

## 求核性と塩基性

第1章でも触れたが (p. 12), 求核性と塩基性の区別はきわめて大切なので, いくつか合成反応を学んだこの時点でもう一度まとめてみよう。

脂肪族置換反応では負電荷を帯びている化学種が活性な反応剤である。この種の反応剤は実はもう1つ別の反応を起こす可能性を持っている。塩基としての顔をもち, プロトンを引き抜くこともできる。前者を求核性, 後者を塩基性という。負電荷を帯びている反応剤は多かれ少なかれこれら両方の反応性を有するが, その割合は化学種によって異なる。求核性が強いものを求核反応剤あるいは求核剤といい, 塩基性が強調されるものを塩基とよんでいる。しかし, 明確な一線で分けることがは難しく, 「コイツはどっちなんだ」ナンテのものもある。

求核剤は余分に持っている電子を反応相手に渡してそれを共有し, 共有結合をつくろうとする性質が強い。ということは「酸化されやすい」と言い換えることができる。あるいは電子を相手にあげちゃいたいというのであるから, 電気陰性度が小さい原子が負電荷を帯びているときは求核性が高いだろうと予想できる。余分な電子が入っている分子軌道 (最高被占軌道HOMO) のレベルが高いということもできる。そうすればその軌道の電子を放出しやすいであろう。また, 原子半径が大きければ最外殻電子は原子核の陽電荷の支配を受けにくいので反応相手と共有するのやぶさかでない状態であるとも考えられる。

これに対して塩基性が強い化学種は, 自分で負電荷を放さずにアルカリ金属などと安定な塩を形成しやすいものである。求核性の強いものと逆に, 電気陰性度が大きく, HOMOのレベルが低く, またしたがって酸化され難い, そんな性質を持っている化学種であるといえる。求核性の強いものを「軟らかい」といい, 塩基性の強いものを「硬い」と表現することもある。酸にも柔らかいものと硬いものがあり, 軟らかいもの同士, 硬いもの同士は相性が良いことがわかっている。だんだんわけわからない怪しげな話になってきたところで切り上げることにしよう。詳しいことは本書では述べないが, 今後勉強することになるだろう。

ハロゲン化物に対して負電荷を帯びているものが反応するときには常に2つの可能性があると考えなければならない。p. 41の置換反応 (式12) と脱離反応 (式13) である。求核性がより強ければ置換反応生成物の割合が多くなる。塩基性が強ければアルケンが生成する。求核反応剤の代表は硫黄, ヨウ素, 炭素などのアニオンであり, 立体的に大きなアルコキシドや窒素アニオン (p. 41, **7**, **8**) は塩基の代表格である。

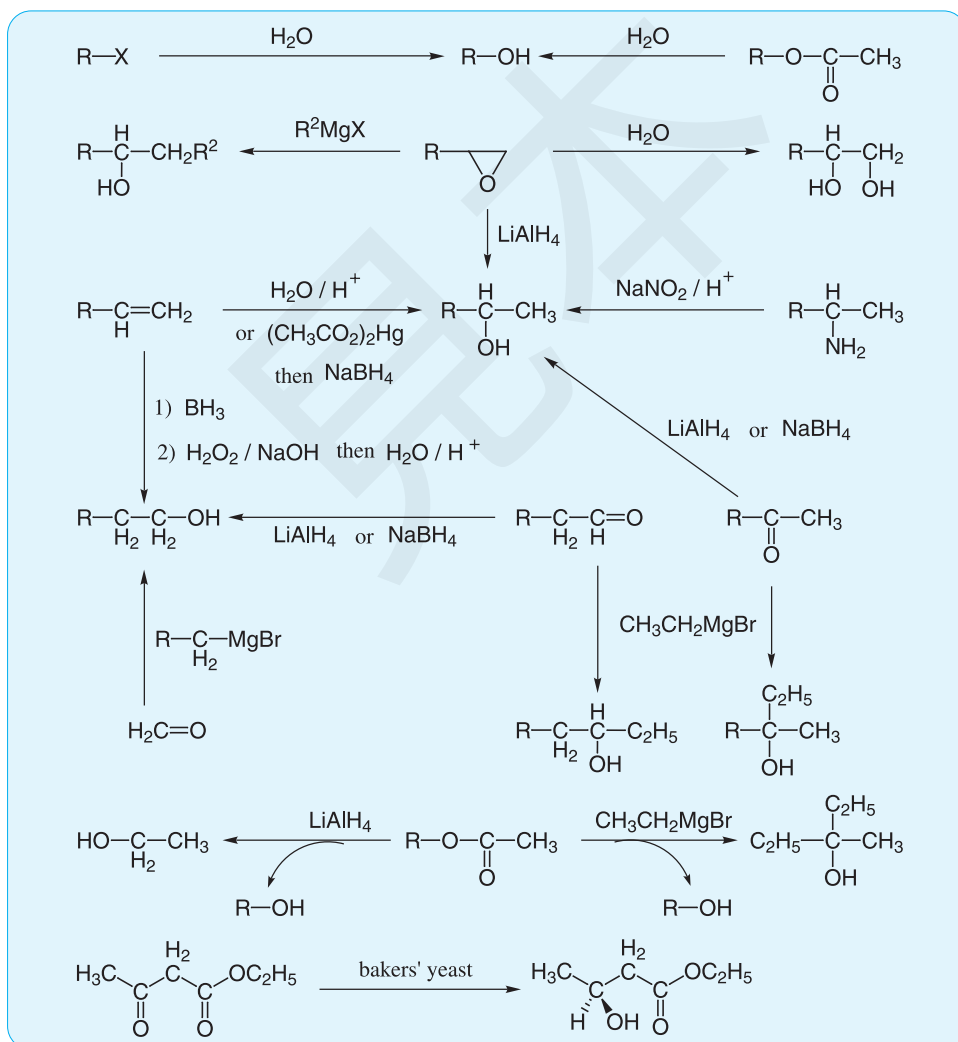
求核反応による炭素-炭素結合生成反応は, 官能基変換と共に有機合成を二分する重要な反応であり, 基本的に炭素陽イオン等価体と炭素陰イオン等価体のカップリングによって達成される。プラスとマイナスをくっつけるナンテ簡単だ, と思うかもしれないが, このデザインが結構大変なのだ。炭素アニオン等価体をどのようにしてつくるかが第1のポイントである。炭素陽イオン等価体としてハロゲン化物, 特にヨウ化物の役割は大きい。C-C結合生成反応についてはカルボニル化合物の章および最終章で詳述することにする。

## 4 アルコールの合成と反応

### Syntheses and Reactions of Alcohols

アルコールというとすぐビールやお酒を思い浮かべるようでは、まだまだ有機化学の勉強が足りない。アルコールとは水酸基を有する化合物の総称である。水酸基を有するという点から言えばフェノールもれっきとしたアルコールの仲間である。しかし、O-H結合の性質はアルキルの化合物と共通するものの、

C-O結合の性質は脂肪族と芳香族で全く違う。芳香族化合物はハロゲン化物との置換反応でつくることもできないし、またそれ自身も置換反応の基質にならない。ここでは両者を分けて考えることにして、フェノールのたぐいは仲間に入れないことにする。



## 4.1 アルコールの工業的合成法

メタノール、エタノールは化学工業の基幹物質である。確立された合成法がある。メタノールは水性ガスとよばれる一酸化炭素と水素の混合物に特殊な触媒を作用させてつくる。石油を原料としない点がポイントである。エタノールは重油のクラッキングで得られるエチレンにリン酸を触媒として水を付加する。重要な工業原料であるエチレングリコールはエチレンを空気酸化した後、水和してつくる。

## 4.2 エタノールの生合成

解糖系とよばれるグルコース (1) の代謝経路は多くの生物にとって重要な生体反応である (式4)。あらゆる生物 (酵母も乳酸菌も人間も) でピルビン酸 (2) が共通の中間体である。人では2を酸化的に脱炭酸してアセチル補酵素A (3) として、さらにTCAサイクルで代謝していく。酸素がないとどうにもならない。これに対して酵母はピルビン酸をそのまま脱炭酸して二酸化炭素とアセトアルデヒドにし、これを還元してエタノールとする。エタノールと二酸化炭素のC, H, Oの数を加えて2倍するとグルコースのそれと一致する。すなわち、この代謝反応は全体として酸化でも還元でもなく、したがって酸素が無くても進行する。酵母はこの間にエネルギーを獲得し、我々はおかげでお酒を楽しみ、二酸化炭素でパンを膨らます。

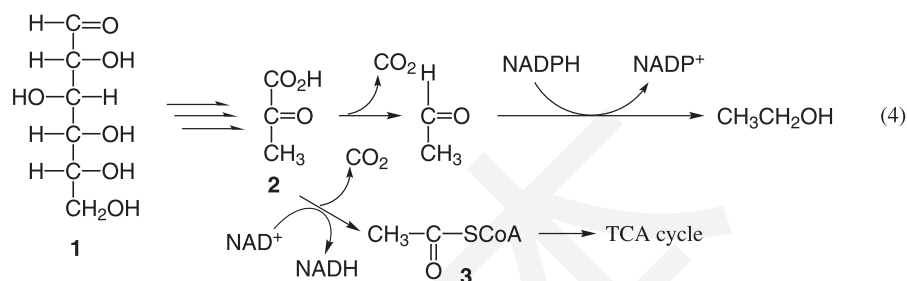
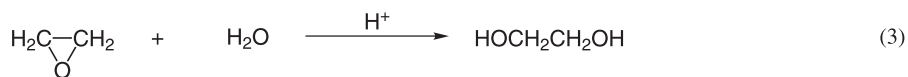
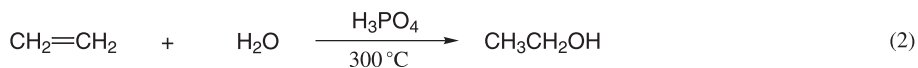
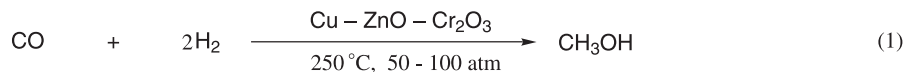
現在このプロセスは工業原料となるエタノールを製造するにははまだ効率が低い、自動車の燃料としては少しずつ利用されるようになってきた。セルロースやデンプンはグルコースのポリマーであり、これらの生産は石油と違って太陽がある限り renewable であることを考慮すると、人類は多分そう遠くない将来において、このプロセスを工業生産に活用することになるであろう。

### サステイナブルな化学工業 Sustainable Chemical Industry

「持続可能な化学工業」という意味である。要するに化石資源を消費し続けるのでは人類社会の持続的繁栄は不可能である、という認識に基づいてそれ以外の炭素源、エネルギー源の利用を模索し、可能な限り工業製品を効率良くリサイクルしようという考え方で、特に最近いろいろな機会で強調されている。解糖系とTCAサイクルで行われていることも結局のところは酸素を使って糖分を水と二酸化炭素に酸化しているという反応である。



できたCO<sub>2</sub>を還元しなければ工業どころか生き物が生き続けることすら不可能である。水も二酸化炭素もそれぞれ水素、炭素が酸素と結合して最もポテンシャルエネルギーの低い (安定) ところまで来ている化合物で、これを元に戻そうと思えばどうしてもエネルギーが必要である。エネルギーとして太陽の光を利用し、この還元反応をせっせとやっているのが植物である。最終的には全ての生物は植物に頼って、それと共存できる範囲内で生存可能であるということだ。



Metabolism of glucose is essential to most of the living features. One mole of glucose is metabolized to two moles of pyruvic acid (**2**). Under aerobic conditions, **2** is oxidatively decarboxylated to give<sup>\*1</sup> acetyl-CoA and carbon dioxide. Yeast can decarboxylate **2** under an anaerobic condition resulting in the formation of acetaldehyde, which eventually is reduced to ethanol. The total number of C, H, and O of sum of  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  and  $\text{CO}_2$  is half the size of glucose, which means that metabolism of glucose to ethanol and carbon dioxide is not an oxidation nor a reduction.

Because glucose is a renewable material, this process will surely become more important from the industrial perspective<sup>\*2</sup> than it is now.

\* 1 ~は酸化的に脱炭酸されて~を生成する。

\* 2 工業的観点からは

### 4.3 置換反応による合成

前章では置換反応でアルコールからハロゲン化物をつくった。今度は置換反応で逆にアルコールをつくろうという。行ったり来たりで意味ないんじゃないかとお考えかもしれない。それは違う。個々の化合物自体は単なる例として登場しているに過ぎない。裏返して言えば、ある化合物ではアルコールがハロゲン化合物の原料になったり、別の場合には逆にハロゲン化合物をアルコールに変換する必要が生じたりする。きちんと両方を思い浮かべることができるようにならなければいけない。

#### 4.3.1 ハロゲン化物の置換反応

ハロゲン化物のアルコールへの変換は一般的にはアルカリ性条件下で行われる(式5)。しかし、このとき目的の置換反応の他に脱離反応が起こるのを防ぐことはできない。こんなときアルコールに容易に導くことができる官能基で、しかも水酸化物イオンより塩基性は弱く求核性は強い反応剤がほしい。あるんだな、これが。アシルオキシアニオンである。水酸化ナトリウムの代わりに酢酸ナトリウムを用いると塩基性は格段に弱くなる。したがって脱離反応の速度は小さくなり、置換反応の割合は大きくなる(式6)。生成するのはエステル**6**である。目的物を得るためにはさらにもう一段の加水分解反応が必要であるが、それは容易な反応である。チョット手間をかけても、ほしいものがたくさんできる反応の方が嬉しい。

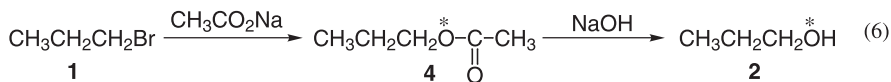
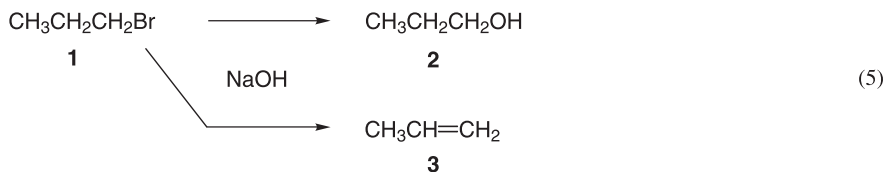
このように、置換反応では目的物が決まっているので、絶対に導入すべき求核剤を用いなければならないかというところでもなく、いったん置換反応をやった後それに続く反応で最終目的の化合物に変換する手段もあることは考慮すべきことである。

#### 4.3.2 エポキシドの開環反応

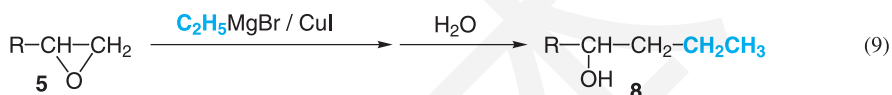
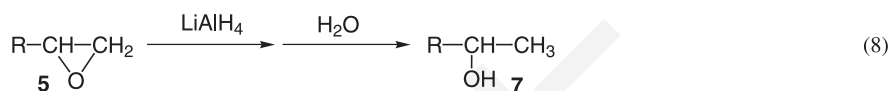
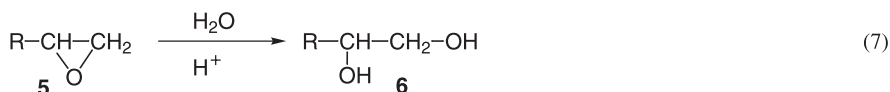
エポキシドは先にも述べたとおり、結合角に歪みがあるため求核反応剤に対しては活性である。様々な求核剤と反応して開環し、アルコールを生成する。水と反応すれば生成物はジオールである(式7)。水の求核攻撃は必ず立体的に空いている方から起こるので反応(7)の場合、2級水酸基の立体化学は保持である。

$\text{LiAlH}_4$ を反応させれば求核剤はヒドリドになるので、生成物はモノアルコールである(式8)。このときにもヒドリドは末端の炭素を攻撃するので、生成物は必ず2級アルコールであり、1級のもの副生しない。

炭素鎖を延長しようと思えばヨウ化第一銅存在下にグリニャル化合物を反応させるかキュプラートを調製して反応させる。このときにもカルバニオンは末端炭素と結合するので生成するアルコールは2級となる。水酸基が結合している炭素の隣接位でC-C結合生成反応をやろうとするときには、エポキシドは大活躍する。



Sodium acetate exhibits enough nucleophilicity to kick out a halide ion and is less basic than sodium hydroxide. Thus, the undesirable elimination reaction can be suppressed.

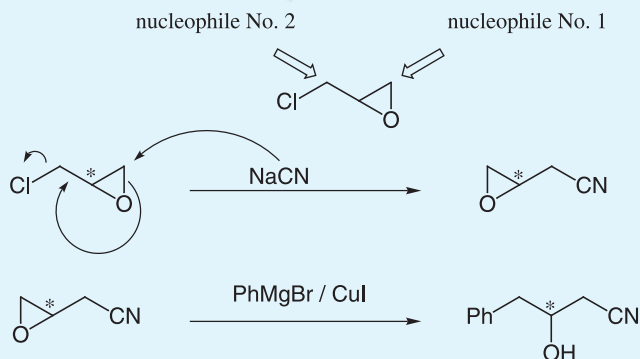


An epoxide is a kind of ethers, which in general are stable compounds. The bond angles of epoxide, however, are distorted from that of the normal  $\text{sp}^3$  carbon.\*1 Accordingly epoxides are prone to react with nucleophiles\*2 in an  $\text{S}_{\text{N}}2$  reaction manner.

\*1 正常な  $\text{sp}^3$  の結合角から歪んでいる。

\*2 求核反応剤と反応しやすい。

エポキシドの中で面白いのはエピクロリヒドリン。クロルが結合しているので、アルコールになるべき  $\text{C}-\text{O}$  結合を除いても 2 官能性である。したがって中心炭素の左右に望みの求核剤を導入することができる。



もし、光学活性エピクロリヒドリンがあれば、求核剤の導入の順番を変えることによって両方のエナンチオマーを合成することができる。

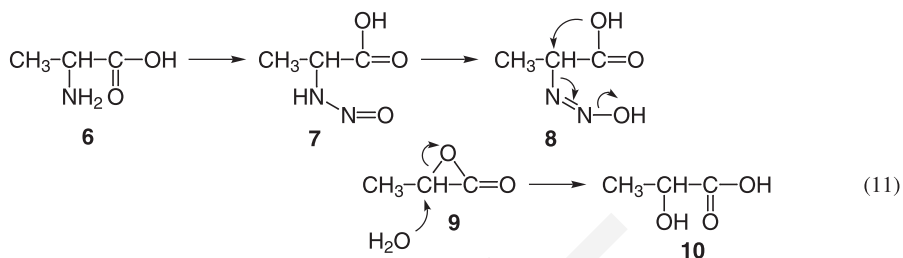
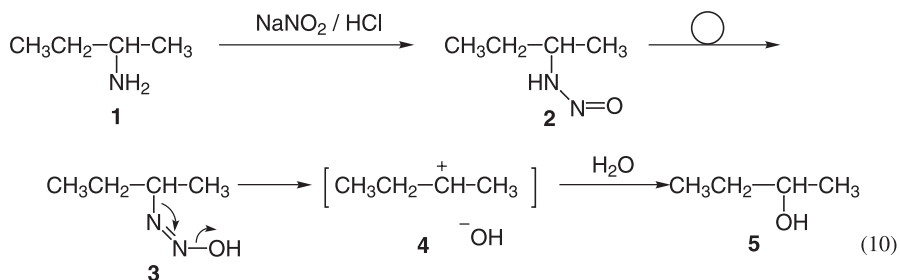
### 4.3.3 van'Slike 反応

ここでは隣接基関与 (anchimeric assistance, neighboring effect) ということについて学ぼう。まずは基礎知識として2級アミンと亜硝酸の反応である。亜硝酸ナトリウムを酸性溶液中、氷水浴で冷却下2級アミン**1**に加えると、遊離の亜硝酸が反応して、*N*-ニトロソ体**2**が生成する。これは不安定で反応条件下で直ちにプロトンが転位してジアゾ体**3**となる。水酸基は電子を持って離れジアゾニウム塩型の化合物**4**となる。生成したカルボニウムイオンを水が求核攻撃して、生成物は2級アルコールとなる。1級アミンではヒドリドの転位なども観察されるので、いったんカルボニウムイオンが生成していると考えられる。

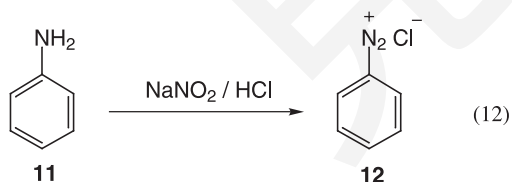
同じ反応を $\alpha$ -アミノ酸に応用すると同じようにアミノ基が水酸基になった $\alpha$ -ヒドロキシ酸が得られる。出発物質として光学活性体を用いると、立体化学が特徴的であることが明らかとなった。立体保持なのである。遊離のカルボニウムイオンが生成するにしろ、窒素分子が生成すると同時に水が協奏的に攻撃するにせよ、立体保持ということはない。前者ならラセミ化、後者なら反転である。実際に観察された反応の立体化学を説明するためには新しい考え方を取り入れなければならない。これが隣接位のカルボキシル基の効果、すなわち隣接基効果である。反応(式10)と(式11)の立体化学の違いはどうしても化合物**6**のカルボキシル基の存在にその根拠を求めなければならない。**8**から窒素分子が生成する際、C-N結合の切断をカルボキシル基が助けるとしたらどうだろう。助けなくても生成するカルボニウムイオンに協奏的にカルボキシル基が電子供与してそれを安定化すると考えても良い。いずれにせよカルボキシル基がC-Nの反対側からC-O結合をつくることになる。3員環のラクトン**9**だ。これに対して溶媒の水が攻撃するとすれば $S_N2$ タイプの反応になるであろうから立体化学は再び反転である。結局反転を2回繰り返す結果、最終生成物を見れば立体保持となる。3員環ラクトンなんて結合角の歪みが大きくていかにも非現実的に思える。しかし、普通の反応のように動きまわっているうちにたまたま反応点が近づいて、しかも衝突の角度まである許容された範囲内に入っていて結合が生成するのは状況がまるで違う。反応相手は手を伸ばせばいつでもそばにいるのである。少々姿勢が悪くても手をつなぎましょうということになる。逆にそれ以外にこの反応の立体化学をうまく説明する方法はない。

ともあれ、天然から比較的少量に得られる光学的に純粋なアミノ酸から光学的に純粋な対応するヒドロキシ酸を得る方法として本反応は有用である。

芳香族化合物の場合はジアゾニウム塩**12**は、水溶液中、0°Cで安定である。したがって、水以外の種々の求核剤と反応させることができる (p. 175)。

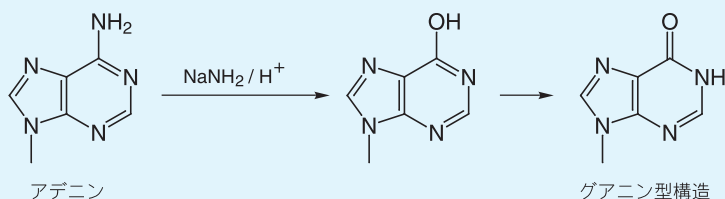


Reaction (11) is known as van' Slike reaction. The carboxy group of azo compound **8** attacks the carbon from the backside of C-N bond\*<sup>1</sup> resulting in the formation of intermediate **9** with inversion of configuration.\*<sup>2</sup> Then, water attacks the 3-membered ring via an S<sub>N</sub>2 reaction mode with inversion of configuration again. Thus, the reaction from **6** to **10** proceeds with net retention of configuration.\*<sup>3</sup> Since a variety of enantiomerically pure amino acids are available, this reaction is a useful method of obtaining optically active α-hydroxy carboxylic acids.



- \* 1 C-N結合の反対側から炭素を攻撃する。
- \* 2 立体配置の反転を伴って
- \* 3 最終的に立体保持で進行する。

核酸塩基にもアニリンと類似の構造をしたものがある。これに亜硝酸が作用してNH<sub>2</sub>がOHに変化すると、それは他の核酸塩基に変化することと同じである。言い換えると突然変異が起きたことになる。もっと他の言葉で言えば亜硝酸は発癌性だということだ。取り扱いには気をつけなければならない。





#### 4.3.4 エステルの加水分解反応

エステルは塩基あるいは酸触媒の作用により一般に温和な条件下で加水分解されて、対応するアルコールとカルボン酸を与える。

水酸化ナトリウムの水溶液にエステル**1**を加えると水酸化物イオンがカルボニル基の炭素に付加する**(2)**。酸素上のアニオンが戻ってくるときプロポキシアニオンが脱離すれば加水分解反応ということになる。

酸性条件での加水分解はエステルへのプロトン化が反応を開始する。カルボニウムイオンに水が付加し、プロトン移動の後**(6)**アルコールが脱離する。

還元的に分解する方法 (p. 61) もあるし、酵素を使う方法も考えられる。

#### 4.3.5 酵素触媒によるエステルの加水分解

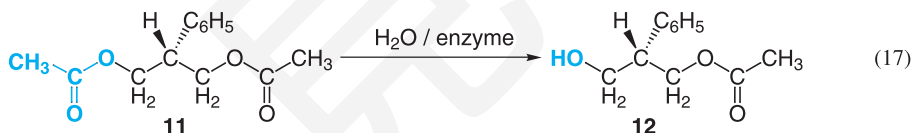
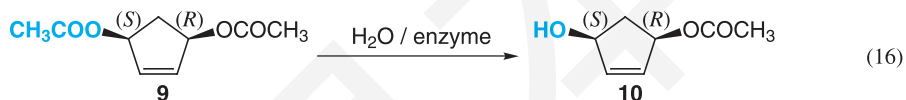
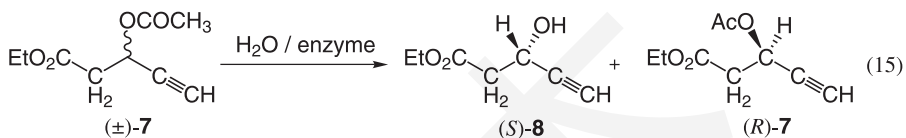
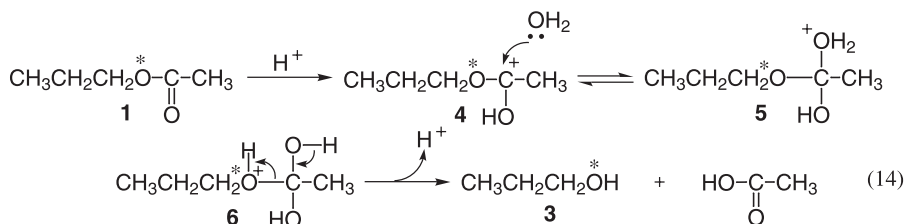
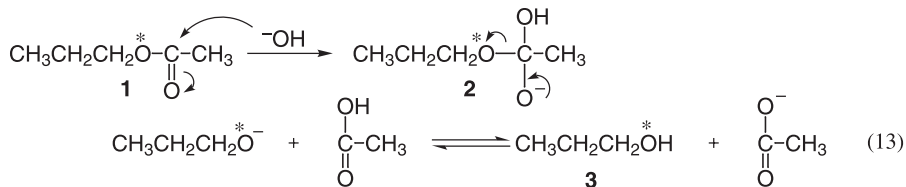
エステルの加水分解反応は酸やアルカリ触媒で容易に進行する反応であるから、何も酵素を利用しなくても良さそうなものだが、酵素を使うことによってその反応がエナンチオ選択的となり、光学活性体が得られるのであれば大変魅力的な方法となる。

化合物**7**はヒドロキシ酸のエチルエステルで、水酸基部分も酢酸エステルとなっている。水酸基の根元が不斉炭素で、この分子はラセミ体である。ある酵素は一方のエナンチオマーのアセトキシ部分だけを加水分解する。得られるものは(*S*)-ヒドロキシエステル**(8)**と反応せずに残る*R*体の出発物質である(式15)。後は反応混合物中から**7**と**8**を純粋に単離すれば光学活性体が得られることになる。このように反応性の違いを利用して両エナンチオマーを分離することを速度論的光学分割(kinetic resolution)という。

ジオールのエステル**9**は2個の不斉炭素の絶対立体配置が逆なのでメソ体である。酵素は上記の例では*d,l*体を識別し、一方のみを加水分解してアルコールを生成したが、分子内にある2つの不斉炭素を識別することも可能である。すなわち、*R*あるいは*S*の一方のアセトキシ基のみを加水分解してモノオールを与える酵素がある。この場合には生成物はただ1つで一気に2個の不斉中心を有する化合物が得られる(式16)。

化合物**11**は**9**と同じくジオールのジアセチル体であるが、不斉炭素はない。ところがアセトキシ基のどちらか一方が加水分解されてヒドロキシ基に変化すると中心の炭素は不斉炭素となる。このような化合物をプロキラル化合物といい、フェニル基が結合している不斉炭素になるべき炭素をプロキラル炭素あるいはプロキラル中心という。酵素はこのようなプロキラルリティをも識別することができて、その化合物に合う酵素を探せば光学活性体**12**が得られる(式17)。

このような反応を触媒する加水分解酵素は、何種類か市販されているので容易に使うことができる。



Enzymes consist of 20 kinds of amino acids,<sup>\*1</sup> 19 of which are chiral and optically pure. Thus enzymes are also optically pure catalysts. Accordingly they are capable of distinguishing the chirality and prochirality<sup>\*2</sup> of the substrates. In this way, they are extremely useful in preparing optically active compounds. It has been believed that the relation between the substrate and the enzyme is like a key and a lock. However this story is true only to "natural substrates." Synthetic substrates are just like *extra terrestrials* for the enzymes. Even in a long long process of evolution, enzymes have not learned how to treat these materials. They sometimes interact with synthetic compounds and afford optically active products starting from racemates, meso, and prochiral substrates.

\*1 酵素は20種類のアミノ酸からなる。

\*2 ~のキラリティおよびプロキラリティを識別できる。