

光駆動型超精密分子機械創製の合成化学的アプローチ

Synthetic Approach to Creation of Photoresponsive Molecular Machine

プロジェクト代表者：佐藤 大 (理工学研究科・助手)

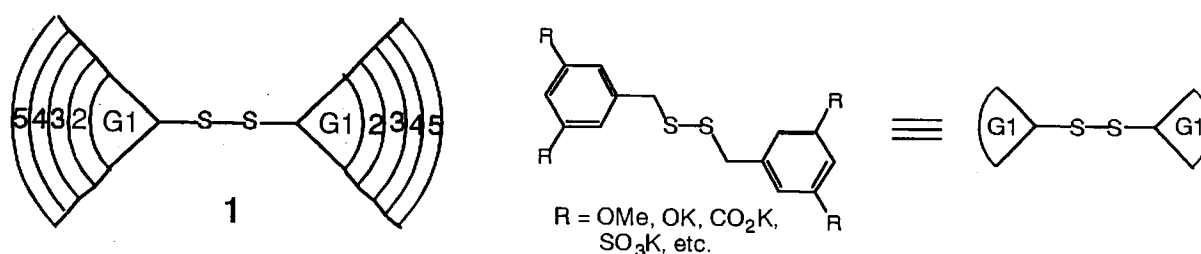
Ohki Sato

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 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。

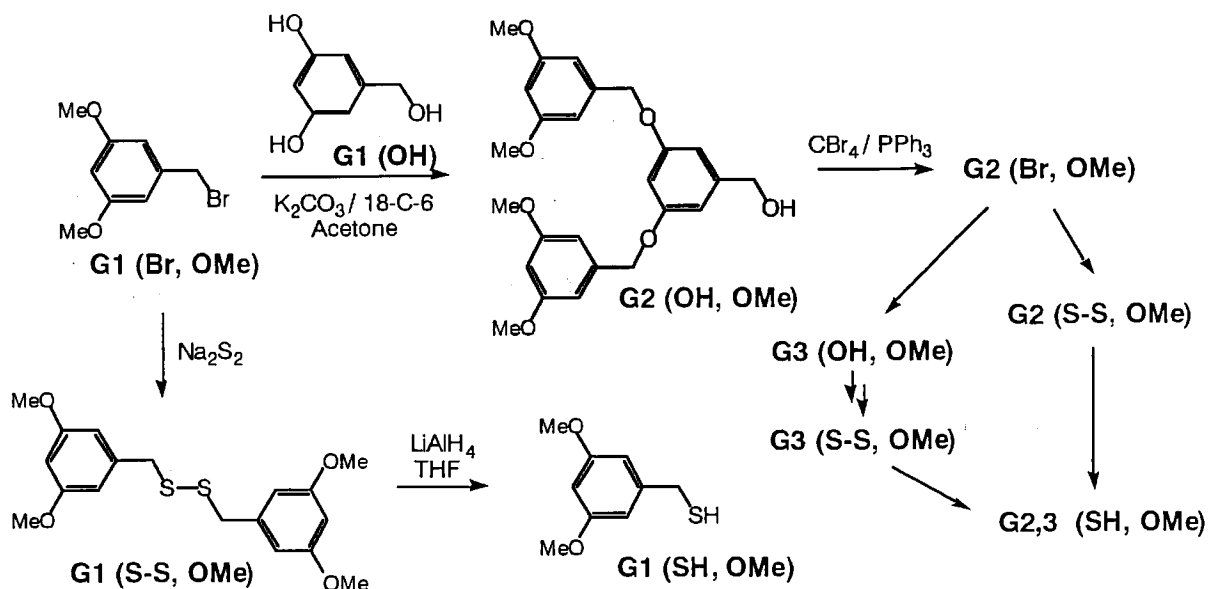
上記超精密分子機械を創製するため、本研究では段階的な合成化学的アプローチをとることとした。以下の5項目に分けて研究を展開し、究極目的の達成を目指すことになる。

- 1) 多光子捕捉型 dendrimer 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

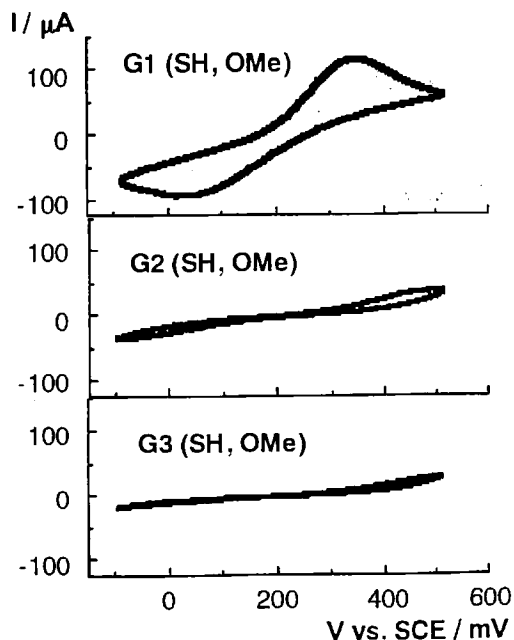
本年度 (平成17年度) は、項目1) に着手するとともに、項目3, 4) へ移行するための基礎研究を行なった。項目1) を達成するためには、多光子捕捉能、CdS 粒子修飾の足がかり、および、生体内投与のための水溶性を有する dendrimer を構築しなければならない。これらの克服すべき課題を考慮に入れて、dendrimer 1 の設計を行なった。すなわち、基本骨格には、アゾベンゼン-dendrimer 系で多光子捕捉の報告がある、ポリベンジルエーテル骨格を選択した。また、CdS 修飾の足がかりをチオールとし、コア部をジスルフィドとすることで安定供給可能とした。最外殻部にメチルエーテルを有する脂溶性 dendrimer を合成した後に、水溶性基 (フェノキシド、スルホン酸塩、カルボン酸塩など) を導入した水溶性 dendrimer の構築を目指すこととした。



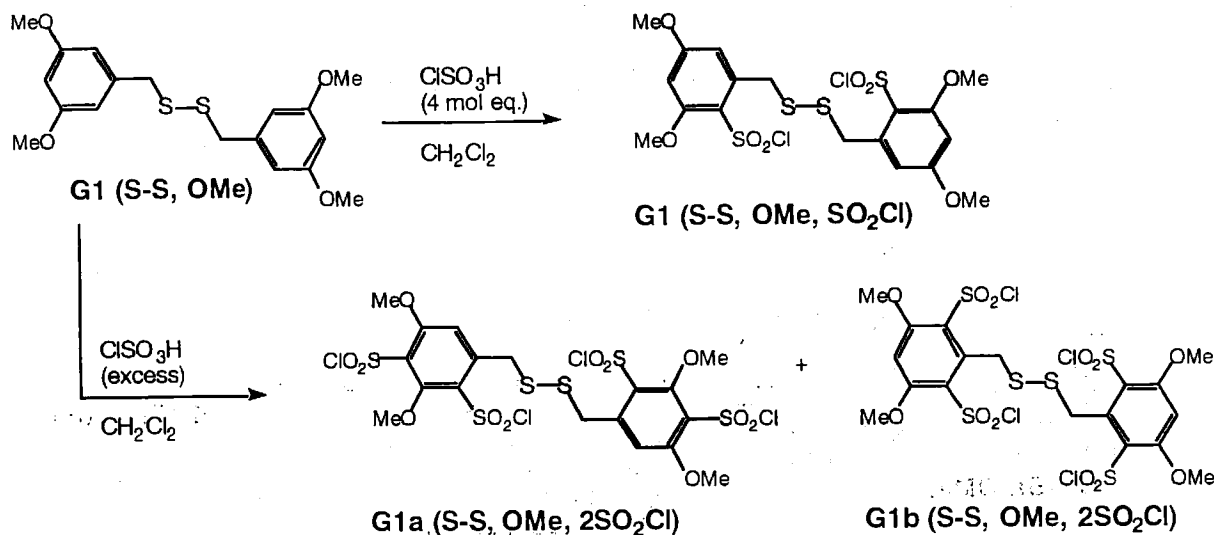
コア部に硫黄原子を有し、最外殻部がメチルエーテルである、脂溶性ポリベンジルエーテル系 dendritic dendrimer-G1~G3 (S-S, OMe, 第1から第3世代) の合成から研究を開始した。G1~G3 (S-S, OMe) は Aoyama, Takaguchi によって報告された化合物であるが、合成法の改良を行なった。世代の伸長には、フェノール性水酸基の反応性を利用した、Fréchet らの既知法を用いた。すなわち、炭酸カリウム、18-クラウン-6 存在下、G1 (OH) とベンジルブロミド G1 (Br, OMe) を縮合させ G1~G3 (OH, OMe) とした。G1~G3 (OH, OMe) を、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンで処理して G1~G3 (Br, OMe) を得た。次に、G1~G3 (Br, OMe) に対し、Na₂S と S₈ から調製した Na₂S₂ を作用させて、コア部にジスルフィド基を直接導入し、G1~G3 (S-S, OMe) の合成を達成した。得られた G1~G3 (S-S, OMe) の電気化学的性質は、CV測定にて評価した。LiAlH₄ を用いた G1~G3 (S-S, OMe) の還元反応で dendritic thiol G1~G3 (SH, OMe) も得た。



続いて、本学理工学研究科中林研究室（中林教授、曾越助手）との共同研究で、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を試みた。これは、半導体 CdS ナノ粒子の上に dendritic 部を積み上げる際の基礎データとなるものである。その結果、ジスルフィド G1~G3 (S-S, OMe) の金電極表面上への自己組織化は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。これらの CV (Fe²⁺/Fe³⁺) を測定したところ、dendritic 部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が明らかになった。



水溶性 dendrimer の合成も検討した。G1 (S-S, OMe) と NaCN/DMSO との反応により脱メチル化を試みたが、複雑な混合物を与えた。一方、G1 (S-S, OMe) と ClSO₃H の反応では、当量数により生成物が異なった。すなわち、4 mol 当量の ClSO₃H を G1 (S-S, OMe) に作用させると G1 (S-S, OMe, SO₂Cl) が生じるのに対し、過剰量用いると、更に ClSO₂ 基が導入された G1a, b (S-S, OMe, 2SO₂Cl) が生成した。これらをアルカリ加水分解すれば水溶性 dendrimer に導けるが、その収率および位置選択性の低さが問題となった。



そこで他法を検討することにした。カルボエトキシ基を有する G1 (OH, CO₂Et) を臭素化して G1 (Br, CO₂Et) とした後に、Na₂S₂ との反応によりジスルフィド G1 (S-S, CO₂Et) を得た。現在、G1 (S-S, CO₂Et) を還元し、加水分解することで、水溶性 dendron G1 (SK, CO₂K) の合成を試みている。G1 (Br, CO₂Et) とチオ尿素の反応で得られる G1 (thiourea, CO₂Et) を、アルカリ加水分解して一気に G1 (SK, CO₂K) へ導くことも検討している。

