

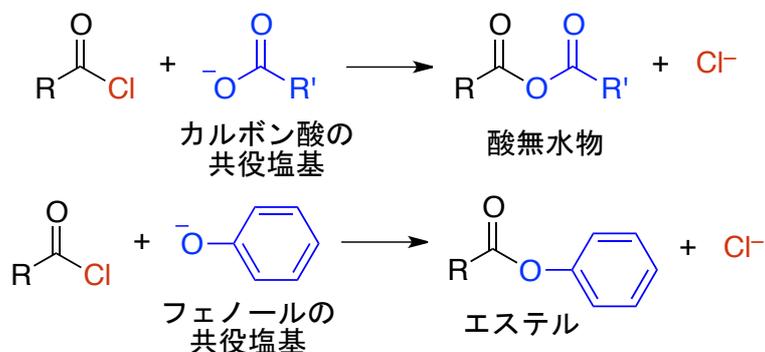
## 第2回「カルボン酸誘導体と求核アシル置換反応(2)」

前回到引き続き、カルボン酸誘導体の求核アシル置換反応について学ぶ。前回は一般的な反応機構に沿って、塩化アシル・エステル・カルボン酸・アミドの反応について学ぶ。

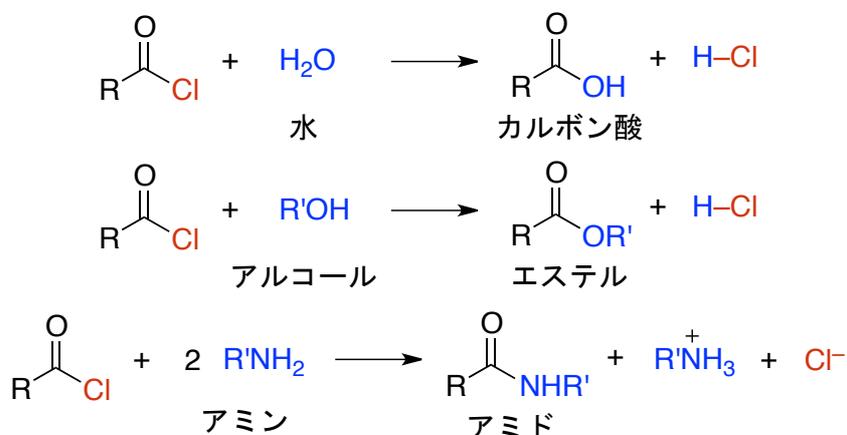
## 1. 塩化アシルの反応

塩化アシルは、塩基性の低い  $\text{Cl}^-$  (共役酸の  $\text{p}K_a = -7$ ) を脱離基として持つ。従って、多くの求核剤と反応して、カルボン酸誘導体を与える。

負電荷を持つ求核剤との反応例を下に示す。これらの反応は前回の 6. で述べた反応機構に従って進行する。



電荷を持たない求核剤との反応例を下に示す。これらの反応は前回の 7. で述べた反応機構に従って進行する。 $\text{H}^+$  が脱離して、 $\text{HCl}$  が生成することに注意すること。アンモニアやアミンが求核剤である場合には、 $\text{HCl}$  がこれらと反応して、求核性を持たないアンモニウム塩に変化してしまう。したがって、反応を完結させるためには、2当量のアミンを用いるか、または1当量の塩基を加えて  $\text{HCl}$  を捕捉する必要がある。

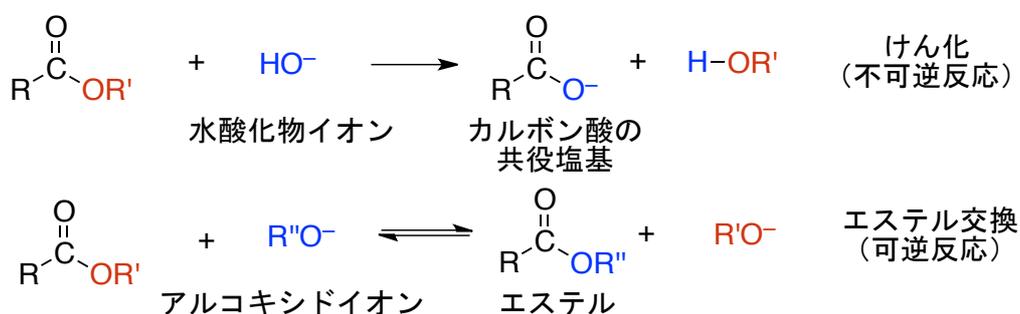


## 2. エステルの反応

エステルは、脱離基としてアルコキシ基  $-OR$  を持つ。これは強塩基であるため、脱離能が低い。したがって、反応が起きる条件は、塩化アシルよりも限定される。ここでは、以下の三つの場合に分けて考える。

### (1) 負電荷を持つ求核剤の場合

この場合は、アルコキシ基と同等か、それよりも強い塩基性を持つ求核剤を使う必要がある。エステルとの反応でよく利用されるのは、水酸化物イオンまたは別のアルコキシ基（アルコキシドイオン）である。



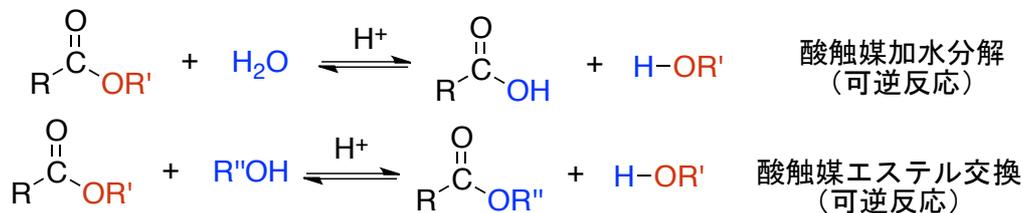
水酸化物イオンとの反応は、「塩基で促進される加水分解」base-promoted hydrolysis と呼ぶ。また、古い呼び方だが、けん化 saponification という名称も使われる（注1）。アルコキシドイオンとの反応は、エステルのアルキル基が入れ替わったように見えるので、エステル交換 ester exchange, transesterification と呼ぶ。

注1：「けん化」は本来「セッケンを作る反応」という意味だが、「エステルのアルカリ加水分解」に限定して用いられる。カルボン酸の塩が生成する反応であっても、エステルの加水分解でなければ「けん化」とは呼ばない。

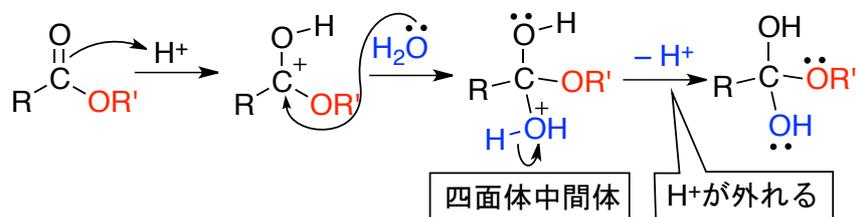
水酸化物イオンとの反応は、不可逆である。これは、水酸化物イオンとの反応で、アルコキシ基が脱離したあとに、さらにもう一段階の酸塩基反応が起きるためである。この反応（カルボン酸とアルコキシドイオンの反応）は、可逆反応であるが、平衡は圧倒的に右側に偏っている。したがって、カルボン酸は反応系中に事実上残らないため、そこからエステルに戻る反応も起こらない。また、この酸塩基反応が起きるため、水酸化物イオンはエステルに対して1当量必要である。（この反応を「塩基触媒による加水分解」と呼ばないのは、このためである。）



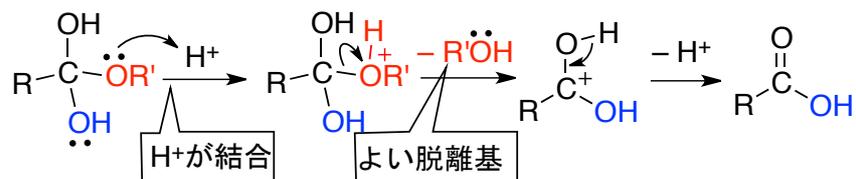
ルとの反応は酸触媒によるエステル交換 acid-catalyzed transesterification である。これらの反応は、いずれも可逆反応である。



酸触媒加水分解の機構を下に示す。最初にカルボニル基の酸素原子がプロトン化されて、求核剤の水が結合した後、四面体中間体からいったん  $\text{H}^+$  が外れる。



次に、アルコキシ基に  $\text{H}^+$  が結合する。このとき、悪い脱離基であったアルコキシ基は、良い脱離基である「アルコール」  $\text{ROH}$  に変化する。

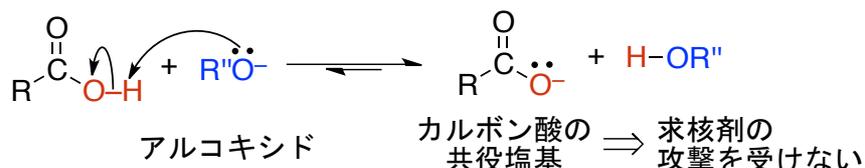


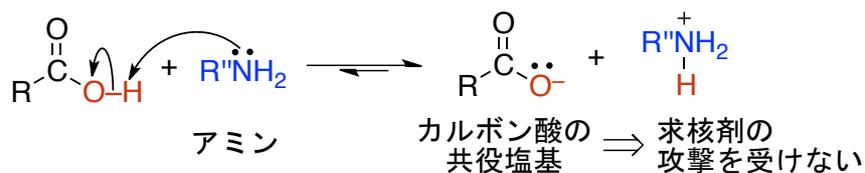
エステル交換の反応機構も、 $\text{H}_2\text{O}$  が  $\text{R}''\text{OH}$  に置き換わるだけで、同様である。

### 3. カルボン酸の反応

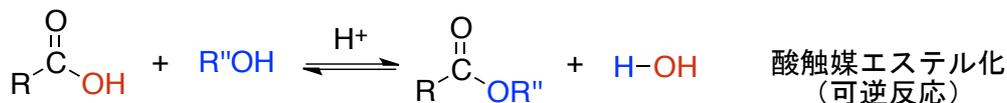
カルボン酸は脱離基としてヒドロキシ基  $-\text{OH}$  を持つ。ヒドロキシ基の脱離能はエステルのアルコキシ基と同程度であるが、カルボン酸は酸塩基反応を起こすため、注意すべき点がある。

カルボン酸 ( $\text{pK}_a \sim 4$  程度) の共役塩基よりも塩基性の高い求核剤を使ったらどうなるだろうか。具体的には、アルコキシドやアミンが該当する。この場合、カルボン酸が求核剤と酸塩基反応を起こして共役塩基になる。カルボン酸の共役塩基は求核剤との反応性が低いため、それ以上の反応は起こさない。

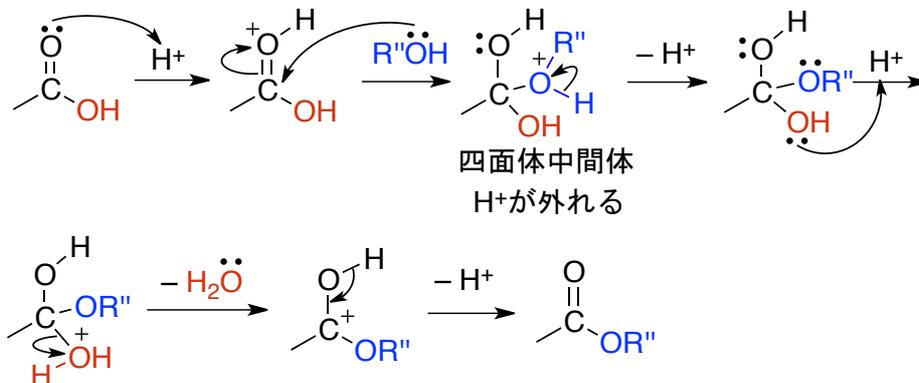




このため、カルボン酸に対する求核アシル置換反応は、適用範囲が限定される。その中で有用なのは、酸触媒の存在下でのアルコールとの反応である。これは酸触媒によるエステル化 acid-catalyzed esterification である。エステルの酸触媒反応と同様に、この反応も可逆反応である。

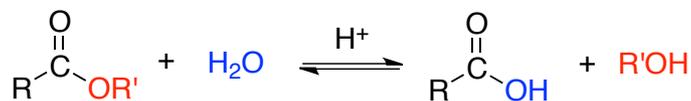


反応機構は下のようになる。これは、エステルの酸触媒加水分解の逆反応である。



#### 4. 可逆反応をコントロールする

酸触媒でのエステルの加水分解やカルボン酸のエステル化、および塩基触媒・酸触媒でのエステル交換は、可逆反応である。可逆反応は時間をかけると平衡状態に達するが、このとき反応物が残っていると、生成物を分離することが難しくなる。したがって、生成物を高収率で得るには、平衡をなるべく生成系側に偏らせる必要がある。



平衡を生成系に傾けるには、次のいずれかを実施すればよい。

- (1) どちらかの反応物を過剰に用いること。
- (2) 1つ以上の生成物を反応系から連続的に取り除くこと。

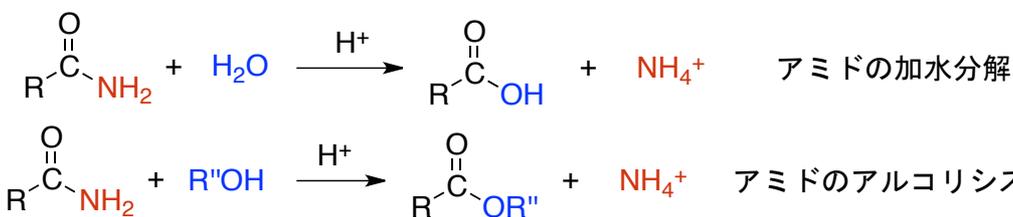
(1)はわかりやすいが、「過剰に加えた反応物」が反応後も残るため、ここから生成物を分離する問題が依然として残っている。この分離が可能である場合にのみ、用いることができる。また、(2)は「連続的に取り除く」手段がある場合にのみ適用できる。例え

ば、生成物の1つだけが明らかに沸点が低く、蒸留操作で除ける場合などである。

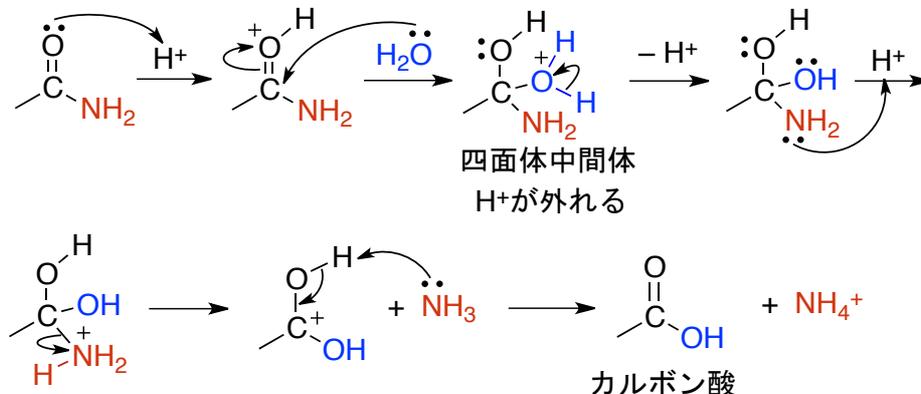
実際に行われている方策は、実験例ごとに異なっている。実験例の手順をよく調べて、どのような方針で反応が行われているかを学ぶことが重要である。

## 5. アミドの反応

アミドは、脱離基としてアミノ基(-NH<sub>2</sub>, -NHR, -NRR')を持つ。アミドイオン(NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, RNH<sup>-</sup>, RR'N<sup>-</sup>)は非常に強い塩基であるため、アミノ基の脱離能は非常に低い。したがって、アミドが求核アシル置換反応を起こすためには、アミノ基をプロトン化して、よい脱離基に変える必要がある。つまり、アミドの求核アシル置換反応は、酸性条件でないと進行しない。

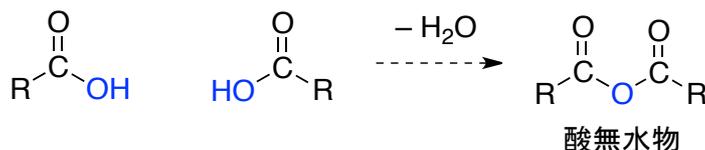


反応機構は下の通りである。脱離したアミン(上の例ではアンモニア)が酸によってさらにプロトン化を受けて求核性を失うため、これらの反応は不可逆である。



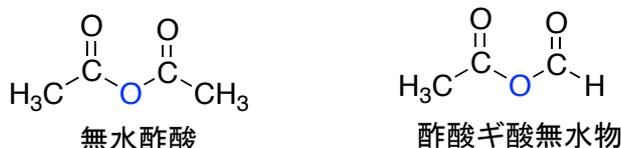
## 6. 酸無水物

カルボン酸誘導体の一種として、酸無水物 acid anhydride がある。これは、二分子のカルボン酸が結合して、水が除かれたものである。

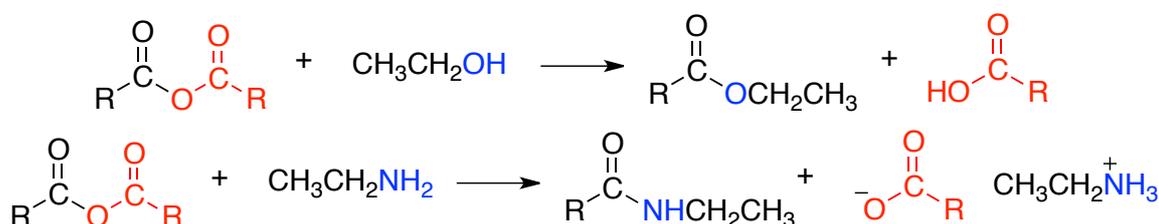


二分子のカルボン酸は同一であることが多いが、異なってもよい。異なるカルボ

ン酸の間の無水物は、混合酸無水物と呼ばれる。



酸無水物は、「脱離基としてカルボキシラートイオン（カルボン酸の共役塩基）を持つカルボン酸誘導体」と考えることができる。カルボキシラートの塩基性は、塩化物イオンよりは強いが、アルコキシドよりは弱い。したがって、酸無水物は、塩化アシルよりは反応性が低いが、エステルよりは反応性が高い。塩化アシルよりも穏やかな反応剤として、エステル・アミドの合成に広く用いられている。

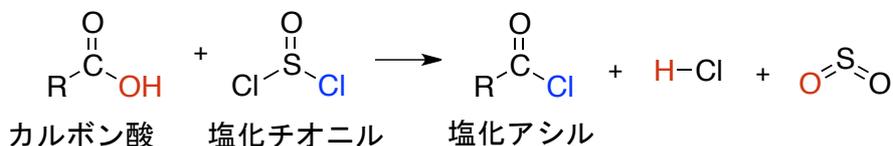


## 7. カルボン酸を活性化する

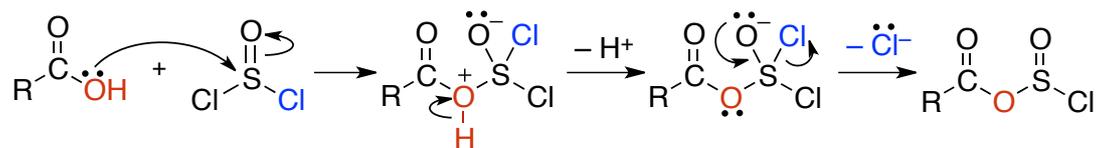
3. で述べた通り、カルボン酸の求核アシル置換反応は、酸触媒条件でのエステル化にほぼ限定される。しかし、有機化合物の合成において、カルボン酸を原料として種々のカルボン酸誘導体を作ることは重要である。そこで、カルボン酸を活性化する様々な方法が工夫されている。

基本的な考え方は、カルボン酸の-OH基を「良い脱離基」に置き換えることである。これは、アルコールのOHを活性化すると同様の考え方である。

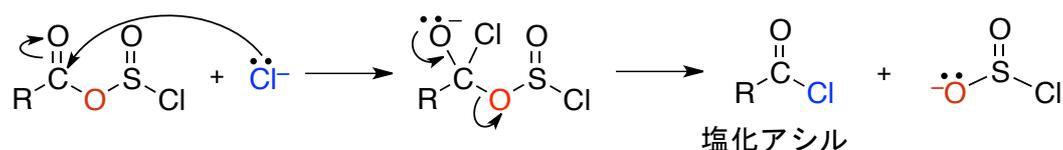
具体的な例として、塩化チオニルとの反応を紹介する。カルボン酸は、塩化チオニルと反応して、塩化アシルを生成する。



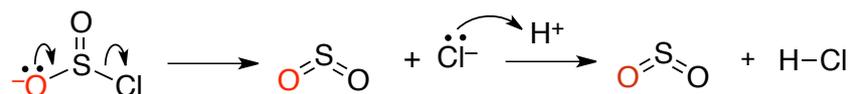
この反応は、二段階で進行する。塩化チオニルのS=O結合は、カルボニル基と同じように、求核剤の攻撃を受ける。このSには電気陰性度の高いClが2個結合しているため、非常に電子不足になっている。そこで、カルボン酸のOH酸素がSに対して求核攻撃する。ここからCl<sup>-</sup>が脱離して、O-SO-Clという構造を持つ化合物が得られる。



この物質の $-\text{OSOCl}$ という部分（クロロスルフィン酸アニオン）は、 $\text{O}$ に強い電子求引性の $\text{SO}$ が結合した構造を持つ。このため、 $\text{O}$ のローンペアが安定化されており、よい脱離基となる。そこで、 $\text{Cl}^-$ が求核剤としてカルボニル炭素に求核攻撃して、 $-\text{OSOCl}$ が脱離する。



なお、脱離したクロロスルフィン酸アニオンは、 $\text{H}^+$ と結合したあと、 $\text{SO}_2$ と $\text{HCl}$ に分解する。これらはともに気体として除けるため、生成した塩化アシルは容易に単離できる。



## 8. まとめ

- ・ 塩化アシルの求核アシル置換反応
- ・ エステルの求核アシル置換反応：塩基性での加水分解とエステル交換、アミノリシス、酸触媒による加水分解とエステル交換
- ・ カルボン酸の求核アシル置換反応：酸触媒によるエステル合成
- ・ アミドの求核アシル置換反応：酸性条件での加水分解、アルコールシス
- ・ 酸無水物の反応
- ・ カルボン酸の活性化：塩化チオニルとの反応

【教科書の問題（第16章）】

18, 20, 21, 24, 71