

総説

近年のニトロキシル型酸化触媒の展開

浜田翔平*, 古田 巧

京都薬科大学 薬化学分野

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン*N*-オキシド (TEMPO) 等のニトロキシルラジカルは工業生産に利用可能な数少ないアルコールの酸化触媒である。しかし、ヒドロキシ基の近くにかさ高い置換基を持つような立体障害の大きい第二級アルコールの酸化には適さず、また、アルコール以外の酸化に用いられることが少ないという課題を有していた。工業生産に利用できる酸化触媒が数少ないため、TEMPO 等の欠点が解決された新規触媒の開発は、医薬品のプロセス化学において大きな意義があった。そのため、新規触媒として岩渕らは2-アザアダマンタン*N*-オキシド (AZADO) およびその誘導体を、著者らは*trans*-(2,5-ジメチルシカルボニル-2,5-ジメチル)ピロリジン*N*-オキシドを開発した。本総説では、これらの触媒の開発と展開について概説する。

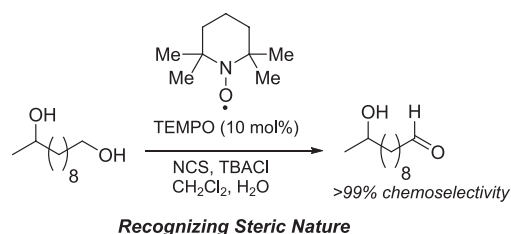
キーワード：ニトロキシルラジカル，酸化触媒，steric tuning, electronic tuning

受付日：2020年8月5日，受理日：2020年8月31日

1. はじめに

アルコールのカルボニル化合物への酸化反応は、生成するカルボニル基が天然有機化合物や生物活性物質に含まれる構造単位であるだけでなく、炭素-炭素結合形成や官能基変換の拠点になることから、合成化学上極めて基本的、かつ重要な変換反応の一つである。そのため、現在までの膨大な研究により、数多くの手法が開発されてきた。しかし、その多くは環境調和性、安全性、操作性、経済性等に問題があり、アルコールの酸化反応はキロ、トンスケールの医薬品の生産においては避けられる傾向がある¹⁾。

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン*N*-オキシド (TEMPO, 図1) を触媒とし、基質に対して等量の共酸化剤を用いたアルコールの酸化法 (TEMPO 酸化) は、遷移金属を用いることなく反応を実施可能であり、環境調和性が高い手法として知られている²⁾。1987年に安価なNaOClを共酸化剤とする手法が報告され、医薬品生産などの工業スケールでの有用性が示されて以降、TEMPO酸化が注目を浴びるように



* 連絡先：

〒607-8414 京都府京都市山科区御陵四丁野町1
京都薬科大学薬化学分野

図1 TEMPOによる第一級アルコール選択的酸化

なった³⁾。また、1997年には超原子価ヨウ素試薬 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIDA) を共酸化剤とする手法が報告された。本法は、 NaOCl を用いた手法では適用できなかったオレフィン基質へも有効であり⁴⁾、この手法の開発により複雑な構造を有する天然有機化合物の合成にも応用されるようになった。

TEMPO 酸化は、第二級ヒドロキシ基存在下、第一級ヒドロキシ基を選択的に酸化できる「立体環境」を識別する触媒反応である (図 1)⁵⁾。しかし一方で、かさ高い第二級アルコールの酸化では反応が進行しないという問題を抱えていた。その理由は、以下の TEMPO 酸化の反応機構から説明される (図 2)。すなわち、(a) TEMPO が共酸化剤により酸化され、活性種であるオキソアンモニウムカチオンが生じる。(b) 基質のアルコールがオキソアンモニウムカチオンに付加し、(c) 分子内での脱プロトン化が進行することで、ヒドロキシルアミンとカルボニル化合物が得られる。(d) ヒドロキシルアミンが共酸化剤により酸化されて TEMPO が再生して触媒サイクルが完成する。先に述べた TEMPO の活性中心近傍の立体障害のため、(a) のオキソアンモニウムカチオンへのアルコールの付加段階の反応速度が基質の立体障害に大きく依存し、かさ高い第二級アルコールの酸化の進行を妨げていると考えられている。

この TEMPO 酸化の課題を鑑み、最近 15 年で多くのニトロキシル型酸化触媒が開発されてきた (図 3)⁶⁻¹⁰⁾。その中でも、東北大学の岩渕らにより開発された 2-アザアダマンタン *N*-オキシル (AZADO) およびその誘導体は、TEMPO より広い基質適用範囲を有する触媒として、現在広く使用されている。一方著者らが

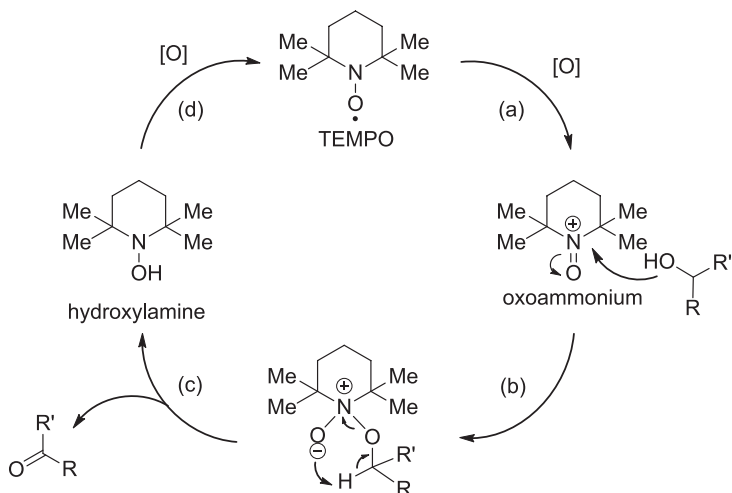


図 2 TEMPO 酸化の触媒サイクル

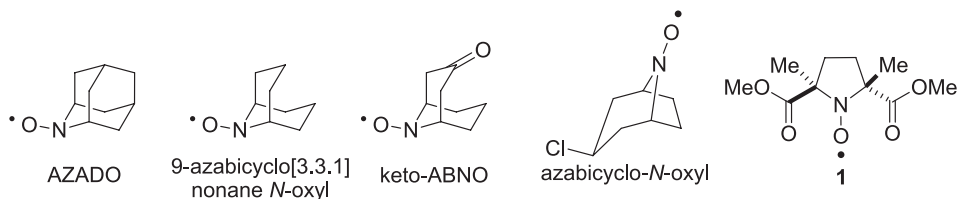


図 3 近年開発された主なニトロキシル型酸化触媒

開発した *trans*-(2,5-ジメトキシカルボニル-2,5-ジメチル)ピロリジン *N*-オキシド (**1**) は, TEMPO より第二級アルコールへの反応性が高く, かつ一般的なニトロキシル型触媒とは異なる反応性・化学選択性を示す新しいタイプの触媒である. 本総説では, AZADO 誘導体および **1** の開発と展開について紹介する.

2. 岩瀬らによる AZADO の開発と展開

2.1 触媒設計と第二級アルコールの酸化⁶⁾

前項に述べたように, TEMPO は工業スケールで適用可能でかつ第一級アルコール選択的に酸化できるという他の酸化法に無い強みを有するが, その一方で, かさ高い第二級アルコールの酸化では反応が進行しないという長所の裏返しの問題点を抱えていた. したがって, TEMPO の二つの四置換炭素による立体障害を軽減することにより (Steric Tuning), かさ高い基質にも適用できる酸化触媒になると推測されるが, ニトロキシルラジカルの α 位に C-H 結合が存在すると速やかに不均化を起こしてヒドロキシルアミンとニトロンを生じるため (図 4), この四置換炭素が TEMPO 触媒の安定化に必須

である¹¹⁾.

そのため, 長くニトロキシル型触媒ではかさ高い第二級アルコールの酸化が困難であったが, 2006 年, アダマンタン骨格を持つ AZADO および 1-Me-AZADO (図 5) が開発され, その課題が解決された. AZADO や 1-Me-AZADO は, ニトロキシル基の α 位に C-H 結合を有するものの, 橋頭位に存在するため, Bredt 則により不均化が起こらない. したがって, TEMPO と比較して活性中心近傍の立体障害が緩和されているため, 活性種のオキソアンモニウムカチオンの反応性が向上し, かさ高い第二級アルコールの酸化が可能となった (表 1). また, 第一級アルコールの酸化においても, 1-Me-AZADO は TEMPO の 1/20 程度の触媒量で機能する. 本報告の後数年間は, AZADO の大量合成が簡単ではなかったため, 1-Me-AZADO が触媒として用いられていた. 現在は, AZADO の合成法が大幅に改善されており¹²⁾, 多くの場合, AZADO や, その還元体である AZADOL (図 5) がよく用いられている. なお, AZADO 誘導体による酸化は TEMPO 酸化と同様の反応機構で進行すると考えられている.

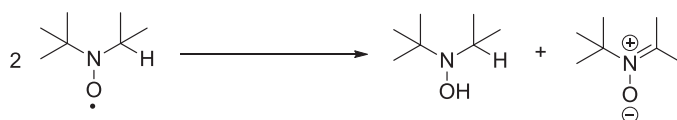


図 4 ニトロキシルラジカルの不均化

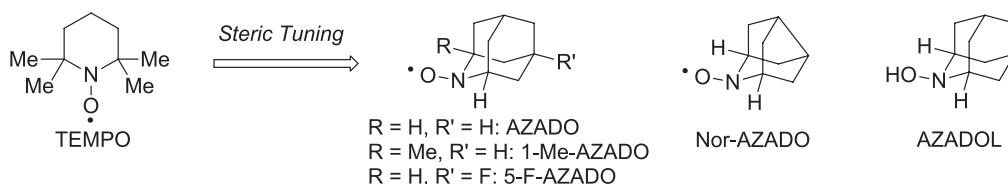


図 5 AZADO およびその誘導体

2.2 5-F-AZADO, Nor-AZADO による触媒的 空気酸化法の開発¹³⁻¹⁵⁾

金属を用いず、かつ共酸化剤を空气中的酸素とする酸化反応は、優れた経済性や環境調和性から理想的反応であるが、単一の有機分子触媒のみを用いた実用的なアルコールの空気酸化反応は未開発であった。TEMPO を触媒とする空気酸化についても以前から活発に研究されていたが、基質適用性に問題を残していた¹⁶⁾。

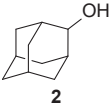
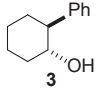
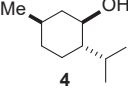
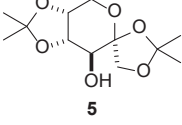


岩渕らが種々の AZADO 誘導体を触媒としてアルコールの酸化を検討した結果、AZADO の 5 位にフッ素基を導入した 5-F-AZADO および Nor-AZADO (図 5) が特に高い活性を示すことがわかった (表 2)。これらの触媒 (1 mol%) および亜硝酸ナトリウム (10 mol%) を用い、酢酸存在下で空気酸化を行うと種々のアルコールを効率よくカルボニル化合物へと変換可能であった (表 3)。なお本反応では、亜硝酸ナトリウムが空气中的酸素により酸化されて二酸化窒素が生成し、それがニトロキシルラジカルをオキソアンモニウムカチオンへと酸化することで触媒サイクルが成立していると考えられている。

2.3 AZADO/銅協奏触媒系によるアミノアルコールの酸化への展開^{17, 18)}

分子内に無保護の窒素原子を含むアルコールの化学選択的酸化は、電子豊富な窒素原子に

起因する望まない副反応が進行するため、今なお困難な課題として知られる。実際、1-Me-AZADO を触媒、NaOCl もしくは PIDA を共酸化剤とした酸化においても、第三級アミンを含

表 1 1-Me-AZADO による第二級アルコールの酸化

$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \xrightarrow{\text{conditions}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$		yield (%)	
entry	substrate	TEMPO	1-Me-AZADO
1 ^a		83	94
2 ^a		16	99
3 ^a		5	95
4 ^a		8	99
5 ^a		n.d. ^c	10
6 ^b		27	46

^aCondition: TEMPO or 1-Me-AZADO (1 mol%), NaOCl (1.5 equiv.), KBr (10 mol%), aq. NaHCO₃ in CH₂Cl₂ at 0 °C for 20 min. ^bCondition: TEMPO or AZADO (1 mol%), PhI(OAc)₂ (5.1 equiv.), CH₂Cl₂, at rt, 30 h. ^cNot determined.

表 2 AZADO 誘導体による空気酸化の検討

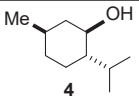
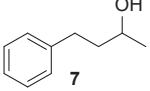

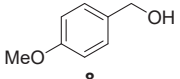
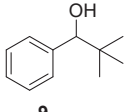
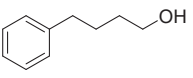
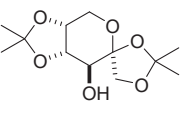
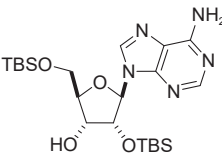
$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \xrightarrow[\text{AcOH, Air (balloon)}]{\text{cat. (1 mol\%)} \text{NaNO}_2 (10 \text{ mol\%})} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$		conversion (%) ^a /time				
entry	substrate	TEMPO	1-Me-AZADO	AZADO	5-F-AZADO	Nor-AZADO
1		0 / 24 h	46 / 24 h	92 / 9.5 h	100 / 6 h	100 / 9.5 h
2		10 / 24 h	79 / 24 h	97 / 9 h	100 / 5 h	100 / 5 h

表 3 5-F-AZADO, Nor-AZADO による空気酸化

$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \xrightarrow{\text{conditions}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$		
 3	 8	 9
5-F-AZADO ^a : 98%, 3.5 h Nor-AZADO ^b : 99%, 4 h	5-F-AZADO ^a : 96%, 3 h Nor-AZADO ^b : 91%, 2.5 h	5-F-AZADO ^a : 95%, 7 h Nor-AZADO ^b : 95%, 7 h
 10	 5	 11
5-F-AZADO ^a : 72%, 5 h Nor-AZADO ^b : 89%, 3 h	5-F-AZADO ^a : 98%, 2 h Nor-AZADO ^b : 90%, 5 h	5-F-AZADO ^a : 93%, 1 h Nor-AZADO ^c : 80%, 6 h

^aCondition: 5-F-AZADO (1 mol%), NaNO₂ (10 mol%), AcOH, Air (balloon), rt.

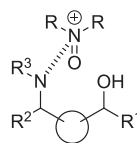
^bCondition: Nor-AZADO (1 mol%), NaNO₂ (20 mol%), AcOH (2 equiv), MeCN, Air (balloon), rt.

^cCondition: Nor-AZADO (1 mol%), NaNO₂ (20 mol%), AcOH, Air (balloon), rt.

む基質では低収率にとどまっている (表 1, entry 5 および 6). このようなオキソアンモニウムを活性種とする反応では, オキソアンモニウムとアミノ基が相互作用するために低収率になると考えられている (図 6a). 一方, 1984 年に Semmelhack らにより TEMPO/CuCl 系でのベンジルおよびアリルアルコールの酸素酸化反応が報告されて以降¹⁹⁾, 多くのニトロキシルラジカル / 銅協奏触媒反応が報告されているが²⁰⁻²³⁾, アミノアルコールにはほとんど適用されてこなかった. 岩淵らは, ニトロキシルラジカル / 銅協奏触媒系による酸化反応においては, 銅-アルコキシドが選択的に生成することでアミノアルコールのヒドロキシ基が選択的に酸化されると仮定し (図 6b), AZADO/CuCl/2,2-bipyridyl (bpy)/DMAP を用いる反応系を開発した (表 4).

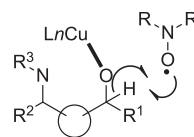
上記の最適条件下, 天然化合物 (-)-mesembranol を含む種々のアミノアルコールのヒドロキシ基選択的空気酸化を良好な収率で進行させた. なお, Dess-Martin 酸化, TPAP 酸化, Swern 酸化, PCC 酸化といった繁用され

a) Oxoammonium



Nonproductive interreaction
between oxoammonium and
amine = unsuccessful

b) Nitroxyl radical/Copper



Selective generation of
copper alkoxide
= selective alcohol oxidation?

図 6 ニトロキシルラジカル / 銅協奏触媒系によるアミノアルコールの化学選択的酸化の仮説

る手法では酸化が困難な基質 (17) においても定量的に反応が進行した. また最近, 酸化を受けやすい硫黄原子を分子内に含む基質のアルコール選択的酸化も達成された (図 7)²⁴⁾.

3. 著者らによる Electronic Tuning 型酸化触媒 1 の開発と展開

3.1 Electronic Tuning 型酸化触媒 1 の設計とその電気化学的特徴¹⁰⁾

先にも述べたが, 立体的にかさ高い第二級ア

表 4 AZADO/CuCl 系でのアミノアルコールの化学選択的酸化

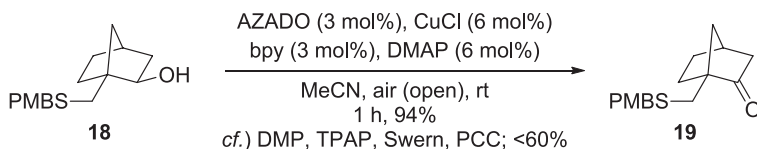
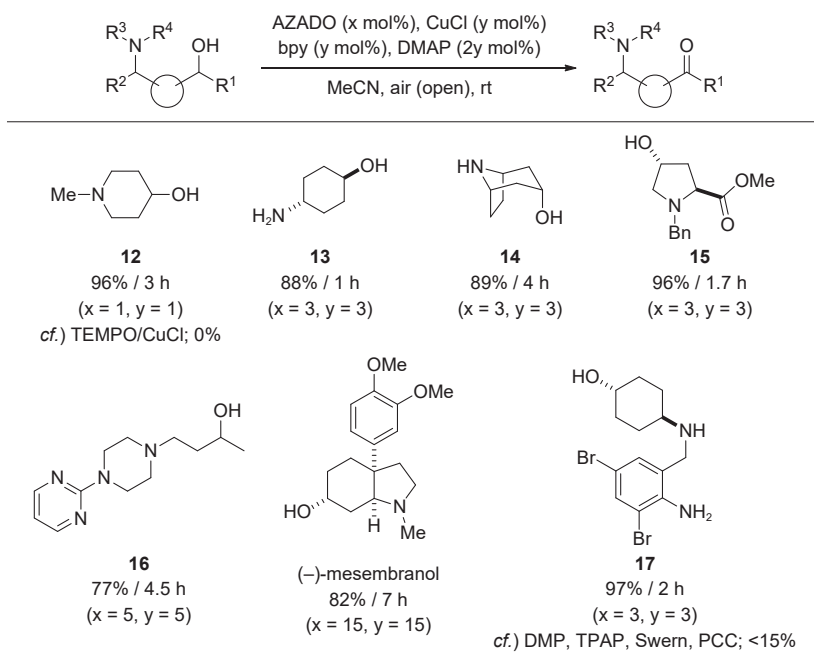


図 7 AZADO/CuCl 系での含硫黄アルコールの化学選択的酸化

アルコールに対する TEMPO の低い活性は、反応活性種であるオキソアンモニウムカチオンの低反応性に由来すると考えられている。AZADO は触媒の活性中心近傍の立体障害を緩和する触媒設計 (Steric Tuning) であったが、著者らは電子的に触媒を活性化 (Electronic Tuning) することにより、触媒活性の向上を狙った。すなわち、活性中心近傍に電子求引基であるエステル基を有する **1** は、オキソアンモニウムカチオンの求電子性が向上し、AZADO と同様に高い第二級アルコールへの反応性を有すると考えた (図 8)。

ラセミ体の触媒 **1** を合成した後、電気化学的な観点から触媒 **1** の反応性を確認すべく、サイクリックボルタンメトリーにより、エステル基を持たない PROXYL、一つ有する **20**、およ

び二つ有する **1** の標準酸化還元電位を測定した。その測定結果は、 $E^0_{\text{PROXYL}} = +339 \text{ mV}$ 、 $E^0_{20} = +550 \text{ mV}$ 、 $E^0_1 = +761 \text{ mV}$ となり、エステル基の数と相関して標準酸化還元電位が大きくなった。また、 $E^0_{\text{TEMPO}} = 330 \text{ mV}$ であり、プロキシルとほぼ同等の酸化還元電位を示した (図 8)。標準酸化還元電位は、その値が大きいほど化合物の還元体が酸化され難い一方で、酸化体が還元されやすいことを示している。したがって、**1** および **20** は PROXYL や TEMPO と比べて、オキソアンモニウムカチオンの還元が進行しやすく、求核剤等の電子供与体との反応性が高いことが示唆された。すなわち、TEMPO や PROXYL より高い酸化触媒活性を示すと期待された。

3.2 1を触媒とした第二級アルコールの酸化¹⁰⁾

1が高い酸化触媒活性を示すことが電気化学的に示唆されたため、TEMPOでは酸化が困難なかさ高い第二級アルコールの酸化を検討した(表5)。シクロヘキサノール誘導体3および4では、TEMPO、PROXYLを触媒とした場合に

は収率が20%以下であったのに対し、20, 1と触媒のエステル基の増加に伴い、収率が向上した(entry 1および2)。鎖状の第二級アルコール22, 8においても同様に収率の向上が認められた(entry 4および5)。また、PROXYL, 20, 1とベンジルアルコール8とのそれぞれの反応速度を比較したところ、触媒中のエステル

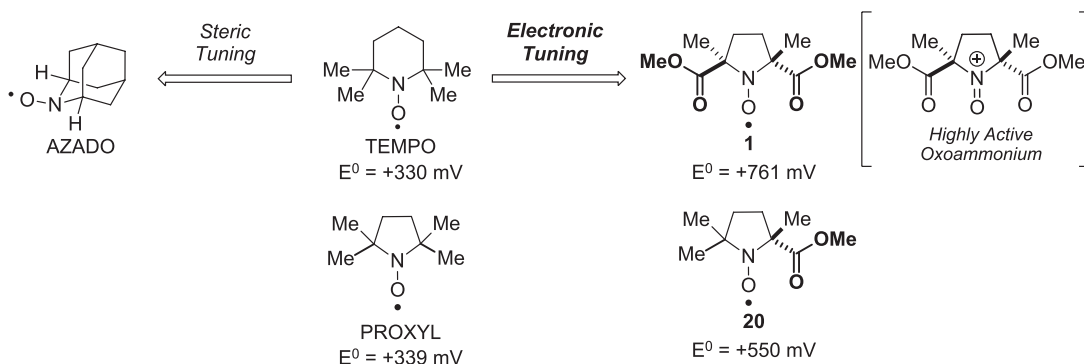


図8 Electronic Tuning型酸化触媒の設計

表5 1による第二級アルコールの酸化

entry	substrate	time	yield (%) ^d			
			TEMPO	PROXYL	20	1
1		18 h	20	18	36	61
2		18 h	4	1	31	38
3		25 min	20	10	62	>99
4		45 min	11	10	85	94
5		25 min	0	0	53	>99

^dYields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction residue using sorbic acid as the internal standard.

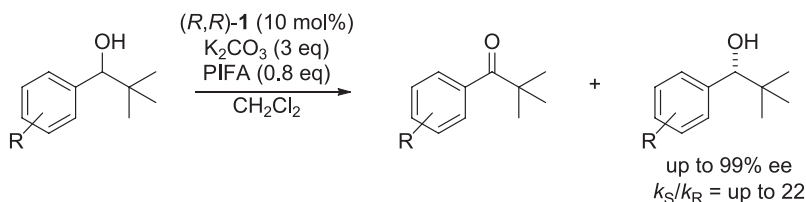


図9 *tert*-ブチルアリアルカルピノールの酸化的速度論的分割

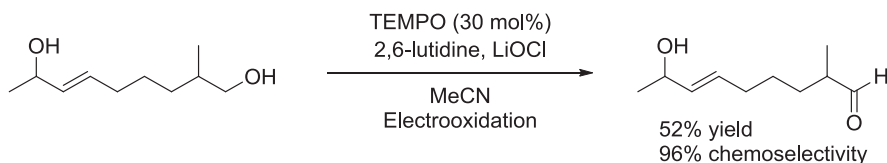


図10 TEMPOでのアリル位第二級ヒドロキシ基存在下での脂肪族第一級ヒドロキシ基選択的酸化

基の数の増加，すなわち，酸化還元電位の増大に伴い反応速度が向上し，触媒の Electronic Tuning により，第二級アルコールへの反応性が向上することが分かった。また，**1**の光学活性体は，不斉酸化にも適用でき，*tert*-ブチルアリアルカルピノールの酸化的速度論的分割に有効であった (図9)²⁵⁾。

3.3 **1**によるベンジル位第二級ヒドロキシ基選択的な酸化¹⁰⁾

TEMPOを触媒とすると，アリル位第二級ヒドロキシ基の存在下，脂肪族第一級ヒドロキシ基が選択的に酸化されることが知られている (図10)。一方，Electronic Tuning型触媒**1**は，オキソアンモニウムカチオンの反応性が高いため，ヒドロキシ基の付加と比較して脱プロトン化の段階が遥かに遅い反応であると予想した。その仮説に基づくと，**1**は脂肪族第一級ヒドロキシ基存在下，ベンジル位やアリル位の第二級ヒドロキシ基を酸化するという相補的な選択性を示すと期待し，1-フェニル-1,6-ヘキサジオール (**23**)の酸化を検討した (表6)。

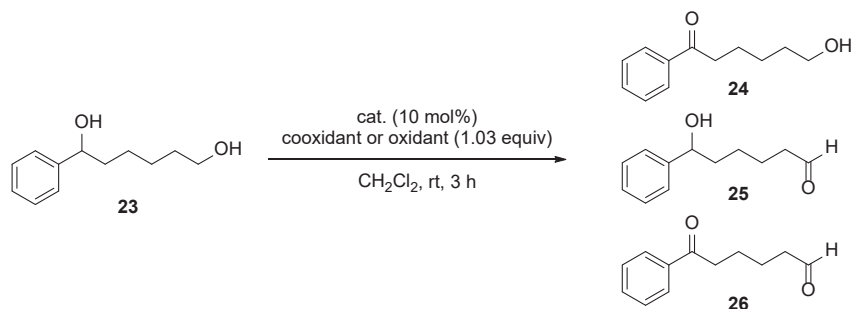
TEMPO酸化で一般的に用いられる共酸化剤であるPIDA存在下，TEMPOを触媒とすると，脂肪族第一級ヒドロキシ基が高選択的に酸化さ

れ，共酸化剤を $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA)とした場合も，選択性は低下したが第一級ヒドロキシ基選択的な酸化が進行した (entry 1および2)。触媒をAZADOとした際もTEMPOと選択性の傾向が同様であった (entry 3および4)。一方，**1**を触媒とすると，選択性が逆転して第二級ベンジル位ヒドロキシ基が高選択的に酸化された (entry 5および6)。

本反応は幅広いジオールに適用可能であり，超原子価ヨウ素 (III)によりC-C結合の開裂が起こることが知られる1,2-ジオール**27**²⁶⁾や立体障害が大きい**28**であっても，高収率，高選択的な酸化が進行した。また，本触媒はアリル位ヒドロキシ基の選択的酸化にも有効であった (表7)。

表7の基質一般性の検討において，電子供与基をベンゼン環に有する**29**の酸化は電子求引基を有する**30**よりも速く進行した。これは，**1**がベンゼン環の異なる電子環境を識別した結果であると推察し，立体環境が類似し，電子環境が異なる二種のベンジルアルコール**33**および**34**の速度論的分割を行った (図11)。**1**を触媒，PIFAを共酸化剤とした系では，電子豊富なベンゼンを含むベンジルアルコール**33**が高選択的に酸化された。一方，AZADOを触媒，

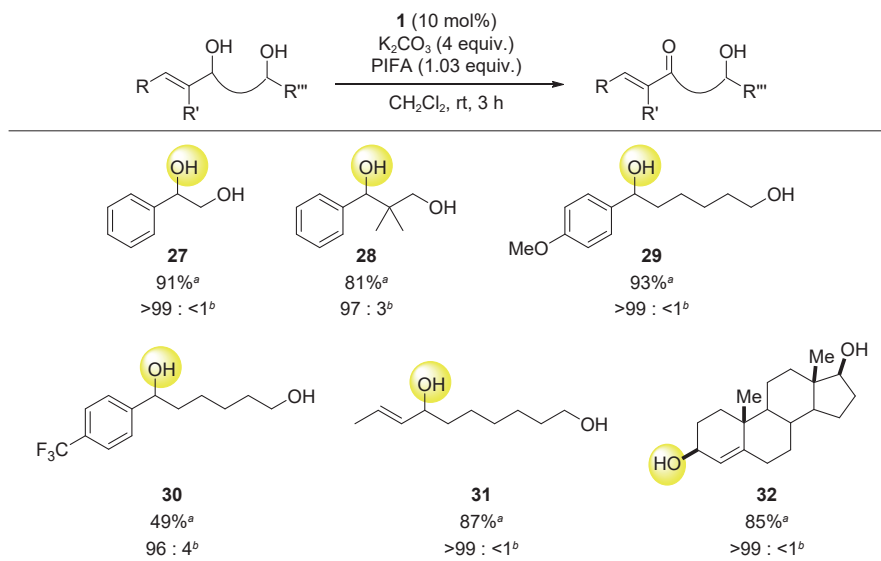
表 6 1 によるベンジル位第二級ヒドロキシ基選択的な酸化



entry	cat.	cooxidant or oxidant	24 and 25 yield (%) ^d	selectivity (24 : 25) ^d	26 yield (%) ^d
1	TEMPO	PIDA	71	<1 : >99	5
2	TEMPO	PIFA	52	29 : 71	14
3	AZADO	PIDA	63	9 : 91	14
4	AZADO	PIFA	53	50 : 50	16
5 ^b	1	PIFA	77	>99 : <1	6
6 ^{b,c}	1	PIFA	81	>99 : <1	4

^aYields and selectivities were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using sorbic acid as an internal standard. ^bK₂CO₃ (4 equiv.) was added. ^cRun at - 15 °C for 4 h.

表 7 1 によるベンジル位およびアリル位第二級ヒドロキシ基選択的な酸化



^aCombined yield of monooxidation products were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using sorbic acid as the internal standard. ^bRatio between the products from oxidation of the benzylic or allylic hydroxy group that from the aliphatic hydroxy group.

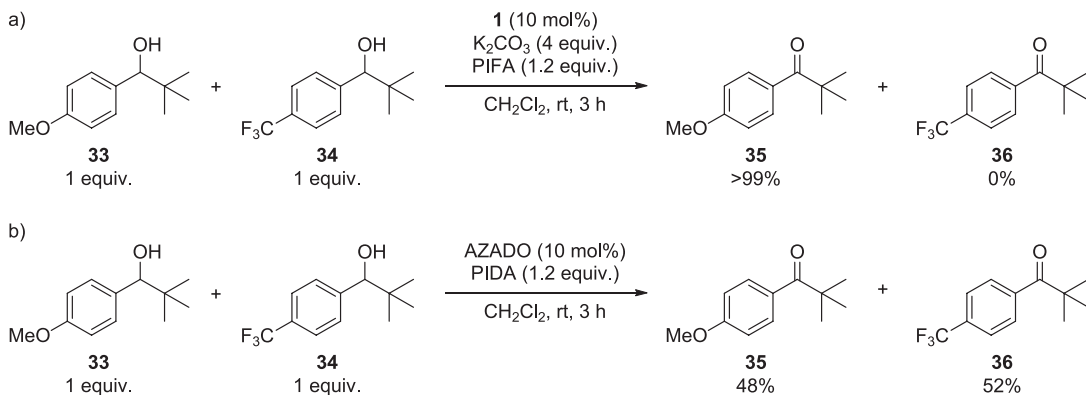


図 11 立体環境が類似した二種のベンジルアルコールの速度論的分割

PIDA を共酸化剤とすると、**33** と **34** がほぼ同等の速度で酸化を受け、非選択的な反応が進行した。このように、AZADO は基質アルコールの立体的環境を識別し、**1** は電子的環境を識別した酸化を引き起こしており、両触媒の酸化特性の違いがみられた。

3.4 メカニズム解析¹⁰⁾

Electronic Tuning 型酸化触媒 **1** は TEMPO と比較して酸化活性が高いだけでなく、既存のニトロキシル型触媒とは異なる化学選択性を示した。この特徴的な反応性に興味を抱き、**1** によるベンジルアルコールの酸化の反応機構解析を行った。まず、**1** を 10 mol%，PIFA を 10 当量用いた擬一次条件下、ベンジルアルコール **8** とそのベンジル位水素の重水素化体 **37** の反応速度論的解析を行い、本触媒反応の速度論的重水素同位体効果を調べた (図 12)。 $k_H/k_D = 4.3$ と大きな同位体効果がみられたことから、反応の律速段階では C-H 結合の開裂が生じていることが示唆された。

さらに、*tert*-ブチルアリールカルビノールの酸化反応を題材にして、Hammett plot にて置換基効果を評価した結果、 $\log(k_X/k_H)$ が置換基定数 σ と高い相関を示し、比例定数 $\rho = -3.2$ であった (図 13)。この大きな負の ρ 値は、基質のベ

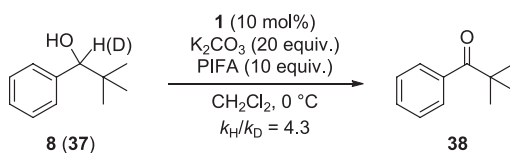


図 12 速度論的重水素同位体効果

ンジルアルコールが電子豊富であるほど反応速度が高くなり、かつ反応の律速段階の遷移状態において、反応中心に正電荷が生じていることを示唆している。

以上の反応機構解析から、以下に **1** によるベンジル位第二級ヒドロキシ基の酸化反応の推定反応機構を示す (図 14)。まず、共酸化剤の PIFA により **1** が酸化され、オキソアンモニウムカチオン **A** が生じる。**A** は非常に電子不足な化学種なため、ベンジルアルコールの存在下に速やかに還元され、ヒドロキシルアミン **B** とカルボニル化合物を生じる。この段階では、ベンジル位 C-H 水素がヒドリドとしてオキソアンモニウムカチオンに転位することで反応が進行すると推定している。このヒドリド移動が起こると、遷移状態ではヒドロキシ基の付け根の炭素が $\delta+$ 性を帯びるため、ベンジル位では安定化を受ける。一方、脂肪族では $\delta+$ 性を帯びた炭素が安定化を受けないため、ベンジル位第二級ヒドロキシ基選択的酸化が進行したと考

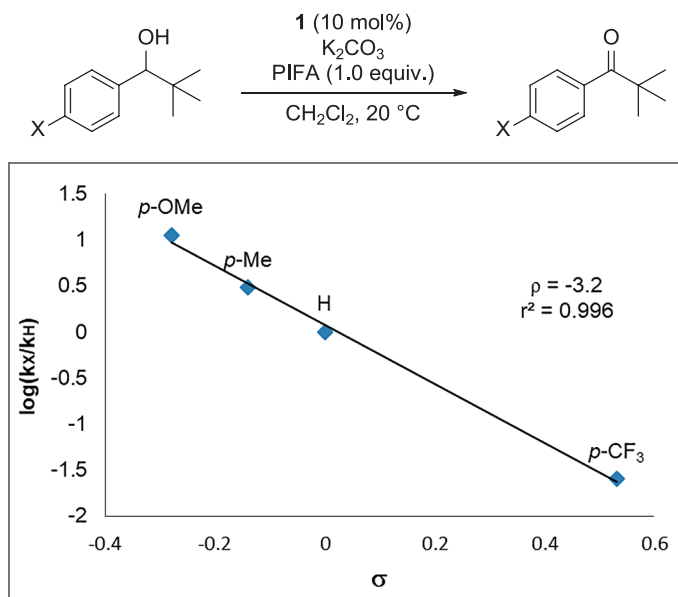


図 13 Hammett plot

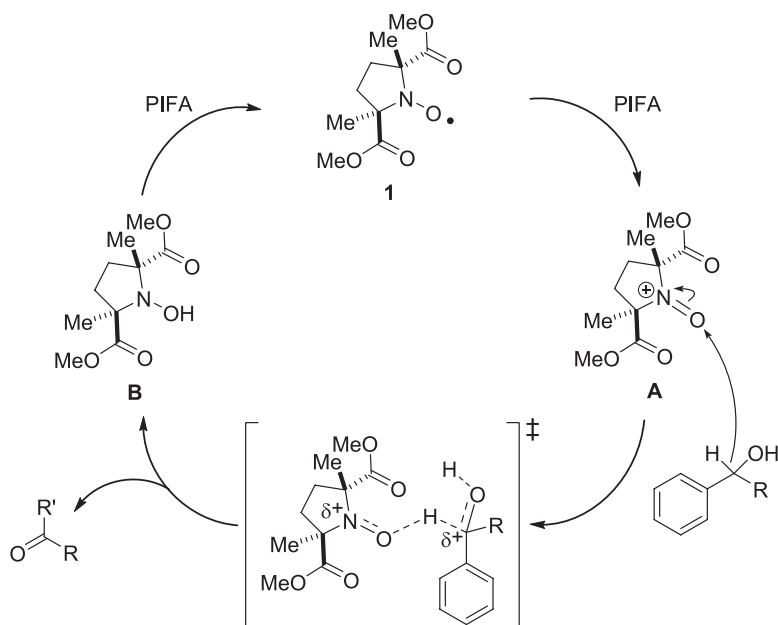


図 14 推定反応機構

えられる。また、電子供与基を持つベンジルアルコールから生じる遷移状態が電子求引基を持つベンジルアルコールから生じるものと比較して安定であるため、図 11 に示した化学選択性がみられたと考えられる。

3.5 *p*-メトキシベンジルーエテルの酸化的脱保護への展開²⁷⁾

p-メトキシベンジル (PMB) 基は、酸化的条件で脱保護が可能であり、他の保護基との外し分けが容易であることから、アルコール等の

保護基として繁用されている。その脱保護には、化学量論量の 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ) が最もよく使用されている²⁸⁾。しかし、DDQ の分解によりシアン化水素を発生するため、安全性への懸念が高く、現在も代替法が探索されている。

一般的なニトロキシル型触媒は、アルコール以外の基質の酸化に用いられることは少ない。それは、アルコールがオキソアンモニウムカチオンに付加するという図 2 に示す反応機構に由来すると考えられる。一方、**1** はヒドリド移動を経由したベンジルアルコールの酸化を引き起こす (図 14)。この反応機構に基づくと、**1** はアルコールのみならず、エーテル類、特に PMB エーテル等の電子豊富なエーテルの酸化にも適していると予想し、PMB エーテルの酸化的脱保護に展開した (図 15)。

本脱保護反応の基質適用範囲を確認したところ、ベンジルアルコール、脂肪族アルコール問わず、良好な収率で目的物を与えた (表 8)。また、アセチル (Ac, **52**)、メトキシメチル (MOM, **53**)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS, **54**) といったアルコールの保護基、アミンの保護基であるベンジルオキシカルボニル (Cbz, **55**) 基とも共存可能であり、本法の幅広い基質適用範囲が明らかとなった。一方、本反応は TEMPO および Nor-AZADO のような汎用されるニトロキシル型酸化触媒ではほとんど進行しなかったことから、触媒中の二つのエステル基による Electronic Tuning が本反応の進

行に重要であると考えられた。

続いて、酸化されやすい官能基との化学選択性を調べた (表 9)。分子内に脂肪族第一級ヒドロキシ基 (**56**)、ベンジルエーテル (**57**)、ナフチルメチルエーテル (**58**) を持つ基質であっても PMB エーテルが選択的に酸化されたことから、**1** はアルコールの酸化の場合と同様に基質の電子的環境を識別し、電子豊富な C-O 結合を選択的に酸化する特徴を有することが分かった。また、アルケン (**60**) やヨウ化アリール (**61**) 存在下であっても、PMB エーテルが選択的に酸化された。一方でフェノール (**62**) では、脱保護された後に速やかに PIFA によるフェノールの酸化²⁹⁾ が進行し、目的物がほとんど得られなかった。

1 による PMB エーテルの酸化においても、速度論的同位体効果および Hammett plot により反応機構を解析した。ベンジルアルコールの酸化と同様に、大きな同位体効果、高い ρ 値が観測され、図 15 に示すヒドリド移動を経由した反応機構で進行していることが示唆された。

3.6 PMB エーテルからカルボニル化合物への直接的酸化²⁷⁾

PMB エーテルからカルボニル化合物への直接的反応は、アルコールの保護体から直接カルボニル化合物を合成できるため有用であるが、室温で実施可能かつ基質一般性の高い手法はこれまでに報告されていなかった。**1** は室温条件下、PMB エーテルの酸化に加えてアルコール

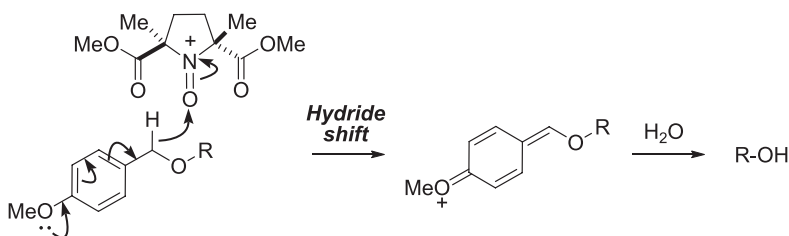
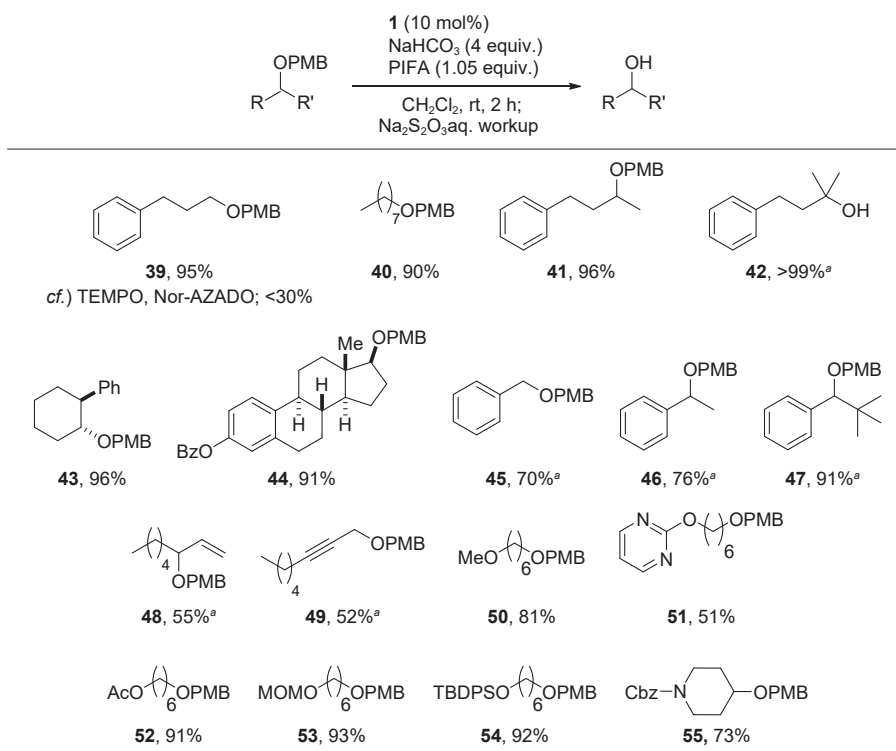


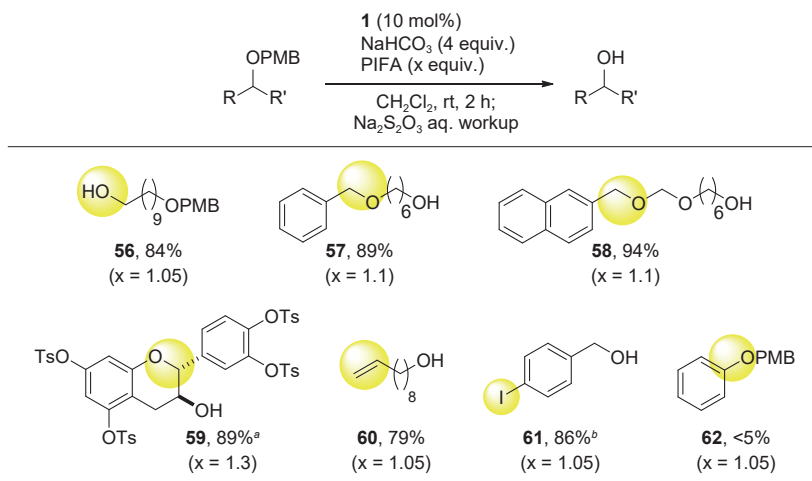
図 15 作業仮説

表 8 PMB エーテルの脱保護



^a2 equiv. of H₂O was added

表 9 酸化されやすい官能基との化学選択性

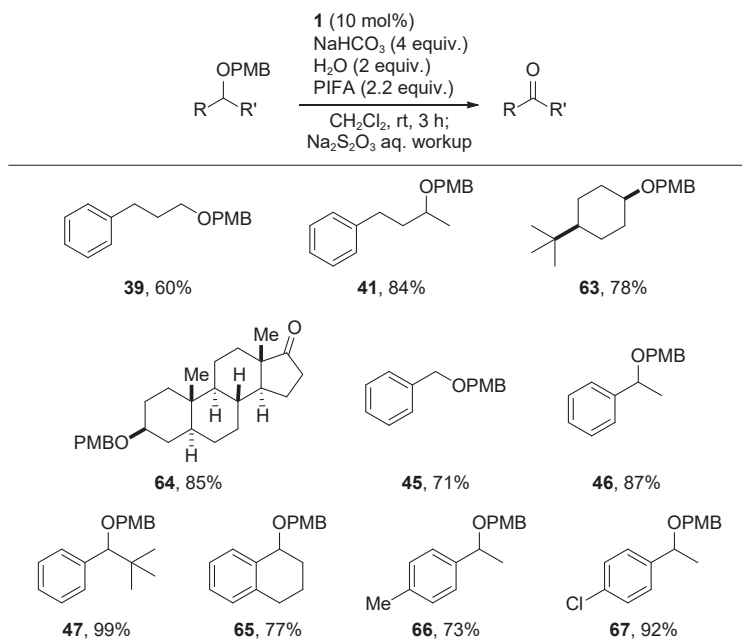


^aReaction was run for 3 h. ^b2 equiv. of H₂O was added

の酸化も可能なため、PMB エーテルのカルボニル化合物への直接的酸化を検討した (表 10)。なお、本反応では中間体のアルコールも酸化す

る必要があるため、PIFA を 2.2 当量用いている。脂肪族第一級アルコール誘導体 **39** では、中間体のアルコールの反応性がやや低かったため、

表 10 PMB エーテルからカルボニル化合物への直接的酸化



中程度の収率にとどまったが、脂肪族第二級アルコール、ベンジルアルコール誘導体が基質の場合、良好な収率でカルボニル化合物を与えた。

4. おわりに

本総説では、近年のニトロキシル型酸化触媒の進展として、岩渕らによる AZADO 類と著者らによる触媒 **1** の開発と展開について述べた。

AZADO は活性中心近傍の立体障害が小さく、TEMPO では酸化が困難なかさ高い第二級アルコールに高い活性を有する。また、空気酸化、銅との協奏触媒系へと展開することで、極めて高い環境調和性、基質一般性を有する反応系を見出し、アルコールの酸化の化学を大きく進展させた。AZADO やその誘導体は市販されており、天然物合成や医薬品化学の分野で広く使用されている。

触媒 **1** は、AZADO 同様の第二級アルコール

への酸化活性向上を意図して設計し、実際に反応性が向上した。また、意図したものではなかったが、本触媒は TEMPO や AZADO とは異なる反応性・化学選択性を有する新しいタイプのニトロキシル型触媒であることが分かった。特徴的な反応性の一つとして、最近見出した PMB エーテルの脱保護反応等のエーテル類の酸化があげられ、今後も新規反応の発見が期待される。

ニトロキシル型酸化触媒は医薬品の製造プロセスに適用可能な数少ない酸化触媒であり、医薬品の生産に大きく貢献している。近年の研究によりニトロキシラジカルのアルコールの酸化触媒としての実用性が大きく向上し、プロセス化学における有用性が一層高まった。しかし、アルコール以外の基質への適用は未だ限定的であり、今後新たな反応の開拓が期待される。また近年、不斉炭素を持つ医薬品が増加しており、医薬品合成における不斉反応の重要性が増している。ニトロキシル型不斉触媒によるアルコールの不斉酸化は数例報告されているが^{25, 30, 31)}、

適用できる基質が限定されており、不斉酸化の基質適用性拡大も今後の課題となる。

【引用文献】

- 1) R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. Brown Ripin. Survey of GMP bulk reactions run in a research facility between 1985 and 2002. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 253–258.
- 2) R. Ciriminna, M. Pagliaro. Industrial oxidations with organocatalyst TEMPO and its derivatives. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251.
- 3) P. L. Anelli, C. Banfi, F. Montanari, S. Quici. Fast and selective oxidation of primary alcohols to aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.
- 4) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli. A versatile and highly selective hypervalent iodine (III)/2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-Mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- 5) M. Shibuya. Nitroxyl radical-catalyzed chemoselective alcohol oxidation for the synthesis of polyfunctional molecules. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151515.
- 6) M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi. 2-Azaadamantane *N*-oxyl (AZADO) and 1-Me-AZADO: highly efficient organocatalysts for oxidation of alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413.
- 7) Y. Demizu, H. Shiigi, T. Oda, Y. Matsumura, O. Onomura. Efficient oxidation of alcohols electrochemically mediated by azabicyclo-*N*-oxyls. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 48–52.
- 8) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi. An expeditious entry to 9-azabicyclo[3.3.1]nonane *N*-Oxyl (ABNO): another highly active organocatalysts for oxidation of alcohols. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4619–4622.
- 9) T. Sonobe, K. Oisaki, M. Kanai. Catalytic aerobic production of imines *en route* to mild, green, and concise derivatizations of amines. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249–3255.
- 10) S. Hamada, T. Furuta, Y. Wada, T. Kawabata. Chemoselective oxidation by electronically tuned nitroxyl radical catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8093–8097.
- 11) J. Martinie-Hombrouck, A. Rassat. Nitroxydes-LX: Isolement et autodecomposition du *N*-methyl *N*-tri-*t*-butyl-2,4,6 phenyl nitroxide. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 433–436.
- 12) M. Shibuya, Y. Sasano, M. Tomizawa, T. Hamada, M. Kozawa, N. Nagahama, Y. Iwabuchi. Practical preparation methods for highly active azaadamantane-nitroxyl-radical-type oxidation catalysts. *Synthesis.* **2012**, 3418–3425.
- 13) M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi. Highly efficient, organocatalytic aerobic alcohol oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497–6500.
- 14) M. Hayashi, Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi. 9-Azanoradamantane *N*-oxyl (Nor-AZADO): a highly active organocatalyst for alcohol oxidation. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570–1573.
- 15) M. Shibuya, S. Nagasawa, Y. Osada, Y. Iwabuchi. Mechanistic insight into aerobic alcohol oxidation using NO_x-nitroxide catalysis based on catalyst structure-activity relationships. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10256–10268.
- 16) X. Wang, R. Liu, Y. Jin, X. Liang. TEMPO/HCl/NaNO catalyst: A transition-metal-free approach to efficient aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones under mild conditions. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2679–2685.
- 17) Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Yamazaki, M. Shibuya, J. Park, Y. Iwabuchi. Highly chemoselective aerobic oxidation of amino alcohols into amino carbonyl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236–3240.
- 18) Y. Sasano, N. Kogure, T. Nishiyama, S. Nagasawa, Y. Iwabuchi. Highly efficient aerobic oxidation of alcohols by using less-hindered nitroxyl-radical/copper catalysis: optimum catalyst combinations and their substrate scope. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 1004–1009.
- 19) M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortes, C. S. Chou. Oxidation of alcohols to aldehydes with oxygen and cupric ion, mediated by nitrosonium ion. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374–3376.
- 20) N. Jiang, A. J. Ragauskas. Cu(II)-catalyzed selective aerobic oxidation of alcohols under mild conditions. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7087–7090.
- 21) E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen. Catalytic activity dependency on catalyst components in aerobic copper-TEMPO oxidation. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10901–10911.

- 22) J. M. Hoover, S. S. Stahl. Highly practical copper(I)/TEMPO catalyst system for chemoselective aerobic oxidation of primary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16901–16910.
- 23) D. Kcnnig, W. Hiller, M. Christmann, One-pot oxidation/isomerization of *Z*-allylic alcohols with oxygen as stoichiometric oxidant. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5258–5261.
- 24) Y. Sasano, N. Kogure, S. Nagasawa, K. Kasabata, Y. Iwabuchi. 2-Azaadamantane *N*-oxyl (AZADO)/Cu catalysis enables chemoselective aerobic oxidation of alcohols containing electron-rich divalent sulfur functionalities. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6104–6107.
- 25) S. Hamada, Y. Wada, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Furuta, T. Kawabata. Oxidative kinetic resolution of racemic alkyl aryl carbinols by an electronically tuned chiral nitroxyl radical. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1943–1945.
- 26) K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale. An expedient procedure for the oxidative cleavage of olefinic bonds with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NMO, and catalytic OsO_4 . *Org. Lett.* **2010**, 12, 1552–1555.
- 27) S. Hamada, K. Sugimoto, E. E. Elboray, T. Kawabata, T. Furuta. Chemoselective oxidation of *p*-methoxybenzyl ethers by an electronically tuned nitroxyl radical catalyst. *Org. Lett.* **2020**, 14, 5486–5490.
- 28) T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu. Total synthesis of tylosin, the aglycone of the 16-membered ring macrolide tylosin, from D-glucose. selective application of MPM and DMPM protecting groups for hydroxy functions. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3651–3654.
- 29) A. Yoshimura, V. V. Zhdankin. Advances in synthetic applications of hypervalent iodine compounds. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328–3435.
- 30) H. Shiigi, H. Mori, T. Tanaka, Y. Demizu, O. Onomura. Chiral azabicyclo-*N*-oxyls mediated enantioselective electrooxidation of *sec*-alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5247–5251.
- 31) K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi. Highly enantioselective organocatalytic oxidative kinetic resolution of secondary alcohols using chiral alkoxyamines as precatalysts: catalyst structure, active species, and substrate scope. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17591–17600.