



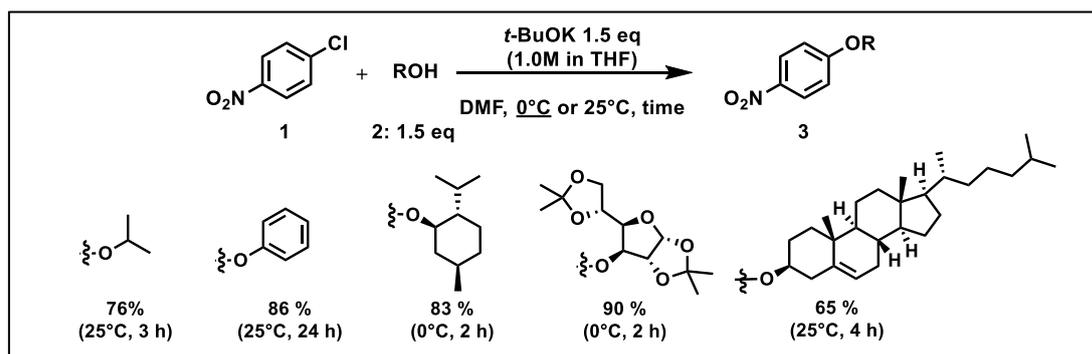
極めて温和な条件下で進行する芳香環上での
求核的ハロゲン置換反応の開発
**Aryl Ether Syntheses via Aromatic Substitution Proceeding under
Mild Conditions**

津崎まりな、安藤眞、石塚忠男（熊本大院薬）

医薬品や有用化学物質の構造中に含まれることの多い芳香族エーテルの合成は、有機合成化学研究において重要な課題の1つであり、近年では、Pd触媒を用いる Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応が広く用いられている。金属触媒が、一般に高価でその毒性もしばしば問題となるのに対して、芳香族求核置換(S_NAr)反応は、その金属触媒を用いることなく芳香族エーテルを得る手法として古くから知られている。しかし、本反応は一般的に強塩基存在下、高温・長時間の厳しい条件が必要であり、基質の適用範囲が限定的であるという合成化学的問題点を持っている。

本研究では、より温和な条件で進行する汎用性の高い芳香族置換反応の開発を目指し、塩化アリールを基質として用いたエーテル化を種々検討した。その結果、溶媒として DMF を用い、アルコールと反応基質の混合溶液中に *tert*-BuOK の THF 溶液を滴下するという反応条件において、高収率で対応する芳香族エーテル類が、0°C から室温という極めて温和な条件で得られることが明らかになった。例えば、*p*-塩化ニトロベンゼン **1** と、1 級アルコールとして EtOH (97%)、2 級アルコールである IPA (76%)、フェノール (86%)、立体的に嵩高い *l*-メントール (83%) やコレステロール (65%) を用いて反応を行うと、既存の反応条件よりもかなり低い温度、短時間で反応が進行し、エーテル **3** が得られる。本反応は、事前に調製したアルコキシドを用いる必要がなく、アルコールを直接エーテル合成に使用できることも有用であるといえる。

反応機構解明のためにさまざまな対照実験を試みたところ、1 電子供与体前駆体を系中に添加すると収率が向上し、ラジカル捕捉剤の TEMPO の添加や酸素雰囲気下でも反応に影響を及ぼさないという結果が得られた。これらの結果は、1 電子移動を介するものの、フリーラジカルは関与しない特徴的な機構で反応が進行していることを示唆するものと考えている。



<参考文献>

1) Ando, S.; Tsuzaki, M.; Ishizuka, T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11181–11189

発表者紹介

氏名 津崎まりな (つざきまりな)

所属 熊本大学薬学教育部

創薬・生命薬科学専攻

学年 博士前期課程 2 年

研究室 創薬基盤分子設計学分野

