

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

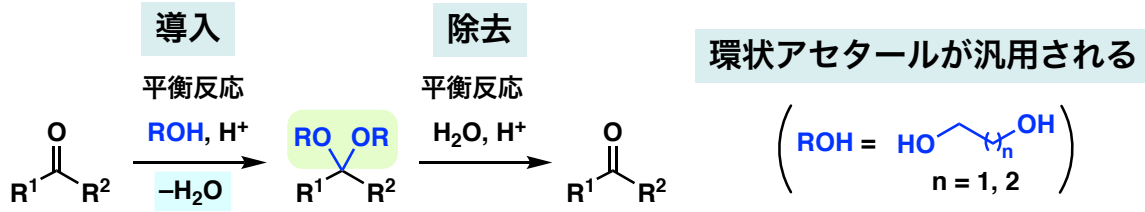
今回の要点

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

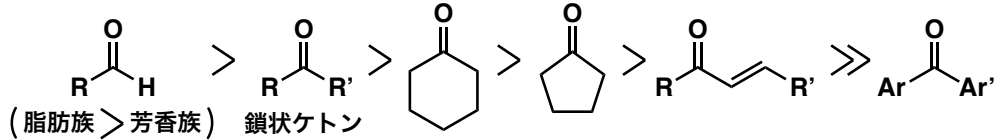
- (1) **カルボニル基の保護**（アルデヒドとケトン）
- (2) カルボキシ基の保護基
- (3) 三重結合の保護
- (4) **アルコールの酸化**：①と②との2次元で把握する
 - ① **試薬別の酸化**：本講義で説明
 - ② **変換別の酸化**（官能基相関）：次週資料配布
アルコール→アルデヒドおよびケトン
アルコール→カルボン酸 など

カルボニル基の保護 p67-71

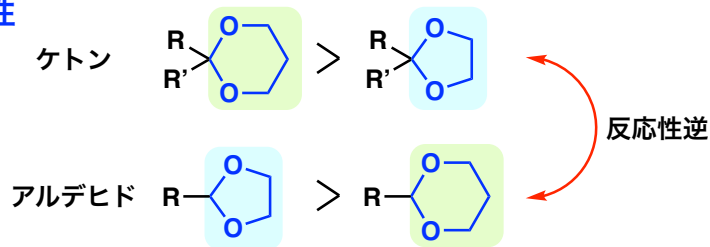
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定



アセタール化の反応性：選択的保護が可能 p70

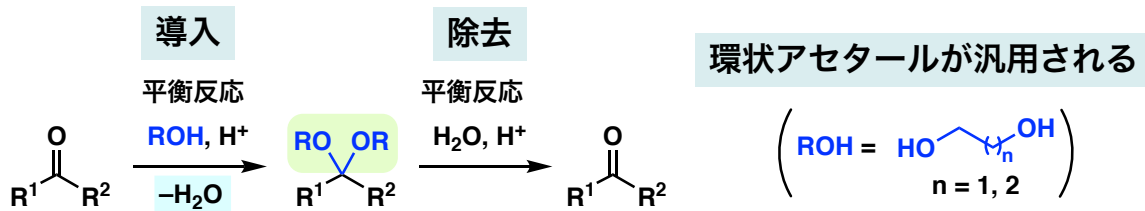


加水分解の反応性

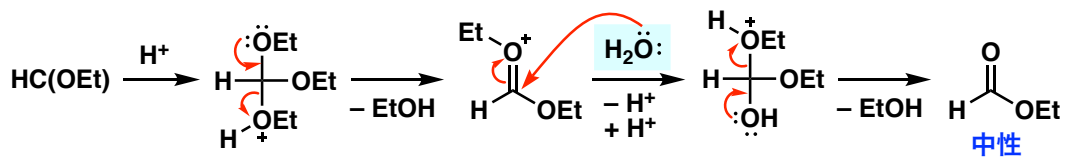


カルボニル基の保護 p67-71

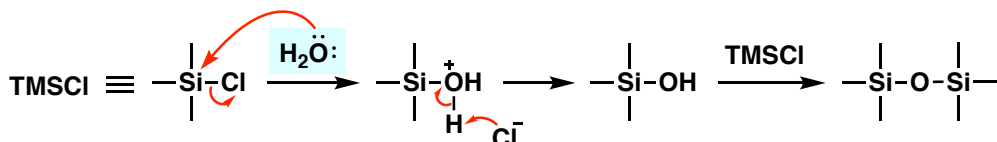
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定



オルトギ酸エステルは脱水剤



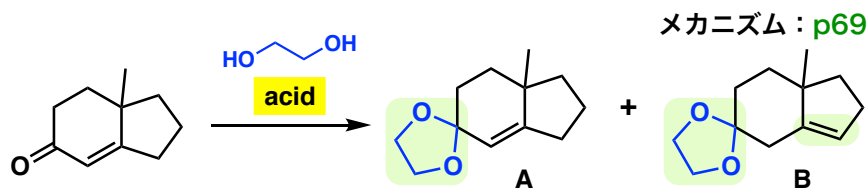
TMSClも脱水剤



カルボニル基の保護 p67-71

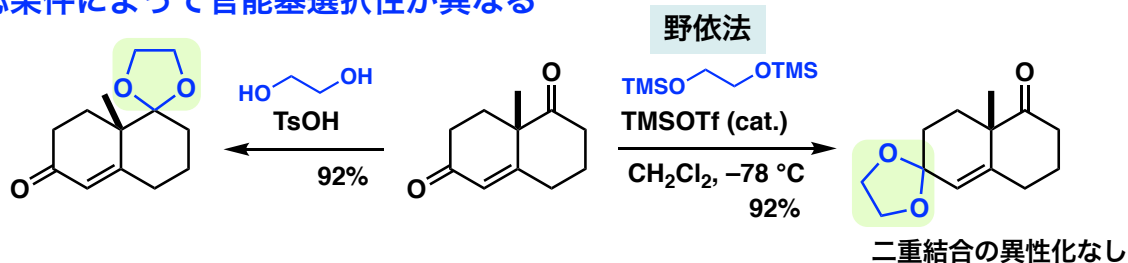
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定

α,β -不飽和ケトンは一重結合の異性化の可能性



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

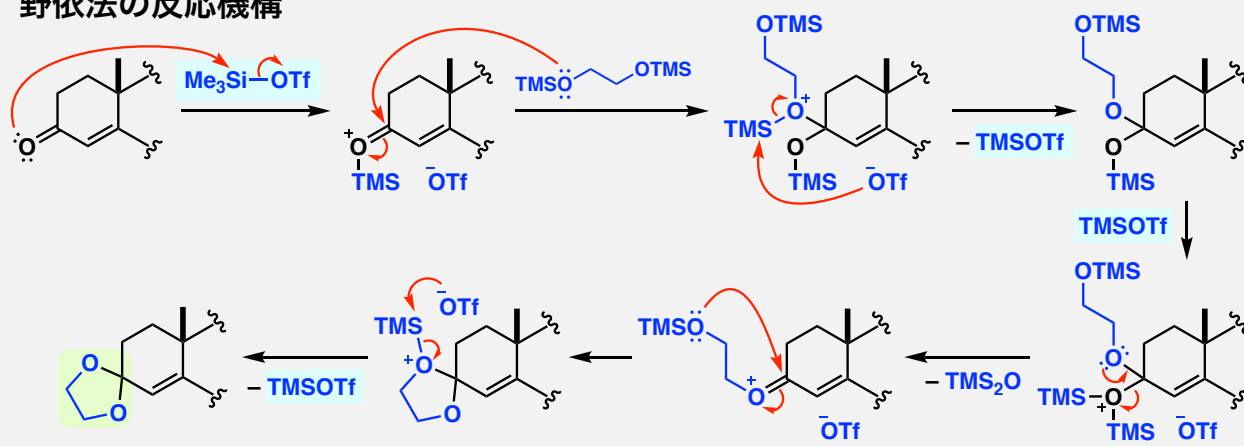
反応条件によって官能基選択性が異なる



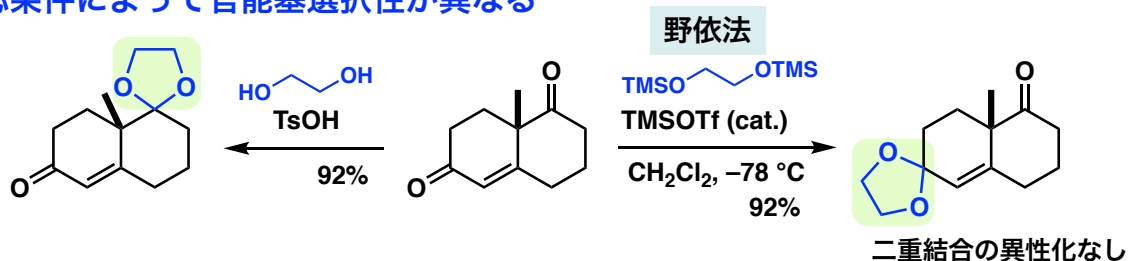
カルボニル基の保護 p67-71

(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



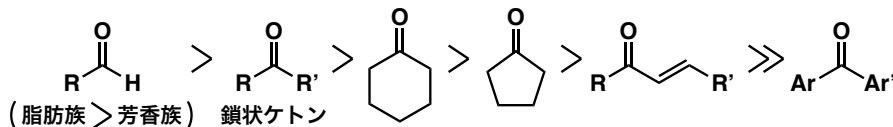
反応条件によって官能基選択性が異なる



発展：カルボニル基の保護 p67-71

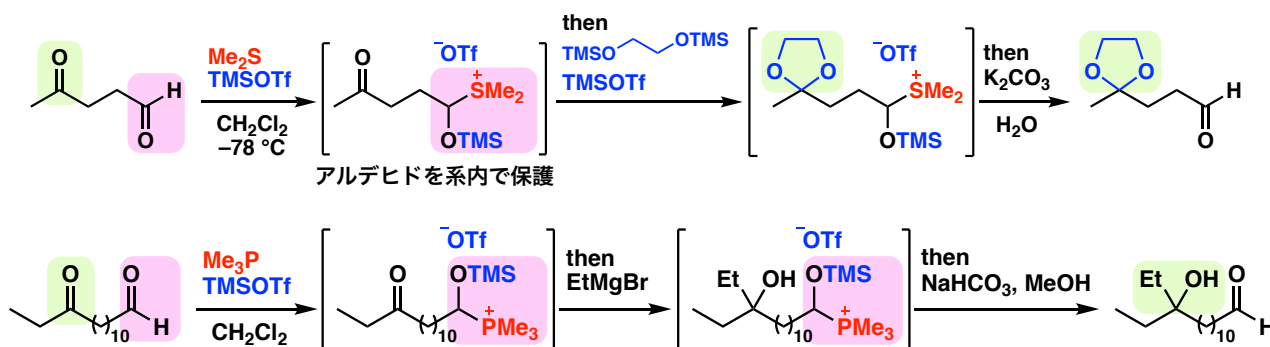
(1) *O,O*-アセタール • 塩基性条件、求核剤、酸化(酸性以外) • 還元に安定

アセタール化の反応性：選択的保護が可能



系内で、反応性の高いカルボニルを一時的に保護

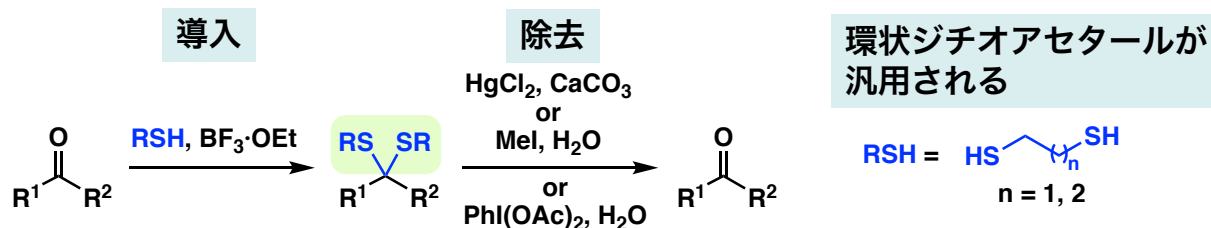
アルデヒド共存下ケトンのアセタール化：p71



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_a 16), R-SH (pK_a 10)

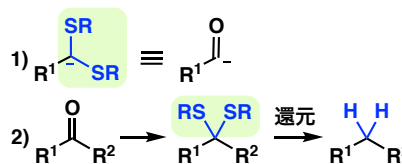


O,O-アセタールとの違い

- 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)

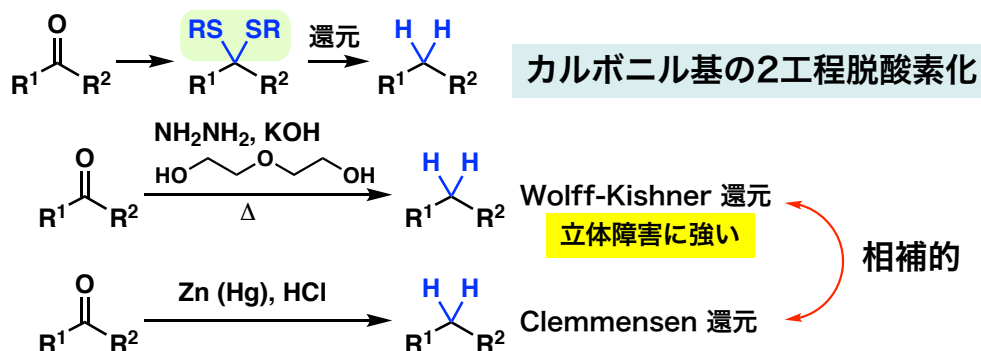
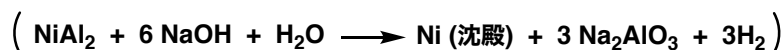
チオアセタールの還元



Method 1: Raney-Ni

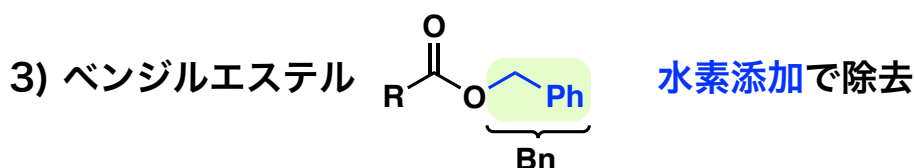
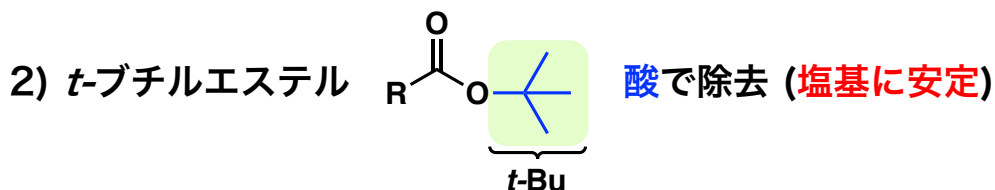
Method 2: NiCl₂, NaBH₄ (信頼性が高い)

Method 3: *n*-Bu₃SnH, AIBN



カルボキシ基の保護 p74-77

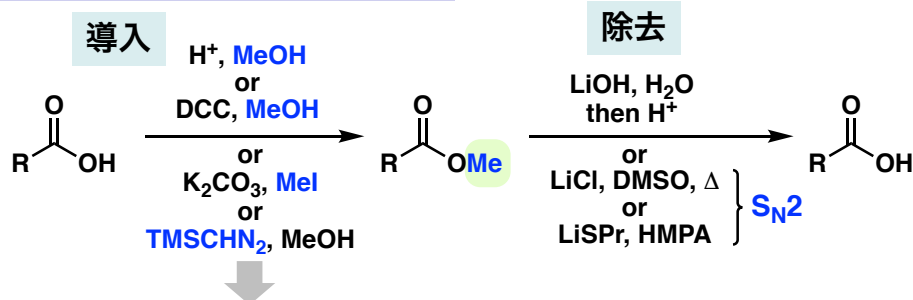
よく使われるのは3つ



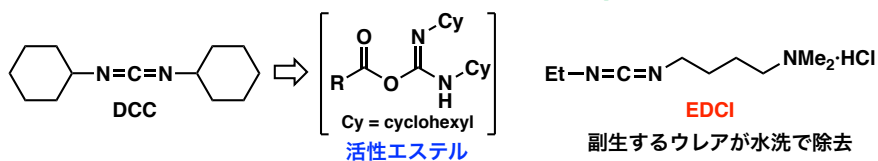
酸に対する安定性: Me > Bn > *t*-Bu
塩基に対する安定性: *t*-Bu > Bn > Me

カルボキシ基の保護 p74-77

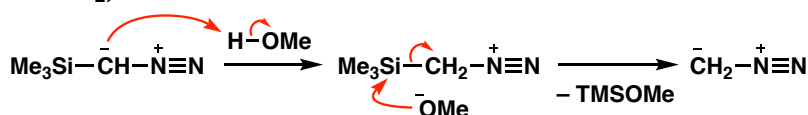
(1) メチルエステル (アルキルエステル)



- 1) H^+ , MeOH: Fischerエステル化、平衡反応
無水の塩酸発生法として TMSiCl/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)

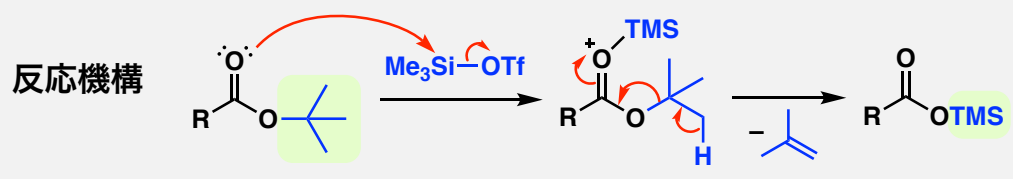
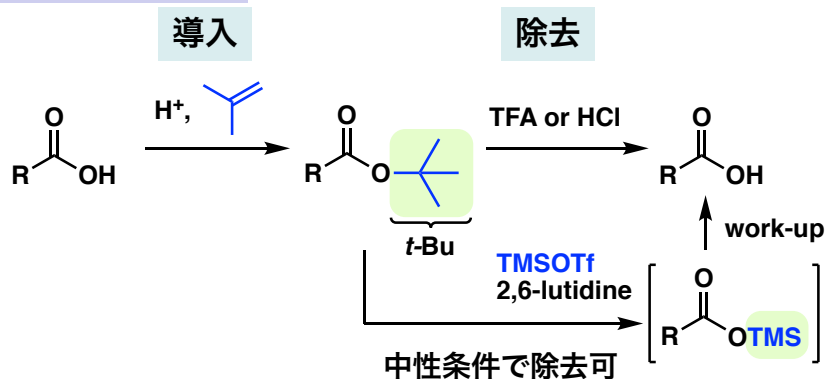


- 3) TMSCHN₂, MeOHはジアゾメタンの安全な発生法



カルボキシ基の保護 p74-77

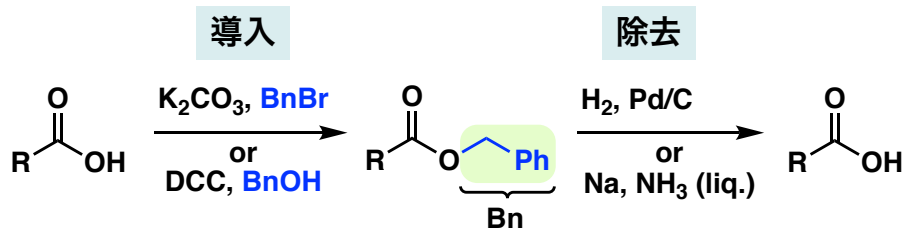
(2) *t*-ブチルエステル (*t*-Bu)



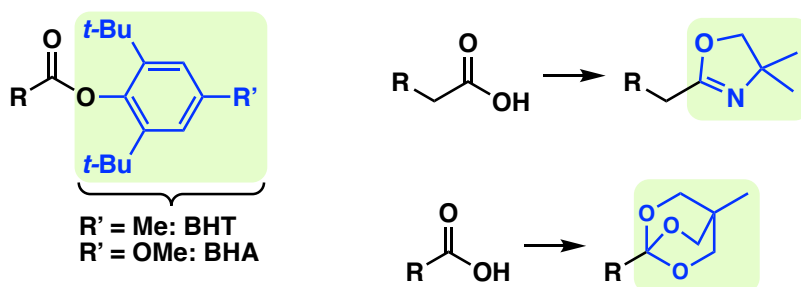
- ・シリルエステルは後処理で除去
- ・不安定なため、エステルの保護基としてシリル基は使われない

カルボキシ基の保護 p74-77

(3) ベンジルエステル (Bn)

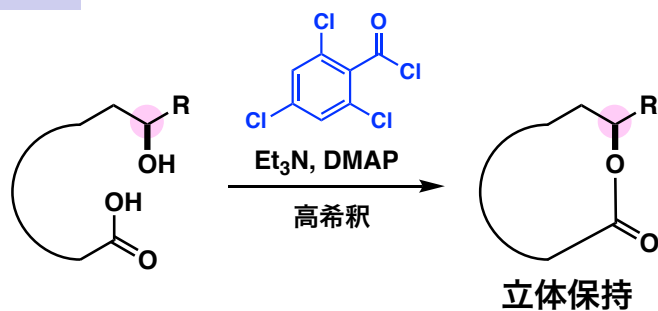


(4) その他 教科書を読んでおく (p77-78)

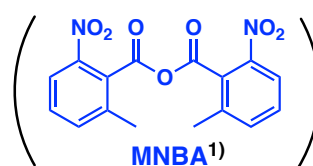


マクロラクトン化 (中大員環ラクトン形成) p76

(1) 山口法 カルボン酸を活性化

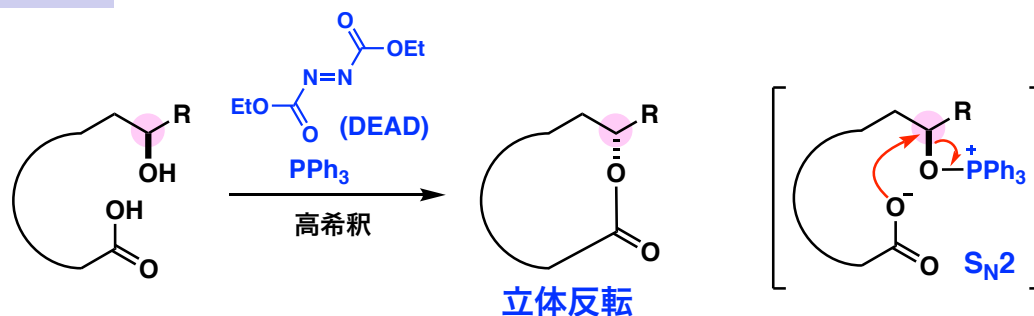


MNBAもよく使われる(椎名法)



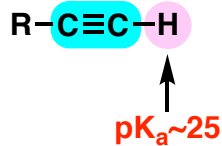
1) Shiina, I. et al. *Chem. Lett.* 2002, 31, 286.

(2) 光延反応 アルコールを活性化



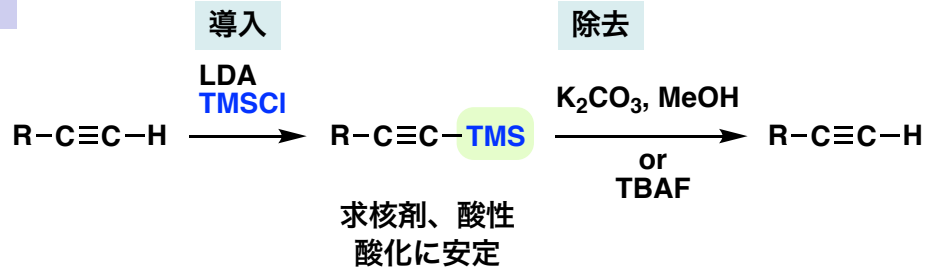
山口法と光延反応は、通常のエステル化にも使用できる

アルキンの保護 p79

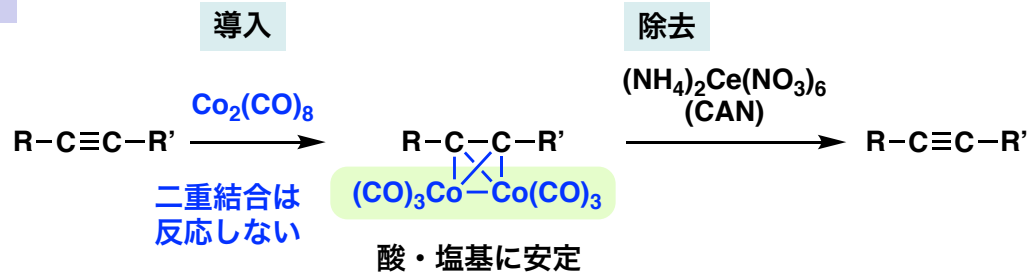


- (1) 末端C-Hの保護
- (2) 三重結合の保護

(1) 末端C-H

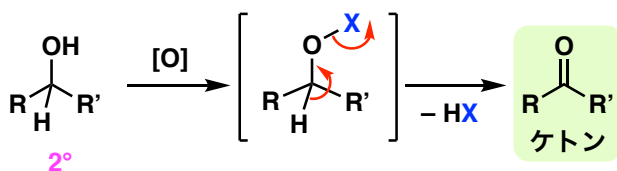
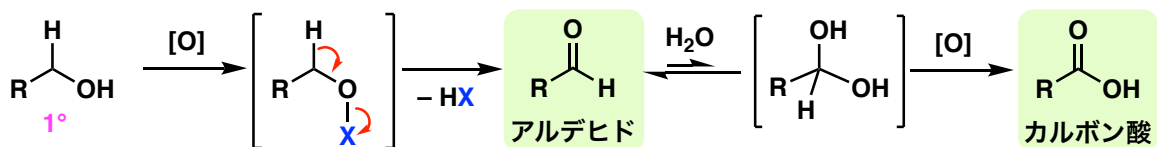


(2) 三重結合



アルコールの酸化 p83

E2様の反応

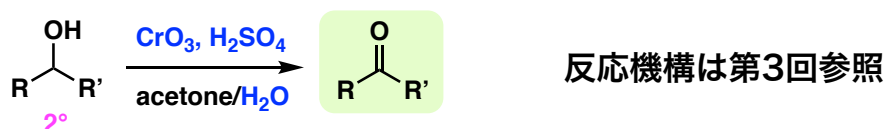
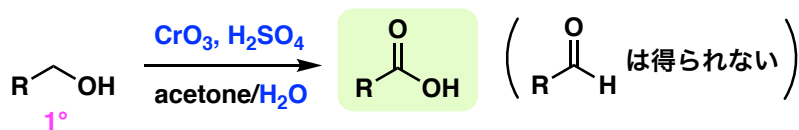


以下を2次元的に理解する

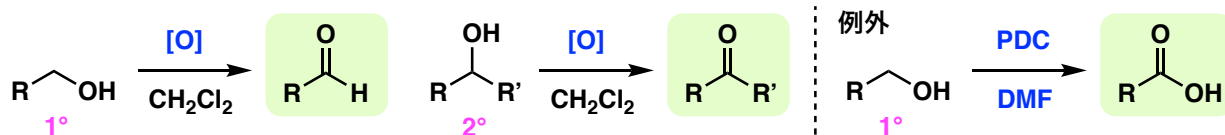
- 試薬別の酸化：本講義で説明
- 変換別の酸化(4つの官能基相関)：資料配布
 - 1°-アルコール→アルデヒド、アルデヒド→カルボン酸
 - 1°-アルコール→カルボン酸、2°-アルコール→ケトン

酸化クロム(VI)とその誘導体による酸化 p84-86

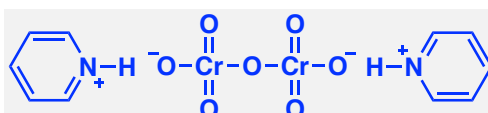
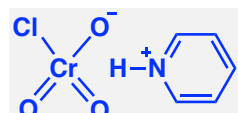
(1) Jones酸化 強酸性、官能基共存性低い



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



$\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$
Collins試薬



PCC, PDC酸化のコツ：
MS4A(粉末)または
セライトを共存させる

弱酸性

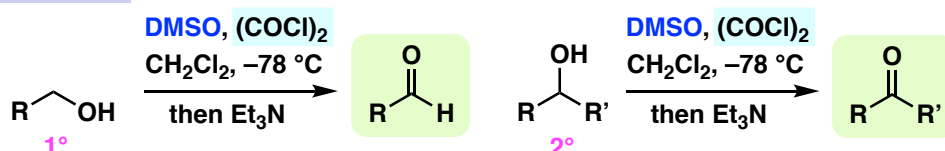
弱酸性

ほぼ中性

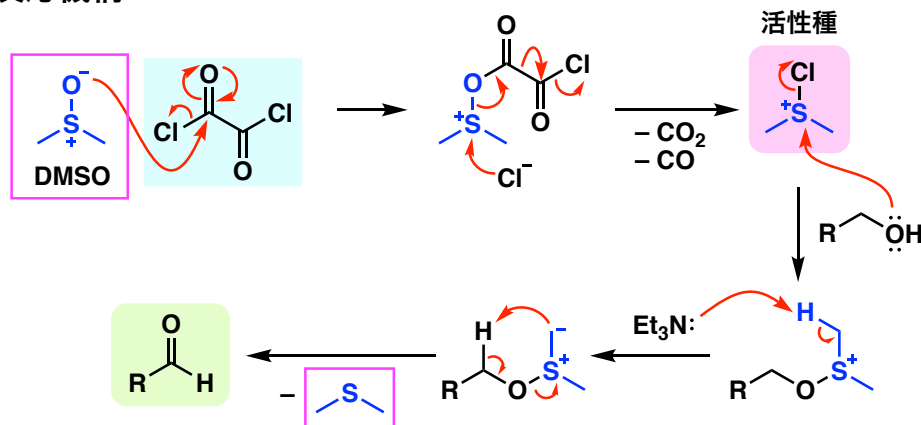
Cr(VI)を用いる酸化は環境負荷が大きい、信頼性は高い

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

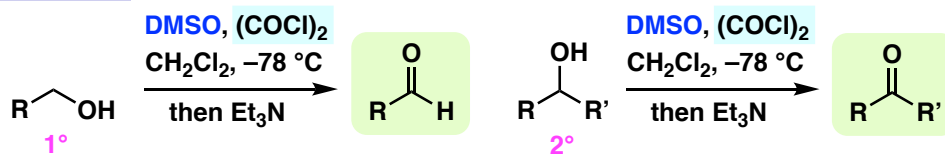


反応機構



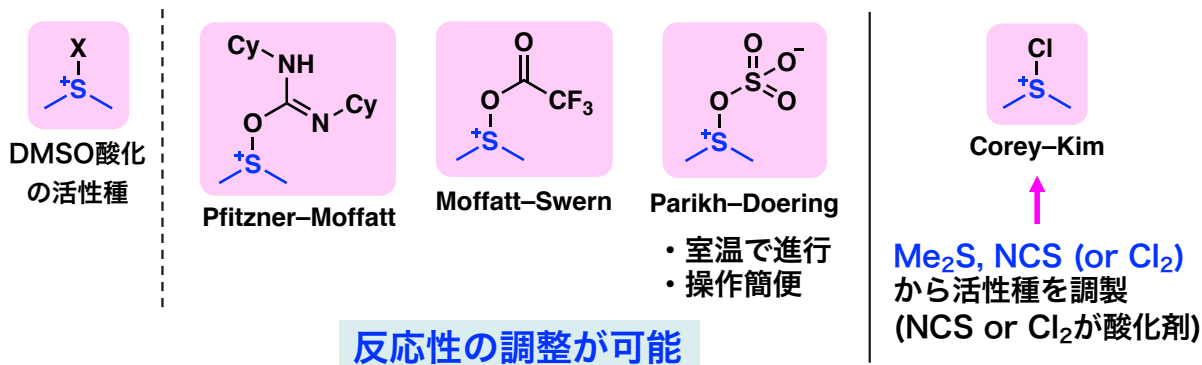
活性化されたDMSOによる酸化 p86-87

(1) Swern酸化 反応条件が温和、低温で進行、窒素酸化されない



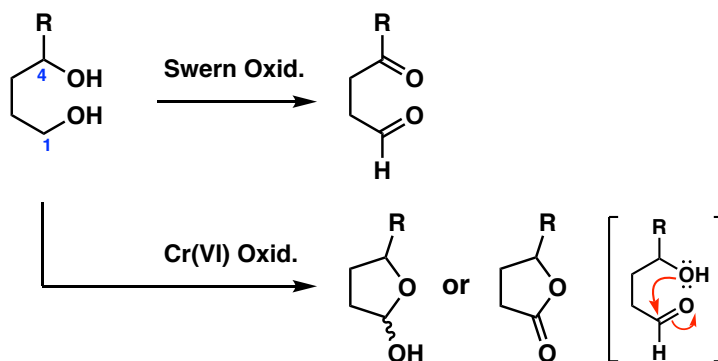
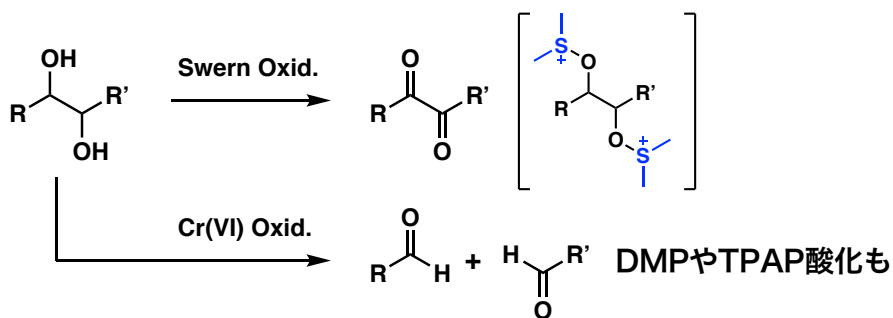
(2) 関連の酸化

活性化剤として DCC (Pfitzner-Moffatt酸化)、
TFAA (Moffatt-Swern酸化)、SO₃·Py. (Parikh-Doering酸化)



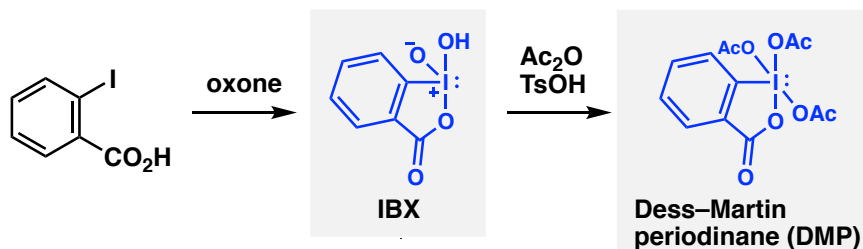
活性化されたDMSOによる酸化 p86-87

Cr(VI)酸化との比較

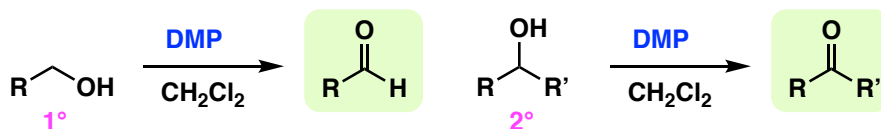


- ・ DMSO酸化は過剰反応が起きない
- ・ 重金属不使用のDMSO酸化は環境負荷低く、官能基共存性が高い

超原子価ヨウ素による酸化 p87-88

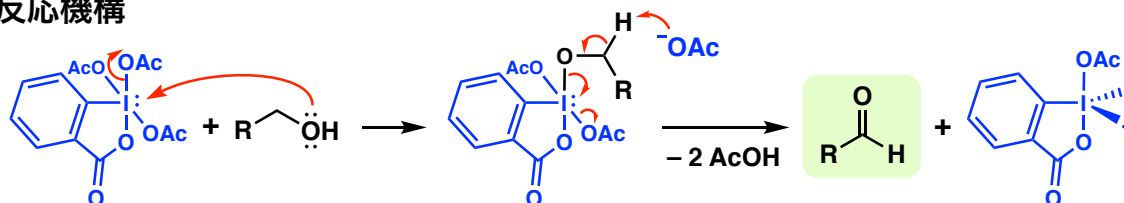


(1) DMP酸化 高い反応性、高い官能基共存性、天然物合成に汎用

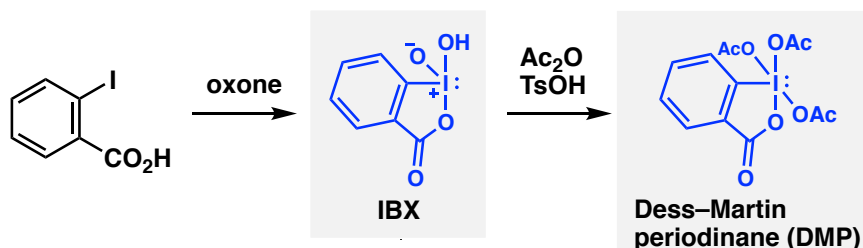


- 水の添加で反応加速
- 酸に不安定な基質は塩基 (NaHCO_3 or ピリジン) を添加

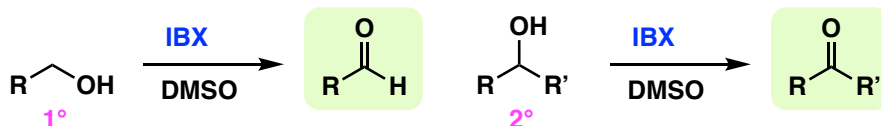
反応機構



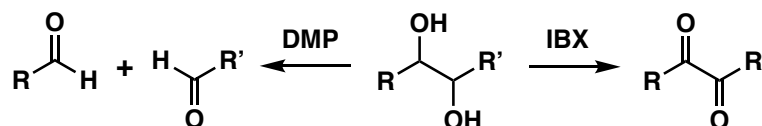
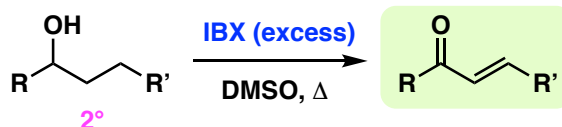
超原子価ヨウ素による酸化 p87-88



(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

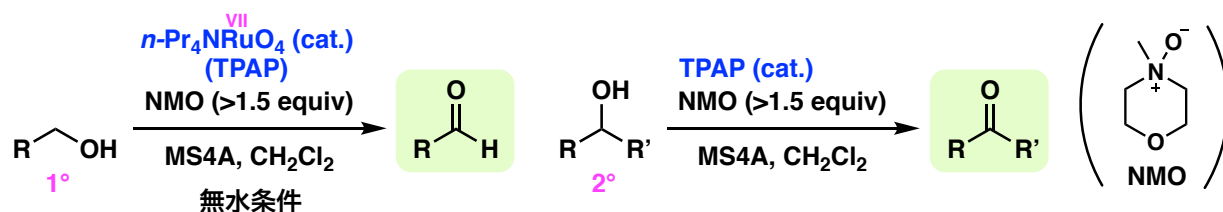


酸化力: DMP > IBX

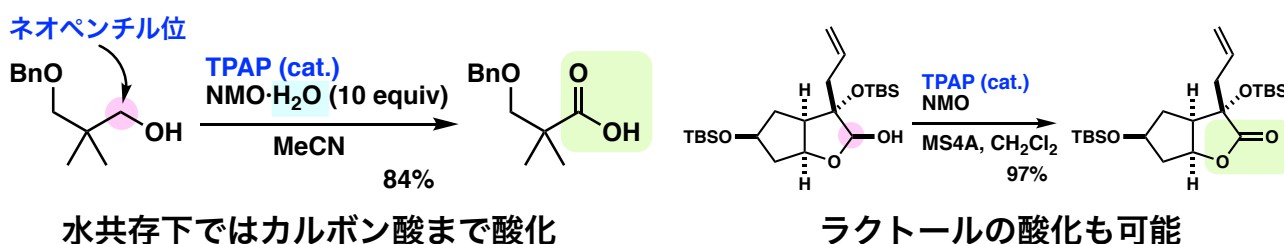
Ru(VII)による酸化 p88-89

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
- ・アセトニトリルの添加で反応加速



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)** 次週資料配布



カルボニル保護基と酸化剤の特徴を理解する