

2025年度

京都大学大学院薬学研究科博士課程（4年制）学生募集

入学試験問題（専門科目）

【精密有機合成化学】

*整理番号

[注 意 事 項]

1. この問題冊子は、「解答を始めなさい。」の指示があるまで開いてはならない。
2. 指示があれば直ちに、問題冊子の枚数（表紙、白紙を含めて4枚）を確認し、表紙に受験番号（1ヶ所）及び氏名を記入すること。（「整理番号」欄は記入しないこと。）
3. この問題冊子は、切り離してはならない。
4. 裏面を解答用に使用してもよいが、表紙の「きりとり線」より下部には、記入しないこと。
5. 専門科目の配点は、200点とする。

き り と り 線

受験番号

氏名

< 白 紙 >

【精密有機合成化学】

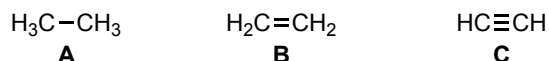
問1 次に示す化合物の構造式を記せ。(b)は立体配置を、(c)は絶対立体配置を明示すること。

- (a) 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
 (b) (Z)-2-ペンテン-1-オール
 (c) (1S,2S)-2-アミノシクロヘキサノール

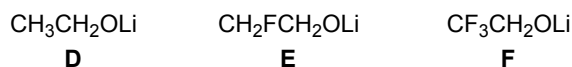
(a)	(b)	(c)
-----	-----	-----

問2 次の化合物群 (a)-(f) について、下記に示した項目の順に左からアルファベット記号で並べよ。

(a) 酸性度が高い順。



(b) 塩基性度が高い順。



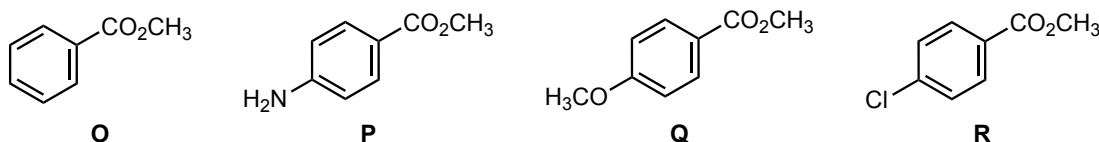
(c) 酸性度が高い順。



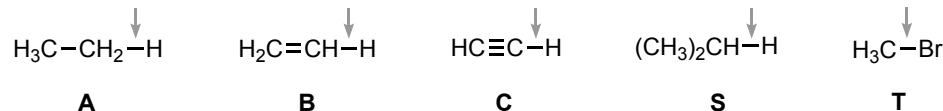
(d) 酸性度が高い順。



(e) 塩基性条件で加水分解されやすい順。



(f) 矢印で示した結合の結合解離エネルギーが小さい順 (均等開裂しやすい順)。



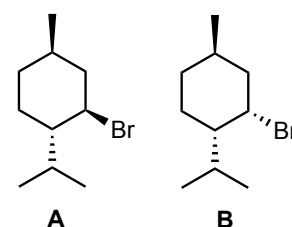
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)

問3 右に示す化合物 **A** および **B** の塩基性条件下における脱離反応について、化合物 **A** からは **C** のみが得られたのに対し、化合物 **B** からは二つの化合物 **C** および **D** の両方が得られた。以下の間に答えよ。

(a) 化合物 **A** について最も安定な chair 型配座を記せ。

(b) 化合物 **C** と **D** の構造式を立体配置を含めて記せ。

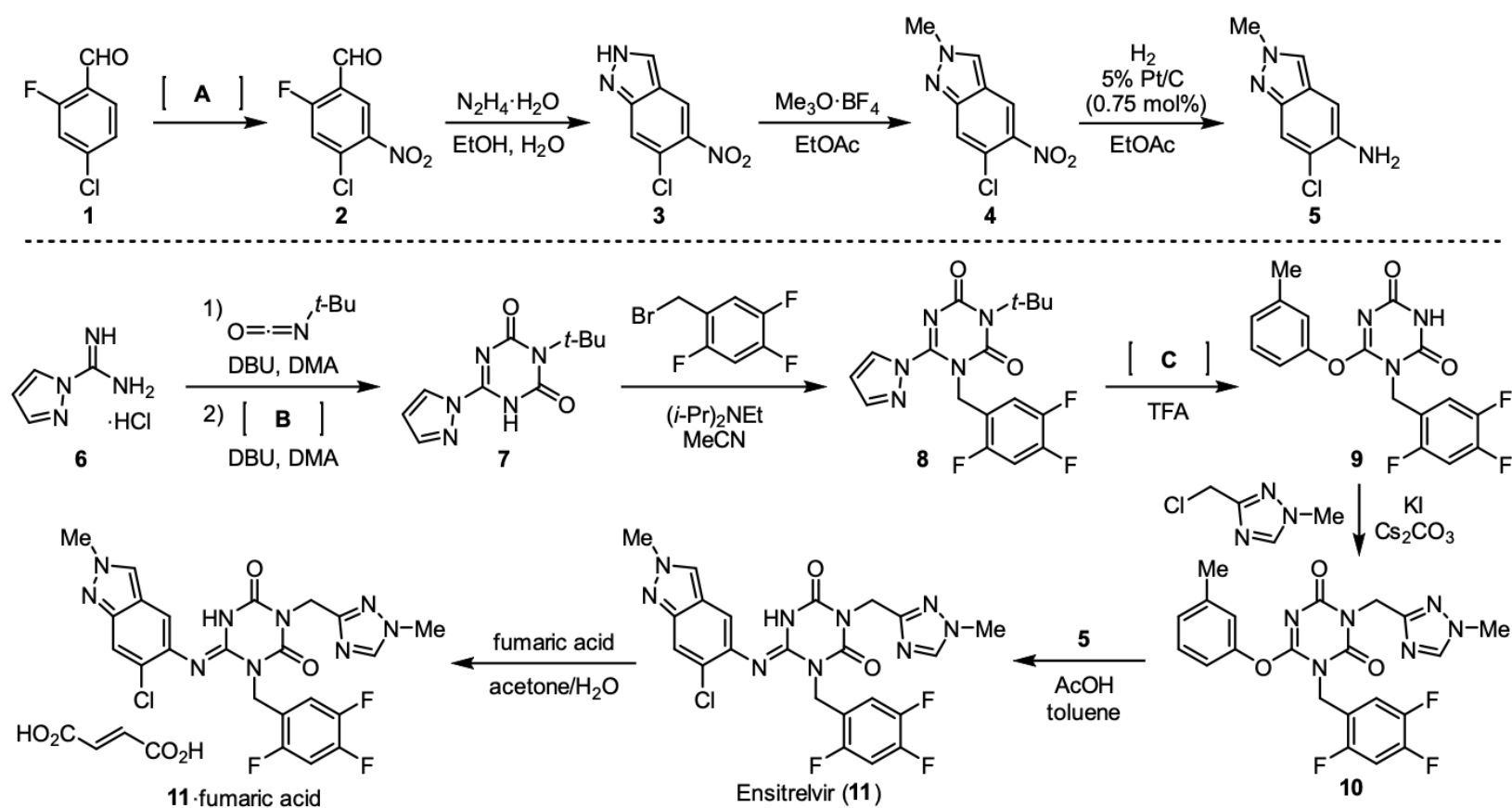
(c) 化合物 **A** から **C** のみが得られたのに対し、**B** からは **C** と **D** の両方が得られた理由を、図を用いて説明せよ。



(a)	(c)
(b)	

【精密有機合成化学】

問4 以下は経口 COVID-19 治療薬 エンシトレビル (11) フマル酸塩の工業的合成経路を示している。本合成に関する以下の問いに答えなさい。ただし、DBU は 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, DMA は *N,N*-dimethylacetamide を示す。



- (a) 空欄 A, B および C として適当な反応剤を示せ。ただし、必要な場合は複数の反応剤の組み合わせを記入すること。
- (b) 化合物 3 を得る反応において、1.1 当量の N_2H_4 を用いた際には高温条件が必要であったが、3 当量の N_2H_4 を用いると、低温で反応が効率的に進行した。このことは、2 分子の N_2H_4 が共有結合を形成した中間体 D を経由して反応が進行していることを示唆している。中間体 D の構造式と、少量の N_2H_4 を用いた際に生じやすい副生成物または中間体の構造式を 1 つ示せ。
- (c) 化合物 4 を得る反応において、通常の塩基性条件下での *N*-メチル化反応は副生成物が多く生成したため、副生成物を抑制するために Meerwein 試薬 ($Me_3O \cdot BF_4$) が用いられた。本反応において考えられる副生成物の構造式を 2 つ示せ。
- (d) 化合物 10 を得る反応において KI を加える必要性について、構造式を示して説明せよ。
- (e) リード化合物の構造最適化に用いる合成経路 (メドケムルート) とプロセス合成では、重視されるポイントが異なる。メドケムルートで許容されるが、プロセス合成では許容されにくいポイントを 3 つ挙げなさい。

(a) A	B	C
(b)	少量の N_2H_4 を用いた際に生じやすい副生成物/中間体	(c)
(d)		
(e)		