

岩瀨 好治 (Yoshiharu IWABUCHI)

東北大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

アルコールは地球上に存在する有機分子中に広く見出され、入手性に優れることから、古くより有機合成におけるビルディング・ブロックとしての地位を築いてきた。アルコール酸化プロセスは、アルデヒド、カルボン酸、ケトン等、反応性に富むカルボニル化合物を与えることから、有機合成における最も基本的かつ重要な反応の一つとして位置付けられ、膨大な研究のもとに幾多の優れた手法が開発されてきた。この有機化合物の酸化を実現する反応剤として、重金属酸化物の有用性がいち早く見出され、広く世界中に浸透した。しかし、合成標的の構造が複雑化することに伴い、官能基選択性、高効率性が求められ、Swern 酸化、超原子価ヨウ素試薬など、新しい手法・反応剤が開発されてきた。一方、物質文明の持続的発展を目指すグリーンケミストリーが前世紀後半に勃興し、有機触媒反応に基づく酸化プロセス研究が活発化した。

このような背景のもと、近年、有機ニトロキシラジカル TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl, free radical) を触媒ソースとして用い、その一電子酸化体であるオキソアンモニウムイオン (TEMPO⁺) の酸化特性を利用する手法、いわゆる「TEMPO 酸化」法に高い有用性が認められ、活発な応用研究が展開されている。しかし、TEMPO 酸化は、触媒の不安定性や第 2 級アルコールの酸化への適用性と効率性、不斉反応への発展性などの課題を持っていた。

筆者は、AZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl) の可能性に着目した。AZADO は、堅牢なアダマンタン骨格によって触媒の安定性が保障されるとともに、TEMPO に比べて、およそメチル基ふたつ分ほど広い反応場を有することから、その一電子酸化で生じる AZADO⁺ は多様な基質を受け入れる良好な触媒となると期待した。検討の結果、AZADO は当初の期待を遙かに上回る、驚くべき触媒活性を発揮することが判明した。AZADO は、TEMPO では反応の進行が認められなくなるような極微量の触媒量でも十分に反応を進行させるとともに、TEMPO では酸化することが困難な立体的に込み入ったアルコールの酸化も高効率で実現する幅広い基質受容性を有する。

AZADO の有用性を開発するべく、AZADO の大量合成研究を進めた結果、大量入手可能な 2-アダマンタノンから 4 工程で AZADO を合成する方法を確立することに成功した。現在、日産化学工業株式会社において AZADO のキログラムスケールでの製造が実現し、世界への販売が行われている。

AZADO に潜在する機能性を追求した結果、常温常圧の空気を用いて多様なアルコールの酸化を実現する触媒 5-F-AZADO を開発することにも成功した。また、99% ee という高い光学純度をもつ第 2 級アルコールの獲得を可能とするキラル AZADO 誘導体の合成にも成功した。

AZADO の有用性は複雑な構造をもつ天然物の全合成において遺憾なく発揮されている。AZADO は、TEMPO の弱点をカバーするのみならず、多様なアルコール基質の酸化への応用が可能であり、今後、医薬合成の現場で活用されることが期待される。

激励・ご助言を賜りました諸先生方、実験を担当した共同研究者の皆様に深く感謝の意を表します。

