

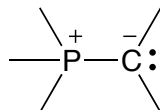
## 第7回「カルボニル化合物のその他の反応」

カルボニル化合物は、ここまで学んできたもの以外にも、重要な反応が多くある。今回は、その中から以下の反応について学ぶ。

- ・ Wittig (ウィッティヒ) 反応：アルデヒド・ケトンとリンイリドの反応
- ・  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物への求核付加反応
- ・ 3-位にカルボニル基を持つカルボン酸の脱炭酸と、それを利用した合成反応

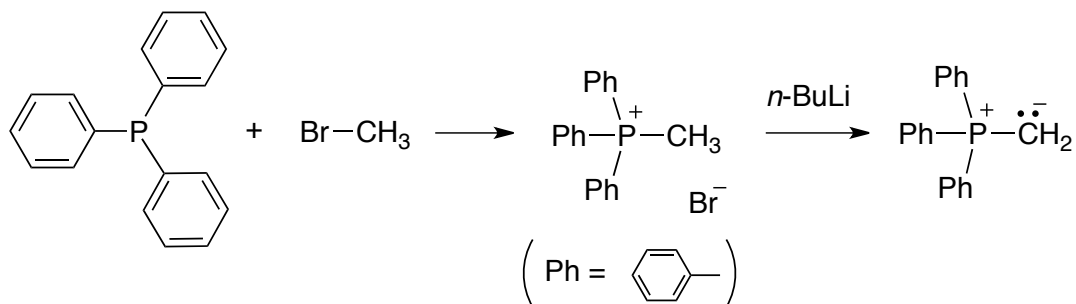
### 1. Wittig (ウィッティヒ) 反応

アルデヒド・ケトンが炭素求核剤と反応して炭素-炭素結合を生成する反応は、これまでいくつか学んできた (Grignard 試薬やアセチリドとの反応、アルドール付加など)。炭素求核剤の中でも特殊なものとして、イリド ylide がある。イリドとは、正・負の形式電荷を持つオクテットの原子が隣接している化合物を指す。ここでは、「C<sup>-</sup>」と「P<sup>+</sup>」が隣接しているホスホニウムイリド phosphonium ylide を取り上げる。



ホスホニウムイリド

ホスホニウムイリドを合成するには、ハロゲン化アルキルと三級ホスフィン (三級アミンの N が P に置き換わった化合物) の S<sub>N</sub>2 反応で四級ホスホニウム塩を得たあと、P の隣の炭素原子から強塩基で H<sup>+</sup> を引き抜く。下の反応では、強塩基としてブチルリチウム CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Li を用いている。



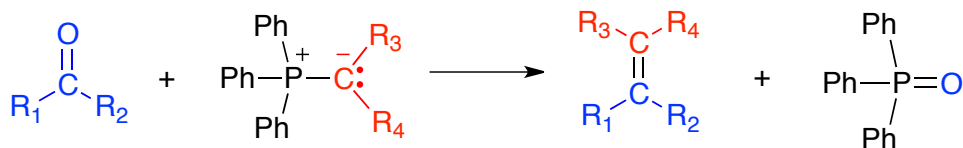
トリフェニルホスフィン

四級ホスホニウム塩

ホスホニウムイリド

三級ホスフィンとして、入手しやすいトリフェニルホスフィンが好んで使用される。ホスホニウムイリドは、炭素求核剤として、アルデヒド・ケトンと反応する。不思議なことに、生成物はアルケンとなる。アルデヒド・ケトンの酸素原子は、ホスフィンのリン原子と結合して、ホスフィンオキシドとなる。この反応を Wittig (ウィッティヒ)

反応と呼ぶ。



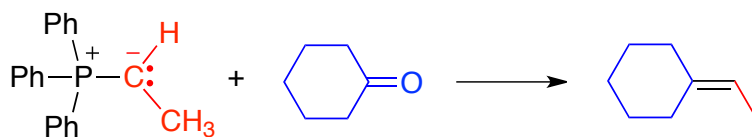
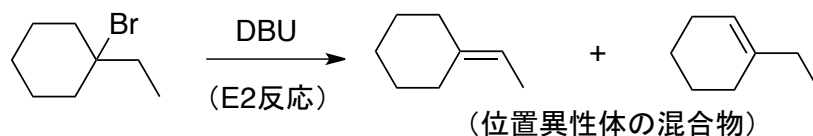
アルデヒド・  
ケトン

ホスホニウムイリド

アルケン

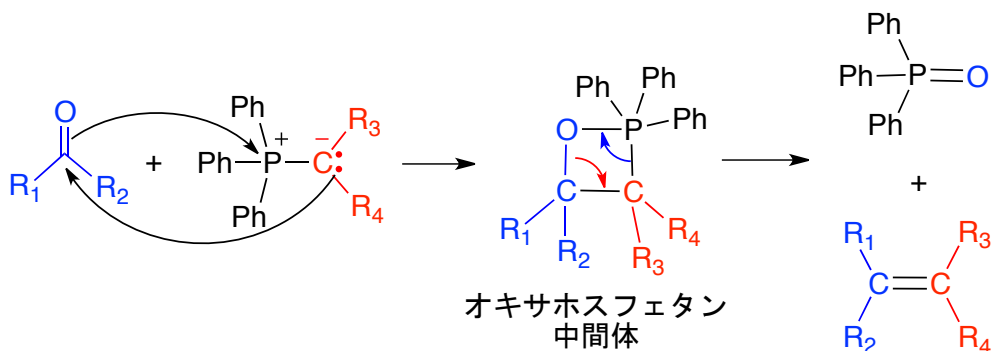
トリフェニルホスフィン  
オキシド

Wittig 反応は、アルケンの合成法としては非常に有用なものである。これまで学んだアルケンの合成法として、脱離反応があった。しかし、脱離反応は、位置選択性が問題になることが多く、「確実に」狙った位置に C=C 二重結合を導入するのは難しいことが多い。Wittig 反応は、二重結合の位置を確実に決めることができるという点で、有用である。



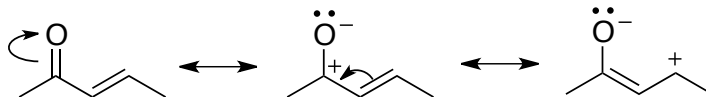
Wittig 反応の弱点は、生成するアルケンが内部アルケンの場合、シス/トランスの選択性が低いことである。従って、上のようにシス/トランスの異性体が問題にならない場合に用いられる。

Wittig 反応は、以下のような機構で進行する。ホスホニウムイリドの炭素原子が求核剤としてカルボニル基を攻撃するが、同時にカルボニル酸素がリン原子と結合を作る。その結果、通常の四面体中間体とは異なる、四員環構造を持つ中間体（オキサホスフェタン）が生成する。この中間体から、トリフェニルホスフィンオキシドが脱離して、アルケンを生成する。この反応を進行させる推進力は、「リンと酸素の結合が非常に強いこと」と考えられている。



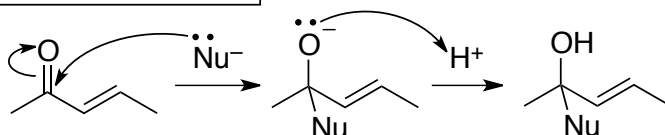
2.  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物への求核付加反応

$\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物は、アルドール縮合の生成物として、よく登場する物質である。この化合物は、下のような共鳴寄与体を持つ。このことから、カルボニル炭素と $\beta$ 位の炭素が、ともに正に分極していることがわかる。



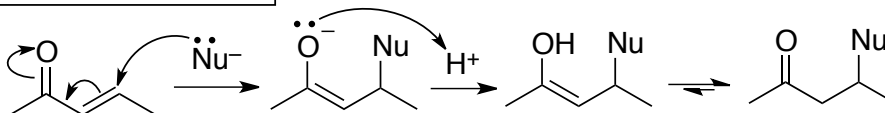
従って、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物と求核剤が反応する場合は、通常のカルボニル炭素への付加反応と、 $\beta$ 炭素に対する付加反応が競争する。カルボニル炭素への付加を直接付加 direct addition または 1,2-付加 1,2-addition と呼ぶ。

## 1,2-付加 (直接付加)



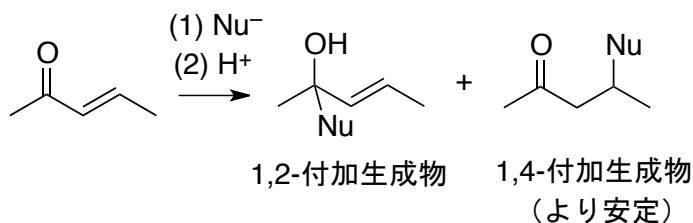
$\beta$ 炭素に対する付加反応を共役付加 conjugate addition または 1,4-付加 1,4-addition と呼ぶ。1,4-付加では、最初にエノールが生成し、その後ケト型に異性化する。

## 1,4-付加 (共役付加)

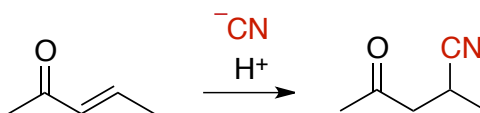


1,2-付加と 1,4-付加のどちらが優先するかは、カルボニル化合物の構造と、求核剤の構造・性質の両方に依存するため、複雑な議論となる。詳しい議論は教科書に譲るとして、ここでは、大まかな指針を説明しておく。

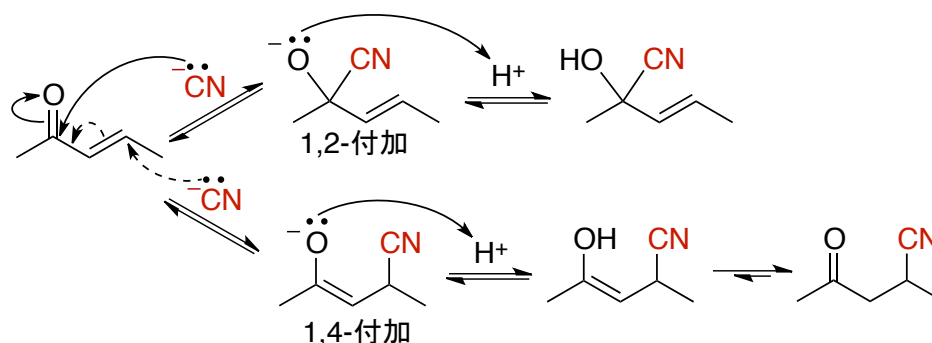
(1) 一般に、1,4-付加生成物の方が安定である。C=O 結合が C=C 結合よりも強いためである。



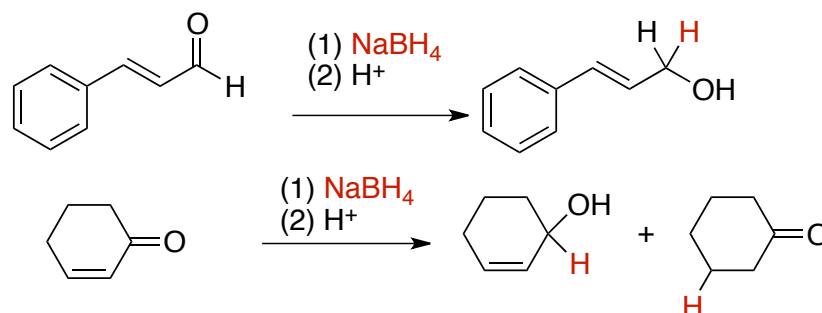
(2) 比較的弱い求核剤 (シアニド、チオール、アルコール、アミンなど) は、より安定な 1,4-付加生成物を与える。



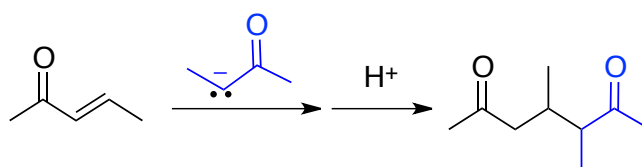
これらの求核剤は、比較的良い脱離基でもある。そこで、カルボニル炭素・β炭素への付加は可逆反応である。ところが、β炭素への付加のあとのケト・エノール互変異性は圧倒的にケト側に偏っている。このため、ケト・エノール互変異性で1,4-付加体が生成したら、そこからはほとんど戻ってこない。その結果、生成物は1,4-付加体が優勢となる。



(3) Grignard 試薬、ヒドリド試薬などの強い求核剤は、不可逆的に反応する。この場合は、「反応性が高い」炭素原子の方に、優先的に反応する。多くの場合は、カルボニル炭素の方がより強く正に分極しているため、1,2-付加生成物が優先的である。ただし、カルボニル炭素の反応性が、立体障害・電子的要因などで低いときは、1,4-付加生成物も得られることがある。

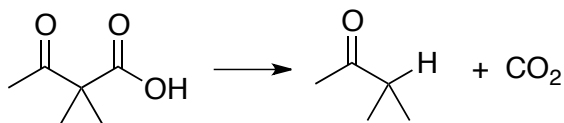


(4) エノラートを求核剤とする 1,4-付加は Michael (マイケル) 付加と呼ばれ、非常に利用価値の高い反応である。

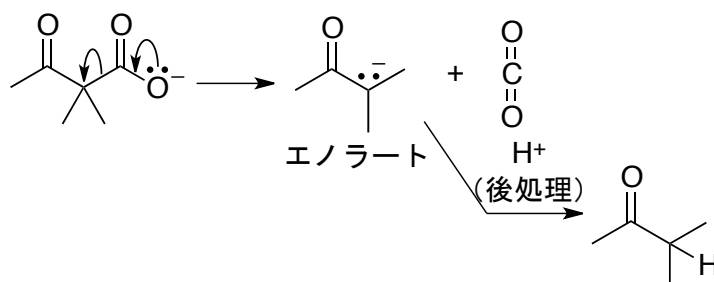


### 3. 3-位にカルボニル基を持つカルボン酸の脱炭酸

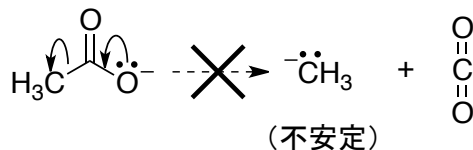
3-位にカルボニル基を持つカルボン酸は、脱炭酸反応 decarboxylation を起こすことができる。脱炭酸反応とは、ある分子から  $\text{CO}_2$  が脱離する反応のことである。



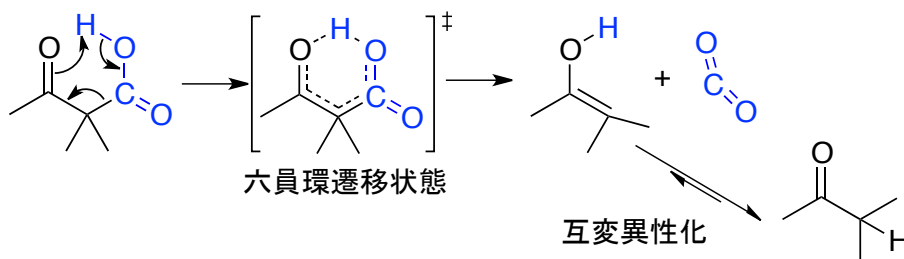
3-位にカルボニル基があるカルボン酸が脱炭酸を起こしやすい理由は、塩基性条件での脱炭酸を考えると理解しやすい。この場合、カルボン酸は共役塩基になっている。ここから  $\text{CO}_2$  が脱離すると、エノラートアニオンが生成する。エノラートアニオンは安定化されているため、この反応は円滑に進行する。



普通のカルボン酸アニオンでは、このような反応は容易には起きない。例えば、酢酸のアニオンを加熱しても、二酸化炭素の脱離は困難である。これは、脱炭酸後に生成するカルボアニオンが安定化されておらず、極めてエネルギーが高いからだと解釈できる。

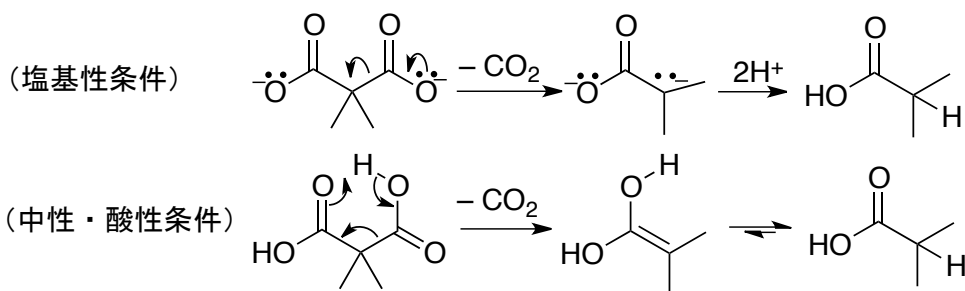


3-位にカルボニル基があるカルボン酸は、酸性条件でも脱炭酸を起こす。この場合は塩基性条件の場合とは反応機構が異なり、六員環遷移状態を経由すると考えられている。エノールが生成するが、互変異性化によってケト型の生成物が得られる。



この反応は、ペリ環状反応 pericyclic reaction の一種である。ペリ環状反応とは、遷移状態が環状構造をとり、そこで2つ以上の電子対が一斉に移動することで、複数の結合が一度に組み変わる反応のことである。ペリ環状反応については、あとで改めて学ぶことにする。

1, 3-ジカルボン酸でも、同様の脱炭酸が進行する。

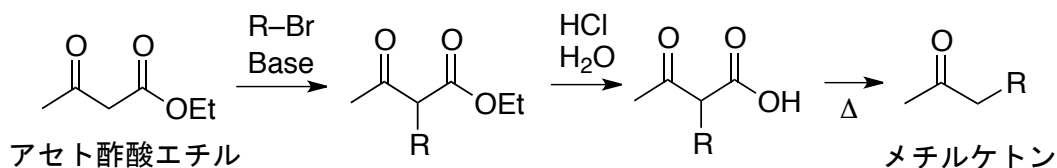


#### 4. 3-位にカルボニル基を持つカルボン酸の脱炭酸を利用した合成

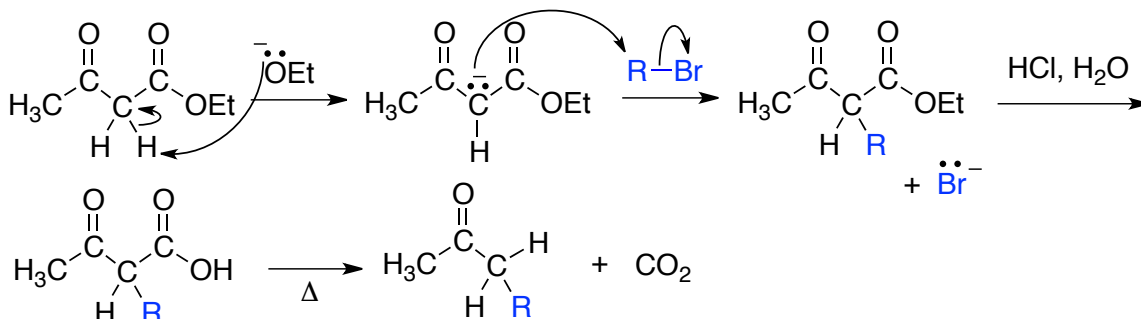
上で学んだ脱炭酸反応は、有機合成において有用である。エノラートのアルキル化・エステルの加水分解・脱炭酸を組み合わせた合成法を紹介する。

##### (1) アセト酢酸エステル合成

アセト酢酸エチル ethyl acetoacetate の  $\alpha$  位をアルキル化したあと、加水分解・脱炭酸すると、ケトンを得ることができる。この一連の反応をアセト酢酸エステル合成 acetoacetic ester synthesis と呼ぶ。

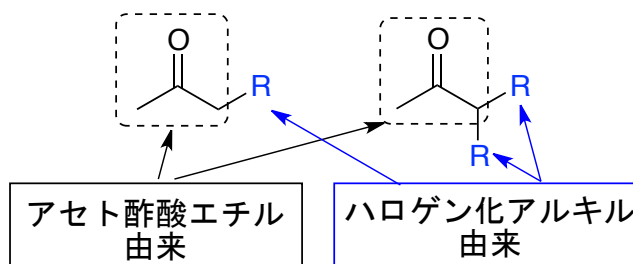


この反応は、下のように行進する。最初に、アセト酢酸エチルの  $\alpha$  水素が塩基によって引き抜かれる。この  $\alpha$  水素は、2つのカルボニル基にはさまれているため、酸性度が高い。得られたエノラートアニオンが、ハロゲン化アルキルと  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応を起こして、アルキル基 (R) が導入される。次に、エステルを加水分解してカルボン酸とする。このカルボン酸は、3-位にカルボニル基を持つので、脱炭酸を起こして、ケトンを生成する。

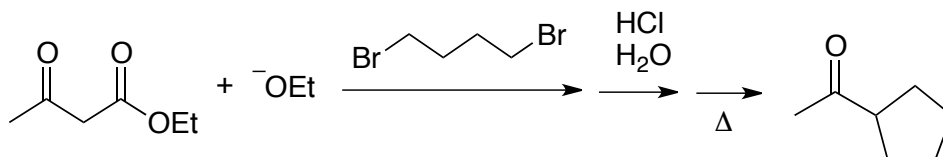


得られるケトンは、カルボニル基の一方は必ずメチル基になる。このメチル基は、アセト酢酸エチルの末端のメチル基由来のものである。反対側の炭素原子には、アルキル化に用いたアルキル基が結合する。エノラートのアルキル化は  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応なので、この

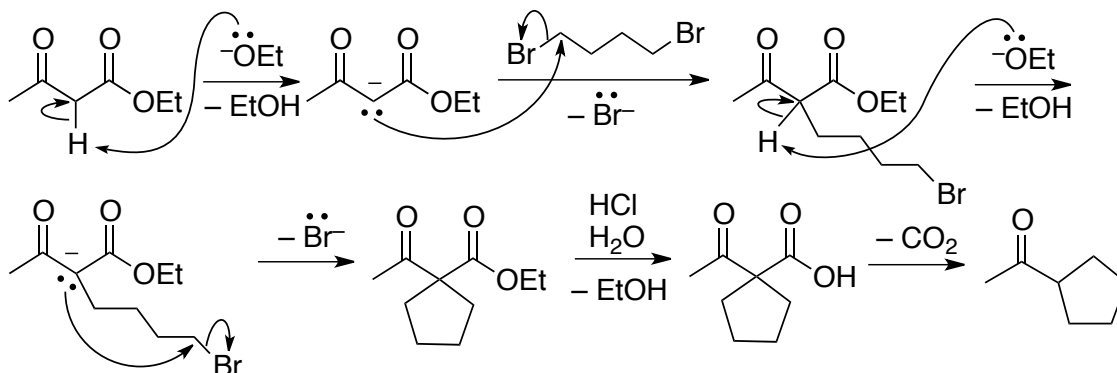
アルキル基は  $S_N2$  反応が可能なアルキル基、すなわち一級または二級のアルキル基でなければならない。



アルキル化の段階でジハロゲン化物を用いると、環状の化合物を得ることができる場合がある。この反応は、特に五員環・六員環が形成される場合に有用である。

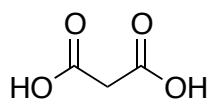


この反応は、以下のように進行する。二段階目のアルキル化が「分子内」で起きることがポイントである。

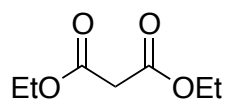


## (2) マロン酸エステル合成

マロン酸 malonic acid とは、「プロパン二酸 propanedioic acid」の慣用名で、下の構造式を持つ。マロン酸は、ジカルボン酸（分子内にカルボキシ基を2個持つ化合物）の一種である。マロン酸の2個のカルボキシ基を両方エステルにした化合物を、マロン酸のジエステル、または単にマロン酸エステルと呼ぶ。



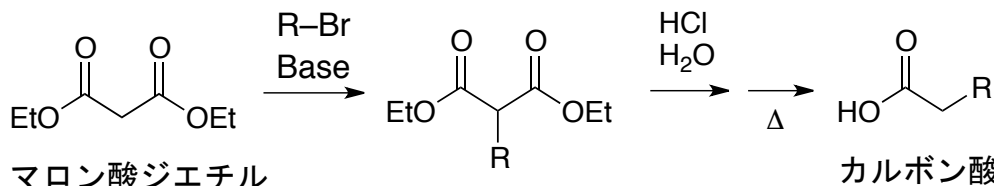
マロン酸  
malonic acid



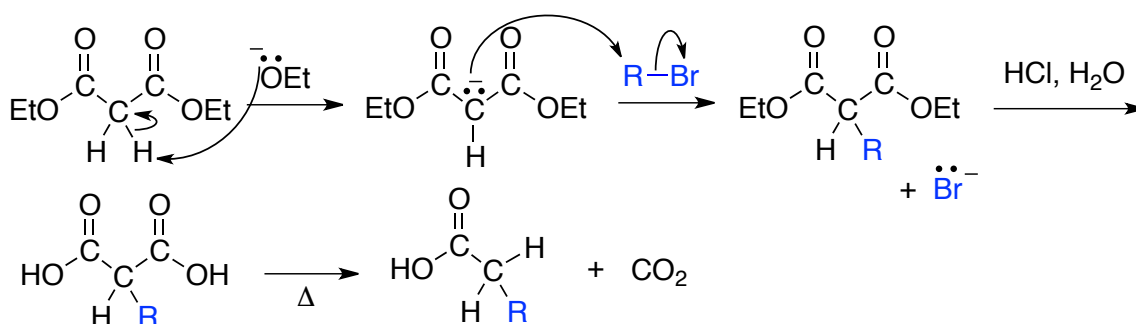
マロン酸ジエチル  
diethyl malonate

マロン酸エステルの  $\alpha$  位をアルキル化したあと、加水分解・脱炭酸すると、カルボン

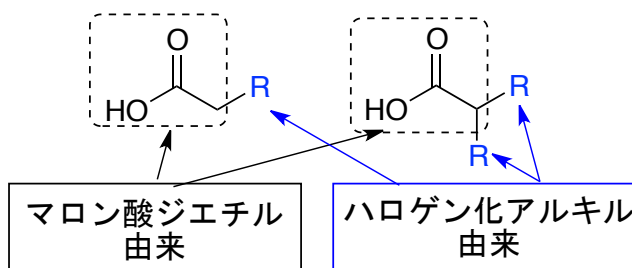
酸を得ることができる。この一連の反応をマロン酸エステル合成 malonic ester synthesis と呼ぶ。



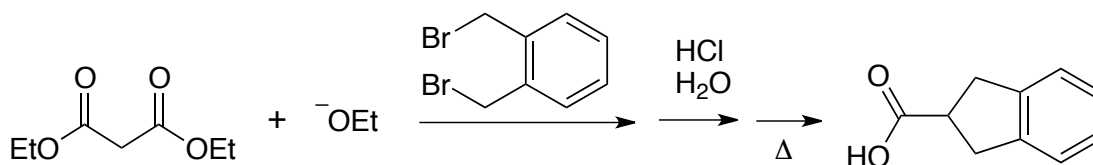
この反応は、下のように進行する。アセト酢酸エステル合成とほとんど同じなので、説明は省略する。加水分解の時に、左側のエステルも同時に加水分解を受けて、カルボン酸になることに注意。



得られるカルボン酸は、 $\alpha$ 炭素にアルキル基が結合したものである。アルキル基については、アセト酢酸エステル合成の場合と同じ注意が当てはまる。すなわち、このアルキル基は  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が可能なアルキル基、すなわち一級または二級のアルキル基でなければならない。



また、アセト酢酸エステル合成と同様に、ジハロゲン化物を用いると、環状の化合物が得られる場合がある。





## 5. 今回のキーワード

- ・ Wittig (ウィッティヒ) 反応
- ・  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物への共役付加
- ・ 3-位にカルボニル基を持つカルボン酸の脱炭酸
- ・ アセト酢酸エステル合成
- ・ マロン酸エステル合成

【教科書の問題 (第 17, 18 章)】

第 17 章: 49, 51, 第 18 章: 37, 38, 39, 40