ニトロキシル型酸化触媒による *p*-メトキシベンジル基の脱保護

浜田 翔平

Oxidative Deprotection of *p*-Methoxybenzyl Ethers by a Nitroxyl Radical Catalyst

Shohei Hamada

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University;
1 Misasagi-Shichoncho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8412, Japan.*

(Received June 11, 2021)

The oxidation of *p*-methoxybenzyl (PMB) ethers was achieved using a nitroxyl radical catalyst **1**, which contains electron-withdrawing ester groups adjacent to the nitroxyl group. The oxidative deprotection of the PMB moieties on the hydroxy groups was observed upon treatment of **1** with one equivalent of the co-oxidant phenyl iodonium bis(trifluoroacetate) (PIFA). This system showed an excellent chemoselectivity profile for the deprotection of PMB ethers from a broad range of functional groups including diverse oxidation-sensitive moieties. The corresponding carbonyl compounds were obtained by treating the PMB-protected alcohols with **1** and an excess amount of PIFA.

Key words—nitroxyl radical; electronic tuning; hydride shift; *p*-methoxybenzyl ether; deprotection

1. 序論

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシル (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl; TEMPO) 等のニトロキシラジカルを触媒とし、オキソアンモニウムカチオンを活性種とするアルコールの酸化法 (Scheme 1) は、毒性の高い遷移金属を用いることなく反応を実施可能であり、環境調和性や安全性に優れた手法として知られている。^{1,2)} そのため、天然化合物のみならず、医薬品の合成においても頻繁に用いられ、産業界でも大きな貢献を果たしている。³⁾ このように、本法は実用的な酸化法ではあるものの、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。⁴⁻⁶⁾ したがって、本酸化反応のグリーンケミストリーにおける特長を最大限に活かしつつ、既存の触媒では困難な分子変換を可能とし、その適用範囲を拡大する研究は大きな意義を持つ。筆者は、ニトロキシル型触媒の適用拡大を指向して、既存の触媒と酸化のメカニズムが異なる新規触媒 **1** (Scheme 2) を開発し、⁷⁾ ベンジルエーテルの

酸化を達成した。⁸⁾ 本稿では、ニトロキシル型触媒 **1** のベンジルエーテルへの高い酸化力を活かして達成した、アルコールの *p*-メトキシベンジル (*p*-methoxybenzyl; PMB) 保護基の酸化的脱保護法の開発⁸⁾ とその経緯について紹介する。

2. Electronic Tuning 型酸化触媒 **1** の開発とアルコールの化学選択的酸化⁷⁾

TEMPO は等量以上の共酸化剤の存在下で生成するオキソアンモニウム塩を活性種とし、水酸基の求核付加 [Scheme 1 (a)], 続く脱プロトン化 [Scheme 1 (b)] により酸化が完結する。⁹⁾

TEMPO は活性中心のニトロキシル基の α 位に四置換炭素を持つため、基質の立体的環境を識別した酸化を引き起こす。したがって、第一級アルコールを選択的に酸化する特徴を持つが、¹⁰⁾ 一方で、かさ高い第二級アルコールの酸化には適さない。

東北大学の岩渕らは、TEMPO で酸化できないかさ高い第二級アルコールに有効なニトロキシル型触媒 2-アザアダマンタン *N*-オキシル (2-azaadamantane *N*-oxyl; AZADO),¹¹⁾ 9-アザビシクロ [3,3,1] ノナン *N*-オキシル (9-azabicyclo [3,3,1] nonane *N*-oxyl; ABNO),¹²⁾ 9-アザノルアダマンタン *N*-オキシル (9-azanoradamantane *N*-oxyl; Nor-AZADO)¹³⁾ 等を開発し、TEMPO 触媒の欠点を克服した (Scheme

京都薬科大学創薬科学系 (〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1)

e-mail: hamada@mb.kyoto-phu.ac.jp

本総説は、2020 年度日本薬学会関西支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。

Scheme 1. Reaction Mechanism of TEMPO Oxidation (Addition-Deprotection)

Scheme 2. Catalyst Design

2). これらは、ニトロキシル基の α 位に四置換炭素を持たない、活性中心の立体障害が緩和された触媒設計となっている。そのため、これらの触媒はTEMPO以上に基質適用範囲が広く、アカデミア、産業界で頻繁に使用されている。

一方、筆者は、活性中心近傍に電子求引基であるエステル基を導入し、オキソアンモニウム塩の電子的環境を変化させた Electronic Tuning 型触媒 **1** を合成した (Scheme 2)。その後、Hammett plot 及び速度論的重水素同位体効果による反応機構解析を行ったところ、**1** がヒドリド移動を経由したベンジルアルコールの酸化 (Scheme 3) を引き起こすことが明らかとなった。付加-脱プロトン化 (Scheme 1) を経由した酸化を引き起こす TEMPO や AZADO との反応機構の違いは、アルコールの酸化の化学選択性に大きく影響を及ぼす。例えば、立体的環

境が同一でかつ電子的環境の異なる2つのベンジルアルコールを酸化した場合、触媒を AZADO、共酸化剤をフェニルヨージンジアセタート (phenyliodine diacetate; PIDA) とすると選択性が発現しない [Scheme 4(a)]。一方、ラセミ体の **1** を触媒、フェニルヨージンビス (トリフルオロアセタート) [phenyliodine bis(trifluoroacetate); PIFA] を共酸化剤とすると、電子豊富なベンジルアルコールが高選択的に酸化された [Scheme 4(b)]。また、

浜田翔平

京都薬科大学薬化学分野助教。2010年名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。2013年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。その後、2013–2018年科研製薬株式会社研究員を経て、2018年7月より現職。

Scheme 3. Reaction Mechanism of Alcohol Oxidation Catalyzed by **1** (Hydride Shift)

Scheme 4. Kinetic Resolution of Benzylic Alcohols by Chemoselective Oxidation Discriminating the Electronic Nature of the Substrates

cf. TEMPO: **7** / **8** = 15% / 37%

Scheme 5. Chemoselective Oxidation of a Secondary Benzylic Hydroxy Group in the Presence of a Primary Aliphatic Hydroxy Group

脂肪族の第一級水酸基とベンジル位の第二級水酸基を持つ 1-フェニル-1,6-ヘキサジオール (**6**) の酸化においては、立体的要因では不利であるが、電子的には有利なベンジル位第二級水酸基が選択的に酸化された (Scheme 5).⁷⁾

さらに、光学活性な **1** は、不斉酸化にも有効であった (Scheme 6). 光学活性な (*R,R*)-**1** を合成し、種々のベンジルアルコールの酸化的速度論的光学分割を検討したところ、かさ高いベンジルアル

コール類を基質とした場合に比較的高いエナンチオ選択性を示した ($k_S/k_R = \text{up to } 23$).¹⁴⁾

3. PMB エーテルの酸化への展開⁸⁾

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汎用されている.¹⁵⁾ 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 (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone; DDQ) が最もよく使用されている.^{16,17)} しか

Scheme 6. Oxidative Kinetic Resolution of Benzylic Alcohols by **1**/PIFA Scheme 7. Oxidation of PMB Ethers by Catalyst **1**

Table 1. Oxidative Deprotection of Benzylic Groups by Nitroxyl Radicals

Entry	X	Catalyst	Conversion (%) ^a	Yield (%) ^a
1	OMe (9a)	TEMPO	24	17
2	OMe (9a)	Nor-AZADO	52	27
3	OMe (9a)	1	> 99	97
4	OMe (9a)		> 99	75
5	OMe (9a)	PROXYL	18	15
6	H (9b)	1	> 99	94
7	CF ₃ (9c)	1	95	51

^a Conversions and yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction residue using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard.

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。¹⁸⁻²⁰⁾

序論にも述べたように、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 Scheme 1 に示す反応機構に由来すると推定される。一方、Electronic Tuning 型触媒 **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 (Scheme 3)。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ベンジルエーテルの酸化 (Scheme 7) にも適していると考えた。

3-1. ベンジル系保護基の酸化的脱保護の検討
まず、3-フェニルプロパノールの PMB 保護体 (**9a**) を基質として、ニトロキシルラジカルを触媒、PIFA を共酸化剤とした PMB 基の酸化的脱保護を検討した (Table 1)。

TEMPO や Nor-AZADO といった、市販のニトロキシル型触媒を用いた場合、低収率であったが (Entries 1, 2)、**1** を触媒とすると、速やかに酸化反

Scheme 8. Kinetic Isotope Effect with Benzylic Ether **9b** in the Presence of Catalyst **1** Fig. 1. Hammett Plot for the Oxidative Deprotection of Benzylic Ethers Using the **1**/PIFA System

応が進行し、目的のアルコール **10** を 97% 収率で与えた (Entry 3). 一方, **11**, 2,2,5,5-テトラメチルピロリジン *N*-オキシル (2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine *N*-oxyl; PROXYL) と触媒活性中心の電子密度が上昇するとともに、収率が低下した (Entries 4, 5). すなわち, PMB エーテルの酸化において、触媒活性中心近傍の電子求引基が重要な役割を果たしていることが示唆された. また、無置換ベンジル基 (**9b**), (4-トリフルオロメチル) ベンジル基 (**9c**) を保護基とした場合、ヒドリド移動の反応性が低下すると考えられたが、中程度以上の収率で脱保護体を与えた (Entries 6, 7).

3.2. 反応機構解析 **1** によるベンジルエーテルがヒドリドシフトを経由した機構で反応が進行していることを確認するため、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, **9b** とそのベンジル位水素の重水素化

体 **9b-D** 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 (Scheme 8). $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.6$ 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、ベンジル系保護基の酸化的脱保護反応を題材にして、Hammett plot にて置換基効果を評価した結果、 $\log (k_{\text{X}}/k_{\text{H}})$ が置換基定数 σ と高い相関を示し、比例定数 $\rho = -2.7$ であった (Fig. 1). この大きな負の ρ 値は、基質のベンジルエーテ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、反応中心に部分正電荷が生じていることを示唆している.

以上の結果より, **1** を触媒とした PMB エーテルを含むベンジルエーテルの酸化反応は, Scheme 7 に示すヒドリドシフトを経由した反応機構で進行することが示唆された.

Table 2. Substrate Scope for Oxidative Deprotection of PMB Groups by **1**/PIFA ^a 2 eq. of H₂O was added. ^b 35% of **19** was obtained.

3-3. 基質一般性 本脱保護反応の基質適用範囲を確認した。脂肪族アルコール、ベンジルアルコール問わず、良好な収率で目的物を与えた (Table 2)。なお、ベンジルエーテル **18** の脱保護を行うと、PMB エーテルが PIFA 由来のトリフルオロアセトキシ基に置換された化合物 (**19**) が得られたが、この問題は、反応に水を添加することで解決された。そこで、同様の反応が進行すると予想される第三級 (**15**)、ベンジル (**20, 21**)、アリル (**22**)、プロパルギル (**23**) エーテルを基質とする際は、水を添加した。また、アセチル (acetyl; Ac, **26**)、メトキシメチル (methoxymethyl; MOM, **27**)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (*tert*-butyldiphenylsilyl; TBDPS, **28**) 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 (benzyloxycarbonyl; Cbz, **29**) 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。

続いて、酸化を受け易い官能基との化学選択性を調べた (Table 3)。分子内に脂肪族第一級水酸基 (**30**) を有する基質を酸化した場合、第一級水酸基は酸化されずに PMB エーテルが選択的に酸化され

た。ベンジルエーテル (**31**)、ナフチルメチルエーテル (**32**) を分子内に持つ基質であっても、同様に PMB エーテルのみが選択的に酸化された。したがって、**1** はアルコールの酸化の場合 (Scheme 4) 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、かさ高いベンジルエーテル (**33**)、アルケン (**34**)、ヨウ化アリール (**35**) を分子内に持つ PMB エーテルにおいても、PMB エーテル選択的な酸化が進行した。一方で、フェノールの PMB 保護体 (**36**) を用いると、脱保護された後に速やかに PIFA によるフェノールの酸化²¹⁾が進行し、目的物がほとんど得られなかった。

3-4. PMB エーテルからカルボニル化合物への直接的酸化 PMB エーテルからカルボニル化合物への直接的酸化反応は、アルコールの保護体から直接アルデヒドやケトンを合成できるため有用であるが、^{22,23)} 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の酸化も可能なため、PMB エーテルのカルボニル化

Table 3. Chemoselective Oxidation of PMB Ethers in the Presence of Oxidation-sensitive Functional Groups

^a Reaction was run for 3 h. ^b 2 eq. of H₂O was added.Table 4. Direct Synthesis of Ketones and Aldehydes from PMB-protected Alcohols by **1**/PIFA

化合物への直接的酸化を検討した (Table 4). なお、本反応では中間体のアルコールも酸化するため、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 **9a** では、中間体のアルコールの反応性がやや低かったため、中程度の収率に留まったが、脂肪族第二級アルコール (**14**, **37**, **38**),

ベンジルアルコール (**18**, **20**, **21**, **39–41**) 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

筆者が開発したニトロキシル型酸化触媒 **1** は、TEMPO や AZADO などの汎用触媒と異なり、ヒ

ドリド移動を経由したアルコールの酸化を引き起こした。これは、触媒活性中心近傍の電子求引基の存在により、活性種であるオキソアンモニウム塩の求電子性が向上した結果であると考えられる。その結果、アルコールのみならず、PMB エーテルの温和な条件での酸化が可能となった。本触媒による酸化の反応機構を踏まえると、エーテルに限らず、種々の基質の酸化反応へと適用拡大が期待できる。今後、触媒 **1** やその誘導体によりニトロキシル型酸化触媒の新たな反応性を引き出すとともに、触媒の実用化に向けた検討も行っていきたいと考えている。

謝辞 本研究を行うにあたり、終始ご指導を賜りました川端猛夫先生（国際医療福祉大学福岡薬学部教授、京都大学名誉教授）並びに京都薬科大学教授、古田 巧先生に衷心より感謝の意を表します。さらに、実験に際し、折に触れてご指導、ご意見を頂きました京都薬科大学准教授、小林祐輔先生、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科准教授、吉村智之先生に深く感謝いたします。また、日頃より有意義なディスカッションを通して研究を高めてくださいました京都大学化学研究所精密有機化学研究領域（川端研究室）の諸氏や、研究の遂行にご協力を頂いた杉本晃一氏、Elghareeb E. Elboray 氏を始め、京都薬科大学薬化学分野（古田研究室）のメンバーに感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) de Nooy A. E. J., Besemer A. C., van Bekkum H., *Synthesis*, 1153–1174 (1996).
- 2) Sheldon R. A., Arends I. W. C. E., *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1051–1071 (2004).
- 3) Ciriminna R., Pagliaro M., *Org. Process Res. Dev.*, **14**, 245–251 (2010).
- 4) Zhang Z., Gao Y., Liu Y., Li J., Xie H., Li H., Wang W., *Org. Lett.*, **17**, 5492–5495 (2015).
- 5) Moriyama K., Kuramochi M., Fujii K., Morita T., Togo H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 14546–14551 (2016).
- 6) Thapa P., Hazoor S., Chouhan B., Vuong T. T., Foss F. W. Jr., *J. Org. Chem.*, **85**, 9096–9105 (2020).
- 7) Hamada S., Furuta T., Wada Y., Kawabata T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 8093–8097 (2013).
- 8) Hamada S., Sugimoto K., Elboray E. E., Kawabata T., Furuta T., *Org. Lett.*, **22**, 5486–5490 (2020).
- 9) de Nooy A. E. J., Basemer A. C., van Bekkum H., *Tetrahedron*, **29**, 8023–8032 (1995).
- 10) Shibuya M., *Tetrahedron Lett.*, **61**, 151515 (2020).
- 11) Shibuya M., Tomizawa M., Suzuki I., Iwabuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8412–8413 (2006).
- 12) Shibuya M., Tomizawa M., Sasano Y., Iwabuchi Y., *J. Org. Chem.*, **74**, 4619–4622 (2009).
- 13) Hayashi M., Sasano Y., Nagasawa S., Shibuya M., Iwabuchi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1570–1573 (2011).
- 14) Hamada S., Wada Y., Sasamori T., Tokitoh N., Furuta T., Kawabata T., *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1943–1945 (2014).
- 15) Wuts P. G. M., “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis,” 5th ed., Wiley-Interscience, New York, 2014.
- 16) Tanaka T., Oikawa Y., Hamada T., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3651–3654 (1986).
- 17) Horita K., Yoshioka T., Tanaka T., Oikawa Y., Yonemitsu O., *Tetrahedron*, **42**, 3021–3028 (1986).
- 18) Hong Y., Fang T., Li M., Shen Z., Hu X., Mo W., Hu B., Sun N., Jin L., *RSC Adv.*, **6**, 51908–51913 (2016).
- 19) Green R. A., Jolley K. E., Al-Hadedi A. A. M., Pletcher D., Harrowven D. C., De Frutos O., Mateos C., Klauber D. J., Rincon J. A., Brown R. C. D., *Org. Lett.*, **19**, 2050–2053 (2017).
- 20) Ahn D. K., Kang Y. W., Woo S. K., *J. Org. Chem.*, **84**, 3612–3623 (2019).
- 21) Yoshimura A., Zhdankin V. V., *Chem. Rev.*, **116**, 3328–3435 (2016).
- 22) Moriyama K., Nakamura Y., Togo H., *Org. Lett.*, **16**, 3812–3815 (2014).
- 23) Shen Z., Chen M., Fang T., Li M., Mo W., Hu B., Sun N., Hu X., *Tetrahedron Lett.*, **56**, 2768–2772 (2015).