

25章：今回の要点

25章 ヘテロ環化合物： ヘテロ原子を含む環状有機化合物 p1507-1525

- (1) π 欠如(不足)芳香族ヘテロ環化合物の構造、性質、および合成法：**ピリジン**
- (2) π 欠如(不足)芳香族ヘテロ環化合物の反応：**ピリジン**、キノリン、イソキノリン
 - ・ 求電子置換反応(反応性・**位置選択性**)
 - ・ **求核置換反応**(反応性・**位置選択性**)
- (3) アルカロイド

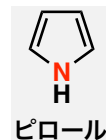
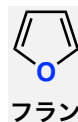
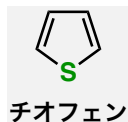
目標： 反応性と置換の位置選択性を説明できるように

25章：芳香族ヘテロ環化合物の分類

環の電子状態(炭素原子上の π 電子密度)による分類は、化学的性質および反応性を整理・理解する上で合理的

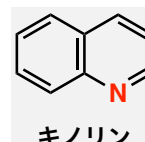
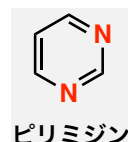
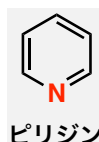
1) π 過剰芳香族ヘテロ環化合物：先週の講義

- ・ ヘテロ原子を含む5員環のヘテロ環化合物
- ・ 6つの π 電子が5つの原子上に共役して分布するため、環の炭素原子は π 電子過剰になる
- ・ **求電子置換反応の反応性が向上**



2) π 欠如(不足)芳香族ヘテロ環化合物：今日の講義

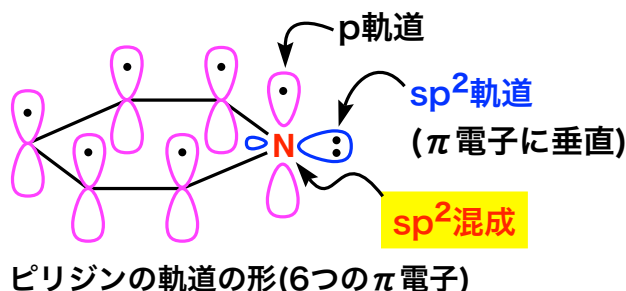
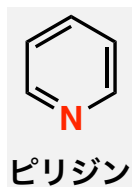
- ・ 窒素を含む6員環の芳香族ヘテロ環化合物
- ・ 窒素原子の電子求引効果のため、窒素原子は π 電子過剰になる一方、環の炭素原子は π 電子不足になる
- ・ **求電子置換反応の反応性が低下**
- ・ **求核置換反応の反応性が向上**



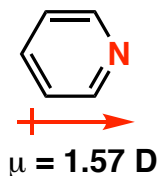
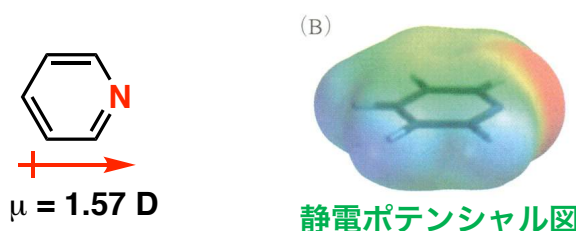
25-5：ピリジンの構造 p1507

ピリジンは π 欠如(不足)型の芳香族ヘテロ環化合物で、その電子構造は電気陰性度の高い窒素原子により乱されている

ピリジン

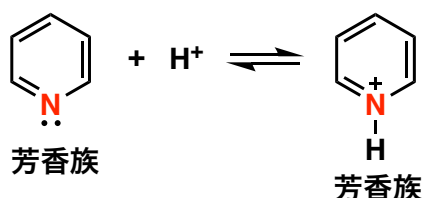


孤立電子対は窒素に局在



- ・イミン(17章-9)と同じく窒素原子は sp^2 混成
- ・陰性な窒素原子の電子求引性誘起効果によって、環の電子密度が減少
- ・孤立電子対が π 電子系に関与しないため、ピリジンは弱い塩基性

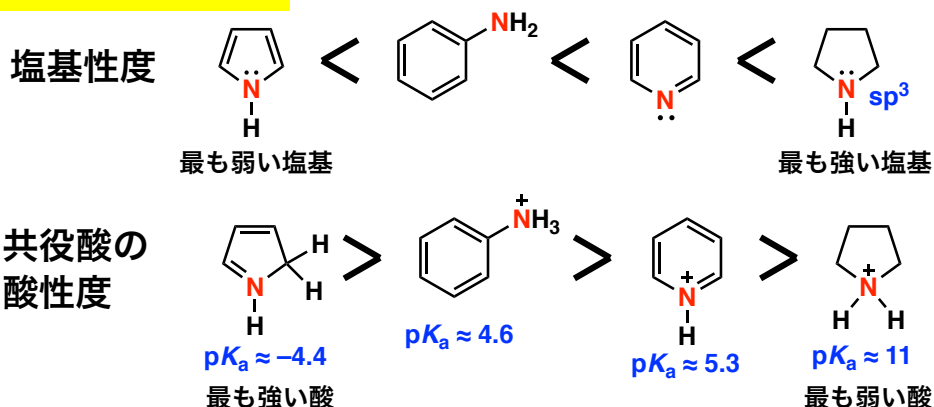
25-5：ピリジンの塩基性 p1508



重要：ピリジンは弱い塩基性を示す

- ・孤立電子対が π 電子と直交しており、芳香族性に関与しないため
- ・電子構造のため(sp^2 混成)、アルキルアミンよりは弱い塩基

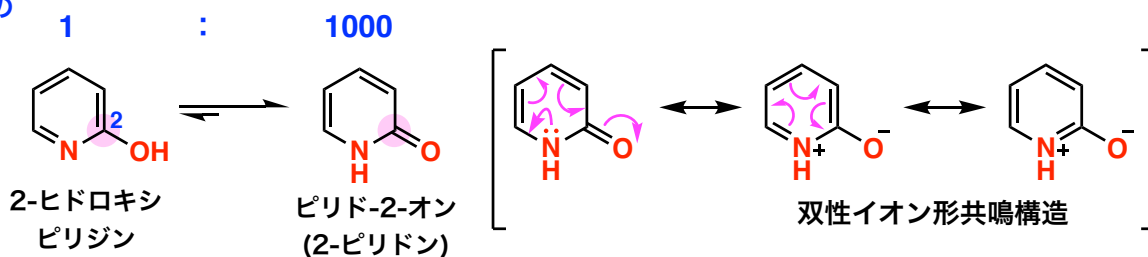
超重要：塩基度の比較



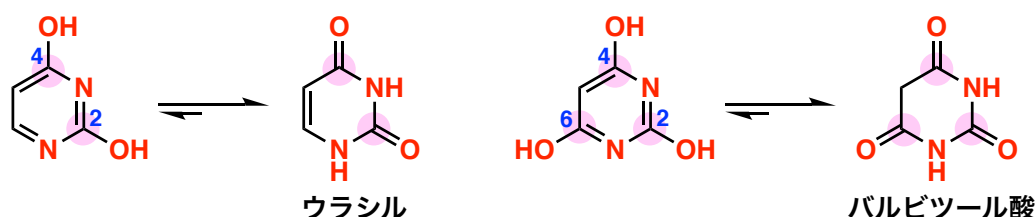
25-5 ヒドロキシピリジン p1512

2位または4位にヒドロキシ基をもつピリジンや
ピリミジン誘導体には互変異性体との平衡が存在

水中での
存在比



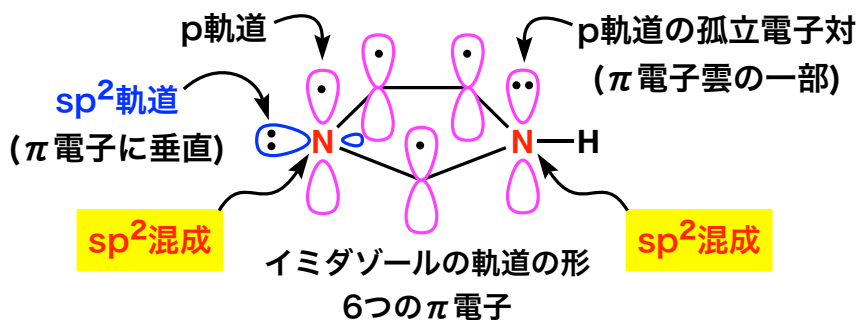
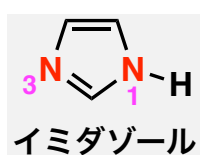
双性イオン形共鳴構造の寄与により芳香族性を保持して安定化



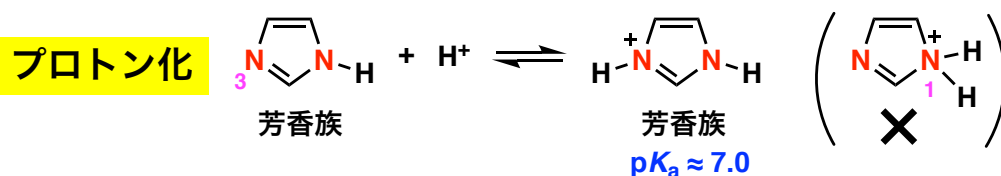
核酸塩基のウラシルや睡眠導入剤の基本骨格バルビツール酸は
ピリミジノン形で存在

25-5：イミダゾールの軌道図と塩基性 p1549

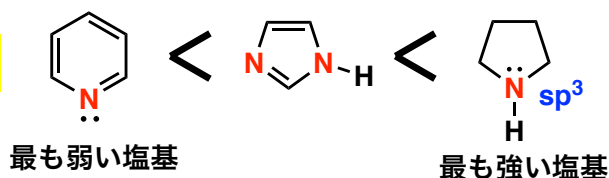
イミダゾール 芳香族化合物、塩基性が高い



注意：3位窒素の孤立電子対がπ電子と直交し塩基性を示す

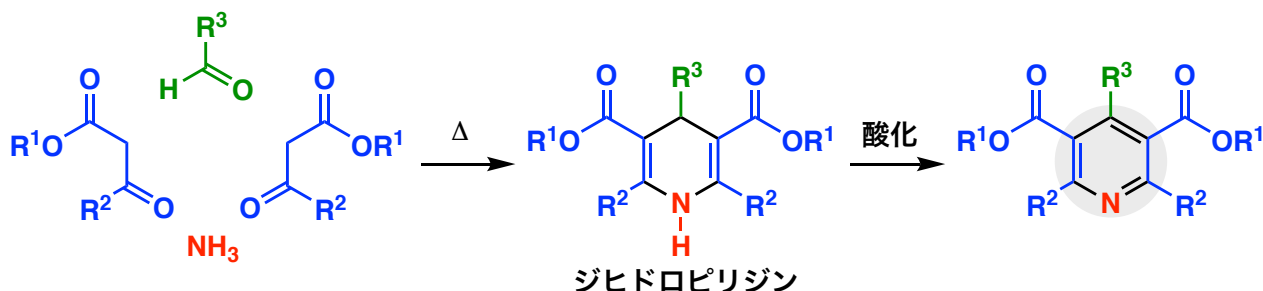


超重要：塩基性度



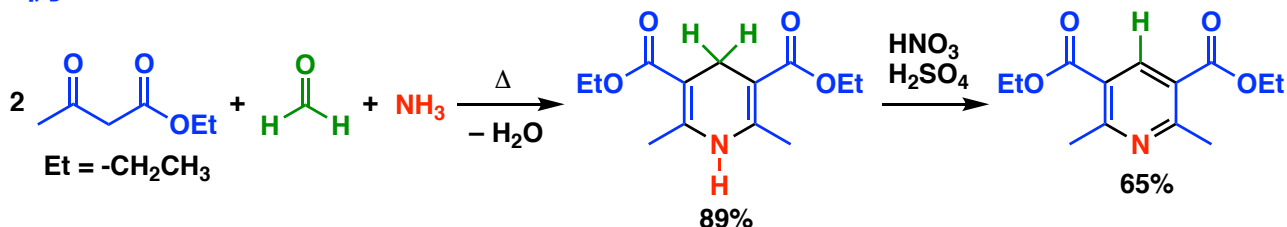
25-5 : ピリジンの合成法 p1507

重要 : Hantzsch ピリジン合成法

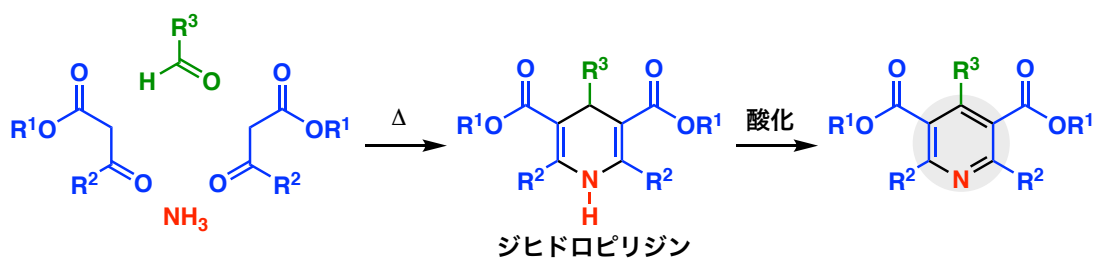


2分子の β -ジカルボニル誘導体とアルデヒドおよびアンモニアとの縮合、生成するジヒドロピリジンの酸化を経る合成法

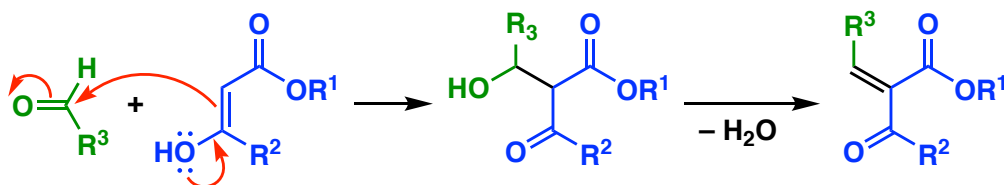
例 :



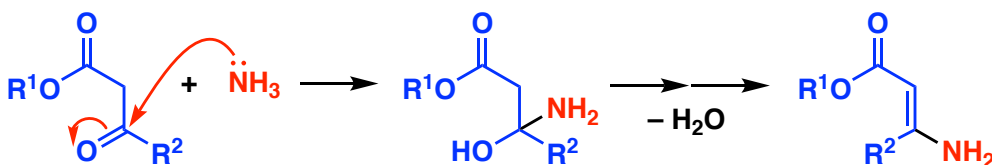
参考 : 25-5 Hantzsch ピリジン合成の反応機構



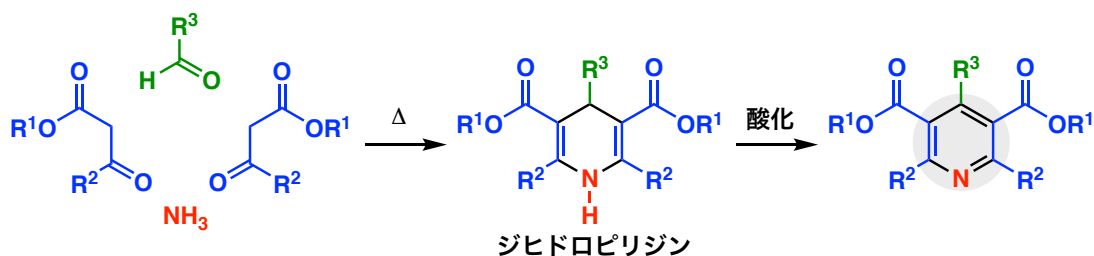
段階1 : アルドール縮合と脱水(Knoevenagel 縮合, 18章-5)



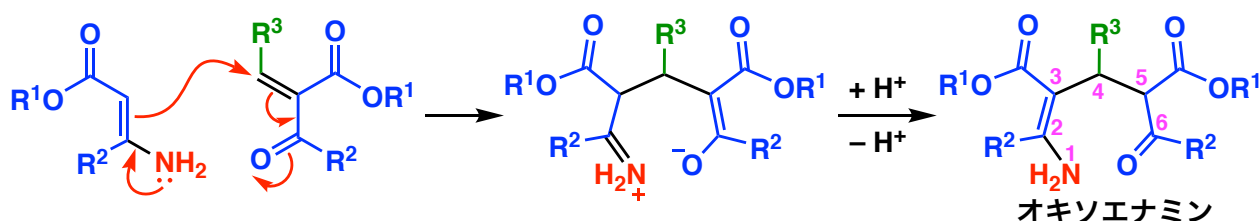
段階2 : エナミンの生成(17章-9)



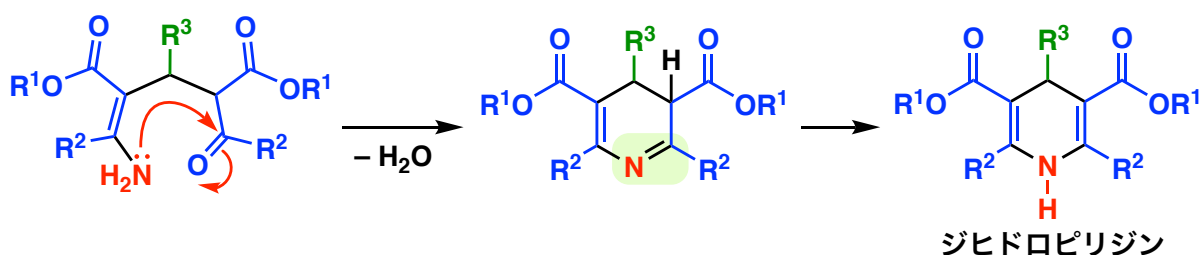
参考：25-5 Hantzsch ピリジン合成の反応機構



段階3：エナミンの Michael 付加



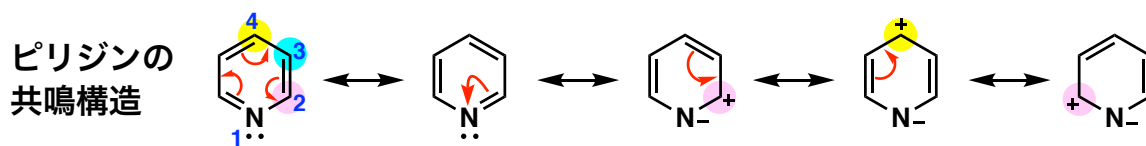
段階4：分子内イミン形成(17章-9)と互変異性



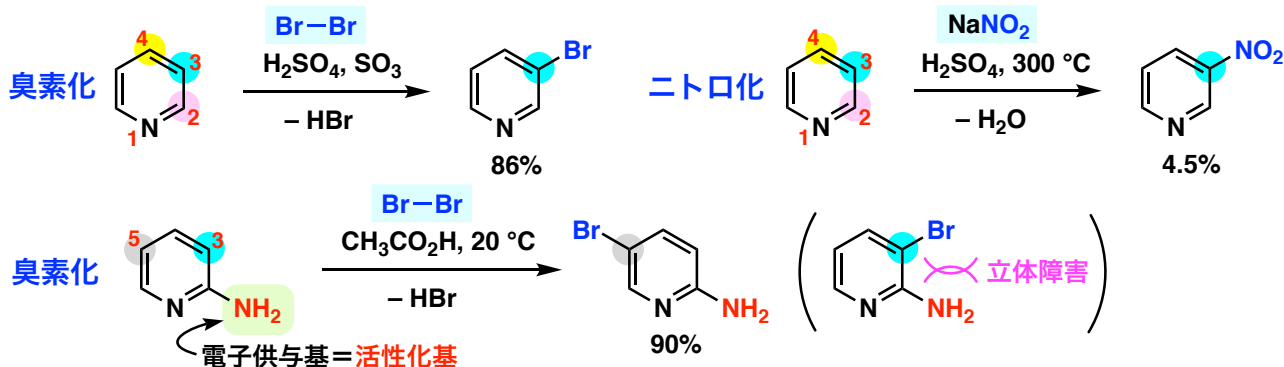
25-6：ピリジンの求電子置換反応 p1512

超重要：

- ・ピリジン環は電子不足であるため、求電子置換反応に対して不活性、一方、求核置換反応には活性
- ・共鳴構造式から推察されるように、2位と4位が特に電子不足



1) 芳香族求電子置換反応 C3位で起こる、激しい条件が必要



ピリジンの Friedel-Crafts 反応は進行しない

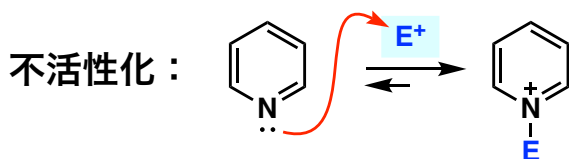
25-6：ピリジンの求電子置換反応 p1512

超重要：

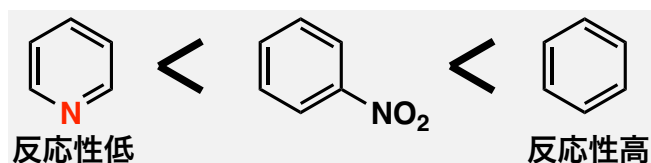
- ・ピリジン環は電子不足であるため、求電子置換反応に対して不活性、一方、求核置換反応には活性
- ・共鳴構造式から推察されるように、2位と4位が特に電子不足

1) 芳香族求電子置換反応 C3位で起こる、激しい条件が必要

環が電子不足な上、ピリジンの窒素原子の孤立電子対が求電子剤(E^+)と反応して不活性な錯体を形成しやすい→求電子置換反応に不活性



求電子置換の
反応性の比較：

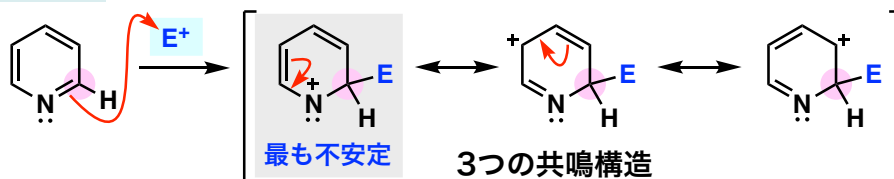


ピリジンはベンゼンよりも反応性が低い

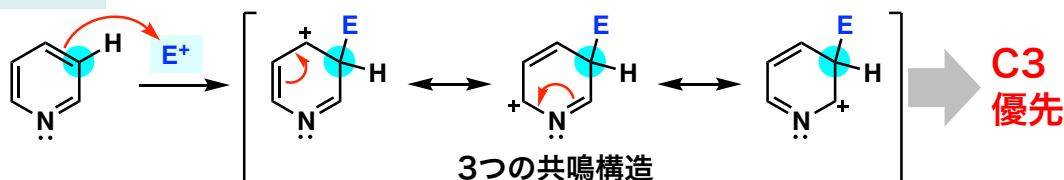
25-6：求電子置換反応の位置選択性 p1513

ピリジンの求電子置換反応の選択性発現理由(C3位優先)

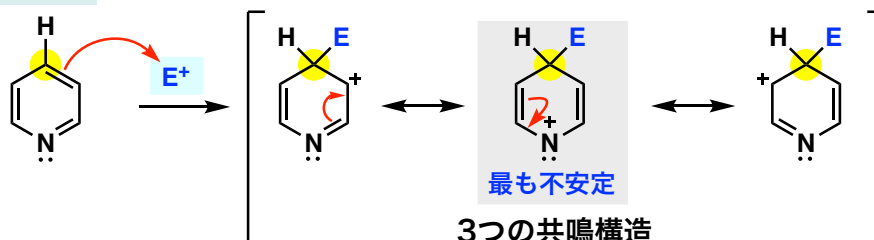
C2での反応：相対的に不利



C3での反応

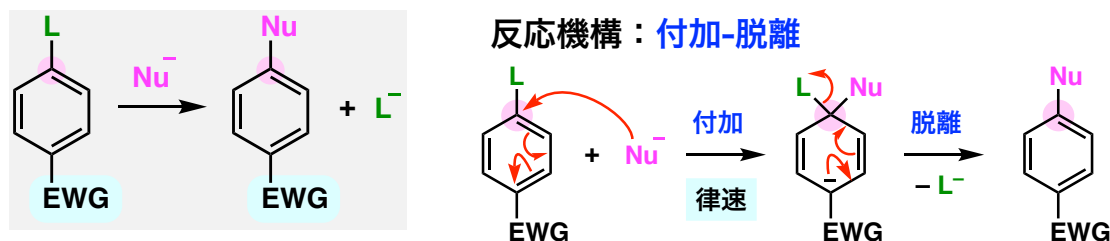


C4での反応：相対的に不利



25-6：ピリジンの求核置換反応 p1516

復習：芳香族求核置換反応(イプソ置換) (22章-4)

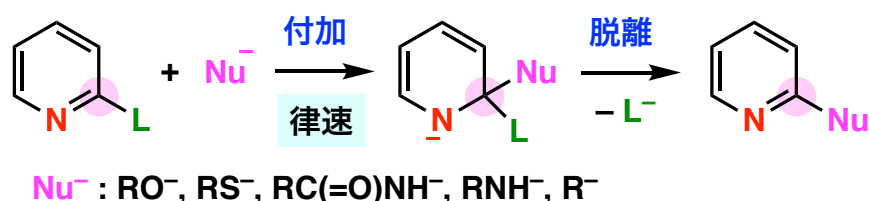


反応の必要条件：

脱離基のオルトまたはパラ位に強力な電子求引基 (通常ニトロ基) が1つ以上存在



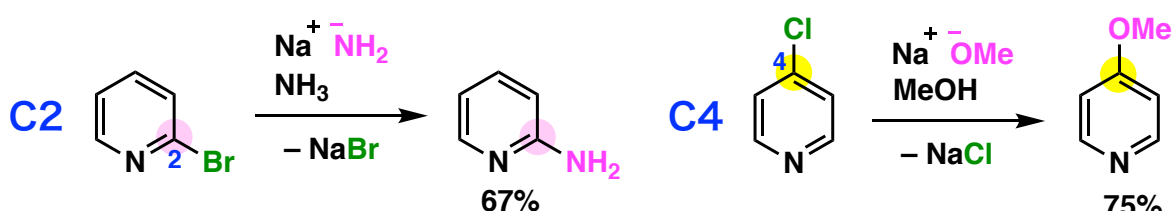
ピリジンも類似の求核置換反応を起こす



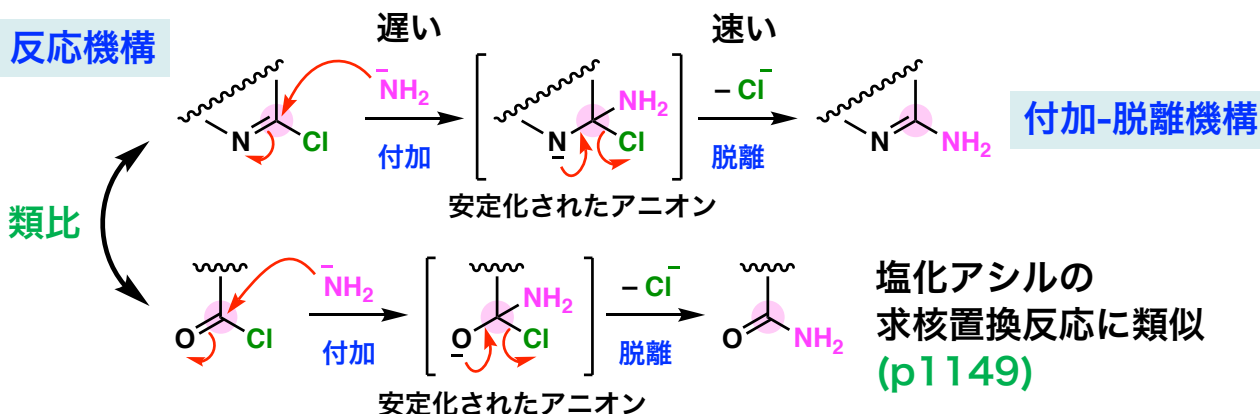
重要：求核置換反応に対しては、
ピリジンはベンゼンよりも反応性が高い

25-6：求核置換反応の反応機構 p1516

2) 芳香族求核置換反応 **重要：C2位とC4位**で起こる



反応機構

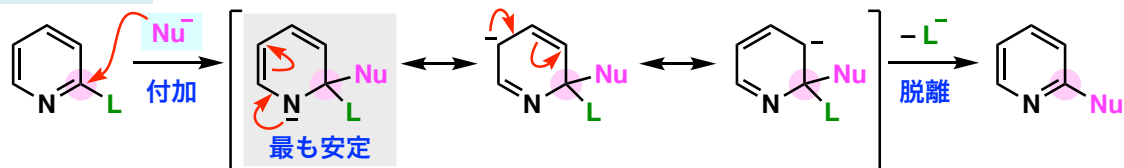


- ・電子求引性の窒素原子が中間体を安定化
- ・ベンゼンの求核置換とは異なり、強力な電子求引基が不要

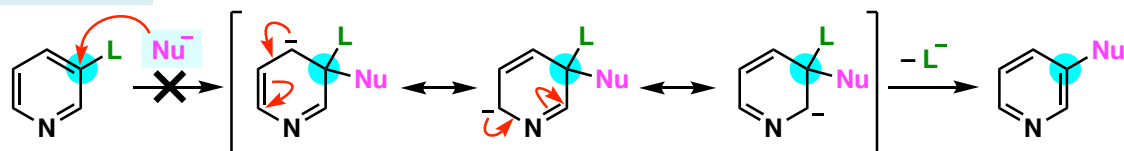
25-6：求核置換反応の位置選択性 p1516

求核置換反応の選択性発現理由(C2位, C4位)

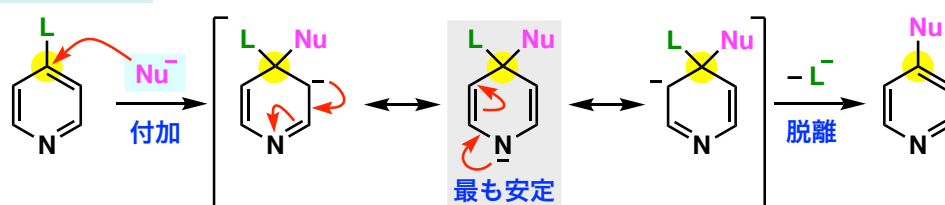
C2への攻撃



C3への攻撃 より不安定な中間体を与える



C4への攻撃

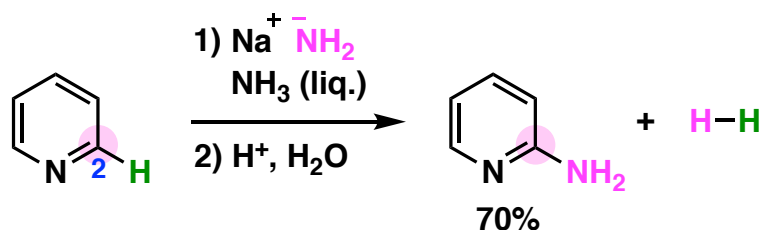


C2およびC4への攻撃は、負電荷が電気陰性な窒素上にある安定な中間体を与える

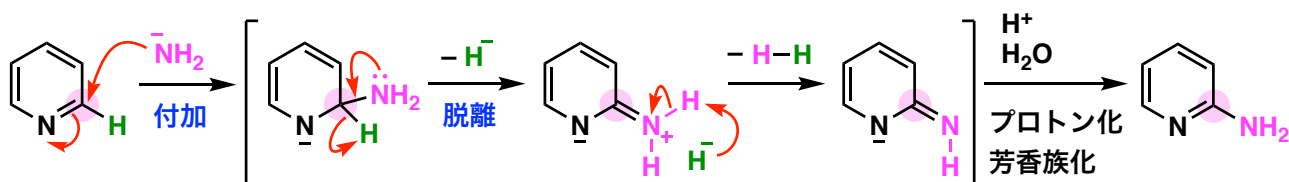
25-6 求核置換反応：Chichibabin 反応 p1513

3) Chichibabin 反応

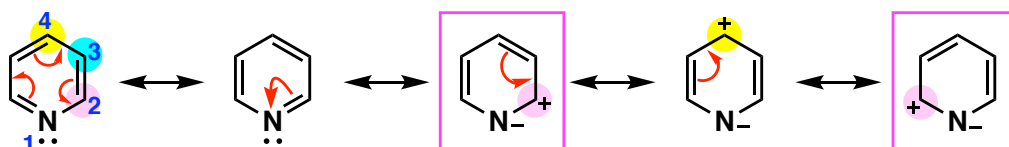
π 欠如芳香族ヘテロ環の2位にアミノ基を導入する方法



反応機構



ピリジンの
共鳴構造

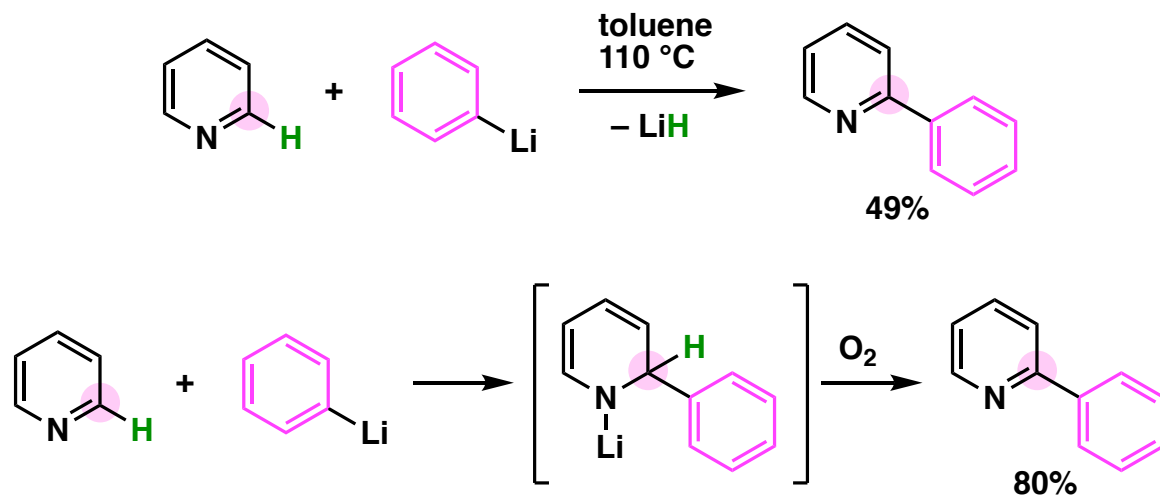


ピリジンの2位はいくぶん正電荷をもつ

25-6：ピリジンの求核置換反応 p1513

Chichibabin 反応と類似の置換反応：

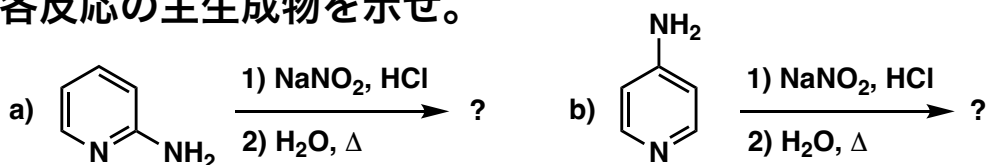
ピリジンと有機リチウム試薬または Grignard 試薬と処理すると、C2位で求核置換反応が進行する



付加により芳香族性が失われるが、付加体を加熱あるいは酸化することで芳香化される

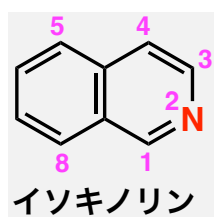
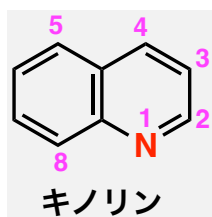
練習問題

次の各反応の主生成物を示せ。



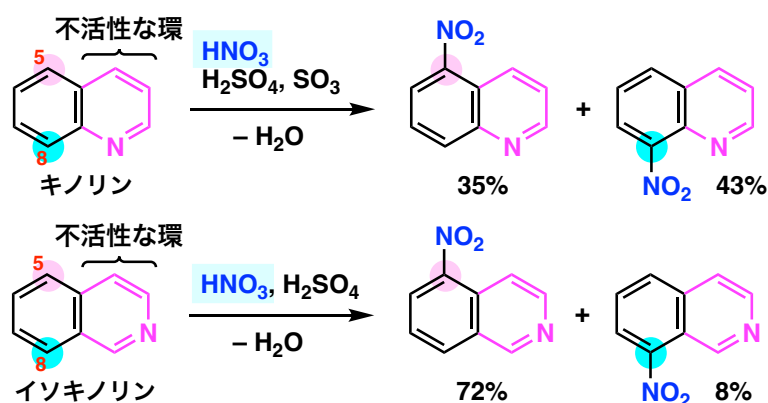
25-7：キノリンとイソキノリンの反応 p1516

ピリジン環にベンゼンが縮環したキノリン、イソキノリンは医薬品の母格として重要



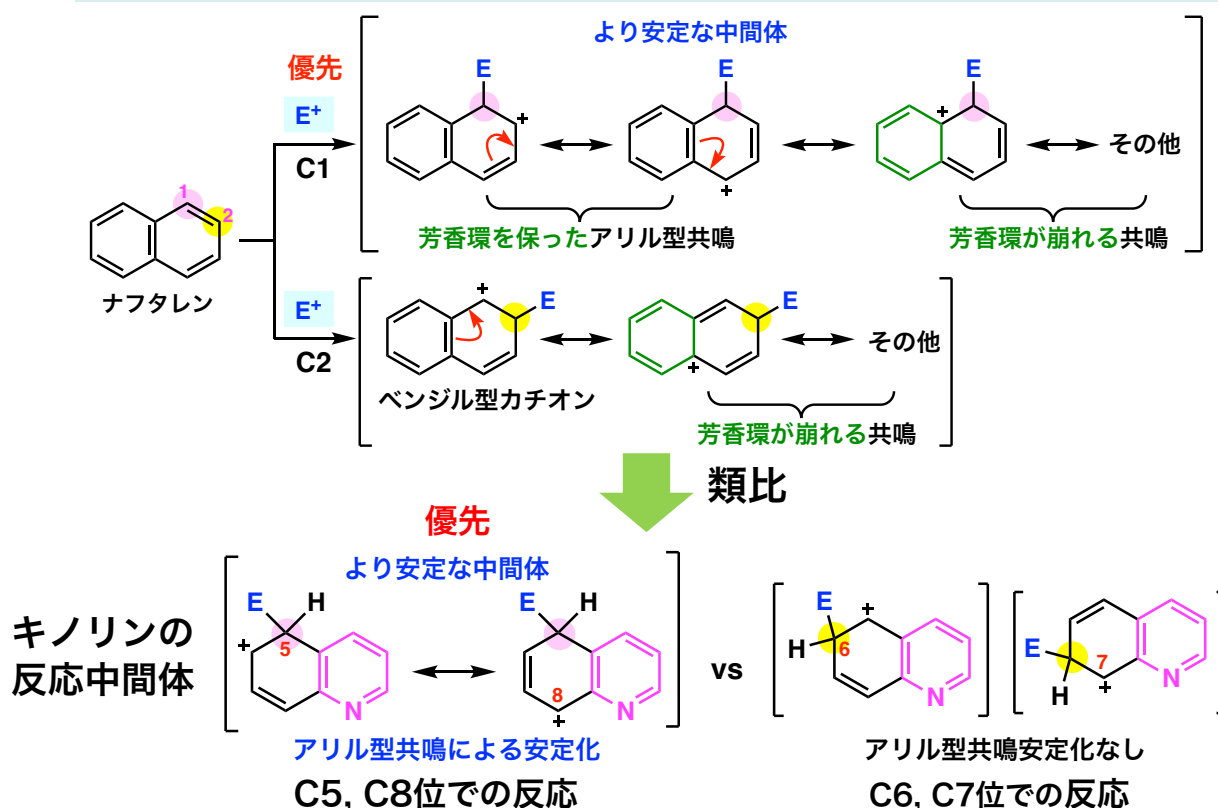
ピリジン環側は π 電子不足

1) 芳香族求電子置換反応 ベンゼン環上のC5位とC8位で起こる



25-7：キノリンの求電子置換反応の選択性

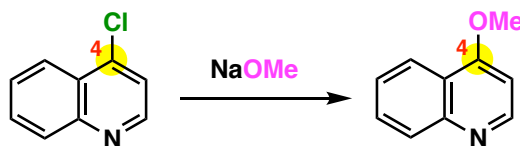
ナフタレン類似の反応とみなせる(=環縮合位隣で起こる：16章-6)



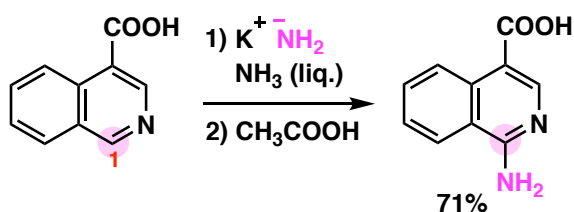
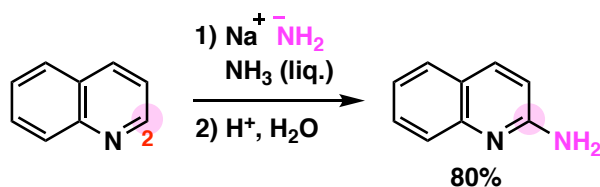
25-7：キノリンとイソキノリンの反応 p1516

2) 芳香族求核置換反応 電子不足のピリジン環上で起こる

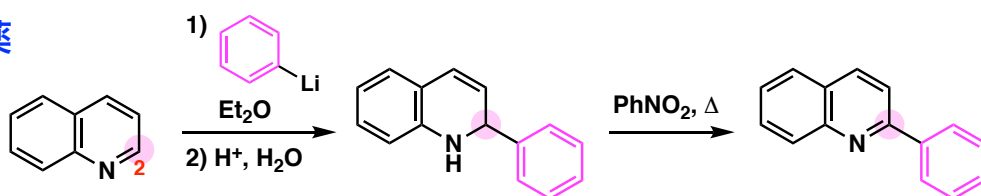
ハロゲンを脱離基
とする求核置換反応



Chichibabin 反応

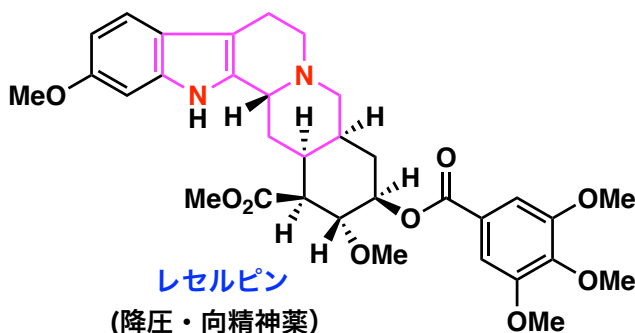
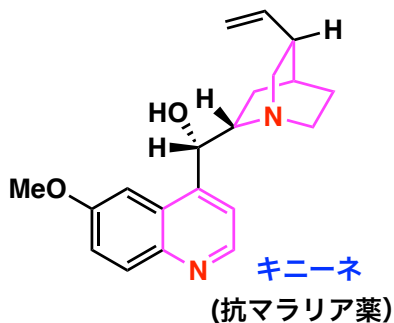
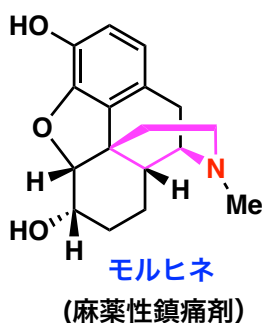


有機金属試薬
との反応



25-8：アルカロイド p1520

- ・医薬品にはアミンに分類されるものが多い
- ・特に天然の窒素原子をもつ有機化合物で、塩基性を示すものはアルカロイドとよばれ、医薬品の重要な化合物群である



練習問題

次の各反応の主生成物を示せ。

