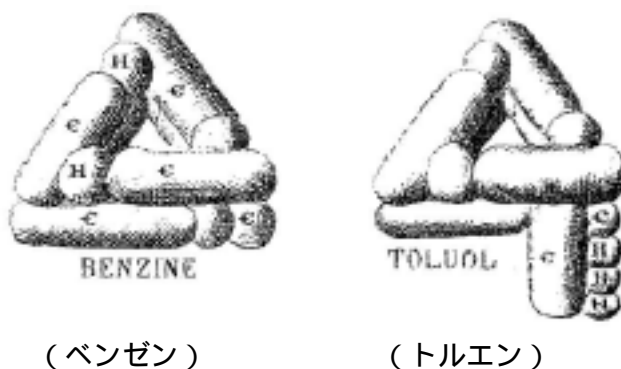


問題20 ケクレ、ベンゼンそして芳香族性の問題

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。



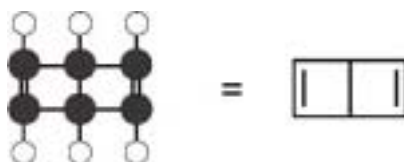
しかし、そのとき既に、ベンゼンのオルト2置換体には1種類の異性体しかないことが分かっていた。もしもベンゼンが単結合と二重結合を交互に持つ構造だとすると、単結合でつながった2つの炭素上に置換基をもつオルト体と、二重結合でつながった炭素上に置換基をもつものの2種類が存在するはずである。ケクレはこの矛盾をベンゼンの単結合と二重結合が「ひとつのベンゼン分子の中で互いに混ざり合った(平均化された)ようなもの」であると考えたことで解いて見せた。

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。

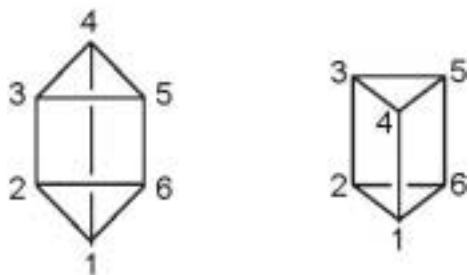
20.2 同じ二つの置換基をもった2置換ベンゼンの異性体を全て描き出せ。

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。

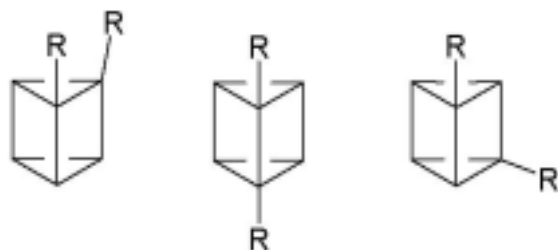


20.3 同じ2つの置換基がついた2置換のデュワーベンゼンには何種類の異性体があるか。全ての構造を描き出せ。

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。



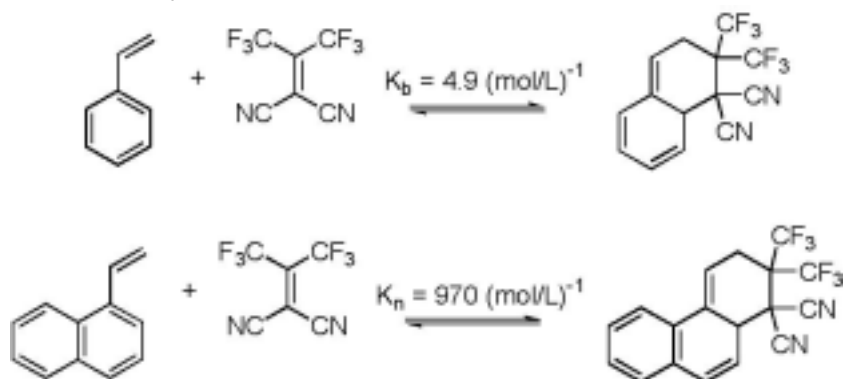
ラーデンプルグ教授は、この構造がベンゼンの2置換体には3種類あるという事実に合致していると主張した。



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。



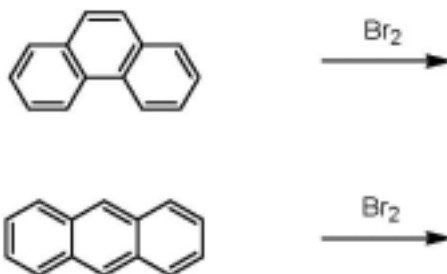
平衡定数 K_p および K_n は、いずれも300Kにおけるものである。

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。

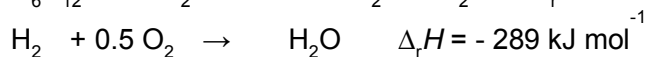
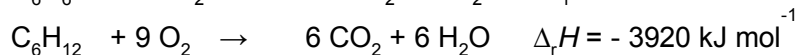
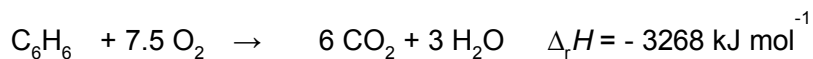
上の議論を適用すると、以下の反応の生成物は何になると考えられるだろうか？



20.8 上式の反応生成物の構造を描け。

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。

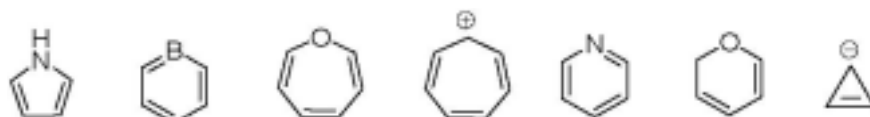
21.2 6員環に3つの二重結合を持つ化合物の水素化のエンタルピーを計算し、21.1で得られた値と比較しなさい。また、この違いは何によるのかを説明しなさい。

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。



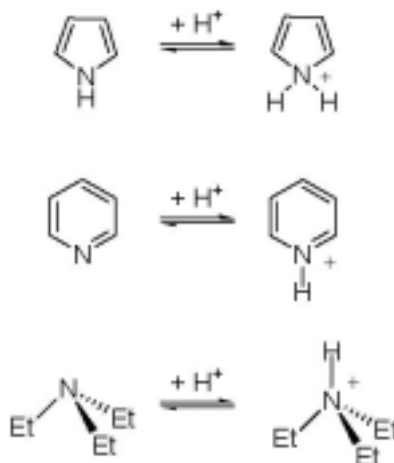
22.2 どの化合物が芳香族性を示すか。

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。

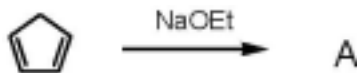


22.4 次の3つの化合物のうちどれがプロトン化されやすいか? 3つの化合物の pK_b 値がそれぞれ次の数値のどれに相当するか示しなさい。(8.8, 13.5, 3.1)



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。

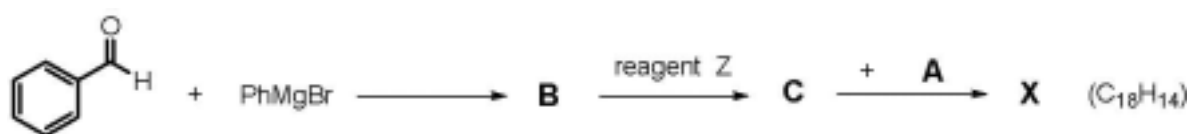


22.5 化合物Aの構造式を書きなさい。

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)が観測され则认为られるか

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。

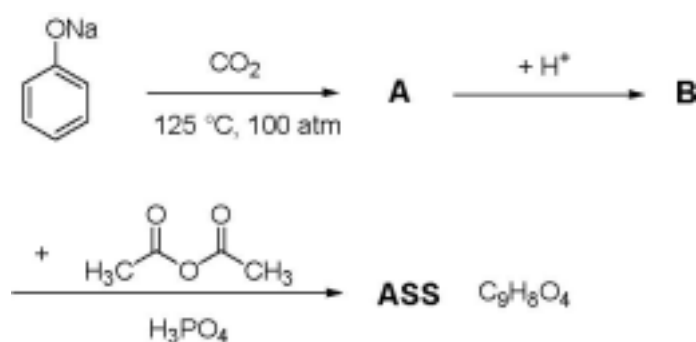
22.9 試薬Zとして可能なものを示しなさい。

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。

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。

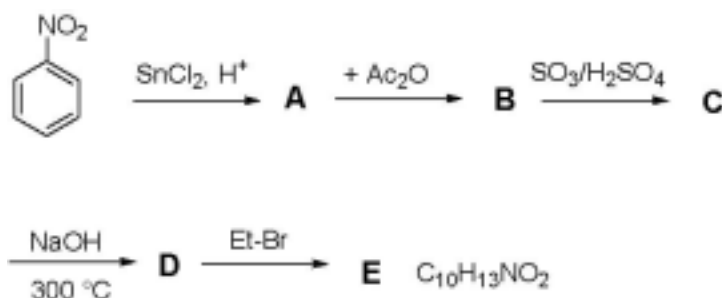
酸よりも共役塩基のほうが水に溶けにくい

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。

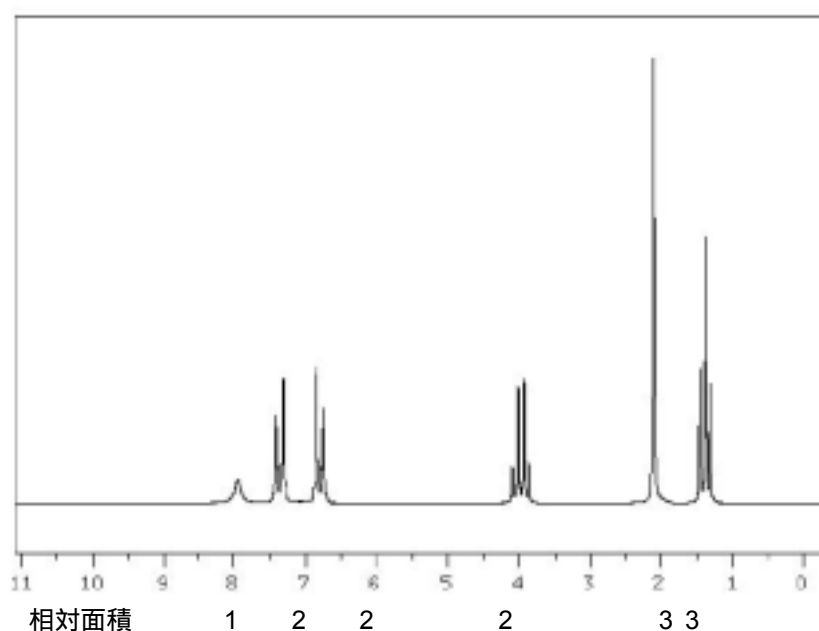
$\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$ 混合溶媒中での ^1H NMRスペクトルでは5つのシグナルが現われる。[訳者註：DMSO-d₆ = ジメチルスルホキシド $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ のすべての水素を重水素に置き換えた化合物]

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)

簡単な¹H-NMRの化学シフト表

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

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

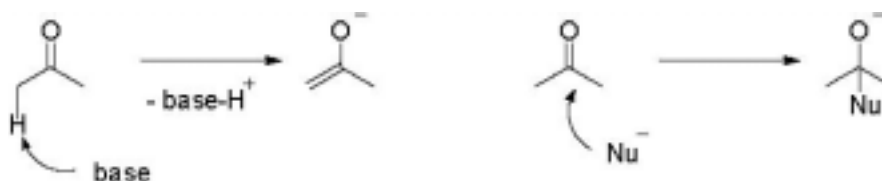
アセチルサリチル酸の芳香環よりもフェナセチンの芳香環の方が、より電子豊富である。

どちらもキラル化合物でない。

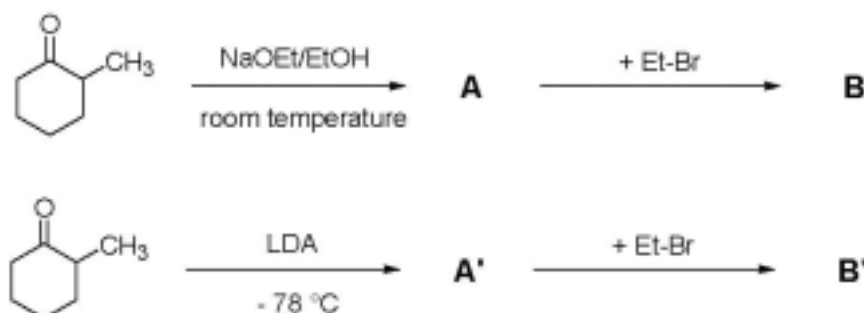
5%酢酸を含む酢酸エチルで展開したシリカゲルTLCプレート上では、フェナセチンの R_f 値はアセチルサリチル酸よりも大きい

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）

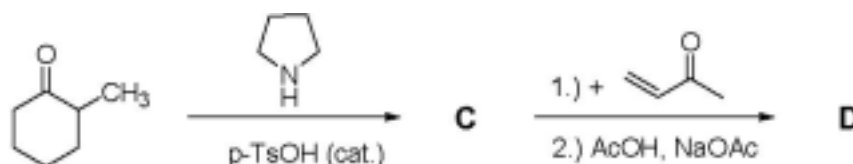


LDA: リチウムジイソプロピルアミド, $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$, 強力だが求核性は低い塩基

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。反応の条件が違うことにより、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。

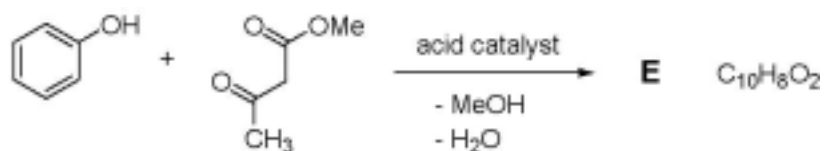


24.3 エナミンCが得られる反応機構を書きなさい。ここでの位置選択性はどのようなのかも考えなさい。

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。