

光駆動型分子機械構築のための有機合成

Organic Synthesis for Construction of Photodriven Molecular Machine

プロジェクト代表者：佐藤 大（理工学研究科・講師）

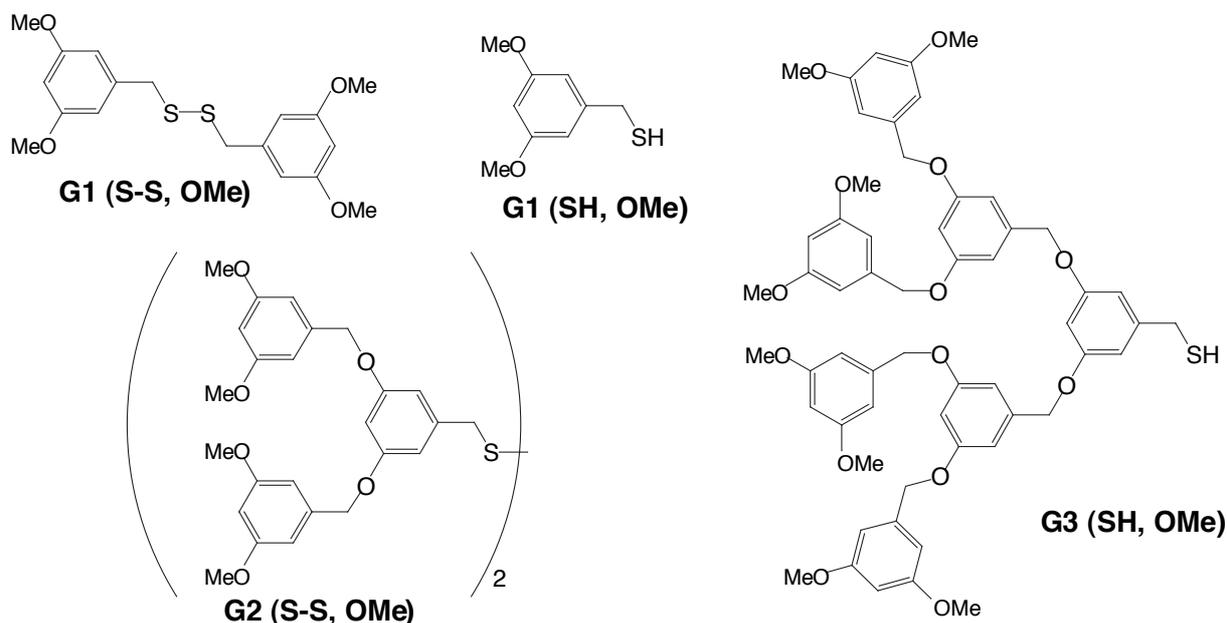
Ohki Sato (Graduate School of Science and Engineering, Lecturer)

本研究課題の究極の目的は、半導体 CdS ナノ粒子の上に幾つかの機能を担う有機化合物を積み上げることで、生体中で動作する光駆動型分子機械を創製することにある。その概要は以下の通りである。半導体微粒子 CdS の表面に多光子捕捉型 dendrimer または dendron を自己組織化させ、クラスター分子とする。そこに、抗体（標的部位と大きな相互作用を持つ）が conjugate された導電性分子ワイヤを導入し、目標分子を構築する。この分子サイボーグに近赤外光（800nm、生体に対して透明な光）を照射した場合、dendrimer 部で多光子捕捉が occur、半導体である CdS 粒子が励起され、正孔が生じる。非常に高い酸化力を有する正孔を、分子ワイヤを介して標的部位に流し込むことができれば、生理活性が発現されるものと期待した。

上記分子機械を創製するため、本研究では段階的な合成化学的アプローチをとっている。以下の5項目に分けて研究を展開し、究極目的の達成を目指すことになる。

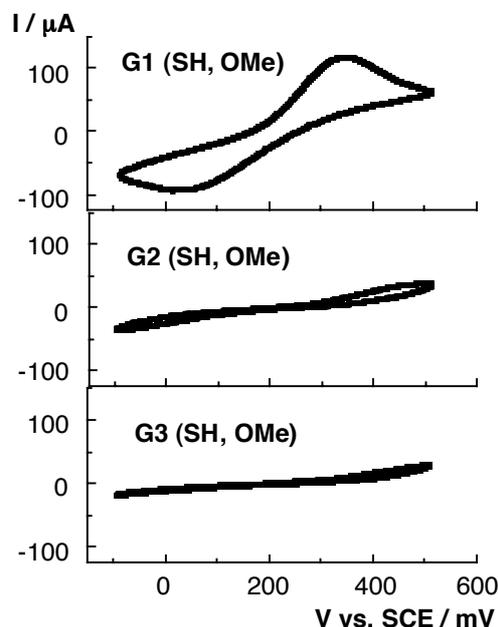
- 1) 多光子捕捉型 dendrimer (dendron) セグメントの合成
- 2) 導電性分子ワイヤセグメントの合成
- 3) CdS 粒子の修飾 (各セグメントの自己組織化)
- 4) 各修飾 CdS の光物性解明 (多光子捕捉ならびに正孔の移動)
- 5) 最終ターゲットの生体内機能評価

既に項目1)には着手している。これまでに、多光子捕捉能および CdS 粒子修飾の足がかりを考慮に入れた、最外殻部にメチルエーテルを有する脂溶性 dendrimer **G1~G3** (S-S, OMe) および dendron **G1~G3** (SH, OMe) の合成ならびに合成法の改良を行なった。これ



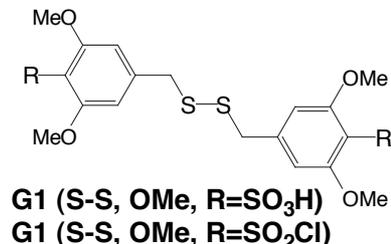
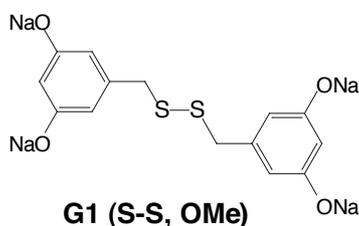
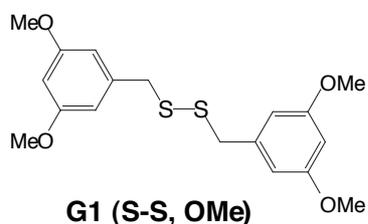
らは、アゾベンゼン-デンドリマー系で多光子捕捉の報告がある、ポリベンジルエーテル骨格を有しており、CdS 修飾部をチオールとした化合物である。また、**G1~G3** (S-S, OMe) はコア部をジスルフィドとすることで安定供給可能となっている。

合成したジスルフィド **G1~G3** (S-S, OMe) およびチオール **G1~G3** (SH, OMe) は、本学理工学研究科中林研究室（中林教授、曾越助教）との共同研究で、項目3), 4) の解明のために利用されている。すなわち、半導体 CdS ナノ粒子の上にデンドロン部を積み上げる際の基礎データとして、**G1~G3** (S-S, OMe) および **G1~G3** (SH, OMe) の金電極表面上への自己組織化が試みられている。その結果、ジスルフィド **G1~G3** (S-S, OMe) では金電極表面上への自己組織化が観測されなかったものの、チオール **G1~G3** (SH, OMe) は電極上に自己組織化膜を形成した。また、これらの CV ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) 測定から、デンドロンの世代が上がるとともに電子移動が阻害されていることも明らかにされた。



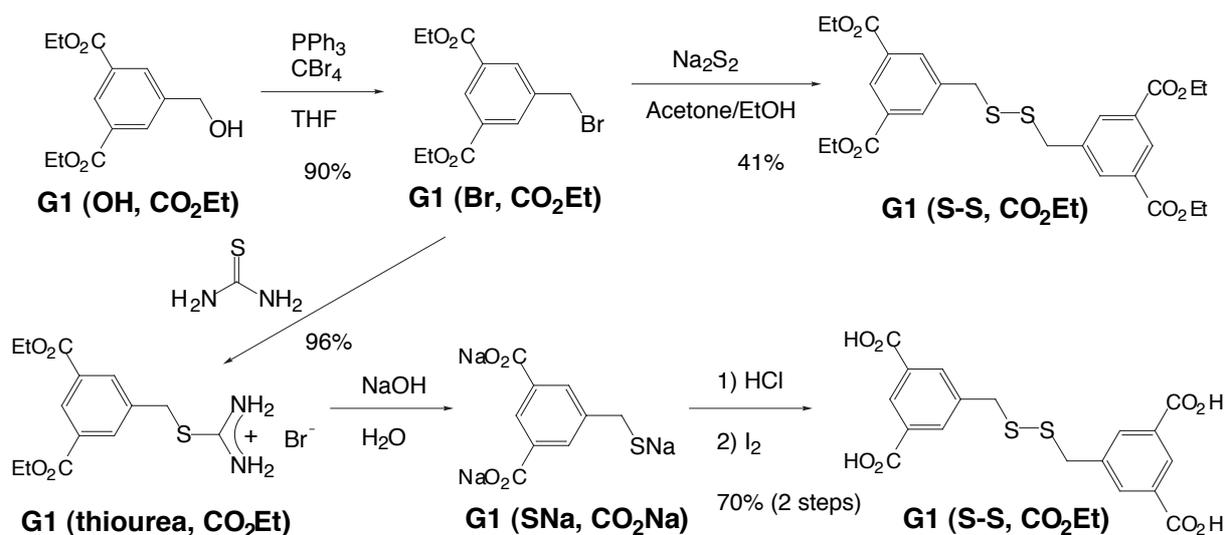
以上の知見を土台にして、本年度（平成18年度）は、引き続き項目1) の達成を目指した。中でも、克服しなければならないもう一つの課題である、生体内投与のための水溶性を有するデンドリマーの合成を中心に研究を行なった。

まず、最外殻部がメチルエーテルである脂溶性ポリベンジルエーテル系デンドリマー **G1~G3** (S-S, OMe) の化学変換を利用して、水溶性デンドリマー **G1~G3** (S-S, ONa) ならびに **G1~G3** (S-S, OMe, SO_3Na) を合成するルートを試みた。しかしながら、**G1** (S-S, ONa) への変換では、**G1** (S-S, OMe) のメチル基の脱保護 (NaCN/DMSO/加熱) を完全に進行させることができなかった。また、**G1** (S-S, OMe, SO_3Na) の合成では、前駆体である **G1** (S-S, OMe, SO_2Cl) へ変換する際に、クロルスルホニル基を位置選択的に導入できなかったため、これらの合成を断念した。

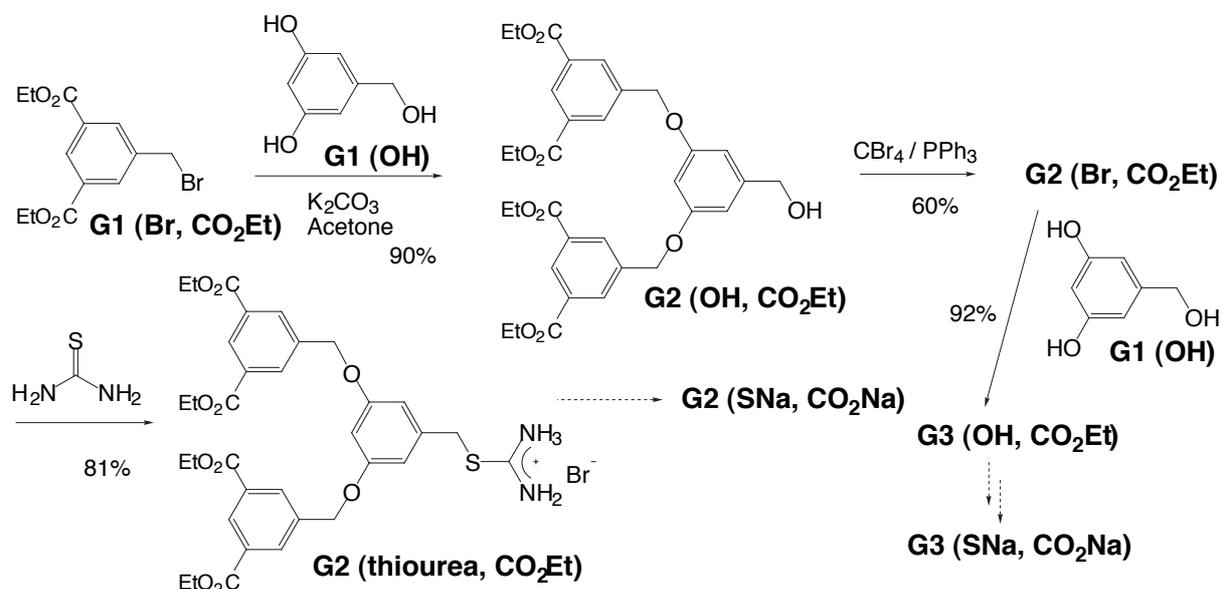


そこで、最外殻部がカルボン酸塩であるデンドリマー **G1~G3** (S-S, CO_2Na) およびデンドロンチオラート **G1~G3** (SNa, CO_2Na) を次の水溶性ターゲットとした。カルボエトキシ基を有する **G1** (OH, CO_2Et) を四臭化炭素とトリフェニルホスフィンで処理して臭化物

G1 (Br, CO₂Et) として後に、Na₂S₂ との反応によりジスルフィド **G1** (S-S, CO₂Et) を得た。これを加水分解すれば目的とする **G1** (S-S, CO₂Na) となるが、その収率は中程度であった。そこで、直接デンドロンチオラート **G1** ~ **G3** (SNa, CO₂Na) に変換するルートをとることにした。**G1** (Br, CO₂Et) にチオ尿素を作用させて得られた **G1** (thiourea, CO₂Et) を、NaOH 水溶液中で加熱すると、比較的良好な収率で **G1** (SNa, CO₂Na) へ導くことができた。なお、**G1** (SNa, CO₂Na) の構造は、酸性条件下酸化することでジスルフィド **G1** (S-S, CO₂H) へ誘導し、決定した。



世代の伸長には、フェノール性水酸基の反応性を利用した、Fréchet法を用いた。すなわち、炭酸カリウム存在下、**G1** (OH) と **G1** (Br, CO₂Et) を縮合させ **G2** (OH, CO₂Et) とした。臭素化して得られた **G2** (Br, CO₂Et) に対し、チオ尿素を作用させることで、デンドロンチオラート **G2** (SNa, CO₂Na) の前駆体である **G2** (thiourea, CO₂Et) を合成した。第三世代では、**G1** (OH) と **G2** (Br, CO₂Et) を縮合させた **G3** (OH, CO₂Et) の合成まで進んでいる。



また、新たなデンドリマーセグメントとして、トロポノイド系デンドリマー金属錯体 **1** を設計した。**1** は、その立体的・空間的特徴から、ホッピング機構による導電性の発現が期待される化合物である。ターゲットデンドリマーの合成のためには、構成成分であるトロポノイド **2** および **3** の合成が必要であり、これらは5-ブロモトロポロンメチルエーテル **4** から誘導することとした。

5-ブロモトロポロンメチルエーテル **4** にジエチルアミンを作用させると、メトキシ基がジエチルアミノ基に置換された化合物を生じることが報告されている。しかし、**4** と求核試薬の既知反応はこの一例のみであり、S-求核体との反応には興味をもたれた。そこで、S-および N-求核部位を同一分子内に有する p-アミノチオフェノールならびにチオ尿素を **4** に作用させた。その結果、驚くべきことに、両者ともメトキシ基が置換された生成物を全く生じず、S-求核部位がブロモ基と置換した化合物のみを与えた。このことは、**4** が求核試薬の種類によって反応位置を変化させていることを示している。様々な試薬との反応を探索することで、トロポノイドの新たな位置選択的求核置換反応として確立できるとともに、置換トロポノイド誘導体を多数提示できるという点で、大変興味深い。なお、p-アミノチオフェノール置換体 **2** はトロポノイド系デンドリマーの側鎖成分として利用可能であり、チオ尿素置換体を加水分解・酸化して得られる **3** はターゲットのコア成分となり得る。

