

共同利用研究ハイライト

三重項消光を介した光アップコンバージョン に対する理論解析手法の開発

重田 育照 筑波大学計算科学研究センター 教授

1. はじめに

3重項消光アップコンバージョン (TTA-UC) は、強いレーザー強度を必要とする2光子吸収や希土類元素の2段階励起とは異なり、太陽光などの弱い光でも起こる。その性質から、太陽光の、特に長波長領域の光を有効利用できるものと考えられ、近年、実験・理論を問わず広く注目を集めている。溶液系^[1]、高分子分散系^[2]など、様々な系が提案されているものの、その量子収率を向上させるのは極めて困難である。

2. 固体系TTAの実験結果

特にデバイス化を進める上でTTA-UCの大きなチャレンジは3つあり、「近赤外」、「固体系」、「空気中」である。近年、ドロップキャスト法により、発光体として9,10-ジフェニルアントラセン (DPA) 誘導体と3重項増感剤としてPtポルフィリン誘導体の固体系において、532 nmの

レーザー (緑) 照射から440 nmのTTA-UC発光 (青) が観測された。この誘導体は2つのフェニル環を2分子のジアルコキシル基で架橋したもので、その炭素数を n として C_n -sDPA ($n=7$) がDPAに比べ高い輝度・量子収率を有することが示された^[3]。しかし、2つの系の違いの詳細なメカニズムはこれまで分かっていなかった。

3. 固体系TTAの理論解析

本共同研究では、TTA-UCの基本プロセスであるTTAの反応速度の理論計算法の開発^[4]、溶液系における C_n -sDPAのTTA反応速度解析^[5]、固体系における C_7 -sDPAのTTAおよび3重項エネルギー移動 (TTET) の反応速度解析^[6]を進めてきた。本ハイライトでは、紙面の都合上、3つ目の固体系TTA-UCの理論解析結果を紹介する。

まず、固体系における近接する2つの分子のペア間のTTAおよびTTET間の反応時間 (τ) をフラグメント分子軌

道法-分子軌道線型結合 (FMO-LCMO) 法で計算した (割愛)。その結果、DPAおよび C_7 -sDPA共にTTA (nsオーダー) よりもTTET (μ sオーダー) の反応時間が長く、律速反応であることがわかった。DPAでは近接する4分子のうち2方向のTTETの反応時間が比較的短く、その比は1桁程度であることから、DPAにおける励起子拡散は擬2次元的であった。一方で C_7 -sDPAについては、1方向のみTTETの反応時間が短く、1次元的な励起子拡散であった。この性質は結晶構造の違いからもある程度推察することができる (図1左)。

増感剤の濃度は発光体の1/1000程度であることから、同一の増感剤から供給される励起子が主に寄与していると考えられる。そこで、拡散に対するランダムウォークモデルを用いて、2つの励起子の出会い確率を2つのガウス関数の重なり積分として評価した。ここで、擬2次元の場合は2つの方向の速度の違いに対して異方性 δ を加味し

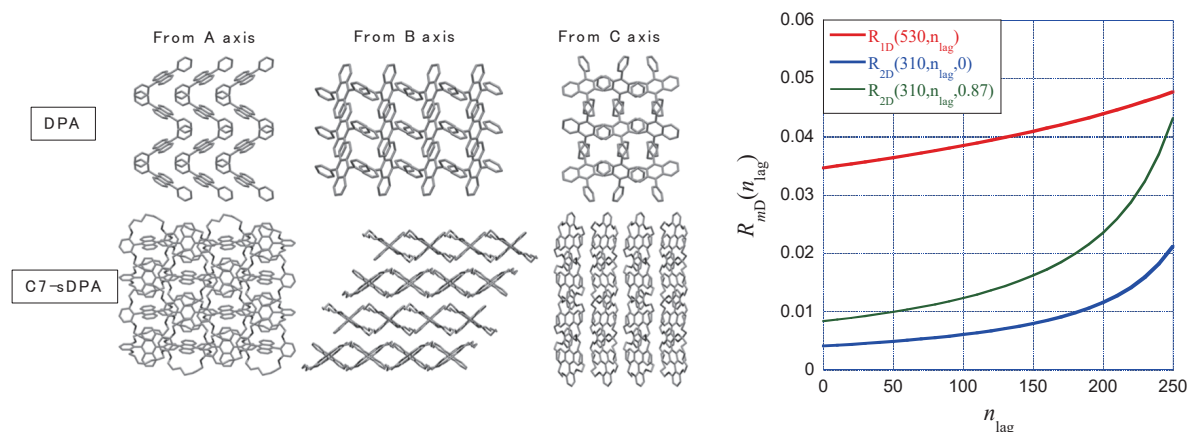


図1 DPAおよび C_7 -sDPAの結晶形 (左)、および出会い確率 R_{mD} の n_{lag} 依存性 (右)
 C_7 -sDPAでは $n_{TTET} = 530$ 、DPAでは $n_{TTET} = 310$ とし、1次元拡散 (赤)、2次元等方拡散 (青)、2次元異方性 ($\delta=0.87$) を考慮した場合 (緑)。

たガウス関数を用いた。ここで重要になってくるのは、(1) 励起子の緩和の前にどの程度TTETが起こるのか?と、(2) 増感剤からの供給にどの程度遅延時間 (τ_{lag}) があるのか?である。前者は励起子寿命の実験値 (τ_{relax}) とTTETの反応時間 (τ_{TTET}) の計算値の比として近似的に求められる ($n_{\text{relax}} = \tau_{\text{relax}} / \tau_{\text{TTET}}$)。後者は実験・計算で決定することは困難であることからパラメータとして採用し、 τ_{TTET} で除することにより無次元化した ($n_{\text{lag}} = \tau_{\text{lag}} / \tau_{\text{TTET}}$)。m次元出会い確率 R_{mD} の計算結果を図1に

示す。1次元的な拡散であるC₇-sDPAは長い寿命も相まって、広い n_{lag} の領域で擬2次元拡散のDPAよりも R_{mD} が高いことがわかる。従って、固体系でのTTA-UCの効率はエネルギー移動の次元性と深く結びついており、分子設計の際には分子そのものの物性だけではなく、結晶としての集合体構造が重要であることがわかった。

本共同利用研究において、柳井博士(現・名古屋大学教授)には大変お世話になりました。心より御礼申し上げます。



しげた・やすてる

2000年に大阪大学大学院理学研究科にて博士(理学)取得後、同年日本学術振興会特別研究員(PD)、2003年東京大学大学院工学系研究科助手、2007年筑波大学大学院数理物質科学研究科講師、2008年兵庫県立大学ピコバイオロジー研究所特任准教授、2010年 大阪大学大学院基礎工学研究科准教授を歴任し、2014年から現所属。専門は光ナノ・パイオ系の理論分子科学。

参考文献

- [1] Balushev, S.; Miteva, T.; Yakutkin, V.; Nelles, G.; Yasuda, A.; Wegner, G. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, 97, 143903.
- [2] Islangulov, R. R.; Weber, J. L. C.; Castellano, F. N. *Noncoherent J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12652.
- [3] Kamada, K.; Sakagami, Y.; Mizokuro, T.; Fujiwara, Y.; Kobayashi, K.; Narushima, K.; Hirata, S.; Vacha, M. *Mater. Horiz.* **2017**, 4, 83.
- [4] Sato, R.; Kitoh-Nishioka, H.; Yanai, T.; Shigeta, Y. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 873.
- [5] Sato, R.; Kitoh-Nishioka, H.; Kamada, K.; Mizokuro, T.; Kobayashi, K.; Shigeta, Y. *J. Phys. Chem. C* **2018**, 122, 5334.
- [6] Sato, R.; Kitoh-Nishioka, H.; Kamada, K.; Mizokuro, T.; Kobayashi, K.; Shigeta, Y. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, 9, 6638.

共同利用研究ハイライト

金属ナノ粒子によるカップリング反応の機構研究 ～錯体触媒との相違～

大高 敦 大阪工業大学工学部応用化学科 准教授

1. はじめに

生命科学的分子変換に倣った安全でクリーンかつ環境調和性を備えた反応システムの開発において、水媒体中での反応開発は重要である。また金属錯体上における有機分子の反応挙動は、触媒化学の分野において最も基本的かつ新規触媒反応の開発には欠かせない重要な知見である。

1994年に水中でのHeck反応が報告され、2000年にその触媒活性種が系中で生成した金属ナノ粒子であることが確認されて以降、水中での触媒反

応に高い活性を示す金属ナノ粒子が多く開発されている^[1]。一方、金属ナノ粒子を用いた反応の機構に関する研究においては、従来の溶出した金属種とナノ粒子表面上のどちらかが触媒活性種として働くという定説とは別に、ナノ粒子から脱落した金属クラスター、溶出した単核の金属種、ナノ粒子表面の全てが並行して活性種として働く反応機構が提唱されている^[2]。しかしながら実際の反応サイクル(金属ナノ粒子と有機分子の反応挙動)においては、ほとんど検討は行われず錯体触媒のサ

イクルと同様であると結論づけているものがほとんどである。

我々の研究グループでは、触媒として再利用可能な金属ナノ粒子の開発とともに、それらを用いた反応機構の研究についても種々検討を行っている^[3]。それら一連の研究の中で、錯体触媒において一般に0価Pd種が触媒活性種と提唱されている数種類の反応において、金属ナノ粒子を触媒として用いた場合に錯体触媒とは異なる知見を得た。なお研究を遂行する上で、金属ナノ粒子の粒子径の確認は必須であり、粒子径

の確認に分子科学研究所の透過型電子顕微鏡 (JEM 2100F) を使わせていただいている。本稿では、その成果の一部を紹介させていただく。

2. 直鎖ポリスチレン担持PdOナノ粒子による檜山カップリング反応

ハロゲン化アリールと有機シランとのカップリング反応である檜山カップリング反応は、一般に0価Pd種へのハロゲン化アリールの酸化的付加、有機シランとのトランスメタリゼーション、生成物の還元的脱離とともに0価Pd種の再生というサイクルで反応が進行していると提唱されている^[4]。ところが、我々のグループで開発した直鎖ポリスチレン担持Pdナノ粒子 (PS-PdNPs, 粒径: 2.7 nm) を用いて4-ブロモトルエンとトリメトキシフェニルシランとの反応を80 °Cで3 h行ったところ、檜山カップリングの生成物(4-メチルビフェニル)は全く得られなかった^[5]。一方、II価Pd種であるポリスチレン担持PdOナノ粒子 (PS-PdONPs, 粒径: 2.1 nm) を用いると同条件下で檜山カップリング反応は効率よく進行した。さらに反応後に回収した触媒のX線光電子分光 (XPS) 測定を行ったところ、0価Pd種の生成は全く確認できなかった。これらの結果は、ナノ粒子を用いた場

合の反応活性種が0価Pd種ではないことを示唆している。

そこで反応機構に関する知見を得るため、量論量のPS-PdONPsと4-ブロモトルエンとを触媒反応条件下で反応させた後、触媒と溶液を分離し、それぞれをトリメトキシフェニルシランと反応させたところ、いずれの場合もカップリング生成物は得られなかった。そこで、4-ブロモトルエンとトリメトキシフェニルシランの反応順序を逆にすると同様の段階的な反応を行ったところ、分離した触媒と4-ブロモトルエンとの反応において、わずか3%ではあるもののカップリング生成物が得られた。この結果は、4-ブロモトルエンとの反応がナノ粒子表面上で進行していることを示唆している。しかしながら、反応系にNaIやポリビニルピリジンを追加すると檜山カップリング反応は全く進行しない。すなわち反応の進行にPd種の溶出が関係していることが示唆される。一方、触媒反応後の溶液中からはPd種の残存は確認されないことより、最終的にPd種はナノ粒子表面上へ再安定化されていることが示唆され、反応後に回収した触媒において粒子径がわずかに増加していることも溶出・再安定化の経路を支持している。

以上の結果より、PS-PdONPsによる

檜山カップリング反応の反応サイクルは、①塩基的作用によるPdOナノ粒子表面からのII価Pd種の溶出、②水溶性Pd種とアリールシランとの反応後、Pd種のナノ粒子表面上への再安定化、③ナノ粒子表面上におけるハロゲン化アリールとの反応とそれに続く還元的脱離、であることを提唱した (図1)^[6]。このサイクルに沿って反応が進行すれば、Pdの価数は常にII価となりXPSの結果と矛盾しない。

3. 直鎖ポリスチレン担持PdOナノ粒子によるアリル位アリール化反応

アリル基質とアリールボロン酸との反応であるアリル位アリール化反応は、直鎖型および分岐型のいずれの基質を用いても同じ π -アリルパラジウム中間体を經由するため、一般には同一の直鎖型の生成物が得られる^[7]。しかし当研究室においてアリル位アリール化反応を検討したところ、酢酸シンナミル (直鎖型基質) と α -ビニルベンジルアセテート (分岐型基質) の場合で反応結果が異なることを確認した^[8]。すなわち、PS-PdNPsを触媒とした場合、 α -ビニルベンジルアセテートでは1,3-ジアリールプロペン (直鎖型生成物) を高収率で与えるものの、酢酸シンナミルでは反応は全く進行しない。また

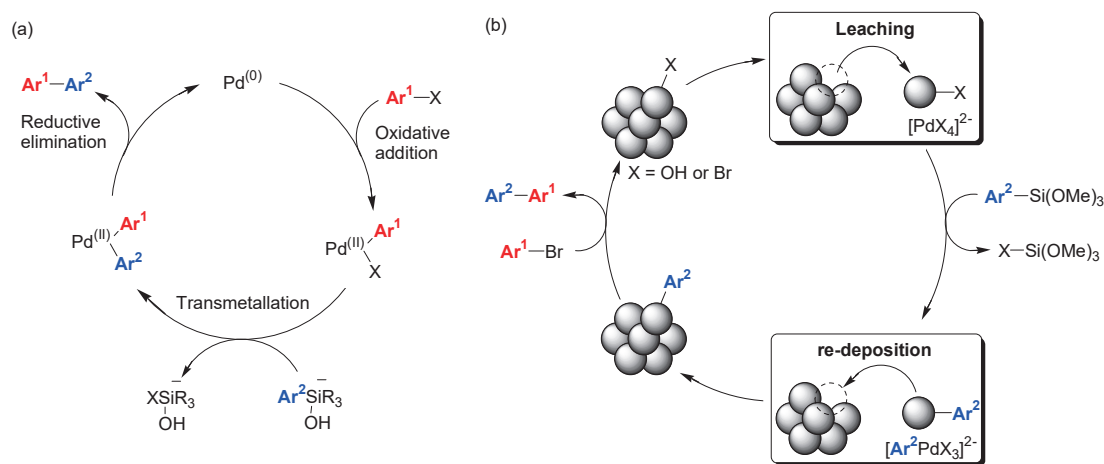


図1 (a) 錯体触媒、および(b)金属ナノ粒子による檜山カップリング反応の反応機構。

PS-PdONPsを触媒とすると酢酸シンナミルを基質としても反応は効率よく進行するうえ、1,3-ジアリールプロペンのみではなく3,3-ジアリールプロペン(分岐型生成物)も得られる。

PS-PdONPsを触媒とした反応の機構に関する知見を得るため、段階的な量論反応を行ったところ、酢酸シンナミルおよびアリールボロン酸のいずれを先に反応させてもカップリング生成物は得られず、この結果は①水溶性Pd種が反応に関与していないこと、②反応が金属ナノ粒子表面で段階的に進行していないこと、を示唆している。また酢酸シンナミルの芳香環上の置換基効果を確認したところ、電子供与基により反応が促進され、一般的な酸化的付加の傾向とは逆の傾向となった。さらに酢酸シンナミルの濃度依存性を調

べたところ、酢酸シンナミルの濃度が増加するにしたがって反応速度が低下した。一方、アリールボロン酸および触媒については濃度増加に伴い反応は加速し、VTNA (Variable-Time Normalization Analysis)によってそれぞれの反応次数を見積もったところ、それぞれ2.5次および1次となった。

以上の結果より、PS-PdONPsによるアリル位アリール化反応は、II価Pd種が基質に配位後、アリールボロン酸の S_N2 または S_N2' によって生成物が得られると予想した。アリールボロン酸の反応次数が2次以上となったのは、反応性の向上のために基質にアリールボロン酸が配位しているためと考えている。また基質量が増加すると、基質に配位するアリールボロン酸が増加し求核攻撃を起こすアリールボロン酸が

減少するため、反応速度が低下したのもと思われる。

4. おわりに

金属ナノ粒子と有機分子の反応挙動について、現時点では基礎的知見が不十分であると言わざるを得ない。しかし、溶出して水中で進行するもの、ナノ粒子表面上で進行するものなど、反応性や条件などのデータが蓄積されれば金属ナノ粒子特有の反応の開発へ繋がるのが期待できる。

最後に本研究を遂行するにあたり、設備・機器を使用させて頂くと共に、活発な議論をしていただきました魚住泰広教授、浜坂助教ならびに研究室の方々に厚く御礼申し上げます。

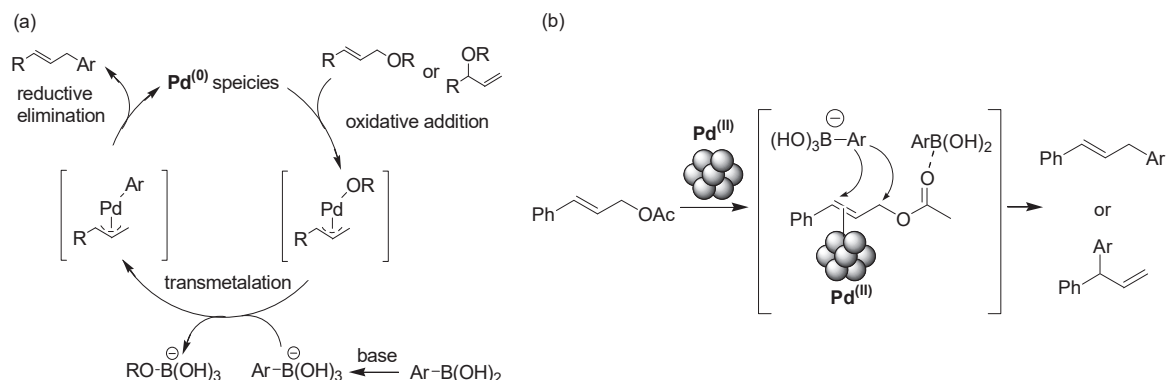
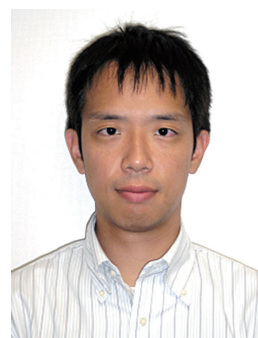


図2 (a)錯体触媒、および(b)金属ナノ粒子によるアリル位アリール化反応の反応機構。

参考文献

- [1] A. Ohtaka, *Curr. Org. Chem.*, **23**, 689 (2019).
- [2] V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, *Organometallics*, **31**, 1595 (2012).
- [3] 大高 敦 有機合成化学協会誌, **74**, 1206 (2016).
- [4] B. Sreedhar et al., *Synlett*, 1081 (2011).
- [5] A. Ohtaka et al., *Synlett*, **27**, 1202 (2016).
- [6] A. Ohtaka et al., *Organometallics*, **36**, 1618 (2017).
- [7] Y. M. A. Yamada, Y. Uozumi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3190 (2012).
- [8] A. Ohtaka et al., *ACS Omega*, **4**, 15764 (2019).



おたか・あつし
1975年生。2003年大阪大学大学院工学研究科分子化学専攻博士課程修了、工学博士。国立循環器病センター研究所生体工学部 流動研究員、科学技術振興機構(CREST) 博士研究員、大阪工業大学工学部応用化学科 講師を経て、2013年より現職。専門は触媒化学。特に水中での反応に興味を持っている。

糖鎖のクラスター化および コンフォメーション制御による機能解明

矢木 宏和 名古屋市立大学 講師

細胞表面を覆う糖鎖は、発生・分化・免疫などの様々な生命現象において本質的な役割を果たしている。さらに、ウイルス感染やがんの浸潤・転移、またアルツハイマー病などの神経疾患発症にも糖鎖が密接に関わることが明らかになりつつある。糖鎖はレクチンと総称されるタンパク質との相互作用を介して、その生物機能を発揮する。糖鎖は複雑な分岐構造を有しており、内部運動の自由度に富んでいるために、水溶液中では多彩なコンフォメーションの間で揺らいでいる。そのため、糖鎖とレクチンの相互作用は、一般的に幅広い特異性と弱い親和性を示す。実際に、細胞表層上に存在する複合糖質は、膜上で集合して糖鎖をクラスター化し、相互作用する分子や細胞に対して高い親和性を獲得している。

本研究では、幹細胞の分化能の維持を担っている Lewis X [Gal β 1-4(Fuc α 1-3)GlcNAc-] に対して、焦点を当て、①その動的立体構造解析を指針とした分子設計に基づいて、糖鎖の化学構造改変を行い、そのコンフォメーション空間を制御することで、レクチンに対する親和性の向上を目指すとともに、②細胞膜上の糖鎖を模倣した機能性糖鎖クラスターの開発を目指した。

①糖鎖のコンフォメーション空間の制御

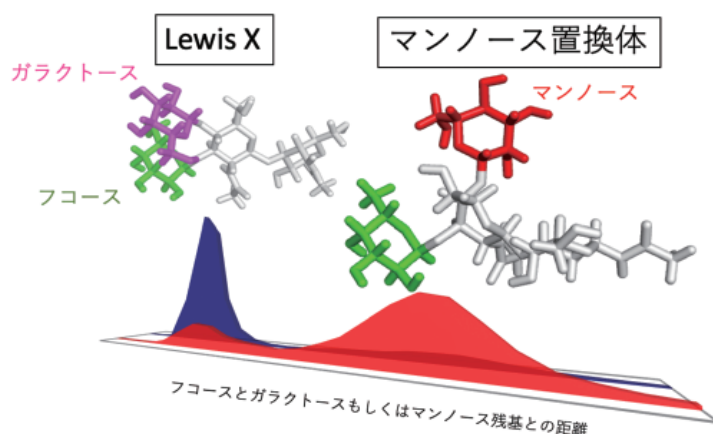
筆者らは、NMR測定と分子動力学(MD)計算を組み合わせることで、溶液中の糖鎖のコンフォメーション空間を探索する手法を開発してきた。本手

法は常磁性プローブを糖鎖の還元末端に付加させ、擬コンタクトシフトを観測することで、糖鎖を構成する原子と常磁性イオンの不対電子との空間配置に関する情報を取得するものである。こうして得られる情報に基づいて、MD計算による糖鎖構造アンサンブルの妥当性の評価を行うが可能となっている。本研究では、常磁性NMR計測による実験的バリデーションを行なった分子シミュレーションにより、水溶液中において Lewis X 糖鎖は分子内の水素結合の影響で主に閉じたコンフォマーを形成することを明らかにした。一方で、結晶中において、Lewis X 糖鎖は分岐構造が開いたコンフォマーとしてフコース認識レクチン (R S L) に結合していることが報告されている。そこで、遊離状態のコンフォメーション空間では存在比の少ない結合型の開いたコンフォマーの割合を高めることで、糖鎖の高親和性化を実現できるであろうという

仮説のもと、Lewis X の中で R S L との相互作用に直接関わらないガラクトース部分を一連のヘキソースに変更した改変体の MD 解析を行った。その結果、マンノース改変体において最も結合型の開いたコンフォマーの割合が増加することが予測された。この改変体を実際に合成し、等温滴定カロリメトリーによる結合試験を行った結果、マンノース置換型改変体はフコース認識レクチンに対する親和性が17倍増強されることが示された。このように、遊離糖鎖のコンフォメーション空間を制御する分子設計戦略により、高親和性化合物の創出する可能性を示すことができた (Biochemistry 2019, in press)。

②機能性糖鎖クラスターの開発

脂質の自己集積性を利用した Lewis X 糖鎖のクラスター化を実現するために、糖鎖の還元末端にアシル基をつけたネオ糖脂質を調製した。具体的には、



Lewis X は大部分が閉じたコンフォマーを形成する (青)。Lewis X のガラクトース残基をマンノース残基に置換することで、開いたコンフォマーの割合が大きくなり (赤)、フコースレクチンへの結合親和性が上昇した。

LewisX 3糖、LewisX 5糖、非LewisX 4糖がそれぞれアミノエチル基を介してアシル鎖に連結した糖脂質を合成した。動的光散乱法により、これらのネオ糖脂質は予想通り、水溶液中で自己凝集し、クラスターを形成していることが示された。そして、LewisX 5糖が結合した糖脂質クラスターのみカルシウムイオンに依存して高次の会合体を形成することが明らかになった。

こうして創り出した糖脂質クラスターの生物活性を調べるために、分化前後の神経幹細胞の培地中にそれらを添加した。その結果、LewisX糖鎖が結合した糖脂質クラスターのみ分化前の神経幹細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導することを見出した。また非LewisX4糖構造を有する糖脂質クラスターおよびアシル鎖部分を有さない化合物は、神経幹細胞に対してアポトーシス誘導能がないことも確認した。こうして見出されたアポトーシス誘導能は、アシル鎖の炭素数の違いにも依存

しており、炭素数18のアシル鎖が結合した化合物が最も高いアポトーシス誘導能を示した。

セラミドは生体内に必須の脂質であるが、細胞内に多量のセラミドが存在するとアポトーシスを引き起こす反応経路が存在することが知られている。こうしたことから、特定の糖鎖構造とアシル鎖部分を有するネオ糖脂質が形成するクラスター分子は分化前の神経幹細胞に特異的に認識されたのち細胞内に取り込まれ、分子内のアミド結合が切断され生じるアシル鎖がセラミドの原料となることで、結果的に細胞内のセラミド濃度を上昇させアポトーシスを誘導している可能性がある。

これらの研究から、糖脂質の糖鎖の構造および脂質部分を改変することによりクラスター状態を制御し、未分化細胞依存的なアポトーシス誘導剤を開発することができた (Neurochem Res. 2018,43:212-218)。

このように、実験と理論を組み合わせることによって、糖鎖の機能を向上・高度化することに成功した。こうした研究成果は、分子科学研究所・加藤晃一教授との共同研究として、協力研究(ナノテクノロジープラットフォーム)の支援により得られました。この場を借りてお礼申し上げます。



やぎ・ひろかず

1979年香川県に生れる。2003年名古屋市立大学薬学部卒業。08年同大学院薬学研究科博士後期課程修了。その後、同研究科および自然科学研究機構生理学研究所において日本学術振興会特別研究員。09年より名古屋市立大学大学院薬学研究科助教を経て、13年より現職。核酸やタンパク質と異なり、分岐性、構造異性、不均一性といった特徴を有する糖鎖がいかにして生命現象を担っているかに興味を持ち研究を進めている。

新装置紹介

施設だより

「光誘起時間分解ESR ナノ秒波長可変レーザー更新」

機器センター 中村 敏和 (チームリーダー)

2018年度末に機器センターの電子スピン共鳴装置 (ESR: Electron Spin Resonance) で、光誘起時間分解ESR測定を行うための光源であるナノ波長可変レーザーを更新致しました。更新前は、東北大学から譲り受けたナノ秒Nd:YAGレーザー + OPOレーザー (Spectra-Physics社製1994年導入) を使用し、2013年度より施設利用に供してきました。繰返しは10Hz、出力は当初 >350 mJ/pulse@355 nm

(3.5 W)、OPO出力で >20 mJ/pulse@500 nmでしたが、老朽化が進み250 mJ/pulse@355 nmまで落ち込みOPO出力も不安定となりました。そこで、今回同社のNd:YAG + OPOレーザーを更新しました。具体的には、Spectra-Physics製品Nd:YAGレーザー LAB-170-50-THGBU-WおよびOPOレーザー primoScan/ULD-240UVS1-Wを導入しました。測定時間短縮のため高繰返しの50Hzを

選定し、出力100 mJ/pulse@355 nm (5 W)、OPO出力は >30 mJ/pulse@430 nm、UVオプションも備え、発振波長域は250 nm ~ 2700 nmを得ることができます。UV域の代表的な出力は、>3.9 mJ@345 nm、>2 mJ@260 nmです。OPOの出力の仕方は、signal光で405 ~ 709 nm、idler光で710 ~ 2700 nmです。オプション追加で、SHS (Second Harmonics of the Signal: signalの2