

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21191

研究課題名(和文)新しい触媒的不斉増幅機構の解明研究

研究課題名(英文)Mechanistic Study on New-Type of Catalytic Enantiomeric Amplification

研究代表者

北村 雅人(Masato, Kitamura)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：50169885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々が開発した新規光学活性ビスアミジン配位子の銅2価錯体は、Friedel-Crafts反応において従来にない高い触媒性能を示す。反応機構解明の過程で、相分離を伴う反応条件で強力な不斉増幅現象が発現することを見出した。これまでの関連研究では、ヘテロキラル2量体とホモキラル2量体の安定性の相違によって説明されるNoyori機構、あるいはヘテロキラル1：2錯体とホモキラル1：2錯体の安定性の相違によって説明されるKagan機構によって理解されてきた。本研究では、本反応での不斉増幅現象発現の根源を追跡した結果、触媒濃度が濃いときNoyori機構が働き、薄いと全く新しい機構が働くことを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉増幅現象は、偏りがわずかなエナンチオマー混合物を用いて、より光学純度の高いキラル化合物を合成することができる。そのため、不斉合成において魅力的な手法となりうる。しかし、その発現条件は特異であるため、いかにしてこの現象が発現するかを明確にすることは反応設計に重要な知見を与える。さらに、自然界のホモキラリティーの起源を知る上でも重要である。本研究結果は、1)条件によってその発現メカニズムが異なること、2)一つは従来の解釈とは異なるメカニズムが関与していること、を実験的に証明したものであり、学術的、社会的いずれの観点からも意義がある。

研究成果の概要(英文)：A Copper(II) complex of chiral bisamidine ligand which we have developed exhibits unprecedented high catalytic performance toward Friedel-Crafts reaction. In the course of mechanistic investigation, we have found that this reaction arises strong chiral amplification with phase separation. In general, the origin of this phenomena is explained by Noyori mechanism which is difference of stability between homochiral dimer and heterochiral dimer, or Kagan mechanism which is difference of stability between homochiral complex and heterochiral complex. In this study, to the current reaction, we have revealed that the Noyori mechanism is involved when the catalyst concentration is high, whereas a new mechanism involved when the catalyst concentration is low.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉増幅現象 銅錯体 Friedel-Crafts反応 相分離

1. 研究開始当初の背景

触媒反応における非線形現象 (NLE) は不斉源である触媒の光学純度と得られた生成物の光学純度が比例関係にない現象である。NLE の調査は、触媒の活性種と不活性種との間の平衡における重要な情報をもたらす、その情報に基づいた機構解明研究は、触媒効率の向上につながることを期待される。また合成的に困難かつ高価な光学的に純粋な配位子を使わなくても光学純度の高い生成物を与えられることや不斉自己触媒反応の開発を実現できることも、非線形現象を利用したプロセス化学研究において重要な役割を果たすことが期待される。

図 1 に、NLE を発現する最も典型的な発現機構を示す。ML 系錯体を反応活性種とする均一系の触媒的不斉反応において、これまで観測されてきた非線形現象の全てが図 1 の 2 つの形式で説明されている。Noyori 機構では、活性種である  $ML_S$  と  $ML_R$  の間の非自己認識により、不活性なヘテロキラル二量体  $ML_S ML_R$  (平衡定数  $K_{hetero}$ ) が得られ、 $ML_S$  と  $ML_R$  の自己認識により不活性なホモキラル二量体  $ML_S ML_S$  と  $ML_R ML_R$  (平衡定数  $K_{homo}$ ) がそれぞれ生成する。(+) -NLE は  $K_{hetero} > K_{homo}$  の場合に発生し、その程度は  $1 > K_{hetero} > K_{homo}$ ,  $K_{hetero} > K_{homo} > 1$ ,  $K_{hetero} > 1 > K_{homo}$  の順に増加する。 $K_{hetero} > 1 > K_{homo}$  となる場合、NLE の効率は最大となる。この場合、少数の  $ML_R$  は、同量の  $ML_S$  と強く相互作用して安定なヘテロキラル二量体  $ML_S ML_R$  を形成することで  $ML_S/ML_R$  比を増加させる。後者も同様に  $K_{hetero} > 1 > K_{homo}$  で NLE の効率が最大化されるが、ML 錯体の不均化によって生成された配位子のない M が反応性を有する場合、大きな (+) -NLE は期待できない (図 1b)。この問題を回避するために、配位子を過剰に使用することが多い。

ホモキラルまたはヘテロキラル複合体が自己認識または非自己認識により集合して溶液相から相分離すると、触媒の前平衡系はより複雑になる。図 1 に示すグレースケールの領域は、最も単純な相分離システムを示す。ここでは凝集が自己認識方式でのみ発生すると仮定するが、実際には多くの種類の非自己認識共晶化合物が相分離される可能性がある。均一系とは異なり、相分離に伴う (+) -NLE は、ホモキラルの固体とヘテロキラルの固体の会合定数 ( $K_{homo}$ ,  $K_{hetero}$ ) と溶解度定数 ( $K'_{homo}$ ,  $K'_{hetero}$ ) だけでなく、温度や溶媒などの条件にも大きく影響される。さらに、その度合いは、触媒の濃度と初期の光学純度にも依存する。ラセミ化合物が相分離する NLE 系では、構造的な情報を解明することが非常に重要である。これまでの相分離に伴う NLE を示す触媒的不斉反応のほとんどは、構造的な証拠がなく、Noyori 型または Kagan 機構型の拡張としてのみ理解されていることが多い。

2. 研究の目的

我々は近年、光学活性ピズアミジン型 2 座配位子 Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr ( $L_S$  あるいは  $L_R$ ) の銅 (II) 錯体を用いると、トリフルオロピルビン酸エステルとインドールとの不斉 Friedel-Crafts (FC) 反応を触媒することを見出した (表 1)。反応の機構解明の過程で、非線形現象の発現が観測され、反応条件に応じて 2 つの異なる発現機構が関わっていることがわかった。 $CuL_S:CuL_R$  を  $x:(1-x)$  比 ( $Cu:L_S:L_R = 1:x:(1-x)$ ) に混合すると、触媒高濃度条件においてのみ、Noyori 型の不斉増幅が観測される。低濃度条件では、配位子が過剰になるように、 $Cu:L_S:L_R = 1:1:x$  に混合して、加熱すると、相分離が起きて強力な不斉増幅を引き起こされる。この相分離型不斉増幅系は、従来のいずれの平衡系でも説明することができない。本研究では、この新しい不斉増幅現象発現機構の解明を目的とした。

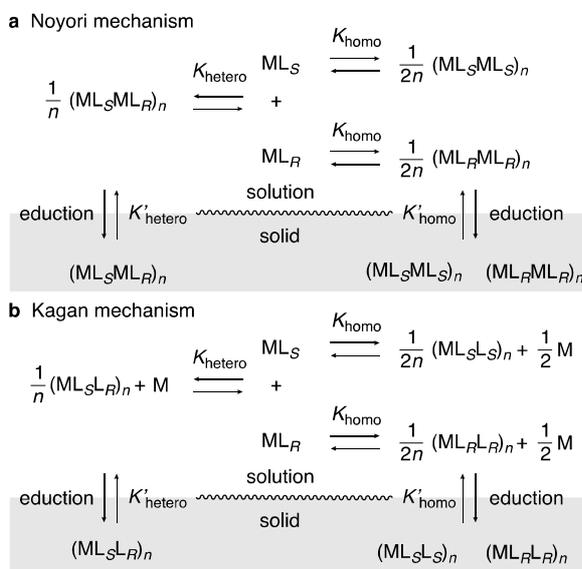
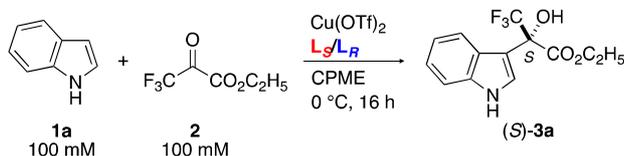
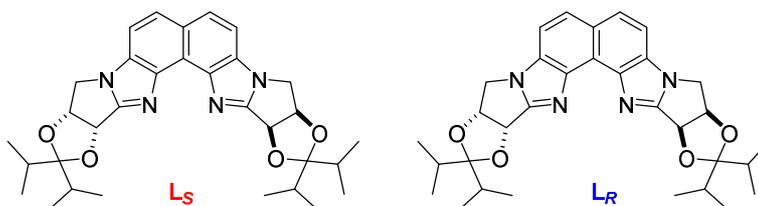


図 1.  $ML_S$  および  $ML_R$  ( $[ML_S] > [ML_R]$ ) を触媒に用いる不斉反応における一般的な二つの (+) -NLE 発現メカニズム。ここでは、ホモキラルおよびヘテロキラル二量体は不活性種である。 $L_S$  および  $L_R$  はキラル配位子を示す。

表 1. FC 反応の代表的な反応条件において観測された NLE .



[Cu <sup>II</sup> ]	Cu <sup>II</sup> :L <sub>S</sub> :L <sub>R</sub>	aging	appearance	S:R of <b>3a</b>
0.10 mM	1:1:0	25 °C, 1 h	clear solution	98:2
0.10 mM	1:0.75:0.25	25 °C, 1 h	clear solution	74:26
0.50 mM	1:0.75:0.25	25 °C, 12 h	white solid	95:5
0.10 mM	1:1:0.33	25 °C, 1 h	slight purple solid	80:20
0.10 mM	1:1:0.33	100 °C, 12 h	purple solid	94:6



### 3 . 研究の方法

触媒の平衡系の全貌を明確にするために、以下に示した項目 A~C の実験を実施した。項目 A: Cu:L<sub>S</sub>:L<sub>R</sub> = 1:1:x の配位子過剰系で発生する不斉増幅現象を最適化する。平衡系を促進する条件、相分離を促進する条件を温度・時間・Cu/L 比をパラメータに系統性をもって最適化する。CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> と CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub> の CPME 溶液を別々に調製し、混合すると、速やかに紫固体が析出し、相分離することが本現象発現の根幹にあると考えられる。固体をフィルターで除去し、溶液中の Cu<sup>II</sup> イオン量の変化を ICP-AES にて追跡する。項目 B: 相分離する紫固体の構造を確定する。CuL<sub>S</sub> と L<sub>S</sub> を 1:1 に混合すると無色溶液から濃い紫色溶液に変化して触媒活性は消失する (CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> の生成)。同様に形成した CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub> 溶液を 1:1 に混合すると、数秒で紫固体が発生する。混合法を工夫して紫固体を結晶として得たい。L<sub>S</sub> の 4 つの *i*Pr 基を CH(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> に置き換えた重水素標識配位子 L<sub>S</sub><sup>D</sup> を合成し、液相と固相の質量分析によって構造情報を充実化する。ヘテロキラル 1:2 錯体 CuL<sub>S</sub><sup>D</sup>L<sub>R</sub> ではなく CuL<sub>S</sub><sup>D</sup>L<sub>S</sub><sup>D</sup>/CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub> に対応する質量が観測されれば、Kagan 機構を完全に否定し、新機構が支持される。また、L<sub>S</sub><sup>D</sup> を導入した各種 1:2 錯体が通常の質量分析によっても識別できることを確認する。項目 C: 溶液中での CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> および CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub> の生成、固体としての析出量を FC 反応性の変化 (React-IR)、溶液中の Cu<sup>II</sup> 濃度の追跡 (ICP-AES) によって定量化する。以上得られた全ての結果を総合的に深く考察して新機構の全貌を明確にする。

### 4 . 研究成果

相分離を伴う 2 種類の反応条件で強力な不斉増幅現象が発現することを見出した。1 つ目は、銅:配位子 = 1:1 (Cu:L<sub>S</sub>:L<sub>R</sub> = 1:x:1-x) 系では、[Cu] = 0.1 mM の条件下では全く非線形現象が観測されないが、[Cu] = 0.5 mM の条件下では白色固体の相分離を伴い、強力な不斉増幅が発現するというものである。X 線回折実験により、これは Noyori 機構によって説明することができた。すなわち、活性種となる 1:1 錯体 CuL<sub>S</sub>(CuL<sub>R</sub>) は溶媒 CPME に対し高い溶解性を示すが、ヘテロキラル二量体 CuL<sub>S</sub>CuL<sub>R</sub> の溶解性は低く、白色固体として相分離した。これが初期の CuL<sub>S</sub>/CuL<sub>R</sub> 比を高め、不斉増幅現象を発現する根源となったのである。2 つ目は、配位子過剰系 (Cu:L<sub>S</sub>:L<sub>R</sub> = 1:1:x) にすると、0.1 mM でも紫色固体の相分離を伴って、強力な不斉増幅現象が発現するというものである。一般的にホモキラル 1:2 錯体 CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> (CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub>) よりもヘテロキラル 1:2 錯体 CuL<sub>S</sub>L<sub>R</sub> の方が熱的に安定だと考えられる。その CuL<sub>S</sub>L<sub>R</sub> が紫色固体として触媒系から除去されることが、CuL<sub>S</sub>/CuL<sub>R</sub> 比を高め、正の非線形現象を発現する。この Kagan 型機構が非線形現象発現の根源となっているのが最も嬉しいが、注意が必要である。本研究では、ICP 分析・測度論実験による反応性・選択性・様相の相関を系統的に調査し、MALDI-TOF MS 分析および X 線回折実験による固体の構造解析を行った結果、従来の Kagan 型機構ではなく、新しい機構が関与することがわかった。予想に反し、ヘテロキラル 1:2 錯体 CuL<sub>S</sub>L<sub>R</sub> よりもホモキラル 1:2 錯体 CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> (CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub>) の方が安定である。これはホモキラル 1:2 錯体における n-π\* 相互作用による安定化によるものであり、CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> (CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub>) は容易に生成し、溶解性は高く、紫色溶液となるが、CuL<sub>S</sub>L<sub>R</sub> は生成しにくい。CuL<sub>S</sub>L<sub>S</sub> は CuL<sub>R</sub>L<sub>R</sub> と相互作用しやすく、ホモキラル 1:2 錯体のヘテロキラル二量

体  $\text{CuL}_S\text{L}_S\text{CuL}_R\text{L}_R$  を形成し、それが自己会合することによって  $(\text{CuL}_S\text{L}_S\text{CuL}_R\text{L}_R)_n$  の紫色固体が相分離したものと理解することができた。金属錯体を用いる不斉触媒反応において、しばしば観測される非線形現象は Noyori 型機構と Kagan 型機構によって解釈される傾向にあるが、注意を要する。見た目、Kagan 型機構であっても全く異なることもある。特に相分離を伴う非線形現象の機構には注意が必要である。本研究は、その理由を具体的に示した初めての例であり、関連研究への波及効果は大きい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tanaka Shinji, Kitamura Masato, Iwase Shoutaro, Kanda Sena, Kato Marie, Kiriya Yutaro	4. 巻 53
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Dehydrative Allylic Cyclization of Five-Membered Chalcogen Heteroaromatics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3121 ~ 3125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1523-6826	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 -
1. 著者名 Tanaka Shinji, Yoshinaka Sho, Kawamura Kiyoshi, Morita Mikio, Kitamura Masato	4. 巻 85
2. 論文標題 Systematic asymmetric analog synthesis of fluspidine, a 1 receptor ligand, to improve ligand affinity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153250 ~ 153250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153250	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 -
1. 著者名 Tanaka, S.; Kitamura, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Dehydrative Allylation Using Soft Ruthenium and Hard Bronsted Acid Combined Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Record	6. 最初と最後の頁 1385-1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202000157	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 -
1. 著者名 Le Thien Phuc, Tanaka Shinji, Yoshimura Masahiro, Kitamura Masato	4. 巻 93
2. 論文標題 Mechanism Change of (+)-Nonlinear Effect in a Phase Separation System in a CuII-Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Reaction Using a C2-Chiral Dioxolane-Containing-Bisamidine Ligand, Naph-diPIM-dioxo-iPr	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chaithanya Kiran I. N., Fujita Kazuki, Tanaka Shinji, Kitamura Masato	4. 巻 12
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of Multi substituted Prolines via a Catalytic 1,3 Dipolar Cycloaddition Using a Monocationic Zn(II) OAc Complex of a Chiral Bisamidine Ligand, Naph diPIM dioxo R	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 5613 ~ 5617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202001202	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 -

1. 著者名 Kiran Indukuru Naga Chaithanya, Fujita Kazuki, Kobayashi Kazuki, Tanaka Shinji, Kitamura Masato	4. 巻 94
2. 論文標題 A Monocationic Zn(II) Acetate Complex of a Chiral Bisamidine Dioxolane Ligand, Naph-diPIM-dioxo-R, for the Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Tridentate $\alpha$ -Substituted $\beta$ -Imino Esters and Acrylates to Multi-Substituted Prolines: Importance of an n- $\pi$ Interaction for High Enantioselectivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 295 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200266	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 -

1. 著者名 Suzuki Yusuke, Iwase Shoutaro, Ratanasak Manussada, Hasegawa Jun-ya, Tanaka Shinji, Kitamura Masato	4. 巻 94
2. 論文標題 Mechanism of the Asymmetric Dehydrative Allylative Cyclization of Alcohols to Cyclic Ethers Catalyzed by a CpRu Complex of the Chiral Picolinic Acid-Type Ligand, Cl-Naph-PyCOOH: Is a $\pi$ -Allyl Intermediate Present?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 440 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200228	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 -

1. 著者名 Le Thien Phuc, Tanaka Shinji, Yoshimura Masahiro, Sato Kazuhiko, Kitamura Masato	4. 巻 13
2. 論文標題 Stereodivergent dehydrative allylation of $\alpha$ -keto esters using a Ru/Pd synergistic catalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33432-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ratanasak Manussada, Tanaka Shinji, Kitamura Masato, Hasegawa Jun-ya	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Dehydrative Cyclization of Allyl Alcohol to Cyclic Ether Using Chiral Brønsted Acid/CpRu(II) Hybrid Catalysts: A DFT Study of the Origin of Enantioselectivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13062 ~ 13072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01576	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 鏡像異性体の選択的製造方法、および、その方法により製造される鏡像異性体	発明者 田中慎二、佐藤一彦、北村雅人、Le Phuc Thien	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-069079	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------