

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460023

研究課題名(和文)メチレンアセタールの新たな反応性の開拓とその複素環合成への応用

研究課題名(英文)Development of novel reactivity of methylene acetals and its application to synthesis of heterocycles

研究代表者

前川 智弘(MAEGAWA, Tomohiro)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：40363890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ジオール類の保護基であるメチレンアセタールの新規変換反応について研究を行い、以下の成果を得た。

(1)メチレンアセタールに対してフェニルチオトリメチルシランとN-ブロモスクシンイミドを作用させることで新規開裂反応が進行し、対応するプロモホルメート体が見いだされた。(2)プロモホルメート体をNaOMeで処理することにより、対応するエポキシド体へと変換することに成功し、さらにメチレンアセタール体からの一段階での変換にも成功した。(3)アミノアルコール由来のメチレンアセタール体でも同様の反応が進行することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel transformation reaction of methylene acetal using Phenylthiotrimethylsilane and N-bromosuccinimide. The reaction proceeded under mild conditions to afford the corresponding bromoformates, which could be converted to the corresponding epoxides by the treatment of NaOMe. This reaction was applicable to one-pot transformation from methylene acetal to epoxide. The methylene acetal derived from aminoalcohol was also transformed under the same conditions giving the corresponding product.

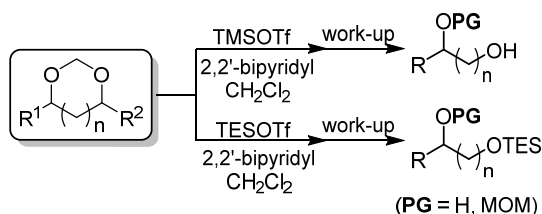
研究分野：有機合成化学

キーワード：メチレンアセタール エポキシド N,O-アセタール

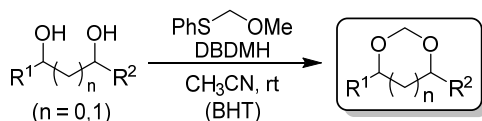
1. 研究開始当初の背景

水酸基は様々な化合物中に見られる官能基であり、特にジオール類は糖などの天然物中に見られる重要な官能基である。天然物合成などを行う際にそのような官能基を保護する必要がある。メチレンアセタールは強塩基性から中程度の酸性条件下で安定なジオールの保護基として知られているが、その強固さ故にその脱保護には強酸性条件や反応性の高い試薬等が必要であった。また、メチレンアセタール保護条件も強酸性または強塩基性で行うことが多く、そのため、有機合成におけるメチレンアセタールの有用性は低く、あまり用いられてこなかった。

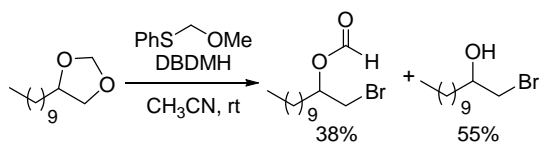
このような背景下、我々はジオールのメチレンアセタール保護体に TMSOTf もしくは TESOTf 共存下、2,2'-bipyridyl と反応させるとピリジニウム塩中間体を形成し、水で処理することでジオール体へと収率よく変換できることを見出した。また、MeOH で処理すると、対応する MOM エーテル体にも変換可能である (*Org. Lett.* **2009**, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**)



また、メチレンアセタール保護条件においても、強酸性や強塩基性条件が必要であったが、我々は PhSCH₂OMe と 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) を組み合わせることで、効率的にメチレンアセタール保護が行えることを見出した (*J. Org. Chem.* **2013**)



この検討の中で生成物であるメチレンアセタール体を保護条件に付すとプロモホルメート体とプロモアルコール体が見出された。



メチレンアセタールの反応性については研究例が少なく、前述の通り、一般に堅固な保護基として知られており、このような温和な

条件下で反応する例はない。プロモアルコール体は様々な変換が可能であり、新たな合成シントンとしての利用も期待できることから、新たなメチレンアセタール変換反応として検討を行うこととした。

2. 研究の目的

メチレンアセタールはジオール類の安定な保護基として認知されてきたが、その安定性故に合成化学的にあまり用いられてこなかった。しかし、我々の予備的な実験結果から、メチレンアセタールが多様な反応性を示す可能性と合成価値の高い化合物への変換が可能であることが示された。本反応の特徴は汎用性の高いジオール類に適用できるメチレンアセタールの高い安定性と温和な条件下での変換反応にあり、これらを両立することで、メチレンアセタールの汎用性だけでなく、ジオール類の新たな利用法の開発にもつながることが期待できる。本研究の遂行により、安定性の高いメチレンアセタールの保護後の変換法が確立されることで、メチレンアセタールの有用性を大きく向上させることができる。このことにより、全合成などにおける保護基の選択肢の幅も広がり、新たな合成ルートの開拓につながることが期待され、有機合成化学上有用であると考えている。

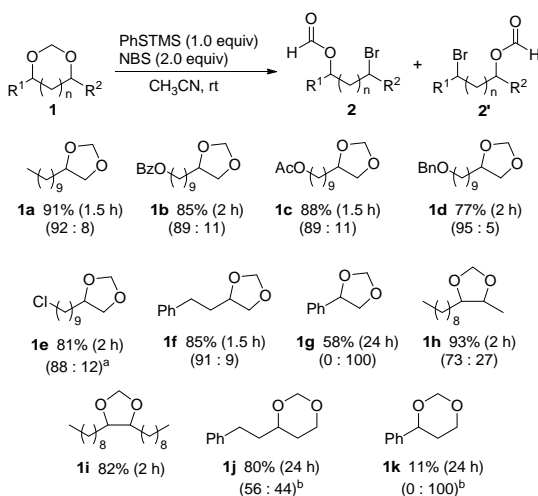
3. 研究の方法

メチレンアセタールに対し、我々の見出したメチレンアセタール保護条件である PhSCH₂OMe と 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) を反応させると、プロモホルメート体とプロモヒドリン体が見出された。これまでの検討から、酸性条件下での後処理により、プロモヒドリン体を選択的に得ることに成功している。そこで PhSCH₂OMe 以外の *O,S*-アセタールや種々の硫黄化合物を用いた検討を行い、本反応において必要な化合物の同定を行うとともに、プロモホルメート体、およびプロモヒドリン体を選択的に得るためのファクターについても検討する。また、臭素化剤などの検討を行い、プロモホルメート体、およびプロモヒドリン体合成の最適な反応条件を見出す。さらに本反応条件の有用性を明らかにするため、様々な官能基を有するジオール類を合成し、それらをメチレンアセタール化することで原料を合成して、最適化した反応条件における基質一般性について検討を行う。また、本反応で得られるプロモヒドリン体の分子内環化反応を検討し、ワンポットでのオキシラン環合成へと応用する。また、得られたプロモホルメート体に対しても、反応条件を精査することで、同様にエポキシ体への変換が可能かどうかを検討する。

さらに本反応の *N,P*-アセタールへの応用を検討する。*N,O*-アセタールはアミノアルコールから容易に合成できるので様々な基質への応用も期待できる。

4. 研究成果

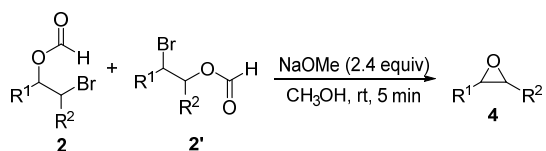
先に見だしていたメチレンアセタールの開裂条件である PhSCH₂OMe と DBDMH の組み合わせ条件をもとにまず硫黄化合物の検討を行った。PhSPh、PhSSiMe₃ (PhSTMS)、PhSH、Me₂SBr⁺Br⁻ 等を用いて検討した結果、用いる硫黄化合物が変わることで、主生成物の構造が変わり、PhSCH₂OMe を用いた場合にはかなりの量のプロモヒドリン体が生成していたが、PhSTMS を用いた場合にはプロモホルメート体のみが得られ、最も良好な収率を与えることが分かった。さらに当量について検討した結果、PhSTMS を 1.0 当量、*N*-Bromosuccinimide (NBS) を 2.0 当量まで減らしても問題なく反応が進行し、高収率で目的のプロモホルメート体を得られることを見いだした。そこで次に種々の置換基を有するメチレンアセタール体を合成し、最適化した条件を用いて、本反応における基質一般性を検討した。



その結果、種々の置換基を有する基質においても良好な収率で反応が進行し、目的のプロモホルメート体を与えることが分かった。また、この検討の際に、わずかながら副生成物が生じていることが分かった。この生成物の構造について解析を行ったところ、目的物の位置異性体であることが明らかとなった。末端の 1,2-ジオール由来のメチレンアセタール体では、その生成比は 10 : 1 程度であったが、内部ジオールになるとその生成比は変化し、メチル基が置換した場合には 7 : 3 まで選択性が低下した。また、ベンゼン環がメチレンアセタールに直結した基質では、選択性は大きく変化し、これまで主生成物として得られていた位置異性体とは反対の位置異性体のみが得られてくること分かった。また、

1,3-ジオール由来のメチレンアセタールでは反応性が低下し、目的物の収率が低下したが、試薬の当量の増加と加熱還流を行うことで収率よく反応が進行したが、ベンゼン環が直結した基質においては、反応がほとんど進行しなかった。

次に反応機構の考察を行った。本反応では硫黄化合物と NBS が必須であることから、これらから何らかの活性な中間体が生じていることが示唆された。また本反応は以前に benzylidene acetal の反応として報告されている Hanessian-Hüller 反応と類似の機構で進行していると考察した。すなわち、まず、メチレンアセタールのメチレン部分にラジカルが生じ、それと臭素ラジカルが結合することで臭素化された中間体が生成する。さらに酸素原子の電子の押し出しで臭素が脱離すると共にオキシニウムイオンが生じ、それに対して臭化物イオンが攻撃することでプロモホルメート体が生じたと考えられる。また、得られたプロモホルメート体のさらなる変換反応として得歩指揮下反応について検討した。種々検討の結果、NaOMe を作用させることで、エポキシ化反応が首尾よく進行し、目的のエポキシ体を高収率で得ることに成功した。



さらに本反応はメチレンアセタールからの one-pot 反応にも応用可能で、PhSTMS と NBS によりプロモホルメート体へと変換した後、溶媒にメタノールを加え、さらに NaOMe を加えることで一挙にエポキシ体へと変換することに成功した。

また、本法の *N,O*-アセタールへの応用を検討した。その結果、まだ最適化はできていないが、同様にメチレンアセタールが開裂し、目的のプロモアミド体を得られることが分かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

前川智弘, 野方美沙, 中村光, 藤岡弘道、メチレンアセタールの新奇変換反応-プロモホルメート体への変換とエポキシ環合成への応用、第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム、静岡、2016 年 11 月 7 日

前川智弘, 野方美沙, 中村光, 藤岡弘道、

メチレンアセタールの温和な条件下での変換反応 プロモホルメート体への変換
日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム、名古屋、2016年7月28日

前川智弘，野方美沙，中村光，藤岡弘道、メチレンアセタールからプロモホルメートへの変換反応、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月29日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前川智弘 (MAEGAWA Tomohiro)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：40363890

(2) 研究分担者

なし