



Title	超原子価ヨウ素-ヘテロポリ酸組み合わせ試薬を用いる芳香族酸化的カップリング反応の開発
Author(s)	濱本, 博三
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44133">https://hdl.handle.net/11094/44133</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	濱本 博三
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 17762 号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	超原子価ヨウ素-ヘテロポリ酸組み合わせ試薬を用いる芳香族酸化的カップリング反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 田中 徹明 教授 今西 武 教授 小林 資正

## 論文内容の要旨

天然には、ビアリール骨格およびスピロジエノン骨格を鍵骨格とする化合物の誘導体が数多く存在しており、これらの多くは興味深い薬理活性を示すことが知られている。古くから、その骨格の有効な構築法の開発は有機合成化学における最も重要な課題の1つである。これまで、その生合成過程をモデルとした種々の芳香族酸化的カップリング反応の開発研究が行われてきたが、これらの方法の多くは、収率、反応操作、選択性等の面で課題を抱えており、morphinandienone類の合成のように未だ有効な合成法が確立されていない例も多い。今回、申請者は有用かつ効率的な方法論を目指した芳香族酸化的カップリング反応の開発に着手した。

これまでビアリール化合物やスピロジエノン化合物の合成には、タリウム、バナジウム、鉛等の重金属酸化剤を用いるフェノール誘導体の酸化的カップリング反応が多用されてきた。しかし、重金属酸化剤を用いる反応では、酸化剤自身不安定で取り扱いが困難であり、また、これらを溶解させるために強酸性溶媒中で反応を行う必要があった。さらに、重篤な毒性を有するという問題点を有していたため、実質的に医薬品や農薬等の有機合成へ利用することは敬遠されてきた。

申請者の研究室では、以前から、安定で毒性が低く、入手が容易な3価の超原子価ヨウ素試薬である phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate) (PIFA) が、重金属酸化剤と近い反応性を示すことに着目し、様々な反応の開発を行ってきた。中でも特筆すべき反応として、従来2電子酸化剤として用いられてきた PIFA が、フェノールエーテル類に対し高極性かつ低求核性溶媒である  $(CF_3)_2CHOH$  (1,1,1,3,3-hexafluoro-2-propanol : HFIP) 中で用いた場合、1電子酸化剤として働き、安定な芳香族カチオンラジカル種を生成することを発見した。本手法は芳香環に種々の求核種導入が可能な魅力的な反応であり、すでに著者らの研究室あるいは他のいくつかのグループにより、このカチオンラジカル中間体を経る興味深い反応が数多く報告されており、新規な有機合成反応開発に有効であることが明らかにされている。これらの反応は比較的収率が良く、実験室レベルでは非常に優れた反応である。しかし、大量合成を目的とする場合は、溶媒として用いる HFIP が大変高価な為に、問題を残していた。そこで、簡便かつ効率の良い芳香族カチオンラジカル種の発生法の開発が課題となり、これらの問題点を解決すべく、BF<sub>3</sub> 等の酸を加えて PIFA を活性化させる方法等の改良法の開発の試みが行われてきた。

一方、近年、固体酸触媒は取り扱いが容易であるという点だけでなく、多機能な酸性質にも着目され、種々の有用

な有機合成への応用がなされている。なかでも2種以上の無機酸素酸が縮合して生成したヘテロポリ酸（HPA）はそのユニークな触媒特性から注目が集められている。HPAは多くの結晶水を含むのが特徴的であり、極性溶媒中で用いると、結晶水が有機分子に介在することで溶解することができ、均一系で反応を行うことが可能になる。HPAを液相均一系で酸触媒反応に用いる場合、極めて強い酸性（超強酸性）を示し、また、ヘテロポリアニオンのソフト性による反応のカチオン種中間体の安定化能力を有することが知られている。今回、申請者はこのHPAの優れた酸触媒能力に着目し、新たな芳香族カチオンラジカル種生成法として、超原子価ヨウ素-ヘテロポリ酸組み合わせ試薬の条件を検討した。さらに、その芳香族酸化的カップリング反応への適用を行い、以下に示す新知見を得た。

- 1) アセトニトリル中、*t*ブチルアニソールに対して、PIFAと触媒量（約7 mol%）のHPAを添加し、ESRスペクトルの測定を行ったところ、安定な芳香族カチオンラジカル種の存在が確認できた。本手法は、比較的緩和な条件で簡便に芳香族カチオンラジカル種を生成できる有用な方法である。そこで、PIFA-HPAのビアリールカップリング反応への適用について検討した。その結果、効率的に反応が進行し、種々のビアリール生成物が高収率（86-99%）で得られることを見出した。本手法は他法と比較して収率が高く、反応操作も簡便な優れたビアリール骨格構築法となった。
- 2) これまでスピロジエノン化合物は、phenolic coupling反応により合成してきた。しかし、phenolic coupling反応では、基質のフェノール性水酸基の影響で、基質の不安定性、基質の重合化、反応収率の低下といった問題点を常に抱えていた。これらのスピロジエノン化合物がフェノールエーテル類より合成することができれば、その方法は有効な合成法となる。そこで、a) PIFA-HPAを用いれば、比較的緩和な条件で芳香族カチオンラジカル種を得ることができ、b) HPAが有機基質に作用するとき、その結晶水が介在する点に着目し、PIFA-HPAを用いるスピロジエノン化合物の合成について検討した。その結果、基質の選択により、化学的酸化法を用いるnon-phenolic coupling反応で初めて、スピロジエノン型生成物を得ることに成功した。
- 3) イソキノリン型アルカロイドであるlaudanosine誘導体の酸化的カップリング反応は多くのアルカロイド類の生合成過程における鍵反応である。特にそのmorphinandienone類への変換反応はこの反応がモルヒネアルカロイド類の生合成過程の鍵反応であることから、古くからこのタイプの反応の開発が精力的に行われてきた。しかし、その収率は低く、これまで効率的な合成法はほとんど存在しなかった。そこで、2)で得られた知見を基に、laudanosine誘導体のPIFA-HPAを用いる酸化的カップリング反応について検討した。その結果、*p,p*-カップリング生成物であるflavinantin、amurine、およびpallidine等のmorphinandienone類誘導体が高収率で得られることを見出した。さらに、従来極めて困難とされていた、*o,p*-カップリング生成物の合成にも成功し、本手法がモルフィネアルカロイド類合成へ適用可能であることが示唆された。また、アミン保護の検討により、neospirindienone型生成物を選択的に得ることにも成功した。

なお、本研究成果は、液相均一系におけるHPAの特性を有効に利用した例であり、HPAの新たな活用法の可能性を示唆するものもある。

### 論文審査の結果の要旨

天然には、ビアリール骨格およびスピロジエノン骨格を鍵骨格とする化合物の誘導体が数多く存在しており、これらの多くは興味深い薬理活性を示すことが知られている。古くから、本骨格の有効な構築法の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。これまで、この生合成過程をモデルとした種々の芳香族酸化的カップリング反応の開発研究が行われてきたが、これらの方法の多くは、収率、反応操作、選択性等の面で課題を抱えており、morphinandienone類の合成のように未だ有効な合成法が確立されていない例も多い。このような背景下、著者は、効率的な芳香族酸化的カップリング反応の開発を目的として、超原子価ヨウ素試薬であるPIFAと縮合無機酸であるヘテロポリ酸（HPA）を共に用いる新たな試薬条件の開発を行い、アセトニトリル中、phenyliodine（III）bis

(trifluoroacetate) (PIFA) に対して、触媒量（約 7 mol%）の HPA を加えることにより、フェノールエーテル類より芳香族カチオンラジカル種が簡便に得られることを見出した。さらに、これをフェノールエーテル類とのカップリング反応に適用し、種々のビアリール体を高収率で得ることに成功した。また、フェノールエーテル類の酸化的カップリング反応において、HPA の持つ結晶水の効果を利用して、スピロジエノン型生成物が選択的に良好な収率で得られることを見出した。続いて laudanosine 誘導体の PIFA-HPA を用いる酸化的カップリング反応により *flavinantin*、*amurine* や *pallidine* 等の morphinandienone 類誘導体が高収率で得られることを見出した。さらに、従来極めて困難であった、*o,p*-カップリング生成物の合成にも成功し、アミノ基を保護した基質に対する反応でも、morphinandienone 型生成物が得られることを見出し、反応条件の選択により neospirindienone 型生成物を選択的に得ることにも成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。