

## 過酸化水素を用いた触媒的不斉 Baeyer-Villiger 酸化を目指した 不斉有機セレン化合物の合成

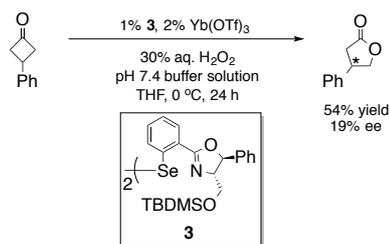
日大生産工 (院) ○橋本 洋典

日大生産工 市川 隼人・清水 正一

### 1. 緒言

触媒は化学反応をより有利に進行させるためには必要不可欠であり、我々の快適な生活を支えている分子であると言っても過言では無い。特に、酸化反応・還元反応への触媒利用は研究対象として大きく注目されており、様々な触媒が日夜開発されている。例えば、野依らによって研究されたロジウム-BINAP 触媒による不斉還元反応は、工業スケールでのメントールの不斉合成を実現し、多くの脚光を浴びた。一方、植村らは、日本が最大の産出国<sup>1)</sup>であり、生体内必須微量元素であるセレン原子を基盤とした、ジセレニドを用いた不斉 Baeyer-Villiger (BV) 酸化反応を報告している (Scheme 1)。<sup>2)</sup>

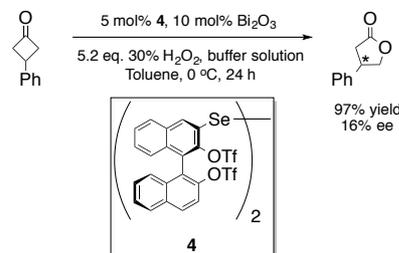
#### Scheme 1



しかし、収率、鏡像体過剰率ともに芳しくなかったことから、当研究室では、軸不斉を持つピナフチルジセレニド **4** を合成し、同様の反応への適用を試みた。その結果、高収率で対応するラクトンを得ることに成功し、その触媒の有用性が明るみに出る契機となった (Scheme 2)。<sup>3)</sup>

上記の不斉有機セレン化合物と過酸化水素を用いた反応は、どちらも副生成物が水のみである環境調和型の反応であり、グリーンケミストリーの観点から、近年多くの化学者の注目を集めている。この触媒サイクルは、過酸化水素により酸化を受けたセレン原子が過セレニン酸となることで、酸化が進行するものである (Fig. 1)。<sup>4)</sup>

#### Scheme 2



しかし、**4** を用いる不斉 BV 酸化により得られるラクトンの鏡像体過剰率が芳しく無かったことから、不斉合成という側面からは引き続き検討の余地が残されている。鏡像体過剰率が低い原因は、実際に触媒として作用する過セレニン酸が、軸不斉から離れた 3 位に位置していたため、周囲の自由な空間を反応場にするからであると考えた。そこで我々は、より軸不斉近傍にある 2 位にセレン原子を導入することで、制御された空間を反応場にできると予想した。これらを踏まえ、水素結合由来の分子間相互作用によって基質を反応場に固定することを目的とした **1** と、電子求引性置換基によってセレン原子近傍の電子密度を低下させることで、セレニン酸の酸性度を増加させることを目的とした **2** を合成することを検討した (Scheme 3)。

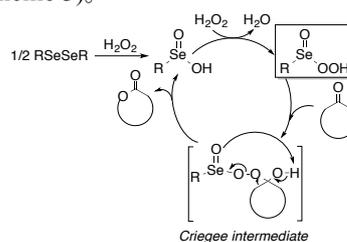


Fig. 1 Catalytic cycle

セレン原子の導入には、(i) セレン原子をフェノールのヒドロキシ基に転移させる、Seleno Newman-Kwart 転位によるジセレニドの合成法、

## Synthesis of Asymmetric Organoselenium Compounds for Catalytic Asymmetric Baeyer-Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide

Hironori HASHIMOTO, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

5) (ii) ジアゾ化させた基質にセレンシアン酸カリウムを反応させる合成法,<sup>6)</sup> そして, (iii) 芳香族ハロゲン化合物とブチルリチウムによるハロゲン-リチウム交換反応によって, アリールリチウムとした基質に, 単体セレンを反応させる合成法の3方法が考えられる。

しかし, (i) による合成では, 使用可能な基質に制限があり, ビナフトールからの合成には適用出来ないことが明らかになった。

そこで, (ii) および (iii) の反応を比較すると, 以下のように予想される。(iii) は収量が多くなる可能性はあるが, 活性の高い試薬を用いるため危険であり, またアミノ化反応を経由するため, 合成経路が複雑になる。これに対して (ii) は収量が低くなるものの短工程かつ比較的穏やかな条件下で反応が進行する。

これらを踏まえ, 当研究では, より短工程の(ii) を選択し, 新規な触媒 **1** および **2** を合成することを目的とする (Scheme 3)。また, この触媒を用いたシクロブタノンの酸化を始めとする, 種々の過酸化水素を用いた不斉 BV 酸化への適応を目指す (Scheme 5)。

## 2. 実験

### 2-1. 触媒 **1** および **2** の合成

**10** までは既往の報告を参考に合成した。<sup>6), 7)</sup> その後, 塩基による二量体化および酸による脱保護を行い, **1** を得た (Scheme 3)。

### 2-2. 反応基質 **14** の合成

スチレンを出発原料として, 合成中間体 **13** を得た (Scheme 4)。

## 3. 結果および考察

### 3-1. 触媒 **1** および **2** の合成

**10** の合成では, クラウンエーテルの添加により不溶性の塩が減少し, 若干の収率の向上に寄与できた (Table 1)。

Table 1

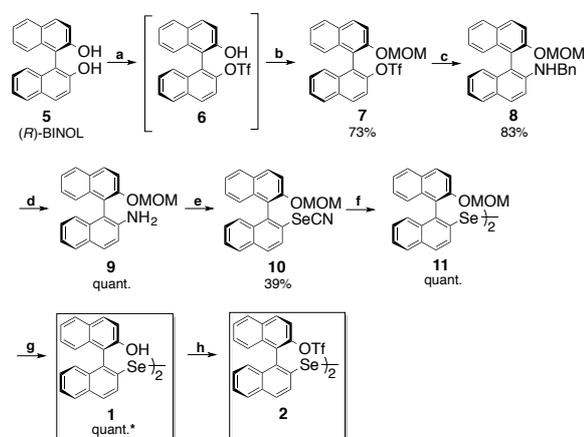
Entry	18-Crown-6	<b>9</b> [mmol]	Yield [%]
1	O	1.52	39
2	O	6.07	33
3	-	4.55	26

### 3-2. 反応基質 **14** の合成

現在, 合成中間体 **13** を収率 15% で得ている。今後, 触媒 **2** および反応基質 **14** を合成することで, 特に 3-フェニルシクロブタノンに対する過

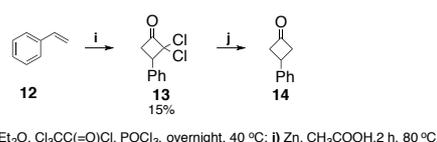
酸化水素を用いた環境調和型不斉 BV 酸化反応を達成することが期待できる。

## Scheme 3

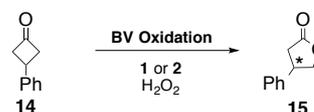


Reactions and Conditions: a)  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM, 4 h, 0 °C to r.t.; b) NaH, MOMCl, THF, 1 h, 0 °C to r.t.; c)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DPE-Phos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{BnNH}_2$ , Toluene, 14 h, 110 °C; d)  $\text{H}_2$  (1atm), Pd/C, EtOAc, 7 h, 60 °C; e)  $^{18}\text{-Crown-6}$ , 6N-HCl,  $\text{NaNO}_2$ , sat. NaOAc, 1 h, 0 °C; f)  $\text{KSeCN}$ , 1.5 h, 0 °C to r.t.; g) KOH, 1,4-dioxane, 24 h, 100 °C; h) conc. HCl, 1,4-dioxane, overnight, 50 °C; i)  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM, 4 h, 0 °C to r.t. \*) crude.

## Scheme 4



## Scheme 5



## 4. 参考文献

- 1) 日本化学会編, 「化学便覧 応用化学編」, 第 6 版, 丸善, 2 章, 46.
- 2) Miyake, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2233-2237.
- 3) Ichikawa, H.; Fukuda, S.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Abstracts II, The Eleventh International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, JPN; The Kinki Chemical Society: Osaka, JPN, 2009; PA-102.*
- 4) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8665-8668.
- 5) Sørensen, A.; Rasmussen, B.; Agarwal, S.; Schau-Magnussen, M.; Sølling, T. I.; Pittelkow, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12346-12349.
- 6) Tomoda, S.; Iwaoka, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *19*, 1283-1284.
- 7) Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2410-2411.