

有機ニトロキシルラジカル触媒を利用した電気化学分析



小野 哲也

1 はじめに

電気化学センサーは、対象物質によって引き起こされた変化を電気信号へと変換することによって分析を行う手法である。電気化学分析法の利点としては、他の分析手法と比較して大きな装置を必要としないことや高い感度が得られること、また、速い応答が得られるためリアルタイムで対象物質のモニタリングが可能なことなどが挙げられる。そのため、環境分析や食品産業、生化学などの様々な分野で利用されている。グルコースセンサーなどに代表される電気化学センサーは、その選択性や感度向上のために、酵素や Au, Pt などの貴金属ナノ粒子、また様々な機能性を付与した合成高分子などを利用することで発展してきた¹⁾。一方、近年では主に有機合成分野などで用いられてきた有機分子触媒であるニトロキシルラジカル化合物を、電気化学的酸化手法で利用する例が多数報告されるようになってきている。ニトロキシルラジカルの電解触媒反応によって対象物質を酸化する際に得られる電流値の増加（触媒電流）を指標とすることで、対象物質の定量を非常に簡便且つ安価に行うことも可能であり、様々な応用が期待される。そこで本稿では、有機ニトロキシルラジカル化合物を用いた電気化学分析について紹介する。

2 有機ニトロキシルラジカル触媒反応の原理と応用

2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-Oxyl (TEMPO) に代表される有機ニトロキシルラジカルは、アルコール酸化反応の触媒として機能することが古くから知られている化合物である (図 1)²⁾。この触媒反応は、適当な共酸化剤を用いることで種々のアルコール類に適用可能であり、有機合成においても様々な場面で用いられている³⁾。TEMPO は、反応活性部位であるニトロキシルラジカル

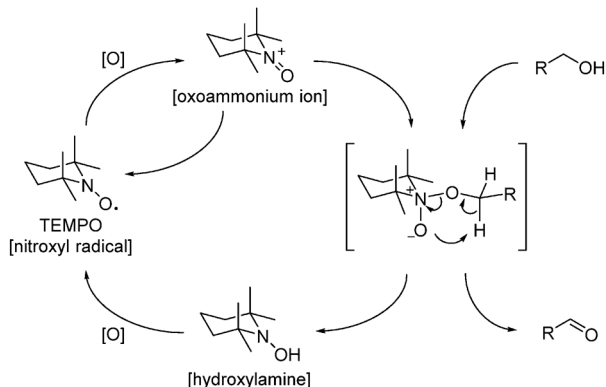


図 1 TEMPO によるアルコール酸化反応機構

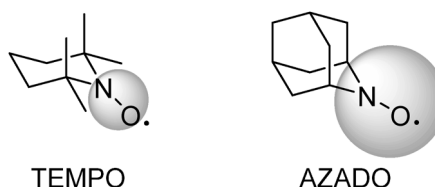


図 2 TEMPO および AZADO の構造と反応場の広さ

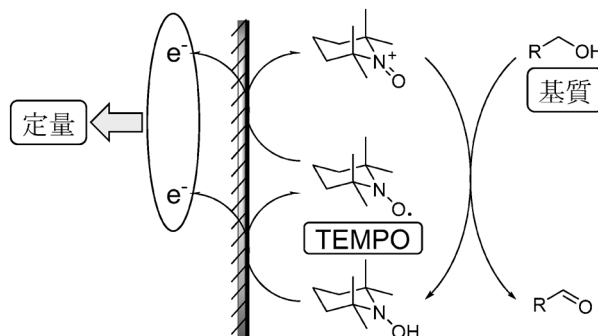


図 3 触媒電流によるアルコール類の定量原理

ラジカルに隣接する四つのメチル基の存在により、立体障害の少ない 1 級アルコールを選択的に酸化するというユニークな特性が注目されていたが、2006 年、澁谷らによってニトロキシルラジカル周辺の立体障害が軽減された 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO; 図 2) が報告⁴⁾されたことによりその適用範囲が大きく拡大するとともに、その後も様々なニトロキシルラジカル誘導体が開発され、現在も盛んに研究が行われている。その一方で、共酸化剤を用いることなく電位の印加によってアルコールの電解酸化反応を触媒することも可能であり⁵⁾、このとき得られる触媒電流は溶液中のアルコール濃度に依存することから、アルコール類および分子内にヒドロキシ基を持つ化合物を、サイクリックボルタンメトリーやアンペロメトリーなどの一般的な電気化学手法で定量することが可能である (図 3)⁶⁾。

このような背景のもと、有機ニトロキシルラジカルの電解酸化反応を利用した生体内関連物質や医薬品類などの定量への応用が報告されている⁷⁾。生体内に広く分布するグルコースや乳酸、コリンなどの物質および抗生物

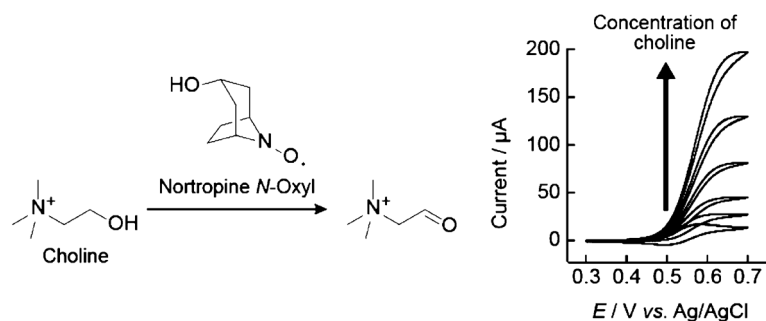


図4 ニトロキシルラジカル誘導体を利用した生体成分定量の例

質などの医薬品類の多くは分子内にヒドロキシ基を有するため、ニトロキシルラジカルによる触媒反応で直接酸化することが可能である(図4)。近年のこれらの報告では、これを利用して糖尿病の診断基準である空腹時血糖値周辺のグルコース濃度や、副作用発現を回避するための医薬品類の適正な血中濃度範囲などを電気化学的手法でモニタリング可能であることを示している。また、光学活性を有するキラルニトロキシルラジカル誘導体を用いた、ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割についての報告なども多数あり⁸⁾、その後も様々な光学活性ニトロキシルラジカル誘導体が開発され幅広い基質適用性が得られるようになってきていることから⁹⁾、光学活性アルコール類の光学純度を簡便に測定するツールとしての応用も考えられる。なお、この触媒反応はアルコールのみならずアミン類の酸化反応にも利用可能であり様々な基質に適用可能であるため¹⁰⁾、その汎用性を利用してクロマトグラフィーにおける新たな電気化学検出器としての応用なども期待される。

一方、広汎な基質適用性を有するニトロキシルラジカル触媒反応と高度な基質認識能を有する酵素反応を組み合わせ、特定の化合物を特異的に検出する手法についても報告されている。その一例として、トリグリセライドの電気化学分析に関する報告がある¹¹⁾。この報告では、リパーゼによる酵素反応でトリグリセライドから生成するグリセロールを、ニトロキシルラジカルにより直接酸化することで得られる触媒電流を指標に定量している。トリグリセライド定量の従来法は、トリグリセライドから3段階の酵素反応を経て生成する過酸化水素を直接電極酸化して得られる電流値を指標とするものや、その過酸化水素をさらに酵素反応に利用して可視吸収をもつ物質を生成させ、反射分光法によって定量を行うものである。そのため、この手法は従来法を大幅に簡略化させることに成功しており、測定コストも大幅に削減することが可能である。この例にみるように、ニトロキシルラジカルを利用した新たな分析手法は、様々な疾病の診断キットや治療薬の薬物血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring; TDM)への応用などが期待される。

3 おわりに

本稿では、古くから知られる低分子有機化合物でありながら、今なお盛んに研究され新たな知見が見いだされている有機ニトロキシルラジカルについて紹介した。この有機ニトロキシルラジカルを用いた電気化学分析は様々な化合物に適用可能な汎用性を有するとともに、既存の分析手法と比較して簡便且つ安価な代替手法となることが期待される。また、ニトロキシルラジカル誘導体の選択や酵素反応との組み合わせにより特異性を付与できることから、目的に応じた新たな分析手法を提案することも可能であり、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) M. Wei, Y. Qiao, H. Zhao, J. Liang, T. Li, Y. Luo, S. Lu, X. Shi, W. Lu, X. Sun: *Chem. Commun.*, **56**, 14553 (2020).
- 2) J. M. Bobbitt, M. C. L. Flores: *Heterocycles*, **27**, 509 (1988).
- 3) R. Ciriminna, G. Palmisano, M. Pagliaro: *ChemCatChem*, **7**, 552 (2015).
- 4) M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi: *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8412 (2006).
- 5) M. F. Semmelhack, C. S. Chou, D. A. Cortes: *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4492 (1983).
- 6) Y. Yamauchi, H. Maeda, H. Ohmori: *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1021 (1996).
- 7) Y. Kashiwagi, T. Ono, F. Sato, M. Kumano, K. Yoshida, T. Dairaku, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, K. Sato: *Sens. Bio-Sensing Res.*, **27**, 100302 (2020).
- 8) Y. Kashiwagi, F. Kurashima, C. Kikuchi, J. Anzai, T. Osa, J.M. Bobbitt: *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6469 (1999).
- 9) K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi: *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 17591 (2014).
- 10) M. Rafiee, B. Karimi, S. Alizadeh: *ChemElectroChem*, **1**, 455 (2014).
- 11) T. Ono, K. Sato, Y. Sasano, K. Yoshida, T. Dairaku, Y. Iwabuchi, Y. Kashiwagi: *Electroanalysis*, **31**, 603 (2019).



小野哲也 (Tetsuya Ono)

奥羽大学薬学部 (〒963-8611 福島県郡山市富田町字三角堂 31 番 1)。東北大学大学院薬学研究科博士課程前期 2 年の過程修了。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》有機分子触媒を利用した新規センシング機構の構築。《趣味》旅行。
E-mail: t-ono@pha.ohu-u.ac.jp