

Title	超原子価ヨウ素試薬を用いる水中でのアルコール類の新規酸化反応の開発研究
Author(s)	前川, 智弘
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44141
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	まえがわともひろ 前川 智 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 17764 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	超原子価ヨウ素試薬を用いる水中でのアルコール類の新規酸化反応の開 発研究
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

有機ヨウ素化合物のヨウ素原子は大部分がヨウ化アルキルやヨウ化アリールのように 1 価の状態をとっているが、ハロゲン原子の中で最も大きく、最も分極し、また電気陰性度が最も小さいため、1 価のヨウ素種とは全く異なる安定な 3 価あるいは 5 価の超原子価状態を形成することができる。超原子価ヨウ素化合物はより安定な 8 偶子構造を持つ 1 価の状態に戻ろうとする性質を有しているため、鉛 (IV)、クリウム (III)、水銀 (II) 等の毒性の高い重金属酸化剤と類似の反応性を示し、かつ毒性が低く取り扱い易いことから、緩和な酸化剤として有機合成において広く用いられてきた。特に 1980 年代後半から現在に至るまでの超原子価ヨウ素試薬を用いる有機合成の発展は目覚ましく、数々の有用な反応が開発されてきた。

3 価及び 5 価の超原子価ヨウ素試薬は各々異なる反応性を示すことが知られている。3 価のヨウ素試薬では特に PhIO (iodosobenzene)、PhI(OAc)₂ (phenyliodine diacetate) (PIDA)、PhI(OCOCF₃)₂ (phenyliodine bis(trifluoroacetate)) (PIFA) 等の試薬に関する反応性の検討が国内外の研究グループにより活発に行われ、著者の所属する研究室では 1980 年代前半から PIDA や PIFA を用いるフェノール誘導体の酸化反応等の有用な新規酸化反応を開発すると共に、それらの反応を用いる生物活性天然物の全合成研究を行ってきた。

一方、5 価のヨウ素試薬では 1983 年に開発された Dess-Martin 試薬 (DMP) が非常に有名であり、その合成中間体である σ -iodoxybenzoic acid (IBX) と共にアルコールの緩和な酸化剤として有機合成において広く用いられている。しかし、一般に高温 (200°C 以上) や衝撃を与えると爆発することが知られており、その取り扱いには注意を要すると共に、用時調製が必要であり、スケールアップが困難である等の問題が残されていた。

これに対し、3 価のヨウ素試薬は安定で取り扱いが容易であるが、5 価のヨウ素試薬に比べ、アルコール類に対する酸化力は低く、例えば PhIO のみでは、加熱還流等の過酷な条件下においても生成物は低収率でしか得られていなかった。そのため、3 価のヨウ素試薬は、通常、遷移金属触媒や 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) 等の共酸化剤として用いられてきたが、PhIO や PIDA はこれらを再生するために用いられているにすぎず、他の共酸化剤、例えば NaOCl や過酸化水素水等に置き換えることが可能であった。このように 3 価の超原子価ヨウ素試薬はアルコール類の酸化反応において単独では用いることが困難であったが、試薬の安定性、入手の容易さから 5 価のヨウ素試薬に代わるアルコールの酸化剤としての利用が切望されていた。

最近、著者の所属する研究室では反応性の高いジアシロキシオードベンゼン類に比べ溶解性、反応性共に低いポリマー試薬である PhIO の中性緩やかな条件下での触媒の活性化に初めて成功した。すなわち、カチオン性界面活性剤 cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) の添加によるミセル形成により PhIO の反応性を飛躍的に向上させると共に、安価で低毒性な KBr 等の臭化物塩の添加により、水中で超原子価ヨウ素試薬の反応性を著しく向上させることに成功した。

このような背景下、著者は超原子価ヨウ素試薬の反応性を飛躍的に高めるこれらの活性化法を用いれば、これまで3価のヨウ素試薬を用いては困難であったアルコール類の酸化反応に適用できるのではないかと考え、超原子価ヨウ素試薬を用いる水中でのアルコール類の酸化反応の開発研究に着手し、以下の知見を得ることができた。

水中、KBr 存在下で PhIO を用いて種々のアルコール類の酸化反応を検討した結果、これまで3価のヨウ素試薬を用いて困難であったアルコール類の酸化反応が首尾良く進行し、2級アルコール類から対応するケトン類が、1級アルコール類から対応するカルボン酸類が一举に得られることを見出した。

上記酸化反応において、1級アルコール類の酸化反応の条件検討の際に反応溶媒である水の量を変化させると異なる生成物が得られることを見出した。すなわち、水を溶媒量用いるとカルボン酸が得られるのに対し、水を添加剤として少量用いると2分子のアルコールが縮合したエステル体が得られることが分かった。著者は後者の反応を分子内反応に応用し、種々のジオール類から対応するラクトン類を収率良く得ることに成功した。

更に上記反応を分子間でのエステル化反応へと展開し、1級アルコール類の酸化反応条件にメタノールを共存させることにより1級アルコール類からの直接的な酸化メチルエステル化反応の開発に成功した。これまでに報告されている酸化的メチルエステル化反応は無水条件下、過剰量の酸や塩基による試薬の活性化が必要であったが、本反応は水中、緩やかな条件下で反応が進行することが分かった。

本酸化反応における反応機構及び反応活性種を検証すべく、実験化学的並びに機器分析により検討した結果、室温下での(-)-electrospray ionization (ESI) mass 測定により I-Br 結合を含む活性な高配位ヨウ素種の検出に初めて成功し、上記酸化反応がこの活性種を経て進行していることを明らかにした。

近年、環境に優しい有機合成反応の開発研究が活発に行われ、従来、ハロゲン系有機溶媒中、毒性の高い重金属酸化剤を用いて行われていたアルコール類の酸化に関しても、水中、毒性の低い金属塩を触媒として、過酸化水素水等の共酸化剤を用いる等、クリーンな酸化反応が開発されている。このような背景下、著者は KBr の添加による水中での超原子価ヨウ素試薬の活性化法の更なる実用性の向上と環境調和型反応への展開を目指し、ポリマー担持型超原子価ヨウ素試薬の利用を計画した。

ポリマー担持型試薬は、実験操作の簡便化や試薬の回収、再利用が可能であり、かつコンビナトリアルケミストリーへの応用という観点からも、近年、注目を集めている。そこで、著者は前述の PhIO を上記の利点を持つポリマーに担持させた超原子価ヨウ素試薬に置き換えることができれば、クリーンな酸化反応への展開が可能になると考え、水中でのポリマー担持型超原子価ヨウ素試薬の利用を検討した。その結果、いずれの酸化反応においても反応は首尾良く進行し、リサイクル可能な環境調和型酸化反応へと展開することができた。

本活性化法により、試薬の安定性(爆発性)に問題があり、スケールアップが困難であった5価のヨウ素試薬に代わる新たなアルコールの酸化剤として3価のヨウ素試薬の使用が可能になり、簡便かつ緩やかなアルコールの酸化法を確立することができた。さらにリサイクル可能なポリマー担持型試薬の利用により、環境に優しい酸化反応へと展開することができた。

論文審査の結果の要旨

有機ヨウ素化合物のヨウ素原子は大部分が1価の状態をとっているが、ハロゲン原子の中で最も大きく、最も分極し、また電気陰性度が最も小さく、安定な3価あるいは5価の超原子価状態を形成することができる。特に、3価のヨウ素試薬である PhIO や phenyliodine (III) diacetate (PIDA) は安定で取り扱い易いが、5価のヨウ素試薬に比べ、アルコール類に対する酸化力は低く、通常、遷移金属触媒や 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy 等の共酸化剤とし

て用いられるにすぎなかった。このように3価の超原子価ヨウ素試薬はアルコール類の酸化反応において単独では用いることが困難であったが、試薬の安定性、入手の容易さから5価のヨウ素試薬に代わるアルコールの酸化剤としての利用が切望されていた。このような背景下、著者は3価の超原子価ヨウ素試薬である PhIO を用いて水中でのアルコール類の酸化反応を検討し、無機塩である KBr の存在下、種々の第1級及び2級アルコール類の酸化反応を中性緩やかな条件下で対応するカルボン酸類及びケトン類へと効率良く変換することができた。また、この反応において水の量を制御することで、各種ジオール類からラクトン類への効果的な変換反応を実現することができた。また、第1級アルコール類の酸化をメタノール共存下で行うことにより異種アルコール間での新規酸化的メチルエステル化反応の開発にも成功した。続いて、上記酸化反応の機構及び活性種の検証のために、室温下 ESI-MS 測定を行った結果、I·Br 結合を含む高配位ヨウ素種の検出に成功し、反応が本活性種を経て進行していることを明らかにした。さらに、著者が見出した上記の酸化反応において、PhIO に代わり、ポリマー担持型超原子価ヨウ素試薬 (PDAIS) を用いて試薬のリサイクルを可能にし、環境に優しい実用的な酸化反応へと展開した。

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。