

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

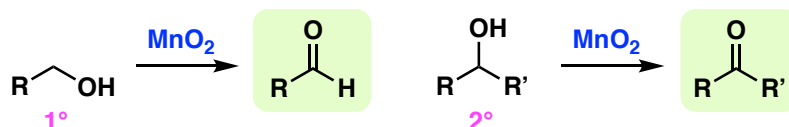
効率的な合成につながる官能基選択的酸化を学ぶ
基本的な還元反応を理解する

- (1) **アルコールの官能基選択的酸化**
下記①と②との2次元で把握すること
 - 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)：資料参照
- (2) カルボニル化合物の還元に関連する用語
- (3) **カルボニル基の還元**：①と②との2次元で把握する
 - ① **試薬別の還元**：本講義で説明
求核的還元(ヒドリド還元)と求電子的還元
 - ② 変換別の還元：資料参照

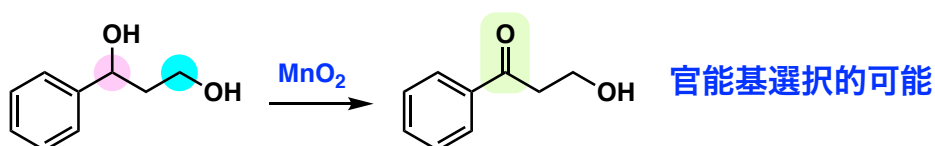
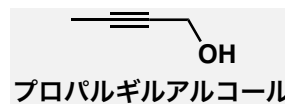
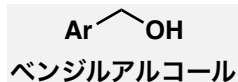
アルコールの官能基選択的酸化 p89

複数のアルコールをもつ基質に対して、望むアルコールのみを**選択的に酸化**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

(1) 二酸化マンガンの 活性アルコールのみ酸化、不均一系



基質の制限

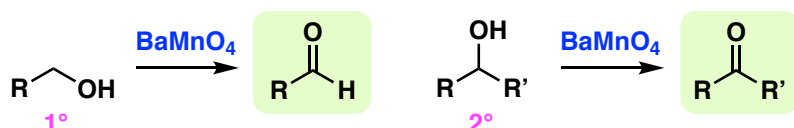


- MnO_2 は**大過剰必要**(> 10 equiv)
- 試薬会社により反応性が異なるので注意
- **不均一系**酸化剤、後処理はる過だけ→ワンポット反応に利用可能¹⁾

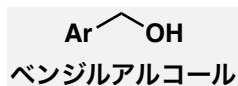
1) Taylor, R. J. K. et al. *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 851.

アルコールの官能基選択的酸化 p89-90

(2) 過マンガン酸バリウム 活性アルコールのみ酸化、不均一系

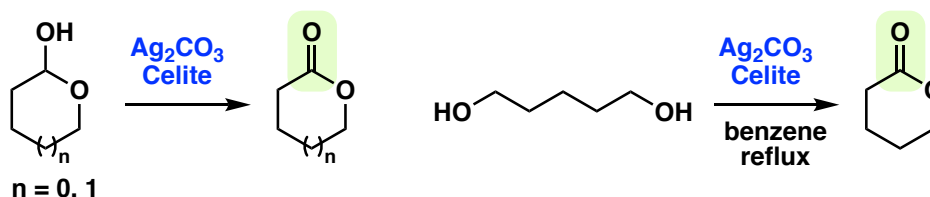


基質の制限



- MnO_2 と同じ反応性、後処理はる過だけ
- **小過剰量**(1.5 equiv)で進行

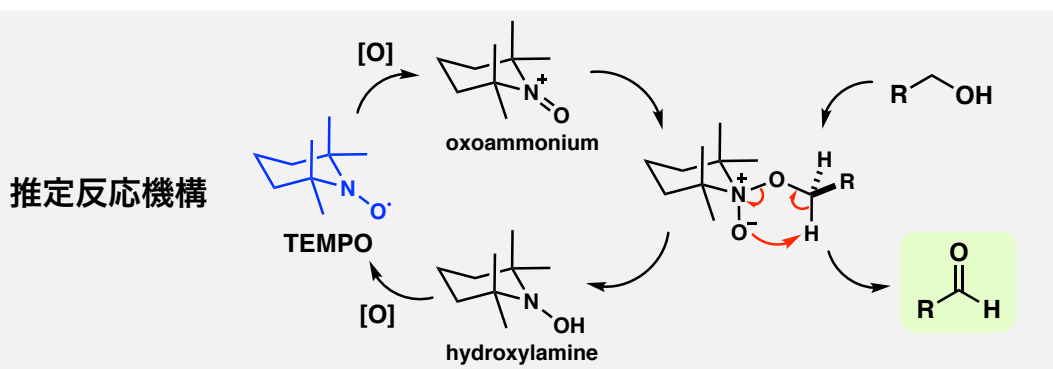
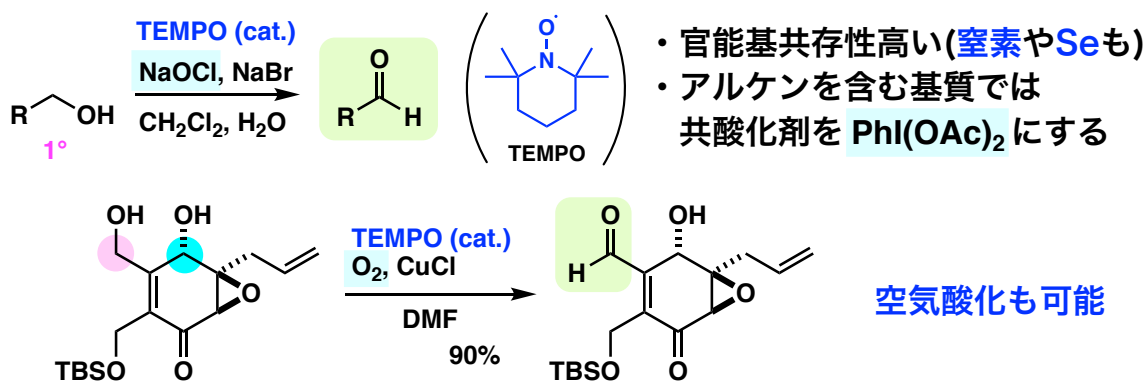
(3) セライト担持型炭酸銀(I): Fetizon試薬



- 特にラクトールの酸化に有用
- 後処理はる過だけ

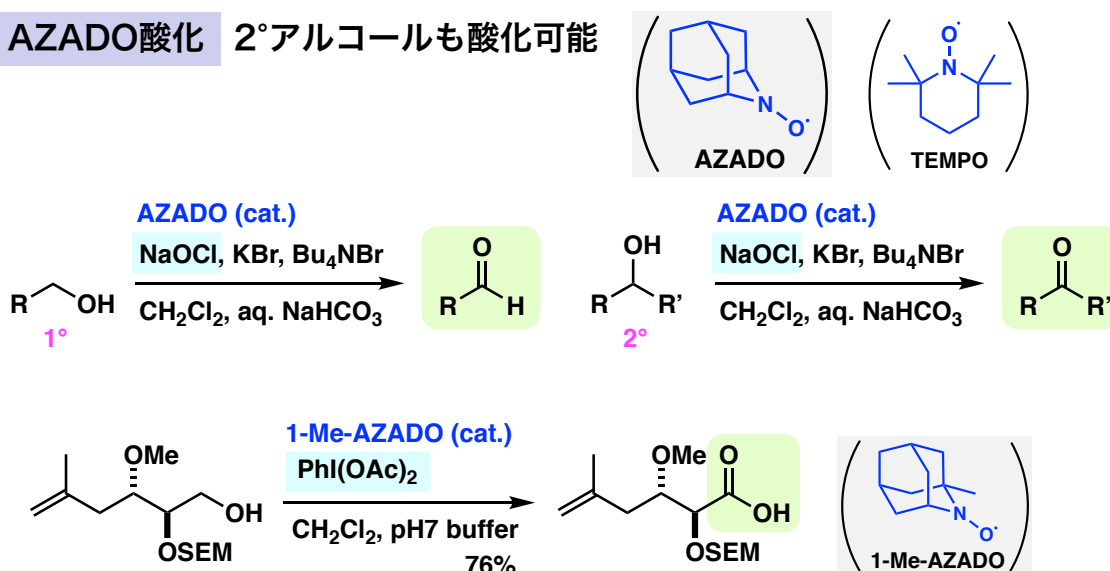
アルコールの官能基選択的酸化 p90-91

(4) TEMPO酸化 1°アルコールの選択的酸化が可能、温和な酸化法



発展：アルコールの官能基選択的酸化 p90-91

(5) AZADO酸化 2°アルコールも酸化可能



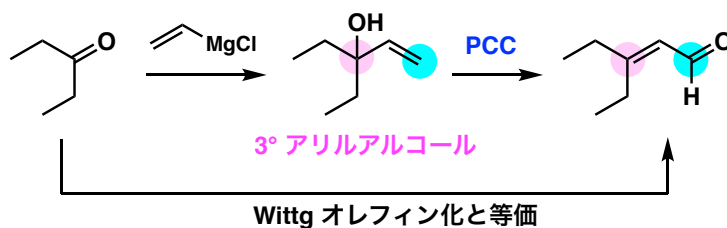
より高活性な1-Me-AZADOを使えばカルボン酸まで酸化できる

酸化力：AZADO > TEMPO

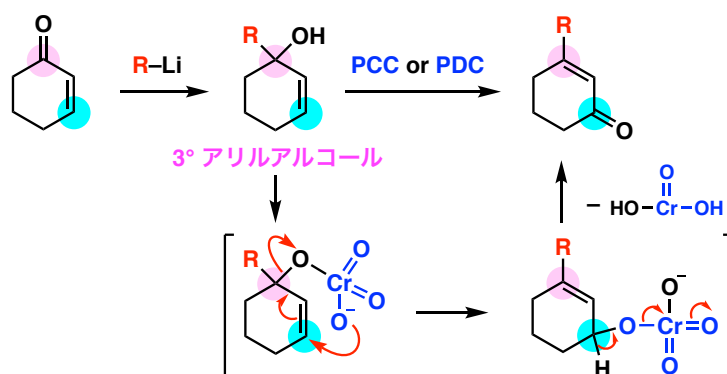
第三級アリルアルコールの酸化 p93

Cr(VI)を用いる酸化的なカルボニル基の位置移動

Bablerらの手法



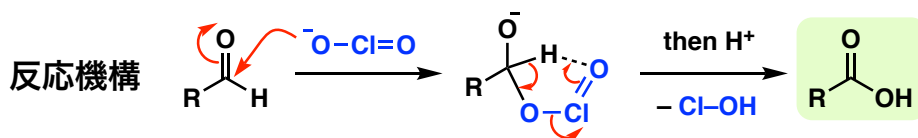
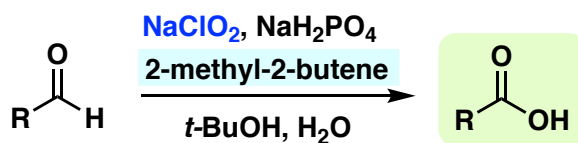
Daubenらの手法



Wittig反応よりも有機金属試薬の付加の方が強力なので、Wittigオレフィン化が使えない時の代替法となる(とくにケトン)

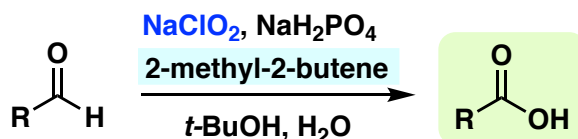
酸化によるカルボン酸の合成 p93-94

(1) Kraus酸化 温和な条件のため官能基共存性が高い、天然物合成にも汎用

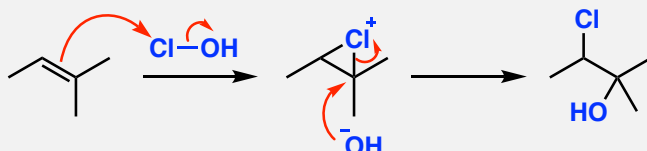


酸化によるカルボン酸の合成 p93-94

(1) Kraus酸化 温和な条件のため官能基共存性が高い、天然物合成にも汎用

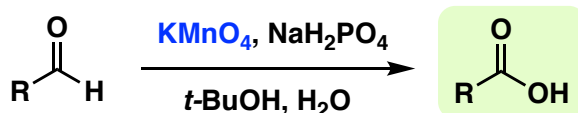


- ・2-メチル-2-ブテンは次亜塩素酸($\text{Cl}-\text{OH} = \text{Cl}^+$)の補足剤 (アルケンや芳香環の塩素化を防ぐ)



(2) 過マンガン酸カリウム(KMnO_4)

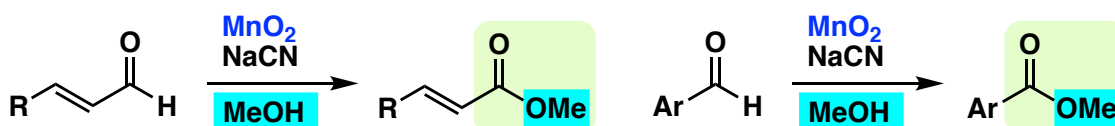
- ・強力な酸化剤
- ・アルコールやアルケンは共存不可



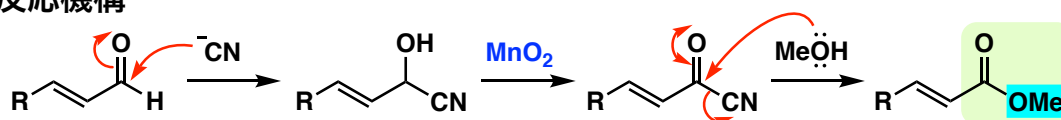
アルデヒドをエステルに酸化 p94

二酸化マンガン-シアン化ナトリウム($\text{MnO}_2\text{-NaCN}$)

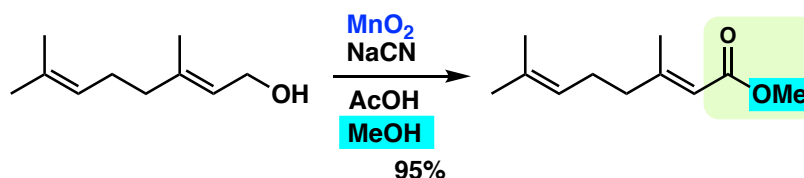
- ・ α,β -不飽和アルデヒドと芳香族アルデヒドに限定
- ・二重結合の異性化が起こらない(Ag_2O によるアルデヒドのカルボン酸化での問題点)



反応機構

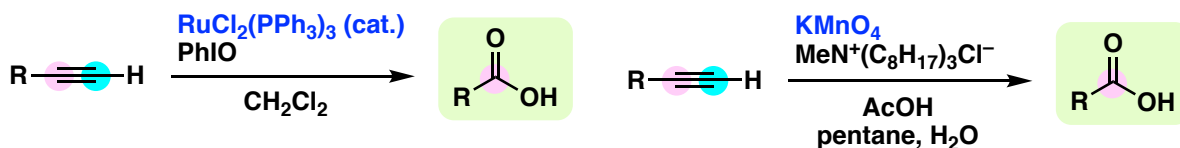


1°アリルアルコールからエステルへの直接酸化も可能

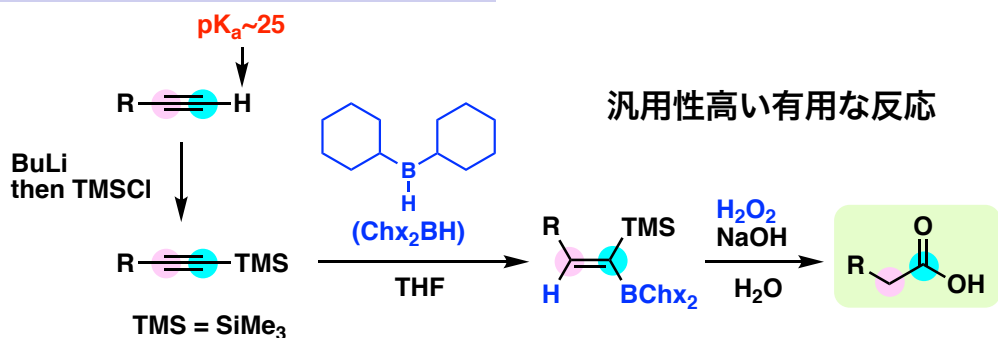


末端アルキンの酸化 p95

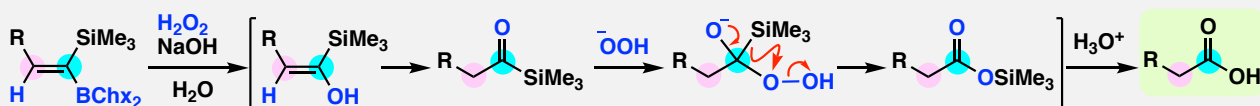
Ru触媒またはKMnO₄ 一炭素減のカルボン酸を与える



TMS-アルキンのヒドロホウ素化/酸化 同一炭素数のカルボン酸を与える

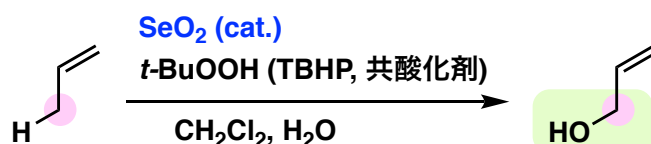


反応機構

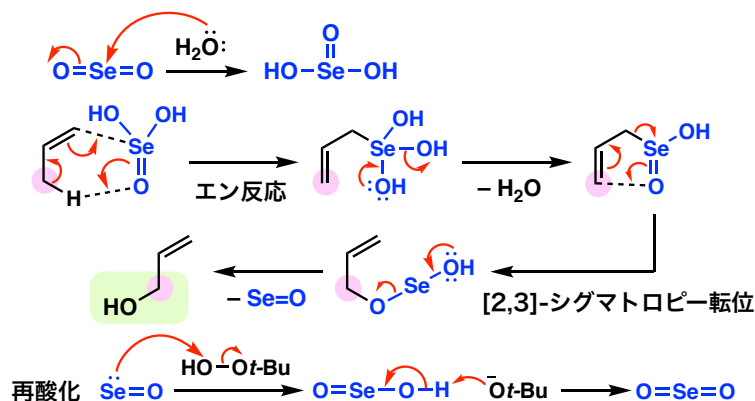


アルケンのアリル位酸化 p95-98

(1) 二酸化セレン(SeO₂) 信頼性の高い方法、**毒性**に注意



反応機構

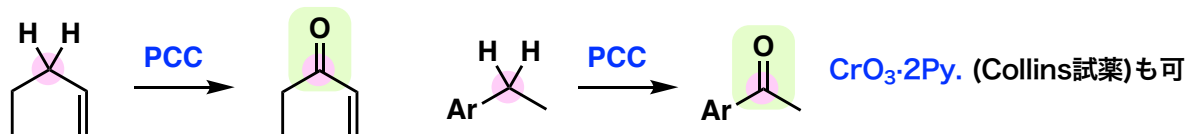


選択性の傾向：

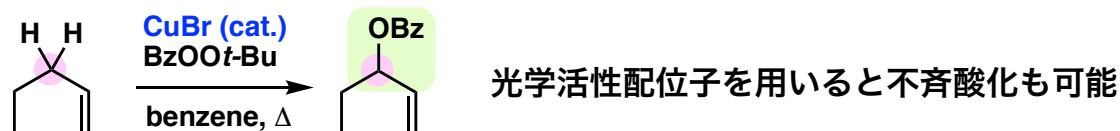
- 酸化はアルケンのより多置換末端で進行 (傾向 a. は b. よりも優先)
- C-H結合の反応性は $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$
- 二重結合が環内にある場合、酸化は環内で進行
- gem-ジメチル三置換アルケンの酸化は(E)-α-ヒドロキシアルケンを与える

アルケンのアリル位酸化 p95-98

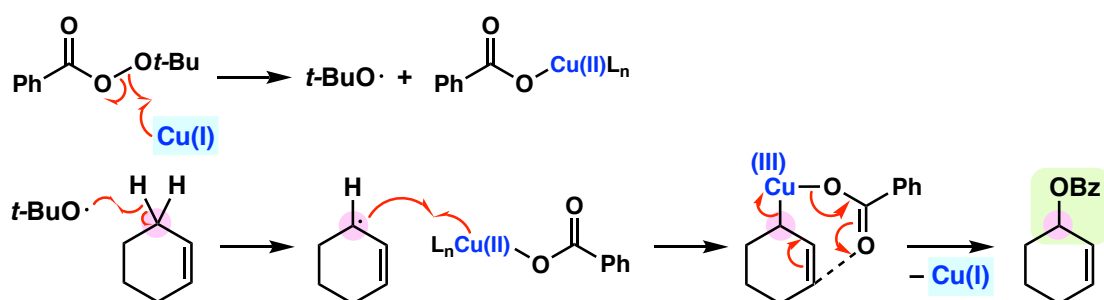
(2) 酸化クロム：Cr(VI)



(3) 銅触媒

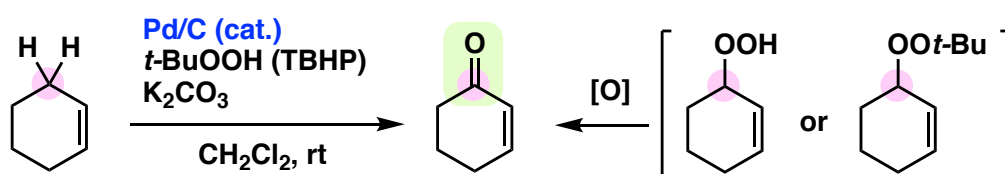


推定反応機構

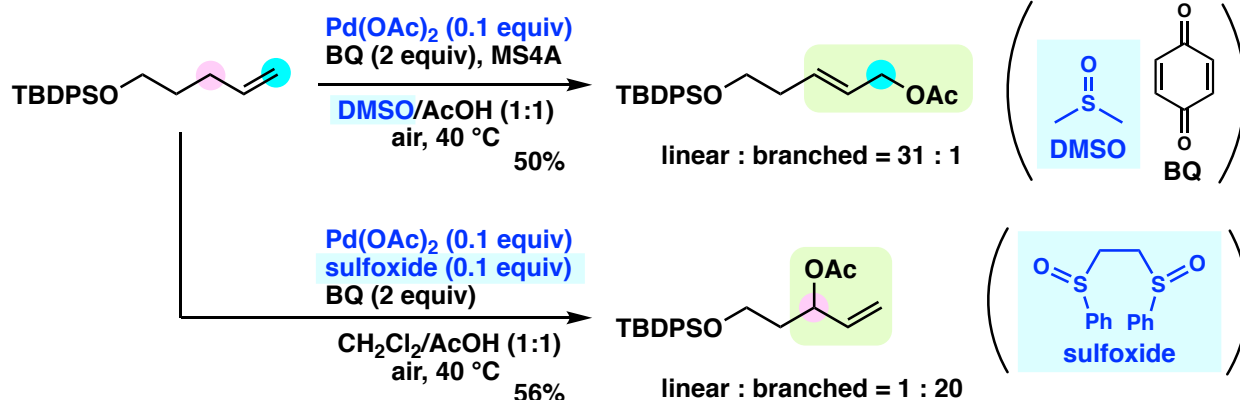


アルケンのアリル位酸化 p95-98

(4) パラジウム触媒によるC-H活性化 温和な条件、最近よく使われる



Yu, J.-Q.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2727.

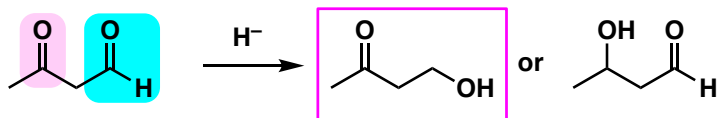


スルホキシド配位子を選択することで作り分けが可能

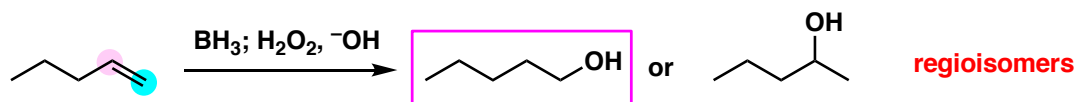
White, M. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6970.

選択性に関する用語 p43

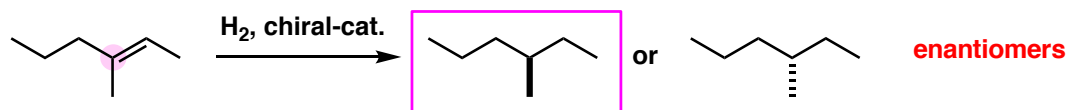
官能基選択的 (chemoselective)



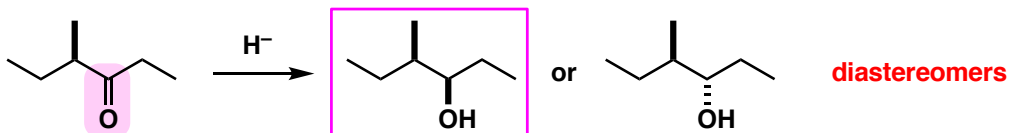
位置選択的 (regioselective)



エナンチオ選択的 (enantioselective)



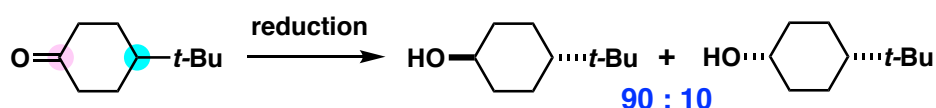
ジアステレオ選択的 (diastereoselective)



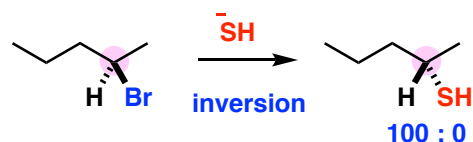
区別して正しい用語を用いる

カルボニル化合物の還元で使う用語 p98-100

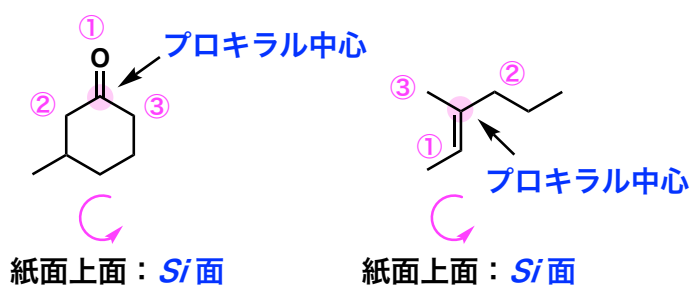
立体選択的反応 (stereoselective reaction) いくつかのなかで一つの反応経路が優先



立体特異的反応 (stereospecific reaction) 選択性が100:0



プロキラル中心 (prochiral center) 付加するとキラルになる平面三角形炭素(sp²)



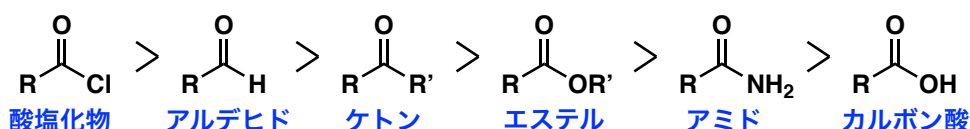
優先順位①～③は
Cahn-Ingold-Prelog則に従う：
p116も参照

カルボニル化合物の還元

以下を2次元的に理解する。酸化よりもパターンが複雑

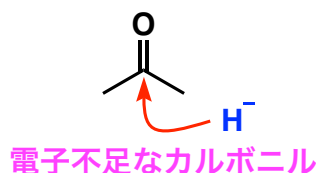
- ・ **試薬別の還元**：本講義で説明
- ・ **変換別の還元**(官能基相関)：資料配布
エステル→アルデヒド、エステル→アルコール など

一般的なカルボニル化合物の反応性 官能基選択的な還元が可能

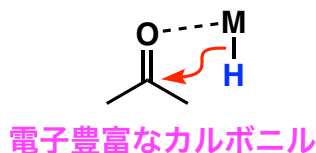


- ・ アルデヒドやケトンは還元されやすいので、他のカルボニルより先に反応する
- ・ カルボン酸とエステルは条件次第で各々を選択的に還元できる

求核的な還元剤

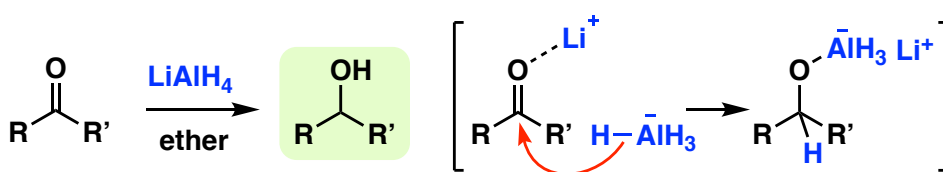


求電子的な還元剤 ルイス酸性

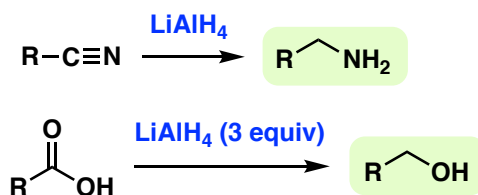


求核的な還元剤(アルミニウム) p101

(1) 水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄) 非常に強力、官能基選択性なし



- ・ アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- ・ ニトリル→アミン (注意：DIBALとの比較)
- ・ **カルボン酸→アルコール**
- ・ アミド→アミン

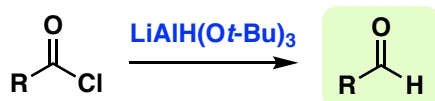


求核的な還元剤(アルミニウム) p102-103

(2) 水素化トリアルコキシアリウムリチウム[LiAlH(OR)₃] LiAlH₄の反応性を低下

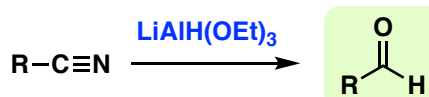
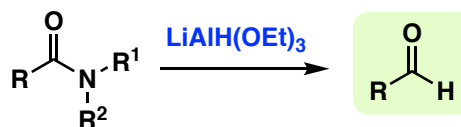
OR=Ot-Buの特徴的な反応

- アルデヒド、ケトン→アルコール
- 酸塩化物→アルデヒド

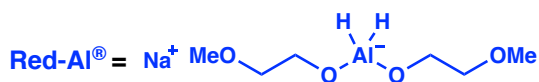


OR=OEtの特徴的な反応

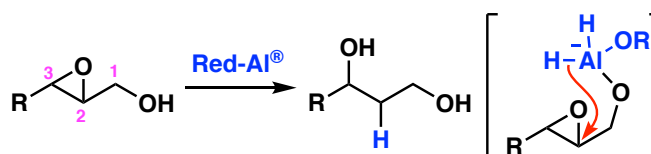
- 三級アミド or ニトリル→アルデヒド



(3) 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム
Na[AlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂] : Red-Al®

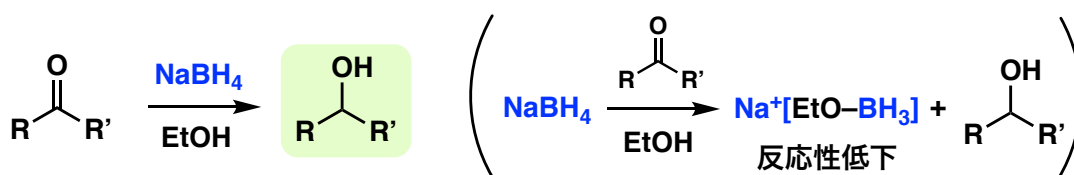


LiAlH₄と同程度の反応性
溶液中で市販、取り扱い容易



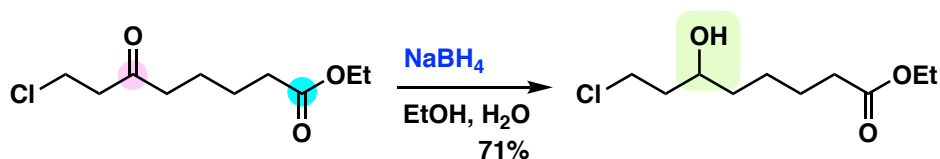
求核的な還元剤(ホウ素) p103

(1) 水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄) 温和な還元剤、官能基選択的還元可能



ヒドリドは4つ利用できるが還元力は低下

- アルデヒド、ケトン→アルコール
- エステル、アミド、カルボン酸、ニトリル、ニトロ基、エポキシドは反応しない

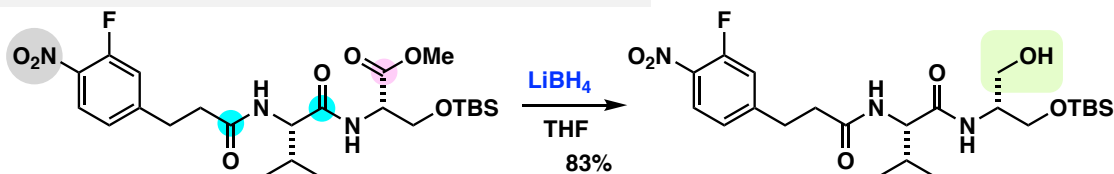


求核的な還元剤(ホウ素) p103-104

(2) 水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)

反応性: $\text{LiBH}_4 > \text{NaBH}_4$ 溶媒により反応性変化: $\text{Et}_2\text{O} > \text{THF} > 2\text{-propanol}$

- ・アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- ・アミド、カルボン酸、ニトリルは反応しない

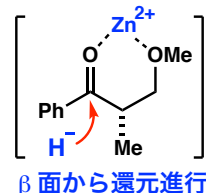
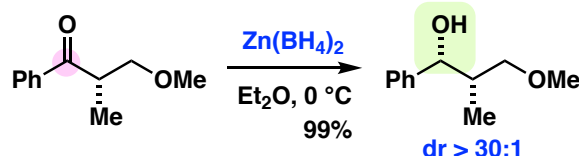
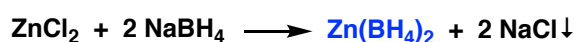


(3) 水素化ホウ素亜鉛($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)

キレートする還元剤、用時調製する

反応性: $\text{NaBH}_4 > \text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

- ・アルデヒド、ケトン→アルコール
- (ケトン存在下アルデヒドの選択的還元も可能)



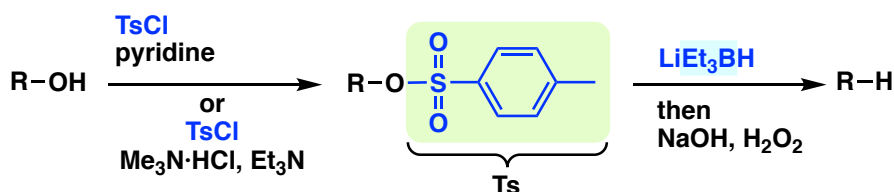
求核的な還元剤(ホウ素) p104-105

(4) 水素化トリエチルホウ素リチウム(LiEt_3BH) : Super-Hydride®

LiAlH_4 並みの強力な還元剤、 LiAlH_4 とは違いカルボン酸は還元できない

- ・アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- ・スルホン酸エステルの還元に有用(第4回講義)

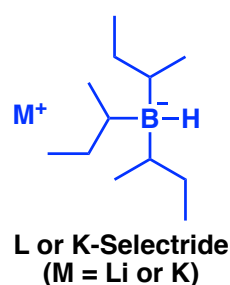
トリアルキルホウ素種は酸化的後処理必要



(5) L-Selectride®: $\text{Li}[(s\text{-Bu})_3\text{BH}]$ と K-Selectride®: $\text{K}[(s\text{-Bu})_3\text{BH}]$

かさ高いヒドリド試薬

- ・アルデヒド、ケトン、エステル→アルコール
- ・立体選択的な還元(汎用(p118)次回説明)

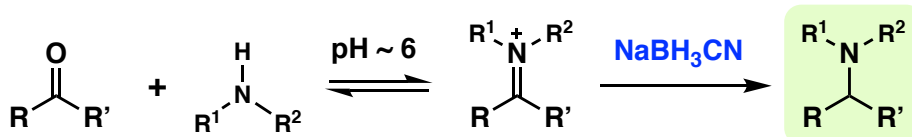
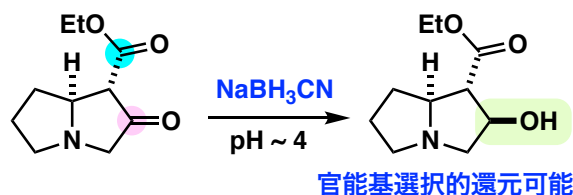


求核的な還元剤(ホウ素) p105-106

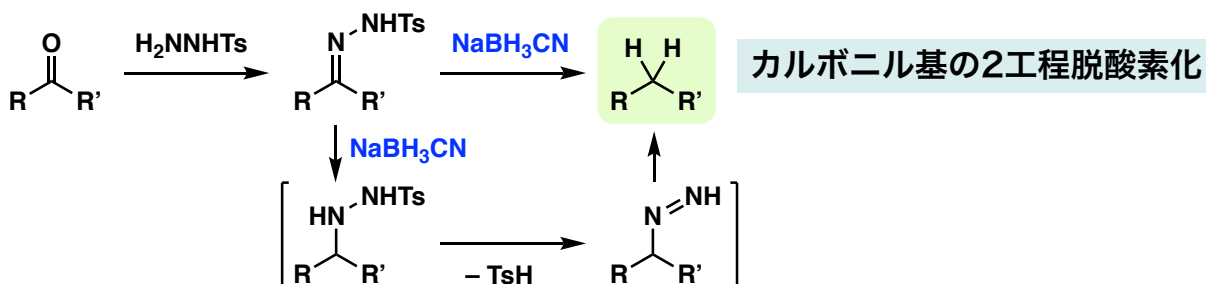
(6) 水素化シアノホウ素ナトリウム(NaBH_3CN) 酸性でもヒドリド源として働く

反応性: $\text{NaBH}_4 > \text{NaBH}_3\text{CN}$

- ・アルデヒド、ケトン→アルコール
- ・**還元的アミノ化**
- ・トシルヒドラゾンの還元による脱酸素化



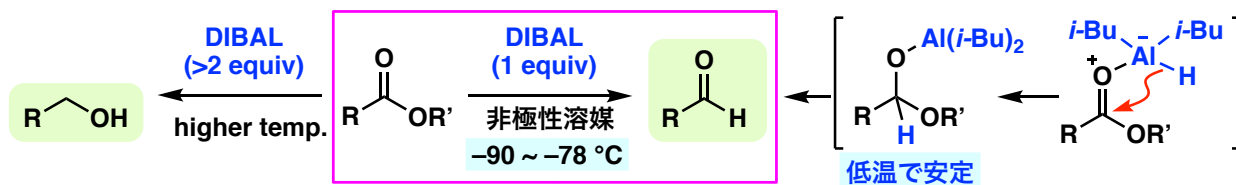
近年、安全な $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ が NaBH_3CN の代替品として使われる



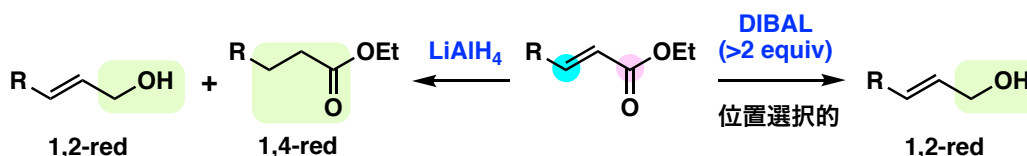
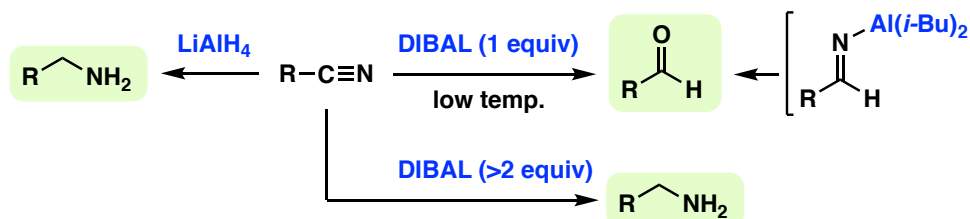
求電子な還元剤 p106-108

(1) 水素化ジイソブチルアルミニウム($i\text{-Bu}_2\text{AlH}$): DIBAL or DIBAL-H

- ・アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、**ニトリル**を還元



有用な変換

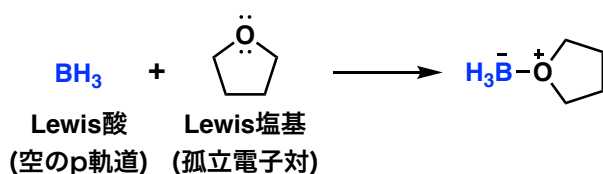


LiAlH_4 との反応性の違いに注意

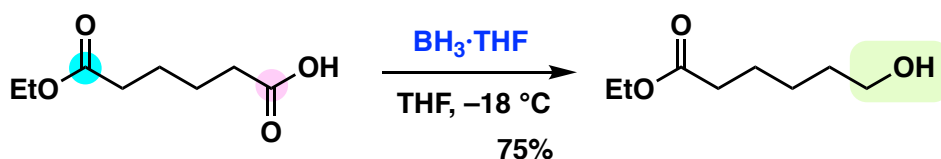
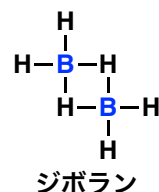
求電子な還元剤 p108

(2) ボラン： $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ と $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ BH_3 は気体なので、錯形成されたものが市販
 Me_2S 錯体の方が安定で取り扱いやすく、有機溶媒への溶解性も高い

・アルデヒド、ケトン、アミド(遅い)、カルボン酸 表4.3 (p108)を見ておく



ボランそれ自身は三中心二電子結合で二量化したジボラン B_2H_6 として存在



官能基選択的にカルボン酸を還元できるので有用 : p112

まとめ

(1) アルコールの官能基選択的酸化

下記①と②の2次元で把握する

① 試薬別の酸化：今回の講義

② 変換別の酸化(官能基相関)：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

(2) カルボニル化合物の還元に関連する用語

(3) カルボニル基の還元：①と②の2次元で把握する

① 試薬別の還元：今回の講義

求核的還元(ヒドリド還元)と求電子的還元

② 変換別の還元：資料参照

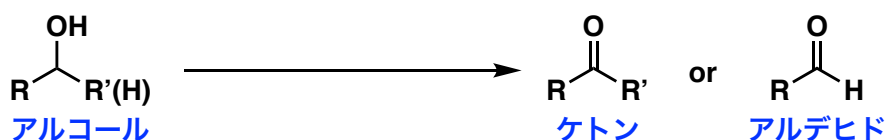


バラエティーに富む還元剤の特徴と反応機構を整理する

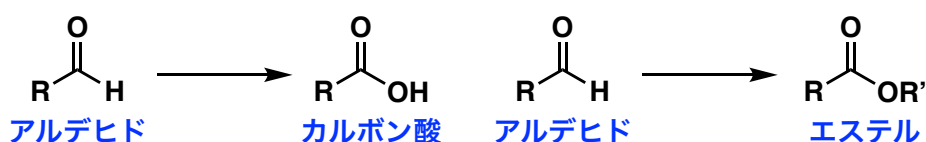
医薬品製造化学特論

② 変換別の 酸化および還元方法

酸化的な官能基変換のまとめ-1



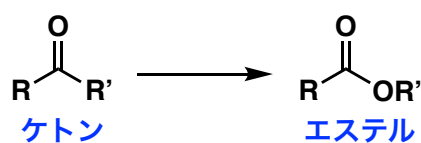
- ・ 活性化されたDMSO酸化
- ・ DMP
- ・ IBX
- ・ TPAP
- ・ Cr(VI)酸化剤
- ・ MnO₂
- ・ BaMnO₄
- ・ ニトロキシラジカル酸化剤
- ・ Oppenauer 酸化
- ・ NBS or Br₂



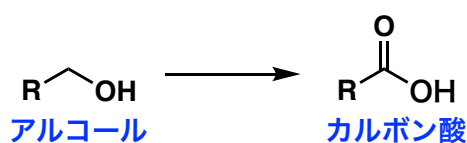
- ・ NaClO₂
- ・ KMnO₄
- ・ Ag₂O
- ・ PDC
- ・ MnO₂-KCN-R'OH
- ・ Br₂

青色試薬は授業で紹介

酸化的な官能基変換のまとめ-2



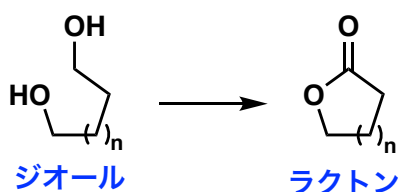
• Bayer-Villiger酸化



• Jones酸化

• RuO₄

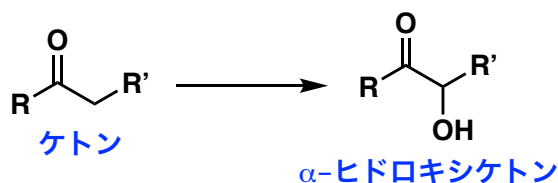
• O₂/Pt



• Fetizon試薬

• ニトロキシラジカル酸化剤

• O₂/Pt



• エノラート形成；Davis Oxaziridine

• エノラート形成；MoOPH

• エノールシリルエーテル形成；mCPBA

青色試薬は授業で紹介

還元剤とカルボニル基の反応性(簡便版)

	NaBH ₄	B ₂ H ₆	9-BBN	LiEt ₃ AlH	LiBH ₄	LiAlH ₄	接触水素化
酸ハロゲン化物	○	×	○	○	○	○	○
アルデヒド	○	○	○	○	○	○	○
ケトン	○	○	○	○	○	○	○
エステル	×	△	△	○	△	○	○
ラクトン	×	○	○	○	△	○	○
アミド	×	○	○	○	×	○	○
カルボン酸	×	○	△	×	×	○	×

青色試薬は授業で紹介

○：還元進行、×：還元されない、△：基質に依存、一般的には還元されない

還元剤とカルボニル基の反応性(詳細版)

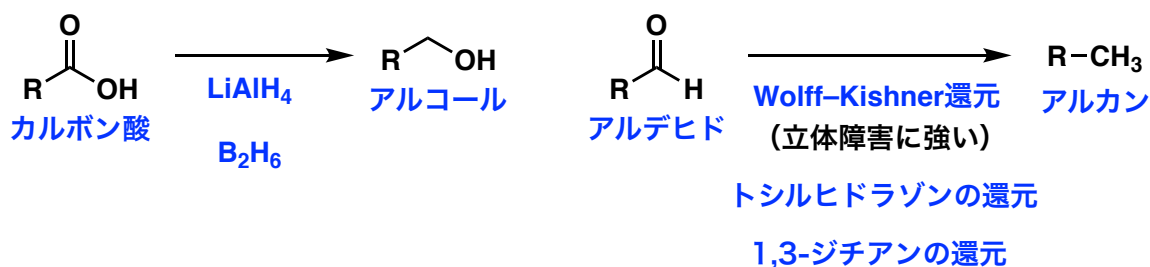
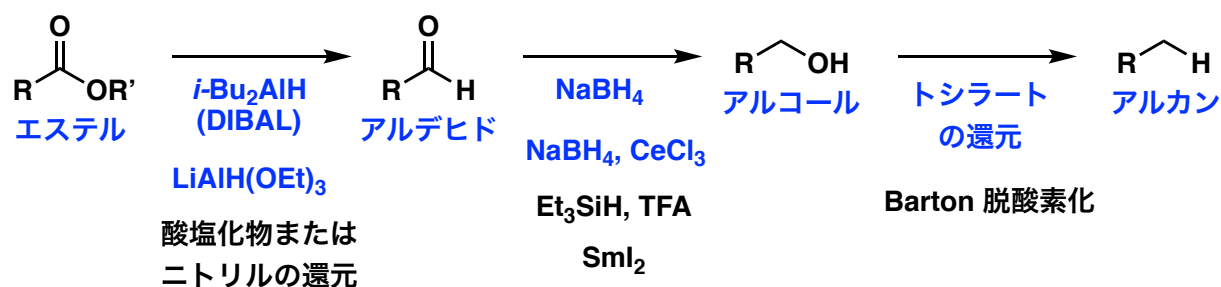
	LiAlH ₄	DIBAL	NaAlH(O <i>t</i> -Bu) ₃	AlH ₃	NaBH ₄	NaBH ₃ CN	NaBH(OAc) ₃	B ₂ H ₆	LiBEt ₃ H	H ₂ (cat.)
イミニウムイオン	アミン	—	—	—	アミン	アミン	アミン	—	—	アミン
酸塩化物	アルコール	アルコール	アルデヒド	アルコール	アルコール	—	—	—	アルコール	アルコール
アルデヒド(ケトン)	アルコール	アルコール	アルコール	アルコール	アルコール	アルコール(遅い)	アルコール(遅い)	アルコール	アルコール	アルコール
エステル	アルコール	アルコール or アルデヒド	アルコール(遅い)	アルコール	—	—	アルコール(遅い)	アルコール(遅い)	アルコール	アルコール
アミド	アミン	アミン or アルデヒド	アミン(遅い)	アミン	—	—	アミン(遅い)	アミン(遅い)	アルコール (三級アミド)	アミン
カルボン酸塩	アルコール	アルコール	—	アルコール	—	—	—	アルコール	—	—

青色試薬は授業で紹介、赤字は信頼性が高い変換

—: 未反応または複雑な反応

Carey, F. A.; Sundberg, R. J. In *Advanced Organic Chemistry Part B*, Springer: New York, 2007, pp 397. を改変

還元的な官能基変換のまとめ



青色試薬は授業で紹介