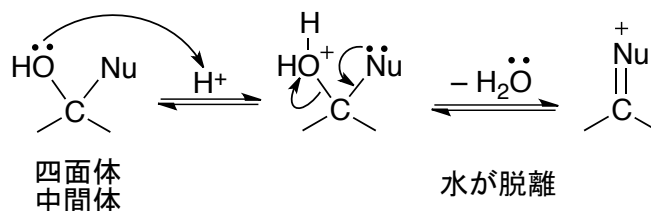


## 第4回「アルデヒド・ケトンの反応(2)」

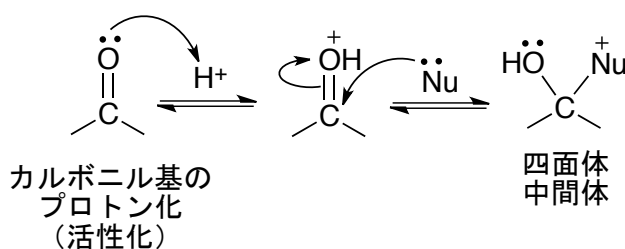
前回は、アルデヒド・ケトンへの求核付加反応として、「炭素求核剤」(有機金属化合物、シアニド)と「水素求核剤」(ヒドリド試薬)の反応について学んだ。今回は、アルデヒド・ケトンと、「窒素求核剤」(アミン)・「酸素求核剤」(水・アルコール)の反応について学ぶ。

アルデヒド・ケトンと、アミン・水・アルコールの反応の大きな特徴は、これらの反応が「酸触媒」の存在下で行われることである。アルデヒド・ケトンの反応における酸触媒の重要な役割は、「四面体中間体に  $H^+$  を結合させて、 $H_2O$  を脱離させる」ことである(注1)。つまり、次のような反応が進行する。なお、これらの反応は、通常「可逆」である。



注1：ただし、水の反応の場合は除く。水の付加物から水が脱離したら、単に元に戻るだけである。

求核剤が水・アルコールの場合は、酸触媒にもう一つの役割がある。それは、「カルボニル基の反応性を高めるため、カルボニル酸素に  $H^+$  を結合」させることである。この役割は、求核アシル置換反応での酸触媒の役割(エステルやカルボン酸の反応)と似ている。



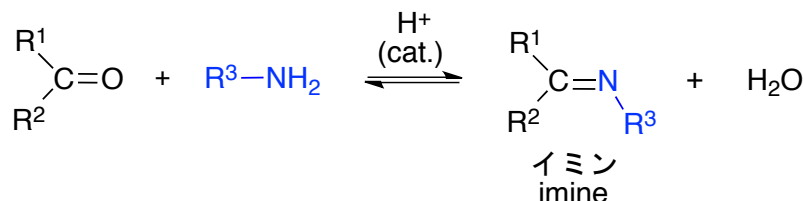
以下では、カルボニル・ケトンと「アミンの反応」、および「水・アルコールの反応」について、順に解説する。

### 1. アルデヒド・ケトンとアミンの反応

#### 1-1. アルデヒド・ケトンと一級アミンの反応

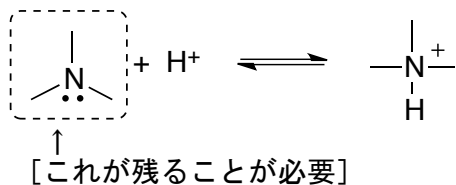
アルデヒド・ケトンは、一級アミンと反応してイミンを生成する。この時、微量の酸が触媒として必要である(注2)。なお、この反応は可逆であるため、条件を選べば左

向きに進行させることもできる。

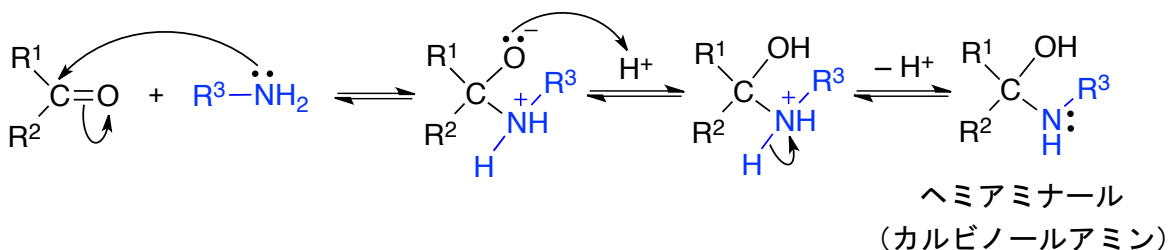


注2：“cat.”は「触媒量」、つまり反応物の物質質量よりもずっと少ない量であることを示す。

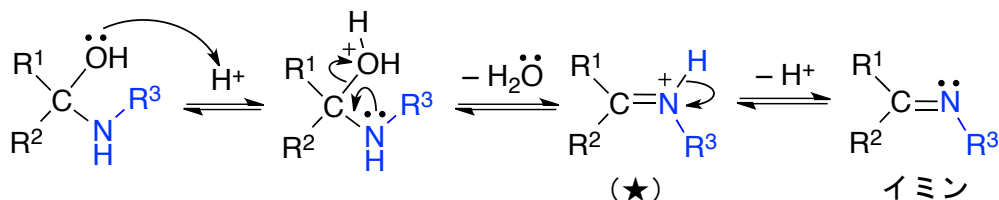
前回学んだシアニドと同様に、アミンも四面体中間体から脱離しやすい。微量の酸が存在することで、四面体中間体がプロトン化されて、アミンの脱離が抑えられる。ただし、アミン自体も H<sup>+</sup>と反応するので、あまり多くの酸を入れると、アミンがプロトン化されて求核性を失ってしまう。プロトン化されないアミン（「フリーのアミン」と呼ぶことがある）が残るように、H<sup>+</sup>の量を調節するか、弱い酸（酢酸など）を用いる。



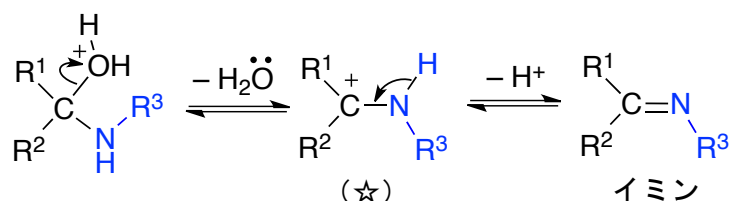
最初の四面体中間体が生成した後、O<sup>-</sup>のプロトン化と、NH<sup>+</sup>の脱プロトン化により、電荷を持たない四面体中間体が生成する。この中間体を、ヘミアミナール（またはカルビノールアミン）と呼ぶ。



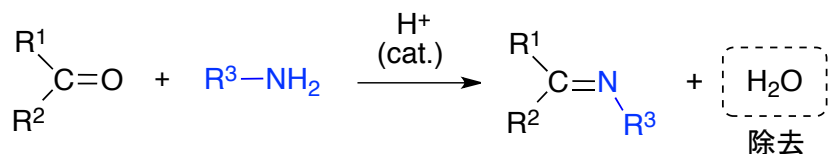
ヘミアミナールは不安定な物質であり、通常は単離することができない。酸性条件下は、この章の最初に述べた通り、OHがプロトン化を受けて、水が脱離する。その後、NH<sup>+</sup>から脱プロトン化が起きて、イミンが生成する。



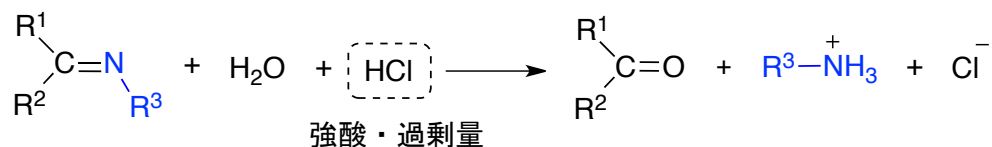
なお、(★)を含む2段階は、下のように入れてもよい。(★)と(☆)は互いに共鳴寄与体なので、「同じもの」である。従って、上の式と下の式は、巻き矢印の書き方が違うだけで、表している反応は全く同じと言える。



最初に述べた通り、イミンの生成は可逆反応である。従って、反応は平衡状態に達する。イミンが目的化合物である場合は、平衡をイミン側に傾かせるため、反応系から水を除去することが多い。

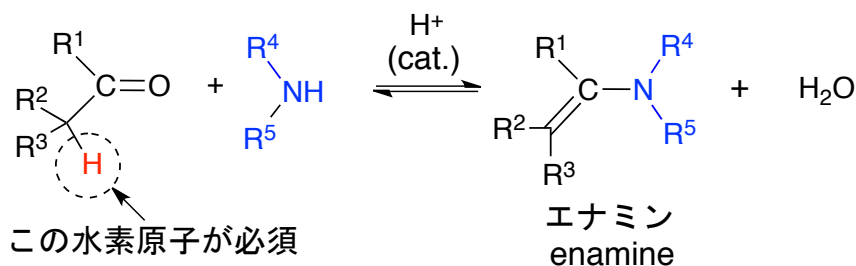


逆に、イミンからカルボニル化合物とアミンを得ることが目的である場合は、過剰量の強酸と水を用いれば、下の通り、平衡をカルボニル化合物側に傾けることができる。強酸が過剰量あれば、アミンはほぼ完全にプロトン化を受けて、カルボニル化合物とは反応できなくなるためである。

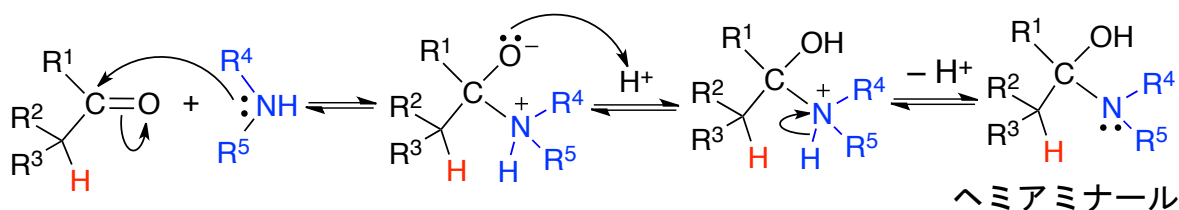


### 1-2. アルデヒド・ケトンと二級アミンの反応

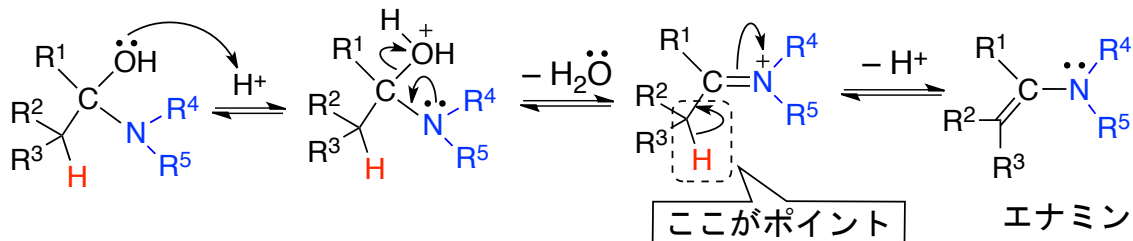
アルデヒド・ケトンは二級アミンと反応して、エナミン enamine を生成する。この場合、出発物質のアルデヒド・ケトンは、カルボニル基の隣の炭素原子に1個以上の水素原子を持っていることが必要である。



エナミンの生成の反応機構は、途中まではイミンの生成と全く同じである。



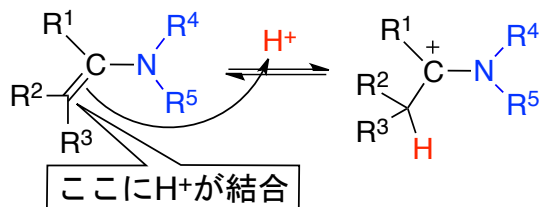
へミアミナルがプロトン化を受けて水が脱離する。そこから、カルボニル基の隣の炭素原子に結合した水素原子がH<sup>+</sup>として外れて、C=C二重結合が生成する。



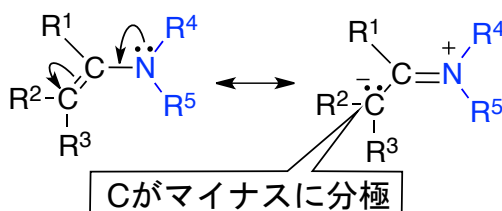
エナミンの生成も、イミンの生成と同様に、可逆反応である。エナミンを合成するときは、生成する水を除去することで、平衡をエナミン側に傾ける。逆に、エナミンを加水分解してカルボニル化合物と二級アミンに変換したいときは、イミンの加水分解と同様に、強い酸性条件で大量の水と反応させればよい。



イミン、エナミンの加水分解の反応機構は、生成の反応機構を逆向きにたどればよい。エナミンの加水分解の機構が少し書きにくいので、注意しておこう。最初のステップは、下のようになる。



炭素原子にプロトンが結合する、ということに気づきにくいだろう。この反応は、下ののように、エナミンの共鳴寄与体を書くことで理解しやすい。

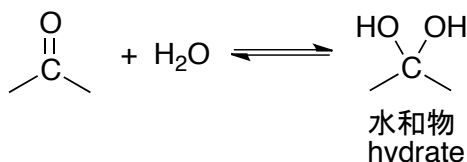


Nのローンペアの非局在化によって、Nから遠い方のCがマイナスに分極していることがわかる。このため、この炭素原子がH<sup>+</sup>の求電子攻撃を受けると解釈することができる。

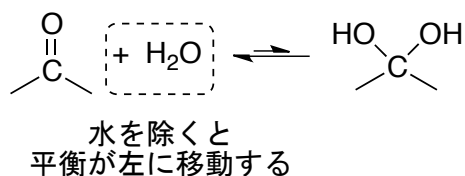
## 2. アルデヒド・ケトンと水・アルコールの反応

## 2-1. アルデヒド・ケトンと水の反応

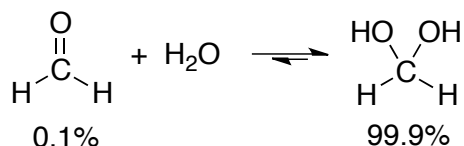
水は、アルデヒド・ケトンのカルボニル基に求核付加して、水和物 hydrate を生成する。この反応は、可逆反応である。



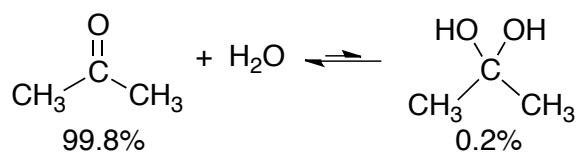
水和物の反応は、可逆反応である。アルデヒド・ケトンと水と共存させると、この反応が起きて、カルボニル化合物と水和物の間の平衡状態になる。ただし、水和物の単離はできないことが多い。水溶液から水を蒸留などで取り除くと、平衡が左に移動して、カルボニル化合物に戻ってしまうためである。



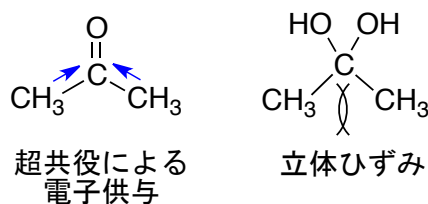
この反応の平衡定数は、カルボニル化合物の構造に大きく依存する。たとえば、ホルムアルデヒドの場合は、水溶液中で 99.9% が水和物の状態にある。



一方、アセトンの場合は、水和物は 0.2% しか存在しない。

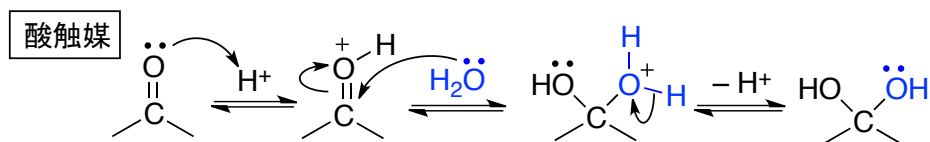


この差は、2つの要因によって説明できる。1つは、アセトンでは2個のメチル基の超共役による電子供与で、カルボニル基の電子不足を補って、安定化していることである。もう1つは、水和物になると  $sp^2$ 炭素が  $sp^3$ 炭素に変わること、メチル基同士の距離が近くなり、立体ひずみが大きくなることである。

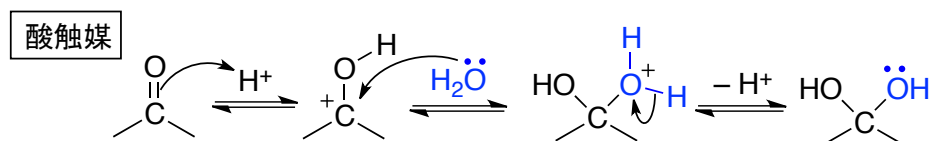


水和物の生成反応は、酸触媒または塩基触媒によって、加速される。酸触媒の場合は、

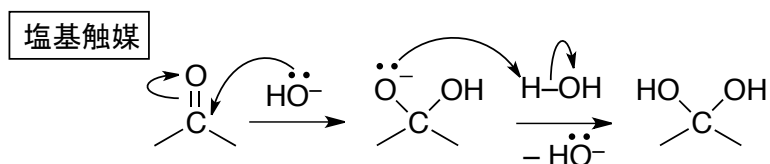
カルボニル酸素がプロトン化を受けることで、カルボニル炭素が一層強く正に分極し、求核攻撃を受けやすくなる。水は求核剤として弱いため、このようにカルボニル基を「活性化」することが必要である。



最初のステップを下のように書いてもよい。共鳴寄与体の書き方が違うだけなので、上と全く同じ反応を表している。

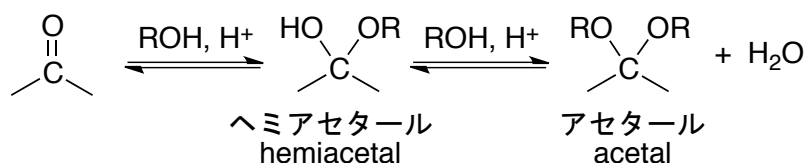


一方、塩基触媒の場合は、水が  $\text{HO}^-$  に変換されることで、強い求核剤として働くようになる。

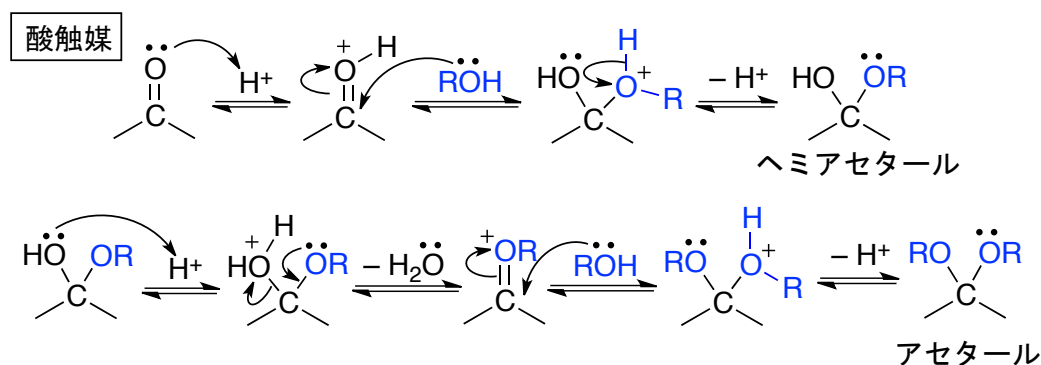


## 2-2. アルデヒド・ケトンとアルコールの反応

アルコールは、アルデヒド・ケトンのカルボニル基に求核付加して、ヘミアセタール hemiacetal を生成する。さらに、もう一分子のアルコールが反応すると、アセタール acetal を生成する。この反応は、酸触媒の存在下で行う。

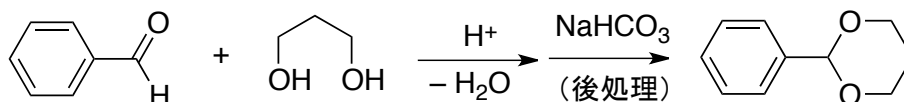


この反応は、以下のような機構で進行する。酸触媒による水和反応と同様に、カルボニル酸素がプロトン化を受けることで、カルボニル炭素が一層強く正に分極し、求核攻撃を受けやすくなる。

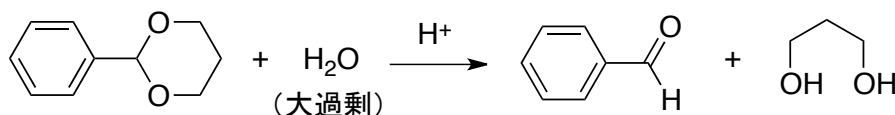


ヘミアセタールからアセタールが生成する反応のポイントは、ヘミアセタールのHO基がプロトン化を受けて、 $\text{H}_2\text{O}$ として脱離する過程である。この過程は、カルボニル化合物と一級アミンからイミンが生成する反応とよく似ている。

ヘミアセタールは、一般には不安定な化合物である。単離しようとする、アルコールが脱離して、元のカルボニル化合物に戻る。一方、アセタールは安定な化合物であり、単離可能である。酸性条件で、水を除去しながらカルボニル化合物とアルコールを反応させると、平衡をアセタール側に十分傾けることができる。後処理の際に塩基を加えて、酸触媒を中和すれば、アセタールを単離することができる。



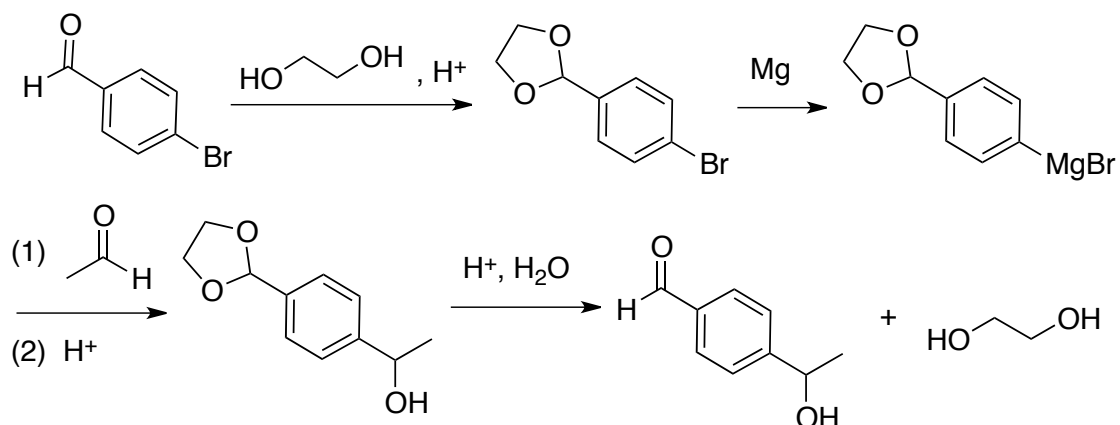
また、アセタールを酸触媒と「大過剰の水」とともに反応させると、カルボニル化合物に戻ることができる。



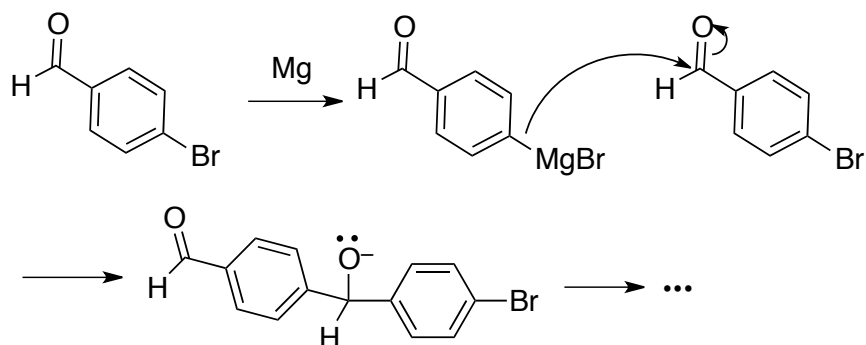
### 3. 保護基としてのアセタールの利用

アルデヒド・ケトンからのアセタールの生成は可逆反応である。つまり、アルデヒド・ケトンとアセタールは相互変換可能である。さらに、アセタールはカルボニル基を持たないため、アルデヒド・ケトンと比べて求核剤の攻撃を受けにくい。これらの特徴を生かして、アセタールはカルボニル基の**保護基 protecting group**として用いられる。保護基とは、ある官能基を特定の反応から保護するために、一時的に別の形に変えたもののことをいう。反応が終了した後、元の官能基に戻すことを**脱保護 deprotection**と呼ぶ。

アセタールを保護基として使う例を下に示す。



出発物質のホルミル基を無保護のまま Mg と反応させると、生成した Grignard 試薬とホルミル基が反応するため、複雑な混合物が得られる。



ホルミル基をアセタールに変換してから Mg と反応させれば、アセタールと Grignard 試薬は（室温付近では）反応しないため、続く炭素-炭素結合生成が円滑に進行する。最後に酸性条件で過剰量の水と反応させると、アセタールがカルボニル基に戻るため、ホルミル基を保ったまま炭素-炭素結合生成ができたことになる。最後に生成する 1,2-エタンジオールは、水に溶解しやすいので、有機溶媒による抽出操作で目的物から容易に分離することができる。