

pK_a を . . .

工夫して頭にインプット

細川 善一郎

以下は参考文献。

- 1) Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition), 著者 Andrew Streitwieser, Heathcock and Kosower, Prentice Hall, 1992.
- 2) 「演習で学ぶ有機反応機構」 化学同人 ISBN : 9784759810455
- 3) 「化学事典」 東京化学同人 ISBN: 9784807904112

差に注目

並べて pK_a を比較する
構造と関連させて差を説明

* The negative charge can not be delocalized over the ethoxycarbonyl groups as over the carbonyl groups

9	11	13

19-20	25

2

2

半分

善次郎の懐かしい思い出：上記の「差が2で覚える」は，岸教授のお弟子さん（善次郎の大先輩）から伝授された記憶法です。このテキストを作る端緒となりました。

*

$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_3$	15-18	
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$	15	} 6
$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$	9.1	
$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$	6.0	

コメント：アルキルトリフェニルホスホニウム塩は，ケトンよりやや酸性が強い。

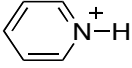
「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の 835 ページより

コメント：上の 1,3-ジカルボニルと比較する。

コメント：安定イリドに比べて塩基性が pK_a 単位で 6 大きいホスホネートは，反応性が高い（Horner-Wadsworth-Emmons 反応）。

混成と酸性度

sp ³	CH ₃ -CH ₃	50	} 半分
sp ²	CH ₂ =CH ₂	44	
sp	H-C≡C-H	25	

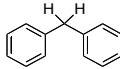
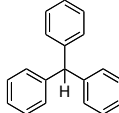
sp ³	(CH ₃) ₃ N ⁺ H	10	} 5 15
sp ²		5	
sp	H ₃ C-C≡N ⁺ -H	-10	

「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の 314&1102 ページより

コメント：アミンとアセトニトリルは符号が逆転。

コメント：ピリジンはアミンの半分。

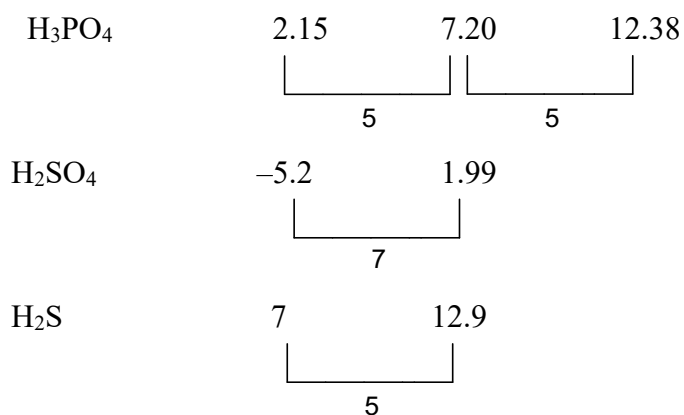
* ベンジル位は・・・

				
50	43	41	33	31
} 9			} 8	} 2

「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の 631 ページより

コメント：トリフェニルメタンのアニオンは、三つのフェニル基が同一平面に配列して共鳴できない。故に期待ほど酸性度は低下しない、と解釈。

＊ 第1より第2は 大（電荷反発のため）



コメント：リン酸は，真ん中の7と前後の差5を頭にインプット。

コメント：H₃PO₄とHSO₄⁻は同じくらいの酸性度。

＊ 原子半径が大きいほど，表面積が大きくなり，共役塩基の負電荷を広い範囲に分散できるので，解離しやすくなり，pK_aの値が小さくなる。

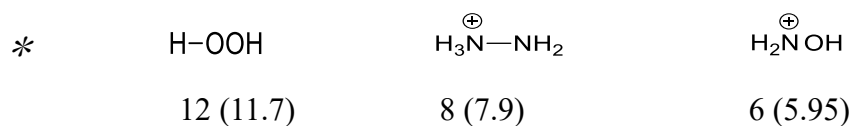
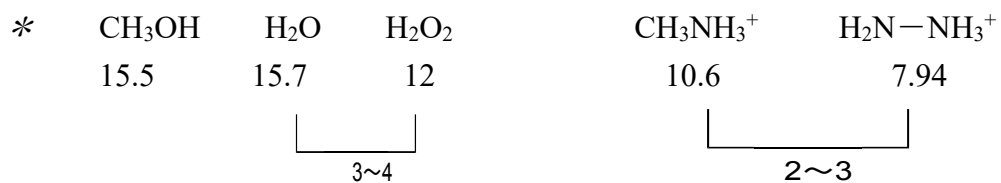
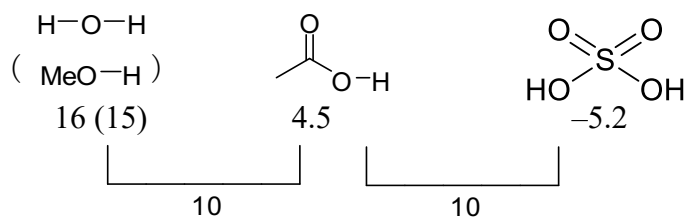


＊ 周期表の上側よりほど pK_aは↑
周期表の下側ほど pK_aは↓

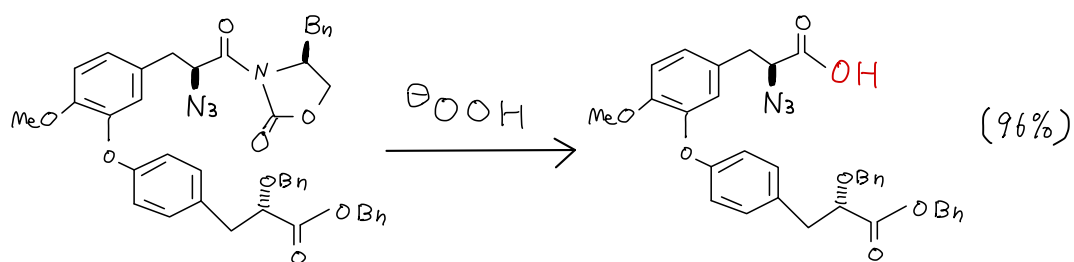
HF (3.18)	HCl (-2.2)	HBr (-4.7)	HI (-5.2)
H ₂ O (15.74)	H ₂ S (6.97, 12.9)	H ₂ Se (3.7)	
EtOH (15.9)	EtSH (10.6)		
PhOH (10.0)	PhSH (7.8)		

コメント：HF (3.18) は CH₃COOH (4.7) より，約 10 倍強いだけ。脱シリル化やペプチドの脱保護を，アブナイ HF をもちいて注意深く行います。アブナイしかしヤメラレナイ温和な反応条件・・・HFの酸性度より納得。

水と弱酸と強酸・・・並べてみました。

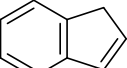
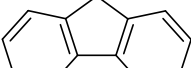


コメント： Evans はイミドの加水分解に H_2O_2 を使用しています。α-効果と $\text{p}K_a$ で納得します。



Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141.

*

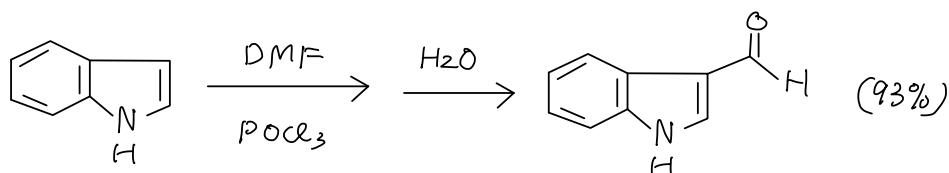
		
cyclopentadiene	indene	fluorene
16	20	23
4		3

「cyclopentadiene is highly acidic hydrocarbon with a pK_a of 16 – an acidity comparable to that of water and alcohol. The six-electron aromatic character of this electronic system stabilizes the anion relative to the hydrocarbon.」

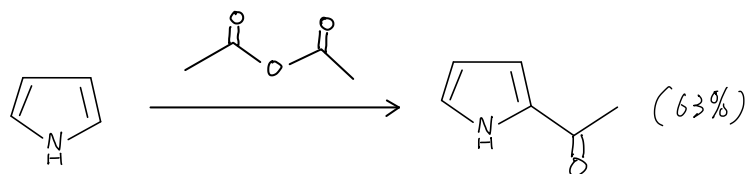
「If one or both double bonds in cyclopentadiene are replaced by benzene rings, the corresponding anion has reduced stability relative to its conjugate acid because the delocalization of negative charge disrupts the benzene conjugation.」

「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の1055 ページより

コメント：インデンのベンゼン環と同様な効果を挙げると・・・
インドール環のピロール部分は、エナミンの反応性となる（ピロールと比較）。



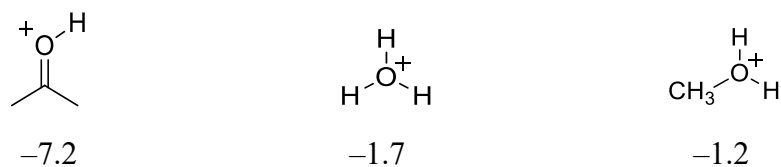
「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の1100 ページより



「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の1096 ページより

善一郎のコメント：「インドールのピロール部分はエナミンの反応性を示す」は、岸教授のお弟子さん（善一郎の大先輩）から伝授されました。

カルボニル酸素 O (sp^2) は、アルコール・エーテル O (sp^3) より塩基性弱い。



↳ 82% H_2SO_4 中で、半分だけプロトン化されている。

プロトン化されたカルボニル化合物は、 H_2SO_4 (-5.2) と同じくらいの酸。すなわち、 HSO_4^- と $C=O$ は同じくらいの塩基性。

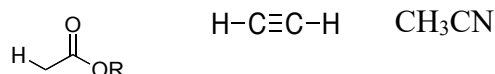
「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の 519 ページ

同じくらいの pK_a , ひと括りで頭にインプット

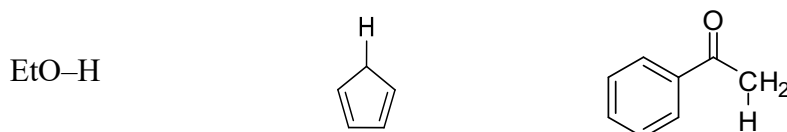
* pK_a が 2 くらい。 H_3PO_4 HSO_4^-
2.15 1.99

コメント： $KHSO_4$ の水溶液・・・アミノ酸の Boc 化，あるいはヒドロキシル基のシリル化後の work up 使用します。具体的には，アミンを Boc 化して，反応後に集めた抽出液を，10 % クエン酸あるいは 5 % 硫酸水素カリウム水溶液で洗う。

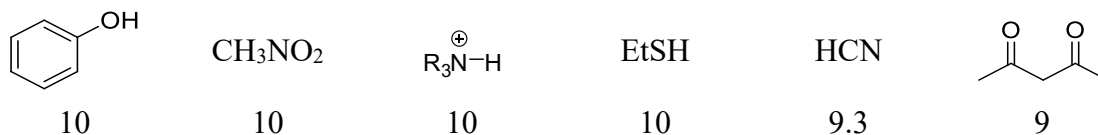
* pK_a が 25 くらい。



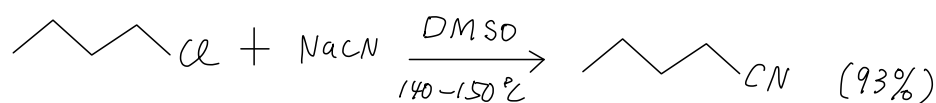
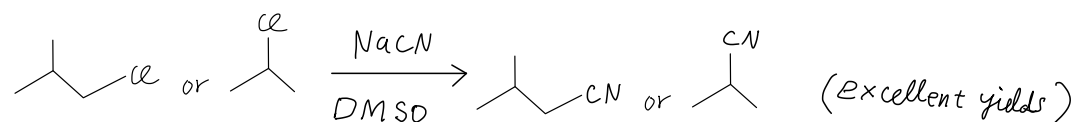
* pK_a が 16 くらい



* pK_a が 10 前後。

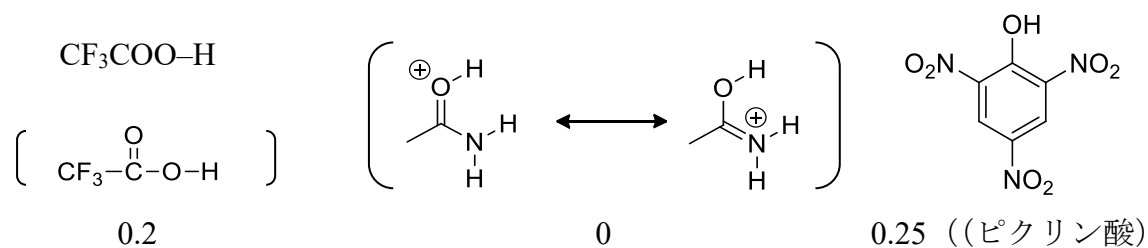


コメント：シアン化ナトリウムの置換反応。脱離反応抑えられている。弱い塩基性で納得。



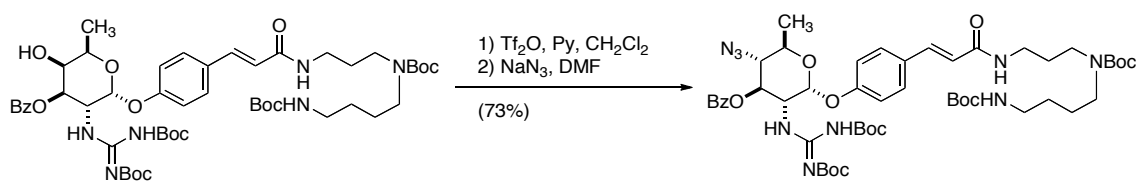
「Introduction to Organic Chemistry, Revised Printing (4th Edition) 」の 306 ページ

* pK_a が 0 前後。



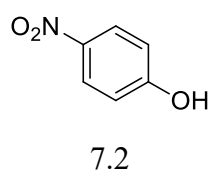
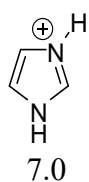
* アニリンと AcONa と NaN_3 は、同じくらいの塩基性

コメント：ナトリウムアジドで置換反応をする反応条件を考える。 HN_3 （アジ化水素酸，爆発注意）の pK_a は 4.7。酢酸ナトリウムと同じくらいの塩基性です。脱離おこさず保護基も無事です。



Chem.-Eur. J. **2010**, 16, 600

* pK_a が 7 前後。

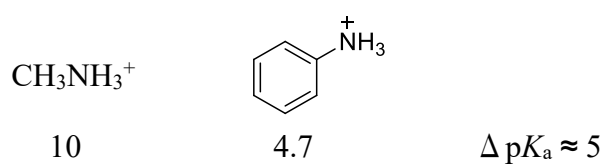
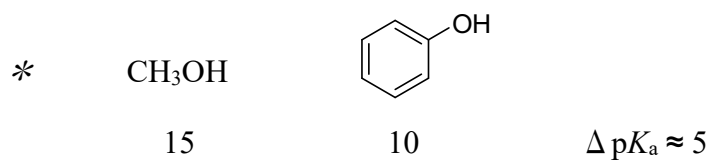


有機化学者が愛する言葉，それは「置換基効果」「何々効果」

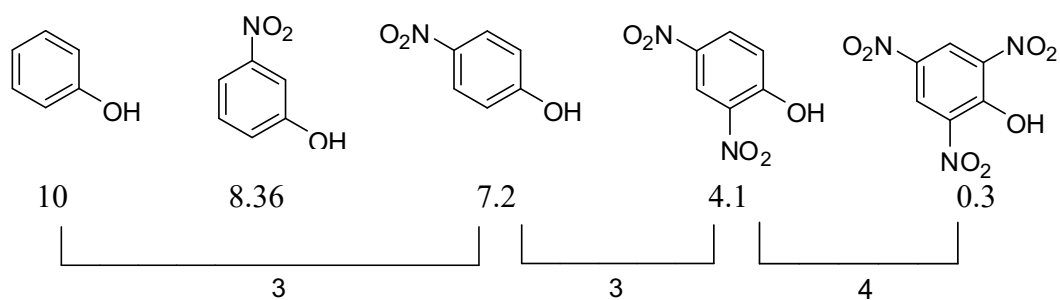
F₃C- 基の inductive effect

$\text{F}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	0.2	4~5 (約 1 万 ~ 10 万倍)
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	4.7	

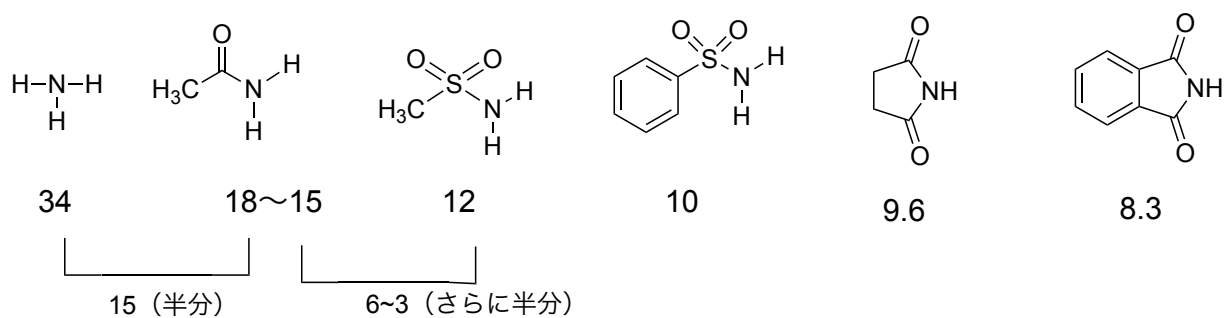
$\text{F}_3\text{CCH}_2-\text{OH}$	12.4	3 (約 1000 倍)
$\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{OH}$	15.9	



コメント : 10⁵ イコール 10 万倍の差に驚く



コメント：フェノール（石炭酸）や、ニトロ基みつつでピクリン酸。



コメント：Gabriel 反応では，脱離反応は抑制されている。スクシンイミドの弱い塩基性で説明。Fukuyama アミン合成法も納得。