

## 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

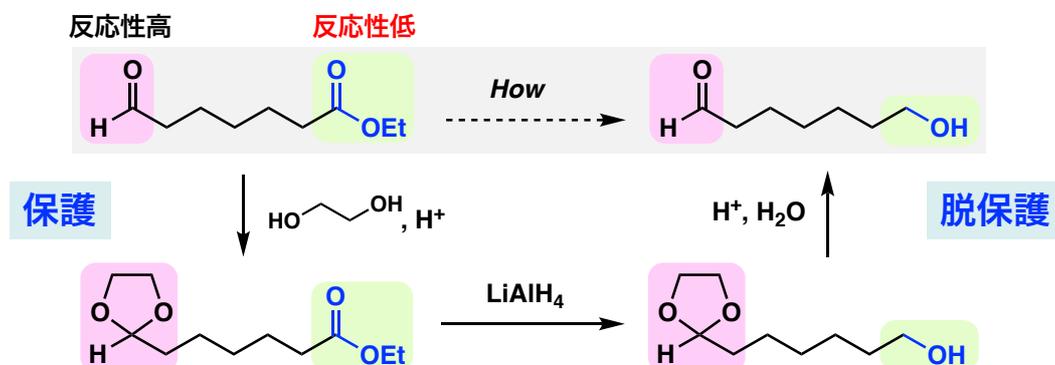
## 今回の要点

### 保護基全般の役割と アミンとアルコールの保護基を理解する

- (1) 保護基の役割
- (2) アミンの保護
  - ① アミド
  - ② カルバミン酸エステル (カルバメート)
- (3) アルコールの保護
  - ① エーテル系    ② アセタール系
  - ③ エステル系    ④ シリル系
- (4) 注意すべき副反応

## 官能基の保護 p53

複数の官能基をもつ化合物を合成する場合、  
ある特定の官能基だけ選択的に反応させることは困難なことが多い



一般的な手法：

反応性の高い官能基を一時的に別の官能基に変換して「保護」する

## 保護基の要件 p53

- (1) 導入と除去を**選択的かつ高収率**で行える
- (2) 除去までの反応操作に対して**十分な安定性**をもつ
- (3) 導入によって新たな不斉点が生じたり(=立体異性体が増える)、物性(毒性、爆発性)が変化しない

保護基の別用途・利点

- 溶解性の向上 (アミノ酸、糖質、ポリオール)
- 結晶性の向上 (X線結晶構造解析：4-ブロモベンゾイル基の導入)
- 揮発性の変化 (GC：TMS基の導入)
- 構造解析の容易化 (HPLC：UV吸収基の導入)
- 反応性の変化 (保護基のかさ高さ・配位性による**立体選択性の制御**)

各保護基の性質を理解し、適切な保護基を用いることが重要  
特に、除去の際にトラブルが多い



保護基を使うと、必然的に**導入と除去に伴う余分な工程が増える**

## アミン(N-H基)の保護 p54

アミドとカルバミン酸エステル(カルバメート)が重要

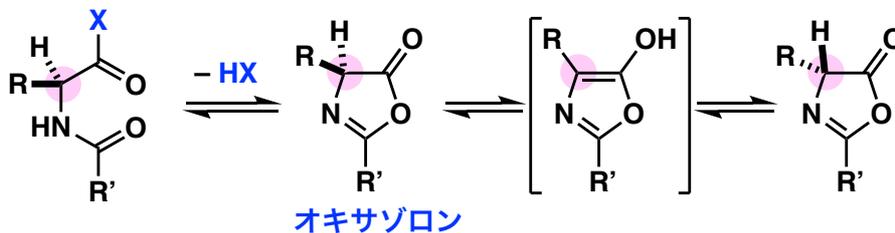


アミド



カルバミン酸エステル  
(カルバメート)

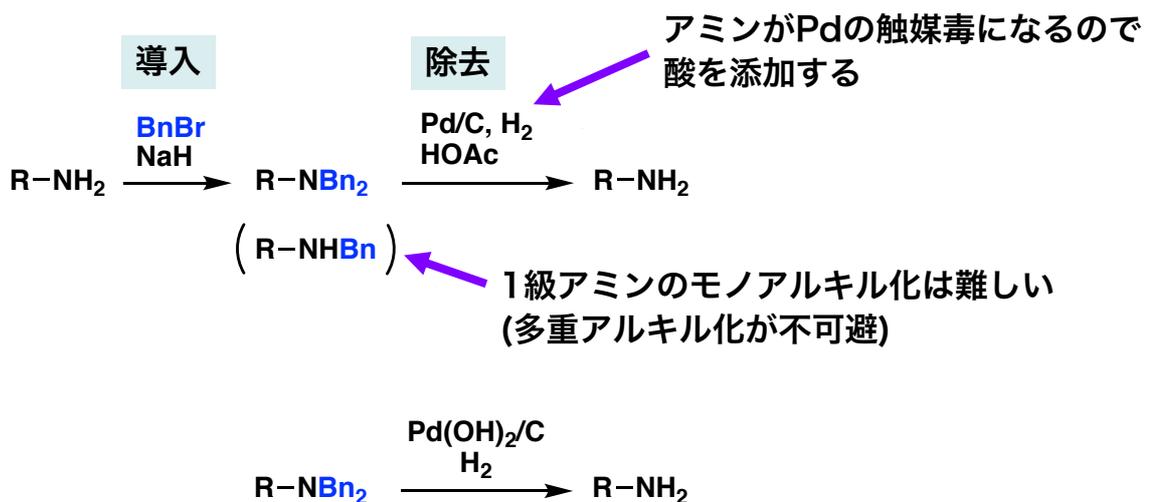
- 塩基性を下げるとともに、窒素原子の酸化を防ぐため、電子求引性の保護基が望ましい
- アミノ酸のラセミ化反応にも注意



## アミンの保護: ベンジル基 p54

ベンジル基 (Bn = -CH<sub>2</sub>Ph)

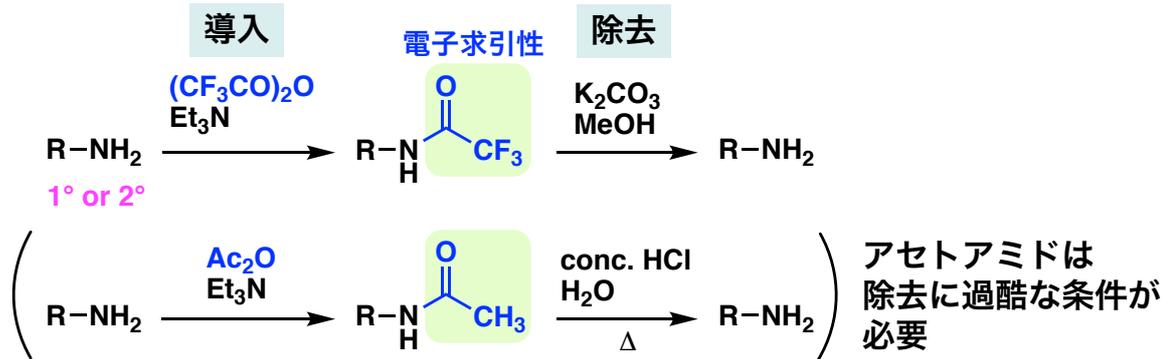
酸・塩基に安定、還元条件に不安定



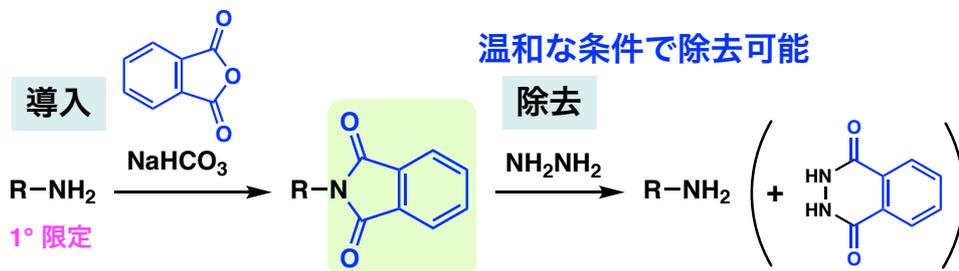
アミノ基をアルキル化しても窒素原子の塩基性と求核性は依然として高いので、保護法としては適切ではないことが多い

# アミンの保護: アミド p54

(1) トリフルオロアセトアミド (-COCF<sub>3</sub>) 塩基で除去、酸に安定

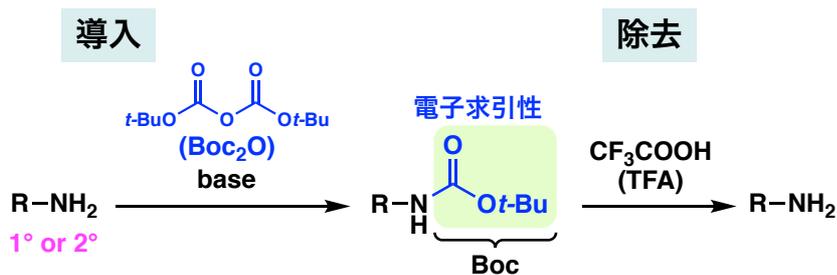


(2) フタルイミド 塩基で除去

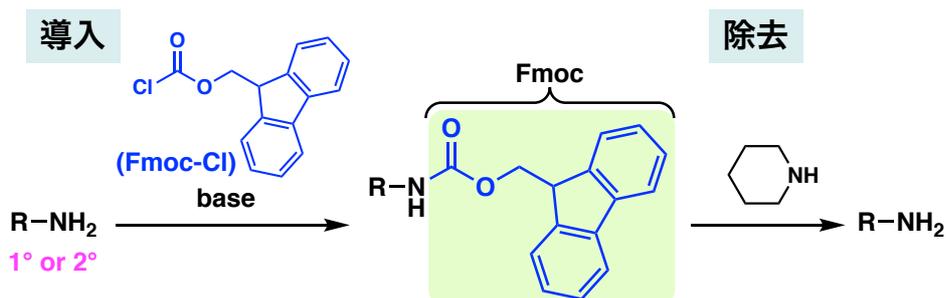


# アミンの保護: カルバミン酸エステル p55

(1) *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc) 酸で除去できる、塩基に安定



(2) 9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (Fmoc) 弱塩基で除去できる、酸に安定

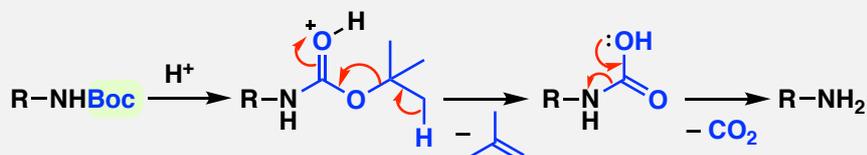


BocとFmocは相補的条件で脱保護可能、ペプチドの固相合成にも用いられる

# アミンの保護: カルバミン酸エステル p55

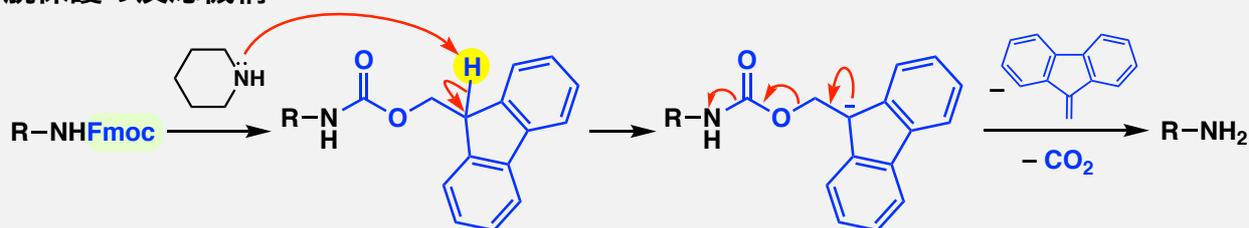
(1) *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc) 酸で除去できる、塩基に安定

脱保護の反応機構



(2) 9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (Fmoc) 弱塩基で除去できる、酸に安定

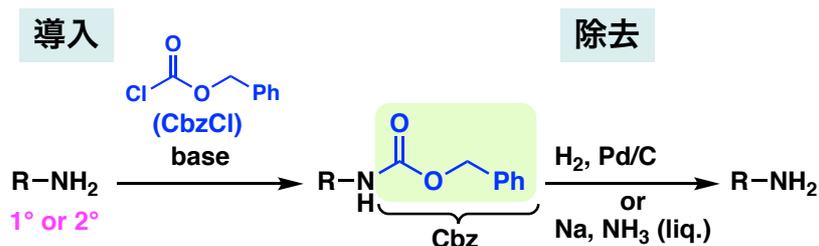
脱保護の反応機構



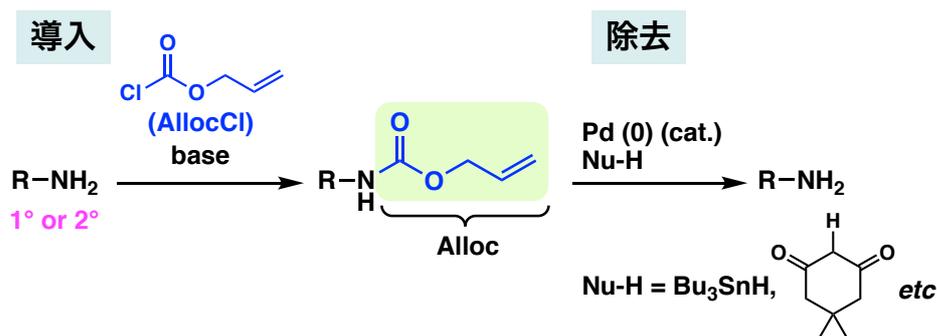
BocとFmocは相補的条件で脱保護可能、ペプチドの固相合成にも用いられる

# アミンの保護: カルバミン酸エステル p55

(3) ベンジルオキシカルボニル基 (Cbz or Z) 水素添加 or Birch 還元で除去



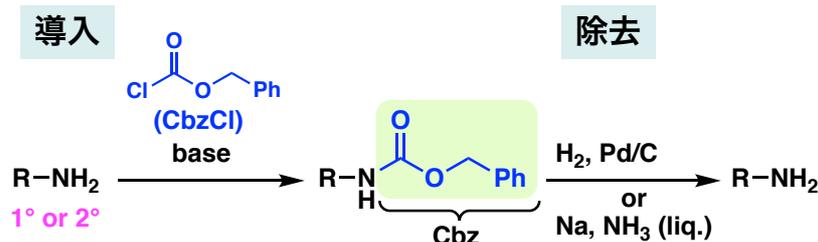
(4) アリルオキシカルボニル基 (Alloc) Pd 触媒で除去できる (ほぼ中性)



カルバメートは酸化・還元、求核剤に安定。除去しやすいので汎用される

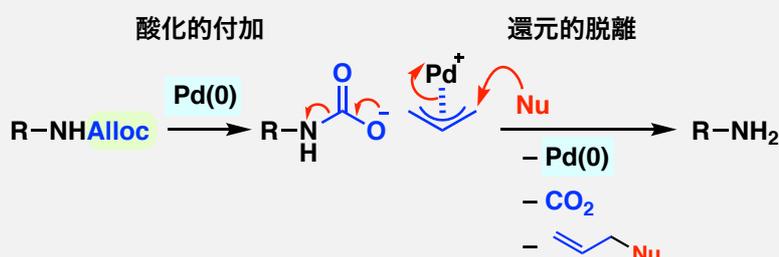
## アミンの保護: カルバミン酸エステル p55

(3) ベンジルオキシカルボニル基 (Cbz or Z) 水素添加 or Birch 還元で除去



(4) アリルオキシカルボニル基 (Alloc) Pd 触媒で除去できる (ほぼ中性)

脱保護の反応機構



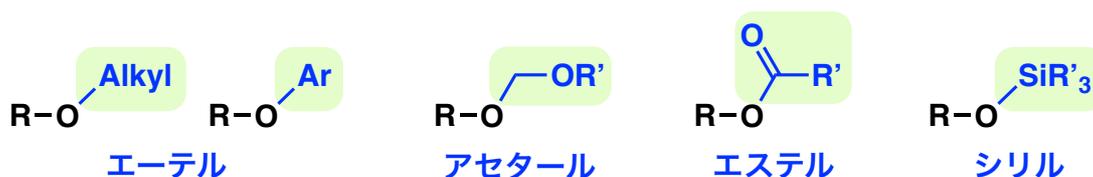
カルバメートは酸化・還元、求核剤に安定。除去しやすいので汎用される

## アルコール(OH基)の保護 p56

### 4分類して特徴を理解する

- エーテル系保護基：最も安定な部類
- アセタール系保護基：塩基には安定、酸で除去
- エステル系保護基：酸には安定、塩基で除去
- シリル系保護基：安定性の調整が可能

相補的

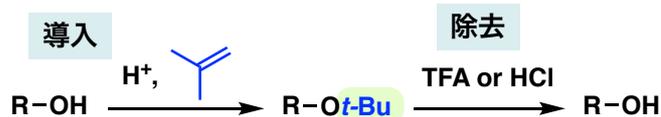


## エーテル系保護基 p56-58

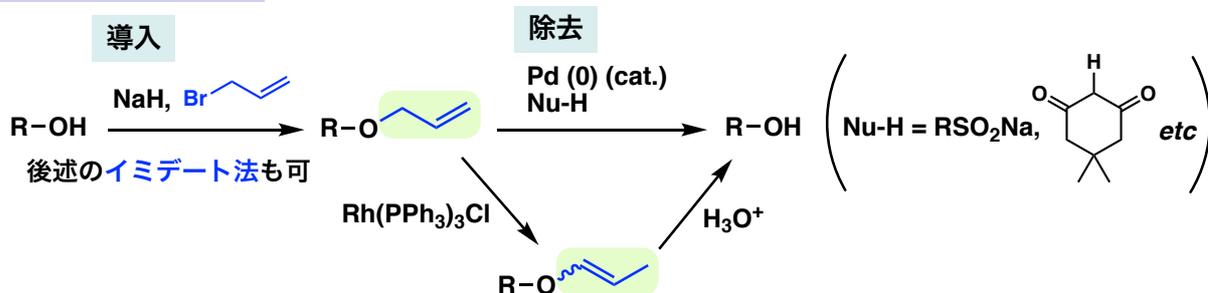
(1) メチルエーテル (Me) 極めて安定。除去が難しい



(2) *t*-ブチルエーテル (*t*-Bu) 立体障害の少ないアルコール限定

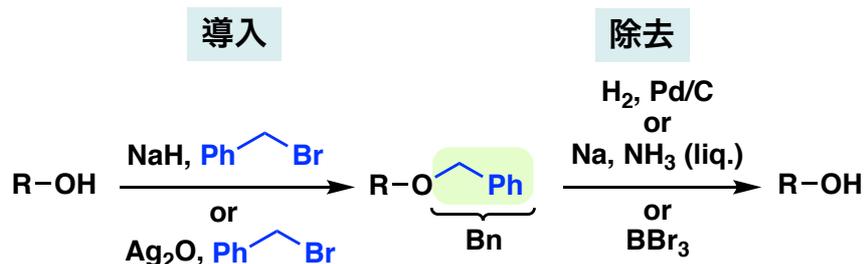


(3) アリルエーテル 酸・塩基に安定。Pd, Rh 触媒で除去可

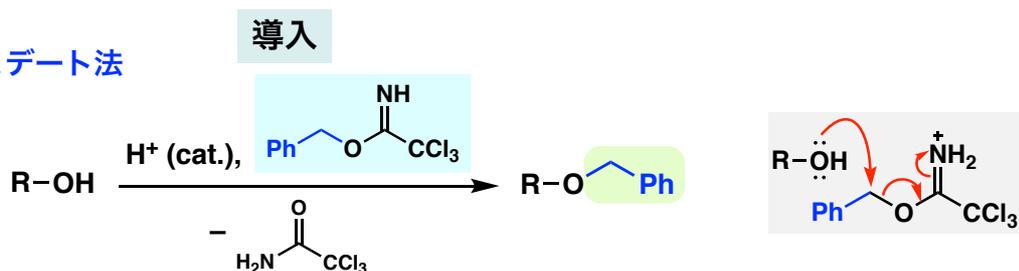


## エーテル系保護基 p56-58

(4) ベンジルエーテル (Bn) 酸・塩基に安定  
水素添加、Birch還元、ルイス酸で除去できる



イミデート法

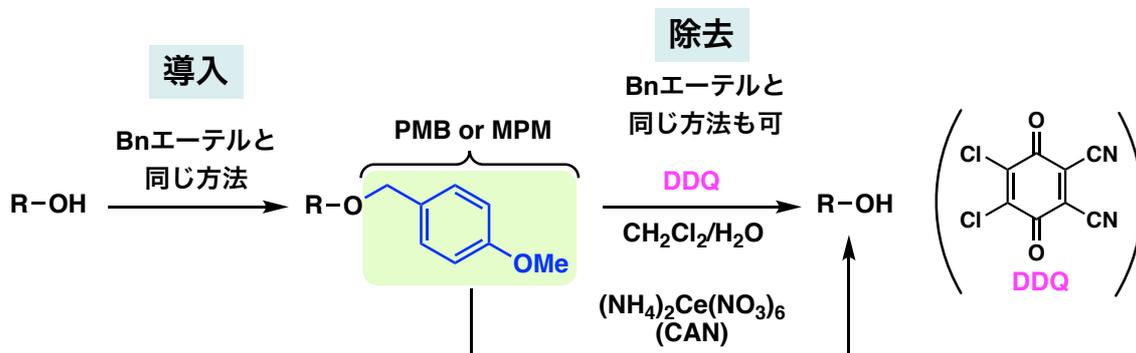


エーテル系保護基のなかでは最も汎用される

## エーテル系保護基 p56-58

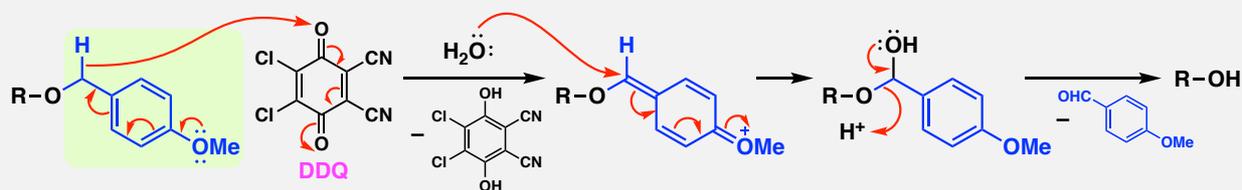
### (5) 4-メトキシベンジルエーテル (PMB or MPM)

基本的性質はBnと同じ  
酸化条件で除去可能



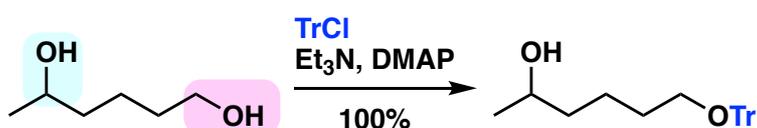
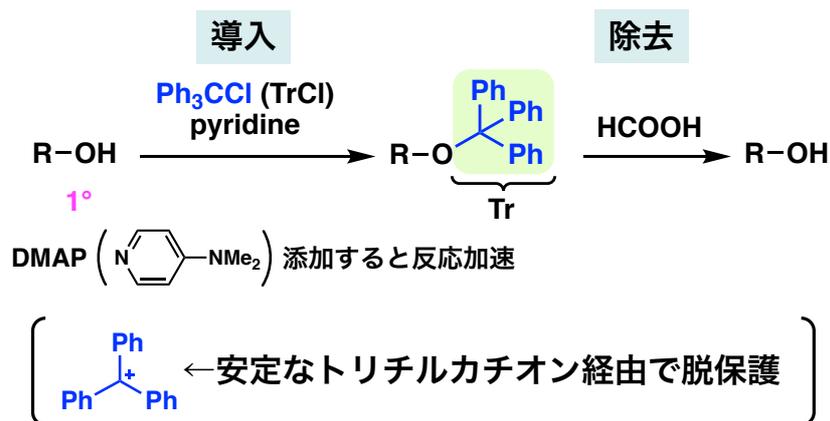
米光幸, 有機合成化学協会誌, 1985, 43, 691.

### 脱保護の反応機構



## エーテル系保護基 p59

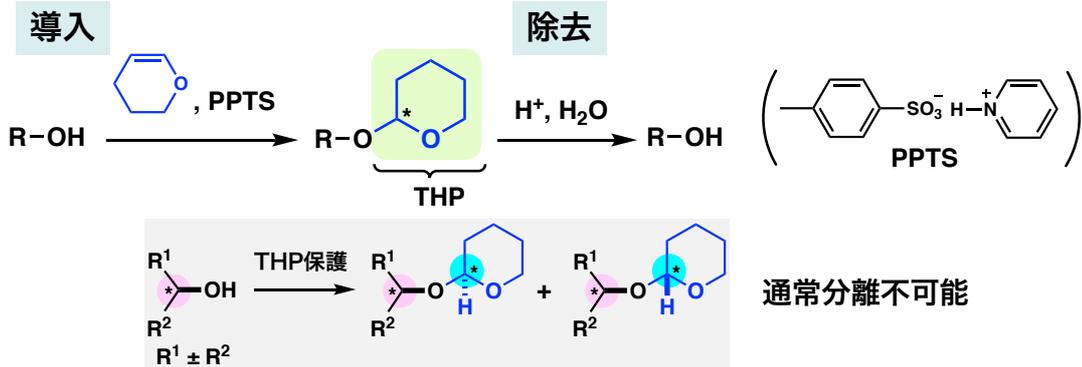
### (6) トリチルエーテル (Tr) 核酸、糖質合成で用いられる。弱酸で除去できる



かさ高い保護基なのでポリオールの1級アルコール選択的保護も可能  
(鉄則：位置選択的保護には、かさ高い保護基を使う)

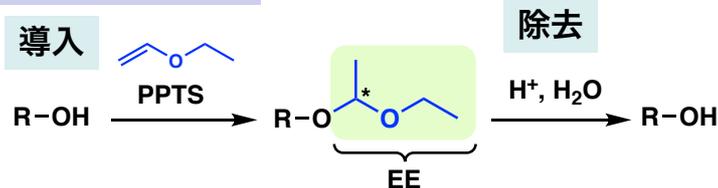
## アセタール系保護基 p62

### (1) テトラヒドロピランエーテル (THP) 導入・除去共に容易



不斉炭素がある基質ではジアステレオマーが生じるので注意！

### (2) エトキシエチルエーテル (EE) THPより弱い

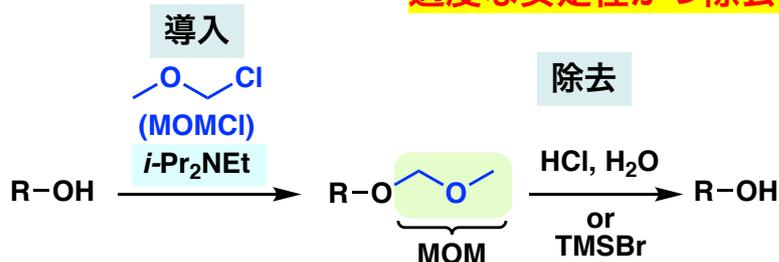


THPとEEは**温和な弱酸条件**(PPTSや酢酸)で除去できる。一時的な保護基

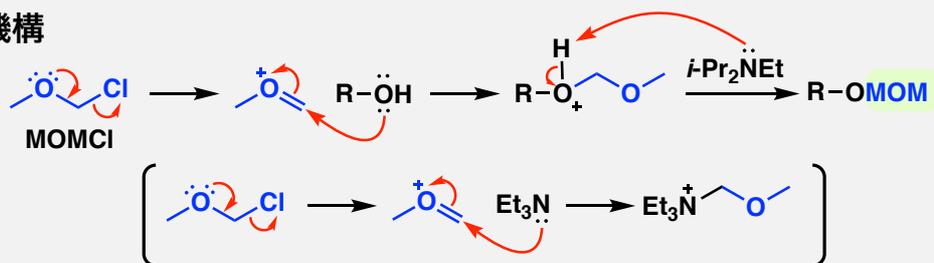
## アセタール系保護基 p62-63

### (3) メトキシメチルエーテル (MOM) 3級アルコールでも保護可能

適度な安定性かつ除去しやすい



反応機構

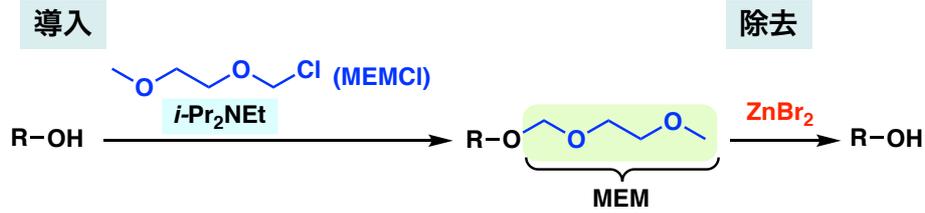


NaHなどの**強塩基不要**。アルキル化を防ぐため、かさ高い*i*-Pr<sub>2</sub>NEtを使う

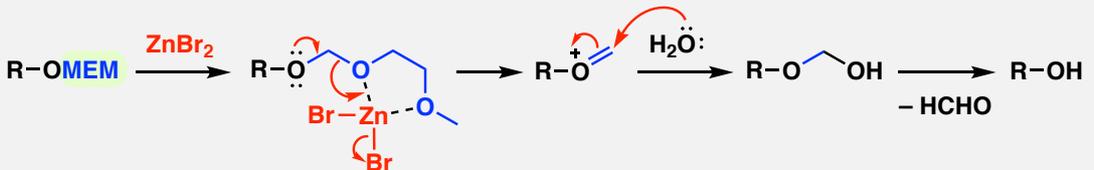
酸に対する安定性：MOM > THP > EE

## 発展：アセタール系保護基 p62-63

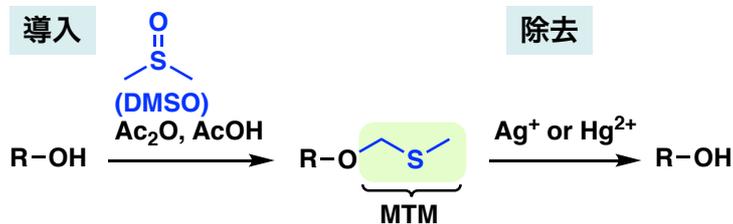
(4) メトキシエトキシエーテル (MEM) MOMの仲間、ZnBr<sub>2</sub>で除去できる



脱保護の  
反応機構

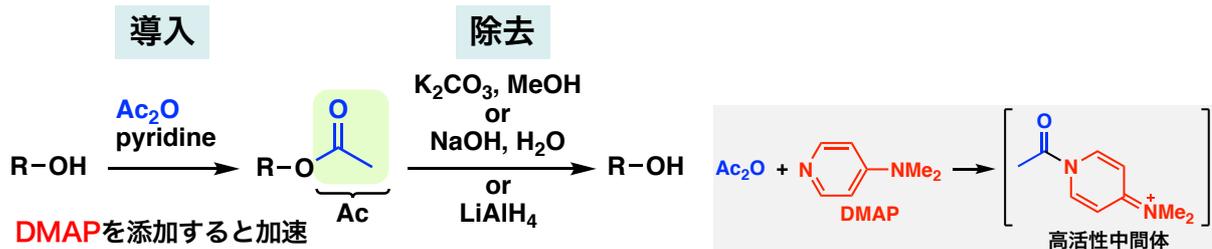


(5) メチルチオメチルエーテル (MTM) 酸により安定、銀塩や水銀塩で除去



## エステル系保護基 p64

(1) アセテート (Ac) 汎用される。3級アルコールも保護できる



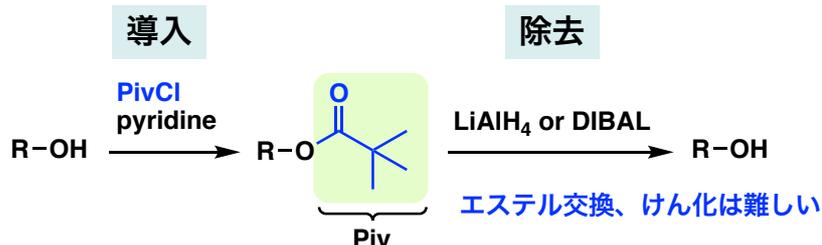
(2) ベンゾエート (Bz) 汎用される

4-BrBzは結晶性がよいため、X線結晶構造解析用の基質に用いられる

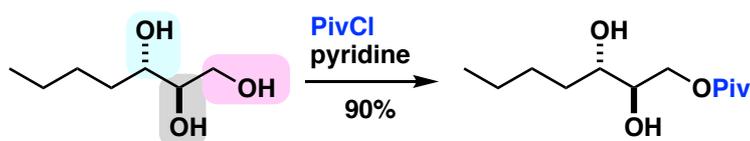


## エステル系保護基 p64

(3) ピバレート (Piv) 最も安定。2,3級アルコールとは通常反応しない



かさ高い保護基なのでポリオールの1級アルコール選択的保護も可能



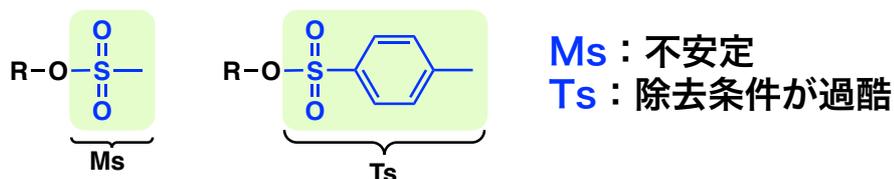
加水分解と求核剤に対する反応性：  
 $R-OAc > R-OBz > R-OPiv$

外し分け可能

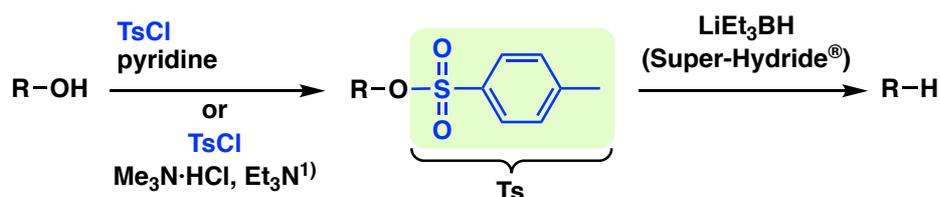
エステル系保護基は酸性および酸化条件に安定

## 発展：スルホン酸エステル p64-65

スルホン酸エステルがアルコールの保護基として用いられることは少ない



置換・脱離反応の脱離基のほか、アルコールの脱酸素化反応に汎用される

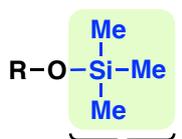


田辺法は塩化物の副生がない

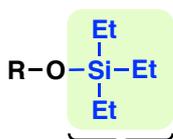
1) Tanabe, Y. et al. *Tetrahedron* 1999, 55, 2183.

## 重要：シリル系保護基 p59-61

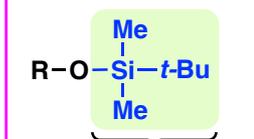
よく使われるのは5つ



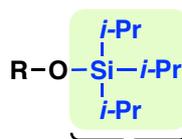
TMS  
トリメチルシリル



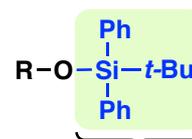
TES  
トリエチルシリル



TBS  
t-ブチルジメチルシリル  
最もよく使われる



TIPS  
トリイソプロピルシリル



TBDPS  
t-ブチルジフェニルシリル

(1) TMS以外は塩基に強い

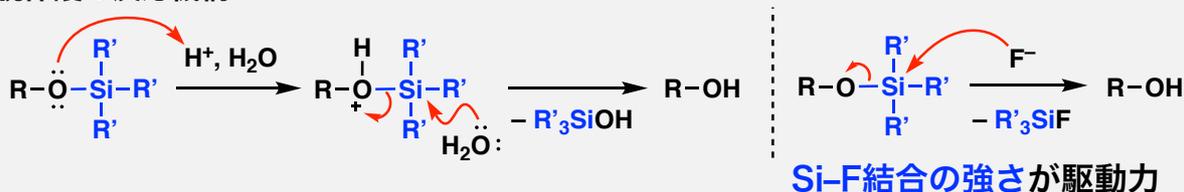
(2) 酸性条件下での安定性：TMS < TES < TBS < TIPS < TBDPS

(3) フッ化物イオン (F<sup>-</sup>) に対する安定性：

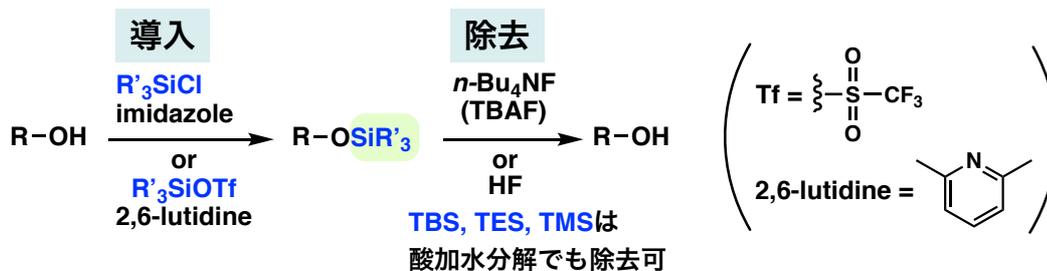
TMS < TES < TIPS < TBS < TBDPS

(2)と(3)の差を利用すれば、複数シリル基の外し分けが可能

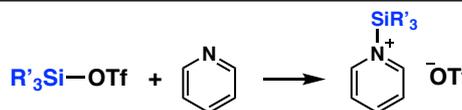
脱保護の反応機構



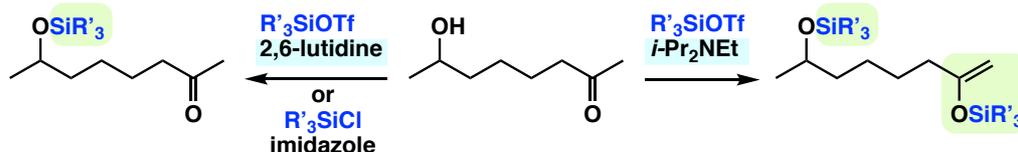
## シリル系保護基 p59-61



注意事項 ① シリルトリフェートを使うとき、塩基は 2,6-lutidine



② *i*-Pr<sub>2</sub>NEtやEt<sub>3</sub>Nを使うとカルボニル基も反応する



③ かさ高いTBDPS基は選択的保護が可能

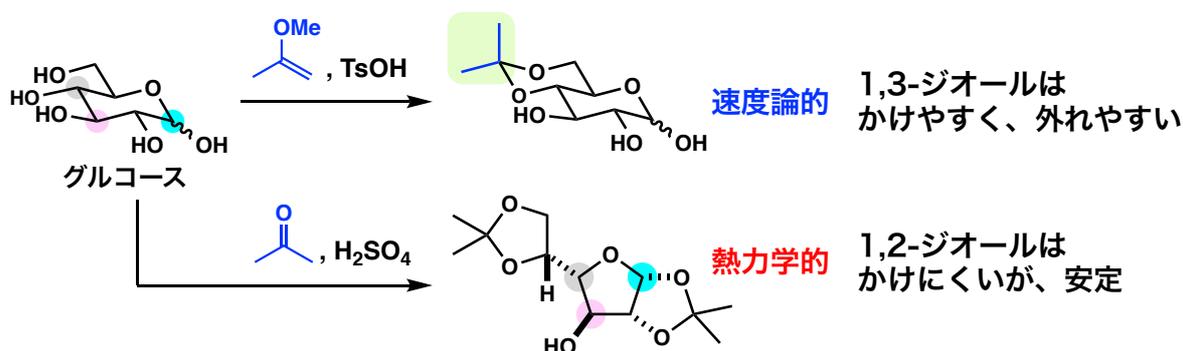
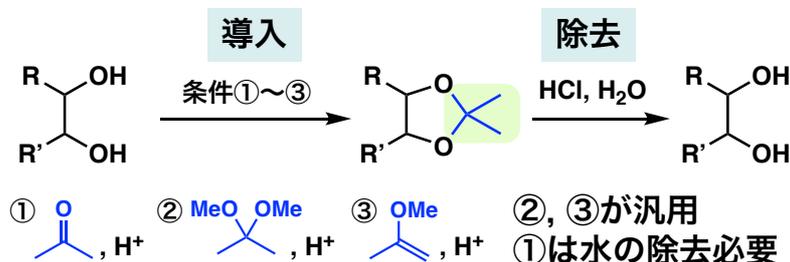


④ 1級・2級アルコールのTMSエーテルは不安定で取り扱い難(3級は安定)

# 1,2- or 1,3-ジオールのアセタール保護 p65-67

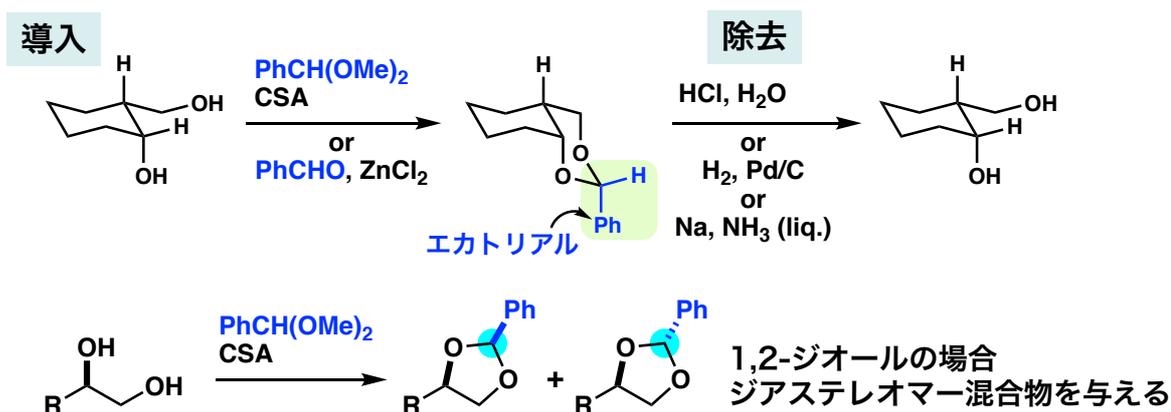
- 1,2- or 1,3-ジオールは、アセタールでまとめて保護できる
- アセタールなので塩基に安定、酸に不安定

## (1) アセトニド 1,2-ジオールの保護に汎用

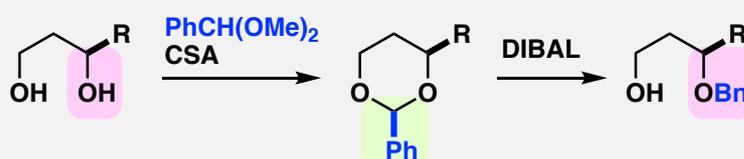


# 1,2- or 1,3-ジオールのアセタール保護 p65-67

## (2) ベンジリデンアセタール 1,3-ジオールの保護に汎用



有用性：還元的開環

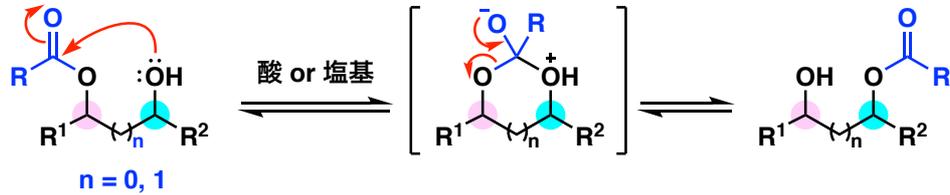


形式的には、混み入った方のアルコールの選択的ベンジル保護と等価

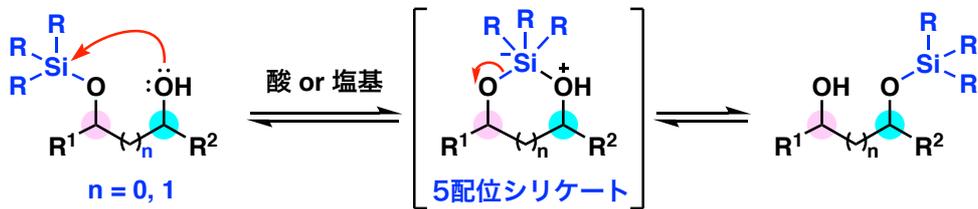
## 発展：注意すべき副反応

1,2- or 1,3-ジオールの場合、保護基の転位が起こりえる

### (1) アシル基の転位



### (2) シリル基の転位



## まとめ

- (1) 保護基の役割
- (2) アミンの保護基
  - ① アミド
  - ② カルバミン酸エステル (カルバメート)
- (3) アルコールの保護基：4分類して理解する
  - ① エーテル系
  - ② アセタール系
  - ③ エステル系
  - ④ シリル系
- (4) 注意すべき副反応



保護基それぞれの性質・特徴を理解し、適切な保護基を用いることが、効率的な合成につながる