

2020年3月25日

一般財団法人日本産業科学研究所 御中

近畿大学理工学部

理学科化学コース

准教授 松本 浩

電話 06-730-5880 内線 4126

メール kmatsumo@chem.kindai.ac.jp



令和元年度 研究助成報告書

(1) 研究テーマ

「プリンス環化反応を起点とした連続的な環骨格形成と様々なハロゲンの導入反応」

(2) 研究期間と研究助成金額

2019年10月～2020年3月, 30万円

(3) 研究背景と目的

プリンス環化反応とは、アルデヒドとホモアリルアルコールに対して、ルイス酸やブレンステッド酸を作用させることで、立体選択的にテトラヒドロピラン環が形成される反応である (図 1)。テトラヒドロピラン環は天然物や医薬品によくみられる骨格でもあるため、この反応に関する研究は非常に活発に行われている。この反応では、酸により活性化されたアルデヒドに対して、ホモアリルアルコールの攻撃による付加と分子内プロトン (H^+) 移動、そしてアルコキシカルベニウムイオンの形成反応が進行する。最後の段階で、このアルコキシカルベニウムイオンに対して、分子内の二重結合が環化することで、6員環骨格が形成される。同時に生じる2級の炭素カチオンに対して求核剤が導入される。最後の段階の求核剤は、酸反応剤 (の対アニオン) や溶媒由来のことが多い。

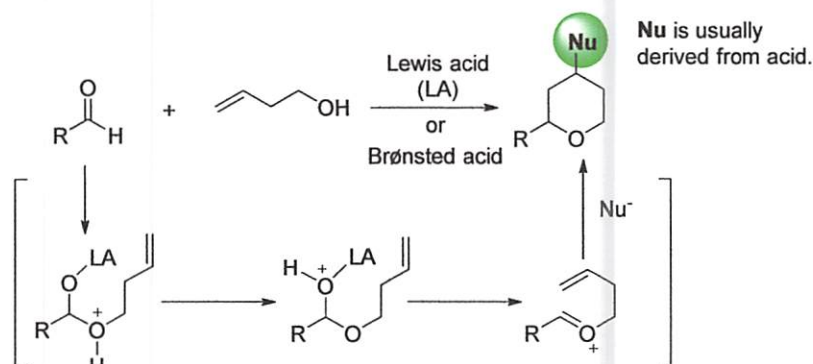


図 1. プリンス環化反応のスキームとその反応機構

我々のこれまでの研究により、図 2 のような非共役ジエンアルコールを求核剤として用いる Prins 環化反応において、 $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いることでフッ素 ($X=F$) を導入できること

を見出している (松本ら, *Heterocycles*, **2018**, *96*, 1363.)。

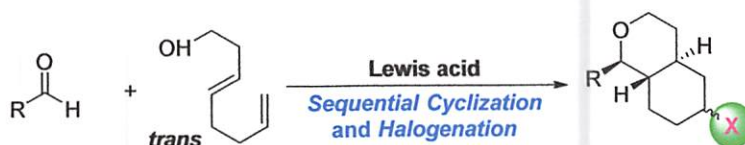


図2. 今回検討した反応の概要

我々の予備検討により化学量論量の AlCl_3 と TMSCl を用いると塩素 ($\text{X}=\text{Cl}$) を導入できることを見出している (図2)。そこで本研究では、用いる AlCl_3 を触媒量に減らした場合の収率に与える影響や適用範囲の検討、および生成物の立体化学に関する検討を行った。また、導入したハロゲンの置換反応による分子変換や連続式3環の構築反応の検討も行った。

(4) 研究結果・考察

まず *trans* 体の非共役ジエンアルコールは、研究室で確立されている Wittig 反応により合成を行い、*cis/trans* 体の混合物として得られた。図3に示す通り、分取りサイクル型 GPC カラムによる分離・精製を行い、*trans* 体のみを得た。

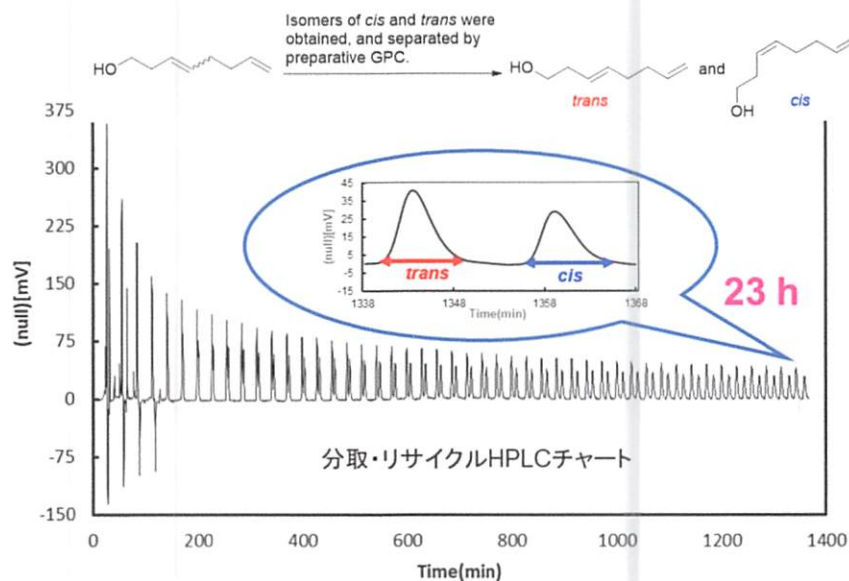


図3. *cis/trans* 混合物のアルコールからのリサイクル型分取 GPC カラムによる分離・精製とそのチャート (1例)

次に得られた *trans* 体アルコールを用いた Prins 環化反応を検討した。結果を表1に示す。アルデヒド (0.5 mmol)、アルコール (0.25 mmol) に対して、 AlCl_3 (X mol% based on アルコール 0.25 mmol)、 TMSCl (2 eq base on アルコール 0.25 mmol) を CH_2Cl_2 中で -5°C 、24 時間反

応させた。用いる AlCl_3 の当量に関して、1 当量や 50 mol% 程度では収率の低下は見られなかったが、10% 程度以下の当量（触媒量）では大きく収率が低下する傾向が分かった。用いるアルデヒドとしては、芳香環上に電子供与性基や電子求引性基のいずれの置換基があっても、反応が進行した。興味深いことに、entry 22 のように、分子内に二重結合をもつアルデヒドでも反応は進行し、良好な収率で対応する生成物を得ることに成功した。

表 1. アルデヒドの適用範囲と用いる AlCl_3 の当量の検討

Entry	X (mol%)	R	% Yield	Entry	X (mol%)	R	% Yield
1	88		92	14	101		93
2	50		84	15	6		34
3	13		19				
4	89		81	16	101		95
5	12		19	17	5		16
6	11		24				
7	95		99	18	72		91
8	12		32	19	12		42
9	9		36				
10	101		77	20	101		86
11	5		32	21	5		19
12	101		86	22	89		82
13	6		32	23	12		19

AlCl_3 , TMSCl はアルコール 0.25 mmol に対しての試薬量

TMSCl = Trimethylsilyl Chloride

生成物はジアステレオマー混合物として得られており、立体化学を解明するために固体を示した化合物に関して X 線により明らかにすることを試みた。図 4 に示す通り、芳香環のパラ位にメチル基を有するアルデヒドを用いて反応を行い、分取 GPC 精製により 3 種類のフラクションが分離された (Fr A, Fr B, and Fr C)。第 2 成分である Fr C は固体のため、X 線を測定したところ、図 5 に示す構造をしていた。NMR 解析より、第 1 成分の Fr B は塩素 Cl がアキシアル位に位置している異性体と推定している。また、Fr A は NMR や GC の測定から複数の混合物が入ったフラクションであり現時点で詳細な解析はできていない。

塩素以外に Br や I を導入する反応は現在検討しているところである。

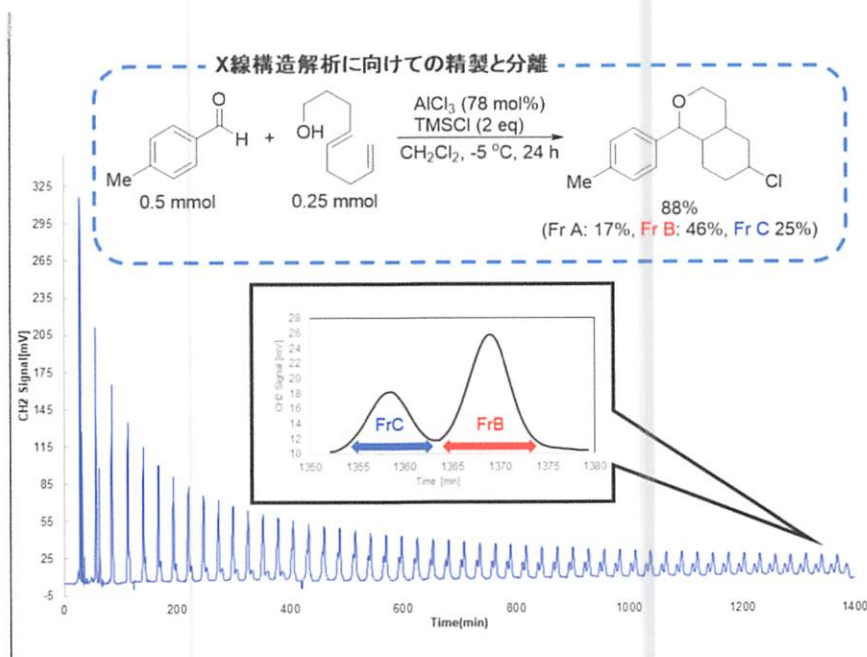


図4. X線測定に向けての固体成分の精製と分離、およびリサイクル型分取GPCによる精製・分離とそのチャート (Fr A は複数の混合物が入ったフラクションであり収率値はおおよその値 (混合物) である)

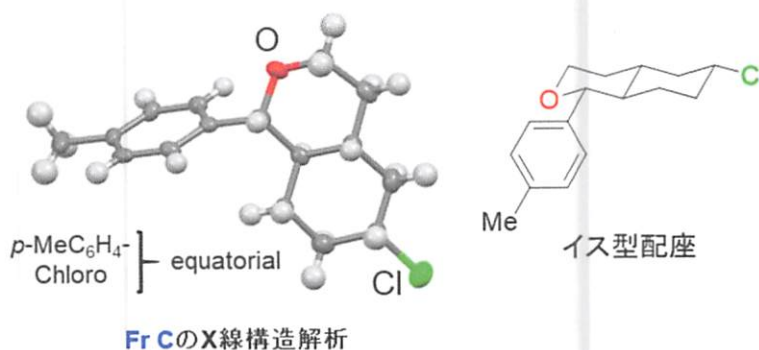


図5. 図4で得られた Fr C の X線解析とその構造

以上のように、本研究ではタンデム型プリンス環化反応に対して塩素を導入することに成功した。用いる AlCl_3 の量が重要で、これを少量に減らすと大幅に収率が低下することが分かった。基質のアルデヒドの適用範囲を検討するとともに、一部の生成物に関してはX線により立体構造を解明することに成功した。今後、研究成果を学術論文に投稿したいと考えている。

また詳細は割愛するが、プリンス環化反応に対して導入したハロゲンに対して、置換反応による求核剤の導入では、1環式のハロゲン化ピラン骨格をモデル基質として用い、中程度の収率で置換体が得られることを見出している。用いる試薬の条件により立体化学が逆転

する傾向も示唆された。一方、連続式3環構築反応の検討は難航しており、非共役トリエンアルコールの合成法をいくつか検討したが、いずれも目的とする化合物が得られず合成ルートの見直しを行っているところである。

(5) 今回の研究成果の発表

学会発表 (○は発表者)

講演番号 2E3-16, ○松本浩一・大塚啓将・安田恵梨・栗山夏帆・野上敏材・西脇敬二・柏村成史「プリンス環化反応を用いた連続的な環形成とハロゲンの導入反応」(口頭発表)

日本化学会第100春季年会(2020), 東京理科大学野田キャンパス, 2020年3月

※ 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のため、紙上開催となった。

(6) 謝辞

本研究は、2020年度に学部卒業研究生として研究室に配属されました学部4年生 大塚啓将 君により精力的に進められました。大塚君の熱心な実験への取り組みと実験の工夫などにより大きく進展しました。また、後半の置換反応による求核剤の導入反応や連続式3環構築反応の検討は同じく学部4年生 藤木裕太 君により実施されました。難しいテーマ設定にもかかわらず試行錯誤しながら、繰り返し実験を精力的に遂行してくれました。両名に感謝いたします。最後になりましたが本研究を実施するにあたり、一般財団法人日本産業科学研究所の研究助成に深謝いたします。

以上