

# 分子機械部品としての dendrimer およびオリゴチオフェンの合成

プロジェクト代表者：佐藤 大（理工学研究科・講師）

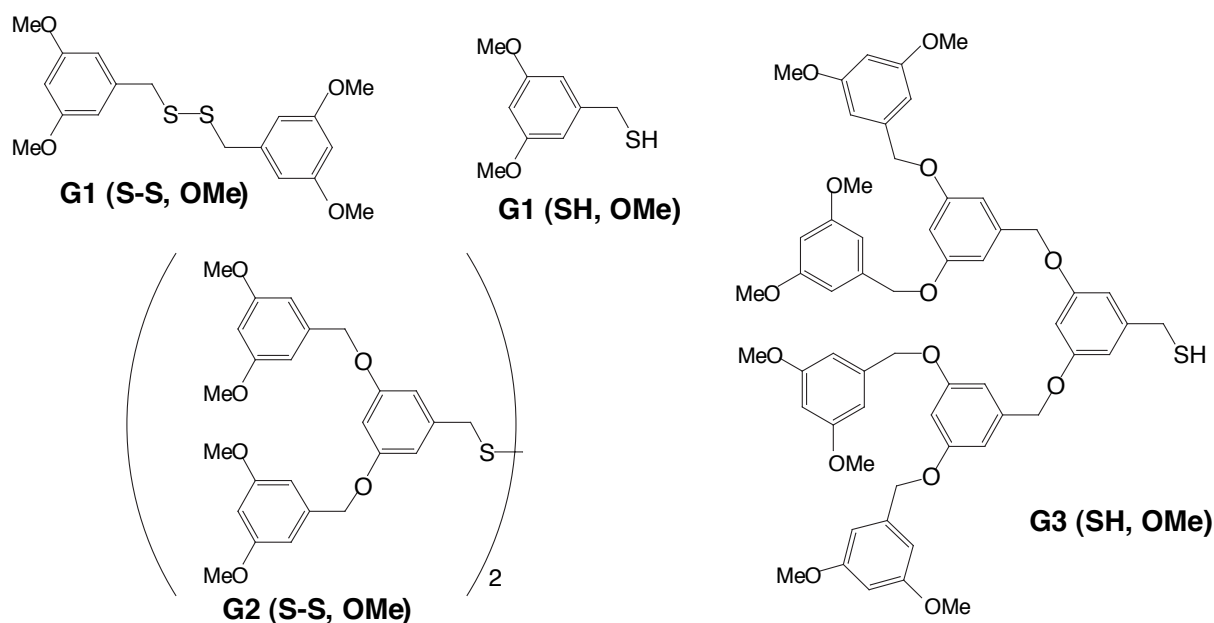
本研究課題の究極の目的は、半導体 CdS ナノ粒子の上に幾つかの機能を担う有機化合物を積み上げることで、生体中で動作する光駆動型分子機械を創製することにある。その概要は以下の通りである。半導体微粒子 CdS の表面に多光子捕捉型 dendrimer または dendron を自己組織化させ、クラスター分子とする。そこに、抗体（標的部位と大きな相互作用を持つ）がコンジュゲートされた導電性分子ワイヤを導入し、目標分子を構築する。この分子サイボーグに近赤外光（800nm、生体に対して透明な光）を照射した場合、dendrimer 部で多光子捕捉がおり、半導体である CdS 粒子が励起され、正孔が生じる。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6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。

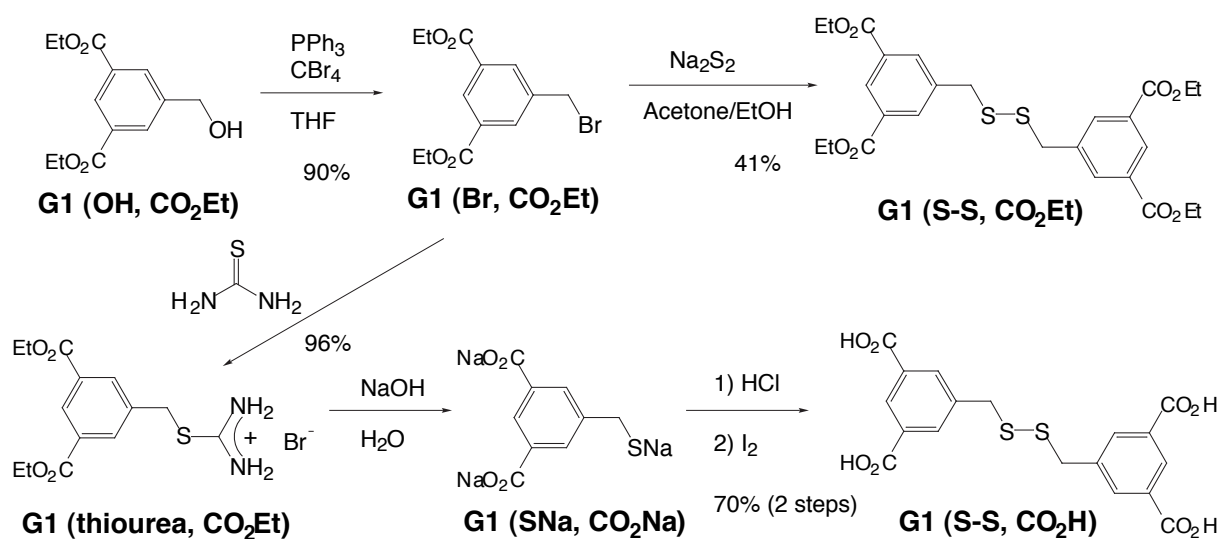
- 1) 脂溶性多光子捕捉型 dendrimer（dendron）セグメントの合成
- 2) 水溶性 dendrimer（dendron）セグメントの合成
- 3) 導電性分子ワイヤセグメントの合成
- 4) CdS 粒子の修飾（各セグメントの自己組織化）
- 5) 各修飾 CdS の光物性解明（多光子捕捉ならびに正孔の移動）
- 6) 最終ターゲットの生体内機能評価

既に項目1)は完了している。ターゲットは、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 ジスルフィド **G1** ~ **G3** (S-S, OMe) および dendron チオール **G1** ~ **G3** (SH, OMe) である。これらの合成ならびに合成法の改良を行なった。すなわち、dendron ブロミド **G1** ~ **G3** (Br, OMe) に対し、Na<sub>2</sub>S に S<sub>8</sub> を作用させて調製した Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> を反応させることで、一挙にジスルフィド **G1** ~ **G3** (S-S, OMe) に導けることを見出した。また、**G1** ~ **G3** (S-S, OMe) を LiAlH<sub>4</sub> で還元すると、チオール **G1** ~ **G3** (SH, Br) が比較的安定な化合物として得られることもわかった。

項目2)に関しては、最外殻部がカルボン酸である dendrimer ジスルフィド **G1** ~ **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>H) および dendron チオラート **G1** ~ **G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) をターゲットとした。これらは、生体内投与に必要な水溶性を有する化合物である。平成18年度までに、比較的合成が容易と考えられる、第一世代の dendrimer **G1** (S-S, CO<sub>2</sub>H) の合成法を確立している。カルボエトキシ基を有するアルコール **G1** (OH, CO<sub>2</sub>Et) を四臭化炭素とトリフェニルホスフィンで処理してブロミド **G1** (Br, CO<sub>2</sub>Et) とした後に、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> と反応させてジスルフィド **G1** (S-S, CO<sub>2</sub>Et) を得た。この化合物のエステル部を加水分解すれば目的物 **G1** (S-S, CO<sub>2</sub>H) となるが、**G1** (S-S, CO<sub>2</sub>Et) の収率は中程度であった。そこで、**G1** (Br, CO<sub>2</sub>Et) にチオ尿素を作用させて得られた塩 **G1** (thiourea, CO<sub>2</sub>Et) を、6% NaOH 水溶液中で2時間加熱した。その結果、良好な収率でチオラート **G1** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) へ導くことができた。なお、



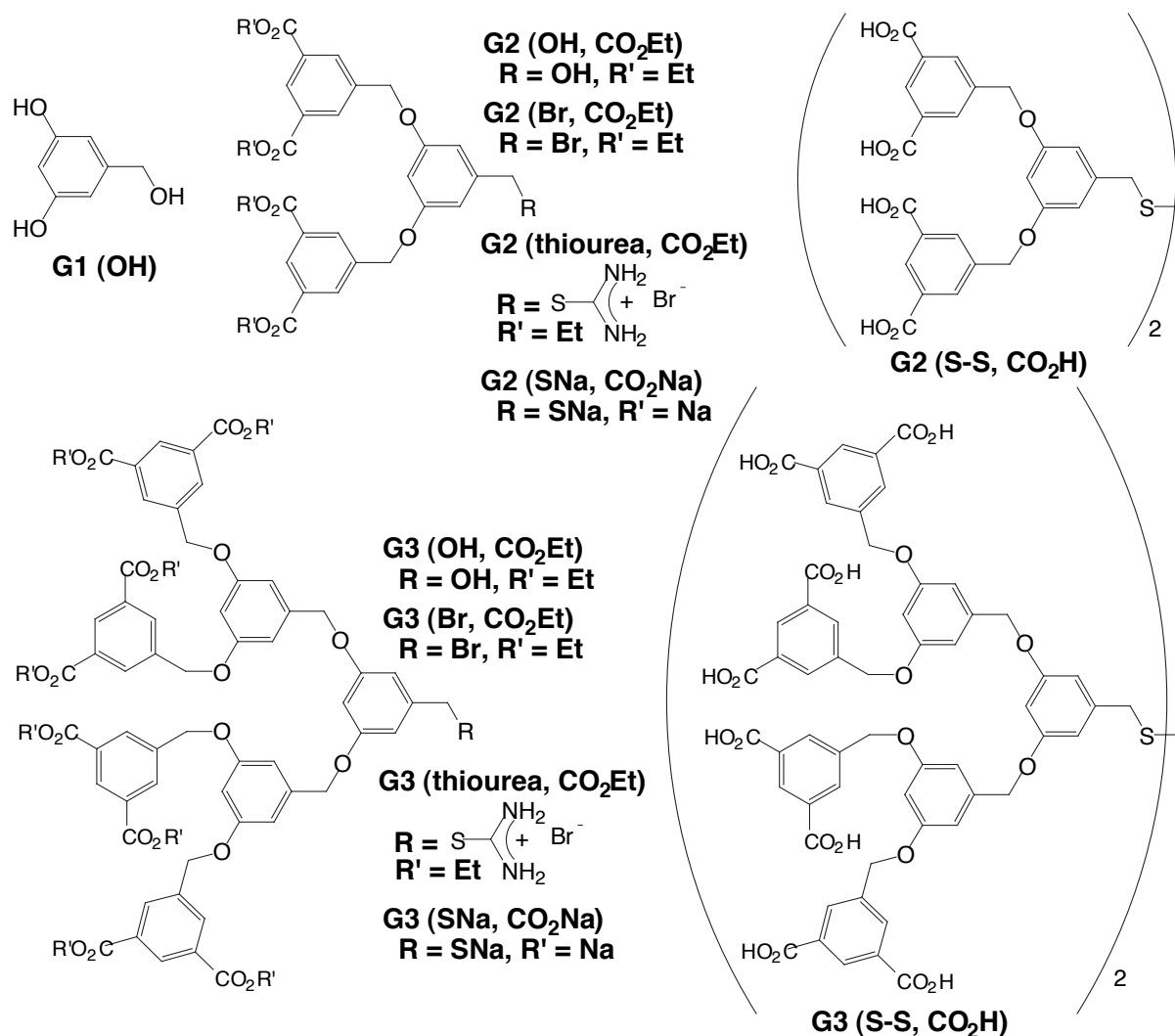
**G1** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) の構造は、酸性にした後にヨウ素酸化してカルボン酸ジスルフィド **G1** (S-S, CO<sub>2</sub>H) に誘導することで決定した。



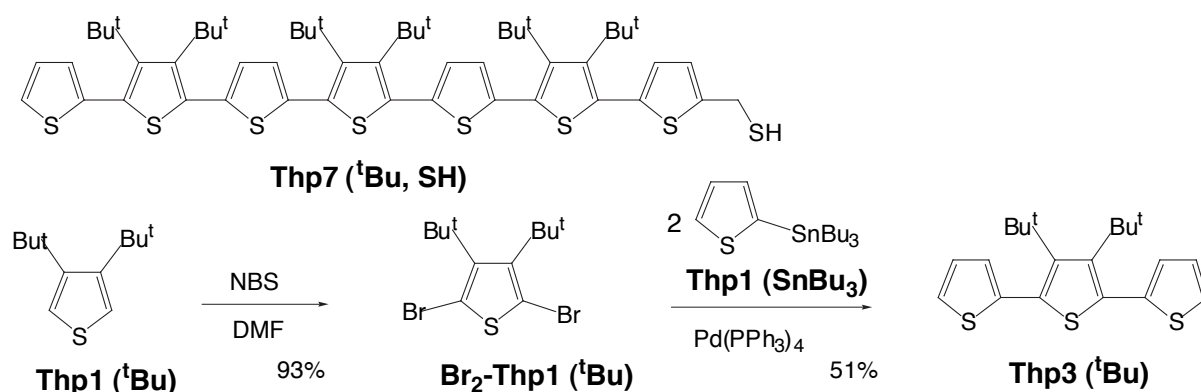
以上の結果を土台にして、平成19年度は、引き続き項目2)の達成を目指し研究を行った。合成の際に困難がともなう、最外殻部がカルボン酸である第二、第三世代の dendritic disulfide **G2**~**G3** (S-S, CO<sub>2</sub>H) を中心とした合成研究である。また、項目3) 導電性分子ワイヤ (オリゴチオフェン) の合成、および項目4) セグメント (デンドロン) による修飾についてもいくつかの基礎的知見を得たのであわせて報告する。

項目2)を完了するためにまず、フェノール性水酸基の反応性を利用して世代の伸長を行った。すなわち、トリオール **G1** (OH) とブロミド **G1** (Br, CO<sub>2</sub>Et) を縮合させアルコール **G2** (OH, CO<sub>2</sub>Et) とした。臭素化して得られたブロミド **G2** (Br, CO<sub>2</sub>Et) に対しチオ尿素

を作用させることで、第二世代デンドロンチオラート **G2** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) の前駆体である、塩 **G2** (thiourea, CO<sub>2</sub>Et) を得た。これを 6 %NaOH水溶液中で 6 時間加熱すると、高収率でチオラート **G2** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) へ導くことができた。第三世代では、トリオール **G1** (OH) とブロミド **G2** (Br, CO<sub>2</sub>Et) を縮合させたアルコール **G3** (OH, CO<sub>2</sub>Et) に、上記の反応を行なって塩 **G3** (thiourea, CO<sub>2</sub>Et) とした。第一、第二世代と同じく 6 %NaOH水溶液中で加熱したが、長時間反応させても加水分解は完結しなかった。カルボエトキシ基が 8 つ存在することに加えて、立体的なかさ高さのために反応性が著しく減少したものと思われる。様々な反応条件を検討した結果、20%KOH水溶液中での12時間加熱が最適条件と判明した。なおこの反応で得られたのは、目的としたチオラート **G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) と、**G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) が自動酸化されて生じたジスルフィド **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>Na) の分離不可能な混合物であった。**G1** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) の場合と同様に、デンドリマージスルフィド **G2** ~ **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>H) へ導くことで、**G2** ~ **G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) および **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>Na) の構造を決定した。合成した **G1** ~ **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>H) は比較的安定に保存することができる。CdS 粒子を修飾する場合はチオラート **G1** ~ **G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) を用いることになるが、**G1** ~ **G3** (S-S, CO<sub>2</sub>H) を塩基性条件下で還元すれば、**G1** ~ **G3** (SNa, CO<sub>2</sub>Na) へ変換可能と考えている。



項目3)では、導電性分子ワイヤ成分としてオリゴチオフエンを選択し、ターゲットを **Thp7** (<sup>t</sup>Bu, SH) とした。オリゴチオフエン類は、チオフエン鎖の伸長に従い加速度的に難容性となる。CdS 粒子への自己組織化は二層系で行なうことを想定しているため、ターゲット設計の際に *t*-ブチル基を脂溶性向上基として導入している。まず、**Thp7** (<sup>t</sup>Bu, SH) 合成の前段階として、*t*-ブチルチオフエンを組み込んだターチオフエン **Thp3** (<sup>t</sup>Bu) の合成法を種々検討した。*t*-ブチル基の立体障害のため、その効率的合成には困難がともなったものの、ジブromo-*t*-ブチルチオフエン **Br<sub>2</sub>-Thp1** (<sup>t</sup>Bu) とスズ化合物 **Thp1** (SnBu<sub>3</sub>) との Pd(0)触媒存在下のクロスカップリング反応が効果的であることがわかった。



一方、項目4)では既に、脂溶性デンドロンチオール **G1**~**G3** (SH, OMe) の金電極表面上への自己組織化、ならびに自己組織化膜に対する電気化学的挙動が調査されている [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]。すなわち、チオール **G1**~**G3** (SH, OMe) は電極上に自己組織化膜を形成し、これらの CV (Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup>) 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と明らかにされた。

今回、チオール部の金属イオンに対する配位性を明らかにすべく、**G1** (SH, OMe) から誘導したチオラートと、幾つかの二価イオンとの反応を行なった。その結果、Hg(II) イオンとの反応から、リガンド：金属 = 2 : 1 の組成を有する錯体 **G1** (SHg, OMe) を得た。一方、Cd(II) との反応では、組成が明確な錯体を得ることはできなかった。Ni(II), Pd(II) からは、同じ配位様式を有する、リガンド：金属 = 8 : 4 錯体 **G1** (SM, OMe) (M = Ni, Pd) が生成した。これらの結果は項目4)を達成するための基礎的知見であり、今後、金属クラスターならびにナノ粒子へのデンドロンチオール (チオラート) の自己組織化へと発展させる。

