

## 二種のアルコールによるクロマン類の新規合成法の開発 Development of a new method for synthesis of chromans from two alcohols

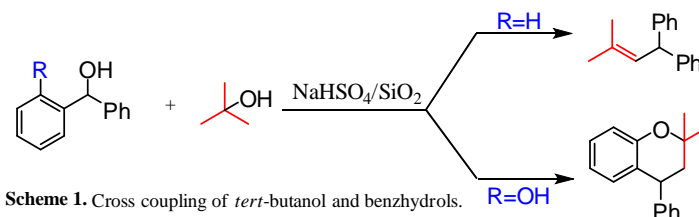
○古川拓哉<sup>1</sup>, 青山忠<sup>2</sup>, 滝戸俊夫<sup>2</sup>, 小泊満生<sup>3</sup>\*Takuya Furukawa<sup>1</sup>, Tadashi Aoyama<sup>2</sup>, Toshio Takido<sup>2</sup>, Mitsuo Kodomari<sup>3</sup>

Abstract: A simple and efficient method has been developed for the synthesis of chromans using *o*-hydroxybenzylalcohols and *tert*-alcohols in the presence of acid. For instance, 2,2,4-triphenylchromane was prepared 92% yield from 1,1-diphenylethanol(4 mmol) and *o*-hydroxybenzhydrol(2 mmol) in the presence of Sodium bisulfate on silica gel (NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>) at 80 °C for 2 h.

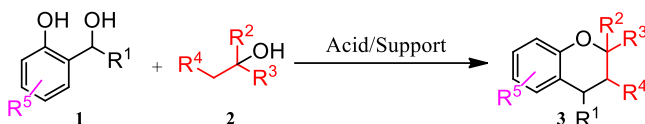
### 1. 緒言

クロマン骨格を有する化合物は天然に多く存在し、その中には抗酸化作用や抗ウイルス活性など生理活性を持つ有用な物質も存在する。クロマン類の合成法は、例えば酸触媒存在下、フェノール類とアリルアルコールや 1,3-ジエンなどの不飽和化合物の反応が知られている<sup>[1]</sup>。これらの反応では、長時間での反応を必要とする他、使用されている触媒には再利用が不可能であるものが多いといった難点がある。

先に我々は、シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>)存在下、ベンズヒドロールと *tert*-ブタノールを反応させると 3-メチル-1,1-ジフェニル-2-ブテンが生成し、反応に用いた NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> は 7 回の再利用が可能であることを報告した<sup>[2]</sup>。この反応においてベンズヒドロールの代わりに *o*-ヒドロキシベンズヒドロールを用いて反応を行うと 2,2-ジメチル-4-フェニルクロマンが生成することを見出した (Scheme 1)。二種のアルコールを用いたクロマン類の合成法は現在までに報告例は無い。また、

Scheme 1. Cross coupling of *tert*-butanol and benzhydrols.

この手法ではクロマン環の多くの部位に置換基の導入が可能であることから、より多様な構造を有するクロマン類の合成が可能となると考えられる。そこで本研究では、酸触媒存在下 *o*-ヒドロキシベンズヒドロール類(**1**)と第三級アルコール(**2**)を用いたクロマン類(**3**)の新規合成法の開発を行った(Scheme 2)。



Scheme 2. Synthesis of chromans in the presence of Acid/Support.

### 2. 結果および考察

NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (2.1 mmol/g)存在下、*o*-ヒドロキシベンズヒドロール(**1b**)と *tert*-ブタノール(**2a**)の反応をモデル反応として反応条件の検討を行った(Table 1)。反応温度を高くするにつれて目的物である 2,2-ジメチル-4-フェニルクロマン(**3ba**)の収率が向上したが、110 °Cで行った時には収率の低下が見られた、これは **2a** の脱水により生じるイソブテンの沸点が反応温度よりも低いためにイソブテンが反応系外へ拡散していることが考えられた。そこで、反応温度 80 °Cにおいて **1b** と **2a** の基質量および触媒量の検討を行ったところ、基質量 **1b/2a** (mmol)=2/15、触媒

Table 1. Synthesis of **3ba** under various conditions.

Run <sup>a</sup>	<b>1b/2a</b> (mmol)	Temp. (°C)	Solvent	Catalyst (g)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	2/6	50	DCE <sup>c</sup>	1.0	24
2	2/6	80	DCE <sup>c</sup>	1.0	50
3	2/6	110	MCB <sup>d</sup>	1.0	24
4	2/10	80	DCE <sup>c</sup>	1.0	38
5	2/10	80	DCE <sup>c</sup>	1.5	56
6	2/15	80	DCE <sup>c</sup>	2.0	67

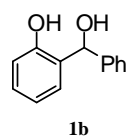
a) A mixture of **1b**, **2a** and NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (2.1 mmol/g) was stirred in solvent(10 mL) for 2 h.

b) Determined by GLC using *n*-dodecane as internal standard.

c) 1,2-Dichloroethane d) Monochlorobenzene

1 : 日大理工・院(前)・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 2 : 日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 3 : 日大文理、College of Humanities and Sciences, NIHON Univ.

量 2.0 g を用いて反応を行ったときに **3ba** の収率が 67% に向上した (Run 6). 沸点が 80 °C 以上のアルケンを生じる 1,1-ジフェニルエタノール (**2b**) と **1b** の反応では, 基質量 **1b/2a** (mmol)=2/4, 触媒量 1.0 g 用いたときに 92% で 2,2,4-トリフェニルクロマン (**3bb**) が得られた. 同様の反応を種々の酸触媒を用いて行ったところ (Table 2),  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2/\text{SiO}_2$  および  $\text{PPA}/\text{SiO}_2$  を用いた時には 90% 以上の高収率で **3bb** が得られた (Run 1~3). 未担持の  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  を用いた場合でも 79% の収率で **3bb** が得られたが, 反応後の系内に水が残存していたため脱水操作を必要とした (Run 6). 未担持の  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  にシリカゲルを加えて反応を行った場合でもシリカゲルの影響は見られなかった (Run 7).  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を用いた時には 76% の収率で **3bb** が得られたが, 中和抽出操作が必要であった (Run 8). また, シリカゲルのみでは反応が進行しなかった (Run 9).  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$  を用いて種々の **1** と **2b** の反応を行ったところ (Table 3),  $\text{R}^1$  にフェニル基を有する **1b** を用いた反応では 92% の収率で **3bb** が得られたが, メチル, エチルおよびイソプロピル基を有する **1** を用いた反応においては 30% 程度に収率が低下した (Run 2~3). また, **1b** と *tert*-アミルアルコール (**2c**) を用いた反応では, 目的化合物である 2,2,3-トリメチル-4-フェニルクロマン (**3bc**) が 53% の収率で得られると共にその構造異性体である 2-イソプロピル-2-メチル-3-フェニルクロマン (**4bc**) が 20% で得られた. **3bc** および **4bc** は, 反応中間体である 1-(2-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-2,3-ジメチル-2-ブテン (**3'bc**) がプロトン化を受け, 二種の三級カルボカチオンが生じ, それぞれが分子内環化することによって生成したと推測される (Scheme 3).

Scheme 3. Reaction of **1b** and **2c**.Table 2. Synthesis of **3bb** using various acid.

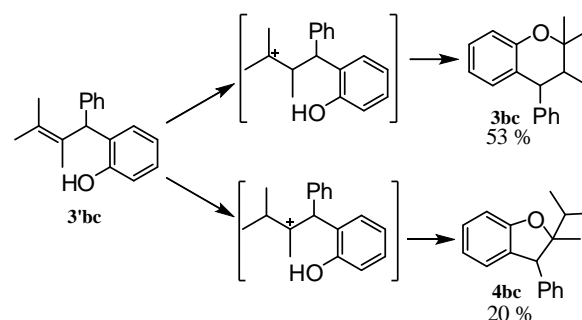
Run <sup>a</sup>	Acid	Yield (%)
1	$\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$	92
2	$\text{ZnCl}_2/\text{SiO}_2$	96
3	$\text{PPA}/\text{SiO}_2$	91
4	$\text{SA}/\text{SiO}_2$	79
5	Amberlyst® 15	81
6	$\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	79
7	$\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{SiO}_2$	79
8	$\text{H}_2\text{SO}_4$	76
9	$\text{SiO}_2$	NR

a) A mixture of **1b** (2 mmol), **2b** (4 mmol) and acid (2.1 mmol) was stirred in 1,2-dichloroethane (10 mL) 80 °C for 2 h.

Table 3. Reaction of **1** and **2b** using  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ .

Run	$\text{R}^1$	<b>1</b>	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>1b</b>	<b>3bb</b>	92
2	Me	<b>1c</b>	<b>3cb</b>	32
3	Et	<b>1d</b>	<b>3db</b>	35
4	<sup>i</sup> Pr	<b>1e</b>	<b>3eb</b>	32

a) Isolated yield.



## 2. 参考文献

- [1] (a) Y. Ishino *et al.*: "An improved method for synthesis of 1-benzopyrans from unsaturated alcohols and phenols using a catalytic amount of acids", *Synth. Commun.*, Vol. 31, No. 3, pp439-448, 2001.  
 (b) S. W. Youn and I. J. Eom: "Ag(I)-Catalysed Sequential C-C and C-O Bond Formations between Phenols and Dienes with Atom Economy", *J. Org. Chem.*, Vol. 71, pp6705-6707, 2006.
- [2] T. Aoyama *et al.*: "A novel efficient method for the synthesis of substituted olefins; cross coupling of two different alcohols using  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ", *Chem. Commun.*, Vol. 49, pp6605-6607, 2013.