

## 第5回 有機化合物の反応 (2)

### 生物はなぜ鉄イオン<sup>1</sup>を利用できるのか

#### 2次反応の置換反応

化学反応において、一つの官能基を別の官能基に置き換える反応を置換反応とよぶ。置換反応は反応速度の実験データから、1次反応のものと2次反応のものが知られている。まず2次反応のものについて説明する。

例えば、水酸化ナトリウムと臭化メチルからメタノールが生じる反応は、どちらの反応物の濃度にも反応速度が比例したことから、2次反応であるという実験結果がある(図5-1)。どのような衝突で反応が進行したのかを考えるため、フロンティア軌道理論により、この反応の遷移状態に注目しよう。水酸化物イオンは電子供与性であり、O原子の2p軌道由来のHOMOが反応すると見立てることができるため、これとエネルギー準位として近い分子軌道として臭化メチルのLUMOが、水酸化物イオンのHOMOと重ね合わさることになる。臭化メチルのLUMOは、C-Br結合のσ結合の空軌道であることから、OH<sup>-</sup>はO原子の方を向けて、C-Br結合のBr原子がある側とは反対側から衝突することで、軌道の重なりを最大化できる。これにより、活性化エネルギーの小さい反応経路があらわれることになり、臭化物イオンが解離する反応が進行できるようになる。このとき、遷移状態が、OH<sup>-</sup>とBr<sup>-</sup>とが同時にC原子に正反対方向で近接した状態であることから、協奏反応にも分類される。置換反応において、電子供与性の反応物を求核剤<sup>2</sup>とよぶ。また陰イオンとして脱離するBrを脱離基とよぶ。そして、上記のような2分子間が衝突した遷移状態を経る求核置換反応をS<sub>N</sub>2反応<sup>3</sup>とよぶ。

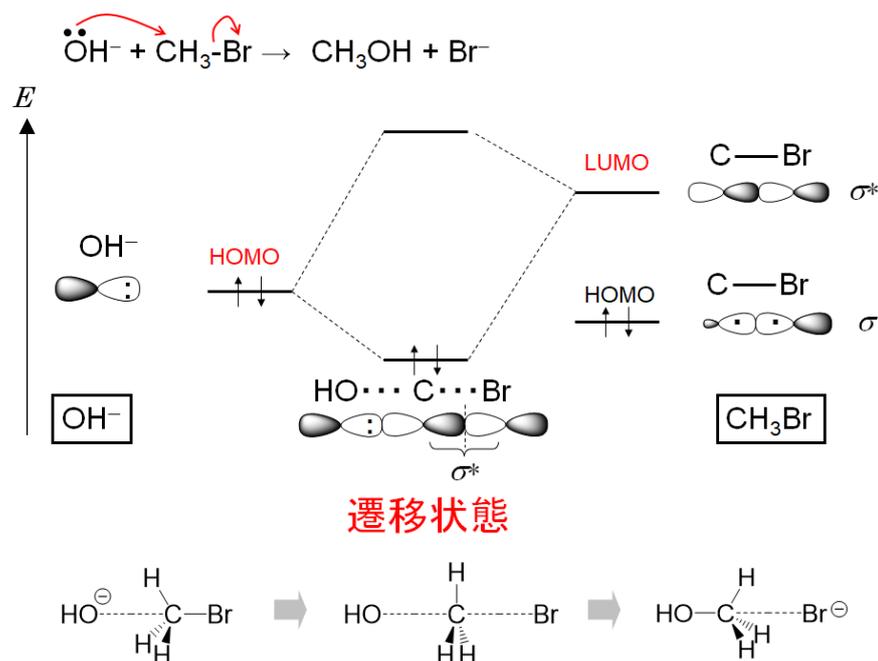
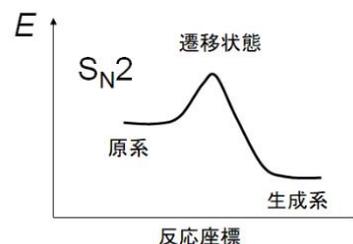


図5-1 水酸化ナトリウムによる臭化メチルのS<sub>N</sub>2反応。

<sup>1</sup>第1回で説明したように、鉄は遷移金属の中で最も安定な核子の結合エネルギーをもつ原子であるので、星に存在する遷移金属の中でもっとも多く含まれている。そして、地球上のほぼすべての生物が、鉄イオンを有効に利用している(例えば、ミトコンドリアの脂質膜に含まれるシトクロムcは鉄ヘムと結合しており細胞呼吸に関わっている。赤血球のヘモグロビンも鉄ヘムを含んでいて、酸素運搬の主体となっている)。今回は、基本反応である置換反応・脱離反応を解説した後に、生物にとって鉄イオンを利用できる形(錯体)とする配位子ポルフィリンの生成について説明する。

<sup>2</sup> 求核剤は電子供与性であり、ルイス塩基とよび、置換される側の化合物は電子受容性でルイス酸とよぶ。このように、電子対の授受の観点で酸・塩基を定義することをルイスの定義とよぶ。

<sup>3</sup> SはSubstitution reaction(置換反応), NはNucleophile(求核剤)



$S_N2$  反応では、共鳴積分で軌道の重ね合わせが広範囲であるほど、遷移状態は安定化して、活性化エネルギーの小さい反応経路となる。よって、立体障害が大きな置換基をもつ反応物や環状化合物を反応物とする場合、 $S_N2$  反応の反応速度は小さくなるか、まったく進行しない (図 5-2)。

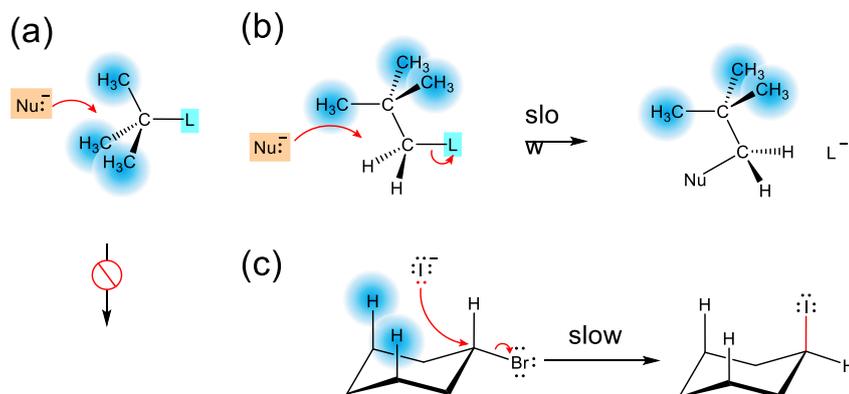


図 5-2 (a) トリメチル基をもつ炭素原子への  $S_N2$  反応は進行しない。(b) ネオペンチル基の 2 個の水素原子が結合している炭素原子への  $S_N2$  反応は著しく遅い。(c) シクロヘキサン環の 1 個の炭素原子への  $S_N2$  反応は一般に遅い。シクロヘキサン環のアキシアル位にある官能基 (水素原子を含む) が立体障害となる。Nu<sup>-</sup> は求核剤を、L は脱離基を示す。

さらに、 $S_N2$  反応の特色として、図 5-1 のように、求核剤が結合する炭素原子の周囲の置換基の配置が、反応前後で傘をひっくり返したように反転することが挙げられる。これは、遷移状態でもっとも安定になるように軌道が重ね合うには、炭素原子周囲の置換基が平面構造をなすようになり、求核剤が炭素原子と結合するのが脱離基とは正反対に位置するため、その結果、炭素原子との結合が切れた脱離基が陰イオンとして離れる際に、置換基の配置が反転すると理解される (Walden 反転とよぶ)<sup>4</sup>。このとき、炭素原子の周りに異なる 4 つの置換基が結合していると (このような炭素原子を不斉炭素原子とよぶ)、 $S_N2$  反応でこれらの配置が反転するため、生成物の置換基の配置に十分注意する必要がある (図 5-3)。

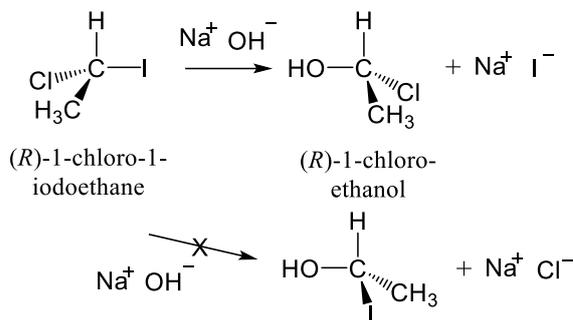
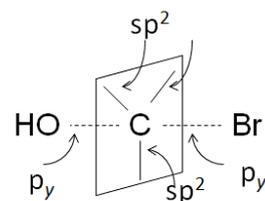


図 5-3  $S_N2$  反応におけるワルデン反転

(この反応は、置換基の配置は反転するが、 $R$  が  $S$  に替わらない例<sup>5</sup>)

図 5-3 のように、脱離基が 2 つ以上ある場合、反応経路も 2 つ以上、生成物も 2 種以上となる。この場合の主生成物と副生成物の割合 (もしくは、一方の生成物のみしか選択的に得られない状態) に説明を与えよう。主生成物を導く優れた脱離基は、脱離後の陰イオンの共役酸の  $pK_a$  が小さいことが実験的に明らかになっている<sup>6</sup>。つまり、プロトン移動反応にお

<sup>4</sup> 混成軌道を利用しても、遷移状態における炭素原子周りの平面構造を考えることは可能である。



<sup>5</sup> 不斉炭素原子に隣接する原子もしくは原子団によって鏡像異性体が存在する。鏡像異性体の絶対立体配置は以下のように決定する。

① Cahn-Ingold-Prelog の順位則に則って優先順位をつける。

優位則 1 : 不斉炭素原子に隣接する原子が 4 個とも異なる場合、順位の優先は原子番号によって決まり、より原子番号の大きな原子が優先される。もし 2 個の原子が同一元素の同位体である場合には、質量数が大きい同位体が優先される。

優位則 2 : 順位則 1 で決まらない場合、つまり、不斉炭素原子に隣接する原子が同じ場合、これら第一隣接原子にそれぞれ隣接する第二の原子を比較する。

優位則 3 : 二重結合や三重結合をもつ場合は、隣接原子を二重もしくは三重に考慮する。

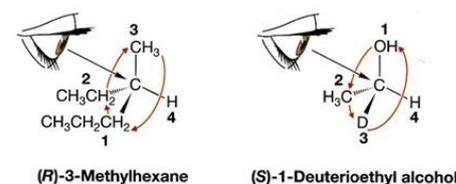
② 下図のように、順位が一番低い原子もしくは原子団を紙面の裏側に向くように配向させ、残り 3 つの原子もしくは置換基をながめる。

③ ここで順位が 1 番目 → 2 番目 → 3 番目と目を回したときに、

右回り →  $R$  (rectus: ラテン語)

左回り →  $S$  (sinister: ラテン語)

として、丸括弧をつけてハイフンで化合物名につなげる。



いて、水素イオン ( $H^+$ ) と結合しているよりも陰イオンとして存在する方が安定な脱離基は、 $S_N2$  反応でも脱離しやすいということである。したがって、Cl 原子と I 原子とではどちらが置換されやすいかということ、 $pK_a$  の小さな順に、 $HI < HCl$  (原子径の大きさ) であるから、Cl 原子よりも I 原子が脱離するように  $S_N2$  反応が進みやすいと理解できる。

一方で、優れた求核剤に目を向けよう。 $S_N2$  反応の反応速度が高い求核剤は、反応経路で小さな活性化エネルギーをあたえる。活性化エネルギーは、原系と遷移状態のエネルギー差であることから、反応経路において求核剤と反応物が安定な遷移状態をつくるか、求核剤そのものが著しく不安定であればよい。より安定な生成物を与える求核剤は、 $S_N2$  反応後の生成物および脱離基由来の陰イオンが安定である。これは、陰イオンそのものの安定性の他に、溶媒条件 (もしくは気相) にも依存することはプロトン移動反応で説明した。図 5-4 は異なる反応条件におけるハロゲン化物イオンによる  $S_N2$  反応の反応速度を比較したものである。

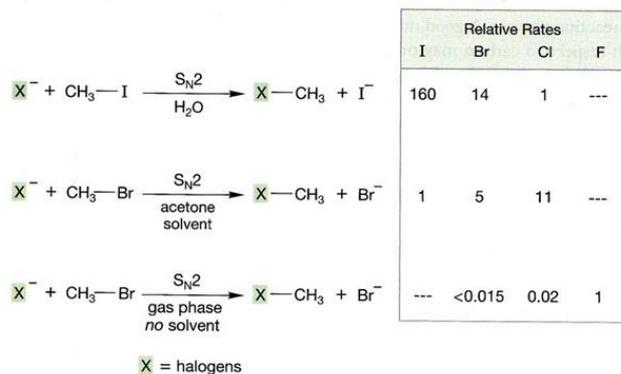


図 5-4 ハロゲン化物イオンによる  $S_N2$  反応の反応速度の比較

水溶液中では、ヨウ化物イオン (この場合はヨウ素の放射性同位体を用いた実験データ) が他のハロゲン化物イオンよりも高い反応速度を与えた。これは、ヨウ化物イオンは、他のハロゲン化物イオンよりも弱い溶媒和で水中に存在するため、溶媒の水分子が比較的立体的な障害にならずにヨウ化物イオンが  $S_N2$  反応を起こすからと考えられている<sup>7</sup>。一方で、アセトン溶液中では、ヨウ化物イオンよりもフッ化物イオンの方が反応速度を高め、気相中の  $S_N2$  反応でも同様の結果だった。これは、 $pK_a$  を小さい順で並べると、 $HI < HBr < HCl < HF$  (原子径の大きさ) であり、陰イオンの状態ではもっとも不安定なのがフッ化物イオンであるため、 $S_N2$  反応の原系と遷移状態までの活性化エネルギーが小さくなるのが大きな要因である。

以上のような溶媒の効果は、電荷を持たない求核剤による  $S_N2$  反応にも当てはまる。例えば、トリエチルアミンとヨウ化エチルによる  $S_N2$  反応では、図 5-5 のように、遷移状態は部分的に電荷を帯び、生成物は明確に正電荷と負電荷をもつイオンとなる。極性の低い溶媒よりも極性の高い溶媒の方が、遷移状態も生成物も溶媒和で安定化するために、反応速度は高められ、生成物も高収率となる。

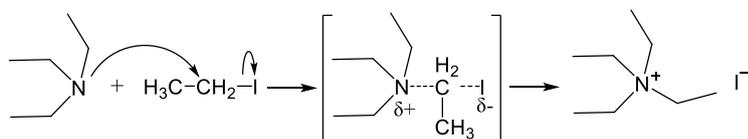
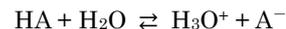


図 5-5 トリエチルアミンのヨウ化エチルによる  $S_N2$  反応

<sup>6</sup> 酸 (HA) が水分子と結合してオキソニウム ( $H_3O^+$ ) イオンとしてふるまう反応は一般に



という化学平衡の化学反応式で表される。理想溶液とみなせる場合、各分子・イオンの濃度を用いて

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

とかける。pH と同様に  $pK_a$  を定義することができ

$$pK_a = -\log K_a$$

である。詳細は、豊田『物性化学ノート 2025』(第 8 回) を参照。

<sup>7</sup> 水溶液中では、 $pK_a$  を小さい順で並べると、 $HI < HBr < HCl < HF$  (原子径の大きさ) なので、 $I^-$  よりも  $Cl^-$  (や  $F^-$ ) は陰イオンとして不安定で、周囲の水分子が最近接して強く水和されている。すると、水溶液中で求核攻撃するとき、 $Cl^-$  は C-X 結合の  $\sigma^*$  軌道に近接できず共鳴積分が小さくなることから、活性化エネルギーは大きく反応は遅くなる。

$S_N2$  反応の反応例として、有機合成に用いられる著名な反応の一つ説明しよう。アルコール (ROH) に強塩基 (例えば水素化ナトリウム) を作用させてアルコキシド ( $RO^-$ ) を生成し、これにハロゲン化アルキル ( $R'X$ ) を加えると、エーテル ( $R-O-R'$ ) を生成することができる (図 5-6)。これをウィリアムソンのエーテル合成法とよぶ。

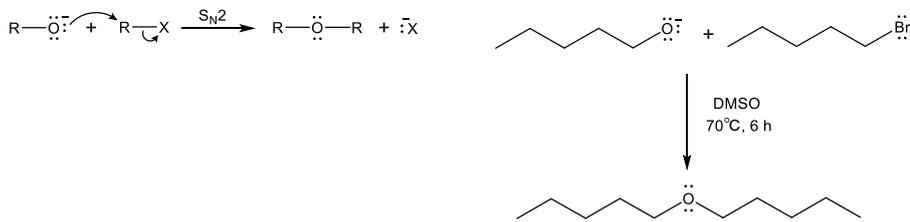
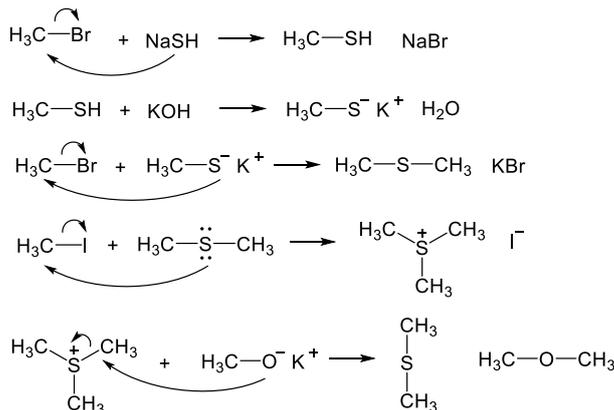


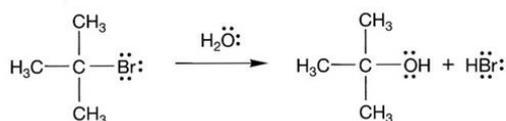
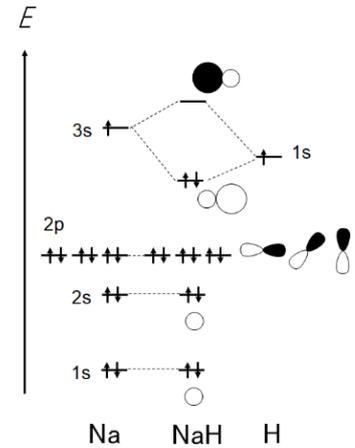
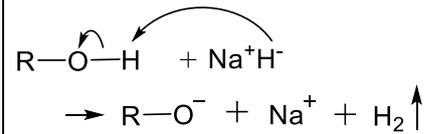
図 5-6 ウィリアムソンのエーテル合成法

エーテル ( $R-O-R'$ ) は安定な化合物の一つだが、スルフィド ( $R-S-R'$ ) は、S 原子の 3p 軌道という、O 原子の 2p 軌道よりも軌道半径が大きい非共有電子対の分子軌道を持ち、C-S 結合の結合長も C-O 結合のそれよりも長い。したがって、S 原子を反応点として電子供与性が高く、スルフィドは求核剤としてはたらく (図 5-7)。そして、生成するスルホニウムイオン ( $RS^+R'R''$ ) は、優れた求核剤と反応して、スルフィドに戻る。

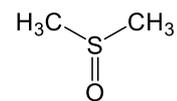

 図 5-7 スルフィドの合成とその  $S_N2$  反応

### 1 次反応の置換反応

反応速度の実験データから、求核剤による置換反応のうち 1 次反応となるもの ( $S_N1$  反応とよぶ) も知られている。この反応の興味深いところは、 $S_N2$  反応は極めて遅く進行するか、まったく進行しないと述べた化合物と、比較的弱い求核剤 (水分子など) との組み合わせでも置換反応が進行することである。例えば、臭化 *tert*-ブチルは  $S_N2$  反応を起こさないが、水中では水分子と  $S_N1$  反応して *tert*-ブタノールと臭化水素を生成する (図 5-8)。


 図 5-8 臭化 *tert*-ブチルの水分子との  $S_N1$  反応


DMSO: ジメチルスルホキシド



この反応は、系中の臭化 *tert*-ブチルの濃度のみに比例する 1 次反応であることが測定データからわかった。これの説明には逐次反応<sup>8</sup>を適用する。反応過程の分光学的測定により、カルボカチオンが反応中間体として生成していることが明らかになってこの説明は一層支持され、図 5-9 のようにまとめられている。つまり、臭化 *tert*-ブチルより最初に臭化物イオンが解離して（この過程が最も遅く律速段階である）、カルボカチオンが反応中間体として生成する。カルボカチオンは電子受容性であるので、水分子が電子供与性の求核剤としてはらき、 $C-O^+H_2$  のオキソニウムが生成する。オキソニウムは酸としてはたらくので臭化物イオンもしくは水分子が塩基となってプロトン移動反応が起こる。その結果、*tert*-ブタノールが得られる。

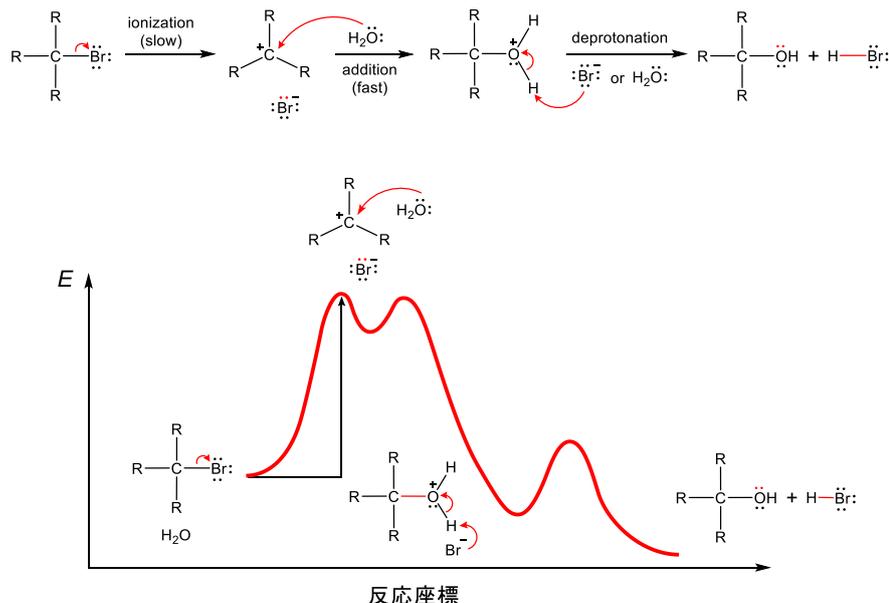


図 5-9 臭化 *tert*-ブチルの水分子による  $S_N1$  反応の反応機構とエネルギー変化の様子。

この反応液中にシアン化カリウム (KCN) が混在している場合、求核剤が 2 種類 (シアン化物イオンと水分子) あることで反応経路も 2 つできる。この際も、カルボカチオンが生成する反応が最初で、そのカルボカチオンにシアン化物イオン ( $CN^-$ ) と水分子が衝突して遷移状態をつくる。 $HCN$  と  $H_3O^+$  について  $pK_a$  を小さい順に比べると、 $H_3O^+ < HCN$  ( $H_3O^+$  および  $HCN$  の  $pK_a$  はそれぞれ  $-1.7, +9.4$ ) である。これは、 $HCN$  よりも  $CN^-$  は不安定であり、その程度が  $H_3O^+$  からの  $H_2O$  の不安定さよりも著しいことを意味し、シアン化物イオンは水分子よりも優れた求核剤である。カルボカチオンとの反応では、シアン化物イオンの方が水分子よりも活性化エネルギーが小さく、反応速度が高まる。その結果、*tert*-ブタノールは副生成物となり、シアン化 *tert*-ブチルが主生成物となる (図 5-10)。

<sup>8</sup> 逐次反応が (見かけの) 1 次反応として実験的に測定されるケースを考える。簡単にするために、A が B となり、B が C に変換される反応



を考えよう。 $k_1, k_2$  はそれぞれの反応速度定数とする。反応速度についての微分方程式は

$$\begin{cases} -\frac{d[A]}{dt} = k_1[A] \\ -\frac{d[B]}{dt} = k_2[B] - k_1[A] \\ \frac{d[C]}{dt} = k_2[B] \end{cases}$$

である。ここで A の初期濃度について、 $[A]_0 = [A] + [B] + [C]$  が成り立つとして解くと、

$$\begin{cases} [A] = [A]_0 e^{-k_1 t} \\ [B] = \frac{k_1}{k_2 - k_1} [A]_0 (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \\ [C] = \left( 1 + \frac{k_2}{k_1 - k_2} e^{-k_1 t} - \frac{k_1}{k_1 - k_2} e^{-k_2 t} \right) [A]_0 \end{cases}$$

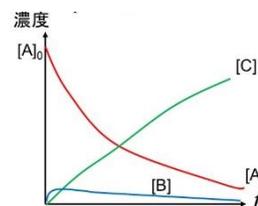
となる。 $k_1 \ll k_2$  のとき、

$$(e^{-k_2 t} \ll e^{-k_1 t}) \text{ かつ } (k_2 - k_1 \sim k_2)$$

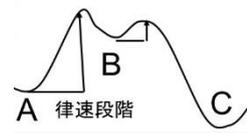
と近似できるので

$$[C] \sim (1 - e^{-k_1 t}) [A]_0$$

を導くことができ、この逐次反応は A の見かけの 1 次反応とみなせる。



これは、A から B となる過程が著しく遅い時に成立する。この過程を律速段階とよぶ。



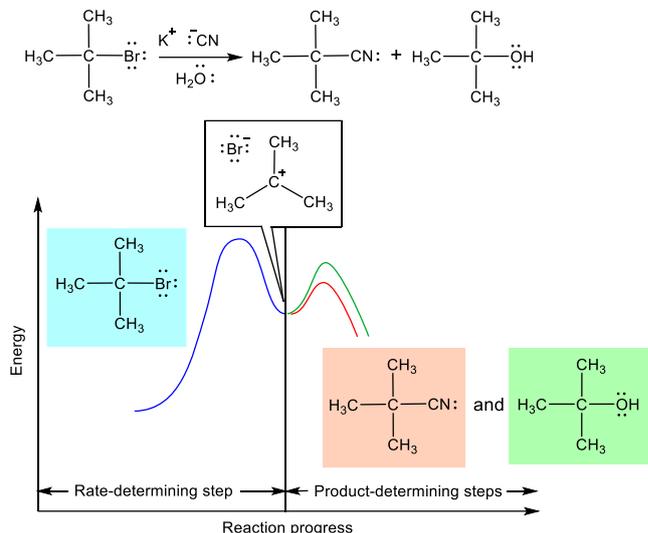


図 5-10 シアン化物イオンと水が競合する  $\text{S}_{\text{N}}1$  反応でのエネルギー変化の様子。

さらに、 $\text{S}_{\text{N}}1$  反応の特色として、図 5-11 のように、カルボカチオンは平面三角形構造となり、そのカルボカチオンに求核剤が結合することから、このカルボカチオンとなる炭素原子が不斉炭素原子である場合、 $\text{S}_{\text{N}}1$  反応で求核剤が、脱離基と同じ側と反対側との 2 通りある。その結果、生成物に不斉炭素原子があらわれる場合、 $R$  体と  $S$  体の混合物が得られる。その混合物の物質比は 1 : 1 とはならず<sup>9</sup>、脱離した陰イオンがカルボカチオン近傍に存在することで立体障害となって、陰イオンがある側の反対側に求核剤が結合する鏡像異性体の方が、反応経路として活性化エネルギーが小さくなって反応速度が高まるため、もう一方の鏡像異性体よりも多く得られることになる。

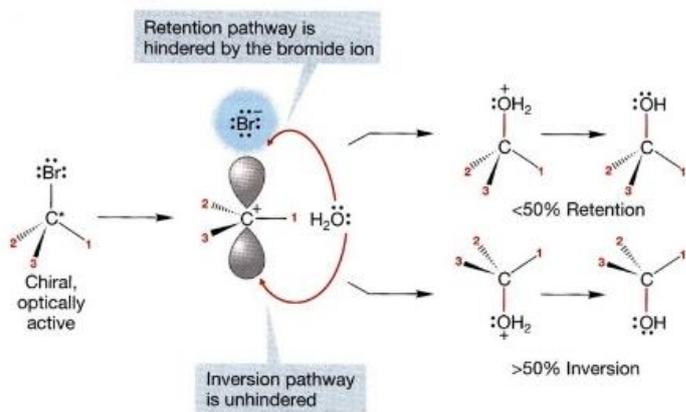
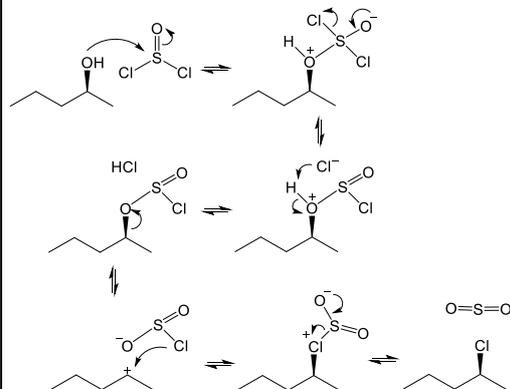


図 5-11  $\text{S}_{\text{N}}1$  反応における立体の保持と反転

このように、置換反応の様式としては  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応と  $\text{S}_{\text{N}}1$  反応が主に知られている<sup>10</sup>。図 5-12 は反応物の構造に注目して、どちらの反応が起こりやすいかをまとめたものである。ただし、求核剤の構造や溶媒によって、対象となる炭素原子への求核攻撃の確率が変わることがあるため、反応物の構造だけで明確に線引きするのは難しいこともある。

<sup>9</sup>  $R$  体と  $S$  体の物質比が 1 : 1 の混合物はラセミ体とよぶ。したがって、鏡像異性体の片方の化合物からの  $\text{S}_{\text{N}}1$  反応で、完全なラセミ体が生成物として得られるわけではない。

<sup>10</sup> 立体保持される分子内求核置換反応 ( $\text{S}_{\text{Ni}}$  反応) も知られている (i: internal)。具体例として、塩化チオニル ( $\text{SOCl}_2$ ) をアルコールに反応させると、アルコールのヒドロキシ基 ( $-\text{OH}$ ) がクロロ基に置換される際、立体配置が保持されることが知られている。この反応機構は次の通りであり、ヒドロキシ基が塩化チオニルと反応して生成するクロロスルフィン酸エステル ( $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ) が、隣接する C 原子へ、立体配置をかえずに Cl 原子から求核攻撃する。



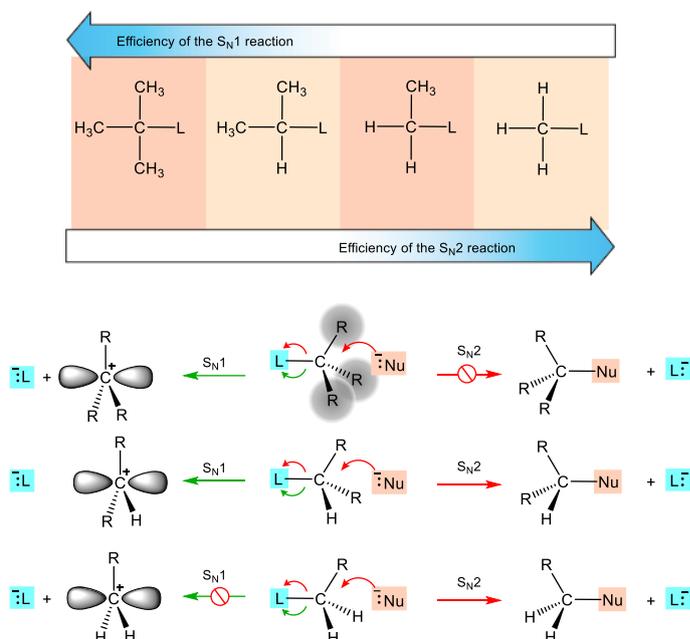


図 5-12  $S_N1$  反応と  $S_N2$  反応の相補性。中段目の置換反応は、 $S_N1$  反応も  $S_N2$  反応もどちらも考慮されうる。

### 1 次反応の脱離反応

求核剤による置換反応では、実はさらに反応経路が増えており、求核剤が置換した生成物の他に、 $C=C$  結合をもつ化合物も生成することが知られている。この反応を脱離反応とよぶ。置換反応と同じく 1 次反応のものと、2 次反応のものとは知られており、 $S_N1$  反応と同時に進行する前者を  $E1$  反応、 $S_N2$  反応と同時に進行する後者を  $E2$  反応とよぶ<sup>11</sup>。

$E1$  反応は、反応物から脱離基が解離してカルボカチオンを生成する過程が律速段階となり、その後、カルボカチオンに結合している置換基に含まれる  $C-H$  結合の  $H$  原子がプロトンとして求核剤と結合する結果、 $C=C$  結合ができる。求核剤は電子供与性なのでその HOMO と、カルボカチオンに結合している置換基の  $C-H$  結合の LUMO（非結合性の軌道）とが軌道を重ね合わせて、遷移状態を安定化させ、活性化エネルギーが小さくなり、脱離反応の反応速度が高められる。したがって、カルボカチオンに直接求核剤が結合する反応経路（ $S_N1$  反応）と、カルボカチオンに結合する置換基の  $C-H$  結合の  $H$  原子と求核剤とが結合する反応経路（ $E1$  反応）とどちらの反応速度が高いかによって、置換した生成物と  $C=C$  結合をもつ生成物のどちらが主生成物になるかが決まる。カルボカチオンに結合する置換基が多く立体的に嵩高いほど、立体障害が大きく、カルボカチオン由来の LUMO と求核剤の HOMO との重ね合いが妨げられ（共鳴積分が小さくなり）、活性化エネルギーが高くなる結果、 $S_N1$  反応の反応速度は低く、その結果、置換した生成物よりも  $C=C$  結合をもつ生成物の方が主生成物となることがある（図 5-13）。

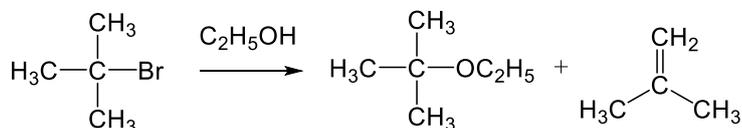


図 5-13 臭化 *tert*-ブチルのエタノール中での反応

<sup>11</sup> E: elimination reaction（脱離反応）。

一方で、長時間、高温で反応させると、エンタルピー的に安定な化合物が主生成物になる。特に、C=C 結合をもつ生成物では、*cis* 体よりも *trans* 体の方が安定であり、また、C=C 結合に結合する置換基が多いほど安定である（第4回 P.8）。例えば、酸性条件における 2-ブタノールの脱水反応は図 5-14 のように複数の反応経路があらわれ、3 種の化合物が生成するが、主生成物は *trans*-2-ブテン、副生成物は *cis*-2-ブテンと 1-ブテンで、生成量をもっとも少ないのが 1-ブテンとなる。

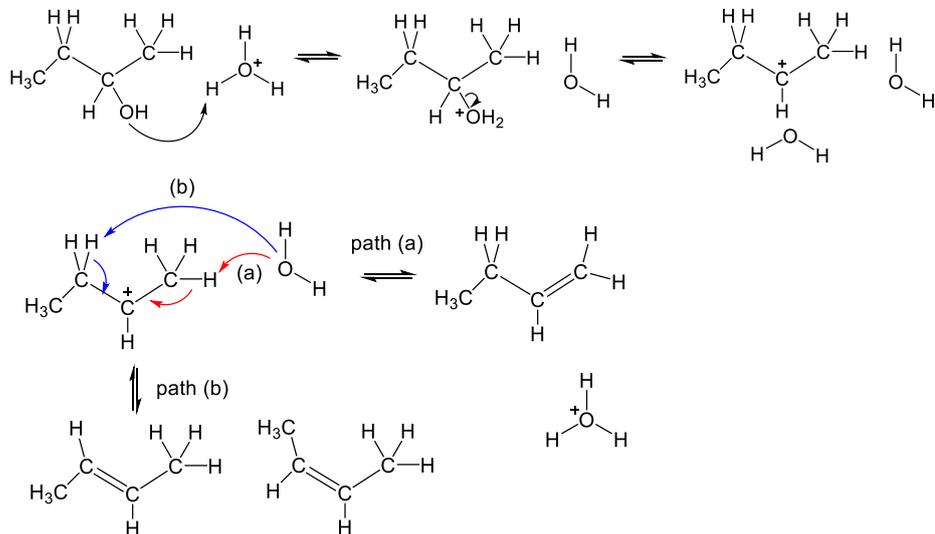


図 5-14 酸性条件における 2-ブタノールの脱水反応

## 2 次反応の脱離反応

E2 反応は、ほとんどの場合、S<sub>N</sub>2 反応と同時に進行する脱離反応である。特に、優れた求核剤による S<sub>N</sub>2 反応で E2 反応が進行し、反応物で置換基が多い化合物の場合はほぼ E2 反応のみ進行することもある。例えば、塩化物イオンとエトキシドイオンでは、p*K*<sub>a</sub> の小さい順に HCl < C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (HCl および C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH の p*K*<sub>a</sub> はそれぞれ -8, +15) であることから、エトキシドイオンは塩化物イオンより優れた求核剤である。2-ブロモプロパンとそれぞれの求核剤との反応において、塩化物イオンでは S<sub>N</sub>2 反応のみ、エトキシドイオンでは S<sub>N</sub>2 反応と E2 反応が進行することが知られている（図 5-15）。臭化 *tert*-ブチルとエトキシドイオンとの反応では E2 反応のみが起こることが知られている（図 5-16）。これは、置換基の立体障害により、S<sub>N</sub>2 反応の反応経路で重要な C-Br 結合の LUMO と求核剤の HOMO との軌道の重ね合わせが妨げられ、その結果、遷移状態をあまり安定化できないために活性化エネルギーが大きくなり、置換反応の反応速度が著しく低くなり、その生成物が観測されなくなるためと考えられている。

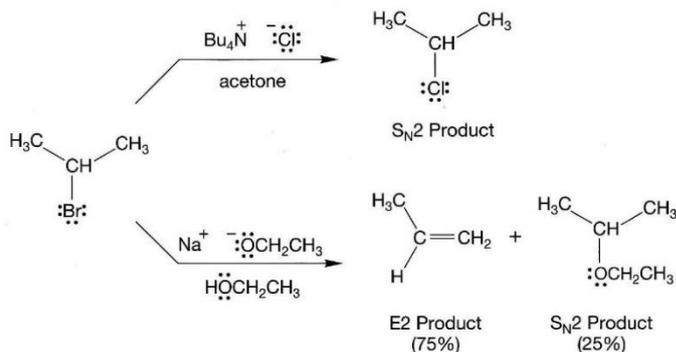


図 5-15 求核剤の違いによる反応様式の変化。

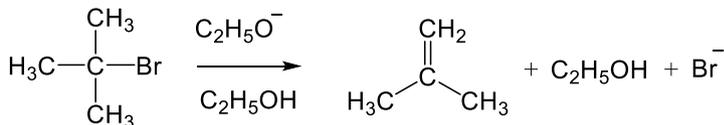


図 5-16 臭化 *tert*-ブチルのエタノール中エトキシドイオンとの反応  
(図 5-13 との違いに注意すること<sup>12)</sup>)

E2 反応における主生成物と副生成物の関係は、E1 反応とは異なり、*trans* 体 (もしくは *Z* 体) よりも *cis* 体 (もしくは *E* 体) の方が多く生成して主生成物となったり、C=C 結合に結合する置換基が少ない生成物が主生成物となり置換基の多い生成物が副生成物となったりすることが多い。この前者の例として、図 5-17 に示すような化合物<sup>13</sup>の E2 反応を挙げる。この脱離基をトシル基、脱離した陰イオンをトシラートとよぶ。

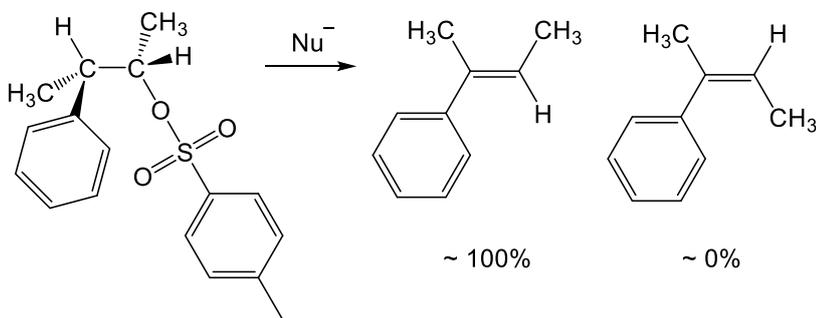


図 5-17 トシル基をもつ化合物の E2 反応

この化合物の回転異性体<sup>14</sup>も反応液中には存在するため、反応経路が複数となり E2 反応として *E* 体のみならず *Z* 体も生成しうが、*Z* 体は観測されなかったという実験事実がある。2 次反応でかつこの反応選択性を説明する理由として、協奏反応が考えられている。優れた求核剤が水素原子を引き抜く反応は、求核剤の HOMO に対して、C-H 結合の LUMO が軌道を重ね合わせて遷移状態をつくるとき、その結合方向と逆平行方向に C-L 結合の HOMO が重ね合わさって遷移状態が安定化することで (図 5-18)、活性化エネルギーが小さい反応経路となり、反応速度が高くなる結果、C=C 結合の周りの置換基の配置は *E* 体となる。この脱離の様式は、引き抜かれる H 原子と脱離基とが *anti* の配座 (アンチペリプラナー配座とよぶ) となって脱離することから、*anti* 脱離とよばれる。

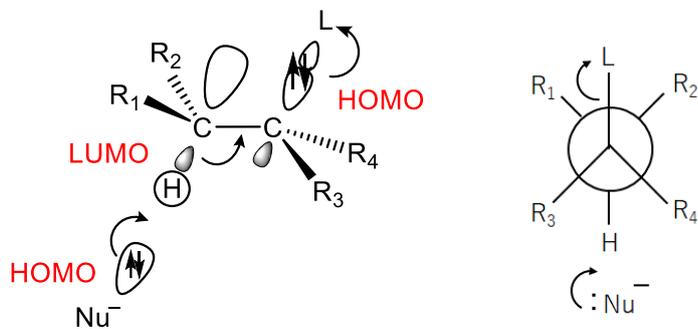
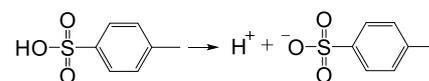


図 5-18 アンチペリプラナー配座での遷移状態

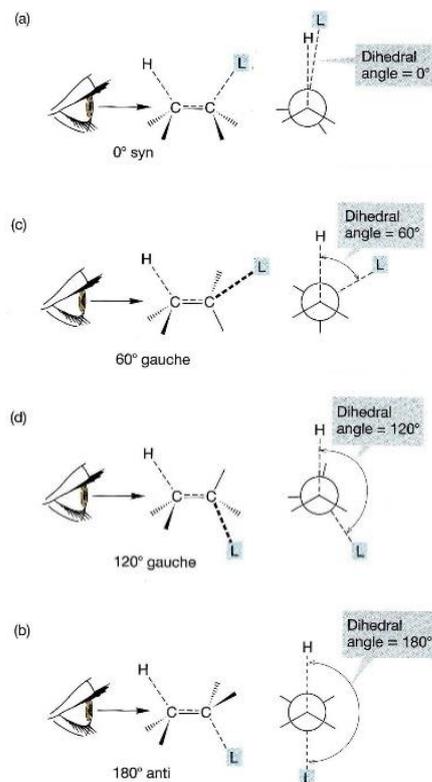
E2 反応では、*anti* 脱離のみが常に起こるわけではなく、回転異性体がいくつか存在する中で、*anti* 脱離の反応経路の遷移状態が不安定である場合

<sup>12</sup> エトキシドイオンはエタノールよりも優れた求核剤であるので (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH および C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH<sub>2</sub><sup>+</sup> の p*K*<sub>a</sub> はそれぞれ +15, -2), S<sub>N</sub>1/E1 反応よりも E2 反応の方が高い反応速度で進行する。

<sup>13</sup> 硫酸エステルの一つである。トシル酸は水にも有機溶媒にも溶解して、硫酸と同様の反応性を示す (p*K*<sub>a</sub> は -3)。つまり、トシラートは極めて安定で、トシル基は優れた脱離基である。



<sup>14</sup> C-C 結合は分子内回転できる。すると、下図のような結合角 (二面角) のことなる構造体が、わずかなエネルギー差で共存することになる。これを回転異性体とよぶ (第 4 回)。



には、別の配座でも E2 反応は進行する。図 5-19 は、求核剤 ( $\text{RO}^-$ ) の HOMO に対して、C-H 結合の LUMO が軌道を重ね合わせて遷移状態をつくるとき、その結合方向と平行方向に C-L 結合の HOMO が重ね合わさって遷移状態をつくるのがもっとも安定である環状化合物の例である。この脱離の様式を  $\text{syn}$  脱離とよぶ。

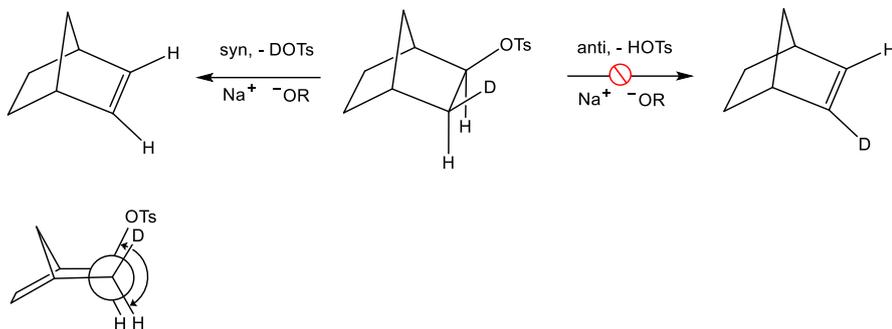


図 5-19  $\text{syn}$  脱離がおこる E2 反応。OTs はトシル基を表す。

E2 反応における主生成物と副生成物の関係のうち、C=C 結合に結合する置換基が少ない生成物が主生成物となり置換基の多い生成物が副生成物となる場合 (Hofmann 脱離とよぶ) を説明しよう。もちろん、E1 反応と同様に、C=C 結合の置換基が多い生成物が主生成物となる場合がたいである (Zaitsev 脱離とよぶ)。Hofmann 脱離が起こるのは、求核剤の HOMO と C-H 結合の LUMO とが軌道を重ね合わせる遷移状態が脱離基と周囲の置換基の影響で著しく安定化する場合である。例えば、脱離基がフッ素原子の場合 (図 5-20)、フッ素は電気陰性度が最も高い元素なので、フッ素原子に結合した炭素原子は部分的に正電荷を帯びて、その隣接炭素原子は部分的にわずかに負電荷を帯びる。この負電荷を帯びた炭素原子は、周囲に置換基が多いほど不安定化する<sup>15</sup>。したがって、遷移状態としては、この負電荷を帯びた炭素原子の周囲に置換基が少ない方が、置換基の多い方よりも安定化するため、活性化エネルギーが小さくなり、反応速度が高くなる結果、Hofmann 脱離の生成物が主生成物となる<sup>16</sup>。

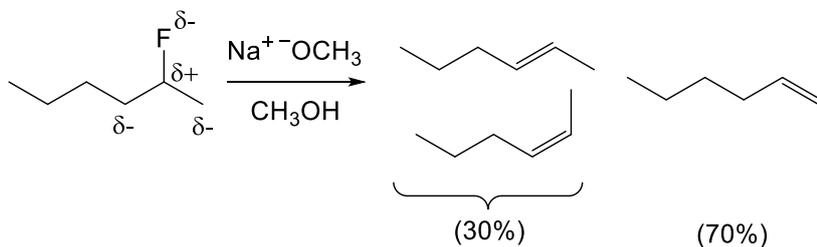


図 5-20 2-フルオロペンタンの E2 反応

トリメチルアンモニウムが脱離基である場合には (図 5-21)、アンチペリプラナー配座となるときの高高い脱離基と置換基との間の立体障害により、遷移状態として安定な反応経路 (脱離基の周囲に位置する水素原子が多い方) として Hofmann 脱離が進みやすくなる。

<sup>15</sup> カルボカチオンの安定性とは逆の序列で、周囲の置換基が多いほど不安定になる理由は、非共有電子対となる炭素原子の 2p 軌道が、炭素原子と置換基との間の  $\sigma$  結合の軌道と重ね合っ、そこに電子をつめると、電子の全エネルギーが小さくならないどころか大きくなるため ( $\text{He}_2$  分子は安定に形成されないことと同じ) である。

<sup>16</sup> この反応は、最後に F 原子が  $\text{F}^-$  として脱離する過程が律速段階となるほど、H 原子が引き抜かれた後のカルボアニオンが安定化する。その点で、アンチペリプラナー配座で進行する E2 反応に分類されるよりも、共役塩基一分子脱離反応 (E1cB 反応) とされる。

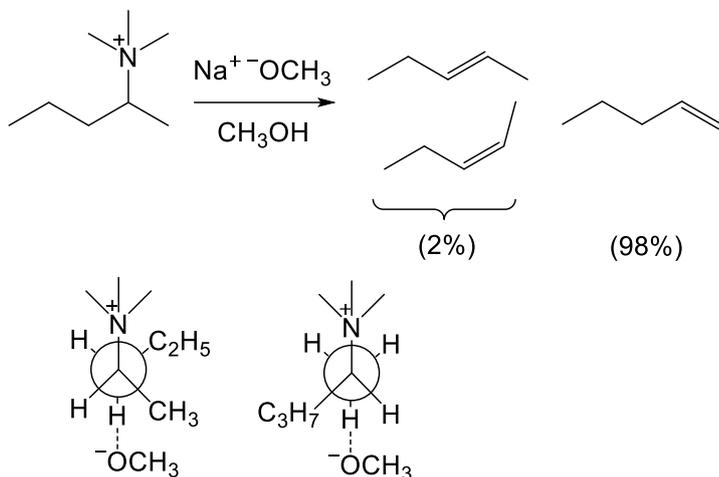


図 5-21 2-トリメチルアンモニオペンタンの E2 反応

立体障害の効果は、求核剤にもあてはまる。図 5-22 は、2-ヨードブタンの E2 反応において、求核剤をメトキシドイオンと *tert*-ブトキシドイオンとで比較した例である。*tert*-ブトキシドイオンはメトキシドイオンよりも嵩高いため、末端のメチル基 ( $-\text{CH}_3$ ) の方が中央部のメチレン基 ( $-\text{CH}_2-$ ) よりも H 原子に接近しやすいことから、求核剤の HOMO と C-H 結合の LUMO の軌道がより広く重ね合わせることができるため、遷移状態は安定化し活性化エネルギーが小さくなり、その結果、ホフマン脱離の反応速度がメトキシドの場合よりも高まる。

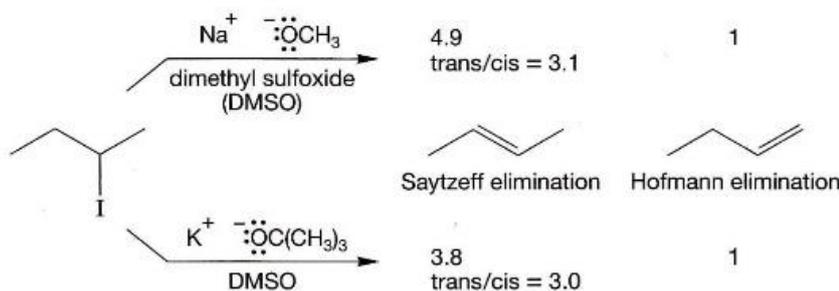


図 5-22 2-ヨードブタンの E2 反応

このように、同一の反応液でも反応経路が多様化する置換反応・脱離反応は、反応の基質や求核剤の性質、溶媒の種類によって生成物の量が変化するため、有用な化合物を収率よく得るための実験検討は重要である<sup>17</sup>。

### ベンゼンの芳香族求電子置換反応

ここからは、有機化合物の中でも芳香族化合物の化学反応を説明する。その中で最もよく調べられているのが、ベンゼンおよびベンゼン置換体の化学反応である。第 3 回で説明したように、ベンゼンは、 $\pi$  電子の非局在化エネルギーによって、(仮想的な) 1,3,5-シクロヘキサントリエンよりも著しく安定化した化合物であり、芳香族性をもつ。実際、臭素分子 ( $\text{Br}_2$ ) とベンゼン分子を反応させる場合、1,2-ジブロモシクロヘキサジエンとブロモベンゼンの両者が生成しうる反応経路となるはずだが、1,2-ジブロモシクロヘキサジエンはほとんど観測されず、ブロモヘキササンが主生成物となる。前者は付加反応であるがほぼ進行せず、後者の置換反応 (ブロモ化とよぶ) が進行する (図 5-23)。

<sup>17</sup> 反応性の目安は下記の通りである。

置換反応も脱離反応もまずは脱離基に注目する。特にトシル基 (OTs) は脱離基としてはたらく。

脱離基が第一級炭素 ( $\text{CH}_2\text{RL}$ ) 上にある場合、 $\text{S}_{\text{N}}2$  反応か  $\text{E}_2$  反応が起こると考え、特に  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が起こりやすい。他の強力な塩基の求核剤 (アルコキシドや水酸化物イオン) を用いると  $\text{E}_2$  反応が主経路になる。

脱離基が第三級炭素 ( $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{L}$ ) 上にある場合、 $\text{S}_{\text{N}}1$  反応か  $\text{E}_1$  もしくは  $\text{E}_2$  反応が起こる。強力な塩基の求核剤を用いると  $\text{E}_2$  反応が優先する。プロトン性極性溶媒 (水、アルコール、酢酸など) を用いると、 $\text{S}_{\text{N}}1$  反応と  $\text{E}_1$  反応がともに起こる。

脱離基が第二級炭素 ( $\text{CR}^1\text{R}^2\text{HL}$ ) 上にある場合、 $\text{S}_{\text{N}}1, \text{S}_{\text{N}}2, \text{E}_1, \text{E}_2$  の全ての反応が起こることを考慮する。*tert*-ブトキシドが求核剤でアンチペリプラナー配座の水素原子がある場合、 $\text{E}_2$  反応が起こる。別の強力な塩基の求核剤 (アルコキシドや水酸化物イオン) では  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応と  $\text{E}_2$  反応が進行するが、 $\text{E}_2$  反応がより優先する。他の求核剤 (ヨウ化物イオン、シアン化物イオンなど) は  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が起こる。プロトン性極性溶媒 (水、アルコール、酢酸など) を用いると、 $\text{S}_{\text{N}}1$  反応と  $\text{E}_1$  反応 (隣接炭素原子に引き抜ける水素原子があれば) がともに起こる。

Jones, Jr. Fleming, 奈良坂, 山本, 中村, 『ジョーンズ有機化学 (上) 第 5 版』(化学同人)

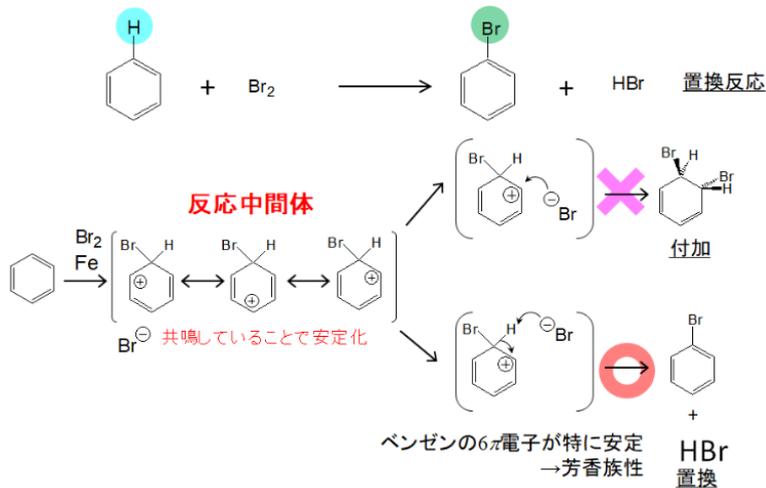
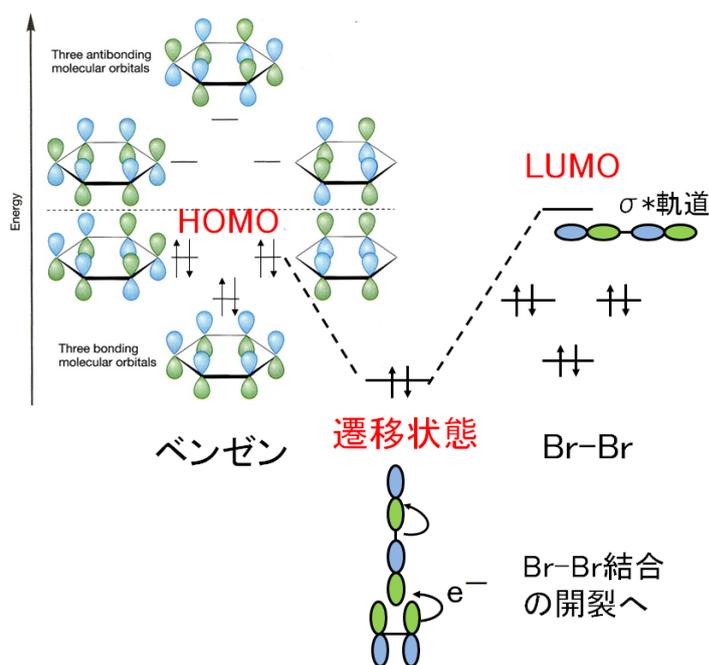


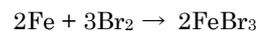
図 5-23 ベンゼンと臭素分子の反応

この理由は次のように考えられている。ベンゼンは  $\pi$  電子の非局在化で電子供与性が高いため、その HOMO が反応することから、 $\text{Br}_2$  分子の分子軌道のうち反結合性の LUMO が軌道を重ね合わせることになる (図 5-24)<sup>18</sup>。これにより、ベンゼンの炭素原子が C-H 結合を保ちつつ  $\pi$  電子 2 個が Br とあらたな結合をつくり反応中間体となる。また  $\text{Br}^-$  イオンが生じる。

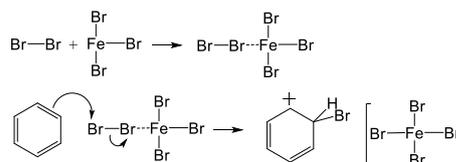

 図 5-24 ベンゼンと  $\text{Br}_2$  がつくる遷移状態

すると、ベンゼン側は  $\pi$  電子 2 個が不足したシクロヘキサジエニルカチオンという反応中間体となる。シクロヘキサジエニルカチオンは芳香族性を示さないものの、4 個の  $\pi$  電子が 5 個の炭素原子上で  $\pi$  共役しているため反応中間体として安定であることが理解される (図 5-25)。

<sup>18</sup> ベンゼン分子の HOMO も  $\text{Br}_2$  分子の LUMO もエネルギー準位は著しく低い (化合物が安定) ので、軌道を重ね合わせるだけで十分に活性化エネルギーが小さくなるわけではなく、芳香族性が失われる点で遷移状態と原系のエネルギー差は依然極めて大きい。そこで、ベンゼンのハロゲン化では、反応速度を高めるための試薬が必要であり、ハロゲン化鉄 ( $\text{FeX}_3$ ) もしくは鉄 (Fe) がよく用いられる。Fe は  $\text{Br}_2$  と反応すると



と  $\text{FeBr}_3$  を生成し、さらに  $\text{FeBr}_3$  と  $\text{Br}_2$  とが反応して、 $\text{Br}_2 \cdots \text{FeBr}_3$  という複合体が形成される。Fe は 3d 軌道に電子 6 個をもつ (第 3 回) ため、 $\text{FeBr}_3$  の HOMO と  $\text{Br}_2$  の LUMO とが軌道を重ね合わせることで遷移状態をつくり、新たな結合をつくることのできる。その反結合性の軌道は、 $\text{Br}_2$  の LUMO よりも不安定化する。これにより、 $\text{Br}_2$  そのものがベンゼンと遷移状態をつくる反応経路よりも、 $\text{Br}_2 \cdots \text{FeBr}_3$  がベンゼンと遷移状態をつくる反応経路の方が、原系が不安定な分だけ活性化エネルギーが小さくなり、その結果、反応速度が高まる。



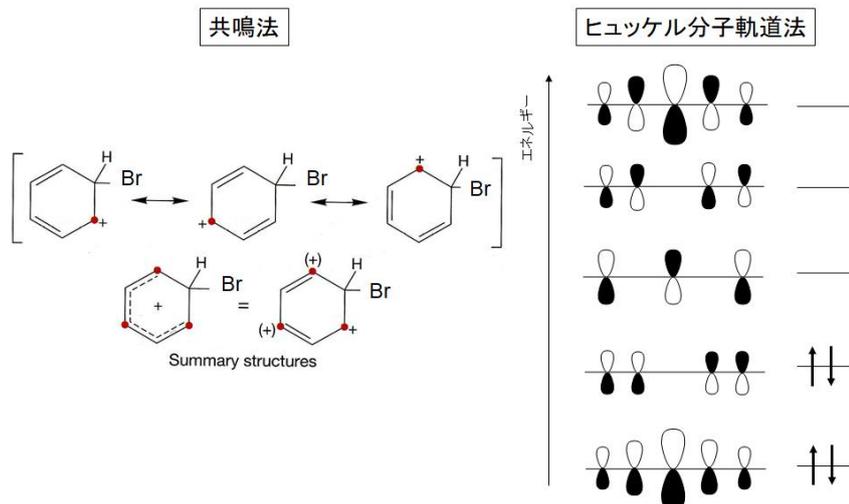


図 5-25 シクロヘキサジエニルカチオンの共鳴法とそのモデルとなるペンタジエニルカチオンのヒュッケル分子軌道法による  $\pi$  電子の分子軌道<sup>19</sup>の比較

シクロヘキサジエニルカチオンに  $\text{Br}^-$  が反応する場合の遷移状態を考えよう。シクロヘキサジエニルカチオンは電子受容性が高いので LUMO が、 $\text{Br}^-$  は電子供与性となり HOMO が軌道を重ね合わせる。シクロヘキサジエニルカチオンの LUMO は  $\text{Br}$  原子がすでに結合している炭素原子の隣接の炭素原子（オルト位の炭素原子とよぶ）もしくは対面に位置する炭素原子（パラ位の炭素原子とよぶ）で軌道を重ね合わせることになり、これらと  $\text{Br}^-$  の p 軌道（HOMO）とがあらたな結合をつくる。これが付加反応である。一方で、 $\text{Br}$  原子が結合している炭素原子の C-H 結合の LUMO と  $\text{Br}^-$  の p 軌道（HOMO）とが軌道を重ね合わせて遷移状態をつくる反応経路もあらわれる（C-Br 結合の LUMO と  $\text{Br}^-$  の HOMO とが軌道を重ね合わせ遷移状態をつくる場合は、単に逆反応が進行するだけである）。その結果、 $\text{HBr}$  とブロモベンゼンが生成することになる。これは置換反応である。付加体と置換体のエンタルピーを比較すると、置換体の方が安定であるのは、置換体はベンゼン環部位で芳香族性を示すからである。よって、長時間、加熱した反応液では、付加体はほとんど観測されず、置換体のみが得られることになる。

硫酸の水素原子が重水素原子<sup>20</sup>に置換された重水素化硫酸とベンゼンを反応させると、ベンゼンの水素原子が重水素に置換され、その置換反応が 6 個全ての水素原子で起こるため、ベンゼンの重水素化置換体が生成する。このときも、重水素化硫酸の  $-\text{OD}$  基の LUMO とベンゼンの  $\pi$  電子の HOMO とが軌道を重ね合わせて遷移状態をつくり、重水素化硫酸水素イオンと重水素原子が結合したシクロヘキサジエニルカチオンが反応中間体となり、その後、シクロヘキサジエニルカチオンの C-H 結合の水素原子が重水素化硫酸水素イオンと反応して、ベンゼンの重水素一置換体<sup>20</sup>が得られる。この置換体の残りの 5 個の水素原子も同様の反応経路を経て、重水素原子に置換されることになる（図 5-26）。重水素化したベンゼンは核磁気共鳴分光法（NMR）測定用の溶媒として重要である（第 4 回 P.14）。

<sup>19</sup> ヒュッケル分子軌道法でペンタジエニルカチオンの  $\pi$  電子の分子軌道を導出する詳細は豊田『物性化学ノート 2025』（第 9 回）を参照。

<sup>20</sup> 重水素（D）：陽子 1 個と中性子 1 個が原子核をなしている水素（H）の同位体。

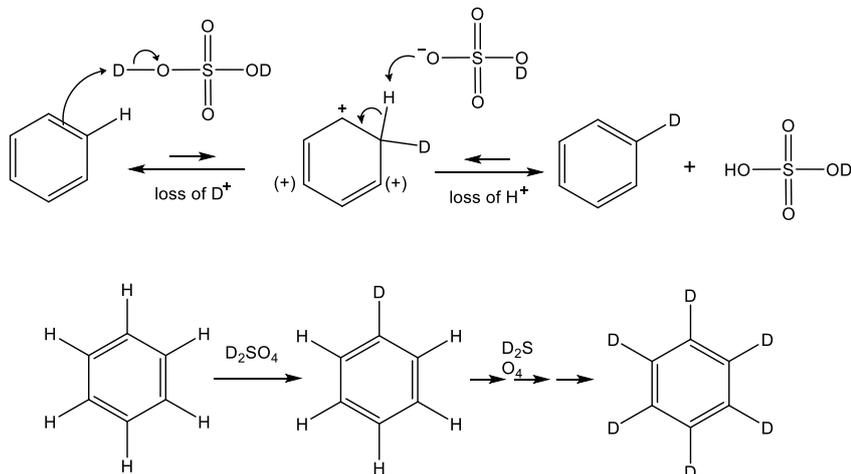


図 5-26 ベンゼンの重水素化硫酸との反応

この置換反応での電子受容性の高い試薬を求電子剤、置換反応そのものを芳香族求電子置換反応 ( $S_EAr$ ) 反応<sup>21</sup>とよぶ。

さらに、電子受容性の高い試薬の例として、ニトロニウムイオンを説明する。硝酸 ( $H_2SO_4$ ) と硫酸 ( $HNO_3$ ) を混合すると、図 5-27 のプロトン移動反応に従って、ニトロニウムイオンが生成する。

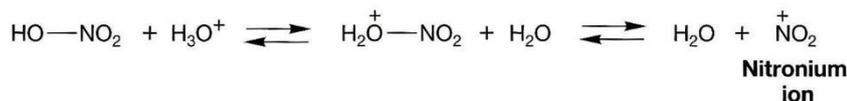


図 5-27 ニトロニウムイオンの生成  
(硫酸と硝酸の  $pK_a$  はそれぞれ  $-3$  と  $-1.3$  である)

ニトロニウムイオンの分子軌道は二酸化炭素のそれとほぼ同じである。すると、ベンゼンの HOMO と軌道を重ね合わせるニトロニウムイオンの LUMO は N 原子で重なり領域を大きくできることから、その遷移状態が安定化して活性化エネルギーが小さくなり、ベンゼンの  $\pi$  電子がニトロニウムイオンの N 原子と結合したシクロヘキサジエニルカチオンが生成する反応経路の反応速度が高くなる。ベンゼンの C-H 結合で H 原子を引き抜くのは硫酸水素イオンもしくは水分子 (溶媒) であり、その結果、ニトロベンゼンが生成する (図 5-28)。この一連の反応をニトロ化とよぶ ( $-NO_2$  をニトロ基とよぶ)。

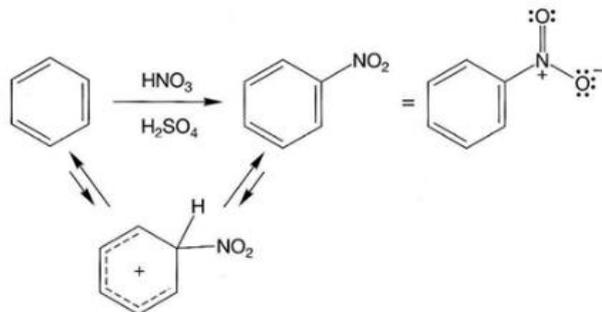
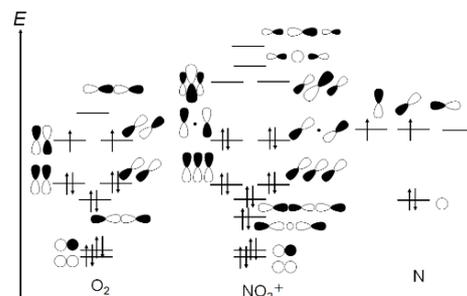


図 5-28 ベンゼンのニトロ化

<sup>21</sup> E: electrophile (求電子剤), Ar : Aromatic (芳香族性)

※ベンゼンを求核剤とよばないことに注意。それ自身が極めて安定な化合物であるからである。



これまで、シクロヘキサジエニルカチオンの安定性と反応性について、共鳴法とヒュッケル分子軌道法のいずれでも説明が可能である(図 5-25)としてきたが、共鳴法では説明のつきにくいニトロ化の実験結果が知られている。それは、ナフタレンのニトロ化である。共鳴法では、ナフタレンの  $\alpha$  位と  $\beta$  位の炭素原子について  $\pi$  電子の存在状態(もしくは存在確率)が同等とみなせる。しかし、ナフタレンのニトロ化の実験結果では  $\alpha$  位にニトロ基が結合した生成物が主生成物であり、 $\beta$  位にニトロ基が結合した生成物は副生成物となった(図 5-29)。

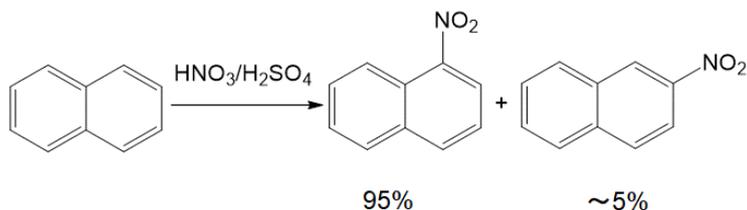
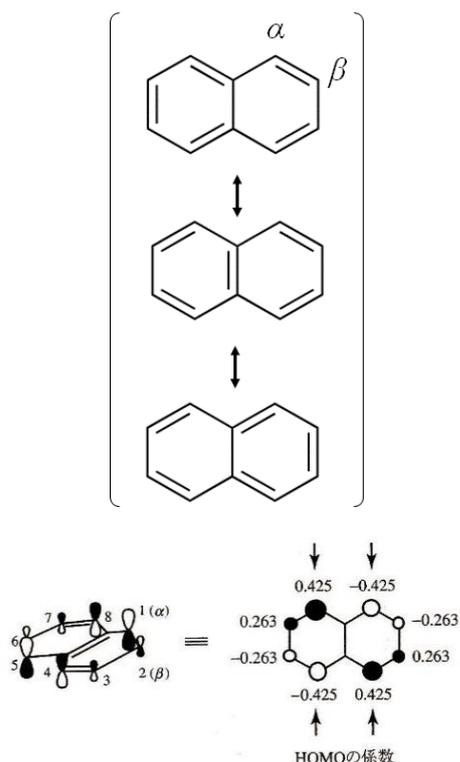


図 5-29 ナフタレンのニトロ化

実は、ナフタレンの  $\pi$  電子の分子軌道のうち HOMO をみると、ナフタレンの  $\alpha$  位と  $\beta$  位の炭素原子にかかる展開係数は、 $\alpha$  位の方が  $\beta$  位よりも大きい。これにより、ニトロニウムイオンの LUMO と軌道を重ね合わせる際、重なり領域をより大きくできる  $\alpha$  位の方が遷移状態を安定化し、その結果、活性化エネルギーが小さい反応経路でニトロ化を速く進行させることになるかと理解できる。



$S_EAr$  反応の例として、有機合成に用いられる著名な反応の一つ説明しよう。ハロゲン化アルキルにハロゲン化アルミニウムを加えて複合体を生成させた後にベンゼンと反応させることで、 $S_EAr$  反応によりベンゼンの炭素原子に C-C 結合を導入することができ、ハロゲン化アルミニウムは触媒となる。この  $S_EAr$  反応をフリーデルクラフツのアルキル化とよぶ。ベンゼンのプロモ化における臭素 ( $Br_2$ ) と同じく、ハロゲン化アルキルも優れた求電子剤ではない。しかし、ハロゲン化アルキルはハロゲン化アルミニウムと複合体を形成する<sup>22</sup>ことで、カルボカチオンが生成する。このカルボカチオンは優れた求電子剤であり、その LUMO (カルボカチオンの空の p 軌道) とベンゼンの HOMO とが軌道を重ね合うことで  $S_EAr$  反応が進行することになる(図 5-30)。

<sup>22</sup> ボラン ( $BH_3$ ) と同じ分子構造である。混成軌道で表すと、下図の通り。

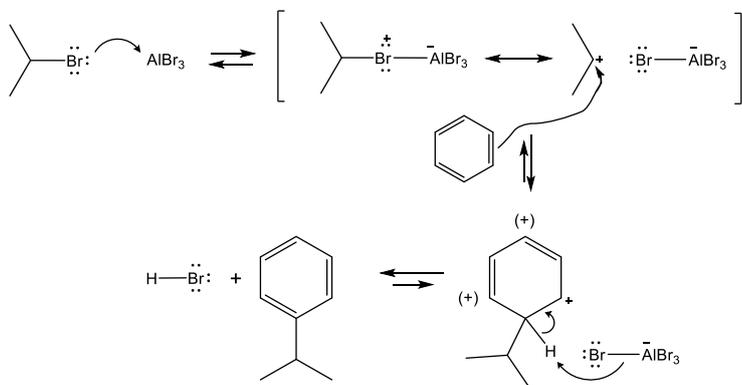
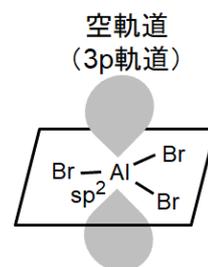


図 5-30 臭化アルミニウム存在下での 2-ブロモプロパンによるベンゼンのフリーデルクラフツのアルキル化。

フリーデルクラフツのアルキル化では、カルボカチオンが求電子剤となることから、第4回で説明したように反応経路が複数あらわれることになり、カルボカチオンの安定化による転位反応が起きることがある。例えば、3-クロロプロパンによるベンゼンのフリーデルクラフツのアルキル化では、反応中間体でヒドリドイオンが移動して安定化することで、1-フェニルプロパンだけでなく2-フェニルプロパンも生成して、前者が副生成物、後者が主生成物となる(図5-31)。もちろん、この反応では、 $S_EAr$  反応のみならず、上記(P.7)で説明したように  $E1$  反応も起こる。

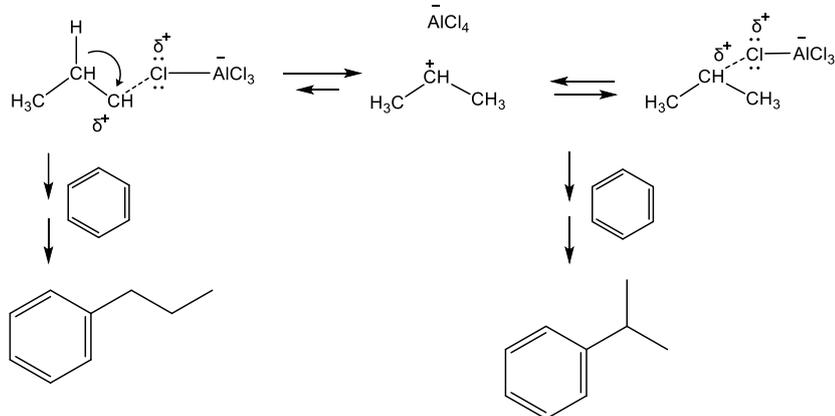
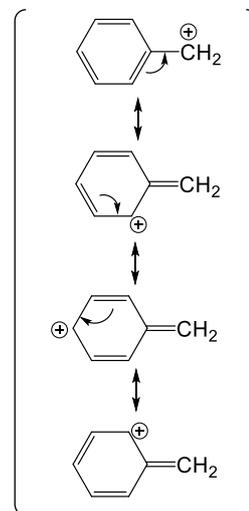


図 5-31 塩化アルミニウム存在下での 3-クロロプロパンによるベンゼンのフリーデルクラフツのアルキル化

このように、優れた求電子剤が存在すると、ベンゼンの  $S_EAr$  反応は容易に進行する。塩化ベンジルをベンゼンから合成する際は、塩酸存在下でホルムアルデヒドをベンゼンと  $S_EAr$  反応すればよい(図5-32)。これは、ホルムアルデヒドとベンゼンとでは、ホルムアルデヒドの方が不安定な化合物なので、塩酸( $H-Cl$ )の  $LUMO$  がホルムアルデヒドの  $HOMO$  ( $C=O$  結合の  $\pi$  軌道)と軌道を重ね合わせる結果、安定な遷移状態をつくり、そして結合をつくりオキソニウムイオン( $H_2C=O^+H$ )が生成する。このオキソニウムイオンは、カルボカチオンとして  $C$  原子が正電荷を帯びる極限共鳴構造式( $H_2C^+-OH$ )を含めた共鳴の状態であると理解される。このカルボカチオンであればベンゼンに対して優れた求電子剤であるため、その  $LUMO$  とベンゼンの  $HOMO$  とが軌道を重ね合わせ、新しい結合をつくり、その結果、シクロヘキサジエンルカチオンが反応中間体として生じる。塩化物イオンもしくは溶媒分子(この場合は水分子)の  $HOMO$  が  $C-H$  結合の  $LUMO$  と軌道を重ね合わせてから遷移状態を経て、水素原子が引き抜かれる。これにより、ベンジルアルコールが生成する。塩酸が存在することから、さらに  $S_N1$  反応が進行する。ベンジルアルコールのヒドロキシ基( $-OH$ )の  $HOMO$  と塩化水素の  $LUMO$  が軌道を重ね合わせ、遷移状態を経て、オキソニウムイオン( $Ph-C-O^+H_2$ )が生成する。 $H_2O$  は優れた脱離基なので、その結果、ベンジルカチオンが生成する。ベンジルカチオンは、(超共役ではなく)  $\pi$  共役によって安定化する反応中間体であり、そこへ塩化物イオンが結合する結果、塩化ベンジルが得られる。つまり、置換基の数が少ないが、 $S_N1$  反応が進行することになる。塩化物イオンがベンゼン環側に結合する場合は、生成物に芳香族性が失われるため、エンタルピーとして不安定な生成物を生じることになり、そのような生成物はほぼ観測されない。



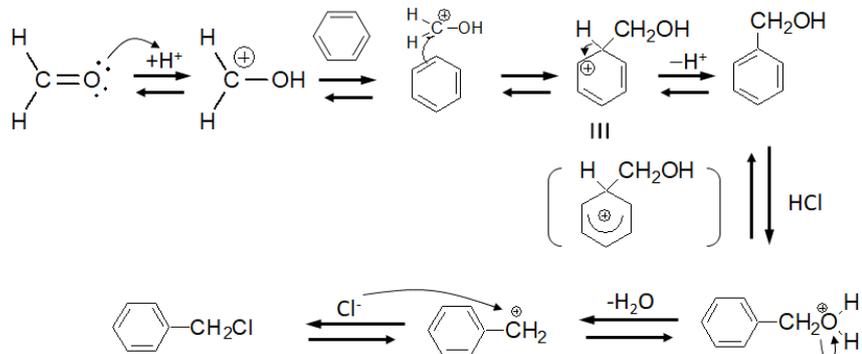
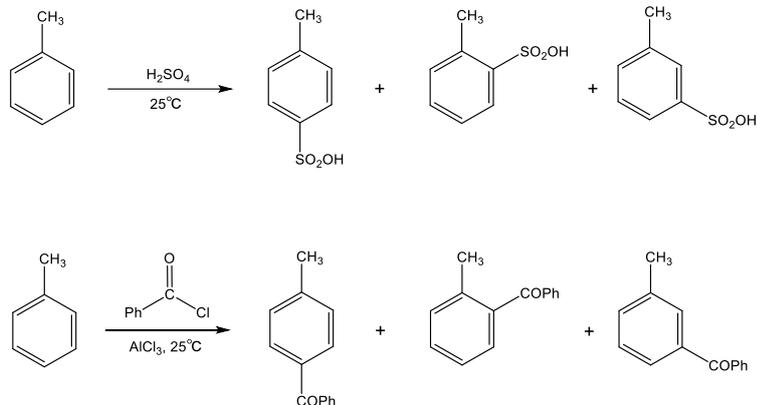


図 5-32 ホルムアルデヒドとベンゼンから塩化ベンジルを合成する経路

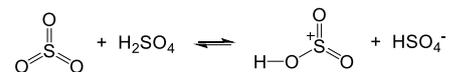
### ベンゼン置換体の芳香族求電子置換反応

ベンゼン置換体の  $S_EAr$  反応は、ベンゼン環のどの炭素原子に求電子剤があらたな結合をつくるか、という点で多くの反応経路をもつことになり、その結果、何が主生成物で何が副生成物になるかという実験結果を説明することは極めて重要である。例えば、トルエンのスルホン化<sup>23</sup>やフリーデルクラフツのアシル化の場合、 $S_EAr$  反応によって3種類のC原子に結合したH原子が置換される際、生成物の各生成量は、パラ位 (*p* もしくは *para*-と表す)、オルト位 (*o* もしくは *ortho*-と表す)、メタ位 (*m* もしくは *meta*-と表す) の順となるという実験結果が知られている (図 9-32)。また、ベンゼンそのものの  $S_EAr$  反応よりもトルエンのそれは進行が著しく速いことも知られている。


 図 5-33 トルエンの  $S_EAr$  反応<sup>24</sup>。

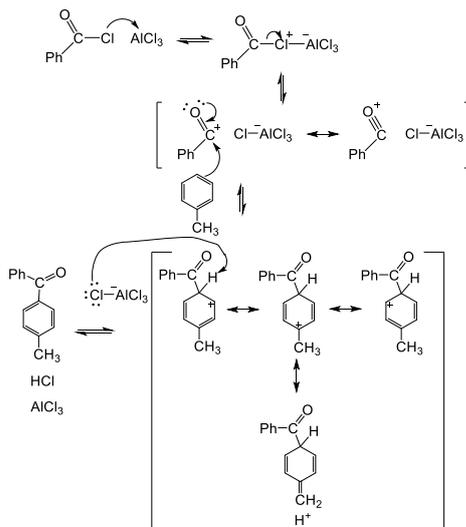
この反応機構も、これまで説明してきた分子軌道法 (ヒュッケル分子軌道法を含む) を適用できるが、反応物が複雑になっている分、分子軌道の形やエネルギー準位を導くには困難がある<sup>24</sup>。このような場合は、共鳴法で理解することがもっぱらである。反応中間体であるシクロヘキサジエニルカチオンの極限構造式をかくと、パラ位とオルト位のものがメタ位のものより多く (超共役による寄与) かくことができる。つまり、パラ位とオルト位の置換体が生じる反応経路は、メタ位のそれよりも、必要なエネルギーが小さく、その結果反応速度が高いことがわかる (図 5-34)。また、ベンゼンそのものの  $S_EAr$  反応よりも、トルエンの  $S_EAr$  反応の方が速く進行することも共鳴法 (極限共鳴構造式が多いほど安定な化学種である) によって理解できる。つまり、メチル基は  $S_EAr$  反応を活性化する傾向がある。このような置換基をオルト・パラ配向基とよぶ。

<sup>23</sup> 濃硫酸もしくは発煙硫酸 (三酸化硫黄 ( $SO_3$ ) の硫酸溶液) による  $S_EAr$  反応をスルホン化とよび、スルホン酸 ( $-SO_3H$ ) が置換基として導入される。

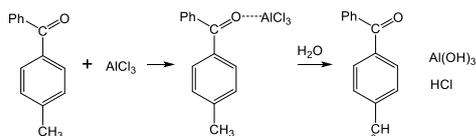


$SO_3$  が非プロトン性溶媒に溶解しているときもスルホン化できる。

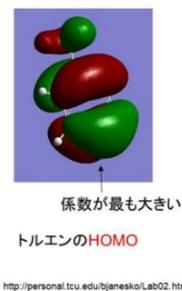
<sup>24</sup> 下段を、フリーデルクラフツのアシル化とよぶ。



このとき、アシル化したトルエンは塩化アルミニウムと複合体を形成しており、反応終了のため水を加えると、塩化アルミニウムは水酸化アルミニウムとなって消費される (つまり、フリーデルクラフツのアシル化反応では塩化アルミニウムは触媒とはならないことに注意)



なお、トルエンの HOMO の分子軌道は、数値シミュレーションによって、下図のようになる。



これは、ヒュッケル分子軌道法によるベンゼンの  $\pi$  電子の分子軌道とは異なるものであることに注意する。

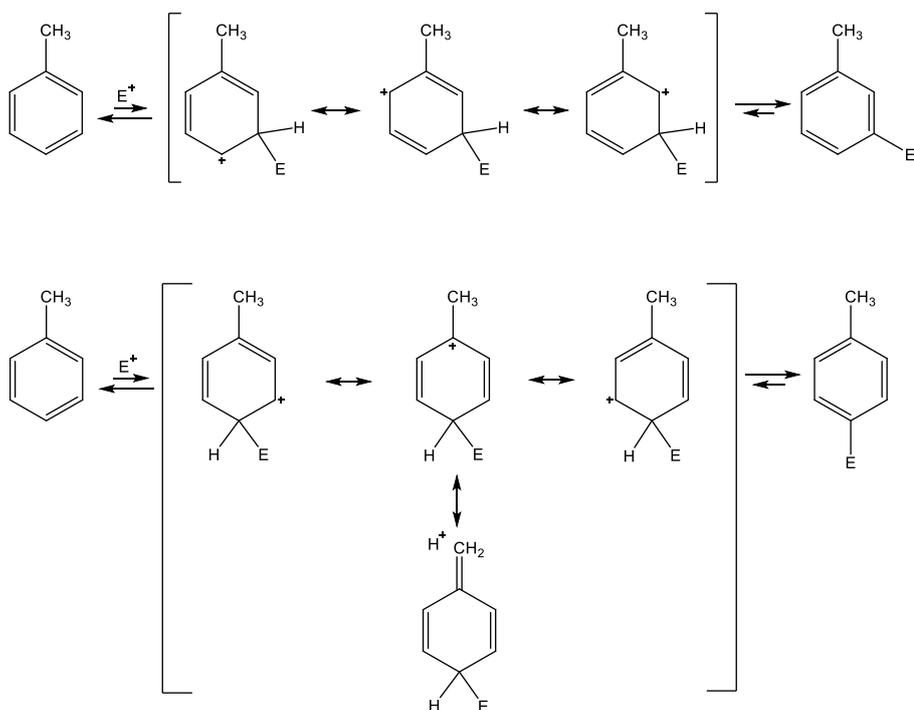


図 5-34 トルエンの  $S_EAr$  反応における反応中間体  
(求電子剤を  $E^+$  と表している)

なお、パラ位の置換体の生成量がオルト位のそれよりも高くなることは、立体障害で説明できる。つまり、オルト位への結合は、求電子剤が C 原子と結合する際、トルエンのメチル基 (C-H 結合) が立体的に妨げるようにはたらく。パラ位ではそのような効果がない。したがって、反応経路として、パラ位の置換体が生成する反応経路とオルト位のそれとを比べると、パラ位の方の反応速度が高くなる。以上の理由により、トルエンの  $S_EAr$  反応では、パラ位、オルト位、メタ位の順で生成量の序列が決まることがわかる。この考え方は、クロロベンゼンの  $S_EAr$  反応におけるパラ位、オルト位、メタ位の順で生成量の序列が見出される実験結果の説明にもあてはまる (図 5-35)。

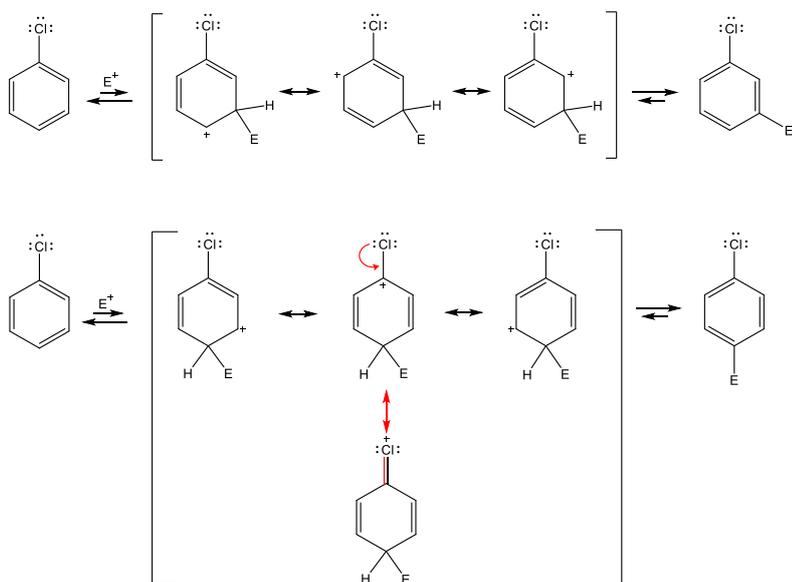


図 5-35 クロロベンゼンの  $S_EAr$  反応における反応中間体

しかし、ベンゼンの  $S_EAr$  反応と比べると、クロロベンゼンのそれは遅く進行するという実験結果が得られている。この理由は次の通りである。Cl 原子は C 原子よりも電気陰性度が大きいため、Cl-C 結合はすでに大きく分極していて C 原子は部分的に正電荷を帯びることで、求電子剤が結合した際にベンゼン環に正電荷が生じる過程を抑制する。つまり、クロロベンゼンの反応中間体は、ベンゼンのそれよりも不安定なのである。このように、オルト・パラ配向基でも反応速度を低くする置換基はハロゲン原子に限られる。

一方で、ニトロベンゼンの  $S_EAr$  反応では、メタ位の置換体が、パラ位やオルト位の置換体よりも多く生成することが知られている。また、この  $S_EAr$  反応は、ベンゼンの  $S_EAr$  反応よりも進行が著しく遅い。これらの実験結果の説明にも、反応中間体について共鳴法を適用しよう。シクロヘキサジエニルカチオンのカチオンとなる C 原子がニトロ基の N 原子（形式電荷として正）に隣接する共鳴構造式をかくことになり、隣接した電荷分離状態は共鳴への寄与が小さい（優先されない構造である）ことから（第3回）、パラ位やオルト位の反応中間体よりもメタ位のそれは安定であり、高い反応速度の反応経路を与えることが理解できる（図 5-36）。また、この反応中間体の安定性から、ベンゼンの  $S_EAr$  反応よりもニトロベンゼンのそれが遅く進行することもわかる。つまり、ニトロ基は  $S_EAr$  反応の活性を抑制する（不活性化するという）傾向がある。このような置換基をメタ配向基とよぶ。

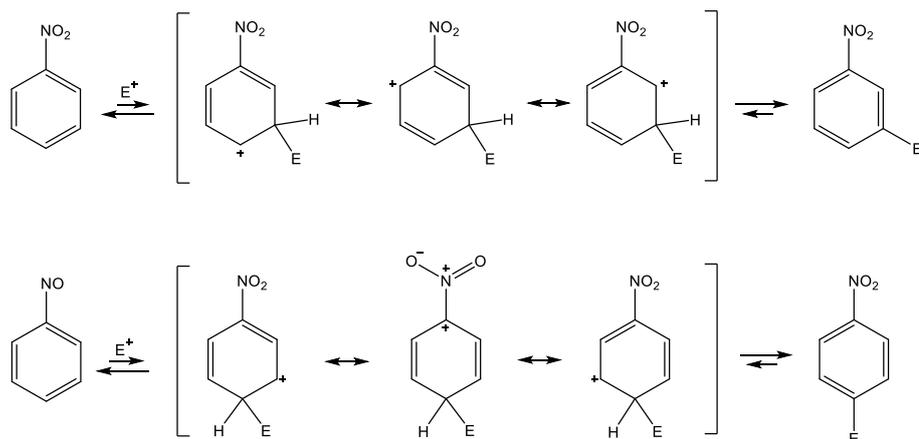
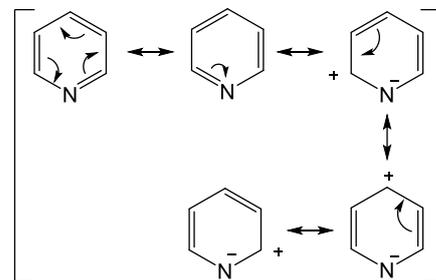


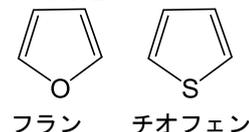
図 5-36 ニトロベンゼンの  $S_EAr$  反応における反応中間体<sup>25</sup>

このような  $S_EAr$  反応の配向は、C 原子以外の原子（N, O, S など）を  $\pi$  共役に含む芳香族化合物（芳香族ヘテロ環化合物とよぶ）でも見受けられる。例えば、5 員環化合物であるピロール  $C_4H_5N$  と 6 員環化合物であるピリジン  $C_5H_5N$  はいずれも 6 個の  $\pi$  電子をもつため（第3回 P.7 で説明したように、ピロールでは N 原子の非共有電子対が  $\pi$  共役に寄与する）、ヒュッケル則を満たし、芳香族性をもつ。よって求電子剤の攻撃を受けた際に生じる反応中間体であるカチオンの安定性によって、図 5-37 のように、置換基が結合する C 原子の位置で反応速度が異なり、主生成物が決まる。なお、ピリジンはベンゼンに比べて、 $S_EAr$  反応が起こりにくい。この理由は、N 原子に電子対が移動して  $N^-$  となる共鳴構造がピリジンを安定化させるため、C 原子側の  $\pi$  電子の電子密度がベンゼンなどの芳香族化合物よりも小さくなるので、遷移状態が不安定だからである<sup>26</sup>。

<sup>25</sup> 表記上、電荷分離している極限構造式でのみニトロ基が  $-N^+(-O^-)=O$  という形式電荷を表しているが、ニトロ基は常に形式電荷として  $-N^+(-O^-)=O$  である。



<sup>26</sup> ピロールは第3回 P.7 の共鳴法で説明したように、C 原子側の  $\pi$  電子の電子密度が高まるため、 $S_EAr$  反応に対してベンゼンよりも高い反応性を示す。フランやチオフェンも同じで、 $S_EAr$  反応は 2 位の C 原子で最も速く進む。



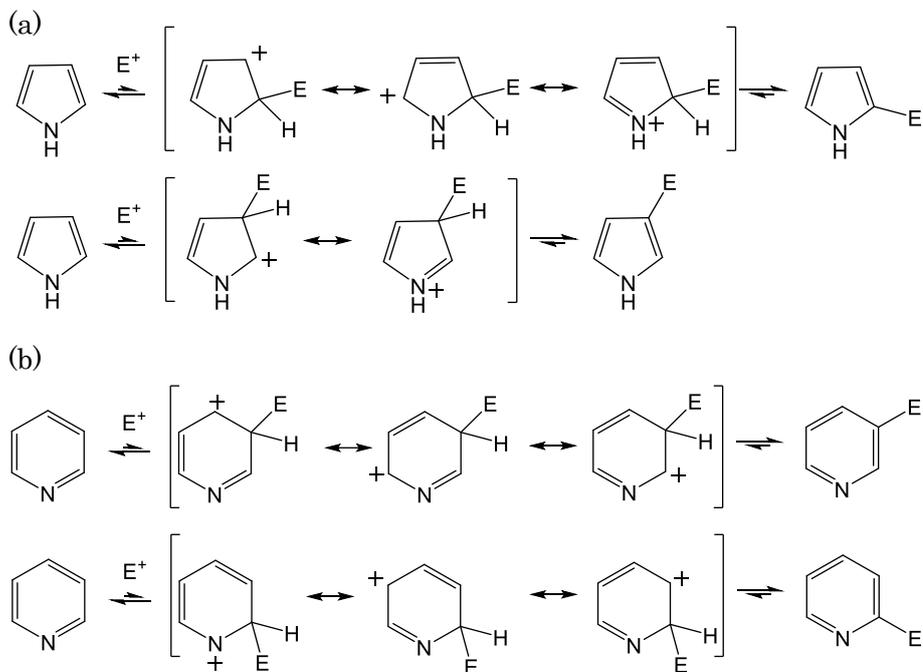


図 5-37 ピロール(a)とピリジン(b)の  $S_EAr$  反応における反応中間体。ピリジンでは 2 位や 4 位の C 原子に求電子剤が結合すると、電気陰性度の大きな N 原子上に+の形式電荷がある共鳴構造式の寄与が小さいため、反応中間体は、3 位の C 原子に求核剤が結合したそれよりも不安定になる。

### 【発展】ポルフィリン

芳香族ヘテロ環化合物のうち、N 原子を含む芳香族ヘテロ環化合物であるピロール、ピリジン、イミダゾールなどは、d 軌道によって八面体構造をとる遷移金属イオンと錯体を形成しやすい<sup>27</sup>。特に、平面四角形型の 4 配位の配位子となるポルフィリンは、Fe(II)イオンと結合しヘムとなり、細胞呼吸で中心的な役割を果たすミトコンドリアにあるシトクロム c や酸素運搬する赤血球にあるヘモグロビンに含まれている。なお、Mg(II)イオンと結合したポルフィリン (クロロフィルとよぶ) は葉緑体にある光合成反応中心に含まれている。また、Zn(II)イオンと結合したポルフィリン (バクテリオクロロフィルとよぶ) は光合成細菌の生体膜に存在している。いずれも呼吸や光合成という細胞活動の根幹に関わっている。

ポルフィリンは、細胞内ではピロールの誘導体からつくられる (図 5-38)。実験的に合成しやすいのは、ピロールとベンズアルデヒド  $C_6H_5-CHO$  をプロピオン酸  $C_2H_5COOH$  のように酸触媒共存下で空気酸化させる方法である (図 5-39)。この反応は、酸によってアルデヒドをカチオンに変換させ、ピロールに  $S_EAr$  反応を進行させるものである (図 5-40)。

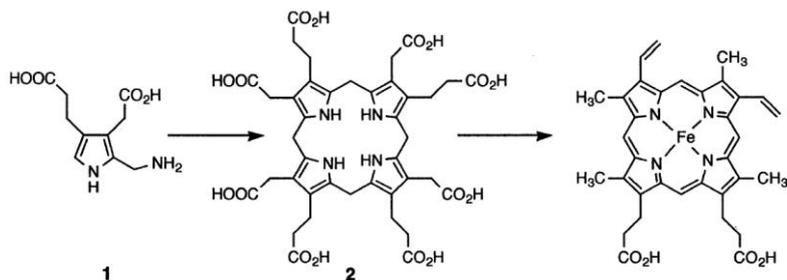
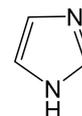


図 5-38 ポルフィリン骨格の生合成の反応経路<sup>26</sup>。

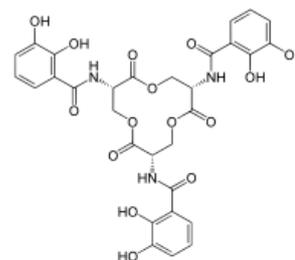


イミダゾール

<sup>27</sup> 錯体の分子軌道を考えた時に、N 原子を含む芳香族ヘテロ環化合物は分光化学系列が大きく、配位子側の  $\sigma$  軌道だけでなく  $\pi^*$  軌道もが遷移金属イオン側の  $t_{2g}$  軌道の安定化に寄与する。詳細は、豊田『物性化学ノート 2025』(第 10 回)を参照。

なお、環境水中において、生物代謝物の中で Fe(III)イオンと最も安定な錯体を形成するのはシデロフォアである。これは 6 配位型の配位子で、Fe(III)イオンとモル比 1:1 で錯体を形成する。これにより生物 (植物や細菌) は、鉱物中や水に難溶性の水酸化鉄の沈殿物中から Fe(III)イオンを水中に可溶化して、体内に取り込む機構をもっている。ただし、Fe(III)イオンのままでは反応性が低いため、還元して Fe(II)イオンとして、シデロフォアから遊離させて別の配位子に結合させて (例えば鉄ヘムを生成して) 利用している。

夏池 他, 水環境学会誌, 39, 197-210 (2016)



シデロフォアの例: エンテロバクチン

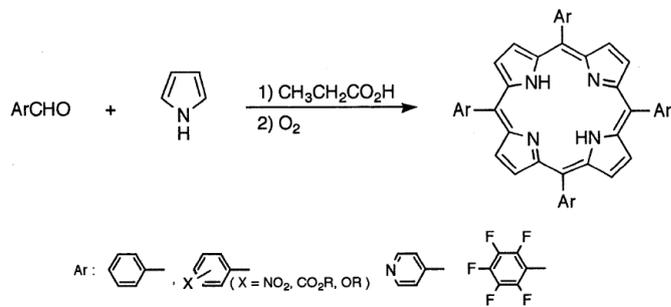
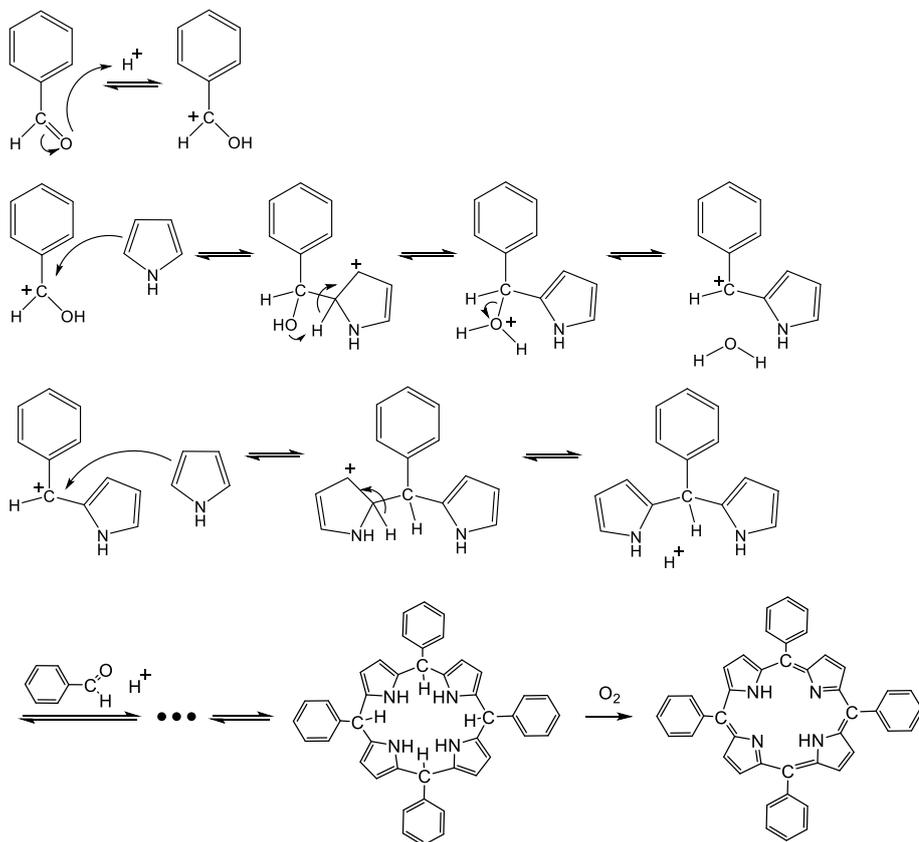

 図 5-39 ポルフィリン骨格を実験的に合成する反応経路<sup>28</sup>。


図 5-40 ベンズアルデヒドとピロールからポルフィリン環が生成する反応機構。

HodgsonとBakerは、原始地球環境を模した反応器でホルムアルデヒド  $\text{CH}_2=\text{O}$  とピロールを反応させると、ポルフィリンが生成することを報告した<sup>29</sup>。ポルフィリンと様々な遷移金属塩を入れた反応器内で乾燥と湿潤を繰り返すと、これらの錯体が生じることも近年報告された<sup>30</sup>。したがって、原始細胞が誕生する前から鉄ポルフィリンは形成され、それを原始細胞が取りこんだというシナリオが提案されている<sup>31</sup>。なお、ベンズアルデヒドのベンゼン環のオルト位に官能基が導入された誘導体からポルフィリンを合成すると、4つの立体異性体（第2回 P.3 で説明したアトロプ異性体）が生じる。特にアミノ基 ( $-\text{NH}_2$ ) がオルト位に結合したベンズアルデヒド誘導体を用いると、ポルフィリン環の平面でアミノ基が上下入れ違う異性体 ( $\alpha\beta\alpha\beta$  型) を主生成物として得ることができる。この化合物に特徴のある化合物を結合させ、光吸収性の生理活性物質を開発したり、錯体を形成して人工酵素を合成したりする研究が進んでいる。

28 出典：

小野, 和田, 有機合成化学協会誌, 51, 826-841 (1993).

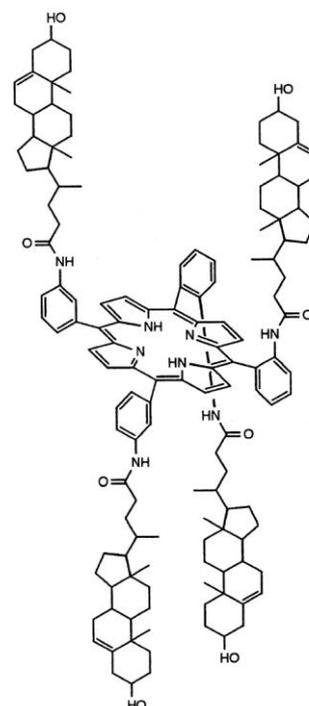
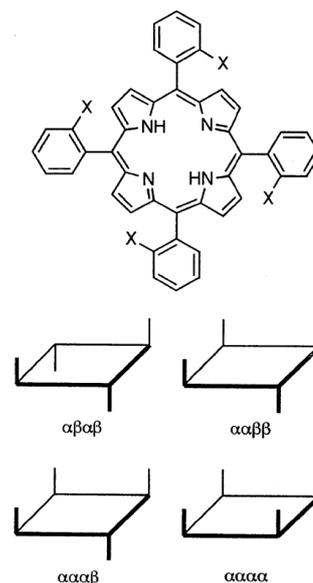
29 出典：

 G. W. Hodgson, B. L. Baker, *Nature*, 216, 29-32 (1967)

30 出典：

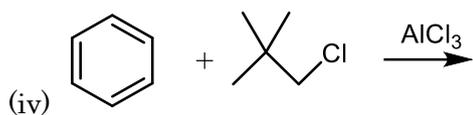
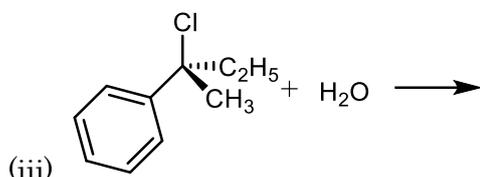
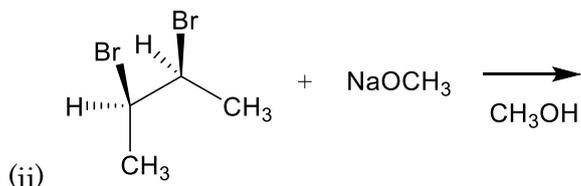
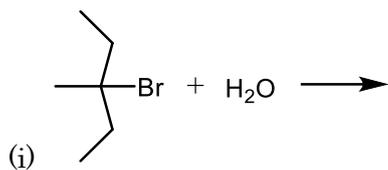
 H. L. Pleyer, H. Strasdeit, S. Fox, *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, 48, 347-371 (2018)

31 出典：

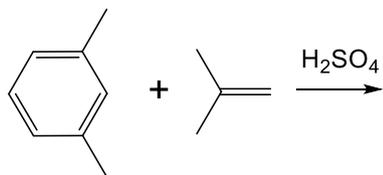
 A. R. Battersby, E. McDonald, *Acc. Chem. Res.* 12, 1, 14-22 (1979)


**演習問題**
**[5-1]**

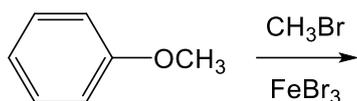
次に示した反応(i)~(iv)の生成物すべての構造式を立体構造がわかるように示せ。反応物は等モルで反応させている。また、各生成物が  $S_N1$ ,  $S_N2$ ,  $E1$ ,  $E2$ ,  $S_EAr$  のいずれの反応経路を經由して生成したか答えよ。


**[5-2]**

*m*-キシレンに対して、硫酸存在下で、イソブテンを等モルで長時間加熱して反応させたときの主生成物の構造式を示せ。


**[5-3]**

アニソールに臭化鉄(III)の存在下で臭化メチルを反応させて、十分な時間が経過したところ、主生成物として分子式  $C_8H_{10}O$  の化合物 1 と、2種の副生成物として分子式  $C_8H_{10}O$  の 2 と  $C_9H_{12}O$  の 3 がそれぞれ得られた。各生成物の  $^1H$  NMR (重クロロホルム, 400MHz) の化学シフトは以下の通りであった。生成物 1~3 の構造式をそれぞれ示せ。



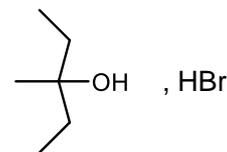
化合物 1  $\delta$  7.1 (2H), 6.8 (2H), 3.7 (3H), 2.3 (3H) ppm

化合物 2  $\delta$  7.1 (2H), 6.9 (1H), 6.8 (1H), 3.8 (3H), 2.2 (3H) ppm

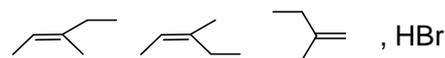
化合物 3  $\delta$  6.6 (2H), 6.5 (1H), 3.7 (3H), 2.3 (6H) ppm

[5-1]の略解:

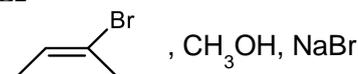
(i)  $S_N1$



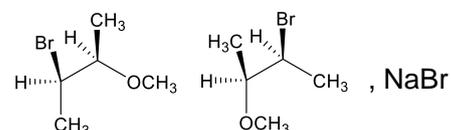
$E1$



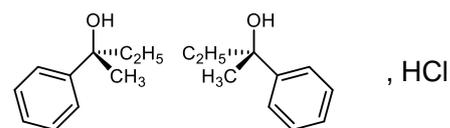
(ii)  $E2$



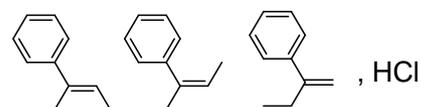
$S_N2$



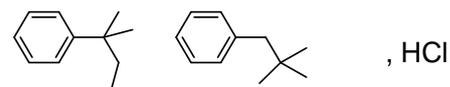
(iii)  $S_N1$



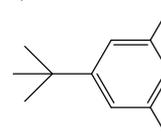
$E1$



(vi)  $S_EAr$



[5-2]の略解:



[5-3]の略解

