—ノ — ト—

(日本化学会誌, 1983, (7), p.1099~1101)

© 1983 The Chemical Society of Japan

フェノール類のアルコールによる O-アルキル化反応

(1983 年 1 月 24 日受理)

古川 功*・橋本 静信

1 緒 言

フェノール類を原料とするアルキルアリアルエーテルの合成は、アルキル化剤としてハロゲン化アルキルをアルカリ性の条件下で反応させる Williamson 法が一般によく知られている。これは操作が簡単な上に高収率で目的とするエーテルが得られるためである。アルキル化剤としては、硫酸ジメチルなどの硫酸エステル^{1)~5)}、*p*-トルエンスルホン酸やナフタレンスルホン酸などの芳香族スルホン酸エステル⁶⁾⁷⁾、シュウ酸エステル⁸⁾、カルボン酸エステル⁹⁾などもハロゲン化アルキルと同様に用いられる。またアンモニウム塩¹⁰⁾、オキソニウム塩¹¹⁾¹²⁾、スルホニウム塩¹³⁾¹⁴⁾などのオニウム塩も選択的アルキル化剤としてしばしば利用される。しかしこれらのアルキル化剤はいずれもアルコールから誘導される化合物で、アルコールを直接アルキル化剤とする方法ではない。

アルコールとフェノール類から直接アルキルアリアルエーテルを合成するには芳香族スルホン酸、硫酸などの酸触媒が一般に用いられるが、この種の反応ではジアルキルエーテルならびにオレ

フィンの副生をとめない、かつ高温を要するため前述の方法にくらべ利点が少なく特殊な場合以外はあまり用いられない¹⁵⁾。そこで中性の緩和な条件下でアルコールを直接アルキル化剤とする方法として、ジシクロヘキシルカルボジイミドと塩化銅(I)^{16)~18)}、アジカルボン酸エステルとトリフェニルホスフィン^{19)~21)}、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドからのホスホニウム塩²²⁾を脱水剤として用い好結果を得ている。

一方、著者らはさきに脱水剤として入手容易なトリフェニルホスフィン-四塩化炭素系試剤を用いると、遊離のカルボン酸が直接フェノール類の O-アシル化剤となることを見だし、種々のカルボン酸フェニルエステルを高収率で得た²³⁾。そこで本報では上記のエステル化反応につづき、アルコールによるフェノールの O-アルキル化反応について検討したところ、ジアルキルエーテルを副生することなく予期したアルキルアリアルエーテルが高収率で得られることを見いだしたのでこれらの結果について報告する。

2 実 験

2.1 反応試剤

トリフェニルホスフィン、四塩化炭素、アルコール類、フェノール類、ベンゼンなどは、いずれも市販特級または一級品を蒸留または再結晶し GLC で純品であることを確認して使用した。またフェノール類のナトリウム塩は文献²⁴⁾にしたがい合成した。

2.2 アルキルアリアルエーテル類の合成

2.2.1 ナトリウムフェノラート類からの合成: フェノラート類 100 mmol とトリフェニルホスフィン 110 mmol をベンゼン 80 ml に溶解、常圧で含まれている微量の水分をベンゼンとの共沸混合物として除去し、残留物にアルコール 35 ml、四塩化炭素

- 同志社大学工学部工業化学教室, 602 京都市上京区烏丸今出川
- 1) K. Wallenfels, G. Bechtler, R. Kuhn, H. Trischmann, H. Egge, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2**, 515(1963).
 - 2) W. Baker, R. I. Savage, *J. Chem. Soc.*, 1938, 1602.
 - 3) H. Brederick, I. Henning, W. Rau, *Chem. Ber.*, **86**, 1085(1953).
 - 4) R. N. Icke, C. E. Redemann, B. B. Wisegarver, G. A. Alles, "Organic Syntheses", Coll. Vol. III, p. 564 (1955).
 - 5) F. Mauthner, "Organic Syntheses", Coll. Vol. I, p. 537(1948).
 - 6) P. Veeravagu, R. T. Arnold, E. W. Eigenmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3072(1964).
 - 7) D. Klamann, H. Bertsch, *Chem. Ber.*, **88**, 201(1955).
 - 8) E. E. Smissman, M. D. Corbett, S. E. Antably, K. C. Kroboth, *J. Org. Chem.*, **37**, 3944(1972).
 - 9) T. Kito, N. Yanai, I. Hirao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3490(1972).
 - 10) C. A. Buehler, D. E. Pearson, "Survey of Organic Syntheses", John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y. (1970) p. 296.
 - 11) H. Meerwein, "Organic Syntheses", Coll. Vol. V, p. 1080, 1096(1973).
 - 12) H. O. House, B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **30**, 2502 (1965).
 - 13) R. Kuhn, H. Trischmann, *Ann.*, **611**, 117(1958).
 - 14) H. Metzger, H. Konig, K. Seelert, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 867.

- 15) K. B. Wiberg, K. A. Saegbarth, *J. Org. Chem.*, **25**, 832(1960).
- 16) E. Vowinkel, *Chem. Ber.*, **99**, 42, 1479(1966).
- 17) H. G. Khorana, *Chem. Rev.*, **53**, 145(1953).
- 18) D. M. Brown, *Adv. Org. Chem.*, **3**, 115(1963).
- 19) S. Bittner, Y. Assaf, *Chem. Ind. (London)*, 1975, 281.
- 20) M. S. Manhas, W. H. Hoffman, B. Lal, A. K. Bose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, 461.
- 21) O. Mitsunobu, J. Kimura, K. Iizumi, N. Yanagida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 510(1976).
- 22) I. M. Downie, H. Heaney, G. Kemp, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **14**, 370(1975).
- 23) S. Hashimoto, I. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2227(1981).
- 24) N. Kornblum, A. P. Lurie, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2705(1959).

Table 1 Synthesis of alkyl phenyl ethers

C ₆ H ₅ -O-R R:	Yield (%)	bp ^{a)} (°C/mmHg)	bp (Lit.) (°C/mmHg)
CH ₃	99	155~156	153~154/748 ²⁵⁾
C ₂ H ₅	90	73~ 73/25	170 ²⁶⁾
<i>n</i> -C ₃ H ₇	87	94/25	189 ²⁷⁾
<i>i</i> -C ₃ H ₇	75	63~ 65/10	177 ²⁷⁾
<i>n</i> -C ₄ H ₉	81	102/25	210 ²⁶⁾
<i>t</i> -C ₄ H ₉	16	73/22	62/10 ²⁷⁾
CH ₂ =CHCH ₂	88	90/30	112~113/34 ²⁸⁾
ClCH ₂ CH ₂	47	115~117/30	97~ 99/10 ²⁷⁾
CH ₃ OCH ₂ CH ₂ ^{b)}	66 ^{c)}	Liquid	
C ₆ H ₅ CH ₂	82	34~ 35 ^{d)}	38. 4 ^{d)} 29)

a) Uncorrected.

b) IR(cm⁻¹): 1255(ν_{C₆H₅-O-R}).

¹H-NMR(δ, ppm): 3.30(s, 3 H, CH₃O), 3.56(t, 2 H, CH₃OCH₂CH₂O), 3.97(t, 2 H, CH₃OCH₂CH₂-O), 6.70~7.35(m, 5 H, arom.).

MS(*m/e*): M⁺=152.

c) Isolated by column chromatography(Support; Silica gel, Eluent; Benzene).

d) Melting point.

15 ml を加え、3 時間加熱還流した。のち副生した塩化ナトリウムを汙別、汙液中のベンゼン、アルコールならびに四塩化炭素を留去後、残留物にヘキサンを加え不溶のトリフェニルホスフィンオキシドを汙別した。汙液は水酸化ナトリウム水溶液、ついで水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥、のち蒸留またはカラムクロマトグラフィー(充填剤; シリカゲル、展開溶媒; ベンゼン)で精製単離した。また生成エーテルは MS(日立製作所製, RM-50 GC 型), IR(島津製作所製, IR-27 C 型), NMR(日立製作所製, R-24 型)によって同定した。

2.2.2 フェノール類とピペラジンからの合成: ナトリウムフェノラートのかわりにフェノールとピペラジンをを用い前記同様に反応処理した。

3 結果と考察

ナトリウムフェノラートをを用い種々のアルコールと反応した結果を表 1 に示した。一部の例外を除きいずれも高収率で予期したアルキルフェニルエーテルを与えた。アルコールとして第一級アルコールを用いると 80% 以上の収率であるが、電子求引基をもつ 2-メトキシおよび 2-クロロエタノールでは若干収率が低下した。また 2-プロパノールでは 75%, 2-メチル-2-プロパノールでは 16% となり、分岐度が大きいアルコールほどエーテル類の収率は低下した。

一方、種々の置換基をもつフェノール類とエタノールからのエーテル類の収率を表 2 に示した。一部の例外を除きいずれも高収率で予期したエーテル類を与えた。フェノール類中の置換基の電

Table 2 Synthesis of aryl ethyl ethers

Ar-O-C ₂ H ₅ Ar:	Yield (%)	bp ^{a)} (°C/mmHg)	bp (Lit.) (°C/mmHg)
<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	72	180~181	183~184 ³⁰⁾
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	90	47/32	191~192 ³⁰⁾
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	82	82/27	186~188 ³⁰⁾
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	77	32~ 37 ^{b)}	38~ 39 ^{b)} 31)
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	51	100~101/20	97~ 98/15 ³²⁾
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	73	101~103/20	212 ²⁶⁾
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	83	110~112/20	228 ³³⁾
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	79	55~ 57 ^{b)}	58.5~59.5 ^{b)} 3)
<i>p</i> -HCOC ₆ H ₄	63	131~132/13	139~140/20 ³⁴⁾
<i>p</i> -CH ₃ COC ₆ H ₄	77	34~ 35 ^{b)}	35 ^{b)} 35)
<i>p</i> -C ₂ H ₅ OCOC ₆ H ₄	99 ^{c)}	Liquid	145~146/13 ³⁶⁾
α-C ₁₀ H ₇	60	151/26	280 ³⁷⁾
β-C ₁₀ H ₇	83	30~ 33 ^{b)}	37~ 38 ^{b)} 38)

a) Uncorrected.

b) Melting point.

c) Isolated by column chromatography (Support; Silica gel, Eluent; Benzene).

気的性質とエーテルの収率との間には相関関係は認められなかった。しかし *o*-クレゾールのように立体障害の認められるものは若干収率が低下した。また *p*-ヒドロキシ安息香酸エチルのようなエステル結合をもつフェノール類は、本反応によってもエステル結合は開裂を受けず高収率でエーテルを与えた。

本反応はトリフェニルホスフィンと四塩化炭素から生じた(トリクロロメチル)トリフェニルホスホニウム塩 [1] がナトリウムフェノラートによってアニオン交換したホスホニウム塩 [2] となり、このものにアルコールが求核攻撃することによってアルコキシホスホニウム塩 [3] を生成、ホスフィンオキシドが脱離すると同時に炭素原子へフェノラートアニオンが攻撃する機構で

30) N. Z. Patel, K. S. Nargund, *J. Univ. Bombay, Sect. A*, 15, Pt. 3, 31(1946); *Chem. Abstr.*, 41, 6200(1947).

31) D. Vorländer, K. Ost, *Chem. Ber.*, 71 B, 1688(1939).

32) W. F. Anzilott, B. C. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 607(1943).

33) D. M. Birose, *ibid.*, 53, 1408(1931).

34) M. Sommelet, I. Marszak, *Compt. Rend.*, 198, 2256(1934).

35) G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1651(1947).

36) J. Houben, W. Fischer, *Chem. Ber.*, 64, 240(1931).

37) V. H. Dermer, O. C. Demer, *J. Org. Chem.*, 3, 289(1938).

38) D. M. Musser, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 664(1938).

25) G. S. Hiers, F. D. Hager, "Organic Syntheses", Coll. Vol. I, p.58(1948).

26) R. R. Dreisbach, R. A. Martin, *Ind. Eng. Chem.*, 41, 2875(1949).

27) W. T. Olson et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2451(1947).

28) C. D. Hurd, L. Schmerling, *ibid.*, 59, 107(1937).

29) E. M. Pitsh, H. D. Hinrichs, E. Kasparek, *Z. Elektrochem.*, 49, 368(1943).

エーテルが生成する。このさい電子求引基をもつアルコールからのホスホニウム塩〔3〕はホスフィンオキシドの脱離が起こり難く、一方、分岐アルコールからの〔3〕はフェノラートアニオンによる求核反応よりも脱プロトン化反応が優先して起こるために、いずれの場合もエーテルの収率が低下したものと考えられる。

一方、フェノラートのかわりにフェノールと塩基としてピペラ

ジンをを用いた反応では、相当するエーテルは生成せず塩化エチルのみが生成した。また *p*-ニトロフェノールからは塩化エチルとともに 12% の収率で相当するエーテルが得られた。ピペラジンの量は収率にほとんど影響を与えなかった。これは〔1〕に対する求核攻撃がフェノールよりもアルコールが優先し、その結果、ハロゲン化アルキルが生成するためと考えられる。

(1981 年 10 月, 日本化学会第 44 秋季年会発表)

O-Alkylation of Phenols with Alcohols

Isao FURUKAWA* and Shizunobu HASHIMOTO

Department of Applied Chemistry, Doshisha University; Karasuma-imadegawa, Kamigyo-ku, Kyoto-shi 602 Japan

Alkyl aryl ethers have obtained in a high yield from sodium phenolates with alcohols as an alkylating agent in the presence of triphenylphosphine and carbon tetrachloride under mild conditions. The yields of ethers were hardly affected by the polarity of the substituent on phenols, but it was decreased remarkably by the use of tertiary alcohols as an alkylating agent. The use of a mixture of phenol and piperazine instead of sodium phenolate gave mainly alkyl chlorides.

~~~~~