

有機反応化学

第5回

2019年5月24日

求核置換反応 (S_N2 反応と S_N1 反応)

大学院理学系研究科化学専攻

後藤 佑樹

質問/コメント集 ～酸・塩基～

- ・ 酸と塩基難しかったです。
- ・ 共役酸/塩基の考え方にまだ慣れないのでしっかり復習したい。
- ・ ROH_2^+ 、あまり馴染みがないです...そのためか、演習問題2を考えるのが大変でした。

割り切って、 H^+ を取れば共役塩基になる、

H^+ を付ければ共役酸になる、と覚えちゃえば、戸惑うことはなくなるかと。

- ・ 高校化学の知識にしばらくすぎないようにします！
- ・ ルイスの酸/塩基は酸化還元みたいだなと思いました。
- ・ pK_a 値が近い分子やイオンでは、酸が混在していると考えてよいですか？

質問内容を取り違えているかもですが、

例えば、水とメタノールの間ではほぼ酸塩基反応は起きないです。

	pK_a
CH_3OH	15.5
H_2O	15.7

厳密には、 CH_3OH_2^+ , CH_3OH , CH_3O^- , H_3O^+ , H_2O , HO^- の混合物となっていますが、その存在比率は水およびメタノールがそれぞれ単体で存在するときとほぼ変わらないはず。

質問/コメント集 ～酸・塩基～

H₂SO₄ の場合、pKaは、
$$-\log_{10} \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{HSO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{SO}_4]}$$
 と
$$-\log_{10} \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]^2[\text{SO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{SO}_4]}$$
 のどちらを考えた方が？
また、H₂SO₄の酸の強さをよく表しているのはどちらですか？

前者です。

後者はあまりlogをとっても意味がないです。

単位が通常のpKaとは違うので。

- ・ pKaは2価の酸ならそれぞれありますよね？

(H₂SO₄、HSO₄⁻など) 表にはH₂SO₄のpKaが-3とだけ書いてありました。

H₂SO₄のpKaは-3だけで合っています。

これとは、別にHSO₄⁻のpKaが別に存在するだけのこと。

pKaテーブルには、R-OH₂⁺, R-OH, R-O⁻ が別に分かれてたでしょ？それと同じ。

酸・塩基についての式を書くとき、例えば
$$\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RO}^- + \text{H}_3\text{O}^+$$

or
$$\text{ROH} + \text{OH}^- \rightarrow \text{RO}^- + \text{H}_2\text{O}$$

と書いたらどちらがいいでしょうか？

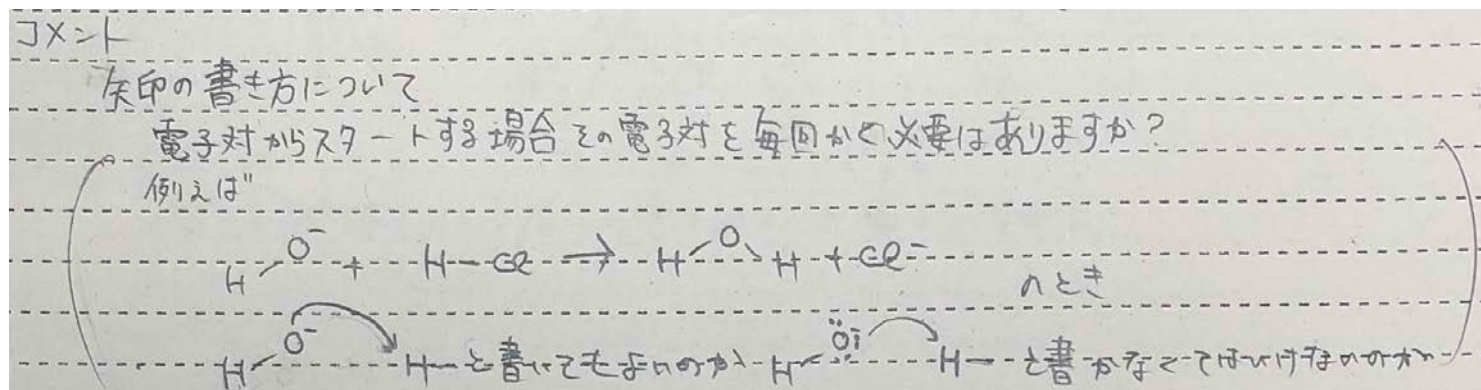
どっちも合っているというか、
それぞれ別の反応を書いています。

なお、
上は酸/塩基の強弱差があまりないので、
起こりにくい反応です。

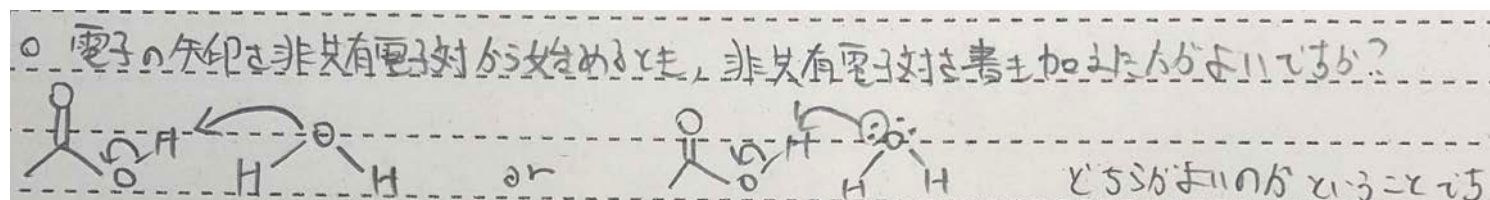
下は強弱差があるので、起こりやすいです。
ただ、逆反応も起こりやすい。
で、水とアルコールの濃度がどちらが高いかで
順/逆反応の優勢がきまる。

質問/コメント集 ～電子の矢印～

- ・ 電子の矢印の書き方のコツがつかめてきました。



矢印を書くときどのくらい電子をかける...てゐるか？
移動する電子対をもつ原子の電子はすべて書き込み可か？

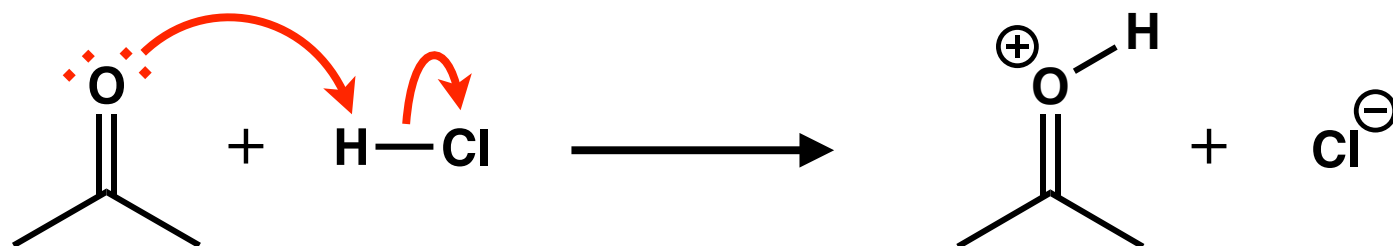


実践的には非共有電子対を書くのは必須ではない

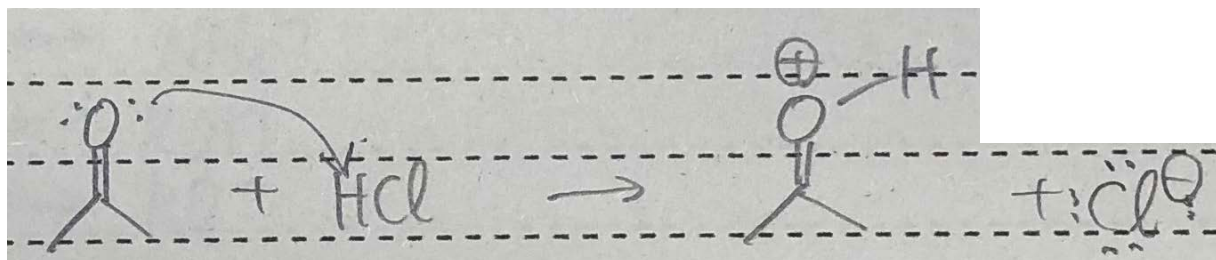
(原子から矢印が出発する場合、非共有電子対の移動を意味するので自明ではある)

ただ、勉強的になれるまでは書くことを推奨。

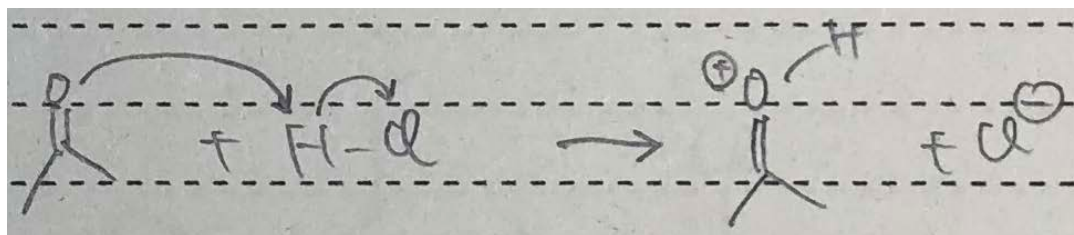
質問/コメント集 ～電子矢印～



良くある電子矢印の間違い方を紹介-1

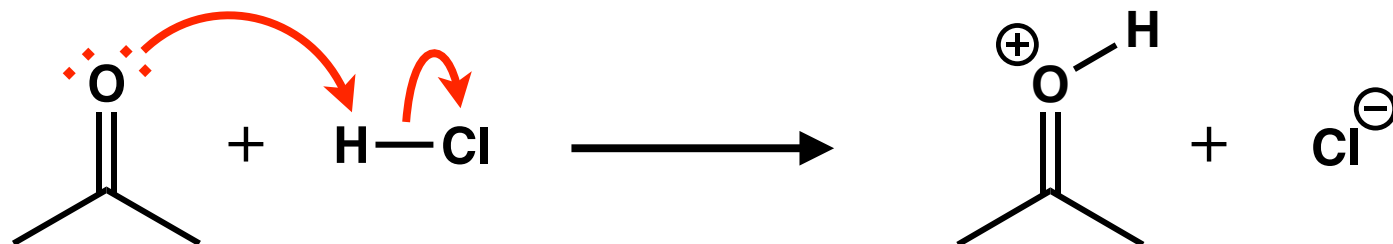


結合の切断も矢印必要

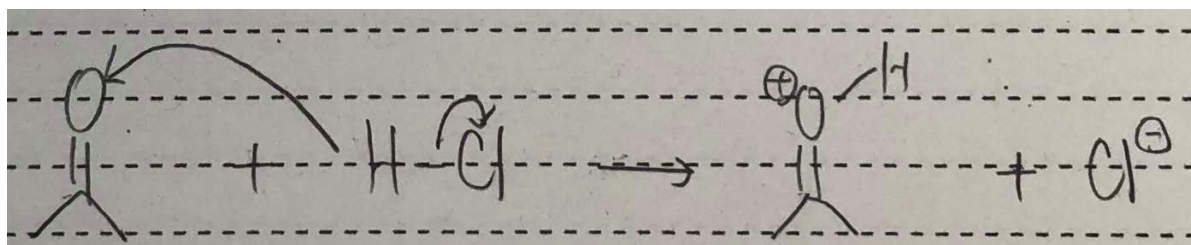


結合を切る場合、
共有電子対を移動させる
つまり、結合から矢印が発発する

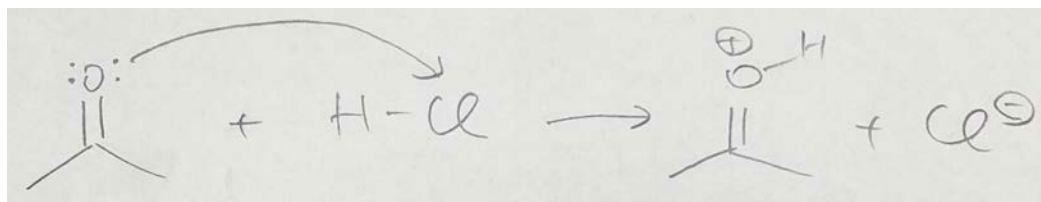
質問/コメント集 ～電子矢印～



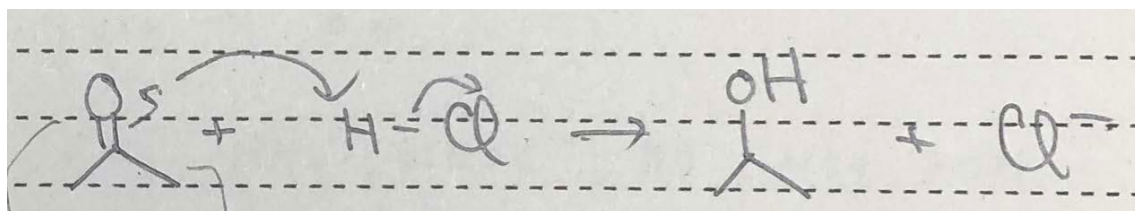
良くある電子矢印の間違い方を紹介-2



電子の移動を書くのであって
原子の移動ではない



電子の移動の過程を書くのであって
電荷の移動元と移動先を結ぶだけではダメ



電子の移動が起きていない
結合の多重度を変えちゃダメ
全体の電荷は不変

質問/コメント集 ～その他～

4 今日バイトが無かったのでスリに最後までソムれました!!
ここの3回、それと出ているので、オッケーでした(しかも昼食)

生臭さを取る方法として 原因はトリメチルアミン
・塩をかけた後、浸透圧を上げて、水と共に出す
・酒をかけた後、一緒に蒸発させる
の2つが有効な方法

降参ちのて、五月聖準備関係から入ります
昨日、5限の教室に行ったら、1年生がフイフイと準備して、てへか折れました

ただ、明日(18日) 15:40～安田講堂前であとソムするのてせひ!! BOILEDです!!
プレイフダンスやります!!

ところで、生協前ダンサーズに対して、困ったのが、強いのは何故で(もうか
生協側と書面上同意をしている上、誰にも迷惑はかけないかんと思うのですが、(音がうるさいとか)
Twitterを見ると、裏口をかがねたり、排除しようとか書かれていて、心が痛いです

あと一週早く書いてくれたら皆に宣伝してあげたのに。

質問/コメント集 ～その他～

- ・スライドの構造式はどのソフトを用いて書いていますか？
化学式ってパソコンでどう打っているんですか？

めちゃくちゃ高いですが、ChemDrawが圧倒的に主流です。

無料だと、BKchem
ChemSketch
MarvinSketch
SketchEl

などがある様ですが、僕は使ったことないです。

- ・反応の話が出始めて、やっと有機反応化学らしくなってきたような気がします。
これからが楽しみです。 今日から本格的に反応始まるよ。

- ・置換アルカン←語感が良い。 もっとつよそうなのがそのうち出てきます。
- ・第四級アンモニウムイオン←つよそう。 たとえば、僕的には
「ディールス・アルダー反応」
「ザンドマイヤー反応」 がつよいです。

- ・この前、「ジェンダー」という文字を見たら、一瞬「ジエンダー」に見えてしまいました。
良い傾向ですか？悪い傾向ですか？ 僕には見えたことないですが、
悪くはない傾向かと思います。

第5回

求核置換反応

(S_N2 反応と S_N1 反応)



まず始めに、**電子の矢印の復習**から

ルールとコツ

- ・ 両羽矢印は電子 2 つ分の移動を示す。
- ・ 非共有電子対だけでなく、結合1つ分も電子2つと考える。
- ・ 電子が余っているところ→電子を欲しがっている/受け取れるところ へと描く

- ・ 矢印のスタートは、**電子対 or 結合**

- ・ 矢印のゴールは、**原子 or 結合** (or 原子間の空間 【発展】)

スタートが結合の場合 = **結合が解裂 or 結合の多重度が減る**

スタートが原子の場合 = その原子の**電荷が一段階正に**

(スタートは電子対でも結合でも) ゴールが既にある結合の場合 = **結合が一段階多重に**

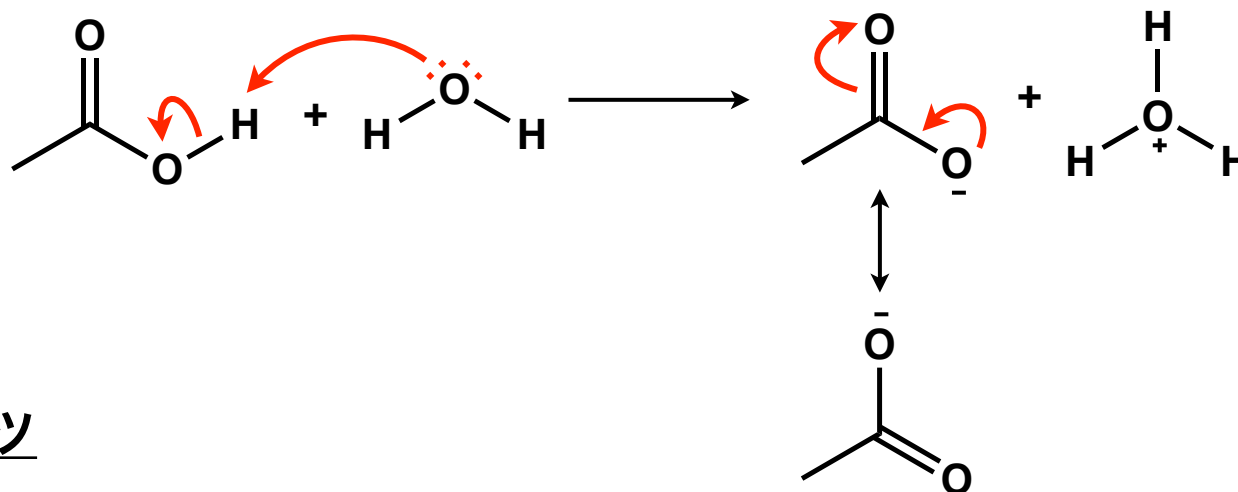
(スタートは電子対でも結合でも) ゴールがこれまで結合してなかった原子の場合 = **結合が形成**

(スタートが結合で) ゴールが分子内の原子の場合 = その原子の**電荷が一段階負に**

- ・ 矢印を1つ書いてみた後の状態が不自然な場合、さらに次の矢印を書いていく。



まず始めに、**電子の矢印の復習**から

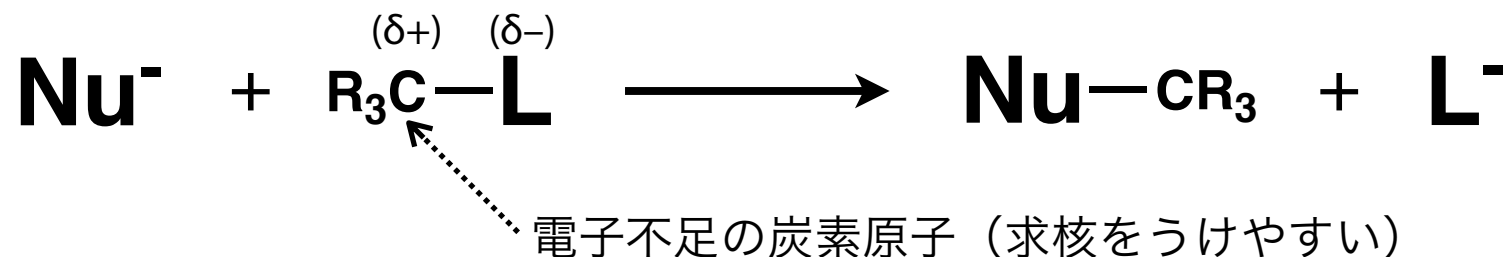


ルールとコツ

- ・ 矢印のスタートは、**電子対 or 結合**
- ・ 矢印のゴールは、**原子 or 結合** (or 原子間の空間 【発展】)
 - スタートが結合の場合 = **結合が解裂 or 結合の多重度が減る**
 - スタートが原子の場合 = その原子の**電荷が一段階正に**
 - (スタートは電子対でも結合でも) ゴールが既にある結合の場合 = **結合が一段階多重に**
 - (スタートは電子対でも結合でも) ゴールがこれまで結合してなかった原子の場合 = **結合が形成**
 - (スタートが結合で) ゴールが分子内の原子の場合 = その原子の**電荷が一段階負に**
- ・ 矢印を1つ書いてみた後の状態が不自然な場合、さらに次の矢印を書いていく。



今日は、求核置換反応をやります



Nu⁻ : 求核剤 (Nucleophile)

電子が豊富な試薬（アニオンや孤立電子対などを持つ試薬）
例えば、HO⁻・NH₃など

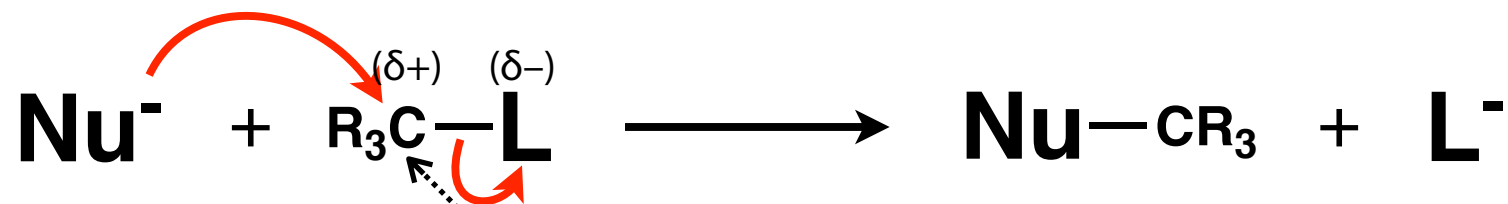
—L / L⁻ : 脱離基 (Leaving group)

電子を欲しがっている官能基
（電子を受けとることで安定化される官能基）
例えば、Cl⁻・Br⁻など

この反応の電子の矢印を書いてみよう



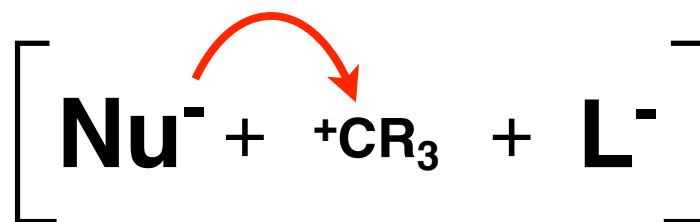
今日は、求核置換反応をやります



電子不足の炭素原子（求核を受けやすい）

こちらは一段階反応
(S_N2反応と呼ぶ)

別の書き方でも説明できる



(本当は三段階)
こちらは二段階反応
(S_N1反応と呼ぶ)

これについては後半で



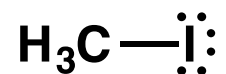
求核置換反応の実例 ハロゲン化アルキルなどの反応

求核試薬 (Nu:)



K^+

+



脱離基 (:L)



あとで詳しく話すが、

強い塩基は、求核剤（求核試薬）として働きやすい

強い酸から生まれる A^- （強い酸の共役塩基）塩基は、脱離基として働きやすい

S_N2 反応



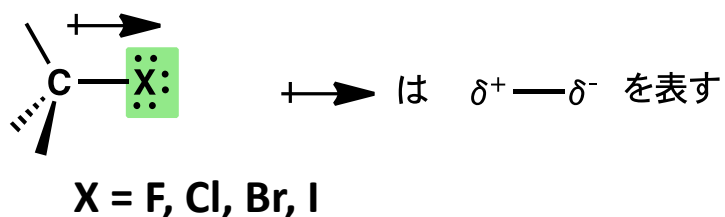
まずは、**S_N2反応**を題材に進めよう



電子不足の炭素原子（求核を受けやすい）

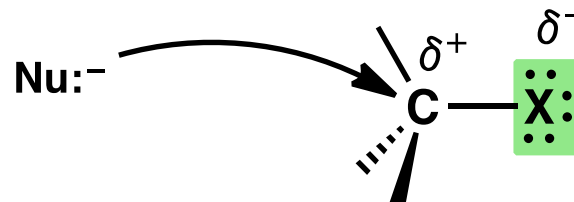
こちらは一段階反応
(S_N2反応と呼ぶ)

ここで、**置換を受ける試薬**に注目
(なぜ電子不足な炭素原子なのか?)



★ 炭素-ハロゲン結合は分極しており
大きな双極子モーメントをもつ（復習）

ハロゲン化アルキルの求核置換反応では、
電子不足の（ δ^+ を持った）炭素に対して、
求核剤が攻撃していく



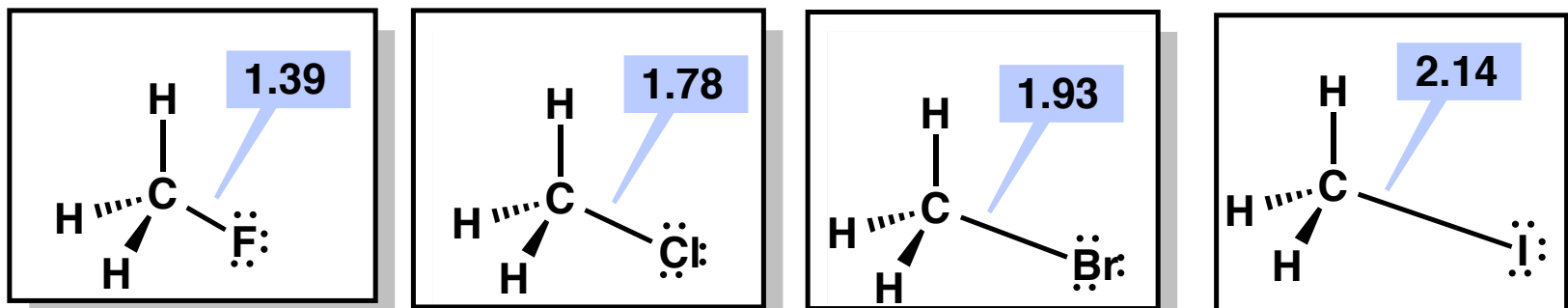
脱離基と隣の炭素原子の間の分極が大事



ハロゲンアルカンの構造

- ・ 単純なハロゲン化アルキルはほぼ**正四面体構造**で、その結合炭素は**sp³混成**.
- ・ 周期表を下がるに従いC-X結合距離が長くなり、結合強度は弱くなる.

C-X 結合距離 (Å)



結合エネルギー (kJ/mol, 括弧内は kcal/mol)

481 (115)

351 (84)

301 (72)

243 (58)

上記結合エネルギーは均一結合開裂（2つの中性ラジカルの生成）に必要なエネルギー



S_N2反応の二大特徴

その1 反応速度は2つの分子の濃度に依存する

(律速段階が2分子反応である コレがS_N2の「2」の由来)

ちなみに「S_N」はnucleophilic substitutionから
(S_N2反応を日本語で言うと、二分子求核置換反応)



$$\text{反応速度} = k [\text{Nu}^-] [\text{R}_3\text{C}-\text{L}]$$

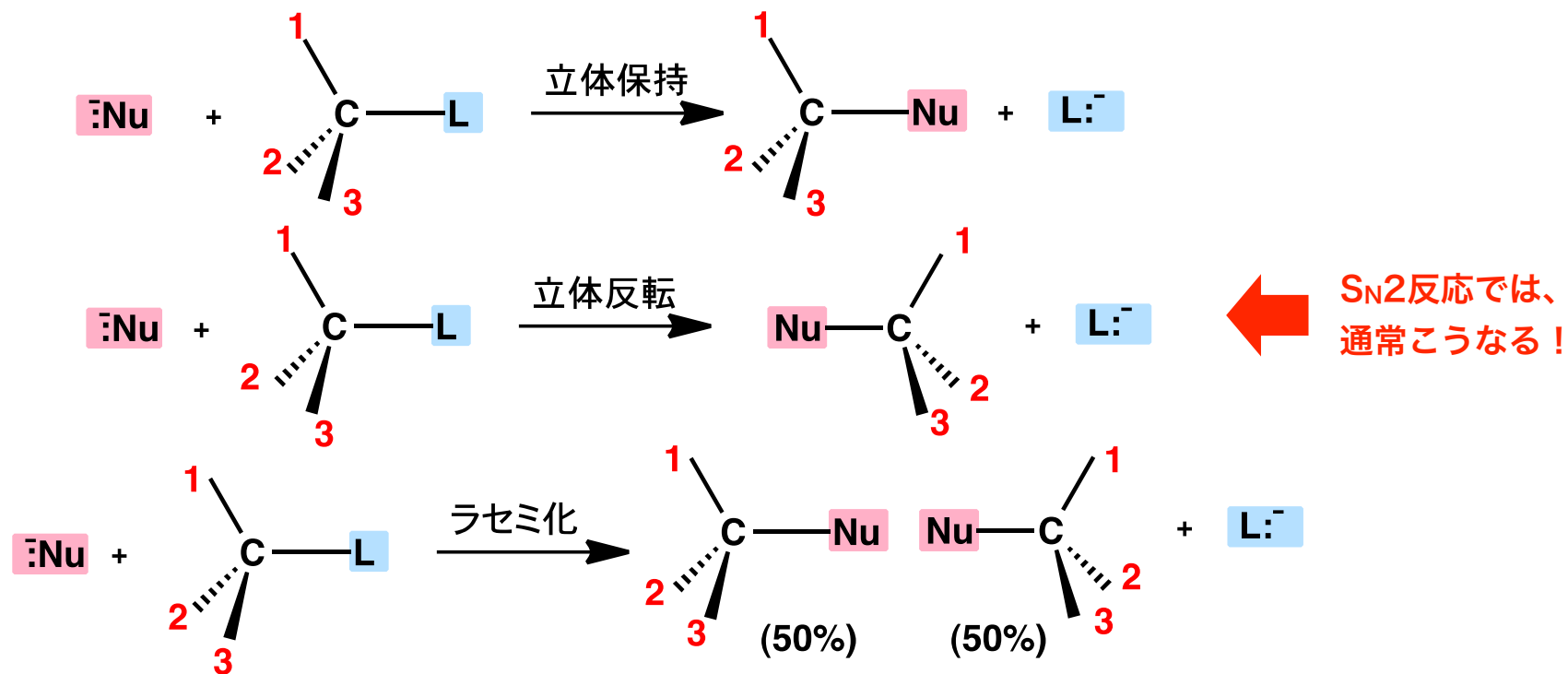
↑
反応速度定数



S_N2反応の二大特徴

その2 反応により、中心炭素の立体が反転する

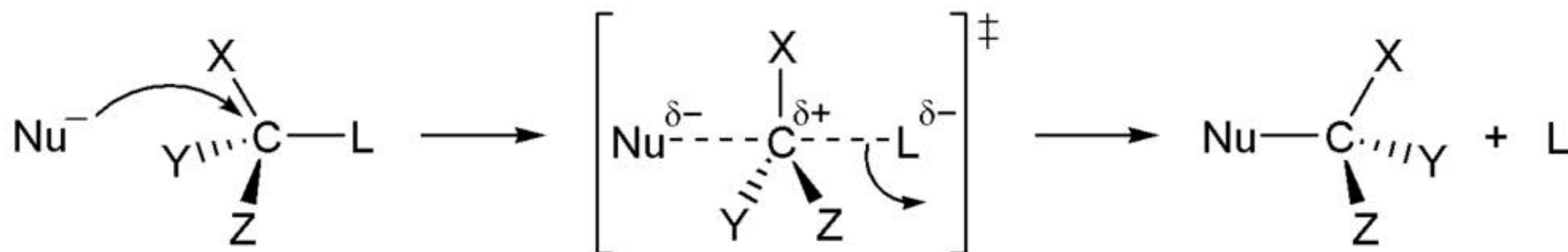
置換反応では、中心原子の立体が変わる可能性があるが…



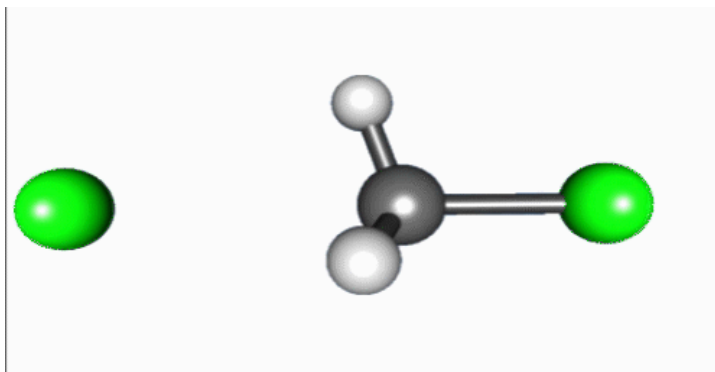


S_N2反応の機構

- 脱離基の反対側から求核剤が攻撃する。
- なので立体反転する。

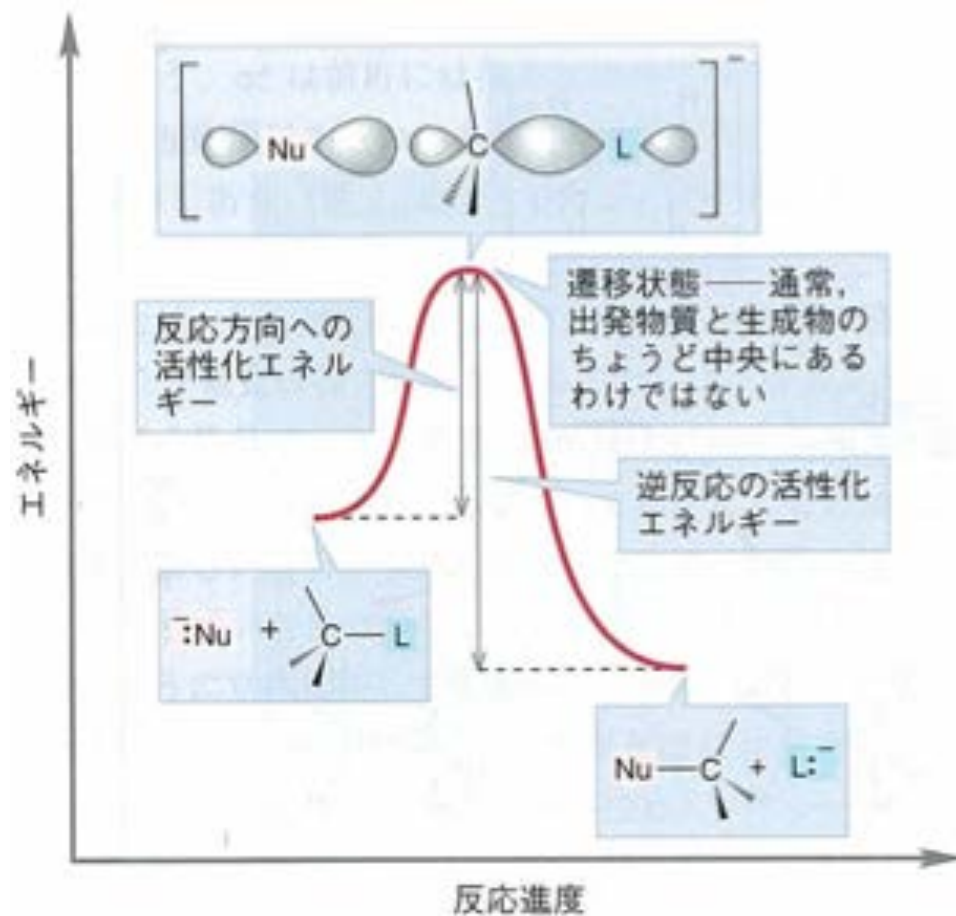
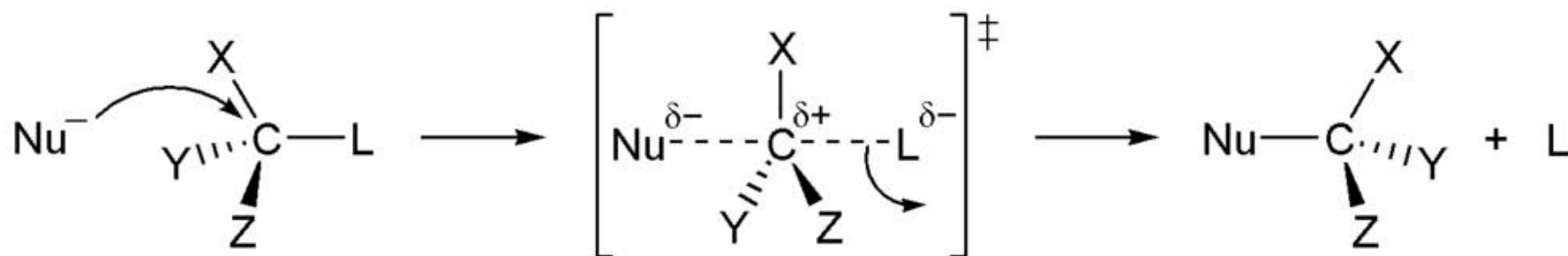


「**遷移状態** (transition state)」と呼ぶ
(この瞬間、炭素はほぼsp²混成)





S_N2反応の反応座標図



復習ポイント！

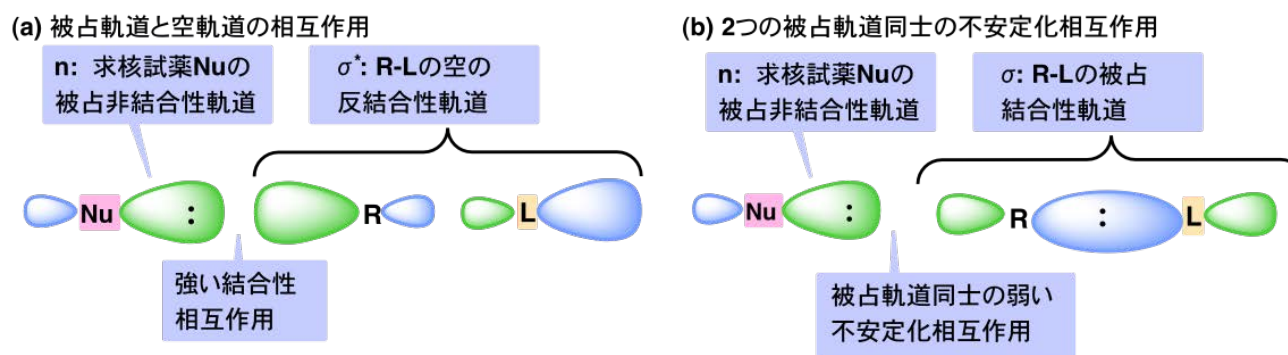
シクロヘキサンの立体配座変換の所でも
遷移状態とエネルギー図を扱った



【発展】なぜ脱離基の反対側から攻撃するのか？

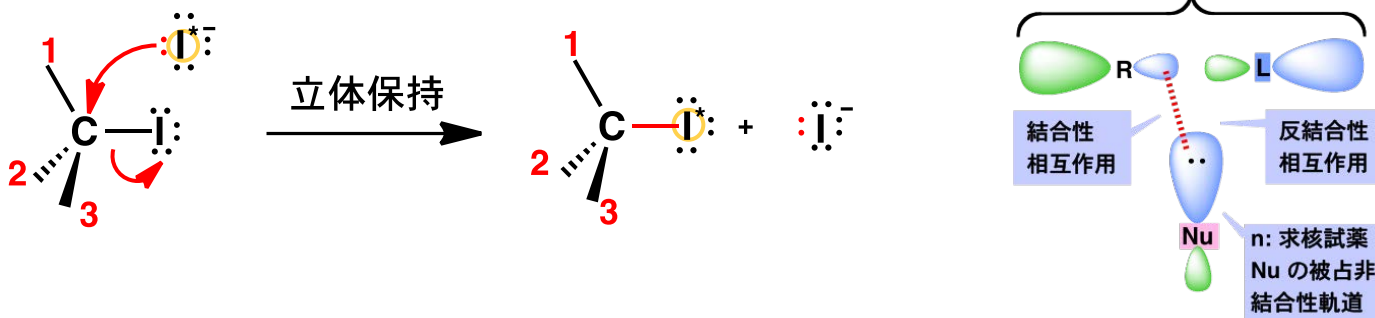
分子軌道の理解が必要

- 求核剤の非結合性軌道“n”が、基質R-LのRと脱離基Lとの結合に関与している軌道と相互作用する。この被占軌道nは空のR-Lの反結合性軌道 σ^* と大きく相互作用する。一方で、結合性軌道との相互作用は小さい。



前方からの反応はなぜ起きにくい？

- 前面からの置換(立体保持)が起こるためには、求核試薬のnは σ^* の内側のローブと重なる必要がある。 σ^* のローブは小さく、また結合性相互作用と反結合性相互作用が打ち合っているので、正味の重なりは小さい。





S_N2反応に影響を与える要素

(特に反応速度について)
(=反応しやすいかどうか)



S_N2反応の速度に影響を与えるのは、

- ★★・脱離基 (L⁻)
 - ★★・求核剤 (Nu⁻)
 - ★★・求核を受ける化合物の構造 (R₃C-部分)
 - ★★★★・溶媒
- である。

それぞれに由来する影響をいくつか順に見ていこう



脱離基の種類による反応速度への影響

I⁻

強い酸に由来する脱離基は優れた脱離基である。 **ここ重要！**

つまり、S_N2反応性が高い

酸性度が高い = 生成する共役塩基が安定 = 脱離してフリーになりたがっている
(脱離した後の状態に相当)

pK_aで脱離能を比較できる

脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

復習ポイント！

酸/塩基、共役塩基/共役酸とは？

pK_aによる酸性度/塩基性度の比較



求核剤による反応速度への影響 その1

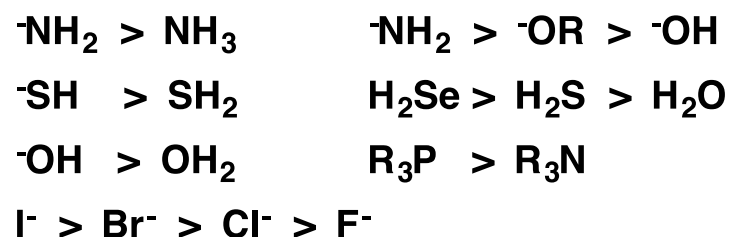
Nu⁻

求核性が強い求核剤によるS_N2反応速度が速い

通常求核性とルイス塩基性は密接に関連している
(強さの順に同じ傾向がある)。

求核種	名 称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

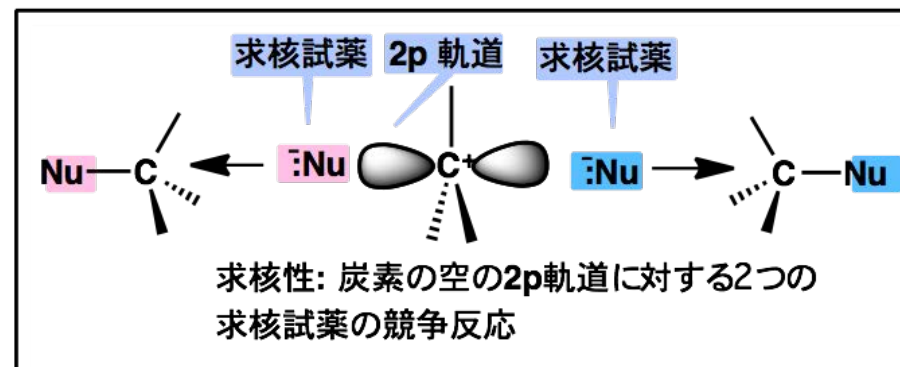
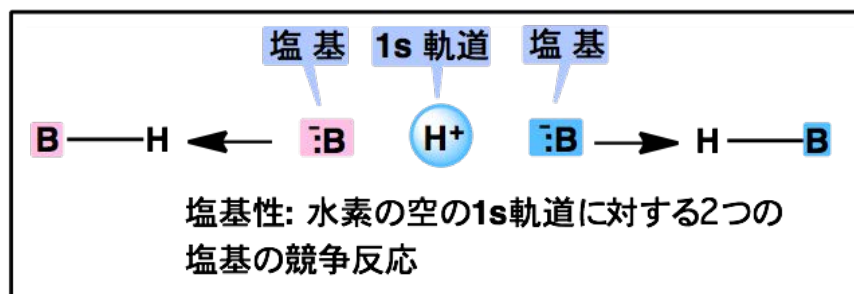
相対的な求核性まとめ



求核性(ルイス塩基性) を定量的に測るのは難しい。
相対的な求核性は、例えば、ルイス酸である反応
相手や溶媒の性質に依存する。



【発展】求核性と塩基性の相関に関する追加説明



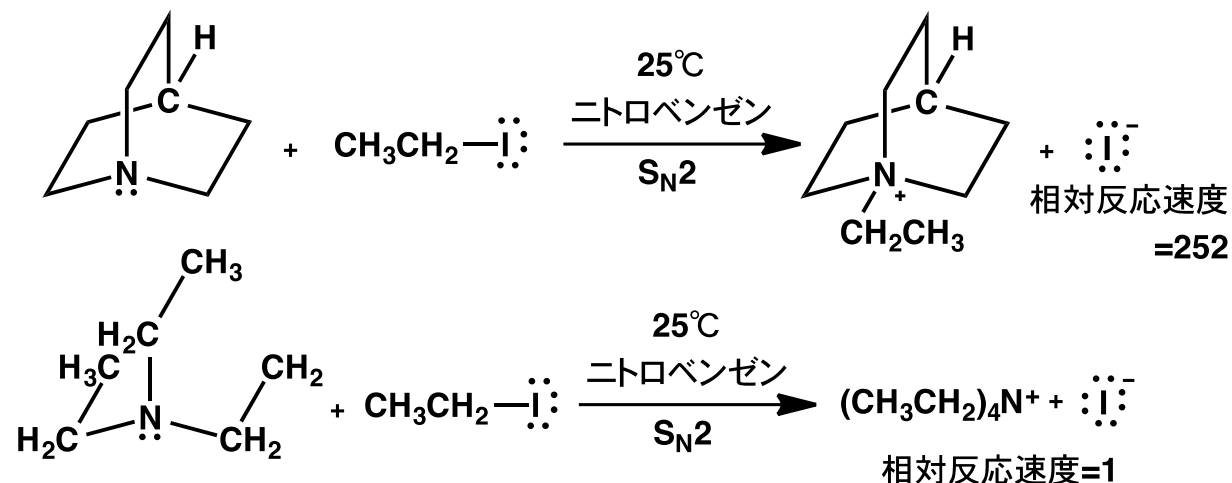
- ブレンステッド塩基性は水素の空の1s軌道との相互作用の尺度。求核性は炭素の空の2p軌道との相互作用の尺度。よって、これらは相互に密接な関連がある。



求核剤の構造による影響 その2

Nu⁻

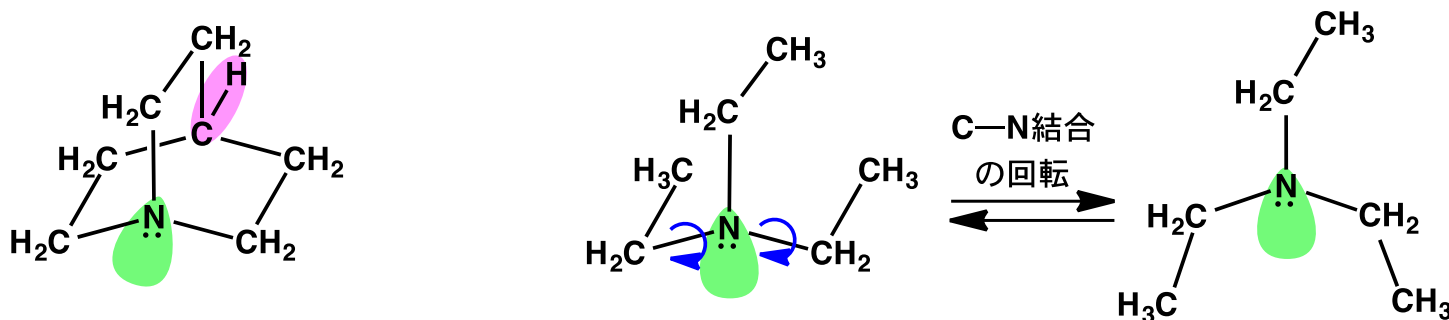
求核する電子が大きく露出していると反応性が高い



置換基が後方で結ばれたかご型分子は求核性が高い。

(塩基性はほぼ同じである、) トリエチルアミンよりもヨウ化エチルと速やかに反応する。

トリエチルアミンは実質的によりかさ高く、炭素-ヨウ素結合の後方から攻撃していく際に邪魔になる。





S_N2反応に影響を与える要素

(特に反応速度について)
(=反応しやすいかどうか)



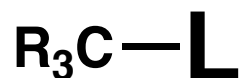
S_N2反応の速度に影響を与えるのは、

- ★★・脱離基 (L⁻)
 - ★★・求核剤 (Nu⁻)
 - ★★・求核を受ける化合物の構造 (R₃C-部分)
 - ★★★★・溶媒
- である。

それぞれに由来する影響をいくつか順に見ていこう



求核を受ける化合物の構造による影響 その1



Rの大きさがS_N2反応の反応速度に大きく影響する。

Rが全てHの場合（メチル）

Rのうち1つだけが炭素置換基の場合（第一級アルキル）

Rのうち2つが炭素置換基の場合（第二級アルキル）

S_N2反応は進行する。

Rが全てH炭素置換基の場合（第三級アルキル）

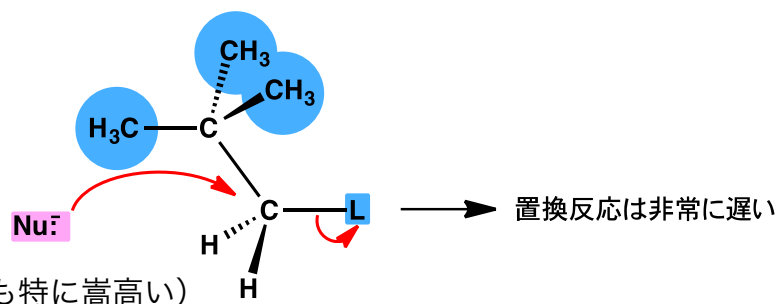
S_N2反応はほぼ進行しない。

S_N2における平均的な反応速度比

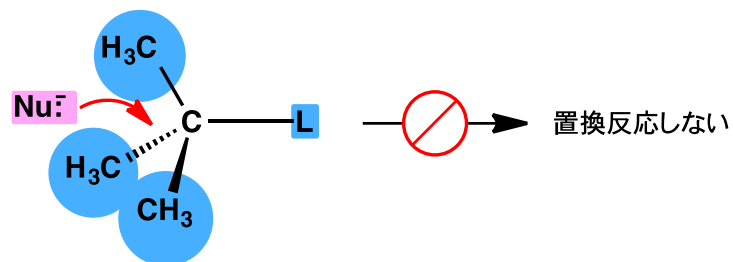
R	相対反応速度
CH ₂ =CHCH ₂	1.3
CH ₃	1
CH ₃ CH ₂	0.033
CH ₃ CH ₂ CH ₂	0.013
(CH ₃) ₂ CH	8.3×10 ⁻⁴
(CH ₃) ₃ CCH ₂	2×10 ⁻⁷
(CH ₃) ₃ C	~0

ネオペンチル-L

（第二級アルキルの中でも特に嵩高い）

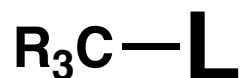


tert-ブチル-L





求核を受ける化合物の構造による影響 その2

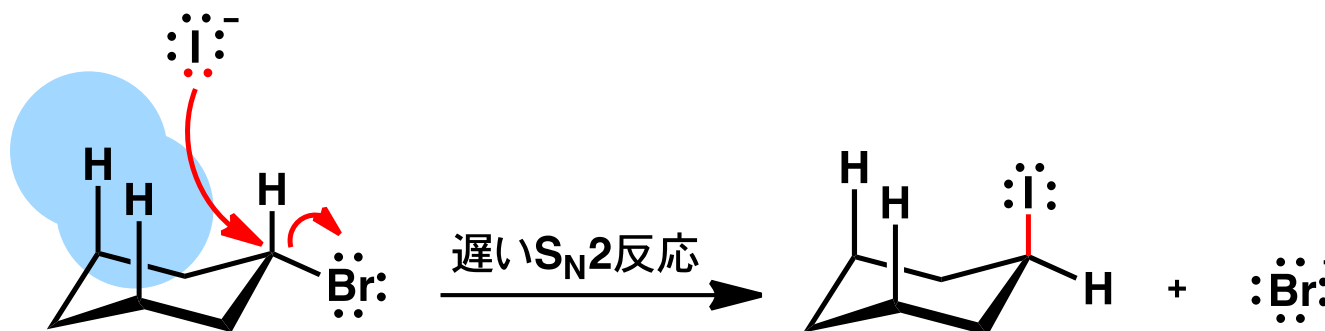


シクロヘキサン環上では S_N2 反応の反応速度は遅い
(1,3-ジアキシアル相互作用)

化合物	相対反応速度
臭化シクロペンチル	1.6
臭化シクロヘキシル	1×10^{-2}
臭化イソプロピル	1.0

同じ二級アルキルでもシクロヘキシルは遅い

攻撃してくる求核剤（下図ではヨウ化物イオン）は、アキシアルの炭素-水素結合によって少し阻害されている。



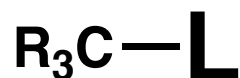
復習ポイント！

シクロヘキサンの立体配座

アキシアル水素とエクアトリアル水素



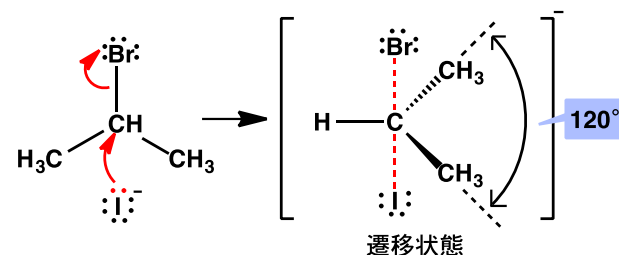
求核を受ける化合物の構造による影響 その3



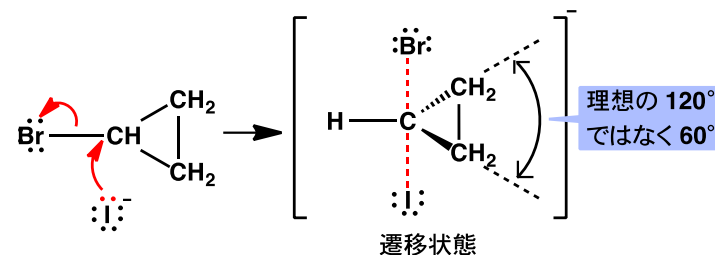
より小さな環上では、 S_N2 反応の反応速度はさらに遅い

化合物	相対反応速度
臭化シクロプロピル	$<10^{-4}$
臭化シクロブチル	8×10^{-3}
臭化シクロペンチル	1.6
臭化シクロヘキシル	1×10^{-2}
臭化イソプロピル	1.0

イソプロピルでは…



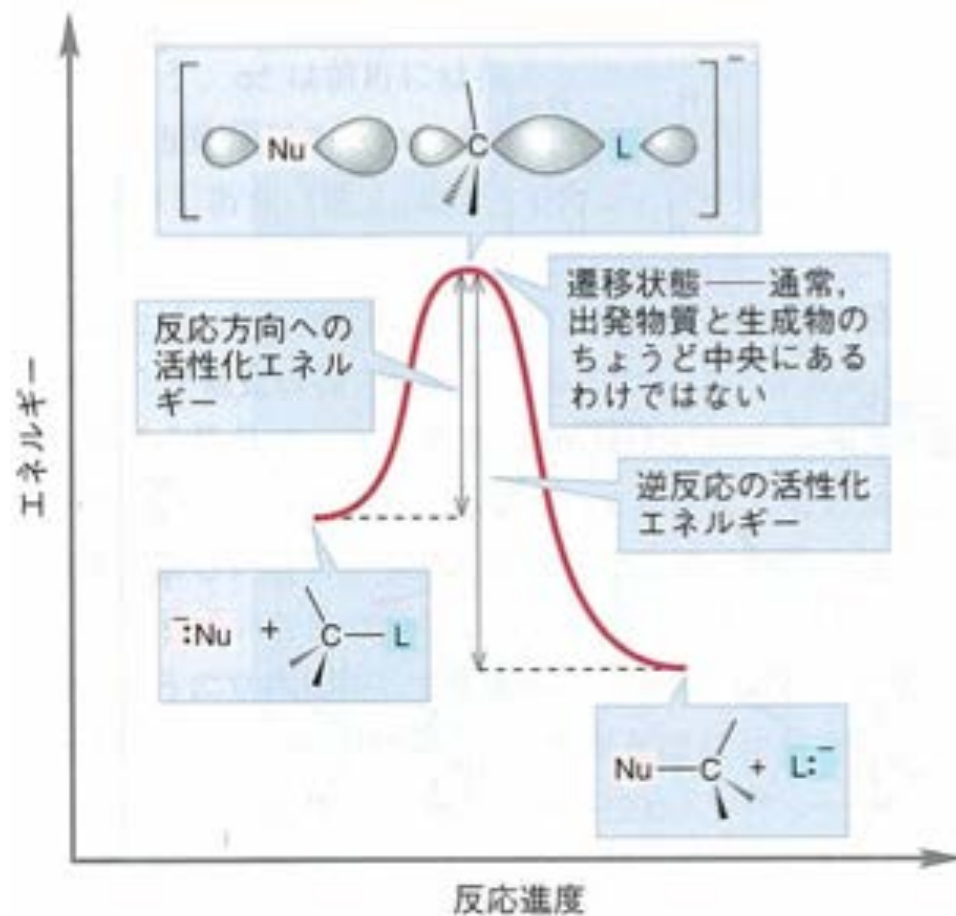
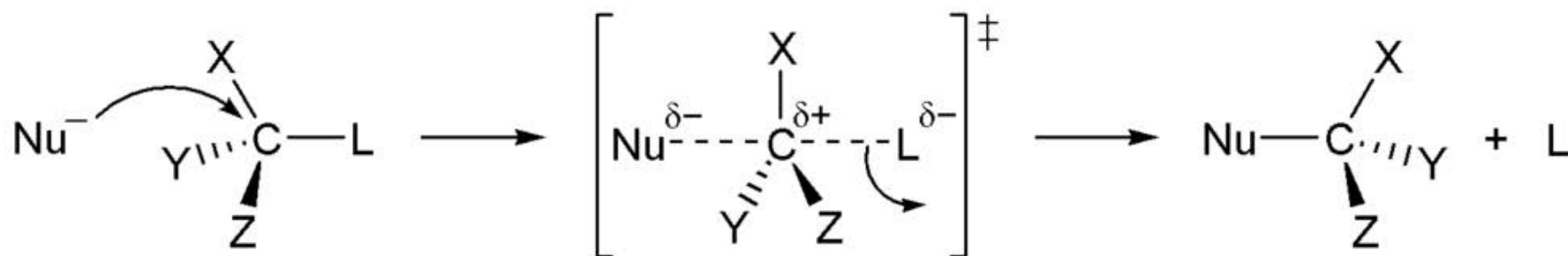
シクロプロピルでは…



遷移状態に注目！

遷移状態では基質はほぼ sp^2 混成となり、 120° に近い結合角を取る必要がある。環員数が小さいほどC-C-Cの角度は小さくなる。この結合角の減少が遷移状態での結合角ひずみを生じ遷移状態が取りにくくなる（遷移状態のエネルギーを上げる）

★★ 遷移状態エネルギーと反応速度の関係



遷移状態が不安定な構造

II

遷移状態のエネルギーが高い

活性化エネルギーが大きい

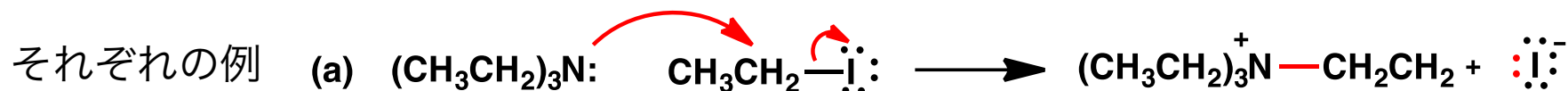
II

反応速度が遅い

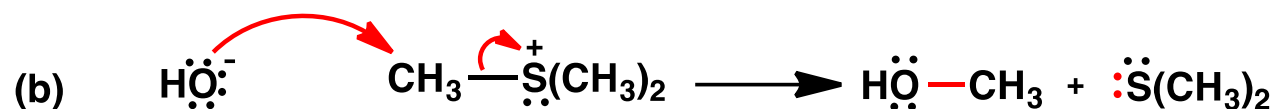


溶媒の種類による反応速度への影響

溶媒の極性によって、反応速度が速くなったり遅くなったり

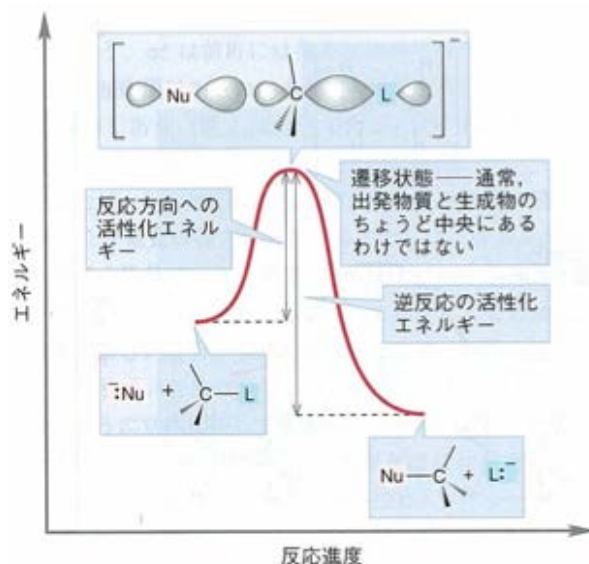


溶媒の極性が大きくなるに従い、反応速度が増す。



溶媒の極性が大きくなるに従い、反応速度が減少する。

なぜ？



遷移状態のエネルギーが高い

II

反応速度が遅い

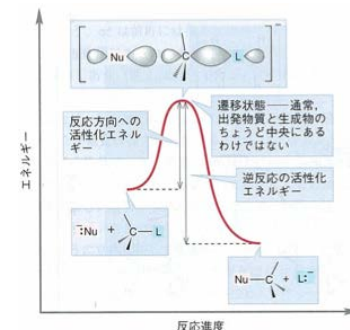
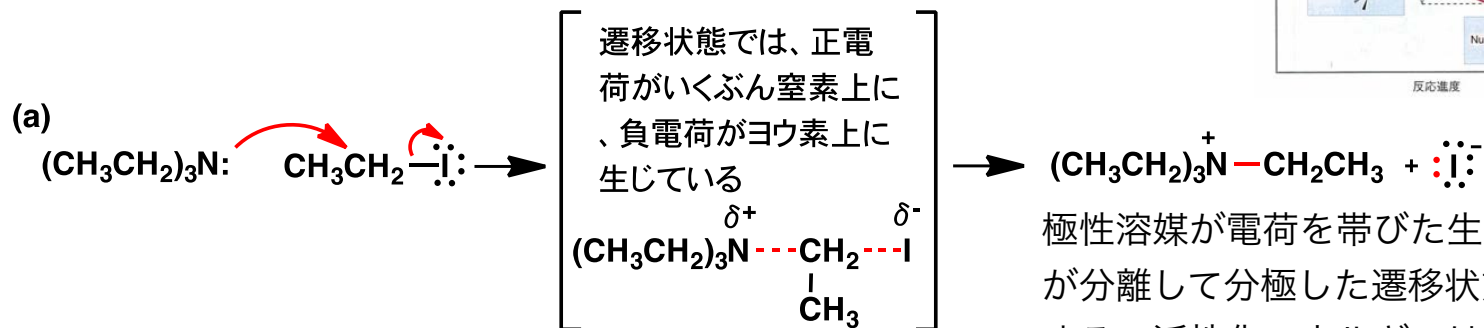
を思い出そう。



溶媒の種類による反応速度への影響

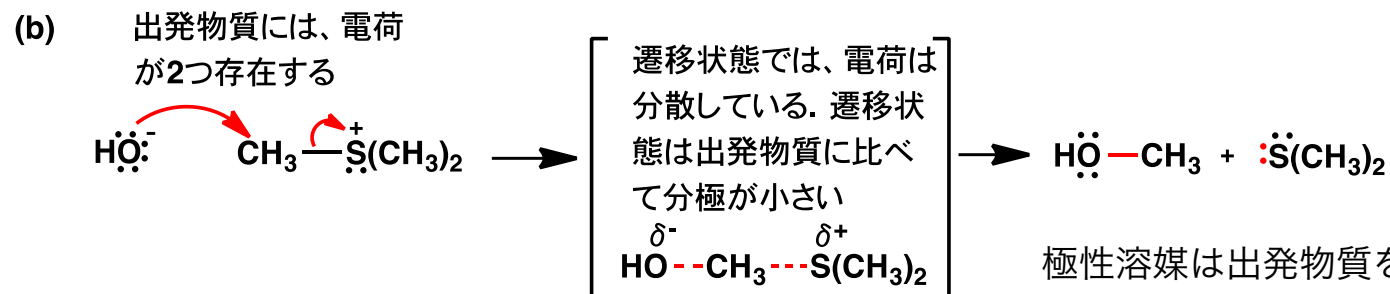
溶媒の極性によって、反応速度が速くなったり遅くなったり

溶媒の極性**大** → 反応速度**大**の例



極性溶媒が電荷を帯びた生成物や電荷が分離して分極した遷移状態を安定化する。活性化エネルギーは低下。

溶媒の極性**大** → 反応速度**小**の例



極性溶媒は出発物質を安定化する。よって活性化エネルギーが高くなる。

実用的なS_N2反応例をいくつか

一般的な有機化合物であるアルコールを原料に
S_N2反応を行うための工夫を見ていこう



単なるアルコール（水酸基）はS_N2反応しにくい

求核剤として

求核種	名 称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

脱離基として

脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂ ⁺	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18



アルコールを求核剤として使うには？

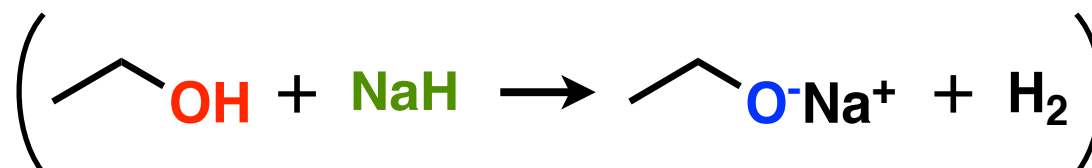
塩基を共存させる



これは『Williamsonのエーテル合成』と呼ばれている

求核種	名称	相対的求核性
きわめて優れた求核試薬		
NC ⁻	シアン化物イオン	126,000
HS ⁻	チオラートイオン	126,000
I ⁻	ヨウ化物イオン	80,000
優れた求核試薬		
HO ⁻	水酸化物イオン	16,000
Br ⁻	臭化物イオン	10,000
N ₃ ⁻	アジドイオン	8,000
NH ₃	アンモニア	8,000
NO ₂ ⁻	亜硝酸イオン	5,000
劣った求核試薬		
Cl ⁻	塩化物イオン	1,000
CH ₃ COO ⁻	酢酸イオン	630
F ⁻	フッ化物イオン	80
CH ₃ OH	メタノール	1
H ₂ O	水	1

アルコールは塩基によりプロトンを引き抜かれ、アルコキシドイオンとなる
(この時アルコールは酸として働いている)



アルコキシドイオンは強い求核性を持つ

復習ポイント！

酸としてのアルコール、pKaによる塩基性強度の比較
(pKaの表を見返してアルコキシドが強い求核剤であることを確認せよ)

練習：この一連の反応の電子の矢印を書いてみよ

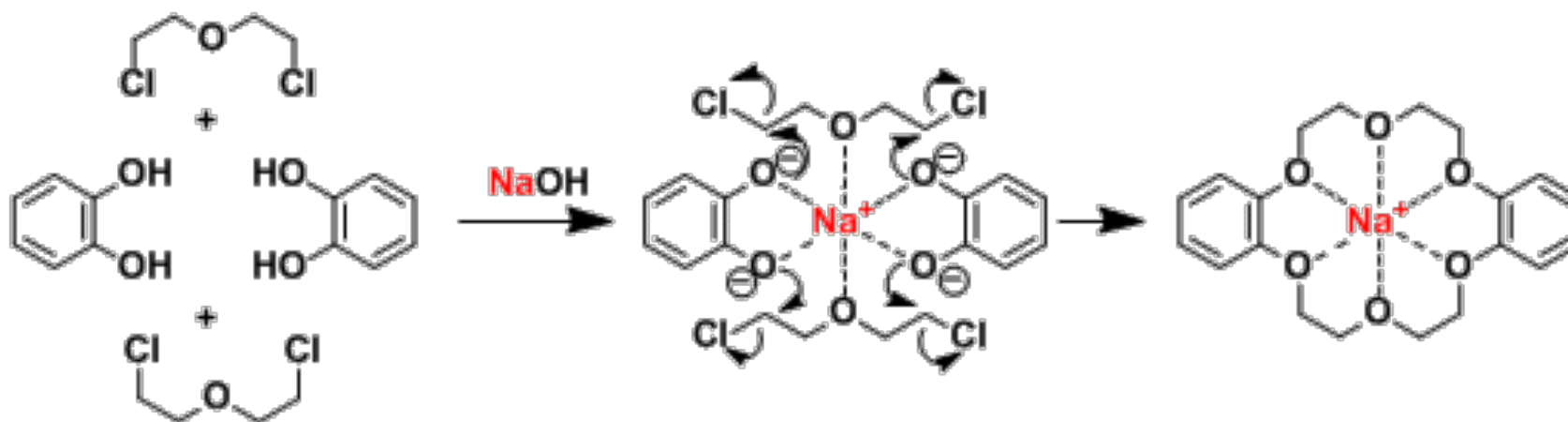


アルコールを求核剤として使うには？

塩基を共存させる



コレを応用してクラウンエーテルは合成される



http://www.chem-station.com/blog/2002/02/crown_ether.html

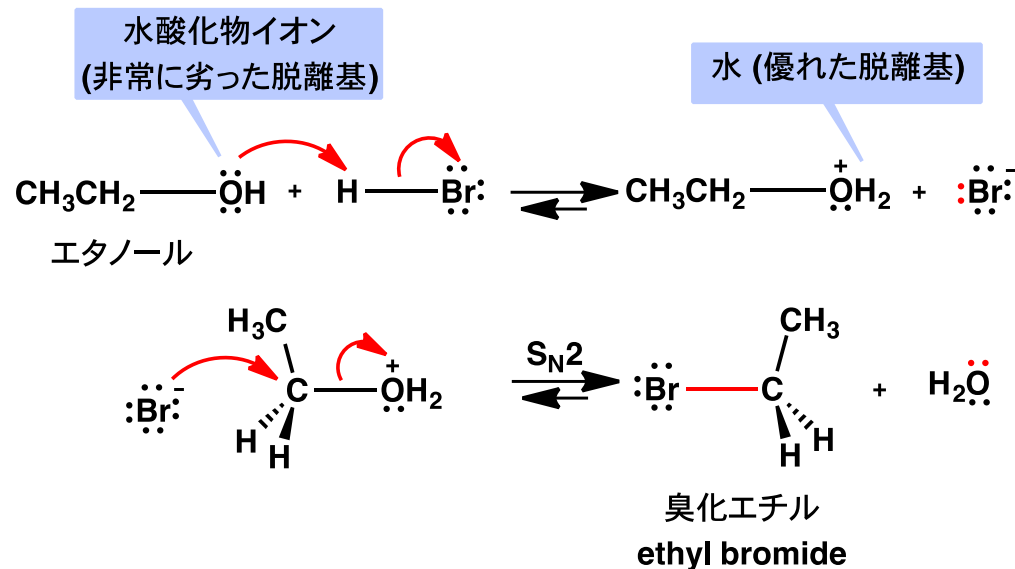
求核置換反応で合成される。『鋳型合成』というキーワードも興味があれば調べてみよう



アルコールを求核を受ける化合物として使うには？

(= 水酸基を脱離させるには？)

酸を共存させる



脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

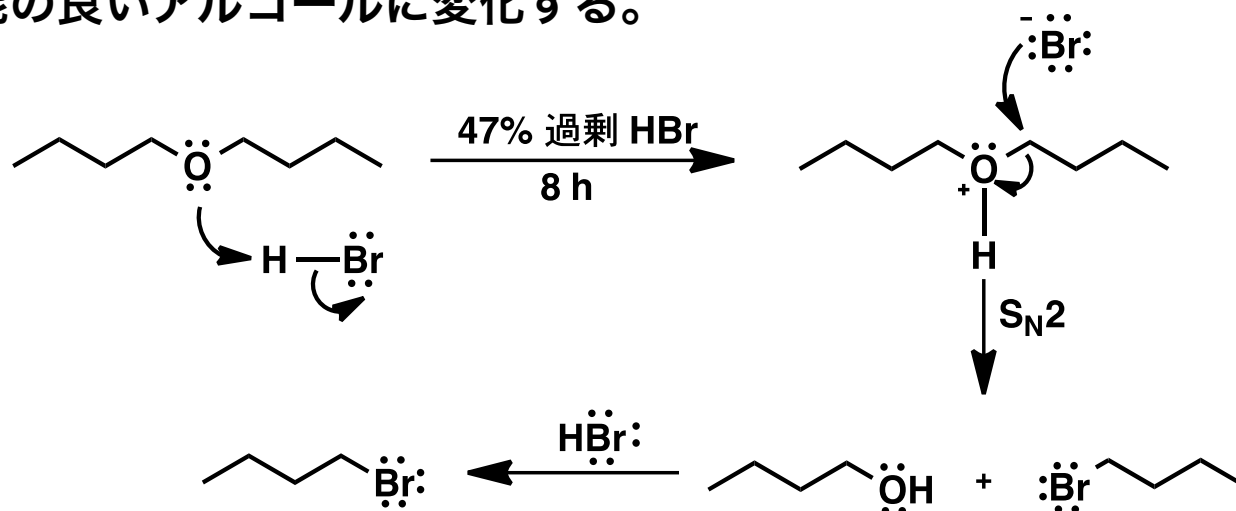
水酸基を『活性化』

復習ポイント！
塩基としてのアルコール



関連する話として…、エーテルの開裂

エーテルもアルコールと同様に酸によって活性化され、片方が脱離能の良いアルコールに変化する。



脱離基	名 称	共役酸	pK _a
優れた脱離基			
I ⁻	ヨウ化物イオン	HI	-10
Br ⁻	臭化物イオン	HBr	-9
Cl ⁻	塩化物イオン	HCl	-8
OSO ₂ R ⁻	スルホン酸イオン	HOSO ₂ R	-3
OH ₂	水	H ₃ O ⁺	-1.7
劣った脱離基			
F ⁻	フッ化物イオン	HF	+3.2
SH ⁻	チオラートイオン	H ₂ S	+7.0
CN ⁻	シアン化物イオン	HCN	+9.4
OH ⁻	水酸化物イオン	H ₂ O	+15.7
OCH ₂ CH ₃ ⁻	エトキシドイオン	HOCH ₂ CH ₃	+15.9
OR ⁻	アルコキシドイオン	HOR	+16~+18

ここでも、プロトン化によって脱離基が活性化されている

復習ポイント！

塩基としてのエーテル

(pK_aの表を見返してアルコールが良い脱離基であることを確認せよ)



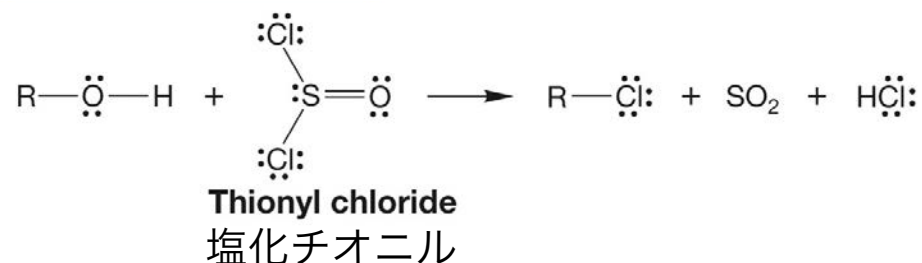
アルコールを求核を受ける化合物として使うには？

(水酸基をより良い脱離基に変換する)

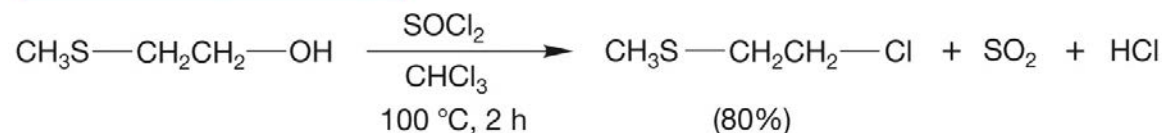
水酸基→塩素に変換

塩化チオニルを使用

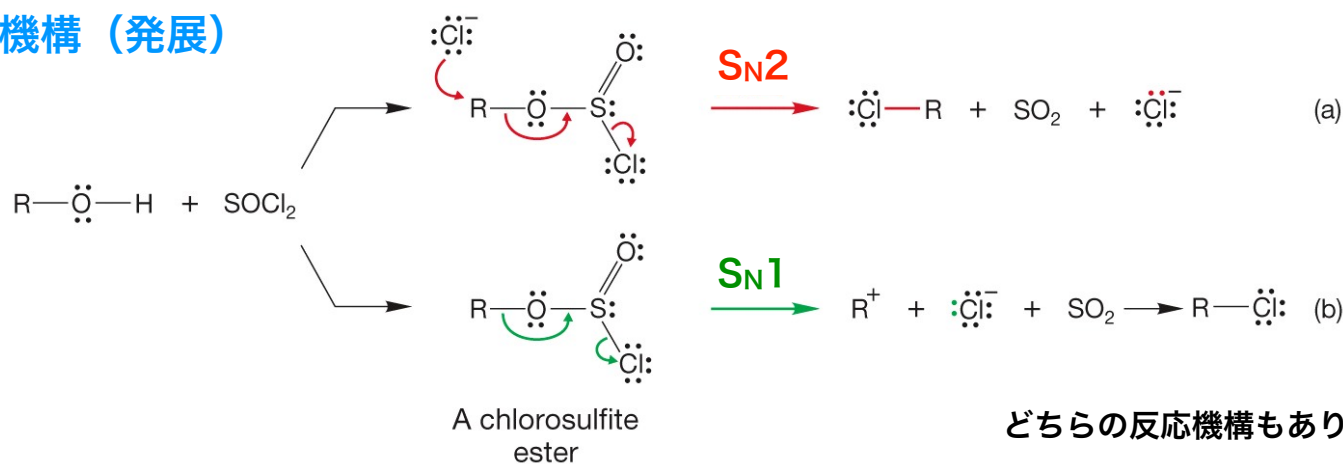
一般式



実施例



★★★★ 反応機構 (発展)



どちらの反応機構もありうる

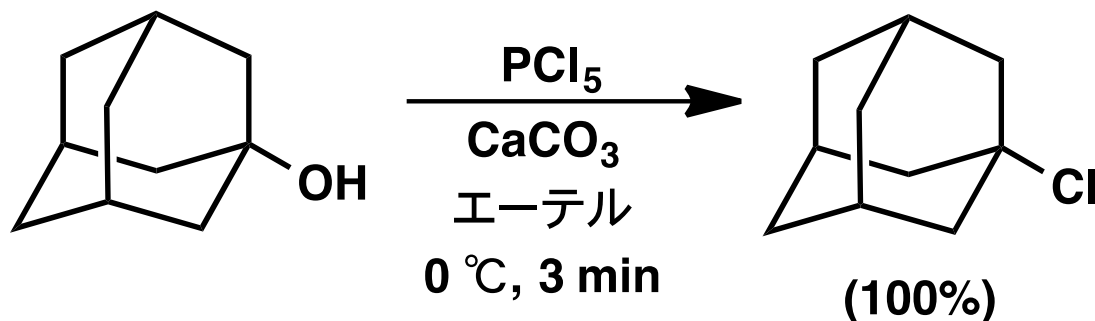
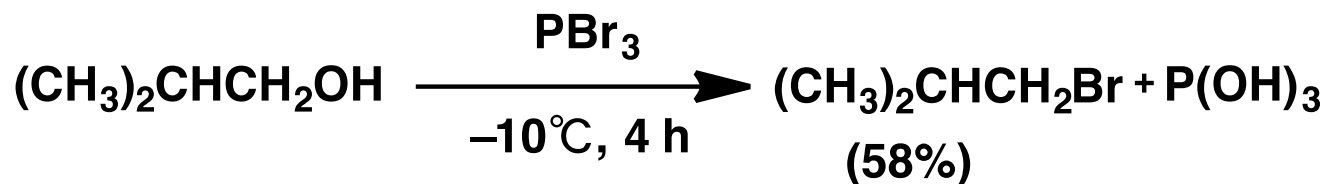


アルコールを求核を受ける化合物として使うには？

(水酸基をより良い脱離基に変換する)

水酸基→塩素/臭素に変換 ハロゲン化リンを使用

実施例

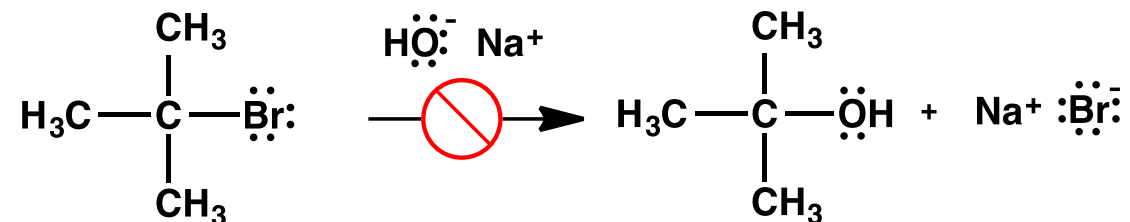


ハロゲン化アルキルの合成法ともいえる

S_N1 反応

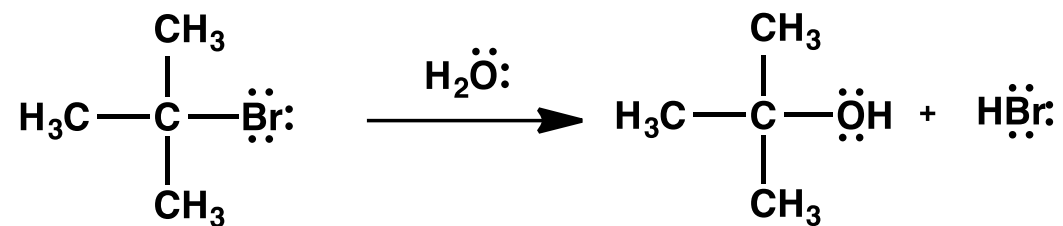
★★ 臭化 $tert$ -ブチルの求核置換反応はおきるか？

既に学んだとおり、



第三級ハロゲン化アルキルである臭化 $tert$ -ブチルは、
強い求核剤である水酸化物イオンと混ぜても $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を起こさない。

しかしながら、

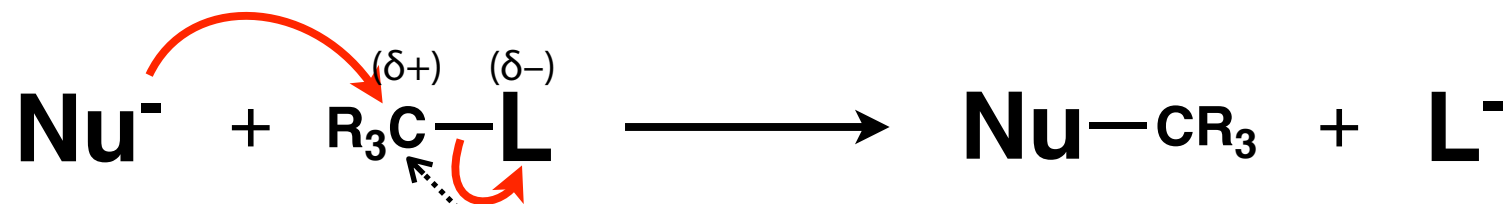


臭化 $tert$ -ブチルは、

(より弱い求核剤であるはずの) 水と反応し、求核置換産物を与える！



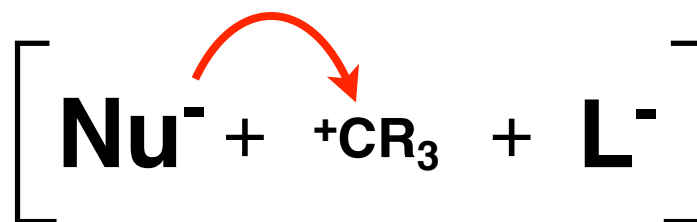
今日は、求核置換反応をやります



電子不足の炭素原子（求核を受けやすい）

こちらは一段階反応
($\text{S}_{\text{N}}2$ 反応と呼ぶ)

別の書き方でも説明できる



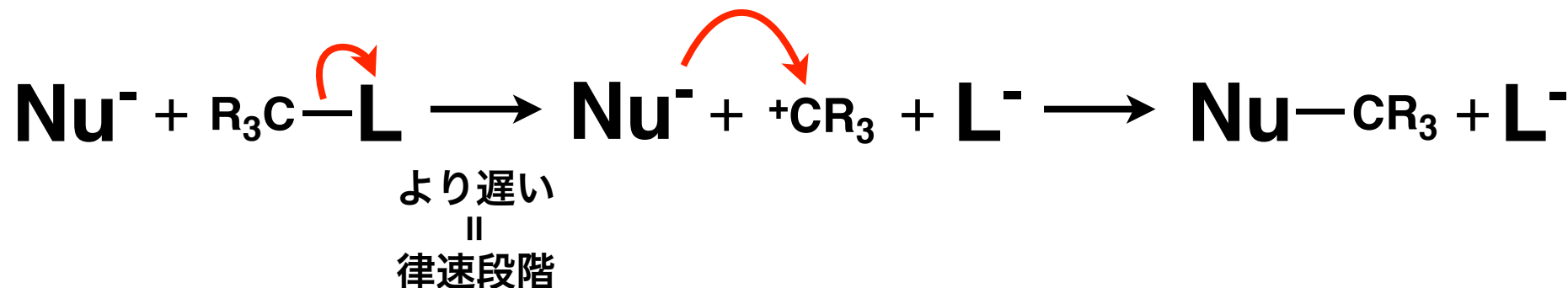
(本当は三段階)
こちらは二段階反応
($\text{S}_{\text{N}}1$ 反応と呼ぶ)

これについては後半で

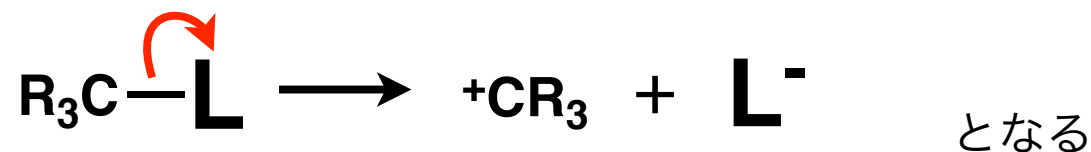


これが、S_N1 反応

一分子求核置換反応



一段階目の反応だけを抜き出すと、



律速段階が1分子反応である（コレがS_N1の「1」の由来）

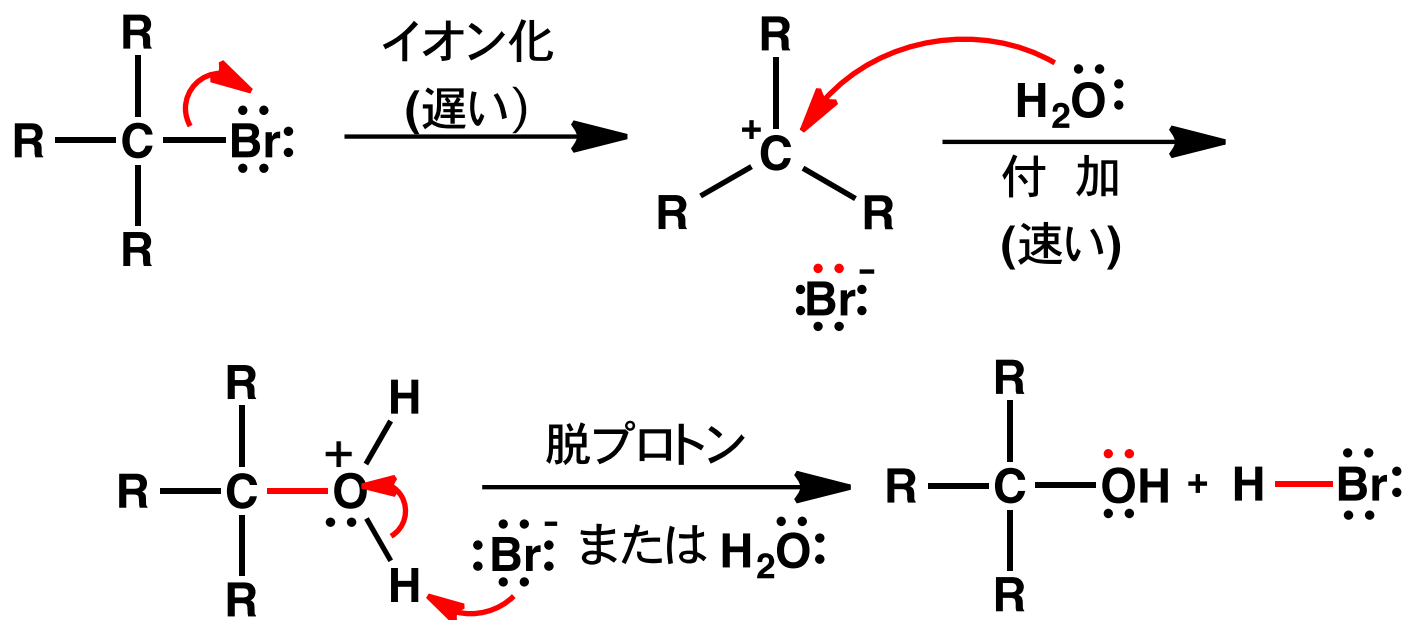
つまり、反応速度は1つの分子の濃度に依存する

$$\text{反応速度} = k [\text{R}_3\text{C}-\text{L}]$$



改めて、臭化 $tert$ -ブチルの S_N1 反応をみる

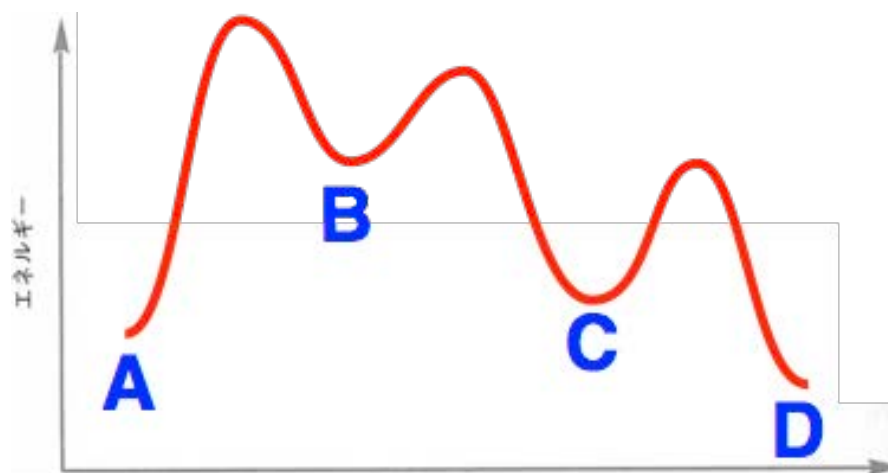
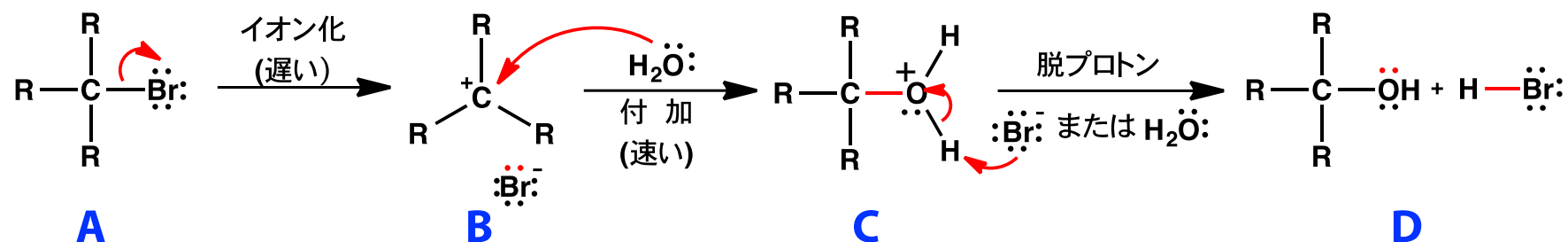
S_N1 反応の反応機構も併せて確認



遅いイオン化につづいて、
カルボカチオンが求核試薬で速やかに補足される。
この例は加溶媒分解(solvolysis)と呼ばれる。
(水の場合は特に加水分解と呼ぶ)



S_N1 反応の反応座標図



一段階目 (イオン化)の遷移状態は、
二段階目や三段階目の遷移状態に比べて、
エネルギーが高い。 → **なので一段階目が律速段階**



S_N1 反応に影響する要素

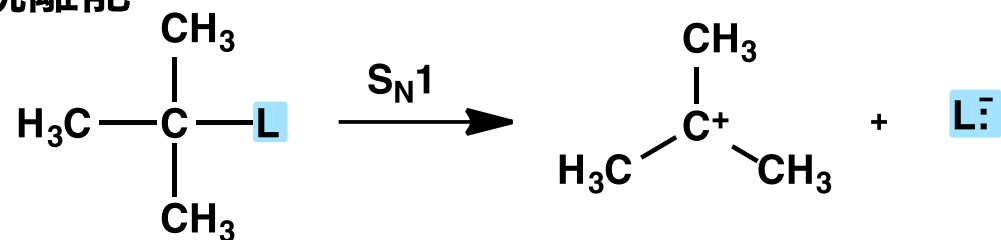
(特に反応速度について)

S_N1 の律速段階は一段階目 = つまり、求核剤は反応速度に影響しない

(求核性が強い求核剤を使っても速度は変わらない)

反応速度に影響するのは…

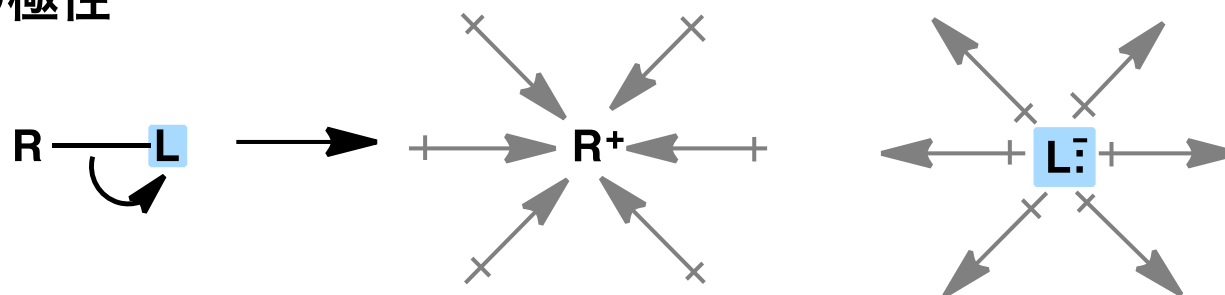
1. 脱離基の脱離能



脱離基 L⁻ が安定なほど (その共役酸の酸性度が高いほど) 速い。



2. 溶媒の極性



極性溶媒中では、S_N1 反応で生じるイオン種 (極性高) が、
溶媒の双極子モーメントで安定化される (溶媒和と呼ぶ) ため、
反応促進される。
水の場合は水和

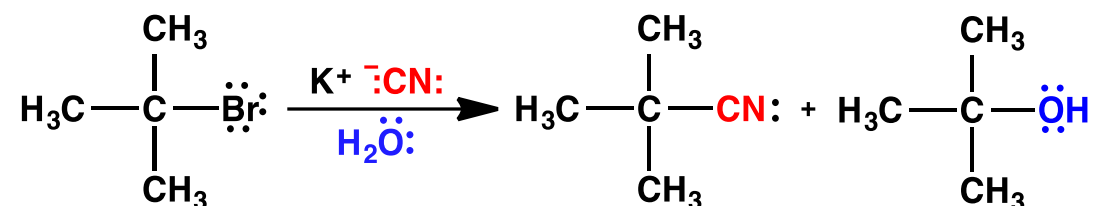


では、求核剤はS_N1反応にどう影響する？

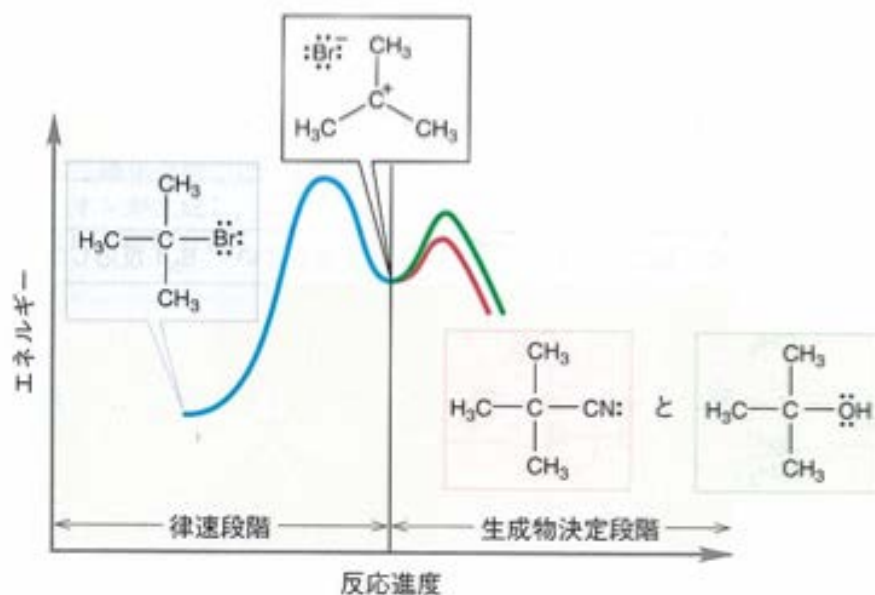
くどいようだが、求核剤は反応速度には影響しない。

ここでは、2つの求核剤が競合する状況を考えよう。

臭化 $tert$ -ブチルとシアン化物イオンとの反応を水中で行うと…



より強い求核剤であるシアン化物イオンとの反応で得られる、シアン化 $tert$ -ブチルがより多く生成する。



一段階目は律速段階
(rate-determining step)
反応全体の速度を決定する段階

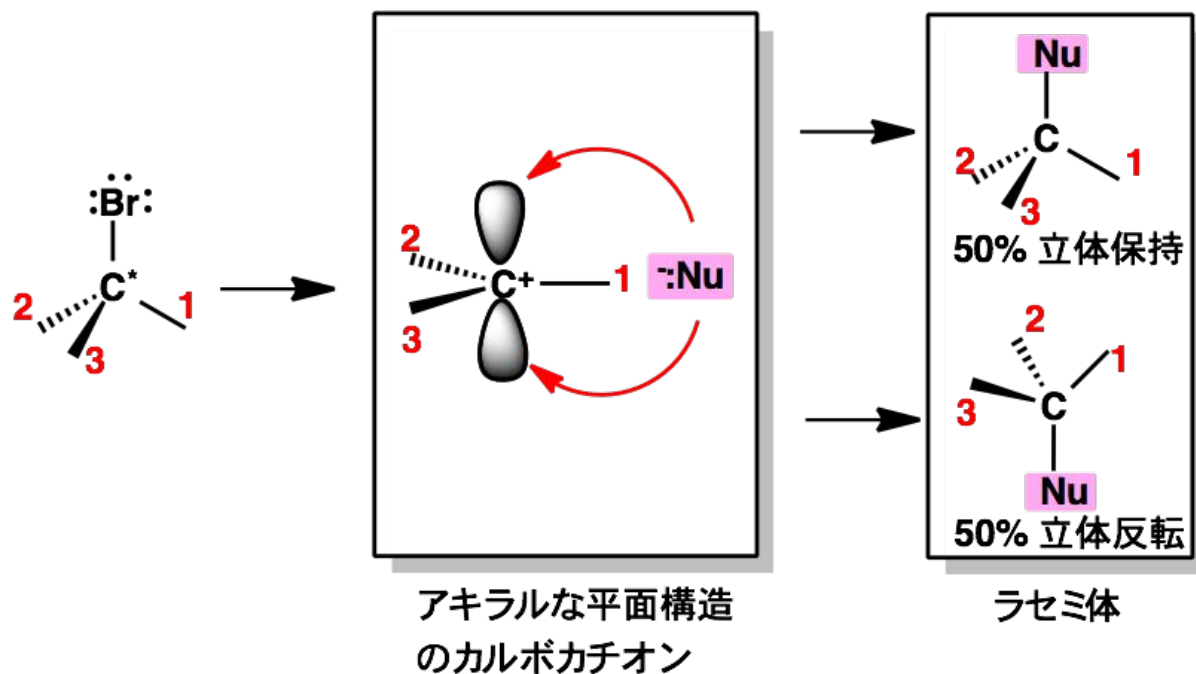
二段階目は生成物決定段階
(product-determining step)
生成物の構造が決定される段階

求核性が強い求核剤による
生成物が優先して生成する



S_N1 反応における立体化学を考える

S_N2反応（立体反転）とは違って…

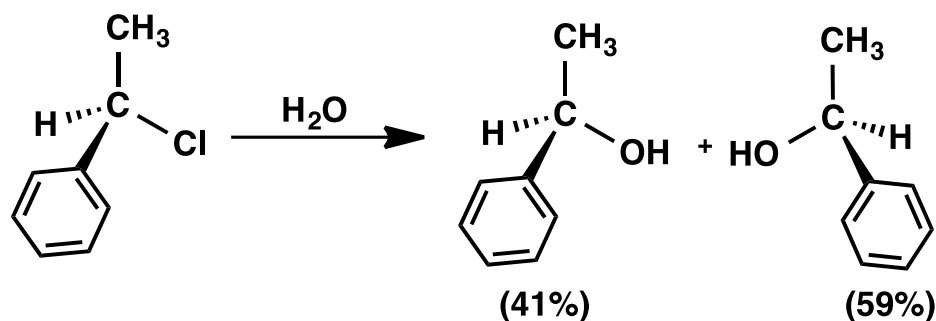
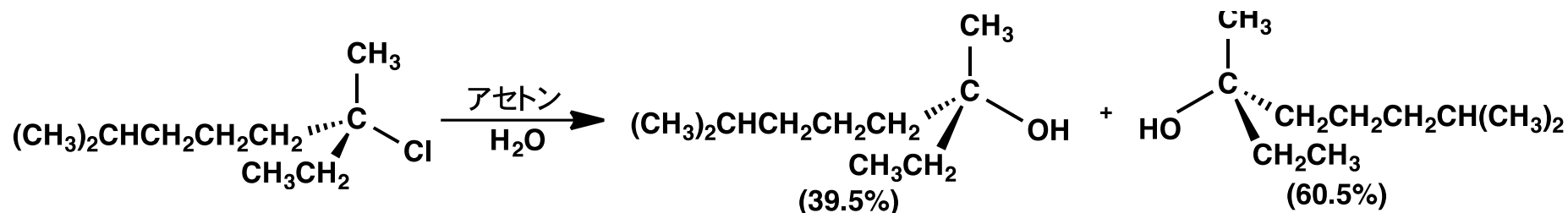


sp²混成をとるカルボカチオンに対して、
求核剤が上 or 下から反応するかで反応産物の立体が決まる。

そのため、原理的にはラセミ体の生成物を与える（様に思える）。

★★★★★ S_N1 反応における立体化学を考える

しかし実際は…



一般に、完全なラセミ化は起こらない。

ほとんどの場合、立体配置の反転した生成物が過剰に生成する。
(部分的なラセミ化が起こる)

★★ なんせ大事なのは、

S_N2と違って、生成物の立体化学が混ざり物になる！

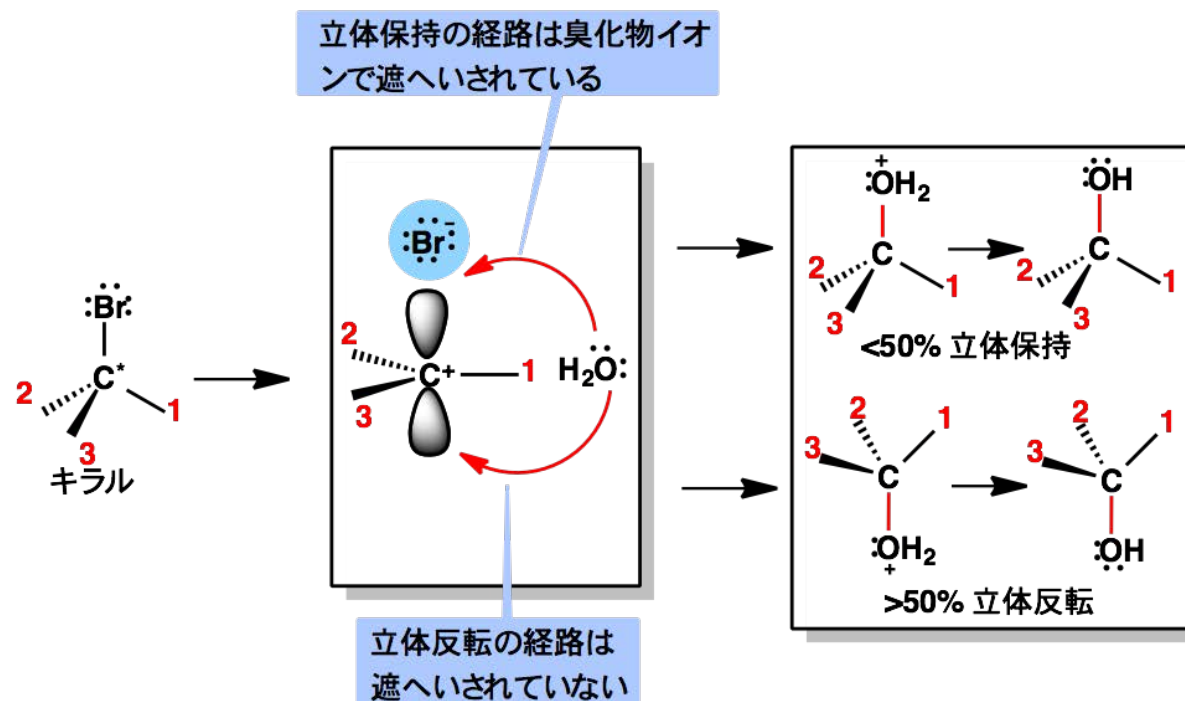
ということ

★★★★★ S_N1 反応における立体化学を考える

一般に、完全なラセミ化は起こらない。

ほとんどの場合、立体配置の反転した生成物が過剰に生成する。
(部分的なラセミ化が起こる)

何故か？【これは発展】

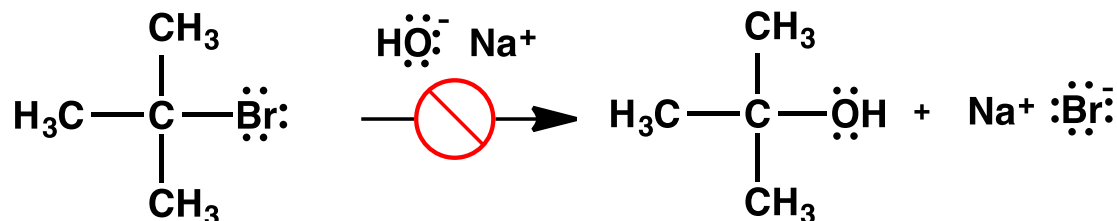


脱離基 (この場合は臭化物イオン) が完全に解離しない限り、カルボカチオンから立体保持生成物が生成する面を遮へいする。その結果、ほとんどのS_N1反応では立体反転が過剰に起こる。

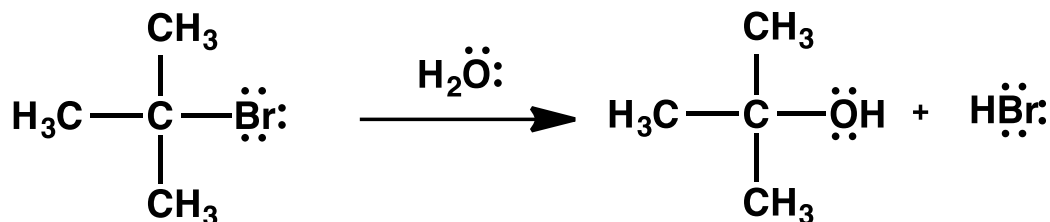


ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？

S_N2



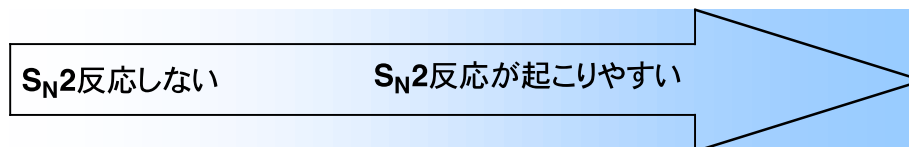
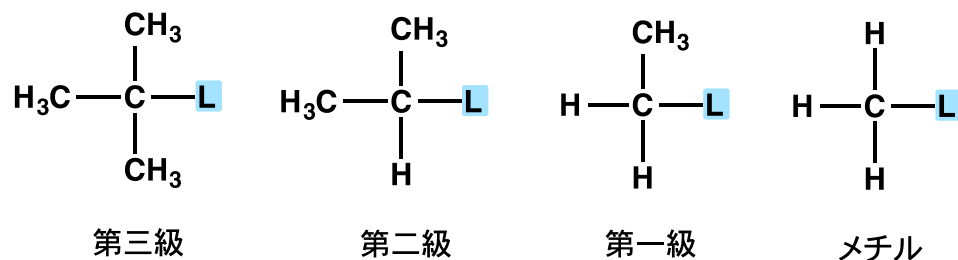
S_N1



第三級ハロゲン化アルキルは、 S_N1 反応が優先される

逆に、第一級ハロゲン化アルキルは、 S_N2 反応が優先される

(これは既に説明した。立体障害のため。)





ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？

第三級のハロゲン化アルキルは、 S_N1 反応が優先される

なぜ？

第三級カルボカチオンは他のカルボカチオンよりも相対的に安定
(第二級や第一級)

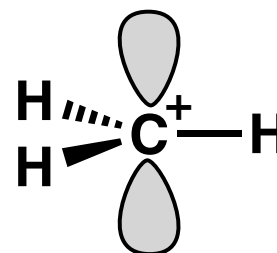
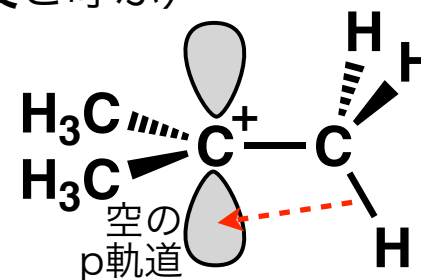
カルボカチオンの生成熱 ΔH_f° (単位kJ/mol, 括弧内はkcal/mol)

	カルボカチオン	置換様式	ΔH_f°
1	$^+\text{CH}_3$	メチル	1093 (261.3)
2	$^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	902 (215.6)
3	$^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	883 (211)
4	$^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	第一級	849 (203)
5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$	第二級	799 (190.9)
6	$\text{H}_3\text{CCH}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	第二級	766 (183)
7	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$	第三級	694 (165.8)



【ここは発展】

隣接する炭素のC-H結合が
カルボカチオン炭素の空のp軌道と
相互作用することで安定化
(超共役と呼ぶ)



第一級や第二級では
超共役による安定化は少ない
メチルカチオンでは
超共役できない



ところで、なぜ臭化 $tert$ -ブチルは S_N1 反応なのか？

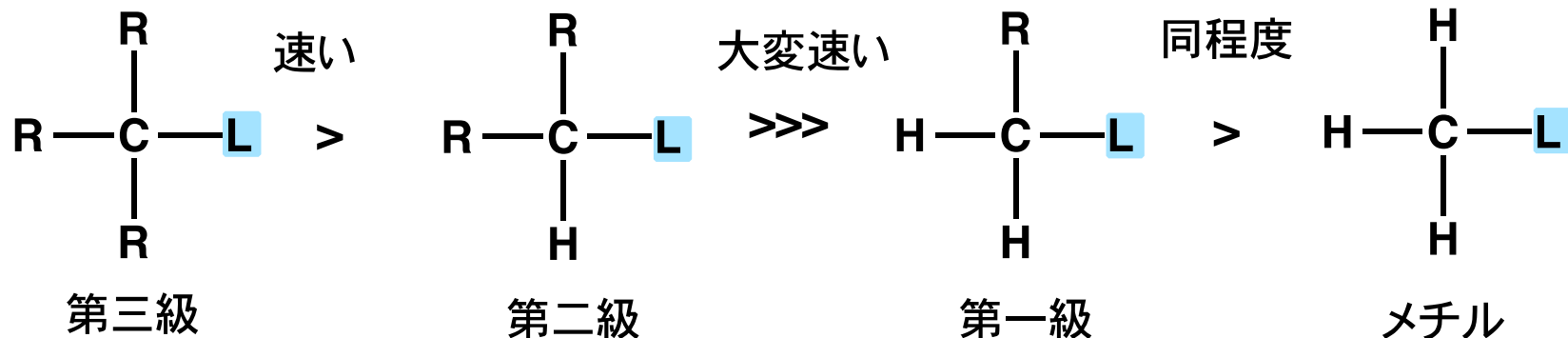
第三級のハロゲン化アルキルは、 S_N1 反応が優先される

なぜ？

第三級カルボカチオンは他のカルボカチオンよりも相対的に安定
(第二級や第一級)

この安定性が S_N1 反応の起こりやすさに相関

S_N1 反応における相対的な反応性

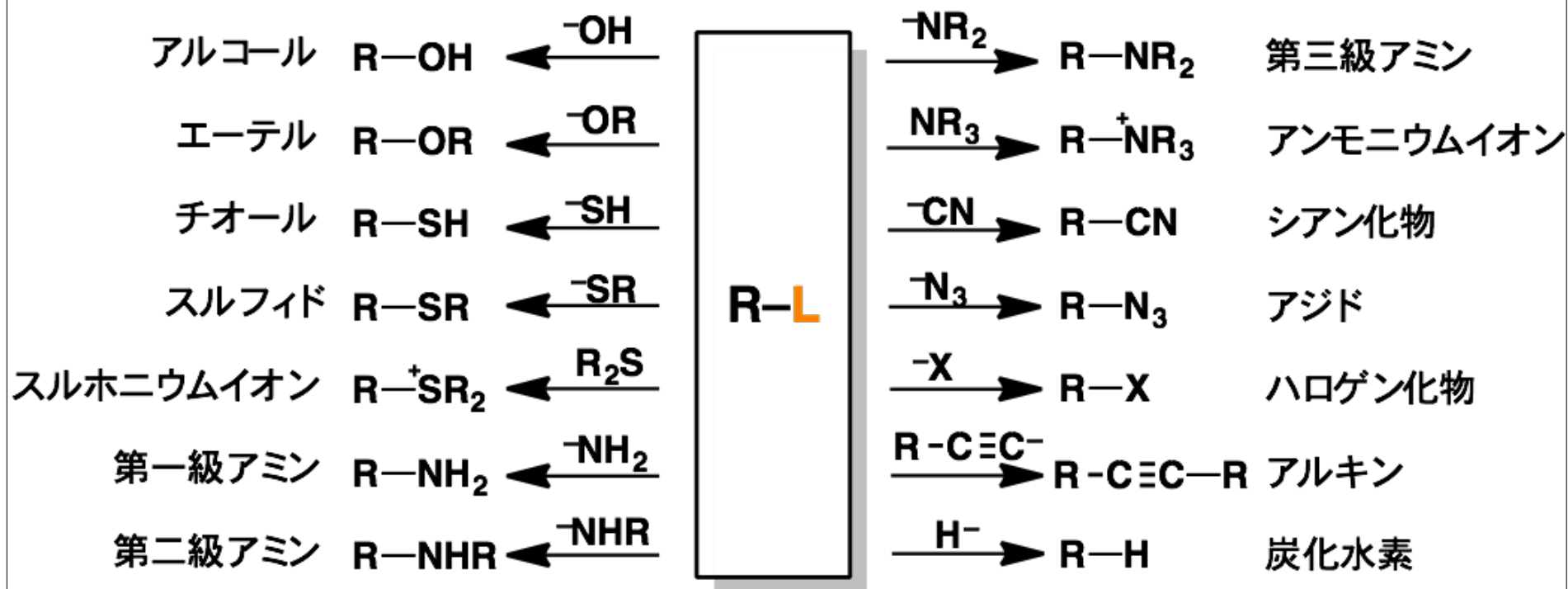


その不安定さから、第一級カルボカチオン中間体を経由する反応は非常に考えにくい。

求核置換反応による 有機化合物の合成



求核置換反応を使って色々な化合物が作れる



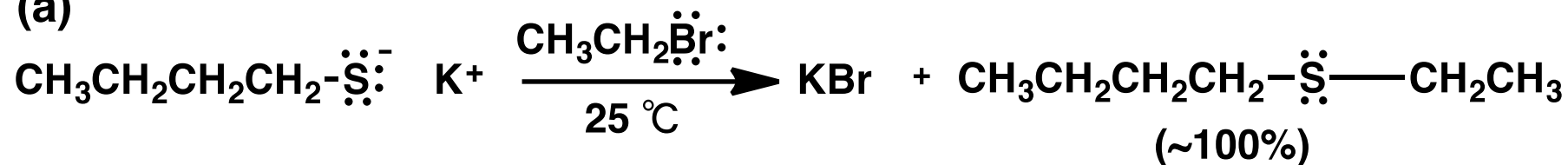
いくつかの実例を見ていこう



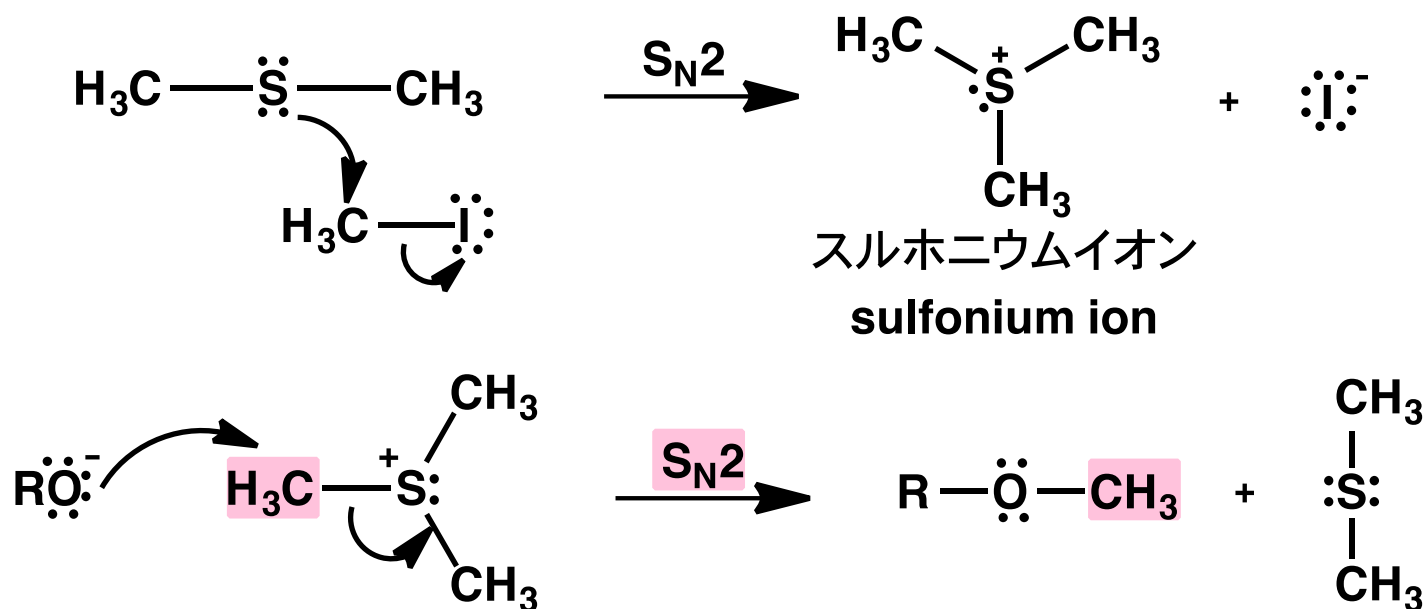
硫黄求核剤の反応

【自習】

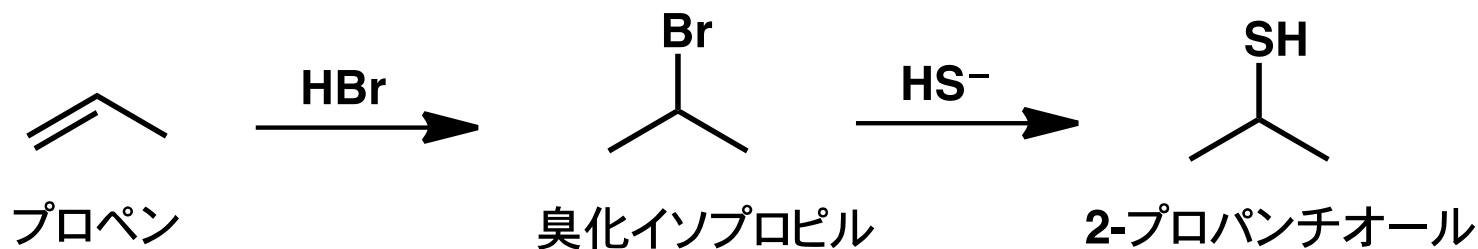
(a)



(b)



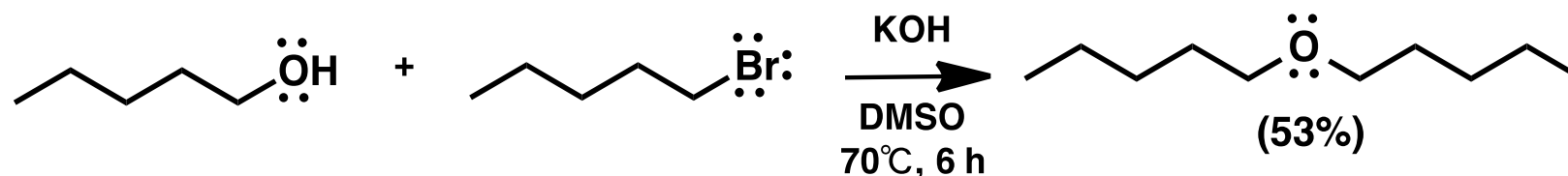
(c)



★★★★
【自習】

酸素求核剤の反応

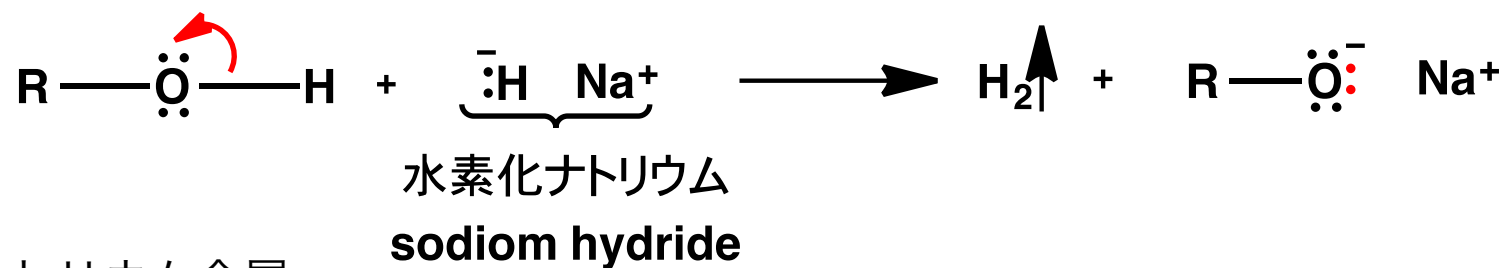
～Williamsonのエーテル合成～



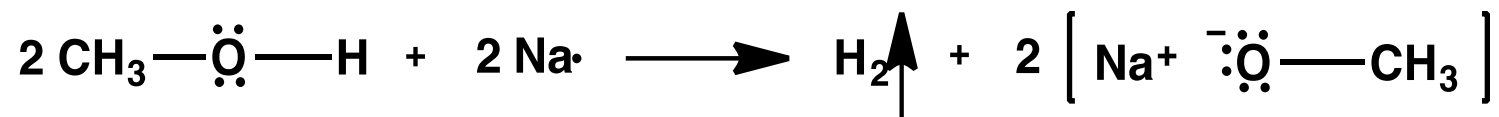
★★★★★

アルコキシドの発生法

1) 水素化ナトリウム



2) ナトリウム金属

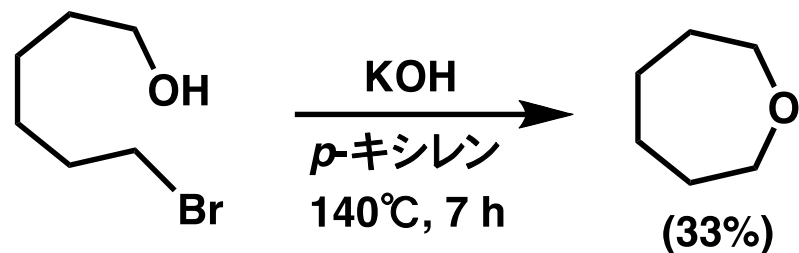




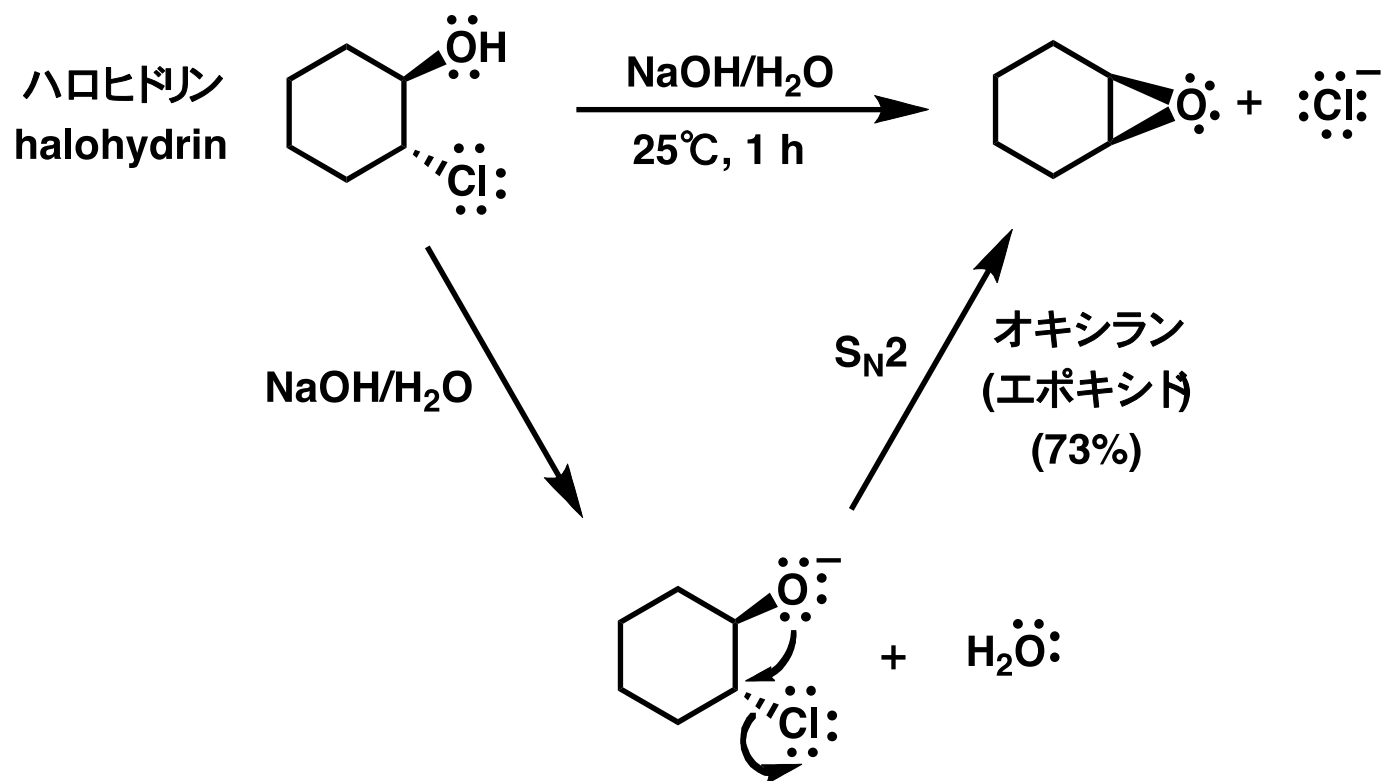
【自習】

分子内反応

環状エーテル合成

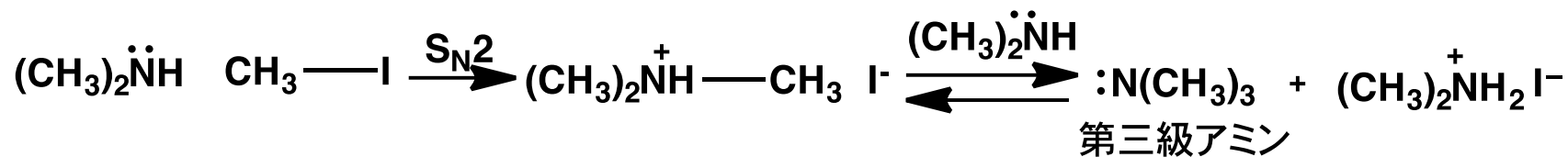
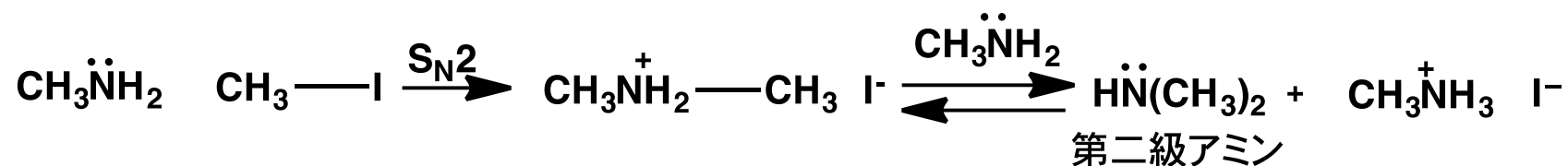
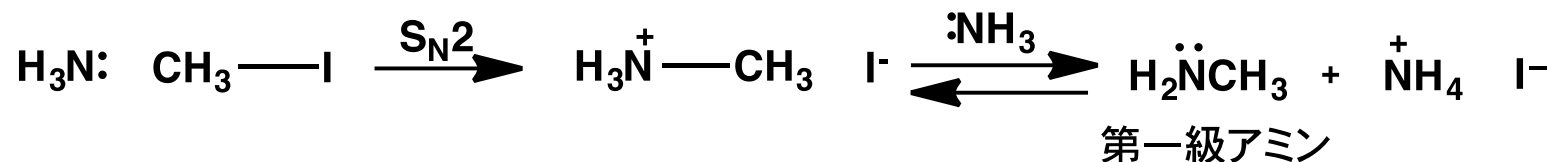


エポキシドの合成

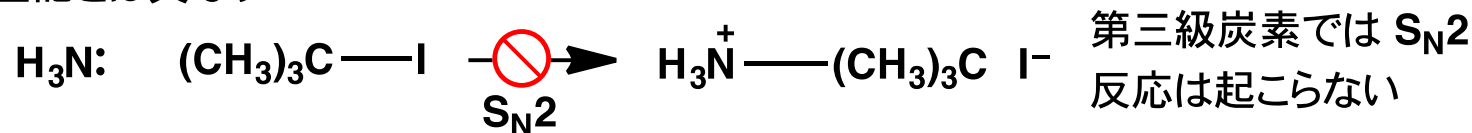


★★★
【自習】

窒素求核剤の反応



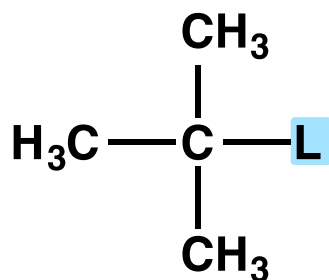
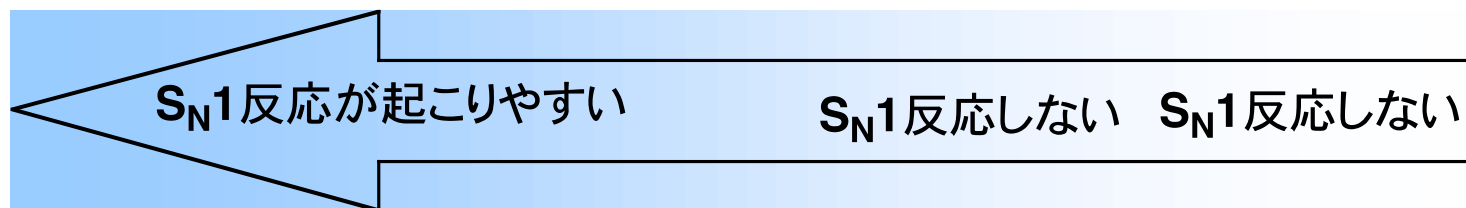
上記とは異なり



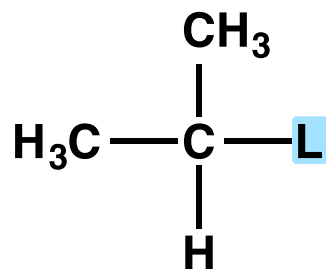
求核置換反応のまとめ



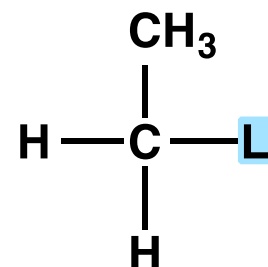
S_N2反応とS_N1反応のまとめ その1



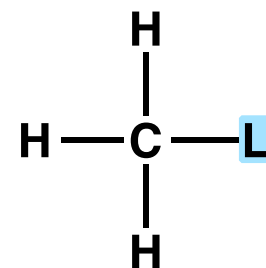
第三級



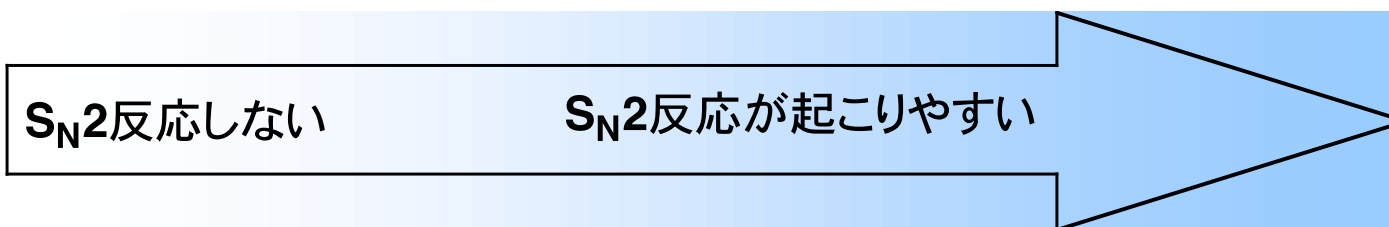
第二級



第一級



メチル

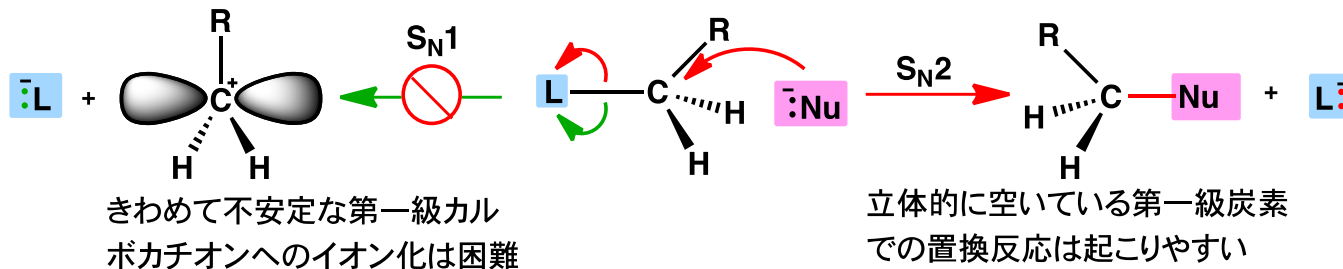


S_N1反応とS_N2反応はお互いに相補的である。

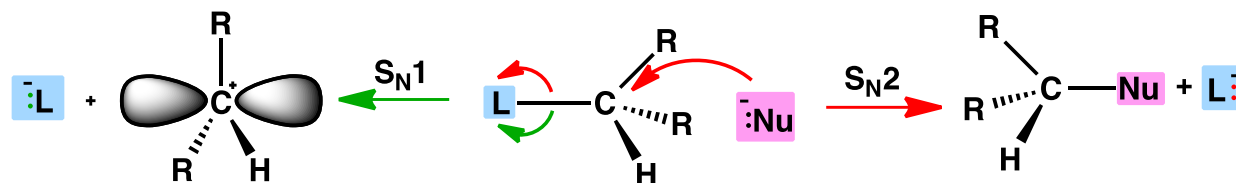


S_N2反応とS_N1反応のまとめ その2

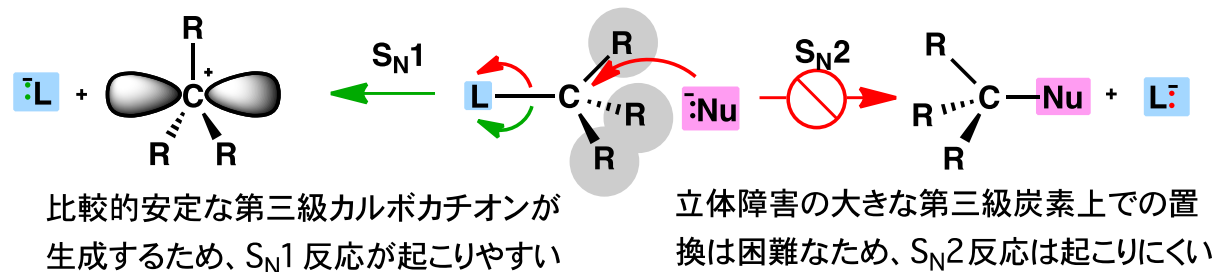
第一級化合物ではS_N2反応が起こりやすい。



第二級化合物ではS_N1とS_N2反応がともに起こりうる。



第三級化合物ではS_N1 反応が優先する。





求核置換反応の実例 ハロゲン化アルキルなどの反応

求核試薬 (Nu:)

脱離基 (:L)

