

へテロ環化合物の化学

山中宏・日野亨・中川昌子・坂本尚夫著

講談社サイエンティフィック

巻 頭 言

Chemical Abstractsに収載されたある年度の研究報告数を調べると、ヘテロ環化合物 (heterocyclic compound, 複素環化合物と訳することも認められているが、古くよく用いられた異項環化合物や異節環状化合物ということばは、現在は用いられない) をなんらかの角度で扱った報告が全体の65%を越えるという。その要因はヘテロ環化合物が天然物や生体成分に多く、医薬品を含め生物活性を有する化合物を開発する場合、最も確率の高い化合物群であり、色素や染料の母核として利用しやすい性質を持つことなど、実利上の多くの機能を備えていることに加えて、反応理論を検証する場として適当な要素を持つ誘導体を比較的容易に調達でき、理論化学の興味を呼びやすいことなどであろう。

研究の最前線のこのような事情にもかかわらず、高い評価を受けている一般有機化学の教科書でも、ヘテロ環化合物にさかれている頁数は全体の5%以下である。みごとな論理性で流れるように展開されてきた教科書の記述が、ヘテロ環化合物の項になると急に輝きを失い各論的になり、おもしろみを欠くのが実態であるといっても過言ではない。

一方、古くは”Heterocyclic Compounds (Elderfield)”から最近の”Comprehensive Heterocyclic Chemistry”まで、ヘテロ環化学については充実した内容の叢書が刊行されている。さらに専門的ではあるが、”Advances in Heterocyclic Chemistry”の出版は1963年から今に至るも続いており、豊富な内容は目をみはるばかりである。したがって、必要あり次第これらの叢書を読めば、ヘテロ環化学の内容を把握することは本来可能のはずである。しかし、これらの叢書と一般有機化学の教科書との間には、越えにくい水準上のギャップがあるのも事実といわざるをえない。

もちろん、これまでにも、わが国でこのギャップを埋めるための入門書が刊行されてきた。筆者らの知るかぎり現在入手可能なもののうち、あるものは物性論・構造論について、あるものは反応論についてそれぞれの著者の苦心が払われ、特徴ある内容の入門音になっているが、合成化学的立場からは必ずしも十分とはいえない。今回、筆者らが講談社から本書の企画を相談されたとき、若干のとまどいを感じながらも承諾したのは、このような認識があったからである。

とはいうものの、限られた紙面に膨大なヘテロ環化学の全容を盛り込むことは、著者らの菲才をもっては所詮不可能なため、実際の研究に役立つハンドブック的なものは考えず、有機化学の教科書とヘテロ環化学の専門書との間を埋めるもの、すなわち専門的叢書を読むための足場を初学者に提供することに重きを置くこととし

た。その意味でなるべくならば通読し、ヘテロ環化学の流れを把握するために活用していただきたい。

反応例の取捨選択については、著者間で十分な討論をくり返したが、多くの要素が複雑にからみ合った実例を選別することは、この分野の研究に長い間従事してきた著者らにとっても容易ではなかった。応用編を設け天然物、生体成分あるいは医薬品の合成に託して実例不足を補うことを心がけたつもりではあるが、その選択にも独断と偏見に陥ったかと反省する点が少なくない。もし、その点が許され、初学者のみならず、分野を異にする方々に対しても、本番が“ヘテロ環化学へ誘い”^{いざな}という役割を果たせるとすれば、著者らにとって望外の幸せである。

1988年2月20日

山中 宏, 日野 亨

中川 昌子, 坂本 尚夫

目 次

巻頭言	iii
序 章 ヘテロ現化合物の分類と特徴	1

合 成 編

第1章 ピロール, フラン,チオフェンの合成	7
1.1 1,4-ジカルボニル化合物からの合成 Paal-Knorrの合成 7; ジアセチレンからの合成 9	
1.2 α 置換ケトンからの合成 Feist-Benaryのフラン合成 10; Hantzschのピロール合成 11; Knorrの ピロール合成 12; アセチレンからの合成 13	10
1.3 1,2-ジカルボニル化合物からの合成 Hinsbergのチオフェン合成 14; Hinsberg法のフラン, ピロール合成 への応用 15	14
第2章 インドール, ベンゾフラン, ベンゾチオフェンの合成	16
2.1 <i>o</i> -置換ベンゼンからの合成 (1) Reissertのインドール合成 16; Gassman反応を利用するインドール合 成 19; <i>o</i> -エチルアニリンの閉環 20	16
2.2 <i>o</i> -置換ベンゼンからの合成 (2) Madelungのインドール合成 21; <i>o</i> -アルキルフェニルイソシアニドの 閉環 22; Hinsbergのベンゾチオフェン合成 23	21
2.3 モノ置換ベンゼンからの合成 Fischerのインドール合成 25; Bischlerのインドール合成 27	25
2.4 <i>p</i> -キノンからのインドール合成	30
第3章 ピリジンおよび単環ジアジンの合成	32
3.1 ピリジンの合成 Chichibabinのピリジン合成 32; Hantzschのピリジン合成 33; 1,3-ジ カルボニル化合物からの合成 35; 1,5-ジカルボニル化合物からの合成 37	32

3.2	ピリダジンの合成	38			
	1,4-ジカルボニル化合物からの合成	38 ; 1,2-ジカルボニル化合物からの合成	39		
3.3	ピリミジンの合成	40			
	Pinnerのピリミジン合成	40 ; Brederickのピリミジン合成	43 ; Shawのピリミジン合成	44	
3.4	ピラジンの合成	45			
	α -アミノカルボニル化合物の自己縮合	45 ; 1,2-ジカルボニル化合物からの合成	46		
第4章	キノリン, イソキノリンおよびベンゾジアジンの合成	48			
4.1	<i>o</i> -ジ置換ベンゼンからのキノリン合成	48			
	Friedländerのキノリン合成	48 ; Pfitzingerのキノリン合成	49 ; Niementowskiのキノリン合成	50	
4.2	モノ置換ベンゼンからのキノリン合成	51			
	Skraupのキノリン合成	51 ; Doebner-Millerのキノリン合成	53 ; Knorrのキノリン合成	54 ; Gould-JacobsおよびConrad-Limpachのキノリン合成	55
4.3	<i>o</i> -ジ置換ベンゼンからのイソキノリン合成	57			
4.4	モノ置換ベンゼンからのイソキノリン合成 (1)	59			
	Bischler-Napieralskiのイソキノリン合成	59 ; Pictet-Spenglerのイソキノリン合成	60		
4.5	モノ置換ベンゼンからのイソキノリン合成 (2)	61			
4.6	ベンゾジアジンの合成	63			
	シンノリンの合成	63 ; フタラジンの合成	65 ; キナゾリンの合成	66 ; キノキサリンの合成	67
第5章	アゾールおよびベンゾアゾールの合成	69			
5.1	1,2-アゾールの合成	69			
	1,3-ジカルボニル化合物からの合成	69 ; アセチレンからの合成	71 ; イソチアゾールの合成	72	
5.2	1,3-アゾールの合成	74			
	α -アシルアミノケトンからの合成	74 ; α -ハロケトンからの合成	75		
5.3	ベンゾ-1,2-アゾールの合成	76			
5.4	ベンゾ-1,3-アゾールの合成	78			
	<i>o</i> -ジ置換ベンゼンからの合成	78 ; モノ置換ベンゼンからの合成	79		

反 応 編

第6章 π 過剰ヘテロ芳香環化合物の反応	81
6.1 母核の基本的性質	81
芳香族性	81 ; 塩基性と酸性 83
6.2 求電子置換反応	85
配向性	85 ; プロトン化と母核物質の重合 86 ; ハロゲン化 89 ; スルホン化とニトロ化 94 ; アシル化とアルキル化 97 ; 求電子反応における <i>ipso</i> 置換反応 103
6.3 求核 (付加-脱離) 置換反応	105
6.4 メタル化	107
水素-金属交換反応によるリチオ化	108 ; ハロゲン-金属交換反応によるリチオ化 109
6.5 付加環化反応	110
アセチレン, オレフィンとの反応	111 ; 一重項酸素との反応 116 ; カルベンとの反応 117
6.6 ラジカル反応	119
第7章 π 欠如ヘテロ芳香環化合物の反応	121
7.1 母核の基本的性質	121
芳香族性	121 ; 環内C=N結合の不飽和性 123 ; 酸化および還元に対する挙動 124 ; 塩基性と酸性 126 ; 水溶性 128 ; 互変異性 129
7.2 求電子置換反応	132
ヘテロ環上での求電子置換反応	132 ; 縮合ベンゼン環での求電子置換反応 133 ; 電子供与基が存在する場合の求電子置換反応 134
7.3 求核付加反応	136
カルボアニオン以外のアニオンの求核付加反応	136 ; カルボアニオンの求核付加反応 138
7.4 求核 (付加-脱離) 置換反応	139
オキソ体からクロロ体への変換反応	139 ; ハロゲンが脱離基となる求核置換反応 140 ; ハロゲン以外の置換基が脱離基となる求核置換反応 145 ; 付加-開環-閉環を経由する求核置換反応 147
7.5 求核 (脱離-付加) 置換反応	147
7.6 ジアゾニウム塩の反応	148

7.7	ラジカル反応	149
	母核のハロゲン化 149; フェニルラジカルとの反応 149; 官能基ラジカルとの反応 150; S _{RN} I反応 150	
7.8	メタル化	151
7.9	側鎖の反応	152
	側鎖アルキル基の酸性 152; 側鎖アルキル基の反応 153; アルキル基以外の炭素置換基の反応 156	
第8章	1,2-および1,3-アゾールの反応	158
8.1	母核の基本的性質	158
	芳香族性 158; 酸性と塩基性 159; イミダゾールとピラゾールの特殊性 160	
8.2	求電子置換反応	161
	ニトロ化とスルホン化 162; ハロゲン化 164; ヒドロキシメチル化および関連反応 166; アシル化および関連反応 166	
8.3	求核(付加-脱離)置換反応	167
	オキソ体のハロ体への変換反応 168; ハロゲンが脱離基となる求核置換反応 168	
8.4	メタル化	170
	水素-金属交換反応によるメタル化 170; ハロゲン-金属交換反応によるメタル化 171	
8.5	付加-環化反応	
	—オキサゾールのDiels-Alder反応—	171
8.6	開環反応	172
	塩基による開環反応 172; 還元による開環反応 173	
8.7	側鎖の反応	174
	アルキル基の反応 174; カルボン酸の脱炭酸 175	
第9章	第4アンモニウム塩, N-オキシドおよびN-イミン	177
9.1	第4アンモニウム塩の生成反応	177
9.2	N-オキシドの合成	179
	環内窒素原子の酸化による合成 179; 閉環反応による合成 181	
9.3	N-イミンの合成	182
	環内窒素原子のアミノ化による合成 182; 閉環反応による合成 183	
9.4	N-オキシドの求電子置換反応	184
9.5	求核付加反応	186

第4アンモニウム塩の求核付加反応 186 ; <i>N</i> -オキシドの求核付加反応 189 ; <i>N</i> -イミンの求核付加反応 191	
9.6 求核 (付加-脱離) 置換反応	191
9.7 付加環化反応	192
アセチレンジカルボン酸との付加環化反応 192 ; オレフィンおよびア セチレンとの付加環化反応 193	
9.8 側鎖の反応	196
脱離を伴わないアルキル基の反応 196 ; 脱離を伴うアルキル基の反応 198	
9.9 環内窒素原子に結合している置換基の除去	199

応 用 編

第10章 ヘテロ環化合物を利用する合成化学	203
10.1 フランを利用する合成	203
<i>cis</i> -Jasmoneの合成 203 ; Tropinoneの合成 204 ; アントラサイクリノ ンの合成 204	
10.2 チオフェンを利用する合成	206
チオフェンの還元的脱硫反応 206 ; アミノ酸の合成 206 ; 不斉炭化 水素の合成 207	
10.3 ピロールを利用する合成	207
Tropineの合成 207 ; 1,4-ジアミノブタンの合成 208 ; クリセンの合成 208	
10.4 イソキサゾールを利用する合成	209
(±)-Progesteroneの合成 209 ; Geiparvarinの合成 210	
第11章 ヘテロ環化学としてのアルカロイドの合成	212
11.1 Physostigmineの合成	212
C環を最後に形成する合成 212 ; B環を最後に形成する合成 213 ; B, C環を同時に形成する合成 215	
11.2 イソキノリンを母核とするアルカロイドの合成	216
イソキノリン閉環を利用する合成 216 ; イソキノリンのReisert体を利用 する合成 218	
11.3 Ellipticineの合成	219
インドール閉環に重点の置かれている合成 219 ; イソキノリン閉環に	

重点の置かれている合成	220
インドールの α 位への閉環による合成	221
インドールのメタル化を利用した合成	222
11.4 ピリジンの活性メチル基を利用するアルカロイドの合成	223
Gentianineの合成	223
(\pm)-Lupinineの合成	224
Cytisineの合成	224
11.5 Colchicineの合成	225
第12章 ヘテロ環を母核とする生体成分の合成	227
12.1 Pyridoxine合成の変遷	227
構造決定のための合成	227
最初の全合成	227
フランからの合成	228
オキサゾールからの合成	229
12.2 Adenine合成の変遷	229
初期の合成法	229
Adenineの一段階合成	231
12.3 Tryptophanの合成	232
インドールのMannich塩基を利用する合成	232
インドール閉環を利用する合成	232
不斉還元による合成	234
第13章 ヘテロ環化学から見た医薬品の合成	235
13.1 チオフェンとベンゼンとの類似性	235
13.2 Pyrrolnitrinの合成	237
13.3 Indomethacinの合成	237
13.4 Nalidixic Acidの合成	238
13.5 ベンゾジアゼピンの合成	240
13.6 アゾールを含む医薬品の合成	241
Mepirizoleの合成	241
Sulfamethoxazoleの合成	242
Thiamine (vitamin B ₁) 関連化合物の合成	242
Cimetidine, Famotidineの合成	243
参考文献	245
索引	247

執筆にあたり次の方針をとった

- 1) ヘテロ環の特色が最も明確に現われるのは芳香環であるとの立場に立ち、原則として芳香族化合物を中心に記述する。
- 2) 反応機構の説明は最小限にとどめ、反応論的興味があっても一般性に乏しいと思われる反応例は除く。
- 3) 新しい試薬を用いた反応でも、その反応が環の性質を直接反映していないと判断されるものは除く。
- 4) 各環に共通な部分を可能なかぎりまとめて記述するが、実例については、すべての環をなるべく平等に扱う。
- 5) 紙面節約のため、化学用語の表記は必ずしも規則にとらわれず簡略化する。
- 6) 化合物名の表記：“インドール”は“インドール類，誘導体”を意味する。
：“indole”は“無置換インドールそのもの”を意味する。
- 7) cross reference (p.××参照) を多用し、説明の重複を避ける。
- 8) 著者の専門分野を考査し、応用編を含め π 過剰系を日野，中川が， π 欠如系とアゾール系を山中，坂本が分担して執筆した上，山中が文章や図を統一的に整理する。

本書で用いる略語

Ac	: acetyl
Bz	: benzyl
Bu	: butyl
ⁱ Bu	: isobutyl
DCC	: dicyclohexylcarbodiimide
DMAD	: dimethyl acetylenedicarboxylate
DME	: 1,2-dimethoxyethane
DMF	: dimethylformamide
DMFDMA	: dimethylformamide dimethyl acetal
DMSO	: dimethyl sulfoxide
E(E ⁺)	: electrophile
Et	: ethyl
[H]	: reduction
LDA	: lithium diisopropylamide
LTMP	: lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperide
MCPBA	: <i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	: methyl
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
Nu(Nu ⁻)	: nucleophile
[O]	: oxidation
Ph	: phenyl
PPA	: polyphosphoric acid
PPE	: polyphosphate ester
Pr	: propyl
ⁱ Pr	: isopropyl
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
THF	: tetrahydrofuran
TMEDA	: <i>N,N,N,N</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	: trimethylsilyl
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl

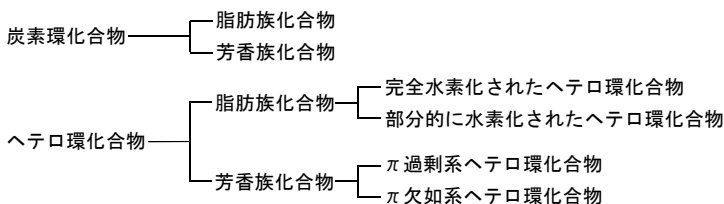
序章 ヘテロ環化合物の分類と特徴

本書は合成編，反応編，応用編の3部構成になっているが，取り上げた実例はヘテロ芳香環についてであり，記述の順序は Albert-Pfleiderer の分類に従っている．本論にはいるまえに，この分類とそれぞれの化合物群の特徴について解説する．

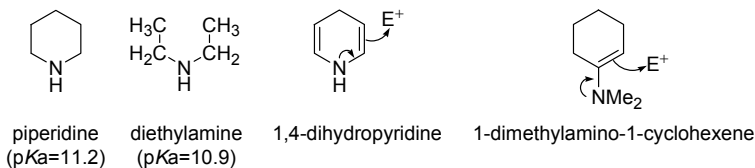
1 ヘテロ環の分類

ヘテロ環化合物を環の大きさ，あるいはヘテロ原子の数，および種類に基づいて分類する方式が古くから採用されていたが，現在では Albert-Pfleiderer の分類に代表される母核の電子状態を基準とする方式が一般的である．この分類法はヘテロ環の化学的性質（反応性）を整理しやすく，かつ合成法を記述する場合でも問題はない．

炭素環化合物を分類する場合，脂肪族（脂環）化合物と芳香族（芳香環）化合物とに分類するが，ヘテロ環化合物もこの基準で分類するのが一般的である．環の合成法をまとめる場合は別として，化学的性質（反応性）を考える場合には，この分類が最も合理的である．

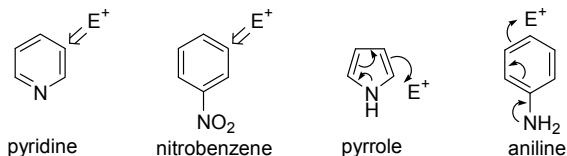


ヘテロ原子を含む環状化合物の特徴は環が芳香化している場合に，最も明確に発現する．たとえば，完全に水素化されたヘテロ環化合物の代表として piperidine を考えると，立体化学的部分を除き，その性質はおおむね diethylamine から類推でき，塩基性もほとんど同程度である．



部分的に水素化されたヘテロ環化合物のひとつである 1,4-dihydropyridine の基本的な反応性も、酸化されて pyridine になりやすい（芳香化しやすい）ことを除けば、大部分エナミンとして理解できる。極論すれば、ヘテロ脂環化合物の化学的性質は、ほとんどの場合、対応する脂肪族鎖状化合物のそれから類推できる。

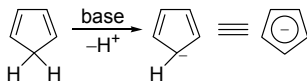
これに対し、ヘテロ芳香環化合物の性格はかなり特異的であり、対応するモデルを考えにくいといえる。pyridine の化学的性質を表わすモデルとして nitrobenzene が、pyrrole のそれとして aniline がよく引き合いに出されるが、部分的類似性はあるものの、異なる部分が多く、全体としてはモデルにならない。たとえば、pyridine と nitrobenzene のニトロ化に対する挙動は、反応点については定性的に同じと考えてよいが、要求される反応条件には非常に大きな差異がある。単純に言えば、pyridine は塩基性物質 (pKa=5.23) であり、nitrobenzene は中性物質であるため、その違いがニトロ化の条件の差となる。また、pyrrole と aniline とはどちらも求電子反応に対して大きな活性を示すが、pyrrole は酸で環開裂するため強い酸を用いることはできないのに対し、aniline は酸性で安定である。



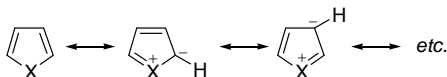
Albert-Pfleiderer の分類の特筆に値する点は、ヘテロ原子の種類や数に関係なく、炭素原子上の π 電子密度に基づいてヘテロ芳香環の母核群を分類することの最初の提案であったことである。すなわち、この分類によりヘテロ芳香環に π 過剰系 (π -sufficient system) と π 欠如系 (π -deficient system) という考え方が導入され、母核の構造と反応性との対応が明確になった。

π 過剰系に属する芳香環

cyclopentadiene から塩基でプロトンを引き抜いて生成するアニオンは、同一平面上に 6 個の π 電子を持ち芳香族性を示す。ただし、6 個の π 電子が 5 個の炭素原子上に分散する ($6/5=1.20$) ため、benzene を基準とした場合 ($6/6=1.0$) に比べ各炭素原子上の π 電子密度は高くなる。これが π 過剰芳香環の典型である。



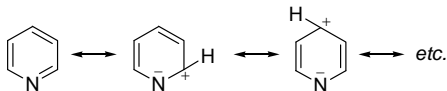
ピロールやフランは、環を構成するヘテロ原子が孤立電子対を持つため、6個の π 電子があり、芳香族としての性質を示す。これらのヘテロ環も6個の π 電子が5個の原子上に分布しているので、 $6/5=1.20$ の関係は保たれるが、ヘテロ原子の電気陰性度が炭素原子のそれより大きいため、各炭素原子上の π 電子密度は $1.20\sim 1.00$ である。このような電子状態を持つヘテロ芳香環が π 過剰系ヘテロ環といわれる。



フラン、チオフェン、ピロールのほか、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドールなどのベンゼン縮合環もこの系に属する。イミダゾール、ピラゾール、トリアゾールなどのアゾールも Albert の考えに従えば、この系に分類される。

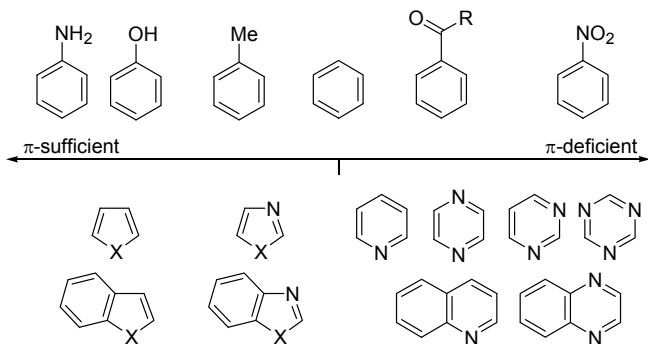
π 欠如系に属する芳香環

形式的にはベンゼンの1個の $-\text{CH}=\text{}$ を $-\text{N}=\text{}$ に置き換えたものがピリジンである。ピリジンには3個の環内二重結合が存在するため、環内窒素原子の孤立電子対を利用しなくても、芳香環形成に必要な6個の π 電子が存在する。したがって、 $6/6=1.00$ の関係はベンゼンと同じであるが、この環内窒素原子はカルボニル基の酸素原子と類似の電子求引効果を持つ。この効果が各炭素原子に及ぼされるため、ピリジンの各炭素原子は位置によってその値は異なるものの、 1.00 以下の電子密度を持つ。この状態を共鳴式で表せば次のようになり、このような環系を π 欠如系と定義する。



ベンゼンの $-\text{CH}=\text{}$ を2個以上 $-\text{N}=\text{}$ に置き換えても 6π 電子系は変化しないが、電子密度の量的低下は助長される。したがって、キノリンやイソキノリンをはじめ、ジアジン（ピリミジンやキノキサリンなど）も π 欠如系として分類される。

以上の説明に基づいてヘテロ芳香環を分類配列すると次の図となる。本来、 π 過剰系、 π 欠如系という考え方は環（母核）についての概念であり、個々の化合物に適用するのは筋違いではあるが、概念上の対比を具体化すると便利と考え、次図にベンゼン置換体を加えてある。



2 ヘテロ芳香環化合物の特徴

母核が π 過剰系に属するヘテロ環の特徴は次のとおりである。環内ヘテロ原子の孤立電子対が芳香環形成に動員されているため、ヘテロ原子が窒素原子の場合（ピロール）でも塩基性を示さない。同じ理由でヘテロ原子が水素結合の受容体となりにくいので、母核物質およびそのアルキル同族体は水に難溶である。

π 過剰系化合物は電子密度が高いため、求電子試薬の攻撃を受けやすく、その反応速度は対応するベンゼン誘導体より大きい。求電子反応の最も単純な試薬はプロトンであるが、この系の母核物質のプロトン化は炭素原子に起こり、結果として芳香族性が消滅する。furan や pyrrole が酸性水溶液中で重合したり、開環したりするのはこのためである。酸化反応は基質から電子を奪う反応であり、還元反応はその逆であるので、この系の母核物質は原則的に酸化に弱く還元に近い。

これらの母核に電子求引基を導入すると、環内の π 電子が置換基の方向に流れ、母核の π 電子過剰性が緩和される結果、酸による開環や酸化剤による分解に対する抵抗性が増大する。逆に、電子供与基の存在は母核を著しく不安定にすることが多い。したがって、反応編で再度述べるが、この系の化合物を合成化学的に取り扱う場合、求電子反応が主な方法となる。

母核が π 欠如系に属する化合物の特徴はおおむね上記の逆になる。すなわち、この系では、環内窒素原子の孤立電子対が芳香環形成に用いられないので、窒素原子が明確な塩基性を持ち、酸と塩を形成した水溶性に富むものが多い。

電子密度が低いことは求電子試薬に対する抵抗性が高いことにつながるが、逆に求核試薬に対する活性が増大する。したがって、 π 欠如系で合成的に意味を持つ反応

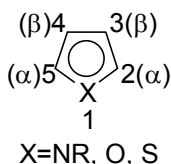
は、求核反応が圧倒的に多くなる。母核物質の酸化に対する抵抗性は benzene よりは高いが、還元には相対的な意味でそれほど強くない。この系の母核物質に電子供与基が存在すると、電子密度の不足が補われ、求電子反応がある程度進行するようになる。ただし、よほどのことがないかぎり母核の芳香族性は失われない。なお、電子求引基の存在が環の反応性に与える影響は必ずしも明言できない。なぜなら、電子求引基自体が求核反応に際して脱離基となり、化合物が変化することがあるためである。

このような考え方に立つと、アゾール（イミダゾール、イソキサゾールなど）の特徴は分類上の位置も含め微妙である。形式的には 6 個の π 電子を 5 個の原子が受け持っているから π 過剰系に分類すべきである。しかし、環内に電子求引基として働くピリジン型窒素原子 ($-N=$) が存在するため、実際の反応では、 π 欠如系と類似した挙動をすることがある。たとえば、イソキサゾールの窒素原子は隣接酸素原子の影響を受けほとんど塩基性を示さず、その母核物質は水に難溶であるのに対し、チアゾールの窒素原子は塩基性を示し、母核物質は水に易溶である。要するに、アゾールの反応性は π 過剰系と π 欠如系の中間にあり、case by case で両系の性質が出現するものと考えるべきであろう。

合成編

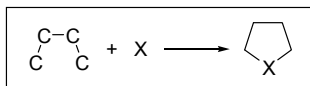
第1章 ピロール，フラン，チオフェンの合成

— π 過剰単環化合物の合成—



ピロール，フラン，チオフェンおよびこれらの2-カルボン酸，2-アルデヒドなど簡単な置換体は安価に市販されているが，少し複雑な構造を持つ誘導体は必要に応じて合成しなければならない．もちろん，市販品を出発物質とする合成も重要な手段であるが，これについては第6章および応用編で触れるので，本章では最も基本的でかつ応用性の広い環合成法を述べる．これらの化合物はヘテロ原子が異なるだけなので，共通に扱える合成法が多い．そのため反応例を母核別に説明することはなるべく避け，パターン化することを心がけた．

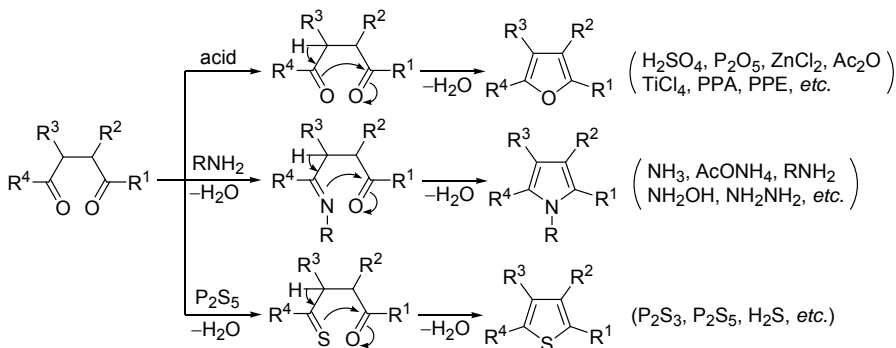
1.1 1,4-ジカルボニル化合物からの合成



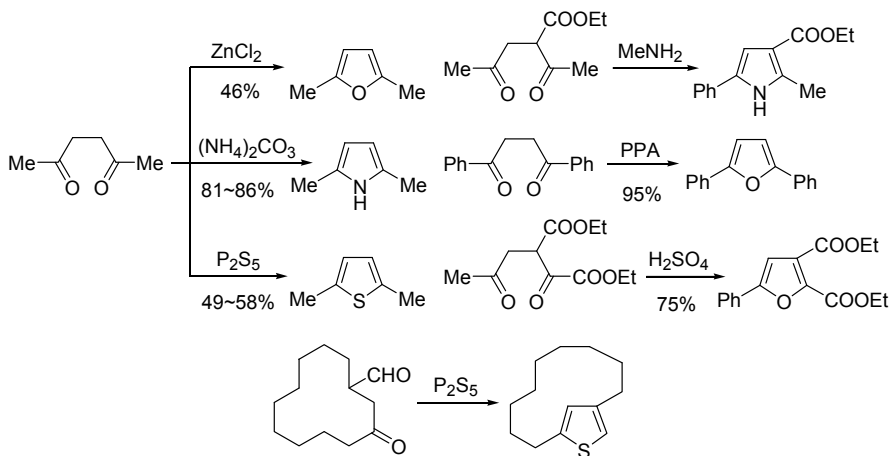
1.1.1 Paal-Knorr の合成法

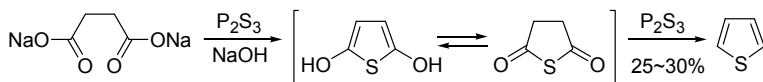
γ -ジケトンを経々の酸触媒で脱水閉環するとフランが生成する．また， NH_3 や第1アミンとともに加熱すると脱水縮合してピロールが，さらには， P_2S_5 などの無機硫黄化合物と加熱するとチオフェンが得られる．反応機構はそれぞれモノエノール，エナミン型の間体のカルボニル基への求核攻撃とそれに続く脱水反応であり，全く同型の反応である．この反応の基本型は，1885年にPaalおよびKnorrによってそ

それぞれ独立に見いだされたが、この方法は現在でもこれらの環を形成する重要な手段のひとつである。

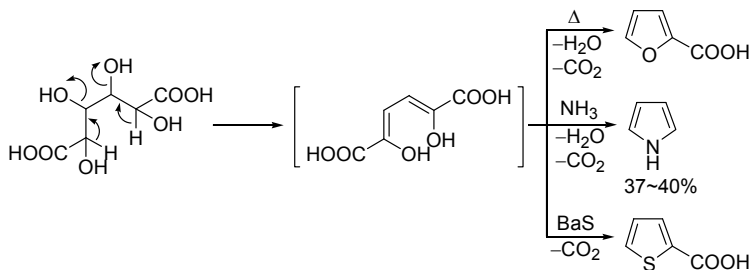


Paal-Knorrの合成法はエノール化が可能な1,4-ジカルボニル化合物について、一般性を持つ方法である。出発物質となる1,4-ジカルボニル化合物としては、アセト酢酸エステル合成を利用して簡単に合成できるγ-ジケトンにかぎらず、γ-ケトエステル、γ-ケトアルデヒドやγ-ジカルボン酸などを広く用いることができる。個々の反応条件については、下に示す反応例からその一端がうかがえるように、種々の検討が加えられている。たとえば、ピロール合成ではNH₃の代わりに(NH₄)₂CO₃を用いると、またジアリール-γ-ジケトンからのフラン閉環は、PPAを用いると収率よく成績体が得られる。なお、γ-ジカルボン酸をP₂S₃で処理すると、中間に生成するオキソ体が還元されてチオフェンが生成する。

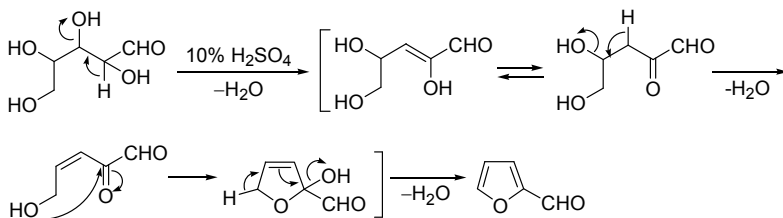




mucic acid (粘液酸) を熱的に閉環すると furan-2-carboxylic acid が得られるが、この反応も脱水により生成する γ -ジケトン中間体 (エノール型) を経て進行する Paal-Knorr 反応と考えることができる. mucic acid を NH_3 や第1アミンと加熱して無置換ピロールや 1-置換ピロールを得る反応, および BaS と加熱して thiophene-2-carboxylic acid を得る反応も全く同様に考えられる.

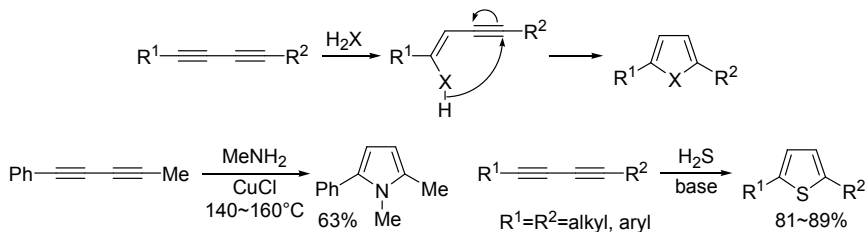


arabinose や xylose のような五炭糖を加熱水蒸気で処理すると furfural (furan-2-carboxaldehyde) を生成する反応は、古くからこの化合物の製造法として利用されている. この反応は次示すように、厳密にはかなり長い経路をとるものと考えられるが、内容的には Paal-Knorr 法と類似の反応である.

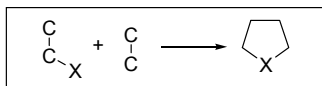


1.1.2 ジアセチレンからの合成

ジアセチレンは γ -ジケトン等価体であり、適切な反応条件を採用するとこれらにピロールやチオフェンに変換することが容易である. 次に実例を示すが、特に最後の例は収率も比較的良好で、天然から得られるチオフェンの生合成とも関連する反応である.

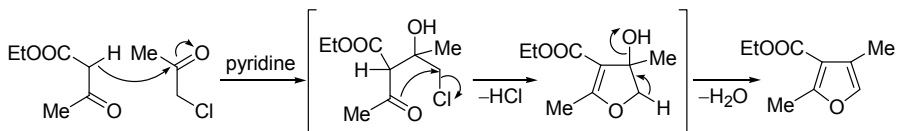


1.2 α 置換ケトンからの合成

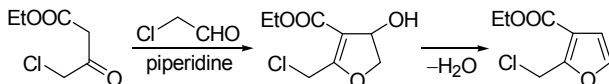


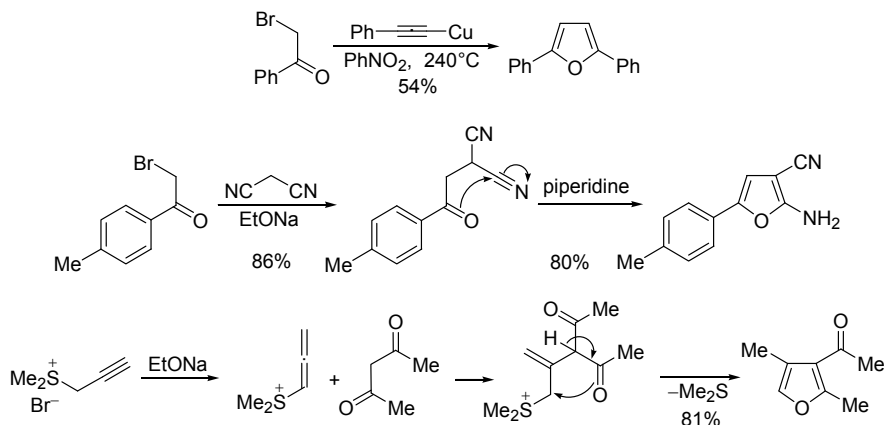
1.2.1 Feist-Benary のフラン合成

2-chloroacetone と ethyl acetoacetate とを NaOH あるいはピリジンの存在下で縮合させると, ethyl 2,4-dimethylfuran-3-carboxylate が生成する. この方法は催涙性の α -ハロケトンを用いるという実施上の難点はあるが, 左右非対称のフラン誘導体を合成するのに有効である.



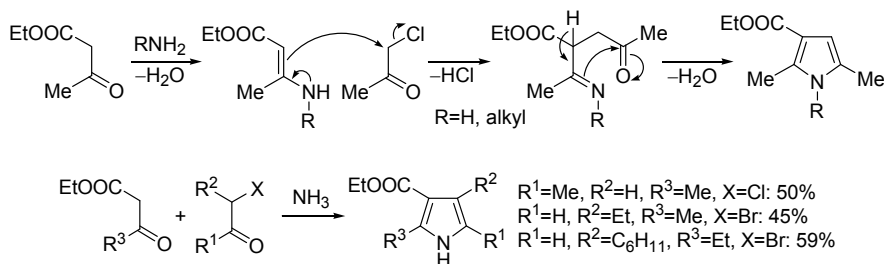
Feist-Benary 反応では, まずピリジンのような塩基によって生成するカルボアニオンが, ケトンカルボニル基を攻撃するアルドール型の C-C 結合形成反応が起こり, 次いで *O*-アルキル化に基づく閉環が継続する. この反応は原料が α -ハロケトンや β -ケトエステルに限定されることはなく, その意味では広い応用が可能な反応である. 反応経路が異なり, 銅アセチリドや活性メチレン化合物に対する α -ハロケトンの攻撃が先行する場合も含めて, 以下に実例を示す.





1.2.2 Hantzsch のピロール合成

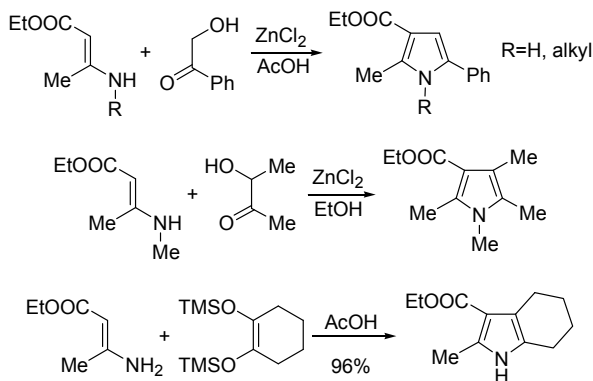
Feist-Benary のフラン合成とよく似た反応であるが、2-chloroacetone と ethyl acetoacetate とを NH_3 または第 1 アミンの存在下で縮合させると、フランは生成せず、ethyl 2,5-dimethylpyrrole-3-carboxylate が得られる。この反応が Hantzsch のピロール合成と呼ばれるものであり、まず、ethyl acetoacetate が NH_3 または第 1 アミンと反応して 3-アミノクロトン酸エステルが生成し、そのエナミン炭素原子を 2-chloroacetone が求電子的に攻撃し、C-アルキル化が起こった後、アミノ基とカルボニル基との間で分子内脱水閉環したものである。したがって、Feist-Benary 条件で得られるフラン誘導体と Hantzsch 条件で生成するピロール誘導体とは、同じ原料を用いた場合でも、置換基の位置が異なる。Hantzsch のピロール合成においても、一般的に α -ハロケトン、 α -ハロアルデヒドおよび β -ケトエステル、 β -ジケトンについていろいろな組み合わせが可能であり、多数の誘導体が合成されている。



Feist のピロール合成法

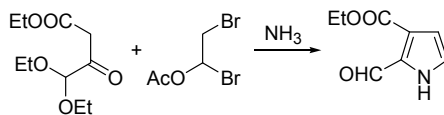
反応機構が Hantzsch のピロール合成に類似したものとして Feist の方法がある。こ

の方法は α -ハロケトンの代わりに, α -ヒドロキシケトン (アシロイン) を 3-アミノクロトン酸エステルと縮合させる方法であり, 縮合剤として ZnCl_2 を用い酢酸またはエタノール中加熱する.



Benary のピロール合成

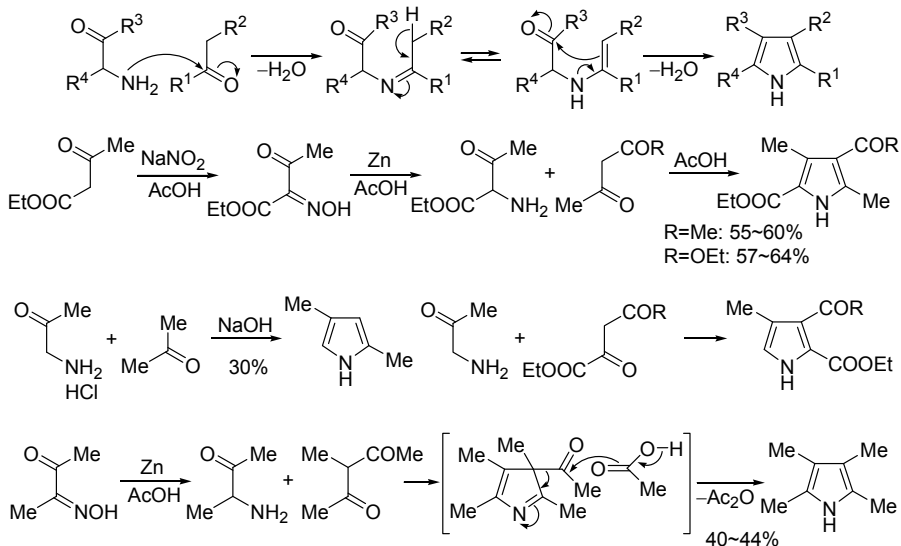
Hantzsch のピロール合成法から派生したもうひとつの方法として Benary の方法が知られている. これは α -ハロケトンの代りに α,β -ジハロアルコールのエステルまたは α,β -ジハロエーテルを NH_3 存在下に β -ケトエステルと縮合する方法であり, これにより 4 位, 5 位に置換基を持たないピロール-3-カルボン酸を合成することができる.



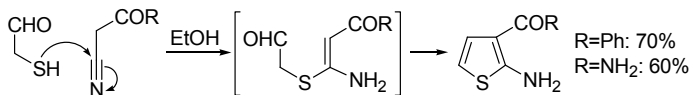
1.2.3 Knorr のピロール合成

α -アミノケトンと β -ケトエステルとを AcOH または塩基の存在下で縮合させると, 一般により収率でピロールが生成する. 100 年前に Knorr によって見いだされたこの反応は, 今日でも最も一般的なピロール合成法のひとつである. 特に, 2 位, 4 位にカルボニル型置換基を持つ誘導体合成を目的とする場合に, よい結果が得られる. ただし, α -アミノケトンは放置すると 2 分子間で脱水縮合してジヒドロピラジンになりやすいので (p.45 参照), 通常は β -ケトエステル, β -ジケトンなどのニトロソ化で生成するオキシムを AcOH 中 Zn で還元し, 単離することなく使用する. 次図の最後の例は脱アセチル化を伴って, 2,3,4,5-tetramethylpyrrole を与える点でやや特殊な例であるが, 2,3-ジメチル体の選択的合成法として利用価値の高い反応である.

Knorr 反応の機構は詳細に検討されていないが、温和な条件下で中間体である 3-アミノクロトン酸エステルが単離される場合もあり、次に示す経路が受け入れられている。

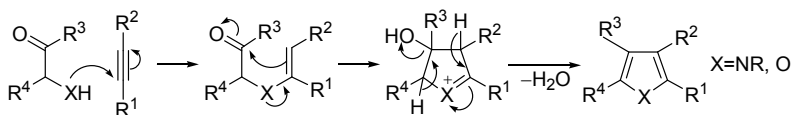


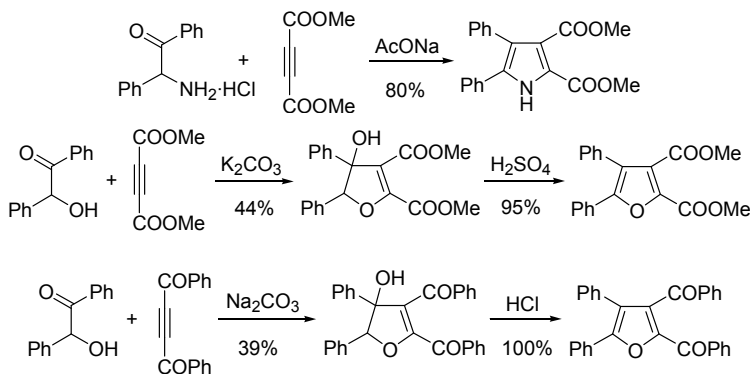
なお、2-メルカプトカルボニル化合物と β -ケトニトリルとを縮合させると、アミノチオフェンが生成するが、この反応も Knorr のピロール合成と類似の反応経路を通るものである。



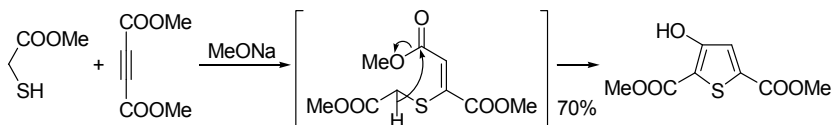
1.2.4 アセチレンからの合成

DMAD は求核試薬としての α 置換ケトンと反応して、フラン、チオフェン、ピロールの 2,3-ジカルボン酸を与える。この反応は、まず α 位置置換基が $C\equiv C$ 結合に Michael 反応で付加して生成した、Knorr の合成法と同様な中間体を經由して進行する。この反応は α -アミノケトンが benzoin のような α -ヒドロキシケトンも利用でき、かなり応用性の広い反応である。

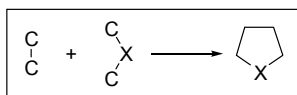




ただし、次に示すように、methyl thioglycolate を用いてチオフェンを合成する場合のみ、カルボキシル基の位置が上記の反応例とは異なり 2 位, 5 位になる。これは硫黄原子の d 軌道により安定化されるカルボアニオンが生成し、チオエノール（エナミンに相当）の反応よりも Dieckmann 縮合型の閉環が優先するためであると考えられる。

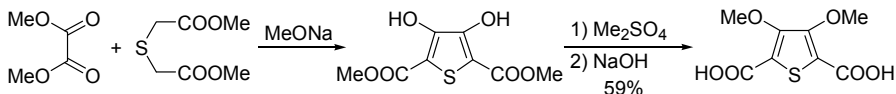
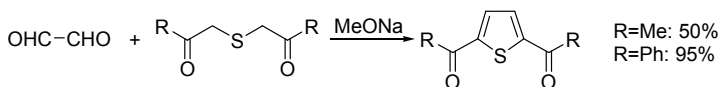
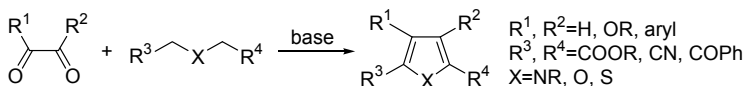


1.3 1,2-ジカルボニル化合物からの合成

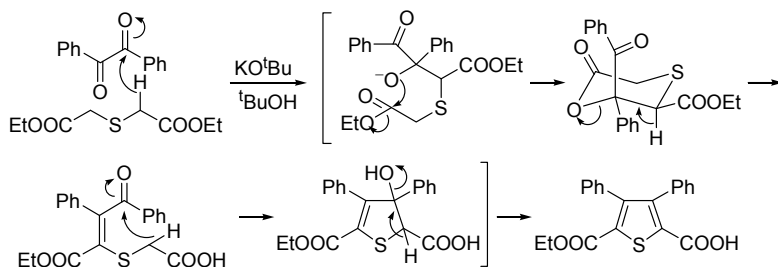


1.3.1 Hinsberg のチオフェン合成

glyoxal, diacetyl, dimethyl oxalate などの 1,2-ジカルボニル化合物を diethyl thiodiacetate と Claisen 縮合条件で処理すると、チオフェン-2,5-ジカルボン酸エステルが得られる。含硫成分として、diethyl thiodiacetate の代わりに、ビスアシルメチルスルフィドを利用することもできる。またチオフェン-2-カルボン酸は比較的簡単に脱炭酸するので、Hinsberg の合成法も種々のチオフェンの合成法として利用できる。

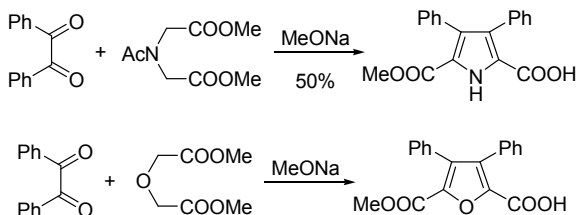


Hinsberg の合成法を benzil と diethyl thiodiacetate を用いて行くと、エステル基が1個だけ加水分解された成績体が得られるので、この場合の Hinsberg 反応は単純な脱水縮合反応ではなく、Stobbe 縮合型の反応が起こり、 δ -ラクトン中間体を経て反応が完結するものと考えられている。



1.3.2 Hinsberg 法のフラン, ピロール合成への応用

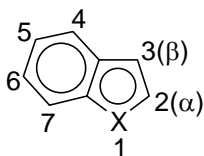
先にも述べたように、カルボアニオンは隣接硫黄原子の d 軌道と共鳴して安定化するから、Hinsberg 法によるチオフェン合成は考え方のうえで合理的である。しかし、實際上、この反応はチオフェン合成に限定されるものではなく、次に示すようにフランやピロールの合成にも適用できる。



第2章 インドール, ベンゾフラン, ベンゾチオフェンの合成

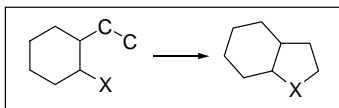
—π 過剰双環化合物の合成—

インドール, ベンゾフラン, ベンゾチオフェンのようにベンゼン環が縮合している化合物の合成法には, ベンゼン誘導体を出発物質とする場合と, ヘテロ環上にベンゼン環を組み立てる場合とが考えられる. しかし, 実際問題として前者の合成法が便利であり, 反応例も多いので, 本章では, ベンゼン誘導体からヘテロ環部を合成する方法についてのみ述べる. また, 前章同様に, 共通の合成法をできるだけまとめ, これに個別的でも実用性の高いと考えられる反応をつけ加えた.



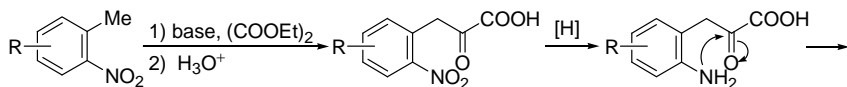
なお, インドールの合成法には膨大な実例が蓄積されており参考文献も多いので, これについては概略にとどめ, 逆にベンゾフランやベンゾチオフェンの合成法は, 成書にあまり扱われていないのでやや詳しく述べる.

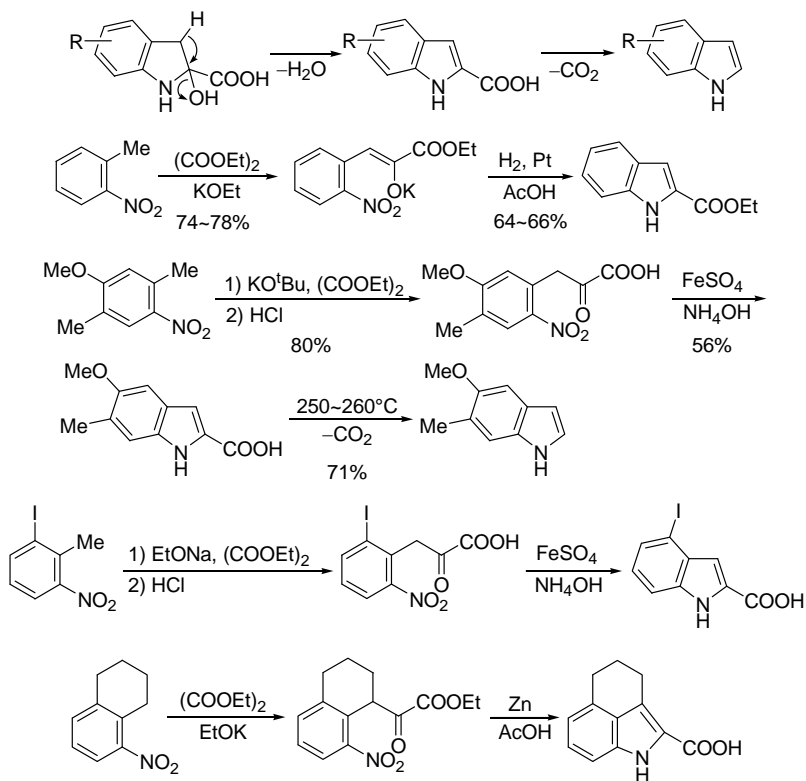
2.1 o-ジ置換ベンゼンからの合成 (1)



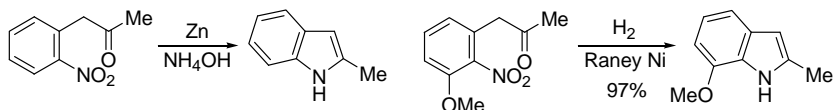
2.1.1 Reissert のインドール合成

o-nitrotoluene を塩基存在下 diethyl oxalate と縮合し, 生成する ethyl *o*-nitrophenyl-pyruvate を加水分解後還元すると, 2-アミノ中間体はただちに脱水閉環し, indole-2-carboxylic acid になる. この反応が Reissert のインドール合成法の原型である. この反応はベンゼン環部に置換基を持つインドールの合成に有用であり, 今日でもその価値を失っていない.

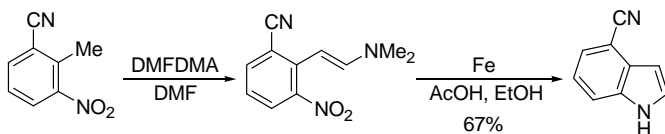


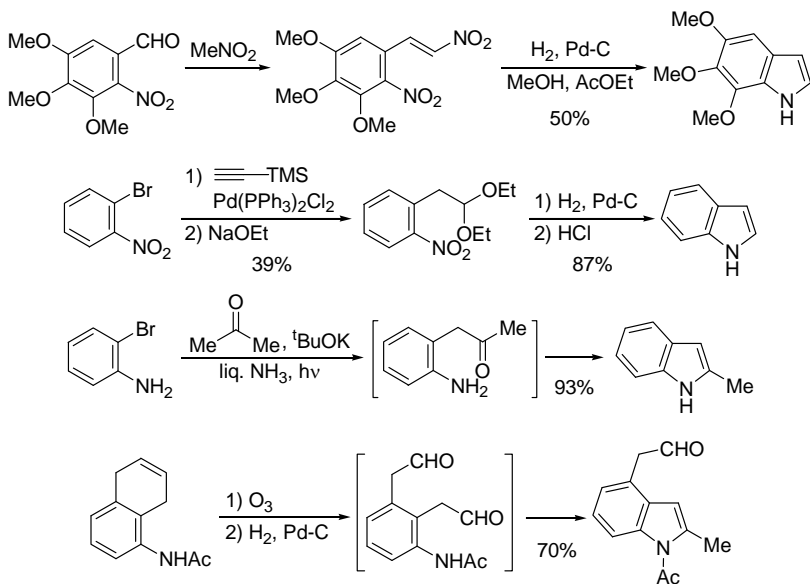


o -ニトロベンジルケトンを適当な条件で還元すると、インドール置換体が生成するのも同様に考えればよく、これも Reissert の方法として分類すべきであろう。



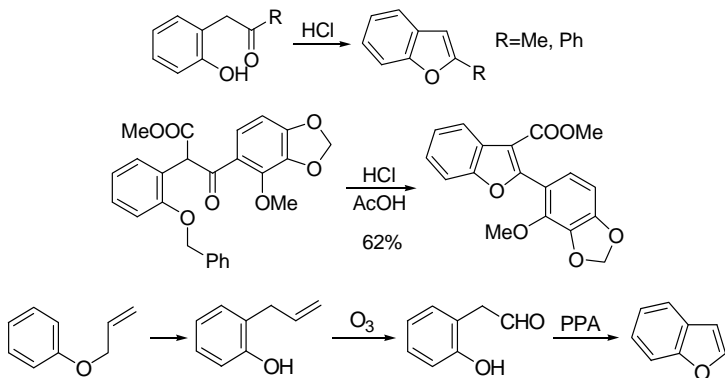
また、ニトロトルエンを DMFDMA と縮合する方法など閉環中間体の合成法が種々開発されており、次の一連の例はこの型に属するものであるが、いずれも中間体の構築が巧みに工夫されている。

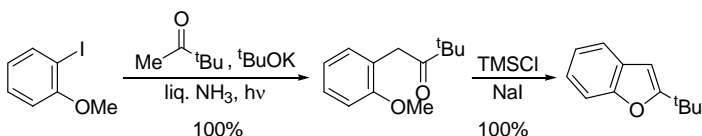




ベンゾフランの合成

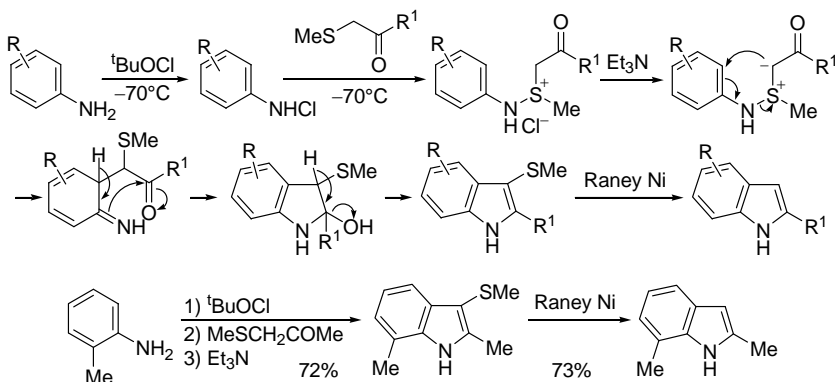
オルト位に水酸基をもつベンジルケトンを経由してベンゾフランに移行する。Reisertのインドール合成法と同様に考えると理解できる反応であるが、前章で述べた1,4-ジカルボニル化合物の脱水反応でフランを合成するのと同じ型の反応であるともいえる。この方法は天然物を含めベンゾフランの合成法として広く利用されているが、この方法で必要とされる出発原料の合成法には、allyl phenyl etherのClaisen転位で生成する*o*-allylphenolのオゾン酸化や*o*-iodoanisoleと活性メチル化合物との縮合などが用いられる。



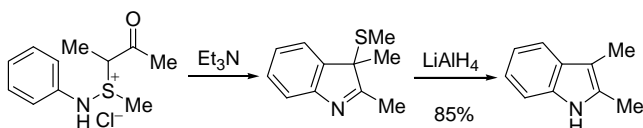


2.1.2 Gassman 反応を利用するインドール合成

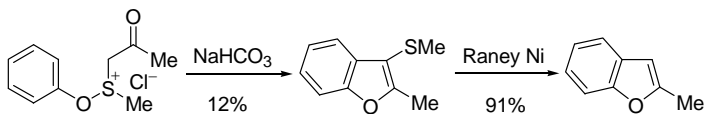
アニリンを *t*-butyl hypochlorite などでもクロル化して得られる *N*-クロロアニリンを dimethyl sulfide と反応させてスルホニウム塩とした後、塩基で処理すると生成した *S*-イリドが Sommelet-Hauser 型の 2,3-シグマ転位を起こし、メチルチオメチル基がアニリンのオルト位に移る。この場合 (Gassman 反応), dimethyl sulfide の代わりに α -メチルチオケトン (または α -メチルチオアルデヒド) を用いると、転位体が一挙に閉環して、 β 位にメチルチオ基を持つインドールが生成する。このメチルチオ基は Raney Ni, LiAlH₄, NaBH₄ などでも還元的に除去できるうえ、 α -メチルチオケトンは α -ハロケトンと NaSMe との縮合で簡単に合成できる。また、反応機構からも明らかにように *N*-置換アニリンについても実施できるので、インドールの合成法として便利な反応のひとつである。



スルフィドとして α 置換 α -メチルチオケトンを用いると、中間体の脱水反応はインドレニンが生成する方向に進行するが、脱硫操作によりメチルチオ基を除去すれば、芳香化し、2,3-ジ置換インドールが生成する。なお、*m*-置換アニリンから出発すると二種の異性体 (4-置換および 6-置換インドール) が生成し、閉環方向を制御することは困難である。

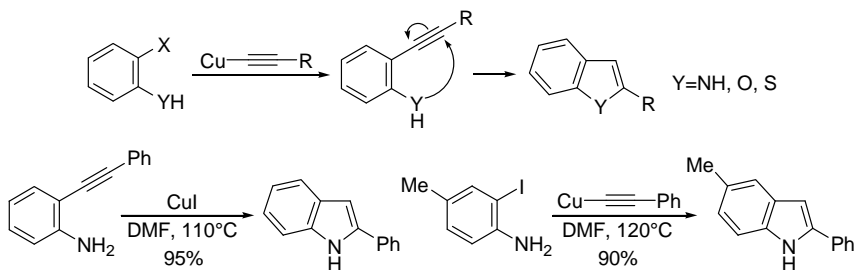


この方法を phenol に適用すれば, 2-methylbenzofuran が合成できる.

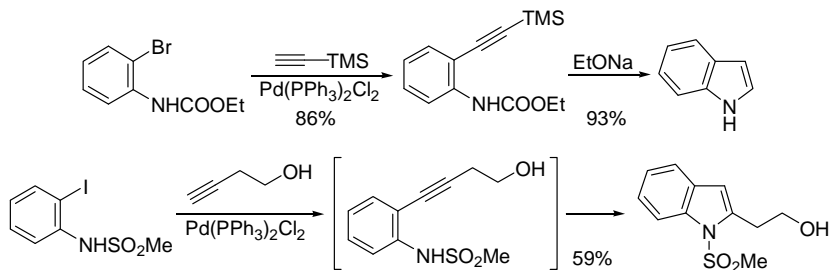


2.1.3 *o*-エチルアニリンの閉環

o-ethynylaniline を 600~700°C に加熱すると indole が生成するが, 収率も低く, 反応条件もきびしく, このままでは実用性に乏しい. しかし, 触媒として CuI を存在させるか, *o*-ハロアニリンと銅アセチリドとを DMF またはピリジン中で処理する方法を用いれば, それほどの高温を必要とせず, インドールに閉環させることができる. たとえば, *o*-(phenylethynyl)aniline をこの条件で処理すると, 2-phenylindole が高収率で得られ, *o*-ヨードアニリンと銅アセチリドとを 120°C に加熱しても, 2-置換インドールが生成する.



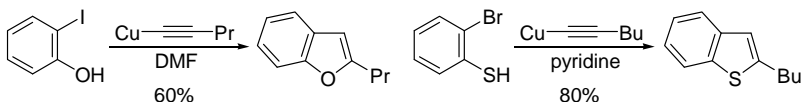
この方法は複雑な置換基を持つインドールの合成に適した方法には, 必ずしもなっていないが, アミノ基をエトキシカルボニル化するかスルホニル化すると閉環が簡単に起こる. また, 原料となる *o*-エチルアニリンの合成には, 今日では便利な方法が開拓されている.



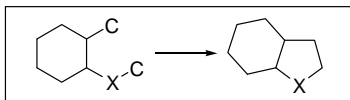
ベンゾフラン, ベンゾチオフェンの合成

上記の方法は, 次に示すように, *o*-ハロフェノールあるいは *o*-ハロチオフェノー

ルに適用することができる。



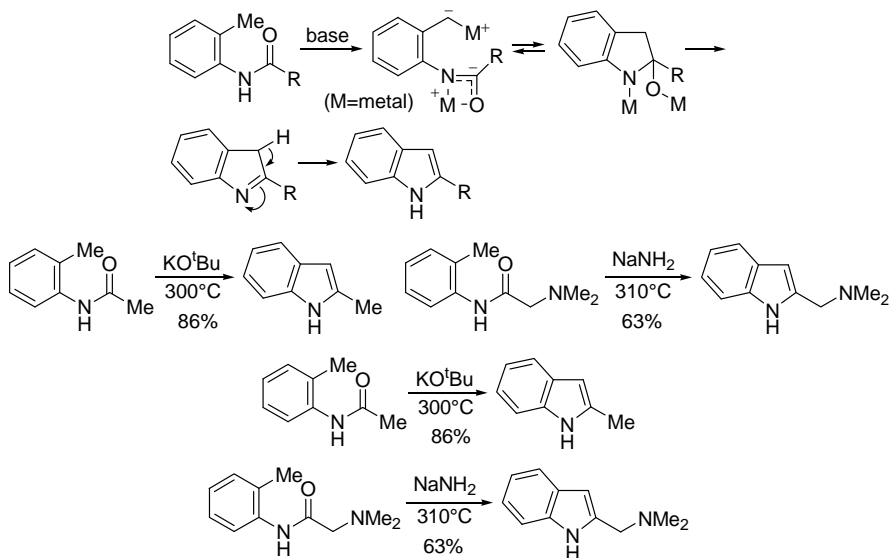
2.2 *o*-ジ置換ベンゼンからの合成 (2)



前節の合成法は 1 位と 2 位を結合する方法であるが、これに対し *o*-ジ置換ベンゼンから出発し、2 位と 3 位との結合形成を中心とする合成法が知られている。

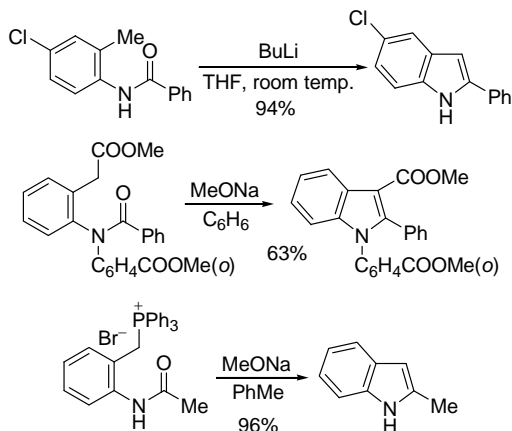
2.1.2 Madelung のインドール合成

o-アルキルアニドをアルコキシドのような比較的強い塩基と強熱すると、2-置換インドールが生成する。これが Madelung の合成法であり、Verley の改良法ではアルコキシドの代わりに、 NaNH_2 を用いて収率の向上を達成している。しかし、構造的に酸性度のあまり高くない *o*-トルイジンのメチル基からのプロトン引き抜きを行うため、反応条件がきびしくなり、それほどの応用は期待できない。



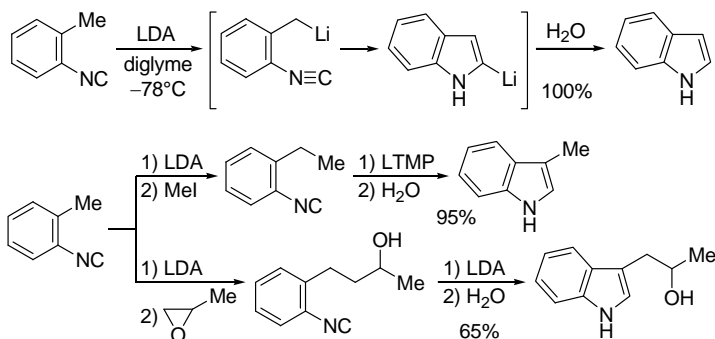
Madelung の方法を改良する方向としては、Verley の条件のような強い塩基を用い

るか、あるいはメチル基の活性を高めるかのいずれかである。butyllithium を用いて 4-chloro-2-methylbenzanilide を閉環するのは第 1 の方法の実例であり、オルト位のメチル基を活性メチレン基に変換するのは第 2 の方法の好例である。



2.2.2 *o*-アルキルフェニルイソシアニドの閉環

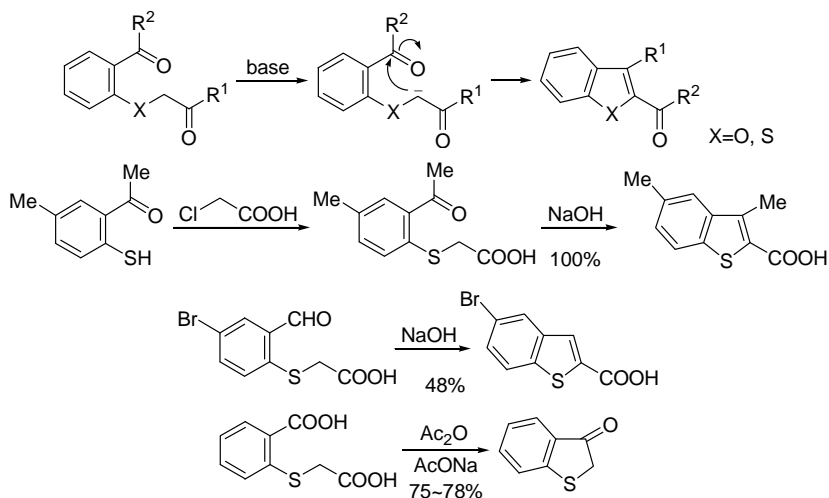
o-tolyl isocyanide を LDA で処理し *o*-(lithiomethyl)phenyl isocyanide とした後、室温に戻し水を加えると、indole がほぼ定量的に生成する。この *o*-リチオメチル体はハロゲン化アルキルやエポキシドのような求電子試薬によりアルキル化されるので、この処理を加えることにより、3-置換インドールも合成できる。



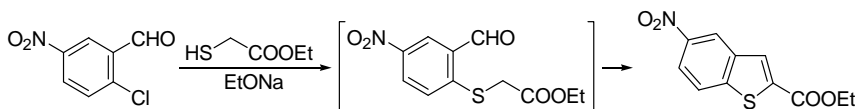
先にも述べたように、アミノ基という電子供与性の高い官能基がオルト位に存在するメチル基との閉環という点を考慮すれば、単にアミドを利用する Madelung の方法に比べ、アミノ基をイソシアニド基に変換したうえで、強い塩基を用いる本節の方法はより合理的である。

2.2.3 Hinsberg のベンゾチオフェン合成

o-アシルフェニルチオグリコール酸を希アルカリで処理すると、3-置換ベンゾチオフェン-2-カルボン酸が得られる。*o*-ホルミル体からも同様の処理により、3位に置換基を持たないベンゾチオフェン-2-カルボン酸が生成する。この反応は第1章のチオフェンの合成で説明した Hinsberg 反応の応用であり、硫黄原子とカルボニル基にはさまれたメチレン基からは、カルボアニオンが生成しやすいという性質が有効に生かされている。次に示すように、ベンゼン環上の置換基が閉環を阻害することもないので、広く利用することができる。なお、縮合剤として Ac_2O を用いて加熱すると、閉環後脱炭酸が起こり、2位に置換基を持たないベンゾチオフェンが得られる。



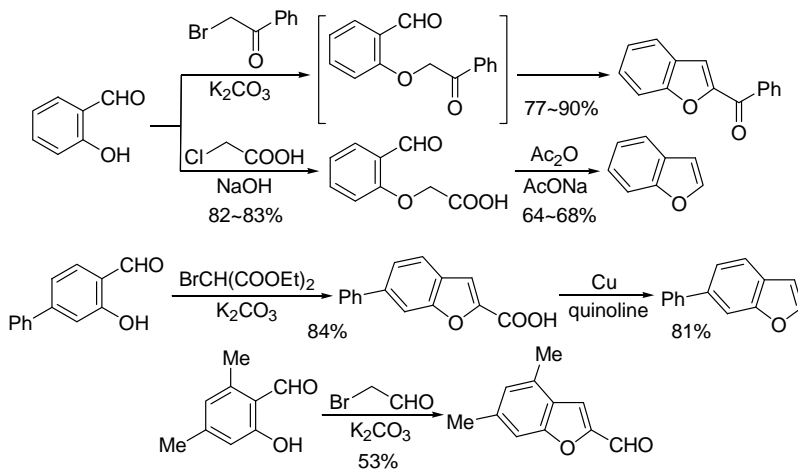
この反応で用いられる出発物質は、一般に *o*-アシルチオフェノールと monochloroacetic acid との縮合で得られるが、次に示すように、芳香族活性ハロゲン体とチオグリコール酸エステルとの縮合で合成する場合もある。たとえば、2-chloro-5-nitrobenzaldehyde のクロロ基はふたつの電子求引基で活性化されているので、求核的に ethyl thioglycolate で置換されるが、この際、一挙に閉環してベンゾチオフェンが生成する。



ベンゾフランの合成

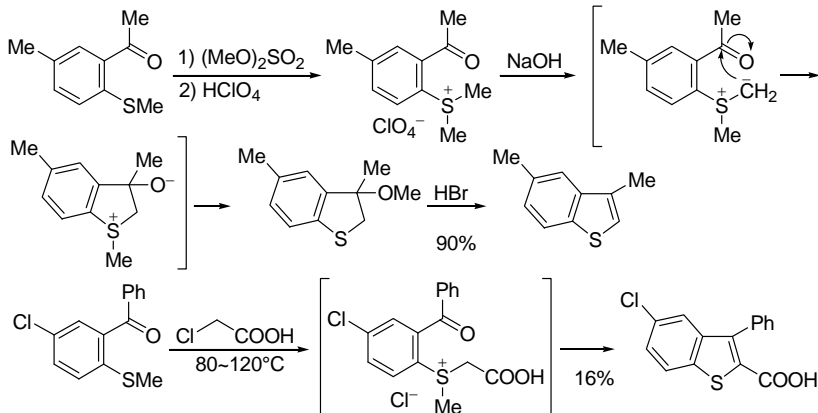
o-アシルフェノキシ酢酸や *o*-アシルフェノキシケトンも、同様条件下で脱水閉環

してベンゾフランを与える. 出発物質は *o*-アシルフェノールと α -ハロカルボン酸や α -ハロケトンとの縮合で容易に合成できるので, 便利な方法である. 反応条件によっては中間体が単離されることもあり, salicylaldehyde と bromomethyl phenyl ketone との縮合のように, 反応が一挙にベンゾフランまで進行することもある. また, 縮合剤として Ac_2O - NaOAc を用いて加熱すると, 脱炭酸が起こる例も知られている.

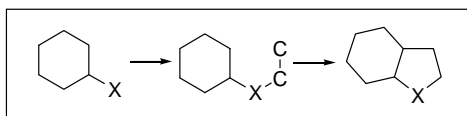


Krollpfeiffer のベンゾチオフェン合成

隣接カルボニル基を存在させる代わりに, 出発物質のエーテル型硫黄原子をアルキル化してスルホニウム塩とし, これから形成される *S*-イリドを用いてメチレン基を活性化したうえで, 閉環を行う方法が開拓されている. アルキル化剤として dimethyl sulfate および monochloroacetic acid を用いた例を示す.



2.3 モノ置換ベンゼンからの合成

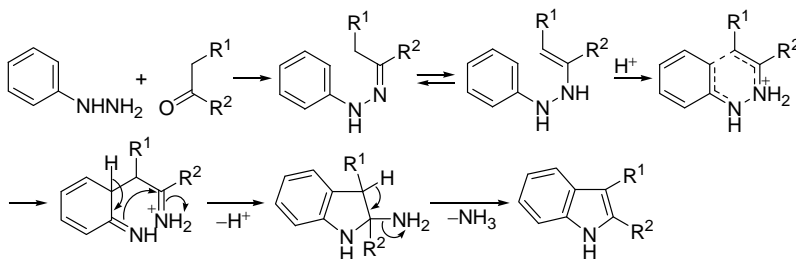


オルト位に閉環に関与する官能基を持たないアニリン（実際にはフェニルヒドラジン）やフェノール，チオフェノールを用い，芳香環上への求電子置換反応を直接利用してインドールやベンゾフラン，ベンゾチオフェンを合成する方法がある．本節ではそれらをまとめて解説する．

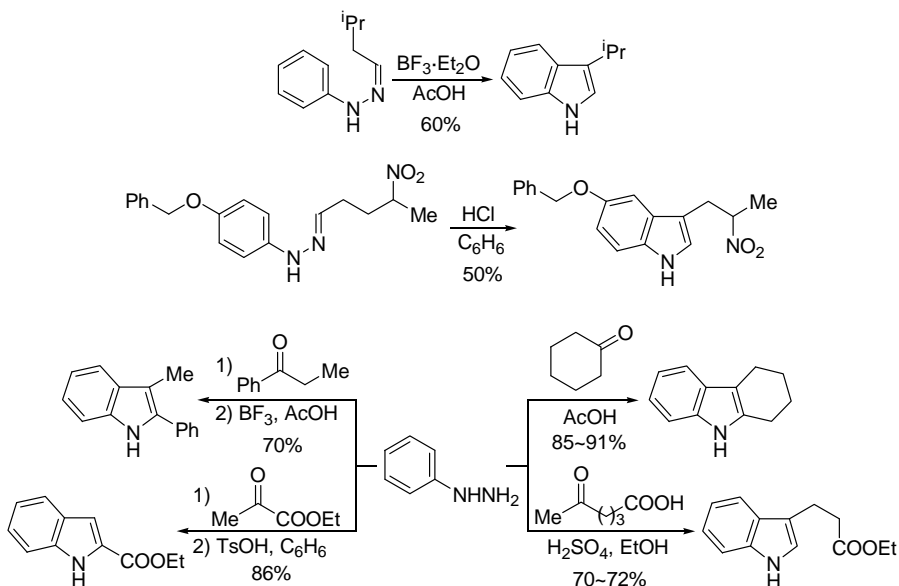
2.3.1 Fischer のインドール合成

Fischer は pyruvic acid と *N*-methylphenylhydrazine とから生成するヒドラジンを希塩酸と加熱すると，1-methylindole-2-carboxylic acid が生成することを発見した．これが今日インドールの合成法として，最も有用で広く用いられている Fischer のインドール合成の幕開けである．

反応経路はメチレンケトンの部分構造を持つアルデヒド，ケトンのフェニルヒドラジンが，酸触媒によりベンジジン転位と類似の反応を経て， NH_3 を放出しながら閉環しインドールになるものと考えられている．反応機構はまだ解決されていない部分も残ってはいるが，同位体の利用あるいは中間体の単離など，さまざまな実験により次に示す機構で説明されている．

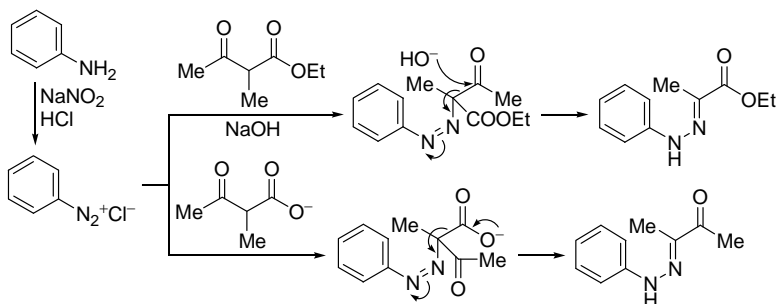


以下に例示するように，鎖状ケトン，アルデヒドにとどまらず，環状ケトンはもちろん，ジケトンやケトエステルも利用することができる．縮合剤についてもよく検討されており，各種のプロトン酸のほか， BF_3 ， ZnCl_2 などの Lewis 酸も有効と認められている．acetaldehyde phenylhydrazone から無置換インドールを合成する場合には，PPA が有効である．



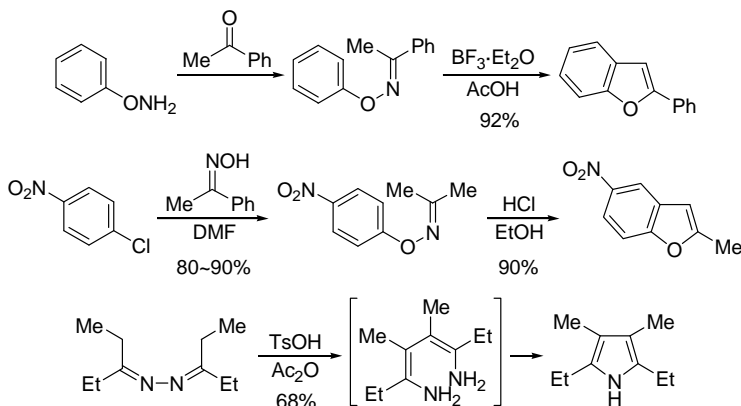
Japp-Klingemann 反応の併用

Fischer のインドール合成に利用されるフェニルヒドラゾンは、必ずしもフェニルヒドラジンとカルボニル化合物から合成されるだけではなく、活性メチレン化合物に対するジアゾカップリング反応を用いても合成できる。たとえば、アセト酢酸エステルのモノアルキル置換体を用いると、次に示すように、ジアゾカップリング反応に引き続く C-C 結合の切断が起こり、結果として、 α -ケト酸や α -ジケトンのヒドラゾンが得られ、これらは Fischer のインドール合成に利用できる。この活性メチレン基に対するジアゾニウム塩のカップリング反応は Japp-Klingemann 反応と呼ばれ、このほかにも種々の用途がある。



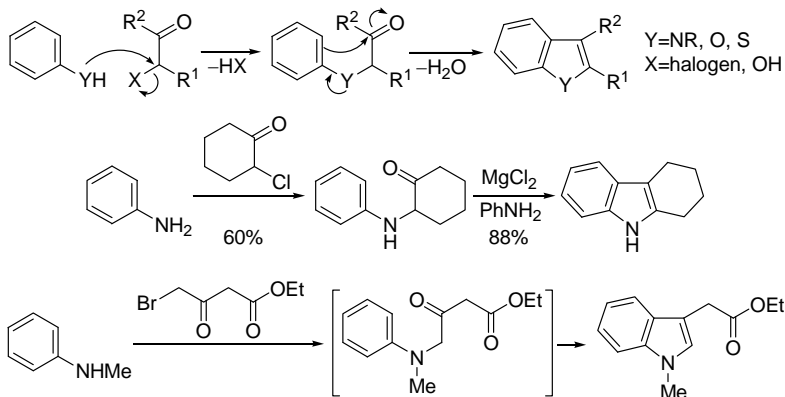
ベンゾフランの合成

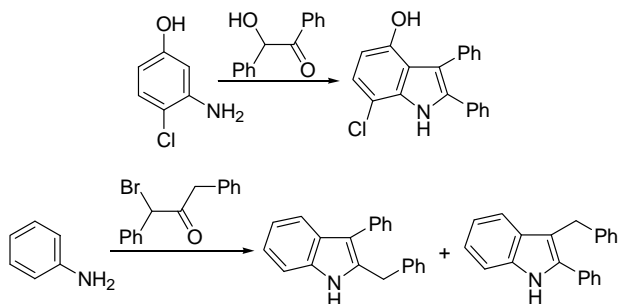
メチレンケトンオキシシムのフェニルエーテルを BF_3 で処理するとベンゾフランが生成する. この反応の合成的価値はともかくとして, Fischer 型の反応が必ずしも $-N=N-$ 結合を持つ化合物に限定されるものではないことを示す実例である. また, ケタジン (ジアルキリデンヒドラジン) を酸で処理すると, ピロールが生成する反応も Fischer インドール合成の類似例と考えられる.



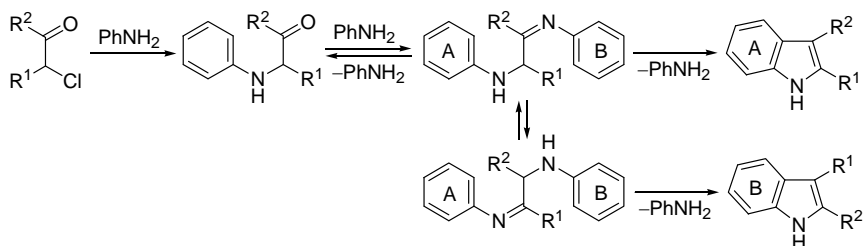
2.3.3 Bischler のインドール合成

α -ハロケトン, α -ヒドロキシケトン (あるいは α -アニリノケトン) と芳香族アミンとから, インドールを合成する方法を Bischler のインドール合成法という. この合成法は一般式で示せば次のようになり, 中間体である α -アニリノケトンの求電子脱水閉環反応であるが, しばしば二種の位置異性体が混合物として生成することは閉環に至る経過が, 必ずしも単純でないことを示すものである.





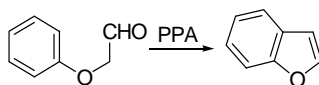
異性体の生成機構は、中間体のアニリノケトンにさらに過剰のアニリンが反応して閉環するものであろう。アニリノ基の移動については詳細に検討されているが、ここではその経路の概要を示すにとどめる。

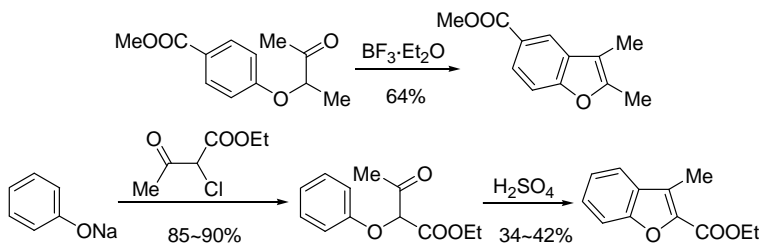


この合成法は α -ハロケトンと過剰の芳香族アミンと縮合剤の存在下に加熱し、中間体であるアニリノケトンと単離することなく、インドール閉環まで一挙に進めるのが通常の実験方法であるので、目的とするインドールの2位, 3位の置換基が異なる場合には異性体の生成についての注意が必要である。

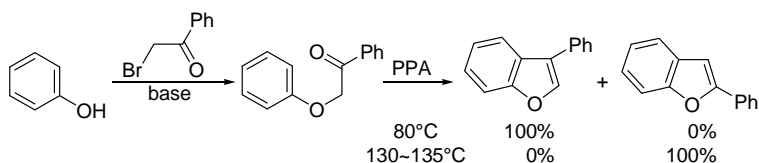
ベンゾフランおよびベンゾチオフェンの合成

Bischler のインドール合成法と同じ様式の合成法が、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンの場合にも成立する。ベンゾフランについてはいえば、 α -フェノキシアルデヒド、 α -フェノキシケトン、フェノキシ酢酸あるいはそれらの等価体の酸性条件下の閉環である。縮合剤は H_2SO_4 , P_2O_5 , $POCl_3$, PPA, $ZnCl_2$, BF_3 , $TiCl_4$ などの酸性試薬である。出発物質も入手しやすいものが多いので、この方法が現在最も利用されているベンゾフラン合成法である。たとえば、ethyl α -chloroacetoacetate を α -ハロケトンとして用いれば、2位にカルボキシル基を持つベンゾフランが得られる。

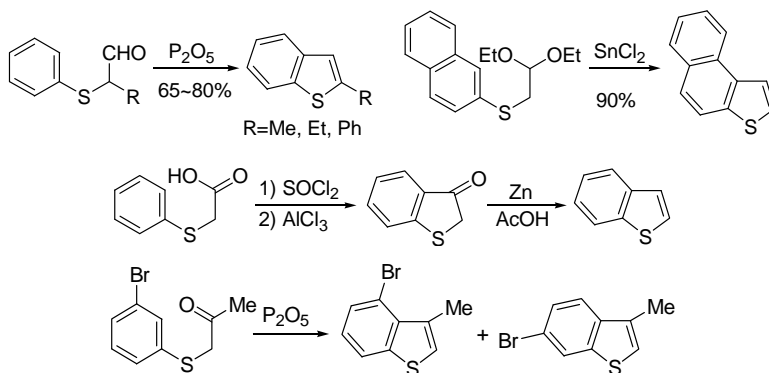


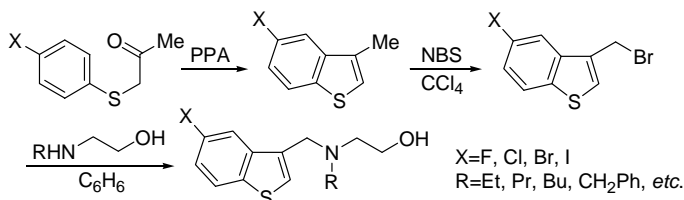


インドールについて述べた置換基の移動はこの場合にも認められる。特に、ハロゲン化フェナシルから出発する際のアリール基の転位は、反応温度や溶媒により微妙に変化するので要注意である。たとえば、phenacyl bromide と phenol から得られる 2-phenoxyacetophenone の場合、PPA と 80°C に加熱すると 3-phenylbenzofuran のみが得られるが、同じ反応を 130~135°C で行なうと 2-phenylbenzofuran のみが生成し、その中間の温度では両者の混合物が得られる。転位の機構は必ずしも Bischler のインドール合成法の場合と同一ではないが説明は省略する。



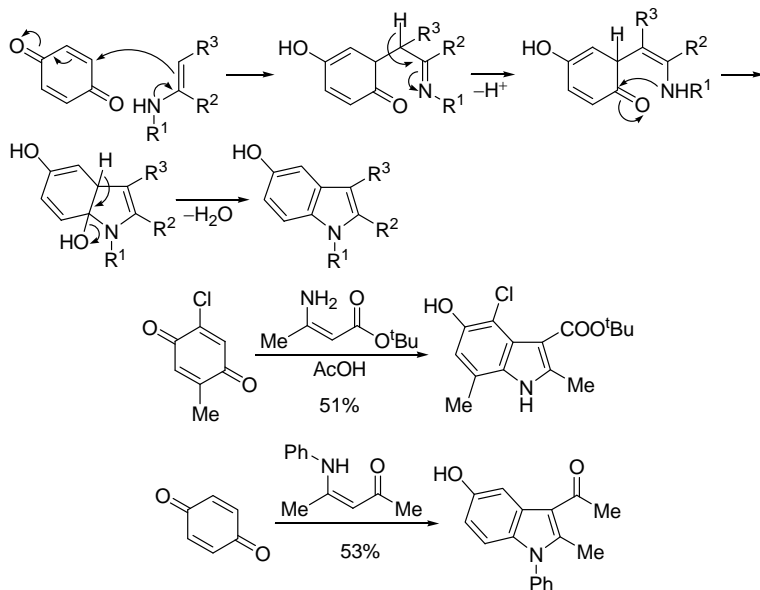
同じ型の反応を用いてチオフェノールからベンゾチオフェンが合成できる。閉環試薬としては PPA がすぐれていること、しばしば 2 位、3 位での置換基の転位が起こること、3-置換チオフェノールからは 2 種の位置異性体が生成することなど、反応の内容はベンゾフラン合成の場合と同様である。なお、最後の合成例は薬理活性物質探索のために行われたものであり、本合成法利用の一端を示すものである。





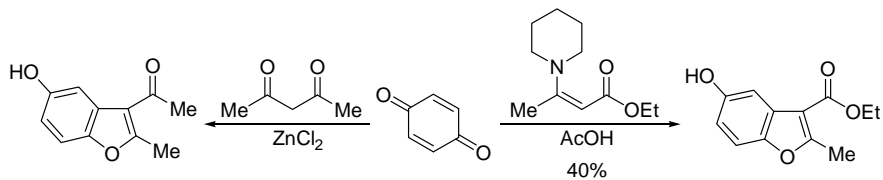
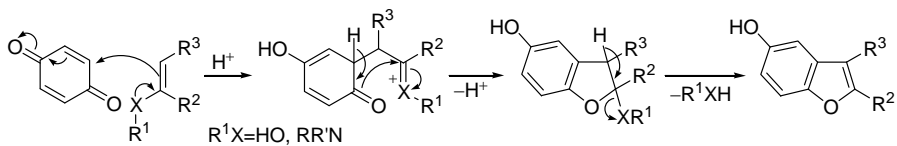
2.4 *p*-キノンからのインドール合成

2.3 節で述べた合成法と形式の異なるもうひとつのモノ置換ベンゼンからのインドール合成法に Nenitzescu の方法がある。この方法は NH₃ と β-ジケトンまたはアセト酢酸エステルとから得られる β-アミノエノン, または 3-アミノクロトン酸エステルと *p*-ベンゾキノンをと酸性条件下で縮合させる方法であり, 5-ヒドロキシインドールの合成法としてすぐれている。



ベンゾフランの合成

Nenitzescu のインドール合成に用いる β-アミノエノン を β-ジケトンや β-ケトエステルに代えて, 同様に *p*-ベンゾキノんと反応させると, 5-ヒドロキシベンゾフランが生成する。また, ethyl acetoacetate と piperidine との縮合によって得られる ethyl 3-piperidinocrotonate を用いても, ベンゾフランが得られる。



第3章 ピリジンおよび単環ジアジンの合成

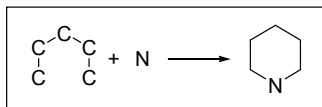
—π 欠如単環化合物の環合成—

ほとんどの成書は含窒素 6 員環化合物の環合成を、まず窒素原子 1 個の場合についてまとめ、章を改めて窒素原子 2 個の場合についてまとめる方法を採用している。具体的には、ピリジン、キノリン、イソキノリン、アクリジン、フェナントリジンをひとまとめに、ジアジンおよびベンゾジアジンを次の分類項目としている。本書では、環内窒素原子の数にかかわらず、単環は単環で、双環は双環でまとめたが、その理由は単環には鎖状化合物を閉環するという、双環の構築にはベンゼンの化学を応用するという、環合成の共通性があると考えたからである。ただし、本章で扱う環は前章までのようなヘテロ原子が異なるのではなく、環内窒素原子の位置の違いであるため、母核ごとの順序で記述した。



3.1 ピリジンの合成

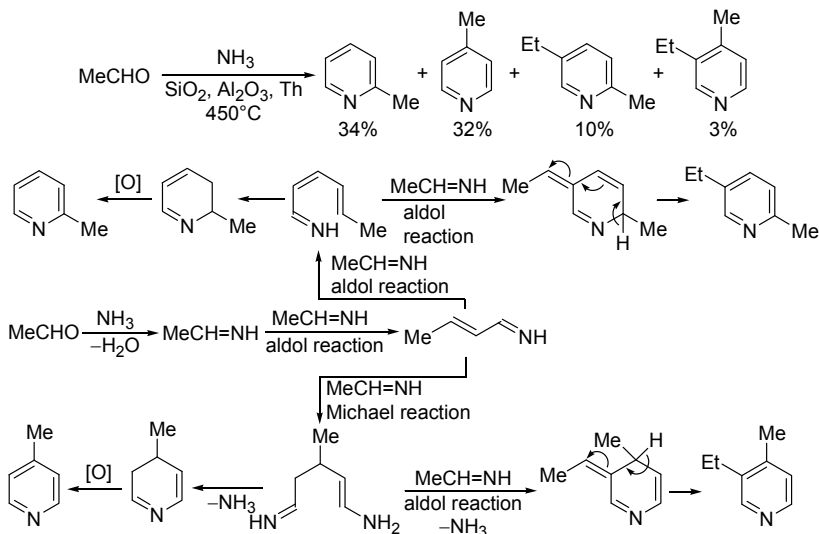
3.1.1 Chichibabin のピリジン合成



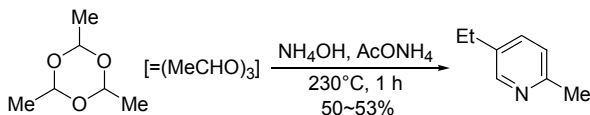
脂肪族アルデヒドやケトンまたはそれらの混合物を NH_3 と加熱すると、ピリジン同族体が生成する。Chichibabin の合成法と呼ばれるこの反応は実験室的手法ではないが、現在工業的に使用されている。

この反応は液相法（アルデヒド、ケトンおよび NH_3 を含水エタノールに溶解し封管中 $150\sim 250^\circ\text{C}$ に加熱）と気相法（ Al_2O_3 、 SiO_2 などを入れた管を $250\sim 500^\circ\text{C}$ に加熱し、この中にアルデヒド、ケトンおよび NH_3 の混合蒸気を通す）とに分れるが、どちらの場合でも単一物が生成することはない。たとえば、acetaldehyde を NH_3 とを気相法で処理すると、2-methylpyridine, 4-methylpyridine, 5-ethyl-2-methylpyridine, 3-ethyl-

4-methylpyridine などが生成する。生成経路はアルドール縮合、イミン形成、Michael 付加反応などが複雑にからみ合って進行すると考えられる。

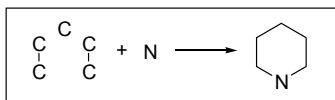


液相法で paraldehyde を NH_3 と処理すると 5-ethyl-2-methylpyridine が生成するが、気相法でも同様の結果が得られる。5-ethyl-2-methylpyridine が安価に市販され、別名 aldehydecollidine と呼ばれているのはこのためである。



現在、安価に入手できるアルキルピリジンは石炭タール塩基の分留で製造されるものを除き Chichibabin 法で合成されている。

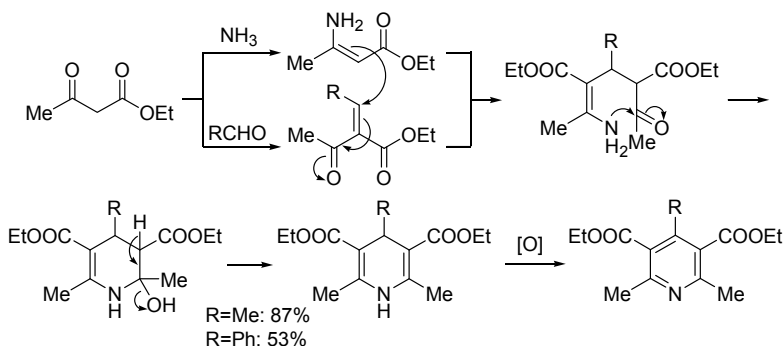
3.1.2 Hantzsch のピリジン合成



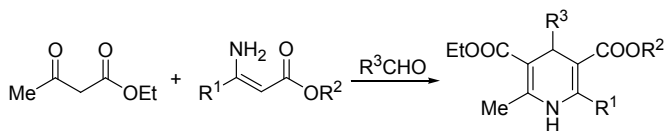
β -ジケトンあるいは β -ケトエステルのような活性メチレン化合物を NH_3 の存在下アルデヒドと縮合させると、1,4-ジヒドロピリジンが生成するが、この成績体は容易に酸化されて芳香化する。この反応が Hantzsch のピリジン合成法であり、アルデヒ

ドとしては脂肪族，芳香族のいずれも用いられる．酸化試薬としては窒素酸化物を用いるのが普通であるが， CrO_3 や単体硫黄などが使用された例もある．

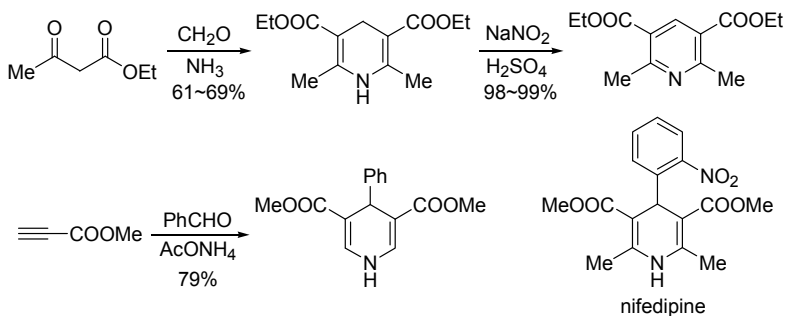
この反応は形式的には2分子の活性メチレン化合物，各1分子のアルデヒドおよび NH_3 の脱水縮合閉環であるが，各成分がどのような順序で結合するかは推定の域を出ない部分もあるが，まず，活性メチレン化合物と NH_3 とが脱水縮合してエナミンを形成すると考えられる．事実，別途に合成した ethyl 3-aminocrotonate 1モルと ethyl acetoacetate 1モル，それにアルデヒド1モルを混合して加温すると，反応はより円滑に進行する．以下に ethyl acetoacetate を例にとって反応経路を示す．



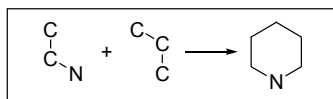
通常，Hantzschの合成法によれば対称構造の1,4-ジヒドロピリジンが生成するが，エナミンと β -ケトエステルとを用いると3位，5位の置換基が異なる誘導体を選択的に合成できる．



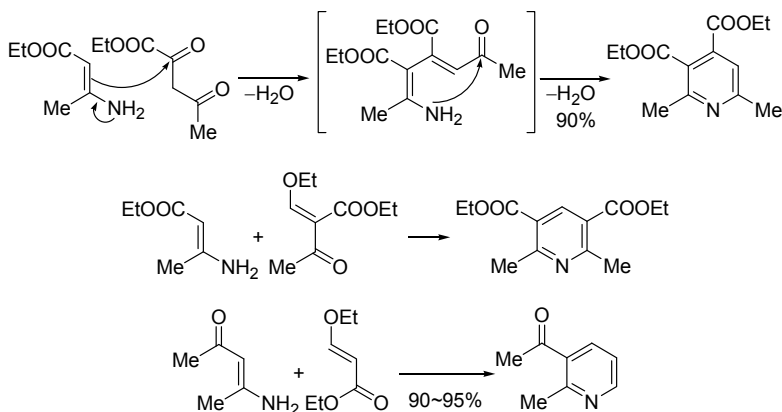
この合成法で formaldehyde を用いれば4位無置換体が，また methyl propynoate を用いれば2，6位無置換体が生成する．しかし，基本的に多置換体の合成法であり，しかも導入し得る置換基も限られるので，有名な反応ではあるが，それほど利用されていなかった．この反応が注目されるようになったのは，*m*-nitrobenzaldehyde と ethyl acetoacetate とからの成績体 (nifedipine) が冠血管拡張薬として実用に供され，それに伴って周辺化合物の探索合成が行なわれるようになってからである．1-置換体および4,4-ジ置換体を合成する場合は， NH_3 の代わりに第1アミンを，アルデヒドの代わりにケトンを用いる．



3.1.3 1,3-ジカルボニル化合物からの合成

A. β -アミノエノンとの縮合による合成

ethyl 3-aminocrotonate のような β -アミノエノンと 1,3-ジカルボニル化合物と縮合させると、多置換ピリジンが 1 段階で生成する。内容的には 3.1.2 項の Hantzsch の合成法と近似している手法であるが、形の上では 3+3 \rightarrow 6 型の環合成であるので、別項目として扱う。

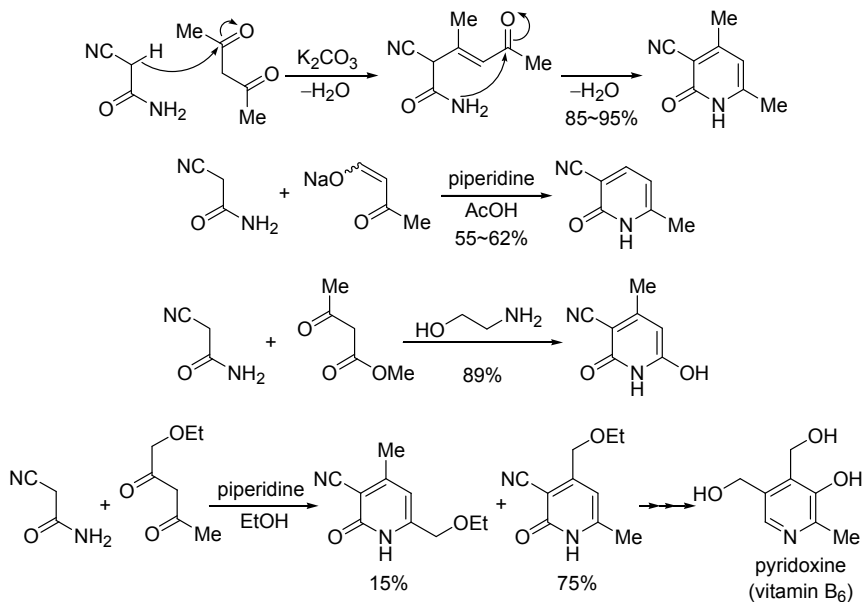


上記第 2 例において β -アミノエノンと縮合させる物質は、diethyl ethoxymethylne-acetoacetate と呼ばれる化合物であり、ethyl acetoacetate を Ac_2O 中 triethyl orthformate と加熱することで容易に合成できる。エトキシメチレン基がアルデヒド等価の機能を持つので、この化合物は一種のアルデヒドカルボン酸であり、ピリジン合成だけ

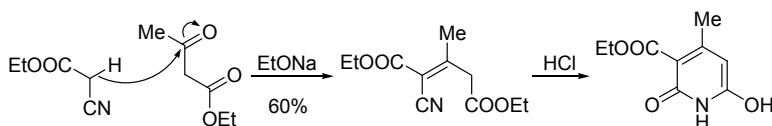
でなく、種々の含窒素ヘテロ環の合成に利用される (p.42, 56 参照)。

B シアノ酢酸誘導体との縮合による合成

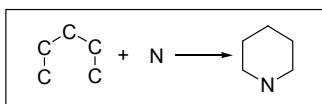
β -アミノエノンの代わりに cyanoacetamide を用いると、カルバモイル基が閉環に関与し 2-ピリジノンが得られる。この反応は古く pyridoxine (vitamin B₆) の合成に利用されたこともあり、出発物質が安定なため、使用し易い手段である。この反応は必ずしも位置選択的に進行せず、2 種の位置異性体が同時に生成することがあり、事実、pyridoxine の合成に用いられた次の反応でも、目的としない異性体が副生している。このように閉環方向の違いにより位置異性体が生成することは、非対称鎖状化合物からの環合成ではかなり一般的である。



ethyl cyanoacetate と ethyl acetoacetate とを塩基存在下で反応させると、前者の活性メチレン基と後者のカルボニル基とでアルドール型脱水縮合した成績体が得られる。これを塩酸で処理するとシアノ基の加水分解で生じたカルバモイル基がエトキシカルボニル基と反応し、1,6-ジヒドロキシピリジンが得られる。

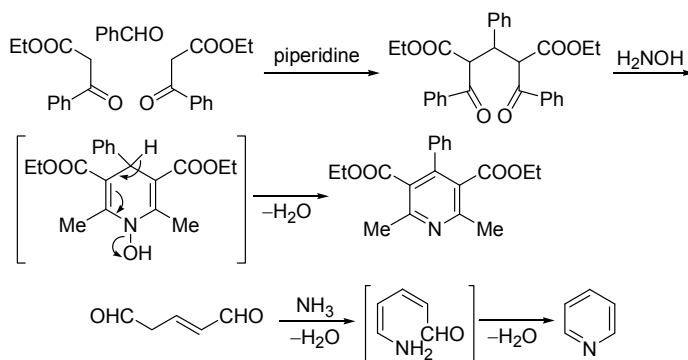


3.1.4 1,5-ジカルボニル化合物からの合成



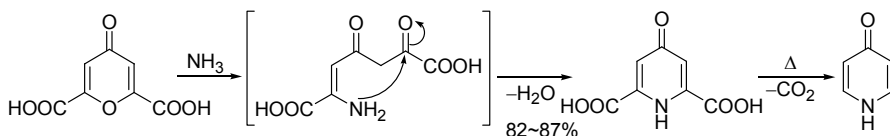
A. Knoevenagel の合成法

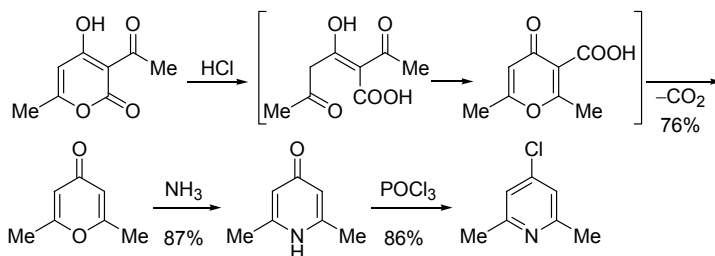
β -ケトエステルに塩基の存在下アルデヒドを縮合させ、1,5-ジカルボニル化合物を合成し、次いで NH_2OH と加熱すると Hantzsch の合成法で最終的に得られる誘導體と同じ形の化合物が得られる。形式だけでなく内容からみても、Hantzsch の合成法の手順を前後させたものであるが、 NH_3 の代わりに NH_2OH という酸化状態の高い化合物を窒素源に用いてジヒドロピリジンの生成を回避している。glutaconaldehyde に NH_3 を作用させると、pyridine が生成する反応は殆ど実用性がないが、この合成法の原型といえる反応である。



B. ピロンからの合成

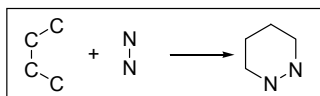
4-ピロンは加水分解により 1,3,5-トリケトンに移行するので、1,5-ジカルボニル化合物等価体と考えることができる。4-ピロンに NH_3 を作用させると 4-ピリジノンが得られる反応も、中間体の構造を考えれば Knoevenagel の方法の変法といえる。4-ピリジノンは POCl_3 との反応により、容易に 4-クロロピリジンに変換されるので、4位のカルボニル基の存在は芳香環形成の障害にならない。原料となる 4-ピロンの合成が容易な場合は、ピリジンの合成法として便利である。



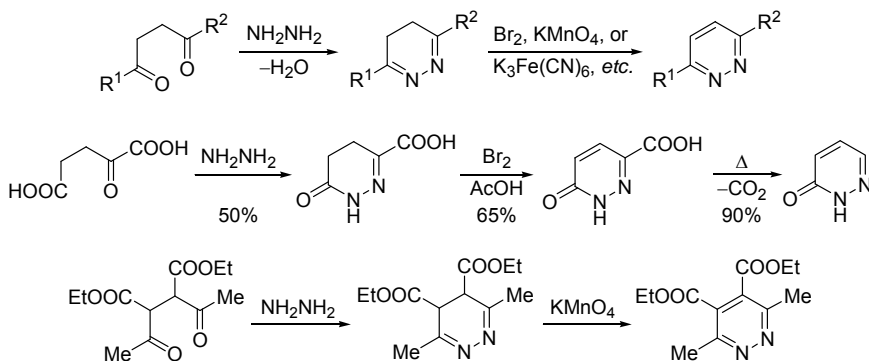


3.2 ピリダジンの合成

3.2.1 1,4-ジカルボニル化合物からの合成



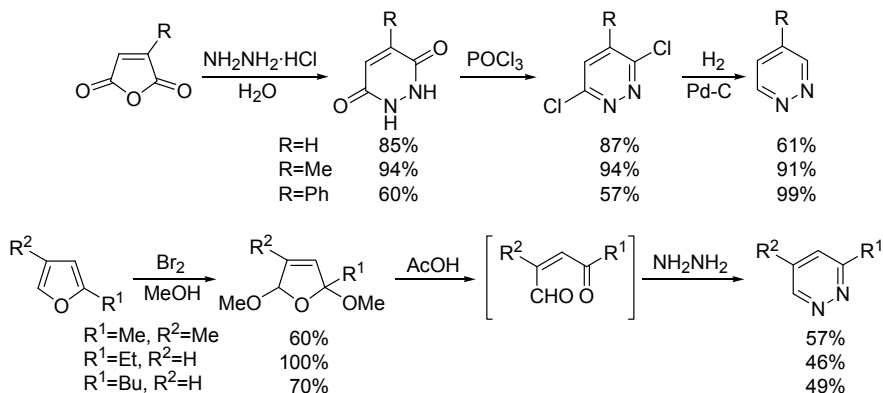
γ -ジケトンに NH_2NH_2 を作用させると、ヒドラゾンの生成に止まらず、4,5-ジヒドロピリダジンが生成し、ジヒドロ体は容易に酸化され芳香化する。出発物質はケトンに限定される必要はなく、アルデヒド、エステル、ニトリルなどでも閉環は同様に進行する。



この方法の原料となるカルボニル化合物はピロール合成における Paal-Knorr 法 (p.7 参照) と同じであり、カルボニル基の間を NH_3 で閉環するか、 NH_2NH_2 で閉環するかの違いである。

直接芳香環を合成するためには、不飽和 1,4-ジカルボニル化合物を用いるほうが合理的である。maleic anhydride と NH_2NH_2 との反応は、この原型といえるものである。

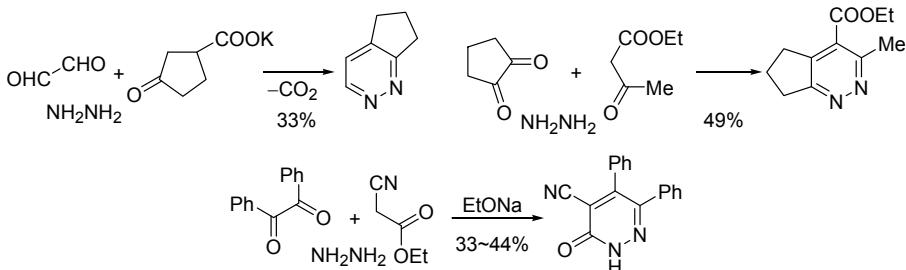
水酸基を持たない誘導体を合成する場合は、不飽和 γ -ジケトン、ケトアルデヒド、ジアルデヒドを利用するが、これらの不飽和体はフランの酸化的開環で合成できる (p.90 参照)。



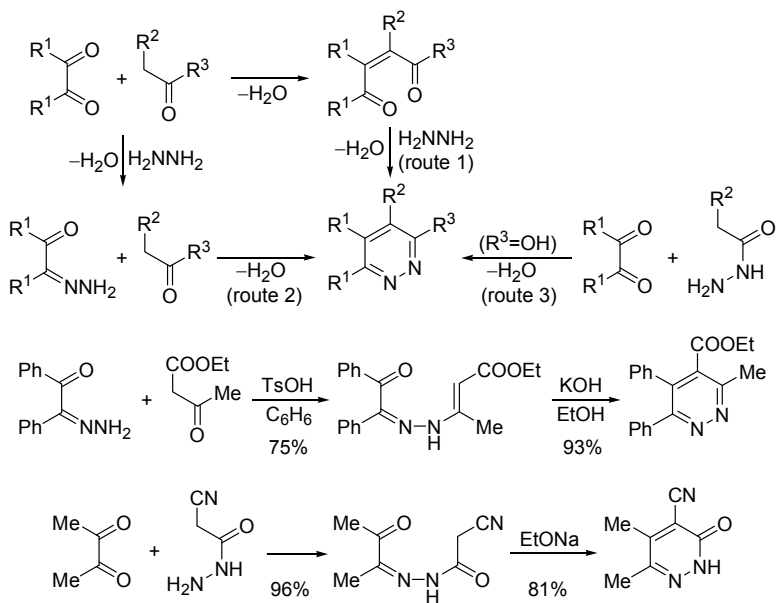
3.2.2 1,2-ジカルボニル化合物からの合成



α -ジケトンと活性メチレン化合物とを NH_2NH_2 の存在下塩基を用いて縮合させると、3成分が組み合わさり多置換ピリダジンが得られる。 α -ジケトンとしては、diacetyl, pyruvaldehyde, glyoxal などの脂肪族化合物だけでなく、benzil のような芳香族ケトンも利用できる。活性メチレン化合物としては propionic acid のような脂肪族カルボン酸のほか、シクロアルカノンを含むモノケトンも利用可能であるが、収率の面からは、アセト酢酸エステル、マロン酸エステル、シアノ酢酸エステル、フェニル酢酸エステルなどの活性メチレン化合物を用いるほうが有利である。

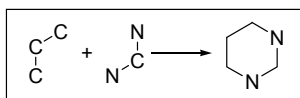


この反応は必ずしも収率がよいとはいえないが、一段階反応であり、組み合わせる材料も豊富なので便利な合成法である。環形成の経路は α -ジケトンと活性メチレン化合物とがアルドール型に縮合し、1,4-ジカルボニル化合物となり、これが NH_2NH_2 と縮合するものであれば（経路 1）、3.2.1 項の反応経路と同様であるが、実際はそれほど単純には考えられない。1,2-ジケトンモノヒドラゾンが生成し、次いで活性メチレン化合物と縮合する経路も考えられるし（経路 2）、カルボン酸の場合には、まずヒドラジドが形成されると考えることもできる（経路 3）。事実、経路 2、3 に相当する中間体からピリダジンを合成した例もある。

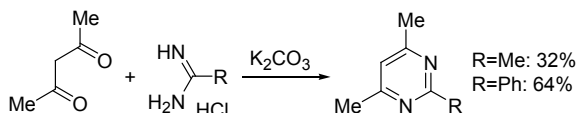


3.3 ピリミジンの合成

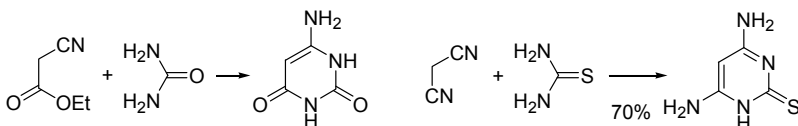
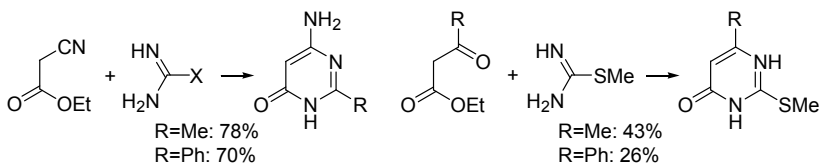
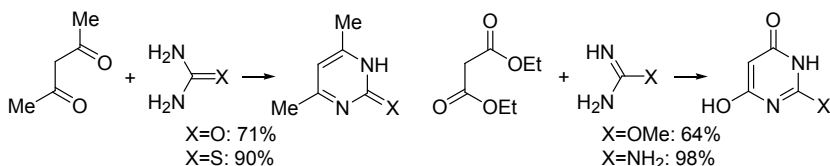
3.3.1 Pinner のピリミジン合成



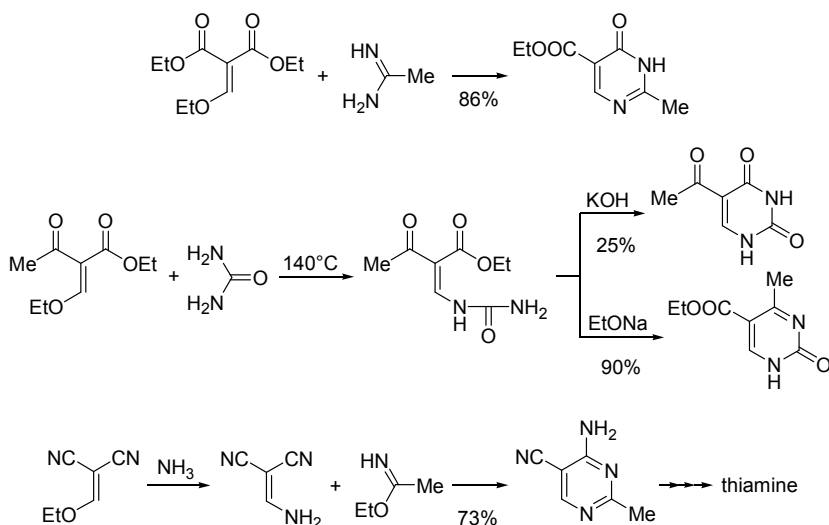
acetylacetone に代表される β -ジケトンとアミジンとを弱塩基とともに放置するとピリミジンが生成する。この反応が狭義の Pinner のピリミジン合成法である。



炭素原子 3 個の成分としては、他に β -ケトアルデヒド、 β -ジアルデヒド、 β -ケトエステル、 β -ジカルボン酸、あるいはそれらの等価体が用いられる。炭素原子 3 個の成分の官能基の種類を選ぶことにより、ピリミジンの 4 位 (6 位) に水素、アルキル基、アリアル基、水酸基、アミノ基などを自由に導入できる。アミジンに対応する閉環材料としては、urea, thiourea, guanidine, さらには *S*-アルキルチオ尿素といった誘導体が利用できる。これらの閉環材料の構造に対応して、2 位に水酸基、メルカプト基、アミノ基、*S*-アルキル基などが導入される。

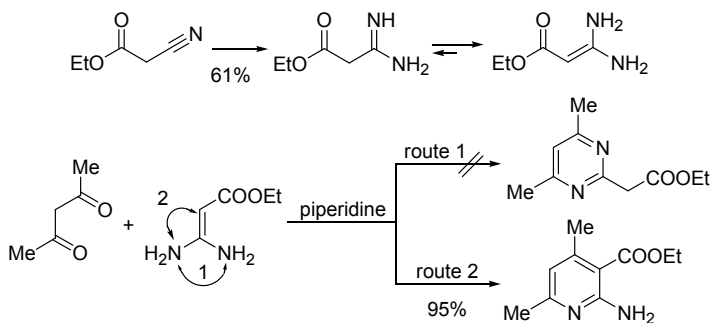


また、ethyl acetoacetate から合成したエトキシメチレン体を用いた場合は、反応条件により閉環方向が異なる場合があるので、注意する必要がある。このように閉環方向が異なる場合があるとしても、エトキシメチレン体を経由する方法は、5 位に炭素官能基を持つ誘導体を閉環反応で合成するのに便利な手段である。malononitrile から出発して同様の操作で合成することができる 4-amino-2-methylpyrimidine-5-carbonitrile は、かつて thiamine (vitamin B₁) の合成に用いられた。下の例では、閉環に先立ってエトキシメチレン体をアミノメチレン体に誘導しているが、本質的な差はない。

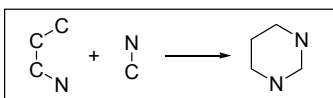


このように C-C-C 側にも N-C-N 側にもいろいろな型の化合物が用いられ、これらの組み合わせにより、多くの誘導体を合成できる。現在では、Pinner のピリジン合成法といえば、これらの反応全体をさすものと思っさしつかえない。

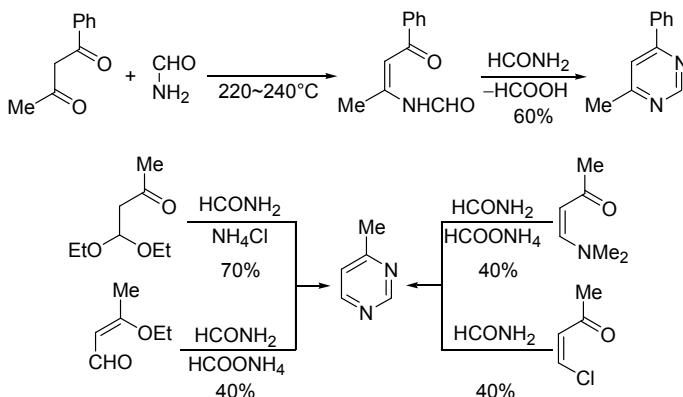
Pinner の合成法で用いられるアミジンは、一般にニトリルとアルコールの混合物に塩化水素を通過してイミドエステルとし、これに NH_3 を作用させて合成し、通常塩酸塩の形で保存する。この操作によって、ethyl cyanoacetate を対応するアミジンに誘導することも可能であるが、電子求引基を持つアミジンを Pinner の合成法の一般条件である塩基性で β -ジケトンと縮合させると、ピリジンは生成せず（経路 1）、2-アミノピリジンが生成する（経路 2）。この例から明らかなように、アミジンの反応する点が N-C-N とか N-C-C とかの違いであり、ピリジン閉環あるいはピリジン閉環といっても、実は僅かな違いにしかすぎない。



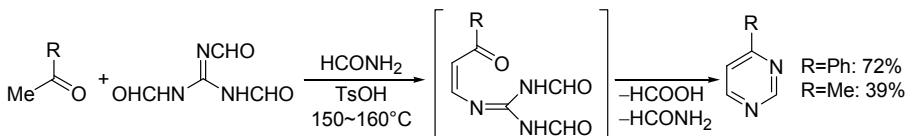
3.3.2 Brederick のピリミジン合成



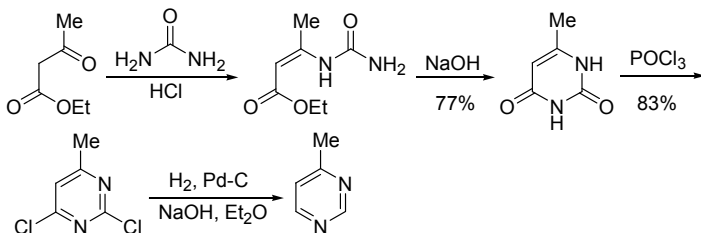
benzoylacetone のような β -ジケトン を酸触媒の存在下 formamide と加熱すると、4,6-ジアルキルピリミジンが得られる。この反応は中間に *N*-アシルエナミノケトン型化合物を経由するものと考えられ、5+1 \rightarrow 6 型の反応とみなすこともできるが、3.3.1 項の反応と異なる 4+2 \rightarrow 6 型の反応としても分類できる。この合成法は種々の β -ジケトン等価体を用いても可能である。



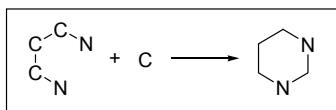
また、acetophenone や acetone を formamide 中 tris(formylamino)methane と加熱すると、4-phenylpyrimidine や 4-methylpyrimidine が生成する反応も類似の反応である。



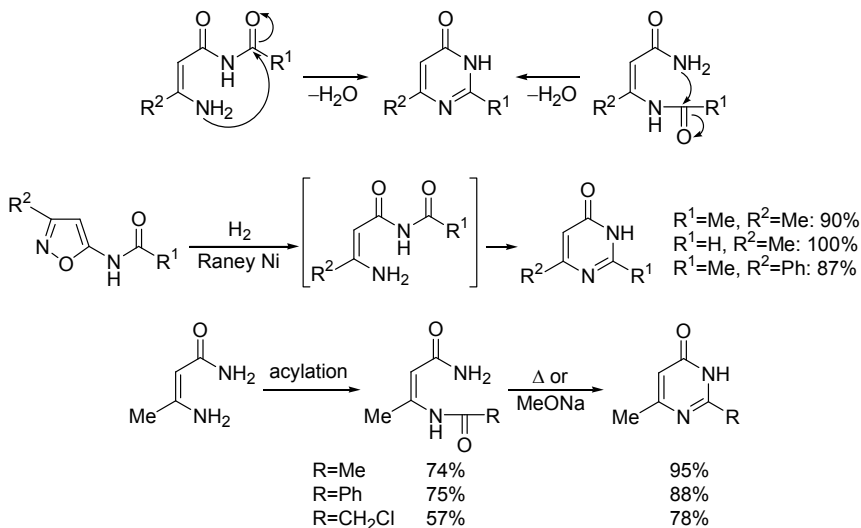
Brederick によって開発されたこの一段階ピリミジン合成法は、モノアルキル、ジアルキルピリミジンのような簡単な置換体を合成する場合便利である。たとえば、4-methylpyrimidine を別の方法で合成しようとするれば、次に示すような Pinner の合成法に頼ることになり、各段階の収率は低くないものの、反応段階が多く操作上煩雑である。



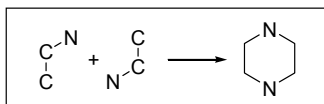
3.3.3 Shaw のピリジン合成



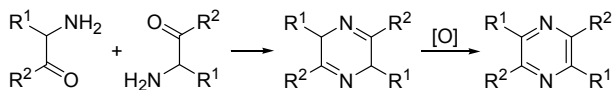
5-アシルアミノイソキサゾールを還元開環するか (p.173 参照), 3-アシルアミノクロトンアミドを熱またはアルカリで処理すると, 2-置換4-ピリジノンが生成する. アシル化に用いたカルボン酸の残基が 2 位置換基となるので, 2 位に炭素官能基を導入する方法として利用することができる.



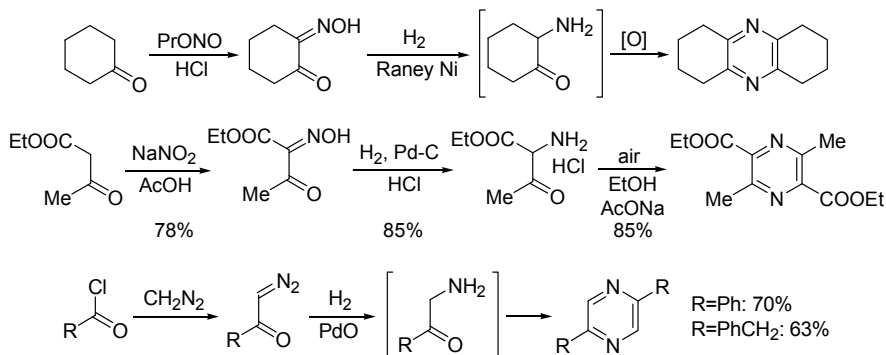
3.4 ピラジンの合成

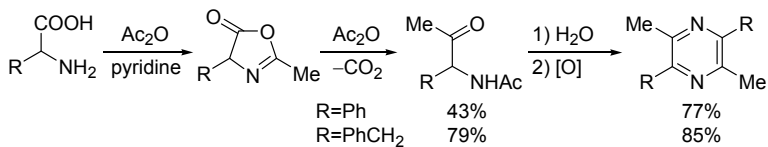
3.4.1 α -アミノカルボニル化合物の自己縮合

α -アミノケトンの塩酸塩は安定であるが、遊離塩基は不安定で2分子間で脱水環化してジヒドロピラジンになる。ジヒドロ体は酸化されやすく、 HgCl_2 , KMnO_4 , Br_2 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ などの酸化剤によってだけでなく、空気酸化によっても芳香化することがある。したがって、 α -アミノケトンの合成はただちにピラジンの合成を意味するが、この方法の唯一といってよい欠点は、対称置換体しか合成できないことである。

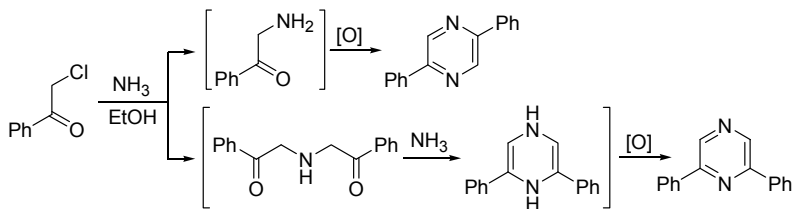


α -アミノケトンの合成法は種々あるが、ピラジン合成に利用されている例として、次の方法を挙げるができる。活性メチレン化合物を酸性条件下 NaNO_2 または亜硝酸エステルでニトロソ化し、これを適当な方法（接触還元, SnCl_2 , Zn-AcOH など）で還元するか、酸塩化物に diazomethane を作用させて合成するジアゾケトンを経由して Pd 触媒下に接触還元するか、あるいは α -アミノ酸を Ac_2O と加熱して生成する α -アセチルアミノケトン（Dakin-West 反応）を塩基性で加水分解すると、 α -アミノケトンが生成する。このようにして合成した α -アミノケトンを2量化すれば、2,5-ジ置換ピラジンが生成する。

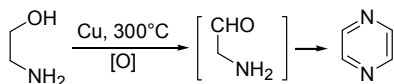




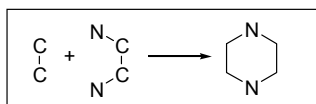
また、 α -ハロケトンをも NH_3 で処理しても、原則として α -アミノケトンの自己縮合を経由して、ピラジンが生成するが、位置異性体が副生することがある。



なお、2-aminoethanol を Cu 触媒の存在下に 300°C で酸化すると pyrazine が得られるが、実験室的方法ではない。この反応の中間体は 2-aminopropionaldehyde であり、これまで述べてきた反応の最も単純な例である。

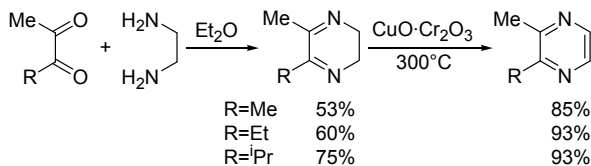


3.4.2 1,2-ジカルボニル化合物からの合成

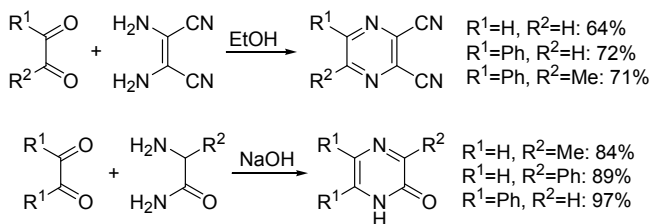


3.4.1 項の手法が 3+3→6 型の合成法であるのに対し、本項の合成法は 2+4→6 型の方法である。前者は対称置換のピラジンを合成するのに適し、後者は非対称置換体の合成に有効である。

α -ジケトンと 1,2-ジアミンとの縮合によるピラジンの合成は、有機化学の基本的反応のひとつであるカルボニル基とアミノ基とから $\text{C}=\text{N}$ 結合を形成することを 2 箇所同時に行なうことである。 α -ジケトンとしては benzil のような芳香族ジケトンを用いることもでき、問題はないが、ジアミンとしては ethylenediamine 以外は実例が少ない。

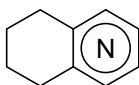


特殊な例として、 α -ジケトンと 2,3-diaminomaleonitrile (HCN の 4 量体) との縮合による 2,3-ジシアノピラジンの合成が知られている. この方法は芳香環が直接生成する点に特徴があるが, 同様に酸化を必要としない非対称置換ピラジンの実用的合成法として, α -ジケトンをも α -アミノ酸アミドと縮合させる方法がある.



第4章 キノリン，イソキノリンおよびベンゾジアジンの合成

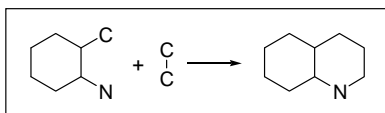
— π 欠如双環化合物の環合成—



キノリン，イソキノリンの環合成はインドールなどと同様，ベンゼン誘導体を出発物質とする方法が大部分である．これらはモノ置換ベンゼンから出発して隣接位に閉環する場合と，*o*-ジ置換ベンゼンを利用して置換基間で閉環する場合とに大別される．環内窒素原子の数が多いベンゾジアジンの環合成も同様である．したがって，本章では環内窒素原子の数に関係なく，双環含窒素芳香6員環化合物の合成をまとめた．

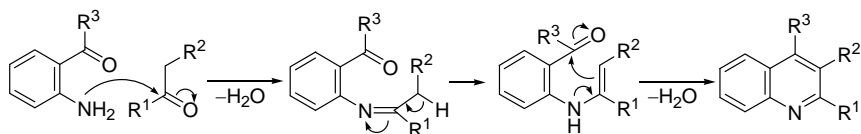
なお，ベンゾジアジンはヘテロ原子の種類は同一であるが，その数と位置が異なっているため，前章と同様に反応の形式で分類せず，各環について記述した．

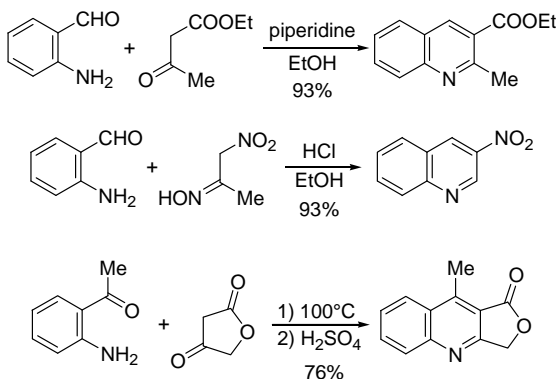
4.1 *o*-ジ置換ベンゼンからのキノリン合成



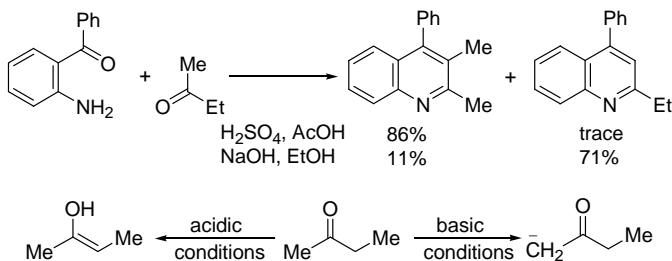
4.1.1 Friedländer のキノリン合成

塩基の存在下 *o*-aminobenzaldehyde を活性メチレン化合物と縮合すると，キノリンが得られる．この反応は Friedländer により発見されたが，活性メチレン化合物として各種の誘導体を用いることができ，2位，3位に置換基を必要とする場合の環合法として使用される．*o*-aminobenzaldehyde の代わりに *o*-アミノアシロフェノンを用いることもでき，酸性条件下で閉環を行うこともある．

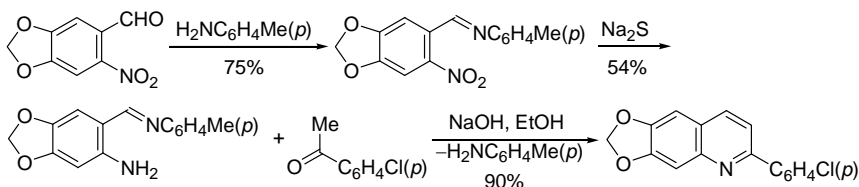




活性メチレン化合物が非対称の場合、縮合条件によって閉環方向が異なる場合がある。たとえば、*o*-aminobenzophenone と ethyl methyl ketone との縮合を酸性で行なうと 2,3-dimethyl-4-phenylquinoline が生成するが、ケトンのエノール化の方向を考えれば当然ともいえる。



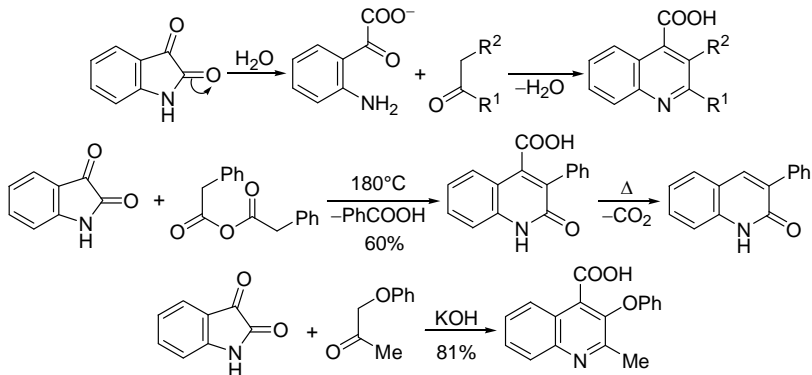
o-aminobenzaldehyde は安定性に欠け、必ずしも利用しやすい原料ではないので、安定な前駆体である *o*-nitrobenzaldehyde を用いる方法が工夫されており、Borsche の方法と呼ばれる。



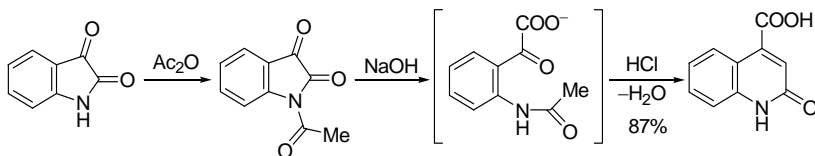
4.1.2 Pfitzinger のキノリン合成

Borsche の方法よりも一般的な改良法が、*o*-aminobenzaldehyde の代わりに isatin (2,4-dioxindole) を用いる Pfitzinger の方法である。この方法は isatin が水酸化アルカリで開環して *o*-aminophenylpyruvic acid になることを利用して、Friedländer 法で用

いる活性メチレン化合物と縮合閉環する反応である。生成するキノリンの4位にカルボキシル基が残るが、キノリンの4位のカルボキシル基は加熱により容易に脱炭酸するので、結果的に Friedländer の方法と同じになる。isatin は安定でその上安価であるので、脱炭酸という操作が必要であるにしても、不安定な *o*-aminobenzaldehyde を用いるより合成的に有利な場合が多い。

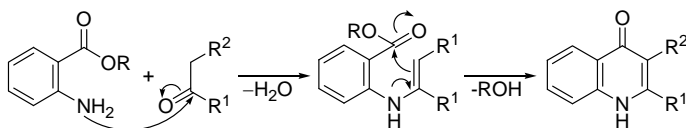


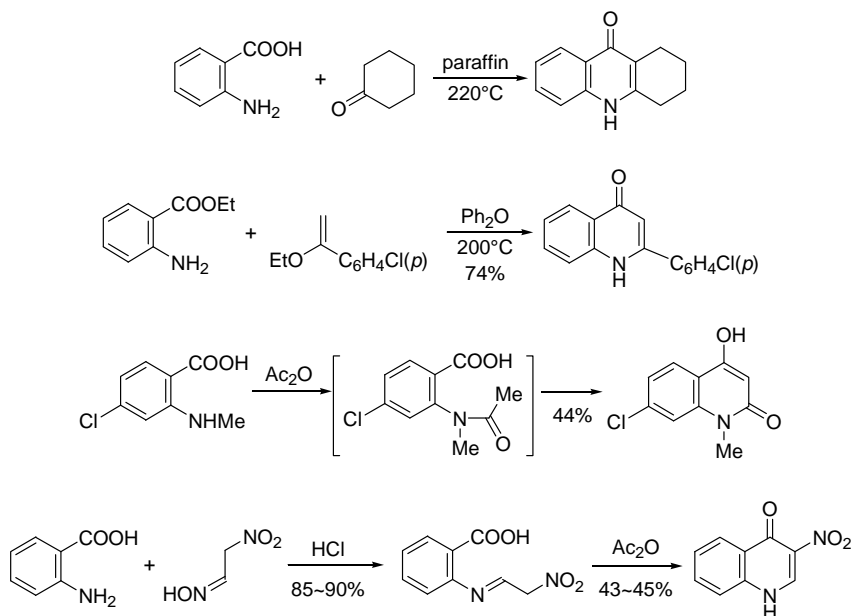
isatin を Ac_2O でアセチル化し、次いで NaOH で処理すると、開環体が分子内閉環により 2(1*H*)-quinolinone-4-carboxylic acid になる。この方法を利用して局所麻酔薬 dibucaine が合成された。



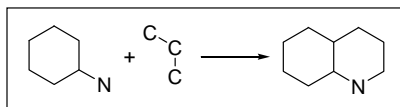
4.1.3 Niementowski のキノリン合成

o-aminobenzaldehyde の代わりに anthranilic acid を活性メチレン化合物と縮合させる方法が、Niementowski のキノリン合成法である。たとえば、anthranilic acid と methazonic acid (nitroacetaldehyde oxime) を酸性で縮合し、 AcONa の存在下 Ac_2O 中閉環すると、3-nitro-4(1*H*)-quinolinone が生成する。Friedländer の合成法で示した例も含め、methazonic acid の利用はキノリンの3位にニトロ基を導入する場合のひとつの方法である。



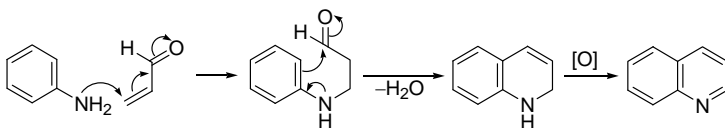


4.2 モノ置換ベンゼンからのキノリン合成

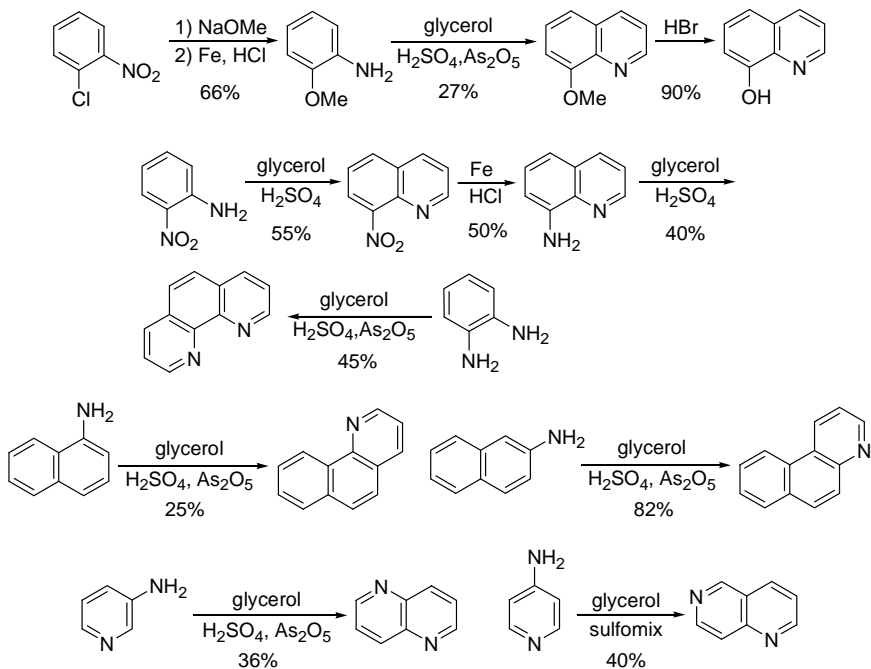


4.2.1 Skraup のキノリン合成

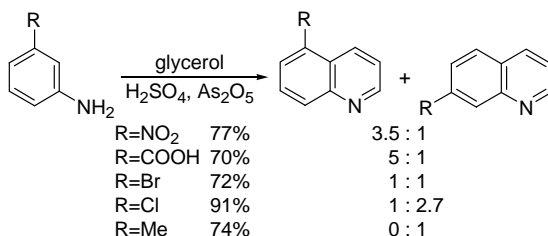
アニリンのアミノ基とそのオルト位を炭素原子 3 個で結合すれば、キノリンが生成する。Skraup により見いだされたキノリン合成法はこの反応の原型であり、quinoline 自体の合成法としては利用されなくなった現在でも、誘導体の合成法としてはその価値を失っていない (quinoline やそのメチル同族体は今日では良質のものが市販されている)。すなわち、オルト位に置換基を持たないアニリンと glycerol とを、適当な酸化剤とともに H_2SO_4 中で加熱すると対応するキノリンが生成する。glycerol の脱水により生成した acrolein にアニリンが Michael 付加した後、閉環して生じた 1,2-ジヒドロキノリンが共存する酸化剤により芳香化する。



酸化剤としてはアニリンに対応するニトロ化合物を用いることもできるが、普遍的に使用できるのは *m*-nitrobenzenesulfonic acid や sulfomix (ニトロベンゼンスルホン酸の混合物) である。上式から明らかなように、ベンゼン環部 (6 位, 8 位) に置換基 (アルキル, ハロゲン, ニトロ基など) を持つキノリンの合成に便利である。たとえば, 分析試薬として有名な 8-hydroxyquinoline は, *o*-nitrochlorobenzene から次のように合成できるし, *o*-nitroaniline についてこの方法を 2 回くり返して適用することで 1,10-phenanthroline が合成できる。さらに, この方法はナフタレンやピリジンなど, ベンゼン以外の芳香環にも適用できる。

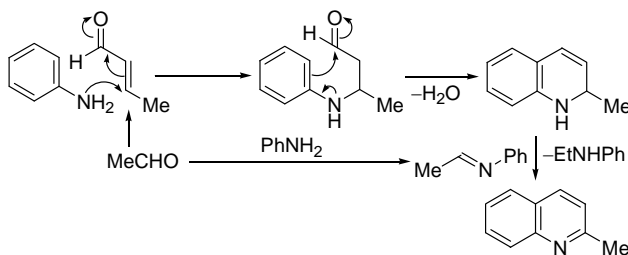


ただし, *m*-置換アニリンから出発する場合には, 位置異性体 (5 位と 7 位置換体) の混合物が生成し選択性に乏しい。異性体の生成比は 3 位置換基の性質により変動し, また, その分離は必ずしも容易でない。

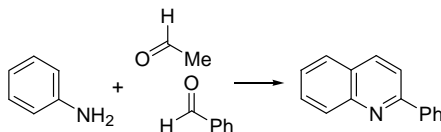


4.2.2 Doebner-Miller のキノリン合成

酸触媒の存在下 acrolein の代わりに, α,β -不飽和アルデヒド (またはその前駆体) を芳香族第1アミンと縮合してキノリンを合成する方法が知られている. たとえば, aniline と2モルの acetaldehyde を HCl 中加熱すると (ZnCl₂ を添加すると収率が向上する), 2-methylquinoline が生成する. この方法が Doebner-Miller の方法と呼ばれるものである. この反応では *N*-ethylaniline が副生するので, acetaldehyde と aniline との縮合で形成される *N*-ethylideneaniline が, 水素受容体となると考えられる. ただし, 芳香族ニトロ化合物を共存させると収率が向上するので, 反応経路は2分子の acetaldehyde のアルドール縮合により生成した crotonaldehyde が, Skraup の合成法における acrolein と同じように反応すると考えられる.



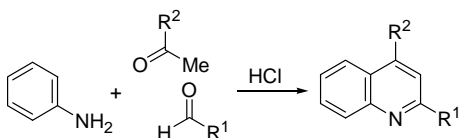
Doebner-Miller の方法で異なるアルデヒドを用いると種々の置換基が導入できる. たとえば, acetaldehyde と benzaldehyde との組み合わせで 2-phenylquinoline が合成できる.



さらに, アルデヒドやケトンの用い方に応じ, いくつかの人名反応が知られているが, 本質的に同じであるので以下概略を示すにとどめる.

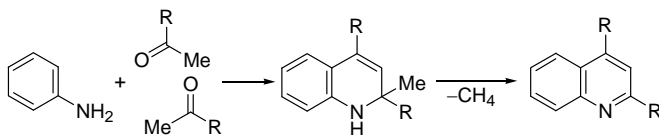
Beyer の方法

第2のアルデヒドの代わりにメチルケトンを用いると、2,4-ジ置換キノリンが生成する。



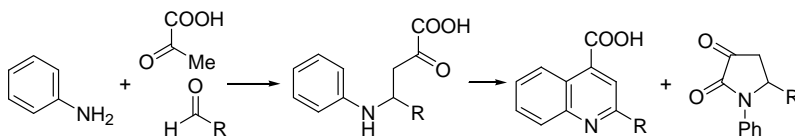
Riehm の方法

アルデヒドの代わりに、2モルのメチルケトンを用いると、2,4-ジ置換キノリンが生成する。最終段階では methane が脱離して芳香化する。



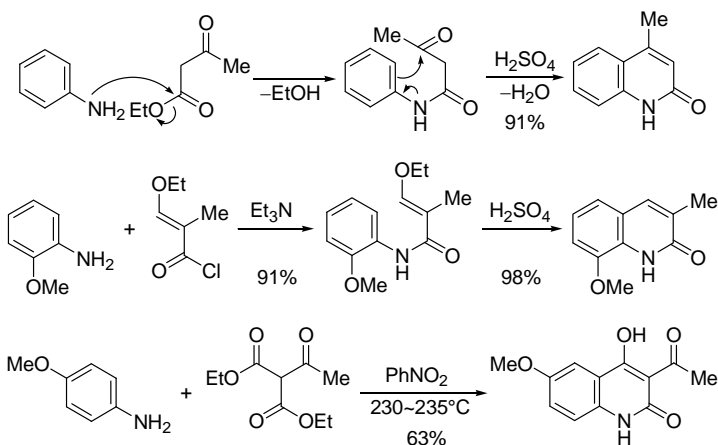
Doebner のピルビン酸法

下式に示すように、アルデヒドと pyruvic acid 各1モルを用いる方法で、アルデヒドとしては芳香族アルデヒドを用いることが多く、2-アリアルキノリン-4-カルボン酸が生成する。ただし、図に示すように5員環化合物が副生するのでキノリン-4-カルボン酸の合成法としては、Pfitzingerの方法 (p.49 参照) のほうがすぐれている。

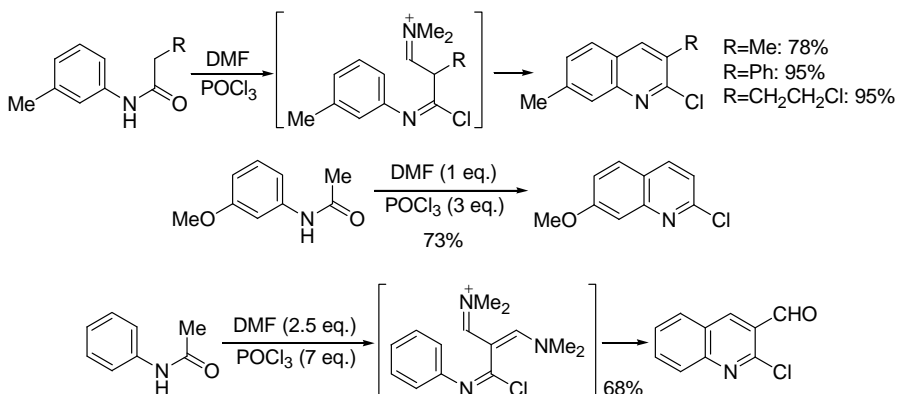


4.2.3 Knorr のキノリン合成

acetoacetanilide を H_2SO_4 または PPA 中で加熱すると、4-methyl-2(1H)-quinolinone が得られる。この反応は β -ケト酸アニリドで一般的に起こる反応であり、4位に炭素鎖を持つキノリンの合成に利用できる。出発物質である β -ケト酸アニリドは、acetoacetanilide を例にして説明すれば、aniline と ethyl acetoacetate とを加熱縮合するか、aniline を diketene (4-methylenoxetan-2-one) と反応させることで合成できる。その他、 β -ケト酸アニリド類似の中間体を利用する方法としては、次のような例も知られている。



α 位で分枝していないカルボン酸アニドを DMF と POCl_3 との混合物 (Vilsmeier 試薬) 中加熱すると, 3 位に置換基を持つ 2-クロロキノリンが得られる. この反応では β -ケト酸アニドを出発原料としてはいないが, 中間体の構造を考えれば Knorr 合成法の一つといえる. なお, acetanilide を同様に処理すると, 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde 生成するが, これはアセチルメチル基に Vilsmeier-Haack 反応が 2 回起こり, 次いで閉環した結果である.

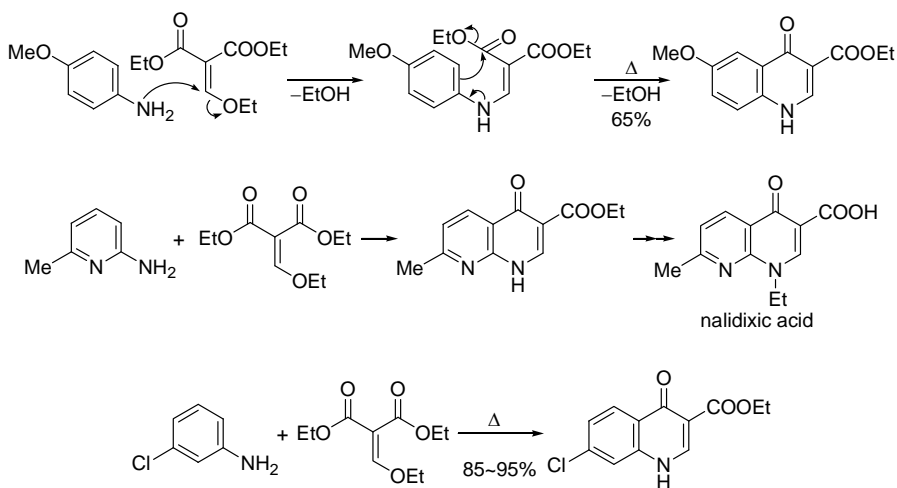


4.2.4 Gould-Jacobs および Conrad-Limpach のキノリン合成

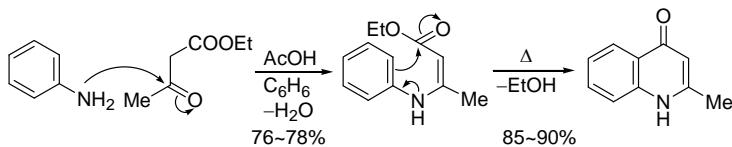
diethyl ethoxymethylenemalonate を aniline と加熱すると, diethyl anilinomethylenemalonate が生成する. この化合物を加熱閉環すると, 3 位にエトキシカルボニル基を持つ 4-キノリンが得られる. Gould-Jacobs の合成と呼ばれるこの反応は古くから知

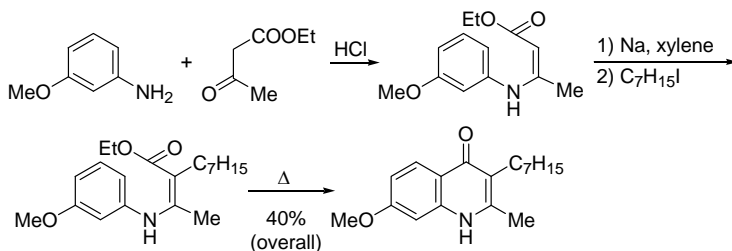
られていたが、この合成法を 2-amino-6-methylpyridine に適用して合成した nalidixic acid (p.239 参照) に強力な殺菌作用が認められたことから、関連化合物の合成に広く用いられている。

なお、この合成法をメタ位に電子供与基を持つアニリンに適用すると、Skraup の合成法と異なり、電子供与基のパラ位で閉環した成績体が選択的に得られることが多い。



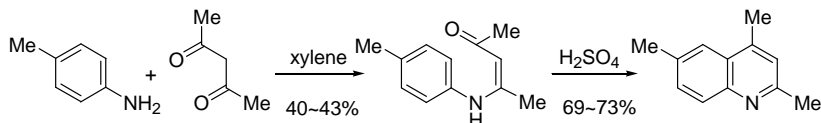
一方、aniline と ethyl acetoacetate とを酸の存在下で縮合させると、ethyl 3-anilino-crotonate が生成する。これをジフェニルエーテルなどの無極性高沸点溶媒中で加熱すると、2-methyl-4(1H)-quinolinone が生成する。Conrad-Limpach の合成法と呼ばれるこの反応は、中間体として共役エナミドを経由している点で、Gould-Jacobs の合成法と類似しているが、それぞれ別個の人名反応として扱われている。また、Conrad-Limpach の合成法と Knorr の合成法とは、aniline と ethyl acetoacetate という全く同じ出発物質を反応条件により使い分けているため、並列して説明されることもある。



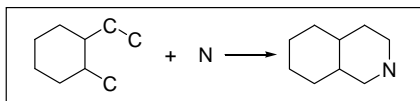


Combes の方法

芳香族第1アミンをβ-ジケトンと脱水縮合した後、酸で閉環してキノリンを形成する方法は、Conrad-Limpachの方法の変法といえるものである。β-ジケトンが非対称であれば、異性体の生成が問題になるので、必ずしも応用性が広いとはいえないが、2,4-ジメチル体を合成するには便利な手段である。

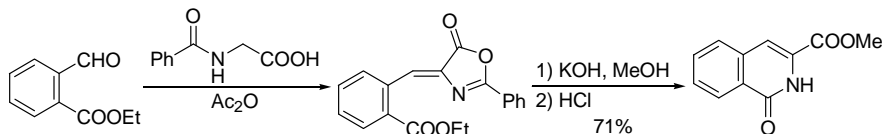


4.3 o-置換ベンゼンからのイソキノリン合成

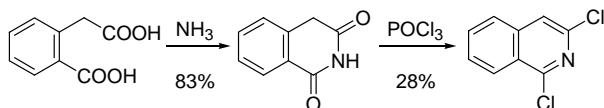


イソキノリンを構築する方法は4.4節で示すモノ置換ベンゼンから出発する方法が大部分であり、o-置換ベンゼンを閉環する方法は今後の発展性は期待できるものの、人名反応として定着するには至っていない。

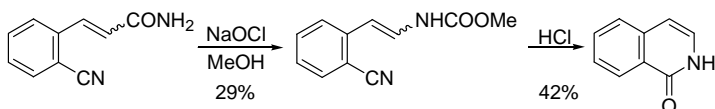
オルト位にエトキシカルボニル基を持つベンズアルデヒドを、hippuric acid (馬尿酸)と縮合して得られるアズラク톤を加水分解すると、対応するイソキノリンが生成する。



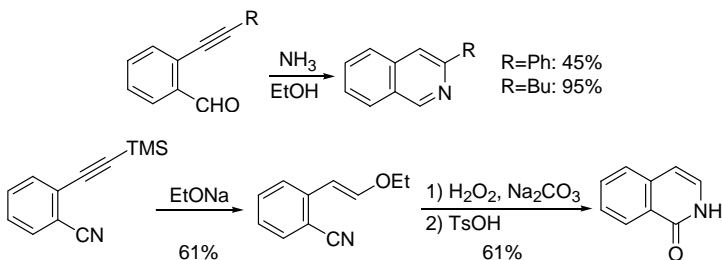
homophthalic acid を NH₃ で処理すると、1,3-dihydroxyisoquinoline が生成する。



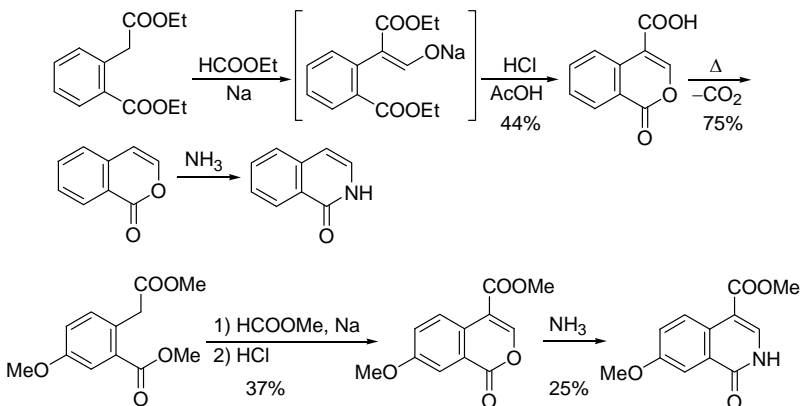
オルト位にシアノ基を持つ桂皮酸アミドに Hofmann 反応を行ない、生成したウレタン型エナミンを加水分解するとイソキノリンが得られる。



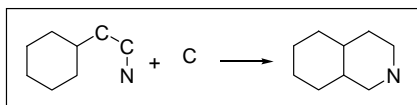
オルト位にホルミル基を持つフェニルアセチレンを NH_3 で閉環させると、3-置換イソキノリンが生成する。また、*o*-(trimethylsilylethynyl)benzonitrile からは、置換基の酸化状態に対応して 1(2*H*)-isoquinolinone が得られる。



diethyl homophthalate と ethyl formate との Claisen 縮合で得られる isocoumarin を NH_3 で処理すると、1(2*H*)-isoquinolinone が得られる。この例から明らかなように、イソクマリンは NH_3 との反応で容易に開環、再開環してイソキノリンに変換する。



4.4 モノ置換ベンゼンからのイソキノリン合成 (1)

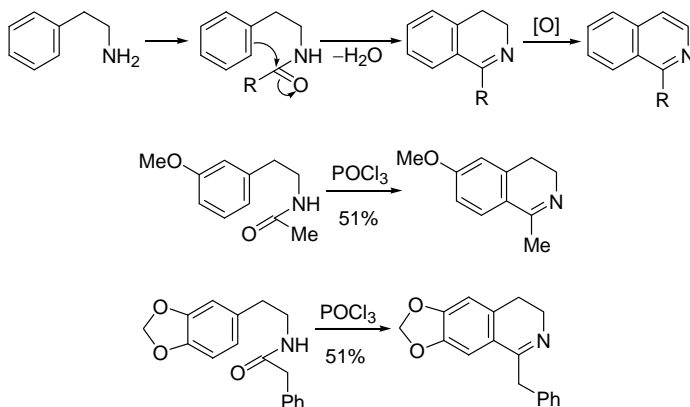


4.4.1 Bischler-Napieralski のイソキノリン合成

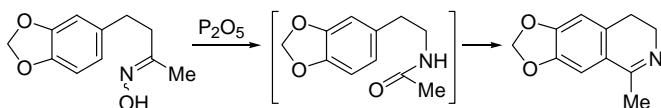
N-アシル-β-フェネチルアミンを *xylene*, *toluene* のような無極性溶媒中で, PCl_5 , POCl_3 , PPA あるいは ZnCl_2 のような酸性試薬の存在下加熱すると, 3,4-ジヒドロイソキノリンが得られる. 古くから知られている反応であるが, この方法が現在でもイソキノリン合成の主要な手段となっている. 3,4-ジヒドロイソキノリンは酸化によって容易に芳香化し, また, 還元によってテトラヒドロ体になる.

この反応の閉環段階はベンゼン環に対する求電子反応であり, ベンゼン環上の電子供与基が反応点のパラ位に存在することは, 特に有利な条件となる. 逆に, ニトロ基やシアノ基のように電子求引基が存在すると, 閉環は困難になる. アミノエチル基のメタ位に電子供与基が存在する場合, 形式的には位置異性体の生成が考えられるが, 実際はパラ位で閉環する例がほとんどである.

なお, 本反応はアルカロイドの合成に関連して数多くの反応例が知られており, その例については応用編で述べる (p.216 参照).

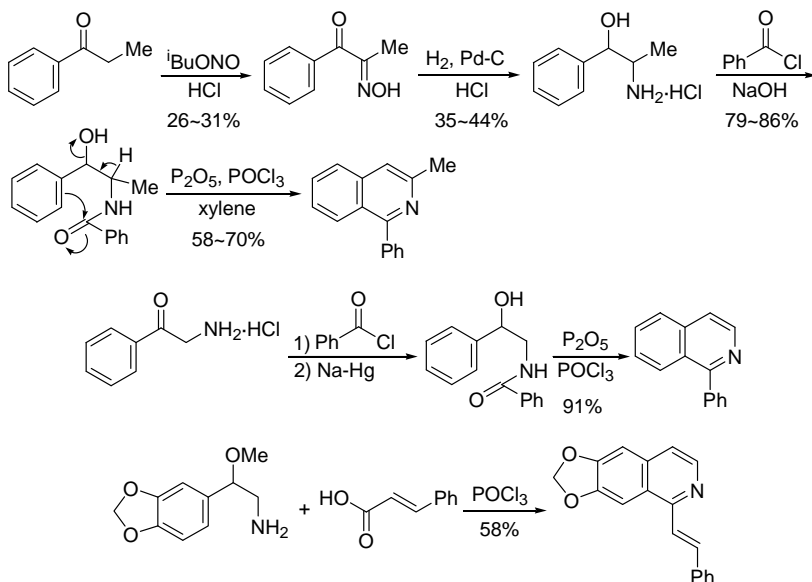


また, β-アリールケトンオキシムを Beckmann 転位条件で処理すると, イソキノリンを生ずるが, 中間体の構造を考えれば, この反応が Bischler-Napieralski 法の変法であることは明らかである.



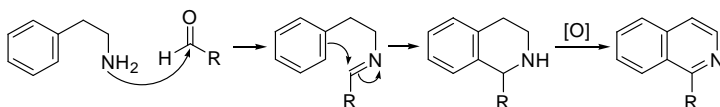
Pictet-Gams の方法

イソキノリンの合成化学はアルカロイド合成との関連において発展してきた面が大きく、しかも、イソキノリンアルカロイドの母核は必ずしも芳香環とはかぎらない。その意味で Bischler-Napieralski の方法が直接芳香環を生成するものでなくても十分機能する。しかし、芳香環形成を直接の目的とする場合に対応して、成績体の二次的酸化を必要としない方法が Pictet および Gams により開発された。すなわち、 α -ヒドロキシ- β -フェネチルアミン（またはその等価体）を用いる Bischler-Napieralski 反応である。また、 β -メトキシ- β -フェネチルアミンと cinnamic acid とを POCl_3 中加熱して、1-スチリルイソキノリンを合成する方法もこの型に分類される。



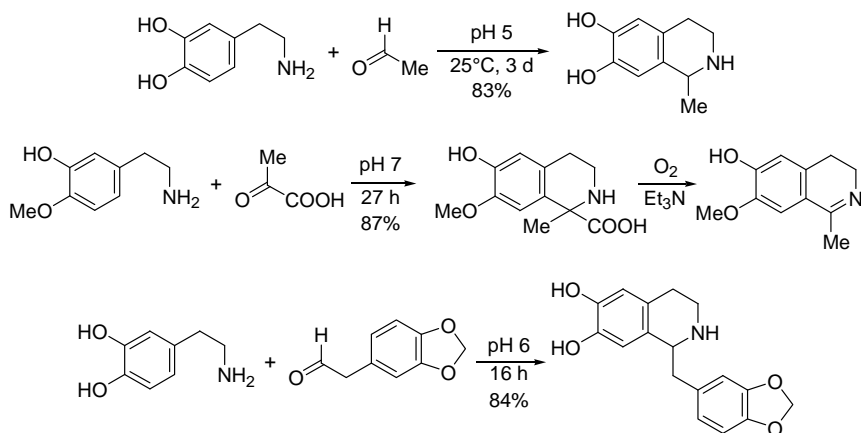
4.4.2 Pictet-Spengler のイソキノリン合成

β -フェネチルアミンとアルデヒドとを脱水縮合した後、 HCl で処理するとテトラヒドロイソキノリンが生成する。この反応は formaldehyde をはじめ芳香族、脂肪族アルデヒドで成立する。なお、生成物であるテトラヒドロイソキノリンを芳香化することは困難ではない。



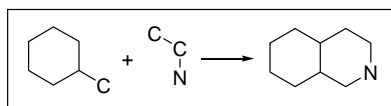
この反応もその反応機構から明らかなように、反応点のパラ位に電子供与基が存在することが重要であり、そのような場合にはケトンも反応するが、一般的にはアルデヒドについて成立する反応である。

古く、多数のイソキノリンアルカロイドの生体内における生成を実験室内で実現する目的で、Schöpf は天然に存在する可能性のある原料を用い、生理条件下、すなわち植物細胞内と近い温度、濃度および pH のもとで Pictet-Spengler 反応を行ない、予期した生成物を得た。今日のイソキノリンアルカロイドの生合成研究の発端ともいえる歴史的な反応である。



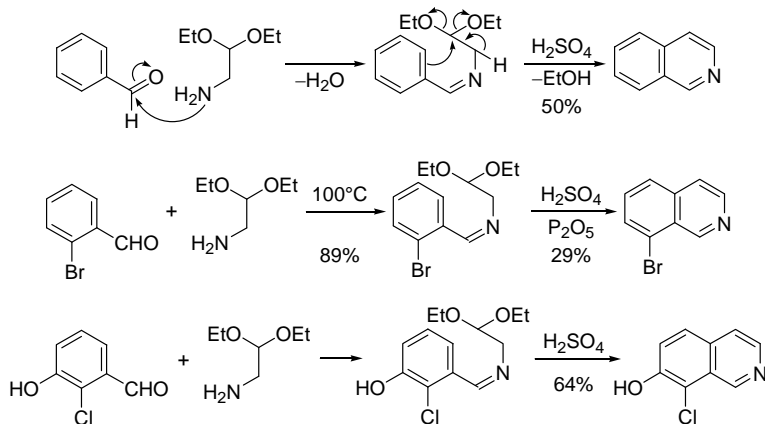
4.5 モノ置換ベンゼンからのイソキノリン合成 (2)

—Pomerantz-Fritsch のイソキノリン合成—



芳香族アルデヒドまたはケトンと α -アミノアルデヒドアセタールと縮合させ、生成した Schiff 塩基を酸触媒で閉環させイソキノリンに導く方法は、Pomerantz-Fritsch の合成法と呼ばれる。4.4 節で述べた方法と異なり、一挙に芳香環が生成する点にこの合成法の特徴がある。この場合も、反応点のパラ位に水酸基、アルコキシ基、

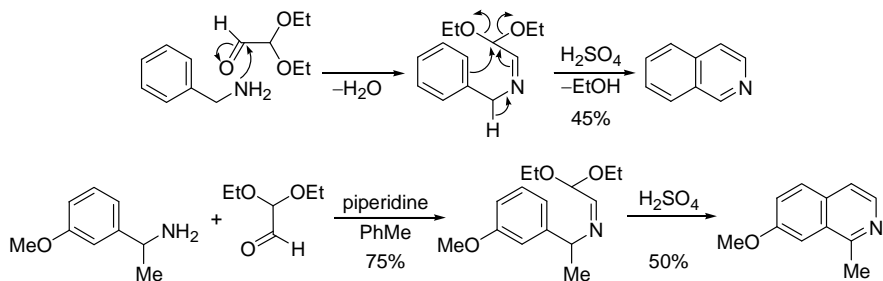
ハロゲンなどが存在することが重要であり、ニトロ基のような電子求引基が存在すると閉環しない。たとえば、*m*-nitrobenzaldehyde も 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde も閉環するが、反応条件や収率を比較すると、後者の閉環が容易に進行することは明らかである。



Pomerantz-Fritsch の方法では、出発物質としてベンズアルデヒドを用いるのが有利であり、acetophenone のような芳香族ケトンでは収率的に不満足なことが多いため、1-置換イソキノリンの合成に適用するには、工夫が必要である。

Schlittler-Müller の方法

上述の欠点を改良したのが Schlittler-Müller のイソキノリン合成法である。すなわち、ベンジルアミンの amino 基をグリオキサールモノアセタールと縮合して出発物質を合成するものである。閉環の機構は二重結合の移動を除いて Pomerantz-Fritsch の方法と同じであるが、Schlittler-Müller の方法を用いれば 1-置換イソキノリンの合成にも対応できる。もちろん、1 位無置換体の合成も可能である。

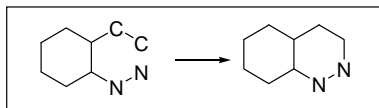


4.6 ベンゾジアジンの合成

この環系に属する化合物は医薬品の探索合成に利用されることが多いので、それぞれに特徴のある合成法が開拓されている。しかし、天然物の合成に直結する部分が少なく、そのうえ有機化学の教科書ではあまり触れられていない環系であるので、それぞれの母核について基本的な合成法を記述するにとどめる。

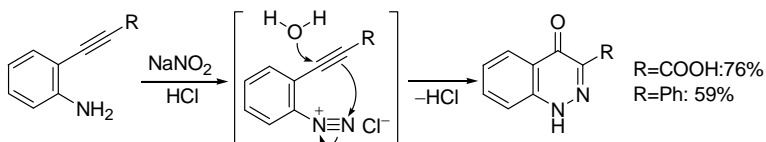
4.6.1 シンノリンの合成

A. *o*-置換ベンゼンジアゾニウム塩からの合成

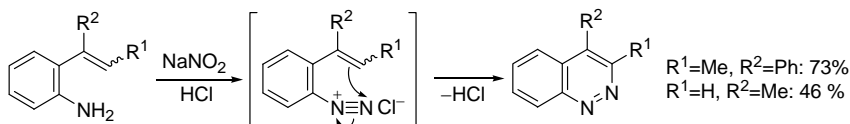


この環を合成する場合、基本的なことはベンゼンに直結する N=N 結合を形成することである。したがって、芳香環上の第 1 アミノ基をジアゾ化することが合成上の中心反応となる。一般に、オルト位にアセチレン、オレフィンまたはその等価構造を持つアニリンをジアゾ化すれば、中間に生成するジアゾニウム塩がオルト位の不飽和結合と分子内で反応して、シンノリンが生成する。

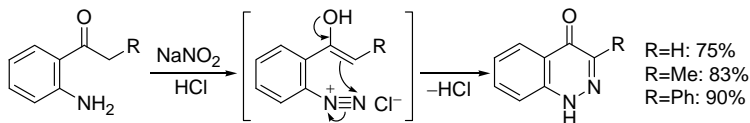
von Richter の方法



Widman-Stoermer の方法



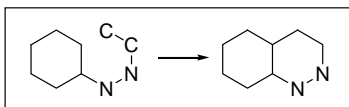
Borsche の方法



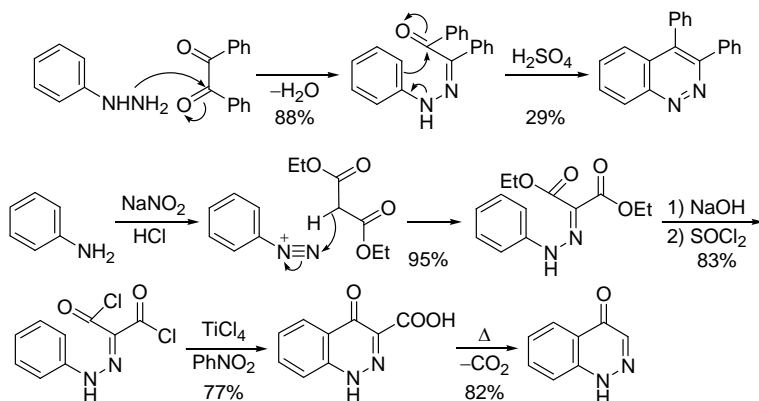
von Richter の方法はシンノリン誘導体が最初に合成されたとき用いられた反応で

あるが、以後あまり発展していない。これに対し、Widman-Stoermer, Borsche の方法はシンノリン合成法の主力として利用されている。

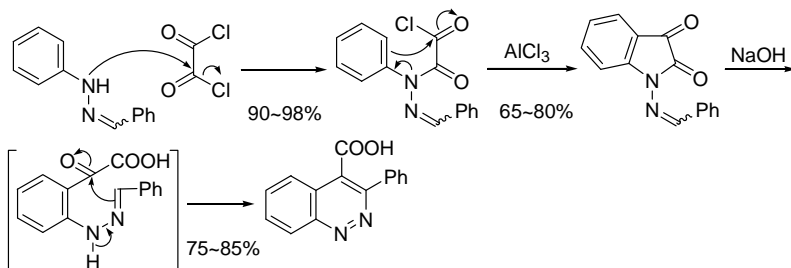
B 1,2-ジカルボニル化合物からの合成



メチレン基を持つ 1,2-ジカルボニル化合物は、Fischer のインドール合成法の基質となるが (p.25 参照), メチレン基を持たない場合には、分子内閉環によりシンノリンが生成する。最も基本的な型が benzil monophenylhydrazone の酸性触媒閉環であり、いくつかの反応例が知られているが、応用範囲は限定されている。

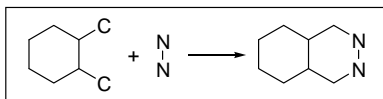


Stolle-Becker の方法は benzaldehyde phenylhydrazone から出発するが、経路にイサチンの閉環、最閉環を含み形式的に Pfizinger のキノリン合成法 (p.49 参照) に近いともいえる。

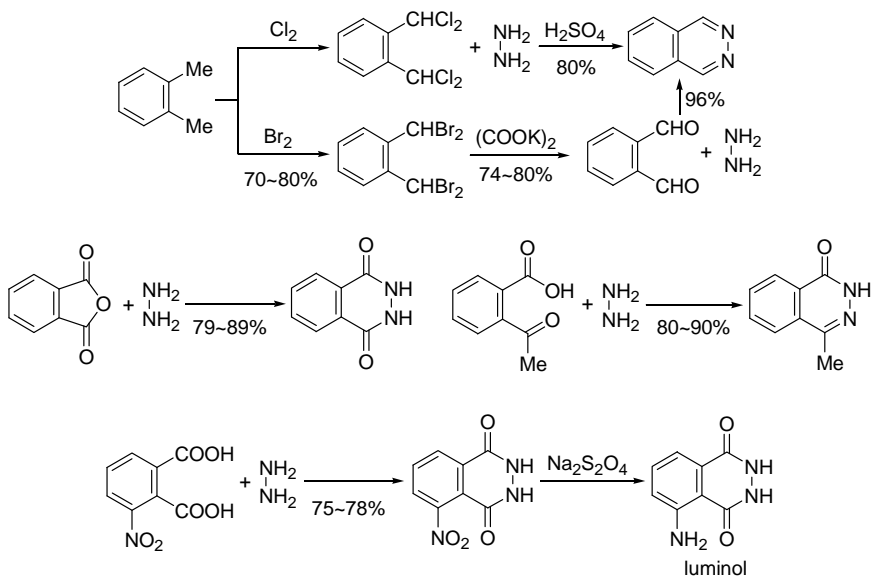


4.6.2 フタラジンの合成

A. フタル酸誘導体からの合成

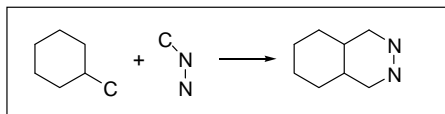


フタラジンはシンノリンとは異なり=N-N=部分がベンゼン環と直結していないので、環合成では NH_2NH_2 を使用することが一般的である。フタル酸関連化合物と NH_2NH_2 の縮合閉環は、反応としては単純であり、必要とする置換基の種類に応じて、フタル酸側の置換基を選択すればよい。phthalazine 自体は phthalaldehyde または *o*-xylene から容易に合成できるテトラクロロ体に NH_2NH_2 を反応させて合成する。このフタラジン合成法はフタル酸部の置換基によって影響されず、たとえば、血液の検出に用いられる luminol は、3-nitrophthalic acid から簡単に合成できる。

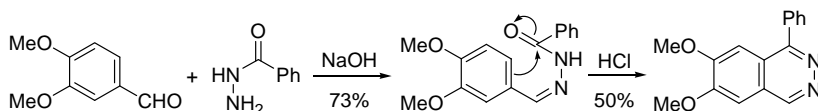


ハロゲン化アルキルを phthalimide と縮合し、生成する *N*-アルキル体を塩基性で加水分解して第1アミンに導く反応は、Gabriel の方法として合成化学的に古くから用いられてきた。この反応の改良法として、アルカリの代わりにヒドラジンをを用いると、フタル酸部は、1,4-phthalazinedione として除去され反応が容易になる。

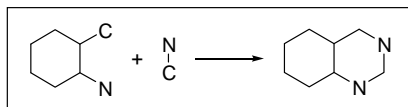
B. ベンズアルデヒドからの合成



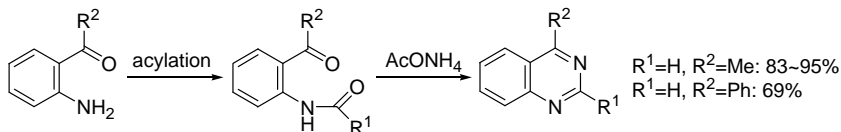
芳香族アルデヒドをカルボン酸ヒドРАЗドと脱水縮合し、生成したアルデヒドアシルヒドРАЗンを酸触媒の存在下閉環すると、1-置換フタラジンが得られる。古くから知られている反応ではあるが、実施例が少ない。閉環の機構は Skraup のキノリン合成法や Bischler-Napieralski のイソキノリン合成法と基本的に同じである。



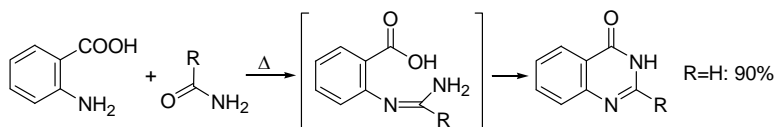
4.6.3 キナゾリンの合成



オルト位にホルミル基、アシル基、カルボキシル基などを持つ芳香族第1アミンに適当な手段で炭素原子1個、窒素原子1個を連結させると、キナゾリンが生成する。現在知られているキナゾリンの合成反応の大部分はこの分類にはいる。たとえば、*o*-アミノベンズアルデヒド、*o*-アミノアセトフェノンのアミノ基をアシル化し、これを封管中 NH₃ と加熱すると、アルキルキナゾリンが得られる。

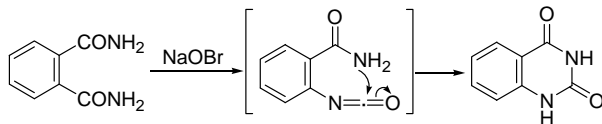


アントラニル酸と酸アミドまたはアミジンとを熱で閉環させると、4-キナゾリノンが得られる。この方法は Niementowski のキナゾリン合成法と呼ばれ、アミドとして formamide を用いる場合は収率がよいが、高級酸アミドになるにしたがい、収率が低下する。

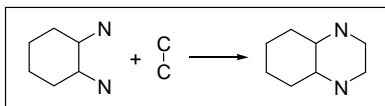


これらの反応は原則的にはヘテロ芳香環一般について成り立ち、たとえば、イミダゾールから出発してプリン誘導体を合成する場合に、その例が多くみられる。

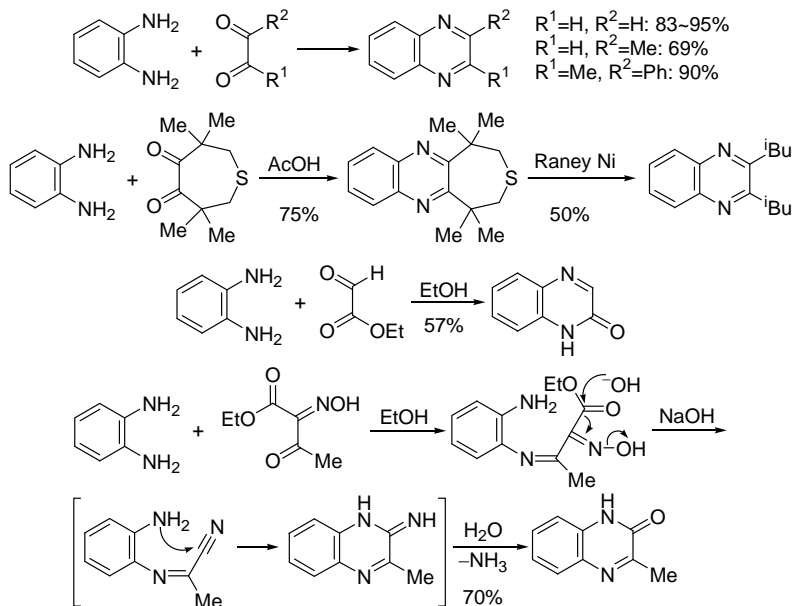
なお, phthalamide を Hofmann 転位反応の条件で処理すると, 2,4-quinazolinedione が生成する反応は応用例が多くはないが, 形式に特徴があるので記載しておく.



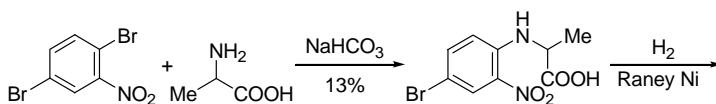
4.6.4 キノキサリンの合成

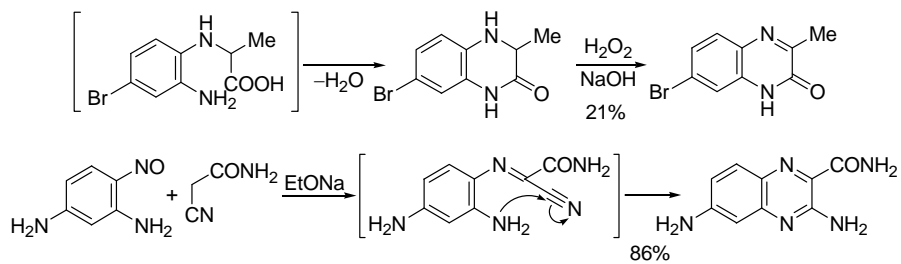


キノキサリンの環合成は, 下に示すように *o*-フェニレンジアミンから出発するか, *o*-フェニレンジアミンに代わる *o*-置換アニリンを用いる方法しかないといって過言ではない. 合成例としては, 前者すなわち *o*-フェニレンジアミンを用いるものが多い.



後者に属するものとして次の2例を示しておく.





第5章 アゾールおよびベンゾアゾールの合成

—ジヘテロ芳香5員環化合物の合成—

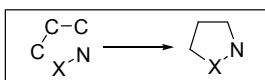


ピロール、フラン、チオフェンの2位の炭素原子をピリジン型窒素原子に置き換えた母核を、それぞれピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾールと称し、いずれも芳香環である。これらの環の名称の語尾は共通して-azoleであり、ヘテロ原子の位置が隣り合っているので、この三者を1,2-アゾールと総称する。同様に、ピリジン型窒素原子が3位に存在する3種の母核も、総称して1,3-アゾールと呼ばれ、それぞれの名称はイミダゾール、オキサゾール、チアゾールである。

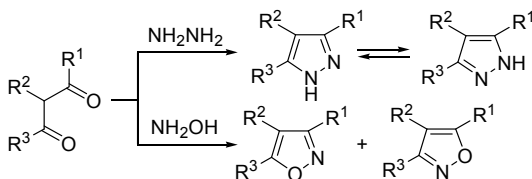
本章では、これらの環合成の基本的方法を記述するが、各環に共通する方法をまとめるという前章までの方針に基づき、1,2-アゾール、1,3-アゾールおよびそれらのベンゼン縮合環の合成という順序で記述する。

5.1 1,2-アゾールの合成

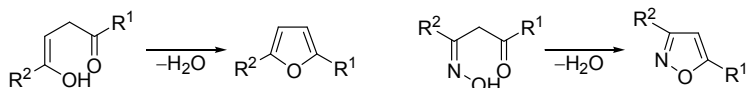
5.1.1 1,3-ジカルボニル化合物からの合成



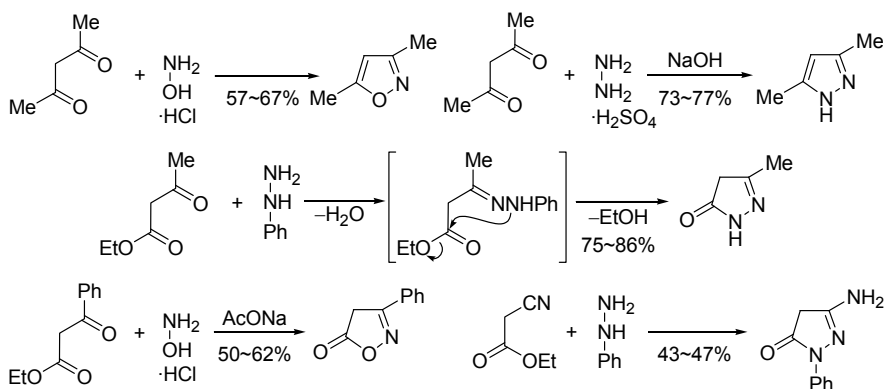
β -ジケトンに NH_2NH_2 や NH_2OH を作用させると、ピラゾールやイソキサゾールが生成する。 β -ジケトンの置換基(R^1 , R^3)が異なる場合、ピラゾールには下式に示す互変異性があるので、成績体は1種類であるが、モノ置換ヒドラジンをを用いてN-置換ピラゾールを合成する場合や、 NH_2OH を用いてイソキサゾールを合成する場合は、一般に異性体の混合物が生成する。



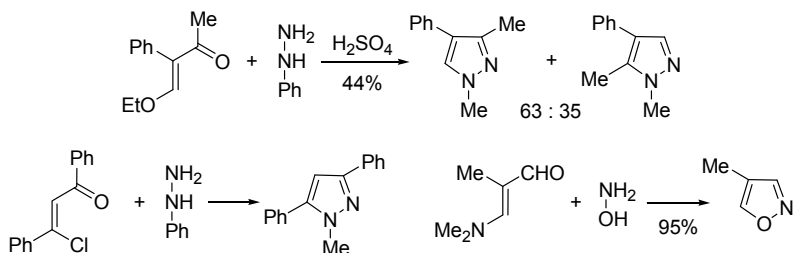
この反応の経路は、中間に β -ジケトンモノヒドラゾンあるいはモノオキシムが生成し、次いで、これが脱水閉環するものと考えられるが、たとえば、モノオキシムの脱水閉環の場合は、 γ -ジケトンからのフラン合成 (Paal-Knorr の方法, p.7 参照) と機構的に類似している。このようにアゾールの環合成は、モノヘテロ 5 員環化合物の環合成と原理的に共通な部分が多い。

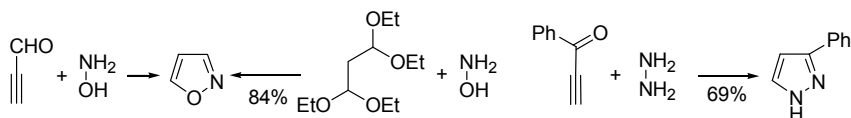


炭素原子 3 個の成分として、 β -ケトエステル、 β -ケトアルデヒド、 β -ケトニトリルおよびそれらのアセタールなどの 1,3-ジカルボニル化合物を用いることができる。これらの場合は、閉環に関与する官能基に対する 3 位、5 位置置換体が生成するほか、閉環方向の選択性が明確な場合がある。

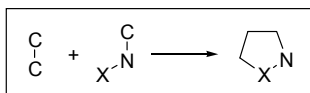


その他、 α,β -不飽和カルボニル化合物も炭素原子 3 個の成分として利用でき、多くの反応例が知られている。なお、 NH_2OH に対応する硫黄化合物 (NH_2SH) は不安定であり実用的でないので、この反応を用いてイソチアゾールを合成する方法は未開拓である。

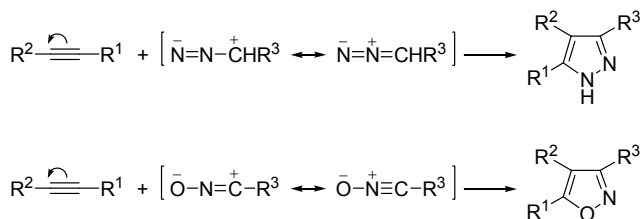




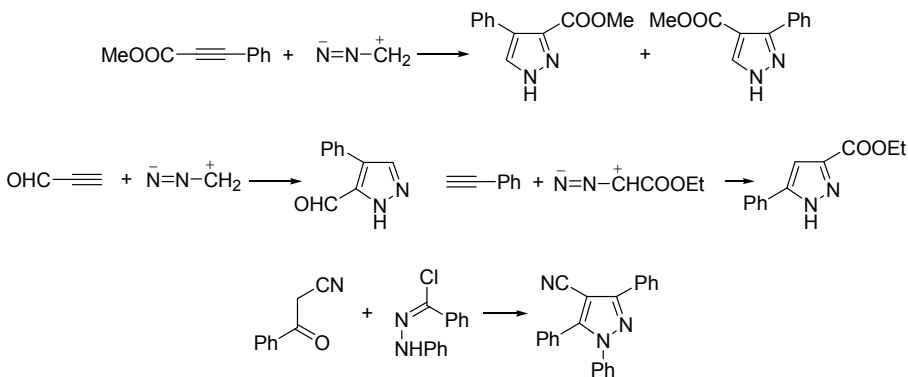
5.1.2 アセチレンからの合成

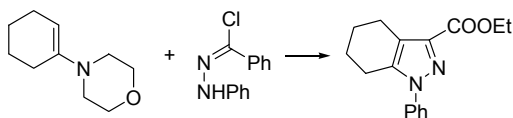


ジアゾアルカンやニトリルオキシドのような 1,3-双極子化合物は、 $C\equiv C$ 結合に付加してピラゾールやイソキサゾールを形成する。

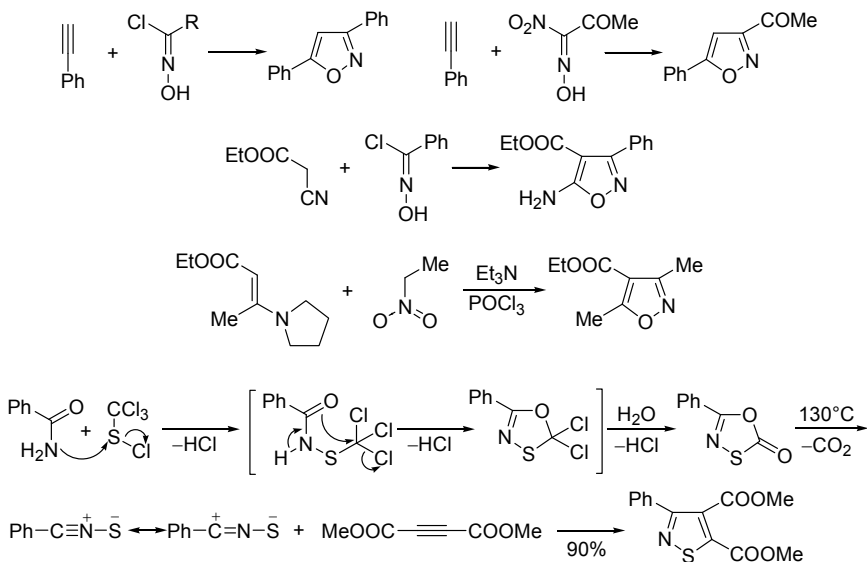


この方法は、ジアゾアルカンとしての ethyl diazoacetate や、反応系内でニトリルオキシドを生成する化合物を出発物質として用いることができるので、5.1.1 項で述べた方法では合成しにくい誘導体の合成に威力を発揮する。下図の最後の 2 例は 1,3-双極子環化付加反応ではないが、形式的には [2+3] の反応である。

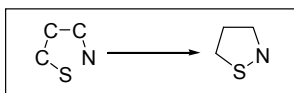




ニトリルオキシドが系内で生成することを利用したイソキサゾール合成の代表的反応例としては、次のようなものがあるが、対応する硫黄化合物すなわちニトリルスルフィドは合成中間体としての利用がニトリルオキシドに比べ定着していないので、この型のイソチアゾール合成は一般法となっていない。

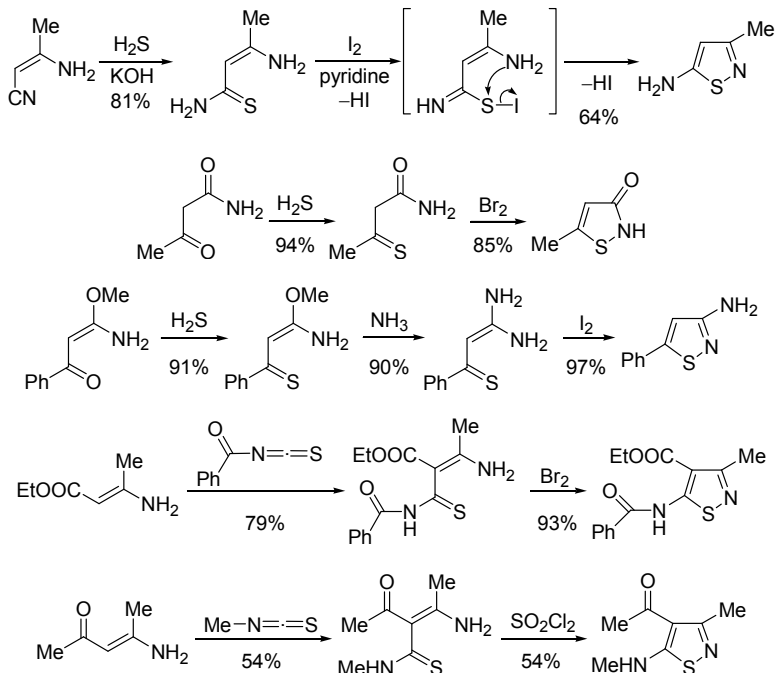


5.1.3 イソチアゾールの合成

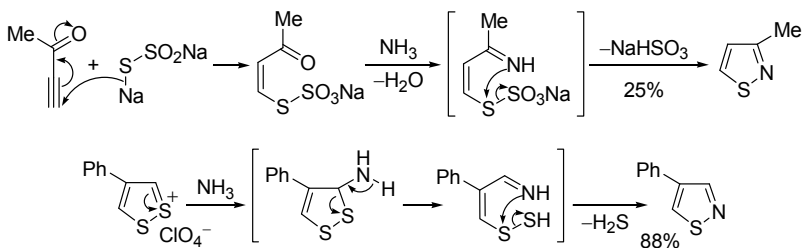


NH₂SH やニトリルスルフィドが入手しにくいいため、前項までの合成法はイソチアゾールの合成法として多用されていない。しかし、それに代わって、N-S 結合が比較的形成しやすいことを利用した独特の合成法が開発されている。たとえば、acetonitrile の Thorpe 反応で容易に得られる 3-aminocrotononitrile に、H₂S を作用させて生成するチオアミドを I₂ で処理すると、酸化的に N-S 結合が生成し

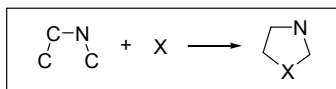
5-amino-3-methylisothiazole が得られる. このように, 窒素原子が硫黄原子を攻撃する型の反応はハロゲンを酸化剤として利用することにより, アミノ基とメルカプト基の間で一般的に成り立つので, 種々の 2-アミノチオカルボニル化合物から多くの誘導体を合成できる.



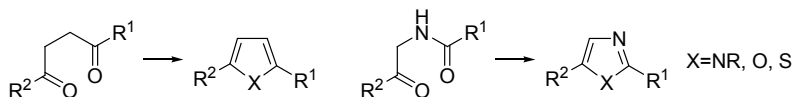
中間体を酸化する代わりに, 硫黄原子に脱離基を持つ出発物質を用いることもある. たとえば, ethynyl methyl ketone のチオ硫酸付加体を NH_3 で処理し, 3-methylisothiazole を得る反応は, スルホン酸基が硫黄に結合する脱離基となり進行する. また, ジチオリウム塩からの合成も同様に考えられる.



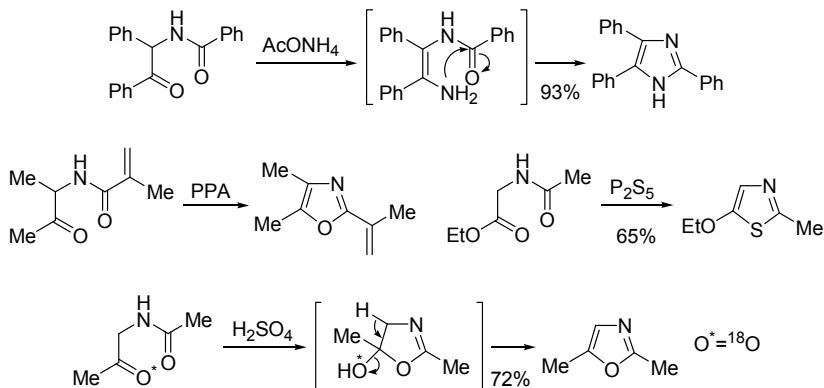
5.2 1,3-アゾールの合成

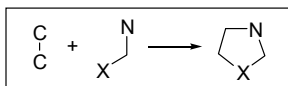
5.2.1 α -アシルアミノケトンからの合成

第1章で述べたように、Paal-Knorrの方法はピロール、フラン、チオフェンに共通する便利な合成法である (p.7 参照)。出発物質である γ -ジケトンの1個のメチレンカルボニル基を、アシルアミノ基で置き換えた化合物 (α -アシルアミノケトン) を同じように処理すれば、イミダゾール、オキサゾール、チアゾールに共通する合成法が展開できる。

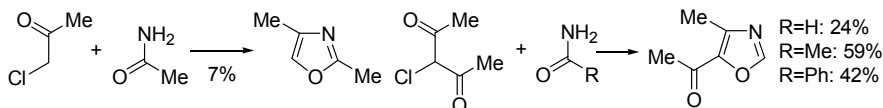
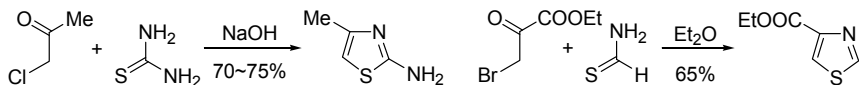
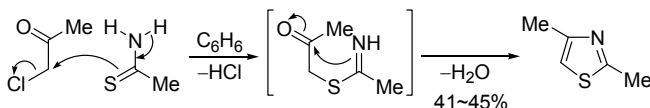
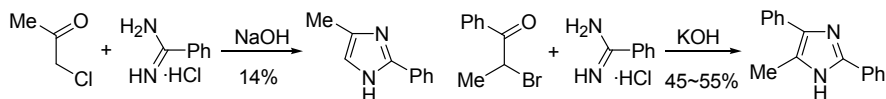


すなわち、 α -アシルアミノケトンに AcONH_4 と脱水的に窒素原子で結合させると、イミダゾールが、PPAなどで2個のカルボニル基を酸素原子で脱水的に結合すれば、オキサゾールが、 P_2S_5 などで処理し硫黄原子で連結すれば、チアゾールが形成される。最後の例は α -アシルアミノケトンからオキサゾールが形成される場合、アミドカルボニル基およびケトカルボニル基のいずれの酸素原子が環内酸素原子になるかを証明した実験である。

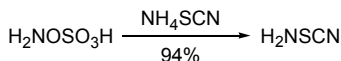


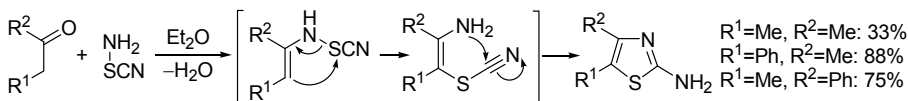
5.2.2 α -ハロケトンからの合成

第3章で述べたように、 β -ジケトンを実アミジンと縮合させると、6員環（ピリミジン）が生成する（p.40 参照）が、 β -ジケトンの代わりに炭素原子の1個少ない2官能基化合物、たとえば、 α -ハロケトンを実アミジンと縮合させると、イミダゾールが得られる。この際、実アミジンの代わりにチオアミドを用いれば、チアゾールが生成する。一般に、 α -ハロケトンとチオアミドからのチアゾール合成は収率もよく、最も繁用されている手法であるが、実験的には、アミドと P_2S_5 とから系内で生成させたチオアミドを単離せずに行なうことが多い。ただし、酸素原子は硫黄原子に比べて求核性に乏しいので、チオアミドの代わりにカルボン酸アミドを用いてオキサゾールを合成するのは収率上難点が多い。

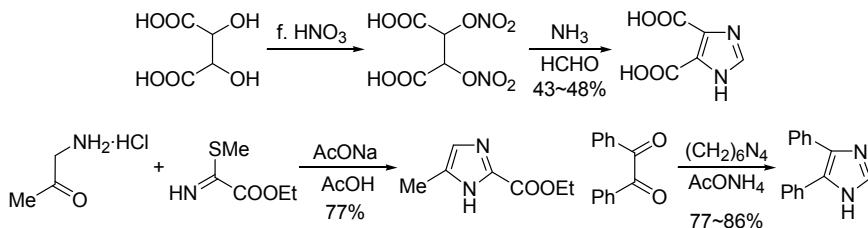


活性メチレン化合物と NH_2SCN との縮合で2-アミノチアゾールを合成する方法は、上記の反応とは形式を異にするものではあるが、炭素原子2個の成分を用いる点で類似した反応である。催涙性の α -ハロケトンを用いない点で便利な合成法といえる。

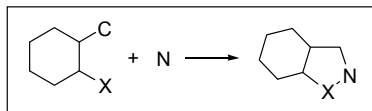




1,3-アゾールの合成法には、このほかに古くから個別的な方法がかなり知られている。その多くは次に示すイミダゾール誘導体の合成のように、必ずしも適用範囲は広くないものの、個々の化合物の合成法としては利用価値を持っている。



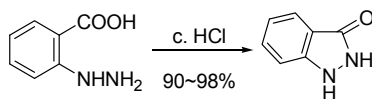
5.3 ベンゾ-1,2-アゾールの合成



インダゾール（ベンゾピラゾール）、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾールについて共通することは、閉環に際して最終的に用いられる反応の内容がそれぞれ異なっても、形式上は、*o*-ジ置換ベンゼンから出発する方法がその主要部分であるということである。

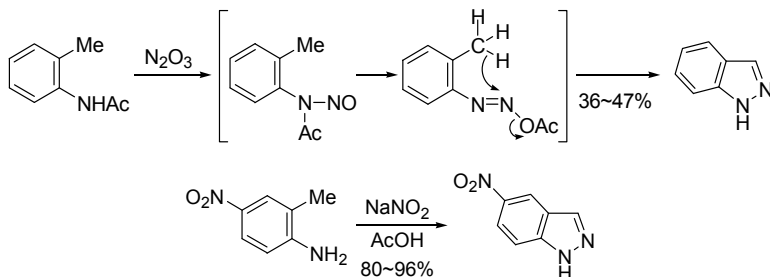
インダゾール

シンノリンの合成法でも述べたが（p.63 参照）、ベンゼン環に直結する N-N 結合を含むヘテロ環を合成する場合は、フェニルヒドラジン型化合物から出発するか、芳香環のアミノ基のジアゾ化から出発するかの方法をとるのが普通である。たとえば、*o*-hydrazinobenzoic acid を HCl と処理すると、脱水閉環して 3-benzindazolone が得られる。



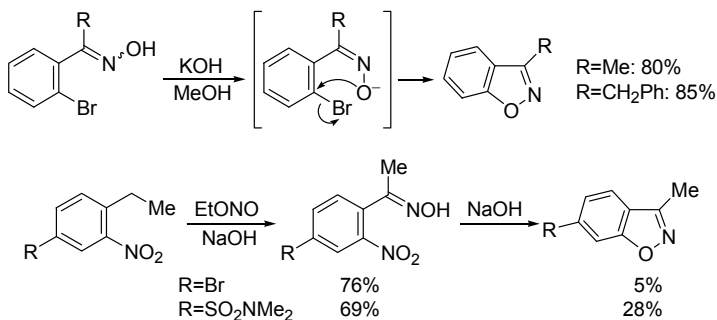
o-トルイジンをジアゾ化し酸性で加水分解すると、*o*-クレゾールが生成することはよく知られているが、中性または塩基性で加水分解すると、相当量のインダゾール

が生成し、塩基性が強くなるほどインダゾールの相対量は増大する。

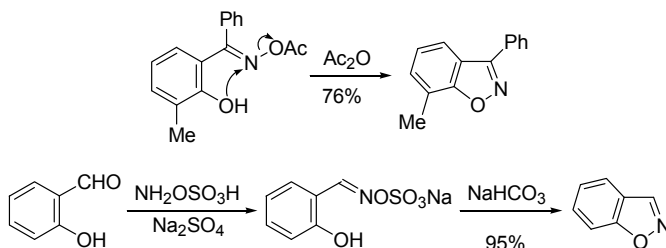


ベンゾイソキサゾール

オルト位にハロゲンやニトロ基のような求核置換反応で脱離基になる置換基を持つフェニルケトンオキシムを塩基で処理すると、オキシムから生成したアニオンが分子内求核剤として反応し、ベンゾイソキサゾールが生成する。ただし、オキシムの立体構造が閉環の進行上、大きな要因になることは当然である。

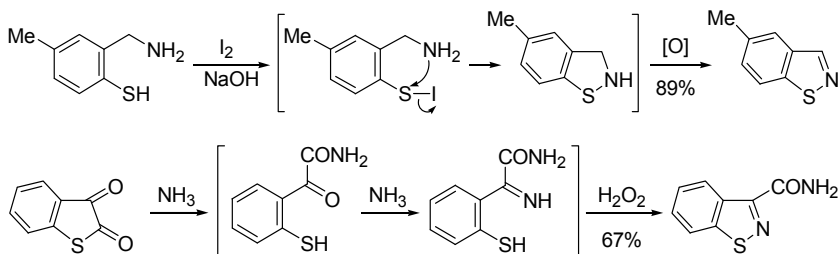


一方、オキシムの酸素原子に電子求引基が存在すると、オルト位の水酸基がオキシムの窒素原子を攻撃して閉環する。たとえば、*o*-アシル-*o*-ヒドロキシベンゾフェノンオキシムを Ac_2O で処理すると、ベンゾイソキサゾールが得られる。同様の反応で *o*-hydroxybenzaldehyde から benzisoxazole を合成することができる。

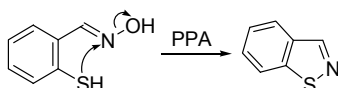


ベンゾイソチアゾール

イソチアゾールの合成で述べたように (p.71 参照), 分子内で N-S 結合を形成することは困難ではない. この反応をベンゼン環の置換基間で行なうこと, すなわち, オルト位に窒素原子を含む適当な置換基を持つチオフェノールを, 酸化的に閉環することによりベンゾイソチアゾールの合成ができる.

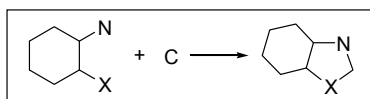


また, ベンゾイソキサゾールの合成と同様, アルドキシムやケトキシムの水酸基を脱離基として利用することもできる.



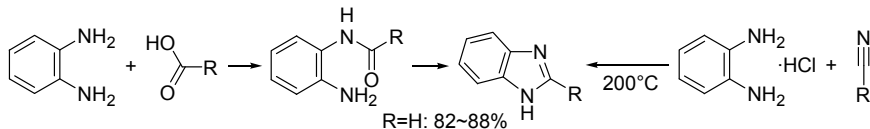
5.4 ベンゾ-1,3-アゾールの合成

5.4.1 *o*-ジ置換ベンゼンからの合成

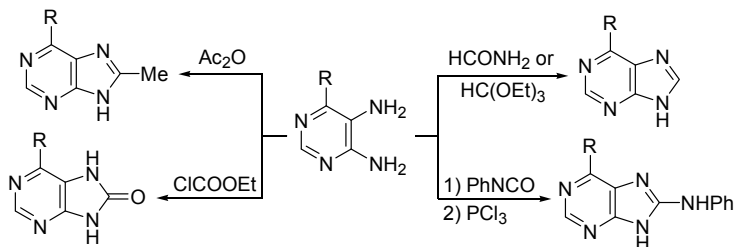


ベンゾイミダゾールの合成は, ほとんどがこの型に集約される. たとえば, *o*-phenylenediamine を酸触媒の存在下脂肪族カルボン酸と加熱すると, モノアシル体を経由して, 2-アルキルベンゾイミダゾールが得られる. この合成法は古くから知られていた方法であるが, 現在でも, その価値を失っていない. *N*-置換 *o*-フェニレンジアミンでも成り立つこと, カルボン酸に代わり炭素原子 1 個の成分として種々の等価体を利用できること, およびその結果, 2 位に種々の置換基を導入できることなど応用性が広い. カルボン酸の代わりに用いられるものに, 酸無水物, 酸塩化物などのアシル化試薬のほか, オルトエステル, イミドエステル, アミジン, ニトリルなどがある. この中で, ニトリルについては, *o*-phenylenediamine hydrochloride と 200°C

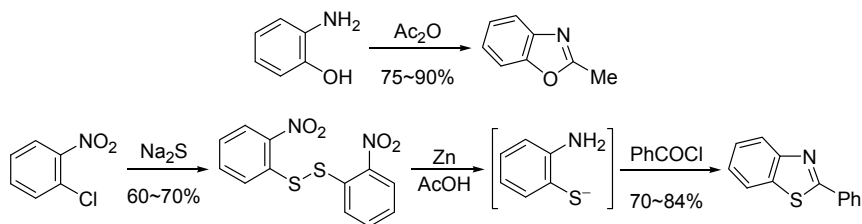
前後に加熱する方法がとられる。



この方法はベンゼン環以外の芳香環にも適用できる場合が多い。たとえば、4,5-ジアミノピリミジンからのプリン合成である。

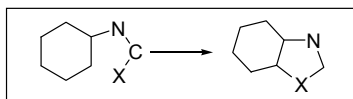


o-フェニレンジアミンの代わりに、*o*-アミノフェノールや *o*-アミノチオフェノールをアシル化し閉環すると、2位に対応する置換基を持つベンゾオキサゾールやベンゾチアゾールが生成する。

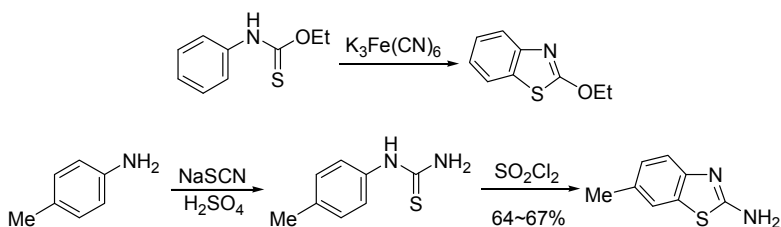


ただし、*o*-アミノチオフェノールの合成には、一般性の高い方法が開拓されておらず、さらに、ベンゾチアゾールの合成には、次項で述べるように種々の便利な方法が知られているので、これまで述べたアミノ基と隣接置換基との間で、閉環する方法は、ベンゾチアゾールの合成としては主な方法ではない。

5.4.2 モノ置換ベンゼンからの合成



前式で、X をベンゼン環の炭素原子と結合するには、なんらかの意味で酸化を必要とする。その点では C-S 結合の形成は比較的容易であり、本項で述べる方法はベンゾチアゾールの合成についての例が多い。たとえば、チオアニリドやアニリンのチオウレタンなどを $K_3Fe(CN)_6$ で酸化すると、2 位に対応する置換基を持つベンゾチアゾールが得られる。N-フェニルチオ尿素を SO_2Cl_2 で処理して 2-アミノ体を合成する反応も同様である。



反応編

第6章 π 過剰ヘテロ芳香環化合物の反応

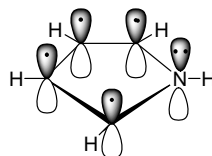
—モノヘテロ芳香5員環化合物の反応—

π 過剰系化合物の合成化学的に意味のある反応は、求電子反応であるが、 π 過剰性は環内ヘテロ原子の電気陰性度に大きく支配されるので、反応性はピロール、フラン、チオフェンでかなり異なる。また、ベンゼン縮環系ではベンゼン環内の π 電子の挙動が影響し、単環系とは異なる配向性が現われるとともに、ヘテロ原子の性格に基づく違いが単環以上に強く発現し、統一的に記述できない面がある。それにもかかわらず、本章で単環、双環をまとめて記述したのは、まず、共通的原則を理解することが個々の違いを認識するうえで重要と考えたからである。

6.1 母核の基本的性質

6.1.1 芳香族性

pyrrole は図に示す sp^2 混成軌道を持つ炭素原子 4 個と窒素原子 1 個からなる平面五角形で、4 個の炭素原子の p 軌道に 1 個ずつ電子がはいっている。 sp^2 混成軌道上の窒素原子に属する孤立電子対が加わって、Hückel 則 $[(4n+2)\pi]$ を満足する 6π 電子系が形成されているので pyrrole は芳香族化合物である。しかし、6 個の π 電子が 5 個の原子核上に共役して分布するため、その各炭素原子上の π 電子密度はベンゼンの各炭素原子上の π 電子密度よりかなり大きくなり、プロトンを含めて求電子試薬に対し著しい活性を示す。また、pyrrole は環内窒素原子の孤立電子対が 6π 電子系形成に動員されているので、形式上は第 2 アミンでありながら、ほとんど塩基性を示さない。



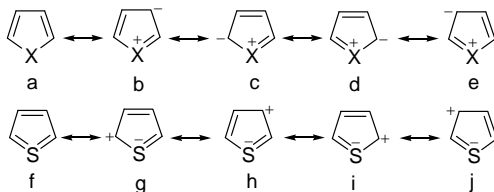
ピロールの電子軌道

次の表に示すように、これら π 過剰ヘテロ芳香環の共鳴エネルギーは、環内ヘテロ原子の種類によりかなり異なっている。たとえば、単環では thiophene が最も benzene に近く furan が最も小さい。

π 過剰ヘテロ芳香環の共鳴エネルギー（燃焼熱から求めた値：kcal/mole）

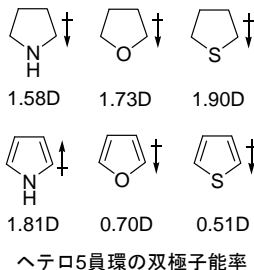
benzene	thiophene	pyrrole	furan	cyclopentadiene	naphthalene	indole
36	29	21	16	3	61	47

この理由は次のような共鳴構造 (a-e) を考えることで理解できる。すなわち、フランでは酸素原子の大きな電気陰性度のため、その孤立電子対が十分共鳴に関与できず、ピロールに比べ b-e の寄与が小さくなる。これに対し、チオフェンでは硫黄原子の電気陰性度も大きくないうえ、3d 軌道が共鳴に関与して f-j の共鳴構造も可能となり、三者の中では最も benzene に近い共鳴エネルギーを持つことになる。indole, benzofuran, benzothiophene も naphthalene と同じ芳香族 10 π 電子系であり、同様に芳香族性を示す。

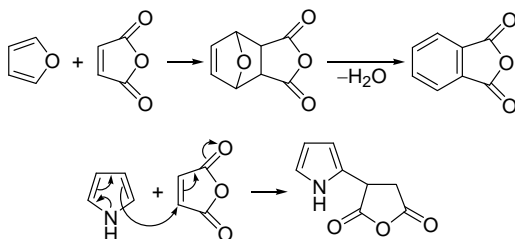


π 過剰ヘテロ芳香環（単環）の共鳴式

この共鳴式 (a-j) の妥当性を示すもうひとつの物理化学的数値は、これらの母核化合物の双極子能率である。furan, pyrrole, thiophene とそれぞれテトラヒドロ体と比較すると、双極子能率が小さく、特に, pyrrole ではモーメントの方向が逆になっている。この理由も furan, pyrrole における共鳴式 b-e の寄与の程度および thiophene における共鳴式 f-j の寄与から説明できる。



このように thiophene, pyrrole, furan は benzene と比較すると低いが, cyclopentadiene と比較すると, 格段に大きな共鳴エネルギーを持っており, 基本的には芳香族化合物としての反応性を示す. ただし, これら三者の中では, 共鳴エネルギーが benzene の 50%に満たない furan には, ジエン性が強く現われ, 実際の反応で, しばしば付加反応に基づく生成物を与える. furan と maleic anhydride との反応がその好例であり, 次に示すように, Diels-Alder 付加体が生成する. このように, 顕著なジエン性は pyrrole や thiophene では認められず, pyrrole からは, Michael 付加に基づく 2 位置換体が生成し, thiophene は同条件下 maleic anhydride と反応しない.

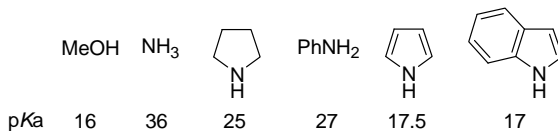


6.1.2 塩基性と酸性

脂肪族アミンの pK_a 値は第1アミン～第3アミンを平均して約 10 である. aniline の pK_a 値が約 5 と小さいのは窒素原子の孤立電子対がベンゼン環と共役して, 分子全体に非局在化するためである. pyrrole や indole の環内窒素原子の孤立電子対はそれらの共鳴式から明らかのように, 6π 電子系形成に動員され非局在化している. pyrrole ($pK_a -3.8$), indole ($pK_a -3.6$) の塩基性が小さいのはこのためである. これに対し, 第7章で述べるように, pyridine は, 6π 電子系の形成に環内窒素原子の孤立電子対を動員しないため, その環内窒素原子はかなりの塩基性を持つ. また, pyrrole と indole の pK_a 値はほとんど同じであり, ベンゼンが縮環しても塩基性にほとんど影響しない.

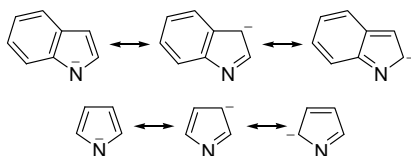
これらの環にアルキル基が結合すると塩基性は大きくなる. たとえば, *N*-methylpyrrole ($pK_a -2.9$) は pyrrole より塩基性が大きく, tetramethylpyrrole ($pK_a \sim 5$) の pK_a 値は pyridine と同程度である. これはメチル基の電子供与性のためであり, メチル基が結合することで孤立電子対が 6π 電子系から解放されたためではない.

pyrrole や indole の環内窒素原子に結合する水素原子は弱いながら酸性を示す. 酸としての解離定数を関連化合物のそれと比較すると, pyrrole や indole は methanol とほぼ同程度の弱酸であり, NH_3 や pyrrolidine のような脂肪族アミンや aniline のような芳香族アミンよりもかなり強い酸である.



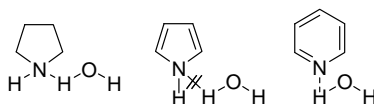
ピロロールおよびインドールの酸としての解離定数

無水条件であれば, pyrrole や indole は KOH と反応してカリウム塩を形成する. このようにして生成したアニオンは共鳴式で示されるように, アンビデント (ambident) な性質を持ち電荷が各部位に非局在化するので, 求電子試薬とさらに容易に反応するようになる.



インドールアニオンおよびピロロールアニオンの共鳴式

これまで説明してきたことは, これらの母核物質が水に難溶であることに対する理由でもある. pyrrolidine は第2アミンであり, 塩基性を持つ窒素原子が水と水素結合をするため, 任意の割合で水に溶ける. これに対し, pyrrole の窒素原子は水と水素結合を形成しないため, pyrrolidine とほぼ同じ分子量であるが, ほとんど水に溶けない.



環内窒素と水との水素結合

π過剰系母核物質の水 (1 part) に対する溶解性

benzene	pyrrole	furan	thiophene	pyridine
0.0015	0.006	0.03	0.001	miscible

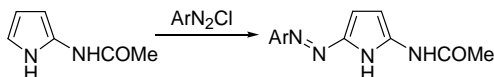
同様に furan や thiophene も水に難溶である. たとえば, thiophene の水に対する溶解度は, benzene の水に対する溶解度とほぼ同じ値である. indole も同様で, quinoline や isoquinoline よりも水に溶けにくい. 要するに塩基性が著しく小さいヘテロ原子は親水性部分として機能しない.

6.2 求電子置換反応

π 過剰系化合物は対応するベンゼン誘導体と比較して、求電子置換反応に対して著しく反応性が高い。母核の π 電子密度が高いことから考えれば当然のことである。一般に、求電子反応はニトロ化、スルホン化あるいは Friedel-Crafts 反応のように強い酸性下で行なわれるか、Lewis 酸の存在下で行なわれることが多い。しかし、ベンゼンで用いられる条件はチオフェン、ベンゾチオフェンの場合を除く π 過剰系母核物質を重合分解する条件である。すなわち、これらの母核物質は酸と塩基を形成するという意味での塩基性は持たないものの、強い酸により炭素原子がプロトン化され、 6π 電子系がくずれるため、端的にいえば“酸に対し不安定”といえる。したがって、この系に属する母核物質あるいはアルキル同族体について、求電子置換反応を行なう場合には、かなり穏和な条件を採用する必要がある。

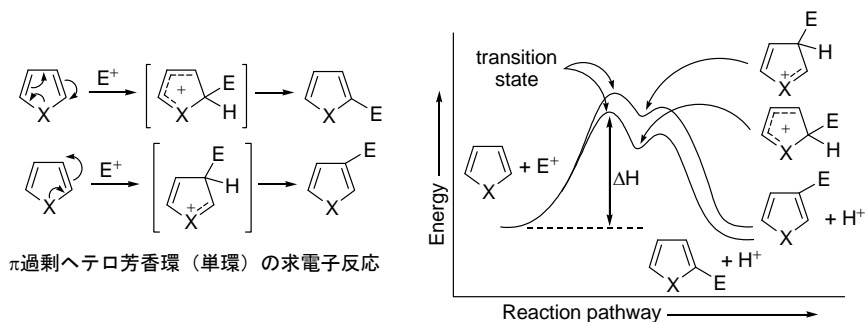
一方、これらの母核に電子求引基が結合すると、置換基の電子求引効果により母核の π 過剰性が緩和され、酸性試薬に対する安定性が増大する。したがって、このような誘導体にはベンゼンで用いられている条件を採用しても、円滑な求電子反応を行なうことができる。いずれにしても、 π 過剰ヘテロ環化合物は求電子反応に十分な反応性を持つことを念頭に置いて、可能なかぎり穏やかな反応条件を用いることが重要である。

π 過剰系化合物の求電子反応に対する高い反応性を示す好例が、ジアゾカップリング反応である。acetanilide は窒素原子の孤立電子対の電子供与性がアセチル基により抑制されるため、benzenediazonium chloride と反応しない。これに対し、2-acetylamino-pyrrole はジアゾカップリング反応という弱い求電子反応にも感受性が高くアゾ体を与える。

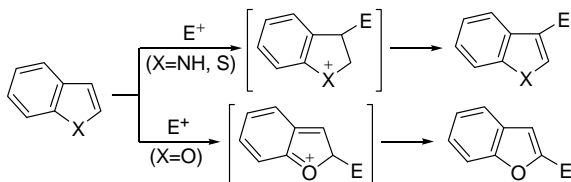


6.2.1 配向性

π 過剰系単環化合物の求電子反応は、基本的に α 位 (2 位, 5 位) に起こる。ふたつの α 位がともに置換されている場合、はじめて β 位 (3 位, 4 位) に起こる。これは求電子試薬が結合した Wheland 中間体 (σ 錯体) 共鳴式から明らかのように、 α 位に反応が起こる場合のほうが活性化エネルギーが小さいからである。

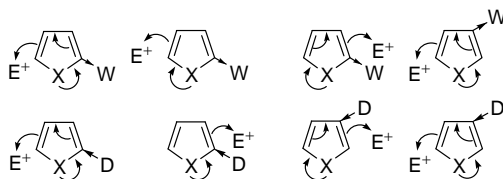


これに対し、双環化合物の求電子置換反応を統一的に記述することは困難である。インドールおよびベンゾチオフェンは中間体の共鳴式から推察されるように、主としてβ位（3位）で反応し、その位置での置換体が主成績体になるが、ベンゾフランではα位（2位）置換体を与える。



π過剰ヘテロ芳香環（双環）の求電子反応

置換基が存在する場合の反応部位は、環内ヘテロ原子に基づく配向性と置換基の電子効果に基づく配向性との競合で決まるが、一般的にフラン、チオフェン、ピロールでは、次のようにまとめられる。

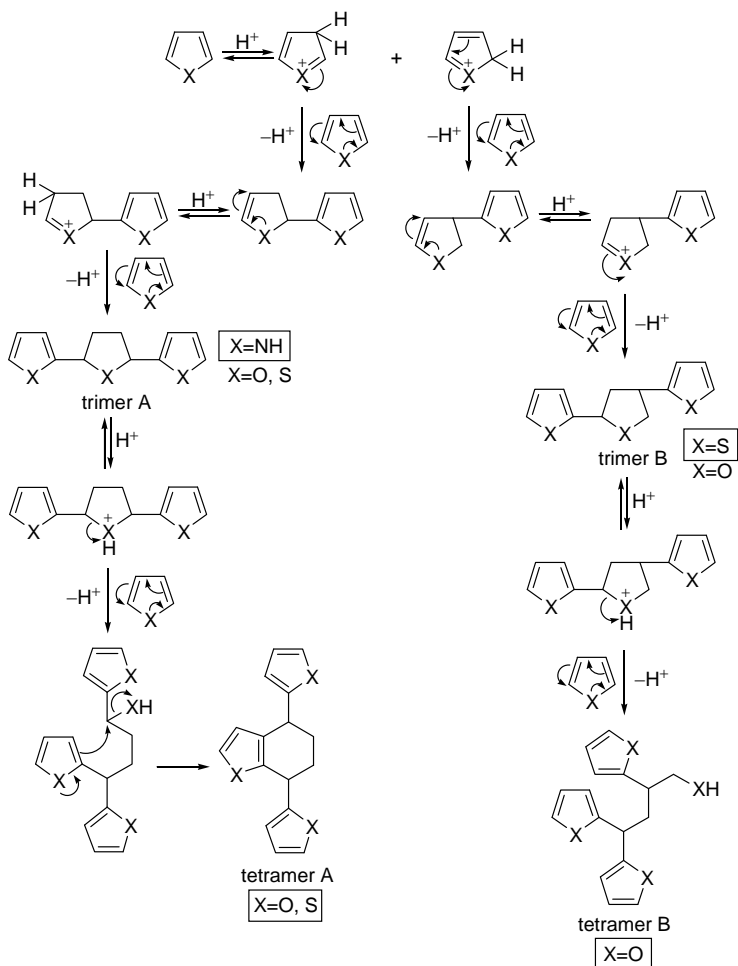


W=electron-withdrawing group D=electron-donating (alkyl) group
置換基を持つπ過剰ヘテロ芳香環（単環）の求電子反応の配向性

6.2.2 プロトン化と母核物質の重合

プロトン化反応は最も基本的な求電子置換反応であり、他の求電子試薬との反応を理解するための出発点である。

pyrrole は酸に不安定であり、これを HCl や H₂SO₄ などの水溶液に加えると樹脂化する。酸の濃度を低くし穏やかに反応させると、3 量体を含む重合混合物が得られる。furan は pyrrole よりプロトン化に対する反応性が大きく、水の存在下酸で加水分解的に開環するが、無水条件では pyrrole と同様重合する。これに対し、thiophene は芳香族性が高いので、酸に安定であり HCl と加熱しても変化しない。しかし、100% H₃PO₄



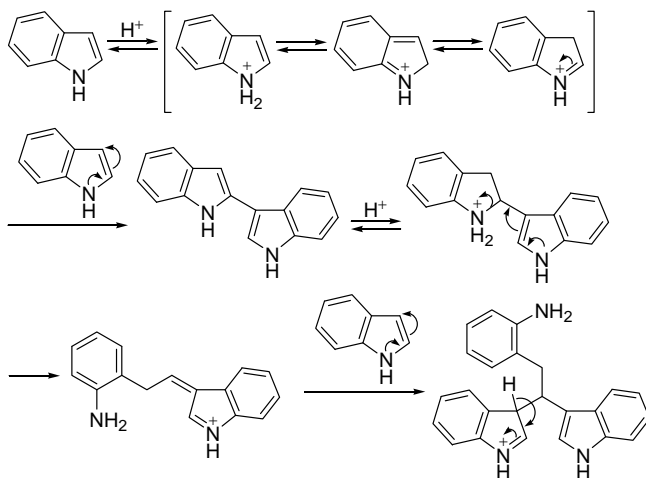
π 過剰ヘテロ芳香環 (単環) 母核物質の酸による多量化経路

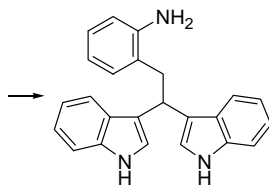
では重合体になる．このように酸に対する挙動が異なるのは、これらの母核物質のプロトン化に対する反応性の強弱にも基づくものであり、本質的な違いではない．

すなわち、これら3種の母核物質のプロトン化はおもにα位で起こるが、平衡系中にはβ位プロトン化体も共存する．このβ位プロトン化体が、プロトン化されていない分子を求核的に攻撃し、α,α結合の2量体が生成する．この2量体がプロトン化されていない分子と反応すると、α位で結合した3量体Aが生成する．この3量体Aはpyrroleの場合に単離されている．3量体Aが更にプロトン化され、これがプロトン化されていない分子と反応すると、4量体Aが生成する．この4量体Aはfuran, thiopheneで証明されている．

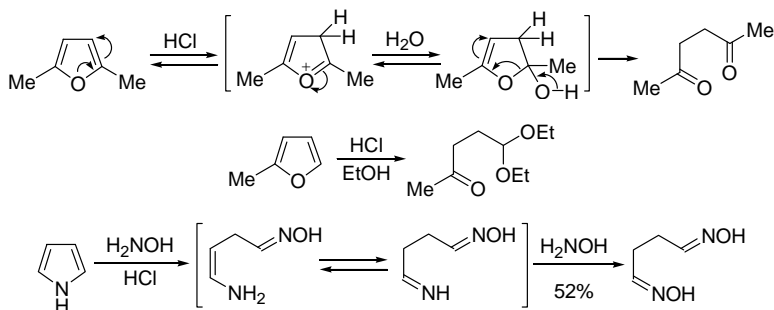
一方、α-プロトン化体が求電子的にプロトン化されていない分子と反応した結果生成するのが3量体Bであり、これはthiopheneで単離されている．この3量体から生成した4量体Bはfuranで認められている．

indoleのプロトン化体には、次に示す3種が考えられるが、おもに3位でプロトン化された中間体がプロトン化されていない分子と反応し、α,β-2量体が生成する．この2量体はプロトン化により開環し、次いで、プロトン化されていない分子と反応し3量体を生成する．





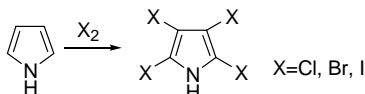
水やメタノールの求核性は *furan* の求核性よりも大きいので、これらを溶媒として用いると、プロトン化された中間体に溶媒分子が求核的に反応し、開環体が生成する。2,5-dimethylfuran の酸性加水分解で hexane-2,5-dione が生成する反応がその典型で、第1章で述べた Paal-Knorr 合成法の逆反応である (p.7 参照)。また、pyrrole と NH_2OH とから succinaldehyde dioxime が生成する反応も同様である。



以上がプロトン化とそれに続く反応の概要であるが、このようにプロトン化で重合しやすい物質は、 AlCl_3 、 SnCl_4 などの Lewis 酸でも重合しやすいので、これらに Friedel-Crafts 反応などの酸触媒を用いる求電子反応を行なう場合には、注意が必要である。

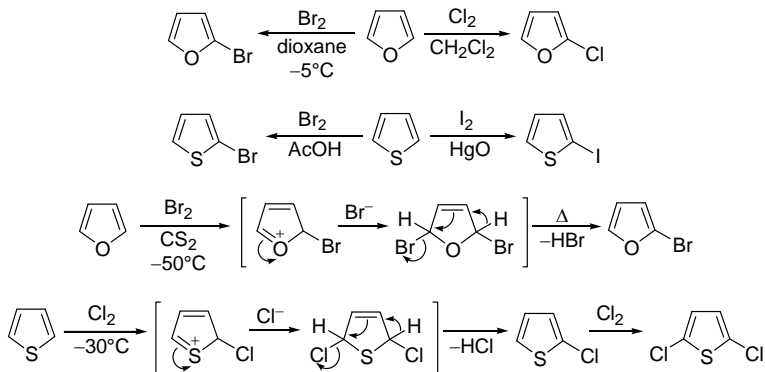
6.2.3 ハロゲン化

pyrrole を CCl_4 中 Cl_2 や Br_2 で処理すると、反応温度を低くしてもテトラハロ体まで反応が進行し、モノ置換体を得ることは困難である。したがって、pyrrole の直接ハロゲン化はテトラ置換体を目的とする場合以外、実用上の意味はない。

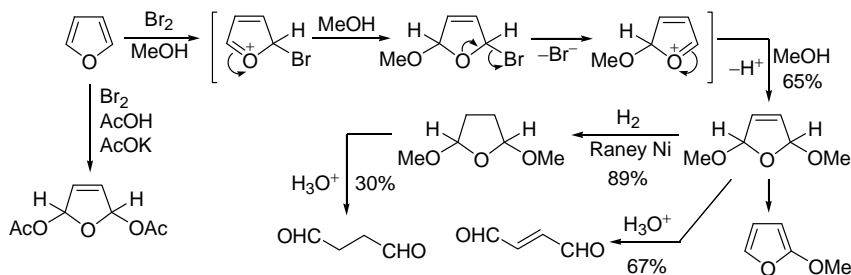


furan の直接ハロゲン化もきわめて速い反応であり、*furan* を -5°C でブロム化すると 2-ブロモ体が得られる。同様に、thiophene を AcOH 中でブロム化すると、2-bromothiophene が生成する。しかし、 Cl_2 による *furan* のクロル化をモノクロロ体で止める

ことは容易でなく、2-chlorofuran の合成には、後述する反応を利用するのがよい。また、furan や thiophene を低温 (-30~50°C) でハロゲン化すると、反応が付加-脱離機構で進行していることが NMR スペクトルで確かめられている。なお、2-ハロ体のハロゲン化は求電子置換反応で進み、2,5-ジハロ体が生成する。

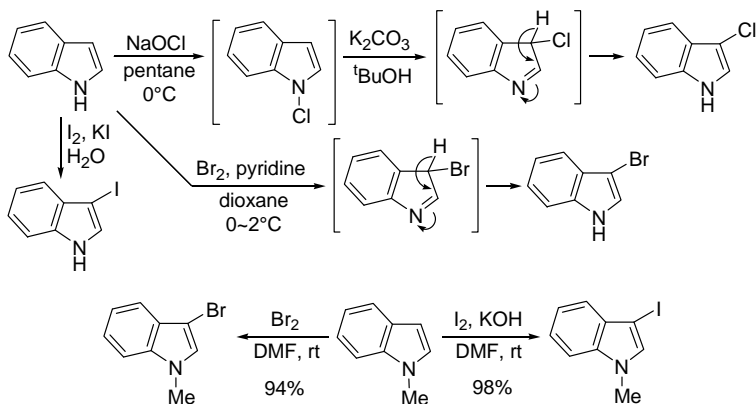


furan に対するハロゲン化は求電子付加反応から始まるが、フランは芳香族性が低いために、プロトンが脱離して芳香化するよりも、Wheland 中間体に求核付加が起こる。このことは求核試薬としての機能が高い溶媒（たとえば、メタノールや酢酸）中でハロゲン化を行なうと、溶媒の付加した化合物が得られることから明らかである。フランからこのようにして得られるジヒドロ体のひとつである 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran は、合成中間体として広く利用されている。

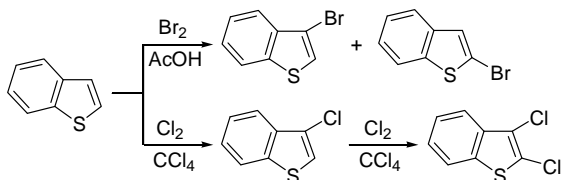


indole のハロゲン化も合成的に行なう場合は、反応条件を工夫することが大事であり、低温で行なうことで好結果が得られる。たとえば、ペンタン中 0°C で NaOCl を作用させた後、生成する *N*-クロロ体を *t*-ブタノール中 K_2CO_3 で処理すると、3-chloroindole が得られ、ジオキサン中 pyridine の存在下 Br_2 と反応させると、3-bromoindole

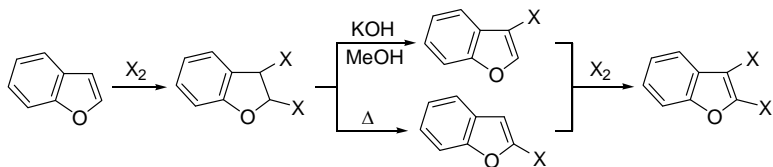
が得られる。また、DMF 中 KOH 存在下室温で I_2 と処理すると、高収率で 3-iodoindole が生成するが、この化合物は熱に不安定なので、精製は困難である。



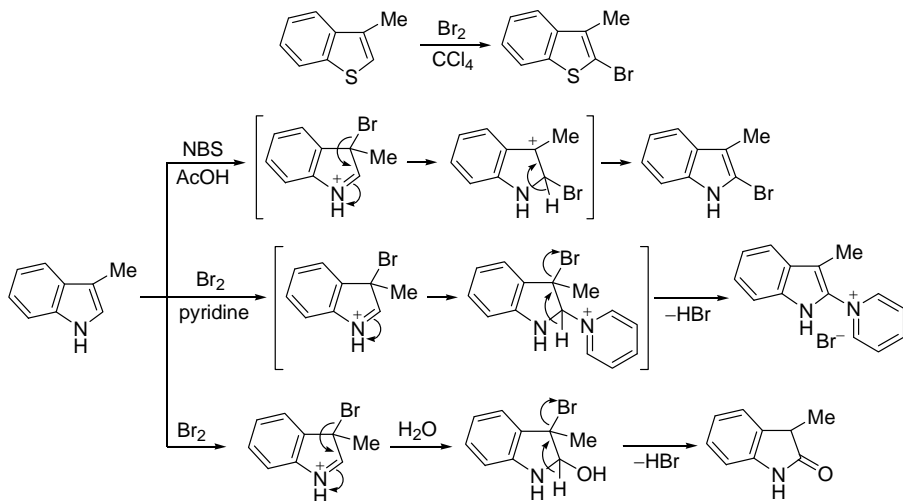
同様に、benzothiophene を AcOH 中でブロム化すると、3-bromobenzothiophene がほとんど選択的に得られる。一方、四塩化炭素中 Cl_2 でクロル化すると 3-クロロ体を経て、2,3-dichlorobenzothiophene が生成する。



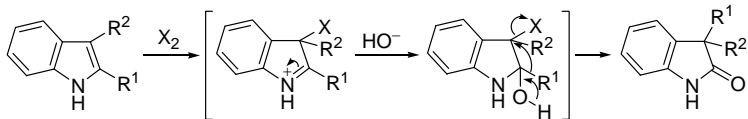
benzofuran は芳香族性が低いので、ハロゲン化は furan と同様に付加-脱離機構で進行する。この場合、2, 3 位での付加体をアルカリで処理すると、ハロゲン化水素が脱離し、3-ハロベンゾフランが、加熱すると 2-ハロ体が生成する。なお、いずれの置換体もさらに過剰のハロゲンで処理すると、2,3-ジハロベンゾフランを生成するが、このハロゲン化は付加-脱離機構ではなく、通常芳香族求電子置換反応で進行する。



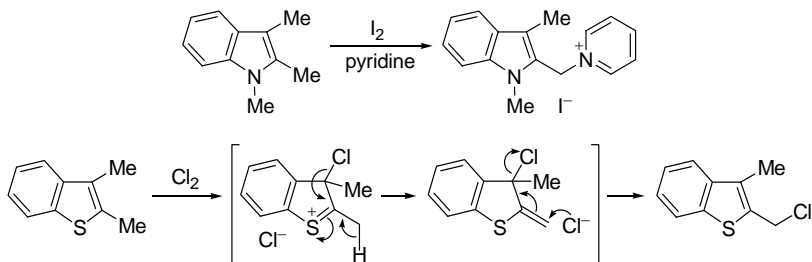
これらの環にアルキル基が結合している場合、双環化合物では2-置換体であれば3位に、3-置換体であれば2位にハロゲン化が起こるが、3-methylindole を水や pyridine のような求核性を持つ溶媒中 Br_2 でブロム化すると、水中の場合には3-methyloxindole が、pyridine 中では2-ピリジニウム体が得られる。したがって、反応は、まずプロモカチオンの3位への攻撃で始まり、以下図に示す経路に従って進行するものと考えられる。



2,3-ジアルキルインドルについても、ほぼ同様の反応が知られている。すなわち、2,3-ジアルキルインドールに CH_2Cl_2 中ハロゲンを反応させた後、水を加えるとオキシインドール同族体が生成する。この反応は3位のブロム化、次いで2-アルキル基の3位への転位を経て進行するが、基本的には、上で説明した 3-methylindole の反応と同様である。

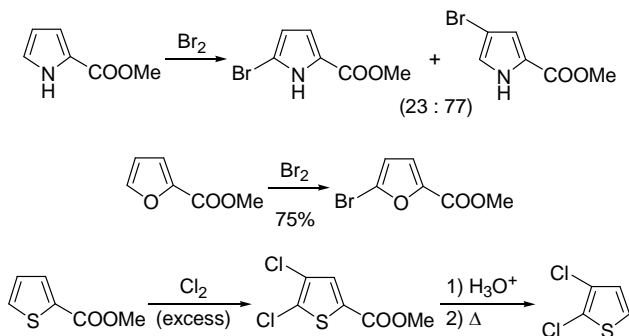


1,2,3-trimethylindole を pyridine 中 I_2 で処理すると2位メチル基にピリジニウム塩が形成される。また、2,3-dimethylbenzothiophene と Cl_2 との反応からは2-クロロメチル体得られる。これらの反応も、まず3位にハロゲン化が起こり、次いで、2-メチル基からプロトンが脱離して生成するメチレン体へピリジンやクロロアニオンが求核付加して進行するものである。

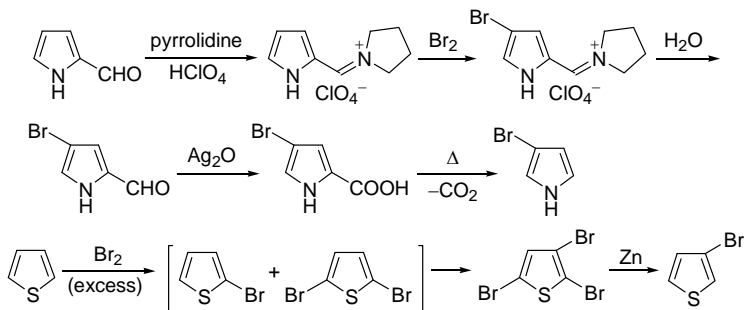


電子求引基が2位に存在する単環化合物では、求電子反応が置換基の電子効果からは4位に起こると予想されるが、環内ヘテロ原子の配向性 (α 位 $>$ β 位) が置換基の電子効果を上回る場合が多く、5位に反応が起こる場合がある。例外はあるものの、基本的には電子求引基と同じ側には、よほどの理由がないと反応は起こらない。

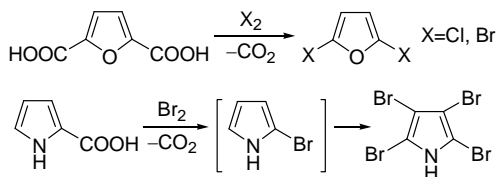
カルボン酸エステル体のハロゲン化は電子求引基を持つ誘導体の反応性を示す代表的なものであり、アルコキシカルボニル基が母核を安定化し、ハロゲン化の制御を容易にしている。さらに、脱炭酸によりカルボキシル基を容易に除去できるので、このエステル体のハロゲン化は、位置選択的ハロ体の合成という視点からも、利用価値の大きい反応である。



電子求引基が存在する場合の求電子置換反応の配向性が、環内ヘテロ原子との相対的な関係になることはすでに述べたが、強力な求引基、たとえば、イミニウムを持つ化合物では置換基効果が支配的になる。この関係を利用して、3-bromopyrrole を合成する例が知られている。内容は異なるが、3-bromothiophene の合成法としては thiophene を過剰の Br₂ と反応させ、生成する 2,3,5-tribromothiophene を Zn で還元する方法がよい。単環の場合には、このように、母核本来の配向性 (α 位 $>$ β 位) をくぐり抜けて β -ハロ体を合成することも可能である。

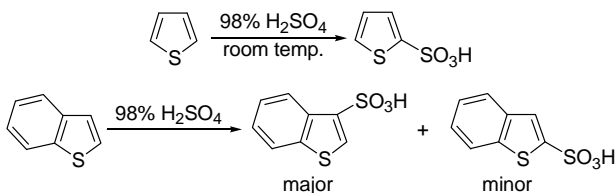


なお、フランカルボン酸を Cl_2 や Br_2 でハロゲン化すると、カルボキシル基が脱離して、その位置にハロゲンが導入されること (*ipso* 置換) が知られている。また、pyrrole-2-carboxylic acid をブロム化すると、2,3,4,5-tetrabromopyrrole が生成する。このような *ipso* 置換は、 π 過剰系と他の求電子試薬とでもかなり一般的に起こる反応なので、後に一括して述べる (p.103 参照)。



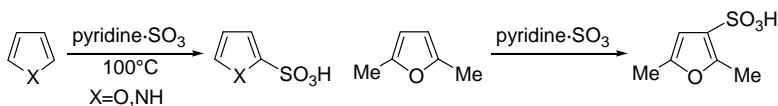
6.2.4 スルホン化とニトロ化

thiophene を除く π 過剰系単環母核物質あるいはアルキル同族体を H_2SO_4 でスルホン化しても、重合するだけであるが、thiophene は酸に安定なので、円滑にスルホン化され、thiophene-2-sulfonic acid を生成する。この反応は室温で進行するが、同条件下では、benzene はスルホン化されない。同様に、benzothiophene も 98% H_2SO_4 でスルホン化され、2-スルホン酸も副生するが、主生成体は共鳴式から予想されるように、benzothiophene-3-sulfonic acid である。



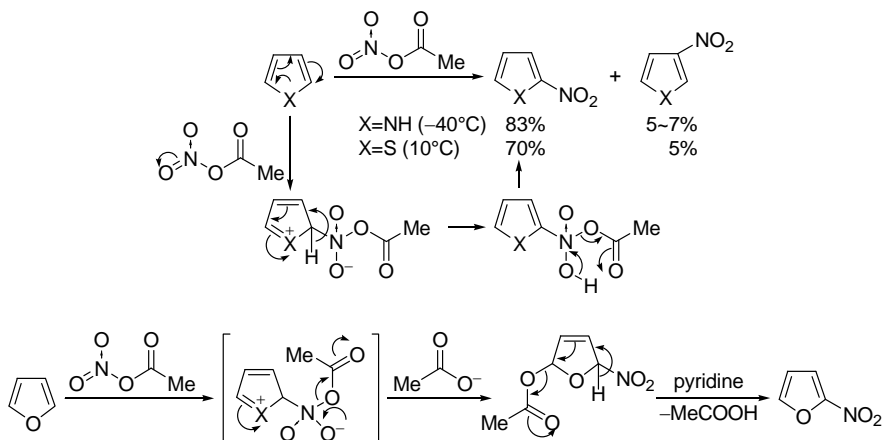
しかし、pyrrole や furan は pyridine sulfur trioxide のようなプロトンが存在しない条件下でスルホン化すると、重合することなく、 α 位が効果的にスルホン化され、

pyrrole-2-sulfonic acid および furan-2-sulfonic acid が生成する。

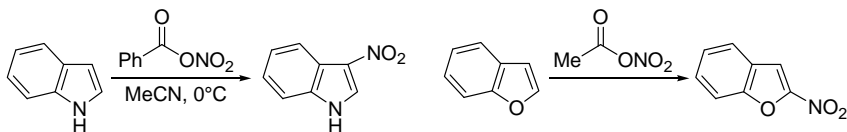


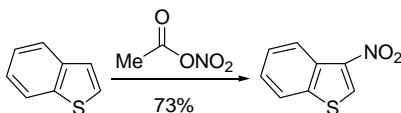
通常、ベンゼンのニトロ化には、 $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{KNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ などの強酸性試薬が用いられるが、このような条件を π 過剰単環母核物質に適用すると、爆発的に反応して重合樹脂化する。チオフェンを含め、これらをニトロ化するためには、 Ac_2O を溶媒とし、必要量の HNO_3 を加えて反応系に生成する acetyl nitrate を低温で作用させる方法がよく用いられる。

ただし、フランの場合には他の環と異なりまず付加反応が起こる。この反応の付加中間体は単離可能であり、これを pyridine と加熱すると酢酸が脱離し、2-ニトロ体が生成する。フランのこの特異的な挙動もフラン環の芳香族性が小さいことが原因である。

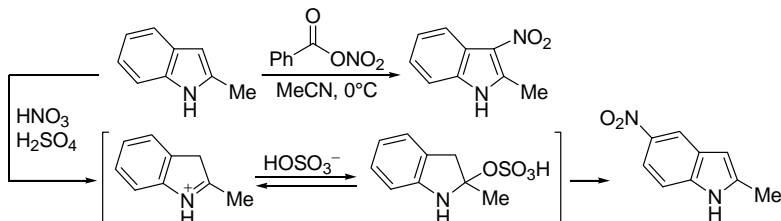


この条件を双環系化合物に適用すると、モノニトロ体が得られるが、その成績体は benzofuran では2-ニトロ体、indole および benzothiophene では3-ニトロ体である。

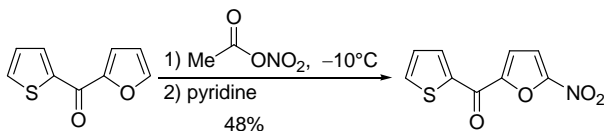




2-methylindole を benzoyl nitrate でニトロ化すると、3-ニトロ体が生成するが、 HNO_3 - H_2SO_4 を用い低温でニトロ化すると、5-ニトロ体が生成する。後者の場合、まず、2, 3 位に H_2SO_4 が付加して生じたジヒドロ体がアニリン誘導体であるため、ニトロニウムイオンにより 5 位が通常の芳香族ニトロ化を受けるためである。

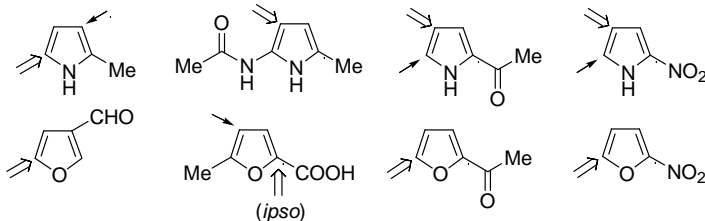


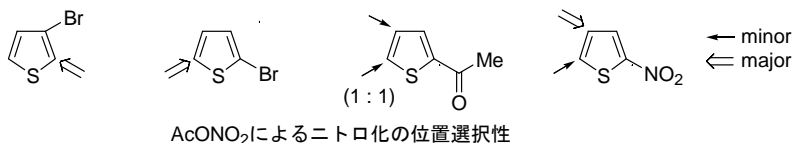
2-furoylthiophene を acetyl nitrate, 続いて pyridine で処理すると、フラン環の 2 位がニトロ化された成績体が選択的に得られる。このことは求電子試薬の攻撃がチオフェンよりもフラン環に起こりやすいことを示す例である。



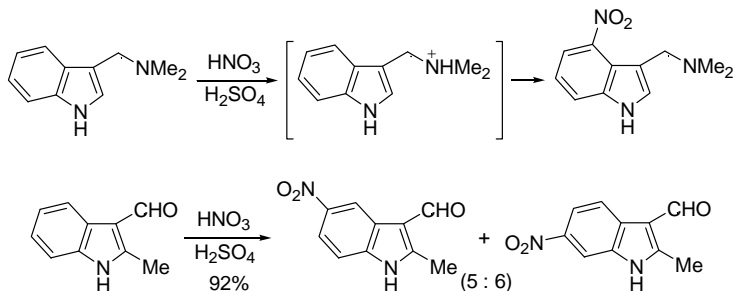
置換基が存在する場合のニトロ化は、かなり明確な位置選択性を示す。 HNO_3 - Ac_2O を用いた単環化合物の具体例について、構造式上にニトロ化の起こる位置を示したが、ベンゼンの化学での置換基のオルト、パラ配向性およびメタ配向性と、環内ヘテロ原子に基づく配向性が、先に述べた原則によく従っていることがわかる。

既存の電子求引基がニトロ化に際してニトロ基と置換する (*ipso* 置換) の例は 6.2.6 項で一括して述べる (p.103 参照)。

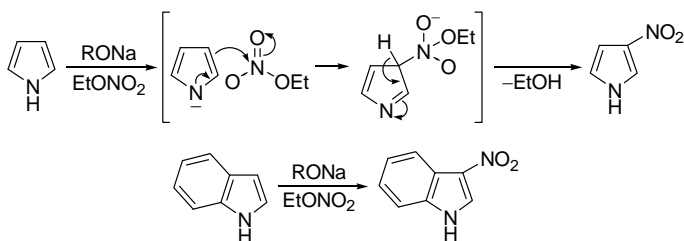




ベンゼンの化学でのメタ配向性電子求引基が2位または3位に存在する双環化合物では、ニトロ化がベンゼン環上にかかるが、その位置について単純にまとめることは困難である。



ピロールやインドールでは弱いながら酸性を示す水素原子が存在するため、塩基性条件下でニトロ化を行なうことができる。すなわち、RONa 共存下に硝酸エステルを作用させると、プロトンが引き抜かれて生成したアニオンが反応する。ただし、反応部位はピロールでもインドールでも3位である。



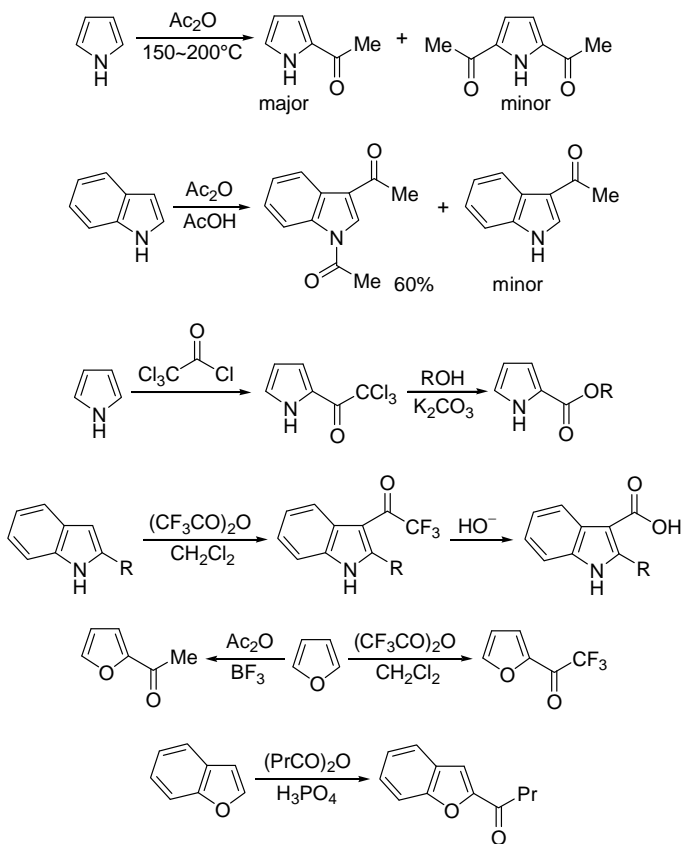
6.2.5 アシル化とアルキル化

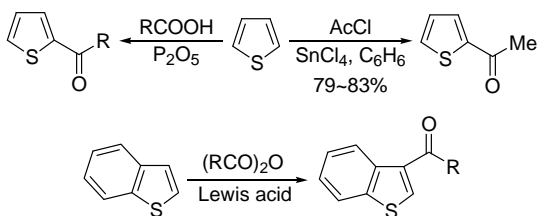
π 過剰系母核物質は酸 (Lewis 酸を含む) に不安定であり、これらを Friedel-Crafts 反応によりアシル化する場合、強い条件を採用すると樹脂化することが多いので、反応条件に注意を払う必要がある。以下に示す反応例から明らかのように、これらのアシル化は Lewis 酸を使用しなくても進行する。特に、pyrrole や indole は酸触媒が存在しなくても、酸無水物と加熱ただけでアシル化される。また、trichloroacetic

anhydride あるいは trifluoroacetic anhydride によるアシル化のように、酸性の強いカルボン酸の無水物を用いる場合には、furan でも無触媒で反応が進行する。このようにして合成したトリハロアセチル体は、この系のカルボン酸誘導体の合成に利用される。

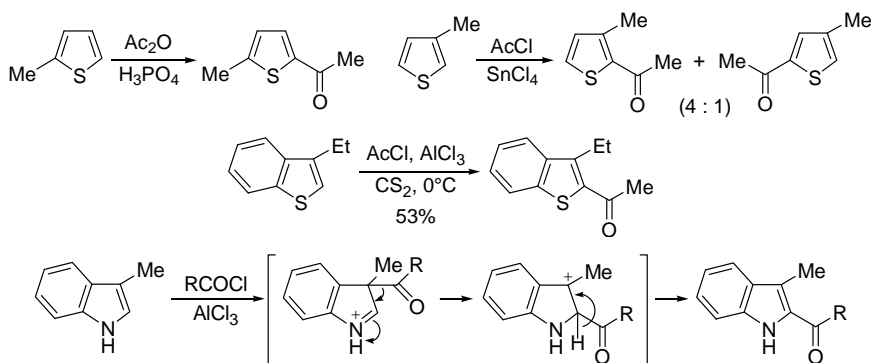
これに対し、thiophene や benzothiophene は芳香族性が大きいので、これらのアシル化には酸触媒が必要である。たとえば、2-アシルチオフェンの合成には、 SnCl_4 存在下の Friedel-Crafts 反応、または P_2O_5 存在下のカルボン酸によるアシル化が用いられる。benzothiophene のアシル化も Lewis 酸を用いるのが一般的である。

また、溶媒の濃度を下げ、穏やかに反応を進行させるための溶媒としてベンゼンを使用することが可能である。これは π 過剰系母核物質がいずれもベンゼンより速く Friedel-Crafts 反応に関与するためである。

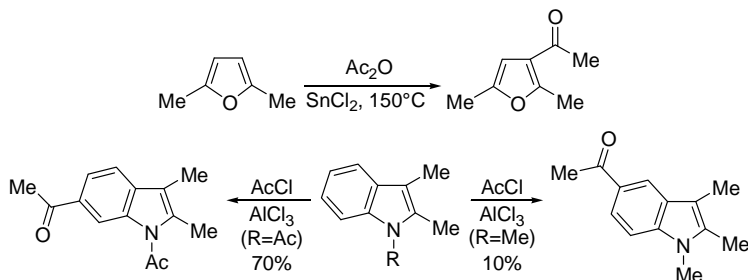




π 過剰系単環化合物の Friedel-Crafts 型アシル化は、他の求電子反応と同様に、α 位に起こりやすい。その例は 2-methylthiophene や 3-methylthiophene のアセチル化に見られる。ただし、3-methylindole のアシル化は 3 位に起こった後、アシル基が 3 位から 2 位へ転位するものと考えられる。

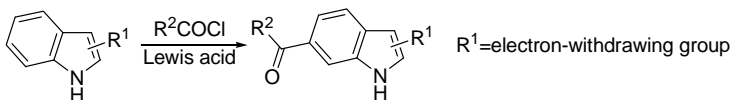
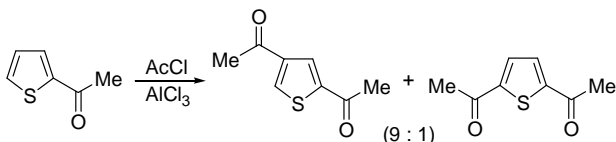
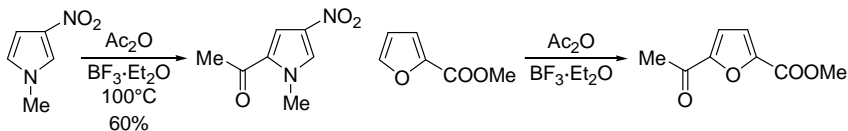


ふたつの α 位がともにアルキル基で置換されている単環化合物で β 位に反応を起こすためには、反応条件を強くする必要がある。2,3-ジ置換双環化合物でも同様のことがいえるが、その場合、原則的に反応は縮合ベンゼン環に起こる。

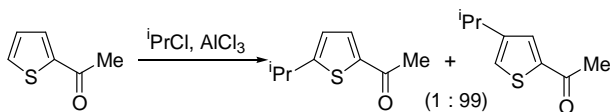
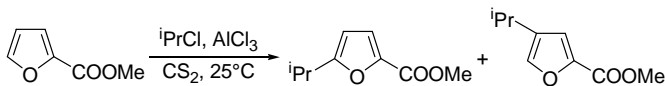
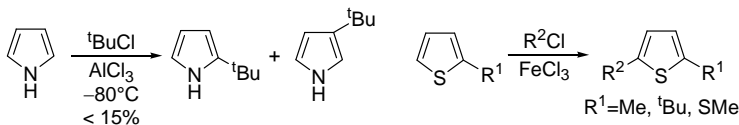


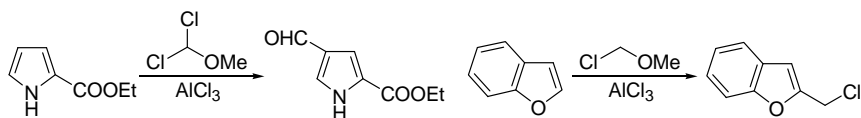
nitrobenzene がしばしば Friedel-Crafts 反応の溶媒として用いられることから明らかのように、ベンゼンでは強力な電子求引基が存在すると、Friedel-Crafts 反応は進行しない。しかし、π 過剰ヘテロ環では、電子求引基の存在は反応を妨害せず、Friedel-

Crafts 反応を行なうのに十分な反応性を持っている。ただし、電子求引基はその隣接位での求電子反応を妨害するので、単環化合物では電子求引基からより離れた α 位に反応する例が多い。また、電子求引基が 1 個ヘテロ環部に存在する双環化合物の求電子反応は縮合ベンゼン環部に起こるのが原則である。

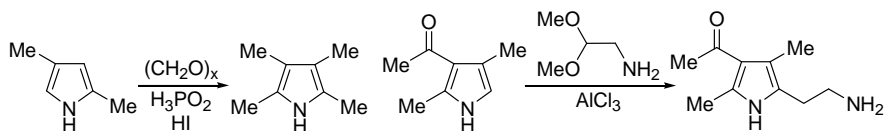


これまで述べてきたことは AlCl_3 を用いる典型的な Friedel-Crafts 反応によるアルキル化にも、おおむね当てはまる。すなわち、Lewis 酸を用いる母核物質のアルキル化は一般的に実用性に乏しいのに対し、電子求引基を持つ化合物は Lewis 酸に安定になり、取り扱いが容易になり、その配向性も置換基が存在する場合を含め、アシル化の場合とほとんど同じである。 AlCl_3 存在下のハロメチルエーテルを用いるアルキル化はクロロメチル基やホルミル基の導入法として利用される。

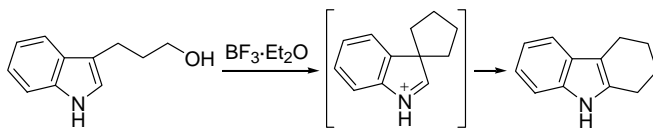
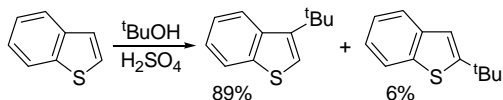
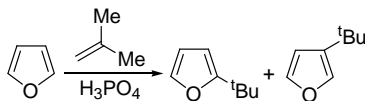
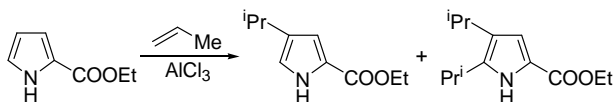
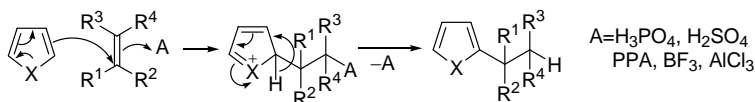




なおピロールについては、アルデヒドを HI および H_3PO_2 の存在下に反応させる独特の還元的アルキル化が知られている。環の重合を避けながら、ポリアルキルピロールを合成するのに便利な手段である。

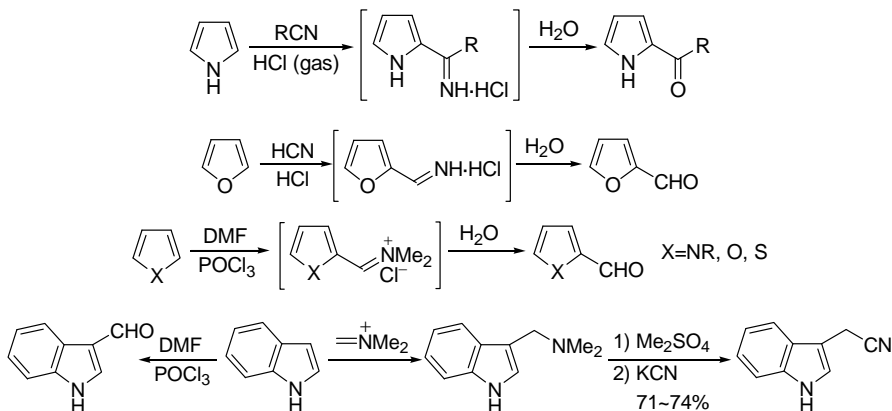


ベンゼンでの反応と同様、オレフィンあるいはアルコールと Lewis 酸との組み合わせでも、アルキル化を行なうことができる。ただし、この場合でも、インドールでは反応が 3 位に起こりやすいので、3-置換体での反応は 3,3-ジ置換インドレニン中間体を経て転位し、2,3-ジ置換体が生成する。

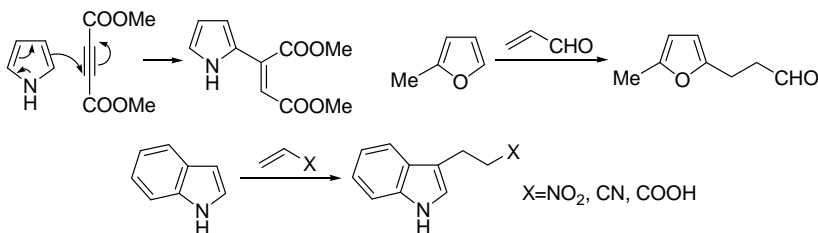


ベンゼンでホルミル基あるいはアシル基の導入法としてよく用いられてきた Gatterman 反応, Houben-Hoesch 反応も、この系で進行するが、これらの条件では酸

による重合が起こりやすい。ホルミル基を導入する方法としては、Vilsmeier-Haack 反応が最もすぐれた方法であり、HCN を用いなくてもよいので、実用的にも便利である。Mannich 反応もピロール、インドールに必ずしも限定された反応ではないが、ピロールやインドールで最も起こりやすく、tryptamine や tryptophan の合成法としてよく用いられることもあった (p.232 参照)。



π 過剰系の特徴を反映してピロール、インドールあるいはフランでは、Michael 付加反応も円滑に進行する。

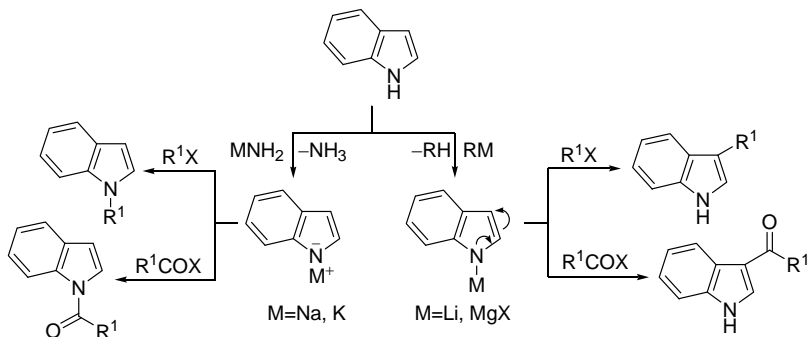
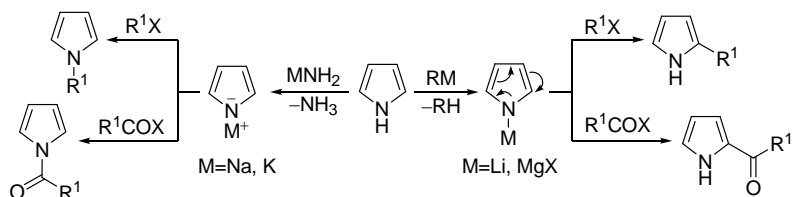


pyrrole や indole の methyl iodide によるメチル化は、加熱するだけで酸触媒が存在しなくても進行する。この結果は酸素原子や硫黄原子に比べ、これらの環内窒素原子の電子供与性が高いことを示す事実であるが、反応を化学量論的に制御することが困難なため、その合成的意味は乏しい。

一方、ピロールやインドールの窒素原子に結合する水素原子が、塩基により引き抜かれて生成するアニオンを利用して、アシル化、アルキル化を行なうことができる。塩基としては、KNH₂、NaNH₂ のようなアルカリ金属アミドやアルキルリチウム、Grignard 試薬のような有機金属化合物が用いられる。これらの試薬により生成したピロールやインドールのアニオンは、求電子試薬に高い反応性を示すので、このア

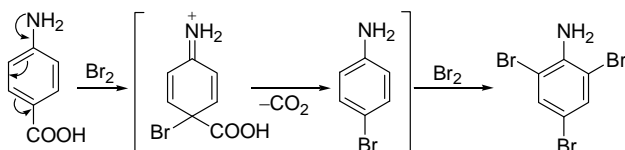
ニオンにアルキル化試薬を反応させればアルキル体が、アシル化試薬を反応させるとアシル化体が生成する。その反応部位は環内炭素原子の場合と窒素原子の場合とがある。窒素原子と金属との結合が共有結合性に富む場合には炭素原子で反応し、イオン結合性が強い場合には、窒素原子で反応することが多いと考えるのが基本であるが、断定はできない。

たとえば, pyrrole に methylmagnesium iodide を反応させて生成するマグネシウム化合物は、窒素-マグネシウム結合がかなりの共有結合性を持つため、アシル化すると、2-置換体を生成する傾向を示す。逆に, KNH_2 との反応で生成するカリウム塩は、イオン結合性が強く *N*-アシル体を生成しやすい。indole でも同様の傾向があるが、炭素原子に反応が起こる場合の部位は3位である。

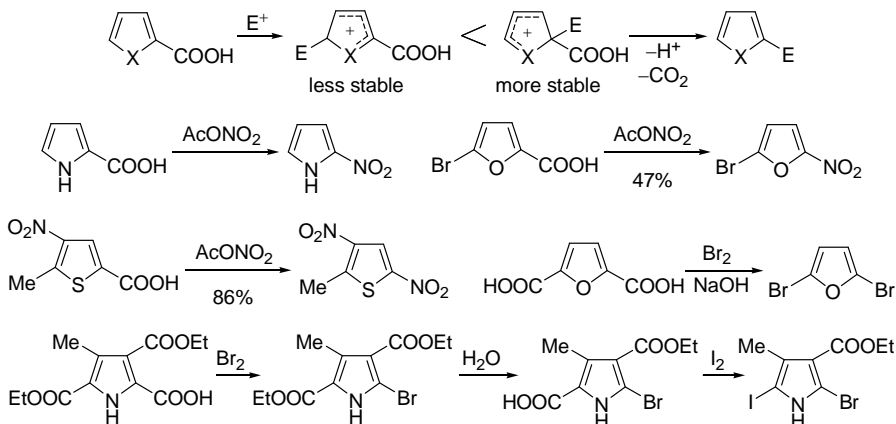


6.2.6 求電子反応における ipso 置換反応

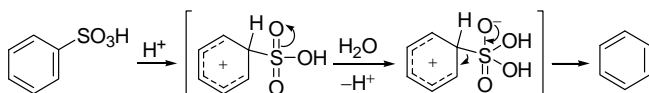
p-aminobenzoic acid を過剰の Br_2 でブロム化すると、脱炭酸を伴い 2,4,6-tribromoaniline が生成する。これはカルボキシル基が反応熱により脱炭酸した後、ブロム化されたのではなく、カルボキシル基が結合しているにもかかわらず、求電子試薬であるブロモカチオンが、強力な電子供与基であるアミノ基のパラ位に反応し、芳香化のエネルギーが駆動力となって脱炭酸し、さらにブロム化されたためである。

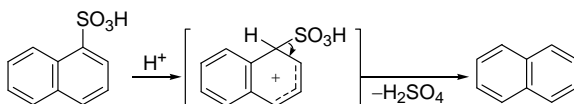


このように既存の置換基が存在する位置で置換反応が起こることを *ipso* 置換反応と呼ぶが、求電子反応では、その反応部位の電子密度が置換基効果などにより高くなっていることが必要条件である。 π 過剰系では母核自体の電子密度が高いため、電子供与基が存在しなくても、*ipso* 求電子置換反応がしばしば起こる。その位置は単環では α 位 (2 位, 5 位) であり、インドールでは 3 位、ベンゾフランでは 2 位、ベンゾチオフェンでは 3 位である場合が多い。これは図に示すように、求電子試薬が単環 2-カルボン酸の 5 位を攻撃した Wheland 中間体よりも、カルボキシル基の結合している 2 位を攻撃した中間体が、エネルギー的に安定であり、しかも、この中間体からの脱炭酸による芳香化の速度が大きいためである。この結果は母核の求電子試薬に対する化学的性質とよく一致している。

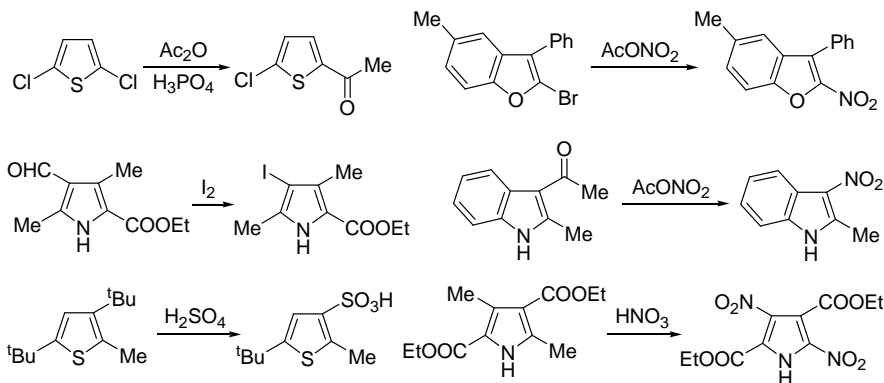


求電子試薬はプロトンを含めカチオンであるから、反応の前後で電荷が保たれるためには中間体からカチオンが脱離する必要がある、そのような機能を持つ置換基であれば脱離基はカルボキシル基でなくてもよい。芳香族スルホン酸を酸性水溶液と処理すると、スルホン酸基が脱離することは広く認められる反応であるが、これが最も基本的な事例である。





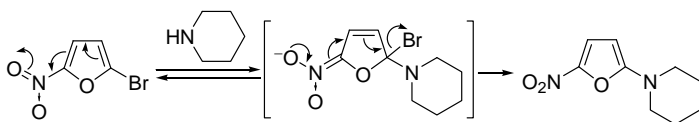
π 過剰系母核では、電子求引基が存在しても、求電子置換反応が起こりやすいことはすでに述べたが、電子求引基の多くはカチオンとして脱離しうる構造であるので、電子求引基が母核の最も電子密度の高い部位に結合している誘導体に対し、求電子反応を行なう場合は、その位置に *ipso* 置換反応が起こることを考慮しておく必要がある。なお、アルキル基は求電子反応には基本的に安定な置換であるが、場合によっては、アルキル基が脱離する *ipso* 置換反応が認められる。

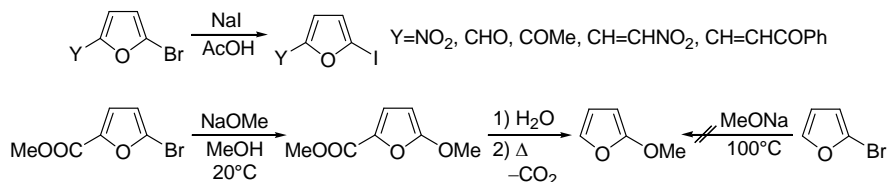


6.3 求核（付加－脱離）置換反応

p-ニトロハロベンゼンがアルコキシドイオンやアミンのような求核試薬と反応し、Meisenheimer 中間体を経て、対応する *p*-置換ニトロベンゼンを与えるのに対し、パラ位（またはオルト位）に強い電子求引基を持たないハロベンゼンは、このような求核付加－脱離反応に抵抗し通常反応条件（温度、圧など）では変化しない。

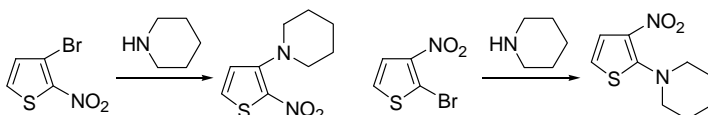
同様に、π 過剰系のハロ体も強い電子求引基が脱離基と共役する部位に存在すると、求核付加－脱離反応が容易になる。2-ハロフランでは、5 位がハロベンゼンでのパラ位に相当するので、以下に示すように、5 位にニトロ基やホルミル基（またはそのビニローグ）が存在すると、2 位ハロゲンが比較的容易に求核試薬により置換される。



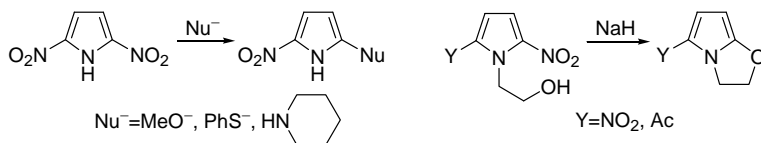


2-bromofuran を求核置換反応によって直接 2-methoxyfuran に変換することは困難なので、上図で示したように、methyl 5-bromofuran-2-carboxylate から出発しカルボキシル基を脱炭酸で除去する方法が、2-methylfuran の定石的な合成法である。

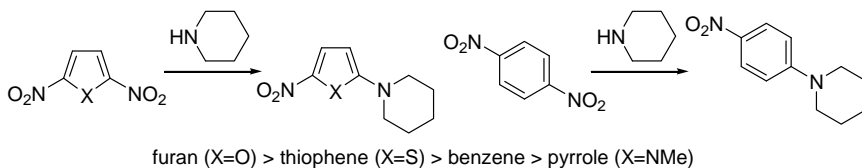
3-ハロ体では 4 位および 5 位の置換基が 3 位と共役関係にならないので、電子求引基が 2 位に結合していることが、反応を進行させるための条件である。



p-dinitrobenzene が MeONa と反応して *p*-methoxynitrobenzene を与えるように、求核付加-脱離反応での脱離基が、ニトロ基など安定なアニオンとなりうる置換基であれば、種々の求核試薬で置換反応が進行する。

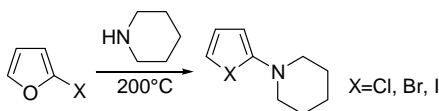


π過剰系の求核置換反応にはこのような制約はあるものの、その反応速度をベンゼン系の化合物と比較すると、この系での求核付加-脱離反応は意外に速い。すなわち、2-bromo-3-nitrothiophene と piperidine との反応は、*o*-bromonitrobenzene と piperidine との反応に比較して 400 倍速く、3-bromo-2-nitrothiophene では 1,000 倍速い。ジニトロ体でも同様の傾向が認められ、2,5-dinitroimidazole や 2,5-dinitrothiophene と piperidine との反応速度は、*p*-dinitrobenzene よりも大きい。

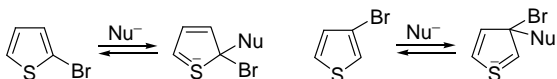


電子求引基を持たない2-ハロフランを piperidine と反応させるためには、200°C 以上に加熱する必要があるが、この場合でも、対応するモノハロベンゼンと比較すると、10 倍程度の速度定数を持つことが知られている。

しかし、ピロールは本来 π 過剰性の大きい母核であり、そのうえ塩基性条件下では窒素原子に結合している水素原子がプロトンとして引き抜かれるので、 π 過剰性が助長される。このことを反映して 2-chloropyrrole は *t*-BuOK や NaNH_2 などの求核試薬と全く反応しない。



このように π 電子密度が大きく、求核反応に対して不利と思われる母核にもかかわらず、フランやチオフェンでベンゼンよりも求核置換反応速度が大きいのは、Meisenheimer 中間体が硫黄原子の d 軌道共鳴を含めて、環内酸素、硫黄原子の電子求引効果により安定化するためである。前に述べたブロモニトロチオフェンの求核反応速度が、対応するベンゼン誘導体より 400~1,000 倍速いのはその一例である。

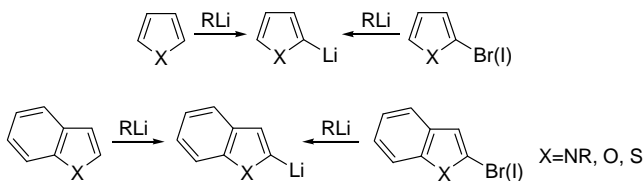


このような事実があるにしても、強い電子求引基が存在しなければ、反応は容易には進行しないので、 π 過剰系に対する求核置換反応は、合成化学的にはそれほど重要なものではない。

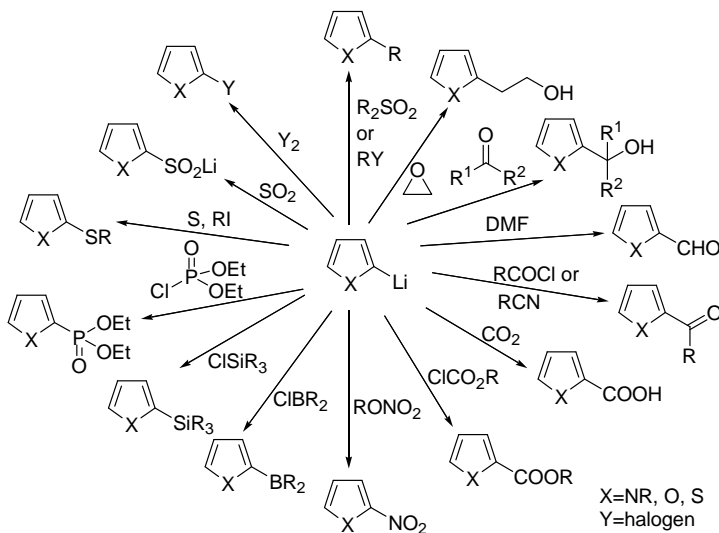
6.4 メタル化

π 過剰系ヘテロ環化合物の金属誘導体にはマグネシオ体 (Grignard 試薬)、水銀体、リチオ体が知られているが、前二者の合成は一般的には必ずしも容易でないのに対して、リチオ体は広く合成反応に用いられているので、本節ではリチオ体に限定して記述する。

一般に、ベンゼンなどの芳香族炭化水素の金属誘導体の合成には、水素-金属交換反応（直接メタリ化）とハロゲン-金属交換反応が用いられるが、π過剰系母核のリチオ化にもこのふたつの反応が用いられる。



上記ふたつの方法によって合成したリチオ体は、求電子試薬と容易に反応するので、このリチオ化を用いて種々の誘導体の合成が可能である。単環 2-リチオ体を例として、その主な反応を示す。

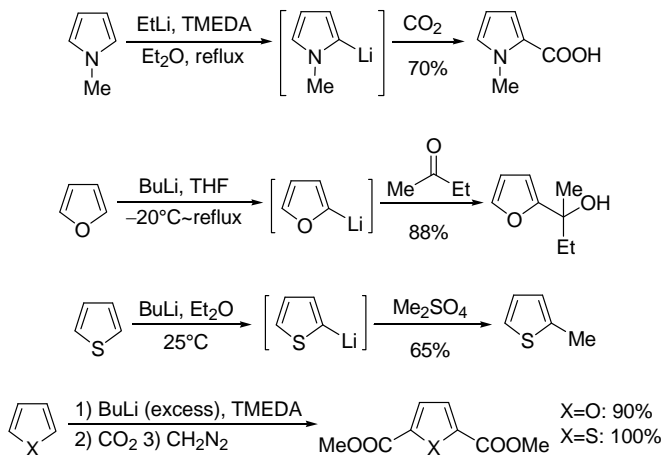


π過剰ヘテロ芳香環（単環）2-リチオ体の反応

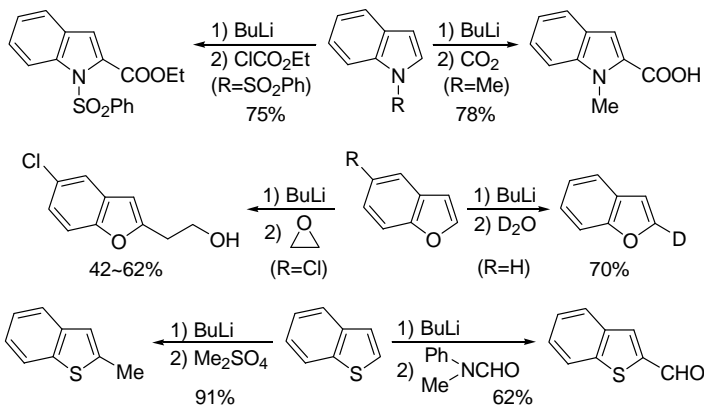
6.4.1 水素-金属交換反応によるリチオ化

furan, thiophene を butyllithium や phenyllithium で処理すると、2-リチオ体が生成し、これをアルキル化試薬で処理すると、対応する 2-アルキル体が得られる。一方、pyrrole に過剰のアルキルリチウムと反応させても、*N*-リチウム塩が生成するのみであるが、1-methylpyrrole では 2-リチオ体が生成する。これら π 過剰単環 5 員環化合物

のリチオ化の反応条件から, furan, thiophene は 1-methylpyrrole よりも容易にリチオ化されることがわかる. butyllithium を活性化する TMEDA を用いると, これらの環のリチオ化はより容易に進行することが知られている. 過剰の butyllithium を用いると, 単環系では 2,5-ジリチオ化も容易に進行する.



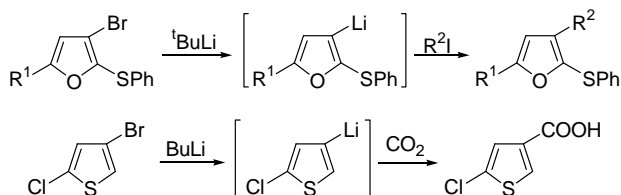
N-置換インドール, ベンゾフラン, ベンゾチオフェンの水素-金属交換反応によるリチオ化も, 単環の場合と同様に 2 位に起こり, これらの環の 2 位に種々の官能基を導入するひとつの有効な方法となっている.



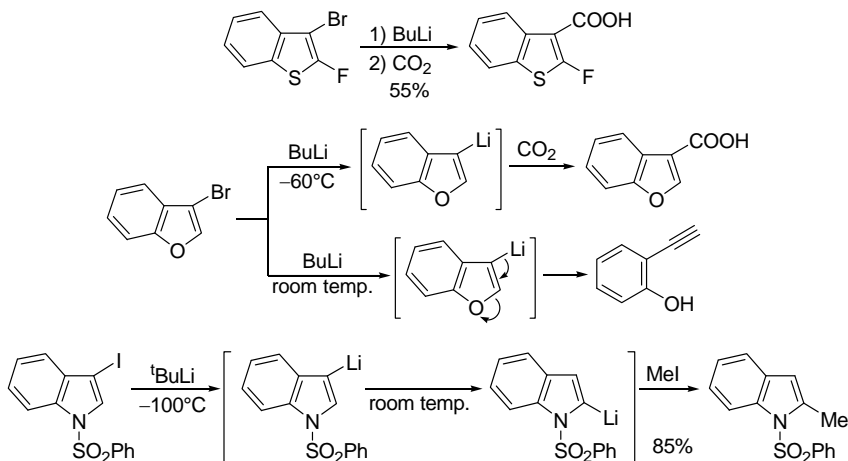
6.4.2 ハロゲン-金属交換反応によるリチオ化

前節で述べた水素-金属交換反応による π 過剰ヘテロ環化合物のリチオ化は, 2

位に選択的に起こるのに対し、本節で述べるハロゲン-金属交換反応によるリチオ化は、ハロゲンの置換している部位に起こるので、特に 3-リチオ体の合成に有効である。ただし、この方法によるリチオ化はブロモ体、ヨード体では容易であるが、クロロ体やフルオロ体では進行しない。



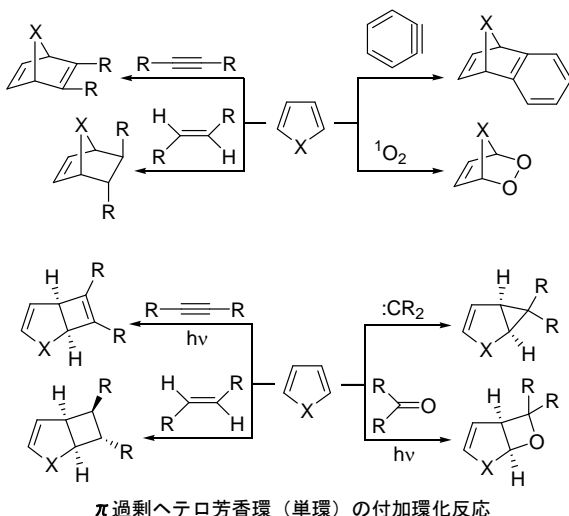
このハロゲン-金属交換反応によるリチオ化は、ベンゼン縮環体にも適用できるが、生成した 3-リチオ体はしばしば転位反応や開環反応を起こすので、反応条件については注意が必要である。たとえば、3-bromobenzofuran を -60°C でリチオ化した後、 CO_2 で処理すると、benzofuran-3-carboxylic acid が得られるが、この反応で過剰の butyllithium を用いると、開環して 2-ethynylphenol が生成する。また、1-phenylsulfonyl-3-iodoindole から -100°C で *t*-butyllithium と反応させると、3-リチオ体が生成するが、室温まで加熱すると、熱力学的により安定な 2-リチオ体に転位する。



6.5 付加環化反応

π 過剰系単環母核はベンゼンよりも芳香族性が低いので、反応条件によっては脂肪

族不飽和化合物としての性質が現われる。最も顕著な場合が本節で扱う付加環化反応である。すなわち、ピロール、フラン、チオフェンは置換基の種類、反応試薬の構造などに応じて、一概にはいえないものの、Diels-Alder 反応のジエン体として [4+2] 付加環化反応するほか、カルベンに対しては求電子試薬として反応し、[2+1] 付加環化生成体を与える。なお、[2+2] 光付加環化反応も知られているが、本書では光反応については省略するので、反応の形式だけを示す。

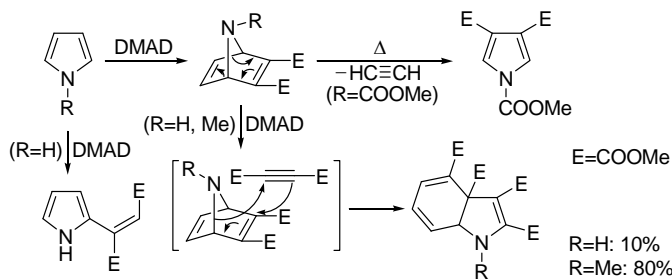


6.5.1 アセチレン、オレフィンとの反応

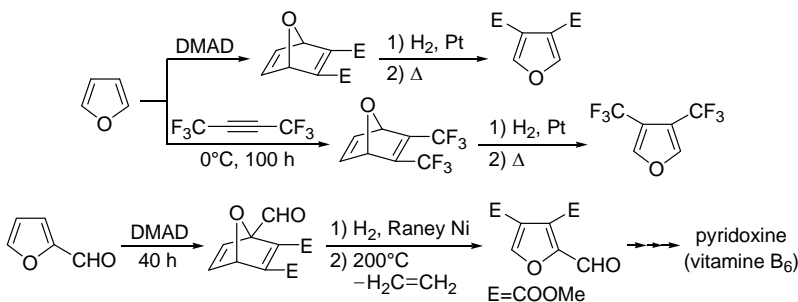
ピロール、フラン、チオフェンの芳香族性は置換基の種類によりかなり変動し、Diels-Alder 反応における求ジエン試薬 (dienophile) にも強弱がある。したがって、ピロール、フラン、チオフェンの Diels-Alder 反応を一括して正確に表現することは困難であるが、思い切ってまとめれば、次のようになる。三者の中で、フランは最もジエン性が強いので (p.95 のニトロ化を参照)、Diels-Alder 反応に活性である。電子求引基を持つ誘導体は若干不活性になるが、その場合は、強い求ジエン試薬を用いれば反応が起こる。ピロールはジエン性というよりはエナミン性が潜在しているので、*N*-無置換体では Michael 付加型の反応が起こりやすく、Diels-Alder 反応を起こさせるためには、環内窒素原子の孤立電子対の電子供与性をアシル基などで抑制することが重要である。チオフェンは芳香族性が大きいので、強い求ジエン試薬を反応させるか、環内硫黄原子を酸化して芳香族性を失わせなければ、Diels-Alder 反応

が起こらない。

ピロールとアセチレンとの反応は [4+2] 環化付加成績体を与えるか、α 位への Michael 型付加体を与えるかにいずれかである。1 位に電子求引基を持つピロールと DMAD との反応は、Diels-Alder 型で進行し、1:1 付加体 (アザノルボルナジエン) が生成する。しかし、1-アルキル体からは 1:1 付加体が中間に生成し、さらに、これに DMAD が反応し 1:2 付加体 (ジヒドロインドール) が最終生成物となる。pyrrole 自体の反応は大部分 Michael 付加体を生成する方向に進むが、この場合でも、低収率ながら 1:2 付加体が得られている。1:1 付加体は容易に acetylene を放出して、retro Diels-Alder 体に変化する。したがって、この反応を利用すれば、直接の置換反応では得られない 3,4-ジ置換体を合成できる。

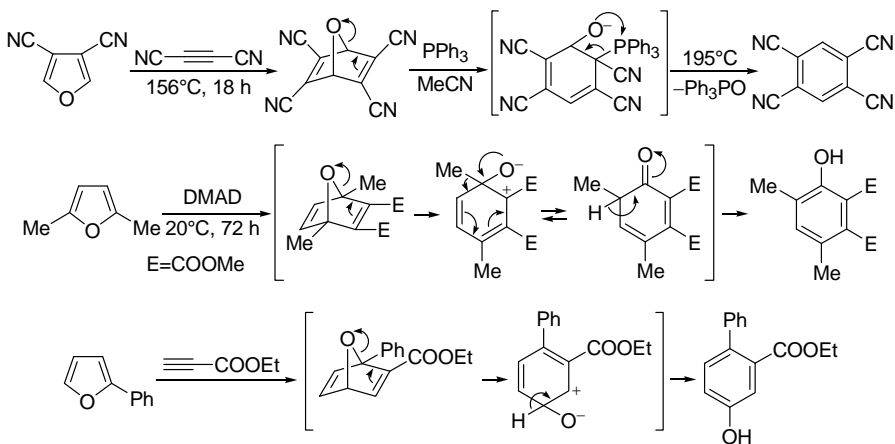


前述のように、ピロールに比べて芳香族性の低いフランは容易に Diels-Alder 反応を行なう。たとえば、フランは DMAD との [4+2] 型反応により、オキサノルボルナジエンになる。この付加体を還元後加熱すると、retro Diels-Alder 反応により容易に 3,4-ジ置換体に変換できるので、フランの Diels-Alder 反応は pyridoxine (vitamin B₆) などの重要な化合物の合成にしばしば用いられている (p.228 参照)。

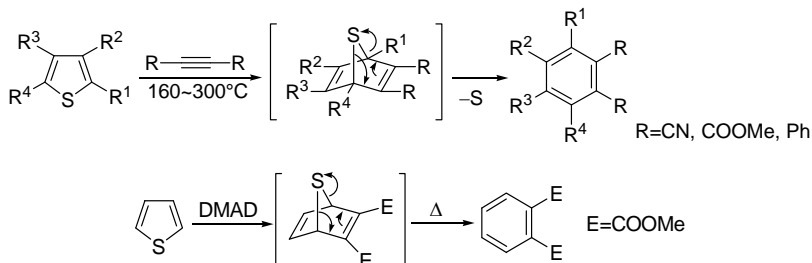


強力な求引基を用いた場合は、フラン側に電子求引基が存在しても [4+2] 型反応が起こり、たとえば、furan-3,4-dicarbonitrile と dicyanoacetylene との反応から

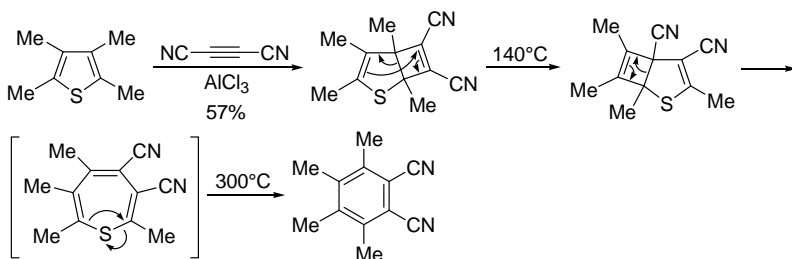
付加体が生成する. この付加体を triphenylphosphine と反応加熱すると, 酸素原子を脱離し, tetracyanobenzene が生成する. 一方, 2,5-dimethylfuran と DMAD とから得られる [4+2] 付加体は酸によってフェノールに転位する. 同様な反応は 2-phenylfuran と ethyl propiolate との反応でも認められ, ethyl 5-hydroxy-2-phenylbenzoate が得られる. これらの反応は次に述べるチオフェンとの反応例も含めて, ベンゼン誘導体合成のひとつの有力な手段となっている.



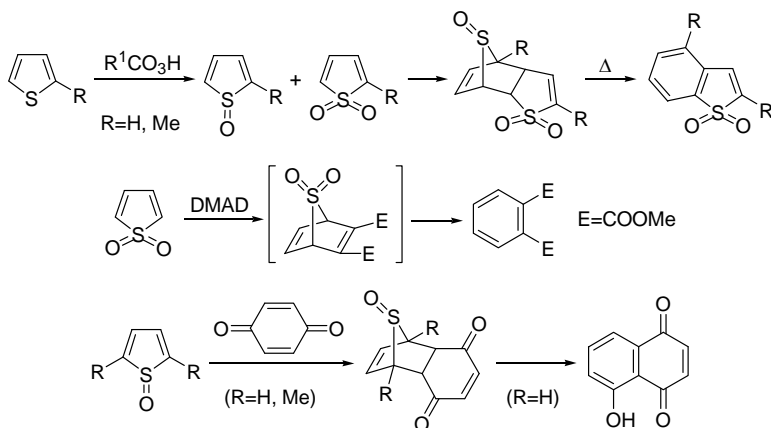
チオフェンもこの種のアセチレンと [4+2] 型付加反応を行なうが, 多くの場合中間体は不安定であり, キレトロピー反応により硫黄原子が脱離し, 芳香族化合物が得られる. たとえば, thiophene と DMAD との反応からはフタル酸エステルが得られる.



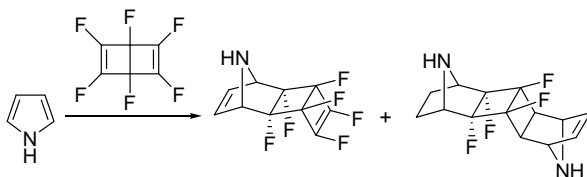
tetramethylthiophene を AlCl_3 触媒下 dicyanoacetylene と反応させると, [2+2] 型反応によりシクロブタチオフェンが生成する. これは加熱により異性化し, 次いで脱硫してフタロニトリルになる.

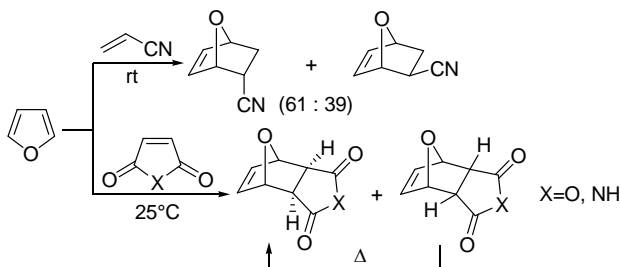


酸化によって硫黄原子がスルホキッドまたはスルホンになったチオフェンは完全にジエンであり、芳香族性を示さないので、Diels-Alder 型反応が進行する。なお、ジエンとしての反応性は、チオフェン 1-オキシドのほうが 1,1-ジオキシドよりも高いことが認められている。

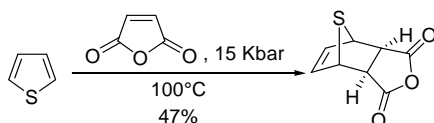


オレフィンとの反応も同様で、pyrrole は hexafluorobicyclo[2.2.0]hexadiene のような強力な求ジエン試薬とのみ [4+2] 付加反応し、モノ付加体およびビス付加体を与える。これに対し furan は電子求引基を持つ種々のオレフィン、たとえば acrylonitrile と室温で反応し、エンド体およびエキソ体を約 3 : 2 の比率で生成する。maleic anhydride, maleinimide からエンド体およびエキソ体が得られるが、エンド体は加熱すると安定なエキソ体に変化する。

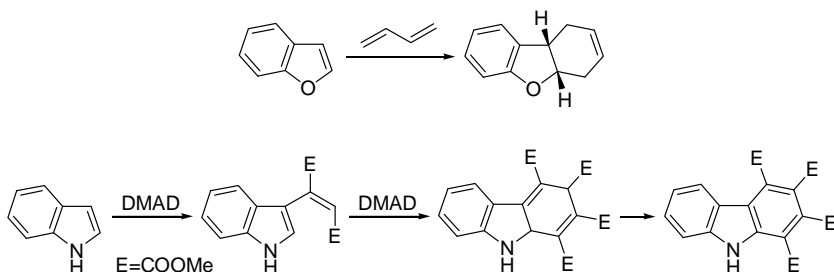




thiophene とオレフィンとの [4+2] 付加反応は進行しないものと考えられていたが, maleic anhydride と加圧下に反応させると, エキソ体が得られることが見いだされた。

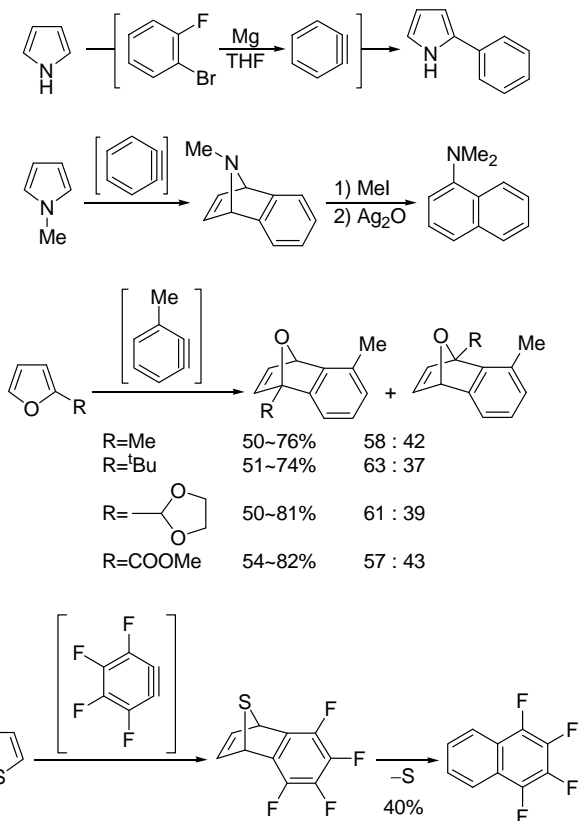


indole, benzofuran, benzothiophene は環内の C=C 結合のひとつがベンゼン環の二重結合となっているため, 直接ジエンとして反応することはない. したがって, benzofuran が求ジエン試薬として反応する例, あるいは indole が Michael 型付加体を与える例から明らかなように, これら双環化合物はモノエンとして反応するものと考えてよい. 最後の例でカルバゾールが生成しているのは, 中間の Michael 付加体がジエンとして [4+2] 型の反応をした結果である.



これまで述べてきた三者の反応性の違いは, ベンザインとの反応でも同じように認められる. pyrrole はベンザインと反応して 2-phenylpyrrole になるが, N-アルキル

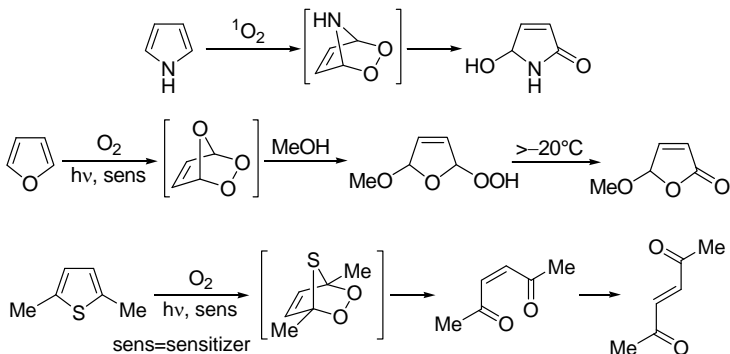
および *N*-アルコキシカルボニルピロールは、ベンザインと反応してアザノルボルナジエンになり、これは Hofmann 分解条件下でナフチルアミンに変化する。種々のフランはベンザインと容易に反応して、予想される 2 種の [4+2] 付加体がほぼ等量生成する。先に述べたように、thiophene がジエンとして Diels-Alder 反応の関与する例は多くないが、強力な求ジエンである tetrafluorobenzynes と反応すると、tetrafluoronaphthalene になる。この反応は Diels-Alder 型付加体を經由して進行し、thiophene の Diels-Alder 型反応の最初の成功例とされている。



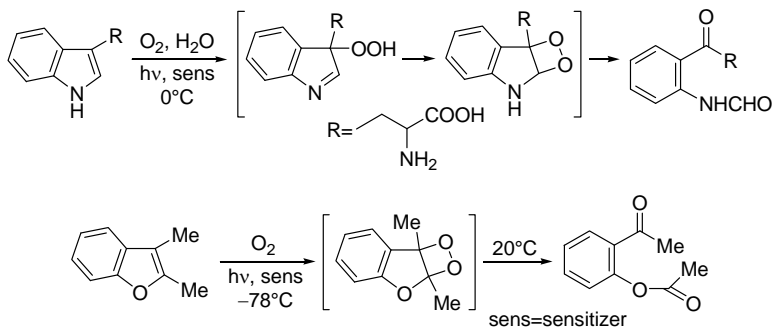
6.5.2 一重項酸素との反応

酸素の光増感反応などにより発生する一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) は、ジエンに対し反応性に富むため、ジエンとしての π 過剰単環化合物と容易に反応する。ピロール、フラ

ンは低温で一重項酸素と反応し、エンドペルオキシドになり、これらは MeOH 中の溶媒の求核攻撃により、ヒドロペルオキシドになるが、さらに温度が高くなると γ-ラクタムや γ-ラクトンに変化する. 2,5-dimethylthiophene と一重項酸素との反応からは、同様の中間体を經由して不飽和ケトンが得られる.



これに対し、インドールは一重項酸素と 3 位で反応した後、ジオキセタン中間体を經由して、インドールの 2, 3 位間で開環する. この反応経路に従い、tryptophan から formylkynurenine が生成する.

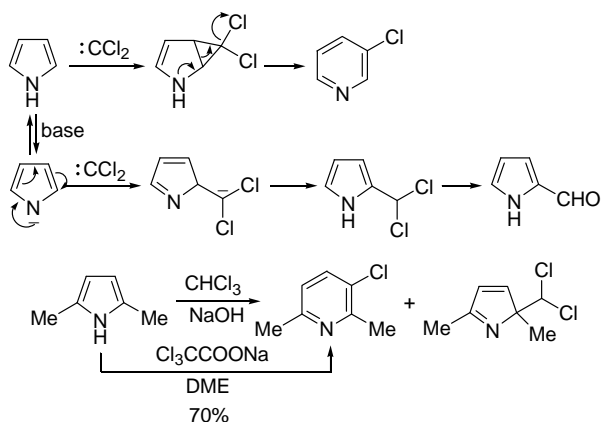


6.5.3 カルベンとの反応

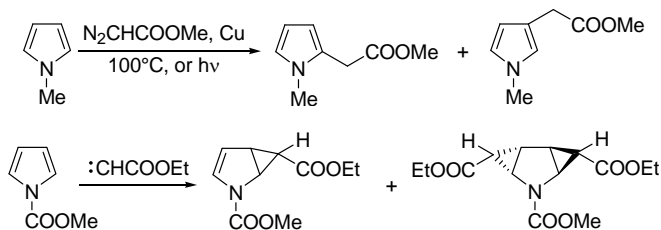
π 過剰ヘテロ間の芳香族性の低さを示すもうひとつの例が、ハロカルベンとの反応に見られる. ピロール, フラン, チオフェンはそれぞれオレフィンとしてカルベンに [2+1] 型付加し, シクロプロパンになる. ピロールとインドールの場合には, Reimer-Tiemann ホルミル化として知られるカルベンによる求電子攻撃も競争的に起こり, ピロールでは 2-置換体が, インドールでは 3-置換体が生成する.

pyrrole をクロロホルム中 KOH などの塩基で処理すると, 3-chloropyridine と

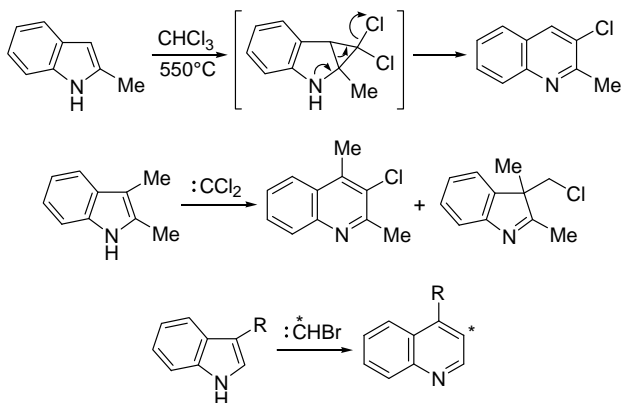
pyrrole-2-carbaldehyde が生成することは古くから知られていた。環拡大生成物は、[2 + 1] 付加体がクロロアニオンを脱離し開環したものであり、2-ホルミル体は dichlorocarbene が求電子的に 2 位で置換反応したものに由来する。弱塩基性または中性条件下でカルベンを発生させるか、ピロールアニオンを経由する反応を制御するような非プロトン性溶媒を用いると、3-chloropyridine の生成が優先する。たとえば、2,5-dimethylpyrrole をクロロホルム-NaOH と反応させると、ピリジンのほかに 2-ジクロロメチルピロールが得られるのに対して、sodium trichloroacetate の熱分解で発生させたカルベンを DMF 中で反応させると、3-クロロピリジンのみが得られる。



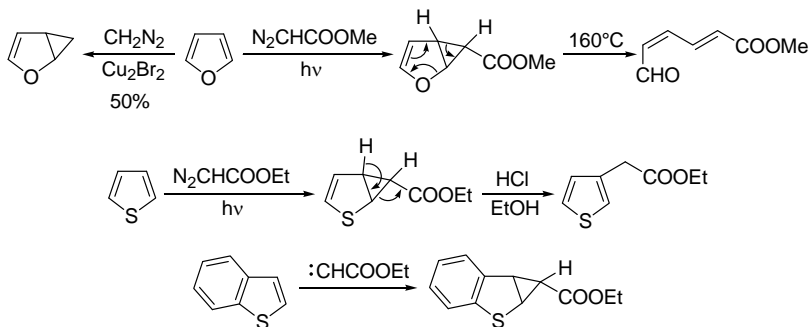
また、*N*-methylpyrrole はケトカルベンと反応して 2-および 3-置換体を生成するのに対し、*N*-methoxycarbonylpyrrole からは 1 : 1 付加体と 1 : 2 付加体とが得られる。



同様な結果がインドールでも認められ、非プロトン性溶媒中の反応からは主として 3-クロロキノリンが、プロトン性溶媒での反応からは主としてインドレニンが得られる。また、カルベンの炭素原子がキノリンの 3 位炭素原子として導入されたことは ¹⁴C 標識実験によって証明され、シクロプロパン中間体機構が支持された。

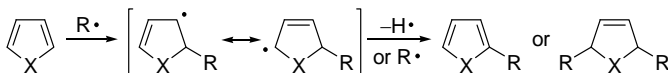


furan と carbene とからもシクロプロパン体が生成する。methoxycarbonylcarbene との生成物は短時間加熱すると methyl 5-formyl-[*E,Z*]-2,4-pentadienoate になる。thiophene もケトカルベンと反応すると，[2+1] 付加体を生成し，これは酸によってチオフェン酢酸に異性化する。benzothiophene も同様にシクロプロパン体を生成する。

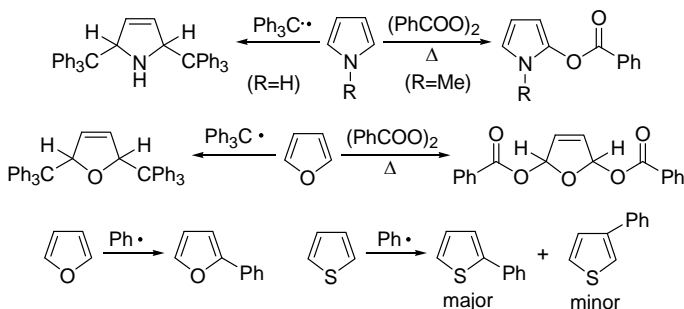


6.6 ラジカル反応

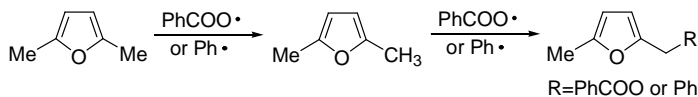
これまで π 過剰ヘテロ環化合物は多くの反応において，芳香族化合物というよりはむしろ 1,3-ジエンとして挙動する例を述べてきたが，ジエン様反応のもうひとつの典型的な例がラジカルとの反応で見られる。すなわち，炭素ラジカルの π 過剰ヘテロ環化合物への攻撃は 2 位で起こる。生成した中間体が水素ラジカルを脱離すれば 2-置換体を生成するが，しばしば，さらに炭素ラジカルが付加して 1,4-付加体となることがある。



pyrrole と furan をトリフェニルメチルラジカルと反応させると、1,4-付加体がそれぞれ立体異性体の混合物として得られる。N-methylpyrrole はベンゾイルオキシラジカルとの反応によって、2-置換体を生成するのに対して、furan は1,4-付加体を与える。一方、フェニルラジカルとの反応からは、置換体のみが生成する。furan からは2-フェニル体が、チオフェンからは2-フェニル体のほかに3-フェニル体が少量副生する。これらフェニル化の速度をベンゼンと比較すると、フランはベンゼンよりも12倍速く、またフランはチオフェンの4.5倍速く反応する。



しかし、2,5-dimethylfuran は benzoyl peroxide と異なった反応をする。すなわち、1,4-付加反応は起こらず、メチル基からの水素ラジカルの引き抜きが起こり、生じたラジカルがベンゾイルオキシラジカルと連鎖的に反応して、ベンゾイルオキシメチル体となる。この反応はきわめてすみやかに起こり効率がよいため、一般に、ラジカルの捕捉剤(scavenger)として2,5-dimethylfuran が用いられている。2,5-dimethylfuran はフェニルラジカルとも同様に反応する。



第7章 π 欠如ヘテロ芳香環化合物の反応

—含窒素芳香6員環化合物の反応—

π 欠如系母核では求核反応が中心になるが、この系では、環内窒素原子の増加に伴い、また、ベンゼンが縮環して π 電子系が広がるに従い、反応性は上昇する。縮合ベンゼン環上の反応はヘテロ原子の影響をほとんど受けないので、対応する炭素芳香環の反応に準じて考えてよい。

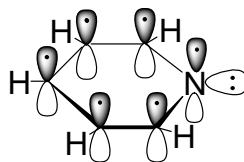
多くの成書では、モノアジンとジアジンとを別の章で扱っているが、その方式では同型の反応をくり返し説明することとなり、母核の性質を比較しながら記述することが困難なので、本書では、含窒素芳香 6 員環をまとめて記述する。もちろん、厳密には“それぞれの母核にそれぞれの化学がある”といわれるほど複雑なのがヘテロ環化学の特徴でもあり、一括方式の欠点は個々の母核の特徴を十分説明できないことであるが、本章では、各論重視の方針を採用しなかった。

7.1 母核の基本的性質

7.1.1 芳香族性

π 欠如ヘテロ芳香環はすべて窒素原子を含む 6 員環であるので、“含窒素芳香 6 員環”とも呼ばれる。この系はベンゼン、ナフタレンなどの芳香族炭化水素の $-\text{CH}=\text{}$ を窒素原子に置換した構造を持ち、芳香族性を示すために必要な 6π 電子系の形成に環内窒素原子の孤立電子対を動員していないので、中性分子だけでなくプロトン化された第 4 アンモニウム塩でも芳香族性を失わない。

この系の母核物質の共鳴エネルギーはベンゼンやナフタレンのそれに比較しても、大差のない値を持ち、環内窒素原子が増加し分極が大きくなる場合を除き、化学反応でも明確な芳香族性を示す。

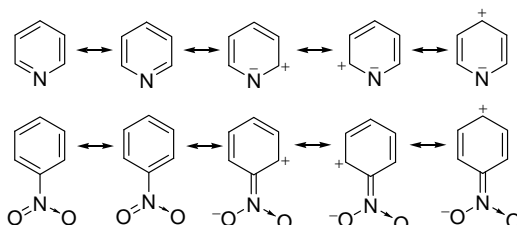


ピリジンの電子軌道

π 不足ヘテロ芳香環の共鳴エネルギー (燃焼熱から求めた値 kcal/mol)

benzene	pyridine	pyrimidine	pyrazine	1,3,5-triazine	naphthalene	quinoline
36	31	26	24	20	61	47

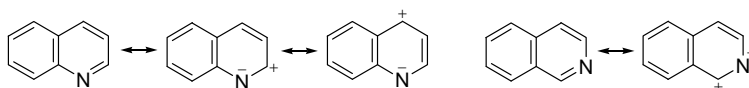
pyridine を例として母核の電子状態を説明すると、環内 C=N 結合は鎖状化合物の C=N 結合と同様、環内窒素原子が負電荷を帯びるように分極するため、窒素原子の α 位 (2 位と 6 位) と γ 位 (4 位) がいくらか正電荷を持つ。したがって、これらの位置では求核反応が起こりやすく、これらの位置は習慣的に活性部位 (active position) と呼ばれる。一方、 β 位 (3 位と 5 位) は環内 C=N 結合の分極の影響が少ない部位であり、この位置では求核反応が起こりにくいため、不活性部位 (inactive position) と呼ばれる。反応性を考える場合、nitrobenzene が pyridine のモデルとなるといわれるのはこのためである。ただし、環内 C=N 結合の分極により各炭素原子の π 電子密度が benzene のそれより低いいため、求電子反応は β 位でも起こりにくい。

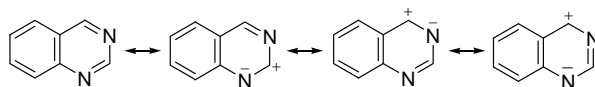


ピリジンおよびニトロベンゼンの共鳴式

以上のことは quinoline や isoquinoline などの双環系でも、ほとんど同様であるが、縮合ベンゼン環の Kekulé 構造をくずす共鳴式はエネルギー的に不利なため、反応性を考える場合、この型の共鳴の寄与が少ないことを考慮する必要がある。isoquinoline の 3 位が構造上は環内窒素原子の α 位であるが、活性部位とならないのはこのためである。

なお、ジアジン、ベンゾジアジンのように、2 個以上の環内窒素原子を持つ環の共鳴を考える場合にも、この電子求引効果が重積するものとして扱えばよいので、代表例として quinazoline をあげるにとどめる。



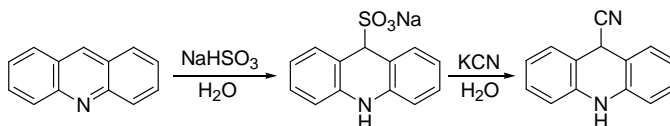


キノリン、イソキノリンおよびキナゾリンの共鳴式

7.1.2 環内 C=N 結合の不飽和性

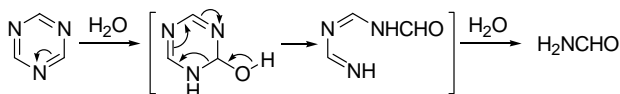
acridine は anthracene のアザアナログであり芳香族性を持つが、 NaHSO_3 と反応して付加体を与える。この付加体を KCN で処理すると、1,9-dihydroacridine-9-carbonitrile が生成する。この反応は脂肪族アルデヒドの亜硫酸付加体生成を経由するシアンヒドリン形成反応と内容的には対応するものであり、環内 C=N 結合のカルボニル基類似性を示唆するものである。acridine では Kekulé 構造を保持している環は 2 個であり、亜硫酸付加体も 2 個のベンゼン環が Kekulé 構造を持つので、acridine と付加体との間には、大きなエネルギー差がないと考えられる。このことが acridine の C=C-C=N 結合への付加が容易に起こる理由のひとつである。

同じ 3 環性母核物質である phenanthridine は、3 個の環がすべて Kekulé 構造を保持しており、Kekulé 構造が 2 個になる付加体に比べて安定である。phenanthridine で C=N 結合に体する付加が、acridine ほど容易に起こらないのはこのためである。



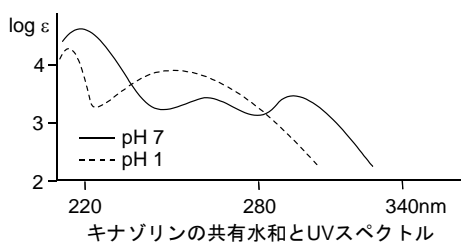
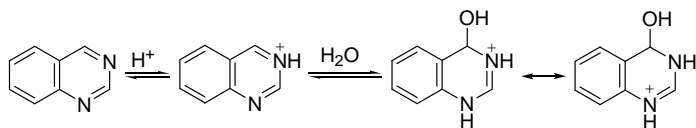
1,3,5-triazine も構造上は 6π 電子系を保持する芳香環であり、燃焼熱から求めた共鳴エネルギーも相応の値を持っている。しかし、環内に存在する 3 個の窒素原子の位置が互いにメタ位であり、環内窒素原子の電子求引効果が完全に重なり、環は全体として大きく分極している。このため、C=N 結合に対する求核付加はきわめてすみやかに起こる。たとえば、1,3,5-triazine を水に溶かすと、室温でも容易に付加-開環が進行し、半減期約 30 min で H_2NCHO に分解する。

なお、単環で同様の現象が起こるためには、環内窒素原子が 2 個では不十分であり、さらに 1 個の強い電子求引基の存在が必要である。たとえば、2 個の窒素原子がメタ位に存在する pyrimidine でも、一般的にはこのような加水分解は起こらず、水溶液から未変化のまま回収できる。



このように理由は異なるものの、*acridine* や 1,3,5-triazine などは求核付加に著しく活性が高い。また、両方の理由がともに考えられる環として 2 個の窒素原子をメタ位に持ち、1 個のベンゼン環と縮合した *quinazoline* があり、*acridine* と同じ付加反応で、3,4-dihydroquinazoline-4-carbonitrile を与える。

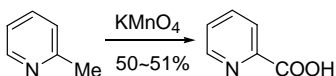
quinazoline を水に溶かし、pH を変化させて UV スペクトルを測定すると、酸性側でスペクトルが大きく変化する。 π 欠如系母核物質の UV スペクトルは、一般にプロトン化で変化しないので、この現象はほかの理由によるものである。スペクトルに現われる変化は、酸性条件下で *quinazoline* の 3, 4 位に水が付加したために起こるものである。このような水の付加は共有水和 (covalent hydration) と呼ばれ、分極の高い含窒素ヘテロ芳香 6 員環化合物で観察される反応である。共有水和そのものは *pyridine*, *quinoline*, *isoquinoline* や単環ジアジンでは検知されないが、この形式の付加は、 π 欠如系母核の C=N 結合に対する求核付加の原型であり、考え方のうえでは基礎となる反応である。



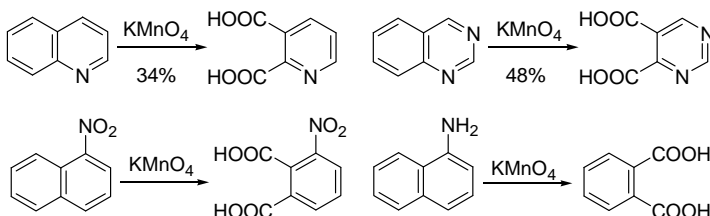
7.1.3 酸化および還元に対する挙動

π 過剰系母核が基本的には“還元強く酸化に弱い”のに対し、 π 欠如系母核は“酸化に強く還元に弱い”といえることができる。たとえば、ピリジンやピリダジンなどの単環アジンは酸化に抵抗し、そのメチル同族体はアルカリ条件下での KMnO_4 酸化に

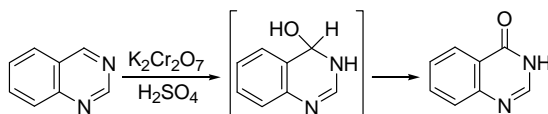
よって原則として対応するカルボン酸を生成し母核は酸化されない。



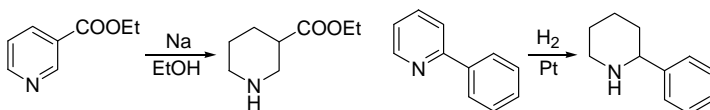
一方、水酸化アルカリ水溶液中 KMnO_4 で quinoline を酸化すると、pyridine-2,3-dicarboxylic acid が生成する。このことに関連して、1-nitronaphthalene を同様条件で酸化すると 3-nitrophthalic acid が選択的に生成し、1-naphthylamine からは phthalic acid が生成する。このように双環化合物では、π 電子密度が相対的に大きい環が優先的に酸化されるが、この関係はすべての π 欠如系双環化合物で成り立ち、求核試薬に活性で開環反応を起こしやすい quinazoline でも、pyrimidine-4,5-dicarboxylic acid を与える。



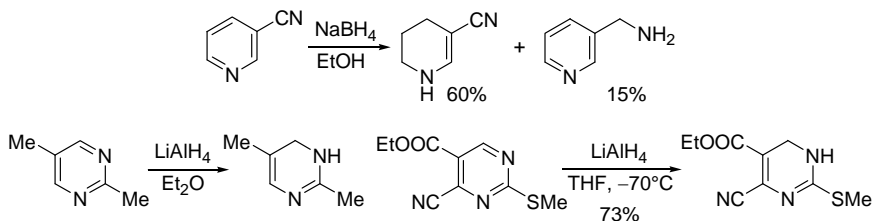
ただし、quinazoline を H_2SO_4 水溶液中 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ で酸化すると、4(3*H*)-quinazolinone が得られるが、これは前項で述べた酸性条件下での共有水和が起こり、この水和体が酸化されるためである。



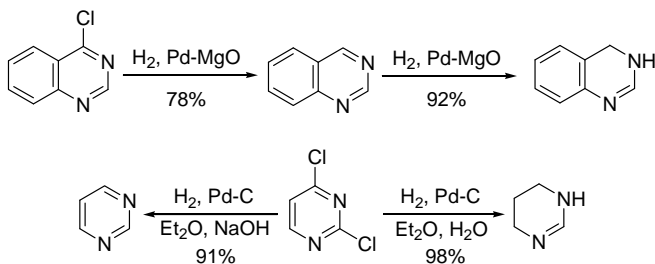
ピリジン環は還元に対し比較的安定で、通常の還元試薬には安定であるが、ethyl pyridine-3-carboxylate を EtOH 中金属 Na で処理すると、ethyl piperidine-3-carboxylate が生成する。これに対し、この条件を ethyl benzoate に適用すると、benzyl alcohol が生成する。これらの反応は現在では合成手段としての意味はほとんどないが、ベンゼン環とピリジン環との還元に対する挙動の違いを示す好例である。また、2-phenylpyridine を Pt 触媒下に接触還元すると 2-phenylpiperidine が生成するのもピリジン環の性質を示す知見である。



π 欠如系母核は芳香族炭化水素より、環内窒素原子の多い環は少ない環より、ベンゼン縮合環は単環よりも、一般的に還元されやすい。極端な場合が共有水和型付加反応の起こりやすい母核であり、ヒドロイドイオンの付加は水の付加よりもさらに容易であるため、 LiAlH_4 や NaBH_4 を用いる還元では、常に母核の還元を考慮しなければならない。また、ピリミジン環では共有水和が証明されていないが、この環も LiAlH_4 や NaBH_4 で核還元されることがあるので、側鎖の還元を目的とする場合でも、反応条件に注意を要する。



芳香環に結合するハロゲンを除去する際、Pd や Pt を触媒とする接触還元は常用手段のひとつであり、基本的には π 欠如系でも成り立つ手段である。この場合でも、共有水和が起こりうる母核では、反応が核還元まで進行することがある。たとえば、4-chloroquinazoline を Pd 触媒の存在下で接触還元すると、quinazoline が生成するが、さらに還元を続けると、比較的容易に母核の還元が起こりジヒドロ体が生成する。このような母核の還元は反応の進行に伴って生成する HCl によって促進されるが、生成したヒドロ体が環状アミジン構造を持つ場合、これ以上還元は進みにくい。



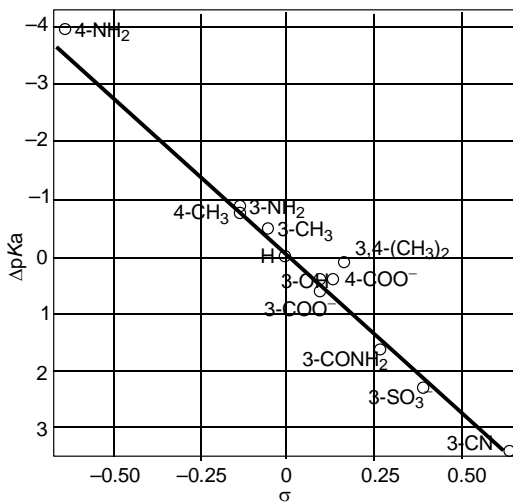
7.1.4 塩基性と酸性

ピリジンは環内窒素原子の孤立電子対を動員しなくても 6π 電子系が成立しているので、ピロールと異なり環内窒素原子は塩基性を持っている。pyridine の塩基性 (pK_a 5.23) は aniline の塩基性 (pK_a 4.6) と同程度であり、脂肪族アミン ($\text{pK}_a \sim 10$) のそれよりもかなり弱い。これはピリジンの窒素原子が sp^2 混成軌道を取り、孤立電子対

が sp^2 軌道 (s 成分は 1/3) に入るためである。一方, aniline の窒素原子は sp^3 混成軌道を取り (s 成分は 1/4) 脂肪族アミンの窒素原子と同じであるが, 孤立電子対がベンゼン環の π 電子と共役するため, 塩基性が小さくなる。pyridine と aniline の pK_a 値が近似しているのは偶然であり, 全く理由の異なることである。

quinoline (pK_a 4.93), isoquinoline (pK_a 5.46), acridine (pK_a 5.62) も pyridine と同程度の塩基性を持ち, ベンゼンの縮環は塩基性に大きな影響を及ぼさない。quinazoline の共有水和体の pK_a 値は 3.5 であるが, 共有水和の起こらない無水条件下で測定された pK_a 値 (1.95) から判断すれば, pyrimidine (pK_a 1.31) と quinazoline の塩基性にそれほどの違いはない。

また, pyridazine (pK_a 2.33) や pyrazine (pK_a 0.65) などのジアジンでは, pyridine に比べ塩基性が大きく減退している。これは環内窒素原子が相互に電子を求引し合うためである。一般に, 母核に電子求引基が結合すると塩基性は減少し, 電子供与基ではその逆になる。ピリジンの 3 位, 4 位置換体で Hammett 則が成立することが確かめられているので, 置換基の電子効果はベンゼンと同程度であるといえる。

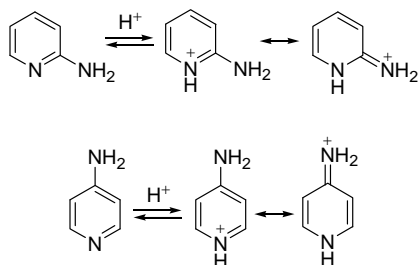


置換ピリジン共役酸の pK_a と置換基の σ 値との関係

窒素原子の塩基性に及ぼす置換基の電子効果で注意しなければならないのは, α 位置換基の誘起効果である。たとえば, γ -メトキシル基は塩基性を増すが, α -メトキシル基は塩基性を減少させる。これは α 位ではメトキシル基の誘起効果が共鳴効果を上回るため, ほとんどの環に共通して認められる。また, クロロ基は弱いなが

らも電子求引基であり，4-chloropyridine や 4-chloropyrimidine の pK_a 値は母核物質に比べ塩基性が小さいが，対応する 2-クロロ体の pK_a 値はさらに小さい．個々の化合物について，これらの関係を確認められるように，付録に主な誘導体の pK_a 値を表示してある．

なお，4-aminopyridine や 2-aminopyridine の pK_a 値が pyridine の pK_a 値よりも大きいことも，アミノ基の電子供与性から推察できることであるが，その場合の塩基性の中心は環内窒素原子である．このことは環外アミノ基がプロトン化された場合には，アミノ基と芳香環との共役が阻害されるのに対し，環内窒素原子がプロトン化された化学種では，図に示すような共鳴安定化が起こりうるためと説明されている．

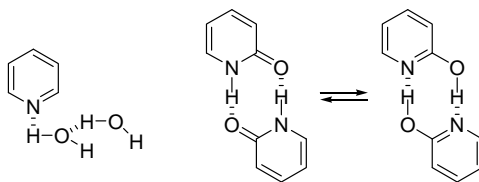


π 欠如系母核の電子欠如性は， α 位や γ 位の水酸基やカルボキシル基の酸性をベンゼン環のそれらの酸性よりも大きくする．ただし，水酸基やメルカプト基の酸性については互変異性との関連で 7.1.6 項で説明する．

7.1.5 水溶性

環内窒素原子が塩基性を示すことは，この窒素原子が水と水素結合して母核の水溶性を高める効果を持つことを意味する．この効果は 1 個の 6 員環につき 1 個の環内窒素原子で十分発揮される．たとえば，pyridine や単環ジアジンの母核物質はいずれも任意の割合で水と混ざる．quinoline や isoquinoline はベンゼン環という疎水部が縮合しているので，水に易溶ではないが，indole よりも水溶性が大きい．

π 欠如系化合物の水溶性を考える場合，注意しなければならないことは，アミノ基や水酸基の存在である．これらの基は炭化水素系では芳香族，脂肪族の区別なく親水性基として作用し水溶性を増加させる．これに対し， π 欠如系でのこれらの親水性基，特に水酸基の存在は，水溶性を減少させる原因となる．これは水酸基と環内窒素原子との間に分子間水素結合が形成されるためである．

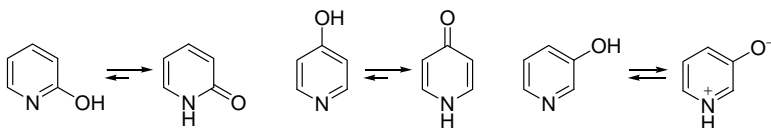


ピリジンおよびピリジノンの水素結合

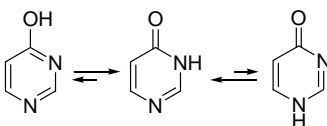
この水溶性の減少は水酸基やメルカプト基，アミノ基が2個以上存在すると顕著に現われる．しかも，これらの置換基は親油性を増大させることもないので，この型の誘導体は文字通り“水にも油（有機溶媒）にも溶けない”ということになる．uracilはその典型的な例である．なお，同じ理由（分子間水素結合）により，これらの置換体には融点の高いものが多い．

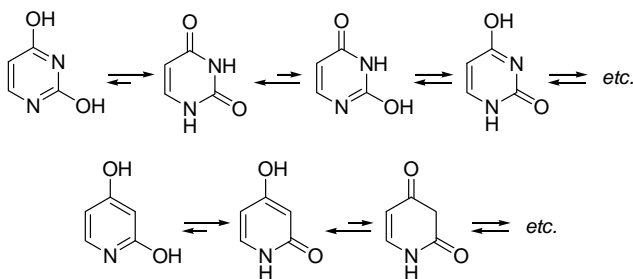
7.1.6 互変異性

ピリジンや2位の4位に水酸基を持つ化合物はα-ピリジノン（ピリドン），γ-ピリジノンと呼ばれる．これはヒドロキシピリジンでケト-エノール互変異性（tautomerism）類似のピリジノール-ピリジノン互変異性が存在し，しかも，その平衡が大きくピリジノン側にかたよっているためである．3-ヒドロキシ体はピリジノン構造を取りえないので，双性イオン（zwitter ion）構造との間に平衡が存在するだけである．



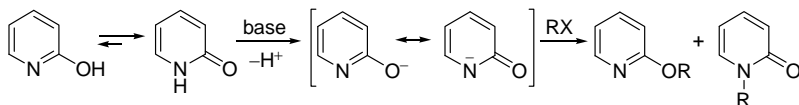
環内窒素原子の数や水酸基の数が増加すると，平衡系は若干複雑になるが，互変異性体の存在割合は，ひとつの異性体に大きくかたよるのが普通である．たとえば，4-hydroxypyrimidine, 2,4-dihydroxypyrimidine, 2,4-dihydroxyopyridine では，それぞれ4(3*H*)-pyrimidinone, 2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione, 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone の存在比が最も大きい．



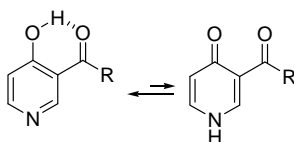


ピリジノン是一種の環状アミドであるので、この系の環内窒素原子の塩基性は一般に大きく減少する。

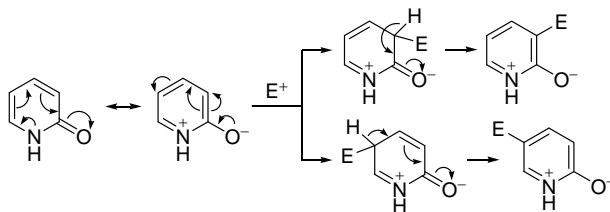
2(1*H*)-pyridinone を塩基性条件下ハロゲン化アルキルでアルキル化すると、*N*-アルキル体と *O*-アルキル体とが生成する。両者の生成比は平衡状態に関する熱力学的因子のほかに、アンビデントイオン中間体での酸素原子および窒素原子の求核性に関する速度論的因子に依存するので、反応条件により変動する。したがって、アルキル体の生成比からピリジノールーピリジノン互変異性の平衡状態を論ずることは、理論的には正しくなく、その存在比は IR, UV スペクトルあるいは *pKa* 値からの計算などにより解析すべきものである。



ピリジンの α -および γ -ヒドロキシ体が、すべてピリジノン体として存在するとは限らない。たとえば、3-acetyl-4-hydroxypyridine のように、水酸基と分子内水素結合が可能な置換基が隣接位に存在すると、ヒドロキシ型が優位になることもあり、要は個々の化合物の熱力学的な安定性の問題である。

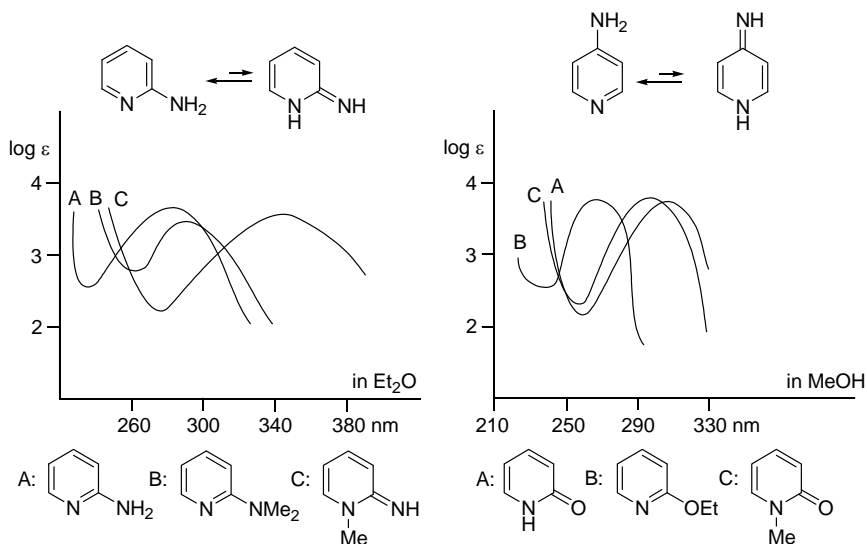


平衡が大きくピリジノン型に傾いても、2(1*H*)-pyridinone や 4(1*H*)-pyridinone の芳香族性は保たれており、これらの化合物の C=C 結合は、付加反応に不活性で求電子置換反応に対し活性となる。その反応部位は共鳴式から推察されるように、水酸基のオルト位、パラ位である。

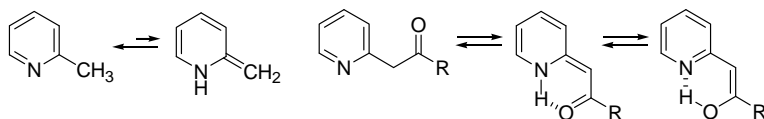


ピリジノンの求電子反応

アミノ体についても、アミン-イミン互変異性を考えることはできるが、ヒドロキシ体とは逆に平衡はアミノ型にかたよっている。このことを最も明確に示すものは、UV スペクトルであるが、ピリジノンのスペクトルとともに次に示す。



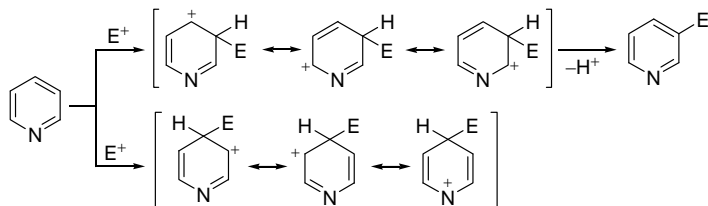
α-およびγ-メチル体も、互変異性体としてのメチレン構造を考える必要はないが、α-メチル基の水素原子が、1個または2個電子求引基で置換され C-H 結合の酸性が強くなると、環内窒素原子とキレート (chelate) が形成されるため、互変異性が観察されるようになる。これらの関係も水酸基の場合と同様、ピリジン環だけでなく π 欠如系に広く認められる現象である。



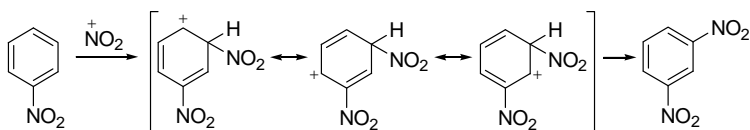
7.2 求電子置換反応

7.2.1 ヘテロ環上での求電子置換反応

π欠如系母核物質は一般に求電子試薬に抵抗するが、pyridine は過酷な条件下では3位で反応する。2位または4位へ求電子試薬が攻撃したσ錯体（Wheland 中間体）では、環内窒素原子が正電荷を帯びた共鳴構造を考えねばならず、エネルギー的に不利になる。したがって、3位に求電子試薬が攻撃した中間体が相対的に有利になる。このように、π欠如系の環内窒素原子は定性的にはニトロ基と同様メタ配向性であるといえる。

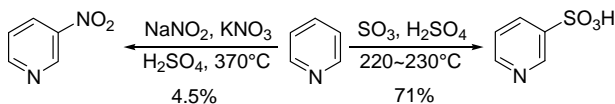


ピリジンの求電子反応

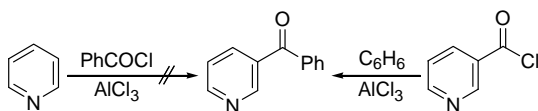


ただし、pyridine は nitrobenzene とは比較にならないほど求電子置換反応に抵抗する。この原因は求電子置換反応の多くが酸性条件下で行なわれるため、プロトン化あるいは Lewis 酸との結合により環内窒素原子が正電荷を持つようになり、環内電子密度が低下するとともに、カチオン性試薬の接近を妨げるためである。

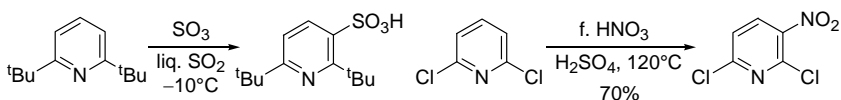
pyridine のスルホン化はニトロ化より進行しやすいが、これはニトロ化の反応種がニトロニウムカチオンであるのに対し、スルホン化のそれは SO_3 という中性分子であると考えれば説明できる。



pyridine の benzoyl chloride を用いる Friedel-Crafts 反応が成立しないのも、環内窒素原子が AlCl_3 に配位するためであり、逆の形にすれば 3-benzoylpyridine が生成する。

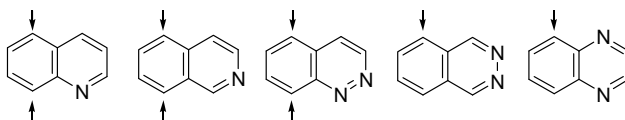


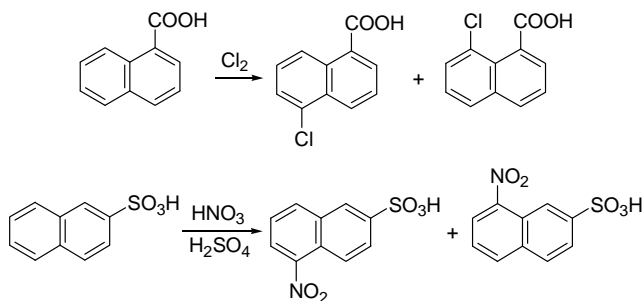
したがって、ピリジンの環内窒素原子の孤立電子対の配位能力をおさえると、求電子置換反応は容易に進行するようになる。たとえば、2,6-di-*t*-butylpyridine は液体 SO_2 中 SO_3 により -10°C でスルホン化される。2 個の *t*-ブチル基の立体障害により Lewis 酸である SO_3 の環内窒素原子への接近が妨げられ、pyridine が遊離塩基の状態で反応に関与するためであり、2 個のアルキル基の電子効果では説明できない結果である。2,6-dichloropyridine が pyridine よりも温和な条件でニトロ化されるのもクロロ基の電子求引効果により、2,6-dichloropyridine がほとんど塩基性を示さないためである (p.128 参照)。以上のことから明らかなように、π欠如系で求電子反応が進行しにくいのは、単に π 電子密度の欠如性のみが原因ではなく、環内窒素原子の塩基性に基づく酸性試薬との塩の形成が大きな要因である。



7.2.2 縮合ベンゼン環での求電子置換反応

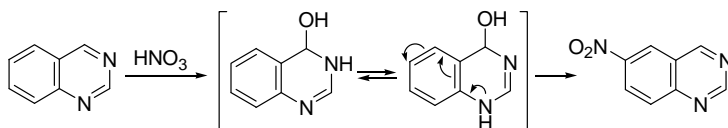
quinoline, isoquinoline およびベンゾジアジンでは、環内窒素原子の電子求引効果が縮合ベンゼン環まではほとんど及ばないため、quinazoline を除き、求電子反応は原則としてベンゼン環 (5 位および 8 位) に起こる。このことは電子求引基が 1 個存在するナフタレンの求電子反応と同じように考えればよい。下の図の矢印は求電子反応の代償してニトロ化の起こる部位を示したものである。



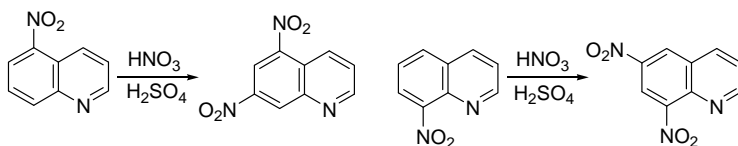


双環芳香族化合物の求電子反応

quinazoline は HNO_3 でのニトロ化により、例外的に 6-ニトロ体を生成するが、これは酸性溶液中で共有水和 (p.124 参照) により生成した 3,4-ジヒドロ体がニトロ化されるためであり、aniline のパラ位がニトロ化されることと同様に考えられる。



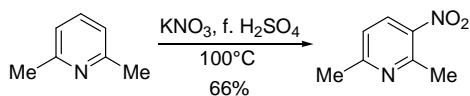
5-nitroquinoline や 8-nitroquinoline をニトロ化すると、ニトロ基のメタ位がニトロ化され、前者からは 5,7-ジニトロ体が、後者からは 6,7-ジニトロ体が生成する。この知見もプロトン化された環内窒素原子の電子求引効果がニトロ基のそれよりも強いことを示すものである。



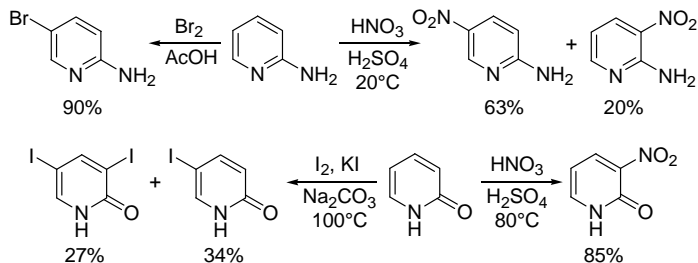
7.2.3 電子供与基が存在する場合の求電子置換反応

ヘテロ環部に電子供与基が存在すると、求電子反応が起こりやすくなるが、このことは環内窒素原子の電子求引効果と置換基の電子供与効果との関係によって決まる。基本的には、1 個の環内窒素原子に対してアルキル基ならば 2 個、水酸基やアミノ基のような強い電子供与基ならば 1 個存在すれば求電子反応は進行する。

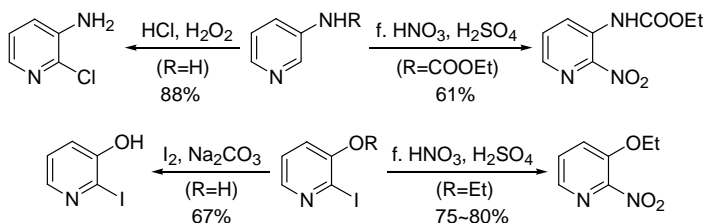
たとえば、2-methylpyridine のニトロ化には、pyridine の場合と同様きびしい条件を必要とするが、2,6-dimethylpyridine は比較的容易に 3 位がニトロ化される。また、ピリミジンにはピリジンの 3 位に相当する部位 (5 位) は存在するものの、そのメチル体はニトロ化条件で、メチル基が酸化されるだけである。



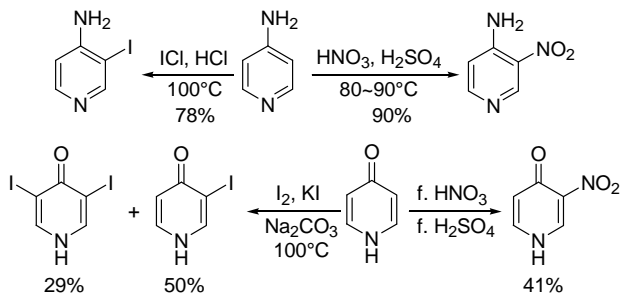
水酸基やアミノ基の電子供与効果は、環内窒素原子の電子求引効果にまさるので、ピリジンでは、これらの置換基が1個存在すれば、求電子反応は水酸基やアミノ基のオルト位またはパラ位に起こる。特にアミノ基が2位に存在すれば、主に5位に反応が起るが、3-置換体が副生することがある。



電子供与基が3位に存在する場合には、反応は4位には起こらず、2-置換体が主生成物となる。

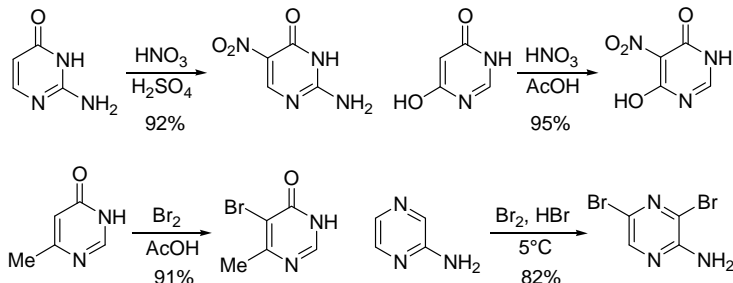


電子供与基が4位に存在する場合には、3,5-ジ置換体が副生しやすいので、モノ置換体のみを選択的に合成するには、反応条件の工夫が必要である。

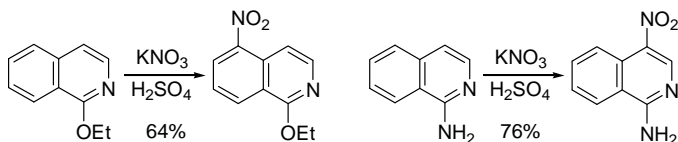


電子供与基が存在すれば、単環ジアジンでも求電子反応が起こる。ピリミジンに

は、環内窒素原子が2個メタ位に存在するので、この電子求引効果に打ちかかって5位をニトロ化するには、電子供与基が2個以上存在するほうがよいが、ブロム化はこれらの置換基が1個存在すれば進行する。また、2-aminopyrazine をブロム化すると3,5-ジブロモ体が生成する。



キノリンやイソキノリンのピリジン環部に強い電子供与基が導入されると、ピリジン環部が求電子反応に活性を示すようになるが、置換基の電子効果が弱い場合は、ベンゼン環部に反応が起こる。このように、電子供与基が存在する場合の求電子反応部位は、電子供与基と環内窒素原子の電子効果の競合により決まる。

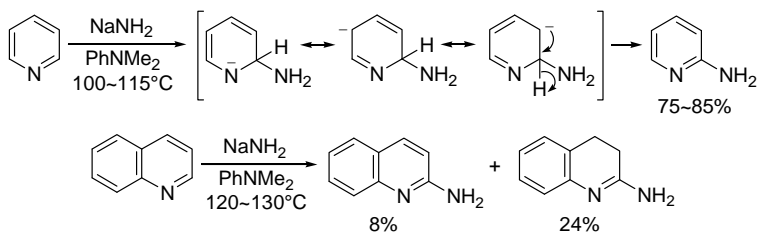


7.3 求核付加反応

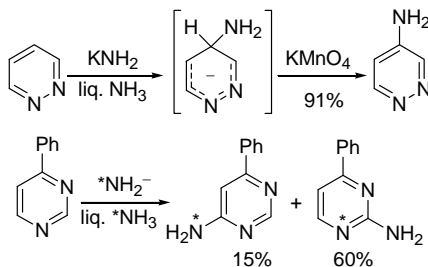
7.3.1 カルボアニオン以外のアニオンの求核付加反応

pyridine をジメチルアニリン中 NaNH_2 と加熱すると 2-aminopyridine が生成する。この反応は Chichibabin 反応と呼ばれ（同名の環合成反応があることに注意）、2-aminopyridine の合成法である。その反応機構は、アミドイオンが pyridine の C=N 結合に求核付加して生成したジヒドロ中間体から、熱によるヒドリドイオンの脱離である。しかし、2,4-dimethylpyridine は、この条件で樹脂化するなど、ピリジンでの適用範囲は必ずしも広くない。

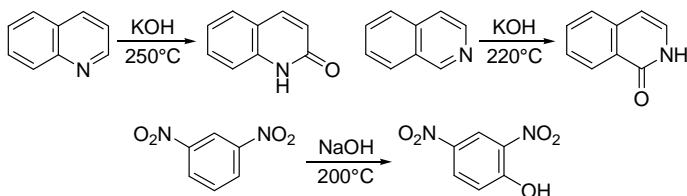
quinoline や isoquinoline でもほぼ同様であり、対応する α-アミノ体が生成するが、quinoline をジメチルアニリン中 NaNH_2 と 130°C に加熱すると、2-aminoquinoline のほかに、そのジヒドロ体を大量に副生する。



この反応は pyrazine でも知られているが、前記の方法で反応させた場合アミノ体の収率は低い。しかし、pyrazine や pyridazine に液体 NH_3 中 KNH_2 を反応させると、NMR スペクトルで確認できる付加体を生じ、続いて、この付加体を KMnO_4 で酸化すると、収率よくアミノ体が得られる。また、ピリミジンでは $^{15}\text{NH}_3$ を用いる実験から求核付加-開環-閉環という経路で、2-アミノ体が生成することが確かめられている。この形式の反応は 7.4.4 項で述べる。

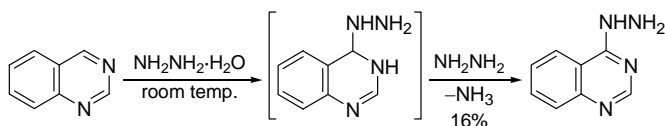


quinoline や isoquinoline を KOH の存在下 $220\sim 250^\circ\text{C}$ に加熱すると、対応するヒドロキシ体が生成する。反応機構は Chichibabin 反応と同様、水酸イオンの付加とそれに続くヒドリドイオンの脱離と考えられるが、*m*-dinitrobenzene を KOH と処理すると、2,4-dinitrophenol を生ずるので、この型の付加反応は π 欠如系ヘテロ環固有の反応ではなく、π 電子密度が減少した芳香環で共通して起こる反応であるといえる。



7.1 節で述べたように、環内 $\text{C}=\text{N}$ 結合の分極が強くなると、 NaNH_2 や KOH 以外の無機試薬も容易に求核付加する。基本的には、共有水和水が起こる部位の特徴的の反応と考えてよい。たとえば、 NH_2NH_2 は quinazoline の 3, 4 位に求核付加し、生成したジヒドロ中間体は、水素受容体となりうる過剰の NH_2NH_2 により脱水素され、

4-hydrazinoquinazoline になる.

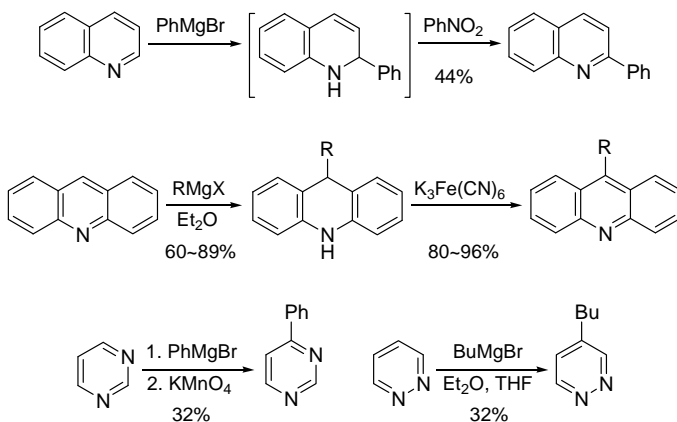


7.3.2 カルボアニオンの求核付加反応

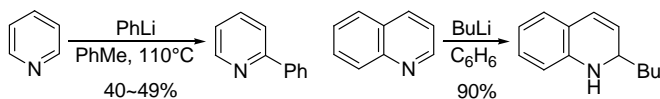
Grignard 試薬は通常の条件では, pyridine の C=N 結合に付加しないが, quinoline, isoquinoline, acridine のような二環以上のアジンの C=N 結合には付加してアルキル体を与える. いずれの場合でも, ヒドライドイオンの脱離は起こりにくく, 通常適当な試薬 (KMnO₄, K₃Fe(CN)₆, Br₂ など) で酸化し, 芳香環に導かれる. モノアジン系での付加の起こりやすさは, 縮合ベンゼン環の数が多い順である (p.123 参照).

pyridine << quinoline ~ isoquinoline < phenanthridine << acridine

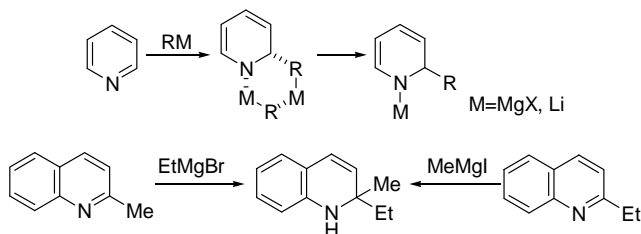
ジアジン, 特に, ピリミジンは 2 個の環内窒素原子の電子求引効果が同一炭素原子に及ぶため, 分極が大きくなり, Grignard 試薬の付加が 4 位に起こる.



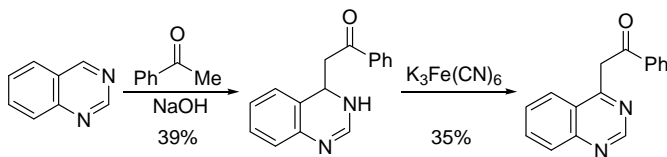
pyridine をトルエン中 phenyllithium と加熱すると, 2-phenylpyridine が生成することから明らかなように, 有機リチウム化合物は Grignard 試薬よりも C=N 結合に付加しやすい. また, 付加体からの熱による LiH の脱離が起こりやすいので, 一挙に芳香化する点もこの反応の特徴である. もちろん, 有機リチウム化合物はキノリンやイソキノリンに対しても, Grignard 試薬より容易に付加する.



なお、有機金属試薬がピリジンの2位、4位いずれに付加するかは、共鳴式から判断できないが、実際には、2位への付加が主であり4位への反応はほとんど起こらない。これは反応が、有機金属試薬2モルと環内窒素原子とが関与する環状遷移状態を経由するためであると考えられる。この環内窒素原子の α 位への選択性はかなり明確であり、たとえば、2-methylquinolineとethylmagnesium bromideとの反応および2-ethylquinolineとmethylmagnesium bromideとの反応いずれから、2-ethyl-2-methyl-1,2-dihydroquinolineが生成する。



共有水和が起こる部位では、活性メチレン化合物はメチルケトンから生成したカルボアニオンが付加する反応がしばしば起こる。このようなアニオンの求核性は有機リチウムや Grignard 試薬ほど大きくはないので、活性メチレン化合物をキノリンやイソキノリンに直接付加させることは困難である。通常、このような側鎖の一般的導入には次の7.4節で述べるような付加-脱離反応を用いる。



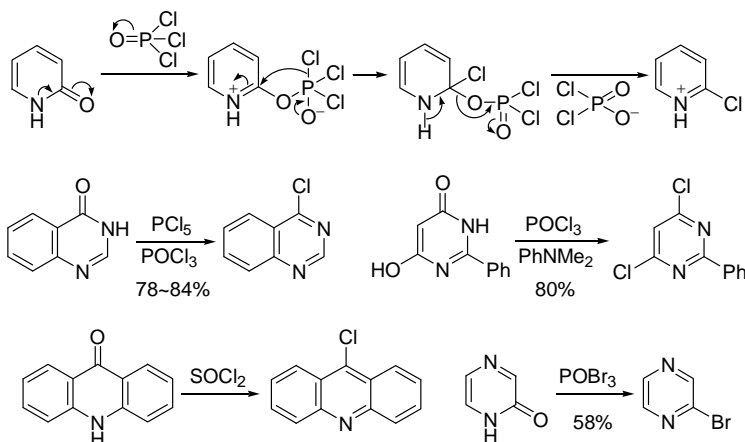
7.4 求核（付加-脱離）置換反応

7.4.1 オキソ体からクロロ体への変換反応

ピリジノン、キノリン、ピリミジノンなどを POCl₃, SOCl₂, PCl₅ などと加熱すると対応するクロロ体が得られる。合成編で述べたように、 π 欠如系では、オキソ構造を持つ誘導体が比較的合成しやすいので、この反応はクロロ体の合成の定石的手

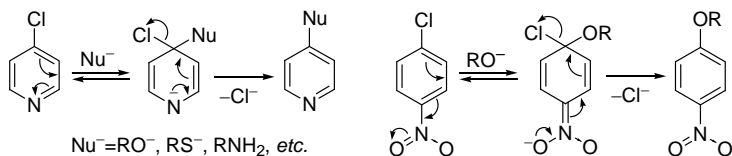
法として用いられる。この反応の経路を POCl_3 によるクロル化を例にして説明すると、まず、オキソ体と POCl_3 が HCl の脱離を伴って縮合し、リン酸エステル中間体が生成する。次いで、クロロアニオンがこの中間体に求核付加して Meisenheimer 型付加体を生じ、この付加体からリン酸部分が脱離して芳香化する。したがって、*p*-nitrochlorobenzene と MeONa とから *p*-methoxynitrobenzene を合成する芳香族求核(付加-脱離)置換 ($\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$: Substitution Nucleophilic Addition Elimination) 反応と同形式の反応である。

同様に、オキソ体を POBr_3 で処理するとブロモ体が生成するが、オキソ体を直接ヨード体に変換することは知られていない。ヨード体の合成には次項で述べるクロロ体の求核反応を利用する。

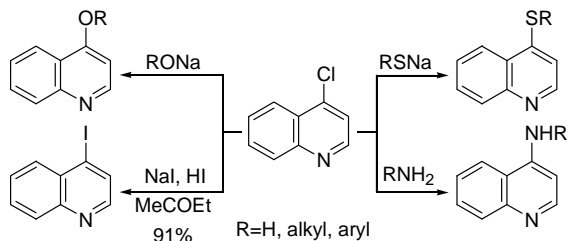


7.4.2 ハロゲンが脱離基となる求核置換反応

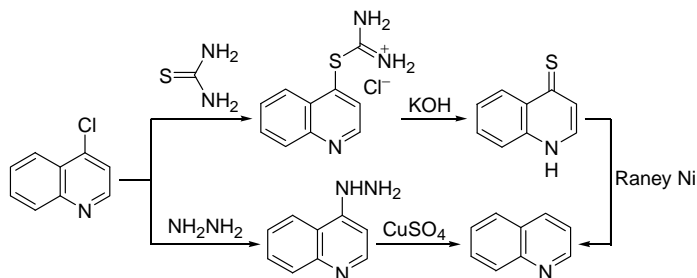
π欠如ヘテロ芳香環では活性部位 (α , γ 位) に結合しているクロロ基あるいはアニオンを生成しやすい置換基は、アルコキシド、メルカプチドイオンまたはアミン、さらにはカルボアニオンなどの求核試薬と容易に置換する。この反応も *p*-chloronitrobenzene とアルコキシドとの反応と同様に、Meisenheimer 型中間体を經由する付加-脱離型 2 分子反応である。



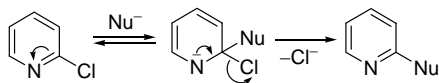
前項で述べたように、活性部位にクロロ基を持つ誘導体は合成しやすいので、クロロ基を他の置換基に変換することは合成反応としても重要である。代表例として 4-chloroquinoline の反応を示すにとどめるが、他の母核の活性部位のクロロ基についてもほぼ同様な反応が進行する。

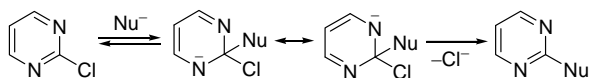


このように活性部位のクロロ基は種々の窒素、酸素、硫黄求核試薬と円滑に反応するが、その中で thiourea との反応は生成するチウロニウム塩の分解によってメルカプト体が生成するので、その合成によく利用される。また、メルカプト体を NH_3 水溶液、 MeOH などを溶媒とし Raney Ni と加熱すると、メルカプト基が還元的に除去されるので、無置換体の合成にも利用される。同じ目的にはヒドラジノ体を酸化的に除去する方法も用いられる。



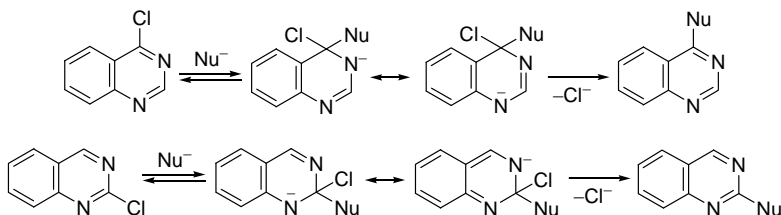
活性部位にクロロ基を持つ π 欠如系化合物の求核置換反応速度は、母核の種類およびクロロ基の結合部位により大きく異なる。次の表はエタノール中でのクロロ基と EtONa または piperidine との 2 次反応速度定数であるが、化合物によって速度定数にかなりの差異が認められる。一般に、単環よりも双環の、モノアジンよりもジアジンのクロロ基の反応速度が大きい。たとえば、2-chloropyridine より 2-chloropyrimidine の反応速度が大きい。これは環内窒素原子が Meisenheimer 中間体をより安定化させるためである。



 π 不足系クロロ体の求核置換反応速度 (L/mol/sec, 20°C, EtOH)

chloromonoazine	EtONa	piperidine	chlorodiazine	EtONa	piperidine
2-Cl-pyridine	2.2×10^{-9}	4.8×10^{-10}	2-Cl-pyrimidine	1.6×10^{-3}	3.3×10^{-4}
4-Cl-pyridine	8.7×10^{-8}	—	4-Cl-pyrimidine	—	1.5×10^{-3}
2-Cl-quinoline	6.3×10^{-7}	1.5×10^{-7}	4-Cl-cinnoline	4.8×10^{-3}	—
4-Cl-quinoline	6.5×10^{-7}	—	1-Cl-phthalazine	1.9×10^{-3}	2.0×10^{-5}
1-Cl-isoquinoline	6.9×10^{-7}	2.5×10^{-7}	2-Cl-quinazoline	3.0×10^{-3}	4.8×10^{-4}
3-Cl-isoquinoline	1.2×10^{-11}	—	4-Cl-quinazoline	—	3.1
9-Cl-acridine	6.2×10^{-5}	—	2-Cl-quinoxaline	8.3×10^{-3}	6.4×10^{-5}

2-chloroquinazoline も 4-chloroquinazoline も、ともに 2 個の環内窒素原子と 1 個の縮合ベンゼン環を持ち、構造に大きな違いはないが、求核付加-脱離反応に対する速度は 4-chloroquinazoline が圧倒的に速い。これは 4-chloroquinazoline から生成する Meisenheimer 中間体が、環内に存在する 2 個の窒素原子と共役し安定化しているのに対し、2-chloroquinazoline から生成する中間体では、3 位の窒素原子が共役に関与するためには、縮合ベンゼン環の Kekulé 構造をくずさなければならず、エネルギー的に不利なためである。

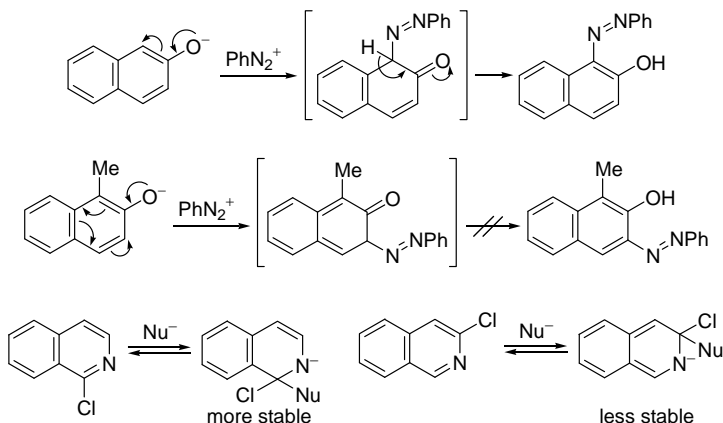


4-chloropyridine と 2-chloropyridine との間には、Meisenheimer 中間体に関してキノゾリンの場合のような要因がないため、両者の反応速度の差はキノゾリンで観察されるほどは大きくない。

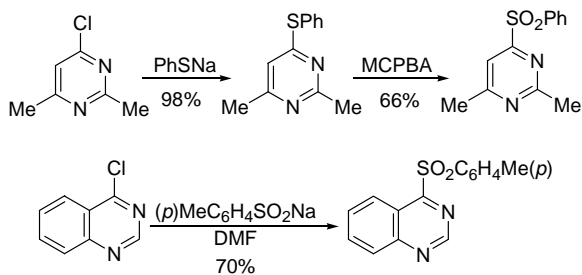
ナフタレンを含め、一般に双環性芳香環では、求電子または求核反応を問わず、隣接する環の Kekulé 構造が *o*-キノイド型になる反応中間体を経由する反応は起こりにくい。たとえば、2-ナフトールのジアゾカップリング反応は 1 位のみ起こり、1-メチル体でも 3 位には起こらない。すなわち、2-置換ナフタレンでは、2 位置置換基の共鳴効果が 3 位には及びにくいといえる。

3-chloroisoquinoline のクロロ基は環内窒素原子の α 位に存在するが、1-chloro-

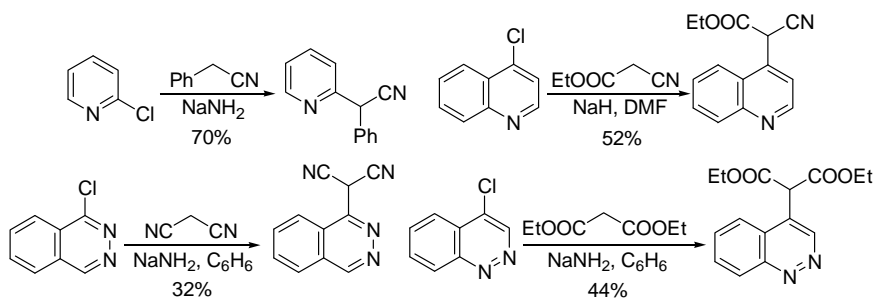
isoquinoline と異なり，求核付加-脱離反応に殆ど活性を示さないが，これも環内窒素原子の電子求引効果が3位に及ばないということによる。



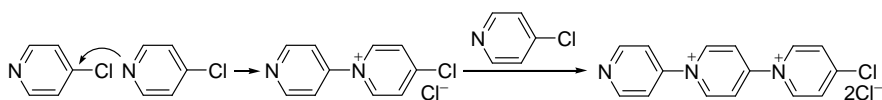
クロル基の活性の差は，求核置換反応を利用して誘導体を合成する場合，実験条件だけでなく，どのような試薬と反応させるかという違いとなって現われる。たとえば，クロロ体からアリールスルホニル体を合成する場合，4-クロロピリミジンでは thiophenol を塩基性条件下で反応させて，フェニルチオ体に通じた後，酸化する必要があるが，2-chlorocinnoline などのクロロベンゾジアジンは，アリールスルフィン酸イオンに対しても十分な活性を持ち，1段階の反応で目的物を合成できる。



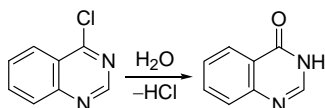
また，phenylacetonitrile から生成したカルボアニオンは求核性が大きく，ほとんどの環で活性部位のクロル基と置換するが，その他の活性メチレン化合物のカルボアニオンとクロロモノアジンの反応は，極性溶媒を用いるなど反応条件に工夫が必要である。これに対し，クロロベンゾジアジンは非極性溶媒中でもカルボアニオンとの置換反応が進行する。



個々の π 欠如系クロロ体の安定性には大きな差があり、4-chloropyridine は室温では防湿しても、数日しか保存できないが、2-chloropyridine はかなり長期間安定に保存できる。これは 4-chloropyridine が自己 4 級化によって重合するためであり、一度、自己 4 級化が始まると、環内窒素原子が正電荷を帯び、4 位クロロ基がより活性化されるため、加速度的に重合が起こる。これに対し、2-chloropyridine は環内窒素原子の塩基性が小さいうえに、2 位クロロ基による立体障害が加わるので、自己 4 級化しない。4-chloroquinoline の求核反応に対する活性は、4-chloropyridine より大きい、8 位の水素原子が環内窒素原子に対して、5 位の水素原子が 4 位のクロロ基に対してそれぞれペリ位となり立体障害を及ぼすので、自己 4 級化が起こらない。4-chloropyrimidine は 4-chloropyridine 以上に自己 4 級化しやすいのに対し、2,4-dichloropyrimidine では、環内窒素原子の塩基性が減少しているため、自己 4 級化が起こらない。2,4-dichloropyrimidine やその同族体が、4-chloropyrimidine よりも求核反応に活性が大きいにもかかわらず、安定に保存できるのはこのためである。

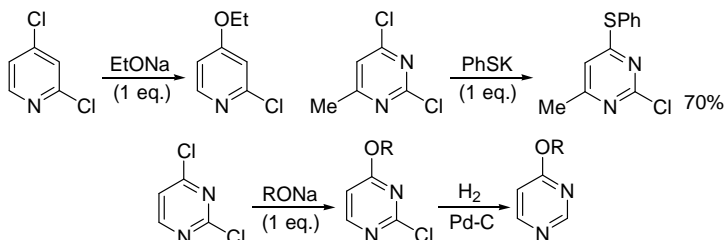


4-chloroquinazoline も 4-chloroquinoline と同じ理由で、自己 4 級化しにくい、求核試薬に対する活性がきわめて大きいので、保存に際しては完全に防湿する必要がある。湿気による加水分解が始まると、生じた HCl が環内窒素原子をプロトン化するので、加水分解が加速度的に進行し、短時間で 4-quinazolinone に変化する。



一般に、 γ -クロロアジンは α -クロロ体よりも求核反応に対して大きな反応速度を持つが、この関係はジクロロ体でも保たれていることが多い。すなわち、ピリミジン、キナゾリンなどの α,γ -ジクロロ体を塩基性条件下 1 モル相当量の求核試薬と反応

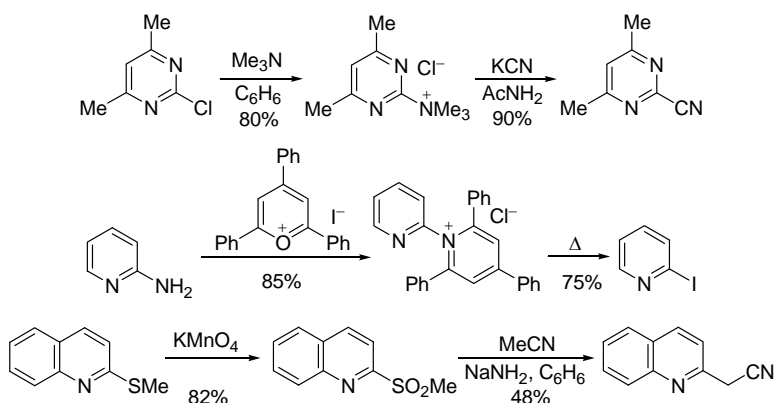
させると、 γ -クロロ基が優先的に反応する。この選択性を利用すると、不安定な 4-chloropyrimidine を用いることなく、4-アルコキシピリミジン合成することができる。すなわち、2,4-dichloropyrimidine を 1 モル相当量のアルコキシドと処理し 4-alkoxy-2-chloropyrimidine に変換した後、2 位クロロ基を還元的に除去する。



7.4.3 ハロゲン以外の置換基が脱離基となる求核置換反応

π 欠如ヘテロ環の活性部位ではハロゲン以外でも、分子または安定なアニオンとして脱離できる置換基があれば、求核一付加脱離反応が進行する。反応の本質は同じであるので、合成反応に利用する場合の特徴を要約する。クロロ体と trimethylamine との反応で生成する第 4 アンモニウム塩は、KCN との反応でシアノ体へ誘導できる。アミノ基はそのままでは脱離基にならないが、ピリリウム塩と処理してピリジニウム塩に変換すれば、求核付加-脱離反応を行なう。

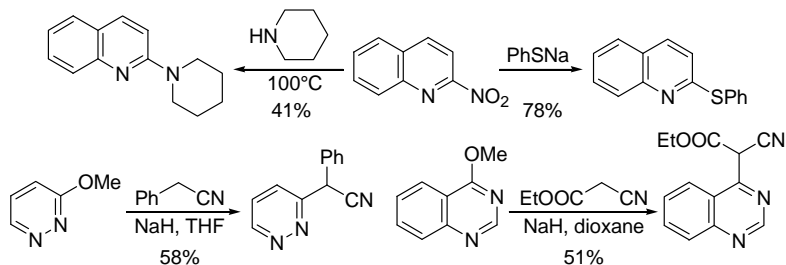
スルホニル基は活性メチレン化合物あるいはメチルケトンと塩基性条件下で容易に置換する。スルホニル体は求核付加-脱離反応ではクロロ体よりもはるかに有効で、かつクロロ体から容易に誘導できるため、合成化学的には、最も便利な誘導体である。



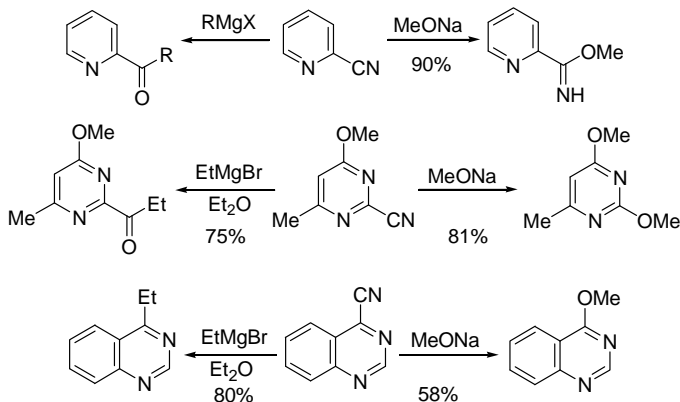
ニトロ基も強力な脱離基として機能しうるものであるが、活性部位にニトロ基を

導入することが困難なため原料の入手性に難点があり、第9章で述べる *N*-オキシドの場合以外、合成化学上の利用例が乏しい (p.192 参照)。

メトキシル基は、通常求核置換反応に不活性であり、一般的には安定な置換基であるが、求核試薬の反応性が著しく大きい場合、または共有水和が起こるような求核反応活性が高い部位に結合している場合には、メトキシル基は脱離基として機能する。



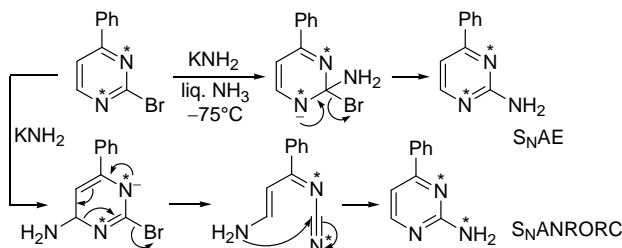
求核試薬との反応において母核の性格、すなわち脱離基の結合部位の π 電子密度の状態によって、異なる成績体を与えるのはシアノ体である。benzonitrile は Grignard 試薬と反応してケトンを与えるが、アルコキシドイオンとは反応しない。これに対し、pyridine-2-carbonitrile は Grignard 試薬と反応してケトンを与えることは benzonitrile と同様であるが、MeONa との反応ではシアノ基に対するメトキシドイオンの付加が起こり、methyl pyridine-2-imidate を生成する。置換部位の π 欠如性がより高い 2-あるいは 4-シアノピリミジンでは、Grignard 試薬との反応でケトンを生成する性質は保たれているものの、MeONa との反応で 2-メトキシピリミジンが生成する。quinazoline-4-carbonitrile は最も付加-脱離反応に活性で、MeONa により置換体を生成するだけでなく、Grignard 試薬によっても求核付加-脱離型の置換反応を起こす。



以上述べてきたように、π欠如系化合物の求核付加-脱離反応は、脱離基が結合している部位のπ電子密度と脱離基の性質とに応じて変化するので、誘導体合成に利用する場合は、これらの関係を念頭に置いて対応することが重要である。

7.4.4 付加-開環-閉環を経由する求核置換反応

2-bromo-4-phenylpyrimidine を液体 NH₃ 中 KNH₂ と -75°C で反応させると、2-アミノ体が 68% の収率で得られ、一見、Meisenheimer 型中間体を経由する通常の求核置換反応に見える。しかし、この反応を ¹⁵N で標識したピリミジン原料を行なうと、通常の求核置換反応が 12%、下に示すような求核試薬の付加-開環-閉環 (ANRORC : Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure) 過程を経る求核置換反応が、88% の比率で起こっていることが判明した。この ANRORC 型求核置換反応はピリミジン環に限定されるものではなく、他のジアジンやモノアジンでも認められ、その比率は母核や脱離基の種類によって大きく変動する。

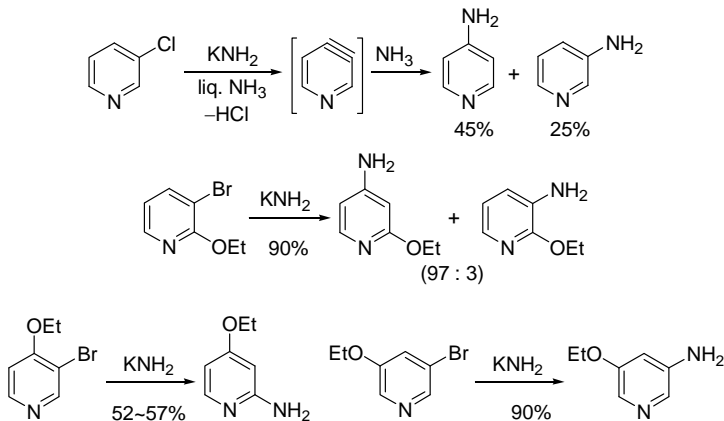


なお、7.3.1 項で述べた KNH₂ とピリミジンとの反応では、生成する 2-アミノピリミジンの 98% が、同様の ANRORC 型求核付加を経て進むことが証明されている。

7.5 求核(脱離-付加)置換反応

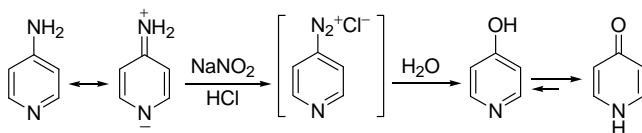
これまで活性部位での求核置換反応を述べてきたが、不活性部位(環内窒素原子のβ位)に結合するハロゲンは、通常の求核反応に不活性である。しかし、3-chloropyridine を液体 NH₃ 中 KNH₂ で処理すると、4-アミノ体と 3-アミノ体が生成する。この反応は 4-chloropyridine でも進行し、同じ割合で同じ成績体が生成するので、中間体が共通であることがわかる。この中間体はベンゼンで知られているベンザイン (benzyne) と同様の構造を持ち、ピリダイン (pyridyne) と呼ばれる。また、このようなヘテロ環の中間体は一般的にヘタリン (hetaryne) といわれる。この反応機構

は強い塩基であるアミドイオンによるハロピリジンからのプロトンの引き抜き、次いでハロゲンアニオンの脱離によるピリダイン（デヒドロピリジン）の生成、そしてこれに対する NH_3 の付加を経るものである ($\text{S}_{\text{N}}\text{EA}$: Substitution Nucleophile Elimination Addition). このピリダインの反応性はベンザインの場合と同様、置換基による位置選択性が認められ、エトキシ-3-ブロモピリジンではエトキシル基のβ位に最も置換が起こりやすい。



7.6 ジアゾニウム塩の反応

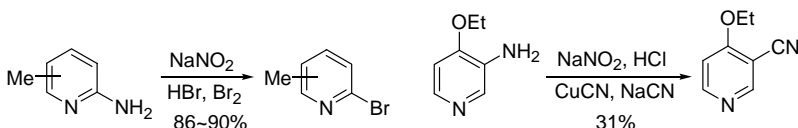
4-aminopyridine は構造上環状アミジンのピニローグであり、4位のアミノ基は環内窒素原子の電子求引効果により、電子密度が低下しているため、aniline と比較すると、 HNO_2 によるジアゾ化の速度はかなり小さい。そのうえ、生成したジアゾニウム塩は溶媒として用いた水の求核攻撃を受け、すみやかにヒドロキシ体に変換する。4-aminopyridine や 2-aminopyridine からアゾ化合物を合成することが困難なのはこのためである。



ベンゼンジアゾニウム塩と求核試薬との置換反応は、芳香環での数少ない求核 1 分子反応であり、合成化学的にも広く利用されている。しかし、π欠如ヘテロ芳香環のα位、γ位（活性部位）では、ジアゾニウム塩の寿命が一般に短いため、アミノ体のジアゾ化をヒドロキシ体以外の誘導体合成に利用する例は少ない。例外的に、2-

アミノピリジンを Br_2 存在下 HBr 中でジアゾ化すると、2-ブロモピリジンが高収率で生成することが知られているが、この方法もブロモ体の合成法として、他の π 欠如系に適用できるほどの一般性は持たない。

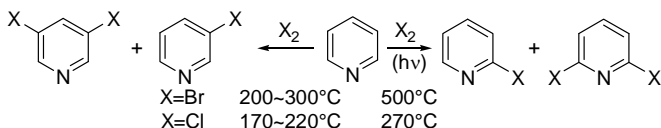
これに対し、3-アミノピリジンのように、環内窒素原子の β 位にアミノ基を持つ化合物のジアゾ化は、ジアゾカップリングを含め、アニリンの場合と同様に合成手段として利用できる。



7.7 ラジカル反応

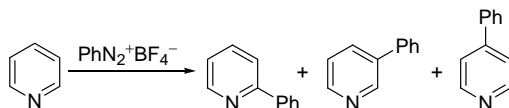
7.7.1 母核のハロゲン化

pyridine は気相でハロゲン化することができるが、その成績体は反応温度で全く異なる。pyridine を Br_2 でブロム化する場合、 $200\sim 300^\circ\text{C}$ ではおもに 3-および 5-置換体を生ずるのに対し、 500°C では 2-および 2,6-置換体を生成する。クロル化についても同じ傾向があり、低い温度 ($170\sim 220^\circ\text{C}$) では 3,5-置換体が、高い温度 (270°C) では 2,6-置換体が主成績体となる。反応部位から判断して温度が高い場合の反応は、ハロゲンラジカルによる置換反応と考えられる。また、 Cl_2 と pyridine との混合気体に光照射すると、さらに容易に 2,6-dichloropyridine が生成する。



7.7.2 フェニルラジカルとの反応

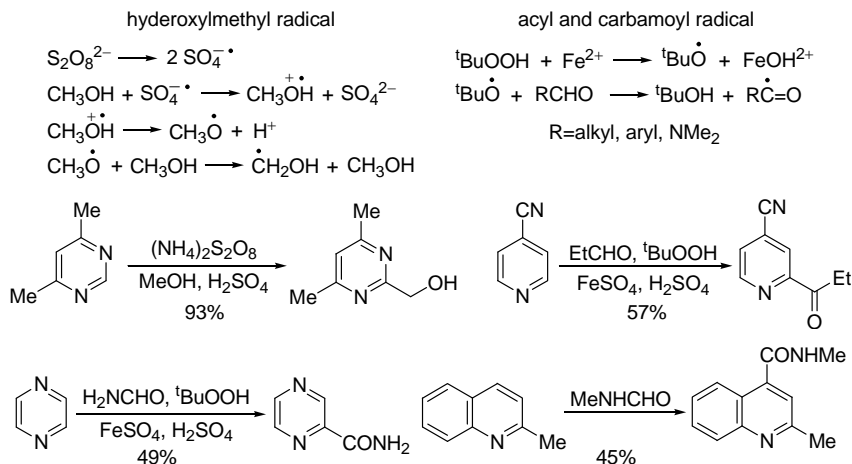
pyridine のアルカリ溶液にベンゼンジアゾニウム塩を加え、約 70°C に加温すると phenylpyridine の混合物が得られ、その生成比は 2-置換体 > 3-置換体 > 4-置換体の順である。この反応はジアゾニウム塩の分解により発生するフェニルラジカルの攻撃によるものである。フェニルラジカルの発生源としては、このほか benzoyl peroxide の熱分解があるが、それ以外の方法も含めて、pyridine に対するフェニル化は、いずれの場合も、3種の異性体の中で 2-phenylpyridine が主成分となっている。



quinoline の benzoyl peroxide を用いるフェニル化はさらに複雑であり，縮合ベンゼン環にも反応が起こり，その部分速度定数の大きさは，8 位>4 位>5 位>2 位>3 位~7 位~6 位の順であることが知られている．いずれにしても，pyridine, quinoline のラジカルフェニル化はすべての位置異性体を生じ，合成反応としては利用できない．

7.7.3 官能基ラジカルとの反応

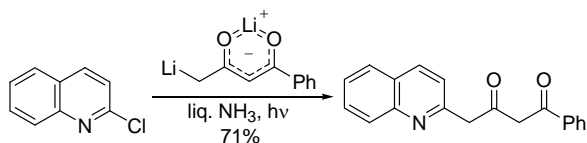
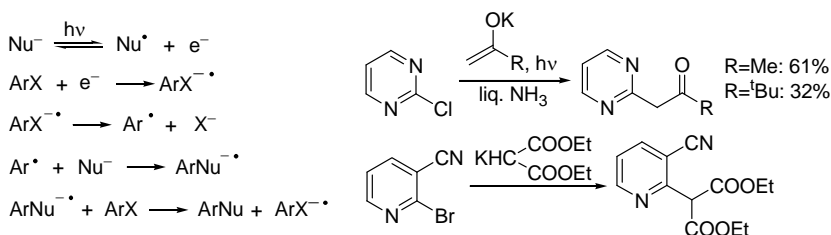
前項のフェニルラジカルの反応に選択性が認められないため，ラジカル置換反応は合成化学上の利点が少ないと考えられていた．しかし，高温時の pyridine のハロゲン化には明確な位置選択性が認められるように，選択性の有無はラジカルの構造によるものであろう．事実，次の方法で発生させたヒドロキシメチルラジカル，アシルラジカル，カルバモイルラジカルなどのラジカルは，母核の π 電子密度の低い部分に選択的に反応し，合成反応としても有用である．この反応はピリジン，キノリンだけでなく，他の π 欠如系化合物にも炭素官能基導入のひとつの方法として広く利用できる．



7.7.4 S_{RN}1 反応

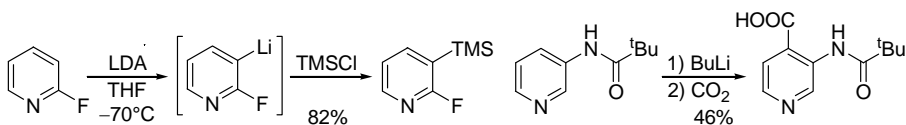
これまで述べてきたラジカル反応は，π 欠如ヘテロ環にラジカルが攻撃する反応であるが，π 欠如ヘテロ環のラジカルと求核試薬との反応も知られおり，S_{RN}1 反応

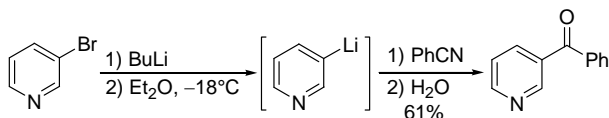
(Substitution Radical Nucleophilic Unimolecular) といわれる。S_{RN}1 反応はハロベンゼンで発見された反応であり，液体 NH₃ 中ハロ芳香環にアルカリ金属を反応させて生じたラジカルとアニオンとの反応が典型である。この反応はヨード体やブロモ体を用いると進行しやすく，光照射によって促進される。π 欠如ヘテロ芳香環では光照射するだけでカルボアニオンからの電子移動が起こり，かつクロロ体でも反応が十分進行する。



7.8 メタル化

7.3.2 項で述べたように，有機リチウム化合物は π 欠如系母核に求核付加しやすいので，π 過剰系母核とは異なり (p.107 参照)，水素-金属交換反応による直接リチオ化は，母核物質については進行しない。しかし，置換基を持つ化合物では，求核性が弱いリチウム化合物を用いるとリチウムと置換基とのキレート効果によって，直接リチオ化が可能となる場合がある。一方，ハロゲン-金属交換反応による π 欠如系ハロ体からのリチオ体および Grignard 試薬の合成は知られているが，その例も非常に少ない。これらの方法により生成する金属誘導体を用いる反応は，ピリジン，キノリン，ピリミジンで可能であるが，合成化学的に利用できる反応は，相対的に母核の π 欠如性の少ないピリジンにほとんど限定されている。

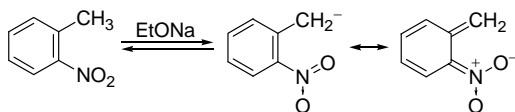




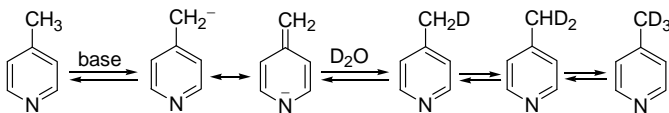
7.9 側鎖の反応性

7.9.1 側鎖アルキル基の酸性

合成編で *o*-nitrotoluene を用いる Reissert のインドール合成法を述べたが (p.16 参照), この反応の中心となっている diethyl oxalate との縮合は, オルト位のニトロ基の強い電子求引効果により, ベンゼン環のメチル基の水素原子の酸性が高くなったために起こるものである. すなわち, メチル基からプロトンが引き抜かれて生じるカルボアニオンが, ニトロ基と共役して安定化するためであり, *toluene* のメチル基 (pK_a 35) では, 非常に強力な塩基を用いないかぎり, このような Claisen 縮合型の反応は起こらない.



π 欠如ヘテロ芳香環の活性部位のメチル基は, 定性的にはニトロ基と同様の環内窒素原子の電子求引効果により, *toluene* のメチル基より強い酸性を持つ. メチル基の酸性の程度は, 塩基存在下重水中でメチル基の水素原子の重水素交換反応を, NMR スペクトルで測定することにより判定できる.

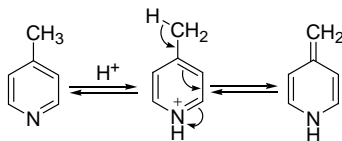


次の表は 2-methylpyridine を基準としたメチルアジンの重水素交換反応の相対速度である. この表から, π 欠如ヘテロ芳香環のメチル基の酸性が求核一付加脱離反応におけるクロロ基の反応性と, ほとんど一致することがわかる. すなわち, モノアジンよりジアジンが, 単環より双環がメチル基の酸性をより大きくし, 同一環では γ -メチル基の酸性が α -メチル基よりも大きい.

モノメチルアジンの重水素交換反応の相対速度 ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}-\text{NaOD}$)

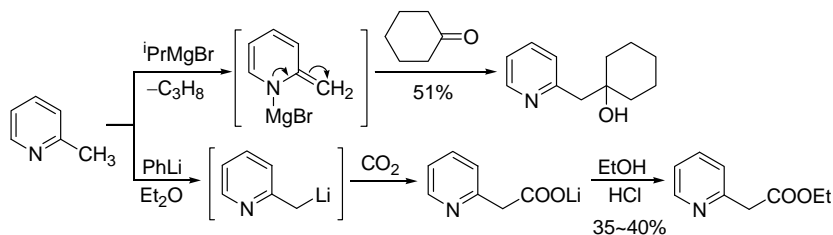
monomethylmonoazine		monomethyldiazine	
2-Me-pyridine	1	3-Me-pyridazine	2×10^3
4-Me-pyridine	8×10	4-Me-pyridazine	2×10^5
2-Me-quinoline	1×10^3	2-Me-pyrimidine	2×10^4
4-Me-quinoline	3×10^3	4-Me-pyrimidine	2×10^6
1-Me-isoquinoline	1×10^2	2-Me-pyrazine	4×10^3
3-Me-isoquinoline	7×10^{-4}	3-Me-cinnoline	3×10^2
6-Me-phenanthridine	8×10^3	4-Me-cinnoline	2×10^6
9-Me-acridine	1×10^8	1-Me-phthalazine	7×10^4
		2-Mequinazoline	7×10^5
		4-Me-quinazoline	1×10^8
		2-Me-quinoxaline	8×10^5

メチル基からのプロトンの脱離は、塩基性の媒質中だけではなく酸性媒質中에서도起こるが、これは塩基性を持つ環内窒素原子にプロトン化（または Lewis 酸の結合）が起こるためである。したがって、 π 欠如系母核のメチル基の性質は、メチルケトンのメチル基の性質と類似している部分が多いといえる。

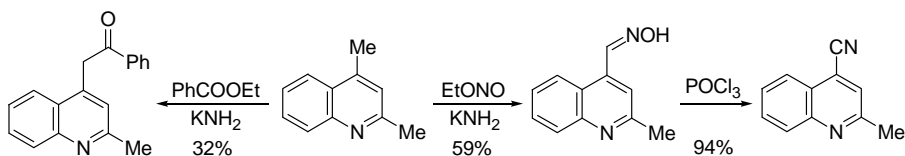


7.9.2 側鎖アルキル基の反応

前項で述べたメチル基からプロトンが脱離した中間体は、一種のエナミンであり種々の求電子試薬と反応する。たとえば、2-methylpyridine に isopropylmagnesium bromide を反応させると、母核への Grignard 試薬の付加は起こらず、メチル基からプロトンが引き抜かれて propane が発生する。この中にケトンを加えると、カルビノールが生成する。Grignard 試薬の代わりに phenyllithium を用いれば、プロトンの引き抜きはさらに容易になり、種々のカルボニル化合物との反応が成り立つ。たとえば、 CO_2 と反応させると、pyridine-2-acetic acid が得られるが、この場合、生成物をエステルとして単離するのは、この化合物が脱炭酸しやすいためである (p.157 参照)。

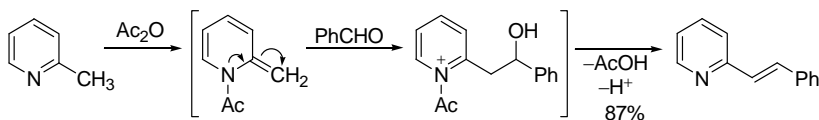


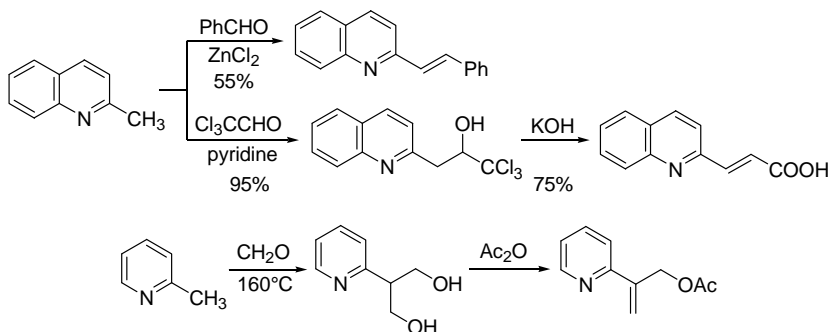
π欠如系の2,4-ジクロロ体で4-クロロ基が求核試薬と優先的に反応する例については既に述べたが、2,4-ジメチル体でも、塩基性条件下のプロトン引き抜きから始まる反応では、4-メチル基を選択的に利用することができる。たとえば、エステルとの Claisen 型縮合反応では、4-メチル基が選択的にモノアシル化されるが、2個のメチル基がアシル化されることはない。また、液体 NH₃ 中 KNH₂ を用い、亜硝酸エステルを反応させると、4-メチル基がニトロソ化されるが、生成物はプロトン移動したアルドキシム体であり、これを脱水するとシアノ体が得られる。



これらの活性メチル基は Ac₂O 中または ZnCl₂ の存在下加熱する条件で、benzaldehyde と縮合してスチリル体を与える。benzaldehyde のほか、formaldehyde や trichloroacetaldehyde も、側鎖誘導体を合成する目的で利用される。特に、formaldehyde との反応は古くキノリジンアルカロイドの合成に用いられた (p.224 参照)。

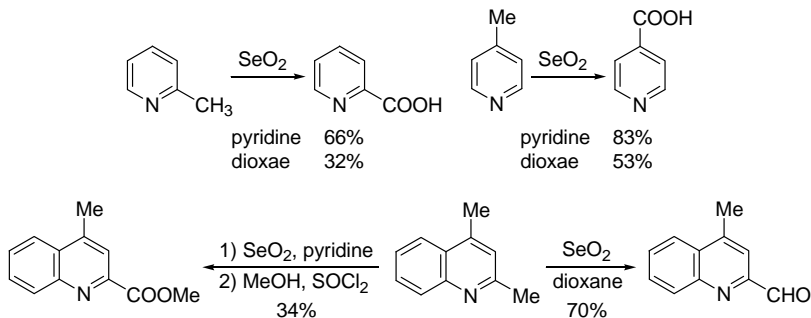
これら酸性試薬の存在下での縮合反応は、先にも述べたように、まず、環内窒素原子に酸が結合し、次いでメチル基からプロトンが脱離することで生成するエナミン体が、求電子試薬に対し反応性に富むからである。





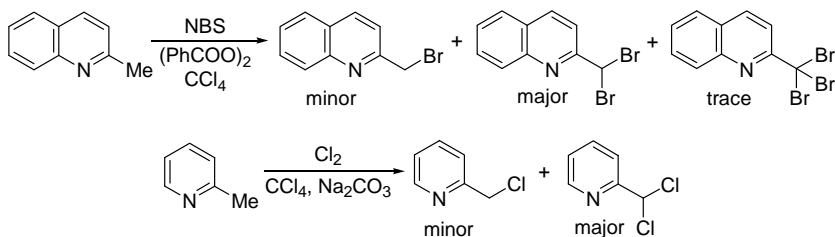
toluene を KMnO_4 で酸化すると, benzoic acid を生じることはよく知られているが, 単環 π 欠如系母核は KMnO_4 酸化に安定であり, メチル同族体を酸化すれば, 対応するカルボン酸が得られる. ただし, KMnO_4 酸化は選択性に乏しく, ジメチル体をモノカルボン酸に酸化することは困難である. また, 双環のアルキル体では KMnO_4 でも母核も酸化され開環するので, これらのメチル同族体のメチル基の選択的酸化はできない.

π 欠如系母核のメチル基の酸化には, SeO_2 がむしろ有効である. たとえば, 2-および 4-methylpyridine をピリジンまたはジオキサン中で酸化すると, 対応するカルボン酸が生成する. 一方, 2,4-dimethylquinoline では 2-メチル基が優先的に酸化され, しかも使用する溶媒によって, カルボン酸とアルデヒドとを選択的に合成できる.



2-methylquinoline を四塩化炭素中 NBS でブロム化すると 2-bromomethyl-, 2-dibromomethyl-および 2-tribromomethylquinoline が生成するが, 主生成物は 2-dibromomethylquinoline である. このように, π 欠如系ヘテロ芳香環のメチル基を選択的にモノハロゲン化することは容易でない. 特殊な例として, 2-methylpyridine を四塩化炭素中 Na_2CO_3 存在下計算量の Cl_2 で処理すると, 2-クロロメチル体が主生成体として得られることが知られている. 合成法として便利な反応であるが, 他の環での応用

例は検討されていない。

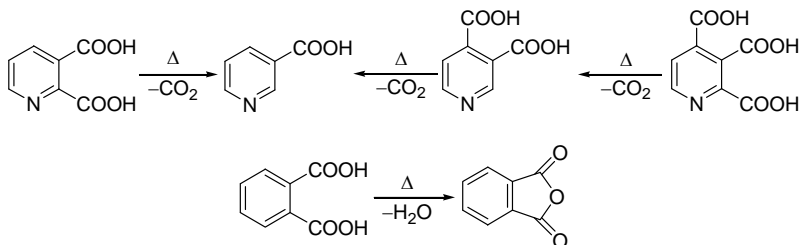


π 欠如ヘテロ芳香族メチル同族体は一般に入手しやすいので、側鎖ハロゲン化を選択的に実施できれば、メチル体は有効な合成材料となりうるため、メチル体のハロゲン化はかなり検討されているが、現時点ではそれらをまとめて記述できるほど整理されていない。

7.9.3 アルキル基以外の炭素置換基の反応

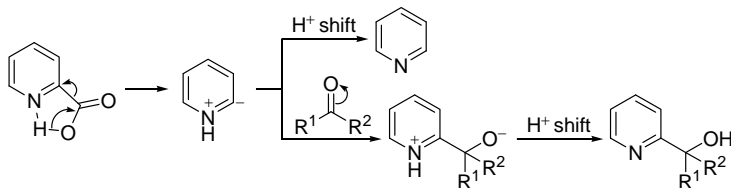
π 欠如系母核に結合したヒドロキシメチル基およびホルミル基の化学的性質は、母核の種類および結合部位にかかわらず、benzyl alcohol や benzaldehyde の反応性と大差がない。

これに対し、 α 位と γ 位のカルボキシル基は、ベンゼン環のカルボキシル基と異なり、脱炭酸しやすい性質を持っている。たとえば、quinoline の酸化で得られる pyridine-2,3-dicarboxylic acid を加熱すると、2-カルボキシル基が脱炭酸して pyridine-3-carboxylic acid 生成する。isoquinoline の酸化で得られる pyridine-3,4-dicarboxylic acid を加熱すると、4-カルボキシル基が脱炭酸して、これからも pyridine-3-carboxylic acid が生成する。phthalic acid が加熱により脱水して、phthalic anhydride を与えるのとは対照的である。

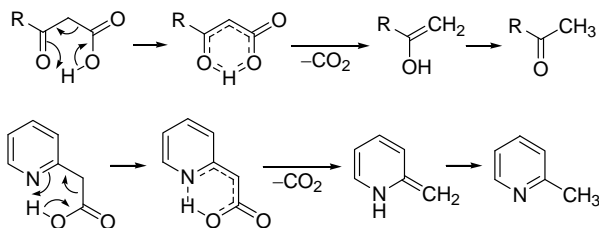


なお、pyridine-2,3,4-tricarboxylic acid を加熱すると、まず、2-カルボキシル基が脱炭酸する。2-カルボキシル基が脱炭酸しやすいのは、次に示すように、環内窒素原子を含む遷移状態を経るためと説明されている。pyridine-2-carboxylic acid をアルデヒ

ドやケトン共存下に脱炭酸させると、2-カルビノールが得られるのは、この経路の妥当性を示す実験的根拠である。脱炭酸の際生成するこの双性イオン中間体を利用して、ピリジンのα位に側鎖を導入する反応はHammick反応と呼ばれるが、一般性に欠け合成上の価値は乏しい。



phenylacetic acid や indole-3-carboxylic acid は脱炭酸しやすい物質ではないが、α位に酢酸基が結合するπ欠如ヘテロ芳香族化合物は、一般に脱炭酸しやすく、その程度はβ-ケト酸のそれに匹敵する。β-ケト酸の脱炭酸は多くの実験的証拠に基づいて、6員環遷移状態からのエノール中間体を経て進行するとされており、π欠如系酢酸の脱炭酸も、類似の機構を経由すると考えられる。π欠如系において、環内窒素原子のα位酢酸誘導体は数多く知られているが、カルボン酸そのものの物質的記載が少ないのはこのためである。



第8章 1,2-および1,3-アゾールの反応

—ジヘテロ芳香5員環化合物の反応—

1,2-および1,3-アゾールでは、 π 過剰系母核のヘテロ原子と π 欠如系母核のピリジン型窒素原子とがひとつの芳香5員環に存在し、相互に影響しあうため、その性質は単純ではない。しかも、アゾールの化学には多くの古い知見が再検討されることなく残っているので、この系の化合物の反応性を統一的に記述することは困難である。本章の記述がこれまでの章とは異なり、個別的、断片的にならざるをえなかったのはそのためである。

また、ベンゾアゾールはヘテロ環上の反応部位が1箇所であり、反応性も整理されていないので、本章では単環アゾールについてのみ記述する。

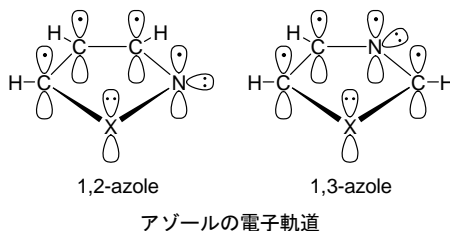
8.1 母核の基本的性質

8.1.1 芳香族性

1,2-および1,3-アゾールの分子軌道は、3個の炭素原子とピリジン型窒素原子から各1個およびピロール、フラン、チオフェン型のヘテロ原子から2個の、計6個のp電子の供出を受け、芳香族 6π 電子系を完成しており、ピリジン型窒素原子の孤立電子対はこの 6π 電子系に関与していない。したがって、強弱はあるものの、このピリジン型窒素原子は塩基性を持ち、このことがアゾールの母核物質を pyrrole や furan と異なり、酸に対して安定にしている。すなわち、pyrrole や furan のプロトン化は、ただちに 6π 電子系の崩壊につながるのに対し、アゾールのプロトン化は、まず環内窒素原子に起こるので、その場合でも、 6π 電子系が保持されるからである。

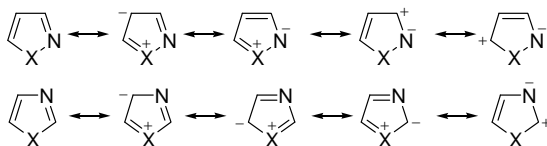
これらアゾールの共鳴エネルギーの測定例は少ないため、その芳香族性の程度を比較して論ずることはできないが、pyrazole や imidazole は pyrrole よりも芳香族性が高いことは知られている。したがって、同種のヘテロ原子を持つアゾールでは、1,2-アゾールの芳香族性が1,3-アゾールよりも一般に高いと予想される。また、チオフェン>ピロール>フランという π 過剰系の芳香族性の大小から考えると、アゾールの

芳香族性には、イソチアゾール>ピラゾール>イキサゾールおよびチアゾール>イミダゾール>オキサゾールという順が考えられる。



アゾールでは、6個の π 電子が5個の原子核上に存在するため、この系は形式的には π 過剰系に属するといえる。しかし、環内C=N結合は電子求引性であるため、実際のアゾールに化学的性質は、 π 欠如系母核と π 過剰系母核の化学的性質との中間的なものになる。すなわち、1,2-アゾールおよび1,3-アゾールはともに求電子反応に対しては、 π 過剰系ほどではないにしても活性であり、求核反応に対しても、 π 欠如系には劣るものかなりの活性を示す。

求電子反応および求核反応に対するアゾールの反応部位は、下の共鳴式から次のように予想される。すなわち、求電子反応は1,2-アゾールでは4位に、1,3-アゾールでは基本的に4、5位に起こりやすいが、イミダゾールではその強い π 過剰性のために、2位に起こることもある。一方、求核反応は1,2-アゾールでは3、5位に、1,3-アゾールでは2位に起こりやすい。



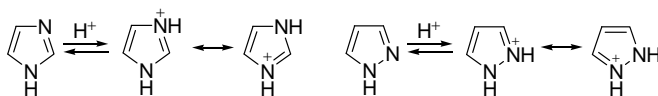
アゾールの共鳴式

8.1.2 酸性と塩基性

アゾールのピリジン型窒素原子が塩基性を持つことはすでに述べたが、その pK_a 値はそれぞれの母核によって大きく異なっている。

プロトン化されたimidazoleに対応するふたつの共鳴式は全く等価であるので、このイオンは大きな共鳴エネルギーを持つ。したがって、imidazoleの塩基性(pK_a 7.0)は6種のアゾール中最大である。同じ共鳴安定化はピラゾールのプロトン化体にもありうるが、この場合2個の環内窒素原子が隣りあっているため、相互の誘起効果

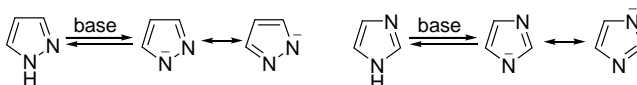
が作用し、pyrazole の塩基性 (pK_a 2.5) は imidazole の塩基性よりもかなり小さい。



イミダゾール共役酸およびピラゾール共役酸の共鳴式

イソキサゾールやイソチアゾールでは電気陰性度の大きい酸素原子や硫黄原子が塩基性を示す窒素原子に結合しているため、1,2-アゾールの環内窒素原子の孤立電子対のプロトンに対する配位能は、対応する1,3-アゾールに比べ弱い。たとえば、isoxazole (pK_a -2.3) は6個の母核物質中最も弱い塩基であり、d. HCl に不溶である。これに対し、imidazole は HCl や H_2SO_4 などと安定な塩を形成する。

また、pyrazole および imidazole には、弱いながら解離して酸性を示す水素原子が存在し、これらの酸としての解離定数は、imidazole で pK_a 14.2、pyrazole で pK_a 14 である。したがって、これらは pyrrole や indole よりは強い酸であり、金属塩を形成することができる。



イミダゾールアニオンおよびピラゾールアニオンの共鳴式

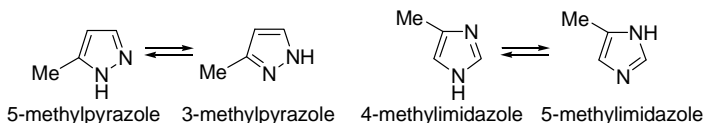
アゾールの環内窒素原子の塩基性は、これらの母核物質の水溶性と密接に関連している。すなわち、oxazole や thiazole は水に完全に溶け、imidazole や pyrazole もかなり水に溶けるのに対し、isoxazole や isothiazole は、ほとんど水に溶けない。これはこれらのアゾールが水と水素結合を形成する能力の強弱によるものである。

アゾールの水 (1 part) に対する溶解性

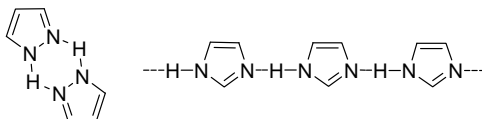
isoxazole	isothiazole	pyrazole	oxazole	thiazole	imidazole
0.02	0.03	0.40	miscible	miscible	1.8

8.1.3 イミダゾールとピラゾールの特殊性

イミダゾールとピラゾールは、プロトンとして解離しうる水素原子を持っているため、他のアゾールにはない性質を持っている。そのひとつが互変異性であり、これらにはふたつの互変異性体が存在する。これらの互変異性体は水素結合を介在して速い平衡状態にあるため、ふたつの環内窒素原子を区別することは無意味であり、4-methylimidazole と 5-methylimidazole および 3-methylpyrazole と 5-methylpyrazole とは同一物質である。



アゾールの沸点は imidazole と pyrazole を除き, pyrrole, furan, thiophene および pyridine の沸点から類推できる値を示す. imidazole と pyrazole の沸点が予想よりも高いのは, 水素結合による会合のためであるが, これらの分子では環内窒素原子の位置の関係上, imidazole は多分子会合体を, pyrazole は 2 分子会合体を形成する. このことを反映して, 沸点も pyrazole の方が低い.



イミダゾールおよびピラゾールの水素結合 (会合)

pyrazole および imidazole の 1 位の窒素原子をアルキル化すると, 上述の現象の原因が除かれるので, イミダゾールの 4-置換体と 5-置換体およびピラゾールの 3-置換体と 5-置換体とは同一物ではなくなり, また, 会合による沸点の異常性も少なくなる. たとえば, *N*-methylimidazole の沸点は imidazole よりも低く, 他のアゾールの沸点に近くなる.

アゾールの沸点 (°C)

isoxazole	isothiazole	pyrazole	1-methylpyrazole
96	114	185	127
oxazole	thiazole	imidazole	1-methylimidazole
69	117	256	199
furan	thiophene	pyrrole	1-methylpyrrole
31	84	130	115

8.2 求電子置換反応

一般に求電子試薬に対するアゾールの反応性はモノヘテロ 5 員環とピリジンとの中間に位置し, 反応の種類によってベンゼンの求電子反応の条件よりも強い条件を必要とする場合と, そうでない場合とがあるが, 全体としては, ベンゼンよりも求電子反応に対して不活性である.

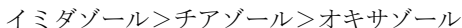
特に, ニトロ化やスルホン化に代表される強酸中での求電子反応では, アゾールの環内窒素原子がプロトン化されるため, 反応が進行しにくくなる. これに対し,

ハロゲン化は強酸を用いずに行なえるため、ベンゼンのハロゲン化よりも容易に進行する。しかし、ベンゼンで一般的に起る Friedel-Crafts 反応などは、限られたアゾールでしか知られていない。

1,2-アゾールの求電子置換反応は4位に起るが、その相対的反応性は必要とする反応条件の強さの比較から、



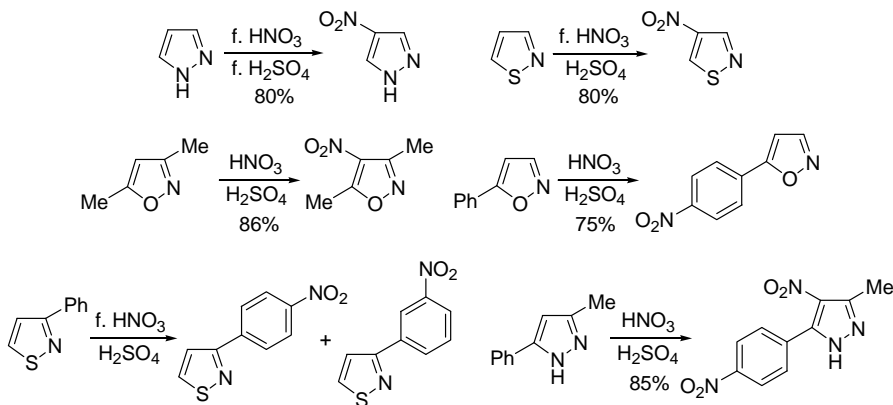
の順であるといえる。一方、1,3-アゾールの求電子反応はその共鳴式からも予想されるように複雑であるが、その反応性も環内のヘテロ原子の電気陰性度を反映し、



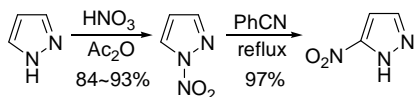
の順と考えられる。チアゾールおよびオキサゾールの求電子反応部位は、4位および5位であるが、相対的には5位の反応性がより高い。これに対し、イミダゾールでは2, 4, 5位いずれの部位にも求電子反応が起こる。すなわち、強酸中の反応であるニトロ化やスルホン化は、4位および5位に起こるのに対し、強酸を用いないハロゲン化はすべての部位に起こり、その起こりやすさは5位 > 4位 > 2位である。なお、アゾールにおいてもピロール、フラン、チオフェンと同様に、求電子反応で *ipso* 置換が起こることがあるが (p.103 参照)、その例はあまり多くない。

8.2.1 ニトロ化とスルホン化

1,2-アゾールの母核物質およびアルキル置換体では、容易に4位がニトロ化される。これに対し、フェニル置換体では多くの場合、フェニル基のパラ位にニトロ基が導入され、アゾール環のニトロ化はほとんど起こらない。しかし、ピラゾールのように相対的に求電子反応に活性な1,2-アゾールのフェニル置換体は、反応条件を強くするとフェニル基がニトロ化されるとともに、アゾール環にもニトロ基が導入される。

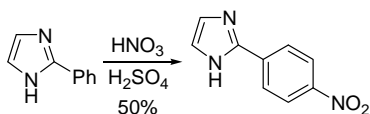
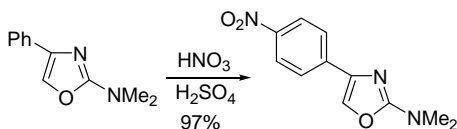
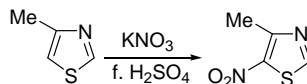
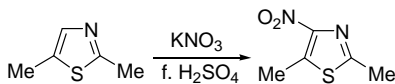
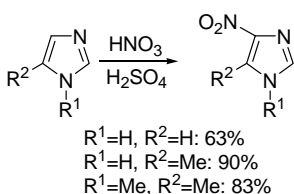


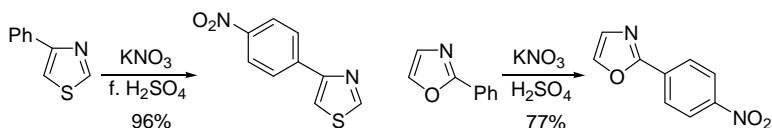
すでに述べたように、アゾールはピリジン型窒素原子を持つため、酸に対し安定であるので、ニトロ化試薬として $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ (混酸) を用いることもできる。 π 過剰系化合物のニトロ化によく用いられる AcONO_2 も、アゾールのニトロ化に使用できるが、この方法も基本的には混酸法と同様の結果を与える。解離しうる水素原子を持つピラゾールでは、 AcONO_2 によって、まず *N*-ニトロ体が形成され、これを加熱すると 1,5-シグマ転位反応を経て、5-ニトロ体が生成する。



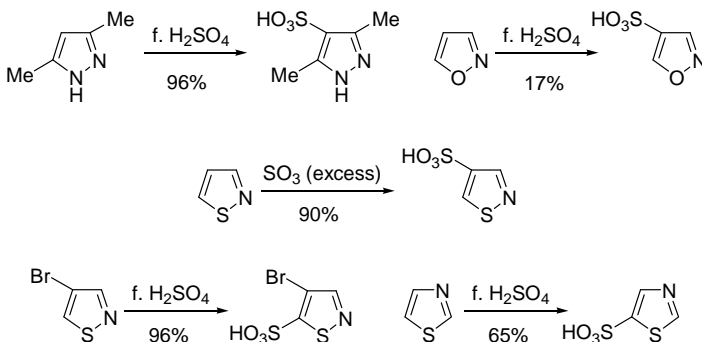
一方、1,3-アゾールのニトロ化は4位または5位に起こりやすく、イミダゾールでは、比較的温和な条件でニトロ体を生成する。チアゾールでは母核自体はニトロ化されないが、メチル同族体は強い条件を用いると、4位または5位がニトロ化され、2-メチル体は4-ニトロ体と5-ニトロ体の混合物を与える。これに対し、オキサゾールは1,3-アゾールの中で最も芳香族性が低く、かつ、酸素原子の強い誘起的電子求引効果のため、電子供与基の存在する特殊な例を除いては、ニトロ化されない。

1,3-アゾールのフェニル置換体は1,2-アゾールの場合と同様、プロトン化によりアゾール環へのニトロ化が阻害されるため、フェニル基にニトロ化が起こり、4-ニトロフェニル体が生成する。



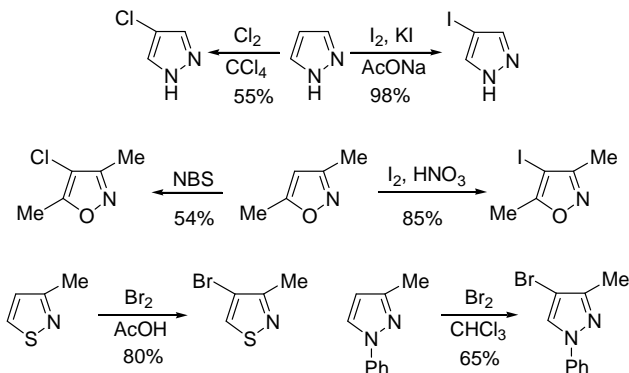


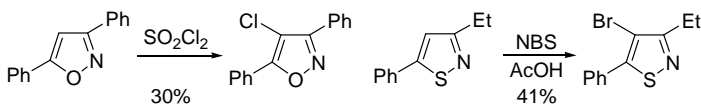
1,2-および1,3-アゾールのスルホン化の反応例は少ないが、その反応部位はニトロ化と同様であり、1,2-アゾールでは4位、1,3-アゾールでは4位または5位である。



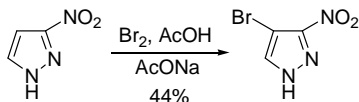
8.2.2 ハロゲン化

1,2-アゾールのアルキル体のハロゲン化はイソキサゾールとピラゾールについては反応例が多く、イソチアゾールではアルキル体の簡便な合成法が確立されていないため例が乏しいが、いずれも4位がハロゲン化される。これらのハロゲン化は強酸を用いないで行なえるので、プロトン化が起こらず、フェニル置換体でもアゾール環にのみハロゲンが導入される。

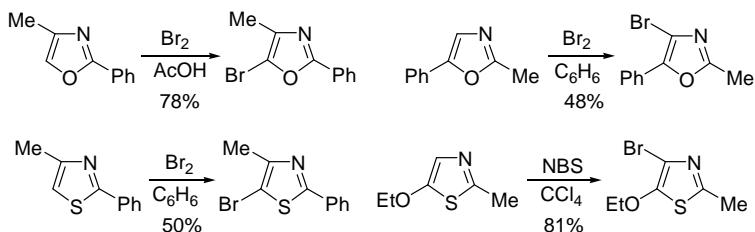




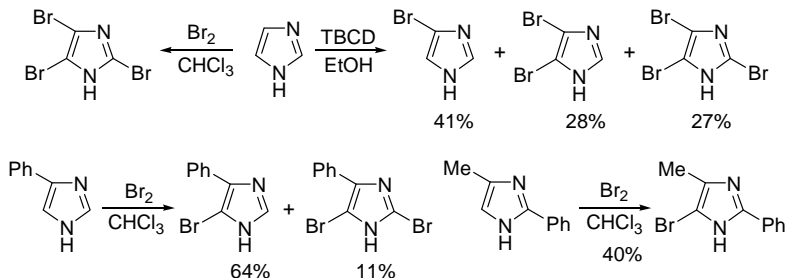
ピラゾールは1,2-アゾールの中で最も求電子反応に活性であり、ニトロ基のような強力な電子求引基が存在してもハロゲン化を受ける。

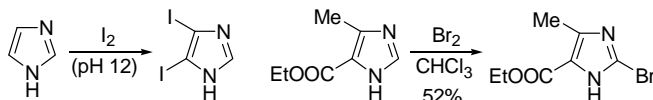


1,3-アゾールのハロゲン化はニトロ化やスルホン化とは異なり、オキサゾールでも進行し、4位または5位がハロゲン化される。チアゾールでは電子供与基が存在しないとハロゲン化は起こりにくい。たとえば、4-methylthiazole はブロム化されないが、2位に電子供与基が存在すると5位がハロゲン化される。



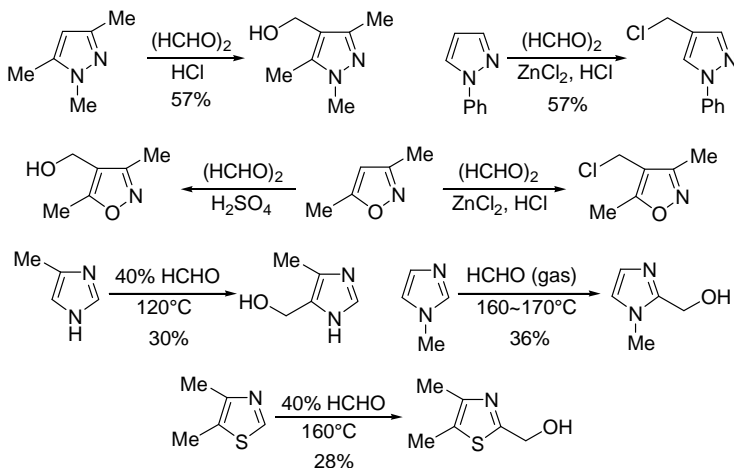
これに対し、イミダゾールは非常にハロゲン化されやすく、相対的には4位、5位の反応性が高いが、2位へのハロゲン化も合成的利用に十分耐える程度に起こる。imidazole の TBCD (2,4,4,6-tetrabromocyclohexadienone) を用いるブロム化は、試薬を制限すると3種の成績体を与え、また過剰の Br_2 によるブロム化では、トリプロモ体を与えるのに対し、 I_2 によるヨード化は反応媒の液性 (pH) を調節することにより、4,5-ジヨード体の生成で反応をとめることができる。また、イミダゾールはピラゾールと同様、電子求引基が存在してもハロゲン化が可能である。



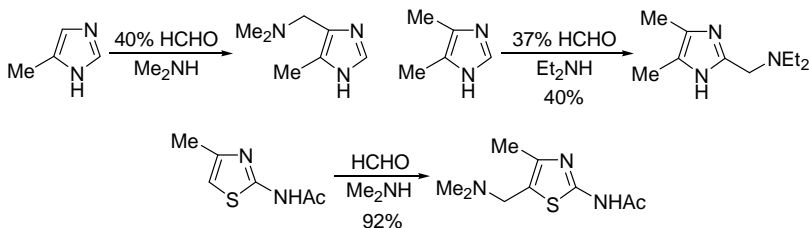


8.2.3 ヒドロキシメチル化および関連反応

N-置換ピラゾールおよびイソキサゾールのヒドロキシメチル化，またはクロメチル化は4位に起こる．一方，1,3-アゾールのヒドロキシメチル化はイミダゾールとチアゾールで知られているが，ともに例が少なく，反応部位の活性については統一的に解釈ができない．



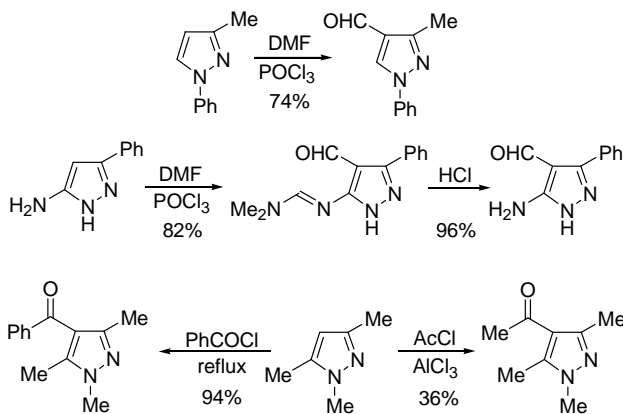
Mannich 反応は，イミダゾールでは電子供与基が存在しなくても進行するのにに対し，チアゾールでは電子供与基が存在しないと進行しない．



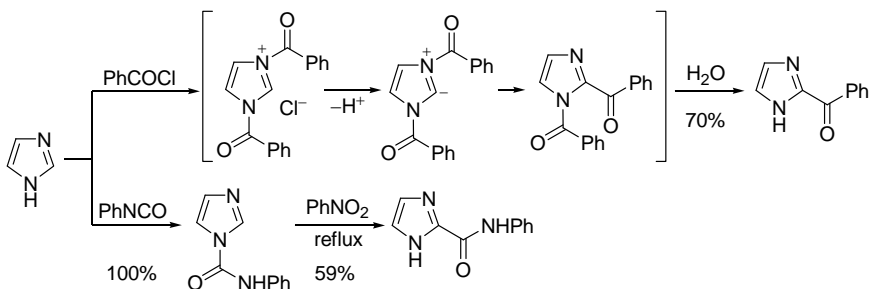
8.2.4 アシル化および関連反応

1,2-アゾールでは Vilsmeier-Haack 反応と Friedel-Crafts 型アシル化が知られている．前者の反応はピラゾールでは電子供与基の存在がなくても，好収率で 4-ホルミル体を与えるが，イソキサゾールでは電子供与基の存在が必要である．また，後者の反

応はピラゾールでのみ知られており、酸塩化物との反応では高温を必要とするが、 AlCl_3 を触媒とすれば4-アシル体が生成する。



1,3-アゾールのアシル化はイミダゾールについてのみ知られているが、この反応は芳香族求電子置換反応ではなく、*N*-アシル体からイリド経由の転位反応である。また、*N*-カルバモイル体は熱により転位し、2-カルバモイル体を生成する。

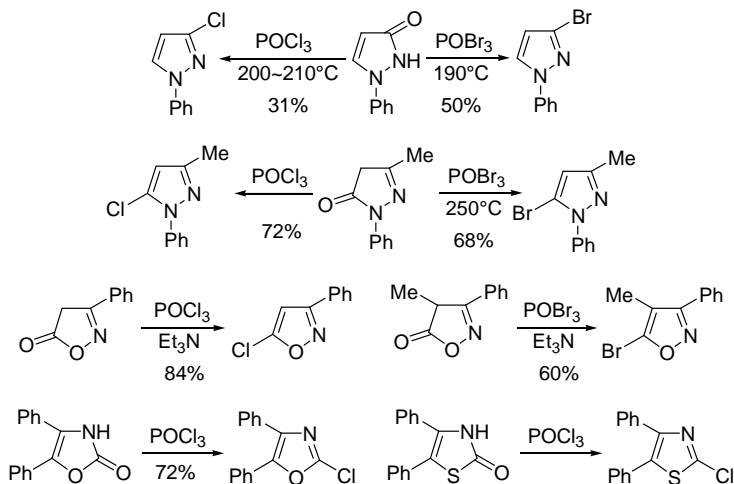


8.3 求核（付加－脱離）置換反応

求核反応に対するアゾールの反応性は、ピリジンに比較すると低いものの、 π 過剰系母核よりはかなり高い。1,2-アゾールの4位は求電子反応に活性な部位であり、求核反応には不活性である。その他の位置、すなわち3位および5位は求核反応に活性であるが、5位の反応性が3位よりも高い。また、4位に電子求引基が存在すると3位、5位の求核反応性が高くなるが、3、5位間の反応性の差は依然保持される。これに対し、1,3-アゾールの求核反応は、基本的には2位でも最も起こりやすいが、適当な電子求引基が存在すれば、4位、5位でも十分反応が起こる。

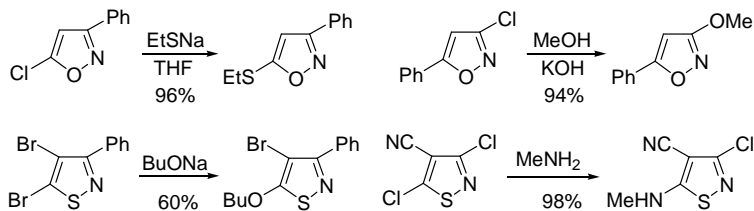
8.3.1 オキソ体のハロゲン体への変換反応

ピリジンに代表される π 欠如系母核の環内窒素原子の α -または γ -ヒドロキシ体は、その互変異性体であるオキソ体で存在しているが (p.129 参照), 1,2-アゾールの 3-および 5-ヒドロキシ体および 1,3-アゾールの 2-ヒドロキシ体も、オキソ体で存在している。 π 欠如系オキソ体は POCl_3 などによって容易にクロロ体に変換され、この反応が求核付加-脱離反応のひとつであることはすでに述べた (p.139 参照)。1,2-アゾールの 3-または 5-オキソ体も、ピリジン系に比べると若干強い反応条件を必要とするものの、比較的容易に POCl_3 または POBr_3 によってクロロ体またはブロモ体に変換される。1,3-アゾールでも 2-オキソ体は 2-クロロ体へ変換できる。



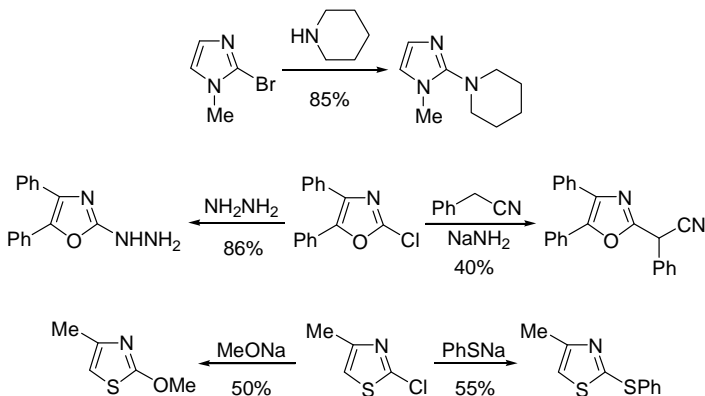
8.3.2 ハロゲンが脱離基となる求核置換反応

1,2-アゾールの 3, 5 位のハロゲンは π 欠如系母核の α 位, γ 位ハロゲンと同様、アルコキシド、メルカプチドイオンまたはアミンのような求核試薬によって容易に置換される。さらに、5位ハロゲンの反応性は3位ハロゲンよりも高いので、選択的置換が可能である。

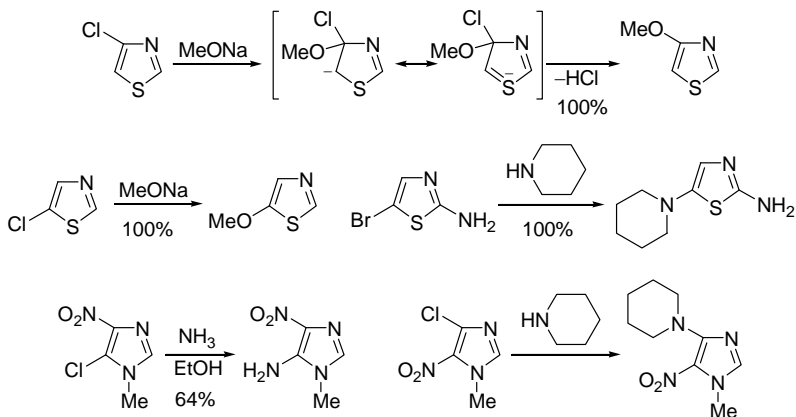


イソキサゾールは3位または5位に置換基が存在しない場合、塩基（求核試薬）によって容易に開環するが、このことについては項を改めて述べる（p.172 参照）。

1,3-アゾールのハロ体の求核置換反応は2位では容易に起こり、カルボアニオンとの置換も知られている。



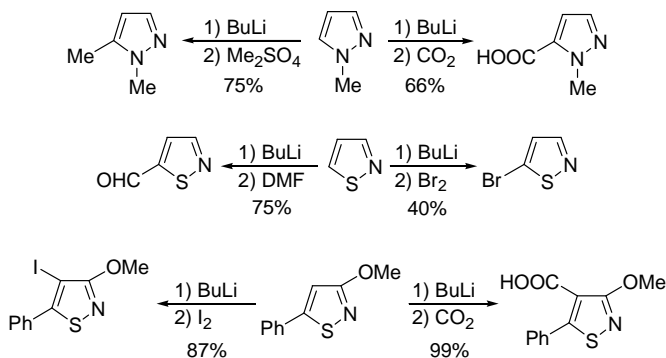
通常、1,3-アゾールの4,5位ハロゲンは、求核置換反応に対して高い反応性を持たないが、チアゾールでは、4位または5位のハロゲンが2位のハロゲンとほぼ同程度の求核活性を持つ。これはハロチオフェンの求核置換反応で述べたように（p.107 参照）、中間体の Meisenheimer 錯体が、硫黄原子の3d軌道共鳴によって安定化するためと考えられている。イミダゾールではチアゾールのような効果が期待できないので、ハロゲンの隣接位に電子求引基が存在することによって、4,5位でも求核置換反応が進むようになる。



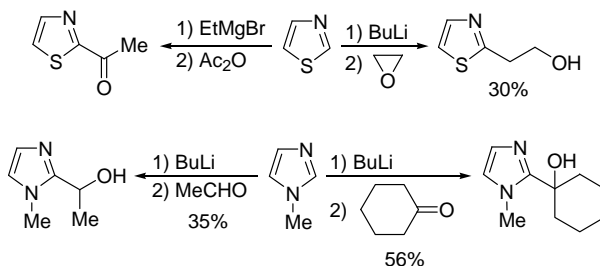
8.4 メタル化

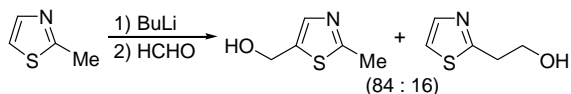
8.4.1 水素-金属交換反応によるメタル化

1,2-アゾールの有機リチウム化合物を用いる水素-金属交換反応によるリチオ化は、5位無置換体ではイソキサゾールを除き、選択的に5位に起こり、イソキサゾール、ピラゾールでは、種々の官能基の導入法として用いられている。しかし、イソキサゾールの5位無置換体は後述するように (p.172 参照)、塩基によって5位の水素原子が引き抜かれた中間体が容易に開環するため、メタル化は3,5-ジ置換体でのみ可能であり、その場合4位が反応する。



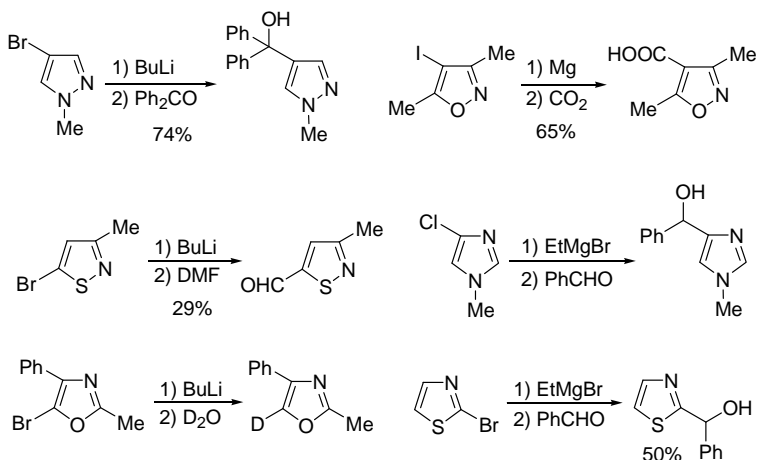
1,3-アゾールの水素-金属交換反応も、有機リチウム化合物を用いる例が多いが、チアゾールでは、Grignard 試薬によるメタル化も知られている。その反応部位は基本的に2位であるが、この部位がメチル基で置換されると、メタル化は5位に起こる。ただし、2-メチル基は3位窒素原子の電子求引効果により活性メチル基となるため (p.175 参照)、メチル基のメタル化も同時に起こり、生成物は混合物となる。





8.4.2 ハロゲン-金属交換反応によるメタル化

芳香族化合物のもうひとつのメタル化法であるハロゲン-金属交換反応によるアゾールのリチオ体および Grignard 試薬の合成は、各環の各部位で容易に進行する。下に代表例を示すが、イソキサゾールは前項で述べた理由により、3,5-ジ置換体でのみ可能である。

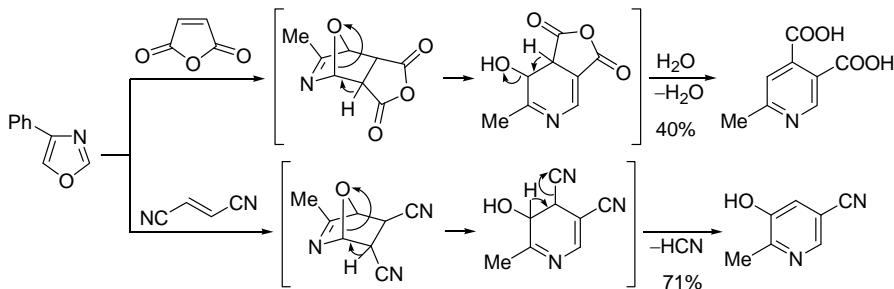


8.5 付加-環化反応

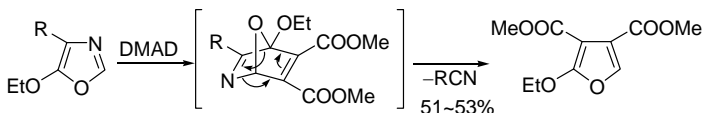
—オキサゾールの Diels-Alder 反応—

アゾールの中ではオキサゾールの芳香族性が最も低いため、モノヘテロ5員環のフランがジエンとして挙動するのと同様に、オキサゾールはアザジエンとして反応し、電子不足型オレフィンおよびアセチレンと Diels-Alder 反応に活性となる。

たとえば、4-methyloxazole を maleic anhydride と反応させると、中間体から H₂O が脱離し、ピリジン-3,4-カルボン酸が得られるのに対し、fumaronitrile との反応では中間体から HCN が脱離し、5-ヒドロキシピリジンが生成する。この後者の反応を巧みに利用して pyridoxine (vitamin B₆) の簡易合成法が確立された (p.229 参照)。



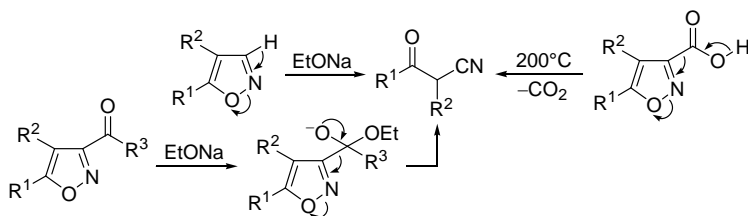
一方、5-エトキシオキサゾールを DMAD と反応させると生成した中間体から retro Diels-Alder 反応により、オキサゾールの 3 位の窒素原子と 5 位の炭素原子とがニトリルとして脱離し、フランが生成する。



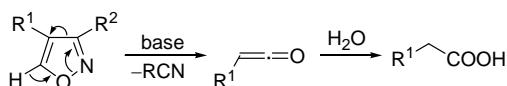
8.6 開環反応

8.6.1 塩基による開環反応

1,2-アゾールの中で、イソキサゾールは塩基(求核試薬)に対し特異な挙動を示す。すなわち、3 位または 5 位に置換基が存在しない場合、塩基によって 3 位または 5 位の水素原子がプロトンとして引き抜かれ、開環反応が起こる。この開環反応は 3 位、5 位の置換基の種類により種々の形式があるが、基本的には 3 位または 5 位にカルボアニオンが形成されることから始まる。3 位無置換イソキサゾールをアルコキシドと反応させると、3 位の水素原子が引き抜かれ、イソキサゾール環が 1,2-結合で開裂し β -ケトニトリルを生成する。また、3-アシル体を同様にアルコキシドで処理しても、図に示すような経路を経て、 β -ケトニトリルになる。さらに、イソキサゾール-3-カルボン酸を加熱しても、同様の生成物を与えるが、この反応も類似の機構で進行するものと考えられる。



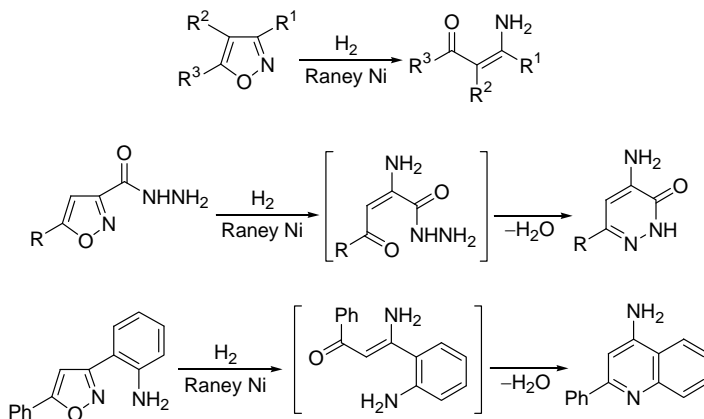
一方、3位が置換されている5位無置換イソキサゾールは、塩基により5位の水素原子が引き抜かれて開環するが、開裂部位は前の反応と同様1,2-結合である。ただし、電子の流れが前の例とは逆になるため、中間体はケテン誘導体であり、3位の置換基の種類により、3,4-結合の開裂する場合と3位置換基が脱離する場合とがある。いずれにしても、1,2-結合開裂後、3位炭素原子上の結合が開裂すると考えると、統一的に解釈できる。



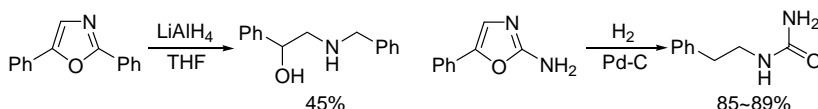
8.6.2 還元による開環反応

イソキサゾールの塩基による開裂は、前述のように3位または5位にカルボアニオンが形成される構造要因を持つ誘導体に限定されるが、還元開裂は基本的には特別な構造要因を必要とせず、エタノール中 Na または Raney Ni 触媒下の接触還元により、1,2-結合の開裂を伴い β -アミノエノンを生成する。

多くのイソキサゾールが 1,3-ジカルボニル化合物から合成されることを考え合わせると (p.69 参照)、イソキサゾールは保護された 1,3-ジカルボニル体と考えることができる。したがって、適当な置換基を持つイソキサゾールを還元開環することにより、種々のヘテロ環の合成が可能となる。合成編のピリミジン合成の Shaw の方法 (p.44 参照) もその一例であるが、その他、下に示すようなヘテロ環が合成されている。この方法はヘテロ環化合物の合成だけでなく、炭素環の合成にも利用されており、その例については応用編で述べる (p.209 参照)。



還元反応による環開裂はオキサゾールでも知られており、 LiAlH_4 による還元や Pd-C を用いる接触還元で、1,2-結合または 1,5-結合が開裂するとともに、不飽和部分が水素化された成績体を与える。

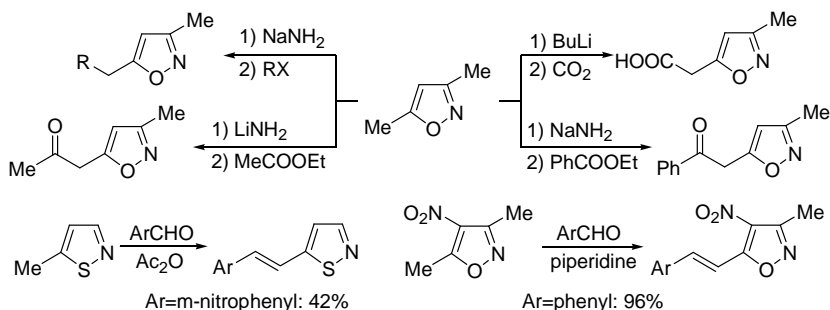


8.7 側鎖の反応

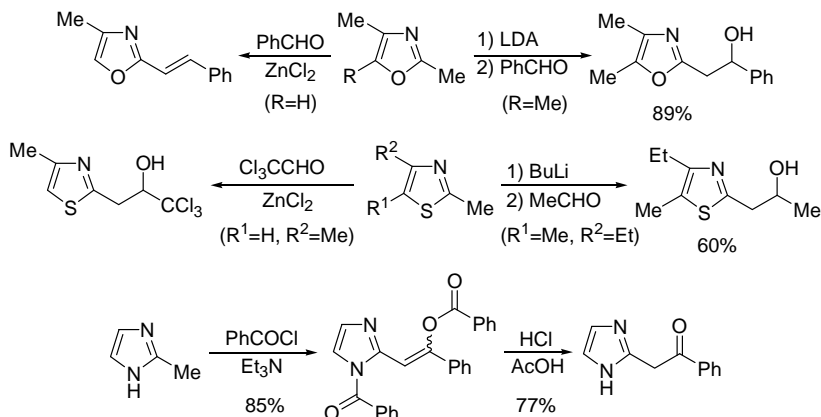
これまで述べてきたように、アゾールの化学的性質は、 π 過剰系母核と π 欠如系母核のそれとの中間にあるため、その側鎖の反応も同様の傾向にある。たとえば、1,2-アゾールの 5 位、1,3-アゾールの 2 位のアルキル基、特にメチル基は活性メチル基として挙動し、アゾールのカルボン酸は脱炭酸しやすいが、アミノ体はアニリンとほとんど同様の反応性を示す。

8.7.1 アルキル基の反応

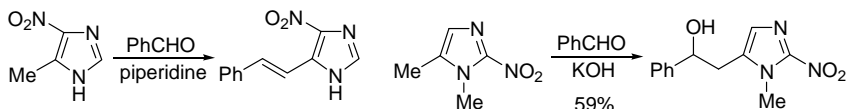
1,2-アゾールのメチル基の中で、最も求核性の高い 5 位炭素原子上に位置するメチル基は π 欠如系 α 位、 γ 位メチル基と同様、活性メチル基としての性質を持ち (p.152 参照)、他の部位のメチル基と異なり選択的に反応に関与し、4 位に電子求引基が存在すると、当然その反応性は高くなる。



1,3-アゾールでは、2位メチル基が4,5位メチル基よりも活性であり、選択的に反応に関与する。また、8.4.1項のメタル化で述べたように、5位無置換2-メチルチアゾールやイミダゾールを強塩基で処理した後、求電子試薬を反応させると、5位への核置換と2-メチル基上への置換がともに起こる。また、イミダゾールではN-アシルウム塩を経由すると考えられる反応が、比較的条件下でメチル基に起こる。

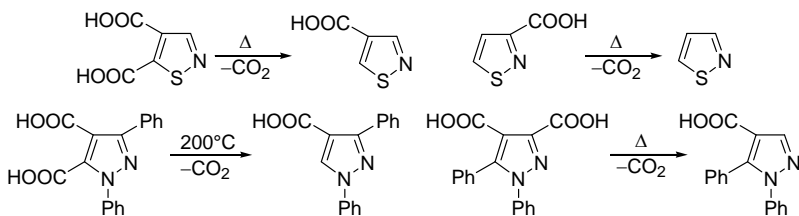


さらに、ニトロ基のような強力な電子求引基が存在すると、イミダゾールの3,5位メチル基も反応するようになる。

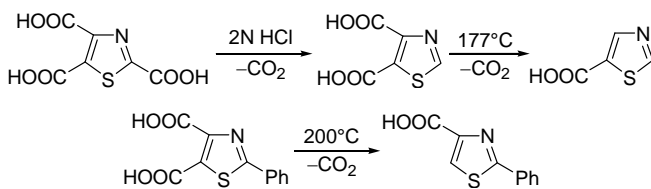


8.7.2 カルボン酸の脱炭酸

1,2-アゾールのカルボン酸はいずれも加熱によって脱炭酸しうるが、その反応性は、求核置換反応に対する活性順位と同様で、5位>3位>4位の順となる。



1,3-アゾールカルボン酸の脱炭酸の難易度は、チアゾールでは4,5位間に関しては置換基に依存するような結果が得られているが、一般に2位カルボン酸が最も脱炭酸しやすい。

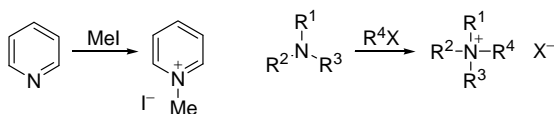


第9章 第4アンモニウム塩，*N*-オキシドおよび*N*-イミン

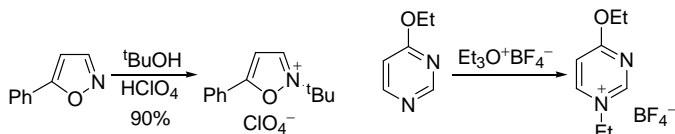
文献交流が途絶していた第二次世界大戦の最中，わが国で新しいヘテロ環の化学が誕生し，諸外国の化学者から注目されないまま発展した．戦争が終わると，その領域は他の追随を許さないほど進んでいることが明らかとなり，以後しばらくの間，わが国化学者の独壇場となった．これがヘテロ芳香環 *N*-オキシドの化学である．*N*-オキシドの化学には，その後の発展も含め，現在では多くの知見が集積されている．編集上は第7，8章に分散して記述することも可能ではあるが，あえて独立した章を設けたのはこのような歴史的背景の故である．また，環内窒素原子が直接関与するという意味で *N*-オキシドに関連の深い *N*-イミンおよび第4アンモニウム塩も，この章で比較しながら記述する．なお，*N*-イミンの表記は *N*-イミドとするのが正しいと思われるが，慣例に従った．

9.1 第4アンモニウム塩の生成反応

pyridine を methyl iodide と有機溶媒中または無溶媒で反応させると，1-methylpyridinium iodide が結晶として得られる．この反応は脂肪族第3アミンとハロゲン化アルキルから第4アンモニウム塩を形成する反応と同じである．



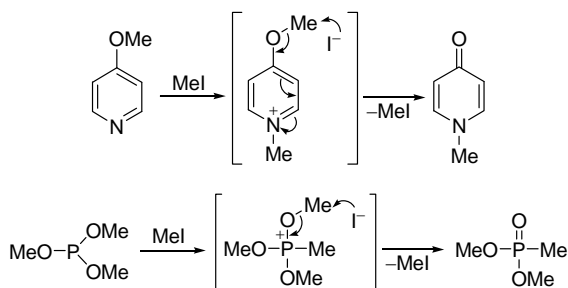
環内窒素原子の塩基性が相対的に大きいモノアジンは，ハロゲン化アルキルやジアルキル硫酸で効率よく *N*-アルキル化される．しかし，塩基性の小さいジアジンやアズール，たとえばイソキサズールやピリミジンの *N*-アルキル化は，ハロゲン化アルキルと封管中加熱するか，Meerwein 試薬 (Et₃O⁺BF₄⁻) や HClO₄-*t*-BuOH などの強力なアルキル化試薬を用いることで達成される．



第4アンモニウム塩の生成反応は、一般的には環内窒素原子の塩基性が大きいほど進行しやすいといえるが、厳密には第4アンモニウム塩形成の速度と原料塩基の pK_a 値とは一致しない。次に示すピリジン同族体の *methyl iodide* によるメチル化の相対速度から、第4アンモニウム塩の生成反応は、環内窒素原子の α 位置換基の立体障害を受けていることが明らかである。

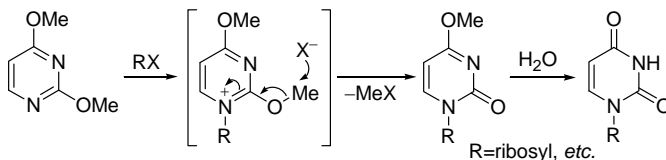
pK_a	5.25	5.97	6.03	6.8	5.83	5.76
Krel.	1.0	0.47	2.27	0.042	0.072	0.0002

α 位や γ 位にメトキシル基を持つ含窒素芳香6員環化合物を *methyl iodide* と反応させると、メチル基が酸素原子から窒素原子へ移動したような、一見転位を思わせる結果が得られる。しかし、この反応は分子間反応であり、一旦形成された第4アンモニウム塩のメトキシル基の C-O 結合が開裂して成績体を与えるものであり、垂リン酸エステルの Michaelis-Albusov 転位と類似の経路をとる反応である。事実、メチル体以外のハロゲン化アルキルを用いれば、異なったアルキル基が窒素原子に結合した成績体を得られる。



この性質を巧みに利用したのが、Hilbert-Johnson の *N*-置換ウラシル合成法である。たとえば、2,4-dimethoxy-1-alkylpyrimidinium iodide から 1-methyluracil を選択的に合成できるため、この方法は核酸誘導体の合成に多用されている。ただし、現在は、2,4-dimethoxypyrimidine よりも反応性の高い 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine を用い

る改良法が主流となっている。

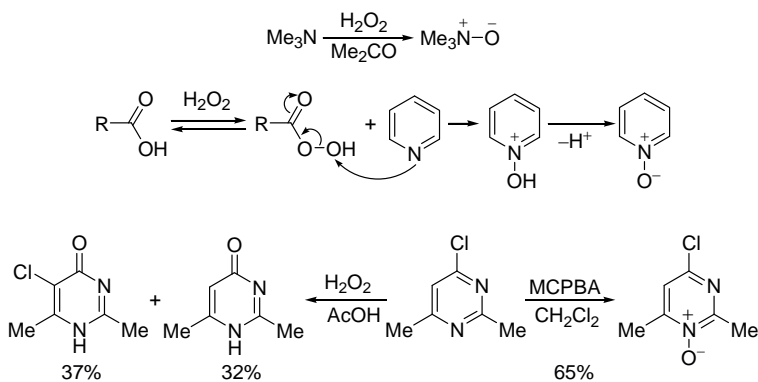


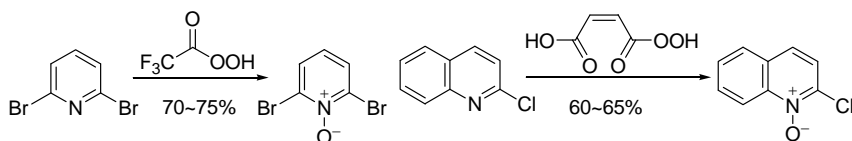
9.2 *N*-オキシドの合成

9.2.1 環内窒素原子の酸化による合成 (direct *N*-oxidation)

脂肪族第3アミンをアセトン中 H_2O_2 と反応させると, *N*-オキシドが生成する. ピリジンやキノリンのようなヘテロ芳香環化合物は, この条件では変化しないが, 適当な溶媒中で有機過酸で酸化すると, *N*-オキシドになる. この反応は環内窒素原子の孤立電子対の過酸の水酸基または解離して生成したヒドロキシカチオンに対する求核反応であり, その反応速度は環内窒素原子の塩基性に原則的には依存するので, 第3アミンの反応という視点からは, 脂肪族第3アミンと π 欠如系母核との間には本質的差異はない.

一般に, カルボン酸と H_2O_2 との間には, 次に示す平衡が存在するため, 酢酸を溶媒として第3アミンを H_2O_2 と加熱する方法でも, *N*-オキシドが得られる. この条件は大量合成に適した手段であるが, 一種の加水分解条件であるため, 加水分解されやすい置換基を持つ化合物には適用できない. このような場合には MCPBA や mono-permaleic acid を用いる方法が好結果を与える. また, 環内窒素原子の塩基性が小さい場合は, 強い電子求引基を持つ有機過酸, たとえば trifluoroperacetic acid を用いると反応が円滑に進行する.



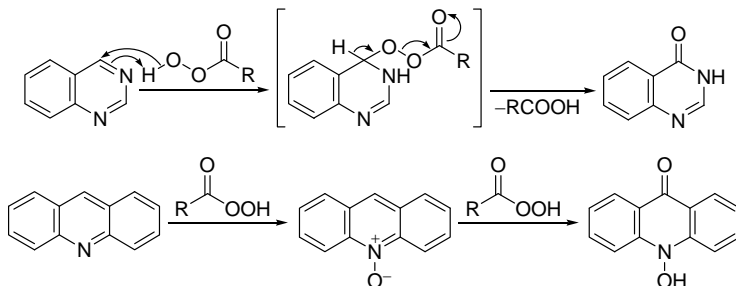


過酸による *N*-オキシド形成反応では、第4アンモニウム塩形成反応に比べ、大きな立体障害は認められない。たとえば、下に示すように、 π 欠如系母核物質の methyl iodide による *N*-メチル化と perbenzoic acid による *N*-オキシド化の2次反応速度 ($10^3 \times l/mol/sec$) を比較すると、ペリ位の水素原子の立体障害が、*N*-メチル化では大きいのに対し、*N*-オキシド化ではほとんど認められない。

<i>N</i> -methylation	0.36	-	0.042	0.5	0.041
<i>N</i> -oxidation	5.3	5.9	-	5.8	3.3

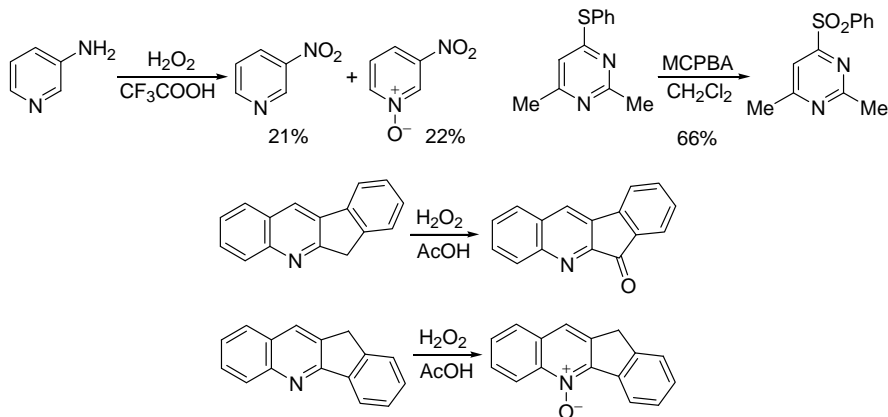
N-メチル化および *N*-オキシド化の2次反応速度定数

一方、有機過酸からプロトンが解離して生じるアニオンは、ヘテロ芳香環の C=N 結合に付加する性質を持つので、quinazoline では *N*-オキシド化条件で *N*-オキシドが生成しないで炭素原子が酸化される。また、*N*-オキシドの形成により、環内 C=N 結合の分極はさらに高まるので、acridine のように生成した *N*-オキシドに、さらに過酸が付加して環状ヒドロキサム酸（この場合はそのビニローグ）が生成することもある。ただし、このような副反応は共有水和の起こりやすい部位 (p.124 参照) でのみ起こる。



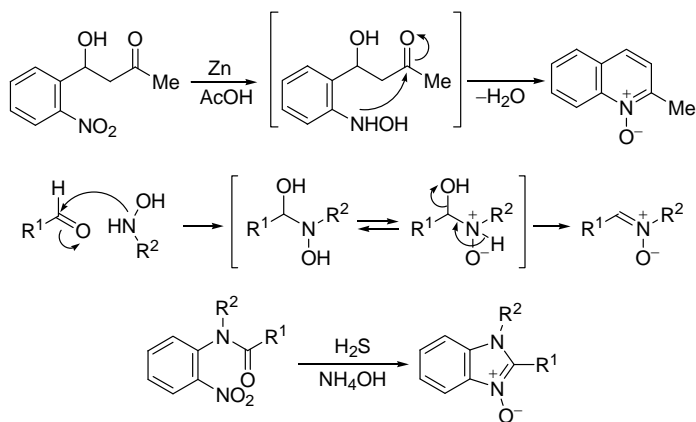
また、酸化されやすい置換基が存在する場合は、その置換基が先に酸化されて電子求引基となり環内窒素原子の塩基性を低下させるため、*N*-オキシドが得られない

こともある。ピリジンの α 位に活性なメチレン基を持つ化合物は、メチレン基がカルボニル基に酸化されるため、*N*-オキシドを生成せず、相対的に不活性なメチレン基を持つ異性体ときわだった対照を示している。



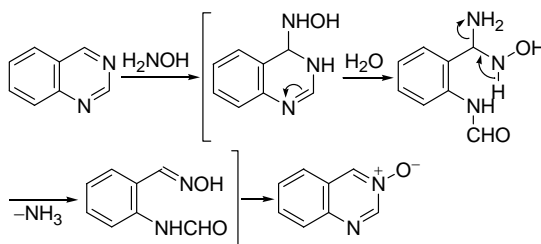
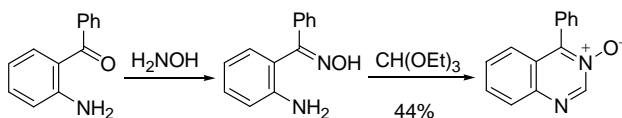
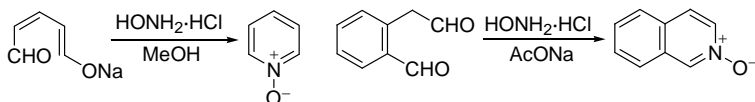
9.2.2 閉環反応による合成

methyl 2-hydroxy-2-(*o*-nitrophenyl)ethyl ketone を酢酸中 Zn で還元すると、中間体のヒドロキシルアミノ体が脱水環化し、2-methylquinoline 1-oxide が得られる。このようにヒドロキシルアミノ基とカルボニル基との縮合により *N*-オキシド基が形成される反応は、アルデヒドと *N*-置換ヒドロキシルアミンからのアルドニトロン生成と対応する。次に示すベンズイミダゾール 1-オキシドは第 3 アミンの直接酸化では生成しないので、この閉環法が合成法として意味を持つ。



一方、閉環に都合のよい構造を持つカルボニル化合物を NH_3 の代わりに NH_2OH と反応させると、*N*-オキシドが生成する。たとえば、次のような pyridine 1-oxide や isoquinoline 2-oxide の合成が知られている。同様に、2-aminobenzophenone oxime をアシル化して閉環すると、2-置換 4-phenylquinazoline 3-oxide が生成する。

さらに、quinazoline を NH_2OH と反応させると、 NH_3 の発生を伴って quinazoline 3-oxide が生成する。この反応は、2, 4 位無置換キノゾリン 3-オキシドの合成法として利用されているが、この経路中の再閉環の反応もオキシムを経由する閉環である。



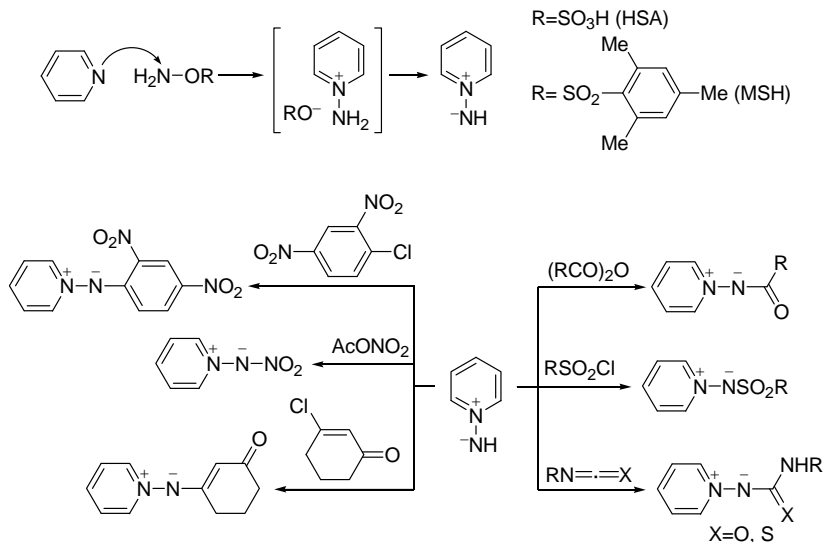
このような閉環による *N*-オキシドの合成は、直接酸化が副反応により困難な化合物の合成に用いられる。また、この方法は複数の環内窒素原子を持つヘテロ環の位置確定的モノ *N*-オキシドの合成にも有効である。

9.3 *N*-イミンの合成

9.3.1 環内窒素原子のアミノ化による合成

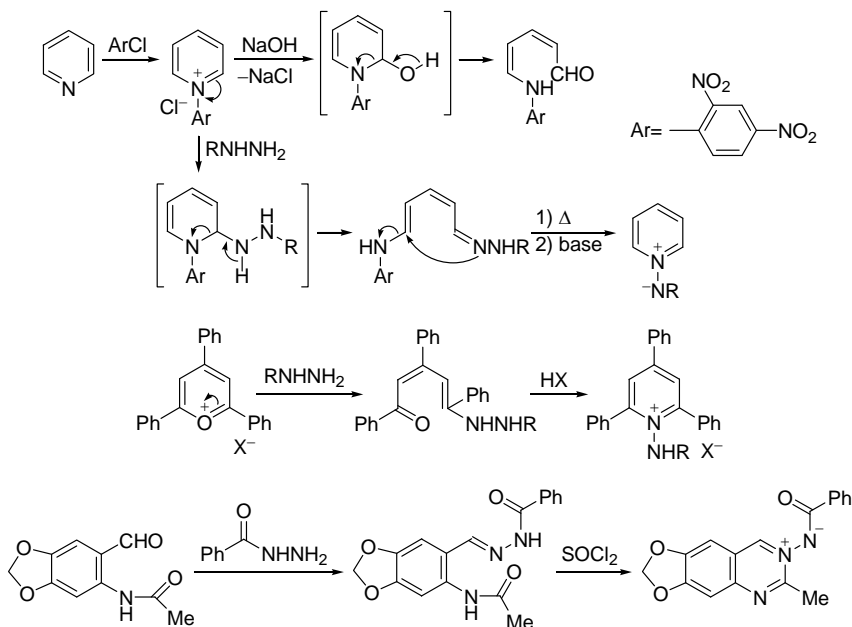
含窒素ヘテロ芳香環化合物をアミノ化する方法は、*N*-オキシド合成の直接酸化に対応する方法であり、最も一般的 *N*-イミン合成法である。アミノ化試薬には hydroxylamine *O*-sulfonic acid (HSA) と *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) と

がよく用いられる。HSA は入手容易なため大量合成に適しているが、アミノ化力が弱い欠点がある。これに対し、MSH は直接法で *N*-オキシドが生成するほとんどの含窒素ヘテロ芳香環化合物で *N*-アミノ化が進行し副反応も少ないので、適用範囲の広い *N*-アミノ化試薬である。 *N'*-無置換 *N*-イミンは一般に不安定なため、単離せずに次の反応に使用するが、安定な誘導体に導いたうえで、次の反応に利用する。

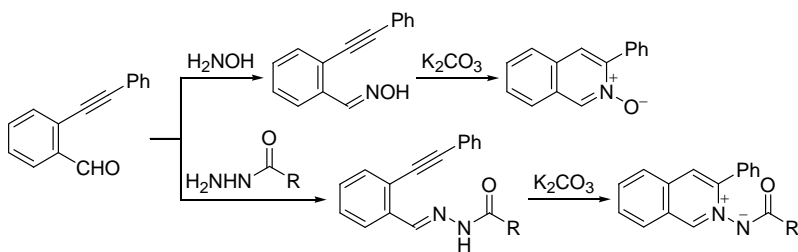


9.3.2 閉環反応による合成

pyridine と 2,4-dinitrochlorobenzene とから生成する第4アンモニウム塩を NaOH で処理すると、ヒドロキシアニオンの求核的付加により開環するが (p.186 参照), これをモノ置換ヒドラジンと反応させると開環-再開環し、*N'*-置換ピリジン 1-イミンが生成する。この反応は前節で述べたオキシムからの *N*-オキシド合成に対応する反応である。また、下に示すピリリウム塩からのピリジン 1-イミンの生成あるいはアシルアミノベンズアルデヒドヒドラゾンからのキナゾリン 3-イミンの生成も同様の反応である。



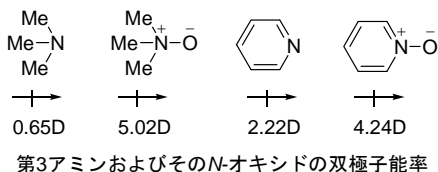
o-エチルベンズアルデヒドはホモフタルアルデヒドの合成等価体であり、これを NH_2OH を用いてオキシム経由で閉環すると、イソキノリン 2-オキシドが、アシルヒドラゾン経由で閉環するとイソキノリン 2-イミンが生成する。これらの反応は合成法としても意味があるが、*N*-オキシド合成と *N*-イミン合成の類似性を示す例でもある。



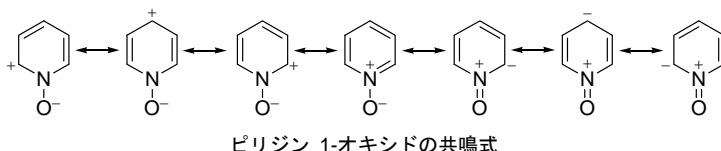
9.4 *N*-オキシドの求電子置換反応

1940年、Linton は trimethylamine *N*-oxide および pyridine 1-oxide の双極子能率を測定し次に示す値を得た。この実験結果の重要な点は、trimethylamine と trimethylamine *N*-oxide の双極子能率の差が 4.37 D であるのに対し、pyridine と pyridine 1-oxide では、

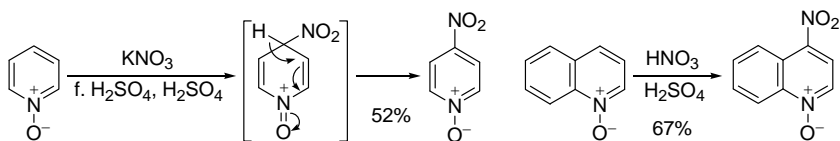
その差が 2.02 D と小さいことである。この事実はピリジンでは *N*-オキシド基から環にある程度の電子の流れ込み (back donation) が起こっていること、すなわち、環内窒素原子の電子求引性が *N*-オキシド基によりある程度弱められていることを示す。



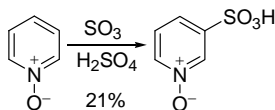
pyridine 1-oxide のこの状態を共鳴式で表わせば次のようになり、この共鳴式は α 位や γ 位が求電子試薬の攻撃を受けうることを示唆する。



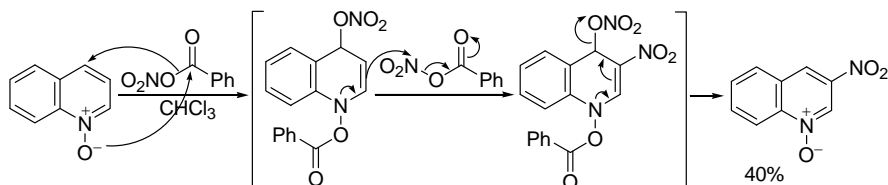
事実、pyridine 1-oxide を $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ 中 120°C に加熱すると 4-nitropyridine 1-oxide が生成する。quinoline 1-oxide は少し穏やかな条件 (70°C) でニトロ化され 4-nitroquinoline 1-oxide を与える。これらの結果は *N*-オキシド基の電子効果を実験的に証明したものであると同時に、その後の *N*-オキシドの化学の発展を促す要因ともなった。なお、*N*-オキシドは塩基性を持つが、ニトロ化される化学種は化学平衡の結果として、系内に存在するプロトン化されていない中性分子と考えられる。



pyridine 1-oxide をスルホン化すると、4位ではなく3位に反応が起こるが、この反応はプロトン化された化学種が反応すると考えれば説明できる。したがって、ピリジンやキノリンを *N*-オキシドに誘導することは4位ニトロ化を可能にはしたが、その他の芳香族求電子反応が起こるほどには活性化しない。



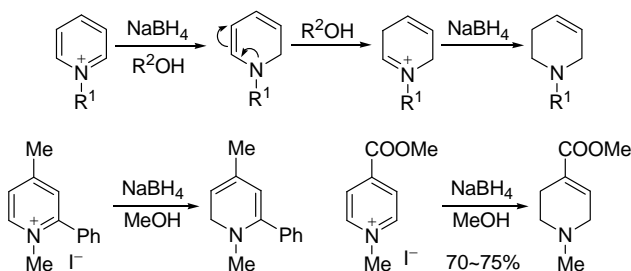
なお, quinoline 1-oxide を benzoyl nitrate でニトロ化すると 3-nitroquinoline 1-oxide が得られるが, この反応は benzoyl nitrate が quinoline 1-oxide に求核付加して生成したエナミンに対するニトロ化である。



9.5 求核付加反応

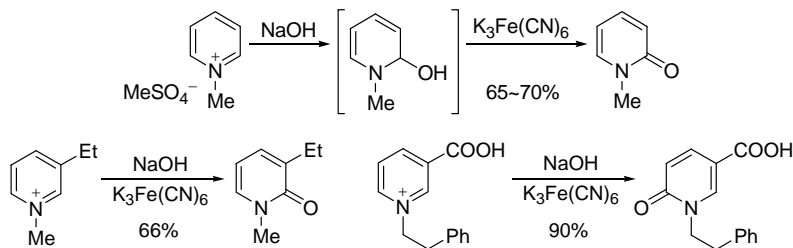
9.5.1 第4アンモニウム塩の求核付加反応

第4アンモニウム塩の形成により生じる正電荷は, 環内窒素原子の α 位, γ 位の電子密度を減少させるため, アニオンの求核付加が起こりやすくなる. すなわち, ピリジン同族体の第4アンモニウム塩は NaBH_4 の還元でジヒドロ体またはテトラヒドロ体まで還元される. 電子求引基を持たないピリジンは, NaBH_4 や LiAlH_4 に比較的稳定であり, ジヒドロ体への還元は4級化により容易になる. なお, ジヒドロ体のテトラヒドロ体への還元はエナミンの還元と考えればよい.

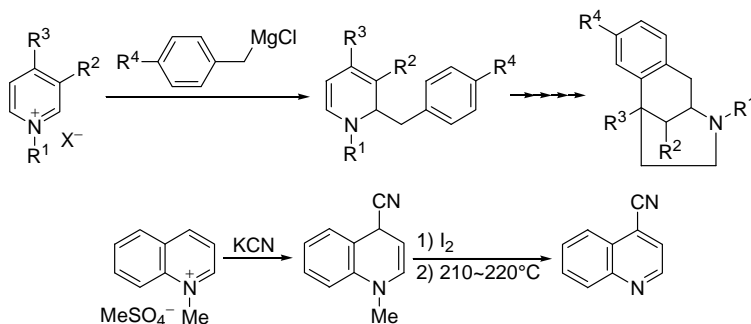


第4アンモニウム塩へのヒドロキシアニオンの付加は, 前章で説明した共有水に対応する反応であるが (p.125 参照), 1-methyl-2-pyridinium 塩をアルカリ性で $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ と反応させると, この付加体が酸化され, 1-methyl-2-pyridinone が生成する. なお, この反応はアルカロイド母核合成によく利用されるため, 3位置換体の酸

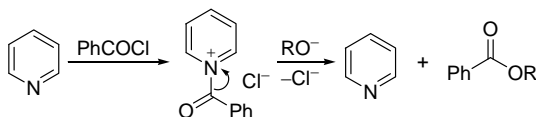
化の位置選択性が詳細に検討されている。

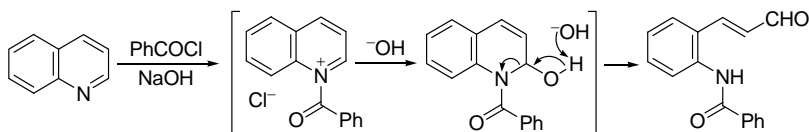


これらのことから明らかなように、求核付加反応に対し活性が乏しく Grignard 試薬と反応しないピリジンも、第4アンモニウム塩になると円滑に反応する。たとえば、ピリジニウム塩と塩化ベンジルマグネシウムとの反応はベンゾモルファン型鎮痛薬の合成法のひとつとして実際に用いられている。同様に、1-methylquinolinium 塩は KCN と反応して 1,4-付加体を与え、この付加体を I₂ で酸化すると、quinoline-4-carbonitrile が生成する。このように第4アンモニウム塩では α 位、 γ 位の求核試薬に対する付加活性が著しく上昇するのが特徴である。

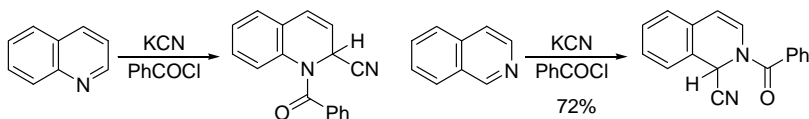


ピリジン中 benzoyl chloride によるアミンやアルコールのベンゾイル化は合成化学の常法である。この反応は *N*-ベンゾイルピリジニウム塩が生成することから始まる。一方、quinoline を NaOH 存在下 benzoyl chloride と反応させると、開環して、2-benzoylaminocinnamaldehyde が生成するが、これは quinoline が求核付加に対して pyridine より反応性が大きいためである (p.137 参照)。

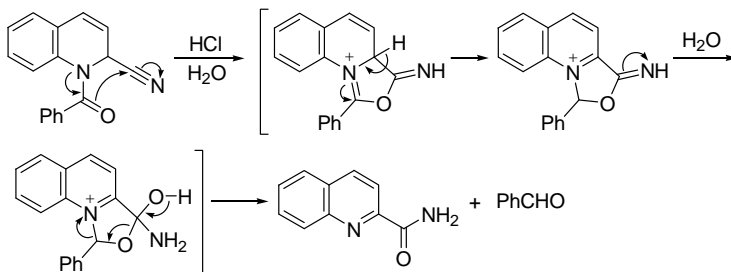




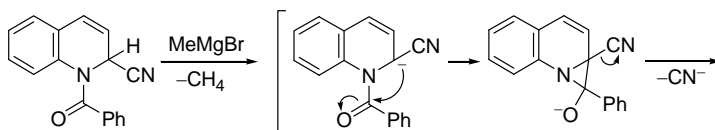
これに対し, quinoline をシアニドイオンの存在下 benzoyl chloride と反応させると, 開環は起こらず, 安定なシアン付加体が得られ, isoquinoline でも同様な反応が起こる. この反応を Reissert 反応と呼び, 付加体を一般に Reissert 体という.

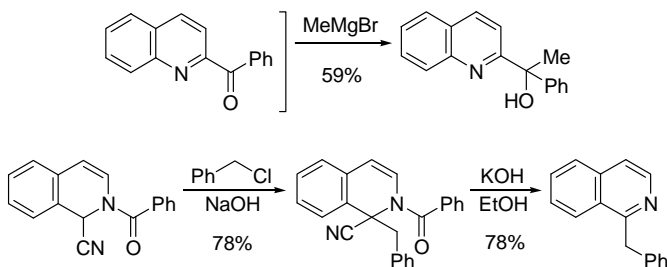


quinoline Reissert 体を水酸化アルカリで処理すると, quinoline を再生するが, 酸で処理すると benzaldehyde とともに quinoline-2-carboxamide が生成する. この反応は下に示すような 3 環性中間体を経由して進行することが明らかとなっている.



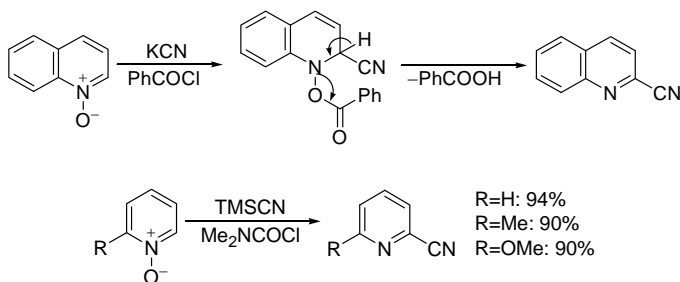
一方, Reissert 体のメチン基はシアノ基の電子求引効果により電子密度が減少しているため, このメチン基の水素原子は塩基により引き抜かれる. たとえば, quinoline Reissert 体を Grignard 試薬と反応させると, 下に示す経路を通りキノリンカルビノールが生成する. また, isoquinoline Reissert 体のメチン基は, ベンジル位のためキノリンの場合よりも大きな酸性を持っているので, この部位のアルキル化は合成化学的に有効な手段であり, ベンジルイソキノリン型アルカロイド合成にしばしば用いられる (p.218 参照).



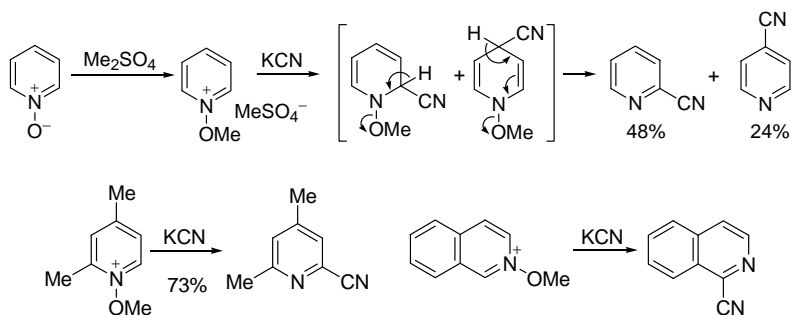


9.5.2 *N*-オキシドの求核付加反応

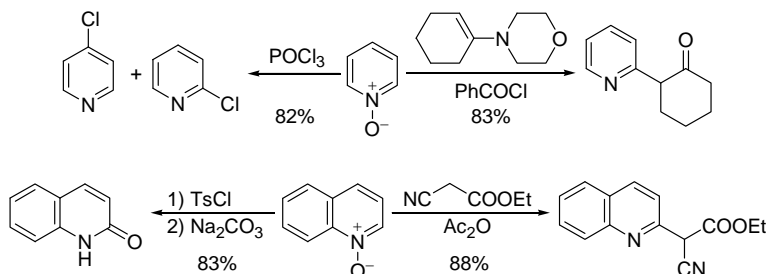
N-オキシドも第4アンモニウム塩と同様、 α 位、 γ 位への求核付加に高い反応性を持つが、N-O結合が切断されやすいため、脱離を伴って芳香族成績体を与えるのが第4アンモニウム塩との大きな違いである。すなわち、キノリンやイソキノリン *N*-オキシドを Reissert 反応と同じ条件で反応させると、生成した付加体から benzoic acid が脱離し 2-シアノ体が生成する。この反応は Reissert 反応を *N*-オキシドに応用した Henze の名を付して Reissert-Henze 反応とも呼ばれ、 π 欠如系 α -シアノ体の合成法として利用される。ピリジン *N*-オキシドはこの反応条件下では一般に α -シアノ体を生成しないが、trimethylsilyl cyanide を用いると反応が円滑に進行する。



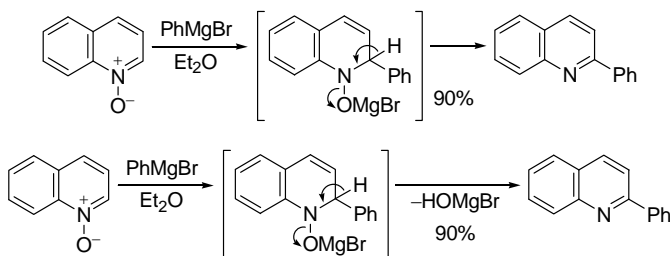
pyridine 1-oxide を dimethyl sulfate と反応させ *N*-メトキシピリジニウム塩とし、これに KCN を反応させると pyridine-2-carbonitrile と pyridine-4-carbonitrile とが生成する。この反応は上記 Reissert-Henze 反応に類似し、*N*-メトキシル基が脱離基となる。この反応はかなり一般性があるものの、位置選択性に乏しいため、たとえば 4,6-dimethylpyridine のように反応点が限定されている場合にも、合成的利用価値がある。



Reissert-Henze 反応の拡張として, アシル化試薬存在下 *N*-オキシドとハロゲンアニオン, 水酸イオンあるいはカルボアニオンを含む求核性炭素化合物とを反応させ, 求核付加(脱離)を経て, 主に α 位置換体を合成する手法がある. この反応はジアジンやアゾールを含め実例は多いが, 機構的には Reissert-Henze 反応と同じであるので, モノアジンの例を示すにとどめる.

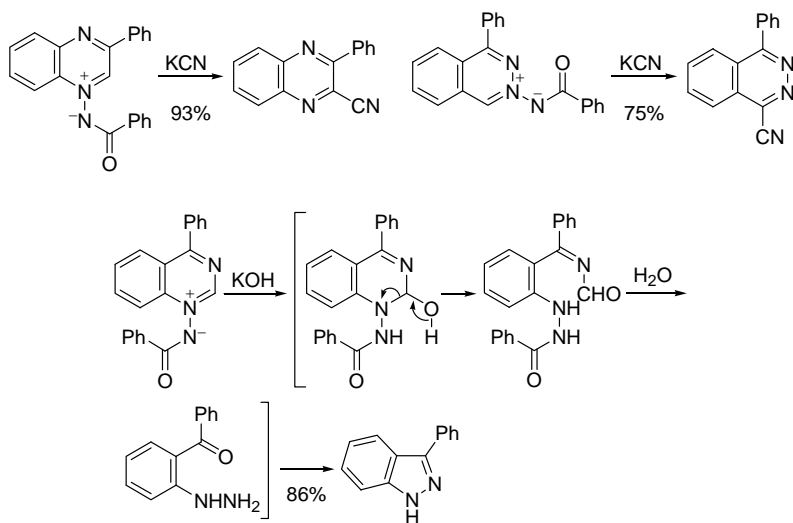


なお, quinoline 1-oxide と Grignard 試薬との反応も 1 分子の試薬が Lewis 酸として, もう 1 分子の試薬が求核剤として反応すると考えれば, この型の反応として分類することができる. 単環化合物の *N*-オキシドに対する Grignard 試薬の反応は環が開裂するケースが多いが, ピリダジンの例をあげるにとどめる.



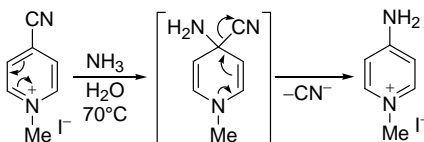
9.5.3 *N*-イミンの求核付加反応

モノアジン *N*-イミンは求核試薬に比較的安定であるが、ベンゾジアジン *N*-イミンでは下に示すように *N*-オキシドと同様の反応が起こる。ただし、母核の構造や求核試薬の種類によって開環—再開環が起こることもある。



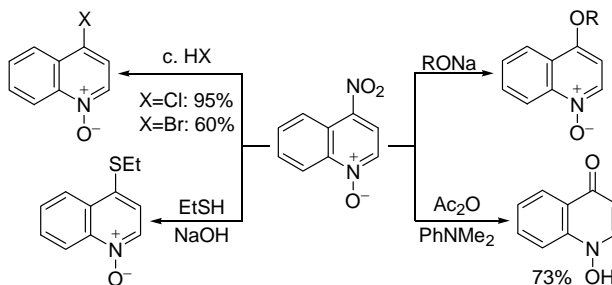
9.6 求核置換（付加—脱離）反応

ハロゲンやスルホニル基などの脱離基が π 欠如系ヘテロ芳香環の α 位や γ 位に存在すると、Meisenheimer 型中間体を經由する求核置換反応が起こることはすでに述べた (p.139 参照)。この Meisenheimer 型中間体は *N*-アルキル基や *N*-オキシド基が存在すると、より安定になるので、第4アンモニウム塩や *N*-オキシドでは求核置換反応が円滑に進行する。たとえば、pyridine-4-carbonitrile は NH_3 水溶液とは反応しないが、第4アンモニウム塩は4-アミノ体を生成する。また、4-chloroquinoline と 4-chloroquinoline 1-oxide とについて piperidine との擬1次反応速度 ($l/\text{mol}/\text{sec}$, 70%EtOH, 100°C) を比較すると、*N*-オキシド基が求核置換反応を大きく促進していることが明らかである。



4-chloroquinoline 1-oxide: 1.01×10^3	4-chloroquinoline: 0.039×10^3
---	--

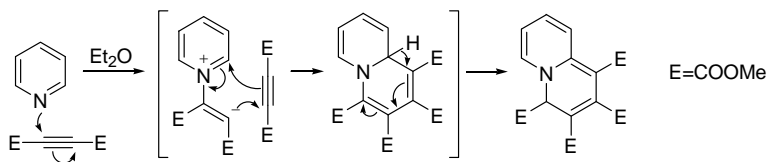
quinoline 1-oxide のニトロ化で得られる 4-ニトロ体がキノリン誘導体の合成原料として重要なのは、単にニトロ基の性質が利用できるだけでなく、次の図に示すようにニトロ基が脱離基となる求核置換反応が円滑に進行するからである。

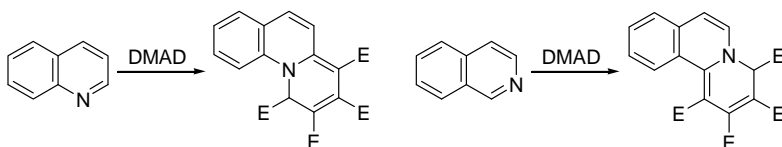


9.7 付加環化反応

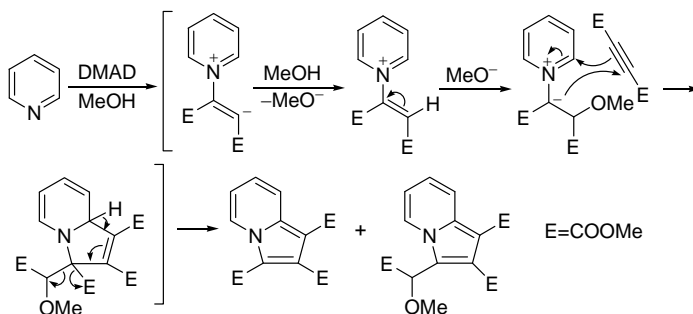
9.7.1 アセチレンジカルボン酸との付加環化反応

pyridine と DMAD とをエーテル中反応させると、1 : 2 付加体であるキノリジンが得られる。この反応では次に示すように、1 : 1 付加体に DMAD が反応して生じた 1 : 2 付加体が熱に不安定なため、異性化して最終成績体になる。quinoline や isoquinoline も pyridine と同様に DMAD と反応し 1 : 2 付加体を生成する。

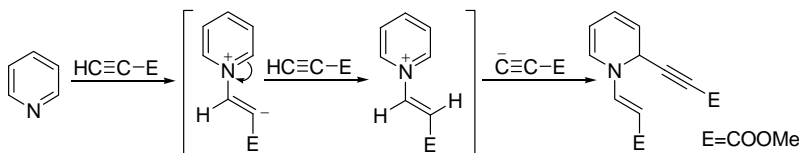




pyridine, quinoline, isoquinoline と DMAD との反応は複雑で、溶媒により生成物が異なる。たとえば、pyridine と DMAD との反応を MeOH 中に行なうと、2 種のインドリジン誘導体が捕捉される。この反応では最初に生成する双性イオン構造の 1 : 1 付加体が溶媒からプロトンを引き抜き、次いでメトキシアニオンが Michael 付加し、以下図に示すように反応が進行する。



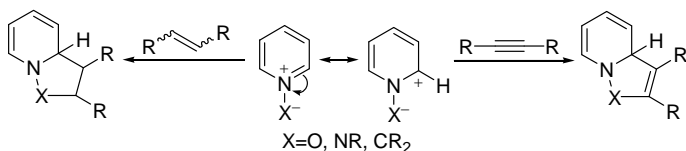
methyl propiolate と pyridine との反応では、methyl propiolate の末端の水素原子が 1 : 1 付加体に移動して生じたカルバニオンが 1 : 1 付加体の α 位を攻撃し、1,2-ジヒドロピリジンが生成する。したがって、 π 欠如系母核物質と DMAD との反応は、基本的に環内窒素原子が DMAD の三重結合に攻撃し、第 4 アンモニウム構造の双性イオンが生成することから開始される。



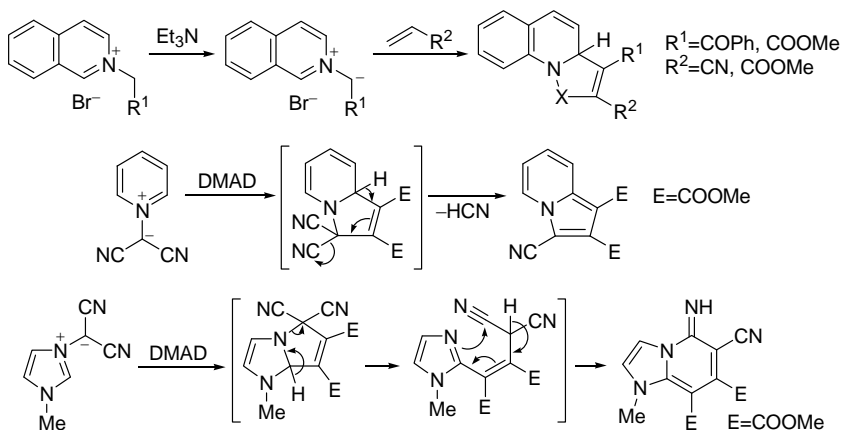
9.7.2 オレフィンおよびアセチレンとの付加環化反応

含窒素ヘテロ芳香環の第 4 アンモニウム塩を塩基で処理して生成する *N*-イリドは、対応する *N*-オキシドや *N*-イミンと等電子構造であり、共鳴により 1,3-双極子としての性質を示す。したがって、適当なアルケンやアルキンをこれらに反応させると基本的には一次付加体が生成する。しかし、この一次付加体は一般に不安定なものが多く、種々の二次的反応により最終成績体となる。二次的反応としては脱水素反応

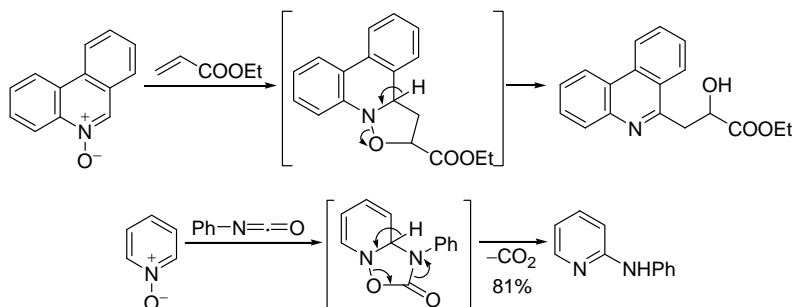
による芳香化, 転位反応, *N*-X 結合の開裂などがある。

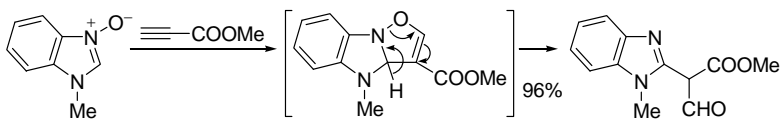


ピリジン型窒素原子を持つヘテロ芳香環化合物を, 電子求引基を持つハロゲン化アルキル, たとえば, α -ハロケトンや α -ハロエステルで *N*-アルキル化し, 次いで塩基で処理すると *N*-イリドが生成する。これにオレフィンやアセチレンを反応させるとインドリジンが生成する。アゾールの *N*-イリドから生成した一次成績体は不安定で開環-再開環することが多い。

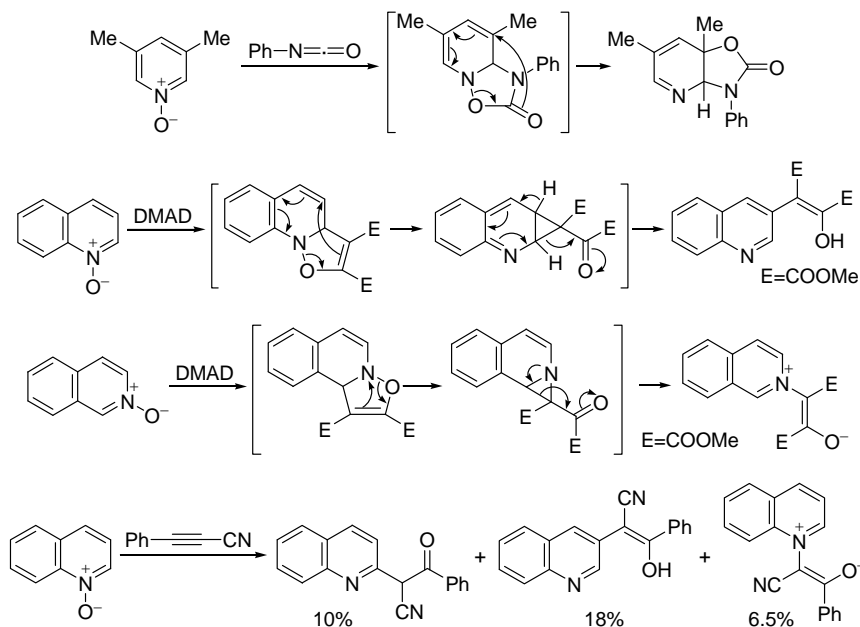


N-オキッドとオレフィン, アセチレンまたはイソシアナートとの反応は, 次の例からも明らかのように, *N*-オキッド基の α 位への官能基導入のひとつの方法として用いられてきた。

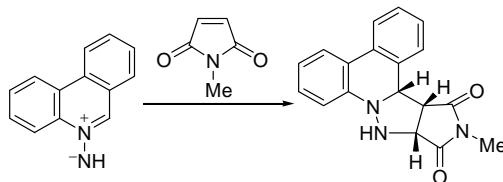


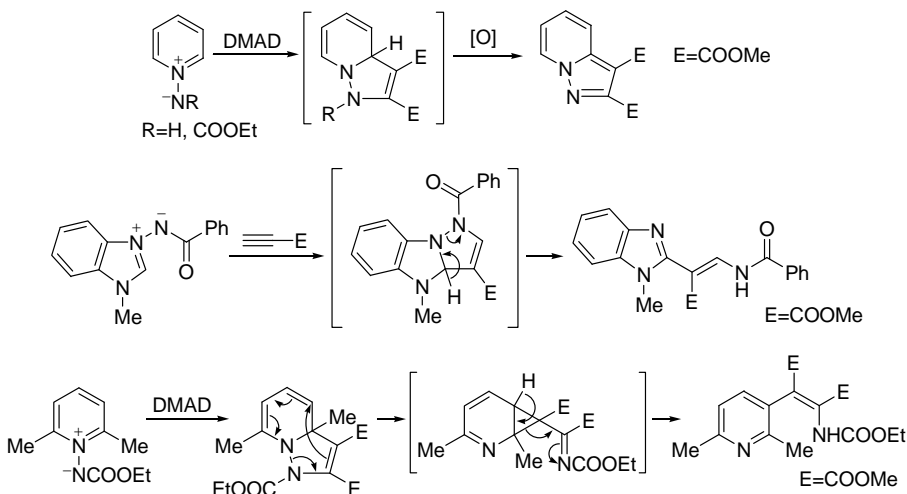


しかし、この反応は環の種類、環上の置換基の種類や有無、アルケンやアルキンの置換基の種類などによって、一次付加体からシグマ転位反応を経て種々の成績体に移行する。さらに、一次付加体の開裂およびそれに続く転位反応に基づく成績体がひとつの基質から生成することもある。



N-イミンも *N*-オキシドと同様に不飽和化合物と環状付加するが、一次付加体が酸化されて芳香化し、縮環ピラゾールを生成しやすいことが *N*-オキシドとの違いである。もちろん、*N*-*N* 結合の開裂や転位反応も起こる。

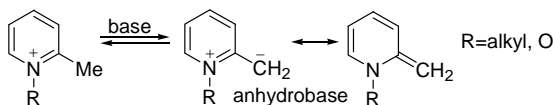




9.8 側鎖の反応

9.8.1 脱離を伴わないアルキル基の反応

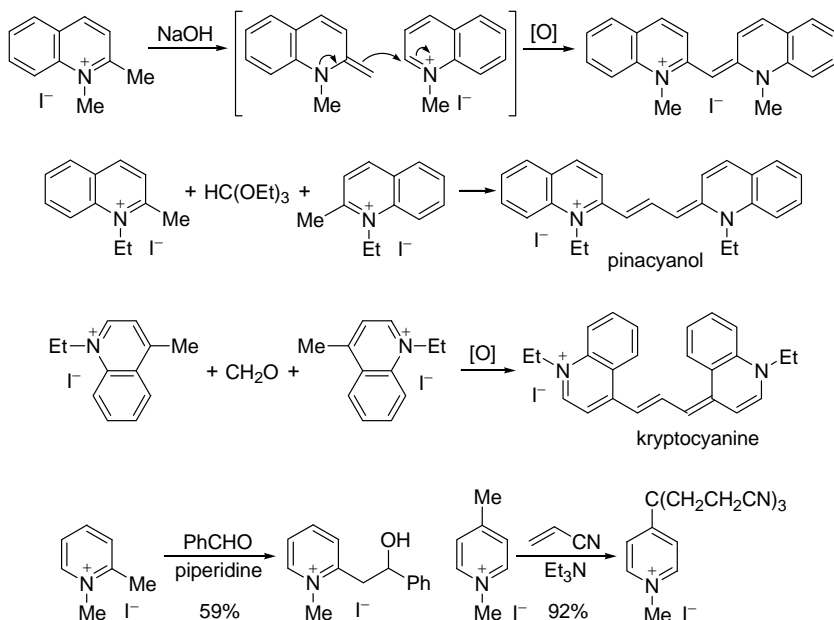
π 欠如系母核の α 位, γ 位アルキル基の水素原子は, プロトンとして解離できるため, 生成するカルボアニオンの求核性を利用して, 側鎖誘導体の合成ができることは第7章で述べた (p.153 参照). この系の環内窒素原子を *N*-アルキル化または *N*-オキッド化すると, 窒素原子が正電荷を持つので α 位, γ 位のアルキル基の求核性はさらに上昇する. このことは α 位や γ 位に脱離しうる水素原子を持つアルキル置換第4アンモニウム塩や *N*-オキッドと塩基との反応で生じる“anhydrobase”の共鳴式から明らかである.



“anhydrobase”は通常不安定で単離, 精製できないが, 環状エナミンであるためその反応性を利用する合成が可能である. たとえば, 1,2-dimethylquolinium iodide と quolinium iodide とを塩基の存在下で加熱すると, 前者から生成した“anhydrobase”が後者の C=N 結合に付加し, 次いで酸化され最終生成物となる. また, 1,2-dimethylquolinium iodide または 1,4-dimethylquolinium iodide を ethyl orthoformate または formaldehyde と縮合させると, 3 個の共役メチン鎖で連結された化合物が生成する. これら

はシアニン色素と呼ばれる有色の化合物であり、可視光線により励起状態になり、そのエネルギーをハロゲン化銀に伝える性質があるので、写真乳剤に加え増感剤として利用されている。

その他、第7章で述べた活性メチル基の反応は第4アンモニウム塩にすると、より穏やかな条件下で進行する。

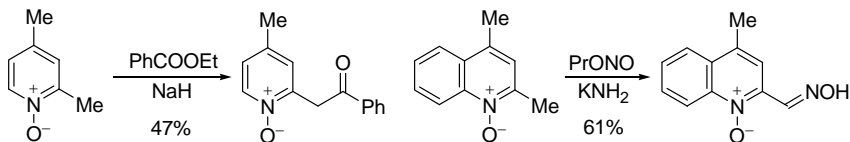


N-オキシドのメチル基の反応性は第4アンモニウム塩のそれよりは劣るが、特徴的なことは、*N*-オキシド基の効果が γ 位メチル基よりも α 位メチル基により強く認められることである。アルカリ性条件下での重水素交換反応速度から、メチル基の水素原子の酸性を測定する方法については既に述べたが (p.152 参照)、下に示す 2-methylpyridine のメチル基の重水素交換速度を 1 とするモノメチルアジン *N*-オキシドの相対速度から、*N*-オキシド基が α 位メチル基をより活性化していることは明らかである。

したがって、2,4-dimethylpyridine を塩基存在下に ethyl benzoate と反応させると、4位メチル基がアシル化されるが (p.154 参照)、*N*-オキシドでは逆に 2位メチル基がアシル化される。同様に、2,4-dimethylquinoline 1-oxide をニトロソ化すると 2-アルドキシムが得られる。

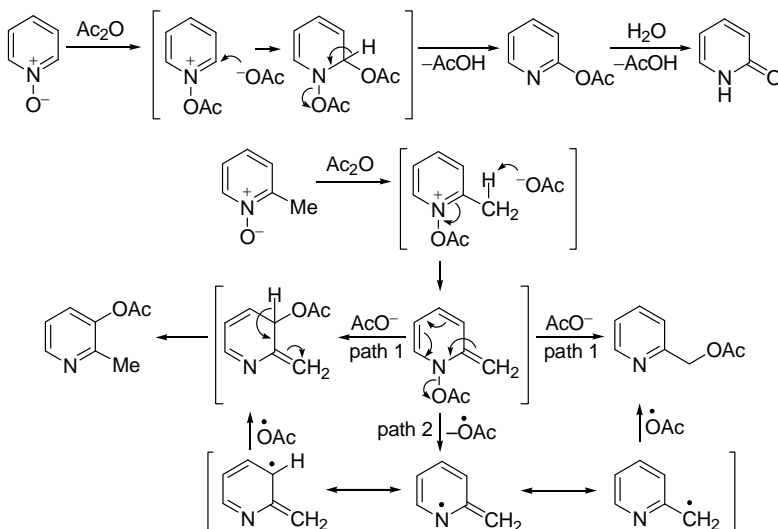
モノメチルアジン*N*-オキッドの重水素交換反応の相対速度

2-Me-pyridine 1-oxide	1×10^5	2-Me-quinoline 1-oxide	1×10^5
4-Me-pyridine 1-oxide	6×10^4	4-Me-quinoline 1-oxide	6×10^4

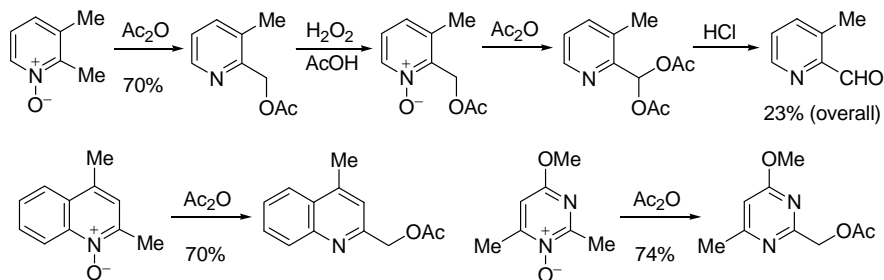


9.8.2 脱離を伴うアルキル基の反応

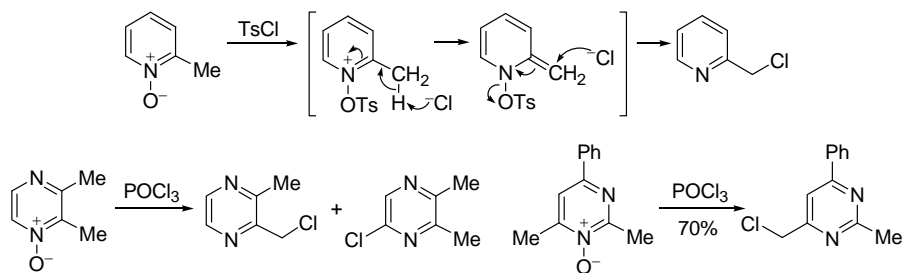
pyridine 1-oxide を Ac_2O と加熱すると 2-pyridinyl acetate を経て 2-pyridinone が生成する。これに対し、この反応を 2-methylpyridine 1-oxide で実施すると、付加-脱離型の反応はほとんど起こらず、*N*-オキッド基の脱離を伴いながらメチル基と 3 位へのアセトキシル化が起こる。前者の反応はイオン機構に基づく求核付加-脱離反応であるが (p.189 参照)、後者の反応の機構にはイオン機構 (経路 1) とラジカル機構 (経路 2) とが考えられている。



メチル基のアセトキシル化反応を利用して、2,3-dimethylpyridine 1-oxide から 2 位メチル基を選択的にホルミル基に誘導することができる。さらに、他の π 欠如ヘテロ環にも応用可能であり、しかもジメチル体について位置選択性が明確に認められる場合がしばしばある。



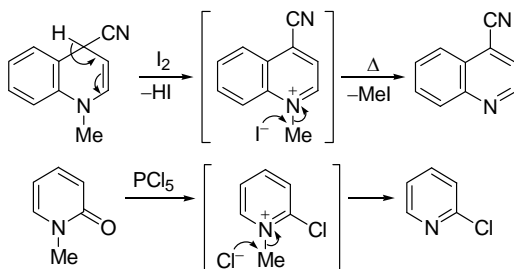
同様に活性部位にメチル基を持つ *N*-オキシドを SOCl_2 , POCl_3 , TsCl などと反応させると、側鎖メチル基のクロル化が起こるが、この反応は次に示すようなイオン機構を通るものと考えられている。この反応も活性部位に対するクロロメチル基の導入法として利用することができる。



このように *N*-オキシド基の脱離を伴う側鎖の反応は、第4アンモニウム塩や *N*-イミンではほとんど見られず、*N*-オキシドの反応のひとつの特徴である。

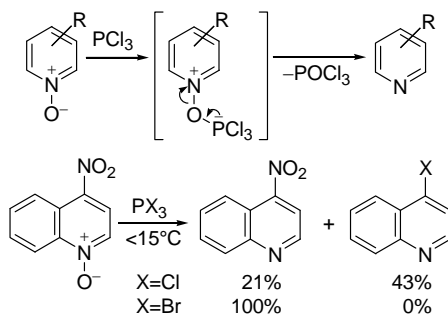
9.9 環内窒素原子に結合している置換基の除去

第4アンモニウム塩の *N*-アルキル基を除去することは容易ではないが、すでに述べたように、1-methylquinolinium 塩と KCN の反応で得られる 1,4-ジヒドロシアノ体を I_2 で酸化すると、quinoline-4-carbonitrile が得られる (p.187 参照)。この反応では methyl iodide が生成するので、まず、1,4-ジヒドロシアノ体が酸化されて第4アンモニウム塩が生成し、*N*-メチル基がヨードアニオンの攻撃により脱離すると考えられる。また、1-methyl-2-pyridinone と PCl_5 とから 2-chloropyridine が生成する反応でも、クロロアニオンの攻撃により中間体の C-N 結合が切断する。



このように第4アンモニウム塩でのC-N結合の切断は特殊な場合が多く、*N*-アルキル基を単に除去する反応は知られていない。これに対し、*N*-オキシド基の除去はかなり容易である。9.5.2項で述べたように、求核付加-脱離反応ではN-O結合の開裂も起こるが、求電子反応や側鎖の反応では、*N*-オキシド基が残る場合が多い。*N*-オキシド基は、本来π欠如系芳香環に置換基を導入する目的で採用された官能基であるので、*N*-オキシド基を除去する方法が研究され、代表的なものにPCl₃などの3価のリソ化合物を用いる方法と接触還元とがある。

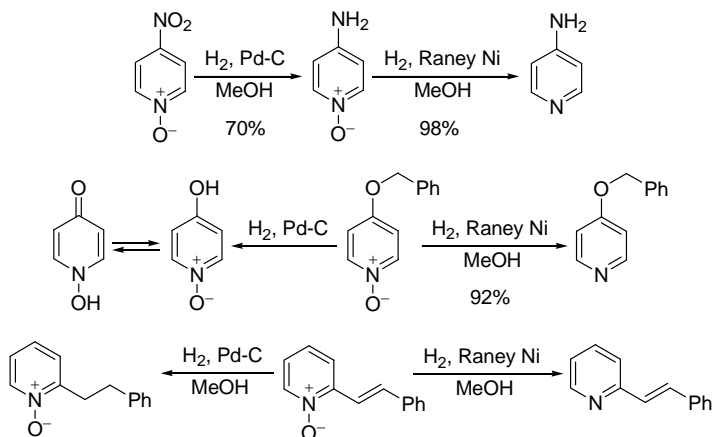
たとえば、ピリジン*N*-オキシドをPCl₃と処理すると、POCl₃の生成とともに*N*-オキシドが還元されてピリジンが生成する。置換基がPCl₃やPOCl₃と反応しない置換基であれば、一般的に用いられる反応である。しかし、PCl₃を用いて4-nitroquinoline 1-oxideを還元すると目的物は僅かしか得られず、4-chloroquinolineが主生成体となる。これは4-ニトロ基が求核付加-脱離反応で置換されやすいためであり、PCl₃の代わりにPBr₃を用いればこの副反応を抑制できる。



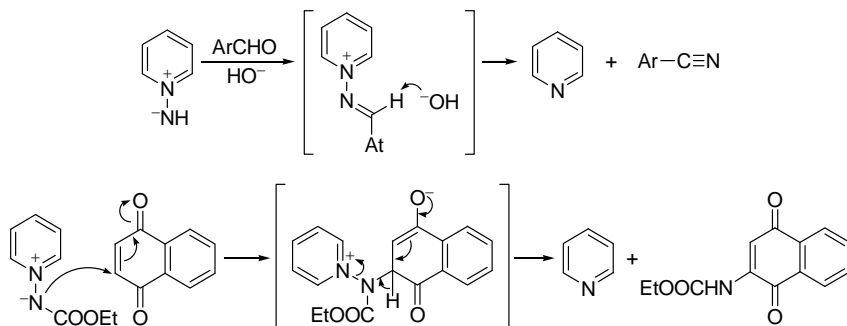
N-オキシド基はPdやPt触媒存在下の常圧接触還元で、原則として還元されるが、その速度は必ずしも大きくない。たとえば、4-nitropyridine 1-oxideをPd触媒下で接触還元すると、ニトロ基が*N*-オキシド基に優先して還元され、4-aminopyridine 1-oxideが生成するが、この条件では次の還元は起りにくい。

これに対し、Ni触媒は*N*-オキシド基に高い親和性を持ち、Raney NiやUrushiara Ni

を用いて還元すると *N*-オキシド基は極めて容易に除去される。たとえば, 4-benzyloxypyridine 1-oxide や 2-styrylpyridine 1-oxide を Raney Ni を用いて接触還元すると, *N*-オキシド基のみが還元的に除去されるのに対し, Pd-C 触媒ではベンジル基やスチリル基の還元が最初にかかる。なお, *N*-hydroxy-4-pyridinone は Pd 触媒では接触還元されないが, Raney Ni を用いると 4-pyridinone を生成する。



N-イミンの N-N 結合の切断を直接の目的とする反応はほとんど知られていないが, 第4アンモニウム塩の場合と同様, 反応中に N-N 結合が開裂する場合がある。なお, *N*-イミンの求核付加-脱離反応で N-N 結合が開裂する例は既に述べた (p.191 参照)。



第10章 ヘテロ環化合物を利用する合成化学

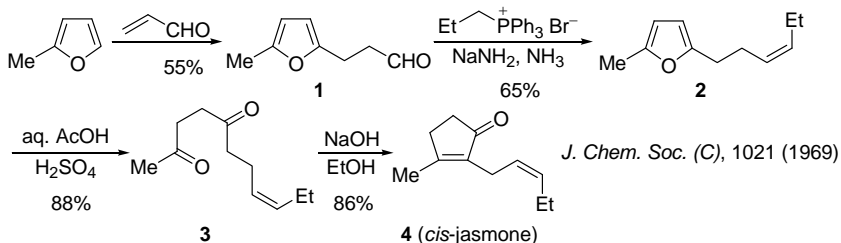
ヘテロ環の化学には合成編や反応編で述べたことのほかに、ヘテロ環化合物を利用して効率のよい合成を行なうという研究分野がある。この分野はヘテロ環化合物を合成材料として扱う場合と、ヘテロ環化合物を反応の触媒、またはヘテロ環が直接反応に関与しない試薬として扱う場合とに別けられる。前者の場合、ヘテロ環ほとんど全部または一部分が目的物に組み込まれるが、後者の場合はヘテロ環部を原則的には再利用される。5員環は6員環より開環し易く利用例も多いので、本章では前者の反応を5員環に限定して説明する。

10.1 フランを利用する合成

ヘテロ環を C-C 結合の形成に利用するという合成化学的見地からながめると、フランが最も多様な応用面を持っており、天然物などの複雑な化合物の合成に利用される。これは反応編で説明したように、フランが飽和および不飽和 1,4-ジカルボニル化合物の前駆体であり (p.90 参照)、かつジエン性が大きいのであるためである (p.83 参照)。

10.1.1 *cis*-Jasmone の合成

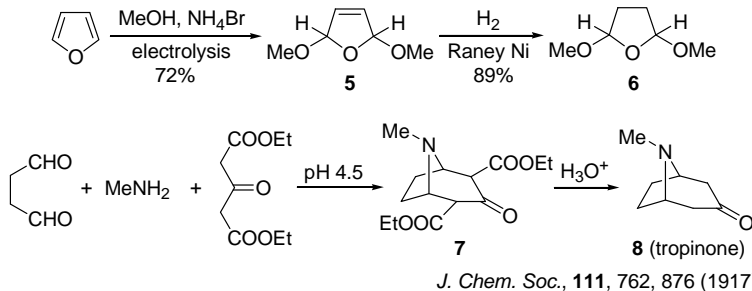
フランが γ -ジケトン等価体としての機能を示した例が、ジャスミンの花の香りの主成分である *cis*-jasmone (**4**) の合成で見られる。すなわち、2-methylfuran を acrolein と反応させると、Michael 付加 (p.102 参照) により、2,5-ジ置換フラン (**1**) が得られ、**1** は Wittig 反応によって *cis*-オレフィン (**2**) へ変換される。**2** を酸で処理し開環すると、 γ -ジケトン (**3**) が生成し、**3** を塩基で分子内アルドール縮合させると **4** が得られる。このように必要な置換基の導入とシクロペンテノン環の構築のために、巧みにフランの反応性が利用されている。



10.1.2 Tropinone の合成

フランの天然物合成への応用の第 2 は、フランの酸化的開環反応で得られる環状アセタール (5) とその還元体 (6) の利用である。

古代より知られているアルカロイドである atropine の分解産物の tropinone (8) は、1902 年に多段階の反応により合成され、それにより atropine の構造が決定された。その後行なわれた succinaldehyde, methylamine および diethyl acetonedicarboxylate を用いる tropinone の一段階合成は、能率のよさと生合成経路を加味している点で評価されている。原料の succinaldehyde が不安定で、その入手が容易でなかったのが唯一の難点ともいえる合成法であったが、この点もフランの電解酸化とそれに続く還元で得られる 6 を用いることによって解決された。

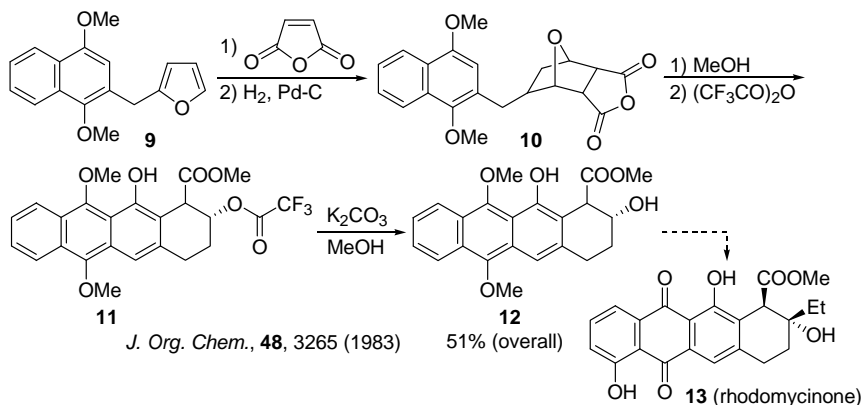


10.1.3 アントラサイクリノンの合成

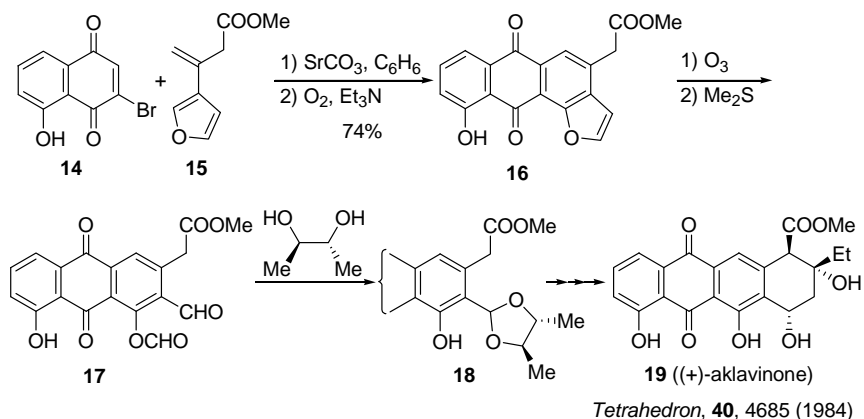
フランが Diels-Alder 反応のジエンとして反応することは第 6 章で述べたが (p.111 参照)、この反応性を利用して多くの合成が行なわれている。ここでは制癌薬として注目されているアントラサイクリンのアグリコンであるアントラサイクリノンの合成を示す。

アントラサイクリノンのひとつである rhodomycinone (13) の合成へのアプローチが次のように行なわれた。すなわち、 α 置換フラン (9) と maleic anhydride との Diels-

Alder 付加体を還元し **10** を得た後、メタノールと反応させエステルカルボン酸に導き、続いて trifluoroacetic anhydride を用いる Friedel-Crafts 反応で閉環し **11** とし、加水分解すると、**12** が通算収率 51% で得られる。



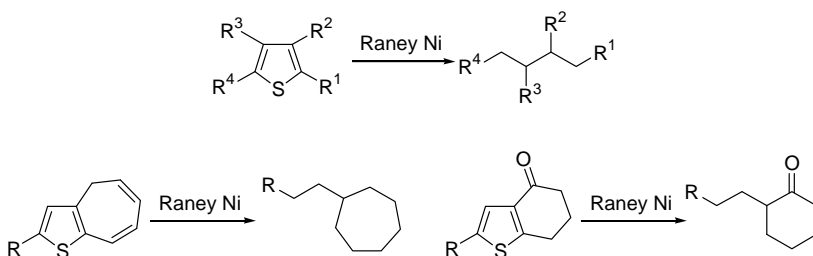
次の例はフランと側鎖の二重結合をジェンとして Diels-Alder 反応に用いた aklavinone (**19**) 合成の一部分である。すなわち、bromojuglone (**14**) とビニルフラン (**15**) とは位置選択的 Diels-Alder 付加体を与え、空気酸化により **16** を生成する。次に **16** のフラン環をオゾン酸化と Me_2S 還元でアルデヒド (**17**) に変換し、**17** をキラルなアセタール (**18**) とした後、数段階で光学活性な **19** が得られる。



10.2 チオフェンを利用する合成

10.2.1 チオフェンの還元的脱硫反応

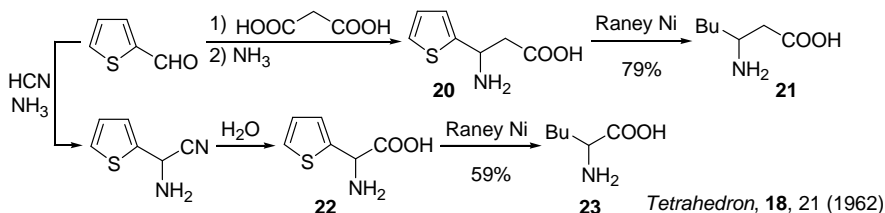
チオフェン環は酸と金属，あるいはヒドリド試薬などの還元試薬に安定であるが，適当な溶媒中 Raney Ni と加熱すると硫黄が NiS として除去されるとともに，炭素鎖部分が Ni の吸蔵水素で水素化される．この脱硫反応（desulfurization）は一般に側鎖の炭素-炭素不飽和結合の還元を伴うが，カルボニル基などは還元されないので，チオフェン環は-(CH₂)₄-前駆体として種々の合成に利用できる．



10.2.2 アミノ酸の合成

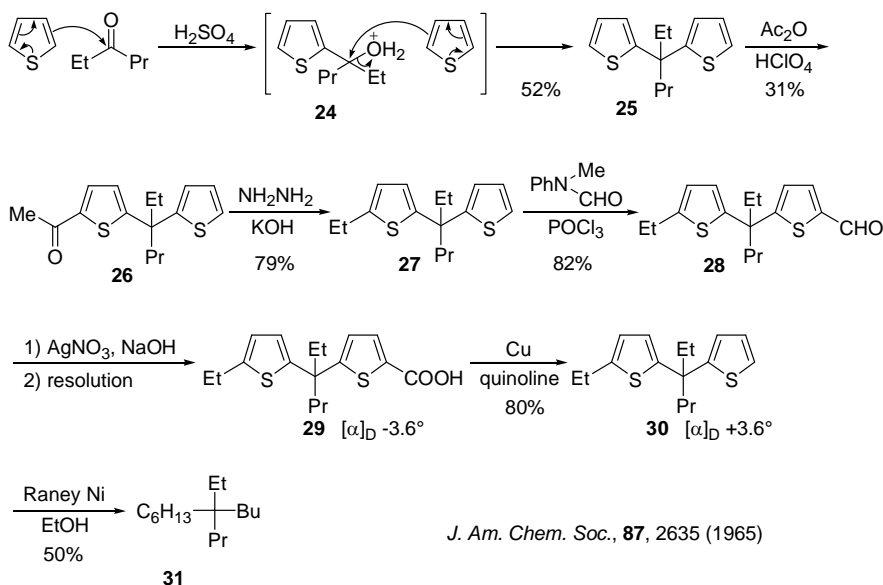
第 6 章で述べたように，チオフェンは π 過剰系に属し，ベンゼンよりも求電子反応活性が高く，母核が酸や塩基に安定であるため (p.85 参照)，官能基の変換が容易である．したがって，このような化学的性質と脱硫反応を組み合わせれば，他の方法では多段階を要する合成が，能率よく実施できる場合がある．

たとえば，thiophene の Vilsmeier-Haack 反応 (p.102 参照) で得られる thiophene-2-carbaldehyde は malonic acid と縮合させた後，NH₃ との反応により β -アミノ酸 (20) に，また Strecker の方法により α -アミノ酸 (22) に誘導でき，これらを脱硫すると対応する鎖状アミノ酸 (21, 23) が得られる．



10.2.3 不斉炭化水素の合成

チオフェンの求電子反応と脱硫反応を利用し、不斉な 4 級炭素を持つ炭化水素の合成が行なわれた。すなわち、2 モルの thiophene を ethyl propyl ketone と縮合させると、3,3-di(2-thienyl)hexane (**25**) が生成する。25 をアセチル化、Wolff-Kishner 還元でエチル体 (**27**) に変換し、27 の Vilsmeier-Haack 反応でホルミル体 (**28**) を合成する。28 を Ag₂O で酸化してカルボン酸に導き、(+)-cinchonine で光学分割すると、対掌体のひとつ **29** やその脱炭酸体 (**30**) には小さな値ながら旋光度が認められた。しかし、30 の脱硫反応で得られる炭化水素 (**31**) は測定可能なほどの旋光度を示さなかった。これは脱硫によりラセミ化したのではなく、31 の 4 個のアルキル基の長さに測定可能な旋光性を示すのに十分な相違がないためと考えられている。

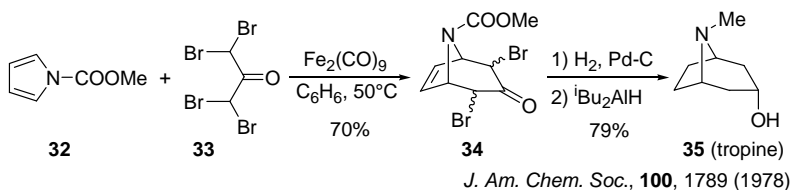


10.3 ピロールを利用する合成

10.3.1 Tropine の合成

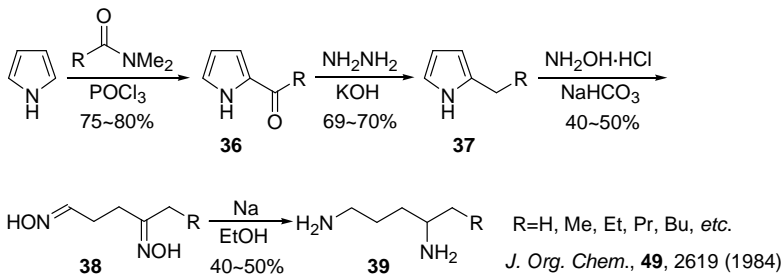
フランを利用した tropinone の合成は既に述べたが (p.202 参照)、ピロール誘導体からも同じ骨格を持つ tropine (**35**) が合成されている。すなわち、*N*-methoxycar-

bonylpyrrole (32) と tetrabromoacetone (33) とを $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ の存在下に反応させると、ピロール環のふたつの α 位でアルキル化が起こり、一挙にトロパン骨格を持つジブromoケトン (34) が生成する。34 を還元し、次いで ${}^i\text{Bu}_2\text{AlH}$ で還元すると tropine (35) が得られる。



10.3.2 1,4-ジアミノブタンの合成

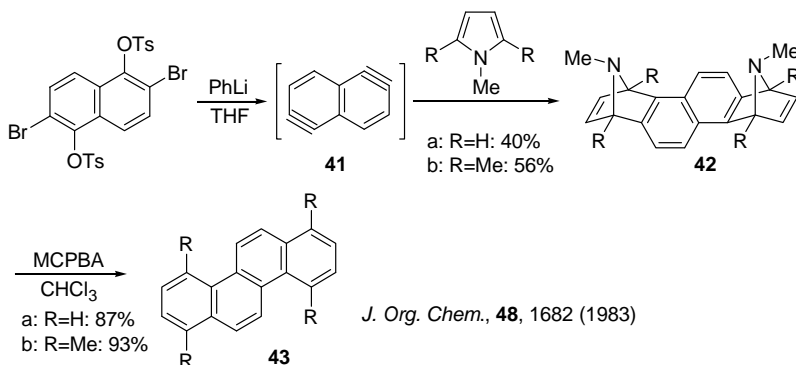
pyrrole を NH_2OH と反応させると、開環してジオキシムが生成することはすでに述べたが (p.89 参照), この反応を利用してタンパク合成や細胞増殖に重要なポリアミンのひとつである putrescine (1,4-diaminobutane) の α -アルキル体が合成できる。すなわち, pyrrole の Vilsmeier-Haack 反応でアシル体 (32) を得, 次いで Wolff-Kishner 還元で 2-アルキルピロール (37) を合成する。37 を NH_2OH と反応させジオキシム (38) とした後, $\text{EtOH}\cdot\text{Na}$ で還元すると 1,4-ジアミノブタン (39) が生成する。



10.3.3 クリセンの合成

ピロールも Diels-Alder 反応のジエン成分として利用され, ベンザインとも反応することは述べたが (p.116 参照), 1-methylpyrrole を 40 から発生させた 1,5-naphtho-diyne (41) と反応させると, Diels-Alder 付加体 (42a) が生成する。42a を MCPBA で *N*-オキシド化すると, アミン部分が脱離し chrysene (43a) が得られる。同様の方

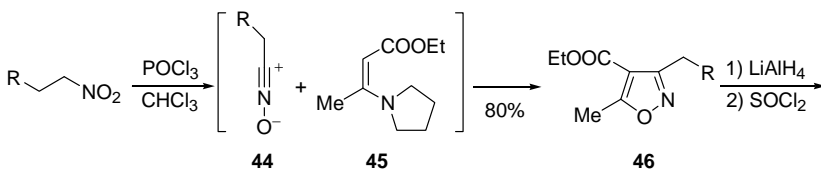
法で 1,2,5-trimethylpyrrole からはメチル置換クリセン (**43b**) が得られ, この方法は種々の発癌性多環芳香族炭化水素の新しい合成法として注目されている。

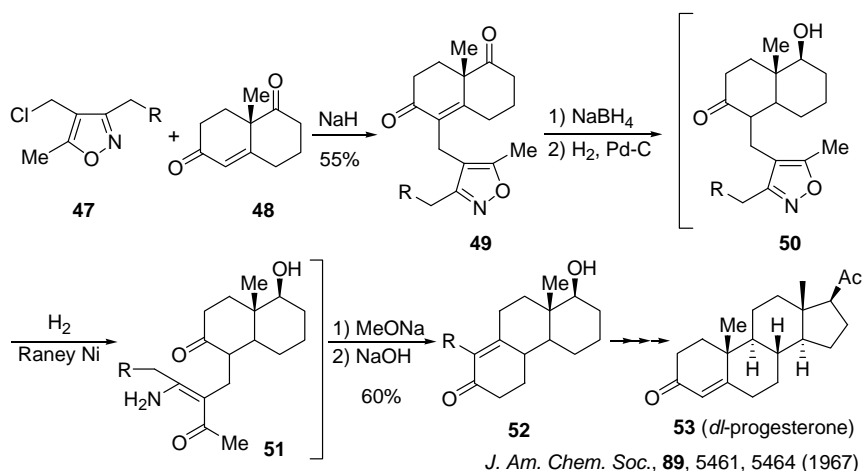


10.4 イソキサゾールを利用する合成

10.4.1 (±)-Progesterone の合成

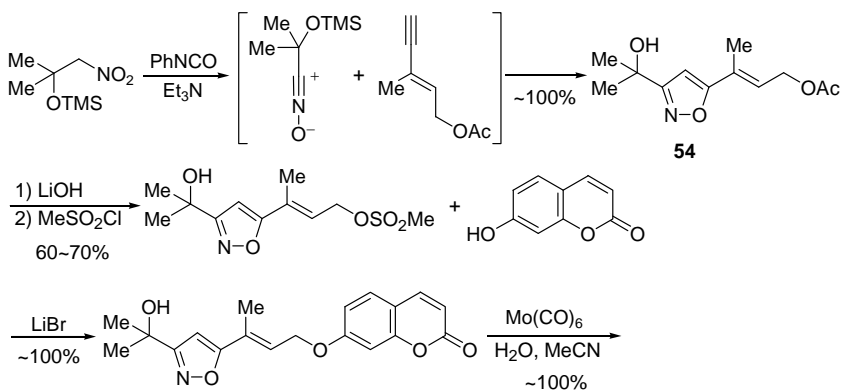
イソキサゾールが Raney Ni を用いる接触還元で開環し, β -アミノエノンを生成することは第 8 章で述べたが (p.173 参照), この反応を用いて黄体ホルモンである (±)-progesterone (**53**) の合成がなされた。すなわち, 原料となるイソキサゾールエステル (**46**) を, ニトリルオキシド (**44**) とエナミン (**45**) との双極子付加環化によって合成し, **46** をクロロメチル体 (**47**) に誘導する。 **47** を用いてオクタリンジオン (**48**) をアルキル化し, 次いで **50** に導いた後, Raney Ni を用いる接触還元でイソキサゾール環を開環させる。開環体 (**51**) を脱アセチル化後, アルドール型に閉環させ **52** に導き, その後数段階で **53** が合成される。

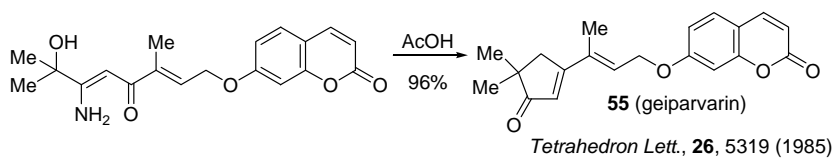




10.4.2 Geiparvarin の合成

Raney Ni 存在下の接触還元を用いることのできない側鎖を持つイソキサゾールを Mo(CO)₆ で還元開環する方法が開発され、この方法を利用して抗癌作用のある geiparvarin (**55**) が合成された。すなわち、原料となるイソキサゾール (**54**) を、前の例と同様に、双極子付加環化を用いて合成し、以下、図に示す経路で **55** が合成された。この合成では、イソキサゾールの環内炭素原子はすべて **55** に取り込まれている。



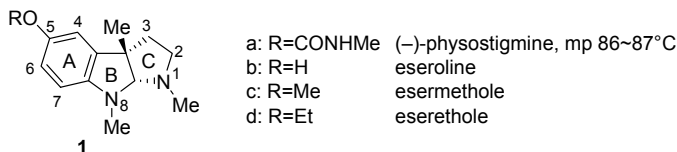


第11章 ヘテロ環化学としてのアルカロイドの合成

アルカロイドの構造決定が分解反応と全合成とをおもな手段としていた時代には、アルカロイドの化学が基礎化学としてのヘテロ環化学を刺激し発展させた。昨今のアルカロイドの全合成は、立体化学的制御が主たる命題となっており、その意味では、必ずしもヘテロ環化学と密着しているといえない部分が多いが、本章では、古典的な事例も含めて、ヘテロ環の反応性や環合成を用いた合成を解説する。

11.1 Physostigmine の合成

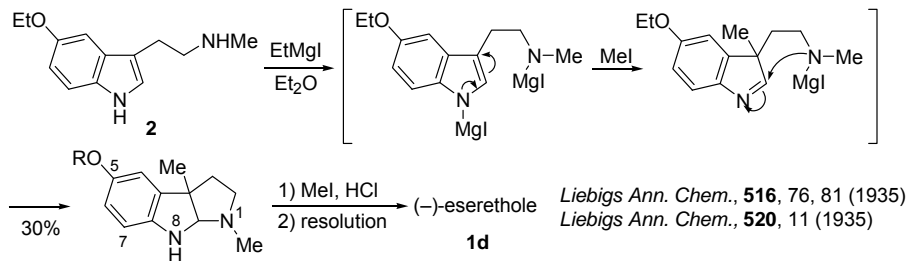
インドールを母核とするアルカロイドは多く、その合成も多彩に展開されているが、本節では、代表的インドール閉環法である Fischer の合成法が利用しにくい構造を持つアルカロイドである physostigmine (eserine) の合成を説明する。



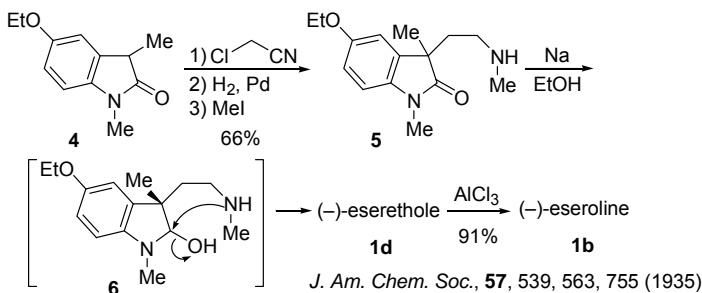
physostigmine (**1a**) はピロロ[2,3-*b*]インドールを母核とするが、そのカルバモイルオキシ基を加水分解した eseroline (**1b**), **1b** の *O*-アルキル体である esermethole (**1c**), eserethole (**1d**) などが天然物から誘導されている。また、**1b** が methyl isocyanate との反応で **1a** を再生することは古くから知られている。

11.1.1 C環を最後に形成する合成

インドールと Grignard 試薬との反応についてはすでに述べたが (p.103 参照), 5-ethoxy-*N*-methyltryptamine (**2**) を ethylmagnesium iodide と反応させた後, methyl iodide を加えて加熱すると, 次図のような経路で反応が進行し, C環が形成され **3** が得られる。**3** の 8 位窒素原子をメチル化し, 光学分割すると(-)-eserethole (**1d**) が生成する。



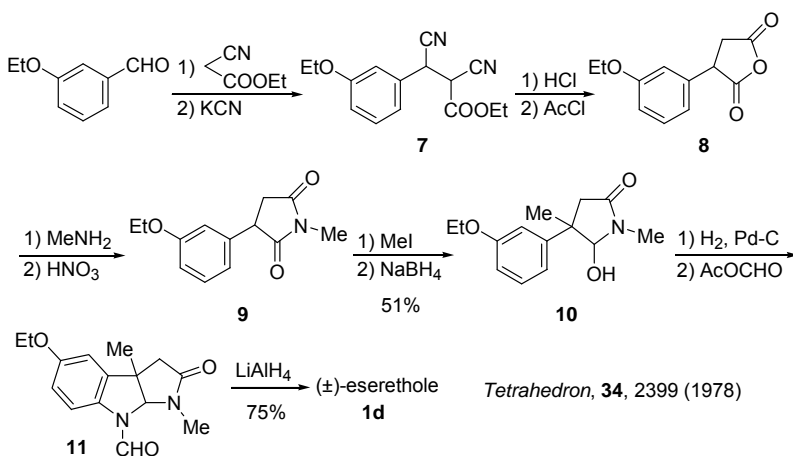
上例のように π 過剰系芳香族としてのインドールの性質を利用する C 環形成のほかに、オキシインドールを出発物質とする方法もある。すなわち、5-ethoxy-1,3-dimethylindole (**4**) の 3 位を EtONa 存在下 chloroacetonitrile でアルキル化し、シアノ基を還元，末端アミノ基をメチル化するとアミノエチルオキシインドール (**5**) が得られる。**5** を光学分割し EtOH-Na で還元すると，閉環を伴い(-)-eserethole (**1d**) が生成する。この反応はラクタムの部分還元で生成したアミノアルコール (**6**) が分子内で閉環したものである。**1d** を AlCl_3 で処理すれば，エチルエーテルが開裂し(-)-eseroline (**1b**) に移行する。



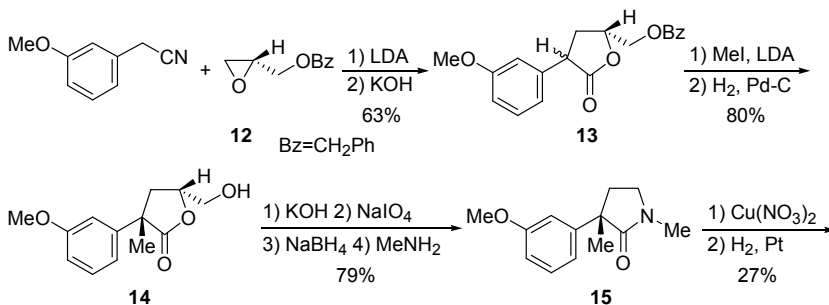
11.1.2 B 環を最後に形成する合成

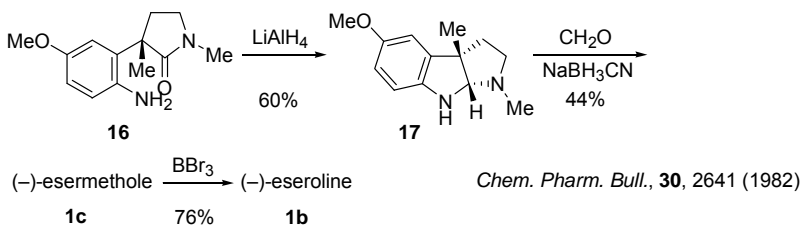
3-ethoxybenzaldehyde と ethyl cyanoacetate とを縮合させ、次いで KCN を反応させると **7** が生成する。**7** を加水分解後，脱炭酸，acetyl chloride と処理すると，酸無水物 (**8**) が得られる。**8** を methylamine でイミドとした後，ニトロ化すると **9** に移行し，**9** を塩基性条件下 methyl iodide でメチル化し，次いで NaBH_4 で還元すると，**10** が主成績体として得られる。**10** を接触還元し，acetic formic anhydride と反応させると，B 環が形成され 8-ホルミル体 (**11**) に移行する。**11** を LiAlH_4 で還元すると(\pm)-eserethole

(1d) が生成する.



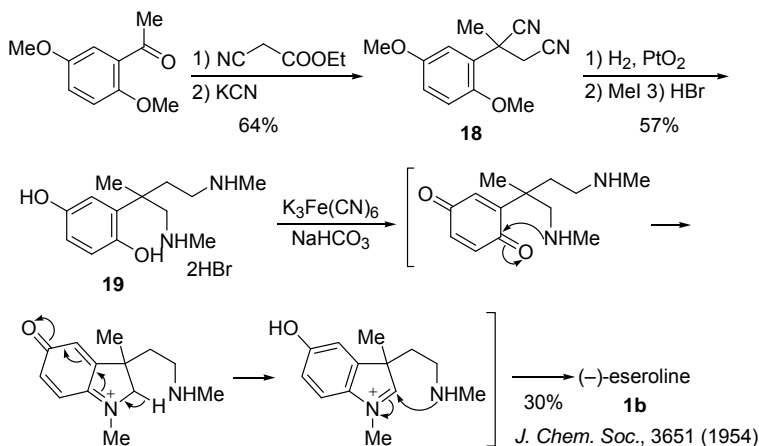
次に示す方法は D-mannitol より得られる光学活性なエポキシド (12) をキラル源として利用し, B, C 環上のメチル基を立体選択的に導入し, 光学分割なしに(-)-eseroline (1b) を合成した例である. *m*-methoxyphenylacetonitrile と 12 とから数段階を経て合成される 13 をメチル化, 脱ベンジル化すると, β -メチル体 (14) がかなり立体選択的に生成する. 不要になったキラル源を除去して 15 に導き, ニトロ化, 接触還元するとアミノ体 (16) が得られる. 16 は LiAlH_4 による還元で, 前の反応例と同様の経路で反応が進み, 17 に移行する. 17 をメチル化すると(-)-esermethole (1c) が, さらに 1c を BBr_3 で処理すると(-)-eseroline (1b) が合成される.



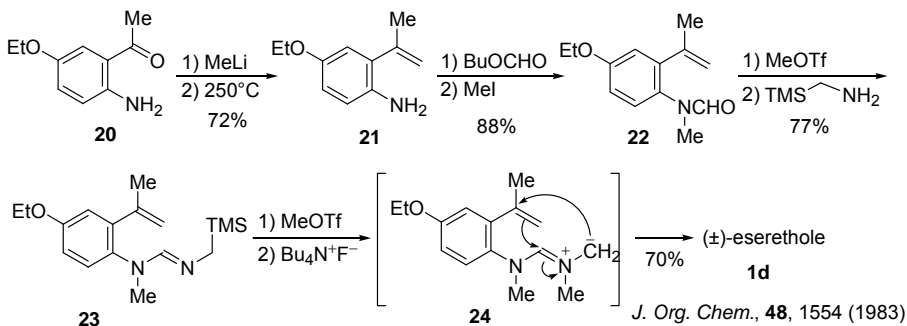


11.1.3 B, C 環を同時に形成する合成

2,5-dimethoxyacetophenone に ethyl cyanoacetate を縮合させ、次いで含水アルコール中 KCN と反応させると、付加、加水分解、脱炭酸して **18** が得られる。**18** のシアノ基を還元、N-メチル化し、次いでメチルエーテルを開裂すると、ヒドロキノン (**19**) が生成する。**19** を $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ で酸化すると、図に示す経路を経て (\pm)-eseroline (**1b**) が一挙に得られる。この閉環反応は Nenitzescu の方法 (p.30 参照) と類似の反応である。



次に示す B, C 環を同時に形成する方法は、分子内の双極子付加環化の利用である。すなわち、2-amino-5-ethoxyacetophenone (**20**) より誘導される *o*-アミノスチレン (**21**) をホルミル化し、次いでメチル化するとホルムアニリド (**22**) が得られる。**22** をイミドエステル経由でアミジン (**23**) に誘導し、**23** を第 4 アンモニウム塩とした後、フッ素アニオンでトリメチルシリル基を除去すると、生成したイリド (**24**) が分子内で付加環化し (\pm)-eserethole (**1d**) を与える。



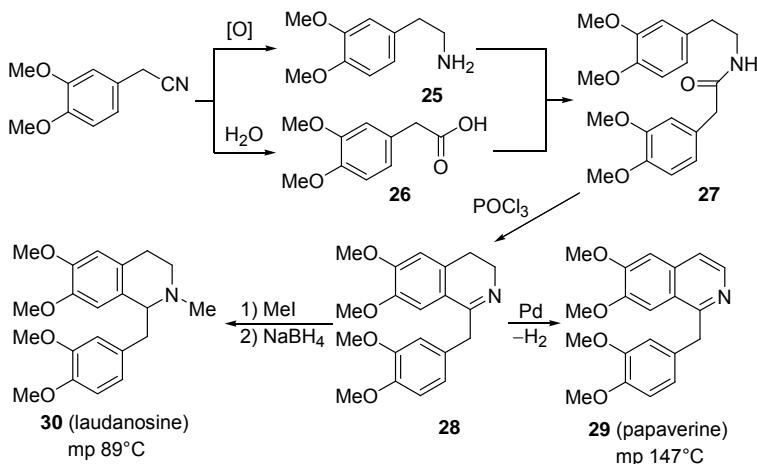
11.2 イソキノリンを母核とするアルカロイドの合成

イソキノリンアルカロイドはインドールアルカロイドと並ぶふたつの巨大なアルカロイド群であり、数頁の記述ではその一端すら描き出すことはできないが、本節では合成編と反応編で説明した事項に関連の深い実例を選び記述する。

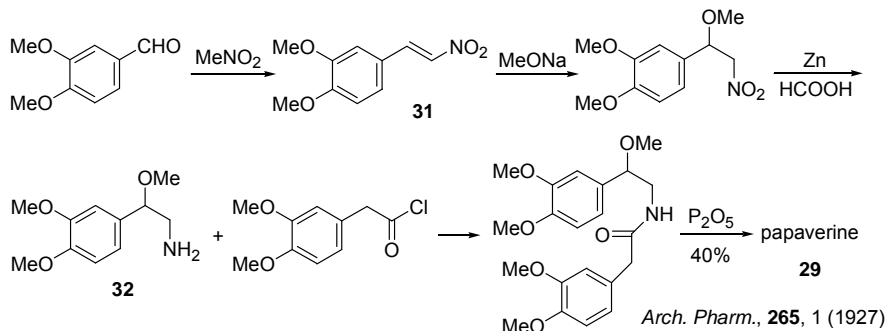
11.2.1 イソキノリン閉環を利用する合成

イソキノリンアルカロイドの基本型である 1-ベンジルイソキノリンを合成するために最も利用されている方法は、Bischler-Napieralski の方法であり (p.59 参照)、種々の置換基を持つフェネチルアミンとフェニル酢酸を組み合わせることにより、多彩に展開できる。典型的な例が papaverine の合成であり、まず、これについて述べる。

1,2-dimethoxybenzene からクロロメチル化反応を経て容易に得られる 3,4-dimethoxyphenylacetonitrile を還元するとフェネチルアミン (**25**) が、加水分解するとフェニル酢酸 (**26**) が得られる。このように共通の原料から合成した **25** と **26** から得られるアミド (**27**) を Bischler-Napieralski 反応で閉環させると、3,4-ジヒドロイソキノリン (**28**) が生成する。**28** を脱水素すると papaverine (**29**) が、メチル化し還元すれば laudanosine (**30**) が得られる。



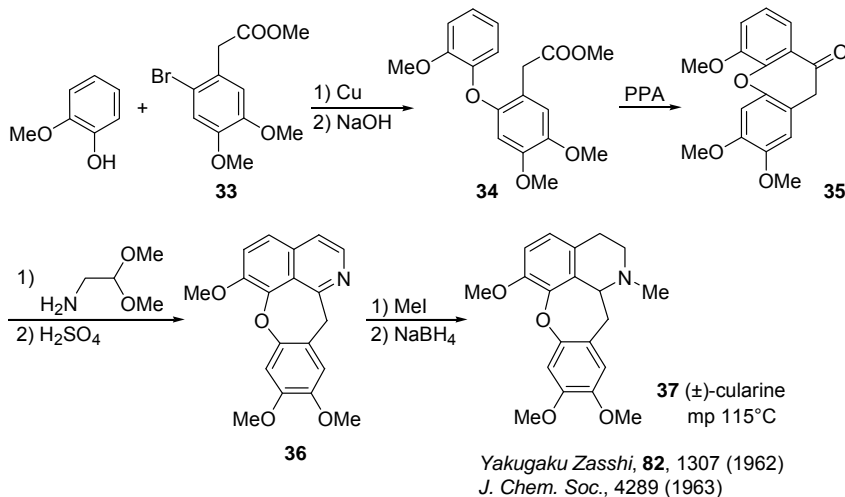
フェネチルアミンの合成には、このほかに多くの方法が確立されているが、ベンズアルデヒドと nitromethane との縮合で得られるニトロスチレンを還元するのも定法のひとつである。また、この際 Pictet-Gams の方法 (p.60 参照) を適用して、一挙に papaverine (**29**) を得るために、3,4-dimethoxy- β -nitrostyrene (**31**) に methanol を Michael 付加させた後、ニトロ基を還元しアミノエーテル (**32**) を合成し、**32** を閉環に用いる方法も知られている。



Pomeranz-Fritsch 法を用いた反応例として、1 位ベンジル基とイソキノリンの 8 位との間に酸素原子を含む 7 員環を持ち、イソキノリンアルカロイドとしては特異な構造の(±)-cularine の合成を次に示す。

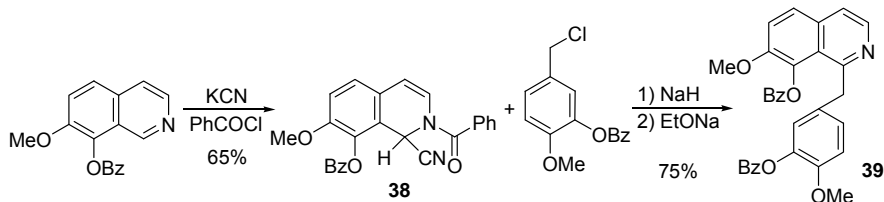
まず, guaiacol とフェニル酢酸エステル (**33**) とから Ullmann 反応でジフェニルエーテル (**34**) を合成する。次いで、**34** を PPA で処理し、分子内 Friedel-Crafts 反応に

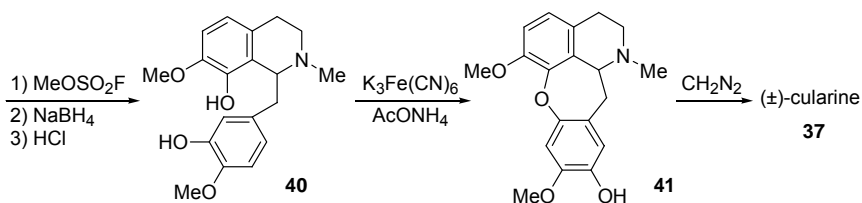
より含酸素 7 員環体 (**35**) に導く. 得られた **35** に Pomeranz-Fritsch 法を適用するとイソキノリン (**36**) が生成する. **36** から **37** への誘導は常法に従い達成される.



11.2.2 イソキノリンの Reissert 体を利用する合成

イソキノリンの Reissert 反応は, 1 置換体の合成法として有用であることはすでに述べたが (p.188 参照), この反応を用いても cularine (**37**) が合成できる. すなわち, 8-benzyloxy-7-methoxyisoquinoline から得られる Reissert 体 (**38**) を DMF 中 NaH 存在下 3-benzyloxy-4-methoxybenzyl chloride でベンジル化し, 次いでエタノール中 EtONa と加熱すると, 1-ベンジルイソキノリン (**39**) が得られる. **39** をメチル化, 還元, 脱ベンジル化して得た **40** を $K_3Fe(CN)_6$ で酸化するとカップリング成績体 (**41**) が生成する. **41** を diazomethane でメチル化すると (\pm)-cularine が得られる.





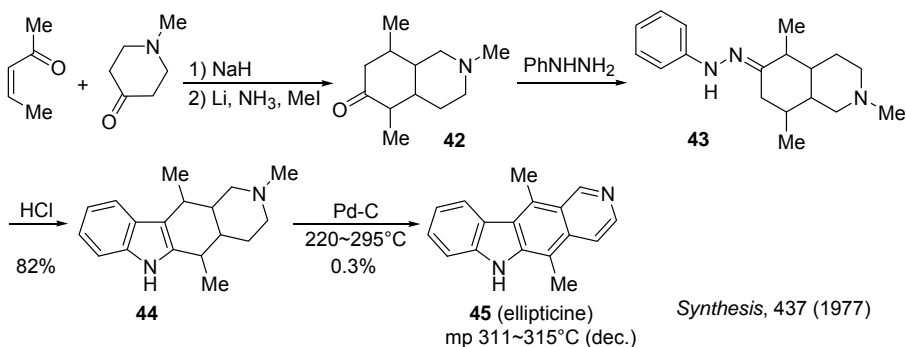
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1911 (1974)

11.3 Ellipticine の合成

抗癌作用を持つ ellipticine は、 π 過剰系のインドール環と π 欠如系のイソキノリン環が縮合したピロリド[4,3-*b*]カルバゾールを母核とする、簡単な構造のアルカロイドであり、その合成の要点は母核合成の方法にある。したがって、これまでに報告されている ellipticine の合成には、合成編および反応編で述べた基本的事項の生きた実例といえるものが多い。

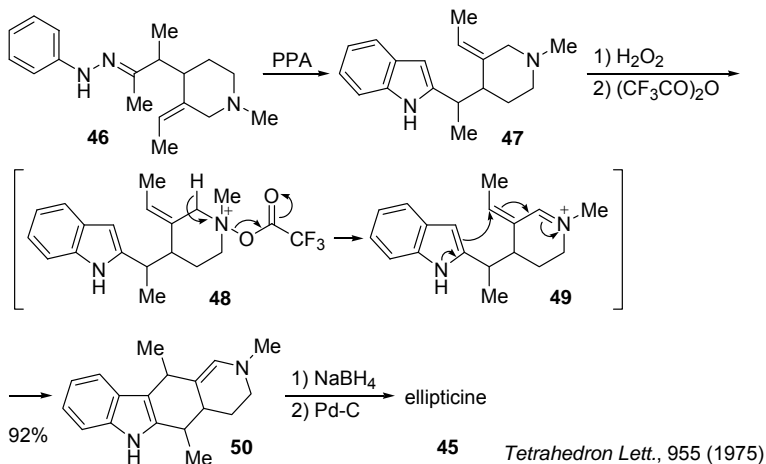
11.3.1 インドール閉環に重点の置かれている合成

1-methyl-4-piperidinone から Robinson annelation と還元メチル化によって合成できるデカヒドロイソキノリン (42) のフェニルヒドラゾン (43) を、HCl で Fischer のインドール閉環を行ない、次いで脱水素すると、ellipticine (45) が得られる。この方法は最初の全合成でありが、通算収率は低い。



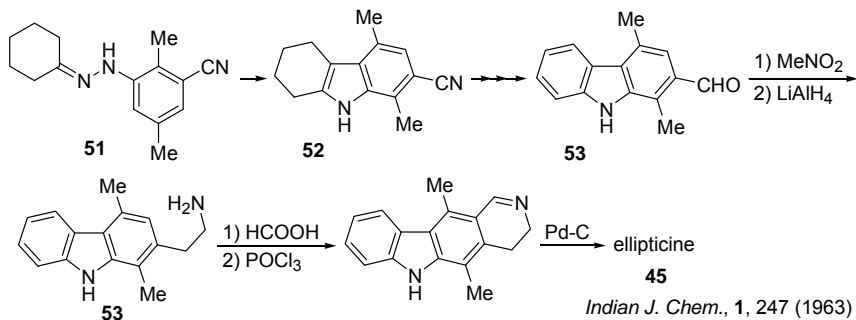
一方、フェニルヒドラゾン (46) を PPA で閉環すると ellipticine (45) の生合成中間体と構造が類似のインドール (47) が得られる。47 を *N*-オキシドとした後、trifluoroacetic anhydride と処理すると、生成した共役イミニウム塩 (49) が分子内 Mannich 反応 (p.102 参照) で閉環し、一挙に 50 が生成する。この方法は 45 の生

成経路に沿ったものであり、通算収率も前の方法より向上している。



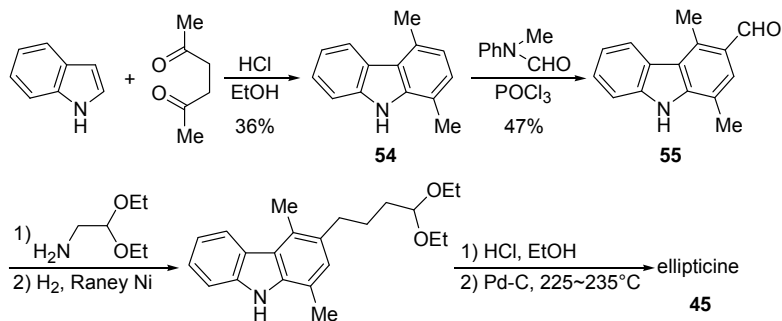
11.3.2 イソキノリン閉環に重点の置かれている合成

フェニルヒドラゾン (51) を Fischer インドール閉環でテトラヒドロカルバゾール (52) に導き、次いで芳香化, シアノ基のホルミル基への変換により 1,4-dimethylcarbazole-3-carbaldehyde (53) とする. 53 から ellipticine (45) へは 11.2.1 項でも説明した Bischler-Napieralski 反応を経由して行なわれる。



次に Pomeranz-Fritsch 法を用いる合成を示すが、原料となる 1,4-dimethylcarbazole (54) は indole と hexane-2,5-dione との酸性縮合で容易に得られる。この縮合は反応編で説明したように (p.97 参照)、インドールの求電子試薬に対する高い反応性を利

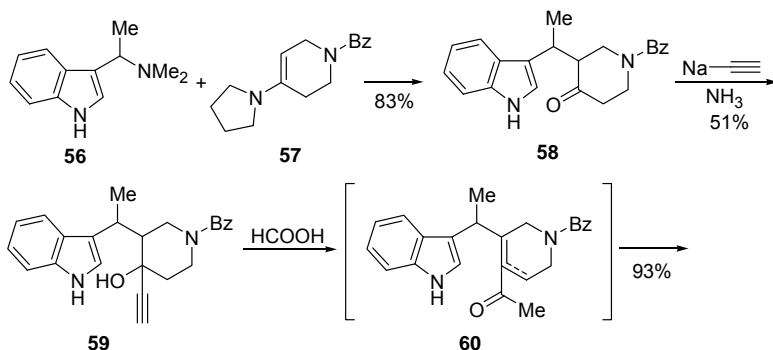
用したものである. **54** を Vilsmeier-Haack 反応で 3-ホルミル体 (**55**) に誘導する. 本書ではカルバゾールの化学的性質を述べなかったが, 3 位が求電子置換反応の起こりやすい位置である. **55** から ellipticine (**45**) への誘導は Pomeranz-Fritsch 法の応用である.

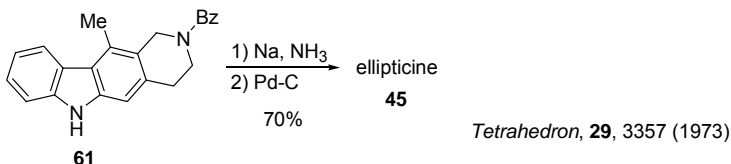


J. Chem. Soc., 3482 (1962)

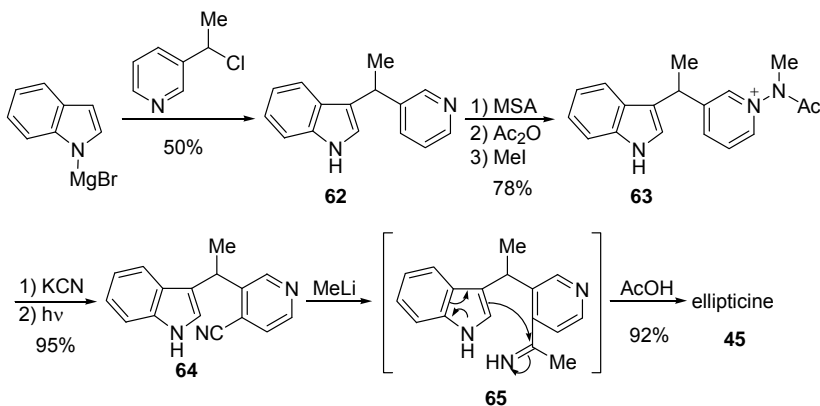
11.3.3 インドールの α 位への閉環による合成

インドールの Mannich 反応成績体は, 種々の誘導体の合成中間体として利用されるが (p.102 参照), ellipticine (**45**) の合成にも用いられる. すなわち, インドールの Mannich 塩基 (**56**) にエナミン (**57**) を縮合させて合成した **58** のカルボニル基に, acetylene を付加させて得られるアセチレンアルコール (**59**) を formic acid で処理すると, **60** を経由して閉環し **61** が生成する. **61** の *N*-ベンジル基を還元的に除去し脱水素すると **45** が得られる.





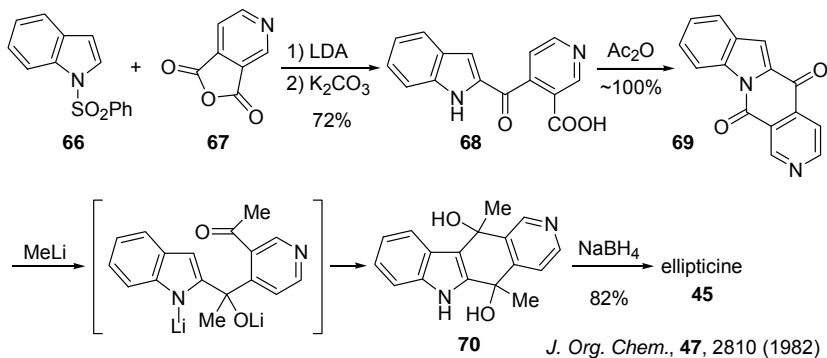
インドールに Grignard 試薬を反応させ、次いでハロゲン化アルキルで 3 位をアルキル化する方法は定法であるが (p.103 参照), アルキル化試薬として 3-(1-chloroethyl)pyridine を用いると **62** が生成する. π 欠如系ヘテロ環の α , γ 位へのシアノ基の導入に *N*-オキシドや *N*-イミンを用いることは, 第 9 章で述べたが (p.189, 191 参照), インドールは酸化に弱いため, **62** からシアノ体 (**64**) への誘導は酸化反応を必要としない *N*-アミノ体 (**63**) 経路で達成される. **64** を methyl lithium で処理すると中間体 (**65**) を経て, ellipticine (**45**) が生成する. この合成経路は π 過剰系のインドール環と π 欠如系のピリジン環の性質を活用したものである.



J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1155 (1976)

11.3.4 インドールのメタル化を利用した合成

ベンゾフラン, ベンゾチオフェンと同様, 1-置換インドールは有機リチウム化合物により α -リチオ体が生成するが, このリチオ化を用いて ellipticine (**45**) が合成できる. すなわち, インドール (**66**) をリチオ化し, pyridine-3,4-dicarboxylic anhydride (**67**) と反応させると, 2-アシルインドール (**68**) が主生成物となる. これはピリジン環の窒素原子の電子求引効果により, **67** の 4 位カルボニル基が選択的にアシル化に関与するためである. 以下, **68** から **69**, **70** を経由して **45** が合成できる.

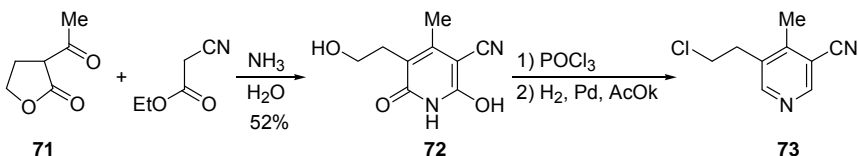


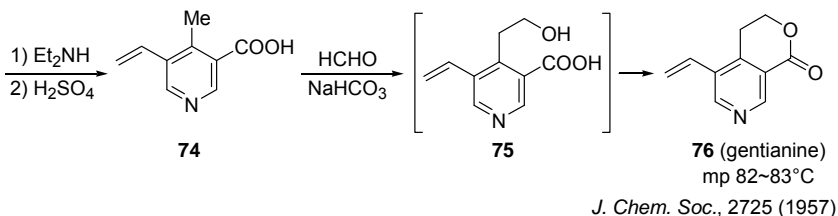
11.4 ピリジンの活性メチル基を利用するアルカロイドの合成

11.4.1 Gentianine の合成

gentianine (**76**) はピリジンの 3, 4 位の 6 員環ラクトンを持つアルカロイドであるが、この合成の要点は、3, 4, 5 位と連続する部位に炭素置換基を持つピリジンの合成にあり、次のように行なわれた。

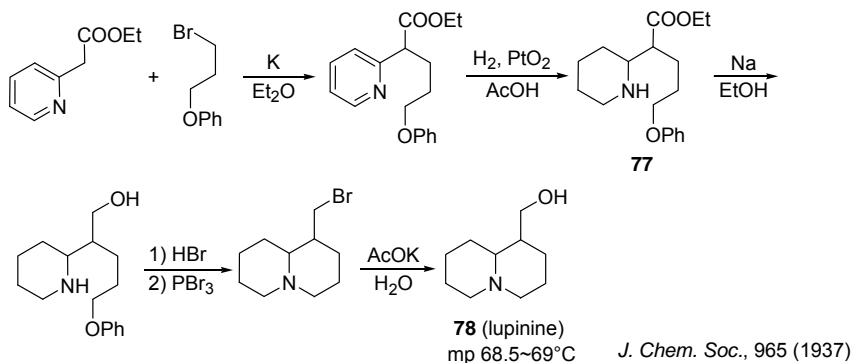
ethyl acetoacetate と ethylene oxide とから得られる α -acetylbutyrolactone (**71**) は、種々のヘテロ環、特にヒドロキシエチル基を持つ誘導体の合成に利用される。たとえば、**71** と ethyl cyanoacetate とを NH₃ 存在下縮合させると、5-ヒドロキシエチル体 (**72**) が生成する。**72** をクロル化し、接触還元するとクロロエチル体 (**73**) が生成し、次いで **73** を塩基で処理して得られるビニルカルボン酸 (**74**) のメチル基の活性を利用し、中間体 (**75**) を経由して **76** が合成される。





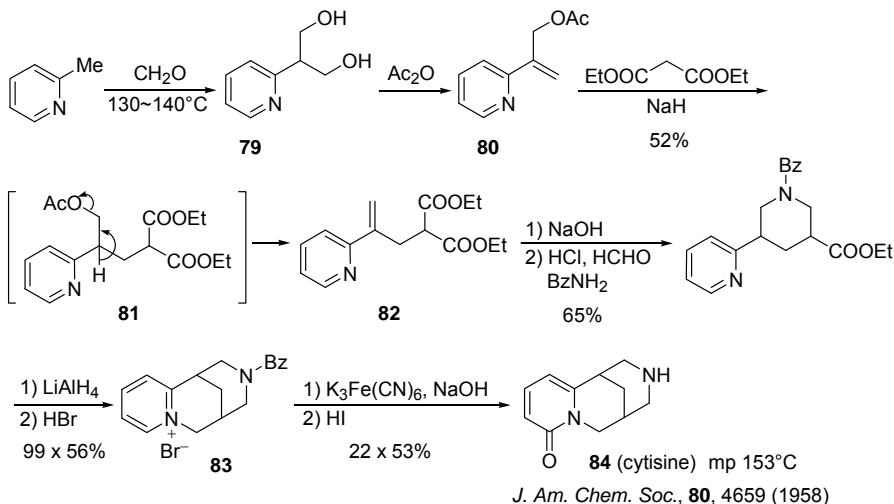
11.4.2 (±)-Lupinine の合成

lupinine (78) の母核であるオクタヒドロキノリジン環の合成には、種々の方法が知られているが、この項では、ピリジンから誘導する方法について述べる。すなわち、2-methylpyridine から合成できる ethyl pyridine-2-acetate (p.154 参照) を 1-bromo-3-phenoxypropane でアルキル化後、ピリジン環を還元してピペリジン (77) とする。以下、図に示す経路に従って 78 まで誘導される。但し、この合成は LiAlH_4 が見いだされる以前に行なわれたため、エステル還元には EtOH-Na を用いている。



11.4.3 Cytisine の合成

2-methylpyridine を過剰の formaldehyde と反応させると、メチル基に 2 個のヒドロキシメチル基の導入された誘導体 (79) が得られ、79 を Ac_2O と加熱するとビニルピリジン (80) が生成する。80 と diethyl malonate とを塩基存在下に反応させると、Michael 付加体 (81) を経由し 82 が生成する。以下、図に示す経路で 82 から cytisine (84) が合成されるが、83 から 84 への誘導には、ピリジニウム塩の $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ による酸化で 2-ピリジノンが生成する反応 (p.187 参照) を利用している。



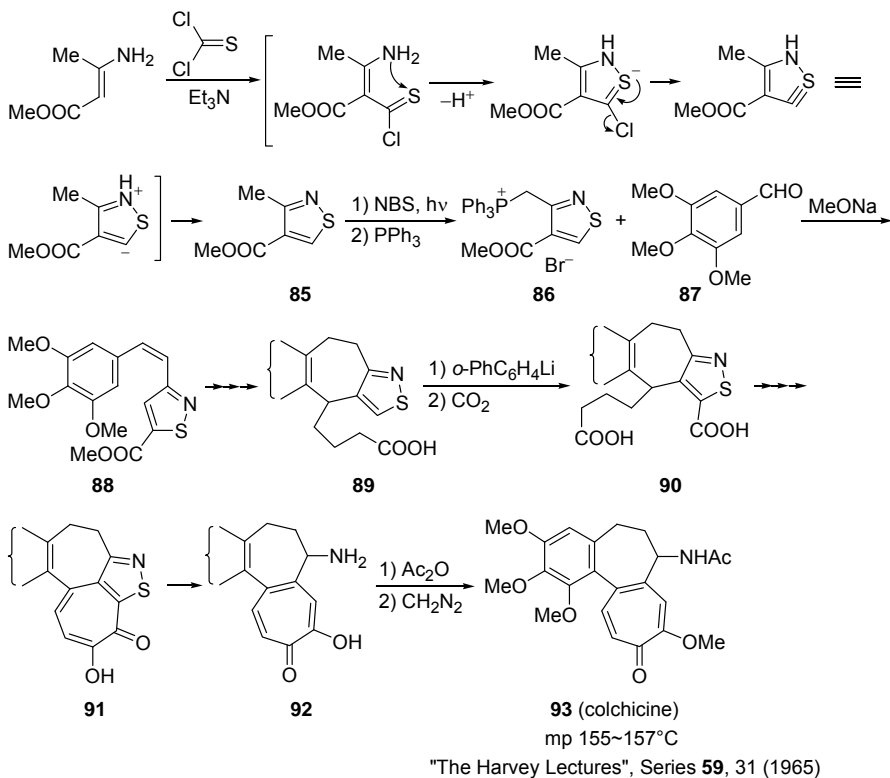
11.5 Colchicine の合成

colchicine (**93**) にはヘテロ環が含まれないので、その全合成はほとんどヘテロ環化学と無関係に行なわれている。しかし、第 10 章で示した考え方に沿ったものとしてイソチアゾールを利用する合成も知られているので、その部分のみを説明する。

98 の全合成に利用されたイソチアゾール (**85**) は methyl 3-aminocrotonate と thiophosgene との反応で得られるが、この反応は thiophosgene によるアシル化に続く、図のような経路で進むものと説明されている。**85** を光照射下 NBS でメチル基をブロム化し、ホスホニウム塩 (**86**) に導き、塩基存在下 **87** との Wittig 反応より **88** を得る。以下、数段階で 3 環性カルボン酸 (**89**) とした後、イソチアゾール環の 5 位をリチオ化し、CO₂ を反応させてカルボン酸 (**90**) とする。その後、数段階の反応を経て合成した 4 環性化合物 (**91**) を Raney Ni で脱硫し、次いで C=N 結合を NaBH₄ で還元するとアミン (**92**) が得られる。**92** をアセチル化し diazomethane でメチル化すると、(±)-colchicine (**93**) の全合成が完成するが、結果的には、イソチアゾール (**85**) の窒素原子のみならず、すべての炭素原子が **93** に組み込まれる。

チオフェンを Raney Ni で処理すると脱硫開環し、鎖状化合物を与える反応は、合成化学的に利用できることを 10.1.1 項で述べたが、チアゾールやイソチアゾールの脱硫生成物は、他の方法で合成できるものが多いため、これらのチアゾールの脱硫

開環を合成化学に利用した例はまれである.



第 12 章 ヘテロ環を母核とする生体成分の合成

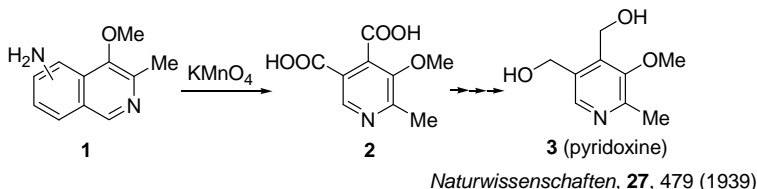
本章では、多くのヘテロ環を母核とする生体成分の中から、ビタミンとして pyridoxine (vitamin B₆)、核酸塩基として adenine、アミノ酸として tryptophan を取り上げ、時代を追ってこれらの合成法を説明する。この三者を代表に選んだのは、これらの合成法の変遷がヘテロ環化学の進歩を反映した典型例になっているからである。

12.1 Pyridoxine 合成の変遷

12.1.1 構造決定のための合成

pyridoxine (vitamin B₆) はヒドロキシメチル基 2 個、メチル基 1 個および水酸基 1 個を持つ 4 置換ピリジンである。この化合物が単離された時代には、IR や NMR スペクトルが登場していなかったため、化学反応のみで構造が決定された。特に、置換基の位置関係を証明するためには、合成による構造決定の必要があった。

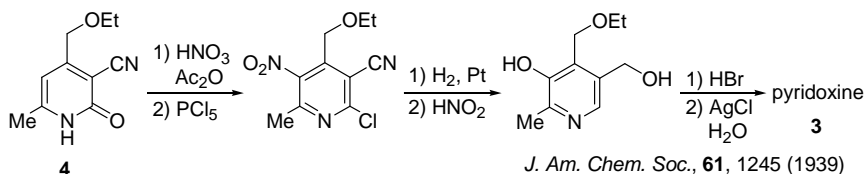
その構造決定のための合成の特徴は、双環化合物から単環化合物を誘導したことである。すなわち、アミノイソキノリン (1) を KMnO₄ で酸化すると、相対的に π 電子過剰なベンゼン環部が酸化開裂し (p.125 参照)、2-methyl-3-methoxypyridine-4,5-dicarboxylic acid (2) が得られる。2 から数段階を経て pyridoxine (3) が合成された結果、ピリジン環上の置換基の位置が確定した。



12.1.2 最初の全合成

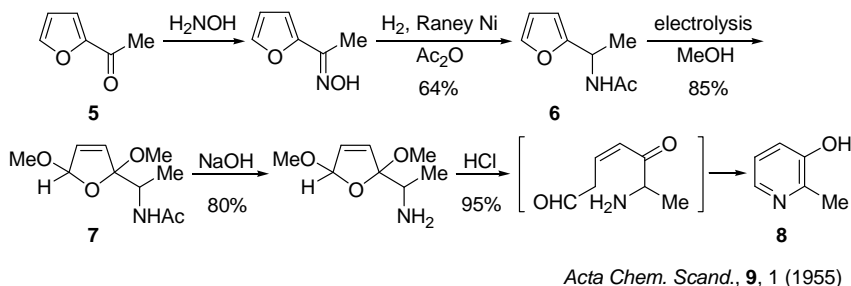
β-ジケトンと cyanoacetamide との縮合で 2-ピリジノンを得る反応例として、エトキシメチルピリジン (4) の合成を述べたが (p.36 参照)、4 をニトロ化した後、下に

示す官能基変換により pyridoxine (3) の全合成が達成された。



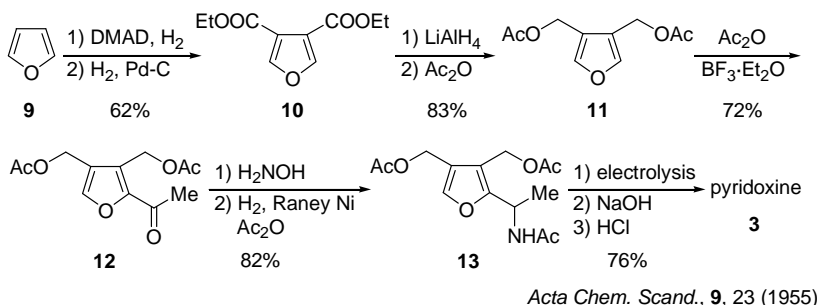
12.1.3 フランからの合成

2-acetylfuran (5) のオキシムを還元しアセチル化すると、アセチルアミノエチル体 (6) が得られる。6 をメタノール中電解酸化すると、7 が生成し (p.90 参照)、7 はアルカリ次いで酸による処理で下図に示す脱アセチル化、開環、再閉環により 3-hydroxy-2-methylpyridine (8) に変換する。



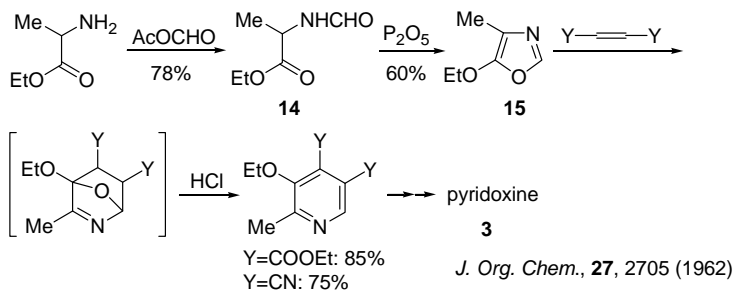
このフランからピリジンへの環変換反応を利用すれば、pyridoxine (3) を合成できる。すなわち、3,4-bis(acetyloxymethyl)furan (11) を Friedel-Crafts 反応により 2-アセチル体 (12) に導いた上、そのオキシムを還元し、アセチル化すると 12 が生成する。12 から 3 への変換は前図に示した 6 から 8 に至る経路と同じである。

なお、出発物質 (11) は furan (9) と DMAD との Diels-Alder 反応で得られる diethyl furan-3,4-dicarboxylate (10) から容易に合成できる。このことを含め、この一連の反応はフラン環の化学的特性を巧みに用いた反応例といえるが、pyridoxine (3) の合成という実利的な面からは、やや工程数が多いのが難点である。



12.1.4 オキサゾールからの合成

オキサゾールが Diels-Alder 反応でジエンとして反応することはすでに述べたが (p.171 参照), この反応を用いて pyridoxine の合成が行なわれた. すなわち, alanine から容易に合成できる *N*-ホルミルエステル (14) を P_2O_5 で処理すると, オキサゾール (15) が生成する. この方法が Paal-Knorr 合成法に対応する 1,3-アゾール環合成の基本であることはすでに述べた (p.74 参照). 15 は ethyl maleate や fumaronitrile と反応し, Diels-Alder 付加体を経て, ピリジン-3,4-ジカルボン酸を与える. この反応は pyridoxine の実用的合成法であり, 原料となるオキサゾールの合成を含め, 多くの改良法が検討されている.

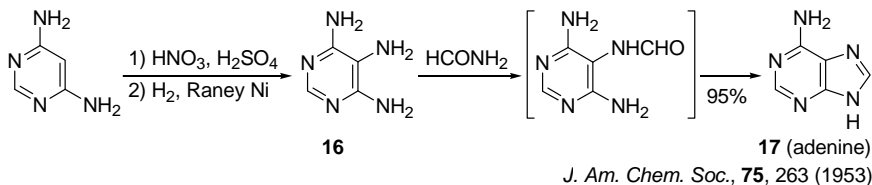


12.2 Adenine 合成の変遷

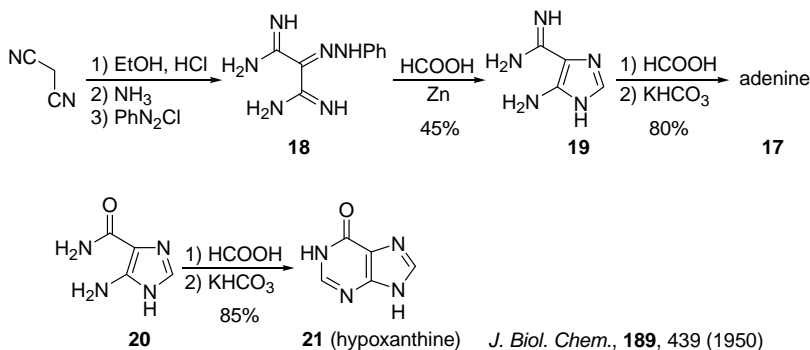
12.2.1 初期の合成法

adenine (6-aminopurine) にかぎらず, プリン環を合成するには, ピリミジンまたはイミダゾールから合成する方法と, 両方の環を一挙に合成する方法とがある.

ピリミジンから合成するひとつの方法を次図に示す. すなわち, thiourea と malono-nitrile を縮合させ (p.41 参照), 次いで Raney Ni で脱硫して合成できる 4,6-diaminopyrimidine の 5 位は, 求電子反応に活性が高く容易にニトロ化される. このニトロ体を還元して 4,5,6-triaminopyrimidine (**16**) とし, formamide と加熱すると adenine (**17**) が生成する. *o*-フェニレンジアミンからのベンズイミダゾールの合成 (p.78 参照) に対応する環合成反応であり, 6 位に水酸基やアミノ基を持つ 4-アミノピリミジンについて, 一般的に成り立つ方法 (Traube 法) である.

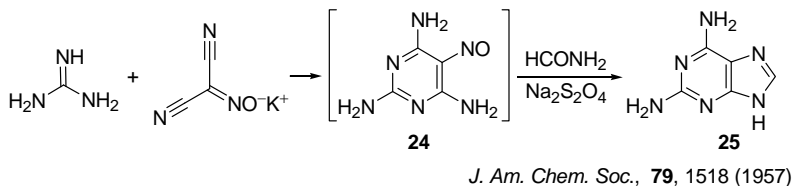
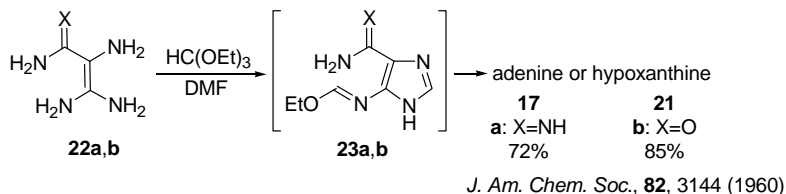


一方, イミダゾール環上にピリミジン環を構築することは, キナゾリンの環合成 (p.66 参照) と同様な方法で行なわれる. たとえば, malononitrile から誘導されるフェニルアゾ体 (**18**) を formic acid 中 Zn で還元すると, イミダゾール (**19**) が生成する. **19** をホルミル化後, アルカリで閉環すると, adenine (**17**) が生成する. この反応はプリン塩基の生合成経路に沿ったものであり, イミダゾールアミド (**20**) を用いれば hypoxanthine (**21**) が得られる.



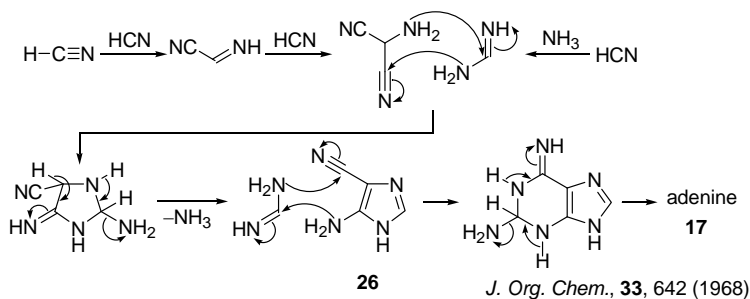
鎖状化合物からピリミジン環とイミダゾール環を同時に閉環し, 単一の操作でプリン誘導体を合成することもできる. たとえば, 次図に示す **22** のような含窒素鎖状化合物を ethyl orthoformate と加熱すると, イミダゾール (**23**) を経て adenine (**17**) や hypoxanthine (**21**) が生成する. 一方, guanidine と potassium isonitrosomalnonitrile

とを formamide 中 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ と反応させると、中間に生成するニトロソピリミジン (**24**) が還元されて閉環し、2,6-diaminopurine (**25**) が生成する。



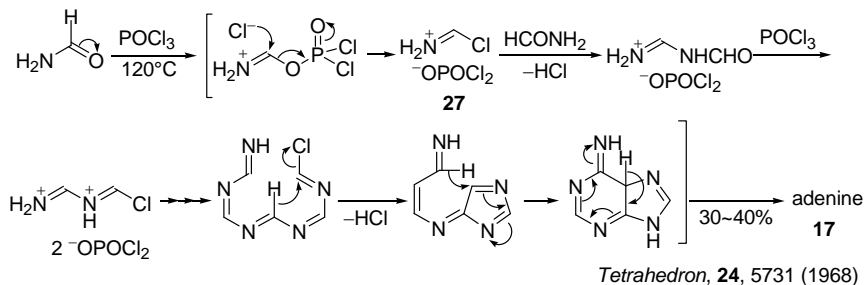
12.2.2 Adenine の一段階合成

NH_3 水溶液に HCN を導入しながら加熱すると、adenine (**17**) が生成するという原始生命の誕生を示唆する研究が発端となり、液体 NH_3 と HCN とを封管中 120°C に加熱したところ、**17** が 21% で捕捉された。出発物質が HCN と NH_3 という無機物質であることを考えれば、驚くべき高収率といえるこの反応の経路は、次のように説明されている。すなわち、 HCN に NH_3 が付加して formamidine が生成し、これとは別に HCN の 2 量体にさらに HCN が付加して、aminomalonnitrile (HCN の 3 量体) が生成する。formamidine と aminomalonnitrile とが環化付加すると、イミダゾール (**26**) (HCN の 4 量体) になり、**26** に formamide が反応し、キナゾリン閉環と同じ経路で **17** が生成する。



上述の知見とともに、adenine (**17**) の構造が N-C-N-C 結合のくり返しであること

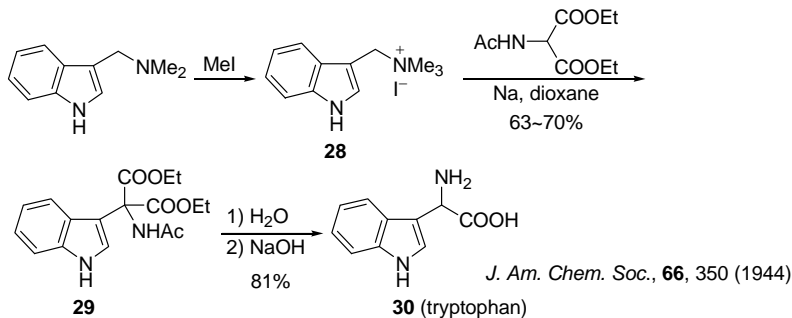
に着目した結果, formamide を脱水的に重合させれば, **17** が生成するであろうとの着想が生れた. 事実, formamide と POCl_3 とを封管中 120°C に加熱すると, 30~40% で **17** が得られる. その生成経路は formamide と POCl_3 から Vilsmeier 試薬型の化学種 (**27**) が生成し, その後, **27** と formamide との反応がくり返され, 5 分子の formamide が連結された段階で閉環し, **17** が形成されるものと説明されている.



12.3 Tryptophan の合成

12.3.1 インドールの Mannich 塩基を利用する合成

indole の 3 位に Mannich 反応が起こることはすでに述べたが (p.102 参照), この Mannich 塩基は炭素置換基の導入に利用でき, 特に第 4 アンモニウム塩 (**28**) は反応性が高く種々の求核試薬と反応する. たとえば, **28** は diethyl acetamidomalonate と反応して **29** を与え, **29** を加水分解すると tryptophan (**30**) が生成する.

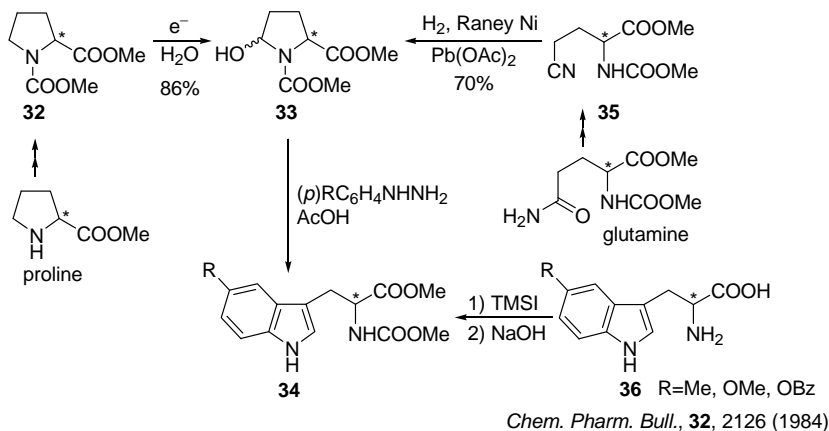
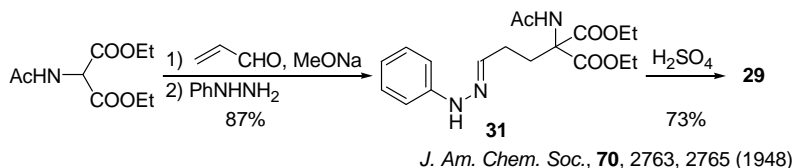


12.3.2 インドール閉環を利用する合成

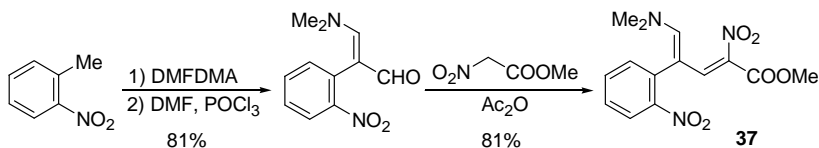
前述の 3-置換インドールからの tryptophan (**30**) の合成のほか, インドール閉環

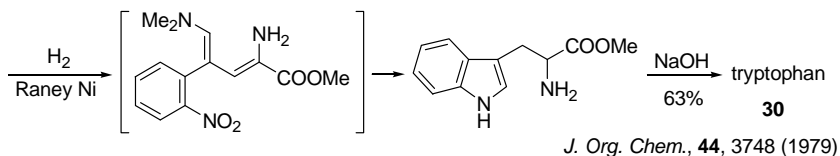
を用いる方法も知られている。そのひとつは Fischer のインドール合成を用いる方法であり、次図に示す経路で合成したフェニルヒドラゾン (31) を閉環して 29 を合成している。

さらに、Fischer 法による光学活性なトリプトファン合成もできる。たとえば、proline から誘導された 32 の電解酸化、または glutamine から誘導された 35 の還元によって得られるヒドロキシプロリン (33) は、アルデヒド等価体であるので、33 から 34 を経由して光学活性な 5-置換トリプトファン (36) が合成できる。



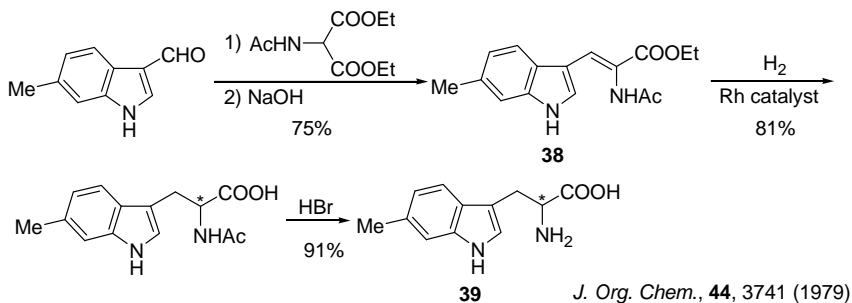
他のひとつは Reissert のインドール合成を利用するものである。すなわち、*o*-methylnitrobenzene を必要な側鎖部分を持つ 37 に導き、37 を Raney Ni 触媒で接触還元してインドール閉環を行ない、次いで側鎖部分を加水分解すると、tryptophan (30) が生成する。





12.3.3 不斉還元による合成

インドール環は還元に対し安定であるので、不飽和側鎖を持つ誘導体の不斉還元で光学活性なトリプトファン³⁹の合成が可能である。たとえば、6-methylindole-3-carbaldehyde から合成したインドールアクリル酸 (**38**) を、キラルな配位子を持つ Rh 触媒で接触還元し加水分解すると、光学純度の高いトリプトファン (**39**) が高収率で得られる。








第13章 ヘテロ環化学から見た医薬品の合成

ヘテロ環化合物は医薬品の探索合成において期待されている化合物群であるが、その理由はすでに開発された合成医薬品の半数以上が、なんらかの形でヘテロ環を含んでいるためである。

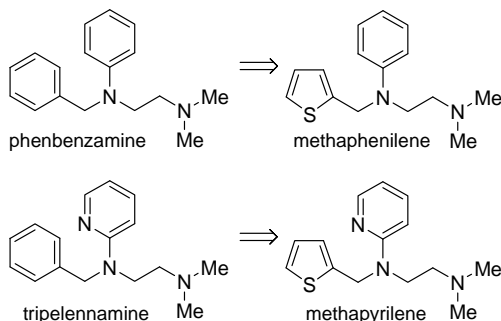
本章では、主として第二次世界大戦後に登場したいくつかの医薬品を選び、それらの合成法を解説するが、選定の基準は医薬品としての価値からではなく、ヘテロ環の化学の目で見たものである。

13.1 チオフェンとベンゼンとの類似性

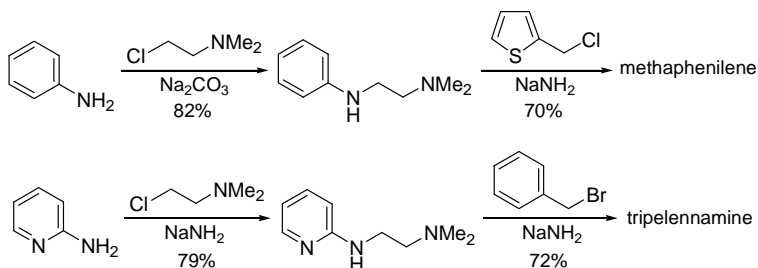
thiophene と benzene は沸点だけでなく、水に対する溶解度も酷似しているが (p.84 参照)、この類似性は母核物質だけでなく誘導体でも同様である。また、pyridine と thiazole も pKa 値こそ異なるものの、沸点や溶解度が近似しているうえに、においまで似ている。このことは-S-と-CH=CH-の類似性を示すものであり、ドラッグデザインの最も基本的な考え方のひとつである。すなわち、ある薬理活性化合物を先導化合物として、これを改良する場合に、まず試みることはその化合物のベンゼン環をチオフェン環に、ピリジン環をチアゾール環に、あるいは-S-を-CH=CH-または-CH₂CH₂-に換えた化合物を合成し、薬効を比較することである。

R					
H	80	84	84	115	118
Me	111	113	115	128	128
Et	136	133	136	148	158
Cl	132	128	137	171	145
Br	156	150	158	193	171

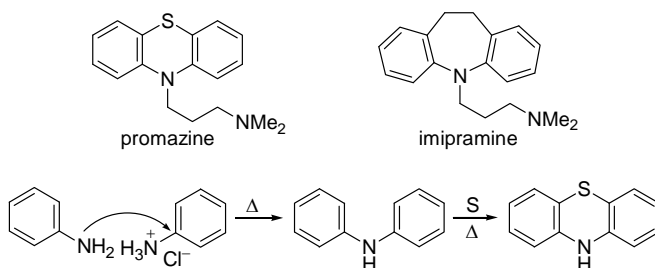
前者の考え方の実例が 1940 年代に行なわれた抗ヒスタミン薬の改良に見られる。すなわち、phenbenzamine の N-C-C-N 結合を保持したまま、ベンジル基をテニル (2-チエニルメチル) 基に換えたものが methaphenilene であり、tripelennamine を同様に変換したものが methapyrilene であり、いずれも実用に供された。

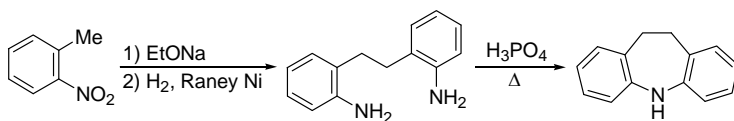


以下に methaphenilene と tripelennamine の合成例を示すが、前者の合成に用いられる 2-chloromethylthiophene は thiophene のクロロメチル化反応で合成できる。



後者の考え方の例が抗精神薬の promazine と imipramine であり、promazine の -S- を -CH₂CH₂- に換えたものが imipramine である。両者は類似の薬理活性を持ち、その母核合成の基本的方法は、以下に示すとおりである。

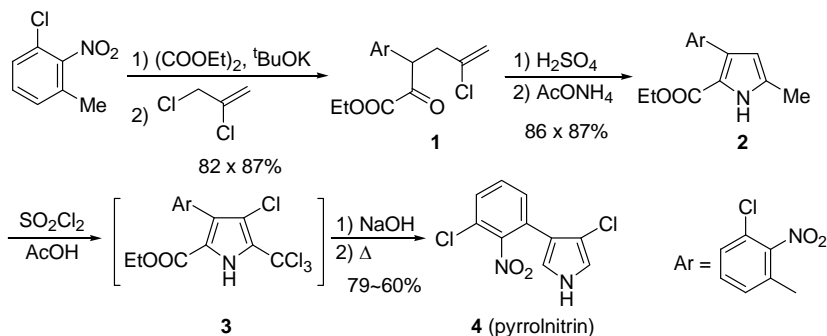




13.2 Pyrrolnitrin の合成

pyrrolnitrin は抗菌性を持つ化合物ではあるが、 α 無置換 β 置換ピロールであるため、合成編や反応編で述べたピロールの反応を単純に用いたのでは、合成しにくい化合物である。次に示す合成法は目的達成のため、 α 置換基の除去が工夫されたものである。

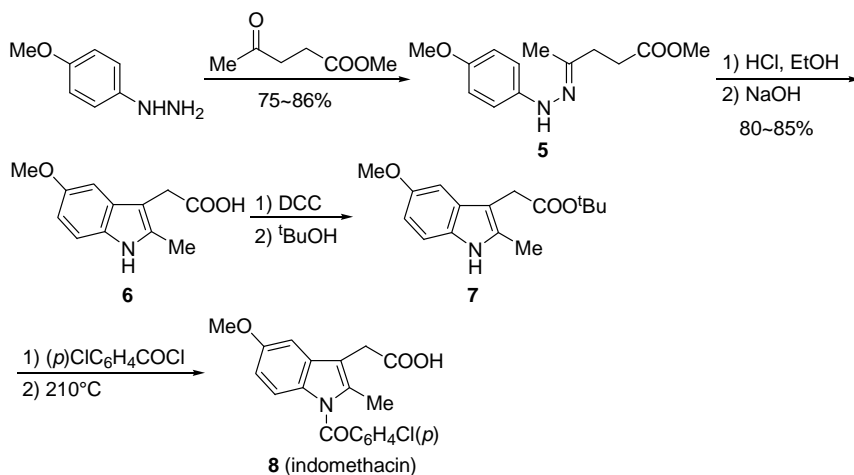
まず、3-chloro-2-nitrotoluene と diethyl oxalate を縮合させ、次いで 2,3-dichloropropene で **1** に導く。 **1** を H_2SO_4 で γ -ジケトンに誘導後、Paal-Knorr 法によりピロールエステル (**2**) を合成する。 **2** を SO_2Cl_2 と反応させると、 β 位にクロロ基が導入されるとともに、メチル基もクロル化され **3** が生成する。 **3** を塩基で処理し、ジカルボン酸とし、加熱すると pyrrolnitrin (**4**) に移行する。



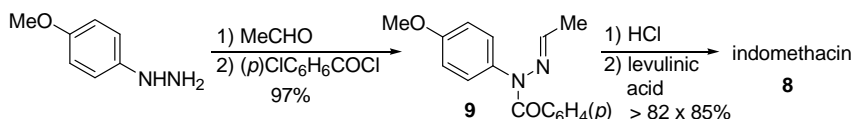
13.3 Indomethacin の合成

β -インドール酢酸骨格を持つすぐれた非ステロイド系鎮痛消炎薬である indomethacin の合成には、Fischer 法が採用されている。すなわち、*p*-methoxyphenylhydrazine と methyl levulinate から合成したヒドラゾン (**5**) を EtOH 中 HCl で閉環し塩基で加水分解すると、5-methoxy-2-methylindole-3-carboxylic acid (**6**) が生成する。 **6** を *t*-ブチルエステル (**7**) に変換し、*p*-chlorobenzoyl chloride でアシル化後、加熱して *t*-ブチル基を除去し indomethacin を得る。このようなエステル交換を行なうのは、1 位アシル

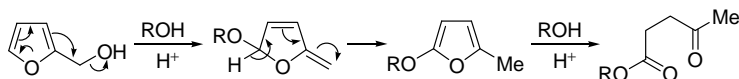
ル基が加水分解されやすいので、3 位エステルのカルボン酸への変換に、酸や塩基を用いることができないためである。



上の合成法に対し、*N'*-アシルフェニルヒドラジンとケトンとを AcOH 中で加熱すると、一段階で *N*-アシルインドールが生成するという知見に基づき、エステルの切断を経由しない改良合成法がわが国で開発された。すなわち、*p*-methoxyphenylhydrazine と acetaldehyde とのヒドラジンを、*p*-chlorobenzoyl chloride でアシル体 (9) とし、9 を HCl ガスで処理した後、levulinic acid と反応させると indomethacin (8) が得られる。



なお、indomethacin (8) の合成材料である levulinic acid は、furfuryl alcohol を酸で加水分解すると得られるが、この反応機構は、酸によるフランの開環 (p.89 参照) と類似の反応で進むものと説明されている。

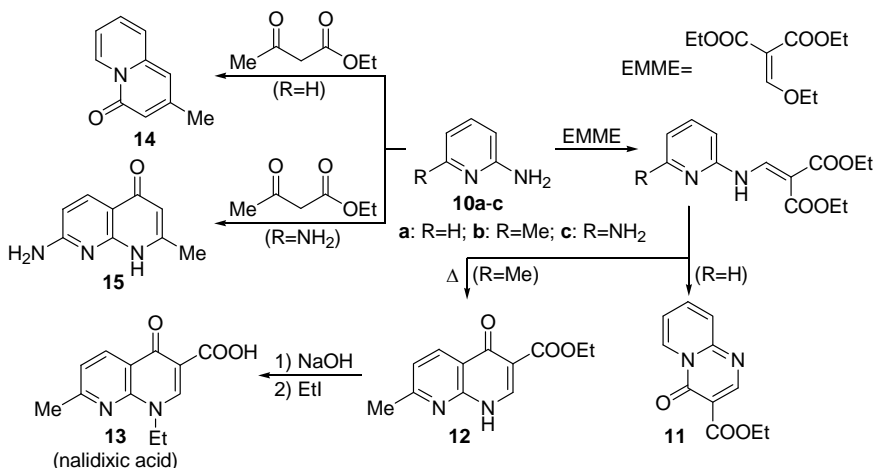


13.4 Nalidixic Acid の合成

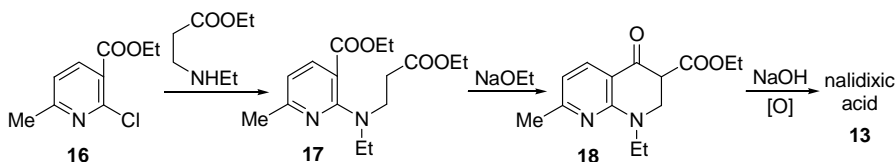
β -ラクタムと並んでその抗菌作用が評価されている nalidixic acid は、1,8-ナフチリ

ジン骨格を持ち、その構造が比較的簡単のため、現在までに多くの誘導体が合成されている。その基本的合成法には Gould-Jacobs のキノリン合成法 (p.55 参照) を用いるものが多い。

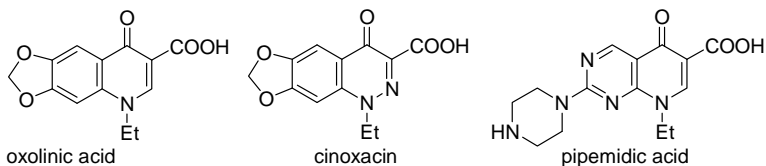
2-amino-pyridine (10a) に Gould-Jacobs 法を適用すると、閉環が環内窒素原子に起こり、1,8-ナフチリジン¹⁴は形成されない。この環内窒素原子の求電子試薬に対する反応性が、3位炭素原子よりも大きいためである。しかし、2-amino-6-methylpyridine (10b) では、6-メチル基の効果により閉環が3位に起こり、1,8-ナフチリジン (12) が形成される (p.56 参照)。2-アミノピリジンにおける6位置換基の効果は、他の閉環反応でも一般的に認められる。たとえば、10a に Knorr のキノリン合成を適用すると、ピリドピリミジン (14) が生成するのに対し、2,6-diaminopyridine (10c) の場合には、1,8-ナフチリジン (15) が得られる。このようにして合成した 12 を加水分解後、エチル化すると nalidixic acid (13) が生成する。



次に Gould-Jacobs 法を用いない nalidixic acid (13) の合成を示す。すなわち、2-クロロピリジン (16) から得られるアミノエステル (17) を、Dieckmann 反応によりジヒドロキノリン (18) とし、次いで NaOH で処理すると、加水分解とともに芳香化し 13 が生成する。

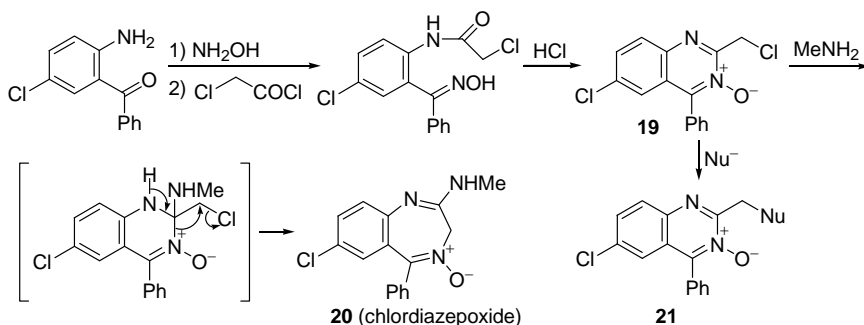


これらの方法を用いて合成されたおもなナリジクス酸誘導体には、次のようなものが知られている。

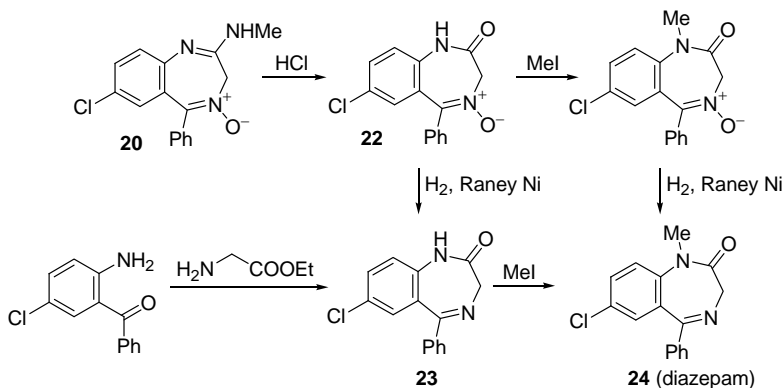


13.5 ベンゾジアゼピンの合成

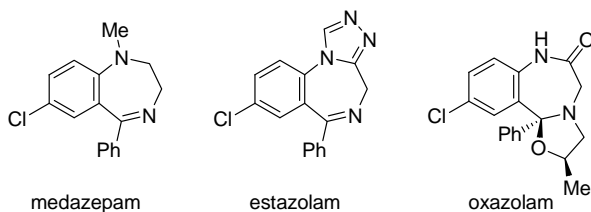
キナゾリンは医薬品の探索合成による用いられるヘテロ環であるが、chlordiazepoxide をはじめとするベンゾジアゼピンも、キナゾリンを用いる探索合成の過程で発見された。すなわち、2-amino-5-chlorobenzophenone のオキシムをクロロアセチル化した後、HCl で閉環してキナゾリン 3-オキシド (**19**) を合成する反応は、閉環による *N*-オキシド合成の典型例のひとつである (p.181 参照)。 **19** を methylamine と処理すると、methylamine が求核的に 2 位を攻撃し、chlordiazepoxide (**20**) が生成する。ただし、**19** あるいはその関連化合物で、この環拡大反応が常に起こるとはかぎらず、置換基や求核試薬によっては、側鎖での求核置換反応により **21** を生じる場合もある。このようにして得られた **20** に中枢神経抑制作用が見いだされたことから、ベンゾジアゼピン系化合物が脚光を浴びることとなった。



次に、chlordiazepoxide (**20**) から diazepam (**24**) への誘導を示す。まず、**20** を HCl で加水分解し **22** に導き、**22** をメチル化し、*N*-オキシド基を除去するか、*N*-オキシド基を除去してからメチル化すると **24** が生成する。また、2-amino-5-chlorobenzophenone とグリシンエステルとを縮合閉環させて **23** を合成する方法もある。



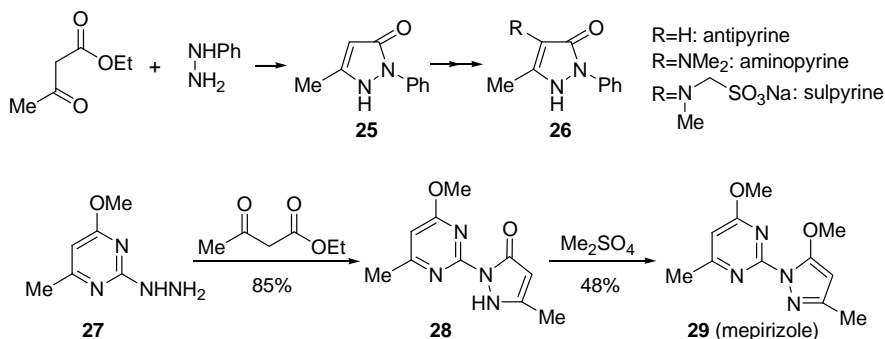
以上のような合成法により、これまで多くのベンゾジアゼピン誘導体が実用に供されているが、そのおもなものの構造を下に示す。



13.6 アゾールを含む医薬品の合成

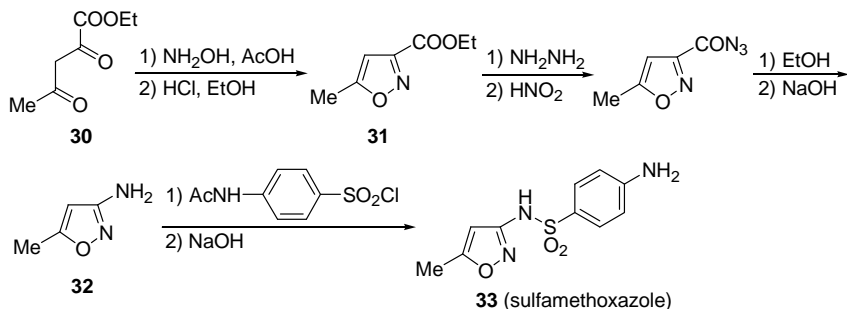
13.6.1 Mepirizole の合成

ethyl acetoacetate と phenylhydrazine との反応で 5-methyl-2-phenyl-4-pyrazolone (25) が生成するという偶発の発見 (1884 年 Knorr) が端緒となり, antipyrine, aminopyrine, sulpyrine (26) など一連のピリン系薬物が開拓された経緯は, あまりにも有名なので説明を省略するが, この流れをくむ薬物として mepirizole (29) が実用化されている. 29 は 2-hydrazino-4-methoxy-6-methylpyrimidine (27) と ethyl acetoacetate との縮合で生成するピラゾロン (28) をメチル化して合成される. 出発原料の 27 は Pinner 法 (p.40 参照) で合成した 6-methyluracil を, POCl₃ で 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine に導き, 1 モルの NaOMe で処理し (p.145 参照), NH₂NH₂ と反応させると得られる.



13.6.2 Sulfamethoxazole の合成

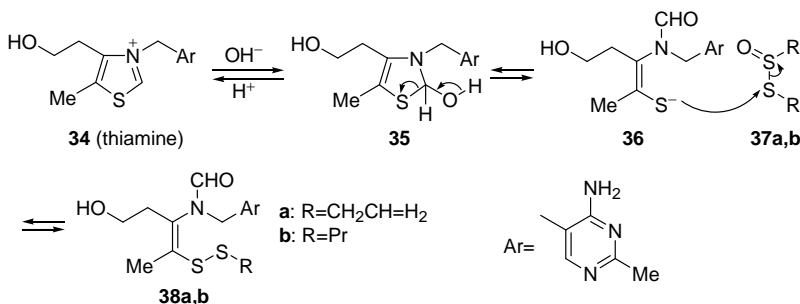
抗生物質が登場するまで、抗菌作用を持つ化合物の代表の座を保っていたスルホンアミド系化合物の大部分はヘテロ芳香環を持っているが、本項ではイソキサゾールを持つ例を説明する。合成編で述べたように、非対称な β-ジケトンからイソキサゾールを合成する場合は、位置異性体の生成に注意が必要である。しかし、ジケトカルボン酸エステル (**30**) からは ethyl 5-methylisoxazole-3-carboxylate (**31**) が選択的に得られる。**31** を以下図に示す経路でアミノ体 (**32**) とし、定法に従ってスルホン化して、sulfamethoxazole (**33**) に導く。



13.6.3 Thiamine (vitamin B₁) 関連化合物の合成

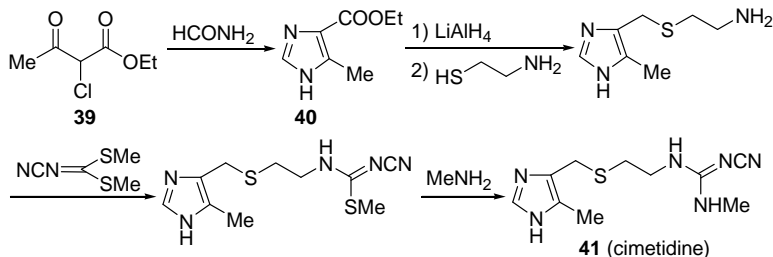
thiamine (vitamin B₁) (**34**) は、チアゾール環が第 4 アンモニウム塩になっているため、弱い塩基性条件では付加体 (**35**) を経て反応がさらに進行し、開環体 (**36**) が生成する。この反応は可逆的で酸性で **34** を再生する。**36** は allycin (**37a**) のようなアルキルチオ化合物との反応で、ジスルフィド (**38**) に変化する。生体内で **36** はチアミン分解酵素で分解されずに吸収され、還元酵素のより、S-S 結合が開裂して

36に移行し、適当な pH 条件下で **34** を再生する。ニンニクに含まれる **37a** が共存すると、**34** の吸収がよくなる現象を追求した結果見いだされたこの化学変化が基になり、以後、多くの **38** 型化合物が合成され、活性 vitamin B₁ として実用に供されている。



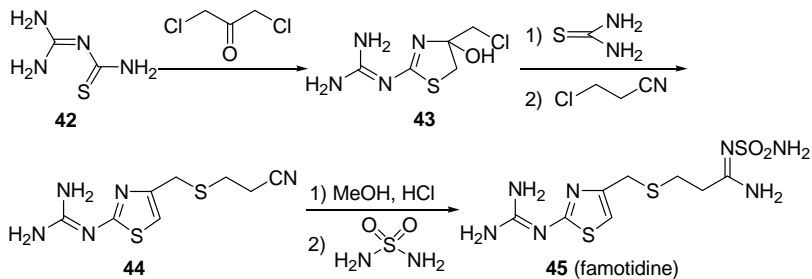
13.6.4 Cimetidine, Famotidine の合成

薬理学上の研究から、histamine の受容体として H₁ と H₂ の二種が存在し、従来の抗ヒスタミン薬は H₁ 遮断薬で、H₂ 受容体に基づく胃液分泌亢進などを抑制する効果がないことが明かとなって以来、選択的 H₂ 遮断薬の開発が進められた。その結果、これまでに多くの化合物が登場しているが、そのひとつである cimetidine (**41**) は次に示す経路に従って合成される。すなわち、 α -ハロケトンと酸アミドとの縮合によるイミダゾール閉環を利用して (p.75 参照)、ethyl acetoacetate と SO₂Cl₂ とから得られるクロロ体 (**39**) に formamide を反応させてイミダゾール (**40**) を合成する。以下置換基を変換し **41** に至るが、それらの反応はヘテロ環特有のものではない。



次にチアゾールを母核とする famotidine (**45**) の合成を示す。すなわち、チオアミド (**42**) と 1,3-dichloroacetone とを縮合させると、ジヒドロチアゾール (**43**) が生成するが、次の側鎖変換の過程で芳香化し、チアゾール (**44**) が得られる。したがっ

て、この骨格合成は、 α -ハロケトンとチオアミドからチアゾール合成法 (p.75 参照) であり、以下側鎖の変換を行なって **45** に導かれる。



参 考 文 献

【テキスト】

- 大田正樹, 複素環化学 (上, 下), 培風館, 1957.
- 佐々木正, 複素環化合物の化学 現代化学シリーズ 54, 東京化学同人, 1972.
- 西脇太郎左衛門, ヘテロ環科学序説, 講談社, 1973.
- 松本 澄, 有機反応—有機化学講座 3, 丸善, 1983.
- A. A. Morton, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, McGraw-Hill, 1946.
- A. Albert, *Heterocyclic Chemistry ; An Introduction*, 1st. ed., Athlon, 1959 (中西香爾, 山崎二葉訳, ヘテロ環の化学入門, 丸善, 1963) ; 2nd. ed., Oxford University Press, 1968.
- A. Katritzky, J. M. Lagowski, *Heterocyclic Chemistry*, Methuen, 1960.
- G. M. Badger, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Academic Press, 1961.
- A. Katritzky, J. M. Lagowski, *The Principle of Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, 1968.
- L. A. Paquette, *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, Benjamin, 1968.
- M. H. Palmer, *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*, 3rd. Ed., John Wiley & Sons, 1967 (秋葉欣哉訳, 複素環化合物の化学, 科学技術出版社, 1980) .
- G. R. Newkome, W. W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1982.
- E. C. Taylor, *Principles of Heterocyclic Chemistry I & II*, ACS Audio Courses, The American Chemical Society, 1974.

【叢書】

- 小竹無二雄監修, 大有機化学 14~17 複素環式化合物, 第 11 版, 朝倉書店, 1959.
- P. G. Sammes, ed., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, 1979.
- A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, 1984.
- R. C. Elderfield, ed., *Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Vol. 1~9, 1950~1967.
- W. A. Weissberger, E. C. Taylor, ed., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Vol. 1~, 1956~.
- A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, ed., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1~, Academic Press, 1962~.
- S. Coffey, ed., *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, IVA~IVK, Elsevier, 1973~.
- A. R. Katritzky, ed., *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1~4, Academic Press, 1963~1974.

Aromatic Heteroaromatic Chemistry, Vol. 1~6, Royal Society of Chemistry, 1973~1979.
Heterocyclic Chemistry, Vol. 1~, Royal Society of Chemistry, 1980~.

【単行本】

- E. Ochiai, *Aromatic Amine Oxides*, Elsevier, 1976.
A. Fitton, R. K. Smalley, *Practical Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, 1968.
亀谷哲治他編, 化学の領域増刊 ヘテロ環の化学, 1~5, 南江堂, 1969~1980.
R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, 1970.
R. A. Katritzky, J. M. Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*, Academic Press, 1971.
H. C. van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycles*, Vol. 1, 2, Academic Press, 1973.
A. I. Meyers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1974.
O. Buchardt, *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley-Interscience, 1976.

索引

(本書で取り扱ったヘテロ環の母核名は、索引項目として採用しなかったもので、それらの合成法および反応性を検索する場合は、目次を併用してください)

A

アシル化

- アゾールの— 166-167
- π 過剰系の— 97-100
- π 欠如系のラジカル 150
- π 欠如系メチル基の—
154,197
- α -アシルアミノケトン 73
- o*-アシルチオフェノール
23
- o*-アシルフェニルチオグリ
コール酸 23
- o*-アシルフェノキソケトン
23
- o*-アシルフェノキシ酢酸 23
- o*-アシルフェノール 24
- アシロイン→ α -ヒドロキシ
ケトン
- アセチレン 13,111,193-195
- α -アニリノケトン 27
- アミジン 40,42,66,78,231
- o*-アミノアシロフェノン 48
- α -アミノアルデヒドアセタ
ール 61
- β -アミノエノン 30,35
- N*-アミノ化 183
- 3-アミノクロトン酸エステ
ル 12
- α -アミノケトン 12-13,45-
46
- β -アミノチオカルボニル化
合物 73

- o*-アミノチオフェノール 79
- o*-アミノフェノール 79
- o*-アルキルアニリド 21
- アルキル化
 - π 過剰系の— 100-103
 - π 欠如系のラジカル 150-
151
- o*-アルキルフェニルイソシア
ニド 22
- アルドール縮合 10,32,36,40,
53,203
- アントラサイクリノン 204
- アントラニル酸 66
- アンピデント 84,130
- acridine 123,138
- adenine 229-232
- aklavinone 205
- Albert-Pfleidererの分類 1-3
- aldehydecollidne 33
- allycin 242
- ambident→アンピデント
- aminopyrine 241
- anhydrobase 196
- antipyrene 241
- atropine 204

B

- ベンザイン 116,147
- ベンジジン転位 25
- ベンジルアミン 62
- ベンズアルデヒド 62,66
- ベンゾジアゼピン 240-241

- ベンゾモルファン 187
- Beckmann転位 59
- Benaryのピロール合成 12
- benzynes→ベンザイン
- Beyerのキノリン合成 54
- Bischlerのインドール合成
27-28
- Bischler-Napieralskiのイソキノ
リン合成 59,216,220
- Borscheのキノリン合成 49
- Borscheのシンノリン合成 63
- Bredereckのピリミジン合成
43

C

- チウロニウム塩 141
- チオアミド 75
- 直接メタル化→水素-金属交
換
- chelete→キレート
- Chichibabinのピリジン合成
32-33
- Chichibabin反応 136
- chlordiazepoxide 240
- cimetidine 243
- cinchonine 207
- cinoxacin 240
- Claisen縮合 152,154,198
- Claisen転位 18
- colchicine 225
- Combesのキノリン合成 57
- Conrad-Limpachのキノリン合

成 55-56
 covalent hydration→共有水和水
 crysene 208
 cularine 217-218
 cytosine 224

D

脱 *N*-オキシド化 200-201,
 240
 脱炭酸
 アゾールカルボン酸の—
 175-176
 イソキサゾール-3-カルボ
 ン酸の— 172
 β -ケト酸の— 157
 チオフェン-2-カルボン酸
 の— 14,93,207
 ピリジン-2-酢酸の— 153,
 157
 ピリジンカルボン酸の—
 156-157
 フラン-2-カルボン酸の—
 104,106
 ベンゾチオフェン-2-カル
 ボン酸の— 24
 脱ハロゲン化
 π 欠如系ハロ体の— 126,
 146
 脱硫 19,141,205-207,225
 デヒドロピリジン→ピリダイ
 ン
 銅アセチリド 10,20
 3d 軌道共鳴
 硫黄原子の— 14-15,23,
 82,107,169
 Darkin-West 反応 45
 desulfurization→脱硫
 diazepam 240
 dibucaine 50

Dieckmann 縮合 14,239
 Diels-Alder 反応 83,111-116,
 117,228
 Diels-Alder 付加体 83,204-
 205,208,229
 dienophile→求ジエン試薬
 diketene 54
 Doebner のキノリン合成 54
 Doebner-Miller のキノリン合
 成 53

E, F

o-エチニルアニリン 20
 エトキシメチレン体 35,41
 エナミン 2,11,154,186,196
 塩基性
 アゾール母核の— 159-
 160
 π 過剰系母核の— 83
 π 欠如系ヒドロキシ体の—
 130
 ellipticine 219-223
 eserethole 212-216
 eserine→physostigmine
 esermethole 212-215
 eseroline 212-215
 estazolam 241
 フェニルラジカル 149
 α -フェニレンジアミン 67,
 78,230
 β -フェネチルアミン 59-60,
 216-217
 α -フェノキシアルデヒド 28
 α -フェノキシケトン 28
 α -フェノキシ酢酸 28
 付加—環化
 アゾールの— 171-172

N-イミンの— 195-196
 N -イリドの— 194
 N -オキシドの— 194-195
 π 過剰系の— 110-119
 π 欠如系の— 192-193
 付加-脱離機構 89,91,95
 不活性部位
 π 欠如系母核の— 122,147
 フタル酸 65,156
 α,β -不飽和アルデヒド 53
 famotidine 243
 Feist のピロール合成 11
 Feist-Benary のフラン合成
 10
 Fischer のインドール合成
 25,219,220,233,237-238
 Friedländer のキノリン合成
 48-49
 furfural 9
 furfuryl alcohol 238

G

五単糖 9
 互変異性
 アゾールヒドロキシ体の—
 168
 イミダゾールの— 160
 π 欠如系アミノ体の—
 131
 π 欠如系ヒドロキシ体の—
 129-131
 π 欠如系メチル体の—
 131-132
 ピラゾールの— 69,160
 Gabriel のアミン合成 67
 Gassman 反応 19
 Gatterman 反応 101
 Geiparvarin 210
 Gentianine 223

Gould-Jacobs のキノリン合成
55-56,239

Grignard 試薬 102,138,146,
153,170-171,187-190,222

H

配向性

π 過剰系求電子置換の—
85-86,96-97

π 欠如系求電子置換の—
132

o-ハロアニリン 20

α -ハロアルデヒド 11

α -ハロカルボン酸 24

α -ハロケトン 10,11,19,24,27,
46,75,243-244

ハロゲン化

アゾールの— 164-166,
168

π 過剰系の— 89-94

π 欠如系の— 135-136,
139-140,149

π 欠如系メチル基の—
155-156

ハロゲン-金属交換

アゾールの— 171

π 過剰系の— 108,110

π 欠如系の— 151-152

ハロゲンラジカル 149

o-ハロチオフェノール 20

o-ハロフェノール 20

o-ヒドロキシケトン 11,13,
27

o-ヒドロキシフェニルアセト
アルデヒド 18

o-ヒドロキシベンジルケトン
18

ヒドロキシメチル化

アゾールの— 166

π 欠如系のラジカル—
150

ヘタリン 147

芳香化 2,33,38,45,51-52,54,
59,60,104,138,195,219,244

芳香族性

アゾールの— 158-159,
171

π 過剰系の— 81-83,95,
110,117

π 欠如系の— 121-123

Hammett 則 127

Hammick 反応 157

Hantzsch のピリジン合成
33-35,37

Hantzsch のピロール合成 11
hetaryne→ヘタリン

Hilbert-Johnson 反応 178

Hinsberg のチオフェン合成
14-15

Hinsberg のベンゾチオフェン
合成 23

Histamine 243

Hofmann 転位 58,66

Hofmann 分解 116

Houben-Hoesch 反応 101

Hückel 則 81

Hypoxanthine 230

I

イソクマリン 58

イソシアナート 194

一重項酸素 116-117

S-イリド 19,24

N-イリド 167,193-194

インドリジン 193-194

インドレニン 19,101,118

imipramine 236

indomethacin 238-239

ipso 求電子置換

アゾールの— 162

ベンゼン誘導体の—
104-105

π 過剰系の— 94,103-105

isatin 50

J

ジアセチレン 9

ジアゾアルカン 71

ジアゾカップリング 26,85,
142,149

ジアゾ化 63,76

ジアゾケトン 45

ジアゾニウム塩 26,148

1,2-ジアミン 46

β -ジアルデヒド 41

γ -ジアルデヒド 39

ジエン性

アゾールの— 171

π 過剰系単環の— 83,
110-117

1,2-ジカルボニル化合物
14,39,46

1,3-ジカルボニル化合物
35,70

1,4-ジカルボニル化合物 8,
18,38,40

1,5-ジカルボニル化合物 37

β -ジカルボン酸 41

γ -ジカルボン酸 8

α -ジケトン 12,39,47

β -ジケトン 11,30,33,40,42,
57,69-70,227

γ -ジケトン 7-9,38,70

自己4級化 144

ジチオリウム塩 73

α,β -ジハロアルコール 12

α,β -ジハロエーテル 12

ジヒドロイソキノリン 59,
216
ジヒドロキナゾリン 126
ジヒドロキノリン 51
ジヒドロフラン 204,228
ジヒドロピラジン 45
ジヒドロピリジン 2,34
ジヒドロピリダジン 88
ジヒドロピリミジン 126
重合
π 過剰系母核の— 86-88,
102
Japp-Klingemann 反応 26
cis-jasnone 203

K

開環

イソキサゾールの塩基によ
る— 170,172-173
イソキサゾールの還元的—
44,173-174,209-210
イソキノリンの酸化的—
227
オキサゾールの還元的—
174
キナゾリン *N*-イミンの—
191
キナゾリンの酸化的—
125
キノリン 4 級塩の— 188
キノリンの酸化的— 125
ピリダジン *N*-オキシドの—
190
ピロールの— 4,88-89,208
フランの— 4,88-89,204,
228,238
ベンゾフランの塩基による
— 110
1,3,5-triazine の加水分解的

— 123
会合 161
活性化エネルギー 85
活性部位
π 欠如系母核の— 122,148
活性メチル 18,152-156,170,
175,196-199,223
活性メチレン 10,22,23,26,
34,39,45,48,50,75,145
カルバゾール 115,221
カルベン 111,117-119
環拡大 118,240
キノリジン 224
p-キノン 30
還元
π 欠如系母核の— 124-126
求核(脱離-付加)置換
ハロピリジンの— 147-
148
求核(付加-脱離)置換
アゾールの— 167-169
N-オキシドの— 189-190
π 過剰系の— 105-107
π 欠如系の— 122,139-147
第 4 アンモニウム塩の—
191-192
求核付加
N-イミンの— 191
N-オキシドの— 189-190
π 欠如系の— 123-124,
136-139
第 4 アンモニウム塩の—
186-189
求電子置換
アゾールの— 161-167
N-オキシドの— 184-186
π 過剰系の— 85-105
π 欠如系の— 2,122,132-
136
求電子付加 90

共鳴エネルギー

アゾールの— 158
π 過剰系の— 81-83
π 欠如系の— 121-123
共有水和 124-125,127,134,
139
キレート 131,151
キレトロピー反応 113
クリセン 206
クロロメチル化
アゾールの— 166
π 過剰系の— 100,236
ケタジン 27
β-ケトアルデヒド 41,70
γ-ケトアルデヒド 8,39
β-ケトエステル 10-12,30,33,
37,41,70
γ-ケトエステル 8,34
β-ケト酸 157
β-ケト酸アニリド 54
β-ケトニトリル 13,70
Kekulé 構造 122,123,142
Knoevenagel のピリジン合成
37
Knorr のピロール合成 12
Krollpfeiffer のベンゾチオフ
エン合成 24
Kynurenine 117

L, M

laudanosine 216
Lewis 酸 25,89,98,101,133,
153,190
luminol 65
lupinine 244
メタル化
アゾールの— 170-171
π 過剰系の— 107-110

π 欠如系の— 151-152
 α -メチルチオアルデヒド 19
 α -メチルチオケトン 19
 2-メルカプトカルボニル化合物 13
 Madelung のインドール合成 21-22
 Mannich 塩基 221,232
 Mannich 反応 102,166,219
 Medazepam 241
 Meerwein 試薬 177
 Meisenheimer 中間体 105, 107,140-142,147,169,191
 mepirizole 241
 metaphenilene 236
 methazonic acid 50
 Michael 付加 13,32,51,83, 102,111,193,203,217
 Michael 付加体 112,115,224
 Michelis-Arbusov 転位 178
 mucic acid 9

N

1,8-ナフチリジン 239
 ニトリルオキシド 71,209
 ニトリルスルフィド 72
 ニトロ化
 アゾールの— 162-164
N-オキシドの— 185-186
 π 過剰系の— 95-97,104
 π 欠如系の— 132-136, 227,230
 ニトロソ化 154,197
o-ニトロベンジルケトン 17
 粘液酸→mucic acid
 nalidixic acid 56,238-239
 Nenitzescu のインドール合成 30
 Niementowski のキノゾリン合

成 66
 Niementowski のキノリン合成 50
 nifedipine 34

O, P

オキシインドール 92,213
 オゾン酸化 18
 オレフィン 111,114,193-195
 oxazolam 241
 oxolinic acid 240
 ピリダイン 147
 ピリリウム塩 145,183
 ピロン 37
 プリン 79,229
 プロトン化
 アゾールの— 158-159
 π 過剰系の— 86-89
 π 欠如系の— 124,128,132, 144,153
 Paal-Knorr の合成 7-9,70,74, 88,237
 Papaverin 216-217
 Pfitzinger のキノリン合成 49,54
 phenanthridine 123,138
 1,10-phenanthroline 52
 phenbenzamine 235
 physostigmine 212
 Pictet-Gams のイソキノリン 合成 60,217
 Pictet-Spengler のイソキノリン 合成 60-61
 Pinner のピリミジン合成 40-42,241
 pipemidic acid 240
pK_a 値 84,127,159,178,付録
 Pomeranz-Fritsch のイソキノ

リン合成 61-62,217,221
 putrescine 208
 progesterone 209-210
 promazine 236
 pyridoxine 36,112,171, 227-229
 pyridyne→ピリダイン
 pyrrolnitrine 237

R

ラジカル反応
 π 過剰系の— 119-129
 π 欠如系の— 149-15
 ラジカル捕捉剤 120
 リチオ化
 アゾールの— 170-171
 π 過剰系の— 107-110, 222
 π 欠如系の— 151-152
 立体障害 133,144,180
 Raney Ni 19,141,173,201, 206,209,225,230
 Reimer-Tieman 反応 117
 Reissert 体 188,218
 Reissert のインドール合成 16-18,233
 Reissert 反応 188,218
 Reissert-Henze 反応 189
 Retro Diels-Alder 反応 112,172
 Rhodomycinone 204
 Riehm のキノリン合成 54
 Robinson annelation 219

S

酸化
 —による磯チアゾール合成 72-73
 —によるベンゾ磯チアゾー

ル合成 78
 ーによるベンゾチアゾール
 合成 80
 π 欠如系メチル基の—
 124-125,134,155
 酸性
 π 欠如系カルボン酸の—
 128
 π 欠如系メチル基の—
 152-153
 imidazole の— 160
 indole の— 83-84
 pyrazole の— 160
 pyrrole の— 83-84
 シアニン色素 197
 シアノ酢酸 36
 シグマ転位 19,163,195
 硝酸エステル 97
 水素-金属交換
 アゾールの— 170-171
 π 過剰系の— 108-109
 π 欠如系の— 151
 水素結合
 分子間— 128,161
 分子内— 130
 水との— 84,128,160
 水溶性
 アゾールの— 160
 π 過剰系の— 84
 π 欠如系の— 128-129
 スルホン化
 アゾールの— 164
 π 過剰系の— 94-95
 π 欠如系の— 128-129,
 132-133
 N-オキシドの— 185-186
 1,3-双極子化合物 71,193
 双極子能率 82,184-185
 1,3-双極子付加環化 71,
 209-210,215

双性イオン 129,157,193
 Schiff 塩基 61
 Schlittler-Müller のイソキノリ
 ン合成 62
 Shaw のピリミジン合成 44
 Skraup のキノリン合成
 51-53
 S_{NAE} 反応 140
 $S_{NANRORC}$ 反応 147
 S_{NEA} 反応 148
 Sommelet-Hauser 転位 19
 $S_{RN}1$ 反応 150-151
 Stobbe 縮合 15
 Stollé-Becker のシンノリン合
 成 64
 Strecker 反応 206
 sulfamethoxazole 242
 sulfomix 52
 sulpyrine 241

T

テトラヒドロピリジン 126
 テトラヒドロピリミジン
 126
 テトラヒドロイソキノリン
 60
 1,3,5-トリケトン 37
 トロパン 207
 tautomerism→互変異性
 thiamine 41,242-243
 Thope 反応 72
 Traube のプリン合成 203
 1,3,5-triazine 122-124
 tropine 207
 tropinone 204,207
 tripelennamine 236
 triptamine 102
 tryptophan 117,232-234

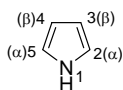
U, V

Ullmann 反応 217
 uracil 129,178
 Urushibara Ni 201
 Verley のインドール合成 21
 Vilsmeier 試薬 55
 Vilsmeier-Haack 反応 55,102,
 166,206,208,221
 vitamin B₁→thiamine
 vitamin B₆→pyridoxine
 von Richter のシンノリン合成
 63

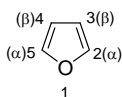
W, Y, Z

Wheland 中間体 85,90,104,
 132
 Widman-Stoermer のシンノリ
 ン合成 63
 Wittig 反応 203,225
 Wolff-Kishner 還元 206,208
 有機過酸 179
 有機リチウム化合物 107-
 110,138,151,222
 zwitter ion→双性イオン

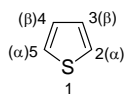
付 録



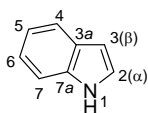
pyrrole
bp 130°C



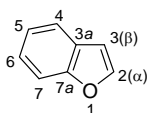
furan
bp 31°C



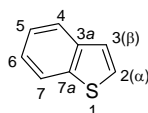
thiophene
bp 84°C



indole
benzo[b]pyrrole
bp 253~254°C



benzo[b]furan
cumarone
bp 173~175°C



benzo[b]thiophene
thianaphthene
bp 221~222°C



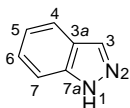
pyrazole
bp 186~187°C



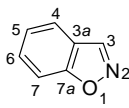
isoxazole
bp 93~95°C



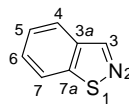
isothiazole
bp 112~113°C



indazole
benzo[b]pyrazole
bp 267~270°C



benzo[d]isoxazole
indoxazene
bp 86~87°C/11mmHg



benzo[d]isothiazole
bp 221222°C



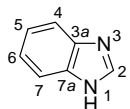
imidazole
iminazole
bp 255~256°C



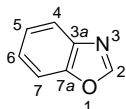
oxazole
bp 69°C



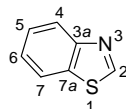
thiazole
bp 117~118°C



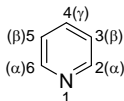
benz[d]imidazole
mp 172~174°C



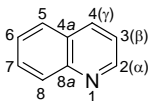
benz[d]oxazole
bp 182~183°C



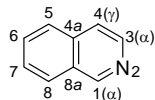
benzo[d]thiazole:
bp 223~225°C



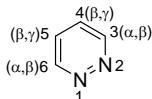
pyridine
bp 115°C



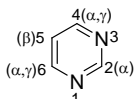
quinoline
bp 237~238°C



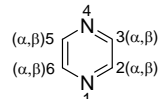
isoquinoline
bp 223~225°C



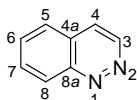
pyridazine
bp 208°C



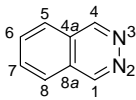
pyrimidine
bp 123~124°C



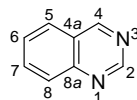
pyrazine
bp 115~116°C



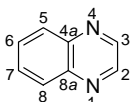
cinnoline
mp 34~36°C



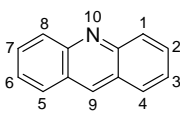
phthalazine
mp 90~91°C



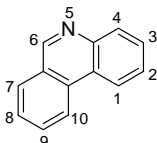
quinazoline
bp 225~226°C



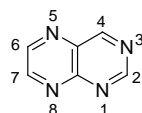
quinoxaline
bp 229°C



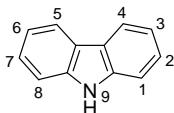
acridine
mp 111°C



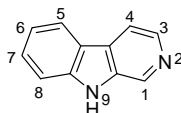
phenanthridine
mp 107~109°C



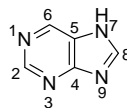
pteridine
mp 138~138.5°C



carbazole
mp 245~246°C



β -carboline
mp 199~200°C



purine
mp 216~217°C

pKa Values of Conjugate Acids of Azines

pyridine	5.23	3-COOH	2.07	6-NO ₂	2.76	9-OH	5.4
2-Me	5.97	4-COOH	2.07	7-NO ₂	2.44	6-OMe	2.4
3-Me	5.60	2-COOMe	2.21	8-NO ₂	2.59	pyridazine	2.33
4-Me	6.03	3-COOMe	3.13	1-Me-2-one	-0.71	4-Me	2.92
2-Et	5.93	4-COOMe	3.26	1-Me-4-one	2.46	3-NH ₂	5.19
3-Et	5.73	3-CONH ₂	3.4	1-Me-2-thione	-1.6	4-NH ₂	6.69
4-Et	5.95	2-CN	-0.3	1-Me-4-thione	0.56	3-OH	-1.8
2-Pr	5.97	3-CN	1.5	isoquinoline	5.46	4-OH	1.07
4-Pr	6.05	4-CN	1.9	1-NH ₂	7.6	3-OMe	2.52
2- ⁱ Pr	5.83	2-NO ₂	-2.63	3-NH ₂	5.1	4-OMe	3.70
3- ⁱ Pr	5.72	3-NO ₂	0.81	4-NH ₂	6.3	3-SH	-2.73
4- ⁱ Pr	6.02	4-NO ₂	1.61	5-NH ₂	5.6	4-SH	-0.75
2- ^t Bu	5.76	1-Me-2-one	0.32	6-NH ₂	7.2	3-SMe	2.26
3- ^t Bu	5.82	1-Me-4-one	3.33	7-NH ₂	6.2	4-SMe	3.26
4- ^t Bu	5.99	1-Me-2-thione		8-NH ₂	6.1	1-Me-4-one	1.1
2-Ph	4.48		-1.22	1-OH	-1.2	2-Me-3-one	-2.1
3-Ph	4.80	1-Me-4-thione	1.33	1-OMe	3.05	1-Me-4-thione	
4-Ph	5.55	quinoline	4.93	1-SH	-1.9		-0.83
2-CH=CH ₂	4.98	2-Me	5.41	3-SH	0.39	2-Me-3-thione	
3-CH=CH ₂	5.54	3-Me	5.14	1-SMe	3.93		-2.95
4-CH=CH ₂	5.64	4-Me	5.20	3-SMe	3.41	pyrimidine	1.31
2-NH ₂	6.9	5-Me	4.62	4-Br	3.3	4-Me	2.0
3-NH ₂	6.0	6-Me	4.92	4-NO ₂	1.35	2-NH ₂	3.54
4-NH ₂	9.2	7-Me	5.08	5-NO ₂	3.53	4-NH ₂	5.71
2-NHMe	12.2	8-Me	4.60	6-NO ₂	3.47	5-NH ₂	2.8
4-NHMe	12.5	2-NH ₂	7.3	7-NO ₂	3.61	2-NMe ₂	4.0
2-OH	0.75	3-NH ₂	5.0	8-NO ₂	3.59	4-NMe ₂	6.3
3-OH	4.86	4-NH ₂	9.2	2-Me-1-one	-1.8	2-OH	2.2
4-OH	3.27	5-NH ₂	5.5	2-Me-1-thione		4-OH	1.9
2-OMe	3.28	6-NH ₂	5.6		-2.13	5-OH	1.87
3-OMe	4.88	7-NH ₂	6.7	acridine	5.62	2-OMe	<1
4-OMe	6.62	8-NH ₂	4.0	2-Me	5.8	4-OMe	2.5
2-SH	-1.07	4-NMe ₂	9.7	4-Me	5.7	2-SH	0.68
3-SH	2.28	2-OH	-0.31	9-Me	5.9	4-SH	1.35
4-SH	1.43	3-OH	4.30	1-NH ₂	6.0	4-SMe	2.5
2-SMe	3.62	4-OH	2.27	2-NH ₂	5.9	1-Me-2-one	2.5
3-SMe	4.45	5-OH	5.2	3-NH ₂	8.0	1-Me-6-one	1.84
4-SMe	5.97	6-OH	5.2	4-NH ₂	4.4	pyrazine	0.65
2-F	-0.44	7-OH	5.5	9-NH ₂	10.0	2-Me	1.5
3-F	2.97	8-OH	5.1	1-OH	5.7	2-NH ₂	3.1
2-Cl	0.72	2-OMe	3.17	2-OH	5.6	2-OH	-0.1
3-Cl	2.81	4-OMe	6.65	3-OH	5.3	2-OMe	0.8
4-Cl	3.83	2-SMe	3.71	4-OH	5.5	2-SH	-0.24
2-Br	0.79	3-SMe	3.88	9-OH	-0.3	2-SMe	0.55
3-Br	2.84	4-SMe	5.81	2-COOH	5.2	cinnoline	2.4
4-Br	3.78	5-SMe	4.50	4-COOH	7.7	3-NH ₂	3.7
2-I	1.8	3-Cl	2.4	9-COOH	5.0	4-NH ₂	6.8
3-I	3.3	4-Cl	3.4	phenanthridine	4.52	5-NH ₂	2.7
2-CHO	3.8	7-Cl	3.6	6-NH ₂	6.9	6-NH ₂	5.0
3-CHO	3.8	3-Br	2.7	3-OH	4.8	7-NH ₂	4.8
3-COMe	3.2	3-NO ₂	1.03	8-OH	4.4	8-NH ₂	3.7
2-COOH	1.01	5-NO ₂	2.73				

3-OH	0.2	1-SMe	3.5	6-NH ₂	3.3	2-Me	1.0
6-OH	3.6	quinazoline	1.95	7-NH ₂	4.6	2-NH ₂	4.0
4-OMe	3.2	4-Me	2.5	8-NH ₂	2.8	5-NH ₂	2.6
phthalazine	3.5	2-NH ₂	4.8	2-OMe	1.3	6-NH ₂	2.9
1-NH ₂	6.6	4-NH ₂	5.8	4-OMe	3.1	2-OH	-1.4
1-OH	-2	5-NH ₂	3.6	quinoxaline	0.56	2-OMe	0.3

pKa Values of Azines as Acids

pyridine		7-OH	8.9	phenanthridine		4-OH	8.59
2-OH	11.62	8-OH	9.9	3-OH	8.8	5-OH	6.78
3-OH	8.72	isoquinoline		8-OH	8.7	2-COOH	2.85
4-OH	10.09	1-OH	>12	9-OH	8.4	pyrazine	
2-COOH	5.32	acridine		pyridazine		2-OH	8.2
3-COOH	4.81	1-OH	8.5	3-OH	10.46	2-SH	6.72
4-COOH	4.86	2-OH	8.9	4-OH	8.68	2-COOH	2.92
quinoline		3-OH	9.7	3-SH	8.25	cinnoline	
2-OH	11.74	4-OH	10.0	4-SH	6.54	3-OH	8.6
3-OH	8.06	9-OH	>12	3-COOH	3.0	phthalazine	
4-OH	11.25	2-COOH	5.2	4-COOH	2.8	1-OH	>11
5-OH	8.5	4-COOH	7.7	pyrimidine		quinoxaline	
6-OH	8.9	9-COOH	5.0	2-OH	9.17	2-OH	9.1

pKa Values of Conjugate Acids of Five-Membered Heterocycles

pyrrole	-3.8	6-NH ₂	4.0	imidazole	7.0	thiazole	2.5
1-Me	-2.9	7-NH ₂	3.1	1-Me	7.3	2-NH ₂	5.4
2-Me	-0.2	isoxazole	-2.3	2-Me	7.9	benzo[d]thiazole	
3-Me	-1.0	5-Me	2.3	4-Me	7.5	2-NH ₂	4.5
indole	-3.6	3-Ph	-3.18	4-Ph	6.0	1,2,3-triazole	1.2
1-Me	-2.3	5-Ph	-3.22	4-NO ₂	-0.1	1-Me	1.3
2-Me	-0.3	benz[d]isoxazole		benz[d]imidazole	5.5	2-Me	<1
3-Me	-4.6		-4.71	1-Me	5.6	1,2,4-triazole	2.3
2-NH ₂	8.2	3-Me	-2.69	2-Me	6.2	3-Me	3.3
pyrazole	2.5	5-Me	-4.0	4-Me	5.7	3-NH ₂	4.0
1-Me	2.1	isothiazole	-0.51	5-Me	5.8	tetrazole	4.9
3-Me	3.6	3-Me	0.48	2-NH ₂	7.5	5-NH ₂	6.8
indazole	1.2	5-Me	0.02	5-NH ₂	6.1	5-Cl	2.1
3-NH ₂	3.2	3-NH ₂	2.49	oxazole	0.8	benzotriazole	1.6
4-NH ₂	3.3	4-NH ₂	3.58	benz[d]oxazole			
5-NH ₂	5.2	5-NH ₂	2.70	2-NH ₂	3.7		

pKa Values of Five-Membered Heterocycles as Acids

pyrrole	17.5	thiophene		isothiazole		1,2,3-triazole	9.4
2-COOH	4.5	2-COOH	3.5	3-COOH	3.17	1,2,4-triazole	10.3
indole	17	3-COOH	4.1	4-COOH	3.45	3-Me	10.7
3-COOH	5.3	pyrazole	14	5-COOH	2.60	3-NH ₂	11.1
furan		indazole		imidazole	14.2	3-Cl	8.1
2-COOH	3.2	4-OH	8.7	4-NO ₂	9.3	benzotriazole	8.6
3-COOH	4.1	5-OH	10.1	benz[d]imidazole			
		6-OH	9.4		13.2		
		7-OH	8.6				