オキソアンモニウム塩の設計に基づく有用酸化反応システムの開発研究

澁谷 正俊[†]

Development of Versatile Oxidation Systems Based on the Design of Oxoammonium Salts

Masatoshi Shibuya[†]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University;
6-3 Aoba, Aramaki, Sendai 980-8578, Japan.

(Received May 31, 2012)

Organic nitroxyl radical catalysts have recently attracted great attention because they realize efficient alcohol oxidation under mild and environmentally benign conditions. A representative of this class is 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO). We have also developed 2-azaadamantane *N*-oxyls (AZADOs) as highly efficient oxidation catalysts. These nitroxyl radicals are generally oxidized by a cooxidant to generate oxoammonium salts, which are active species for alcohol oxidation. In the oxidation systems presented in this paper, we focus on the differences between these two species in terms of oxidation state and counter anion. Herein, the effects of a counter anion of an oxoammonium species on its reaction selectivity are shown. On the basis of the control of the counter anion, we have developed catalytic oxidative rearrangement of tertiary allylic alcohols to β -substituted α,β -unsaturated carbonyl compounds. Moreover, we have developed novel useful oxidation systems utilizing a catalytic oxoammonium salt; namely, a one-pot oxidation of primary alcohols to carboxylic acids and an aerobic alcohol oxidation.

Key words——organocatalyst; alcohol oxidation; oxidative rearrangement; nitroxyl radical; oxoammonium salt

1. はじめに

創薬研究においては、多様な構造を持つ目的化合物を迅速かつ高選択的に化学合成する技術が求められる。近年の有機合成化学の目覚ましい発展によって、多種多様な有機反応が開発され、複雑な構造を有する生物活性天然物の全合成も次々を報告されるようになってきた。このような現代においては、目的の変換反応を簡単に、そして短時間に達成できる反応は魅力的である。さらに、実際の使用を考えた場合に重要となるのは、その反応が適用性の広い信頼度の高い反応であるということである。

アルコールからカルボニル化合物への酸化反応には、数多くの反応が開発されているが、その多く

が、毒性や爆発性の酸化剤を用いるなど、いまだ改善の余地を有している。筆者は、毒性試薬を用いず、かつ、廃棄物の少ない環境調和条件下に、「どんな基質においても進行する切れ味のよいアルコール酸化反応」の開発を目指し研究を行ってきた。100%いかなる基質にも収率よく目的の反応を進行させることは極めて困難であるが、官能基共存性と基質適用性に優れたいくつかの反応開発に成功したので、ここで紹介したい。

筆者らは、これまで有機ニトロキシラジカル 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) (1) を触媒とする酸化反応が、工業プロセスへも適用可能な数少ないアルコール酸化反応であることに着目して研究を行い、¹⁻⁴⁾ TEMPO 酸化の適用が難しい立体的に混み合った第2級アルコールの酸化も速やかに進行する高活性有機ニトロキシラジカル 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO) (2) の開発に成功している (Fig. 1)。⁵⁾ ニトロキシラジカルは、通常 α 位に水素原子を持つ場合には、ニトロソとヒドロキシラミンへの不均化反応が速やかに進行

The author declares no conflict of interest.

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

現所属：†名古屋大学大学院創薬科学研究科 (〒464-8601 名古屋市中区千種区不老町)

e-mail: m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

するために安定に存在することはできない。したがって、TEMPO (1) の4つのメチル基は、安定に存在するための必須の構造単位である。^{6,7)} これに対し AZADO (2) は、ニトロキシラジカル α 位の水素原子がアザアダマンタン核の橋頭位に位置するために安定に存在できる。^{5,8)} そのため、触媒活性部位周辺に広い反応場が確保でき、立体的に混み合った第2級アルコールとも速やかに反応する。^{9,10)}

TEMPO (1) 及び AZADOs (2, 3) を始めとする有機ニトロキシラジカル型酸化触媒は、多くの場合、系中で酸化されて発生するオキソアンモニウム塩を酸化活性種として反応が進行すると考えられている。¹¹⁻¹⁴⁾ ここで、ニトロキシラジカルとオキソアンモニウム塩には、酸化段階の違いに加えカウンターアニオンの有無という違いがある (Fig. 2)。有機ニトロキシラジカルを用いる触媒の酸化反応システムにおいては、ブラックボックスに入ってしまうためか、この2点の違いに着目した研究はほとんどなされてこなかった。筆者は、これまで注意が払われてこなかったこの違いを利用すると、ここで紹介する有用酸化反応システムが開発できることを見出した。

2. オキソアンモニウム塩を用いる酸化的転位反応¹⁵⁾

第3級アリルアルコールの β 置換- α,β -不飽和カルボニル化合物は、有機金属試薬による1,2-付加反応と組み合わせることで“1,3-alkylative carbonyl transposition”を可能にすることから、有機合成化学上重要な反応である (Scheme 1)。1970年代後半に、Babler, Dauben, Herz らによって PCC 及び

PDC の本反応に対する有用性が示されて以来、有機合成においては専ら毒性の高い6価のクロム酸を用いる条件が用いられてきた。¹⁶⁻¹⁸⁾ このような状況において筆者らは、環境調和条件下に第3級アリルアルコールの酸化的転位反応を進行させる条件を探索した。その結果、5価超原子価ヨウ素試薬 IBX が5,6員環上の第3級アリルアルコールの酸化的転位反応を進行させることを見出し、2004年に報告した。¹⁹⁾ 酸化的転位反応の更なる効率化のため、触媒的手法とより基質適用性に優れた手法の開発を目指し、次に筆者らはオキソアンモニウム塩に着目し研究を続けた。オキソアンモニウム ($R_1R_2N^+=O$) は、クロム酸の $Cr=O$ や IBX の $I=O$ と構造的に類似していることから (Fig. 3)、ニトロキシラジカルあるいはオキソアンモニウム塩を用いる条件でも酸化的転位反応が進行するものと期待して検討を開始した。

はじめに触媒量の TEMPO (1) と種々の共酸化剤を用いて検討を行ったが、効率的に酸化的転位反応を進行させる条件を見出すことはできなかった。²⁰⁻²⁴⁾ そこで、別途調製したオキソアンモニウム塩を化学量論量用いて検討を行うこととした。²⁵⁻²⁹⁾ その結果、 Cl^- , Br^- のカウンターアニオンを持つオキソアンモニウム塩 ($TEMPO^+X^-$) (4a, 4b) は、

Scheme 1. 1,3-Alkylative Carbonyl Transposition

Fig. 1. Structures of Nitroxyl Radicals

Fig. 3. Structural Homology of Chromic Acid, IBX, and Oxammonium Species

Fig. 2. Structural Comparison of Oxoammonium Salts with Nitroxyl Radicals

7a

 $\xrightarrow[\text{MeCN, rt}]{\text{TEMPO}^+\text{Br}_3^- \text{ (4b)}}$

8 (100%)

7a

 $\xrightarrow[\text{MeCN, rt}]{\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^- \text{ (4c)}}$

7b (95%)

Scheme 2. Reaction of TEMPO⁺X⁻ (**4**) and Tertiary Allylic Alcohols

Substrate	Product	Method	X	Yield/Time
A	BF ₄	94%/0.1 h
B	BF ₄ SbF ₆	97%/0.2 h 95%/0.2 h
B	BF ₄ SbF ₆	93%/0.2 h 99%/1.5 h
B	BF ₄ SbF ₆	78%/6 h 98%/1.5 h
B	BF ₄ SbF ₆	80%/10 h 98%/4 h
A	BF ₄	80%/0.3 h
A	BF ₄ SbF ₆	75%/6 h ^a 80%/4 h
A	BF ₄ SbF ₆	75%/4 h ^b 84%/6 h ^a
B	BF ₄ SbF ₆	78%/5 h 83%/4 h
A	BF ₄	67%/1 h

Method A: TEMPO⁺X⁻ (1.5 eq), MeCN, rt; Method B: TEMPO⁺X⁻ (1.5 eq), MeCN : H₂O (1 : 1).
^a Reaction performed at 40°C, ^b Reaction performed at 50°C.

リルのみを溶媒とした場合に、7員環基質で、二量体 **11c** の生成がわずかながらみられた。そこで、この副反応を回避するため、中員環基質とマクロ環基質ではアセトニトリルと水の混合溶媒を用いた。三置換オレフィンを持つ基質 **18a** では、オレフィン部との反応が優先した生成物 **18d** が得られた。³⁰⁾

ハロゲン化物イオンをカウンターアニオンとする $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4a**), $\text{TEMPO}^+\text{Br}_3^-$ (**4b**) では全く目的の反応が進行せず、 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) では効率的に酸化的転位反応が進行することから、カウンターアニオンの反応性に与える影響について、さらに5種のカウンターアニオンを持つ TEMPO^+X^- (**4**) を調製し、**16a** を基質として酸化的転位反応を検討した (Table 2)。その結果、その差は顕著ではないものの BF_4^- , NTf_2^- , OTf^- をカウンターアニオンに持つ TEMPO^+ に比べ、 ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^- をカウンターアニオンに持つ TEMPO^+ がより効率的に酸化的転位反応を進行させた。そこで、 $\text{TEMPO}^+\text{SbF}_6^-$ (**4h**) をマクロ環基質や鎖状基質に適用したところ、目的の成績体の収率が向上した (Table 1)。

転位を伴わない通常の第1, 2級アルコールの酸化反応では、ハロゲン化物イオンを持つ $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4a**) や $\text{TEMPO}^+\text{Br}_3^-$ (**4b**) が $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) に比べ効率的に進行させるという予備的知見を得ていたことから、オキソアンモニウム塩のカウンターアニオンの違いによる反応性の差について分子間競

合実験によって評価した (Scheme 3)。その結果、興味深い反応性が明らかとなった。すなわち、ベンジルアルコール **19a** と第3級アリルアルコール **9a** を共存させ、 $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4a**) を添加した場合には、ベンジルアルコール **19a** の酸化が優先して進行的。これに対し、 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) を用いた場合には、第3級アリルアルコール **9a** の酸化的転位反応がベンジルアルコール **19a** の酸化に対し優先して進行的。さらに、 $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4a**) と AgBF_4 から系中で $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) を調製した場合にも、第3級アリルアルコール **9a** の酸化的転位反応が優先して進行的。

筆者は、このカウンターアニオンの反応性の差について、 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**9c**) のカウンターアニオンの共役酸である HBF_4 が超強酸 ($\text{p}K_a = -4.9$,³¹⁾ 1.8 (in MeCN (predicted)³²⁾) であることから、以

Table 2. Reactivity of Series of TEMPO^+X^- (**4**)

X	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
BF_4^- (4c)	50	4	78
NTf_2^- (4d)	50	7	74
OTf^- (4e)	50	12	78
ClO_4^- (4f)	40	5.5	85
PF_6^- (4g)	40	6	86
SbF_6^- (4h)	40	8	84

Scheme 3. Intermolecular Competitive Experiments

a Oxidation of Benzyl Alcohol

b Oxidative Rearrangement of Tertiary Allylic Alcohol

Scheme 4. Proposed Reaction Pathway for Oxidation and Oxidative Rearrangement

下のように説明できると考えている (Scheme 4).³³⁾ すなわち, $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4a**) によるベンジルアルコール **19a** の酸化は, Eq. 1 のように進行すると考えられる.¹¹⁻¹⁴⁾ $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) を用いた場合には, HBF_4 が超強酸のためにプロトン化を受けた中間体 **II** が安定化され, 次の酸化反応の進行が抑制される (Eq. 2). また, 第3級アリルアルコール酸化転位反応では, $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) を用いた場合には, オキシアンモニウム部に第3級アリルアルコール **9a** が付加した後, TEMPO とアルコール周辺の嵩高さによってイリドが一度脱離しアリルカチオン (**IV**) を生じる. その後, 立体障害の小さい3位に付加し酸化が進行することで成績体 **9b** を与える (Eq. 3). これに対し, $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**4b**) は, 小さな Cl^- が BF_4^- に比べ, オキシアンモニウム塩の窒素原子近傍で静電的に安定化しているために立体障害の大きな第3級アリルアルコール **9a** の付加が進行しないか, あるいは, 付加の際に HCl が脱離し中間体 **V** が安定化されるために次の脱離が進行しない (Eq. 4). 以上のようなメカニズムによって, カウンターアニオンがオキシアンモニウム

種の反応選択性の決定に重要な役割を果たしているものと考察している.

3. 触媒的酸化的転位反応の開発³⁴⁾

上記の化学量論量のオキシアンモニウム塩を用いた検討から, 筆者は, オキシアンモニウムのカウンターアニオンがその反応性に大きな影響を与えることを強く認識した. そこで, 系中で発生するオキシアンモニウム塩のカウンターアニオンを制御することができれば, 触媒的な酸化的転位反応の開発ができると考えた. はじめに, $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) を触媒として用いることによって, 系中で再び生成するオキシアンモニウム塩が $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**4c**) となることを期待し検討した. その結果, 共酸化剤として $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた場合に, 触媒的な酸化的転位反応を見出した (Scheme 5). 3 eq の水は, アセテート体 (**9e**) の副生を防ぐ目的で添加した.

しかしながら, 化学量論量の検討において短時間・高収率で反応が進行していた **9a** でも, 10 mol % と多い触媒量を必要とし, かつ, 10% 程度の分解物を伴うために収率も 85% に留まった. この原因は, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 由来の AcO^- と塩を形成した

Scheme 5. Catalytic Oxidative Rearrangement Using TEMPO⁺BF₄⁻ (**4c**) and PhI(OAc)₂Table 3. Optimization of Catalytic Oxidative Rearrangement Using Catalytic TEMPO (**1**) and NaIO₄

Catalyst (mol%)	Oxidant (eq)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
TEMPO (1) (10)	NaIO ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O	1	70
TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (4a) (5)	NaIO ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O	1.5	85
TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (4a) (5)	NaIO ₄ -SiO ₂ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	0.5	90
TEMPO (1) (1)	NaIO ₄ -SiO ₂ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	2	92

TEMPO⁺OAc⁻ の発生が競合するためと考察した。そこで、NaIO₄ を共酸化剤として TEMPO (**1**) から TEMPO⁺IO₄⁻ が発生できれば、IO₄⁻ は高い共役酸の酸性度と嵩高さを併せ持つカウンターアニオンとして機能するのではないかと期待し検討した (Table 3)。その結果、TEMPO (**1**) と NaIO₄ を用いた条件で酸化的転位反応が中程度の収率で進行した。さらに条件の最適化を行った結果、シリカゲルに NaIO₄ を吸着させた NaIO₄-SiO₂ を用いると TEMPO (**1**) を 1 mol% とした条件でも収率よく反応が進行することを見い出した。^{35,36)}

そこで、本条件の基質適用性について検討した (Table 4)。マクロ環基質、鎖状基質では、触媒量を 10 mol% とする必要があるが、化学量論量のオキシアンモニウム塩を用いた条件と同様に、5,6 員環基質に限定されない広範な基質適用性が明らかとなった。ただし、触媒的条件では、末端ビニル **15a** の酸化的転位反応は進行しなかった。

以上のように、第 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発過程において、カウンターアニオンがオキシアンモニウムの反応性に大きな影響を与えていることが明らかとなった。また、カウンターアニオンを制御することで、触媒化にも成功した。

4. 第 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発³⁷⁾

第 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応は、第 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化とアルデヒドからカルボン酸への酸化の 2 段階をワンポットで進行させることから合成の効率性を向上させる有用な反応である。古くは、過マンガン酸、濃硝酸、Jones 酸化などが用いられてきた。1970 年代以降になると、精密有機合成の発展に伴い様々な手法が報告されてきたが、特に、DMF 中 PDC を用いる Corey らにより報告されたワンポット酸化反応は、マイルドな条件下に反応が進行することから現代にいたるまで広く適用されてきた。³⁸⁾ 近年は、グリーンケミストリーへの関心の高まりから、過酸化水素を用いる触媒的反応や 3 価超原子価ヨウ素試薬を用いる反応を始め、多くの環境調和型酸化反応が開発されるようになってきた。³⁹⁻⁴¹⁾ しかしながら、天然物合成など多官能基化合物への適用性という観点からは、より効率的なワンポット酸化反応の開発が求められている。

TEMPO (**1**) を触媒とするワンポット酸化反応も、環境調和性や大量スケールへの適用性等の観点から重要視され、活発な研究が行われている。⁴²⁻⁴⁶⁾ そこで、筆者は、TEMPO (**1**) を用いて報告され

たワンポット酸化反応条件に、高活性アルコール酸化触媒 1-Me-AZADO (3) を用いることによって適用性が拡張できれば、有用な反応となるものと期待し研究を開始した。ワンポット酸化反応は通常、アルコールからアルデヒドへの酸化、アルデヒドの水和、*gem*-ジオールの酸化の 3 つのステップを経て進行する (Scheme 6)。1-Me-AZADO (3) は、高い活性を持つため第 1 級アルコールに比べ相対的

に嵩高い *gem*-ジオールの酸化も速やかに進行し、TEMPO (1) を用いた場合に比べ適用性が大きく改善されるものと期待した。

TEMPO 酸化反応において、第 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に用いられる共酸化剤である NaOCl や PhI(OAc)₂ は、その添加量を増やすことによってワンポット酸化反応が進行することが知られていた。^{42,43)} そこで、これらを共酸化剤として検討を開始した。その結果、1-Me-AZADO (3) は、期待通り TEMPO (1) に比べ良好な結果を与えるものの、ワンポット酸化反応が進行しない基質も多いことが明らかとなった (Table 5)。特に、芳香環に電子供与性基を持つベンジルアルコール 21 で低収率であったことから、アルデヒドへの水和が起り難いことが 2 段階目の酸化を妨げている原因ではないかと考察した。

ここで、Merck の Zhao らによって報告されている TEMPO (1) / NaOCl / NaClO₂ 条件に着目した。^{44,45)} この条件では、TEMPO (1) とともに NaOCl を触媒的に使い、NaClO₂ を terminal oxidant として、Scheme 7 に示す反応機構で進行するとされている。

この反応では、アルデヒドの水和を経ることはなく、Kraus-Pinnick 酸化と同様に ClO₂ がアルデヒドへ直接的に付加して 2 段階目の酸化が進行する。そのため、上記の検討で問題であった水和の段階を回避できる。しかしながら、Zhao らは、論文で Fig. 4 に示す基質には適用できないことと NaOCl と NaClO₂ は混合によって爆発的な反応を起こすことから、これらは、別々にゆっくりと滴下する必要があることを述べていた。^{42,43)} 筆者は、高い反応性を持つ NaOCl が直接的に基質 π 電子と反応してしまうことが適用性に限界を与えている原因と考察し、NaOCl の使用を回避する条件が開発できれば、基質適用性が拡張できるものと考えた。さらに、NaOCl を回避できれば、混合の問題も解決できる。

このような考察に基づき、筆者は、1-Me-AZADO⁺ Cl⁻ (6a) 触媒と NaClO₂ を用いる酸化システムが、

Table 4. Scope of Catalytic Oxidative Rearrangement

Substrate	Product	Time (h)	Yield (%)
7b	2	92
10b	8	94
11b	14	92
12b	24	89 ^a
13b	24	92 ^a
14b	12	81 ^a
15b	24	0 ^a
17b	20	76 ^a

Condition: TEMPO (1) (1.0 mol%), NaIO₄-SiO₂ (2.0 eq.), CH₂Cl₂, rt.

^a The reaction was performed with 10 mol% TEMPO (1) and 4 eq NaIO₄ on silica gel.

Scheme 6. One-Pot Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids

Table 5. One-Pot Oxidation Using NaOCl and PhI(OAc)₂

$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{Condition B: cat (5 mol\%), PhI(OAc)}_2 \text{ (3 eq), CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}]{\text{Condition A: cat (5 mol\%), NaOCl (3.0 eq), nBu}_4\text{NBr, NaHCO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}}$ R-COOH	
<p>20</p> <p>Condition A: TEMPO 46% / 1 h 1-Me-AZADO 84% / 1 h</p> <p>Condition B: TEMPO 76% / 1 h 1-Me-AZADO 85% / 1 h</p>	<p>21</p> <p>Condition A: TEMPO <5% / 1 h 1-Me-AZADO <5% / 1 h</p> <p>Condition B: TEMPO 3% / 1 h 1-Me-AZADO 8% / 1 h</p>
<p>22 23</p> <p>24 25</p> <p>No desired products</p>

Scheme 7. Reaction Mechanism for One-Pot Oxidation under Merck's Conditions

Fig. 4. The Reported Alcohols Inapplicable to Merck's Oxidation

上記の問題点を解決すると期待した (Scheme 8). すなわち, Zhao らの条件において NaOCl は, 反応開始時にニトロキシルラジカルをオキソアンモニウムへと酸化するために用いられている. したがって, オキソアンモニウム塩を触媒として添加する場合には, NaOCl は不要となる. また, TEMPO (1) の代わりに 1-Me-AZADO (3) を用いることで, 第 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化がより速やかに起こるのみならず, 1-Me-AZADOH は,

NaClO₂ によるアルデヒドからカルボン酸への酸化により生じる NaOCl とより速やかに反応して, オキソアンモニウム塩を再生するものと期待した.

1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (6a) 及び 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (6c) を調製し, TEMPO⁺Cl⁻ (4a), TEMPO⁺BF₄⁻ (4c) と比較条件下, 検討を行った.²⁹⁾ その結果, 塩濃度の高い緩衝液の使用が再現性よくワンポット酸化を進行させるために重要であることが分かったが, 様々な第 1 級アルコール基質において効率的に

Scheme 8. Reaction Mechanism of 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (6c)/NaClO₂ OxidationTable 6. Scope of One-Pot Oxidation Using Catalytic Oxoammonium Salt/NaClO₂

	$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{phosphate buffer (1.0 M, pH 6.8), MeCN}]{\text{oxoammonium salt (5 mol\%), NaClO}_2 \text{ (3 eq.)}} \text{R-COOH}$				
TEMPO ⁺ Cl ⁻ (4a)	98% / 30 min	79% / 10 h	100% / 9.5 h	79% / 5 h	92% / 40 h
TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (4c)	98% / 1.5 h	97% / 10 h	83% / 8 h	82% / 8 h	96% / 40 h
1-Me-AZADO ⁺ Cl ⁻ (6a)	98% / 30 min	93% / 10 h	98% / 7 h	82% / 6 h	92% / 23.5 h
1-Me-AZADO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	93% / 30 min	97% / 10 h	98% / 7 h	97% / 5 h	97% / 26 h
TEMPO ⁺ Cl ⁻ (4a)	64% / 7 h	93% / 9.5 h	<10% / 48 h	13% / 42 h	
TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (4c)			<10% / 48 h	8% / 42 h	
1-Me-AZADO ⁺ Cl ⁻ (6a)	92% / 10 min	92% / 30 min	73% / 24 h	100% / 18 h	
1-Me-AZADO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)			78% / 18 h	94% / 24 h	

ワンポット酸化反応が進行することを見出した(注意: 低塩濃度の緩衝液では, 反応が暴走することがある)(Table 6). 興味深いことに, Zhao らの方法では適用できないとされていたアニシルアルコール **32** の酸化は, 1-Me-AZADO⁺X⁻ (**6**) だけでなく TEMPO⁺X⁻ (**4**) を用いた場合にも収率よく反応は進行した. ジメトキシフェニルエタノール **27** では, TEMPO⁺Cl⁻ (**4a**) を用いた場合には, ベンジル位で酸化的開裂が進行した副生成物が伴うのに対し, 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**6a**) を用いた場合には, 酸化的な開裂が進行することなく収率よく反応が進行した. プレニル基を持つアルコール **33** では, TEMPO⁺X⁻ (**4**) を用いた場合には, ほとんど反応が進行しなかったが, 1-Me-AZADO⁺X⁻ (**6**)

を用いた場合には高収率で目的のカルボン酸が得られた. この際, 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**6a**) を用いた場合には, 18% の塩素化体が副生したが, 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**6c**) を用いた場合には, 塩素化体の副生は, 3% と優位に抑制された. さらに, アミノアルコール **34** の酸化においても, 1-Me-AZADO⁺X⁻ (**6**) を用いると, ラセミ化を伴うことなく効率的にワンポット酸化が進行した.

シンナミルアルコール (**31**) を 5 g, ジメトキシフェニルエタノール **27** を 10 g 用いて大量スケールへの適用性を検討したが, この場合にも反応は収率よく進行した (Scheme 9).

以上のように, ニトロキシラジカルではなくオキソアンモニウム塩である 1-Me-AZADO⁺X⁻ (**6**)

Scheme 9. Application to Large-Scale Oxidations

Scheme 10. Aerobic Alcohol Oxidation Using 5-F-AZADO (35) and NaNO₂

を触媒として用いた新規触媒システムの構築によって、これまで副反応を起こす原因となっていた NaOCl の使用の回避に成功した。これにより、基質適用性に優れたワンポット酸化反応を開発した。

5. 空気酸化反応の開発⁴⁷⁾

分子状酸素を terminal oxidant とする触媒的酸化反応は、水のみを副生物とする理想的なアルコール酸化反応プロセスを実現する。常温、常圧で空気中の分子状酸素を用いて効率的なアルコール酸化反応プロセスが開発できれば、最も理想的である。このような観点から、これまで活発な研究が展開され数多くの触媒的空気酸化反応の報告がなされてきた。⁴⁸⁻⁵⁰⁾ しかしながら、天然物合成などの多官能基化合物への適用例はいまだごく限られており、基質適用性、効率性により優れた手法の開発が望まれている。筆者らは、Hu と Liang によって開発された TEMPO (1) による空気酸化条件を基に、効率的なアルコール空気酸化反応の開発を目指し検討を行った。⁵¹⁻⁵⁴⁾ その結果、AZADO の 5 位にフッ素原子を導入した 5-F-AZADO (35) と NaNO₂ を用いると、常圧常温で遷移金属フリー、ハロゲンフリーの条件下効率的にアルコールの空気酸化反応が進行することを見出した。⁴⁷⁾ 本反応は、0.1 mol スケールのアルコール酸化反応も常温常圧下で効率的に進行する (Scheme 10)。

上記反応の開発過程において、反応機構解明のために触媒活性種となるオキソアンモニウム塩の単離を試みたところ 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) の単離に成功した。⁵⁵⁾ この 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) の単離は、本空気酸化反応条件においてオキソアンモニウム種が発生し酸化が進行していることを示す重要な結果であったが、同時に、この 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) は、5-F-AZADO (35) と NO_x 部を併せ持つために、単一の触媒で両者の働きを果たすバイファンクショナルな触媒としても機能する可能性を示していた (Fig. 5)。

そこで、5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) 5 mol% を触媒として添加し、空気酸化反応を検討したところ、NO₃⁻ 部が NaNO₂ と同様に共触媒として機能し、速やかに空気酸化反応が進行することを見出した。そこで、様々な基質を本反応条件に付したところ、幅広い基質において、短時間・高収率で対応するカルボニル化合物が得られた (Table 7)。三置換オレフィン 43 では、エン型反応による付加体 44 が得られ酸化は進行しなかったが、アミノアルコール 34 でもラセミ化を起こすことなく目的のアルデヒドが得られた。

5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) は、検討の結果、5-F-AZADO (35) をジエチルエーテル溶液として酸素雰囲気下 HNO₃ を添加することにより調製できる

Fig. 5. Structural Analysis of 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36)Table 7. Scope of 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) Catalyzed Aerobic Oxidation

^a 5 mol% NaNO₂ was added. ^b AcOH (10 equiv.) and MeCN solvent was used instead of AcOH solvent.

Scheme 11. Simple Preparation of 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36)

ことが明らかとなった (Scheme 11). 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) は、この条件下に析出するため、ろ取により簡便に単離することができる。

本条件では、反応終了後 30 分間攪拌し過剰量のジエチルエーテルを加えると、触媒 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) が析出し、72%の収率で回収が可能であった (Scheme 12). 前述の 5-F-AZADO (35) と NaNO₂ を用いる条件では、同様の処理では触媒の回収はできずメタルフリーの 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) を用いる条件で初めて可能となった。

6. おわりに

以上述べてきたように、化学量論量オキソアンモニウム塩を用いた第 3 級アリルアルコールの酸化的

転位反応において、カウンターアニオンが反応性に大きな影響を与えていることが明らかとなった。この発見を契機として、筆者は、オキソアンモニウム塩とニトロキシラジカルとの違いである酸化段階とカウンターアニオンに着目して酸化反応システムの開発を行った。その結果、系中で発生するオキソアンモニウム種のカウンターアニオンを制御することによって触媒的な第 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発に成功した。また、酸化段階の違いを利用したオキソアンモニウム塩触媒システムの開発により基質適用性の広い第 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発に成功した。さらに、カウンターアニオンを NO_x ソースとして利用しバイファンクショナルなオキソアンモニウム塩触媒 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36) とすることで、単一の有機触媒のみを用いた常圧・常温でのアルコールの空気酸化反応を見出した。ここで得られた研究成果が、適用性に優れた酸化手法として創薬研究の場で広く使用されることを期待している。

Scheme 12. Recycling of 5-F-AZADO⁺NO₃⁻ (36)

謝辞 本研究は、筆者が東北大学大学院薬学研究科在籍中に岩渕好治教授のご指導の下行ったものであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。ここで紹介した研究成果は、共同研究者の日々の努力によって得られたものであり、ここに感謝いたします。また、本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金の援助により行われたものであり、併せて御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) de Nooy A. E. J., Besemer A. C., van Bekkum H., *Synthesis*, 1153–1174 (1996).
- 2) Bobbitt J. M., Brockner C., Merbouh N., *Org. React.*, **74**, 103–424 (2009).
- 3) Studer A., Tebben L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 5034–5068 (2011).
- 4) Dugger R. W., Ragan J. A., Ripin D. H. B., *Org. Process Res. Dev.*, **9**, 253–258 (2005).
- 5) Shibuya M., Tomizawa M., Suzuki I., Iwabuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8412–8413 (2006).
- 6) Bowman D. F., Gillan T., Ingold K. U., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6555–6561 (1971).
- 7) Martinie J., Rassat A., *Tetrahedron*, **30**, 433–436 (1974).
- 8) Dupeyre R. M., Rassat A., *Tetrahedron*, **34**, 1501–1507 (1978).
- 9) Shibuya M., Tomizawa M., Sasano Y., Iwabuchi Y., *J. Org. Chem.*, **74**, 4619–4622 (2009).
- 10) Hayashi M., Sasano Y., Nagasawa S., Shibuya M., Iwabuchi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1570–1573 (2011).
- 11) Golubev V. A., Borislavskii V. N., Aleksandrov A. L., *Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, **26**, 1874–1881 (1977).
- 12) Semmelhack M. F., Schmid C. R., Cortes D. A., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1119–1122 (1986).
- 13) Ma Z., Bobbitt J. M., *J. Org. Chem.*, **56**, 6110–6114 (1991).
- 14) Bailey W. F., Bobbitt J. M., Wiberg K. B., *J. Org. Chem.*, **72**, 4504–4509 (2007).
- 15) Shibuya M., Tomizawa M., Iwabuchi Y., *J. Org. Chem.*, **73**, 4750–4752 (2008).
- 16) Babler J. H., Coghlan M. J. *Synth. Commun.*, **6**, 469–474 (1976).
- 17) Dauben W. G., Michno D. M., *J. Org. Chem.*, **42**, 682–685 (1977).
- 18) Sundararaman P., Herz W., *J. Org. Chem.*, **42**, 813–819 (1977).
- 19) Shibuya M., Ito S., Takahashi M., Iwabuchi Y., *Org. Lett.*, **6**, 4303–4306 (2004).
- 20) Anelli P. L., Biffi C., Montanari F., Quici S., *J. Org. Chem.*, **52**, 2559–2562 (1987).
- 21) DeMico A., Margarita R., Parlanti L., Vescovi A., Piancatelli G., *J. Org. Chem.*, **62**, 6974–6977 (1997).
- 22) Bolm C., Magnus A. S., Hildebrand J. P., *Org. Lett.*, **2**, 1173–1175 (2000).
- 23) De Luca L., Giacomelli G., Porcheddu A., *Org. Lett.*, **3**, 3041–3043 (2001).
- 24) Miller R. A., Hoerrner R. S., *Org. Lett.*, **5**, 285–287 (2003).
- 25) Bobbitt J. M., Flores M. C. L., *Heterocycles*, **27**, 509–533 (1988).
- 26) Golubev V. A., Rozantsev E. G., Neiman M. B., *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1898–1904. (1965).
- 27) Golubev V. A., Zhdanov R. I., Rozantsev E. G., *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 186–187 (1970).
- 28) Golubev V. A., Zhdanov R. I., Gida V. M., Rozantsev E. G., *Bull. Acad. Sci. USSR Div.*

- Chem. Sci.*, 768–770 (1971).
- 29) Bobbitt J. M., *J. Org. Chem.*, **63**, 9367–9374 (1998).
- 30) Pradhan P. P., Bobbitt J. M., Bailey W. F., *Org. Lett.*, **8**, 5485–5487 (2006).
- 31) Biffis A., Gazzola L., Gobbo P., Buscemi G., Tubaro C., Basato M., *Eur. J. Org. Chem.*, 3189–3198 (2009).
- 32) Kütt A., Rodima T., Saame J., Raamat E., Mäemets V., Kaljurand I., Koppel I. A., Garlyauskayte R. Y., Yagupolskii Y. L., Yagupolskii L. M., Bernhardt E., Willner H., Leito I., *J. Org. Chem.*, **76**, 391–395 (2011).
- 33) Olah G. A., *J. Org. Chem.*, **70**, 2413–2429 (2005).
- 34) Shibuya M., Tomizawa M., Iwabuchi Y., *Org. Lett.*, **10**, 4715–4718 (2008).
- 35) Daumas M., Vo-Quang Y., Vo-Quang L., Le Goffic F., *Synthesis*, 64–65 (1989).
- 36) Zhong Y.-L., Shing T. K. M., *J. Org. Chem.*, **62**, 2622–2624 (1997).
- 37) Shibuya M., Sato T., Tomizawa M., Iwabuchi Y., *Chem. Commun.*, 1739–1741 (2009).
- 38) Corey E. J., Schmidt G., *Tetrahedron Lett.*, **20**, 399–402 (1979).
- 39) Sato K., Aoki M., Takagi J., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12386–12387 (1997).
- 40) Tohma H., Takizawa S., Maegawa T., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 1306–1308 (2000).
- 41) Mazitschek R., Mulbaier M., Giannis A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4059–4061 (2002).
- 42) Anelli P. L., Biffi C., Montanari F., Quici S., *J. Org. Chem.*, **52**, 2559–2562 (1987).
- 43) Epp J. B., Widlanski T. S., *J. Org. Chem.*, **64**, 293–295 (1999).
- 44) Zhao M. Z., Li J., Mano E., Song Z. G., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J., *J. Org. Chem.*, **64**, 2564–2566 (1999).
- 45) Zhao M. M., Li J., Mano E., Song Z. J., Tschaen D. M., *Org. Synth.*, **81**, 195–203 (2005).
- 46) Zanka A., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 888–889 (2003).
- 47) Shibuya M., Osada Y., Sasano Y., Tomizawa M., Iwabuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 6497–6500 (2011).
- 48) Sigman M. S., Schultz M. J., *Tetrahedron*, **62**, 8227–8241 (2006).
- 49) Marko I. E., Giles P. R., Tsukazaki M., Brown S. M., Urch C. J., *Science*, **274**, 2044–2046 (1996).
- 50) ten Brink G., Arends I. W. C. E., Sheldon R. A., *Science*, **287**, 1636–1639 (2000).
- 51) Liu R. H., Liang X. M., Dong C. Y., Hu X. Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 4112–4113 (2004).
- 52) Wang N., Liu R., Chen J., Liang X., *Chem. Commun.*, 5322–5324 (2005).
- 53) Wang X., Liu R., Jin Y., Liang X., *Chem. Eur. J.*, **14**, 2679–2685 (2008).
- 54) He X. J., Shen Z. L., Mo W. M., Sun N., Hu B. X., Hu X. Q., *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 89–92 (2009).
- 55) Chou S., Nelson J. A., Spencer T. A., *J. Org. Chem.*, **39**, 2356–2361 (1974).