

カルボニル $\alpha$ -H<sup>+</sup>と $\beta$ -OH<sup>-</sup>Carbonyl  $\alpha$ -H<sup>+</sup> and  $\beta$ -OH<sup>-</sup>

中瀬智穂, 山下順三, 會川義寛

Chiho NAKASE and Junzo YAMASHITA and Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス, 東京医科大学)

## 1. はじめに

生体は一般に環境から食物と酸素を摂取し代謝することで生命を維持している。食物の主要な成分は蛋白質、炭水化物、脂肪等の有機物であり、その代謝は複雑な化学反応から成り立っている。生体中の有機分子はカルボニル基 carbonyl group ( $>C=O$ ) を有していることが多く、これが代謝において重要な役割を果たしていることが知られている。本稿では代謝反応で生ずるカルボニル基の典型的な反応について解説する。

## 2. 有機炭素の酸化

有機炭素の酸化について考えてみよう。

末端炭素の三方向結合が全て水素 H との結合である場合、この炭素の酸化数は  $z = -3$  である。この3つの水素 H を順次水酸基 OH に変えていこう。

一見 H と OH との交換で済む様に見えるが、実際には H も OH も極めてエネルギーが高いので存在しにくく、一般には水素イオン H<sup>+</sup>と水酸イオン OH<sup>-</sup>として存在する。従って有機物における H と OH との置換は水素イオン H<sup>+</sup>をはずして、水酸イオン OH<sup>-</sup>を付け加えることになる。しかしそうすると電荷が合わない。従ってこの入れ換えには電子 e<sup>-</sup>が2個はずれなければならない。その結果炭素の酸化数 z は2だけ増えて ( $\Delta z = 2$ ),  $z = -1$  となる。すなわち酸化された。この結果 alcohol が生ずる。

次いでまた H と OH とを入れ換えれば、炭素の酸化数は2だけ増えて  $z = 1$  となり、gem-diol ができる。次いで最後の H も OH と置き換えれば酸化数は  $z = 3$  となる。

この様に有機物の酸化還元は一般に移動する電子数が2個であり、 $\Delta z = \pm 2$  である。これは共有結合がスピンを逆とする2個の電子で閉殻を作っているからであり、この点が d 電子を有する遷移金属の酸化還元と異なるところである。

今、炭素に結合している H を順次 OH に換えて

いったが、1個換えた alcohol はともかく、2個、3個換えたものは一般には安定ではない。2個換えた gem-diol は、多くは脱水してカルボニル基を持つ aldehyde となる。OH の3置換体に至っては全く安定ではなく、脱水してカルボニル基と水酸基を持つ acid となる。脱水反応は酸化還元反応ではないので酸化数に変化はない。

ここに有機物を酸化すれば殆どがカルボニル基を有する化合物になることが分かる。生体での代謝は結局環境から取り入れた有機物である食物の酸化であるから、このカルボニル基は生体内代謝反応において普遍的なものである。

よってここにカルボニル基の反応に大きく関与する電子構造とその極性に関して考えてみよう。

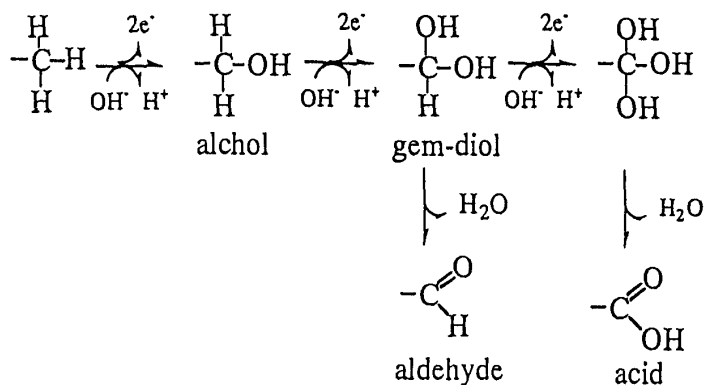


Fig. 1. Oxidation of organic carbon

## 3. カルボニル基の電子構造

カルボニル基は炭素 C と酸素 O との二重結合から成り立つ。二重結合であるから結合の1つは $\sigma$ 結合、もう1つは $\pi$ 結合である。この $\pi$ 結合は C と O とのそれぞれの  $p_z$  軌道の結合より作られる。従って炭素、酸素いづれも残された軌道は  $s$ ,  $p_x$ ,  $p_y$  であり、この3つが混成して  $xy$  面上に  $sp^2$  混成軌道を作る (Fig. 2)。炭素原子の価電子4個のうち1個は  $p_z$  軌道に、3個はそれぞれの $\sigma$ 結合に使用される。酸素の6個の価電子は1個が  $p_z$  軌道、もう1

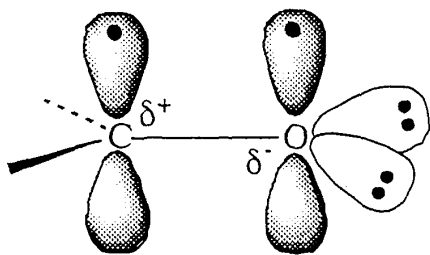


Fig. 2. Electronic structure of carbonyl group

個が $\sigma$ 結合に使われるが、あとの4個は3つの  $sp^2$  軌道のうちの結合に使用されぬ2本にそれぞれ2個づつ入る。すなわち2つの孤立電子対である。

炭素と酸素では酸素の電気陰性度が圧倒的に大きいので、炭素と酸素の結合に使われている電子は相対的に酸素側に引き寄せられているため、炭素はやや陽イオンの性質を酸素はやや陰イオンの性質を帯びている。従って、求核剤 nucleophile はカルボニル炭素を、求電子剤 electrophile はカルボニル酸素を攻撃する傾向にある。

孤立電子対を有する求核剤はその電子を以てカルボニル炭素と $\sigma$ 結合を作るが、するとこの炭素は4つの $\sigma$ 結合を有することになるため、 $sp^2$  正三角形平面構造は壊れて、 $sp^3$  四面体混成軌道をとることになる。求核剤の孤立電子対はカルボニル炭素の  $p_z$  軌道に押し入るため、ここにもともとあった電子は完全にカルボニル酸素  $p_z$  軌道に追いやられ、カルボニル酸素は1つの $\sigma$ 結合と3つの孤立電子対をもつ四面体型陰イオンとなる。この後、求核剤と対になる求電子剤が酸素イオンの3つの孤立電子対の1つと結合して、この反応は完了する (Fig. 3)。すなわちカルボニル二重結合が開いてカルボニル炭素に求核剤が、カルボニル酸素に求電子剤が付加する反応である。

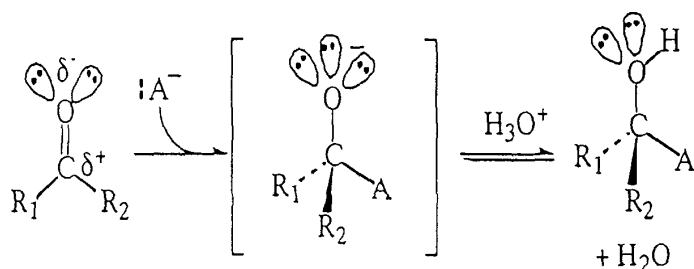


Fig. 3. Nucleophilic addition of  $:A^-$  to carbonyl carbon on ketone or aldehyde.  $R_0$  = alkyl group, A = nucleophile

#### 4. $\alpha$ -H<sup>+</sup>の酸性とエノラートイオンの安定性

##### (1) エノラートイオンとその構造

カルボニル炭素の隣の炭素を $\alpha$ 炭素、その隣の炭素を $\beta$ 炭素という。この $\alpha$ 炭素に付いている水素 H を $\alpha$ -H<sup>+</sup>という。

$\alpha$ -H<sup>+</sup>を有するカルボニル基はこれをプロトンH<sup>+</sup>として放出して自らはエノラート enolate イオンとなる (Fig. 4)。

このエノラートイオンは $\alpha$ 炭素からH<sup>+</sup>が取れることにより4つの  $sp^3$  混成軌道のうち1つが孤立電子対となるが、隣のカルボニル炭素が平面構造をとり  $p_z$  軌道が酸素との間で $\pi$ 結合を作っているの、この $\alpha$ 炭素も  $sp^2$  混成軌道となってカルボニル平面と一致し、孤立電子対は  $p_z$  軌道となってカルボニル $\pi$ 電子と一体となった方がエネルギー的に得である。すなわち $\pi$ 電子はカルボニル基のみならずこの $\alpha$ 炭素までその可動範囲を広げるので、エネルギー的に大いに安定化する。従って、カルボニル $\alpha$ -H<sup>+</sup>の酸性度は大きくなる。

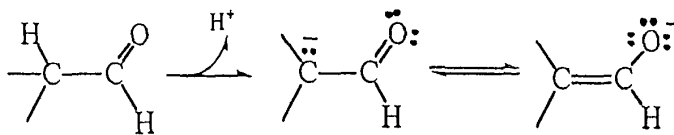
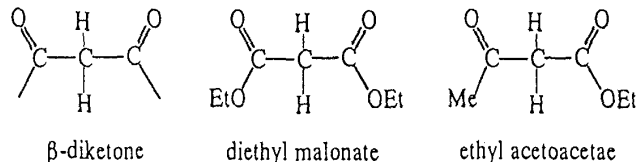


Fig. 4. Formation of enolate ion

##### (2) $\beta$ -ジケトン (マロン酸とアセト酢酸)

カルボニル $\alpha$ 炭素が大いに安定化される例として、 $\beta$ -ジケトンがある。 $\beta$ -ジケトンとはカルボニル基の $\beta$ 炭素がまたもう1つのカルボニル基の炭素である場合で、そうするとこの2つのカルボニル基の間の炭素はどちらのカルボニル基から見ても $\alpha$ 位となりその水素は二重の意味での $\alpha$ 水素となるのでその酸性度はさらに大きくなる。なぜなら $\alpha$ -H<sup>+</sup>が取れることによって生じた $\alpha$ 炭素  $p_z$  孤立電子対が2つのカルボニル基の共轭を1つにつなぐため、その安定化エネルギーは極めて大きい。この $\beta$ -ジケトンの典型

Fig. 5. Structures of  $\beta$ -diketone

例としてマロン酸エステル malonic ester とアセト酢酸エステル acetoacetic ester とがある (Fig. 5).

(3) エノラートイオンの反応

①ケト・エノール互変異性

カルボニルのα-H<sup>+</sup>が取ればエノラート陰イオンとなるが、このエノラート陰イオンが陽イオンと反応し得る箇所は、カルボニル酸素 O とα炭素 C との2つがある。もし今取れたプロトン H<sup>+</sup>がα炭素に付けば元の形 keto 型に戻る。カルボニル酸素に付けば水酸基となり enol 型となる (Fig. 6)。これを互変異性 tautomerism といい、この keto 型, enol 型を互いに互変異性体 tautomer という。

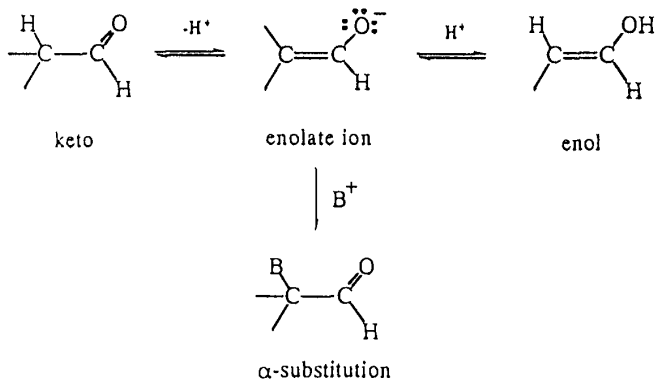


Fig. 6. Tautomerism between keto and enol type

②α置換

エノラート陰イオンは勿論これと反応する陽イオンが元のプロトン H<sup>+</sup>である必要はない。H<sup>+</sup>の代わりに他の求電子剤 B<sup>+</sup>が反応し、これが元のα-H<sup>+</sup>の位置に入れば、B によるα置換体が生ずる (Fig. 6)。これをカルボニルのα置換反応という。

③アルドール縮合

カルボニル炭素はカルボニル酸素のせいでやや陽イオン的になっているので求核剤 A の攻撃を受けやすいことは先に述べた。この求核剤としてエノラ

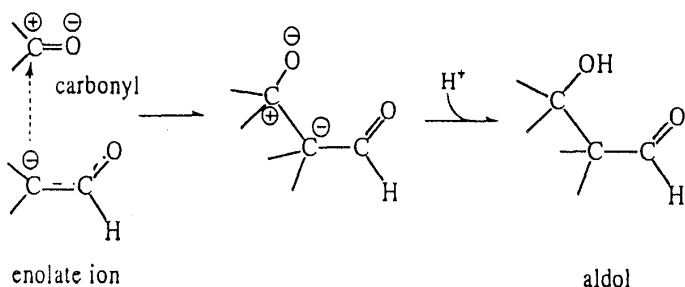


Fig. 7. Mechanism of aldol condensation

ート陰イオンを考えれば新たな炭素-炭素結合を作ることになる (Fig. 7)。これをカルボニルとエノラートのアルドール縮合 aldol condensation という。この反応の本質はエノラートα炭素陰イオンとカルボニル炭素陽イオンとの反応と考えることができ、縮合の両者は陰陽のイオンに分かれて作用するので対称ではないことが特徴である。

生体は炭素鎖を延ばすのにこの反応を利用することが多い。またこの反応は平衡反応であるので逆の反応も起こり得る。有名な例では解糖系で、グルコースをフルクトースを経てピルビン酸へと分解 (解糖) する際にこの反応を用いている。

④クライゼン縮合

カルボニル基を持つのはアルデヒドだけではない。カルボン酸もカルボニル基を持つので上のアルドール縮合と同じメカニズムで縮合することが期待される。ただカルボン酸のままでは酸としての別の反応が生ずるので、一般には2つのカルボン酸エステルの縮合として反応が生ずる。

しかしこの縮合体中の、縮合の際に陽イオンとして働いた反応カルボニル炭素側のアルコキシド基

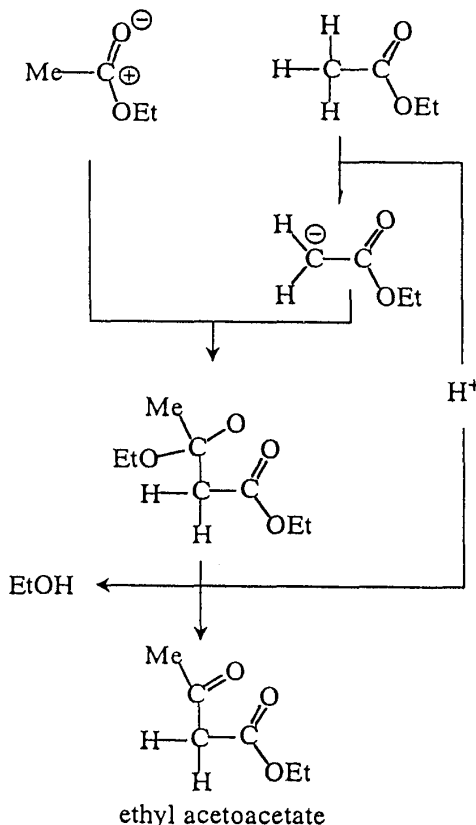


Fig. 8. Claisen condensation of ethyl acetoacetate

OR がアルコキシド陰イオン RO<sup>-</sup>として脱離して、エノラート陰イオンを生じたときのプロトン H<sup>+</sup>と結合してアルコール ROH となり、その結果縮合体はβケト酸エステルとなる。これをクライゼン Claisen 縮合という。

クライゼン縮合においては縮合の陽イオン役側からアルコキシド陰イオン RO<sup>-</sup>が、陰イオン役側からプロトン H<sup>+</sup>が脱離してアルコール ROH を生ずるので、その縮合両者間の非対称性はアルドール縮合よりも大きい。

Fig. 8 は、2つの酢酸エチルがクライゼン縮合して炭素鎖を延ばし、アセト酢酸エチルを作ること示している。生体では、この反応は2つのアセチル CoA がクライゼン縮合してアセトアセチル CoA を作る反応として現れる。

#### ⑤HMG-CoA

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl glutaryl-CoA) は多くの動物細胞で合成されてコレステロールの前駆体として使用される。これはアセト酢酸エチル（カルボニル陽イオン役）と酢酸エチル（α炭素陰イオ

ン役）とのクライゼン縮合で生ずるβ-オキシ-β-メチルグルタル酸エチル β-hydroxy-β-methyl glutaric acid ethyl ester 合成反応 (Fig. 9a) と類似の反応 (Fig. 9b) で合成される。すなわちアセトアセチル CoA とアセチル CoA とのクライゼン縮合で HMG-CoA を合成しているのである。このときの触媒酵素はHMG-CoA synthase である。

#### 5. β-OH<sup>-</sup>と共軛エノンの安定性

先に述べた様に、カルボニル基がα位に水素 H を持つと解離してエノラート陰イオンを作るが、もしβ位に水酸基 OH を持つと、このα-炭素陰イオンの影響で今度はβ-OH<sup>-</sup>基が水酸イオン OH<sup>-</sup>として離脱する。その結果π電子共軛系はカルボニル基からα、β炭素まで及ぶことになり、極めて安定な共軛エノン conjugated enone を作ることになる (Fig. 10)。

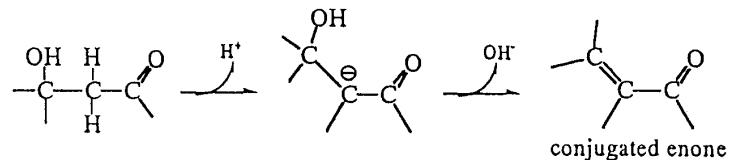


Fig. 10. Production of conjugated enone

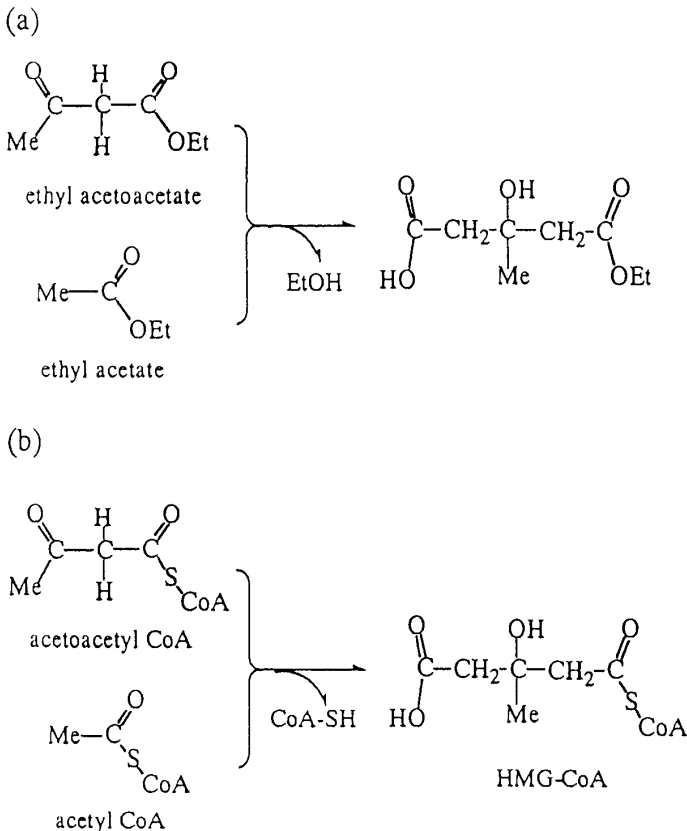


Fig. 9. Production of (a)β-hydroxy-β-methyl glutaric acid ethyl ester and (b)HMG-CoA

#### 6. おわりに

以上述べた様に、生体内ではカルボニル炭素の陽イオン性とエノラートα炭素の陰イオン性とを利用した反応が処々に見られ、特に酢酸エステル同士のクライゼン縮合ではアセト酢酸エステルが生ずる。

このアセト酢酸エステルがさらに酢酸エステルとクライゼン縮合すれば、HMG エステルが生ずる。

アセト酢酸エステルは水和すればβ-オキシ酢酸ができるが、これはβ-OH<sup>-</sup>脱離により共軛エノンを生ずる。この様に生体内では多彩な、しかし合理的なカルボニル基の反応性の利用が行われている。

カルボニル基反応性の理解が生化学理解の要と言われる所以である。

#### 〔参考文献〕

1. W. D. Elliot, *Biochemistry and Molecular Biology*, Oxford University Press, 1997
2. J. McMurry, *Fundamentals of Organic Chemistry*, fourth Edition, Books/Cornell, 1997
3. R. T. Morrison; R. N. Boyd, *Organic Chemistry*, sixth Edition, Prentice-Hall, Inc., 1992