

審査の結果の要旨

氏名 松本 拓也

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するためには、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ている。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。

松本拓也君は、上記問題点を打破し、高効率に化学触媒を開発可能とする High-Throughput Screening (HTS)系の構築を実現するべく、各種触媒候補化合物による化学反応進行度を *in situ* に検知するプローブの開発を目指し、研究に着手した。

まず 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。そこで Henry 反応の蛍光 HTS を達成するために、Henry 反応の反応点となる benzaldehyde を有しており、この部位に Henry 反応が起きることで分子内光誘起電子移動が起きなくなるために蛍光が回復するプローブを独自に開発した。次に本プローブと 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。各種触媒、溶媒の網羅的な検討を、本 HTS 系を活用して実際に行い、その結果触媒としては 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を、短時間かつ簡便に明らかにすることに成功した。

さらに上記反応成績体アルコールは、アシル化中間体を經由して容易に分子内脱離反応を起こし、電子受容能の高い nitro olefin 体へと変換され、その蛍光が消光することを見いだした。そこで、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。具体的にはアルコール成績体の R 体、S 体をそれぞれ光学分割触媒と反応させ、反応後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。そこで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。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 benzetramisole 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。続いて、benzotetramisole を用いることで、不斉収率を評価可能な HTS 系を構築可能かどうか検討した。-100%ee から+100%ee までの不斉収率を持つアルコール成績体と、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、蛍光強度が不斉収率に比例して変化することが明らかとなった。

蛍光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。すなわち、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、(+)-アルコール成績体と(-)-アルコール成績体に対して、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、その蛍光強度変化から検討した。その結果、(+)-体と(-)-体の反応速度に違いが見られ、蛍光プローブを用いた HTS 系においても、光学異性体に対する反応速度差を評価可能であることが示された。

以上、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、脱離反応によってアルコール成績体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ト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 のエナント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。

本論文では、Henry 反応をひとつの応用例として示しているが、このような新しい蛍光プローブの論理的開発による HTS 系の構築は、他の反応に対しても十分適用可能な一般性を持つ。すなわち本知見を活用することで、必要な反応にあわせて必要なプローブをデザインし、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。以上、新たな光学反応触媒を含む触媒系の高効率開発という、創薬において重要な意義を持つ新たな化学的アプローチを確立した本研究は、博士(薬学)の授与に値するものであると判断された。