

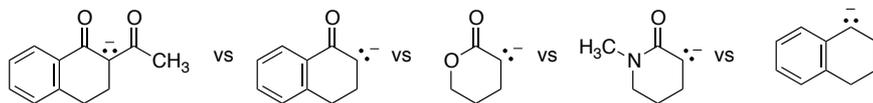
問1

1-1、1-4、1-6 共通 「酸性度が高い順番に並べよ」

「酸性度が高い順番に並べよ」という問題が出た場合は、対アニオンの安定性を比べること。安定であれば酸性度はより高いと言える。

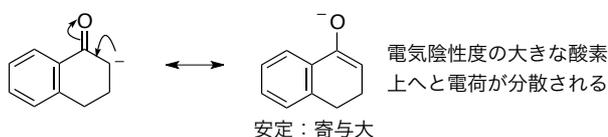
問1-1

比較対象は、次の5つの対アニオン。これらを安定な順に並べればよい。



○ポイント1：カルボニルα位の酸性度はなぜ高いのか？

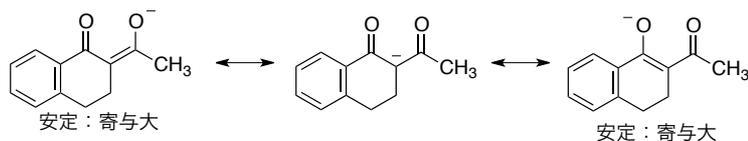
1. ケトン



まず、第1に重要なのは、この「安定な共鳴構造式がいくつ書けるのか」ということである。

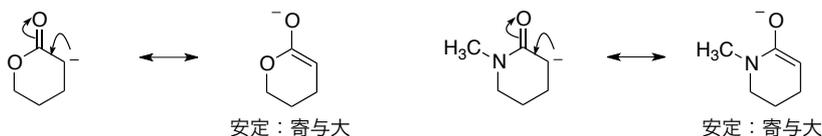
アニオンを非局在化させる有利な共鳴構造式が1つ書ける。

2. β-ジケトン



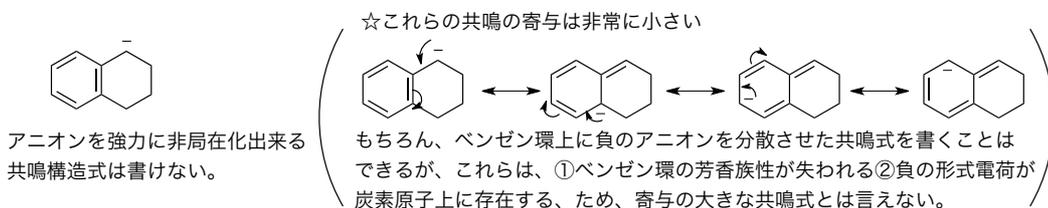
アニオンを非局在化させる有利な共鳴構造式が2つ書ける。

3. エステル・アミド



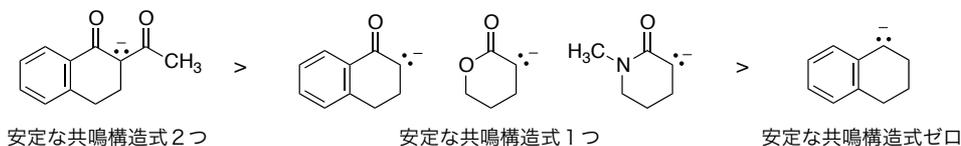
それぞれ、アニオンを非局在化させる有利な共鳴構造式は1つ書ける。

4. テトラヒドロナフタレン



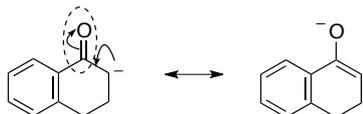
アニオンを強かに非局在化出来る共鳴構造式は書けない。

以上のことより、まず、大まかに以下の順位をつけよう

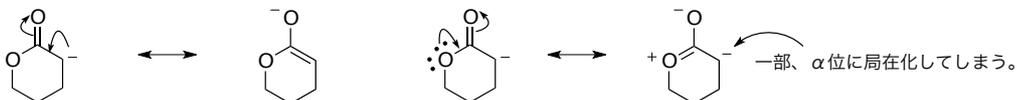


○ポイント2：ケトン vs エステル vs アミド

次に、考えるべき点は、カルボニル基に流入する電子がα位のアニオンの他にあるかどうかである。



ケトンのカルボニルは、α位の負電荷をほぼ100%受け入れることができる。



エステルの場合、α位のアニオンだけでなく酸素原子からの電子供与があるため非局在化が弱まってしまう。



アミドの場合、窒素原子からの強力な電子供与があるためエステルの時よりさらに電子が局在化してしまう。

ケトンの場合

カルボニルという入れ物 + α位アニオンの電子 → カルボニル α位

エステルの場合

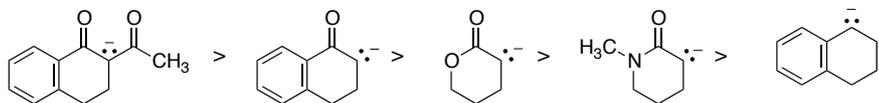
カルボニルという入れ物 + α位アニオンの電子 + 酸素上孤立電子対 → カルボニル α位 酸素

アミドの場合

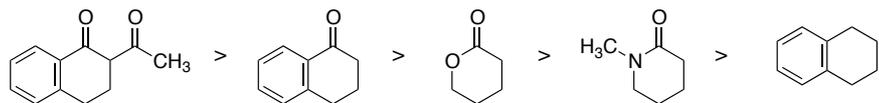
カルボニルという入れ物 + α位アニオンの電子 + 窒素上孤立電子対 → カルボニル α位 窒素

分かりにくい場合、上図のように、カルボニルという大きさが一定の器をイメージしよう。ケトンの場合はα位アニオンの電子を全て受け入れることができるのに対し、エステルの場合は、酸素上の孤立電子対からも電子を受け入れなければいけないので、α位に電子が残ってしまうのである。アミドの場合、窒素上はさらに電子豊富なので、α位に残る電子の量もさらに増えてしまう。

よって、アニオンの安定性は

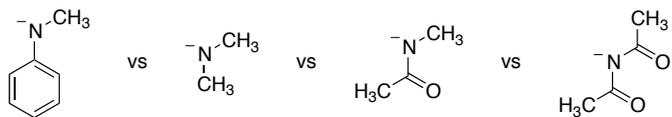


であるため、酸性度は



問1-4

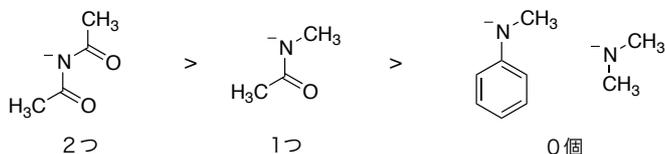
安定性を比べるべきアニオンは次の4つ。



ポイント1：電気陰性度は $N < O$ なので、酸素原子上に負の電荷がくる共鳴構造式が多く書けるアニオンの方が安定。

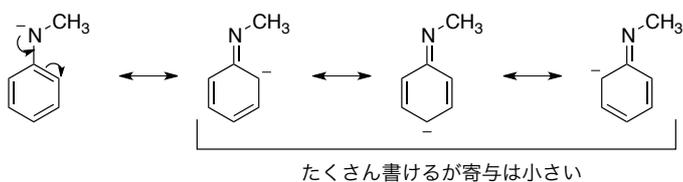


よって、安定性について次の関係が成り立つ。

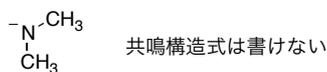


ポイント2：寄与が小さくても共鳴構造式が書ける方が安定

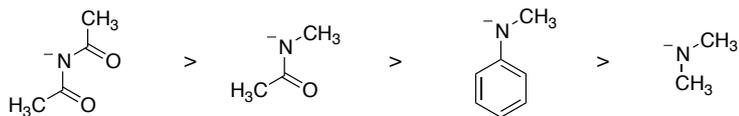
N-メチルアニリン： *N*-メチルアニリンのアニオンは、ベンゼン環上に負の形式電荷をもつ共鳴構造式を書くことができる。しかし、これらのアニオンは、ベンゼン環の芳香族性を壊す上、炭素上に負の形式電荷が存在するため不安定であり、寄与は小さい。(共鳴構造式は単にたくさん書ければより安定だと誤解している人が多い。万札1枚は100円玉3枚より価値が大きいでしょ?)



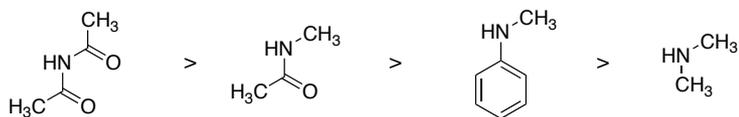
ジメチルアミン：ジメチルアミンのアニオンについては共鳴構造式を一切書くことができない。



共鳴安定化については「全く書けない」よりは「寄与が小さい共鳴が書ける」方がまだマシである(100円玉3枚でもあった方がマシというわけ)。よって、

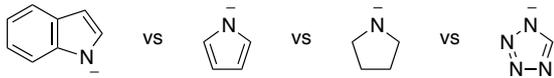


よって、酸性度は

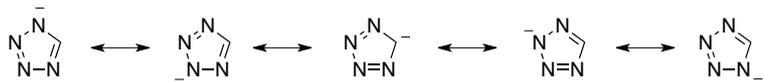


問1-6

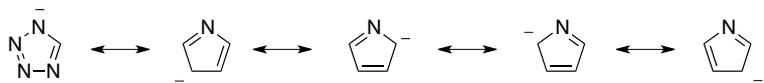
安定性を比べるべきアニオンは次の4つ。



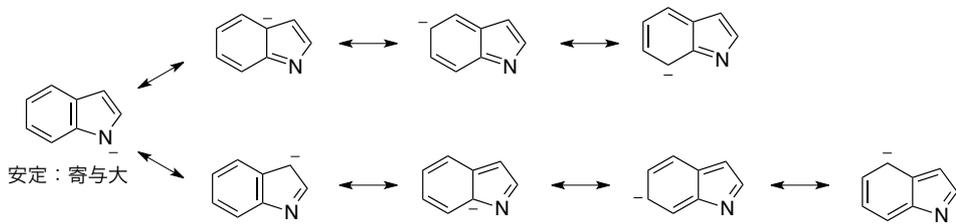
ポイント1：電気陰性度は $C < N$ なので、窒素原子上に負の電荷がくる共鳴構造式が多く書けるアニオンの方が安定。



安定：寄与大 安定：寄与大 安定：寄与大 安定：寄与大



安定：寄与大

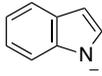


安定：寄与大

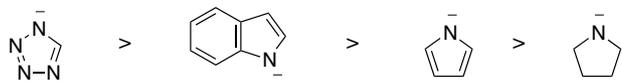
以上より、寄与が大きき共鳴構造式をたくさん書けるのは、



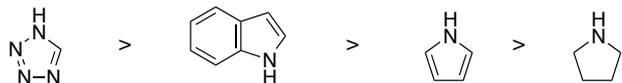
ポイント2：寄与が小さくても共鳴構造式が書ける方が安定


 のほうが、
 
 よりもたくさんの共鳴構造式を書ける。一方、
 
 は一切共鳴構造式を書くことができない。

よって、アニオンの安定性は、



であるから、酸性度は

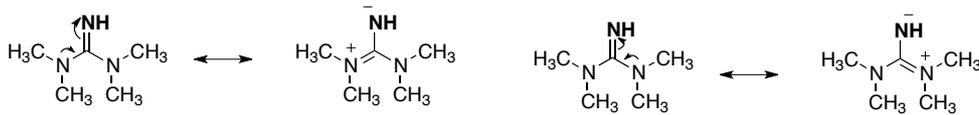


1-3、1-5 共通 「塩基性度が高い順番に並べよ」

「アミンの塩基性度が高い順番に並べよ」という問題が出た場合は、アミンそのまま(プロトン化せずに)窒素上の電子密度、孤立電子対の状態を比べること。

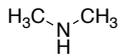
問 1-3：共鳴構造式から電子密度を推察すれば解ける問題です。

1. グアニジン



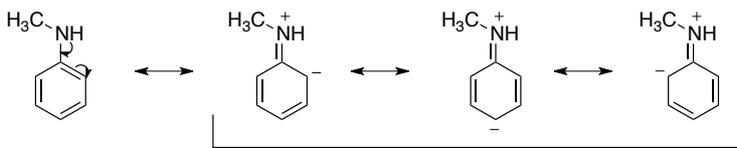
それぞれのNから電子の流れ込みがあるため、太字のNの電子密度は上昇する。

2. アミン



Nの電子密度を変化させるような共鳴構造は書けない。

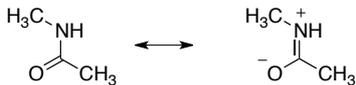
3. アニリン



ベンゼン環の芳香族性を破壊・炭素上に負の形式電荷
→寄与小さい

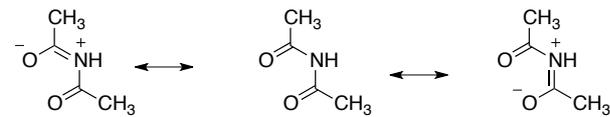
N上の電子はベンゼン環に少しだけ流入しているが、それぞれの共鳴構造の寄与が小さく影響は少ない。

4. アミド



酸素上に負の形式電荷→寄与大きい
よって、N上の電子は大きくカルボニルに流入

5. イミド

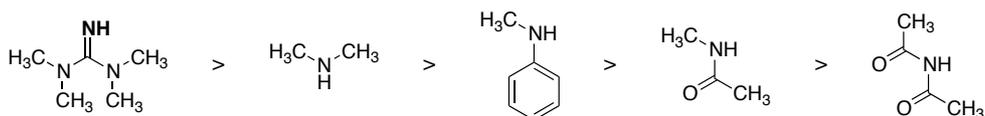


寄与大

寄与大

寄与の大きな共鳴構造を2つも書ける→N上の電子は双方のカルボニルに流入

よって、答えは、



問1-5：基本的だが理由をきちんと理解するのは大変

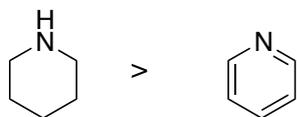
1. ピリジン vs ピロール



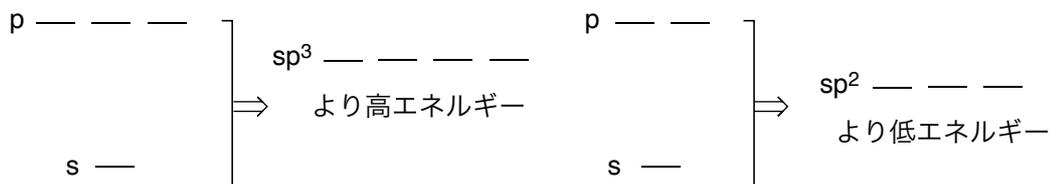
よって、孤立電子対が芳香族性に関与しているピロールは、塩基性が非常に低い。芳香族性に非関与のピリジンは塩基性が高い。

2. ピペリジン vs ピリジン

塩基性はピペリジン > ピリジン

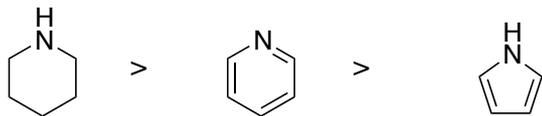


※授業では単に「この順番は覚えましょう」としか説明していませんので、以下の解説は参考です。



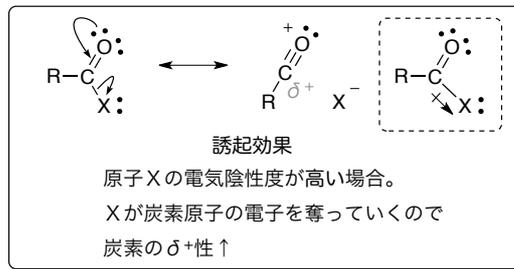
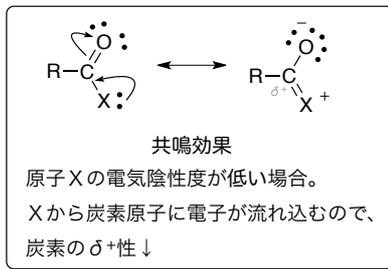
一般的に、s軌道のほうがp軌道よりもエネルギーが低いため、s性の低い sp^3 軌道の方が、 sp^2 軌道よりもエネルギーが高い。そのため、よりエネルギーの高い sp^3 窒素上の孤立電子対の方が高いエネルギーを持っており、結果反応性 (=塩基性)が高くなる。

以上より



1-2 「加水分解されやすい順番に並べよ」

カルボニル化合物において「加水分解されやすい順番に並べよ」という問題が出た場合は、カルボニル化合物の δ^+ 性を比べること。

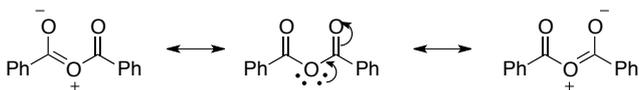


δ^+ 性については、プリントを参照すること。

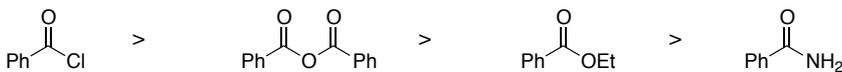
Xの電気陰性度	共鳴効果	誘起効果		カルボニル炭素の δ^+ 性の順位 (求核付加に対する反応性)
大	小	大	$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{F}$ フッ化アシル	主に誘起効果が強く現れる 1
			$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{Cl}$ 塩化アシル	
			$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{OCH}_3$ エステル	共鳴効果と誘起効果の両方が現れるが、反応性では主に共鳴効果が強く表れる。 3
			$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{NMe}_2$ アミド	主に共鳴効果が強く表れる。 4
小	ない	小	$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{CH}_3$ ケトン	C, H上に孤立電子対がないので共鳴効果はない。電気陰性度も小さく誘起効果もほぼゼロ。 2
			$\text{R}-\text{C}(=\ddot{\text{O}})-\text{H}$ アルデヒド	

○酸無水物については、共鳴効果が二つのカルボニルに分散されるため、エステルとは異なり、誘起効果の方が支配的になる。 δ^+ 性は塩化アシルとケトンとの中間程度です。

酸無水物は共鳴効果が2つのカルボニルに分散してしまう。



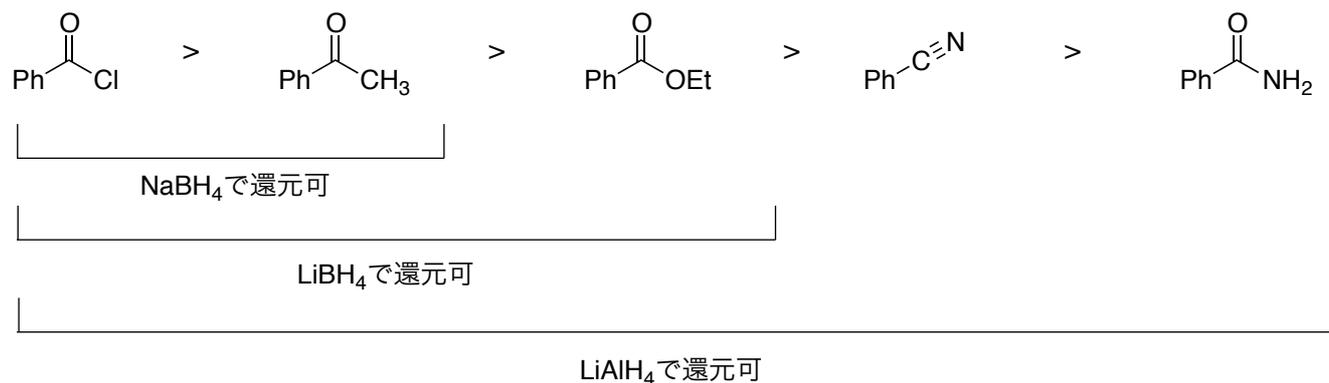
よって、 δ^+ 性は「塩化アシル」 > 「酸無水物」 > 「エステル」 > 「アミド」



*なお、教科書には「脱離基の脱離能」で説明が書かれています。「脱離基の脱離能」は「誘起効果」と関連を示しますが、ケトン・アルデヒドとの相対的な反応性も考慮したい場合は共鳴効果も踏まえて議論しなければ説明がつかなくなるので、今のうちから両方を考慮するクセをつけておきましょう。

問2

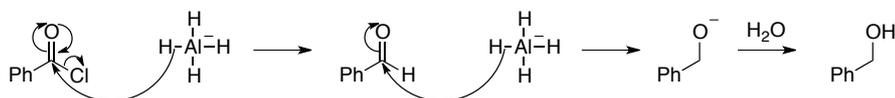
$\delta +$ 性の順位と還元可能な還元剤



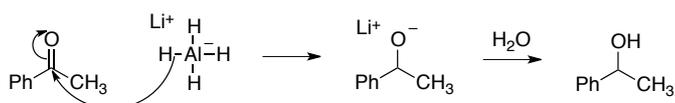
注：ニトリルはおおよそエステルとアミドの中間程度の $\delta +$ 性を持っています。

<メカニズム>・・・LiAlH₄で表していますが、どの還元剤でも類似のメカニズムで進行します。

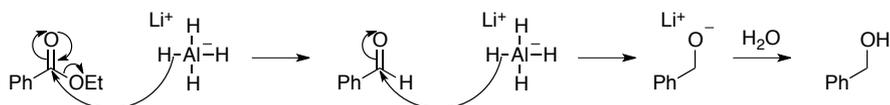
塩化アシルの還元



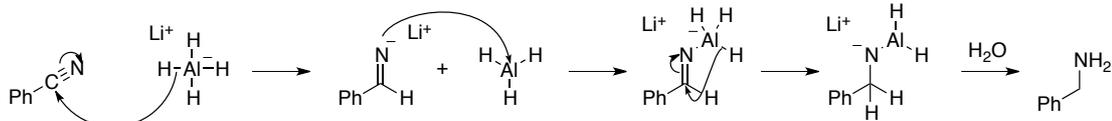
ケトンの還元



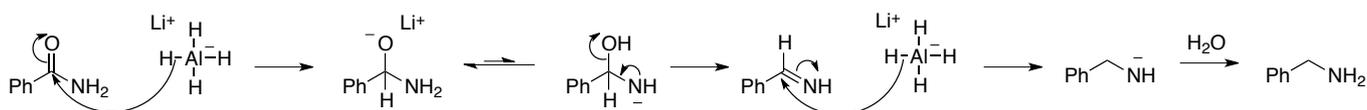
エステルの還元



ニトリルの還元



アミドの還元



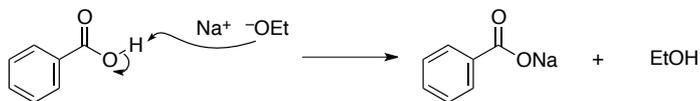
よって、答えは

	$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$	$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}$	$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}$
LiAlH ₄	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
LiBH ₄	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$	X	X
NaBH ₄	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	X	X	X

問3

問3-1 a) 酸によるエステル化・・・ソロモン p698 参照

問3-1 b) 塩基によるエステル化???。もちろん進行しません。カルボン酸とナトリウムエトキシドの中和が起こり終了。間違えた人は反省。



問3-2 a) 酸によるエステルの加水分解・・・ソロモン p698 の逆反応

問3-2 b) 塩基によるエステルの加水分解・・・ソロモン p701 参照

問3-3 a) 酸によるニトリルの加水分解・・・ソロモン p711 参照

ちなみに、条件によってはアミドでも止まるので、反応は進行すると考えてよい。教科書はカルボン酸までの加水分解を記載しているが、条件を調節してアミドで止めることは可能。

問3-3 b) 塩基によるニトリルの加水分解・・・ソロモン p712 参照

こちらも条件によってはアミドでも止まるので、反応は進行すると考えてよい。教科書はカルボン酸までの加水分解を記載しているが、条件を調節してアミドで止めることは可能。

問3-4 a) 酸によるアセタールの加水分解・・・ソロモン p623 参照

前期の範囲だが非常に重要。この反応機構を教科書なしで正確に書けるようになれば、ソロモンは卒業でしょう。

問3-4 b) 塩基によるアセタールの加水分解???。進行しません。

ソロモン p625 に記載されているように、アセタールは塩基性では安定。NaOH だけでなく LiAlH₄, グリニヤール試薬、有機リチウム試薬などにも安定。

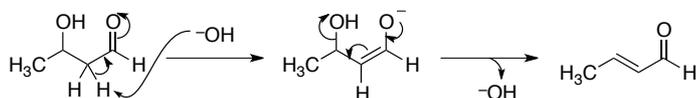
問3-5 a) 酸によるケトンのハロゲン化・・・ソロモン p647 参照

問3-5 b) ハロホルム反応・・・ソロモン p649-650 参照

問3-6 a) 酸触媒アルドール縮合・・・ソロモン p656 参照

問3-6 b) アルドール反応(塩基性)・・・ソロモン p652, 653 参照

但し、授業中に解説したとおり、塩基性条件下での脱水は E1cB の方が望ましい。



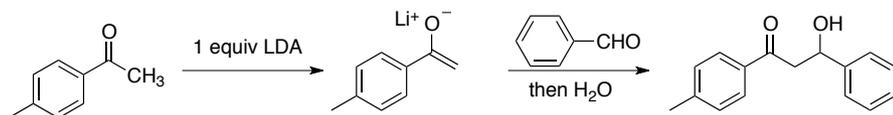
問4

問4-1 アルドール反応(塩基性)・・・ソロモン p652, 653 参照、問3-6b)と同じ。

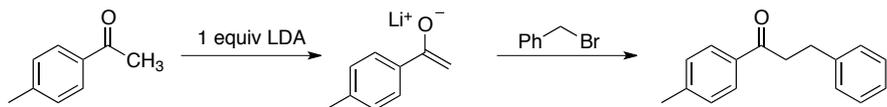
問4-2 アルドール環化・・・ソロモン p664 参照。ベンゼン環と縮環しているだけ。

問4-3 ヨードホルム反応・・・ソロモン p649-650 参照、問3-5b)とほぼ同じ。

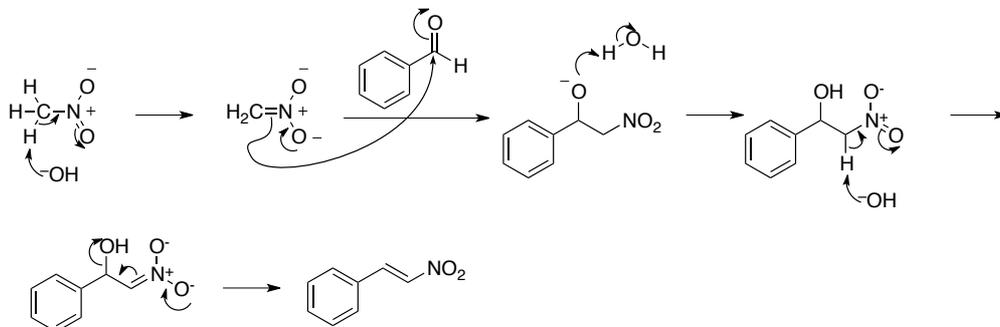
問4-4 LDA を用いたエノラート化とアルデヒドへの付加・・・メカニズムはソロモン 667 ページ参照



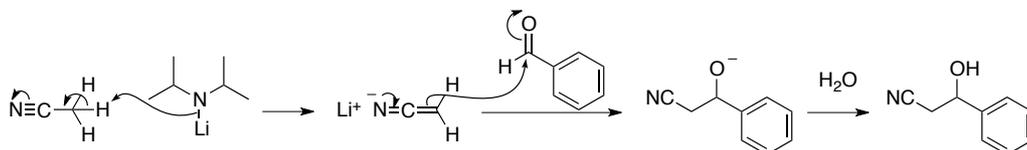
問4-5 LDAを用いたエノラート化とアルキル化・・・メカニズムはソロモン 669 ページ参照



問4-6 ニトリアルドール反応(ヘンリー反応)・・・p662 参照

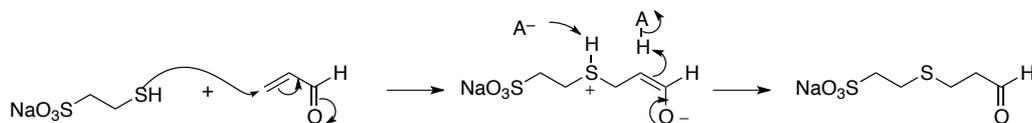


問4-7 ニトリルのアニオンによるアルデヒドへの付加



LDAによる反応は低温で行うことが多いため、脱水までは進行しないことが多い。

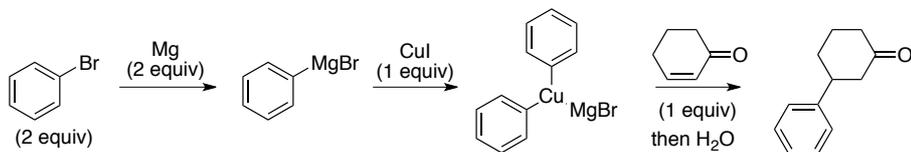
問4-8 チオールの共役付加



チオールも非常に共役付加しやすい求核剤である。HSCH₂CH₂SO₃Na はウロミテキサン(商品名メスナ)と呼ばれるアクロレインの解毒薬である。

問4-9 アミンの共役付加・・・ソロモン p671 参照。ちゃんとケト型で最終生成物を書くように。

問4-10 クプラート・・・メカニズムは授業で配ったプリントを参照にすること。



問4-11 ただのグリニヤール試薬・・・1,2-付加優先



問4-12 ロビンソン環化・・・ソロモン p672 参照

問4-13 塩化チオニル・・・ソロモン p694 参照。アミド化は p705 など。

問4-14 DCC縮合・・・ソロモン p708 参照。但し、授業中の説明の通り、最初は必ずDCCのNがカルボンの酸性プロトンをつまみ脱プロトン化するところから、書き始めるように。

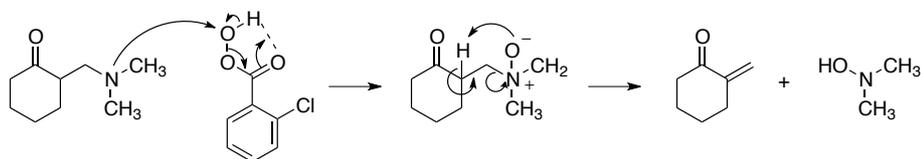
問4-15 混合酸無水物によるペプチド合成・・・ソロモン p924, 925 参照。

問4-16 クライゼン縮合・・・ソロモン p726 参照。問題は最後の HCl 処理をつけるのを忘れていたので、つけておいて下さい。

問4-17 βケトエステルのアルキル化・・・ソロモン p732-735 参照。

問4-18 前半は Mannich 反応・・・p748 参照

後半は cope 脱離



問4-19 エナミン法・・・p750 参照

問4-20 Knoevenagel 反応・・・p746 参照。授業中にはイミニウムイオンと絡めて説明しています。

問4-21 還元的アミノ化・・・p776-777 参照。問題は水が溶媒になっていますが、通常は MeCN を使います。すみません。

問4-22 ジチオアセタール・・・p745 参照。

問4-23 アジド化とアジドの還元・・・p774 参照

問4-24 ガブリエル合成法・・・p774 参照

問4-25 Hoffmann 転位・・・p780 参照

問4-26 Curtius 転位・・・p781 参照。ちなみに、POCl₃ による酸クロリドの合成は化学系応用実習書に載っています。最後はイソシアネートを EtOH で処理するとカルバマート(ソロモン p715 参照)になります。

問4-27 Sandmeyer 反応・・・p787 参照。ジアゾニウム塩を出すところは p784 参照。なお、Sandmeyer 反応の詳細なメカニズムは教えていませんし、理解には有機金属化学の基礎知識が必要です。どうしても知りたい人は参考書を教えるので坂井まで。

問4-28 ジアゾカップリング・・・p791 参照

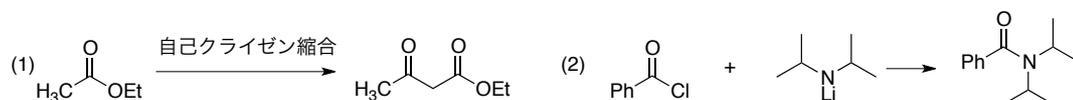
問4-29 N-ニトロソ化・・・p785 参照

問4-30 C-ニトロソ化・・・p786 参照

問5

問5-1・・・交差アルドール・・・p667 に説明があります。p661 も参照。

問5-2・・・進行する可能性のある副反応は(1)酢酸エチルの自己クライゼン縮合と(2)塩化ベンゾイルに対する LDA の求核付加—脱離(LDA は嵩高いため通常は求核付加を起こしにくいですが、αプロトンが存在しなくても塩化アシルのような反応性の高い化合物とであれば容易に求核付加が進行します。)



これらを防ぐには、

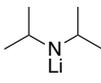
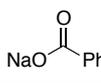
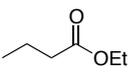
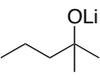
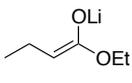
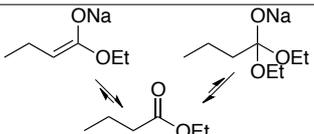
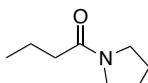
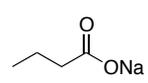
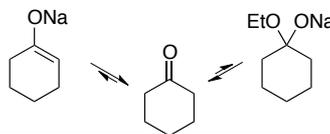
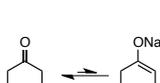
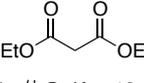
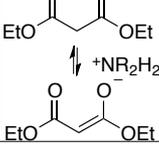
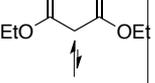
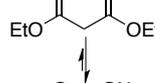
まず、①LDA をフラスコに入れておいて、②そこに酢酸エチルをゆっくりと加え、エノラートを調整します。

(注。酢酸エチルを先にフラスコに入れると自己クライゼン縮合が進行するのでダメ)。③最後に、塩化ベンゾイルをゆっくりと加えれば OK です。なお、反応の完結には 2 当量の LDA が必要です。

問 5-3・・・アンモニアのアルキル化・・・p773 参照。超過剰量のアンモニアをフラスコに入れて、そこに臭化アルキルをゆっくり加えれば理論的にはモノアルキル化で止めることも可能です(場合によっては困難なケースもあり)。間違っても臭化アルキルを先にフラスコに入れてアンモニアを吹き込まないこと。

問 6

酸性度はおおむねの値です。自分でソロモン p101 を参考に埋めてみる。なお、酢酸 Na、ピロリジンを嵩高いと答えた人が多かったですが、両方とも嵩高くはありません。

	MeLi		NaOEt			(例) NaOH
対酸の pKa	50	38	16	11	5	15.7
嵩高い?	No	Yes	No	No	No	No
 (α位の pKa: 26)					X	
 (α位の pKa: 20)					X	
 (α位の pKa: 12)	この欄は問題としては微妙なので解答不要					

ポイントとしては・・・

- ① 嵩高い塩基は付加が進行づらい。逆にサイズが小さな塩基は付加が進行しやすい。
- ② 塩基の対酸の pKa が酸となる化合物の pKa より 10 以上大きければ平衡は存在せず不可逆的に反応(脱プロトン化は進行する)
- ③ 塩基の対酸の pKa が酸となる化合物の pKa より 10 以内であれば脱プロトン化の平衡は存在しうる。
- ④ 塩基の対酸の pKa が酸となる化合物の pKa より 10 以上小さければ脱プロトン化は進行しない。但し、付加はもう少し差があっても進行する可能性がある。

問 7

授業中にかなり頑張って説明したので省略します。ソロモン p923 を参照のこと。なお、Z 基の脱保護については、酸で外す反応機構しか説明していませんが、どちらかという H₂/Pd のほうが一般的なのでそちらも覚えておいて下さい。