高活性ニトロキシラジカル型アルコール 酸化触媒: 1-メチル-2-アザトリシクロ [3.3.1.1^{3,7}]デク-2-イルオキシ (1-Me-AZADO)

三宅 寛*

*The Highly Efficient Nitroxyl Radical Catalyst for Oxidation of Alcohols:
1-Methyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy (1-Me-AZADO)*

Yutaka Miyake*

アルコール類の酸化は、「有機合成の背骨」とも言われるカルボニル化合物への変換を可能とする、重要な合成反応である。医薬、農薬、化粧品、電子材料など高付加価値化合物にはカルボニル基を有するものが多く、酸化反応はその合成に汎用される¹⁾。近年、環境負荷削減の声が高まる中、環境調和型酸化プロセスの研究が取り組まれている。その中で、有機ニトロキシラジカル 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ) (以下 TEMPO と略記) を触媒とする酸化手法は、触媒効率が高く、かつ安価で低毒性なバルク酸化剤を使用しているため、有機合成化学において興味深い手法である。実際に、天然物合成や医薬品の探索合成などの領域で用いられている²⁾。しかしながら、触媒安定性や基質適用性に課題を残している。

東北大学大学院薬学研究科の岩瀬、澁谷らは上述した有用性と課題に注目し、有機ニトロキシラジカル種の機能性開発研究に着手した結果、2006 年にアザアダマンタン型のニトロキシラジカル、1-methyl-2-aza-adamantane *N*-oxyl (1-メチル-2-アザアダマンタン *N*-オキシル) (IUPAC 名: 1-methyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy) (以下 1-Me-AZADO と略記) を開発した³⁾。ここでは、TEMPO をはるかに凌ぐ 1-Me-AZADO の優れたアルコール酸化触媒能を紹介する。

1. 製法

1,3-Adamantanediol (1,3-アダマンタンジオール) から 1 工程で導かれるビシクロ体より、5 段階を経て合成できる (スキーム 1)。現在、和光純薬工業 (株) で販売している。

Scheme 1 Synthesis of 1-Me-AZADO.

2. 性質

分子式: C₁₀H₁₆NO

分子量: 166.24

外観: 白色固体

溶解性: アセトン, エタノール, ハロゲン系溶媒に可溶。水に不溶。

3. 用途

3.1 1-Me-AZADO による 1 級アルコールの酸化反応

NaOCl (次亜塩素酸ナトリウム) をバルク酸化剤とする Anelli 条件下⁴⁾, 1 級アルコールの酸化反応では、1-Me-AZADO は TEMPO の 10 倍以上の触媒活性を発揮する (表 1)。

Table 1 Comparison of catalytic efficiencies of TEMPO and 1-Me-AZADO under Anelli's conditions.

TEMPO or 1-Me-AZADO NaOCl (130 mol%), KBr (10 mol%) Bu ₄ NBr (5 mol%) CH ₂ Cl ₂ , aq. NaHCO ₃ , 0°C, 20 min		
Ph-CH ₂ -CH ₂ -OH		Ph-CH=CH ₂
loading amount (mol%)	yield (%)	
	TEMPO	1-Me-AZADO
0.1	96	95
0.01	23	91
0.004	n.d.	88 ^a
0.001	n.d.	62 ^b

^a The run time was 30 min. ^b The run time was 60 min.

* 和光純薬工業株式会社

(540-8605 大阪市中央区道修町 3-1-2)

* Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

(3-1-2 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 540-8605, Japan)

ところで、Anelli 条件下の酸化反応では、分子内に炭素-炭素二重結合を有する基質は、アルコールの酸化と同時にクロロカチオンによる副反応が競合し、収率が低下することが知られている。この化学選択性に関する問題は、超原子価ヨウ素反応剤 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (ヨードソベンゼンジアセタート) をバルク酸化剤として用いることで回避できる⁵⁾。この条件においても、TEMPO に比べ高い触媒効率を示す(表 2)。

Table 2 Comparison of catalytic efficiencies of TEMPO and 1-Me-AZADO under Margarita's conditions.

loading amount (mol%)	yield(%) / Time(h)	
	TEMPO	1-Me-AZADO
10	95 / 1.5	96 / 0.1
1	42 / 6	93 / 0.7
0.1	n.d.	39 / 3

3.2 1-Me-AZADO による 2 級アルコールの酸化反応

TEMPO では酸化することが困難な立体障害の大きいアルコールにおいて、1-Me-AZADO を用いると 20 分という短時間で反応が完結し、ほぼ定量的に対応するケトンを与えることができる(表 3)。残念ながら、分子内に塩基性アミノ基を有する基質の酸化には困難である。

4. 取り扱い上の注意

吸い込んだり、目、皮膚および衣類に触れないように、適切な保護具を着用する。可燃物、還元剤との接触により反応し発熱する可能性があるため、有機物との接触を避ける。

本品はガラス容器に入れて、直射日光を避け、冷蔵庫(2-10℃)に密閉して保管する。

5. 識別名番号・適法法規・その他

CAS Reg. No.: 872598-44-2

毒物および劇物取締法: 非該当

労働安全衛生法: 非該当

船舶安全法(危規則): 非該当

航空法: 非該当

化学物質管理促進法(PRTR 法): 非該当

文 献

- (a) S. V. Ley, A. Madin, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley, Pergamon, Oxford, 1991, p 251; (b) "Modern Oxidation Methods" ed. by J.-E. Bäckvall, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004
- (a) A. E. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis*, 1996, 1153; (b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.*, 346, 1051 (2004); (c) R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.*, 9, 253 (2005); (d) M. Mandal,

Table 3 Comparison of catalytic efficiencies of TEMPO and 1-Me-AZADO toward various secondary alcohols.

entry	substrate	method	yield ^a (%)	
			TEMPO	1-Me-AZADO
1		A	83	94
2		A	84	99
3		A	68	97
4		A	0	94
5		A	16	99
6		A	5	95
7		A	15	93
8		A	57	87
9		A	8	99
10		A	n.d. ^c	19
11		A	n.d. ^c	10

Method A: reaction were catalyzed by TEMPO or 1-Me-AZADO (1 mol%) with NaOCl (150 mol%), KBr (10 mol%), Bu₄NBr (5 mol%), aq. NaHCO₃ in CH₂Cl₂ at 0 °C for 20 min. Method B: reaction were catalyzed by TEMPO or 1-Me-AZADO (1 mol%) with 1.1 equiv. of PhI(OAc)₂ in CH₂Cl₂ for 9 h at rt. ^a Isolated yield. ^b reaction was run using 20 g of substrate. ^c Not determined. ^d Reaction was run using 3.3 equiv. of PhI(OAc)₂ for 14 h at rt. ^e Reaction was run using 5.1 equiv. of PhI(OAc)₂ for 30 h at rt.

H. Yun, G. B. Dudley, S. Lin, D. S. Tan, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, 70, 10619 (2005)

- (a) M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 8412 (2006); (b) 岩渕好治, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー, 2006, p 284; (c) 岩渕好治, 澁谷正俊, 化学, 62, 70 (2007); (d) 岩渕好治, 化学フロンティア 19 創薬をめざす有機合成戦略, 化学同人, 2007, p 39
- (a) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.*, 52, 2559 (1987); (b) P. L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *ibid.*, 54, 2970 (1989)
- A. D. Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.*, 62, 6974 (1997)

(2008 年 9 月 5 日受理)

PROFILE

三宅 寛 和光純薬工業(株) 試薬事業部
事業開発本部 試薬研究所
〔経歴〕2006 年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了, 2007 年和光純薬工業(株)入社, 現在に至る。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕
e-mail: miyake.yutaka@wako-chem.co.jp