

ジセレニドを触媒とする過酸化水素を用いた
Baeyer-Villiger 酸化によるケトカルボン酸の合成

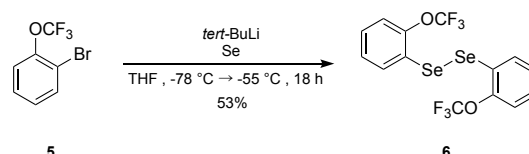
日大生産工 ○坂本吏駒 市川隼人

1 緒論

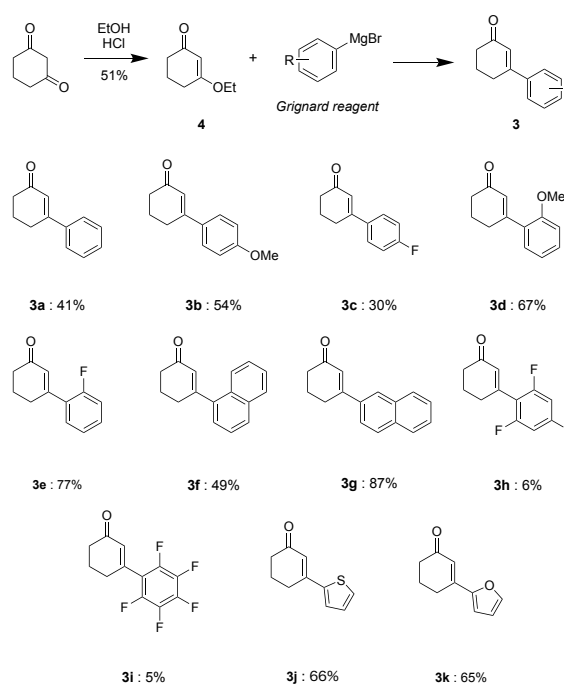
Baeyer-Villiger (BV) 酸化はカルボニル基の炭素の隣に酸素原子を挿入する反応であり、入手容易な化合物であるケトンをより価値のある、エステルやラクトンに変換するために天然物合成にも使われている反応である。BV 酸化で用いる過酸は高い活性を持つ反面、爆発性の危険を有しており、反応後に副生するカルボン酸の後処理が必要である。そこで近年は過酸に代わる酸化剤として酸素含有量が高く、安全で安価である過酸化水素の使用が注目されている。2001年、Sheldonらは芳香族ジセレニドが効果的な触媒として働くことを報告している。ニトロ基、トリフルオロメチル基がオルト、メタ、パラ位にそれぞれ導入されたジセレニドを過酸化水素を用いるBV酸化に用い、比較したところ、3,5位にトリフルオロメチル基が導入されたジアリールジセレニドで高い触媒活性が得られたことを報告した²⁾。本研究室でも様々なジセレニドが合成されており、トリフルオロメタンスルホニル基を有するジアリールジセレニドでも高い触媒活性が確認できた³⁾。本研究では過酸化水素と触媒としてオルト位にトリフルオロメトキシ基を導入したジアリールジセレニド(4)を組み合わせて、 α 、 β -不飽和環状ケトンに対するBV酸化を行ったところ、フェニル基のパラ位にフッ素が置換された基質において、 δ -ケトカルボン酸が良好な収率で得られたので報告する。

2 実験方法

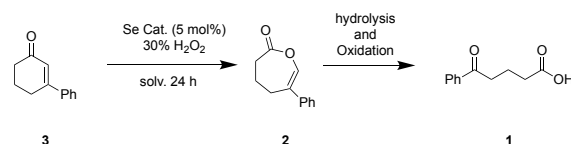
ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(5)を *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液とセレン粉末で反応させ 1,2-ビス(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジセレニドを合成した(Scheme 1)¹⁾。続いて 4 から 3-フェニル-2-シクロヘキサノン(3)を合成した(Scheme 2)^{2,3)}。その後 3 を過酸化水素、ジセレニドと反応させ BV 酸化により δ -ケトカルボン酸(1)の合成を行った(Scheme 3)。



Scheme 1 ジセレニド 6 の合成



Scheme 2 3-アリール-2-シクロヘキサノン 3 の合成

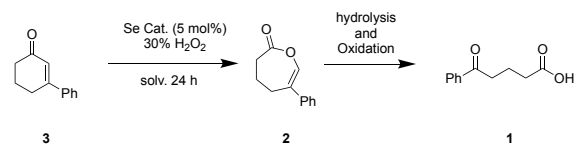


Scheme 3 α 、 β -不飽和ケトンの BV 酸化による δ -ケトカルボン酸 1 の合成

3 実験結果および考察

50 mL のフラスコに 1,2-ビス(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジセレニド(**4**)0.05 mmol, 四塩化炭素 10 mL, 30% H₂O₂ (5.0 eq) を室温で 30 分間攪拌し, 3-フェニ-2-シクロヘキセノン(**3**)を加え, 24 時間攪拌した。TLC により反応終了を確認し, ジクロロメタンで抽出し, 飽和食塩水で洗浄した。乾燥後, ロータリーエバポレーターを用いて 溶媒を留去しフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し 34%の収率で **2** のラクトン化した化合物が得られた。続いて反応進行を促進するために過酸化水素の加える量を増やしたところ **2** の収率が向上し (entry2)。DCE やトルエンなどの非極性溶媒において中程度の収率で **1** の δ ケトカルボン酸を合成した。またその他の低極性溶媒も検討したが DCE が最も有用な溶媒であることがわかった。

Table 1 過酸化水素とジセレニドを用いたバイヤービガー酸化

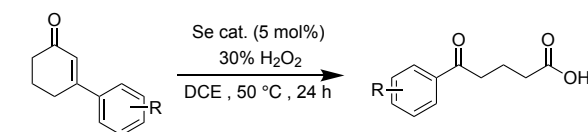


entry	Solvent	Temp[°C]	H ₂ O ₂ [eq]	yield(2)[%]	yield(1)[%]
1	CCl ₄	rt	2.5	34	0
2	CCl ₄	rt	5.0	56	0
3	toluene	rt	5.0	20	0
4	toluene	50	5.0	0	57
5	toluene	0	5.0	0	0
6	toluene	100	5.0	0	64
7	CCl ₄	50	5.0	0	21
8	DCE	50	5.0	0	69
9 ^{a)}	DCE	50	5.0	0	54
10 ^{b)}	DCE	50	5.0	0	47
11 ^{c)}	DCE	50	10.0	0	33
12 ^{d)}	DCE	50	5.0	0	50
13	Hexane	50	5.0	0	50
14	Benzene	50	5.0	0	72

a) Se Cat. : 1.25 mol% b, c) Se Cat. : 10 mol% d) Selenic acid

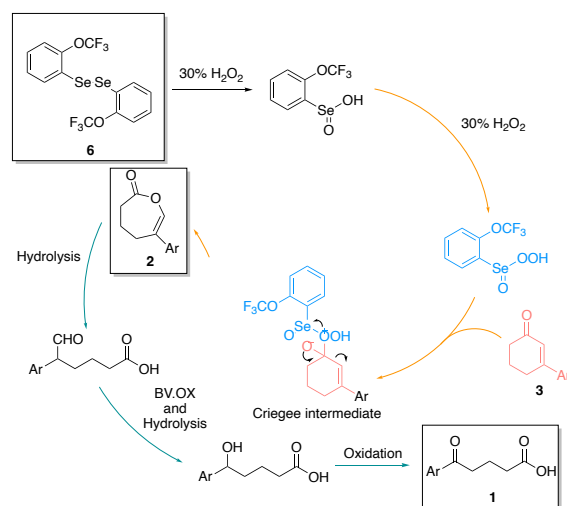
続いて置換基の付いた様々な基質を検討した。電子吸引性基を有する基質が反応に有利である傾向が確認できた。この理由として、ベンゼン環内の電子密度の減少により中間体のラクトン化した化合物(**2**)の酸性度の向上によるものであると考える。

Table2 様々な基質の酸化反応



entry	R	yield[%]
1	<i>o</i> -OMe	0
2	<i>o</i> -F	28
3	<i>p</i> -OMe	11
4	<i>p</i> -F	75
5	1-Np	25
6	2-Np	40
7	2,4,6-F	messy
8	2,3,4,5,6-F	messy

ジセレニドが触媒として働く過酸化水素を用いた Baeyer-Villiger 酸化と生成したラクトンからカルボン酸の生成過程は Scheme 4 に示す反応機構で進行するものと考えている。



Scheme 4 ラクトン **2** とケトカルボン酸 **1** を生じる反応機構

4 参考文献

- 1) 須田雄介, 日本大学生産工学部
平成 23 年度 修士論文
- 2) Zimmerman, H. E.; Nesterov, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5422-5430.
- 3) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3848-3851.
- 4) ten Brink, G. -J.; Vis, J. -M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2429-2433.
- 5) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8665-8668.