(日本化学会誌, 1980, (5), p. 733~737)

© 1980 The Chemical Society of Japan

金属ナトリウムを用いたフェノール類の選択的 オルトアルキル化反応¹⁾²⁾

(1979 年 11 月 26 日 受理)

山田 恵敏*・小野 二荒*・片桐 孝夫**・田中順太郎**

アルカリ金属を用いたフェノールと 1-クロロ-3-メチル-2-ブテン(塩化ブレニル)との反応について、さらに多方面から詳細に検討した。この反応は低温 (30~40°C) で、しかも 30 分という短い反応時間で選択的にオルトアルキル化が起こることを見いだした。

さらに、種々のハロゲン化アルキルとして、塩化シンナミル、塩化ベンジル、*trans*-1-クロロ-2-ブテン、*trans*-1-クロロ-2-ヘキセンとフェノールとを同様に反応して、それぞれの *o*-アルキル体が 71, 87, 88, 84% の好収率で得られたが、クロロベンゼンおよび飽和ハロゲン化アルキル(塩化エチル、塩化ブチル、塩化ペンチル、塩化イソペンチル)の場合には生成物を得ることはできなかった。

また、種々の条件で反応を行なった結果、アルカリ金属を用いた反応の反応経路についても考察を加えた。この反応において、選択性を高める要因として、溶媒、反応温度、反応時間、溶媒に含まれる水の影響を考慮する必要がある、フェノールの種類、ハロゲン化アルキルの種類によっては、その構造が選択性を妨げる場合があることがわかった。

1 緒 言

既報において、アルカリ金属を用いたフェノール類とイソプレノイドとの反応を行ない選択的にフェノールのオルト位をアルキル化することを見だし報告した³⁾⁴⁾。

本論文では、さらにこの反応における溶媒効果、経時変化、温度変化、水の影響、ハロゲン化アルキルの種類による影響などについて詳細に検討し、低温 (30~40°C) で、しかも短時間でフェノールのオルト位に選択的にアルキル化が起こること、その他、種々の知見を得るとともに反応経路についても考察を加えた。なお、フェノールとハロゲン化アルキルの種類によっては、その構造が選択性を妨げる場合があることはすでに述べた⁵⁾。

2 実 験

2.1 原 料

塩化シンナミル、塩化ベンジル、クロロベンゼン、塩化エチル、塩化ブチル、塩化ペンチル、塩化イソペンチル、*trans*-1-ク

ロ-2-ブテンは市販品特級を使用した。1-クロロ-3-メチル-2-ブテン(塩化ブレニル)は文献⁶⁾にしたがって合成した。*trans*-1-クロロ-2-ヘキセンは Calzada らの方法⁷⁾を利用し、*trans*-2-ヘキセン-1-オールから合成した。収率 72%, bp 36~37°C/18 mmHg。

IR (cm⁻¹): 1665, 1420, 965, 675

NMR (δ , CCl₄): 1.03(t, 3, $J=7$ Hz, -CH₃), 1.54(six, 2, $J=6$ Hz, -CH₂-), 2.19(q, 2, $J=7$ Hz, -CH₂-), 4.19(d, 2, $J=7$ Hz, -CH₂-Cl), 5.85~6.10(m, 2)

2.2 フェノールと塩化ブレニルとの反応

反応の一例をあげると、フェノール 2.4 g (0.025 mol)、エーテル 25 ml の混合液に金属ナトリウム 1.0 g (0.043 g·atom) を細かくして加え約 30 分間はげしくかきまぜた。つづいて塩化ブレニル 2.7 g (0.025 mol) を徐々に滴下し、1 時間還流した。反応後、0.1 N HCl で酸性化し、エーテル抽出を行ない、水洗、乾燥後、溶媒を留去し 4.8 g の抽状物質を得た。これを減圧蒸留し bp 89~91.5°C/2 mmHg の留分 3.2 g を得た。この留分は *o*-ブレニルフェノール [2] と決定した。残留物について GLC 分取し、スペクトルデータから、2,6-ジブレニルフェノール [3]、2,4-ジブレニルフェノール [4]、2,4,6-トリブレニルフェノール [5] であることを確認した。これらの化合物の IR, NMR のスペクトルデータは既報³⁾の値とまったく一致した。

2.3 フェノールと塩化シンナミルとの反応

フェノール 2.4 g (0.025 mol)、エーテル 25 ml の混合物に金

1) この報文を“フェノール系化合物とイソプレノイドとの反応 (第 10 報)”とする。

2) 前報 (第 9 報), S. Yamada, F. Ono, T. Katagiri, J. Tanaka, *Synth. Commun.*, 8, 241 (1978).

* 静岡大学工業短期大学部工業化学科, 432 浜松市城北

** 静岡大学工学部合成化学科, 432 浜松市城北

3) S. Yamada, F. Ono, T. Katagiri, J. Tanaka, *Synth. Commun.*, 5, 181 (1975).

4) S. Yamada, F. Ono, T. Katagiri, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50, 750 (1977).

5) 山田恵敏, 小野二荒, 片桐孝夫, 田中順太郎, 日本化学会第 37 春季年会予稿集, II, p. 776 (1978).

6) 田中順太郎, 片桐孝夫, 山田恵敏, “有機化合物合成法 第 19 集”, 技報堂 (1969) p. 7.

7) J. G. Calzada, J. Hooz, *Org. Synth.*, 54, 63 (1974).

属ナトリウム 1.0g (0.043g·atom) を細かくして加え、30 分間はげしくかきまぜたのち、塩化シンナミル 3.8g (0.025mol) を滴下し、5 時間還流した。反応後常法により処理と油状物質 5.8g を得た。これを遠心クロマトグラフィーで分離し、以下の生成物を得た。

o-シンナミルフェノール [6]: 収率 71%。

IR (cm⁻¹): 3450, 1950, 1880, 1800, 1700, 1210, 740

NMR (δ, CCl₄): 3.65 (d, 2, *J*=6 Hz, -CH₂-), 5.85 (bs, 1, -OH), 6.80~7.70 (m, 11)

分析値 C 85.42%, H 6.93%

C₁₃H₁₄O としての計算値 C 85.68%, H 6.71%

シンナミルフェニルエーテル [7]: 収率 11%, mp 68.0~69.5°C (無色板状結晶)。

IR (cm⁻¹, KBr disk): 1225, 1100, 950, 740, 690

NMR (δ, CDCl₃): 4.72 (d, 2, *J*=6 Hz, -CH₂-), 6.50~7.50 (m, 12)

分析値 C 85.96%, H 6.63%

C₁₃H₁₄O としての計算値 C 85.68%, H 6.71%

2.4 フェノールと *trans*-1-クロロ-2-ブテンとの反応

フェノール 1.8g (0.02mol), エーテル 15ml の混合液に金属ナトリウム 0.6g (0.026g·atom) を細かくして加え、30 分間はげしくかきまぜたのち、*trans*-1-クロロ-2-ブテン 1.8g (0.02mol) を滴下し、4 時間還流した。反応後、常法により処理し、油状物質 3.4g を得た。これを減圧蒸留して bp 76~77°C/1mmHg の留分 1.9g を得た。IR, NMR スペクトルから *o*-(*trans*-2-ブテン)フェノール [8] であることを確認した。収率 88%。

IR (cm⁻¹): 3400, 1210, 965, 750

NMR (δ, CCl₄): 1.73 (d, 3, *J*=6 Hz, -CH₃), 3.30 (d, 2, *J*=6 Hz, -CH₂-), 4.90 (bs, 1, -OH), 5.5~5.8 (m, 2), 6.6~7.2 (m, 4)

2.5 フェノールと *trans*-1-クロロ-2-ヘキセンとの反応

フェノール 1.8g (0.02mol), エーテル 15ml の混合物に金属ナトリウム 0.6g (0.026g·atom) を細かくして加え、1 時間間はげしくかきまぜたのち、*trans*-1-クロロ-2-ヘキセン 2.4g (0.02mol) を滴下し、4 時間還流した。反応後、常法により処理し油状物質 3.1g を得た。これをヘキサン: 酢酸エチル (23: 2) を溶出液とするカラムクロマトグラフィーで分離し、*o*-(*trans*-2-ヘキセン)フェノール [9] を 2.3g 得た。収率 84%。

IR (cm⁻¹): 3425, 1930, 1890, 1860, 1770, 1210, 965, 750

NMR (δ, CCl₄): 1.05 (t, 3, *J*=6 Hz, -CH₃), 1.56 (six, 2, *J*=7 Hz, -CH₂-), 2.23 (q, 2, *J*=7 Hz, -CH₂), 3.58 (d, 2, *J*=7 Hz, -CH₂-), 5.65 (bs, 1, -OH), 5.85~6.20 (m, 2), 7.10~7.80 (m, 4)

2.6 フェノールと塩化ベンジルとの反応

フェノール 2.4g (0.025mol), エーテル 25ml の混合物に金属ナトリウム 1.0g (0.043g·atom) を細かくして加え、30 分間はげしくかきまぜたのち、塩化ベンジル 3.2g (0.025mol) を滴下し、5 時間還流した。反応後、常法により処理し油状物質 5.2g を得た。これを減圧蒸留し、未反応のフェノールおよび塩化ベンジルを留去した。この残留物 2.0g を GLC 分析したところ、純度 96% の *o*-ベンジルフェノール [10] であることを確認した。収率 87%。

IR (cm⁻¹): 3450, 1200, 750, 720, 690

NMR (δ, CCl₄): 3.90 (s, 2, -CH₂-), 5.03 (s, 1, -OH), 6.55~7.05 (m, 4), 7.17 (s, 5, フェニルプロトン)

分析値 C 85.01%, H 6.41%

C₁₃H₁₂O としての計算値 C 84.75%, H 6.57%

ジオキサンを溶媒として 80°C で上と同様の反応を行なったところ、mp 38~39°C の無色板状結晶のベンジルフェニルエーテル [11] が 3.1g (収率 68%) 得られた。

ベンジルフェノールエーテル [11]: mp 38~39°C (文献値⁹⁾ 37~38.5°C)。

IR (cm⁻¹, KBr disk): 1460, 1250, 1100, 740, 690

NMR (δ, CCl₄): 2.80 (s, 2, -CH₂-), 7.2 (s, 10, フェニルプロトン)

分析値 C 84.28%, H 6.86%

C₁₃H₁₂O としての計算値 C 84.75%, H 6.57%

2.7 フェノールと臭化アリルとの反応

フェノール 2.4g (0.025mol), エーテル 50ml の混合液に金属ナトリウム 2.5g (0.10g·atom) を細かくして加え、30 分間はげしくかきまぜたのち、臭化アリル 3.5g (0.025mol) を滴下し、10 時間還流した。反応後、常法により処理し 3.6g の油状物質を得た。これを減圧蒸留し bp 60~62°C/1mmHg の留分 2.3g を得た。IR, NMR, MS スペクトルから、この留分は *o*-アリルフェノール [12] であることを確認した。

IR (cm⁻¹): 3450, 1930, 1900, 1825, 1686, 1635, 1200, 995, 910, 740

NMR⁹⁾ (δ, CCl₄): 3.23 (d, 2, *J*=6 Hz, =CH₂), 4.72~5.02 (m, 3), 5.48~6.12 (m, 1), 6.40~6.95 (m, 4)

MS (*m/e*): 134 (M⁺), 119 (M⁺-15), 107 (M⁺-27)

2.8 ナトリウムフェノキシドと塩化ブレニルとの反応

ナトリウムフェノキシド 5.8g (0.05mol), エーテル 50ml の混合液に塩化ブレニル 5.2g (0.05mol) を滴下し、8 時間還流した。常法により処理し、9.2g の油状物質を得た。これを上述と同様、減圧蒸留し、収率 89% で [2] を得た。

2.9 2,6-キシレノールと塩化ブレニルとの反応

2,6-キシレノール 6.1g (0.05mol), ナトリウムメトキシド 2.8g (0.05mol), ベンゼン 150ml の混合物を窒素雰囲気中にかきまぜ、混合物をベンゼンの沸点まで加熱し、ベンゼン約 50ml を留去した。つぎに、15°C に冷却して塩化ブレニル 10.6g (0.1mol) を加え 44 時間反応させた。反応後、塩化ナトリウムを濾別し、エーテル抽出し、つづいて Claisen アルカリ溶液で洗浄、さらに水洗した。乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、黄色の油状物質 5.8g を得た。これをベンゼンを溶出液とするカラムクロマトグラフィーで分離し、無色針状結晶として 2,6-ジメチル-4-(1,1-ジメチルアリル)フェノール [13] を得た。収率 32%, mp 63.5~65°C。

IR (cm⁻¹, KBr disk): 3350, 1640, 1180, 1140, 990, 910, 860

NMR (δ, CCl₄): 1.27 (s, 3, -CH₃), 1.30 (s, 3, -CH₃), 2.15

8) L. Claisen, F. Kremers, F. Roth, E. Tietze, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 422, 210(1925).

9) C. J. Pauchert, J. R. Campbell, "The Aldrich Library of NMR Spectra", Aldrich Chemical Company, Inc. (1974) Vol. N, p. 110.

(s, 6, $-\dot{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.22(bs, 1, -OH), 4.70~5.00(m, 2), 5.63~6.08(m, 1), 6.72(s, 2, フェニルプロトン)

分析値 m/e 190.13643

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ としての計算値 M 190.13585

3 結果と考察

3.1 溶媒効果

溶媒効果をみるためジエチルエーテル、ベンゼン、四塩化炭素、シクロヘキサン、メタノールを用いて、この反応で得られる生成物プレニルフェニルエーテル [1], *o*-プレニルフェノール [2], 2,6-ジプレニルフェノール [3], 2,4-ジプレニルフェノール [4], 2,4,6-トリプレニルフェノール [5] の収率を比較、検討した (表 1)。

エーテル、ベンゼンなどのような比較的極性の小さな溶媒では、オルトアルキル化した [2] が比較的選択性よく得られ、フェノールの転化率もよかった。しかし、極性が強くなるにしたがいプレニルフェニルエーテル [1] の生成が増加した。これはナトリウムフェノキシドがフェノラートアニオンに解離する割合が増すため *O*-アルキル化が促進されたものと思われる。とくに、メタノールのような極性の非常に強い溶媒では、これが顕著に現われている。

3.2 反応の経時変化

これまで報告されてきたフェノール類のアルキル化は一般に長時間かけて反応が行なわれている¹⁰⁾¹¹⁾。そこで金属ナトリウムを用いたフェノールと塩化プレニルとの反応で条件を一定にし、原料フェノールと生成物 *o*-プレニルフェノール [2] の経時変化を調べた (図 1)。

その結果、反応開始後、15 分ではフェノールの約 50% が反応し、[2] が約 40% の収率で生成した。30 分後では、フェノールの 90% が反応し [2] が 83% の好収率で生成していることが認められ、それ以後は、ほぼ一定となった。このほかに 2-置換体 (2,4-および 2,6-置換) [3], [4] および 3-置換体 (2,4,6-置換) [5] も少量ではあるが生成した。

3.3 温度変化による影響

ベンゼン、ジオキサンを溶媒に用いて、反応温度が生成物に与える影響を比較、検討した (表 2)。

ベンゼン溶媒では、全般にフェノールの転化率が高いが、温度

Table 1 The solvent effect on the reaction of phenol with prenyl chloride^{a)}

Solvents	Conversion of phenol (%)	Products (%)					
		[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	Unknown
Cyclohexane	81	10	73	9	1	5	2
CCl_4	83	6	84	5	t	3	2
Benzene	92	4	67	12	2	9	6
Ether	96	2	89	2	1	5	1
Dioxane	61	20	65	1	1	t	13
THF	88	19	73	5	t	t	3
Methanol ^{b)}	98	66	9	6	t	t	19

a) Phenol 0.05mol, prenyl chloride 0.05mol, Na 0.1 mol, solvent 50ml, time 30 min, temp. 37~40°C.

b) Sodium phenoxide 0.05mol.

Fig. 1 The effect of reaction time on the yield of *o*-prenylphenol

Phenol 0.025mol, prenyl chloride 0.025mol, metallic sodium 0.92mol, ether 25 ml, reflux.

の上昇につれて [2] の生成が減少し、2-置換体である [3] の生成が若干ではあるが増加した。これは、高温では最初に生成した [2] に残存する塩化プレニルの反応がきわめて速く進行し、2-置換体を生成したものと思われる。これに対して、極性のやや大きいジオキサン溶媒中では、温度上昇にともないナトリウムフ

Table 2 The effect of temperature

Solvents	Temp. (°C)	Conversion of phenol (%)	Products (%)				
			[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Benzene	30	94	3	83	3	2	7
	40	92	3	83	3	2	7
	60	91	7	73	8	2	5
	80	81	7	53	30	2	2
Dioxane	60	52	55	32	8	t	—
	80	71	70	17	3	t	—
	100	74	71	16	2	t	t

Phenol 1.8g, prenyl chloride 2.0g, Na 0.6g, solvent 15ml, reaction time 30 min.

10) A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6164(1957).

11) A. R. Bader, W. C. Bean, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3073 (1958).

Table 3 The reaction of phenol with various alkyl halides^{a)}

Substrate	Solvent	Conversion of phenol (%)	Products (%)	
			O-Alkylation	C-Alkylation
	Ether	89	7	71
	Dioxane	73	78	11
CH ₃ CH=CHCH ₂ Cl ^{b)}	Ether	84	6	88
CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CHCH ₂ Cl ^{b)}	Ether	83	5	84
	Ether	48	7	87
	Dioxane	54	68	16

a) Substrate 0.025mol, phenol 0.025mol, Na 1g, solvent 25ml, temp. 37~40°C, time 30 min.

b) Substrate 0.02mol, phenol 0.02mol, Na 0.6g, solvent 15ml.

フェノキシドからフェノラートアニオンへの解離が活発に行なわれるため、[2]の生成よりも O-アルキル化が容易に起こり [1] が好収率で生成したと思われる。

3.4 ハロゲン化アルキルの種類による影響

いままで塩化ブレンルとフェノールとの反応についてのみの検討したが、他のハロゲン化アルキルについても検討した (表 3)。

塩化シンナミルとの反応においては、塩化ブレンルの場合と同様、エーテルを溶媒とした場合、o-シンナミルフェノール [6] が 71% の好収率で得られ、ジオキサンを溶媒に用いた場合は、エーテル溶媒の結果とはまったく逆に O-アルキル化が優先し、シンナミルフェニルエーテル [7] が 78% の収率で得られた。

trans-1-クロロ-2-ブテンおよび *trans*-1-クロロ-2-ヘキセンをエーテル溶媒中で反応を試みた場合も同様に o-(*trans*-2-ブテン)フェノール [8] と o-(*trans*-2-ヘキセン)フェノール [9] がそれぞれ 88, 84% の好収率で得られた。

つぎに、塩化ベンジルをエーテル溶媒中で反応させると C-アルキル化が優先し o-ベンジルフェノール [10] が 87% の収率で得られたが、フェノールの転化率は 48% と非常に反応性が低かった。ジオキサン溶媒中の場合も、やはり O-アルキル化が優先しベンジルフェニルエーテル [11] が生成したが反応性は同様に低かった。しかしながら、クロロベンゼンおよび飽和のハロゲン化アルキル (塩化エチル, 塩化ブチル, 塩化ペンチル, 塩化イソペンチル) の場合には、生成物を得ることはできなかった。

3.5 水の影響

溶媒に含まれる水の影響について検討するため、金属ナトリ

ウムで乾燥したエーテル (A), 水で飽和したエーテル (B) を用いてナトリウムフェノキシドと塩化ブレンルとの反応を試みた (表 4)。

この結果から、同一溶媒中では、その溶媒に含まれる水の量が生成物の選択性に影響を与えることがわかった¹²⁾。

3.6 反応経路

アルカリ金属を用いて、フェノールとイソブレンノイドとの反応で選択的にフェノールのオルト位をアルキル化する反応経路を考察した。ナトリウムフェノキシドと塩化ブレンルとの反応により、まず、金属ナトリウムはエーテル中でフェノールと反応してナトリウムフェノキシドをつくり、これが塩化ブレンルと反応してオルトブレンル化生成物を選択的に与える。ナトリウムフェノキシドよりオルトブレンル化する経路としてアルキルフェニルエーテルを生成し、これが Claisen 転位する経路と直接オルト位が攻撃される経路の二つが考えられる。

しかし、[1] をエーテル中で金属ナトリウムと還流してもオルトブレンル体 [2] は得られず、前者でないことがわかった。後者の経路をとるとすれば、Claisen⁹⁾, Curtin¹⁴⁾ らが述べているような 2,4-シクロヘキサジエノンを経験体とすることが考えられる。そこで、Curtin らの方法において、臭化アリルのかわりに塩化ブレンルを用いて、2,6-キシレンノールとの反応を試みたところ、転位生成物と思われる 2,6-ジメチル-4-(1,1-ジメチルアリル)フェノール [13] が得られたが、2,6-ジメチル-6-ブレンル-2,4-シクロヘキサジエノン中間体は単離することはできなかった。

そこで、フェノールと塩化ブレンルとの反応において、経時変

Table 4 The effect of H₂O

Solvent	Conversion of phenol (%)	Products (%)	
		O-Alkylation	C-Alkylation
A ^{a)}	93	3	86
B ^{a)}	90	14	72
A ^{b)}	86	7	78

a) C₆H₅ONa 2.9g, (CH₃)₂C=CHCH₂Cl 2.6g, ether 25ml, reaction time 30 min, reflux.

b) C₆H₅ONa 2.9g, CH₂=CHCH₂Br 3.5g, ether 25ml, reaction time 5 hrs, reflux.

Fig. 2 Reaction scheme

12) Lurie ら¹³⁾の結果と異なるのは、溶媒の精製に違いがあるためと思われる。

13) N. Kornblum, A. P. Lurie, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2705(1959).

14) D. Y. Curtin, R. J. Crawford, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3156(1957).

化に応じて IR 測定を行なったところ、反応開始後 10 分頃から 1680cm^{-1} に C=O の吸収が現われ、時間が経過するにしたがい、吸収が強くなり、約 30 分で C=O の吸収は、ほぼ一定となり、 3400cm^{-1} ヒドロキシル基の吸収は消失した。このことは、2,4-

シクロヘキサジエノン中間体 [14] の存在を示唆するものであり、この反応は図 2 に示すように進行するものと思われる。

終りに、本研究を進めるにあたり、懇切な御指導を賜った早稲田大学理工学部教授 土田英俊博士に深く感謝申し上げます。

Selective Ortho Alkylation of Phenols in the Presence of Metallic Sodium†

Shigetoshi YAMADA*, Futara ONO*, Takao KATAGIRI** and Juntaro TANAKA**

* *Department of Industrial Chemistry, Junior College of Technology, Shizuoka University; Johoku, Hamamatsu-shi 432 Japan*

** *Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Shizuoka University; Johoku, Hamamatsu-shi 432 Japan*

The reaction of phenol with 1-chloro-3-methyl-2-butene (prenyl chloride) in the presence of alkali metal was found to be completed in only 30 minutes at relatively low temperature ($30\sim 40^{\circ}\text{C}$). Other alkyl halides, such as cinnamyl chloride, benzyl chloride, *trans*-1-chloro-2-butene and *trans*-1-chloro-2-hexene, reacted with phenol under the same conditions, and the corresponding *o*-alkylated phenols were obtained in the yields of 71, 87, 88 and 84%, respectively. In the case of saturated alkyl halides, such as ethyl chloride, butyl chloride, pentyl chloride and isopentyl chloride, however, the corresponding products could not be obtained. The selectivity for *o*-substituted phenols was found to be governed by solvent, reaction time, reaction temperature and water present in a solvent. On the basis of these results, the reaction scheme is discussed.

† The Reaction of Phenolic Compounds with Isoprenoids. X.