

N-4

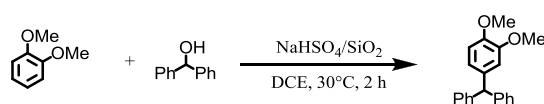
NaHSO₄/SiO₂ 存在下アルコールを用いた側鎖にハロゲンを有するアルキルベンゼン類の合成Synthesis of alkyl benzenes containing a halogen using alcohols in the presence of NaHSO₄/SiO₂.○松田直人¹, 青山忠², 大内秋比古²*Naoto Matsuda¹, Tadashi Aoyama², Akihiko Ouchi²

Abstract : We have reported an alkylation of aromatic compounds using alcohols in the presence of NaHSO₄/SiO₂. NaHSO₄/SiO₂ abstracts a hydroxyl group as a H₂O via protonation to the hydroxyl group to form a cation but inactive for abstraction of halogen atoms in alkyl group. In this paper, we tried to synthesize alkyl benzene derivatives which have a halogen atom in its alkyl group. For instance, when a mixture of benzhydrol, *p*-(2-bromoethyl)phenol and NaHSO₄/SiO₂ was stirred in DCE at 30°C for 0.5 h, expected 4-(2-bromoethyl)-2-diphenyl methylphenol was formed in 85% yield.

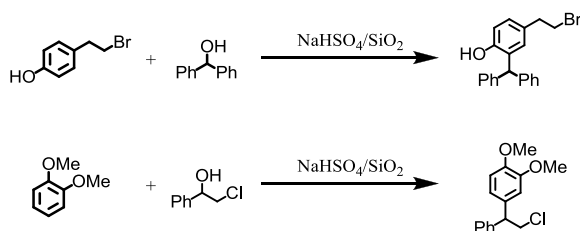
1. 緒言

Friedel-Crafts アルキル化反応は、芳香族化合物のアルキル化法として広く用いられてきた。この反応は Lewis 酸によりハロゲン化アルキルのハロゲンが引き抜かれ、カチオンが生成することをきっかけとして進行する。そのため、副生成物としてハロゲン化水素が生成すること、また反応後に、用いた Lewis 酸と生じたハロゲン化水素を中和抽出処理により取り除く必要があるといった欠点があった。

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、アルコールを用いた芳香族化合物のアルキル化を報告した (Scheme 1)¹⁾。この反応ではプロトンによってアルコールの水酸基が引き抜かれてカチオンが生成するため、副生成物が水のみとなる。また NaHSO₄/SiO₂ はろ過により簡単に分離、再使用することができるため中和抽出操作を行う必要がなく、従来法より簡便かつ環境に優しい反応である。

Scheme 1. Alkylation using NaHSO₄/SiO₂.

我々は、NaHSO₄/SiO₂ がハロゲン化アルキルのハロゲンの引き抜きに対して不活性であることに着目し、ヒドロキシル基とハロゲンを有する化合物を原料に用いることで、Lewis 酸を用いた従来法では困難であった、側鎖にハロゲンを有する芳香族化合物の合成が可能に



Scheme 2. Synthesis of haloalkyl benzenes.

なると考えた。ハロゲンは容易に多種の官能基への変換が出来ることから、得られる化合物は合成中間体として有用である。

本研究では、NaHSO₄/SiO₂ 存在下、アルコールを用いたハロアルキルベンゼン類の合成を検討した (Scheme 2)。

2. 実験

DCE 中、NaHSO₄/SiO₂ (2.12 mmol/g) 存在下、芳香族化合物 [1] とアルコール [2] を加熱攪拌した。反応後、ろ過により NaHSO₄/SiO₂ を取り除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびクーゲルロール蒸留により生成物を単離した。

3. 結果・考察

種々の **1** とベンズヒドロール [2a] の反応を行った (Table 1)。*p*-(2-ブロモエチル)-フェノール [1a] を用いた反応では (Runs 1-3), **1a** を 5 mmol, **2a** を 2 mmol 用いたときに副生成物 **4aa** の生成が抑制され、目的物 **3aa** が高収率で得られた (Run 2)。この条件を用いて種々の芳香族化合物 **1** と **2a** の反応を行ったところ、*p*-(2-ブロモエチル)アニソール [1c] を用いた反応では副生成物が生成することなく良好な収率で目的物が得られたが、*p*-(2-

Table 1. The reaction of various aromatic compounds [1] and benzhydrol [2a].

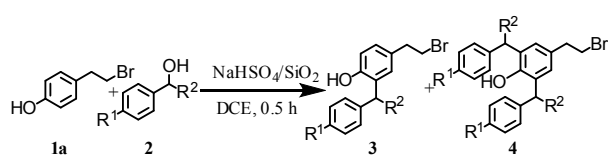
Run ^{a)}	1	2a	X	Y	1/2a (mmol)	Yield (%) ^{b)}		
						3	4	
1	1a	Br	OH	3 / 2	3aa	74	4aa	20
2	1a	Br	OH	5 / 2	3aa	85	4aa	7
3	1a	Br	OH	3 / 1	3aa	70	4aa	15
4	1b	Cl	OH	5 / 2	3ba	89	4ba	9
5	1c	Br	OMe	5 / 2	3ca	96	4ca	N.D.
6 ^{c)}	1d	I	OH	5 / 2	3da	78	4da	trace

a) A mixture of **1**, **2** and NaHSO₄/SiO₂ (2.12 mmol/g, 1.0 g) was stirred in DCE (5 mL) at 30°C for 0.5 h. b) Isolated yield. c) Used DCE 10 mL.

ヨードエチル)フェノール[**1d**]を用いた反応では、**1d** や **3da** からヨウ化水素が脱離した質量数を持つ化合物が副生成物として得られていることが GC-MS より確認された(Runs 5-6).

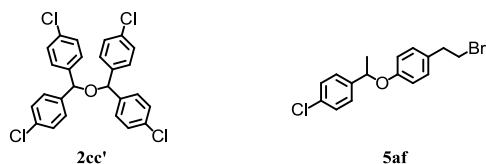
次に **1a** と種々の **2** を用いて反応を行った(Table 2). 4,4'-ジクロロベンズヒドロール[**2c**]を用いた反応を 30°C で行ったところ、副生成物として **2c** が二量化した **2cc'** が生成し、目的物 **3ac** の収率は中程度となった(Run 2). 一方 1-(4-クロロフェニル)エタノール[**2f**]を用いた同様の反応では、副生成物として **1a** と **2f** から得られるエーテル **5af** が生じ、**3af** の収率は 26% であった(Run 6, Scheme 3). **2cc'** や **5af** のようなエーテルは酸触媒存在下で再び反応中間体であるカチオンとなるため、これらの反応を 80°C で行ったところ、いずれの反応においても目的物の収率が向上した(Runs 3, 7).

Table 2. The reaction of **1a** and various benzyl alcohols [2].



Run ^{a)}	2	R ¹	R ²	Temp. (°C)	Yield (%) ^{b)}	
					3	4
1	2b	H	CH ₃	30	3ab 72	4ab 14
2	2c	Cl	4-ClC ₆ H ₄	30	3ac 51	4ac N.D.
3	2c	Cl	4-ClC ₆ H ₄	80	3ac 96	4ac N.D.
4	2d	OMe	4-MeOC ₆ H ₄	30	3ad 87	4ad N.D.
5	2e	CH ₃	CH ₃	30	3ae 76	4ae 13
6	2f	Cl	CH ₃	30	3af 26	4af N.D.
7	2f	Cl	CH ₃	80	3af 80	4af N.D.
8	2g	OMe	CH ₃	30	3ag 75	3ag 12

a) A mixture of **1a** (5 mmol), **2** (2 mmol) and NaHSO₄/SiO₂ (2.12 mmol/g, 1.0 g) was stirred in DCE (5 mL) for 0.5 h. b) Isolated yield.

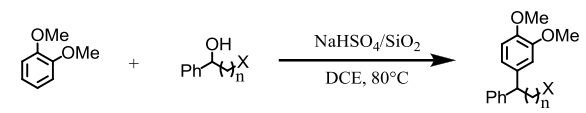


Scheme 3. Structure of **2cc'** and **5af**.

次に、*o*-ジメトキシベンゼン[**1e**]と、同一分子内にヒドロキシル基とハロゲンを有するハロアルコール **2** を用いたアルキル化の検討を行った(Table 3). 2-クロロ-1-フェニルエタノール[**2i**]を用いて種々の条件で反応を行ったところ、**2i** に対して **1e** を 3 当量用い、使用する NaHSO₄/SiO₂ を 2.0 g としたときに、最も高収率で目的物 **3ei** が得られた(Run 6).

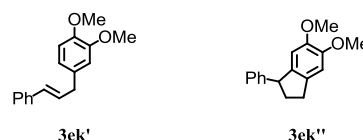
2i のメチレン鎖を増加させた 3-クロロ-1-フェニルプロパノール[**2k**]を用いて反応を行ったところ、**1e** を 1.5 当量用いたときに **3ek** が 69% の収率で得られた(Run 7). この反応では、副生成物として **3ek'** および **3ek''** の生成が確認された(Scheme 4). **3ek'** および **3ek''** の生成経路を確認するために、DCE 中、NaHSO₄/SiO₂ 存在下、**3ek** を 80

Table 3. The reaction of **1e** and various haloalcohols [2].



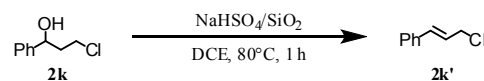
Run ^{a)}	2	n	X	1e/2 (mmol)	Cat (g)	Time (h)	Yield of 3 (%) ^{b)}	
							3e ^{c)}	3e
1	2h	1	Br	3/2	1.0	2.0	3eh	54
2	2i	1	Cl	3/2	1.0	8.0	3ei	60
3	2i	1	Cl	4/2	1.0	8.0	3ei	64, 63 ^{c)}
4	2i	1	Cl	6/2	1.0	8.0	3ei	69
5	2i	1	Cl	3/2	2.0	8.0	3ei	62
6	2i	1	Cl	6/2	2.0	8.0	3ei	83 ^{c)}
7	2k	2	Cl	3/2	2.0	1.0	3ek	69
8	2l	3	Cl	3/2	2.0	1.0	3el	65

a) A mixture of **1e**, **2** (2 mmol) and NaHSO₄/SiO₂ (2.12 mmol/g) was stirred in DCE (5 mL). b) Isolated yield. c) Determined by GC using tetradecane as internal standard.

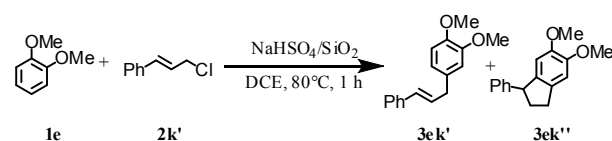


Scheme 4. Structure of **3ek'** and **3ek''**.

°C で 1 時間攪拌したが、**3ek'** や **3ek''** の生成は確認されなかった。そのため、これらの副生成物は **2k** 由来の反応中間体と **1e** の反応により生成することが示唆された。そこで、DCE 中、NaHSO₄/SiO₂ 存在下、**2k** を 80°C で 1 時間攪拌したところ、シンナミルクロリド[**2k'**]の生成が確認された (Scheme 5). そのため、Run 8 と同じ条件で **1e** と **2k'** の反応を行ったところ、**3ek'** および **3ek''** の生成が確認された(Scheme 6). 以上のことから、**2k** を用いた反応では反応中間体として **2k'** が生成し、**2k'** と **1e** が反応することで、**3ek'** と **3ek''** が生成することが判明した。



Scheme 5. Conversion of **2k** into **2k'**.



Scheme 6. The reaction of **1e** and **2k'**.

また、4-クロロ-1-フェニルブタノール[**2i**]を用いた反応では、目的物 **3ei** が 65% の収率で得られた。

4. 結言

NaHSO₄/SiO₂ 存在下、様々なアルコールを用いた側鎖にハロゲンを有するアルキルベンゼン類の合成に成功した。

5. 参考文献

- [1] Y. Sato et al., "Direct alkylation of aromatics using alcohols in the presence of NaHSO₄/SiO₂", *Tetrahedron*, Vol. 68, pp7077-7081, 2012.