



Title	超原子価ヨウ素反応剤を用いる芳香族化合物の分子間カップリング反応の開発
Author(s)	伊藤, 元気
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58568
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	伊藤元氣
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 24508 号
学位授与年月日	平成 23 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	超原子価ヨウ素反応剤を用いる芳香族化合物の分子間カップリング反応の開発
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

ビアリール骨格は生物活性天然物や医薬品、金属触媒のリガンド、有機発光材料等によく見られる基本骨格であり、その合成法の開発が現在盛んに行われている。特に多様な構造を有する混合ビアリール体合成法の開発は重要である。現在、ビアリール骨格の合成には主にメタル化体とハロゲン化体を原料とする、遷移金属触媒を用いるカップリング反応が汎用されているが、基質への官能基の導入のために工程数を要し、等量の金属廃棄物を副生するといった改善を要する面もある。一方、基質の官能基化を必要としない酸化的手法によるクロスカップリング反応は、実現すれば理想的な混合ビアリール体合成法となり得るが、目的とする混合ビアリール体の他にホモダイマーの副生が常に問題となるため、効率的な手法はごく限られた例を除いて報告されていなかった。また、これまでに報告されている酸化的手法の多くは毒性の高い重金属酸化剤を用いており、グリーンケミストリーの観点からも課題を残していた。ごく最近では、パラジウム触媒を用いる手法が報告され始めているが、この場合は触媒と等量酸化剤の両方を必要とする。

一方、当研究室の北らは1980年代より、3価の超原子価ヨウ素反応剤が重金属酸化剤に類似の反応性を示す一方、緩和で毒性の少ない反応剤であることに着目して合成研究を進め、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (phenyliodine bis(trifluoroacetate)、PIFA) を、高極性で求核性の低いフルオロアルコール溶液中、または塩化メチレン中 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下で用いることにより、フェニルエーテル類やアルキルアレーン類等の酸化的二量化反応が進行することを報告している。また、本反応が芳香族化合物とPIFAの電荷移動錯体の形成と、続く一電子酸化によって生じる芳香族カチオンラジカル中間体を經由して進行することを明らかにしている。本手法は緩和で毒性の少ないヨウ素反応剤のみを用いており、金属廃棄物を一切排出しない優れたビアリール体合成法であるが、クロスカップリング反応への応用は明らかでなかった。

このような背景下、申請者は本手法をクロスカップリング反応へと展開すれば、これまでにない環境調和型の混合ビアリール体合成法となると考え、検討した。

まず、以前に報告した酸化的二量化反応で用いた $\text{PIFA} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 組み合わせ条件下において、芳香族化合物間の酸化電位の差を利用するクロスカップリング反応の開発を検討した。

即ち、ナフタレン類をはじめとする酸化電位の低い芳香族化合物と、酸化電位が高く、求核力の高いアルキルアレーン類を基質として反応を行うと、ナフタレン類のみから選択的にカチオンラジカル中間体が生成し、これにアルキルアレーンが優先的に反応する結果、ホモダイマーが副生せず、混合ビアリール体を効率良く得ることに成功した。さらに、ヨウ素反応剤を用いる本手法では、他の酸化剤と異なり、ほぼ等価な酸化電位を有する基質の組み合わせにおいても、基質の立体障害の差を認識し、混合ビアリール体のみが生成することを見出した。本手法はアルキルアレーン類を基質とする初めての効果的な酸化的クロスカップリング反応である。

さらに、本手法を様々な天然物の母核として重要な酸素官能基化されたビアリール体の合成へと展開した。これらのビアリール体は酸化電位が低く、ポリマー化等の副反応を起こしやすいため、分子間での酸化的手法による合成はほとんど検討されていなかった。申請者はアルキルアレーン類での検討を基に、ナフタレン類と1,3-置換フェニルエーテル類を基質とし、ヨウ素反応剤を用いて反応を行うことで、過剰酸化を起こすことなく、混合ビアリール体を収率良く得ることに成功した。さらに得られたビアリール体は簡便に天然物類似の骨格へと誘導可能であった。

続いて、ヘテロ芳香族ビアリール類合成法の開発を検討した。これらのビアリール類は、生理活性を有する医薬品に多く見られ、導電性ポリマーの有用な前駆体となる等、幅広い応用が可能な化合物群である。しかし、ヘテロ芳香族化合物は容易に二量化するため、上記の $\text{PIFA} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 条件下、カチオンラジカルを經由する手法では混合ビアリール体を得ることは困難であった。一方、我々はごく最近、3位置換チオフェン類に対し、HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol) 中、電子豊富な芳香族化合物と $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ ([hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene、Koser試薬)、TMSBr (bromotrimethylsilane) を加えることで、予期せずチオフェン類の5位でアリール化反応が進行することを見出している。そこで、本反応の機構解明を目的として検討した。

まず、TMSBrを添加せずに、チオフェン類と $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ をHFIPまたはTFE (2,2,2-trifluoroethanol) 中で反応させたところ、安定な3価のヨウ素種であるジアリールヨードニウム塩が生成することを見出した。本手法は従来法に比べ、緩和な条件下、高収率で様々な官能基を持つヨードニウム塩が直接得られることから、これらの合成法としても優れた手法である。さらに、得られたヨードニウム塩を、アリール化反応の条件に付したところ、2位にヨードニウム塩を持つものから、同様にチオフェンの5位アリール化体が得られ、アリール化反応がヨードニウム塩を中間体として進行していることを明らかにした。

一方、反応点であるチオフェンの5位に置換基を持つヨードニウム塩においては、ヨウ素原子のイプソ位で反応が進行することを見出し、反応条件を精査することで、チオフェン類、ピロール類、フラン類といった様々なヘテロ芳香族ビアリール類を、収率良く得ることに成功した。本イプソ位置換反応は、5位アリール化反応と異なり、ヨードニウム塩による芳香環の一電子酸化を介して進行し、芳香族カチオンラジカル種が中間体として生成することを、紫外可視吸光度法や電子スピン共鳴法を駆使して明らかにした。本手法はヨードニウム塩による一電子酸化を有機合成に利用した初めての例である。さらに上記ヨードニウム塩合成法とワンポット化することで、金属を用いない新規酸化的クロスカップリング反応へと応用することに成功した。

以上のように申請者は、3価の超原子価ヨウ素反応剤を用いる芳香族化合物の新規分子間クロスカップリング反応について検討し、芳香族カチオンラジカル種やジアリールヨードニウム塩を中間体として利用することで、様々な芳香族化合物に適用可能な混合ビアリール体合成が可能であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

ビアリール骨格は生物活性天然物や医薬品、金属触媒のリガンド、有機発光材料等によく見られる基本骨格であり、その合成法の開発が現在盛んに行われている。現在、ビアリール骨格の合成には主にメタル化体とハロゲン化体を原料とする、遷移金属触媒を用いるカップリング反応が汎用されているが、基質への官能基の導入のために工程数を要し、等量の金属廃棄物を副生するといった改善を要する面もある。一方、基質の官能基化を必要としない酸化的手法によるクロスカップリング反応は、実現すれば理想的な混合ビアリール体合成法となり得るが、効率的な手法はごく限られた例を除いて報告されていなかった。また、これまでに報告されている酸化的手法の多くは毒性の高い重金属酸化剤を用いており、グリーンケミストリーの観点からも課題を残していた。ごく最近では、パラジウム触媒を用いる手法が報告され始めているが、この場合は触媒と等量酸化剤の両方を必要とする。一方、当研究室の北らは1980年代より、3価の超原子価ヨウ素反応剤が重金属酸化剤に類似の反応性を示す反応剤であることに着目して合成研究を進め、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (phenyliodine bis(trifluoroacetate), PIFA) を、高極性で求核性の低いフルオロアルコール溶媒中、または塩化メチレン中 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下で用いることにより、フェニルエーテル類やアルキルアレーン類等の酸化的二量化反応が進行することを報告している。本手法は緩和で毒性の少ないヨウ素反応剤のみを用いており、金属廃棄物を一切排出しない優れたビアリール体合成法であるが、クロスカップリング反応への応用は明らかでなかった。

伊藤君は、PIFA- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 組み合わせ条件下において、基質の酸化電位や立体障害の差により、混合ビアリール体のみが生成することを見出した。本手法はアルキルアレーン類を基質とする初めての効果的な酸化的クロスカップリング反応である。さらに、本手法をフェニルエーテル類へと応用し、様々な天然物の母核として重要な酸素官能基化された混合ビアリール体の合成へと展開した。続いて、ヘテロ芳香族ビアリール類合成法を開発した。まずチオフェン類と $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ をHFIPまたはTFE (2,2,2-trifluoro ethanol) 中で反応させ、安定な3価のヨウ素種であるジアリールヨードニウム塩が生成することを見出した。さらに、得られたヨードニウム塩をLewis酸で活性化することで、ヨードニウム塩を中間体とするアリール化反応が進行することを明らかにした。特に、チオフェンの5位に置換基を持つヨードニウム塩においては、ヨウ素原子のイプソ位で反応が進行することを見出し、反応条件を精査することで、チオフェン類、ピロール類、フラン類といった様々なヘテロ芳香族ビアリール類を、収率良く得ることに成功した。以上のように伊藤君は、3価の超原子価ヨウ素反応剤を用いる芳香族化合物の新規分子間クロスカップリング反応について検討し、芳香族カチオンラジカル種やジアリールヨードニウム塩を中間体として利用することで、様々な芳香族化合物に適用可能な混合ビアリール体合成が可能であることを明らかにした。

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。