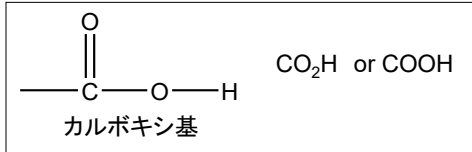


19章 カルボン酸

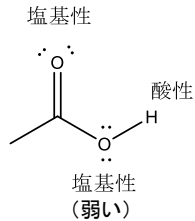
カルボン酸は自然界に広く存在するだけでなく、工業的にも重要な化合物である。

・カルボン酸の特徴

カルボニル炭素にヒドロキシ基が結合した官能基であるカルボキシ基を有する。

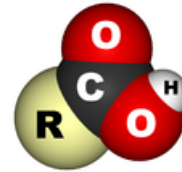


カルボニル基: 17章
ヒドロキシ基: 8, 9章



カルボン酸は
酸性部分と塩基性部分を有する。

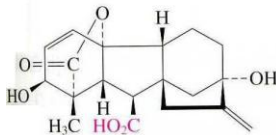
特に重要なのは、酸性を示すこと。



p1131

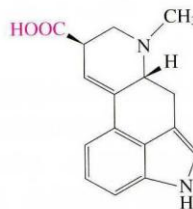
1

19-13 カルボン酸の生物活性



ジベレリン酸(ジベレリンA3)

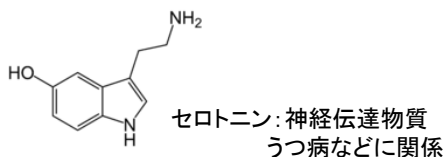
植物成長促進物質であり、
種無しぶどうの生産などに用いられる



リゼルギン酸

麦角菌に汚染されたライ麦パンより発見。
強力な幻覚作用がある。
(セロトニン作動薬)

LSD ($\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CONEt}_2$)

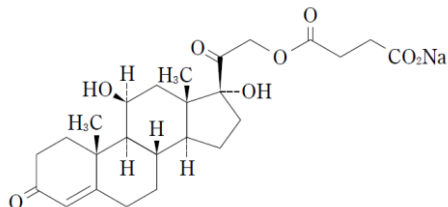


セロトニン: 神経伝達物質
うつ病などに関係

p1167

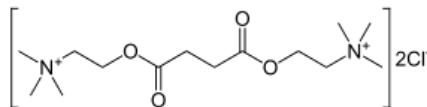
2

似てる薬？



サクシゾン

急性循環不全(喘息)
即効性ステロイド



サクシン

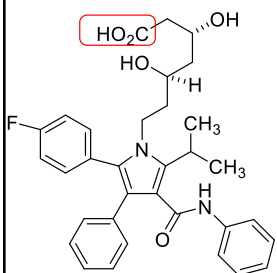
筋弛緩薬
麻酔前投与薬
挿管前投与薬

クスリは、リスクの裏返し

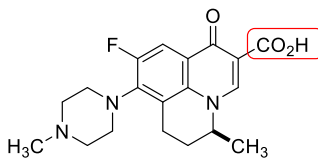
3

カルボキシ基を含む医薬品の例

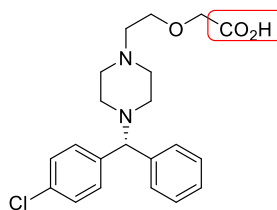
(教科書に載ってない例)



リピトール (ファイザー)
高コレステロール血症
2008年世界売り上げNo1 医薬品
135億ドル (=1.3兆円)



レボフロキサシン (第一製薬)
合成抗菌剤 (クラビッド)
2008年世界売り上げNo35 医薬品
(日本発ではNo7)
29億ドル

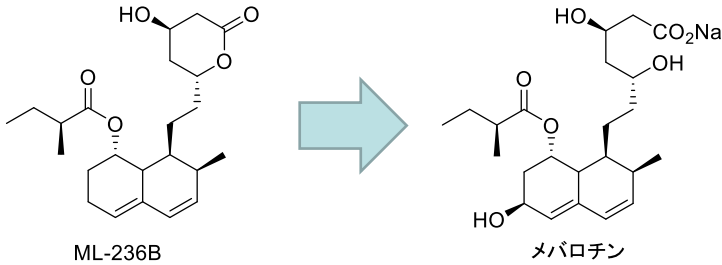


レボセチリジン (グラクソ)
花粉症薬 (ザイザル)
抗ヒスタミン剤

ちなみに・・・以前は、ラセミ体でオフロキサシン(タリビッド)として販売されていたが、S体は抗菌活性を示すが、R体には抗菌活性が半分しか無く、副作用も強い
レボセチリジンは、ラセミ体のセチリジン(ジルテック)のR異性体。S体の33倍の活性がある。

4

スタチン系医薬品（メバロチン）



三共（現・第一三共）の遠藤章らによって、京都の米屋でみつかったコウジカビの一種からHMG-CoA阻害剤ML-236B発見（1973）
 水溶性・体内動態等の改善のために一部構造を改変した「メバロチン」が、コレステロール低下剤として開発された。実用化に19年を必要とした。



遠藤章

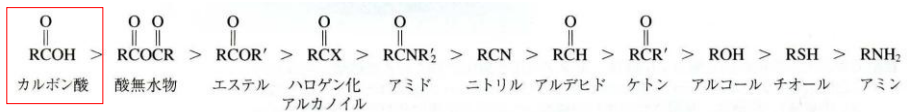
5

19-1 カルボン酸の命名 1

重要

カルボン酸のカルボキシ基はこれまでに取り扱ったどの官能基よりも命名における優先順位が高い。

カルボン酸 > 酸無水物 > エステル > ハロゲン化アルカノイル > アミド > ニトリル > アルデヒド > ケトン > アルコール > チオール > アミン（太字が以前に習っている）



カルボン酸 カルボン酸誘導体 カルボニル化合物 アルコール類 アミン



左に行くほど命名における優先順位が高い

p1133

6

IUPAC命名法では

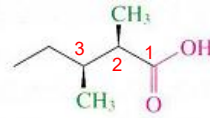
アルカン(alkane)の名称の-eを-oic acidで置き換えて作られる。日本語名はアルカン酸。
アルカンの主鎖は、カルボキシ炭素に1をつけ、
そのCO₂Hを含む最も長い鎖に沿って置換基に番号を付ける。



(R)-2-ブロモプロパン酸
[(R)-2-bromopropanoic acid]
(α-ブロモプロピオン酸)
(α-bromopropionic acid)



プロペン酸
(propenoic acid)
(アクリル酸)
(acrylic acid)



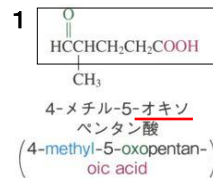
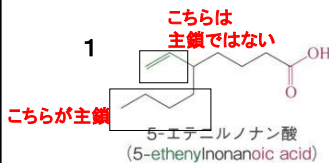
(2R,3S)-ジメチルペンタン酸
[(2R,3S)-dimethylpentanoic acid]
(αR,βS)-ジメチル吉草酸
(αR,βS)-dimethylvaleric acid)

R,S
立体化学の命名
(5章3節参照)

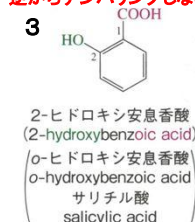
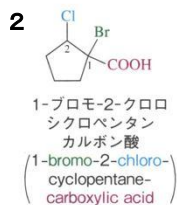
7

カルボン酸の命名2

- 多官能性カルボン酸は、カルボキシ基以外の出来るだけ多くの官能基を含むように主鎖を選ぶ。
- 飽和環状カルボン酸は、シクロアルカンカルボン酸と命名する。
この場合、カルボキシ基の結合した炭素がC1となる。
- 芳香族カルボン酸は、安息香酸類(benzoic acid)として命名する。



アルデヒドは命名法の順位則がカルボン酸より下
カルボニル基は置換基命名してオキソと命名する。
(17章1節参照)






サリチル酸:
酢酸エステルは、
アスピリンとして知られて
いる解熱鎮痛剤。

8

慣用名

表 19-1 カルボン酸の名称と天然の由来

構造	IUPAC 名	慣用名	天然の由来
	HCOOH メタン酸 (methanoic acid)	ギ酸 ^{a)} <u>(formic acid)</u>	アリの「分解蒸留」により得られる (<i>formica</i> , ラテン語の「アリ」) 蟻, 蜂の毒
	CH ₃ COOH エタン酸 (ethanoic acid)	酢酸 ^{a)} <u>(acetic acid)</u>	酢 (<i>acetum</i> , ラテン語の「酢」)
	CH ₃ CH ₂ COOH プロパン酸 (propanoic acid)	プロピオン酸 <u>(propionic acid)</u>	乳製品 (<i>pion</i> , ギリシャ語の「脂肪」)
	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH ブタン酸 (butanoic acid)	酪酸 (butyric acid)	バター(とくに腐ったもの) (<i>butyrum</i> , ラテン語の「バター」)
	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH ペンタン酸 (pentanoic acid)	吉草酸 (valeric acid)	吉草根
	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH ヘキサン酸 (hexanoic acid)	カプロン酸 (caproic acid)	ヤギのにおい (<i>caper</i> , ラテン語の「ヤギ」)

a) Chemical Abstracts で使用されている。

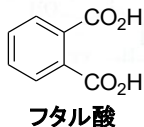
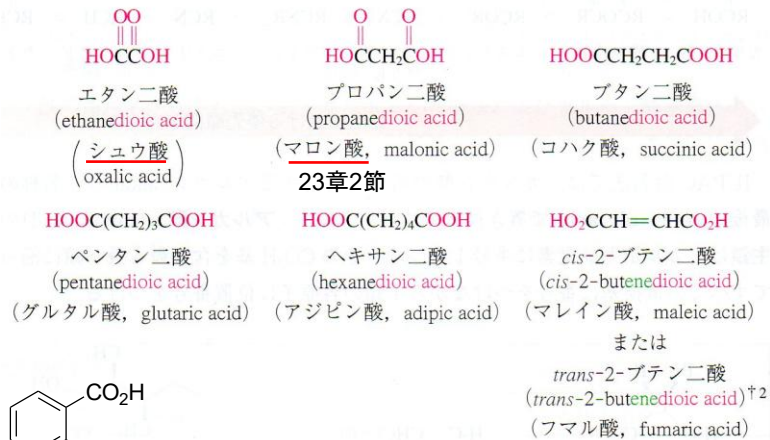
下線の慣用名は覚える! ...アルデヒドの慣用名と接頭部分と同じ

p1132

9

カルボン酸の命名3

4. ジカルボン酸は二酸(dioic acid)と呼ばれる。



21章5節
Gabriel合成で使用

p1134

10

19-2 カルボン酸の構造的および物理的性質

・ギ酸の構造

カルボニル炭素は平面形であり、
カルボン酸全般に共通する。
(17章で習ったアルデヒドやケトンと同じ)

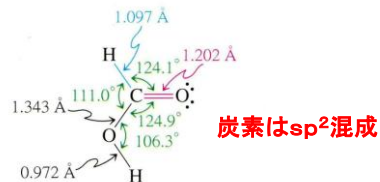
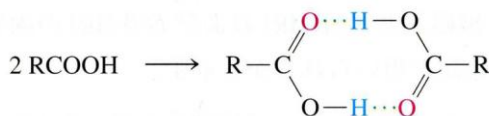


図 19-1

・カルボキシ基は、極性が高く、水素結合した二量体を形成する。
極性が高いため、水、アルコール類と水素結合を形成し溶解する。
低級カルボン酸は任意の割合で溶解する。
また、希薄溶液においても、水素結合した二量体として存在する。

カルボン酸は容易に二量体を形成する



二つの水素結合

p1135

11

カルボン酸の構造および物理的性質

水素結合による二量化のため、沸点・融点が高い。

アルカンまたは誘導体	融点(℃)	沸点(℃)
CH ₄	-182.5	-161.7
CH ₃ Cl	-97.7	-24.2
CH ₃ OH	-97.8	65.0
HCHO	-92.0	-21.0
HCOOH	8.4	100.6
CH ₃ CH ₃	-183.3	-88.6
CH ₃ CH ₂ Cl	-136.4	12.3
CH ₃ CH ₂ OH	-114.7	78.5
CH ₃ CHO	-121.0	20.8
CH ₃ COOH	16.7	118.2
CH ₃ CH ₂ CH ₃	-187.7	-42.1
CH ₃ CH ₂ CH ₂ Cl	-122.8	46.6
CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	-126.5	97.4
CH ₃ COCH ₃	-95.0	56.5
CH ₃ CH ₂ CHO	-81.0	48.8
CH ₃ CH ₂ COOH	-20.8	141.8

p1136

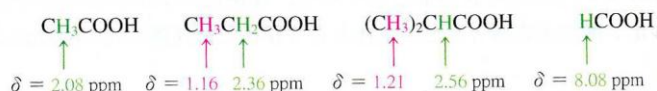
12

19-3 カルボン酸のNMR およびIRスペクトル

¹H NMR

- ・カルボン酸の隣接炭素の結合した水素は、低磁場シフト(反しゃへい)する。
- ・カルボキシ基のOH水素は、約10-13ppmで共鳴する。

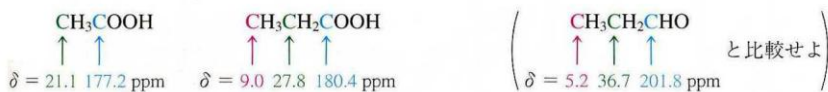
アルカン酸の¹H NMRの化学シフト



¹³C NMR

- ・カルボニル炭素は、170-190ppmぐらいで共鳴する。(ケトンと似ているが、OH基の存在のため反しゃへい効果が低下する。)

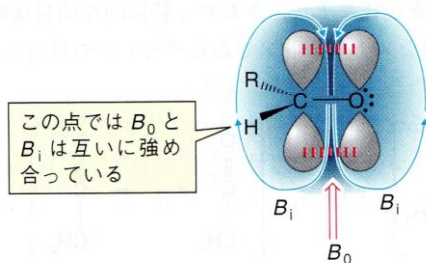
アルカン酸の典型的な¹³C NMRの化学シフト



p1136

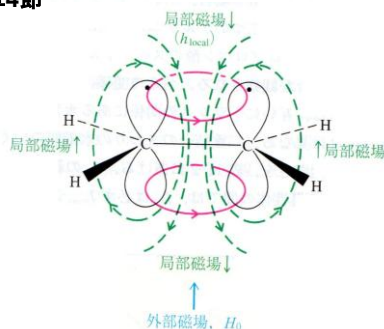
13

なぜ、π電子が反しゃへい効果を示すのか



ジョーンズ「有機化学」より

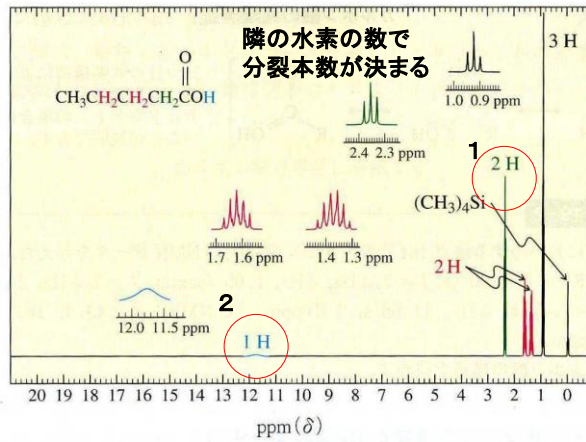
アルケンの場合: 11章4節



アルケンの場合と同じ理由

14

カルボン酸の¹H NMRスペクトル



¹H NMR

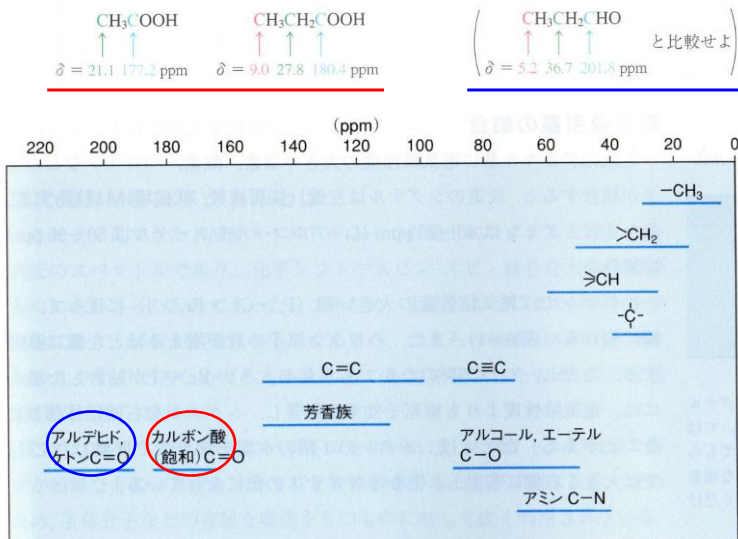
1. カルボン酸の隣接炭素の結合した水素は、低磁場シフト(反しやへい)する。
2. カルボキシ基のOH水素は、約10-13ppmで共鳴する。

p1137

15

¹³C NMRの化学シフト

アルカン酸の典型的な¹³C NMRの化学シフト

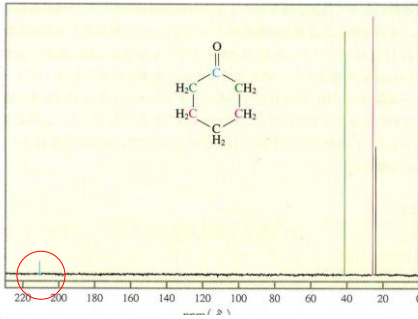


齋藤勝裕 著 “有機スペクトル解析”より

16

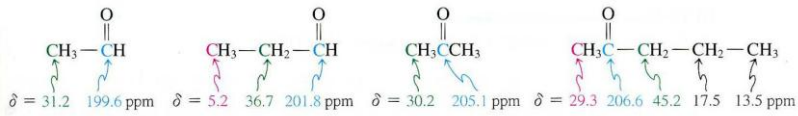
(17章3節より) ケトン類の¹³C NMR

カルボニル基が非常に特徴のある化学シフトを示す。直接結合した酸素原子の影響で、アルデヒドやケトンのカルボニル炭素はアルケンのsp²混成した炭素原子よりもさらに低磁場(~200ppm)に現れる。



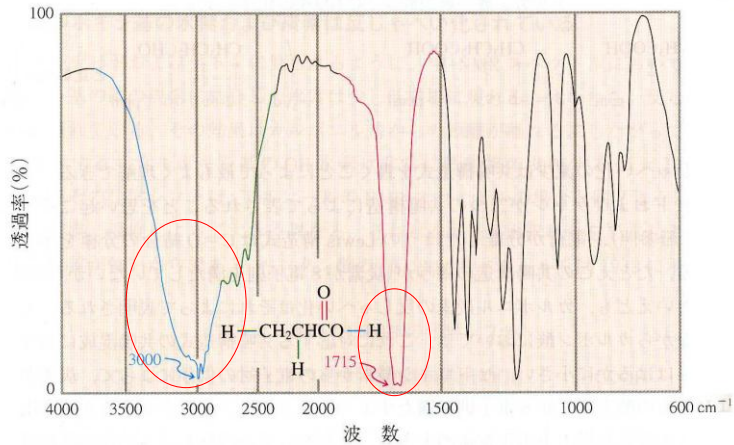
ケトンとカルボン酸でケトンの方が、電子不足気味と分かる

代表的なアルデヒドおよびケトンの¹³C NMR 化学シフト



17

カルボン酸のIRスペクトル



O-H結合: 強い水素結合のためアルコールよりも低い波数(2500-3000cm⁻¹)に幅広い吸収として現れる。

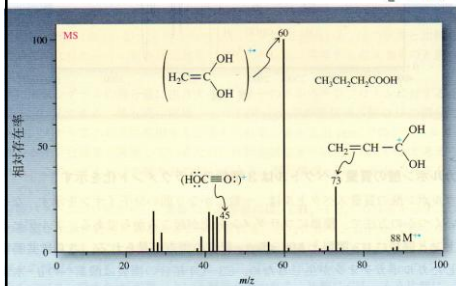
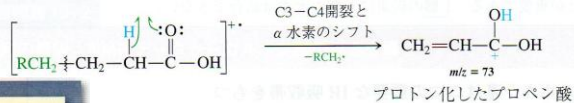
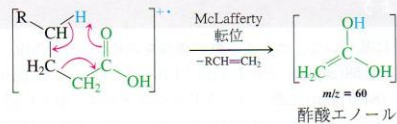
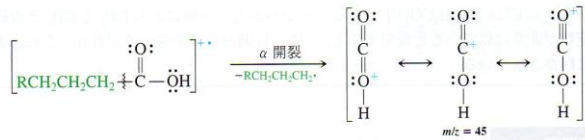
C=O結合: 1680-1720cm⁻¹に吸収を示す。

p1140

18

質量スペクトル (11章9節参照)

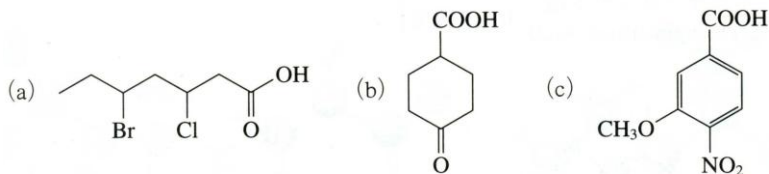
カルボン酸の質量スペクトルのフラグメント化



19

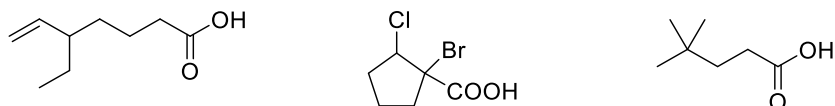
練習問題19-1

次の化合物の IUPAC 名または構造式を書け。



(d) 2,2-ジブromoヘキサン二酸, (e) 4-ヒドロキシペンタン酸, (f) 4-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸

下記の化合物の化合物名を示せ



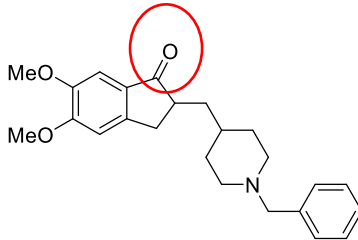
練習問題とスライド下部の問題は、反転授業時(対面)に考える時間をとります。
授業終了後に、jpgまたはpdfにして、moodle経由で提出してください。

20

カルボニル基を有する医薬品(例)

アリセプト

日本発のアルツハイマー型認知症進行抑制剤。
 エーザイの杉本八郎らによって開発された。
 2017年世界売上32位の医薬品、約30億ドル



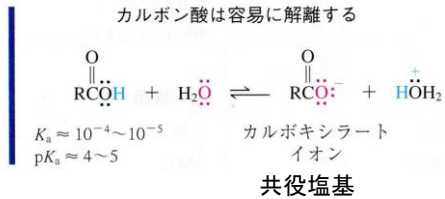
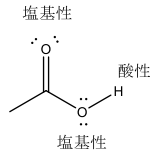
アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害し、
 脳内のアセチルコリン量を増加させる。



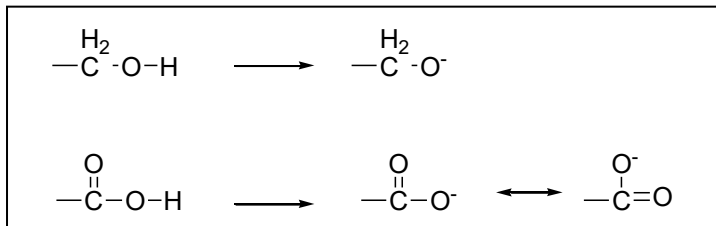
21

19-4 カルボン酸の酸性および塩基性

- カルボン酸はアルコールのように酸性および塩基性の性質を示す。
 脱プロトン化によるカルボキシラートの生成は容易であるが(酸として機能)、
 プロトン化は難しい(塩基として機能)



- カルボン酸は、アルコールよりも水素を放出しやすい
 →カルボニル基の共鳴安定化のため **アルコールのpKa 15-18**



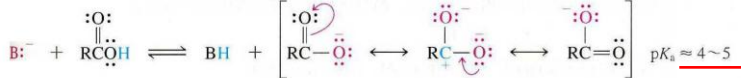
p1141

22

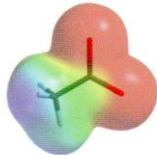
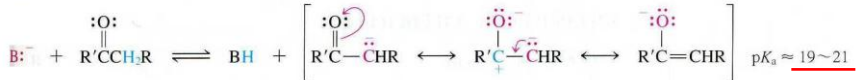
- ・ケトンより酸性度は高い: エノラートより、カルボキシレートの方が形成されやすい。
- 同じ共鳴構造による電荷の分散によって、安定化効果が大い。

カルボキシレートイオンおよびエノラートイオンの共鳴構造
(B = 塩基)

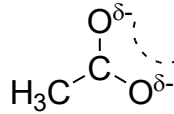
カルボキシレートイオン



エノラートイオン



酢酸イオン



負電荷(赤)は、2つの酸素に均等に分布している

23

カルボン酸の酸性

- ・カルボキシ基の近くに電子求引性置換基があると、カルボン酸の酸性度は増大する。
- ・二酸は、隣接する場合や近傍に存在する時にpKa値が低下(酸性度は向上)。

表 19-3 さまざまなカルボン酸および他の種類の酸のpKa値

化合物	pKa	化合物	pKa
アルカン酸類		安息香酸類	
CH ₃ COOH	4.76	4-CH ₃ C ₆ H ₄ COOH	4.36
ClCH ₂ COOH	2.87	C ₆ H ₅ COOH	4.20
Cl ₂ CHCOOH	1.25	4-ClC ₆ H ₄ COOH	3.98
Cl ₃ CCOOH	0.65	他の種類の酸	
F ₃ CCOOH	0.23	H ₃ PO ₄	2.15 (第一 pKa)
CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	4.82	HNO ₃	-1.3
CH ₃ CH ₂ CHClCOOH	2.84	HCl	-2.2
CH ₃ CHClCH ₂ COOH	4.06	H ₂ SO ₄	-5.2 (第一 pKa)
ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	4.52	H ₂ O	15.7
二酸類		CH ₃ OH	15.5
HOCCOOH	1.23, 4.19		
HOOCCH ₂ COOH	2.83, 5.69		
HOOCCH ₂ CH ₂ COOH	4.16, 5.61		
HOOC(CH ₂) ₄ COOH	4.43, 5.41		

共役塩基の安定性が向上するため

基礎知識:
pKaの数字が小さいほど酸性度が高い

電子求引性置換基が遠くになると影響が少なくなる

24

カルボン酸塩の形成

カルボン酸は酸として働くため、NaOH、Na₂CO₃などの塩基によって塩を形成する。

カルボン酸塩の生成

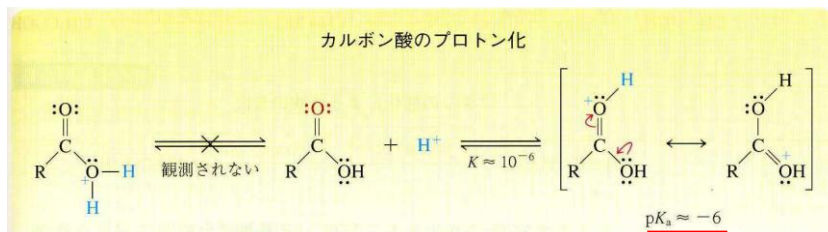


p1144

25

カルボン酸の塩基性

カルボン酸のカルボニル酸素もプロトン化され、合成的変換(後述)にも用いられる。ただし、塩基性は高くない。



- ・強い酸でプロトン化される
- ・電荷の分散ができるようにプロトン化される

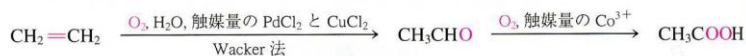
26

19-5 カルボン酸の工業的合成

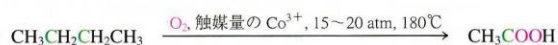
ギ酸の合成



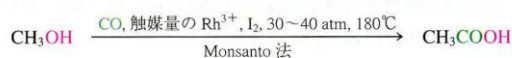
エテンの酸化による酢酸の合成



ブタンの酸化による酢酸の合成



メタノールのカルボニル化による酢酸の合成



27

19-6 カルボキシ官能基の導入法

カルボキシ官能基の導入法1

かなり重要!

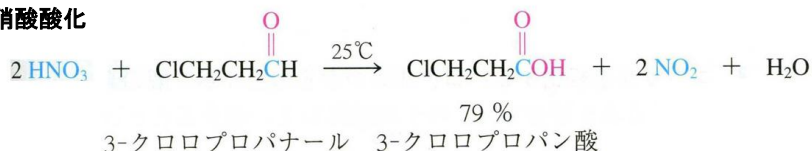
第1級アルコールの酸化によってカルボン酸が合成できる。
CrO₃水溶液, KMnO₄や硝酸も用いられる。

酸化によるカルボン酸の合成



アルコールの付け根の炭素がカルボン酸になる

硝酸酸化



p1146

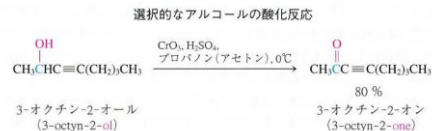
28

参考(17-4 アルデヒドおよびケトンの合成)

表 17-2 アルデヒドおよびケトンの合成法

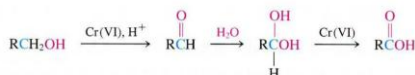
反応	反応式
1. アルコールの酸化反応	$\text{-CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{PCC, CH}_2\text{Cl}_2} \text{-CHO}$
2. アルケンのオゾン分解反応	$\text{>C=C<} \xrightarrow[2. (\text{CH}_3)_2\text{S}]{1. \text{O}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{>C=O} + \text{O=C<}$
3. アルキンの水相反応	$\text{-C}\equiv\text{C-} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O, H}^+, \text{Hg}^{2+}} \text{-C(=O)-CH}_2\text{-}$
4. Friedel-Crafts アルカノイル化	$\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[2. \text{H}^+, \text{H}_2\text{O}]{1. \text{RCOCl, AlCl}_3, \text{CS}_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{-C(=O)R}$

1. アルコールの酸化反応



アルコールをクロム(VI)酸化剤などを用い酸化することによってカルボニル化合物が得られる。第二級アルコールはケトンとなり、第一級アルコールはアルデヒドとなる。クロム(VI)酸化剤は、アルケン、アルキンは酸化しない。

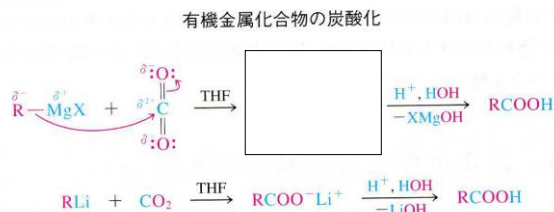
第一級アルコールの酸化時に、**水が存在するとアルデヒドの水和後、再酸化されて、カルボン酸へと変換される。**
(選択的にアルデヒドを得るためには水の除去が必要。)



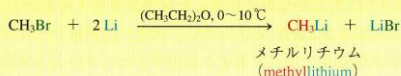
29

カルボキシ官能基の導入法2

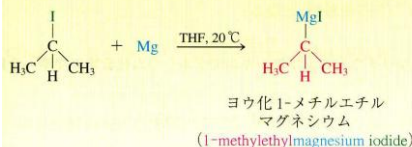
有機金属反応剤(Grignard試薬、有機リチウム試薬など)と二酸化炭素(ドライアイス等)の反応で、カルボン酸塩が生成し、酸性にしてプロトン化するとカルボン酸が得られる。



アルキルリチウムの調製



アルキルマグネシウム (Grignard 反応剤) の調製



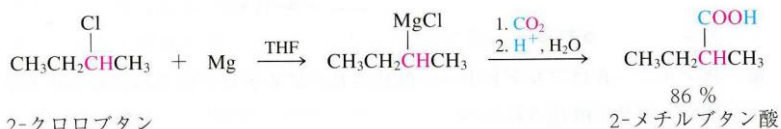
有機金属反応剤の調製法

(8章7節参照)

ハロゲン化アルキルから合成できる

30

有機金属反応剤はハロゲン化アルキルから調製できるため、
炭素が一つ増えたカルボン酸を合成できる。

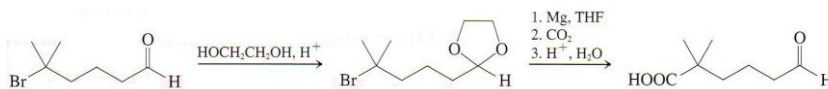
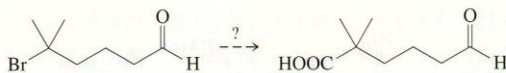


ただし、Grignard試薬は分子内に求核攻撃を受ける置換基があるとそのまま調製できないので注意

例)

練習問題 19-8

次に示す変換を達成する方法を述べよ。数段階が必要かもしれない。



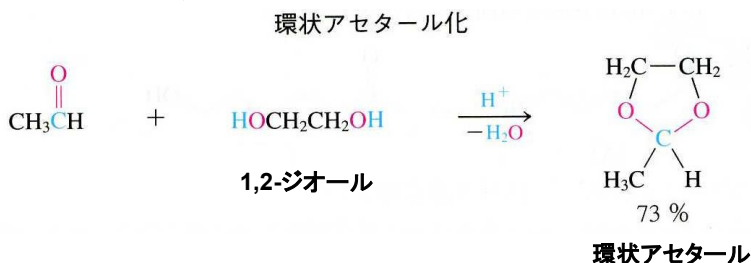
アセタール保護(17章7, 8節)

31

復習: 17-8 保護基としてのアセタール

アルデヒドやケトンを変換すると反応性の高いカルボニル基が反応性の低いエーテルに似た官能基(アセタール)に代わる。アセタール化反応は可逆なので、この過程はカルボニル基を保護する方法の一つとなる。保護する目的で挿入する官能基を**保護基**と呼ぶ。

カルボニル基を保護する目的でよく用いられる手法は、1, 2-ジオールを用いる環状アセタールの形成である。



形成が容易であり、酸で容易に保護基を除去できる。この過程を、**脱保護**という。

p1031

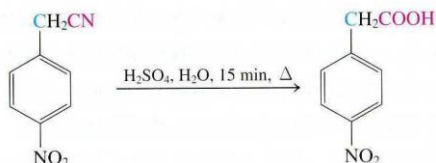
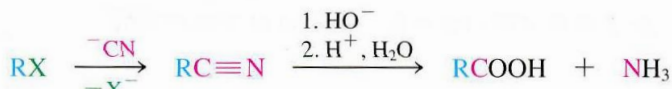
32

カルボキシ官能基の導入法3

ニトリルの加水分解反応による合成

ニトリルを、酸または塩基で加水分解するとカルボキシ基へと変換できる。
 CN^- の求核攻撃を行い、加水分解することで対応するカルボン酸を得ることが出来る。

ニトリルを経由するハロアルカンからのカルボン酸の合成



(4-ニトロフェニル)エタンニトリル

(4-ニトロフェニル)酢酸
95 %

この場合も、
ハロゲン化アルキルから見て
やはり一炭素
増えたカルボン酸を与える。

反応機構は20章8節で習う

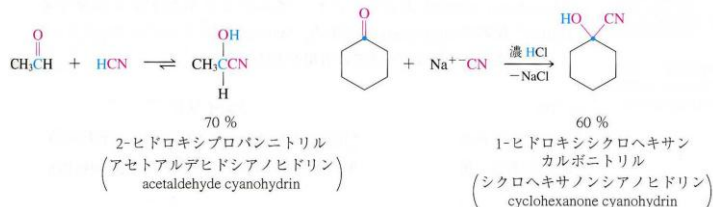
p1147

33

(参考17-11 シアン化水素の付加による シアノヒドリンの合成)

シアン化水素は、カルボニル化合物に可逆的に付加してシアノヒドリンを与える。
 シアン化水素は、毒性が高いためシアン化物塩に強酸を加えて発生させながら、反応させる。

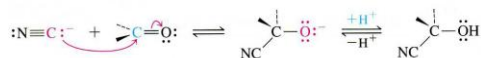
シアノヒドリンの生成



70 %
2-ヒドロキシプロパニトリル
(アセトアルデヒドシアノヒドリン)
acetaldehyde cyanohydrin

60 %
1-ヒドロキシシクロヘキサン
カルボニトリル
(シクロヘキサノンシアノヒドリン)
cyclohexanone cyanohydrin

シアノヒドリンの生成機構

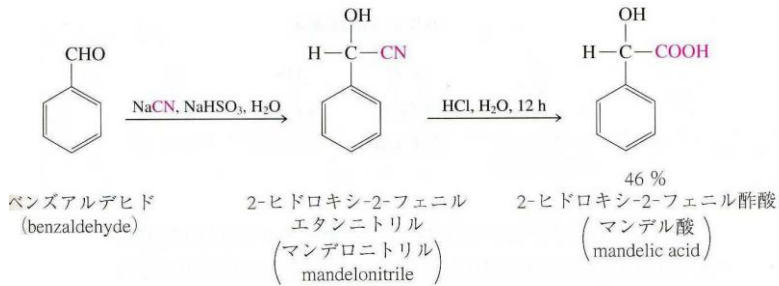


強塩基性では、平衡がカルボニル化合物のほうに移動する。

p1045

34

アルデヒドへのCN⁻の付加, 加水分解反応によるα-ヒドロキシカルボン酸の合成



α-ヒドロキシカルボン酸の合成法として有用

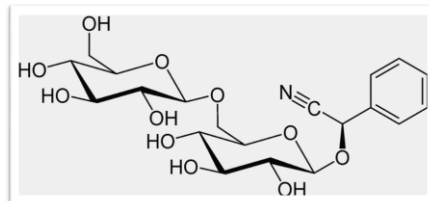
この場合は、酸で加水分解する必要がある
(塩基性では逆反応が起こる)

p1149

35

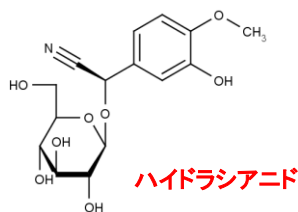
シアノヒドリンは通常毒性の有る化合物である。

シアノヒドリンのエーテル誘導体といえる**アミグダリン**は、梅、アンズ、モモ、ビワの未成熟な果実や種子に含まれる。
加水分解によって、シアン化水素を発生するため、毒である。



アミグダリン

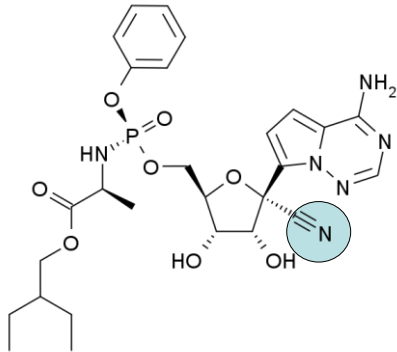
アジサイにも毒がある(2008年に食中毒発生)。



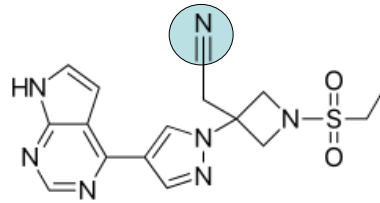
ハイドラシアニド

36

新型コロナウイルスの治療薬



レムデシビル
(承認)
抗ウイルス薬

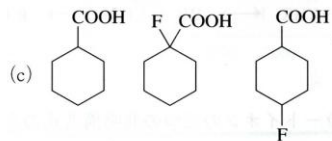


パロチニブ
(承認)
関節リウマチ薬

37

練習問題19-5

次の各組のカルボン酸について、酸性度が減少する順に並べよ。



練習問題19-7

次の化合物を硝酸酸化した時の生成物を示せ。

- a) ペンタナール、b) 1,6-ヘキサジオール、
c) 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボアルデヒド

38

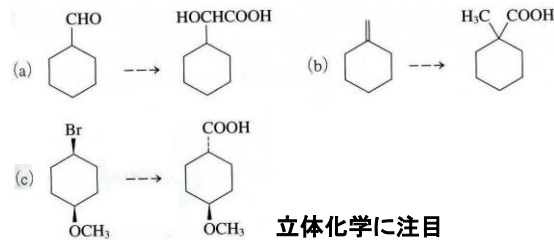
練習問題19-9

次のそれぞれのハロゲン化合物を、1炭素増えたカルボン酸に変換する方法を化学反応式を用いて示せ。うまく使える方法が2つ以上ある場合は、そのすべてを示せ。うまく使える方法が一つしかない場合は、その理由を示せ。

- 1-クロロペンタン
- ヨードシクロペンタン
- 4-ブロモブタン酸
- クロロエテン
- プロモシクロプロパン

練習問題19-10

次の変換を行う方法を述べよ(2段階以上の工程が必要である)。



39

筋肉も溶かす、毒キノコ成分発見 京都薬科大准教授ら

2009年5月29日 19時10分

ソーシャルブックマーク  印刷 



ニセクロハツ＝橋本貴美子准教授提供

食べると筋肉痛や呼吸困難などが起きる毒キノコ「ニセクロハツ」に含まれる強い毒性物質を、京都薬科大などのグループが突き止め、24日付英専門誌ネイチャーケミカルバイオロジー電子版に発表する。この物質が引き金となって、筋肉が溶けることもわかった。中毒を起こす詳しい仕組みが解明されそうだ。

ニセクロハツは猛毒で知られる。05～07年には、加熱すれば食用ともされるクロハツと間違えて食べるなど6件の中毒があり、4人の死亡が報告されているが、その中毒物質は謎だった。京都薬科大の橋本貴美子准教授と慶応大の中田雅也教授らは、ニセクロハツを水に浸して抽出液をつくり含まれる成分を調べた。

食べさせたらネズミが死んだ成分を分離したところ、その物質が炭素原子を4個もつ小分子シクロプロプラー²-エンカルボン酸であることがわかった。この小分子は、合成化学の研究で利用されることはあるが、生物とのかかわりは知られていなかった。

死んだネズミの血液を調べると、筋肉が溶け出していることも判明。体の中で何らかの化学反応を起こし、筋肉を溶かすと考えられるという。(瀬川茂子)



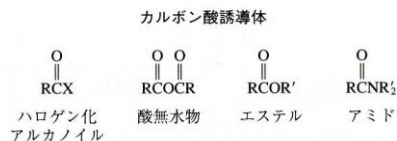
クロハツ(食用:おいしい)

40

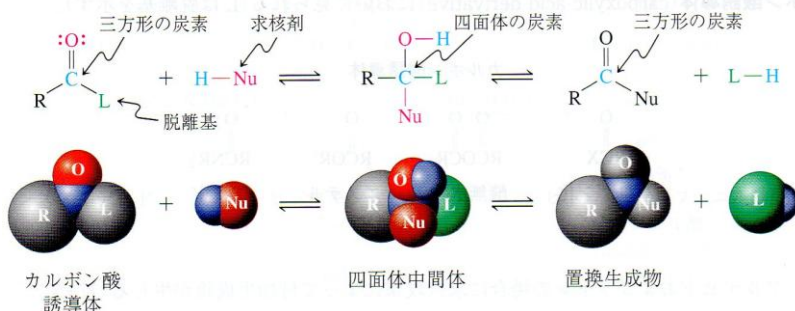
19-7 カルボキシ炭素における置換反応： 付加-脱離機構

重要！

カルボン酸誘導体(注:カルボン酸ではない)の
カルボニル炭素は求核剤によって攻撃される。



付加-脱離による求核置換反応



付加反応においては、**四面体型の中間体**を経由する。

p1149

41

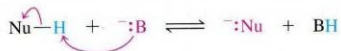
カルボキシ炭素における置換反応1

付加脱離反応は、塩基触媒または酸触媒によって促進される。

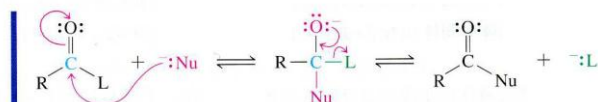
塩基触媒の場合

塩基触媒による付加-脱離反応の機構

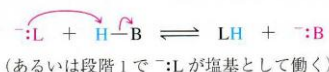
段階1 NuHの脱プロトン化



段階2 付加-脱離



段階3 触媒の再生



42

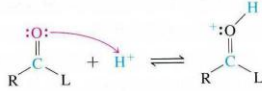
カルボキシ炭素における置換反応2

付加脱離反応は、塩基触媒または酸触媒によって促進される。

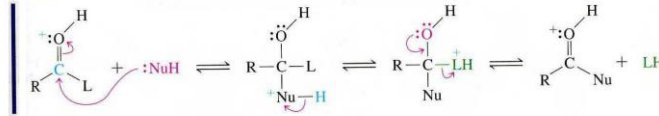
酸触媒反応の場合

酸触媒による付加-脱離反応の機構

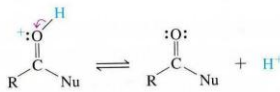
段階1 プロトン化



段階2 付加-脱離



段階3 脱プロトン化



p1152

43

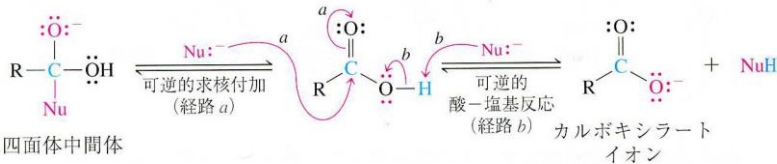
カルボキシ炭素における置換反応3

カルボン酸への直接的な置換反応は難しい。

理由1: 水酸基の脱離能力の低さ

理由2: カルボキシ水素は酸性であるため、カルボキシラートが先に生成してしまう。

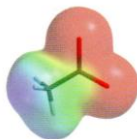
カルボン酸と求核剤との反応における競争反応



四面体中間体

カルボキシラートイオン

カルボキシラートは、共鳴安定化でアニオン性が分散しているのでカルボニル炭素への求核攻撃は起こりにくい。



酢酸イオン

p1153

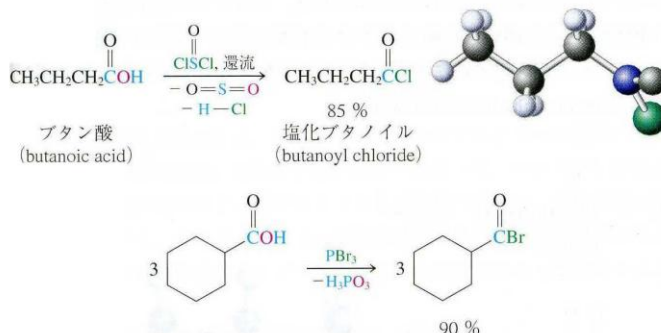
44

19-8 カルボン酸誘導体：ハロゲン化アルカノイルおよび酸無水物

重要！

RCOOHのヒドロキシ基をハロゲン化物イオンで置き換えた化合物(RCOX)をハロゲン化アルカノイルと呼ぶ。カルボン酸よりも脱離力のあるハロゲンを有するのでそれを利用する合成が出来る。

カルボン酸から、 SOCl_2 (塩化チオニル) や PBr_3 を用いて合成できる。



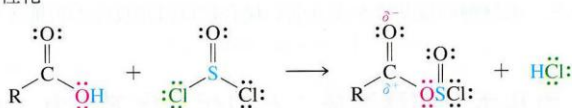
SOCl_2 : アルコールの塩素化に使った試薬(9章4節)

p1154

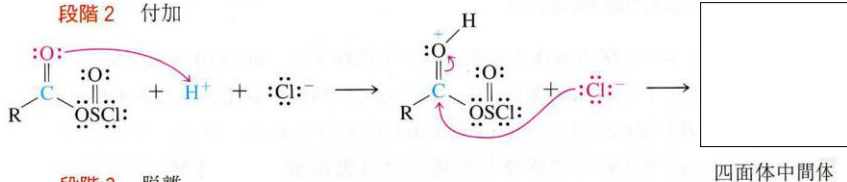
45

塩化チオニル(SOCl_2)による塩化アルカノイルの生成の反応機構

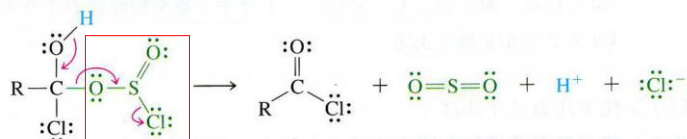
段階1 活性化



段階2 付加



段階3 脱離



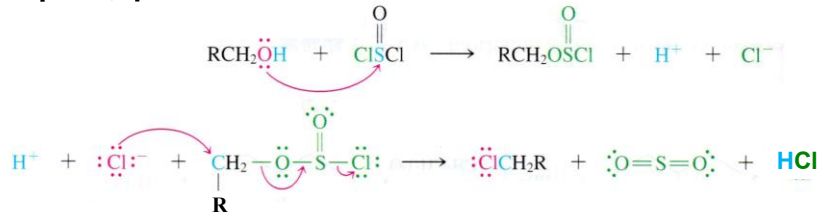
非常に良い脱離基

アルコールの塩素化の反応機構と似ている(9章4節)

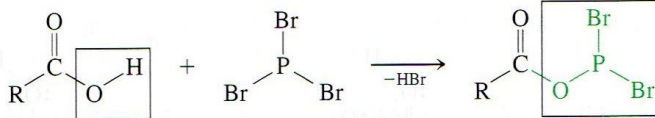
46

9章4節

塩化チオニルによる置換反応の機構



PBr₃の反応の場合(最初の段階)



$\text{:}\ddot{\text{O}}\text{H}$ は脱離能の小さい
脱離基である

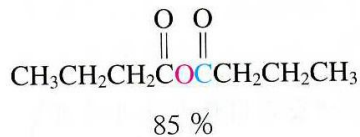
$\text{:}\ddot{\text{O}}-\overset{\text{Br}}{\underset{\text{Br}}{\text{P}}}-\text{Br}$ は脱離能の大きい
脱離基である

47

酸無水物(カルボン酸無水物)

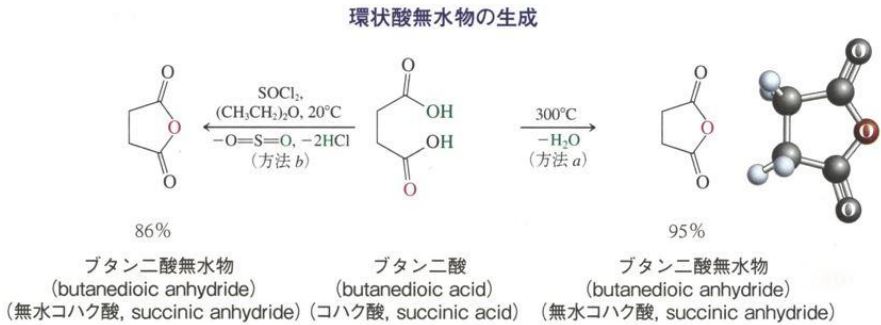
ハロゲン化アルカノイルのカルボニル基はハロゲンの電子求引性のために反応活性が高い。

例えば、カルボン酸と反応させると酸無水物を与える



48

環状の酸無水物であれば、ジカルボン酸を加熱することで合成できることがある。ただし、5, 6員環の酸無水物に限られる。また、塩化チオニルでハロゲン化アシルを合成し、環化させることでも合成できる。

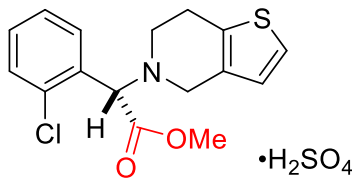


49

19-9 カルボン酸誘導体: エステル

エステルは、一般式RCOOR'を持つ。自然界に広く存在し、カルボン酸誘導体で最も重要な分子である。

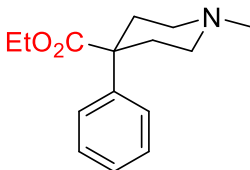
エステルの医薬品例1: プラビックス(サノフィ・アベンティス)



2006年度医薬品売り上げ 3位
62億ドル

血小板凝集抑制作用……
脳血管障害、動脈閉塞症などに効果がある。

エステルの医薬品例2: デメロール(日本名: メペリジン、ペチジン)



マイケル・ジャクソンが心停止したときに
使用していた薬物
塩酸ペチジン注射液
用法

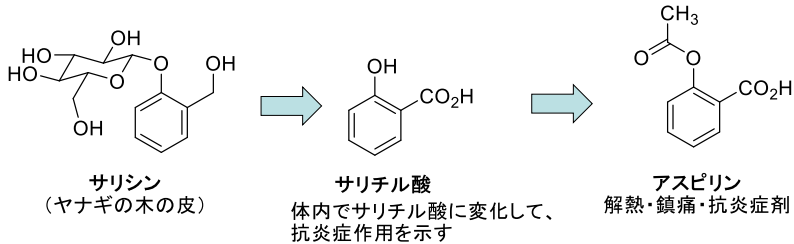
1. 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静・鎮痙。
2. 無痛分娩。

禁忌: MAO(モノアミン酸化酵素)阻害剤、
パーキンソン病、うつ病治療薬

50

エステル誘導体医薬品

アスピリン:



ヤナギの木の皮から、サリシンが発見。体内で変換されるサリチル酸には鎮痛効果があったが、強い酸性のため、胃腸障害を引き起こす。アスピリンは、腸管で吸収された後に肝臓で代謝され、サリチル酸になるので胃腸障害を示さない。また、アスピリンには血小板凝集抑制作用があり、血栓症、心臓発作予防などにも効果がある。

51

他の解熱鎮痛薬(非ステロイド系消炎鎮痛剤)



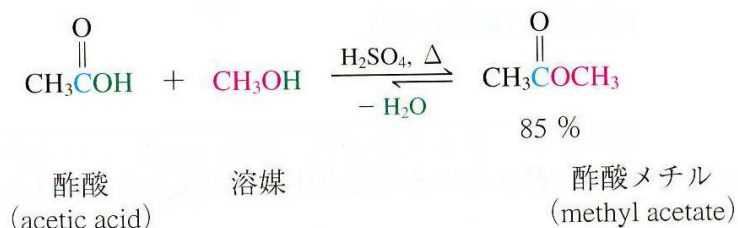
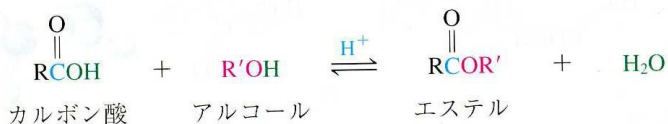
一般に、鎮痛効果の強さは、下記の順。
 ロキソプロフェン > イブプロフェン > アスピリン > アセトアミノフェン

52

エステル合成1 酸触媒反応

重要!

酸触媒によるエステル化

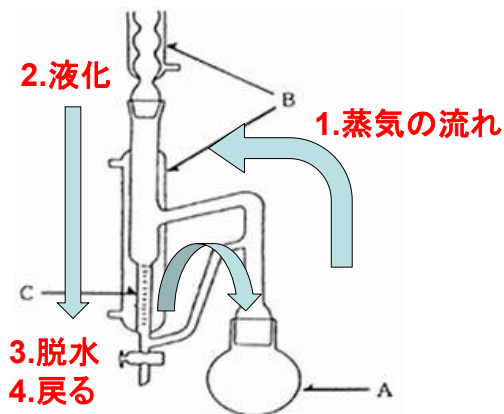


ただし、通常、第三級アルコールなどは用いることができない。
E1反応などが起こるため。
(Dean-Stark装置を用いると良い場合もある。)

p1158

53

Dean-Stark装置(例)

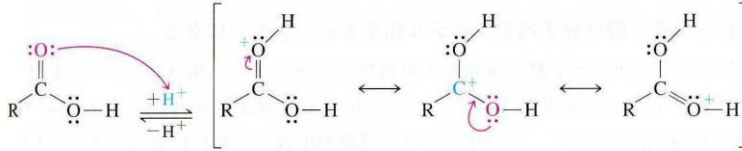


54

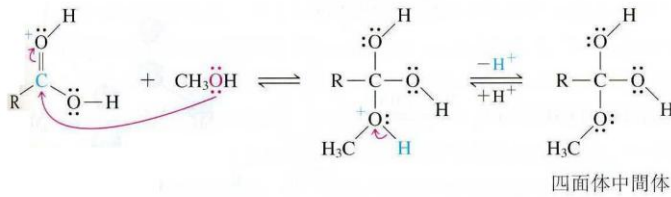
エステル合成1 酸触媒反応の反応機構

酸触媒によるエステル化およびエステル加水分解の反応機構

段階1 カルボキシ基のプロトン化



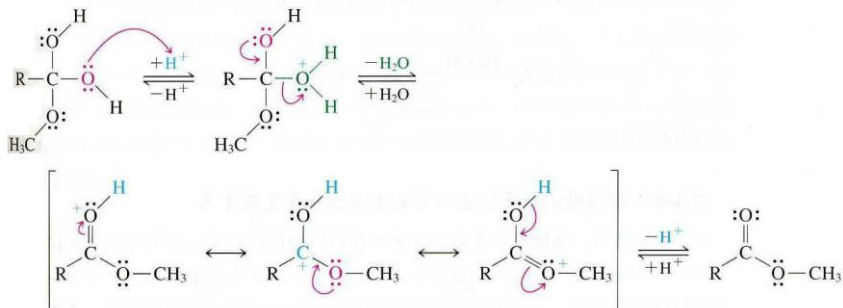
段階2 メタノールによる攻撃



中継点：
 ← 出発物質に戻ることができる
 → 生成物に進むことができる

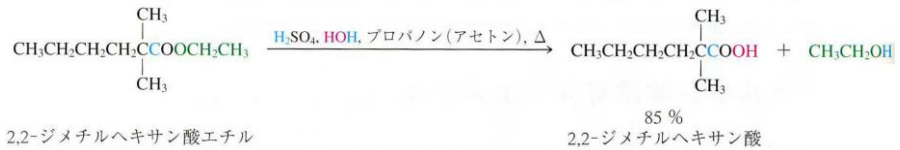
55

段階3 水の離脱



56

エステル化の逆反応は、**エステル加水分解反応**である。
 この反応は、エステル化と同様の条件で行われるが、平衡を偏らせるために
 水に混ざる溶媒中(アセトンなど)で、過剰の水を用いて行う。



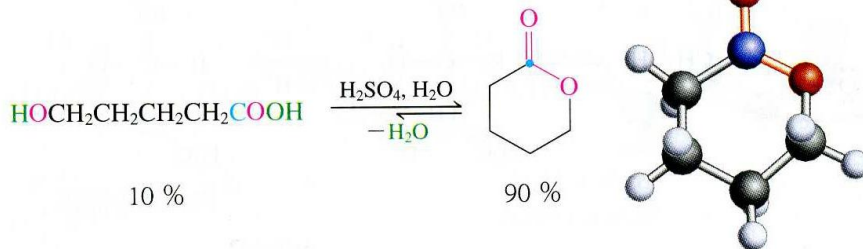
(エステル化反応は、アルコール溶媒中で行う。)

p1158

57

ラクトン: 分子内にヒドロキシ基とカルボキシ基を有する
 ヒドロキシカルボン酸を触媒量の無機酸で処理すると、
 ラクトン(環状エステル)が得られる。
 反応は、分子内エステル化による。5, 6員環を形成する場合に起こる。

ラクトンの生成



分子内脱水反応

p1160

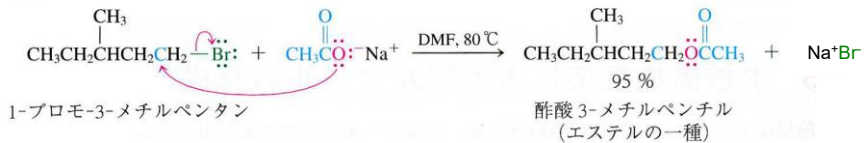
58

その他の反応によるエステル化(これまでに習った反応)

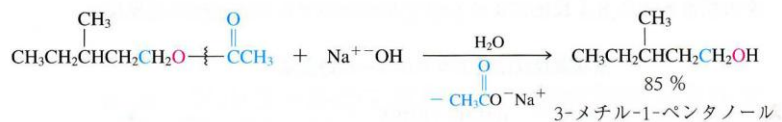
・カルボキシラートイオンのハロアルカンへの反応(上巻8章5節参照)

ハロアルカンの酢酸イオンによる置換-加水分解によるアルコールの合成

段階1 酢酸エステルの生成(S_N2反応)

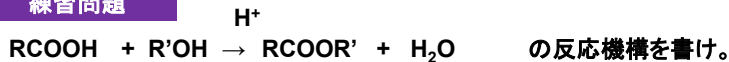


段階2 アルコールへの変換(エステル加水分解)



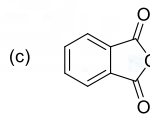
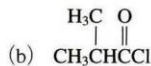
59

練習問題



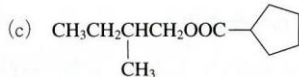
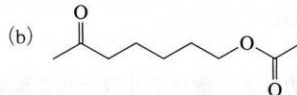
練習問題19-14

次の化合物について、カルボン酸から出発する合成法を述べよ



練習問題19-17

次の各エステルについて、酸触媒による加水分解の生成物を示せ。 **a)は反応機構も記せ**



60

19-10 カルボン酸誘導体:アミド

アミドは、一般式RCONHR'を持つ。医薬品にも多く含まれる構造である。

重要!

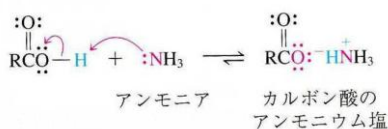
合成法

1. カルボン酸とアミンから合成する。

通常カルボン酸とアミンを混合すると、カルボン酸のアンモニウム塩が形成される。

但し、この反応は可逆反応である。

カルボン酸からのアンモニウム塩の生成



カルボン酸へ、アミンが求核攻撃することにより、アミドが出来る

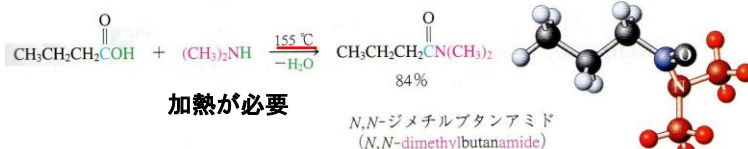
カルボン酸への求核置換反応は起こりにくいことを思い出しましょう

p1163

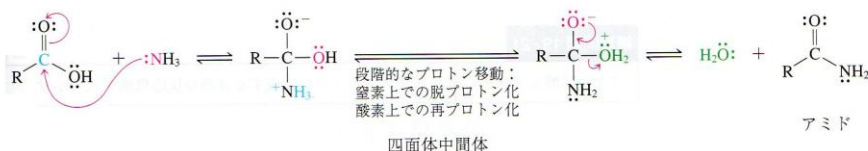
61

カルボン酸誘導体:アミド2

カルボン酸へ、アミンが求核攻撃することにより、アミドが出来る



アミド生成の反応機構



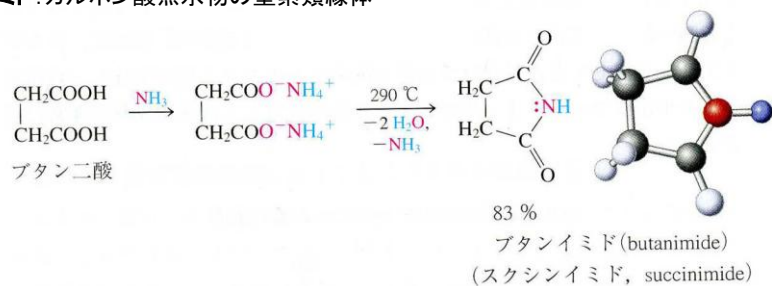
アミドの生成は、逆方向にも進行しうる。つまり、アミドを酸または塩基の水溶液で加熱すると、カルボン酸とアミンに加水分解される。

ただし、次章で習うハロゲン化アルカノイルとアミンの反応の方が一般的

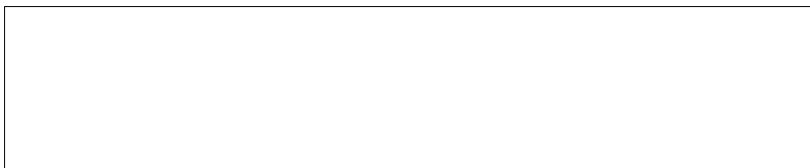
62

カルボン酸誘導体:アミド3

ジカルボン酸とアミンが反応すると、イミドができる。
イミド:カルボン酸無水物の窒素類縁体



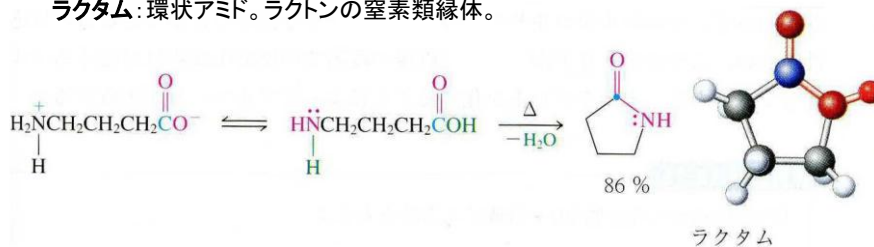
ハロゲン化に用いるN-ハロブタンイミドは、Hをハロゲンに変えた化合物
(例えば、N-ブロモスクシンイミドなど)



63

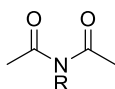
カルボン酸誘導体:アミド4

アミノ酸からアミドを形成すると、環化しラクタムを与える場合がある。
ラクタム:環状アミド。ラク톤の窒素類縁体。



生理活性物質、特にペニシリン系抗生物質によくある構造。

名前の整理



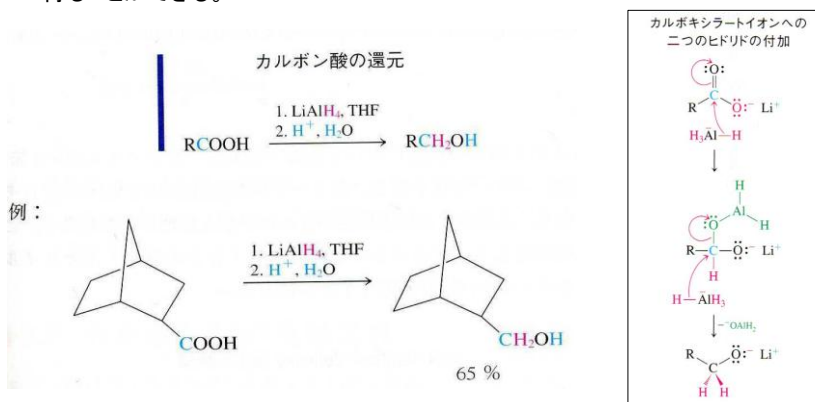
p1164

64

19-11 水素化アルミニウムリチウムによる カルボン酸の還元

重要!

水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)は、カルボン酸を還元して
対応するアルコールまで、一気に変換することができる。
反応後は、アルミニウム塩として存在するため、酸性溶液で後処理して
得ることができる。



p1164

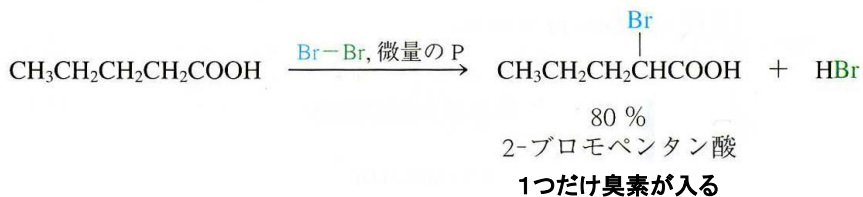
65

19-12 カルボキシ基の隣接位の臭素化： Hell-Volhard-Zelinsky反応

重要!

アルデヒド、ケトンと同様にアルカン酸は、微量のPBr₃存在下、臭素と反応させて、
α炭素をプロモ化できる。この反応をHell-Volhard-Zelinsky反応と呼ぶ。
PBr₃は、臭素中にリンを加えることで、反応容器中で調製される。

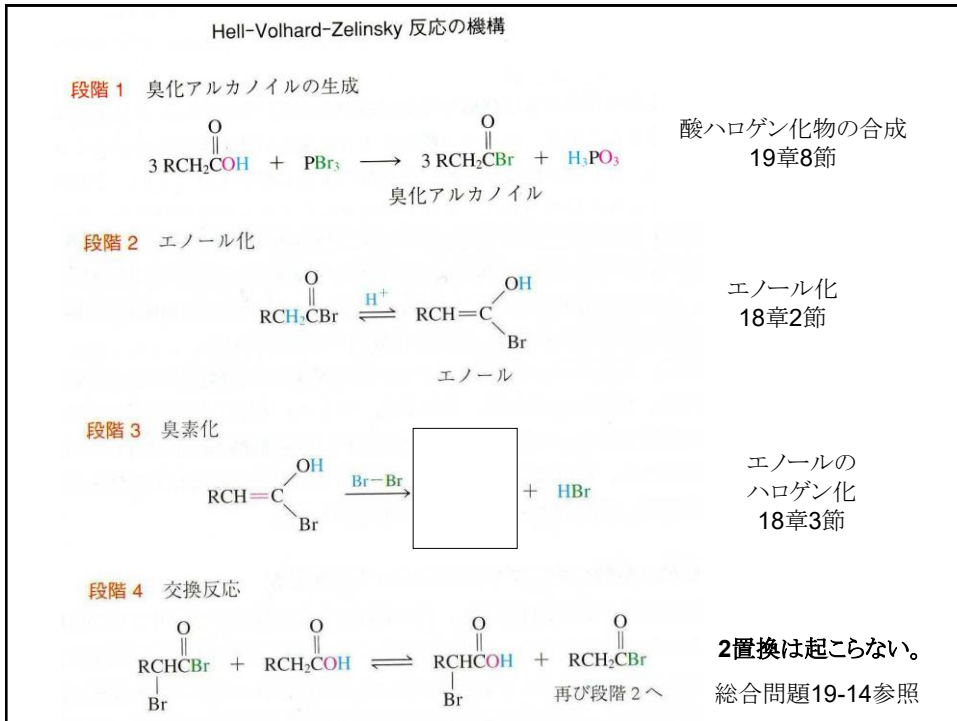
Hell-Volhard-Zelinsky* 反応



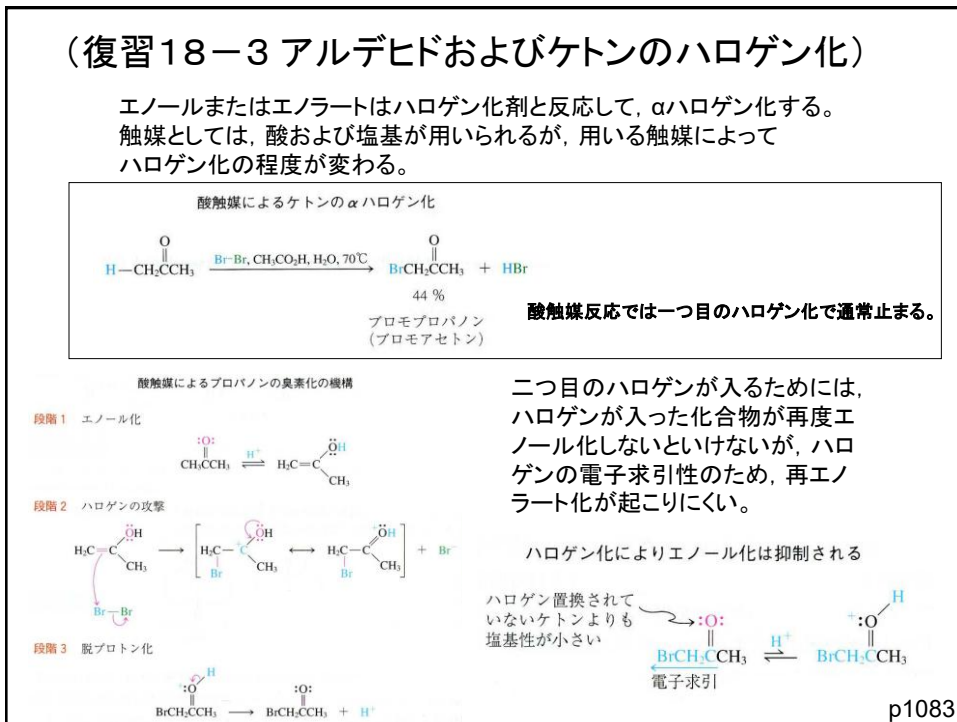
α-ハロゲン化カルボン酸は合成上価値がある

p1166

66



67



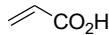
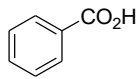
68

Hell-Volhard-Zelinsky反応2

得られるα-ブロモカルボン酸は、種々の物質へと変換できる重要な中間体である。



当然、脂肪族のカルボン酸しか臭素化出来ません。



などは、反応しない

69

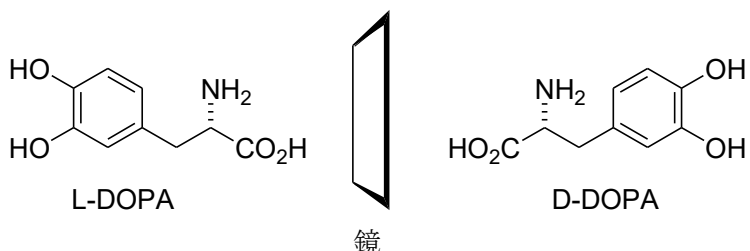
19-13 カルボン酸の生物活性

最初にやったので読んでおいてください

70

カルボン酸類(医薬品の観点からさらに一例:
教科書に載っていない例)

L-DOPA(ドーパミンの前駆体:映画レナードの朝)



神経機能の回復に効果
(パーキンソン病の治療薬)

毒性がかなり高い

ちなみにこのL-DOPAの大量不斉合成に成功したことで
Monsanto社のKnowlesは、2001年ノーベル化学賞、野依良治らとともに受賞。

71

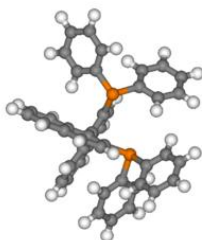
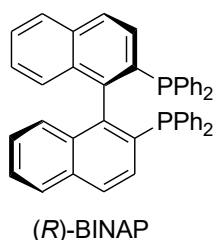
～テストに出ない小話～

2001年ノーベル化学賞:
K. B. Sharpless, 野依良治, W. S. Knowles
受賞理由:キラル触媒による不斉合成反応の研究

K. B. Sharpless 不斉酸化反応 …オレフィンのエポキシドへの酸化

野依良治 不斉還元反応 …BINAP触媒を開発して、不斉還元反応の
開発に成功

W. S. Knowles 不斉還元反応 …DIPAMPという触媒を創製して、
パーキンソン病治療薬L-DOPAの
工業的合成に成功。



還元反応の
不斉化でノーベル賞受賞

72

・不斉合成とは・・・？（不斉≠不正）

光学活性化合物の一方をうまく作る技術

・光学活性化合物とは・・・？

右手と左手の関係に相当する分子（鏡像異性体）の一方の異性体

鏡像異性体（光学異性体）

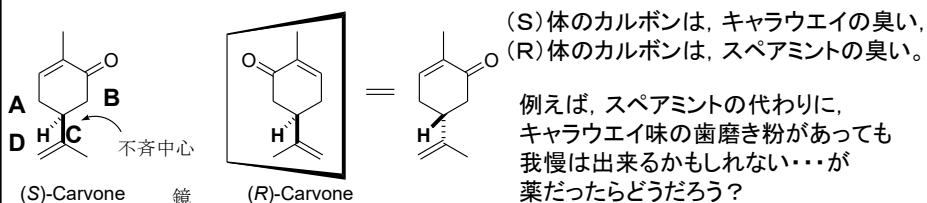


この関係を鏡像体関係（エナンチオマーの関係）といい
このような分子を光学活性な分子という。

なぜ不斉合成が重要なのであろうか？

73

光学活性化合物(鏡像体)の例



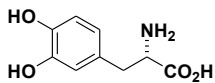
光学活性なアミノ酸と糖などから出来ている生命体は、右手系と左手系を厳密に区別する。



74

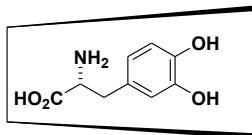
薬ではどうだろう？

- L-DOPA (パーキンソン病の治療薬)



L-DOPA

神経機能の回復に効果

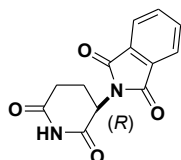


鏡 D-DOPA

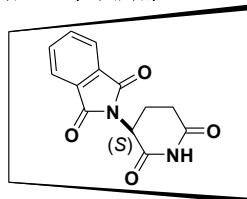
毒性がかなり高い

ちなみにこのL-DOPAの大量不斉合成に成功したことでMonsanto社のKnowlesは2001年ノーベル賞を受賞

- サリドマイド (鎮静、睡眠薬) : 薬害。最近では、抗癌剤、ハンセン病治療薬として使用



催眠性



鏡 催奇性

薬害サリドマイドはラセミ体(鏡像体の等量混合物)を用いたためだと言われてきた。

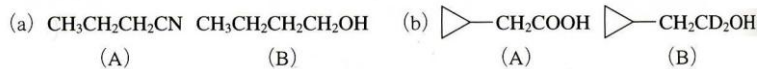
1992年 アメリカFDA (食品医薬品局) による医薬品のラセミ体使用に関する勧告

↓ 一方のみを作る技術が必要・・・不斉合成
重要性増大

75

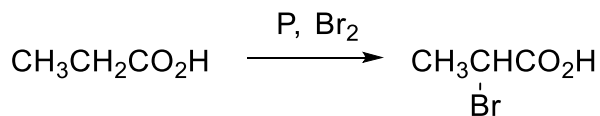
練習問題19-22

化合物(A)から化合物(B)を合成する方法を考えよ。



練習問題

Hell-Volhard-Zelinsky反応の反応機構を示せ



76