

機能材料としての有機ケイ素化合物

-ポリシランとカルボシラン dendrimer・糖鎖-

Organosilicon Compounds as Functional Materials: Polysilane and Carbosilane Dendrimer-sugar Chain

工学部機能材料工学科 照沼 大陽

Faculty of Engineering, Department of Functional Materials Science

Daiyo TERUNUMA

Preparation and characterization of new organosilanes for the application of functional materials are described. Polysilanes display unique characteristics such as UV absorption and luminescence, due to σ -conjugation of Si-Si main chain. New amphiphilic polysilanes bearing chiral pendant ammonium moieties were prepared and discussed about the Si-Si main chain conformations.

Novel carbosilane dendrimers carrying trisaccharide (globotriaose) moieties of globotriaosyl ceramide were prepared. It was found that the carbosilane dendrimers bearing globotriaose were so effective for neutralization of Verotoxins (VT1 and VT2), and the activities were strongly depended on the structure of the carbosilane dendrimers.

1. はじめに

有機ケイ素化合物とは少なくとも一つのケイ素-炭素結合を有する化合物の総称であり、きわめて多数の化合物が知られている。しかしそれらは天然物としては存在しておらずすべてが人工的に合成された化合物である。代表的な例はケイ素-酸素結合を主鎖としケイ素上にメチル基を有するジメチルシリコンであり、耐熱性、耐寒性および低毒性などの特性をもつ。ジメチルシリコンは、金属シリコンと塩化メタン(一酸化炭素の水素化により生産されるメタノールと塩化水素から合成される)から製造可能であり、石油資源によらない材料として工業的に生産されている数少ない材料の例でもある。しかし、シリコン以外に実用化されている有機ケイ素化合物は表面処理剤など多品種ではあるが総量としてはさほど多くはない。今後、化学物質は基本的に環境問題あるいは安全性を第 1 条件として使用すべきであり、有機ケイ素化合物はその役割を果たすことが可能な材料として期待される。

筆者が所属する機能材料工学科は 8 年前に応用化学科と電気・電子工学科が主体となって学際領域の教育・研究を目指して設立された。本稿では機能材料工学科へ移籍後、有機ケイ素化合物の応用を目的として開始した有機合成化学と光物性科学の境界領域としてのポリシランの合成および同じ有機合成化学を基盤としながら全く異質なカルボシラン dendrimer と糖鎖の組み合わせによる新しい領域の開拓について記述する。

2. ポリシラン

ポリシランとはケイ素-ケイ素結合を有する化合物の総称であり、一つのケイ素-ケイ素結合を有するものから百万単位の結合を有するものまで多数の化合物が知られている(Fig.1)。ポリシランが研究の対象

として積極的に取り上げられるようになったのは 1970 年頃からであり, そのポリシラン研究の中心的役割を日本人が担って来たことも特筆すべきことである. ポリシラン高分子の特徴はケイ素-ケイ素 σ 結合間に共役多重結合に似た σ 共役と呼ばれる共役が観測される点にある. すなわち, ポリシランは Si-Si 主鎖による紫外吸収および発光性を示し, ポリシランの鎖長が長くなるに従って吸収および発光波長が長波長側へシフトし, 鎖長 20 ないし 30 で一定値となる. このように, ポリシランは炭素を主鎖とする一般の高分子には見られない特性を有することから化学的・物理的観点から注目を集めている.

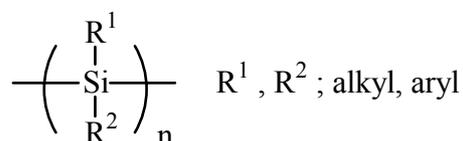
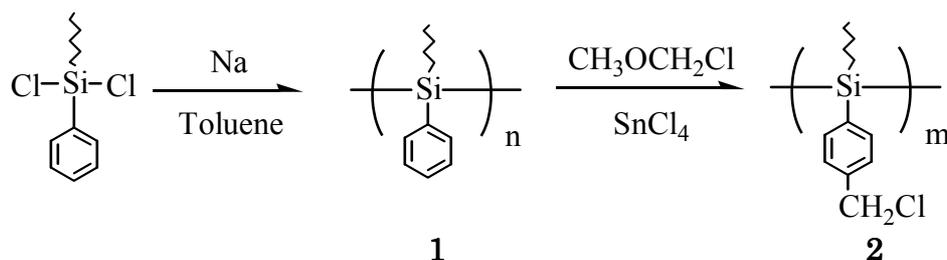


Figure 1. Formula of polysilanes.

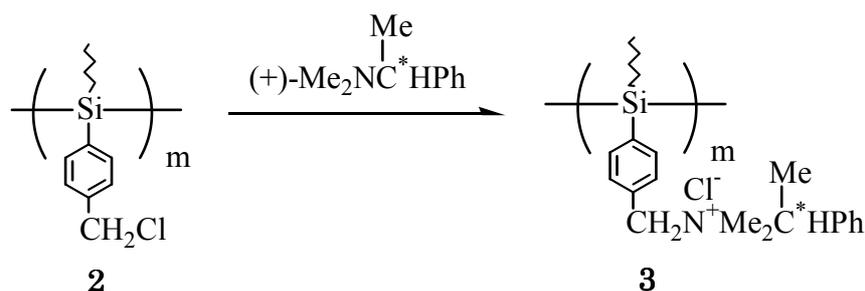
本稿ではポリシランの特徴の一端について我々の研究を中心に記述することとする. ポリシランの一般的調製法あるいは性質等については成書に詳しい.¹⁾ ポリシラン合成の代表的方法は金属ナトリウム存在下相当するジクロロシラン類の縮合反応であり, その反応条件が厳しいことから側鎖に機能性基を有するポリシランを直接合成できる化合物はエーテル類などきわめて少数に限られている. そこで, 我々はポリシラン鎖を合成後機能性基を導入することを目標として検討を始めた.²⁾ ポリシラン主鎖を合成後機能性基を導入する場合には, その導入反応により主鎖の切断が懸念されるため, より穏和な反応条件下で導入できる反応を選択する必要がある. そのような反応としては **Friedel-Crafts** 反応によるクロロメチル化反応がポリシラン誘導体に適用可能であることがすでに知られている.³⁾ 炭素を主鎖とするポリスチレンのクロロメチル化反応はそれを通じてイオン交換樹脂の製造をはじめさまざまな機能化がすでに行われており, クロロメチル化したポリシランを得ることが出来ればポリシランの機能化を広範囲に展開できる可能性がある.

ケイ素上の置換基がメチル基とフェニル基からなるポリメチルフェニルシランのクロロメチル化では *o*-, *m*-, *p*-クロロメチル誘導体が混在することおよび *ipso* 置換(フェニル基の脱離)が同時に起こることから,⁴⁾ メチル基の代わりに立体障害の大きなヘキシル基を有するポリヘキシルフェニルシラン(**1**)を合成しクロロメチル化反応を行った(Scheme 1). 化合物 **1** の場合にも, クロロメチル基の導入率をほぼ 100 % (NMR の積分値による)に高める条件下ではケイ素-ケイ素結合の切断がおこり, 分子量がもとの 1/10 程度になってしまうことが分かった. しかし, 使用した **1** の分子量は 15 万程度と大きなことから結果として得られたクロロメチル誘導体(**2**)の平均値としての重合度は 40 以上でありポリシランの基本的性質を測定可能である. 一方, モデル化合物を用いた検討により *n*-ヘキシル基とフェニル基を有するポリヘキシルフェニルシランの **Friedel-Crafts** 反応では, クロロメチル基がケイ素の *p*-位に選択的に導入され *ipso* 置換もほぼ完全に防げることが分かった.⁵⁾



Scheme 1. Preparation of **1** and its chloromethylation.

こうして合成した化合物 **2** に光学活性な(+)-*N,N*-ジメチルフェニルエチルアミンを作用させて水溶性のアンモニウム誘導体(**3**)を得た(Scheme 2).



Scheme 2. Preparation of polysilane bearing optically active pendant ammonium moieties.

側鎖に光学活性基を有するポリシランはその主鎖が一方向ラセン構造をとることが報告されている。⁶⁾そこで今回合成した **3** の CD スペクトルを測定した. その結果ポリシラン主鎖にもとづく紫外吸収範囲に負の吸収が観測された(Fig. 2). また, 反対の符号をもつ対掌体である(-)-*N,N*-ジメチルフェニルエチルアミンを作用させた場合にはポリシラン主鎖の紫外吸収範囲に正の吸収が観測された(Fig. 3).

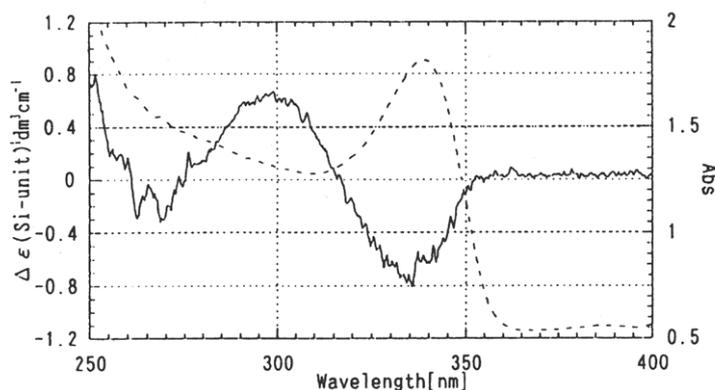


Figure 2. CD (—) and UV (---) spectra of **3** bearing (+)-*N,N*-dimethyl phenylethylamine in 99% EtOH.

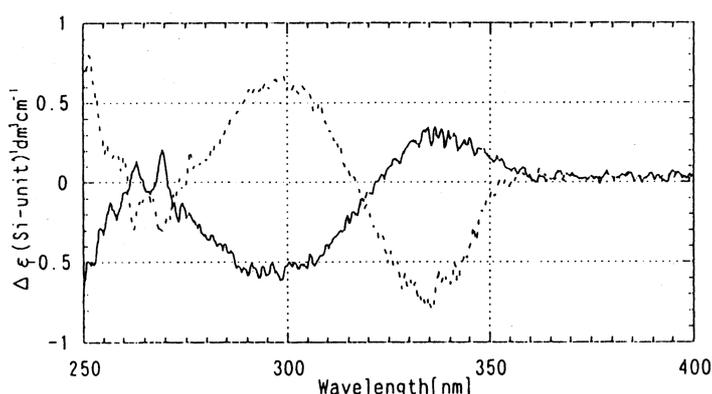


Figure 3. CD spectra of **3** bearing (+)-*N,N*-dimethyl phenylethylamine (---) and (-)-*N,N*-dimethyl phenylethylamine (—) in 99% EtOH

これらのことから **3** は一方向ラセン構造をとり, 導入する光学活性アミンの対掌体を選択することによりラセンの方向を制御できることが分った. この結果はアルキルフェニルポリシラン誘導体のフェニル基上に光学活性基を導入した場合, すなわちポリシラン主鎖から比較的離れた位置に不斉構造を有する置換基を導入した場合にも不斉分子の効果がポリシラン主鎖に及ぶことを示している.

一方、本年 3 月に御退官された葛原弘美教授が 4 年ほど前、糖分子をカルボシランデンドリマーに導入することを提案された。そのコンセプトは上述のカルボシランデンドリマーの特徴に加えて、カルボシランデンドリマー骨格はおそらく代謝されないため安全性が高いであろうこと、さらに葛原先生のご専門である糖の合成技術と有機ケイ素化合物の組み合わせは本学機能材料工学科の機能分子設計グループ(当時のスタッフは葛原教授、照沼助教授および松岡助手)以外ではどこも着想できないであろうとの点にあった。具体的には、まず、コレステロールの分離を目的としてシクロデキストリンの導入について検討し、⁹⁾その後ここで紹介するペロ毒素(代表的には O-157 として知られる毒素)に接着能を有するグロボ三糖誘導体(Fig.5)を選定し合成を開始した。

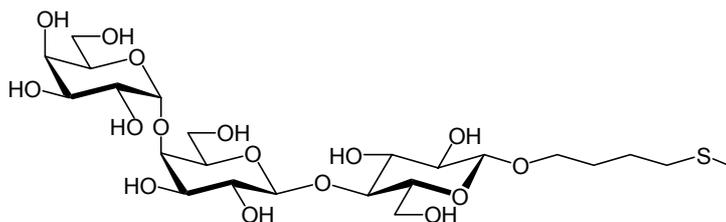


Figure 5. Globotriaose derivative.

グロボ三糖は Globotriaosyl ceramide の糖部分でありペロ毒素に対して強い接着性を有し、それを契機として発病することが知られている。そのため、グロボ三糖をカルボシランデンドリマーに担持することによって O-157 に対する中和薬としての可能性が期待される。過去に、このような観点からいくつかの高分子担持物が合成されているが、¹⁰⁾現時点では実際に使用できるほど効果の高い薬剤は開発されていない。例年国内の O-157 による中毒患者の発生数はそれほど多いわけではないが、一度発生すると特に体力のない子供や老人の場合には死亡することもあることから適切な医薬の開発が強く望まれている。

まず、当時液晶分子の導入に用いていたカルボシランデンドリマーを利用して Super Twig Fan(0)3 (5)を合成し、続いて Super Twig Dumbbell(1)6 (6)および Super Twig Ball(1)12 (7) (Super Twig はこれら一連のカルボシランデンドリマー・糖鎖複合体に対して我々が新たに命名した)を合成した (Fig.6)。¹¹⁾これらの化合物はいずれも水溶性の白色粉末として得ることができた。こうして得た化合物 Super Twig Fan(0)3, Super Twig Dumbbell(1)6 および Super Twig Ball(1)12 の生物活性(毒素に対する中和活性)測定は国際医療センター研究所の名取泰博博士、西川喜代孝博士のグループに評価をお願いした。組織を用いた結果(*in vitro*)を Fig.7-9 に示す。実験には 2 種類の毒素(VT1 および VT2)を用いた。

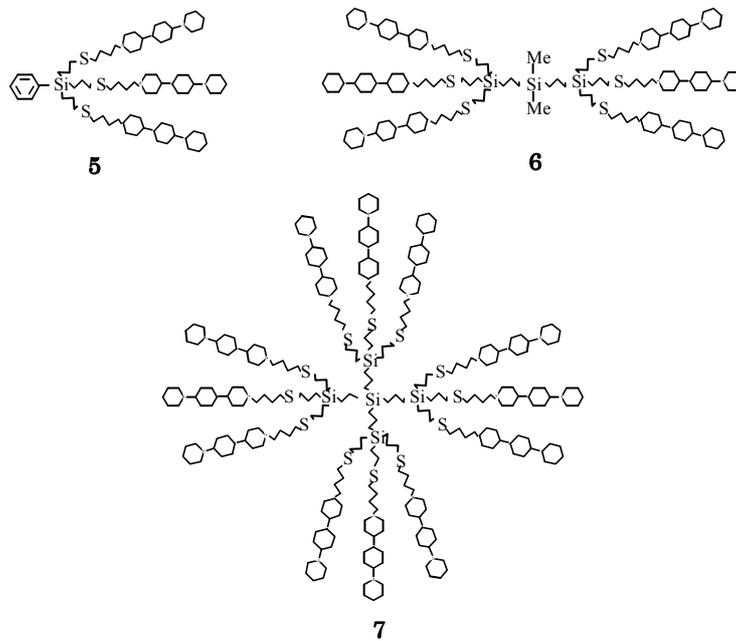


Figure 6. Carbosilane dendrimers bearing globotriaose derivatives.

今回の実験結果から以下のことが明らかとなった。

1. それぞれ Super Twig Fan(0)3 (5), Super Twig Dumbbell(1)6 (6)および Super Twig Ball(1)12 (7)のみを組織中に濃度を増やして投入しても組織に変化は認められない。(Fig.7-9 中の○)
2. 毒素と Super Twig Fan(0)3 (5)を組織に添加した場合その濃度を増やしても毒素を不活性化することはできない(Fig.7中の●).
3. Super Twig Dumbbell(1)6 (6)および Super Twig Ball(1)12 (7)はある濃度以上で VT1, VT2 いずれの毒素も不活性化する(Fig. 8 および 9 中の●).

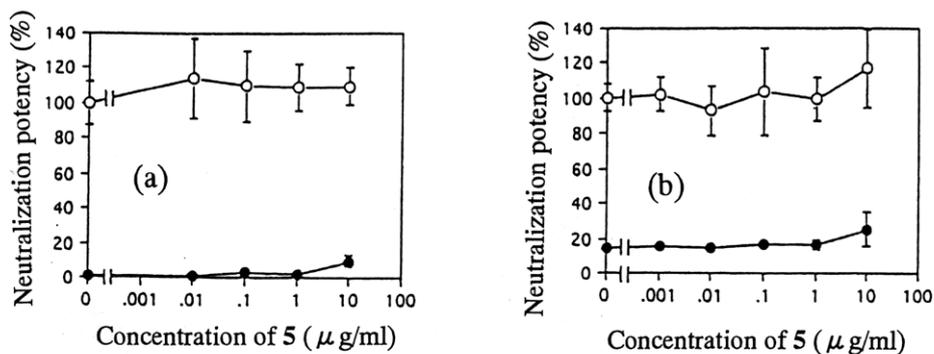


Figure 7. Effects of 5 on the cytotoxic activity of VT1(a) and VT2(b) in vero cells.

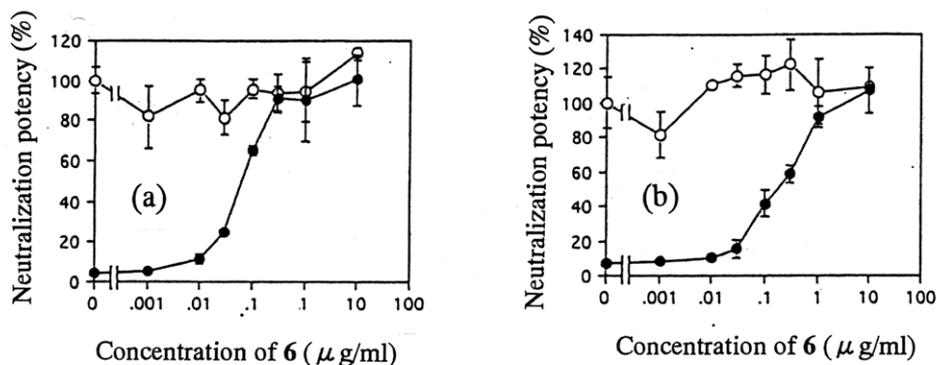


Figure 8. Effects of 6 on the cytotoxic activity of VT1(a) and VT2(b) in vero cells.

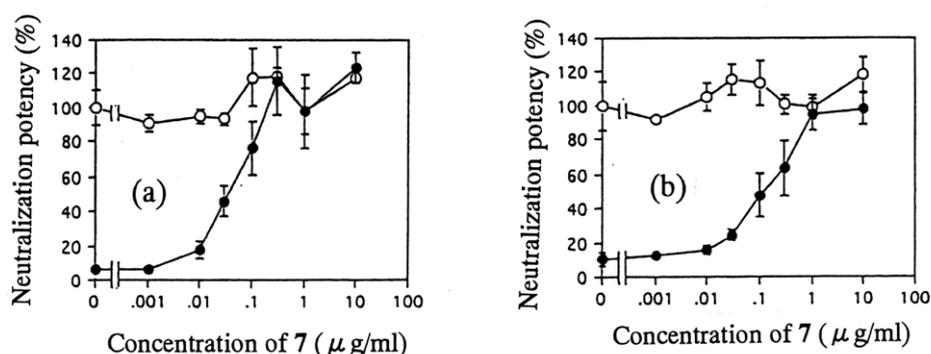


Figure 9. Effects of 7 on the cytotoxic activity of VT1(a) and VT2(b) in vero cells.

すなわち、組織を用いる測定では Super Twig Dumbbell(1)6 および Super Twig Ball(1)12 が VT1 および VT2 両者にそれぞれきわめて強い効果を示すことが判明した。一般に VT1 に比べて VT2 の方が強い毒性を示すことが知られており前者には有効な薬剤が後者にはまったく効果を発揮しないなどの例も見受けられる。今回合成した Super Twig Dumbbell(1)6 および Super Twig Ball(1)12 は両者にほぼ同様な強い効果を有することが分かった。

しかし、組織での測定と生体での測定(*in vivo*)では全く異なる傾向を示すことも多いことから、これまでの結果だけではこれらの化合物が生体に対して実際に有効であるか否かは予測できない。

そこで、つぎにラットを用いた測定を行った。その結果、Super Twig Fan(0)3 が効果を示さなかったことは予想通りであったが、組織で有効であった化合物 Super Twig Ball(1)12 は若干の延命効果は示すものさしたる効果は認められなかった。それに対して Super Twig Dumbbell(1)6 は強力な効果を発揮し 100%の救命効果を示すことが明らかになった。

以上の結果はカルボシランデンドリマーにグロボ三糖誘導体を集積化した場合、カルボシランデンドリマーの構造および集積する糖鎖数がペロ毒素の中和効果に強く影響していることを示している。現時点でカルボシランデンドリマーの構造および糖鎖の集積数と作用発現の関連あるいは発現機構は明らかではない。これら枝分かれ状態および担持糖鎖数が正確に制御されたカルボシランデンドリマー・グロボ三糖複合体が実用的な医薬としての使用されるためには、今後種々の毒性試験などさらに多くの検査をクリアーすることが求められるが、我々は Super Twig が実用化されることを期待している。

さらに、今回導入したグロボ三糖以外にもいくつかの毒素等に選択的な接着効果を有する糖鎖が知られていることから、カルボシランデンドリマー・糖鎖複合材料にはさらに幅広い応用が期待される。

ポリシランに関する研究は機能材料工学鎌田憲彦助教授との共同研究の結果であり、カルボシランデンドリマー・糖鎖に関する研究は葛原弘美(元)教授、松岡浩司助手(ここで取り扱った化合物は松岡助手を中心として合成された)ならびに国際医療センター研究所名取泰博博士、西川喜代孝博士との共同研究の結果であり、皆様に感謝します。また、医薬品としての観点から多くの助言を与您いただき、Super Twig の構造に関して計算をしていただきました持田製薬(株)黒川美佐男博士ならびに松末朋和氏に感謝します。

文献

- 1) 代表例として, a) 櫻井英樹監修 “有機ケイ素ポリマーの合成と応用” シーエムシー (1987), b) 櫻井英樹監修 “有機ケイ素ポリマーの最新技術” シーエムシー (1996).
- 2) D.Terunuma, K.Nagumo, N.Kamata, K.Matsuoka, and H.Kuzuhara, *Polymer Journal*, 32, 113 (2000).
- 3) a) I.Keminek, E.Brynda, and W.Achnabel, *Eur. Polym. J.*, 27, 1073 (1991). b) I.Kminek, Y.Yagci, and W.Schmabel, *Polym. Bull.*, 29, 277 (1992). c) T.Seki, T.Tamaki, and K.Ueno, *Macromolecules*, 25, 3825 (1992). d) T.Seki, A.Tohnai, T.Tamaki, and K.Ueno, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1876. e) T.Seki, T.Tamaki, K.Ueno, and Y.Tanaka, *Thin Solid films*, 243, 625 (1994). f) T.Seki, N.Tanigaki, K.Yase, A.Kaito, T.Tamaki, K.Ueno, and Y.Tanaka, *Macromolecules*, 28, 5609 (1995). g) T.Seki, A.Tohnai, T.Tamaki, and A.Kaito, *Chem. Lett.*, 1996, 361. h) T.Seki, A.Tohnai, T.Tamaki, and A.Kaito, *Macromolecules*, 29, 4813 (1996). i) T.Seki, A.Tohnai, N.Tanigaki, K.Yase, T.Tamaki, and A.Kaito, *Macromolecules*, 30, 1768 (1997).
- 4) R.Jones, R.Benfield, A.Swain, S.Webb, and M.Went, *Polymer*, 36, 393 (1995).
- 5) D.Terunuma, K.Nagumo, N.Kamata, K.Matsuoka, and H.Kuzuhara, *Chem. Lett.*, 1998, 681.
- 6) a) M.Fujiki, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 6017 (1994). b) M.Fujiki, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 11976 (1994). c) M.Fujiki, *Polymer Prepr*, 37, 454 (1996). d) M.Fujiki and H.Takigawa, *Polym. Prepr. Jpn.*, 46, 3939 (1997). e) K.Obata and M.Kira, *Macromolecules*, 31, 4666 (1998).
- 7) a) G. R. Newkome, "Advances in Dendritic Macromolecules", JAI, Greenwich, CT, Vol. 1 (1994), and Vol. 2 (1995). b) D. A. Tomalia and H. D. Duest, in "Topics in Current Chemistry" ed by E. Weber, Vol. 165, 193 (1993). c) J. Issberner, R. Moors, and F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 2413 (1994). d) J. M. J. Fréchet, *Science*, 263, 1710 (1994); e) N. Ardorin and D. Astruc, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 132, 875 (1995).
- 8) a) D.Terunuma, T. Kato, R.Nishio, K.Matsuoka, H.Kuzuhara, Y. Aoki, and H. Nohira, *Chem. Lett.*, 1998, 59. b) D.Terunuma, T.Kato, R.Nishio, Y.Aoki, H.Nohira, K.Matsuoka, and H.Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 72, 2129 (1999). c) D.Terunuma, R.Nishio, Y.Aoki, H.Nohira, K.Matsuoka, and H.Kuzuhara, *Chem. Lett.*, 1999, 565.
- 9) K.Matsuoka, M.Terabatake, Y.saito, C.Hagihara, Y.Esumi, D.Terunuma, and H.Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 2709 (1998).
- 10) a) P.I.Kitov, J.M.Sadowska, G.Mulvey, G.D.Armstrong, H.Ling, N.S.Pannu, R.J.Read, and D.R.Bundle, *Nature*. 403, 669 (2000). b) H.Dohi, Y.Nishida, M.Mizuno, M.Shinkai, T.Kobayashi, T.Takeda, H.Uzawa, and K.Kobayashi, *Bio. Med. Chem.* 7, 2053 (1999).
- 11) K.Matsuoka, M.Terabayashi, Y.Esumi, D.Terunuma, and H.Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.*, 40, 7839 (1999).