

ノート 7.2 反応機構研究法

有機反応機構 (organic reaction mechanism) は、有機反応がどのように起こり、それをどのように理解するかを記述するものであり、わかりやすい記述法として巻矢印を使って表すことを学んだ。その反応機構の研究法は、“反応機構決定法”と表現されることがあるが、これは厳密な意味では正しくない。反応機構は基本的に仮説にすぎないので、“決定”することはできない。提案された機構(仮説)がいろいろな実験事実と矛盾しないかどうか、その機構がもっともらしいと支持する証拠になるかどうか、実験事実を積み重ねていく作業が“反応機構研究法”である。提案された反応機構が、一つでも実験事実(実験結果は揺るぎない確実なものでなければならない)に矛盾するようなことがあれば、機構を訂正してどの実験事実とも矛盾しないものにしなければならない。反応機構の研究は、**提案されている反応機構に矛盾する実験事実を探す方法である**といってもよい。結果的に、意図した実験の結果が機構に矛盾しなければ、その機構はさらに確かなものになったといえよう。研究法には大きく分けて分析的方法と速度論的方法がある。

1. 分析の実験と反応機構の提案

反応の研究の出発点は、反応式を確実にすることであり、まず、生成物の構造を確定し、定量する必要がある。このためにはスペクトル(ウェブチャプター25)を用い、クロマトグラフ法(ウェブノート 2.3)などで分析・定量する。反応式が決まれば、反応機構が提案できる。反応機構は電子の動きを考えながら巻矢印を用いて書き、提案することができるが、複数の提案が可能になることも多い。提案された機構のうちのどれかを否定するような実験計画を立て、可能性の高い機構に絞っていく。

反応機構は生成物の**立体化学**や複数の生成物ができる場合には**反応選択性**も説明できるものでなければならない。また、**同位体**を用いて結合切断や結合生成の位置を決めたり、反応が分子内で起こっているのか、分子間で起こるのかなども決めたりすることもできる。**反応中間体**が介在しているかどうかを決めることも重要な手がかりになる。

本書に出てくる例：

- ・ 反応の立体化学 — S_N2 (12章), $E2$ (13章), アルケンへの付加 (15章)
- ・ 反応選択性 — S_N1 と S_N2 (12章), $E1$ と $E2$ (13章), ベンゼンの求電子置換 (16章), 芳香族求核置換 (18章)
- ・ 同位体標識 — エステル生成と加水分解 (9章), 芳香族置換 (16, 18章), エノール化 (17章)

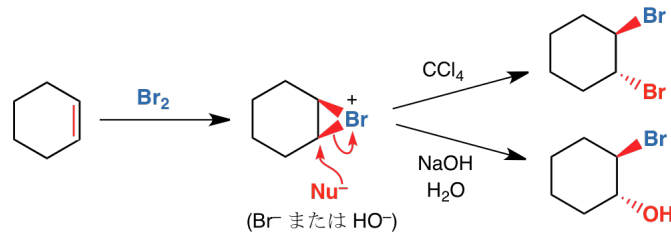
2. 反応性中間体の検出と段階的な機構

反応には1段階で起こるものと2段階以上の過程を経て起こるものがある。段階的な反応は必然的に中間体を含む。エネルギーの高い不安定な中間体は**反応性中間体**

(reactive intermediate)とよばれる。このような中間体を何らかの方法で“検出(detect)”できれば、反応が段階的に起こっている確かな証拠になる。

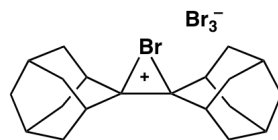
中間体の検出はスペクトルによってできる場合もあるが、中間体と非常に速く反応するような反応剤を加えて捕捉する方法(トラッピング trapping)がある。しかし、このように検出できなかったからといって、中間体なかったとは結論できない。反応条件であまりにも寿命が短く、このような方法で検出できなかっただけかもしれない。検出を容易にするために、反応温度を下げたり、他の反応条件(溶媒や pH など)を変えたりして調べることもある。

反応中間体が重要な役割を演じている反応の例として、アルケンへの臭素の付加反応(15章参照)を取り上げよう。シクロヘキセンと Br_2 が、 CCl_4 中で反応すると *trans*-1,2-ジブロモシクロヘキサンを生成するが、アルカリ性水溶液中では *trans*-2-ブロモシクロヘキサノールを生成する。



この反応結果の特徴はトランス体の付加物ができることである。これは、中間体として反応式に示したような三員環ブロモニウムイオンを考えることによって、最もよく説明できる。 CCl_4 中では Br^- が求核種として中間体の三員環をつくる Br の反対側から攻撃すれば、トランス-1,2-ジブロモ体が生成する。または、 HO^- が同じように環状中間体を捕捉すれば、それぞれの生成物ができることがわかる。

この中間体は、求核種があるとただちに反応してしまうが、反応性の高い求核種が存在しないような酸性条件では観測可能になる。また、立体障害が大きくて反応できないような構造をもつブロモニウム塩が単離されている。その一例は次のものである。



3. 反応速度式と反応次数

7章の反応例 7.1 j のように、1分子の反応物がそのまま遷移構造(TS)に変換されるような単分子反応の速度は、反応物 A の濃度 $[\text{A}]$ に比例する。

すなわち、

$$\text{速度} = k[\text{A}]$$

となる。ここで比例定数 k を速度定数という。そして、このように速度が反応物の濃度の一次に比例する反応を一次反応(first-order reaction)という。一次反応の速度は

$\text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$ の単位で表され、一次反応速度定数は s^{-1} (時間の逆数) の単位で表される。

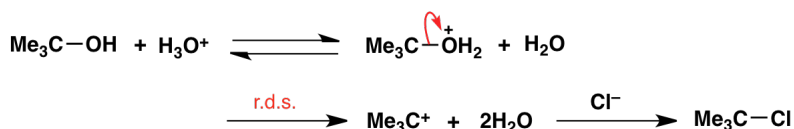
反応例 7.1 c のような、単純な二分子反応は通常反応速度は二つの反応物 (A と B とする) の濃度に依存し、反応速度の次のように、濃度の積 (二次) に比例する。このような反応は二次反応 (second-order reaction) とよばれる。

$$\text{速度} = k[\text{A}][\text{B}]$$

二次反応速度定数は $\text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$ の単位で表される。

このように反応機構から反応速度式がどのようなになるかが説明できるが、逆に実験によって得られる反応次数 (order of reaction または kinetic order) は反応機構に関する大きな情報になる。すなわち、単純な単分子反応の速度は一次であり、単純な 2 分子反応は二次である。しかし、逆は必ずしも正しくないので注意を要する。たとえば、律速段階が単分子反応であっても、その前に速い平衡が含まれていれば二次反応になることがよくある。

たとえば、反応例 7.1b は塩化 *t*-ブチルと水分子の反応ではあるが、7.3.3 項で説明したように最初のヘテロリシスが律速なので、単分子反応であり、一次反応である。しかし、逆反応の *t*-ブチルアルコールから塩化 *t*-ブチルへの変換を濃塩酸中で行うと、律速段階が単分子反応であるにもかかわらず、反応速度は、速度 $= k[\text{t-BuOH}][\text{H}_3\text{O}^+]$ のように二次式で表される。



一般的に、反応次数は TS に含まれる反応物の分子数 (厳密には分子断片) に依存するといえる。

4. 反応速度定数に対する反応物の構造と反応条件の影響

7.4.4 項で述べたように、反応速度定数 (k) は活性化 Gibbs エネルギー (ΔG^\ddagger) と関係づけられる。Gibbs エネルギーは、反応物の構造と物理的な条件 (温度や溶媒) に依存する。ある温度における k あるいは ΔG^\ddagger を測定したとしても、その絶対値は有機反応機構に対してはあまり大きな情報にはならない。しかし、反応物の構造や反応溶媒を少しだけ変えたときに k がどう変化するかを見れば、有用な情報が得られる (構造や溶媒をあまり大幅に変えると反応機構自体が変化することがあるので注意を要する。小さな構造変化としては同位体置換があり、H を D に換えたときに k がどうなるかを調べることは反応速度同位体効果として有用な実験法の一つになる)。

溶媒と溶質の相互作用については 2.9.5 項で溶解度の問題を関連して述べたが、その相互作用によって TS (近似的には反応性中間体) が反応物よりも大きく安定化されれば、速度定数は大きくなり、反応が速くなる。したがって、溶媒の性質と TS の極性とを関係づけることが可能になる。これが反応速度に対する溶媒効果 (solvent effect) である。

反応性に対する基質の構造効果 (structural effect) の例を、塩化 *t*-ブチルの加水分解 (反応 7.3, 図 7.9) の機構について見てみよう. この反応は、律速的な塩化 *t*-ブチルのイオン化によって中間体のイオン対 $\text{Me}_3\text{C}^+ \text{Cl}^-$ を生成して進行するものと考えた. この反応物 (基質ともいう) の構造を変えると、中間体のカルボカチオン (したがって TS) の安定性に影響を及ぼす. フェニル (Ph) 基は共役によってカルボカチオンを大きく安定化する (12.4.3 項参照). したがって、 Me_3CCl の Me を Ph に換えていくと、実際 $\text{Me}_3\text{CCl} < \text{PhC}(\text{Me})_2\text{Cl} < \text{Ph}_2\text{C}(\text{Me})\text{Cl} < \text{Ph}_3\text{CCl}$ と速度定数が約 10^6 以上も増大する. また、C-Br 結合は C-Cl 結合よりも弱いので、 Me_3CBr は Me_3CCl よりも速く反応すると予想されるが、実際にそうである. これらの構造効果は、いずれも提案された反応機構と一致している.

溶媒効果もこの反応機構を支持している. 反応溶媒を H_2O からエタノール (EtOH) に変えると生成物は Me_3COEt になるが、律速段階は同じ Me_3CCl のイオン化のままである. 速度定数は、 H_2O 中の方が EtOH 中よりも 3×10^5 倍も速い. これは H_2O の方が EtOH よりも極性が高く、分極したイオン化の TS をより強く安定化しているためである.

