

トリフルオロメトキシ基を有する新規セレン酸触媒と過酸化水素を用いる  
Baeyer-Villiger 酸化と反応条件の最適化

日大生産工 (院)           ○須田 雄介  
日大生産工 市川 隼人・清水 正一

## 1. 緒言

Baeyer-Villiger (BV) 酸化は、ケトンから直接エステルを与えることができる重要な官能基変換反応である<sup>1)</sup>。その反応は、酸化剤からケトンのカルボニル基への求核攻撃から始まり、ついで立体配座が保持されつつ Criegee 中間体が生じ、カルボニル基の炭素に隣接する炭素の転位で対応するエステルが得られる。環状ケトンから得られるエステルは、天然物の全合成における中間体として非常に重要である。BV 酸化に用いられる酸化剤として *m*-CPBA やトリフルオロ過酢酸などが実験室によく用いられる。しかし、過酸は高い活性を有する反面、爆発性を有するため取り扱いに注意が必要である。また、その危険性から大量の保管は望ましくない。そこで、近年では過酸の代わりに過酸化水素を酸化剤として用いることで、有機過酸による欠点を克服することができるため盛んに研究が行われている<sup>2)</sup>。しかし過酸化水素は、有機過酸と比較して酸化力が低下するため、触媒の活用が不可欠であり、工業的に利用可能な触媒的 BV 酸化の開発が望まれている。この BV 酸化における触媒は、Lewis 酸による基質を活性化させる方法と、過酸化水素の酸化力を向上させる二つのアプローチから開発が行われている。

以前から有機セレン化合物を用いた BV 酸化が数例報告されている<sup>3)</sup>。触媒となるジセレンドは過酸化水素と反応することで、系中で酸化および加水分解が生じ、セレン酸を生成する。さらに、得られたセレン酸が酸化されて過セレン酸を発生し、BV 酸化を引き起こすことが知られている。そこで本研究では、これまで系中で発生させていたトリフルオロメトキシ基を有する新規セレン酸触媒 **1** を単離し、過酸化水素を組み合わせた BV 酸化を行い、触媒活性を明らかにすることを目的としている。また、この反応系に Lewis 酸を加えることで触媒活性と生

成物の選択性の向上が期待される。今回は、新規セレン酸触媒 **1** を用いた BV 酸化における反応条件の最適化を行ったので報告する。

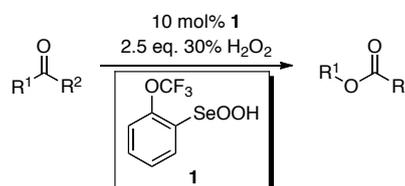


Figure 1. Baeyer-Villiger Oxidation with **1** and 30% Hydrogen Peroxide

## 2. 実験

### 2-1. *o*-トリフルオロメトキシベンゼンセレン酸 **1** の合成

1-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを出発原料として、2段階の反応を経て合成した。

### 2-2. 触媒 **1** を用いた Baeyer-Villiger 酸化

50 mL の丸底フラスコに **1** を 0.027 g (10 mol%), 溶媒 10 mL, 30% 過酸化水素水 0.27 mL (2.5 equiv.) を加え、室温で 30 分間攪拌した。その後、反応基質 1 mmol 加え酸化反応を行った。生成物は全て単離収率から算出した。

## 3. 結果および考察

### 3-1. *o*-トリフルオロメトキシベンゼンセレン酸 **1** の合成

セレン酸 **1** は相当するジセレンドをジクロロメタン中、過酸化水素で酸化することにより 93% の収率で合成した。

### 3-2. 触媒 **1** を用いた Baeyer-Villiger 酸化

まずセレン酸触媒 **1** を用いて様々な  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニルの酸化反応を行い、基質適用範囲の検討を行った。初めは、シンナムアルデヒドの酸化反応を行い、ギ酸エステルとなった酸化生成物を収率 91% で得た。続いて、 $\alpha, \beta$ -不飽和のアルデヒドを中心に酸化反応を行った。得られた生成物は、全てギ酸エステルとなった生成物のみ得られ、このような

Baeyer-Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide and Novel Seleninic Acid Catalyst Bearing Trifluoromethoxy Group and Optimization of The Reaction Conditions

Yusuke SUDA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

**Table 1.** Optimization of the reaction conditions for Baeyer–Villiger Oxidation with catalyst **1**<sup>a</sup>

Entry	Lewis acid	Solvent	Yield (%) <sup>b</sup>
1	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12
2	Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	33
3	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	13
4	BiOCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12
6	YbCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7
7	—	CHCl <sub>3</sub>	22
8	—	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	14
9	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	16
10	—	CCl <sub>4</sub>	74
11 <sup>c</sup>	—	CCl <sub>4</sub>	no reaction
12	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CF <sub>3</sub>	54
13	—	CS <sub>2</sub>	31
14	—	Toluene	22
15	Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub>	65

<sup>a</sup> Reaction conditions : Benzalacetone (1.0 mmol), 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.5 mmol), Catalyst **1** (10 mol%), room temperature, Solvent (10 mL), Lewis acid (0.1 mmol).

<sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Catalyst **1** was not used.

基質に対しては位置選択的に反応が進行することが明らかになった。 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンの酸化反応も行った。ベンザルアセトン (**2**) に対して収率 12%、カルコンでは反応が進行しなかった。**2** のような  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンに対しても酸化反応が進行していることが判明したため、この反応系において Lewis 酸が機能するかを検討した (Table 1)。基質を **2** にし、水に安定な様々な Lewis 酸を用いたところ、酸化ビスマスを用いたときに最も収率の向上が見られた (Table 1, entry 2)。よって、酸化ビスマスを用いた時に基質の活性化もしくは、セレン酸の活性化がされていることが推測された。しかし、Lewis 酸を用いた酸化反応でもまだ満足できるような収率が得られていない。そこで、反応溶媒を検討した。酸化反応に一般的に用いられる溶媒を中心に酸化反応を行った。THF, 1,4-ジオキサン, Et<sub>2</sub>O を用いたときはほとんど反応が進行しなかった。また、CH<sub>3</sub>CN と CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH も検討したが、生成物は得られなかった。次に、塩素系溶媒を検討した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, CICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl を用いても変化は見られなかった (Table 1, entry 7–9)。しかし、CCl<sub>4</sub> を用いたときに大幅な収率の向上が見られた (Table 1, entry 10)。また C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> を用いたときも CCl<sub>4</sub> を用いたときにはおよばないものの収率の向上が見られた (Table 1, entry 12)。得られた結果から、CCl<sub>4</sub> が最もこの触媒との組

み合わせに適していることがわかった。この CCl<sub>4</sub> の溶媒効果を明らかにするため、この反応系の溶媒を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とトルエンにし、そこに試薬量の CCl<sub>4</sub> を加えて反応を行った。しかし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いたときには収率 10%、トルエンを用いたときには収率 25%と、CCl<sub>4</sub> を加えたことによる変化は見られなかった。よって、CCl<sub>4</sub> は試薬としてではなく、溶媒として相互作用していることが示唆された。次にラジカル的に反応が進行しているのではないかと考えた。そこでラジカルトラップ剤としてガルビノキシルと 1,4-ジニトロベンゼンをそれぞれ用いることで反応が全く進行しないと予測した。しかし、若干生成物の収率は低下したものの反応は進行し、完全に反応を停止するには至らなかった。よってラジカル的に反応が進行していないことが推測された。また、この反応系において生成物の加水分解が副反応として進行する問題が生じている。そこで、リン酸緩衝溶液による系中の酸性度のコントロールと無水条件での反応を検討した。まず、あらかじめ調製した pH 7.0 のリン酸緩衝溶液を加えて酸化反応を行ったが、収率の向上は見られなかった。次に、酸化剤として過酸化水素の代わりに過酸化水素尿素錯体を用いて無水系での酸化反応を行った。その結果、大幅に収率が低下し、加水分解も防げなかった。原因として、過酸化水素尿素錯体が溶媒に溶解せず、過セレン酸が生成しなかったため考えられる。ベンザルアセトンでは、生成物の収率は求められるものの、物質収支が合わない場合があり、生成物の加水分解が疑われた。分解生成物の回収は不可能で、厳密な触媒活性を明らかにできないため不適切である。そこで、今後は環状の  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンを用いることでより正確な副生成物の構造を解明し、セレン酸触媒の活性を明らかにできると考えている。

#### 4. 参考文献

- (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625–3633. (b) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4105–4123.
- Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977–1986.
- (a) Syper, L. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2853–2871. (b) ten Brink, G.-J.; Vis, J.-M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2429–2433.