

有機セレン触媒と酸化剤による  $\delta$ -ケトカルボン酸とインドールの合成日大生産工(院) ○山本 庸介  
日大生産工 市川 隼人

## 1. 緒言

Baeyer-Villiger (BV) 酸化は、カルボニル化合物を過酸と反応させ、エステルに変換する酸化反応である。過酸は高活性であるが爆発性を有するため、大量の保管は望ましくない。また、副生成物として中和処理を必要とするカルボン酸が生成する問題もあるため工業的な利用には向いていない。そこで、過酸の代替として過酸化水素を用いる BV 酸化が注目されている。過酸化水素は環境負荷の少ない酸化剤であるが、低活性であるため触媒の利用が不可欠である。当研究室では、セレン酸を触媒とする過酸化水素による BV 酸化反応を報告しており、高い収率で対応するラクトンを得ている<sup>1)</sup> (Scheme 1)。

## Scheme 1

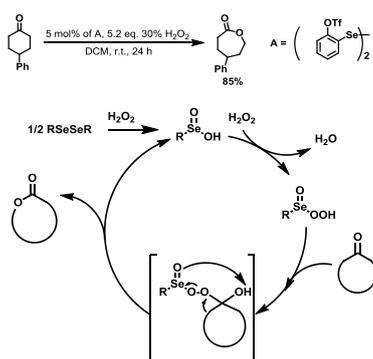
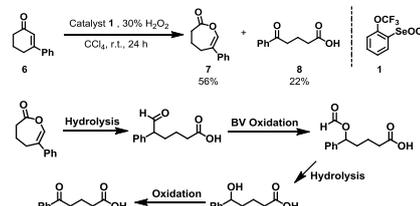


Figure 1 Catalytic cycle

BV 酸化の反応機構は以下のように考えられている。ジアリールジセレンドが過酸化水素により酸化、および加水分解され、セレン酸を生じる。その後、セレン酸はさらに酸化され過セレン酸が生成し、カルボニル炭素に求核攻撃し Criegee 中間体を生成する。続いて、立体配置が保持されつつ転位反応が進行し、この中間体から触媒であるセレン酸が脱離して、対応したエステルを得られる (Figure 1)。また、過酸化水素とトリフルオロメトキシ基を有するセレン酸 (1) を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 6 の BV 酸化において、

## Scheme 2



対応するラクトン 7 とともに副生成物 8 が得られる。この副生成物は加水分解による開環後、酸化と加水分解を繰り返すことで得られると考えられる<sup>2)</sup> (Scheme 2)。

そこで、本研究では、加水分解を抑制のために尿素過酸化水素および過酸化水素エーテル溶液を用いた無水条件下での BV 酸化を検討した。

近年、Breder らは、ジフェニルジセレンド存在下、酸化剤として *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) とオルトビニルアニリンからインドールの合成を報告した<sup>3)</sup>

(Scheme 3)。この NFSI を用いた反応は、ジセレンド間の結合が酸化剤により開裂することで触媒サイクルが進行する (Figure 2)。

インドール骨格を有する複素環化合物の合成を、塩素化剤と触媒としてジセレンドを用いた反応を報告例はない。そこで、ジセレンド触媒と塩素化剤であるクロラミン T を用いて環化反応を行う。

## Scheme 3

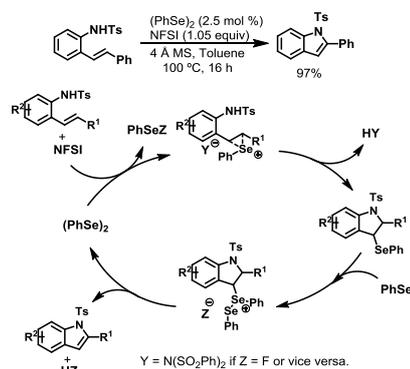


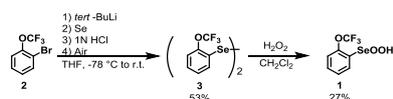
Figure 2 Catalytic cycle

The Synthesis of  $\delta$ -Ketocarboxylic acid and Indoles using  
- Organic selenium catalyst and Oxidants -

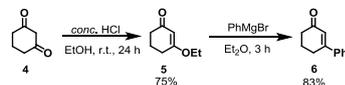
Yosuke YAMAMOTO and Hayato ICHIKAWA

## 2. 実験

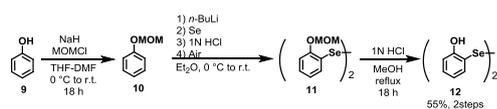
### Scheme 4



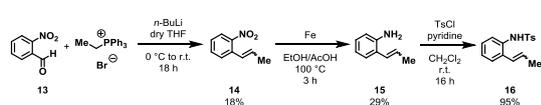
### Scheme 5



### Scheme 6



### Scheme 7



1-ブromo-2-トリフルオロメトキシベンゼン (2) にセレンの導入により 3 とし、加水分解を行い、セレニン酸 1 を合成した (Scheme 4)。1,3-シクロヘキサジオン (4) をエーテル化し、5 を得た。Grignard 試薬を用いて 6 を合成した (Scheme 5)。反応基質 6 を用いて Baeyer-Villiger 酸化の反応条件の検討を行った (Table 1)。また、加水分解を促進させる反応条件を検討した (Table 2)。フェノール (9) を MOM 保護、セレンの導入、脱保護を行い、12 を合成した (Scheme 6)。13 から Wittig 反応、ニトロ基の還元、アミノ基を保護し 16 を得た (Scheme 7)。

## 3. 結果および考察

まず、尿素過酸化水素を用いた反応で溶媒検討した (Table 1, Entries 1-9)。次に酸化剤の当量、触媒量を増やしたが、収率の向上には寄与しなかった (Table 1, Entries 10, 11)。また、酸化剤を過酸化水素エーテル溶液に変更して行ったが、分解生成物が主に得られた (Table 1, Entry 12)。次にモレキュラーシーブ存在下ではほとんど反応が進行せず、反応を阻害したと考えられる (Table 1, Entries 13, 14)。酸化剤、溶媒検討、触媒量と酸化剤の当量の増加を行い、さらに、脱水系での反応を試みたが、収率が向上しなかった。一方、 $\delta$ -ケトカルボン酸は生理活性化合物の中間体として有用な $\alpha$ -アシルオキシカルボニル化合物への変換ができることが報告されている<sup>4)</sup>。

Table 1

Entry	Oxidant (equiv)	Cat.1 (mol%)	Solv.	Additive	Yield (%)	
					7	8
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	Et <sub>2</sub> O	-	1	10
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	CH <sub>3</sub> CN	-	2	3
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	CH <sub>3</sub> OH	-	no reaction	-
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	3	-
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	CCl <sub>4</sub>	-	27	6
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	CS <sub>2</sub>	-	13	2
7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	Hexane	-	5	-
8	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	Benzene	-	26	2
9	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CF <sub>3</sub>	-	32	4
10	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (5.0)	10	CCl <sub>4</sub>	-	28	5
11	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • urea (2.5)	20	CCl <sub>4</sub>	-	27	4
12	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in Et <sub>2</sub> O (2.5)	10	CCl <sub>4</sub>	-	10	37
13	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in Et <sub>2</sub> O (2.5)	10	CCl <sub>4</sub>	MS4A	trace	-
14	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in Et <sub>2</sub> O (2.5)	10	CCl <sub>4</sub>	MS3A	no reaction	-

Table 2

Entry	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> eq. (equiv)	Additive	Yield (%)	
			7	8
1	2.5	H <sub>2</sub> O	no reaction	-
2	25	-	41	15
3	25	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	33	21
4	25	HCl	0	74

Table 3

Entry	(PhSe) <sub>2</sub> (mol %)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	10	100	0 <sup>a</sup>
2	10	250	38 <sup>b</sup>
3	-	250	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Reaction was carried out in microwave for 3 hours.

<sup>b</sup>Reaction was carried out for 16 hours using 4 Å molecular sieves as an additive.

そこで、加水分解を促進するために環状  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンを過剰量の過酸化水素水、酸性条件下での条件で反応させたところ、良好な収率で $\delta$ -ケトカルボン酸が得られることを見出した (Table 2)。また、インドールの合成は反応温度 100 °C では起こらず、MW照射下で反応温度を上昇させた時、反応が進行した (Table 3, Entries 1, 2)。ジセレニドを添加しない条件では、収率が減少した (Table 3, Entry 3)。

## 4. 参考文献

- 1) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8665-8668.
- 2) 須田. 平成 23 年度 修士論文.
- 3) Orgies, S.; Breder, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2748-2751.
- 4) Uyanik, M.; Suzuki, D.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331-5334.