

## 第6回 有機化合物の反応 (3)

### 生物はどのように酸素と付き合ってきたのか<sup>1</sup>

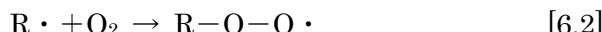
#### 酸素分子による酸化反応

一般に、ある分子が O 原子と結合する反応が酸化反応、H 原子と結合する反応が還元反応と定義される。有機化合物の酸化還元反応では、O 原子の解離が還元反応、H 原子の解離が酸化反応にそれぞれ対応することもある。このとき、C 原子の酸化数<sup>2</sup>の変化に注目して、酸化数が増大する反応が酸化反応、減少する反応が還元反応として整理される。

私たちの生活でもっとも身近な酸化反応は、空気中の酸素分子によるものである。酸素分子は、2つの  $1\pi_g$  軌道を2個の対電子がそれぞれ占めるため、閉殻になるように有機分子と反応できる。高温の環境(火災中など)であれば直接酸素分子が有機分子と反応すると理解されているが、常温での酸化反応(自動酸化とよぶことがある)の速度を測定すると、有機分子と酸素分子の2次反応として説明できないことが課題であった。それを解決したのが、有機分子側のラジカル反応(式[6.1])を適用したモデルである。これは、常温の環境でも極微量の有機分子が結合解離エネルギー<sup>3</sup>を超えるほど熱励起されたり、環境中の微量のラジカル発生剤や紫外線、さらには反応活性な固体表面との反応が低頻度であっても誘起されたりすることが要因とみなされている。



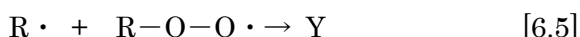
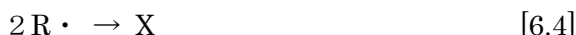
有機分子の側でラジカル  $R\cdot$  が生成すると、SOMO が生じているので、 $O_2$  の  $1\pi_g$  軌道(こちらにも SOMO)とで定常波を重ね合わせるように衝突し、安定な遷移状態(フロンティア軌道理論)を経て単結合を形成し、過酸化物のラジカル(パーオキシラジカルとよぶ)となる。



パーオキシラジカルでは、 $O_2$  に2つある  $1\pi_g$  軌道のうち片側の電子が閉殻構造となったが、もう片側の電子が孤立電子のままである。そこでパーオキシラジカルが、別の有機分子から H 原子を引き抜いて



有機ラジカル  $R\cdot$  と過酸化物を与える。つまり、開始反応[6.1]では  $R\cdot$  が極微量でしか生じないとしても、酸素分子が供給される限り、連鎖的に  $R\cdot$  が増量することになる(連鎖反応とよぶ)。この連鎖反応は次の反応[6.4]~[6.6]で停止すると考えられている。



このとき、Y と Z が酸化物であり、X は酸化されていない副生成物であり、再度ラジカルを与える反応[6.1]を起こす。図 6-1 に、上記の反応における電子の移動を表した(電子対ではなく電子1個の移動を伴う反応では「 $\cdot$ 」(釣針のように片翼の矢印)で電子の移動を表す)。

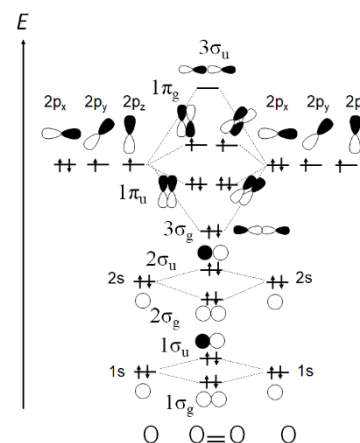
<sup>1</sup> 第3回 P.21 において、酸素分子  $O_2$  はラン藻(シアノバクテリア)の繁栄(20~30億年前)を迎える頃によく大気中の濃度が上昇したことを説明した。光合成によって生成された  $O_2$  は、現存する生物にとって重要な小分子であるが、当時年々濃度が高くなることで、細胞は酸化という脅威とうまく付き合わなければならなかったといえる。今回は有機化合物の酸化還元反応について基本反応を解説し、生物の酸素との付き合い方について解説する。

<sup>2</sup> 酸化数:

分子やイオン中の各原子が酸化されている程度をあらわす指標。

中性の単体は全体の酸化数を 0 とし、 $n$  価のイオンの全体の酸化数は  $n$  とする。

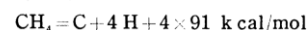
O 原子は -2 (過酸化物の O 原子は例外として -1 とする)、H 原子は +1、ハロゲン原子は +1、アルカリ金属は +1、とする。



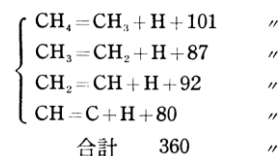
<sup>3</sup> 結合解離エネルギー:

ある化学結合が 0 K でホモ開裂する過程のエンタルピー変化量のこと。結合エネルギーとは異なることに注意する。(平均)結合エネルギーとは、燃焼熱の測定から得られた、各結合の平均的なエネルギーのことである。例えば、メタンの結合エネルギーと結合解離エネルギーは以下の通り。

(平均)結合エネルギー



結合解離エネルギー



高橋, 油化学, 7, 248-256 (1958).

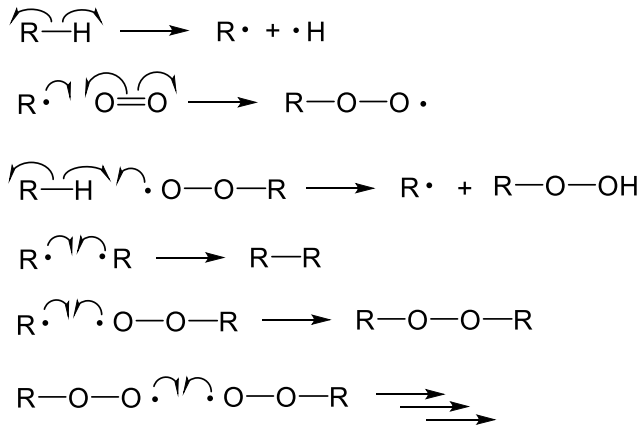


図 6-1 酸素分子によって有機分子が過酸化物を生成する連鎖反応の機構<sup>4</sup>。

このような連鎖反応の後に生成する過酸化物や酸化物がさらに反応することで、最終的に安定な酸化物が得られる。例えば、クメン ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) を酸素によって酸化し、フェノール ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$ ) とアセトン ( $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) が得られる反応を説明しよう。クメンのもつ H 原子のうち、ホモ開裂して安定なラジカル (クメルラジカルとよぶ) を生じさせるのは、イソプロピル基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) の中央の C 原子に結合した H 原子である。クメルラジカルの安定性は、ベンゼン環による電子の非局在化エネルギーの寄与で理解できる<sup>5</sup>。すると、連鎖反応によって、クメンヒドロパーオキシドが生じる (図 6-2)。このクメンヒドロパーオキシドに酸を添加することで、水分子が一度脱離した後、生じた反応中間体であるカチオンでは、その構造がより安定化するようにフェニル基 ( $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) が転位する (第 4 回)。この反応中間体が水分子と反応し、その後、さらに  $\text{H}_3\text{O}^+$  で分解することで、フェノールとアセトンが生じる (図 6-3)。フェノールは医薬品や樹脂などの原料として、アセトンは優れた有機溶媒としてそれぞれ重要な有機化合物であり、クメンからこれらを合成できる一連の反応は工業的に極めて有用な合成法 (クメン法とよぶ) として確立されている。

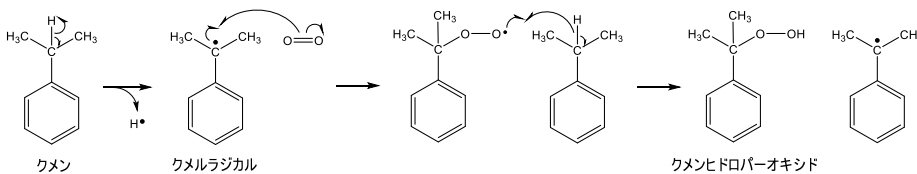


図 6-2 クメンの空气中酸素による酸化からクメンヒドロパーオキシドが生成するまでの反応機構<sup>6</sup> (電子 1 個の移動を伴う反応では「 $\curvearrowright$ 」(釣り針のように片翼の矢印) で電子の移動を表す)。

<sup>4</sup> 式[6.1]の連鎖開始反応は、様々な要因ごとに反応次数が異なる。そこで反応速度定数を一意に決めないでおく。式[6.1]の反応速度を  $v_i$ 、[6.2]~[6.6]の反応速度定数を  $k_2 \sim k_6$  とおくと、式(6.7)~(6.13)が成り立つ。

$$\frac{d[\text{O}_2]}{dt} = k_2[\text{R}\cdot][\text{O}_2] \quad (6.7)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{RH}]}{dt} &= \frac{d[\text{ROOH}]}{dt} \\ &= k_3[\text{ROO}\cdot][\text{RH}] \quad (6.8) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{R}\cdot]}{dt} &= v_i - k_2[\text{R}\cdot][\text{O}_2] + k_3[\text{ROO}\cdot][\text{RH}] \\ &\quad - k_4[\text{R}\cdot]^2 - k_5[\text{R}\cdot][\text{ROO}\cdot] \quad (6.9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{ROO}\cdot]}{dt} &= k_2[\text{R}\cdot][\text{O}_2] - k_3[\text{ROO}\cdot][\text{RH}] \\ &\quad - k_5[\text{R}\cdot][\text{ROO}\cdot] - k_6[\text{ROO}\cdot]^2 \quad (6.10) \end{aligned}$$

ここで、連鎖反応が停止の反応よりも著しく速く進行するとみなして

$$k_2[\text{R}\cdot][\text{O}_2] = k_3[\text{ROO}\cdot][\text{RH}] \quad (6.11)$$

と近似できるとすると、

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{R}\cdot] + [\text{ROO}\cdot])}{dt} &= v_i - k_4[\text{R}\cdot]^2 - 2k_5[\text{R}\cdot][\text{ROO}\cdot] \\ &\quad - k_6[\text{ROO}\cdot]^2 \quad (6.12) \end{aligned}$$

となる。定常状態近似として

$$\frac{d[\text{R}\cdot]}{dt} = \frac{d[\text{ROO}\cdot]}{dt} = \frac{d([\text{R}\cdot] + [\text{ROO}\cdot])}{dt} = 0$$

とみなせば

$$v_i = k_4[\text{R}\cdot]^2 + 2k_5[\text{R}\cdot][\text{ROO}\cdot] + k_6[\text{ROO}\cdot]^2 \quad (6.13)$$

であり、開始反応の反応速度はほぼ停止反応と同じ速度となる。(6.11)と(6.13)により  $[\text{R}\cdot]$  と  $[\text{ROO}\cdot]$  のそれぞれを  $[\text{RH}]$  と  $[\text{O}_2]$  で表して、(6.7)に代入すると、

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{O}_2]}{dt} &= k_3 k_6^{-1/2} [\text{RH}] v_i^{1/2} \\ &\quad \times \left\{ \frac{k_3^2 k_4 [\text{RH}]^2}{k_2^2 k_6 [\text{O}_2]^2} + \frac{2k_3 k_5 [\text{RH}]}{k_2 k_6 [\text{O}_2]} + 1 \right\}^{-1/2} \quad (6.14) \end{aligned}$$

を導くことができる。さらに酸素濃度が十分に高く、 $k_2[\text{O}_2] \gg k_3[\text{RH}]$  であれば、(6.14)の{ }内は 1 と近似できることから、このときの  $\frac{d[\text{O}_2]}{dt}$  を  $v_\infty$  とおくと、

$$v_\infty = k_3 k_6^{-1/2} [\text{RH}] v_i^{1/2} \quad (6.15)$$

となる。そして、この  $v_\infty$  を用いると(6.14)

は、 $\frac{d[\text{O}_2]}{dt} = v$  とおいて

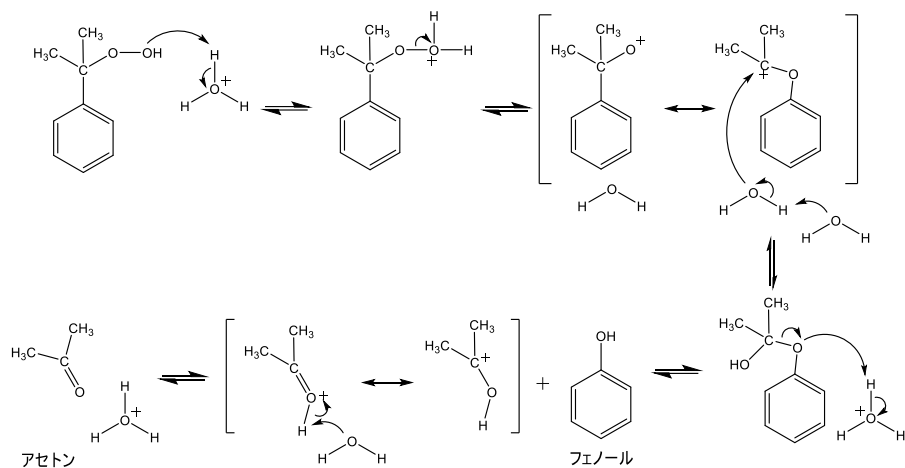


図 6-3 クメンヒドロパーオキシドが酸（オキソニウムイオン）と反応してからアセトンとフェノールが生成するまでの反応機構（電子対の移動を両翼の巻矢印で表していることに注意する）。

### オゾンによる C=C 結合の酸化開裂反応 (Harries オゾン分解)

C=C 結合の  $\pi$  電子は第 4 回で説明してきた付加反応のみならず、酸化反応にも高い活性を示すが、酸素分子による C=C 結合の常温の酸化反応は、これまで説明した連鎖反応とほぼ同じ反応機構で進行することが知られている<sup>7</sup>。一方、酸素分子よりも反応性が高い酸化剤であるオゾンとは約  $-78^{\circ}\text{C}$  の低温でも反応する。この酸化反応の第一段階は 2 次反応で進行し、立体構造が保持される反応中間体が存在することから、図 6-4 の通り協奏反応（第 4 回）として知られている（1,3-双極子<sup>8</sup>付加環化反応とよぶ）。

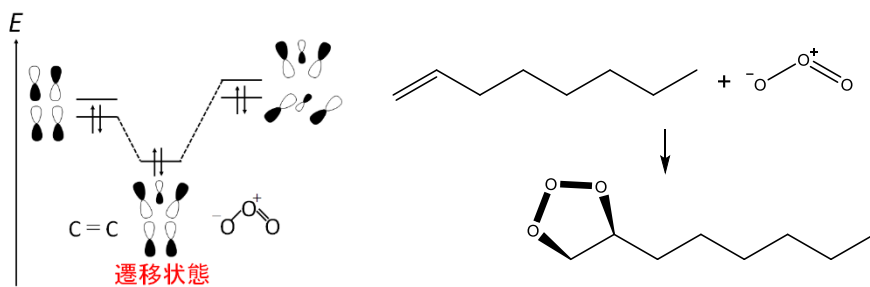


図 6-4 オゾンによる C=C 結合の酸化反応の第一段階。

O-O 結合と C-O 結合を比べると後者の方が結合エネルギー<sup>9</sup>は大きく安定であることから、この第一段階で生成する反応中間体（1 次オゾニドとよぶ）は、カルボニル化合物（ここではホルムアルデヒド  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ）とカルボニルオキシドを生じ、それらが協奏的に反応して、より安定な中間体（オゾニドとよぶ）に異性化する（図 6-5）。

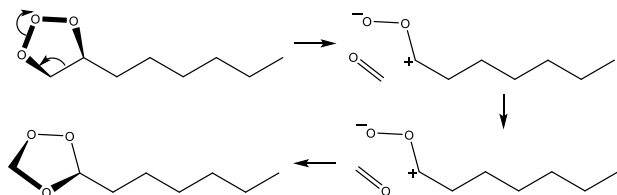
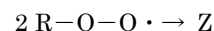


図 6-5 オゾンによる C=C 結合の酸化反応の第二段階<sup>10</sup>。

$$\begin{aligned} & \left( \frac{v_{\infty}^2}{v^2} - 1 \right) [\text{O}_2] \\ &= \frac{2k_3k_5[\text{RH}]}{k_2k_6} + \frac{k_3^2k_4[\text{RH}]}{k_2^2k_6[\text{O}_2]} \quad (6.16) \end{aligned}$$

と変形できる。つまり、 $[\text{O}_2]$ 、 $[\text{RH}]$ 、 $v_{\infty}$ 、 $v$  をそれぞれ実験で測定して、酸素濃度の逆数の 1 次式として直線回帰することで、各定数を求めることができる。ただし、この測定実験だけでは、 $k_2 \sim k_6$  を完全に決めることはできない。光照射を間欠的に行って酸化させて反応速度を計測する実験などを追加する必要がある。

なお、[11.6]で表した反応



は、常温で大気圧の反応条件であると、化学発光（高エンタルピー化合物が結合を解離して安定化する際に、結合解離エネルギーが発熱ではなく発光として放出）が観測されることが多い。

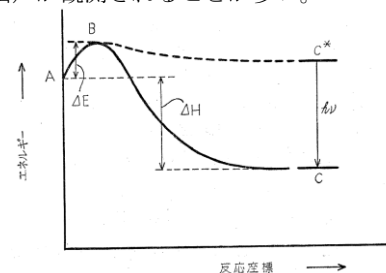
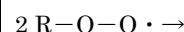
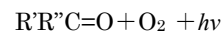
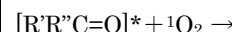


表 美守, 有機合成化学協会誌, 26, 464-478 (1968).

有機化合物の常温での酸化では、



( $[\text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{O}]^*$  は励起状態のカルボニル基、 ${}^1\text{O}_2$  は一重項酸素 (第 4 回) を示す) で表される反応が起きて、その後、



とした微弱な化学発光が観測される。

山田理恵, ぶんせき, 7, p.329, 2021.

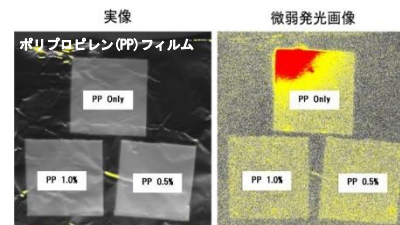


図 12 PP の発光画像 (左: 実像、右: 発光画像、疑似カラー表示) 上: 抗酸化剤無し、右下: 抗酸化剤 0.5%、左下: 抗酸化剤 1%

オゾンにジメチルスルフィド ( $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$ ) を添加すると、求核反応 (第 5 回 P.4) によりオゾンドは図 6-6 のように分解して、その結果、 $\text{C=C}$  結合が酸化されつつ切断された最終生成物 (2 つのカルボニル ( $\text{C=O}$  結合をもつ化合物)) を得る (副生成物としてジメチルスルホキシド ( $\text{CH}_3\text{-SO-CH}_3$ ) も生じる)。この反応は酸化開裂反応の一つである<sup>11</sup>。

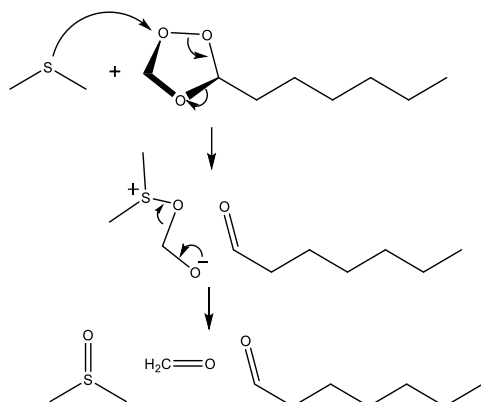


図 6-6 オゾンによる  $\text{C=C}$  結合の酸化反応の最終段階。

### 過マンガン酸イオンによる $\text{C=C}$ 結合の酸化反応

オゾンの他にも、 $\text{C=C}$  結合の酸化開裂を誘導できる試薬があり、その一つが過マンガン酸カリウム ( $\text{KMnO}_4$ )<sup>12</sup> である。過マンガン酸イオンはマンガン(VII)原子と 4 個の  $\text{O}$  原子からなる正四面体型の錯体であり、オゾンと同様に協奏的に *syn* 付加する。この反応を硫酸の存在下で進行させると (図 6-7)、二酸化マンガン ( $\text{MnO}_2$ ) を生じながら、2 つのカルボニルが得られる。これは、 $\text{Mn}$  の酸化数が +7 から +4 へ変化するように、*syn* 付加して形成された 2 つの  $\text{Mn-O-C}$  結合が切断される際、オキソニウムイオンの  $\text{H}^+$  と反応した片側の  $\text{Mn-O-C}$  結合の  $\text{O}$  原子が  $\text{Mn}$  原子と解離して水酸基 ( $-\text{OH}$ ) となる一方で、もう片側の  $\text{Mn-O-C}$  結合で  $\text{Mn}$  原子が  $\text{O}$  原子から解離する結果、 $\text{C-C}$  結合の  $\sigma$  電子の対が電子欠乏状態の  $\text{O}$  原子に移動して  $\pi$  電子となるためである。その結果、 $\text{C-O-H}$  結合でも  $\text{H}^+$  を放出 (水分子と結合してオキソニウムイオンが生成) して、その電子対が欠乏したカルボカチオンと  $\text{C=O}$  結合をあらたに生じる。

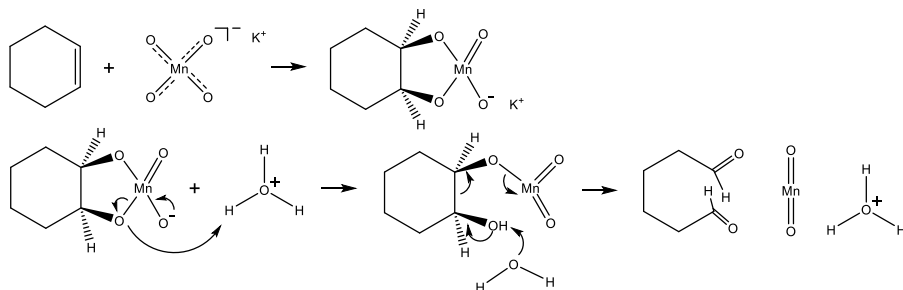
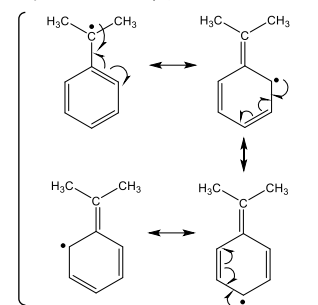


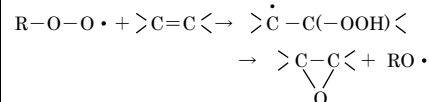
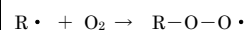
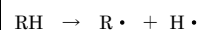
図 6-7 硫酸酸性の条件のもとでの  $\text{KMnO}_4$  によるシクロヘキセンの酸化開裂。

5 共鳴法でも理解することができる。



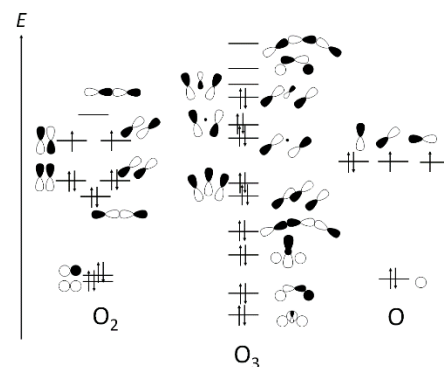
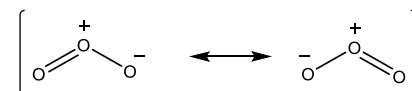
6 極微量のクメンが熱や光で励起されたり、環境中の微量のラジカル発生剤や反応活性な固体表面との反応が低頻度であっても誘起されたりすることが最初の反応を誘起する。そしてクメルラジカルが少量でも生成すると、連鎖的にクメルラジカルが増量されてゆく。

7  $\text{C=C}$  結合が酸素分子で酸化されてエポキシを生じる反応もよく知られている。この反応も、 $\text{RH}$  のホモ開裂反応から開始すると考えられている。



8 1,3-双極子:

$\pi$  電子を含む分子を共鳴法で表したときに、+と-の形式電荷が同一分子内で存在するように極限共鳴構造式を示すことができる 3 原子で構成される中性の化合物。オゾンの他に、カルボニルオキシド ( $\text{COO}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ ) などがある。



( $\text{O}$  原子の  $1s$  軌道の電子配置は省略)

9  $\text{O-O}$  結合の結合エネルギーは約  $170 \text{ kJ mol}^{-1}$  であり、 $\text{C-O}$  結合のそれは約  $350 \text{ kJ mol}^{-1}$  である。つまり、 $\text{C-O}$  結合が多い反応中間体の方が安定で、速く反応できる反応経路を与える。

10 生じたカルボニルオキシドは、それ自身で環化したり、二量化したりして ↓

生じたカルボニル基のうち、ホルミル基 ( $-\text{CHO}$ ) は特に酸化されやすく、過マンガン酸イオンとさらに反応して、カルボン酸 ( $-\text{COOH}$ ) を生じる (図 6-8)。この場合、酸 (オキソニウムイオン) の存在下でホルミル基からカルボカチオンが生じ、そこに過マンガン酸イオンの  $\text{O}$  原子が結合する。その後、 $\text{Mn}$  の酸化数が  $+7$  から  $+4$  へ変化する過程において、 $\text{Mn}-\text{O}-\text{C}$  結合が切断され、過マンガン酸イオンの残りの酸素原子がホルミル基の  $\text{C}-\text{H}$  結合の  $\text{H}$  原子を引き抜く結果、あらたに  $\text{C}=\text{O}$  結合が生じる。結果的に、シクロヘキセンは酸化開裂によってアジピン酸に変換される。一方、ケトン ( $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$ ) は、過マンガン酸イオンの  $\text{O}$  原子が引き抜ける  $\text{H}$  原子が存在しないため、過マンガン酸イオンとは反応しない。

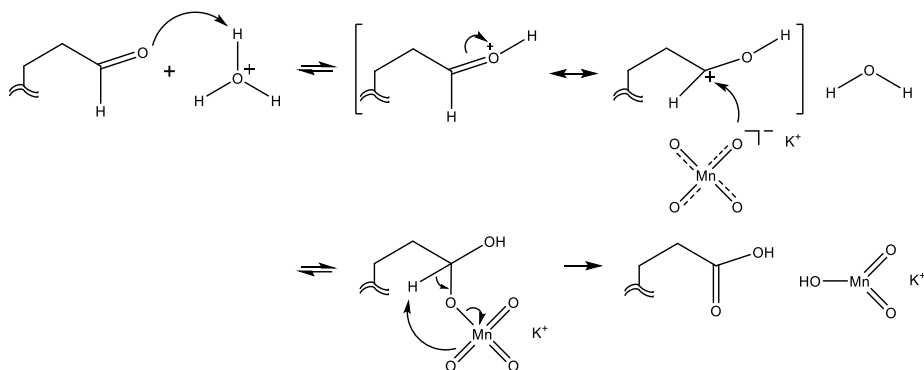


図 6-8 硫酸酸性の条件のもとでの  $\text{KMnO}_4$  によるアルデヒドの酸化反応。

過マンガン酸カリウムと  $\text{C}=\text{C}$  結合との反応では、過マンガン酸カリウム水溶液の液性を中性～塩基性にすると、過マンガン酸イオンが  $\text{C}=\text{C}$  結合に協奏的に *syn* 付加した後、プロトン ( $\text{H}^+$ ) を供給する分子はオキソニウムイオンではなく水分子となる (図 6-9)。オキソニウムイオン ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) と水分子の  $\text{pK}_a$  を比べると、 $\text{H}_3\text{O}^+ \ll \text{H}_2\text{O}$  (それぞれ  $-1.7, +15.7$ ) であるため、水分子の  $\text{H}$  原子は極めて解離しにくい。したがって、 $\text{Mn}$  の酸化数が  $+7$  から  $+4$  へ変化するよう  $\text{Mn}$  原子が  $\text{O}$  原子と解離することのみがトリガーとなって、 $\text{O}$  原子は水分子の  $\text{H}$  原子と反応して  $\text{H}^+$  を引き抜いて安定化できるようになる。つまり、 $\text{C}=\text{C}$  結合は開裂せずに、隣接した 2 つのヒドロキシ基 ( $-\text{OH}$ ) をもつ  $\text{C}-\text{C}$  結合へ変化する (ビシナルジオール<sup>13</sup> とよぶ)。 *syn* 付加の結果、2 つのヒドロキシ基は同じ立体配置となることが特徴となっている。

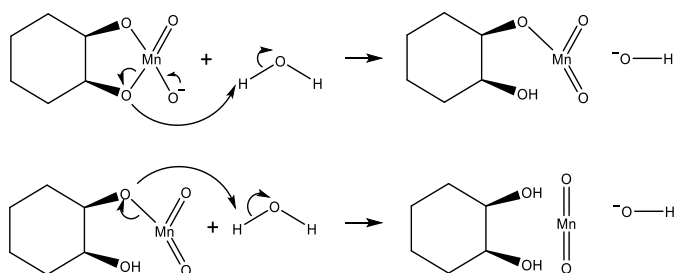
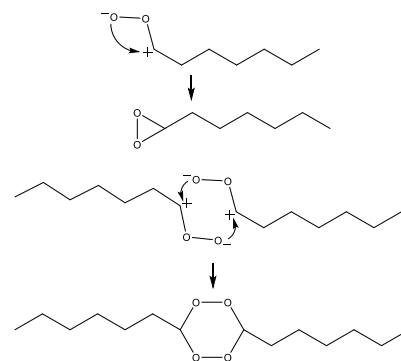


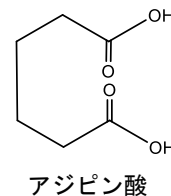
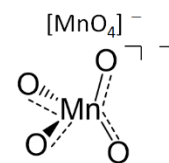
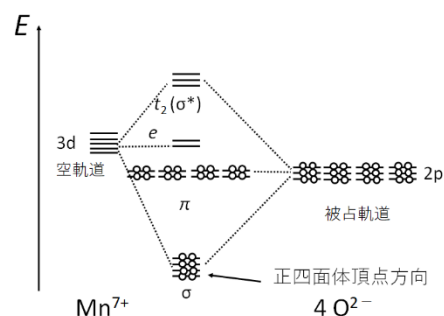
図 6-9 中性～塩基性の条件のもとでの  $\text{KMnO}_4$  による  $\text{C}=\text{C}$  結合の酸化 (可逆反応ではないため、塩基性水溶液でも  $\text{OH}^-$  が生成する)。

↑  
副生成物も与える。



<sup>11</sup> 最初の報告者である C.ハリースの名を冠して、Harries オゾン酸化ともよばれる。一方、オゾニドに対してジメチルスルフィドを添加する他に、水素とパラジウムを加える方法も知られている。また、水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ ) を加えると 2 つのアルコールを、過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) を加えると 2 つのカルボン酸を与えることも知られている。

<sup>12</sup> 過マンガン酸イオン  $\text{MnO}_4^-$  は、酸化数が 7 である  $\text{Mn}$  の錯体である。詳細は豊田『物性化学 2023 講義ノート』(第 10 回) を参照。



<sup>13</sup> ビシナルジオールをさらに酸化開裂させることも可能である。硫酸酸性のもとで過ヨウ素酸 ( $\text{HIO}_4$ ) を反応させると、以下の反応が進行して、ビシナルジオールから 2 つのカルボニル化合物が生じる。

アルキルベンゼンの側鎖も、硫酸酸性の条件のもと  $\text{KMnO}_4$  で酸化され、カルボキシ基に変換されることが知られている。ただし、*tert*-ブチルベンゼンは酸化されない。この反応機構には諸説あるが、主要因としては、アルキルベンゼン側鎖のラジカル化が開始反応と考えられている<sup>14</sup>。例えば、トルエンは図 6-10 のように、1 次反応（常温の環境でも極微量の有機分子が結合解離エネルギーを超えるほど熱励起されたり、環境中の微量のラジカル発生剤や紫外線、さらには反応活性な固体表面との反応が低頻度であっても誘起されたりすることが要因）あるいは 2 次反応 ( $\text{MnO}_4^-$  との衝突が要因) としてベンジルラジカル  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\cdot$  となる。ベンジルラジカルは反応中間体として安定であり、安定なラジカル種を生じることのないアルキルベンゼン側鎖は、酸化反応が進行しにくいことも理解される。

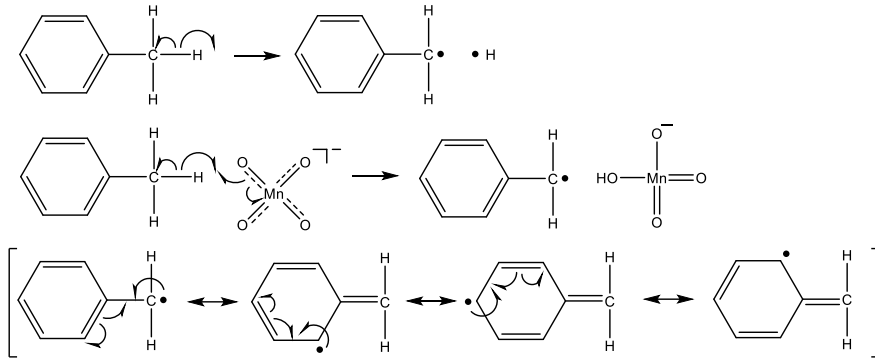


図 6-10 トルエンの酸化反応の第一段階（ベンジルラジカルの生成）。ベンジルラジカルの反応中間体としての安定性を共鳴法で表した。

ベンジルラジカルは  $\text{MnO}_4^-$  と反応し、あらたに  $\text{C}-\text{O}-\text{Mn}$  結合が生成する。Mn の酸化数が +7 から +5 へ変化するように Mn 原子が O 原子と解離することがトリガーとなって、ベンズアルデヒドが生じる（図 6-11）。

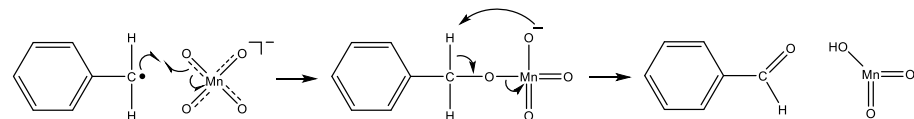


図 6-11 トルエンの酸化反応の第二段階。

ベンズアルデヒドは、硫酸によってプロトン化され、図 6-12 のように酸化されるため、その結果として安息香酸  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$  が生成する。

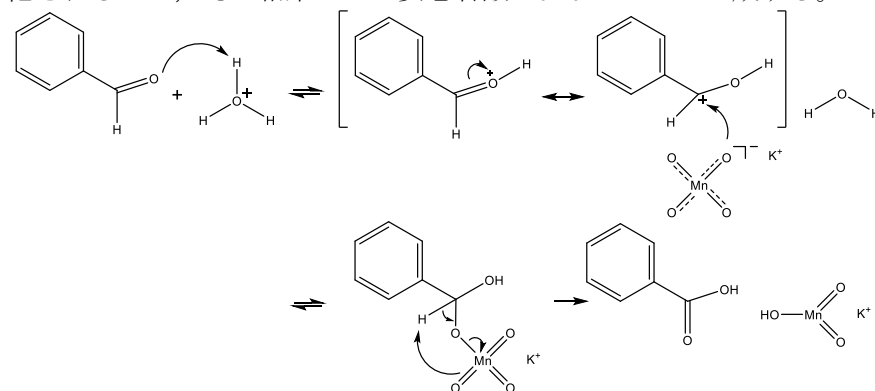
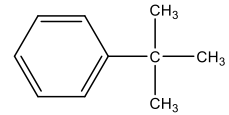
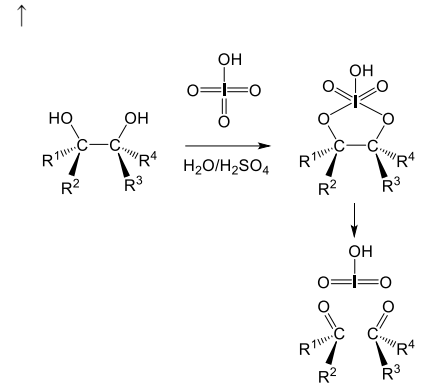


図 6-12 トルエンの酸化反応の最終段階。



*tert*-ブチルベンゼン

<sup>14</sup> 多くの教科書で取り扱われにくい反応である。ここでは次を引用して説明している。

伊藤, 児玉, 荻野, 深澤, 通 『マクマリー有機化学 (中) 第 8 版』, 東京化学同人, p568 (2013)

## クロム化合物によるアルコールの酸化反応

アルコール ( $R-OH$ ) も  $C=C$  結合をもつ化合物と同様に酸化されやすい。この酸化反応に用いられる代表的な酸化剤がクロム化合物である。第一級アルコール ( $R^1-CH_2-OH$ ) は硫酸存在下で二クロム酸カリウム  $K_2CrO_7$  により酸化され、アルデヒド ( $R^1-CHO$ ) となり、さらにカルボン酸 ( $R^1-COOH$ ) となる<sup>15</sup>。この反応は、二クロム酸カリウム ( $Cr$  原子の酸化数は+6) が硫酸によって加水分解され脱水することで三酸化クロム  $CrO_3$  を生じ、 $CrO_3$  の  $Cr$  原子とアルコールの  $O$  原子とが単結合を形成し、その後のプロトン移動反応により安定な反応中間体 (クロム酸エステルとよぶ) が生成することが第一段階となる (図 6-13)。

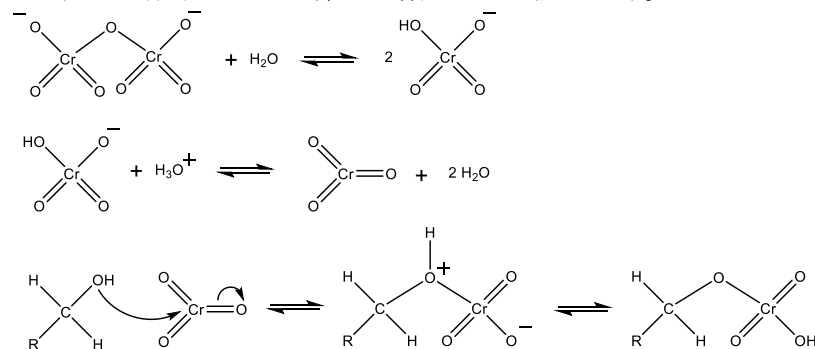


図 6-13 クロム化合物による第一級アルコールの酸化反応の第一段階。

第二段階 (図 6-14) は、クロム酸エステルでのアルコール由来の  $C-H$  結合からヒドリド ( $H^-$ ) が、クロム酸由来の  $O$  原子へ結合する反応過程だと考えられている<sup>16</sup>。その結果、アルデヒドと還元されたクロム化合物 ( $Cr$  原子の酸化数は+4) が得られる。

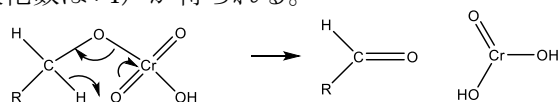


図 6-14 クロム化合物による第一級アルコールの酸化反応の第二段階。

生じたアルデヒドは、硫酸存在下で水分子と反応することで、ジェミナルジオール ( $R^1-CH(OH)_2$ ) となる。よって、再度  $CrO_3$  と反応することで、カルボン酸となる (図 6-15)。

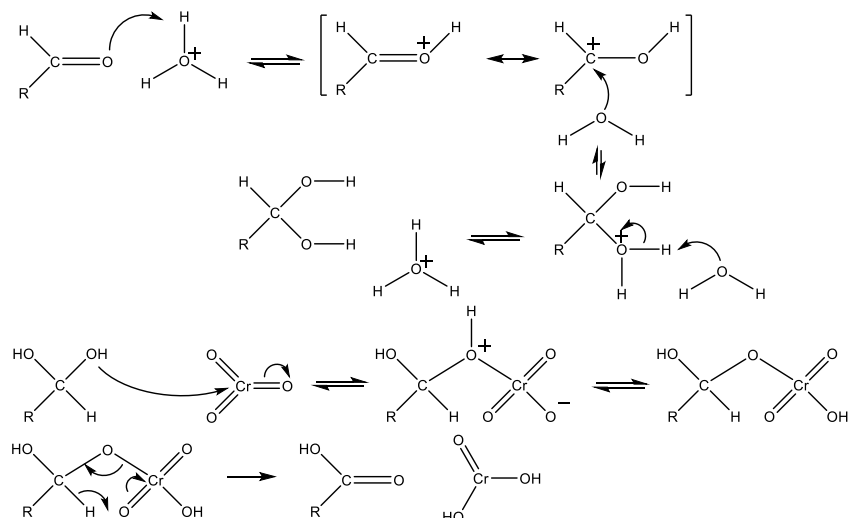
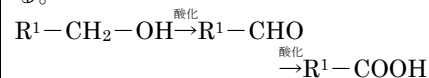


図 6-15 クロム化合物による第一級アルコールの酸化反応の最終段階。

<sup>15</sup> 第一級アルコール ( $R^1-CH_2-OH$ ) は容易に酸化されてアルデヒドに、そしてアルデヒドは酸化されてカルボン酸になる。



第二級アルコール ( $R^1R^2CH-OH$ ) も容易に酸化されてケトンになる。

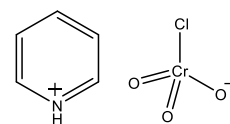


第三級アルコール ( $R^1R^2R^3C-OH$ ) はめったに酸化されない。

<sup>16</sup> クロム酸エステルからアルデヒドが生成する過程は  $OH$  基からのプロトン移動と考えられがちだが、最近の研究で、ヒドリドの移動で反応が進むと考えられている。

野依, 奥山, 柴崎, 檜山, ウォーレン有機化学第2版 (上), 東京化学同人, p.195 (2015)

上記の反応機構から、第二級アルコール ( $R^1R^2CH-OH$ ) も、硫酸存在下で  $K_2CrO_7$  により容易に酸化されてケトン ( $R^1R^2C=O$ ) になることがわかる (Johns酸化とよぶ)。そして、第三級アルコールは、ヒドリドとして移動できる H 原子が C 原子の周囲に存在しないため、 $K_2CrO_7$  では酸化されないことも理解できる。また、第一級アルコールの酸化反応の進行をアルデヒドでとどめるには、水分子が反応液中に存在しなければよいこともわかる。そこで、クロム酸誘導体を有機溶媒に可溶化できればよいので、有機合成ではクロロクロム酸ピリジニウム (特にジクロロメタン  $CH_2Cl_2$  によく溶解する) が頻繁に用いられている<sup>17</sup>。



クロロクロム酸ピリジニウム

<sup>17</sup> クロロクロム酸ピリジニウムの他にも、 $CrO_3$  とピリジンを用いることもある。

### C=C 結合のヒドロホウ素化の後に過酸化水素 $H_2O_2$ を反応させてアルコールを得る反応

第4回 (P.11) にて C=C 結合のヒドロホウ素化の反応機構を説明した。この反応で生じるトリアルキルボラン  $R_3B$  を塩基 (水酸化ナトリウムなど) 存在下で過酸化水素  $H_2O_2$  と反応させると、ホウ酸  $B(OH)_3$  とアルコールが生じることが知られている。この反応の第一段階は、過酸化水素 ( $pK_a=11.7$ ) が塩基とプロトン移動反応してヒドロペルオキシドイオンを生じ、これの HOMO とトリアルキルボランの LUMO (B 原子の  $2p_z$  軌道由来の空軌道) とが定常波として強め合うように衝突することで高い反応速度で進行する (図 6-16)。

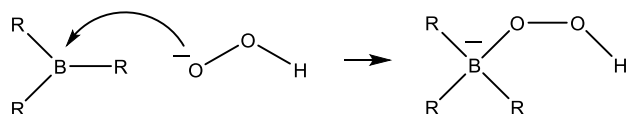


図 6-16 トリアルキルボランからアルコールを得る反応の第一段階。

第二段階では、O-O 結合や C-B 結合といった比較的不安定な結合が切断され、より安定な水酸化物イオンと C-O 結合が形成される。この過程がさらに 2 回繰り返される結果、ホウ酸エステル  $B(OR)_3$  が生じる (図 6-17)。

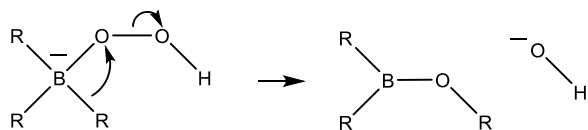


図 6-17 トリアルキルボランからアルコールを得る反応の第二段階。

最終段階 (図 6-18) では、 $B(OR)_3$  が 3 個の水酸化物イオンによって加水分解され、ホウ酸と 3 個のアルコール分子が生じる。

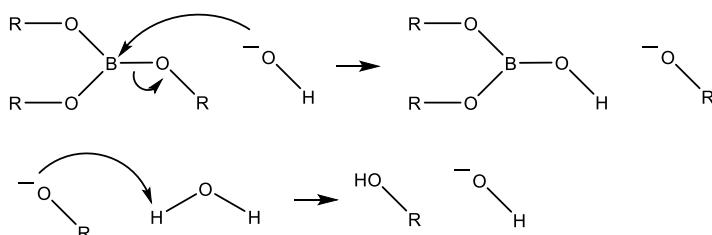


図 6-18 トリアルキルボランからアルコールを得る反応の最終段階。



ヒドロホウ素化の後に過酸化水素による酸化反応を行うことで、C=C結合はアルコールに変換されるが、このアルコールは、C=C結合の水和反応で得られる主生成物のアルコールと異なる場合があることに注意しておこう。例えば2-メチル-1-ブテンからアルコールを得ようとする場合、図6-19のように合成経路を選ぶことが必要になる。この理由は、ヒドロホウ素化が協奏反応で進行するため（第4回 P.11）、付加反応の選択性が水和反応（第4回 P.9）のそれと異なるからである。

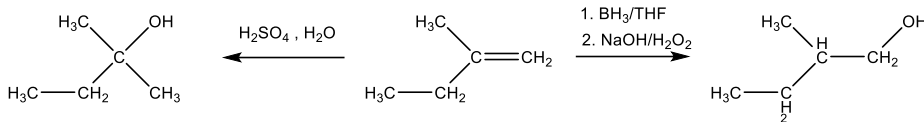


図 6-19 2-メチル-1-ブテン（中央）からアルコールを合成する2つの反応経路。

### ペルオキシカルボン酸での酸化反応（エポキシ化とBaeyer-Villiger酸化）

カルボン酸 R-COOH に過酸化水素を作用させるとペルオキシカルボン酸 R-C(=O)OOH（過カルボン酸ともよぶ）が生じる（図6-20）<sup>18</sup>。

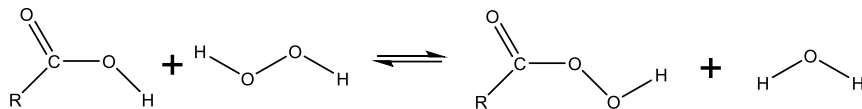


図 6-20 カルボン酸と過酸化水素との反応

ペルオキシカルボン酸は有用な酸化剤として有機合成に用いられる<sup>22</sup>。例えば、C=C結合はペルオキシカルボン酸によってエポキシドとなることが知られている（エポキシ化とよぶ）。このエポキシドはC=C結合に基づく幾何異性体に由来する立体配置を保持する、という実験結果も得られている。つまり、syn付加としてエポキシ化は進行する。この結果を説明するのがフロンティア軌道理論である。C=C結合のπ軌道に対して反応するペルオキシカルボン酸の分子軌道は、O-O結合のσ\*軌道である。したがって、遷移状態<sup>22</sup>の一部は図6-21のように理解される。

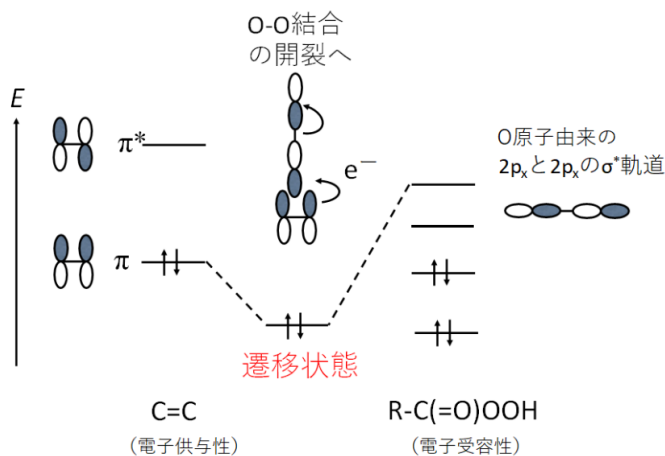


図 6-21 ペルオキシカルボン酸によるC=C結合のエポキシ化における遷移状態。



テトラヒドロフラン (THF)

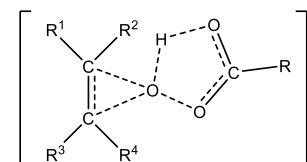
<sup>18</sup> この反応機構は諸説あり定まっていないが、過酸化水素とカルボン酸とのエステル化とみなされている。

野依, 奥山, 柴崎, 檜山, ウォーレン有機化学(上) 第2版, 東京化学同人, p.439 (2015)

<sup>21</sup> 図6-20の反応液が化学平衡に達したものを酸化反応に直接用いることがある。ただし、過酸化水素そのものはペルオキシカルボン酸のような高い選択性はなく有機化合物を酸化させるため注意が必要である。そこで、比較的安定な固体である *m*-クロロ過安息香酸が酸化反応に用いられることがよくある。

小方, 田伏, 有機合成化学, 18, 368-387(1960).

<sup>22</sup> 遷移状態の全体は下の通り。点線は結合と解離の中間の状態にあることを示している。



その結果、不安定な O—O 結合は切断され、カルボニル基に電子対ごと移動する。さらに、もとの O—H 結合の電子をつかって 2 番目の新しい C—O 結合をつくることで、エポキシドが生成する (図 6-22)。エポキシドは単離できるが反応性が高く、求核試薬と容易に S<sub>N</sub>2 反応 (第 5 回) して開環して有用な有機化合物を与える。

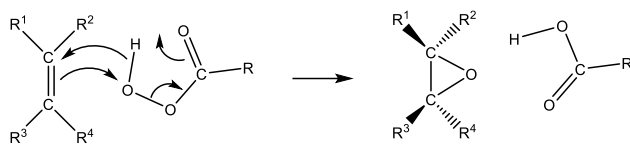


図 6-22 ペルオキシカルボン酸による C=C 結合のエポキシ化の反応機構。

バイヤーとビリガーは 1899 年に、ケトン ( $R^1R^2C=O$ ) にペルオキシカルボン酸を反応させるとエステル ( $R^1-C(=O)O-R^2$ ) が得られることを実験的に見出した (バイヤー-ビリガー酸化またはバイヤー-ビリガー転位とよぶ)。この反応機構はエポキシ化とは異なるものである。まず、C=C 結合よりも反応性が高い C=O 結合 (後述する) がペルオキシカルボン酸 (カルボン酸よりも弱い酸である) のプロトンと反応してカルボカチオンを生成し、ペルオキシカルボン酸イオンが結合して反応中間体を与える。次に、不安定な O—O 結合が切断され、カルボキシラートが脱離すると同時に、もとの C—C 結合の電子をつかって新しい C—O 結合をつくる。つまり、転位反応が起こる。最後の段階ではプロトン移動反応が起きて、カルボン酸とエステルが生じる。図 6-23 にはシクロヘキサノンのバイヤー-ビリガー酸化の反応機構を示した。

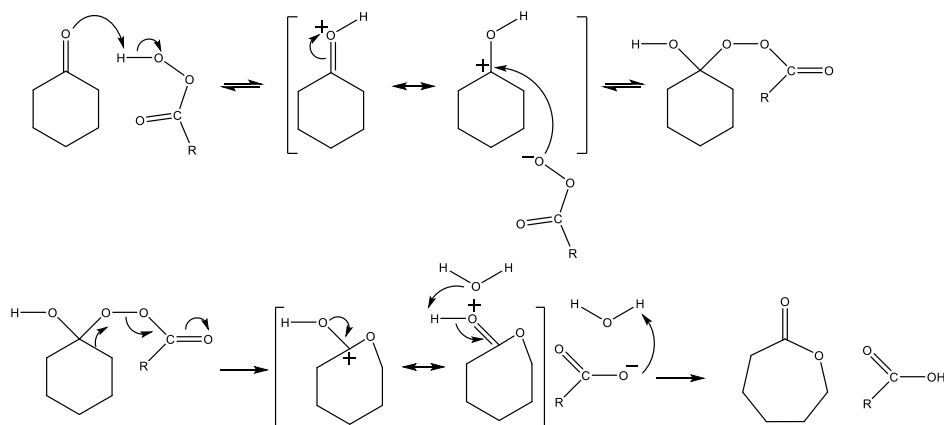


図 6-23 シクロヘキサノンのバイヤー-ビリガー酸化の反応機構。

バイヤー-ビリガー酸化においても、複数種の生成物が得られることが反応機構から予想される。つまり、 $R^1-C(=O)O-R^2$  か  $R^1-OC(=O)-R^2$  のどちらが主生成物となるだろうか。これは、新しい C—O 結合をつくる遷移状態では全体が正電荷を帯びることに着目すれば、カルボカチオンを安定化できる、置換基をより多くもつアルキル基 (超共役の寄与) もしくはベンゼン環 (ペンタジエニルカチオンの寄与) が反応選択性を決めると考えることができ、それを支持する実験結果が多数報告されている。

## C=O 結合の還元

これまで説明してきたように、C=O 結合は高い反応性を示す。HOMO と LUMO のエネルギー準位を数値シミュレーションで解析してみると、図 6-24 のようになり、C=C 結合の HOMO よりも C=O 結合のそれは低い一方で、C=O 結合の LUMO が C=C 結合のそれよりも低い。つまりフロンティア軌道理論 (第 3 回) によれば、C=O 結合は化学反応する際には電子供与性ではなく、電子受容性が高い反応物として寄与することになる。C=O 結合をもつ化合物について、実験結果として知られている電子受容性の高さと LUMO のエネルギー準位をまとめたものが図 6-25 である<sup>23</sup>。

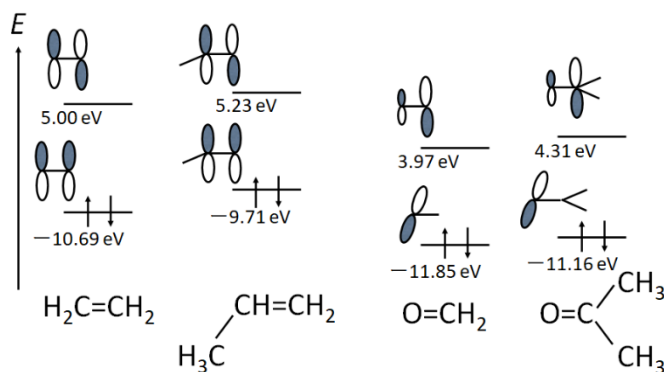


図 6-24 エチレン (CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>), プロペン (CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ホルムアルデヒド (CH<sub>2</sub>=O), アセトン ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O) の HOMO と LUMO のエネルギー準位の比較<sup>24</sup>

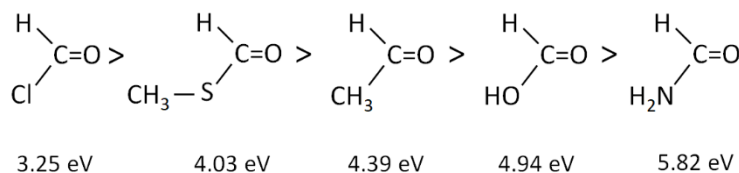


図 6-25 電子受容性の高さの序列と LUMO のエネルギー準位<sup>25</sup>

C=O 結合の電子受容性の高さは、共鳴法 (図 6-26) を用いても理解することができる。電気陰性度の大きな O 原子に  $\pi$  電子の電子対が偏った極限共鳴構造式を表すことができるため、形式電荷として正となる C 原子の方が求核剤と衝突した際に結合をつくりやすいと理解できる。

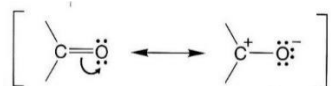


図 6-26 カルボニル基の電子受容性を表す共鳴法。

C=O 結合をもつ化合物が電子供与性の試薬と反応して還元されると、C-O 結合、C-H 結合、C=C 結合などを生じる。例えば、水素化ホウ素ナトリウム NaBH<sub>4</sub> は強い還元剤であり、カルボニル化合物 (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=O) は還元されてアルコキシド (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CH-O<sup>-</sup>) を生じる (図 6-27)<sup>26</sup>。次いでアルコキシドがボラン BH<sub>3</sub> と反応して安定化して、さらに別のアルコキシドを生成する。これらアルコキシドは、反応液の溶媒 (メタノール等) と反応してアルコールとなる。アルコキシドを得る前に反応液に大量の水が混入していると、NaBH<sub>4</sub> は分解してしまう<sup>27</sup> ため、カルボニル化合物を還元できなくなることに注意が必要である。

<sup>23</sup> C 原子の 2p 軌道の原子軌道のエネルギー準位よりも、O 原子のそれは低い (第 3 回)。よって、第 4 回 (P.15) の説明にならえば、C=O 結合における 2p 軌道と  $\pi$  軌道、または 2p 軌道と  $\pi^*$  軌道のエネルギー差は、C=C 結合のそれよりも小さくなる。よって、C=O 結合の  $\pi^*$  軌道は、C=C 結合のそれよりもエネルギー準位が低くなる。そして、 $\pi^*$  軌道の波動関数は、C 原子と O 原子の原子軌道の一次結合と見なしたときに、2p 軌道のエネルギー準位が高い C 原子側の展開係数の方が大きくなる。

<sup>24</sup> 図の出典：

友田修司『はじめての分子軌道法』講談社サイエンスフィク、2008、p.216。

<sup>25</sup> チオエステル (CH<sub>3</sub>SCHO) はアセチル CoA に含まれており、クエン酸回路など生体反応で多用される。C=O 結合に対して -Cl や -SCH<sub>3</sub> は誘起効果で C 原子が電子欠乏状態として安定化しやすい (LUMO がさらに低下する)。一方で、-OH や -NH<sub>2</sub> は  $\pi$  共役によって C 原子上にも  $\pi$  電子が非局在化するため C 原子は電子欠乏状態になりにくい (LUMO が高くなる)。

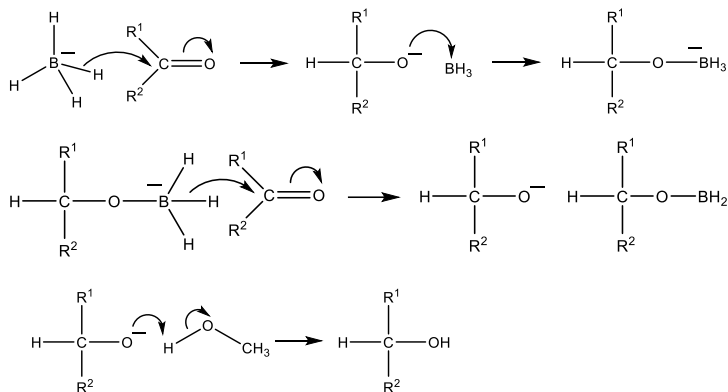
図の出典：

友田修司『はじめての分子軌道法』講談社サイエンスフィク、2008、p.217。

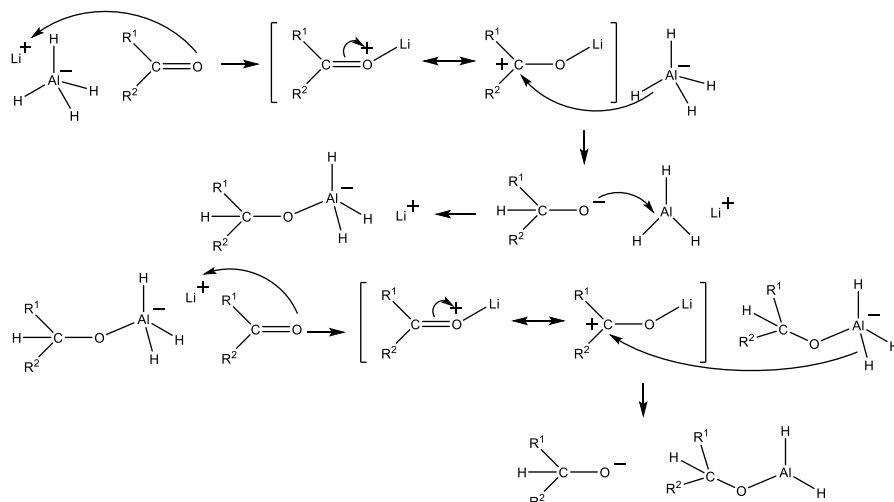
<sup>26</sup> BH<sub>4</sub><sup>-</sup> の中心の B 原子とカルボニル基の C 原子の間では反応が起きない。あくまでも B-H 結合の  $\sigma$  軌道が HOMO として、C=O 結合の LUMO と強め合うように重なり合って反応が起こる。よって、次の巻き矢印 (根元のほう) は間違いである。



<sup>27</sup> 水との反応で NaBH<sub>4</sub> は水素を発生する。NaBH<sub>4</sub> + 2H<sub>2</sub>O → 4H<sub>2</sub> + NaBO<sub>2</sub> これに基づき、最近、NaBH<sub>4</sub> は水素貯蔵材料としても関心がもたれている。


 図 6-27 カルボニル化合物の  $\text{NaBH}_4$  による還元。

水素化アルミニウムリチウム  $\text{LiAlH}_4$  も同じく  $\text{C}=\text{O}$  結合を還元する化合物である。ただし、 $\text{Li}^+$  が  $\text{O}$  原子に結合することで、 $\text{C}$  原子での電子の存在確率を低減させ、その結果、 $\text{Al}^-\text{H}$  結合と  $\text{C}=\text{O}$  結合がより反応しやすくなる (図 6-28)。その後は、生成したアルコキシドが溶媒とプロトン移動反応してアルコールを与える。つまり、 $\text{LiAlH}_4$  は  $\text{NaBH}_4$  よりも強い還元剤として使用される。


 図 6-29  $\text{LiAlH}_4$  によるカルボニル基のアルコキシドへの還元。

ハロゲン化アルキル ( $\text{R-X}$ ) に金属リチウムを作用させて得られる有機リチウム試薬 ( $\text{R-Li}$ )<sup>28</sup> も優れた求核剤であり、これがカルボニル化合物と付加反応して、アルコキシド ( $\text{R-CR}^1\text{R}^2\text{-O}^-$ ) を生じることが知られている (図 6-30)。

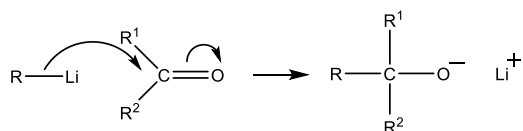
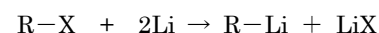


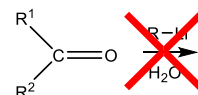
図 6-30 有機リチウム試薬とカルボニル化合物との反応

このリチウムアルコキシドが生じる時間が経過してから反応液に水を添加すると、アルコールを得ることができる (図 6-31)。もし、リチウムアルコキシドを生じる前に反応液に水が混入すると、プロトン移動によって有機リチウム試薬  $\text{R-Li}$  が  $\text{R-H}$  となり、カルボニル化合物は還元されなくなるので注意が必要である<sup>29</sup>。

<sup>28</sup> 有機リチウム試薬 ( $\text{R-Li}$ ) は、有機溶媒 (ジエチルエーテル  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$  等) の反応液中で会合体として存在していると考えられている ( $(\text{R-Li})_n$  とかくこともある)。極めて強い塩基であり、優れた求核剤である。



<sup>29</sup> 試薬の添加の順番を明記するために、化学反応式にも注意が必要である。必ず「1.  $\text{R-Li}$ , 2.  $\text{H}_2\text{O}$ 」と記すこと。以下はダメな記載例。



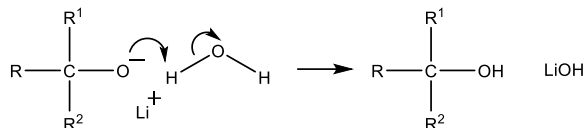


図 6-31 リチウムアルコキシドと水の反応。

金属リチウムは実験での扱いが難しい（空気中の水と激しく反応する）ため、より安定な金属マグネシウムを用いた試薬が<sup>30</sup>グリニャール<sup>Grignard</sup>によって開発された。ジエチルエーテルなどの有機溶媒に金属マグネシウムを加えて、その後ハロゲン化アルキルを添加すると、グリニャール試薬（ $\text{RMgX}$ ）が得られる。グリニャール試薬が得られる反応は  $\text{R-X}$  と  $\text{Mg}$  とのラジカル反応で開始すると考えられている。ハロゲン化マグネシウムと平衡状態をなしており、ジエチルエーテルと複合体をつくって反応液中に存在している（図 6-32）が、便宜上  $\text{RMgX}$  と表すことが多い。

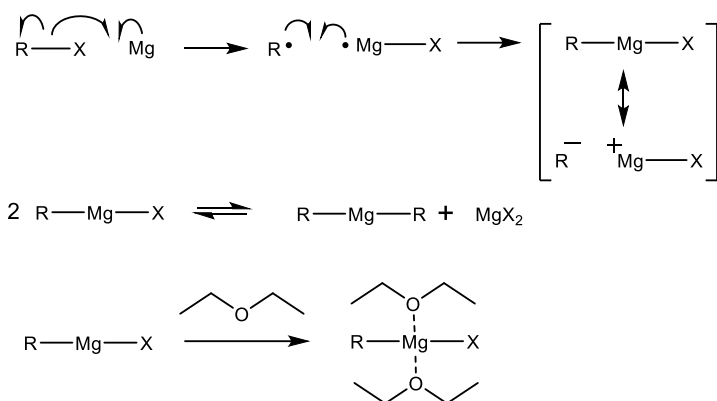


図 6-32 グリニャール試薬の生成。

グリニャール試薬が生成した反応液にカルボニル化合物を添加すると、図 6-33 のように付加反応が起こり、次いで、水を添加することで、アルコールが得られる。水があらかじめ反応液に存在すると、グリニャール試薬も水と反応して  $\text{R-H}$  となって、カルボニル化合物を還元できないので注意しなければならない。

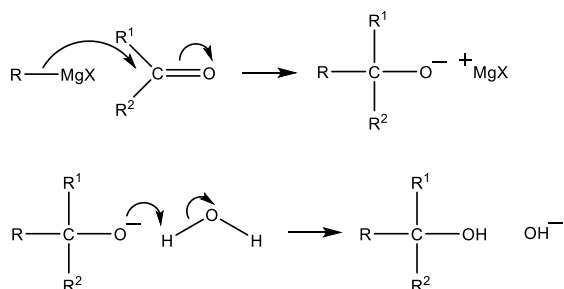


図 6-33 グリニャール試薬によるカルボニル化合物の還元。

有機リチウム試薬やグリニャール試薬は、 $\text{C=O}$  結合に対して還元するだけでなくアルキル基などを付加させることができる点で、有機合成に多用されている。

<sup>30</sup> この求核剤は<sup>バルビエ</sup>Barbierによって発見されたが、グリニャールによって広範囲の化合物で検証された。グリニャールは1912年にノーベル化学賞を受賞した。

ウォルフ キシュナー  
**Wolf-Kishner 還元**

$C=O$  結合の還元はしばしば、その化合物から  $O$  原子を除去するようにカルボニル基 ( $R^1R^2C=O$ ) をメチレン ( $R^1R^2CH_2$ ) へ変換できることを目的に活用される。この目的に合致する反応試薬は、濃い水酸化ナトリウム水溶液にヒドラジン  $N_2H_4$  を溶解しておくもので、 $C=O$  結合を含む化合物を添加して加熱する。すると、窒素ガスが脱離して反応が進行し、メチレンが得られる。この反応はウォルフェーキシュナー還元とよばれ、反応機構は図 6-34 の通りである。まず、ヒドラジンの  $N$  原子の非共有電子対の分子軌道が HOMO となり、カルボニル基の LUMO と強め合うように重なり合って反応する。その結果、 $N$  原子が電子を欠乏することになるが、 $N-H$  結合が切断され、 $H^+$  は電子が過剰の  $O$  原子と結合する。さらに  $C-N-H$  結合の  $H$  原子が  $OH^-$  イオンによって引き抜かれ、 $C=N$  結合が生じる ( $C-O$  結合も切断されて  $OH^-$  イオンが生成する)。 $C=N-NH_2$  をヒドラゾンとよぶ。ヒドラゾンは  $OH^-$  イオンによる 2 回の  $H$  原子引き抜きを受けて、窒素ガスとなり、 $C$  原子はその都度水分子から  $H$  原子を引き抜くことでメチレンとなる。

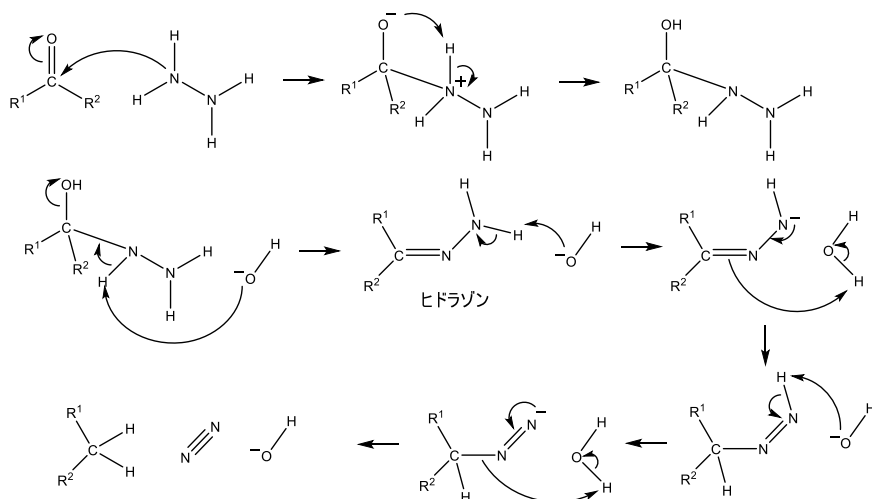
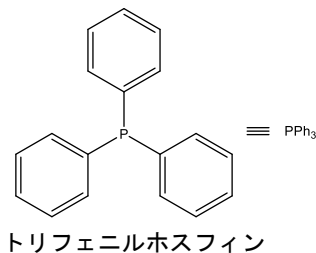


図 6-34 ウォルフェーキシュナー還元反応機構

 ウィッティッヒ  
**Wittig反応**

$C=O$  結合を  $C=C$  結合へ変換できる反応はウィッティッヒによって見出された<sup>31</sup>。この反応試薬はトリフェニルホスフィン ( $PPh_3$ ) とヨウ化メチル ( $CH_3I$ ) からホスホニウム塩をまず得て、そこに有機リチウム試薬 ( $RLi$ ) や水素化ナトリウム ( $NaH$ ) を添加して、 $H$  原子を引き抜いておくものである。トリフェニルホスフィンとはハロゲン化アルキルと  $S_N2$  反応することでホスホニウム塩を形成し、正電荷を帯びた  $P$  原子は  $C$  原子の負電荷を安定化できる (図 6-35)。この反応中間体をリンイリドとよぶ。

<sup>31</sup> ウィッティッヒはこの反応の発見の功績により 1979 年にノーベル化学賞を受賞した。



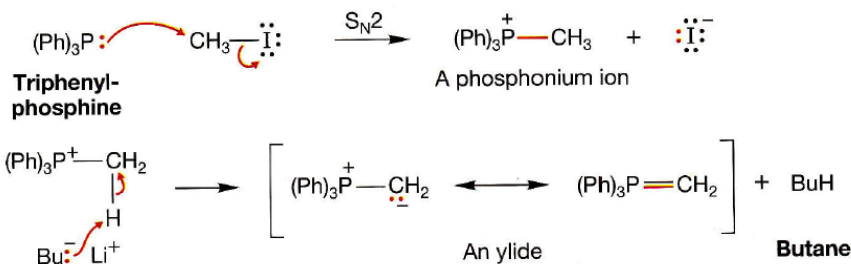


図 6-35 ウィッティッヒ反応の反応試薬。

リンイリドの HOMO と C=O 結合の LUMO とで強め合うように重ね合  
 いあたらに C-C 結合ができると、負電荷をもつ O 原子と正電荷をもつ P  
 原子とが結合してオキサホスフェタンという四員環化合物をつくる。この  
 四員環化合物は不安定なので、C-O 結合と P-C 結合を切断させて、そ  
 の電子対が移動してトリフェニルホスフィンオキシド ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ) と C=C  
 結合ができる。P=O 結合は二重結合の中でも最も安定な結合である (図 6-  
 36)。

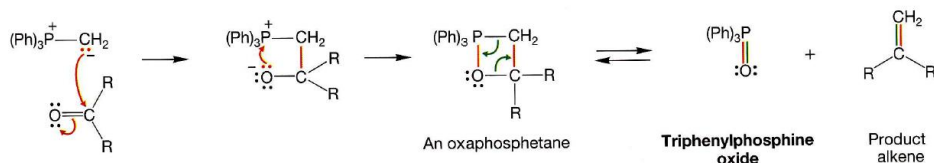


図 6-36 ウィッティッヒ反応の反応機構。

### 溶解金属還元

これまで説明してきた還元剤は、分子変換として有機物に由来した試薬  
 を用いてきたが、ここでは無機物の酸化還元反応のように金属がそのまま  
 還元剤として用いられる還元反応 (H 原子が結合する反応, もしくは, O  
 原子が解離する反応) を紹介する。

#### クレメンゼン還元

ウォルファーキシュナー還元は強塩基性条件 (濃い水酸化ナトリウム水溶  
 液) でカルボニル基を還元する反応だが、他の官能基によっては強塩基性  
 条件が適切でない場合がある。この時、酸性条件で還元できる反応が、金  
 属亜鉛 Zn (水銀と混和して亜鉛アマルガムとして利用) と濃塩酸を反応試  
 薬とするクレメンゼン還元である (図 6-37)。Zn が塩酸で  $\text{Zn}^{2+}$  と酸化され  
 溶解される際、その電子をカルボニル基が受け取り、その結果メチレン基  
 へ変換される。この変換の反応機構は極めて複雑で諸説ある。

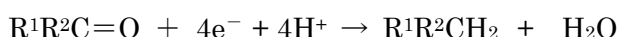
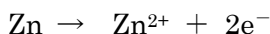


図 6-37 クレメンゼン還元反応式。

#### バーチ還元

金属 Na や金属 Li を液体アンモニアに添加すると、電子が金属から溶液に  
 放出され金属は溶解する。アンモニアが電子を受け取り水素ガスが発生す

<sup>32</sup> 電子は溶媒であるアンモニアが周囲  
 を取り巻くように構造化して安定化され  
 る (溶媒和電子とよぶ)。これは液体アン  
 モニアが青色を帯びることで確認され  
 る。動画で実験の様子を確認してく。  
<https://www.youtube.com/watch?v=gNLvgy-D9o>



この電子をアンモニア分子が受け取る  
 と、  
 $\text{Na} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{NaNH}_2 + (1/2)\text{H}_2 \uparrow$   
 という反応が進行して水素ガスが発生  
 し、ナトリウムアミド  $\text{NaNH}_2$  が生じる。

る<sup>32</sup>よりも速く電子を受け取ることができる有機物、つまり LUMO が低い有機化合物がこの反応液に存在すると優先的に還元される（バッチ還元とよぶ）。例えば  $C\equiv C$  結合は、この電子を受け取り、アンモニアから  $H^+$  が供給されることで  $C=C$  結合となる（図 6-38）。このとき、電子は  $C\equiv C$  結合の  $\pi^*$  軌道の一つを占めることになり、ラジカルアニオンが反応中間体として生じる（ $C\equiv C$  結合がやや弱くなるが、結合が解離するほど不安定化はしない<sup>33</sup>）。このラジカルアニオンが強い塩基としてアンモニアとプロトン移動反応すると、得られたラジカルは  $C=C$  結合をもっていることから、平面性のある構造となる。これは、*Z* 体 (*cis* 体) よりも *E* 体 (*trans* 体) の方が安定であるので（第 2 回）、再度プロトン移動反応して得られる生成物もほとんど *E* 体 (*trans* 体) となる。この結果は、第 4 回 (P.14 欄外) で説明したリンドラー触媒による水素添加反応が *Z* 体 (*cis* 体) を主生成物として与えやすいこととは異なるものとして重要である。

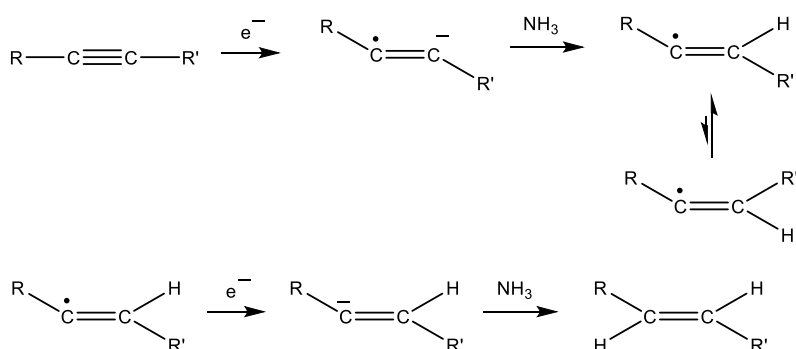


図 6-38 バッチ還元による  $C\equiv C$  結合の還元（水素添加して  $C=C$  結合へ変換される反応）。

バッチ還元ではベンゼン環も還元される。ベンゼン環が電子を受け取る LUMO は右図の通りであり、反応中間体であるラジカルアニオンでは 1,4 の位置での C 原子の原子軌道の展開係数が大きいので、H 原子を引き抜くための試薬であるアルコール（エタノール等）をこの反応液に加えておけば、パラ位にある C 原子がプロトン移動反応する（アルコキシドも生成する）。その結果、1,4-シクロヘキサジエンが生成する（図 6-39）。

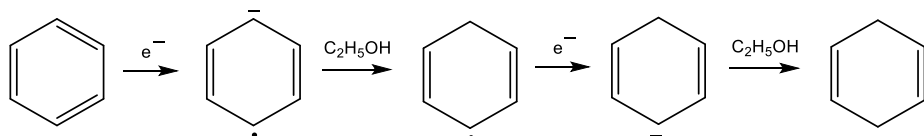
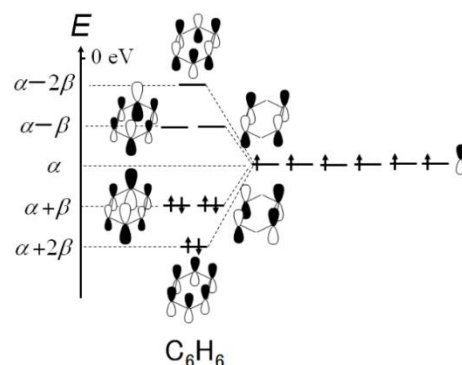
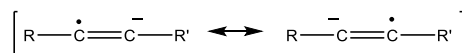


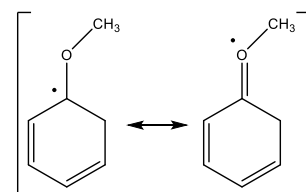
図 6-39 バッチ還元によるベンゼン環の還元。

ベンゼン置換体がバッチ還元する場合、置換基によってどの炭素原子が還元されるかが異なる。例えば、アニソール  $C_6H_5OCH_3$  の場合、不対電子はメトキシ基の結合した C 原子で安定化されやすい（図 6-40）<sup>34</sup> ことから、オルト位とメタ位の C 原子が還元された生成物が主生成物となる。このようなバッチ還元の配向性の理解には、第 5 回で説明した  $S_EAr$  反応のそれと同じことを適用してよい。

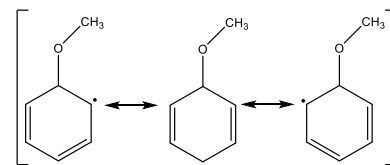
<sup>33</sup> 共鳴法でも理解できる。



<sup>34</sup> イプソ位にラジカルがくる場合の中間体の安定性は、シクロペンタジエニルカチオンのときと同じく、超共役で説明できる。



もし、ラジカルがオルト位にくる場合は、



となって超共役の寄与がなくなる。



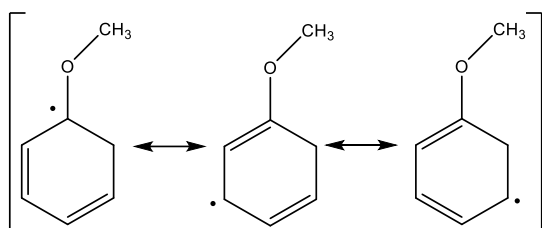


図 6-40 アニソールのバーチ還元において生成するラジカルの極限共鳴構造式。

### 【発展】O<sub>2</sub>分子と生物の関係

これまで説明してきたように、金属酸化物だけでなく空気中の O<sub>2</sub> さえ常温で有機化合物を酸化させる（この開始反応は、有機化合物における、低確率ではあるがラジカルを生成する反応であることに注意しよう）。そして、酸化された化合物を還元して元に戻そうとするには、特殊な反応条件や常温では不安定な化合物（瞬時に水と反応してしまう化合物など）を用いないといけなことがわかる。つまり、O<sub>2</sub>は微量であっても細胞にとっては望ましい小分子ではない。よって、ヘムの Fe(II)イオンによって O<sub>2</sub>分子を捕捉できるシトクロム c やヘモグロビン<sup>35</sup>のようなタンパク質を細胞が進化の過程で獲得する前から、細胞内へ浸透してくる少量の O<sub>2</sub>ならびに細胞内の代謝反応（図 6-41）で生じる微量の活性酸素（スーパーオキシドアニオンラジカル O<sub>2</sub><sup>-</sup>、過酸化水素 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、OH ラジカル・OH、一重項酸素 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> などの総称）<sup>36</sup>から細胞は自身の構成成分を守る必要があり、それが生物進化の上で大きな淘汰圧だったと考えられている。実際、現存する好気性生物だけでなく嫌気性生物<sup>37</sup>も、活性酸素を抑制および消去する機構をもっている。20~30 億年前に地球大気酸素濃度を向上させたラン藻も、当然、活性酸素を抑制および消去する機構を備えている。また、好中球における食胞作用や植物における感染時の防御機構などでは、積極的に活性酸素（O<sub>2</sub><sup>-</sup>や H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）を生成する酵素を活用して他者を分解するが、このときにも自身を活性酸素から守るために消去する機構をリンクさせている。

表 1 ■ 活性酸素・ラジカルの生成反応

活性酸素・ラジカル		主な生成反応
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	励起 1 重項酸素	光増感反応 OCl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> LOO <sup>•</sup> + LOO <sup>-</sup> (本文参照) (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の酸化) (Russel 反応)
O <sub>3</sub>	オゾン	O <sub>3</sub> + O (紫外線)
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	スーパーオキシド(アニオン)ラジカル (pK <sub>a</sub> =4.9)	O <sub>2</sub> + e <sup>-</sup> O <sub>2</sub> + R <sup>•</sup> O <sub>2</sub> + H <sup>•</sup> (e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> ) (1 電子オキシダーゼ) (還元性ラジカル) (放射線)
HO <sub>2</sub>	ヒドロペルオキシラジカル	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + H <sup>+</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	過酸化水素 (pK <sub>a</sub> =11.8)	O <sub>3</sub> + 2e <sup>-</sup> O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + e <sup>-</sup> O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup> (2 電子オキシダーゼ) (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> の 1 電子還元) (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> の不均化反応) (本文参照)
•OH	ヒドロキシルラジカル (pK <sub>a</sub> =11.9)	Haber-Weiss 反応 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> → •OH + H <sup>•</sup> (水の放射線分解)
R <sup>•</sup>	(有機)ラジカル	R + (•OH, HO <sub>2</sub> <sup>•</sup> , ラジカル) R + ROO <sup>•</sup> (RO <sup>•</sup> ) → R <sup>•</sup> + ROOH(ROH)
ROO <sup>•</sup>	ペルオキシラジカル	R <sup>•</sup> + O <sub>2</sub> → ROO <sup>•</sup> R + <sup>1</sup> O <sub>2</sub> → ROO <sup>•</sup>
ROOH	ヒドロペルオキシド	R + ROO <sup>•</sup> → R <sup>•</sup> + ROOH
RO <sup>•</sup>	アルコキシルラジカル	ROO <sup>•</sup> →
OHC-CH <sub>2</sub> -CHO	マロンジアルデヒドなど 脂質酸化分解中間体アルデヒド	(酸化反応)
OCl <sup>-</sup>	次亜塩素酸	Cl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (ミエロペルオキシダーゼ)
RNHCl	N-クロロミン	RNH <sub>2</sub> + OCl <sup>-</sup> (非酵素的)
NO <sup>•</sup>	一酸化窒素	アルギニン + O <sub>2</sub> (NO 合成酵素)
NOO <sup>-</sup>	ペルオキシナイトライト	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO <sup>•</sup> (非酵素的)

 図 6-41 活性酸素の生成反応<sup>38</sup>

<sup>35</sup> シトクロム c やヘモグロビンのヘム鉄の Fe(II)イオンには、第 5 回 P.20 で説明したポルフィリンの 4 個の N 原子と、ポリペプチド鎖に含まれる（ヒスチジン由来）イミダゾール N 原子が配位している。5 配位（四角錐構造）で Fe(II)イオンの d 電子は高スピン配置であるが、O<sub>2</sub>分子が配位することで 6 配位（八面体構造）となり低スピン状態となる。d 電子のスピン状態が高スピンから低スピンに変わることによって、Fe(II)イオンがポルフィリン環の中心にわずかに引き込まれ、イミダゾール基も移動することで、O<sub>2</sub>分子が捕捉される。ヘモグロビンにはヘム鉄が 4 個結合しており、1 個のヘム鉄が O<sub>2</sub>分子を捕捉した結果であるイミダゾール基の移動でヘモグロビン全体の構造が変化し、他の 3 個のヘム鉄の O<sub>2</sub>分子捕捉を促進する（アロステリック効果とよぶ）。

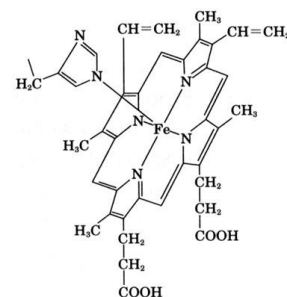


図 9-16 ヘム

<https://info.ouj.ac.jp/~hamada/Quantumch/subject/cq/chap9/text/cq980905.html>

(最終閲覧日 2023 年 5 月 2 日)

<sup>36</sup> O<sub>2</sub><sup>-</sup>と <sup>1</sup>O<sub>2</sub> は、いずれも空気中の酸素分子（三重項酸素 <sup>3</sup>O<sub>2</sub>）よりも反応性が高い。また・OH も OH<sup>-</sup>より反応性が高く、有機化合物から H 原子を引き抜きやすい。これら活性酸素の分子軌道と反応性についての詳細は、豊田『物性化学 2023 講義ノート』（第 4 回と第 5 回）を参照。

<sup>37</sup> 好気性生物：

酸素を利用した代謝機構を備えた生物。

嫌気性生物：

増殖に酸素を必要としない生物。

<sup>38</sup> 図の出典：

浅田, 化学と生物, **37**, 251-259 (1999)

・ラジカルと O<sub>2</sub> 分子との反応を抑制する

ミトコンドリアや葉緑体における電子伝達系では、分子間で電子の授受に齟齬が生じると、構成分子でラジカルが生じやすい。しかしこれらは、隣接する周囲の有機分子（主に π 共役系の化合物）が反応することで、O<sub>2</sub> 分子との反応は抑制されている。

・遷移金属イオンと O<sub>2</sub> 分子との反応を選択的にする

Fe だけでなく、Cu, Co, Cr, Ni などの遷移金属イオンのアクア錯体は、水中で O<sub>2</sub><sup>-</sup> と反応して、反応性の高い・OH を生成する<sup>39</sup>。これを抑制するために、ポルフィリンだけでなく多くの種類の配位子（例えばフィチン酸）を細胞は合成し、細胞内部で錯体としている。そのうち、ポルフィリンと結合した遷移金属イオンのいくつかは、タンパク質に収納され、O<sub>2</sub> 分子の捕捉と有効活用に成功していると理解されている。

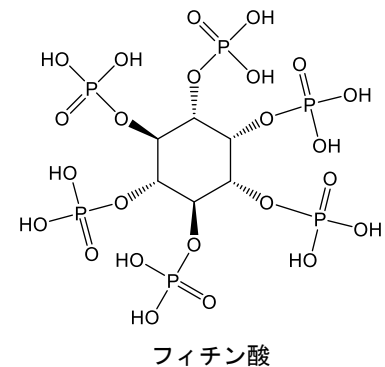
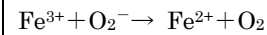
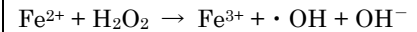
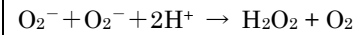
・細胞内の酸素濃度を下げる

動物細胞や植物細胞はその自身の大きさを数 μm ~ 数十 μm としている。また、タンパク質や細胞内小器官のおかげで細胞質の粘度は極めて高い。このことは、細胞膜を透過して侵入する O<sub>2</sub> 分子の細胞質内の拡散速度を小さくことに効果があり、細胞膜から細胞中心へ濃度勾配が 10<sup>-2</sup> ~ 10<sup>-3</sup> であることが知られている。つまり、細胞中心の O<sub>2</sub> 濃度を著しく下げするために、細胞構造や大きさ、および細胞質の総タンパク質量が維持されていると考えることが可能である。

・光増感反応を抑制する

第 3 回で説明したように光吸収して励起状態となった π 共役化合物は、項間交差によって長寿命化することがある。その結果、基底状態に戻るより前に、(三重項の) O<sub>2</sub> 分子と反応して一重項酸素 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> を生じうる。この <sup>1</sup>O<sub>2</sub> が周囲の有機化合物を酸化する(光増感反応とよぶ)。この π 共役化合物の代表例がポルフィリンである。したがって、動物細胞だけでなく植物細胞の葉緑体であってもポルフィリン生合成は緻密に制御されており生成後もタンパク質へすぐに結合させて、遊離したポルフィリンが細胞内に過剰量蓄積されないようになっている。

<sup>39</sup> 例えば以下の反応が知られている  
(<sup>ハーバー・ワイス</sup>Haber-Weiss反応とよぶ)。



**演習問題**
**[6-1]**

酢酸  $\text{CH}_3\text{COOH}$  に過酸化水素水を加えた反応液を、イソブチレン  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$  に作用させて化合物 **A** を得た。ジエチルエーテル中にブロモベンゼン  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$  と金属  $\text{Mg}$  を添加した反応液に化合物 **A** を加え、その反応液に希塩酸を加えたところ、化合物 **B** と **C** が得られた。硫酸で酸性とした二クロム酸カリウム水溶液を **B** と **C** それぞれに加えたところ、**B** から化合物 **D** が得られたが、**C** は変化しなかった。**A**~**D** の構造式をそれぞれ示せ。

**[6-2]**

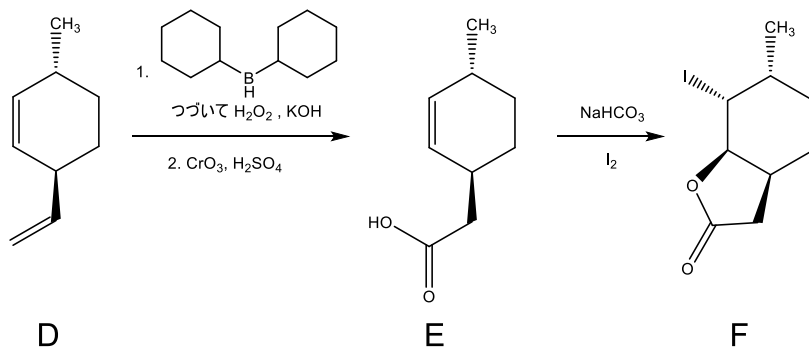
以下の問(i)(ii)にそれぞれ答えよ。

(i) 液体アンモニアに金属  $\text{Na}$  とエタノールを加えると反応液が青色に呈色した。この反応液を安息香酸 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ ) に作用させたときに得られる主生成物の構造式を示せ。また、これの反応機構を説明せよ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。

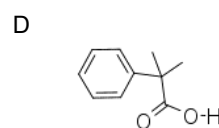
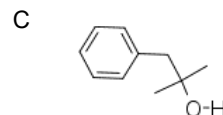
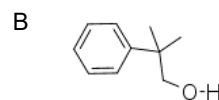
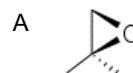
(ii) 液体アンモニアに金属  $\text{Na}$  を加えた反応液が青色から完全に無色になった後に、プロピン  $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{CH}$  とヨウ化メチル  $\text{CH}_3\text{I}$  を添加したときに得られる主生成物の構造式を示せ。また、これの反応機構を説明せよ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。

**[6-3]**

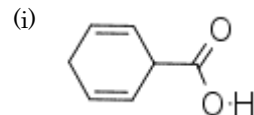
次の合成経路により化合物 **D** から化合物 **F** を得た。各段階の反応機構を説明せよ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。なお、ヨウ素  $\text{I}_2$  は  $\text{C}=\text{C}$  結合に対して  $\text{Br}_2$  と同様の機構で反応するとしてよい。



[6-1]の略解：



[6-2]の略解：



[6-3]の略解：

**D**→**E**：

ヒドロホウ素化してから、過酸化水素と  $\text{KOH}$  で 1 級アルコールを合成。その後、1 級アルコールをカルボキシ基へと酸化。

**E**→**F**：

ヨウ素を  $\text{C}=\text{C}$  結合へ *trans* 付加。カルボキシ基を炭酸水素ナトリウムで中和してカルボキシラートとし、 $\text{S}_{\text{N}}2$  反応の求核剤とすると、ヨウ化物イオンが脱離して 5 員環が生じる。