



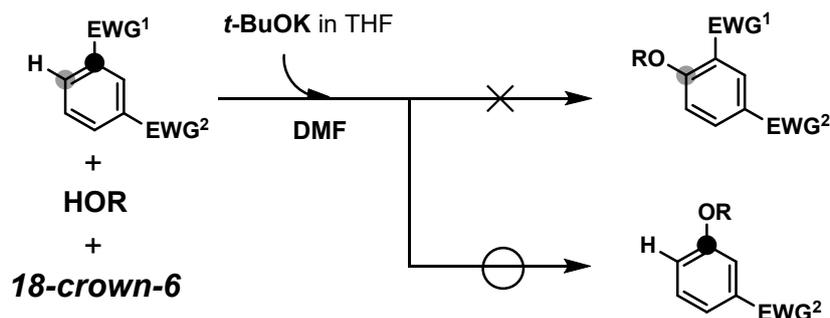
芳香族置換反応を用いた
1,3-二置換ベンゼン類のエーテル化反応
**Etherification via Aromatic Substitution on 1,3-Disubstituted
Benzene Derivatives**

○津崎まりな、安藤眞、石塚忠男（熊大院薬）

医薬品などの有用化学物質の構造中に広く含まれる芳香族エーテル構造の構築法開発は、有機合成化学上重要な課題の1つである。近年では、遷移金属触媒を用いたカップリング反応が汎用されるが、遷移金属は一般に高価な上毒性が問題となり、その残留量の管理などに注意を要する。それに対し、金属触媒を用いない芳香族求核置換(S_NAr)反応は、芳香族エーテルを得る手法として古くから用いられているが、多くの場合高温・長時間の反応が必要であり、反応点のオルト位やパラ位に強い電子求引性基を備えた電子欠乏性芳香環のみに適用可能であるなど、利用可能な場面が限定的であることが最大の課題であった。

すでに我々は、芳香族ハロゲン化物とアルコールを DMF に溶解し、そこに *t*-BuOK の THF 溶液を滴下すると、0 °C あるいは室温という極めて温和な条件で芳香族置換反応が進行し、芳香族エーテル類が得られることを見出し、¹ 反応活性の劣るニトロ基、シアノ基をパラ位あるいはオルト位に持つ塩化アリアルにおいても効率よくエーテル化を実現している。今回、本反応を通常 S_NAr 反応には適用が困難な 1,3-二置換ベンゼン類に適用するために反応条件の再検討を行い、18-crown-6 ether を芳香族ハロゲン化物とアルコールの DMF 溶液に添加することで、電子求引性置換基のイプソ位での選択的エーテル化反応を実現したので報告する。²

1,3-二置換ベンゼン誘導体において最も求電子性が高い炭素は、電子求引基が結合している炭素でなく、そのオルト位の炭素であるため、多くの場合反応が複雑化するが、今回見出した条件を用いると、良好な収率でイプソ位エーテル化反応が進行する。特に電子求引性の比較的弱い Br や Cl といったハロゲン種が活性化基としてメタ位に存在するフッ化ベンゼンでもエーテル化が進行することは、さらなるカップリング反応の基質の合成につながり特筆に値する。この 2 つの反応条件を使い分けることで、幅広い芳香族化合物と様々なアルコールとの反応によって、簡便に芳香族エーテル類を得ることが可能になった。



<参考文献>

- 1) Ando, S*.; Tsuzaki, M.; Ishizuka, T*. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11181–11189
- 2) Tsuzaki, M.; Ando, S*.; Ishizuka, T*. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1357–1365

発表者紹介

氏名 津崎 まりな (つざき まりな)
所属 熊本大学 大学院薬学教育部
学年 博士後期課程1年
研究室 創薬基盤分子設計学

