

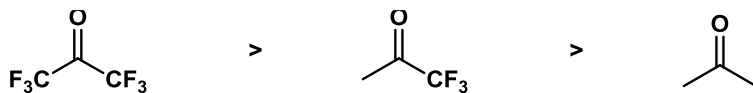
第7章 カルボニルの化学 の解答

問題 7.1

シクロプロパノン¹は sp^2 炭素中心をもつため、反応性が高い。その結合角は理想的には 120° であるはずだが、シクロプロパノンの場合は内部結合角が 60° なので分子は高度に歪み、そのため、きわめて反応性が高く、求核剤の攻撃を速やかに受けて、結合角がすべて 109° の新たな sp^3 中心を生成する。これが理由である。

問題 7.2

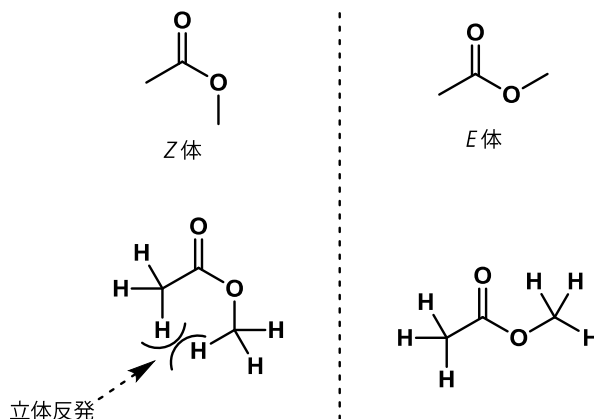
フッ素は著しく電気陰性な元素である。一つの炭素に三つのフッ素原子を含むトリフルオロメチル基は、非常に強く電子を求引する (σ 結合を介する；誘起効果)。そのため、電子はカルボニル炭素中心から引きつけられるが、それはすでに酸素原子のために電子不足である。だから、より δ^+ 性となり、求核剤に対して反応性はずっと高くなる。このことを念頭に置くと、反応性は次のようになる（最も反応性が高いものから順に）。



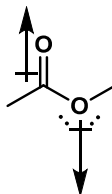
問題 7.3

これはエステル²の正しい書き方であり、通常³の空間配置である。この理由は三つある：

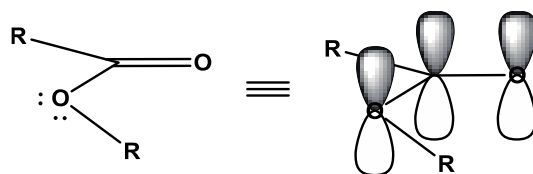
- ・二つの R 基間の立体反発が最小となる。



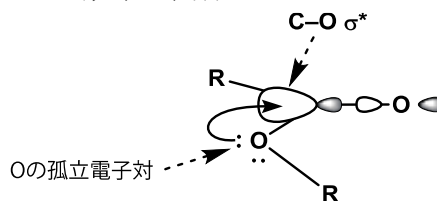
- ・分子中の双極子が最小となる（有利な相互作用）



- ・第三の議論は最初の二つの議論の結果であるが、すなわち、共鳴による酸素上の p 軌道の重なりで立体配座が固定されるため、E 体と Z 体間の相互変換が遅くなる。

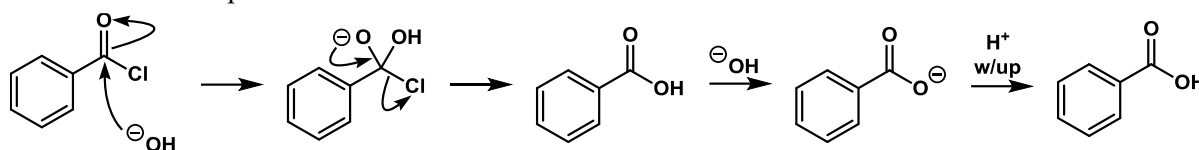


・第四の議論は、酸素上の孤立電子対が軸方向の孤立電子対と垂直にあり（これは π 軌道と重なることができる）、その電子が $C-O \sigma^*$ 軌道に流れ込むように並ぶことである。このことは、のちに上級クラスで学ぶ現象であるアノマー効果に関係している。



問題 7.4

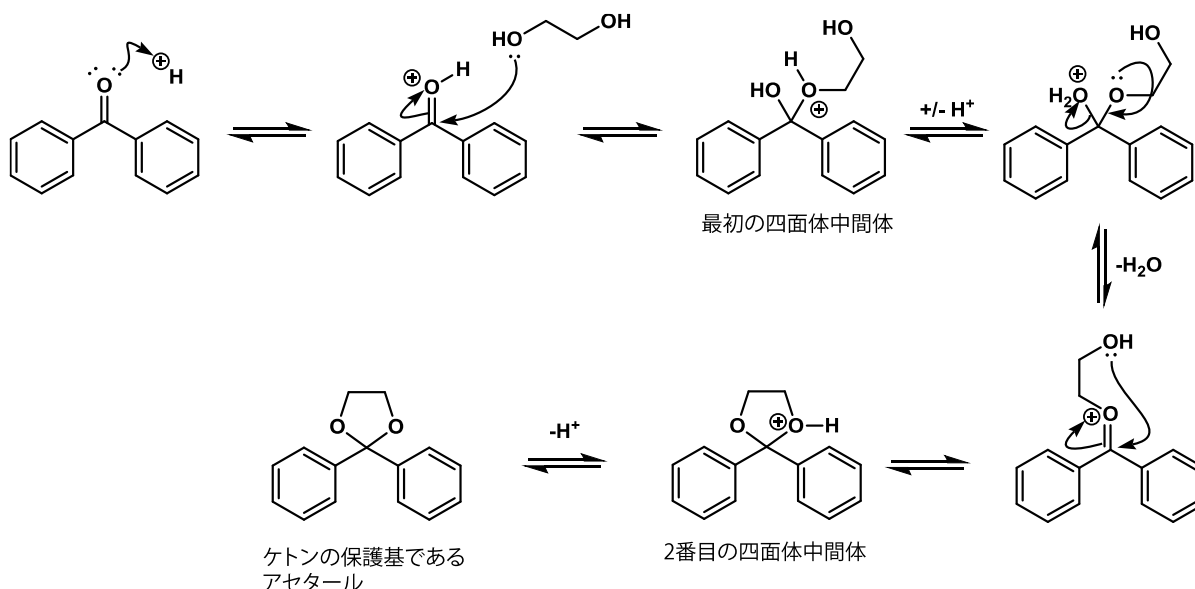
水酸化物イオンは著しく反応性の高い酸塩化物に付加し、四面体のオキシアニオン中間体を形成し、次にこの中間体が分解して塩化物イオンを放出する。生成したカルボン酸は、脱プロトン化される。それは、酸性プロトン (pK_a 5) を脱プロトン化してカルボキシラートを生成させる水酸化物イオンが存在する (pK_{aH} 15.7) からである。酸性で後処理をして初めてカルボン酸が生成する。



問題 7.5

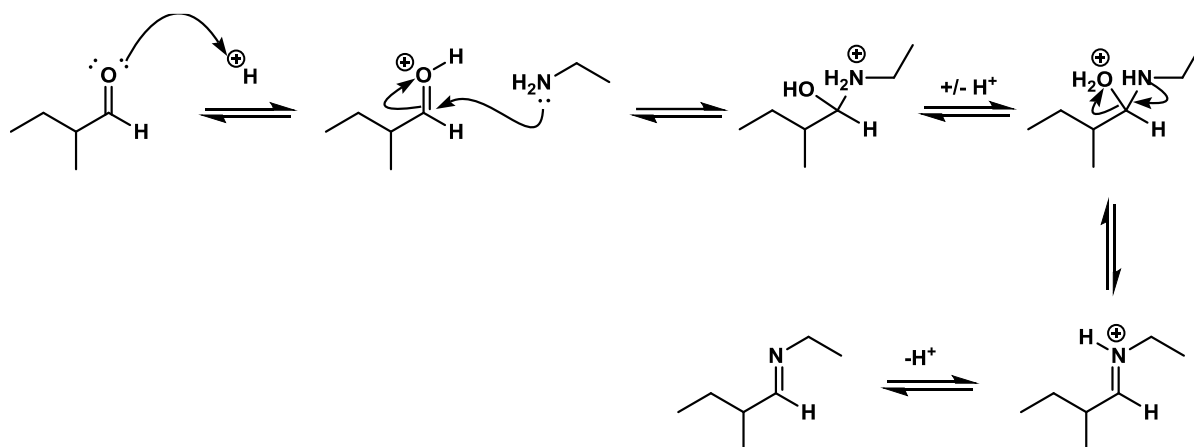
この反応機構は長そうだが、論理的に攻めていけば恐れることはない。

酸は、孤立電子対をプロトン化することでカルボニル基を活性化する。そのため、アルコールがより容易に攻撃でき、最初の四面体中間体を生成する。プロトンの移動と水の脱離で2番目のオキソニウム中間体が生成し、次いで分子内攻撃が進行し、五員環ケタール環が生成する。最後に、プロトンが（おそらく水がブレンステッド塩基として働くことによって）脱離して、中性の生成物が得られる。



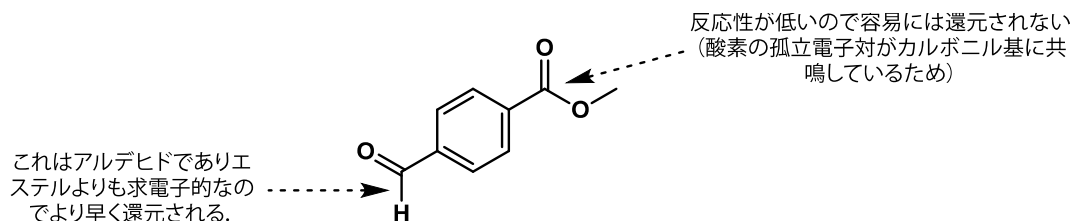
問題 7.6

この反応機構は上の反応とよく似ている。繰り返しになるが、おじけづく必要はなく、論理的に攻めていけば、問題に解答できるはずである。カルボニル基は酸によるプロトン化で活性化され、アミン求核剤によって攻撃される。プロトンの移動と水の脱離でイミン生成物が得られる。



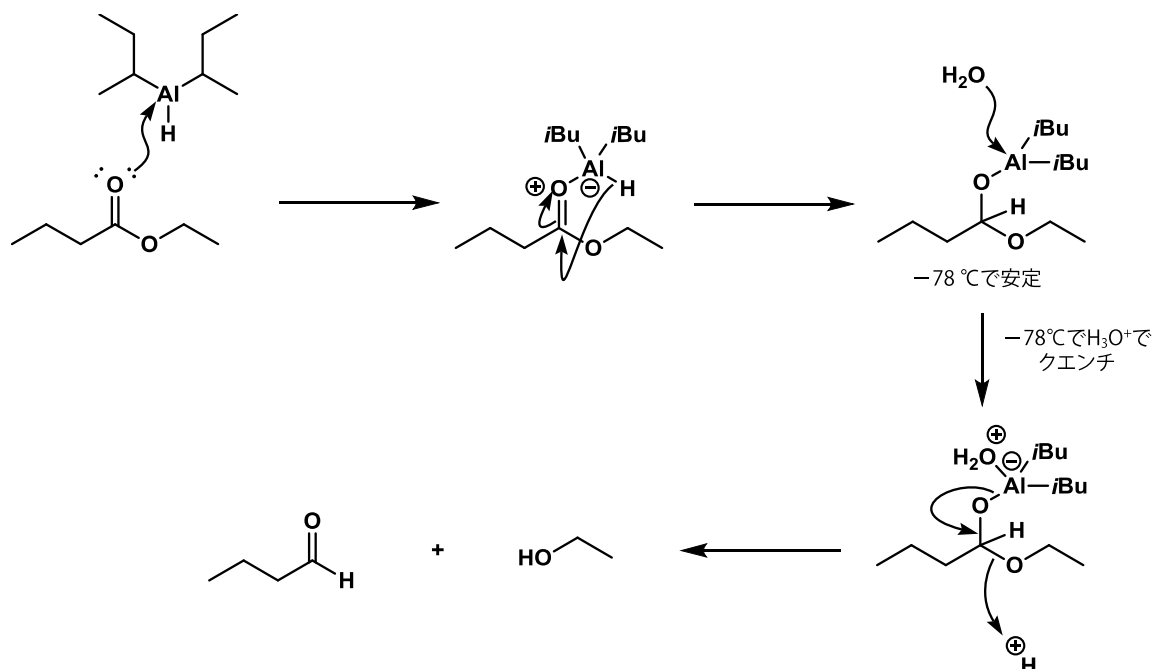
問題 7.7

この構造にある二つのカルボニル基はエステルとアルデヒドである．エステルは，隣接する酸素から共鳴安定化を受けているためカルボニル炭素原子の δ^+ 性が低く，求核剤に対して反応性は低い．このため，ボロヒドリドイオンが攻撃できず還元は起こらない．一方，アルデヒドはカルボニル炭素が立体的に邪魔されず求核剤はかなり容易に接近できるので，反応活性は良好である．



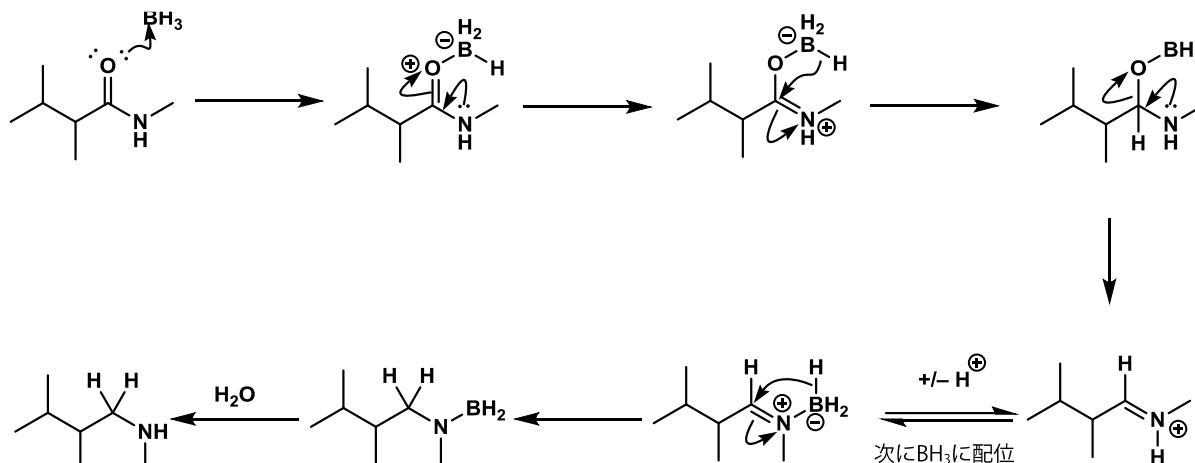
問題 7.8

1 当量の DIBALH を用いて，反応を -78°C に保てば，アルデヒドが生成するだろう．これは，DIBALH がカルボニルに対して直接ヒドリド等価体を供出するためであり，クエンチ後にエタノールは脱離することができる．実際の実験室では，DIBALH を用いたエステルのアルデヒドへの還元は結構難しく，アルコールへの過剰還元が見られることもまれではない．



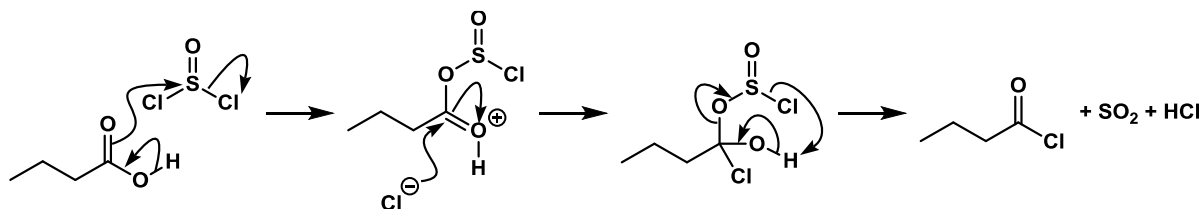
問題 7.9

この反応の鍵は、分子がつくる面に垂直な空の p 軌道のためにボランがルイス酸として働くことに気づくかどうかである。カルボニルの孤立電子対はルイス塩基として働き、孤立電子対をホウ素の空の p 軌道に供与するので、求核攻撃に対して活性化されている。この段階では、窒素の孤立電子対が関係していて、共鳴でイミニウム種が生成し、これが分子内ヒドリド移動によりアミンに還元される。次に窒素の孤立電子対がオキシボロン種の脱離に使われ、イミニウム種が再生し、プロトンが抜けてできた孤立電子対がホウ素に配位する。こうしてもう一度分子内ヒドリド移動（もしくは還元）へと進む。最後にホウ素が水を使った後処理中に脱離し、これはおそらくボロン酸になる。



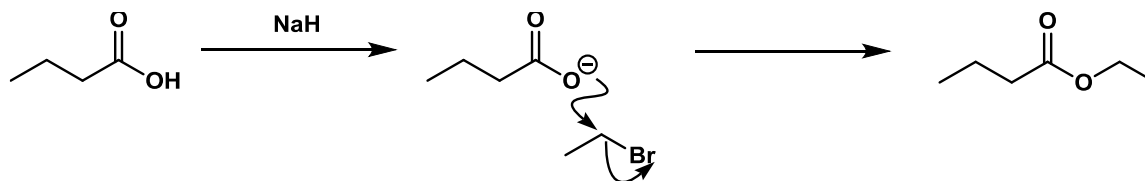
問題 7.10

これは古典的な試験問題である！ カルボン酸から酸塩化物を生成する際に問われそうなもう一つの反応剤は PCl_5 である。



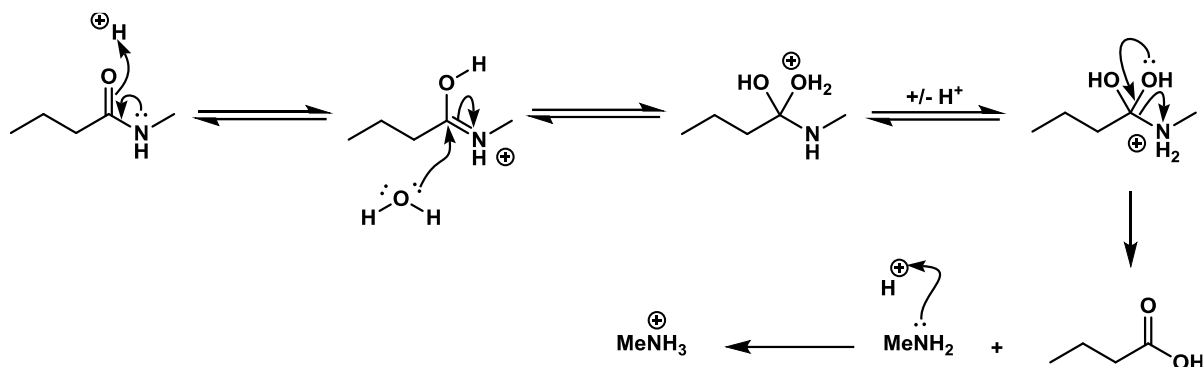
問題 7.11

NaH は強塩基であり還元剤ではないこと ($\text{p}K_a 36$) を覚えておこう！ NaH は酸性プロトン（カルボン酸末端 ($\text{p}K_a 5$)）から引き抜き、アニオンを生成してからアルキル化が進行する。



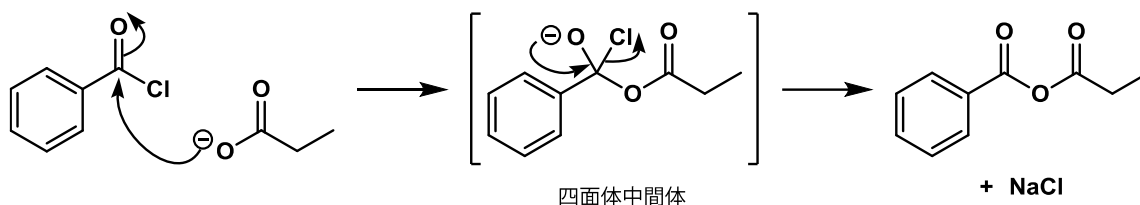
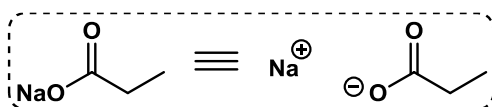
問題 7.12

濃塩酸は水を含むので、この加水分解の際には水が存在することになる。アミドは窒素とカルボニルの π^* 軌道との重なりがよいので、エステルに比べて共鳴安定化の度合いはより大きく、カルボニル炭素の δ^+ 性は小さいので、反応性は低くなる。したがって、アミドはエステルよりも加水分解が難しくなることに注意せよ。



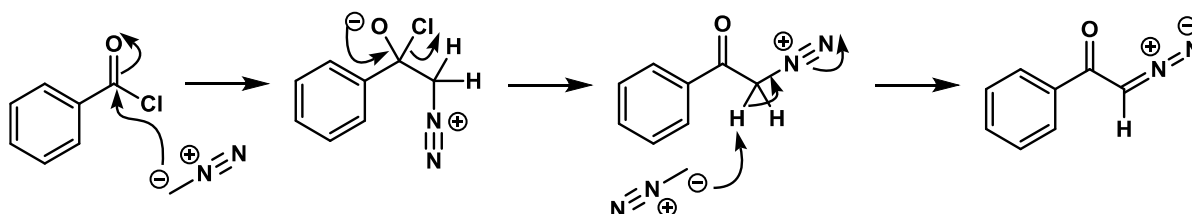
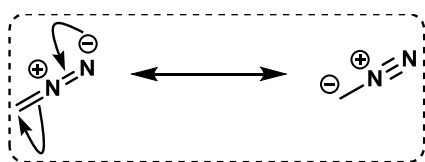
問題 7.13

この問いの気をつけるべき点はカルボン酸のナトリウム塩の構造がわかっているかどうかということである。ナトリウムイオンはカルボキシラートの生成に伴う対イオンであり、反応全体を邪魔しない。



問題 7.14

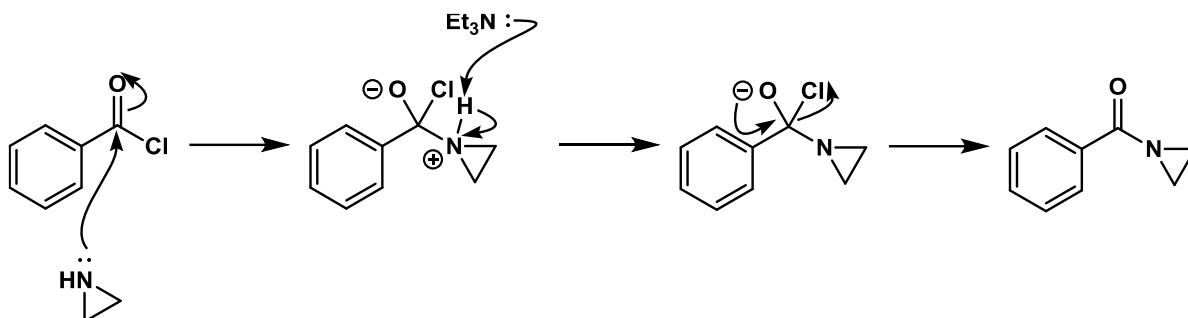
ジアゾメタンがもう一つの共鳴構造をとることを知っておく必要があるのですが、これは少し難しい問題である。カルボニル基とジアゾ基とのあいだにあるプロトンは非常に酸性度が高く、きわめて簡単に抜けるため、最終生成物は図のようになる。2 番目のジアゾメタン分子がその脱プロトン化を行う。



問題 7.15

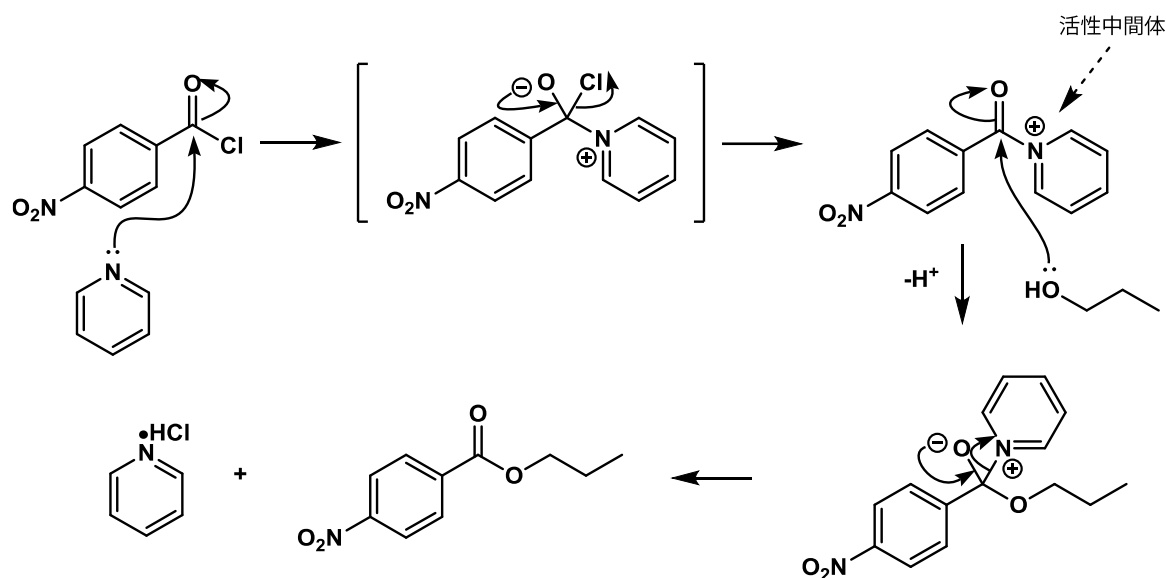
酸ハロゲン化物は求核攻撃に対して非常に反応性が高く、置換反応を速やかに行う。アジリジンは孤立電子対をもつので $C=O \pi^*$ 軌道を求核的に攻撃し、四面体中間体を生成し、次に塩化物イオンを放出する。Cl の pK_{aH} は -8 であり、一方、アジリジンは 7.9 である。このことは、塩化物イオンがアニオンとしてより安定なので、より簡単に脱離することを意味する。トリエチルアミンは

1~2 の役割を担う．一つ目の役割は，生成するあらゆる HCl を取り除いてしまう塩基として，二つ目の役割はアシルトリエチルアンモニウム中間体（ここは図示なし）を生成することで酸塩化物を活性化するかもしれないということである．



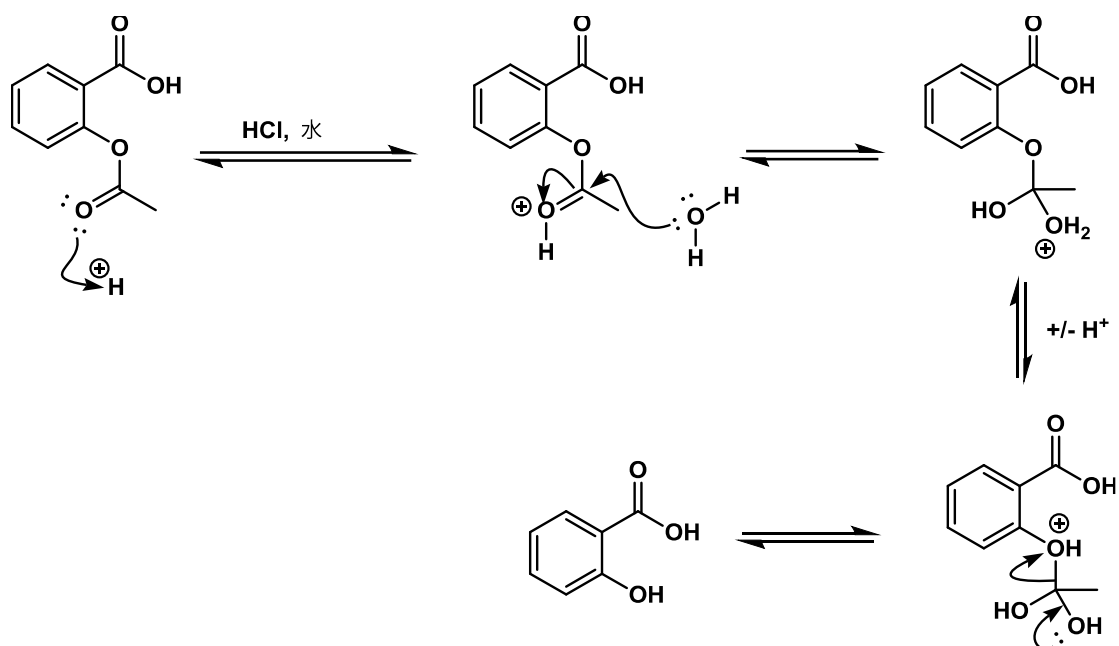
問題 7.16

この反応ではピリジンが触媒と塩基の両方の役割を担う．ピリジン ($pK_{aH} = 5$) はアルコールよりも優れた求核剤なので，塩化アシルを優先的に攻撃し，活性中間体を生成する．次にこの中間体はアルコールによって攻撃を受け，エステル生成物を与える．しかし，1 当量の HCl を放出するので，ピリジンは塩基としても働き，生成するあらゆる酸を除去する．このため，過剰量が必要となる．



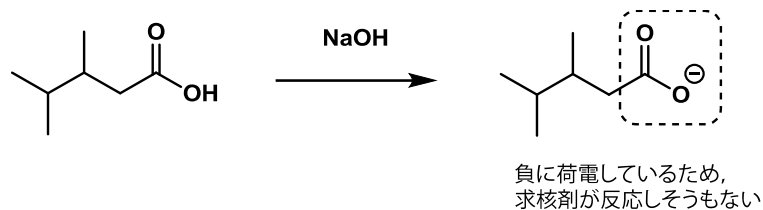
問題 7.17

胃のなかは酸性なので，HCl と水の両方が存在する．エステルは図のような反応機構で加水分解され，活性な薬になる．



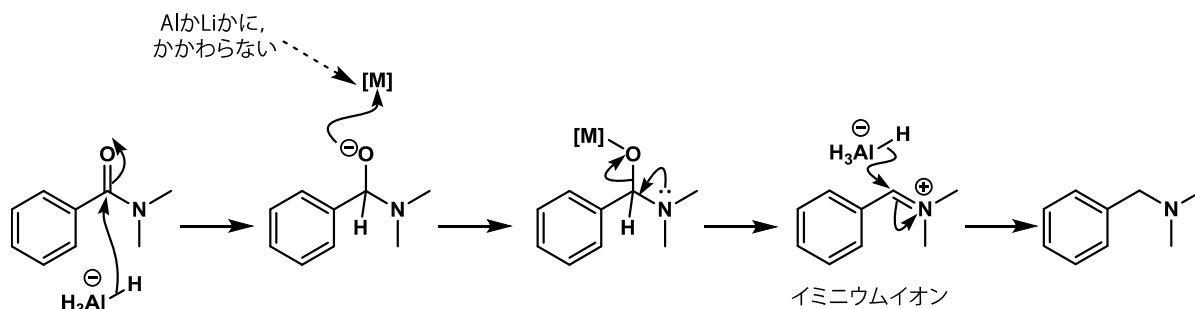
問題 7.18

水酸化ナトリウム (pK_{aH} 15.7) はカルボン酸 (pK_{a5}) を脱プロトン化してカルボン酸イオンを生成するので、この反応は起こりそうもない。このカルボン酸はカルボニル基に共鳴できる負電荷をもつため、近づいてくる求核剤と反発してしまい、攻撃されそうもない。



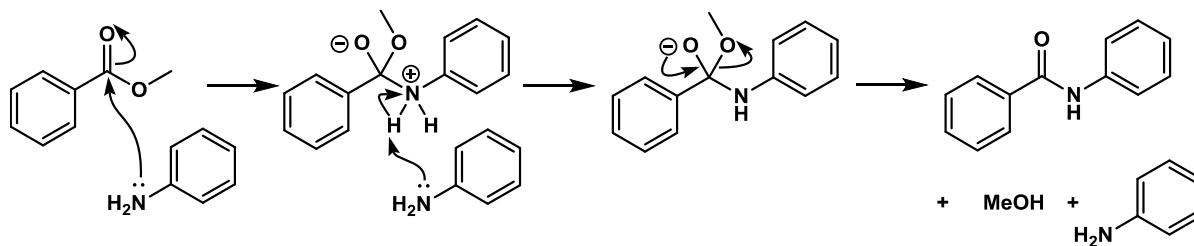
問題 7.19

この反応機構で重要なのは、窒素の孤立電子対が酸素-金属種を脱離させ、イミニウムイオンを生成し、アミンに還元するという工程である。



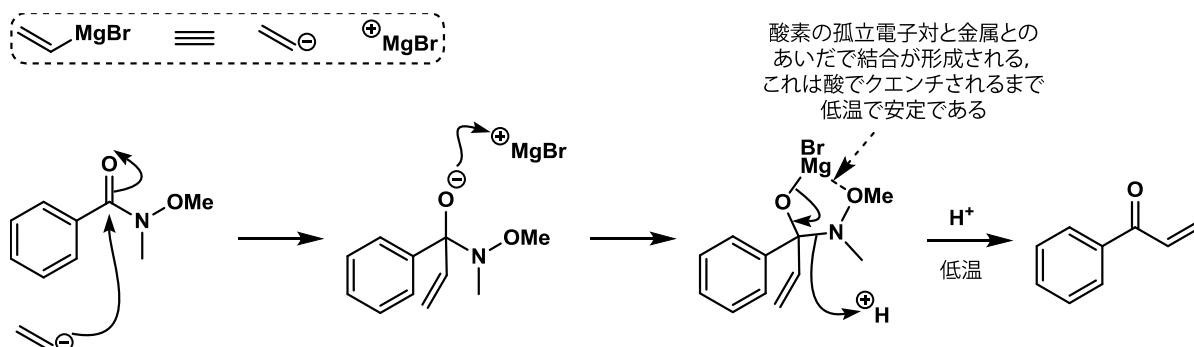
問題 7.20

この反応はアミンが $C=O \pi^*$ 軌道へ攻撃する必要があるため、それで、四面体中間体が生成し、それから分解しメトキシド（引き続きプロトン化されてメタノールを与える）が脱離する。

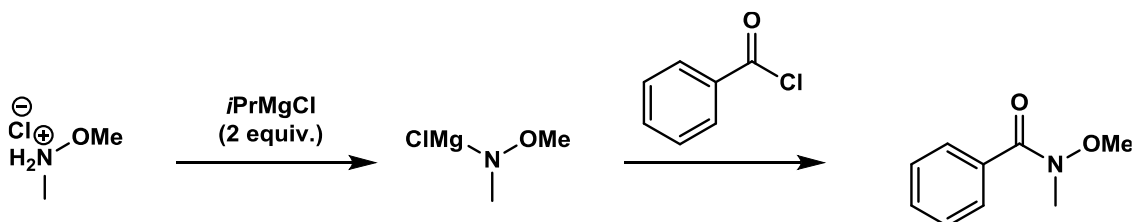


問題 7.21

この反応の鍵はグリニヤール反応剤に気づき、C-MgX 結合が炭素上のアニオン（厳密には正しくないが今はよしとする）として考えることに気づけるかである．このアニオンは、通常のカルボニル基と同様にアミド種を攻撃し、四面体中間体を生成しマグネシウムで安定化される．酸による後処理でこの中間体は分解し、アミンを放出して所望の生成物を生成する．

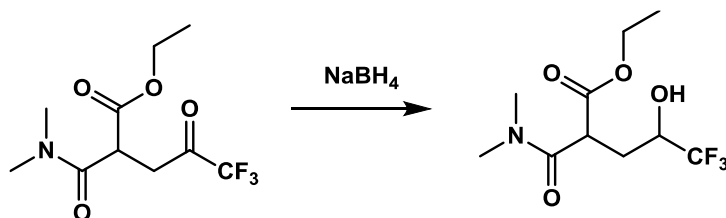


ワインレブ (Weinreb) アミドを調製するときは、グリニヤール反応剤とワインレブ反応剤をあらかじめ混合して、図のようなアニオン性窒素種を生成する．それには2当量のグリニヤール反応剤が必要である．1当量目は酸塩の中和に使い、2当量目はアミンのプロトンを引き抜くのに使う．次にこの混合物に酸ハロゲン化物が付加する．



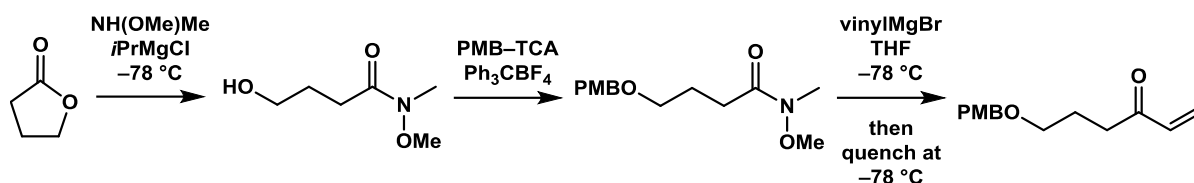
問題 7.22

対してこの分子に存在する官能基で還元されるのはアミド、エステル、ケトンである．ケトンが求核剤に最も反応性が高いため、最も速く還元される．

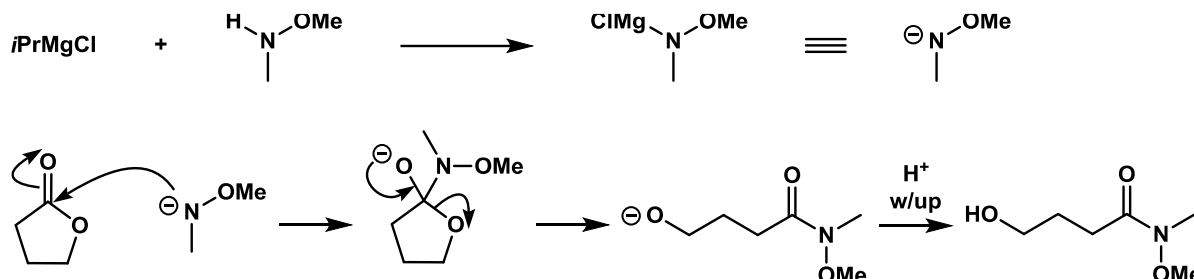


問題 7.23

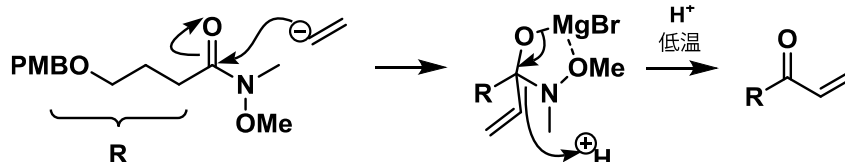
この変換に必要な反応剤は矢印の上を示されている．



ワインレブ塩とグリニヤール反応剤は活性種とするためにあらかじめ混合しておき，次にラクトンを加える．アニオンがラクトンを攻撃してアルコキシドが生成し，後処理でプロトン化される．

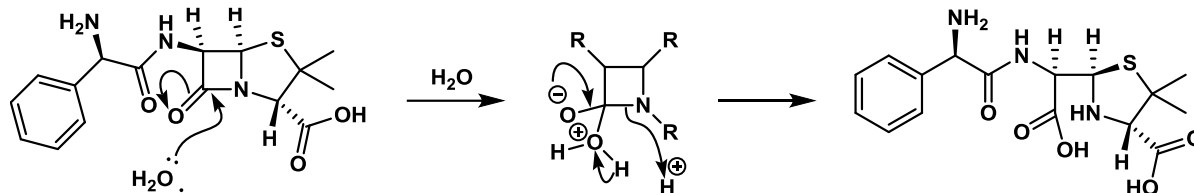


最終段階で，ビニルアニオンがワインレブアミドを攻撃して四面体中間体を生成し，酸を加えるまでは安定である．クエンチすると，安定中間体は分解し生成物を与える．



問題 7.24

通常，アミド結合は水に対して安定だが，この場合は β -ラクタムに歪みがかかっているので，水で加水分解することが可能である．



問題 7.25

最初の構造であるアセトフェノンのケトンが電子的に中性であるのに対し，ニトロ化合物は電子不足（ $-I$ と $-M$ ）であり，メトキシ化合物は電子豊富（ $-I$ ， $+M$ ）である．このことから，電子不足のケトンは求核剤（この場合ヒドリド）に対して最も反応性が高くなるため，最も速く還元されることになる．

