

氏名	川上武彦
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第2123号
学位授与の日付	平成11年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科化学専攻
学位論文題目	芳香族ニトロ化合物における優先的な水素置換を伴った芳香族求核置換反応

論文調査委員 (主査) 教授 林 民生 教授 大須賀篤弘 助教授 中村 薫

### 論文内容の要旨

芳香環上の水素原子を他の官能基で直接置換する反応は、基本的かつ重要な有機素反応の一つである。しかしながら、求核反応によるこの種の置換反応は、求電子反応に比べてこれまであまり報告がなされていない。近年、Makoszaらにより脱離基を有する求核種を用いた方法や、 $\text{KMnO}_4$ のように強力な酸化剤を用いた方法が報告されている。しかし、これらの方法では高温条件下で強い酸化剤や特殊な試薬を使用することが必要であり、汎用性の面で多くの問題点を抱えている。そこで申請者は一般的な試薬で強塩基を併用することにより、より穏和な反応条件下で、水素原子を様々な求核種により直接置換する方法について体系的に検討を試み、見るべき成果をおさめている。

まず、酸素求核種としてアルコキシドイオンと芳香族ニトロ化合物の反応について検討した。アルコキシドイオンを *m*-ジニトロベンゼンと反応させると、 $\sigma$ -中間体が生成することは古くからよく知られている。しかし、当量のカリウムメトキシドを *m*-ジニトロベンゼンと反応させると、ニトロ基がメトキシ基で変換されて *m*-ニトロアニソールが高収率で得られた。これに対して、カリウムメトキシドがやや過剰の条件下で反応させると、少量であるが水素原子が直接置換されて2,4-ジニトロアニソールの生成が認められた。カリウムメトキシドがより過剰に存在する条件で反応させるため、メトキシドの溶液中へ基質を滴下する方法で反応させた場合には、2,4-ジニトロアニソールののみが得られた。申請者はこの興味深い現象を  $\sigma$ -complex からさらにプロトンが脱離してジアニオン種が発生し、これを經由して反応が進行するためと解釈しており、強塩基性条件下で芳香族ニトロ化合物と求核種を反応させると、水素原子を直接置換することができる可能性を初めて具体的に提示することに成功したといえる。

次に窒素求核種であるグアニジンについて同様な反応を検討した。本反応を応用して合成した3-アミノ-1,2,4-ベンゾトリアジン-1,4-ジオキドは抗ガン剤として注目されている化合物である。強塩基性条件下で芳香族ニトロ化合物を求核種と反応させると、ニトロ基のオルト位の水素原子が置換されることがアルコキシドと *m*-ジニトロベンゼンの反応から判っているので、このことを利用して、より一般性を持つベンゾトリアジン誘導体の合成を検討した。この反応により得られた *o*-グアニジルニトロアレーンは、塩基性条件下でニトロ基とグアニジル基間で分子内的に縮合させて1,2,4-トリアジン誘導体へ変換させることが可能である。これらの新しい知見を利用して同様にニトロ基のオルト位の水素原子をグアニジル基で置換することによりベンゾ、ナフト、キノリノなどの縮合環を持つ種々のトリアジン誘導体を合成することに成功した。また、グアニジンの類縁体であるアミジンについても、同様の反応が可能であることを示した。

最後に、炭素求核種としてニトロアルカンとの反応について検討した。塩基の作用でニトロアルカンから発生させたニトロネートアニオンは、ニトロアルドール反応に用いられるように、ソフトな求核種として古くから知られている。しかしながら、このアニオン種を優先的な水素置換を伴う芳香族求核置換反応に用いた例は、従来、ニトロキノリン及びニトロナフタレンとの反応に限られてきた。また、異種の官能基を有する基質との反応については全く報告がなされていない。そこで、申請者はこれらの反応の有用性を確立するため、一連の5-置換1,3-ジニトロベンゼンとニトロアルカンとの反応について検討し、電子供与基であるメトキシ基や電子吸引基であるハロゲンなどを有するジニトロベンゼン誘導体についても、その

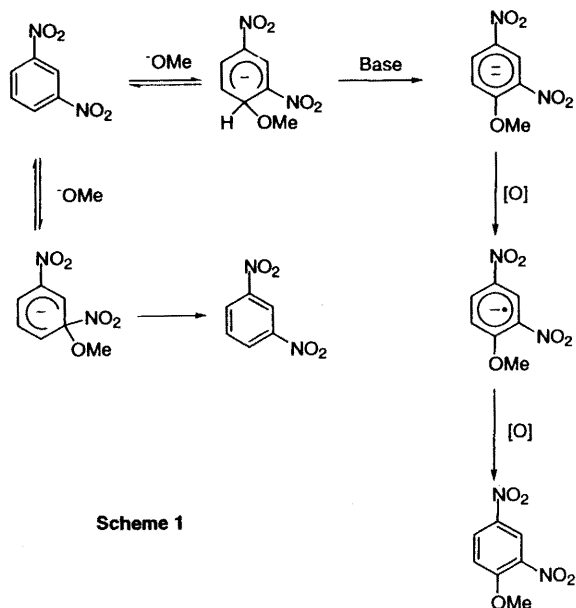
水素原子をニトロアルキル基によって置換することに成功した。ニトロアルキル基は酸化的 Nef 反応より、効率よくかつ簡便にホルミル基などのカルボニル基に変換することができるので、本反応は電子的に不活性な芳香族ニトロ化合物の、アシルアニオン等価体による間接的なアシル化反応と見なすことができる。

申請者は、以上で述べた幾つかの代表的な反応で示されるように、過剰の塩基を用いることにより、室温もしくは穏やかな加熱条件下で、芳香族ニトロ化合物の環水素原子を種々の求核種により置換して、異種の官能基を直接に芳香環へ導入する、新規な芳香族求核置換反応を確立することに成功した。

### 論文審査の結果の要旨

芳香環上の脱離性置換基を異種の求核種で置換する反応は、これまで数多くの報告の対象となっている。しかしながら、芳香環上の水素原子を求核種で直接置換した例は極めて少ない。これは水素原子がアニオンとして脱離しにくく、通常の求核置換反応では極めて脱離傾向が小さいためである。従って、この種の反応を行うには特殊な試薬や強力な酸化剤などが必要であり、従来、汎用性に欠ける特異な反応と見なされてきた。

申請者は強塩基性条件下で芳香族ニトロ化合物と酸素、窒素、炭素などの求核種との反応の体系的な研究に取り組み、環上の水素原子を様々な求核種で直接置換することに成功した。この反応は特殊な試薬や強力な酸化剤を使用しなくても容易におきるので、酸化に対して弱いカルコゲン求核種などを含む幅広い求核種について、この種の反応が可能となりうることを明らかにした。



申請者は酸素求核種と芳香族ニトロ化合物の反応において、Scheme 1 に示すようなジアニオン種を経由する反応機構を提唱している。反応中間体としてのカルボジアニオン種は近年脂肪族化合物の化学において注目を集めており、多くの報告がなされているが、芳香族化合物においてはまだ報告例がほとんどなく、今後の展開が期待される分野である。

また、窒素求核種としてグアニジン及びその類縁体を用いて同様な水素原子の置換反応を検討しているが、この際にニトロ基のオルト位の水素原子が選択的に置換されるという特徴を活かして、この反応を新しい複素環化合物の合成へと展開している。

申請者は炭素求核種としてニトロネートアニオンと芳香族ニトロ化合物の反応についても検討し、これまで限られたニトロアレーンにしか適用できなかった本反応を、様々なニトロアレーンについて適用できることを明らかにした。この結果、ニトロネートアニオンがアシルアニオン等価体として求

核的にカルボニル基を芳香環へ導入する試薬として有効なことを示し、新規な合成法としての途を開いた。

以上に述べたように酸素、窒素、炭素に代表される各種の求核種を強塩基性条件下で芳香族ニトロ化合物と反応させ、芳香環上の水素原子をこれらの求核種で直接置換することにより、官能基の導入できることを明らかにしたことは評価されるものである。このタイプの反応は他の求核種についても実現が期待されており、より実用的な目的への応用に向けた今後の展開が待たれるところである。

よって申請者の研究は、博士（理学）の称号に値するものであることを認める。主論文及び参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した分野について試問した結果、合格と認めた。