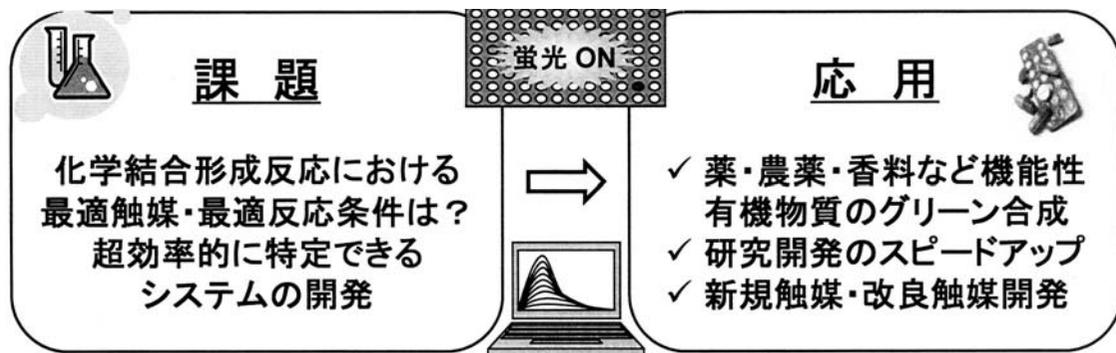


化学結合検出用蛍光センサーの開発

静岡大学工学部物質工学科
 間瀬 暢之
 tmase@ipc.shizuoka.ac.jp



1. はじめに

真に効率的な触媒を開発・探索することは、生産性・安全性を向上し、消費エネルギーの削減につながることから持続可能な社会を構築する上で重要である。従来のマンパワーに依存した触媒探索法は、膨大な労力・時間・コストが必要であった。本研究課題では新規OFF-ON型蛍光センサーをデザイン・合成し、化学結合形成反応ライブラリーをマイクロスケールで直接モニタリングする技術を開発する。これにより、超効率的に最適触媒・最適反応条件を評価する手法の確立を目指す。

労働人口が減少している日本において、従来のマンパワーに頼った「ものづくり」は限界を迎えることになり、また合成・分離・精製に多量のエネルギー・コストがかかる「ものづくり」を是正していかなければならない産業ニーズ・社会ニーズがある。もし、化学結合形成反応を直接モニタリングでき、さらにマイクロスケールの多検体を1回の操作で迅速かつ簡便に評価できるなら、研究開発時間は大幅に短縮される(図1)。その結果、労働力・コストの削減が可能になる。また、最適触媒・最適反応条件を特定できることから生産性は向上し、生産プロセスの消費エネルギー削減につながる。さらに、自動化が進めば、高度な合成スキルを有する研究者以外でも取り扱うことが可能になる。

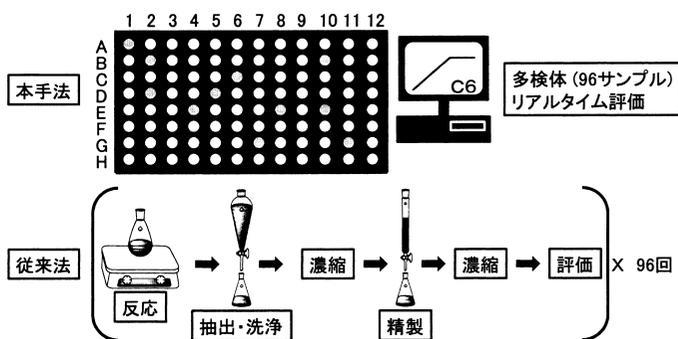


図1. 反応の評価法 (本手法 vs. 従来法)

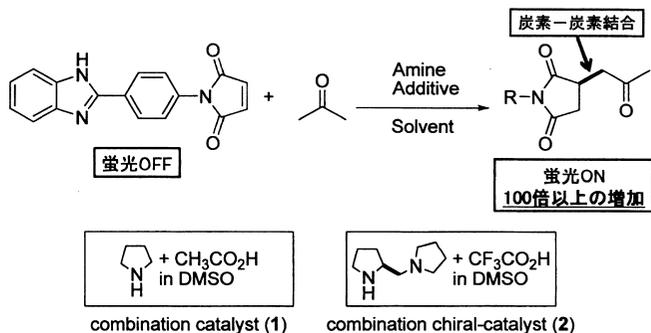


図2. マレイミド蛍光分子を用いた触媒・反応条件探索

これまで蛍光分子または発色分子を利用した多検体の評価は、生体触媒による酸化・還元反応、加水分解反応、ヘテロ原子の付加反応などに利用されており、酵素や抗体触媒の反応性の検証や新規活用法の開発に利用されている。しかし生体触媒の分野において発展してきたため、検出できる化学結合は上述に限られており、骨格形成反応の中心となる炭素-炭素結合反応の検出例はなかった。

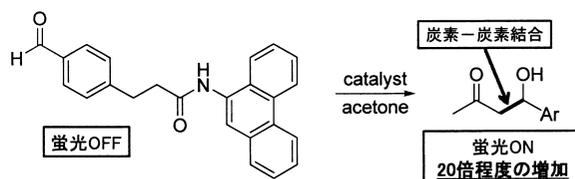


図3. OFF-ON型カルボニル蛍光分子による炭素-炭素結合の検出

本研究課題を実施するにあたり、我々はマレイミド型蛍光前駆体が炭素-炭素結合形成後に、100倍以上の蛍光強度の増加が観測されることを見出し、この蛍光分子を用い1,000種類以上の触媒・反応条件探索を行った結果、ある特定の組み合わせが触媒効率を格段に向上させることを明らかにしてきた(図2)。また、この触媒は反応基質の官能基の保護・脱保護を必要とせず、さらに金属原子を含まないことから次世代型の環境調和分子触媒として注目されている¹⁾。

しかし、マレイミド型蛍光分子を用いて評価を行っており、有機合成において最も基本的な官能基であるカルボニル基の反応そのものを探索していないため適用範囲が狭い。カルボニル型蛍光分子を用いる検出法が望ましいと考え、世界で初めてカルボニル型OFF-ON蛍光分子による炭素-炭素結合の検出が可能になったが、溶媒・温度等に対し敏感であるなど十分な機能を果たす分子の開発に至っていない(図3)²⁾。本研究課題では、これまでの研究成果をもとに種々の問題点を精査し、超効率的な最適触媒・最適反応条件評価法の確立を検討した。

2. 結果・考察

前駆体の蛍光強度が極めて弱く、新たな化学結合、特に炭素-炭素結合を導入することにより強い蛍光を発する分子が理想的な分子である。新たなデザインとして、三重項励起により消光基として働くホルミル基に着目した。まず9-アントラアルデヒドを用いてアルドール反応を行ったところ、炭素-炭素結合の導入により強い蛍光の増大(219倍)が確認された(図4)。しかし、アントラセン骨格の立体障害により反応速度が遅く、迅速なモニタリングに適さなかった(図5)。ホルミル基と蛍光基团との間にベンゼン環と三重結合を導入することによりこの問題を解決した(図5)。その結果、石英セル内で反応の経時変化を測定したところ、単位時間あたり39倍に向上した。また、プレートリーダーを用いて多検体でのモニタリングを行ったところ、短時間(15分)、マイクロスケール(200 μ L)で明確な反応の差を確認した。

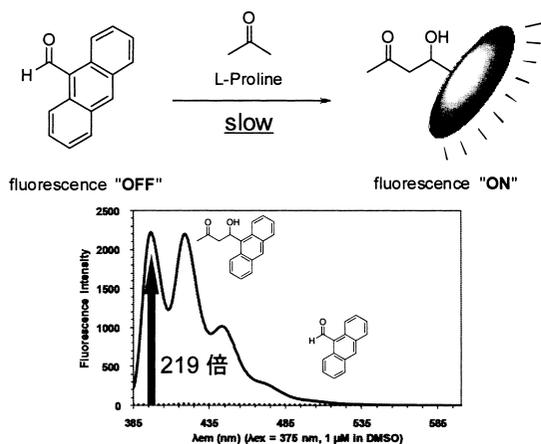


図4. 9-アントラアルデヒドを用いたアルドール反応による蛍光強度の増大

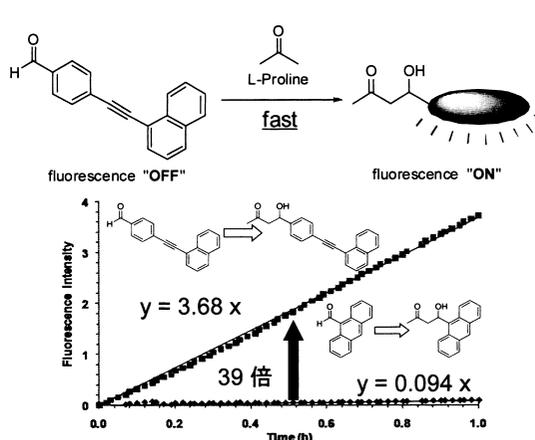


図5. アルドール反応における蛍光強度の経時変化

続いて蛍光による反応のリアルタイムモニタリングと逆相HPLCによる反応のモニタリングとの比較を行ったところ、十分な相関性が確認された(図6)。また、本手法はアルドール反応以外のカルボニル基に対する反応(還元反応、エポキシ化、メチル化、アリル化等)にも適用可能である。さらに、アルデヒド型蛍光分子の応用として、イミン型OFF-ON蛍光分子および α, β -不飽和カルボニル型OFF-ON蛍光分子を合成した(図7)。この結果、イミノ基に対する有機素反応(マンニッヒ反応、還元反応、アザFriedel-Crafts反応、アザDiels-Alder反応等)および α, β -不飽和カルボニル化合物に対する有機素反応(マイケル付加反応、1,2-還元反応、1,4-還元反応、Diels-Alder反応等)にも対応可能となった³⁾。

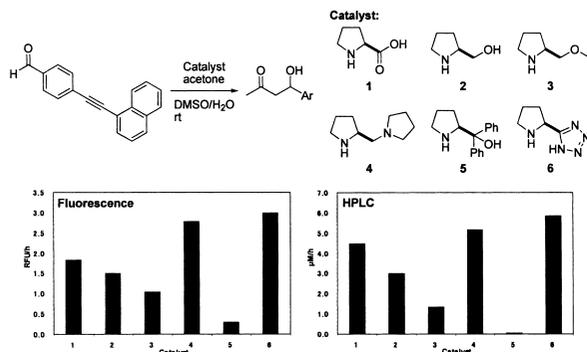


図6. HPLCとの相関性

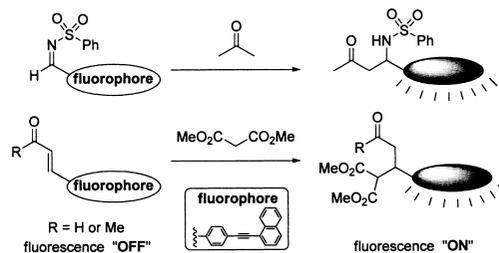


図7. イミンおよび α, β -不飽和カルボニル型OFF-ON蛍光分子

3. まとめ

以上のように、炭素-炭素結合形成反応後に蛍光強度が増加するOFF-ON型蛍光分子を合成し、この分子が触媒・反応条件の迅速な探索を可能にする化学結合検出用蛍光センサーとして利用することが明らかになった。本研究では有機合成化学の基本であるカルボニル基への求核反応をベースにしていることから、汎用性・応用性に優れており、有機合成を基盤とする産業界への技術移転が可能性であると考えられる。また、OFF-ON型蛍光分子を用いる多検体のモニタリングにより、何らかの反応が進行し蛍光が観測された場合、新規な現象(反応・触媒機能)の発見につながる(図8)。

このことが「偶然を必然にする化学への挑戦」へと発展することを期待している(現在、新たな触媒となり得るサンプルを有機系・無機系・生物系を問わず募集しております。お気軽にご連絡ください)。

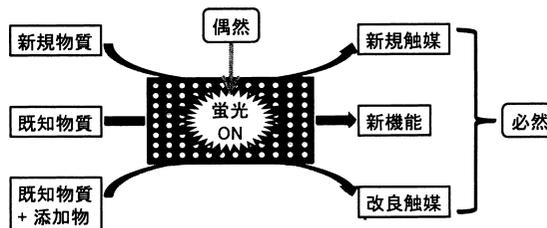


図8. 偶然を必然にする化学への挑戦

参考文献

- 1) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43(18), 2420-2423.
- 2) Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(12), 3692-3693.
- 3) 間瀬暢之・柴垣文哉・田中富士枝・高部罔彦「安全な合成プロセス構築を可能にする最適触媒・反応条件探索法の開発」日本プロセス化学会2009サマーシンポジウム、1P-23、東京、2009/7/16など、他3件。

謝辞

本研究課題は「財団法人 浜松科学技術研究振興会 平成19年度 村田基金研究助成金」により行いました。関係者の方々のご理解に心から感謝いたします。また、本研究を進めるにあたり、ご協力していただきました高部罔彦名誉教授ならびに学生諸氏に深く感謝いたします。