

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

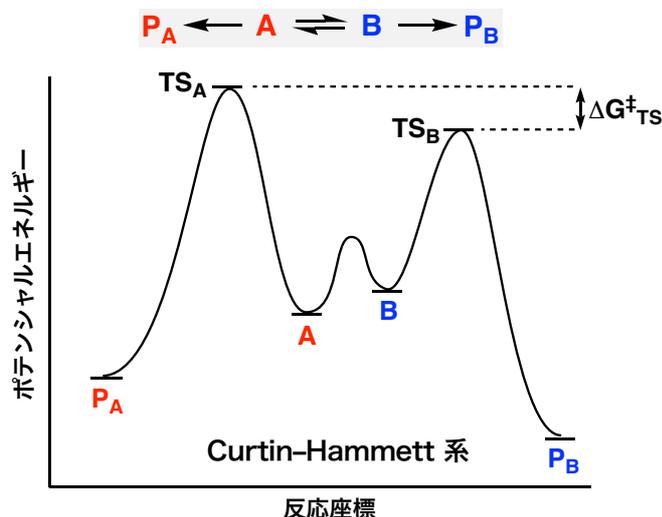
立体配座によって決まる反応性と生成物 p42

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)

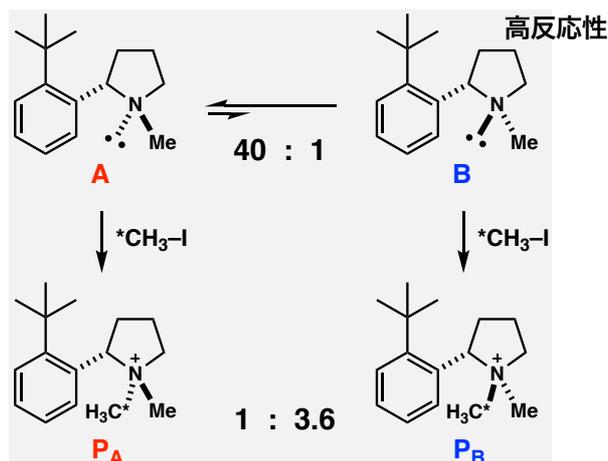
1) 平衡状態にある異性体から異なる生成物が得られる(原料比と生成物比が異なる)

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



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)

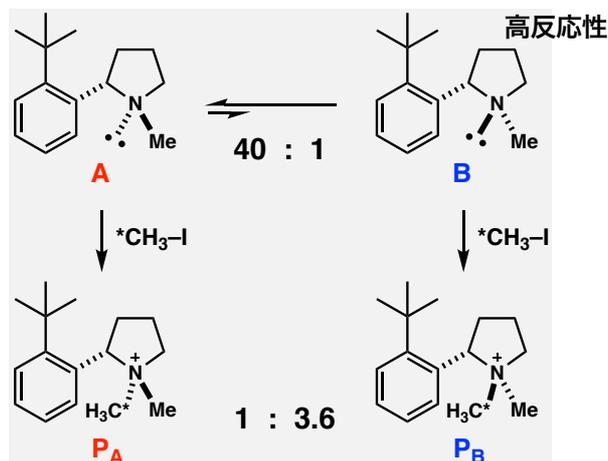
1) 平衡状態にある異性体から異なる生成物が得られる(原料比と生成物比が異なる)

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

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

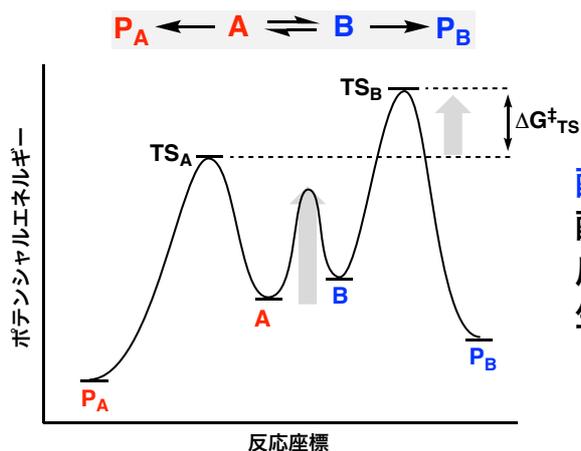
立体配座が反応性に及ぼす影響：反応機構の詳細と関係する(以下2つは注意)

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



立体配座によって決まる反応性と生成物 p42

- ・ 中間体の安定性は反応が進行するかどうかに関連
 - ・ 遷移状態は反応の速さに関連
- 中間体と遷移状態は直接関係がない・・・はず??

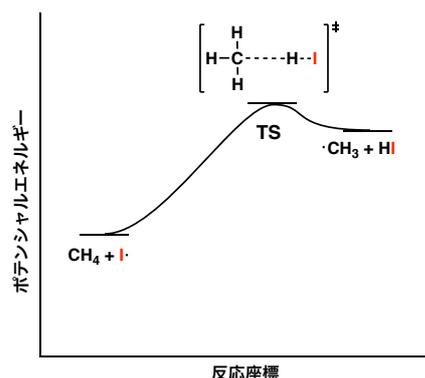
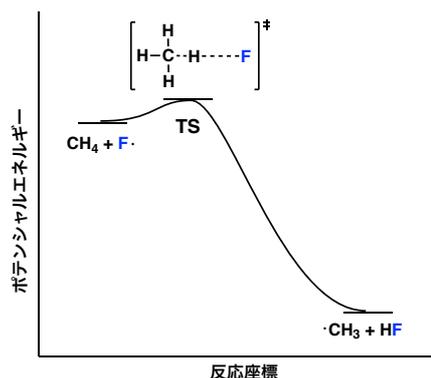


反応中間体の構造を考えるコンセプト

Hammond の仮説：

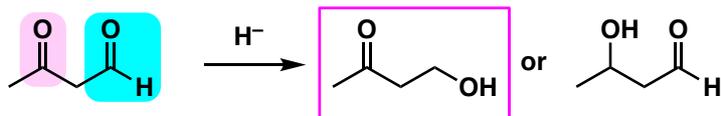
遷移状態(TS)の構造は、最も近くにある安定な化学種の構造に似る
言い換えると、
発熱反応のTSは出発物に類似、吸熱反応のTSは生成物に類似

メタンの
ラジカルハロゲン化

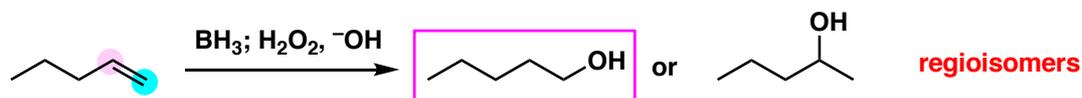


選択性に関する用語 p43, 98-99

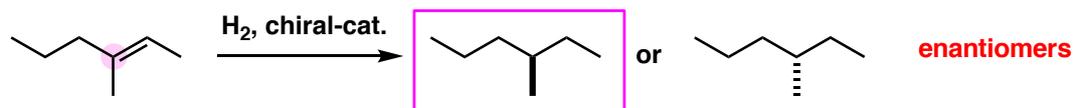
官能基選択的 (chemoselective)



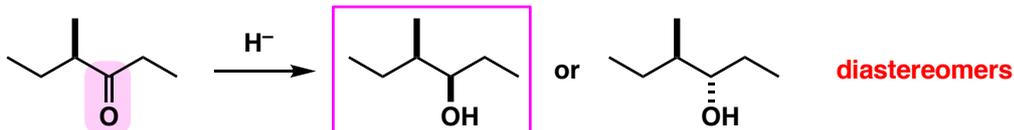
位置選択的 (regioselective)



エナンチオ選択的 (enantioselective)



ジアステレオ選択的 (diastereoselective)

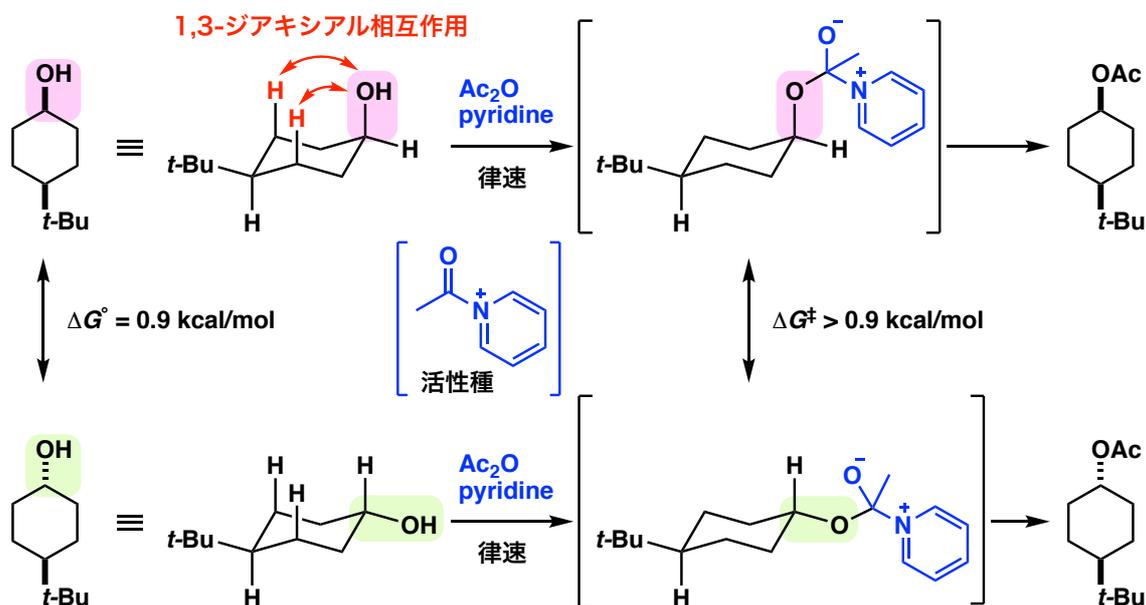


復習しておくこと

立体配座と反応性 p43-44

(1) エステル化(アシル化)

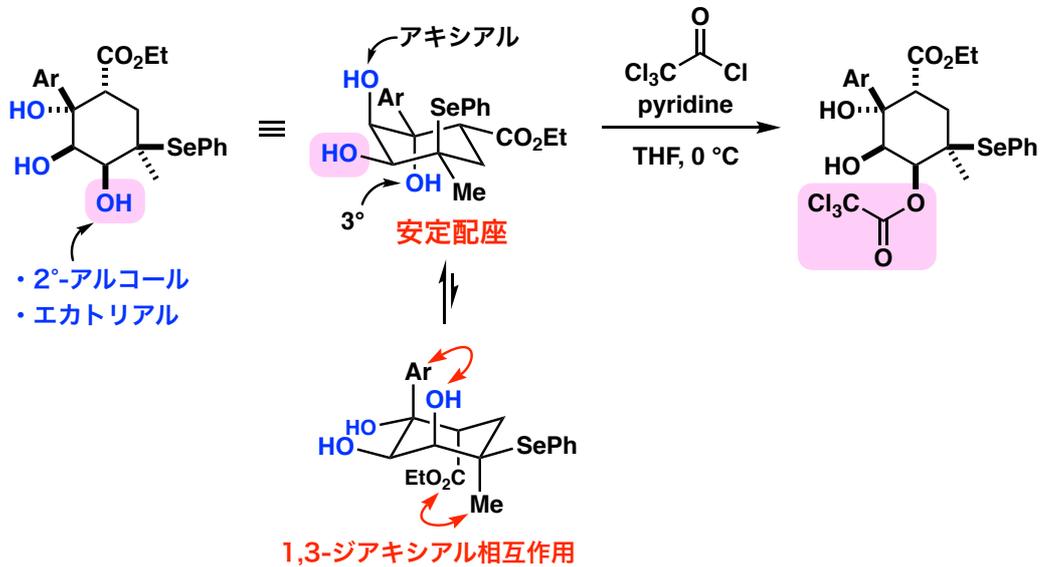
エクソリアルアルコールの方がアキシアルよりも反応性が高い



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

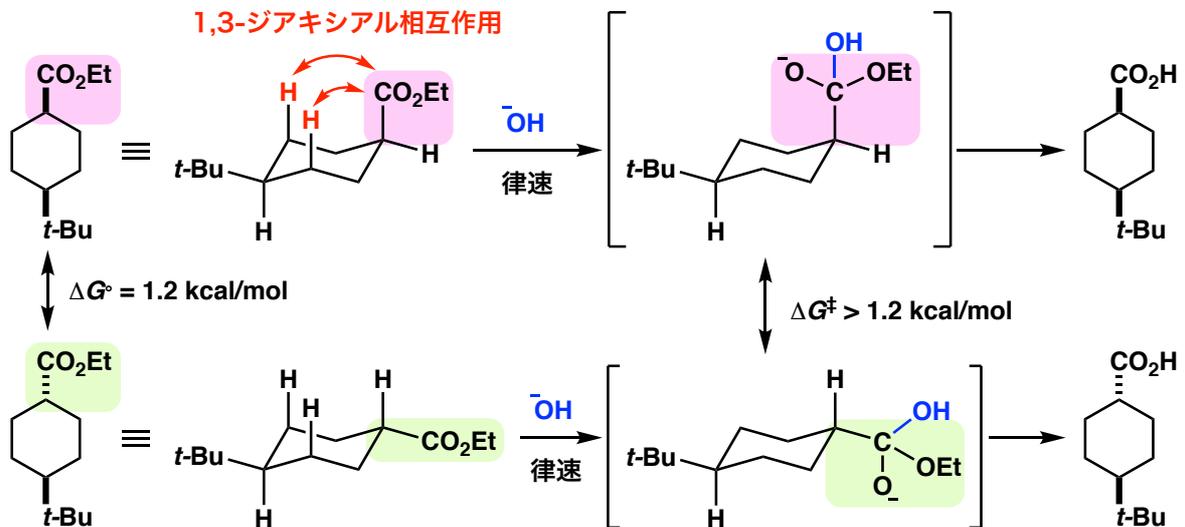


ポリオールの位置選択的アシル化も可能

立体配座と反応性 p43-44

(2) けん化

エクソトリアルエステルの方がアキシャルよりも反応性が高い

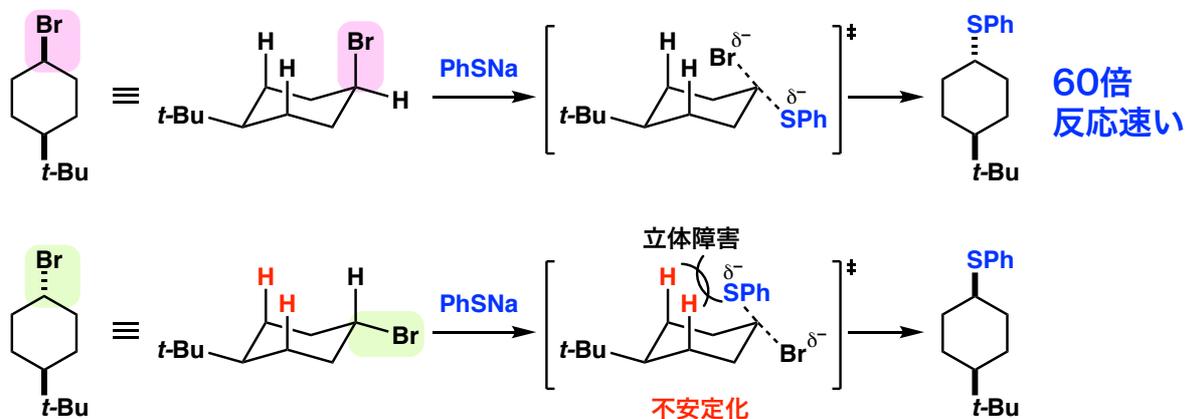


アルコールのシリル化、シリルエーテルの脱シリル化も同様にエクソトリアル位の方がアキシャル位よりも反応性が高い

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

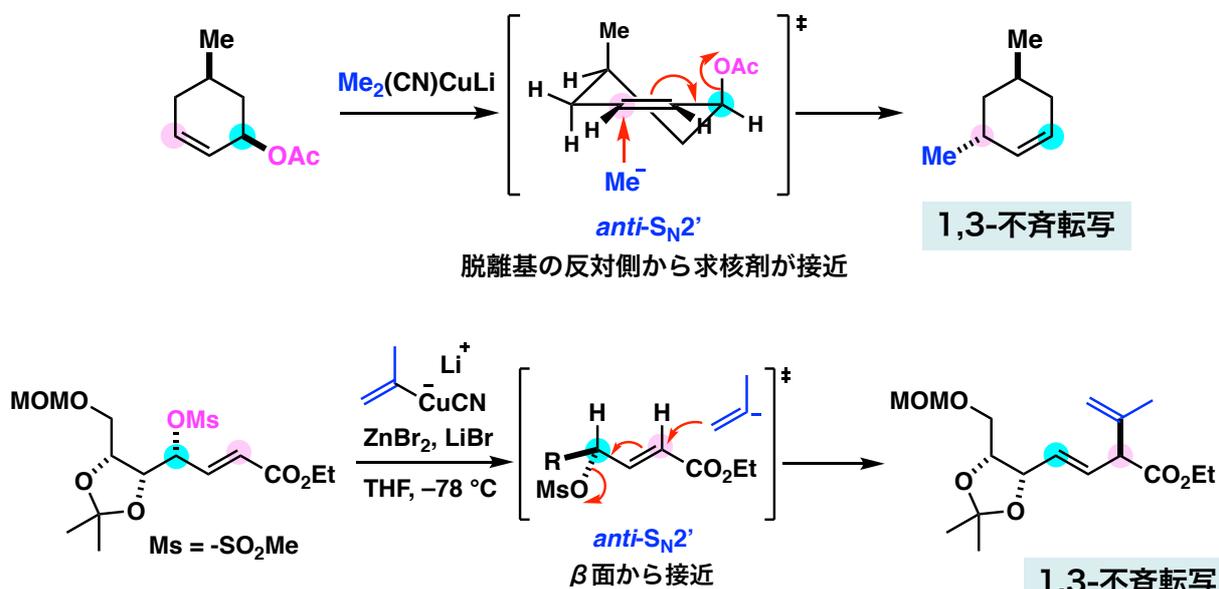


S_N2反応：求核剤は脱離基の背面から攻撃

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

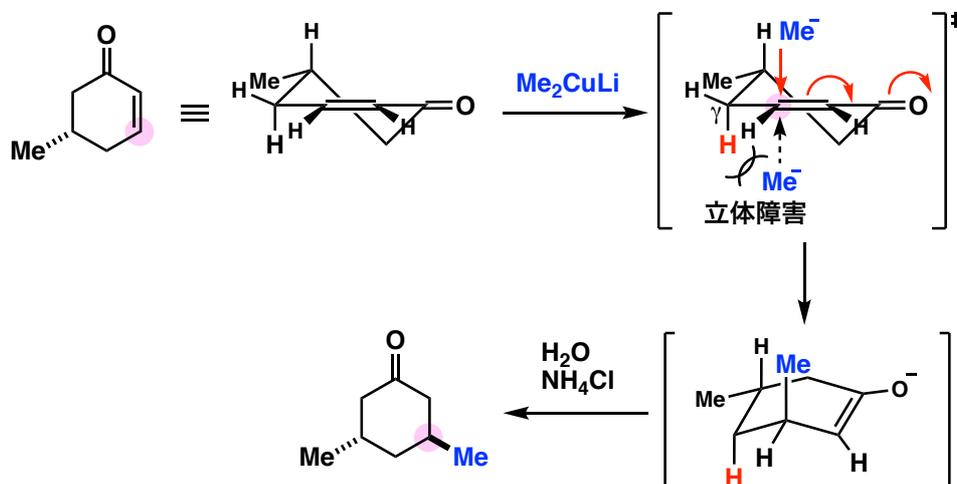


鎖状基質でも高立体選択的に進行(アリル1,3-ひずみ)

立体配座と反応性 p46

(5) エノンへのMichael付加反応

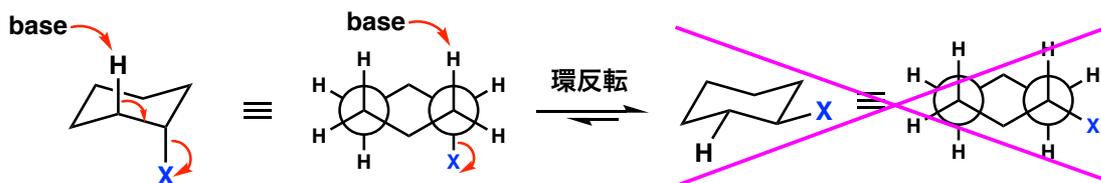
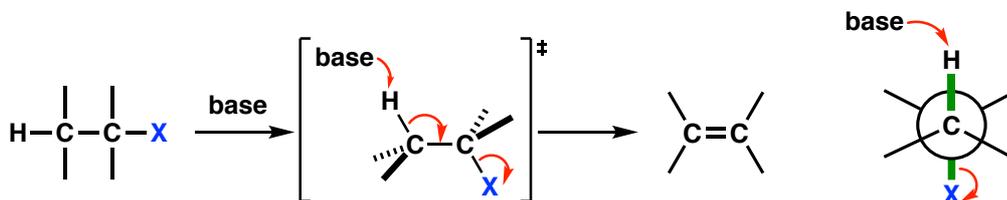
求核剤は γ 位擬アキシャル置換基と逆平行(antiparallel)方向から接近



立体配座と反応性 p46-47

(6) E2反応

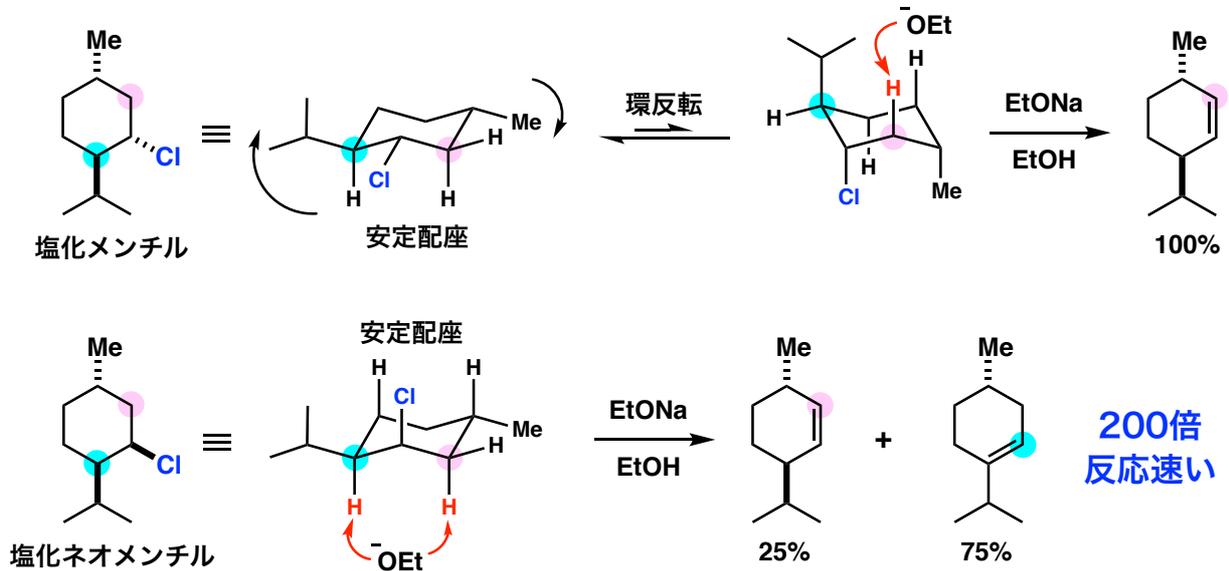
- HとXは逆平行(antiperiplanar)
- シクロヘキサン上ではHとXはトランスジアキシャル



立体配座と反応性 p46-47

(6) E2反応

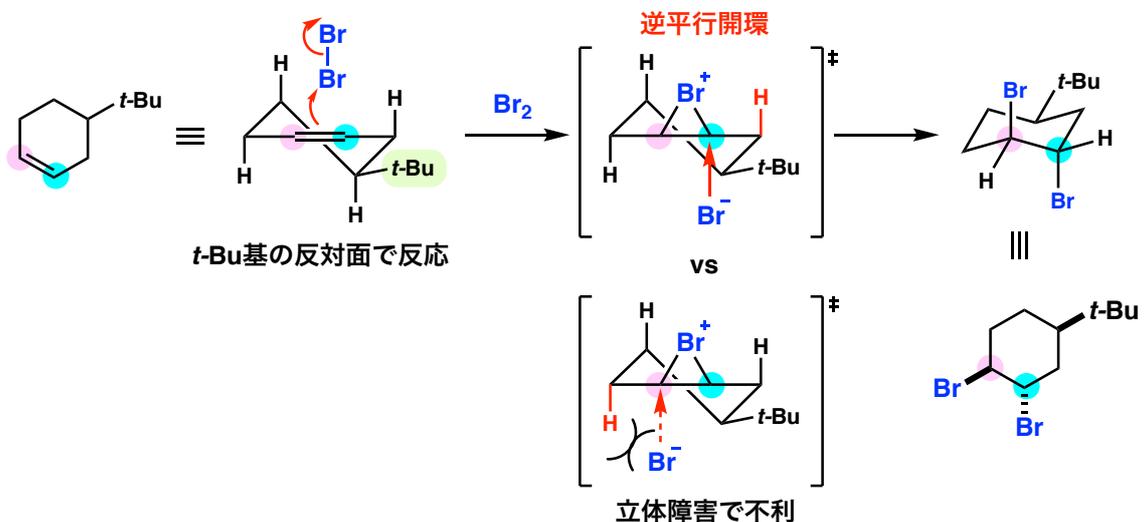
・シクロヘキサン上ではHとXはトランスジアキシャル



立体配座と反応性 p47-48

(7) 二重結合への付加反応

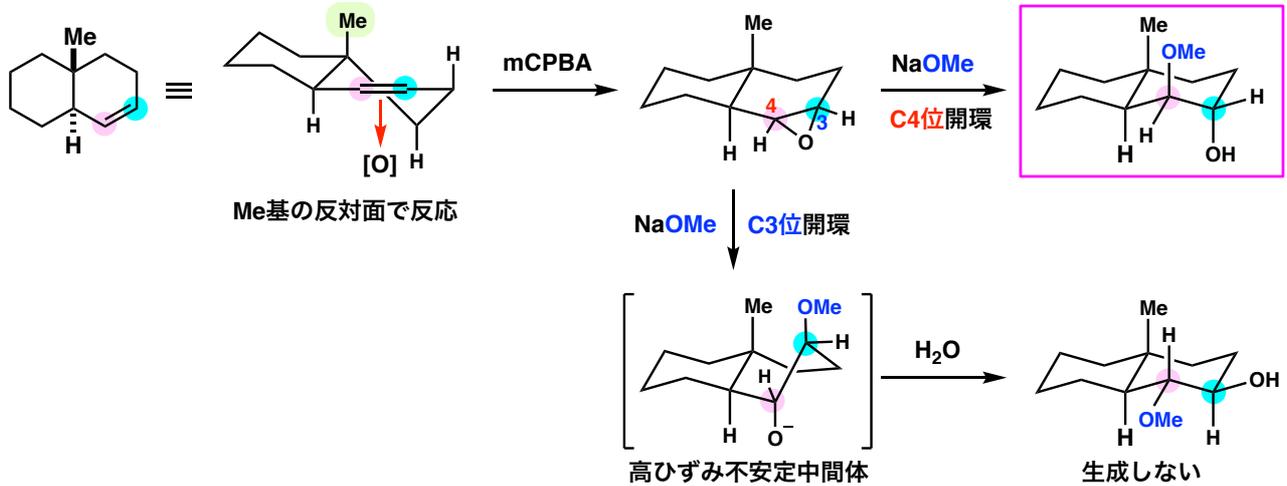
立体電子効果のためトランスジアキシャル付加



立体配座と反応性 p47-48

(7) 二重結合への付加反応

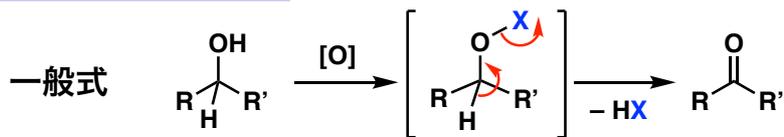
立体電子効果のためトランスジアキシャル付加



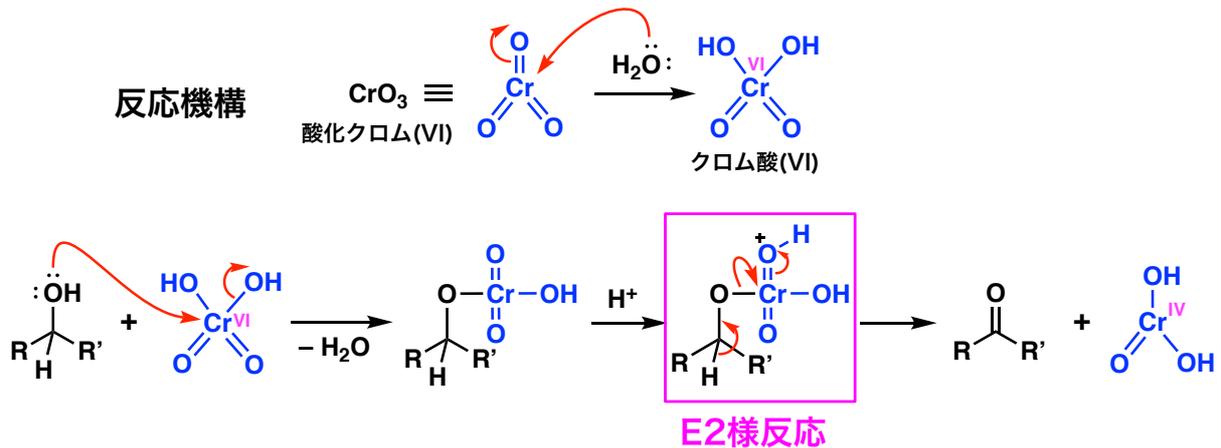
立体配座と反応性 p49-50

(8) アルコールの酸化

E2様反応



クロム酸酸化は位置選択的酸化が可能

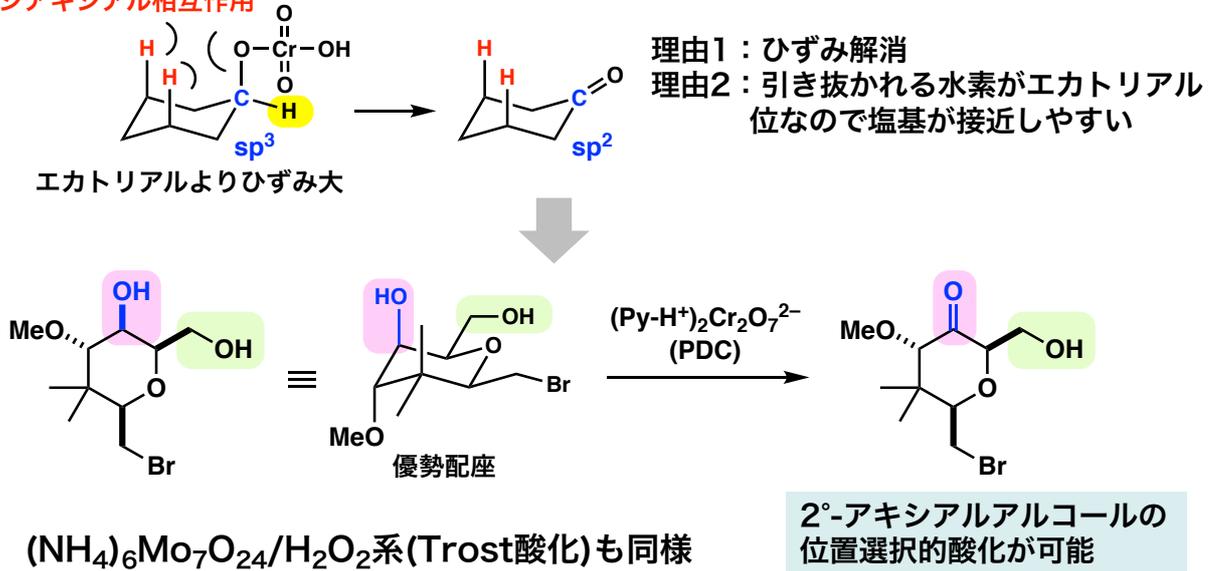


立体配座と反応性 p49-50

(8) アルコールの酸化

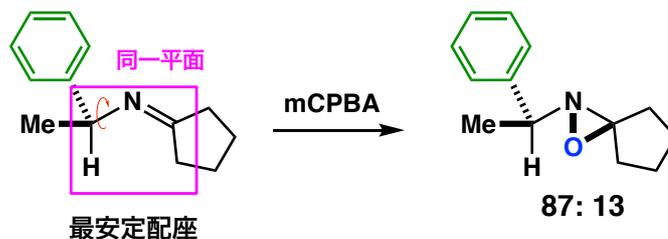
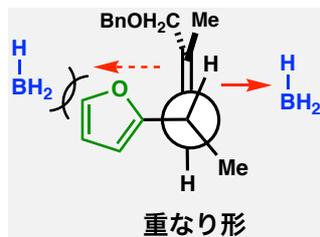
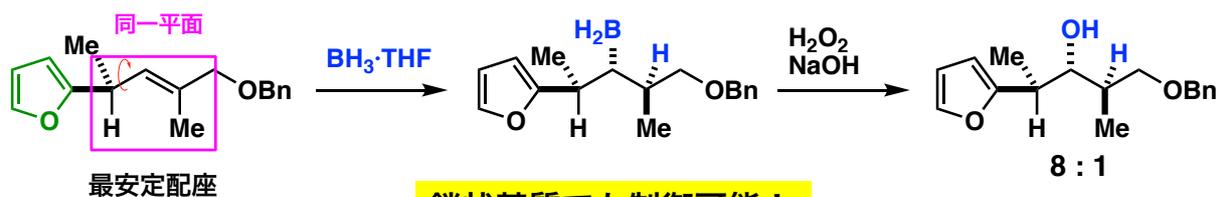
シクロヘキサノールのクロム酸酸化はアキシアルの方がエカトリアルより高反応性

1,3-ジアキシャル相互作用



Trost, B. M.; Masuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 173.
Review: Arterburn, J. B. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9765.

アリルひずみによる立体選択的合成 p48-49



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