



Title	超原子価ヨウ素（Ⅲ）反応剤を用いる新規酸化反応の開発：環境調和型リサイクルプロセスへの展開
Author(s)	土肥, 寿文
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46540">https://hdl.handle.net/11094/46540</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="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 土 肥 寿 文

博士の専攻分野の名称 博士(薬学)

学位記番号 第 19771 号

学位授与年月日 平成 17 年 9 月 7 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(Ⅲ)反応剤を用いる新規酸化反応の開発: 環境調和型  
リサイクルプロセスへの展開

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

3 価および 5 価の超原子価ヨウ素反応剤は各々異なる反応性を示すことが知られており共に有機合成において有用である。Dess-Martin periodinane、*o*-iodoxybenzoic acid や iodoxybenzene 等の 5 価の反応剤は反応性が高く、アルコール類の酸化剤としてこれまで全合成などにも多く使われている。著者らの研究室では、Phenyliodine diacetate (PIDA)、phenyliodine bis (trifluoroacetate) (PIFA)、iodosobenzene 等の 3 価の反応剤の反応性に関する検討を 1980 年代前半からこれまで一貫して行っており、PIDA や PIFA を用いるフェノール誘導体の酸化反応を初め多くの有用な新規酸化反応を開発し、それらを積極的に天然物合成へと応用してきた。

また、ほとんど報告例のなかったフェニルエーテル誘導体の酸化反応についても検討し、高極性で求核性の低い  $(CF_3)_2CHOH$  中、もしくは  $CH_2Cl_2$  中  $BF_3 \cdot Et_2O$  存在下で PIFA を用いることによりカチオンラジカル種が生じることを初めて見出している。これを有機合成へと利用し、フェニルエーテル類への様々な分子間および分子内の求核種の選択的な導入や酸化的 2 量化反応に成功し、各種複素環化合物の簡便な合成を達成している。本反応は電子豊富なアルキルアレンにも適用でき、ハライドなどの官能基化を必要としない直接的でクリーンな酸化的結合形成反応である。

続いて最近、本カップリング反応がアルキルチオフェン類へと応用できることを見出し、ルイス酸活性型超原子価ヨウ素反応剤 PIFA- $BF_3 \cdot Et_2O$  を低温下で用いることによりアルキルチオフェン類のピアリアルカップリング反応においてポリマー化を抑制し、ピチオフェン類を比較的良好な収率で得ることに成功している。そこで本反応を 3-ヘキシルチオフェンに適用したところ、反応は進行するが得られるピチオフェンは 2 位同士でリンクした head to head (H-H) 体と 2 位と 5 位でリンクした head to tail (H-T) 体の位置異性体の等量混合物であり選択性は全く見られなかった。

近年、有機化学の分野においても、資源の有効利用や環境保全という観点から環境への影響を考慮にいたれたグリーンケミストリーの関連する研究が注目を受けている。ポリマー担持型リサイクル反応剤は簡便な操作で回収でき、再利用が可能のため近年盛んにそれらを有機合成へと取り入れる試みが行われている。有機化学に用いる反応剤のリサイクル化は、反応剤が回収できるだけでなく生成物の単離も容易にするため、廃棄物や単離に使用する溶媒の軽減という点などから重要である。著者らの研究室でもこれまでにポリマー担持型の 3 価超原子価ヨウ素反応剤をフェニル

エーテル類の酸化や、KBr による活性化を利用した水中でのアルコール類の酸化反応やスルフィドのスルホキシドへの酸化反応などへと適用している。これらの反応剤は回収・再利用が可能で、操作性にも優れているためコンビナトリアルケミストリーや医薬品合成プロセスにおいて広く利用が期待される酸化反応ツールであるが、低反応性や劣化などといったいくつかの重大な欠点があるためその使用は制限されてきた。

このような背景下、著者はカチオンラジカルを経る反応のヘテロ芳香族化合物への位置選択的な炭素-炭素結合の開発と、環境に調和しさらに効率的かつ迅速な新規酸化的結合形成反応及びプロセスの開発を目的とした反応性の高い新型の3価超原子価ヨウ素リサイクル反応剤を用いた新リサイクルプロセスの開発研究を行い、以下に示す成果を得た。

(1)ヘテロ芳香環は天然物の骨格中に多く見られる重要な構造であるだけでなく、そのオリゴマー体などは興味深い物理的性質を有するため、近年有機合成化学のみならずナノテクノロジー、材料開発等に至る幅広い分野で興味を持たれている。3-アルキルチオフェン類の2量体、中でも特に2位と5位でリンクしたもののH-T体は高導電性有機ポリマーの前駆体として有用な化合物である。Lewis酸存在下、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中-78°CでPIFAを用いると3位置換チオフェン類のカチオンラジカル種が生じ2種類の2量化体の混合物を与えるが、著者らはこの時Lewis酸の選択によりその生成比を制御できることを見出した。Lewis酸として trimethylsilyltrifluoromethane sulfonate を用いると種々の3位置換アルキルチオフェン類のH-T体を選択的に得ることができた。

(2)シアノ基は容易に様々な官能基へと変換が可能のため、ヘテロ芳香族化合物へのシアノ基の導入は非常に重要である。著者らは上記チオフェン類から生じるカチオンラジカルに対し、炭素求核種として trimethylsilyl cyanide を用い室温下で反応を行うとシアノ基が直接的かつ選択的に導入される新反応を見出した。さらに本法をピロールやインドールなどの含窒素ヘテロ芳香族化合物へと拡張することができた。本法は官能基化を必要とせず、高選択的で室温下で反応が行える、また安定なシアニド源を用いることができ、反応終了後にハロゲンなどの官能基がそのまま残り、生成物をさらに容易に変換できるなどの特長を有する有用なシアノ基導入法である。

(3)アダマンタンを核に持ち一分子内に4つの活性ヨウ素部位を有する新規な3価超原子価ヨウ素反応剤の合成に成功し、これを用いた新規リサイクルプロセスを確立した。誘導体等を含めた反応性・リサイクル性の検証を行い、本反応剤が既に報告のあるポリマー担持型リサイクル反応剤よりも遥かに優れたものであることを確認した。さらに本反応剤の溶解性に関する特長を活かし、クリーンなアルデヒドの迅速な合成プロセスを開発した。

(4)アダマンタン型反応剤を(1)と(2)で述べた3-ヘキシルチオフェンのH-T選択的2量化反応とピロールへのシアノ基導入反応へと適用することに成功した。

### 論文審査の結果の要旨

近年、資源の有効利用や環境保全という観点からグリーンケミストリーが注目されている。土肥君はグリーンケミストリーを考慮し、重金属酸化剤に代わって毒性の少ない3価超原子価ヨウ素反応剤を用いる新酸化反応の開発と、新規リサイクル型反応剤の合成研究を行い、以下の成果を得た。

(1)Lewis酸存在下、3価の超原子価反応剤 phenyliodine bis (trifluoroacetate) (PIFA) を3位置換チオフェン類に反応させると、カチオンラジカル種が生じて2種類の2量化体の混合物を与え、Lewis酸の選択による3位置換アルキルチオフェン類のH-T体の選択的合成に成功した。

(2)チオフェン類にPIFAを反応させて生じるカチオンラジカル種に trimethylsilyl cyanide を反応させるとシアノ基が位置選択的に直接導入されることを見出し、本法をピロールやインドールなどにも拡張した。

(3)アダマンタンを核に持ち一分子内に4つの活性ヨウ素部位を有する新規な3価超原子価ヨウ素反応剤の合成に成功した。本反応剤は、反応性が高く劣化しない優れたリサイクル型反応剤となった。

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。