

アルカリ土類金属塩を用いたエーテル類の合成

(1995年5月8日受理)

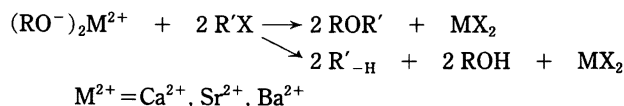
政田浩光*・今井康人・村中 豊・嵯峨田 敬

カルシウム, ストロンチウム及びバリウムアルコキシドは臭化オクチル, 臭化ヘキシル及び塩化ベンジルのようなハロゲン化第一級アルキルと DMSO-アルコール(1/1) 溶媒中, 70-100 °Cで反応し, 72-94%の収率で第一級エーテルが得られた. 次に二つの反応点を有するエチレングリコール及び2-プロピン-1-オールのアルカリ土類金属塩と塩化ベンジルとの反応では一置換体のみが選択的に与えられた. アルカリ金属塩の反応では一置換体の他に二置換体が副生するのに比べて対照的な結果である. 一方アルカリ土類金属フェノキシド及びナフチルオキシドは第一級アルキル化合物と DMSO 中で反応しアリールアルキルエーテルが高収率で得られた. さらにヨウ化イソプロピル, 臭化イソプロピル, メタンスルホン酸イソプロピル, ヨウ化 *s*-ブチル及びメタンスルホン酸 *s*-ブチルとの反応により第二級アルキルアリールエーテルが 56-71%の収率で得られた. 従来のアルカリ金属塩と第二級アルキル化合物との反応ではエーテルの収率は 20-30%に過ぎなかった. したがってアルカリ土類金属塩はアルカリ金属塩に比べて明らかに反応性, 選択性が大きい. 特に Ca 塩は Sr 塩及び Ba 塩よりも反応性は小さいが, 安全性と価格の点からも有機合成に有用である.

1 緒 言

従来アルカリ土類金属はマグネシウムによる Grignard 反応以外に有機反応において量論的にはほとんど利用されていない. ハロゲン化アルキルから有機カルシウム化合物 R_2Ca 及び $RCaX$ が調製されているが, 有機マグネシウム化合物 $RMgX$ に比べて合成法としての利用範囲は狭い^{1), 2)}. さらに有機ストロンチウム化合物 R_2Sr 及び有機バリウム化合物 R_2Ba はその調製法が見い出されているが, 合成反応にほとんど活用されていない³⁾⁻⁶⁾.

本研究においてはカルシウム, ストロンチウム及びバリウムのアルコキシド及びフェノキシドをつくり, 多種類のアルキル化合物と求核置換反応を行わせて, エーテル類を合成する方法を試みた. その反応式を下記に示した. このアルカリ土類金属塩を用いる Williamson 法とアルカリ金属塩を用いる従来法を比較してその反応性と選択性について考察した.



2 実 験

2.1 試薬及び原料の調製

ジメチルスルホキシド(DMSO) は市販特級品をモレキュラーシーブ(3A 1/16) で 72 時間乾燥後, さらに水素化カルシウムで

乾燥し, 減圧蒸留した. *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF) 及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI) は市販特級品を水素化カルシウムで乾燥し減圧蒸留した. エタノール, 1-ブタノール, エチレングリコール及び 2-プロピン-1-オールは市販特級品を活性無水硫酸カルシウムで乾燥し蒸留した. フェノールは水素化カルシウムで乾燥蒸留し, 1-ナフトール及び 2-ナフトールはトルエンから再結晶して用いた. メタンスルホン酸アルキルは対応するアルコールと塩化メタンスルホン酸及びトリエチルアミンから調製した⁷⁾. 高純度(>99.5%) のヨウ化 *s*-ブチルは *s*-ブチルアルコール, ヨウ化水素酸及びヨウ化リチウム二水合物を 0-70 °Cで数時間反応させた後エチレングリコールで洗浄して調製した⁸⁾.

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とりつけ, ガスビュレットに連結して系内を窒素雰囲気にした. この容器にアルカリ土類金属 11 mmol とアルコール 20 cm³ を入れて加熱した. 金属が完全に反応して金属アルコキシドが生成した後, 過剰のアルコールを減圧下で留去し, これに DMSO-アルコール(1/1) 混合溶媒あるいは DMSO などの単独溶媒 20 cm³ を加えた. この溶液にハロゲン化アルキル 20 mmol を注入して加え, 所定条件においてマグネチックスターラーでかきまぜた. 後処理として反応混合物を 0 °Cに冷却した後, 1 M 塩酸を加えて中和した. その混合物をペンタン 50 cm³ × 2 で抽出し, 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 40 cm³ × 2 及び水 40 cm³ × 2 で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. この溶液を分留して目的生成物のアルキルエーテル類を単離した. 一方アルカリ

土類金属フェノキシドはアルカリ土類金属 11 mmol とメタノール 10 cm³ を加熱して反応させた後フェノール類 22 mmol を加え過剰のメタノールを留去させて調製した。これに極性溶媒 20 cm³ と基質 20 mmol を入れて反応させた。後処理はアルカリ土類金属アルコキシドの反応の場合と同じように行った。目的生成物のエーテル類は GLPC, IR, ¹H-NMR 及び質量分析により同定した。

2.3 分析

GLPC は島津 GC-8A 型装置に 2% Silicone GE-SE-30 の充填カラム(内径 3 mm, 長さ 3 m) を接続し, ヘリウム(流速 60-100 cm³/min) をキャリアーガスに用いてカラム温度 60-180 °C で分析を行った。IR スペクトルは日本分光 FT-IR-3 型装置で岩塩板を用いたスジョール法又は液膜法により測定した。¹H-NMR は日本電子 JEOL-PS-100 型装置で, 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 結果と考察

3.1 アルカリ土類金属アルコキシドとハロゲン化アルキルとの反応

この反応の結果を表 1 に示した。まずカルシウムエトキシドと臭化オクチルを 80 °C で 10 時間, エタノール溶媒の中で反応させると置換生成物としてエチルオクチルエーテルが 34% の収率で得られたが, 大部分の臭化オクチルは未反応であった (Run 1)。この反応を DMSO 溶媒で行うと, 80 °C, 2 時間又は 60 °C, 10 時間で反応は完結し, このエーテルの収率は 70% に増大した (Run 2, 3)。さらにエタノール-DMSO (1/1) 混合溶媒を用いると 80-90 °C で反応は完結し, 収率は 80-81% に達した (Run 4, 5)。従って, この反応の場合には混合溶媒の方が有利であっ

た。

一般に S_N2 反応において求核試薬の求核性を増大させる目的で DMSO などの非プロトン性極性溶媒がよく用いられるが, この反応の場合には DMSO 単独溶媒を用いても必ずしも目的生成物の収率を向上させるとは限らなかった。その理由として超共役や共鳴などの電子的効果がないアルコキシドアニオンは DMSO 溶媒では裸の形でかなり不安定になり, 副反応を起こしやすいからと考えられる。一方アルコール溶媒を用いるとアルコキシドアニオンは溶媒和されて安定化されるが, 反応速度は著しく減少する。それゆえ両溶媒の特徴を利用して主にアルコール-DMSO (1/1) の混合溶媒を使用した。

次にこの混合溶媒の中で 3 種類のアルカリ土類金属エトキシドと臭化オクチルとの反応を 80 °C で行った結果を比較した。カルシウムエトキシドの場合 10 時間の反応で S_N 生成物の収率は 81% であったが, ストロニウムエトキシドでは 2 時間で 82%, バリウムエトキシドでは 1 時間で反応は終了して 85% の収率であった (Run 4, 6, 7)。すなわちその反応性は Ba(OEt)₂ > Sr(OEt)₂ > Ca(OEt)₂ の順で, 明らかにアルカリ土類金属イオンの塩基性の強さに密接に関係している。次にアルカリ土類金属ブトキシドと臭化ヘキシルとを 1-ブタノール-DMSO (1/1) 混合溶媒の中で 90-100 °C において 4-6 時間反応させた。エタノール-DMSO (1/1) 溶媒の場合に比べて溶媒の極性が低下したので反応速度は減少したが, 金属塩が反応速度とエーテルの収率に及ぼす影響が同じように見られた (Run 8-10)。

さらに基質の反応に及ぼす影響を調べるために臭化オクチル及び臭化ヘキシルのほかに, 反応性の大きな塩化ベンジルとアルカリ土類金属アルコキシドとの反応を行わせた。カルシウムエトキシド, ストロニウムエトキシド及びバリウムエトキシドは塩化ベンジルとエタノール-DMSO (1/1) 溶媒の中で, 70 °C, 2-8

Table 1 Reaction of alkaline-earth metal alkoxides with alkyl halides^{a)}

| Run | Nucleophile | Substrate RX | Solvent ^{b)} | Temp/°C | Time/h | Yield ^{c)} of Ether/% |
|-----|---|---|--------------------------------------|---------|--------|--------------------------------|
| 1 | (EtO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | EtOH | 80 | 10 | 34 |
| 2 | (EtO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | DMSO | 80 | 2 | 70 |
| 3 | (EtO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | DMSO | 60 | 10 | 70 |
| 4 | (EtO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | EtOH-DMSO | 80 | 10 | 81 |
| 5 | (EtO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | EtOH-DMSO | 90 | 5 | 80 |
| 6 | (EtO) ₂ Sr | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | EtOH-DMSO | 80 | 2 | 82 |
| 7 | (EtO) ₂ Ba | <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br | EtOH-DMSO | 80 | 1 | 85 |
| 8 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Ca | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 100 | 6 | 72 |
| 9 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Sr | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 90 | 6 | 80 |
| 10 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Ba | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 90 | 4 | 81 |
| 11 | (EtO) ₂ Ca | PhCH ₂ Cl | EtOH-DMSO | 70 | 8 | 87 |
| 12 | (EtO) ₂ Sr | PhCH ₂ Cl | EtOH-DMSO | 70 | 4 | 93 |
| 13 | (EtO) ₂ Ba | PhCH ₂ Cl | EtOH-DMSO | 70 | 2 | 94 |
| 14 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Ca | PhCH ₂ Cl | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 90 | 10 | 80 |
| 15 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Sr | PhCH ₂ Cl | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 80 | 10 | 82 |
| 16 | (<i>n</i> -BuO) ₂ Ba | PhCH ₂ Cl | <i>n</i> -BuOH-DMSO | 80 | 4 | 90 |
| 17 | (HOCH ₂ CH ₂ O) ₂ Ca | PhCH ₂ Cl | HOCH ₂ CH ₂ OH | 70 | 10 | 87 |
| 18 | (HOCH ₂ CH ₂ O) ₂ Sr | PhCH ₂ Cl | HOCH ₂ CH ₂ OH | 70 | 8 | 85 |
| 19 | (HOCH ₂ CH ₂ O) ₂ Ba | PhCH ₂ Cl | HOCH ₂ CH ₂ OH | 70 | 6 | 87 |
| 20 | (HC≡C-CH ₂ O) ₂ Ba | PhCH ₂ Cl | HC≡C-CH ₂ OH | 80 | 8 | 84 |

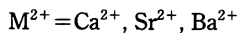
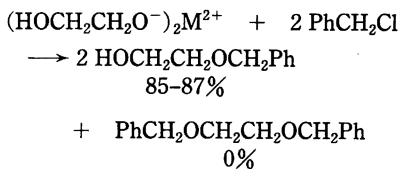
a) Alkaline earth metal alkoxide 11 mmol, substrate 20 mmol, and solvent 20 cm³ were used.

b) The volume ratio of mixed solvents = 1/1.

c) Isolated yields of alkyl ethers based on substrates.

時間で速やかに反応し、ベンジルエチルエーテルが87–94%の高収率で得られた(Run 11–13)。同様にアルカリ土類金属トキシドと塩化ベンジルとの反応は1-ブタノール–DMSO(1/1)溶媒の中で80–90°Cで行われた。エトキシドの場合に比べて反応の速さはかなり遅くなったが、対応するベンジルブチルエーテルの収率は良好であった(Run 14–16)。この場合においても反応速度はCa塩<Sr塩<Ba塩の順に増大し、エーテルの収率もこの順に少しずつ増加する傾向が見られた。

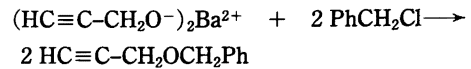
次にアルカリ土類金属塩を用いた選択的な反応を試みた。二つの官能基を有するエチレングリコールのアルカリ土類金属塩と塩化ベンジルをエチレングリコール溶媒の中で、70°Cにおいて反応させた。カルシウム塩では10時間で87%、ストロンチウム塩では8時間で85%、バリウム塩では6時間で87%の高収率で一置換体の2-(ベンジロキシ)エタノールのみが得られ、二置換体の1,2-ジベンジロキシエタンは全く得られなかった(Run 17–19)。この反応式は下記に示した。



エチレングリコールはDMSOの誘電率に近い極性を有する溶媒($\epsilon=37.7$)であり、この反応に単独溶媒として用いたが反応速度は大きかった。従来の研究報告によればエチレングリコールのナトリウム塩及びカリウム塩と塩化ベンジルとの反応を類似の条件で行わせると二置換体が副生して目的の一置換体の収率は61–65%に低下した^{9),10)}。従って明らかにアルカリ金属塩よりもアルカリ土類金属塩の方が置換反応の選択性が大きい。

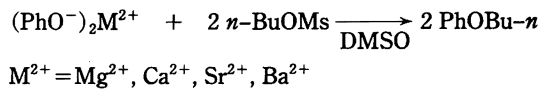
さらに、二つの反応点を有する2-プロピン-1-オールバリウム塩と塩化ベンジルとを2-プロピン-1-オール溶媒の中で80

°C、8時間加熱すると84%の収率で目的のベンジル2-プロピニルエーテルが得られた(Run 20)。従来のアルカリ金属塩を用いる反応ではO-アルキル化のほかにC-アルキル化が起こる可能性があるが、アルカリ土類金属塩を用いると、このような副反応が起こらずに選択的なO-アルキル化が認められた。この反応式は下記に示した。



3.2 アルカリ土類金属フェノキシドと第一級及び第二級アルキル化物との反応

まず求核試薬の反応性を調べるために10%過剰のマグネシウム、カルシウム、ストロンチウム及びバリウムフェノキシドとメタンスルホン酸ブチルとをDMSO溶媒の中で反応させた。その反応式を下記に示し、得られた結果は表2に示した。



マグネシウムフェノキシドの場合120°Cの高温で10時間加熱したが対応するブチルフェニルエーテルの収率はわずかに10%で、大部分の基質が未反応で回収された(Run 21)。これに対してカルシウム、ストロンチウム及びバリウムフェノキシドの場合には60°Cでそれぞれ7, 2, 1時間の加熱で反応が終了し、目的のエーテルが81–85%の収率で得られた(Run 22–24)。金属塩の反応性はBa塩>Sr塩>Ca塩>Mg塩の順になり、Ca塩の求核性はBa塩及びSr塩の求核性に比べてやや小さいが、反応温度及び時間を調節すれば目的の置換生成物が高収率で選択的に得られた。従ってここでは取り扱いが簡便で安全性の高いカルシウム塩を主に用いて実験した。

基質としてメタンスルホン酸ブチルの他に、臭化ブチル、ヨウ化ブチル、臭化アリル及び塩化ベンジルを用いてカルシウムフェノキシドと反応させたが同じように良い結果が得られた(Run

Table 2 Reaction of alkaline-earth metal phenoxides with substrates^{a)}

| Run | Nucleophile (PhO) ₂ M | Substrate RX | Solvent | Temp/°C | Time/h | Yield ^{b)} of Ether/% |
|-----|-------------------------------------|---------------------------------------|---------|---------|--------|--------------------------------|
| 21 | (PhO) ₂ Mg | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 120 | 10 | 10 |
| 22 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 60 | 7 | 81 |
| 23 | (PhO) ₂ Sr | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 60 | 2 | 85 |
| 24 | (PhO) ₂ Ba | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 60 | 1 | 82 |
| 25 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuBr | DMSO | 60 | 5 | 82 |
| 26 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuBr | DMI | 80 | 7 | 83 |
| 27 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuI | DMSO | 50 | 4 | 85 |
| 28 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuOMs | DMI | 80 | 6 | 87 |
| 29 | (PhO) ₂ Ca | <i>n</i> -BuOMs | DMF | 80 | 8 | 81 |
| 30 | (PhO) ₂ Ca | CH ₂ =CHCH ₂ Br | DMSO | 30 | 4 | 85 |
| 31 | (PhO) ₂ Ca | PhCH ₂ Cl | DMSO | 50 | 7 | 89 |
| 32 | (PhO) ₂ Ca | <i>i</i> -PrI | DMSO | 60 | 6 | 61 |
| 33 | (PhO) ₂ Ca | <i>i</i> -PrBr | DMSO | 70 | 12 | 59 |
| 34 | (PhO) ₂ Ca | <i>i</i> -PrOMs | DMSO | 65 | 12 | 58 |
| 35 | (PhO) ₂ Ca | <i>s</i> -BuI | DMSO | 60 | 10 | 58 |
| 36 | (PhO) ₂ Ca | <i>s</i> -BuOMs | DMSO | 70 | 7 | 58 |
| 37 | (PhO) ₂ Sr | <i>i</i> -PrI | DMSO | 60 | 6 | 60 |
| 38 | (PhO) ₂ Ba | <i>i</i> -PrI | DMSO | 60 | 4 | 56 |

a) Alkaline earth metal phenoxide 11 mmol, substrate 20 mmol, and solvent 20 cm³ were used.

b) Isolated yields of alkyl phenyl ethers based on substrates.

25-31).

溶媒に関してはDMSOのほかに代表的な極性溶媒であるDMF及びDMIを用いて同じ反応を行わせた(Run 26-29). DMSO溶媒の場合に比べて反応速度はかなり小さいが、目的のエーテルの収率は良好であった.

以上の結果は第一級アルキル化物の求核置換反応について述べたが、次に第二級アルキル化物の置換反応について検討した.

ヨウ化イソプロピルと少過剰のカルシウムフェノキシドとをDMSO溶媒中、60°Cで加熱すると6時間で反応は完結してイソプロピルフェニルエーテルが61%の収率で得られた(Run 32). 臭化イソプロピル及びメタンスルホン酸イソプロピルも65-70°Cで12時間反応させると同じ第二級エーテルが58-59%得られた(Run 33, 34). さらに炭素数の多い第二級アルキル化物としてヨウ化*s*-ブチル及びメタンスルホン酸*s*-ブチルを用いて同じ実験を行うと*s*-ブチルフェニルエーテルが58%の収率で得られた(Run 35, 36). またストロンチウムフェノキシド及びバリウムフェノキシドと第二級アルキル化物との反応もカルシウムフェノキシドの場合とほぼ同じ結果が得られた(Run 37, 38).

これに対してアルカリ金属アルコキシドあるいはフェノキシドと第二級アルキル化物との反応においては置換生成物のエーテルの収率は20-30%で、脱離生成物のアルケンが優勢で70-80%に達することはよく知られている^{11)~18)}.

しかしアルカリ土類金属フェノキシドと本実験に用いた5種類の第二級アルキル化物との反応では56-61%の比較的高い収率で置換生成物のエーテルが得られた(Run 32-38). 従ってアルカリ土類金属塩による第二級アルキル化物の置換反応に対する選択性(エーテル/アルケン)がアルカリ金属塩の場合に比べて約2倍大きいことが明らかにされた.

従来、求核置換反応は求核試薬の求核性が大きいほど反応が促進されると考えられ、アルカリ金属塩がよく用いられてきた. しかし本実験によりカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩は適当な反応条件下で十分な反応性が示され、しかも脱離などの副反応

を抑制して大きな選択性を示したので有機合成に利用価値が高いことが明らかにされた.

3.3 アルカリ土類金属ナフチルオキシドと第一級及び第二級アルキル化物との反応

その反応結果は表3に要約して示した. まず第一級アルキル化物としてヨウ化エチル, メタンスルホン酸エチル, 臭化ブチル, ヨウ化ブチル及びメタンスルホン酸ブチルを用いてカルシウム1-ナフチルオキシドとの反応を窒素雰囲気下, DMSO溶媒の中で行った. 50-60°Cで比較的速やかに反応が進み80-87%の良好な収率で対応する第一級エーテルが得られた(Run 39-43). 次に第二級アルキル化物としてヨウ化イソプロピル, 臭化イソプロピル及びメタンスルホン酸イソプロピルを用いてカルシウム1-ナフチルオキシドと反応させるとイソプロピル1-ナフチルエーテルが67-71%の高収率で得られた(Run 44-46). さらにストロンチウム1-ナフチルオキシド及びバリウム1-ナフチルオキシドとヨウ化イソプロピルとの反応はカルシウム塩の反応に比べて反応は速く進んだが、ほとんど同じ結果が得られた(Run 47, 48).

以上述べたようにアルカリ土類金属1-ナフチルオキシドはアルカリ土類金属フェノキシドとほぼ同じ程度の反応性を示したが、特に第二級アルキル化物との反応では、フェノキシドの場合に比べてエーテルの収率がさらに増大する傾向が見られた. その理由としてナフチル環はより大きな立体障害があるにもかかわらず共鳴による電子的な安定化が大きいので良い求核試薬としてエーテル/アルケンの選択性を増大させたと考えられる.

一方カルシウム2-ナフチルオキシドと第一級及び第二級アルキル化物との反応もカルシウム1-ナフチルオキシドの場合と全く同じ反応条件下で行われた(Run 49-54). 第一級アルキル化物としてヨウ化エチル, メタンスルホン酸エチル, ヨウ化ブチル, 臭化ブチル及びメタンスルホン酸ブチルを, 第二級アルキル化物としてヨウ化イソプロピルを用いて反応させた結果, 対応する第一級及び第二級エーテルがカルシウム1-ナフチルオキシド

Table 3 Reaction of alkaline-earth metal 1- and 2-naphthyl oxides with substrates^{a)}

| Run | Nucleophile (C ₁₀ H ₇ O) ₂ M | Substrate RX | Solvent | Temp/°C | Time/h | Yield ^{b)} of Ether/% |
|-----|--|-----------------|---------|---------|--------|--------------------------------|
| 39 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | EtI | DMSO | 50 | 4 | 86 |
| 40 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | EtOMs | DMSO | 50 | 5 | 82 |
| 41 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuBr | DMSO | 60 | 6 | 80 |
| 42 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuI | DMSO | 60 | 2 | 81 |
| 43 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 60 | 8 | 87 |
| 44 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>i</i> -PrI | DMSO | 50 | 6 | 71 |
| 45 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>i</i> -PrBr | DMSO | 60 | 10 | 70 |
| 46 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>i</i> -PrOMs | DMSO | 60 | 10 | 67 |
| 47 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Sr | <i>i</i> -PrI | DMSO | 50 | 4 | 70 |
| 48 | (1-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ba | <i>i</i> -PrI | DMSO | 50 | 3 | 63 |
| 49 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | EtI | DMSO | 50 | 4 | 83 |
| 50 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | EtOMs | DMSO | 50 | 5 | 80 |
| 51 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuI | DMSO | 60 | 2 | 86 |
| 52 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuBr | DMSO | 60 | 6 | 85 |
| 53 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>n</i> -BuOMs | DMSO | 60 | 8 | 85 |
| 54 | (2-C ₁₀ H ₇ O) ₂ Ca | <i>i</i> -PrI | DMSO | 50 | 6 | 67 |

a) Alkaline earth metal 1- and 2-naphthyl oxides 11 mmol, substrate 20 mmol and solvent 20 cm³ were used.

b) Isolated yields of alkyl 1- and 2-naphthyl ethers based on substrates.

の反応の場合とほとんど変わらない収率で得られた。一般に1-ナフチルオキシドの方が2-ナフチルオキシドよりも立体障害が大きいと考えられているが、この反応条件下では立体障害の影響が明確に現れなかった。従ってこの場合にはナフチルオキシドの求核性は立体的効果よりもむしろ電子的効果によって大きく左右されていることが示された。

目的生成物の同定の詳細なデータは下記に示した。ただし、合成されたベンジルブチルエーテル、2-(ベンジルオキシ)エタノール、ブチルフェニルエーテル、アリルフェニルエーテル、ベンジルフェニルエーテル、エチル2-ナフチルエーテル及びブチル2-ナフチルエーテルのデータは各々の市販品のIR及び¹H-NMRスペクトルデータと一致したので省略した。

従来、エーテル類の合成法として、塩基性条件におけるアルコキシドあるいはフェノキシドとアルキル化物との置換反応による方法、酸触媒を用いたアルコールの脱水法及びアルコールのアルケンへの付加反応による方法が主によく利用されてきた^{18)~20)}。置換反応による合成法は第一級アルキル化物を用いる場合には高収率でエーテルを生成するが、第二級及び第三級アルキル化物の場合には脱離が優勢になり合成的な利用価値が小さい。アルコールの脱水による方法は第一級アルキル基からなる対称エーテルの合成には適しているが、非対称エーテル合成の場合には特殊な例を除いて選択性が小さく有効ではない。また、アルコールのアルケンへの付加反応はアルキル置換の多いアルケンに対して有効であるが、用いるアルコールにも制限があり置換反応による方法に比べて適用範囲が狭い。

これに対して本研究では、アルカリ土類金属アルコキシド及びフェノキシドと多種類のアルキル化物との置換反応により第一級及び第二級エーテル類を温和な条件下で容易に効率良く合成する新しい実用的な方法を開発し、従来法をかなり改良した。

4 結 論

アルカリ土類金属アルコキシドとハロゲン化第一級アルキルとの反応がDMSO-アルコール(1/1)混合溶媒中、70-100°Cで行われた。従来のナトリウムアルコキシドを用いるWilliamson法に比べて反応はやや遅いが目的生成物の収率は同様に良好であった。

二つの反応点を有するエチレングリコール及び2-プロピン-1-オールとアルカリ土類金属塩と塩化ベンジルとの反応はアルコール溶媒の中で速やかに進行し、高収率で一置換生成物のみが得られた。アルカリ金属塩の反応の場合には二置換生成物が副生して一置換生成物の収率が大幅に低下したので明らかにアルカリ土類金属塩の選択性の方が大きい。

アルカリ土類金属フェノキシド及びナフチルオキシドは第一級及び第二級アルキル化物とDMSO溶媒の中で比較的温和な条件で反応し、高収率で対応する第一級及び第二級エーテルが得られた。特に第二級エーテルの収率が予想外に高く、アルカリ金属塩の場合に比べてエーテル/アルケンの選択率は約2倍増大した。

要約するとアルカリ土類金属塩の置換反応の速度はBa塩>Sr塩>Ca塩であったが、エーテル/アルケンの選択性はCa塩>Sr塩>Ba塩の順であった。とりわけCa塩は従来よく用いられたNa塩などのアルカリ金属塩よりも選択性が大きく、安全で比較的安価であるから合成的な利用価値が大きいと考えられる。

Characterization of products

Butyl hexyl ether: yield 2.565 g (81.0%); bp 169 °C;
IR (neat) 1072 cm⁻¹ (C-O-C);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=0.86 (6H, t, J=6.2 Hz, CH₃), 1.22-1.55 (12H, m, CH₂), and 3.29 (4H, t, J=6.2 Hz, O-CH₂);
MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 158 (M⁺; 12), 157 (5), 116 (8), 115 (100), and 28 (18).

Ethyl octyl ether: yield 2.595 g (82.0%); bp 165 °C;
IR (neat) 1122 cm⁻¹ (C-O-C);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=0.90 (6H, t, J=6.1 Hz, CH₃), 1.13-1.58 (12H, m, CH₂), and 3.34-3.57 (4H, m, O-CH₂).

Benzyl ethyl ether: yield 2.565 g (94.2%); bp 78 °C/2667 Pa;
IR (neat) 1204 (C-O-C), and 735 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.18 (3H, t, J=7.1 Hz, CH₃), 3.48 (2H, q, J=7.0 Hz, CH₂), 4.44 (2H, s, CH₂-aromatic), and 7.18-7.54 (5H, m, aromatic).

Benzyl 2-propynyl ether: yield 2.456 g (84.0%); bp 105 °C/2667 Pa;
IR (neat) 3292 (C≡C), 1264 (C-O-C), and 740 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=2.45 (1H, t, J=2.3 Hz, CH), 4.16-4.19 (2H, d, O-CH₂), 4.61 (2H, s, CH₂-aromatic), and 7.25-7.61 (5H, m, aromatic).

Isopropyl phenyl ether: yield 1.675 g (61.1%); bp 76 °C/2667 Pa;
IR (neat) 1242 (C-O-C), and 751 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.33 (6H, d, J=6.1 Hz, CH₃), 4.5-4.6 (1H, m, CH), and 6.8-7.4 (5H, m, aromatic).

s-Butyl phenyl ether: yield 1.737 g (57.8%); bp 87 °C/2667 Pa;
IR (neat) 1243 (C-O-C), and 751 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=0.98 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₃CH₂), 1.29 (3H, d, J=6.1 Hz, CH₃CH), 1.5-1.8 (2H, m, CH₂), 4.2-4.4 (1H, m, CH), and 6.8-7.5 (5H, m, aromatic).

Ethyl 1-naphthyl ether: yield 2.977 g (86.4%); bp 98 °C/133 Pa;
IR (neat) 1268 (C-O-C), and 790, 770 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.54 (3H, t, J=6.8 Hz, CH₃), 4.1-4.3 (2H, q, CH₂) and 6.7-8.2 (7H, m, aromatic).

Butyl 1-naphthyl ether: yield 3.489 g (87.1%); bp 110 °C/133 Pa;
IR (neat) 1240 cm⁻¹ (C-O-C), and 790, 770 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.02 (3H, t, J=7.1 Hz, CH₃), 1.5-2.0 (4H, m, CH₂) 4.14 (2H, t, J=6.1 Hz, CH₂O), and 6.8-8.3 (7H, m, aromatic).

Isopropyl 1-naphthyl ether: yield 2.646 g (70.3%); bp 99 °C/133 Pa;
IR (neat) 1268 (C-O-C), and 791, 771 cm⁻¹ (aromatic);
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.45 (6H, d, J=5.9 Hz, CH₃), 4.6-4.8 (1H, m, CH), and 6.8-8.2 (7H, m, aromatic).

Isopropyl 2-naphthyl ether: yield 2.496 g (67.0%); bp 95 °C/

- 133 Pa;
 IR (neat) 1258 (C–O–C), 839, 811, and 745 cm^{-1} (aromatic);
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.40$ (6H, d, $J=6.1$ Hz, CH_3), 4.6–4.8 (1H, m, CH), and 7.0–7.7 (7H, m, aromatic).
- 1) N. Kawabata, A. Matsumura, S. Yamashita, *Tetrahedron*, **29**, 1069(1973).
 - 2) N. Kawabata, A. Matsumura, S. Yamashita, *J. Org. Chem.*, **38**, 4268(1973).
 - 3) D. A. Payne, Jr., R. T. Sanderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5324(1958).
 - 4) E. O. Fischer, G. Stölzle, *Chem. Ber.*, **94**, 2187(1961).
 - 5) H. Gilman, J. C. Bailie, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 267(1943).
 - 6) H. Gilman, R. N. Meals, G. O'Donnell, L. Woods, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 268(1943).
 - 7) R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.*, **35**, 3195(1970).
 - 8) H. Masada, Y. Murotani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1181(1980).
 - 9) G. M. Bennett, *J. Chem. Soc.*, 127, 1277(1925).
 - 10) C. L. Butler, A. G. Renfrew, M. Clapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1472(1938).
 - 11) E. D. Hughes, C. K. Ingold, U. G. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, 1936, 255.
 - 12) E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Masterman, B. J. McNulty, *J. Chem. Soc.*, 1940, 899.
 - 13) M. L. Dhar, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2061.
 - 14) W. T. Olson, H. F. Hipsher, C. M. Buess, I. A. Goodman, I. Hart, J. H. Lamneck, Jr., L. C. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2451(1947).
 - 15) P. F. Tryon, W. G. Brown, M. S. Kharasch, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2003(1948).
 - 16) C. H. Snyder, A. R. Soto, *J. Org. Chem.*, **30**, 673(1965).
 - 17) R. A. Bartsch, J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1376(1969).
 - 18) J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th ed. John Wiley & Sons, New York (1992), pp. 386, 1004.
 - 19) 亀谷哲治編著, "有機合成化学Ⅲ", 南江堂(1976) pp. 116~149.
 - 20) 日本化学会編, "実験化学講座20", 第四版, 丸善(1992) pp. 187~212.

Synthesis of Ethers Using Alkaline Earth Metal Salts

Hiromitsu MASADA*, Yasuhito IMAI, Yutaka MURANAKA and Takashi SAGATA

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

Calcium, strontium, and barium alkoxides reacted with primary alkyl halides such as hexyl bromide, octyl bromide, and benzyl chloride at 70–100 °C in DMSO–alcohol (1/1). The substitution reaction gave the corresponding primary alkyl ethers in 72–94% yields.

The alkaline earth metal salts of ethylene glycol and 2-propyn-1-ol, which have two reactive points, were heated with benzyl chloride, and gave a mono-substituted product exclusively, although a similar reaction of alkali metal salts is known to give both mono- and di-substituted products. On the other hand, alkaline earth metal phenoxide and naphthyl oxide reacted with primary alkyl substrates in DMSO to afford aryl alkyl ethers in high yields.

Furthermore, secondary alkyl substrates also reacted with alkaline earth metal aryl oxides to give secondary alkyl aryl ethers in 56–71% yields. Isopropyl iodide, isopropyl bromide, isopropyl methanesulfonate, *s*-butyl iodide, and *s*-butyl methanesulfonate were used as the secondary alkyl substrate. According to the previous study, the reaction of secondary alkyl substrates with sodium alkoxides and aryl oxides gave only 20–30% of ethers. Therefore alkaline earth metal salts are much more selective than alkali metal salts in the substitution reactions. Although calcium salts are less reactive than strontium and barium salts, calcium salts are more selective and useful for organic synthesis from the viewpoints of safety and cost.

