## 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



## 立体配座 p25-27

有機化合物を立体選択的(=正しい三次元配置)に合成するためには 分子の「立体配座」の知識が必要

単結合(σ結合)=回転する



**立体配座**:単結合まわりの回転による原子配列の違い 配座異性体:ある特定の立体配座

注意:

構造異性体と違って、立体配座が異なっても、<u>通常</u>それらの 相互変換は著しく速いので、配座異性体は分離できない(例外あり)

## 3つのひずみ p25-27

三次元的な立体配座を支配する重要な3つのひずみ

 1 ねじれひずみ:隣り合う結合(電子雲)どうしの反発
 ② 立体ひずみ:2つの置換基(原子)が互いに近づき すぎることによる反発 ≒反発的なファンデルワールス相互作用
 ③ 角ひずみ:sp<sup>3</sup>炭素の理想結合角109°からのずれ

による反発(環状化合物)

 ①~③の組み合わせでエネルギー的に 最も安定な立体配座をとる(加成性)

















## 3. 三置換以上のシクロヘキサン p33-34

・<mark>表2.3 (p33)</mark>を使うと安定配座の予測が可能

LHASAによる不活性化エネルギー (ED)の見積もり

A<sub>R</sub>: R–H 間の1,3-ジアキシアル相互作用 G<sub>R</sub>: R–R' 間のゴーシュ相互作用(1,2-ジエカトリアル) U<sub>R</sub>: R–R' 間の1,3-ジアキシアル相互作用

$$E_{\rm D} = A_{\rm R} + G_{\rm R} + U_{\rm R}$$





1) 双極子--双極子相互作用



2) 水素結合



2.5-7 kcal/mol の大きな安定化





















まとめ

- (1) 立体配座:原子の三次元配置
- (2) 立体配座の三要素
  - 1 ねじれひずみ
  - ② 立体ひずみ (≒ゴーシュ反発)
  - ③ 角ひずみ (環状化合物のみ)
- (3) 六員環を含む化合物の安定配座 (特にデカリン)
- (4) アノマー効果
- (5) アリル1,3-ひずみ →鎖状分子の立体制御も可能

安定配座を理解することは 立体選択的合成を実現する際の鍵となる