

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26810026

研究課題名(和文) アキラル化合物の結晶および表面キラリティーにより不斉誘導される不斉自己触媒反応

研究課題名(英文) Asymmetric Autocatalysis Induced by Crystal or Surface Chirality of Achiral Compounds

研究代表者

松本 有正 (Matsumoto, Arimasa)

東京理科大学・理学部第一部応用化学科・講師

研究者番号：20633407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はこれまでキラルな分子を触媒として用いるなど、分子キラリティーを用いて反応の選択性を制御する物が中心であった不斉反応に対し、結晶構造のキラリティーや表面構造のキラリティーといった分子配列が作り出すキラリティーを利用することで、分子不斉のない環境から不斉合成を達成することを目的としている。不斉自己触反応の高い不斉増幅力を利用することで、エチレンジアミン硫酸塩やフェノール誘導体、レトゲル石といったアキラルな化合物が形成するキラル結晶を用いた不斉誘導に成功している。また結晶構造はアキラルであるが表面キラリティーをもった石膏を用いて2次元キラリティーを用いた分子の不斉誘導に初めて成功した。

研究成果の概要(英文)：Some achiral compounds have a chirality in the crystal structure or crystal surface. The main purpose of this study is achieving the asymmetric induction in molecular chirality by using crystal chirality or surface chirality without any chiral compounds. In the course of this study, asymmetric induction with chiral crystal of achiral ethylenediamine sulfate, phenol derivatives, and nickel sulfate hexahydrate were achieved by using asymmetric amplification effect of asymmetric autocatalytic reaction. Furthermore, asymmetric autocatalysis induced by surface chirality also achieved by using the 2-dimensional surface chirality of achiral gypsum crystal. This is the first example of asymmetric induction of reaction selectivity by using the surface chirality of crystal.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 結晶構造 キラリティー 不斉合成 結晶表面 不斉増幅

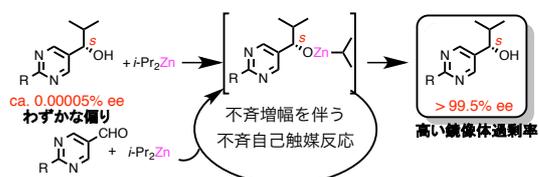
## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 結晶キラリティーの不斉反応への利用

不斉合成は有機化学の基幹をなす重要な技術である。これまでキラルな分子を触媒として用いる不斉合成など、分子キラリティーを用いて反応の不斉選択性を制御する反応は広く研究されてきたのに対し、結晶構造のキラリティーや表面構造のキラリティーといった分子配列が作り出すキラリティーの不斉合成への利用はほとんど考慮されてこなかった。結晶構造や表面構造の中にはその構成要素自体にキラリティーがなくともその周期構造にキラリティーを持つ物が存在する。このアキラル化合物のキラル結晶化は分子不斉の起源として興味深い現象であるがいまだに不斉反応への展開は困難であった。

### (2) 不斉自己触媒反応

不斉自己触媒反応は生成物自身が不斉触媒となり、鏡像体過剰率の増幅を伴って自己の複製を行う反応である。不斉自己触媒反応は著しい鏡像体過剰率の増幅を伴って反応が進行するため、これまで不斉の起源となるとは考えられてこなかった同位体置換不斉化合物など僅かな不斉環境を認識、増幅することが可能である。この不斉自己触媒反応を用いることで水晶と言った結晶キラリティーにより分子不斉の誘起を行う事が可能なが示されており、本研究ではこの反応を用いることで結晶キラリティーや表面キラリティーといった構造のキラリティーが不斉反応の選択性を制御しうることを示せると考えた。



## 2. 研究の目的

本研究は結晶構造および結晶表面がもつ構造のキラリティーが分子不斉の誘導に利用可能であることを、不斉自己触媒反応の高い不斉認識力を利用することで示す。これにより結晶構造や結晶表面といった分子のキラリティーによらない不斉合成法、分子のホモキラリティーの起源の可能性を探る。

## 3. 研究の方法

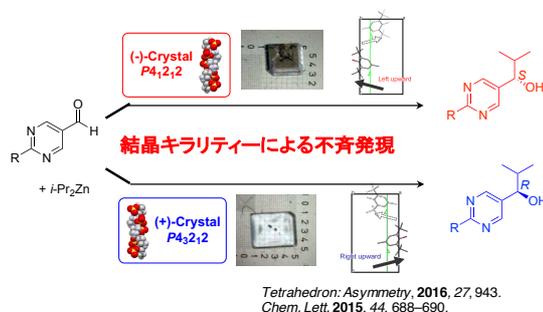
アキラルな化合物であっても結晶構造の

中にキラリティーを持つ物がある。そのようなアキラル化合物のキラル結晶を探し、それぞれのキラル結晶を作成、単結晶 X 線構造解析や円二色性スペクトルなどを用いてキラリティーを判別する。得られたキラル結晶の存在下、不斉自己触媒反応であるピリミジン-5-カルバルデヒドへのジイソプロピル亜鉛の付加反応を行い、不斉増幅を用いて結晶のキラリティーから分子のキラリティーを誘導する事を試みる。また結晶構造自体はアキラルであってもその表面構造は二次元のキラリティーを持つ物がある。これらの結晶に対して不斉自己触媒反応となるピリミジン-5-カルバルデヒドを塗布しその表面上でジイソプロピル亜鉛を付加させることで表面キラリティーを用いた不斉誘導を試みる。

## 4. 研究成果

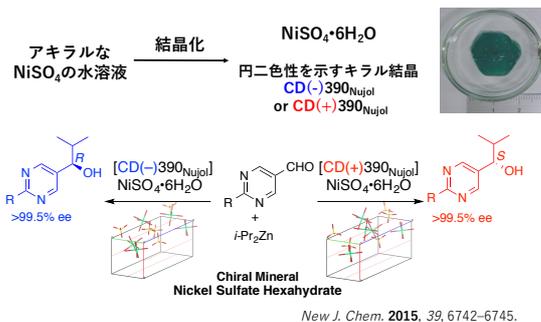
### (1) アキラルな有機化合物が形成するキラル結晶を不斉源とした不斉自己触媒反応

エチレンジアミン硫酸塩やフェノール誘導体はアキラルな有機化合物であるが結晶状態でキラリティーを持つ。その結晶キラリティーを偏光顕微鏡による観察や円二色性スペクトルなどにより判別し、不斉自己触媒反応における不斉誘導に成功している。



### (2) 無機鉱物のキラリティーを用いた不斉自己触媒反応

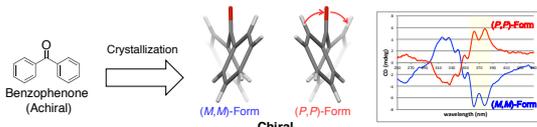
有機結晶に限らずアキラルな無機塩であってもキラルな結晶形を取ることがある。これまでに水晶や辰砂といった無機結晶のキラリティーを用いた不斉自己触媒反応を報告してきたが、本研究で新たにレトゲル石(硫酸ニッケル6水和物)が形成するキラル結晶が不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用することを見出した。



### (3) アキラル化合物が形成するキラル結晶の絶対構造判別

アキラル化合物の形成するキラル結晶を研究する際にしばしば結晶キラリティーの判別が問題となることがある。溶液中ではアキラルな化合物として存在するため結晶状態でのキラリティーは通常の分子キラリティーの認識法では判別が困難である。本研究では結晶のキラリティーを主に固体状態での円二色性スペクトルを測ることで判別してきたが、結晶構造によるキラリティーの議論をするには実際の構造とスペクトルの相関を取ることが必要となる。アキラルなベンゾフェノンが形成するキラル結晶の絶対構造を異常散乱効果の強い Cu 線源を用いた単結晶 X 線回折装置により判別し、同じ結晶の固体状態での円二色性スペクトルを測定することで、構造のキラリティーと分光学的なキラル物性の相関を明らかにすることに成功した。

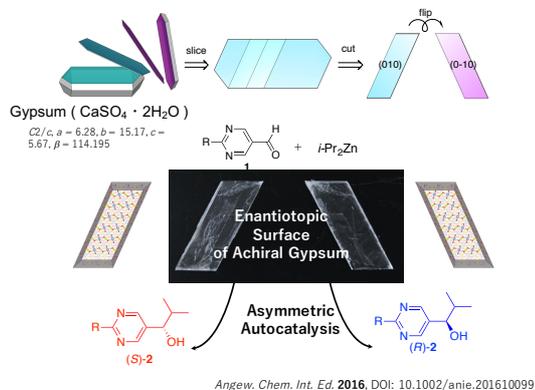
#### 結晶キラリティーとスペクトルの相関



### (4) 結晶表面のキラリティーを用いた不斉自己触媒反応

平成 28 年度では表面のキラリティーを用いた不斉誘導に取り組み、アキラルな結晶である石膏の表面キラリティーを用いた不斉誘導に成功した。アキラルな無機結晶である Gypsum(石膏  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )は完全劈開面をもつ結晶を作る。この結晶自体は中心対称を持つ構造であるが、劈開して現れる面は互いにエナンチオトピックな関係となる二次元キラリティーを持つ。この Gypsum の劈開面にピリミジン-5-カルバルデヒドの溶液を塗布しジイソプロピル亜鉛の蒸気に晒すことで、ジプサム結晶表面上で亜鉛試薬の付加反応を行い、生成したアルカノールの鏡像体過

剰率を調べたところ、反応に用いた Gypsum の結晶面と得られるピリミジルアルカノールの絶対配置に相関性があることを見出した。本成果はアキラルな無機結晶の表面を用いて反応の不斉誘導を行った初めての例である。



### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

[1] "Unusual reversal of enantioselectivity in the asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanol triggered by chiral aromatic alkanols and amines." [査読有] Matsumoto, A.; Fujiwara, S.; Hiyoshi, Y.; Zawatsky, K.; Makarov, A. A.; Welch, C. J.; Soai, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *15*, 555-558 (DOI: 10.1039/C6OB02415G).

[2] "Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enantiotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis." [査読有] Matsumoto, A.; Kaimori, Y.; Uchida, M.; Omori, H.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *56*, 545-548 (DOI: 10.1002/anie.201610099).

[3] "Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker." [査読有] Kawasaki, T.; Ishikawa, Y.; Minato, Y.; Otsuka, T.; Yonekubo, S.; Sato, I.; Shibata, T.; Matsumoto, A.; Soai, K. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *23*, 282-285 (DOI: 10.1002/chem.201605076).

[4] "Asymmetric Induction by Nitrogen  $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$  Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis." [査読有] Matsumoto, A.; Ozaki, H.; Harada, S.; Tada, K.; Ayugase, T.; Ozawa, H.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15246–15249 (Very Important Paper)

(VIP) DOI: 10.1002/anie.201608955).

[5] "Can the analyte-triggered asymmetric autocatalytic Soai reaction serve as a universal analytical tool for measuring enantiopurity and assigning absolute configuration?" [査読有] Welch, C. J.; Zawatzky, K.; Makarov, A. A.; Fujiwara, S.; Matsumoto, A.; Soai, K.

*Org. Biomol. Chem.* **2016**, *15*, 555-558 (DOI: 10.1039/C6OB01939K).

[6] "Determination of the absolute structure of chiral crystal consisting of achiral dibutylhydroxytoluene and asymmetric autocatalysis triggered by its chiral crystal." [査読有] Matsumoto, A.; Takeda, S.; Harada, S.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 943-946 (DOI: 10.1016/j.tetasy.2016.07.013)

[7] "Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography." [査読有] Matsumoto, A.; Fujiwara, S.; Abe, T.; Hara, A.; Tobita, T.; Sasagawa, T.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1170-1177 (Selected Paper, DOI: 10.1246/bcsj.20160160).

[8] "Absolute Structure Determination of Chiral Crystals Consisting of Achiral Benzophenone with Single Crystal X-ray Diffraction and Its Correlation with Solid-State Circular Dichroism." [査読有] Matsumoto, A.; Tsuchiya, S.; Hagiwara, Y.; Ishikawa, K.; Koshima, H.; Asahi, T.; Soai, K. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 526-528 (Editor's Choice, DOI: 10.1246/cl.160114).

[9] "Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alkanol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess." [査読有] Matsumoto, A.; Abe, T.; Hara, A.; Tobita, T.; Sasagawa, T.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15218-15221 (DOI: 10.1002/anie.201508036).

[10] "Asymmetric Induction by Retgersite, Nickel Sulfate Hexahydrate, in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis." [査読有] Matsumoto, A.; Ozawa, H.; Inumaru, A.; Soai, K. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 6742-6745 (DOI: 10.1039/C5CC01750E).

[11] "Helical mesoporous silica as an inorganic

heterogeneous chiral trigger for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess." [査読有] Kawasaki, T.; Araki, Y.; Hatase, K.; Suzuki, K.; Matsumoto, A.; Yokoi, T.; Kubota, Y.; Tatsumi, T.; Soai, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8742-8744 (Front Cover, DOI: 10.1039/C5CC01750E).

[12] "Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Crystal of Achiral Ethylenediamine Sulfate" [査読有] Matsumoto, A.; Ide, T.; Kaimori, Y.; Fujiwara, S.; Soai, K. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 688-690 (DOI: 10.1246/cl.150052).

[学会発表] (計74件)

招待講演 (3件)

1. 松本有正 "結晶のキラリティーと不斉自己触媒反応" 第4回液晶若手シンポジウム, 2015年9月10日, 東京理科大学森戸記念館(東京, 神楽坂)
2. Arimasa Matsumoto "Structure Study of the Asymmetric Autocatalysis by X-ray Crystallography and Mass Spectroscopy" 3rd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, 2015年9月3日 Felsőmocsolád, (Hungary).
3. Arimasa Matsumoto "Structure Analysis of Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidylalkanol" 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 2014年11月12日家の光会館(東京, 市ヶ谷).

一般, ポスター発表 (71件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 有正 (MATSUMOTO, Arimasa)

東京理科大学・理学部応用化学科・講師

研究者番号: 20633407