

## 医薬品製造化学特論：授業の予定

担当：吉村文彦（医薬品製造化学）全7回  
連絡先：fumi@u-shizuoka-ken.ac.jp  
054-264-5740

- 第1回 1章 p1-23：逆合成解析と合成等価体
- 第2回 2章 p25-42：配座解析 (環状化合物と鎖状化合物)
- 第3回 2章 p42-51：立体配座と反応性
- 第4回 3章 p53-67：アミンとアルコールの保護基
- 第5回 3章 p67-82：カルボニル基の保護基  
4章 p83-89：アルコールの酸化
- 第6回 4章 p89-109：官能基選択的酸化、アリル位の酸化  
還元全般
- 第7回 4章 p109-131：選択的な還元

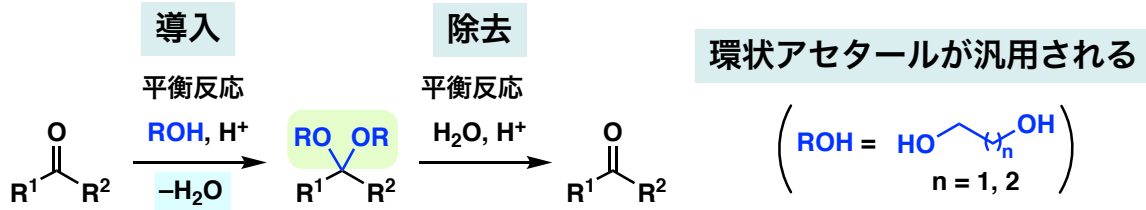
## 今回の要点

カルボニル基の保護基を理解する  
アルコールの酸化法を学ぶ

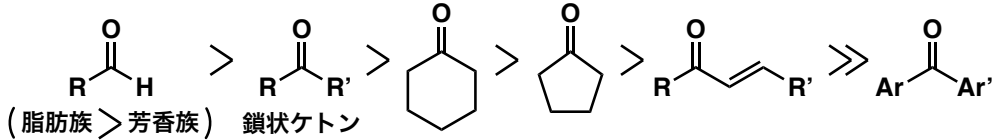
- (1) **カルボニル基の保護** (アルデヒドとケトン)
- (2) カルボキシ基の保護基
- (3) 三重結合の保護
- (4) **アルコールの酸化**：①と②との2次元で把握する
  - ① **試薬別の酸化**：本講義で説明
  - ② **変換別の酸化(官能基相関)**：資料配布  
アルコール→アルデヒドおよびケトン  
アルコール→カルボン酸 など

# カルボニル基の保護 p67-71

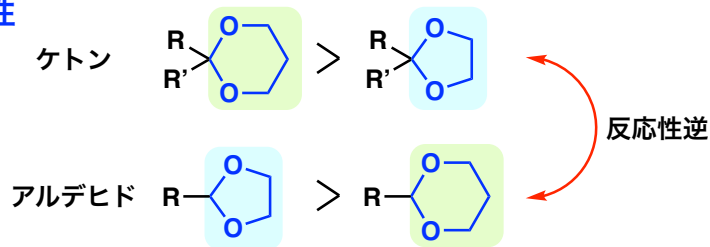
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定



アセタール化の反応性：選択的保護が可能 p70

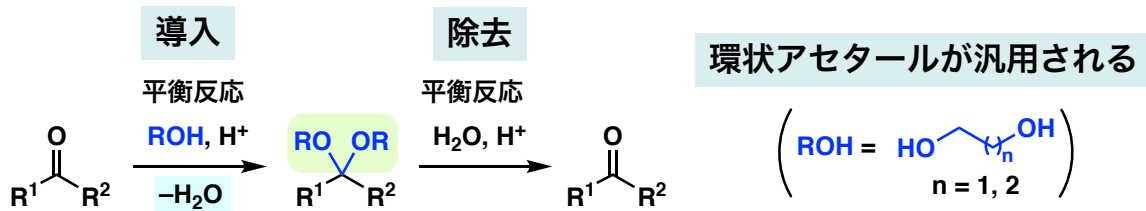


加水分解の反応性

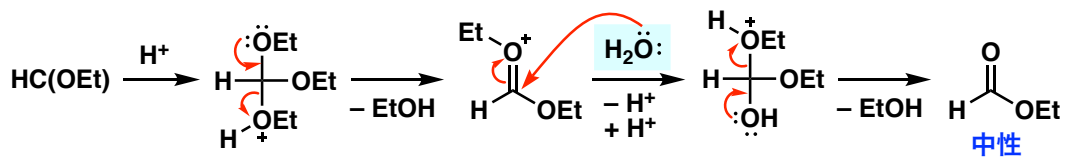


# カルボニル基の保護 p67-71

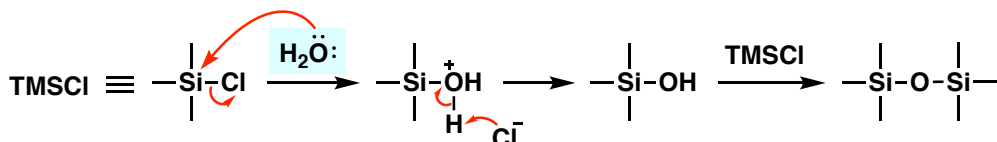
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定



オルトギ酸エステルは脱水剤



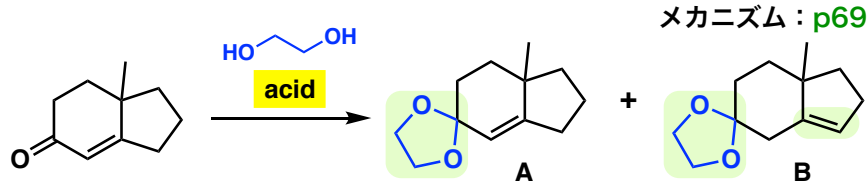
TMSClも脱水剤



## カルボニル基の保護 p67-71

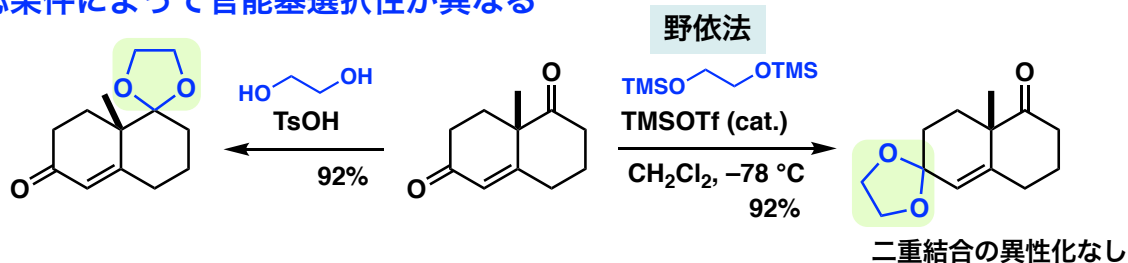
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定

$\alpha,\beta$ -不飽和ケトンは一重結合の異性化の可能性



acid	pK <sub>a</sub>	A : B
fumaric acid	3.03	100 : 0
phthalic acid	2.89	70 : 30
oxalic acid	1.23	80 : 20
TsOH	< 1	0 : 100

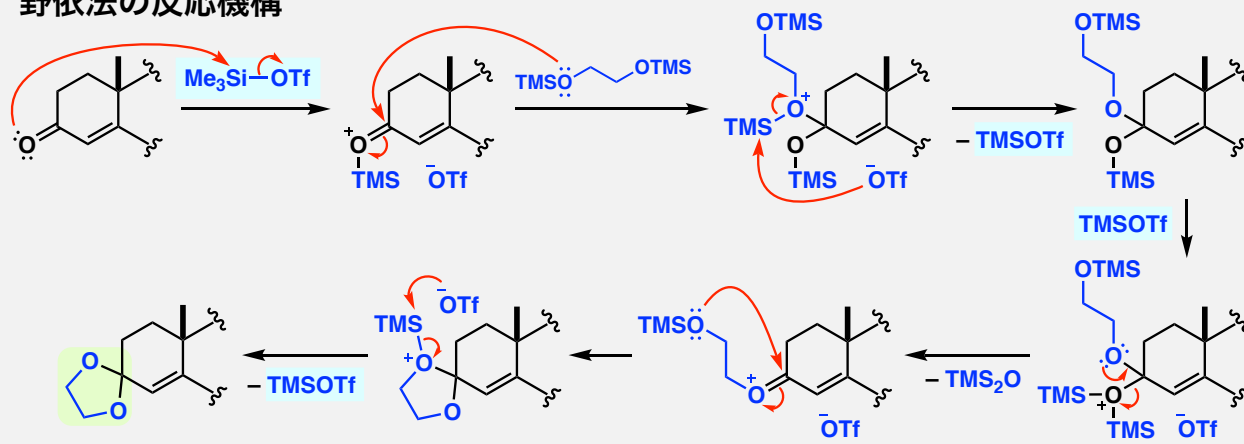
反応条件によって官能基選択性が異なる



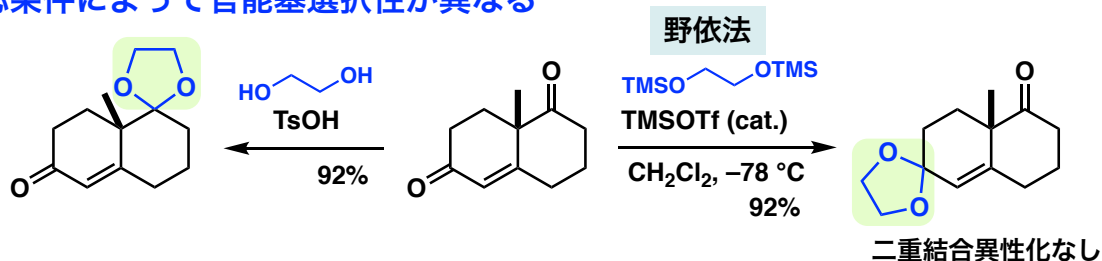
## カルボニル基の保護 p67-71

(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定

野依法の反応機構



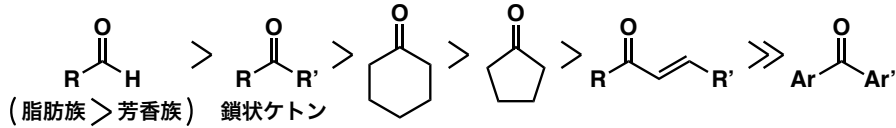
反応条件によって官能基選択性が異なる



## 発展：カルボニル基の保護 p67-71

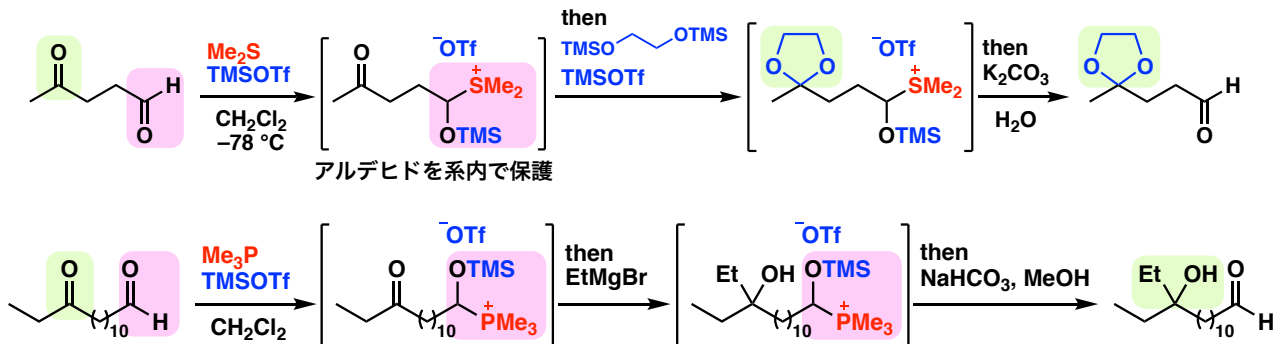
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定

アセタール化の反応性：選択的保護が可能



↓ 高反応性官能基を一時的にワンポットで保護

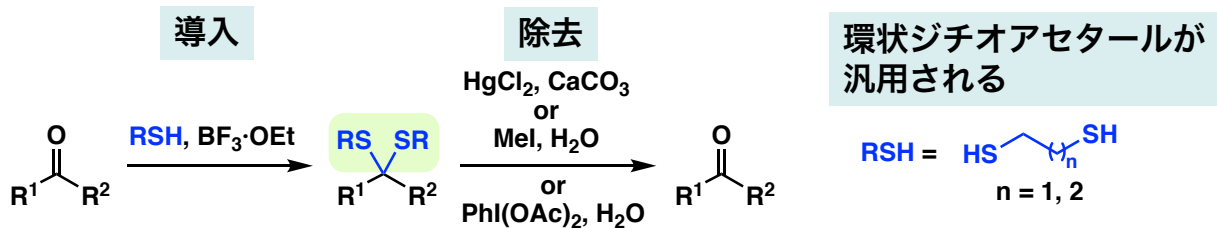
アルデヒド共存下ケトンのアセタール化：p71



前川智弘, 藤岡弘道, 有機合成化学協会誌, 2013, 71, 694.

## カルボニル基の保護 p71-74

(2) *S,S*-アセタール 酸加水分解に極めて安定, R-OH (pK<sub>a</sub> 16), R-SH (pK<sub>a</sub> 10)

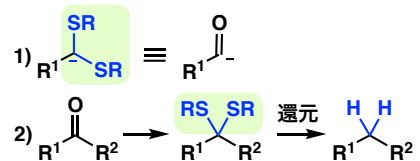


*O,O*-アセタールとの違い

- アセタール化の際、水を除く必要がない
- α,β-不飽和カルボニルの場合、二重結合の異性化がない

特徴的性質

- 1) 同時にカルボニル基の極性転換が可能(第1回)
- 2) チオアセタールの還元と組み合わせると、カルボニルの脱酸素化反応と等価(後述)



## カルボニル基の保護 p71-74

(2) *S,S*-アセタール 酸加水分解に極めて安定,  $R-OH$  ( $pK_a$  16),  $R-SH$  ( $pK_a$  10)

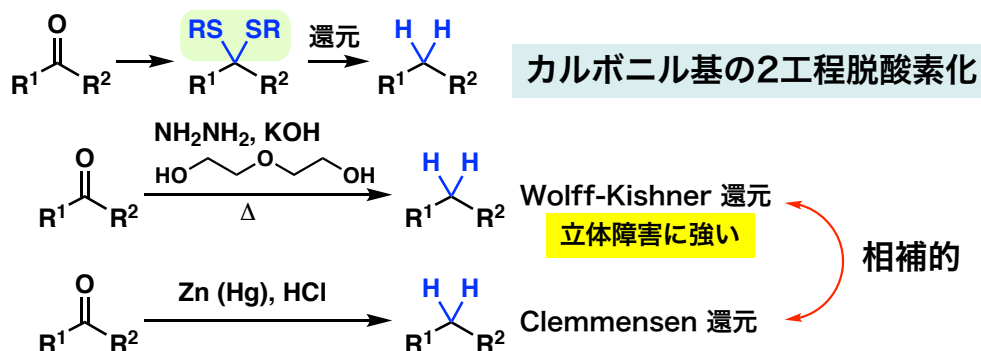
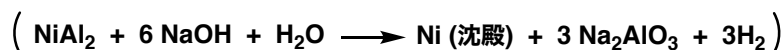
チオアセタールの還元



Method 1: Raney-Ni

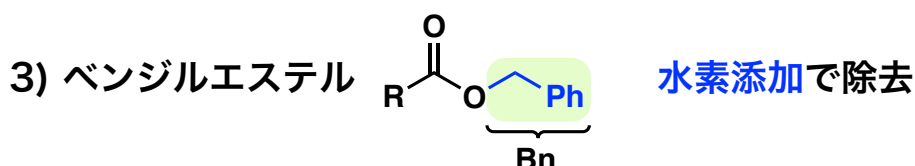
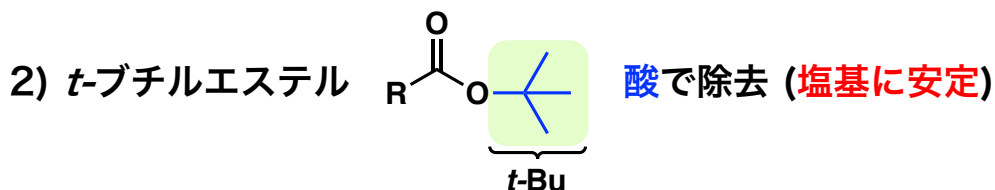
Method 2:  $NiCl_2$ ,  $NaBH_4$  (信頼性が高い)

Method 3:  $n-Bu_3SnH$ , AIBN



## カルボキシ基の保護 p74-77

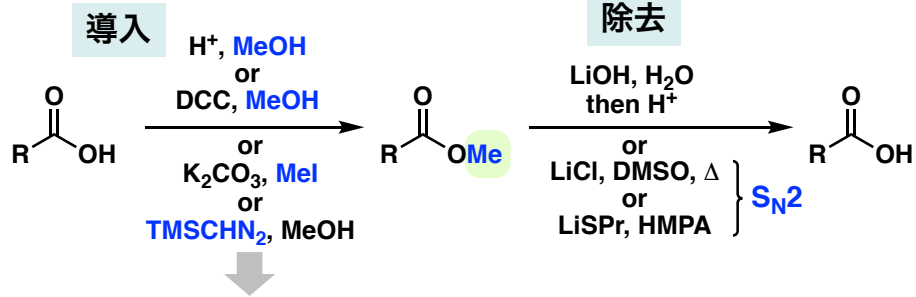
よく使われるのは3つ



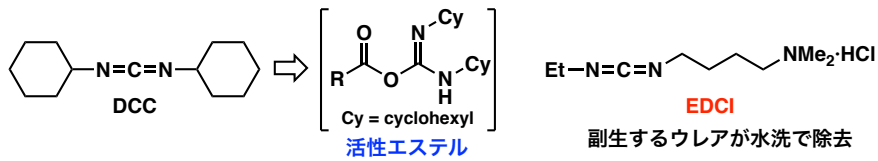
酸に対する安定性:  $Me > Bn > t-Bu$   
塩基に対する安定性:  $t-Bu > Bn > Me$

# カルボキシ基の保護 p74-77

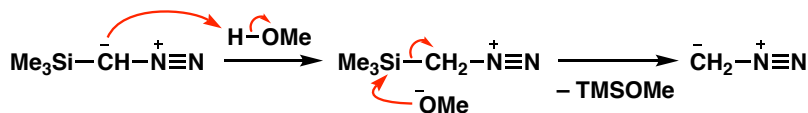
## (1) メチルエステル (アルキルエステル)



- 1)  $\text{H}^+$ , MeOH: Fischerエステル化、平衡反応  
無水の塩酸発生法として TMSCl/MeOH および  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$  が使われる
- 2) 活性エステル法として、DCCやEDCIが汎用  
酸塩化物経由の2工程メチルエステル化も可能 (p75)

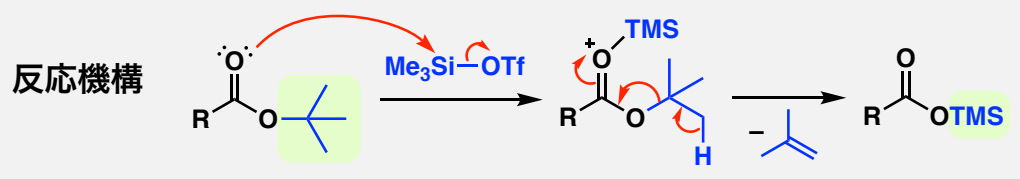
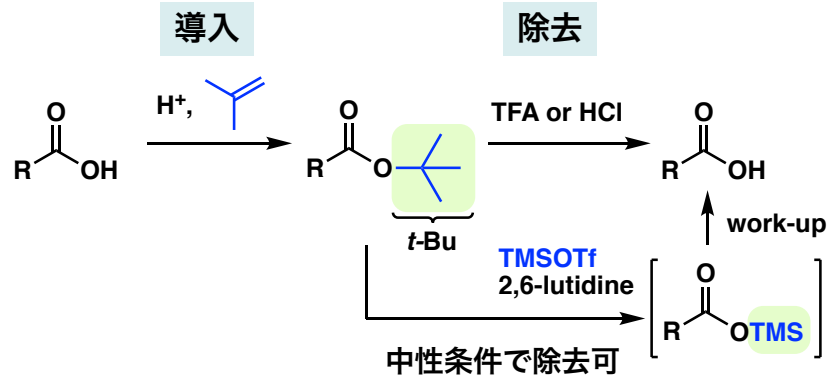


- 3) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOHはジアゾメタンの安全な代替法



# カルボキシ基の保護 p74-77

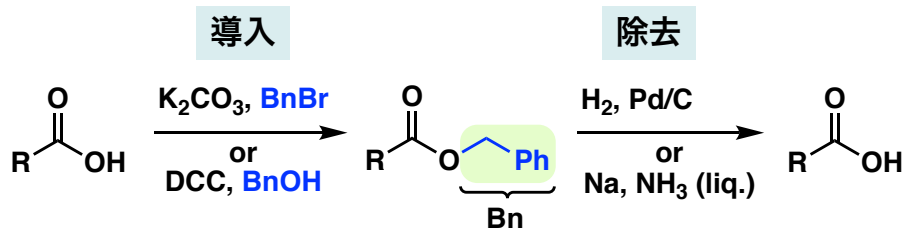
## (2) *t*-ブチルエステル (*t*-Bu)



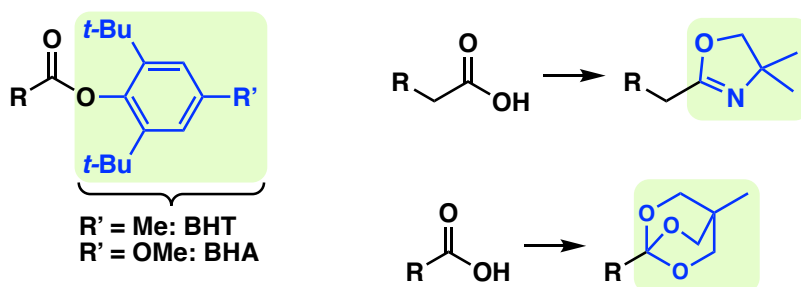
- ・シリルエステルは後処理で除去
- ・不安定なため、エステルの保護基としてシリル基は使われない

## カルボキシ基の保護 p74-77

### (3) ベンジルエステル (Bn)

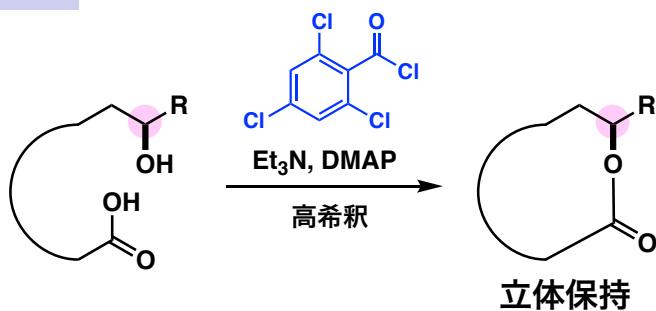


### (4) その他 教科書を読んでおく (p77-78)

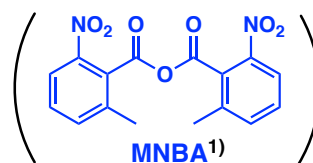


## マクロラクトン化 (中大員環ラクトン形成) p76

### (1) 山口法 カルボン酸を活性化

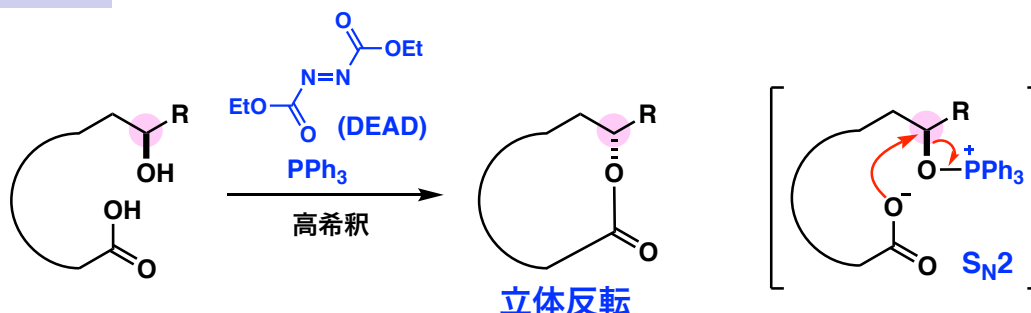


MNBAもよく使われる(椎名法)



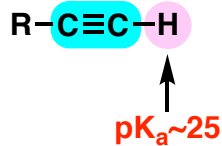
1) Shiina, I. et al. *Chem. Lett.* 2002, 31, 286.

### (2) 光延反応 アルコールを活性化



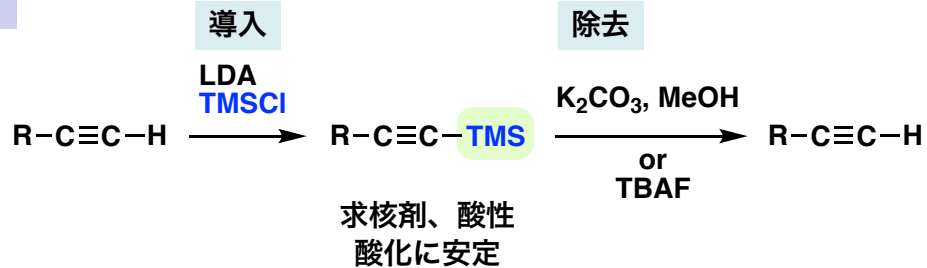
山口法と光延反応は、通常のエステル化にも使用できる

## アルキンの保護 p79

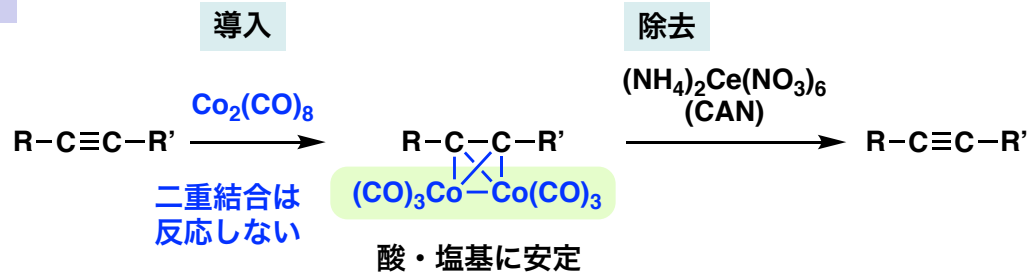


- (1) 末端C-Hの保護
- (2) 三重結合の保護

### (1) 末端C-H

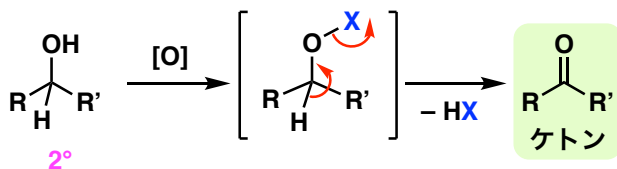
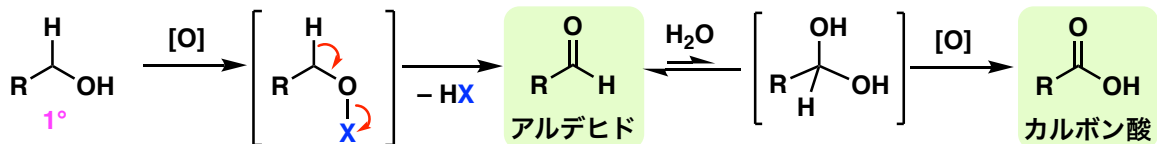


### (2) 三重結合



## アルコールの酸化 p83

### E2様の反応



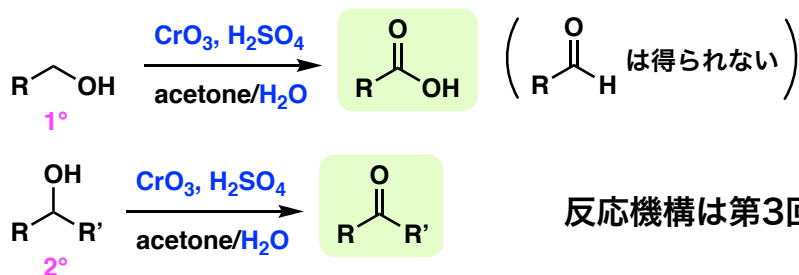
以下を2次的に理解する

- 試薬別の酸化：本講義で説明
- 変換別の酸化(4つの官能基相関)：資料配布
  - 1°-アルコール→アルデヒド、アルデヒド→カルボン酸
  - 1°-アルコール→カルボン酸、2°-アルコール→ケトン

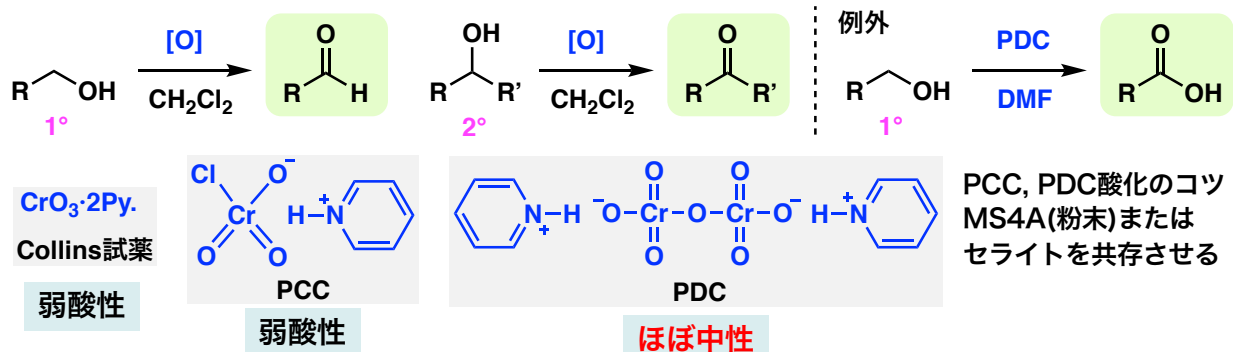


# 酸化クロム(VI)とその誘導体による酸化 p84-86

## (1) Jones酸化 強酸性、官能基共存性低い



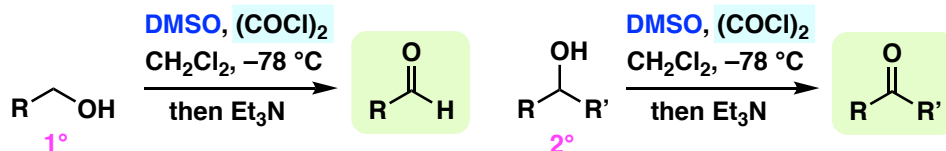
## (2) Collins試薬、PCC、PDC 官能基共存性高い、PCCとPDCが汎用



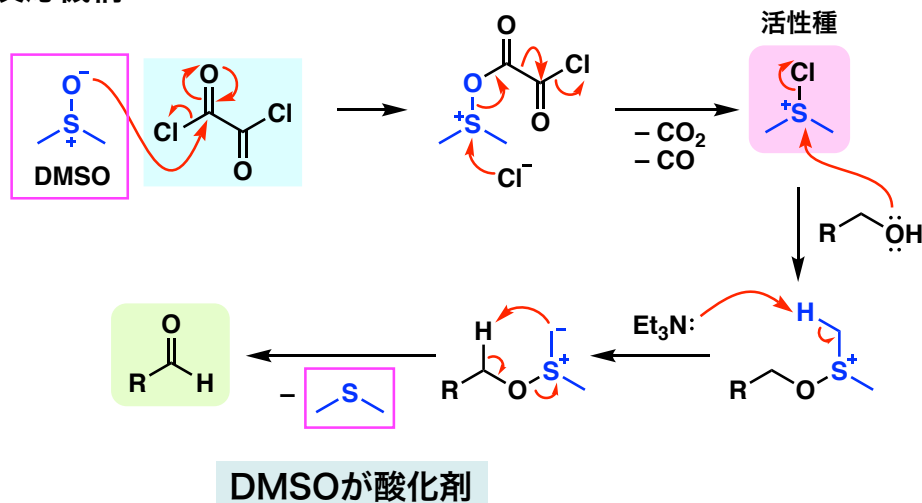
Cr(VI)を用いる酸化は環境負荷が大きいが、信頼性は高い

# 活性化されたDMSOによる酸化 p86-87

## (1) Swern酸化 反応条件が温和、低温で進行、窒素酸化されない

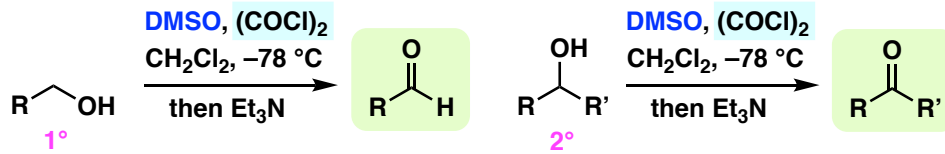


### 反応機構



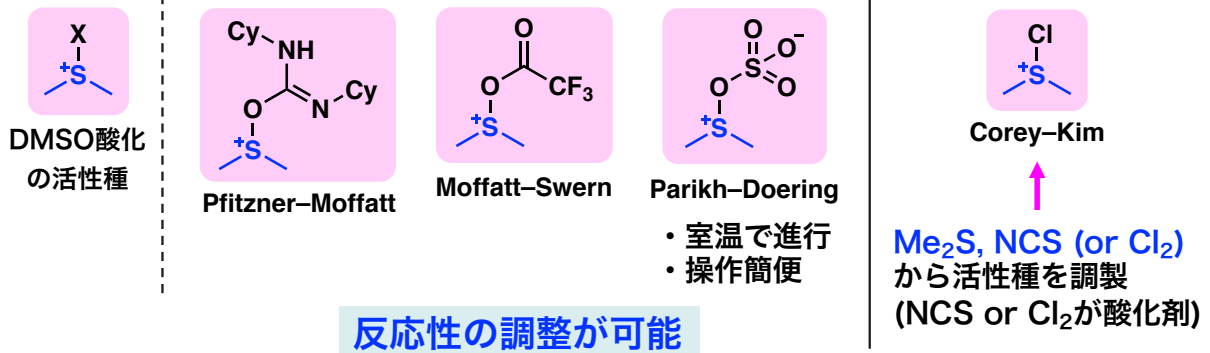
# 活性化されたDMSOによる酸化 p86-87

(1) Swern酸化 反応条件が温和、低温で進行、窒素酸化されない



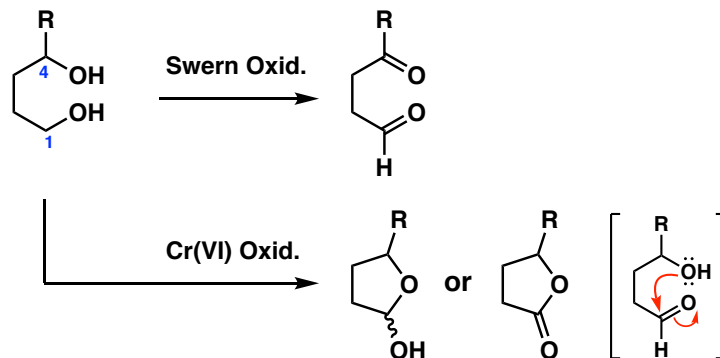
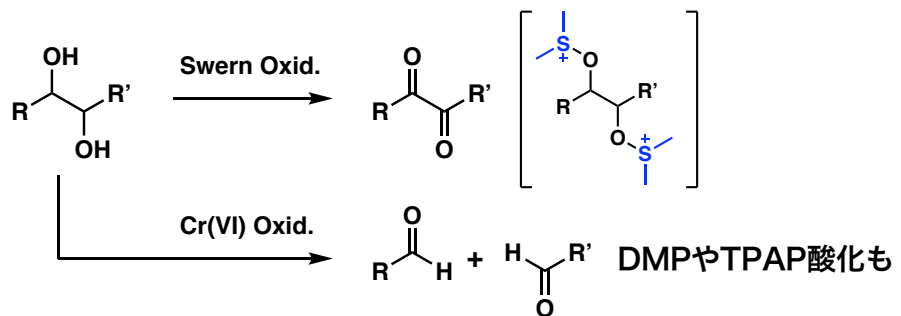
(2) 関連の酸化

活性化剤として DCC (Pfitzner-Moffatt酸化)、  
TFAA (Moffatt-Swern酸化)、SO<sub>3</sub>·Py. (Parikh-Doering酸化)



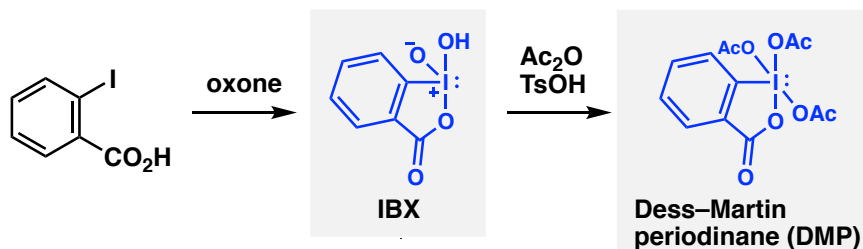
# 活性化されたDMSOによる酸化 p86-87

Cr(VI)酸化との比較

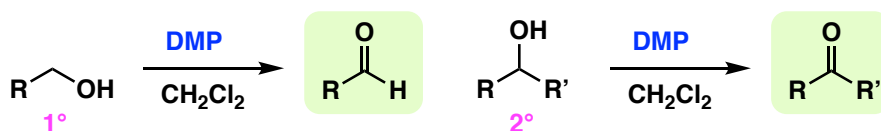


- ・ DMSO酸化は過剰反応が起きない
- ・ 重金属不使用のDMSO酸化は環境負荷低く、官能基共存性が高い

## 超原子価ヨウ素による酸化 p87-88

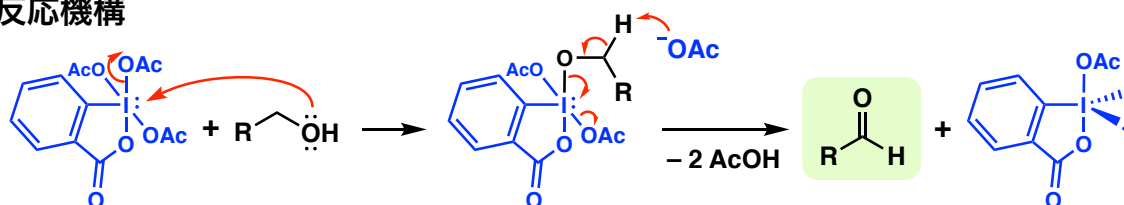


(1) DMP酸化 高い反応性、高い官能基共存性、天然物合成に汎用

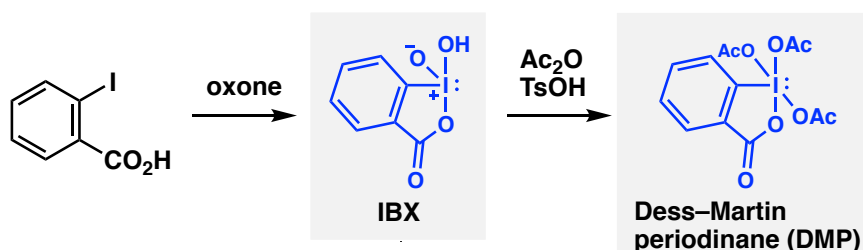


- 水の添加で反応加速
- 酸に不安定な基質は塩基 ( $\text{NaHCO}_3$  or  $\text{Py.}$ ) を添加

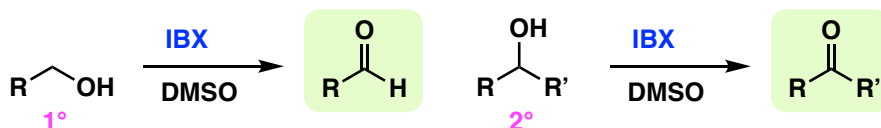
反応機構



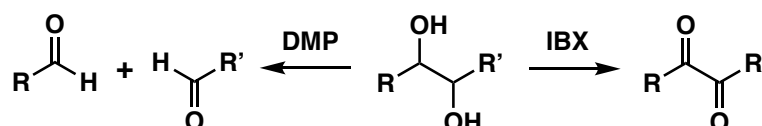
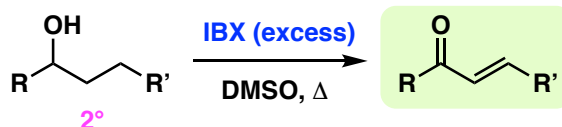
## 超原子価ヨウ素による酸化 p87-88



(2) IBX酸化 穏やかな酸化剤、高い官能基共存性



IBX特有  
の変換

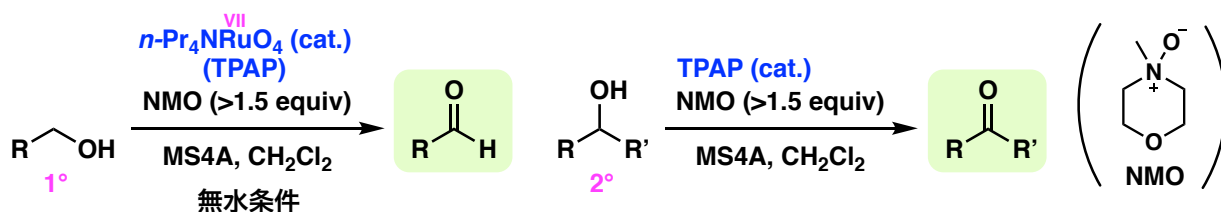


酸化力 : DMP > IBX

# Ru(VII)による酸化 p88-89

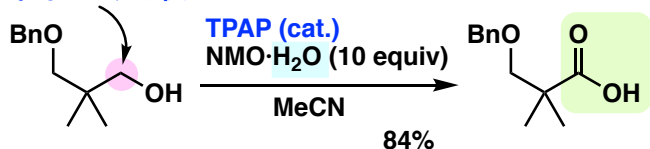
## 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(TPAP)酸化

立体障害に強い酸化剤、高い官能基共存性、天然物合成に汎用

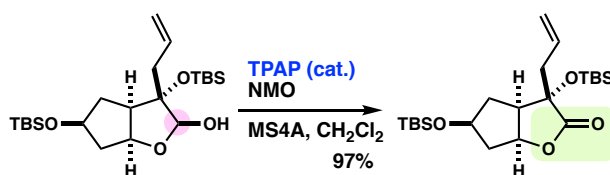


- ・再酸化剤 NMO を用いることで触媒化可能
- ・アセトニトリルの添加で反応加速

ネオペンチル位



水共存下ではカルボン酸まで酸化



ラクトールの酸化も可能

反応機構 : Williams, C. M.; Bernhardt, P. V. et al. *Chem. Sci.* 2017, 8, 8435.

## まとめ

- (1) **カルボニル基の保護** (アルデヒドとケトン)
- (2) カルボキシ基の保護基
- (3) 三重結合の保護
- (4) **アルコールの酸化** : ①と②との2次元で把握する
  - ① **試薬別の酸化** : Cr(VI)酸化、DMSO酸化、超原子価ヨウ素酸化、Ru(VI)酸化
  - ② **変換別の酸化(官能基相関)** 資料配布



酸化剤の特徴と反応機構をしっかりと理解する