

## 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

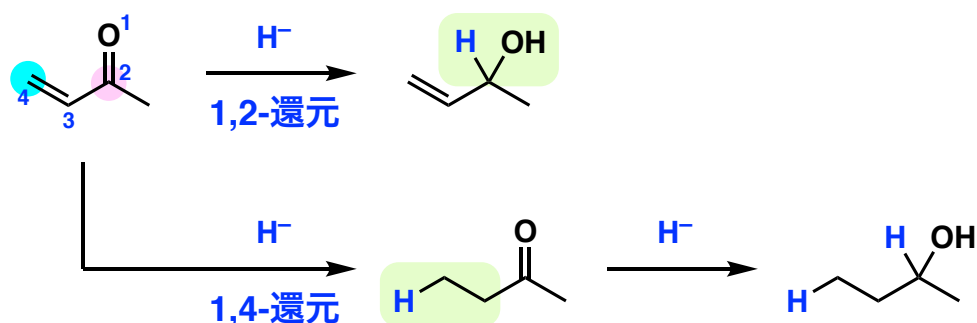
- ・ 効率的かつ立体選択的な合成につながる官能基選択的還元を学ぶ
- ・ 選択性発現メカニズムを論理的に理解する

- (1) 位置および官能基選択的還元
- (2) ケトンのジアステレオ選択的還元：環状と非環状
- (3) Cram則とFelkin-Anhモデル
- (4) キレート制御
- (5) エナンチオ選択的還元

## 位置および官能基選択的還元 p109

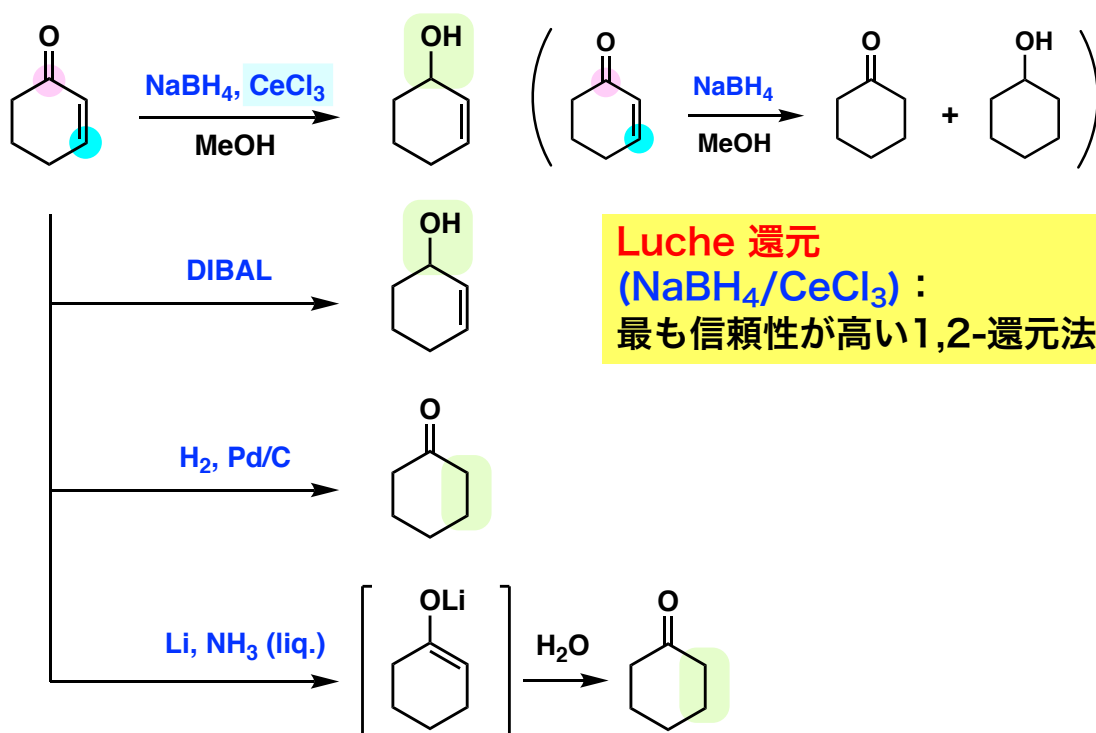
$\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル基や複数のカルボニル基をもつ基質に対して、望む位置またはカルボニル基を**選択的に還元**できれば、保護基が不要になり、工程数の短縮(=**効率的合成**)につながる

### 位置選択的還元



還元剤によって位置選択性が異なる

## $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニルの還元 p109-110

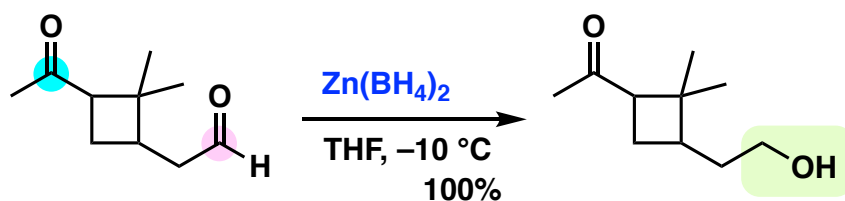
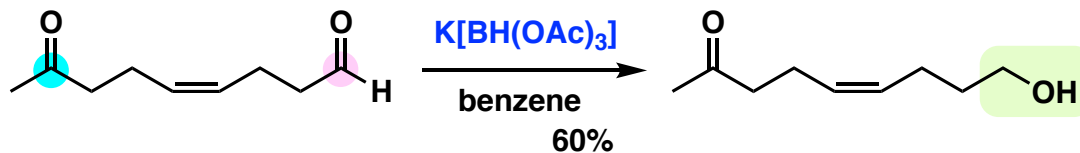


p110 表4.4 も見ておく

# ケトン共存下でのアルデヒドの還元 p110-111

## 官能基選択的還元

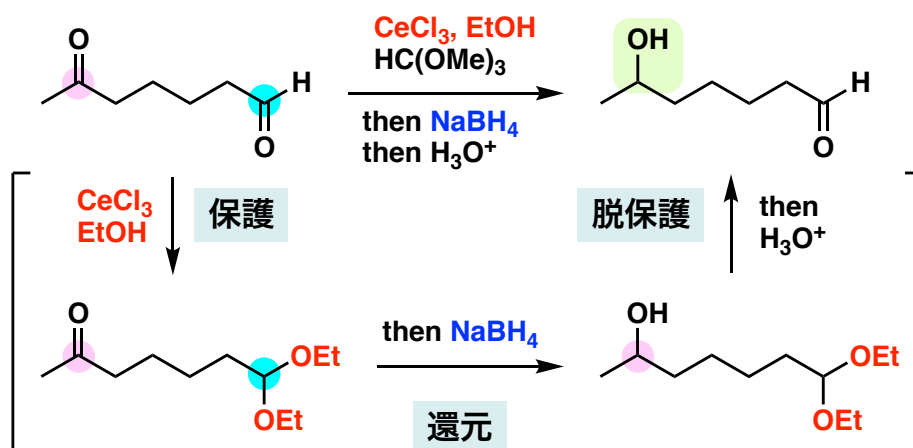
反応性の低い還元剤を用いれば可能(反応性-選択性の原理)



穏やかな還元剤である  $Zn(BH_4)_2$  の方が選択性・収率が高い

# アルデヒド共存下でのケトンの還元 p111

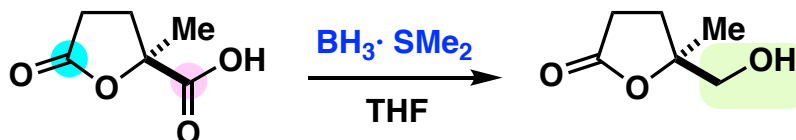
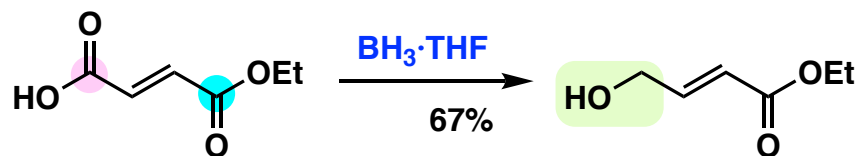
- よい方法がない
- 通常はアルデヒドの保護→ケトンの還元→脱保護の3工程



反応容器内で3工程をワンポットで行う

エステル共存下でのケトンの還元は可能  
(通常 $NaBH_4$ を使う : p111)

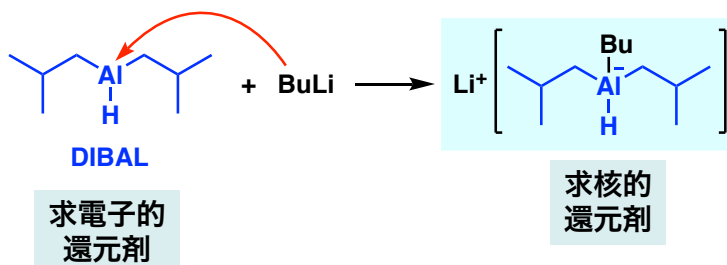
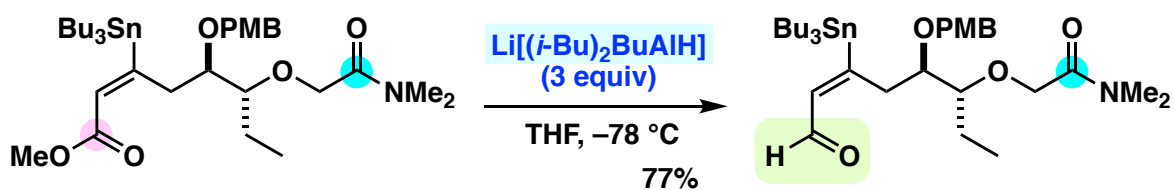
## エステルやケトン共存下でのカルボン酸の還元 p112



**ボラン還元( $\text{B}_2\text{H}_6$ ) :**

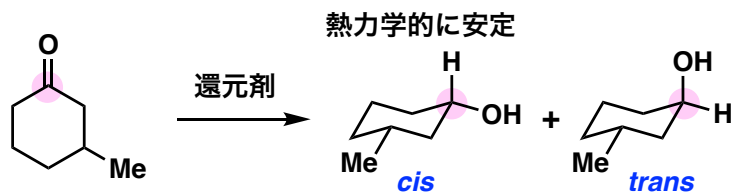
信頼性の高いカルボン酸の官能基選択的還元法

## アミドやニトリル共存下でのエステルの還元 p111



求核剤(=Lewis塩基)を添加すると求電子的な還元剤の反応性が変化  
このテクニックは有用

# 環状ケトンのジアステレオ選択的還元 p112-113



MPV [Al(O*i*-Pr)<sub>3</sub>, *i*-PrOH] 70 : 30

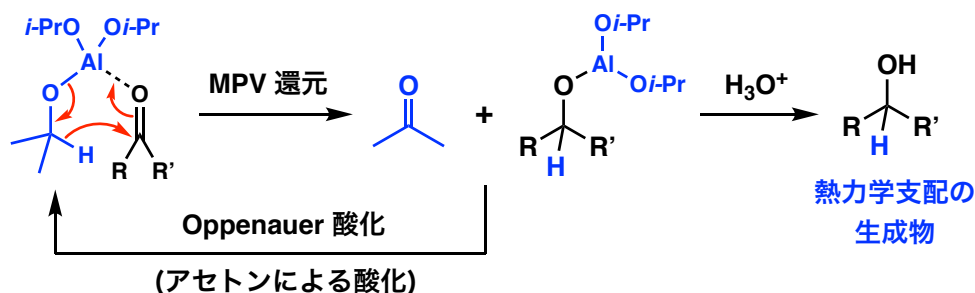
LiAlH(O*t*-Bu)<sub>3</sub>, THF 90 : 10

L-Selectride [LiBH(*s*-Bu)<sub>3</sub>], THF 5 : 95

立体選択性は還元剤の求核的性質によって決まる

## Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 還元

平衡反応、熱力学的に安定な異性体を与える

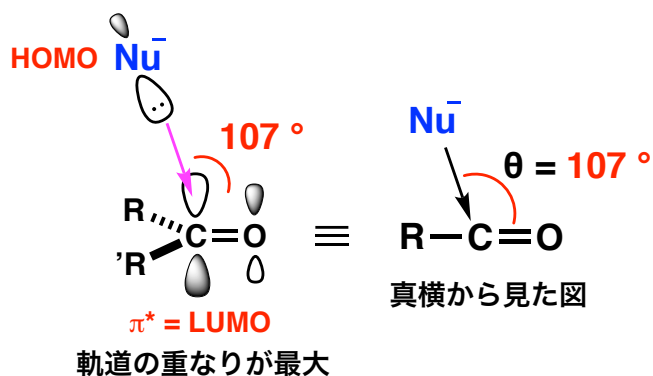


より温和な SmI<sub>2</sub> を用いる手法も有用

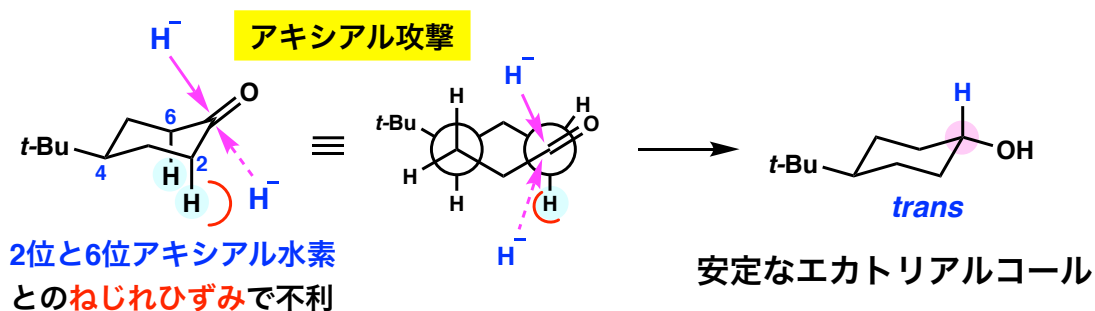
# 求核剤のカルボニル基への付加方向 p113-114

Bürgi-Donitz の攻撃角度 : 107°

求核剤はカルボニルC=Oに対して  
活性化エネルギーが最も少なくできる  
107°の方向で近づく

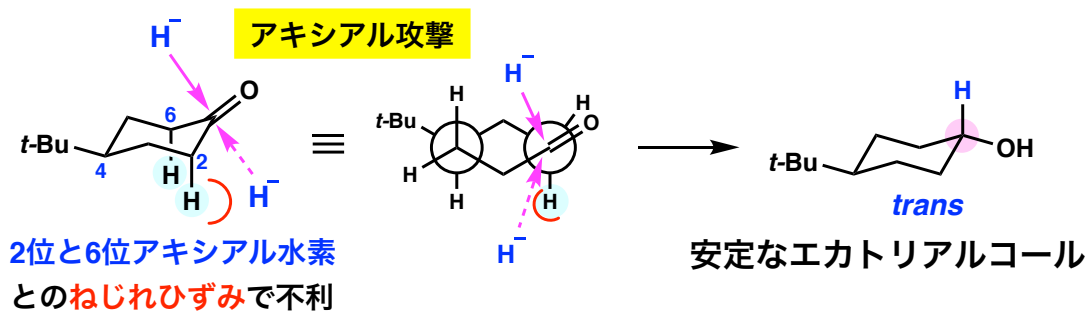


かさの小さな還元剤 NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>など

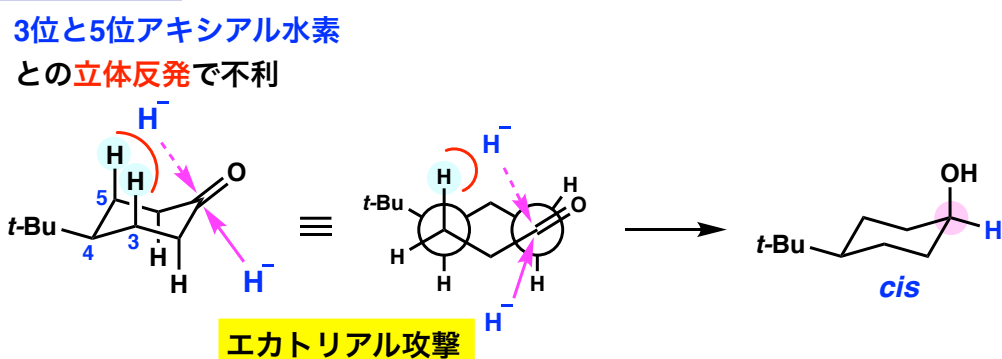


# 環状カルボニル基の還元における立体選択性 p113-115

かさの小さな還元剤 NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>など

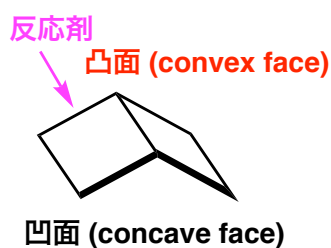


かさの大きな還元剤 L-Selectride など



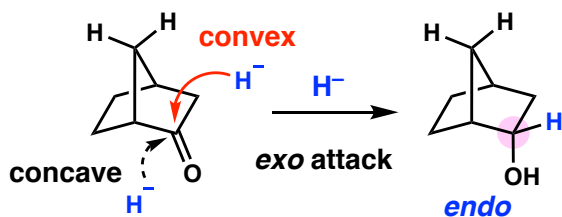
# 複数の環からなる化合物の還元 p114-115

複数の環からなる化合物の反応は「凸面攻撃」の原則



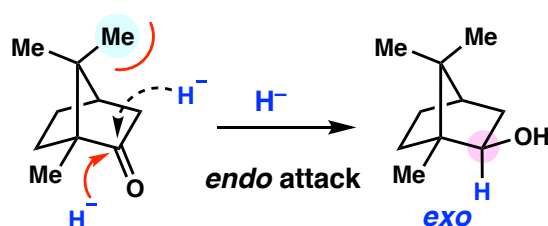
反応剤は立体障害の少ない凸面(convex face)から接近する

2-norbornanone の還元



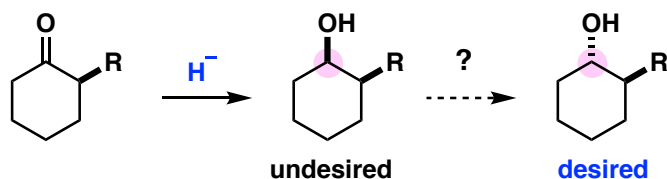
ヒドリドは凸面から接近  
*endo* 体が主生成物

例外: camphor の還元 剛直な骨格



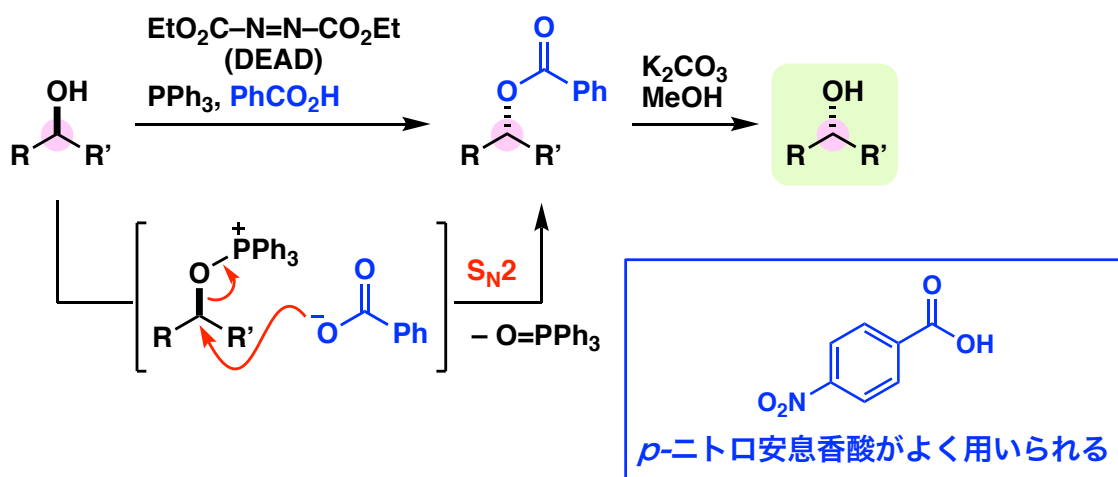
メチル基の立体障害を避けて  
*exo* 体が主生成物

## 二級アルコールの立体反転(光延反応) p114-115



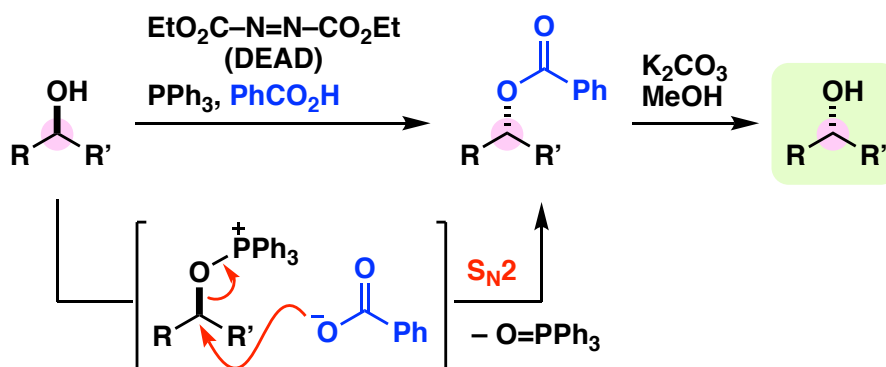
もし望まない立体化学のアルコールが得られた場合、どのように望みのアルコールを得るか？

光延反応 2工程でアルコールの反転可能

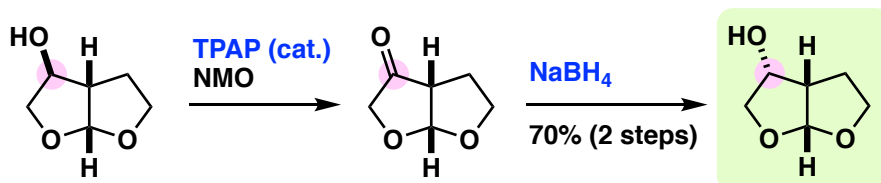


## 二級アルコールの立体反転(光延反応) p114-115

光延反応 2工程でアルコールの反転可能



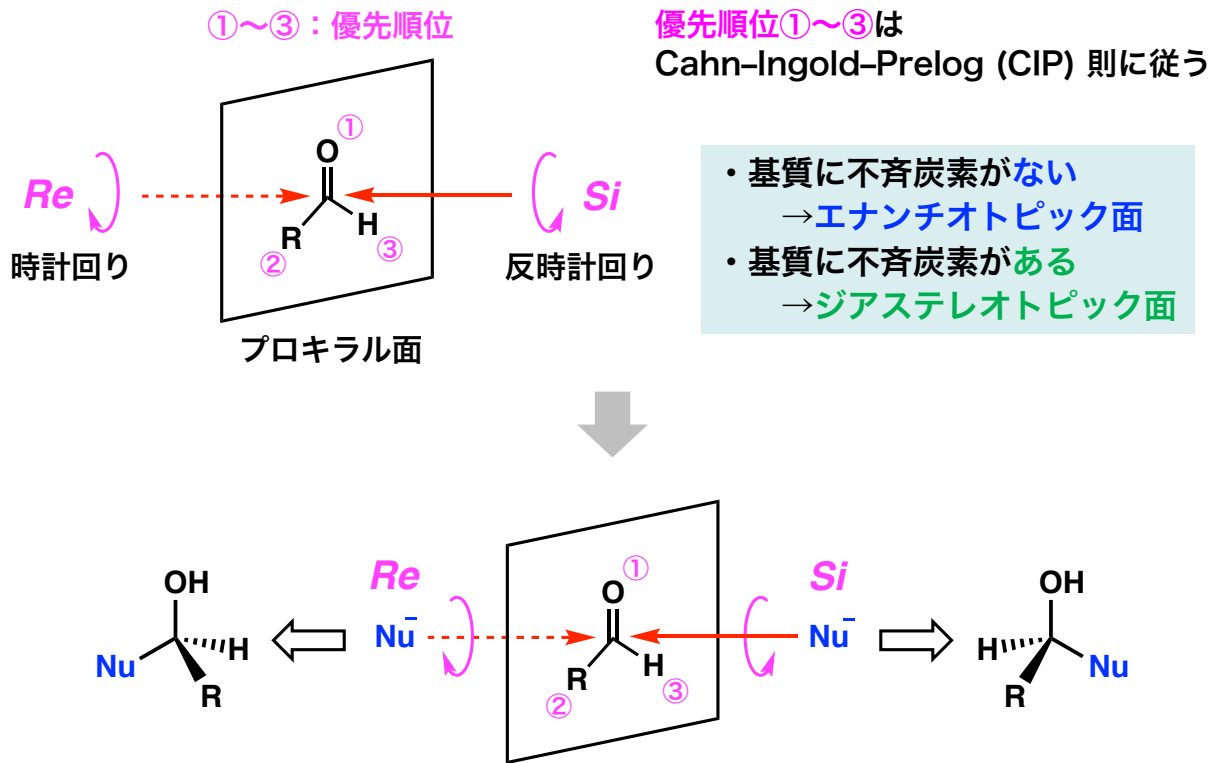
酸化-還元法 2工程でアルコールの反転可能



環上または縮環上アルコールの反転は、酸化-還元法も有用

三級アルコールは反転できないので注意！

# 非環状系でのジアステレオ選択性 p116-117



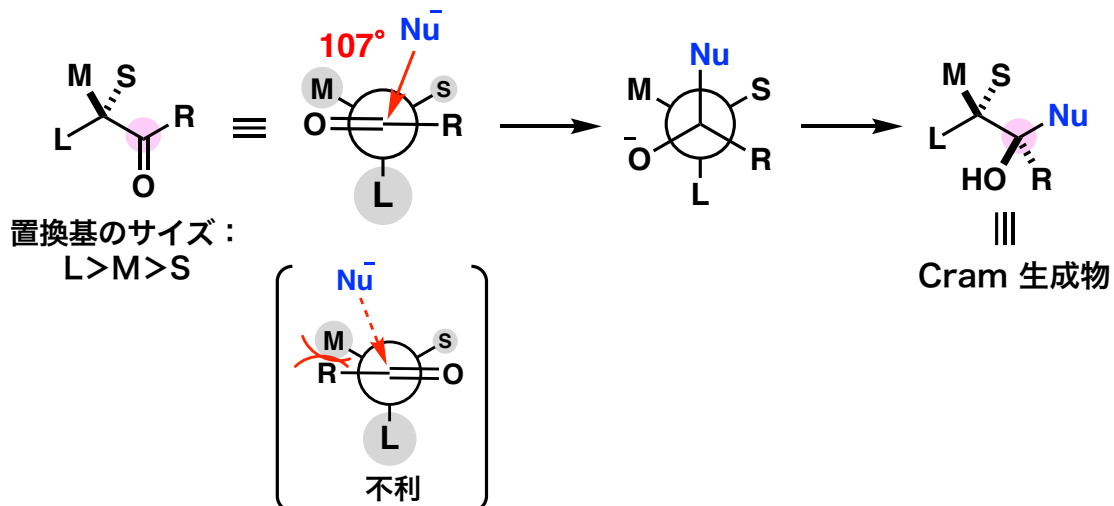
# ジアステレオトピック性：不斉誘導 p117-119

付加反応におけるジアステレオ選択性を理解(予測)するモデル

1)  $\alpha$ 位に不斉炭素をもつカルボニル基への付加反応の一般的なモデル

**Cram モデル** 歴史的に重要、p118を読んでおく

**Felkin-Ahn モデル** 汎用 (選択性はCramモデルと同じ)



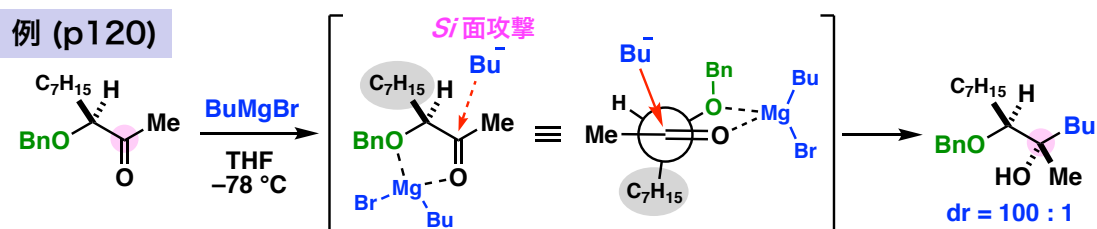
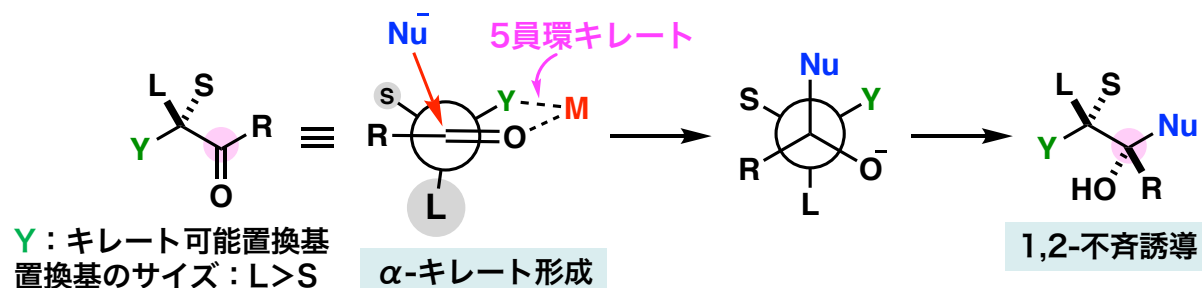


# ジアステレオトピック性：不斉誘導 p120

付加反応におけるジアステレオ選択性を理解(予測)するモデル

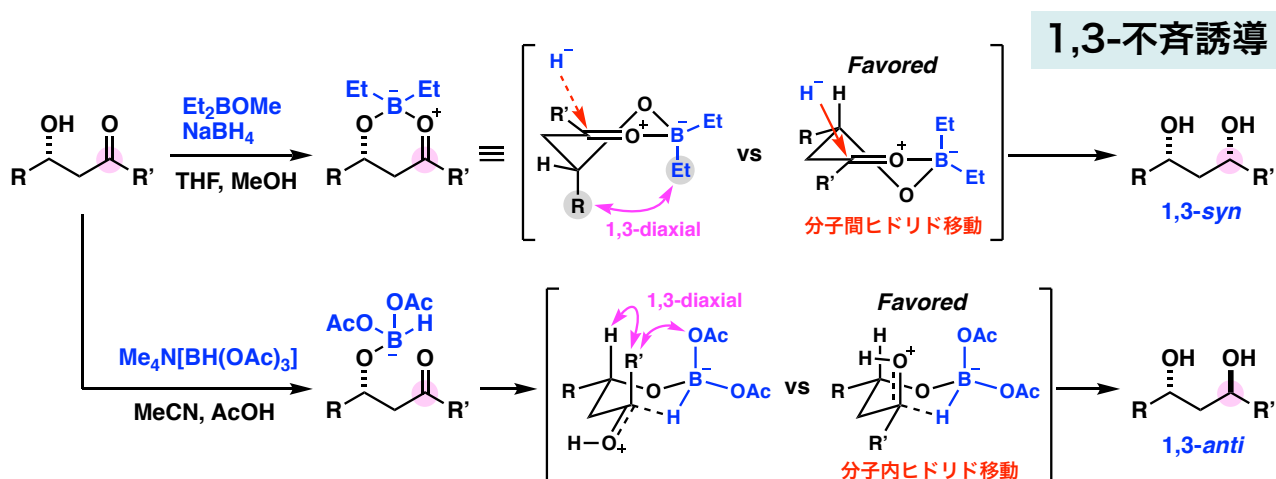
## 2) キレート型モデル： $\alpha$ 位に配位可能な置換基をもつ基質

配位可能な置換基：アルコキシ基、アミノ基など



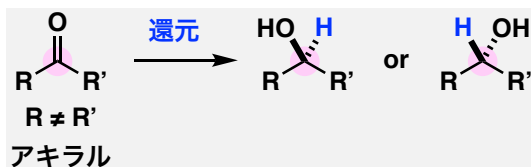
$\beta$ -キレート形成による1,3-不斉誘導も同じ考え方(p120を読んでおく)

## ヒドロキシ基制御による $\beta$ -ヒドロキシケトンの還元 p121



1,3-ジオールの両ジアステレオマーの作り分けが可能

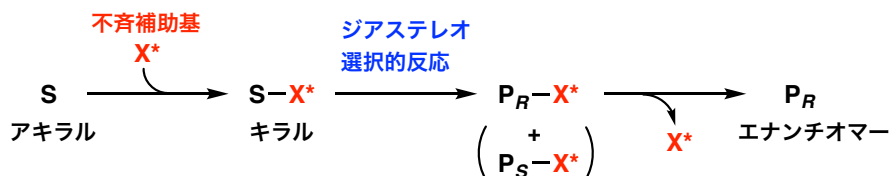
# エナンチオ選択的還元 p122



エナンチオトピック面を識別できれば  
エナンチオ選択的還元(不斉還元)できる

歴史的には

(1) 不斉補助基



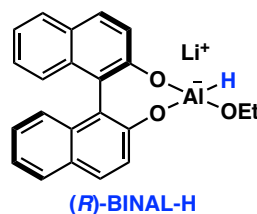
(2) キラル反応剤 (BINAL-H など)

(1), (2) は化学両論量必要



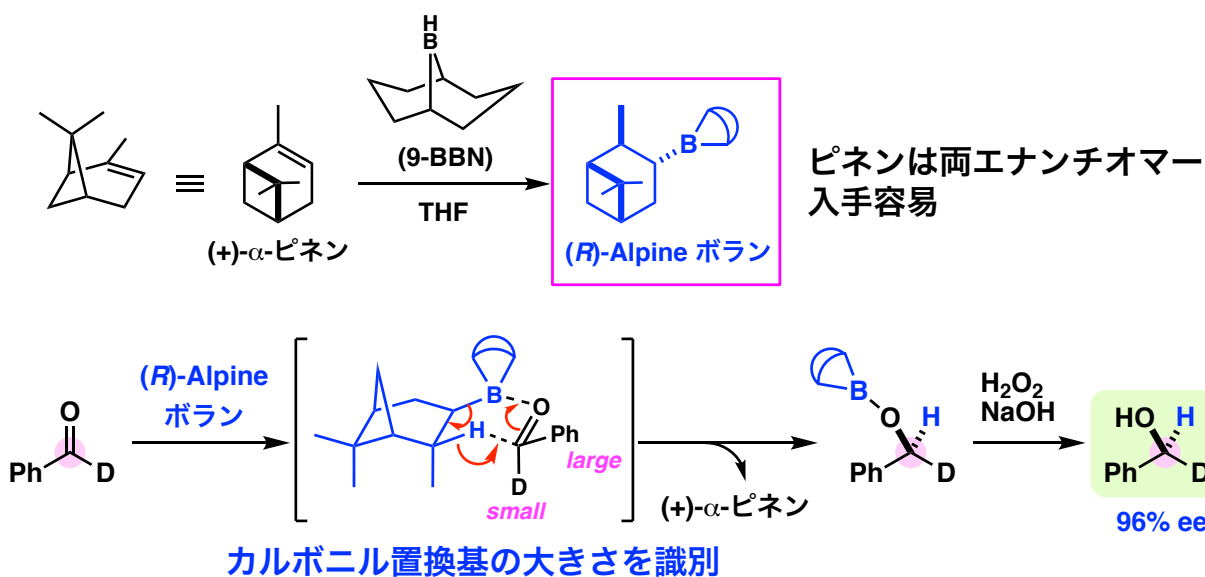
現在の主流

(3) キラル触媒 外部不斉源は触媒量、最も理想的



# キラル反応剤を用いる不斉還元 p123-124

(1) Alpineボラン(lpc-9-BBN)

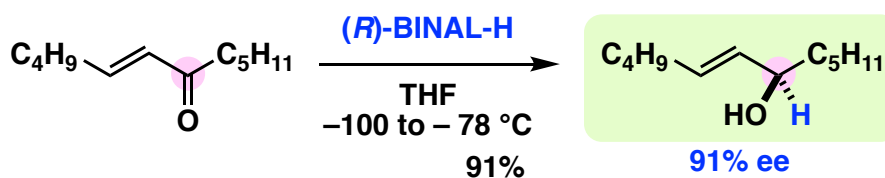
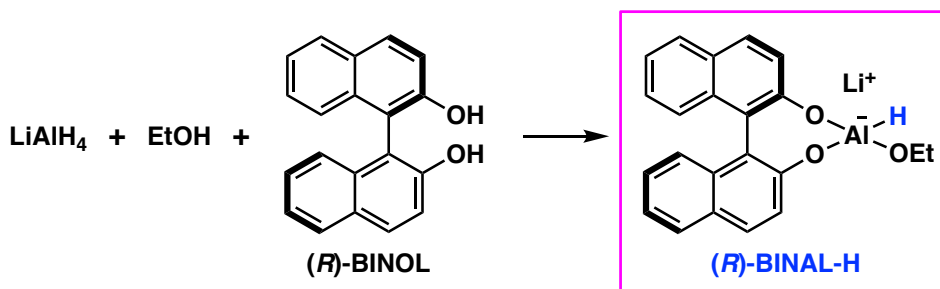


(2) B-クロロジイソピノカンフェイルボラン[(lpc)<sub>2</sub>BCl]

信頼性高い、混み入ったケトンでも反応進行：P123-124を読んでおく

# キラル反応剤を用いる不斉還元 p125

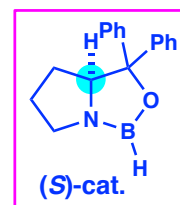
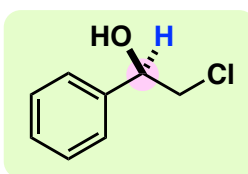
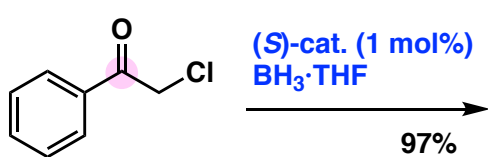
## (3) BINAL-H 歴史的に重要



Si面から付加 (紙面奥から)

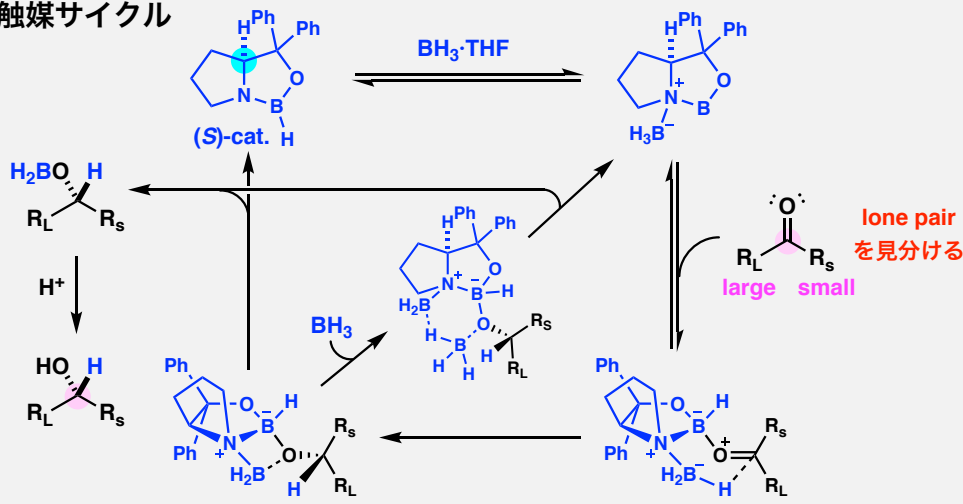
# キラル触媒を用いる不斉還元 p124

## (1) オキサザボロリジン：CBS還元 基質適用範囲が広い、天然物合成にも利用



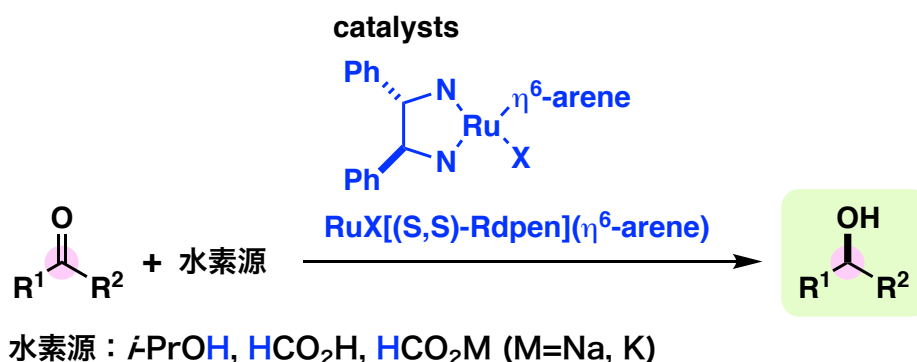
外部不斉は触媒量

推定触媒サイクル



## 発展：キラル触媒を用いる不斉還元

(2) 不斉水素移動反応 クリーンで近年注目  
官能基共存性が高く工業的にも利用



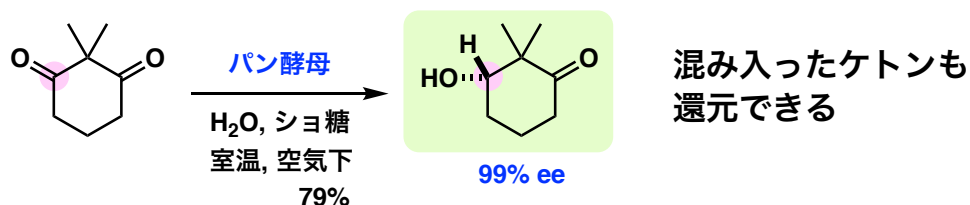
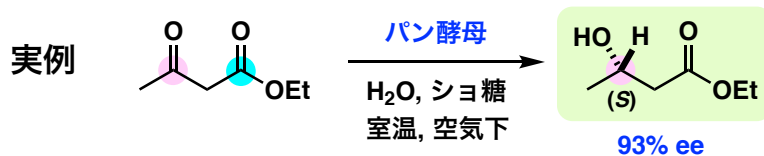
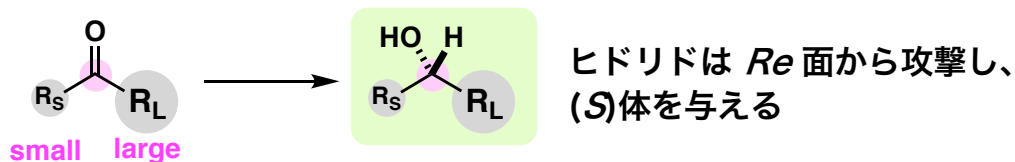
Noyori, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652; 野依良治ら, *有機合成化学協会誌*, **1996**, *54*, 818. など

## 酵素・微生物触媒(生体触媒)を用いる不斉合成 p125

化学的還元法を補う環境に優しい反応：基質特異性が課題

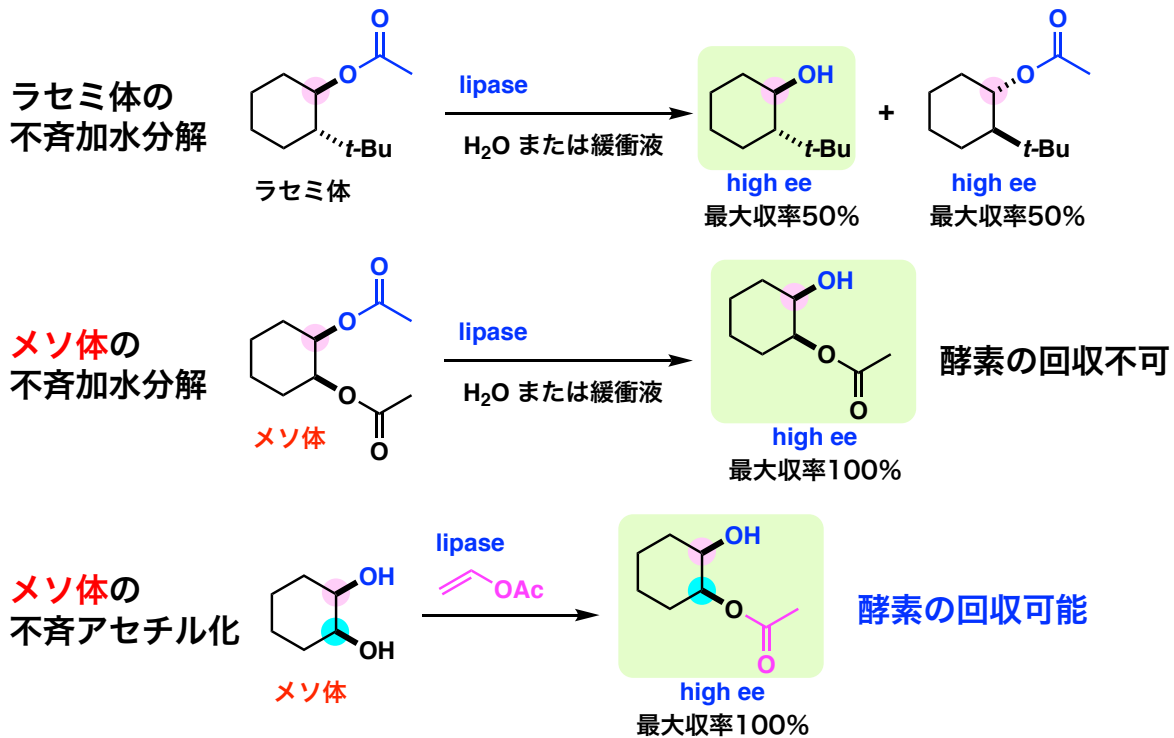
(1) パン酵母を用いる不斉還元 パン酵母は安価、常温・常圧・空気下で反応進行  
しかし、大量の栄養分(糖)が必要

パン酵母還元立体化学：Prelog則



# 酵素・微生物触媒(生体触媒)を用いる不斉合成 p126

## (2) 酵素を用いる不斉加水分解と不斉アシル化 基質適用範囲に課題



メソ体の基質を使えば、片方の鏡像異性体が高収率で得られる(最大100%)

## まとめ

- (1) 位置および官能基選択的還元
- (2) **ケトンのジアステレオ選択的還元**：環状と非環状
- (3) Cram則と**Felkin-Anhモデル**
- (4) キレート制御
- (5) エナンチオ選択的還元  
キラル反応剤、キラル触媒、生体触媒

- 適切な官能基選択的還元を利用できれば、効率的かつ立体選択的な合成につながる
- 立体選択的還元の**論理**、**発現機構**を理解する  
→教科書後半の理解の礎