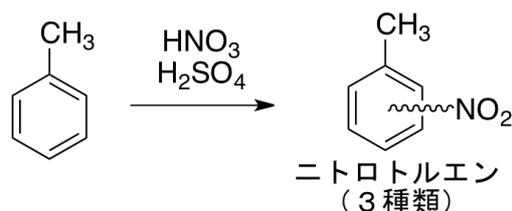


第19回「芳香族化合物の反応(2)」

前回は、ベンゼンの芳香族求電子置換反応について学んだ。今回は、芳香族求電子置換反応における置換基効果 substituent effect について学ぶ。ベンゼン環に置換基が存在しているとき、芳香族求電子置換反応の反応性は置換基の種類によって変化する。さらに、ベンゼン環上の置換基に対する位置によって、ベンゼン環炭素の反応性が異なる(配向性)。

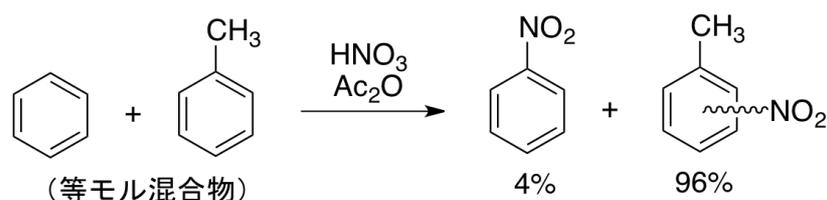
1. 置換ベンゼンの芳香族求電子置換反応

トルエン(メチルベンゼン)は、ベンゼンと同じように濃硫酸と濃硝酸の混合物でニトロ化できる。



注1: ベンゼン環の中心から波線で描いた結合は、「環のどの位置についているかは特定しない」ことを意味している。つまり、上の表記で3種類の異性体の混合物を示していることになる。

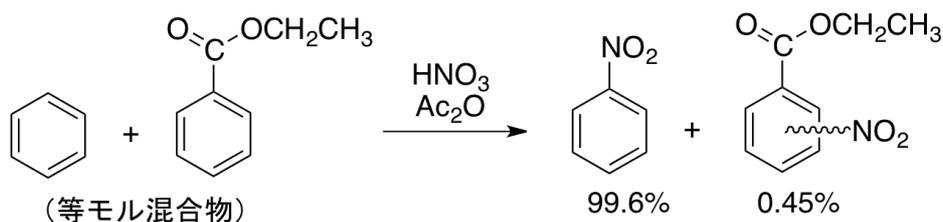
この反応は、ベンゼンのニトロ化よりも速く進行する。どのくらい速いのだろうか? 反応速度を測ってみればわかるが、もっと簡単な方法がある。ベンゼンとトルエンを同じモル数(物質質量)だけ混合して、ニトロ化生成物の比を調べればよい。



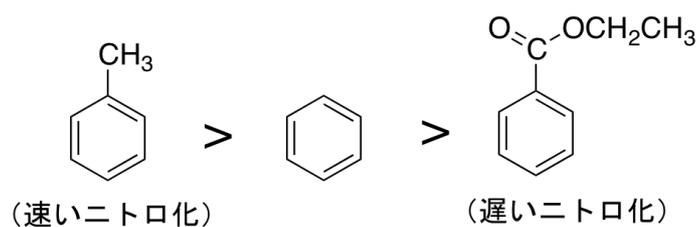
注2: 無水酢酸 Ac_2O を溶媒として使っているのは、反応系を均一にして速度解析をしやすくするためである。

$96/4 = 24$ なので、トルエンの方が24倍速くニトロ化されることがわかる。

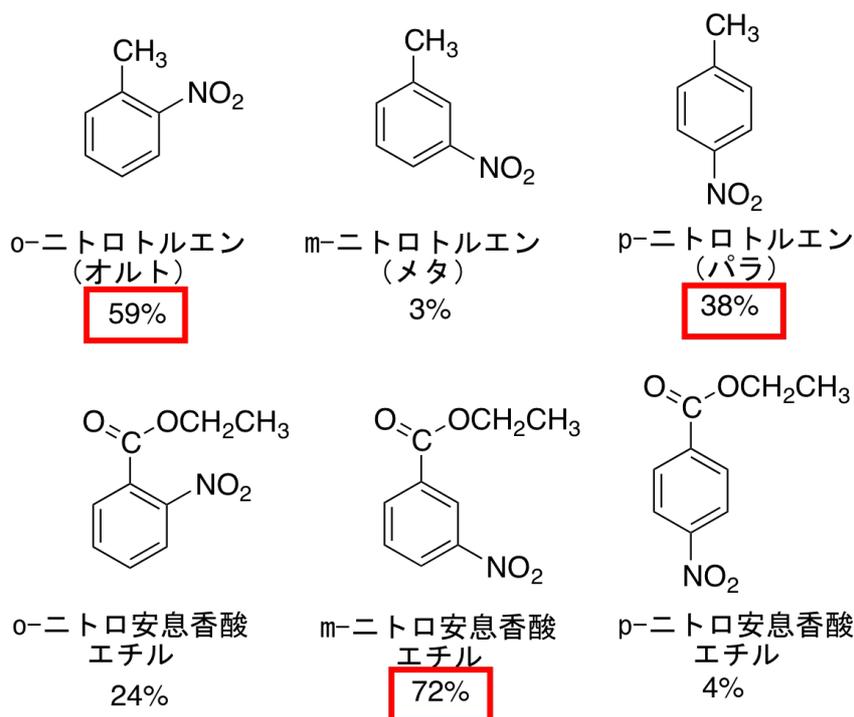
一方、安息香酸エチルとベンゼンのニトロ化を比較すると、ベンゼンの方が220倍ほど速い。 $(99.6/0.45 = 220)$



このことから、置換ベンゼンのニトロ化は、置換基によって速度が大きく異なることがわかる。



さらに、トルエンと安息香酸エチルのニトロ化で、位置異性体の生成比を比べてみると、全く異なっている。

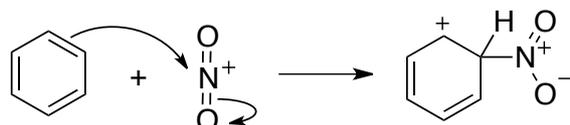


どうしてこのような極端な差が生まれるのか？ 前回学んだ反応機構によって、この差を説明することはできるのだろうか？ これが今回のテーマである。

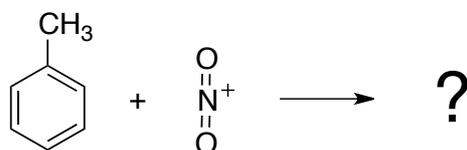
注3：この節で紹介した結果は、以下の論文に記載されている。(1) C. K. Ingold, A. Lapworth, E. Rothstein, and D. Ward, *Journal of the Chemical Society* **1931**, 1959-1982. (2) C. K. Ingold and M. S. Smith, *Journal of the Chemical Society* **1938**, 905-917.

2. トルエンのメチル基はどのような効果を持つか

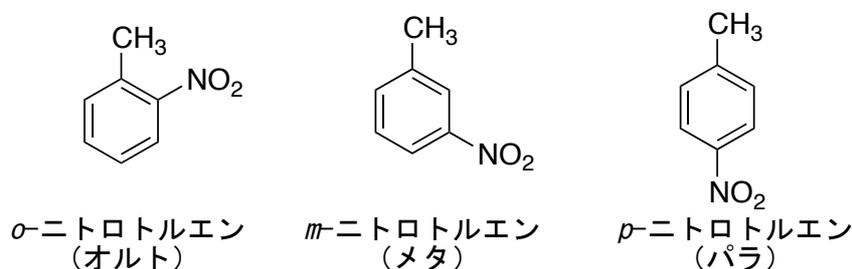
前回学んだ通り、ニトロ化のような芳香族求電子置換反応は、芳香環の π 電子が求電子剤の空軌道に流れ込むことによって開始される。ベンゼンのニトロ化の場合は、下のようになる。



トルエンのニトロ化について考えてみよう。トルエンのメチル基は、この反応にどのような影響を与えるのだろうか。

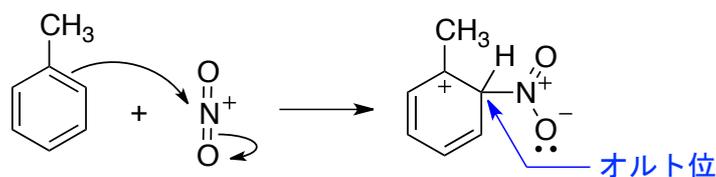


まず、メチル基が存在することによって、生成物に三種類の可能性があることに注意しよう。先ほども紹介したが、ニトロトルエンには三種類の位置異性体がある。2つの置換基が隣同士にあるものは「オルト ortho」、1つにおいて隣同士のものは「メタ meta」、六角形の向かい同士にあるものは「パラ para」という接頭語をつけて呼ぶ。

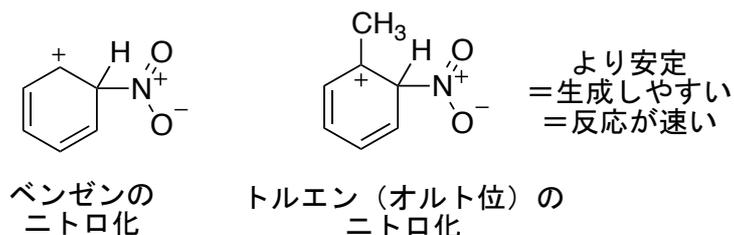


三種類のうちどの生成物ができるかは、ニトロ基が六員環のどの炭素原子と結合するかで決まる。

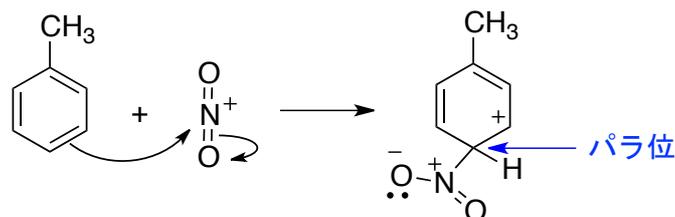
最初に、メチル基の「オルト位 ortho position」にニトロ基が結合する場合について考える。「オルト位」というのは、「メチル基のついている炭素原子の隣の炭素原子」という意味である。炭素原子の位置のことを「位 (い)」と表すのは有機化学特有の学術用語なので、覚えておくこと。



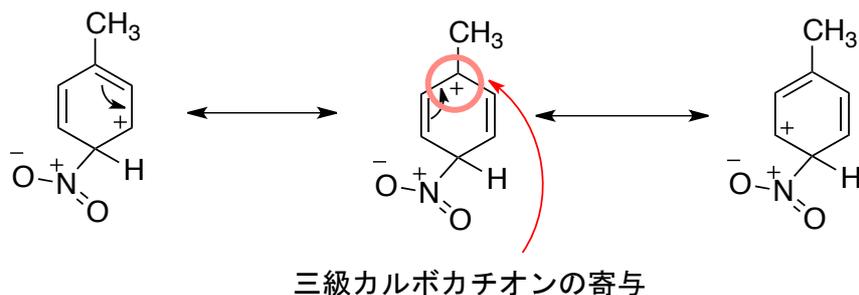
反応式から直ちにわかるように、オルト位にニトロ基が結合した場合、生成する中間体は三級カルボカチオンである。以前に学んだ通り、三級カルボカチオンは、二級のカルボカチオンに比べて、超共役による安定化をより強く受ける（第6回講義資料11ページ）。従って、トルエンのオルト位に対するニトロ化は、ベンゼンのニトロ化と比べて、より安定な中間体を經由すると言える。より安定な中間体は、より生成しやすく、従って反応はより速く進行する。



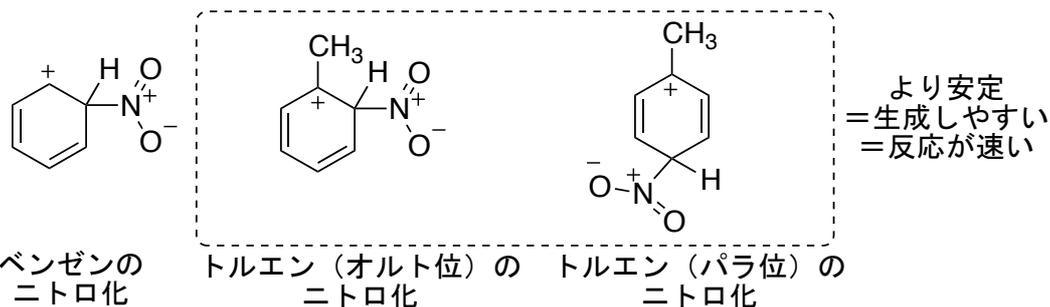
「パラ位」にニトロ基が結合した場合はどうだろうか。中間体のカルボカチオンは、一見特別な安定化を受けないように見える。



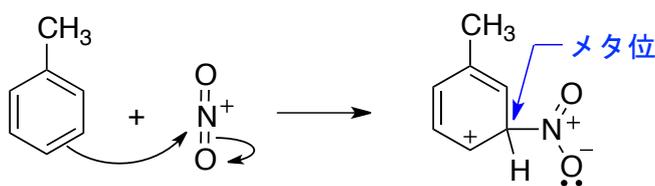
しかし、共鳴混成体を考えると、この中間体カルボカチオンにも三級カルボカチオンの寄与があることがわかる。



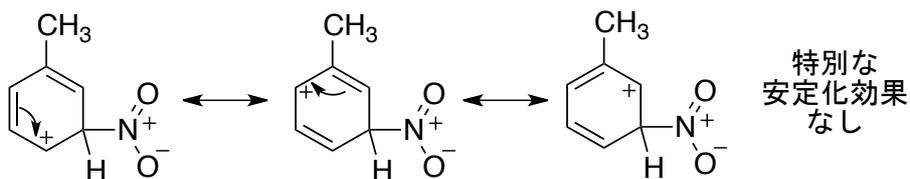
実は先ほどのオルト位へのニトロ化の中間体も同様の共鳴が存在するので、オルト位とパラ位は似たような反応性を持つ。そして、どちらもベンゼンのニトロ化と比べて反応が進行しやすい。



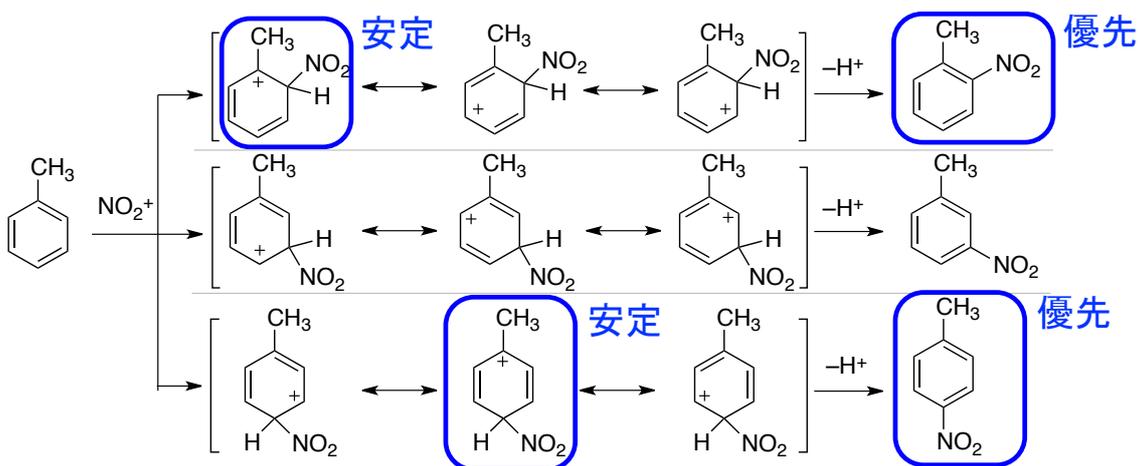
それでは、「メタ位」にニトロ基が結合した場合はどうだろうか。中間体は、下のようになる。



この中間体は、どの共鳴寄与体も、三級カルボカチオンにはならない。つまり、オルト位・パラ位にニトロ基が結合した場合と比べて、中間体の安定性は劣ることがわかる。



以上をまとめると、次のようになる。



中間体の共鳴構造から、オルト位・パラ位への反応の中間体は安定化を受けることがわかる。よって、無置換のベンゼンと比べてトルエンのニトロ化は速く進行し、オルト・パラ置換体の生成が優先する。

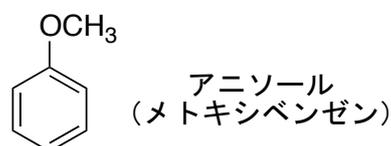
メチル基は、芳香族求電子置換反応の反応性を増大させる。このような置換基を、活性化置換基 *activating substituent* と呼ぶ。また、メチル基は芳香族求電子置換反応をオ

ルト位・パラ位に優先的に起こさせる効果がある。このような置換基の性質を、オルト・パラ配向性 ortho-para directing と呼ぶ。

3. 活性化置換基にはどのようなものがあるか

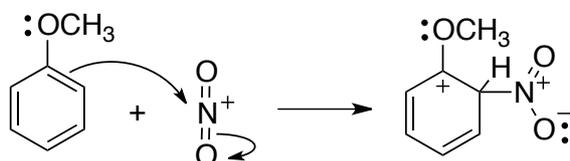
アルキル基は通常メチル基と同様の超共役効果を持つため、メチル基と同様に活性化置換基でオルト・パラ配向性であることがわかる。その他の活性化置換基としては、どのようなものがあるだろうか。

特に重要なものは、芳香環に結合している原子がローンペアを持つ置換基である。具体的には、窒素原子、または酸素原子が芳香環に結合している場合である。例として、アニソール（メトキシベンゼン）を考えてみよう。

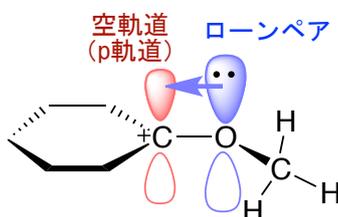


注4：-OCH₃をメトキシ基 (methoxy group) と呼ぶ。これは、「メチル+オキシ (酸素)」を短くした名称である。同じように、R をアルキル基とするとき -OR をアルコキシ基 alkoxy group と呼ぶ。

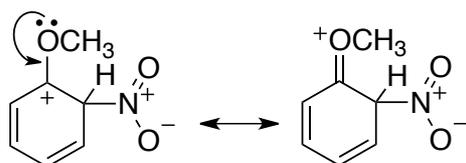
アニソールのニトロ化反応で、メトキシ基のオルト位にニトロ基が結合したとする。



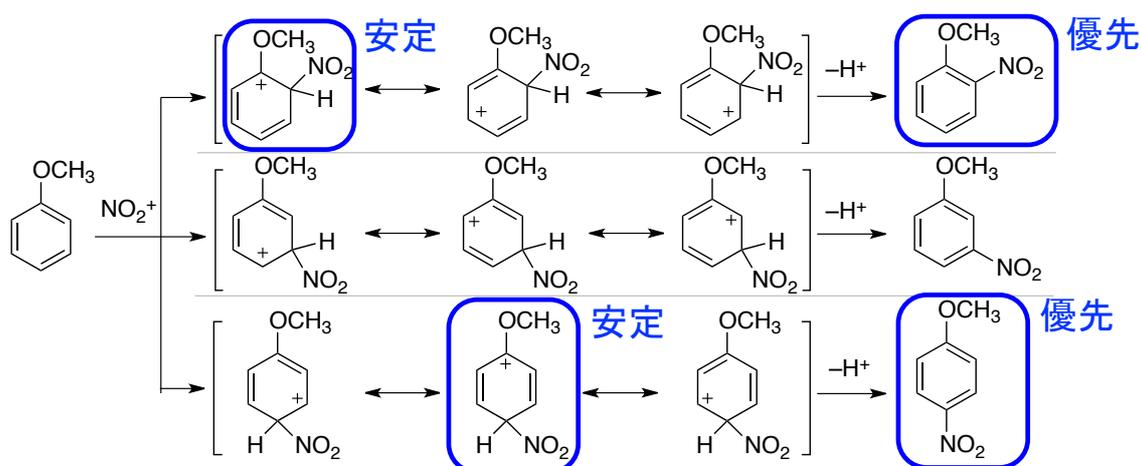
生成したカルボカチオンは、隣にローンペアを持つ酸素原子がある。このローンペアは、カルボカチオンの空軌道に非局在化して、安定化を起こす（第8回第2節「ローンペアに隣接するカルボカチオン」参照）。



この非局在化は、下のような共鳴混成式で表すことができる。

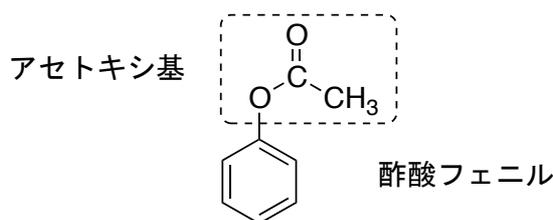


また、メチル基の時と同じように、パラ位にニトロ基が結合すると、上と同様に中間体が安定化される。一方、メタ位にニトロ基が結合すると、中間体の安定化は起こらない。

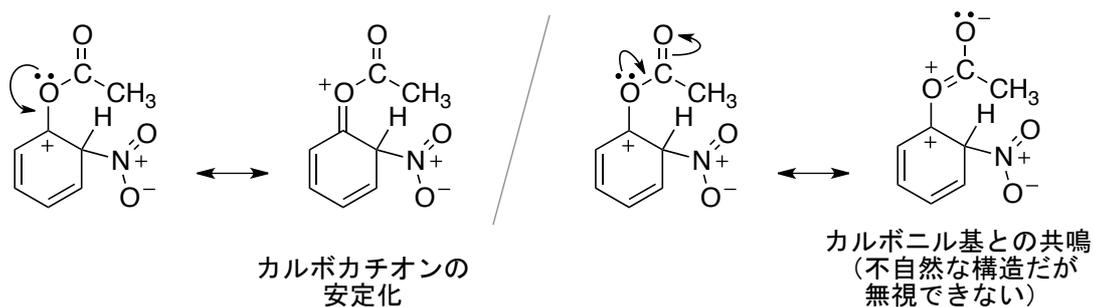


すなわち、メトキシ基は活性化置換基であり、オルト・パラ配向性である。ローンペアによるカルボカチオンの安定化は超共役による安定化よりもずっと大きいので、メトキシ基はメチル基よりも強い活性化置換基である。

下の化合物は、アセトキシ基 acetoxy group を持つ（「アセトキシ」とは、「アセチル + オキシ（酸素）」を短くした名前である）。



アセトキシ基も、メトキシ基と同じように酸素上にローンペアを持つため、活性化置換基であり、オルト・パラ配向性である。ただし、アセトキシ基の酸素のローンペアは、隣のカルボニル基 (C=O) にも一部非局在化するため、中間体カルボカチオンの安定化がメトキシ基に比べて弱い。

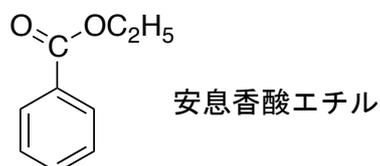


このため、アセトキシ基はメトキシ基に比べると、活性化の効果はやや弱い。活性化の順序は「メトキシ基>アセトキシ基>メチル基」であることがわかっている。

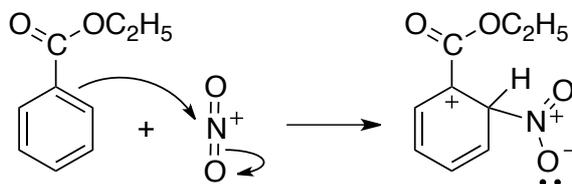
問1：アニソールとトルエンの1：1の混合物をニトロ化した場合、どちらが優先的にニトロ化されるか。理由をつけて説明しなさい。

4. 芳香環に直結したカルボニル基は不活性化の効果を持つ

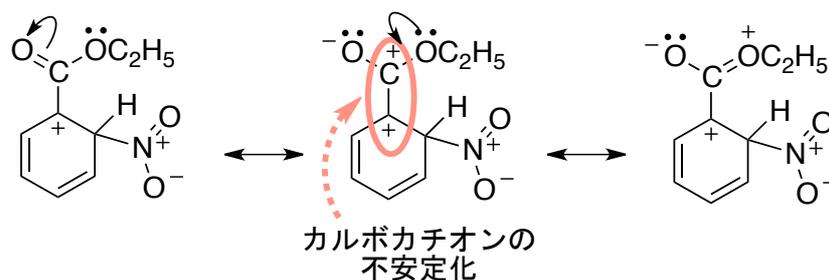
今度は、安息香酸エチルについて考えてみよう。第1節で、安息香酸エチルのニトロ化はベンゼンよりも遅く、ニトロ基はメタ位に優先的に導入されることを知った。この事実を、中間体の安定性を使って説明することができるだろうか。



まず、前と同じようにオルト位にニトロ基が結合した場合を考えてみる。

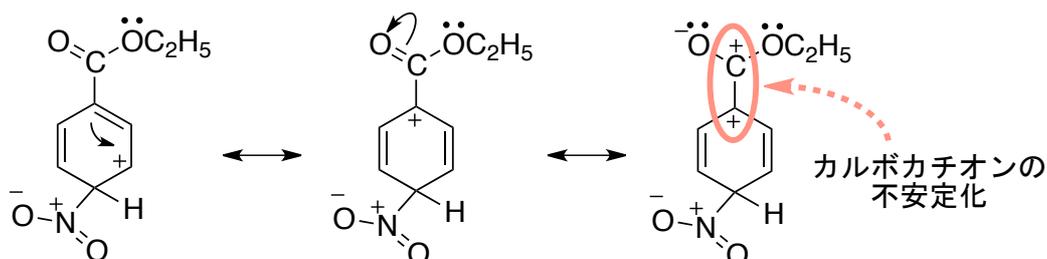


ここで、置換基の部分（「エトキシカルボニル基」と呼ぶ。C=O がカルボニル基で、それにエトキシ基 $-OC_2H_5$ が結合していることを表す）の共鳴構造を書いてみよう。

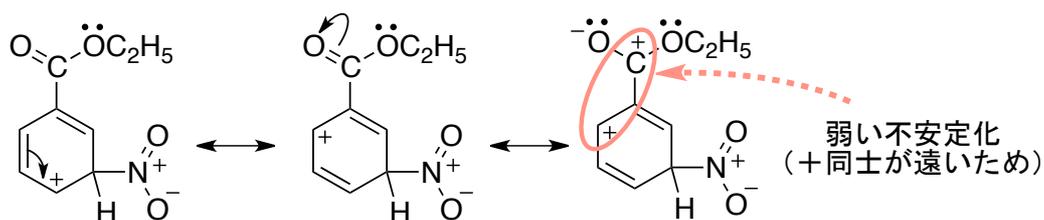


真ん中の共鳴構造は、寄与は小さいのだが、無視できない影響を持つ。この構造だと、カルボカチオンの隣に正電荷がもう1つあるため、正電荷同士の反発で不安定化してしまう。このような共鳴構造が「書いてしまう」ということは、このカルボカチオン自体が不安定化していることを示している。

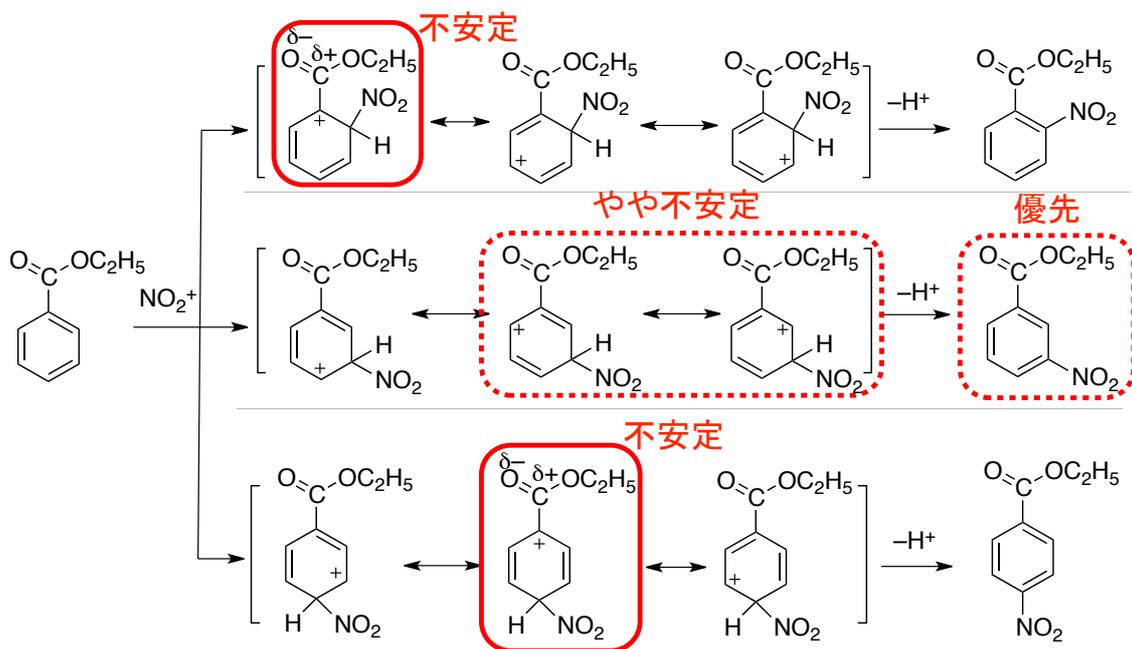
パラ位にニトロ基が結合した場合も、同様である。下のような共鳴構造が、カルボカチオンの不安定化をもたらしてしまう。



メタ位の場合はどうだろうか。この場合も、カルボカチオンの不安定化は起きるが、カルボニル基の根元にカルボカチオンが来ることはないので、オルト・パラ位の場合よりは不安定化の度合いは弱い。



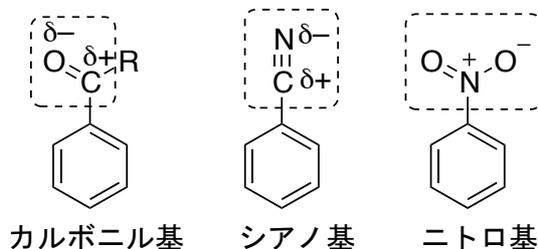
以上をまとめると、次のようになる。エトキシカルボニル基の共鳴を書くのは煩雑なので、「 δ^- 、 δ^+ 」という分極の表示を使っている。



中間体の共鳴構造から、オルト位・パラ位への反応の中間体が不安定化を受けることがわかる。また、メタ位への反応の中間体も、弱いながら不安定化を受ける。よって、無置換のベンゼンと比べて安息香酸エチルのニトロ化は遅く、メタ置換体の生成が優先する。

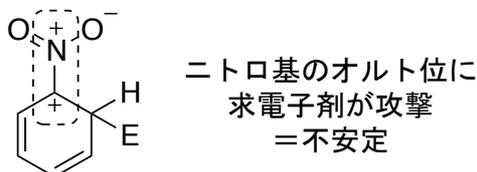
エトキシカルボニル基は、芳香族求電子置換反応の反応性を減少させる。このような置換基を、不活性化置換基 *deactivating substituent* と呼ぶ。また、エトキシカルボニル基は芳香族求電子置換反応をメタ位に優先的に起こさせる効果がある。このような置換基の性質を、メタ配向性 *meta directing* と呼ぶ。

不活性化置換基としては、アルコキシカルボニル基（安息香酸のエステル）の他に、普通のカルボニル基 ($\text{C}=\text{O}$)、シアノ ($\text{C}\equiv\text{N}$)、ニトロ基 (NO_2) などがある。いずれも、ベンゼン環に結合した原子が、正に強く分極している。また、エトキシカルボニル基と同じ理由で、これらの置換基もメタ配向性である。



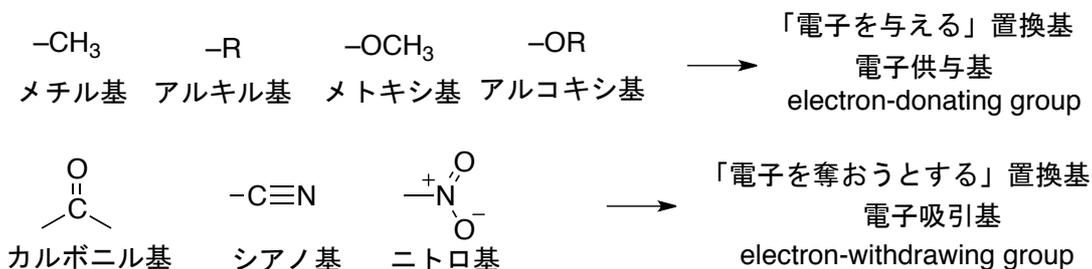
ニトロ基が不活性化置換基であることに注意。ベンゼン環の隣が N なので、「ローンペアがあるから隣のカルボカチオンを安定化するかな?」と思うかも知れないが、ニトロ基の N 上にはローンペアは存在しない (N 上に形式電荷のプラスがあるので、N の

価電子は4個。これらが二重結合1本と単結合2本を作るのに使われる)。しかも、N上のプラスの形式電荷とカルボカチオンが反発するので、ニトロ基の隣のカルボカチオンは強く不安定化される。



5. 電子供与性置換基と電子吸引性置換基

アルキル基やアルコキシ基などは、ベンゼン環の求電子置換反応を活性化する。一方、カルボニル基、シアノ基、ニトロ基などは、ベンゼン環の求電子置換反応を不活性化する。これまで説明したように、活性化置換基は、中間体のカルボカチオンを安定化し、不活性化置換基は、中間体のカルボカチオンを不安定化している。この性質を、置換基の性質としてとらえるために、アルキル基やアルコキシ基が「カルボカチオンに電子を与えて」安定化している、またカルボニル基・シアノ基・ニトロ基が「カルボカチオンから電子を奪おうとして」不安定化している、と考えることができる。



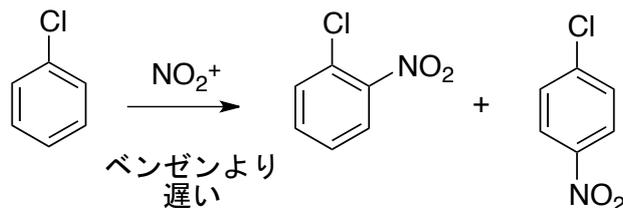
「電子を与える」置換基を電子供与性置換基または電子供与基 electron-donating group、「電子を奪おうとする」置換基を電子求引性置換基または電子求引基 electron-withdrawing group と呼ぶ。芳香族求電子置換反応については、電子供与基は活性化置換基であり、電子求引基は不活性化置換基である。

問2： 活性化置換基・不活性化置換基にそれぞれ共通する特徴を見つけなさい。

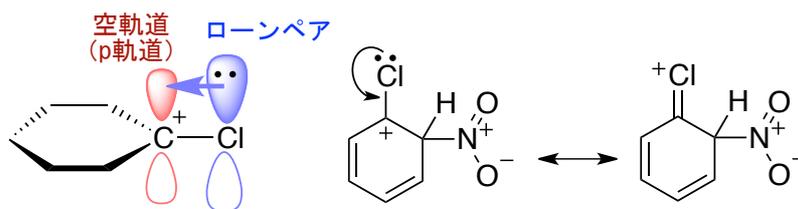
すべての活性化置換基は、オルト・パラ配向性を持つ。また、ほとんどの不活性化置換基は、メタ配向性を持つが、1つだけ例外がある。それを次に述べよう。

6. ハロゲンは弱い不活性化置換基だがオルト・パラ配向性である

クロロベンゼンをニトロ化すると、*o*-クロロニトロベンゼンと *p*-クロロニトロベンゼンが得られる。すなわち、Cl はオルト・パラ配向性の置換基である。しかし、この反応はベンゼンのニトロ化よりも遅い。つまり、Cl は不活性化置換基である。この事実を、どのように説明すればよいだろうか。



まず、Cl はローンペアを持っている。従って、ローンペアの非局在化により、オルト位・パラ位の反応中間体を安定化することができる。



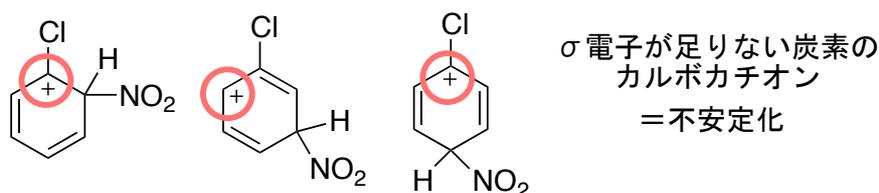
ところが一方で、Cl は電気陰性度が C よりもずっと高い。従って、C-Cl 結合の σ 電子は Cl の方に偏っている。(これは π 電子の非局在化ではないので、共鳴構造で記述することはできない。)



すると、C-Cl 結合の C は、さらに隣の C-C 結合の σ 電子を引き寄せて、Cl に奪われた電子を埋め合わせようとする。このように、電気陰性度の差によって σ 結合の電子が順に偏って行くことを誘起効果 induction effect と呼ぶ。



誘起効果によって、ベンゼン環の Cl の根元の炭素、およびその隣の炭素は、 σ 電子が少し足りない状態になる。中間体カルボカチオンは、必ずこの3つの炭素のうちどれかに正電荷を持つ共鳴寄与体がある。このようなカルボカチオンは、炭素の原子核周りの電子が非常に少ない状態になってしまうため、不安定化する。



まとめると、クロロベンゼンの場合は、ローンペアの非局在化によってオルト位・パラ位の反応中間体が安定化されるため、オルト・パラ配向になるが、ハロゲン原子の誘起効果によってすべての中間体が不安定化されるため、不活性化効果を持つ。このようにして、クロロベンゼンのニトロ化の結果を説明することができる。

7. まとめ

- 置換ベンゼンの芳香族求電子置換反応では、置換基の種類によって反応が加速されたり、抑制されたりする。反応を加速する置換基を**活性化置換基**、抑制する置換基を**不活性化置換基**と呼ぶ。
- 置換基に対してどの位置で反応が起きるかは、置換基の種類によって変化する。オルト位・パラ位に優先的に反応が起きる場合、その置換基は**オルト・パラ配向性**であると言う。また、メタ位に優先的に反応が起きる場合、その置換基は**メタ配向性**であると言う。
- ある置換基が反応を加速するか抑制するか、またどのような配向性を持つかは、**中間体カルボカチオンの安定性を比較**することで理解できる。
- アルキル基、アルコキシ基などは、**活性化置換基**で、**オルト・パラ配向性**である。これは、超共役またはローンペアの非局在化によって、**オルト・パラ位で反応する中間体カルボカチオンが安定化される**からである。
- カルボニル基、シアノ基、ニトロ基などは、**不活性化置換基**で、**メタ配向性**である。これは、置換基の結合原子が強く正に分極しているため、**オルト・パラ位で反応する中間体カルボカチオンが強く不安定化される**ためである。
- 電子を与える置換基を**電子供与基**、電子を奪おうとする置換基を**電子求引基**と呼ぶ。芳香族求電子置換反応においては、**電子供与基は活性化置換基**であり、**電子求引基は不活性化置換基**である。
- 活性化置換基はオルト・パラ配向性**である。不活性化置換基は**おおむねメタ配向性**である。例外はハロゲンで、これは**弱い不活性化置換基**であるが、**オルト・パラ配向性**である。配向性は、ハロゲンのローンペアの非局在化によって説明できる。不活性化は、ハロゲンの誘起効果による**中間体カルボカチオンの不安定化**で説明できる。