

論文の内容の要旨

論文題目 蛍光プローブを利用した Henry 反応
触媒の HTS 系の構築と応用

氏名 松本 拓也

【背景と目的】

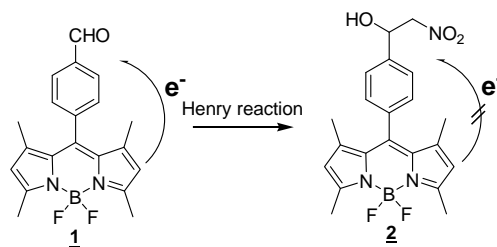
優れた化学触媒の開発は、現在の有機化学において最も重要な研究テーマのひとつである。また、コンビナトリアルケミストリーの発展が著しい昨今、活性を評価すべき触媒候補化合物は膨大な数に上る。このような数多くの触媒候補化合物の活性を評価したり、溶媒や添加剤などの反応条件の最適化したりするには、実際に化学反応にかけた後に HPLC や GC などを利用して反応の進行を捉えるという方法が取られる。しかしながら、それらの手法はひとつひとつのサンプルを測定するのに時間や手間がかかってしまうため、この化学反応を評価する段階が触媒開発のボトルネックとなっている。よって化学触媒の開発に適用可能な High-Throughput Screening (HTS) 系の構築は、触媒開発の分野で大きなパラダイムシフトを起こす、非常に興味深い研究手法を提示するものと考えられる。

当教室ではこれまでに、細胞内で起こる各種イベントを可視化する蛍光プローブを数多く設計・開発してきた。その一連の研究の中で、蛍光プローブの論理的設計法をいくつか確立してきたが、それを簡潔に述べれば、可視化対象分子に特異的な化学反応の、反応前後での電子密度変化を光誘起電子移動 (PeT) を利用して蛍光 OFF/ON 制御に結びつけるものである。このような蛍光プローブ開発に関する知見を、有機溶媒中での化学反応進行度を検知するプローブの開発へと展開し、化学触媒の HTS 系の構築しようと考えた。本研究では蛍光特性が溶媒や pH に影響されない BODIPY を採用し、化学反応によって蛍光特性の変化する蛍光プローブによって化学触媒の HTS 系を構築する。

【Henry 反応触媒の蛍光 HTS 系の構築】

HTS のターゲットには Henry 反応を選択した。この反応は炭素同士の結合を作る極めて有用な反応であり、反応生成物の nitro alcohol を nitro olefin や nitroketone、amino alcohol など、様々な化合物へと合成展開することが可能である。Henry 反応の蛍光 HTS を達成するために、Henry 反応によって蛍光強度が増大するような化合物 **1** を開発した。**1** は Henry 反応の反応点となる benzaldehyde を有しており、この部位は電子受容能が高いために励起された蛍光団から benzaldehyde 部分へと電子移動が起きるために蛍光が小さくなるが、Henry 反応が起きると電子受容能が低くなり、電子移動が起きないために蛍光が回復する。Henry 反応前後での蛍光量子収率の変化を table 1 にまとめた。当初の分子設計どおりに機能し、Henry 反応によって蛍光が増大することが分かる。

Table 1. Henry 反応前後での蛍光量子収率の変化



solvent	Φ_{fl}	
	1	2
MeCN	0.19	0.46
DMF	0.26	0.51
MeOH	0.25	0.44
THF	0.19	0.48
toluene	0.24	0.51

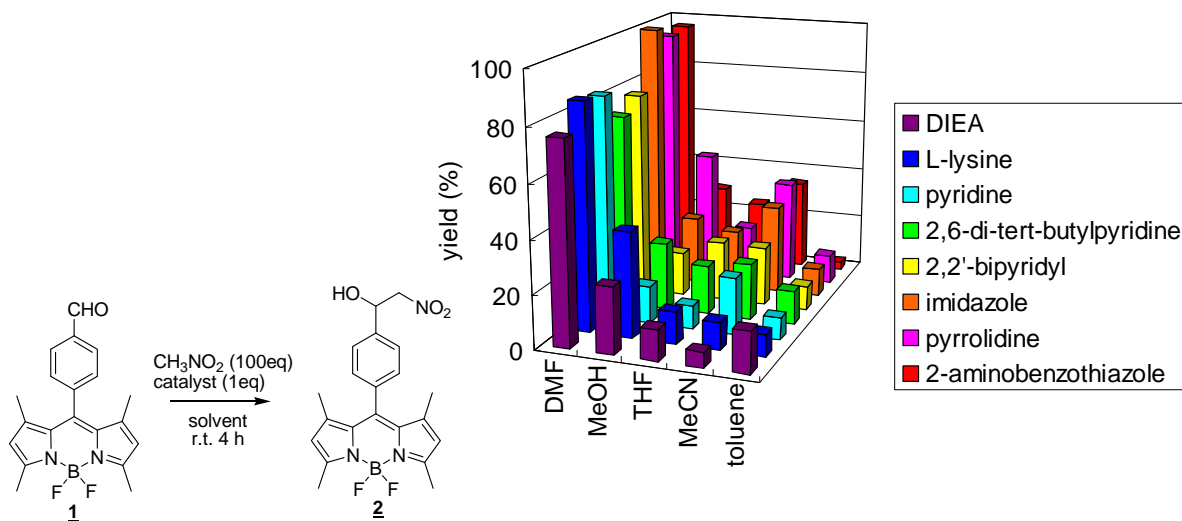


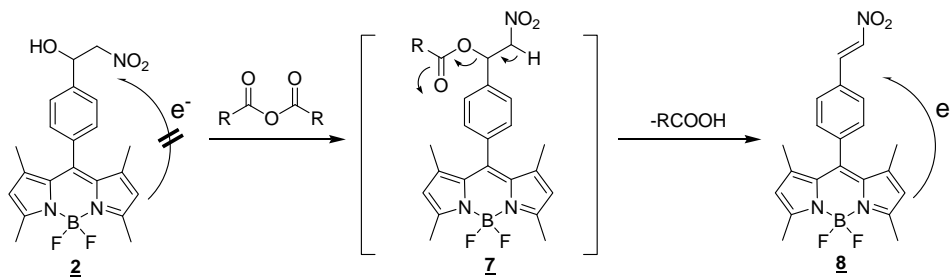
Figure 1. 蛍光強度変化から求めた Henry 反応収率

このような蛍光プローブを用いることで、反応液の蛍光強度変化からそのまま Henry 反応の収率を求めることが出来る。そこで、**1** と nitromethane との反応収率を網羅的に調べることの出来る HTS 系を構築した。その結果を figure 1 にまとめたが、グラフに示すように触媒としては imidazole が、溶媒としては DMF が最も効率よく反応を進行させることが分かった。

【光学分割触媒の蛍光 HTS 系の構築】

Scheme 1. 脱離反応による蛍光強度の減少

右の scheme 1 に示すように、**2** のアルコールはアシル化されると **7** を経由して容易に脱離反応



を起こし、**8** を生成する。**8** は電子受容能の高い nitro olefin を有しており、励起状態の蛍光団から nitro olefin 部位に対して電子移動が起こるため、蛍光が消光する。

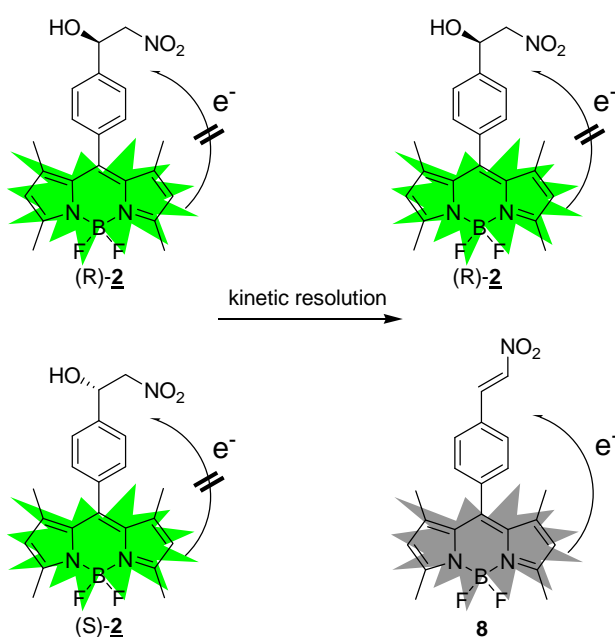
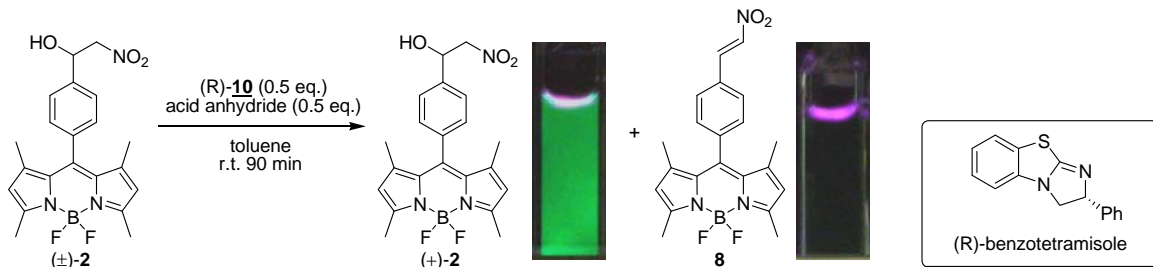


Figure 2. 光学分割触媒の HTS 系構築の方針

そこで私は、この蛍光強度変化を利用して光学分割触媒の HTS 系を構築した。具体的には左の figure 2 のように、R 体の **2** と S 体の **2** をそれぞれ光学分割触媒と反応させる。その後、反応液の蛍光を測定すれば、それぞれのエナンチオマー間の蛍光強度の差がその光学分割触媒のエナンチオ選択性を表すことになる。例えば、S 体のみを選択的に基質として利用可能な光学分割触媒の場合は S 体の蛍光強度は減少するが、R 体の蛍光強度は減少しない。そのため、光学分割触媒のエナンチオ選択性に応じて、蛍光強度に差が生じる。私はこの光学分割触媒の蛍光 HTS を利用し、様々な触媒および酸無水物を利用した光学分割に取り組んだ。

Scheme 2. (R)-benzotetramisole による光学分割反応と蛍光強度変化



様々な触媒、溶媒、酸無水物の組み合わせについて、光学分割の効率を比較したところ、toluene 中で benzotetramisole と isobutyric anhydride を反応させた場合が最も効率よく光学分割を行うことがわかった。この反応条件での selectivity は 80 程度であり、極めて効率よく光学分割を行うことが可能であった。

【Henry 反応の不斉収率を求めることの出来る HTS 系構築への展開】

続いて、benzotetramisole を用いることで、不斉収率を評価可能な HTS 系を構築することを考えた。(R)-benzotetramisole は(-)-**2** を選択的に基質として利用し、蛍光を持たない **8** を生成する。一方、鏡像異性体である(S)-benzotetramisole は、当然ながら(+)-**2** を選択的に基質として利用し、**8** を生成する。そのため、それぞれの benzotetramisole と不斉収率の分からない **2** を反応させ、蛍光強度変化を比較すれば不斉収率を評価することが可能であると思われる。

そこで、-100%ee から+100%ee までの不斉収率を持つ **2** と、R 体と S 体のそれぞれの benzotetramisole を反応させた後、反応液の蛍光強度を調べた結果、右の figure 3 のように、蛍光強度が不斉収率に比例して変化することがわかった。当初予想した通り、benzotetramisole との反応後の蛍光強度変化から不斉収率を求めることが可能である。

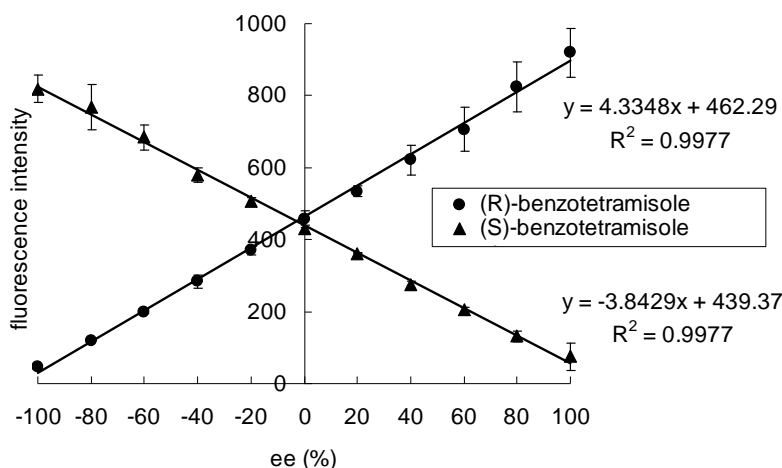


Figure 3. 蛍光強度と不斉収率の関係

【化学反応のリアルタイムモニタリングへの利用】

蛍光をプローブを化学反応系へと利用するメリットとして、触媒の HTS や反応条件の最適化以外に、反応の進行をリアルタイムでそのままモニタリングできるという点が挙げられる。通常、化学反応の進行を見るには TLC が最も一般的な手法であるが、定量性が無く、本質的に分離操作を行なっているため、反応系をそのまま見ていることにはならない。しかしながら蛍光プローブを利用すれば、蛍光強度から反応収率を見積もることが出来るため、定量性が確保できるだけでなく、反応の進行をそのまま見ることが可能となる。そこで私は、(+)-**2** と(-)-**2** に対してそれぞれ(R)-benzotetramisole と isobutyric anhydride を用いて脱離反応を行なった時の反応の進行を蛍光強度変化から捉えた。その結果、figure 4 に示すように、(+)-**2** と(-)-**2** の反応速度に違いが見られた。先のスクリーニングの結果において、(R)-benzotetramisole は(-)-**2** を選択的に基質として利用し、脱離反応を触媒して **8** を生成することが分かったが、今回の実験においても(-)-**2** に対する反応速度は(+)-**2** に対する反応速度よりも速いということが示された。

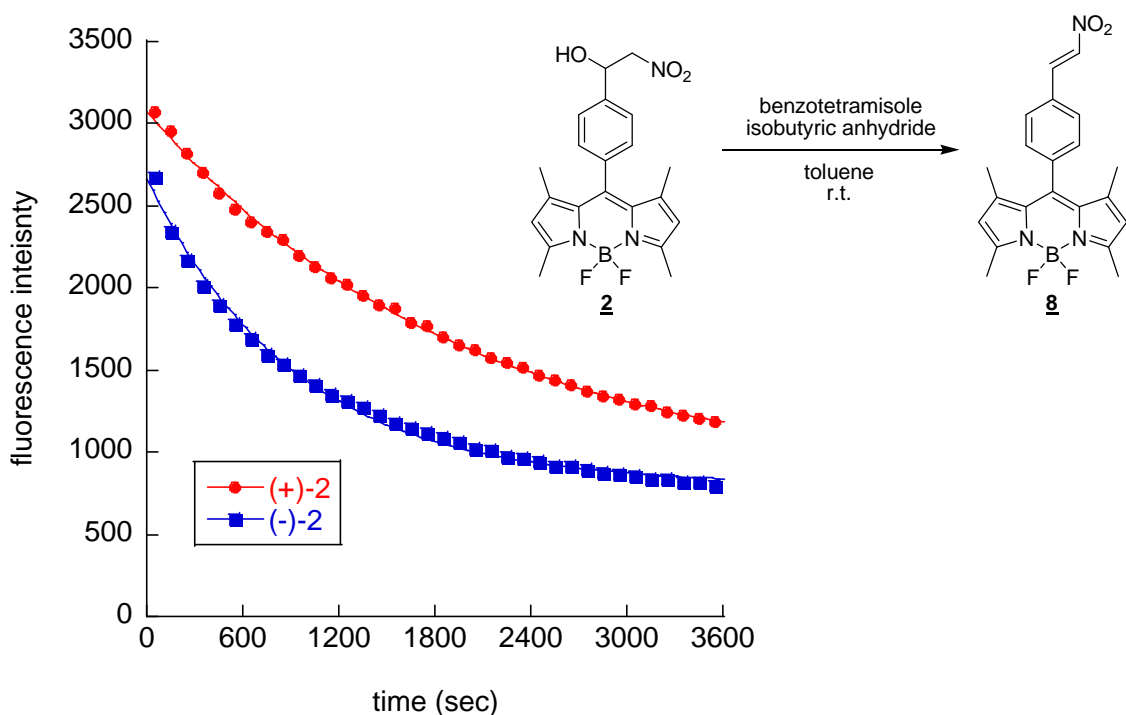


Figure 4. 反応の進行とそれに伴う蛍光強度変化。

【まとめと今後の展望】

私は、蛍光プローブを利用した化学触媒の HTS 系を構築するという新しいコンセプトの元、Henry 反応によって蛍光強度が上昇する蛍光プローブをデザイン・合成し、Henry 反応の蛍光 HTS 系の構築に成功した。また、脱離反応によって **2** の蛍光強度が減少する事を利用し、光学分割触媒のエナンチオ選択性を網羅的に調べることが出来る HTS 系を構築し、benzotetramisole が優れた光学分割能を持つことを明らかにした。また、benzotetramisole のエナンチオ選択性を利用することで、不斉収率を求めることが可能な HTS 系を構築した。そして、蛍光プローブを利用することで、反応の進行をリアルタイムで捉えることが出来ることを示した。

今回、私は Henry 反応をひとつの応用例として示したが、このような蛍光 HTS 系の構築は他の反応に対しても利用可能である。既存の蛍光 HTS 系は目的に合わせてプローブをデザインするというアプローチは無かったが、今後は必要な反応にあわせて必要なプローブをデザインすることで目的とする触媒活性を持つ化合物の探索や反応条件の最適化のための HTS 系が構築されることが期待される。