

# 創薬合成化学特論

現代有機合成化学における立体化学制御と選択性の発現  
炭素-炭素結合形成反応を中心に

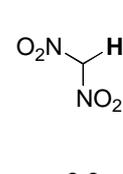
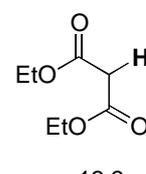
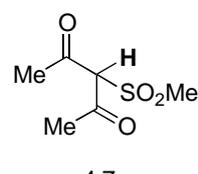
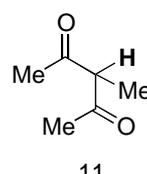
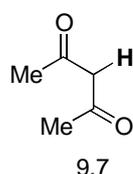
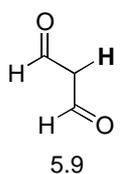
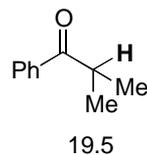
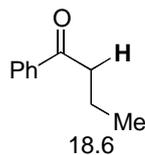
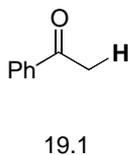
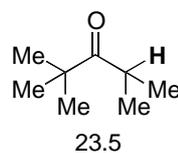
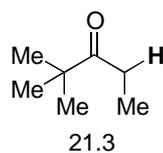
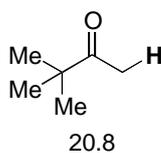
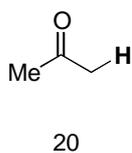
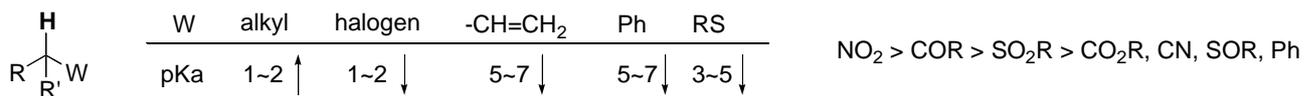
© 武田 敬

Ver. 11/21/02

2001年10月

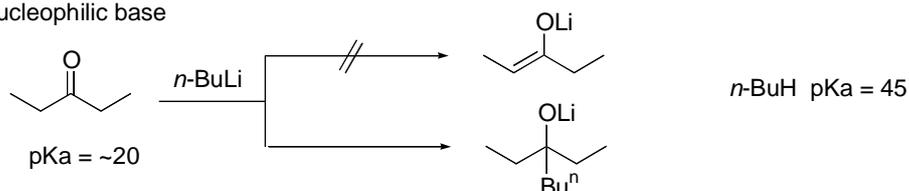


## ・ pKa に対する置換基の影響



## ・ エノレート生成に用いられる塩基

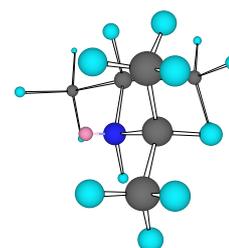
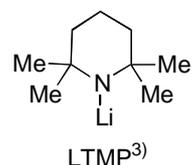
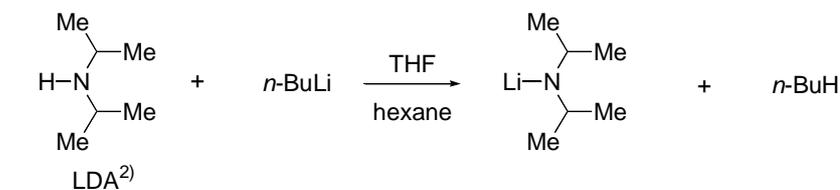
nonnucleophilic base



	pKa		pKa
HO <sup>-</sup> (H <sub>2</sub> O)	15.74	NaH (H <sub>2</sub> )	35
MeO <sup>-</sup> (MeOH)	16	KH (H <sub>2</sub> )	35
EtO <sup>-</sup> (EtOH)	17		
<sup>t</sup> BuO <sup>-</sup> ( <sup>t</sup> BuOH)	18	Ph <sub>3</sub> C <sup>-</sup> (Ph <sub>3</sub> CH)	31.5

	pKa	
NaNH <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )	35	insoluble in conventional organic solvents
LiNPr <sup>i</sup> <sub>2</sub> (LDA) (HNPr <sup>i</sup> <sub>2</sub> )	35.7	
LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (LHMDS) (HN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	26	
NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (NHMDS) (HN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	26	
KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (KHMDS) (HN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	26	

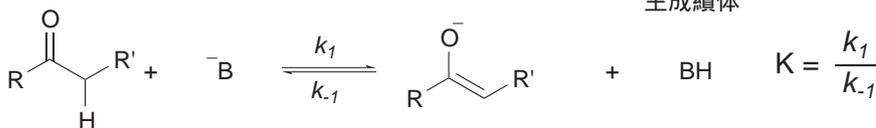
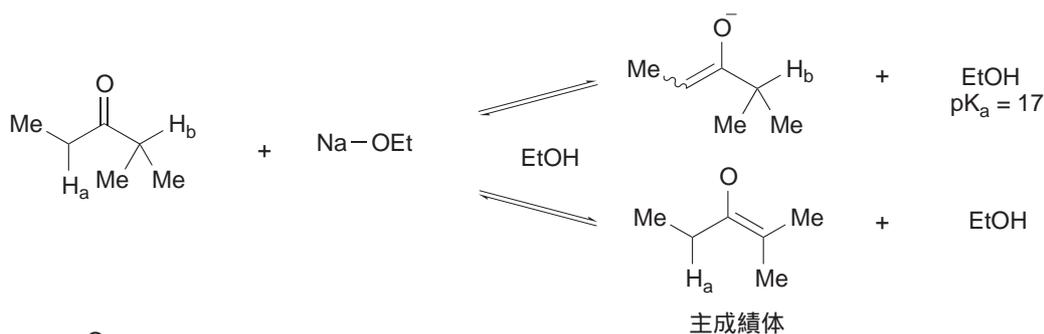
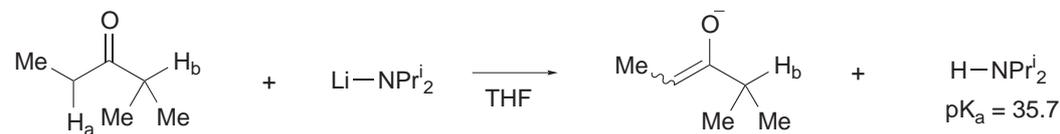
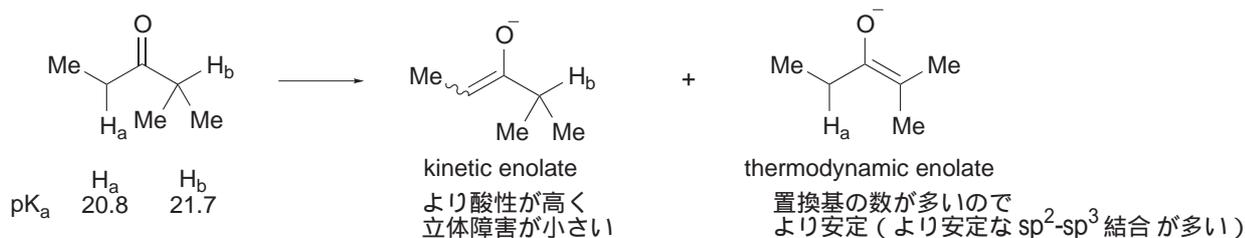
sterically-hindered bases



LDA

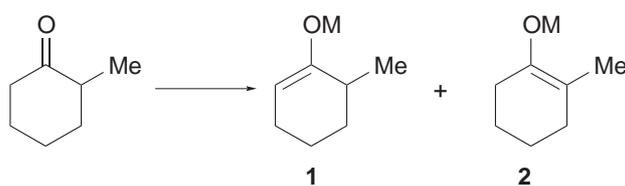
・ regioselective なケトンエノレートの生成<sup>4)</sup>

非対称なケトンでは二種類のエノレートの生成が可能である

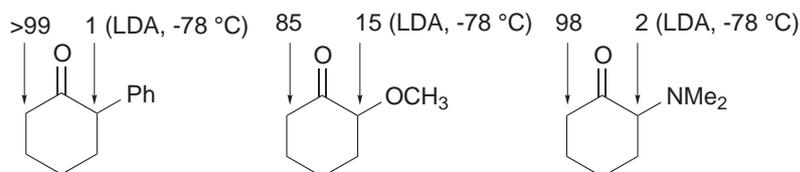
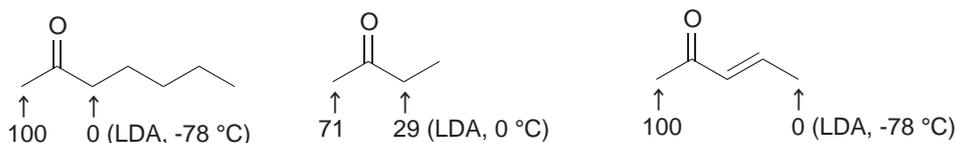
kinetic enolate の生成のためには  $k_1$   $k_{-1}$  でなければならない

kinetic および thermodynamic enolate 生成の条件

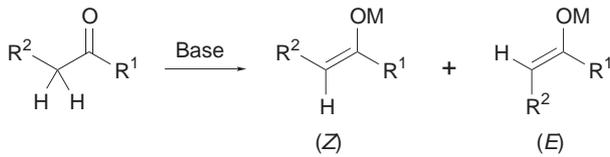
	kinetic enolate	thermodynamic enolate
溶媒	非プロトン性溶媒	プロトン性溶媒
用いる塩基の塩基性の強さ	強塩基	強い共役酸を発生する塩基 (弱塩基)
塩基の対カチオン	Li (共有結合性が高い)	Na, K (イオン性結合性が高い)
反応温度	低温	高温
反応時間	短時間	長時間



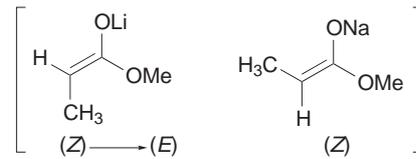
base	条件	1 : 2
LDA (-78 °C)	kinetic	99 : 1
KHMDS (-78 °C)	kinetic	95 : 5
Ph <sub>3</sub> CLi (-78 °C)	kinetic	90 : 10
Ph <sub>3</sub> CK (-78 °C)	kinetic	67 : 33
Ph <sub>3</sub> CLi	thermodynamic	10 : 90
NaH	thermodynamic	26 : 74
Ph <sub>3</sub> CK	thermodynamic	38 : 62



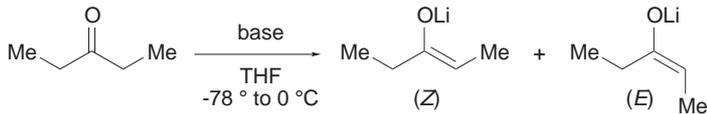
## ・エノレート生成の立体化学



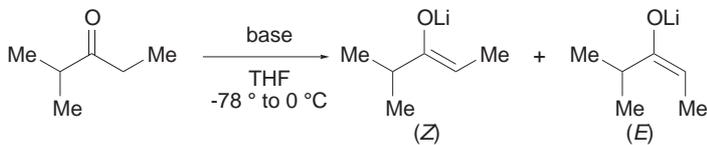
エノレートの *E/Z* 配置の命名法は通常二重結合に準ずるが、一つだけ例外がある。OM の M (金属) の如何を問わず  $OM > R^1$  とする。



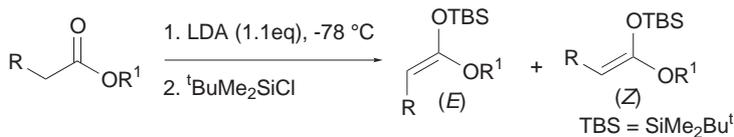
## ケトンエノレート



base	Z:E
LDA	23:77
LTMP	14:86
LTMP/HMPA	92:8
LHMDS	66:34



base	Z:E
LDA	60:40
LTMP	32:68
LTMP/HMPA	92:8
LHMDS	66:34

エステルエノレート<sup>5)</sup>

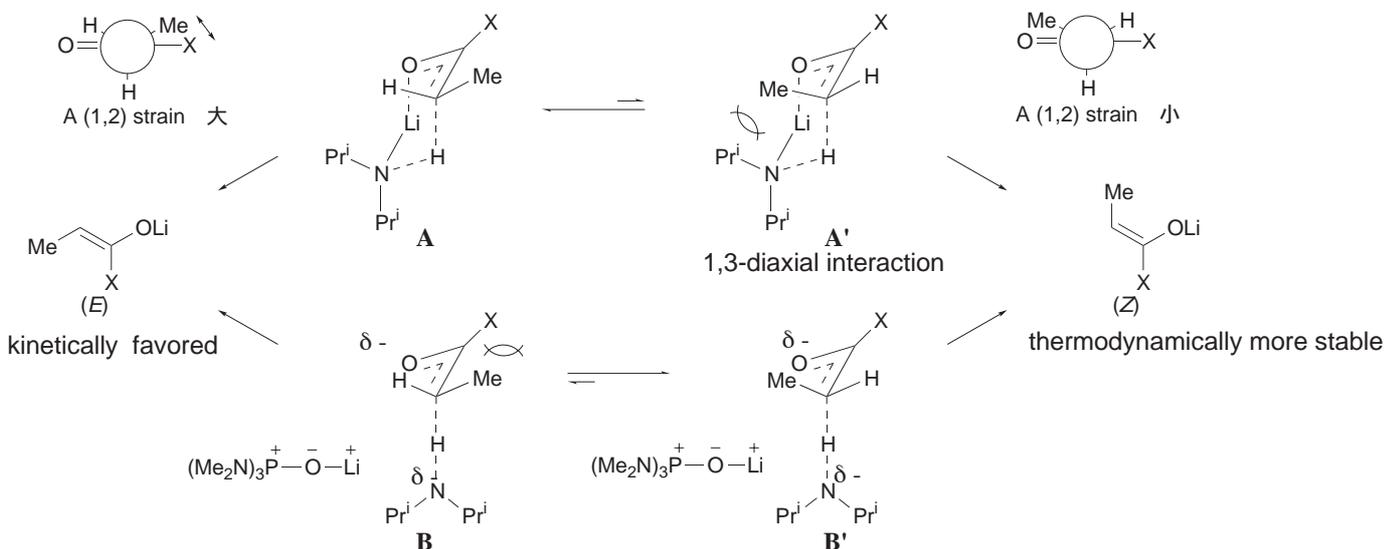
R	R <sup>1</sup>	Solvent	E/Z
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF	91/9
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF-HMPA <sup>a</sup>	16/84
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF	71/29
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF-HMPA <sup>a</sup>	5/95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>3</sub>	THF	97/3
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>3</sub>	THF-HMPA <sup>a</sup>	9/91
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	THF	95/5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	THF-HMPA <sup>a</sup>	23/77

<sup>a</sup> 23 vol % HMPA-THF

・Ireland による脱プロトン化の遷移状態モデル (1976年)<sup>5)</sup>

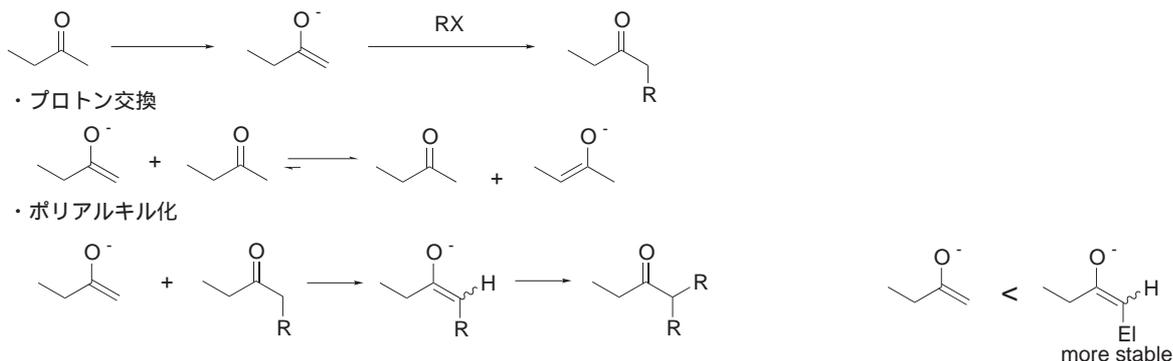
二つの条件下 (THF, THF/HMPA) でのエノレート生成のモデルを提出

- ・THF 中では, Li カチオンはカルボニル酸素原子に配位しており, プロトン移動はイソ型遷移状態 (A, A') を経る分子内で進行する.
- ・(Z)-エノレートは, メチル基とイソプロピル基との立体反発により不利となる.
- ・HMPA 中では, Li カチオンが溶媒和される結果, open-chain 遷移状態 (B, B') をとり, メチル基と R 基の反発により (Z)-エノレートが有利となる.



## ケトンのアルキル化

一般にアルキル化（置換反応）は付加反応（アルドール反応など）に比べて遅い。  
 そのため、エノレートを位置特異的に生成させてもプロトン交換がおり位置異性体やポリアルキル体が生成する場合がある。



## 平衡（プロトン交換）を引き起こす要因

## エノレートの構造

5員環エノレートは6員環に比べて平衡が速い

## 温度

高温ほどプロトン交換は促進される

## 対イオン（counter cation）

共有結合性が強いほど平衡は遅い（ex. Li, Zn, Cu, Al より Na, Kの方が平衡が速い）

## 溶媒

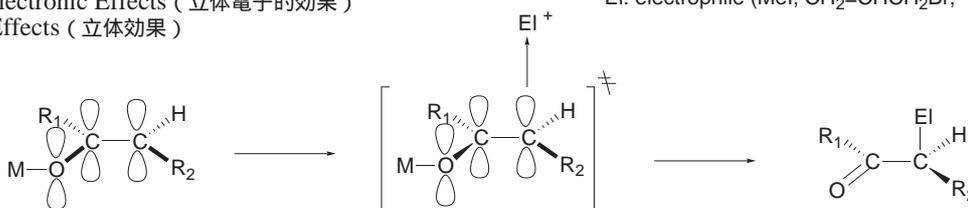
極性の高い溶媒ほど平衡は速い

エノレートの $\pi$ 面選択性

Stereoelectronic Effects（立体電子的效果）

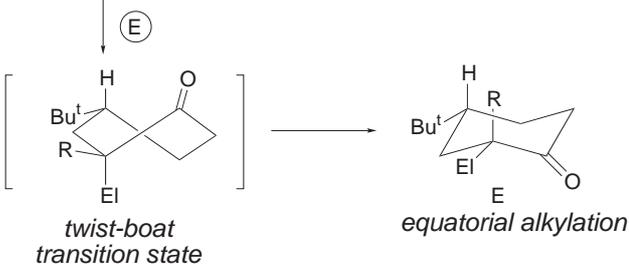
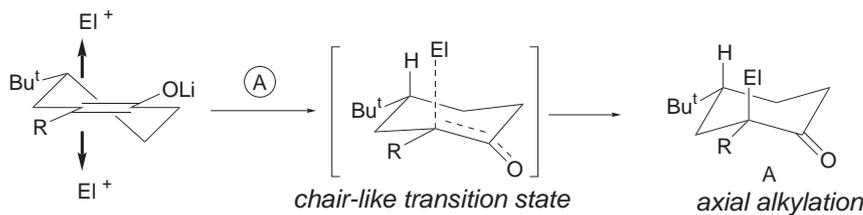
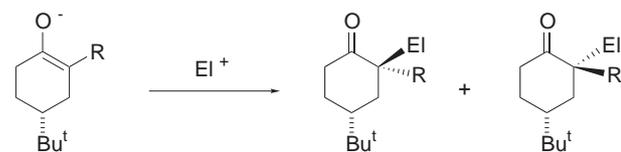
Steric Effects（立体効果）

EI: electrophile (MeI,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ , ----)



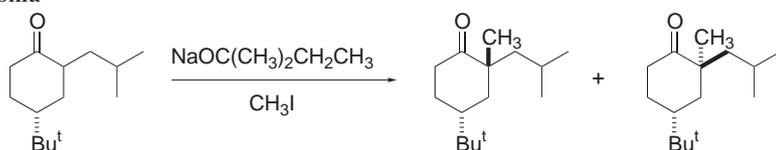
## 環状ケトンのアルキル化の立体化学

Endocyclic enolate (1,3-stereocontrol)



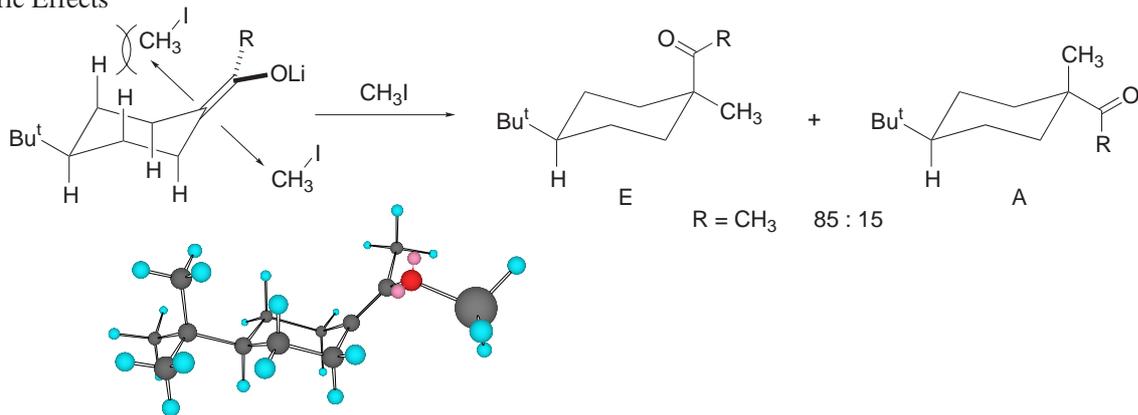
axial attack preferred on stereoelectronic and steric grounds

Conia<sup>6)</sup>



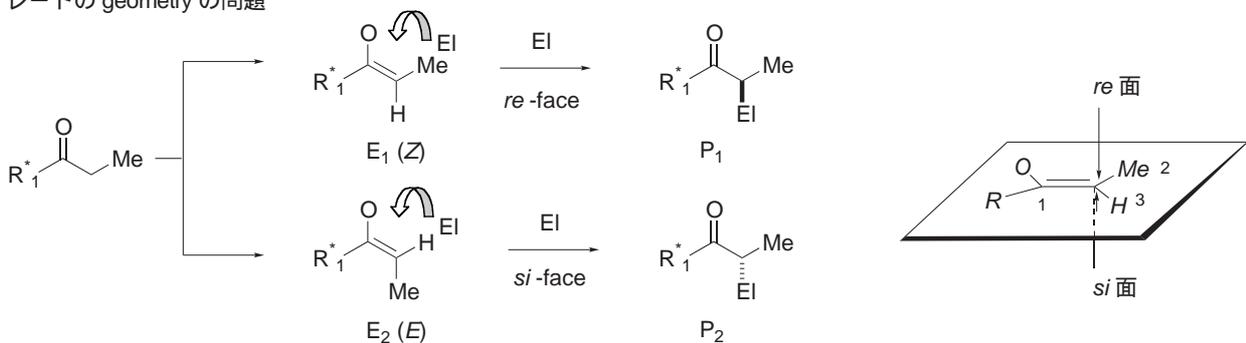
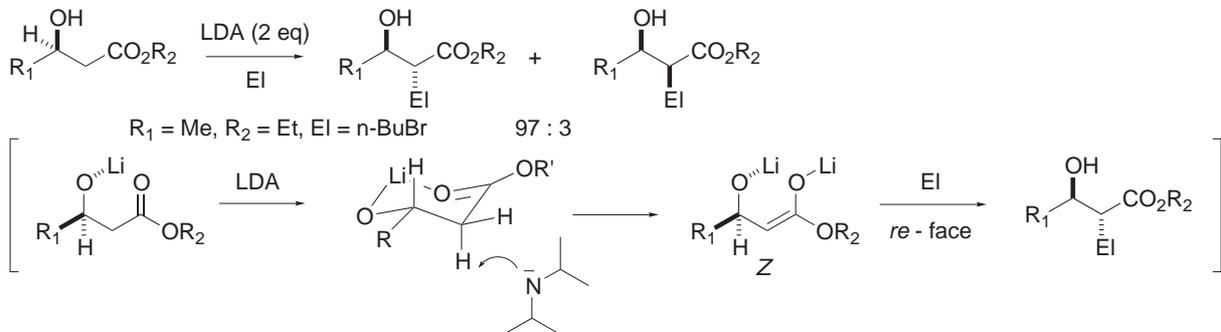
### • Exocyclic enolate (1,4-stereocontrol)

Steric Effects



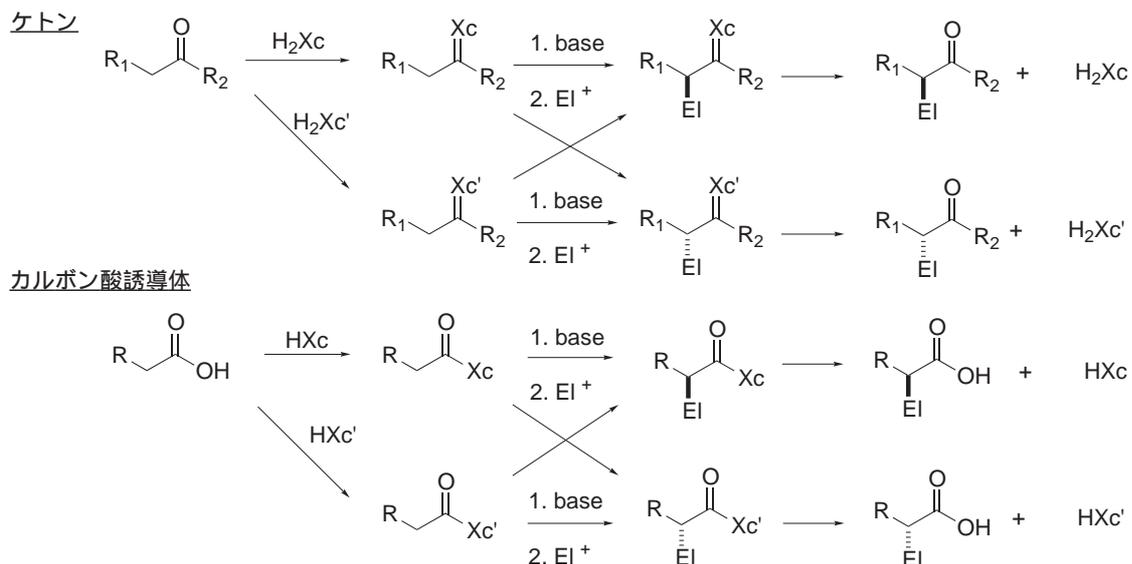
### • 不斉アルキル化

エノレートの geometry の問題

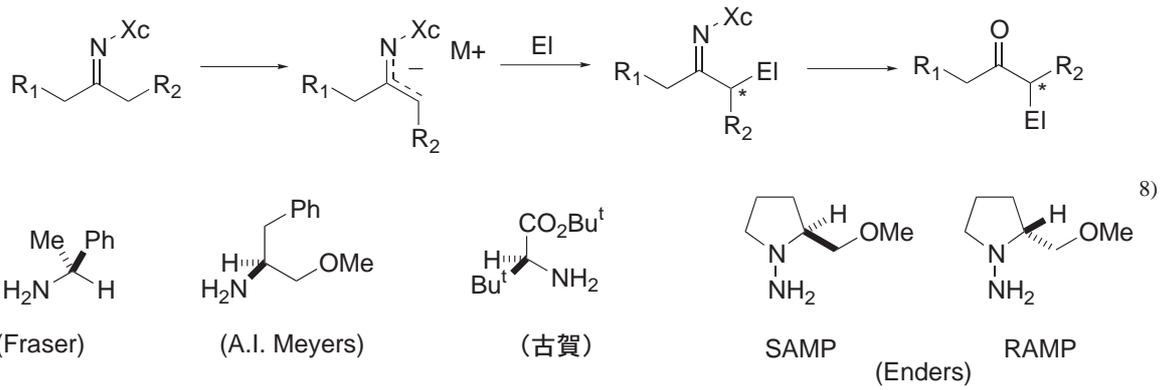
ジアステレオ選択性が100%であっても  $\text{P}_1/\text{P}_2$  は  $\text{E}_1/\text{E}_2$  以上ではありえないエノレートの geometry 及びアルキル化の立体化学が金属イオンのキレーションにより規制される場合<sup>7)</sup>

キラル中心を含まない基質 (ケトン, カルボン酸誘導体)

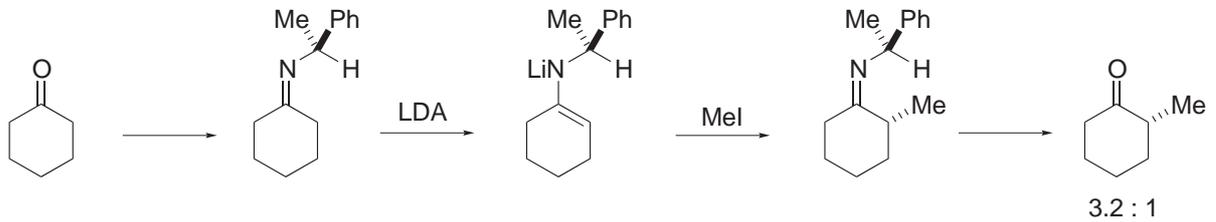
キラル補助基



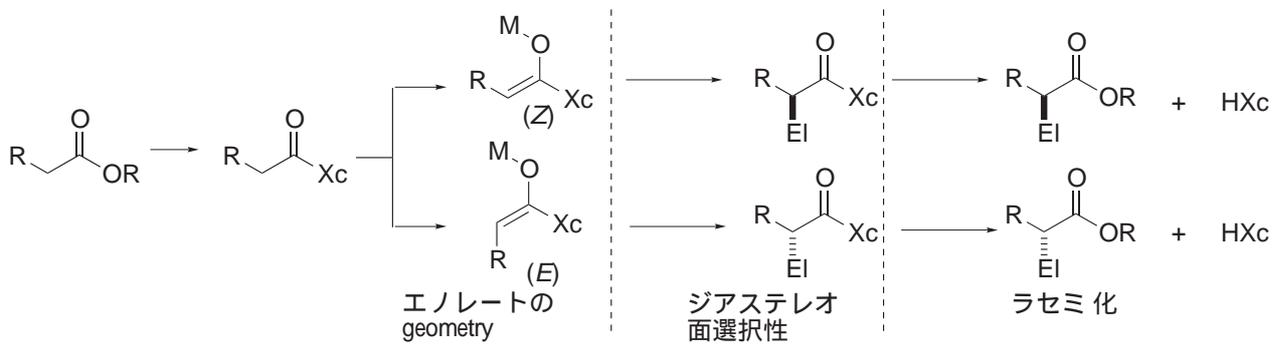
・ケトンの不斉 アルキル化



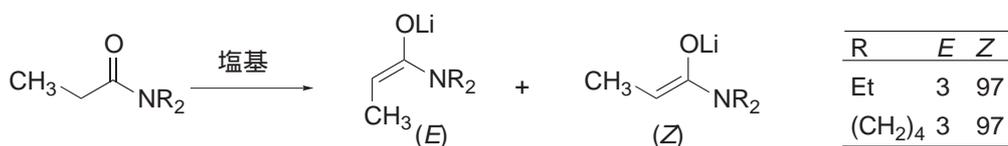
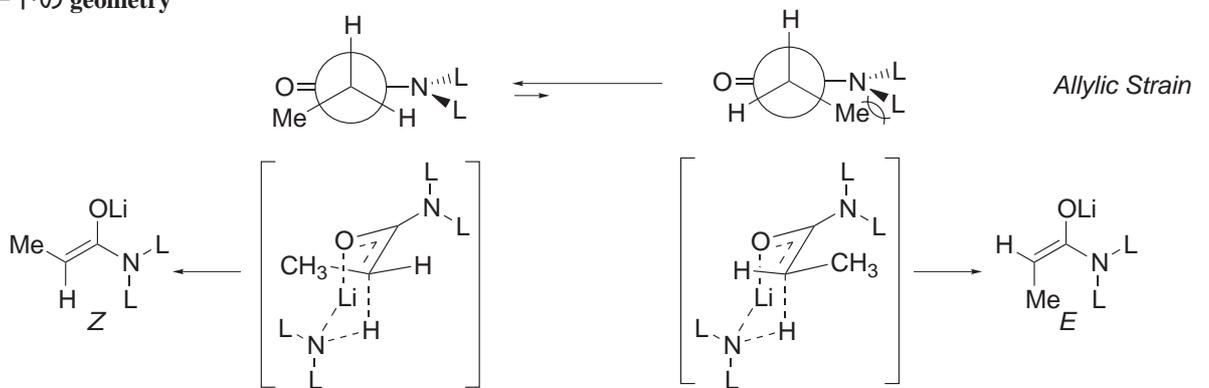
Fraser (1979)



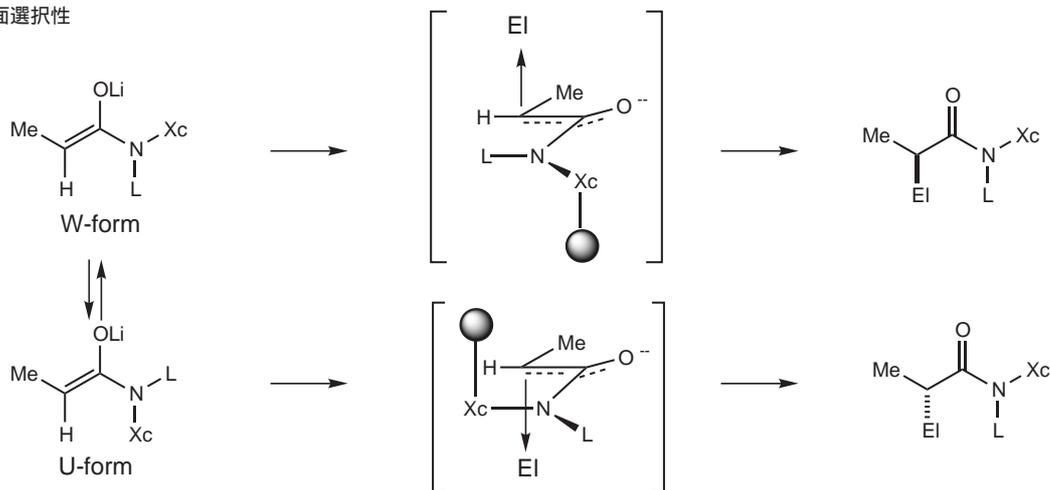
・カルボン酸誘導体の 不斉アルキル化



エノレートの geometry

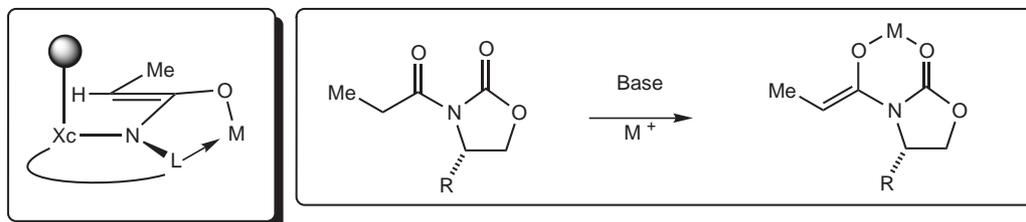


## ジアステレオ面選択性

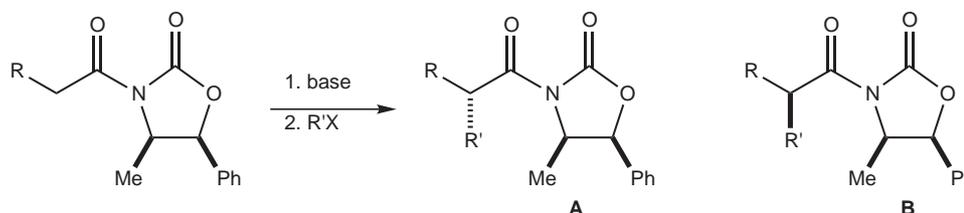
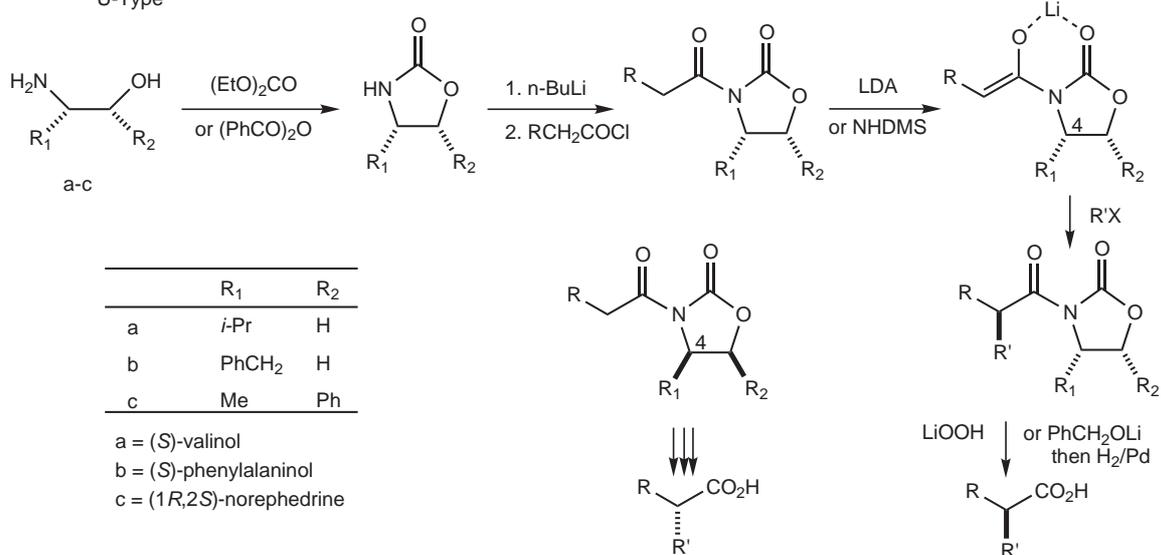


## 選択性発現のための必要条件

W-form あるいは U-form の conformation の固定  
 $X_c$  の固定  
 面選択性

Evans 法<sup>9)</sup>

## U-Type

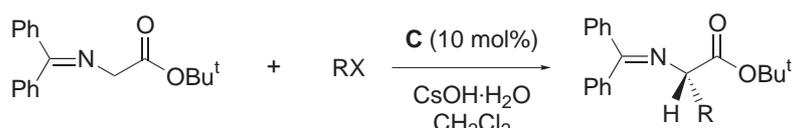


R	base	R'X	A	B	A の収率
Me	LDA	PhCH <sub>2</sub> Br	98	2	78
Me	LDA	CH <sub>2</sub> =C(Me)CH <sub>2</sub> I	97	3	73
Me	LDA	EtI	88	12	
Me	NHMDS	EtI	94	6	53
Et	LDA	Mel	87	13	
Et	NHMDS	Mel	93	7	82
<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	NHMDS	Mel	94	6	70

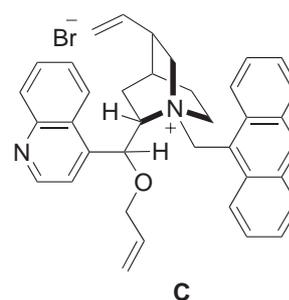
## 問題点

- ・アルキル化反応が遅いので活性な 1 級アルキル化剤に限定され、しかも一般に過剰量を必要とする。
- ・エノレートが熱的に不安定なのでアルキル化の反応温度が制限される (Li 塩 0.°C; Na 塩 -20.°C)

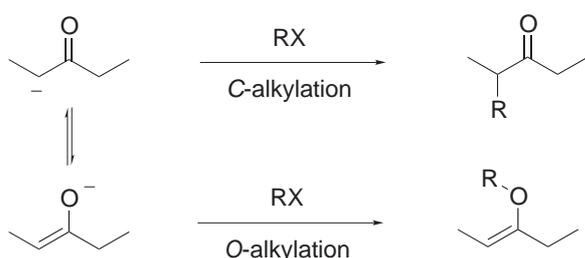
### • Catalytic asymmetric alkylation<sup>10)</sup>



R	ee (%)
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl	99
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95
3-oxocyclohexyl	99
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COEt	91



### エノレートの C-アルキル化 vs O-アルキル化

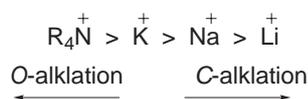


### • O-alkylation が優先する条件

1. 極性溶媒 ( dipolar aprotic solvent: HMPA, DMSO, DMF)

金属カチオンが溶媒和されることにより, アニオンがより free になる. 負電荷はより電気陰性度の大きな原子 (酸素) に局在する.

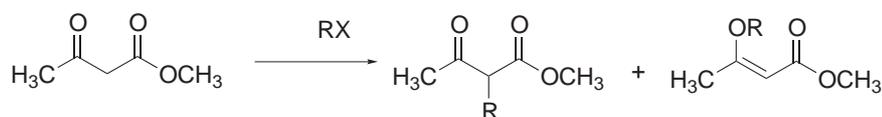
2. 大きく, 配位能の小さなカチオン



3. Aggregation Solubility

monomeric enolate      O-alkylation  
aggregate enolate      C-alkylation

4. アルキル化剤の構造



R = *n*-Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 °C

solvent	X	C : O
acetone	Cl	90 : 10
MeCN	Cl	81 : 19
DMSO	Cl	53 : 47
DMF	Cl	54 : 46
DMF	Br	67 : 33
DMF	I	>99 : 1

溶媒の極性が大きくなるに連れて O-alkylation が増大  
C-alkylation は I > Br > Cl

X = Br, no solvent

R	C-alkylation	O-alkylation
<i>n</i> -Pr	97	3
<i>i</i> -Pr	73	27
CH <sub>2</sub> =CH	100	0
PhCH <sub>2</sub>	100	0

## HSAB 理論 (The Hard and Soft Acids and Bases)<sup>11)</sup>

最初は無機化学において R. G. Pearson によって導入され、有機化学にも拡張された。

H<sup>+</sup> と Ag<sup>+</sup> の酸性の強さを比較する。

塩基が OH<sup>-</sup> の場合、H<sup>+</sup> の方が酸性が強いが、NH<sub>3</sub> では Ag<sup>+</sup> の方が酸性が強い。

H<sup>+</sup> と類似の性質を持つ酸を Hard な酸、逆のものを Soft な酸とした。

### Lewis 塩基の Soft さの定義



平衡定数が 1 より非常に大きかったら Soft, 1 付近あるいは小さかったら Hard

		原子の大きさ	電荷	非共有電子対分極率	電気陰性度	酸化され易さ
Acid	Hard	小	高		低	高
	Soft	大	低		高	低
Base	Hard	小	高	含まない	低	難
	Soft	大	低	含む	高	易

Hard な酸は Hard な塩基と結合しやすく (反応が速い)、Soft な酸は Soft な塩基と結合しやすい (反応が速い)。  
有機化学反応のほとんどは、酸 (電子受容体) と塩基 (電子供与体) の反応とみなすことができるので、酸・塩基反応を有機化学反応の求電子剤・求核剤に拡張する



理論的裏付け

$$\Delta E = - \underbrace{\frac{Q_{\text{nuc}} Q_{\text{elec}}}{\epsilon R}}_{\text{クーロン項}} + \underbrace{\frac{2 C_{\text{nuc}}^2 C_{\text{elec}}^2 \beta^2}{E_{\text{HOMO}(\text{nuc})} - E_{\text{LUMO}(\text{elec})}}}_{\text{フロンティア軌道項}}$$

$Q_{\text{nuc}}$ : 求核剤の電荷

$Q_{\text{elec}}$ : 求電子剤の電荷

$C_{\text{nuc}}^2$ : 求核剤の HOMO の電子密度

$C_{\text{elec}}^2$ : 求電子剤の LUMO の電子密度

Hard な求核剤: 通常負の電荷を持っており、その HOMO のエネルギーは低い (電気陰性度が高いので)。

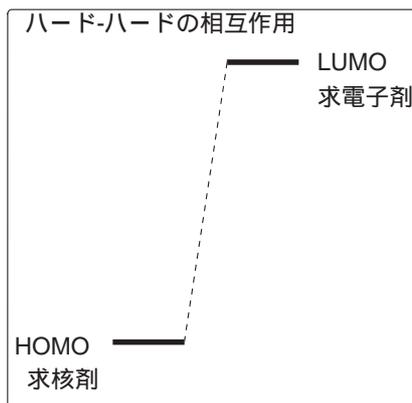
Soft な求核剤: 必ずしも電荷を持っているとは限らず、HOMO のエネルギーは高い。

Hard な求電子剤: 通常正の電荷を持っており、その LUMO のエネルギーは高い。

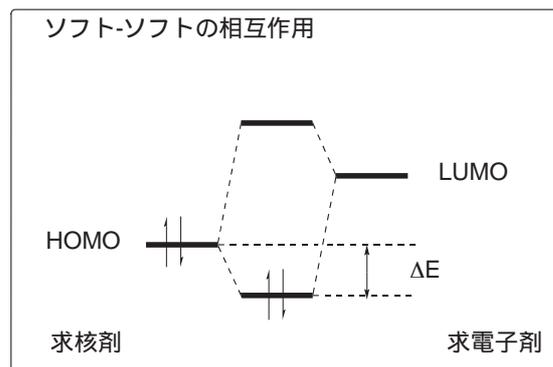
Soft な求電子剤: 必ずしも正電荷を持っているとは限らず、LUMO のエネルギーは低い。

Hard 同志の反応: 大きなクーロン引力のため速い ----- *charge-controlled reaction*

Soft 同志の反応: HOMO と LUMO のエネルギーが近いため相互作用が大きくなり (フロンティア項が大) 反応が早くなる。----- *orbital-controlled reaction*



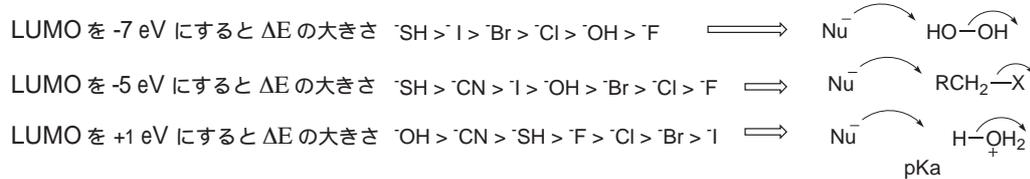
軌道相互作用による安定化がない



Lewis Acids			Electrophile	LUMO	Nucleophile	HOMO
Hard	Borderline	Soft		E (eV)		E (eV)
H <sup>+</sup> , Li <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup>	Fe <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup>	Cu <sup>+</sup> , Ag <sup>+</sup> , Au <sup>+</sup> , Tl <sup>+</sup> , Hg <sup>+</sup>	Al <sup>3+</sup>	6.01	H <sup>-</sup>	-7.37
Be <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Sr <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Pb <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup> , Pt <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup>	La <sup>3+</sup>	4.51	I <sup>-</sup>	-8.31
Al <sup>3+</sup> , Sc <sup>3+</sup> , Ga <sup>3+</sup> , In <sup>3+</sup> , La <sup>3+</sup>	BMe <sub>3</sub> , SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> Hg <sup>+</sup>	Tl <sup>4+</sup>	4.35	HS <sup>-</sup>	-8.59
N <sup>3+</sup> , Cl <sup>3+</sup> , Cr <sup>3+</sup>	NO <sup>+</sup> , Os <sup>2+</sup>	BH <sub>3</sub>	Be <sup>2+</sup>	3.75	CN <sup>-</sup>	-8.78
Co <sup>3+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , CH <sub>3</sub> Sn <sup>3+</sup>	R <sub>3</sub> C <sup>+</sup> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	RS <sup>+</sup> , RSe <sup>+</sup>	Mg <sup>3+</sup>	2.42	Br <sup>-</sup>	-9.22
Si <sup>4+</sup> , Ti <sup>4+</sup>		I <sup>+</sup> , Br <sup>+</sup> , HO <sup>+</sup> , RO <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	2.33	Cl <sup>-</sup>	-9.94
Ce <sup>3+</sup> , Sn <sup>4+</sup>		I <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> ,	Fe <sup>3+</sup>	2.22	HO <sup>-</sup>	-10.45
Me <sub>2</sub> Sn <sup>2+</sup>		quinones	Sr <sup>2+</sup>	2.21	H <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	-10.73
BF <sub>3</sub>		O, Cl, Br, I, N, RO, RO <sub>2</sub>	Cr <sup>3+</sup>	2.06	F <sup>-</sup>	-12.18
B(OR) <sub>3</sub> , AlMe <sub>3</sub> , AlCl <sub>3</sub>		M <sub>0</sub>	Ba <sup>2+</sup>	1.89		
AlH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>	Ga <sup>3+</sup>	1.45		
RSO <sup>2+</sup> , ROSO <sup>2+</sup> , SO <sub>3</sub>			Cr <sup>2+</sup>	0.91		
I <sup>7+</sup> , I <sup>5+</sup> , Cl <sup>7+</sup> , Cr <sup>6+</sup> , RCO <sup>+</sup>			Fe <sup>2+</sup>	0.69		
CO <sub>2</sub> , NC <sup>+</sup>			Li <sup>+</sup>	0.49		
HX			H <sup>+</sup>	0.42		
			Ni <sup>2+</sup>	0.29		
			Na <sup>+</sup>	0		
			Cu <sup>2+</sup>	-0.55		
			Tl <sup>+</sup>	-1.88		
			Cd <sup>2+</sup>	-2.04		
			Cu <sup>+</sup>	-2.30		
			Ag <sup>+</sup>	-2.82		
			Tl <sup>2+</sup>	-3.37		
			Au <sup>+</sup>	-4.35		
			Hg <sup>2+</sup>	-4.64		

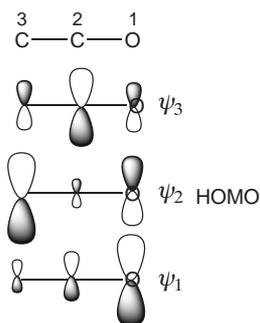
Lewis Bases		
Hard	Borderline	Soft
H <sub>2</sub> O, HO <sup>-</sup> , F <sup>-</sup>	PhNH <sub>2</sub> , Pyridine, N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	R <sub>2</sub> S, RSH, RS <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Br <sup>-</sup> , NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , N <sub>2</sub>	I <sup>-</sup> , SCN <sup>-</sup> , S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , R <sub>3</sub> P, R <sub>3</sub> As
Cl <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		(RO) <sub>3</sub> P
ROH, RO <sup>-</sup> , R <sub>2</sub> O		CN <sup>-</sup> , RNC, CO
NH <sub>3</sub> , RNH <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
		H <sup>-</sup> , R <sup>-</sup>

次の反応の反応性の順序と同一

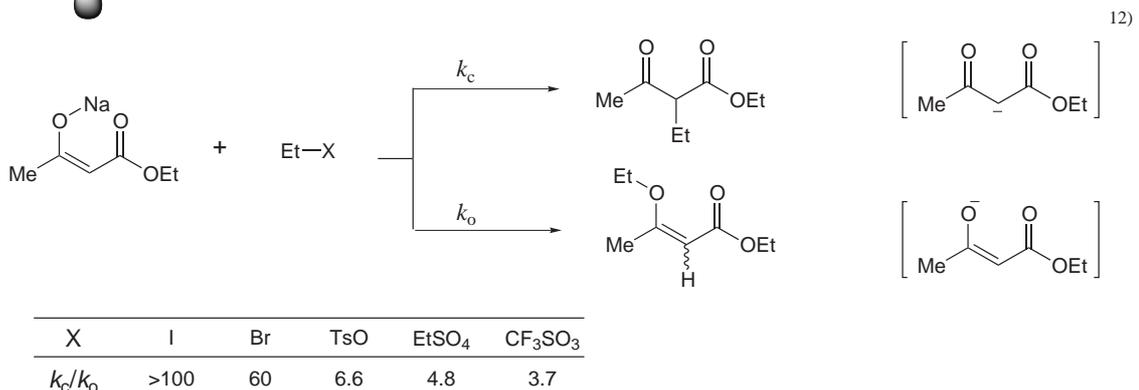


	E <sub>HOMO</sub> (eV)
I <sup>-</sup>	-8.31
SH <sup>-</sup>	-8.59
CN <sup>-</sup>	-8.78
Br <sup>-</sup>	-9.22
Cl <sup>-</sup>	-9.94
OH <sup>-</sup>	-10.45
F <sup>-</sup>	-12.18

エノレートのアルキル化はエノレートの HOMO とアルキル化剤の LUMO で考える。



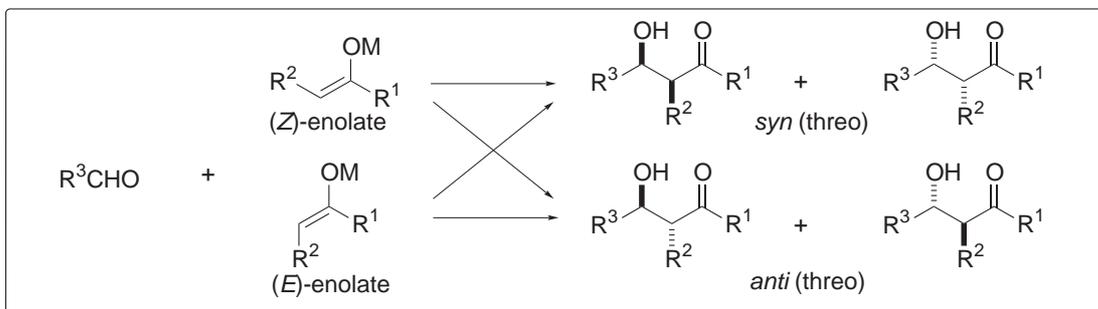
電荷はより電気陰性度が大きな酸素原子の方が大きいですが、HOMO の軌道計数は炭素の方が大きい。したがって、ソフトな求電子剤とは炭素で、ハードな求電子剤とは酸素で反応する。

I から CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> になるにつれてより Hard なり、脱離基に結合した炭素原子の正電荷は増大する。したがって、クーロン項がより重要になり、負電荷の大きな酸素原子で反応する比率が高まる。

アルドール反応<sup>13)</sup>

アルデヒドあるいはケトンカルボニル基に対するエノレートの付加反応  
合成化学上の問題点

プロトン性溶媒中では平衡条件下の反応となり、重合体、交差アルドール体の生成、レトロアルドール反応などの問題が生ずる。

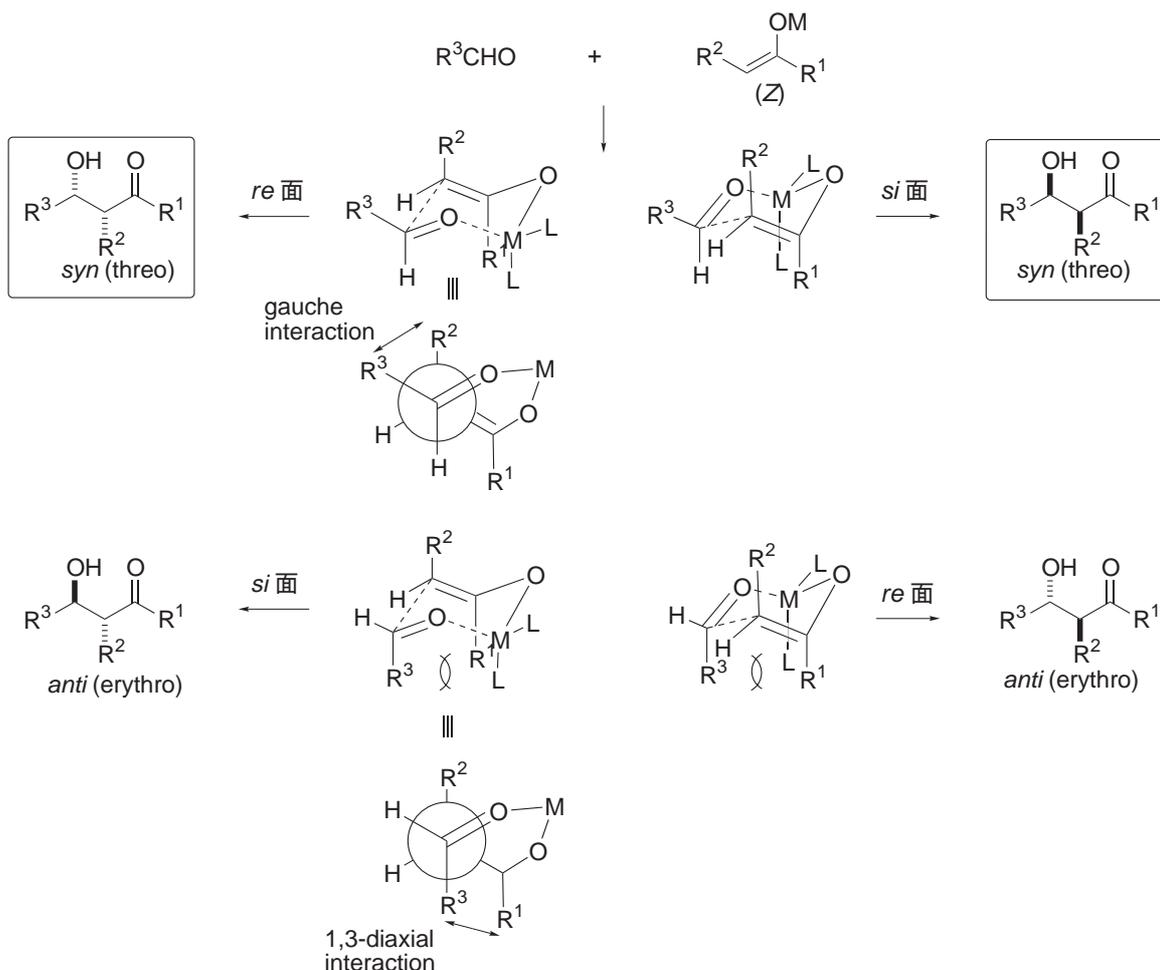


アルドール反応の立体化学に影響を及ぼす因子

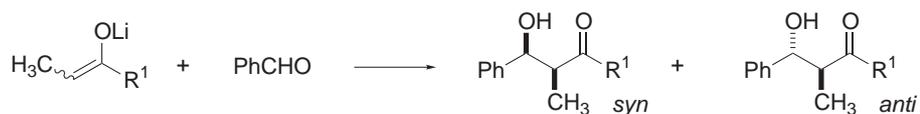
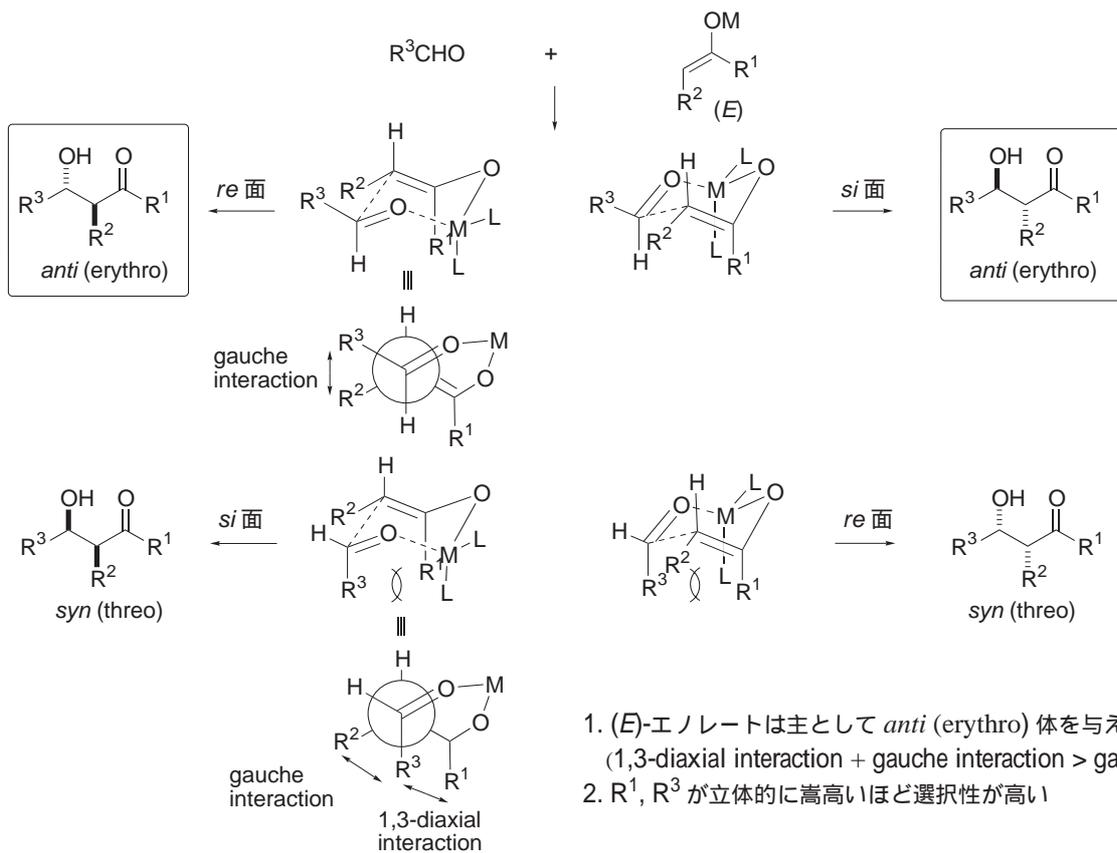
1. エノレートの  $E/Z$  geometry
2. アルデヒドおよびエノレートの面選択性

ジアステレオ選択性

六員環遷移状態モデル (Zimmerman-Traxler モデル)<sup>14)</sup>の相対的安定性により生成物の立体化学が決まる。



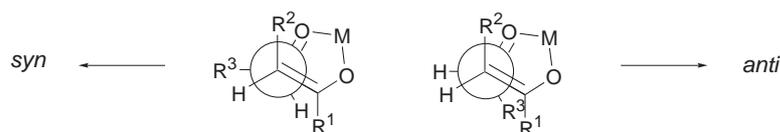
1.  $(Z)$ -エノレートは主として  $syn$  (threo) 体を与える ( $1,3$ -diaxial interaction  $>$   $gauche$  interaction)
2.  $R^1, R^3$  が立体的に高いほど選択性が高い
3.  $R^2$  の高さが非常に大きくなると選択性は逆転する ( $gauche$  interaction  $>$   $1,3$ -diaxial interaction)



R <sup>1</sup>	syn/anti	
	( <i>Z</i> )-enolate	( <i>E</i> )-enolate
OMe	-	1.5
OBu <sup>t</sup>	-	1.0
H	1.0	1.5
Et	9.0	1.5
Pr <sup>i</sup>	9.0	1.0
Ph	7	-
Bu <sup>t</sup>	70	-
	>50	<0.02

ジアステレオ選択性は *E* より *Z* の方が高いが、この結果は上記の理想的なイス型遷移状態では説明できない。  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> が gauche より eclipsed に近い形の遷移状態を考えると説明が可能である。

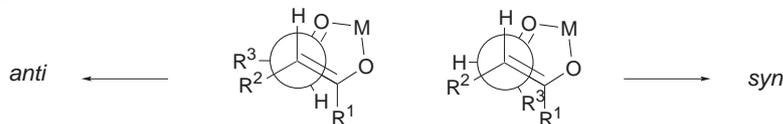
(*Z*)-enolate



R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> の相互作用は gauche の場合より小さい

R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> の相互作用は staggered の場合より大きい

(*E*)-enolate



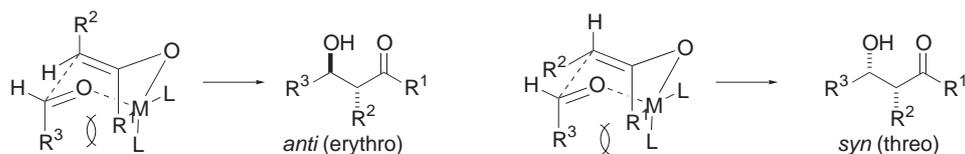
R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> の相互作用は gauche の場合より大きい

R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> の相互作用は staggered の場合より大きい

(*Z*) の場合と同じ

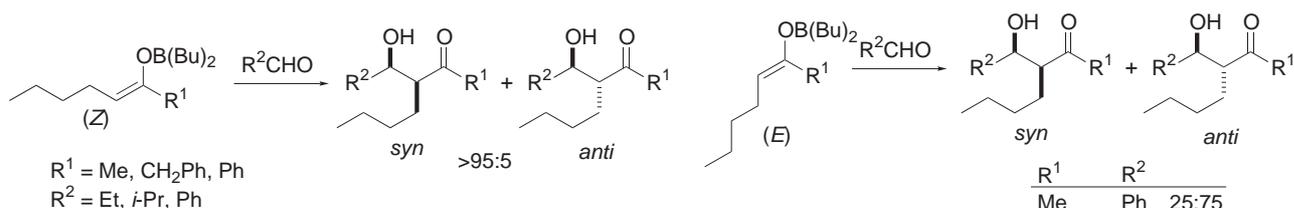
- ・アルドール反応における *syn/anti* 選択性を向上させる方法

### Boron Enolates



M は一般的には Li だが、もし、M-O 結合の距離が Li-O より短く L が嵩高ければ R<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> に加えて、R<sup>3</sup>-L, R<sup>1</sup>-L の 1,3-diaxial interaction がより大きくなり選択性が增大することが期待される。

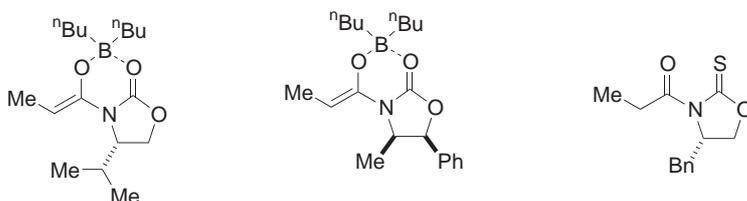
Li-O	1.92-2.00 Å
Mg-O	2.01-2.03 Å
B-O	1.36-1.47 Å



- ・ Chiral aldehyde と achiral enolate



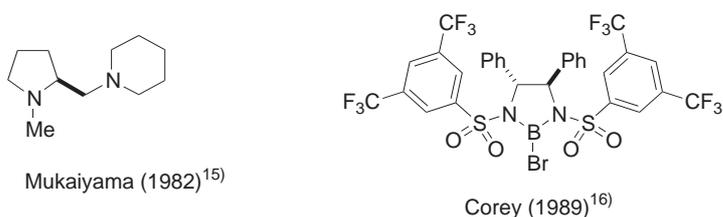
- ・ Chiral enolate と achiral aldehyde



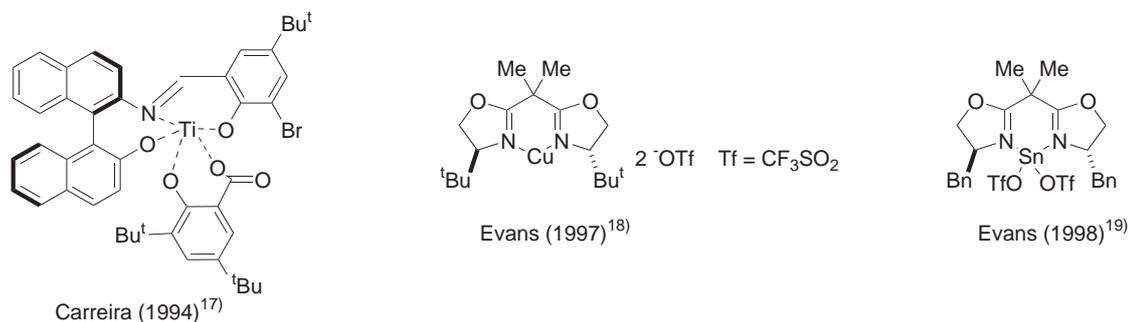
- ・ Chiral enolate と chiral aldehyde

重複不斉合成 (matched pair, mismatched pair)

- ・ 不斉誘導



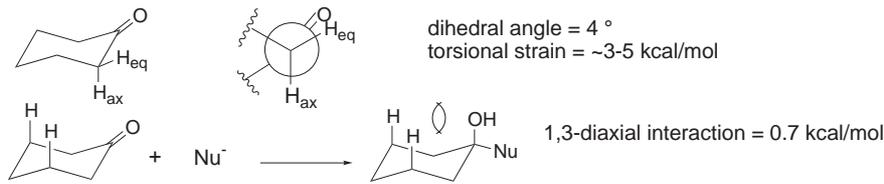
- ・ 不斉触媒



## II 環状化合物の反応における立体制御

反応性に影響を及ぼすカルボニル基の **conformational effects**

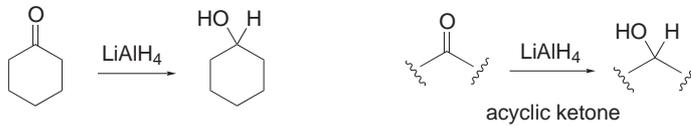
環状ケトンと鎖状ケトンとの反応性の比較



環状ケトンに対する付加反応は、一般に鎖状ケトンに比べて反応性が高い

可逆反応 (シアノヒドリンの生成) と不可逆反応 ( $\text{LiAlH}_4$  還元)

$$K_{\text{eq}} \text{ for } \frac{\text{cyclohexanone}}{\text{acyclic ketone}} = 70$$

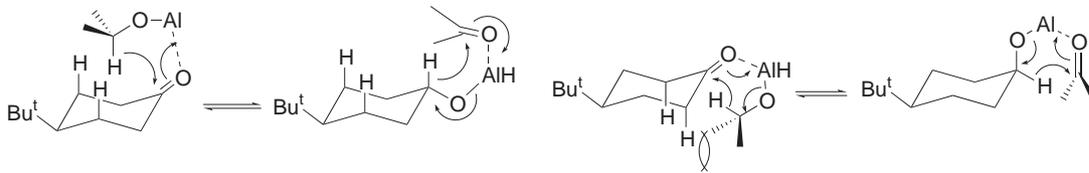
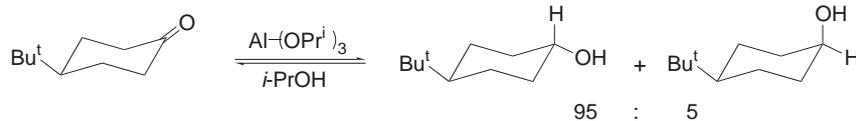


$$\text{rate (k) for } \frac{\text{cyclohexanone}}{\text{acyclic ketone}} = 335$$

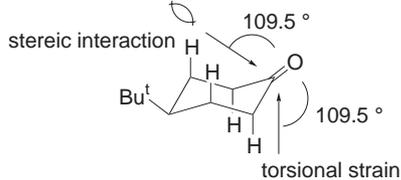
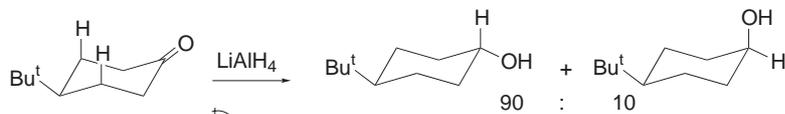
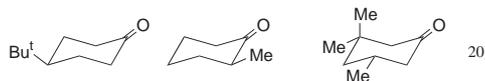
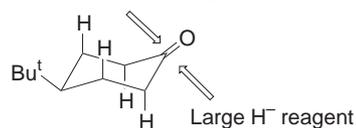
- ・ torsional strain の解消
- ・  $\text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3$  におけるエネルギーの獲得が基底状態で strain がある cyclohexanone に比べて acyclic ketone の場合は少ない。

可逆的還元反応

Meerwein-Ponforff-Verley 還元 (Oppenauer 酸化)



不可逆的還元反応

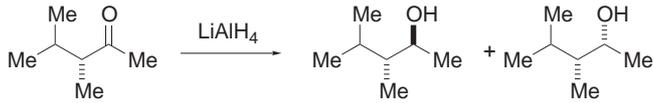
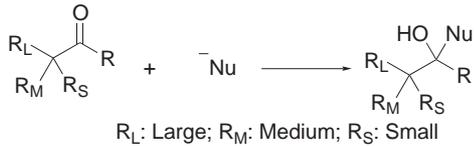
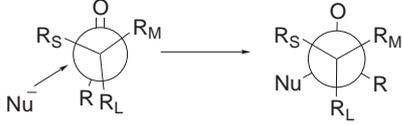
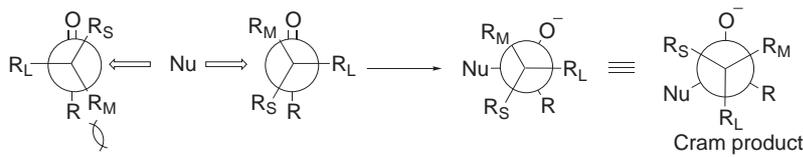
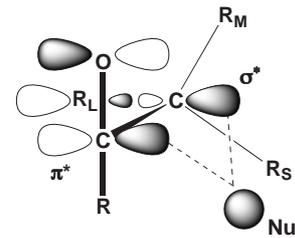
Small  $\text{H}^-$  reagent

reagent	%axial OH	%axial OH	%axial OH
$\text{NaBH}_4$	20	25	58
$\text{LiAlH}_4$	8	24	63
$\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$	9	69	92-98
$\text{LiAl(OtBu)}_3\text{H}$	9	36	95
$(\text{sec-Bu})_3\text{BHLi}$ (L-Selectride®)	93	98	99.8
$(\text{Me}_2\text{CHCHMe})_3\text{BHLi}$	>99	>99	-
$\text{LiMeBH}_3$	2	13	66

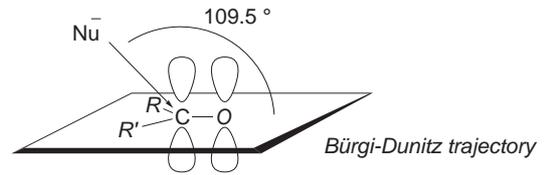
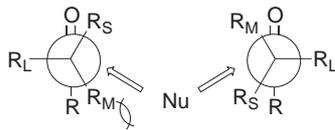
- ・ 遷移状態は reactant-like
- ・ ジアステレオ選択性に影響を及ぼす因子  
1,3-diaxial interaction  
torsional strain (1,2-interaction)

## 鎖状化合物の反応における立体制御

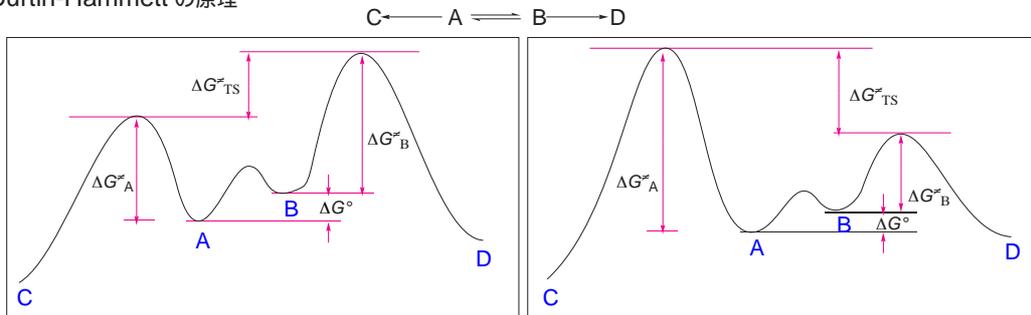
位に不斉中心を持つカルボニル基への求核付加反応の立体化学

• Cram's Rule<sup>21)</sup>
 $R_L$ : Large;  $R_M$ : Medium;  $R_S$ : Small

 $R_L$  が R 基と eclipsed になる  
 しかし、最安定配座は通常カルボニル基と  $R_L$  が eclipsed 配座
• Felkin (-Anh) Model<sup>22)</sup>L (最も大きな基あるいはハロゲンや RO のような  $\sigma$ - $\pi^*$  overlap が大きいもの)

## Anh

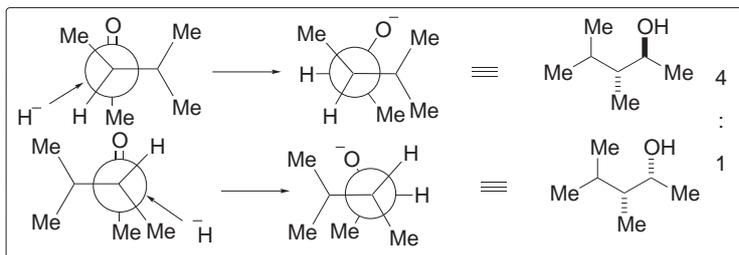
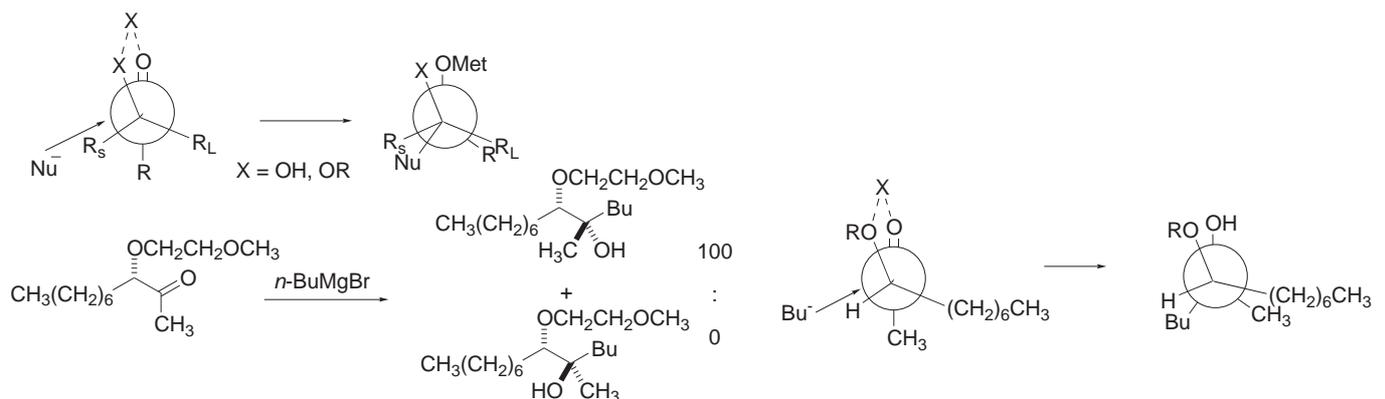


## Curtin-Hammett の原理



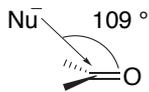
$$\frac{D}{C} = \exp(-\Delta G_{TS}^{\ddagger} / RT)$$

$$\frac{D}{C} = \frac{k_{BD}[B]}{k_{AB}[A]}$$

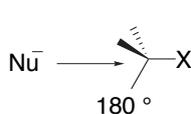
• Chelation-controlled Model<sup>23)</sup> $\alpha$  位にアルコキシ基やアミノ基などを持つ基質が求核剤のカウンターカチオンとキレーションを形成する場合

Baldwin's Rule<sup>24)</sup>

求核剤の求核攻撃における立体電子的要請  
カルボニル基に対する求核剤の攻撃角度



Bürgi-Dunitz trajectory

S<sub>N</sub>2 反応

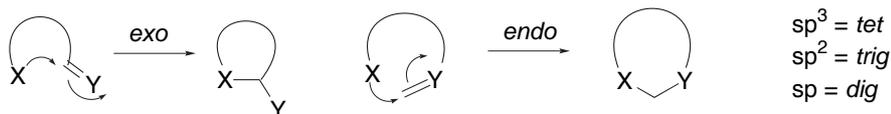
アルキンへの求核攻撃



## Baldwin (1970)

環化の起こりやすさに関する一般則

環化反応の起こりやすさは閉環部での軌道相互作用の容易さに影響を受ける。  
Baldwin は上記の立体電子的要請を考慮して次のような一般則を提案した。



## 1. Tetrahedral

- 3-Exo ~ 7-Exo は環化しやすい
- 5-Endo ~ 6-Endo は環化しにくい

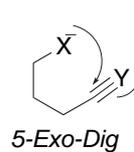
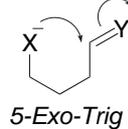
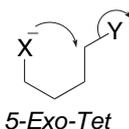
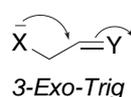
## 2. Trigonal

- 3-Exo ~ 7-Exo は環化しやすい
- 3-Endo ~ 5-Endo は環化しにくい
- 6-Endo, 7-Endo は環化しやすい

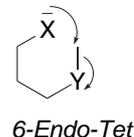
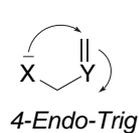
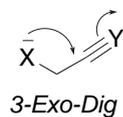
## 2. Digonal

- 3-Exo, 4-Exo は環化しにくい
- 5-Exo ~ 7-Exo は環化しやすい
- 3-Endo ~ 7-Endo は環化しやすい

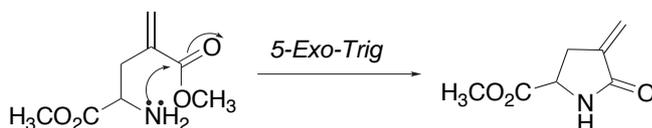
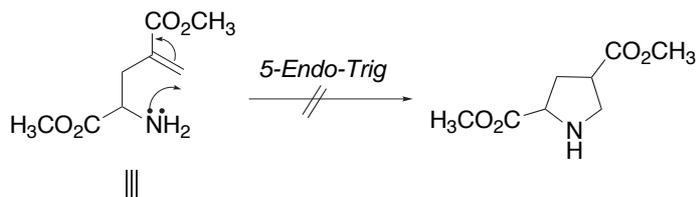
環化しやすい反応例



環化しにくい反応例



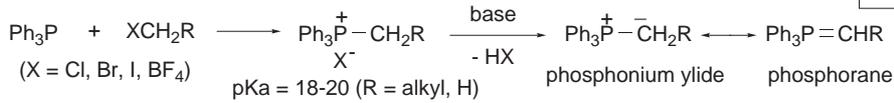
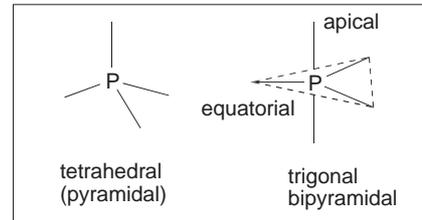
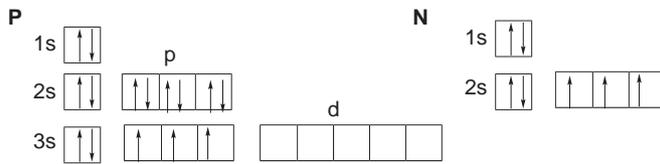
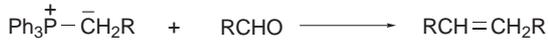
実際の反応例



## 炭素-炭素二重結合の形成

- Wittig 反応<sup>25)</sup>
- Horner-Wadsworth-Emmons 反応<sup>26)</sup>
- Peterson 反応<sup>27)</sup>
- Julia オレフィン合成<sup>28)</sup>
- Tebbe 反応<sup>29)</sup>

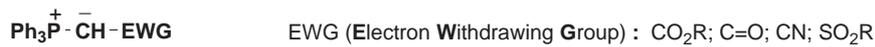
## • Wittig 反応



## I 不安定イリド (nonstabilized ylide)

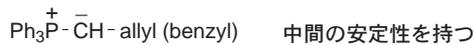


## II 安定イリド (stabilized ylide)



ホスホニウム塩に水酸化アルカリを作用させて調製する；安定な結晶として保存が可能

## III semistabilized ylide



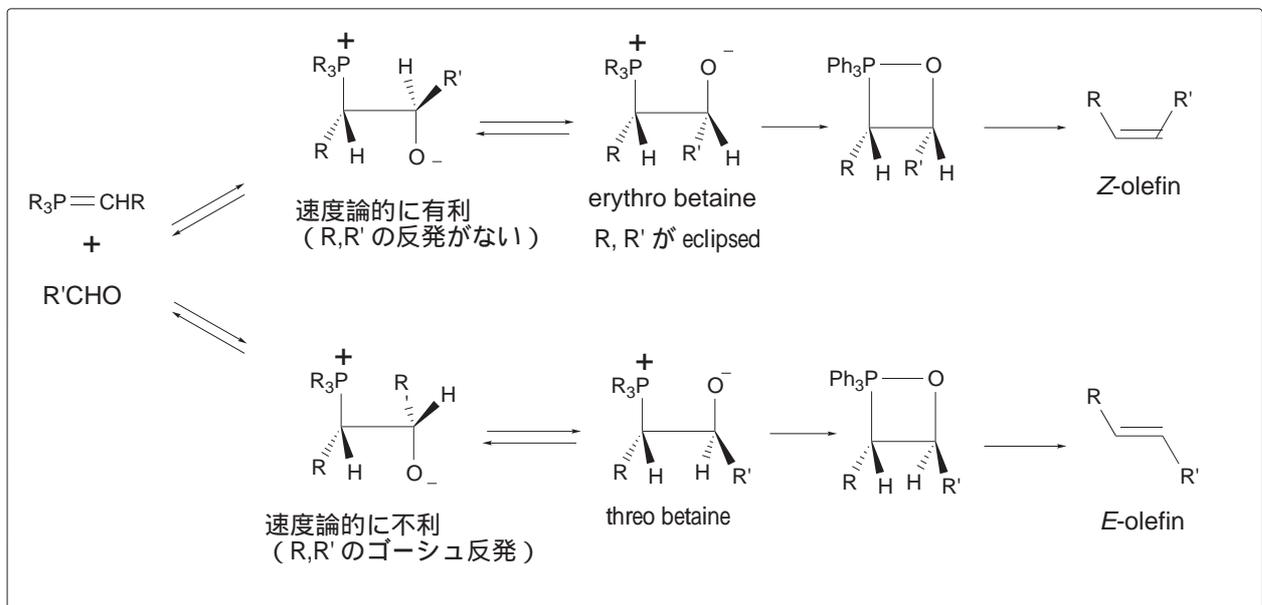
## • Wittig 反応の立体化学

Stabilized ylide      E 体が優先  
 Unstabilized ylide      Z 体が優先  
 Semistabilized ylide      中間の選択性

## Mechanism (1)

Betaine 中間体機構

- (1) イリドの求核付加によるベタインの生成
- (2) ベタインの 1,2-oxaphosphetane を経由する不可逆分解

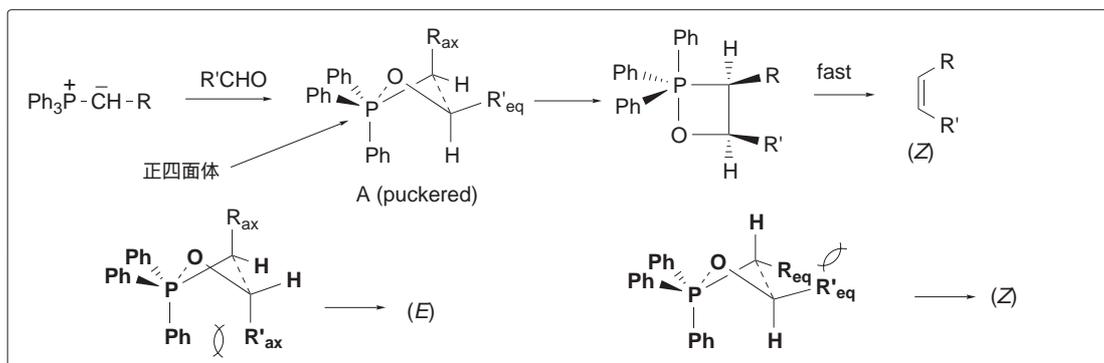


Mechanism (2)<sup>30</sup>

Wittig 反応はほとんどが速度論支配の反応であり, (E), (Z) の選択性は oxaphosphetane 中間体への遷移状態における立体因子によって統一的に説明される.

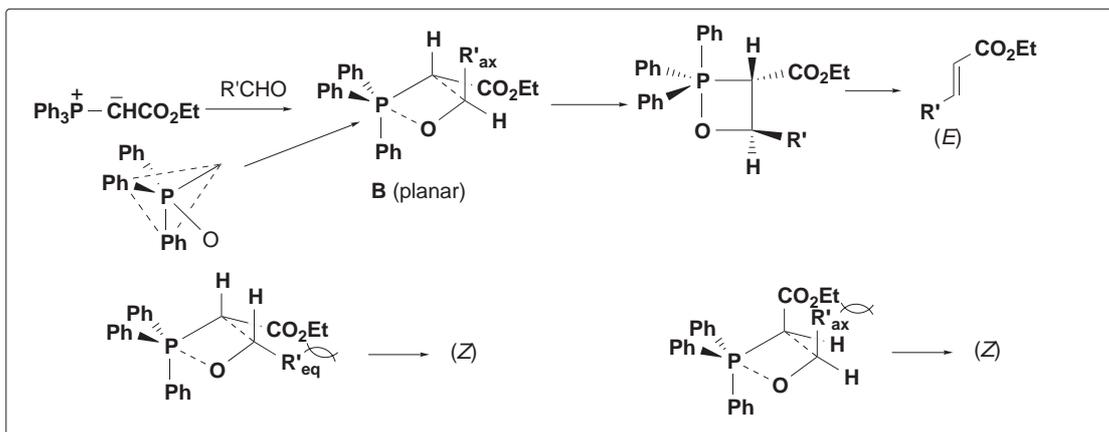
- Unstabilized ylide

求核性が強いので reactant-like な 4 中心遷移状態となり, リン原子は  $sp^3$  (正四面体) に近いリン原子上のフェニル基とアルデヒドの  $R$ , およびアルキルどうし ( $R, R'$ ) の立体反発が最小となる遷移状態 **A** (puckered) をとり, cis-oxaphosphetane に至る



- Stabilized ylide

product-like な遷移状態 **B** (リン原子の混成が  $sp^3d$  に近く, 平面) が有利となる



## 二置換オレフィンの選択的合成

## Z-オレフィンの合成

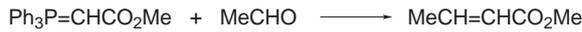
- アルデヒド + 不安定イリド + 無極性溶媒<sup>31)</sup>



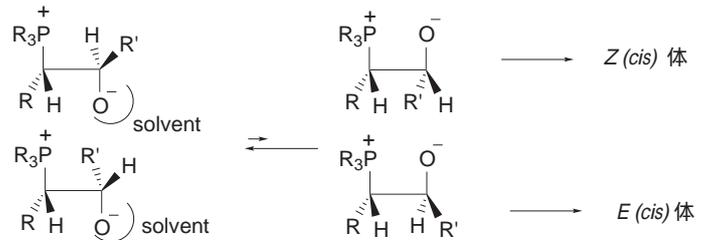
Li 塩が存在すると中間体の安定化-平衡により、選択性が下がるので phosphorane を生成する際に、無極性溶媒中塩  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  のような塩基を使用する。Na, K 塩は無極性溶媒に不溶なので、実質的に "salt free" condition になる。

Salt	Yield (%)	cis : trans
None	98	87 : 13
LiCl	70	81 : 19
LiBr	68	61 : 39
LiI	76	58 : 42
LiBPh <sub>4</sub>	63	50 : 50

- アルデヒド + 安定イリド + プロトン性溶媒<sup>32)</sup>



solvent	yield	cis : trans
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88	6 : 94
DMF	98	3 : 97
MeOH	96	38 : 62

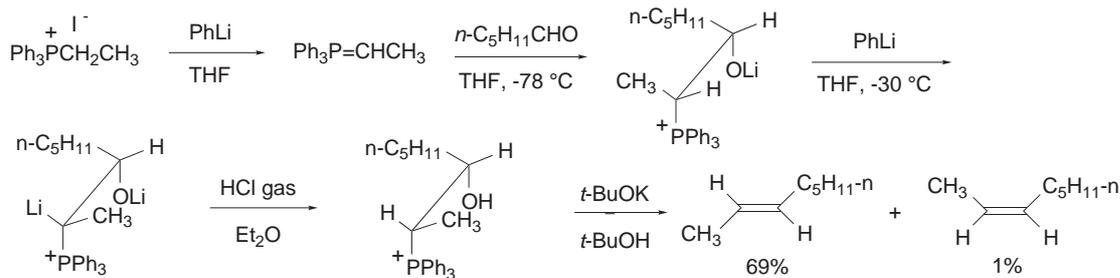


## E オレフィンの合成

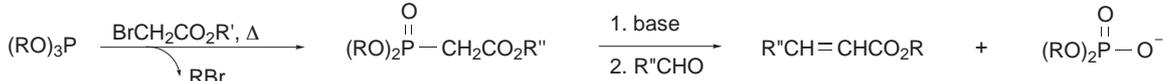
- アルデヒド + 安定イリド + 無極性溶媒

Schlosser 法<sup>33)</sup>

- アルデヒド + 不安定イリド + 無極性溶媒 + 有機リチウム試薬

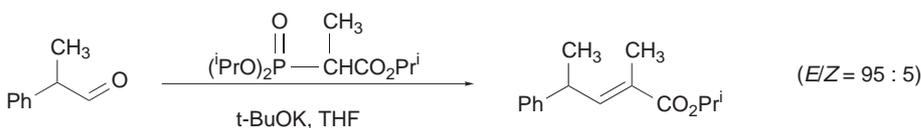
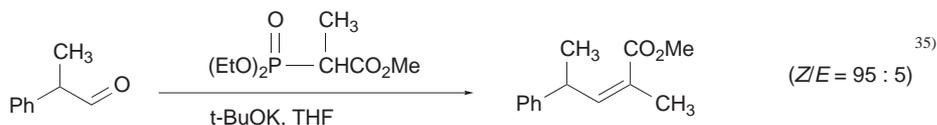
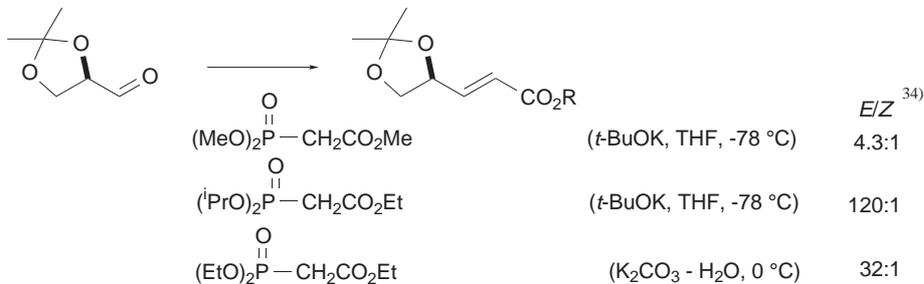


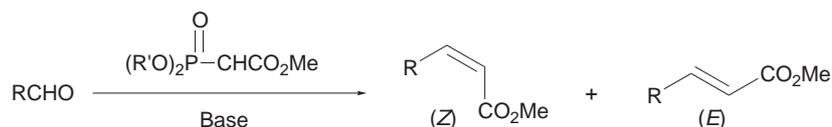
## Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応



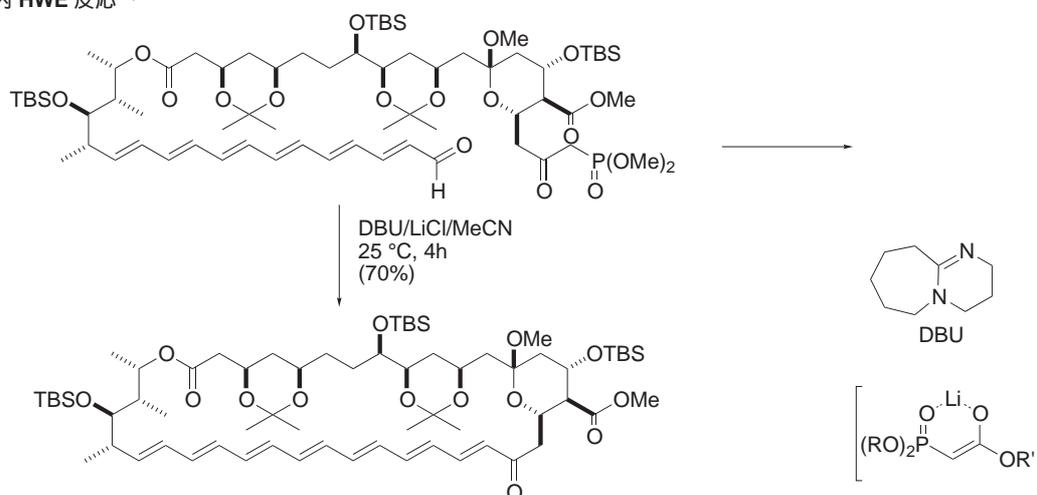
- 特長
- Wittig 反応では副生する  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  の除去がやっかいであるが、HWE 反応では水溶性のリン酸塩となるので分離が容易。
  - 反応剤の求核性が高いのでホスホランに不活性なケトンとも反応する。
  - オレフィンの立体化学を制御しやすい。E 選択性が高い場合が多い。
  - エノール化しやすいカルボニル化合物や、塩基性条件に不安定な基質には使用できない。
  - 位に EWDG を持たない基質の場合反応が進行しにくい (phosphonate の 2 量化; 付加体の段階で停止)。

## 分子間 HWE 反応

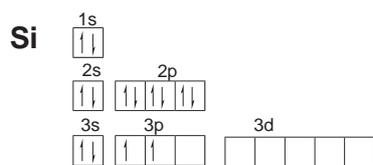
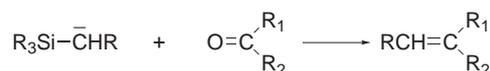


**Z**選択的 Horner-Emmons 反応 (Still 法)<sup>36)</sup>

aldehyde	conditions	R' = CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		R' = Me	
		Z : E	yield (%)	Z : E	yield (%)
	KHDMS, 18-crown-6, THF	12 : 1	90	8 : 1	85
	Triton B, THF	7 : 1	84	:	
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-crown-6, PhCH <sub>3</sub>	6 : 1	71	:	
	KOBu <sup>t</sup> , THF			2 : 5	70
	KHDMS, 18-crown-6, PhCH <sub>3</sub>	>50 : 1	87	2 : 7	50
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-crown-6, PhCH <sub>3</sub>	17 : 1	65	:	
	KHDMS, 18-crown-6, THF	>50 : 1	>95	1 : >50	>95
	Triton B, THF	5 : 1	>95		

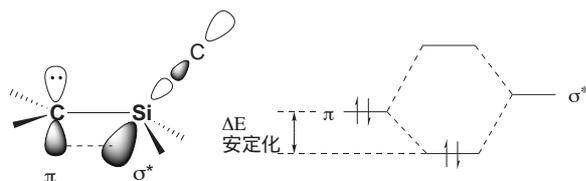
分子内 HWE 反応<sup>37)</sup>

## • Peterson 反応

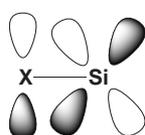


## Bond strength and Bond lengths

Bond	Bond Dissociation Energy (kcal/mol)	Bond Length (Å)
C-H	100	1.09
Si-H	81 (x 0.81)	1.48 (x 1.36)
C-C	80	1.54
Si-C	76 (x 0.95)	1.89 (x 1.23)
C-O	81	1.41
Si-O	127 (x 1.57)	1.63 (x 1.16)
C-F	108	1.39
Si-F	193 (x 1.79)	1.60 (x 1.15)

ケイ素の  $\sigma$ -カルバニオンの安定性<sup>38)</sup> $\sigma$ - $\pi$  conjugation (hyperconjugation)

$\sigma^*$  と  $\pi$  軌道のエネルギーが近接し、同じ軌道の対称性を持つ場合、hyperconjugation の強度は、軌道間のエネルギー差と軌道係数の大きさに依存する。  
Si-C の  $\sigma^*$  はケイ素の電気陰性度が小さいため低い。

 $p\pi$ - $d\pi$  Bonding

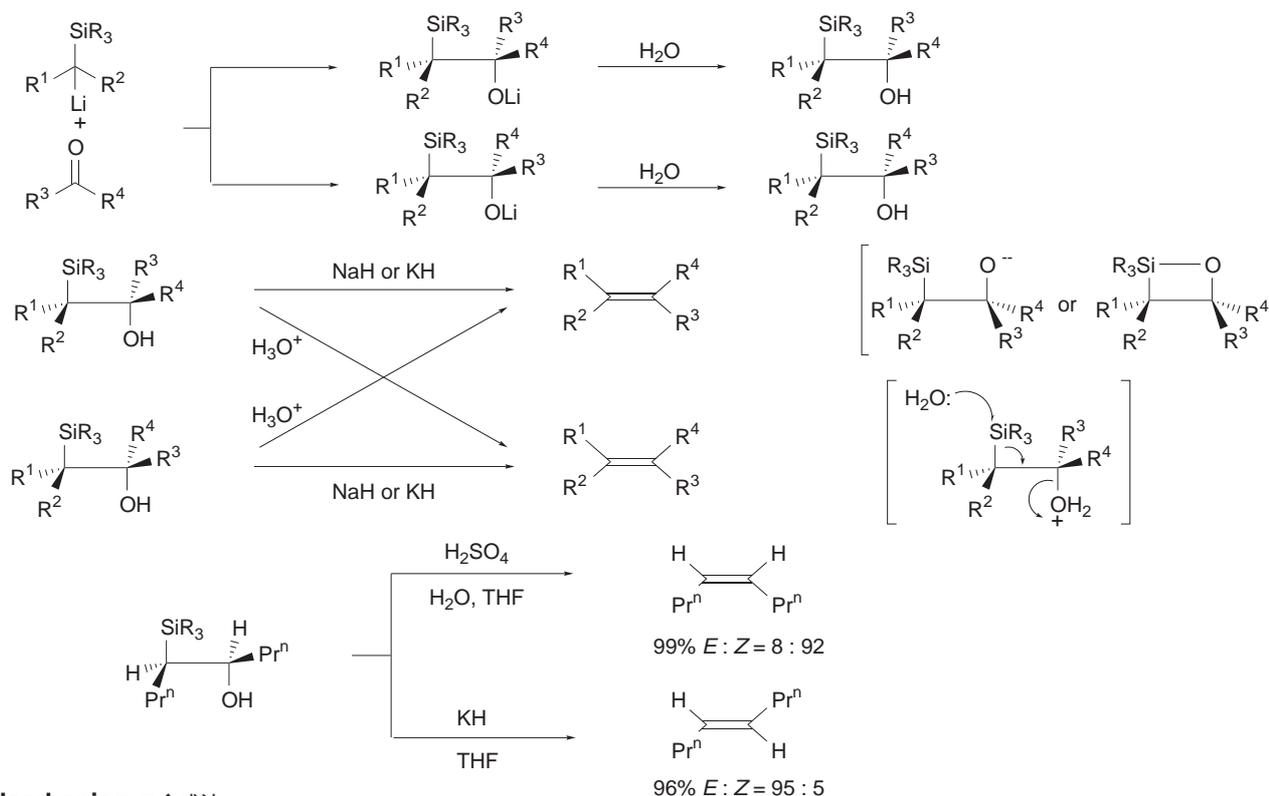
$p\pi$ - $d\pi$  Bonding により説明されている実験結果

1. Si-O 結合および Si-X (X = halogen) 結合の異常な短さ
2.  $\text{R}_3\text{SiNR}_2$  の塩基性の減少と、 $\text{R}_3\text{SiOH}$  の酸性の増加 (対応する炭素化合物に比べて)  
( $\text{Me}_3\text{Si}$ )<sub>2</sub>NH:  $pK_a = 25.8$  (THF); ( $\text{Me}_2\text{CH}$ )<sub>2</sub>NH:  $pK_a = 35.7$  (THF)  
 $\text{Ph}_3\text{SiOH}$ :  $pK_a = 16.97$ ;  $\text{Ph}_3\text{SiOH}$ :  $pK_a = 16.57$

5 つの 3d 軌道の対称性のため、 $p\pi$ - $d\pi$  の軌道の重なり具合は Si-X の結合の回りの回転に関係なく一定。

電子吸引基を持たない  $\alpha$ -silyl carbanion

対金属イオンが Li, MgX, AlX<sub>2</sub> のような共有結合性の高い金属の場合,  $\beta$ -hydroxysilane が単離される。  
 $\beta$ -hydroxysilane の *syn* (base) 脱離及び *anti* (acid) 脱離を使い分けることにより *E*, *Z* のオレフィンの合成が可能

 $\alpha$ -silylcarbanion の合成法

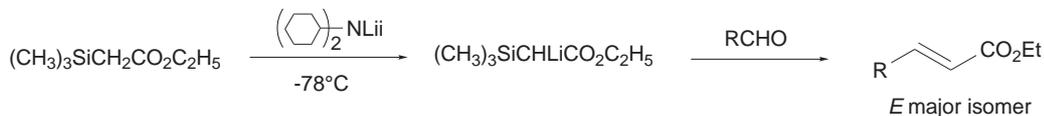
I  $\alpha$ -halosilane + Mg (Grignard 試薬)



II vinylsilane への alkyllithium の付加



III halogen-metal 交換

電子吸引基と共役した  $\alpha$ -silyl carbanion

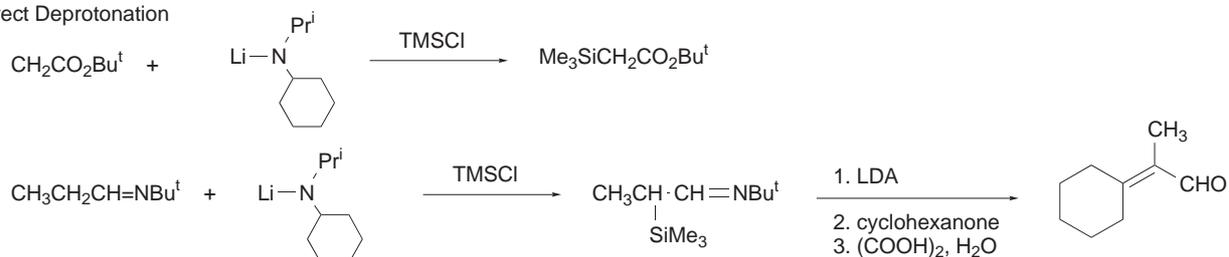
一般に  $\beta$ -silylalkoxide は単離されず *E* 体が優先する

 $\alpha$ -silylcarbanion の合成法

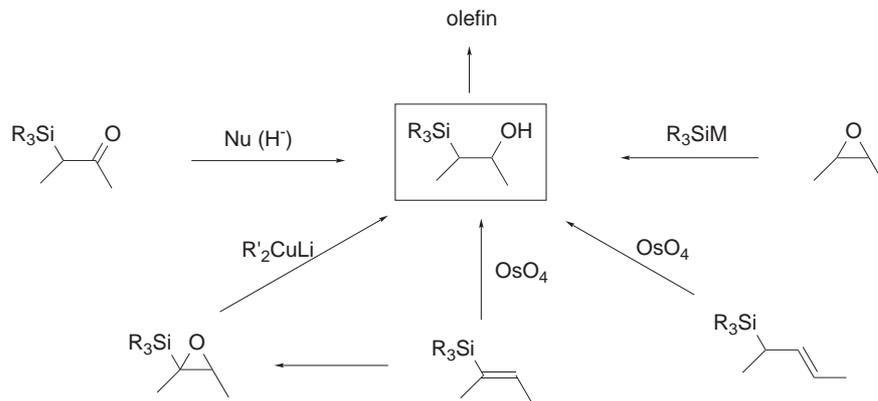
I Reformatsky 反応



II Direct Deprotonation



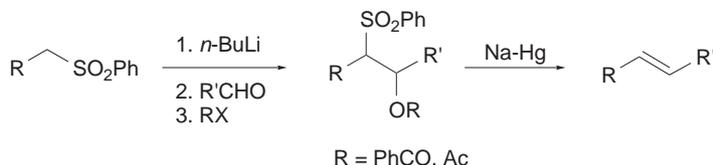
## β-Hydroxysilane のジアステレオ選択的合成



## Peterson 反応の Wittig 反応に対する利点

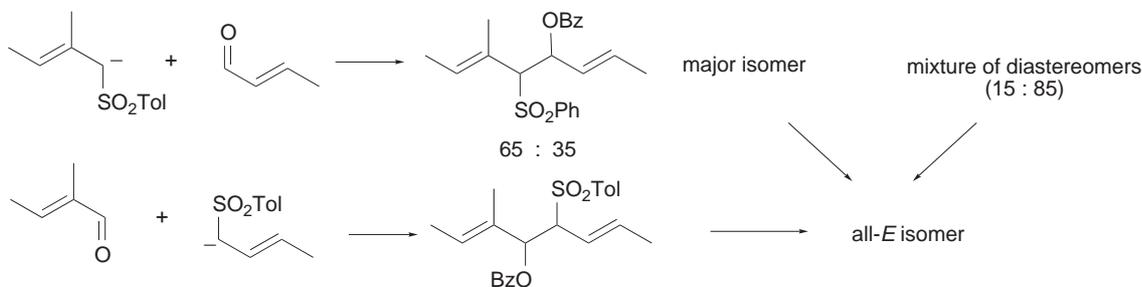
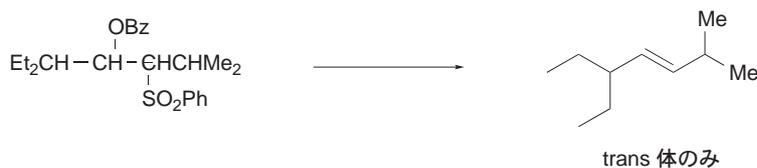
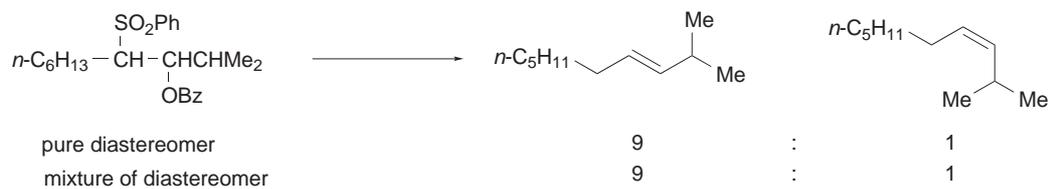
- ・副生成物が  $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$  (bp 190 °C) Wittig の場合 ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , 結晶)
- ・立体化学的に純粋なオレフィンが得られる (電子吸引基を持たない silane の場合; β-hydroxysilane の diastereomer の分離)
- ・安定イリドと比較すると反応が速い (数分以内)
- ・エノール化しやすい基質でも可

## Julia オレフィン合成

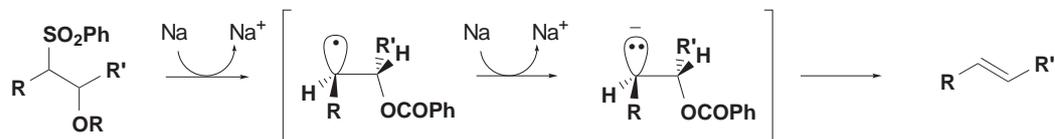


	電気陰性度	結合解離エネルギー
C	2.55	$\text{CH}_3\text{-OCH}_3$ 80 kcal
S	2.58	$\text{CH}_3\text{-SCH}_3$ 73 kcal

- ・高い *E* 選択性を示し, *E/Z* 比は一般に中間体 (acyloxysulfone) の立体化学に依存しない。
- ・生成する二重結合が共役する場合や, アルキル置換基 (R, R') の α 位が分岐しているほうが高い *E* 選択性を示す。



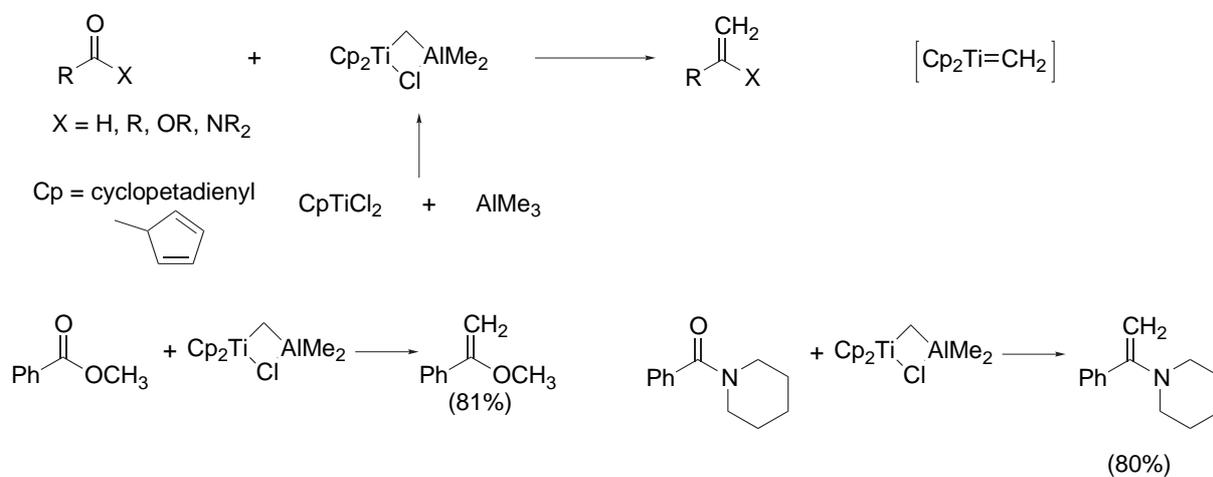
## 反応機構



カルバニオンが, 炭素-炭素結合の回転により安定なコンフォメーションをとるのに十分な寿命を持っている

**Tebbe 反応**

Wittig, HWE, Peterson, Julia 反応ではエステルやアミドのカルボニルをメチレンにすることはできないが, Tebbe 反応では可能である.



ペリ環状反応<sup>39)</sup>

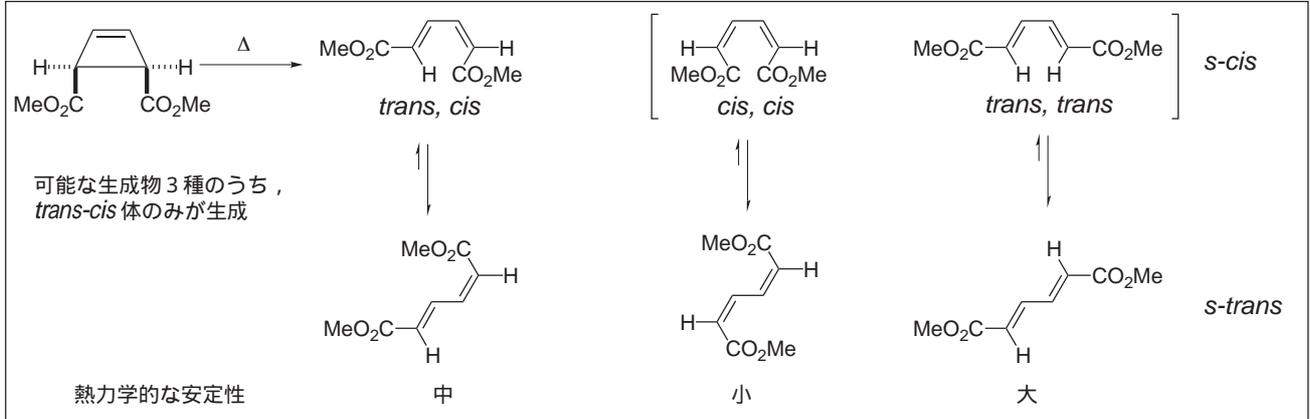
環状遷移状態を経由し中間体を含まない協奏的過程で、代表的なものは以下の3つである。

1. 電子環状反応 (Electrocyclic Reaction)
2. 付加環化反応 (Cycloaddition Reaction)
3. シグマトロピー転位 (Sigmatropic Rearrangement)

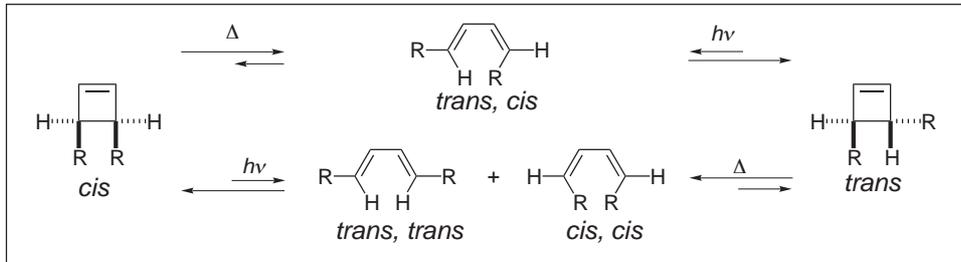
## 1. 電子環状反応 (Electrocyclic Reaction)

共役 電子系の両端で 結合を形成して閉環する反応, あるいはその逆反応

Vogel (1957 年)



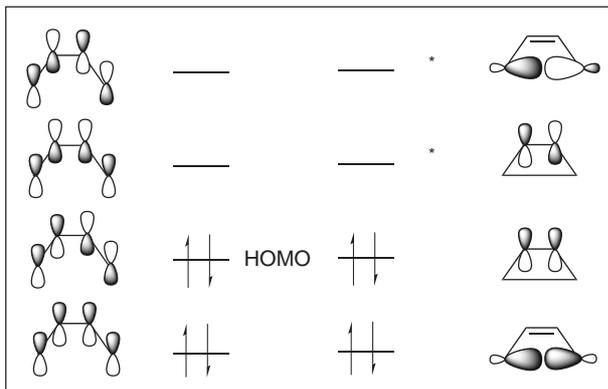
上記の反応には一般性があり, さらに熱と光で立体化学が異なることが明らかになった。



立体過程の説明 (1,3-butadiene から cyclobutene の生成を考える)

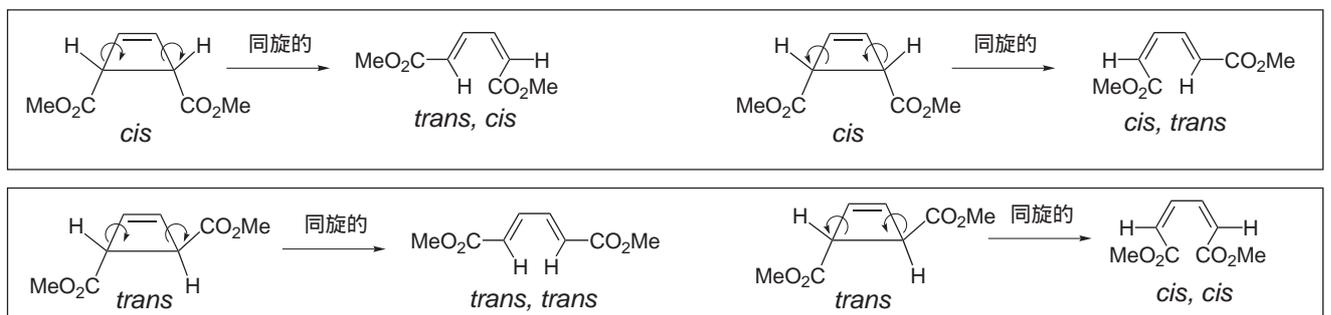
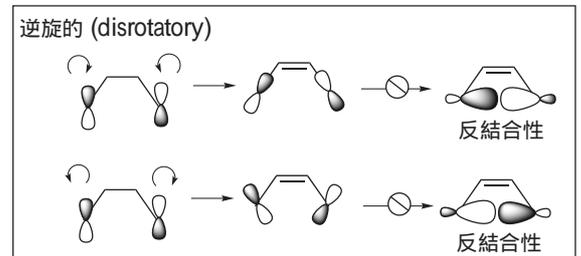
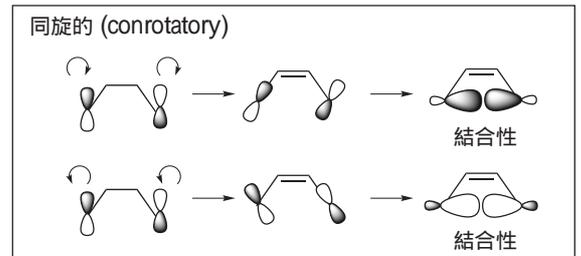
Woodward-Hoffmann 則 (1965 年)

二つの 結合の切断 一つの 結合と一つの 結合が生成  
四つの 分子軌道が二つの 分子軌道と二つの 分子軌道になる

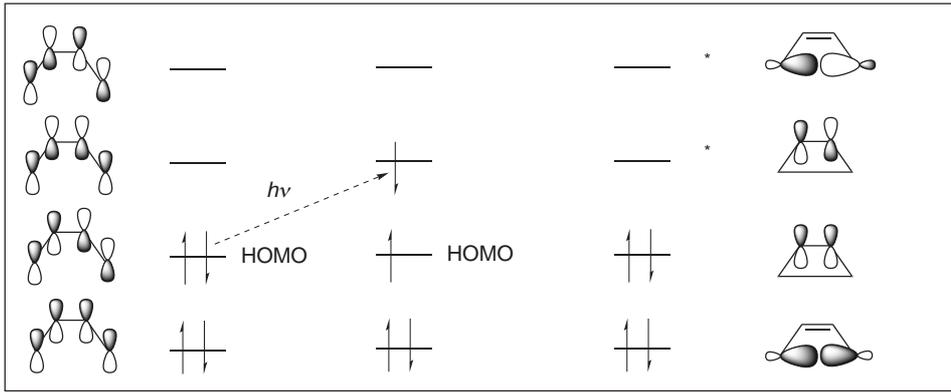


熱反応においては HOMO が立体過程を制御する。

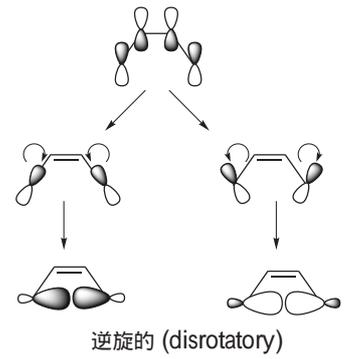
(最も高いエネルギーを持っていて離れやすいため, 反応に最も重要である). butadiene の HOMO で結合ができるためには末端の p 軌道が回転しなければならない. 回転する方向は二通りで, それぞれ二種類ある。



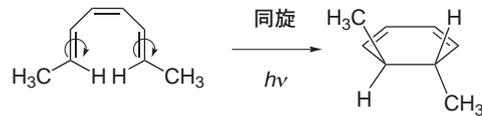
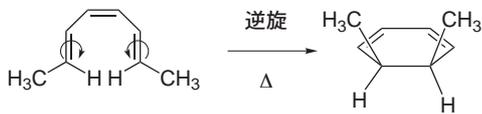
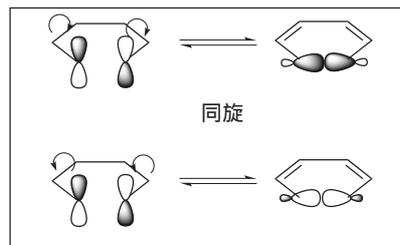
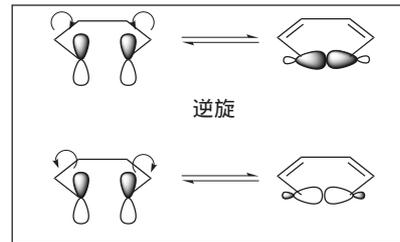
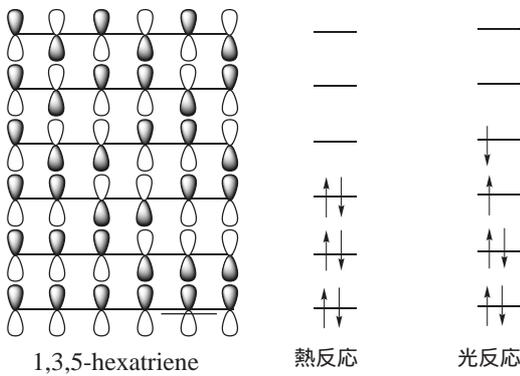
光反応の場合



光反応の場合の HOMO

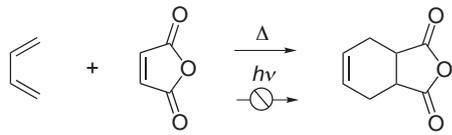


1,3,5-hexatriene の電子環状反応



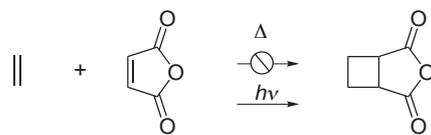
2. 付加環化反応 (Cycloaddition Reaction)

[4 + 2] cycloaddition

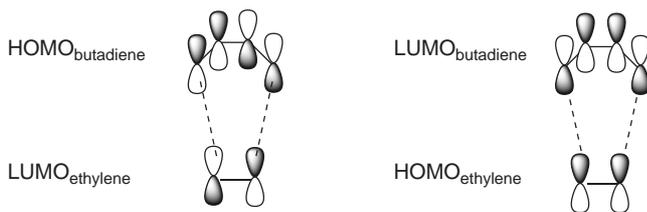


Diels-Alder 反応<sup>40)</sup>

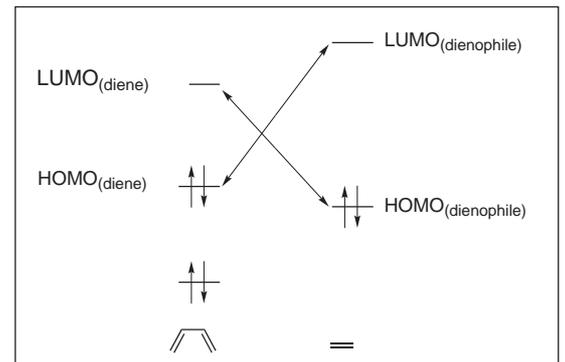
[2 + 2] cycloaddition

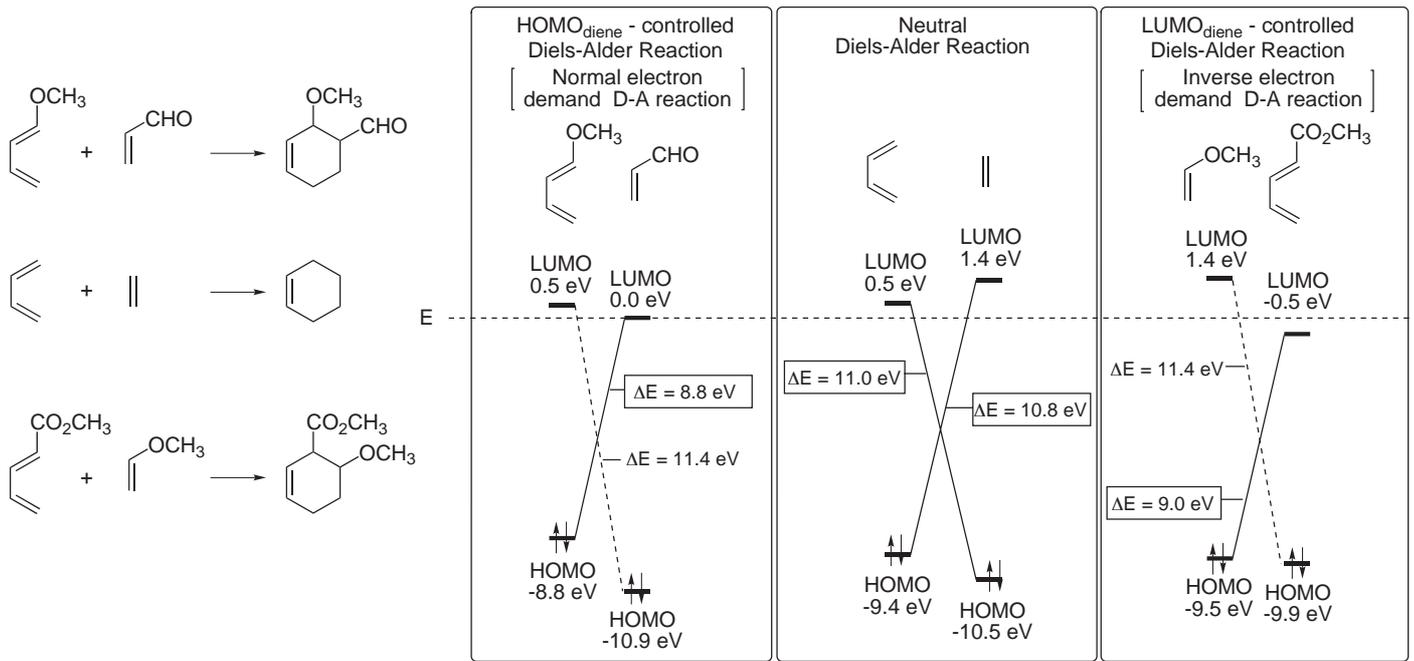


付加環化反応において考慮すべき軌道相互作用は HOMO と LUMO で、二つの組み合わせがある

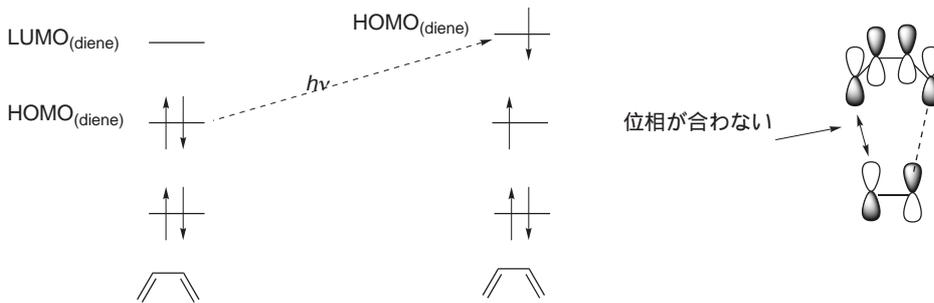


どちらの相互作用が強いかは、二つの軌道の相対的なエネルギーに依存する  
二つのエネルギーが近ければ近いほど強い

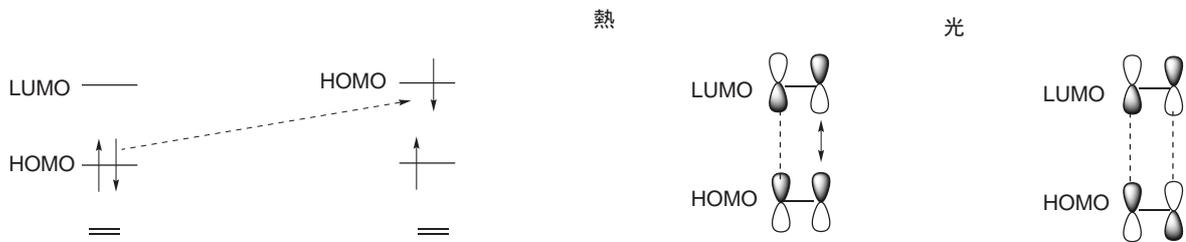




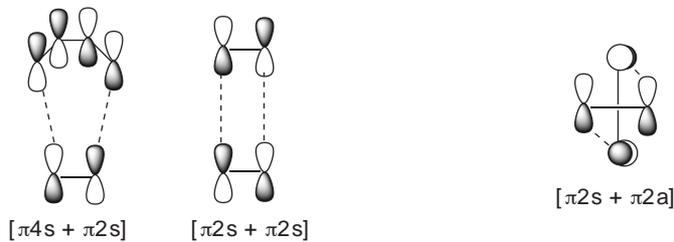
光では Diels-Alder 反応は進行しない



ethylene の二量化は熱では起こらないが、光を照射すると進行する



suprafacial と antarafacial

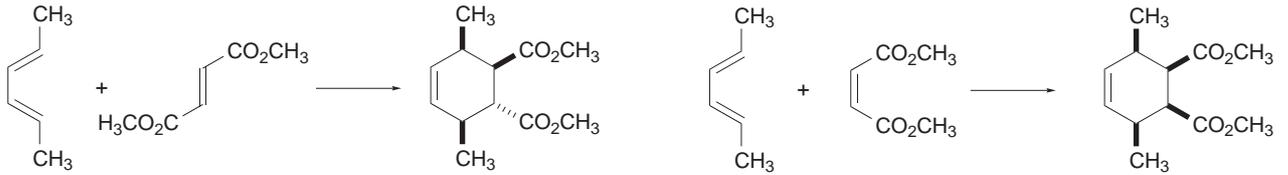


結合の同じ側で結合ができる時 suprafacial といい、逆側で結合ができる時 antarafacial と呼ぶ。反応に関わる電子の種類 ( , ), 数と組み合わせで  $[\pi 4s + \pi 2s]$ ,  $[\pi 2s + \pi 2s]$  などと言う。

## Diels-Alder 反応の立体化学

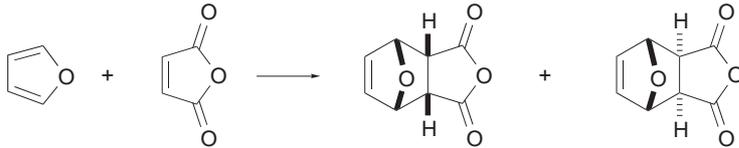
## 1. シス付加

diene および dienophile の geometry は保持される (協奏的な結合の形成) .

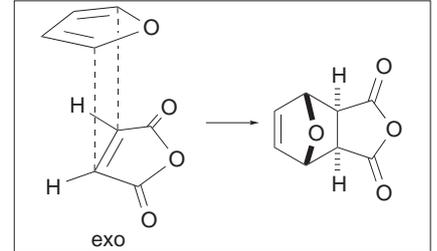
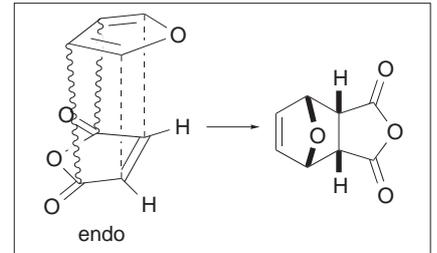
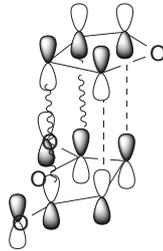


## 2. Alder 則 (エンド則)

熱力学的にはエキソ付加体の方が安定だが、二次的軌道相互作用によりエンド遷移状態が安定となる。平衡が存在する場合はエキソ体の割合が増加する。



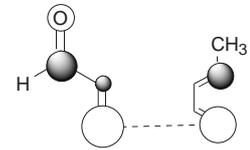
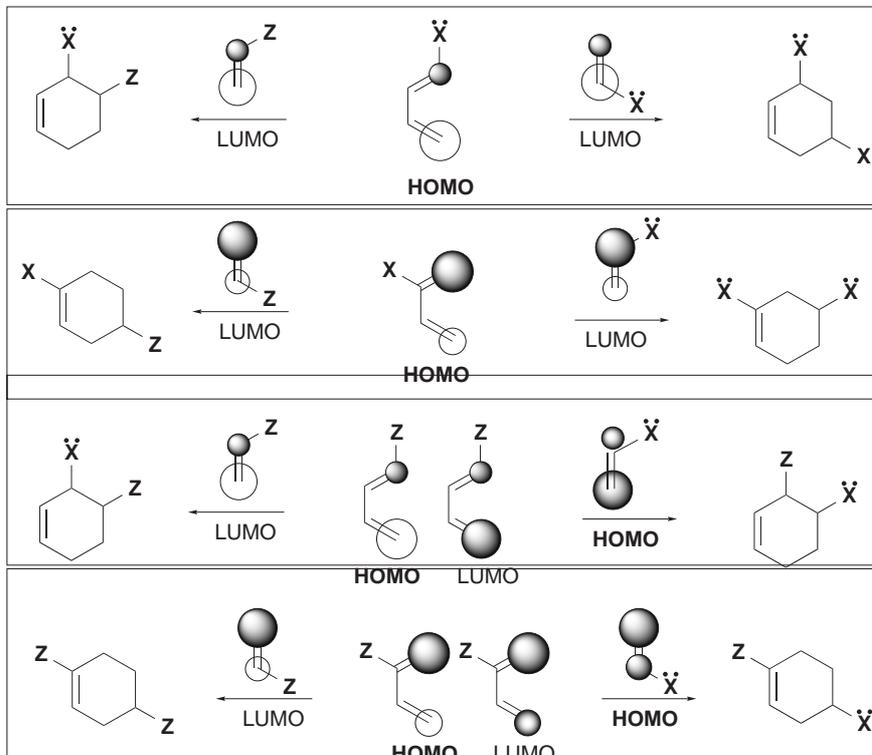
2 次的軌道相互作用 ~~~



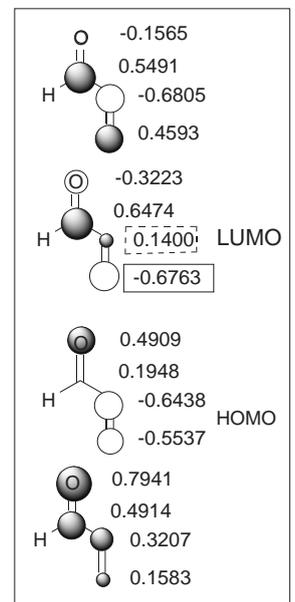
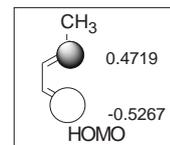
## 3. 配向性

フロンティア軌道から予測される配向選択性

(X = 電子供与基, Z = 電子吸引基)

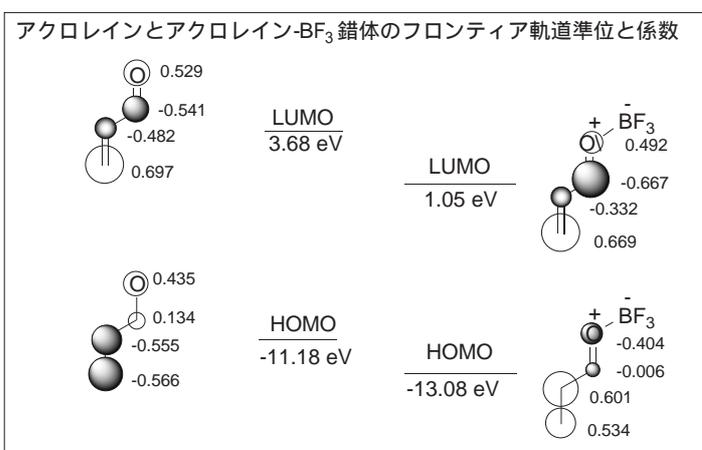
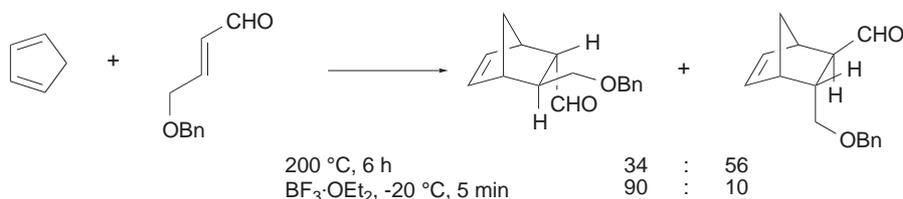
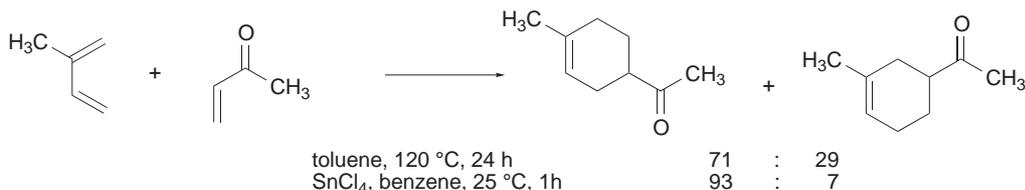


軌道係数の大きいところで結合が形成

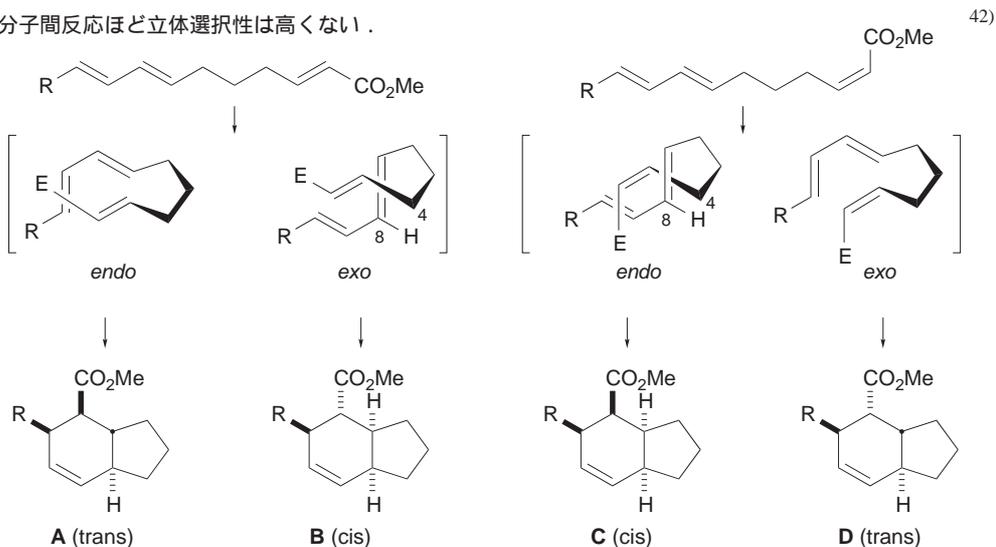


## 4. Lewis 酸の効果

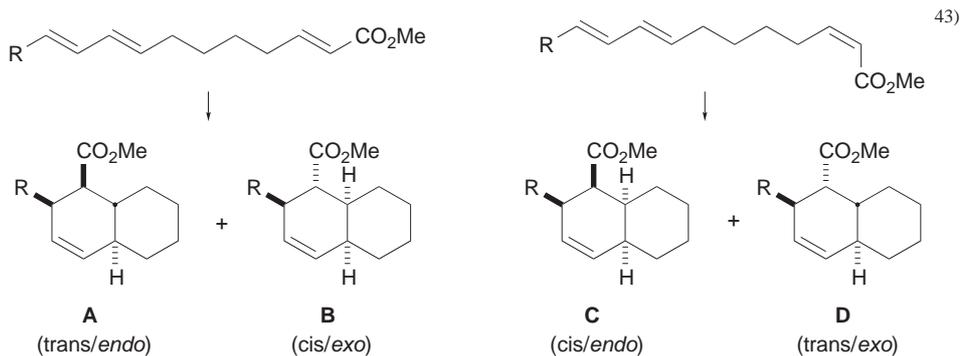
- dienophile の LUMO のエネルギーの低下により反応速度の増大
- dienophile の LUMO の軌道係数の増大により，位置選択性の増大
- dienophile の LUMO の置換基部分の軌道係数が変化することにより，二次的軌道相互作用が増大．結果的にエンド付加体の生成比が増加

分子内 Diels-Alder 反応<sup>41)</sup>

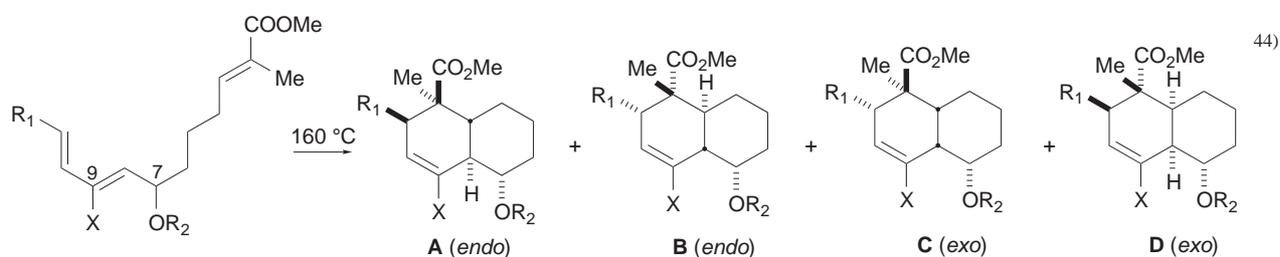
- $\Delta S$  的に有利になるので，分子間反応と比較してより緩和な条件で進行する．
- 一般に分子間反応ほど立体選択性は高くない．



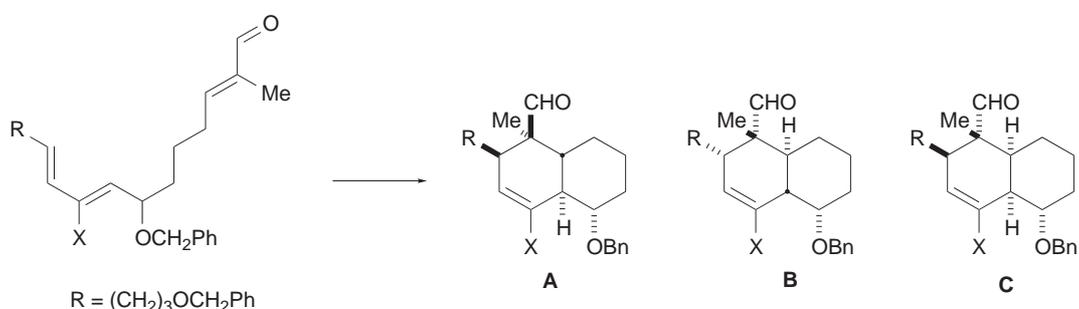
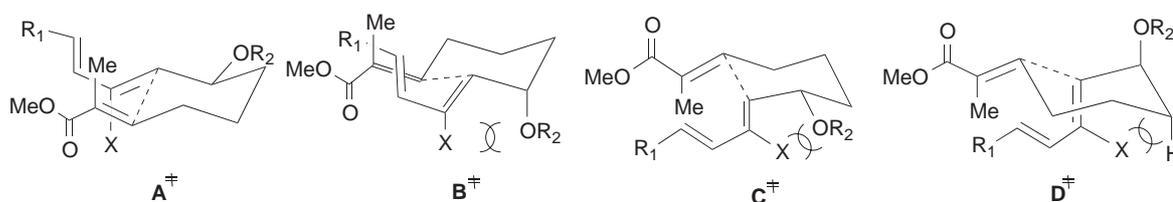
R	A : B	C : D
H	60 : 40 (150 °C, 65%)	35 : 65 (180 °C, 75%)
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	72 : 28 (150 °C, 72%)	33 : 67 (180 °C, 75%)
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100 : 0 (EtAlCl <sub>2</sub> , 70%)	37 : 63 (EtAlCl <sub>2</sub> , 59%)



R	A : B	C : D
H	51 : 49 (155 °C, 94%)	49 : 51 (155 °C, 90%)
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50 : 50 (160 °C, 69%)	45 : 55 (160 °C, 71%)
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88 : 12 (EtAlCl <sub>2</sub> , 69%)	92 : 8 (EtAlCl <sub>2</sub> , 77%)



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	A : B : C : D (yield)
CH <sub>3</sub>	SiMe <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	H	16 : 9 : 24 : 51 (72%)
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiPh <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	CH <sub>2</sub> Ph	SiMe <sub>3</sub>	78 : 8 : - : 14 (85%)
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiPh <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	CH <sub>2</sub> Ph	Br	62 : 4 : - : 34 (80%)



X	conditions	A : B : C (yield)
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	160 °C	79 : 9 : 12 (82%)
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> AlCl (-15 °C)	89 : 5 : 6 (77%)
Br	160 °C	75 : 3 : 22 (64%)
Br	EtAlCl <sub>2</sub> (-15 °C)	90 : 1 : 9 (24%)

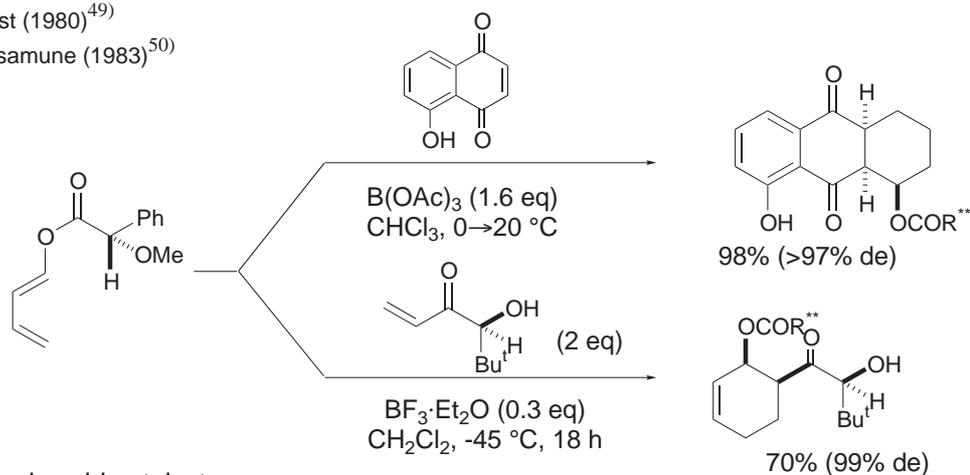


## Chiral diene

chiral diene を用いた例は dienophile と比較すると報告例は少ない .

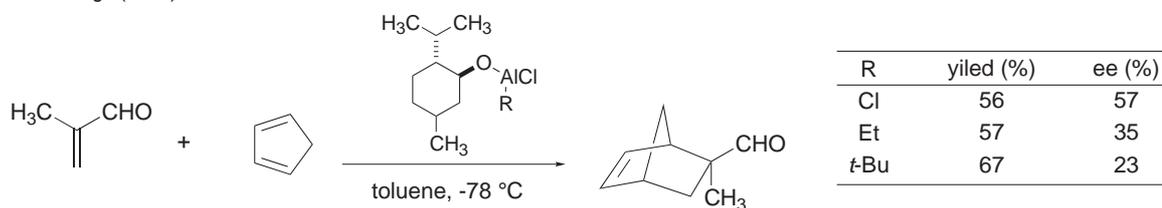
Trost (1980)<sup>49)</sup>

Masamune (1983)<sup>50)</sup>

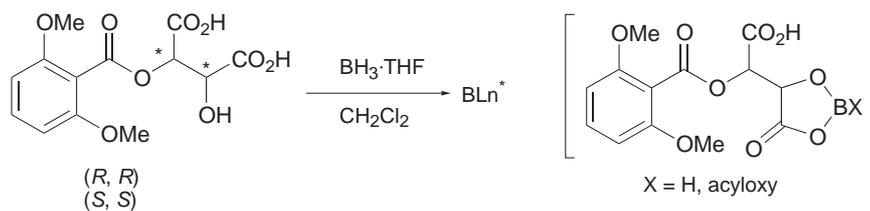
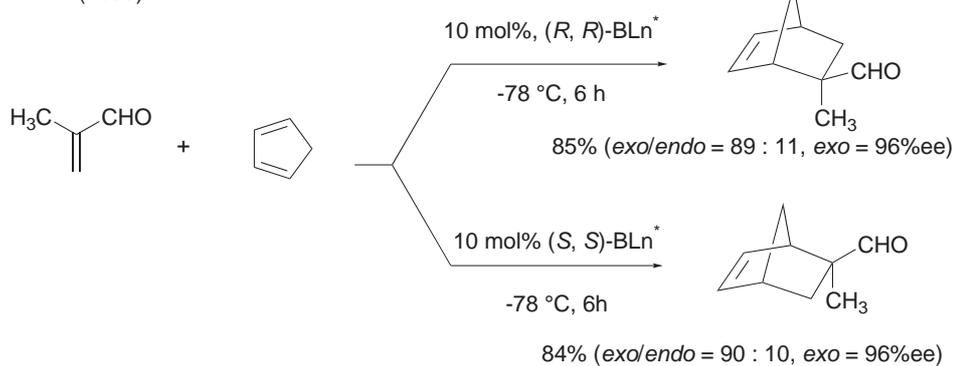


## Chiral Lewis acid catalysts

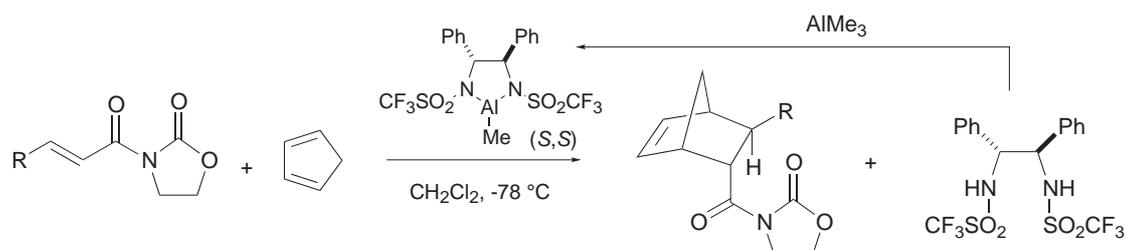
最初の例 : K. Koga (1979)<sup>51)</sup>



H. Yamamoto (1989)<sup>52)</sup>

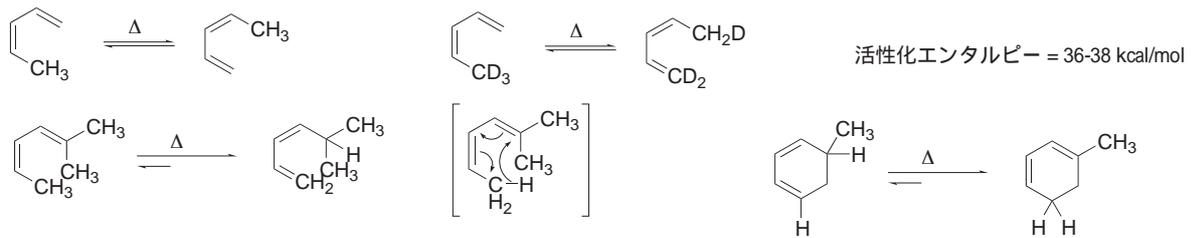


E. J. Corey (1989)<sup>53)</sup>

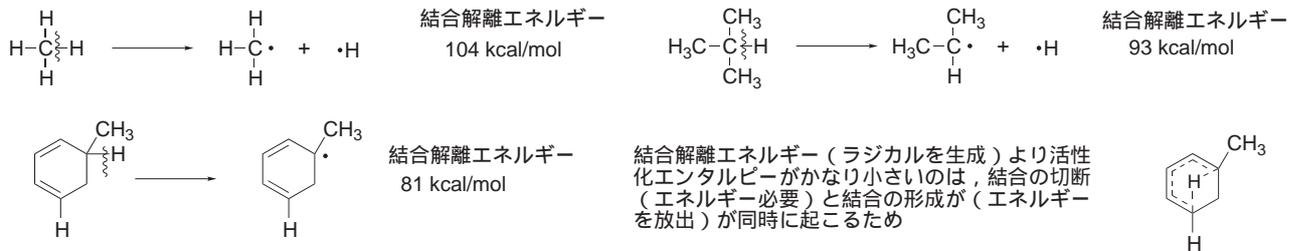


R	(S, S)	time	yield	ee (%)	endo/exo
H	10 mol%	10 min	92	91	>50:1
Me	20 mol%	16 h	88	94	96:4

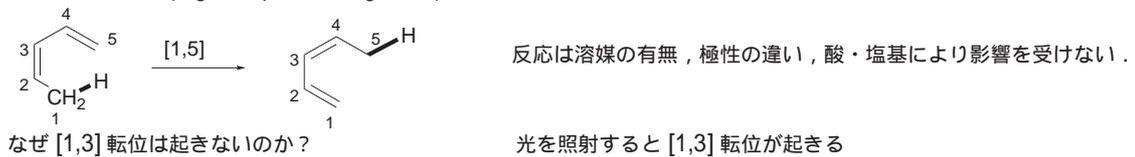
### シグマトロピー転位反応 (Sigmatropic rearrangement)



ラジカルを経て進行している可能性は低い

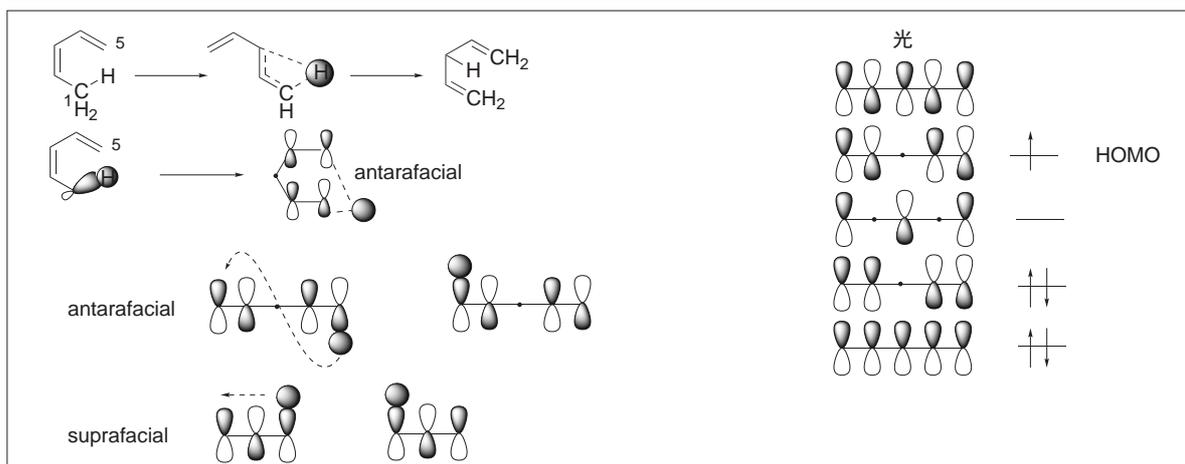
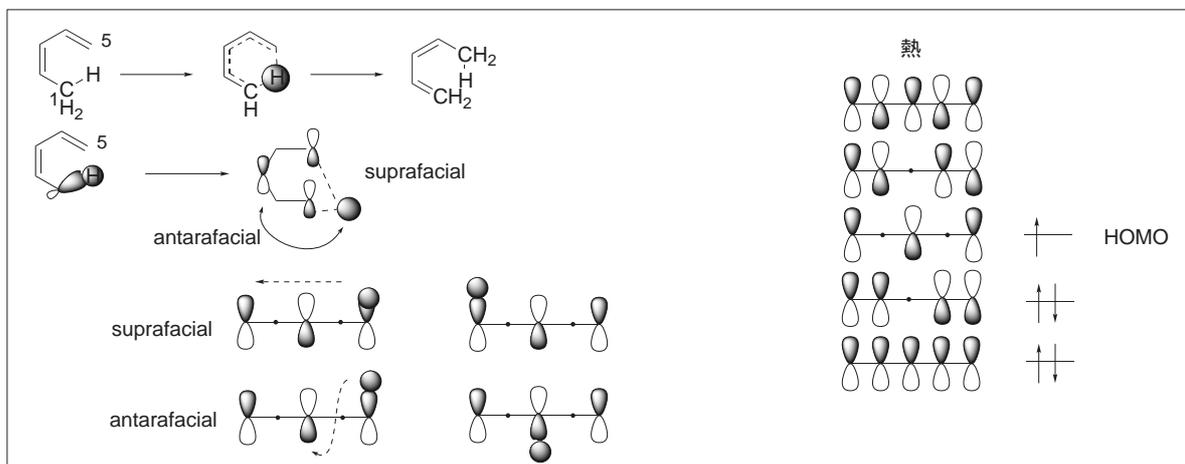


### シグマトロピー転位反応 (Sigmatropic rearrangement)

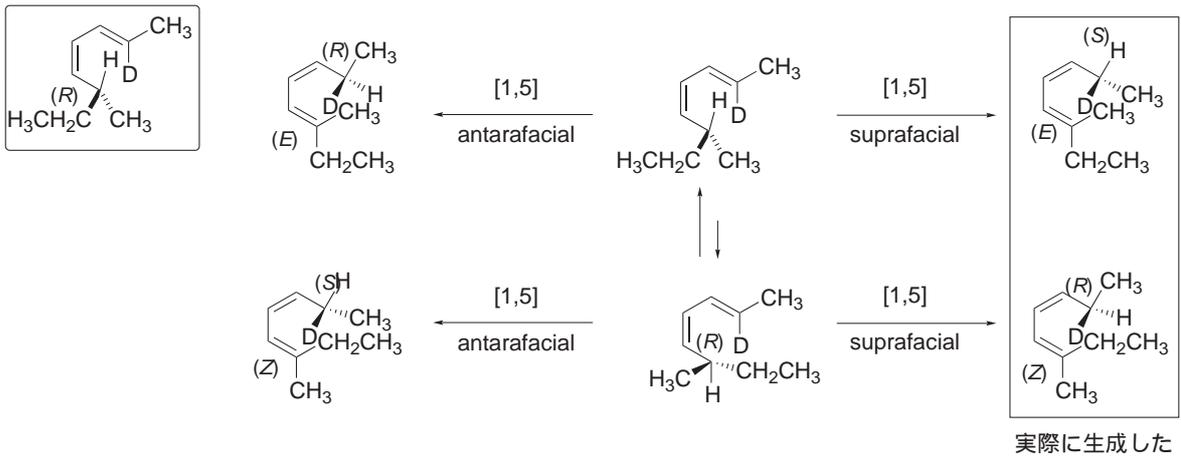


熱では [1,5] 転位で，光では [1,3] 転位が起こる理由を説明しなければならない。

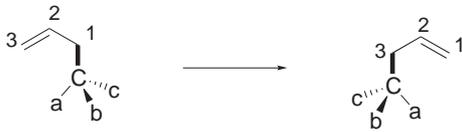
溶媒の極性の影響を受けないことから，ラジカル機構が考えられるが，生成したラジカル同士が再結合した成績体は得られていない。



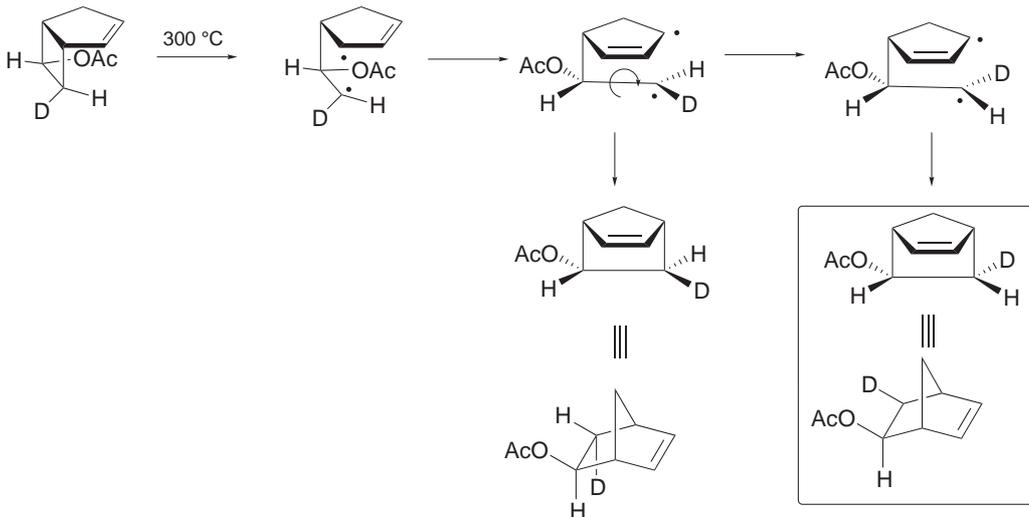
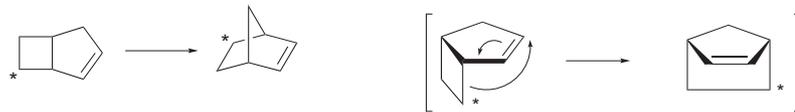
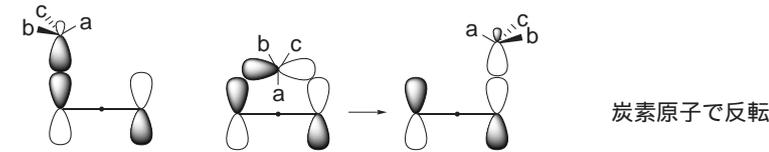
実際の反応例



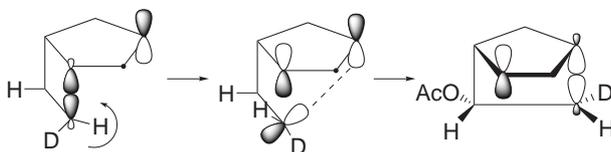
炭素のシグマトロピー転位



$[\sigma 2a + \pi 2s]$  suprafacial inversion (si)

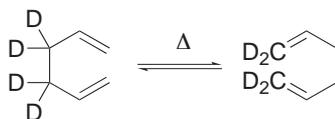
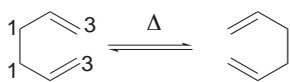


実際はこれしか生成しない

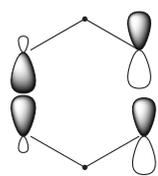
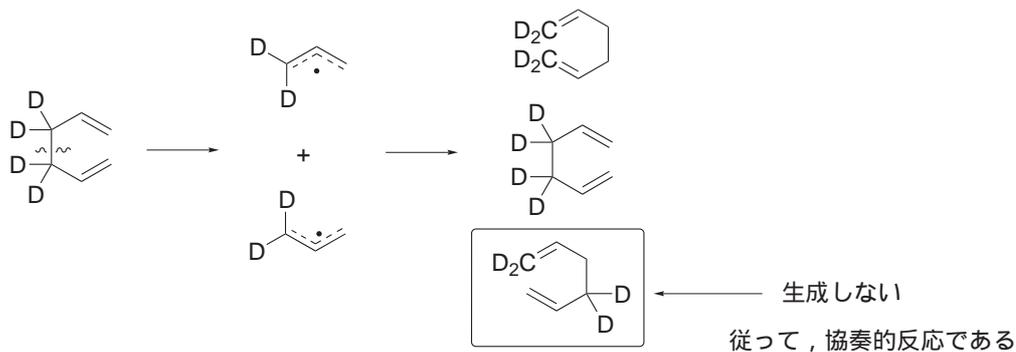


[i, j] シグマトロピー反応

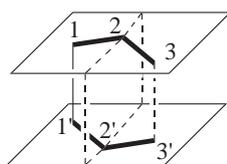
Cope 転位



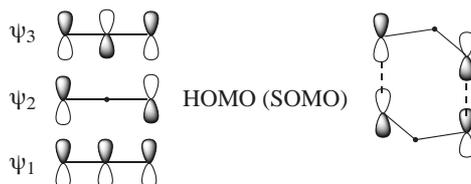
もしこの反応がラジカル機構で進行するなら



[ $\pi 3s + \pi 3s$ ]

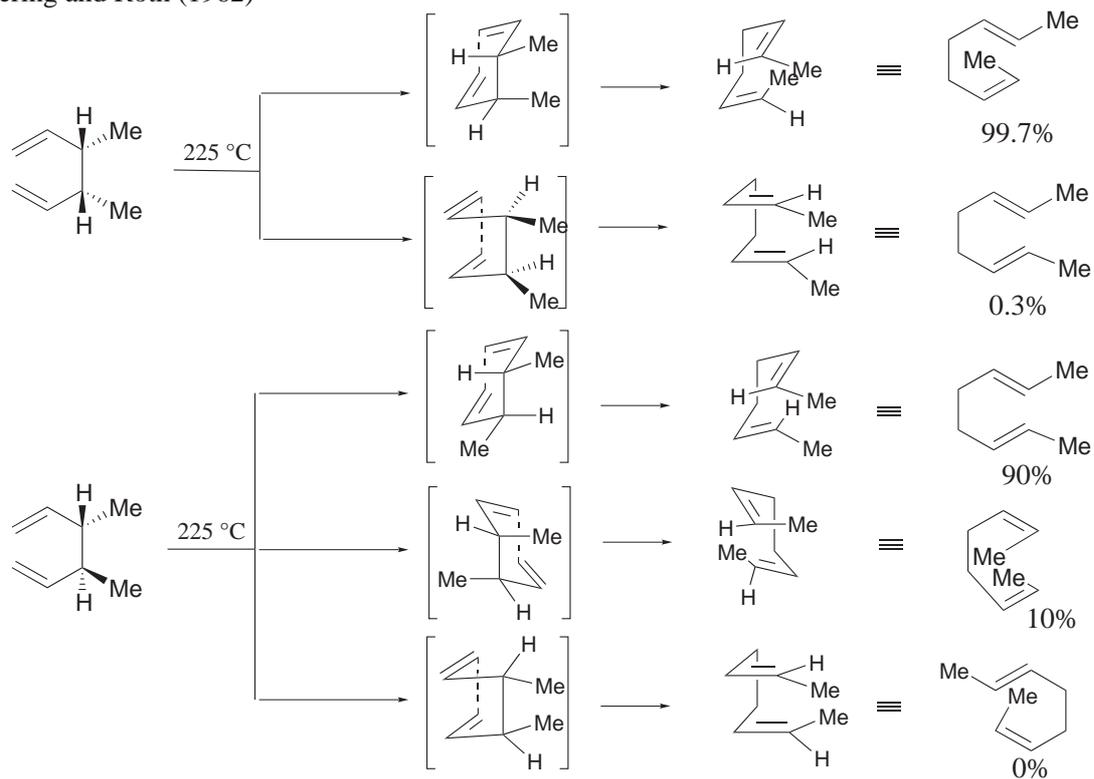


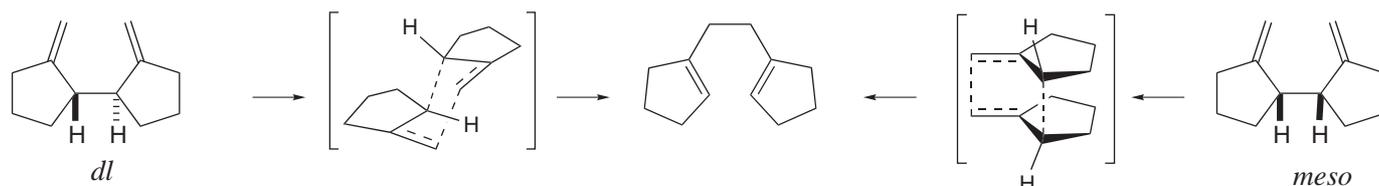
イス型遷移状態を経由する



イス型遷移状態を経由することの証明

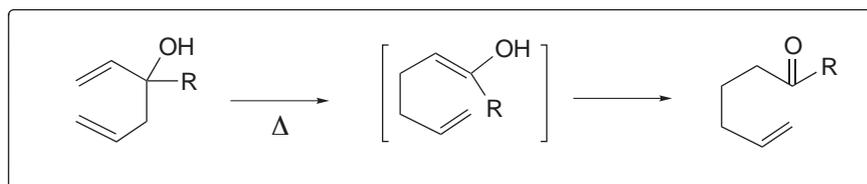
Doering and Roth (1962)<sup>54)</sup>



K. J. Shea (1980)<sup>55)</sup>

*dl* から *meso* からも同一の成績体が生成するが、立体的な制約から *dl* 体の場合は chair 型、*meso* 体の場合 boat 型を経由しなければならない。したがって、二つの異性体間の速度の違いは chair 型遷移状態と boat 型遷移状態のエネルギー差に相当する。  
*dl* 体は、*meso* 体より 18000 倍早く転位がおきる。

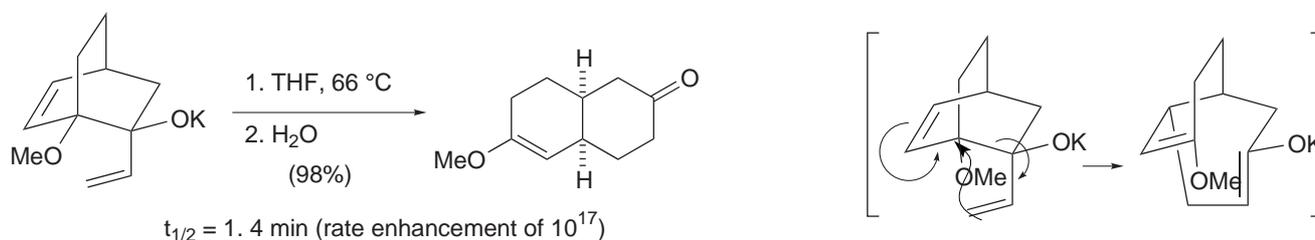
## Oxy-Cope Rearrangement

Berson and Jones (1964)<sup>56)</sup>

Oxy-Cope 転位の利点

1. 基質の合成が容易である (Grignard 反応) .
2. 不可逆反応である .
3. 生成物はカルボニル基とオレフィンの二つの官能基を持っており、官能基変換が容易である .

## Oxyanion-accelerated Cope Rearrangements

D.A.Evans (1975)<sup>57)</sup>

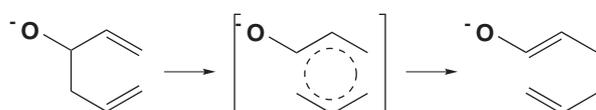
Oxyanion が反応を加速する理由

Evans<sup>58)</sup>

oxyanion が隣接した炭素-炭素結合を弱める。  
 結合解離エネルギーおよび *ab initio* 計算

Carpenter's Model<sup>59)</sup>

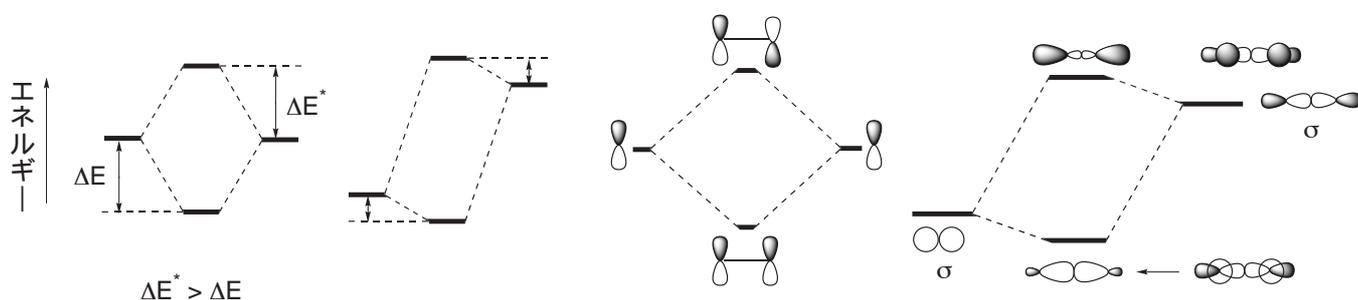
pericyclic reaction の反応速度に対する置換基の効果



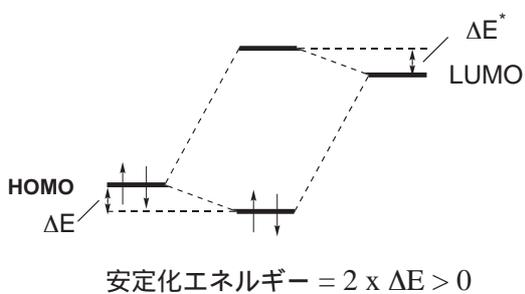
置換基の軌道と炭素骨格の軌道との conjugation の度合は原系から遷移状態に進むに連れて変化する。pericyclic reaction の遷移状態は完全に共役した軌道を含むので、原系より遷移状態の方が非局在化の割合は大きい (特に置換基が原系において  $sp^3$  炭素に結合している場合、大きいと予想される)。この非局在化の程度の違いを置換基の効果と考え、置換基の種類および位置の違いによる原系と遷移状態のエネルギーの差を求める。遷移状態としては環状の共役炭化水素をモデルとして使う (ex. Cope 転位には benzene) .

## 軌道相互作用

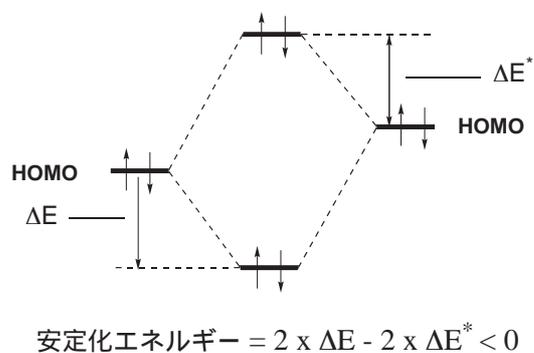
- 二つの軌道が相互作用すると、同位相で結合した軌道と逆位相で結合した軌道の二つができる。
- 同位相の軌道（結合性軌道）のエネルギーは低く、逆位相の軌道（反結合性軌道）のエネルギーは高い。
- 二つの軌道が相互作用するとき、1) エネルギー差が小さければ小さいほど、2) 重なりが大きければ大きいほど、相互作用は強くなる（安定化、不安定化の度合いが大きくなる）。
- エネルギーの異なる軌道が相互作用した場合、同位相の軌道はもとの軌道のうち低いほうの軌道よりエネルギーが低く、逆位相の軌道はもとの高いほうの軌道よりエネルギーが高い。同位相の軌道は低いほうの軌道を主成分に持ち、逆位相の軌道は高いほうの軌道を主成分とする。



### HOMO-LUMO Interaction

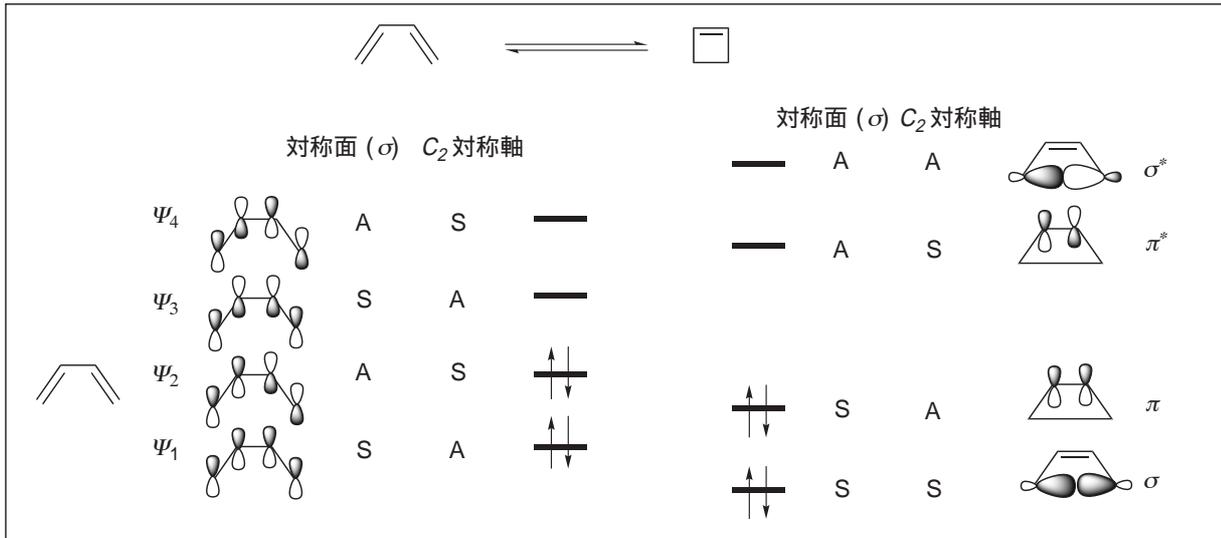


### HOMO-HOMO Interaction

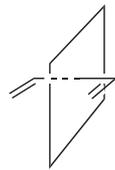


軌道の相関

軌道対称性の保存



S: symmetry (対称)  
A: antisymmetry (反対称)



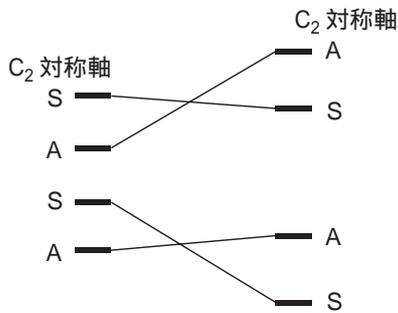
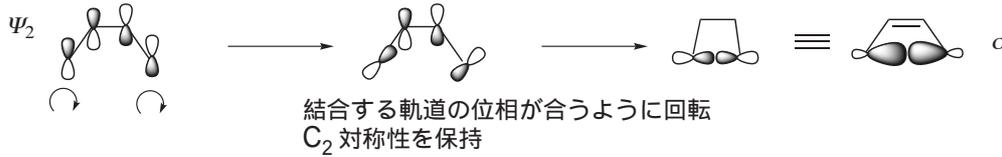
対称面



$C_n$  軸：対称軸の回りに  $360/n$ 。回転；  $C_2$  軸  $360./2 = 180$ 。

熱反応

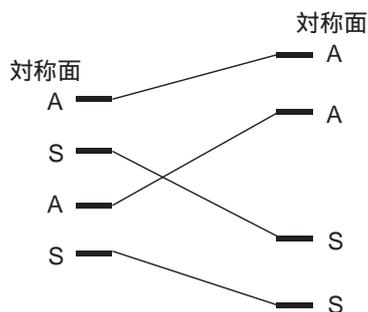
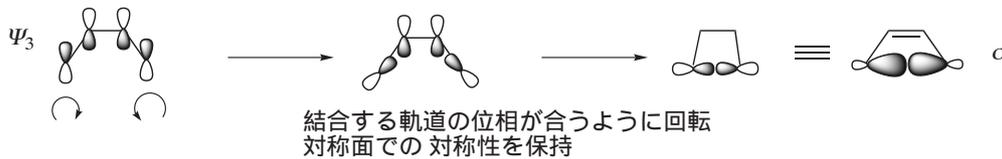
HOMO で反応



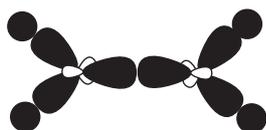
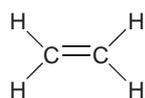
- ・ 反応の前後で、分子軌道はその対称性を保存する
- ・ 同じ対称性の 2 本の相関線は交差できない

光反応

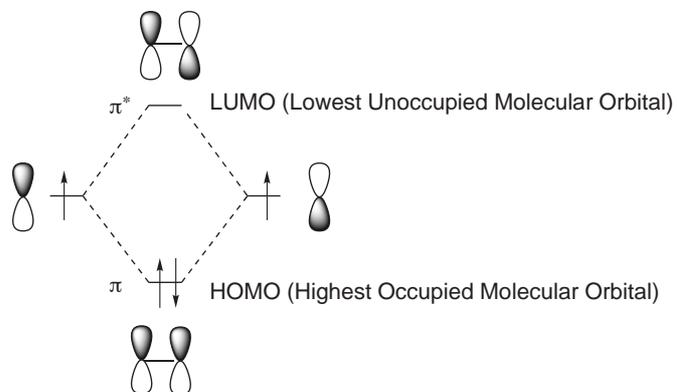
LUMO で反応



エチレンの分子軌道と軌道係数



結合はエネルギーが低いので 結合を考える

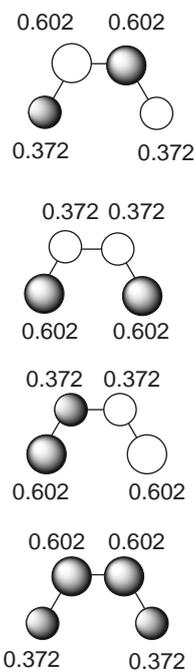
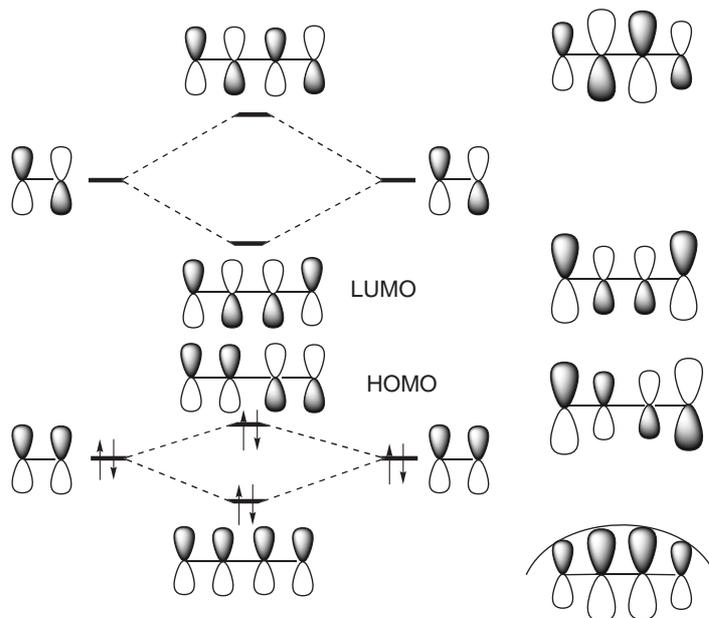


$$\Phi = c_1\varphi_1 + c_2\varphi_2$$

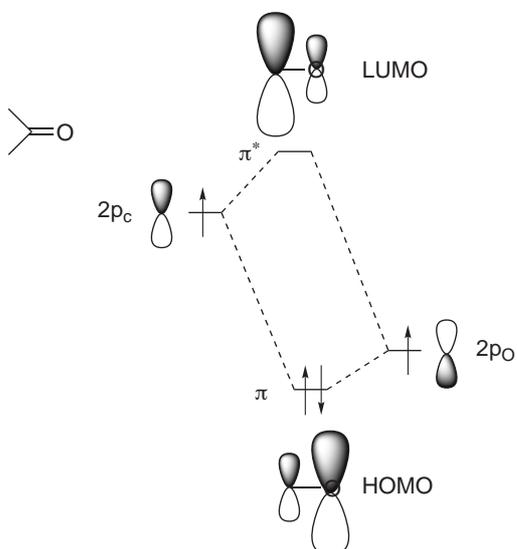
$$c_1 = c_2 = 0.71$$

$$c_1^2 + c_2^2 = 1$$

ブタジエンの分子軌道



カルボニル基の分子軌道



## 本講義内容の全般に関する参考書

1. 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一編, 大学院講義有機化学 (I, II), 1999年, 東京化学同人.
2. Boger, D. L. *Modern Organic Synthesis: Lecture Notes*, 1999, TSRI Press, La Jolla, CA.
3. 吉井英一, 武田 敬, 炭素-炭素結合の生成, 続医薬品の開発 (廣川書店) 矢島治明, 古賀憲司編, 第12巻, 1-126, 1992.
4. Smith, M B.; March, M. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Ed., 2001, John Wiley, New York.
5. Smith, M B. *Organic Synthesis*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York.

## 文献

1. a) Heathcock, C. H. In *Modern Synthetic Methods 1992*; Scheffold, R. Ed.; VHCA: Basel, 1992; pp1-102.  
b) Mekelburger, H. B.; Wilcox, C. S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 99-131.  
c) Evans, D. A. In *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed., Vol. 3, Part B, pp. 1-110, 1984, Academic Press, New York.  
d) Hajos, Z. G. In *Carbon-Carbon Bond Formation*, Augustine, R.L., Ed. Vol. 1, pp 1-84, 1979, Marcel Deller, Inc., New York.
2. a) Hamell, M.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 162.  
b) Levine, R. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 467.
3. Rathke, M. W.; Kow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6854.
4. d'Angelo, J. *Tetrahedron* **32**, 2979-2990 (1976)
5. a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.  
b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D., III *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.
6. *Conia Bull. Chem. Soc. Fr.* **1966**, 3881 and 3886.
7. Seebach, D.; Wasmuth, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1981**, *20*, 971.
8. a) Fraser, R. R.; Akiyama, F.; Banville, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3929.  
b) Hashimoto, S.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 573-576.  
c) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed. Vol. 3, Part B, pp 275-339, 1984, Academic Press, New York.  
d) Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183-201.  
e) Davenport, K. G.; Eichenauer, H.; Enders, D.; Newcomb, M.; Bergbreiter, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5654-5659.
9. a) Evans, D. A.; Takacs, J.M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, *J. Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109-1127.  
b) Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23-32.  
c) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.  
d) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.
10. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 5347-5350.
11. Ho, T. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, 1977, Academic Press, New York.

12. Sarthou, P.; Guibé, F.; Bram, G. *Chem. Commun.* **1974**, 377.
13. a) Heathcock, C. H. In *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. Ed., Vol. 3, Part B, pp 111-212, 1984, Academic Press, New York.  
b) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 181-238.  
c) Heathcock, C. H. In *Modern Synthetic Methods*, 1992; Scheffold, R. Ed., VHCA, Basel, 1992, pp1-102.  
d) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1-200.
14. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923.
15. a) Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1441-1444.  
b) Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1983**, 297-298.
16. a) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493-5494.  
b) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4976-4977.
17. Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837-8838.
18. Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893-7894.
19. Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C. Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859-10860.
20. Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 709; **1972**, 94, 7159; **1976**, 98, 3383.
21. Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2152.
22. a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204  
b) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205-2208.  
c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155-158  
d) Huet, J.; Maroni-Barnaud, Y.; Anh, N. T.; Seyden-Penne, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 159-162.
23. Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.
24. a) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 476-482.  
b) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734, 738.  
c) Baldwin, J. E.; Cuttin, J.; Dupont, W.; Kuruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736.
25. a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.  
b) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, 14, 270-490.  
c) Emsley, J.; Hall, D. *The Chemistry of Phosphorus*, pp 279-290, 1976, Harper & Row, Publishers, London.  
d) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., pp 682-709, 1972, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park.  
e) Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Ed. pp 125-144, 1985, Cambridge University Press, London.
26. a) Kelly, S. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 729-817.  
b) Wadsworth Jr., W. S. *Org. React.* **1977**, 25, 73-253.
27. Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, 38, 1-223.
28. a) Julia, M.; Paris, J-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836.  
b) Kochiowski, P. J.; Lythgoe, S.; Ruston, S. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1978**, 829-834.  
c) Kochiowski, P. J.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 1045-1050.

- d) Kochienski, P. J.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 1400-1404.
29. Pine, S. H. *Org. React.* **1993**, *43*, 1-91.
30. a) Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778-5780.  
b) Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K.A.J. *ibid.* **1981**, *103*, 2823-2831.  
c) Vedejs, E.; Marth, C. E.; Ruggeri, R. *ibid.* **1988**, *110*, 3940-3948.  
d) Vedejs, E.; Marth, C. F. *ibid.* **1988**, *110*, 3948-3958.  
e) Vedejs, E.; Marth, C. F. *ibid.* **1989**, *111*, 1519-1520.  
f) Vedejs, E.; Freck, T. J. *ibid.* **1989**, *111*, 5861-5871.
31. a) Bestmann, H. J.; Stransky, W. K.; Vostrowsky, O. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1694-1700.  
b) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Adams, J.; Perez, F.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 789-793.
32. Vedejs, E.; Marth, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3445-3448.
33. a) Schlosser, M.; Christmann, K.F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126.  
b) Schlosser, M., Mueller, G.; Christmann, *ibid.* **1966**, 667-668.
34. a) Minami, N.; Ko, S. S.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1109-1111.  
b) 高野誠一, 小笠原国郎 有合化 **1987**, *45*, 1157-1170.
35. Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873-3888.
36. Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
37. a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y.; Daines, R. A.; Simpkins, N. S.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660-4672.  
b) Nicolaou, K. C.; Daines, K.A.; Uenishi, J.; Li, W.S.; Papahatjis, D.P.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672-4685 (1988)  
c) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685-4696.  
d) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Ogawa, Y.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696-4705.
38. a) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2000.  
b) *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Patai, S., Rappoport, Z. Eds, John Wiley & Sons, 1989, Part 1, Part 2.  
c) Weber, W. P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1983.  
d) Colvin, E. W., *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1981.  
e) Thomas, S. E. *Organic Synthesis: The Roles of Boron and Silicon*, Oxford Press, Oxford, 1991.
39. a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. 伊藤, 遠藤訳, 軌道対称性の保存, 1971, 廣川書店.  
b) 井本 稔, ウッドワード・ホフマン則を使うために, 1978, 化学同人.  
c) 山辺信一, 稲垣都士, プログラム学習 入門フロンティア軌道論, 1989, 講談社サイエンティフィク.
40. a) Oppolzer, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 315-399.  
b) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1990.  
c) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; 1990, John Wiley & Sons, Inc., New York.

- d) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-806.
- e) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, 1976, John Wiley, London.
- 41 a) Ciganek, E. *Org. React.* **1984**, *32*, 1-374.
- b) Thomas, E. J. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 229-235.
- c) Weinreb, S. M. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 16.
42. Roush, W. R.; Gillis, H. R.; Ko, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269-2283.
43. a) Roush, W. R.; Hall, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200-5211.
- b) Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825-4829.
44. a) Boeckman Jr.; R. K.; Barta, T. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3421-3423.
- b) Roush, W. R.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 710-712.
45. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Lough, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 450-451.
46. a) Shea, K. J.; Wise, S.; Burke, L. D.; Davis, P. D.; Gilman, J. W.; Greeley, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5708-5715.
- b) Shea, K. J.; Friscella, W. M.; Carr, R. C.; Burke, L. D.; Cooper, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 447-452.
47. a) Paquette, L. A. In *Asymmetric Synthesis*, Ed. by Morrison, J. D., 1984, Chap. 7, Academic Press, San Diego.
- b) Oppolzer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876.
48. a) Oppolzer, W.; Kurth, M.; Reichlin, D.; Moffatt, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2545-2548.
- b) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Dao, G. M.; Reichlin, D.; Godel, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4781-4784.
- c) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5885-5888.
- d) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Kelly, M. J. *Helvetica Chim. Acta* **1983**, *66*, 2358-2361.
49. Trost, B. M. O'Krongly, D.; Iletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596.
50. Masamune, S.; Reed, L. A. III; Davis, J. T.; Choy, W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4441-4444.
51. a) Koga, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 437.
- b) Takemura, H.; Komeshima, N.; Takahashi, I.; Hashimoto, S.; Ikota, N.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5687-5690.
52. Furura, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481-1483.
53. Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5493-5495.
54. von E. Doering, W.; Roth, W. R. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 67-74.
55. Shea, K. J.; Phillips, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3156-3162.
56. Berson, J. A.; Jones, Jr., M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5019.
57. Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766.
58. a) Evans, D. A.; Baillargeon, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3319-3322.
- b) Ahlgren, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 915-918.
- c) Steigerwald, M. L.; Goddard, III, W. A.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1994-1997.
- d) M. D. Rozeboom, J. P. Kiplinger, and J. E. Bartmess, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1025-1029.
59. Carpenter, B. K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1877-1884.