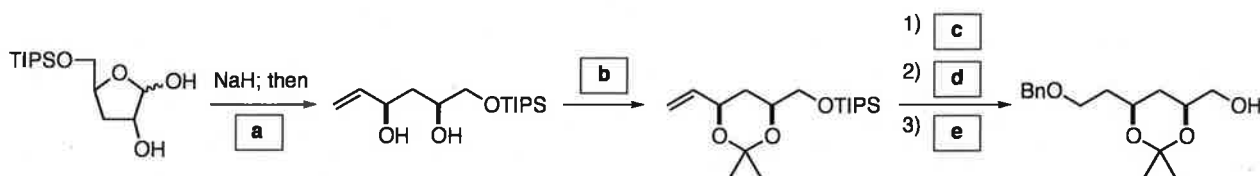


医薬品製造化学特論・課題-4 解答例 (2021)



a: $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ ($\text{MePPh}_3^+\text{Br}^-$, $n\text{-BuLi}$ より調製) ←Wittig 反応

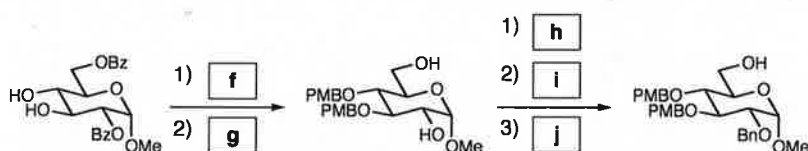
b: $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, H^+ ←アセトニド保護

酸触媒としては TsOH や CSA (カンファースルホン酸) がよく使われる

c: BH_3 ; H_2O_2 , NaOH ←ヒドロホウ素化/酸化で、末端アルケンを 1 級アルコールにする

d: NaH , BnBr ←1 級アルコールのベンジルエーテル化、定法で問題ない

e: $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (TBAF) ←TIPS エーテルの脱保護。脱シリル化の定法であるフッ化物イオンを用いて除去する。取り扱い易い TBAF が第一候補



f: $\text{PMBOC}(\text{=NH})\text{CCl}_3$, H^+ ←2 つのエカトリアルアルコールの PMB 保護

基質は塩基に不安定なエステル(Bz)をもつので、酸性条件で PMB エーテル化する (Bz エステル脱保護の副反応が抑制できる)。酸触媒としては、 TfOH や CSA がよく使われる。

g: NaOH , H_2O または K_2CO_3 , MeOH ←Bz 基の脱保護。エステル系保護基の脱保護なので、けん化するかエステル交換反応 (K_2CO_3 , MeOH) を行う。

h: TBDPSCl , imidazole ←2 級アルコール存在下での 1 級アルコール選択的保護。嵩高いシリル系保護基である TBDPS 基を用いる。

i: NaH , BnBr ←ベンジルエーテル化。基質は塩基に安定なので、ベンジルエーテル化の定法で問題ない。

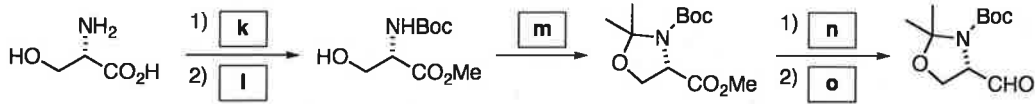
j: $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (TBAF) ←TBDPS エーテルの脱保護

別解 : **f**, **g** は上と同じ

h: PivCl , pyridine ←嵩高いエステル系保護基 Piv 基で 1 級アルコールを選択的に保護

i: $\text{BnOC}(\text{=NH})\text{CCl}_3$, H^+ ←Bn 保護、基質は塩基に不安定なので、酸性条件でベンジルエーテル化する

j: LiAlH_4 ←Piv 基の脱保護



最終生成物のアルデヒドは **Garner** アルデヒドと呼ばれ、キラルビルディングブロック (キラル合成素子) として広く使われている。

k: CH_3COCl , MeOH ←メチルエステル化。酸性条件 (Fischer エステル化) で行う。 CH_3COCl , MeOH から系内で無水の HCl を発生させている。他の条件として、 TMSCl , MeOH もよく使われる。塩酸水溶液を使うとエステルの加水分解の逆反応が併発するのでダメ。

l: Boc_2O ←アミンの Boc 化。フリーのアミンなので、 Boc_2O のみで進行する。

m: $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ←N,O-アセタール保護、ジオールのアセトニド保護と同じ

n: LiAlH_4 ←メチルエステルの 1 級アルコールへの還元

o: DMSO , $(\text{COCl})_2$, Et_3N ←1 級アルコールのアルデヒドへの酸化。 **Garner** アルデヒドはシリカゲル精製でアルデヒドの α 位が異性化する。したがって、分液操作のみで試薬の除去が可能な **Swern** 酸化が望ましい。