

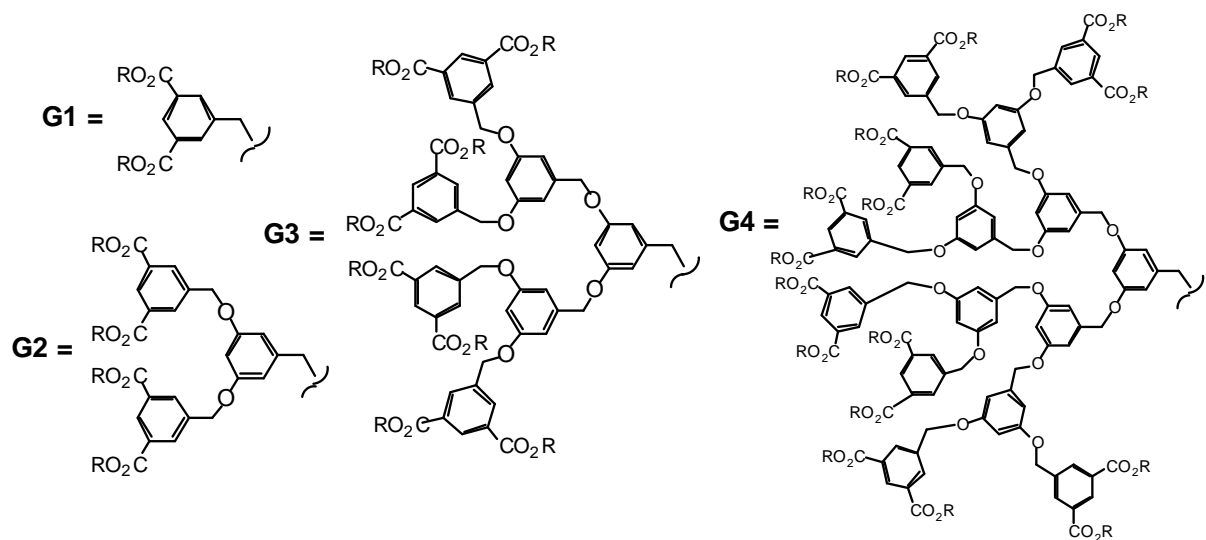
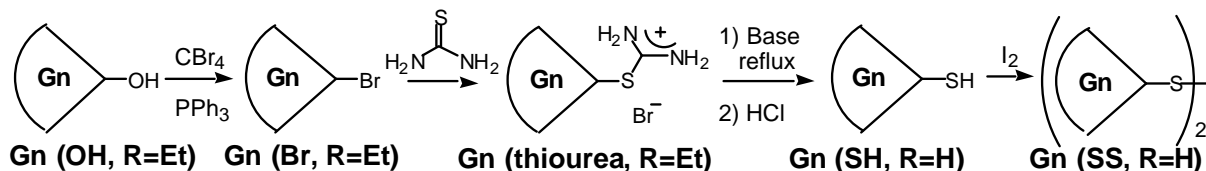
光応答型生体内触媒の構築—水溶性 dendroliマーの合成と性質

プロジェクト代表者：佐藤 大 (理工学研究科・講師)

本研究の究極の目的は、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触媒を創製することにある。すなわち、半導体微粒子 CdS の表面に多光子捕捉型 dendroliマーを自己組織化させ、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、ターゲット分子を構築する。これに近赤外光 (800nm、生体に対して透明な光) を照射した場合、dendroliマー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と期待した。

上記生体内触媒を創製するためには、多光子捕捉能を持つ dendroliマー (dendroliマー) の供給が不可欠である。また、この dendroliマー (dendroliマー) には、CdS 粒子に自己組織化可能な部位と、生体内投与に必要な水溶性が含有されなければならない。

このような観点から設計した dendroliマー (dendroliマー) の合成を、以下のスキームに従って行ってきた。これまでに、第一世代から第三世代の dendroliマーチオール **G1**~**G3** (SH, R=H)、ならびに dendroliマージスルフィド **G1**~**G3** (SS, R=H) の生成を確認している。しかしながら、**G1**~**G3** (SH, R=H) への加水分解、**G1**~**G3** (SS, R=H) への酸化反応ともに不十分な結果となっており、それらの単離・精製には至っていなかった。そこで今年度は、上記加水分解・酸化反応の最適条件の検討を行なった。また、得られた dendroliマー (dendroliマー) の水溶性について評価した。さらに、世代を伸長させた **G4** (OH, R=Et) の合成も行なったのであわせて報告する。



まず、塩 **Gn** (thiourea, R=Et) の加水分解反応を検討した。その結果を次ページの表に示す。第一世代においては、6%NaOHまたはLiOH水溶液中で2時間加熱環流した後に2N HClで処理する条件が、最も良好な収率で dendroliマーチオール **G1** (SH, R=H) を与えることがわかった。加熱時間が長

いと構造不明な分解物とを含む混合物となってしまうこと、逆に短いと加水分解が不十分(エチルエステル基の残留)で混合物になってしまうこともわかった。第二世代においても上記反応条件(6%NaOHまたはLiOH水溶液中で2時間加熱環流/2N HClで処理)を適用したが、複雑な生成物の一部にはエチルエステル基の残留がみられた。反応時間を延長していった結果、6%NaOH溶液中6時間加熱環流/2N HCl処理が最適条件とわかった。エステル基数が多くかさ高い第三世代では加水分解の完了に困難が伴った。6%NaOHまたはKOH水溶液中での加熱環流では2日間でもエチルエステル基が残留していた。20%KOHを用いると、3時間では不足だが、12時間以上では完全に加水分解された。ただしこの際の生成物は、チオール **G3** (SH, R=H) とこれが自動酸化されたジスルフィド **G3** (SS, R=H) の分離不可能な混合物であった。

Gn (thiourea, R=Et)	Base	Time	Results	Gn (thiourea, R=Et)	Base	Time	Results
G1	6% KOH aq.	20h	Decompose	G3	6% NaOH aq.	6h	Complex Mixture
G1	6% NaOH aq.	12h	Decompose	G3	6% NaOH aq.	1d	Complex Mixture
G1	6% NaOH aq.	2h	G1 (SH, R=H) 93%	G3	6% NaOH aq.	2d	Complex Mixture
G1	6% NaOH aq.	1h	Mixture	G3	6% KOH aq.	2d	Complex Mixture
G1	6% LiOH aq.	2h	G1 (SH, R=H) 96%	G3	20% KOH aq.	3h	Complex Mixture
G2	6% LiOH aq.	2h	Complex Mixture	G3	20% KOH aq.	12h	G3 (SH:SS = 2:3, R=H) 78%
G2	6% NaOH aq.	2h	Complex Mixture	G3	20% KOH aq.	1d	G3 (SH:SS = 2:3, R=H) 69%
G2	6% NaOH aq.	4h	Complex Mixture				
G2	6% NaOH aq.	6h	G2 (SH, R=H) 94%				

Gn (SH, R=H) の酸化反応も検討した。酸化剤にヨウ素を用い当量や反応時間を変えながらエタノール中で反応を行なった。その結果、ヨウ素2当量・室温2時間の条件で、**G1** (SS, R=H) が70%の収率で得られた。**G2** (SS, R=H) は、ヨウ素2.5当量・室温6時間の条件を用いると、77%の収率で生成した。なお、第三世代では **G3** (SH, R=H) が単離できなかつたため、混合物 **G3** (SH:SS=2:3, R=H) をヨウ素/エタノール条件で酸化したが、反応は進行しなかつた。エタノールに変えてDMFを用い、ヨウ素10当量を室温1日作用させたところ、**G3** (SS, R=H) に収束することがわかった。

得られた dendroliamer **G1** (SS, R=H)、dendron **G1** (SH, R=H)、**G2** (SH, R=H) の水溶性について評価したところ、蒸留水に対してはいずれも不溶であった。一方、5%炭酸水素ナトリウム水溶液に対しては、比較的高い水溶性を示した [**G1** (SS, R=H) : >10g/L, **G1** (SH, R=H) : >10g/L, **G2** (SH, R=H) : 4g/L]。このことは、ターゲット分子を構築する際に dendron 部位をカルボン酸塩として用いることで、生体内投与が可能になることを示唆している。

世代の伸長については、第四世代 **G4** (OH, R=Et) を合成した。トリオール **G1** (3OH) とブロミド **G2** (Br, R=Et) を炭酸カリウム存在下で加熱環流したところ、**G4** (OH, R=Et) を77%の収率で得た。これに対する加水分解反応を、塩基の種類や濃度、反応時間等を変えて種々行なったが、全てにおいて加水分解が不十分(エチルエステル基の残留)であり、複雑な混合物となった。

