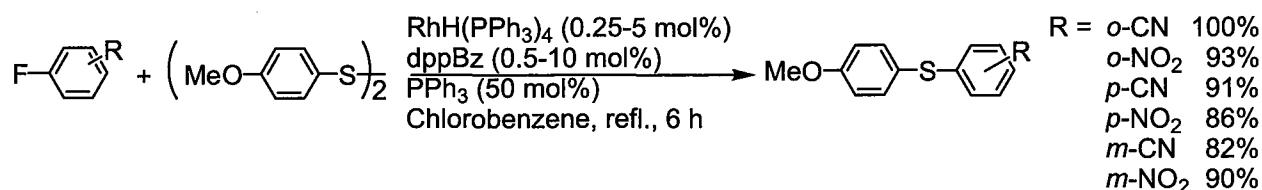


論文内容要旨

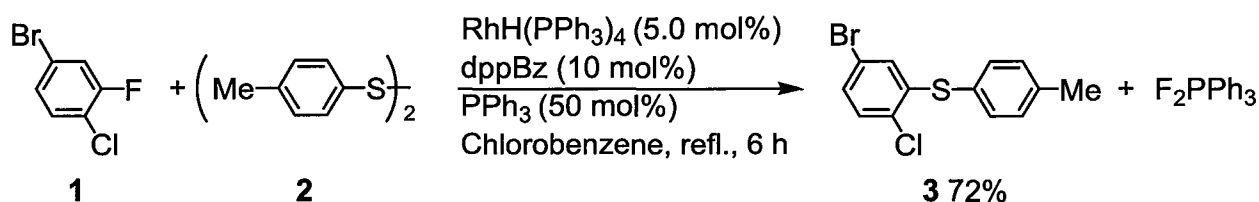
1. 芳香族 C-S 結合生成反応

遷移金属触媒を用いると、芳香族ヨウ化物と臭化物は容易に活性化されて、置換反応を起こすことが知られているが、芳香族フッ化物を用いた例は少ない。これは芳香族 C-F 結合が、他の炭素ハロゲン結合に比べて強い結合エネルギーをもつためと考えられている。当研究室では有機リン・イオウ化合物の合成法の開発を行っている。¹⁾ その中で、ロジウム触媒を用いて芳香族フッ化物とジスルフィドから芳香族スルフィドを高収率で合成する反応を見出した。これは、ロジウム触媒による C-F 結合活性化を介した、効率的なスルフィド化合物合成反応である。私はこの反応を詳細に検討して、反応性と配向性に関する新たな知見を得た。

モノフルオロ置換ベンゼンを検討した結果、反応が起こるためには芳香環上に電子求引性基が必要であった。パラ位とオルト位に電子求引性基を有するフルオロベンゼンで収率よく反応が進行した。また、メタシアノとメタニトロ体を用いても対応するスルフィドを与えた。このことは本反応の反応機構が反応系中でロジウムチオラートなどの求核剤が発生することによる芳香族求核置換反応とは異なる機構を経ることを示す。

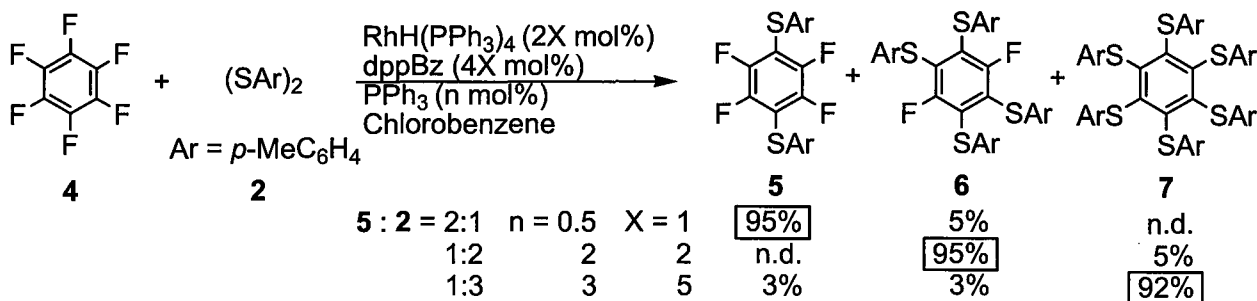


ハロゲンの反応性を比較するために、4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロベンゼン **1** と *p*-トリルジスルフィド **2** を作用させると、フッ素原子のみが置換された化合物 **3** が得られた。従って、臭素原子や塩素原子よりフッ素原子の反応性が高いことがわかった。なお、これらの反応ではトリフェニルホスフィンがフッ素原子の捕捉剤としてはたらく、ジフルオロホスホランが生成し、ジスルフィドが再生される。

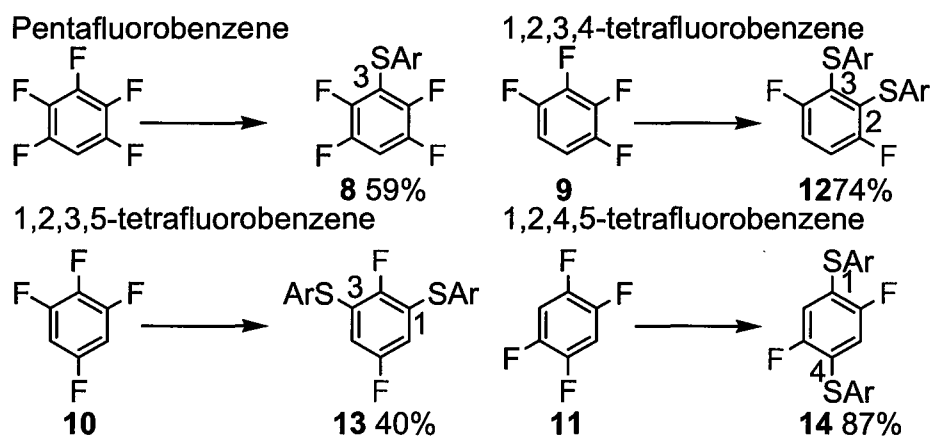


ポリフルオロベンゼンの反応で位置選択性が認められた。ヘキサフルオロベンゼン **4** (2.0 eq.) と *p*-トリルジスルフィド **2** を作用させると、1,4-置換体 **5** が主として生成した。モル比を変えて反応を行うと四置換体 **6** あるいは六置換体 **7** が主生成物として得られた。しかし、いずれの場合にも一、三、五置換体

は得られない。これは、二、四あるいは六置換反応が速いことを示している。本反応はフッ素原子が互いにパラ位に残存するように進行する。



この傾向は他のポリフルオロベンゼンでも確認された。ペンタフルオロベンゼンを用いると一置換化合物 **8**，テトラフルオロベンゼン **9,10,11** を用いるとそれぞれ二置換化合物 **12,13,14** が主生成物として得られた。以上から，本反応はフッ素原子が互いにパラ位に残存するように進行し，これを 1,4-ジフルオロベンゼン則と呼ぶことにした。これは，ロジウム錯体が芳香環上の π 電子の偏りを認識し，生成物の極性が小さくなるフッ素原子で反応が進行すると説明できる。²⁾

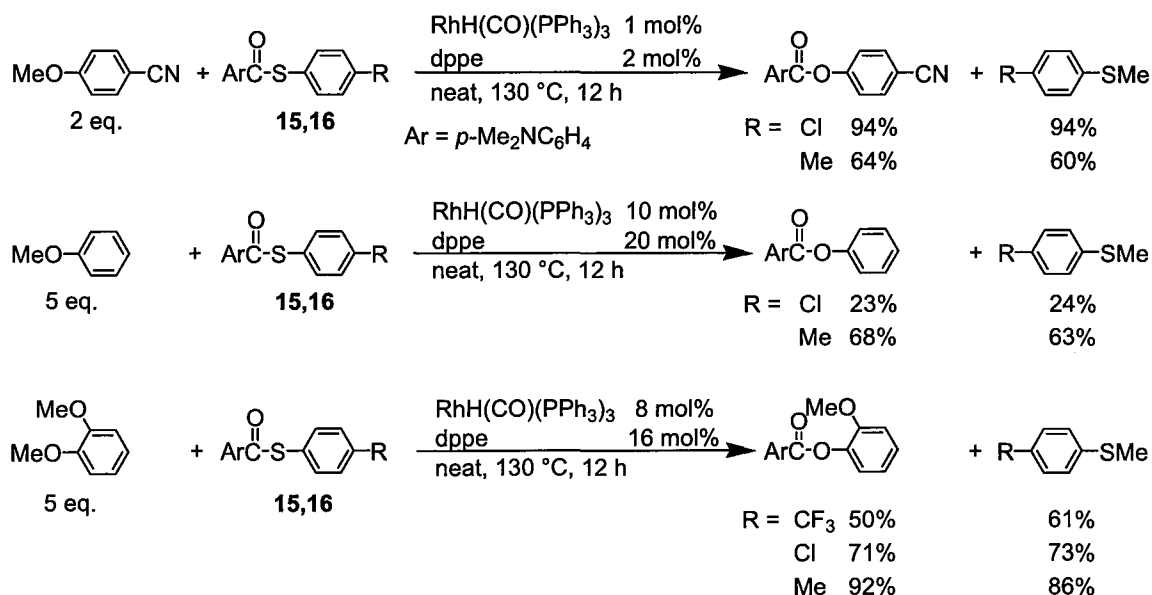


2. 芳香族メチルエーテル切断反応

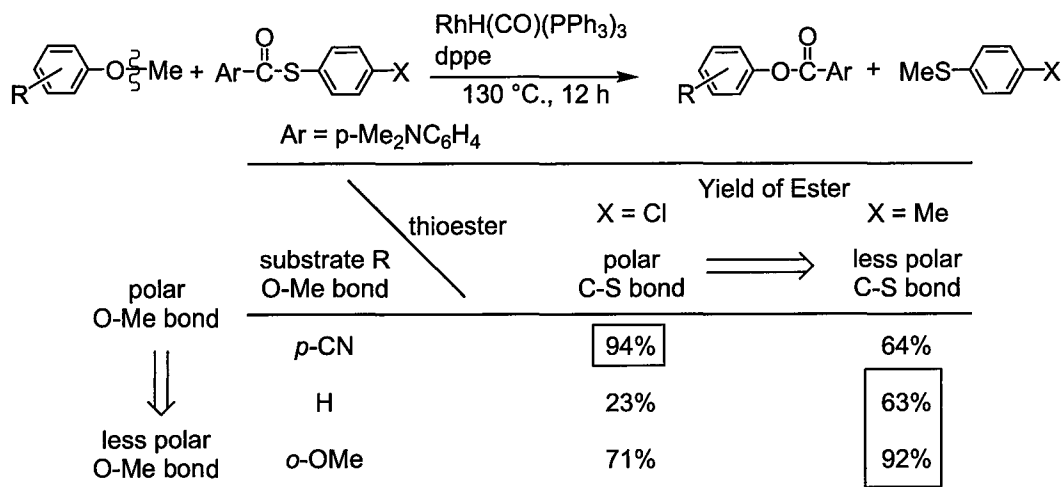
芳香族メチルエーテルの O-Me 結合切断反応はフェノールの保護を目的として強いルイス酸や高求核性金属塩基を用いて行われている。一方で，芳香族メチルエーテル結合の活性化は容易ではないため，遷移金属錯体を用いて芳香族 O-Me 結合を活性化する例はごく限られる。特に遷移金属錯体を用いて触媒的に切断した例はない。今回，私はロジウム触媒存在下，芳香族メチルエーテルと芳香族チオエステルを用いると，ロジウム錯体によって芳香族メチルエーテル O-Me 結合が触媒的に切断され，芳香族エステルと芳香族チオアニソールが生成することを見出した。

チオエステルの反応性を調べた結果，電子求引性基を有する芳香族メチルエーテルは *p*-クロロフェニルチオエステル **15** と収率よく反応した。電子供与性基を有するメチルエーテルは *p*-メチルフェニルチ

オエステル **16** と収率よく反応する。

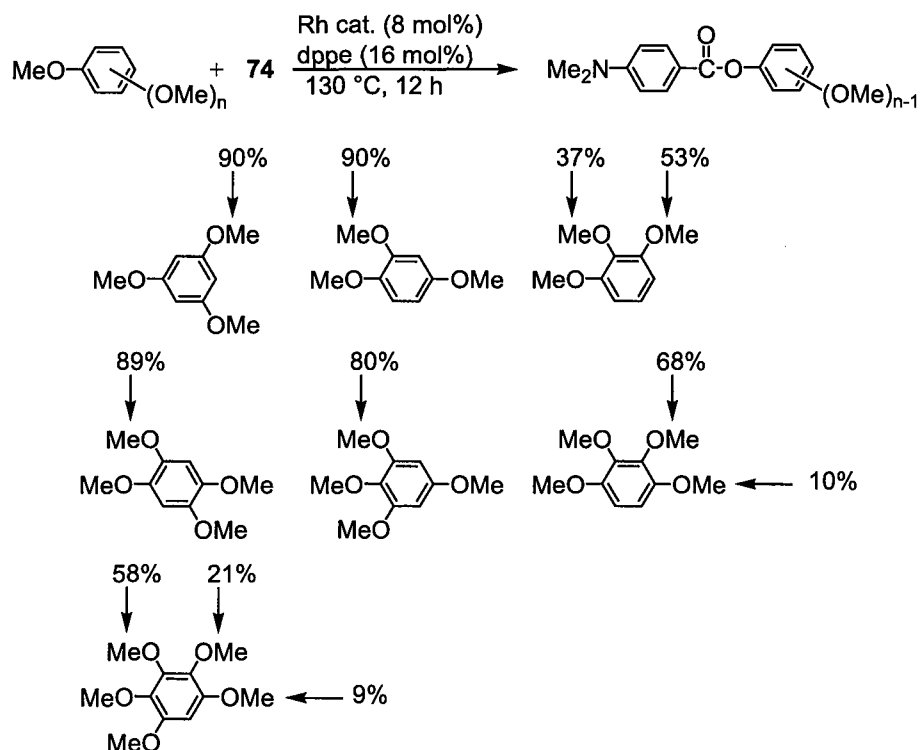


以上の結果から、芳香族メチルエーテル $\text{CH}_3\text{-O}$ 結合とチオエステル C-S 結合の極性に相関があると考えた。即ち、電子求引性基を有する極性の高いメチルエーテルは、アロイル基に電子供与性基、芳香族チオ基に電子求引性基を有する極性の高いチオエステルと反応しやすい。電子供与性基を有する極性の低い芳香族メチルエーテルは、アロイル基に電子供与性基、芳香族チオ基に電子供与性基を有する極性の低いチオエステルと反応しやすい。基質についてみると、ロジウム触媒は、極性の近い化合物同士の反応を促進すると考えられる。



ポリメトキシベンゼンもロジウム触媒存在下、高収率でチオエステル **16** と反応して一置換体を与えた。1,4-位にジメトキシベンゼン構造が残存するように進行した。即ち、いずれの場合も極性が小さい化合物を生成する位置で選択的に反応した。この結果は、ポリフルオロベンゼンを用いた反応と同様で

ある。以上より、ロジウム触媒が芳香環上の π 電子の偏りを認識し、より極性の低い化合物を生成する方向に反応を促進していると考えている。³⁾



参考文献

- 1) Arisawa, M.; Yamaguchi, M., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **65**, 1213, **2007**.
- 2) Arisawa, M.; Suzuki, T.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12214, **2008**.
- 3) Arisawa, M.; Nihei, Y.; Suzuki, T.; Yamaguchi, M., *Org. Lett.*, **14**, 855, **2012**.

審査結果の要旨

芳香族化合物は合成医薬品あるいは機能性材料のための重要な物質であり、効率的な合成および変換法の開発が求められる。当研究室では有機イオウ化合物に着目して、芳香族化合物の合成・変換を遷移金属触媒を用いて効率的に行う研究を行っている。本論文の研究はこの一環として、1) 芳香族フッ化物化合物のチオ化反応、2) 芳香族メチルエーテルの切断反応について新しい知見を述べたものである。

ロジウム触媒存在下で芳香族フッ化物と有機ジスルフィドを反応させて、C-F結合とS-S結合が切断再配列して芳香族スルフィドを与える反応を検討した。一般に芳香族フッ素化合物を遷移金属触媒的に置換することは難しいとされていたので、この反応はユニークである。本研究ではとくにポリフルオロベンゼン誘導体にこの反応を適用した結果が述べられている。ヘキサフルオロベンゼンにジスルフィドを反応させるとまず1,4-二置換化合物が得られた。さらに反応させると、1,2,5,6-四置換体を与え、つぎに六置換体を生じた。一、三および五置換体は全く検出されない。見方を変えると、1,4-位にフッ素原子が残存する傾向があるとみることができる。この現象の一般性を調べる目的でさまざまなポリフルオロベンゼンを反応させたところ、いずれの場合も1,4-フッ素体を与えた。このようなポリフルオロベンゼンの置換反応における位置選択性はこれまで全く知られておらず、新しい現象である

次に、芳香族メチルエーテルO-CH₃結合の切断反応を検討した。メチルエーテルはフェノールの保護基に用いられているが、この除去には強いルイス酸あるいは強い求核剤を高極性溶媒中で作用させることが一般的である。本研究でロジウム触媒を用いると、強酸塩基を用いることなく切断できることを見出した。チオエステルと芳香族メチルエーテルを作用させると、芳香族エステルとメチルスルフィドを収率よく与えた。この反応は芳香族メチルエーテルO-CH₃結合とチオエステルC-S結合の切断再配列反応である。ここで、芳香族メチルエーテルの置換基によって、用いるチオエステルをかえることが重要であることを示した。さらに、ポリフェノールのメチルエーテル誘導体の反応では、1,4-位にメトキシ基が残存する傾向を見出した。このような位置選択性は従来知られていなかった。また、ポリフルオロベンゼンの反応とポリメトキシベンゼンの反応で、位置選択性に共通点があることを示した。

本論文は、ロジウム触媒を利用して芳香族化合物を合成・変換する新規で効率的な反応を開発したものである。従来容易でないと考えられていた物質変換に成功しており、その内容は博士(薬学)の学位論文として価値があるものと判断される。以上、合格と認める。