



Title	分子内Ullmann反応を用いる非対称2,2'-置換ビアリアル類の合成研究
Author(s)	高橋, 政巳
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38693
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{たか}高 ^{はし}橋 ^{まさ}政 ^み巳

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 1 0 3 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 6 年 1 月 12 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 分子内 Ullmann 反応を用いる非対称2,2'-置換ビアリール類の合成研究

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 北 泰 行

(副査)
教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造 教 授 北 川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

2,2'-位に炭素置換基を有するビアリール骨格は、ステガン系リグナン類、タンニン等の基本骨格として天然に広く存在している。これらの化合物は肝機能改善作用、抗腫瘍作用等の興味ある生物活性を有するものとして、近年特に注目を集めている。本研究は肝機能改善薬の探索研究と関連して、非対称2,2'-置換ビアリール類を効率的に合成するための新規方法論の開発を目的として行ったものである。

著者は、高い反応性を有し多様な官能基を有するビアリール類の合成に適用可能な Ullmann 反応の特性に着目した。Ullmann 反応は対称ビアリール類の優れた合成法として幅広く用いられているが、非対称化合物の合成には適用できない。従って、これを非対称ビアリール類の合成に適用可能なものにすれば、一般性を有する方法論になりうるものと考え、テンプレートを用いる合成計画を立案した。すなわち2つの相異なる2-ハロベンゼン類をテンプレートに導入し、分子内 Ullmann 反応を行った後、テンプレートを除去することにより、目的とする非対称2,2'-置換ビアリール類を合成する計画である。本合成計画を実現するためには、テンプレートの選択が重要であり、それは以下の3つの条件をすべて満足するものでなければならない。1) テンプレート上に2つの相異なる2-ハロ安息香酸残基を位置選択的に導入できる。2) テンプレートが、分子内 Ullmann 反応生成物へ至る遷移構造を安定化させ、それにより分子内 Ullmann 反応が好収率で進行する。3) テンプレートの除去を位置選択的に行うことができ、さらに2,2'位の置換基をそれぞれ独立して他の官能基へ変換することができる。

これらの条件を満足するハロベンゼン類として2-ヨード安息香酸を選択し、Ullmann 反応を好適に進行させるテンプレートについて検討を行った。テンプレートを選択するための基礎的な検討として、まず生成物の収率に及ぼす環の大きさの影響を検討した。すなわち、種々の長さの α , ω -アルカンジオールの2-ヨード安息香酸ジエステル分子内 Ullmann 反応を行った。その結果、11員環を生成する分子内 Ullmann 反応において、反応が好収率で進行し、テンプレートは生成物を11員環に閉環させるものが適していることが分かった。テンプレートが残りの条件を満足する必要から、相異なる反応性を示す水酸基を有し生成物が11員環を形成することができるサリチルアルコールを検討した。ビス(2-ヨードベンゾイル)サリチルアルコールの Ullmann 反応を検討した結果、好収率で分子内

カップリング生成物が得られた。

以上の結果より、サリチルアルコールをテンプレートとして選択し非対称2,2'-置換ビアリール類の合成法の検討に着手した。

はじめに、相異なる2-ヨード安息香酸クロリドを用いて、サリチルアルコールのフェノール性水酸基およびベンジル位水酸基を順次アシル化し、一挙にジエステルを合成する方法について検討した。その結果、サリチルアルコールを、低温にて2-ヨード安息香酸クロリドと処理することにより、一旦フェニルエステルが生成し、次いで昇温することにより、アロイル基が分子内転位反応を起こし、ベンジルエステルへと異性化を起こすことを見出した。次いで同条件下でもう一方の2-ヨード安息香酸クロリドを反応させることにより、サリチルアルコールより one pot でジエステルが好収率で得られた。本法はベンゼン環上に種々の置換基を有する2-ヨード安息香酸クロリドを用いた場合にも、好収率で進行した。

次に、得られたジエステル体を用いて、分子内 Ullmann 反応を検討した。その結果、サリチルアルコールをテンプレートとして用いる2-ヨード安息香酸ジエステルの分子内 Ullmann 反応は、置換基の種類および置換様式にかかわらず好収率でカップリング生成物を与えることが分かった。

最後に、得られたカップリング生成物の、2,2'位の2つのエステル基を互いに相異なる官能基へ選択的に変換することを検討した。Pd-C存在下、接触水素分解を行うことにより、ベンジルエステル部位のみを選択的に切断し、フェニルエステルカルボン酸が好収率で得られた。また、カップリング生成物を、ナトリウムメトキシドあるいはヘキシルアミンで処理することにより、ベンジルエステル部位がカルボン酸に、フェニルエステル部位がメチルエステルあるいはアミドに変換されたエステルカルボン酸およびアミドカルボン酸がそれぞれ好収率で得られた。

以上の結果より、サリチルアルコールの位置選択的アシル化反応、分子内 Ullmann 反応、およびテンプレートの位置選択的切断反応より構成される非対称2,2'-置換ビアリール類の合成法を確立することができた。

ヘテロビアリール類は多様な生物活性を有するものとして注目を集めている。著者はサリチルアルコールをテンプレートとして用いる本法を、チオフェン環あるいはフラン環を有する非対称ヘテロビアリール類の合成に適用した。その結果、本法はチオフェン環あるいはフラン環を構成成分とする非対称ヘテロビアリール類の合成にも適用可能な方法であることが分かった。

次に著者は、本研究において開発した合成法を用いて、多様な非対称2,2'-置換ビアリール類の合成を行い、その肝障害保護作用を四塩化炭素急性肝障害モデルを用いて検討した。その結果、2,2'-置換ビアリール骨格を有する化合物の肝障害保護作用に関する構造と活性の相関を明らかにした。さらに、*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4,5-dimethoxy-5',6'-methylenedioxy-2'-(*o*-tolylloxycarbonyl)biphenyl-2-carboxamide が最も強い作用を示すとともに1000mg/kgでは毒性を示さないことが分かった。現在、この化合物について開発研究が進められている。

論文審査の結果の要旨

2,2'-位に炭素置換基を有するビアリール骨格は、天然に広く存在し興味ある生物活性を示すものが多く、近年注目を集めている。

高橋君は対称ビアリール類の合成に用いられている Ullmann 反応をテンプレートを用いて分子内 Ullmann 反応に拡張し、非対称2,2'-置換ビアリール類を効率的に合成する新規方法論の開発に成功した。この方法を用いて、多様な非対称2,2'-置換ビアリール類を合成し、この中より *N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4,5-dimethoxy-5',6'-methylenedioxy-2'-(*o*-tolylloxycarbonyl)biphenyl-2-carboxamide が最も強い作用を示すことを見出し、又これらのビアリール類の構造と活性の相関を明らかにした。

これらの研究成果は、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。