# 有機化学IV

木曜3限、13:00~14:45

合成•金井

kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

# 教科書、参考書

- > ウォーレン有機化学(上下)、東京化学同人、野依良治ほか訳:
  - 12, 14, 21, 26, 27, 28, 29, 31章
- > Molecules and Medicine, WILEY, E. J. Corey et al.

なぜ薬学部で有機化学を基礎として勉強しないといけないのか?

生命は有機化学から生じる現象だから。

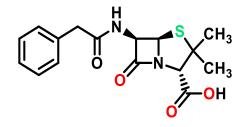
生物には生きている分子的根拠が有る。 すべて有機化学 薬には効く分子的根拠が有る。 に起因。

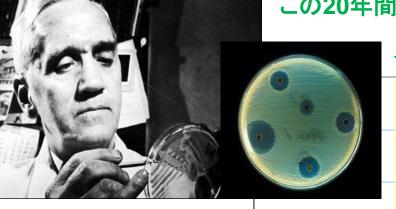
医学部、工学部、理学部、農学部の生命科学と薬学部の差は何?

生命に寄り添う有機化学が有ること。 (Bio-Embracing Organic Chemistry)

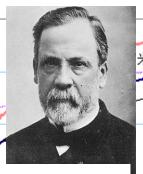
# 世界の平均寿命の推移

この20年間に何があったのか?





1928年 Alexander Flemingに よるペニシリンの発見



(1861年)



(1904年)



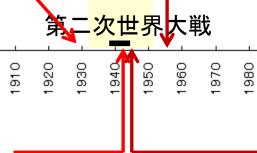
Louis Pasteur Paul Ehrlich Gerhard Domagk (1927年)

Nobel医学生理学賞 (1945年)



Howard Florey Ernst Chain





ペニシリンの純粋 大量生産(ペニシリ ンプロジェクト)

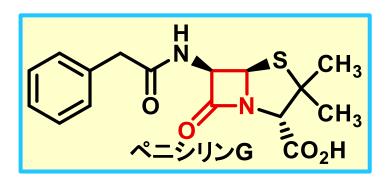


Dorothy Hodgkin 1945年ペニシリンの構造決 定(1964年Nobel化学賞)



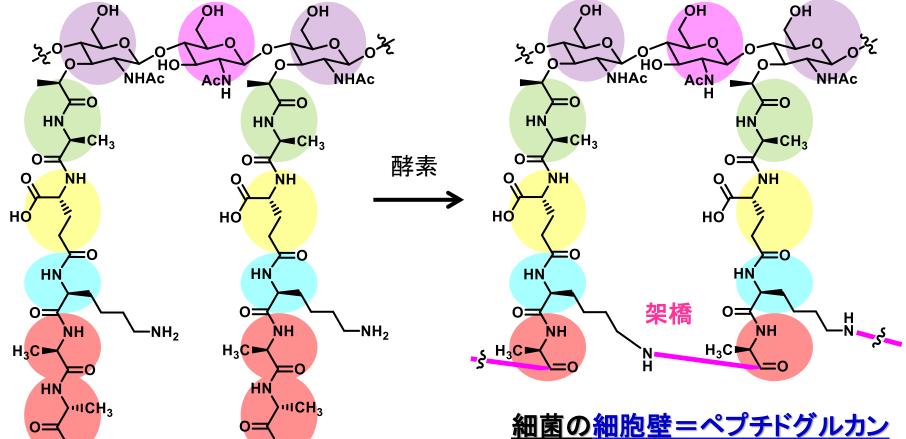
John Sheehan 1957年ペニシリン の化学合成

# なぜ効くのか、分子構造から考える=有機化学

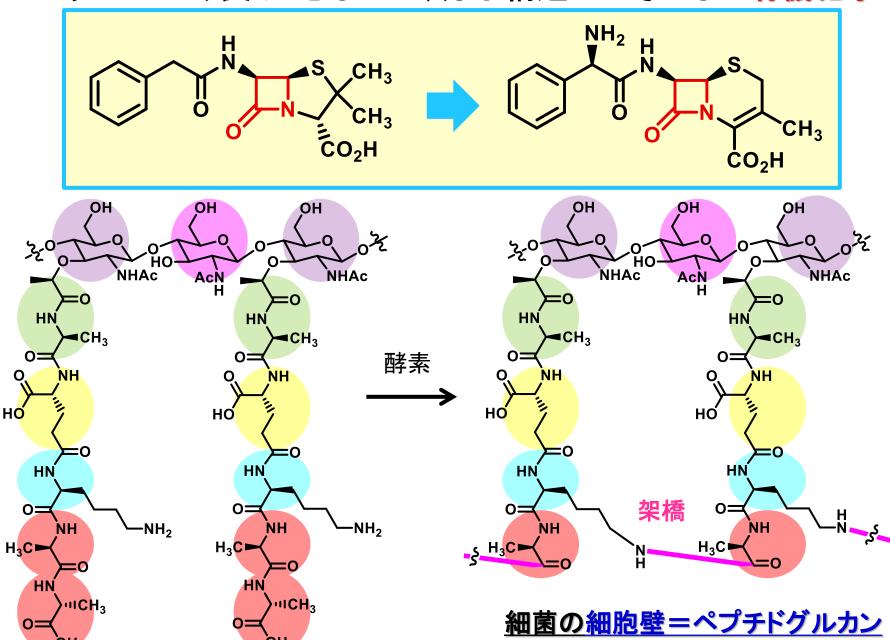




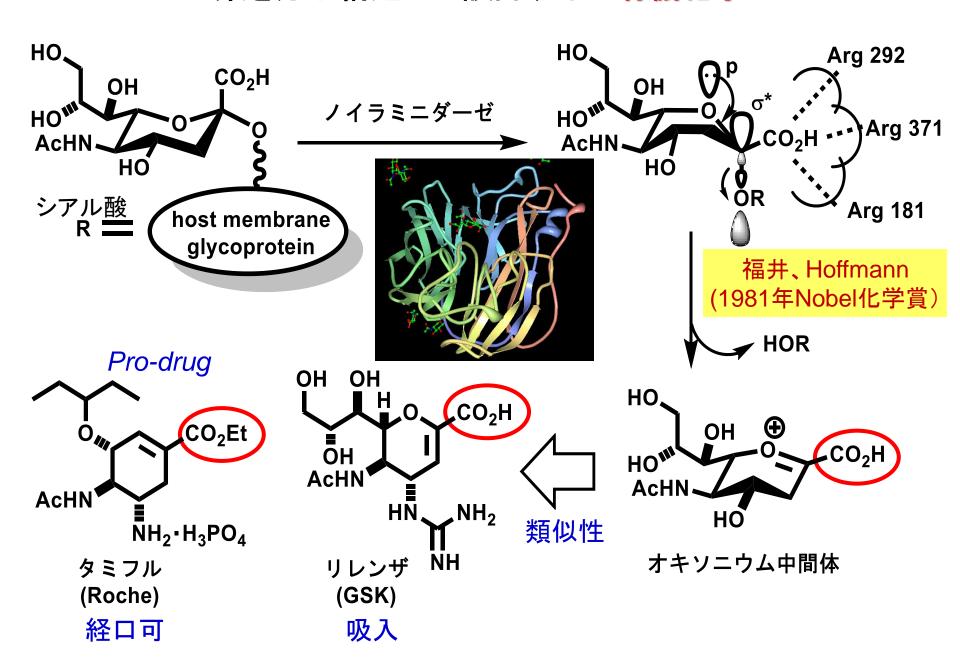




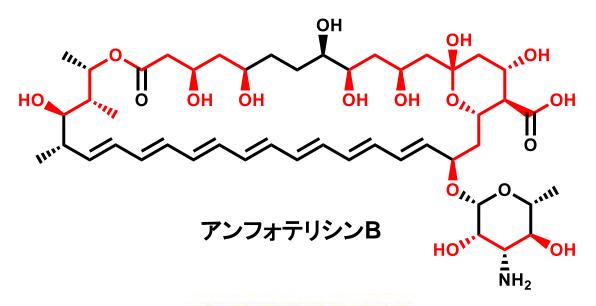
# どうしたらより良くできるのか、分子構造から考える=有機化学



# 薬を分子構造から設計する=有機化学

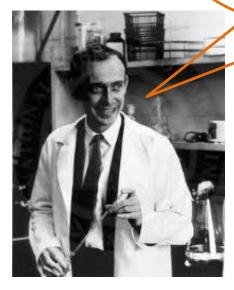


# 分子構造から分子の性質を予測する=有機化学



# EXTRACELLULAR SPACE AMPHOTERICIN B K<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup> Na<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup> Na<sup>+</sup> ERGOSTEROL AMPHOTERICIN B

Life is simply a matter of chemistry.



James Watson (1962年Nobel P/M)

Chemistry can make life.

The answers to the questions we have about biology all lie at the level of chemistry.

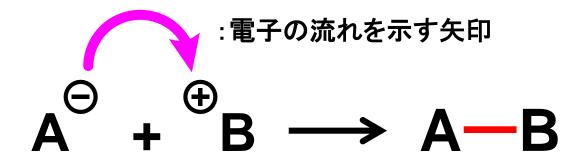


Roger Kornberg (2006年Nobel C)

# カルボニル化合物の化学

有機化学は物理の子:有機化学(学部レベル授業)は超簡単

プラスはマイナスと反応する!



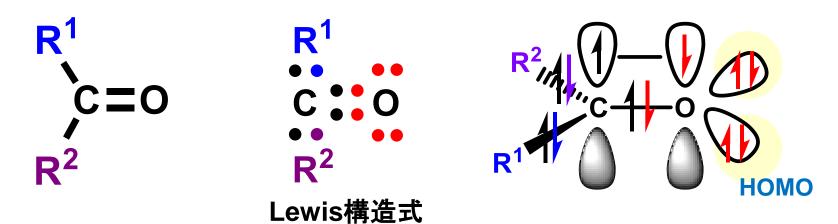
#### 授業の目的:

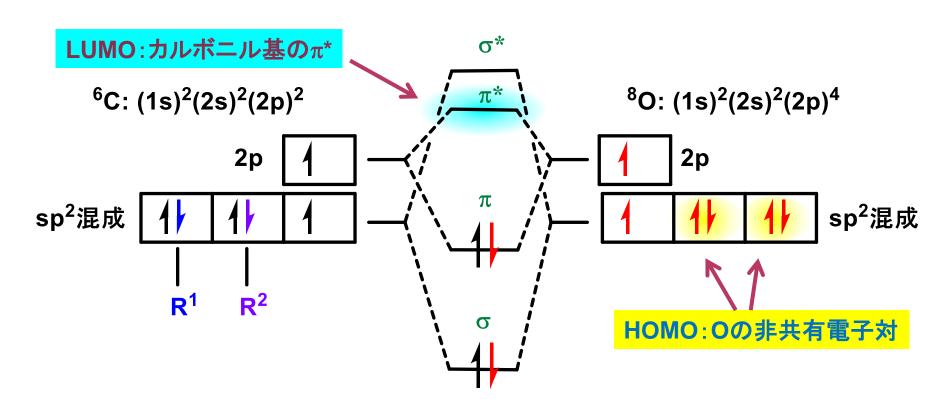
電子の流れを示す矢印を書けるようにする。

つまり、

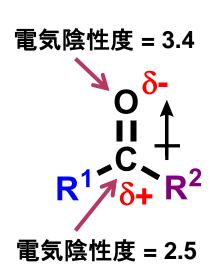
どこがプラスでどこがマイナスとして働くかを分かるようにする。

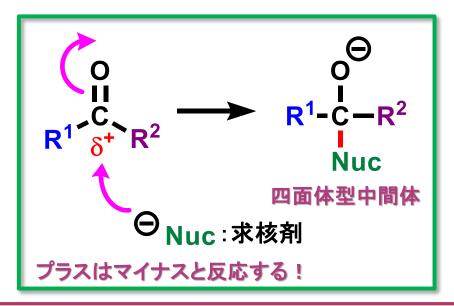
# カルボニル基の化学的性質:電子構造

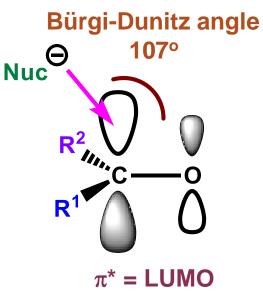




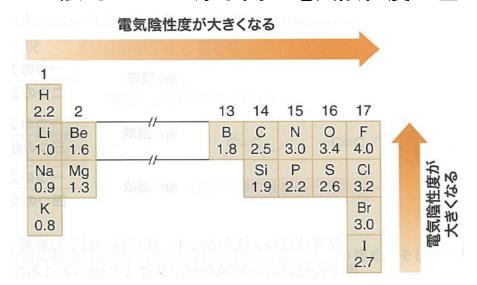
#### カルボニル基の化学的性質:極性



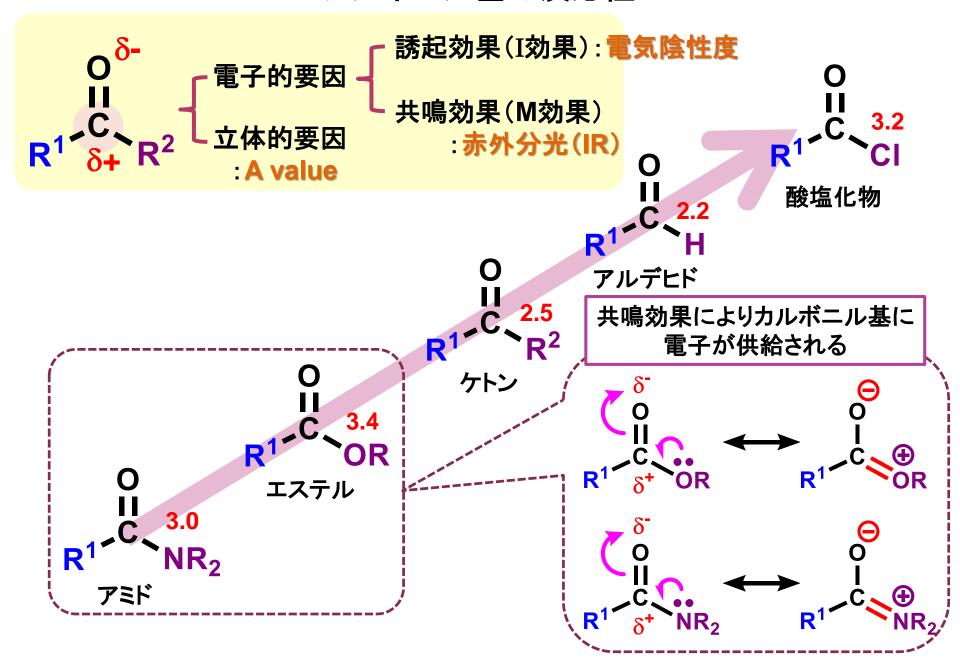




電気陰性度 = 原子が電子を引きつける度合い 極性結合 = 一般的に2つの原子間の電気陰性度の差が0.5以上



#### カルボニル基の反応性



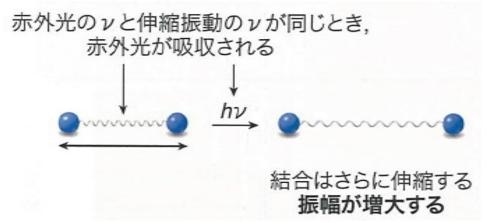
#### 共鳴効果の評価:赤外分光法

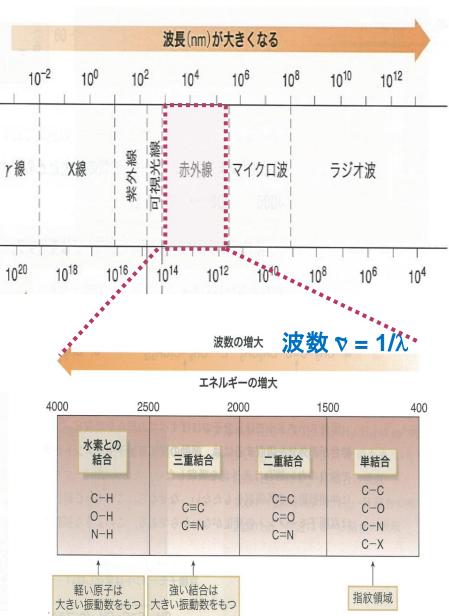
#### 化学結合をバネと考える (古典力学)





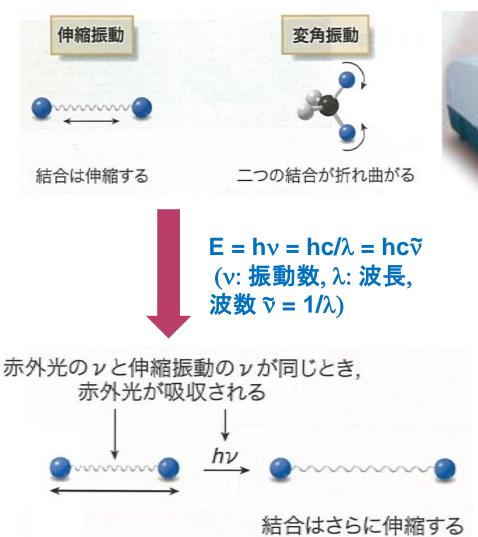
 $E = hv = hc/\lambda = hc\tilde{v}$ (v: 振動数,  $\lambda$ : 波長)





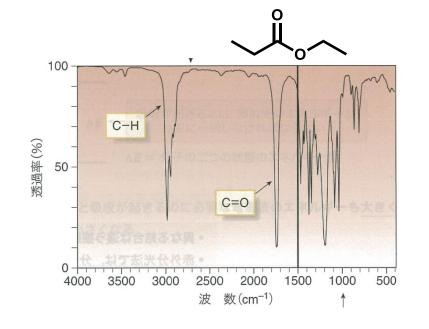
# 復習

# 共鳴効果の評価:赤外分光法

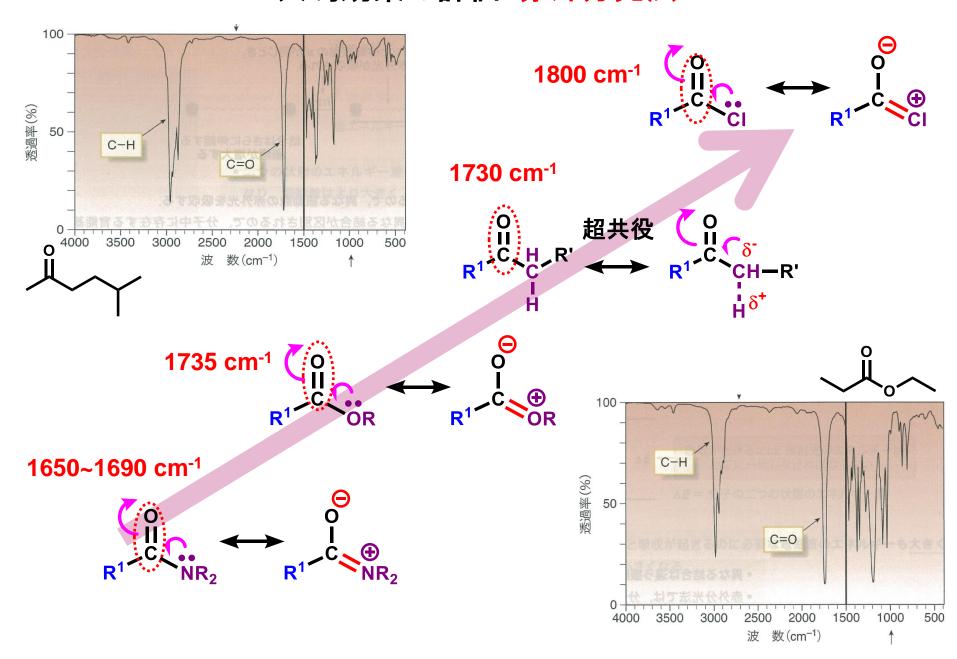


振幅が増大する

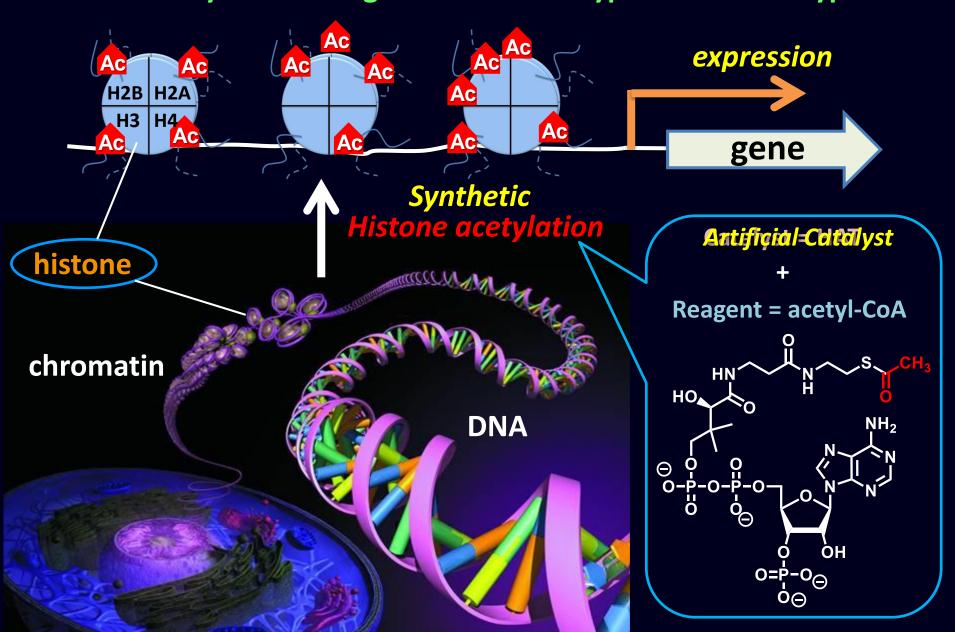




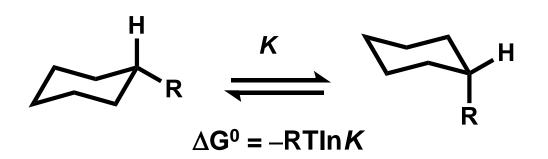
# 共鳴効果の評価:赤外分光法



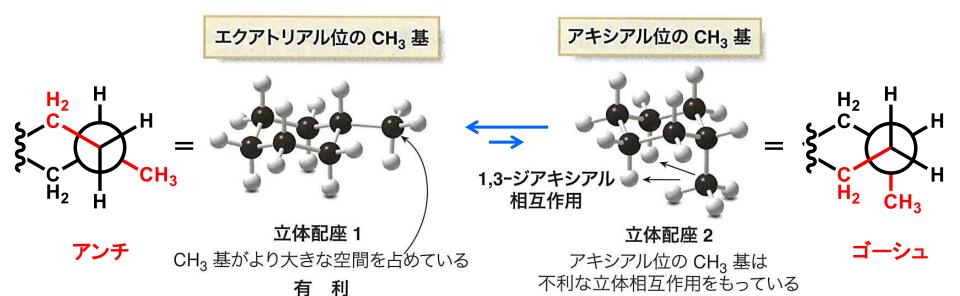
# **Epigenetics:** Histone Acetylation as Gene Expression Regulator Chemistry Intervening between Genotypes and Phenotypes



# 立体効果の評価: A value (conformational energies, △G<sup>0</sup>)

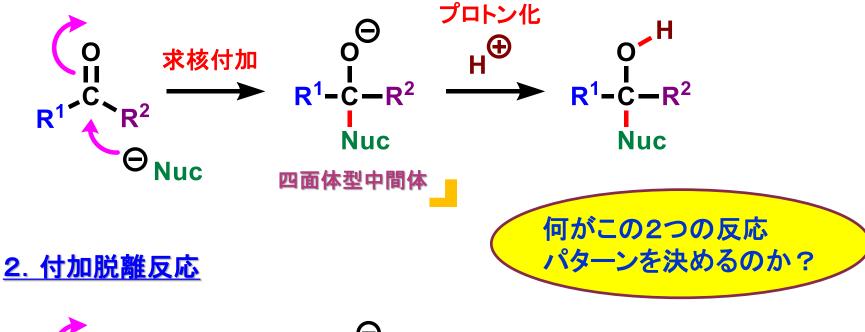


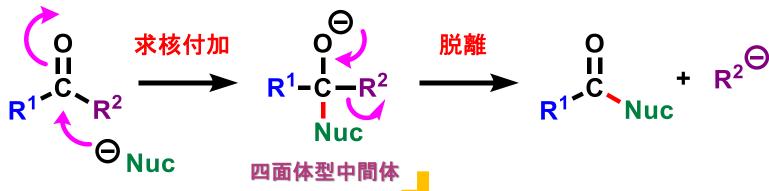
R =  $CH_3$ : 1.74 kcal/mol R = t-Bu: 5 kcal/mol R =  $CF_3$ : 2.5 kcal/mol R =  $C_6H_5$ : 2.8 kcal/mol



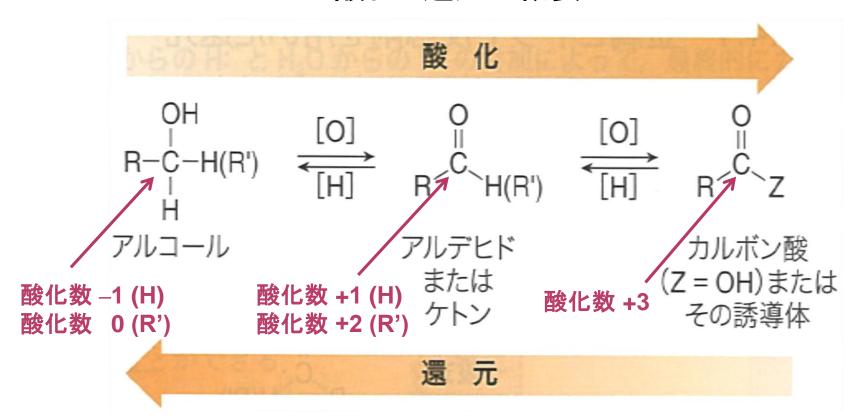
#### 2種類の反応パターン

#### 1. 求核付加反応





#### 酸化と還元の概要



#### 有機化合物の酸化数の数え方:

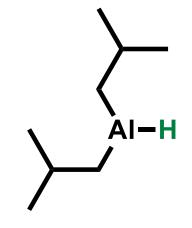
結合電子を電気陰性度の高い方に1つ完全に渡し、電気陰性度の低い方から1つ完全にもらうと考える。電気陰性度が同じものはイーブン。

#### アルデヒドとケトンの還元: 求核付加反応; Nuc = H-

# 典型的な還元剤

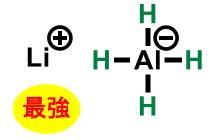
水素化ホウ素ナトリウム

- 〇 酸塩化物、アルデヒド、ケトン
- × エステル、アミド



水素化ジイソブチル アルミニウム(DIBAL)

- 酸塩化物、アルデヒド、ケトン エステル
- × アミド



水素化アルミニウム リチウム(LAH)

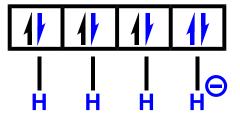
○ 酸塩化物、アルデヒド、ケトン エステル、アミド

- ▶ 電気陰性度: H = 2.20, B = 2.04, AI = 1.61
- ▶ アート錯体

<sup>5</sup>B: (1s)<sup>2</sup>(2s)<sup>2</sup>(2p)<sup>1</sup>

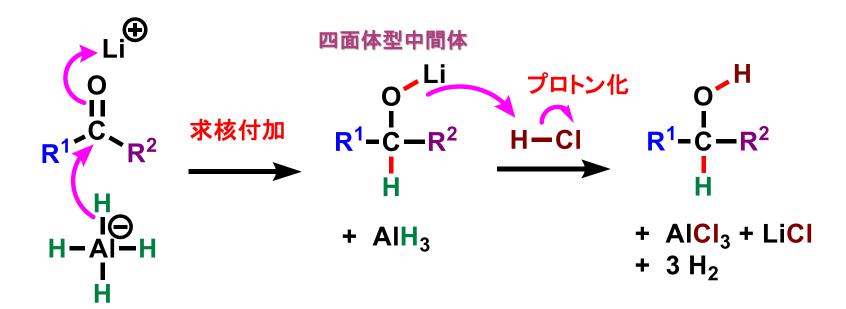
<sup>13</sup>AI:  $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^1$ 

(2s)(2p)<sup>3</sup>混成 or (3s)(3p)<sup>3</sup>混成

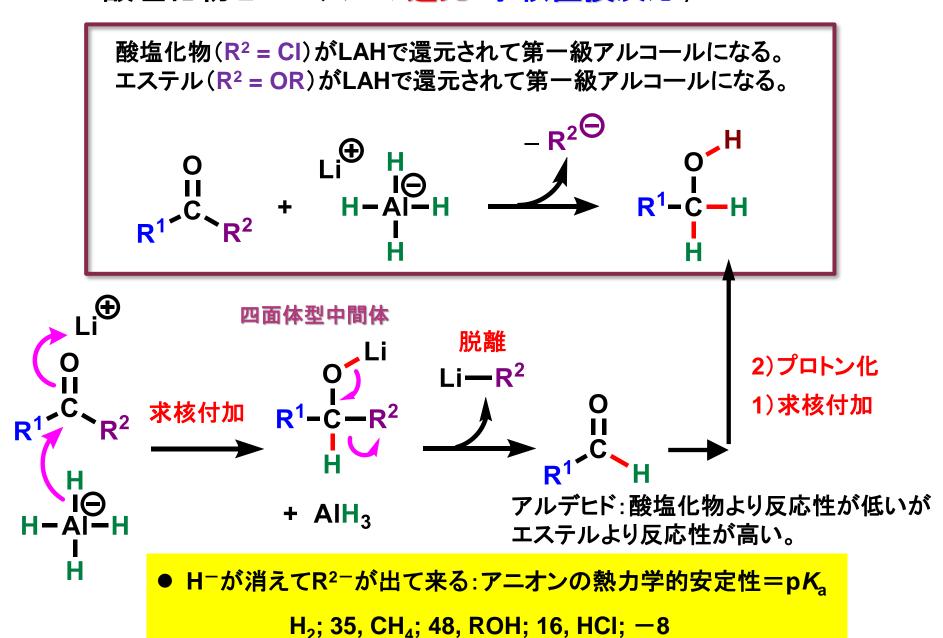


#### アルデヒドとケトンの還元: 求核付加反応; Nuc = H

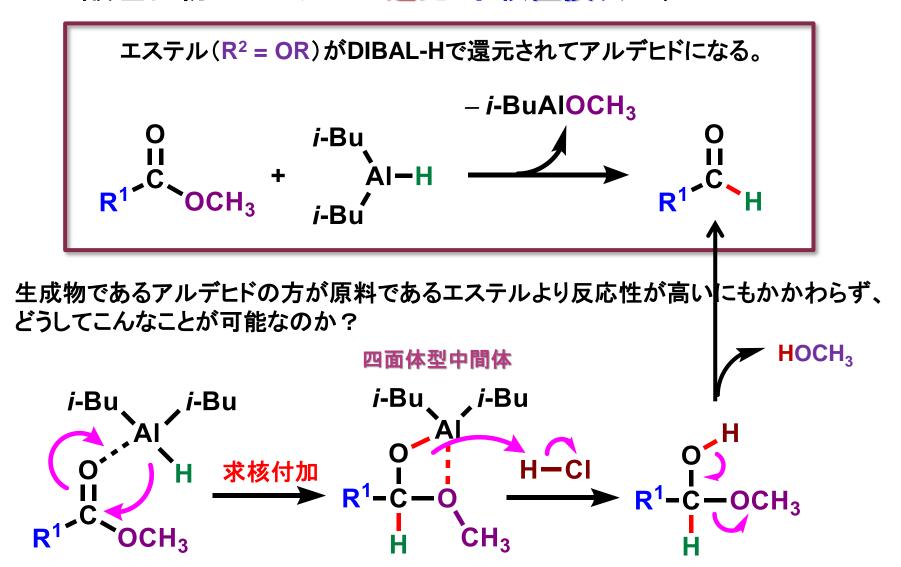
ケトン( $R^2 = C$ )がLAHで還元されて第二級アルコールになる。 アルデヒド( $R^2 = H$ )がLAHで還元されて第一級アルコールになる。



#### 酸塩化物とエステルの還元: 求核置換反応: Nuc = H-

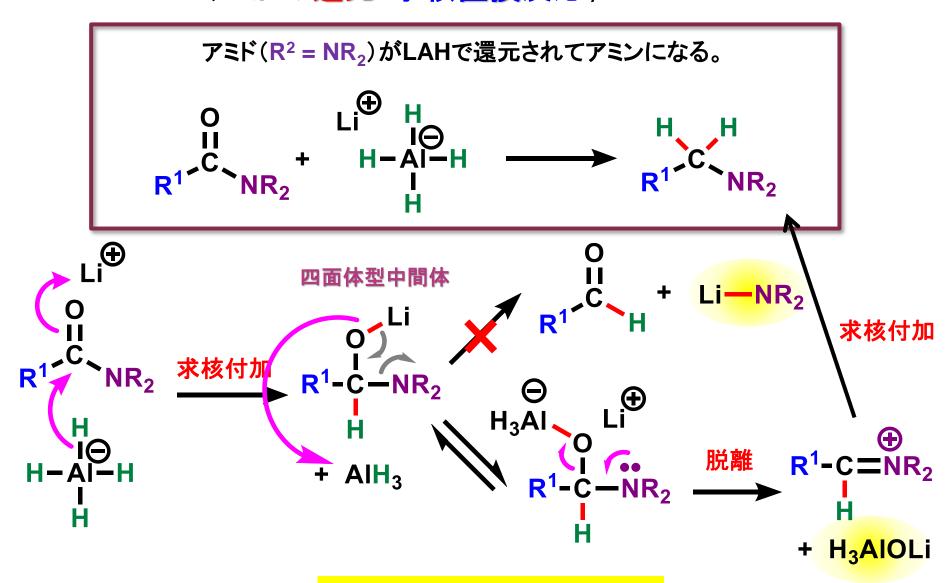


#### 酸塩化物とエステルの還元: 求核置換反応; Nuc = H-



アルミニウムのLewis酸性により、低温でこの 状態で止まっている(アルデヒドが出ていない)。

# アミドの還元: 求核置換反応; Nuc = H-



● R<sub>2</sub>N<sup>-</sup>とRO<sup>-</sup>との安定性の差 p*K*<sub>a</sub>: R<sub>2</sub>NH; ~40, ROH; 16

#### H・以外のこれから出て来る重要Nuc

有機リチウム

R—Li

Grignard反応剤

R—MgX

有機銅

R<sub>2</sub>Cu Li (アート錯体)

シアニド

⊖<sub>CN</sub>

イリド

⊕ ⊖ Ph<sub>3</sub>P−CR<sub>2</sub> エノラート

 $R^1$   $R^3$ 

アミン

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH

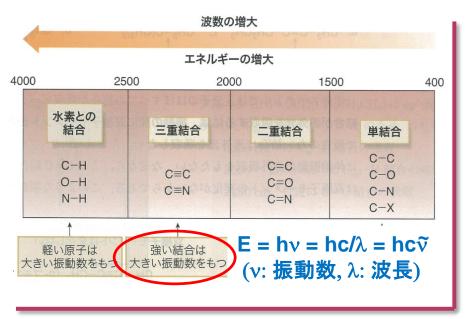
アルコール

ROH

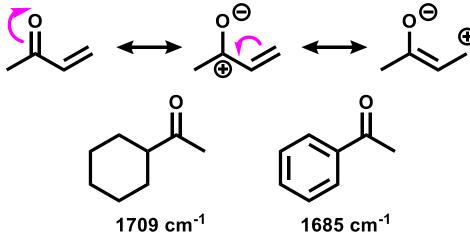
#### スミス21章 アルデヒドとケトン: 求核付加反応

- > 分光学的性質
- ▶合成法
- ▶ 反応 シアノ化、Wittig反応、イミン、エナミン、 アセタール化、逆反応(加水分解)

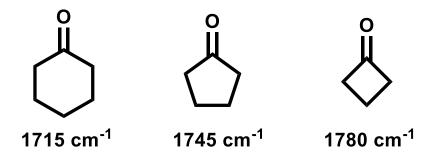
#### アルデヒドとケトンの分光学的性質1:IR



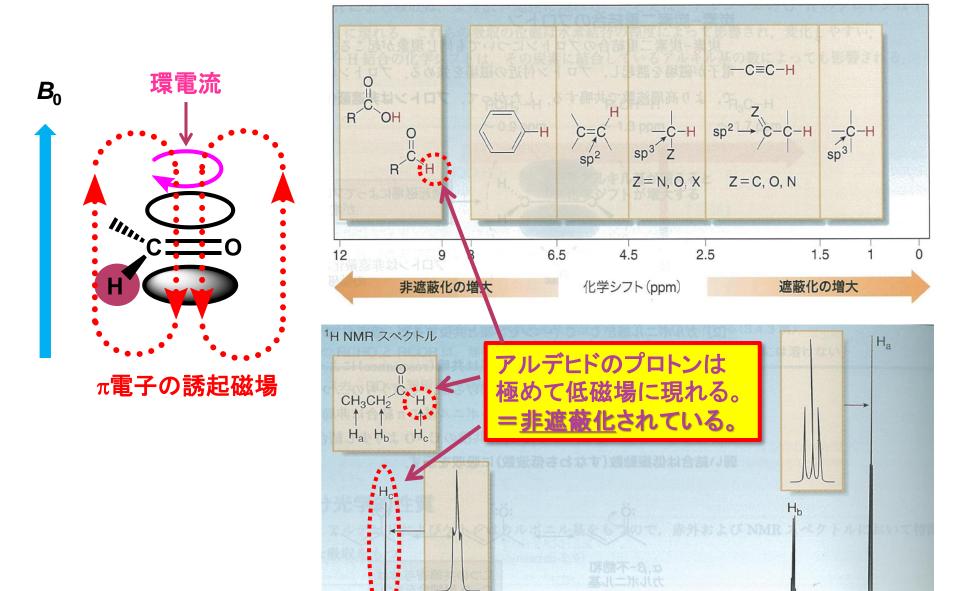
● カルボニル基がC=Cやベンゼン環と共 役すると、吸収が30 cm<sup>-1</sup>ほど低波数側 に移動する。



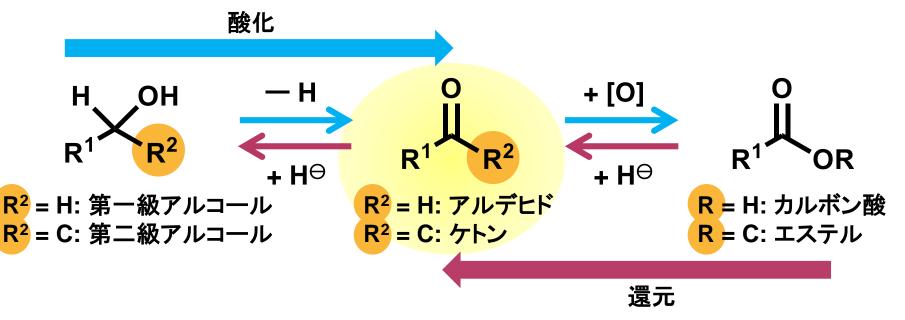
● 環状ケトンのカルボニル吸収は、環の大きさが小さくなり環歪み (ring strain) が大きくなると、高波数側に移動する。



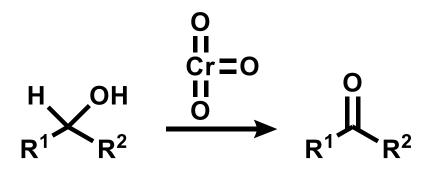
# アルデヒドとケトンの分光学的性質2:NMR



# アルデヒドとケトンの合成法:酸化と還元=官能基変換

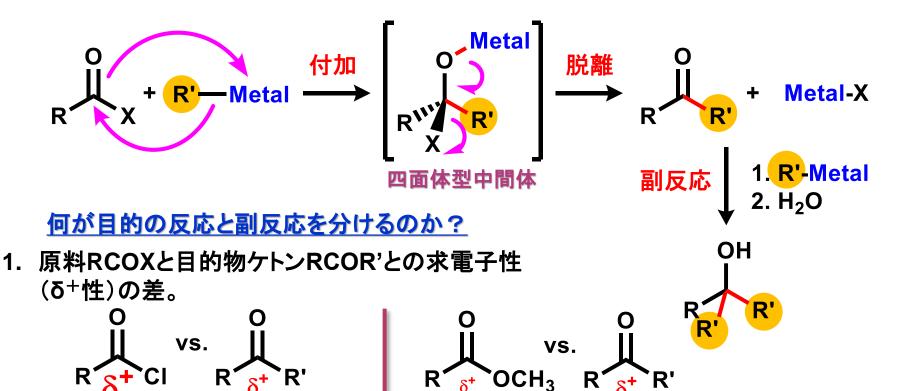


- 第一級アルコールの酸化によりアルデ ヒドが合成できる。
- 第二級アルコールの<u>酸化</u>によりケトン が合成できる。



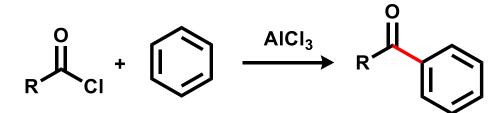
■ エステルの<u>還元</u>によりアルデヒドが合成できる。アルデヒドはエステルより反応性が高いので、過剰還元が起こらない工夫が必要(DIBAL-H)。

## ケトンの合成法: 求核置換反応=炭素骨格構築



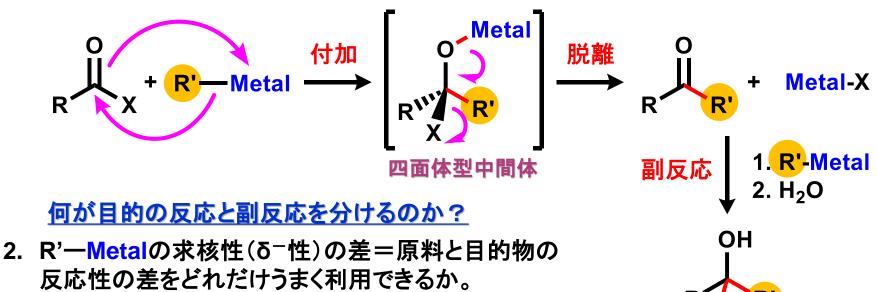
酸塩化物とケトンの求電子性(δ+) の差は十分大きい。 ケトンの求電子性(δ+)はエステルよりも大きい(目的物の方が原料より反応性が高い)。

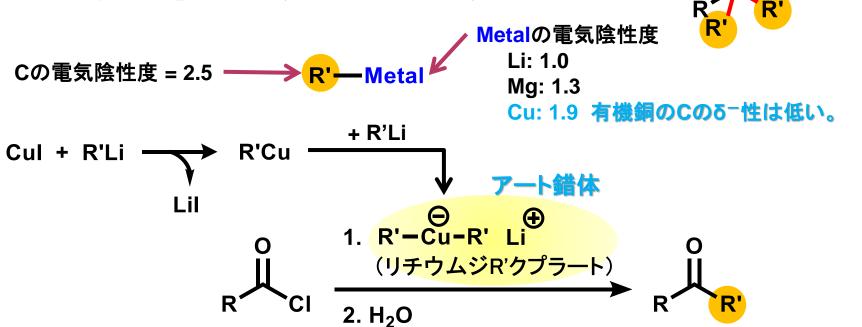
#### フリーデルークラフツ アシル化反応(有機金属ではないが)



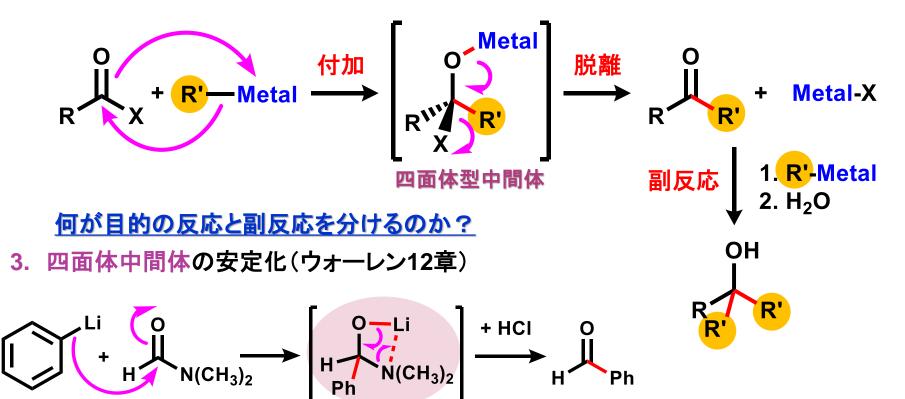
Cf. HCOCIは不安定なのでアルデヒド合成には使えない。

## ケトンの合成法: 求核置換反応=炭素骨格構築



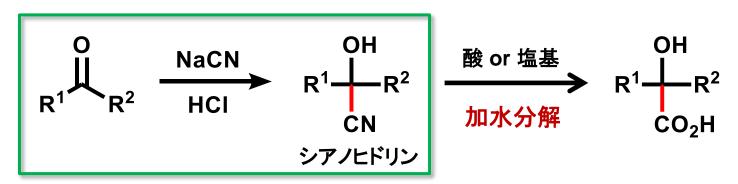


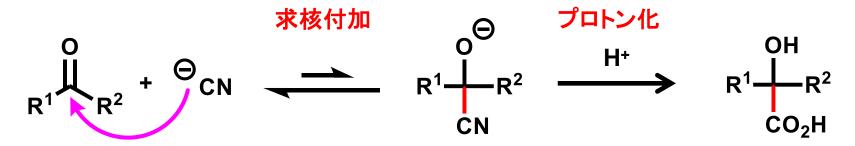
# アルデヒドとケトンの合成法: 求核置換反応=炭素骨格構築



# アルデヒドとケトンの合成法:アルケンのオゾン酸化

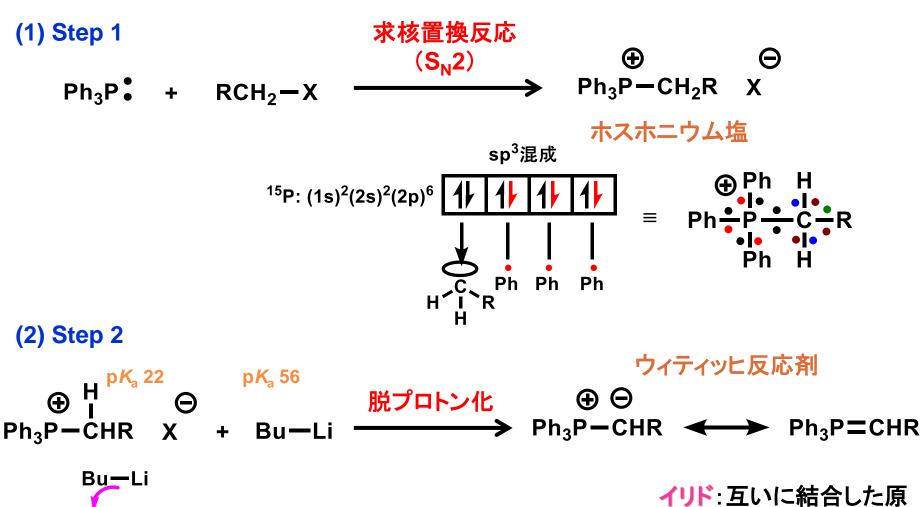
# シアン化物イオンの付加反応





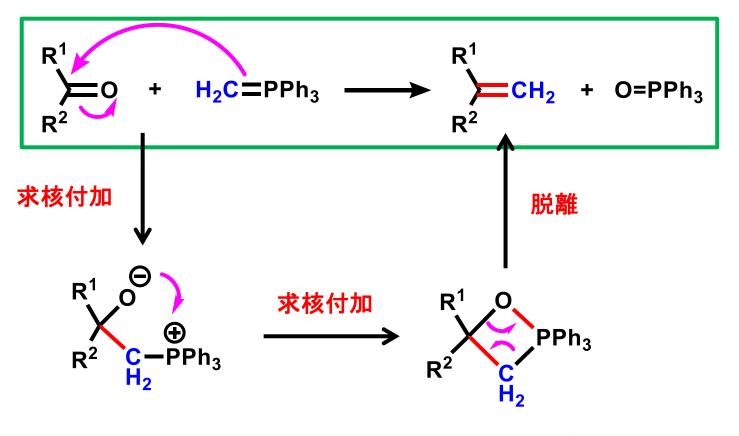
原系と生成系のどちらが安定か?

# Wittig反応剤(リンイリド)



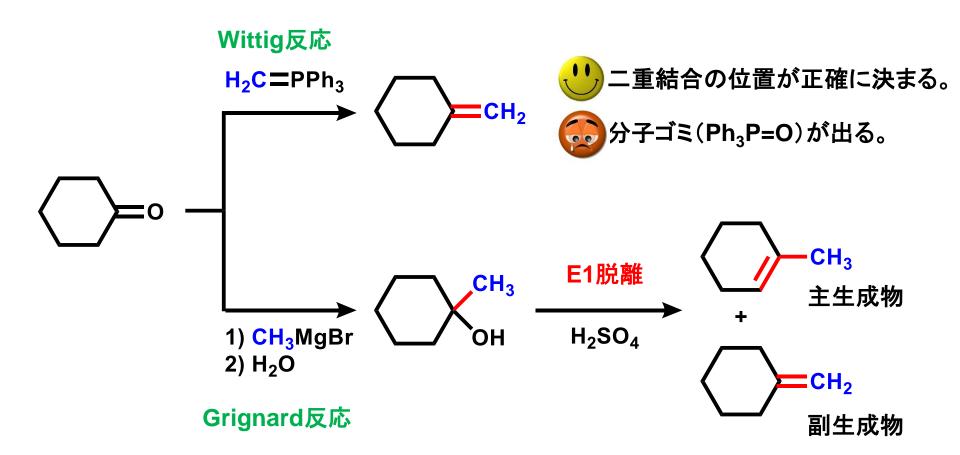
イリド: 互いに結合した原子上に正および負の電荷を持ち、どちらの原子もオクテット則を満たす。

# Wittig反応 カルボニル基→C=C二重結合(1979年Nobel賞)

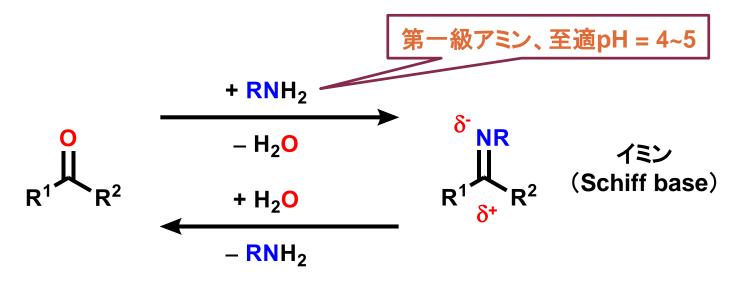


オキサホスフェタン

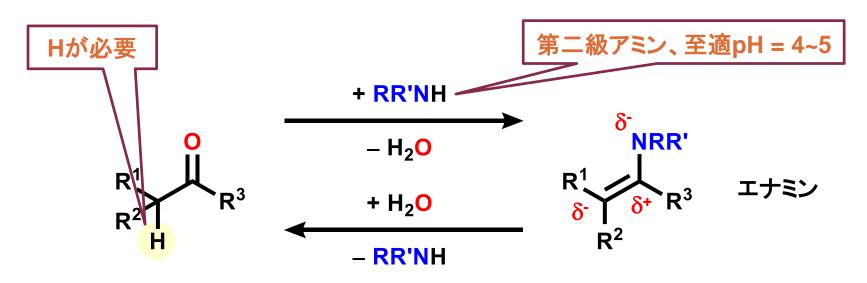
### アルケン合成法の比較



## イミンの生成と加水分解: 求核付加+脱離

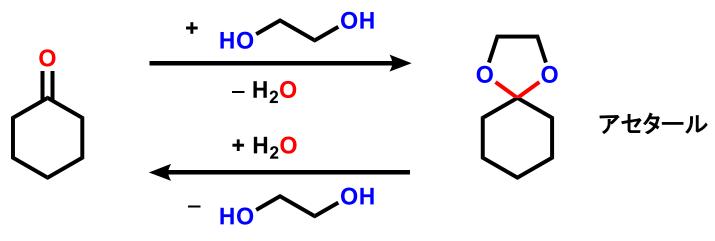


### エナミンの生成と加水分解: 求核付加+脱離

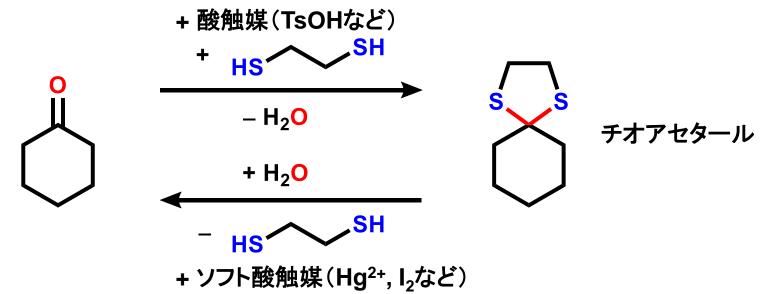


## アセタールの生成と加水分解: 求核付加+脱離





## チオアセタールの生成と加水分解: 求核付加+脱離



# カルボン酸とその誘導体: 求核アシル置換反応 (スミス22章)

- > 分光学的性質
- ▶酸塩化物の合成法
- ▶ 求核アシル置換反応 フィッシャーエステル化、エステルの加水分解 酸無水物の合成と反応、ニトリルの加水分解 アミドの合成、アミドの加水分解

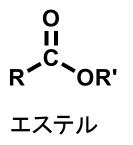
## カルボン酸とその誘導体



カルボン酸

酸塩化物

酸無水物



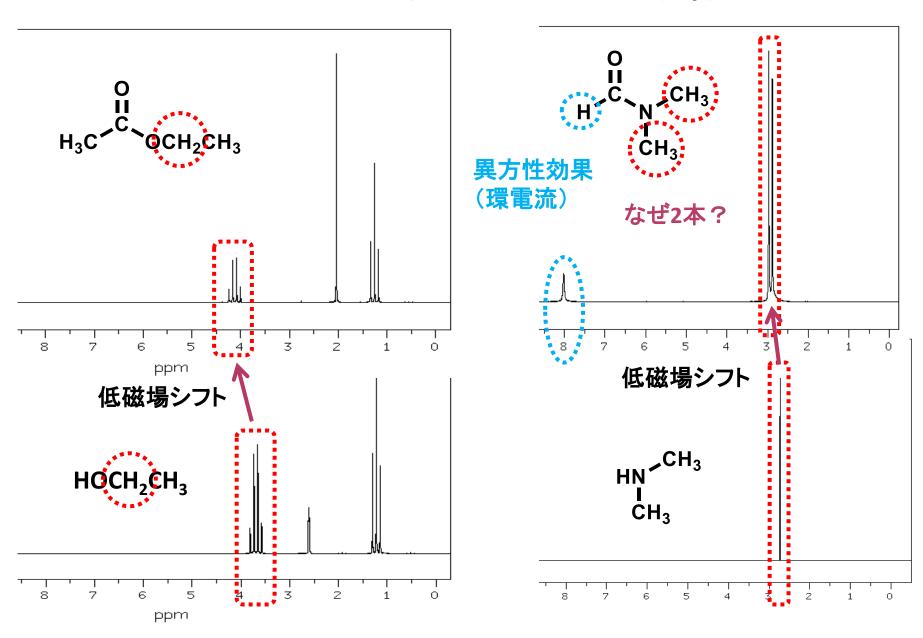
R-C≣N

カルボニル炭素(or ニトリル炭素)の酸化数はすべて+3。

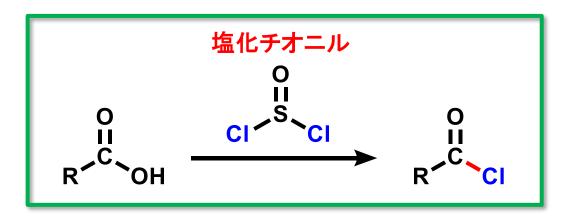
ニトリル

- 命名法は自分で勉強
- IRは既に説明済

## 分光学的性質NMR:アシル化の影響



## カルボン酸から酸塩化物の合成法



$$O_{R}$$
 +  $C_{I}$   $O_{R}$  +  $C_{I}$   $O_{R}$  +  $O_{R}$   $O_{R}$  +  $O_{R}$  +  $O_{R}$   $O_{R}$  +  $O_{R}$   $O_{R}$  +  $O_{R}$  +  $O_{R}$   $O_{R}$  +  $O_{R}$ 

### カルボン酸誘導体の重要反応

1. フィッシャーエステル化:酸触媒によるカルボン酸からエステルの合成

フィッシャーアミド化というものは無い。なぜか?

2. 酸触媒によるエステルの加水分解、塩基によるエステルの加水分解

酸は触媒量でも原理的に良いが、塩基は必ず1当量以上必要。なぜか?

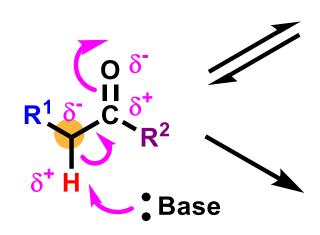
#### 3. 酸や塩基によるアミドの加水分解

## カルボニル化合物のα炭素での置換反応 (スミス23章)

- > エノール、エノラート
- > エナミン
- > 速度論支配、熱力学支配

## カルボニル化合物を求核剤にする:プラスの隣はマイナス

①あまりにδ+が大きいと、 自らδ+を消す=**エノール化** 



②塩基で脱プロトンにより δ+を消す=エノラート化

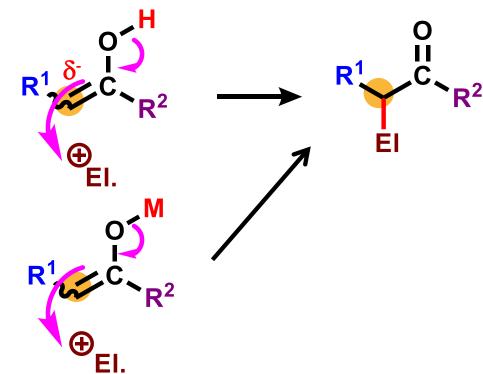


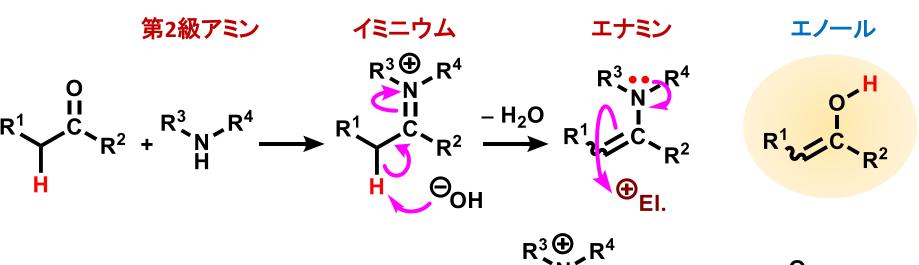
表 23.2 代表的なカルポニル化合物とニトリルの pK. 値

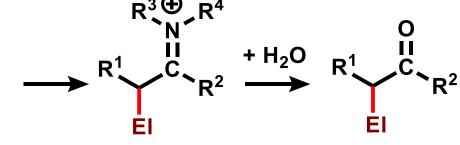
化合物の種類	例	pK <sub>a</sub>	化合物の種類	例	pK <sub>a</sub>
[1] アミド	O CH <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	[6] 1,3 - ジエステル	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O CH <sub>2</sub> C OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	13.3
[2] ニトリル	CH <sub>3</sub> −C≡N	25	[7] 1,3 - ジニトリル	N=C-CH <sub>2</sub> -C=N	11
[3] エステル	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	25	[8] β-ケトエステル	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10.7
[4] ケトン	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	19.2	[9] β-ジケトン	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	9
[5] アルテヒド	0=0	17	。) 计五色显示保持111———	IDA	

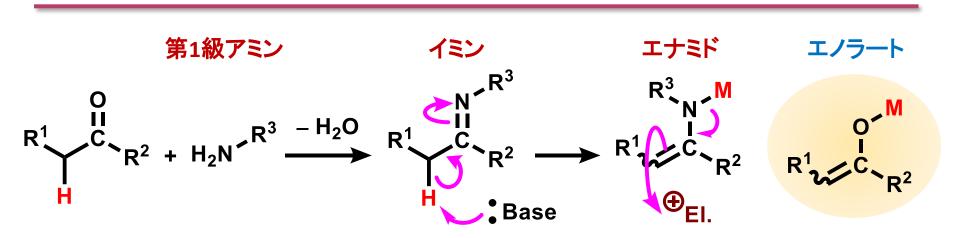
表 23.3 さまざまな塩基によるエノラートの生成 RCOCH<sub>3</sub>(pK<sub>3</sub> ≈ 20) + B: → RCOCH<sub>3</sub> + HB<sup>+</sup>

塩基(B:)	共役酸(HB <sup>+</sup> )	HB <sup>+</sup> Ø pK₂	エノラート(%)	
[1] Na <sup>+-</sup> OH	$H_2O$	15.7	<1% DATE E0	
[2] Na <sup>+−</sup> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH₃CH₂OH	16	<1%	
[3] K <sup>+-</sup> OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(CH₃)₃COH	18	1~10%(カルボニル化合物の 種類により変わる)	
[4] Na <sup>+</sup> H <sup>-</sup>	H <sub>2</sub>	35	100%	
[5] Li <sup>+-</sup> N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	HN[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	40	100%	

## イミン、イミニウムでの類似反応

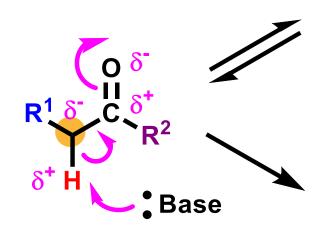






## カルボニル化合物を求核剤にする:プラスの隣はマイナス

①あまりにδ+が大きいと、 自らδ+を消す=**エノール化** 



②塩基で脱プロトンにより δ+を消す=エノラート化

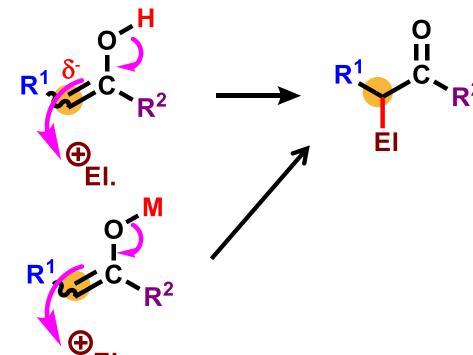


表 23.2 代表的なカルポニル化合物とニトリルの pK. 値

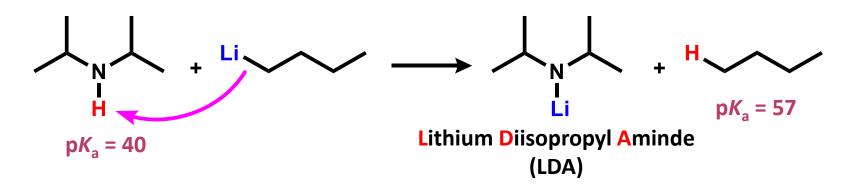
化合物の種類	例	pK <sub>a</sub>	化合物の種類	例	pK <sub>a</sub>
[1] アミド	O       C   C   N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	[6] 1,3-ジエステル	CH3CH2O CH2CH3	13.3
[2] ニトリル	CH <sub>3</sub> -C≡N	25	[7] 1,3 - ジニトリル	N=C-CH <sub>2</sub> -C=N	11
[3] エステル	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	25	[8] β-ケトエステル		10.7
[4] ケトン	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	19.2	[9] β-ジケトン	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	9
[5] アルテヒド	0 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0	17	Juston Parking - I	IDΔ	

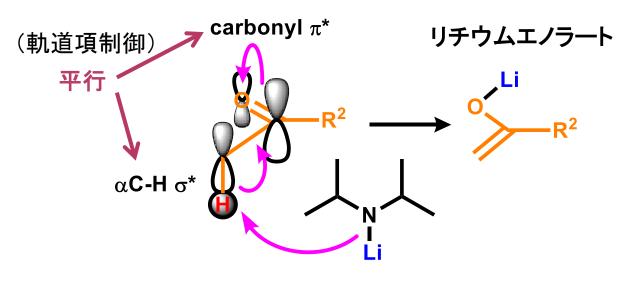
表 23.3 さまざまな塩基によるエノラートの生成 RCOCH<sub>3</sub>(p $K_a \approx 20$ ) + B:  $\rightarrow$  RCOCH<sub>5</sub> + HB<sup>+</sup>

塩基(B:)	共役酸(HB <sup>+</sup> )	HB <sup>+</sup> Ø pK₂	エノラート(%)
[1] Na <sup>+-</sup> OH	H₂O	15.7	<1%
[2] Na <sup>+−</sup> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	16	<1%
[3] K <sup>+-</sup> OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(CH₃)₃COH	18	1~10%(カルボニル化合物の 種類により変わる)
[4] Na <sup>+</sup> H <sup>-</sup>	H <sub>2</sub>	35	100%
[5] Li <sup>+-</sup> N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	HN[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	40	100%

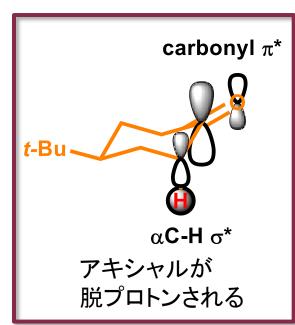
## Base = LDAによる脱プロトン

エネルギーレベルの低いカルボニルπ\*に隣(α位)のC-H結合から電子を入れる。

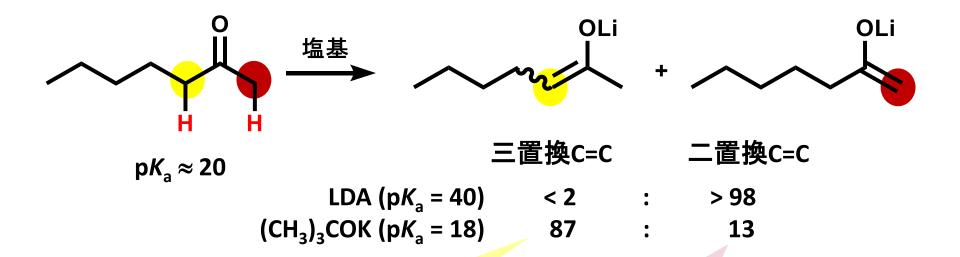








### 速度論支配エノラート vs. 熱力学支配エノラート



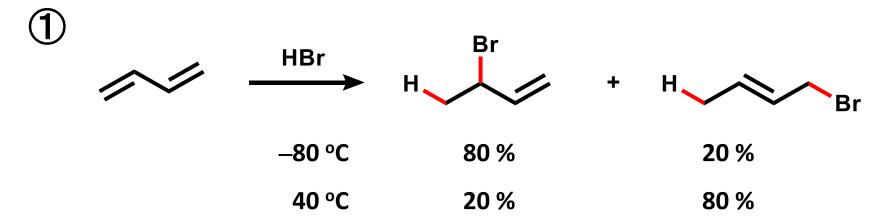
### 熱力学支配エノラート

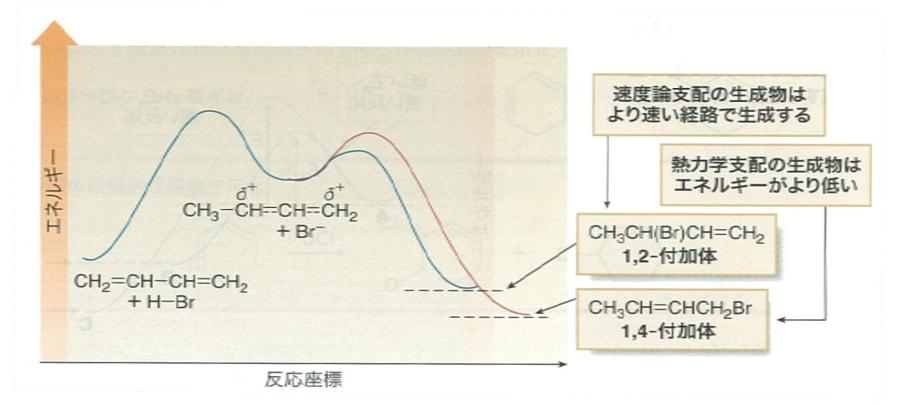
- より置換基が多く、安定(超共役)
- 原系と生成系の平衡が動く条件: プロトン性溶媒、室温、など

### 速度論支配エノラート

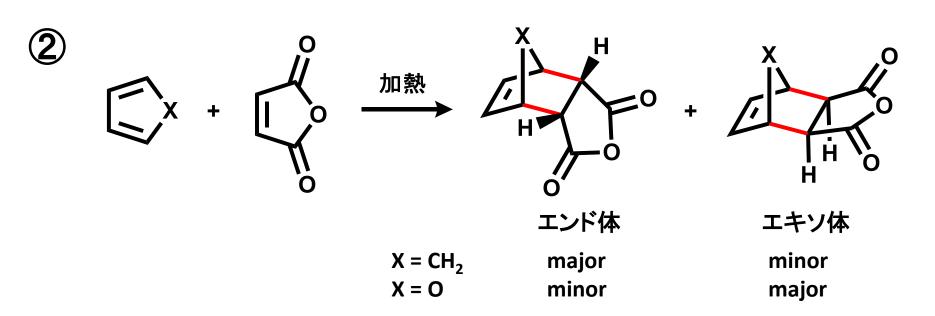
- より置換基が少なく、より速く生成
- 活性化エネルギーが小さい経路:
  低温、立体的に大きな強塩基

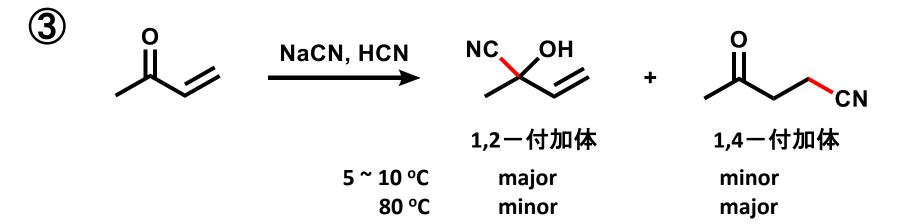
## 速度論支配 vs. 熱力学支配





## 速度論支配 vs. 熱力学支配



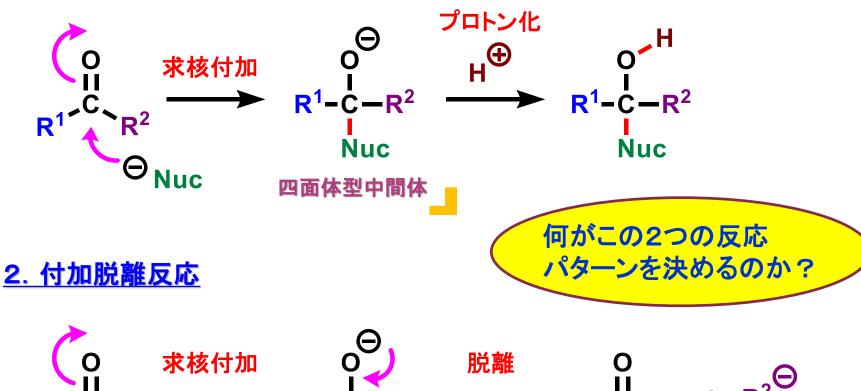


## スミス24章 カルボニル縮合反応 23章 置換反応

- ▶ 付加反応: アルドール反応、イス型6員環遷移状態 マイケル反応、ロビンソン環化
- ▶ 付加脱離反応: クライゼン反応、ディークマン反応 ポリケチド生合成
- > α炭素でのハロゲン化反応、アルキル化反応

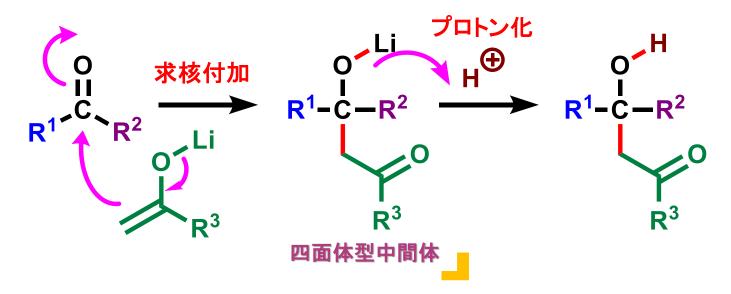
## 2種類の反応パターン(復習)

### 1. 求核付加反応

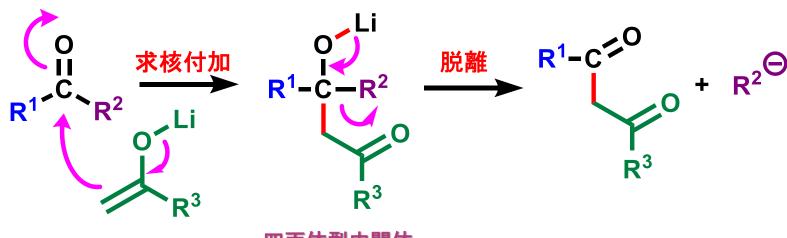


### 2種類の反応パターン

### 1. エノラートの求核付加反応=アルドール反応

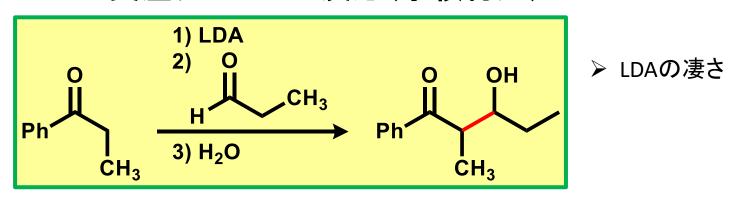


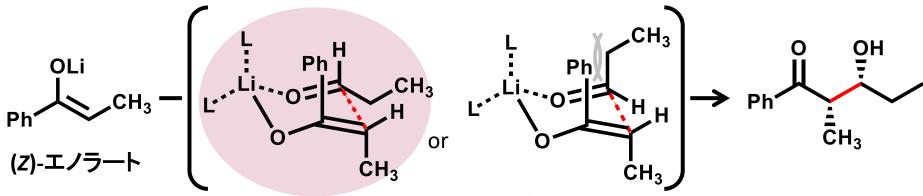
### <u>2. エノラートの付加脱離反応=クライゼン反応</u>



四面体型中間体

## 交差アルドール反応(求核付加)





#### イス型6員環遷移状態

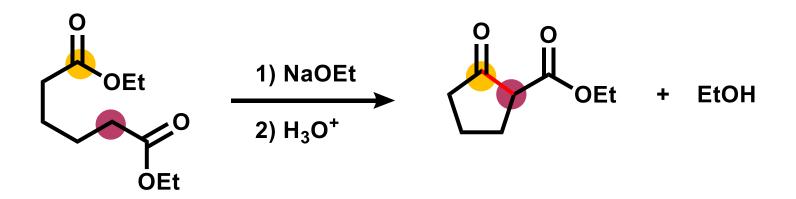
$$\begin{array}{c} \mathsf{CH}_3 \\ \mathsf{E})\text{-}\mathcal{I}/\overline{\partial} \mathsf{-}\mathsf{F} \end{array}$$

## ロビンソン環化反応(求核付加) NaOEt コレステロール **EtOH** EtO-Na p*K*<sub>a</sub> 16 pK<sub>a</sub> 9 H **EtOH** NaO Michael反応 p*K*<sub>a</sub> 19 分子内 アルドール反応 **Ö**Na Йa EtO-Na

## クライゼン反応(求核付加脱離)

2 
$$OCH_3$$
 1) NaOCH<sub>3</sub>  $OCH_3$   $OCH_3$  + CH<sub>3</sub>OH  $OCH_3$  + CH<sub>3</sub>OH  $OCH_3$  +  $OCH_3$  +

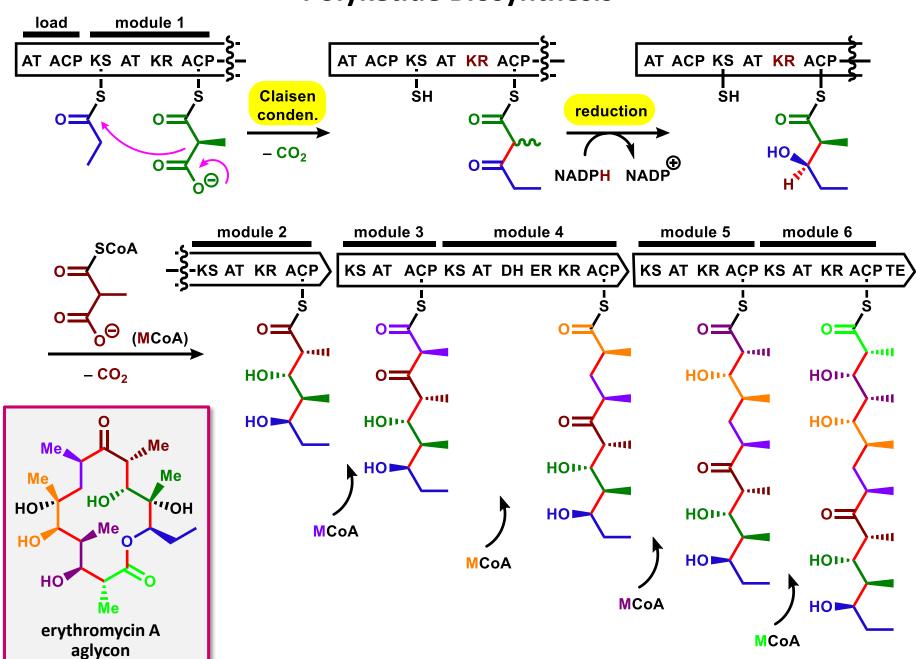
## ディークマン反応(=分子内クライゼン反応)



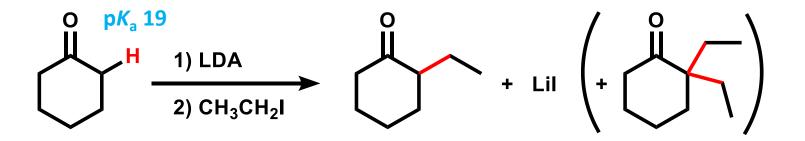
### 1,3-Polyols as a Privileged Drug Structure

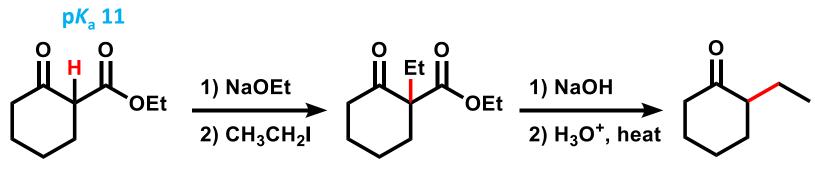
- ✓ ca. 20% of top-selling small molecule drugs
- √ x5 times higher hit-ratio than average

### **Polyketide Biosynthesis**



## アルキル化反応





加水分解一脱炭酸

### ハロゲン化反応

▶ 酸性条件下=エノールを介する、モノハロゲン化で止まる

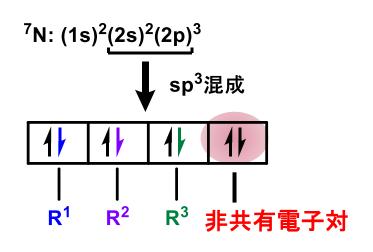
▶ 塩基性条件下=エノラートを介する、ハロゲン化が複数進行する

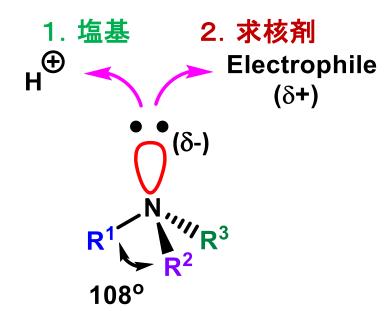
ヨードホルム反応(メチルケトンの検出)

### スミス25章 アミン

- ≻アミンの性質
- ▶ 合成: 求核置換反応、窒素を含む他の官能基の還元、 還元的アミノ化
- ▶ 脱離基としてのアミン:ホフマン脱離、ジアゾニウム塩

## アミンの性質

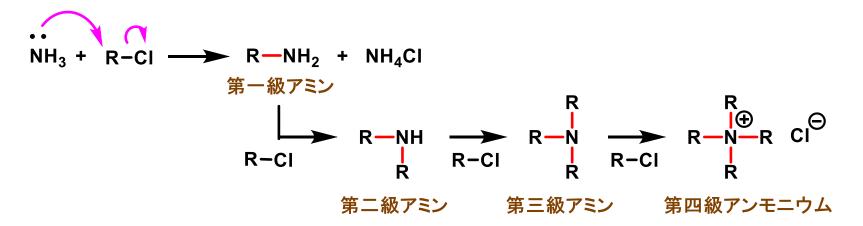




	化合物		共役酸のpKa
アンモニ (sp3)	NH <sub>3</sub>	- Marian	9.3
脂肪族	NH	tazkorol Posta	11.1
アミン	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	超共役	11.1
(sp3)	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N		11.0
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		10.8
芳香族	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	me gar, wate	5.3
アミン	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	共鳴	5.1
(sp2)	$C_6H_5NH_2$	<b>/\</b> 0	4.6
(Sp2)	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>		1.0
芳香族 ヘテロ環ア	₹ N	共鳴 s性	5.3
(sp2)	NH	$(4n + 2)\pi$	0.4
アミド (sp2)	RCONH₂	共鳴	-1

### アミンの合成1: 求核置換反応

### 1. 直接的求核置換 ← 混合物が生じやすいので、あまり有用な方法では無い



### 2. Gabriel第一級アミン合成

## アミンの合成2:

### 窒素を含む他の官能基の還元

### 1. ニトロ基の還元

$$R \xrightarrow{\bigoplus} O \qquad Fe, HCI \longrightarrow \qquad R-NH_2$$

### 2. ニトリルの還元

$$R-C \equiv N \qquad \xrightarrow{\text{LiAIH}_4} \qquad R-C-NH_2$$

## 3. アミドの還元

# アミンの合成3: 還元的アミノ化

### Hofmann脱離: 第四級アンモニウムの脱離



E2脱離反応の

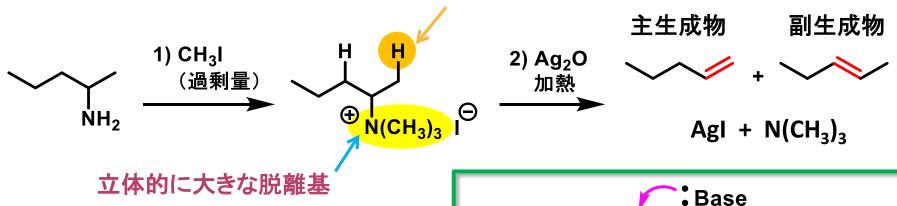
<u>立体電子的要請:</u>

C-HとC-Xが

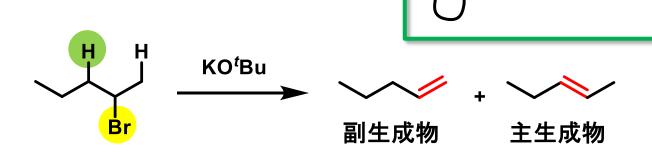
アンチペリプラナ-

スミス8章

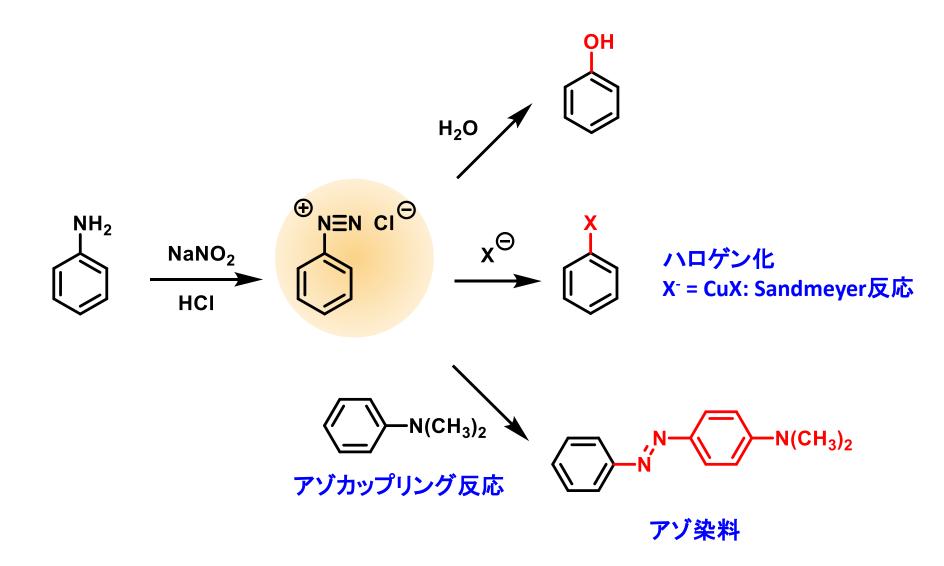
Cully



Saytzeff則:脱離反応により置換基の多い アルケンが優先的に生成する (生成物の安定性が遷移状態に反映)



## ジアゾニウム塩: 芳香族求電子置換反応



### 有機化学Ⅳ キーワード

### 1. 求電子剤( $\delta$ +)としてのカルボニル化合物

- ◆ 電気陰性度、共鳴、超共役、赤外分光法、A-value、NMR、環電流効果
- ◆ 求核付加、付加脱離、四面体中間体、pKa、脱離能
- ◆ 酸化、還元、酸化数、アート錯体
- ◆ Friedel—Craftsアシル化、オゾン酸化、リンイリド、Wittig反応、イミン、エナミン、アセタール、チオアセタール、酸塩化物、Fischerエステル化、加水分解

### 2. 求核剤(δ-)としてのカルボニル化合物

- ◆ エノール、エノラート、LDA、脱プロトン、速度論支配と熱力学支配
- ◆ アルドール反応、イス型6員環遷移状態、Michael反応、Robinson環化、Claisen反応、 Dieckmann反応、ポリケチド生合成、アルキル化反応、脱炭酸、ハロゲン化反応、 ヨードホルム反応

### 3. アミン

- ◆ 求核置換反応、Gabrielアミン合成、Hofmann脱離、Saytzeff則、E2脱離、アンチペリプラナー、E1脱離、β脱離、(S<sub>N</sub>2反応、背面攻撃、立体反転、SN1反応、ラセミ化)
- ◆ ジアゾニウム塩: 芳香族求電子置換反応、Sandmeyer反応、アゾカップリング

### 結語

理想とする教育とは、子供たちが持っている創造性(Creativity)と創作力 (Inventiveness)を伸ばし、自由社会で機能する市民となって、仕事や人生においても創造的で創作的であり、独立した存在になるように手助けすることです。こういう教育だけが、進んだ経済と言うものを生み出すことができる。

MITのような世界的に優れたエンジニアリングとサイエンスの大学では、 授業に出てノートをとり、それを試験で再確認するようなことは一切期待 されていない。むしろ、例えば教授の言っていることに見事に挑戦できる こと、あるいは他の人たちと協力して独立の創造的な仕事をすることが 期待されている。本当に重大な仕事は、たいてい他の人との協力のもと に行われるからです。

吉成真由美「知の逆転」チョムスキーの言葉