

## 第7回 有機化合物の反応 (4)

### 小分子どうしが結合するには<sup>1</sup>: 付加反応と縮合反応

#### 付加-脱離機構と脱離-付加機構

第6回の酸化還元反応において、カルボニル基 (C=O 結合) の主な酸化反応 (KMnO<sub>4</sub> や CrO<sub>3</sub> による酸化, バイヤー-ビリガー酸化) と還元反応 (NaBH<sub>4</sub> や LiAlH<sub>4</sub> による還元, ウォルシュ-キシュナー還元, ウィッティッヒ反応) ではいずれも, C=O 結合が酸化剤や還元剤の付加を受けて四面体型の反応中間体となり, 続いて脱離反応が起きると整理することができる。これらを付加-脱離機構とよぶ。

有機化合物の置換反応でも, S<sub>N</sub>1 反応や S<sub>N</sub>2 反応 (第5回) ではなく, 付加-脱離機構に分類されるものがある。例えば図7-1で表した π 共役系の化合物 1 の置換反応 (共役置換反応とよぶ) は, S<sub>N</sub>1 反応と S<sub>N</sub>2 反応のいずれにも分類されないことが実験結果として知られている。

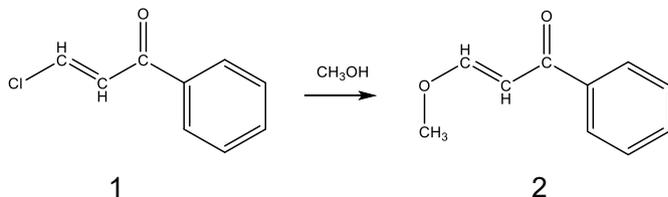


図7-1 π 共役系の化合物 1 の置換反応。

反応速度解析の結果, この反応機構も, 分子どうしが衝突して付加する反応中間体が極めて安定化されており, その後に脱離反応が進行すると理解されている。まず, 1 のベンゼン環側鎖の π 共役系で Cl 原子が結合している C 原子にメタノール CH<sub>3</sub>OH の O 原子が求核的に付加する (図7-2) 2。次に, 溶媒のメタノールとプロトン移動反応することで, 安定なエノール反応中間体<sup>3</sup>が生成する。エノールが C=O 結合 (ケト) に戻るときに Cl 原子が脱離し<sup>4</sup>, C=C 結合も元に戻る。このとき E 体 (trans 体) が Z 体 (cis 体) よりも安定なので, 生成物も E 体となる。この生成物 2 は π 共役が分子全体に広がっており, エンタルピー的に安定な化合物である。

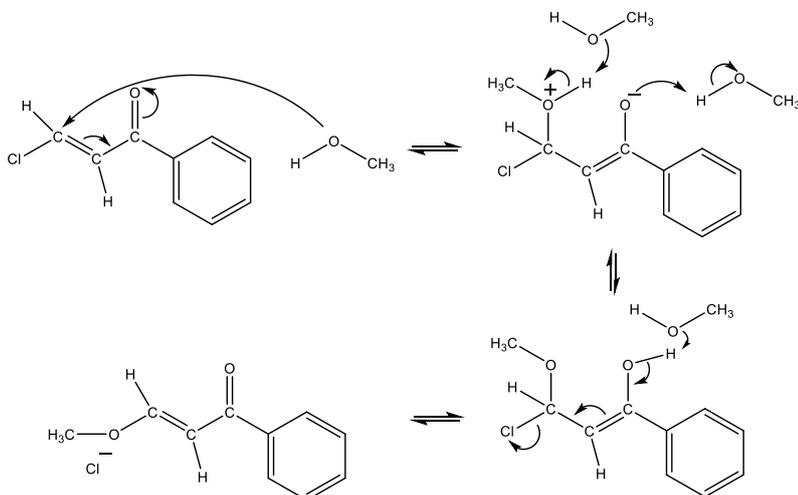
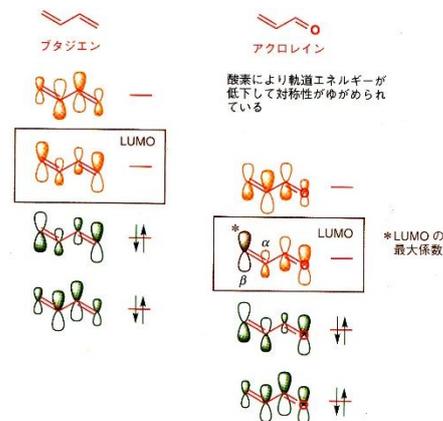


図7-2 共役置換反応の反応機構 (付加-脱離機構)。

<sup>1</sup> 第1回 P.5 で説明した生命起源に関わる化学進化モデルとその実験では, 生体構成分子の小分子 (単量体) の生成が議論されてきた。第6回までで基本的な有機反応を説明してきたので, 今回からは, それら小分子がどのように活性化されれば (非酵素的な) 化学反応で結合しうるのであるのか, を解説する。

<sup>2</sup> Cl 原子が結合している C 原子が反応する理由は, 電子供与性のメタノール (HOMO は O 原子の 2p 軌道由来) が求核剤となると, 電子受容する LUMO は末端 C 原子の原子軌道の展開係数がもっとも大きいのである。さらに Cl 原子が誘起効果 (電気陰性度が高い Cl 原子側に電子が偏る) で C 原子の電子受容性を高めていると理解できる。1,3-ブタジエン CH<sub>2</sub>=CH-CH=CH<sub>2</sub> とアクロレイン CH<sub>2</sub>=CH-CHO の分子軌道を比較した図は次の通り。



野依, 奥山, 柴崎, 榎山, ウォーレン有機化学第2版 (上), 東京化学同人, p.515 (2015)

<sup>3</sup> エノールおよびその互変異性体であるケトは第5回 (P.15) で説明した。一般に, エノールよりもケトの方が安定である (C=O 結合の方が C=C 結合よりも安定であるため)。したがって, 反応中間体としてエノールが生成した際, C-OH 結合がオキソニウムイオン共存下では H<sup>+</sup> を引き抜き水分子が脱離しうが, オキソニウムイオンがなければケトに戻る。

<sup>4</sup> メトキシ (-OCH<sub>3</sub>) が脱離してしまうと, もとの反応物に戻るだけである。

この付加-脱離機構の考え方は、芳香族化合物での求核反応の進行にも適用できる。芳香族化合物の置換反応については、第5回で求電子剤による $S_EAr$ 反応（ベンゼン環の $\pi$ 電子（HOMO）が強い電子供与性をもつため）を説明してきたが、適切な置換基（特にニトロ基）をもつベンゼン置換体であれば求核剤による芳香族求核置換反応（ $S_NAr$ 反応とよぶ）が進行する<sup>5</sup>。ここで重要なのは、Cl基などの脱離基が結合したC原子（イプソ位とよぶ）に求核剤（ここではメトキシド $CH_3O^-$ ）が直接付加すると、反応中間体であるシクロヘキサジエニルアニオンがニトロ基によって安定化される点である（図7-3）。

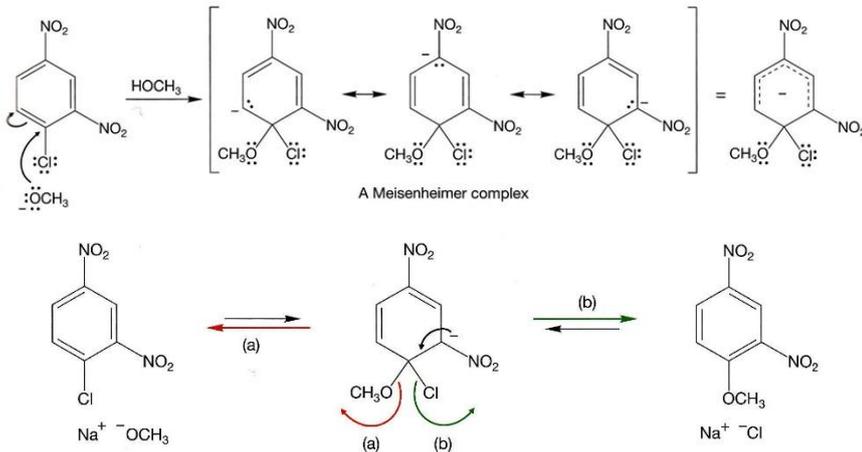


図7-3 芳香族化合物の求核置換反応の反応機構（付加-脱離機構）。

これとは逆に、脱離-付加機構で進行する芳香族化合物の置換反応について、ここでは2例を紹介する。

#### ・塩化ベンゼンジアゾニウム

極めて優れた脱離基の一つが窒素ガス（不活性ガス）であることから、ジアゾニウム塩（塩化ベンゼンジアゾニウム<sup>6</sup>）は加熱するだけで、それ自身でアールカチオン（ $\sigma$ 軌道の電子対が移動したため、シクロヘキサジエニルカチオンではないことに注意する）となる。このカチオンは、これまで説明してきた求核剤と同じようにはたらく（図7-4）。例えば、その反応液に水があれば付加反応でフェノールを、塩化物イオン（通常は、塩化銅(I)を加える（Sandmeyer反応とよぶ））があればクロロベンゼンを与える。

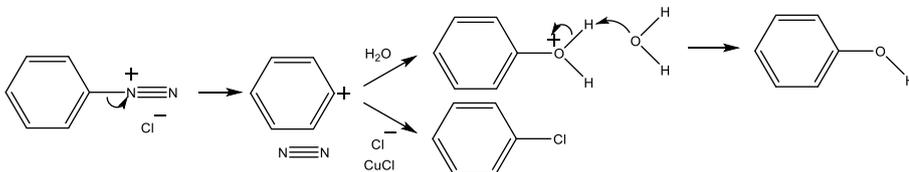
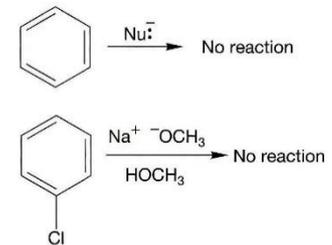


図7-4 塩化ベンゼンジアゾニウムの反応（脱離-付加機構）。塩化物イオンに塩化銅(I)を加えると高収率でクロロベンゼンが得られる<sup>7</sup>。

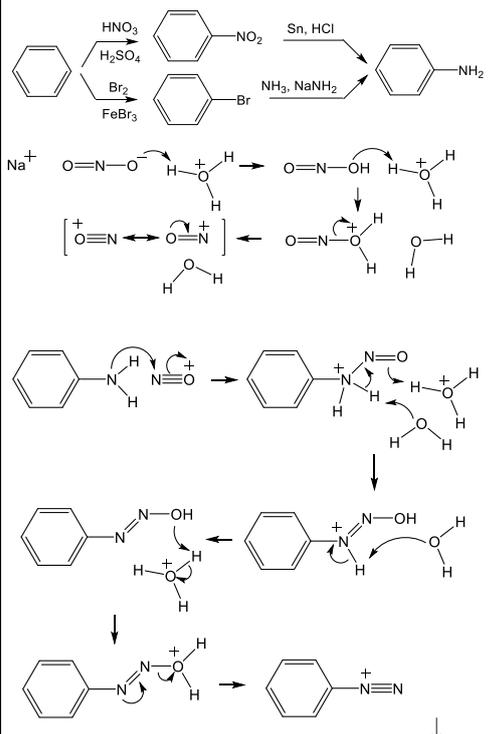
#### ・ベンザイン機構

金属Naを液体アンモニアに添加して青色の呈色<sup>8</sup>がなくなり透明になると、この反応液にはナトリウムアミド $NaNH_2$ という強い塩基が生じたことになる（第6回P.15）。この反応液をブロモベンゼン $C_6H_5Br$ に作用させると、アニリン $C_6H_5NH_2$ が得られることがわかった（図7-5上段）。ま



<sup>5</sup> ニトロ基だけでなく電子吸引基（ $-SO_2CH_3$ 基、 $-C\equiv N$ 基、 $-C(=O)CH_3$ 基）が脱離基のオルト位もしくはパラ位に置換されていれば、 $S_NAr$ 反応が進行しやすい。

<sup>6</sup> 塩化ベンゼンジアゾニウムの合成は以下の通りである。まず、ベンゼンから硫酸存在下の硝酸によってニトロベンゼンを得る（第5回）。次に、金属Snによる溶解金属還元（第6回）によってニトロベンゼンをアニリンに変換する。もしくは、ベンゼンをプロモ化してブロモベンゼンとして（第5回）、次に、液体アンモニウムとナトリウムアミドを試薬として（後述）ブロモベンゼンをアニリンに変換する。最後、亜硝酸ナトリウム $NaNO_2$ に塩酸を作用させてニトロソニウムイオン $NO^+$ を得てからアニリンを添加して塩化ベンゼンジアゾニウムを得る。



た、*o*-クロロアリールエーテル **3** に作用させると、*3*-メトキシアニリン **4** が主生成物として得られるという実験結果も報告された (図 7-5 下段)。これらの反応機構は、アミドイオン  $\text{NH}_2^-$  が塩基としてベンゼン環と直接プロトン移動反応することが開始反応と考えられており (図 7-6), その結果、 $\text{C-X}$  結合が切断され ( $\text{X}^-$  が脱離する) と反応中間体としてベンゼン環の  $\pi$  共役系とは異なる“異常な”  $\pi$  結合 (ベンゼン環の炭素原子がなす平面上に  $\pi$  結合があらわれる) があらたに生じる。これをベンザイン機構<sup>9</sup> とよぶ。この異常な  $\pi$  結合は強い電子受容性を示し、電子供与性のアミドイオン  $\text{NH}_2^-$  が付加してアミド基となり、最後にアリールアニオンがアンモニアとプロトン移動反応することで、芳香族性が戻る。

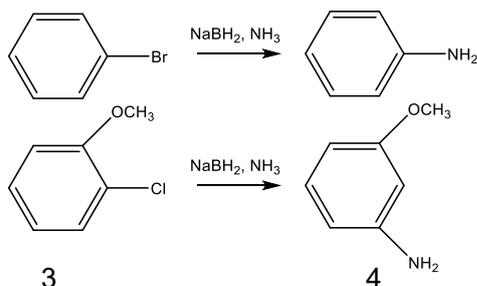


図 7-5 液体アンモニア中のアミドイオンを用いた芳香族化合物のハロゲンからアミドへの置換反応。

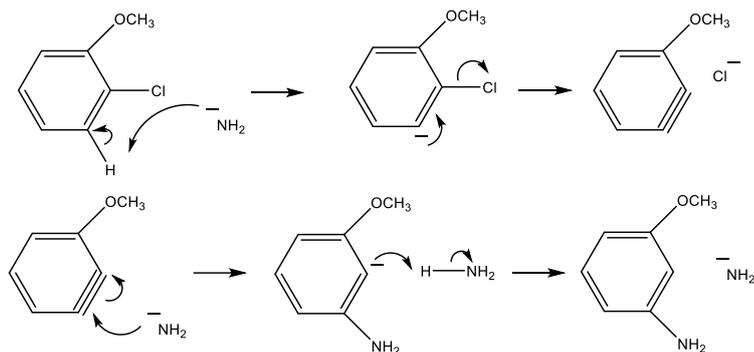


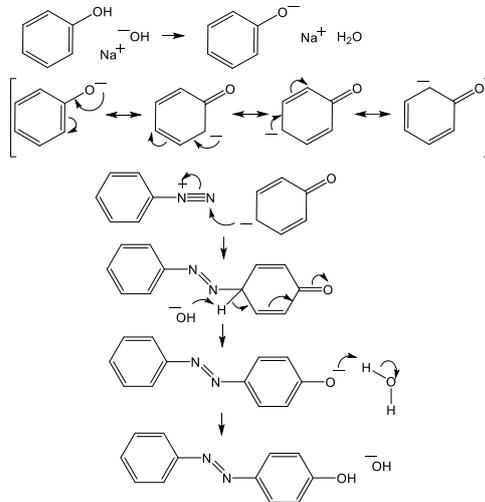
図 7-6 ベンザイン機構 (脱離-付加機構の一つ)。

**3** の置換反応において、メトキシ基 ( $-\text{OCH}_3$ ) のオルト位ではなくメタ位にアミド基が置換された理由は、メトキシ基による立体障害と、メトキシ基のもつ誘起効果と考えられており、ベンザイン機構が支持される結果でもある。アミド基もメトキシ基も  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反応ではオルト-パラ配向なので、液体アンモニウム中のナトリウムアミドによる本反応はメタ位でアミド基に置換できる有用な反応といえる。

### C=O 結合のアセタール化

$\text{C}=\text{O}$  結合は多くの化合物と付加-脱離機構で反応する官能基である。第 6 回で説明したように  $\text{C}=\text{O}$  結合の低いエネルギー準位の LUMO に対して求核剤が付加する。この付加反応は、水分子でも進行する (図 7-7)。

↑  
塩化ベンゼンジアゾニウムは、アゾ化合物の原料にもなる。例えば水酸化ナトリウムとフェノールを反応して得たナトリウムフェノキッドと塩化ベンゼンジアゾニウムが  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反応してアゾ色素が得られる (水酸化物イオンが触媒となる)。



<sup>7</sup> ザンドマイヤー反応の反応機構は諸説あり解明されていないが、アリールラジカルによる  $\text{Cu}$  原子の酸化還元が重要だと考えられている。

<sup>8</sup> バーチ還元 (第 6 回 P.16) に用いる反応試薬と同じであるが、溶媒和電子がアンモニアを還元した後であることが反応液の色の変化でわかる。

<sup>9</sup> 形式的にベンゼン (benzene) 環に三重結合 (アルキン alkyne) が 1 個含まれているため、ベンザイン (benzyne) とよぶ。

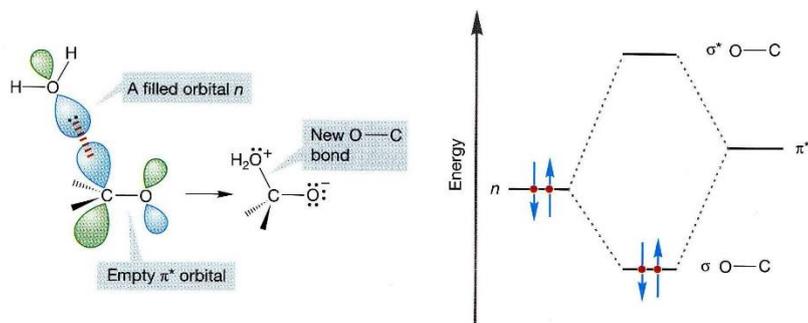


図 7-7 C=O 結合の LUMO である  $\pi^*$  軌道と水分子の HOMO である  $n$  軌道 (O 原子の 2p 軌道由来の非共有電子対の分子軌道) との重ね合わせ。

このとき、水の O 原子が C=O 結合の C 原子側と O 原子側のどちらに付加するだろうか。これは、C 原子側の方が LUMO での原子軌道の展開係数が大きいこと (活性化エネルギーが小さい経路を与える)、O 原子側に結合したときの O-O 結合と C 原子側に結合したときの C-O 結合とでは結合エネルギーが後者の方が大きい (反応中間体がより安定) ことの 2 つの理由で、C 原子側ということになる。その後、図 7-8 のように、もう一つの水分子とのプロトン移動反応を経て、ジェミナルジオール ( $R^1R^2C(OH)_2$ ) となる。

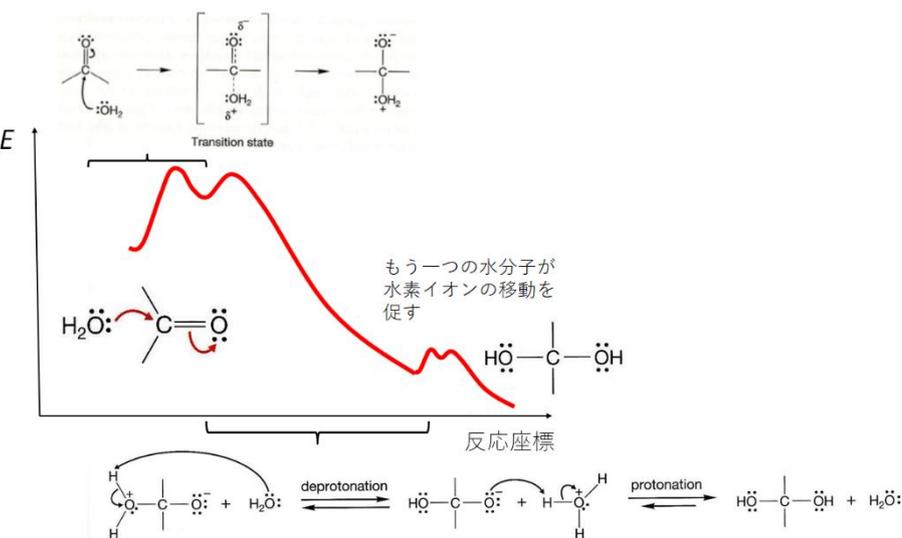
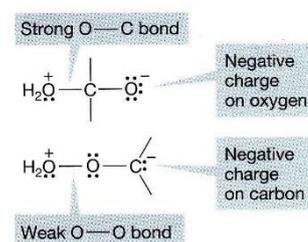


図 7-8 カルボニル基の水による付加反応。

この反応は、オキソニウムイオン (反応中間体を安定化) もしくは水酸化物イオン (優れた求核剤) を触媒として用いると、全体の反応の活性化エネルギーが下がり、高収率になる。しかし、反応機構が異なることに注意しよう。酸としてオキソニウムイオンを用いる場合 (図 7-9(a))<sup>10</sup>、オキソニウムイオンが電子受容性の LUMO で反応することになるので、C=O 結合の HOMO (O 原子の 2p 軌道由来の分子軌道) が強め合うように重ね合う。その結果、反応中間体が安定化し、そしてカルボカチオン側 (LUMO) に水分子の O 原子 (HOMO) があらたに結合することでオキソニウムを生成する。別の水分子がプロトン移動反応することで、ジェミナルジオールができる。塩基として水酸化物イオンをカルボニル基に作用させると (図 7-9(b))、水酸化物イオンが C=O 結合の C 原子に付加することで生じる C-O<sup>-</sup>結合が、水分子とプロトン移動反応する。



<sup>10</sup> C=C 結合の水和反応 (第 4 回 P.9) を思い出そう。

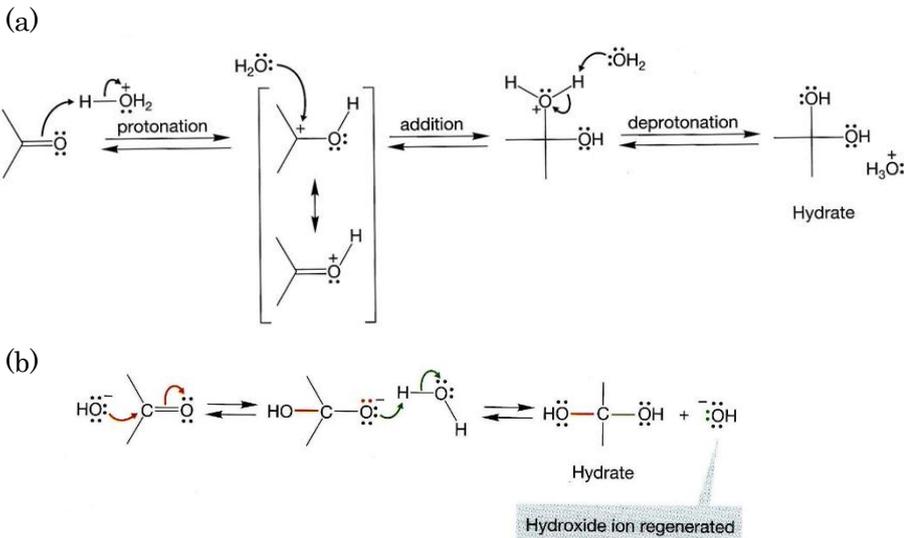


図 7-9 オキソニウム(a)あるいは水酸化物イオン(b)が触媒となる水の C=O 結合への付加反応。

この付加反応は C=O 結合とヒドロキシ基 (-OH) の間でも進行する。例えば、分子内で付加反応して環化する反応として D-グルコースが有名な例である。付加反応全体が可逆反応であり、六員環構造が安定であるため、直鎖構造から環状構造に自発的に反応が進行する。この付加反応の生成物を一般に、環状のヘミアセタール (-CH(OH)-O-) とよぶ (図 7-10)。

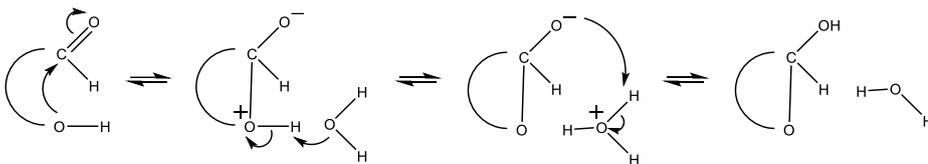


図 7-10 分子内での C=O 結合とヒドロキシ基との付加反応による環状ヘミアセタールの形成。

一方、直鎖構造のヘミアセタールは分子間の C=O 結合とアルコールの付加反応として得られる。これには少量の酸を必要とする。なお、ヘミアセタールはさらにアルコール分子と付加して、水分子が脱離するため、アセタール (-C(OR)<sub>2</sub>-) が得られる。まず、酸によってアルコールからオキソニウムイオンが生じ、このオキソニウムイオンが C=O 結合と反応し、そこへアルコールが結合した後に、H 原子を別のアルコールが受け取ることで、ヘミアセタールができる (図 7-11)。

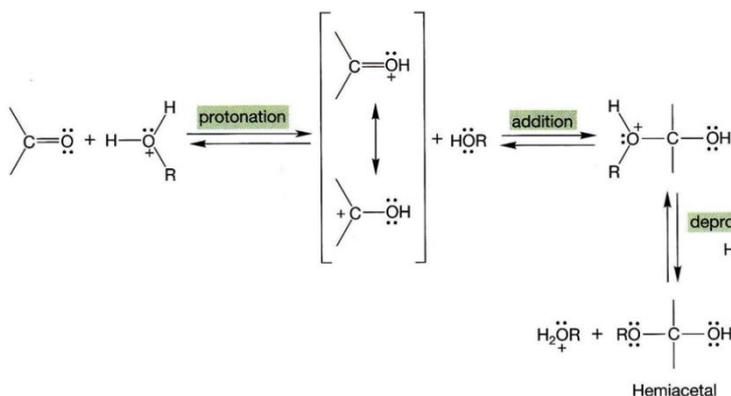
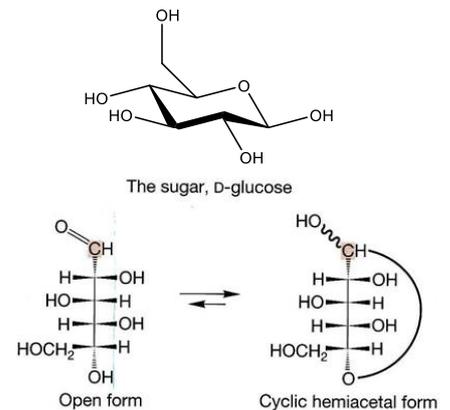


図 7-11 C=O 結合とアルコールの分子間付加反応の第一段階。



次に、ヘミアセタールのヒドロキシ基が別のオキソニウムイオンと反応し、水分子が脱離する (図 7-12)。ここで生じるカルボカチオンにアルコールの O 原子が結合することで、オキソニウムイオンとなり、その H 原子を別のアルコール分子が受け取ることで、アセタールとなる。この反応を C=O 結合のアセタール化 (もしくは単に、アセタール化) とよぶ。

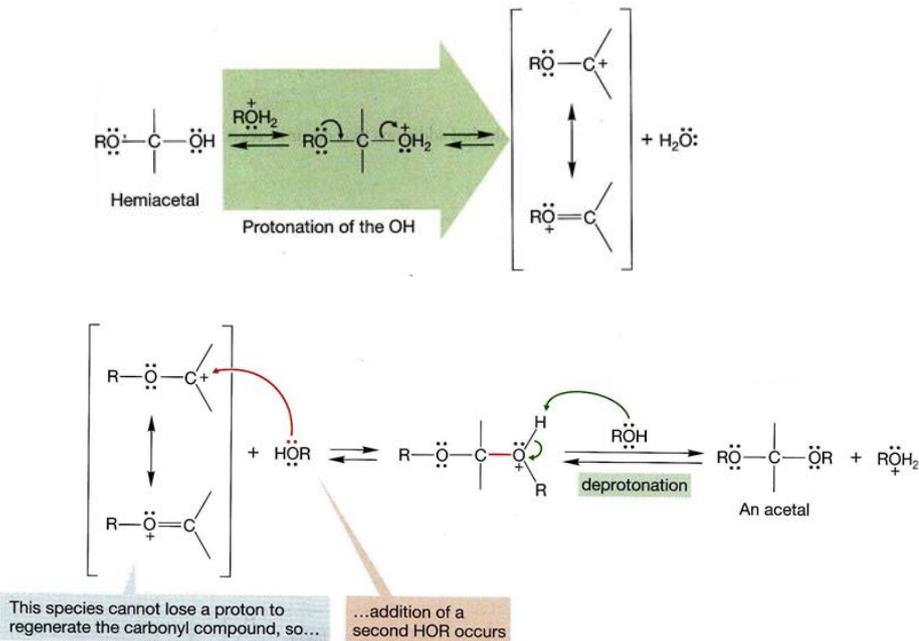


図 7-12 C=O 結合とアルコールの分子間付加反応の第二段階と最終段階。

アセタール化は脱水縮合の一つとして、有機合成で有用な反応である。例えば、C=O 結合と C=C 結合の両方をもつ化合物で、C=C 結合のみを還元 (水素添加) したい場合、多くの還元剤は反応性の高い C=O 結合ごと C=C 結合を還元してしまう。そこで、あらかじめアルコールで C=O 結合をアセタールに変換してから還元すれば、C=C 結合のみを還元できる (図 7-13)。その後、酸を加えれば、アセタール化の逆反応が進行して、C=O 結合に戻すことになる。このように、目的の官能基の変換のために、他の官能基を不活性化することを保護とよび、再度活性化することを脱保護とよぶ。

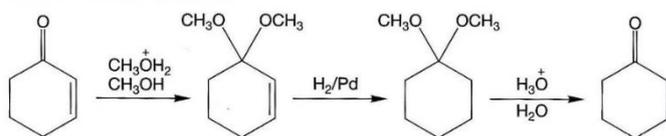


図 7-13 シクロヘキセノンからシクロヘキサノンの合成経路。

### C=O 結合とアミンとの脱水縮合

次に、C=O 結合と第一級アミンとの脱水縮合を説明しよう。酸を少量添加しておくことで、アミンもアンモニウムイオン  $\text{RNH}_3^+$  となり、アルコールのオキソニウムイオンと同様に C=O 結合と反応する。その C 原子 (LUMO での原子軌道の展開係数が大きい原子) へアミンの N 原子 (HOMO での原子軌道の展開係数が大きい原子) が結合した後に、H 原

子を別のアミン分子が受け取ることで、反応中間体としてカルビノールアミン（もしくはアミノメタノール，ヘミアミナールとよぶ）ができる（図 7-14）<sup>11</sup>。

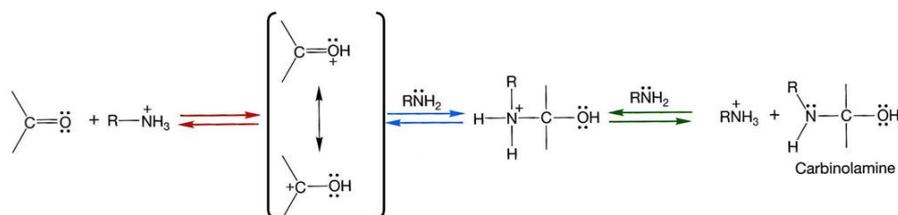


図 7-14 C=O 結合と第一級アミンの分子間付加反応の第一段階。

次に、アセタール化と同様に、カルビノールアミンのヒドロキシ基が別のアンモニウムイオンと反応し、水分子が脱離する（図 7-15）。ここで生じるカルボカチオンにアミンの N 原子が結合することで、アンモニウムイオンとなり、その H 原子を別のアミン分子が受け取ることで、イミン（ $R^1R^2C=NH-R$ ）となる。

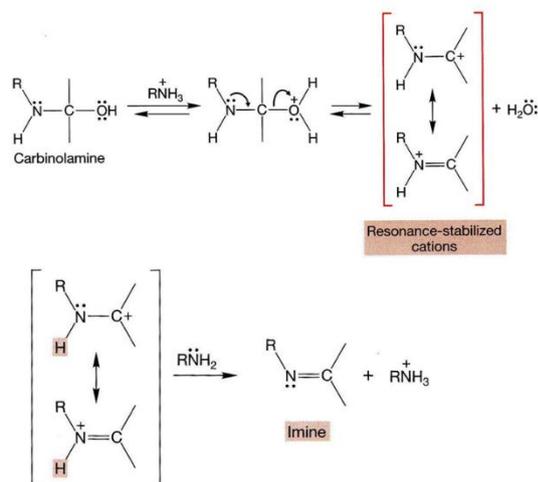


図 7-15 C=O 結合と第一級アミンの分子間付加反応の第二段階と最終段階。

この付加-脱離機構によって C=O 結合と第二級アミンとの反応も理解できる。しかし、カルビノールアミンとアンモニウムイオンの反応によって水分子が脱離した後に生じるイミニウムイオンでは、引き抜く H 原子がアミン側には存在しない（図 7-16）。そこで、アミンが塩基となって、イミニウムイオンの C 原子に隣接するメチレン基の H 原子を引き抜く結果<sup>12</sup>，エナミンが得られる（図 7-17）。

<sup>11</sup> ウォルファーキシュナー還元においても、カルボニル基にヒドラジンが同様の機構で付加することを説明した（第 6 回 P.14）。

<sup>12</sup> 適切な塩基（つまり求核剤）があればカルボカチオンに隣接するメチレン基から H 原子が引き抜かれることは、E1 反応として説明をした（第 5 回 P.7）。

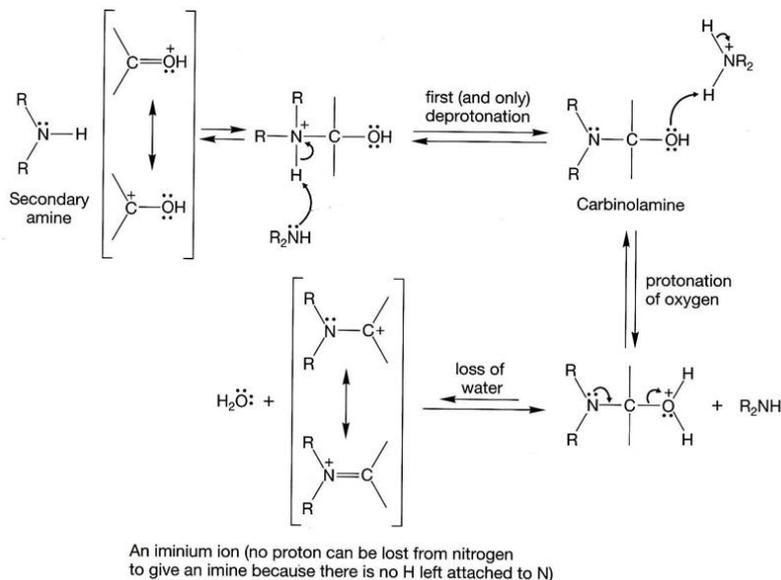


図 7-16 C=O 結合と第二級アミンの分子間付加反応の第一段階と第二段階。

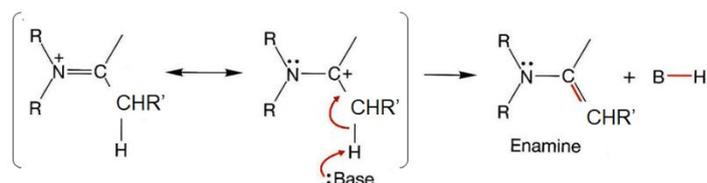


図 7-17 C=O 結合と第二級アミンの分子間付加反応の最終段階。

### カルボキシ基のエステル化とアミド化

カルボキシ基 ( $-\text{COOH}$ ) は第 6 回で説明したように、アルコールやケトンに酸化させたり、 $\text{C}=\text{C}$  結合を酸化開裂したりすることで得られる<sup>13</sup>。カルボキシ基は、アルコールと脱水縮合して、エステル ( $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ) に変換される。少量添加した酸が触媒となって進行するエステル化を **Fischer** のエステル化とよぶ。この反応は、酸に由来するアルコールのオキソニウムイオン ( $\text{R}'\text{O}^+\text{H}_2$ ) とカルボキシ基 ( $\text{RCOOH}$ ) とのプロトン移動反応で開始する (図 7-18)。このプロトン化したカルボキシ基は安定な反応中間体 (図 7-18 に共鳴法で表した) となり、アルコール分子が付加して、 $\text{H}$  原子が別のアルコール分子に引き抜かれることで、次の安定な反応中間体 (四面体型の中間体) となる (図 7-19)。

<sup>13</sup> このほかに、グリニャール試薬と二酸化炭素 (ドライアイスがよく用いられる) を反応させ、その後水 (もしくは酸) を添加するとカルボキシ基を得ることができる。

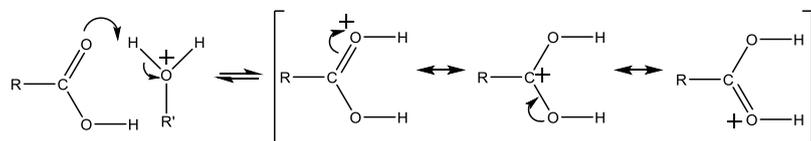
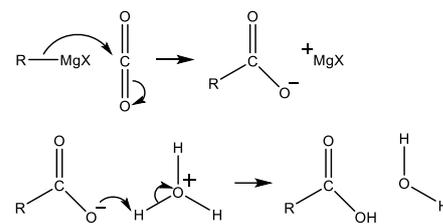


図 7-18 フィッシャーのエステル化の第一段階。

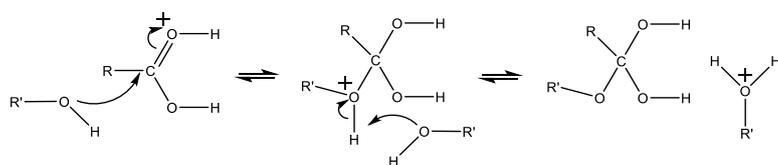
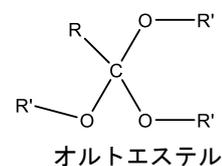


図 7-19 フィッシャーのエステル化の第二段階。



この四面体型の中間体に再度オキソニウムイオンが反応し、水分子が脱離して、ヒドロキシ基から C 原子へ電子対が移動してあらたな反応中間体となるが、その反応中間体の H 原子を別のアルコール分子が引き抜くことで、エステルが生じる (図 7-20)。なお、エステルに再度オキソニウムが反応してオルトエステルが生じることはない。その理由は、オルトエステルはエステルのような  $\pi$  電子の非局在化による安定化の寄与がないため、そもそもエステルよりも不安定な化合物だからである。

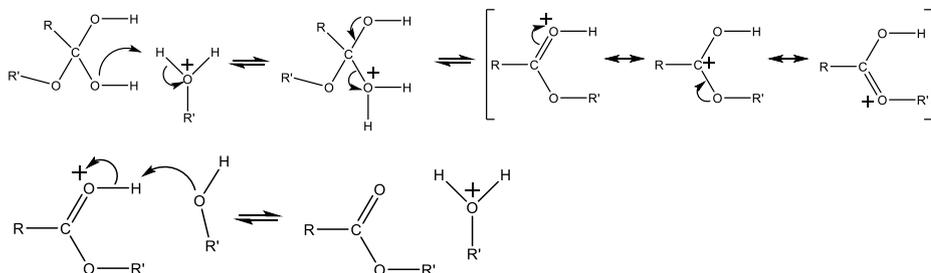


図 7-20 フィッシャーのエステル化の最終段階。

カルボキシ基は塩基 (例えば水酸化物イオン) を触媒としてアルコールと脱水縮合するだろうか。これの答は No である。カルボキシ基が水酸化物イオンとプロトン移動反応することで、カルボキシラートとなる。カルボキシラートは負電荷を非局在化しているため (図 7-21 上段)、アルコールの O 原子がカルボキシラートの C 原子へ求核的に付加することができないことがその理由である。しかし、ヨウ化メチルなど反応性の高いハロゲン化アルキルとはカルボキシラートは  $S_N2$  反応が進行し (図 7-21 下段)、その結果エステルを得ることができる。ただし、水酸化物イオンが共存していると、エステルは不可逆的にカルボキシ基とアルコールに分解<sup>14</sup>するので、注意を要する。

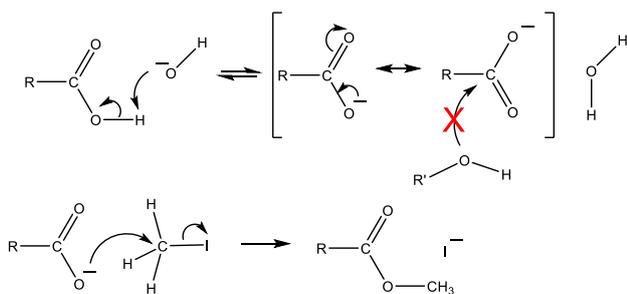
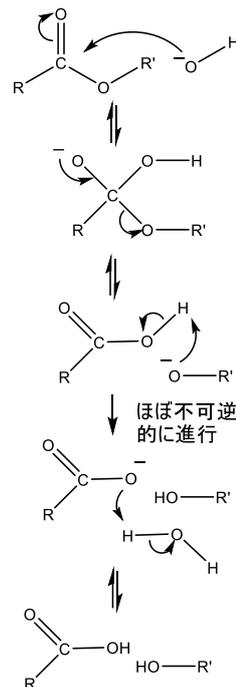


図 7-21 カルボキシラートとエステル化。

フィッシャーのエステル化は可逆反応であるため、逆反応 (加水分解とよぶ) によってカルボキシ基とアルコールに戻る。よって、加水分解を極力抑制して、100%近くまで脱水縮合を進行させるには工夫が必要である。化学平衡を脱水縮合側へ移動させればよいから、アルコールを過剰量添加したり、脱水剤<sup>15</sup>や水を除きやすい装置<sup>16</sup>を用いたりする。また、エステル化にはジアゾメタン  $CH_2N_2$  を用いる方法も開発されている。図 7-22 のように、まずカルボキシ基とジアゾメタンがプロトン移動反応してカルボキシラートとなり、次に、カルボキシラートとジアゾメタンの C 原子との  $S_N2$  反応によってエステルが得られる。

14 エステルの塩基 ( $OH^-$ ) による加水分解は次の通りに進行する。このとき、カルボキシラートが  $\pi$  電子の非局在化で著しく安定化するため、ほぼ不可逆的にエステルは分解される。



15 フィッシャーのエステル化で用いられる脱水剤は、ゼオライト (モレキュラーシーブ 3A)、無水硫酸マグネシウム、 $P_2O_5$  など。

16 エステル化をはじめ、脱水縮合を進行させるために開発されたガラス器具の一つは Dean-Stark 装置とよばれるものである。水と相溶しない有機溶媒 (トルエン等) を用いる。還流管で冷却された水と有機溶媒のうち、液溜めから水のみを捨て、水よりも比重の小さい有機溶媒を枝から反応液に戻すことができる。



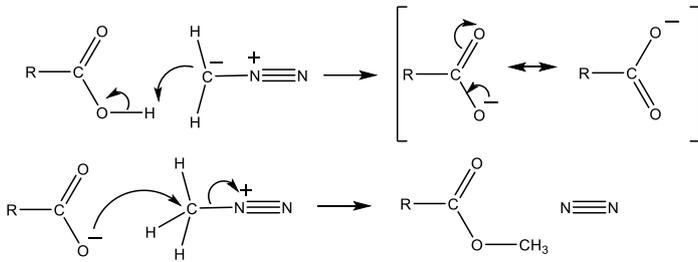
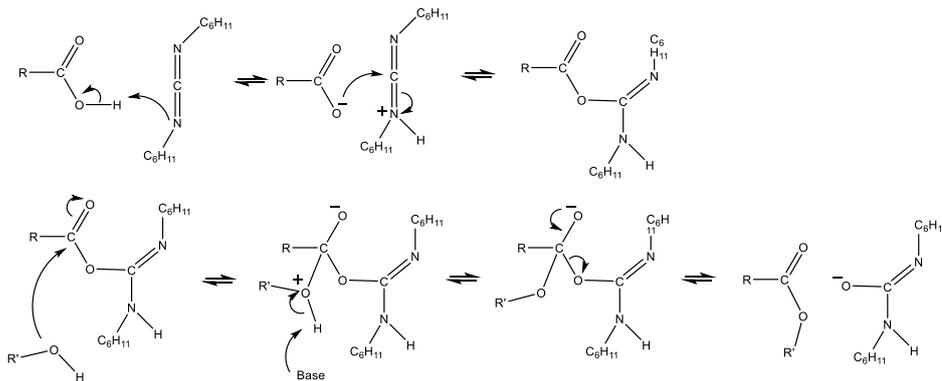


図 7-22 カルボキシ基とジアゾメタンのエステル化

さらに、カルボキシ基を次の 3 通りの方法で活性化させると、アルコールとの脱水縮合はより進行して、エステルを高収率で得られる。

#### ・カルボジイミドによる活性化

カルボジイミド ( $-N=C=N-$ ) を使って、カルボキシ基に優れた脱離基を結合させることができるのがポイントである。この反応には弱い塩基を添加しておく。まず、カルボキシ基とカルボジイミド (よく利用されるのはジシクロヘキシルカルボジイミド) とがプロトン移動反応し、カルボキシレートがカルボジイミドの C 原子へ付加して反応中間体ができる。次に、この反応中間体にアルコールの O 原子が付加し、H 原子が塩基で引き抜かれ、さらにカルボジイミド由来の脱離基が解離する結果、エステルが得られる (図 7-23)。


 図 7-23 カルボジイミドを用いたカルボキシ基とアルコールのエステル化<sup>17</sup>。

この反応で生じる反応中間体は不安定であり、カルボキシ基とも反応することで酸無水物も与える (図 7-24)。

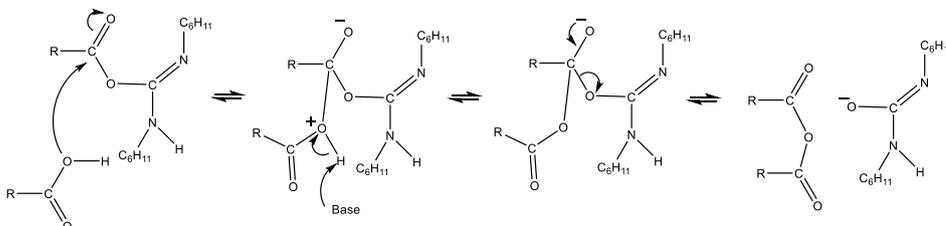
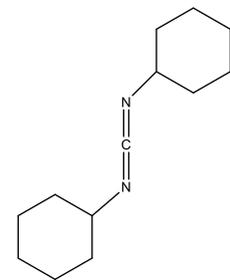
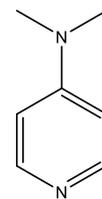


図 7-24 カルボジイミドによる酸無水物の生成と酸無水物とアルコールからのエステル生成。



ジシクロヘキシルカルボジイミド

<sup>17</sup> 塩基として N,N'-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を用いると、エステル化の反応速度がより高くなることが知られている。



酸無水物は容易にアルコールと反応してエステルとなる (図 7-25)。酸無水物の C=O 結合の LUMO のエネルギー準位が低く (第 6 回 P.11), カルボキシレートも優れた脱離基だからである。

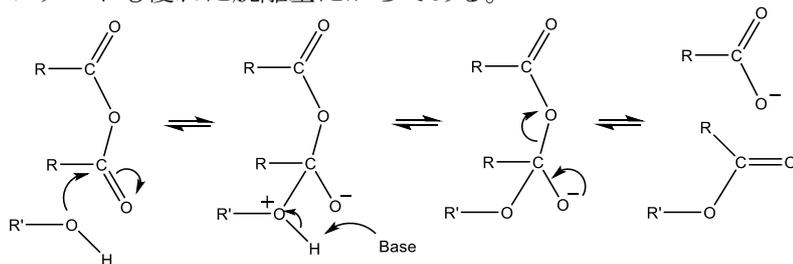


図 7-25 酸無水物によるカルボキシ基とアルコールのエステル化。

#### ・酸塩化物

カルボキシ基-COOH に塩化チオニル  $\text{SOCl}_2$  を作用させると, 酸塩化物-COCl が得られる。第 6 回 P.11 で説明したように, 酸塩化物は C=O 結合をもつ官能基の中で最も反応性が高いため, アルコールとのエステル化の収率を向上させることができる。カルボキシ基から酸塩化物ができる反応で注意すべきは, S=O 結合がカルボキシ基の C=O 結合の C 原子へ結合するのではなく, C=O 結合 (HOMO) の方が S=O 結合 (LUMO) の S 原子へ結合することで反応が開始する点である (図 7-26)。これは, 塩化チオニルの S 原子が, 電気陰性度の高い 2 個の Cl 原子と 1 個の O 原子に囲まれ著しく電子求引性を高めているためである。

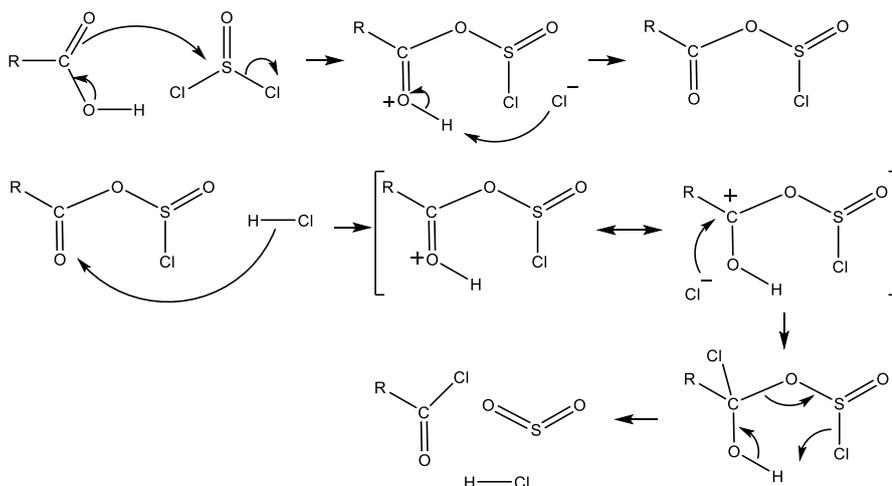


図 7-26 カルボキシ基の塩化チオニルによる酸塩化物の合成。

C=O 結合が S 原子とあらたに結合をつくると, カルボキシ基の側でオキソニウムイオンとなるが, 脱離した Cl 原子が H 原子を引き抜くことで, 不安定な反応中間体が生成する。この反応中間体のカルボキシ基側に HCl が反応してオキソニウムイオンをつくり, その結果 C-Cl 結合が生成して, 四面体型の反応中間体となるが, ガスとして  $\text{SO}_2$  と HCl が発生することで, 反応がより進行して酸塩化物が得られる。

酸塩化物は, カルボキシ基に五塩化リン  $\text{PCl}_5$  を作用させても得ることができる。第 6 回 (P.15) でも説明したように, P=O 結合は二重結合の中で最も安定な結合である。したがって, C=O 結合 (LUMO) が P-Cl 結合 (HOMO) と反応する (図 7-27) と, 四面体型の反応中間体を經由して, 安定な P=O 結合を形成できるようになり, 酸塩化物が得られる。

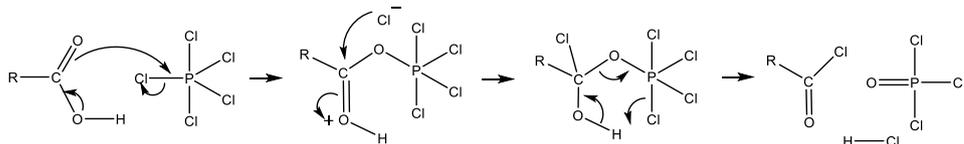


図 7-27 カルボキシ基の五塩化リンによる酸塩化物の合成。

酸塩化物はアルコールと図 7-28 の通りに反応してエステルを与える。まず  $C=O$  結合の LUMO にアルコールの  $O-H$  結合の HOMO が強め合うように重ね合う。次に、四面体型の反応中間体が生成し、最後に塩化水素が脱離することで、エステルとなる。

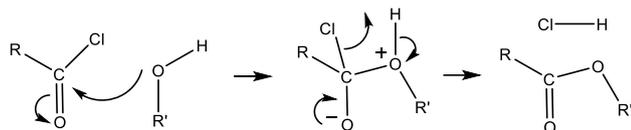


図 7-28 酸塩化物のアルコールによるエステル化。

#### ・エステル交換反応

メタノール  $CH_3OH$  は有機溶媒であり、かつ、沸点が低いため加熱で容易に反応液から除去できる。この利点を活用して、いったんカルボキシ基をメタノールでエステル化してから、このメチルエステルに他のアルコールを作用させ塩酸を少量触媒として添加してから加熱する（できるだけ水は除いておく）と、メタノールを留去<sup>18</sup>できることで、エステル化の化学平衡を生成物側に移動させることができる（エステル交換反応とよぶ）。この反応機構（図 7-29）は、メチルエステルの  $C=O$  結合がまず  $HCl$  によってオキソニウムイオンとなり、その  $C$  原子に対してアルコールの  $O$  原子が  $C-O$  結合をつくり、塩化物イオン  $Cl^-$  が  $H$  原子を引き抜くことで四面体型の反応中間体ができる。次に、メトキシ基側の  $O$  原子が  $HCl$  と反応してオキソニウムイオンとなり、メタノールが脱離する。この過程は、メタノールが留去されるので不可逆な反応となる。その後、 $Cl^-$  が  $H$  原子を引き抜いて塩酸に戻り、あらたなエステルが得られる。

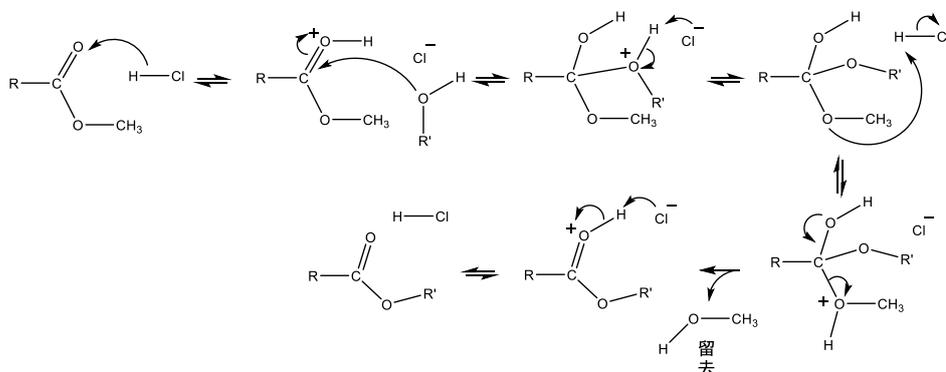
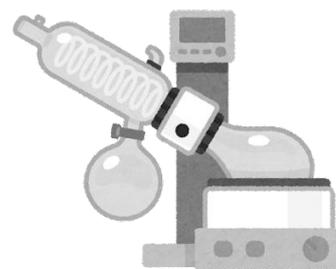


図 7-29 メチルエステルによるエステル交換反応。

カルボキシ基もアミンと脱水縮合し、アミド結合 ( $-C(=O)NH-$ ) となる（アミド化とよぶ）。しかし、 $C=O$  結合のアミンとの脱水縮合の場合と異なり、反応液への酸の少量添加（アミンがアンモニウムイオンに変換され求核反応できなくなる）や多少の加熱（脱水縮合が進むのは  $200^\circ C$  以上

<sup>18</sup> 留去：

有機溶媒を反応液から除くこと。ロータリーエバポレーターという装置で、減圧しながら加熱することが多い。



だが熱分解も進む) では脱水縮合しないことが知られている。そこで、エステル化のときと同様に、カルボキシ基をカルボジイミドで活性化したり、酸塩化物に変換したり、エステル交換反応を利用したりすることで、アミンと反応させる合成反応が通例になっており、第一級アミンでも第二級アミンでも問題なく反応は進行する。例えば図 7-30 には、酸塩化物とアンモニアによるアミドの合成反応の反応機構を示した。アンモニアの N-H 結合の HOMO と C=O 結合の LUMO とが強め合うように重ね合い、C-N 結合が形成することで、C-O<sup>-</sup>結合となって四面体の反応中間体ができる。Cl 原子が Cl<sup>-</sup>となって脱離すると、カルボニル基に戻り、そして Cl<sup>-</sup>は N-H 結合から H 原子を引き抜くようにプロトン移動反応することで、アミドが生じる。

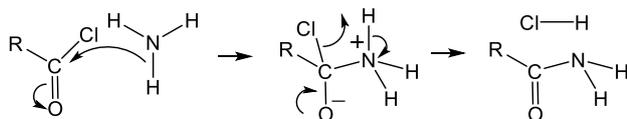


図 7-30 酸塩化物にアンモニアを作用させてアミドを生成する反応。生じた塩酸はアンモニアと中和して塩（塩化アンモニウム NH<sub>4</sub>Cl）となる。

### ニトリル基の求核反応（付加-脱離機構）

ニトリル基（-C≡N）もカルボニル基に準じて LUMO が比較的 low、求核反応の反応性が高い官能基である（図 7-31 に共鳴法で示した）。



図 7-31 ニトリル基の共鳴法による表現。

したがって、優れた求核剤とニトリル基は付加反応する。例えば、酸由来のオキソニウムイオンもしくは塩基の水酸化物イオンによってニトリル化合物は加水分解し、アミドに変換され、さらに加水分解の進行によりカルボン酸とカルボキシラートをそれぞれ与える。図 7-32 は、オキソニウムイオンによりニトリル基がアミドへ変換される反応機構を示している。まず、オキソニウムイオンとニトリル基がプロトン移動反応することが開始反応となる。-C≡N+H が強い電子受容性をもつため、水分子の O 原子が付加する。オキソニウムイオンが生じると別の水分子が H 原子を引き抜き、反応中間体が生じる。この反応中間体の N 原子がオキソニウムイオンとプロトン移動反応して生じる -C(OH)=N<sup>+</sup>という中間体で、水分子が OH 基の H 原子と結合して引き抜くことで、アミドが生じる。

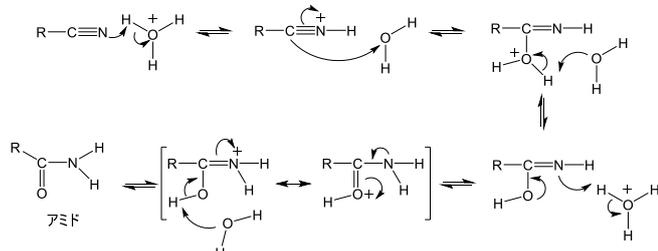


図 7-32 ニトリル基の酸による加水分解の第一段階。

さらに、アミドがオキシニウムイオンと反応して、フィッシャーのエステル化の逆反応 (P.8) と同じ過程を経て、カルボン酸とアンモニアとなると考えられている (図 7-33)。

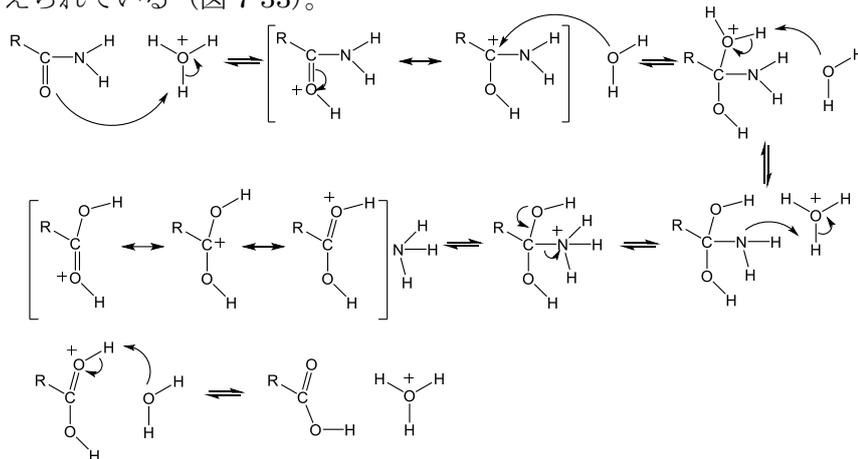


図 7-33 ニトリル基の酸による加水分解の第二段階と最終段階。

図 7-34 はニトリル基の塩基 ( $\text{OH}^-$ ) による加水分解の反応機構を示している。 $\text{OH}^-$  が優れた求核剤であるので、ニトリル基の LUMO と付加して C-O 結合ができる。ニトリル基は  $-\text{C}=\text{N}^-$  となるので、水分子とプロトン移動反応し、さらに  $\text{OH}^-$  が H を引き抜くことで、 $-\text{CO}^-=\text{NH}_2$  (アミダートアニオンとよぶ) が生じる。これと水分子がプロトン移動反応して、アミドが生じる。

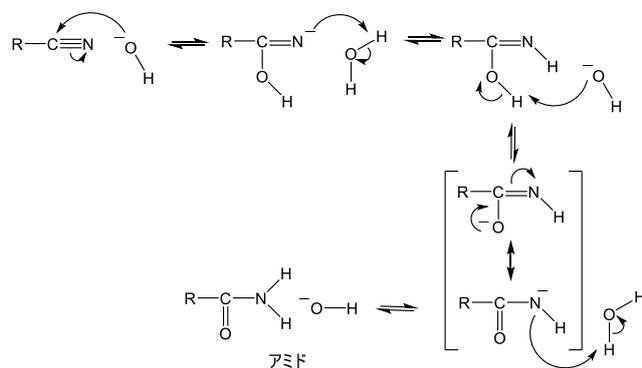


図 7-34 ニトリル基の塩基による加水分解の第一段階。

アミドも  $\text{OH}^-$  と反応し、エステルの塩基による加水分解 (P.9 欄外) と同じ機構によって、カルボキシレートとアンモニアに加水分解される (図 7-35)。C=O 結合の LUMO に対して  $\text{OH}^-$  の HOMO が強め合うように重ね合い、付加することで、C-O<sup>-</sup> 結合が生じて四面体の中間体ができる。C=O 結合に戻る際に、C-N 結合を切断することでカルボン酸とアミドイオン  $\text{NH}_2^-$  が生じる。カルボン酸とアミドイオンがほぼ不可逆的にプロトン移動反応 (中和) するため、カルボキシレートとアンモニアが得られる。

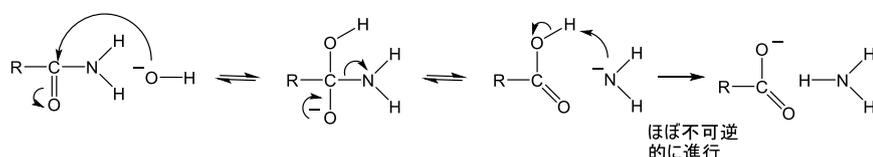


図 7-35 ニトリル基の塩基による加水分解の第二段階と最終段階。

ニトリル化合物からカルボン酸ではなくアルデヒド ( $-CHO$ ) や第一級アミン ( $-NH_2$ ) を得ることもできる。前者には水素化ジイソブチルアルミニウム  $HAl(i-Bu)_2$  ( $LiAlH_4$  と比べてイソブチル基の立体障害により軌道の重ね合いが弱くなる, つまり求核性が低い, 弱い還元剤である) を (図 7-36), 後者には  $LiAlH_4$  を用いる (図 7-37)<sup>19</sup>。第 6 回 (P.12) で説明したように, いずれの反応でも,  $Al-H$  結合の LUMO に対して,  $C\equiv N$  結合の HOMO が強め合うように重なり合って付加することが開始反応となる。その後, 少量の酸によるオキシニウムイオンと反応して加水分解する。 $HAl(i-Bu)_2$  の場合は, いったんイミンが生成し, それもオキシニウムイオンと反応して加水分解するため (P.7 の脱水縮合の逆反応の過程), アルデヒドが得られる (図 7-36)。

<sup>19</sup>  $HAl(i-Bu)_2$  や  $LiAlH_4$  は, ニトリル化合物だけでなく, カルボン酸やエステルも還元できる。 $HAl(i-Bu)_2$  はアルデヒド,  $LiAlH_4$  は第一級アルコールを与えることができる還元剤として有用である。

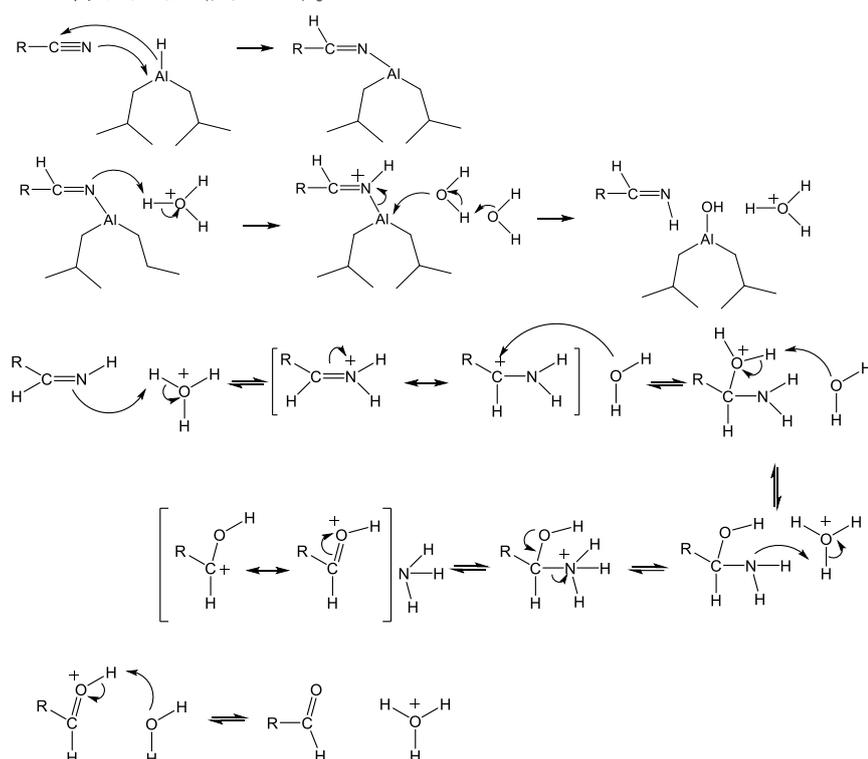


図 7-36  $HAl(i-Bu)_2$  によるニトリル化合物の還元。

$LiAlH_4$  の場合 (図 7-37) も,  $Al-H$  結合の LUMO に対して,  $C\equiv N$  結合の HOMO が強め合うように重なり合って付加して反応が開始し,  $C=N$  結合となるが, さらに  $Al-H$  結合の LUMO と  $-CH=N-$  結合の HOMO とが重なり合って分子内で付加することで,  $-CH_2-N-$  結合となる。最後に少量の酸で加水分解することで, 第一級アミンが生成する。

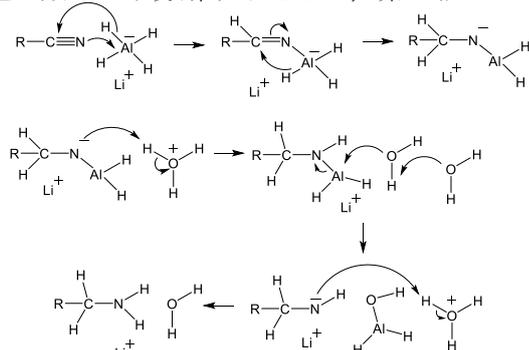


図 7-37  $LiAlH_4$  によるニトリル化合物の還元。

## エノールとエノラート

再び C=O 結合の反応性について説明を続けよう。共役置換反応 (図 7-2) で説明したように, C=O 結合に隣接して C=C 結合が存在すると, C=O 結合 (ケト型) がエノール型の C-OH となった反応中間体が安定化する。これは, C=O 結合に隣接した C 原子 (もしくは N 原子) に結合した H 原子 ( $\alpha$  水素とよぶ) が塩基存在下で解離しやすい ( $pK_a$  が小さい) ことを説明するものである。例えば, アセトアルデヒド  $\text{CH}_3\text{-C(=O)H}$  の  $pK_a$  はプロペン  $\text{CH}_3\text{-CH=CH}_2$  のそれよりも 26 だけ小さい, つまりアセトアルデヒドはプロペンよりも  $10^{26}$  倍ほど酸性度が強いことが知られている (図 7-38)<sup>20</sup>。このときに生じる陰イオンをエノラートアニオン (または単にエノラート) とよぶ (N 原子の  $\alpha$  水素が解離したアニオンはアミダートアニオンとよばれる)。

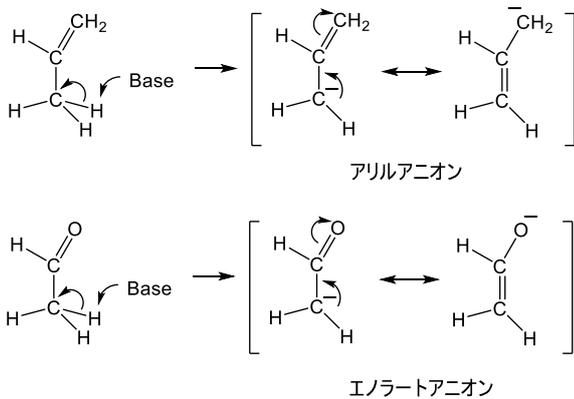


図 7-38 プロペンとアセトアルデヒドのアニオンの安定性の比較。

このように, C=O 結合に隣接する C 原子 (または N 原子) に結合した  $\alpha$  水素は反応性が高い。例えば, 図 7-39 のように, 酸の存在下でアセトンに臭素  $\text{Br}_2$  を反応させると,  $\alpha$  水素が Br に置換される ( $\alpha$  ハロゲン化とよぶ)。この反応機構は, 酸 (オキソニウムイオン) によってケト型からエノール型へ異性化反応が起こり, その後, C=C 結合に  $\text{Br}_2$  が付加 (第 4 回 P.3) してカルボカチオンが生じ,  $\text{Br}^-$  が H 原子を引き抜くと理解されている。

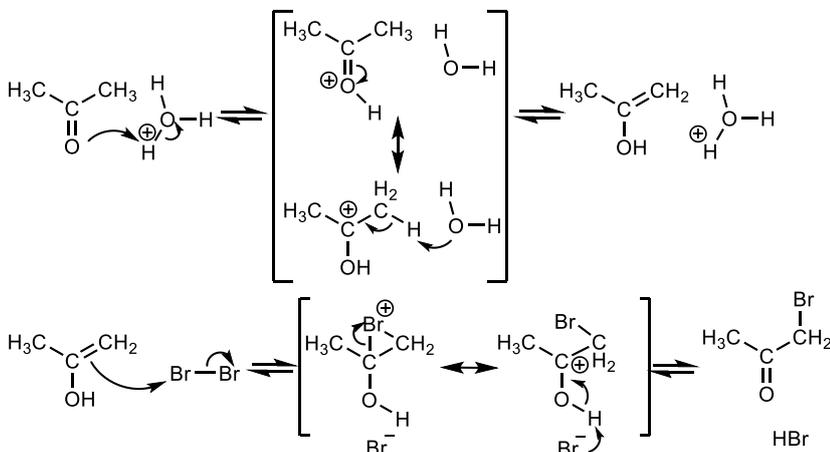
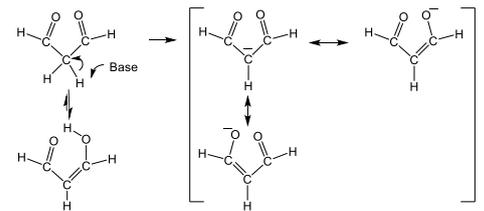


図 7-39 酸によるカルボニル化合物の  $\alpha$  ハロゲン化の反応機構。

<sup>20</sup> 1,3-ジカルボニル化合物はその傾向が顕著であり, 1,3-ジケトン  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_3$  は  $pK_a$  が 9 である (アセトン  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$  の  $pK_a$  は 20)。これは水分子 ( $pK_a=16$ ) よりも酸としてふるまいやすいことがわかる。この理由は, エノラートアニオンにおける電子が分子全体を非局在化して, 安定化されるためである。なお, 1,3-ジカルボニル化合物は, そもそも互変異性体であるエノール型の方が安定である。その理由は分子内水素結合でによりエノール型の方がケト型より安定だからである。



酸ではなく塩基（例えば水酸化ナトリウム）を加えてからハロゲン（例えばヨウ素  $I_2$ ）と反応させてハロゲン化することもできる。図 7-40 の通り、 $OH^-$  によって  $\alpha$  水素が引き抜かれてエノラートアニオンが生じ、これがヨウ素  $I_2$  と付加して、ヨウ素の一置換体が得られる。 $\alpha$  水素を 3 個もつカルボニル化合物もしくは第二級アルコール<sup>21</sup>の場合、ヨウ素の一置換体のほうが I 原子の誘起効果<sup>22</sup>により  $\alpha$  水素の酸性度が高まるため、置換反応がさらに進み三置換体が得られる。その後、水酸化物イオンが  $C=O$  結合と付加-脱離機構によって反応し、カルボキシラートとヨードホルム  $CHI_3$  が生じる（ヨードホルム反応とよぶ）。このハロゲン化は  $Br_2$  でも  $Cl_2$  でも起こることが知られている（ハロホルム反応とよぶ）。

<sup>21</sup> 反応液中でヨードホルムが水に溶けない黄色沈殿となって生じるため、 $R-CO-CH_3$  もしくは  $R-C(OH)-CH_3$  の官能基同定法として有用である。第二級アルコールの場合、 $I_2$  と過剰量の  $OH^-$  でできる  $HIO$  などの酸化剤（三宅、江口、足立、小原、化学工学論文集, **5**, 298-303, 1979）で酸化され、 $C=O$  結合が生成するために、ヨードホルム反応が起こる。

<sup>22</sup> 誘起効果：

電気陰性度の差によって、原子間で部分電荷が生じ、他の原子の反応性に影響を与えること。詳細は豊田『物性化学ノート 2024』（第 8 回）を参照。

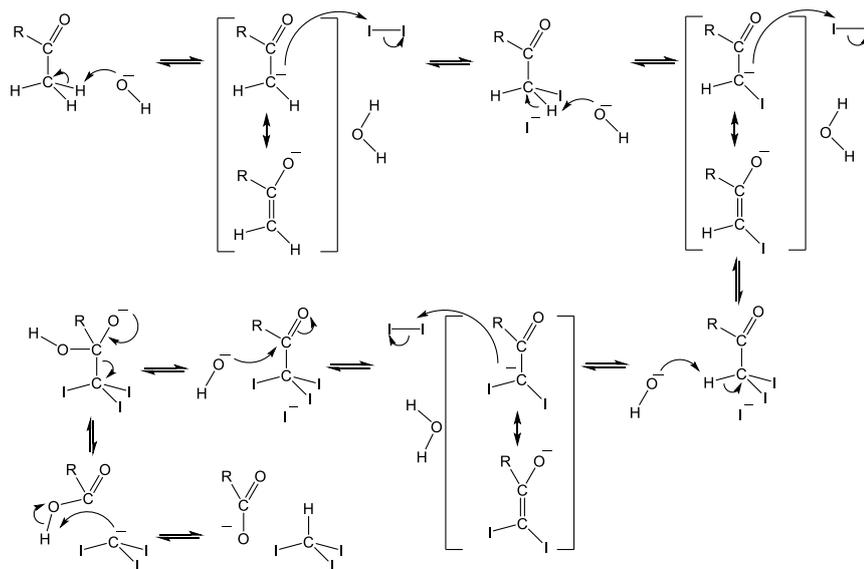
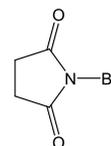


図 7-40 塩基によるカルボニル化合物のハロゲン化の反応機構。特に、ヨードホルム反応の反応機構を示す。

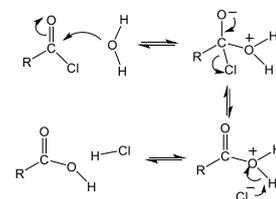
カルボン酸 ( $R-COOH$ ) も  $\alpha$  水素の反応性が高いため、ハロゲン化が可能である。ただし、カルボン酸のままだと大抵の塩基とはプロトン移動反応（中和）してしまうので、カルボン酸を酸塩化物に変換してから、ハロゲン化させる。例えば、塩化チオニルを作用させた後に、*N*-ブロモスクシンイミドと臭化水素を添加する反応（Hell-Volhard-Zelinsky 反応<sup>23</sup> のハーブ変法とよぶ）がよく利用される。この反応は、塩化チオニルで酸塩化物を得た後、臭化水素とプロトン移動反応で開始する（図 7-41）。*N*-ブロモスクシンイミドが塩基として酸塩化物の  $\alpha$  水素を引き抜く。すると、エノールとなり、 $C=C$  結合の HOMO が *N*-ブロモスクシンイミドの  $C-Br$  結合の LUMO と強め合うように重なりあって、その結果カルボカチオンを生じる。さらに  $Br^-$  が H 原子を引き抜くことで、 $\alpha$  水素が Br 原子に置換された酸塩化物が得られる。この酸塩化物を水で処理<sup>24</sup> した後のカルボン酸 ( $\alpha$ -ハロカルボン酸とよぶ) は、求核剤との反応によって、 $C=O$  結合の求核反応ではなく  $S_N2$  反応が進みやすい（図 7-42）。

<sup>23</sup> ヘル-ボルハルト-ゼリンスキー反応そのものは、リン単体 P と臭素  $Br_2$  によって、カルボン酸から  $\alpha$  水素を Br 原子に置換したカルボン酸臭化物 ( $-CHBr-COBr$ ) を得る反応である。リンも臭素も有毒なため、この反応は実用的ではないことから改良が進められ、ハーブの研究グループが新しい合成法を確立した。



*N*-ブロモスクシンイミド

<sup>24</sup> 酸塩化物は水と常温で反応して塩酸とカルボン酸を与える。



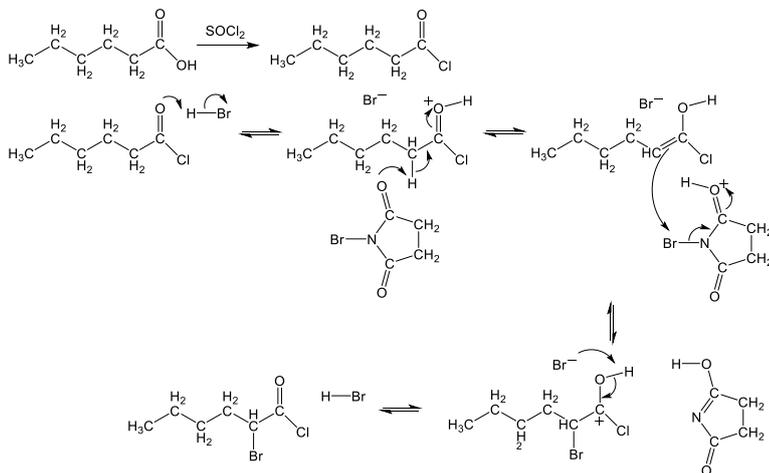


図 7-41 ヘルホルホルトーゼリンスキー反応のハープ変法の反応機構。塩化チオニルでカルボン酸から酸塩化物を得る反応の機構は図 7-26 で説明した。

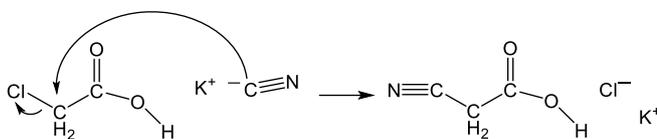


図 7-42  $\alpha$ -ハロカルボン酸の  $S_N2$  反応。

エノラートアニオンそのものも求核剤にもなるため、ハロゲン化アルキル  $R-X$  と  $S_N2$  反応することが知られている。この場合、まず、エノラートアニオンの HOMO が、ハロゲン化アルキル  $R-X$  の LUMO と重なり合うように軌道を重ね合う (図 7-43)。共鳴法で表すと C 原子側でも O 原子側でもエノラートアニオンは  $S_N2$  反応できるように思われるが、フロンティア軌道理論の観点で考えれば、エノラートの HOMO では C 原子の原子軌道の展開係数が、O 原子のそれよりも大きいので<sup>25</sup>、ハロゲン化アルキルと結合をつくるのは C 原子側であることに注意しよう。エノラートアニオンに強い塩基を作用させてから  $S_N2$  反応させると、 $\alpha$  水素の個数だけ  $S_N2$  反応が進行してカルボニル化合物がアルキル化されるが、高い置換基をもつ塩基 (例えばリチウムイソプロピルアミド) を低温で反応させれば (第 4 回 P.8 で説明した速度論的支配)、 $\alpha$  水素 1 個だけがアルキル化した一置換体が主生成物となる<sup>26</sup>。

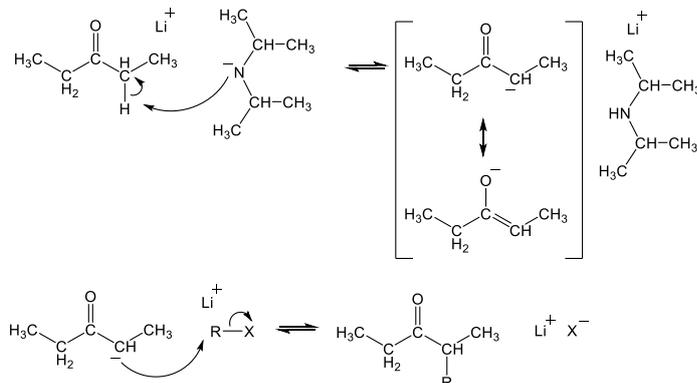
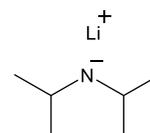


図 7-43 リチウムイソプロピルアミドを作用させて得たエノラートアニオンとハロゲン化アルキルによる  $S_N2$  反応。

<sup>25</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 1 回)。よって、 $C=O$  結合における  $\pi$  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低い O 原子側の展開係数の方が大きくなる。

<sup>26</sup> リチウムイソプロピルアミドは、カルボニル化合物だけでなく、カルボン酸や 1,3-ジカルボニル化合物、エステルアルキル化にも用いられる塩基である。



## C=O 結合をもつカルボニル化合物の二量化反応

C=O 結合をもつカルボニル化合物は、塩基を触媒として作用させると、エノラートアニオンをつくる。すると、エノラートアニオンは求核剤として、別の C=O 結合に求核反応することができ、その結果、カルボニル化合物は二量化して C-O 結合ができる。最後に、プロトン移動反応（中和）して生成物となる (OH<sup>-</sup>が生成する)。これをアルドール<sup>27</sup>反応とよぶ (図 7-44)。この二量化反応は、2つのエステル結合-C(=O)-O-でも起こる (Claisen<sup>クライゼン</sup>縮合とよぶ) ことが知られている。ただし、クライゼン縮合で用いる塩基は、最初に加水分解しないように OH<sup>-</sup>ではなくアルコキシド R-O<sup>-</sup>を用いる<sup>28</sup>。また、図 7-45 の反応機構からわかるように、アルコキシドは反応の進行によって (エノラートアニオンが 2 個の隣接 C=O 結合で極めて安定化される (P.16 欄外)) アルコールとなって消費されるため、触媒ではなく反応物であることに注意する (アルコキシドをエノラートアニオンと同じ物質だけ添加する)。よって、クライゼン縮合の終了には、反応液に酸を加えてプロトン移動反応を進行させる必要がある。

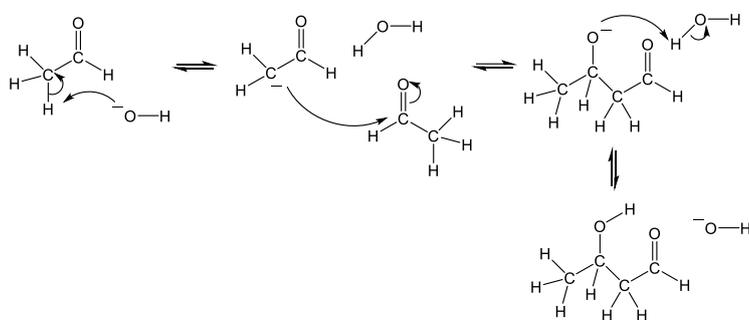


図 7-44 アルドール反応の反応機構。

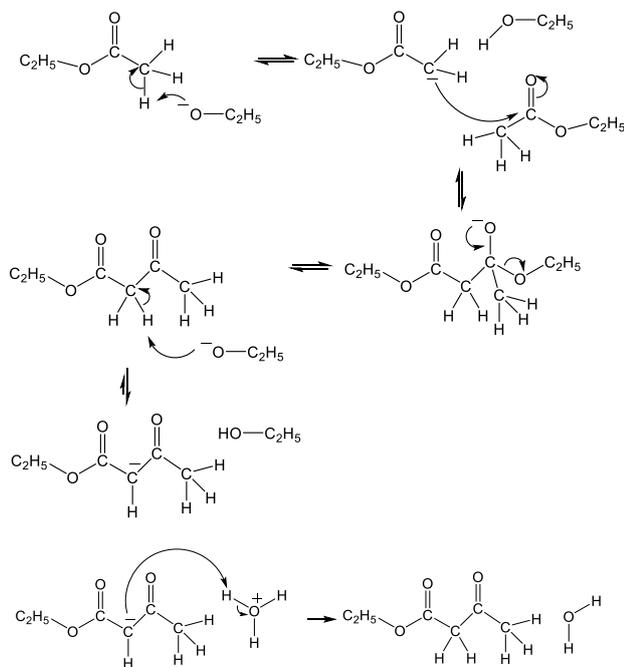
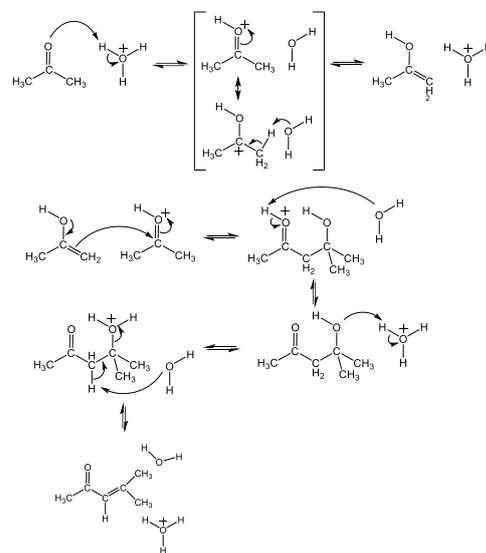


図 7-45 クライゼン縮合の反応機構。

27 アルドール：

(人名ではないことに注意しよう) アルデヒドに由来する ald とアルコールに由来する ol を組み合わせた化合物の総称。アルドール反応の進行には塩基 (OH<sup>-</sup>) を加えることが通例だが、酸 (オキソニウムイオン) によっても進行することが知られている。その場合は、互変異性化して生成したエノールが、オキソニウムイオンによって求核性が高まった C=O<sup>+</sup>結合に反応することでアルドールが生じ、その後脱水して共役エノンとなる。



28 アルコキシドは  $\alpha$  水素を引き抜く塩基としてはたらくだけでなく、C=O 結合へ求核反応する求核剤としてもはたらく。その結果、別のエステルが生成する (エステル交換反応) 可能性があることから、クライゼン縮合には、エステルの側鎖が同じになるアルコキシドを用いる。

アルドール反応で得られたアルドールは、酸または塩基の存在下で加熱すると、水分子の脱離反応が進行して、C=O 結合に C=C 結合が隣接する  $\pi$  共役系の化合物が得られる。この反応は、 $\pi$  電子の非局在化というエンタルピー的に安定な化合物が得られること、また、エノラートアニオンが反応中間体として安定であるために高い反応速度で進行することが理由となり、穏やかな反応条件でも容易に進行することが知られている。また、幾何異性体としてはほぼ *E* 体 (*trans* 体) が得られる。この脱離反応の反応機構は、図 7-45 で示すように、酸の存在下では互変異性化した後での付加-脱離機構で、塩基の存在下ではエノラートイオンで安定化された反応中間体から  $\text{OH}^-$  が脱離する機構 (E1cB 反応<sup>29</sup> とよぶ) として理解されている。

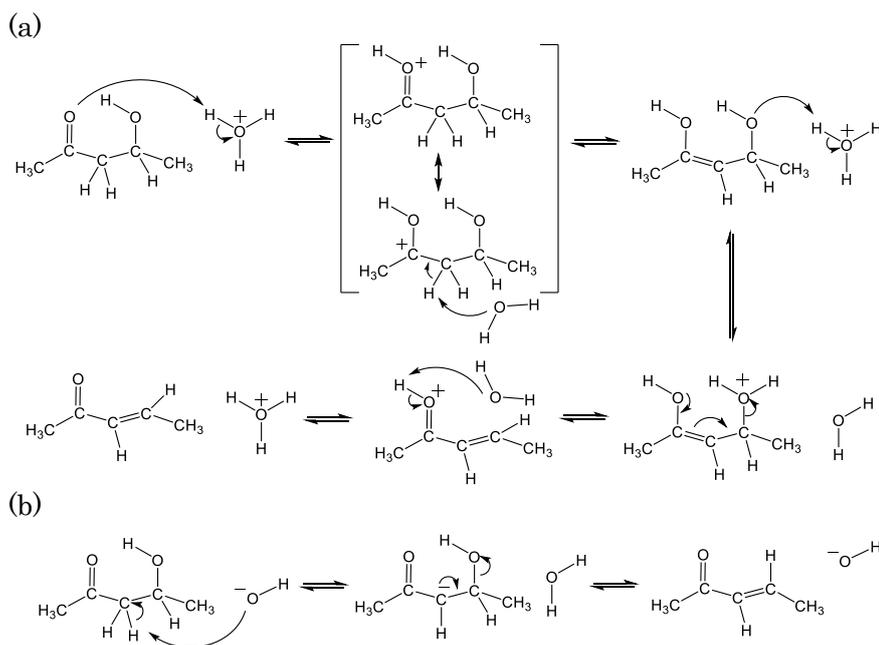


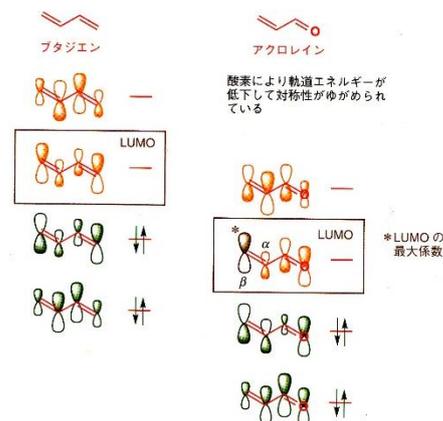
図 7-45 酸(a)もしくは塩基(b)の存在下によるアルドールの脱水反応。

この脱水反応で得られる  $\pi$  共役化合物 (共役エノンとよぶ) も、第 4 回で説明した  $\pi$  共役化合物の C=C 結合と同様に、求核剤により付加反応が進む。このとき、LUMO において原子軌道の展開係数が大きな C 原子は (O 原子を 1 位として) 2 位と 4 位とで 2 個あり (1,3-ブタジエンの LUMO の場合は、4 位の C 原子での展開係数が明らかに 2 位そのそれよりも大きかった)<sup>30</sup>、求核剤とあらたな結合をつくる結果、1,2-付加体もしくは 1,4-付加体が得られる。特に、1,4-付加体の場合は、互変異性化して、ケト型の主生成物が得られる (図 7-46)。この反応を Michael 反応<sup>マイケル</sup>とよぶ<sup>31</sup>。1,2-付加か Michael 反応 (1,4-付加) かという選択性は、求核剤によって決まることが実験的に知られている。有機リチウム試薬やグリニャール試薬 (第 6 回 P.12) を用いると 1,2-付加が起こりやすい (図 7-47)。一方で、銅(I)錯体の求核剤 (有機クプラートとよぶ) では Michael 反応が起こる<sup>32</sup>。前者の求核剤 (硬い求核剤と分類される) では C 原子に負電荷が局在しやすい一方で、後者のそれ (軟らかい求核剤) では Cu 原子に負電荷が局在して、C 原子上はやや負電荷が局在しにくいという違いがある。

### 29 E1cB 機構 :

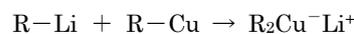
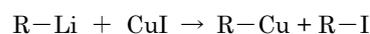
共役塩基一分子脱離反応という。E: Elimination, cB: conjugate base. E1 反応の脱水反応では、脱離基が最初に脱離してカルボカチオンを反応中間体として生じるが (第 5 回 P.10)、この脱水反応は、塩基によってエノラートアニオンが反応中間体となって進行するという違いがある。

30 1,3-ブタジエン  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  と アクロレイン  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$  の分子軌道を比較した図は次の通り。

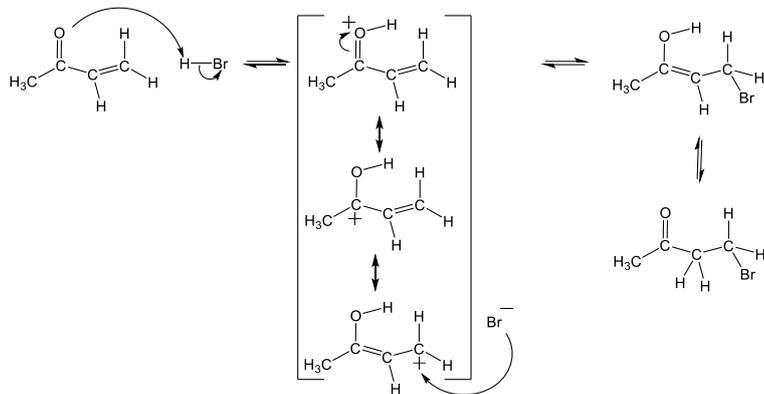
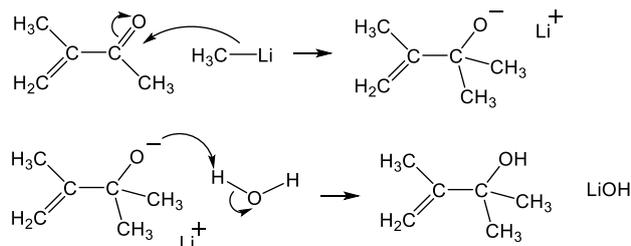


31 “真の” Michael 反応とは、求核剤がエノラートアニオンである場合に限って名付けられている。しかし、一般の求核剤での共役エノンの付加反応も、慣例的に Michael 反応とよばれるようになった。

32 有機クプラートは、有機リチウム試薬とヨウ化銅(I)を用いて



として合成される。グリニャール試薬と CuI とを混合しても有機クプラートを得ることができる。有機クプラートの安定性や Michael 反応の反応機構には諸説あり、定まっていない。


 図 7-46 共役エノンの臭化水素によるマイケル反応の反応機構<sup>33</sup>。

 図 7-47 共役エノンの有機リチウム試薬による付加反応の反応機構<sup>34</sup>。

一方で、例えば、クロロ基 (図 7-1) やメトキシ基 ( $\text{OCH}_3$ ) が 4 位の C 原子に結合していると、 $\pi$  電子の非局在化が広がった  $\pi$  共役系で、誘起効果によって、1,2-付加よりもマイケル反応しやすくなることも知られている。

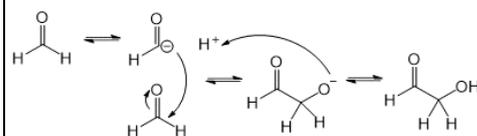
### 【発展】 フォルモース反応

これまで述べてきたように、 $\text{C}=\text{O}$  結合が塩基存在下で二量化する縮合反応は可逆的に進む。この反応により、比較的反応性の高い (LUMO が低い) ホルムアルデヒド ( $\text{H}_2\text{CO}$ ) は、二量化にとどまらず、三量化、そして四量化して、三炭糖や四炭糖をあたえることが知られている (図 7-48)。まず、塩基によってホルムアルデヒド分子から H 原子が引き抜かれ (律速段階)、別のホルムアルデヒド分子とアルドール反応をしてグリコールアルデヒド  $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CHO}$  となる<sup>35</sup>。次に、グリコールアルデヒドは塩基存在下でもう 1 個のホルムアルデヒドとアルドール反応することで、三炭糖となる。これが互変異性化<sup>36</sup> することでアルドール反応活性となり、さらにホルムアルデヒド分子とアルドール反応することで、四炭糖となる。この四炭糖は互変異性化とアルドール反応を繰り返すため、五炭糖や六炭糖 (グルコースなど) が生成する。以上の反応がすべて可逆反応にも関わらず、縮合反応が進行して六炭糖が得られる反応機構としては、四炭糖が加水分解する (アルドール反応の逆反応) ことで、2 個のグリコールアルデヒドが生成して、反応系として連鎖反応が寄与しているものと考えられている。現在の生物に重要なグルコースなどが、酵素を含まない反応液中でホルムアルデヒドから生じることから、フォルモース反応は原始地球環境の化学進化において重要な糖の起源のモデル反応とみなされている<sup>37</sup>。

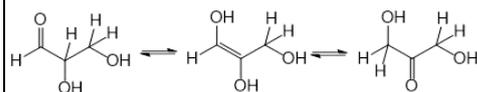
<sup>33</sup> 臭化水素が 1,2-付加する場合、 $\text{C}=\text{O}$  結合ではなく結合解離エネルギーが小さい  $\text{C}-\text{O}$  結合が形成することになる。より安定な (結合解離エネルギーが大きな)  $\text{C}=\text{O}$  結合が形成されるように 1,4-付加と続く互変異性化反応が進行する理由は、熱力学的支配 (第 4 回 P.8) によるものである。つまり、1,2-付加体は副生成物となる。

<sup>34</sup> 有機リチウム試薬と反応させた後に反応液に水を添加してアルコールを得る。

<sup>35</sup> 反応機構は次の通り。

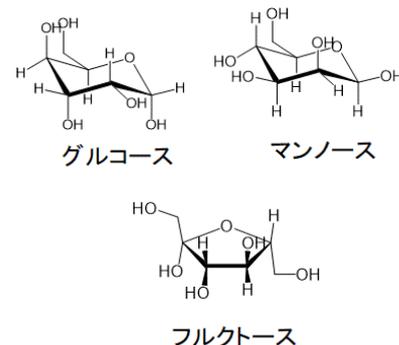


<sup>36</sup> 次の通り。



<sup>37</sup> グルコースのみならず、立体異性体であるマンノースや構造異性体であるフルクトースも生じる。平林は、さらに反応活性な単糖の誘導体も生じるモデルをもとに糖の起源について議論している。

J. Hirabayashi, *Viva Oregon*, 29, 119 (2001).



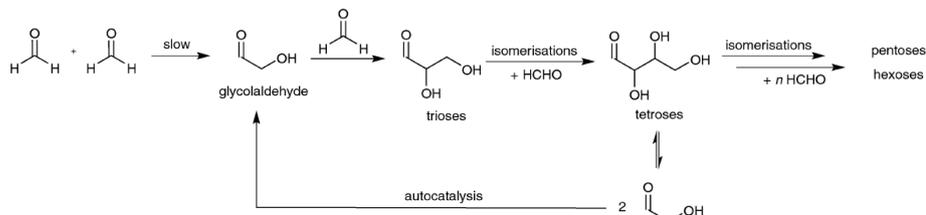


図 7-48 フォルモース反応 38。

### 【発展】チオエステル・ワールド説とネイティブ・ケミカル・ライゲーション法

では何故、現在の地球上の生物は、C-C 結合が連結した高分子を抛り所にせずに、多糖にあるグリコシド結合 (-O-)、タンパク質にあるアミド結合 (-C(=O)NH-)、DNA や RNA にあるリン酸ジエステル結合 (-O-PO(OH)-O-) のような結合で構成される高分子を、化学進化ならびにその後の生物進化で抛り所にしてきているのだろうか。現代の科学はこの疑問に明確な回答をできている段階にはない。ただし、糖質や脂質 (第 4 回 P.19) は主に代謝の産物であり、タンパク質や DNA・RNA がそれぞれ代謝の触媒となる酵素や酵素のデザインとなる情報伝達分子として利用されていることから、合成時に配列が制御されやすく (=一次元情報を編集しやすい)、自身が柔軟な 3 次元構造をとりうる (=一次元情報の読み取られ方も可変である) 高分子かそうでないか、という違いが重要だろう。

しかし、これらの結合では加水分解も起こることから、酵素がない状況でも脱水縮合が優位に進行して高分子が生成する環境が生命起源の場には必要だと考えられている。そのような中で、チオエステル結合 (-C(=O)-S-) をエネルギー源とする de Duve の生命起源論 (チオエステル・ワールド説とよぶ) が注目されている。ド・デューブは、ATP のピロリン酸の結合エネルギーとチオエステル結合のそれとが同等であること、チオエステル結合をもつアセチル CoA が生物種によらず基本的な代謝回路に活用されていること、といったことを論拠とし、原始細胞がアデノシン三リン酸 ATP を獲得する前はチオエステル結合を活用していたと提案した。実際、チオエステル結合の C 原子は求核攻撃を受けやすく、例えば、図 7-49 のように、システインのチオール (-SH) の S 原子の非共有電子対が C 原子を求核攻撃し、チオエステル交換反応の後にアミノ基 (-NH<sub>2</sub>) の非共有電子対が C 原子を攻撃することで、アミド結合が生じる反応は水中のおだやかな中性条件でも進行する (ネイティブ・ケミカル・ライゲーション法とよぶ)。この反応により、実験的に 200 アミノ酸残基ほどのオリゴペプチドを合成でき、安価に販売されるようになっている。

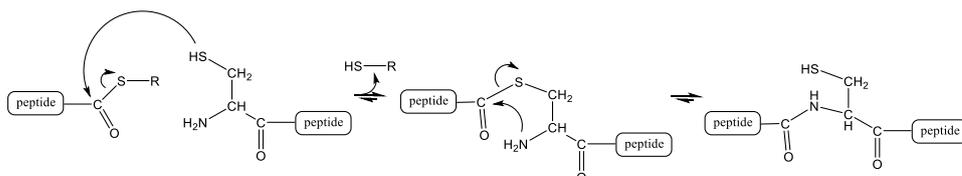
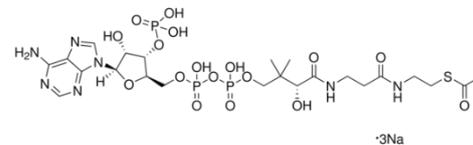


図 7-49 ネイティブ・ケミカル・ライゲーション法

38 図の出典：

 D. Kopetzki, M. Antonietti, *New J. Chem.*, **35**, 1787

(2011)

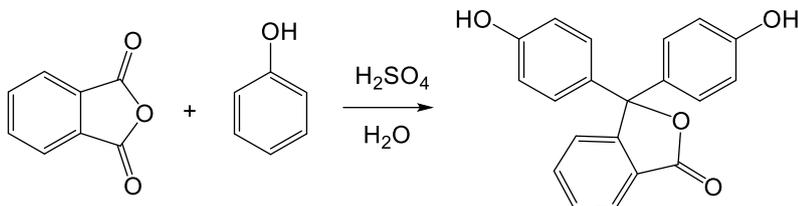


アセチル CoA

## 演習問題

## [7-1]

無水フタル酸とフェノールを混合して、これに酸（例えば硫酸）を加えて、フェノールフタレインを得た。こ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。酸は触媒としてはたらくとしてよい。



## [7-2]

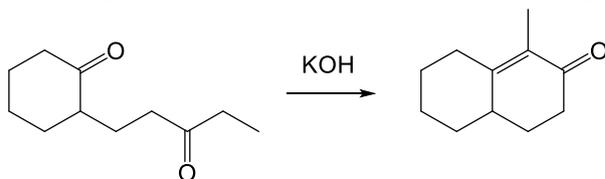
以下の問(i)(ii)にそれぞれ答えよ。

(i) アセトアルデヒド  $\text{CH}_3\text{CHO}$  にアンモニアを作用させた後に、シアン化ナトリウム  $\text{NaCN}$  と反応させた。そして、この反応の主生成物に少量の塩酸を加えて加熱した。この結果得られる化合物の構造式を示せ。これら一連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。

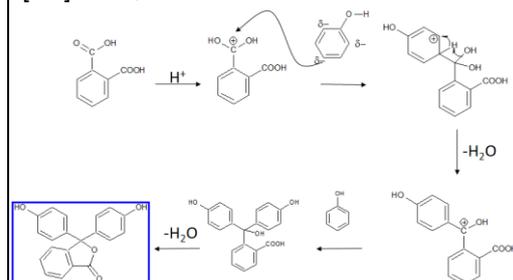
(ii) ベンズアルデヒド  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$  は、シアン化ナトリウム  $\text{NaCN}$  と反応させた後に、少量の塩酸を加えると、2量体  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C(=O)-CH(OH)C}_6\text{H}_5$  を与えた。この反応機構を示せ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。シアン化物イオンは触媒としてはたらくとしてよい。

## [7-3]

次の化学反応は、長時間加熱すると、収率が 100% に近くなることが知られている。この反応機構を示し、さらに、副生成物がほとんど生じない理由を説明せよ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。



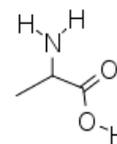
[7-1]の略解：



[7-2]の略解：

(i)

ストレッカー  
(Strecker反応というアミノ酸合成反応)



(ii)

(ベンゾイン縮合という。シアン化物イオンがカルボニル基の C 原子に付加して炭素陰イオンが生じ、もう一つのベンズアルデヒドのカルボニル基に付加。互変異性化の後にシアン化物イオンが脱離。)

[7-3]の略解：

(分子内でアルドール反応し、さらに脱水反応が進行。可能な生成物のうち 6 員環で  $\pi$  共役として最も安定で、さらに  $\text{C}=\text{C}$  結合周囲の置換基が多くなる生成物が得られる (熱力学的支配))