

令和元年6月7日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08163

研究課題名(和文) 化学反応を目視(色の变化)でモニタリングする解析・評価法の開発

研究課題名(英文) Visualization of chemical yield and enantioselectivity in organic reaction

研究代表者

滝澤 忍 (Takizawa, Shinobu)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50324851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：目視での化学反応トレースを目指して、除去可能な助色団を導入した保護基をデザイン・合成し、反応中の基質の構造変換を色調変化で確認することが可能か精査した。結果、aza-森田-Baylis-Hillmanにおいて、アゾ系発色団を導入した反応基質を用いると、開始時は無色や朱色を呈するものの、約30%の目的付加体が生成した時点から反応溶液は黄色に変化し、完結時には黒色となることを確認した。有機分子不斉触媒を用いても発色団に阻害される事無く反応が進行することを確認した。蛍光マーカーの合成において、肉眼認識は困難なもののトリアリール型ヘテロヘリセンを利用することで不斉収率が決定できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

目視で化学反応をトレースする評価法として、既に、1) 反応基質の化学反応による構造変化に基づく蛍光強度を利用する解析方法や、2) 光学活性体の円偏光二色性を利用する高速大量スクリーニング法が開発されている。しかし、1) の手法では不斉収率を決定できない。2) の手法は複数のキラル中間体が混在する試料は解析できない。また、これまでの不斉収率を液晶の色で決定する方法は、液晶ユニットが反応基質に直接炭素-炭素結合を介して導入されているため汎用性に乏しい。今回の研究では、入手容易で安価なアゾ色素が精密合成反応のモニタリングに使用できることが見出せた。今後、医薬品迅速合成等への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The use of azo compound indicators to monitor C-C bond forming in aza-Morita-Baylis-Hillman reaction is described. This process can be visualized by a change in the color of the indicator-containing solution: colorless or red (less than 30% yield), yellow (between 30 to 70% yield), black (over 70% yield). Towards a rapid estimation of enantioselectivity of the product, this modified method with liquid crystals has been tested by using heterohelicene-dopants.

研究分野：有機合成化学

キーワード：コンビナトリアル 合成化学 触媒・化学プロセス 連続反応 色素 蛍光 燐光 アゾ化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

省資源かつ環境調和型反応プロセスの開発は、社会の発展・維持のためにも、重要な研究課題の一つとなっている。特に不斉触媒反応は、極微量の使用で医薬品原料等の有用な光学活性化化合物を大量に供給できることから、工業プロセスにも利用されている。医薬品や機能性材料として有用な光学活性化化合物を効率的に合成する際、触媒反応条件の最適化は必須である。様々な反応条件を精査し、それら反応の経時変化等をMS, LC, GC, NMR等でモニタリングして、化合物データを解析・評価することで最良な反応条件を絞り込む。近年では、コンビナトリアル法を取り入れることで、大量の反応条件をスクリーニングできるようになった。しかしながら、検討しなければならないパラメーターが多くなると既存の解析・評価法では、測定試料調製が煩雑なため、多くの労力を要する。

近年、グリーンサステナブルな合成法として、触媒的不斉ドミノ反応が注目されている。本反応は、1) 高度に制御された複数の立体中心を有する複雑な分子が一度の操作で一挙に構築でき、2) 不安定な反応中間体を単離する必要が無く、系中で複数の連続する反応が進行する結果、3) 使用する試薬や溶媒の量を削減できる、などの利点を有する。不斉ドミノ反応において、目的の化合物を化学収率・不斉収率共に首尾よく得るには、様々な反応条件(触媒、溶媒、温度、添加物等)を精査し、最適化しなければならない。しかしながら、これまでに用いられている解析法を用いた場合、原料・中間体・最終化合物の経時変化を迅速にモニタリングするのは困難である。検討する反応条件が膨大な数になると、その解析が律速となり、反応条件を絞るには時間がかかる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、複雑な不斉ドミノ反応の条件検討に有効かつ迅速な解析法の確立を目指して、化学反応の経時変化と不斉収率を、色調の変化かつ目視でモニタリングできる評価法の開発を行った。

3. 研究の方法

これまでにアキラル触媒反応、及び、不斉触媒反応のハイスループットな評価法として、1) 反応基質の化学反応による構造変化に基づく蛍光強度を利用する解析方法(例えば Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3692)や、2) 光学活性体の円偏光二色性を利用する高速大量スクリーニング法(例えば Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978)が開発されている。しかしながら、1) の手法では、不斉収率を決定できない。2) の手法は、ドミノ反応のような多段階反応の経時変化や、複数のキラル化合物が混在する試料は解析できない。これまでに報告されている不斉収率を液晶の色で決定する方法(例えば Eelkema, R.; van Delden, R. A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5013)は、液晶ユニットが反応基質に直接炭素-炭素結合を介して導入されているため汎用性に乏しい。そこで本問題を解決するために、反応の進行具合と不斉収率を目視で評価できる解析システムの開発を計画した。具体的には、共役 π 電子系発色団やアゾ色素化合物等を修飾して可視光領域(360-750 nm)の吸収スペクトル・吸収強度を任意に調節した保護基の開発を試みた。Mannich/aza-Michael型ドミノ反応に適用した場合、付加反応の進行で共役系が消失すると保護基として導入した発色団の吸収スペクトルと吸収強度が変化した結果、反応進行度が色の変化となって現れる。本反応系にコンビナトリアル法を取り入れれば、96穴プレートを用いて反応を行った際、発色団の共役系が全て消失した反応条件を探索することで、適した反応条件を簡便かつ迅速に選別できると予想した。

4. 研究成果

酸塩基型有機分子不斉触媒存在下、反応基質Michael受容体を有するアルジミンに対してセサモール、またはメチルピニルケトンの求核剤を作用させると、Betti/aza-Michael型ドミノ反応(*Org. Lett.* **2017**, *19*, 5426)、及びaza-森田-Baylis-Hillman(aza-MBH)/aza-Michael型ドミノ反応(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725)が進行し、対応するイソインドリン誘導体が高不斉収率かつ単一ジアステレオマーとして得られる。本反応において反応条件が不適切な場合は、Betti反応のみ、またはaza-MBH反応のみが進行する。そこで本反応をモデルに色の変化によるドミノ反応の新規モニタリング法の開発を計画した。まずはドミノ反応を単純化して、最初の工程であるaza-MBH反応の求核剤、及び求電子剤に導入可能な発色団をデザイン・合成した。様々な電子供与基・吸引基を発色団に導入することでモニタリングしやすい色に調整したところ、アゾ系発色団を導入したアルジミンを用いると、反応開始時は朱色を呈するものの約30%の目的付加体が生成した時点から、反応溶液の色変化が見られ、完結時には黒色となることを確認した。脱着容易な発色団として紫外可視光波長パターン変化による色調変化を指向した求核剤を用いたところ約70%の目的付加体が生成した時点から、反応溶液は無色から黄色を呈した。有機分子不斉触媒 β -ICDを用いた場合には、エナンチオ選択性は低いものの発色団に阻害される事無く反応が進行することを確認した。

コレステリック液晶は、キラル添加剤の光学純度により異なる色を呈する。これは液晶化合物がキラルな有機化合物と螺旋状に自己組織化することに由来する。そこで、コレステリック液晶におけるキラル添加剤として有効な、螺旋配列を誘起するヘリセン型保護基の開発を行った結果、

動的ヘリシティーを有する求核試薬に直鎖のアルキル差を導入した求電子剤を作用させると新たに生成した中心性キラリティーによる動的ヘリシティー制御が確認された。今後は、得られたキラル化合物と市販の液晶化合物からコレステリック液晶を作成し、可視光領域の光反射層を目視で観察することでの不斉収率の高低を判断する。最終的には、固相担持した不斉触媒を用い、簡単な洗浄操作のみでカラム精製フリーな生成物の不斉収率決定法へと展開し、高不斉収率を与える触媒条件を迅速に見出す手法へと展開していきたい。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計19件)

M. Sako, T. Aoki, N. Zumbärgel, L. Schober, H. Gröger, S. Takizawa, H. Sasai, Chiral dinuclear vanadium complex-mediated oxidative coupling of resorcinols, *J. Org. Chem.* 査読有, 84 巻, 2019, 1580-1587.

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02494

S. Kitagawa, H. Mori, T. Odagiri, K. Suzuki, Y. Kikkawa, R. Osugi, S. Takizawa, Y. Kimura, M. Kirihara, A concise, catalyst-free synthesis of Davis' oxaziridines using sodium hypochlorite, *SynOpen* 査読有, 3 巻, 2019, 21-25.

DOI: 10.1055/s-0037-1611722

B. M. Chaki, K. Wakita, S. Takizawa, K. Takenaka, H. Sasai, Enantioselective synthesis of spiro (isoxazole-isoxazoline)hybrid ligands, *Heterocycles* 査読有, 97 巻, 2018, 493-505.

DOI: 10.3987/COM-18-S(T)41

M. Sako, A. Sugizaki, S. Takizawa, Asymmetric oxidative coupling of hydroxycarbazoles: Facile synthesis of (+)-bi-2-hydroxy-3-methylcarbazole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 査読有, 28 巻, 2018, 2751-2753.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.02.033

N. Zumbärgel, M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai, H. Gröger, Vanadium-catalyzed dehydrogenation of N-heterocycles in water, *Org. Lett.* 査読有, 20 巻, 2018, 4723-4727.

DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01484

K. Kishi, S. Takizawa, H. Sasai, Phosphine-catalyzed dual umpolung domino Michael reaction: Facile synthesis of hydroindole- and hydrobenzofuran-2-carboxylates, *ACS Catal.* 査読有, 8 巻, 2018, 5228-5232.

DOI: 10.1021/acscatal.8b01011

佐古真, 滝澤忍, 笹井宏明, キラルバナジウム触媒を用いるエナンチオ選択的酸化カップリング反応の開発と応用, *有機合成化学協会誌* 査読有, 76 巻, 2018, 874-884.

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.874

S. Takizawa, M. Sako, K. Kishi, M. Shigenobu, G. Vo-Thanh, H. Sasai, Chiral organocatalyzed intermolecular Rauhut-Currier reaction of nitroalkenes with ethyl allenolate, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, 65 巻, 2017, 997-999.

DOI: 10.1248/cpb.c17-00554

S. Takizawa, M. Sako, M. A. Abozeid, K. Kishi, H. D. P. Wathsala, S. Hirata, K. Murai, H. Fujioka, H. Sasai, Enantio- and diastereoselective Betti/aza-Michael sequence: Single operated preparation of chiral 1,3-disubstituted isoindolines, *Org. Lett.* 査読有, 19 巻, 2017, 5426-5429.

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02693

K. Oh, H. Y. Kim, S. Takizawa, H. Sasai, Reversal of enantioselectivity approach to BINOLs via single and dual 2-naphthol activation modes, *Org. Lett.* 査読有, 19 巻, 2017, 3867-3870.

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01734

K. Kishi, F. A. Arteaga, S. Takizawa, H. Sasai, Multifunctional catalysis: Stereoselective construction of α -methylidene- γ -lactams via amidation/Rauhut-Currier sequence, *Chem. Commun.* 査読有, 53 巻, 2017, 7724-7727.

DOI: 10.1039/C7CC02839C

M. A. Abozeid, S. Sairenji, S. Takizawa, M. Fujita, H. Sasai, Enantioselective synthesis of tetrahydrocyclopenta[b]indole bearing a chiral quaternary carbon center via Pd(II)-SPRIX-catalyzed C-H activation, *Chem. Commun.* 査読有, 53 巻, 2017, 6887-6890.

DOI: 10.1039/C7CC03199H

S. Sairenji, T. Kikuchi, M. A. Abozeid, S. Takizawa, H. Sasai, Y. Ando, K. Ohmatsu, T. Ooi, M. Fujita, Determination of the absolute configuration of compounds bearing chiral quaternary carbon centers using the crystalline sponge method, *Chem. Sci.* 査読有, 8 巻, 2017, 5132-5136.

DOI: 10.1039/C7SC01524K

M. Sako, K. Ichinose, S. Takizawa, H. Sasai, Short syntheses of 4-deoxycarbazomycin B, sorazolon E, and (+)-sorazolon E2, *Chem. Asian J.* 査読有, 12 巻, 2017, 1305-1308.

DOI: 10.1002/asia.201700471

S. Takizawa, M. Kusaba, K. Kishi, B. Jianfei, T. Suzuki, H. Sasai, Facile synthesis of spirooxindoles via an enantioselective organocatalyzed sequential reaction of oxindoles with ynone, *Heterocycles* 査読有, 95 巻, 2017, 761-767.

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)86

T.-T.-D. Ngo, K. Kishi, M. Sako, M. Shigenobu, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, J.-P. Baltaza, S. Takizawa, H. Sasai, G. Vo-Thanh, Organocatalyzed [4+2] annulation of all-carbon tetrasubstituted alkenes with allenolate: Synthesis of highly functionalized 2H, and 4H-pyran derivatives, *ChemistrySelect* 査読有, 1 巻, 2016, 5414-5420.

DOI: 10.1002/slct.201601204

M. Sako, Y. Takeuchi, T. Tsujihara, J. Koderu, T. Kawano, S. Takizawa, H. Sasai, Efficient enantioselective synthesis of oxahelicenes using redox/acid cooperative catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, 138 巻, 2016, 11481-11484.

DOI: 10.1021/jacs.6b07424

H. Y. Kim, S. Takizawa, K. Oh, Copper-catalyzed divergent oxidative pathways of 2-naphthol derivatives: ortho-Naphthoquinones versus 2-BINOLs, *Org. Biomol. Chem.* 査読有, 14 巻, 2016, 7191-7196.

DOI: 10.1039/C6OB01183G

S. Takizawa, K. Kishi, M. A. Abozeid, K. Murai*, H. Fujioka, H. Sasai, Enantioselective organocatalytic oxidation of ketamine, *Org. Biomol. Chem.* 査読有, 14 巻, 2016, 761-767.

DOI: 10.1039/C5OB02042E

[学会発表](計8件)

滝澤忍, グリーンケミストリー志向型不斉合成反応の開発と多官能性複素環骨格構築への応用(日本薬学会学術振興賞受賞講演)日本薬学会第139年会, 千葉, 日本, 2019年3月20-23日.

S. Takizawa, Enantioselective domino processes mediated by multifunctional catalysts -Towards environmentally benign asymmetric synthesis- (招待講演) The 5th International Symposium toward the Future of Advanced Researches in Shizuoka University 2019 ~Joint International Workshops on Advanced Nanovision Science / Advanced Green Science / Promotion of Global Young Researchers, on the basis of Interdisciplinary Domain Researches ~, Shizuoka, Japan, 2019年3月6日.

S. Takizawa, H. D. P. Wathsala, F. A. Arteaga, K. Kishi, H. Sasai, Enantioselective Rauhut-Currier sequence involving desymmetrization of cyclic dienones (招待講演) The 4th International Symposium of Middle Molecular Strategy (ISMMS-4) and The 7th Innovative Area Symposium on Middle Molecular Strategy: Creation of Higher Bio-Functional Molecules by Integrated Synthesis, Sendai, Japan, 2018年11月30-12月1日.

S. Takizawa, M. Sako, H. Sasai, Enantioselective carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by vanadium(V) complexes (招待講演) Korean Chemical Society 120th General Meetings, Gwangju, Korea, 2017年10月18-20日.

滝澤忍, キラルな二核バナジウム触媒の開発と不斉炭素-炭素結合形成反応への応用(招待講演)有機合成化学協会関西支部・2月セミナー「有機合成のニュートレンド」, 大阪, 日本, 2017年2月1-2日.

滝澤忍, 二重活性化能を有する不斉触媒の開発と応用(招待講演)平成28年度名城大学分子空間創製研究センター発足記念・第一回セミナー, 愛知, 日本, 2016年12月17日.

S. Takizawa, M. Sako, H. Sasai, Enantioselective carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by vanadium(V) complexes (招待講演) The 10th International Vanadium Symposium Chemistry, Biological Chemistry & Toxicology (V10), Taipei, Taiwan, November 6-9, 2016.

S. Takizawa, Efficient enantioselective synthesis of oxahelicenes using redox/acid cooperative catalyst (招待講演) JSPS Core-to-Core Program "Green Chemistry & Bio-sensing Devices", Dijon, France, September 22-23, 2016.

[図書](計3件)

笹井宏明, 滝澤忍, シーエムシー出版, 多機能有機分子不斉触媒を用いる環境調和型ドミノ反応の開発, 有機分子触媒の開発と工業利用(秋山隆彦 監修)第20章, 220-232頁(2018)

滝澤忍, 日本化学会, 有機分子触媒を用いる脱古典的不斉ドミノ反応の開発動向, CSJ22カレントレビュー「有機分子触媒の化学 -モノづくりのパラダイムシフト-」(寺田眞浩, 秋山隆彦, 竹本佳司, 林雄二郎, 丸岡啓二, 岩澤伸治 編著) 206-207頁(2016)

H. Sasai, S. Takizawa, RSC Publishing, Vanadium and niobium catalysed enantioselective reactions, In Sustainable Catalysis Part 1: With Non-endangered Metals (M. North, Ed) Chapter 9, 216-249頁(2016)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計1件)

名称: オキサジリジン化合物の製造方法

発明者: 桐原正之, 滝澤忍, 小田切達也, 浅輪智文

権利者：同上
種類：特許
番号：特許登録6464970 (平31.1.18)
取得年：平成 31 年
国内外の別： 国内

〔その他〕
ホームページ等
<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：笹井 宏明
ローマ字氏名：(SASAI, hiroaki)
研究協力者氏名：鈴木 健之
ローマ字氏名：(Suzuki Takeyuki)
研究協力者氏名：佐古 真
ローマ字氏名：(SAKO makoto)
研究協力者氏名：竹中 和浩
ローマ字氏名：(TAKENAKA kazuhiko)

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。