

ヘテロ環化合物と医薬品② 芳香族ヘテロ環化合物(1)

転載・複製等利用禁止

生命理工学院 藤枝俊宣

1

芳香族ヘテロ環化合物

芳香族ヘテロシクロ
ペンタジエン(五員環)



Pyrrole



Furan



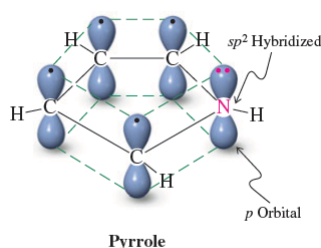
Thiophene

芳香族
(シクロペンタジエニ
ルアニオン)

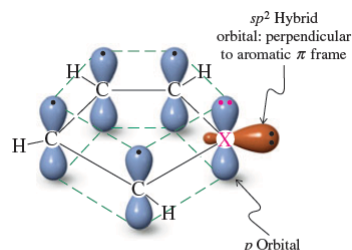


Cyclopentadienyl
anion

孤立電子対をもつ sp^2 混成のヘテロ原子に
よって橋かけされた**ブタジエン構造**をもつ。
骨格上には非局在化した電子をもつ。



A



B

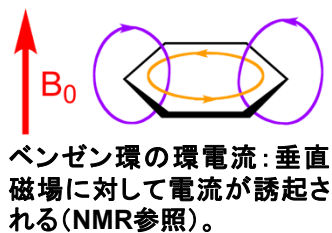
Furan (X = O)
Thiophene (X = S)

p 軌道上の π 電子の数が、ヒュッケル(4n+2)則を満たすため、芳香族の特徴を示す。

2

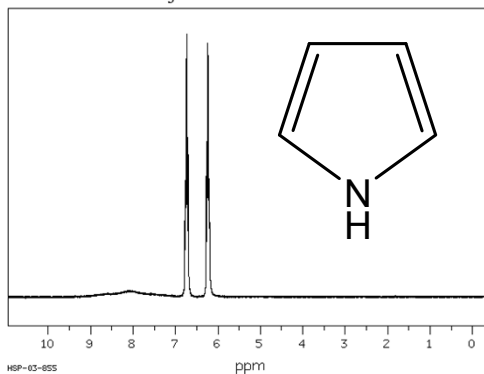
ピロールの性質

芳香族化合物に一般的にみられる性質を踏襲
⇒環電流に由来する反遮蔽効果(低磁場側で観測)



89.56 MHz
0.04 ml : 0.5 ml CDCl₃

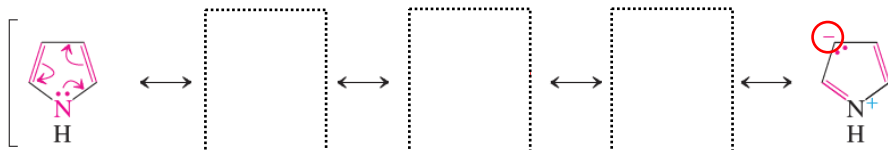
ピロールの¹H-NMR



3

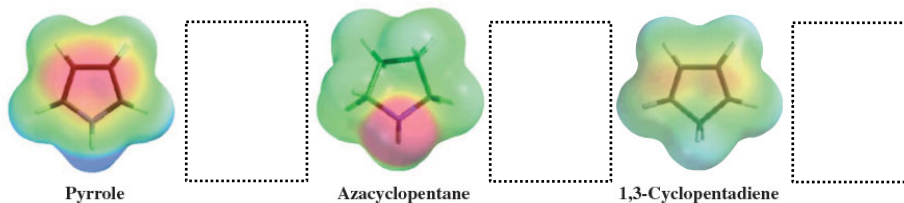
ピロールの共鳴構造

共鳴構造によって、負電荷が各炭素上に出現
(軌道上の電子の数: ヘテロ原子 < 炭素原子)



電子移動を書き込んでみよう

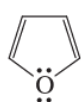
静電ポテンシャル図(それぞれの化学構造を書いてみよう)



ポイント: ヘテロ原子が孤立電子対を環に提供している。⁴

芳香族ヘテロ環化合物の共鳴構造と芳香族性(練習問題25-8)

芳香族性の範囲: 孤立電子対を提供するヘテロ原子の能力に依存 ⇔ **ヘテロ原子の電気陰性度**



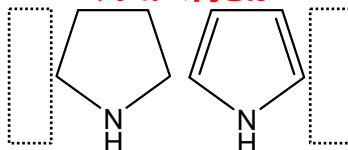
フラン(O)、
ピロール(N)、
チオフェン(S)
の芳香族性の強さは？

Increasing aromaticity →

練習問題 25-8

アザシクロペンタンおよびピロールはいずれも極性分子である。しかしながら、これら2種類の分子の双極子ベクトルは互いに逆向きである。それぞれの構造における双極子ベクトルの方向は何を意味するか、どのように考えたかを説明せよ。

ベクトルの向きは？



**窒素と炭素の電気陰性度の関係は？
共鳴が起きるとどの部位が電荷を持つか？**

5

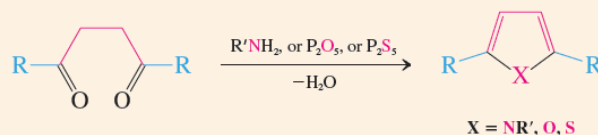
芳香族ヘテロシクロペンタジエンの合成

6

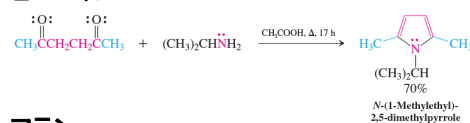
ヘテロシクロペンタジエン(ピロール、フラン、チオフェン)の合成

Paal-Knorr合成法: γ -ジカルボニル化合物 および $R'NH_2$ / P_2O_5 / P_2S_5 から合成

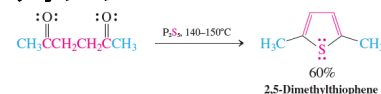
Cyclization of a γ -Dicarbonyl Compound
to a 1-Hetero-2,4-Cyclopentadiene



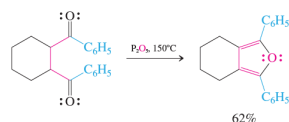
ピロール



チオフェン



フラン



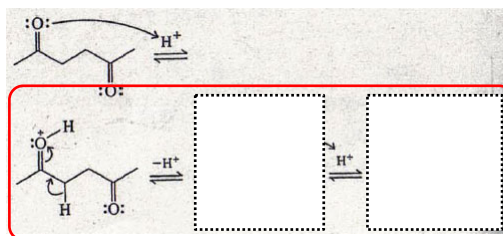
**ジオンを有する化合物
+ 所望のヘテロ元素**

7

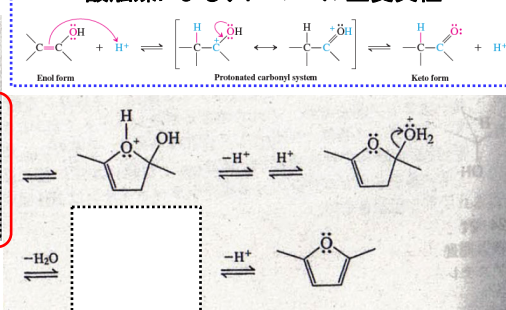
フランの合成(練習問題25-9)

練習問題 25-9

酸触媒による2,5-ヘキサジオンから2,5-ジメチルフランへの脱水について、可能な反応機構を式で示せ(ヒント: 肝心な閉環反応は一方のカルボニル基の酸素が他方のカルボニル基の炭素を攻撃することによって達成される。18-2節参照)。



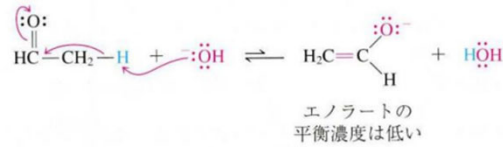
酸触媒によるケトエノール互変異性



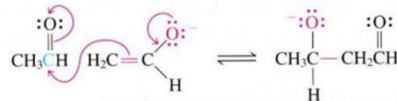
ケトエノール互変異性化($C=O \rightleftharpoons C-O-H$)を2回起こす。
エノール基によるカルボニル基への攻撃を経て閉環。 8

アルドール反応

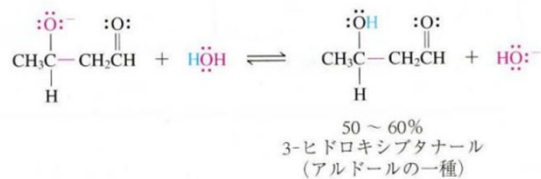
段階 1 エノラートの発生



段階 2 求核攻撃



段階 3 プロトン化

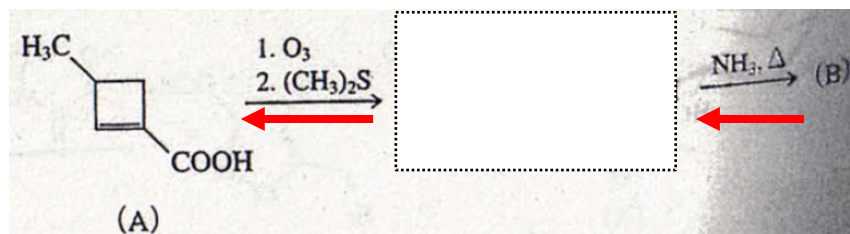
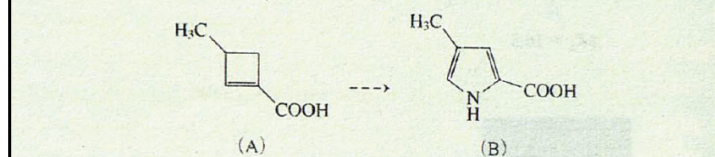


ケト型 ⇄ エノラートイオン ⇄ エノール型

逆合成: シクロブテンからピロールの合成 (練習問題25-10)

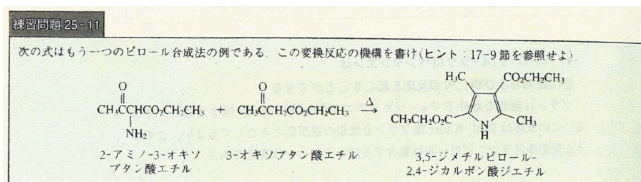
練習25-10

3-メチルシクロブテン-1-カルボン酸(化合物(A))から出発して化合物(B)を合成する方法を考案せよ[ヒント: 化合物(B)の逆合成解析をしたときの前駆体はどのようなジオンであり、それは化合物(A)からどのように合成することができるか]。

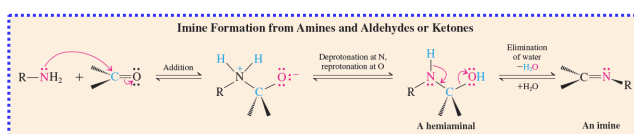
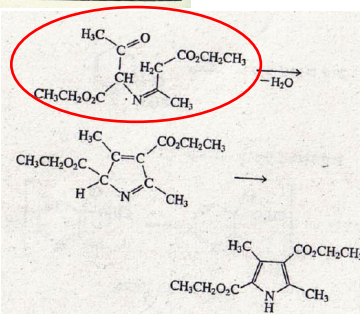
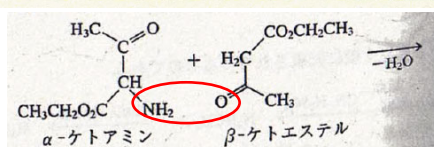


ピロールのPaal-Knorr合成法をもとに(B)からジオン体を導く。シクロブテンのオゾン(O₃)分解によりジオン体を得られる(ハリースのオゾン分解)。

その他: ジオンを用いないピロールの合成(練習問題25-11)



ジオンの代わり
に**アミンと
ケトン**



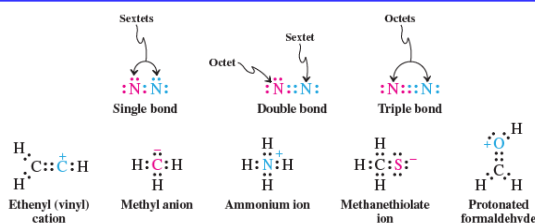
二段階の脱水反応を経てピロールができる。

1. アミンとケトンによるイミンの形成, 2. 脱水による分子内環化

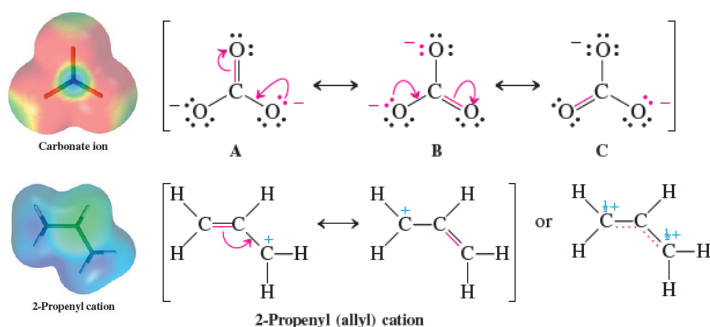
芳香族ヘテロシクロペンタジエン の反応

復習：オクテット則と共鳴構造（上巻：1-3節）

原子の**最外殻電子の数が8個**あると、化合物やイオンが安定に存在する。
 （価電子数：Cは4個，Nは5個，Oは6個，Sは6個）



カルボネートイオンの共鳴構造

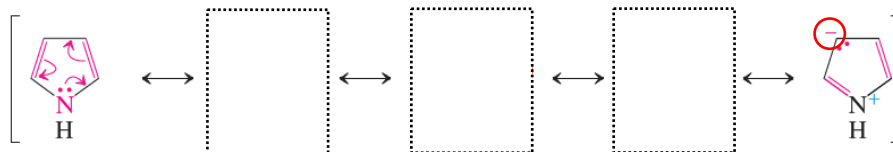


共鳴構造のルール

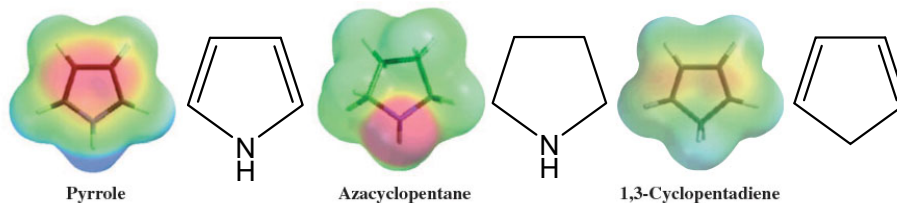
- (a) 負電荷はより電気陰性度の大きい原子上にあった方が安定。
 - (b) オクテットを満たしていないものは不安定。
 - (c) 電荷を持っていないものの方が安定。
 - (d) 歪んだ結合角、結合長を持つものほど不安定。
- （猫でもわかる有機化学より）

ピロールの共鳴構造

共鳴構造によって、**負電荷が各炭素上**に出現
 ⇒ **ヘテロ元素外の炭素における求電子反応(E^+)が起こりやすい**



静電ポテンシャル図

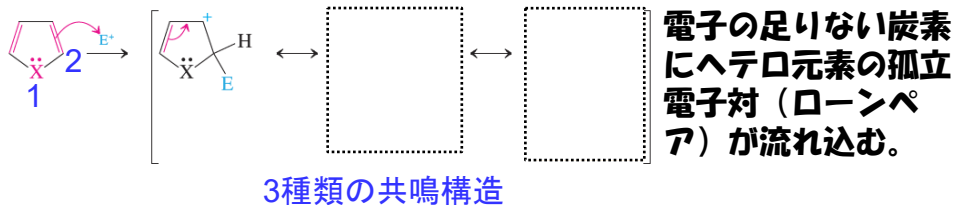


ピロール、フラン、チオフェンの求電子置換反応(重要)

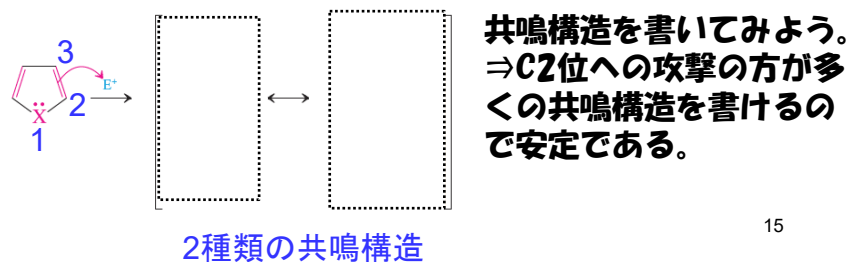
ルール1: ヘテロ元素隣のC2位で優先的に置換反応が起こる。

ルール2: C2位とC3位に攻撃可能な部位⇒**複数の共鳴構造**
(より多くの共鳴構造を書ける方が選択性が高い。)

Attack at C2



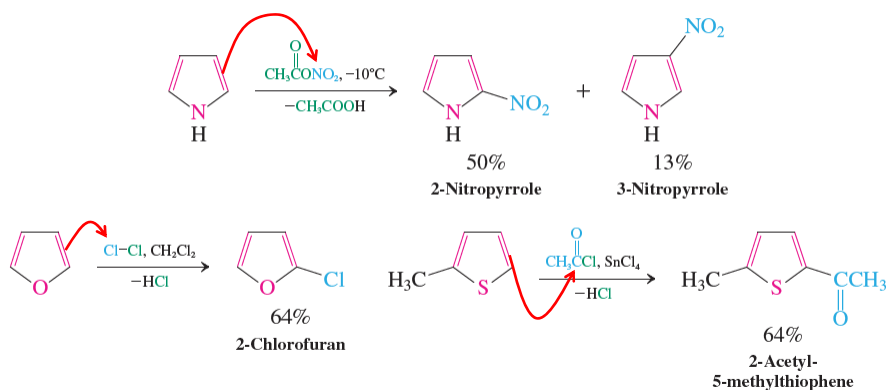
Attack at C3



15

例:ピロール、フラン、チオフェンの求電子置換反応

Electrophilic Aromatic Substitution of Pyrrole, Furan, and Thiophene



C2位への攻撃の方がより多くの共鳴構造をもつ中間体を生成できる。反応条件・基質・求電子剤の種類によっては二つの生成物が生じる。

16

置換チオフェンの求電子置換反応(練習問題25-12: 重要)

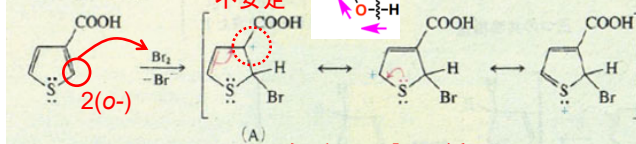
練習問題 25-12

問題の解説: 置換チオフェンの芳香族求電子置換反応における位置の予測

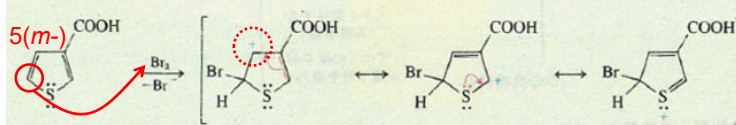
チオフェン-3-カルボン酸のモノブロモ化は1種類の生成物だけを与える。その構造を示し、なぜそれが唯一の生成物なのかを説明せよ。

解答

・C2に対する攻撃



・C5に対する攻撃



・結果: C2への攻撃によって生成する中間体カチオンの共鳴構造(A)では、電子吸引性のカルボキシ基が結合しているC3が正電荷を帯びてしまうが、C5への攻撃によってそれが避けられる。したがって、唯一の生成物は5-ブロモ-3-チオフェンカルボン酸である。

共鳴構造のルール

- (a) 負電荷はより電気陰性度の大きい原子上にあった方が安定。
- (b) オクテットを満たしていないものは不安定。
- (c) 電荷を持っていないものの方が安定。
- (d) 歪んだ結合角、結合長を持つものほど不安定。

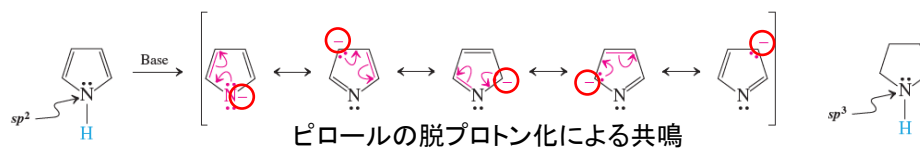
ルール3: 置換基効果
o, p配向性を示す置換基: -NH₂, -OH, -OR, -NHCOR, -R, -X など
m配向性: -NO₂, -CN, -CHO, -COR, -COOH, -COOR など

カルボキシ基が電子吸引性のため、C3位が正電荷を帯びると電荷的に不安定になる。⇒m配向性を示す。

ピロールは比較的酸性(練習問題25-14)

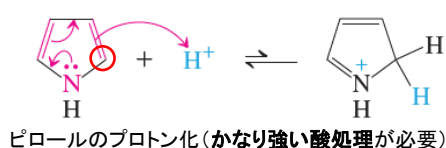
ピロールは窒素上の孤立電子対が共役(sp²)により束縛されている。また、負電荷が非局在化しているため、通常のアミンに比べて酸性。

ピロールのpK_a=16.5, アザシクロペンタンのpK_a=35



練習問題 25-14

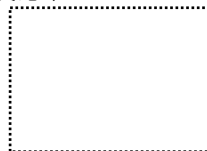
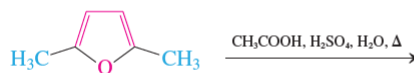
ピロールがなぜ窒素上ではなくC2でプロトン化されるのかを説明せよ。



C2だと共鳴構造を三つ描ける。窒素が直接プロトン化されるとアンモニウムイオンが生成する。⇒共鳴安定化しない

その他のヘテロシクロペンタジエンの反応(開環および環化付加)

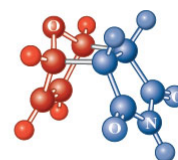
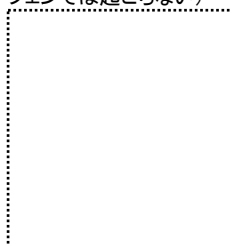
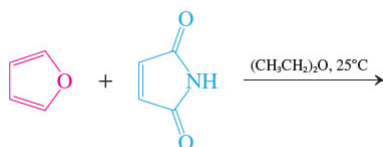
フランのγ-ジカルボニル化合物への加水分解反応(Paal-Knorrの逆反応)



Raneyニッケルによるチオフェン誘導体の脱硫反応

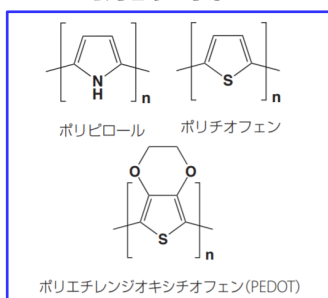


フランとマレイミドのDiels-Alder反応による環化付加反応
(ピロールやチオフェンでは起こらない)



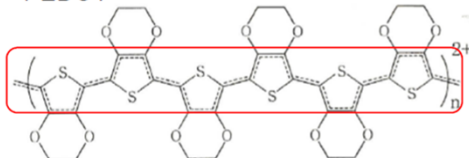
コラム:導電性高分子

ヘテロ環化合物からなる高分子は電気を流す？



白川 英樹博士(左)
東京工業大学出身

PEDOT



白川英樹、廣木一亮
「材料科学の基礎:導電性高分子の基礎」
Sigma-Aldrich編(2012).

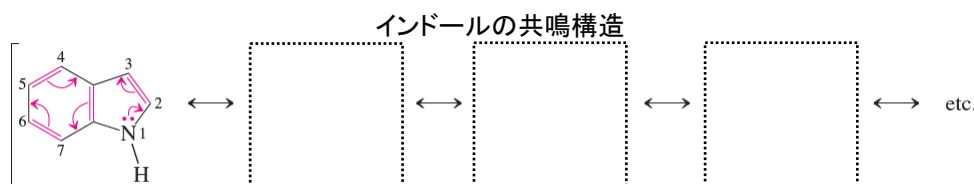
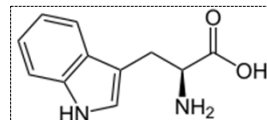
なぜ電気が流れる(電子が移動できる)の
だろう? π 軌道から電子を引き抜くと、²⁰、

縮合環: インドール

インドール

トリプトファンを含む多くの天然物の部分構造を構成する。

(さまざまな共鳴構造を取ることができる。
芳香族ヘテロシクロペンタジエンと同様に
求電子置換反応を起こす。)

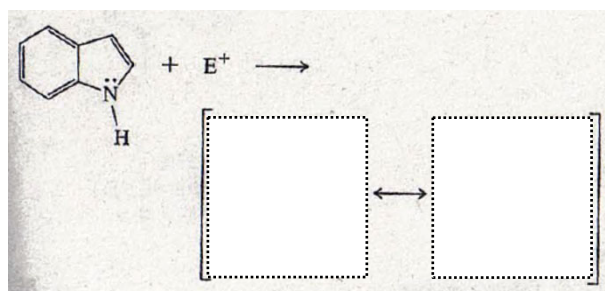


21

インドールの反応(練習問題25-15)

練習問題 25-15

インドールにおいて芳香族求電子置換反応が優先的に起こる部位を予想せよ。また、そのように考えた理由を説明せよ。



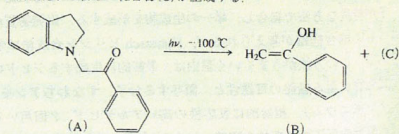
C3位(pp.1386参照)で求電子置換反応が起きやすく、ヘテロ元素はイミニウム化(アミン⇒イミン)する。他の位置の炭素はベンゼン環の共鳴(6 π 電子構造)を妨害するので不向き。

22

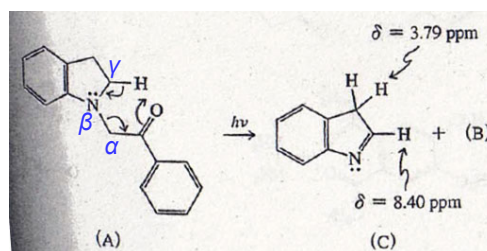
インドールの合成(練習問題25-16: McLafferty転移)

練習問題 25-16

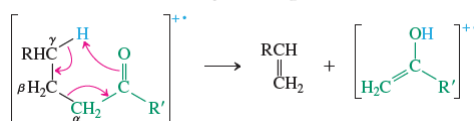
化合物(A)をエトキシエタン(ジエチルエーテル)中-100℃で光照射すると、エタノイルベンゼン(アセチルベンゼン)のエノール形(B)、および室温に加熱するとインドールに異性化する新しい化合物(C)が生成する。



化合物(C)の¹H NMRスペクトルは、4H分の芳香族シグナルのほかに $\delta = 3.79$ (d, 2H), 8.40(t, 1H)ppmにシグナルを示す。インドールのシグナルは $\delta = 6.34$ (d, 1H), 6.54(br d, 1H), 7.00(br s, 1H)ppmに現れる(br = broad, 幅広い)。化合物(C)は何か(ヒント: この反応は質量分析におけるMcLafferty転移と同様な反応機構で進行する。17-3節参照)。



McLafferty Rearrangement



カルボニル基の γ 位(窒素を β 位とみなす)に水素が存在するので、**McLafferty転移**(17-3参照)が起きる。
⇒エタノイルベンゼン(B)とインドール(C)に分離。

23

まとめ

(フラン、ピロール、チオフェンの化学)

- ヘテロ原子(N, O, S)上のローンペアがジエン部に供与されることで、環上の炭素原子は電子リッチとなり、求電子置換反応を起こす。
- 求電子攻撃はC2位で優先的に起こる場合が多い。(オクテット則、共鳴構造安定性、置換基配向性)
- ヘテロ環の中には開環できるものもある(加水分解反応、脱硫反応、Diels-Alder反応)。
- インドールは非局在化した π 電子系をもつ。C3位で求電子置換反応がおきやすい。

24