

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 p1487-1507

(1) ヘテロ環化合物の分類と命名法：

- ・芳香族ヘテロ環化合物
- ・非芳香族ヘテロ環化合物
- ・ π 過剰芳香族および π 欠如(不足)芳香族
ヘテロ環化合物

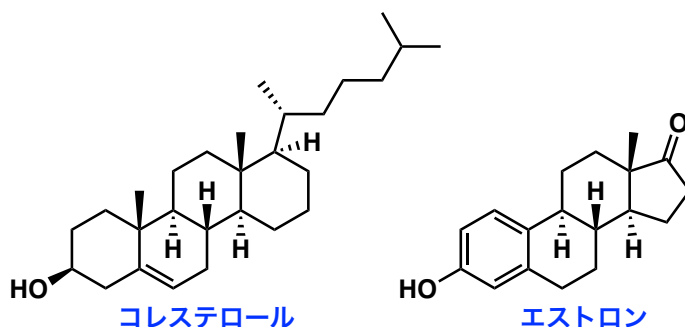
(2) π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の性質と合成法：
ピロール、フラン、チオフェン

(3) π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の反応：
求電子置換反応(反応性・位置選択性)

25章：環状化合物の分類 p1487

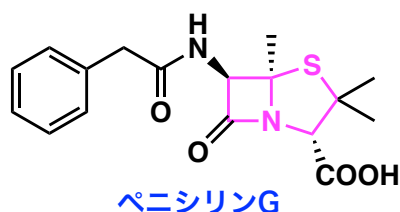
重要：環状の有機化合物は炭素環かヘテロ環(複素環)に分類される

炭素環(carbocycle)：環構成原子が炭素だけ



ヘテロ環(heterocycle)：

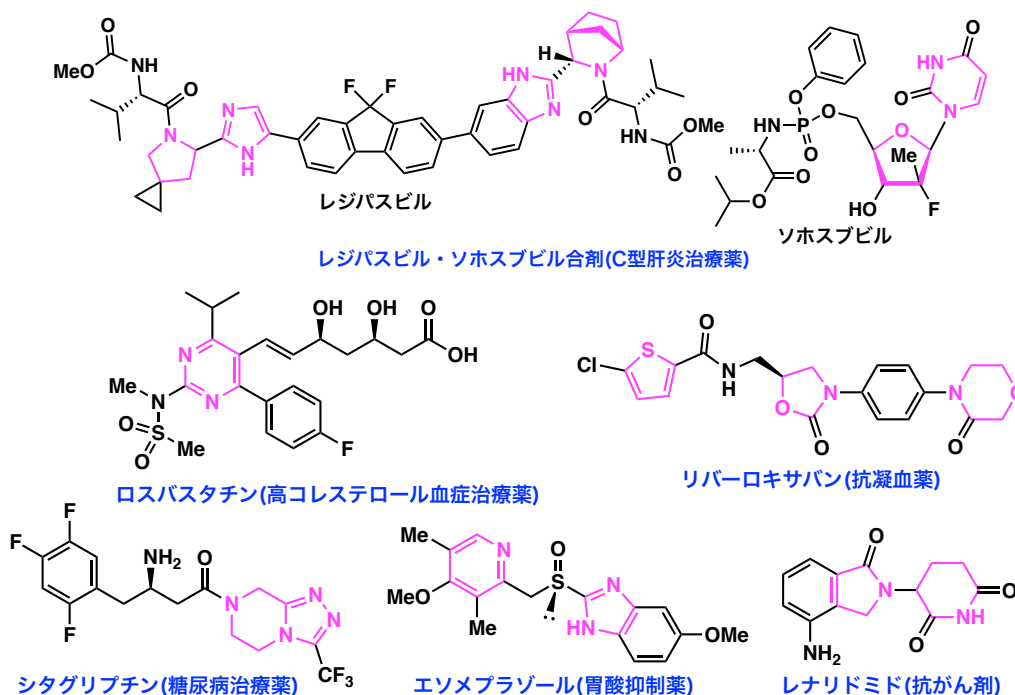
環構成原子に1つ以上のヘテロ原子(窒素、酸素、硫黄など)を含む



25章：ヘテロ環化合物の重要性 p1488

- 電氣的に陰性なヘテロ環は**生体成分と相互作用しやすい**
→ **医薬品において、生物活性発現のための重要なパーツ**

米国の2016年の処方薬売上げ上位10つのうち、6つはヘテロ環を含む



25-1：ヘテロ環化合物の命名 p1490

(1) 脂肪族(非芳香族)ヘテロ環化合物：

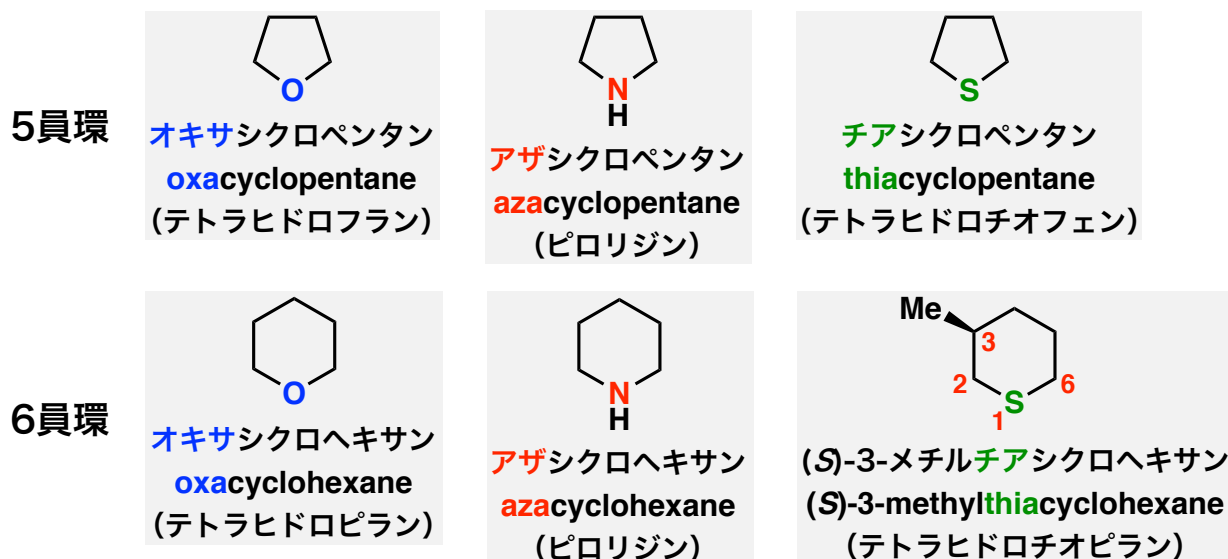
- 対応する炭素環化合物に接頭語をつける
窒素はアザ(aza-)、**酸素**はオキサ(oxa-)、**硫黄**はチア(thia-)
- 慣用名も広く用いられる(下記では括弧内の名称)
- ヘテロ原子を位置番号の1番**とする

3員環		オキサ シクロプロパン oxacyclopropane (オキシラン)
		アザ シクロプロパン azacyclopropane (アジリジン)
		チア シクロプロパン thiacyclopropane (チイラン)
4員環		オキサ シクロブタン oxacyclobutane (オキセタン)
		アザ シクロブタン azacyclobutane (アゼチジン)
		チア シクロブタン thiacyclobutane (チエタン)

25-1：ヘテロ環化合物の命名 p1490

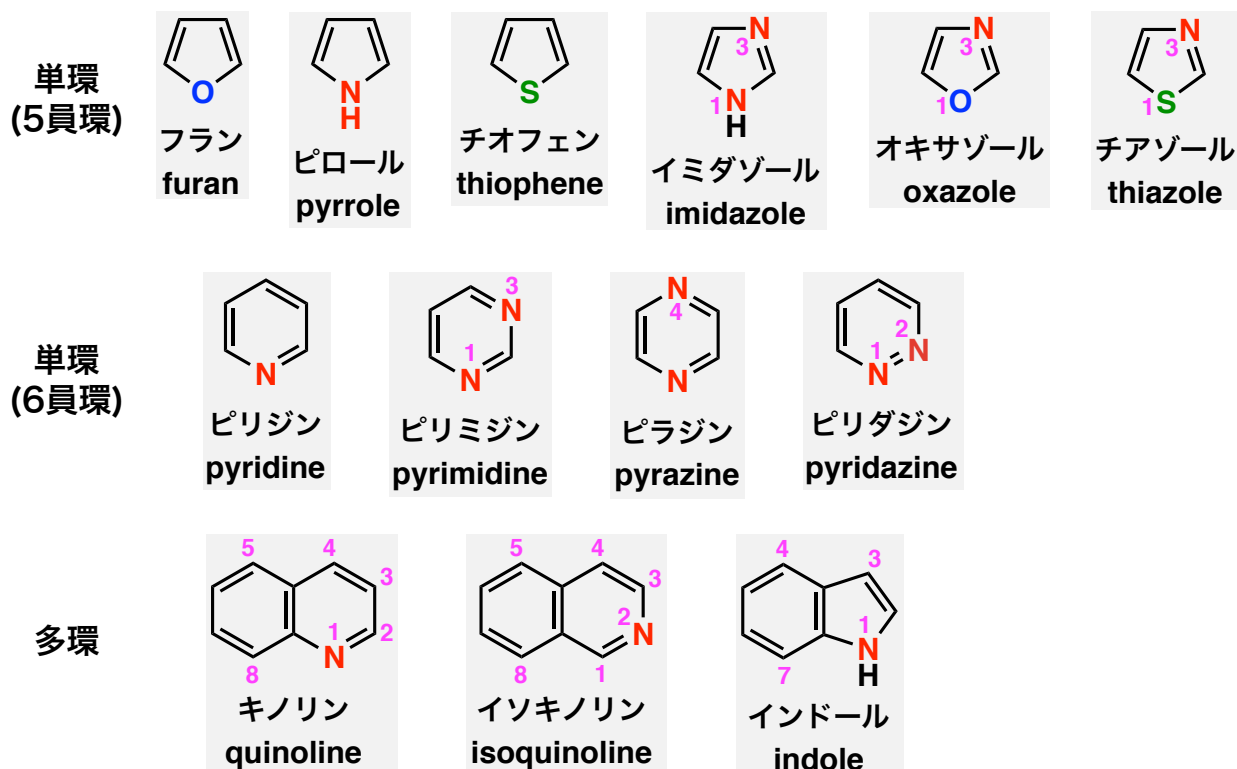
(1) 脂肪族(非芳香族)ヘテロ環化合物：

- ・対応する炭素環化合物に接頭語をつける
窒素はアザ(aza-)、酸素はオキサ(oxa-)、硫黄はチア(thia-)
- ・慣用名も広く用いられる(下記では括弧内の名称)
- ・ヘテロ原子を位置番号の1番とする



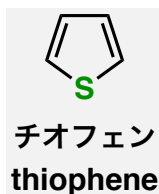
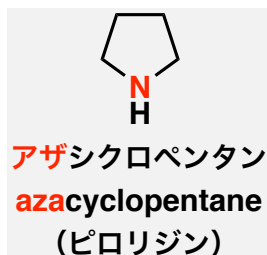
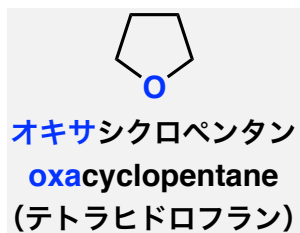
25-1：ヘテロ環化合物の命名 p1490

(2) 芳香族ヘテロ環化合物：慣用名が用いられる

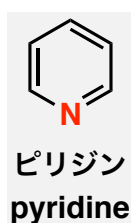
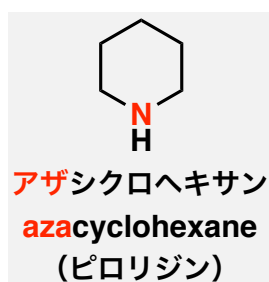


参考：覚えた方がよいヘテロ環化合物

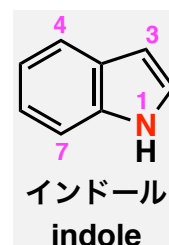
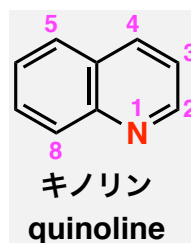
5員環



6員環



二環

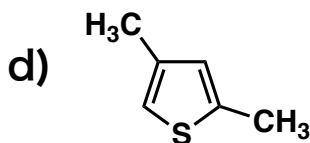
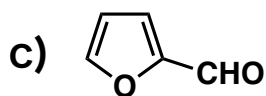


練習問題

次の化合物 a), b)の構造ならびに c), d)の名称を書け

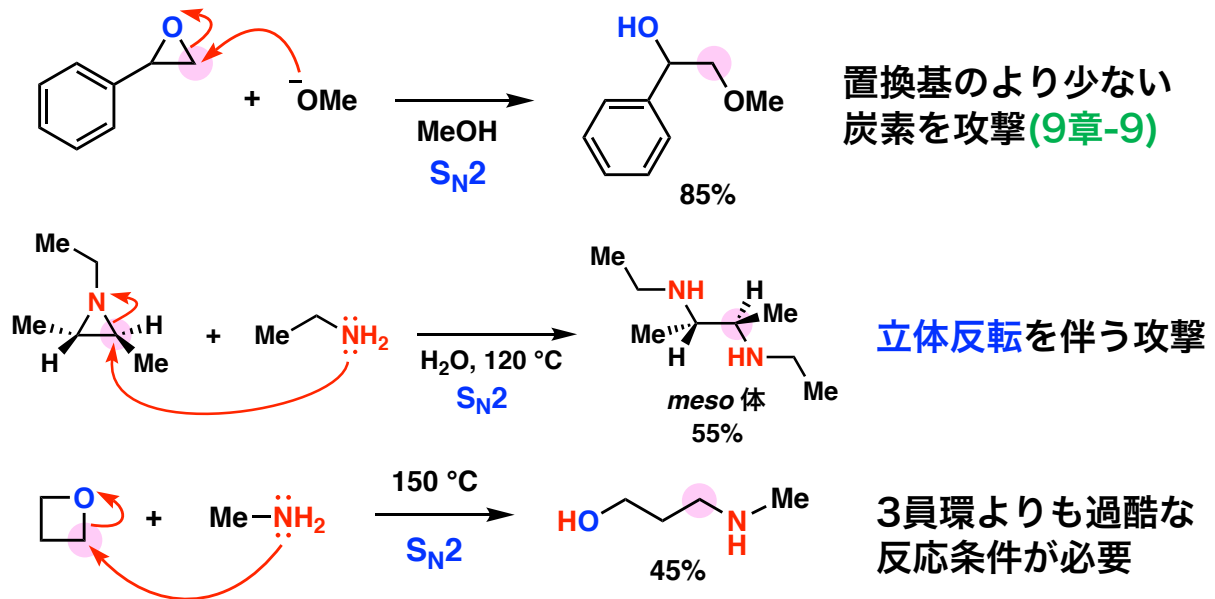
a) *cis*-2,3-ジフェニルオキサシクロプロパン

b) 3-メチルアザシクロブタン



25-2：脂肪族ヘテロ環化合物の反応 p1492

重要：3員環と4員環のヘテロ環は、環の歪みが大きいため、求核的開環反応を容易に起こす



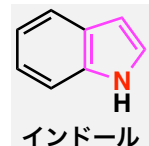
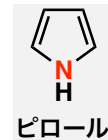
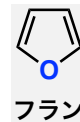
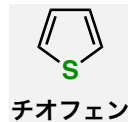
注意：ヘテロシクロペンタン(5員環)およびヘテロシクロヘキサン(6員環)は反応性が低い(開環反応が進行しにくい)

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

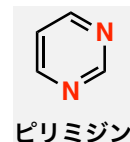
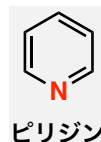
1) π 過剰芳香族ヘテロ環化合物(=芳香族ヘテロシクロペンタジエン)

- 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

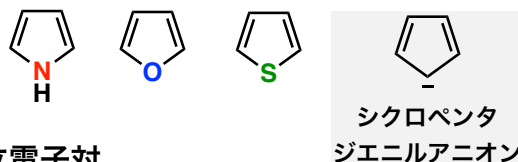
- 窒素を含む6員環の芳香族ヘテロ環化合物
- 窒素原子の電子求引効果のため、窒素原子は π 電子過剰になる一方、環の炭素原子は π 電子不足になる
- 求電子置換反応の反応性が低下



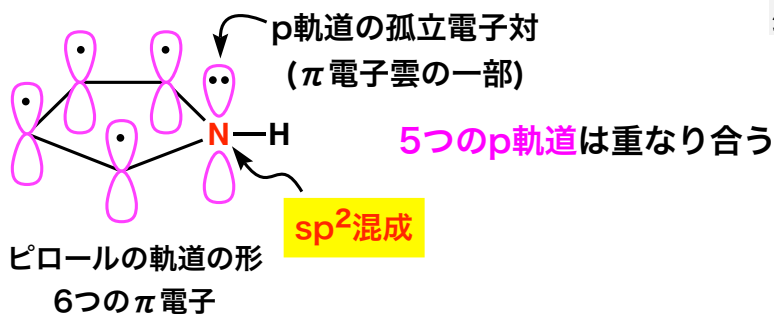
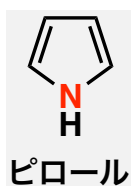
25-3 : π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の構造と性質 p1497

重要 : π 過剰芳香族ヘテロ環化合物は非局在化した孤立電子対をもつ

- ピロール、フラン、およびチオフェンの電子構造は芳香族であるシクロペンタジエニルアニオンの電子構造に類似
- **Hückel 則($4n+2$ 則)**を満たすため、環を構成するヘテロ原子の孤立電子対が 6π 電子系の一部となる



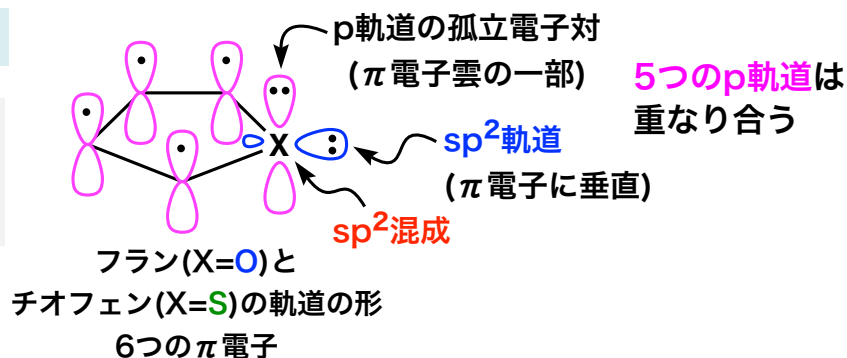
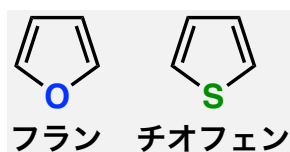
ピロール



- 軌道の重なりを最大化するため、窒素原子は **sp² 混成**
- 孤立電子対が π 電子系の一部になるため、**ピロールの塩基性は非常に低い**
- ピロールの窒素原子は、5つの価電子すべてを結合に使っている

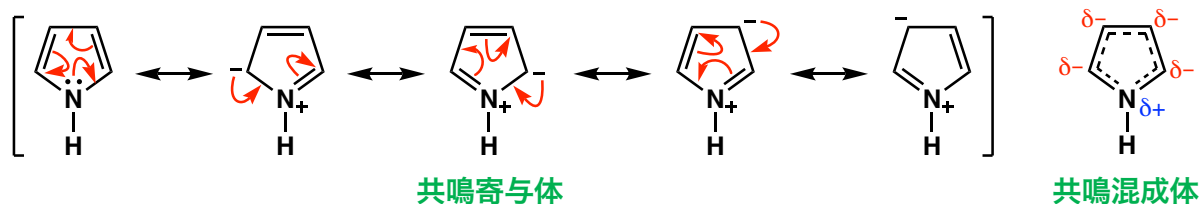
25-3 : π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の構造と性質 p1497

フランとチオフェン



ヘテロ原子は **sp² 混成**、孤立電子対が π 電子系の一部になる

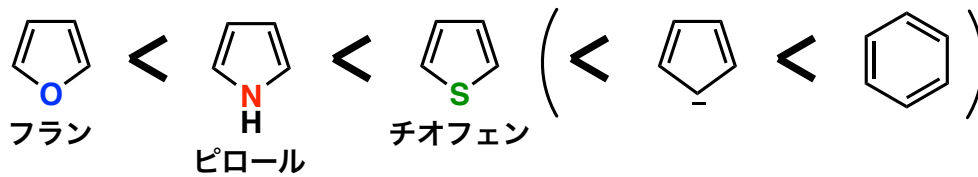
ピロールの共鳴構造



注意 : ヘテロ原子が相対的に電子不足、炭素原子が相対的に電子豊富

25-3：芳香属性の比較 p1498

π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の芳香族性



芳香族性増大(=安定性増大)

cf. 電気陰性度 (参照：p13) : O (3.4) > N (3.0) > S (2.6)

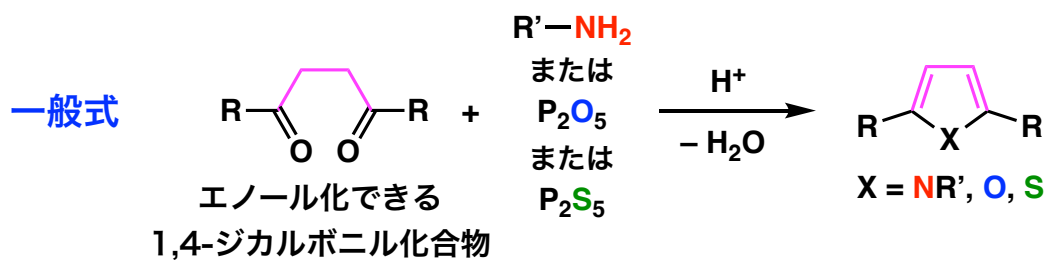
芳香族化合物では、電荷が局在化するものほど共鳴安定化エネルギーが小さく不安定になる。

すなわち、電気陰性度の大きな原子があるほど電荷の局在化の程度が大きくなり、化合物は不安定となる。

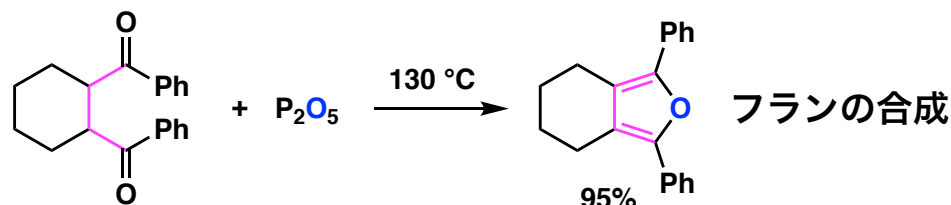
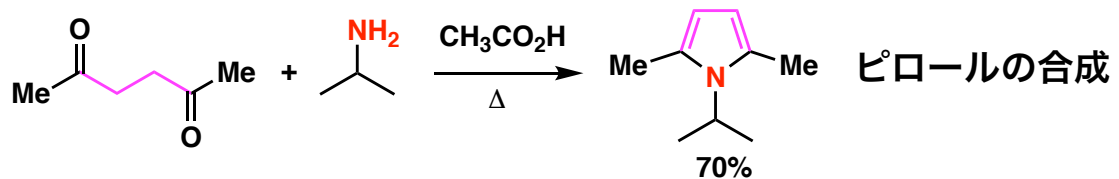
25-3： π 過剰芳香族ヘテロ環化合物の合成 p1499

パール クノール

Paal-Knorr 合成法： γ -ジカルボニル化合物からピロール、フラン、チオフェンを合成する方法

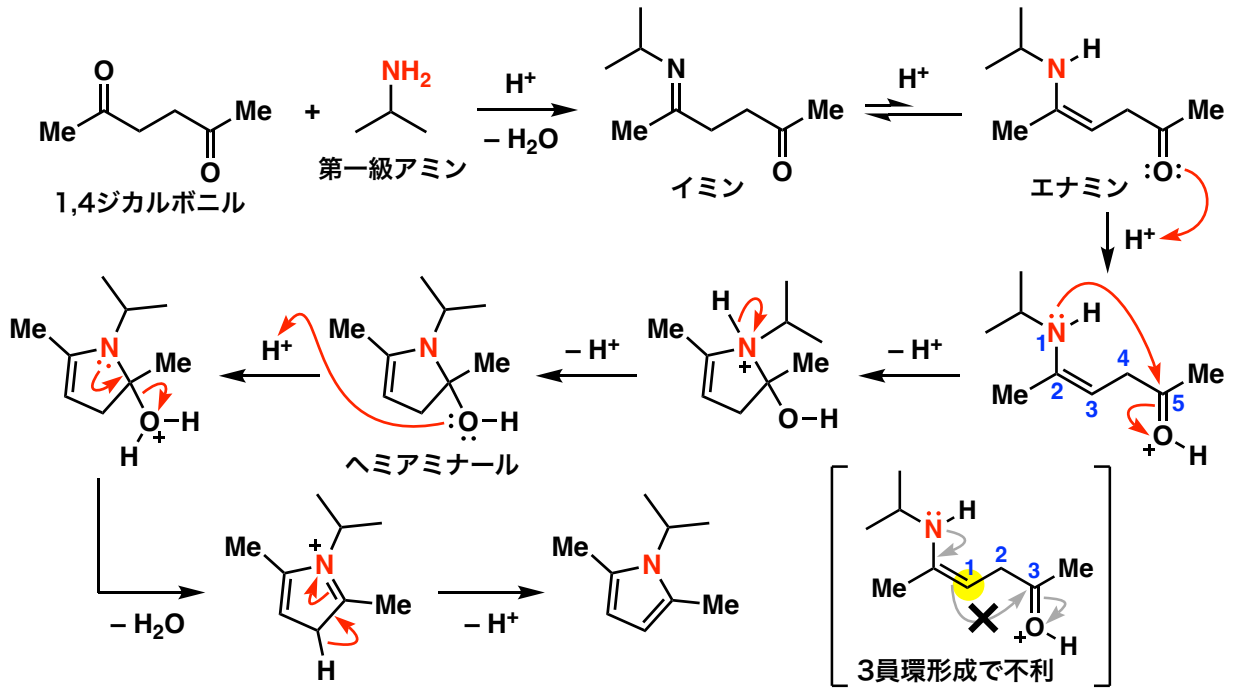
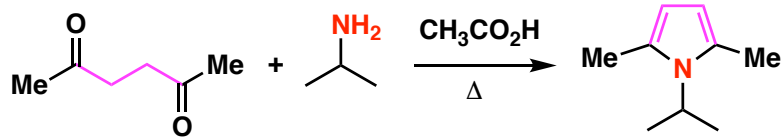


具体例



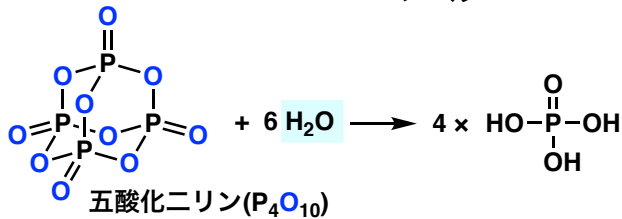
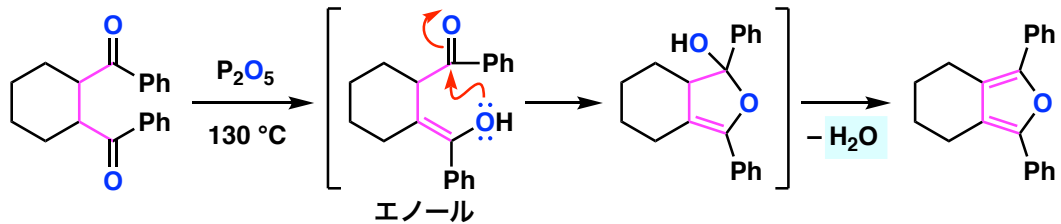
25-3 : Paal-Knorr 合成の反応機構 p1500

ピロール合成



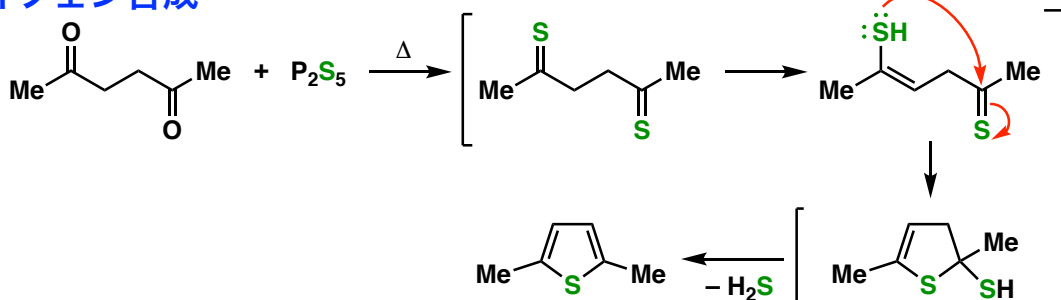
25-3 : Paal-Knorr 合成の反応機構 p1500

フラン合成



- 五酸化ニリンは脱水剤
- 脱水剤を用いることで、酸の添加不要

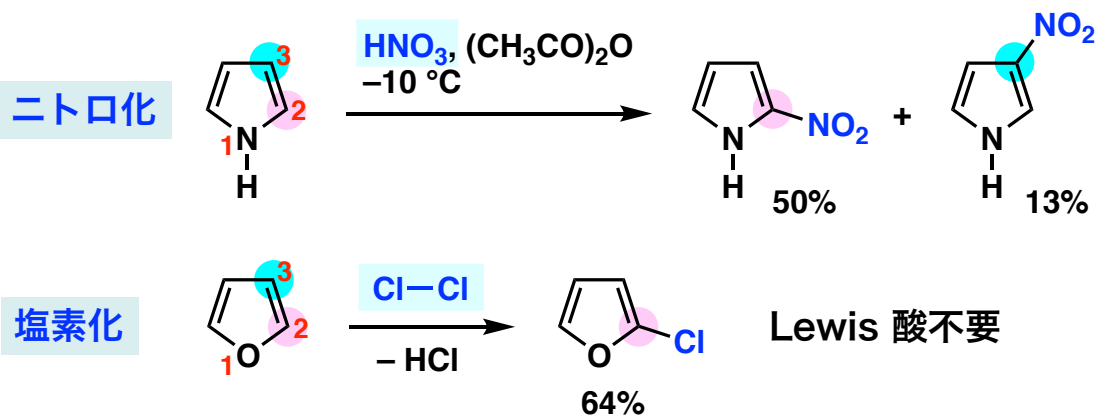
チオフェン合成



25-4： π 過剰芳香族へテロ環化合物の反応 p1502

1) 芳香族求電子置換反応(重要)

ピロール、フラン、チオフェンは電子豊富な芳香環をもつので芳香族求電子置換反応を起こす



重要ポイント

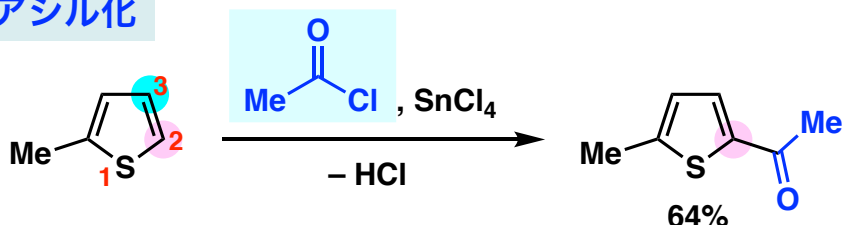
- ・ 選択性：C2位優先
- ・ 反応性：ベンゼン < チオフェン < フラン < ピロール
環の芳香族性と中間体カチオンの安定性の寄与で決まる

25-4： π 過剰芳香族へテロ環化合物の反応 p1502

1) 芳香族求電子置換反応(重要)

ピロール、フラン、チオフェンは電子豊富な芳香環をもつので芳香族求電子置換反応を起こす

Friedel-Craftsアシル化



チオフェンはベンゼンより反応性が高いので、弱い Lewis 酸の SnCl_4 で反応する (ベンゼンの場合 AlCl_3 が必要：p939)

重要ポイント

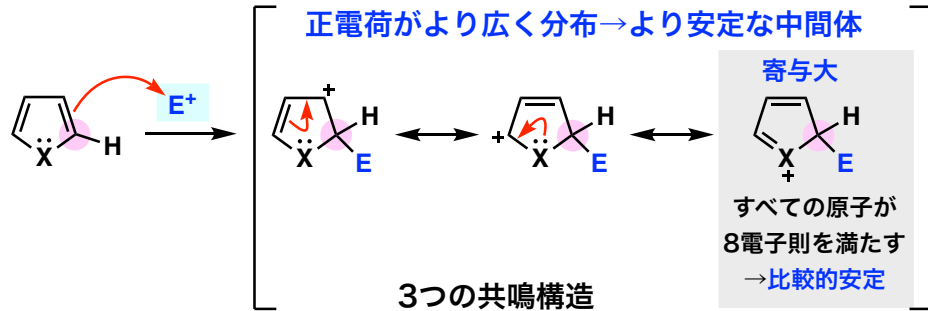
- ・ 選択性：C2位優先
- ・ 反応性：ベンゼン < チオフェン < フラン < ピロール
環の芳香族性と中間体カチオンの安定性の寄与で決まる

25-4：求電子置換反応の位置選択性 p1502

選択性はカルボカチオン中間体の安定性の比較で理解できる

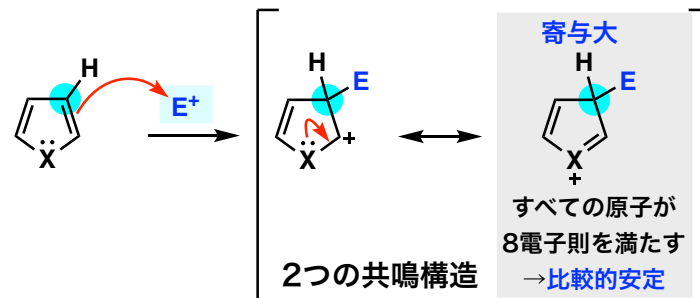
=置換ベンゼンに対する求電子置換反応の位置選択性の解釈と同じ(16章)

C2での反応



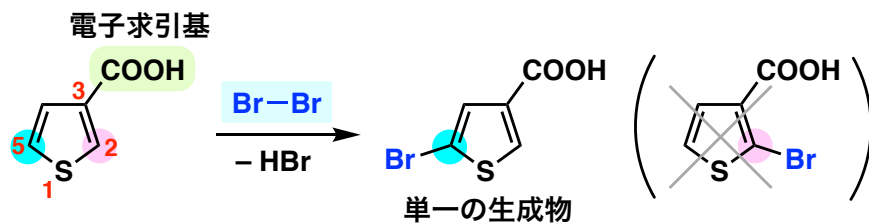
C3での反応

相対的に不利

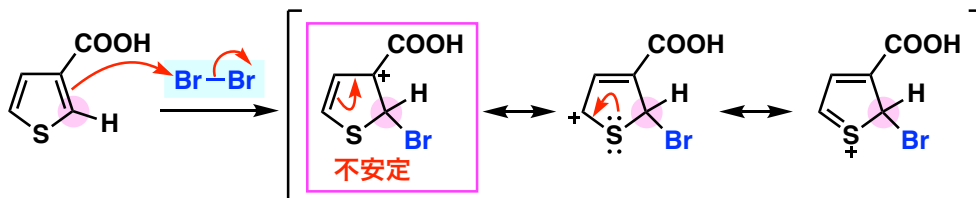


重要： C2位で反応した中間体の方がより多くの共鳴構造式が関与するため、より安定な中間体を生じる→C2での反応が優先

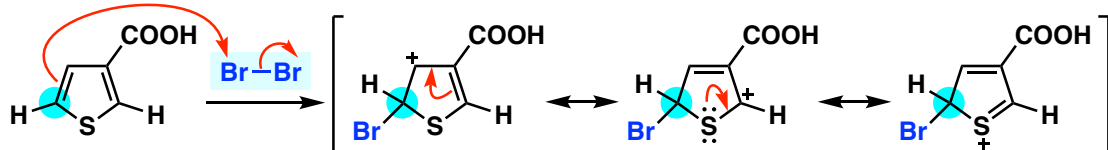
25-4 置換チオフェンの求電子置換 p1504



C2での反応：相対的に不利



C5での反応

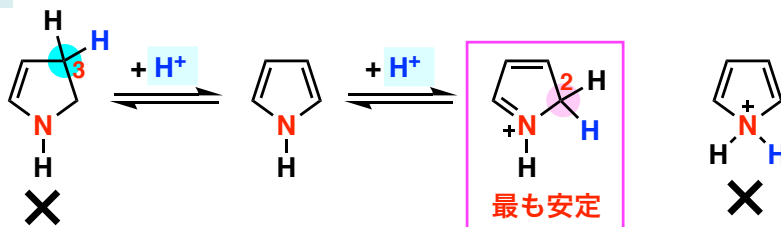


電子求引基(不活性化基)が置換したベンゼンの求電子置換反応の配向性と同じ考え方(16章-3, p969)

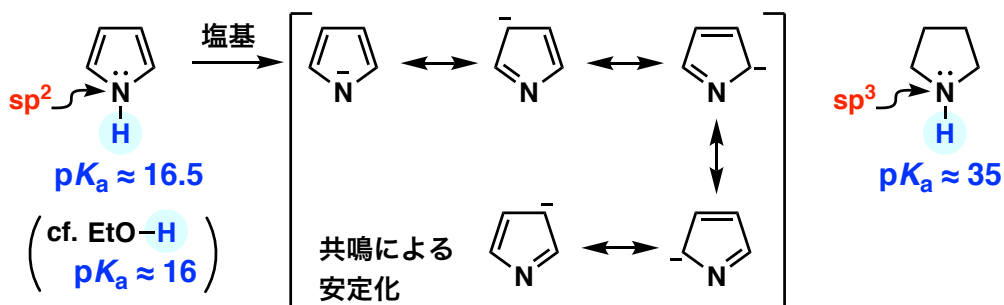
25-4 : ピロールの反応と性質 p1505

性質 : 窒素上の孤立電子対が 6π 電子系の一部となるので**塩基性が低い**
 →プロトン化には強い酸が必要、**C2位炭素上**でプロトン化される

プロトン化 求電子剤がC2位に結合するのと同じ理由



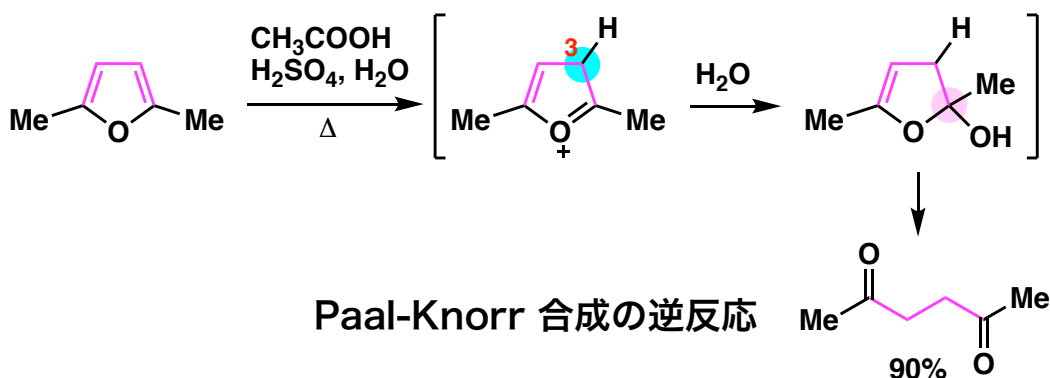
酸性度



重要 : 窒素が sp^2 混成であること、および負電荷の非局在化による安定化のためピロールの水素は**比較的酸性**である

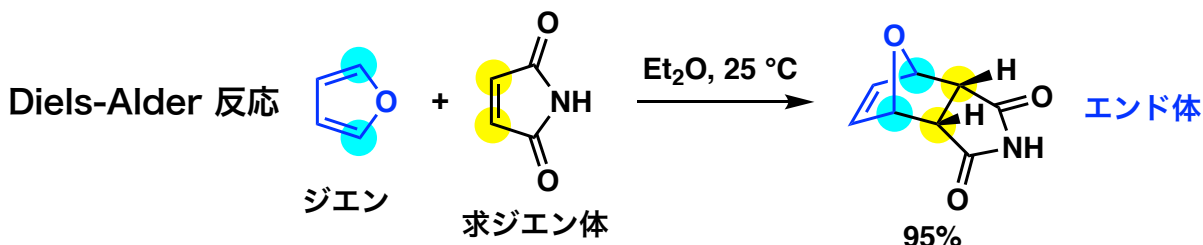
25-4 : フランの反応 p1505

1) 加水分解 温和な条件下で加水分解され、1,4-ジカルボニル化合物を与える



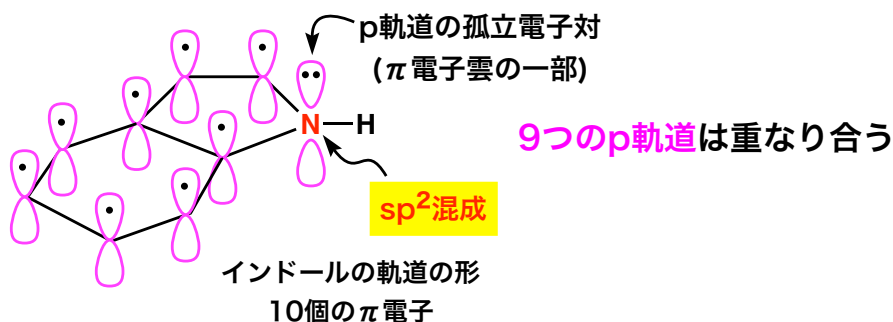
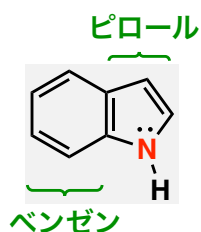
2) Diels-Alder 反応(環化付加) : 14章-8, p774

フランは芳香族性が最も低いので、ジエン部位が環化付加反応を起こす

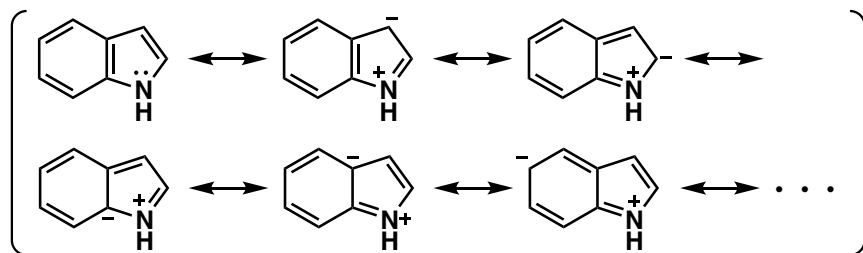


25-4 : インドールの性質 p1505

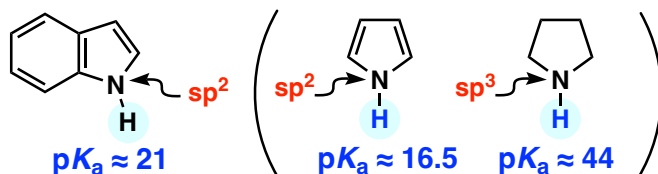
インドール : 芳香族10 π 電子系、 π 過剰(=電子豊富)



共鳴構造 :



酸性度 :



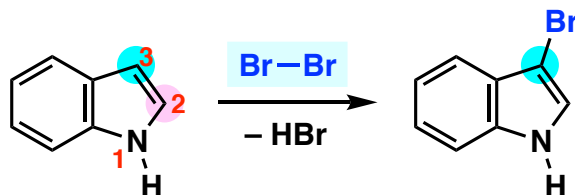
ピロール同様、
比較的酸性

25-4 : インドールの反応 p1505

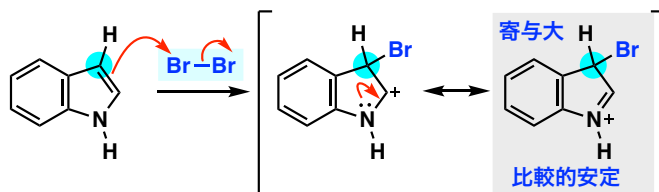
芳香族求電子置換反応

- 5員環側の方が電子密度が高いため、5員環側が求電子剤と反応する。
- ベンゼンよりはるかに反応性が高い(ピロールよりは反応性低い)。

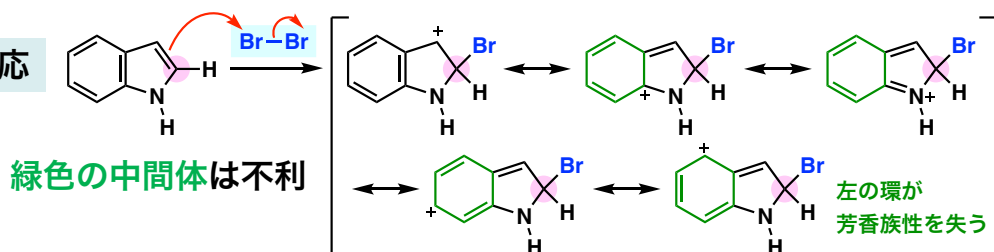
重要 : インドールはC3位選択的
(cf. ピロールはC2位)



C3での反応



C2での反応



練習問題

3-メチルフランのモノブロモ化は1種類の生成物だけを与える。
その構造を示し、なぜそれば唯一の生成物なのか説明せよ。