

チオ尿素を持つジセレニド触媒の合成と Baeyer-Villiger 酸化への応用

日大生産工(院)

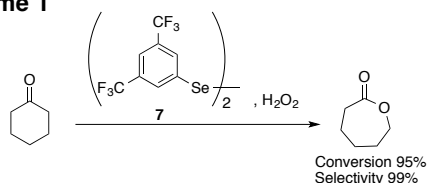
○宮仕 直佳

日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

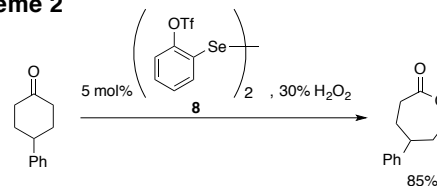
Baeyer-Villiger(BV)酸化は、ケトンに対応するエステルへ変換するユニークな反応であり、発見以来、一世紀以上にわたり有機合成において重要な酸化反応の一つである。BV 酸化では過酸が酸化剤として用いられる。実験室的に用いられる過酸は *m*CPBA(メタクロロ過安息香酸)やトリフルオロ過酢酸などが挙げられるが、過酸は高い活性を持つ反面、爆発性を有するため注意が必要であり、大量の保管や使用は望ましくない。また、副生成物として対応するカルボン酸を与えることも問題となる。そこで、近年では過酸の代わりに過酸化水素を酸化剤として用いることで、過酸の欠点を克服しようとする研究が広く行われている。過酸化水素は安価で、過酸に比べ安全で取り扱いが容易であり、反応時の副生成物が水のみであることからグリーンケミストリーの観点からも利点がある。しかし、過酸化水素を用いた場合は酸化力が低下するためそのまま用いても反応が進行せず、触媒の利用が不可欠となる。

Scheme 1



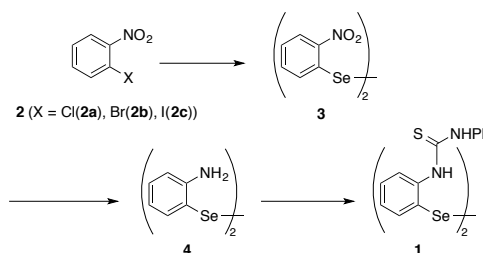
そのような触媒としてジアリールジセレニドを利用した BV 酸化が Syper¹⁾に見出された。この触媒はジセレニド部位が系中の過酸化水素により酸化され、セレニン酸を経由し過セレニン酸となって BV 酸化を触媒する。この報告を元に Sheldon²⁾らは BV 酸化の触媒として電子吸引性基であるトリフルオロメチル基を 3,5 位に導入したジセレニド触媒 **7** を合成し過酸化水素を用いた BV 酸化を行った(Scheme 1)。また、Ichikawa³⁾らはトリフルオロメタンスルホニル基が導入されたジセレニド触媒を使用し、過酸化水素による穏やかな条件での BV 酸化を行った(Scheme 2)。これらの結果から、有機セレン触媒において電子吸引性基がセレニン酸の酸性度を高め、触媒能を向上させていると考えられる。

Scheme 2



一方最近、不斉有機分子触媒として大きな注目を集めているチオ尿素触媒を用いた過酸化水素による BV 酸化が報告された。⁴⁾ チオ尿素化合物は、電子供与性化合物と水素結合を形成し、その結果として電子供与性化合物の電子密度が低下し、求核剤との反応性が向上する。Kotsuki らは過酸化水素をジエチルエーテル中で用い、チオ尿素触媒を用いる事でシクロブタノンの BV 酸化を効率的かつ穏やかに進行させる方法を開発した。しかし、基質がシクロブタノンに限られており、またキラルなチオ尿素を不斉触媒として用いても残念ながらほとんど立体選択性は見られず、多くの改善の余地が残されている。

Scheme 3



そこで本研究では、将来的な不斉触媒の開発も視野に入れ、チオ尿素骨格を有したジセレニド触媒を合成し、BV 酸化に用いることを目的とした。この触媒では、チオ尿素部位で求電子部位を持った分子を補足し、反応中ジセレニドの酸化により生成するセレニン酸部位により BV 酸化を効率的に行うことを目的としている(Scheme 3)。

2. 実験

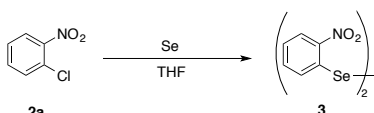
2.1. bis (2-nitrophenyl) diselenide **3** の合成

方法 A) セレン粉末 1.5 当量, THF, 水素化ホウ素チリウム 1.1 当量を入れ 1.5 時間攪拌した。その後, THF に **2** を溶かし滴下した。20 時間還流後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し目的

物を得た(Table 1, Entries 1-6)。

方法 B) THF, リチウム 1.07 当量, ジフェニルアセチレン 0.028 当量を入れ 1 時間攪拌し, セレン粉末を入れ 24 時間攪拌し, ジリチウムジセレンの調製を行った。その後, HMPA を添加して 0.5 時間攪拌し, THF に **2a** を溶かし滴下した。20 時間還流後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し, 目的物を得た(Table 1, Entries 7-10)。

Table 1



Entry	Method	Condition	Yield (%)
1	A	r.t.	11
2	A	reflux, HMPA 10%	11
3	A	reflux, 1.5 h → r.t., 20 h	18
4	A	r.t., slow addition of 2	29
5	A	r.t., Li ₂ Se ₂ 2 equiv	14
6	A	r.t., DMF ^{a)}	0
7	B	r.t.	8
8	B	80°C, 1 h → r.t., 44 h	9
9	B	HMPA	36
10	B	r.t., Li ₂ Se ₂ 2 equiv, HMPA	46

Method A: LiBH₄; Method B: Li⁵⁾

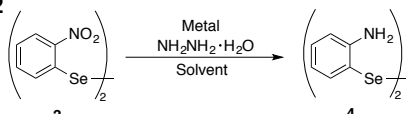
a) DMF was used as a solvent

2.2. bis(2-aminophenyl) diselenide **4** の合成

フラスコに **3** を 0.5 g とり, 1-プロパノール 5 mL, ラネーニッケルを 0.278 g 入れ 95°C で還流し, ヒドラジンを 6.67 当量滴下し 3 時間攪拌した。その後 2 時間静置し, 生成物をエタノールにて再結晶にて精製し, **4** を得た(Table 2, Entries 1-4)。

別の方法として, **3** に活性炭を添加し塩化鉄を触媒として用い, メタノールにて還流させヒドラジンを **4** 当量滴下した。4 時間攪拌し, 生成物をエタノールにて再結晶にて精製し **4** を得た(Table 2, Entries 5, 6)。

Table 2



Entry	Metal	Temp (°C)	Solvent	Yield (%)
1	Raney Ni	90	<i>n</i> -PrOH	0
2	Raney Ni	90	<i>n</i> -PrOH, degassed	trace
3 ^{a)}	Raney Ni	90	<i>n</i> -PrOH	trace
4 ^{b)}	Raney Ni	90	<i>n</i> -PrOH	10
5	FeCl ₃	70	MeOH	trace
6	FeCl ₃ ·6H ₂ O	70	MeOH	46

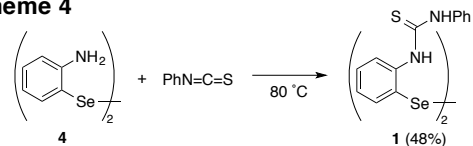
a) addition of hydrazine and then heat; b) heat and then addition of hydrazine

2.3. bis[2-(*N*-phenylthiocarbamoyl)amino]phenyl] diselenide **1** の合成

フラスコに **4** をとり, フェニルイソチオシアネート

を 3 当量入れ, 80°C で 2 時間静置し, トルエンにて再結晶し **1** を得た(Scheme 4)。

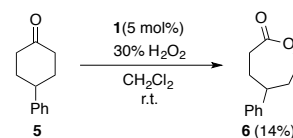
Scheme 4



2.4.1 を用いた BV 酸化

得られたジセレン触媒 **1** を用い, BV 酸化を行った。まず, ジクロロメタン中に触媒 **1** を溶解させ, 30% 過酸化水素水を滴下し触媒の酸化を行った。0.5 時間攪拌後, 基質として 4-フェニルシクロヘキサノン **5** を加え, 24 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, 目的物 **6** を 14% 得た(Scheme 5)。

Scheme 5



3. 結果及び考察

ジリチウムジセレンの調製において, 方法 A の LiBH₄ を用いた場合には満足のいく収率でジセレン **3** を得ることができず, 方法 B により金属リチウムを用いて合成を進めたところ, 収率が向上した。定量的にジリチウムジセレンを調製するには金属リチウムの使用と, リチウムイオン活性化のための HPMA の添加が重要であると考えている。LiBH₄ を用いた系でも HPMA の添加を行ったが, 収率の向上は認められなかった(Table 1, Entry 2)。今後は, BV 酸化の収率向上が期待される電子吸引性基であるトリフルオロメチル基が導入されたジセレンの合成を進め, BV 酸化に適用する。さらに **4** の合成に用いるフェニルイソチオシアネートにキラルな置換基が導入されたものを用いて不斉触媒を合成することで, 不斉 BV 酸化の実現も期待される。

4. 参考文献

- 1) Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 207-213.
- 2) ten Brink, G. -J.; Vis, J. -M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2429-2433.
- 3) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8665-8668.
- 4) Sasakura, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 6135-6139.
- 5) Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6119-6130.
- 6) Hirashima, T.; Manabe, O. *Chem. Lett.*, **1975**, 259-260.