

# ヘテロ環化合物と医薬品

- ①命名法と脂肪族ヘテロ環化合物
- ②芳香族ヘテロ環化合物(1)
- ③芳香族ヘテロ環化合物(2)
- ④まとめ

**転載・複製等利用禁止**

生命理工学院 藤枝俊宣

1

## 講義内容

担当教員: 藤枝俊宣 教授

時間: 火・金1・2時限(6/10, 6/13, 6/17, 6/20, 6/24)

場所: WL1-201(W521)

教科書: ボルハルト・ショア現代有機化学第25章: ヘテロ環化合物

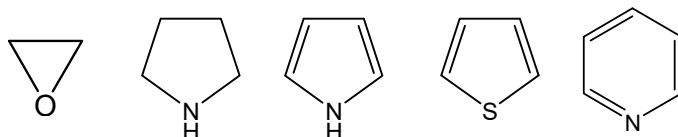
評価: 小テスト(1~4回目) + 到達度テスト(6/24)

E-mail: t\_fujie[at]life.isct.ac.jp

居室: すずかけ台キャンパスB2棟1022号室

本講義を履修することにより以下の能力を修得する。

- 医薬分子を有機合成する意義とより高度な合成法を理解し説明できる。
- 生物活性化合物や医薬によく見られるヘテロ環化合物の性質・反応・合成を理解し説明できる。
- 生物活性化合物や医薬によく見られる脂肪族ヘテロ環化合物の性質・反応・合成を理解し説明できる。



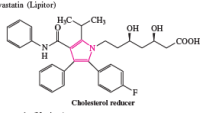
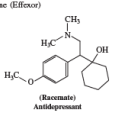
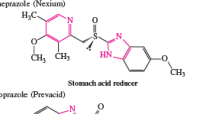
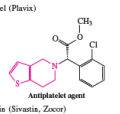
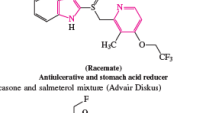
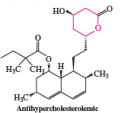
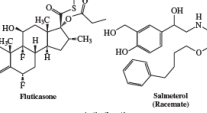
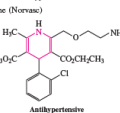
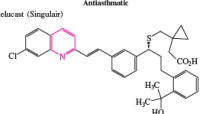
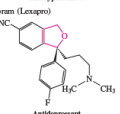
**本章のポイント: 反応機構を手で書くことで電子移動に慣れま<sup>2</sup>しょう。**

# ヘテロ環化合物と医薬品① (命名法と脂肪族ヘテロ環化合物)

生命理工学院 藤枝俊宣

3

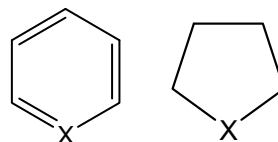
## 医薬品に含まれるヘテロ環化合物

Table 25-1 Top Ten U.S. Prescription Drugs (Ranked by 2007 Sales) by Generic and, in Parentheses, Selected Brand Names*	
1. Atorvastatin (Lipitor) Cholesterol reducer 	6. Venlafaxine (Effexor) Antidepressant 
2. Esomeprazole (Nexium) Stomach acid reducer 	7. Clopidogrel (Plavix) Antiplatelet agent 
3. Lansoprazole (Prevacid) Antihelminthic and stomach acid reducer 	8. Simvastatin (Sivastin, Zocor) Antihypercholesterolemic 
4. Fluticasone and salmeterol mixture (Advair Diskus) Anticough 	9. Amlodipine (Norvasc) Antihypertensive 
5. Montelukast (Singulair) Anticough 	10. Escitalopram (Lexapro) Antidepressant 

\*Total U.S. sales of pharmaceuticals reached \$295 billion in 2007, with Lipitor leading at \$4.2 billion.

### ヘテロ環化合物

炭素の他にヘテロ原子(例:  
N, S, O)を含む環状化合物。  
飽和/不飽和が存在。

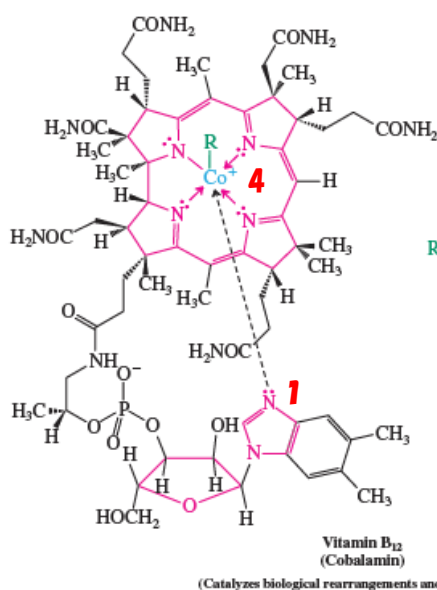


大部分の生理活性化合物  
(含 DNA・ビタミン)に存在

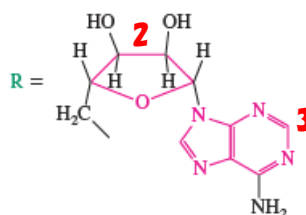
環状エーテル・環状アセター  
ル・環状カルボン酸誘導体・  
環状アミンなど

4

## ビタミンB<sub>12</sub>



この中にヘテロ環は何個あるだろうか？  
(それぞれの名前を調べてみよう。)



1.  
2.  
3.  
4.

5

## ヘテロ環化合物の名称: CAS命名法と慣用名

窒素(N): aza-  
酸素(O): oxa-  
硫黄(S): thia-  
リン(P): phospho-

置換基の位置は環原子に番号をつけて表す。  
ヘテロ原子を1番とする。  
慣用名も覚えましょう(重要)。



Oxacyclopropane  
(Oxirane, ethylene oxide)



N-Methylazacyclopropane  
(N-Methylaziridine)



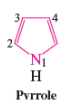
trans-3,4-Dibromooxacyclopentane  
(trans-3,4-Dibromotetrahydrofuran)



Azacyclopentane  
(Pyrrolidine)



Azacyclohexane  
(Piperidine)



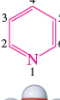
Pyrrole



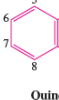
Furan



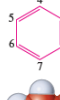
Thiophene



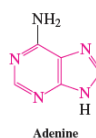
Pyridine



Quinoline



Indole



Adenine  
(See Section 26-9)

日本語or英語で命名法および慣用名を覚えましょう。

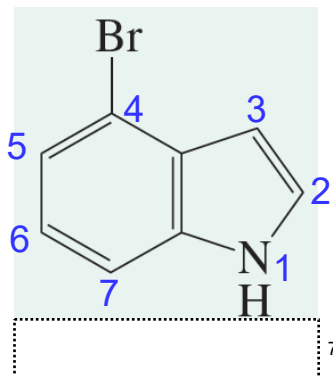
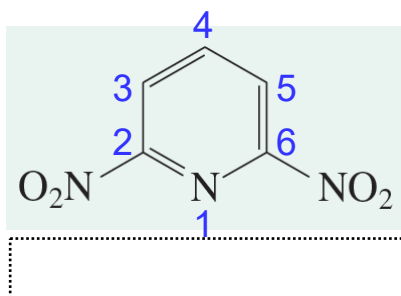
6

## 命名法の練習(練習問題25-1)

Trans-2,4-ジメチルオキサシクロペンタン



構造式や名前を書いて  
みよう!

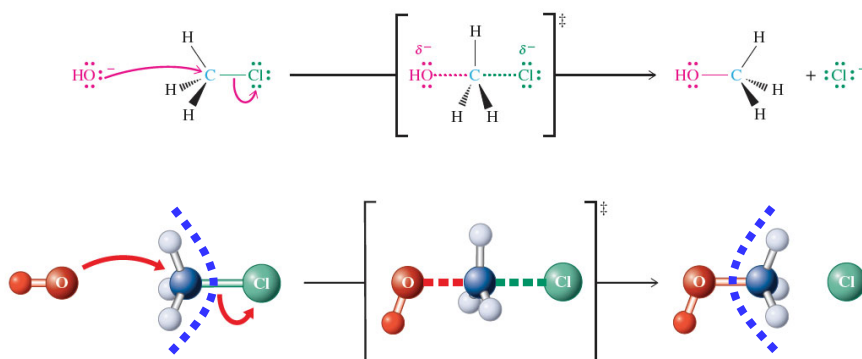


復習:  $S_N2$ 反応(上巻:6-6節参照)

**脂肪族ヘテロ環の反応に入る前に思い出そう!**

アニメーション(6-6  $S_N2$ 反応)

06010-04



**ヴァルデン反転!**

## ヘテロシクロプロパンの求核的開環反応(上巻:9-9節参照)

### $S_N2$ 反応によるオキサシクロプロパンの求核的開環 (メタンチオラートによる攻撃)

矢印を書き込んでみよう!



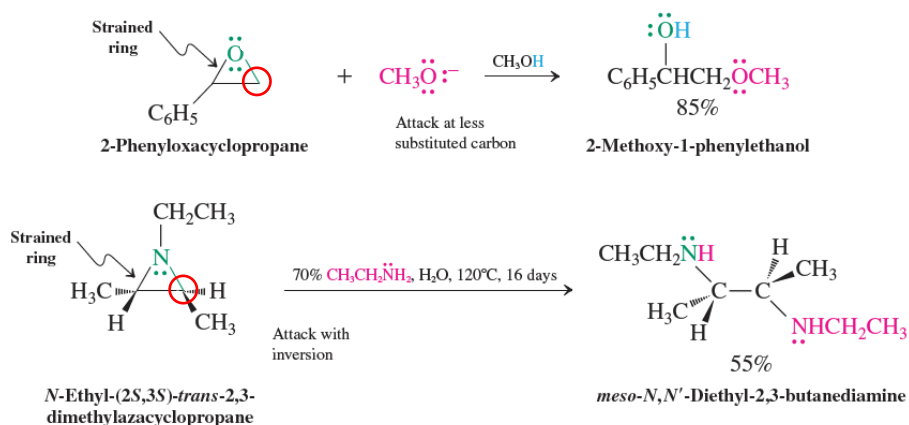
通常安定なアルコキシドにも関わらず進行する反応  
⇒三員環の「不安定な」ひずみに由来  
(反応の駆動力:環の開裂によるひずみの解消)



エポキシ接着剤の反応  
機構と関連(後述)

## 脂肪族ヘテロ環化合物の開環反応

矢印を書き込んでみよう!

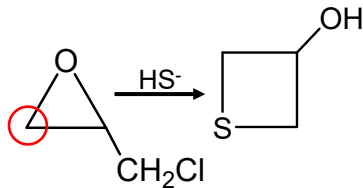


三員環/四員環: 環がひずみ易く求核的開環反応を起こす。  
 $S_N2$ 攻撃は置換基の少ない炭素中心に起こる(位置選択性)。  
大きな環: 小さな環より求核攻撃に対して比較的不活性。<sup>10</sup>

### 三員環の求核的開環反応(練習問題25-3)

#### 練習問題 25-3

2-(クロロメチル)オキサシクロプロパンは硫化水素イオン( $\text{HS}^-$ )と反応してチアシクロブタン-3-オールを与える。反応機構に基づいて説明せよ。



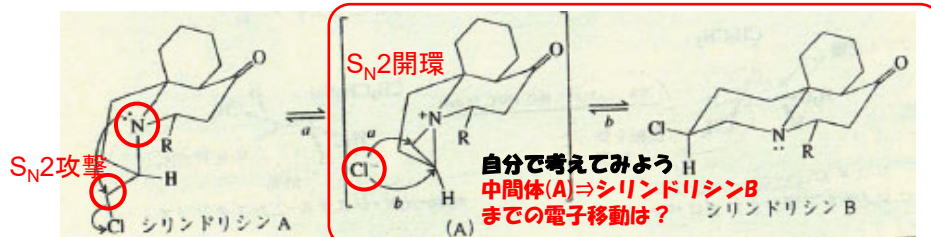
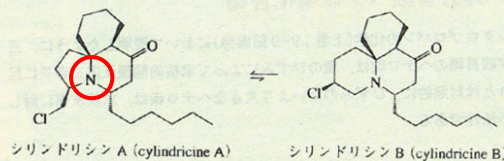
三員環はひずみ易いので、硫化水素イオン( $\text{HS}^-$ )の求核的攻撃により開環反応を起こす。

11

### 天然物の開環反応による異性化(練習問題25-4)

#### 問題の解説: ヘテロ環化合物の反応機構

1993年に単離されたシリンドリシンAおよびB(互いに異性体)は、オーストラリアの海洋植物 *Clavelina cylindrica* の抽出液中に存在する二つの主要なアルカロイド(25-8節)である。これら二つの化合物は互いに異性化して3:2の平衡混合物となる。この異性化反応の機構を式で示せ(ヒント: 上巻: 練習問題9-25を確認せよ)。

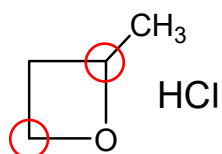


分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 求核置換反応(飛び出ているClに注目!)  
遊離したClが求核的開環(b)を引き起こすことで異性化<sup>12</sup>

## 四員環の開環反応(練習問題25-6)

### 練習問題 25-6

2-メチルオキサシクロブタンはHClと反応して2種類の生成物を与える。それらの構造を書け。



環ひずみによる求核的な攻撃箇所は、ヘテロ原子を挟んでC2位とC4位に2箇所あることに注意する。

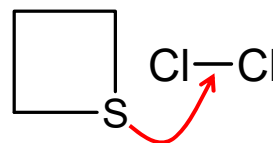
13

## スルフィドによる求核的開環反応(練習問題25-5)

### 練習問題 25-5

自分で解いてみよう

$\text{CHCl}_3$  溶液中  $-70^\circ\text{C}$  でチアシクロブタンを塩素で処理すると、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Cl}$  が収率 30% で得られる。この変換反応の機構を示せ[ヒント: スルフィドの硫黄は求核性である(上巻: 9-10 節参照)]。

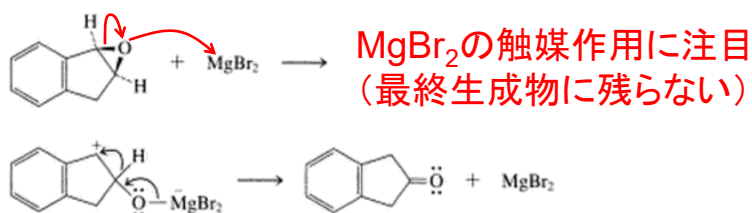
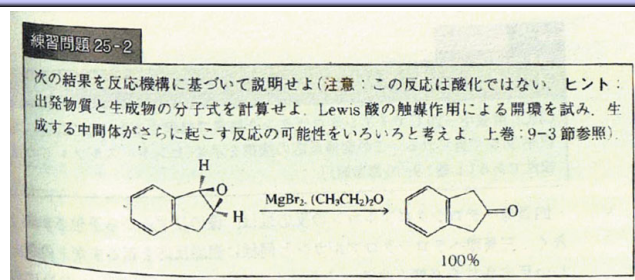


スルフィドの硫黄原子は求核性であることに注意。

14



## その他: Lewis酸による開環反応(練習問題25-2)

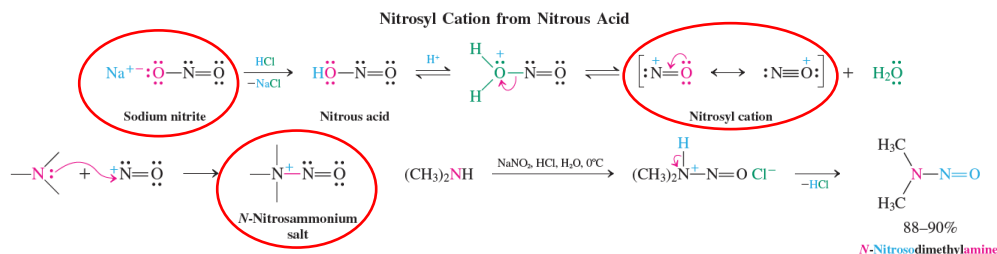
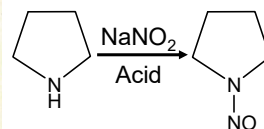


Mg原子のLewis酸触媒作用によりO原子の電子対を受け取り、-O-MgBr<sub>2</sub>を形成する。その後、MgBr<sub>2</sub>が放出される。

## その他: 5員環の反応(練習問題25-7)

### 練習問題 25-7

アザシクロペンタン(ピロリジン)を酢酸中で亜硝酸ナトリウムと処理すると、C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Oの組成をもつ沸点 99 ~ 100 °C (15 mmHg)の液体が得られる。この化合物の構造を考えよ(ヒント: 21-10 節を復習せよ)。



酸性条件下でNaNO<sub>2</sub>がニトロシルカチオン(NO<sup>+</sup>)に変換。ヘテロ原子(N)がニトロシルカチオン(NO<sup>+</sup>)を求核攻撃することで、ニトロソアミン化合物(R,R'-N-N=O)を生成する。<sup>16</sup>



## まとめ

### (命名法)

- 置換基の位置は環原子に番号をつけて表す。その際、ヘテロ原子を1番とする。

### (脂肪族ヘテロ環化合物の反応機構)

- 三員環・四員環は、ひずみ易く求核的開環反応を起こす。五員環および六員環では、小さな環よりも不活性。
- 三員環・四員環では、ひずみの生じるヘテロ元素の隣の元素が求核的に攻撃される。