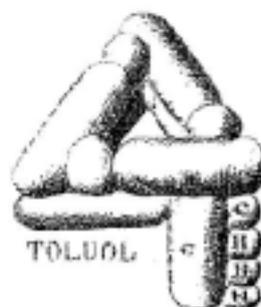


問題20 ケクレ、ベンゼンそして芳香族性の問題

1865年、ドイツの化学者August Kekulé（ケクレ）は、Michael Faradayが1825年に見つけた芳香のする炭化水素で分子式が C_6H_6 のベンゼンという化合物の構造として、環状のものを提唱した。ケクレは、炭素の原子価は4価であり、炭素 - 炭素間では単結合（1価を使う結合）と二重結合（2価を使う結合）の二種類の結合を作ることができると考えた。彼のモデルではベンゼンは単結合と二重結合を交互に持った構造をしていた。残った6個の価電子は6個の水素との結合に使われるものとした。下の絵は、彼の論文からの抜粋である。



(ベンゼン)



(トルエン)

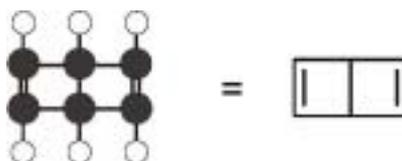
しかし、そのとき既に、ベンゼンのオルト2置換体には1種類の異性体しかないことが分かっていた。もしもベンゼンが単結合と二重結合を交互に持つ構造だとすると、単結合でつながった2つの炭素上に置換基をもつオルト体と、二重結合でつながった炭素上に置換基をもつものの2種類が存在するはずである。ケクレはこの矛盾をベンゼンの単結合と二重結合が「ひとつのベンゼン分子の中で互いに混ざり合った(平均化された)ようなもの」であると考えたことで解いて見せた。

現在我々は、ベンゼンが正六角形の平面構造を持ち、すべての炭素 - 炭素結合が同じ長さであって、その反応性は普通のオレフィン（アルケン）とはずいぶん違うということを知っている。

20.1 電子構造が説明できるようにベンゼンの共鳴構造を描け。

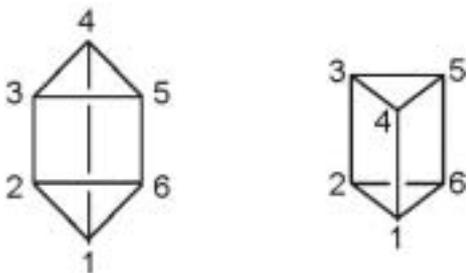
20.2 同じ二つの置換基をもった2置換ベンゼンの異性体を全て描き出せ。

Staedeler（ステッドラー）はベンゼンの構造として別なものを提案した。それは、現在デュワーベンゼンと言われている下記のものである。

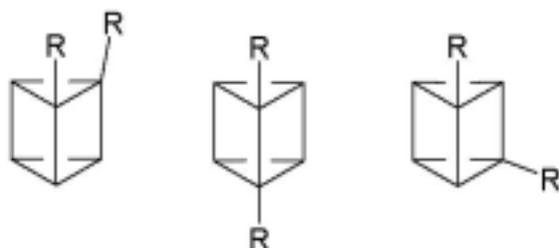


20.3 同じ2つの置換基がついた2置換のデュワーベンゼンには何種類の異性体があるか。全ての構造を描き出せ。

そのすぐ後、キールで有機化学の教授であったA. Ladenburgはいわゆるラーデンプルグベンゼン（現在はプリズマンと呼ばれている）の構造を提唱した。



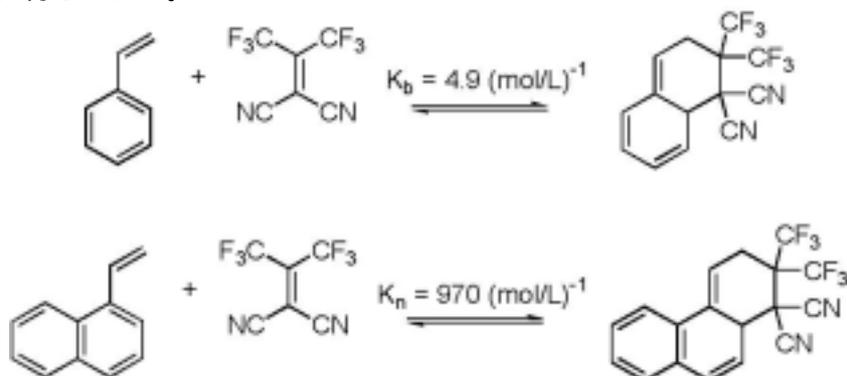
ラーデンプルグ教授は、この構造がベンゼンの2置換体には3種類あるという事実に合致していると主張した。



しかしラーデンプルグは間違っていた。上の構造のリストには足りないものがある。

20.4 4番目の異性体はどんな構造であるか？

芳香族化合物は非芳香族化合物よりも安定である。いわゆる芳香族安定化エネルギーを測る方法はいくつかある。以下の実験は、ベンゼンとナフタレンの安定化エネルギーを比較するために行なわれた。



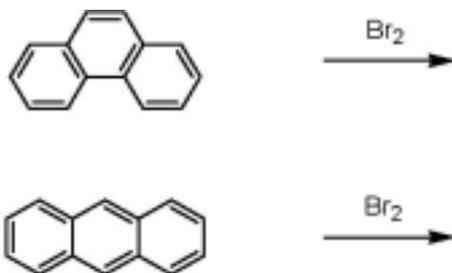
平衡定数 K_b および K_n は、いずれも300Kにおけるものである。

20.5 両方の反応について反応の自由エネルギー $\Delta_r G$ を計算せよ。

20.6 両方の反応で ΔS が $-125 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ で温度が300Kだとして、反応エンタルピー $\Delta_r H$ がどれほどであるかを計算せよ。

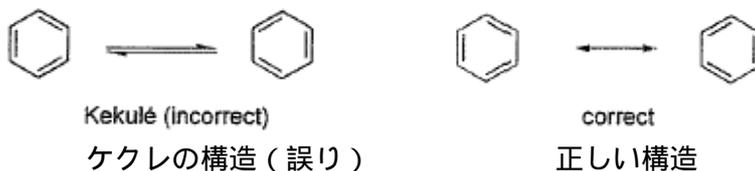
20.7 2番目の反応のほうが1番目よりもより発熱的なのはなぜか。出発物質と生成物の全ての共鳴構造式を書き出し、より好ましいベンゼンの共鳴をもった構造の数を数え上げよ。

上の議論を適用すると、以下の反応の生成物は何になると考えられるだろうか？



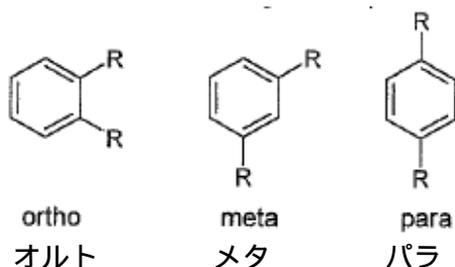
20.8 上式の反応生成物の構造を描け。

解答
20.1



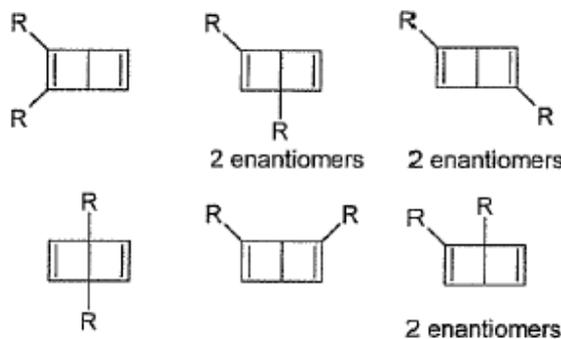
ケクレは当初、単結合と二重結合を交互に持った2種類の化合物の間に平衡が存在すると提唱した。単結合は二重結合よりも長いことから、ケクレの考えによると、ベンゼンの構造はいびつな六角形ということになる。しかしながら、分光学的測定により、ベンゼンの環は平面構造であること、全ての炭素-炭素結合は同じ 1.397 \AA (C-C結合は通常 1.48 \AA , C=Cは通常 1.34 \AA)であることが明らかになった。原子間距離が同じであることと、2つのケクレ構造の間で電子の存在する場所だけが異なることから、これは、(平衡ではなく)共鳴構造である。

20.2 以下の3とおり。



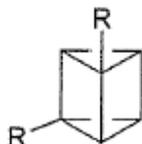
20.3

デュワーベンゼンは有機化学の黎明期にベンゼンの構造として提唱されたものの一つである。同じ置換基を2つもつデュワーベンゼンには6つの異性体が存在する。そのうちの3つはキラルであり、それぞれ2つずつの鏡像異性体を持つ。実験から2置換ベンゼンには3種類しかないと分かったので、デュワーベンゼンはベンゼンの構造として正しいものであるとはいえない。しかし、そのような構造をもった化合物を実際に作ることはできる。ただし、それは、結合角に大きなひずみがかかっていることと、芳香族性がないことから、ベンゼンに比べて極めて不安定である。



2 enantiomers = 2つの鏡像異性体

20.4 ラーデンプルグが提唱したベンゼンのうち、1つのものの鏡像異性体（下図）が見落とされていた4番目の異性体である。つまり、彼は自分の提唱したもののうちの1つがキラルであることに気づかなかったのである。



20.5 反応の自由エネルギーは、平衡定数Kから以下の式に従って計算できる。

$$\Delta_r G = -RT \ln K$$

$$K_b = 4.9 \text{ (mol/L)}^{-1}$$

$$\Delta_r G_b = -3.964 \text{ J mol}^{-1}$$

$$K_n = 970 \text{ (mol/L)}^{-1}$$

$$\Delta_r G_n = -17.154 \text{ J mol}^{-1}$$

20.6 $\Delta_r G = \Delta_r H - T \Delta S$

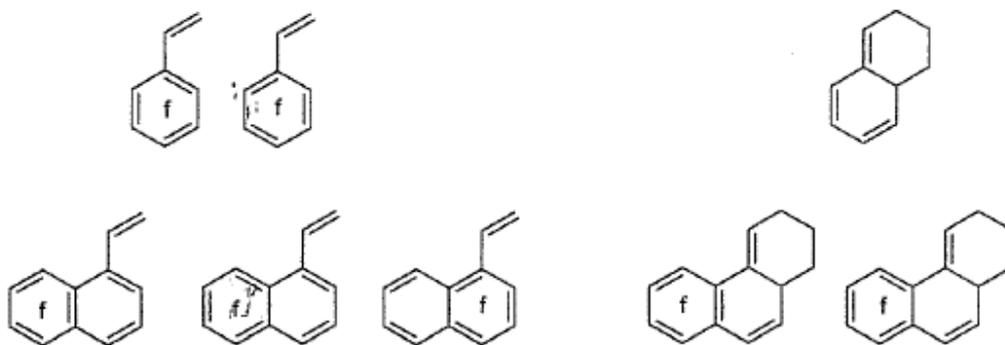
$$\Delta_r H_b = -41.464 \text{ J mol}^{-1}$$

$$\Delta S_b = \Delta S_n = -125 \text{ J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

$$\Delta_r H_n = -54.654 \text{ J mol}^{-1}$$

20.7

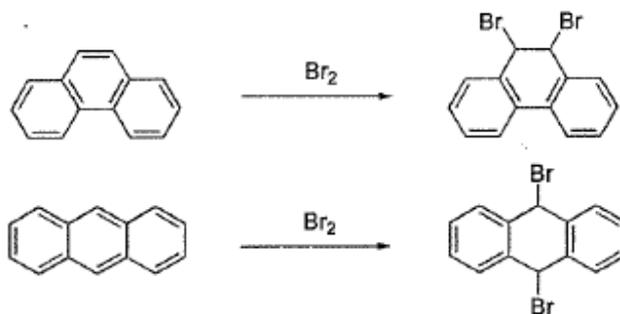
このディールズ - アルダー反応では、スチレンの芳香族性のもとになっている π -共役系は完全に損なわれる。生成物ではもはや芳香族性を示さない。結果的に共鳴安定化エネルギーを失うこととなるために反応エンタルピーの絶対値の大きさは小さなものになる。ビニルナフタレンでは、生成物はまだ芳香族性を持っており、芳香族性を示す部分の一部を失ったに過ぎない。結果的に、この場合でのエネルギーの損失はスチレンの場合に比べて小さく（ナフタレンの共鳴安定化エネルギーはベンゼンの2倍よりも小さい）、反応はより発熱的ということになる。



f: favourable mesomeric benzene substructure

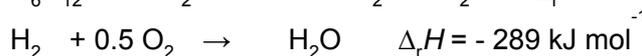
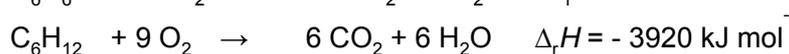
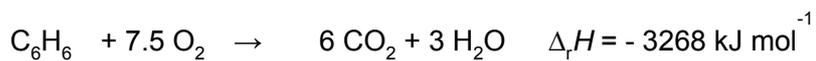
f: エネルギー的に望ましいベンゼン環部分構造をもっている環

20.8 臭素は、フェナントレンに対しては真中にある二重結合に求電子的に付加する。アントラセンでは、向かい合った炭素に付加が起こる。いずれの付加生成物も2つのベンゼン環を含んでおり、その共鳴安定化エネルギーは、他の場所への付加によって得られるナフトレンを含む生成物よりも大きい。



問題 2 1 : ベンゼンとシクロヘキサン

21.1 ベンゼンの水素化のエンタルピーは、以下に示すベンゼン、シクロヘキサン、そして水素の燃焼からどのようにして導くことができるか。ヘスの法則を用いて考えなさい。

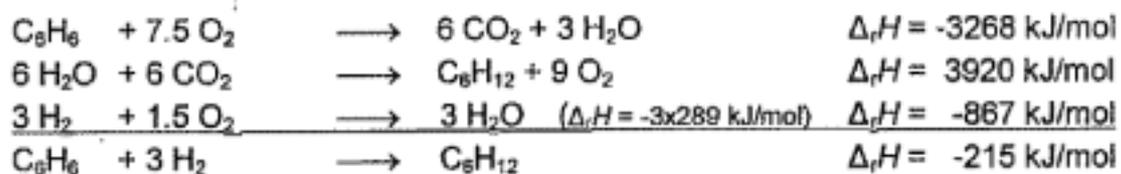


ケクレにより提唱された構造のベンゼン（問題20を参照）と実際のベンゼンとの間のエネルギー差は、ベンゼンの水素化のエンタルピーの理論値と実験値を比較することで見積もることができる。シクロヘキサンの水素化のエンタルピーは 120 kJ mol^{-1} で、これが二重結合の水素化エネルギーの値である。

21.2 6員環に3つの二重結合を持つ化合物の水素化のエンタルピーを計算し、21.1で得られた値と比較しなさい。また、この違いは何によるのかを説明しなさい。

解答

21.1 与えられた式の係数を揃えて、左辺をベンゼンと3分子の水素、右辺をシクロヘキサンになるようにすればよい。



日本の熱化学方程式や生成熱とエンタルピーとでは符号が違うことを教えることが重要か？（誰か熱力学の問題に詳しい方、コメントを）

21.2 シクロヘキサンの水素化エンタルピーが -120 kJ mol^{-1} であることから、6員環に3つの二重結合をもつ化合物の値は $(3 \times -120) = -360 \text{ kJ mol}^{-1}$ と考えてよいだろう。したがって、ベンゼンは3つの二重結合をもつ6員環とくらべてより安定であり、その差は $-(360 - 215) \text{ kJ mol}^{-1} = -145 \text{ kJ mol}^{-1}$ となる。

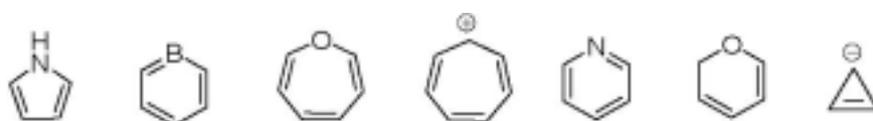
これが、共鳴安定化エネルギーまたは、非局在化エネルギーに相当する。

問題 2 2 : 非ベンゼノイド芳香族化合物 (非ベンゼン系芳香族化合物)

ベンゼンの発見以来,同じような挙動を示す化合物が多く見つかった。これらはすべて,同じような構造上の特徴がある。ヒュッケル則によると,芳香族化合物とは次のような特性をもっているものでなければならない。

- 環状化合物であること
- 共役していること
- 平面性の分子であること
- $4n+2$ 個の 電子をもつこと (n は負でない整数)

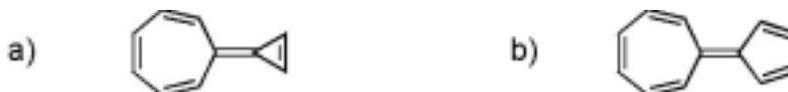
22.1 下に示した化合物の 電子の個数を書きなさい。



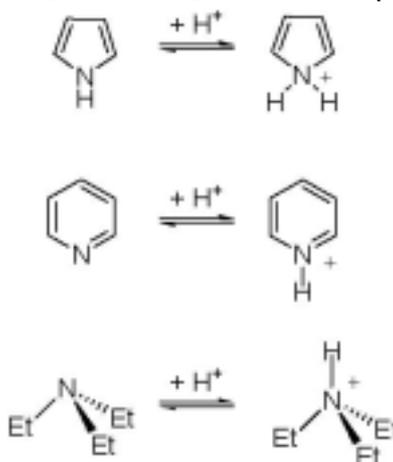
22.2 どの化合物が芳香族性を示すか。

では,芳香族性が分子の化学的な性質にどのように影響しているかを考えてみよう。

22.3 次の化合物 a), b) のうちどちらの方がより大きな双極子モーメントをもつか。可能な共鳴構造式を書き示すことによりその理由を書きなさい。

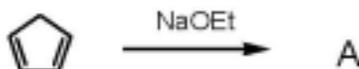


22.4 次の3つの化合物のうちどれがプロトン化されやすいか? 3つの化合物の pK_b 値がそれぞれ次の数値のどれに相当するか示しなさい。(8.8, 13.5, 3.1)



シクロペンタジエン (C_5H_6) は完全に共役した構造を持っていないので芳香族化合物ではない。しかし,非環状(鎖状)のジエンよりも容易にナトリウムエトキシドのような強

塩基と反応して，結晶性の塩を形成しやすい。

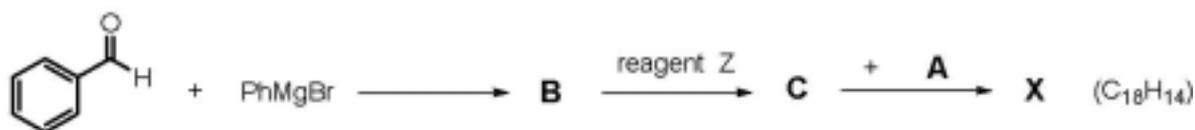


22.5 化合物Aの構造式を書きなさい。

22.6 Aはヒュッケル則によると芳香族性を示すといえるか。

22.7 Aの¹H NMRには何本のシグナル(ピーク)が観測され则认为されるか

A が関わる次のような反応で，濃赤色で安定な化合物Xが得られる。



ヒント：Cは次の組成をもつ。C 85.69%，H 5.53%。

22.8 B, C, Xの構造式を書きなさい。

22.9 試薬Zとして可能なものを示しなさい。

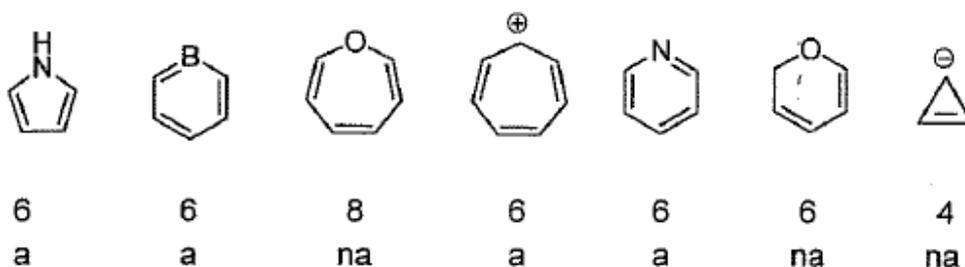
22.10 シクロペンタジエンは長く放置しておくとも反応して二量体へと変化してしまうので，使用する際には直前に蒸留した新鮮なものを使わなければならないことが知られている。この二量体の構造式を示しなさい。

解答

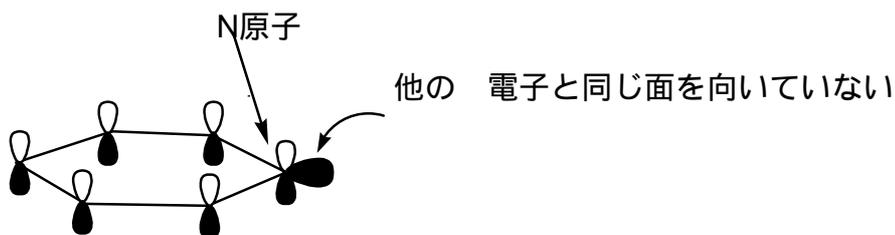
21.1, 22.2

それぞれの化合物の二重結合やヘテロ原子 (N,O)の孤立電子対, 負の電荷などが2電子を供与する (芳香族性にかかわる) ホウ素や正電荷などは電子を系に与えはしないが, 空のp軌道は非局在化に参与することができる。

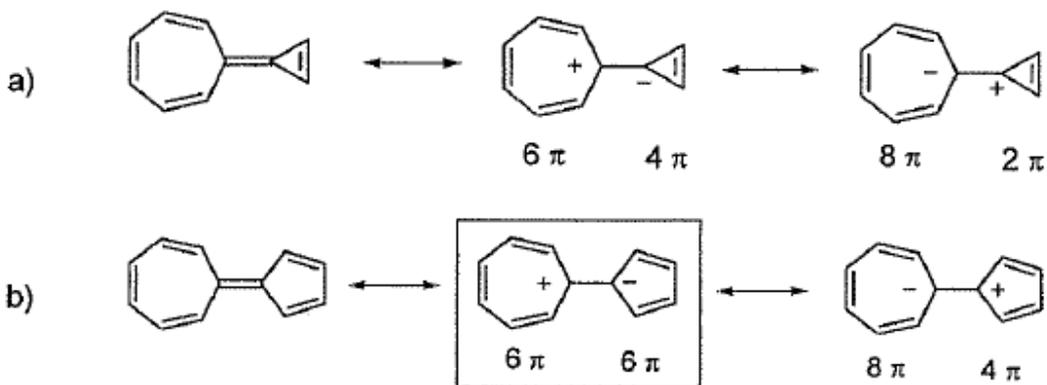
したがって, それぞれの化合物の π電子の数, 芳香族性かどうかは次のようになる。



ここで, a, na はそれぞれ, ヒュッケル則に基づいた芳香族, 非芳香族を示す。



22.3



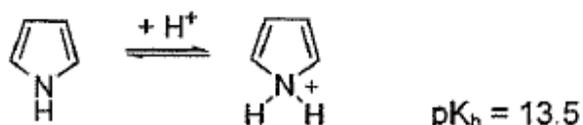
電荷の分離は化合物bの方でより起こりやすく, 双極子モーメントは大きくなる。

理由:

ヒュッケル則によると, bではひとつだけ, 両方の環が芳香族性を示すような共鳴構造をとることが可能になる (四角で囲った構造)。a, b の他の全ての共鳴構造は, 少なくとも

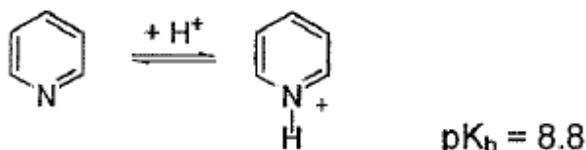
どちらかの環が非芳香族になってしまう。したがって、bは、シクロヘプタジエニルカチオンとシクロペンタジエニルアニオンが結合したようなものと類似な構造を安定にとりやすく、そのときに大きな双極子モーメントを持つこととなる。

22.4

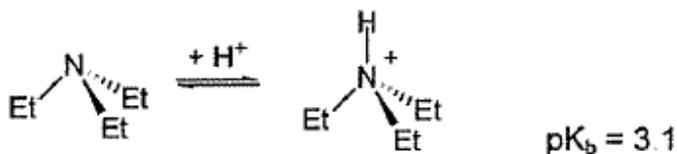


ピロールの窒素原子の孤立電子対は芳香族の系に含まれる。この窒素がプロトン化されると、芳香族性をしめす6電子系がこわれてしまう。(電子が4つ残るだけで、窒素原子がプロトン化されると sp^3 混成なので、窒素上での共役もなくなってしまふ)したがって、ピロールは弱い塩基である。

ピリジンでは、窒素の孤立電子対は芳香族の系に含まれていないので、ピロールよりも容易にプロトン化される。しかし、窒素は sp^2 混成しているので(補足:結合した二つの炭素と孤立電子対が同一平面状にある)電気陰性度は弱く、 sp^3 混成したふつうのアミンとくらべるとプロトン化されにくい。

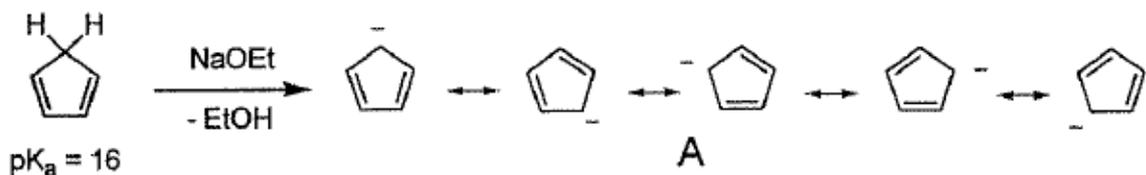


トリエチルアミンはこの中でもっとも塩基性が強い。孤立電子対のp性が強いほど、プロトン化を受けやすい。

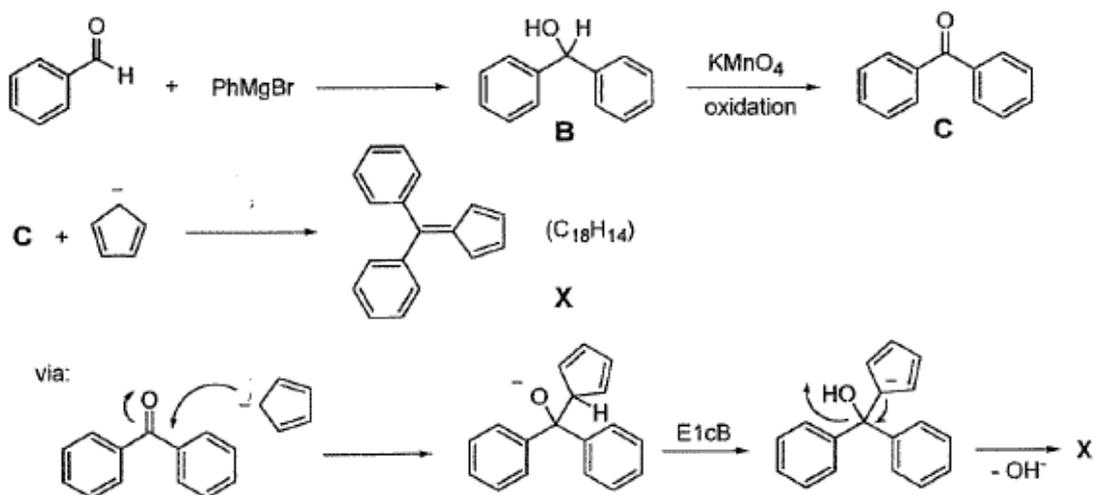


22.5-22.7

シクロペンタジエンは、炭化水素にしては酸性が強い。($pK_a = 16$)酸性が強い理由は、シクロペンタジエニルアニオンになると6電子系になって安定化され、5つの炭素に電子の非局在化が広がり、環状の共役系をつくるためである。したがって、このアニオンは芳香族になる。このアニオンは対称性をもちすべてのC-H、C-C結合は等価になる。(D_{5h} 対称)したがって、 1H NMR では一種類のシグナルしか見えない。



22.8-22.9



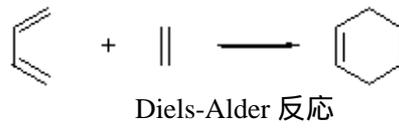
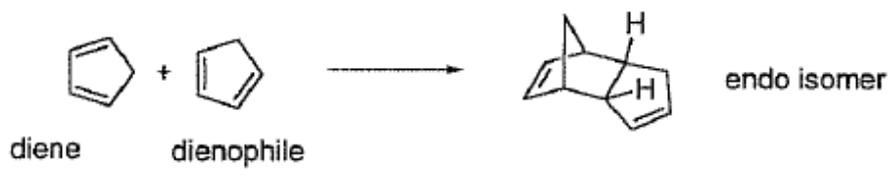
oxidation = 酸化, via = ~を経由して

最初の反応は、グリニヤール試薬のカルボニル基への求核付加反応であり、ベンズヒドロールB（ジフェニルメタノール）が得られる。Cの元素の組成から考えると、CはBを酸化して得られるケトンだろう。

この酸化反応は、他に酸化を受ける官能基がないので KMnO_4 や $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ などを使うことができる。シクロペンタジエニドアニオンはカルボニル基に対して求核付加反応を起こすことができる。そこから水が脱離すると（E1cB機構）、フルベン誘導体の一種であるXが得られる。

22.10

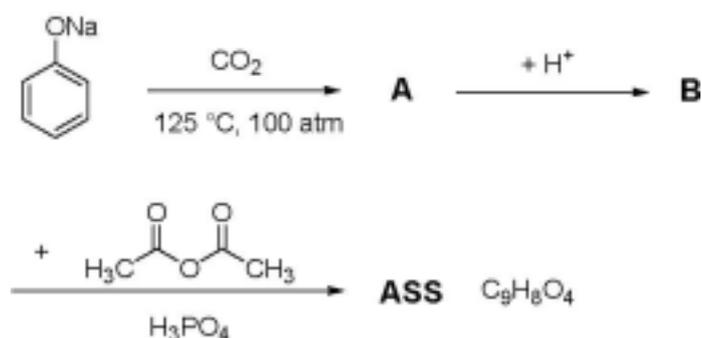
シクロペンタジエンは、1,3-ジエンなので、簡単にディールスアルダー[4+2]環化付加反応を起こす。このような反応では、短時間のうちに一方がジエンとして作用し、もう一方がオレフィンとして作用する二量化反応が起こる。この双環性の二量体は、エンド付加物が得られやすいという法則がある。したがって、シクロペンタジエンは市販されていない。しかし、この二量化反応は可逆反応で、二量体を加熱するともとのシクロペンタジエンに戻る。



問題 2 3 : 鎮痛剤

アスピリン:

おそらく歴史的にもっとも広く使用されている医薬品は、1899年にドイツの製薬会社から発売された、アスピリンと呼ばれる鎮痛剤の、アセチルサリチル酸 (ASS) だろう。現在では毎年数億トンの錠剤が販売されている。アセチルサリチル酸は下に示すような反応式で合成される。



23.1 A, B そして ASSの構造式を示しなさい。

23.2 アセチルサリチル酸に関する下の問について、正しいか、誤っているか、決めることができないかを示しなさい。

正 誤 決められない

ASS はpH 9 の水よりもpH 2 の水への溶解度の方が高い。

COOH 基のオルト位でさらなる求電子置換反応（親電子置換反応）が起こり得る。

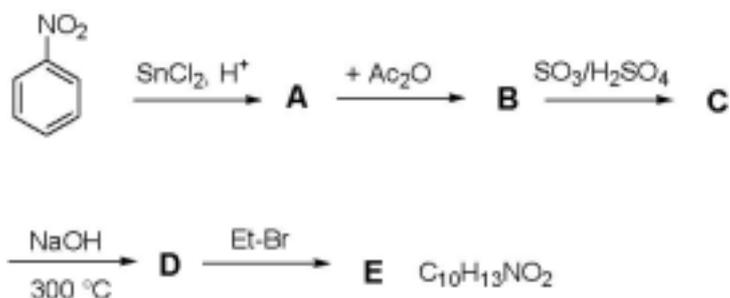
酸よりも共役塩基のほうが水に溶けにくい

NMRスペクトルでは、芳香族領域に二つのCHシグナルしか観測されない。

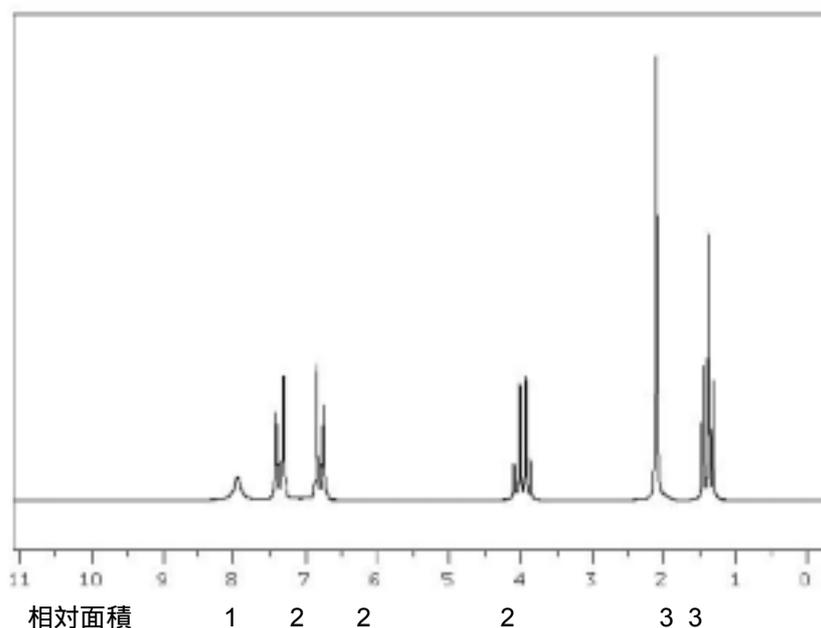
$\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$ 混合溶媒中での ^1H NMRスペクトルでは5つのシグナルが現われる。[訳者註：DMSO-d₆ = ジメチルスルホキシド $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ のすべての水素を重水素に置き換えた化合物]

Phenacetin:

1888年から販売されている最初の合成医薬品のひとつが、フェナセチンと呼ばれる鎮痛剤である。フェナセチンは、副作用を示すという理由により1986年に市場から姿を消した。フェナセチンEは次のような反応式により合成される。



化合物Eの¹H NMRスペクトルは次のようである。



23.3 AからEの構造式を示しなさい。構造式Eでは、どの水素原子が図中のNMRシグナル(ピーク)に対応しているかを示しなさい。(下記の¹H-NMR化学シフト表(問題16と同じもの)を参考にする事)

簡単な¹H-NMRの化学シフト表

OH, COOH, CHO		C+CH	C=CH	OCH _x	CH	CH ₂	CH ₃
12 ppm	10	9	8	7	6	5	4

芳香環を構成している結合は“÷”の記号で表している。

23.4 アセチルサリチル酸(ASS) とフェナセチン (E)を比較する次の文を読み、正しいか、誤っているか、決めることができないかを示しなさい。

正 誤 決められない

pH = 9 ではフェナセチンはアセチルサリチル酸よりも極性が高い。

どちらの化合物も NaHCO_3 により水素が引き抜かれる

アセチルサリチル酸の芳香環よりもフェナセチンの芳香環の方が、より電子豊富である。

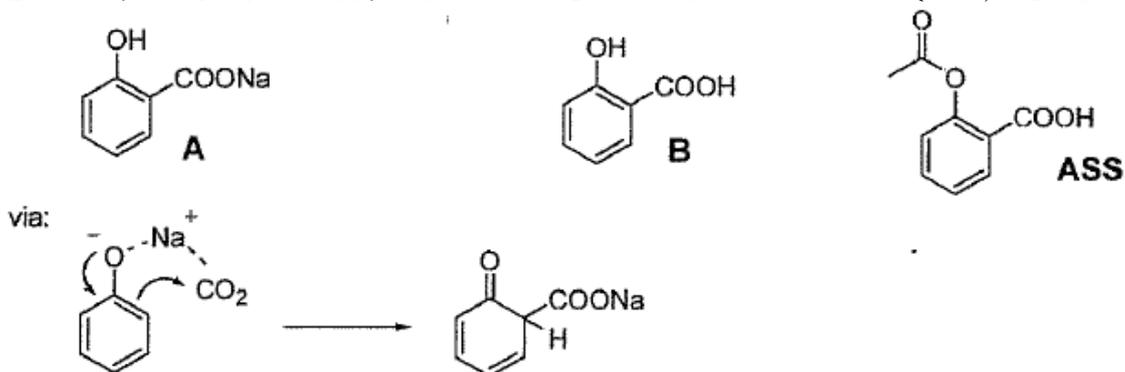
どちらもキラル化合物でない。

5%酢酸を含む酢酸エチルで展開したシリカゲルTLCプレート上では、フェナセチンの R_f 値はアセチルサリチル酸よりも大きい

解答

23.1

最初の反応は、コルベ - シュミット反応と呼ばれるもので、Aのナトリウム塩がプロトン化されて、Bになる。その後、無水酢酸と反応してアセチルサリチル酸 (ASS)になる。



23.2

ASS はpH 9 の水よりもpH 2 の水への溶解度の方が高い。

正 誤 決められない

×

COOH 基のオルト位でさらなる求電子置換反応 (親電子置換反応) が起こり得る。

×

酸よりも共役塩基のほうが水に溶けにくい

×

NMRスペクトルでは、芳香族領域に二つのCHシグナルしか観測されない。

×

D₂O/DMSO-d₆混合溶媒中での ¹H NMRスペクトルでは5つのシグナルが現われる。[訳者註: DMSO-d₆ = ジメチルスルホキシドCH₃S(O)CH₃のすべての水素を重水素に置き換えた化合物]

×

23.3

次のような反応が起こる。

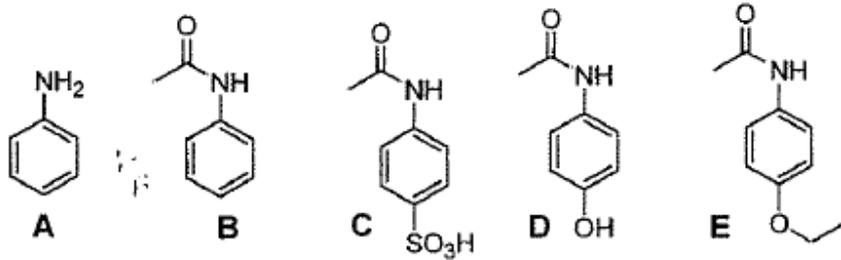
ニトロ基が還元されてアミンAになる。

アシル化される。B

パラ位がスルホン化されCになる。(NMRを見ると対称性が良いのでオルトでの反応ではない,オルト位で反応したなら,4種類の芳香族由来のC-Hのシグナルが見えるはずである)

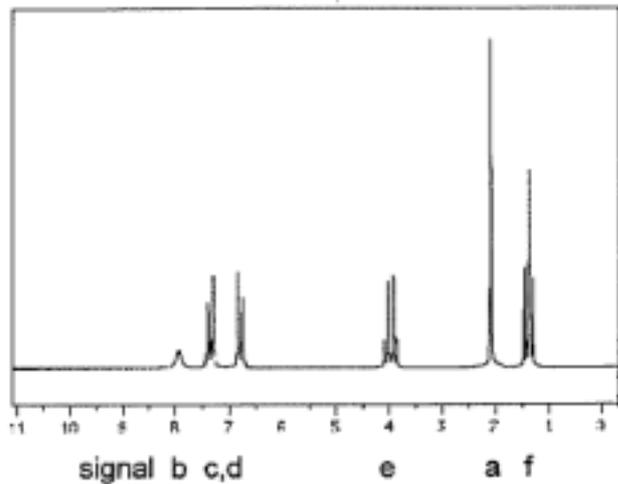
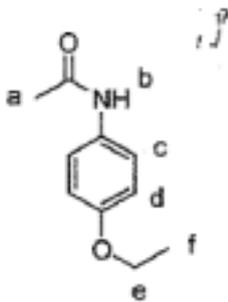
NaOHを用いて, 厳しい条件で反応させるとフェノールDになる。

Dはアルキル化されて, エーテルEになる。(ウィリアムソンエーテル合成)



NMRの帰属は次のようになる。CとDがそれぞれどちらかは、このNMRだけでは判断できない。

NMR spectrum:



23.4

pH = 9 ではフェナセチンはアセチルサリチル酸よりも極性が高い。

どちらの化合物も NaHCO₃により水素が引き抜かれる

アセチルサリチル酸の芳香環よりもフェナセチンの芳香環の方が、より電子豊富である。

どちらもキラル化合物でない。

5%酢酸を含む酢酸エチルで展開したシリカゲルTLCプレート上では、フェナセチンの R_f 値はアセチルサリチル酸よりも大きい

正 誤 決められない

x

x

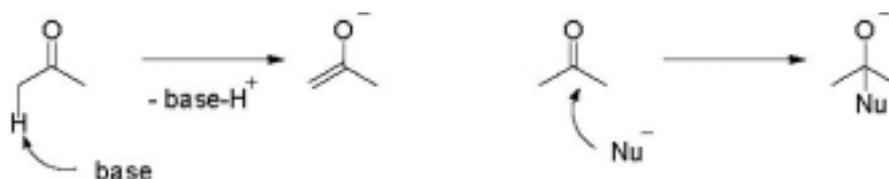
x

x

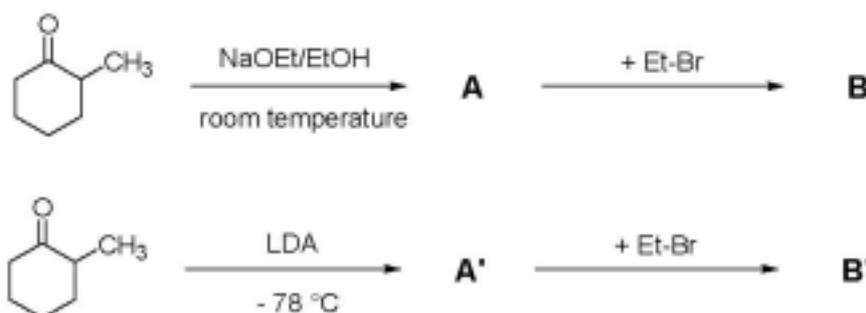
x

問題 2 4 : カルボニル基の化学

カルボニル基C=Oは、炭素 - 炭素結合を形成する多様な反応を起こすことができるので、有機化学では非常によく使われる官能基である。カルボニル基の α 位の水素原子を引き抜きエノラートを生成する反応と、求核試薬（求核剤） Nu^- のカルボニル炭素原子への攻撃が、カルボニル基のもっとも重要な二つの反応である。



これらの反応に関係して多くの立体選択性や位置選択性の問題が出てくる。とくに、カルボニル化合物が対称でない場合にこれらの問題が起こる。たとえば、下のような位置選択的な2-メチルシクロヘキサンのアルキル化反応を考えてみよう。（アルキル化反応が一回だけ起こるものに限って考えることにする）

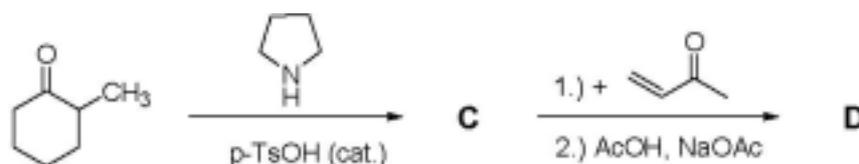


LDA: リチウムジイソプロピルアミド, $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$, 強力だが求核性は低い塩基

24.1 A, A', B, B' (ここでは立体化学は考えなくてもよい) の構造式を書きなさい。反応の条件が違ふことにより、異なる生成物が得られる理由を説明しなさい。

24.2 水素引き抜き反応にブチルリチウム(BuLi) が使えない理由はなぜか？

合成化学的には、エノラートの直接アルキル化はジアルキル化やトリアルキル化の副反応が起こりやすいため、あまり効率的ではない。そのかわりに時々用いられるのがエナミンである。

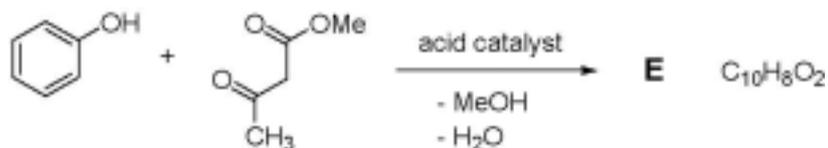


24.3 エナミンCが得られる反応機構を書きなさい。ここでの位置選択性はどのようなのかも考えなさい。

24.4 エナミンが求電子試薬(求電子剤)と反応する理由を, 適当な共鳴構造を書くことにより説明しなさい。

24.5 反応生成物Dの構造式を書きなさい。(立体化学は無視してもよい)

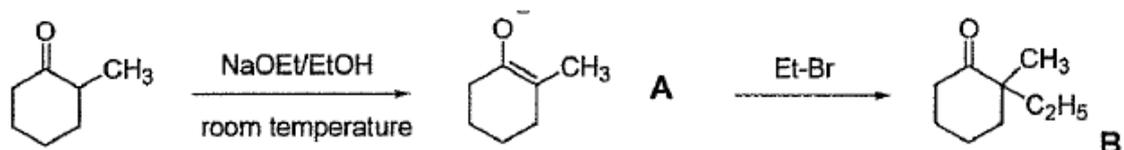
クマリン誘導体の合成反応を考えてみよう。(ナフィオンH やアンバーリスト[訳者注, イオン交換樹脂の一種]のような固体酸が現在は用いられている)



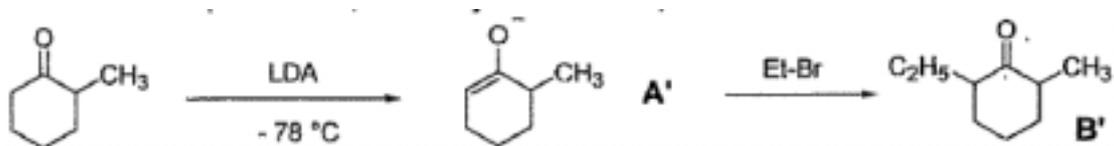
24.6 生成物Eの構造式を書き, E が生成する反応機構を説明しなさい。

解答

24.1



脱プロトン化が可逆反応なので熱力学支配，より多くの置換基を持つエノラートがより安定に得られる。



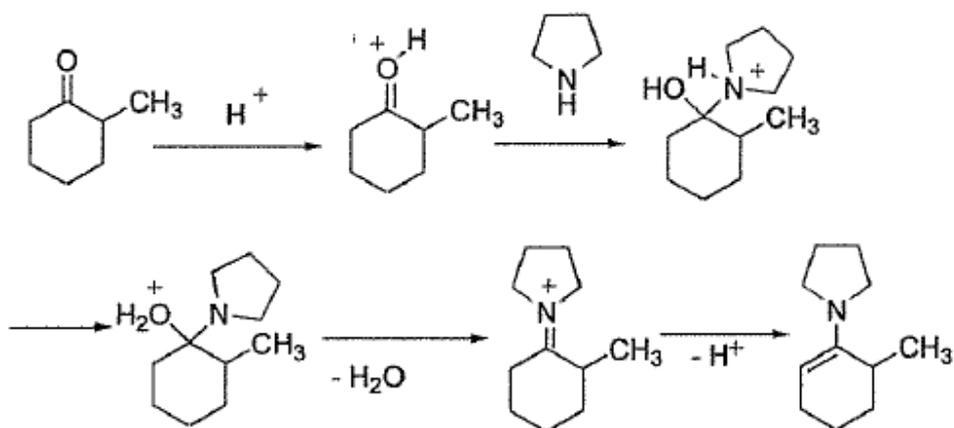
非可逆的な脱プロトン化反応で，速度論的支配。より酸性度の高い水素が引き抜かれる。より置換基の少ないエノラートを生じる。

24.2

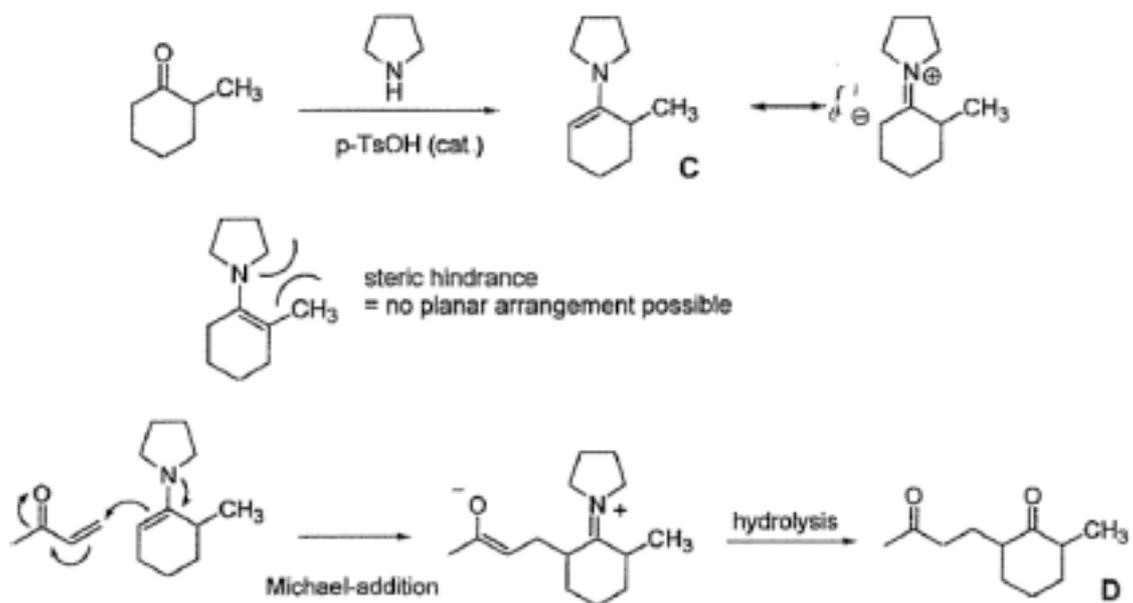
ブチリチウムは，求核剤としても反応してカルボニル基の炭素を攻撃する。したがって，求核性をもたないLDAのような塩基を使わなければならない。

24.3

エナミンの合成は次のように起こる。



エナミンは，孤立電子対の電荷が移動して， α 位の炭素の電子密度を上げるため求核的な反応を起こしやすい。

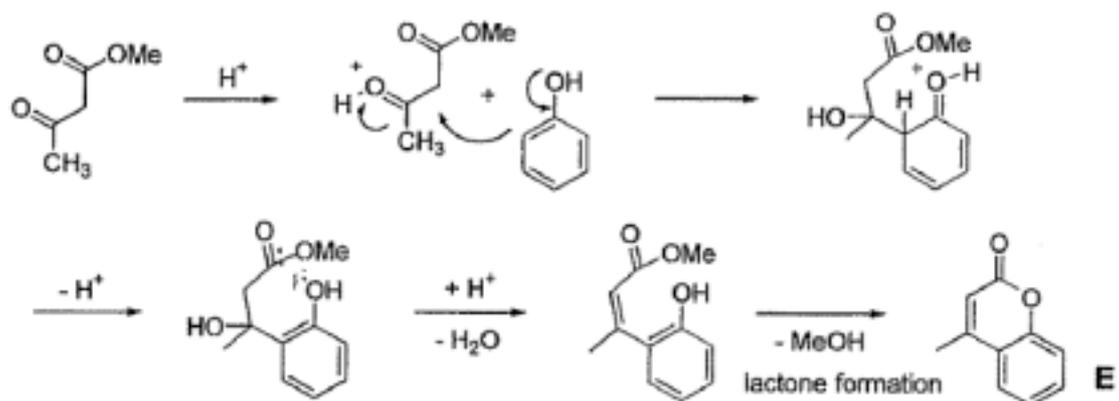


steric hindrance = no planar arrangement possible: メチル基と窒素を含む5員環が立体的に混み合っているため、同じ平面になりにくい。

Michael-addition: マイケル付加 (共役付加)

hydrolysis : 加水分解

24.6



1) カルボニル基の酸素がプロトン化される (炭素の電子密度が下がり、攻撃を受けやすくなる)

2) フェノールのオルト位の炭素上の電子がカルボニル基を攻撃して炭素 - 炭素結合をつくる。

3) 6員環が芳香族に戻ろうとする。(ケト・エノール互変異性)

4) 酸触媒でOH基が外れる(脱水反応)

5) 分子内でエステル交換反応が起こる(分子内エステル=ラクトンが生成して、メタノールが抜ける)