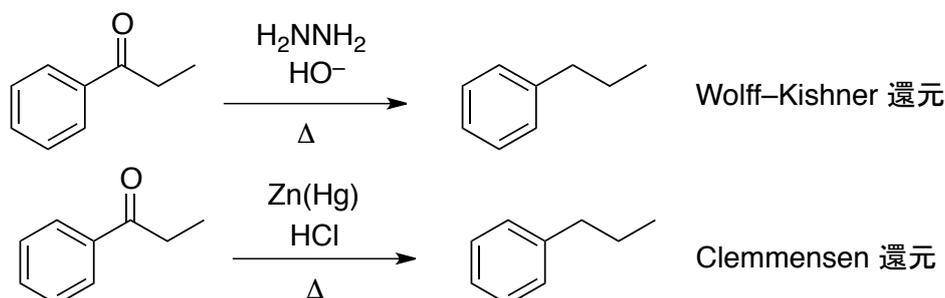


## 第 10 回「芳香族化合物のその他の反応」

今回は、芳香族化合物の反応のうち、第 8～9 回で取り上げなかった重要なものについて紹介する。

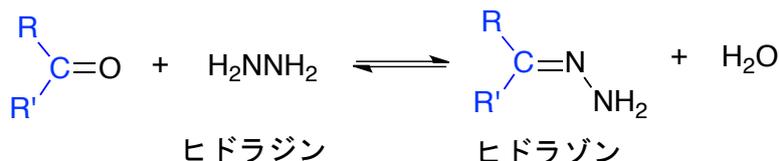
## 1. アシル置換ベンゼンの還元反応

ベンゼン環に結合したアシル基は、いくつかの反応によって、アルキル基に変換することができる。

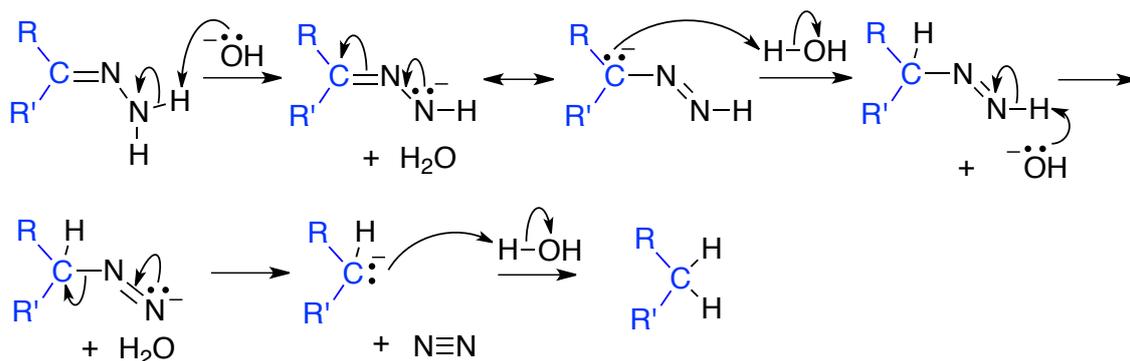


Wolff-Kishner (ウォルフェーキシュナー) 還元は、強塩基性条件下で、ヒドラジンを還元剤とする反応である。一方、Clemmensen (クレメンゼン) 還元は、強酸性条件下で、亜鉛アマルガムを還元剤とする反応である。

Wolff-Kishner 還元の反応機構は、下に示す通りである。まず、カルボニル基とヒドラジンから、イミン生成と同様の反応によって、ヒドラゾンが生成する。(巻き矢印を使った反応機構については、イミン生成の項を参照すること)



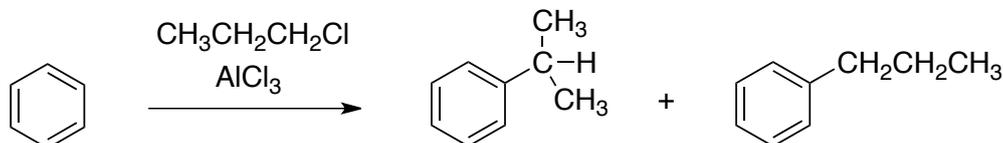
ヒドラゾンの末端の H が、強塩基によって引き抜かれる。生成したアニオンは、非局在化によって炭素原子上にも負電荷を持っているので、これが H<sup>+</sup>を受け取って、C-H 結合が生成する。さらに、末端の H がもう一度引き抜かれ、生成したアニオンから N<sub>2</sub>が脱離すると同時に、炭素原子上に負電荷が生成する。これが H<sup>+</sup>を受け取って、反応が完結する。



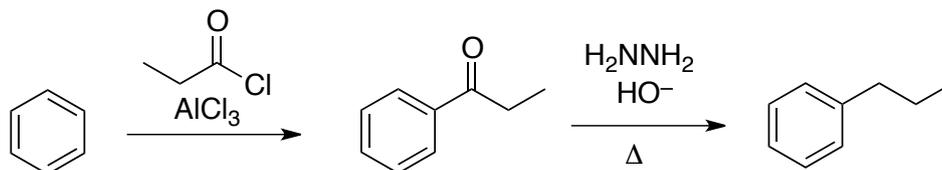
Clemmensen 還元反応機構は複雑であるため、ここでは取り上げない。

これらの反応は、ベンゼン環に隣接していないケトンについても適用できる。また、Wolff-Kishner 還元は強塩基性条件、Clemmensen 還元は強酸性条件で行うため、これらの反応は相補的である。酸に弱い官能基がある場合は Wolff-Kishner 還元を、塩基に弱い官能基がある場合は Clemmensen 還元を検討するのがよい。

Wolff-Kishner 還元、Clemmensen 還元は、芳香環に一級アルキル基を導入する時に利用できる。Friedel-Crafts アルキル化で一級アルキル基を導入しようとする、カルボカチオン転位が起きてしまうため、求める生成物が得られない。また、2個以上のアルキル基が導入される副反応も起きやすい。



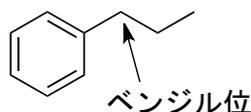
そこで、まず Friedel-Crafts アシル化でアシル基を導入し、それを Wolff-Kishner または Clemmensen 還元を行うことで、一級アルキル基が1個だけついた生成物を確実に得ることができる。



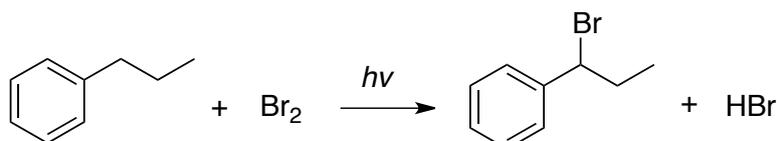
なお、この場合は、特に「酸に弱い官能基」や「塩基に弱い官能基」はないので、Wolff-Kishner 還元でも Clemmensen 還元でも、どちらでも構わない。

## 2. ベンゼン環上のアルキル置換基の変換

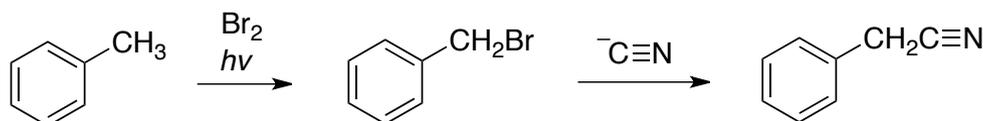
ベンゼン環上にアルキル置換基があるとき、それをさらに化学変換することができる。この時に鍵となるのは、「ベンジル位」の反応性である。「ベンジル位」とは、「ベンゼン環の隣の炭素原子の位置」を指す。



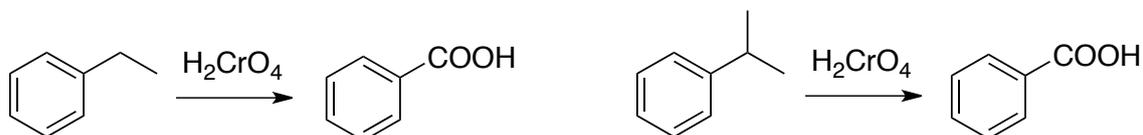
ベンゼン環上のアルキル置換基は、「アルカン」なので、極性反応には適さない。しかし、ラジカル反応が起きる条件では、ベンジル位の水素原子が選択的に引き抜かれ、置換反応が進行する。ベンジル位で反応が選択的に起きる理由は、中間体として生成するベンジル位のラジカルが、ベンゼン環との非局在化によって安定化されていることである。



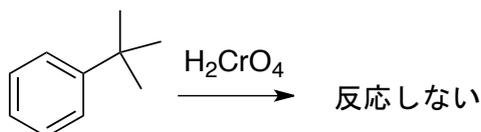
ベンジル位のハロゲン化は、 $S_N1$ ,  $S_N2$  反応を起こしやすい。この反応を利用して、新たな置換基をベンジル位に導入することができる。



ベンゼン環に結合したアルキル基で、ベンジル位に水素原子を持つものは、クロム酸  $H_2CrO_4$  で酸化されて、カルボキシ基に変換できる。



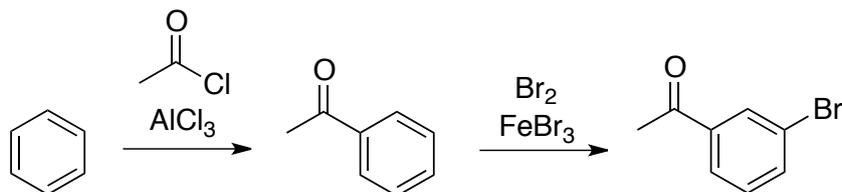
三級アルキル基はベンジル位に水素原子を持たないため、この条件では酸化されない。



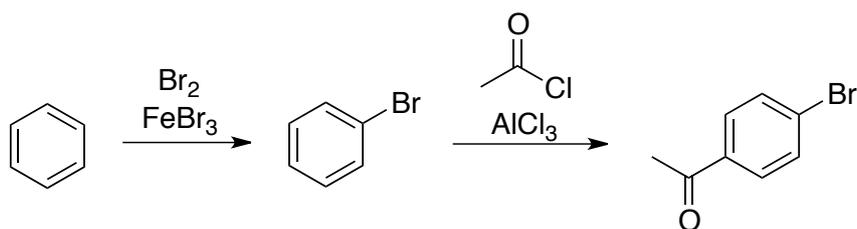
### 3. 二置換・三置換ベンゼンの合成

前回に、芳香族求電子置換反応の配向性について学んだ。この知識は、二置換ベンゼンの合成の際に役に立つ。二置換ベンゼンの合成には、すでに置換基を一つ持つベンゼン環に対して置換反応を行うためである。

例えば、ベンゼンを塩化アセチルでアセチル化し、その後臭素化すると、*m*-ブロモアセトフェンが得られる。アセチル基はメタ配向性であるから、臭素化はアセチル基に対してメタ位で起きる。

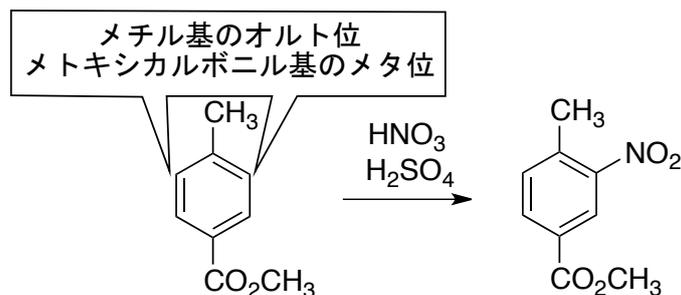


一方、ベンゼンを先に臭素化したあと、アセチル化すると、*p*-ブロモアセトフェノンが得られる。ブロモ基はオルト・パラ配向性であり、Friedel–Crafts 反応は立体障害にかなり敏感なので、パラ位に選択的に置換が起きる（注1）。

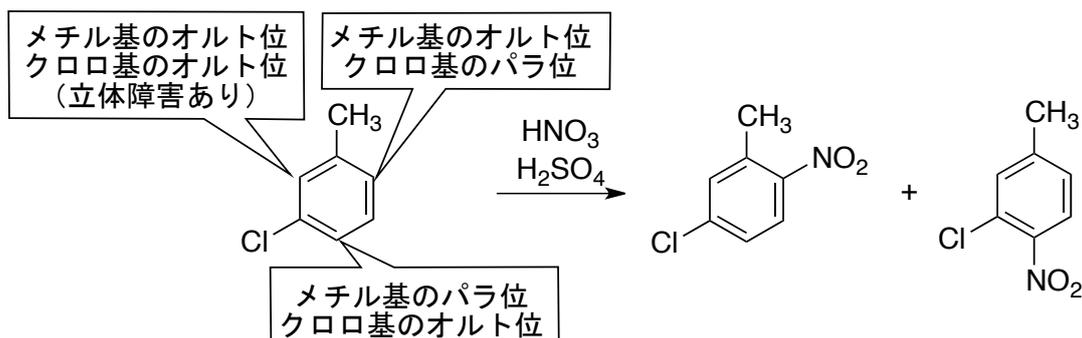


注1：それでは、*o*-ブロモアセトフェノンはどのように合成すればよieldろうか。これは、教科書レベルの知識だけではなかなか解決が難しい。文献によれば、アセトフェノンをニトロ化すると、メタ体が主生成物だが、かなりの量のオルト体が副生する (L. A. Elson et al. *J. Chem. Soc.*, **1930**, 1128.)。これを分離精製し、後に述べる方法でニトロ基を Br に変えれば、*o*-ブロモアセトフェノンを合成することができる。

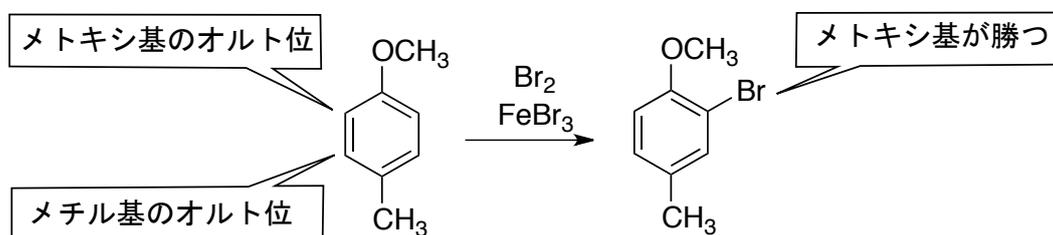
二置換ベンゼンにさらに求電子置換を起こす場合は、二つの置換基の配向性を両方考える必要がある。下のような場合は、メチル基はオルト・パラ配向性、メトキシカルボニル基はメタ配向性である。メチル基のオルト位に対して、二つの置換基の配向性が一致しているため、単一の生成物が期待できる。



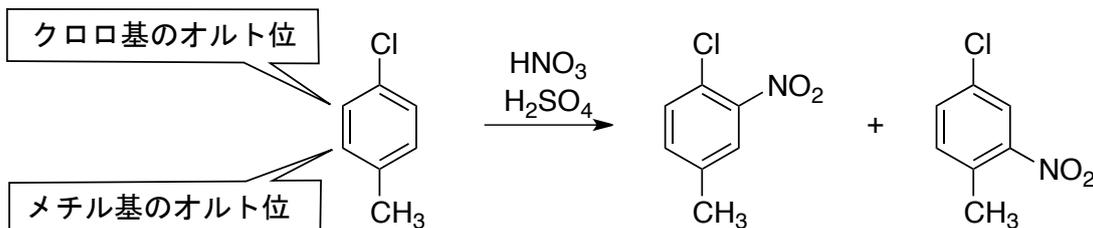
下のような場合は、二つの置換基の配向性は三箇所一致している。そのうち一箇所（二つの置換基の間）は立体障害が大きいですが、残りの二箇所については同程度の活性化と考えられる。実際、この反応では、主に二つの生成物の混合物が得られる。



下のような場合は、二つの置換基の配向性が競争している。この場合は、より強い配向性を持つ置換基があれば、そちらが優先する。



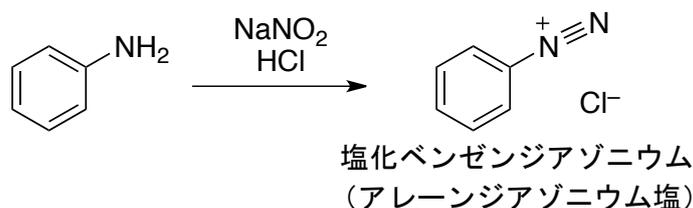
二つの置換基の配向性の強さが同程度の場合は、生成物は混合物になる。



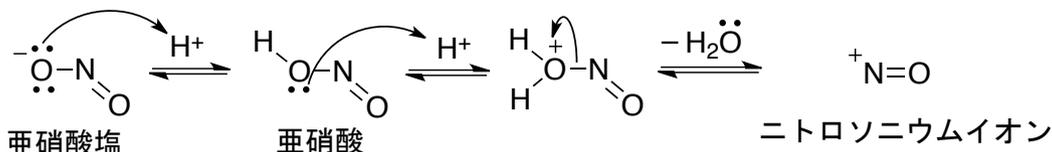
最後の例だと、「Clは不活性化置換基、CH<sub>3</sub>は活性化置換基なので、活性化置換基が勝つのでは？」と考えたくなるが、実験結果は上の通りである（ほぼ1：1の混合物になる）。置換基の「強さ」の小さな違いで配向性を制御することは、実際上は難しい。混合物を分離する方法を考えるか、回りくどくなっても確実に単一の生成物を与える経路を考えるか、どちらかが必要になる。

#### 4. アレーンジアゾニウム塩を用いた合成

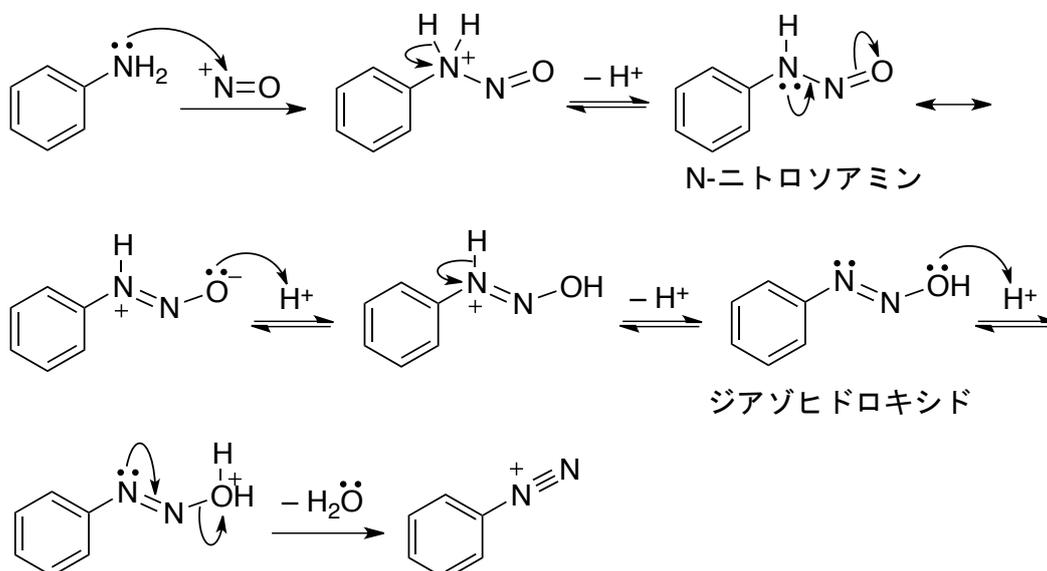
芳香環に結合したアミノ基 NH<sub>2</sub> に亜硝酸 HNO<sub>2</sub> を反応させると、アレーンジアゾニウム塩が得られる。



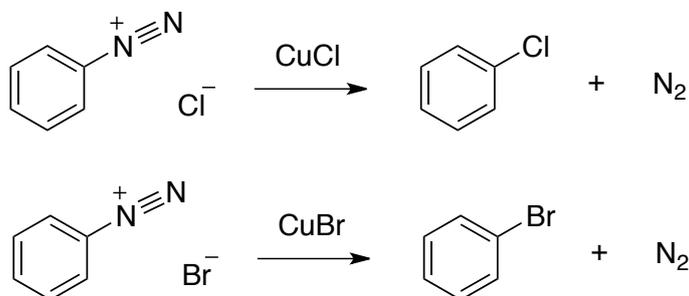
亜硝酸は不安定な物質なので、通常は亜硝酸塩と酸を用いて、反応中に発生させる。亜硝酸がさらに酸と反応して、求電子種であるニトロソニウムイオン  $\text{NO}^+$  を生成する。この反応機構は、ニトロ化におけるニトロニウムイオン  $\text{NO}_2^+$  の生成機構とよく似ている。



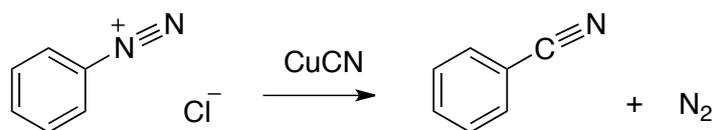
アミノアレーンからアレーンジアゾニウム塩への反応は、ジアゾ化 diazotization と呼ばれる。この反応は、下のように進行する。Nから2回  $\text{H}^+$  が脱離するため、最初のアミノ基は「 $\text{NH}_2$ 」、つまり一級アミンでなくてはならない。



アレーンジアゾニウム塩の重要な反応は、Sandmeyer 反応（ザンドマイヤー反応）である。これは、アレーンジアゾニウム塩と  $\text{CuCl}$  または  $\text{CuBr}$ （銅は1価であることに注意）の反応により、 $\text{N}_2^+$  基を  $\text{Cl}$  または  $\text{Br}$  で置換するものである。



$\text{CuCN}$ （シアン化銅(I)）を使うと、 $\text{CN}$  基を導入することができる。これは、新しい炭素-炭素結合の生成法として有用である。

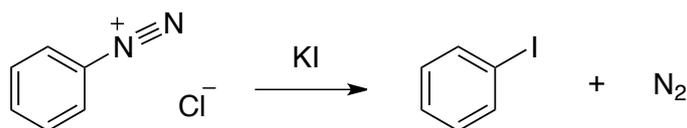


Sandmeyer 反応の機構は複雑である。Cu(I) からアレーンジアゾニウムへの電子移動が関与して、ラジカル中間体を経由するものと考えられている。

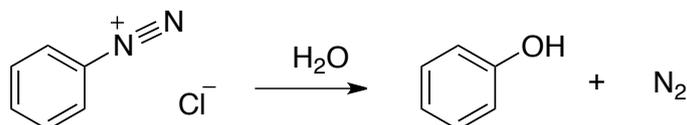
ジアゾニウム塩の  $\text{N}_2^+$  をフッ素、ヨウ素で置換したいときは、Cu(I) 塩は不要である。フッ素で置換したいときは、まずジアゾニウム塩の対アニオンを  $\text{BF}_4^-$  で置き換えたあと、加熱する (Schiemann 反応、シーマン反応)。



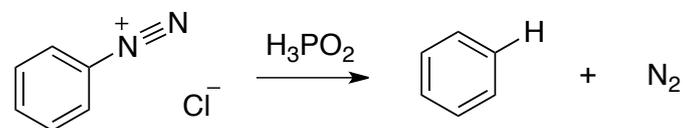
ヨウ素で置換したいときは、ヨウ化カリウムと反応させる。Cu(I) 塩がなくとも、この反応は容易に進行する。



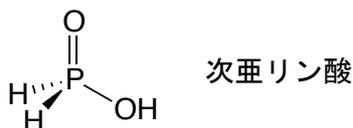
ジアゾニウム塩を水と反応させると、水が求核剤として働いて、フェノールが得られる。ジアゾニウム塩は多くの場合水溶液中で調製するが、この反応が競争するため、フェノールを得ることが目的でない場合は、低温に保つ必要がある。



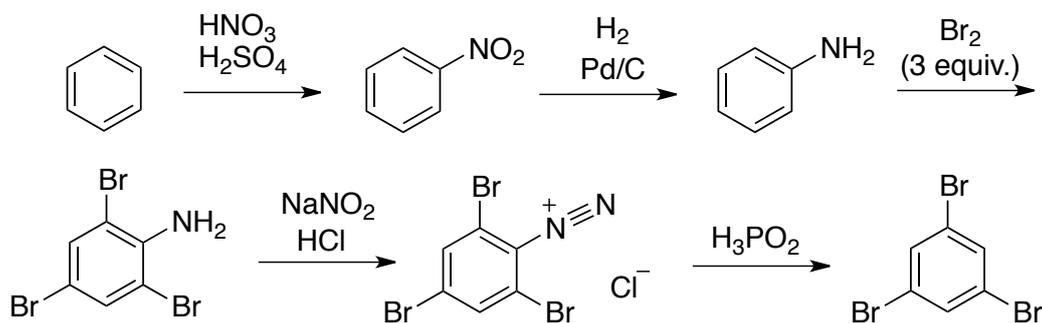
やや特殊だが有用な反応として、ジアゾニウム塩と次亜リン酸 hypophosphorous acid との反応がある。この反応は、 $\text{N}_2^+$  基を水素原子で置き換える。



次亜リン酸  $\text{H}_3\text{PO}_2$  は、下のような構造を持つ。

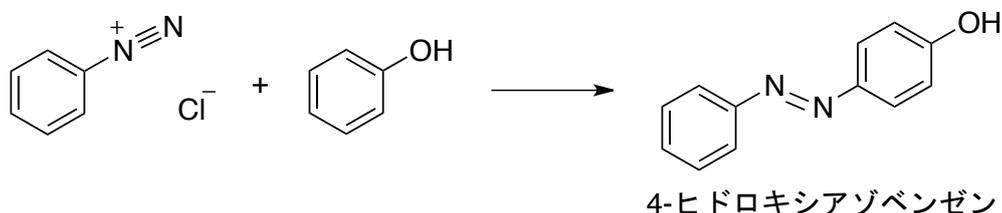


次亜リン酸とジアゾニウム塩の反応は、芳香環に結合したアミノ基を「消す」ために用いられる。例えば、下のような合成経路を組み立てることができる。



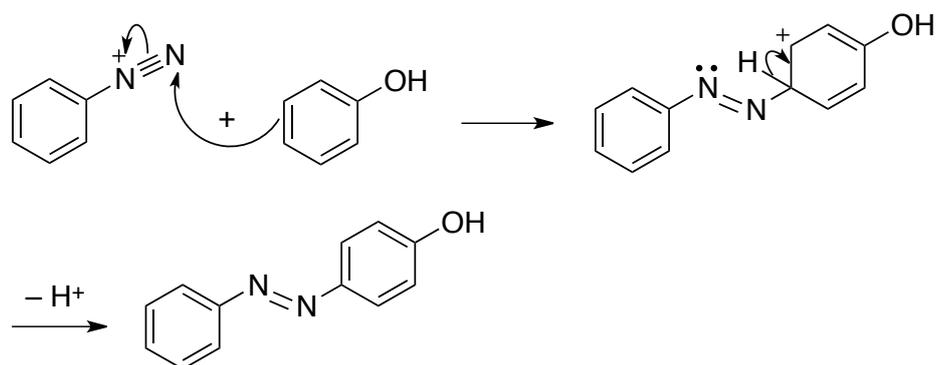
目的物質の1,3,5-トリブロモベンゼンは、ベンゼンに対して直接臭素を反応させても合成できない。Brはオルト・パラ配向なので、メタ位に臭素化を起こすのは難しいためである。上の合成では、まずベンゼンをニトロ化したあと、還元してアミノ基に変換する。アミノ基は強いオルト・パラ配向性を持つため、三段階の臭素化で2,4,6-位にブロモ基を導入できる。最後に、ジアゾ化して次亜リン酸と反応させると、アミノ基を「消す」ことができる。

アレーンジアゾニウム塩のもう一つの反応として、末端のN原子が求電子剤として働く場合がある。代表的な例は、電子豊富な芳香環に対する求電子置換反応である。この反応をアゾカップリング反応 azo coupling reaction（またはジアゾカップリング反応）と呼ぶ（注2）。



注2：「カップリング反応」は、2つの化学種が結合を作る反応に対して用いられる言葉で、極めて広範囲に用いられる用語である。「カップリング反応」という言葉自体にはほとんど意味はないので、「どういふ」カップリング反応を議論しているのか、よく注意する必要がある。特に、高校化学で「カップリング反応といえばアゾカップリング反応」と（誤って）刷り込まれている人は、注意すること。

反応機構は、通常の芳香族求電子置換反応である。ジアゾニウム塩は0℃付近で生成・反応させる必要があるため、この反応は通常、強く活性化された芳香環上でのみ進行する。



### 5. 今回のキーワード

- ・ Wolff-Kishner 還元、Clemmensen 還元
- ・ ベンジル位のラジカル臭素化
- ・ アルキル置換ベンゼンのクロム酸酸化
- ・ アレーンジアゾニウム塩
- ・ Sandmeyer 反応
- ・ 次亜リン酸
- ・ アゾカップリング反応

【教科書の問題 (第 19 章)】

9, 31, 37, 38, 93