

第三級アルキル基質を用いたエーテル類の 不均一系新規 Williamson 合成法

(1995年11月20日受理)

政田浩光*・土井靖夫・三口史雄・木越敬子

一般にハロゲン化第三級アルキルとアルカリ金属アルコキシド及びフェノキシドとを極性溶媒中で反応させると、ほとんどオレフィン(E)のみが得られる。しかし本研究では無極性溶媒中で第三級アルキル基質と金属アルコキシド及びアリールオキシドとの S_N 反応により第三級アルキルエーテルを合成する方法を見いだした。アルカリ金属フェノキシドは臭化及びヨウ化 t -ブチルとヘキサン中、60°Cで数時間反応させると t -ブチルフェニルエーテル(S_N)が41–59%の収率で得られた。同様にアルカリ土類金属フェノキシドも54–60%の収率でこのエーテルを与えた。次にハロゲン化 t -ブチルに比べて脱離しにくい立体障害の極めて大きなメタンスルホン酸1-アダマンチルは金属アルコキシドとオクタン中、100–110°Cで反応し対応する1-アダマンチルアルキルエーテルを高収率で与えた。これに対してヨウ化1-アダマンチルの反応性は著しく小さかった。一方アルカリ金属アルコキシドはハロゲン化 t -ブチルとヘプタン中で反応してほとんど2-メチルプロペン(E)のみを与えたがストロンチウム及びバリウムアルコキシドは80–95°Cで同様に反応させると、15–50%のアルキル t -ブチルエーテル(S_N)が得られた。従って S_N/E の選択性は溶媒、金属カチオン、求核試薬及び基質によって主に支配されていることを明らかにした。無極性溶媒の方が極性溶媒に比べてはるかにこの S_N 反応に有利に作用した。この系にクラウンエーテルを添加すると S_N/E の割合は著しく減少した。しかしラジカル捕捉剤を添加しても反応に変化は見られなかった。

1 緒 言

Williamson 合成法は最も優れたエーテル類の一般的合成法の一つであり、塩基性条件下においてアルコキシドまたはフェノキシドとハロゲン化アルキルとの置換反応をアルコール溶媒あるいは非プロトン性極性溶媒中で行わせるものである。しかしハロゲン化第三級アルキルを用いた場合には目的のエーテルはほとんど得られない^{1)–3)}。

ハロゲン化第三級アルキルは大過剰の極性の大きな第一級及び第二級アルコールによって加溶媒分解反応(S_N1)を起こすが、この系に2M以上のアルカリ金属アルコキシドを加えると脱離(E2)が極めて優勢になり、置換(S_N2)はほとんど起こらない⁴⁾。塩化 t -ブチルとアルカリ金属メトキシドの反応をメタノール–ジメチルスルホキシド(1/1.8)混合溶媒で行わせると、濃度0.05M以上のメトキシドの存在でE2反応が99–100%の選択率で優勢になり、ほとんど2-メチルプロペンのみが生成する⁵⁾。

無極性溶媒は極性溶媒に比べて反応物の溶解性が小さく、不均一系になりやすいことなどの理由から、求核置換反応において無極性溶媒は不适当と考えられ、従来ほとんど利用されなかった。

しかし最近著者らはハロゲン化第三級アルキルと金属アルコキシド及びフェノキシドとの反応において無極性溶媒を用いると、極性溶媒の場合とは対照的にかなりの収率で求核置換生成物であるエーテル類が得られることを初めて見いだした⁶⁾。本研究ではこの新規 Williamson 合成を広範囲にかつ詳細に検討し、その反応経路についても考察した。

2 実 験

2.1 試薬及び原料の調製

フェノール、 o -クレゾール、 p -クレゾール及び1-ナフトールはアルドリッチの特級品を活性無水硫酸カルシウムで乾燥、蒸留して用いた。2-メチルプロペンは東京化成工業の特級品をそのまま用いた。ベンジルアルコール、1-ヘプタノール、2-フェニルエタノール、メタノール、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ドデカン、 N,N -ジメチルアセトアミド(DMA)、 N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、シクロロメタン、トリエチルアミン及び塩化メタンスルホニルはナカライテスクの特級品を水素化カルシウムで乾燥、蒸留した。1-アダマンタノールは和光純薬の特級品を乾燥させて用いた。ナトリウム、カリウム、マグネシウム、ストロンチウム及びバリウムはナカライテスクの特級品を、リチウムは関東化学の特級品をそれぞれ

れ表面の酸化皮膜を取り除いて用いた。カルシウムは三津和化学薬品の特級品(純度 99.9%) をそのまま用いた。1-プロパノール、2-プロパノール、*t*-ブチルアルコール及び*t*-ペンチルアルコールはナカライテスクの特級品をナトリウムで乾燥、蒸留した。

臭化*t*-ブチル及び臭化*t*-ペンチルは対応するアルコールに2倍モルの臭化水素酸(48%) と1.5倍モルの臭化リチウム・一水和物を加え0°C, 2時間反応させて得た。ヨウ化*t*-ブチル及びヨウ化1-アダマンチルも同様に対応するアルコールに2倍モルのヨウ化水素酸(55%) と1.5倍モルのヨウ化リチウム・二水和物を加え0-30°Cで反応させて得た⁷⁾。メタンスルホン酸1-アダマンチルは1-アダマンタノールに1.5倍モルのトリエチルアミンと1.1倍モルの塩化メタンスルホニルをジクロロメタン中で加えて0°C, 1時間反応させて得た⁸⁾。金属アルコキシドは金属と10倍モルのアルコールを加熱し、減圧下で過剰のアルコールを留去して得た。金属アリーールオキシドは金属アルコキシドと過剰のフェノール類との置換反応により得た。

2.2 実験方法

容量 50 cm³ の三口フラスコに還流冷却器とゴム製ダブルキャップを取り付け、ガスビュレットに連結して系内を窒素雰囲気にした。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 の粉末に第三級アルキル化物 20 mmol 及び溶媒 20-40 cm³ を加えて所定温度でかきまぜた。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。一方この反応を適当な内部標準を用いて行い、ガスクロマトグラフィーにより分析し、生成物を定量した。

2.3 分析

ガスクロマトグラフィーは島津 GC-8A 型装置に 5% Silicone OV-17及び 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 50-130°Cで行った。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 質量分析及び日立 M-80 型装置を用いて測定した。

3 結果と考察

3.1 ハロゲン化第三級アルキルと金属アリーールオキシドとの反応

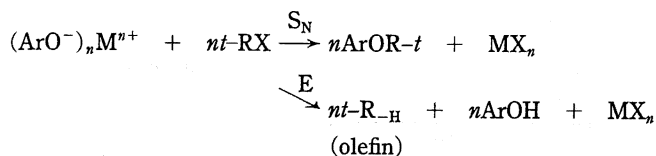
従来 *t*-ブチルフェニルエーテルはフェニルマグネシウムプロミドと過安息香酸 *t*-ブチル⁹⁾, プロモベンゼンとカリウム *t*-ブトキシド¹⁰⁾, ヨードベンゼンと銅(I) *t*-ブトキシド¹¹⁾及び酸性条件下でフェノール類と 2-メチルプロペン¹²⁾から合成され、いずれもハロゲン化第三級アルキルを基質に用いない方法が採用されてきた。

Table 1 Reaction of metal aryl oxides with *t*-alkyl halides^{a)}

| Run | Nucleophile | Substrate <i>t</i> -RX | Solvent | Temp | Time | Yield of products ^{b)} | |
|-----|--|---|----------------|------|------|---------------------------------|-------|
| | | | | °C | h | S _N /% | E/% |
| 1 | PhO ⁻ Li ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 4 | 43(45) | (55) |
| 2 | PhO ⁻ Li ⁺ | <i>t</i> -BuI | Hexane | 60 | 2 | 52(55) | (45) |
| 3 | PhOH | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 4 | 0(0) | (0) |
| 4 | PhOH | <i>t</i> -BuI | Hexane | 60 | 2 | 0(0) | (0) |
| 5 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 2 | 45(49) | (51) |
| 6 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuI | Hexane | 60 | 1.5 | 52(59) | (41) |
| 7 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Cyclohexane | 60 | 1.5 | 43(45) | (55) |
| 8 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Toluene | 60 | 1.5 | 41(42) | (58) |
| 9 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | THF | 60 | 3.5 | 0(0) | (100) |
| 10 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | <i>t</i> -BuOH | 60 | 2 | 0(0) | (100) |
| 11 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Acetone | 40 | 5 | 0(0) | (100) |
| 12 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | DMA | 40 | 2.5 | 0(0) | (100) |
| 13 | PhO ⁻ K ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 1.5 | 40(41) | (59) |
| 14 | (PhO ⁻) ₂ Mg ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 70 | 4 | 55(60) | (40) |
| 15 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 8 | 49(56) | (44) |
| 16 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuI | Hexane | 60 | 6 | 53(57) | (43) |
| 17 | (PhO ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 5 | 50(54) | (46) |
| 18 | (PhO ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Hexane | 60 | 3 | 50(56) | (44) |
| 19 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -C ₅ H ₁₁ Br | Hexane | 60 | 2 | 22(29) | (71) |
| 20 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -C ₅ H ₁₁ I | Hexane | 60 | 1.5 | 29(35) | (65) |
| 21 | <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ O ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 70 | 5 | 16(19) | (81) |
| 22 | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ O ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 70 | 3 | 35(39) | (61) |
| 23 | (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ O ⁻) ₂ Mg ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 80 | 6 | 45(49) | (51) |
| 24 | (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ O ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 70 | 10 | 42(45) | (55) |
| 25 | 1-C ₁₀ H ₇ O ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Heptane | 80 | 2 | 13(15) | (85) |

a) PhOH(phenol) or ArO⁻M⁺ (alkali metal aryl oxide) 40 mmol or (ArO⁻)₂M²⁺ (alkaline earth metal aryl oxide) 20 mmol, *t*-RX (*t*-alkyl halide) 20 mmol, and solvent 20 cm³ were used.

b) Isolated yields of *t*-alkyl aryl ether (S_N, *t*-ROAr) based on *t*-RX. Figures in parentheses show the GLPC yields of *t*-ROAr (S_N), and olefin or phenols (E).



$\text{M}^{n+} = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+ (n=1); \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+} (n=2)$

$\text{ArO}^- = \text{PhO}^-, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{O}^-, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{O}^-, 1\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{O}^-$

$t\text{-RX} = t\text{-BuBr}, t\text{-BuI}, t\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{Br}, t\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{I}$

Scheme 1

これに対して, 金属アリールオキシドとハロゲン化第三級アルキルとを無極性溶媒中で反応させると, アリール *t*-アルキルエーテルが好収率で合成できることがわかった. この結果を表1及び図式1に要約した.

まず, 臭化 *t*-ブチル (20 mmol) と2倍モル量のリチウムフェノキシドとヘキサン 20 cm³ の中で 60 °C において4時間かきまぜると反応は完結し, ガスクロマトグラフィーで分析すると置換 (S_N) による生成物の *t*-ブチルフェニルエーテル 45% と脱離 (E) による生成物の 2-メチルプロペン及びフェノール 55% が生成することがわかった. さらに反応混合物を常法によって後処理すると 1.292 g (43%) の *t*-ブチルフェニルエーテルが単離され, 同定された (Run 1). またヨウ化 *t*-ブチルとリチウムフェノキシドとを同じように 60 °C で2時間反応させると, 55% の置換生成物 (S_N) 及び 45% の脱離生成物 (E) が得られた (Run 2).

次に対照実験としてフェノールとハロゲン化 *t*-ブチルをヘキサン中で加熱混合したが, 全く反応しなかった (Run 3, 4). 従ってこの反応条件下ではフェノールは求核試薬として作用しないことが明らかになった. 次にナトリウムフェノキシドを求核試薬に用いてハロゲン化 *t*-ブチルと同様に反応させると, リチウムフェノキシドの場合に比べて反応速度は増大したが, ほぼ同じような結果が得られた (Run 5, 6). またこの反応においてヘキサンのほかに6種類の代表的な溶媒を用いて 40–60 °C で実験を行った (Run 7–12). ヘキサン ($\epsilon=1.9$) と同じように極性の小さいシクロヘキサン ($\epsilon=2.0$) 及びトルエン ($\epsilon=2.4$) を溶媒に用いた反応の場合にはヘキサン溶媒の場合に似た結果が得られた (Run 7, 8). しかし比較的極性の大きなテトラヒドロフラン ($\epsilon=7.6$), *t*-ブチルアルコール ($\epsilon=10.9$) 及びアセトン ($\epsilon=20.7$) を溶媒に用いると置換生成物である *t*-ブチルフェニルエーテル (S_N) は全く得られずに脱離生成物の 2-メチルプロペン及びフェノール (E) のみが得られた (Run 9–11). さらに極性の大きな *N,N*-ジメチルアセトアミド ($\epsilon=38.9$) 溶媒の場合にも脱離生成物のみが得られた (Run 12). 従来 *N,N*-ジメチルアセトアミドのような非プロトン性極性溶媒は金属イオンを溶媒和し, 求核試薬を完全にイオンに解離させて求核置換反応を促進させる溶媒としてよく知られてきたが, 臭化 *t*-ブチルの反応の場合には全く逆の結果であった. これに対して一般にヘキサンのような無極性溶媒は求核試薬である金属フェノキシドをほとんど解離させない上に基質の分極も促進されないので置換反応に極めて不利であると考えられてきた. 従って不均一反応になり反応速度も極性溶媒の場合に比べて小さい. しかし予想外に置換生成物がかなりの収率で得られることが初めて明らかにされた. 塩基性の強いカリウムフェノキシドをヘキサン中で臭化 *t*-ブチルと反応させると, リチウム及び

ナトリウムフェノキシドの場合に比べて求核置換生成物の収率はやや減少した (Run 13). さらにこの他のアルカリ土類金属フェノキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとの反応を同様な条件で行った. 金属フェノキシドの塩基性に相関してその反応時間は大きく変動したが, 目的の求核置換生成物 (S_N) の収率はアルカリ金属フェノキシドの反応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 (Run 14–18). この結果はアルカリ土類金属フェノキシドはアルカリ金属フェノキシドに比べて塩基性と求核性が小さいので, 基質のハロゲン化 *t*-ブチルへの攻撃が穏やかに進行して脱離 (E) が抑制されたことを示唆している.

次に臭化 *t*-ブチルよりも立体障害の大きな臭化 *t*-ペンチルを基質に用いてカルシウムフェノキシドとの反応を行い, 対応する置換生成物として *t*-ペンチルフェニルエーテルを単離収率 22% で得た. またヨウ化 *t*-ペンチルとの反応の場合にはその収率は 29% で, 基質の立体障害により置換生成物がかなり減少した (Run 19, 20).

次に求核試薬のかさ高さがこの反応に及ぼす影響を調べた. フェノールの金属塩の代わりに *o*-クレゾール, *p*-クレゾール及び 1-ナフトールの金属塩と臭化 *t*-ブチルとの反応をヘプタン溶媒中, 70–80 °C で行わせた (Run 21–25). *o*-クレゾールの金属塩の方が *p*-クレゾールの金属塩よりも反応が遅く S_N 生成物の収率も減少した (Run 21, 22). 同じような立体効果が 1-ナフトールの金属塩の場合にはもっと顕著にあらわれ, S_N% は 13% にすぎなかった (Run 25). 従って求核試薬がかさ高くなるにつれ求核置換生成物の割合が少なくなる傾向が見られた.

3.2 1-アダマンチル基質と金属アルコキシドの反応

ハロゲン化第三級アルキルよりもかさ高く反応性が小さいと考えられるメタンスルホン酸 1-アダマンチル及びヨウ化 1-アダマンチルを基質に用いて2倍モル量の金属アルコキシドとの反応をオクタン溶媒, 窒素雰囲気下で行った. この結果を表2及び図式2に示した.

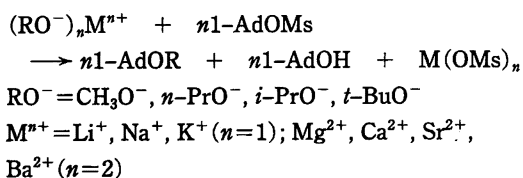
初めに対照実験として, メタノール 20 mmol と 1-アダマンタノールあるいはメタンスルホン酸 1-アダマンチル 10 mmol をオクタン 20 cm³ 中, 100 °C で10時間加熱しながらかきまぜたが, 置換生成物である 1-アダマンチルメチルエーテルは全く得られなかった (Run 26, 27). またナトリウムメトキシドと 1-アダマンタノールとの反応を同じ条件下で試みたが置換生成物は得られなかった (Run 28). これに対してリチウムメトキシド 20 mmol とメタンスルホン酸 1-アダマンチル 10 mmol とを 100 °C でかきまぜると2時間で反応は終了し, 目的の置換生成物 (1-AdOR) が単離収率 89% (GLPC による収率 92%) で得られ, 副生成物として 1-アダマンタノール (1-AdOH) が 8% (GLPC) 得られた (Run 29). リチウムメトキシドの代わりにナトリウムメトキシド及びカリウムメトキシドを用いて同じ実験を行うと, 反応速度が増大したが, 置換生成物の収率はやや減少し, 72–82% であった (Run 30–32). 次にアルカリ土類金属メトキシド 10 mmol とメタンスルホン酸 1-アダマンチル 10 mmol とをオクタン 20 cm³ の中で 100 °C に加熱しかきまぜた. マグネシウム, カルシウム, ストロニウム及びバリウムメトキシドの場合それぞれ反応時間が 5, 3, 2, 1 時間となり, 置換生成物の単離収率は 93, 84, 82, 79% であった (Run 33–36). 従ってアルカリ金属メトキ

Table 2 Reaction of metal alkoxides with 1-adamantyl substrates^{a)}

| Run | Metal alkoxide | Substrate 1-AdX | Solvent | Temp | Time | Yield of products ^{b)} | |
|-----|---|--------------------|----------|------|------|---------------------------------|----------|
| | | | | °C | h | 1-AdOR/% | 1-AdOH/% |
| 26 | CH ₃ OH | 1-AdOH | Octane | 100 | 10 | 0(0) | — |
| 27 | CH ₃ OH | 1-AdOMs | Octane | 100 | 10 | 0(0) | — |
| 28 | CH ₃ O ⁻ Na ⁺ | 1-AdOH | Octane | 100 | 10 | 0(0) | — |
| 29 | CH ₃ O ⁻ Li ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 2 | 89(92) | (8) |
| 30 | CH ₃ O ⁻ Na ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 0.8 | 82(86) | (14) |
| 31 | CH ₃ O ⁻ K ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 90 | 0.8 | 72(75) | (25) |
| 32 | CH ₃ O ⁻ K ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 0.3 | 82(84) | (16) |
| 33 | (CH ₃ O ⁻) ₂ Mg ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 5 | 93(95) | (5) |
| 34 | (CH ₃ O ⁻) ₂ Ca ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 3 | 84(88) | (12) |
| 35 | (CH ₃ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 2 | 82(84) | (16) |
| 36 | (CH ₃ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 1 | 79(81) | (19) |
| 37 | <i>n</i> -PrO ⁻ Li ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 5 | 83(85) | (15) |
| 38 | <i>n</i> -PrO ⁻ Na ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 2 | 80(83) | (17) |
| 39 | <i>n</i> -PrO ⁻ K ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 1 | 76(80) | (20) |
| 40 | (<i>n</i> -PrO ⁻) ₂ Sr ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 5 | 79(83) | (17) |
| 41 | (<i>n</i> -PrO ⁻) ₂ Ba ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 2 | 72(76) | (24) |
| 42 | <i>i</i> -PrO ⁻ Li ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 9 | 78(81) | (19) |
| 43 | <i>i</i> -PrO ⁻ Na ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 4 | 74(77) | (23) |
| 44 | <i>i</i> -PrO ⁻ K ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 2 | 59(61) | (39) |
| 45 | (<i>i</i> -PrO ⁻) ₂ Sr ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 7 | 62(66) | (34) |
| 46 | (<i>i</i> -PrO ⁻) ₂ Ba ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 4 | 55(60) | (40) |
| 47 | <i>t</i> -BuO ⁻ Li ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 110 | 7 | 68(71) | (29) |
| 48 | <i>t</i> -BuO ⁻ Na ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 7 | 67(70) | (30) |
| 49 | <i>t</i> -BuO ⁻ K ⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 5 | 53(57) | (43) |
| 50 | (<i>t</i> -BuO ⁻) ₂ Sr ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 110 | 6 | 45(48) | (52) |
| 51 | (<i>t</i> -BuO ⁻) ₂ Ba ²⁺ | 1-AdOMs | Octane | 100 | 8 | 41(45) | (55) |
| 52 | CH ₃ O ⁻ Li ⁺ | 1-AdI | Dodecane | 200 | 30 | 57(69) | — |
| 53 | CH ₃ O ⁻ Na ⁺ | 1-AdI | Dodecane | 200 | 22 | 53(58) | — |
| 54 | CH ₃ O ⁻ K ⁺ | 1-AdI | Dodecane | 200 | 12 | 37(42) | — |
| 55 | CH ₃ O ⁻ Li ⁺ | 1-AdI | DMF | 120 | 4 | 29(34) | — |
| 56 | CH ₃ O ⁻ Na ⁺ | 1-AdI | DMSO | 120 | 2 | 19(22) | — |

a) Alkali metal alkoxide 20 mmol or alkaline earth metal alkoxide 10 mmol, 1-adamantyl substrate (1-AdX) 10 mmol, and solvent 20 cm³ were used.

b) Isolated yields of 1-adamantyl alkyl ether (1-AdOR) based on 1-AdX. Figures in parentheses show the GLPC yields of 1-AdOR and 1-AdOH (1-adamantanol).



Scheme 2

シド及びアルカリ土類金属メトキシドの反応の結果から明らかに求核試薬の金属カチオンが反応速度と置換生成物の収率にかなり大きな影響を与えることがわかった。さらに金属メトキシドを金属プロポキシドに変えて同様の実験を行うと反応時間はかなり長くなったが、1-アダマンチルプロピルエーテルの収率は72–83%であり、金属メトキシドの場合に比べて少し低い程度であった(Run 37–41)。次に第二級の金属イソプロポキシドの反応の場合には100 °C、2–9 時間で1-アダマンチルイソプロピルエーテルが55–78%得られた(Run 42–46)。立体障害の大きな第三級の求核試薬である金属 t -ブトキシドの場合にはさらに

反応が遅くなり、41–68%の収率で対応する1-アダマンチル t -ブチルエーテルが得られた(Run 47–51)。すなわち求核試薬がかさ高くなるにつれて、反応時間が長くなり対応する置換生成物の収率は漸減した。この反応においては基質のメタンスルホン酸1-アダマンチルはオクタンに溶解しているが、求核試薬の金属アルコキシドは溶解していない。従ってこのような不均一系反応では金属アルコキシドの解離はほとんど不可能であり、金属カチオンが反応速度と置換生成物(1-AdOR)の収率に極めて大きな影響を与えている。すなわち反応速度は $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$, $\text{Ba}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$ の順となり、置換生成物の収率は $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$, $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$ の順になる傾向が見られた。なおこの反応の副生成物として1-アダマンタノール(1-AdOH)が得られたが、次式のようにアダマンチル基は立体障害が大きくさらに1-アダマンチルカチオンとして平面構造になりにくいので求核試薬が1-アダマンチル基の第三級炭素以外に正に分極しているメタンスルホン酸基の硫黄原子を攻撃した後、後処理の段階で加水分解で生成したと考えられる¹³⁾。

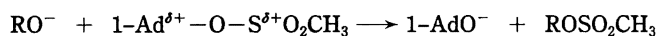
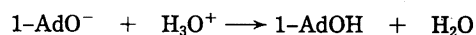


Table 3 Reaction of metal alkoxides with *t*-butyl halides in heptane^{a)}

| Run | Nucleophile | Substrate <i>t</i> -BuX | Temp | Time | Yield of products ^{b)} | |
|-----|---|----------------------------|------|------|---------------------------------|-------|
| | | | °C | h | S _N /% | E/% |
| 57 | PhCH ₂ O ⁻ Li ⁺ | <i>t</i> -BuBr | 80 | 10 | 0 (0) | (100) |
| 58 | PhCH ₂ O ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | 80 | 8 | 0 (0) | (100) |
| 59 | PhCH ₂ O ⁻ K ⁺ | <i>t</i> -BuBr | 80 | 7 | 0 (0) | (100) |
| 60 | (PhCH ₂ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 85 | 14 | 21 (26) | (74) |
| 61 | (PhCH ₂ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuI | 85 | 11 | 43 (50) | (50) |
| 62 | (PhCH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 80 | 8 | 16 (19) | (81) |
| 63 | (PhCH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | 80 | 6 | 36 (40) | (60) |
| 64 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuI | 85 | 9 | 2 (3) | (97) |
| 65 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 95 | 20 | 19 (22) | (78) |
| 66 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuI | 95 | 18 | 36 (41) | (59) |
| 67 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 90 | 18 | 12 (15) | (85) |
| 68 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | 90 | 13 | 31 (33) | (67) |
| 69 | (PhCH ₂ CH ₂ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 85 | 16 | 33 (40) | (60) |
| 70 | (PhCH ₂ CH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | 80 | 14 | 32 (38) | (62) |
| 71 | (PhCH ₂ CH ₂ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | 80 | 10 | 45 (50) | (50) |

- a) Alkali metal alkoxide 40 mmol or alkaline earth metal alkoxide 20 mmol, *t*-butyl halide (*t*-BuX) 20 mmol, and solvent 40 cm³ were used.
b) Isolated yields of alkyl *t*-butyl ether (S_N) based on *t*-BuX. Figures in parentheses show GLPC yields of alkyl *t*-butyl ether (S_N) and 2-methylpropene (E).

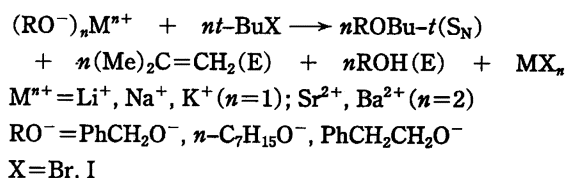


次にアルカリ金属メトキシドとヨウ化1-アダマンチルとの反応を試みた。リチウムメトキシドとヨウ化1-アダマンチルとを無極性のドデカン溶媒中、200 °Cで30時間かきまぜると反応は終了し、目的の置換生成物である1-アダマンチルメチルエーテルが収率57%で得られた。ナトリウムメトキシド及びカリウムメトキシドを用いて200 °Cで同様な反応を行うと、反応時間はそれぞれ22, 12時間に短縮されたが、置換生成物の収率はそれぞれ53, 37%に減少し、金属カチオンの影響が見られた(Run 52-54)。この場合の副反応生成物はアダマンタンであった。この反応の結果はメタンスルホン酸1-アダマンチルの反応の場合(Run 29-32)に比べると、極めて反応速度が遅く目的生成物の収率も低い。さらに対照実験としてリチウムメトキシドとヨウ化1-アダマンチルを極性の大きなDMF溶媒で反応させると120 °C, 4時間で終了したが、置換生成物の収率は無極性溶媒の場合よりもさらに低下した(Run 55)。またナトリウムメトキシドとヨウ化1-アダマンチルとの反応もDMSO中では120 °Cで速やかに起こるが、置換生成物の収率は19%にすぎなかった(Run 56)。なお1-アダマンチル化物を基質に用いた反応においては脱離生成物である1-アダマンチンはいずれの実験でも生成されなかった。

3.3 ハロゲン化 *t*-ブチルと金属アルコキシドの反応

金属アルコキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとをヘプタン中で反応させ、その結果を表3及び図式3に示した。

まずリチウム、ナトリウム及びカリウムベンジルオキシドと臭化 *t*-ブチルをヘプタン中、80 °Cで7-10時間かきまぜたが置換生成物(S_N)は全く得られず、脱離生成物であるベンジルアルコール及び2-メチルプロペン(E)のみがGLPCで検出された(Run 57-59)。従ってヘキサン中におけるアルカリ金属フェノキシドと臭化 *t*-ブチルとの反応結果(Run 1, 5, 13)とは異なった対照的な結果であった。しかしストロンチウムベンジルオキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとを80-85 °Cで11-14時間反応させると



Scheme 3

26-50%の収率で置換生成物であるベンジル *t*-ブチルエーテル(S_N)が得られた(Run 60, 61)。また類似の条件でバリウムベンジルオキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとを反応させるとストロンチウム塩の反応の場合には及ばないが19-40%の収率で置換生成物(S_N)が得られた(Run 62, 63)。次に求核試薬を変えて同様な実験を行った。ナトリウム *t*-ブチルオキシドとヨウ化 *t*-ブチルとの反応を85 °C, 9時間試みたが、脱離生成物(E)が大部分で、置換生成物(S_N)は2%にすぎなかった(Run 64)。これに対してストロンチウム及びバリウム *t*-ブチルオキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとの反応を90-95 °Cで行うと13-20時間で完結し、15-41%の *t*-ブチル *t*-ブチルエーテル(S_N)が得られた(Run 65-68)。さらにストロンチウム及びバリウム2-フェニルエトキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとの反応をほとんど同じ条件で行わせると38-50%の収率で *t*-ブチル2-フェニルエチルエーテル(S_N)が予想通り得られた(Run 69-71)。表3の反応結果から概してS_N/Eの選択性はアルカリ土類金属アルコキシドの方がアルカリ金属アルコキシドに比べてはるかに大きく、ストロンチウム塩の方がバリウム塩より大きく、またヨウ化 *t*-ブチルの方が臭化 *t*-ブチルの場合より大きい傾向が見られた(Run 57-71)。求核試薬の構造に関しては官能基を有するベンジルオキシド及び2-フェニルエトキシドの方が官能基のない *t*-ブチルオキシドよりも反応性が大きくS_N/Eの値を増大させた。

3.4 添加物効果と反応機構

表4は金属フェノキシド及びアルコキシドとハロゲン化 *t*-ブ

Table 4 Effect of additives on the reaction of metal phenoxides and alkoxides with *t*-butyl halides in nonpolar solvents^{a)}

| Run | Nucleophile | Substrate | Additive ^{b)} | Solvent | Temp | Time | Yield of products ^{c)} | |
|-----|---|----------------|------------------------|---------|------|------|---------------------------------|-----|
| | | <i>t</i> -BuX | | | °C | h | S _N /% | E/% |
| 5 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | None | Hexane | 60 | 2 | 49 | 51 |
| 72 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Galvinoxyl | Hexane | 60 | 2 | 49 | 51 |
| 73 | PhO ⁻ Na ⁺ | <i>t</i> -BuBr | Crown ether | Hexane | 50 | 1.5 | 5 | 95 |
| 15 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | None | Hexane | 60 | 8 | 56 | 44 |
| 74 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Galvinoxyl | Hexane | 60 | 8 | 55 | 45 |
| 75 | (PhO ⁻) ₂ Ca ²⁺ | <i>t</i> -BuBr | Crown ether | Hexane | 60 | 3 | 8 | 92 |
| 66 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuI | None | Heptane | 95 | 18 | 41 | 59 |
| 76 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuI | Galvinoxyl | Heptane | 95 | 18 | 39 | 61 |
| 77 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Sr ²⁺ | <i>t</i> -BuI | Crown ether | Heptane | 85 | 8 | 5 | 95 |
| 68 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | None | Heptane | 90 | 13 | 33 | 67 |
| 78 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | Galvinoxyl | Heptane | 90 | 13 | 33 | 67 |
| 79 | (<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O ⁻) ₂ Ba ²⁺ | <i>t</i> -BuI | Crown ether | Heptane | 80 | 6 | 4 | 96 |

a) Alkali metal phenoxide 10 mmol or alkaline earth metal phenoxide and alkoxide 5 mmol, *t*-butyl halide (*t*-BuX) 5 mmol, and solvent 10 cm³ were used.

b) Galvinoxyl (0.05 mmol) or 18-crown-6 (1 mmol) was added.

c) GLPC yields of *t*-butyl phenyl or heptyl ether (S_N) and 2-methylpropene (E) based on *t*-BuX.

チルとの不均一系反応における添加物の効果を示したものである。まずナトリウムフェノキシド 10 mmol と臭化 *t*-ブチル 5 mmol をヘキサン 10 cm³ 中で 60 °C, 2 時間反応させると *t*-ブチルフェニルエーテル(S_N) 49%, フェノール及び 2-メチルプロペン(E) 51%が GLPC 分析により検出された。この反応系にラジカル捕捉剤としてよく知られているガルビノキシル 0.05 mmol (基質に対して 1 mol%) を添加したが反応は全く抑制されず, S_N/E の割合も変化しなかった (Run 5, 72)。従ってこの反応はラジカルが関与しない反応と考えられる。またこの系に適当なクラウンエーテルとして 18-クラウン-6, 1 mmol (金属アルコキシドに対して 10–20 mol%) を添加すると反応がかなり促進され, 生成物の組成 (S_N/E) が大幅に変化し, S_N% が激減した (Run 73)。カルシウムフェノキシドと臭化 *t*-ブチルとの反応においても同様な実験を行ったが, ガルビノキシルあるいはクラウンエーテルの添加効果はナトリウムフェノキシドの反応の場合とほとんど同じ結果が得られた (Run 15, 74, 75)。これに関連して求核試薬と基質を変えて添加効果を調べた。ストロンチウムヘプチルオキシド 5 mmol とヨウ化 *t*-ブチル 5 mmol をヘプタン 10 cm³ 中で 95 °C, 18 時間反応させると *t*-ブチルヘプチルエーテル (S_N) 41%, 1-ヘプタノール及び 2-メチルプロペン (E) 59% が GLPC 分析により検出された (Run 66)。この系にガルビノキシルを同一条件下で添加したが全く添加効果は見られなかった (Run 76)。しかしクラウンエーテルを添加すると反応が促進され, S_N% は激減した (Run 77)。バリウムヘプチルオキシドとヨウ化 *t*-ブチルとの反応においても同じ現象が認められた (Run 68, 78, 79)。以上の結果からこの不均一反応にはラジカルが関与していないことが明らかである。またこの系では金属フェノキシドあるいは金属アルコキシドは解離しないで基質のハロゲン化 *t*-ブチルと四中心遷移状態を形成して反応し, 置換及び脱離生成物を与えたと考えられる。ここでクラウンエーテルの作用で解離してフェノキシドあるいはアルコキシドの形で反応させると, 置換生成物が激減し, 脱離生成物が極めて優先的に得られ, 極性溶媒中の反応結果と同じような結果になったと推察される。

4 結 論

2 倍モル量のアルカリ金属及びアルカリ土類金属アリアルコキシドとハロゲン化 *t*-アルキルとを無極性溶媒中で 60–70 °C で反応させると最適条件下で置換生成物 (S_N) が 50–60% 得られた。同じ反応をアルコール溶媒及び非プロトン性極性溶媒で行わせると脱離生成物 (E) のみを得られるのと対照的な結果である。ハロゲン化 *t*-アルキルよりも脱離は起こりにくいが立体障害の大きなメタンスルホン酸 1-アダマンチルと金属アルコキシドとの反応をオクタン中, 90–100 °C で行うと高収率で 1-アダマンチルアルキルエーテル (S_N) が得られた。この置換生成物 (S_N) の収率は金属アルコキシドの塩基性が小さくなるにつれて増大し, アルコキシドがかさ高くなるにつれて減少する傾向が見られた。またアルカリ金属メトキシドとヨウ化 1-アダマンチルとの反応を無極性のドデカン溶媒で行うと 200 °C でも長時間かかるが, 置換生成物 (S_N) の収率は 37–57% であった。この反応を DMF 及び DMSO 溶媒で行うと 120 °C, 数時間で完了したが収率は半減した。

一方アルカリ金属アルコキシドとハロゲン化 *t*-ブチルとをヘプタン溶媒で 80–85 °C で反応させると脱離生成物が 97–100% 得られたがストロンチウム及びバリウムアルコキシドを用いて同様に反応させると 15–50% の置換生成物が得られた。これらの不均一系置換反応はラジカル捕捉剤添加の影響を受けなかったが, クラウンエーテルを添加すると反応速度は増大し, S_N% は著しく減少した。

Characterization of products

t-Butyl phenyl ether: bp 193 °C;

IR (neat) 1390, 1366 (*t*-Bu), 1235, and 1161 cm⁻¹ (C–O–C);

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.32 (9H, s, *t*-Bu) and 6.9–7.3 (5H, m, aromatic).

t-Pentyl phenyl ether: bp 201 °C;

IR (neat) 1383, 1366 (*gem*-Me), 1229, and 1159 cm⁻¹ (C–O–

C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.01$ (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_3), 1.26 (6H, s, $t\text{-CH}_3$), 1.68 (2H, q, $J=7.6$ Hz, CH_2), 6.9–7.5 (5H, m, aromatic);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 164 (M^+ ; 1), 135 (8), 95 (10), 94 (100), 71 (6), 70 (16), 55 (14), 43 (22);

Found m/z 164.1213.

Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: M, 164.1200.

t -Butyl 2-methylphenyl ether: bp 205 °C;

IR (neat) 1390, 1365 ($t\text{-Bu}$), 1241, 1170 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.38$ (9H, s, $t\text{-Bu}$), 2.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), and 6.9–7.3 (4H, m, aromatic);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 164 (M^+ ; 8), 149 (28), 121 (16), 99 (23), 98 (100), 92 (67), 91 (85), and 57 (96).

t -Butyl 4-methylphenyl ether: bp 208 °C;

IR (neat) 1389, 1365 ($t\text{-Bu}$), 1235, 1162 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.32$ (9H, s, $t\text{-Bu}$), 2.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), and 6.8–7.2 (4H, m, aromatic);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 164 (M^+ ; 10), 149 (27), 108 (96), 107 (61), 98 (94), 92 (64), 91 (88), and 57 (100).

t -Butyl 1-naphthyl ether: bp 105 °C (2000 Pa);

IR (neat) 1392, 1366 ($t\text{-Bu}$), 1264, 1166 cm^{-1} (C–O–C), 801, 776 cm^{-1} (1-naphthyl);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.49$ (9H, s, $t\text{-Bu}$), and 7.1–8.1 (7H, m, aromatic);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 200 (M^+ ; 52), 127 (12), 116 (52), 115 (100), and 59 (13);

Found m/z 200.1195.

Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$: M, 200.1200.

1-Adamantyl methyl ether: bp 74 °C (700 Pa);

IR (neat) 1116, 1090 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.63$ –1.75 (12H, m, CH_2), 2.15 (3H, br.s, CH), and 3.23 (3H, s, CH_3);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 166 (M^+ ; 28), 135 (7), 110 (9), 109 (100), 94 (7), 79 (12), and 77 (6);

Found m/z 166.1351.

Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$: M, 166.1356.

1-Adamantyl propyl ether: bp 95 °C (700 Pa);

IR (neat) 1117, 1090 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=0.90$ (3H, t, $J=7.6$ Hz, CH_3), 1.26–1.74 (2H, m, CH_2), 1.62–1.76 (12H, m, CH_2), 2.13 (3H, br.s, CH), and 3.35 (2H, t, $J=6.8$ Hz, OCH_2);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 194 (M^+ ; 63), 138 (11), 137 (100), 136 (11), 135 (87), 95 (73), 93 (15), and 79 (23);

Found m/z 194.1674.

Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$: M, 194.1669.

1-Adamantyl isopropyl ether: bp 88 °C (700 Pa);

IR (neat) 1110, 1087 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.11$ (6H, d, $J=6.1$ Hz, CH_3), 1.61–1.76 (12H, m, CH_2), 2.12 (3H, br.s, CH), and 3.81–4.12 (1H, m,

CHMe_2);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 194 (M^+ ; 62), 179 (14), 152 (28), 137 (38), 136 (12), 135 (99), 95 (100), and 79 (13);

Found m/z 194.1665.

Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$: M, 194.1669.

1-Adamantyl t -butyl ether: mp 51.5 °C;

IR (nujol) 1337, 1361 ($t\text{-Bu}$), 1191, 1115, and 1102 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.29$ (9H, s, CH_3), 1.50–1.89 (12H, m, CH_2), and 2.09 (3H, br.s, CH);

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 208 (M^+ ; 12), 194 (13), 193 (62), 152 (58), 136 (13), 135 (100), and 95 (63);

Found m/z 208.1806.

Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$: M, 208.1825.

Benzyl t -butyl ether: bp 216 °C;

IR (neat) 1390, 1363 ($t\text{-Bu}$), 1196, 1065 (C–O–C), 733 and 695 cm^{-1} (aromatic);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.29$ (9H, s, $t\text{-Bu}$), 4.44 (2H, s, CH_2), and 7.2–7.3 (5H, m, aromatic).

t -Butyl heptyl ether: bp 184 °C;

IR (neat) 1391, 1362 ($t\text{-Bu}$), 1199 and 1084 cm^{-1} (C–O–C);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=0.90$ (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3), 1.18 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.2–1.4 (10H, m, CH_2), and 3.33 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2).

t -Butyl 2-phenylethyl ether: bp 225 °C;

IR (neat) 1391, 1362 ($t\text{-Bu}$), 1199, 1080 (C–O–C), 749 and 698 cm^{-1} (aromatic);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.17$ (9H, s, $t\text{-Bu}$), 2.38 (2H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2), 3.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2), and 7.2–7.3 (5H, m, aromatic).

- 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) P. Sykes, "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry", 6th ed, Longman Scientific & Technical, Harlow, Essex (1986), p. 260.
- 5) J. F. Bunnett, C. A. Migdal, *J. Org. Chem.*, 54, 3037 (1989).
- 6) 政田浩光, 三口史雄, 土井靖夫, 林 彰, 日化, 1995, 164.
- 7) H. Masada, Y. Murotani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1181 (1980).
- 8) R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.*, 35, 3195 (1970).
- 9) C. Frisell, S. O. Lawesson, *Org. Synth.*, 41, 91 (1961).
- 10) M. R. V. Sahyun, D. J. Cram, *Org. Synth.*, 45, 89 (1965).
- 11) G. M. Whitesides, J. S. Sadowski, J. Lilburn, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2829 (1974).
- 12) D. R. Stevens, *J. Org. Chem.*, 20, 1232 (1955).
- 13) H. Masada, K. Tajima, K. Taniguchi, T. Yamamoto, *Chem. Lett.*, 1991, 753.

A New Heterogeneous Williamson Synthesis of Ethers Using *t*-Alkyl Substrates

Hiromitsu MASADA*, Yasuo DOI, Fumio MIKUCHI and Keiko KIGOSHI

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

In general, the reactions of *t*-alkyl halides with alkali metal alkoxides and phenoxides in polar solvents give olefins (E) almost alone. However, we found a new method for the preparation of *t*-alkyl ethers (S_N) in the reactions of *t*-alkyl substrates with metal alkoxides and aryl oxides in nonpolar solvents. Alkali metal phenoxides ($\text{PhO}^- \text{M}^+$; $\text{M}^+ = \text{Li}^+, \text{Na}^+$ and K^+) reacted with *t*-butyl bromide and iodide in hexane at 60 °C for few hours to give *t*-butyl phenyl ether in 41–59% yields. A similar S_N reaction of alkaline earth metal phenoxides also gave the ether in 54–60% yields. More hindered 1-adamantyl methanesulfonate, which is resistant to elimination compared with *t*-butyl halide, reacted with metal alkoxides in octane at 100–110 °C to give corresponding 1-adamantyl alkyl ethers in good yields. The comparable reaction of 1-adamantyl iodide was much slower than the case of 1-adamantyl methanesulfonate. Aprotic polar solvents (DMF, DMSO) were unfavorable for the S_N reaction. On the other hand, alkali metal alkoxides reacted with *t*-butyl halide in heptane to give 2-methylpropene (E) exclusively, but strontium and barium alkoxides gave 15–50% of alkyl *t*-butyl ether (S_N) at 80–95 °C. The selectivity of S_N /E was governed by solvent, metal cation ($\text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}$, and Ba^{2+}), nucleophile, and substrate. The nonpolar solvents were much more effective than polar solvents for the S_N reaction. The addition of crown ether to the system decreased markedly the S_N /E ratio. The addition effect of radical scavenger, galvinoxyl was not recognized.

