

無極性溶媒におけるハロゲン化第三級アルキルを用いた 新規 Williamson 合成法

(1994年10月31日受理)

政田浩光*・三口史雄・土井靖夫・林 彰

1 緒 言

ハロゲン化アルキルとナトリウムアルコキシドまたはナトリウムアリールオキシドをアルコール溶媒中で反応させ、置換生成物としてエーテルを得る方法は Williamson 合成法としてよく用いられている。またこの反応の基質としてハロゲン化第三級アルキルを用いると、目的のエーテルは得られず、脱離反応によるオレフィンがほとんど定量的に得られることもよく知られている^{1)~3)}。

従って、例えば *t*-ブチルフェニルエーテルはフェニルマグネシウムブロミドと *t*-ブチル過安息香酸⁴⁾、プロモベンゼンとカリウム *t*-ブトキシド⁵⁾、ヨードベンゼンと銅 *t*-ブトキシド⁶⁾、及びフェノールと 2-メチルプロペン⁷⁾ から合成され、いずれもハロゲン化第三級アルキルを用いない方法が採用されている。

本研究では無極性溶媒(ヘキサン及びヘプタン)を用いて不均一系でハロゲン化第三級アルキルと金属フェノキシド及びアルコキシドとの反応を行うと、求核置換生成物として対応する第三級エーテルがかなりの収率で得られることを見いだした。

2 実 験

アルカリ金属フェノキシド及びアルコキシド 40 mmol またはアルカリ土類金属フェノキシド及びアルコキシド 20 mmol の粉末に、ハロゲン化第三級アルキル 20 mmol 及び炭化水素溶媒 20~40 cm³ を加えて懸濁させ、窒素雰囲気下でかきまぜた。反応混合物はヘキサンで抽出し、水及びエチレングリコールで洗浄し、分留して目的生成物の第三級エーテルを単離した。この第三級エーテルは IR, ¹H-NMR 及び質量分析により同定した。また、この反応を内部標準を用いてガスクロマトグラフにより分析し、生成物として得られた第三級エーテル(S_N)とオレフィン及びフェノールまたはアルコール(E)を定量した。GLPCは島津 GC-8A 型装置に 5%Silicone OV-17及び 2%Silicone GE-SE-30の充填カラム(カラム内径 3 mm, 長さ 3 m)を接続し、キャリアーガス(He)の流速 40~100 cm³/min, カラム温度 40~130 °C で分析した。IR スペクトルは日本分光 FT-IR-3 型, ¹H-NMR は日本電子 JEOL-PS-100型装置, 質量分析は二重収束 GC 質量分析計及び日立 M-80型装置を用いて測定した。

3 結果及び考察

表 1 及び図式 1 には金属フェノキシドとハロゲン化 *t*-アルキルとを無極性溶媒の中で反応させた結果を示した。

2 倍モル量のリチウムフェノキシドと臭化 *t*-ブチルとをヘキサン中で 60 °C において数時間かきまぜると、ガスクロマトグラフ分析により 45% の *t*-ブチルフェニルエーテル(S_N) と 55% の 2-メチルプロペン及びフェノール(E) が生成することがわかった。なお、反応混合物を常法によって処理すると、1.292 g (43%) の第三級エーテルが単離され、下記のように同定された(Run 1)。

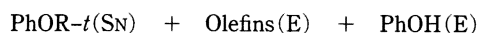
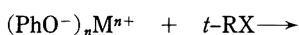
Table 1 Reaction of metal phenoxides with *t*-alkyl halides in nonpolar solvents^{a)}

Run	Nucleophile	Substrate <i>t</i> -RX	Temp	Time	Yield of products ^{b)}	
			°C	h	S _N /%	E/%
1	PhO ⁻ Li ⁺	<i>t</i> -BuBr	60	4	43 (45)	(55)
2	PhOH	<i>t</i> -BuBr	60	4	0 (0)	(0)
3	PhOH	<i>t</i> -BuI	60	2	0 (0)	(0)
4	PhO ⁻ Li ⁺	<i>t</i> -BuI	60	2	52 (55)	(45)
5	PhO ⁻ Na ⁺	<i>t</i> -BuBr	60	2	45 (49)	(51)
6	PhO ⁻ Na ⁺	<i>t</i> -BuI	60	1.5	52 (59)	(41)
7 ^{c)}	(PhO ⁻) ₂ Mg ²⁺	<i>t</i> -BuBr	70	4	55 (60)	(40)
8	(PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺	<i>t</i> -BuBr	60	8	49 (56)	(44)
9	(PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺	<i>t</i> -BuI	60	6	53 (57)	(43)
10	(PhO ⁻) ₂ Sr ²⁺	<i>t</i> -BuBr	60	5	50 (54)	(46)
11	(PhO ⁻) ₂ Ba ²⁺	<i>t</i> -BuBr	60	3	50 (56)	(44)
12	(PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺	<i>t</i> -C ₅ H ₁₁ Br	60	2	22 (29)	(71)
13	(PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺	<i>t</i> -C ₅ H ₁₁ I	60	1.5	29 (35)	(65)

a) PhOH (phenol) or PhO⁻M⁺ (alkali metal phenoxide) 40 mmol or (PhO⁻)₂M²⁺ (alkaline earth metal phenoxide) 20 mmol, *t*-RX (*t*-alkyl halide) 20 mmol, and hexane 20 cm³ used unless otherwise noted.

b) Isolated yields of *t*-alkyl phenyl ether (S_N) based on *t*-RX. Figures in parentheses show the glpc yields of *t*-ROPh (S_N), and olefin or phenol (E).

c) Heptane 20 cm³ used.



Scheme 1.

t-ブチルフェニルエーテル: bp 193 °C;

IR (neat) 1390, 1366 (*t*-Bu), and 1235, 1161 (C-O-C) cm⁻¹;
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.32 (9H, s, *t*-Bu) and 6.9–7.3 (5H, m, aromatic);

MS (70 eV) *m/z* 150 (M⁺).

この際、リチウムフェノキシドの代わりに2倍モル量のフェノールを用いて、これに臭化*t*-ブチル又はヨウ化*t*-ブチルを加え、ヘキサン中、同じ条件下で加熱混合したが全く反応しなかった (Run 2, 3).

以上の結果は、ナトリウムフェノキシドと臭化*t*-ブチルをテトラヒドロフラン、アセトン及び*N,N*-ジメチルアセトアミドなどの極性溶媒の中で40–60 °Cにて反応させると、脱離生成物のみが得られる従来の結果と対照的である。

次に、この新条件による第三級エーテル合成の適用範囲を調べるために金属フェノキシド及びアルコキシドとハロゲン化物の種類を変えてその反応性を調べた。

ヨウ化*t*-ブチルとリチウムフェノキシドとの反応は臭化*t*-ブチルの場合に比べて速く進み、S_N生成物の比率が少し増大し遊離基の効果が見られた (Run 4).

ナトリウムフェノキシドの場合も同様な反応が起こるが、リチウムフェノキシドに比べて速く進み、S_Nの収率も向上し、求核試薬の対カチオンの作用が認められた (Run 5, 6).

次にアルカリ土類金属フェノキシド[(PhO⁻)₂M²⁺, M²⁺ = Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺] とハロゲン化*t*-ブチルとの反応を類似の条件下で試みた (Run 7–11). 金属錯体の塩基性に相関して反応時間は大きく変化したがる、そのS_Nの収率はアルカリ金属フェノキシドの場合よりもさらに増大する傾向が見られ、54–60%に達した。

ハロゲン化*t*-ペンチルとカルシウムフェノキシドとの反応はハロゲン化*t*-ブチルの場合に比べてS_Nの収率が著しく減少し、基質のアルキル基の立体障害が見られた (Run 12, 13).

表2及び図式2には金属アルコキシドとハロゲン化*t*-ブチルとをヘプタンの中で反応させた結果を示した。

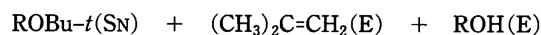
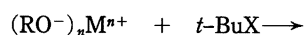
まず3種類のアルカリ金属ベンジルオキシドと臭化*t*-ブチルとを反応させると求核置換生成物(S_N)は全く得られず、脱離生成物(E)のみが検出され、金属フェノキシドの場合とは異なった結果が得られた (Run 14–16). しかしアルカリ土類金属錯体であるストロンチウム及びバリウムベンジルオキシドはハロゲン化*t*-ブチルと80–85 °Cで反応し、*t*-ブチルベンジルエーテル(S_N)が19–50%の収率で得られた (Run 17–20). 次にストロンチウム及びバリウム*t*-ブチルオキシドをハロゲン化*t*-ブチルと反応させたが、既述のフェノキシド及びベンジルオキシドの場合に比べて反応速度は小さく、S_N%は15–40%にまで減少した (Run 21–23). S_N/Eの選択性は概してストロンチウム錯体の方がバリウム錯体の場合より大きく、またヨウ化*t*-ブチルの方が臭化*t*-

Table 2 Reaction of metal alkoxides with *t*-butyl halides in heptane^{a)}

Run	Nucleophile (RO ⁻) _n M ⁿ⁺	Substrate <i>t</i> -BuX	Temp °C	Time h	Yield of products ^{b)}	
					S _N /%	E/%
14	PhCH ₂ O ⁻ Li ⁺	<i>t</i> -BuBr	80	10	0 (0)	(100)
15	PhCH ₂ O ⁻ Na ⁺	<i>t</i> -BuBr	80	8	0 (0)	(100)
16	PhCH ₂ O ⁻ K ⁺	<i>t</i> -BuBr	80	7	0 (0)	(100)
17	(PhCH ₂ O ⁻) ₂ Sr ²⁺	<i>t</i> -BuBr	85	14	21 (24)	(76)
18	(PhCH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺	<i>t</i> -BuBr	80	8	16 (19)	(81)
19	(PhCH ₂ O ⁻) ₂ Sr ²⁺	<i>t</i> -BuI	85	14	43 (50)	(50)
20	(PhCH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺	<i>t</i> -BuI	80	8	36 (40)	(60)
21	(<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺	<i>t</i> -BuBr	90	18	12 (15)	(85)
22	(<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺	<i>t</i> -BuI	90	18	31 (33)	(67)
23	(<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺	<i>t</i> -BuI	95	20	36 (42)	(58)

a) RO⁻M⁺ (alkali metal alkoxide) 40 mmol or (RO⁻)₂M²⁺ (alkaline earth metal alkoxide) 20 mmol, *t*-BuX (*t*-butyl halide) 20 mmol, and heptane 40 cm³ used.

b) Isolated yields of alkyl *t*-butyl ether (S_N) based on *t*-BuX. Figures in parentheses show the glpc yields of *t*-BuOR (S_N), and 2-methylpropene or alcohol (E).



Scheme 2.

チルの場合より大きい。

以上の結果から、炭化水素溶媒を用いるとハロゲン化第三級アルキルから置換生成物(S_N)である第三級エーテルがかなりの収率で得られることがわかった。一般にS_N/Eの選択率は求核試薬のアニオンとその対カチオン、基質のアルキル基とその遊離基及び溶媒の五つの因子によって決定される。通常溶媒の影響は大きい、本反応のように無極性溶媒の方が極性溶媒よりも求核置換を有利にする例は今までほとんど知られていない。本反応ではその不均一性に由来した特異な反応条件により置換反応が有利に進むと考えられる。それゆえ、従来の均一系でのエーテル合成とは異なる新規で有用な第三級エーテル合成法と言える。

- 1) J. March, "Advanced Organic Chemistry," 4th ed, John Wiley & Sons, New York (1992), p. 386.
- 2) R. T. Morrison, R. N. Boyd, "Organic Chemistry," 6th ed, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey (1992), pp. 241–242.
- 3) M. L. Dhar, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2065.
- 4) C. Frisell, S. O. Lawesson, *Org. Synth.*, 41, 91 (1961).
- 5) M. R. V. Sahyun, D. J. Cram, *Org. Synth.*, 45, 89 (1965).
- 6) G. M. Whitesides, J. S. Sadowski, J. Lilburn, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2829 (1974).
- 7) D. R. Stevens, *J. Org. Chem.*, 20, 1232 (1955).

—Letter—

A New Method for the Williamson Ether Synthesis Using
t-Alkyl Halides in Nonpolar Solvents

Hiromitsu MASADA*, Fumio MIKUCHI, Yasuo DOI, and Akira HAYASHI

*Department of Chemistry and Chemical Engineering, Faculty of Technology,
Kanazawa University; Kanazawa-shi 920 Japan*

It is a well-known result that the reactions of *t*-alkyl halides with alkali metal aryl oxides and alkoxides in protic solvents give olefins (E) almost exclusively. By contrast, we found a new method for the Williamson ether synthesis in the reactions of *t*-alkyl halides with alkali and alkaline earth metal phenoxides and alkoxides at 60–90 °C in nonpolar solvents (hexane and heptane). The yields of *t*-alkyl phenyl ethers and *t*-butyl alkyl ethers (SN) were moderate. The selectivity of SN/E was governed by solvent, metal cation (Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, and Ba²⁺), nucleophile, and substrate. The nonpolar solvents were much more effective for the SN reaction than polar solvents.

