

2022年度 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(4/13) 1章 p1-23：逆合成解析と合成等価体

第2回(4/27) 2章 p25-42：配座解析（環状化合物と鎖状化合物）

第3回(5/11) 2章 p42-51：立体配座と反応性

第4回(5/18) 3章 p53-67：アミンとアルコールの保護基

第5回(5/25) 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(6/1) 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(6/8) 4章 p109-131：選択的な還元

資料の無断配布・公開禁止

医薬品製造化学特論：成績の評価

評価：課題と出席に基づく総合的評価
2/3以上の出席が単位認定要件

- ・課題7回分を薬造のHP内の「授業情報」にも掲示する
授業資料も掲示する

<https://www.us-yakuzo.jp/lesson/>

- ・提出方法：以下任意の方法

1) 解答の画像ファイル(PDF または jpeg)を
[ユニパでアップロードする](#)

矢印や文字が判別できる解像度にする

2) 6511室前の提出袋へ提出

- ・締切：次の講義の前日18時
- ・課題の解答例をHPで公開するので[復習すること](#)

今回の要点

有機合成の本質：

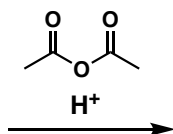
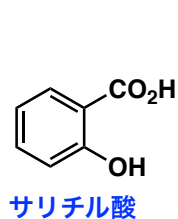
入手容易な出発物から目的の化合物を
簡単に合成する

合成の設計法を学ぶ

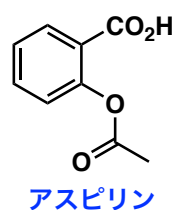
- (1) **逆合成解析**：合成計画の立案手段
- (2) 交互極性：結合切断位置の目安
- (3) **極性転換**：合成の幅を広げる
- (4) 合成全体の戦略：
収束的合成 vs 直線的合成

合成設計 p1

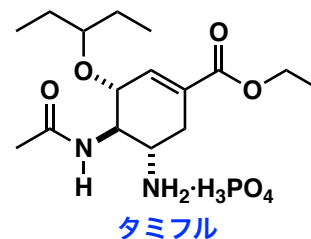
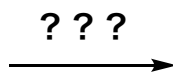
出発物質



標的化合物



?

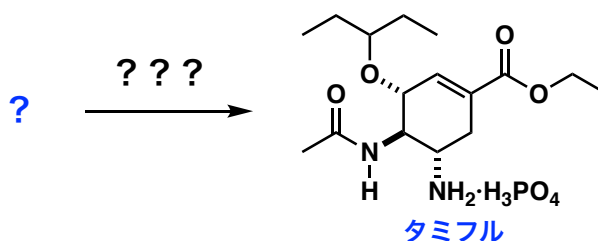


何から、どう作るか

合成設計 p1

出発物質

標的化合物



合成計画立案において**考慮すべき点**=**理想の合成**

- (1) 合成経路が**短い**
- (2) 置換基と官能基の**位置**が正しい
さらに、**三次元配置**も正しい
- (3) 目的の生成物**だけ**が得られる

逆合成解析：概要 p2-3

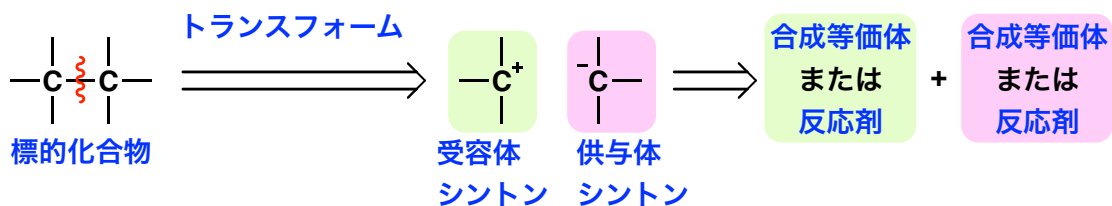
合成経路を設計する上での論理的な指針
(E. J. Corey, 1990年ノーベル化学賞)

逆合成解析：

実際の合成とは逆向きに頭の中で結合を切断し、
標的化合物を入手容易な化合物まで単純化する操作

腕の見せどころ！ シントンは仮想的な構造単位(部品)

- ・結合切断
- ・官能基相互変換 (FGI)

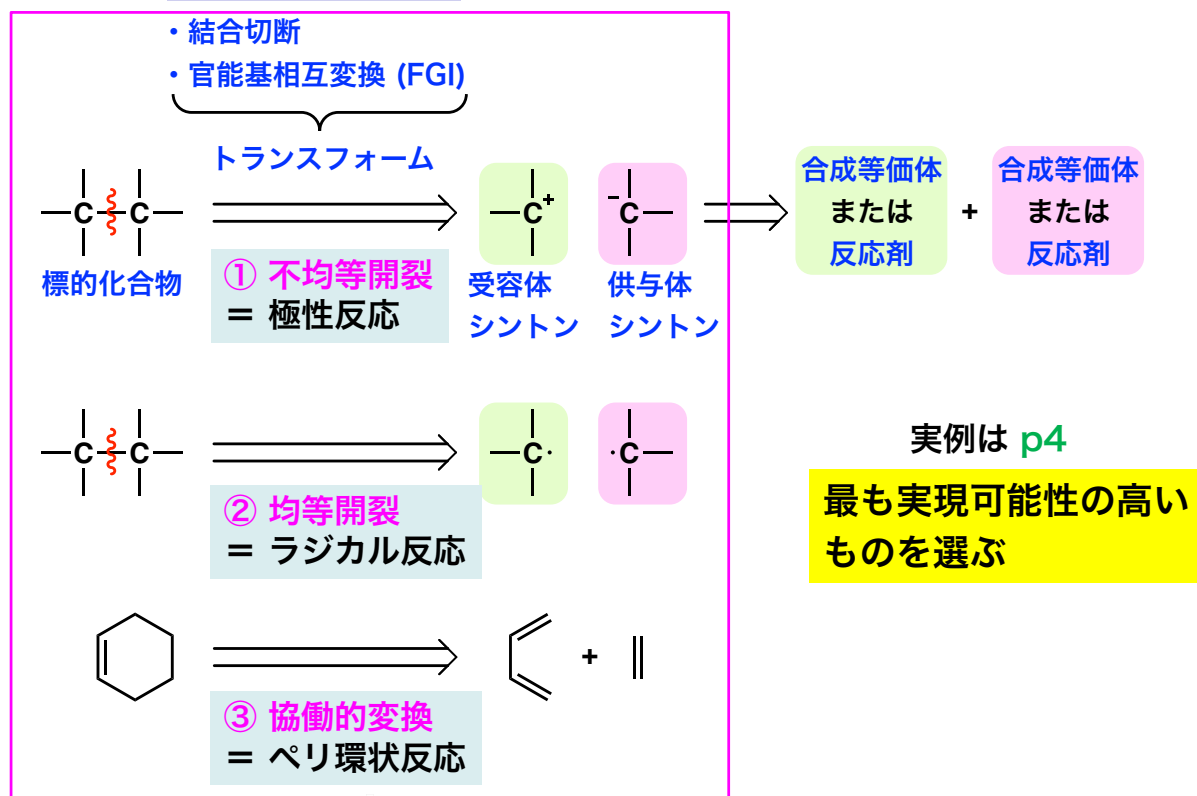


合成計画の立案サイクル：

①逆合成解析→②反応剤と反応条件の決定 (スキームを作る)

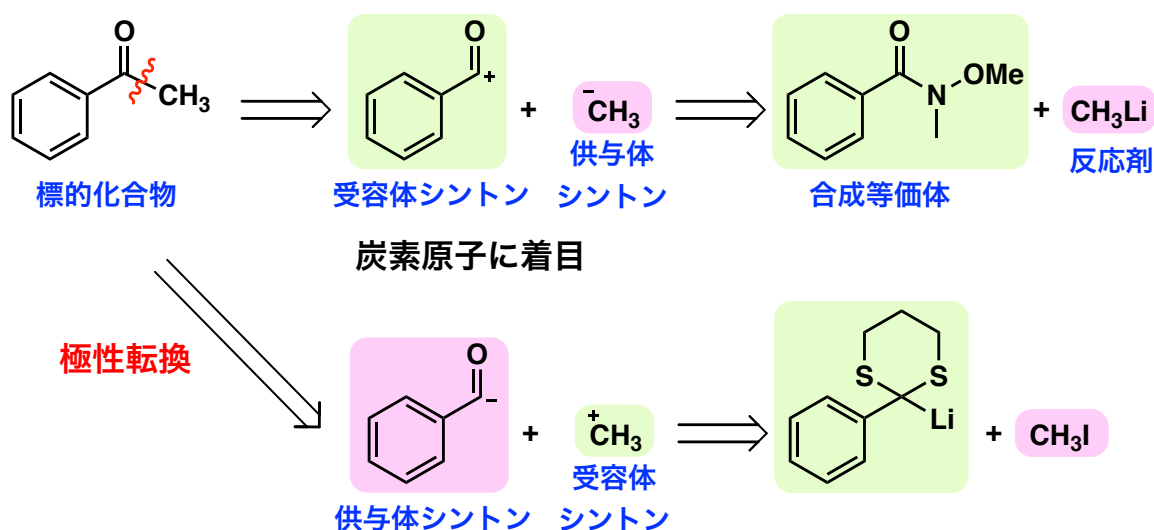
逆合成解析：結合切断の分類 p2-3

腕の見せどころ！



逆合成解析：極性転換 (Umpolung) p2-3

極性転換：官能基に備わる極性(+, -)を反対にする



カルボニル炭素を求核種にすることができる

逆合成解析：結合切断のやり方 p4-5

ヘテロ原子があるときのC-C結合の切断方法(切断位置の選択法)

交互極性(潜在的な極性)に基づき切断する

官能基の分類=交互極性の決め方

Eクラス：結合炭素に(+)を付与
-NH₂, -OH, =O, =NR, -X(halogens)

Gクラス：結合炭素に(-)を付与
-Li, -MgX, -SiR₃

Aクラス：(+), (-)いずれの性質を示す→極性転換にも利用可能
-C=CR₂, -C≡C-R, -NO₂, ≡N, -SR, S(O)R, SO₂R

cf. ケイ素はα位のアニオンを安定化、β位のカチオンを安定化する(超共役)

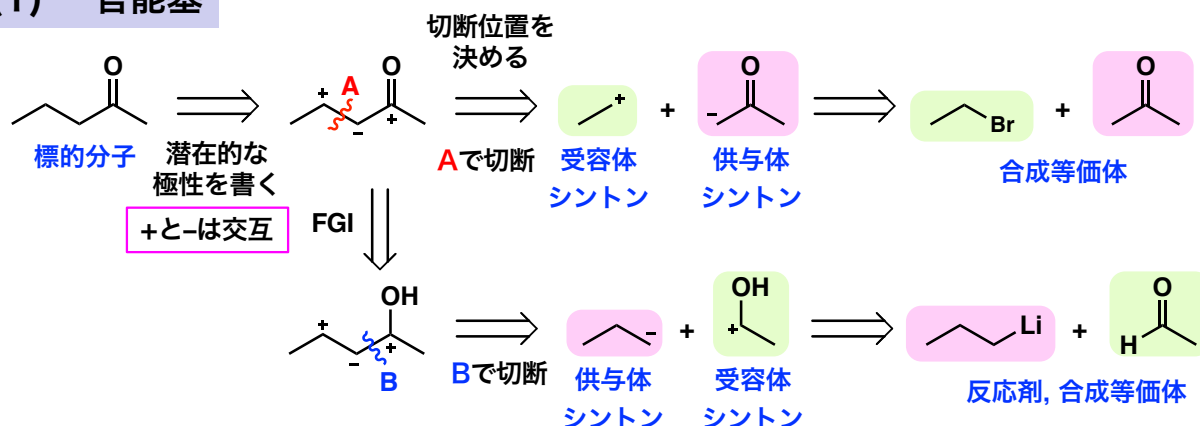
逆合成解析：結合切断のやり方 p4-5

官能基の分類=交互極性の決め方

Eクラス：結合炭素に(+)を付与
-NH₂, -OH, =O, =NR, -X(halogens)

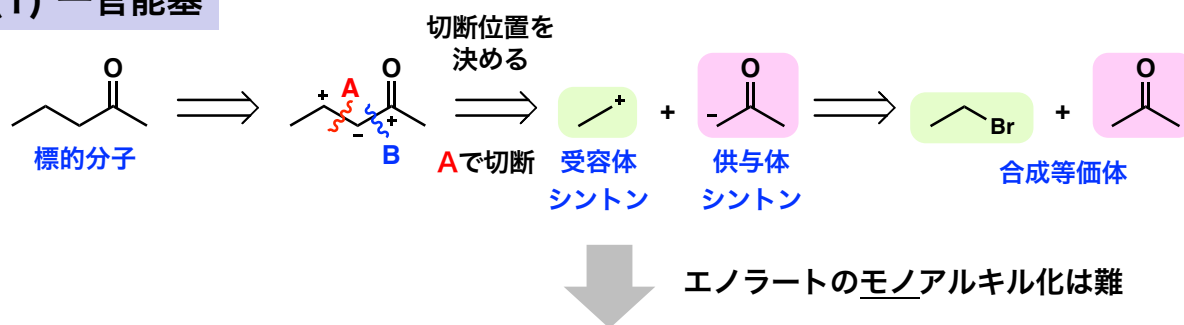
Gクラス：結合炭素に(-)を付与
-Li, -MgX, -SiR₃

(1) 一官能基

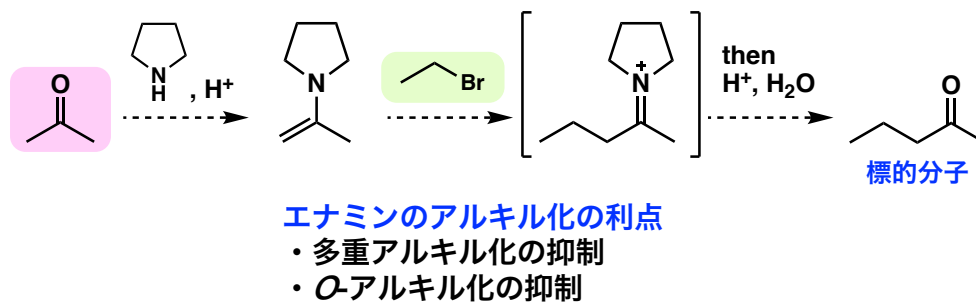


逆合成解析：実際の合成計画 p4-5

(1) 一官能基



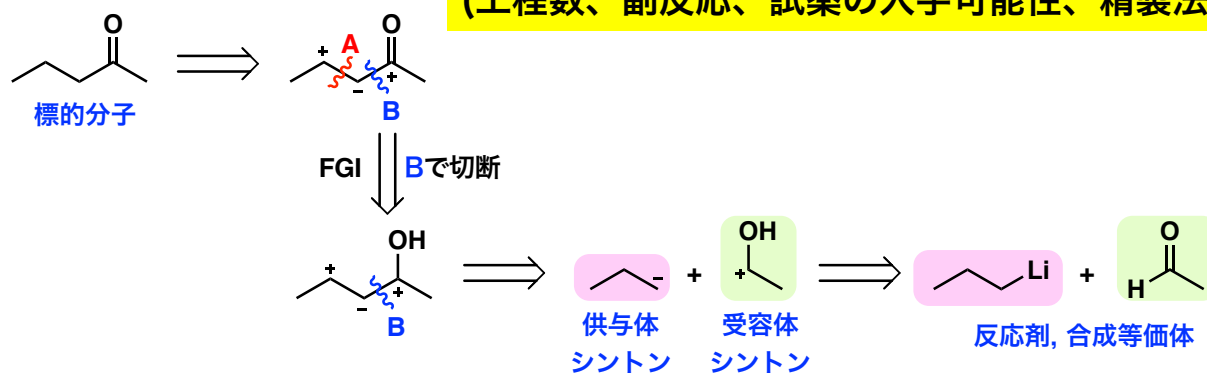
実際の合成 (Aで切断)



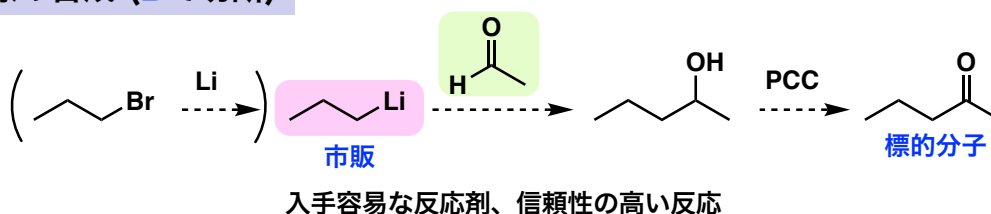
逆合成解析：実際の合成計画 p4-5

(1) 一官能基

逆合成の良し悪しを多面的に判断する
(工程数、副反応、試薬の入手可能性、精製法)

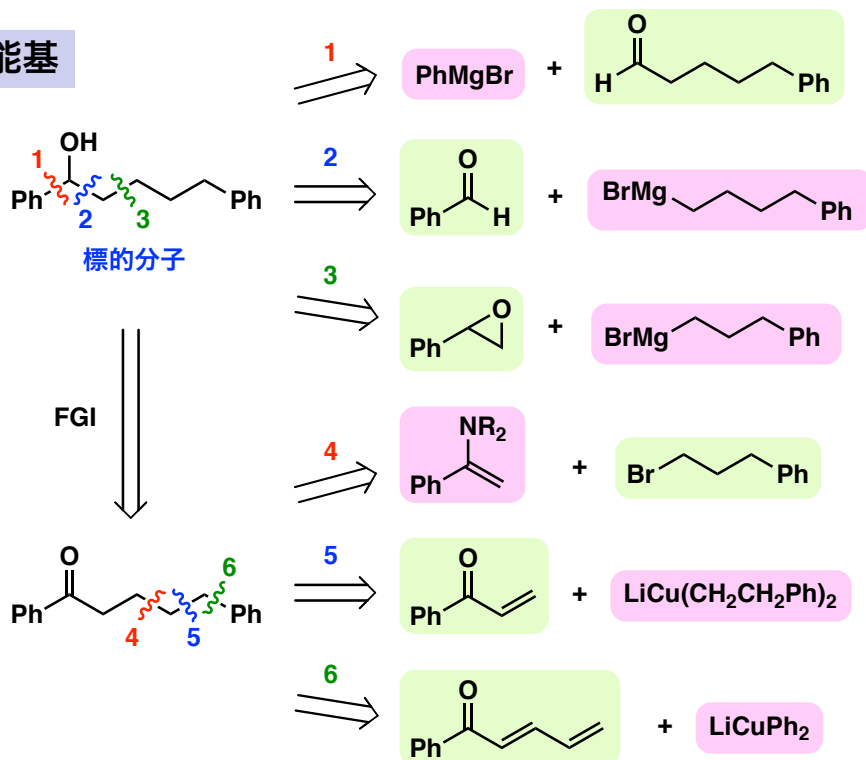


実際の合成 (Bで切断)



逆合成解析：実際の合成計画

(1) 一官能基

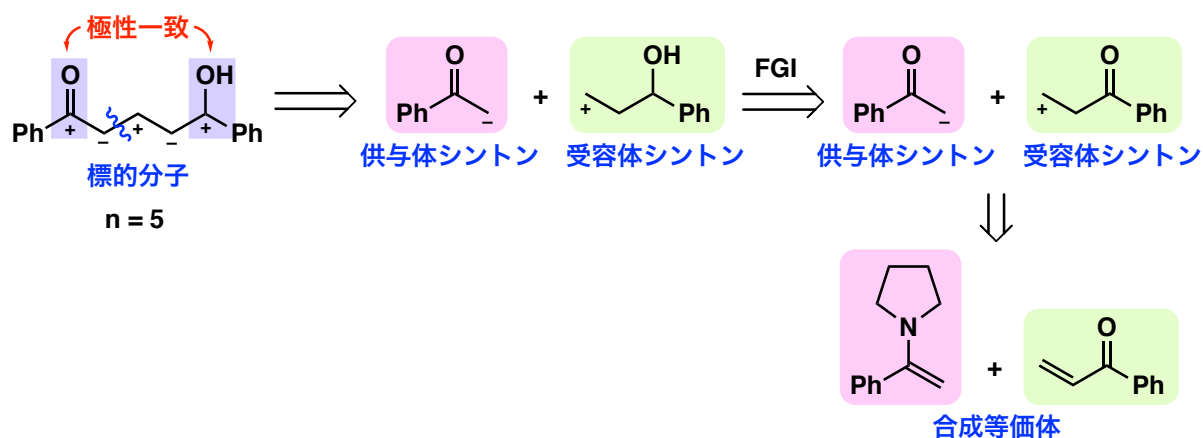


多様な逆合成ができるようにする(1,4が第一候補)

逆合成解析：結合切断のやり方 p6-8

(2) 二官能基

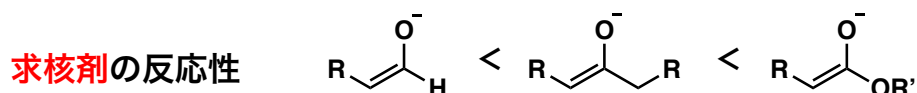
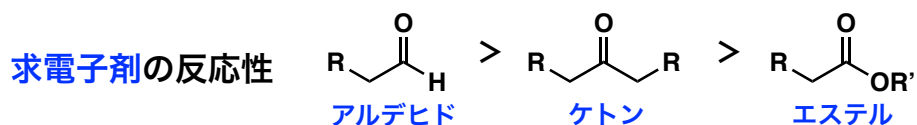
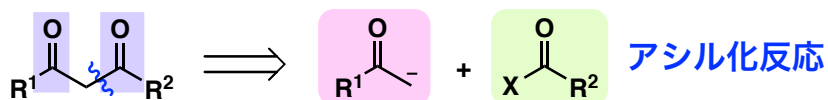
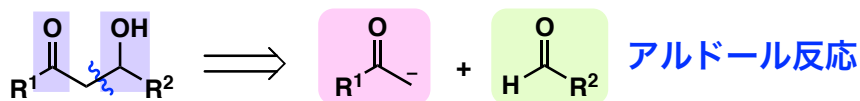
1,n-ジオキシ化合物 n が奇数：極性一致型になるので逆合成は容易



逆合成解析：結合切断の鉄則

(2) 二官能基

1,3-ジオキシ化合物

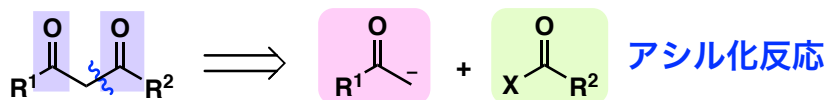


反応性の差に注意して逆合成を行う

逆合成解析：結合切断の鉄則

(2) 二官能基

1,3-ジオキシ化合物



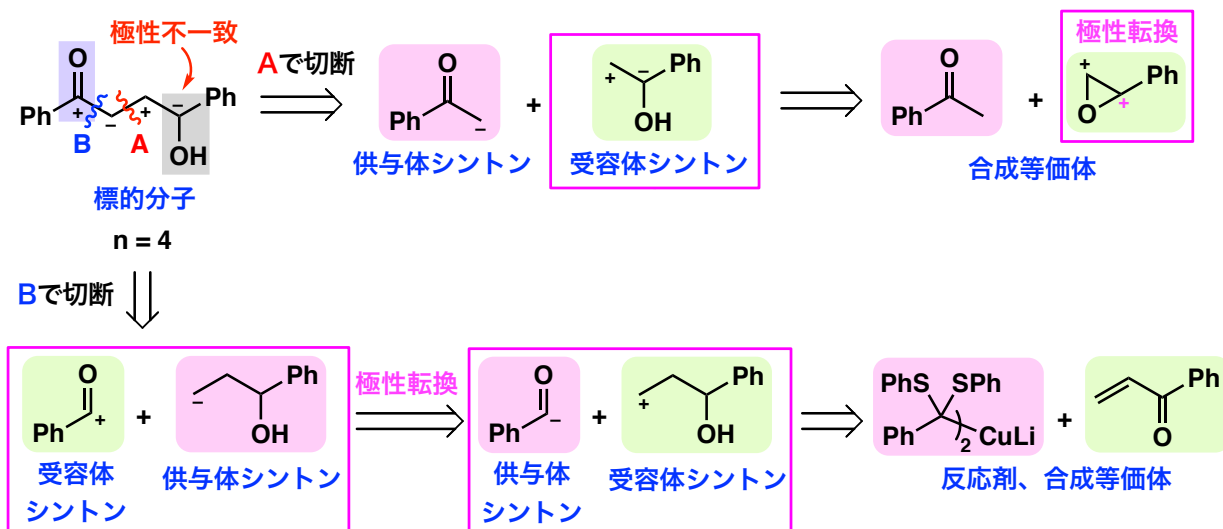
1,5-ジオキシ化合物



逆合成解析：結合切断のやり方 p6-8

(2) 二官能基

1,n-ジオキシ化合物 n が偶数：極性不一致型になるので注意

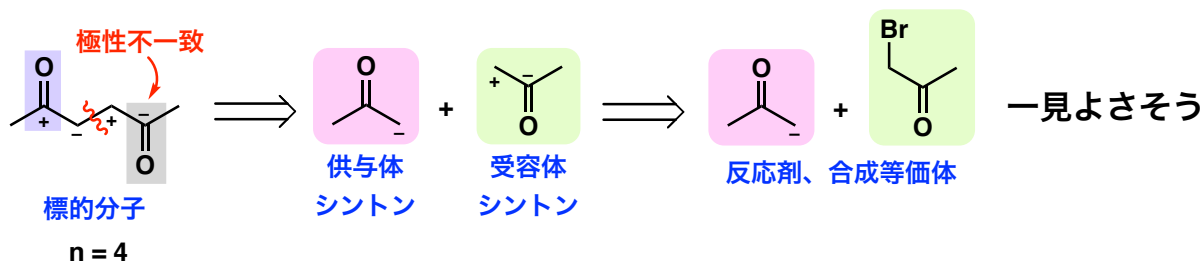


極性不一致型では極性転換が必要になるので注意

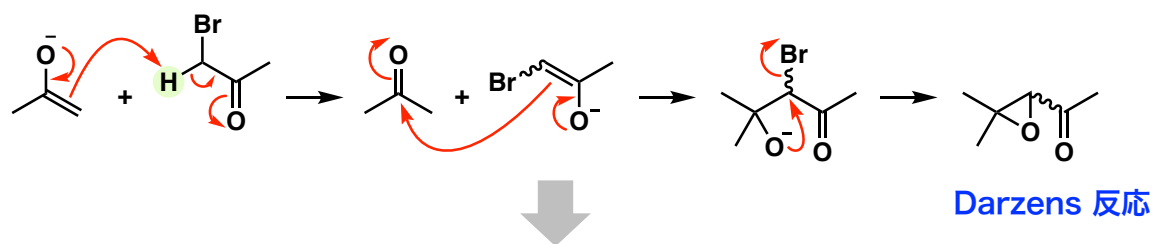
逆合成解析：結合切断のやり方 p6-8

(2) 二官能基

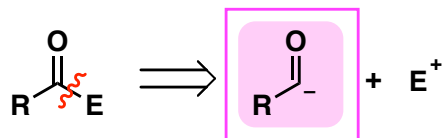
1,n-ジオキシ化合物 n が偶数：教科書 p7 の例



実際は・・・



カルボニル基の極性転換 p8-13



アシルアニオン等価体

合成化学上、カルボニル基の極性転換が最も有用

代表例（各アニオン体）

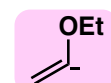
1) 1,3-ジチアン



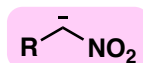
2) FAMSOとMT-スルホン



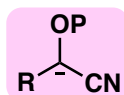
5) その他 p12-13



3) ニトロアルカン



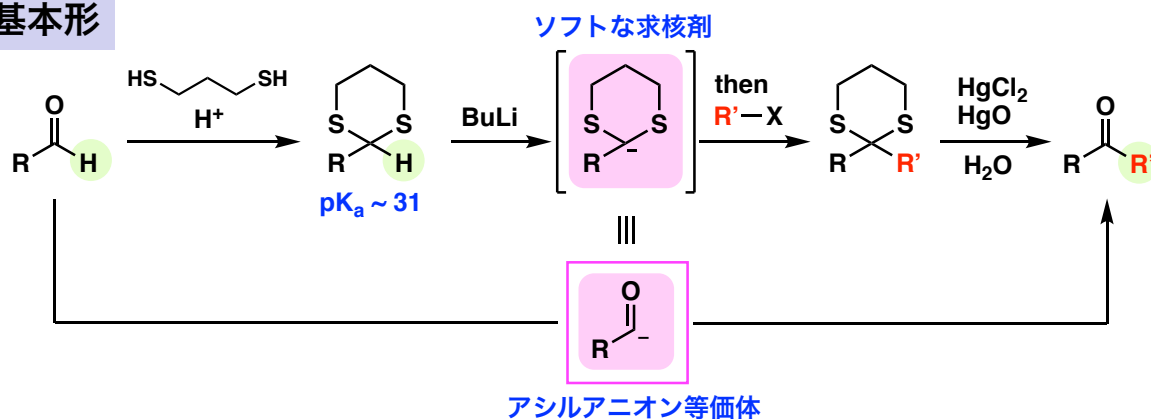
4) シアノヒドリン



極性転換を使いこなせると合成の幅が広がる

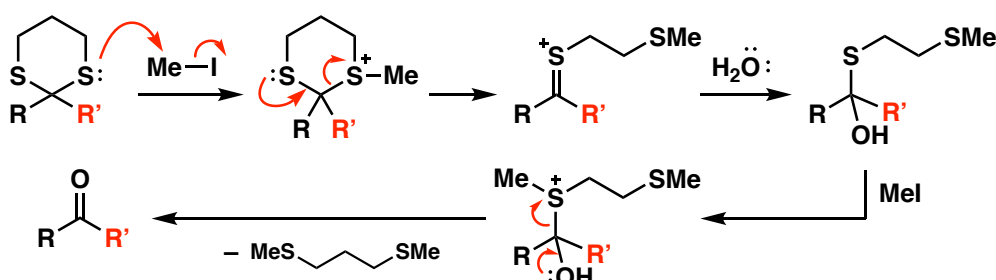
1,3-ジチアン p9-10

基本形



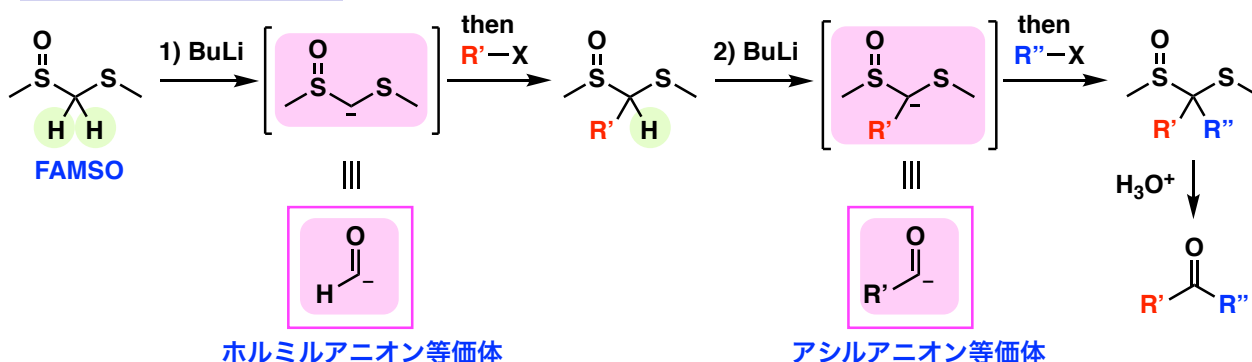
Grobel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* 1977, 357.

ジチアンの除去について：MeI, acetone / H₂O 条件が一般的

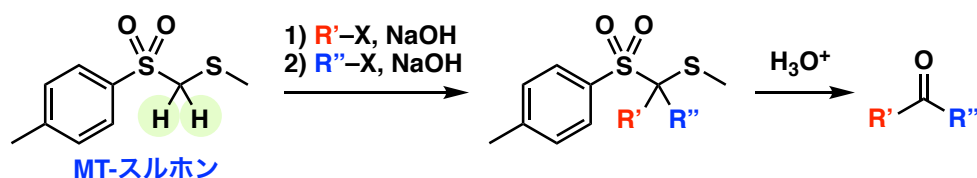


FAMSOとMT-スルホン

FAMSOの基本形



MT-スルホンの基本形

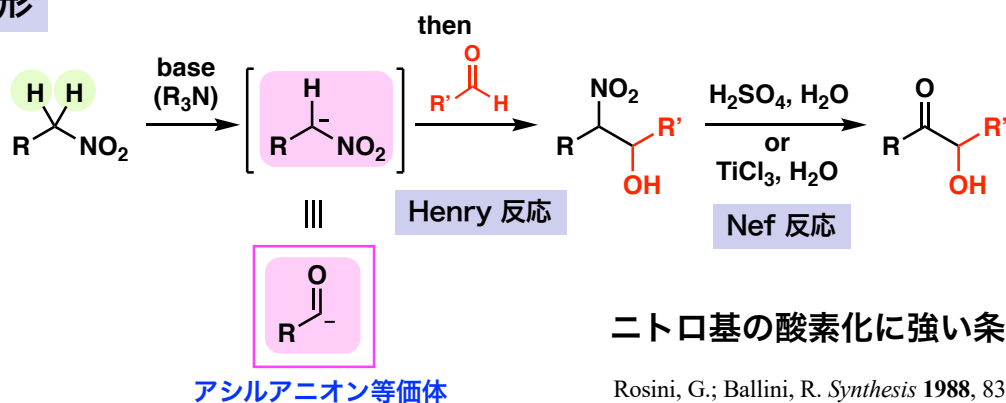


小倉克之, 有機合成化学協会誌 2007, 65, 90.

いずれも酸加水分解(希塩酸)で除去できる

ニトロアルカン p10-11

基本形



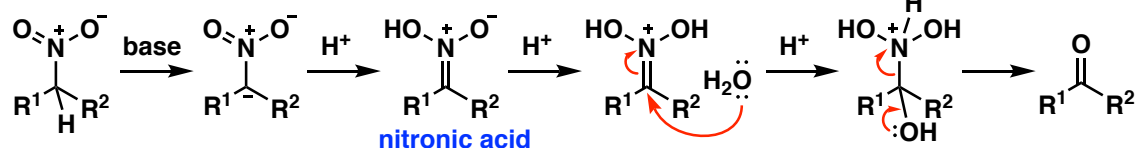
ニトロ基の酸素化に強い条件が必要

Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis* 1988, 833.

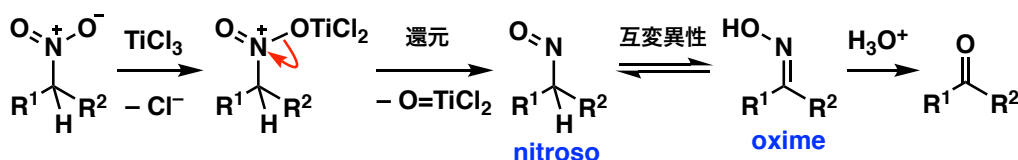
Ballini, R.; Petrin, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 107.

Nef 反応

酸性条件

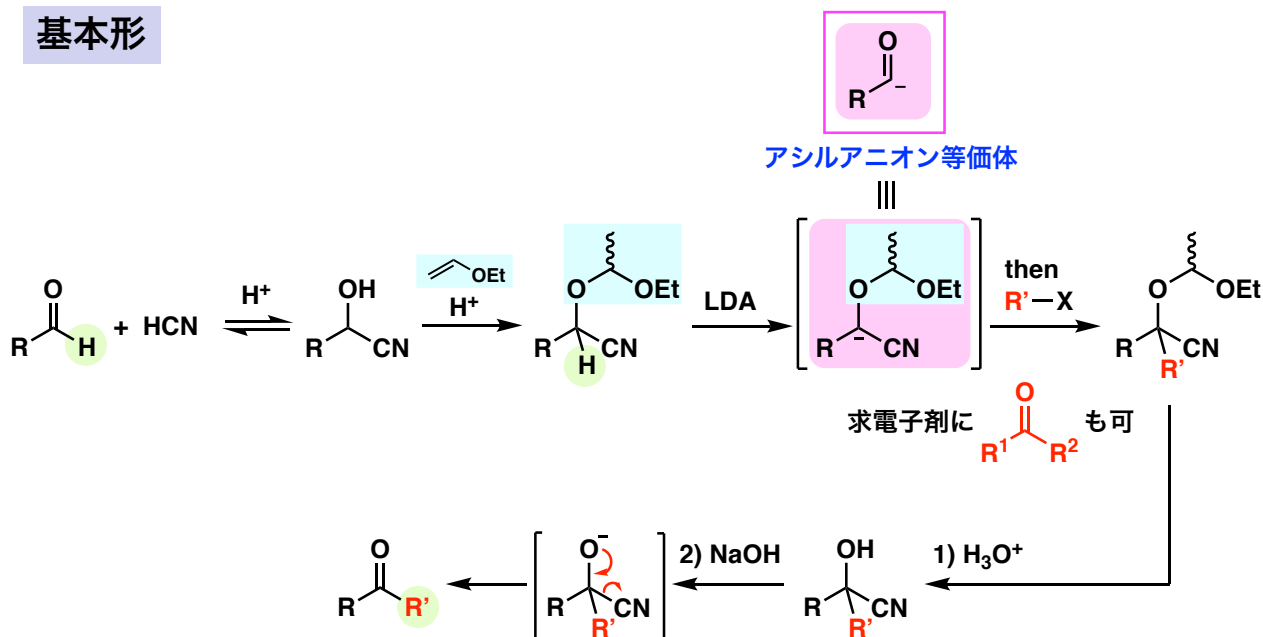


還元的条件



シアノヒドリン p11-12

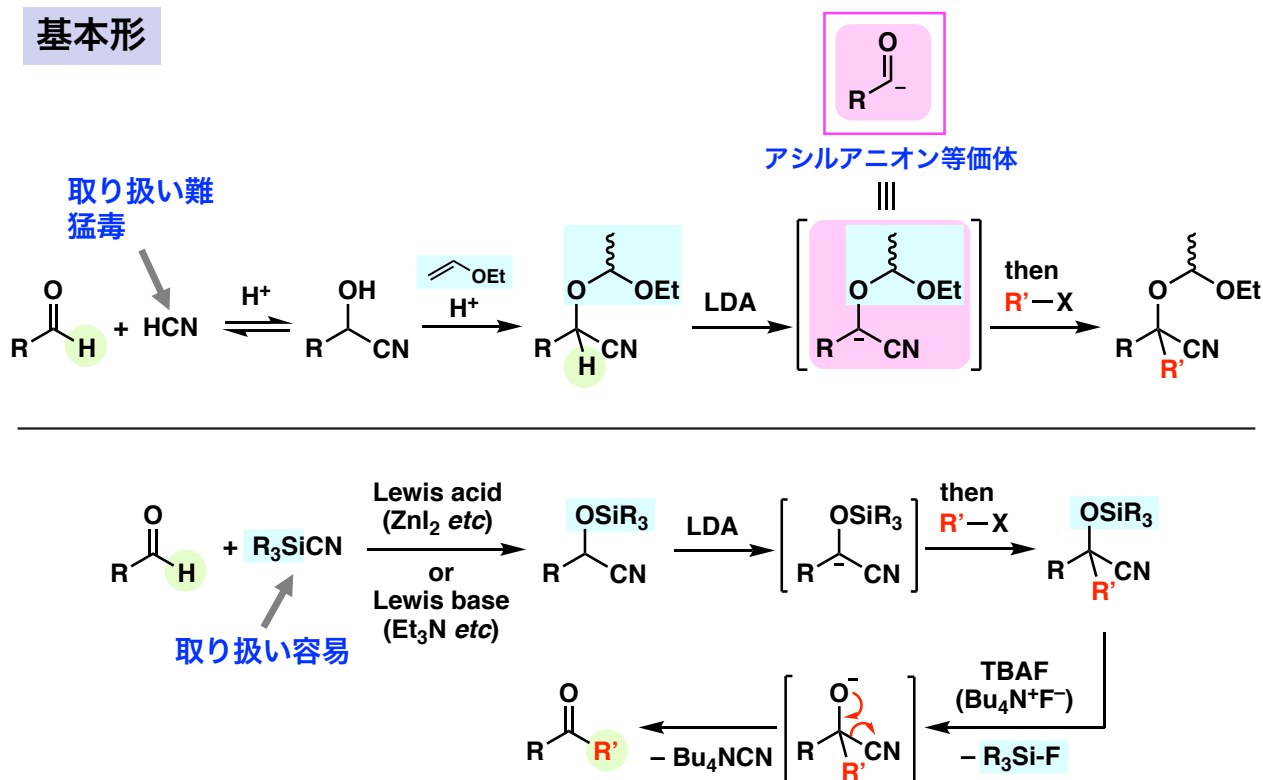
基本形



C-C結合形成能と汎用性が高く有用

シアノヒドリン p11-12

基本形



合成計画の手順

相互に関係する以下の点に注意する

- (1) 炭素骨格の構築
- (2) 三次元配置の制御 (位置および立体)
→2章以降で説明
- (3) 官能基の相互変換 (FGI)

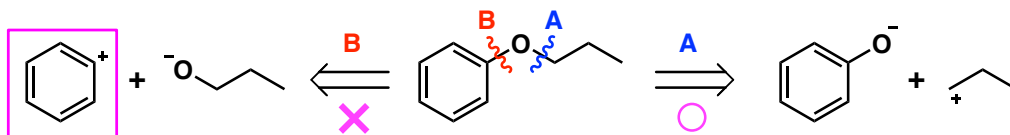
合成計画の手順：炭素骨格の構築 p13-17

C-C結合形成が最重要

指針

↓ 鍵となる部品(反応剤)と反応を正しく認識する

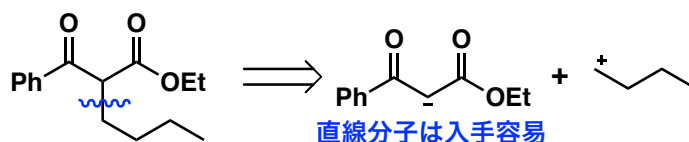
1) 信頼性の高い反応を用いる



2) 結合切断の回数を減らす=大きな部品を使う

3) 近くに官能基(=足がかり)がある位置で結合切断を行う

4) 分岐点で結合切断する



合成計画の手順：炭素骨格の構築 p13-17

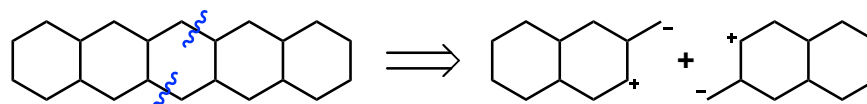
C-C結合形成が最重要

指針

鍵となる部品(反応剤)と反応を正しく認識する

- 2) 結合切断の回数を減らす=大きな部品を使う
- 4) 分岐点で結合切断する

これらをまとめると、大分子は分子の中央で結合切断する



環をひとつずつ作るのは非効率

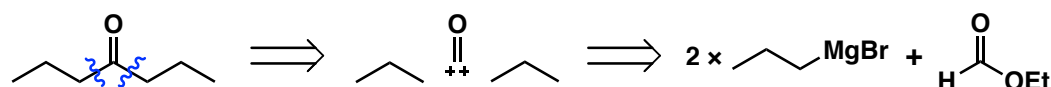
合成計画の手順：炭素骨格の構築 p13-17

C-C結合形成が最重要

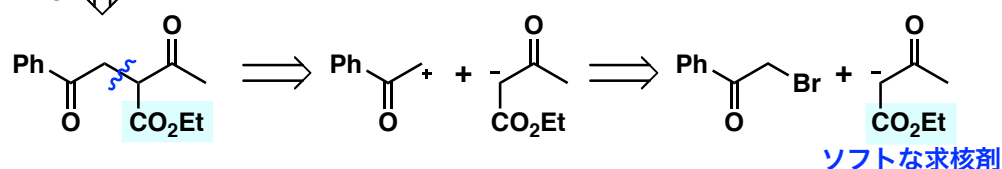
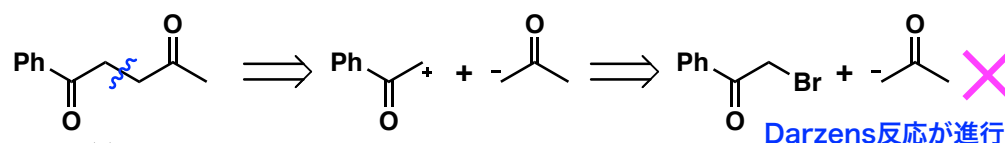
指針

鍵となる部品(反応剤)と反応を正しく認識する

- 5) 官能基相互変換 (FGI) を利用する あとで説明
- 6) 分子の対称を利用する→**工程数が短縮**



- 7) 活性化基(除去可能で反応性向上)を導入する
= マロン酸エステル合成、アセト酢酸合成の考え方



合成計画の手順：炭素骨格の構築 p13-17

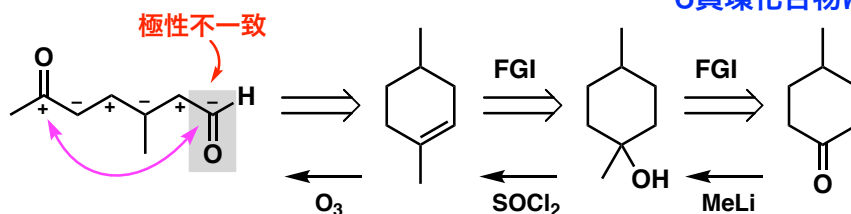
C-C結合形成が最重要

指針

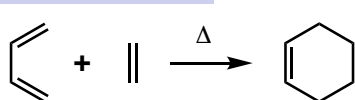
鍵となる部品(反応剤)と反応を正しく認識する

8) 環を開環する(特に1,6-ジオキシ化合物)

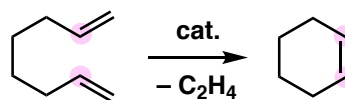
6員環化合物は合成容易



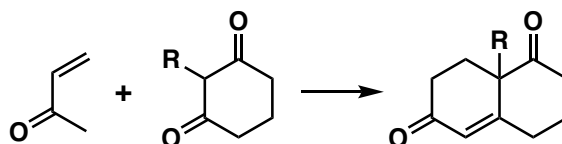
代表的6員環構築法



Diels-Alder反応



閉環メタセシス反応(5員環～大員環も)



Robinson環化

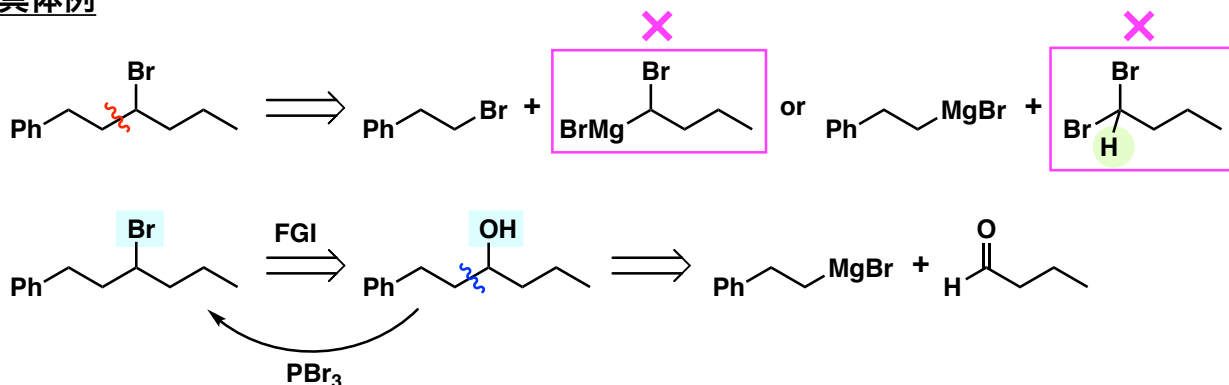
合成計画の手順：官能基の相互変換 p17-18

官能基は置換・付加・脱離反応や酸化・還元で別の官能基へ変換できる

官能基の役割 1) 部品をつなげる足がかり

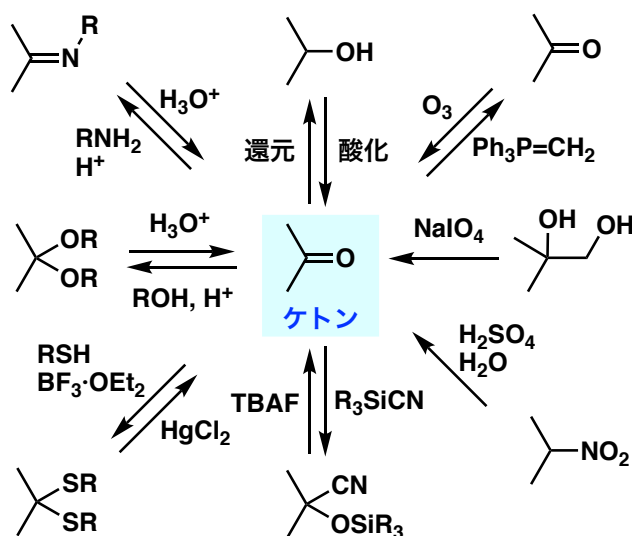
2) 合成計画では官能基置き換えることで合成容易に

具体例



官能基相互変換(FGI)を使いこなす

合成計画の手順：官能基の相互変換

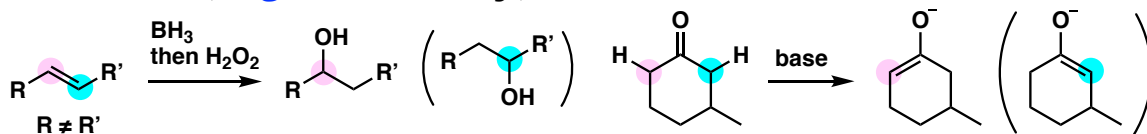


官能基ごとに相互変換を系統的に理解する

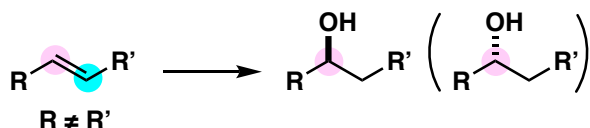
合成法の選択 p19

正しい三次元配置の化合物を得るために、“選択性”の高い反応を選ぶことが重要

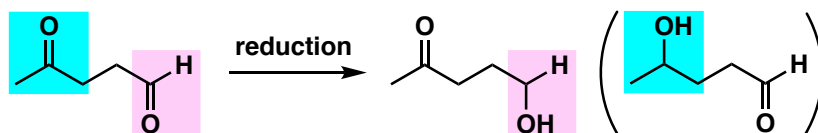
1) 位置選択性 (regioselectivity)



2) 立体選択性 (stereoselectivity)



3) 官能基選択性 (chemoselectivity)



試薬の特徴と基質の性質を理解する

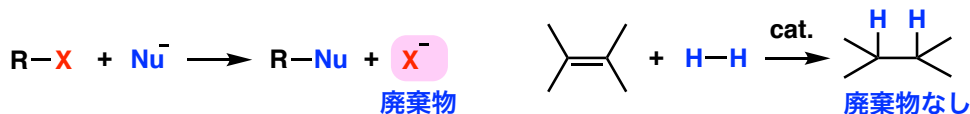
合成法の選択：最近の趨勢 p19

環境に優しい反応を選ぶことも需要

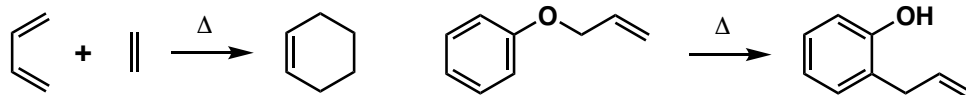
$$\text{原子効率 (アトムエコノミー) (\%)} = \frac{\text{生成物の分子量}}{\text{全ての反応物の分子量}} \times 100$$

原子効率の高い反応 = 原子を捨てない反応

- 置換反応よりも付加反応



- ペリ環状反応

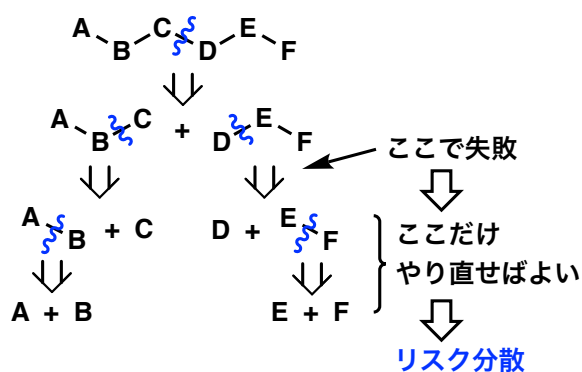


Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

合成法の選択：合成戦略について p20-21

多段階合成では収束型合成が望ましい

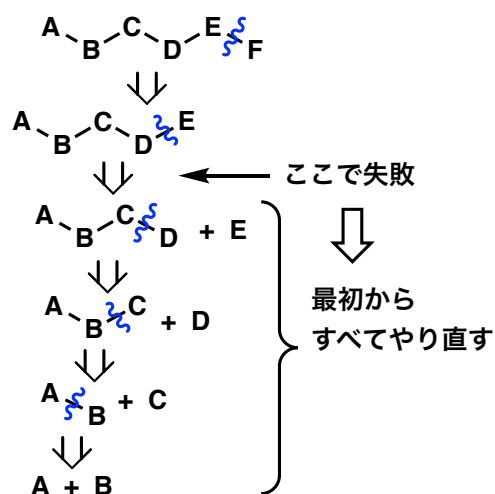
収束型合成(convergent)=分岐型



最長3工程

各70%として $0.70^3 \times 100 = 34\%$

直線型合成(linear)



最長5工程

各70%として $0.70^5 \times 100 = 17\%$

発展：合成戦略の趨勢

1) レドックスエコノミー(redox economy)

酸化還元を交互に繰り返さないで目的化合物の合成をめざす

Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2854.

2) ステップエコノミー(step economy)

短い工程数で目的化合物の合成をめざす

Wender, P. A. et al. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40.

3) ポットエコノミー(pot economy)

複数の反応を1つのフラスコ内で行い、目的化合物の合成をめざす

Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, 78, 866.

3) 保護基フリー合成 (Protecting-group-free synthesis)

保護基を使わずに、目的化合物の合成をめざす

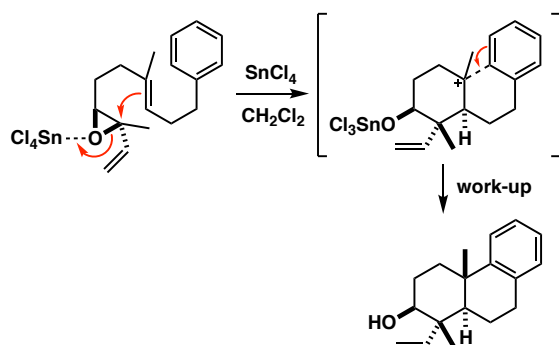
Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193.

これらは真に理想的な合成を実現する必要条件

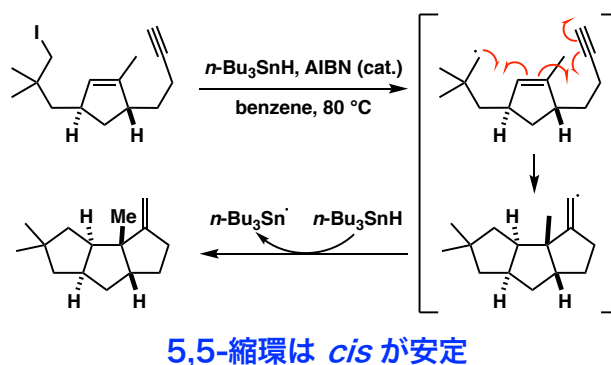
効率的合成につながる手法(反応) p21

ドミノ反応：同一容器内で複数の結合形成を連結して行う
(反応条件は1つ)

代表例



ラジカル反応はドミノ反応を起こしやすい



ポリエン環化やステロイドの生合成もドミノ反応

Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

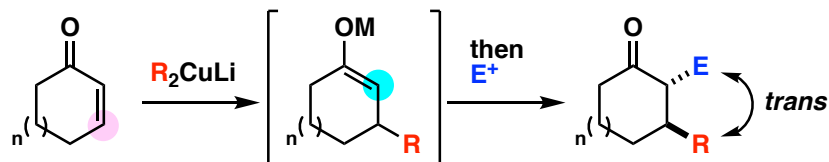
効率的合成につながる手法(反応) p21

ワンポット反応 or 逐次反応：同一容器内で**複数の反応**を行う
(複数の反応条件、反応操作)

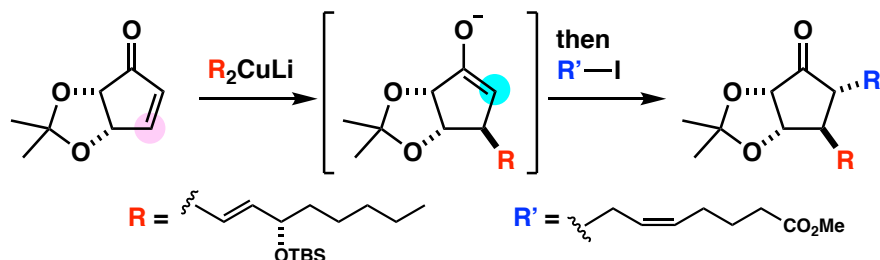
代表例

Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.* 1990, 38, 225.

三成分連結反応



p21のプロスタグランジン合成は特筆



まとめ-1

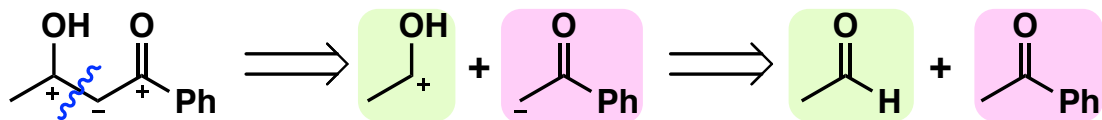
今日のキーワード

- (1) **逆合成解析**：合成計画の立案手段
- (2) 交互極性：結合切断位置の目安
- (3) **極性転換**：合成の幅を広げる
- (4) 合成全体の戦略：
多段階の場合は**収束的合成**

まとめ-2

合成計画の立案手順

① 逆合成解析をする



② 交互極性を用いて
滞在極性を記入

③ シントンの分解
(極性転換も考慮)

④ 合成等価体、反応剤
を選択



⑤ 合成経路 (反応条件) を決める

