

Title	ヘテロ芳香族化合物の効率的な酸化的カップリング反応の研究
Author(s)	森本, 功治
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49677">https://hdl.handle.net/11094/49677</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【6】

氏名	森 本 功 治
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 22875 号
学位授与年月日	平成21年3月24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	ヘテロ芳香族化合物の効率的な酸化的カップリング反応の研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 田中 徹明 教授 小林 資正 教授 小比賀 聡

## 論文内容の要旨

ヘテロ芳香環は生理活性を有する天然物や医薬品、 $\pi$ 電子共役系化合物等に多く見られる骨格である。なかでもビピロールやピチオフェン、ヘテロ芳香環を有するピアリール類は、天然物、 $\pi$ 共役系ポリマーの有用な前駆体、金属触媒のリガンドとなる等、有用な化合物である。そのため、ヘテロ芳香族化合物のピアリール類の効率的な合成法の開発は有機合成上重要である。現在までに報告されているヘテロ芳香族ピアリール類の合成法は、酸化的手法を用いる直接的なカップリング法 (Method A) と、ハロゲン化体やメタル化体などあらかじめ官能基化されたものへと変換した後に遷移金属を用いて合成する段階的な手法 (Method B) とに大別できる。

前者の酸化的カップリング (Method A) は、官能基変換を必要としないため有用な手法になりうるが、目的とするカップリング体の他にホモダイマーが副生するという問題があり、反応の制御が困難な場合が多い。遷移金属を触媒とする、インドール類やピロール類などの異種分子間カップリング反応が最近になってようやく実現されたが、過剰な基質と過酷な条件が必要であり、酸化剤の他に遷移金属触媒の添加が必要であるといった制限がある。

一方、鈴木カップリング反応などに代表される後者の段階的な手法 (Method B) は、メタル化体やハロゲン化体などの官能基化されたものを遷移金属触媒でカップリングさせるため、反応位置の制御が容易であるといった利点を有しており、現在最も汎用される手法である。例えばビピロールの合成法としては、予め対応するボロン酸誘導体を合成し、別途合成したトリフラート体とのパラジウムを用いた鈴木カップリング

が報告されており、天然物nonylprodigiosinの全合成の鍵段階として使われている。またピチオフェンの合成法としても、同様に予めボロン酸へと導き、ヨード体との鈴木カップリングを用いた合成法が報告されている。しかしながら、これらの手法はハロゲンやメタル等の官能基導入が必要なために工程数を要し、反応終了後に等量の金属廃棄物が副生するといった、グリーンケミストリーの観点からの問題点を有していた。

そのため、緩和な条件下で進行する、官能基化を必要としない、直接的なカップリング反応 (Method A) の開発が重要とされている。

特に 1. 遷移金属を用いない、環境調和型カップリング反応

2. カップリングの反応位置の制御

3. 混合ビアリールを選択的に与えるクロスカップリング反応の実現

が可能になれば、ヘテロ芳香族ビアリール類の効率的な合成法になると考えられる。

申請者の所属する研究室では、1980年代から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)、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  (phenyliodine bis(trifluoroacetate)、PIFA)が、毒性の高いPb(IV)、Tl(III)、Hg(II)等の重金属酸化剤と類似した反応性を示すことを明らかにしてきた。これらが安全で取り扱いが容易であることに注目し、フェノール類の有用な新規酸化反応等を開発するとともに、それらの反応を応用した生物活性天然物の全合成研究を行ってきた。またほとんど報告例のなかったフェニルエーテル類の酸化反応についても検討し、高極性で求核性の低い1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol ( $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ ) 中、もしくは塩化メチレン中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  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成し、生成したこのカチオンラジカル種に対して種々の求核種が導入できることを見出している。これを、フェニルエーテル類およびアルキルアレーン類の酸化的カップリング反応へと応用し、不斉触媒の配位子などとして有用なビアリール類の合成へと利用している。

このような背景下、申請者は重金属酸化剤よりも緩和な酸化能を有する3価の超原子価ヨウ素反応剤を用いると、効率的なカップリング反応が可能となり、また、超原子価ヨウ素反応剤は毒性が低く取り扱い易いため、有用なヘテロ芳香族化合物の酸化的カップリング反応になると考え検討し、以下に示す成果を得た。

- (1) 低極性な塩化メチレン中、超原子価ヨウ素(III) 反応剤を用いるピロール類の酸化的カップリング反応において、プロトトリメチルシラン (TMSBr) の添加が効果的であることを見出し、位置選択的な電子豊富 $\alpha, \alpha'$ -ビピロール類の直接的合成法の開発に成功した。また、ピロール環状の窒素上の置換基を選択することにより、位置異性体である $\alpha, \beta'$ -ビピロール類の選択的合成へと展開した。
- (2) 高極性な $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 溶媒中、TMSBrを用いると、置換チオフェン類の高収率かつ高位置選択的な酸化的カップリングが進行することを見出した。さらに本系において、高位置選択性の鍵となるチオフェン類のヨードニウムブロミド中間体(A)の生成を明らかにした。
- (3) 上記の知見より、反応中間体となるヨードニウムブロミド(A)を合成モジュールとして利用することで、チオフェン類の混合ビアリール体の一般性の高い直接合成法の開発に成功した。さらに本反応を、性質の近いチオフェン類、ピロー

ル類どうしの異分子間カップリング反応に応用し、特に合成の困難であった混合ピチオフェン、ビピロール類の直接合成法へと展開した。

- (4) 以上のヘテロ芳香族化合物のカップリング反応に対して、当研究室で開発した反応性が高く、劣化を起さないうりサイクル型ヨウ素反応剤を適用し、環境調和型の実用的な手法へ改良した。

このように申請者は、超原子価ヨウ素反応剤を用いた、効率的なヘテロ芳香族ビアリール類の効率的合成法の開発に成功した。

#### 論文審査の結果の要旨

ヘテロ芳香環を有するビアリール類は、天然物、 $\pi$ 共役系ポリマーの有用な前駆体、金属触媒のリガンドとなる等、有用な化合物として注目を集めているため、現在までに多数のヘテロ芳香族ビアリール類の合成法が報告されている。なかでも現在最も汎用とされている手法は、ハロゲン化物やメタル化物などあらかじめ官能基化されたものへと変換し、遷移金属を用いて合成する段階的な手法である。しかしながら、これらの手法はハロゲンやメタル等の官能基導入が必要なために工程数を要し、反応終了後に等量の金属廃棄物が副生するといった、グリーンケミストリーの観点からの問題点を有していた。一方で官能基化を必要としない、直接的な酸化的手法を用いたカップリング反応は、グリーンケミストリーの観点からも有用なヘテロ芳香族ビアリール類の合成法になりうると考えられるが、反応の制御が困難なためこれまでに有用な手法は、報告されていなかった。

森本君は、重金属酸化剤よりも緩和な酸化能を有する3価の超原子価ヨウ素反応剤を用いた、直接的かつ効率的なヘテロ芳香族化合物のカップリング反応の開発を目指し、研究に取り組んだ。結果、ピロール類、チオフェン類のカップリング反応においてプロトトリメチルシラン (TMSBr) の添加が効果的であることを見出し、位置選択的なビピロール類、ピチオフェン類の直接的合成法の開発に成功した。さらにチオフェン類のカップリング反応がヨードニウムブロミド中間体を経由していることを見出し、これを反応中間体として利用することで、一般性の高いチオフェン類の混合ビアリール体の直接合成法の開発に成功した。森本君の手法は、官能基を導入する必要がなく、直接的にヘテロ芳香族ビアリール類を合成する有用な手法である。

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。