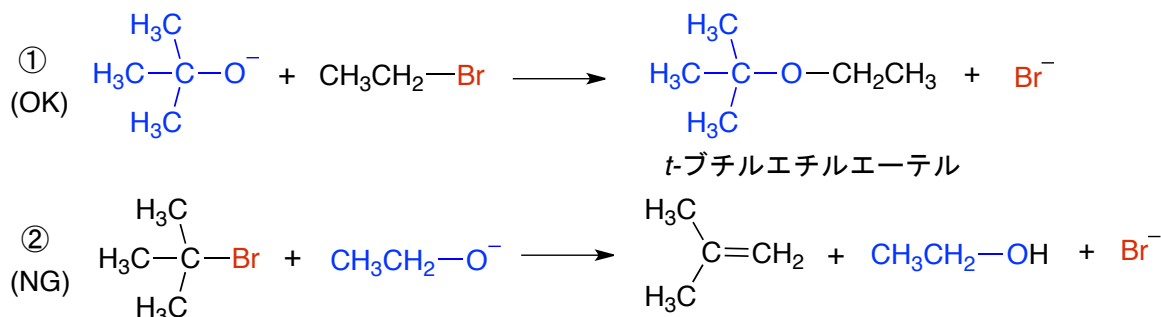
すでに学んだ通り（第 7 回）、ハロゲン化アルキルとアルコキシドの S<sub>N</sub>2 反応によって、エーテルが得られる。



アルコキシドは、アルコールと水素化ナトリウム NaH の酸塩基反応で合成することが多い。水素化物イオン H<sup>-</sup> は強塩基であり、生成する H<sub>2</sub> が気体として反応系から除かれるため、確実にアルコキシドを得ることができる。

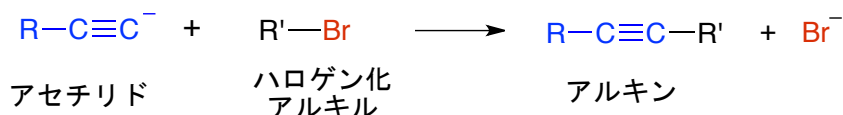


アルコキシドは強塩基であるから、置換反応と脱離反応の競争に注意する必要がある。例えば、*t*-ブチルエチルエーテルを合成するときは、下の①の組み合わせが正しく、②の組み合わせではいけない。②は三級ハロゲン化アルキルを用いているため、S<sub>N</sub>2 は起こらず E2 のみが進行してしまう。

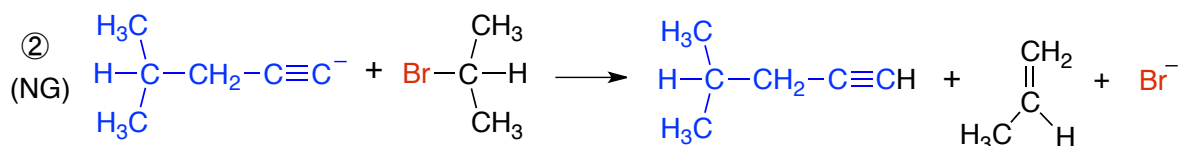
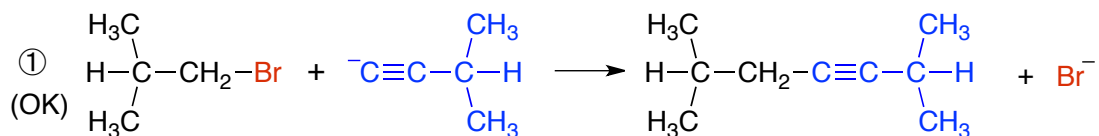


### 3-2. アセチリドのアルキル化による炭素-炭素結合生成

これもすでに学んだ反応である。S<sub>N</sub>2 で進行する。



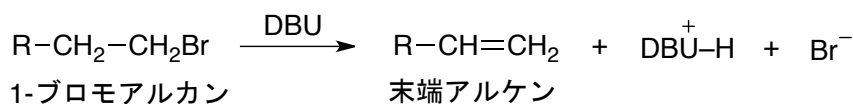
アセチリドはアルコキシドよりもさらに強い塩基なので、三級だけでなく二級のハロゲン化アルキルでも脱離反応が優先する。従って、一級のハロゲン化アルキルを使うように合成計画を立てる必要がある。



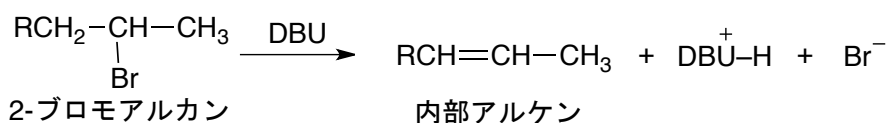
### 3. 脱離反応を用いた化合物の合成

今度は、ハロゲン化アルキルの脱離反応を利用する合成について考える。脱離反応で得られるのは、アルケンである。このとき問題になるのは、置換反応との競争と、脱離反応の位置選択性・立体選択性である。

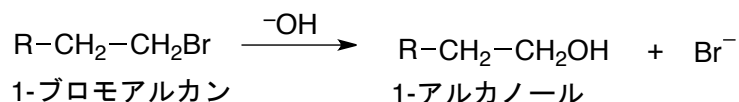
目的化合物が末端アルケンであるとしよう。この場合、出発物質としては 1-ブロモアルカンを用い、かつ立体障害の大きな塩基を用いなければならない。



2-ブロモアルカンから出発すると、内部アルケンが優先してしまう。



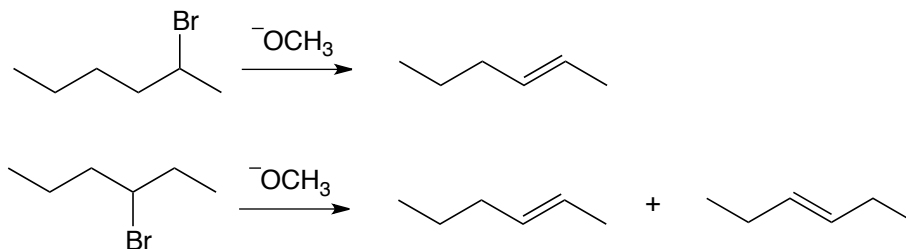
また、立体障害の小さな塩基を用いると、S<sub>N</sub>2 が優先してしまう。



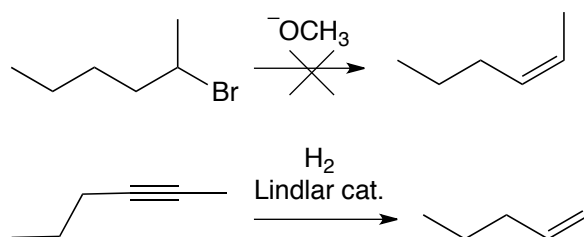
内部アルケンが目的化合物であるときは、一般的な戦略を立てるのは難しい。二重結合の炭素原子に仮に H と Br をつけてみて、得られたハロゲン化アルキルから求めるアルケンを合成できるかどうかを検討する必要がある。

例えば、*trans*-2-ヘキセンを合成するには、2-ブロモヘキサンは適しているが、3-ブ

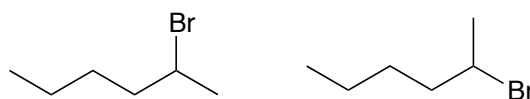
ロモヘキサンは適していない。E2 反応を行うと、*trans*-3-ヘキセンも同時に生成するためである。



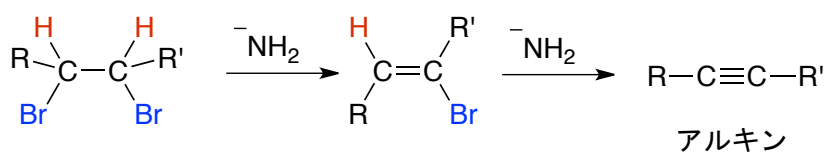
*cis*-2-ヘキセンは、E2 反応で合成するには適さない。*trans*型の方が優先するためである (注4)。*cis*-アルケンを合成するには、アルキンの部分水素添加を用いるのが確実である。



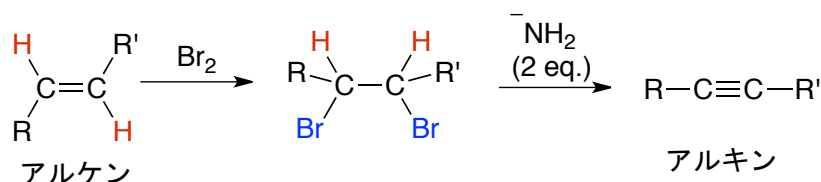
注4：単結合は回転できるので、下の2つは同じものである。「左からは *trans*-アルケン、右からは *cis*-アルケンができるのではないか？」と考えたくなるかもしれないが、それは正しくない。



アルキンを合成するには、2個のハロゲン原子を持つ化合物から二段階の E2 反応を行えばよい。通常、二段階目は進行しにくいいため、NaNH<sub>2</sub> (ナトリウムアミド) などの強い塩基を用いる。



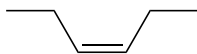
出発物質である 1,2-ジハロゲン化物は、アルケンへの Br<sub>2</sub> の付加によって合成できる。これらの反応を組み合わせれば、「アルケンをアルキンに」変換することができる。



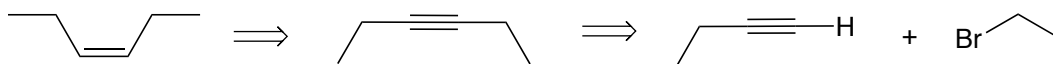
#### 4. 多段階合成への応用

これまで学んだ反応を利用して、多段階合成の計画を立てる練習をしてみよう。

例 1：炭素数 4 以下の任意のハロゲン化アルキル（ハロゲンを 1 つだけ含むものとする）を用いて、下の化合物を合成する。

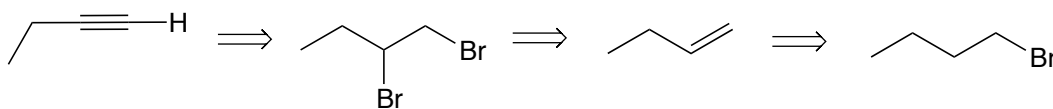


まず、この化合物は炭素数が 6 個なので、どこかで炭素-炭素結合を作らなければならない。また、cis-アルケン はアルキンの部分水素添加で合成する。以上のことから、次のような計画が立てられる。

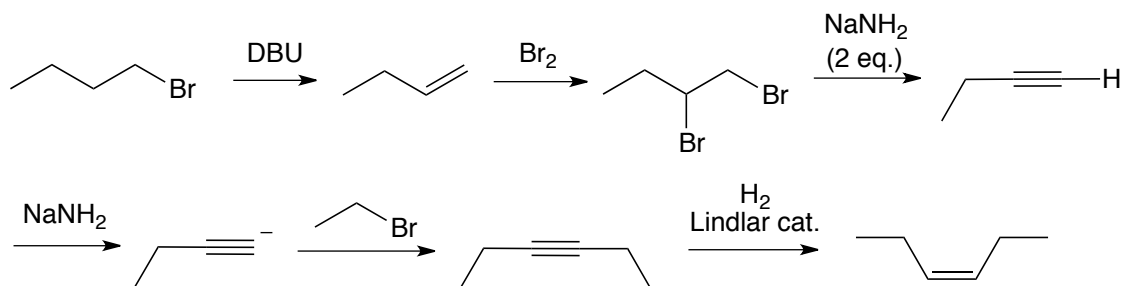


つまり、cis-アルケン をアルキンの部分水素添加で合成する。アルキンは、炭素数 4 の末端アルキンと、炭素数 2 のハロゲン化アルキルから合成する。

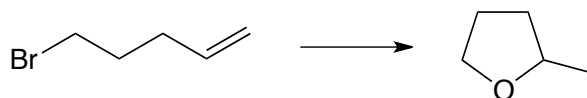
今回は、出発物質としては「ハロゲン化アルキル」のみが認められているので、上の計画の右端にある「1-ブチン」も合成しなくてはならない。前の節で説明した通り、アルキンは、ジハロゲン化物を経由して、アルケンから合成することができる。アルケン はハロゲン化アルキルの E2 反応で合成できる。



全体の合成計画は、下のようになる。

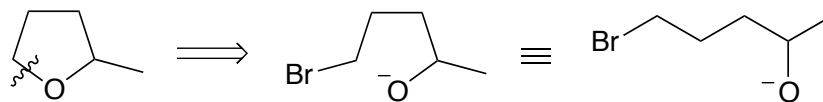


例 2：与えられた出発物質から目標化合物を合成する計画を立てなさい。

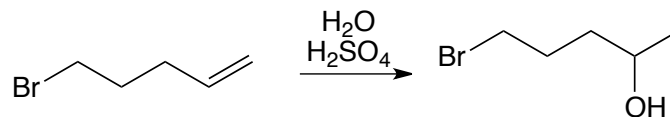


分子内の二つの官能基を反応させて、環構造を新しく作ることを、分子内環化 intramolecular cyclization という。分子内環化は五員環・六員環が生成するとき特に起こりやすい。上の生成物は五員環なので、分子内環化で合成するのに適している。

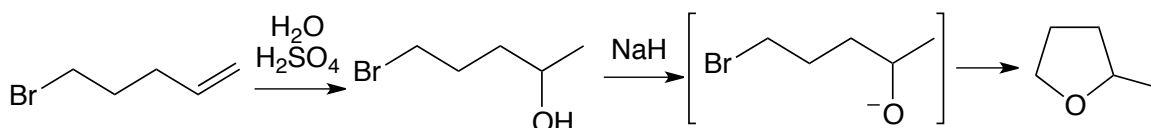
エーテル結合を Williamson エーテル合成で作ると考えて、逆合成を試みる。下のように、出発物質の構造に近づくことができる。



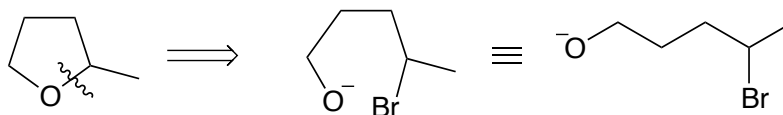
末端アルケンから 2-位のアルコールを合成するには、酸触媒で水を付加させればよい。



全体の合成計画は下のようになる。二段階目の「NaH」では、OH 基を O<sup>-</sup> に変えて、そのまま分子内環化させることになる。



ちなみに、逆合成の最初の段階で、エーテル結合の反対側で切ると、下のようになる。このルートでも合成できなくはないが、少し遠回りになってしまう。



## 5. 今月のキーワード

- ・ 置換反応と脱離反応の競争
- ・ DBU
- ・ Williamson のエーテル合成
- ・ アセチリドによる置換反応を用いた合成
- ・ 脱離反応によるアルケンの合成
- ・ 脱離反応によるアルキンの合成
- ・ 分子内環化

【教科書の問題（第 10 章）】

21, 25, 26, 34, 47