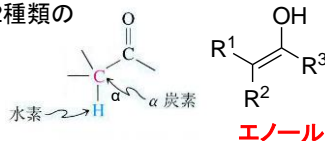


18章 エノール, エノラートとアルドール縮合

基本的にすべて重要!

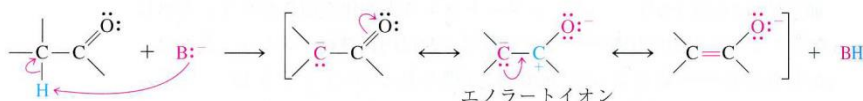
カルボニル基は、α炭素(隣接カルボニル炭素)上の水素の酸性度を高める。このα水素を引き抜くと**エノラートイオン**または、そのプロトン化した生成物である**エノール**と呼ばれる不飽和アルコールの2種類の電子豊富な化学種が生じる。(エノール=エン+オール)
18章では、これらの生成法および反応について見ていく。



18-1 アルデヒドおよびケトンの酸性度: エノラートイオン

アルデヒドやケトンのpKa値は16~21の範囲にあり、アルコールのpKa値(15~18)に近い。このため、強塩基と反応させると、α水素を引き抜くことができる。生じたアニオンは、**エノラートイオン**、または**エノラート**と呼ばれる。

カルボニル化合物の脱プロトン化



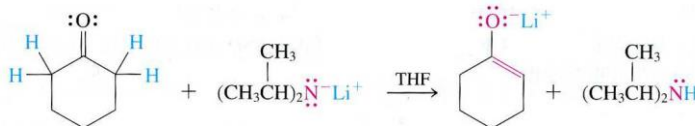
アルデヒド: pKa 16-18
ケトン: pKa 19-21

p1073

1

エノラートの調製には、下記のLDA(21章4節参照)のような、かさ高い塩基が良く用いられる。

エノラートの調製



LDA
リチウムジイソプロピルアミド
求核性が低い

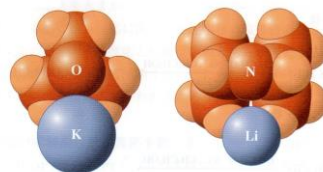
シクロヘキサノン
エノラートイオン

$((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{NH}$ のpKaは36であり弱酸である。そのリチウム塩は強塩基となる。

仮に、エノラートの調整に、ブチルリチウム、Grignard試薬などを使うと、付加反応をしてしまう。

(LDA: 7章8節でも出てきた詳しくは21章4節)

立体障害の大きな塩基



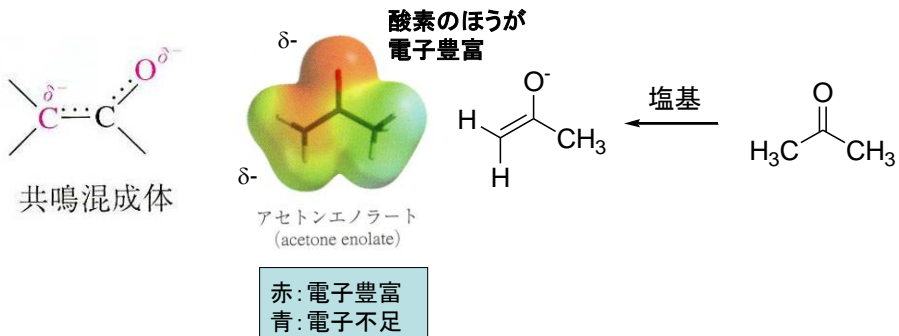
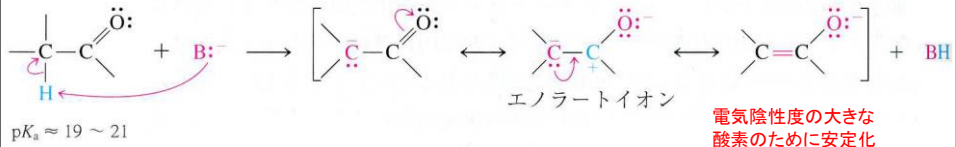
カリウム tert-ブトキシド リチウムジイソプロピルアミド (LDA)

(7章8節)

2

- アルデヒド、ケトンのα水素の酸性度が高い理由。
- ・共役塩基であるエノラートが共鳴安定化によって安定化されるため。
 - ・共鳴安定化構造に、電気陰性度の高い酸素上に負電荷を有する局在構造をもつため。

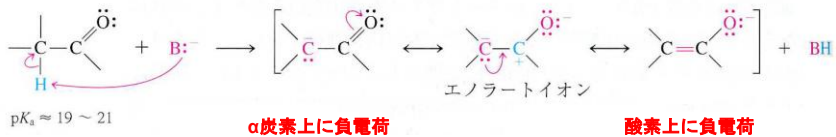
カルボニル化合物の脱プロトン化



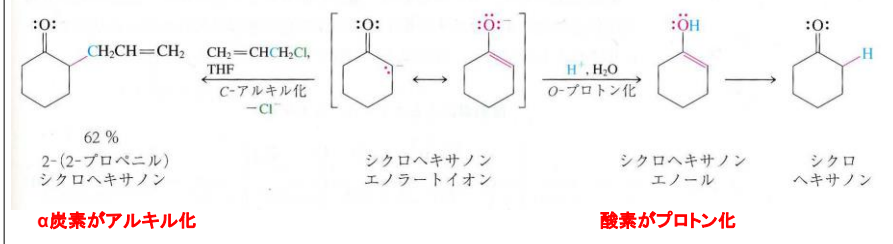
3

エノラートは、その極限構造からα炭素と酸素上に負電荷が有している。そのため、どちらの部位からも求核攻撃が可能である。このような性質を、アンピデントという。

カルボニル化合物の脱プロトン化



シクロヘキサノンエノラートイオンのアンピデントな挙動



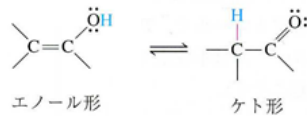
p1074

4

18-2 ケト-エノール平衡

重要!

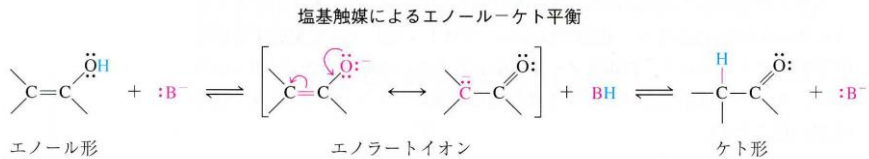
エノラートの酸素がプロトン化されるとエノールとなる。このエノールは、アルデヒドやケトンの不安定な異性体であり、すばやくカルボニル化合物に変わる。これを**互変異性**という。これらの異性体を**エノール互変異性体**および**ケト互変異性体**と呼ぶ。一般に、**ケト異性体のほうが安定**である。



安定!

塩基・酸触媒によるケト-エノール平衡

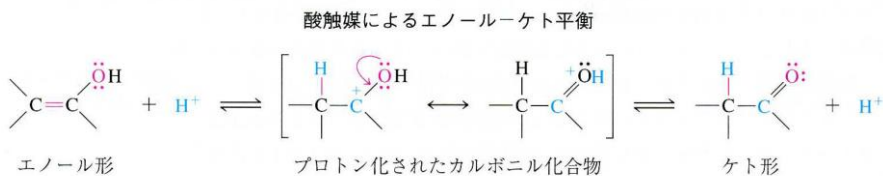
塩基触媒によるケト-エノール平衡は、エノラートを経由して進行する。



p1079

5

酸触媒によるケト-エノール平衡は、ケト形酸素へのプロトン化、またはエノールの炭素にプロトン化が起き、ケト-エノール平衡が起こる。



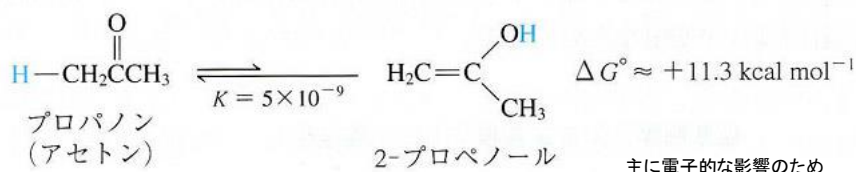
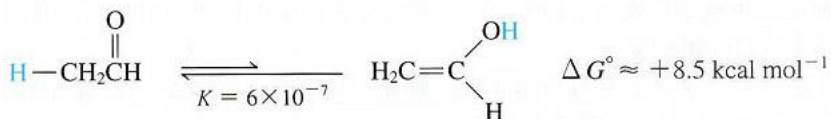
通常は、ケト-エノール平衡はケト形が安定であるが、置換基によって安定性は変化する。

次に、置換基効果を見てみる。

6

ケト-エノール平衡の置換基効果

ケト形とエノール形の平衡は通常、ケト形に傾いており、普通のアルデヒドやケトンではエノール形は、痕跡量しか存在しない。
 しかし、この安定性は置換基によって変化し、たとえばアセトアルデヒドのケト-エノール平衡は、アセトンのケト-エノール平衡よりも100倍エノール形に傾いている。

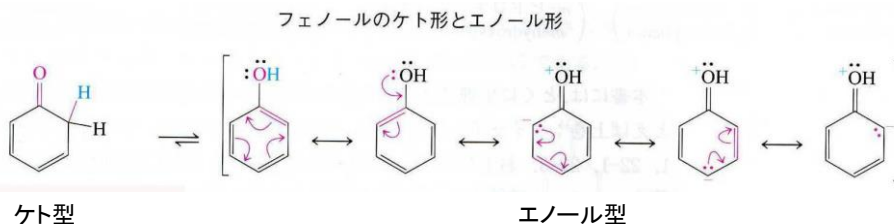


p1080

7

ただし、常にケト形安定なわけではない

例えば、フェノールは、エノール型の方が、ケト型より安定



芳香族化、共鳴による安定化がある時は、エノール型が安定な場合もある

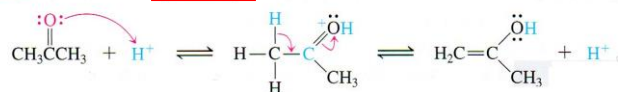
22章3節

8

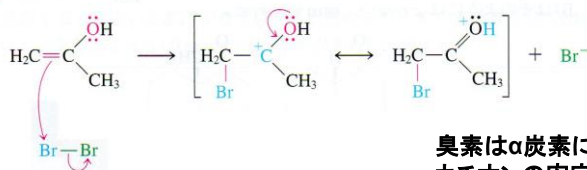
この酸触媒のハロゲン化反応速度はハロゲンの濃度に無関係である。
つまり、この反応の律速段階は、カルボニル基質だけが関係しており、
エノール化過程が、反応速度を決める段階である。

酸触媒によるアセトンの臭素化の機構

段階1 エノール化(律速段階)

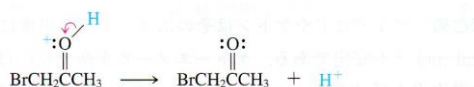


段階2 ハロゲンの攻撃



臭素はα炭素に反応する、
カチオンの安定化のため

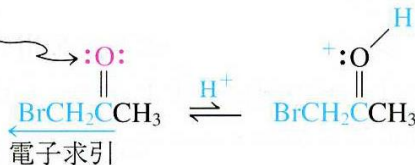
段階3 脱プロトン化



11

二つ目のハロゲンが入るためには、ハロゲンが入った化合物が再度
エノール化しないといけないが、ハロゲンの電子求引性のため、
プロトン化が阻害され、再エノラート化が起こりにくい。

ハロゲン置換されて
いないケトンよりも
塩基性が小さい

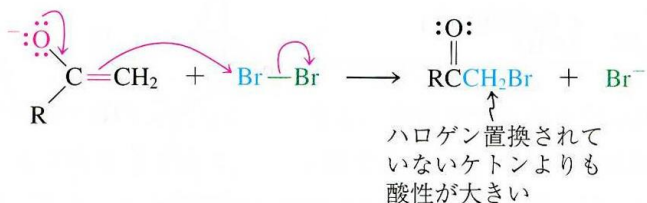


12

塩基性でのハロゲン化

塩基性のハロゲン化は、通常完全にハロゲン化されるまで反応が進行する。これは、ハロゲンが導入されることによって、原料のケトンよりも、 α 水素の酸性度が上昇するためである。

エノラートイオンのハロゲン化の機構



高校で習う「ハロホルム反応」、「ヨードホルム反応」は、ここからさらにOHが反応し、沈殿性のCX₃Hが生じる反応である

13

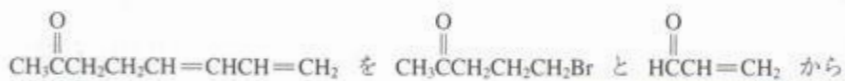
練習問題 17-20

Wittig 反応を用いて3-メチリデンシクロヘキセンを、(a) 2-シクロヘキセノンおよび (b) 3-プロモシクロヘキセンのそれぞれから合成する方法を考えよ。

反応機構も示せ

練習問題 17-21

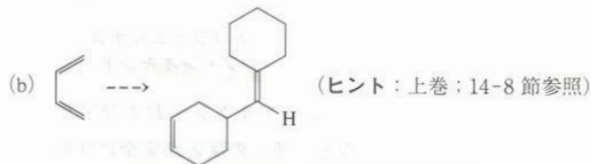
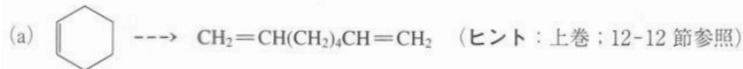
次のジエノンを、指定された出発物質から合成する方法を考えよ。〔ヒント：保護基(17-8節)を利用すること。〕



14

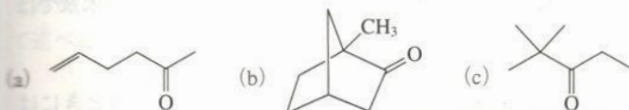
練習問題 17-22

次の出発物質から生成物を合成する簡潔な経路を考えよ。与えられた化合物以外にどんな物質を用いてもよい(2段階以上の反応が必要である)。



練習問題 17-23

次の化合物についてペルオキシカルボン酸を用いる酸化反応の結果を推測せよ。

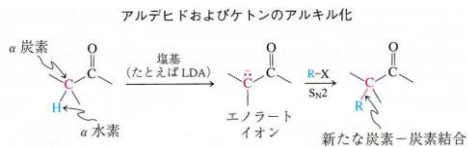


今回は範囲が広いので、必ず、予習・復習をすること

15

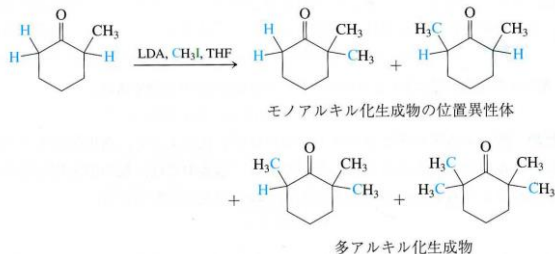
18-4 アルデヒドおよびケトンのアルキル化

エノラートは、第一級ハロアルカンなどと反応して、 α 位のアルキル化反応を起こす。



この反応は、第二級のハロアルカンなどでは、E2脱離反応(7章7節)が主となる場合が多い。また、アルデヒドのエノラートの反応においては、通常、自身の縮合反応(次節で詳細に述べる)を起こすためうまくいかない。ケトンのアルキル化反応においても、多アルキル化生成物を与える場合がある。

2-メチルシクロヘキサノンのアルキル化反応の生成物



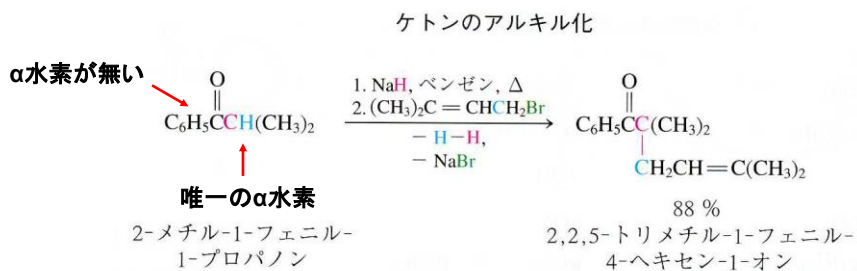
望ましくない

多アルキル化を防ぐには
次のエナミンを用いる反応が良い

p1086

16

α水素が一つしかないケトンの反応においては、うまくアルキル化反応が進む。



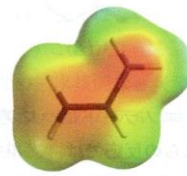
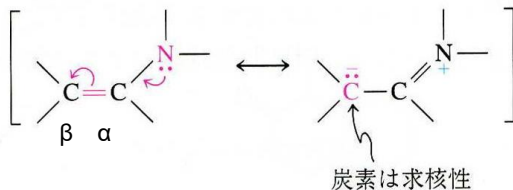
17

エナミンを使用するアルキル化

17章9節で学んだように、ピロリジンのような二級アミンはアルデヒドやケトンの反応でエナミンを生成する。エナミンは中性であるにも関わらず、β炭素がかなりの求核性を持っている。これは下に示す共鳴構造で説明できる。



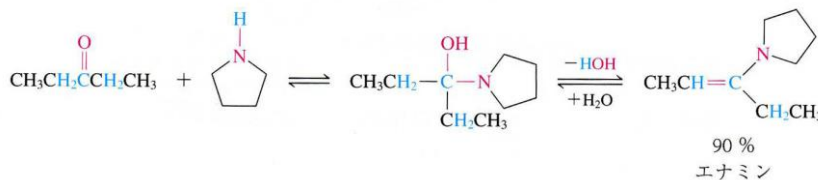
エナミンの共鳴



β炭素にも負電荷がある

エナミンの生成

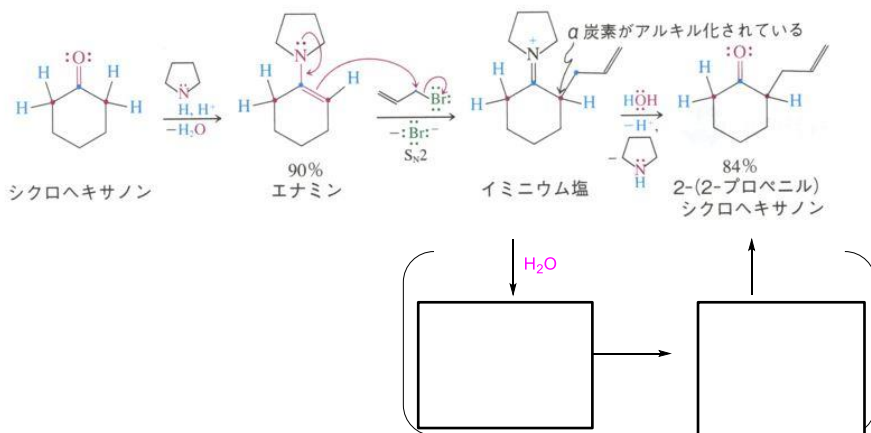
17章9節



18

このエナミンはハロアルカンと反応させると、炭素がアルキル化されてイミニウム塩が生じる。このイミニウム塩を水で処理すると、 α 炭素がアルキル化されたアルデヒドやケトンを得ることができる。

エナミンのアルキル化

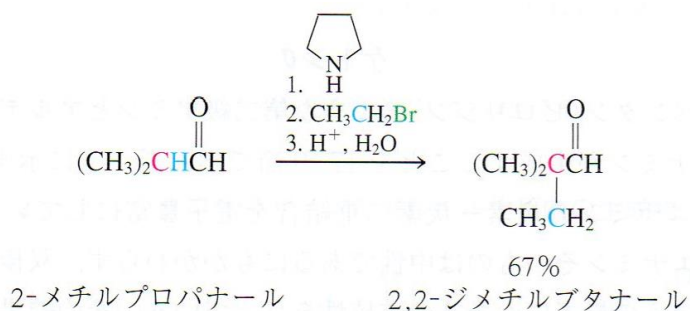


多アルキル化反応を防ぐことができる！

p1088

19

アルデヒドのアルキル化



アルデヒドのアルキル化もエナミン経由で可能である。
(塩基による直接的アルキル化は、次節で習うアルドール縮合のため難しい。)

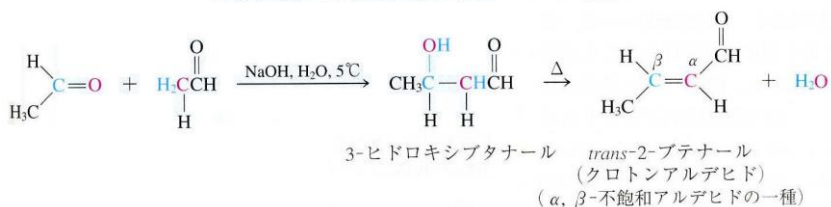
20

18-5 エノラートによるカルボニル基への攻撃： アルドール縮合

かなり
重要！

アルデヒドは塩基触媒によって二量化反応をする。
例えば、アセトアルデヒドに低温で少量の水酸化ナトリウムを作用させると二量体である3-ヒドロキシブタナールを与える。この化合物は一般にアルドールと呼ばれる。このため、この種の反応を**アルドール縮合**と呼ぶ。

二分子のアセトアルデヒド間のアルドール縮合



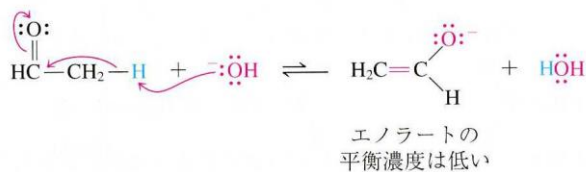
反応機構を見てみると・・・

p1089

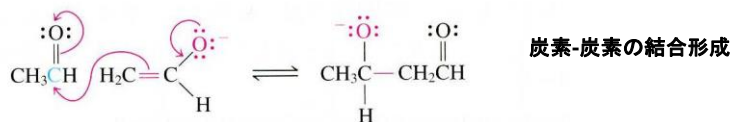
21

反応機構

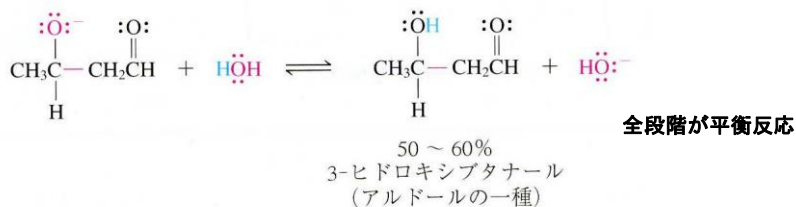
段階1 エノラートの発生



段階2 求核攻撃



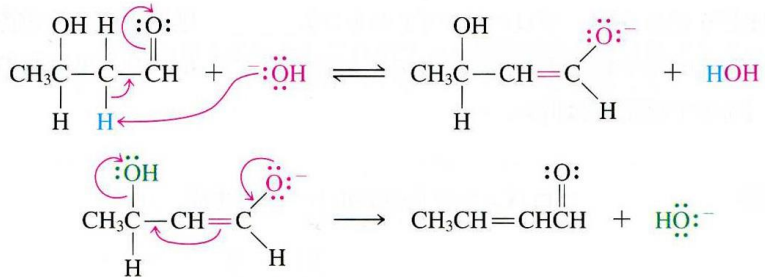
段階3 プロトン化



22

高温にすると下の反応式のように脱水反応が起こる。

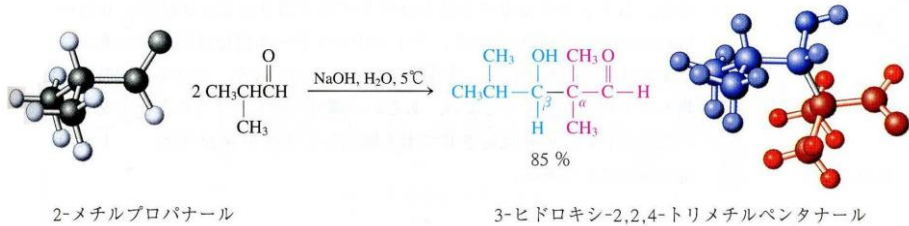
脱水反応の機構



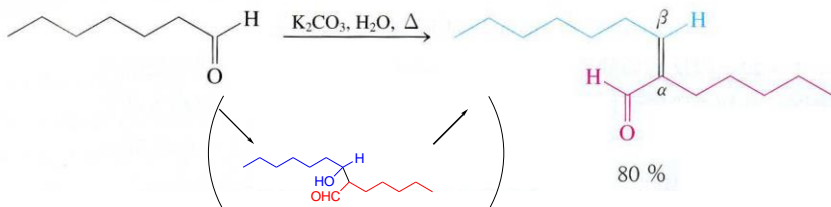
23

反応例)

低温での反応



高温での反応

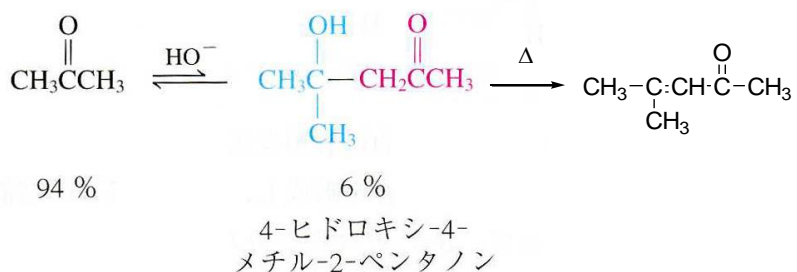


24

ケトンのアルドール縮合

ケトンもアルデヒドと同様にアルドール縮合の基質になりうる

プロパノンからのアルドールの生成



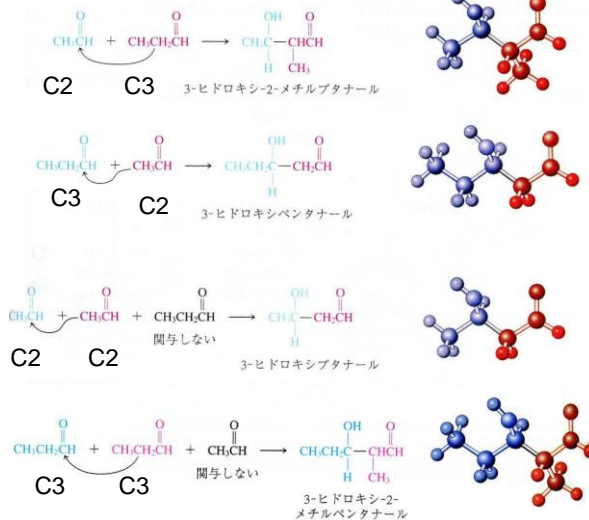
反応機構は練習問題18-16に記載

25

18-6 交差アルドール縮合

アルドール縮合を異なるアルデヒド間で行うことを、交差アルドール縮合と言う。
 アセトアルデヒドとプロパナールの交差アルドール縮合では、4種類の反応が同時に起こる

アセトアルデヒドとプロパナールの非選択的な交差アルドール反応
 (4種類の反応がすべて同時に起こる)



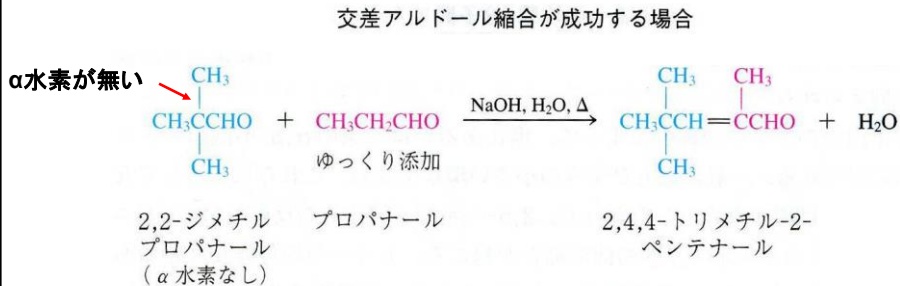
4つの反応が同時に起こり
制御ができない。

生成物の選択性良く
反応を行うためには
一方にしかエノール化が
起こらない気質を用いると良い

p1094

26

交差アルドール縮合が成功する場合 (例外的です)



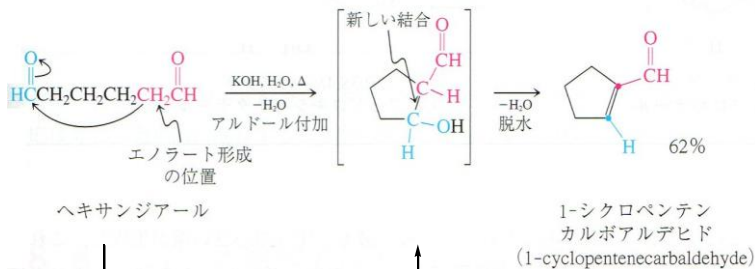
プロパナールをゆっくり添加することで、プロパナールの濃度を下げて自己アルドール縮合生成物の抑制を行っている。

ゆっくり加えないと が生成

27

18-7 分子内アルドール縮合

同一分子内のエノラートイオンとカルボニル基の間でアルドール縮合を行うことを、分子内アルドール縮合と言う。



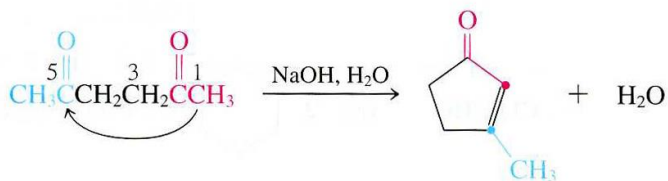
\rightarrow

五、六員環は環化しやすい。

p1097

28

ジオンの分子内アルドール縮合



2,5-ヘキサジオン 42 % 3-メチル-2-シクロペンテノン
(3-methyl-2-cyclopentenone)

ケトンの反応では、環化反応の可能性がいくつか考えられるが5員環の形成が安定なため、ひずみの大きい3員環などは形成されない

29

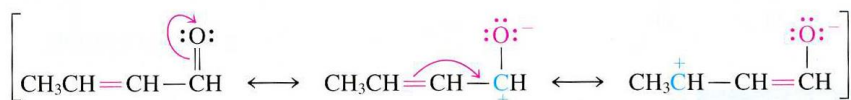
18-8 α, β-不飽和アルデヒドおよびケトンの性質

前節までで取り上げたアルドール縮合は、α, β-不飽和アルデヒドまたはケトンを与える。このα, β-不飽和カルボニル化合物はエノンと呼ばれ、カルボニル基、二重結合単独では示さない性質も示す。

性質1. 不飽和カルボニル化合物は非共役カルボニル化合物より安定である。

なぜか？……共役カルボニル化合物は、下記のような共鳴構造をとることができるためである。

2-ブテナールの共鳴構造



p1101

30

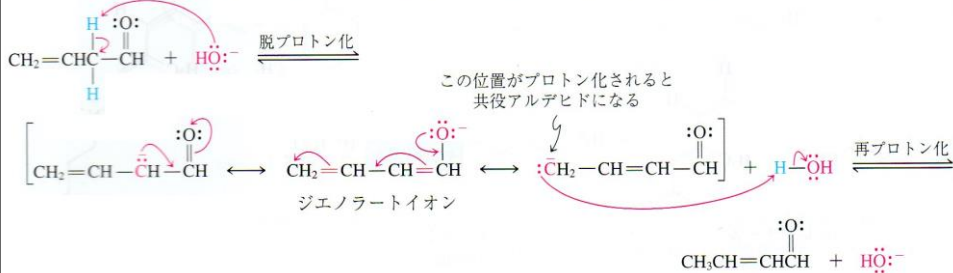
β, γ -不飽和カルボニル化合物の共役系への異性化



共役系のほうが安定であるため、 β, γ -不飽和カルボニル化合物は塩基触媒下で α, β -不飽和カルボニル化合物となる。

反応機構

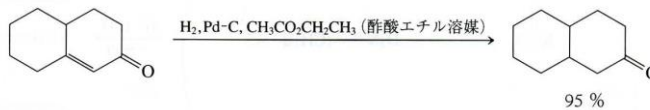
β, γ -不飽和カルボニル化合物の塩基触媒による異性化の機構



31

性質2. α, β -不飽和カルボニル化合物は、それぞれの構成官能基に特徴的な反応を行う。

・二重結合として



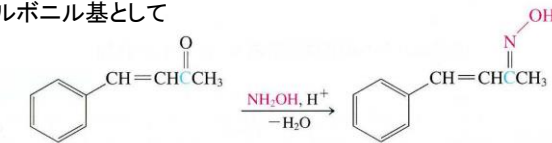
炭素-炭素二重結合の還元 (12章2節)



炭素-炭素二重結合の臭素化 (12章5節)

3-ペンテン-2-オン 3,4-ジブロモ-2-ペンタノン

・カルボニル基として



4-フェニル-3-ブテン-2-オン

オキシム (融点 115°C)

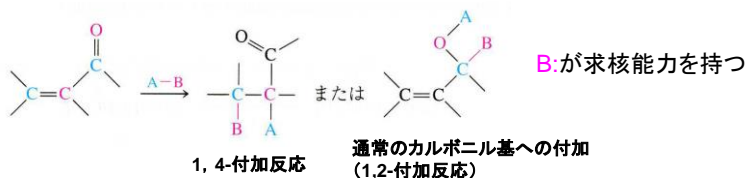
オキシムの形成 (17章10節)

32

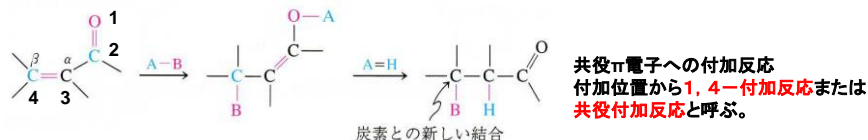
18-9 α, β-不飽和アルデヒドおよびケトンの共役付加反応

重要!

前節では、α, β-不飽和カルボニル化合物の性質について触れた。この節では、α, β-不飽和カルボニル化合物に特徴的な反応について述べる。α, β-不飽和カルボニル化合物が求核剤と反応する場合には、2種類の反応形式が起こりえる。



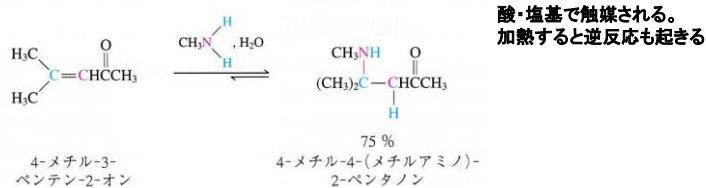
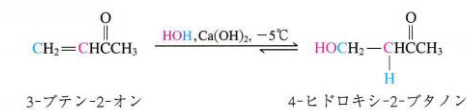
共役エノンへの極性反応剤 A-B の 1,4-付加



p1104

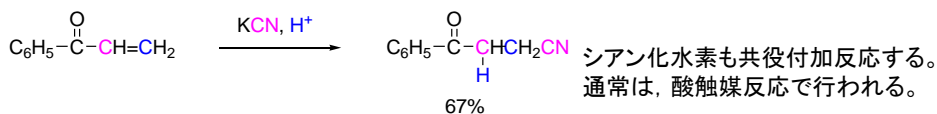
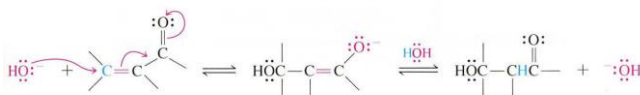
33

酸素求核剤 や 窒素求核剤は共役付加反応を起こす。



酸・塩基で触媒される。加熱すると逆反応も起きる

α,β-不飽和アルデヒドおよびケトンの塩基触媒による水和反応の機構



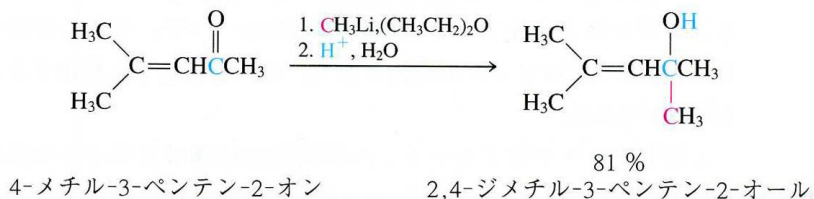
34

18-10 有機金属試薬の1, 2-付加および1, 4-付加

重要!

有機金属反応剤は、 α , β -不飽和カルボニル化合物に対して1, 2-または1, 4-付加のどちらも起こりえる。
Grignard試薬の反応は、1, 2-付加と1, 4-付加のいずれも起こす。
有機リチウム試薬の反応は、ほぼ一方的にカルボニル炭素を求核攻撃して反応する

有機リチウムの一方的な1,2-付加

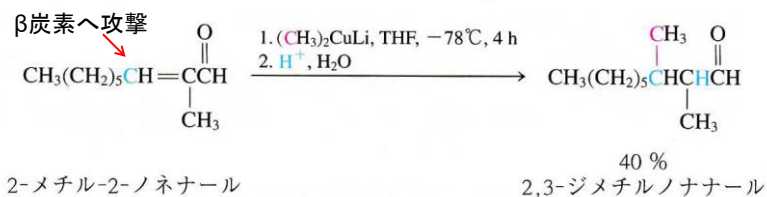


p1107

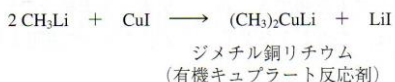
35

一方、 R_2CuLi の実験式を有する有機銅試薬(有機キュプラート)は、選択的に1, 4-付加反応を起こす

リチウム有機キュプラートの一方的な1,4-付加



有機キュプラートの調製の一例



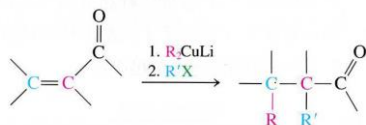
まとめると...

	1,2-付加生成物	1,4-付加生成物
RLi		
RMgX		
R_2CuLi		

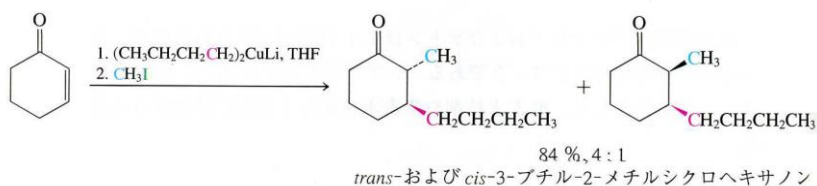
36

1, 4-付加反応の後得られる中間体は、エノラートとなるためアルキル化剤と反応させれば、エノラートを捕捉することができる。

不飽和カルボニル化合物の α, β -ジアルキル化



途中でエノラート形成

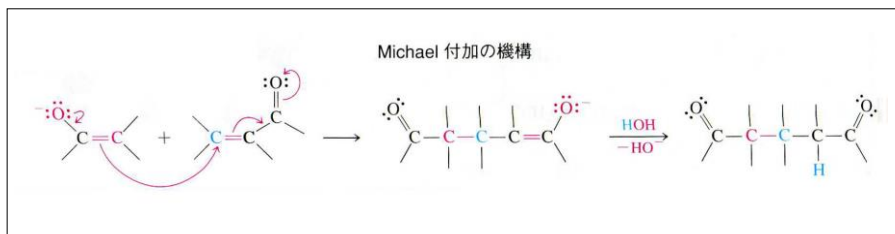
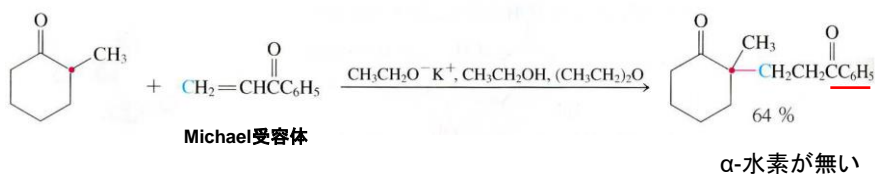


37

18-11 エノラートイオンの共役付加反応： Michael付加およびRobinson環化

エノラートは、 α, β -不飽和カルボニル化合物に共役付加する。
この反応をMichael付加と呼ぶ。

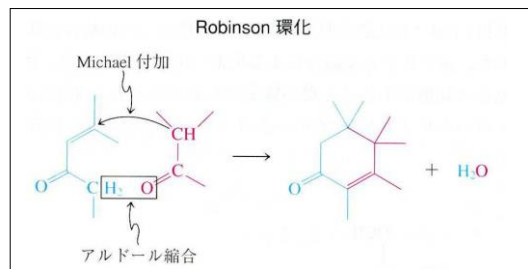
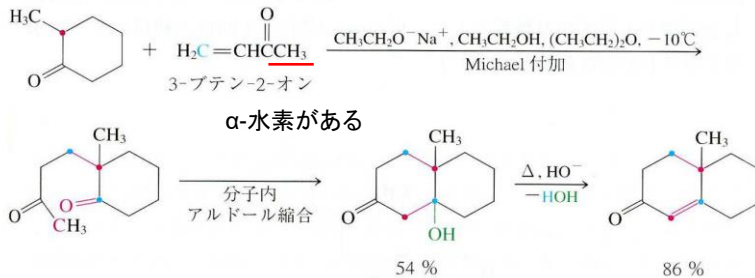
重要!



p1100

38

3-ブテン-2-オンのような α, β -不飽和カルボニル化合物を Michael 受容体として用いると, Michael 付加に引き続いて, アルドール縮合がおきる。この反応を **Robinson 環化** という。



39

練習問題 18-13

次の各アルデヒドを 5°C でアルドール付加したときに生成するヒドロキシアルデヒドの構造を書け。

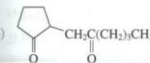
- (a) プロパナール, (b) ブタナール, (c) 2-フェニルアセトアルデヒド, (d) 3-フェニルプロパナール。

練習問題 18-14

ベンズアルデヒドはアルドール付加を起こすか、その理由を答えよ。

練習問題 18-19

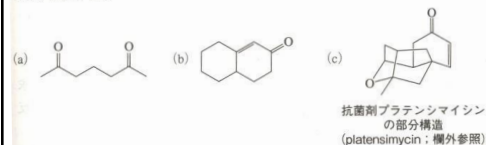
次の化合物の分子内アルドール縮合の生成物を予想せよ。

- (a) シクロデカン-1,5-ジオン (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
- (c)  (d) 2,7-オクタジオン

練習問題 18-29

自分で解いてみよう

以下の標的化合物に至る逆合成的な Michael 付加 [(a) について] あるいは Robinson 環化 [(b) および (c) について] による反応段階を提案せよ。[ヒント: (b) および (c) については連続反応によって環化してできるシクロヘキセン環を見つけ、その過程を逆向きに明らかにしよう。]



反応機構も示せ

予習復習をしっかりとすること

40