N-1

$NaHSO_4/SiO_2$ を用いたクロメン類の one-pot 合成

One-pot synthesis of chromenes in the presence of $NaHSO_4/SiO_2$

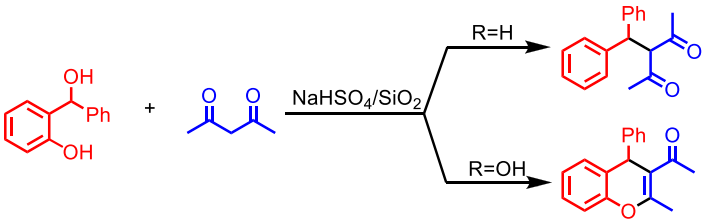
○山本巧[1]，早川麻美子[2]，青山忠[2]，伊藤賢一[3]，大内秋比古[2]
*Takumi Yamamoto[1], Mamiko Hayakawa[2], Tadashi Aoyama[2], Ken-ichi Itoh[3], Akihiko Ouchi[2]

Abstract: A simple and efficient method for the synthesis of 4*H*-chromenes has been developed from benzylic alcohols and carbonyl compounds containing active methylene using silica gel supported sodium hydrogen sulfate ($NaHSO_4/SiO_2$). For instance, reaction of acetyl acetone with *o*-hydroxy benzhydrol gave alkylated acetyl acetone and then intramolecular cyclization occurred to obtain 4*H*-chromenes in one-pot. Various carbonyl compounds such as diketones, ketoesters, and ketoamides can be applicable for the synthesis of 4*H*-chromenes.

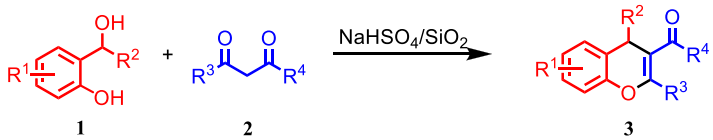
１．緒言

クロメン骨格を有する化合物は，様々な生理活性を有し，天然物に多く含まれることから近年注目を集めている．クロメン類の合成法として，Au(III)存在下，ケトン類 2 分子とフェノール類を用いたタンデム反応による方法 [1)]や塩化アンモニウム存在下，1,3-環状ジカルボニル化合物およびチオールを用いた 3 成分反応による方法 [2)]などが報告されている．

先に我々は，シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム($NaHSO_4/SiO_2$)存在下、ベンジルアルコール類を用いたβ-ジカルボニル化合物のアルキル化を報告した [3)]．この反応においてベンジルアルコールとして *o*-ヒドロキシベンズヒドロールを用いると，アルキル化の後，分子内環化が進行し，クロメン類が生成することを見出した (Scheme 1)．そこで本研究では，医薬品合成における中間体および生理活性物質の合成を目的とし，$NaHSO_4/SiO_2$ を用いて *o*-ヒドロキシベンジルアルコール類[**1**]と β-ジカルボニル化合物[**2**]から様々なクロメン類の合成検討を行った(Scheme 2)．



Scheme 1. Reaction of acetyl acetone with benzylic alcohols.

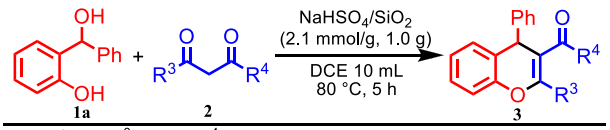


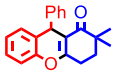
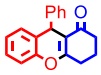
Scheme 2. This work.

２．結果および考察

$NaHSO_4/SiO_2$ 存在下，**1a** と **2** を種々の条件下で反応させ，クロメン類を合成した(Table 1). β-ケトエステル[**2a-c**]を用いた反応では，対応するクロメン類の収率は中程度であったが，基質量を **1a** に対して 5 等量用いることで収率が向上した．これらの反応では，R^3 の置換基が嵩高くなるにつれて収率が低下する傾向が見られた(Entries 1-3)．環状ジケトン[**2d-e**]を用いた反応では，対応するクロメン類が高収率で得られた(Entries 4 and 5)．また、非対称ジケトンである **2d** を用いた反応では，1 位で環化した **3ad** が選択的に得られた．4-クロロアセト酢酸エチル[**2g**]を用いた反応では，反応後に目的物である **3ag** の質量が GC-MS により確認されたが，副生成物が多数存在し目的物の単離には至らなかった．

Table 1. Reaction of **1a** and **2** in the presence of $NaHSO_4/SiO_2$.



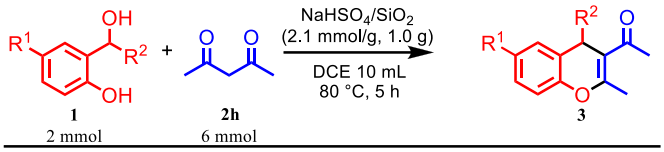
Entry [a]	R^3	R^4		Product	Yield (%)
1	Me	OEt	**2a**	**3aa**	66(85 [b])
2	Et	OEt	**2b**	**3ab**	50(78 [b])
3	^{i}Pr	OEt	**2c**	**3ac**	35(51 [b])
4	$-CH_2CH_2-C(CH_3)_2-$		**2d**	 **3ad**	86
5	$-(CH_2)_3-$		**2e**	 **3ae**	89
6	Me	$N(Et)_2$	**2f**	**3af**	82
7	CH_2Cl	OEt	**2g**	**3ag**	trace

a) **1a**/**2** (mmol)=2/6 (mmol), b) **1a**/**2** (mmol)=2/10 (mmol)

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.

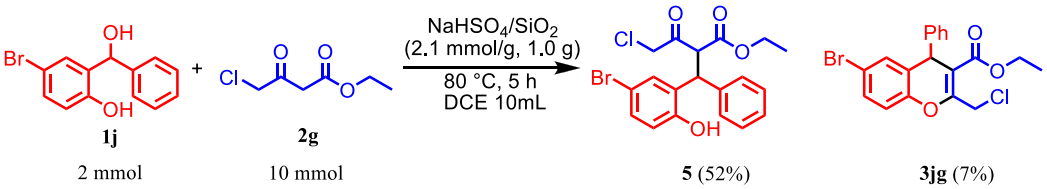
次に，アセチルアセトン[**2h**]および種々の **1** を用いて同様の反応を行った(Table 2). **1b-e** を用いた反応では，R^2 の置換基が嵩高くなるにつれて収率が低下する傾向が見られ，*tert*-ブチル基を有する **1e** を用いた反応では対応するクロメン **3eh** の生成は確認できなかった．この反応では **3eh** の代わりに，2, 2, 3-トリメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン[**4**]の生成を確認した．**4** は **1e** から生じたカチオンが，転位したのちに分子内環化することで生成したと考えられる．**1f** を用いた反応ではクロメン類は低収率でしか得られなかった．いずれの反応においても反応後のTLC上の原点にスポットが確認されたことから副反応の進行を確認するために $NaHSO_4/SiO_2$ 存在下，**1a** のみをかくはんさせると，**1a** の多量体と一致する質量が HR-MS により確認された．この物質は **1a** から生成したカチオンがもう一分子の **1a** の芳香環と反応することで生成することが考えられた．そこで，*o*-ヒドロキシベンジルアルコールの *p* 位に置換基を導入して同様の反応を行ったところ，Br を導入した **1** を用いた反応では，**1b-1d** を用いた反応(Entries 1-3)に比べて対応するクロメン類の収率が向上した(Entries 6-8)．また，Br の代わりにメチル基やメトキシ基を導入した **1** を用いた場合でも高収率で目的物が得られた(Entries 10 and 11).

Table 2. Reaction of **1** and **2h** in the presence of $NaHSO_4/SiO_2$.



Entry	R^1	R^2		Product	Yield (%)
1	H	Me	**1b**	**3bh**	58
2	H	Et	**1c**	**3ch**	58
3	H	^{i}Pr	**1d**	**3dh**	40
4	H	^{t}Bu	**1e**	**3eh**	0
5	H	—CH=CH$_2$	**1f**	**3fh**	6
6	Br	Me	**1g**	**3gh**	84
7	Br	Et	**1h**	**3hh**	76
8	Br	^{i}Pr	**1i**	**3ih**	47
9	Br	Ph	**1j**	**3jh**	95
10	Me	Ph	**1k**	**3kh**	95
11	OMe	Ph	**1l**	**3lh**	87

1a と **2g** を用いた反応(Table 1, Entry 7)では目的物がほとんど生成していないことから，**1a** の多量化が進行していることが考えられた．そこで **1a** の代わりに **1j** を用いて **2g** の反応を行ったところ(Scheme 3)，主生成物として **2g** がアルキル化した **5** が生成していることを確認した．この反応では，目的物である **3jg** よりも反応中間体である **5** が多く得られることからカルボニル基に隣接する炭素に Cl が結合することでカルボニル炭素の活性が低下し，**5** の環化反応が進行しづらくなったと考えられる．



Scheme 3. Reaction of **1j** and **2g** in the presence of $NaHSO_4/SiO_2$.

3．結言

$NaHSO_4/SiO_2$ 存在下, *o*-ヒドロキシベンズヒドロールと β-ジカルボニル類からクロメン類を合成する方法を見出した．β-ジカルボニルとして β-ジケトン，環状ジケトン，β-ケトエステル，β-ケトアミドを用いたいずれの反応においてもクロメン類が高収率で生成した．*o*-ヒドロキシベンジルアルコールの *p* 位に置換基を導入することで収率の向上が認められた．これらの化合物は導入した置換基を変換することで多彩なクロメン合成への応用が期待できる．

4．参考文献

[1] Y. Liu, J. Qian, S. Lou, J. Zhu and Z. Xu: “Gold(III)-Catalyzed Tandem Reaction of Ketones with Phenols: Efficient and Highly Selective Synthesis of Functionalized 4*H*-Chromenes”, *J. Org. Chem.*, Vol. 75, No. 4, pp 1309-1312, 2010.

[2] S. Bhattacharjee, D. K. Das, A. T. Khan: “Ammonium Chloride-Catalyzed Three-Component Reaction for the Synthesis of Fused 4*H*-Chromene Derivatives in Aqueous Medium”, *Synthesis*, Vol. 46, No. 1, pp 73-80, 2014.

[3] T. Aoyama, S. Miyota, T. Takido, M. Kodomari: “Direct carbon-carbon bond formation from alcohols and active methylenes using $NaHSO_4/SiO_2$’’, *Synlett*, No. 20, pp 2971-2976, 2011.