

N-1

空気存在下での[4-hydroxy TEMPO + NaCl]/SiO₂によるアルコール類の触媒的酸化 Catalytic oxidation of alcohols by [4-hydroxy TEMPO + NaCl]/SiO₂ under air

○田村直也¹, 青山忠², 滝戸俊夫²*Naoya Tamura¹, Tadashi Aoyama², Toshio Takido²

Abstract: The oxidation from alcohol to aldehyde or ketone is one of the important reactions in the organic synthesis. 2, 2, 6, 6-Tetramethyl- piperidine-1-oxyl (TEMPO) was used on the oxidation as an oxidant of low toxicity. We found that 4-hydroxy TEMPO was easily adsorbed by silica gel in nonpolar solvent such as toluene, 1,2-dichloroethane, and chloroform. Aerobic oxidation of alcohols using supported reagent ([4-hydroxy TEMPO + NaCl]/SiO₂) and Fe(NO₃)₃·9H₂O was achieved high yield of corresponding carbonyl compound in a short time. [4-hydroxy TEMPO + NaCl]/SiO₂ was easily prepared, and can be easily separated by filtration.

1. 緒言

有機合成においてアルコールからアルデヒドまたはケトンへの酸化は重要な反応の一つである。中でも、クロム酸酸化は古くから知られ、多く用いられているが、アルコールに対して過剰量使用しなければならないだけでなく、反応後に多量の有害廃棄物を生じる^[1]。また、酸化剤自体の毒性も強い。これの代替となりうる低毒性な酸化剤として 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)を用いた触媒的酸化反応が Cella らおよび Ganem によって報告された^[2-3]。一般的に、TEMPO を用いた酸化反応は TEMPO を触媒的に作用させるためにバルク酸化剤が必要となる。このバルク酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム、ヨードベンゼンジアセタートおよび酸素などが使用され、特に、酸素は反応後に生じる廃棄物が水のみであることから、環境低負荷な反応として注目され、近年では多くの報告がなされている^[4]。

演者らは不均一系反応として多孔質無機固体やポリマーの表面上に試薬を高分散させた担持試薬を用いる反応を検討している^[5]。担持試薬は、試薬が高分散により比表面積が増大するため反応物との接触が起りやすく、担持させた試薬が溶解しない溶媒中でも反応を容易に進行させることができる。さらに、反応後はろ過によって容易に担持試薬を取り除くことができるため、反応後の中和や抽出などの操作が不要になる。

近年では TEMPO をシリカゲルなどの固体表面に化学結合させ、不均一系反応に応用する報告がある^[6]。これらの反応では、ろ過やデカンテーションなどによって反応後に TEMPO を回収することができるが、TEMPO を修飾したこれらの試薬を調製するには、数段階の反応を必要とする。

今回、1,2-ジクロロエタンを溶媒として均一系で 4-hydroxy TEMPO による酸化反応を行った際、反応後にシリカゲルを加えると 4-hydroxy TEMPO が容易にシリカゲルに吸着されることが判明した。そこで、担持試薬として 4-hydroxy TEMPO/SiO₂ を調製し、これを用いたアルコールの酸素酸化反応を検討した。

2. 結果および考察

1,2-ジクロロエタン溶媒 (5 mL)中、4-メトキシベンジルアルコール **[1a]**(2.0 mmol), 4-hydroxy TEMPO/SiO₂ (0.1 mmol/g, 1.0 g)および Fe(NO₃)₃·9H₂O (5 mol%)を室温で 7 時間激しくかく拌すると 24 %の収率で 4-メトキシベンズアルデヒド **[2a]**を得た。TEMPO および Fe(NO₃)₃·9H₂O を用いた酸化反応は、塩化物を添加することで反応速度が速くなることが報告されている^[7]。そこで、様々な塩化物を 4-hydroxy TEMPO とともにシリカゲルに担持し、これを用いた反応における反応時間と収率を比較した (Table 1)。用いた塩化物の中で FeCl₃, FeCl₂·4H₂O, CuCl₂·2H₂O および NaCl が優れており、中でも FeCl₃ を用いると最も短時間で原料が消費されることが判明した。ベンズヒドロール **[1b]**の酸化において FeCl₃ を用いると、FeCl₃ の作用により **1b** が 2 量化したビスジフェニルメチルエーテル **[3b]**が生成し、目的のベンゾフェノン **[2b]**の収率は 24 %となってしまった (Run 8)。これに対し、NaCl を担持させた場合は **3b** が生成せずに **2b** を定量的に得ることができた (Run 9)。このため、反応に用いる塩化物を NaCl に決定した。

1 : 日大理工・院 (前)・応化、Graduate School of Science and Technology, Nihon Univ. 2 : 日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, Nihon Univ.

Table 1. Effect of chloride in supported reagent on the oxidation of alcohols.

1a : R¹ = 4-MeOPh, R² = H
1b : R¹ = Ph, R² = Ph

Run ^{a)}	Alcohol	MCl _x	Time (h)	Yield (%) ^{b)}
1	1a	none	7	24
2	1a	FeCl ₃	1	86
3	1a	FeCl ₂ ·4H ₂ O	2	93
4	1a	CoCl ₂	7	94
5	1a	CuCl ₂ ·2H ₂ O	3	93
6	1a	MnCl ₂ ·4H ₂ O	7	27
7	1a	NaCl	3	96
8	1b	FeCl ₃	3	24
9	1b	NaCl	7	99

a) A mixture of alcohol (2.0 mmol), [4-hydroxy TEMPO+MCl_x]/SiO₂ ((0.1+0.1) mmol/g, 1.0 g) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (5 mol%) was stirred in 1,2-dichloroethane (5 mL) at room temperature.

b) Determined by GLC analysis using *n*-dodecane as internal standard.

 Table 2. Aerobic oxidation of alcohols using [4-hydroxy TEMPO+NaCl]/SiO₂ and Fe(NO₃)₃·9H₂O.

Run ^{a)}	Alcohol	Catalyst A / B	Time (h)	Yield (%) ^{b)}
1		5 mol% / 5 mol%	2	98
2		5 mol% / 5 mol%	2	96
3		5 mol% / 5 mol%	2	97
4		5 mol% / 5 mol%	5	96
5		5 mol% / 8 mol%	4	93

a) A mixture of alcohol (2.0 mmol), [4-hydroxy TEMPO+NaCl]/SiO₂ ((0.1+0.1) mmol/g) and Fe(NO₃)₃·9H₂O was stirred in 1,2-dichloroethane (5 mL) at room temperature.

b) Determined by GLC analysis using *n*-dodecane as internal standard.

本反応は微量の水の存在によって反応が速くなることが判明した。上記と同様条件下、4-hydroxy TEMPO, NaCl およびシリカゲルを水溶媒中でかく拌し、これを所定の条件で減圧乾燥させ、含水担持試薬を調製した。75 °C, 20 mbar で乾燥させた担持試薬を **1a** の酸化反応に用いると、原料が消費されるまでに 5 時間要したが、65 °C, 40 mbar で乾燥させたものを用いると 2 時間で反応が完結し、水分量の増加に伴う反応速度の上昇が確認された。しかしながら、65 °C, 70 mbar で乾燥させた含水担持試薬では反応はほとんど進行しなかった。

種々のアルコール類の酸化反応を行った (Table 2)。ベンジルアルコール類は 1 級, 2 級共に短時間で目的物を定量的に得ることができた (Run 1-3)。しかし、アルコールのヒドロキシ基近傍の立体障害が大きいと反応完結に時間を要した (Run 4)。また、脂肪族アルコールの場合も同様に短時間で目的物を得ることができた (Run 5)。

酸化反応後にろ過により回収した [4-hydroxy TEMPO + NaCl]/SiO₂ を再使用し、酸化反応を行った。**1a** の酸化では **2a** の収率が低下することなく、繰り返し 6 回の反応に用いることができた。

3. 参考文献

- [1] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon: "Acetylenic compounds. I. Preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols", *J. Chem. Soc.*, pp39-45, 1946.
- [2] J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenehan: "Nitroxide-Catalyzed Oxidation of Alcohols Using *m*-Chloroperbenzoic Acid. A New Method", *J. Org. Chem.*, Vol.40, No.12, pp1860-1862, 1975.
- [3] B. Ganem: "Biological Spin Labels as Organic Reagents. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds Using Nitroxyls", *J. Org. Chem.*, Vol.40, No.13, pp1998-2000, 1975.
- [4] X. Wang, X. Liang: "Aerobic Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds Catalyzed by Fe(NO₃)₃/4-OH-TEMPO under Mild Conditions", *Chin. J. Catal.*, Vol.29, No.9, pp935-939, 2008.
- [5] T. Aoyama, S. Murata, T. Takido, M. Kodomari: "Novel one-pot three-step reaction using supported reagents system: synthesis of 2-aminothiazoles", *Tetrahedron*, Vol.63, pp11933-11937, 2007.
- [6] T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm: "Silica-Supported TEMPO Catalysts: Synthesis and Application in the Anelli Oxidation of Alcohols", *J. Org. Chem.*, Vol.66, No.24, pp8154-8159, 2001.
- [7] S. Ma, J. Liu, S. Li, B. Chen, J. Cheng, J. Kuang, Y. Liu, B. Wan, Y. Wang, J. Ye, Q. Yu, W. Yuan, S. Yub: "Development of a General and Practical Iron Nitrate/TEMPO-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes/Ketones: Catalysis with Table Salt", *Adv. Synth. Catal.*, Vol.353, pp1005-1017, 2011.