

■教育論文■

反応のタイプと発見のエピソードで学ぶ有機金属化学 (7)

加部義夫^{1,2}

Organometallic Chemistry Based on Reaction Types and Anecdote of Discoveries (7)

Yoshio Kabe^{1,2}

¹ Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanagawa University, Hiratsuka City, Kanagawa 259-1293, Japan,

² To whom correspondence should be addressed. E-mail: kabe@kanagawa-u.ac.jp

Abstract: Organic compounds containing carbon-metal bonds are called organometallic compounds. Such compounds have been known and studied since 19th century and have been widely used to effect synthetic transformation in modern organic chemistry. It seemed that many educational benefits could result in the use of reaction types and discovery episodes for undergraduate and graduate classes in organic and organometallic chemistry. The former half of this report deals with O₂ and the related chemistry, the latter half deals with transition metal peroxo- and oxo- complexes. The dangerously explosive properties of hydroperoxide disturbed the development of O₂ chemistry, which is primarily a product of autooxidation. However, Criegee successfully isolated hydroperoxide for the first time and also proposed and developed the mechanism of ozonolysis and OsO₄ reagent of 1,2-dihydroxylation for alkenes. Then, hydroperoxide was employed in industrial synthesis of phenol and propylene oxide, the so called cumene and oxirane methods respectively. In the chemical laboratory, carbonic peracid is frequently used for the epoxidation of alkenes and Bayer-Villiger reaction of ketones. Instead of carbonic peracid, persulfate (caroate) with ketone resulted in the formation of dioxirane, which is a three membered cyclic peroxide. Singlet oxygen in dye-sensitized photooxygenation was verified as non-radical oxidation, which afforded hydroperoxide as well as four-membered cyclic peroxide via a concerted mechanism. The four-membered peroxide called 1,2-dioxetanes produced light during decomposition, begging the chemistry of chemiluminescence. In biological systems, O₂ serves a central role in aerobic respiration to make energy. Oxygen binding hemoprotein such as Hemoglobin, superoxo-Fe (III) complex, transport bound oxygen to cells, which was chemically modeled by Collmann and others. In hem-containing monooxygenase, oxo O=Fe(V) complexes such as the P-450 enzyme catalyzes hydroxylation and epoxidation for the detoxification of metabolites. These were also chemically modeled by Groves and others. In synthetic organic chemistry, many oxo- and peroxometal O=M and O₂M have been used in stoichiometric oxidation of alcohol to carbonyl compounds and alkene to epoxide and 1,2-diol. Finally, asymmetric epoxidation and dihydroxylation by Ti-tert-butyl hydroperoxide and OsO₄ were achieved by Sharpless and coworkers.

Keywords: oxygen, peroxide, oxo-metal complex, peroxometal complex

はじめに

酸素が関与するペルオキシ・オキシ錯体の前に、酸素と酸化反応について解説する¹⁻⁷⁾。酸素が関わる化学は呼吸や生体内酸化から化学工業、さらには有機

合成まで広範囲であるため大学や高校化学で教え難く、実際にほとんど取り上げられていない。よく知られているように、近代化学は18世紀、Priestlyの

脱フロジストン空気 (O₂) の発見と Lavoisier によるフロジストン説の否定、さらには酸化 (燃焼) 反応前後における質量不変の法則の発見から始まる¹⁾。生物の酸素呼吸も体内に取り込まれた食物が燃焼して CO₂ を生成する化学反応であることを明らかにしたのも Priestly と Lavoisier である^{4,8)}。Lavoisier はフランス革命で断頭台の露と消えたことは有名な史実であるが⁹⁾、ソーダ合成法の Leblanc も同時期に活躍している。近代化学と化学工業の基礎をつくった人物たちは、いまでは疑似化学とされる錬金術や窯業の実験道具を駆使してその新しい扉を開いていった¹⁰⁾。一方 18 世紀は蒸気機関による第 1 次産業革命の時代であるが、必ずしもこの新しい科学革命の発見がすぐには産業に応用されていない¹¹⁾。その原因は西欧ではギリシャ以来の伝統で、職人の技芸 (アルス) と貴族・知識人の技芸 (今日のリベラルアーツの源流) には大きな壁が存在したためである。この壁を乗り越えたのが科学革命の担い手の Lavoisier たちでもあった^{12,13)}。その後、19 世紀に入ると Faraday らにより電磁誘導の法則が発見されると電気が照明や交通機関に使われ、世の中が第 2 次産業革命の電気の時代に入る。Faraday により溶液の電気分解と続いて気体放電の実験がはじまると、アルカリ金属元素や異臭の放つ気体としてオゾン (O₃) が見出された。近年ではフロンによるオゾン層破壊の問題が生じ、このオゾンの重要性が認識された¹⁴⁾。また高分子化学の誕生の発端がポリエチレンの高圧合成にあり、高圧容器に漏れがあり、O₂ がラジカル開始剤となって重合反応が偶然に起きたことが原因であることはすでに紹介した¹⁵⁾。

O と酸化反応

O₂ による酸化反応は、これは理論化学 (分子軌道法) の最初の成果でもあるが、O₂ 自身が基底三重項ジラジカルであり、スピン保存則により一般に有機化合物とはそのままでは反応しない。開始剤により系中にラジカル (R·) を発生させてはじめてスピンが反応前後で保存され反応過程が実現し、ペルオキシラジカル (ROO·) 続いてヒドロペルオキシラジカル (ROOH) が生成する。ペルオキシラジカル (ROO·) は水素を引き抜きラジカル (R·) が再生するの

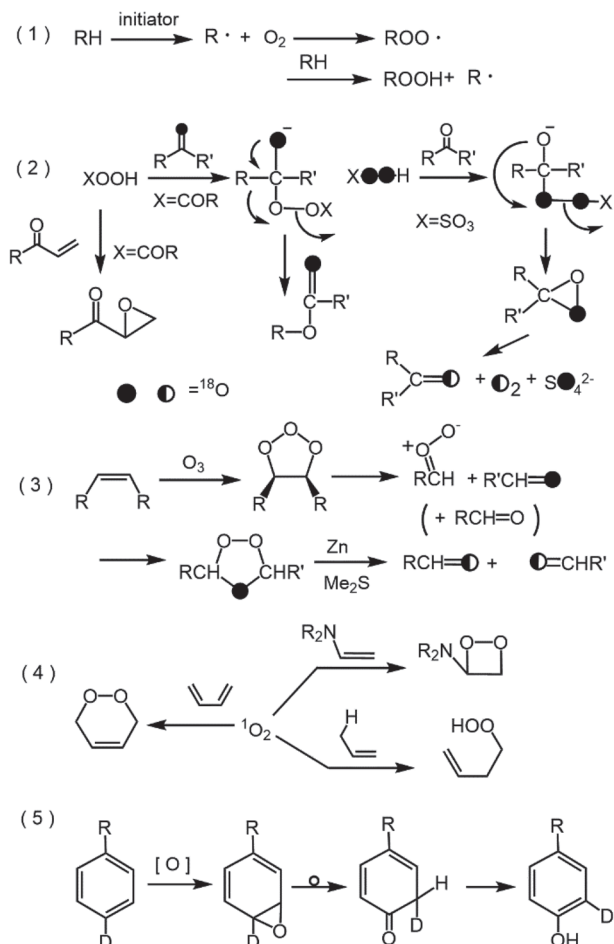
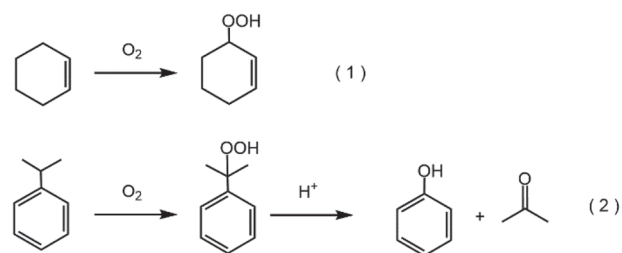


図 1. O₂ と関連酸素活性種の反応, (1)自動酸化反応, (2)求核的エポキシ化反応, Bayer-villiger 反応, (3)オゾン酸化反応, (4)一重項酸素, (5)NIH シフト. (2)(3)(5)には ¹⁸O と D 標識実験の結果.

で、自動酸化反応は微量な開始剤があればラジカル連鎖反応で爆発的に進行することになる (図 1(1))。1940 年代、第 2 次世界大戦前夜、アメリカはゴム生産の東南アジアを日本に占領され、ゴムの製造とその劣化の研究が急務の課題に上がった。そのためにゴム工業の研究者たちが、この反応機構の詳細を解明することになった¹⁶⁻¹⁹⁾。反応が高温になると複雑になり、ヒドロペルオキシドも爆発的に分解するのでたいへんに危険である。一方ドイツの Criegee はシクロヘキサンのヒドロペルオキシドをはじめて単離した (式 1)²⁰⁾。さらに Hock によりアリル位やベンジル位の自動酸化反応は選択的に起きることが示され、イソプロピルベンゼンのベンジル位の酸化でフェノールとアセトンが生成できるクメン法を見出し工業化された (式 2)^{21,22)}。オレフィンの自動酸化反応は水素引き抜きと付加が競合し、付加反応からはエポキシドが生成する。とくにアシルヒドロペルオキシド (過酸) は付加反応が優先しエポキシドを合成的な収率で与える。これに対して Bartlett は過酸の末端酸素が求電子的にオレフィンに反応す

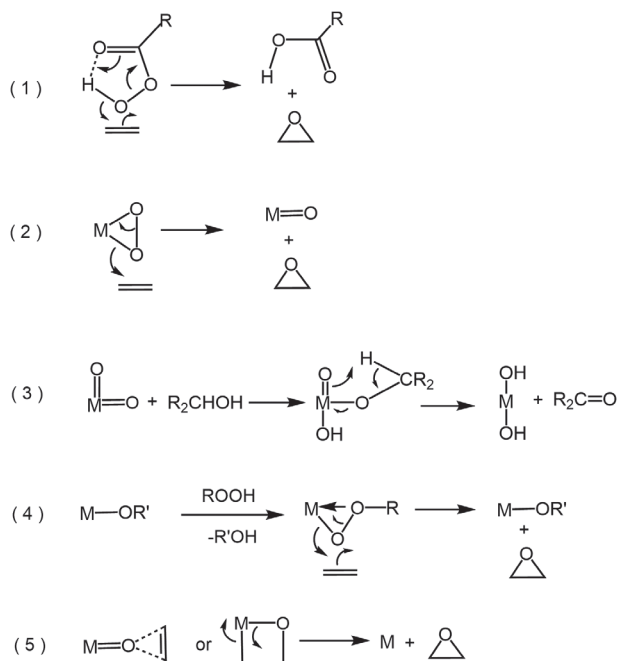


図 2. オレフィンの求電子のエポキシ化とアルコールの酸化, (1) Baerlett 酸化, (2) ペルオキシメタル機構, (3) アルコールの協奏的酸化機構, (4) アルキルペルオキシメタル機構, (5) オキシメタルまたはメタラオキシセタン機構.

る機構を提案した (図 2(1))²³⁾. 一方、ペルオキシアニオン (ROO^-) は単なるオキシドアニオン (RO^-) よりも桁違いに求核性が高く、 α 、 β カルボニル化合物とは求核的なエポキシ化が進行する (図 1(2))^{24, 25)}. カルボニル化合物とは求核付加の中間体からアルキル基が 1,2 転移してエステルが生成することが古くから知られている (Baeyer-Villiger 反応) (図 1(2))²⁶⁾. 近年になって Bayer-Villiger 反応のときに用いられるペルオキシドを過硫酸 (KHSO_5 、オキソン) にかえると求核付加の中間体から新しいタイプの付加脱離が起きてジオキシラン ($\text{RR}'\text{CO}_2$) が生成することが Curci らにより報告された (図 1(2))²⁷⁾. しかしジオキシランの環状三員過酸物構造の高い歪みを考えると、最初は誰もがその報告に耳を疑った。このジオキシランは求電子的なエポキシ化剤ばかりでなく、ラジカル的な酸化剤としても働くことが知られている。

ところで、 O_3 はオレフィンと反応するのでテルペン²⁸⁾、ステロイド²⁹⁾、ビタミン^{30, 31)} などの天然物中の二重結合の分析に利用されてきた。Criegee らにより一次オゾニドの生成が確かめられていたが、カルボニルオキシド中間体を經由する機構が提案され、その反応機構の全容がはじめて明らかにされた (図 1(3))^{20, 32, 33)}. カルボニルオキシド中間体 ($\text{RHC}=\text{O}^+\text{O}^-$) はアルコールで補足されヒドロペルオキシドが生成したり、非対称オレフィンのオゾン酸化や、アルデヒドやケトン存在で交差 2 次オゾニド

が生成することより証明されている^{34, 35)}. カルボニルオキシドはジアゾ化合物の酸化 (一重項酸素) でも生成できる³⁶⁾.

1960 年代に入り、 O_2 の一重項励起状態が 22kcal/mol とそのエネルギーが小さいために色素増感反応で容易に発生できることが、Foote^{37, 38)}、Corey³⁹⁾ により明らかにされると、非ラジカル的で協奏的な [2+4]、[2+2] 付加反応により環状ペルオキシドやエン型反応によるヒドロペルオキシドの生成が報告された (図 1(4))⁴⁰⁻⁴³⁾. とくの [2+2] 付加で生成する四員環状ペルオキシド (1, 2-ジオキシセタン) は分解ともない発光し、化学発光の研究を可能にした^{44, 45)}. 最近、松本らは蛍の発光をしのぐ高効率で発光する 1, 2-ジオキシセタンの合成に成功している⁴⁶⁾. 1774 年に酸素の発見者の Priestly はイギリスからアメリカに移住した。その 100 年後にアメリカの化学者たちは Priestly の家を集り、その 3 年後にアメリカ化学会が発足することになる。そして 200 年後のお祝いにアメリカ化学会は C&E News 誌上で特集号を掲載した。その中で Roberts が 18 世紀から 20 世紀中葉までの酸素の化学について寄稿し、この一重項酸素の発見と、後述する Collman の Picked-fence ポリフィリンを大きな成果であると述べている⁴⁷⁾.

一方、生体内の酸化反応は Lavoisier が明らかにしたように、食物として摂取した栄養 (糖、たんぱく質、脂質) を呼吸により酸素で燃焼させ、そのときに生成する熱エネルギーと高エネルギー物質 (アデノシン三リン酸、ATP) を利用して生命を維持している⁴⁸⁻⁵⁰⁾. 生体内の酸素呼吸の解明のエピソードはその大きな流れだけを以下紹介するにとどめ、詳しくは関連書籍を参照されたい^{8, 48-50)}. フランス革命後、フランスで創設された高等教育機関のエコールポリテックでは技芸 (実験) が重視された。この教育が Liebig によりドイツにもたらせれ、とくに多くの有機化学者を育て大学と企業に排出した⁹⁾. その結果、第 2 次産業革命でドイツの染料・医薬工業の興隆をもたらした⁵¹⁾. 19 世紀後半、その興隆もたらされた有機化学は Kekule, Bayer, Fischer によりほぼ確立された。一方イギリスの有機亜鉛化合物の Frankland の弟子の Hopkins により、それが欠乏すると難病が引き起こされる微量栄養素 (ビタミン) の研究やドイツの Fischer の弟子の Warburg により、それまでコロイドとしてその取扱いが難しい酵素の研究が始まった。そして医学の生理学と有機化学から新しく生化学の分野が独立した。生体 (細胞) の酸素の呼吸の機作として当初ステロイド研究の Wieland が提唱する水素活性説と Warburg が提唱する酸素活性説が対立したが、今日の理解では酸

素呼吸鎖の前半が水素活性説に、後半が酸素活性説に対応していることになる⁴⁹⁾。さらに栄養(糖、たんぱく質、脂肪)は回路を形成する連続した酵素反応で水とCO₂に分解されるが、その酵素反応に必要な微量栄養素が補酵素(ビタミン)であることが明らかにされている。こうして酸素呼吸の全容が解明されたのである。このような酸素呼吸によるエネルギー代謝は酸素を使わない嫌気的なエネルギー代謝に比べてはるかに効率がよい。酸素呼吸鎖で生成する水素イオンが細胞膜を通過す時にATPとしてエネルギーが貯蔵されるのがMichellの化学浸透圧説である^{52, 53)}。その後しばらく、生体内酸化では酸素活性化説のような直接に酸素で酸化される反応はなく、生体物質から脱水素で起きると考えられてきた。例外はPerutzやKendrewらによりHemoglobinやMioglobinの酸素運搬酵素が知られているのみであった。しかし1953年早石らによりO₂が直接生体物質に取り込まれる酸素添加酵素が発見された^{4, 54)}。酸素添加酵素には2原子酸素添加酵素と1原子酸素添加酵素が知られている。肝臓の解毒作用に働くP-450は後者に分類され、Grovesらの研究を中心によりどのようにして、酸素1原子を基質に移動させるのが盛んにモデル化合物を使って研究された⁵⁵⁾。前述のオゾン酸化の中間体のカルボニルオキシドやN-オキシドも比較的簡単なモデル化合物である^{25, 36)}。これら1原子酸素添加酵素とそのモデル反応では、芳香族化合物の水酸化において、アメリカのNIHのWitkopが見出した標識したD水素の転位反応が見られ、NIHシフトと呼ばれている。反応は求電子的にベンゼンがエポキシ化されることで起きると考えられている(図1(5))⁵⁶⁾。

NIHシフトのD水素に見られるような安定同位体の有機や生体内反応の機構の解明への応用は、1930年代にUreyらによる、液体水素や水の濃縮からD水素や¹⁸Oの分離濃縮の研究にはじまる⁵⁷⁻⁵⁹⁾。その後、原子炉や加速器が普及するとこれに放射性同位体が加わることになる。有機反応では最初に用いられたのは、エステルの加水分解反応で、H₂¹⁸Oで加水分解することで¹⁸Oは生成するアルコールではなくカルボン酸に含まれることから、アシル—酸素結合が切断されることが解明された^{58, 59)}。一方生体反応では初期の光合成研究でRubenとKamenがクロレラの光合成にCO₂とH₂¹⁸Oを用いて、¹⁸O₂が発生することから光合成で生じるO₂が水分子に由来することを解明した^{60, 61)}。Rubenは短寿命の放射性¹¹Cを用いたCO₂取り込みの研究を行い、長寿命の¹⁴C同位体も見出しているが、第2次大戦中の化学兵器の開発による事故で死亡してしまう^{62, 63)}。その後、

放射性¹⁴Cラベルした化合物を利用して解明されたのがCalvinの炭酸ガス固定回路⁶⁴⁾とBlochのステロイドの生合成機構である⁶⁵⁾。前述したBayer-Villiger酸化では、¹⁸Oで標識したケトンを用いたエステルのカルボニル酸素に¹⁸Oが含まれる⁶⁶⁾。このとき¹⁸Oの過硫酸を用いると、ケトンや酸素に半分の¹⁸Oが含まれることから、それぞれアルキル基の1, 2転位やジオキシランの存在が支持された(図1(2))⁶⁷⁾。さらにO₃の酸化反応では添加するカルボニル化合物を¹⁸Oで標識すると2次オゾニドのエーテル部分に¹⁸Oが含まれることでCriegee機構が支持されている(図1(3))²⁰⁾。

遷移金属ペルオキシ・オキシ錯体

Co-アンモニア錯体に空気中の酸素が可逆的に吸脱着されることは古く、1852年Fremyにより見出されている。19世紀末には配位錯体説を提唱したWernerもCo(II)アンモニア水溶液と酸素から茶色の錯体を単離、この錯体を過剰にアンモニアで処理すると酸素が遊離することを確認している(式3)⁶⁸⁾。アンモニア以外にもCN⁻、アセチルアセトナト(acac)イオン、N,N'-エチリデンビス(サリチリデン)イミデート(salen)などの四配位シッフ塩基を配位子とするCo錯体がμ-ペルオキシ構造をとることがX線結晶構造解析により明らかにされた(図3)。Co(II)の2:1金属:酸素錯体生成の中間体として1:1の金属酸素錯体、スーパーオキシ錯体の存在の可能性が考えられた。この点、日本人の研究者の妻木らは1938年にいち早くSalen配位子を有する1:1金属酸素錯体の生成を報告している(式4)。その後の研究によりCo(II)2:1酸素錯体の酸素はパーオキシドイオン(O₂²⁻)、Co(II)1:1錯体はスーパーオキシドイオン(O₂⁻)の性質を有することが明らかにされた。西長らはCo(II)salprO₂錯体とフェノール類の反応でフェノールの過酸化物やキノンが生成することを報告し、

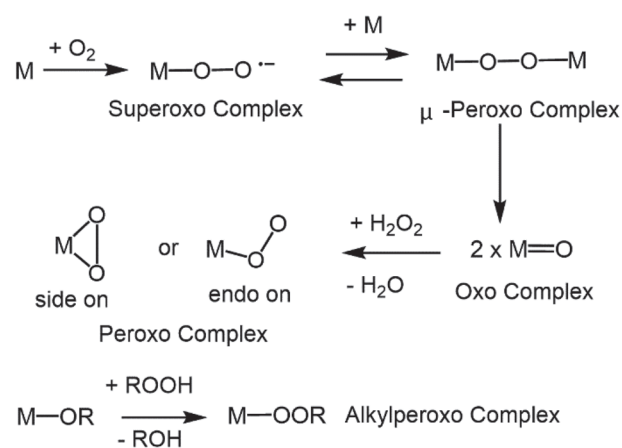
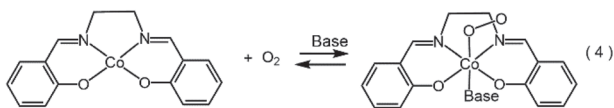
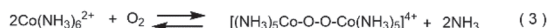
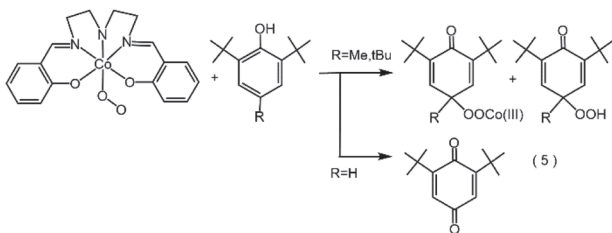


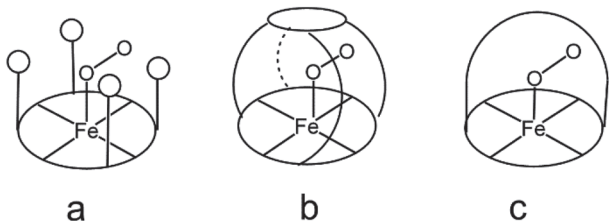
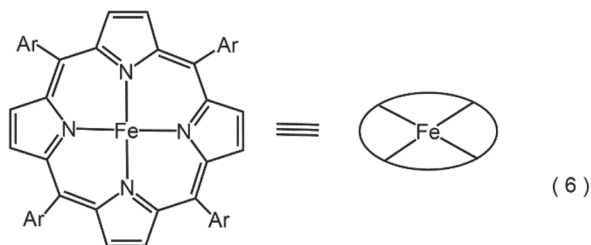
図3. 遷移金属ペルオキシ・オキシ錯体の生成。



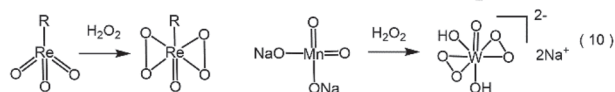
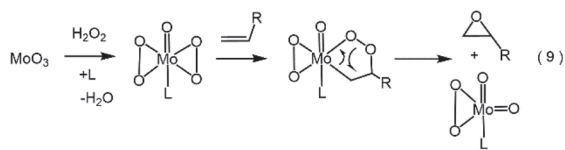
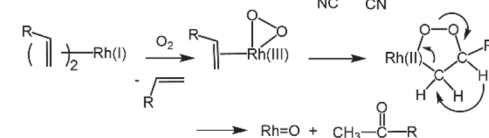
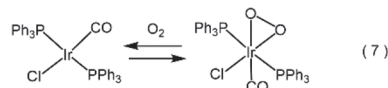
Co(II)1:1 酸素錯体のラジカル反応を見出している (式5)^{68, 69}。このキノンの生成反応は工業的製造法としても注目されている⁷⁰。



一方、生体内の酸素運搬と貯蔵に関する多くの金属錯体が知られている。その中の Mioglobin の X 線結晶構造解析が 1960 年に Kendrew により、Hemoglobin が 1967 年 Perutz により成し遂げられた^{68, 71, 72}。酸素は Fe にエンド型で配位している (図3)。Fe を Co(II) に置きかえた人工酵素やポルフィリン Fe (II) 修飾モデル化合物が多く合成された。その際、Mioglobin と Hemoglobin たんぱくは (1) Fe (II) の軸配位子としてヒスチジン残基からイミダゾールを供与している。(2) Fe(II) から O₂ へ電子移動を起こし難くしている。(3) Fe-O-O-Fe 2 量体化することを妨げているの 3 点が考慮され、Collman の picket-fence ポリフィリン (式6a)、Baldwin の capped ポリフィリン (式6b)、Baldwin や生越らに strapped (シクロファン) ポリフィリン (式6c) などのモデル化合物が合成された。Collman の picket-fence ポリフィリンは Hemoglobin とほぼ同程度の可逆な酸素親和性を示した^{73, 74}。



酸素が金属にサイドオンペルオキシ型で配位した金属酸素 1:1 錯体 (図3) は、Vaska 錯体が空気中の酸素と可逆的に反応して生成するペルオキシ錯体が最初である (式7)⁷⁴。その後 Pt、Pd、Ni、Rh、Ru などペルオキシ錯体が合成された。Pt のペルオキシ錯体は電子不足オレフィンを求核的にペルオキシメタル化し、Rh (I) カチオン錯体ではケトンを生成することが見いだされた (式8)^{74, 75}。Mo のペルオキシ錯体はオキシ錯体を過酸化水素と反応させることで容易に合成できることを Mimonn らが報告している。このペルオキシ錯体はオレフィンのエポキシ化することができる (式9)⁷⁵。このタイプのエポキシ化は Hermann らの ReO₃/H₂O₂ や佐藤・野依の Na₂WO₄ と H₂O₂ から調整されるペルオキシ錯体によるエポキシ化剤でも見られるが、反応は求電子的に進行する (図2(2)ペルオキシメタル機構)^{76, 77}。H₂O₂ が工業的にアントラキノンの空気酸化などの比較的クリーンな製造法で合成できることから、H₂O₂ を用いた触媒的なエポキシ化は注目されている。

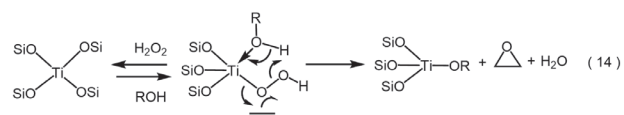
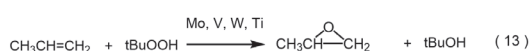
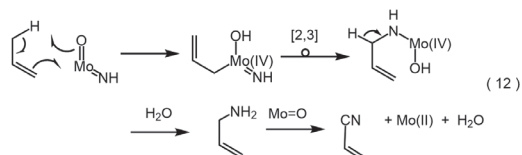
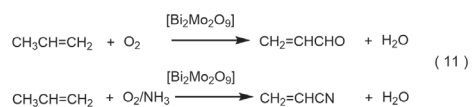


KMnO₄、クロム酸化物、OsO₄、RuO₄ や MnO₂ などの遷移金属オキシメタル化合物は実験室での有機化合物の量論的な酸化反応剤として長く使われてきた。とくにクロム酸化物は、Jones 酸化 (CrO₃-H₂SO₄) や Collins 酸化 (CrO₃-Pyridine) が知られ、4 級アンモニウムでさらに反応性を低下させたピリジニウムクロメート (PCC) 酸化 (PyH⁺CrO₃Cl) が Corey らにより開発され、アルコールのケトン、アルデヒドへの酸化反応に用いられていた。最近では nPr₄N(RuO₄)(TPAP) を N-メチルモルフォリン-N-オキシドで再酸化する触媒的酸化反応が広く用い

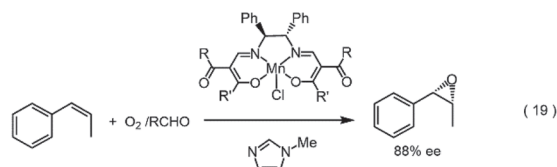
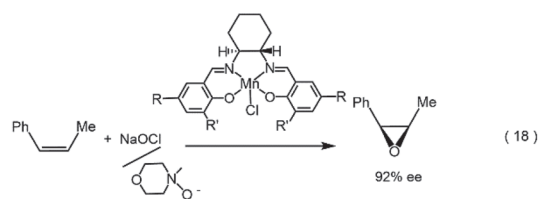
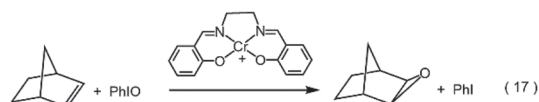
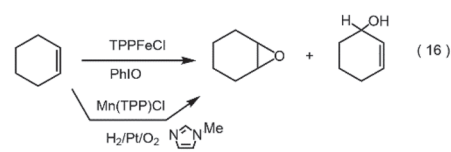
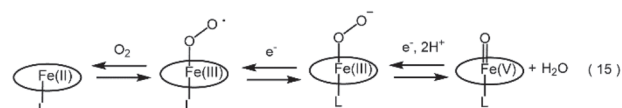
られている⁷⁸⁾。その反応機構はアルコキシオキシメタル中間体から協奏的に水素引き抜きが考えられている (図 2(3))⁷⁸⁾。

一方、化学工業で使われる高温気相酸化反応として、プロピレンからアクロレインの製造に、CuO メタルオキシ触媒の使用が 1948 年に Shell 社で開発された (式 11)。それをきっかけに、スタンダードオイルソハイオ (SOHIO) 社が 1959 年にメタルオキシ触媒ビスマスモリブデン酸を開発しプロピレンとアンモニアからアクリロニトリルの製造法を完成させアンモオキシデーションと呼ばれている (式 11)。その反応機構はメタルイミド触媒とプロピレンのエン反応と続く [2,3] シグマトロピー転位を経由していると考えられている (式 12)。Mo (II) は酸素で酸化されアンモニアと反応してイミド錯体を再生し触媒反応として進行する⁷⁴⁾。有機過酸によるエポキシ化は実験室的には行われてきたが、化学工業でも 1969 年にオキシラン社によりプロピレンの tBuOOH (TBHP) で酸化するプロピレンオキシドの製造法が開発された。TBHP はイソブタンの空気酸化で容易に合成でき、副生成物の tBuOH も用途が広いので、世界中で工業化されている (式 13)⁷⁰⁾。この過酸によるエポキシ化は過酸とオキシメタルあるいはアルコキシメタルなどから生成するアルキルペルオキシ中間体が活性種として提案されている (図 2(4)) アルキルペルオキシメタル機構^{79, 80)}。ごく最近不均一系のチタナシリケート (TS-1) と H₂O₂ がオレフィン類のエポキシ化反応をはじめとする種々の酸化反応の触媒となることを見出された。その反応もヒドロペルオキシメタル中間体が活性種と考えられている (式 14)⁸¹⁾。

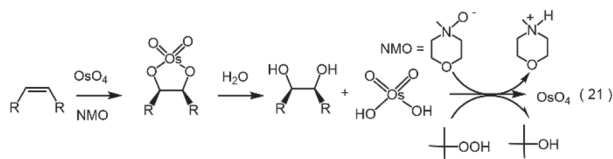
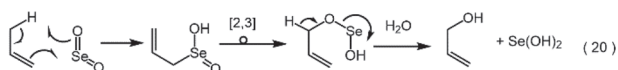
一方生体内の P-450、ペルオキシダーゼ、カタラーゼなどの酸素添加酵素にも高原子価オキシ鉄ポリ



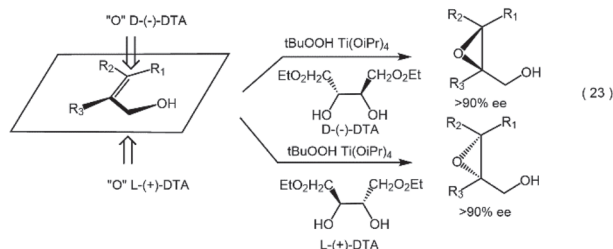
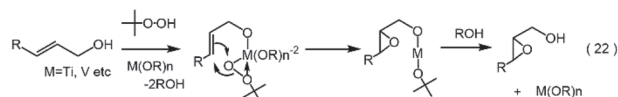
フィリン (Fe(V) = O) を含んでいると考えられている (式 15)。Fe = O オキシメタルポルフィリンを生成するのに酸素や電子供与体が存在しなくてもヨードシルベンゼン (ArIO) や過酸を存在させると、オレフィンのエポキシ化やヒドロキシ化ができることを 1978 年に Groves が見出し、shunt 機構と呼ばれている (式 16)⁷⁸⁾。ほぼ同時に田伏らも金属ポルフィリンを還元剤存在下で酸素と反応させてオキシ錯体が生成する方法を報告し、オキシ錯体を用いる酸化反応が活発に研究された (式 16)⁷⁸⁾。ポルフィリン以外の配位子として Kochi は容易に合成される金属 Co サレン錯体を用いてオレフィンのエポキシ化に成功している (式 17)⁷⁸⁾。さらに Jacobsen、香月は光学活性マンガンサレン錯体触媒を設計し、これをオレフィンの不斉エポキシ化に応用してきわめて高いエナンチオ選択性を得ている (式 18)⁷⁸⁾。向山らも O₂ とアルデヒド RCHO から RCO₃H 種を発生させ、光学活性オキシマンガン触媒存在で高い不斉収率を報告している (式 19)⁸²⁾。これらのポルフィリンおよびサレンオキシ錯体のエポキシ化の反応機構は、三員環または四員環遷移状態を経由するオキシメタル機構と考えられている (図 2(5))。このときポルフィリンおよびサレン配位子が嵩高いためにシスオレフィンに対してトランスオレフィンの反応性が低いことが知られている。



最後に遷移金属ペルオキシ・オキシ錯体の有機合成への応用を Sharpless らの研究を中心に解説する⁸³⁾。Sharpless は不斉エポキシ化反応の研究ですで紹介した Knowles と野依らの不斉水素化反応と一緒に 2001 年ノーベル化学賞を共同受賞している⁸⁴⁾。彼は picket-fence ポリフィリンの Collman とスクワレンの生合成類似環化合成で有名な Tamelen のところでポストドクをしており、その後の有機合成に役立つ遷移金属酸化触媒の開発のきっかけになっていることは間違いなく、彼のノーベル賞受賞講演の中でも述べられている⁸³⁾。Sharpless は遷移金属オキシ錯体の研究を開始する前に、 SeO_2 のアリル位酸化反応のエン型反応の反応機構を研究している (式 20)^{74, 85)}。この反応は前述のアンモオキシデーションと同じで Se のイミド化合物を用いるとアリル位のアミノ化が進行する^{86, 87)}。次に Sharpless が手をつけたのが OsO_4 である。 OsO_4 は Criegee が開発した酸化剤である。Criegee は 1,2-ジオールと KnMnO_4 からオレフィンの炭素-炭素結合が開裂する反応を見出し、原料 1,2-ジオールの合成する酸化剤として開発した²⁰⁾。 OsO_4 は高価で毒性のある点から再酸化剤を加えて触媒量で使うことが必要になる。再酸化剤として Sharpless はオキシラン法で使われている tBuOOH (TBHP) を選択した (式 21)⁸⁸⁾。 SeO_2 のアリル位酸化についても TBHP を添加し触媒量で実現された。一方 Os イミド化合物からは SeO_2 のときと同じくオキシアミノ化生成物を与えた^{89, 90)}。



この TBHP の再酸化剤の報告と同時に、Upjohn 社の研究グループから、再酸化剤として N-メチルモルフォリンオキシド (NMO) を用いる方法が発表され、現在では TBHP の方法にとってかわっている。こうした中 V 触媒存在下、単純なアリルアルコールが TBHP でエポキシ化されるとの報告に基づいて、より複雑なアリルアルコールの TBHP/ $\text{VO}(\text{acac})_2$ のエポキシ化について検討し、その立体選択性が通常の過酸よりも優れていることを見出した^{91, 92)}。アリルアルコールは単純なオレフィンに比べて 10 倍以上速く、後で Sharpless は金属を Ti にかえたときにより活性な 2 核金属アルコキシ錯体を単離しているが⁹³⁾、反応は単核の金属で TBHP がア



ルコキシド配位子と交換し、生成したペルオキシ錯体により分子内でエポキシ化が起きていると考えられている (式 22)^{78, 93)}。この立体選択的なアリルアルコールのエポキシ化反応の報告は多くの有機合成化学者に歓迎された。日本の野崎研究室とも共同研究が行われ、この後、大島が野崎研からポストドクとして Sharpless 研に留学することになる。さらに不斉なヒドロキサム酸を配位子として用いると 30% ee でアリルアルコールが不斉エポキシ化されることも見出された⁹⁴⁾。大島らもこの不斉エポキシ化反応の研究に加わり、多くの失敗の中、L-プロリンから調整したヒドロキサム酸配位子でフェニルシナミルアルコールから 80% ee の不斉反応を見出したが (未発表)、ほかのアルコールではまったく不斉誘導が起きなかった⁹⁵⁾。この厄介な研究を大島から引き継いだのが日本人ポストドクの香月であった。香月は酒石酸エステルを不斉配位子として $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ -TBHP という組み合わせを用いれば、ほとんどどんなアルコールでも 95% ee 以上の不斉収率でエポキシアルコールに変換できることを見出した。酒石酸の (-) 体 (+) 体を使い分けることによって鏡像体をつくり分けることも可能になった (式 23)⁹⁶⁾。その発見の経緯について香月自身による記事が残されているので一読をおすすめする⁹⁷⁻⁹⁹⁾。最初の不斉エポキシ化から 7 年間の年数がたった。この不斉エポキシ化の最初の投稿論文もあわや却下されそうになり、そのとき MIT で同僚の正宗が審査員に直接反論を送り、この不斉反応の重要性を再認識させたことから、このあと正宗と Sharpless と共同研究が開始されることになった。その成果の一つが不斉エポキシ化を用いた逐次的な非天然の L-ヘキソース (糖) の全合成である^{100, 101)}。ときあたかも天然物の合成が従来の環式立体制御から鎖式立体制御の方法論へ移り、その 1 つとして不斉エポキシ化反応が不斉アルドールなどと並ぶ重要な反応に成長することになった¹⁰²⁾。Ti-TBHP を用いた不斉エポキシ化が完成して、

Sharpless は香月や Jacobsen らと共同で先に取り組みたかった OsO₄ の不斉ジヒドロキシ化反応を開始し、前述した C₂ 対称性のサレン配位子による官能基のないオレフィンのジヒドロキシ化が実現することになった (式 18)^{83, 103-105}。

おわりに

前半では自動酸化反応、オゾン酸化さらには一重項酸素 (光増感) 酸化など、酸素と酸素に関連した酸化反応の全般について解説した。自動酸化で生成するヒドロペルオキシドの分解爆発性にもかかわらず、Griegee がはじめてヒドロペルオキシドを単離することに成功した。さらにオゾン酸化の反応機構を明らかにするとともに、現代の有機合成につながるオキソ錯体の OsO₄ 酸化剤を開発した。三重項酸素のラジカル的酸化に対して、過酸はオレフィンの求電子的なエポキシ化や α 、 β -不飽和ケトンなどに対して求核的エポキシ化さらにはケトンに対して Bayer-Villiger 酸化反応やジオキシランの生成を導く。一重項酸素はイオンので協奏的な反応を実現し、とくに四員環状化合物ジオキセタンはその分解による化学発光の研究を発展させた。後半では遷移金属ペルオキソ・オキソ錯体について解説した。ペルオキソ・オキソ錯体を用いた種々の酸化剤が、オレフィンのエポキシ化やアルコールの酸化に用いられてきた。生体内の酸素運搬酵素の Hemoglobin のモデル錯体が Collman らに合成され、P-450 などの酸素添加酵素のモデル反応が Groves らにより研究された。そして有機合成分野において Sharpless らにより Tertiary-BuOOH (TBHP) と不斉配位子から実用的な不斉エポキシ化が実現された。

文献

- 1) 三宅康雄 (2016) 空気の発見. 角川ソフィア文庫.
- 2) 林 太郎, 森 佳洋, 井口洋夫, 坪村 宏, 徳丸克己, 牧野誠夫, 山田敏郎, 後藤俊夫 (1973) 共立化学ライブラリー 4, 酸素の化学. 共立出版, 東京.
- 3) 松浦輝男 (1977) 合成化学シリーズ 「酸素酸化反応」 酸素および酸素活性種の化学. 丸善株式会社, 東京.
- 4) 早石 修 (1985) UP Biology 「酸素と生命」. 東京大学出版会, 東京.
- 5) 永田親義 (1998) ブルーバック B-1138 「活性酸素の話」 病気や老化とどうかわるか. 講談社, 東京.
- 6) 高柳輝夫, 大阪武男編, 大阪武男, 井上正康, 大澤俊彦, 荒金久美 (1999) 夢化学 21 「活性酸素」. 日本化学会監修 丸善株式会社, 東京.
- 7) 三村芳和 (2007) 「酸素のはなし」 生物を育ててきた気体の謎. 中公新書, 東京.
- 8) 杉 晴夫 (2013) ブルーバック B-1811 「栄養学を拓いた巨人たち」. 講談社, 東京.
- 9) 小山慶太 (2020) 高校世界史でわかる科学史の核心. NHK 出版, 東京.
- 10) テイラー FS [平田 寛, 大槻真一郎 訳] (1978) 「錬

- 金術師」近代化学の創設たち. 人文書院, 京都.
- 11) 佐々木力 (2001) 科学論入門. (岩波新書) 岩波書店, 東京.
 - 12) 伊達宗行 (2010) 「理科」で歴史を読みなおす. (ちくま新書). 筑摩書房, 東京.
 - 13) 中山 茂 (2013) パラダイムと科学革命の歴史. 講談社, 東京.
 - 14) 富永 健 (1996) 1995 年ノーベル化学賞 オゾン層破壊を警告した 3 人の化学者— F.S. ローランド教授, M. モリーナ教授, P. クルツェン教授の業績. 現代化学 1: 16-20.
 - 15) 加部義夫 (2017) 反応のタイプと発見のエピソードで学ぶ有機金属化学 (2). Sci. J. Kanagawa Univ., 28: 267-270.
 - 16) Walling C (1978) Forty years of free radicals. In: Organic Free Radicals. Pryor WA, ed. pp.1-10.
 - 17) Mayo FR and Walling C (1950) Copolymerization. Chem. Rev. 46: 191-287.
 - 18) Mayo FR (1968) Free Radical Autooxidation of Hydrocarbons. Acc. Chem. Res. 7: 193-201.
 - 19) Benson S and Nangia PS (1979) Some unresolved problems in oxidation and combustion. Acc. Chem. Res. 12: 223-228.
 - 20) Husigin R and Gilde HG (1979) Rudolf Criegee (1902-1975). J. Chem. Educ. 56: 369-374.
 - 21) 山形 京 (1969) フェノール製造プロセスの変遷. 化学 24: 839-846.
 - 22) Hock H and Kropf H (1957) Autooxidation of hydrocarbons and the phenol-cumene synthesis. Angew. Chem. Int. Ed. 69: 313-321.
 - 23) 徳丸克己 (1963) 過酸化物の種々の試剤による分解機構. 有機合成化学協会誌 21: 164-181.
 - 24) Yang NC and Finmegan RA (1958) A new method for the epoxidation of α , β -unsaturated ketones. J. Am. Chem. Soc. 80: 5845-5845.
 - 25) 小槻日吉三, 齋藤 烈 (1980) 新しいエポキシ化反応. 有機合成化学協会誌 38: 936-946.
 - 26) Hassell CH (1957) The bayer-villiger oxidation of aldehydes and ketones. Organic Reaction 9: 73-106.
 - 27) Adam W, Curci R and Edwards JO (1989) Dioxiranes: a new class of powerful oxidants. Acc. Chem. Res. 22: 205-211.
 - 28) Christmann M (2010) Otto Wallach: Founder of terpene chemistry and nobel laureate 1910. Angew. Chem. Int. Ed. 49: 9580-19586.
 - 29) ハリソン 著 [塩田三千夫 訳] (1970) 共立全書 540 ステロイド化学入門. 共立出版, 東京.
 - 30) 島菌順雄, 万木庄次郎 (1980) 共立全書 104 ビタミン [1] 研究史を中心として. 共立出版, 東京.
 - 31) 島菌順雄, 万木庄次郎 (1980) 共立全書 234 ビタミン [2] 研究史を中心として. 共立出版, 東京.
 - 32) Criegee R (1975) Mechanism of ozonolysis. Angew. Chem. Int. Ed. 14: 745-752.
 - 33) Criegee R and Schroder G (1960) Ein Kristallisiertes Primarozonide. Chem. Ber. 93: 689-700.
 - 34) Mitchell PR and Darisch RU (1969) The eighteen electron rule. J. Chem. Educ. 46: 811-814.
 - 35) Baily PS (1958) The reaction of ozone with organic compounds. Chem. Rev. 58: 925-1010.
 - 36) 安藤 亘, 関口 章, 宮崎 元 (1981) カルボニルオキシドの化学. 有機合成化学協会誌 39: 613-623.
 - 37) Foote CS and Wexler S (1964) Singlet oxygen, a probable intermediates in photosensitized

- autooxidations. *J. Am. Chem. Soc.* **86**: 3880-3881.
- 38) Foote CS (1968) Photosensitized oxygenation and the role of singlet oxygen. *Acc. Chem. Res.* **1**: 104-110.
- 39) Cory EJ and Taylor WC (1964) A study of the peroxidation of organic compounds by externally generated singlet oxygen molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **86**: 3881-3882.
- 40) 安藤 亘, 鈴木 順次 (1972) 一重項酸素. *有機合成化学協会誌* **30**: 391-400.
- 41) 児玉三明 (1974) 1973 年の化学 一重項酸素の反応機構. *化学* **29**: 484-486.
- 42) 松浦輝男 (1981) 1980 年の化学 一重項酸素の化学—最近の進歩—. *化学* **36**: 764-767.
- 43) 安藤 亘, 加辺義夫 (1981) 活性酸素の化学 —一重項酸素とスーパーオキシドイオンを中心に—. *化学の領域* **35**: 88-98.
- 44) 徳丸克己 (1971) 1970 年の化学 ジオキセタン of 化学. *化学* **26**: 646-649.
- 45) 齊藤 烈, 松浦輝男 (1976) 1975 年の化学 低温光増感酸素酸化反応による不安定な過酸化物の単離. *化学* **31**: 151-155.
- 46) Matsumoto M (2004) Advanced chemistry of dioxetane based chemiluminescent substances originating from bioluminescence *J. Photochem. & photobiol.* **5**: 27-53.
- 47) Roberts JD (1974) Love story: *Oxygen in Organic Chemistry C & EN* **6**: 29-31.
- 48) 丸山工作 (1972) *生命現象を探る 生化学の創始者たち*. 中央公論社, 東京.
- 49) 篠原兵庫 (1983) *生命科学の先駆者*. 講談社学術文庫. 講談社, 東京.
- 50) 丸山工作 (2001) *生化学をつくった人々*. 裳華房, 東京.
- 51) 道家達将 (1995) *放送大学教材 科学技術史*. (財)放送大学教育振興会, 東京.
- 52) 香川靖雄 (1978) 生体エネルギー伝達の仕組み 1978 年のノーベル化学賞は P. Mitchell 博士に. *現代化学* **12**: 34-37.
- 53) ヒンクル PC, マッカーティ RE (1978) 細胞は ATP をどのようにつくるか. *日経サイエンス* **8**: 86-103.
- 54) 野崎光洋 (1973) 酸素添加酵素 文化勲章を受章した早石教授の業績. *現代化学* **1**: 18-18.
- 55) 斎藤光実 (1981) チトクロム P-450 とそのはたらき. *化学* **36**: 456-461.
- 56) Witkop B, 金岡祐一 (1969) NIH シフト 芳香族の水酸化過程における転位. *化学の領域* **23**: 949-956.
- 57) 石渡明弘 (2013) 重水素発見の経緯と重水素標識による生体関連分子の化学研究への応用. *化学と教育* **61**: 400-403.
- 58) 大饗 茂, 北尾弟次郎 (1961) 18O を用いた有機反応機構の解明. *有機合成化学協会誌* **19**: 880-899.
- 59) Sykes P [久保田尚志 訳] (1974) 有機反応経路の調べ方. 東京化学同人, 東京.
- 60) Ruben S, Randall M, Kamen M and Hyde L (1941) Heavy oxygen (O^{18}) as a tracer in the study of photo synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **63**: 877-879.
- 61) 柴田和雄 (1999) 光合成における光反応とカルビンベンソン・サイクル. *化学と教育* **47**: 363-369.
- 62) 丸尾文治, 赤沢 堯 (1997) 草創期の光合成研究 Ruben と Kamen の仕事とその波紋. *化学と生物* **35**: 808-814.
- 63) 赤沢 堯, 丸尾文治 (1999) 草創期の光合成研究 (II) Calvin-Benson サイクルの光と影. *化学と生物* **37**: 66-71.
- 64) 小方芳郎 (1961) 1961 年度ノーベル化学賞受賞者カルビン教授について. *化学の領域* **16**: 69-74.
- 65) Woodward RB and Bloch K (1953) The cyclization of squalene in cholesterol synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **75**: 2023-2024.
- 66) Doering WE and Dorfman E (1953) Mechanism of the peracid ketone-ester conversion analysis of organic compounds for oxygen-18. *J. Am. Chem. Soc.* **75**: 5595-5598.
- 67) Edwards JD, Pater RH, Curci R and Furia FD. (1979) On the formation and reactivity of dioxirane intermediates in the reaction of peroxyanions with organic substrates. *Photochem. & Photobiol.* **30**: 63-70.
- 68) Hanzlik RP (1976) Inorganic aspects of biological and organic chemistry chapt X oxygen and nitrogen. Academic Press, New York.
- 69) 西長 明 (1980) 遷移金属酸素錯体の有機化学. *化学の領域* **34**: 689-696.
- 70) 今村寿一, 竹下勝臣, 水上富士夫 (1986) 工業的均一酸化触媒. *化学増刊 109 錯体触媒化学の進歩* 大塚, 中村, 山崎 編集. 化学同人, 東京. pp.159-166.
- 71) Perutz MF [藤木博太, 堀勝治 訳] (1973) ヘモグロビン—分子サイズの肺—. *現代化学* **5**: 21-28.
- 72) ペルーツ MF [長野 敬, 川村 越 訳] (1979) ヘモグロビンの構造と酸素輸送. *日経サイエンス* **2**: 16-31.
- 73) Collman JP and Suslick KS (1978) Models for cooperative oxygen binding in hemoglobin. *Pure & Appl chem.* **50**: 951-961.
- 74) Sheldon RA and Kochi JK (1981) *Metal-catalyzed Oxidations of Organic Compounds*. Academic Press, New York.
- 75) Mimoun H (1982) Oxygen transfer from inorganic and organic peroxides to organic substrates: a common mechanism? *Angew. Chem. Int. Ed.* **21**: 734-750.
- 76) Hermann W and Khun FE (1997) Organorhenium oxides. *Acc. Chem. Res.* **30**: 169-180.
- 77) 林 昌彦 (1999) アジピン酸の“グリーン”合成—地球にやさしい反応の開発. *化学* **54**: 64-65.
- 78) 村橋俊一, 直田 健 (1995) 均一触媒反応設計のための戦略 酸化活性種を鍵とする反応. *化学同人* **1995**: 135-146.
- 79) Sheldon RA (1991) Finechemicals by catalytic oxidation. *Chemtech* **1991**: 566-576.
- 80) Jorgensen KA. (1989) Transition-metal-catalyzed epoxidation. *Chem. Rev.* **89**: 431-458.
- 81) Arends IWCE, Sheldon RA, Wallau M and Schuchardt U (1997) Oxidative transformation of organic compounds mediated by redox molecular sieves. *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**: 1144-1163.
- 82) Yamada T, Imagawa K, Nagata T and Mukaiyama T (1994) Aerobic enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by optically active salen-manganese(III). *Bull. Chem. Soc. Japan* **67**: 2248-2256.
- 83) Sharpless KB (2002) Searching for new reactivity (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**: 2024-2032.
- 84) 加部義夫 (2019) 反応のタイプと発見のエピソードで学ぶ有機金属化学 (6). *Sci. J. Kanagawa Univ.* **30**: 111-118.
- 85) Sharpless KB and Lauer RF (1972) Selenium

- oxidation of olefins. evidence for the intermediacy of allyselenic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **94**: 7154-7155.
- 86) Sharpless KB, Hori T, Truesdale LK and Diedrich CO (1976) Allylic amination of olefins and acetylenes by imido selenium compound. *J. Am. Chem. Soc.* **98**: 269-271.
- 87) Sharpless KB, Singer SP. (1976) 1,2-Diamination of 1,3-dienes by imino selenium compounds. *J. Org. Chem.* **41**: 2504-2506.
- 88) 磯江幸彦 (1981) 新しい酸化反応 化学の増刊 119 高選択的反応 - 新しい有機合成 -. *新しい酸化反応*. 野崎一, 向山光昭, 野依良治 編. 化学同人, 東京. pp. 31-45.
- 89) Sharpless KB and Akashi K (1976) Osmium catalyzed vicinal dihydroxylation of olefins by tert-butylhydroperoxide under alkaline conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **98**: 1986-1987.
- 90) Chong AO, Oshima K and Sharpless KB (1977) Synthesis of dioxobis(tert-alkylimido)osmium (VIII) and oxotris(tert-alkylimido)osmium(VIII) complexes. stereospecific vicinal deamination of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **99**: 3420-3426.
- 91) Sharpless KB and Michaelson RC (1973) High stereo- and regioselectivities in the transition metal catalyzed epoxidation of olefinic alcohols by tert-butyl hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 6136-6137.
- 92) Sharpless KB and Verhoeven TR (1979) Metal-catalyzed, highly selective oxygenations of olefin and acetylenes with tert-butyl hydroperoxide. practical consideration and mechanism. *Aldrich chimica Acta* **12**: 63-74.
- 93) Mosher HS and Morrison JD (1983) Current Status of asymmetric synthesis. *Science* **221**: 1013-1019.
- 94) Michaelson RC, Palermo RE and Sharpless KB (1977) Chiral hydroxamic acids as ligand in vanadium catalyzed asymmetric epoxidation of allylic alcohols by tert-butyl hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **99**: 1990-1992.
- 95) 大鷲幸一郎 (2001) ノーベル化学賞解説 キラル触媒による不斉合成. *現代化学* **56**: 22-39.
- 96) Katsuki T and Sharpless KB (1980) The first practical method for asymmetric epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **102**: 5974-5976.
- 97) 香月 昴 (1982) Sharpless 酸化の新展開 化学増刊 96 有機合成の新反応剤 - 設計と使い方のコツ -. *化学同人* **1982**: 105-112.
- 98) 香月 昴 (1991) 香月-シャープレス酸化反応の開発裏話 *有機合成化学協会誌* **49**: 340-345.
- 99) 香月 昴 (2006) 「予断は禁物」 予期せぬ結果と新たな展開 化学者たちの感動の瞬間. *化学同人* **2006**: 23-27.
- 100) Koo SY, Lee AWM, Masamune S, Reed III LA, Sharpless KB and Walker FJ (1983) Total synthesis of the L-hexoses. *Science* **220**: 949-951.
- 101) Stinson S (1983) Synthetic techniques inserts two-carbon. *Sequences C & EN* **5**: 27-28.
- 102) Masamune S, Choy W, Pertersen JS and Sita LR. (1985) Double asymmetric synthesis and new strategy for stereochemical control in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **24**: 1-30.
- 103) 中島 誠, 富岡 清, 古賀憲司 (1978) 1987年の化学 四酸化オスミウムを用いたオレフィンの不斉酸化反応. *化学* **42**: 422-423.
- 104) 香月 昴 (1993) 1993年の化学 新段階を迎えた不斉酸化反応. *化学* **48**: 284-285.
- 105) Whitsell (1989) C2 Symmetry and asymmetric inductions. *Chem. Rev.* **89**: 1581-1590.