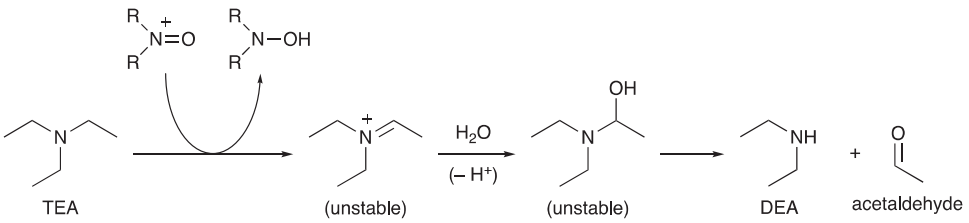
103　第三級アミンの空気酸化的分子変換反応の開発	笹野　裕介

【目的】2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシル（TEMPO）に代表される *N*,*N*-ジアルキルニトロキシルラジカルは、特異な酸化還元活性を示す。現在までに、ニトロキシルラジカルやその一電子酸化活性種であるオキソアンモニウム塩を用いた触媒的酸化反応が数多く報告されているが、ニトロキシルラジカルやオキソアンモニウム塩を用いた第三級アミンの酸化反応はほとんど研究されていない。近年我々は、ニトロキシルラジカルによる触媒的電解酸化を活用した、さまざまな基質の電気化学分析の研究を行う過程で、興味深いことに、ニトロキシルラジカルが第一級および第二級アミンだけでなく、第三級アミンを基質とした場合においても有意な酸化電流を示すことを見出した。この結果は、ニトロキシルラジカルが触媒的に第三級アミンを酸化したことを示唆している。そこで、本反応の詳細の解明とその合成化学的な有用性の開拓を目的として、本研究を実施した。

【方法】我々は、キャピラリー電気泳動 - 質量分析（CE-MS）がオキソアンモニウム種と第三級アミンの反応性を調べる手段として適していると考えた。CE-MS は、電気泳動による分離と質量分析による分子同定に基づく包括的な化学プロファイルを提供することができ、メタボローム解析に応用されている。オキソアンモニウム種と第三級アミンの反応を CE-MS で詳細に分析する場合、酸化生成物の量が問題になる。今回解決したい疑問、すなわち「オキソアンモニウム種と第三級アミンはどのように反応するのか」という疑問に対する答えを得るためには、第三級アミンと化学量論量の単離したオキソアンモニウム塩との反応混合物 CE-MS で迅速にモニターすることが最も適したアプローチであると考えた。CV と CE-MS の結果を相関させるのに適した試薬として、5-フルオロ-2-アザアダマンタン *N*-オキシル（5-F-AZADO）と、対応するオキソアンモニウム塩を選定した。

【結果】5-F-AZADO および対応するオキソアンモニウム塩とトリエチルアミン（TEA）との反応の、CV および CE-MS による分析から、5-F-AZADO が触媒的に TEA を酸化し、酸化的脱アルキル化を惹起してジエチルアミン（DEA）を定量的に生成することが示された。また、本反応の合成化学的有用性は、トリ-*n*-ブチルアミンと AZADO 由来のオキソアンモニウム塩の反応によって、保護されたジ-*n*-ブチルアミンを単離することで実証された。

オキソアンモニウム種を活性種とする第三級アミンの酸化的脱アルキル化



103. 第三級アミンの空気酸化的分子変換反応の開発

笹野　裕介

東北大学 大学院薬学研究科 合成制御化学分野

Key words：ニトロキシルラジカル，酸化的脱アルキル化，第三級アミン，サイクリックボルタンメトリー，キャピラリー電気泳動-質量分析

緒　言

ニトロキシルラジカルは安定ラジカルの一種であり、その特異な性質から化学のみならず生物学や医学の分野でも興味が持たれている。ニトロキシルラジカルの中でも、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシル（TEMPO）に代表される *N,N*-ジアルキルニトロキシルラジカルは、その特異な酸化還元活性により、化学者から大きな注目を集めている（図 1）。このようなニトロキシルラジカルは、対応するオキソアンモニウム種に変換され、様々な有機分子を酸化して酸化生成物とヒドロキシルアミンを生成する（図 2a）。ヒドロキシルアミンをオキソアンモニウム種に酸化する末端酸化剤と組み合わせることで、ニトロキシルラジカルは触媒的に様々な有機分子を酸化する。現在までに、ニトロキシルラジカルやオキソアンモニウム塩を用いた触媒的/化学量論的酸化反応が数多く報告されている。例えば、アルコールからカルボニル化合物への酸化反応や、第一級/第二級アミンからイミンおよび/またはニトリルへの酸化反応が広く研究されている（図 2b）。ニトロキシルラジカルやオキソアンモニウム塩を介した酸化反応のいくつかは、有機合成において実用化されている。しかし、ニトロキシルラジカルやオキソアンモニウム塩を用いた第三級アミンの酸化反応は、ほとんど研究されていない。

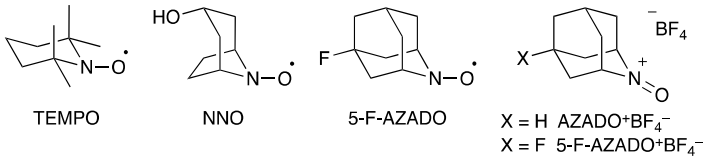


図1. ニトロキシルラジカルとオキソアンモニウム塩の構造

近年我々は、ニトロキシルラジカルによる触媒的電解酸化を活用した電気化学分析の研究を行っている［1］。サイクリックボルタンメトリー（CV）によって、ニトロキシルラジカル触媒的電解酸化反応の反応速度を評価することができる。この電気化学分析において、ノルトロピン *N*-オキシル（NNO）（図 1）がアルコールの酸化反応に高い触媒活性を示し、酸化によって生じる電流は基質の濃度に比例して増加した。様々な基質を検討する過程で、CV 条件下におけるニトロキシルラジカルとアミンの反応性を評価したところ、興味深いことに、NNO が第一級および第二級アミンだけでなく、第三級アミンを基質とした場合においても有意な酸化電流を示すことが判明した。この結果は、ニトロキシルラジカルが触媒的に第三級アミンを酸化したことを示唆している。しかし、CV は酸化生成物の構造に関する情報を与えない。

今回我々は、CV とキャピラリー電気泳動 - 質量分析（CE-MS）を組み合わせて、オキソアンモニウム種による第三級アミンの酸化反応の詳細を明らかにした。具体的には、5-フルオロ-2-アザアダマンタン *N*-オキシル（5-F-AZADO）および対応するオキソアンモニウム塩とトリエチルアミン（TEA）との反応の、CV/CE-MS 分析から、5-F-AZADO が触媒的に TEA を酸化し、酸化的脱アルキル化を惹起してジエチルアミン（DEA）を定量的に生成することが示された。また、本反応の合成化学的有用性は、トリ-*n*-ブチルアミンと AZADO 由来のオキソアンモニウム塩の反応によって、

保護されたジ-*n*-ブチルアミンを単離することで実証された。現在、オキソアンモニウム塩が促進する第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応の他の第三級アミンに対する適用性の評価と、ニトロキシルラジカルを触媒とする第三級アミンの空気酸化的脱アルキル化の開発について検討を行っている。

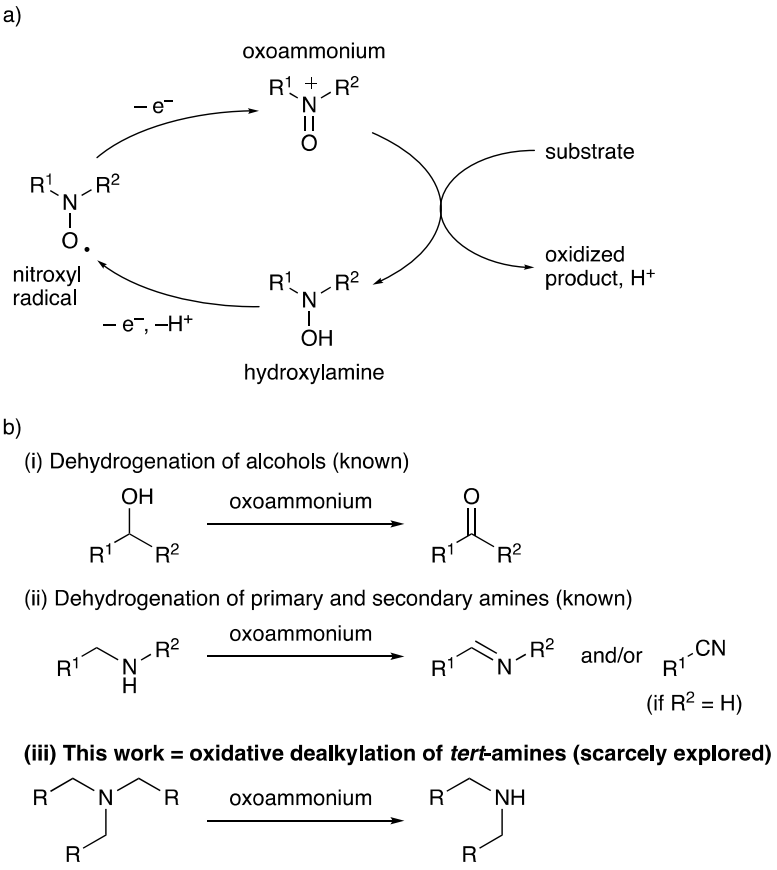


図2. オキソアンモニウム種の反応

a）オキソアンモニウム種を活性種とする酸化反応の提唱反応機構。

b）オキソアンモニウム種が促進する酸化反応の例。

方　法

我々は、CE-MS がオキソアンモニウム種と第三級アミンの反応を調べる手段として適していると考えた。CE-MS は、電気泳動による分離と質量分析による分子同定に基づく包括的な化学プロファイルを提供することができ、メタボローム解析に応用されている。従来のガスまたは液体クロマトグラフィー-質量分析法（GC/LC-MS）とは異なり、CE-MS はアミンのような極性化合物を効率的に分離することができる。また CE-MS は、GC/LC カラムに深刻なダメージを与えるオキソアンモニウム種のような酸化活性化合物にも耐性がある。CE-MS のこれらの分析特性は、高極性化合物の酸化反応を直接分析して、迅速な化学反応をモニターすることができる。

オキソアンモニウム種と第三級アミンの反応を CE-MS で詳細に分析する場合、酸化生成物の量が問題になる。CV 分析では、μA スケールの電流しか流れないため、発生する生成物の量が少なすぎて CE-MS での定量は困難である。より大きな電流を長時間流すことで酸化生成物の量は増えるが、電解合成には特殊な反応装置が必要であり、電極上での望まない副反応の進行が懸念される。今回解決したい疑問、すなわち「オキソアンモニウム種と第三級アミンはどのように反応するのか」という疑問に対する答えを得るためには、第三級アミンと化学量論量の単離したオキソアンモニウム塩との反応混合物を CE-MS で迅速にモニターすることが最も適したアプローチであると考えた。CV と CE-MS の結果を相関させるのに適した試薬として、5-F-AZADO と、対応するオキソアンモニウム塩を選定した。

5-F-AZADO は、電子求引基をもち、嵩高さが軽減されているニトロキシルラジカルという点で、NNO と同じ特徴をもっている［2］。

結果および考察

1. CV による 5-F-AZADO 触媒的な第三級アミンの酸化反応分析

本研究は、CV を用いて、5-F-AZADO による第三級アミンの触媒的酸化反応を評価することから始めた。100 mM リン酸緩衝液（pH 7.4 または 10.0）中の 1 mM 5-F-AZADO 溶液と様々な濃度（0～100 mM）の TEA のサイクリックボルタモグラムを測定した（図 3）。pH 7.4 および 10.0 のいずれにおいても、アミン濃度に依存して触媒酸化電流が増加し、還元ピークが消失した。これらの結果は、5-F-AZADO が NNO と同様に電解酸化条件下で TEA を触媒的に酸化することを示唆している。

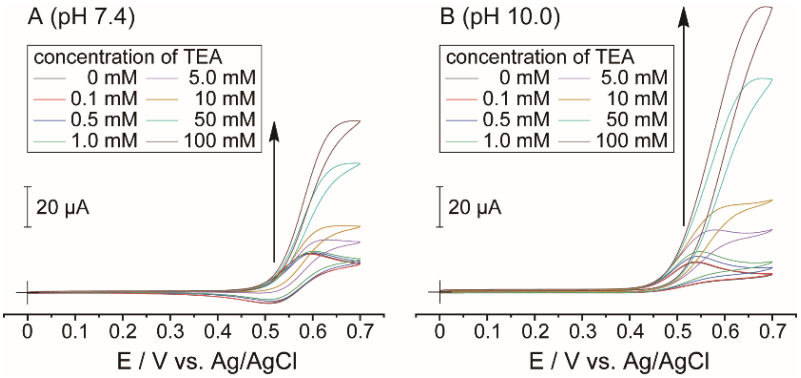


図 3. TEA 存在下における 5-F-AZADO のサイクリックボルタモグラム pH 7.4（A）および pH 10.0（B）。

2. CE-MS による第三級アミンとオキソアンモニウム塩の反応生成物分析

CV で観察された 5-F-AZADO による TEA の触媒的酸化反応の生成物を明らかにするため、1.0 mM の TEA と 10 mM の 5-F-AZADO$^{+}BF_4^{-}$（5-F-AZADO に対応するオキソアンモニウム塩）を 100 mM リン酸緩衝液（pH 7.4 または 10.0）中で 90 分間反応させ、CE-MS を用いて分析した。両方の pH で 17 のピークが検出され、各ピークに対応する化学種の化学式を *m/z* 値から予測した。当初我々は、ジエチルアセトアミド（DAA、*m/z*＝116.107）が主生成物であると予測していたが、DAA は 10^5 より低い強度のマイナーピークとして観察された。興味深いことに、ジエチルアミン（DEA、*m/z*＝74.096）が 10^6 より高い強度の主要ピークとして観測された。10^6 より高い強度をもつ他のピークは、5-F-AZADO とその還元型であると予測され、DEA が TEA 酸化の主生成物であることが示された。

本反応を詳細に理解するため、1.0 mM TEA と 10 mM 5-F-AZADO$^{+}BF_4^{-}$の反応を pH 7.4 と 10.0 の 100 mM リン酸緩衝液中で 1,440 分間モニターした。最初の反応液の量は 5 mL とし、30 から 1,440 分のいくつかの時点で 10 μL のサンプルを採取し、水で 100 倍に希釈し、直ちに CE-MS で分析した。このような迅速かつ少量のサンプル調製により、この急速な化学反応をモニターすることができた。TEA、DEA、DAA の濃度は、標準物質から得た検量線を用いて測定し、結果を図 4 に示した。TEA の大部分は、pH に関係なく 30 分以内に消費された。DEA は 90 分後に明瞭な生成物として観察され、その濃度は TEA の初濃度とほぼ同様であった。その後、pH 10.0 の場合のみ、DEA の濃度が減少した。これは、過剰の 5-F-AZADO$^{+}BF_4^{-}$によるさらなる酸化が原因であると考えられる。また、本実験では DAA はほとんど検出されなかった。

CV と CE-MS の結果に基づいて推定される、5-F-AZADO$^{+}BF_4^{-}$による TEA の酸化反応経路を図 5 に示す。TEA はオキソアンモニウム種によって酸化され、イミニウムイオン 1 を与える。1 は水分子を受け入れてヘミアミナール 2 を生成し、2 は DAA に酸化されることなく、DEA とアセトアルデヒドに迅速に分解される。

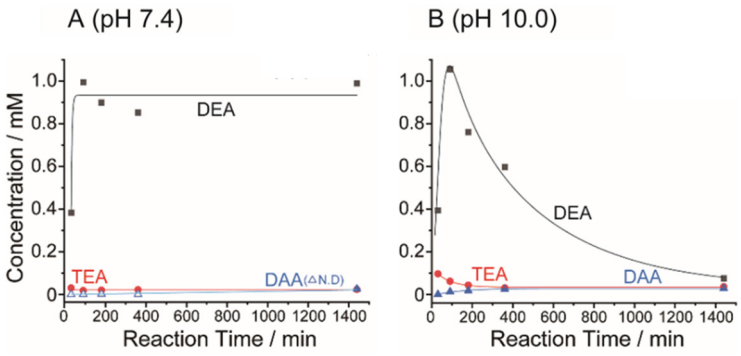


図 4. CE-MS で測定した TEA、DEA、DAA 濃度の時間経過
pH 7.4（A）および pH 10.0（B）。

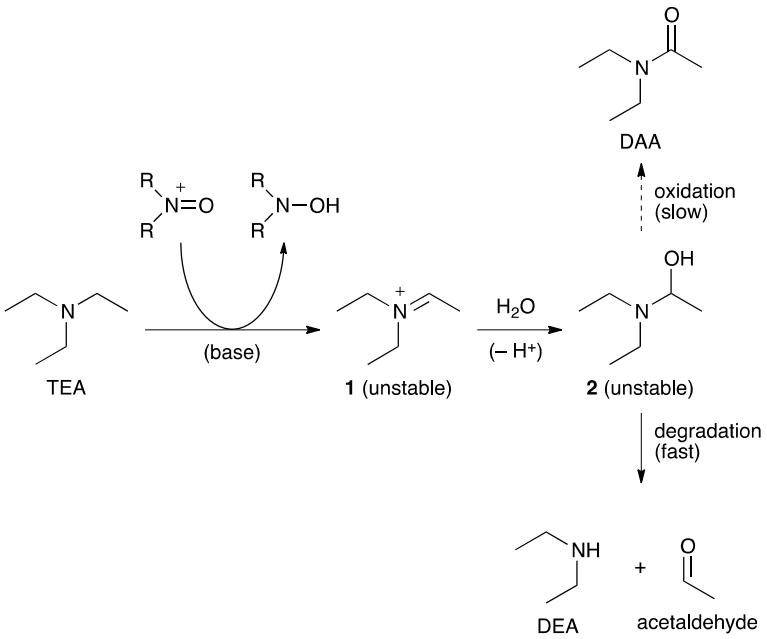


図 5. 5-F-AZADO$^{+}BF_4^{-}$による TEA の推定酸化反応経路

3. オキソアンモニウム塩による第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応の合成化学的有用性の検証

今回見出した反応の合成化学的有用性を実証するため、分取スケールで反応を実施した。揮発性の低いトリ-*n*-ブチルアミンと、より容易に調製できる AZADO$^{+}BF_4^{-}$を用いたところ、クロロギ酸ベンジル（CbzCl）存在下、トリ-*n*-ブチルアミンは保護されたジ-*n*-ブチルアミンにスムーズに変換され、保護されたジ-*n*-ブチルアミンは高収率で単離された。

共同研究者・謝辞

本研究は、東北大学大学院薬学研究科合成制御化学分野の岩渕好治教授の指導のもと、佐々木稜太氏、嶋林春樹氏と共に実施しました。CV については東北医科薬科大学薬学部の佐藤勝彦准教授、CE-MS については九州大学大学院理学研究院の川井隆之准教授にご協力いただきました。また、上原記念生命科学財団には多大なご支援を賜りました。この紙面をお借りして、心より感謝申し上げます。

文　献

1) Sugiyama K, Sasano Y, Komatsu S, Yoshida K, Ono T, Fujimura T, Iwabuchi Y, Kashiwagi Y, Sato K. Nitroxyl Radical/Copper-Catalyzed Electrooxidation of Alcohols and Amines at Low Potentials. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2021;69(10):1005-1009. PMID: 34602569 DOI: 10.1248/cpb.c21-00409

2) Shibuya M, Osada Y, Sasano Y, Tomizawa M, Iwabuchi Y. Highly efficient, organocatalytic aerobic alcohol oxidation. J Am Chem Soc. 2011 May 4;133(17):6497-500. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21473575 DOI: 10.1021/ja110940c