

## 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

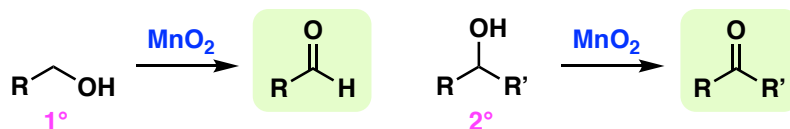
効率的な合成につながる官能基選択的酸化を学ぶ  
基本的な還元反応を理解する

- (1) **アルコールの官能基選択的酸化**  
下記①と②との2次元で把握すること
  - 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
- (2) カルボニル化合物の還元に関連する用語
- (3) **カルボニル基の還元**：①と②との2次元で把握する
  - ① **試薬別の還元**：本講義で説明  
求核的還元(ヒドリド還元)と求電子的還元
  - ② 変換別の還元：資料配布

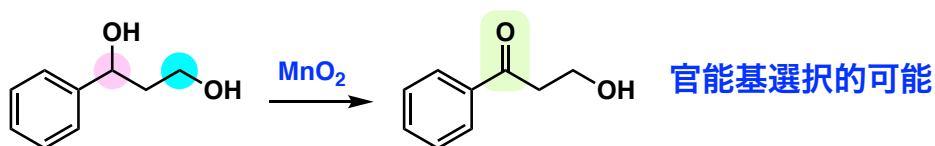
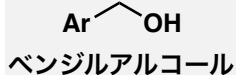
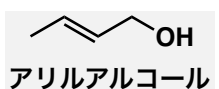
## アルコールの官能基選択的酸化 p89

複数のアルコールをもつ基質に対して、望むアルコールのみを**選択的に酸化**できれば、保護基が不要になり工程数の短縮(=**効率的合成**)につながる

### (1) 二酸化マンガン 活性アルコールのみ酸化、不均一系



基質の制限

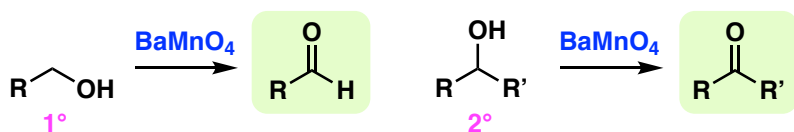


- $\text{MnO}_2$ は大過剰必要(> 10 equiv)
- 試薬会社により反応性が異なるので注意
- **不均一系酸化剤**、後処理はる過だけ→ワンポット反応に利用可能<sup>1)</sup>

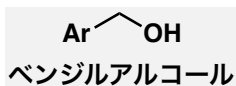
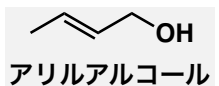
1) Taylor, R. J. K. et al. *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 851.

## アルコールの官能基選択的酸化 p89-90

### (2) 過マンガン酸バリウム 活性アルコールのみ酸化、不均一系

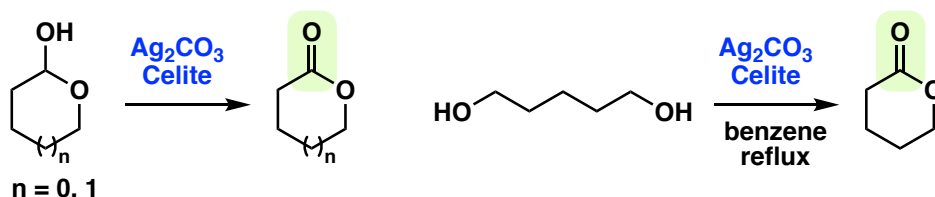


基質の制限



- $\text{MnO}_2$ と同じ反応性、後処理はる過だけ
- **小過剰量**(1.5 equiv)で進行

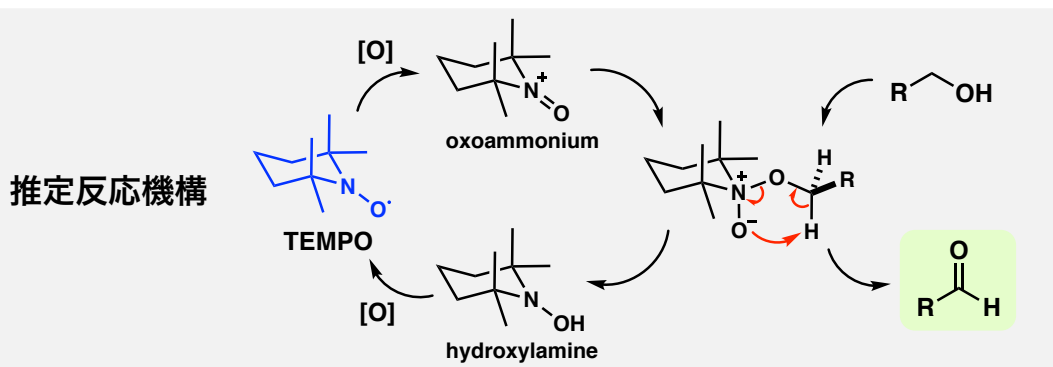
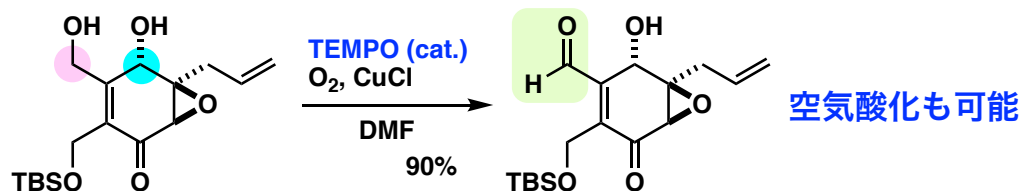
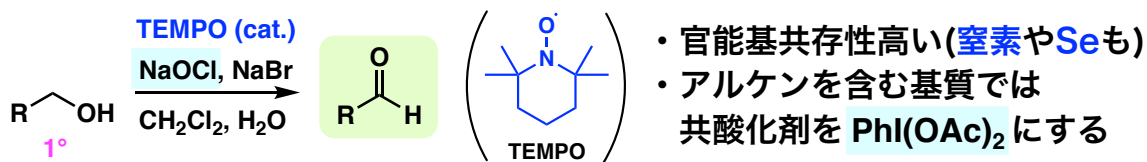
### (3) セライト担持型炭酸銀(I): Fetizon試薬



- 特にラクトールの酸化に有用
- 後処理はる過だけ

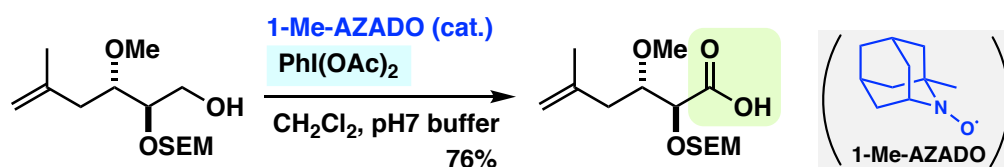
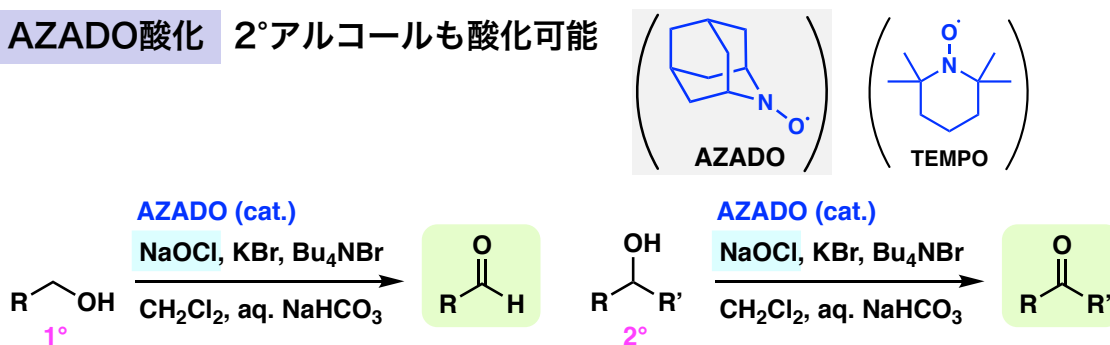
# アルコールの官能基選択的酸化 p90-91

## (4) TEMPO酸化 1°アルコールの選択的酸化が可能、温和な酸化法



## 発展：アルコールの官能基選択的酸化 p90-91

### (5) AZADO酸化 2°アルコールも酸化可能



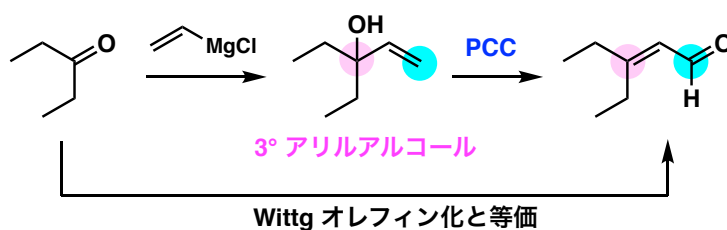
より高活性な1-Me-AZADOを使えばカルボン酸まで酸化できる

酸化力：AZADO > TEMPO

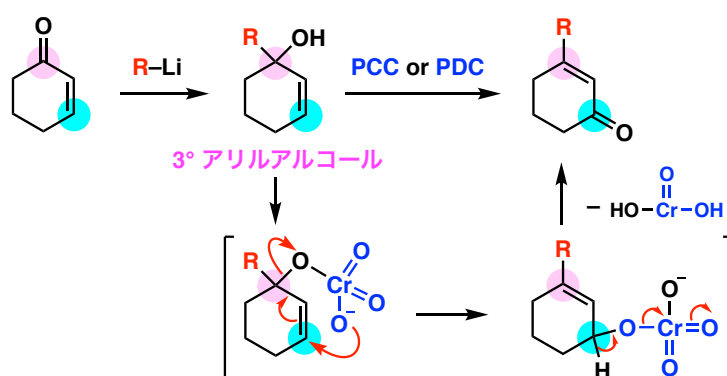
## 第三級アリルアルコールの酸化 p93

Cr(VI)を用いる酸化的なカルボニル基の位置移動

Bablerらの手法



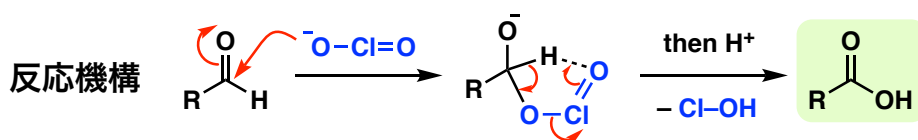
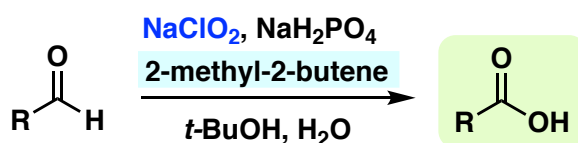
Daubenらの手法



Wittig反応よりも有機金属試薬の付加の方が強力なので、Wittigオレフィン化が使えない時の代替法となる(とくにケトン)

## 酸化によるカルボン酸の合成 p93-94

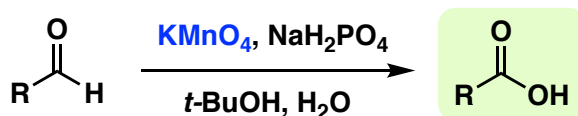
(1) Kraus酸化 温和な条件のため官能基共存性が高い、天然物合成にも汎用



- 2-メチル-2-ブテンは次亜塩素酸( $\text{Cl-OH} = \text{Cl}^+$ )の補足剤 (アルケンや芳香環の塩素化を防ぐ)

(2) 過マンガン酸カリウム( $\text{KMnO}_4$ )

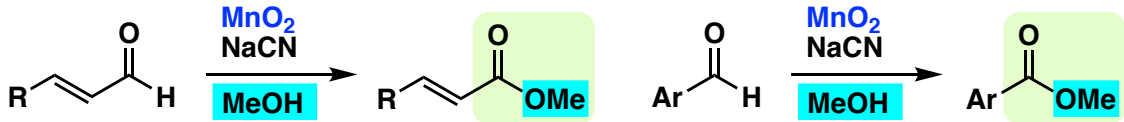
- 強力な酸化剤
- アルコールやアルケンは共存不可



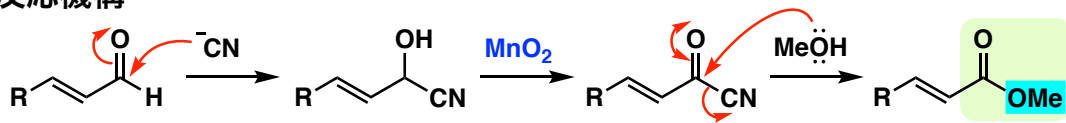
# アルデヒドをエステルに酸化 p94

## 二酸化マンガン-シアン化ナトリウム(MnO<sub>2</sub>-NaCN)

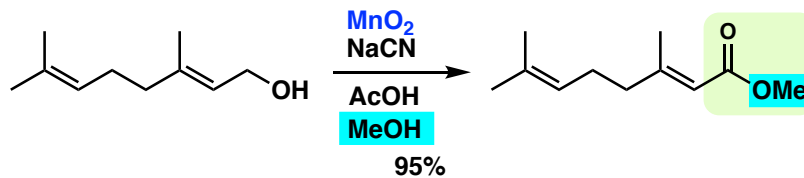
- α,β-不飽和アルデヒドと芳香族アルデヒドに限定
- 二重結合の異性化が起こらない(Ag<sub>2</sub>Oによるアルデヒドのカルボン酸化での問題点)



### 反応機構

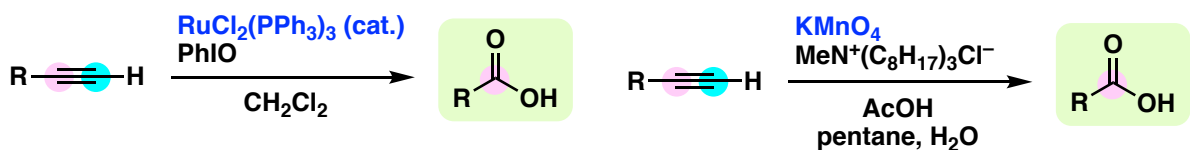


1°アリルアルコールからエステルへの直接酸化も可能

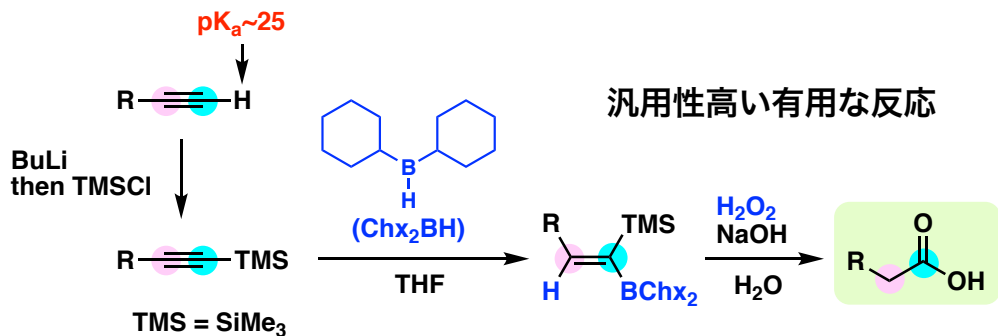


# 末端アルキンの酸化 p95

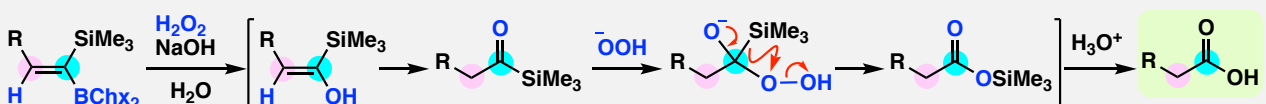
## Ru触媒またはKMnO<sub>4</sub> 一炭素減のカルボン酸を与える



## TMS-アルキンのヒドロホウ素化/酸化 同一炭素数のカルボン酸を与える

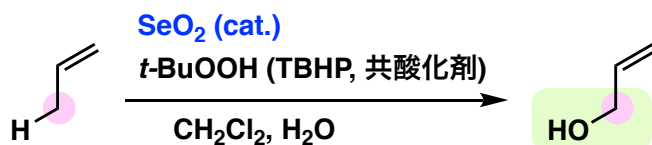


### 反応機構

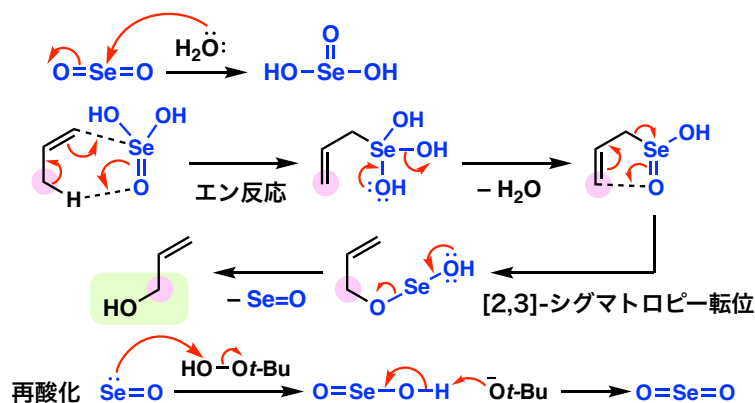


## アルケンのアリル位酸化 p95-98

(1) 二酸化セレン( $\text{SeO}_2$ ) 信頼性の高い方法、**毒性**に注意



反応機構

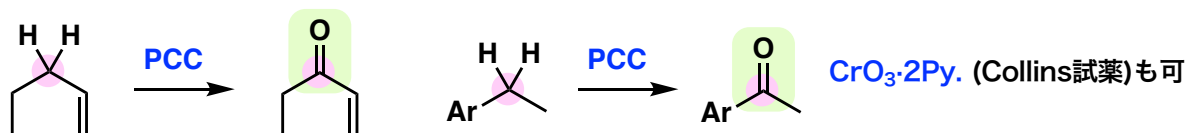


選択性の傾向：

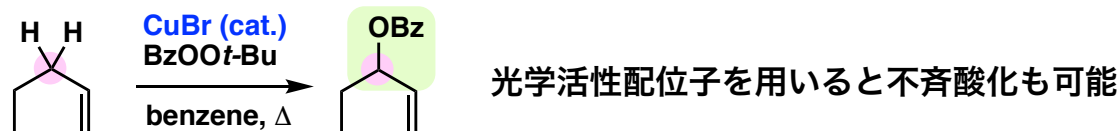
- 酸化はアルケンのより多置換末端で進行 (傾向 a. は b. よりも優先)
- C-H結合の反応性は  $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$
- 二重結合が環内にある場合、酸化は環内で進行
- gem*-ジメチル三置換アルケンの酸化は(*E*)- $\alpha$ -ヒドロキシアルケンを与える

## アルケンのアリル位酸化 p95-98

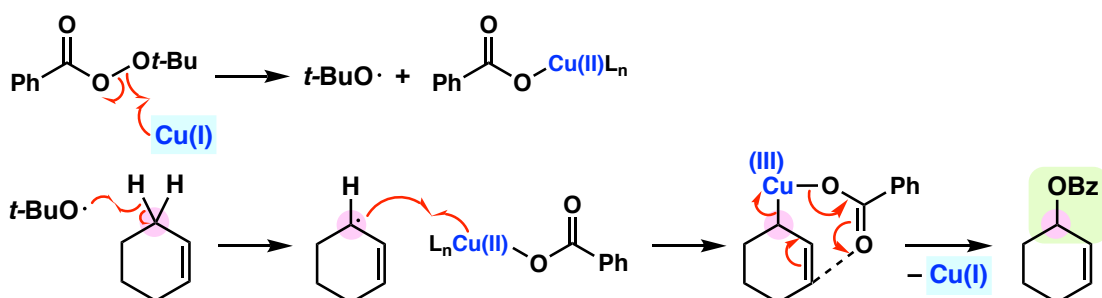
(2) 酸化クロム：Cr(VI)



(3) 銅触媒

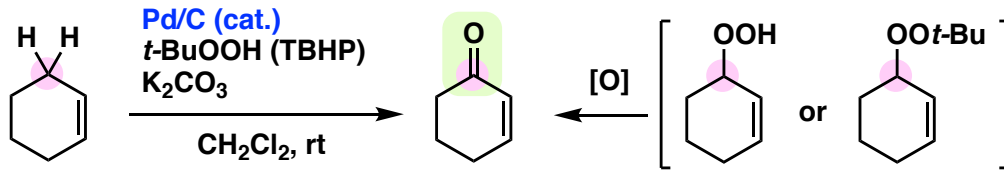


推定反応機構

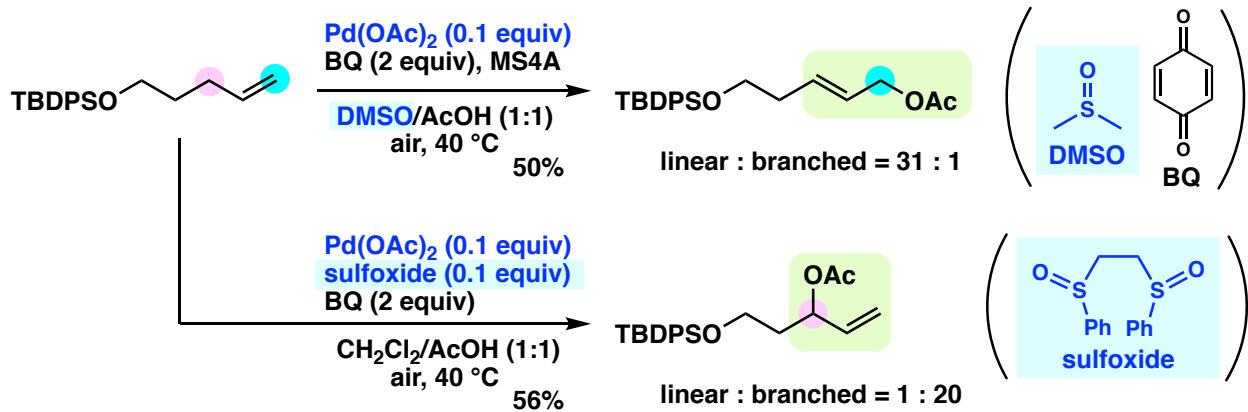


# アルケンのアリル位酸化 p95-98

(4) パラジウム触媒によるC-H活性化 温和な条件、最近よく使われる



Yu, J.-Q.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2002, 4, 2727.

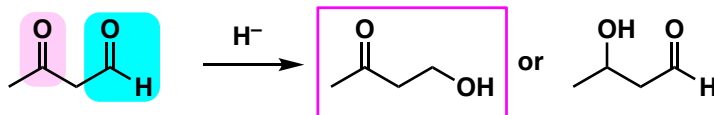


スルホキソ配位子を選択することで作り分けが可能

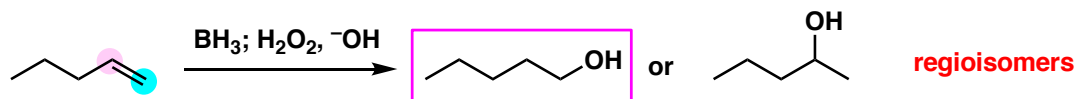
White, M. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1346; *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6970.

# 選択性に関する用語 p43

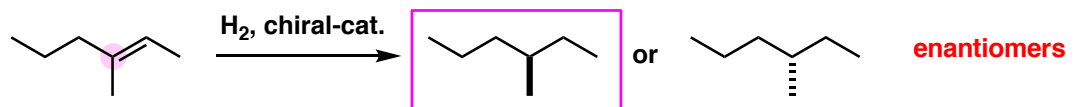
官能基選択的 (chemoselective)



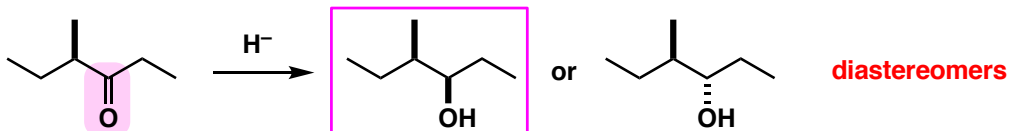
位置選択的 (regioselective)



エナンチオ選択的 (enantioselective)



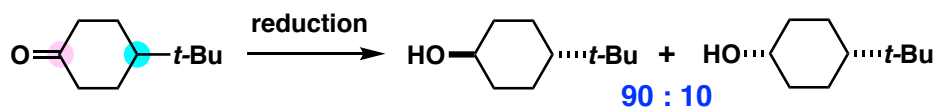
ジアステレオ選択的 (diastereoselective)



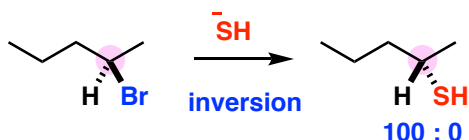
区別して正しい用語を用いる

# カルボニル化合物の還元で使う用語 p98-100

**立体選択的反応 (stereoselective reaction)** いくつかのなかで一つの反応経路が優先



**立体特異的反応 (stereospecific reaction)** 選択性が100:0



**プロキラル中心 (prochiral center)** 付加するとキラルになる平面三角形炭素( $\text{sp}^2$ )

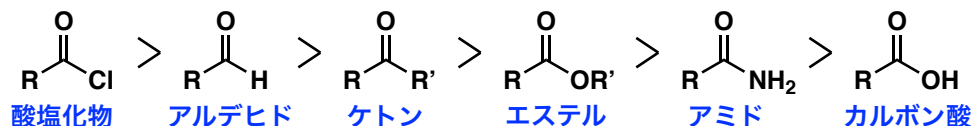


## カルボニル化合物の還元

以下を2次元的に理解する。酸化よりもパターンが複雑

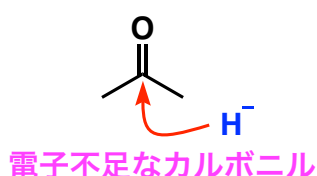
- ・ **試薬別の還元**：本講義で説明
- ・ **変換別の還元**(官能基相関)：資料配布  
エステル→アルデヒド、エステル→アルコール など

一般的なカルボニル化合物の反応性 官能基選択的な還元が可能

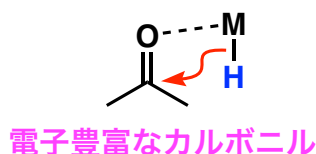


- ・ アルデヒドやケトンは還元されやすいので、他のカルボニルより先に反応する
- ・ カルボン酸とエステルは条件次第で各々を選択的に還元できる

求核的な還元剤



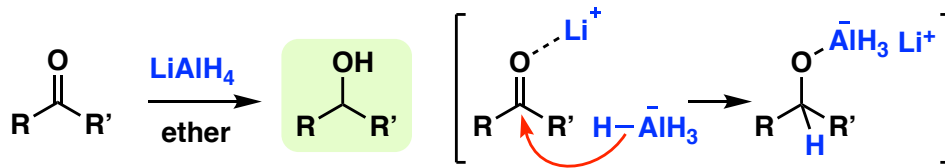
求電子的な還元剤 ルイス酸性





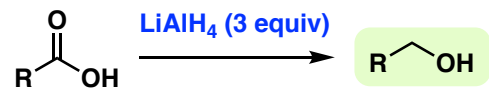
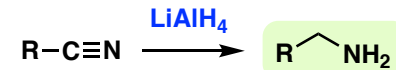
## 求核的な還元剤(アルミニウム) p101

(1) 水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>) 非常に強力、官能基選択性ない



ヒドリドは3つ利用できるが、通常過剰量必要

- アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- ニトリル→アミン (注意: DIBALとの比較)
- **カルボン酸→アルコール**
- アミド→アミン

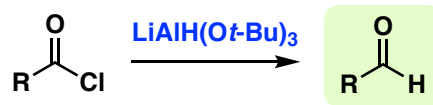


## 求核的な還元剤(アルミニウム) p102-103

(2) 水素化トリアルコキシアリミニウムリチウム[LiAlH(OR)<sub>3</sub>] LiAlH<sub>4</sub>の反応性を低下

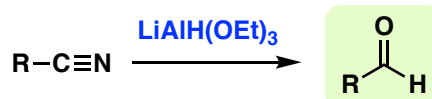
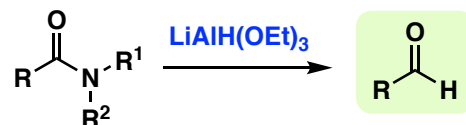
OR=O*t*-Buの特徴的な反応

- アルデヒド、ケトン→アルコール
- **酸塩化物→アルデヒド**

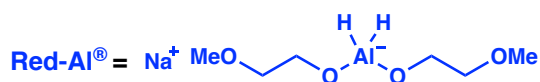


OR=OEtの特徴的な反応

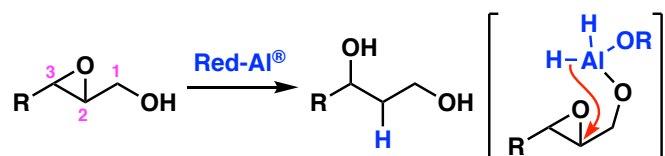
- **三級アミド or ニトリル→アルデヒド**



(3) 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム  
Na[AlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] : Red-Al®

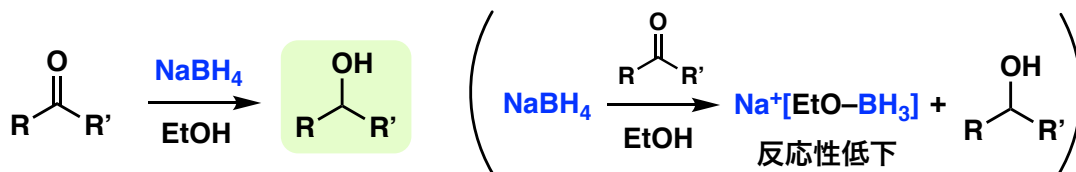


LiAlH<sub>4</sub>と同程度の反応性  
溶液で市販、取り扱い容易



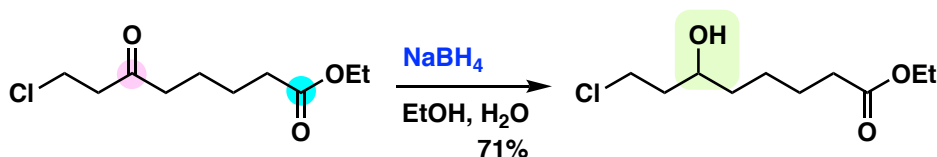
## 求核的な還元剤(ホウ素) p103

(1) 水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ ) 温和な還元剤、官能基選択的還元可能



ヒドリドは4つ利用できるが還元力は低下

・アルデヒド、ケトン→アルコール  
 エステル、アミド、カルボン酸、ニトリル、ニトロ基、エポキシドは反応しない

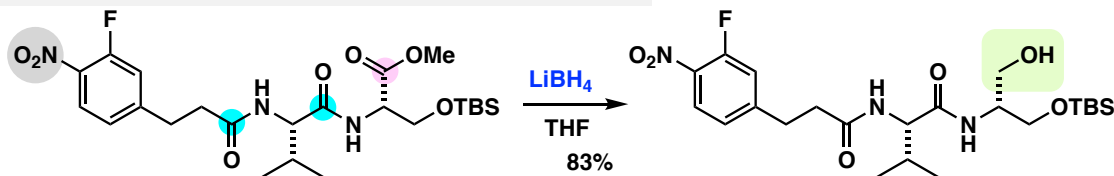


## 求核的な還元剤(ホウ素) p103-104

(2) 水素化ホウ素リチウム( $\text{LiBH}_4$ )

反応性： $\text{LiBH}_4 > \text{NaBH}_4$  溶媒により反応性変化： $\text{Et}_2\text{O} > \text{THF} > 2\text{-propanol}$

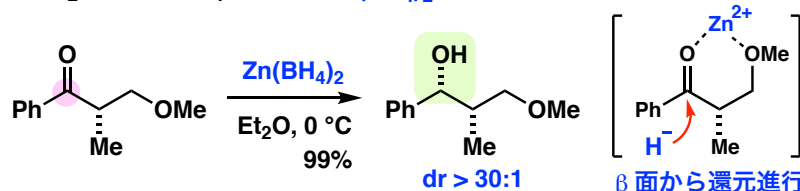
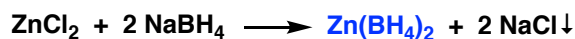
・アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール  
 アミド、カルボン酸、ニトリルは反応しない



(3) 水素化ホウ素亜鉛( $\text{ZnBH}_4$ ) キレートする還元剤、用事調製する

反応性： $\text{NaBH}_4 > \text{ZnBH}_4$

・アルデヒド、ケトン→アルコール  
 (ケトン存在下アルデヒドの選択的還元も可能 p111)



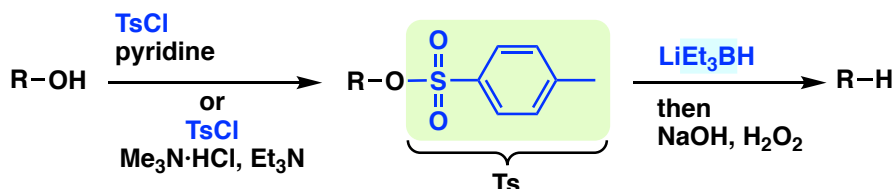
## 求核的な還元剤(ホウ素) p104-105

### (4) 水素化トリエチルホウ素リチウム(LiEt<sub>3</sub>H) : Super-Hydride®

LiAlH<sub>4</sub>並みの強力な還元剤、LiAlH<sub>4</sub>とは違いカルボン酸は還元できない

- アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- スルホン酸エステルの還元<sup>に有用</sup>(第4回講義)

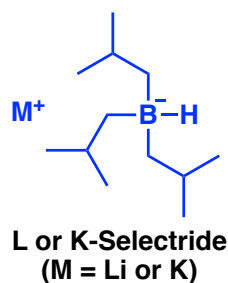
トリアルキルホウ素種は酸化的後処理必要



### (5) L-Selectride® : Li[(s-Bu)<sub>3</sub>BH] と K-Selectride® : K[(s-Bu)<sub>3</sub>BH]

かさ高いヒドリド試薬

- アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- 立体選択的な還元<sup>に汎用</sup>(p118)次回説明

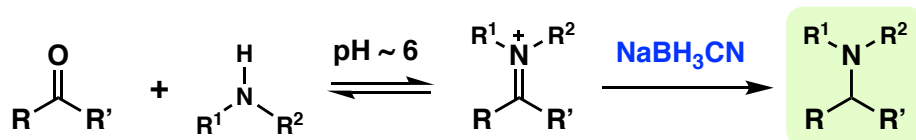
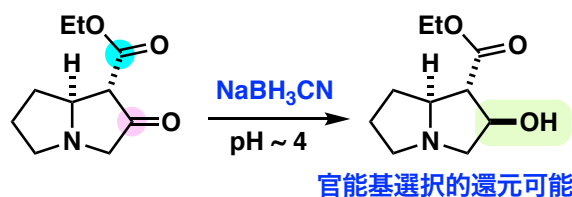


## 求核的な還元剤(ホウ素) p105-106

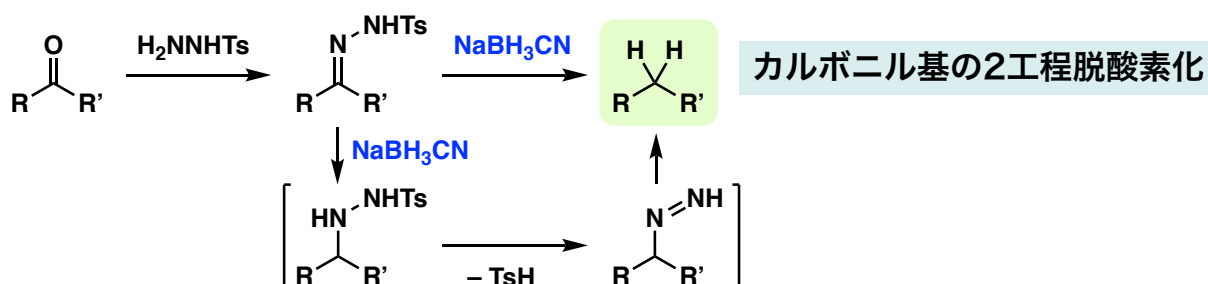
### (6) 水素化シアノホウ素ナトリウム(NaBH<sub>3</sub>CN) 酸性でもヒドリド源として働く

反応性 : NaBH<sub>4</sub> > NaBH<sub>3</sub>CN

- アルデヒド、ケトン→アルコール
- 還元的アミノ化
- トシルヒドラゾンの還元による脱酸素化



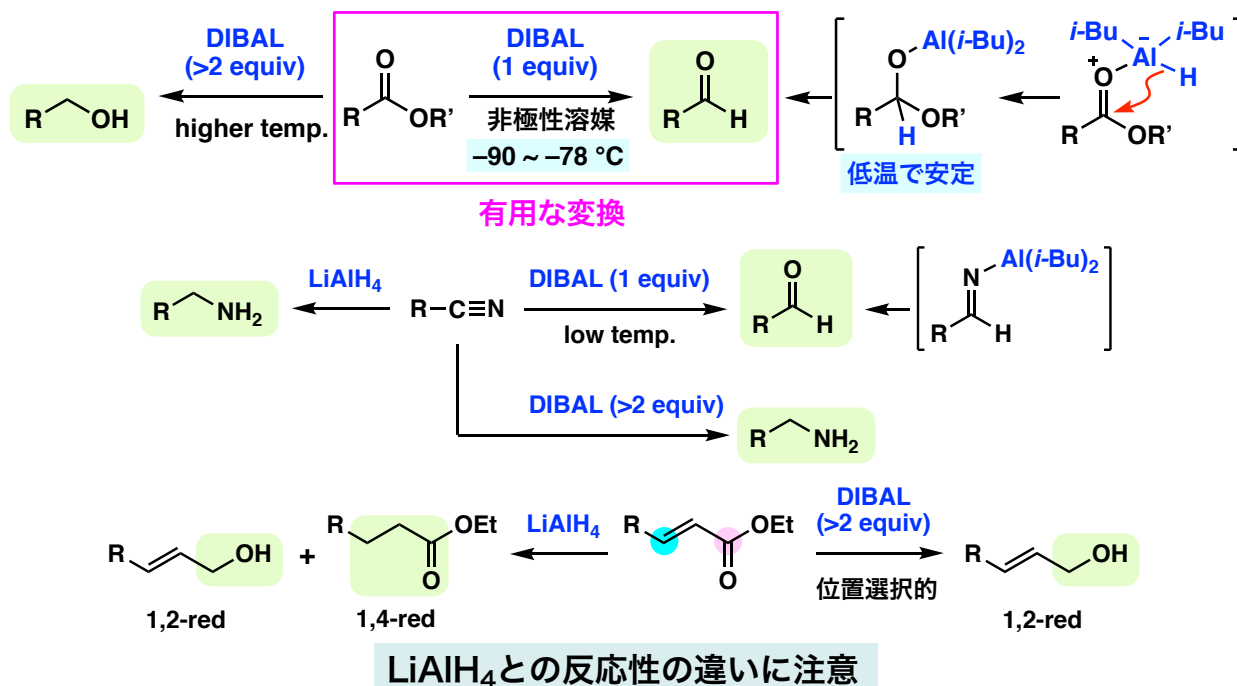
最近、安全な NaBH(OAc)<sub>3</sub> がNaBH<sub>3</sub>CNの代替品として使われる



## 求電子な還元剤 p106-108

### (1) 水素化ジイソブチルアルミニウム (*i*-Bu<sub>2</sub>AlH) : DIBAL or DIBAL-H

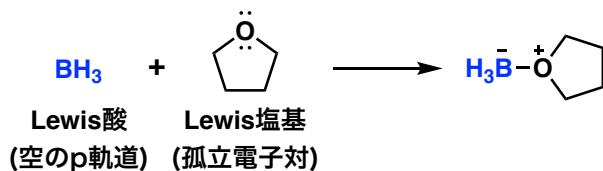
・アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、**ニトリル**を還元



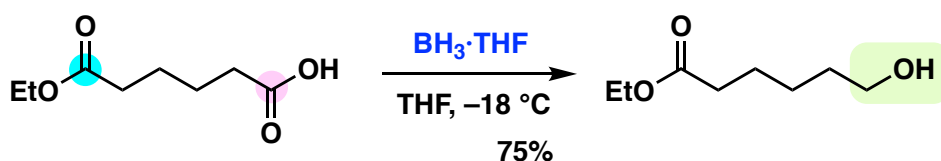
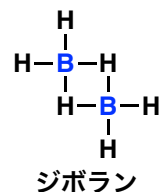
## 求電子な還元剤 p108

(2) ボラン : BH<sub>3</sub>·THFとBH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> BH<sub>3</sub>は気体なので、錯形成されたものが市販 Me<sub>2</sub>S 錯体の方が安定で取り扱いやすく、有機溶媒への溶解性も高い

・アルデヒド、ケトン、アミド(遅い)、**カルボン酸** 表4.3 (p108)を見ておく



ボランそれ自身は三中心二電子結合で二量化したジボランB<sub>2</sub>H<sub>6</sub>として存在



官能基選択的にカルボン酸を還元できるので有用 : p112

## まとめ

### (1) アルコールの官能基選択的酸化

下記①と②の2次元で把握する

① 試薬別の酸化：今回の講義

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

### (2) カルボニル化合物の還元に関連する用語

### (3) カルボニル基の還元：①と②の2次元で把握する

① 試薬別の還元：今回の講義

求核的還元(ヒドリド還元)と求電子的還元

② 変換別の還元：資料配布



バラエティーに富む還元剤の特徴と反応機構を整理する