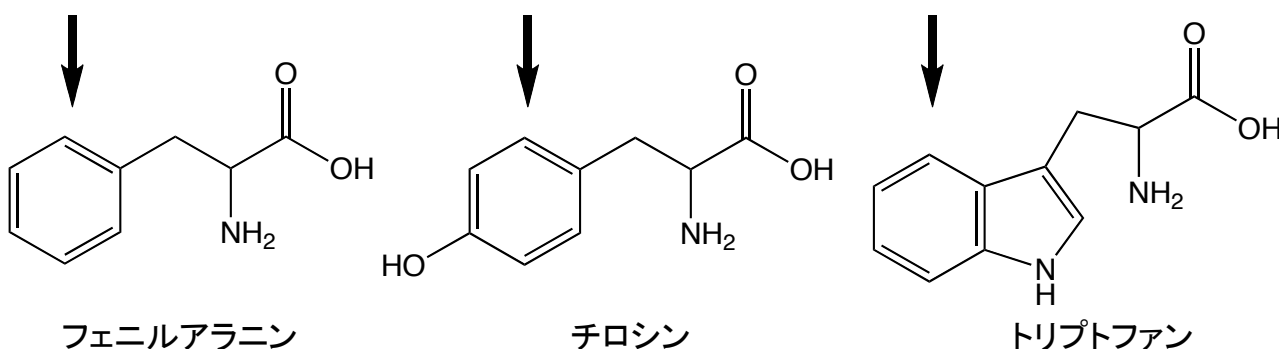


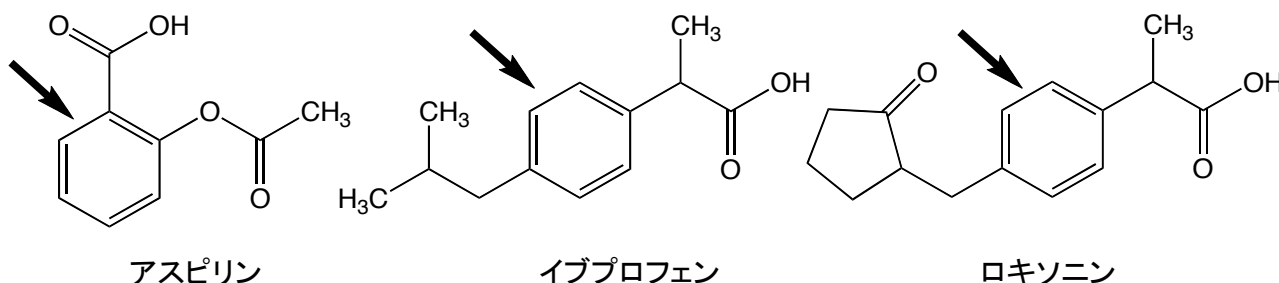
(25) ベンゼン環を含む有機化合物

1. ベンゼン環を含む化合物

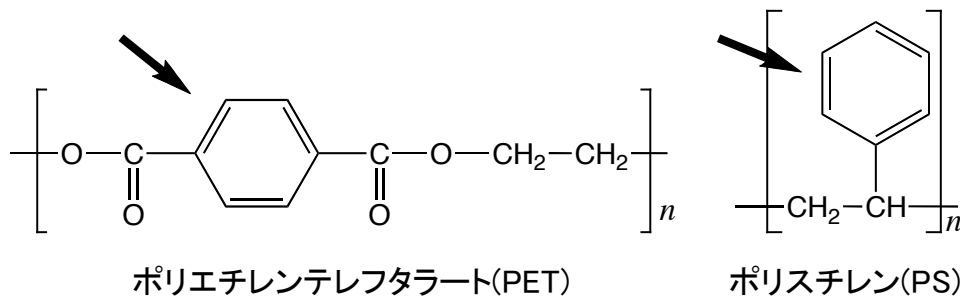
私たちの体内に存在する 20 種類のアミノ酸のうち, 3 種類にはベンゼン環が含まれている.



ベンゼン環は医薬品の基本骨格としても用いられている. 以下に示す 3 種類の化合物は, いずれも鎮痛剤として用いられている.



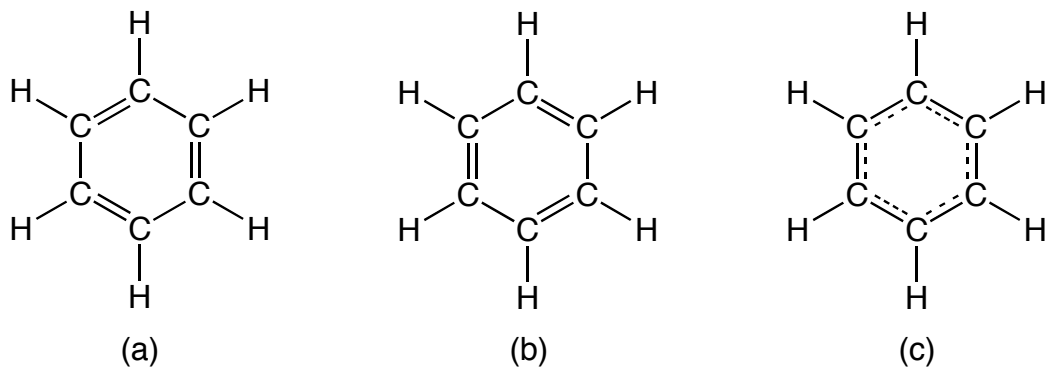
さらにベンゼン環は, 身の周りのポリマーの中にも含まれている. ペットボトルやポリエステル繊維の原料であるポリエチレンテレフタレート(PET)や, 梱包材の発泡スチロールに用いられているポリスチレン(PS)には, ベンゼン環が含まれている.



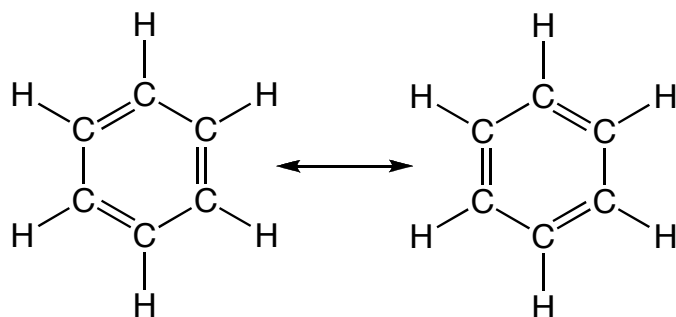
このようにベンゼン環は、様々な有機化合物に含まれている重要パーツの一つである。今回はこのベンゼン環のしくみと性質について理解を深めよう。

2. ベンゼンの共鳴構造

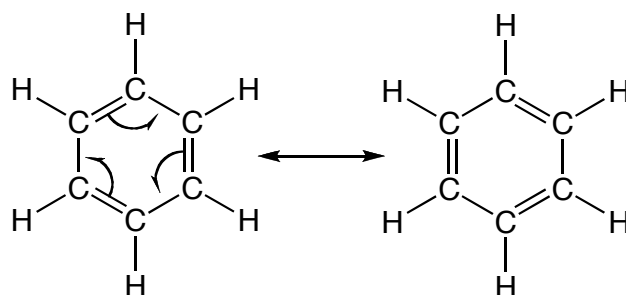
ベンゼンは C_6H_6 であらわされる炭化水素である。この分子は 6 個の炭素原子から成る共役アルケンがリングになった構造をもっている。そのため、ベンゼンをあらわす構造式としては、以下の(a)でもなく(b)でもない、(c)のようなものがふさわしい。実際、6 個の C-C 結合の距離はいずれも等しいことがわかっている。



(c)の構造は、(a)と(b)の重ね合わせと理解することができる。つまり、ベンゼン分子は、(a)としての性質と(b)としての性質をそれぞれ等しく示す分子である、という考え方をすることができる。言い換えると、(a)も(b)もそれぞれベンゼンの性質を部分的にあらわす構造であると考えられる。このように、ベンゼンをあらわす構造(a)と(b)は**共鳴構造**であらわされる。

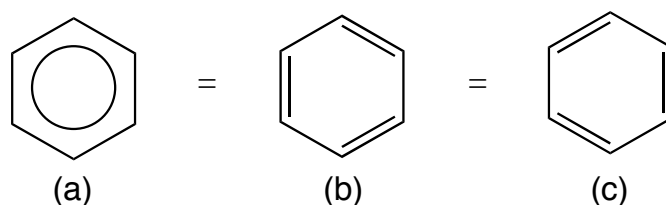


共鳴構造は、原子のレイアウトはそのままに、原子と原子を結ぶ結合を組み替えたものになっている。結合の組み替えを矢印によってあらわすと、次のようになる*1。



2.1 ベンゼン環を記述する方法

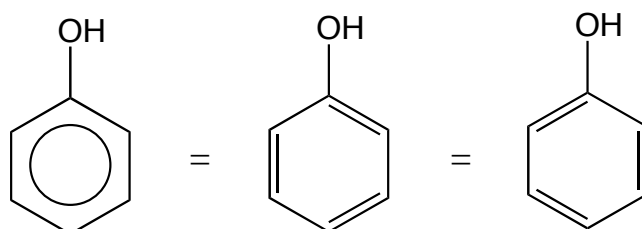
ベンゼン環は、次のように省略してあらわすことがある。



(a)は炭素 6 個から成るリングに π 電子が等しく共有されていることを示すあらわし方である。(b)および(c)は 2 種類の共鳴構造である。通常、これら 3 種類を区別することなく用いて分子の構造をあらわす。

2.2 ベンゼン環を含む化合物を記述する方法

ベンゼン環に置換基が導入された化合物の場合にも、同様にあらわす。たとえばフェノールの場合には次のいずれのあらわし方をしてもよい。



ベンゼンを含む化合物においてベンゼン環をあらわす略号に ϕ -や C₆H₅-が用いられることがある。たとえばフェノールの場合、 ϕ OH, ϕ -OH, C₆H₅OH, C₆H₅-OH などとなる。

*1 共鳴については「(23)酸素を含む有機化合物その 1」で学んだ。

3. ベンゼン分子の π 電子

ベンゼン分子を構成する6個の炭素原子Cは、4個の価電子のうち2個で両隣のCと、1個で水素Hと、それぞれ σ 結合している。残り1個の価電子は π 結合に用いられている(図1a)。これら6個の π 電子は特定のCに所属しているわけではなく、6個のCによって共有されている。その結果、6個の π 電子はベンゼン分子のリングの表裏を自由に広がるのが可能となる。すなわち、ベンゼン分子の存在する平面は、 π 電子雲によって挟まれた構造となっている(図1b)。この π 電子雲が、ベンゼンの反応性を決めている。すなわち、マイナスの電荷をもった雲を持つことによって、ベンゼンはプラスの電荷をもつイオンをつかまえやすくなるのである。

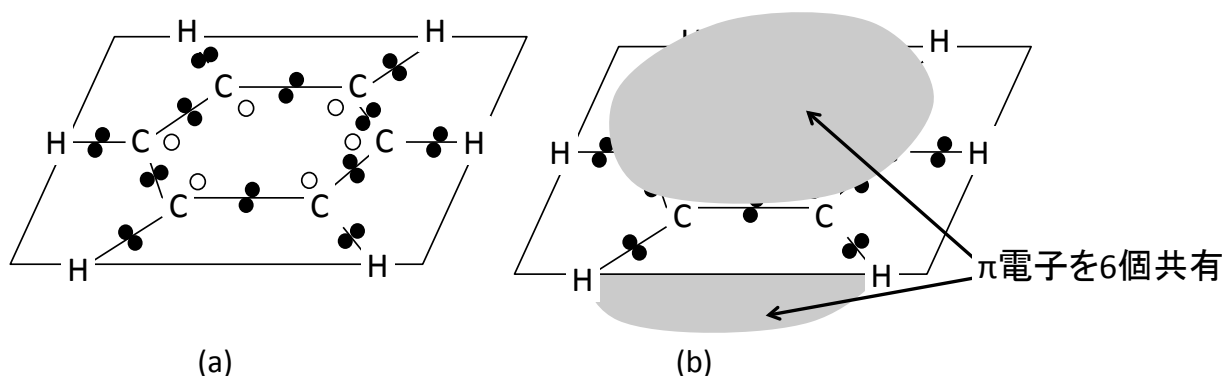
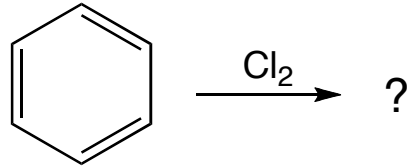
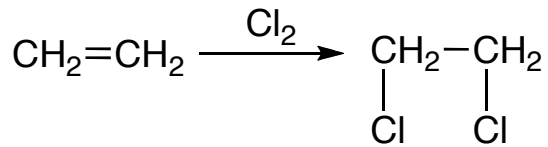
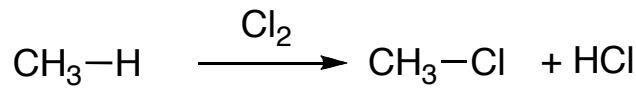


図1 ベンゼン分子のしくみ。(a)炭素原子Cどうしの結合、および炭素原子Cと水素原子Hとの結合。6個のCと6個のHは同一平面上に存在する。●は σ 結合に用いられている電子、○は π 結合に用いられている電子をあらわす。(b)6個の π 電子を電子雲としてあらわした場合。ベンゼン分子リングの平面を両側から電子雲が挟んでいる。この両側の電子雲には合計6個の電子が共有されている。

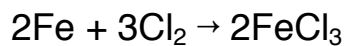
4 ベンゼンとハロゲンとの反応

アルカンにハロゲンを反応させると、ラジカル反応によって水素とハロゲンとが入れ替わることはすでに学んだ。また、アルケンにハロゲンを反応させると、二重結合にハロゲンが付加することも学んだ。では、ベンゼンにハロゲンを反応させるとどうなるのだろうか？ 反応のさせ方が2通りあるので、それぞれについて見て行こう。

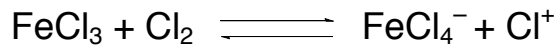


4.1 触媒存在下におけるハロゲンによる置換反応

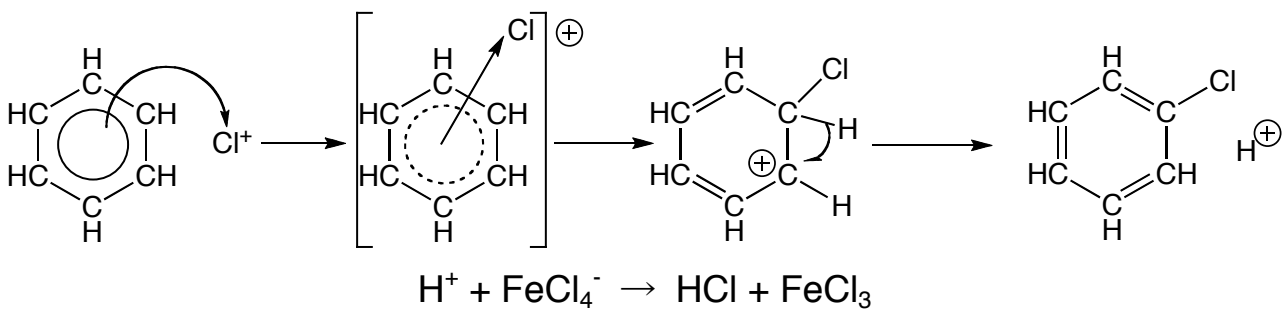
ベンゼンと塩素 Cl_2 を混合し，ここに鉄 Fe を加えてみる．ハロゲンが金属と激しく反応することは前期に学んだ．この反応は次の化学反応式であらわされる．



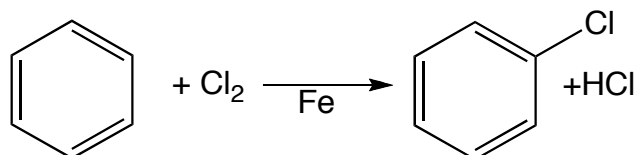
さらに FeCl_3 は塩素と反応を続ける．



ここで生じる Cl^+ が，ベンゼンの π 電子に捕捉される．そして，ベンゼン分子内の H と置き換わる．すなわち，鉄触媒存在下において，ハロゲンとベンゼンとは置換反応を進行させる．



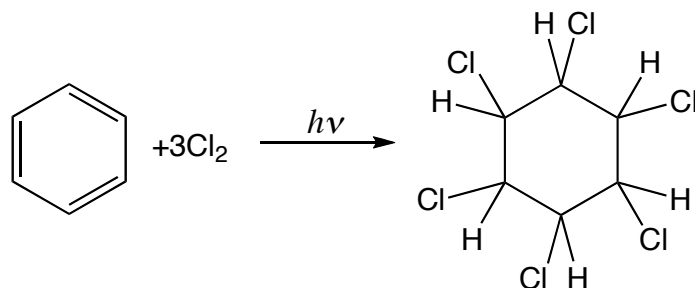
以上をまとめると，ベンゼンとハロゲンとを鉄触媒の存在下で反応させると，次のような反応が進行する．



ここで、 Cl_2 のかわりに Br_2 を用いれば、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Br}$ が得られる*2.

4.2 光エネルギーによるベンゼンへのハロゲン付加反応

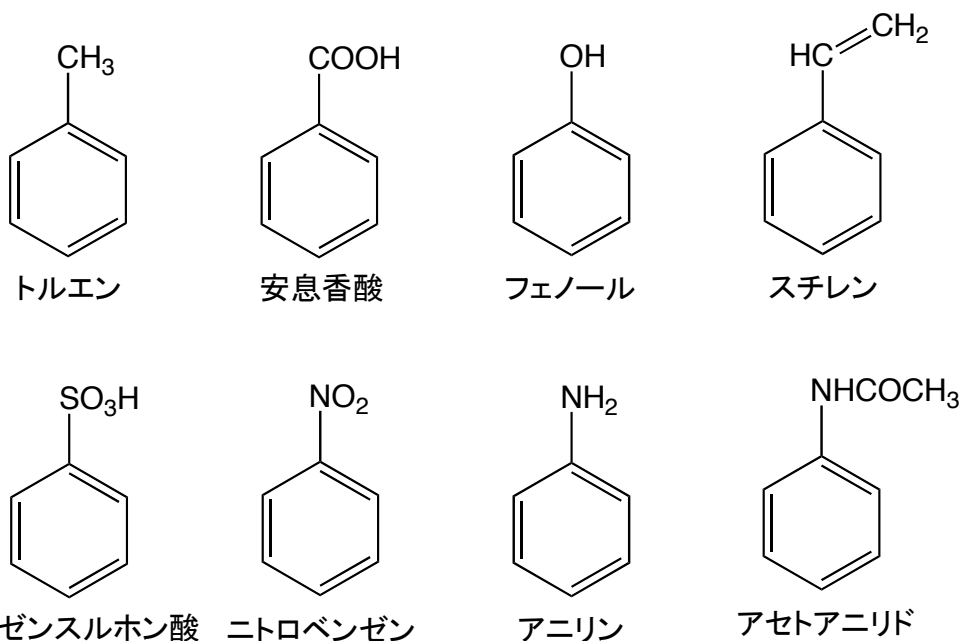
鉄触媒を用いることなく、ベンゼンとハロゲンとを混合した後に光エネルギー($h\nu$)を与えると、以下のような付加反応が生じる. ここで生じるベンゼンヘキサクロリド(BHC)*3は、殺虫剤として長く用いられてきた化合物である*4.



5. ベンゼンの誘導体

5.1 官能基を 1 個導入したもの

ベンゼンに官能基を 1 個だけ導入した化合物を一置換ベンゼンと呼び、以下のようなものがある. これらは医薬品や医療材料を合成する際の出発材料となっている.



2 F_2 と I_2 の場合には異なる方法が用いられる.

3 IUPAC 名は 1,2,3,4,5,6-ヘキサクロロシクロヘキサン

4 立体異性体が 9 種類存在する. ヒマな人は考えてみよう.

トルエンは石油化学基礎製品の一つである。様々な有機化合物を溶かす溶剤として広く用いられており、塗料や接着剤の希釈に用いられる。劇物に指定されている。トルエンを酸化すると安息香酸が得られる。安息香酸のナトリウム塩は保存料として飲料水に添加されている。

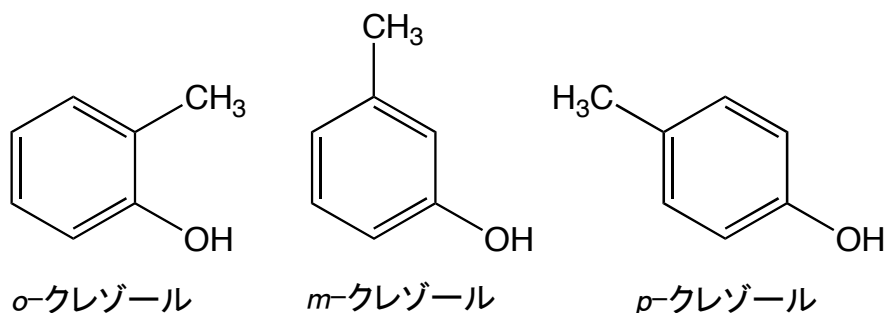
フェノールの希薄水溶液は、消毒薬としてられることがある。フェノールの工業合成には後述のクメン法が用いられている。フェノールからは様々な医薬品や樹脂が合成されている。

スチレンはポリスチレン(PS)の原料である。ベンゼンにプロピレンを付加して得られるエチルベンゼンから、触媒の存在下で脱 H_2 して工業合成されている。スチレンとブタジエンとアクリロニトリルとの共重合させた ABS 樹脂は機械的強度に優れ、自動車のダッシュボードや医療機器の外装に用いられている。

ベンゼンスルホン酸やニトロベンゼンは、他の化合物を合成するための出発物質である。たとえばニトロベンゼンを還元するとアニリンが得られ、アニリンを材料にアセトアニリドを合成できる。アセトアニリドは以前、解熱鎮痛作用をもつ薬品である。アニリンは染料や薬品を合成する際の出発材料となる。

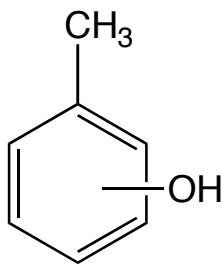
5.2 官能基を 2 個以上導入したもの

ベンゼン環には 2 個以上の官能基を導入することができる。官能基をベンゼンに 2 個導入した化合物を二置換ベンゼンと呼ぶ^{*5}。二置換ベンゼンにおいては、置換基どうしの相対的な位置関係が 3 パターン生じる。たとえば $-CH_3$ と $-OH$ を導入した場合には次のようになる。



⁵ 同様に置換基の数が増えるごとに三置換ベンゼン、四置換ベンゼンなどと呼ぶ。

o-クレゾールの希薄水溶液は、医療機関で消毒薬として最近まで用いられていた。3種類のクレゾールを一括して記述する際には、次のように描くことがある。

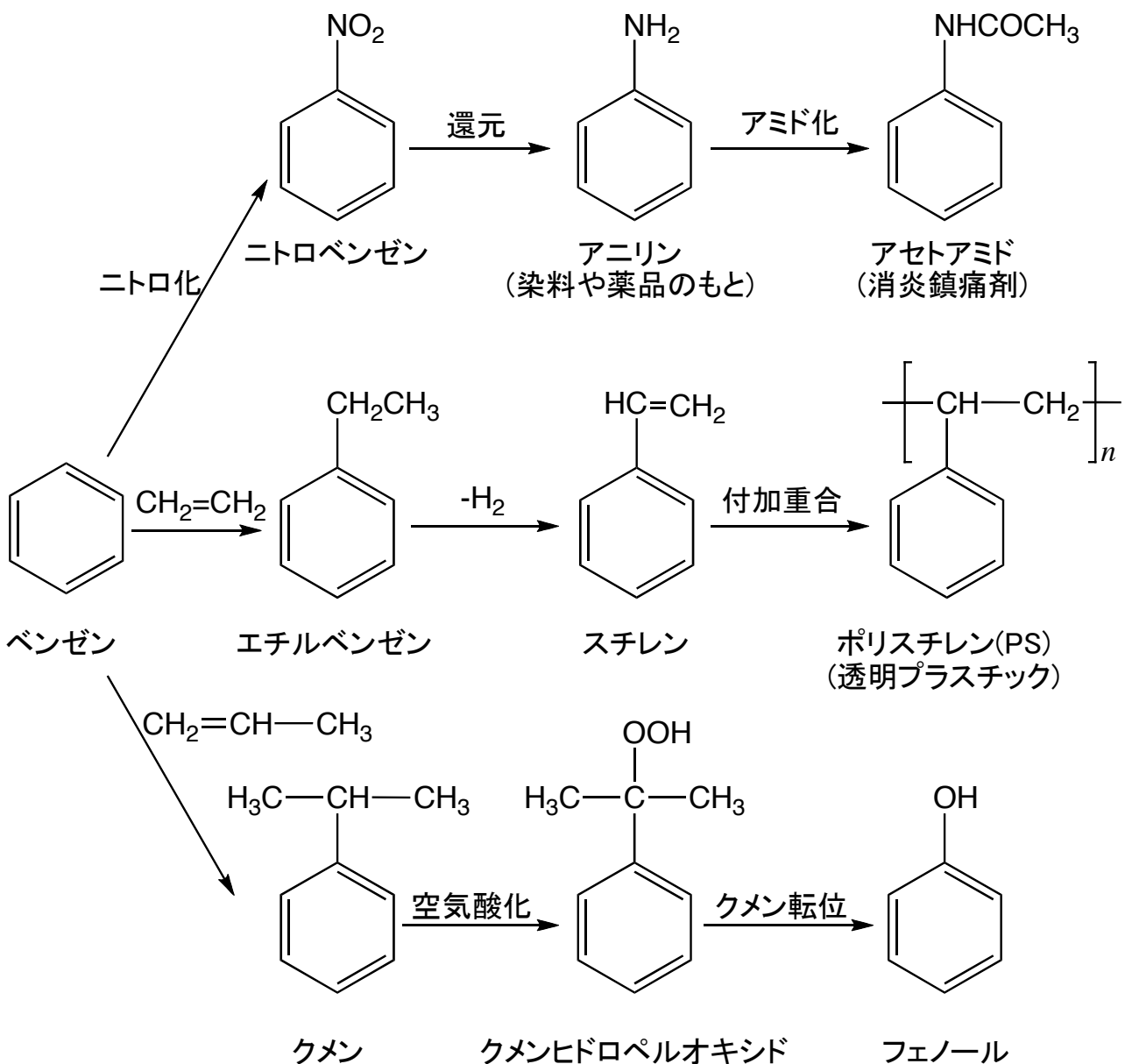


6 石油から有用物質を得る:ベンゼンを含む化合物の場合

石油化学基礎製品でベンゼン環を持つものは、ベンゼン、トルエン、キシレン(*o*-, *m*-, *p*-異性体がある)である(BTX). 工業生産される有機化合物で、ベンゼン環をもつものは BTX から合成が発端する*6. BTX とエチルベンゼンをあわせて BTEX と呼ぶ.

6.1 ベンゼンからスタートする化学合成

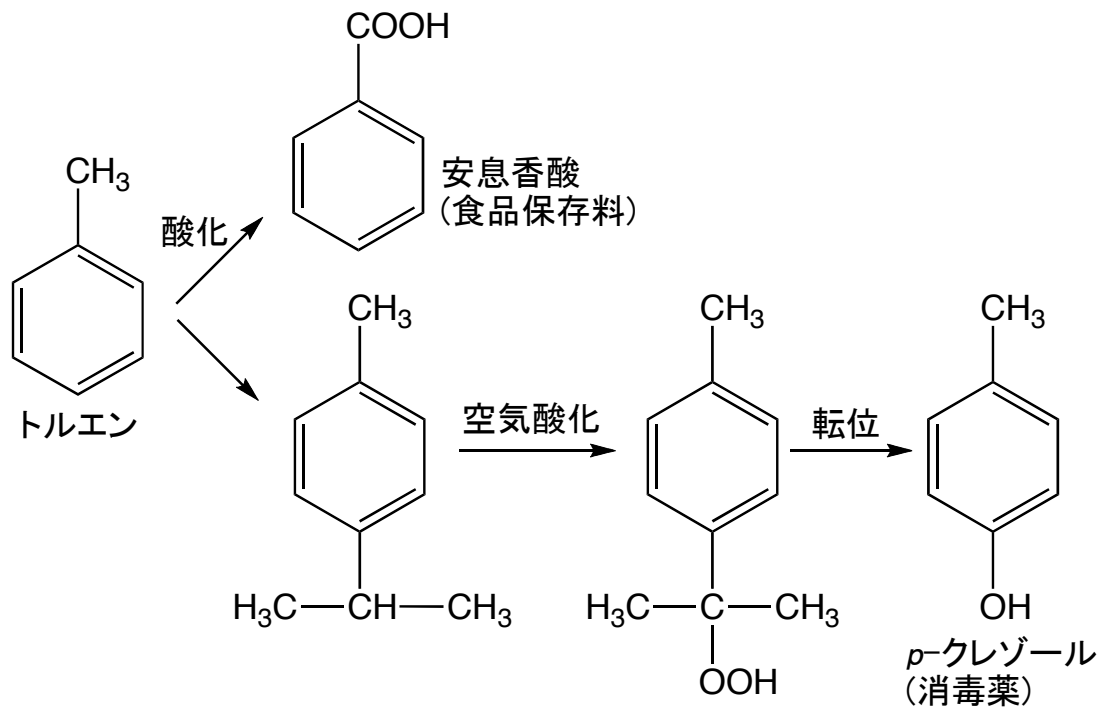
一置換ベンゼンには、直接合成できるものと、2段階以上のプロセスを経なければ合成できないものがある. ベンゼンからスタートする合成ルートの例を以下に示す.



*6 例外もある.

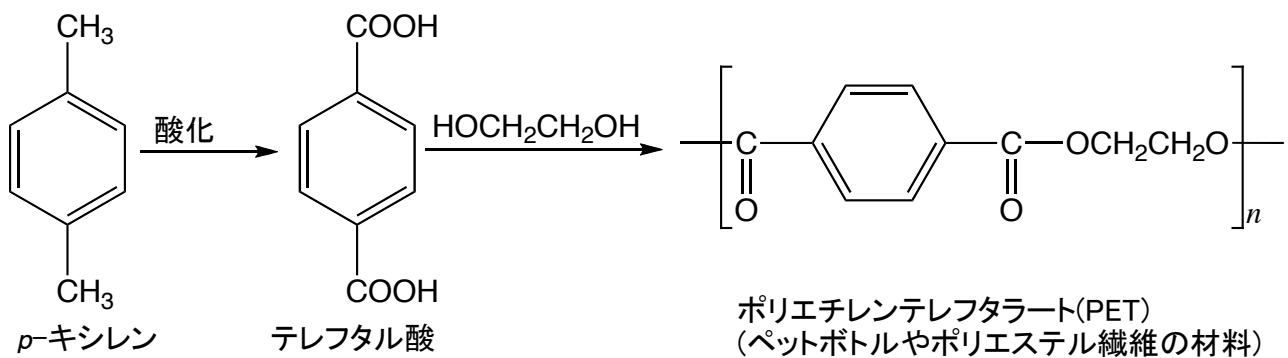
6.2 トルエンからスタートする化学合成

トルエンからは次のような化合物が合成される。



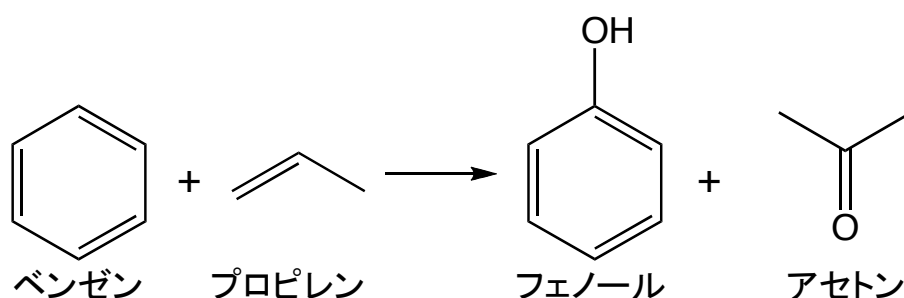
6.3 キシレンからスタートする化学合成

p-キシレンからは次のような化合物が合成される。



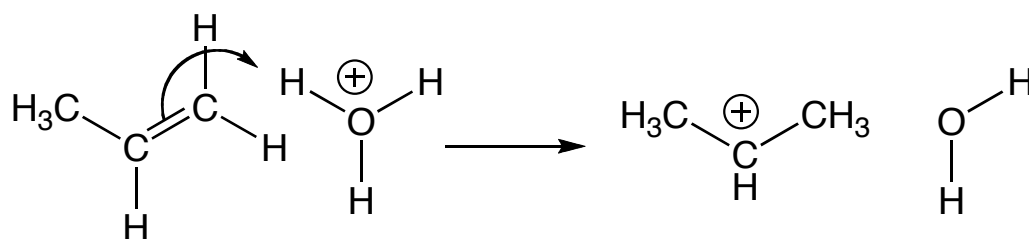
7 ベンゼンを出発材料にして有用化合物を合成する

フェノールは様々な医薬品や高分子材料を合成する際の出発材料として重要な化合物である。ベンゼンからフェノールを合成する際には、 $-OH$ 基をベンゼン環に直接導入する実用的な方法が無い⁷ため、クメン法と呼ばれる技術が用いられている⁷。クメン法ではベンゼンとプロピレンからフェノールとアセトンが得られる⁸。



クメン法は高校化学の教科書にも載っているので、どのようなしくみになっているのか疑問に思った者もいることだろう。そこで今回は、この反応のしくみを見てみよう。ここには、これまでに学んできた有機化学の諸要素が組み合わさっている。

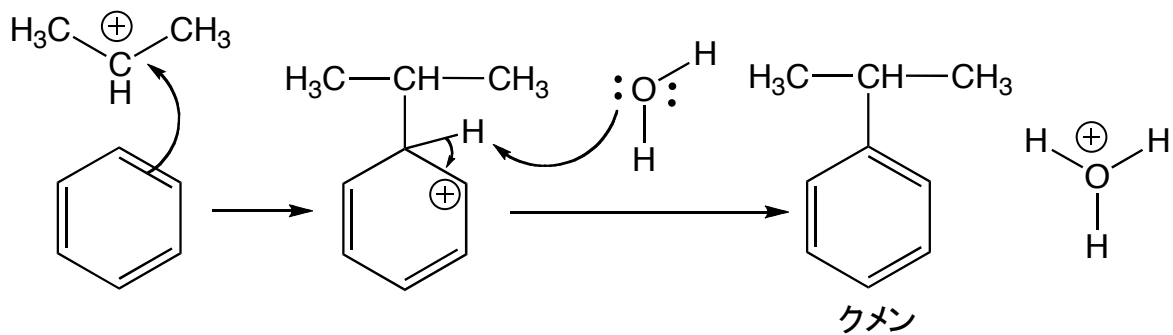
この反応の第一段階は、プロピレンと酸触媒との反応である。



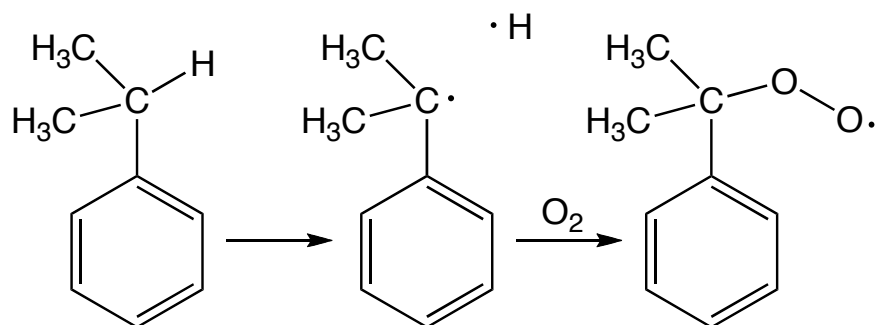
ここで生じた、正電荷をもった炭化水素 $[CH_3CHCH_3]^+$ イオンが、ベンゼンの π 電子雲にトラップされて反応し、クメンを生じる。

⁷ 高校化学ではベンゼンからフェノールを合成する方法を3種類覚えさせられるが、工業生産されているフェノールは全てクメン法で合成されているので、「フェノールはクメン法で合成」と覚えておけばよい。他の合成法は化学を専門にする者が覚えればOK。

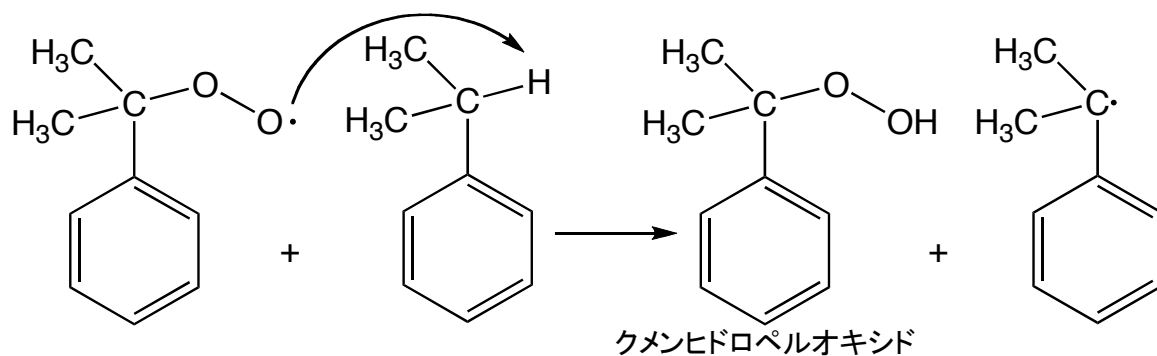
⁸ ベンゼンもプロピレンも石油化学基礎製品である。



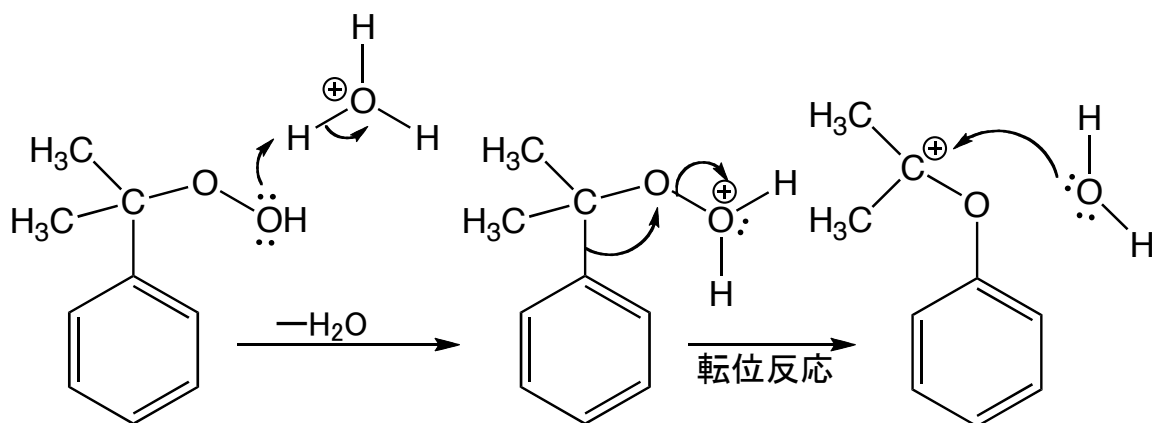
次に、このクメンが熱によってラジカル開裂する．そして酸素 O_2 と反応する．



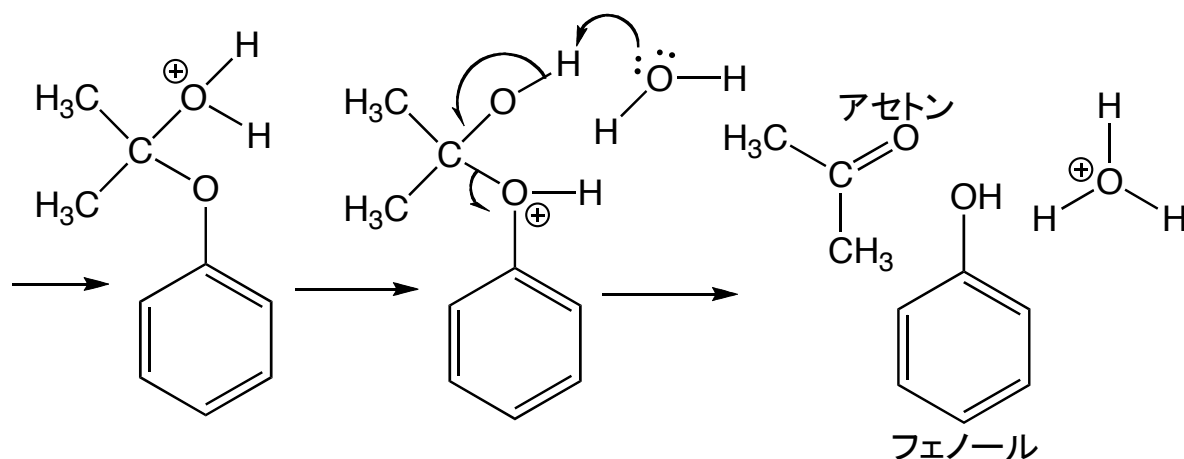
この分子が 2 個目のクメンと反応して、水素 H を引き抜く．この段階はラジカル反応の連鎖反応である．



H を引き抜かれた上式右端のラジカルは、一段前に戻って酸素 O_2 と反応し、さらに次のクメンから H を引き抜く．このクメンヒドロペルオキシドは H_3O^+ の攻撃を受ける．



クメンヒドロペルオキシドは H^+ を捕まえて H_2O を切り離す。このときに転位反応が生じる*9。転位反応とは分子内で原子と原子のつながり方が変化し、分子の骨格構造が変わる反応である。ここではベンゼン環は最初に C 原子とつながっていたが、ここがずれて酸素 O とつながり直している。



最終段階は加水分解である。この段階が終わると、目的物のフェノールと、副生成物のアセトン*10、さらに酸触媒 H_3O^+ が生じる。酸触媒 H_3O^+ は一連の反応の最初のステップに戻る。

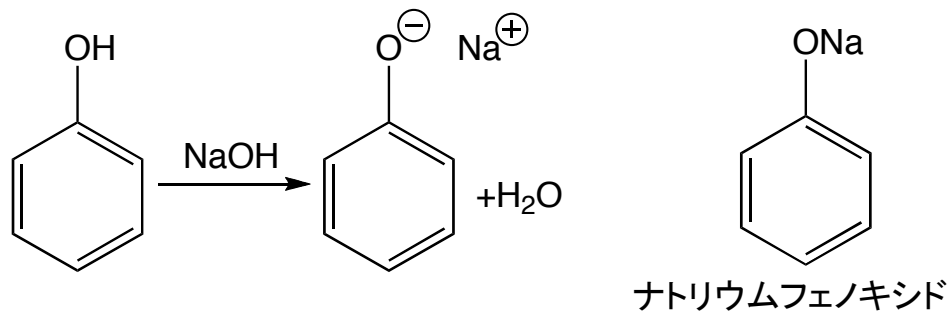
⁹ 有機化学反応は置換，付加，脱離，転位の 4 パターンに分類できることをすでに学んだ。置換と付加と脱離はすでに学んだのでこれで 4 パターンの例を見たことになる。

¹⁰ 工業生産されるアセトンはここで生じる副産物を回収したものである。

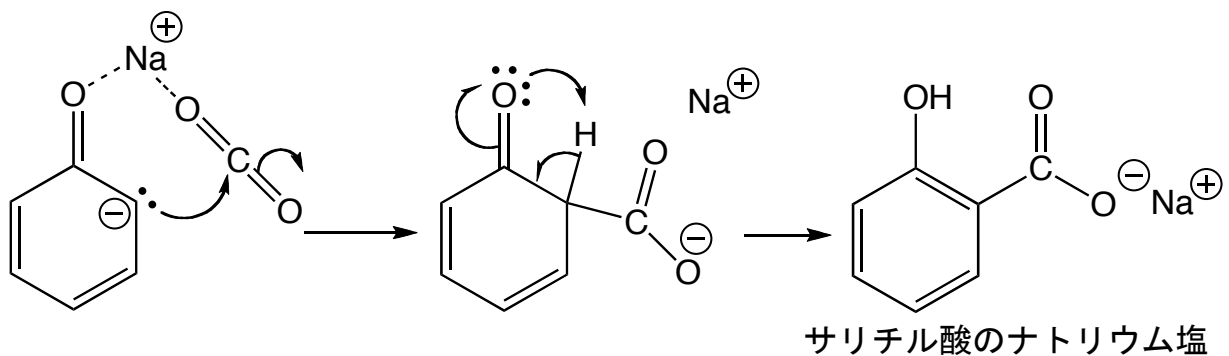
7.2 フェノールから有用物質を合成する

7.2.1 フェノールからサリチル酸を合成する

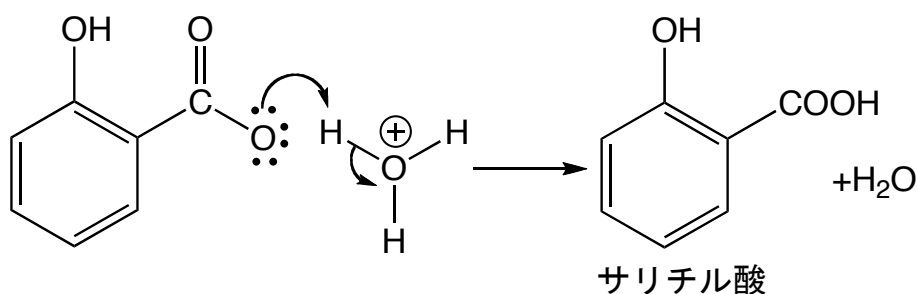
フェノールからは様々な有用化合物が合成されている。その一つがサリチル酸である。サリチル酸を合成する方法としては、**コルベ・シュミット反応**と呼ばれる方法が用いられている。この方法では、まずフェノールを NaOH と反応させ、ナトリウムフェノキシドとする。



ナトリウムフェノキシドを 10 MPa, 125 °C で二酸化炭素 CO₂ と反応させると、-OH 基のオルト位において置換反応が生じる*¹¹。



サリチル酸のナトリウム塩を酸で中和すると、サリチル酸が得られる。



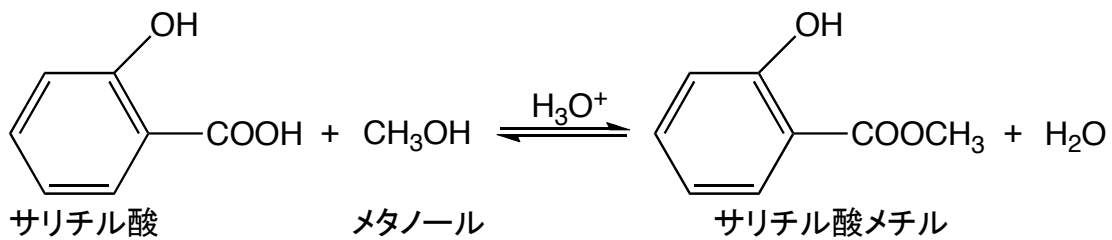
¹¹ -OH 基はオルト-パラ配向性なので、パラ位においても置換反応が進行するのではないかと疑問を持つかもしれない。しかし、この反応においては Na⁺ が CO₂ をオルト位に導くため、ほとんどがオルト位で反応する。なお、NaOH の代わりに KOH を用いると、置換反応はパラ位で進行する。

7.3 サリチル酸から医薬品を合成する

サリチル酸からはさまざまな医薬品が合成されている。

7.3.1 サリチル酸からサリチル酸メチルをつくる

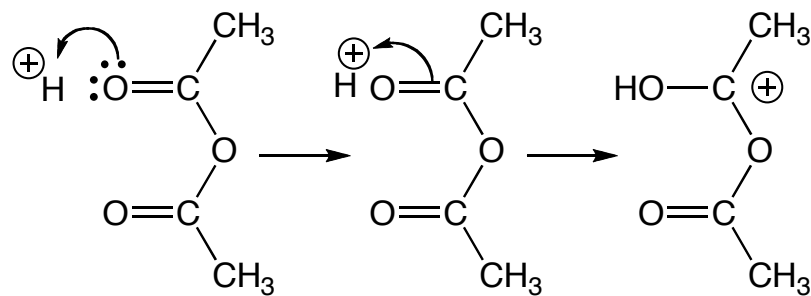
サリチル酸の-COOH 基にメチルエステル化を施して得られる化合物がサリチル酸メチルである。この反応は一般的なエステル化反応である。



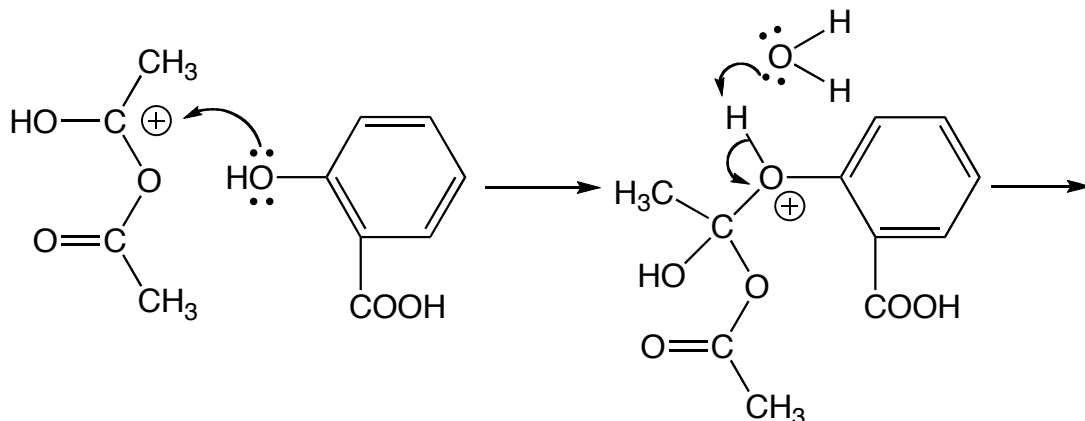
7.3.2 サリチル酸からアセチルサリチル酸をつくる

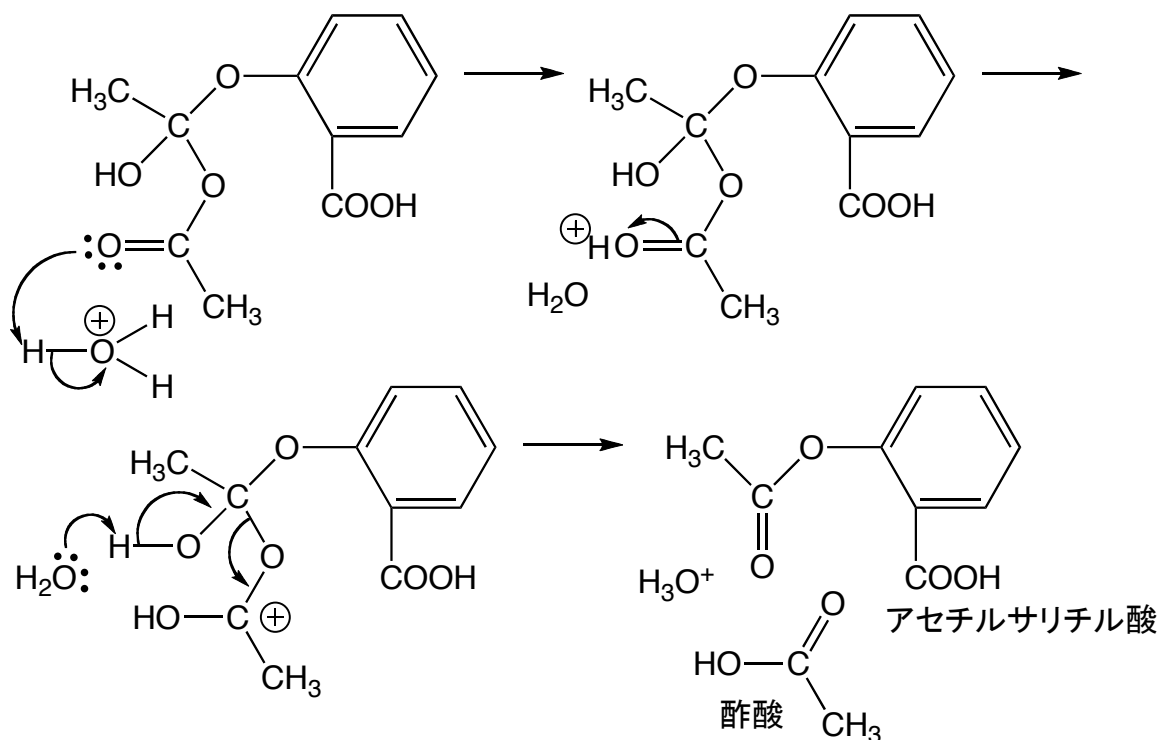
サリチル酸の-OH 基を酢酸エステル化することによって得られる化合物が頭痛薬のアセチルサリチル酸である。ここではサリチル酸をアルコールとして用いている。この反応は酢酸との反応ではなく、無水酢酸との反応である。

反応は無水酢酸と酸(濃硫酸)との反応からスタートする。硫酸は触媒として作用する。



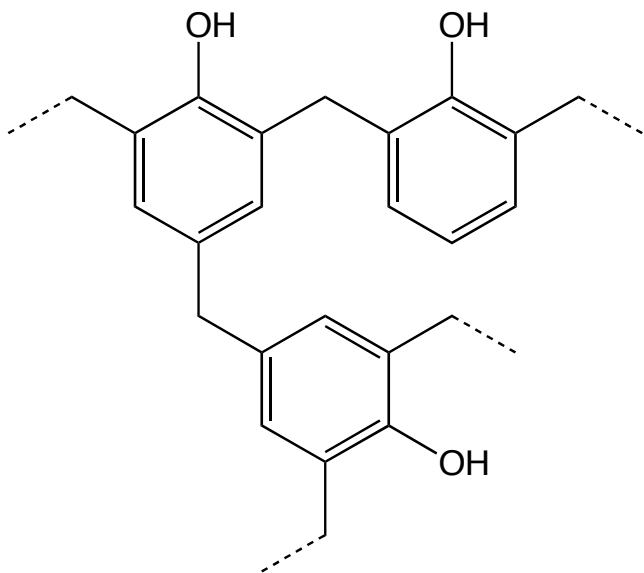
ここにサリチル酸がアルコールとして攻撃してくる。





7.4 フェノールからフェノール樹脂を合成する

フェノールとホルムアルデヒドとを触媒存在下で重合させると、フェノール樹脂(ベークライト)が得られる。フェノール樹脂は加熱によって硬化する**熱硬化性樹脂**である。安価で絶縁性に優れる。身近なところでは電源コンセントに差し込むミツマタに用いられている硬い樹脂がベークライトである。



8 置換基効果

8.1 先に導入された置換基が後から導入される置換基の場所を決める

すでにベンゼン環に導入されている 1 個目の官能基が、2 個目の置換基の導入に及ぼす影響を置換基効果と呼ぶ。2 個目の官能基をオルトまたはパラ位に導入する性質をオルト-パラ配向性、メタ位に導入する性質をメタ配向性と呼ぶ。様々な置換基の配向性を図 2 に示した。一般に、ベンゼン環に直接結合した原子が多重結合をもつ場合、その化合物はメタ配向性を示す。

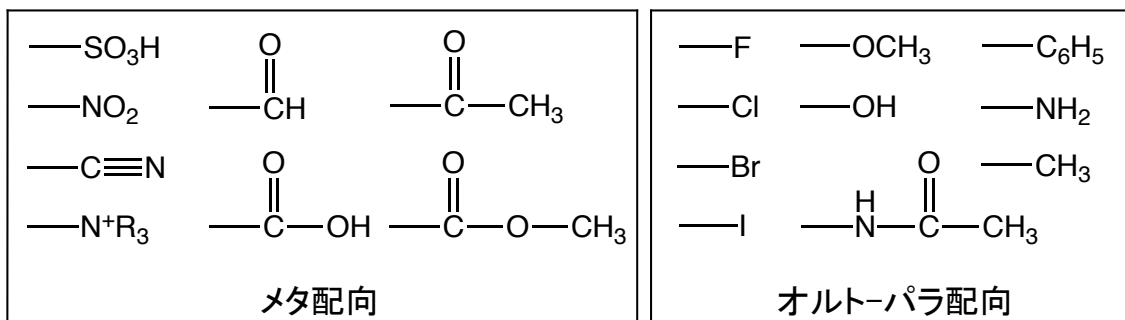


図 2 置換基のメタ配向性およびオルト-パラ配向性。メタ配向性を示す置換基が導入されているベンゼン環に 2 個目の置換基を導入する場合には、1 個目の置換基を基準にメタ位で置換反応が生じる。オルト-パラ配向性の置換基が導入されているベンゼン環に 2 個目の置換基を導入する場合には、1 個目の置換基を基準にオルト位とパラ位で置換反応が生じる。

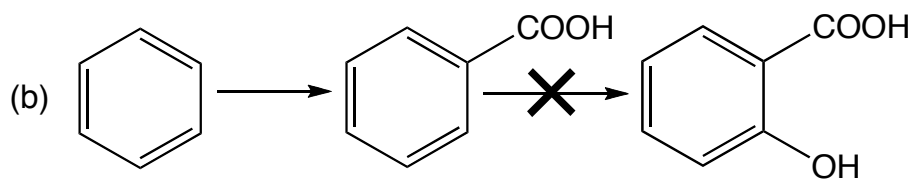
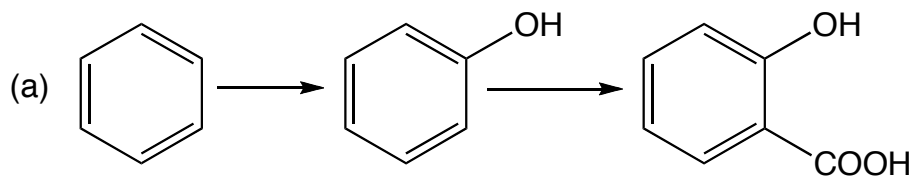
オルト-パラ配向性の置換基が導入されたベンゼン環に 2 個目の置換基を導入すると、通常はオルト体とパラ体が同時に生成する。そのため、両者を分離する操作が必要になる*12。

8.2 化合物合成ルートを選定

さまざまな化合物がベンゼン環に置換基を 1 個ずつ導入して行く方法で合成されている。このときに置換基を導入する順番を考えないと、目的としている構造の化合物を合成することができない。

たとえばベンゼンからサリチル酸を合成するルートは以下の(a)なら可能だが、(b)では不可能である。これは、 $-\text{COOH}$ がメタ配向性を示すからである。

¹² フェノールからサリチル酸を合成する場合のように、ほとんどがオルト体になる反応もあるが、ほとんどの場合はオルト体とパラ体の 2 種類が生じる。

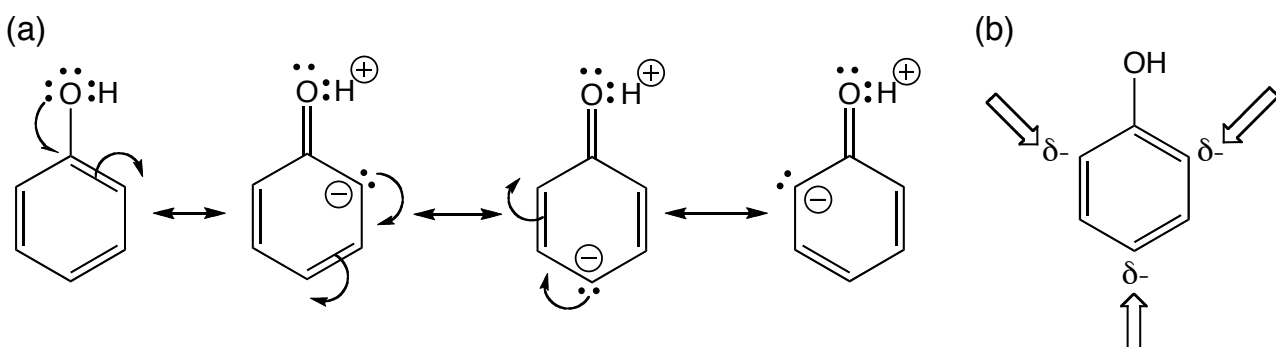


8.3 置換基効果の有機電子論的理解

有機化合物の性質は共鳴構造の重ね合わせとして理解することができる。どのような共鳴構造が考えられるかを考えると、分子内で反応が生じる箇所を推定することができる。ここではオルト・パラ配向性を示す化合物の例としてフェノールを、メタ配向性を示す化合物の例としてニトロベンゼンを取り上げ、それぞれにおいて 2 個目の置換基が導入される部位について考えてみよう。

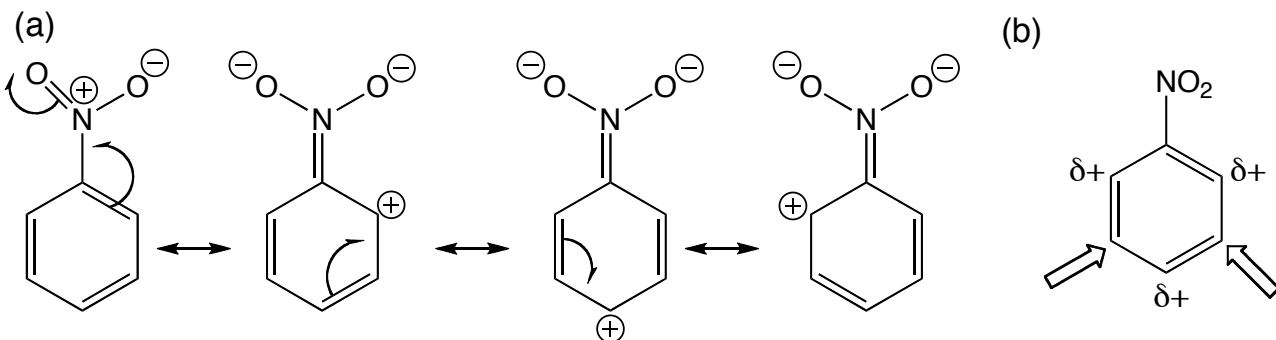
8.3.1 フェノールに対しての置換基導入

フェノールには次のような共鳴構造が考えられる。O 原子が持つ非共有電子対の電子がベンゼン環に流れ込むことにより、ベンゼン環の電子密度が高まる。その位置はオルト位とパラ位である(下図 a)。正電荷を持ったイオンは電子密度の高い部分を攻撃してくるので、2 個目の置換基はオルト位とパラ位に導入されやすくなる(下図 b)。



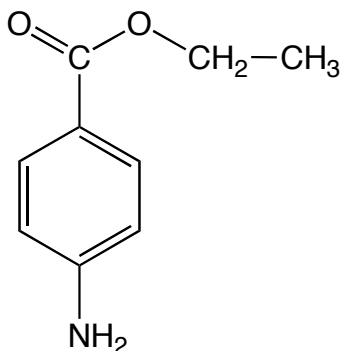
8.3.2 ニトロベンゼンに対しての置換基導入

ニトロベンゼンには次のような共鳴構造が考えられる。 $-\text{NO}_2$ 基がベンゼン環から電子を引っ張るため、ベンゼン環の電子密度が低下する。その位置はオルト位とパラ位である(下図 a)。電子密度が低下した部位は攻撃されにくくなるため、相対的にメタ位が攻撃されやすくなる(下図 b)。



8.4 医薬品合成ルートを選定

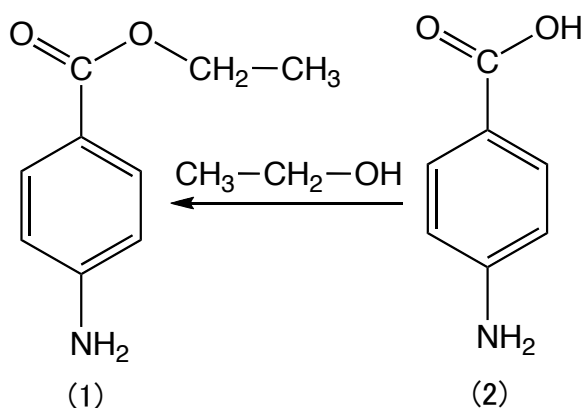
ベンゼン環における置換基効果や、ベンゼン環に対する直接的な置換基導入の可能性、さらに、望ましくない部位での反応回避などの条件を総合的に考慮して、医薬品の合成ルートを考えてみよう。ここでは局所麻酔剤として使用されている *p*-アミノ安息香酸エチルを、石油化学基礎製品から出発して合成するルートを考える。ベンゼン環を含む構造なので、出発材料は BTX のいずれかである。どれにするのが妥当だろうか？



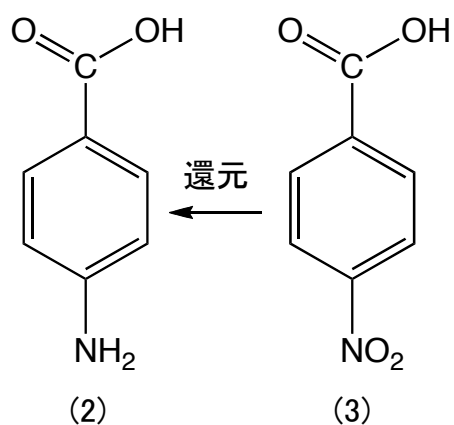
p-アミノ安息香酸エチル

結論を先に述べると、出発材料にはトルエンを選ぶのが妥当である。ベンゼンを選ぶことは妥当ではなく、キシレンは選ぶことができない。その理由を一段階ずつ確認して行こう。

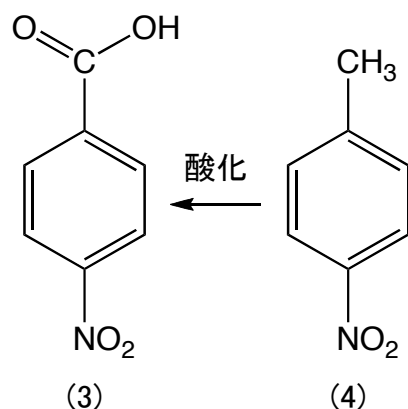
ここでは -NH_2 も $\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$ もベンゼン環に直接導入できないので、別の置換基を入れてから姿を変えることになる。まず、 $\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$ 構造に注目する。これはエステル構造をしており、エタノールとのエステル化が行われることを推定できる。そこでエステル化前の状態を推定すると(2)のようになる。



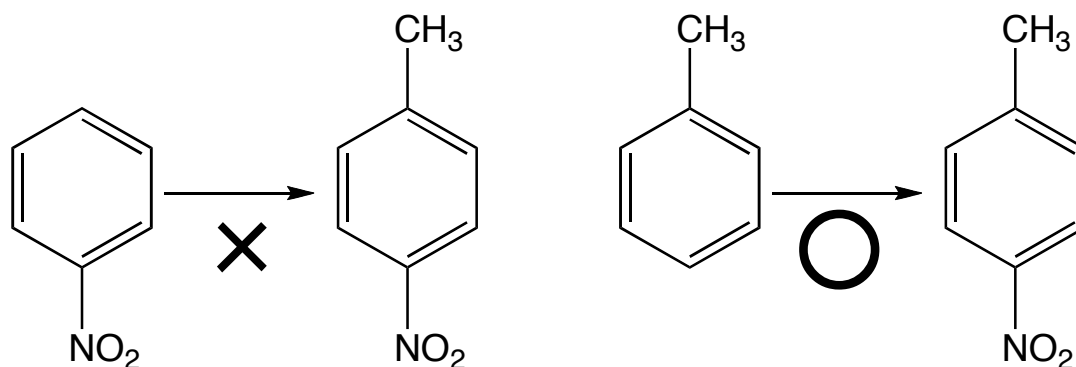
次に -NH_2 に注目する。 -NH_2 もベンゼン環に直接導入できないので、いったん -NO_2 を導入してから還元して -NH_2 とする必要がある。したがって、さらに一段階前は(3)のような構造をしていただろう。



続いて $-\text{COOH}$ に注目する。ベンゼン環に直結した $-\text{COOH}$ は、炭化水素基に対する酸化反応で得られることがわかっているので、この前段階では(4)のような構造をしていただろう。

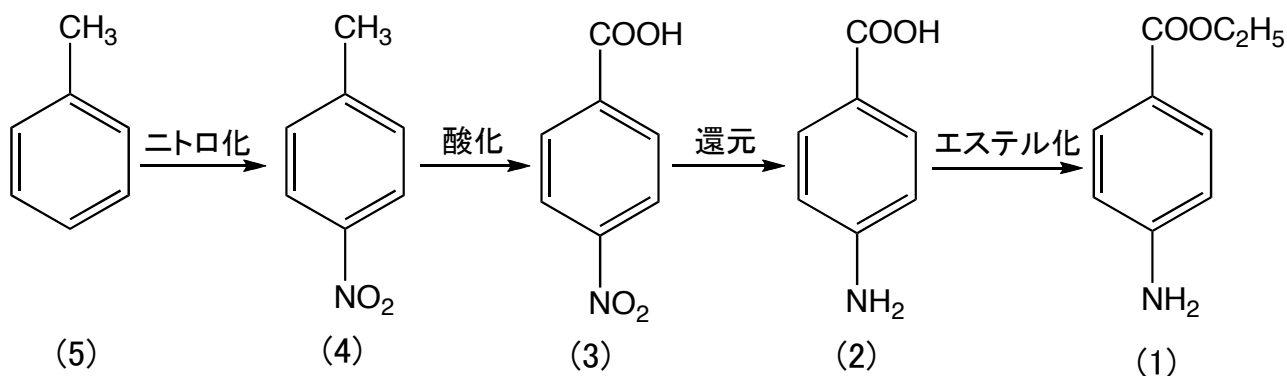


ここで(4)に含まれる2個の置換基 $-\text{CH}_3$ と $-\text{NO}_2$ に注目する。どちらが先にベンゼン環に導入されたのだろうか？ここで配向性を考える。 $-\text{NO}_2$ はメタ配向性を示すので、 $\phi\text{-NO}_2$ から(4)を合成することはできない。一方、 $-\text{CH}_3$ はオルト-パラ配向性を示すので、 $\phi\text{-CH}_3$ から(4)は合成可能である^{*13}。



¹³ オルト置換体も得られるので分離する必要がある。

従って、*p*-アミノ安息香酸エチルの合成には原料にはトルエン ϕ -CH₃ を選び、次のようなルートを進むことが妥当である *14 15

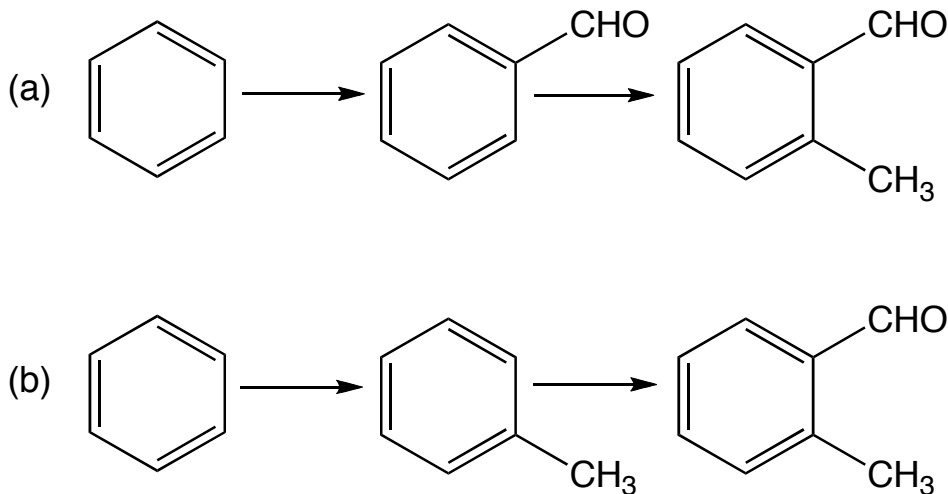


問題

問 1 次の反応による生成物の構造を示せ.



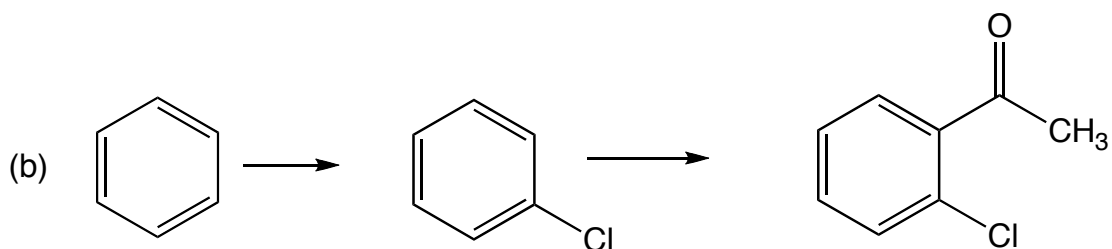
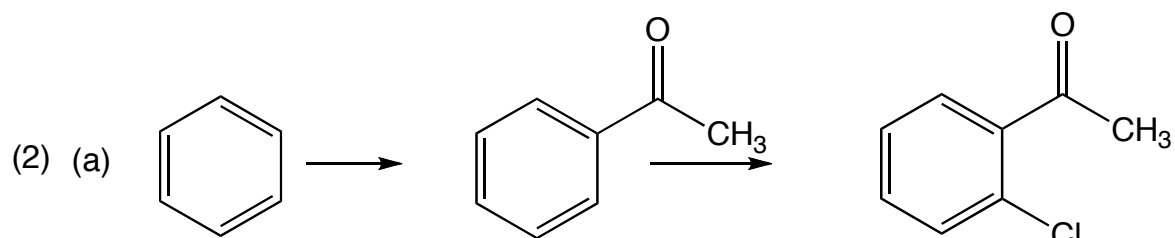
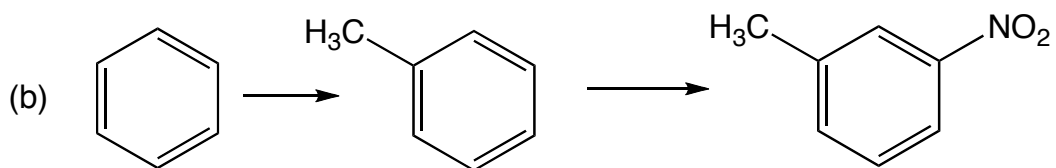
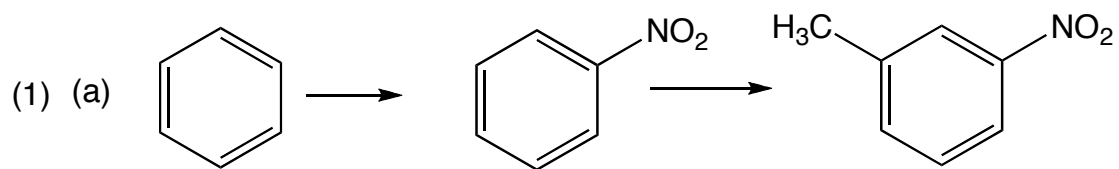
問 2 (a)と(b)いずれの合成ルートを選ぶべきか. 図 2 を参考にしてよい.



問 3 (a)と(b)いずれの合成ルートを選ぶべきか. p81 図 2 を参考にしてよい.

¹⁴ もちろん、ベンゼンからトルエンを合成し、このトルエンからスタートするルートも可能だが、ナフサからトルエンが得られるのにわざわざそんなことはしない。

¹⁵ なお、(4)→(3)の反応と、(3)→(2)の反応は入れ替えても良さそうに見えるかもしれないが、-NH₂ が酸化剤で攻撃されて損傷を受ける恐れがあるので、後回しにしてある。



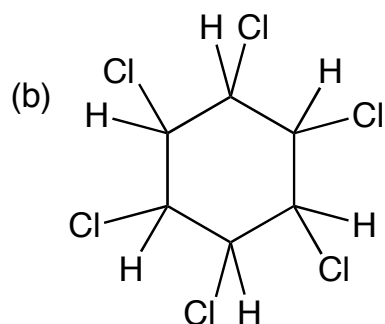
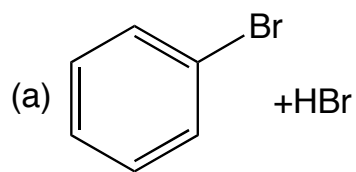
問4 サリチル酸を合成するにあたり、ベンゼンではなくトルエンを出発材料にすることは妥当か？以下の制約条件に基づき、妥当か妥当でないかを考察せよ。

制約1: $-\text{COOH}$ はメタ配向性を示す。

制約2: ベンゼン環に直接 $-\text{OH}$ 基を導入してある化合物に酸化反応を施すと、望ましくない反応が起きて合成が進められなくなる。

解答

問 1



問 2 (b)

問 3 (1)は(a), (2)は(b)

問 4 妥当ではない. $\phi\text{-CH}_3 \rightarrow \phi\text{-COOH}$ としてから -OH を導入しようとするとき、メタ位に反応が進行してしまう. $\phi\text{-CH}_3$ に -OH を導入すればオルト-パラ位が選べるが、導入後に -CH_3 を酸化して -COOH としようとするとき、すでに導入されている -OH が原因で望ましくない反応が起きてしまう.

□