

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-147759

(P2019-147759A)

(43) 公開日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 319/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 319/06	4C022
C08G 64/16	(2006.01)	C08G 64/16	4J029

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2018-33179 (P2018-33179)	(71) 出願人	504143441 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学 奈良県生駒市高山町8916-5
(22) 出願日	平成30年2月27日 (2018.2.27)	(74) 代理人	110001069 特許業務法人京都国際特許事務所
		(72) 発明者	網代 広治 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内
		(72) 発明者	信岡 宏明 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内
		Fターム(参考)	4C022 GA01 GA04 4J029 AA09 AB07 AC05 AD10 AE06 AE18 FC02 FC04 FC05 FC43 HC06 HC09 KA02 KE09 KE17

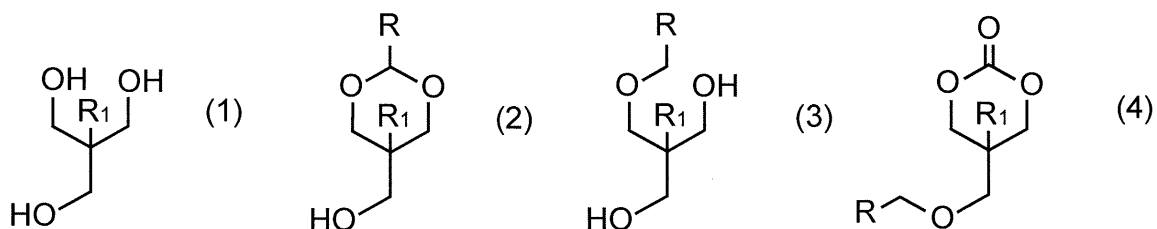
(54) 【発明の名称】 トリメチレンカーボネート誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】エステル結合を含まないトリメチレンカーボネート誘導体を簡便に合成することができるようにする。

【解決手段】本発明に係るトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法は、下記式(1)で表されるトリメチロールアルカンの2箇所のヒドロキシル基を保護剤で同時に保護することにより、下記式(2)で表される化合物Aを得る工程と、前記化合物Aを還元剤で還元し、前記2箇所のうちの一方のみを脱保護することにより、式(3)で表される、2個のヒドロキシル基を有する化合物Bを得る工程と、前記化合物Bの2個のヒドロキシル基を、カルボニル化することにより、式(4)で表されるトリメチレンカーボネート誘導体を得る工程とを備えることを特徴とする。

【化1】



【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

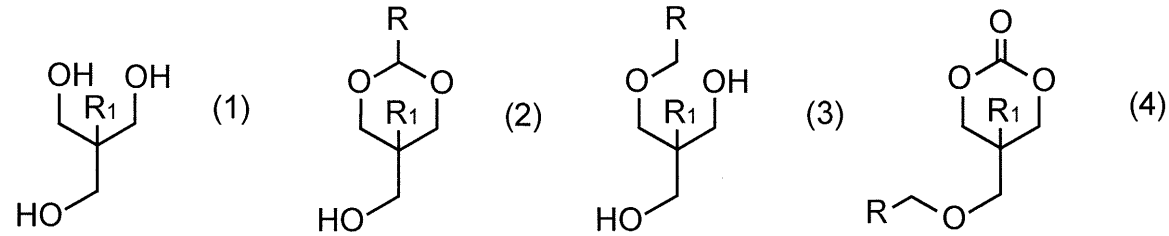
下記式(1)で表されるトリメチロールアルカンの2箇所のヒドロキシル基を保護剤で同時に保護することにより、下記式(2)で表される化合物Aを得る工程と、

前記化合物Aを還元剤で還元し、前記2箇所のうちの一方のみを脱保護することにより、式(3)で表される、2個のヒドロキシル基を有する化合物Bを得る工程と、

前記化合物Bの2個のヒドロキシル基を、カルボニル化することにより、式(4)で表されるトリメチレンカーボネート誘導体を得る工程と

を備えるトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法。

## 【化 1】



式(1)~(4)中、R1は水素原子又はアルキル基を表し、式(2)~(4)中、Rはアリール基を表す。

## 【請求項 2】

R1が、炭素数1~5の低級アルキル基である、請求項1に記載のトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法。

## 【請求項 3】

R1が、メチル基である、請求項1に記載のトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法。

## 【請求項 4】

Rがフェニル基である、請求項1~3のいずれかに記載のトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法。

## 【請求項 5】

前記還元剤が水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化ホウ素ナトリウムである、請求項1~4のいずれかに記載のトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、感熱応答性、生分解性等の機能を有するトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ポリ乳酸は生分解性を有し、生体内で分解吸収されることから、ドラッグデリバリーシステム(DDS)の担体や医療用接着剤等の医用材料への利用が期待されている。しかしながら、ポリ乳酸をはじめ、生分解性を有する高分子化合物の多くは高分子主鎖にエステル結合を有しており、加水分解により酸性有機化合物を生成するため、これが炎症を引き起こす可能性がある。

## 【0003】

これに対して、ポリトリメチレンカーボネートはカーボネート骨格を高分子主鎖とするため、加水分解によって二酸化炭素とジオールが生成され、酸性有機化合物が生成されることはない。そこで、このような性質に着目し、ポリトリメチレンポリカーボネートに様々な置換基を導入した新規の高分子材料が提案されている(特許文献1)。所定の置換基を導入することによって、生分解性を有するポリトリメチレンカーボネートの誘導体を創出することができる。さらに、置換基の種類を選択することにより、生分解性に感熱応答

10

20

30

40

50

性や抗血栓性等の医用材料に好適な機能を付加したポリトリメチレンカーボネート誘導体を得ることも可能となる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2012-232909号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

置換基の導入には、該置換基をそれが導入される化合物の主鎖とエステル結合させる方法が採られることが多い。しかし、この方法では、置換基を導入することによって得られるトリメチレンカーボネート誘導体にエステル結合が存在することになり、この誘導体を高分子量化（重合）したときに上述したポリトリメチレンカーボネートの性質を失ってしまう。そのため、特許文献1では、エステル結合とは異なる結合形態でトリメチレンカーボネートに置換基を導入する方法が採用されているが、この方法は出発物質から目的物質（トリメチレンカーボネート誘導体）までの工程が多く、しかも合成経路が複雑であるため、トリメチレンカーボネート誘導体の合成に時間や手間がかかるという問題があった。

10

【0006】

本発明が解決しようとする課題は、エステル結合を含まないトリメチレンカーボネート誘導体を少ない工程で簡便に合成することができるようにすることである。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

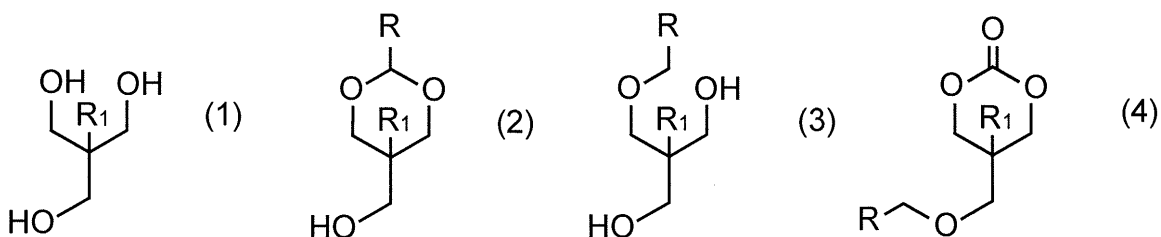
上記課題を解決するために成された本発明に係るトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法は、出発物質であるトリオール（3箇所）のヒドロキシル基のうち2箇所のベンジル化による保護、該保護された2箇所のうちの一方のみの脱保護、該脱保護された1箇所と前記トリオール（3箇所）のヒドロキシル基のうちベンジル化による保護を受けなかった1箇所の計2箇所のヒドロキシル基のカーボネート化を経て、トリメチレンカーボネート誘導体を得る方法である。

【0008】

具体的には、本発明に係るトリメチレンカーボネート誘導体の製造方法は、  
 下記式(1)で表されるトリメチロールアルカンの2箇所のヒドロキシル基を保護剤で同時に保護することにより、下記式(2)で表される化合物Aを得る工程と、  
 前記化合物Aを還元剤で還元し、前記2箇所のうちの一方のみを脱保護することにより、下記式(3)で表される、2箇所のヒドロキシル基を有する化合物Bを得る工程と、  
 前記化合物Bの2箇所のヒドロキシル基を、カルボニル化することにより、下記式(4)で表されるトリメチレンカーボネート誘導体を得る工程と  
 を備えることを特徴とする。

30

【化1】



40

【0009】

式(1)~(4)中、R1は水素原子又はアルキル基を表し、好ましくは炭素数1~5の低級アルキル基、より好ましくはメチル基又はエチル基を表す。

また、式(2)~(4)中、Rはアリール基を表し、好ましくはフェニル基を表す。

【0010】

50

上記製造方法においては、トリメチロールアルカンの2個のヒドロキシル基をアルデヒド基で同時に保護した後、片方のみを脱保護する。この結果、アルデヒド化合物がエーテル結合でトリメチロールアルカンと結合した構造（つまり、化合物Bの構造）が得られる。次に、脱保護されたヒドロキシル基と、もともと保護されていないヒドロキシル基のカルボニル化（カーボネート化）による環状付加反応によりトリメチレンカーボネート誘導体が形成される。形成されたトリメチレンカーボネート誘導体は、周知の方法により高分子量化することができる。

#### 【0011】

上記方法は、出発物質であるトリメチロールアルカンの3個のヒドロキシル基の対称性に注目し、トリメチロールアルカンの2個のヒドロキシル基を保護剤で同時に保護した後、片方のみを脱保護して開裂させるという反応経路を見出したことによりなし得たものであり、従来法に比べて少ない工程でトリメチロールアルカンからトリメチレンカーボネート誘導体を得ることができる。

10

#### 【0012】

トリメチロールアルカンから化合物Aを得るため、つまり、トリメチロールアルカンの2個のヒドロキシル基を保護するために用いられる保護剤はアルデヒド化合物であれば良く、好ましい保護剤としてベンズアルデヒドやバニリンを挙げることができる。トリメチレンカーボネート誘導体に必要とされる機能性の種類や程度に応じて、上記式(1)におけるR1や上記式(2)、(3)におけるR（つまり、保護剤の種類に関連する。）を適宜選択するとよい。

20

#### 【0013】

化合物Aから化合物Bを得るため、つまり、化合物Aにおける保護剤で保護された2個のヒドロキシル基のうち的一方のみを脱保護するために用いられる還元剤は、還元力が比較的弱いものが好ましく、そのような還元剤の例としては、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。特に、R1がメチル基であるときは、還元剤として水素化ジイソブチルアルミニウムを用いることが好ましい。これに対して、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>)のような還元力の強い還元剤を用いると、保護された2個のヒドロキシル基の両方が脱保護されてしまうため、用いることができない。

#### 【発明の効果】

30

#### 【0014】

本発明によれば、側鎖がポリエーテルのみから構成されており、エステル結合を含まないトリメチレンカーボネート誘導体を、少ない工程で簡便に製造することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0015】

【図1】本発明に係る製造方法の実施例1で得られた、エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソ-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートの<sup>1</sup>H NMRスペクトル。

【図2】エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソ-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートのFT-IRスペクトル。

40

【図3】エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソ-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートの高分子量体の<sup>1</sup>H NMRスペクトル。

【図4】本発明に係る製造方法の実施例2で得られた、化合物A2と化合物B2の<sup>1</sup>H NMRスペクトル。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0016】

以下、本発明に係る製造方法の具体的な実施例について説明する。

#### 【0017】

#### [実施例1]

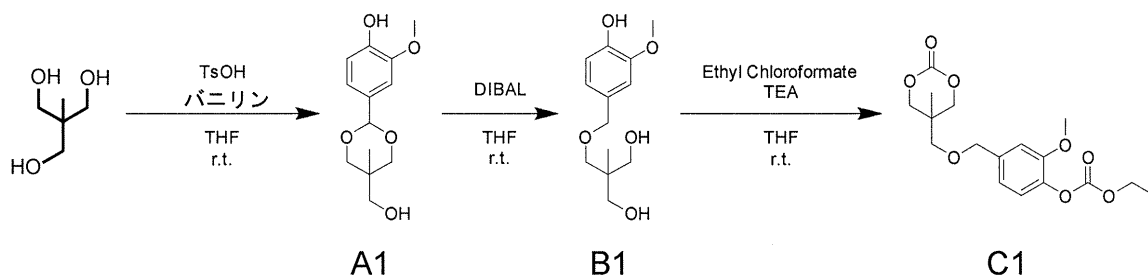
以下に示す3段階の合成反応により、トリメチレンカーボネート誘導体（モノマー）を

50

得た。各段階の合成手順について以下に詳述する。

【0018】

【化2】



10

【0019】

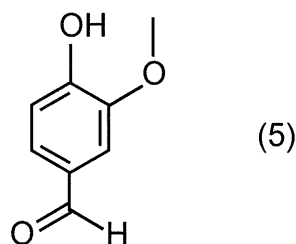
(1) 4-(5-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-ジオキサソ-2-イル)-2-メトキシフェノールの合成 (ジオールの保護)

窒素雰囲気下で500 mLの二口フラスコにトリメチロールエタン 60.0 g (500 mmol) とp-トルエンスルホン酸 (TsOH) 0.860 g (5.0 mmol) とテトラヒドロキシフラン (THF) 400 mLを加え、室温で1時間攪拌して溶解させた。その後、下記式(5)で表されるバニリン 15.2 g (100 mmol)を加え、50で15時間攪拌した。溶媒を除去し、超純水とジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を用いて分液操作を行い、有機層を回収した。回収した有機層に硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) を加え、濾過した後に溶媒を除去した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル (EtOAc) : ヘキサン = 4 : 1)により精製し、化合物A1 (8.58 g, 33.7 mmol, 収率34%)を得た。

20

【0020】

【化3】



30

【0021】

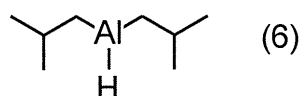
(2) 2-(((4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオールの合成 (脱保護 (開裂))

化合物A1 : 2.55 g (10.0 mmol)を少量のTHFに溶解し、乾燥剤 (商品名 : モレキュラーシーブ (MS) 4A)を用いて無水状態にしたものを、窒素雰囲気下で300 mLの二口フラスコに加えた。その後、氷浴で0 に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) 30.1 mL (30.1 mmol)をゆっくり加え、室温で10時間攪拌した。以下の式(6)はDIBALの構造を示している。

40

【0022】

【化4】



【0023】

次に、氷浴で0 に冷却し、メタノール 21 mLをゆっくり滴下した。溶液がゼリー状になるのを確認した後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、二層に分離するまで室温で攪拌した。その後、ジエチルエーテルを用いて分液操作を行い、有機層を回収した。回収した有機層に硫酸ナトリウムを加え、濾過した後に溶媒を除去した。その後、シリカゲルカ

50

ムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：ヘキサン = 4 : 1）により精製し、化合物 B 1（1.31 g、5.39 mmol、収率 54%）を得た。

【0024】

なお、図示は省略するが、<sup>1</sup>H NMR 及び FT-IR により、4-(5-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-2-メトキシフェノールの生成、及び 2-(((4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオールの生成を確認した。

【0025】

(3) エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートの合成

化合物 B 1 : 1.31 g (5.39 mmol) を少量の THF に溶解し、乾燥剤 MS 4 A を用いて無水状態にしたものを、窒素雰囲気下で 300 mL の二口フラスコに加えた。クロロギ酸エチル (Ethyl chloroformate) 1.55 mL (16.2 mmol) を加え、氷浴で 0 °C に冷却した。続いてトリエチルアミン 2.23 mL (16.1 mmol) をゆっくり滴下し、6 時間攪拌した。1 M の塩酸とジクロロメタンを用いて分液操作を行い、有機層を回収した。回収した有機層に硫酸マグネシウムを加え、濾過した後に溶媒を除去した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）により精製し、化合物 C 1（1.33 g、3.75 mmol、収率 69.5%）を得た。

【0026】

化合物 C 1 を <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、室温、CDCl<sub>3</sub> 中) 及び FT-IR により同定し、エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートが生成されたことを確認した。図 1 に <sup>1</sup>H NMR の測定結果を、図 2 に FT-IR の測定結果を示す。

【0027】

(4) エチル(2-メトキシ-4-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)メトキシ)メチル)フェニル)カルボネートの高分子量化の確認

化合物 C 1 を少量の溶媒に溶解し、乾燥剤 MS 4 A を用いて無水状態にしたものを、窒素雰囲気下で二口試験管に加えた。その後、真空ポンプを用いて溶媒を乾燥させた（室温、24 時間）。再び窒素雰囲気下にし、2,2-ジメチル-1-プロパノールを溶媒で 1.0 M に調製したもの、及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンを溶媒で 1.0 M に調製したものを加えた。その後、試験管ミキサーで少し攪拌し、静置した。

なお、この実施例では、静置時間を 8 時間、又は 24 時間とし、溶媒を THF 又はジクロロメタンとして、高分子量化を行った。

反応完了後、少量のジクロロメタンに溶解させ、メタノールを貧溶媒とし、再沈殿することで精製を行った。

【0028】

得られた生成物を、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、室温、CDCl<sub>3</sub> 中) により同定し、高分子量化を確認した。図 3 に高分子量体の <sup>1</sup>H NMR の測定結果を示す。また、サイズ排除クロマトグラフィーにより生成物の分子量分布 (PDI) を測定し、数平均分子量 (M<sub>n</sub>)、重量平均分子量 (M<sub>w</sub>)、収率を求めた。その結果を表 1 に示す。

【0029】

10

20

30

40

【表 1】

Entry	[M]	[I]	[C]	Time (h)	Fraction	Yield (%)	$M_n (\times 10^3)$	$M_w (\times 10^3)$	PDI
HN1-088	1	0.02 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.02 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	8	Insoluble part	1.02	5.10	5.94	1.08
					Soluble part	11.6	0.449	0.919	2.05
HN1-098	1	0.002 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.002 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	8	Insoluble part	N.D	1.33	1.43	1.08
					Soluble part	88.6	0.119	0.230	1.15
HN1-100	1	0.02 (THF)	0.02 (THF)	8	Insoluble part	10.3	4.16	5.23	1.26
					Soluble part	>99	0.453	0.831	1.83
HN1-101	1	0.02 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.02 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	24	Insoluble part	1.23	0.754	0.777	1.03
					Soluble part	82.3	0.274	0.321	1.17
HN1-103	1	0.08 (THF)	0.02 (THF)	8	Insoluble part	35.9	3.85	4.69	1.21
					Soluble part	65.0	0.745	0.771	1.03
HN1-104	1	0.08 (THF)	0.08 (THF)	8	Insoluble part	23.2	4.39	5.64	1.28
					Soluble part	61.1	0.667	1.37	2.05
HN1-107	1	0.02 (THF)	0.08 (THF)	8	Insoluble part	68.8	5.70	7.576	1.33
					Soluble part	22.1	0.480	1.18	2.45

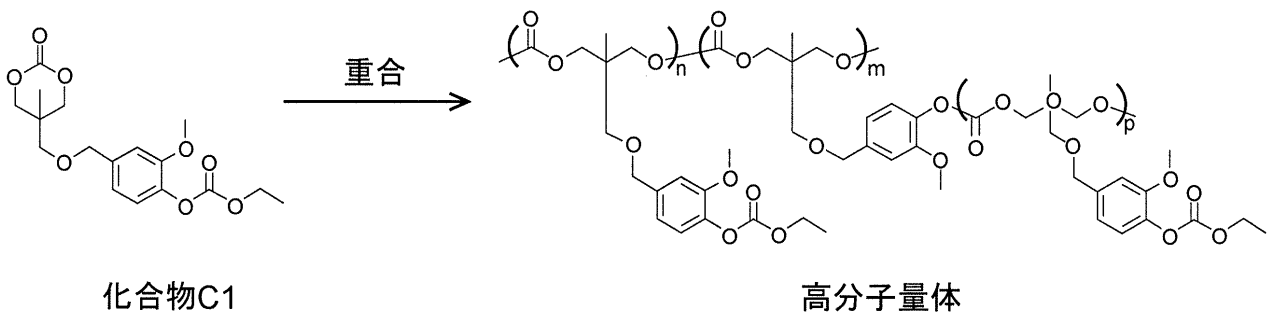
10

## 【0030】

以上の結果より、以下の式に示す重合反応により化合物 C 1 の高分子量体（ポリマー）が形成されていることが推定された。

## 【化 5】

20



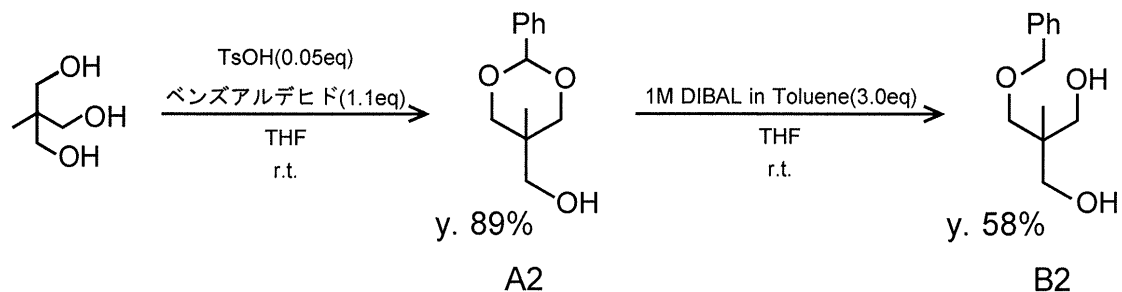
## 【0031】

30

## [実施例 2]

この実施例では、以下に示す 2 段階の合成反応により、トリメチレンカーボネート誘導体の合成経路の中間体を得た。各段階の合成手順について以下に詳述する。

## 【化 6】



40

## 【0032】

(1) 5-ヒドロキシメチル-5-メチル-2-フェニル-[1,3]-ジオキサンの合成（ジオールの保護）

窒素雰囲気下で 2.0 L の二口フラスコにトリメチロールエタン 72.048 g (600 mmol) と p-トルエンスルホン酸 3.69 g (21.4 mmol) と THF 1.5 L を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、ベンズアルデヒド 64.2 mL (630 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を除去し、超純水とジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) を用いて分液操作を行い、有機層を回収した。回収した有機層に硫酸ナトリウム

50

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )を加え、濾過した後に溶媒を除去した。その後、ヘキサンに懸濁させ、15分間攪拌しヘキサンを濾過することにより除去し、化合物A2(111g、534mmol、収率89%)を得た。

【0033】

(2) 2-((ベンジルオキシ)メチル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオールの合成(脱保護(開裂))

化合物A2: 1.0g(4.80mmol)を少量のジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )に溶解し、乾燥剤MS4Aを用いて無水状態にしたものを、窒素雰囲気下で300mLの二口フラスコに加えた。その後、氷浴で0℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)14.4mL(14.4mmol)をゆっくり加え、室温で10時間攪拌した。

10

【0034】

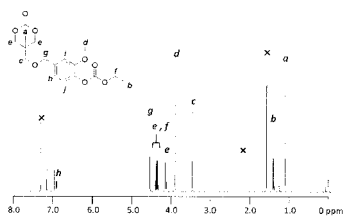
次に、氷浴で0℃に冷却し、超純水2.05mLをゆっくり滴下した。続いて、5M水酸化ナトリウム水溶液2.05mLをゆっくり滴下した。最後に超純水6.15mLをゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌し、生じた沈殿物をセライトを用いて吸引濾過により除去した。その後、濾過した溶液を超純水とジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )を用いて分液操作を行い、有機層を回収した。回収した有機層に硫酸ナトリウムを加え、濾過した後に溶媒を除去した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)により精製し、化合物B2(0.587g、2.79mmol、収率58%)を得た。

20

【0035】

化合物A2、B2を $^1\text{H}$ NMR(400MHz、室温、 $\text{CDCl}_3$ 中)により同定した結果を図3に示す。図3中、下側は化合物A2の $^1\text{H}$ NMRスペクトルを、上側は化合物B2の $^1\text{H}$ NMRスペクトルを示している。

【図1】



【図4】

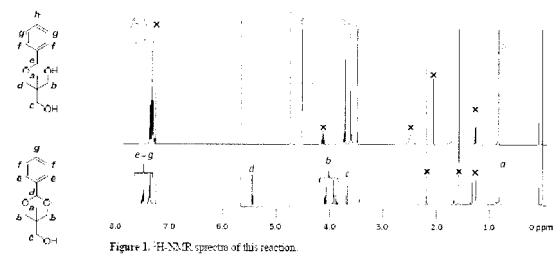
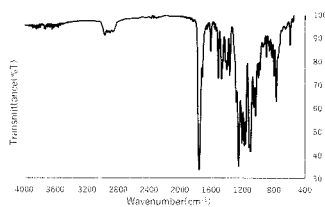


Figure 1.  $^1\text{H}$ NMR spectra of this reaction.

【図2】



【図3】

