



Title	超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類への酸素求核種導入反応の開発
Author(s)	畑, 佳世子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47247">https://hdl.handle.net/11094/47247</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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	畑 佳世子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 21095 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 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	超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類への酸素求核種導入反応の開発
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

著者が所属する研究室では、重金属酸化剤と類似の反応性を示し、また、これらに比べ毒性が低く取り扱い易い、3 価の超原子価ヨウ素反応剤である  $\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$  (phenyliodine diacetate : PIDA) 及び、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  (phenyliodine bis (trifluoroacetate) : PIFA) を用いて数々の合成反応を開発してきた。中でも、フェノール類の酸化反応の開発を積極的に行ってきたが、このパラ位側鎖に求核部位を有するフェノール誘導体の酸化反応は、フェノール体の酸化とフェノール性水酸基がアルキル基で保護されたフェニルエーテル体の酸化の 2 つに分類できる。一般に、フェノール体の酸化では、スピロジエノン型化合物が得られるのに対し、フェニルエーテル体の酸化では PIFA を活性化して用いることにより、カチオンラジカル中間体を経て、芳香環上に求核種が導入された生成物が得られることを著者の所属する研究室で初めて見出している。

このカチオンラジカル中間体形成における PIFA の活性化剤として、最近新たに、結晶水を有することを特徴とする固体酸触媒であるヘテロポリ酸を用いる手法を見出した。本反応条件下では結晶水の存在により、従来とは異なる反応性を示し、これまでフェノールの酸化によってのみ得られていたスピロジエノン体がフェニルエーテル体から得られる。一般に、フェノール体はフェニルエーテル体に比べ取り扱いにくく、また、副反応を起こしやすい性質を有しているため、より安定で取り扱い易いフェニルエーテル体を用いる反応は、芳香環への求核種導入に非常に重要な反応である。これまで、カチオンラジカル種に対する種々の求核種導入反応を開発し、炭素、窒素、硫黄求核種を用いた分子内環化反応等を報告しているが、酸素求核種の導入についてはほとんど検討されていない。また、ヘテロポリ酸を活性化剤とする反応については、これまでに芳香環を求核種とする反応のみしか検討されていない。

このような背景下、著者は超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類への酸素求核種導入反応の開発並びに PIFA とヘテロポリ酸の組み合わせによるフェノールより取り扱いの容易なフェニルエーテル類からのスピロジエノン型化合物合成の拡張を目的として研究を行った。

まず、芳香環への酸素求核種導入反応を検討した。従来、芳香環への酸素求核種導入反応は、まずハロゲン等の活性な官能基を芳香環に導入し、金属触媒を用いて環化させていた。しかし、この手法は 2 段階合成である。そこで、官能基化されていない芳香環に対し直接的に求核種を導入できれば魅力的である。著者は、カチオンラジカル中間体を利用することにより直接的な導入が可能ではないかと考えた。

そこで、分子内酸素求核種として、メトキシ基のパラ位側鎖末端にアルコールを有するフェニルエーテル類に対し、カチオンラジカル生成条件を適用した。その結果、PIFA を固体酸である montmorillonite K10 (MK10) 存在下、1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) 中で反応させる無水条件下で、クロマン骨格が効率的に合成できることを見出した。種々の実験結果から、本反応では一度スピロシクロヘキサジエノン型の反応中間体を経て、中間体から転位反応が進行することにより、クロマン体が得られると考えられた。そこで、結晶水を有するヘテロポリ酸を添加剤として加える条件下で行うと、反応系中の水により、このスピロシクロヘキサジエノン型の中間体が捕捉され、スピロジエノンエーテル体が収率良く得られることを見出した。

PIFA とヘテロポリ酸の組み合わせを用いた上記スピロ化合物合成において、分子内酸素求核種をアルコールからカルボン酸に替えたところ、クロマノン体の生成はほとんど見られず、スピロジエノンラクトン体が高効率的に得られることを見出した。本反応において、種々の酸を検討したが、スピロシクロヘキサジエノン体合成においてはヘテロポリ酸が最も効率的に働くことが明らかとなった。これは、ヘテロポリ酸の結晶水が反応中間体のより近傍に存在するためではないかと考えられる。

PIFA とヘテロポリ酸の組み合わせは、分子内アルコールやカルボン酸を求核種とする反応のみならず、アルデヒドやアミン等を分子内に有するフェニルエーテル体からのスピロジエノン体合成にも適用可能であることを見出した。従来フェノールの酸化によって合成されてきたこれらのスピロジエノン体が、より安定なフェニルエーテル体から緩和な条件下での酸化反応により合成可能になった。

また、PIFA とヘテロポリ酸を用いた反応条件において、ベンジルアルコールを基質とすると、ベンジルアルコール部位が芳香環に求核攻撃した環化体は得られず、反応系中の水に由来する水酸基が導入されたジオール型中間体を経た後、酸化的開裂反応による炭素-炭素結合の開裂を伴い、ベンゾキノン体が高収率で得られることを見出した。

また、ナフトールのオルト位への酸化的酸素求核種導入反応を検討した結果、ナフトールのシリルエーテルを基質とし、まず TBAF を作用させ、その反応系中で続いて PIFA を作用させることにより、不安定な基質においても *ortho* 位への酸素求核種導入が可能となった。また、本法をメタシリン、バンコマイシン耐性株に対しても強い抗菌活性を示し、また、様々な癌細胞に対して細胞毒性を示す天然物 lactonamycin のアナログ化合物の合成に適用し、高収率で環化体を得ることができた。同様の環化反応を重金属酸化剤である四酢酸鉛を用いて行った場合と比べ、試薬の毒性を抑えられただけでなく、収率も向上した。

以上、今回得られた知見は取り扱い容易なメチルまたはシリルエーテル体を用いた緩和な条件下での反応である。また、クロマン骨格やスピロジエノン骨格は多くの天然物に含まれる骨格であることから、各種天然物合成への利用が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

近年、超原子価ヨウ素反応剤を用いて、フェノール類の酸化反応やフェニルエーテル類の酸化反応が研究されるようになり、芳香環へ求核種を導入する反応が開発されている。これまで炭素、窒素、硫黄求核種を用いた分子内環化等は報告されているが、酸素求核種の導入についてはほとんど検討されていない。このような背景下、畑さんは超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類への酸素求核種導入反応の開発並びにヘテロポリ酸の組み合わせによるフェノールより取り扱いの容易なフェニルエーテル類からのスピロジエノン型化合物合成の拡張を行った。その結果、メトキシ基のパラ位側鎖末端にアルコールを有するフェニルエーテル類をヘキサフルオロイソプロパノール中 MK10 を添加して、超原子価ヨウ素反応剤  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  を反応させると、芳香環に直接酸素求核種が導入出来、この反応がクロマン合成に有用な事を明らかにした。また、MK10 の代わりにヘテロポリ酸を用いると、スピロジエノン体が得られることを見出した。他に末端にアルコール以外に、カルボン酸、アルデヒド等を側鎖末端に有するフェニルエーテル類の反応にも応用した。

以下の成果は、博士(薬学)の学位論文に価するものと認める。