

エステル加水分解の機構は、酸触媒と塩基触媒とではやや異なる。

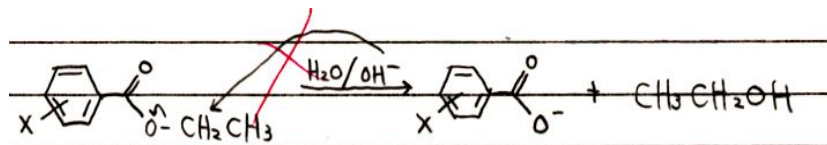
しかし、鍵になるステップは共通に『カルボニル基の立ち上がり』を含み、

「求核アシル置換」(=「求核アシル付加」+「脱離」)

である。

かなりの数の学生が以下のように記したが、よく考え直して下さい。

誤答例：

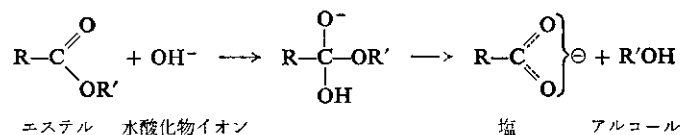


モリソン-ポイド「有機化学」第3版 第20章(抜粋)

20・17 エステルのアルカリ加水分解

カルボン酸エステルは、酸または塩基の水溶液と加熱すると加水分解されてカルボン酸とアルコールまたはフェノールになる。もちろん、アルカリ性の条件ではカルボン酸は塩の形で得られる。鉱酸を加えこの塩からカルボン酸を遊離させることができる。

塩基は強い求核剤 OH⁻ を供給し、エステルの加水分解を促進させる。この反応は本



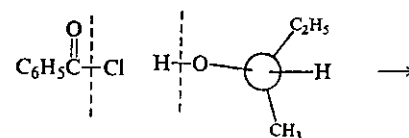
質的に非可逆反応である。というのは共鳴安定化されたカルボン酸イオン^{*)}(§18・13)にはアルコールと反応する傾向がほとんどないからである。

ここでいままで述べた反応機構を種々な点から検討してみよう。そして、それぞれにどんな証拠があるか調べてみよう。

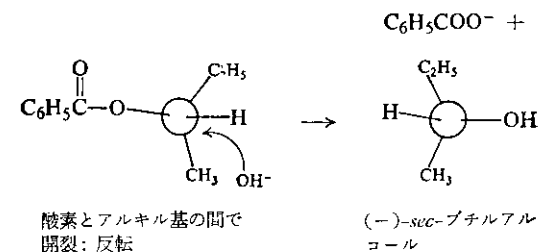
まず、この反応では水酸化物イオンがエステルを攻撃する。このことは、**反応速度式**が2次であることと一致する。つまり、反応速度はエステルの濃度および水酸化物の濃度の両者に依存する。

ついで水酸化物イオンがカルボニル炭素を攻撃しアルコキシドイオンを置換する。つまりこの反応で、**酸素とアシル基との間の結合が開裂する**： $\text{RCO}-\text{OR}'$ 。これに関しは二つの点から証明される。その一つは**立体化学**である。

たとえば、光学活性 *sec*-ブチルアルコールのエステルを合成し、ついでこれを加水分解する反応を考えてみよう。(+) *sec*-ブチルアルコールと塩化ベンゾイルの反応では必ず水素-酸素結合が開裂するはずである。したがってこのキラル中心のまわりの立体配置が変わることはありえない(§7・4をみよ)。もしこのエステルの加水分解で酸素と *sec*-ブチル基との間の結合が開裂すれば、ほとんど確実に反転を起こすと考えて間違いない(または、もしこの反応が S_N1 型機構で進行するのであれば、反転とラセミ化が起こる)。



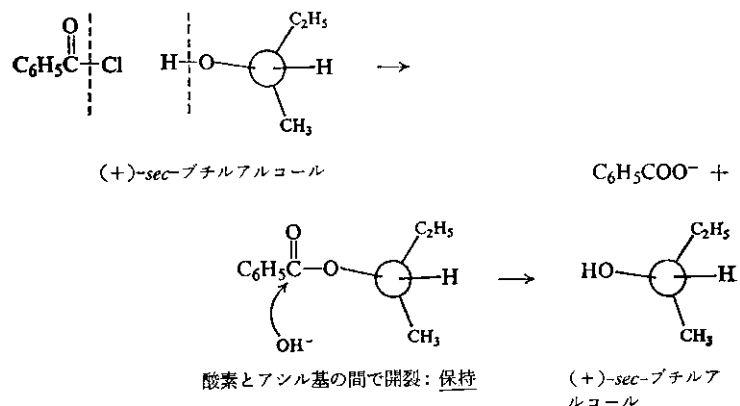
(+) *sec*-ブチルアルコール



(-) *sec*-ブチルアルコール

a) carboxylate anion

他方、加水分解反応中、酸素と *sec*-ブチル基の間の結合がそのままであるとすれば、その反応では出発物質と同一の立体配置をもつ *sec*-ブチルアルコールが得られるものと考えられる。



旋光度 +13.8° の *sec*-ブチルアルコールを実際に安息香酸エステルにし、ついでこの安息香酸エステルをアルカリ中で加水分解すると、旋光度 +13.8° を有する *sec*-ブチルアルコールが得られた。このように立体配置が完全に保持されたことは、酸素とアシル基の間で結合が開裂を起こしたことを強く示している。

標識実験で、上述の立体化学から示された結合の開裂様式を証明できる。¹⁸O で標識したプロピオン酸エチルを普通の水と塩基で加水分解すると、生成したエタノールが¹⁸O に富んでいることがわかった。しかしプロピオン酸には¹⁸O が普通に存在する程度つまりわずかしが含まれていなかった。

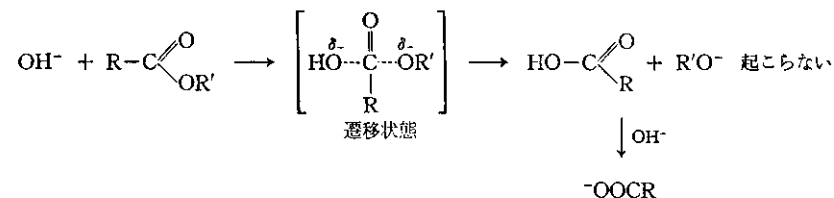


このアルコールの酸素はもとのエステルでアルコール部分にあったものである。つまり開裂は酸素とアシル基の間で起こった。

標識法および立体化学法を用いて多くの加水分解反応を研究した結果、エステル加水分解では、酸素とアシル基の間で開裂するのが普通であることがわかった。 この挙動は、求核攻撃を受ける点としてはアルキル炭素よりカルボニル炭素がすぐれていること

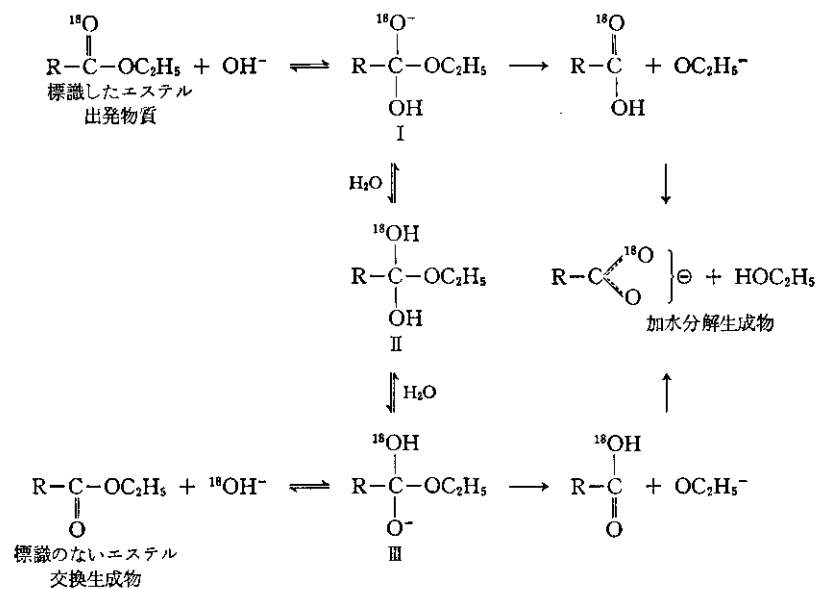
を示している。もちろんこのことは、カルボニル炭素が一般により反応性に富んでいるという事実から予想されることである (§20・5)。

最後に、この反応機構に従えば、水酸化物イオンがカルボニル炭素を攻撃しても、1段階でアルコキンドイオンを置換するわけではない。



むしろ、正四面体化合物を中間に生成して2段階で起こる。 これら別種の二つの機構は1950年まで、つまり Myron Bender (現在ノースウエスタン大学) が同位体交換^{a)}に関する巧みな研究結果を報告するまで、ほとんど同じであると考えられていた。

Bender は、カルボニル基を標識した安息香酸エチル C₆H₅C¹⁸OOC₂H₅ を普通の水でアルカリ加水分解をし、生成物でなく反応体に注意をはらった。種々な反応時間で反応



a) isotopic exchange

を中断し、消費されていないエステルを単離し、その ^{18}O 含量を分析した。彼は、アルカリ溶液中でエステルは加水分解されるばかりでなく、エステルの ^{18}O が溶媒の普通の酸素と交換を起していることを見出した。

酸素の交換現象は1段階機構とは一致しない。この1段階機構ではこのようなことは起こりえない。この酸素交換は2段階機構と一致する。つまり中間体 I が生成するだけでなく、この一部は出発物質にもどり、一部は III—標識位置を異にするだけで I と同等な中間体である—に変換する(たぶん中性種 II を経由して)。もしこれがすべて事実であるなら、中間体 III が“出発物質”に“もどり”エステルとなる。このエステルでは ^{18}O が失われている。

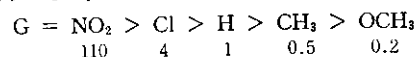
Bender の研究は上で説明した機構を証明はしていない。酸素の交換反応—つまり、正四面体中間体—は、単にこの反応に行き止まりがあることを示している、エステル分子はそこまではいくが、加水分解は起こさないと考えることができる。しかしながら、とくに酸素交換反応と加水分解との間に速度論的關係が存在することを考えると、このような一致はきわめて不自然である。

同じような実験から、他のエステル、アミド、酸無水物および酸塩化物の加水分解でも正四面体中間体が可逆的に生成することがわかり、この中間体の生成が求核アシル置換反応で述べた一般的な反応機構の土台になっていることがわかった。

交換実験はまた、この二つの反応段階の相対的な重要性を判定する際の基礎ともなっている。アシル誘導体の加水分解速度の相違は、主としていかにすみやかに中間体が生成するか、また生成した中間体のうちどれだけが生成物のほうへ進行するかに依存する。前述のように、中間体が生成する速度は電子および立体的因子の両者に影響される。遷移状態では負電荷が生長して炭素は正三角形型から正四面体型に変化する。

酸素の交換が検知できない場合でも中間体の存在を否定することはできない。これはたんに中間体が他の何へよりもすみやかに加水分解生成物に移行することを示しているのかもしれないからである。

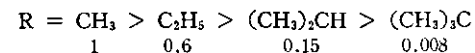
問題 20・14 *p*-置換安息香酸エチル $p\text{-GC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ のアルカリ加水分解の相対反応速度は以下の通りである。



a) この反応性の順序をどう説明するか。 b) つぎのような置換基, *p*-Br, *p*-NH₂,

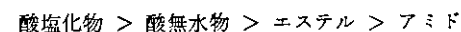
p-C(CH₃)₃ に関しては、それぞれどのような効果があると思うか、つまり反応を活性化するかまたは不活性化するかのどちらだと思うか。 c) つぎの各化合物をアルカリ加水分解した場合の反応性の順序を予想せよ: 酢酸 *p*-アミノフェニル, 酢酸 *p*-メチルフェニル, 酢酸 *p*-ニトロフェニル, 酢酸フェニル。

問題 20・15 酢酸アルキル CH_3COOR をアルカリ加水分解した場合、その相対速度は以下の通りである。



a) ここでは2種の因子が作用している。これらは何か。 b) つぎの各化合物をアルカリ加水分解した場合の反応性の順序を予想せよ: 酢酸メチル, ギ酸メチル, イソ酪酸メチル, プロピオン酸メチル, トリメチル酢酸メチル。

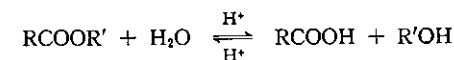
問題 20・16 交換実験をした結果、正四面体中間体の生成物へいく割合は以下に示す順序であることがわかった。



ここでは一つの因子が作用していると考えられるが、それは何か。

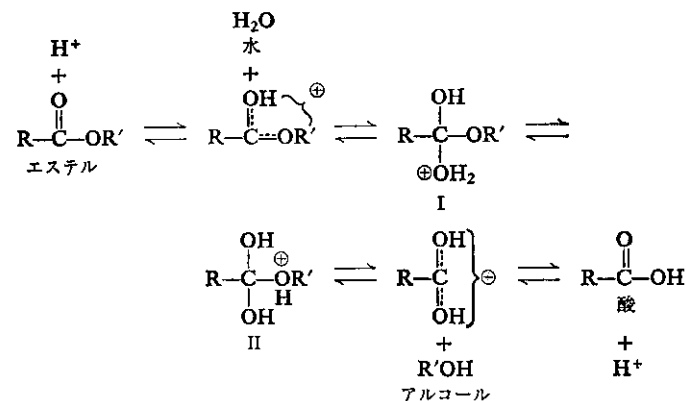
20・18 エステルの酸加水分解

エステルの加水分解反応は塩基ばかりでなく酸でも促進される。前述のように (§ 18・16)、酸加水分解は可逆反応である。

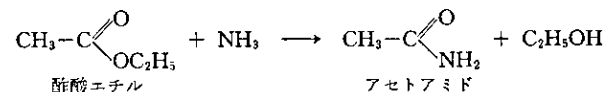


したがって、加水分解の機構はまた—逆方向をとれば—エステル化の機構でもある。このため、一方の反応に関する証拠はすべて両者に適用されるはずである。

酸触媒加水分解およびエステル化反応の機構には、つぎに示す平衡が存在する。



縮酸はカルボニル酸素に水素イオンを付加させ、カルボニル炭素がより求核攻撃を受けやすくする。このため両過程の反応速度は増加することになる (§20・4)。加水分解では求核剤が水分子で脱離基がアルコールである。これに対して、エステル化ではこの役割がちょうど逆である。



アルカリ加水分解の場合のように、正四面体中間体——1個というより数個——が存在する。これらが存在することは、他の証拠もあるが可逆反応の性質として必然的なものである。加水分解だけを見ると中間体 II がもっともらしい。つまり強い塩基であるアルコキシドイオンではなく弱塩基性のアルコール分子が脱離できるからである。しかし、エステル化反応を考えると、II はほぼ確実に存在しているはずである。つまりこれは、水素イオンが付加した酸にアルコールが攻撃した際の生成物である。

この反応機構に関する証拠は、アルカリ加水分解の場合とまったく同じである。開裂の位置、 $\text{RCO}-\text{OR}'$ と $\text{RCO}-\text{OH}$ は、加水分解およびエステル化反応両者に関して、 ^{18}O を用いた実験で証明された。正四面体中間体の存在はアルカリ加水分解の反応と同様エステルカルボニル酸素と溶媒との間の ^{18}O 交換で明らかにされた。

問題 20・17 酸性溶液における $\text{RC}^{18}\text{OOR}'$ と H_2O との間の交換反応について、各段階を書き、説明せよ。ここでかぎになる中間体が、アルカリ加水分解の場合のそれと同一であると考えられる。その理由をあげよ。この中間体はどのようなものか。

問題 20・18 アルコール部分または酸部分にかき高い置換基が存在すると、エステル化反応と加水分解の反応速度がともに減少する (§18・16)。この事実を説明せよ。

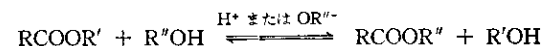
問題 20・19 酢酸 *tert*-ブチルを ^{18}O が富む水で酸加水分解すると、 ^{18}O に富む *tert*-ブチルアルコールと普通の酸素を含む酢酸が得られた。光学活性な 3,7-ジメチル-3-オクタノールの酢酸エステルを酸加水分解すると、出発アルコールよりずっと光学純度が低いアルコールが得られた。そしてこの旋光度の符号は逆転していた。a) この二つの実験結果をどのように説明するか。b) これらのエステルがこの種の挙動を示すことは妥当と考えられるか。

20・19 エステルのアンモノリシス

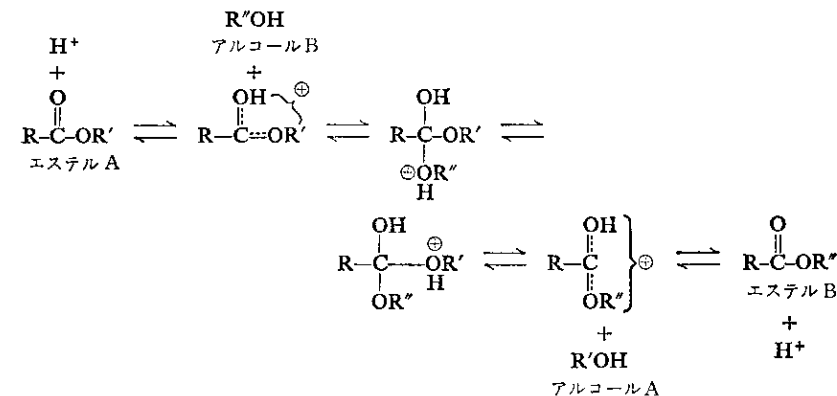
エステルを一般にエチルアルコール溶液中アンモニアで処理するとアミドが得られる。この反応は塩基であるアンモニアが電子に欠しい炭素を求核的に攻撃する反応である。この結果アルコキシ基 $-\text{OR}'$ は $-\text{NH}_2$ で置換される。たとえば

20・20 エステル交換反応

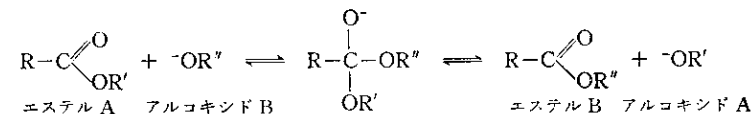
酸のエステル化反応でアルコールは求核剤として作用する。一方エステルの加水分解ではアルコールは求核剤で置換される。このことがわかれば、あるアルコールがエステルに結合している別のアルコールを置換できても別に不思議はない。エステルのこのアルコールリシス^{a)} (アルコールによる開裂) をエステル交換^{b)} という。



エステル交換反応は酸 (H_2SO_4 または乾燥 HCl) または塩基 (通常アルコキシドイオン) で触媒される。これら 2 種の反応機構はすでに述べたものと全く類似なものである。酸触媒エステル交換反応に関しては、



塩基触媒エステル交換反応に関しては、



エステル交換は平衡反応である。平衡を右にずらすためには、望むエステルのアルコールを大過剰に用いるか、反応混合物から生成物の一つを取除く必要がある。後者の

a) alcoholysis b) transesterification (以下略)