

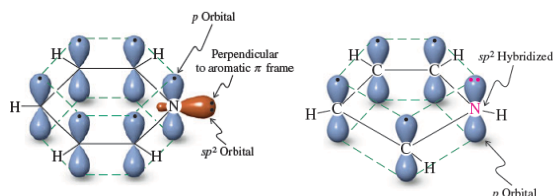
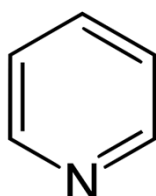
ヘテロ環化合物と医薬品③ 芳香族ヘテロ環化合物(2)

転載・複製等利用禁止

生命理工学院 藤枝俊宣

1

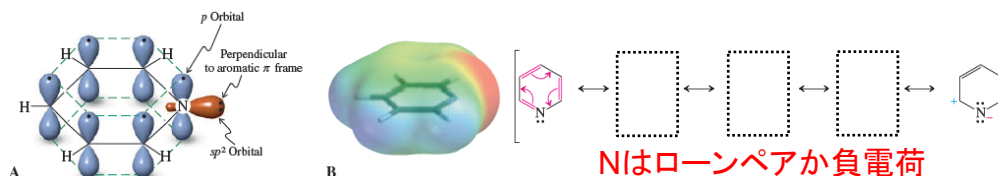
本日は**ピリジン**の合成方法と化学反応を学び
ましょう! で、、、ピロールと何が違うの?



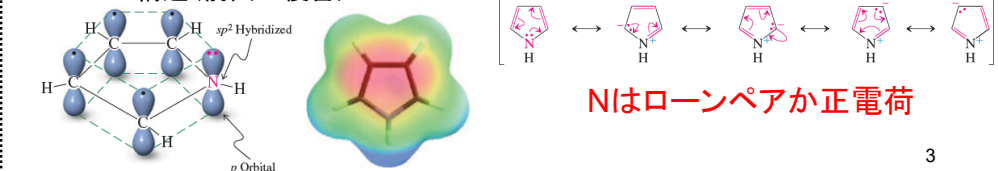
2

ピリジンの構造と性質 (ピロールとは真逆の静電ポテンシャル)

CH部分が sp^2 混成のN原子に置換されたベンゼン誘導体。
 ピロールとは対照的に、芳香族 π 電子配置(6π 電子)を完成させるために用いられているのは、 p 軌道の電子一つだけ。
 \Rightarrow N原子は分子の残りの部分に過剰の電子密度を供給することは無い。
 (むしろ、環から電子密度を引き付けるので負電荷を帯びる。)

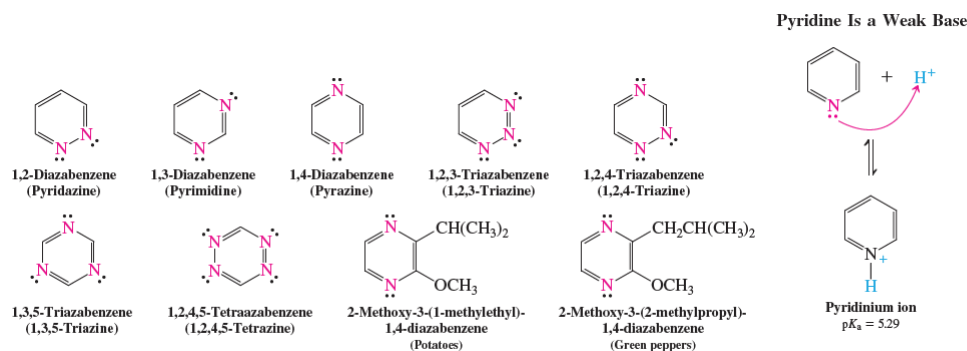


ピロールの構造 (前回の復習)



ピリジンの構造と性質

ピロールと同様に、環電流に由来する反遮蔽効果を受ける。
 一方、ピロールと異なり、ローンペアが共役によって束縛されていないので、弱いながらも塩基性である。アルカンアミンのアンモニウム塩 ($pK_a:10$) と比べると、ピリジニウムイオンの pK_a は小さい ($pK_a:5.29$)。類縁体も多数存在し、ピリジンと似た挙動を示す。



ピリジンの合成(練習問題25-17)

練習問題 25-17

アザシクロヘキサン(ピペリジン)は相対的に電気陰性度の高い窒素の存在により極性分子となっている。ピリジンの分極はアザシクロヘキサンの2倍大きい。説明せよ。

25-17

窒素の電気陰性度が大きいので、いずれの化合物においても双極子ベクトルはヘテロ原子のほうを向いている。ピリジンの双極子モーメントは、アザシクロヘキサン(ピペリジン)よりも大きい。なぜなら、ピリジンの双極子共鳴構造によってそれが高められるからである。(電子求引力に対する混成の効果については上巻：11-3節および13-2節を参照)。

Relative Acidities of Alkanes, Alkenes, and Alkynes

Hybridization:	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{HC}\equiv\text{CH}$
pK_a :	sp^3 50	sp^2 44	sp 25

Increasing acidity

酸性度が高い = 分極し易い

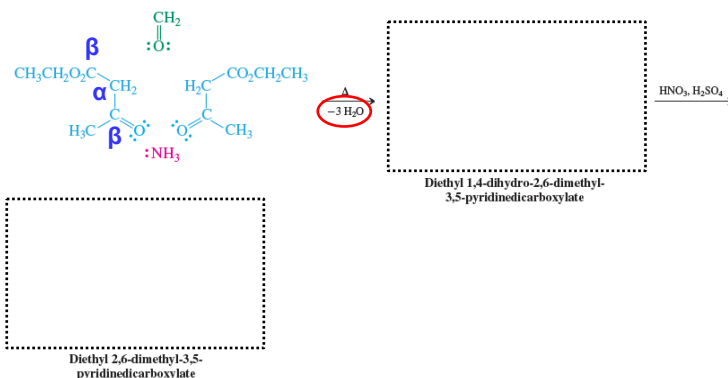
5

ピリジンの合成(Hantzsch法)

Hantzschピリジン合成法

カルボニル化合物のような非環状物質をアンモニアと縮合させて合成。2分子のβ-ジカルボニル化合物および1分子ずつのアルデヒドとアンモニアが、数段階を経て結合して1,4-ジヒドロピリジンとなる。さらに、硝酸によって酸化されることで、置換ピリジンとなる。

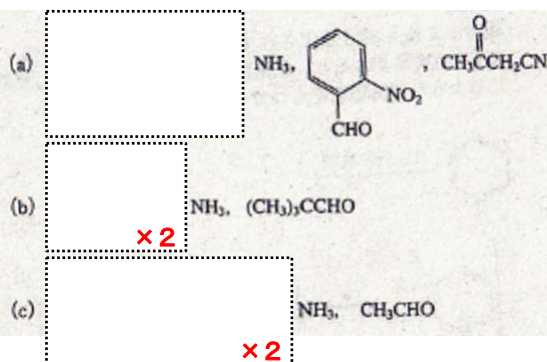
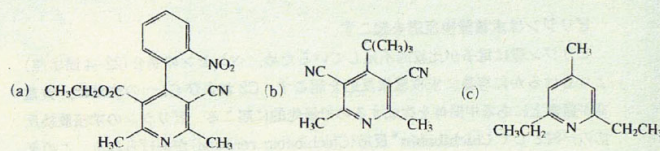
水が唯一の副生成物なので、とてもグリーンな合成方法である。



Hantzsch法によるピリジンの合成(練習問題25-18:重要)

練習問題 25-18

次のピリジン誘導体を Hantzsch 法によって合成するためには、どのような出発原料を用いればよいか。

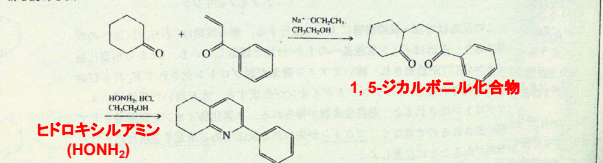


2分子のβ-ジカルボニル化合物
(β-ジカルボニルの代わりにケト
ニトリルでも可)
1分子のアルデヒド
1分子のアンモニア
(ポイント)これらの出発原料が
生成物のどこで切断されて得ら
れるかを逆合成的に探そう。

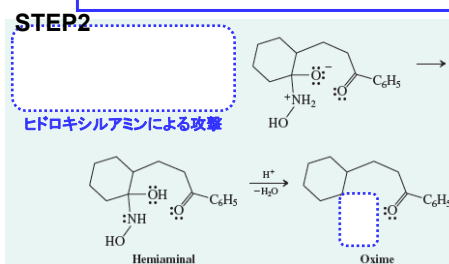
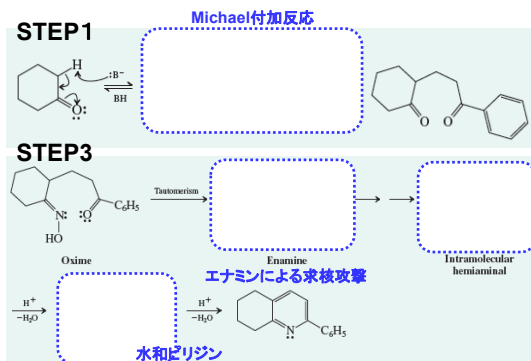
もう一つのHantzsch法によるピリジンの合成(練習問題25-19)

問題の解説：ピリジン合成の反応機構を把握する

Hantzsch ピリジン合成法では第一段階に1,4-ジヒドロピリジンを用いる。Hantzsch 合成法の別の方法では、アンモニアの酸化型とみなすことができるヒドロキシルアミン(表17-5)を用いる。ピリジンは、この反応剤を使って1,5-ジカルボニル化合物から直接生成している。また、1,5-ジカルボニル化合物は、α,β-不飽和アルデヒドとケトンへ、エノラートの Michael 付加によって容易に合成される(18-11 節参照)。このピリジン合成における二つの段階の反応機構を説明せよ。



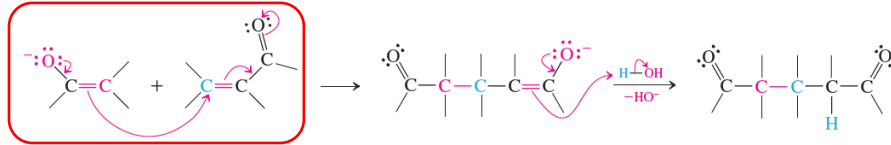
STEP1: シクロヘキサノンの不飽和ケトンへの Michael 付加反応。
STEP2: ヒドロキシルアミンがケトンと反応して、ヘミアミナルを経て、オキシム(>C=N-OH)を生成。
STEP3: オキシムとエナミン(C=C-N)が平衡状態になる。エナミンがカルボニル基を求核攻撃することで環化。水和ピリジン(環状エナミン)が生成され、ピリジンが生成される。



複雑な反応機構ですが、一段階ごとの反応はシンプルです。

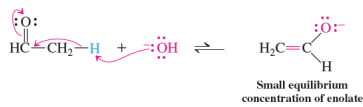
復習: アルドール反応とMichael付加反応

Michael付加反応(18-11節)

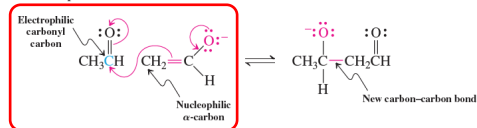


アルドール縮合(18-5節)

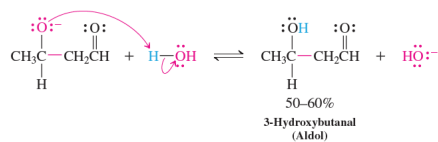
Step 1. Enolate generation



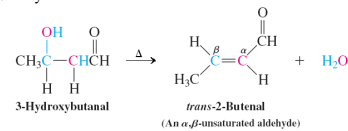
Step 2. Nucleophilic attack



Step 3. Protonation

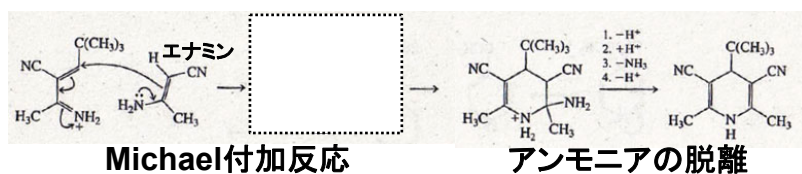
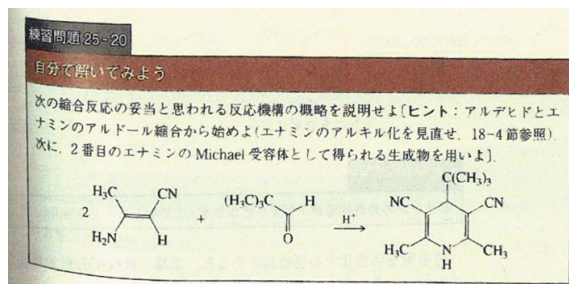


Step 4. Dehydration



何度も出てくるのでこれだけは反応機構を覚えましょう!

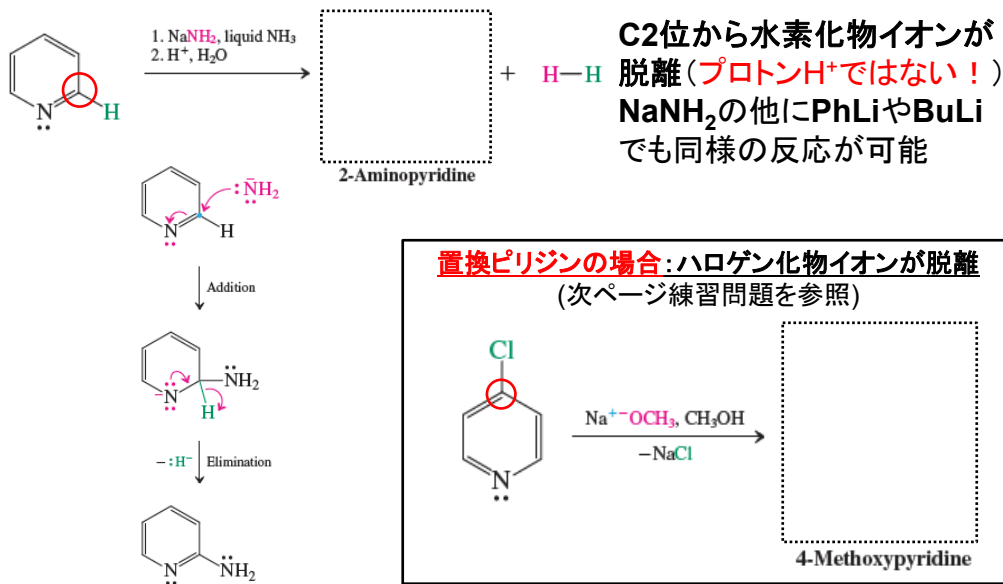
アルドール縮合によるピリジンの合成(練習問題25-20)



10

ピリジンの求核置換反応: Chichibabin反応 (重要)

C2およびC4への攻撃⇒求核置換反応(Chichibabin反応)



Chichibabin反応における反応性の比較(練習問題25-24)

練習問題 25-24

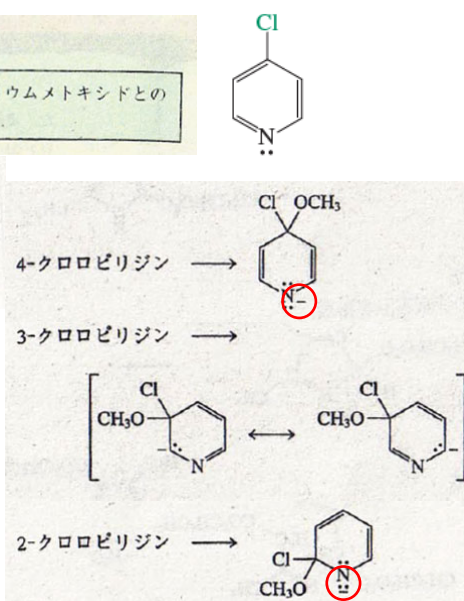
メタノール中での2-, 3-, および4-クロロピリジンとナトリウムメトキシドとの反応の相対速度は3000:1:81000である。その理由を説明せよ。

25-24

C2およびC4が攻撃されると、より大きく共鳴安定化されたアニオン⁻が生成する(最も重要な共鳴構造だけを示してある)。C4に対してC2の反応性がわずかに低いのは、隣接する窒素上の部分的な負電荷が溶媒和され立体的に阻害するためである。

C4位の場合、N原子上の負電荷の影響を受けない。◎
 C3位の場合、共鳴構造を描くとN原子上にアニオンがこれない。⇒不安定×
 C2位の場合、N原子上の負電荷が溶媒和されてしまう。○

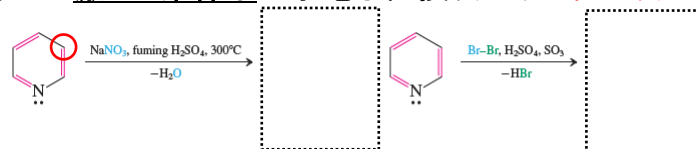
C2位, C4位に攻撃時の共鳴構造は練習問題25-23を参照。



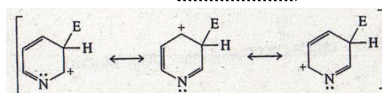
ピリジンの求電子置換反応

芳香族分子および環状イミンとしての両面的性質により反応する。

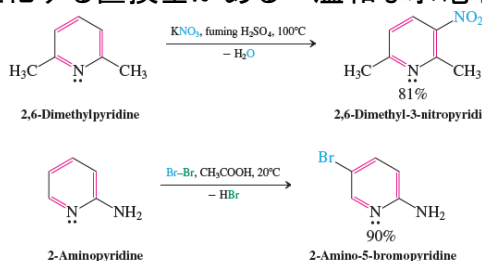
1. 硝酸などの激しい条件下⇒求電子置換反応(C3位で反応)



練習問題25-22:なぜC3位で求電子反応が起こるのか?⇒C2, C4で反応するとN原子がカチオンになる中間体が存在してしまう。



2. 芳香族を活性化する置換基がある⇒温和な求電子置換反応



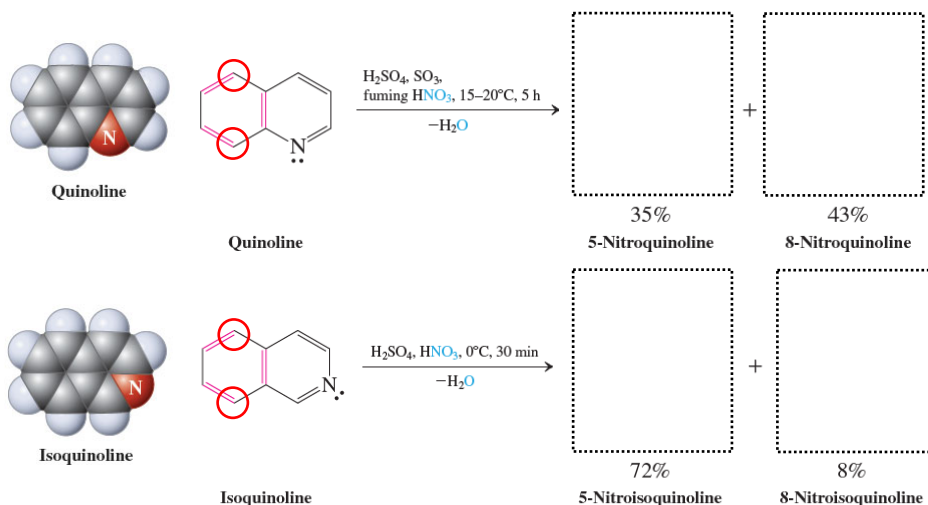
やはりC3位で反応
(共鳴構造から考えよう)

13

アザナフタレン:キノリンとイソキノリンの反応(C5位, C8位)

ベンゼン環とピリジン環の縮合環(ベンゾピリジンの一種)

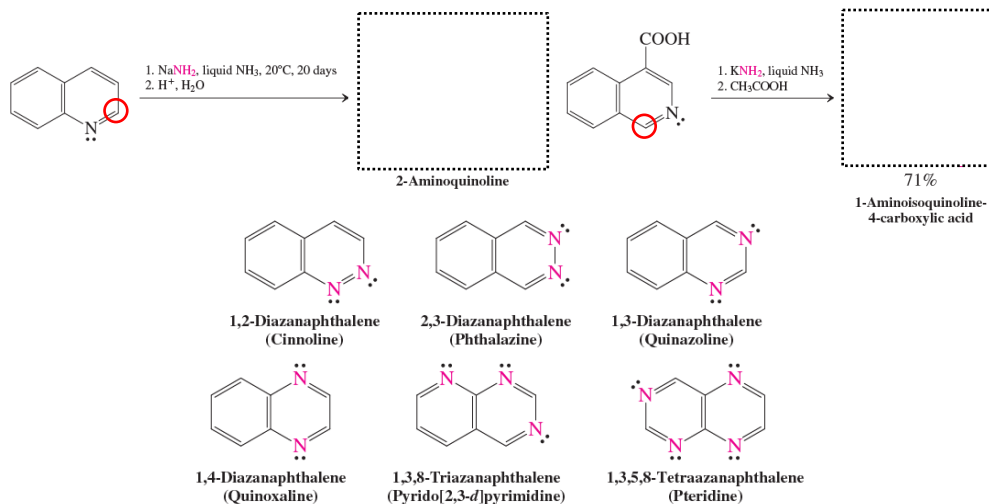
ピリジンはベンゼンよりも電子が不足しているため、**求電子置換反応はベンゼン環上(環縮合位の隣の炭素上: C5位 or C8位)**で起こる。



アザナフタレン:キノリンとイソキノリンの反応(C2位, C4位)

Chichibabin反応(ピリジンの時と同じ: C2位 or C4位)

求核置換反応は電子が不足しているピリジン環上で起こる。

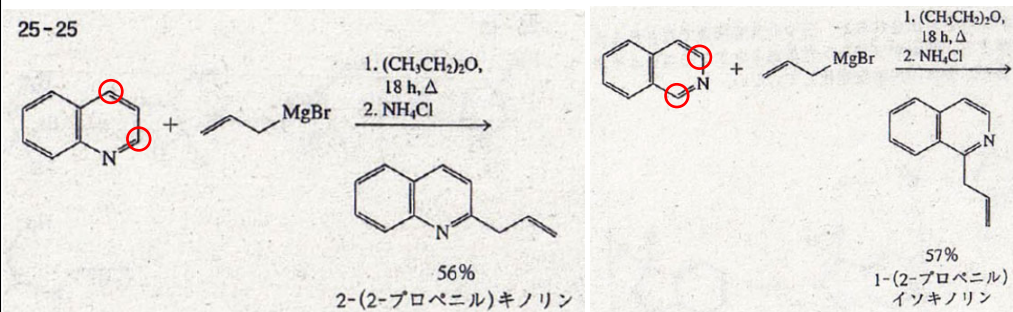


他の代表的なアザナフタレン類縁体

アザナフタレンの有機金属反応剤との反応(練習問題25-25)

練習問題 25-25

キノリンおよびイソキノリンは、ピリジンの場合(25-6節)とまったく同様に、有機金属反応剤と反応する。それらを臭化2-プロベニルマグネシウム(臭化アリルマグネシウム)と反応させたときの生成物を書け。

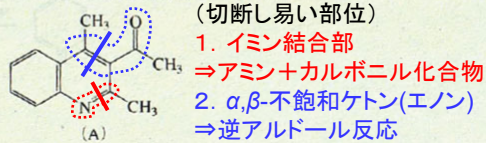


グリニャール反応は、ピリジンと有機金属反応剤やChichibabin反応の時と同じようにC2位orC4位で求核置換反応を起こす。

アザナフタレンの逆合成的切断(練習問題25-26)

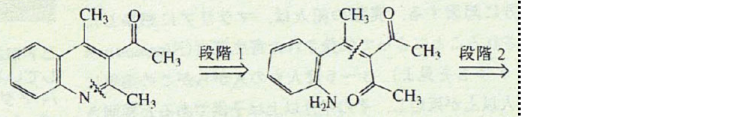
問題の解説：アザナフタレンの逆合成的切断の確認

25-5節で説明したように、いくつかのピリジン合成法はさまざまな縮合反応に基づいている。代表的なものが、アルドール縮合(18-5節参照)とイミン縮合(17-9節参照)である。これを念頭に置いて、キノリン(A)のピリジン骨格について、その構造の二つの適切な出発物質を求めるには、どのように逆合成的切断をすればよいか。



解答

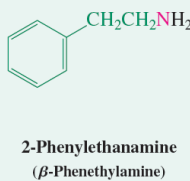
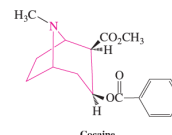
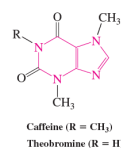
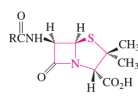
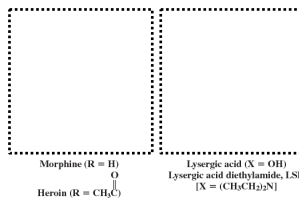
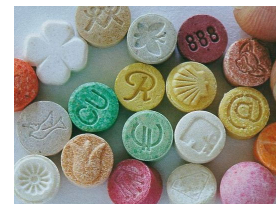
- まず、イミンの二重結合を切断せよ(段階1)。これによって、片側にベンゼンアミン、もう片側にカルボニル基が生成する。
- 次に、残っている二重結合に逆アルドール反応を適用し(段階2)、2-アセチルベンゼンアミンと2,4-ペンタンジオンを生成せよ。
- このような2種類の物質は(A)の合成の出発物質として適切か。答えはイエスである。実はこの反応は、いわゆるキノリンのFriedlander合成の一例であり、酸触媒が塩基触媒のいずれかで進行する。出発物質について競合する縮合をいくつか予想できるが、それらは可逆的であり、芳香族環化生成物を生成するにはかなりの駆動力がいる。さらにアミノケトン成分は共役している二つの基を含み、自己縮合を防いでいる(双極子をもったアンモニウムエノラートの共鳴構造を書け)。



コラム:「ダメ。ゼッタイ。」

アルカロイド:天然の含窒素化合物

Lewis塩基性を示し、特有の三次元的構造とともに強力な生理活性の原因となる。麻薬・精神興奮剤・抗生物質中に見られる構造。(例:モルヒネ・LSD・ペニシリン・ニコチン・カフェイン・コカイン)



2-フェニルエタンアミン(β -フェネチルアミン)

ある種の神経末端において、神経伝達作用をつかさどる脳のレセプター部位への結合に欠かすことができないとされている。
⇒食欲や筋肉活動の調節から非常に習慣性の強い幸福感を伴う興奮の発生に関与。

注意&警告!
モルヒネ・ヘロイン・リセルギン酸ジエチルアミド(LSD)の中に見出せる構造

まとめ

(ピリジンの化学)

- ピロールと似て非なる(電子不足、弱塩基)。
- Hantzsch合成法: β -ジカルボニル化合物をアンモニアおよびアルデヒドと縮合することにより合成される。
- Chichibabin反応: 求核置換反応をC2位orC4位で、水素化物イオンまたは他の脱離基の放出とともに起こす。
- 求電子置換反応はC3位で優先的にゆっくり起こる。

(アザナフタレンの化学)

- キノリン・イソキノリンはベンゾピリジンである。求電子反応はベンゼン環で、求核反応はピリジン環で起こる。

(アルカロイドの化学)

- アルカロイドは天然の含窒素化合物であり、多くの生理活性作用を示す。