

有機合成化学 清水・竜田・細川先生

清水先生分

(今年の出題範囲より)

1. Steroid の合成(Equilenin) ⇒過去問では途中の生成物を書かせるものばかり
3. ビタミン D₃ の合成について ⇒9, 10位が外れて
4. Non-Aromatic Steroid ⇒出たことない? 結構1番と反応かぶってる気がする!T
5. Torgov の Estron 合成について(結構頻出)
6. Biomimetic Synthesis

竜田先生

(今年の出題範囲より)

1. 骨格転移・・・3級カチオンの安定性 →_____転位反応
2. Ethylene oxide と保護基の問題
3. Michal 反応と aldol 縮合
4. Michael 反応と Dickmann 環化
5. 6.
7. 酢酸の加水分解

細川先生

基本は不対電子が脱離のついたアルキル基にアタック ⇒ 脱離

1. リドカインの合成について
 1. 1 リドカインの合成でカルボニル基と脱離基 Cl のついた C のどちらに不対電子はアタックしやすいか → 遷移状態の違い
2. ペチジン(鎮痛薬)の合成について
 2. 1 アニオンに対して分子間反応よりも分子内反応の方がおこりやすい
→エントロピー増大と六員環の安定性のため
 2. 2 ナイトロジェンマスタードをつくる時、どうやって Cl を付加させるか
→SOCl₂ の利用(これは清水さんの方にも出てきた!)
 2. 3 六員環をつくる点(2. 1 と若干かぶる)
3. 去痰薬の合成について
 3. 1 芳香族のオルトパラ配向性について(出そう)
 3. 2 ベンジル位やアリル位の反応性が大きい理由→共鳴(出そう)
4. AZT の合成について(試験には出さないかもしれないとっていた。)
 4. 1 脱離基の選択(脱離後安定なもの)
 4. 2 保護基の選択
 4. 3 合成工程
 4. 4 第三世代の AZT 合成方法

清水先生分に関してはまったくわからなかったので、過去問の答えや友達に教えてもらったりしながら書きました。構造式を書く時間がなくて、まったく役に立たないかも・・・

ただ、見た感じ清水先生はあの反応を全部覚えてほしいわけでは当然なく、用いた試薬が炭素をふやすのか、脱離基作るのか、それらの働きを持つとしたら構造のどこに対して行いやすいのかといった事に関して聞こうとしているのではないかと思うので、試薬とその働き、反応しやすいC=Oやアリル位、不対電子などについてちゃんと理解していれば、いざ反応を知らなくても何とか考えることはできるんじゃないか!! 反応前と反応後の変化を見て、何が変わっていて、それが試薬の何の働きが何に対してどうきいたかということを考えれば覚えなくてもいいかもしれない!

1. Steroid 合成について

Steroid(Estrone)の合成には次のような反応が利用されていた。ただし、試験には配られたプリントをそのまま覚えてしまっても対応できるかもしれない!

因みに細川先生の授業でやってみたいに不対電子がアタックして、脱離基がとれて、新しい結合ができるというのが有機合成のパターンであるようだ。不対電子が行き来するのがポイント。そこで、以下の反応も炭素結合をつくる反応、脱離に関する反応(求電子、求核反応)、その他、電子が移動する反応という感じでざっくりばらんに分類してみた。なんとなく何が起きているかイメージしやすくなったのではないかと思う。

以下を見ていくと炭素を増やすときによく使うのは

⑦エチレンオキシド などのアタックされやすい炭素を含む分子

それに対して、アタックしやすいところとしては

①KOH の添加

スルホ基をとり、OH 基にする(O の不対電子がアタック?)

②Me₂SO₄ →?(OH 基の保護?)

Me₂SO₄ は Me が非常に取れても MeSO₄⁻として安定に存在。だからさっきできた OH 基の O の不対電子がアタックして Me を奪いやすい。この操作をしたのは反応しやすい OH を取り除くためか? 現に最後まで OH に戻していない。

③HC l →塩化アンモニウム塩の形成→④で N-N 三重結合が取れやすくする

NH₂ を NH₃Cl にする。水と反応して NH₂ にもどる。④の反応を起りやすくするた

めに塩をつくる為に添加。

④NaNO₂ →脱離基つくる

NH₂ の不対電子が NO₂ にアタック。N=O の二重結合がいったん単結合になり、キックバックするときにもうひとつの O が脱離。その後、色々あって N-N の三重結合になって、外れやすくなる。

⑤KI →脱離基つくる

KI を入れることにより N-N の三重結合を脱利させ、I に置換できる。さらに I もまた脱離しやすいので、その後の反応がスムーズに。ちなみに過去のプリントなどをみると今年配られたプリントの(1)の二つ目の構造式はメチル基で置換されているところがあるが、これは I の間違いだろう。

⑥Mg →アニオン(または不対電子)つくる

Mg を入れて I を脱離させる。

⑦ethylen oxide →炭素増やす

というのは竜田先生の今年の試験の(2)出てくるやつである。竜田先生でもでてくるように反応する。

⑧PBr₂ →脱離基つくる

OH 基を Br に置換

⑨NaHC(CO₂Et)₂ →炭素増やす

Na をつけている C がアニオン(不対電子をもつ)となり、これが Br のついた炭素にアタック。Br が CH(CO₂Et)₂ になる。さらにこのエステルは Na によって CO₂Na となる。

⑩added acid →(Canizzaro 反応という噂・・・?)

⑨で付加させたエステル基(C=O)に対して、O の不対電子に H をくっつけ、C-OH とし、OEt の方にアタックさせて Et を脱離。

⑪heating

C=C 結合がきれて COOH になる。

⑫SOCl₂ →OH を Cl に変える!

これはしょっちゅう出てくる。清水さんのほかのところで、細川先生の範囲でも。COOH の OH を Cl に変える。

⑬SnCl₄ →Friedel Crafts

芳香族にアルキル基をつける反応。⑫でできた COCl の Cl を取り除くことによってカチオンをつくり、芳香族にアタックして結合する。

⑭NaOMe →塩基(プロトンの脱離→アニオンの生成)

アリル位(C=O の隣の炭素)の H を O の不対電子により取り除き、アニオンにする。

⑮Dimethyl oxalate →炭素増やす

これはカルボキシル基に OMe 基が二つついたもの。⑭でできたアニオンがカルボキ

シル基を攻撃する。おなじみのキックバックで? OMe 基がひとつ脱離する。

⑩180°C、glass

これはよくわからない

⑪NaOMe →塩基

⑩と同じく、やはりこれもアニオンをつくるため

⑫MeI →炭素数増やす

⑪でできたアリル位(さきと同じ場所)のアニオンに Me を付加させる。I はいい脱離基

⑬BrCH₂COOMe←Zn →炭素増やす

Zn が BrCH₂COOMe のカルボキシル基の O にアタックして C=O が C-OZnBr となる。このとき二重結合の位置がカルボキシル基から C-C 間に移り、Br が取れる。(Reformatsky 反応)これがステロイドのケトンにアタックして、炭素数増える。

⑭SOCl₂ →OH を Cl にする(⑫と同じ)

⑬でアタックされたケトンの OH を Cl で置換する。

21KOH、MeOH

O の不対電子が⑬でステロイドにつけた CH₂COOMe の CH₂ の H にアタックして取り除く。アニオンになった C が環の方の炭素と二重結合形成。Cl は脱離

22KOH/Na-Mg など?

できた二つの AcMe を AcOH にかえる。(KOH)また、21 でできた二重結合に水素を付加して単結合にする。(Na-Mg)ただし、AcOH にかえるというのが目的ではなく、というのもしすぐ後でこれをまた AcOH から AcMe に戻している。ということは単結合をなくすのが目的?

23Diazomethane N₂-Me →炭素増やす

ジアゾメタンはメタンが脱離しやすい(脱離すれば窒素になるから安定)。これがさきの AcOH にアタックして AcMe になる。

24NaOH など?

二つのエステルの 14 位の方(配布プリントの下側)についたエステルだけ OMe を OH に変える。なぜ上の 13 位の方は変えないのかわからない。

25SOCl₂

いつもどおり OH を Cl に変える。この場合、24 でできた COOH の OH を Cl に変える。

26Diazomethane など? →炭素数増やす

23 とは少し違って、C=N=N として 25 でできた COC 1 にアタックする。なぜ 23 のように Me にならないのかは謎。そして Curtius 転位を起こしてエステル基が末端に来る

27Ag₂O MeOH

先に 26 でできたエステル基に Me を付加。

28NaOMe アニオンの形成(Dickmann 環化するため)

26 のアリル位の H を取り除き、アニオンを形成する。そして Dickmann 環化して D 環

の形成

29BBr3

最初の②で OMe としたエステルを OB r に変える。そ s h ちえ NaOH で攻撃して OH 基に変える。

おおざっぱにいうと、二つの環からエチレンオキサイドと NaHC(CO2Et)2 と Friedel Crafts によってひとつ環をふやし三つの環とし、次に五員環をくっつけるために地道に炭素を増やしていったという感じである。五員環を作るときもアリル位をアニオン化してエチレンオキサイドをくっつけばいいのではないかと思ったが、それではいけないのだろう。それをやると五員環ができてしまう。だから、別の工程になっているのか。

3 . ビタミン D3 の合成

デヒドロコステロールの左から二番目の B 環が開裂する(こんな言い方しかできなくて御免)。開裂するのは A,B 環の間のメチル基がついているところ。

この開裂は電子環状反応である。光反応においてはこの開裂のように 6 電子系のときは同旋的に回転する(ペリ環教科書参照)。ちなみにこの反応はやってみればわかるように一つの表し方として $\pi 4 s$ 、 $\sigma 2 s$ として表すことができ、光反応としては $(4q+2)$ がひとつで許容となる。

ここで軌道の相互作用というのは $\pi 4 s$ の LUMO、または HOMO から、 $\sigma 2 s$ の方の HOMO、または LUMO につながるときに、 π 結合を形成できるように p 軌道を立てるためには同旋的に回るしかないということをかけばよいだろうか。ペリ環の教科書の 93 ページ図 4. 40 みたいなやつ。

開裂した後は、先に出てきたメチル基の H がとれて、開裂によって C 環にできた二重結合の左側の C にくっつく。これは 1, 7 シグマトロピー転位であるといえるはず。

5 . Torgov の Estron の合成について

配布プリント参照のこと。ノートにまんまでています。

1 . Grignard 反応

2. Toriton 変形して、C=C 結合形成→Grignard 反応でくっつけたオレフィンにアタック。
3. MeO の不対電子が二重結合にしたり、単結合にもどしたりをこれから繰り返す。その間に B 環の

6. 裏面右: Biomimetic Synthesis

二行目が怪しいかも知れない。

3→4 は保護基かけて Wittig 反応、5→6 は Grignard 反応、7→8 は Johnson Claisen 転位、8→9 は CO₂Me を CHOH にし、PCC(酸化クロムの化合物)で酸化してアルデヒドにする。そこで、4 でできた生成物を Wittig 反応によりつなげる。10→11 では、酸を加えて脱保護(多分)して、塩基を加えて B 環にができるところのアリル位をカチオンにして、脱保護してできた C=O にアタックしてあるドール縮合する。そして MeLi を加えると 2 目の C=O のところにできたカチオンに Me が付加して 12 になる。この過程で最初の C=O がアルドール縮合されて生じた OH がどうなったのかはわからなかった。11→12 では末端のメチル基が H₂O にアタックされて？それがついている三重結合が C=C⁺にかわる。そして、一気に感光像ができて、さらに、最初にできたカチオンに水がアタックして、12 のようになる。

1. リドカインの合成

リドカインをつくるとき、