

アルコールのクロスカップリングを経由したクロマン環の新規構築法

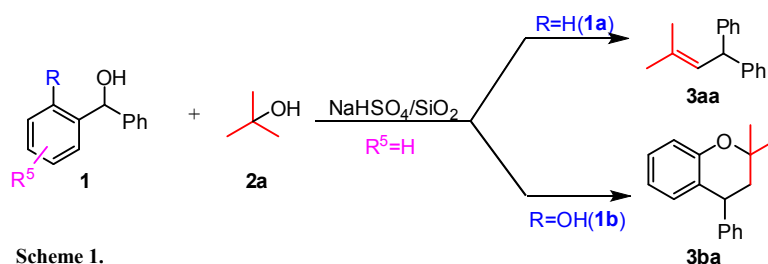
A new method for the construction of chroman ring system *via* a cross coupling of alcohols○古川拓哉¹, 早川麻美子², 青山忠², 伊藤賢一³, 滝戸俊夫², 大内秋比古²*Takuya Furukawa¹, Mamiko Hayakawa², Tadashi Aoyama², Ken-ichi Itoh³, Toshio Takido², Akihiko Ouchi²

Abstract: A simple and efficient method has been developed for the construction of chroman ring system using two alcohols in the presence of acid. For instance, 2,2,4-triphenylchromane was prepared in 92% yield from 1,1-diphenylethanol (4 mmol) and 1-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylmethanol (2 mmol) in the presence of sodium bisulfate on silica gel (NaHSO₄/SiO₂) at 80 °C for 2 h.

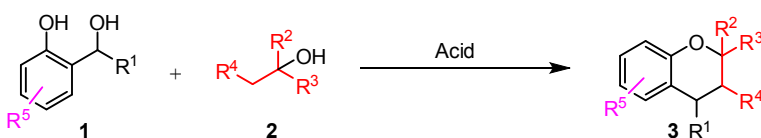
1. 緒言

クロマン環を有する化合物は天然に分布しており、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物質も存在する。クロマン環の構築法は、例えば酸触媒存在下、フェノール類とアリールアルコール類の反応^[1]やアリーールアセタール類とアルケンの反応^[2]などが知られている。

先に我々は、シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO₄/SiO₂)存在下、ジフェニルメタノール(**1a**)と *tert*-ブチルアルコール(**2a**)を反応させると 3-メチル-1,1-ジフェニル-2-ブテン(**3aa**)のような置換オレフィン類が生成することを報告した^[3]。この反応において **1a** の代わりに 1-(2-ヒドロキシフェニル)-1-フェニルメタノール(**1b**) 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(**3ba**)が生成することを見出した^[4](Scheme 1)。**3ba** は **1b** と **2a** から生じる置換オレフィンの分子内環化により生成する。このような二種のアルコールを用いたクロマン環の構築法は現在までに報告例が無く、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*-ヒドロキシベンジルアルコール類(**1**)と脂肪族アルコール(**2**)を用いた新規クロマン類の合成を検討した(Scheme 2)。



Scheme 1.



Scheme 2.

2. 結果および考察

NaHSO₄/SiO₂ (2.1 mmol/g)存在下、1-(2-ヒドロキシフェニル)-1-フェニルメタノール(**1b**)と *tert*-ブチルアルコール(**2a**)の反応条件の最適化を行ったところ(Table 1), 基質量 **1b/2a** (mmol) = 2/15, 触媒量 2.0 g, 80 °C, 2 h の条件下において目的物である **3ba** が 67 %の収率で得られた(Run 6)。また, **2a** の代わりに 1,1-ジフェニルエタノール(**2b**)を反応に用いた場合では **2** から生じるアルケンの沸点が反応温度よりも高いため基質量を **1b/2b** (mmol) = 2/4, 触媒量を 1.0 g に削減した条件でも良好な収率で目的物が得られた(Run 8)。これらの条件で種々のベンジル型アルコール(**1**)と脂肪族アルコール(**2**)を用いて、クロマン類(**3**)の合成を行った(Table 2)。R¹にアルキル鎖を

Table 1.

Table 1 shows the reaction scheme for the synthesis of chroman derivatives (**3ba** or **3bb**) from 1-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylethanol (**1b**) and an aliphatic alcohol (**2a** or **2b**) in the presence of NaHSO₄/SiO₂ (2.1 mmol/g) in DCE (10 mL) for 2 h. The reaction conditions are summarized in the table below.

Run	1a/2 (mmol)	Temp. (°C)	Catalyst (g)	Yield (%)
1	2/6 2a	50	1.0	24
2	2/6 2a	80	1.0	50
3 ^a	2/6 2a	110	1.0	24
4	2/10 2a	80	1.0	38
5	2/10 2a	80	1.5	56
6	2/15 2a	80	2.0	67
7	2/2 2b	80	1.0	68
8	2/4 2b	80	1.0	92

a) Monochlorobenzene was used as solvent.

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 : 日大理工・教員・一般、College of Science and Technology, NIHON Univ.

有する **1** を用いた反応(Entries 2~3)では R^1 にフェニル基を有する **1b** を用いた反応(Entry 1)よりも目的物は低収率であり、**1** が多量化したと考えられる質量の副生成物(**4**)が得られた。**4** は **1** から生じたカルボカチオンが系内に存在する他の **1** 中の OH 基の *p* 位へのアルキル化を逐次的に起こすことによって生じたものであると考えられた。そこで、 R^5 にプロモ基やメチル基などの置換基を有する **1** を用いて同様の反応を行ったところ目的物である **3** の収率が向上した (Entries 4~5)。**1b** と第二級アルコールである 1-フェニルエタノール(**2c**)を用いた反応では目的物が得られなかった。これは **2c** からの脱水反応が遅いため **1b** から **4** が優先的に生成し **1b** が消費されていることが考えられたため(Entry 6)、同様に R^5 に置換基を導入した **1** を用いて反応を行ったところ目的物が高収率で得られた(Entry 7)。また、1-(5-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)-1-フェニルメタノール(**1g**)と R^4 にフェニルまたはアセチル基を有する **2** を用いた反応では目的物である **3gd** または **3ge** は低収率であったが末端アルケンとの生成物である **3'gd** または **3'ge** が主生成物で得られた(Scheme 3)。これは内部アルケンと **1g** との反応が遅く、末端アルケンとの反応が優先して起こったためであると推測される。

1g と 3-メチル-1,3-ブタンジオール(**2f**)の反応を行ったところ、目的物である 6-プロモ-3-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-4-フェニルクロマン(**3gf**)は得られなかった(Scheme 4)。その代わりに 6-プロモ-2-メチル-4-フェニル-2-ビニルクロマン(**3'gf**)が主生成物として得られた。これは、**2f** から水が二分子脱離したイソプレンが **1g** と反応し、生成したものであると考えられる。

1g と 3-メチル-1,3-ブタンジオール(**2f**)の反応を行ったところ、目的物である 6-プロモ-3-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-4-フェニルクロマン(**3gf**)は得られなかった(Scheme 4)。その代わりに 6-プロモ-2-メチル-4-フェニル-2-ビニルクロマン(**3'gf**)が主生成物として得られた。これは、**2f** から水が二分子脱離したイソプレンが **1g** と反応し、生成したものであると考えられる。

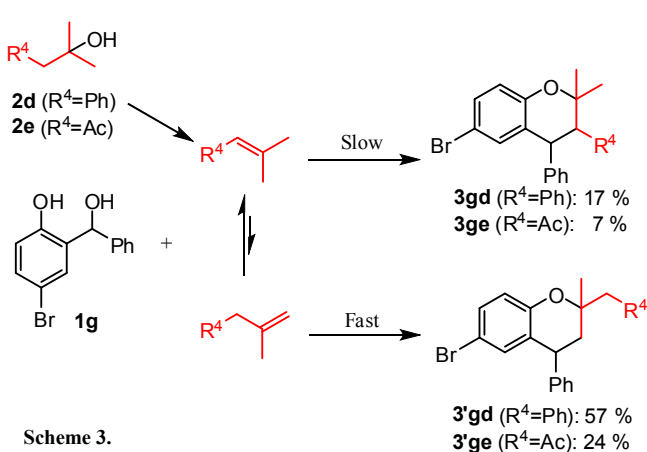
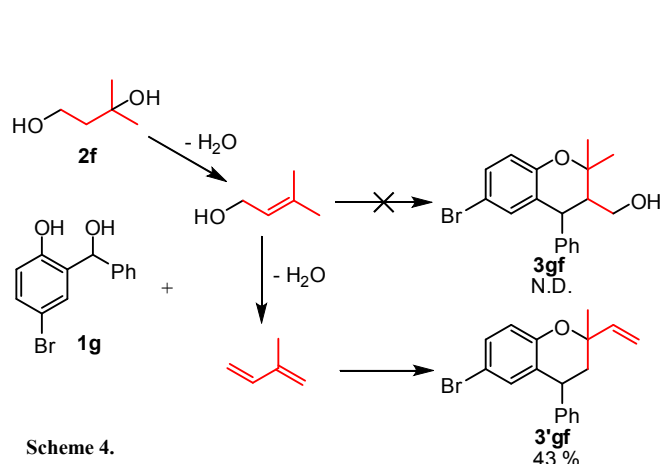


Table 2.

Entry	1/2 (mmol)	1		2		Yield (%)		
		R^1	R^5	R^2	R^3			
1	2/4	1b	Ph	H	2b	Ph	Ph	92
2	2/4	1c	Me	H	2b	Ph	Ph	32
3	2/4	1d	Et	H	2b	Ph	Ph	35
4	2/4	1e	Me	Me	2b	Ph	Ph	89
5	2/4	1f	Me	Br	2b	Ph	Ph	95
6	2/4	1b	Ph	H	2c	Ph	H	N.D.
7	2/4	1g	Ph	Br	2c	Ph	H	75



3. 参考文献

- [1] Y. Ishino, M. Mihara, N. Hayakawa, T. Miyata, Y. Kaneko and T. Miyata: "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, pp 439-448, 2001.
- [2] R. R. R. Taylor and R. A. Batey: "A Hetero Diels-Alder Approach to the Synthesis of Chromans (3,4-Dihydrobenzopyrans) Using Oxonium Ion Chemistry: The Oxa-Povarov Reaction", *J. Org. Chem.*, Vol. 78, No. 4, pp 1404-1420, 2013.
- [3] T. Aoyama, S. Koda, Y. Takeyoshi, T. Ito, T. Takido and M. Kodomari: "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, pp 6605-6607, 2013
- [4] T. Aoyama, T. Furukawa, M. Hayakawa, T. Takido and M. Kodomari: "Novel Route for the Construction of Chroman Ring System Using Cross-Coupling between Benzylic and Aliphatic Alcohols in the Presence of $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ", *Synlett*, Vol. 26, No. 13, pp 1875-1879, 2015