

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410107

研究課題名(和文)キラル銀エノラートの効率的発生法の開拓

研究課題名(英文)Development of a Method for Efficient Preparation of Chiral Silver Enolates

研究代表者

柳澤 章 (YANAGISAWA, Akira)

千葉大学・理学(系)研究科(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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：効率的な銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いた銀(I)エノレート化合物の調製法について検討した結果、Hunig塩基を添加剤に用いると純度の高い銀(I)メトキシドと銀(I)エノレートが調製できる事を見出した。そこで、光学活性ホスフィン配位子を銀(I)メトキシドの不斉配位子として用いて、キラル銀(I)エノラートを經由する触媒的マンニッヒ型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、さらに不斉 α -アミノ化反応と不斉アルドール反応を達成した。この触媒システムを利用した各種不斉反応の検討を現在行っている。

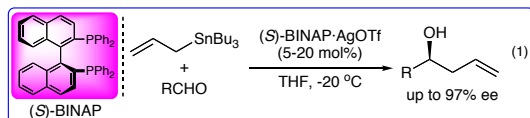
研究成果の概要(英文)：We have examined methods for efficiently generating silver(I) methoxide as well as methods for preparing silver(I) enolates from the methoxide. As a result, we have found that the Hunig base is effective as an additive for the purpose and desired silver(I) methoxide and the corresponding silver(I) enolates can be prepared with high purities. When an optically active phosphine compound has been used as an asymmetric ligand for silver(I) methoxide and a Mannich-type reaction via a chiral silver(I) enolate catalyzed by the chiral silver(I) methoxide has been performed, a high level of asymmetric induction has been observed for the Mannich product. Asymmetric α -amination and asymmetric aldol reaction have been also attained by applying the present catalytic method of generating chiral silver(I) enolates to various electrophiles. Further studies of diverse asymmetric reactions utilizing this catalytic system are underway.

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 エノレート キラル触媒

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)化合物の触媒的利用は、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、研究開始時点において皆無であった。

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)化合物や銀(I)アルコキシドと同じく生成の難しいとされる銀(I)エノラートを、エノールエステルあるいは直接的にケトンから、銀(I)アルコキシドを使って触媒的に発生させることを目的としている。さらに光学活性配位子と銀(I)アルコキシドとの錯体を触媒に用いて、キラル銀(I)エノラートを調製し、不斉アルドール反応や不斉マンニヒ型反応などの不斉反応に適用することにもチャレンジする。

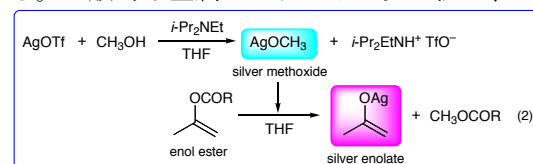
(2) 学術的特色及び予想される結果と意義

本研究課題はこれまで殆ど知見の無かつ

た銀エノラートを効率的に発生させ、様々な有機合成反応へ応用する事をねらったものである。本研究によって純粋な銀エノラートが調製でき、その性質が明らかにされ、かつ、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、医薬業の分野にも貢献できることになる。

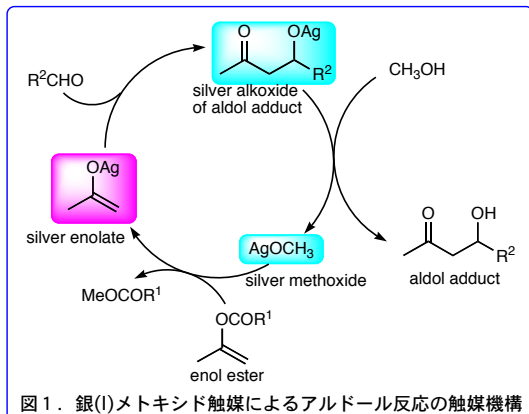
(3) 本研究が斬新なアイデアやチャレンジ性を有している点

本研究の対象化合物である銀(I)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考案した。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、本提案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。



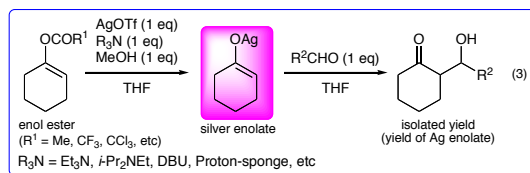
(4)本研究が斬新な着想の提案を行うものである点、および成功した場合に卓越した成果が期待できるものである点

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。特に、キラル銀(I)エノラートを鍵とする各種不斉反応では、銀の適度なルイス酸性とキラルホスフィン配位子との高い親和性によって、他の金属エノラートには見られない、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ものと考えられる。本研究で銀(I)メトキシドや銀(I)エノラートが純度良く発生でき、さらに不斉アルドール反応や不斉マンニッヒ型反応において、これらの銀(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、その銀(I)エノラートの発生手法が、同じく合成困難な他の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。

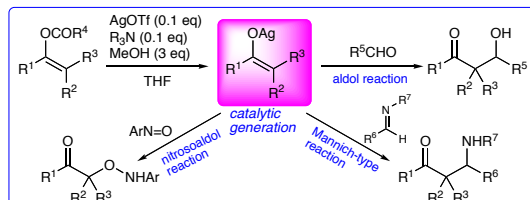
3. 研究の方法

(1)平成25年度：効率的な銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いた銀(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 塩基などの三級アミンの存在下で銀トリフラートとメタノールから目的とする銀(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、銀(I)エノラートの調製を試みる。この銀(I)エノラートの発生率はアルドール反応で評価する(式3)。



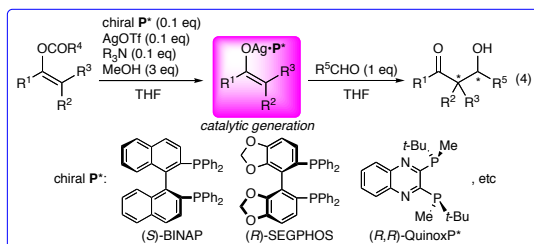
次に最適化した銀(I)エノラート発生法を触媒反応に適用する(スキーム1)。まず、式3に示したシクロヘキサノンのエノールエステルを使ったアルドール反応の触媒化を検討する。このエノールエステルに対して、適量のメタノールの存在下に触媒量の銀トリフラートと三級アミンを作用させると、反応系中で触媒量の銀(I)エノラートが発生すると考えられる(図1)。この銀(I)エノラートにアルデヒドが反応し、生成したアルドール付加体の銀(I)アルコキシドが、系中に添加してあるメタノールでプロトン化されると、最終生成物を与えると同時に銀(I)メトキシドが再生すると予想される。このアルドール反応の触媒システムがうまく機能した場合には、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、この銀(I)エノラートの触媒的発生法を他の付加反応(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、前述の銀(I)触媒システムを使って、ケトンからの銀(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、続く触媒的不斉反応の開発にも関わ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 -ジケトンを選択し、銀(I)メトキシドを用いて銀(I)エノラートの調製を試みる。

(2)平成26年度以降：薬理活性を有する光学活性有用化合物の触媒的不斉合成を念頭に置きつつ、前年度に開発した銀(I)エノラ

ートを機軸とする各種付加反応を不斉反応へと展開させる。まずエノールエステルを基質とするアルドール反応を評価系に選び、銀トリフラートと錯体を形成させる光学活性ホスフィン配位子の検討を行う。最初に各種触媒的不斉反応で定評のある、BINAP、SEGPPOS、QuinoxP*について、本系における不斉配位子としての能力を調査する。続いて、この中で最も効果的なホスフィン配位子の類縁体についても、調査範囲を拡大する。これらの検討を通じて見つかった有望な光学活性ホスフィン配位子は、銀トリフラート以外の銀(I)化合物との錯体調製および、その触媒活性の検討も並行して行う(式4)。そ



して、反応性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性の全ての面で最も優れたキラルホスフィン・銀(I)触媒を用いて、エノールエステルとアルデヒド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アルドール反応の実用性の向上を目指す。

また、この触媒システムを応用することによって、金属エノラートを求核剤とする他の不斉反応の検討も行う。触媒的不斉反応として、マンニッヒ型反応、ニトロソアルドール反応、 α -ヒドロキシル化反応、 α -アミノ化反応、不斉プロトン化反応等を予定している。さらに、初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、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。

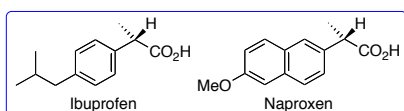
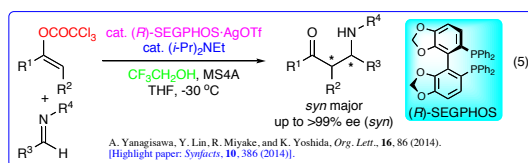


図2. イブプロフェンとナプロキセン

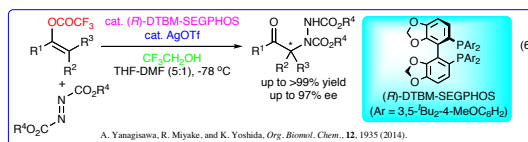
4. 研究成果

(1)平成25年度: 初年度は、効率的な銀(I)メトキシドの発生法と、それを用いた銀(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、マンニッヒ型反応を評価系とし

て銀トリフラートとメタノールに対して様々な三級アミンの添加効果の検討を行ったところ、Hünig 塩基が最も効果的であり、純度の高い銀(I)メトキシドおよび銀(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、触媒的マンニッヒ型反応の開発を試みた。メタノールの存在下に触媒量の銀トリフラートとHünig 塩基を作用させ、求電子剤としてイミンを添加したところ、目的とするマンニッヒ型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、銀(I)メトキシドと銀(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、開発した触媒的マンニッヒ型反応を不斉反応へと展開させた。すなわち、光学活性ホスフィン化合物を銀(I)メトキシドの配位子として用いて触媒的マンニッヒ型反応を行ったところ、その生成物に極めて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ミン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ところ、ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性に関していずれも良い結果を得た(式5)。



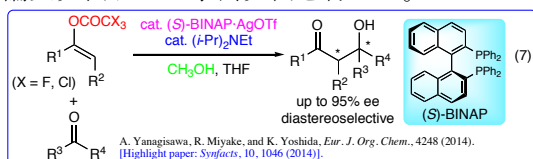
また、このキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法を、アジカルボン酸ジエステルを求電子剤とする不斉 α -アミノ化反応に適用したところ、優れたエナンチオ選択性が発現することがわかった(式6)。



この不斉マンニッヒ型反応と不斉 α -アミノ化反応については論文発表を行った。さらに初年度はこの触媒システムを利用した不斉ニトロソアルドール反応およびアルデヒド類の不斉アリル化反応についても研究を着手し、その予備的成果を学会で発表した。

(2)平成26年度: 初年度に開発したキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法を使って、アルデヒドおよびケトンを求電子剤とする不斉アルドール反応について研究を行った。単純な環状ケトンのエノールトリクロロアセテートを基質に用い、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としてBINAPが、またアミンとしてHünig 塩基が最も効果的であり、生成物の単離収率、ジアステレオ選択性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。さらに本アルドール反応において、基質をエノールトリクロロアセテートから、

エノールトリフルオロアセテートに替えたところ、反応がより低温で収率良く進行し、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性もそれぞれ向上することが判明した（式7）。この不斉アルドール反応については、論文発表および学会発表を行った。



一方で、前年度に研究をスタートさせた不斉ニトロソアルドール反応およびアルデヒド類の不斉アリル化反応に関しては、平成26年度においてさらに研究を進め、不斉ニトロソアルドール反応では光学活性ホスフィン配位子と塩基を使い分けることによって、*O*-ニトロソアルドール付加体と*N*-ニトロソアルドール付加体をそれぞれ作り分けできることがわかった。また、不斉アリル化反応については求電子剤の検討を行い、アルデヒドに加えてケトンも良好な反応性を示す結果が得られた。不斉ニトロソアルドール反応と不斉アリル化反応については学会発表を行っている。

さらに、ケトンからの銀(I)エノラートの直接的発生法について、エノール化が容易と想定されるβ-ジケトンを経由して予備的な検討を行ったものの、良好な結果は得られなかった。

(3)平成27年度：初年度に開発したキラル銀(I)エノラートの触媒的発生法を使って、メタノールを求電子剤とする不斉プロトン化反応について研究を行った。α位に置換基を持つ環状ケトンのエノールトリフルオロアセテートを基質に用い、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としてBINAPが、またアミンとしてHünig塩基が最も効果的であり、生成物である光学活性ケトンの単離収率およびエナンチオ選択性の両面において、良い結果が得られることがわかった。さらに本プロトン化反応において、γ位にメチル基を有するプロキラルなγ, δ-不飽和δ-ラク톤を経由すると、分子内にエステル基のある光学活性ケトンが良好なエナンチオ選択性で得られることが判明した。この不斉プロトン化反応については学会発表を行った。

一方で、初年度に研究をスタートさせた不斉ニトロソアルドール反応とアルデヒド類の不斉アリル化反応に関しては、平成27年度においても研究を継続し、不斉ニトロソアルドール反応では、目的生成物である光学活性α-アミノオキシケトン体をより純度良く得る手法を確立した。また、不斉アリル化反応については求電子剤としてイミン類も反応性を示す事がわかった。さらに、不斉アリル化反応の手法を応用することにより、アルデヒド類の不斉アレニル化反応が起こる事

も見出し、学会発表を行った。

また、ケトンからの銀(I)エノラートの直接的発生法については、平成27年度においてもエノール化の起こりやすい基質を用いて検討を行ったものの、良い結果は得られなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

- ① Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphine-Silver Complex, A. Yanagisawa, R. Miyake, and K. Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 4248-4253 (2014)
DOI: 10.1002/ejoc.201402351
- ② Asymmetric α-Amination Reaction of Alkenyl Trifluoroacetates Catalyzed by a Chiral Phosphine-Silver Complex, A. Yanagisawa, R. Miyake, and K. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, 12, 1935-1941 (2014)
DOI: 10.1039/C3OB42111B
- ③ Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reaction via a Chiral Silver Enolate, A. Yanagisawa, Y. Lin, R. Miyake, and K. Yoshida, *Org. Lett.*, 査読有, 16, 86-89 (2014)
DOI: 10.1021/ol403075u

[学会発表] (計12件)

- ① 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、日本化学会第96春季年会、2016年3月24日～27日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）
- ② 大村友洋、柳澤 章、キラルな銀エノラートを鍵とするアルケニルエステル類の触媒的不斉プロトン化反応、第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015年11月21日～22日、長岡工業高等専門学校（新潟県長岡市）
- ③ 竹石明広、林 欽、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド錯体を触媒とする不斉ニトロソアルドール反応、第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015年11月21日～22日、長岡工業高等専門学校（新潟県長岡市）
- ④ 柳澤 章、キラル金属アルコキシド触媒の開発、第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（招待講演）、2015年11月7日～8日、三重大学工学部（三重県津市）

- ⑤ 竹石明広、林 欲欽、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ニトロソアルドール反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日～29日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）
- ⑥ 楊 楠、柳澤 章、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及びイミン類の不斉アリル化反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日～29日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）
- ⑦ 後藤淑彰、柳澤 章、キラルプレンステッド酸-銀混合触媒を用いたアルデヒド類の不斉アリル化反応、第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014年11月29日～30日、新潟大学五十嵐キャンパス（新潟県新潟市）
- ⑧ 柳澤 章、三宅亮次、吉田和弘、キラル銀触媒によるアルケニルエステル類の不斉アルドール反応、第61回有機金属化学討論会、2014年9月23日～25日、九州大学病院キャンパス（福岡県福岡市）
- ⑨ 楊 楠、柳澤 章、キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒によるアルデヒドの不斉アリル化反応、日本化学会第94春季年会、2014年3月27日～30日、名古屋大学東山キャンパス（愛知県名古屋市）
- ⑩ 三宅亮次、吉田和弘、柳澤 章、キラル銀触媒を用いる不斉 α -アミノ化反応、第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013年11月30日、東京工業大学大岡山キャンパス（東京都）
- ⑪ 三宅亮次、吉田和弘、柳澤 章、銀-キラルホスフィン錯体を用いた新規不斉反応の開発、第16回ヨウ素学会シンポジウム、2013年9月18日、千葉大学けやき会館（千葉県千葉市）
- ⑫ 林 欲欽、吉田和弘、柳澤 章、キラルホスフィン-銀錯体による不斉ニトロソアルドール反応、第60回有機金属化学討論会、2013年9月12日～14日、学習院大学（東京都）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：新規化合物及びこれを有効成分とする抗ウイルス剤

発明者：白澤 浩、荒井孝義、田村 裕、齋藤謙悟、菅波晃子、大野吉史、柳澤 章、松本祥治、根本哲宏、渡辺旺嗣

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願2014-264513号

出願年月日：平成26年12月26日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳澤 章 (YANAGISAWA, Akira)

千葉大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60183117