

短工程大量合成法の開発に基づく
AZADO 酸化触媒の高次機能化研究

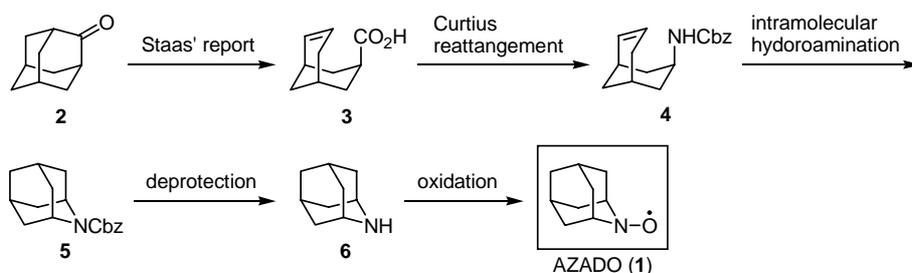
東北大院薬 笹野 裕介、澁谷 正俊、長田 祐二、岩淵 好治

当研究室ではこれまで、アザアダマンタン型ニトロキシラジカルである AZADO (1)類が既存のニトロキシラジカル TEMPO を遥かに凌駕するアルコール酸化触媒活性を示すことを見出し、¹ 天然物合成への適用を通じて AZADO 酸化の有用性を実証してきた。² これまで AZADO 型酸化触媒は、数百ミリグラムから数グラムスケールで合成されていたが、本触媒の試薬としての上市や更なる機能開発研究のためには合成法の改良が必要であった。今回、発表者らは始めに AZADO (1)のキログラムスケールで調製可能な短工程合成法の開発を行った。さらに、大量入手が容易となったアザアダマンタンからの誘導体化によって、量的供給可能な固相担持触媒と修飾 AZADO を用いた効率的空気酸化反応を開発した。本発表では、これら検討の結果を詳細に報告する。

1. AZADO の大量合成法の開発³

AZADO (1)はこれまで、1,3-adamantanediol から 10 工程、総収率 19%のルートで合成され、¹ 実験室では数十から百ミリグラムスケール程度で調製されていた。発表者らは、Staas らによって報告されていた 2-adamantanone (2, 1 kg 1 万円程度で入手可能)から Schmidt 反応によるビシクロカルボン酸 3 への変換に着目した。⁴ すなわち、このカルボン酸 3 から Curtius 転位反応による減炭と窒素原子の導入、分子内ヒドロアミノ化による閉環反応が可能となれば、続く窒素上の保護基の脱保護、アミン部の酸化によって AZADO (1)へ導くルートにより、わずか 5 工程での AZADO (1)の合成が実現できる(Scheme 1)。検討の結果、Curtius 転位反応は高濃度条件下に diphenylphosphoryl azide を 1 当量程度作用させることにより高収率で進行した。分子内ヒドロアミノ化による閉環反応は、無水条件下に強酸である TfOH を過剰量作用させることにより、Cbz 保護基の脱保護を伴って進行することを見出した。得られたアザアダマンタン 6 を酸化し、AZADO (1)を 4 工程、総収率 22%で合成することに成功した。

Scheme 1: Practical Synthesis of AZADO

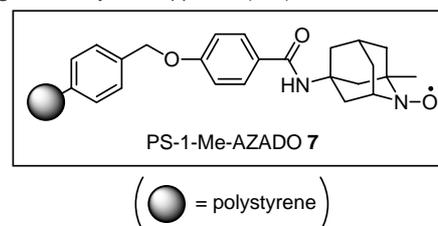


2. 固相担持 AZADO の効率的合成

これまでの検討で、1-Me-AZADO をポリスチレンビーズ上に担持した PS-1-Me-AZADO 7 が AZADO (1)と同様に高い 2 級アルコールを酸化し、回収、再利用が可能であることを確認していた (Figure 1)。⁵ しかしながら、PS-1-Me-AZADO 7 はその合成に多段階を要しており触媒の量的供給が困難であった。

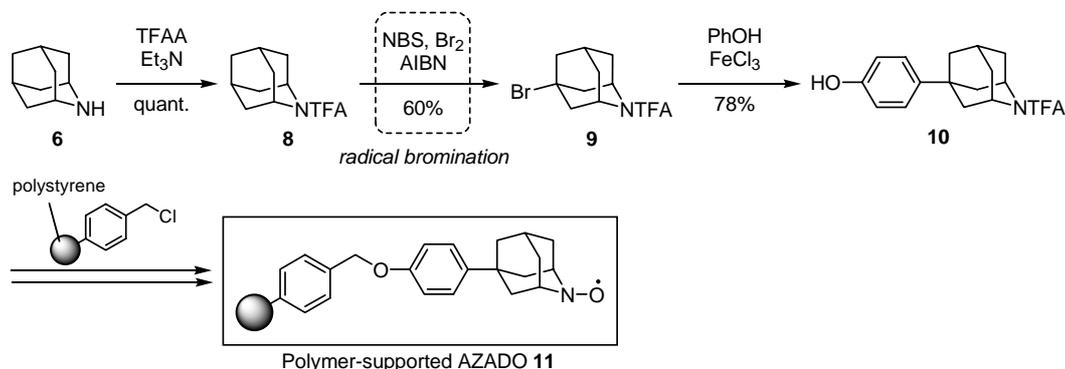
そこで今回、量的供給可能な固相担持 AZADO の開発を行った。大量合成が可能となったアザアダマンタン 6 の不活性な C-H 結合の活性化によりリンカー部を導入することで合成の短工程化を図った。リンカー部の導入のための足場となる官能基構築について種々検討を行ったところ、ラジカル反応条件下に効率的に臭素原子を導入する条件を見出した。次に Phenol 部の導入、Merrifield resin との連結を行い、TFA 保護基の脱保護、生じたアミンの酸

Figure 1: Polymer-supported (PS-) 1-Me-AZADO



化を行うことで固相担持 AZADO **11** の効率的合成を達成した(Scheme 2) . 固相担持 AZADO **11** は NaOCl 及び PhI(OAc)₂ をバルク酸化剤として用いる条件下に AZADO (**1**) と比較して遜色ない触媒活性を示し, 回収, 再利用が可能であることを確認した .

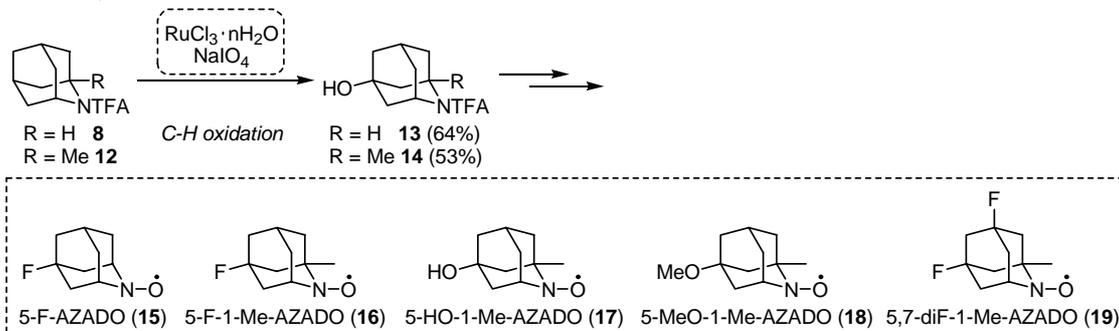
Scheme 2: Synthesis of Polymer-supported AZADO



3. 5 位置換 AZADO の合成と効率的空気酸化反応の開発⁶

近年, Hu, Liang らのグループによって, TEMPO を用いた空気酸化反応の開発研究が活発に行われている.⁷ しかしながら, TEMPO を用いた空気酸化反応は, 基質適用性が非常に限定的であった. 発表者らは, 高活性な AZADO 酸化触媒を用いることで, 基質適用性, 官能基共存性に優れた空気酸化反応の開発できるものと考え研究を開始した. 始めに, 2005 年に Liang らによって報告された TEMPO/FeCl₃/NaNO₂ 条件^{7d} に 1-Me-AZADO を適用したところ, TEMPO に比べ高い活性を示すもののその活性は十分ではなかった. そこで, 触媒活性の向上を期してアザアダマンタン骨格への電子求引基の導入を計画した. アザアダマンタン TFA 保護体 **8**, **12** に対して, C-H 結合に対する直接的官能基化を検討した結果, Sharpless 酸化条件下に 5 位選択的水酸化反応が進行することを見出した. (Scheme 3) . このヒドロキシアザアダマンタン **13**, **14** から, 種々の官能基を有する AZADO を合成し触媒活性の比較検討を行ったところ, 5-F-AZADO (**15**) がアルコールの空気酸化反応を効率的に触媒することを見出した.

Scheme 3: Synthesis of 5-substituted AZADOs



References

- Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
- Recent examples, see: (a) Sato, Y.; Fukuda, H.; Tomizawa, M.; Masaki, T.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Heterocycles* **2010**, *81*, 2239. (b) Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Shibuya, M.; Usui, T.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1040. (c) Yamakoshi, H.; Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Osada, Y.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 980.
- WO/2009/066735.
- Staas, W. H.; Spurlock, L. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3822.
- 服部貴宗, 富澤正樹, 澁谷正俊, 岩淵好治 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集 **2006**, 44.
- Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *in press*.
- (a) He, X.; Shen, Z.; Mo, W.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 89. (b) Xie, Y.; Mo, W.; Xu, D.; Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4288. (c) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2679. (d) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322. (e) Liu, R.; Dong, C.; Liang, X.; Wang, X.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 729. (f) Liu, R.; Liang, X.; Dong, C.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112.