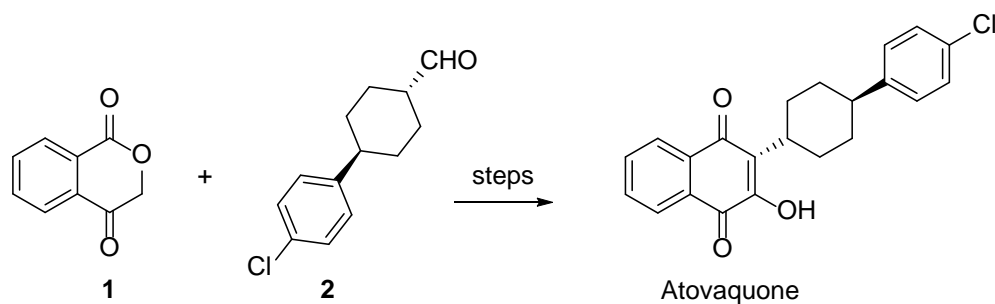


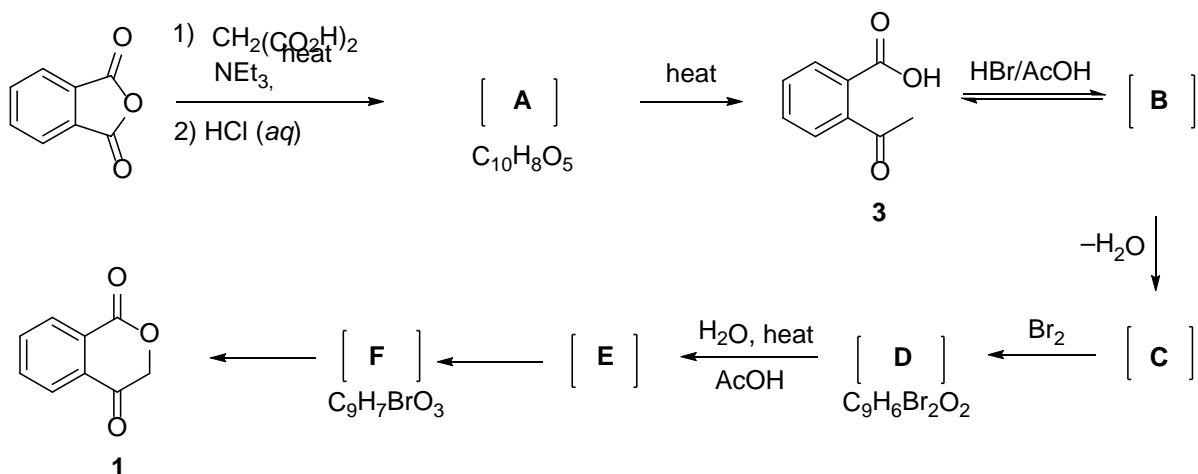
問題 6. アトバコン(Atovaquone)

アトバコンは、肺嚢胞症やマラリアの治療に使われる薬である。ケトエステル **1** とアルデヒド **2** は、アトバコンの合成に重要な物質である。



6.1. 次の図は、ケトエステル **1** の合成方法を示すものである。まず無水フタル酸と Et_3N の混合物を二価酸で処理する。このとき気体が発生する。続いて、この反応混合物を *aq.* HCl で処理すると、二価カルボン酸である中間体 **A** を経由して、酸 **3** が生成する。酸 **3** は中間体 **B** の脱水によってアルケン **C** となる。**B** は酸 **3** の異性体であり、ヘミアセタールとエステルの両方の官能基を持つ。酸性条件のもと **C** を臭素で処理すると、**D** が生成する。二臭化物 **D** は高温 $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ 中で加溶媒分解し、第三級カルボカチオン **E** が生成するが、**E** は水と反応し、ヘミアセタールである中間体 **F** となる。**F** の転位反応によって、ケトエステル **1** が得られる。

注: 図中の四角い括弧は、その化合物が単離されることなく次の反応ステップに進むことを表す。化合物 **3** から **1** への一連の反応は、中間体の分離操作を行わずにひとつの容器を続けて用いる、ワンポット反応である。



(脚注) heat: 熱

中間体 B と C の分光学的なデータを以下に示す。

B: ¹H NMR δ = 7.86–7.52 (4H), 4.13 (bs, 1H, D₂O 中では重水素と交換), 1.97 (s, 3H)

C: ¹H NMR δ = 7.92–7.58 (4H), 5.24 (m, 2H)

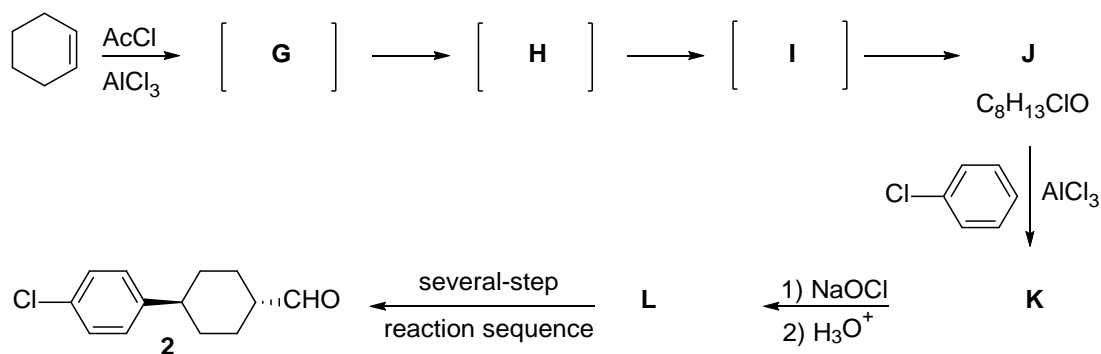
¹³C NMR δ = 166.8, 151.8, 139.0, 134.4, 130.4, 125.3, 125.1, 120.6, 91.3; MS m/z = 146.0

中間体 A – F の構造を書きなさい。

6.2. 次にアルデヒド **2** の合成について説明する。シクロヘキセンを出発物質とするこの合成方法は、途中に Friedel-Crafts アシル化反応、ハロホルム反応、還元反応、酸化反応といった重要な反応を含む。

塩化アセチルによるシクロヘキセンの Friedel-Crafts アシル化反応により、クロロシクロヘキシルメチルケトン **J** が得られる。シクロヘキセンと塩化アセチルの反応により、まずカルボカチオン **G** が生成する。続いてヒドリドの Wagner–Meerwein 転位反応が 2 回起こり、**H**、**I** が順に生成する。カルボカチオン **I** が塩化物イオンと反応することによって、**J** が生成する。**J** とクロロベンゼンとの Friedel-Crafts 反応によって **K** が生成する。次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) で処理すると、メチルケトン **K** はハロホルム反応によって、対応する酸 **L** になる。**L** は数段階の反応によってアルデヒド **2** となる。

カルボカチオンの異性体 **G** – **I** の構造を書きなさい。



(脚注) several-step reaction sequence: 一連の数段階の反応

6.3. これらのカルボカチオンはキラルか。

G	<input type="checkbox"/>	はい
	<input type="checkbox"/>	いいえ
H	<input type="checkbox"/>	はい
	<input type="checkbox"/>	いいえ
I	<input type="checkbox"/>	はい
	<input type="checkbox"/>	いいえ

6.4. J – L の構造を書きなさい。

6.5. L について、正しい選択肢をすべて選びなさい。

- L には 4 つの立体異性体がある。
- L はキラルである。
- L はアキラルである。
- L はメソ体である。
- L には 2 つの立体異性体がある。
- L の立体異性体どうしはジアステレオマーの関係にある。
- L の立体異性体どうしはエナンチオマーの関係にある。

6.6. K のハロホルム反応によって生成するものを選びなさい。(複数選んでも良い。)

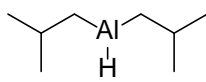
- CH₂Cl₂
- CH₃Cl
- CHCl₃
- CCl₄

6.7. **L** から **2** を合成するのに適切な試薬はどれか。正しいものをすべて選びなさい。

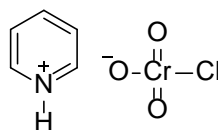
- L** $\xrightarrow[2) (\text{COCl})_2, \text{DMSO}, \text{NEt}_3]{1) \text{ a) LiAlH}_4 \text{ d) H}_3\text{O}^+}$ **2**
- L** $\xrightarrow[2) \text{ a) DIBAL-H (1 equiv), } -78^\circ\text{C b) H}_3\text{O}^+]{1) \text{ CH}_3\text{OH/H}^+}$ **2**
- L** $\xrightarrow[2) \text{ CrO}_3/\text{H}_3\text{O}^+]{1) \text{ NaBH}_4/\text{EtOH}}$ **2**
- L** $\xrightarrow[3) \text{ DIBAL-H (1 equiv), } -78^\circ\text{C b) H}_3\text{O}^+]{2) \text{ HONHMe} \cdot \text{HCl}, \text{NEt}_3}$ **2**
- L** $\xrightarrow[2) \text{ CrO}_3/\text{H}_3\text{O}^+]{1) \text{ EtOCOCI, NEt}_3}$ **2**
- L** $\xrightarrow[3) \text{ PCC}]{2) \text{ NaBH}_4/\text{EtOH}}$ **2**
- L** $\xrightarrow[2) \text{ DIBAL-H (1 equiv), } -78^\circ\text{C b) H}_3\text{O}^+]{1) \text{ EtOCOCI, NEt}_3}$ **2**



AcCl
Acetyl chloride



DIBAL-H
Diisobutylaluminium hydride



PCC
Pyridinium chlorochromate

(脚注) Acetyl chloride: 塩化アセチル,

Diisobutylaluminium hydride: 水素化ジイソブチルアルミニウム,

Pyridinium chlorochromate: クロクロム酸ピリジニウム