

令和元年5月13日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05766

研究課題名(和文)キラル銀アルコキシドを触媒とする高度分子変換法の開拓

研究課題名(英文) Development of Advanced Molecular Transformation Methods Catalyzed by Chiral Silver Alkoxides

研究代表者

柳澤 章 (YANAGISAWA, Akira)

千葉大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：60183117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：効率的かつ高純度なキラル銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いたキラル銀(I)エノラート化合物の調製法について検討した結果、Hunig塩またはトリエチルアミンを添加剤に用いると純度の高いキラル銀(I)メトキシドとキラル銀(I)エノラートが調製できる事を見出した。そこで本手法を用いて、キラル銀(I)エノラートを經由するイサチン誘導体の不斉アルドール反応を行ったところ、その生成物に高い不斉誘導が生じた。このキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法を様々な求電子剤に応用する事によって、不斉ニトロソアルドール反応、アルデヒド類の不斉アリル化反応及び不斉アレニル化/プロパルギル化反応を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題はこれまでほとんど知見の無かった銀(I)アルコキシドを効率的に発生させ、様々な有機合成反応への応用をねらったものである。本研究によってキラル銀(I)アルコキシドが純度良く調製でき、その性質が明らかにされた事、さらにはキラル銀(I)アルコキシドによって発生させたキラル銀エノラートの反応が、他の金属エノラートと異なる反応性、選択性を示せた事は学術的観点から意義のある成果であると考えられる。さらに研究期間内に開発した位置・立体選択的反応が、従来法では合成困難な有用化合物、中でも生理活性化合物の効率的合成手法として応用されれば、医農薬の分野にも貢献できる社会的意義のある成果となる。

研究成果の概要(英文)：We have examined methods for efficiently generating chiral silver(I) methoxide with high purity as well as methods for preparing chiral silver(I) enolates from the methoxide. As a result, we have found that the Hunig base or triethylamine is effective as an additive for the purpose and desired chiral silver(I) methoxide and the corresponding chiral silver(I) enolates can be prepared with high purities. When asymmetric aldol reaction of isatin derivatives via a chiral silver(I) enolate has been performed using this method, a high level of asymmetric induction has been observed for the aldol products. Asymmetric nitrosoaldol reaction, asymmetric allylation of aldehydes, and asymmetric allenylation/propargylation of aldehydes have been also attained by applying the present catalytic method of generating chiral silver(I) enolates to various electrophiles.

研究分野：有機合成化学

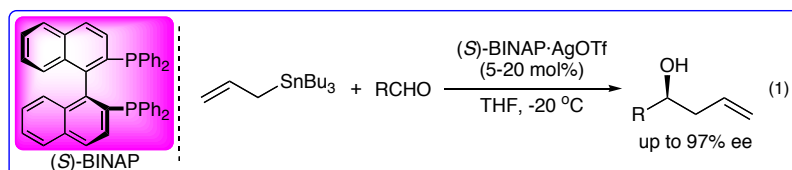
キーワード：有機化学 触媒・化学プロセス 不斉反応 エノラート キラル触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

銀は、銀食器や貨幣、装飾品、写真フィルム、工芸品などに用いられ、人間社会になくてはならない金属の1つである。しかし、化学薬品としてはその種類は決して多くなく、ハロゲン化銀(I)や酢酸銀(I)など、強い無機酸の銀(I)塩に限られている。そして有機化学におけるこれらの銀化合物の用途は、1990年頃までは銀(I)イオンとハロゲン原子との親和性を利用したグリコシル化反応や、炭素-炭素多重結合への配位力を利用した環化付加反応といった化学量論反応が主流であった。これに対して、アルキル銀(I)化合物や銀(I)アルコキシドなどの、より塩基性の強い銀(I)化合物は化学的安定性が低く、それらの発生の確認はスペクトル的手法に頼らざるを得なかった。従って、これらの不安定銀(I)化合物が有機合成化学に利用されるということは、研究開始当初、殆ど無かった。一方、銀(I)化合物、特にキラルな銀(I)化合物の触媒の利用は、1990年の伊藤、澤村らのキラルフェロセニル銀(I)触媒による不斉アルドール型反応(M. Sawamura, H. Hamashima, and Y. Ito, *J. Org. Chem.*, **55**, 5935 (1990))に遡る。その後、Griggらによるキラルホスフィン-銀(I)錯体による不斉1,3-双極子環化付加反応の報告(R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2475 (1995))を経て、本研究代表者らの開発したBINAP-銀(I)触媒によるアルデヒドの不斉アリル化の登場(式1、A. Yanagisawa, H. Nakashima, A. Ishiba, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4723 (1996))に至る。その後、これらの触媒系を参考にした

様々なキラル銀(I)触媒が開発されたが、いずれも強い無機酸の銀(I)塩を銀(I)のソースに用いたものであり、銀(I)アルコキシドなどの塩基性の銀(I)化合物を使って調製したキラル銀(I)触媒の例は、本研究代表者による報告以外にはなかった。



様々なキラル銀(I)触媒が開発されたが、いずれも強い無機酸の銀(I)塩を銀(I)のソースに用いたものであり、銀(I)アルコキシドなどの塩基性の銀(I)化合物を使って調製したキラル銀(I)触媒の例は、本研究代表者による報告以外にはなかった。

2. 研究の目的

(1) 研究期間内に明らかにしたいこと

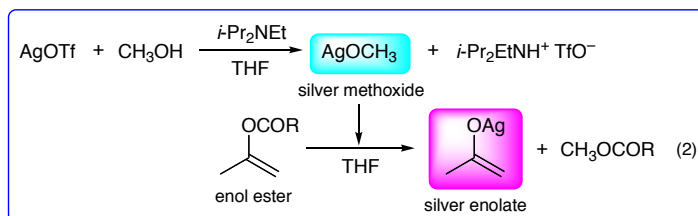
本研究は当該研究期間内に、アルキル銀(I)化合物と同じく生成の難しいとされる銀(I)アルコキシドを、銀(I)塩、アルコールおよび三級アミンから効率的に発生させ、その触媒活性を様々な分子変換反応において調査することを目的としている。特に光学活性配位子と銀(I)アルコキシドとの錯体を不斉触媒に用いて、エノールエステルあるいは直接的にケトンからキラル銀(I)エノラートを調製し、不斉ニトロソアルドール反応や不斉 α -アミノ化反応などの不斉反応に適用することを目指している。

(2) 学術的特色及び予想される結果と意義

本研究課題はこれまでほとんど知見の無かった銀(I)アルコキシドを効率的に発生させ、様々な有機合成反応への応用をねらったものである。本研究によって銀(I)アルコキシドが純度良く調製でき、その性質が明らかにされ、かつ、銀(I)アルコキシドによって発生させた銀エノラートの反応が、他の金属エノラートと異なる反応性、選択性を示せば、学術的な意義は大きいと考えられる。さらに、銀の特徴を活かした位置・立体選択的の反応により、従来法では合成困難な有用化合物、中でも生理活性化合物が効率よく合成できれば、医農薬の分野にも貢献できることになる。

(3) 本研究が斬新なアイデアやチャレンジ性を有している点

本研究の対象化合物である銀(I)アルコキシドと銀(I)エノラートは式2に示す手法を用いて発生させている。一般的な金属エノラートの発生法は、 α 位に酸性水素を持つケトンにLDAなどの金属アミドやNaOMeなどの金属アルコキシド



を作用させて行う、脱プロトン化法と、別途調製したリチウムエノラートに、よりルイス酸性の強い金属のハロゲン化物を加えて行う金属交換法の2種類が知られている。しかし、銀エノラートを前者の脱プロトン化法で発生させようとする、銀アルコキシドの塩基性が十分でない場合に問題があり、また、後者の金属交換法では、原料のエノラートから由来する金属塩が混入してくるため、純粋な金属エノラートの調製には不向きである。そこで、本研究ではこれらの問題を解決すべく、エノールエステルをエノラート発生用基質とし、エノールエステルに反応系中で発生させた銀(I)メトキシドを作用させることにより、目的とする銀(I)エノラートを発生させる事を検討した。この手法であれば、銀(I)メトキシドの塩基性に頼るのではなく、その求核性を利用することになる。さらに使用する金属も銀の1種類のみであるので、純粋な銀(I)エノラートの発生が期待できる。また、発生した銀(I)エノラートをアルドール反応などの付加反応に応用した場合、系中にメタノールを添加しておけば、生成物である β -ヒドロキシ

ケトンの銀(I)アルコキシドがプロトン化され、再び銀(I)メトキシドに変換されると考えられる(図1)。従って本手法により、不安定な銀(I)メトキシドと銀(I)エノラートを付加反応において触媒的に発生させ、使用できる事になり、この点でも好都合である。このように触媒的に銀(I)メトキシドや銀(I)エノラートを発生させ、有機合成に応用しようとする発想は他になく、本研究は極めて斬新なアイデアであると言える。さらに不安定な銀(I)メトキシドや銀(I)エノラートを強塩基に頼ることなく、できるだけ中性に近い条件で発生を試みようとしている点において、本研究課題は高いチャレンジ性を有している。

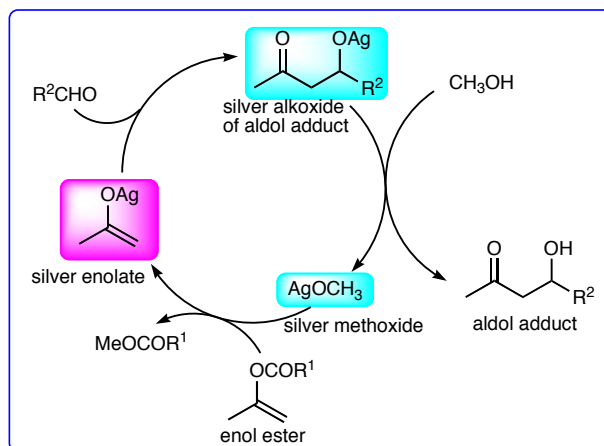


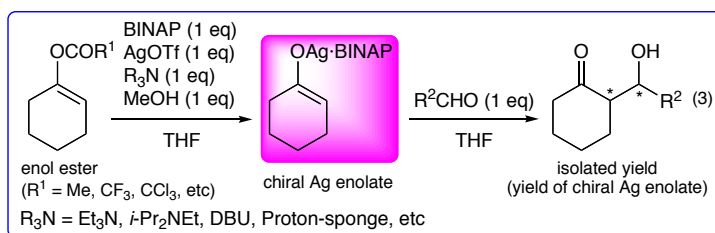
図1. 銀(I)メトキシド触媒によるアルドール反応の触媒機構

(4) 本研究が斬新な着想の提案を行うものである点、および成功した場合に卓越した成果が期待できるものである点

本研究課題は、申請者らが独自に開発した BINAP·Ag(I)触媒とスズメトキシド触媒によるメタノール存在下での不斉アルドール反応(A. Yanagisawa, T. Ichikawa, and T. Arai, *J. Organomet. Chem.*, **692**, 550 (2007))の有害なスズ触媒を排して、キラル銀(I)触媒自身にメタノールによる再生能力を与えるという斬新な着想を取り入れた新規不斉合成手法の提案を行うものである。この発想は、キラル銀(I)錯体がアルコール中で触媒活性を失わないという、他のルイス酸触媒には見られない銀(I)化合物の性質に基づいている。また、この銀の特徴を活用する事によって、キラル銀(I)エノラートを鍵とする各種不斉反応では、他の金属エノラートでは達成困難な、高いジアステレオ選択性や優れたエナンチオ選択性が得られると考えられる。さらにキラル銀(I)アルコキシド触媒は、アミノ基などの極性官能基を有する基質にも適用できる可能性がある。本研究でキラル銀(I)メトキシドやキラル銀(I)エノラートを純度良く発生でき、さらに不斉ニトロソアルドール反応などの不斉付加反応において、これらのキラル銀(I)化合物をメタノールの存在下で触媒的に機能させる事に成功した場合には、様々な光学活性有用化合物や医薬品などの直接的で効率的な合成手法が実現するのに加えて、そのキラル銀(I)エノラートの発生手法が、同じく合成困難な他のキラル金属エノラートへの展開を可能にするなど、波及効果の大きい卓越した成果が期待できる。

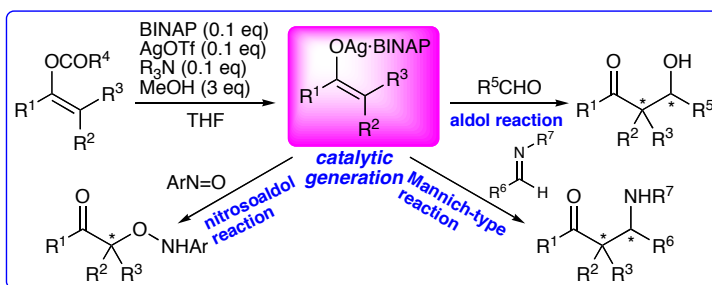
3. 研究の方法

(1) **平成28年度**: 効率的かつ高純度なキラル銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いたキラル銀(I)エノラート化合物の調製法について検討する。銀(I)メトキシドは不安定な化合物であり、銀トリフラートとナトリウムメトキシドから発生させようとしても、一旦生成した銀(I)メトキシドがナトリウムメトキシドの強い塩基性により、直ちに分解してしまうが、予備的研究において、Hünig 塩基の存在下でキラルホスフィン・銀(I)トリフラート錯体とメタノールから目的とするキラルホスフィン・銀(I)メトキシドが発生できる事を見出した。そこで、まず Hünig 塩基以外の三級アミンについて検討を行う。その結果で得た、最も純度の高いキラル銀(I)メトキシドを用いて、ケトンのエノールエステルを基質とする、キラル銀(I)エノラートの調製を試みる。このキラル銀(I)エノラートの発生率は不斉アルドール反応で評価する(式3)。



次に最適化したキラル銀(I)エノラート発生法を触媒反応に適用する(スキーム1)。まず、式3に示したシクロヘキサノンのエノールエステルを使ったアルドール反応の触媒化を検討する。このエノールエステルに対して、適量のメタノールの存在下に触媒量の銀トリフラートとBINAP、三級アミンを作用させると、反応系中で触媒量のキラル銀(I)エノラートが発生すると考えられる(図1参照)。このキラル銀(I)エノラートにアルデヒドが反応し、生成したアルドール付加体のキラル銀(I)アルコキシドが、系中に添加してあるメタノールでプロトン化されると、最終生成物を与えると同時にキラル銀(I)メトキシドが再生すると予想される。この不斉アルドール反応の触媒システムがうまく機能した場合には、さらに他のケトンのエノールエステルとアルデヒドとの組み合わせについても検討する。続いて、このキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法を他の不斉付加反応(マンニッヒ型反応、ニトロソアルドール反応等)にも応用し、求電子剤の適用範囲の拡大を図る(スキーム1)。また、これらの反応でも基質の検討を行い、実用性の向上をねらう。

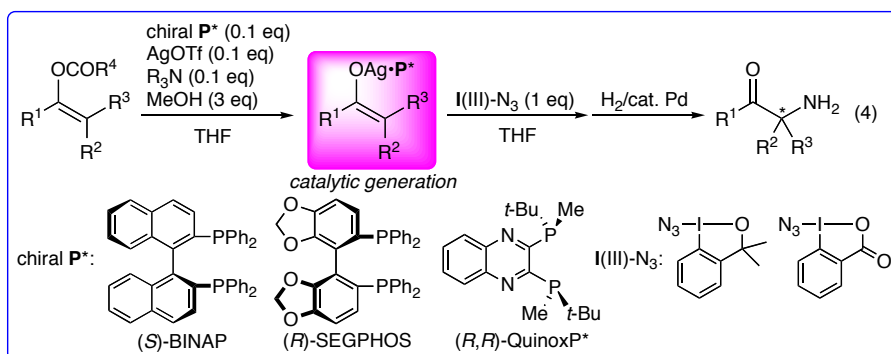
さらに、前述のキラル銀(I)触媒システムを使って、ケトンからのキラル銀(I)エノラートの直接的発生が可能かどうかについて検討する。研究目的の欄でも述べたように、ケトンと銀(I)メトキシドから対応する銀(I)エノラートを効率的に発生させるためには、ケトンの α -水素が十分に酸性である事に加えて、銀(I)メトキシドの塩基性が求められる。しかしながら、エノールエステルを経由しない直接的な銀(I)エノラート発生法は、基質の合成の手間を省ける魅力的な手法であるので、早い時点から検討を行いたい。まず、エノール化の比較的容易な β -ジケトンを基質に選び、キラル銀(I)メトキシドを用いてキラル銀(I)エノラートの調製を試みる。キラル銀(I)エノラートの発生率は不斉アルドール反応で見積もる。



スキーム1. 触媒的不斉アルドール反応、マンニヒ型反応、ニトロソアルドール反応

(2)平成29年度以降：前年度に開発した高純度のキラル銀(I)エノラートに対し、求電子剤として薬理活性の期待できるものを選び、その反応を検討する。まずエノールエステルを基質とする α -アミノ化反応を試す。予備的研究で、アゾジエステルを窒素源に用いた反応系において一定の成果(A. Yanagisawa, R. Miyake, and K. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 1935 (2014))が得られたものの、生成物である α -ヒドロジノケトンのN-N結合が容易に切断できないという問題点があった。

そこで、窒素源としてアジド基を持つ超原子価ヨウ素反応剤を用い、光学活性 α -アミノケトンが簡単に得られるような不斉 α -アミノ化反応を検討する(式4)。



最初は銀塩に銀トリフラートを選び、不斉リン配位子としてBINAP、SEGPHOS、QuinoxP*を試す。さらにこれらのリン配位子の類縁体についても調査範囲を拡大する。最も効果的な光学活性ホスフィン配位子について、銀トリフラート以外の銀(I)化合物との組合せの検討も行う。そして、反応性、エナンチオ選択性の両面で最も優れたキラルホスフィン・銀(I)触媒を用いて、エノールエステルの基質一般性を調べ、キラル銀(I)エノラート経由の新規触媒的不斉 α -アミノ化反応の実用性の向上を図る。また、この触媒システムを薬理活性の期待できる他の官能基を持つ求電子剤へと適用する。具体的には、 α -ヒドロキシル化反応、 α -トリフルオロメチル化反応等を計画している。さらに、前年度の計画で述べた、ケトンからの銀(I)エノラートの直接的発生法が実現できた場合には、最も優れたキラルホスフィン/銀(I)化合物の組み合わせを用いて、キラル銀(I)メトキシドを触媒的に発生させ、ダイレクト不斉アルドール反応を初めとするケトンの直接的不斉反応にもチャレンジする。

一方で、開発した新規触媒的不斉反応を用いて、実際に薬理活性を有する光学活性有用化合物の合成も行う。最初のターゲット化合物として、抗炎症剤であるイブプロフェンとナプロキセン(図2)をキラル銀(I)エノラート経由の触媒的不斉プロトン化反応で合成する事を計画している。

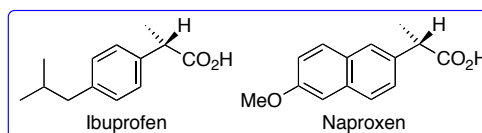
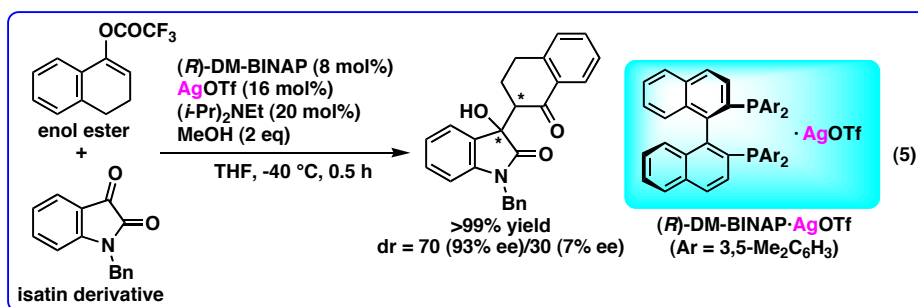


図2. イブプロフェンとナプロキセン

4. 研究成果

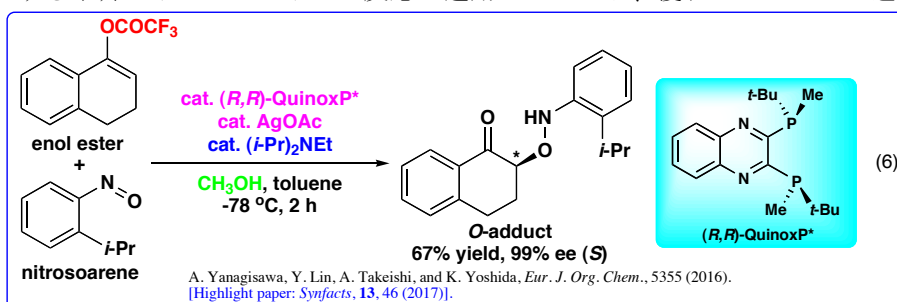
(1)平成28年度：初年度は、効率的かつ高純度なキラル銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いたキラル銀(I)エノラート化合物の調製法について検討した。単純な環状ケトンのエノールエステルを基質に用い、不斉アルドール反応を評価系としてキラルホスフィン-銀(I)トリフラート錯体とメタノールに対して様々な第三級アミンの添加効果の検討を行ったところ、Hünig塩基またはトリエチルアミンが効果的であり、純度の高いキラル銀(I)メトキシドおよびキラル銀(I)エノラートが調製できる事を見出した。次にこのようにして最適化した銀(I)エノラート発生法を用いて、触媒的不斉アルドール反応の開発を試みた。メタノールの存在下に触媒量のキラルホスフィン-銀(I)トリフラート錯体とHünig塩基を作用させ、求電子剤としてアルデヒドを加えたところ、目的とするアルドール生成物が収率良く得られた。この結果から、反応系

中にメタノールを添加することにより、キラル銀(I)メトキシドとキラル銀(I)エノラートが効率的に再生することがわかった。初年度は本研究をさらに先に進め、開発した触媒的不斉アルドール反応の求電子剤として、ケトン類の一つであるイサチン誘導体を選び、反応の検討を行ったところ、その生成物に高い不斉誘導が生じた。そこで、様々なケトンのエノールエステルとイサチン誘導体との組み合わせを用いて、本反応における基質の一般性を検討した結果、収率およびエナンチオ選択性に関して良い結果を得た(式5)。

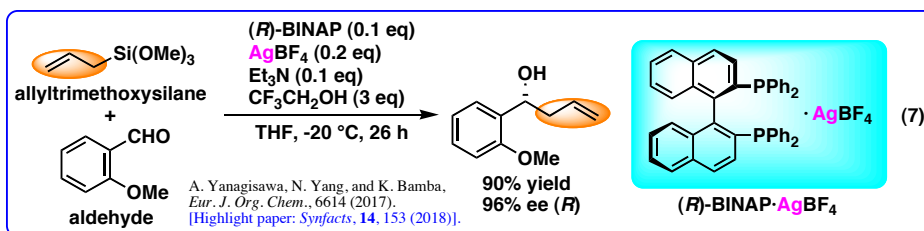


また、このキラル銀(I)メトキシドとキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法をニトロソアレンを求電子剤とする不斉ニトロソアルドール反応に適用したところ、優れたエナンチオ選択性が発現することがわかった。

この不斉ニトロソアルドール反応については論文発表を行った(式6)。さらに上記不斉アルドール反応については、その予備的成果を学会で発表した。



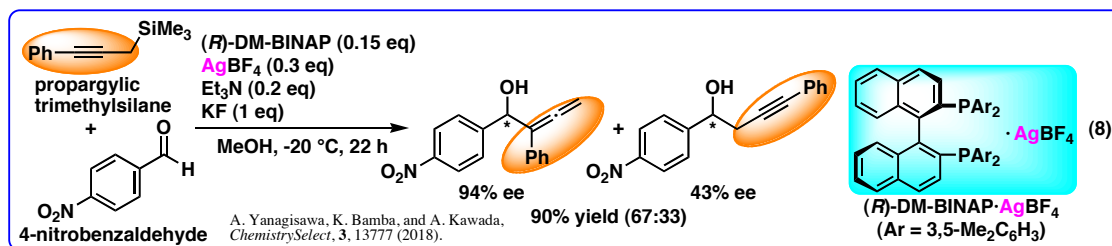
(2)平成29年度：初年度に開発した純度の高いキラル銀(I)メトキシドの調製法を使って、アルデヒド類およびケトン類の触媒的不斉アリル化反応について研究を行った。単純なアルデヒドであるベンズアルデヒドを基質に用い、アリルトリメトキシシランをアリル化剤として反応条件の最適化を試みたところ、光学活性ホスフィン配位子にはBINAP、銀塩にはテトラフルオロホウ酸銀、アミンにはトリエチルアミン、アルコールには2,2,2-トリフルオロエタノールを用いるのが最も効果的であり、生成物の単離収率およびエナンチオ選択性の全てにおいて良い結果が得られることがわかった。さらに本アリル化反応において、求電子剤としてアルデヒド類より反応性の低いケトン類を試したところ、比較的高活性なイサチン類の場合に反応が進行し、目的とするアリル化生成物が得られることがわかった。この不斉アリル化反応については、論文発表を行った(式7)。



一方で、前年度に研究をスタートさせた不斉アルドール反応については、求電子剤にケトン類を用いる反応について検討を行い、再現性良く高い収率で目的物を与える反応条件を見出した。また、不斉ニトロソアルドール反応については新たにN-付加体を選択的に与える触媒系を見出した。さらに、上記不斉アリル化反応の反応システムを応用したアルデヒド類の不斉アレニル化/プロパルギル化反応の研究にも着手し、良好な結果を得た。不斉アルドール反応および不斉ニトロソアルドール反応については、その予備的成果を学会で発表した。

(3)平成30年度：前年度までに開発した純度の高いキラル銀(I)メトキシドの調製法を使って、アルデヒド類の触媒的不斉アレニル化/プロパルギル化反応について研究を行った。単純なアルデヒドである4-ニトロベンズアルデヒドを基質に用い、プロパルギル型トリメチルシランをアレニル化/プロパルギル化剤として反応条件の最適化を試みたところ、光学活性ホスフィン配位子にDM-BINAP、銀塩にテトラフルオロホウ酸銀、アミンにトリエチルアミン、アルコールにメタノール、添加剤としてフッ化カリウムを用いるのが最も効果的であり、生成物の単離収率およびエナンチオ選択性の全てにおいて良い結果が得られることがわかった。さらに本反応において、求電子剤として芳香族アルデヒドを用いるとアレニル化体が主生成物として得られ、脂肪族アルデヒドを用いるとプロパルギル化体が主生成物として得られることがわかった。こ

の不斉アレニル化／プロパルギル化反応については論文発表を行った（式8）。



一方で、前々年度に研究をスタートさせた求電子剤にケトン類を用いる不斉アルドール反応については、前年度に確立した最適反応条件を用いて基質の一般性を検討し、様々な目的生成物が高い収率かつ良好なジアステレオ選択性とエナンチオ選択性で得られる事を見出した。また不斉 *N*-ニトロソアルドール反応については、前年度に続き反応条件の検討を行い、エナンチオ選択性の向上を達成した。さらに、この不斉アルドール反応や不斉 *N*-ニトロソアルドール反応の反応システムを応用したイサチンイミン類の不斉マンニッヒ型反応の研究にも着手し、良好な結果を得た。不斉アルドール反応や不斉 *N*-ニトロソアルドール反応、不斉マンニッヒ型反応については、その予備的成果を学会で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計3件）

- ① Asymmetric Addition of Propargylic Silanes to Aldehydes Catalyzed by Chiral Phosphine-Silver Alkoxide Complex, A. Yanagisawa, K. Bamba, and A. Kawada, *ChemistrySelect*, 査読有, **3**, 13777-13781 (2018)
DOI: 10.1002/slct.201802999
- ② Asymmetric Allylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by a Chiral Phosphine-Silver Complex, A. Yanagisawa, N. Yang, and K. Bamba, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 6614-6618 (2017)
DOI: 10.1002/ejoc.201701177
- ③ Enantioselective Nitroso Aldol Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphine-Silver Complex, A. Yanagisawa, Y. Lin, A. Takeishi, and K. Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 5355-5359 (2016)
DOI: 10.1002/ejoc.201601143

〔学会発表〕（計9件）

- ① 五味恭之介、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるイサチンイミン類の不斉マンニッヒ型反応、日本化学会第99春季年会、2019年
- ② 笠原史帆、竹石明広、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒による不斉 *N*-ニトロソアルドール反応、第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2018年
- ③ 河田愛子、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるイサチン類の不斉アルドール反応、第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2018年
- ④ 笠原史帆、竹石明広、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒による不斉 *N*-ニトロソアルドール反応、日本化学会第98春季年会、2018年
- ⑤ 河田愛子、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるイサチン類の不斉アルドール反応、第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017年
- ⑥ 河田愛子、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるイサチン類の不斉アルドール反応、日本化学会第97春季年会、2017年
- ⑦ 番場健太郎、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるプロパルギル型シランのアルデヒド類への不斉付加反応、第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016年
- ⑧ 柳澤 章、キラル銀触媒を用いる不斉反応の最近の進歩、近畿化学協会有機金属部会平成28年度第2回（東京）例会、2016年
- ⑨ 柳澤 章、楊 楠、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるカルボニル化合物の不斉アリル化反応、第71回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016年

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。