

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05450

研究課題名(和文) 新規ルイス塩基型キラル銀触媒の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Lewis Base-type Chiral Silver Catalysts

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) 3,300,000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、ジイソプロピルエチルアミンを第三級アミン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N-ニトロソアルドール反応、不斉マンニッヒ型反応及びアルケニルエステル類の不斉 α -アジド化反応等を達成した。

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殆ど知見の無かったキラル銀(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、他のキラル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 N,N-diisopropylethylamine is effective as a tertiary amine 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 N-nitrosoaldol reaction, asymmetric Mannich-type reaction, and asymmetric α -azidation of alkenyl esters have been also attained by applying the present catalytic method of generating chiral silver(I) enolates to various electrophiles.

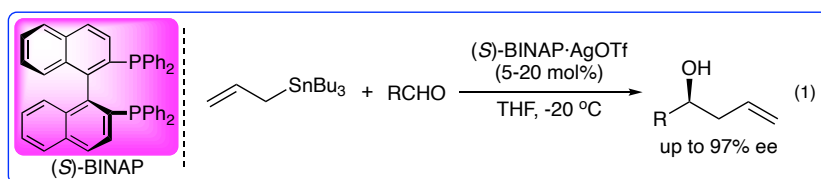
研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 触媒・化学プロセス 不斉反応 アルコキシド キラル触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-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、ほとんど無かった。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))にさかのぼる。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、いずれもルイス酸性の強い無機酸の銀(I)塩を用いるものであり、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) 本研究の目的および学術的独自性と創造性

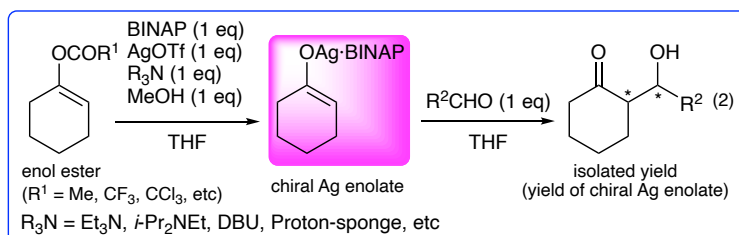
本研究課題はこれまでほとんど知見の無かった銀(I)アルコキシドを効率的に発生させ、様々な有機合成反応への応用をねらったものである。本研究によって銀(I)アルコキシドが純度良く調製でき、その性質が明らかにされ、かつ、銀(I)アルコキシドによって発生させた銀エノラートの反応が、他の金属エノラートと異なる反応性、選択性を示せば、本研究の学術的独自性は高く、またその意義も大きいと考えられる。さらに、銀の特徴を活かした位置・立体選択的の反応により、従来法では合成困難な有用化合物、中でも生理活性化合物が効率よく合成できればその合成手法の創造性は高く、医農薬の分野にも貢献できることになる。

(2) 本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

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し、他の金属アルコキシドと比較することによって、どの程度のルイス塩基性があるのかを明らかにする。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により、不斉触媒としての性能が他のキラル金属触媒と比べてどの程度高いのかを明らかにする。

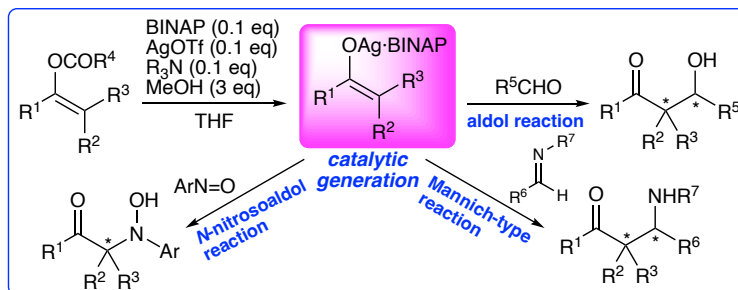
3. 研究の方法

(1) 平成31年度/令和元年度：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)メトキシドが速やかに還元され、不活性な黒色物質へと変化してしまうが、予備的研究において、ジイソプロピルエチルアミン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)メトキシドをある程度の純度で発生できる事を見出した。そこで本研究では、まずジイソプロピルエチルアミン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確認する(式2)。

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2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。このキラル銀(I)エノラートと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働いた場合には、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(マンニヒ型反応、*N*-ニトロソアルドール反応等)へと展開し、求電子剤の適用範囲の拡大を図る(スキーム1)。

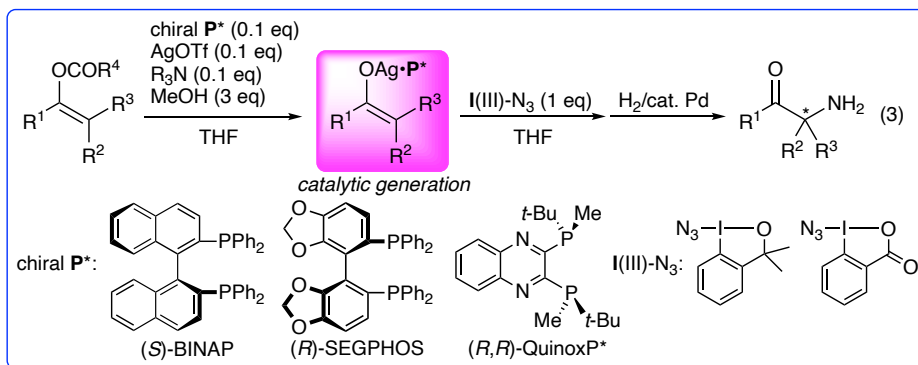


スキーム1. 触媒的不斉アルドール反応、マンニヒ型反応、*N*-ニトロソアルドール反応

また、これらの反応でも基質と求電子剤の検討を行い、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。ケトンと銀(I)メトキシドから対応する銀(I)エノラートを直接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)メトキシドに適度な塩基性が求められる。困難が予想されるものの、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)エノラートの純度は不斉アルドール反応の生成物の収率で決定する。

(2)令和2年度以降: 前年度に見出した、より純度の高いキラル銀(I)エノラート発生法を用い、求電子剤として薬理活性の期待できるものをいくつか選び、それらの反応を検討する。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が得られたものの、生成物である α -ヒドラジノケトンの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3)。



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、SEGPPOS、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。最も良い結果を与えた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始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

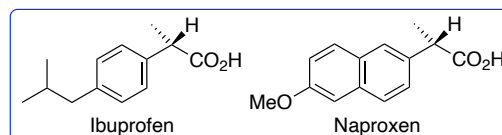


図1. イブプロフェンとナプロキセン

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1) 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。

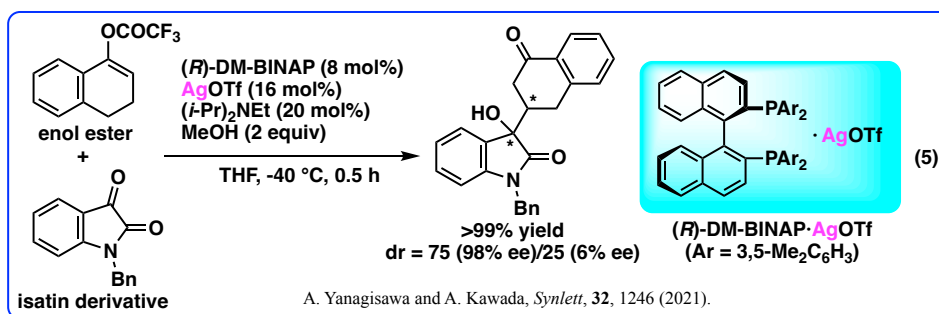
4. 研究成果

(1) **平成31年度/令和元年度**：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、ジイソプロピル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キラル銀(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ジイソプロピルエチルアミンを作用させ、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、この不斉アルドール反応の反応システムを応用したニトロソアレーン類の不斉 *N*-ニトロソアルドール反応やイサチンイミン類の不斉マンニヒ型反応の研究にも着手し、良好な結果を得ている。

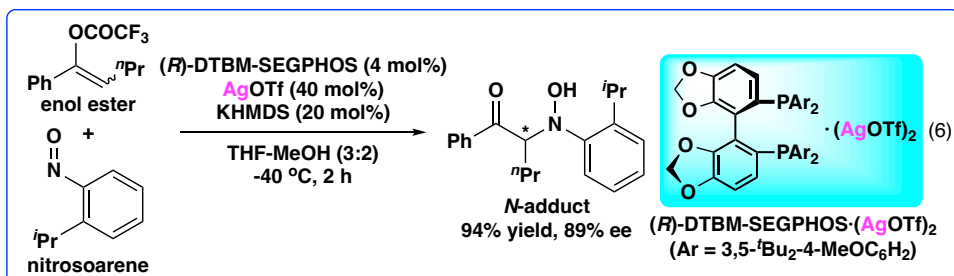


イミン類の不斉マンニヒ型反応の研究にも着手し、良好な結果を得ている。

不斉アルドール反応については論文の準備中であり、不斉 *N*-ニトロソアルドール反応及び不斉マンニヒ型反応については、その予備的成果を学会で発表した。

(2) **令和2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、ニトロソアレーン類の触媒的不斉 *N*-ニトロソアルドール反応について研究を行った。単純なアニリン類から誘導したニトロソアレーンを基質に用い、鎖状のアルケニルトリフルオロアセテートをエノラート前駆体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DTBM-SEGPHOS、銀塩には銀トリフラート、塩基にはカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS)、アルコールにはメ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、*N*-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 (式6)。

一方で、前年度に研究をスタートさせたイサチンイミン類の不斉マンニヒ型反応については、エノラート前



駆体に鎖状のアルケニルトリフルオロアセテートを用いる反応について当該年度において研究を進め、再現性良く高い収率とジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で目的物を与える反応条件を見出した。

また、上記不斉 *N*-ニトロソアルドール反応や不斉マンニヒ型反応の反応システムを応用して、アジド基を持つ超原子価ヨウ素反応剤によるアルケニルトリフルオロアセテート類の不斉 α -アジド化反応の研究にも着手し、良好な結果を得ている。

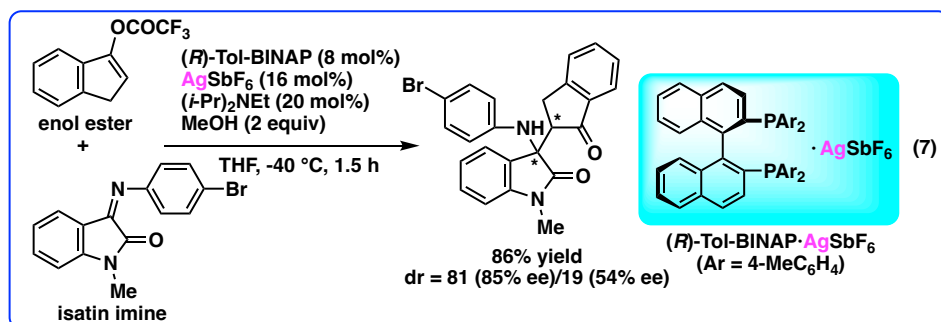
さらに前年度から検討を継続してきたイサチン誘導体の不斉アルドール反応に関しては、環状アルケニルトリフルオロアセテートのみならず鎖状アルケニルトリフルオロアセテートを用

いても高いエナンチオ選択性が発現することがわかった。不斉アルドール反応については論文発表を行った。

また本年度は、ケトンからのキラル銀(I)エノラートの直接的発生法についても、エノール化が容易と考えられるβ-ジケトンを経験的に用いて予備的な検討を開始したものの、良好な結果を得られなかった。

(3)令和3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、イサチンイミン類の触媒的不斉マンニッヒ型反応について詳細な検討を行った。単純なアニリン類と*N*-メチルイサチンから誘導したイサチンイミンを基質に用い、環状のアルケニルトリフルオロアセテートをエノラート前駆体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 Tol-BINAP、銀塩にはヘキサフルオロアンチモン酸銀、アミンにはジイソプロピルエチルアミン、アルコールにはメ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、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 (式7)。

一方で、同じく前々年度に研究をスタートさせたニトロソアレン類の触媒的不斉*N*-ニトロソアルドール反応



については、エノラート前駆体にγ, δ-不飽和-δ-ラク톤を用いる反応について当該年度において研究を進め、興味ある知見を得ている。

また、前年度より検討を継続しているアジド基を持つ超原子価ヨウ素反応剤によるアルケニルトリフルオロアセテート類の不斉α-アジド化反応については、再現性良く高い収率と良好なエナンチオ選択性で目的物を与える反応条件を見出した。

さらに、上記不斉マンニッヒ型反応や不斉*N*-ニトロソアルドール反応の反応システムを応用して、トリフルオロメチル基を持つ超原子価ヨウ素反応剤による1-インダノンから誘導したβ-ケトエステル類の触媒的不斉α-トリフルオロメチル化反応の研究にも着手し、良好な結果を得ている。不斉マンニッヒ型反応と不斉α-トリフルオロメチル化反応については、その予備的成果を学会で発表している。

また、ケトンからのキラル銀(I)エノラートの直接的発生法については、令和3年度においてもエノール化が起こりやすい基質を用いて検討を行ったが、良い結果を見出す事はできなかった。

当初の計画で検討を予定していたエノールエステル類の不斉α-ヒドロキシル化反応およびイブプロフェンとナプロキセンの触媒的不斉プロトン化反応による選択的合成の試みについては、当該研究期間内に着手する事ができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 A. Yanagisawa and A. Kawada	4. 巻 32
2. 論文標題 Chiral Silver Alkoxide Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Alkenyl Esters with Isatins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1246 - 1252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1479-4694	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笠原史帆、竹石明広、柳澤 章
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五味恭之介、柳澤 章
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上佑芽、渡邊孝道、柳澤 章
2. 発表標題 キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒を用いたアルケニルエステル類の不斉 α -アジド化反応
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上佑芽、渡邊孝道、柳澤 章
2. 発表標題 キラルホスフィン・銀アルコキシド触媒を用いたアルケニルエステル類の不斉 -アジド化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 哲成、渡邊孝道、緑川晃二、柳澤 章
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬とキラル銀触媒を用いた α -ケトエステル類の不斉 α -トリフルオロメチル化反応
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇賀梨々子、五味恭之介、柳澤 章
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------