

医薬品製造化学特論：授業の予定

担当：吉村文彦（医薬品製造化学）全7回
連絡先：fumi@u-shizuoka-ken.ac.jp
054-264-5740

- 第1回 1章 p1-23：逆合成解析と合成等価体
- 第2回 2章 p25-42：配座解析 (環状化合物と鎖状化合物)
- 第3回 2章 p42-51：立体配座と反応性
- 第4回 3章 p53-67：アミンとアルコールの保護基
- 第5回 3章 p67-82：カルボニル基の保護基
4章 p83-89：アルコールの酸化
- 第6回 4章 p89-109：官能基選択的酸化、アリル位の酸化
還元全般
- 第7回 4章 p109-131：選択的な還元

今回の要点

立体配座と反応性・選択性の関係

- (1) Curtin-Hammett 原理 (原形比と生成比が異)
- (2) 選択性に関する用語
 - ① 官能基選択性 ② 立体選択性
 - ③ 位置選択性 ④ ジアステレオ選択性
- (3) 立体配座と反応性の関係
エステル化、けん化
置換反応、付加反応、アルコールの酸化
- (4) 立体配座と選択性の関係
「アリル1,3-ひずみ」による制御

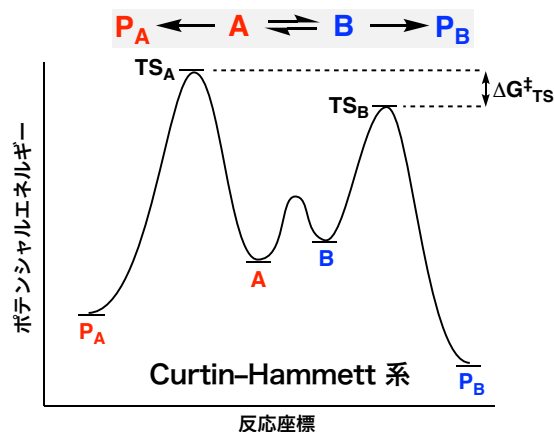
立体配座によって決まる反応性と生成物 p42

立体配座が反応性に及ぼす影響：反応機構との関係(以下2つは注意)

1) 平衡状態にある異性体から異なる生成物が得られる(原料比と生成物比が異なる)

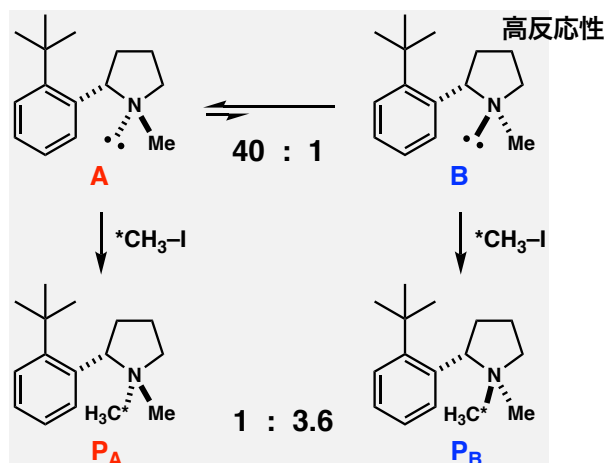
Curtin-Hammett 原理：

出発物質に2つの異性体があり、それらが**速い平衡**にある場合、
生成物の比は2つの遷移状態のエネルギー差(ΔG^\ddagger_{TS})によってのみ決まる



微量しか存在しない化学種でも、極めて反応性に富む場合は、反応の行方を左右する

Curtin-Hammett 系の例：不斉アルキル化



Seeman, J. I. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7741.

立体配座によって決まる反応性と生成物 p42

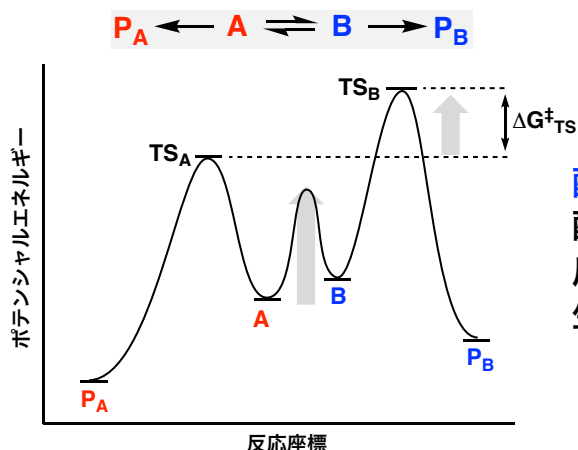
立体配座が反応性に及ぼす影響：反応機構の詳細と関係する(以下2つは注意)

1) 平衡状態にある異性体から異なる生成物が得られる(原料比と生成物比が異なる)

Curtin-Hammett 原理：

出発物質に2つの異性体があり、それらが**速い平衡**にある場合、
生成物の比は2つの遷移状態のエネルギー差(ΔG^\ddagger_{TS})によってのみ決まる

2) 原料の配座異性体比と生成物比が同じ



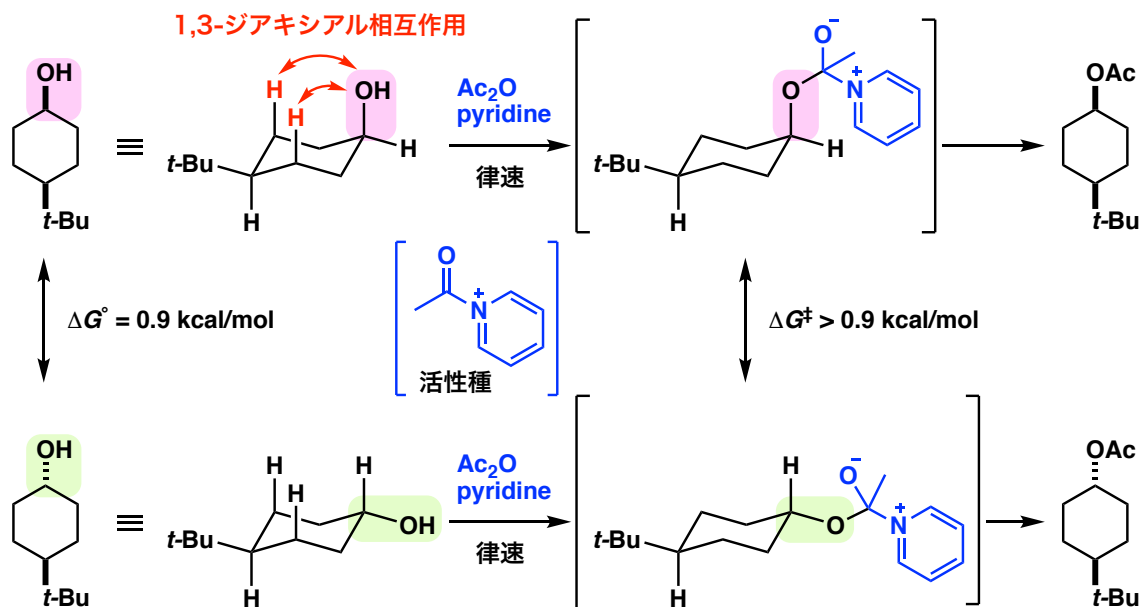
配座平衡制御：

配座異性体間($A \rightleftharpoons B$)のエネルギー障壁が
反応障壁 TS_A および TS_B より十分大きい場合、
生成物の比は原料の配座異性体比に等しい

立体配座と反応性 p43-44

(1) エステル化(アシル化)

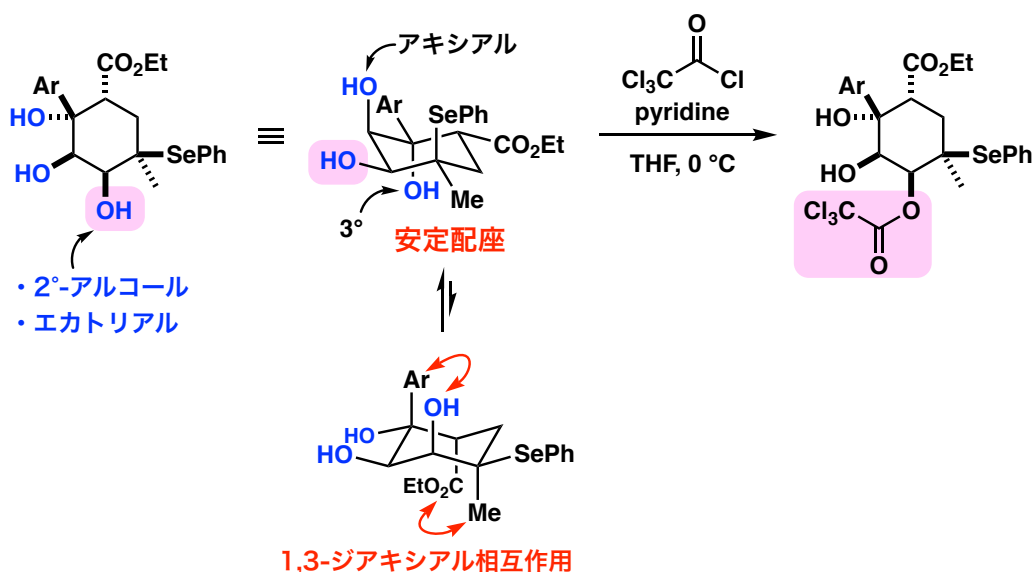
エクソトリアルアルコールの方がアキシャルよりも反応性が高い



立体配座と反応性 p43-44

(1) エステル化(アシル化)

エクソトリアルアルコールの方がアキシャルよりも反応性が高い

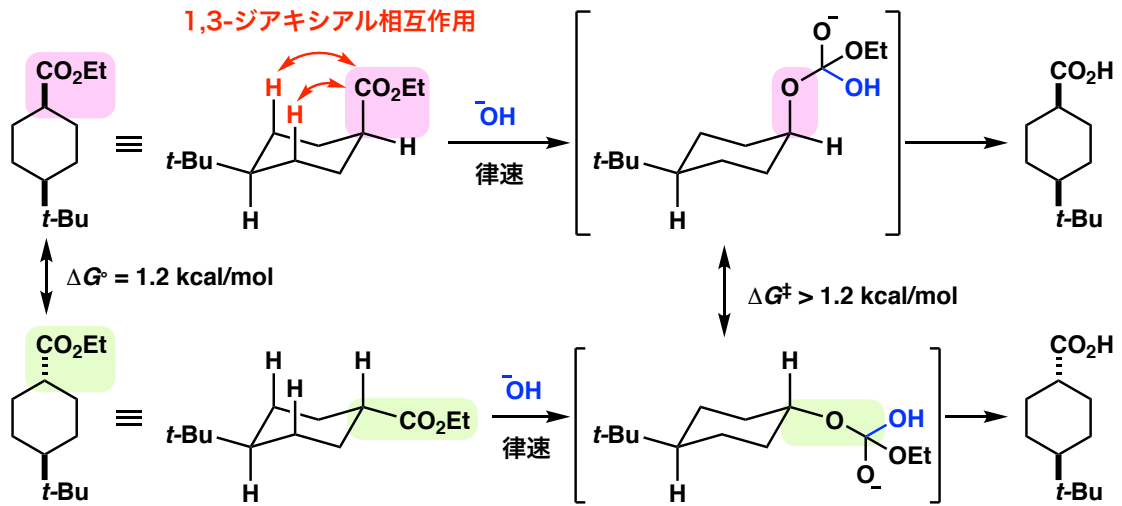


ポリオールの位置選択的アシル化も可能

立体配座と反応性 p43-44

(2) けん化

エカトリアルエステルの方がアキシアルよりも反応性が高い

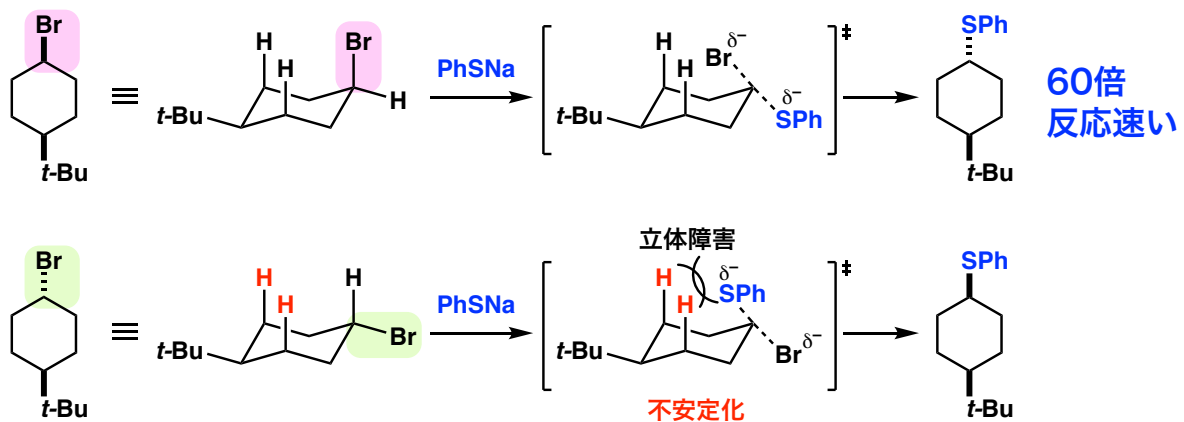


アルコールのシリル化、シリルエーテルの脱シリル化も同様にエカトリアル位の方がアキシアル位よりも反応性が高い

立体配座と反応性 p45

(3) S_N2反応

脱離基はアキシアルの方がエカトリアルよりも反応性が高い

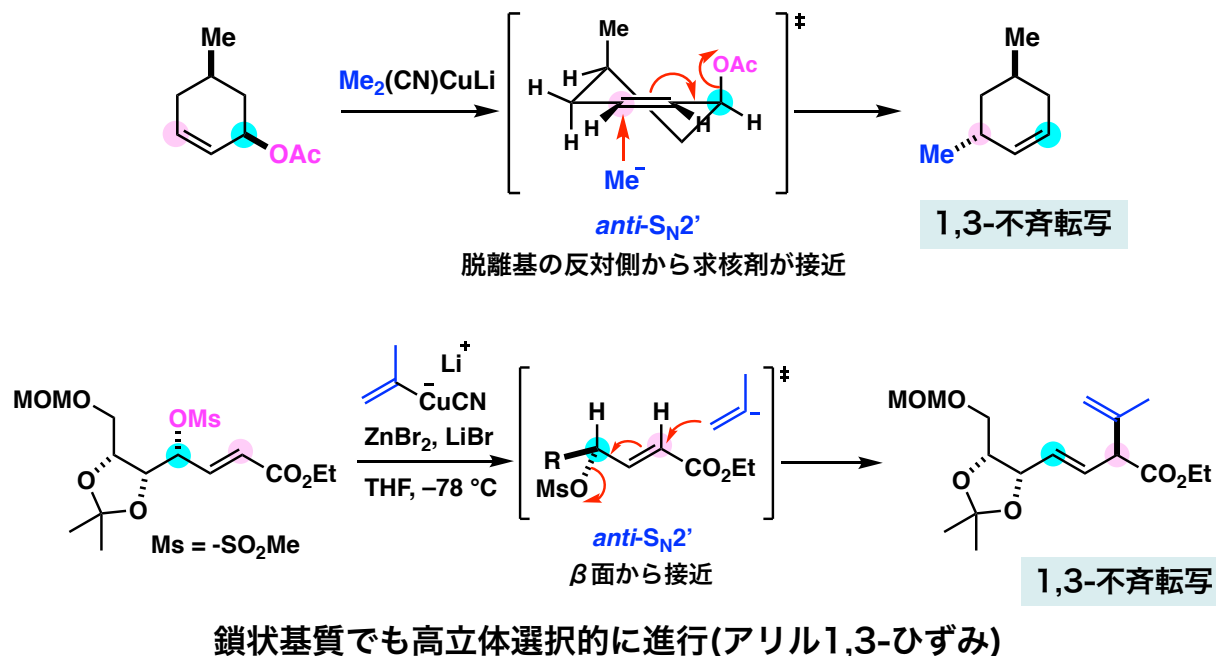


S_N2反応：求核剤は脱離基の背面から攻撃

立体配座と反応性 p45

(4) 有機銅試薬の S_N2' アリル置換反応

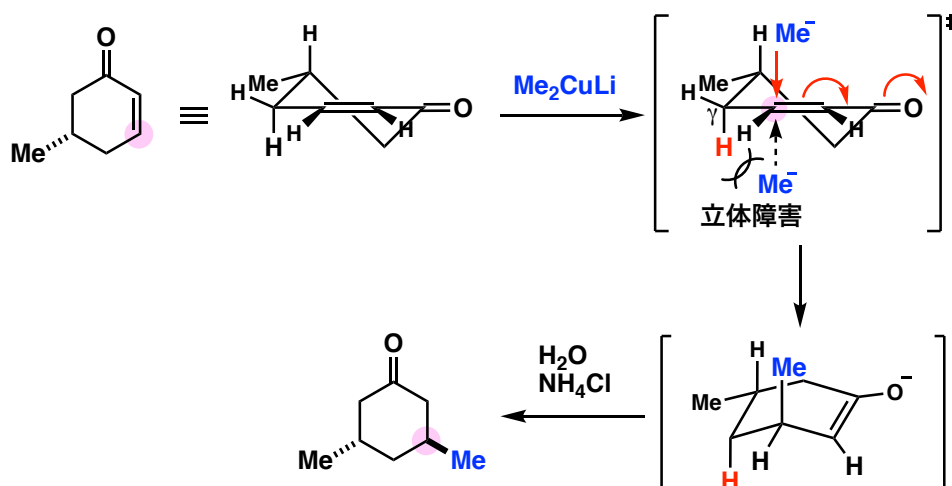
有機銅試薬の S_N2' アリル置換反応は一般にアンチで進行する



立体配座と反応性 p46

(5) エノンへのMichael付加反応

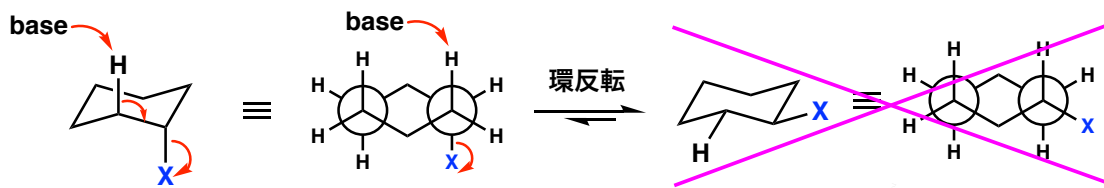
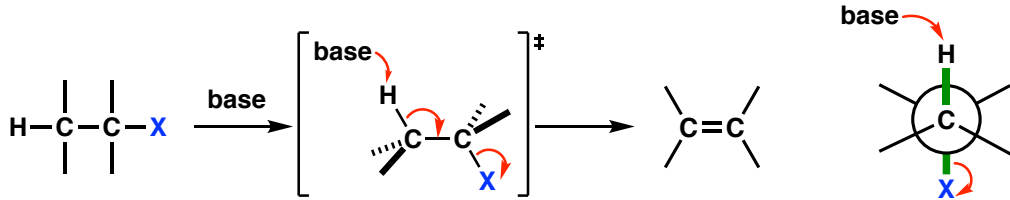
求核剤は γ 位擬アキシャル置換基と逆平行(antiparallel)方向から接近



立体配座と反応性 p46-47

(6) E2反応

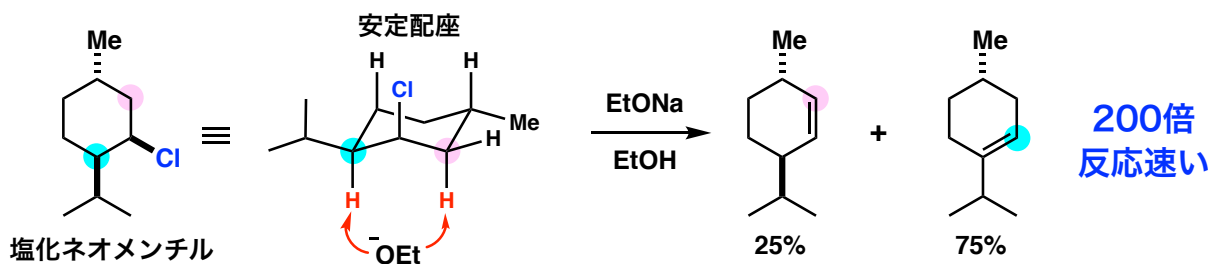
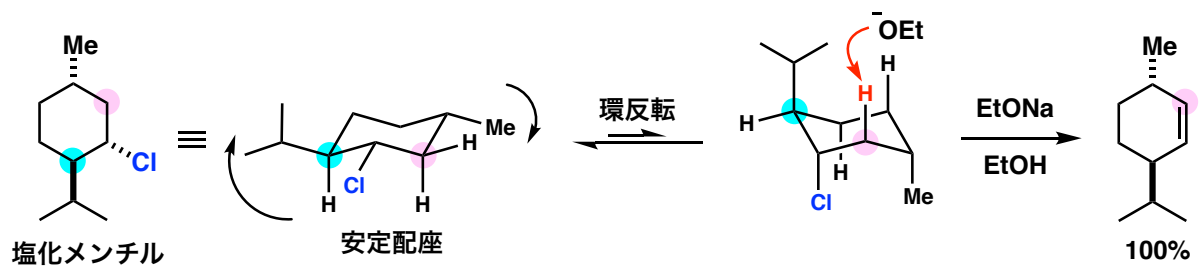
- HとXは逆平行(antiperiplanar)
- シクロヘキサン上ではHとXはトランスジアキシャル



立体配座と反応性 p46-47

(6) E2反応

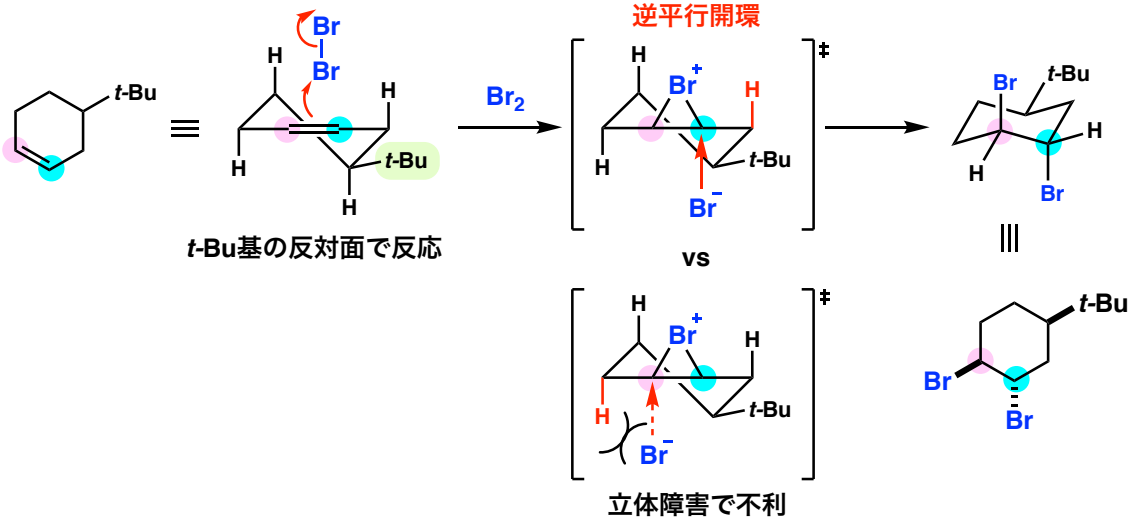
- シクロヘキサン上ではHとXはトランスジアキシャル



立体配座と反応性 p47-48

(7) 二重結合への付加反応

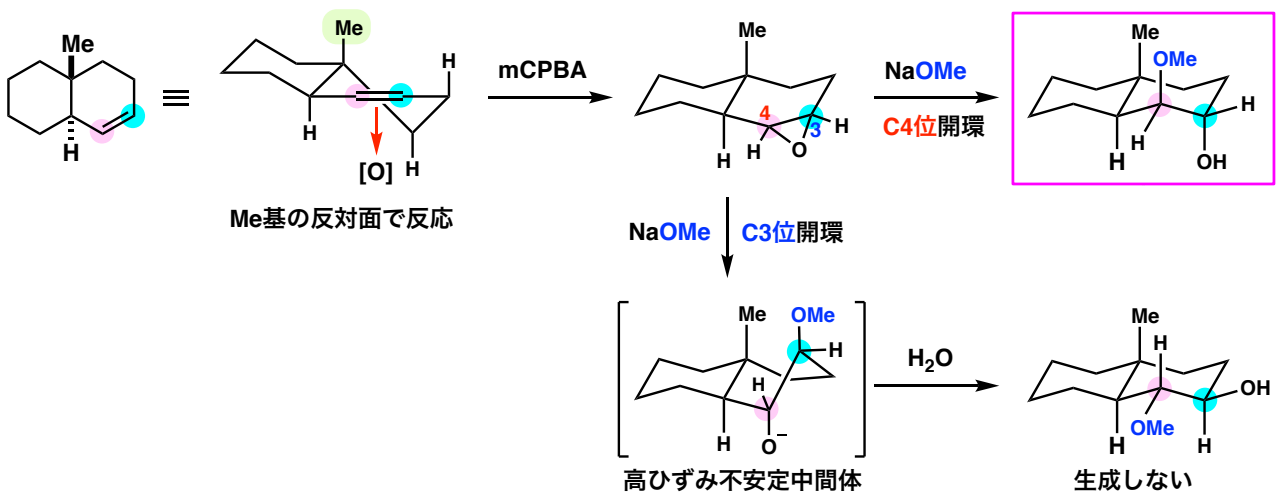
立体電子効果のためトランスジアキシャル付加



立体配座と反応性 p47-48

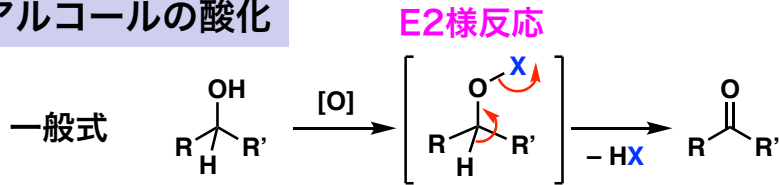
(7) 二重結合への付加反応

立体電子効果のためトランスジアキシャル付加

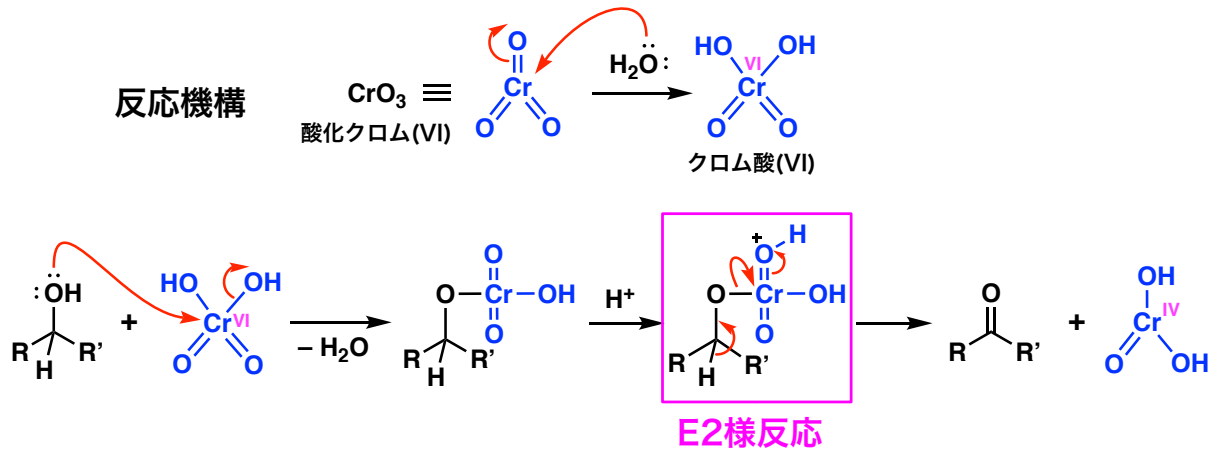


立体配座と反応性 p49-50

(8) アルコールの酸化



クロム酸酸化は位置選択的酸化が可能

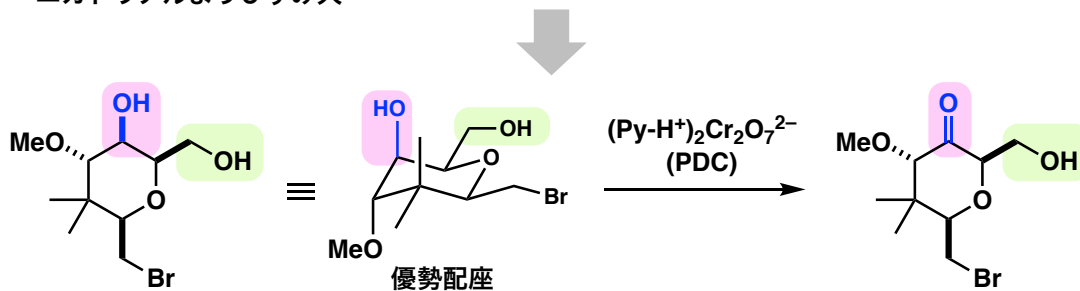
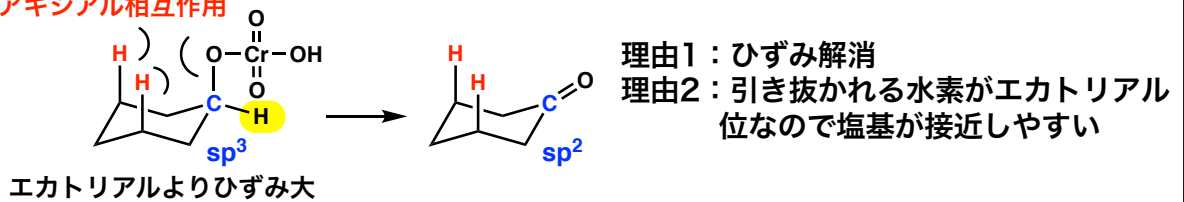


立体配座と反応性 p49-50

(8) アルコールの酸化

シクロヘキサノールのクロム酸酸化はアキシアルの方がエクワトリアルより高反応性

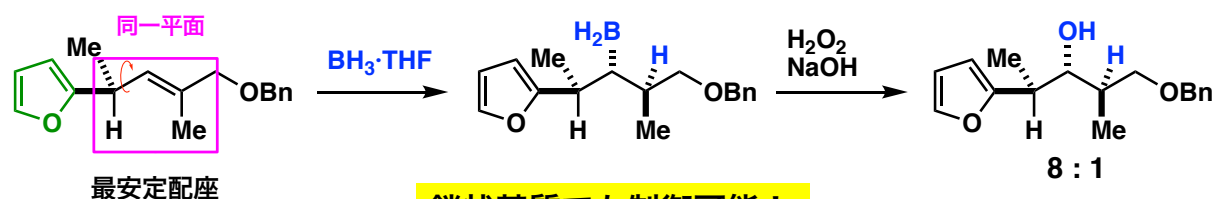
1,3-ジアキシアル相互作用



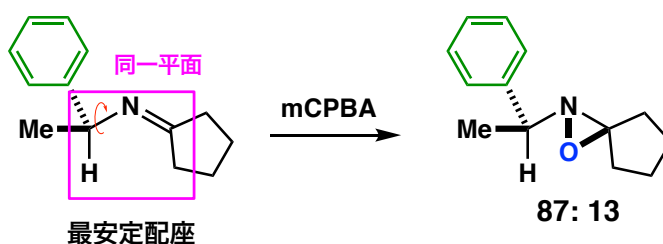
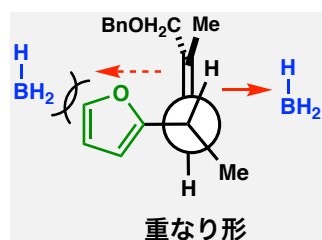
$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系(Trost酸化)も同様

2°-アキシアルアルコールの位置選択的酸化が可能

アリルひずみによる立体選択的合成 p48-49



鎖状基質でも制御可能！



C=N 二重結合も

Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841; Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

まとめ

- (1) Curtin-Hammett 原理 (原形比と生成比が異)
- (2) 選択性に関する用語
 - ① 官能基選択性
 - ② 立体選択性
 - ③ 位置選択性
 - ④ ジアステレオ選択性
- (3) **立体配座と反応性の関係**
エステル化、けん化
置換反応、付加反応、アルコールの酸化
- (4) **立体配座と選択性の関係**
「アリル1,3-ひずみ」による立体選択制の制御