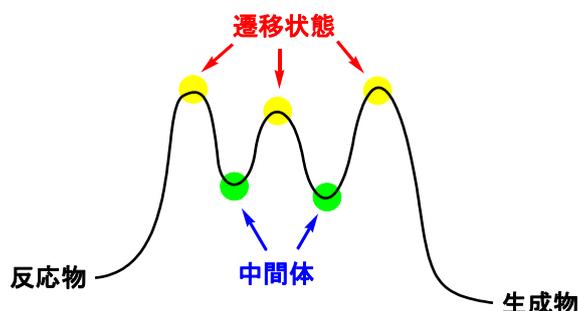


## 鎖状立体制御概論

ここでは鎖状立体制御の考え方の基本をざっくりとまとめておきます。有機化学では「考え方の習得」は「図を書いて他人に説明できる」ことを意味しますので、**図を何回も書くことが習得の近道**となります。「習得」はつまるところ「体得」です。有機化学が「好き」なだけではなく「上達する」ことや「研究できるようになる」ためには、遷移状態の考え方を体得しなければなりません。これ無しでは、いつまでたっても空論を語ることしかできなくなってしまいます。

### 遷移状態を制する者が反応を制する

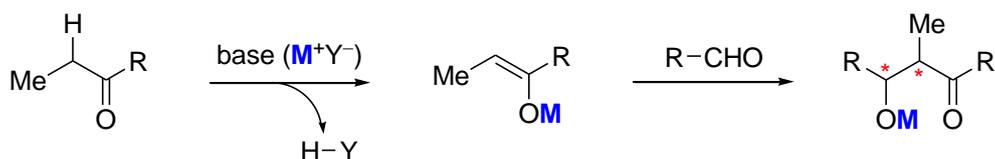
化学反応において最も重要となるのが**遷移状態**です。想定される遷移状態をとれるか否かが、その反応の可否を握っています。その反応において  $n$  個の中間体が存在するときは  $n+1$  個の遷移状態が存在します。このうちの一つでも遷移状態がとれない場合、その反応は成立しません。



鎖状立体制御反応においても同様です。特に鎖状立体制御では、遷移状態のエネルギーの低い経路を経てできる立体化学が主生成物の立体化学となること（いわゆる**速度論支配**）がほとんどですから、遷移状態を書けることが議論に必須となります。

### アルドール反応における立体制御

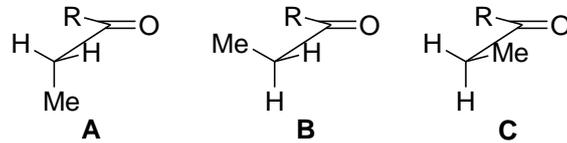
よく使われる立体制御反応としてアルドール反応を例に、立体制御について論じましょう。ここで認識しなければならないのは**アルドール反応が二段階の反応である**ということです。



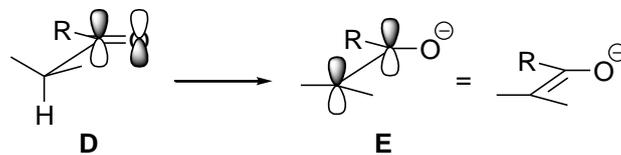
すなわち、**エノラートの発生とアルデヒドへの付加**の二つに分けて考えなければなりません。すなわち、立体選択的アルドール反応においてはこの両方の反応において立体制御を達成しなければなりません（エノラートの発生では *EZ* の制御）。立体制御が不慣れな人は、これを聞いただけでさぞかし大変に思うかもしれませんが、そんなことはありません。一つ一つ書いていけばいいのです。覚える必要はありません。あくまでも**書いて体得すること**を目指します。それぞれの段階について、簡単に説明しましょう。

## エノラートの立体選択的発生

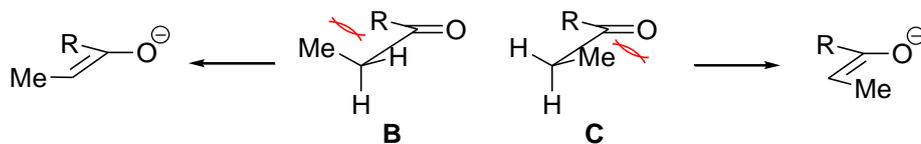
まずエノラートの発生についてですが、これは主に立体反発を考えればいいです。ここで鍵となるのが軌道の形（方向）です。それでは、下のコンフォメーション A から C のうち、プロトンが引き抜かれるものはどれでしょうか？



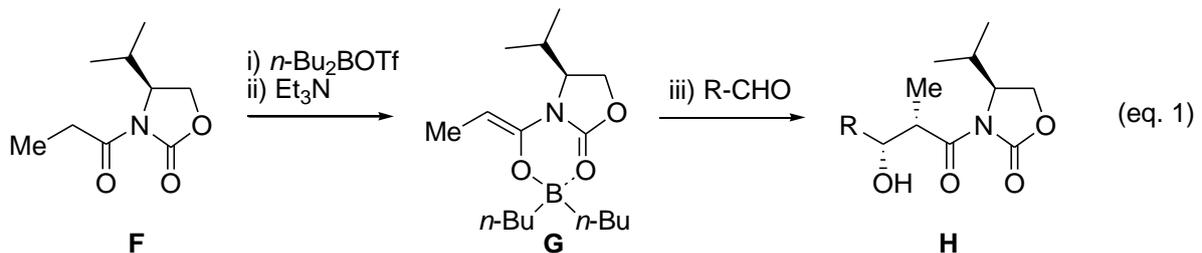
答えは B と C です。A はプロトンを引き抜きにくい形になっています。すなわち、カルボニルの  $\pi^*$  軌道と C-H の軌道が重なり合うコンフォメーションで H が引き抜かれやすく、この部分がエノラートの二重結合部分となります。



そうするとコンフォメーション B と C を比べてどちらが有利かということが、生成するエノラートの立体化学 (*E* or *Z*) に反映されます。

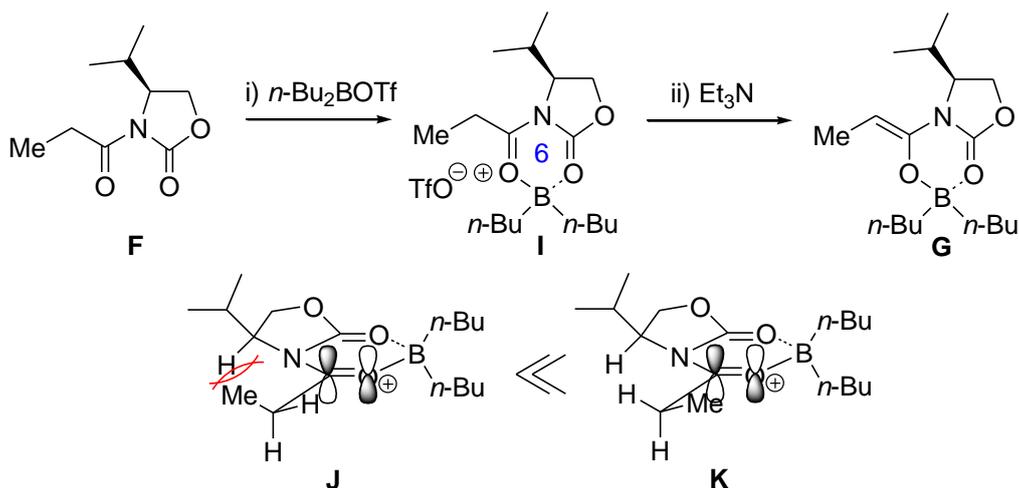


例として、Evans aldol 反応 (eq. 1) で見てみましょう。Evans aldol 反応は立体選択性が高いことで知られていますが、これは、エノラートの発生とアルデヒドへの付加の両方が立体選択性の高い反応であるためです。Evans aldol 反応には立体制御のエッセンスが詰まっていますので、必ず習得するようにしましょう。自分の実験に取り入れられるものがいくつもあることでしょう。



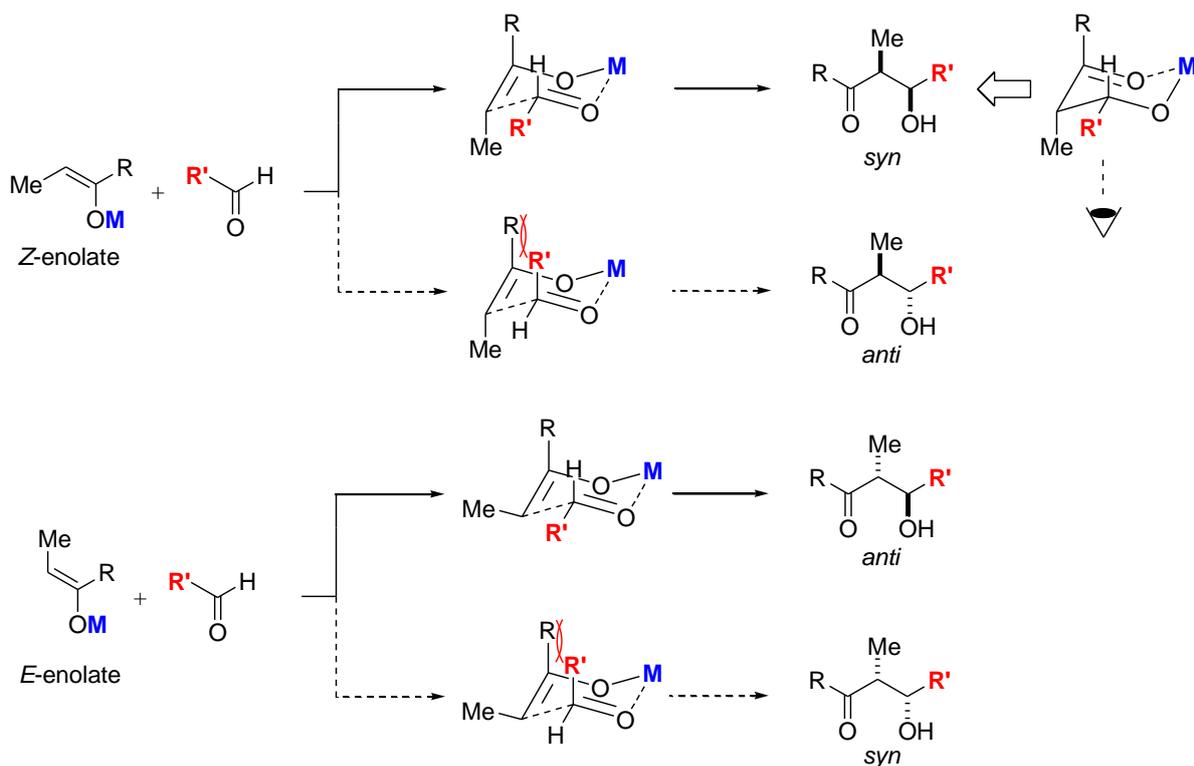
まずはエノラート G の発生について見てみましょう。この反応ではまず、出発物のイミン F と  $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$  を混ぜることから始まります(次ページ上図)。これによって 6 員環錯体 I が生成します。ここではホウ素のリガンドの一つを OTf とすることによって、イミドと混ぜるだけでホウ素が 2 つの酸素と結合を作ることができるようになっているところが見どころです(ホウ素が使われた理由は後述)。5 員環と 6 員環が連なった部分はとてもがっちりとした構造となっています。ここで I の側鎖のエチル基のコンフォメーションを考えてみますと (J と K)、J では末端の Me 基と 5 員環と立体反発が大きいため、コンフォメーション K の方が圧倒的に有利となります。このあたりは実際に

分子模型を組んで手で確かめてみることを勧めます。コンフォメーション **K** ではカルボニルと垂直方向に出たプロトン（カルボニルの $\pi^*$ 軌道と重なり合う C-H のプロトン）へは5員環の置換基の影響を受けずに塩基（ $\text{Et}_3\text{N}$ ）が接近できますので、これが引き抜かれてエノラート **G** となります。すなわち、*Z*-エノラートとなります。この変換だけでも学ぶべきポイントがいくつもあります。ざっと挙げると、①6員環錯体を作ってコンフォメーションを固定させる、②自由回転ができる側鎖に圧倒的に有利なコンフォメーションを発生させる、③カルボニルと垂直方向に出たプロトンを引き抜いてエノラートを発生させる際に有利なコンフォメーションを反映したエノラートとなる、です。



## 六員環遷移状態

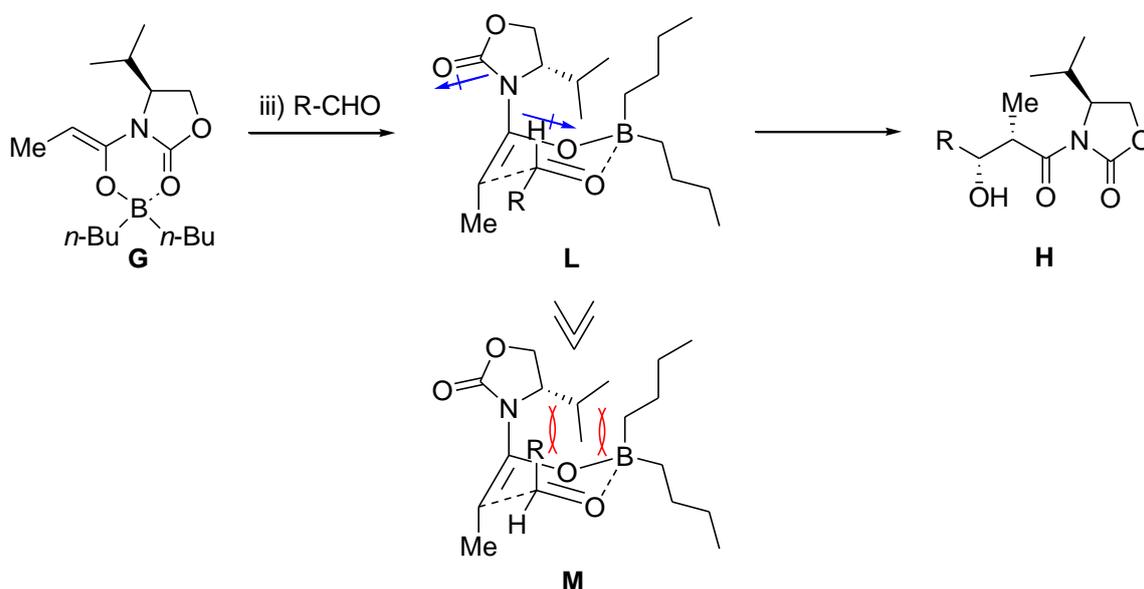
次にアルデヒドへの付加の段階を論じましょう。初学者には難しく思われがちですが、使い慣れてくるとまず考えるのが六員環遷移状態です。立体制御で頻繁に登場する、高い選択性を得る際の仕掛けとなる強い味方です。



前ページの図は *Z*-エノラートおよび *E*-エノラートから導かれる遷移状態と生成物を表したものです。どちらもいす型遷移状態と考えます。いす型六員環の上にエノラートと金属、アルデヒドを並べるのですが、書き方としてはまず金属を右端に書きそれにエノラートとアルデヒドの酸素を結びつけます。すると必然的にエノラートとアルデヒドの反応点が向かい合います。これは金属にアルデヒドが配位することによって①アルデヒドが金属に活性化される（カルボニル炭素の $\delta+$ が大きくなる）、②金属がアルデヒドの配位を受けることによって（酸素から電子を与えられることによって）エノラートの電子密度が豊富になる（すなわち活性化される）、という2つの活性化を表しています。さて、このいす型六員環遷移状態ではアルデヒドの置換基  $R'$  がエカトリアルになったものがエネルギーの低い遷移状態となります。アキシアルに  $R'$  が来るとエノラートの置換基  $R$  との立体反発が生じるためです。これらの考えを合わせて *Z*-エノラートおよび *E*-エノラートから遷移状態を書くと同ページの図のようになります。よって *Z*-エノラートからは *syn* 体が、*E*-エノラートからは *anti* 体が主生成物として得られます。この図で生成物は、前ページ図右端のように遷移状態を経たいす型の生成物を下側から見たものを書いていますが、六員環の下側に出ている置換基を手前に、上側に出ている置換基を奥側書いています。このいす型六員環遷移状態も何回も書いて体得することです。この遷移状態をとる反応は頻繁に見かけるでしょうから、見るたびに書いて確かめることです。書くたびに上達が見られるはずです。

さてこの六員環遷移状態についても Evans aldol 反応で見してみましょう。この反応も六員環遷移状態をとりますが、ホウ素を使った意味がよく出ています。

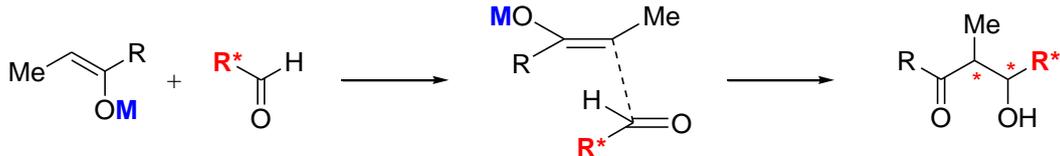
- ①ホウ素は小さい元素なので C-B 結合および O-B 結合は短い。したがって六員環がコンパクトなものになり、1,3-反発（アキシアル-アキシアル反発）が大きくなる（遷移状態 L と M の比較）。
- ②ホウ素が4つしか配位を許さない四面体なので、C-B 結合が2つあるとアルデヒドとエノラートの両方を活性化するためには *n*-Bu 基以外の配位座でエノラートとアルデヒドの酸素と組むしかない。よってエノラート G のキレーションを解かなければならない。
- ③エノラート G のキレーションを解いた瞬間に双極子モーメントを緩和するためにエノラートの C-O と不斉補助基の C-O が反対方向を向く（遷移状態 L）。これによって不斉補助基がアルデヒドの接近の方向を決める。



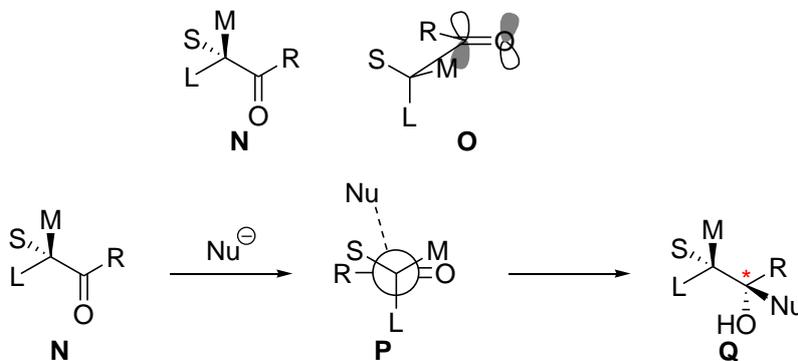
この反応は六員環遷移状態ということに併せて、いす型の特徴と用いる元素の特徴をうまく組み合わせられており、六員環遷移状態を使って反応を考える上で大いに参考になります。

### 鎖状遷移状態

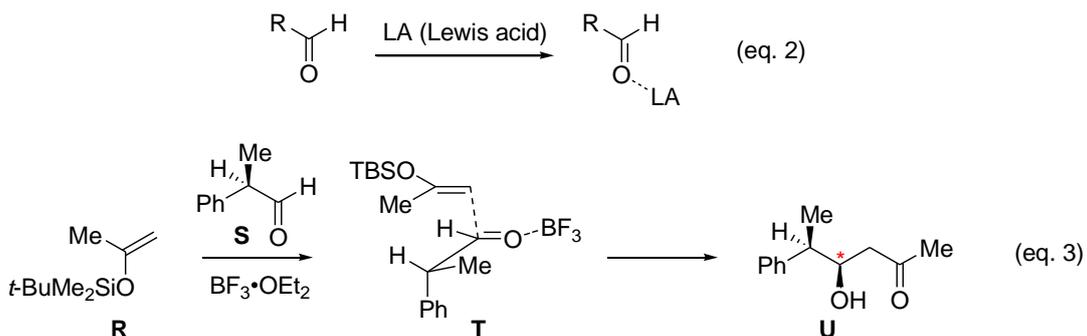
アルドール反応や有機金属とカルボニルとの反応は、その種類や条件によって六員環遷移状態以外の遷移状態をとることが知られています。それが環を組まない鎖状遷移状態 (open chain transition state) と呼ばれるものです。下図のように、エノラートがアキラル (不斉炭素を持たない) でもアルデヒドの方が不斉炭素を持てば、それが反応の立体選択性に影響を及ぼします。



ここでは鎖状遷移状態の代表的な立体制御として Felkin-Ahn model を論じましょう。これはカルボニルの $\alpha$ 位に不斉炭素が存在した場合にどのような遷移状態をとるかを表したものです。例として下図の化合物 N ( $\alpha$ 位に付いている置換基で S:小, M:中, L:大) について考えましょう。この化合物の安定な配座の一つとして O が挙げられます。最大置換基 L は立体障害を避けるためと電子豊富な C-C 結合の軌道とカルボニルの $\pi^*$ 軌道とが重なり合うよう、垂直方向を向く。 $\pi^*$ 軌道は軌道が若干外側を向いており、これを狙って求核剤 (Nu) がカルボニルの置換基をかすめるような方向から接近してくる (遷移状態 P)。求核剤 Nu と置換基の立体反発を軽減するため、置換基 S が Nu の方向に向けた時に反応が起こるのがもっとも遷移状態のエネルギーが低い。したがって、置換基の立体化学が新しい不斉炭素の構築に影響することになります。遷移状態 P が Felkin-Ahn model です。

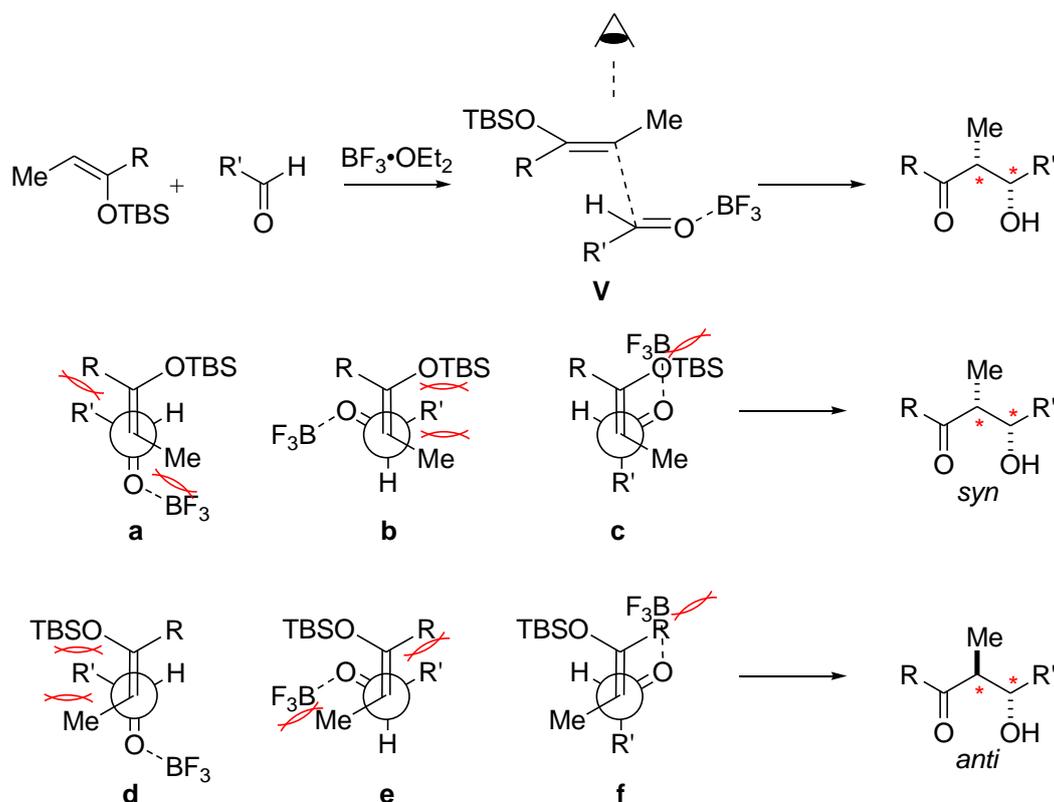


実際の例を見てみましょう (eq. 3)。まずアルデヒドとルイス酸を混ぜると、アルデヒドの酸素がルイス酸に配位します (eq. 2)。この時、立体障害を避けるために水素とルイス酸が *cis* になります。

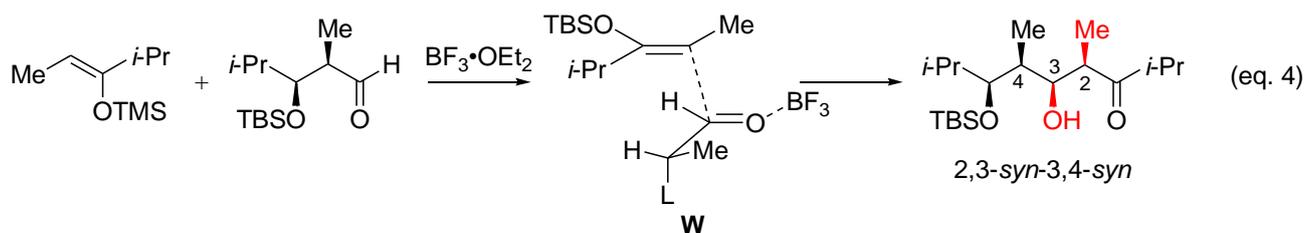


これと前ページ図の遷移状態 P を合わせて考えると、(eq. 3) の反応、すなわちシリルエノールエーテル R とアルデヒド S の反応は、遷移状態 T を経て化合物 U を主生成物として与えます（選択性 10:1）。

次に三置換エノラートの反応について考えてみましょう（下図）。この場合、新たに2つの不斉炭素ができる（生成物のカルボニルのα位に新しい不斉炭素ができる）ので、エノラートが重なる際の向きについても考えなければならない。遷移状態 V を上から見た Newman 投影図が遷移状態 a となります。これを含めてエノラートとアルデヒドが staggered に重なり合う状態をすべて洗い出すと、遷移状態の候補として a~f の6種類を評価することになります。ここで遷移状態 b は a のアルデヒドを 120° 回転させたもの、c はさらにアルデヒドを 120° 回転させたものです。遷移状態 d はエノラートをひっくりかえしたもの（すなわちエノラートの反応面が異なるもの）、e および f は d からアルデヒドを回転させたものです。上段 a~c からは *syn* 体が、下段 d~f からは *anti* 体が生成します。これらすべての立体反発を評価して、立体反発の少ないもの（すなわちエネルギーの低い遷移状態）を選びます。例えば、c や f は BF<sub>3</sub> の立体反発がかなり大きいでしょうから、これら2つは候補から除外されます。残りの遷移状態を評価する際には、アルデヒドが求核攻撃を受ける角度を考慮に入れると、a、b、d、f のアルデヒドがカルボニル酸素の方向に少しずれることとなります。そうすると、a における R と R'、Me と BF<sub>3</sub> の立体反発は軽減されます。一方、d の Me と R'、b と e の R' の立体反発は増強されるので、これらは候補から外れることとなります。従って、この反応は遷移状態 a をとって *syn* 体を優先的に与えることが予想されます。これは実験結果と一致します。



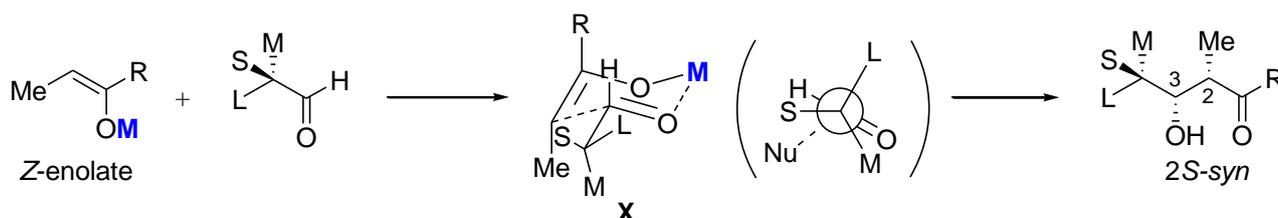
それでは、鎖状遷移状態の実例として三置換エノラートと光学活性アルデヒドの反応例を見てみましょう（次ページ eq. 4）。ここでは、Felkin-Ahn model と Newman 投影図の両方を考えることとなります。



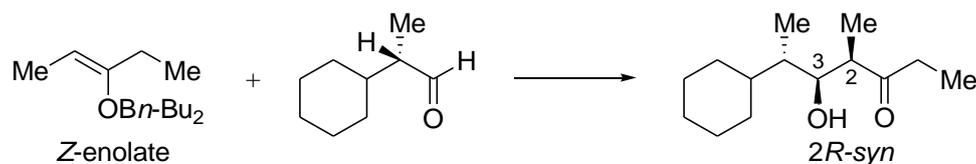
出発物質は Z-エノラートなので前述と同様の考え方 (Newman 投影図) によって前ページ a の重なり方となります。また、アルデヒドのどちらの面から攻撃するかは Felkin-Ahn model によって考え、ここでの反応物のアルデヒドは 2 ページ前のアルデヒド N と同じ立体化学を持つので、同様の Felkin-Ahn model を考えます。これら 2 つを組み合わせた遷移状態が上図 (eq. 4) 中の W です。実際の実験でも、この遷移状態から予想される 2,3-syn-3,4-syn 体を主生成物として与えます。

### キラルなアルデヒドを用いた六員環遷移状態

それではキラルなアルデヒドが六員環遷移状態をとるときはどうか。いす型六員環遷移状態に Felkin-Ahn model を組み合わせればよいのでしょうか？その場合、以下のような生成物が予想されます。

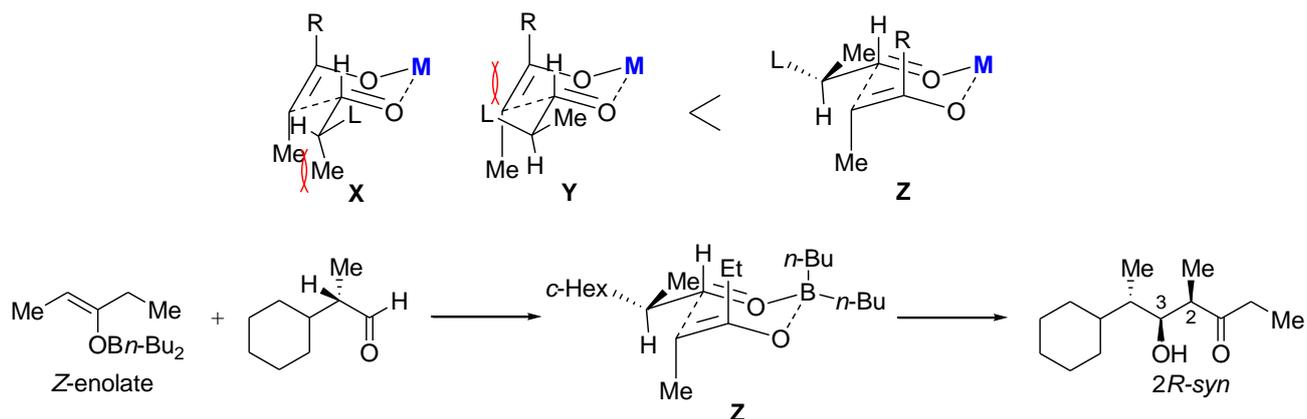


しかし、実際は次のような結果になります。上と同じ立体化学のアルデヒドとホウ素エノラートを用いて反応を行ったところ、2 位と 3 位の立体化学が予想と異なる化合物が主生成物として得られました。すなわち、anti-Felkin product (2R-syn 体) が主生成物となります (anti-Felkin : Felkin = 86:14)。



なぜ予想と異なる結果となったのでしょうか。これは、六員環遷移状態を考える際に鍵となる 1,3-反発について六員環の外側でも検証することによって説明できます (次ページ上図)。すなわち、予想に用いた遷移状態モデル X を見てみると、Z-エノラートの場合、エノラートの Me 基とアルデヒドの  $\alpha$  位の Me 基との間に 1,3-反発が生じます。これを緩和するためにアルデヒドの  $\alpha$  位を回転させて Y のコンフォメーションにすると、L の方向からエノラートが接近することになり、いずれにしてもエネルギーの高い遷移状態をとらなければならなくなります。しかしこれはエノラートがアルデヒドの背面から接近するとき起こることであり、アルデヒドの前面からエノラートが接近する遷移状態 Z の場合、これらの反発は問題となくなり、この Z は X や Y よりもエネルギーの低い遷移状態であることが分かります。従ってこの反応は Z の遷移状態を通して (すなわちエノラートもアルデヒドも X とは異なる面で反応して) 予想とは異なる立体化学の syn 体 (anti-Felkin product)

を主生成物として与えた、と説明できます。



このキラルなアルデヒドを用いた六員環遷移状態を見ると、「遷移状態は難しい」と思うかもしれませんが。確かに、一筋縄ではいかないところが表れていますが、前述したように六員環遷移状態では1,3-反発を重視すればよいということで、考え方の方針は決まっているわけです。これに他の酸素原子の配位や双極子モーメントなどの要素を組み込むことにはなりますが、所詮、考えるべきことは限られています。分子模型をちゃんと組んで考えさえすれば分かることです。

以上、遷移状態の考え方についてさわりを書いてきましたが、この考え方を体得するには数をこなすことが一番です。自分の研究だけでなく、文献で見かけた反応について積極的に遷移状態を書いてその生成物ができるかどうかを確かめてみることです。遷移状態は化学反応の要であり、有機化合物を扱う上で考えるべき要素が詰まったものです。遷移状態を書き馴れることと、分子模型を組んで考察する習慣をつけることが、有機化学の上達にとって不可欠です。人前に出た時に「質問されたら困る」と思っている人は、普段から遷移状態の考察から逃げている人です。遷移状態について議論ができる人は、必ず何か答えることができるはずで、たとえ「分からない」現象について答えるときでも、何も考えていない人とは答え方が違い、その差は一目瞭然です。手を抜かないことが上達への必須事項です。