

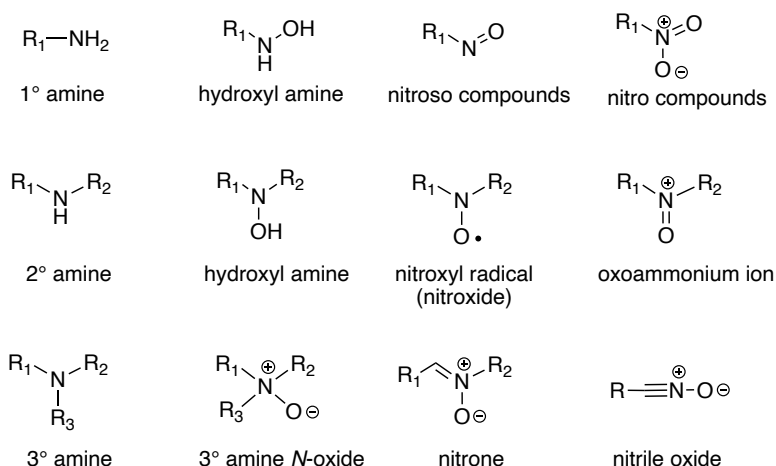
ニトロキシラジカル—遷移金属協奏触媒による 分子状酸素の活性化と精密分子変換

東北大学大学院薬学研究科

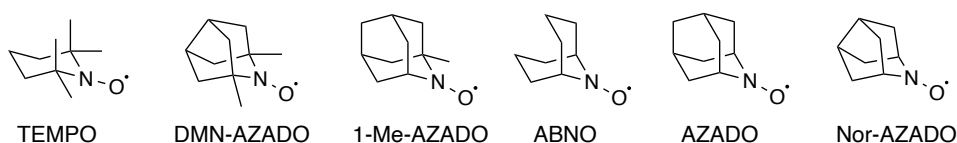
岩淵 好治

1. はじめに

アミンの酸化物には、特異かつ有用な反応性を示すものが数多く知られ、活発な応用研究を触発し続けてきた。第二級アミンの酸化物のうち、不対電子をもつ *N,N*-二置換 *N-O*• 原子団 (*N*-oxyl 基) を含む化合物は、広くニトロキシラジカル (またはニトロキシド) と総称され、室温でも長期間安定な「超安定ラジカル」として存在するものが多数見出され、関心を集めている。今日ではニトロキシラジカルの化学の体系化が進み、その常磁性を活用した機能性材料や、可逆的な電子移動過程を活用した二次電池の開発、ESR スピントラップ法やイメージングなど、物質科学から生命科学にわたる広い領域で応用研究が進められている¹。



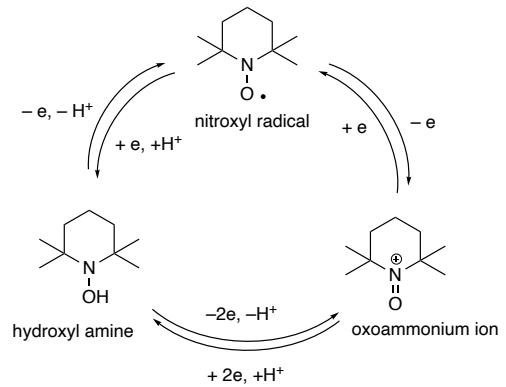
我々は天然物合成研究の途上で、有機ニトロキシラジカル TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) を触媒とするアルコール酸化反応に出会い、穏和で毒性の低いバルク酸化剤の使用を可能とする触媒的アルコール酸化プロセスの重要性を強く認識した。そして、TEMPO に比べて立体的に嵩高い AZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl) の驚くべき反応性を見出したこと²を契機として有機ニトロキシラジカルとその一電子酸化体であるオキソアンモニウムイオン種に潜在する機能性に興味を抱き、その開発研究に取り組んできた³。本シンポジウムでは、有機ニトロキシラジカルと遷移金属が協奏的に分子状酸素を活性化して生成する化学種のユニークな合成化学的有用性について紹介したい。



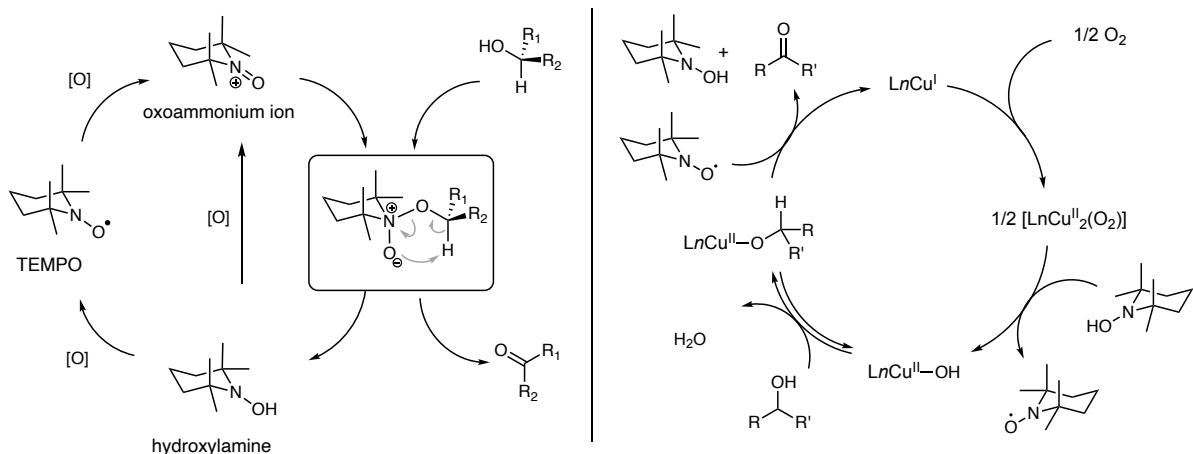
2. 有機ニトロキシルラジカルを触媒とするアルコール酸化反応の発展

有機ニトロキシルラジカルも、他のラジカル種と同様に、閉殻電子構造を求めて二方向の反応性を示す。すなわち、自身が酸化剤となり1電子還元を受ける様式の反応と、自身が1電子酸化されオキソアンモニウムイオンとなる反応である。オキソアンモニウムイオンは高い酸化力を有し、二電子酸化型の反応を行った後にヒドロキシルアミンとなる。ヒドロキシルアミンは、比較的穏和な酸化剤によってオキソアンモニウムイオンへと再酸化される⁴。

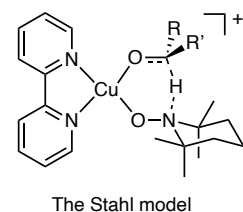
有機ニトロキシルラジカルの合成化学への応用は、1965年のV. A. Golubevらの報告、すなわちアルコール酸化能の発見を端緒としている。そして、1975年、*m*CPBAをバルク酸化剤として有機ニトロキシルラジカルを触媒とする初めてのアルコール酸化反応が報告されて以来、入手性に優れたTEMPOを触媒とした検討が盛んに行われ、今日、種々のファインケミカルや医薬プロセス合成において汎用されている⁵。



有機ニトロキシルラジカルを触媒とするアルコールの酸化プロセスには2種類の機構、すなわち、①オキソアンモニウムイオンを活性種とする機構と、②ニトロキシルラジカル-銅イオンを協奏触媒とする機構が知られている。NaOClやPhI(OAc)₂等の一般的な酸化剤を共酸化剤とする触媒反応系ではニトロキシルラジカル（およびヒドロキシルアミン）が酸化されて生じるオキソアンモニウムイオンを酸化活性種とする機構で進行すると考えられている。



もう一方は、アルコールの触媒的空気酸化反応への挑戦のなかで見出されてきたもので、アルコールが銅アルコキシドとして「活性化」され、ニトロキシルラジカル自身が銅アルコキシドを酸化する、という協奏触媒的機構である。実験および計算化学的研究から、Cu(II)アルコキシドの生成に続くニトロキシルラジカルの配位を経てOppenauer型酸化が進行するというモデルがStahlらによって提唱されている⁶。



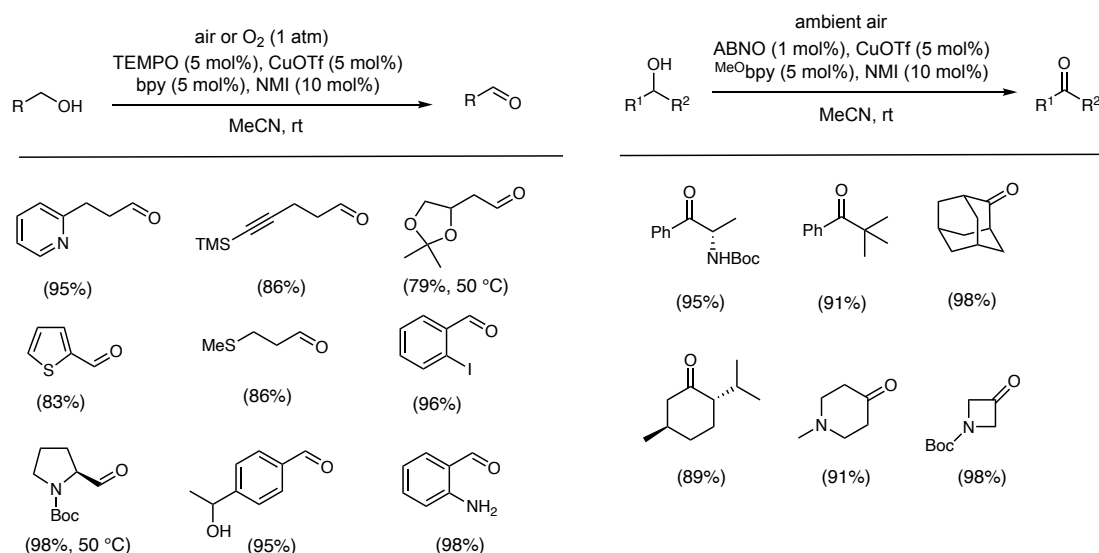
The Stahl model

3. ニトロキシラジカル-Cu 協奏触媒によるアルコール空気酸化反応

空気中の分子状酸素を酸化剤とする酸化反応は、理想的には水のみを廃棄物とするグリーンプロセスとして、石油化学工業で大規模に実施されているが、官能基共存性がネックとなりファインケミカル合成への適用は立ち後れていた。⁷しかし、この状況は、立体的に嵩低い有機ニトロキシラジカル ABNO や AZADO の登場によって大きく変わりつつある。

(3.1) TEMPO-Cu および ABNO-Cu 協奏触媒によるアルコール空気酸化

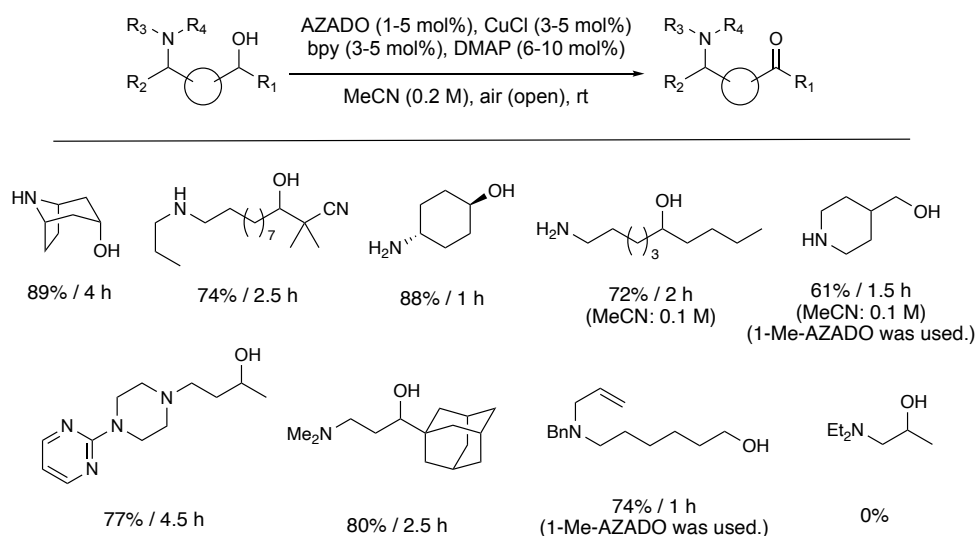
1984年、Simmelhack らは TEMPO/CuCl を用いたアルコール空気酸化反応を報告した⁸。本反応に適用可能なアルコールはベンジルアルコールやアリルアルコールといった酸化されやすい活性アルコールに限られていたが、その後、Sheldon らによる 2,2-bipyridyl リガンドの導入⁹や、Koskinen ら¹⁰による有機塩基の有用性の発見を通じて、触媒効率と基質適用性に関する改善が図られてきた。2011年、Hoover と Stahl は、常温・常圧の空気下において、これまで困難とされてきた脂肪族アルコールを含む多様な第一級アルコールのアルデヒドへの空気酸化を実現する TEMPO/CuOTf/2,2-bipyridyl/*N*-Me-imidazole から構成される触媒システムを報告した¹¹。この触媒システムは立体的に嵩高い 2 級アルコールの酸化を苦手としていたが、TEMPO の代わりに立体的にコンパクトな ABNO を用いることで問題が解決された¹²。



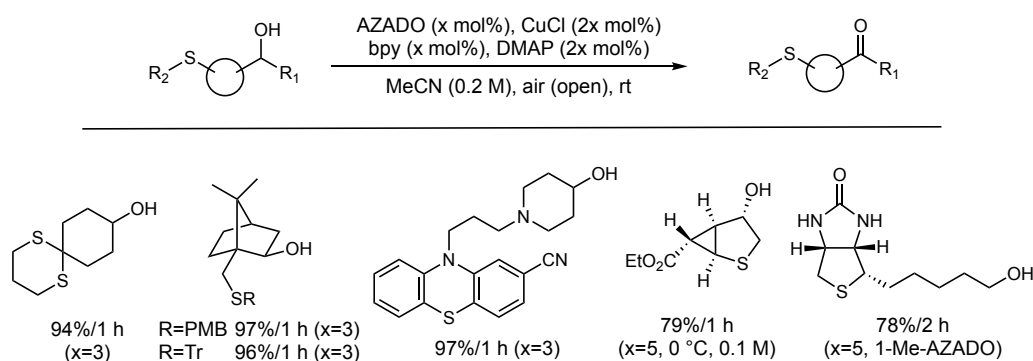
(3.2) AZADO-Cu 協奏触媒による高化学選択的アルコール空気酸化反応

アルカロイドや医薬候補を始めとする含窒素化合物の合成では、しばしばアミノアルコールのアルコール選択的酸化が必要となる局面に遭遇する。しかし、典型的な酸化剤の殆どはアルコールよりも先にアミン部を酸化するか、アミン存在下に失活してしまう。例外的に、第三級アミンを含むアルコールにおいて、Swern 酸化や TPAP 酸化 (cat. Pr₄NRuO₄/NMO) が奏功した例が知られるが、二級アミンや一級アミンへの適用例は知られていない。我々は AZADO の発見以来、この「アミノアルコール問題」の解決を期して検討を行ってきたが、オキソアンモニウムイオンの生成に基づくアルコール酸化手法では実現できなかった。しかし、Stahl らによって報告された TEMPO-銅触媒系によるアルコール空気酸化反応条件を AZADO に変更して適用したところ、これまで如何なる方法でも実現出来なかったアミノアルコールの酸化が速やかに進行し、高収率で所望の酸化成績体を得ることを見出した¹³。

反応条件を精査した結果、AZADO/CuCl/2,2-bipyridyl/DMAP という試薬の組み合わせを用いることで、常温・常圧空気という穏和な条件下に、様々なアミノアルコール基質を、高効率かつ高化学選択的に酸化可能であることが示された。TEMPO では、アミノアルコールの酸化自体が殆ど進行しないことは興味深い。



「アミノアルコール問題」の解決に力を得て、含硫黄アルコールの酸化に挑戦した。有機硫黄化合物は、医農薬や有機合成における反応試薬や合成中間体としての用途が広く見出され盛んに活用されているが、スルフィドやジチアン等、酸化を受けやすい含硫黄官能基を分子内に有するアルコールのカルボニル化合物への酸化に適用可能な、一般性の高い方法は知られていなかった。種々検討の結果、AZADO (3 mol%)/CuCl (6 mol%)/bpy (3 mol%)/DMAP (6 mol%)/MeCN (0.2 M)/air (open)/rt という条件下、速やかに反応が完結し、硫黄原子を酸化的に損なうことなく、高収率にて目的のカルボニル化合物が得られることを確認した¹⁴。

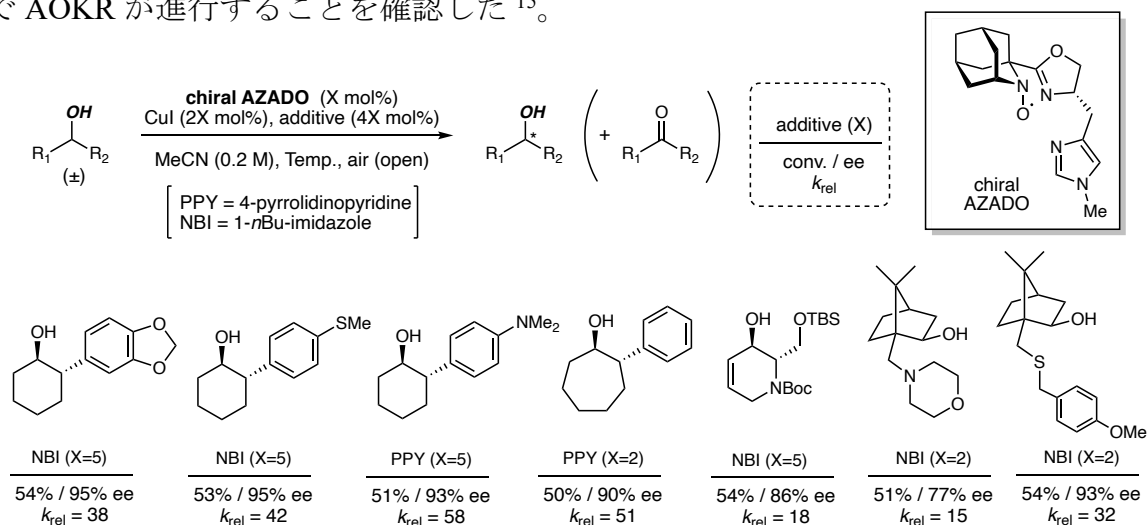


(3.3) AZADO-Cu 協奏触媒による高エナンチオ選択的アルコール空気酸化反応

光学活性第 2 級アルコールは、医農薬やファインケミカルを始めとする高付加価値化合物を合成する際のビルディングブロックとして汎用される。ラセミ第 2 級アルコールの空気酸化的速度論的光学分割反応 (AOKR) は、光学活性アルコールを与える方法論として活発な研究が行われてきたが、報告されている手法の殆どは、ベンジルアルコールやアリルアルコール等の比較的酸化が容易な基質に限られ、脂肪族ラセミ第 2 級アルコールの高エナンチオ選択的 OKR に適用可能な例は乏しく、

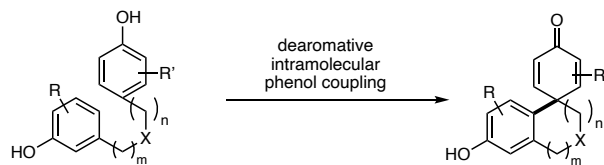
それらも官能基共存性に問題を残していた。我々は、優れた化学選択性を発現する AZADO-Cu 協奏触媒反応の不斉反応への展開を企図した。

始めに、ピピリジルリガンドをキラル *t*Bu-BOX へと変更し、(±)-*trans*-2-フェニルシクロヘキサノールの光学分割を試みたところ、酸化反応の進行は確認されたが、回収されたアルコールはラセミ体であった。そこで、AZADO にキラルオキサゾリン部を介して *N*-メチルイミダゾールを組み込んだ三座配位型キラル AZADO を設計・合成し、OKR に適用した。その結果、適切な添加剤共存下に、常温・常圧空気中の酸素を酸化剤として、*trans*-2-フェニルシクロヘキサノールのフェニル基上にメチレンジオキシ基、ジメチルアミノ基、メチルスルフィド基が置換した基質、2-ピペリジノール類、さらにイソボルネオール類に対して中程度から良好なエナンチオ選択性で AOKR が進行することを確認した¹⁵。



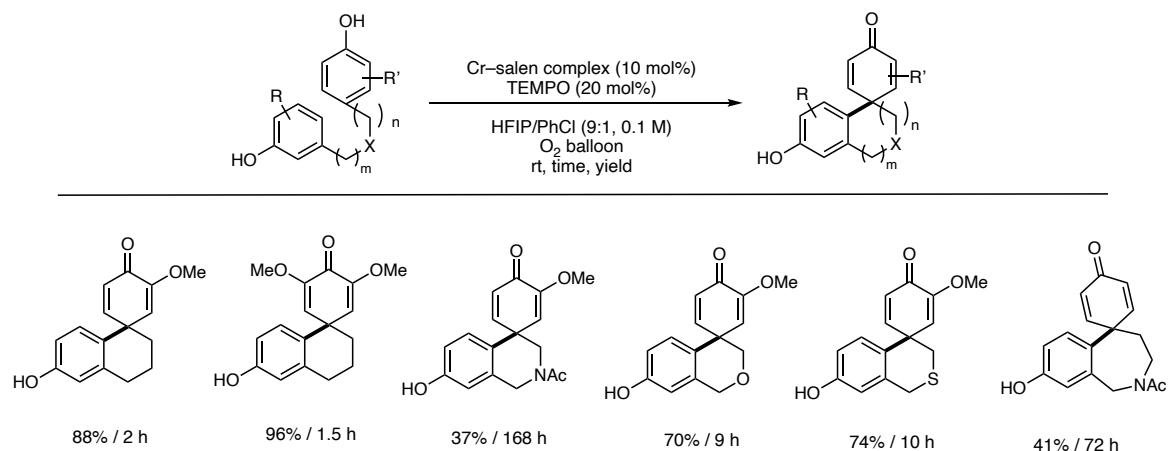
4. ニトロキシラジカル-Cr 協奏触媒による分子内脱芳香族的フェノールカップリング反応の開発

ニトロキシラジカル-Cu 協奏触媒系が発現する優れた化学選択性の合成化学的活用を期して、ビスフェノール類の脱芳香族的分子内フェノール



カップリングへの適用を検討した。分子内脱芳香族的フェノールカップリングは、薬学的に重要な生物活性を有するヒガンバナアルカロイド類の生合成における鍵工程であり、本経路をフラスコ内での実現を目指した研究が活発に行われてきた。しかしながらその多くは化学量論量以上の酸化剤を用いるものであり、触媒的な手法、とりわけ真に生合成過程を再現するようなビスフェノール類の触媒的・空気酸化的なカップリングの開発は立ち遅れている。常温・常圧の空気雰囲気下で高効率なアルコール酸化を実現するニトロキシラジカル-Cu 協奏触媒をモチーフとして様々な検討を行ったが、フェノールの分子間重合が進むのみで、望む分子内フェノールカップリング反応は殆ど進行しなかった。そこで遷移金属イオンをスクリーニングした結果、TEMPO と Cr イオンの組み合わせが所望のカップリング体を与えること

を見出した。これを手掛かりとして条件最適化を進めた結果、幅広いビスフェノール基質への適用が可能な TEMPO-Cr-salen 錯体からなる共触媒系を確立することに成功した¹⁶。TEMPO-Cr-salen 錯体がアルコール酸化能を示さないことは興味深い。



5. おわりに

優れたレドックス特性を有する有機ニトロキシラジカルが遷移金属元素とリガンドの組み合わせによって、分子状酸素を活性化して官能基選択的な分子変換を実現できることが明らかとなってきた。分子と分子の間の高選択的な電子移動を触媒する方法論の一つとして、今後の発展が期待される。

参考文献

1. G. I. Likhtenshtein, *Nitroxide*, Wiley-VHC (2008).
2. Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
3. Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197.
4. Bobbitt, J. M.; Christian, B.; Merbouh, N. *Org. React.* **2009**, *74*, 103.
5. Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Brown Ripin, D. H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943.
6. Ryland, B. L.; McCann, S. D.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166.
7. Iwabuchi, Y. *Green Oxidative Synthesis of Aldehydes and Ketones*, pp 35-78, in *Green Oxidation in Organic Synthesis*, Jiao, N.; Stahl, S. S, Ed., Wiley 2019.
8. Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492.
9. Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Reedijk, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805.
10. Kumpulainen, E. T. T.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10901.
11. Hoover, J. M. S.; Shannon S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.
12. Steves, J. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742.
13. Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236.
14. Sasano, Y.; Kogure, N.; Nagasawa, S.; Kasabata, K.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6104.
15. Sasano, Y.; Kasabata, K.; Kawashima, K.; Kogure, N.; Mori, S.; Iwabuchi, Y. *Manuscript in preparation*.
16. Nagasawa, S.; Fujiki, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* *in press*. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00438>