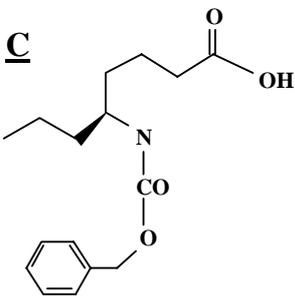
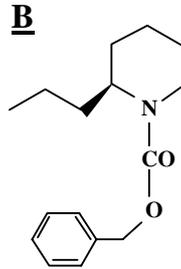
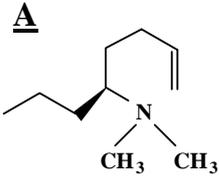


問題 26: コニインの化学構造, 立体化学構造

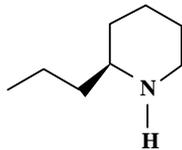
[概説]

反応+立体化学の問題．反応の数としては決して多くない．Z-保護基は他の問題でも出てきている．KMnO₄酸化は難しい．

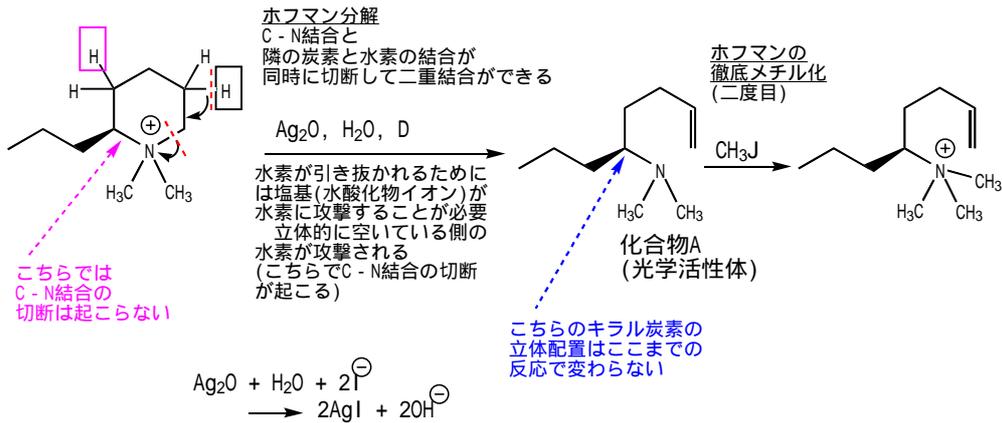
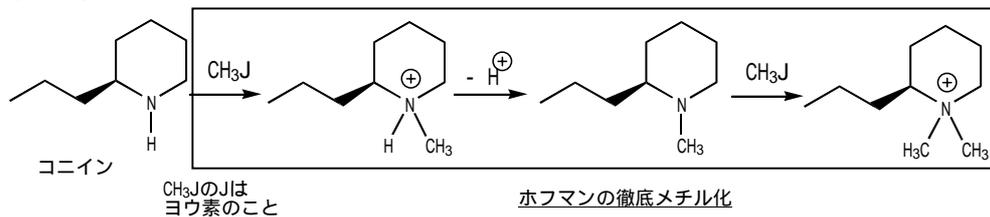
< 解答 >

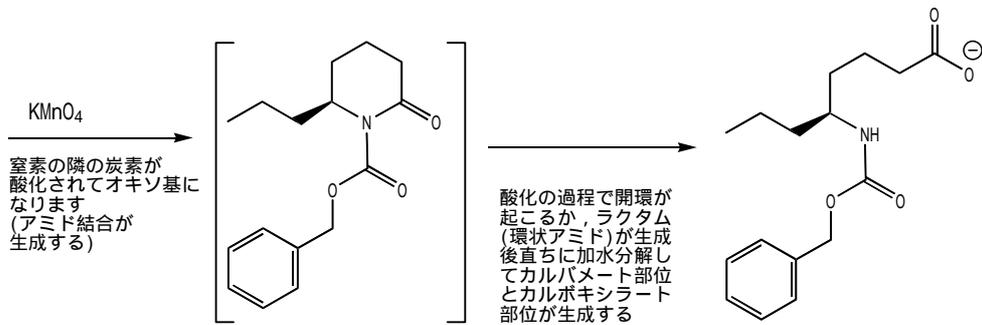
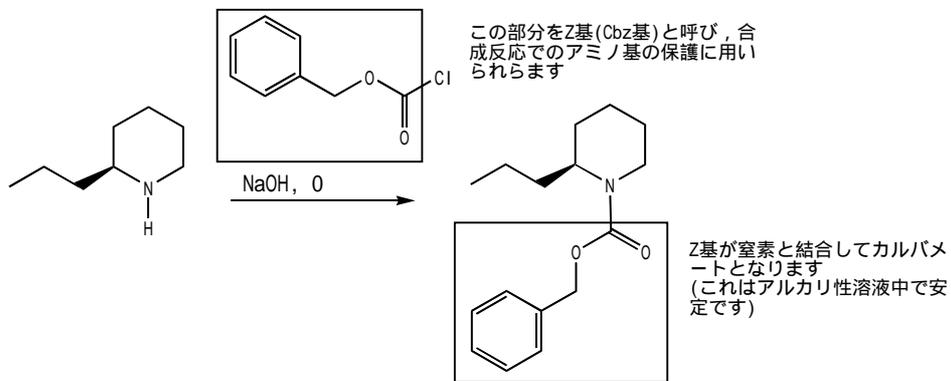
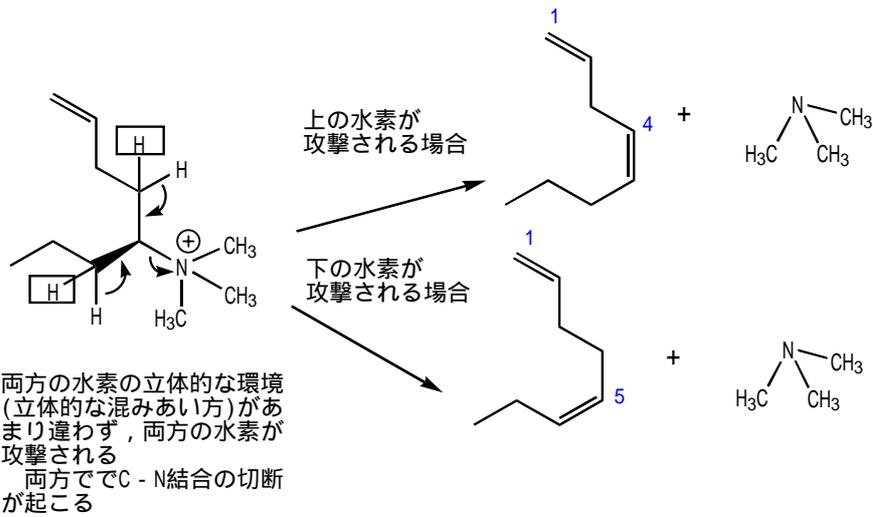


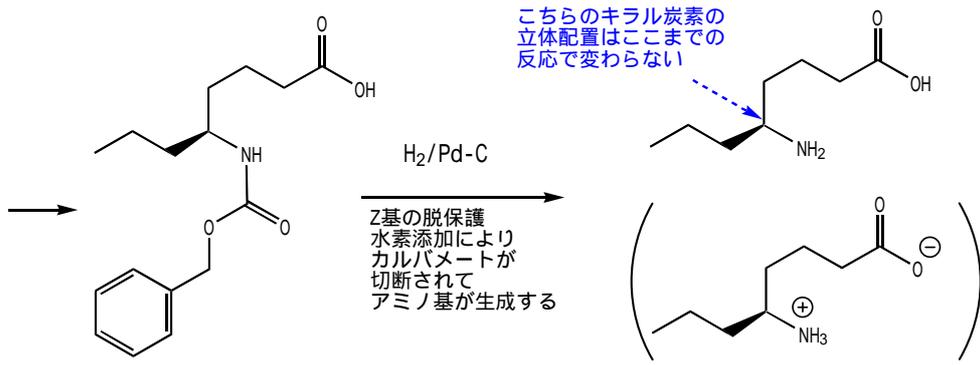
coniine



(解説)







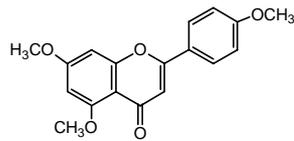
[チェックポイント]

- * Hofmann 分解
- * 徹底メチル化
- * 保護, 脱保護
- * KMnO_4 による酸化

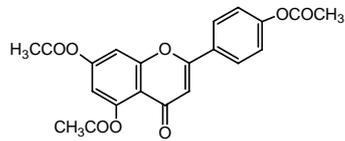
問題 27 : フラボノイドの化学とその同定

< 解答 >

1 . B



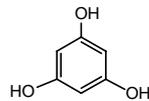
C



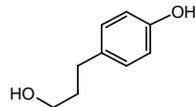
2 . a) 低磁場シフト

3 .

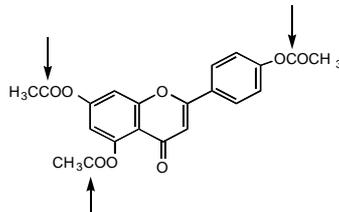
D



E



4 .

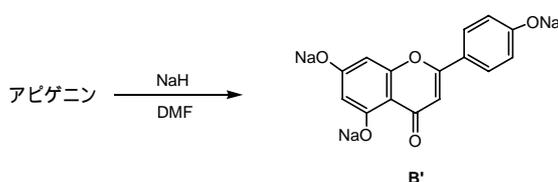


(解説)

この問題は、アピゲニンに対してさまざまな有機反応をおこなったときの生成物を核磁気共鳴スペクトル(NMR)などをもとに解析して、生成物の構造を推定する問題である。実際に登場する反応は、ウィリアムソンエーテル合成、アセチル化(酢酸エステル化)、強塩基による分解反応(共役付加反応)である。問4の反応は、かなり高レベルであり大学レベルの有機化学をもってしても知っていることが必須であるとは言い難い。しかし、この問題の生成物の構造は NMR スペクトルをもとに推定することが可能なため、NMR を用いる構造解析の問題と捉え考えてみるとよいだろう。また、問2では核磁気共鳴スペクトルの基本原理にかかわる知識を用いて考えることが必要である。

1. Bの構造

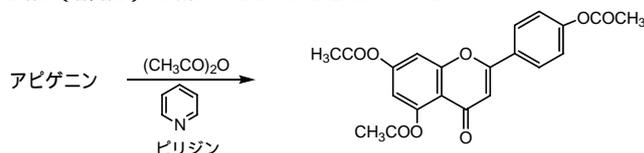
この反応はウィリアムソンエーテル合成と呼ばれている人名反応である。水素化ナトリウム NaH は強塩基で、フェノールやアルコールなどのヒドロキシル基と反応すると水素を発生してナトリウムアルコキッド(フェノキッド)の形になる。



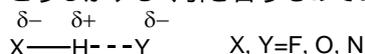
フェノキッド陰イオンは求核性(正電荷をもつ原子を攻撃する性質)をもつ。

一方、ヨウ化メチルはヨウ素が炭素にくらべ電気陰性度が大きいので炭素がプラスにヨウ素がマイナスとなるよう分極している(イオンまではなっていない)。したがって、フェノキッドの酸素原子がヨウ化メチルの炭素を攻撃し、ヨウ素原子を追い出す。このような反応は求核置換反応と呼ばれるものである。生成物は解答にあるような、3つの OH がメチルエーテルになったものとなる。(他に3分子の NaI が生成する)

C 無水酢酸はヒドロキシル基をアセチル化(酢酸エステル)する。ピリジンは塩基で、この反応で生じる酸(酢酸)を捕まえるはたらきがある。



2. 水素結合は、電気陰性度の大きい原子に結合してわずかに正を帯びた水素結合を介して、電気陰性度の大きい原子どうしがゆるく引き合うものである。



水素結合によって、水素原子の電子密度が減少し、原子核に対する遮蔽効果が減るので NMR の化学シフトは低磁場に移動する。

3. スペクトル I

化合物 D は塩化鉄(III)で呈色することから、フェノール性のヒドロキシル基をもつことがわかる。また、分子式が $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ となること、スペクトル I のチャートからわかることは、

1 芳香環以外に炭素原子をもつ置換基はない。

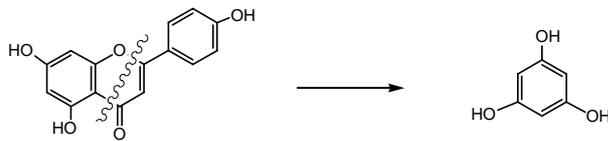
2 対称性の高い化合物である。(複数個のフェノール性のヒドロキシル基が規則正しく配列している。(2個ならばパラ, 3個ならば1,3,5置換のように))

* おそらく出題者はこのスペクトルを溶媒として D₂O を用いて測定したという重大な情報を書き漏らしている。したがってヒドロキシル基の水素が重水素に交換され、1種類の芳香族ピークしか観測されず、フェノール性の OH は観測されないだろう。

3 スペクトルと分子式から考えて C₆H₃(OH)₃ だろう。

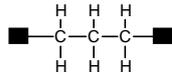
以上のことから、化合物 D は解答のような、対称性の高い3置換の化合物になると考えることができる。

次にアピゲニンのどの位置で分子が切断されると化合物 D が生成するかということを考えておくことが、化合物 E の構造を考える上で重要なヒントとなる。すなわち D が生成するには下図の波線の位置で結合の切断が起こっていると考え残りの分子に注目しよう。(アピゲニンの4位と4'位の間の炭素-炭素結合が切断されて生じた、下のような化合物と考えられる)



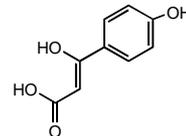
スペクトル II

E も塩化鉄(III) で呈色するのでフェノール性のヒドロキシル基をもつ。また ¹H NMR の脂肪族プロトンの範囲に2つの三重線と1つの多重線ピークがあることから、下のような隣り合った3種類の CH₂ を考えることができる。

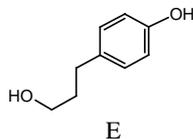


一方、芳香族領域に2つの二重線が観測されることから、対称性の高いパラ二置換の構造であることがわかる。

また、先に構造式に示した波線の位置で分子の切断が起こっていると考えると右図のような構造式(水酸化ナトリウムの OH 基が攻撃したと考える)になることから、パラ二置換の芳香族化合物であることがわかるだろう。



分子式からフェノール基 (C₆H₅) を引くと C₃H₇O であること、スペクトル II から3つの CH₂ 基が連続している構造を考えると残りは OH であり、次のような構造が適当だろう。OH のとなりの CH₂ は酸素原子の影響で 3.5-4.0 ppm に、芳香環のとなりの CH₂ は 2.5-3.0 ppm に(どちらも隣が CH₂ なので3重線)、両隣が CH₂ の中央の CH₂ は複雑な多重線として 2 ppm 付近に現れる。



ただし、アピゲニンを水酸化ナトリウムと反応させるだけでこのように還元された化合物が得られるのはちょっと不思議であり、出題者が何か書き忘れた可能性も多い。しかも、

この条件で反応が進行することが事実であっても大学の有機化学レベル（当然，化学オリンピック出題レベル）として理解しておかねばならないレベルをはるかに超えていると考えてよい。

4. B と C の違いは，アセトキシ基 CH_3COO^- があるかないかである．アセトキシ基のカルボニル炭素原子は ^{13}C NMR でかなり低磁場にでる．（カルボニル基 $\text{C}=\text{O}$ の炭素原子は，電子が酸素原子のほうに大きく引き寄せられているので電子による遮蔽が減少し化学シフトは大きく低磁場（高周波数=大きな化学シフト値）へと変化する．）

しかし，構造を見比べると，メチル化したものになく，アセチル化したものにあるのはカルボニル基だけなので，その炭素であることは，NMR を知らなくてもわかるだろう！？（出題のセンスを少し疑う？）

要注意項目

^1H NMR 化学シフト，カップリング，遮蔽，低磁場・高磁場

^{13}C NMR 化学シフト（とくにカルボニル基の位置）

有機化学 ウィリアムソンエーテル合成，アセチル化

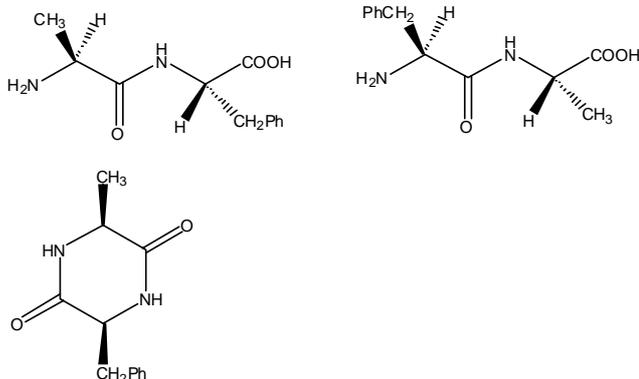
問題 28：ペプチド合成

[概説]

ペプチド合成を題材にして，保護基，共鳴構造，酸加水分解反応など，有機化学の基本的な部分の理解を問う問題．部分的に，問題文や選択肢が舌足らずで，誤解を招くような表現になっているところを除けば，まずまずの良問と言える．

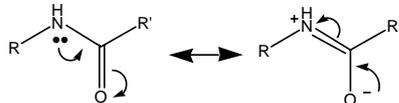
< 解答 >

1.



2. (2)

3.



4. (4)

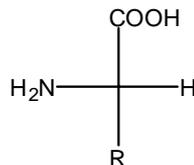
5. 反応性の高い順に $\text{D} > \text{B} > \text{C} > \text{A}$

[解説]

1.

本問題は，L-アラニンとL-フェニルアラニンの分子構造を知っていることが大前提となる．その上で，それらの結合の仕方の組み合わせを考える．

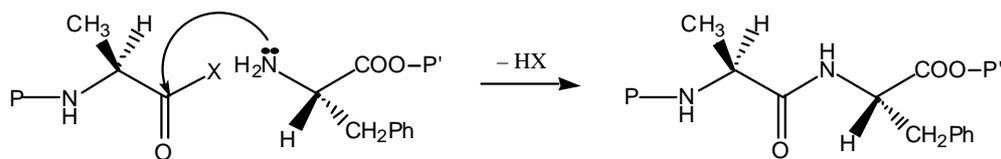
L-アミノ酸の一般構造式はFischer投影式で右の図のように書ける．
その中で，Rがメチル基のものがL-アラニン，Rがベンジル基のものがL-フェニルアラニンである．なお，問題文中にあるように，天然のアミノ酸はほとんどが(S)-体である（システイン（R=CH₂SH）を除く）．



さて，この問題では，Fischer投影式から鎖状の表記法への書き換えが頭の中でイメージできるかが問われている．イメージが掴みにくいならば，分子模型を使用して練習するのもよい．なお，ギリシアからの解答では，L-アラニンとL-フェニルアラニンが1分子ずつ反応したものの他に，L-アラニンのみあるいはL-フェニルアラニンのみの組み合わせも示されている．問題の原文は「Which dipeptides could result from condensing L- alanine and L- phenylalanine? 」となっている．

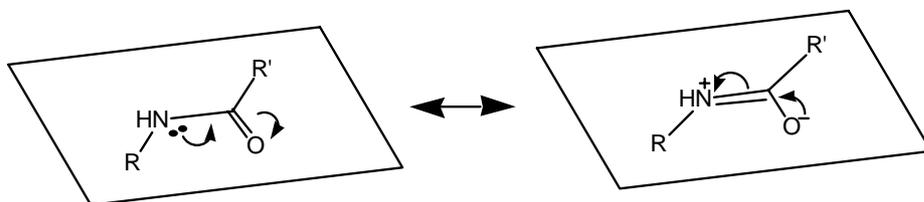
2.

ペプチド結合の形成反応は，下図のような窒素上の非共有電子対による求核攻撃である．保護基がつくと，カルボニル基の電子求引性により窒素上の電子密度が下がる（次の問題参照）ため，求核性が減少して反応が起こらなくなる．なお，カルバメートは厳密にはアミドとは異なる官能基であるが，広く解釈すれば選択肢5を解答してもよいだろう．



P, P'は保護基，Xは脱離基

3. アミド結合を形成する C-N(-H)-C(=O)-C の各原子が同じ平面上にくることがポイント．



4.

酸塩化物とアミンの反応である．アニリンとアセチルクロライド(CH₃COCl)からアセトアニリドが生じる反応と同じ．反応がおこると，塩化物イオン Cl⁻が脱離し，窒素上のプロトンを引き抜いて塩化水素が生じる．実際の反応では，塩基を併用して生じた塩化水素を除去する．

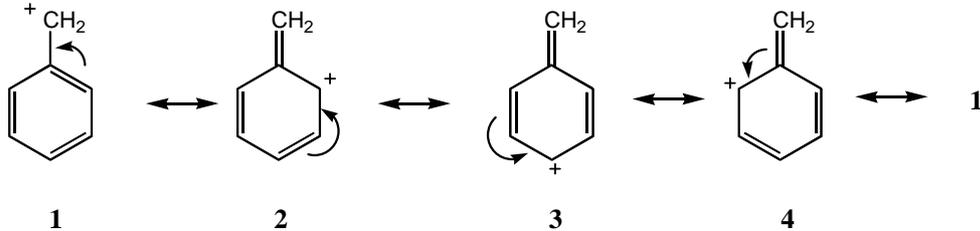
この問題は，いろいろな原子団の脱離能を比較させるものである．他の選択肢では，脱離基は RO⁻(アルコキシドアニオン)や NH₂⁻(アミドアニオン)である．一般に，脱離能は脱離基の共役酸（脱離した陰イオンにプロトンが結合してできる酸）の酸性度が高い（=pK_aが小さい）ものほど大きい．HCl は酸であるが ROH や NH₃（NH₄⁺ではない！）は酸では

ないことから、他の選択肢と比べて塩化物が圧倒的に反応性が高い。

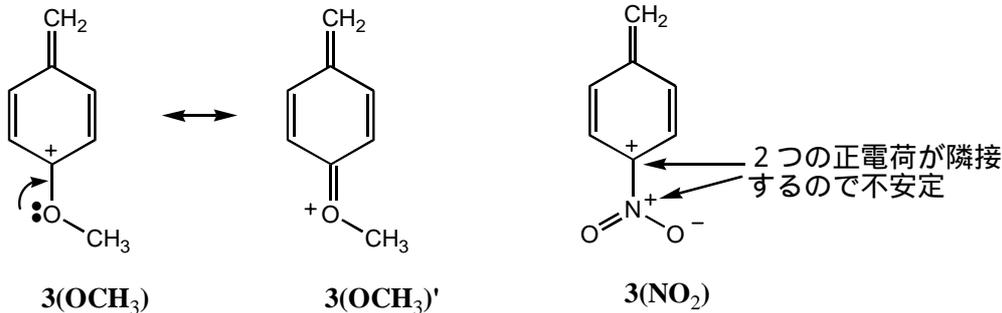
5.

これは、ベンゼン環を含む共鳴構造についての考え方を問う問題である。

無置換のベンゼン環をもつ選択肢Cについて考える。この場合の R^+ (炭素陽イオン, あるいはカルボカチオン) はベンジルカチオン PhCH_2^+ である。このイオンの共鳴構造式は、下のように書ける。



一般に、炭素陽イオンや炭素陰イオンは共鳴構造が多い化合物ほど安定であることから、共鳴構造の数を考えてみる。上記の選択肢Cでは4つである。選択肢Bでは、上記の3の共鳴構造に対応する $3(\text{OCH}_3)$ (下図) に、さらにメトキシ基の関与した共鳴構造 $3(\text{OCH}_3)'$ が加わるので、全部で5つになる。一方、ニトロ基をもつ選択肢Aでは、下に示したように、3に対応する構造が不安定であるために、この構造の寄与は極めて小さいと考えられ、可能な共鳴構造の数は3つになる。以上のことから、 $B > C > A$ という関係が導き出される。選択肢Dは2つあるベンゼン環の双方について共鳴構造式を書け、メトキシ基も考慮すると全部で9つの共鳴構造があることになり、ぬきんでて安定なカチオンを与える。



[チェックポイント]

- * 基本的なアミノ酸の名称とL体の構造。
- * 反応機構を考える上での電子密度, 塩基性。
- * 共鳴構造式。
- * 電子供与性, 電子吸引性の基。
- * 保護基特にカルバメートの役割と反応。
- * ベンジル基という官能基名

問題 29 : Oleuropein の加水分解

[概説]

ギリシアの特産物であるオリーブ油の成分である有機化合物を題材として、有機反応機構と構造決定の問題を組み合わせている。

一見複雑な有機分子の構造を、複数の官能基と簡単な炭化水素骨格の組み合わせとして見取ることが求められる。構造決定では質量分析と ^1H NMR を用いる。内容はすべて高校化学の範囲を超えている。

1. はカルボニル関連化合物の反応機構に関連する問題

(a) は酸触媒によるアセタールの加水分解。

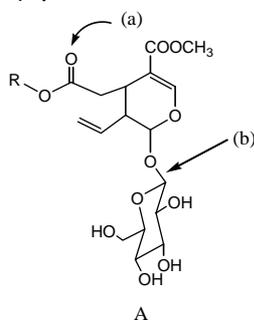
(b) は酸触媒によるエステルの加水分解。

これらの反応の一般的な反応機構の概要が描けると、覚えるまでもなく正解を引き出せる。難易度は標準より少し高い程度。

2. は構造の候補が明示されているので、NMR の基礎 (積分, 化学シフト, スピン・スピン結合) さえ身につけていれば、容易に判別できる。標準よりやや易しい。3. の脂肪族部分の同定はまだしも、芳香環のプロトンの同定で隣接する 2 個の区別はシラバスの範囲を逸脱している可能性がある。

< 解答 >

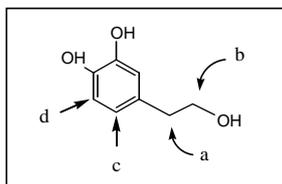
1.



A

2. C

3.



C

(解説)

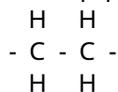
1. (a) エステルの酸による加水分解では、はじめにカルボニルの酸素原子に水素イオンが結合して、反応が進行する。

(b) 糖類のグリコシド結合は、カルボニル化合物とアルコールが反応してできるアセタール結合の一種である。この加水分解では、グルコースは 1 位の炭素原子と酸素原子の間が加水分解される。設問では、グルコースの 1 位についた酸素原子は、二つのアセタール構造の両方に関わっている。そのため、もう一方の側の $\text{C}-\text{O}$ 結合も切れるので紛らわしいが、グルコースができるときには。

各反応機構の詳細は別記「補足資料」を参照されたい。

2. NMRでは、芳香族水素の領域（7 ppm付近）に、二重線が二組と、一重線が一つある。つまり、隣り合った2つの水素原子と、それらとは離れた水素原子が一つ存在する。

また、2～4 ppm付近に三重線が二組ある。つまり隣り合ったメチレン基の部分構造



がある。

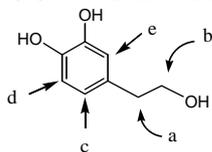
A～Cの構造式は、いずれも分子式 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ で、質量スペクトルのデータと一致する。

Aの場合、エチル基があるので、NMRには四重線と三重線が現れるはずである。

Bの場合、独立したメチル基による鋭い一重線および独立したメチレン基による一重線が現れるはずである。

Cの場合、NMRのデータを満足する。

3. Oの結合した炭素に結合している水素原子は脂肪族領域でも比較的低磁場（4 ppm付近）に出ることから、aのピークとbのピークの帰属ができる。芳香族の水素原子のうち、ヒドロキシル基に近いほうがやや高磁場に出るので、cのピークとdのピークの帰属ができる。cとdの間にある一重線（これをeとする）は、ベンゼン環上の独立した水素原子によるものである。



cおよびdとeとを区別するのであればシラバスの範囲内だろうが、cとdを区別するには、ベンゼン環に結合した置換基が芳香族プロトンの NMR 化学シフトに与える影響を把握していなければならない。特に多置換ベンゼンでのこの問題は単純ではなく、シラバスの範囲を逸脱しているのではないか。

[補足資料]

(1) 酸触媒によるエステルの加水分解反応とカルボン酸のエステル化

この反応は下記のような経路で進行する。有機反応に典型的な多段階反応である。右向きの反応が加水分解反応なので、これについて説明する。

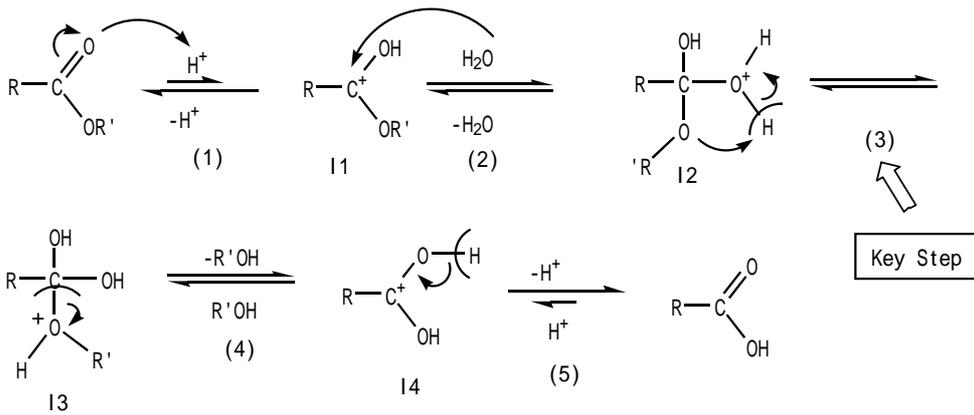
(1) 酸触媒がプロトンを経由してエステル結合のカルボニル酸素に与え、中間体が生じる。

(2) I1の炭素陽イオン（カルボカチオン）に水分子の酸素原子が攻撃し、オキソニウムイオン中間体I2が生成する。

(3) プロトンの移動は非常に速いので、水分子を構成していたプロトンの一つが、分子内の別の酸素原子に移動する。OR'基のOに移動すると、別のオキソニウムイオン中間体I3が生じ、反応が進行する。

(4) I3からアルコールR'OHが外れ、新しいカルボカチオン中間体I4が生じる。

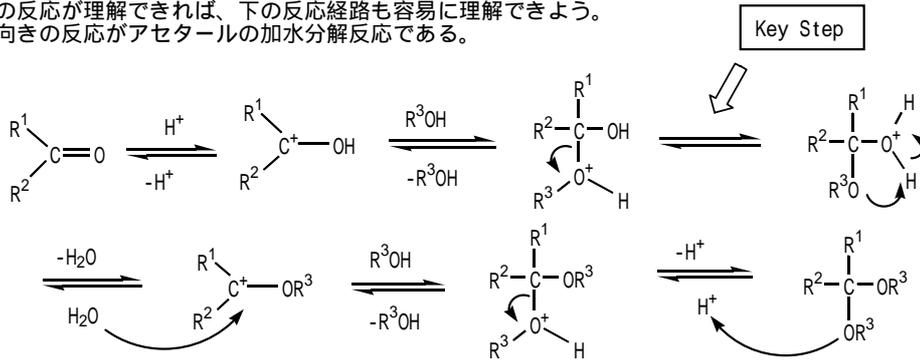
(5) I4のどちらかのOH基からプロトンが外れ、O-H結合を構成していた電子対がC-O間の二重結合を形成し、カルボン酸が生成する。



すべての段階が可逆反応である。もしカルボン酸とアルコールが多ければ、反応は左向きに進行する（エステル化）。曲がった矢印は電子対の移動を示す。
 (1)はカルボニル化合物の酸触媒による反応すべてに共通である。これもプロトンの移動は常に速やかに起こることによる。中間体I1が生じれば、カルボカチオンに陰性原子が攻撃する(2)の段階は容易に理解できよう。
 反応機構を理解する上でのキーステップはプロトンが分子内で速やかに移動する(3)の段階である。この平衡がどちらむきに片寄るかが、反応の進行方向を決定する。I2もI3も同程度に不安定な中間体なので、この反応の方向を決めるのは反応物や生成物の濃度ということになる。(4)は(2)と、(5)は(1)と、それぞれ類似の反応である。

(2) 酸触媒によるアセタール生成とアセタールの加水分解反応

上の反応が理解できれば、下の反応経路も容易に理解できよう。
 左向きの反応がアセタールの加水分解反応である。



曲がった矢印は逆反応での電子対の移動を示す。

問題 30 : フィッシャー投影式と光学活性

< 解答 >

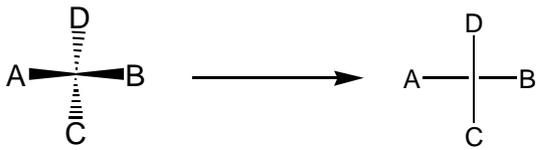
(a) ~ (d)のプロモ化では、各2種類の生成物が得られる。(a)では左下の不斉炭素原子をFischer投影式の下に、(b) ~ (d)では、アルケンの構造式の最も右の不斉炭素原子を、Fischer投影式の下にくるようにした。また、後で述べる付加の仕方からタイプ(1)、タイプ(2)に分類した。

	タイプ(1)	タイプ(2)
(a)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ メソ体	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ 光学活性
(b)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ メソ体	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ 光学活性
(c)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ 光学活性	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ 光学活性
(d)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ メソ体	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{Br} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ メソ体

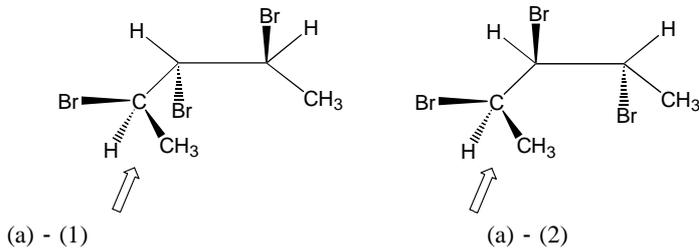
(解説)

この問題は、立体化学の表記法のひとつであるフィッシャー投影式を正確に記述できるかどうかを問う問題である。(問題に着手する前にまず、設問に与えられた構造式において、点線で示されるものは紙面の裏側に、実線のくさびで表記されるものは紙面の手前側に出ているものと約束することを覚えておく必要がある。)

また Fischer 投影式の表記ルールは以下のとおり。すなわち、上下に示した C と D は紙面に対して裏側に、一方、左右に書いた A, B は紙面に対して表側に出ているものと約束する。(複数の不斉炭素をもつ分子の場合には、解答にあるように、普通は縦長に書くため、左右の置換基がすべて紙面の表側に出ていることになる)



ここでは、(a)を例に、詳細に説明する．二重結合への臭素のアンチ付加であり、以下の2通りの化合物が生じる．（二重結合の二つの炭素および Br, H, CH₃ の三つの炭素が紙面上に存在すると考えるとき、Br と CH₃ が紙面の表側にあり、水素が裏側にあることになる）次に、臭素の二重結合への反応を考えるが、アンチ付加するということは、(a)-(1)では二重結合の左側の炭素原子に対して紙面裏側から臭素が結合をつくるならば、右側の炭素には紙面の表側から攻撃するということである．図では上下に書いてあるが、炭素原子に対してそれぞれ、ほぼ真後ろと真ん前と考えた方がよい．(a)-(2) はそれぞれの炭素原子上で(a)-(1)とは逆の方向から反応したものである．



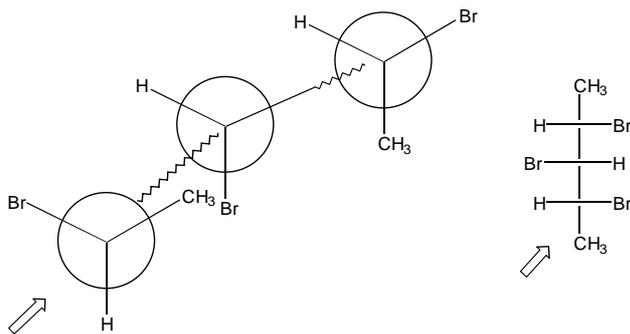
まず、上のような構造式を描き、これを Fischer 投影式で表わしてみよう．

図中の矢印の方向から描いていく．このときには、分子模型を組んで描き、慣れたら頭の中で考えるとわかりやすい．Newman 投影式を考えるのも手である．また、各炭素原子の RS を帰属させながら解くと早く上達する．

炭素の直鎖を基準に（両端のメチル基が縦線上に来るように）H, Br の関係を表す．Fischer 投影式の形に合うよう、回転させる．

(a) - (1)なら、三つの球（炭素原子）を紙面の上から眺めてみよう．左端の球は、フィッシャー投影図の一番下の炭素原子に相当するが、メチル基は紙面裏側にあるのだから、右に 120°回転させればちょうど良い．すると、臭素が右、水素が左側になるだろう．

次に、真ん中の炭素も 120°右に回転させる．（水素と臭素が左右にあり隣の炭素が下向きになるため）最後に右側の炭素は回転させなくてもよい．

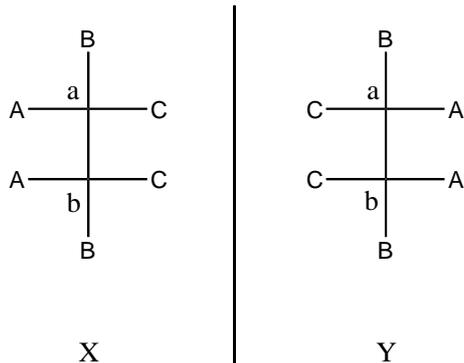


次に、光学活性であるかどうかを考えよう．つまり、鏡像体（鏡にうつしたもの）が、

もとの分子と重ね合わせることができるかどうかということを考えればよい。(Fischer 投影式では、鏡像を描きやすい。)

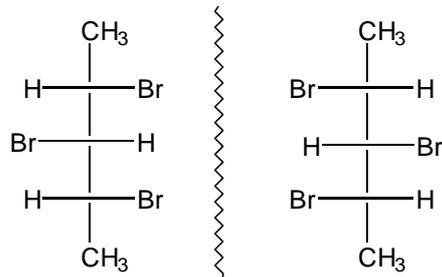
不斉炭素がひとつのみである場合には、4 つの置換基すべてが異なる場合に光学活性体(となるが、二つ以上の不斉炭素をもつ分子ではやや複雑になる。)

仮に炭素二原子からなる次のような分子 X をフィッシャー投影式で示し考えてみよう。炭素原子 a は 4 つの置換基 A, B, C, b(ABC)を持つため不斉炭素である。同様に b も不斉炭素である。この分子 X を鏡に写したものが Y である。しかし Y は鏡像異性体とはならない(分子を 180°回転させると X と同じになる = 重ね合わせることができる)。このように不斉炭素が存在するものでも鏡像体がもとの分子と重ね合わせることができるものは光学活性にならず、メソ体とよばれる。



では、実際に設問の分子で考えてみよう。

(a) - (1)の鏡像体は



(a) - (1)

(a) - (1)'

となり、両者は回転させると重なるので、メソ体(不斉炭素原子はあるが光学活性ではない)といえる。一方、(a) - (2)分子の鏡像体は回転させても重ね合わせることができず光学活性である。

他にも同様に解いていけばよい。

[チェックポイント]

- * 二重結合への臭素のアンチ付加
- * Fischer 投影式
- * メソ体

問題 31 : アルキンの同定

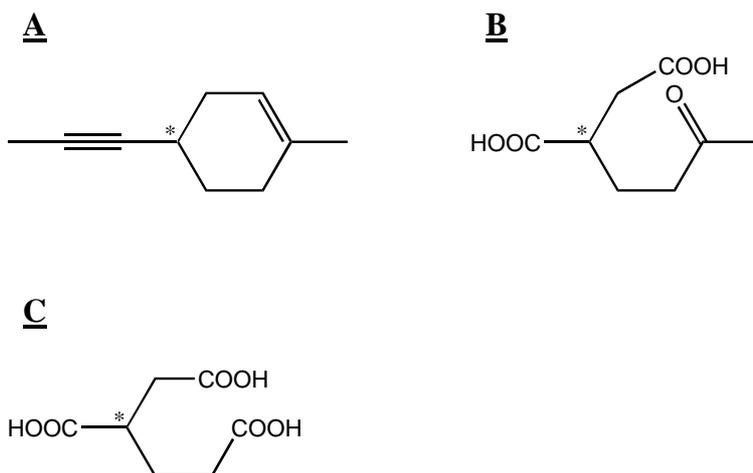
[概説]

光学活性の炭化水素の構造決定の問題である．モノテルペンをヒントにして作ったのか，それともこれに似た天然物が実際に存在するのかはわからない．

用いられている反応はいずれも高校の範囲を超えている．グリニャール試薬の塩基としての反応や ^{13}C NMR のデータが使われているが，これらがわからなくても解答は導出できる．

これらの反応に対する知識と構造決定のカンがあれば解けるので，オリンピック標準よりはやや易しい問題だろう．

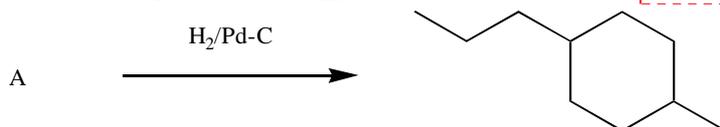
< 解答 >



(解説)

まず，元素分析より，A は分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ の炭化水素であることがわかる．A はアルキンであるが，分子式が不飽和度は 4 であることから，さらに多重結合や環があることが推定される．

まず，A の炭素骨格を考える．A を水素添加したところ，1-メチル-4-プロピルシクロヘキサンが得られたことから，A の骨格が明らかになる．A はアルキンであるから三重結合を有しており，また，分子式より，二重結合も 1 つあるといえる．



次に，三重結合，二重結合の位置を考える．

A を CH_3MgBr と反応させたところ，気体の発生は認められなかったことから，末端アルキンではないことがわかる．末端アルキンの末端水素は弱い酸性なので，強塩基でもあるグリニャール試薬と反応してアルカン（この場合はメタン）を生じるからである．上の構造で内部アルキンとして可能な三重結合の位置は一箇所しかないので，三重結合の位置が決まる．

A を Lindlar 触媒を使って三重結合のみ水素付加させたのち，オゾン分解，続く酸化によって B へ変換された．B はヨードホルム反応を示し， ^{13}C NMR スペクトルには 207 ppm にピークが認められたことより，メチルケトンと考えられる．オゾン分解してメチルケト

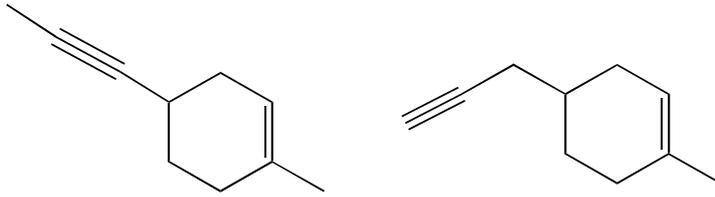
コメント：問題の概説ポイントなどを手短かに
たとえば，官能基変換反応などの結果をもとに有機化合物（アルキン）の構造を推定する問題．
高校で教えない有機反応も一部用いている．
 ^{13}C NMR スペクトルの情報も与えられて，これも参考に構造を推定する．
ただし，NMR を用いなくても正解に到達可能になっている．

コメント：水素欠如指数（高校は教える？）

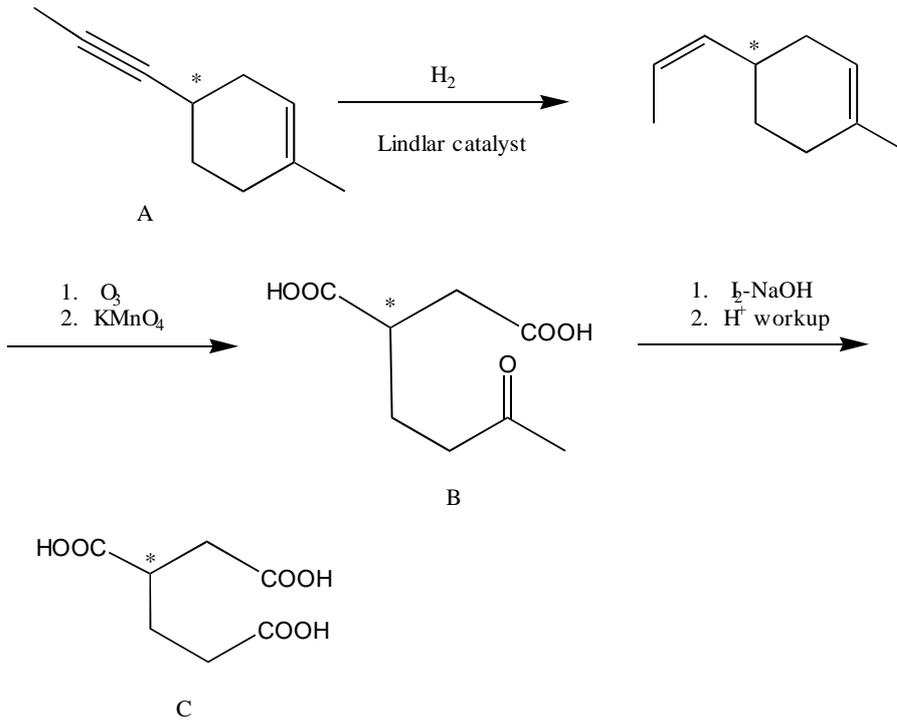


ンになることから，二重結合の位置が決まる．

以上のことより A の構造式は下の であることがわかる．



から各反応の反応生成物を示し，A～C を決定する．

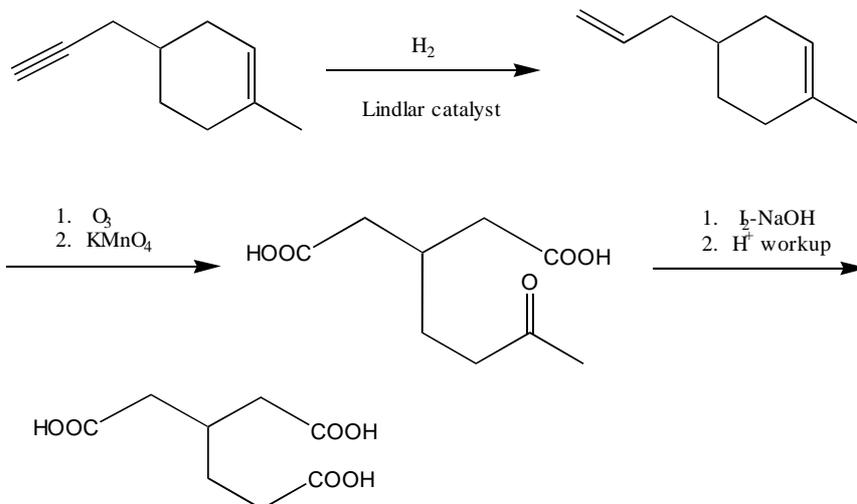


^{13}C -NMR の $\text{C}=\text{O}$ のピークは，一般的にケトン・アルデヒドは 190-220ppm，カルボン酸，アルデヒドは 160-180ppm に出る．化合物 C の ^{13}C NMR スペクトルには 175 ppm 以上にピークは見られなかったことから，C はカルボン酸と判断した．

グリニャール試薬の反応がわからなければ，上記の が正解である可能性が残る．しかし， の場合は最終生成物 C が光学活性でないので不適である．

コメント：グリニャールと反応して気体を発生しないことも末端アルキンを否定しますね．





[チェックポイント]

- * Grignard 試薬の反応 . いわゆる Grignard 反応ではないので戸惑うかも知れないが , これがわからなくても正解には到達できる .
 - * Lindlar 触媒による還元反応
 - * オゾン分解とこれに続く酸化
 - * ヨードホルム反応
 - * ^{13}C NMR . これもわからなくても正解には到達可能 .
- 反応の詳しい説明は以下の補足資料を参照されたい .

[補足資料]

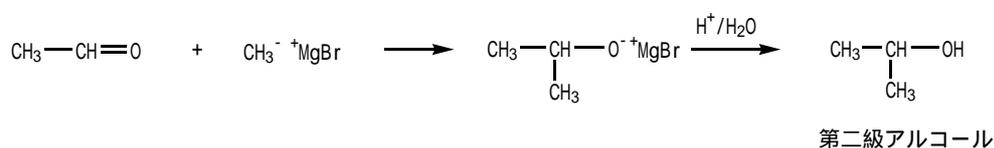
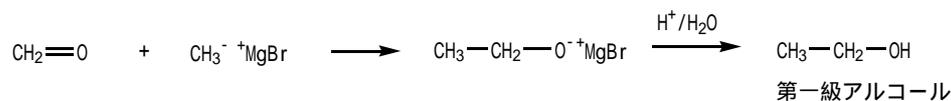
(1) グリニャール試薬とグリニャール反応 (V. Grignard : 1912年ノーベル化学賞)

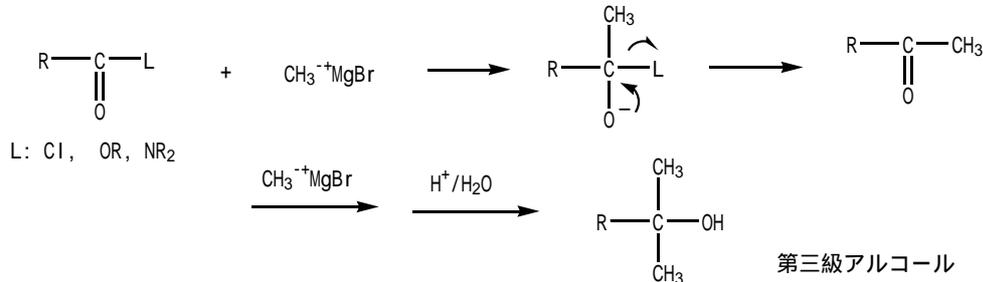
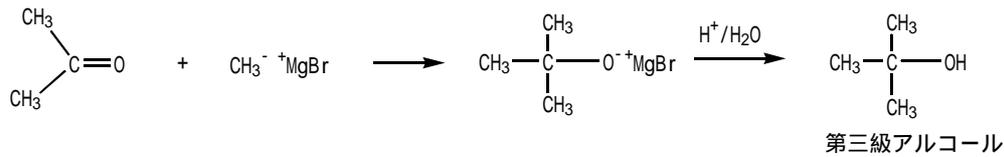
グリニャール試薬は、ハロゲン化炭化水素と金属マグネシウムの反応により得られる。マグネシウムと炭素との結合は、電気陰性度の違いから予想されるように、炭素が大きく陰性になっている。



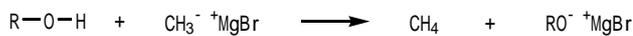
R: アルキル基、(置換)フェニル基

グリニャール試薬はカルボニル化合物(アルデヒド、ケトン、カルボン酸誘導体など)に対する求核試薬として働き、炭素 - 炭素結合を生じて炭素数の大きなアルコールを与えるので、合成化学ではきわめて有用な試薬である。



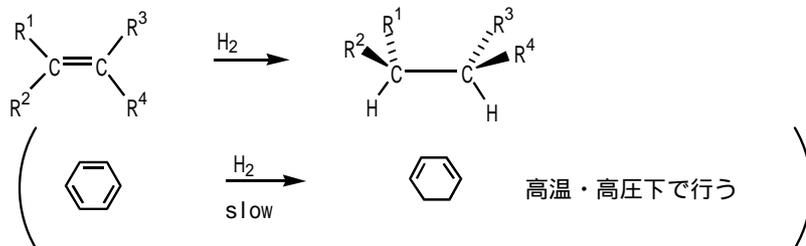
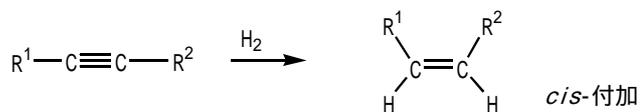


グリニヤール試薬はNaHのH⁻などと同様に強い塩基でもあるので、水、アルコールなどの酸性を示すHと容易に反応して、対応するアルカンを生じる。



(2) アルケンの接触水素化：触媒 (Pd, Pt, Ni, いずれも第10族遷移金属)

金属表面に結合したH₂のπ電子系への付加

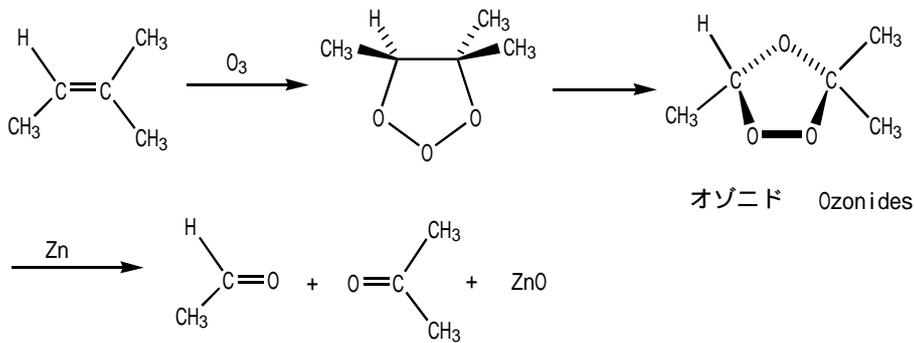


置換基の多いアルケンに水素を付加させると、上のように不斉炭素原子をもつ化合物が生じる。普通は鏡像異性体が1:1の割合で生成するが、野依良治博士は、鏡像異性体の一方だけを与えることのできる触媒を発見した。これがノーベル化学賞受賞につながった。

リンドラー触媒：Pd触媒に不純物を加えて触媒活性を下げた（「被毒」という）もの。これを用いると二重結合への水素付加反応は起こらないので、アルキンからアルケンを作ることができる。

(3) オゾン分解 (オゾン酸化)

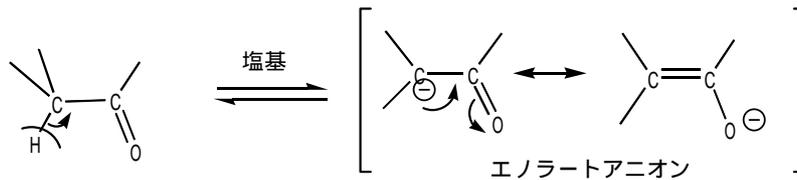
アルケンにオゾン (O₃) を作用させると、二重結合が切れて各炭素が酸化された生成物が生じる。これに金属亜鉛を作用させると、下の式のようにもとのアルケンの構造によってアルデヒドまたはケトンを生じる。得られたアルデヒドまたはケトンの構造がわかれば、もとのアルケンの構造が推定できることから、構造決定を行う際にしばしば用いられてきた。国際化学オリンピックでもしばしば出題されている。なお、金属亜鉛の代わりに適当な酸化剤を用いると、アルデヒドではなくカルボン酸が得られる。



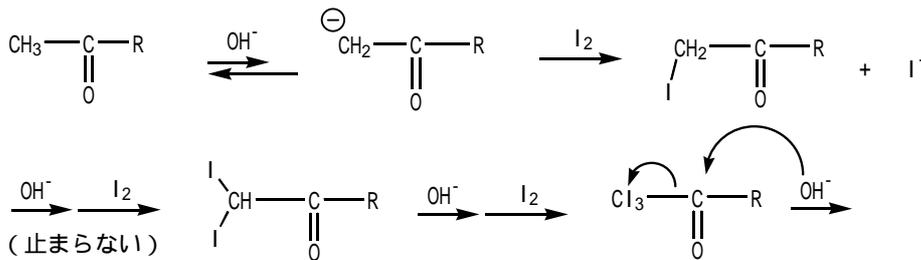
(4) ヨードホルム反応

カルボニル化合物の塩基性下での反応

カルボニル基の隣の炭素原子に結合している水素原子は、塩基を作用させるとH⁺として外れ、炭素陰イオン (カルボアニオン) を生成する。この陰イオン (一般名: エノラートアニオン) はさまざまな試薬と反応する。ヨードホルム反応はその一つである。



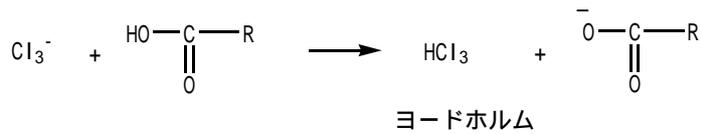
水酸化ナトリウムなどの存在下でヨウ素を作用させると、下記のような反応が起こる。



カルボニル基の隣の炭素原子に結合している水素原子がすべてIと置換するまで、この置換反応を繰り返す。

カルボニル基の隣がメチル基だった場合には、この後、水酸化物イオンがカルボニル炭素を攻撃してCl₃⁻が外れ、下のようにしてヨードホルムとカルボン酸が生成する。

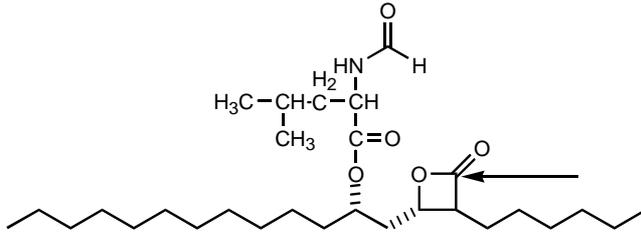
CH₃CO-またはヨウ素によって酸化されてCH₃CO-になるCH₃CH(OH)-のような置換基の検出反応として構造決定に用いられてきた。



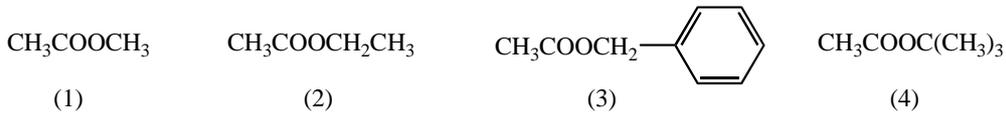
問題 3 2 : リパーゼ

< 解答 >

- 1 . X = $\text{CF}_2 - \text{CF}_3 > \text{CF}_3 > \text{CCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl} > \text{H} > \text{CH}_3$
 2 .

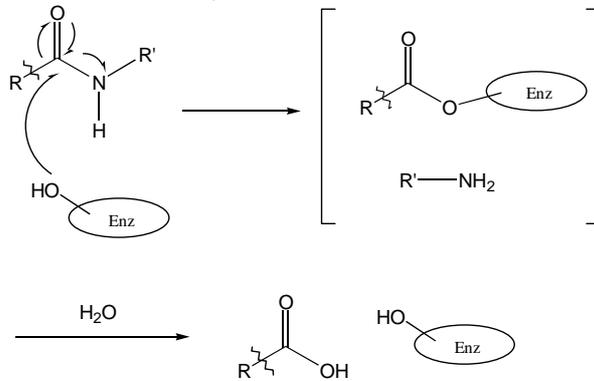


3 .



(解説)

リパーゼは油脂を、プロテアーゼはタンパク質を加水分解する酵素である。このとき、酵素の中にあるセリンの水酸基が、エステル結合やアミド結合部位を攻撃して加水分解に関与する。プロテアーゼの場合なら、



(R および R' はタンパク質中のポリペプチド部分を含む基)

1 . セリン水酸基の活性カルボニル基化合物 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$) への反応性は、X が電子をひきつける度合いが大きいものほど (=カルボニル基炭素の + 性が高いものほど) 高くなる。別の言葉でいうと、X の電子求引性の誘起効果が大きいものほど反応性が高い。

電気陰性度の高さは $\text{F} > \text{Cl}$ より、F 原子を持つものの方が、Cl 原子を持つものより反応

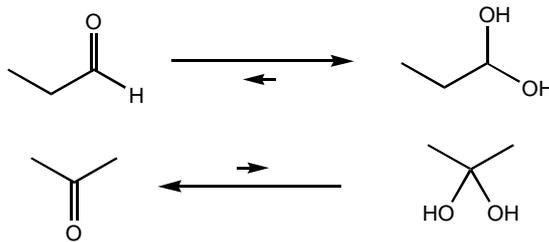
性は高い。したがって、
 反応性高い $X = \text{CF}_2 - \text{CF}_3 > \text{CF}_3 > \text{CCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl} > \text{CH}_3$ 低い
 となる・・・(1)

続いて $X = \text{H}$ のときと、 $X = \text{CH}_3$ のときの比較をする。ここでは、カルボン酸の酸性度を比較することで、置換基の及ぼす効果を類推する。

カルボン酸 $\text{Y} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ において、 Y の電子吸引性が高いほど、酸性が強くなり、 pKa が小さい。 pKa の表（たとえば、マクマリー有機化学など）より、
 電子吸引性高い $\text{Y} = \text{F} > \text{Cl} > \text{CH}_2\text{Cl} > \text{H} > \text{CH}_3$ 低い
 といえる・・・(2)

(1), (2)より、反応性は高い順に
 $X = \text{CF}_2 - \text{CF}_3 > \text{CF}_3 > \text{CCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl} > \text{H} > \text{CH}_3$
 と考えられる。

なお、アルデヒドとケトンについて、水中では下のような平衡にあることが知られている。

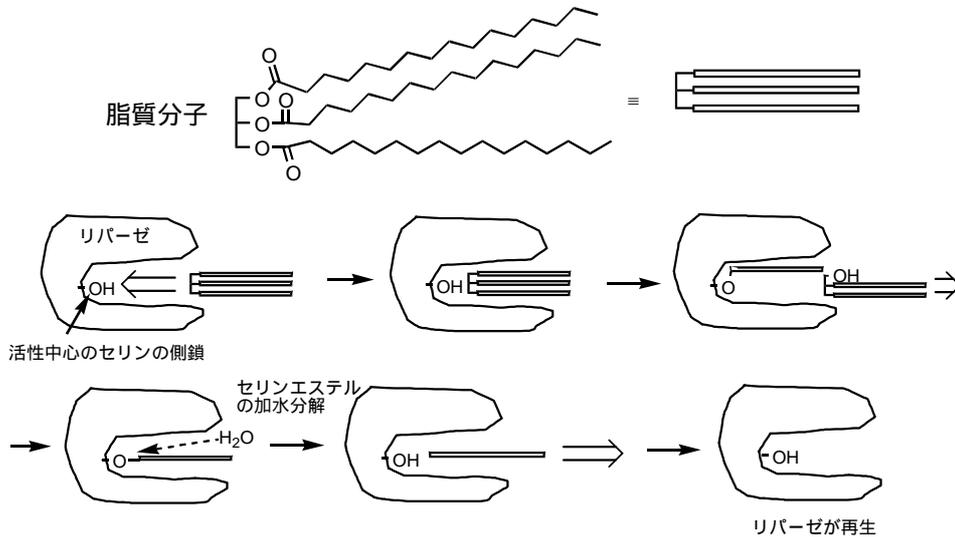


図． 水中でのカルボニル化合物の構造

この問題では水和ではなくセリンの水酸基 (= アルコール) の付加であるが、上記と同様の振る舞いを示すと考えても、やはり $X = \text{H}$ のものが $X = \text{CH}_3$ のものよりも反応性が高いという結論に至る。

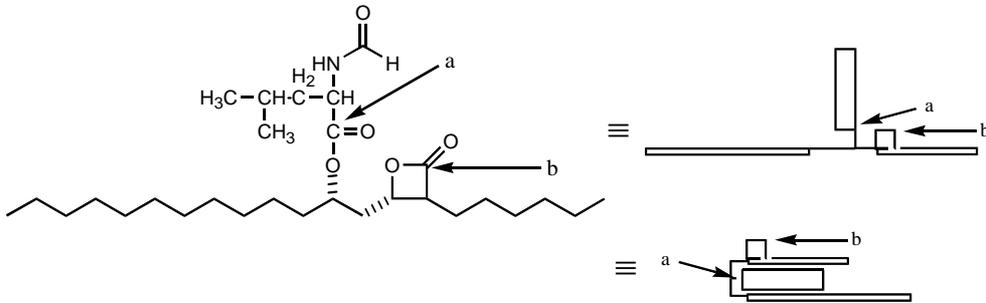
2.

ここで、リパーゼによる脂肪の加水分解反応を再度考えてみる。

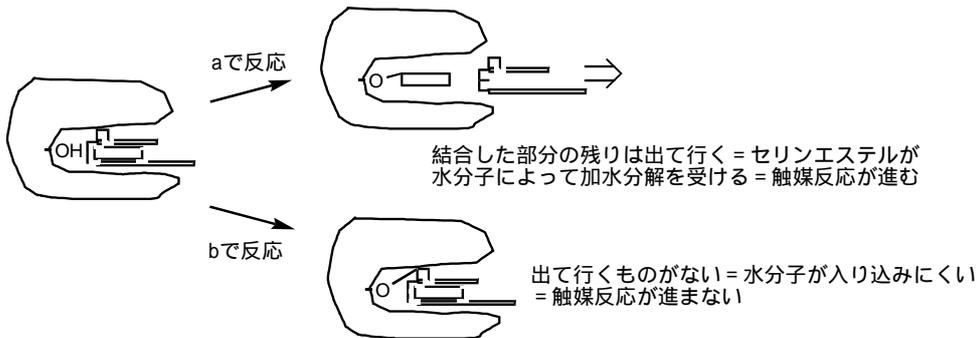


ポイントは、活性中心のセリンの水酸基が長鎖カルボン酸とエステルを形成し、残りの部分が出て行くこと、並びにその後で水分子によってセリンエステルが加水分解を受けて酵素反応が完結するということである。

さて、tetrahydrolipstatin について考えてみよう。この化合物には、3つのカルボニル基がある。そのうちの1つはアミド結合のカルボニル基であって、リパーゼの基質とはなりえない。残り2つのエステル結合のうち、どちらが活性中心のセリンと反応するかという問題に帰着する。この化合物の構造を模式的に示すと、下のようになる。



これがリパーゼの反応中心に取り込まれて反応するときのことを考える。a点とb点で反応した場合にそれぞれ以下ようになる。



この化合物はリパーゼの阻害剤であることが分かっているので、bで反応するのが正解となる。なお、bは4員環ラクトン（環状のエステルのこと）であり、環のひずみが大きい。反応が起こって環が開くとひずみが解消されて安定になるので、反応性の点から考えてもbでの反応の方が起こりやすい。

この薬剤はRoche(ロシュ)社から、Xenical(ゼニカル)という品名で出されている。

3. エステルの塩基性条件下での加水分解は問題文中にあるように、カルボニル基に対する水酸化物イオンの求核攻撃で開始され、その段階が律速である。水酸化物イオンがカルボニル基に近づいていくので、カルボニル基の周囲が立体的にどの程度混雑しているかによって反応性が決まる。すなわち、よりかさ高い（反応点近くの炭素上の置換基の大きさが大きいもしくは数が多い）エステルほど反応性は低くなる。（これを立体効果という。）

この問題は、先の問題で述べられている酸性条件下での反応（エステル加水分解、アセタール化など）と、ちょうど対になっている。

ちなみに、エステル加水分解は、酸性条件下ではすべての段階が平衡反応であるが、塩基性の場合には最後に生じるカルボン酸が直ちに塩基と反応して塩を形成する。

アミドの加水分解の場合は、酸性条件下では生成物のアミンがアンモニウム塩になるし、塩基性条件下ではカルボン酸の方が塩になる。

[チェックポイント]

- * 活性カルボニル基
- * アルキル基の超共役
- * 酵素反応
- * 電気陰性度と電子密度
- * 誘起効果
- * 立体効果