

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：54601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15082

研究課題名(和文)ベシクルによる有機反応制御：位置選択性・立体選択性を有する溶媒としての自己集合体

研究課題名(英文)Control of organic chemical synthesis using vesicles: aggregates as a solvent to control regioselectivity and stereoselectivity

研究代表者

林 啓太 (Hayashi, Keita)

奈良工業高等専門学校・物質化学工学科・准教授

研究者番号：10710783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、自己集合体の特性と分子の局在性の関連について明らかにした。ベシクル膜は疎水性の高い領域であるが、全く水分子が存在しないわけではない。この水分子の存在する割合がベシクル界面では高く、一方で、疎水領域中心部では低い。そのため、疎水領域は均一な特性を有していない。この階層的疎水性の違いは分子の局在性に影響し、親水的な分子ほどベシクル膜界面に局在することが明らかとなった。この特性を応用して、親水性の高いペルオキシ硫酸カリウムを用いてゲラニオールに対する選択的エポキシ化を検討したが、選択性は確認されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでミセルやベシクルといった自己集合体は疎水性物質を封入可能であることから薬剤カプセルや有機合成における反応場としての応用が検討されてきたが、これら自己集合体の特性に着目して応用を検討した研究はあまりない。本研究では、構造依存的な特性に着目し、位置選択性を有する反応場としてベシクルの応用を検討した。その結果、位置選択性は確認されなかったが、封入した分子の局在性は制御できることが明らかとなった。この局在性の制御はミセルと比較してより安定なベシクルの構造が寄与していると考えられる。この知見をもとに、ベシクルのより幅広い応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：There is a relationship between a property of vesicles and localization of embedded molecules in the vesicles. Vesicular membrane is hydrophobic, but these are a few water molecules in the vesicular membrane. The water molecules prefer to be in shallow hydrophobic region. Therefore, gradual hydrophobicity in the vesicular membrane is not uniform. The gradual hydrophobicity effects on localization of molecules. Hydrophilic molecules localize in shallow hydrophobic region. Potassium peroxydisulfate, which is a hydrophilic oxidant, localized in shallow hydrophobic region. It was expected that potassium peroxydisulfate epoxidized selectively a double bond neighboring at boundary surface. However, the selectivity was not observed.

研究分野：ソフトマテリアル

キーワード：自己集合体 反応場 エポキシ化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

環境への負荷軽減に向けて、有機溶媒中ではなく水溶液中での有機合成反応系の確立が期待されている。この目的を達成するための手段の1つとして、自己集合体を用いた反応系が検討されてきた。例えばミセルを用いる場合、有機物質はミセル内部に濃縮され、反応を容易に進行させることができる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、ベシクル膜内部を、位置選択性を有する反応場として応用することである。ベシクルもミセルと同様に有機物質を濃縮することが可能であり、反応場としての応用が期待される。しかし、ミセルとベシクルは特性が大きく異なる。本研究室では、化学構造の類似する非イオン界面活性剤である Span 系界面活性剤(Span 20, Span 40)と Tween 系界面活性剤(Tween 20, Tween 40)から構成される自己集合体について体系的な検討を行っている(Figure 1)[1]。Tween 系界面活性剤のみで自己集合体を調製した場合には、ミセルを形成するが、Span 系界面活性剤を混合することでミセルからベシクルへと構造が変化する。これら自己集合体は、類似する構造を有する界面活性剤から構成されているにも関わらず、大きく異なる特性を示す。この特性の違いは封入する分子との相互作用に影響すると考えられる。ミセルを構成する界面活性剤は非常に運動性が高く、一方でベシクルを構成する界面活性剤の運動性が低い。つまり、ベシクルは封入した分子の運動を制御することが可能である。また、疎水領域においても、全く水分子が存在しないわけではなく、界面近傍では水分子が多く存在し、疎水領域中心部に近づくにしたがって水分子は存在し難くなる。つまり、階層的に疎水性が異なる。これらの特性を応用し、反応する分子を疎水領域の一部に局在化させ、位置選択性を制御する。

### 3. 研究の方法

本研究では、分子を局在させることが可能か、位置選択性を制御可能かという2点に関して検討を行った。分子の局在性に関しては pyrene 誘導体を用いて検討を行った。1-Pyrenemethanol に 1,1'-carbonyldiimidazole を添加した後、ジカルボン酸であるコハク酸、スベリン酸、1,12-ドデカン二酸をそれぞれ添加して 1-pyrenemethanol とジカルボン酸を結合させた Py-C<sub>3</sub>-COOH, Py-C<sub>7</sub>-COOH, Py-C<sub>11</sub>-COOH を合成した。Span 系界面活性剤, Tween 系界面活性剤を用いてベシクルを調製し、ベシクルに封入された pyrene 誘導体の蛍光スペクトルを測定した。Pyrene の蛍光スペクトルは溶媒環境によって変化することが知られている。この特性を応用してベシクル内の階層的疎水性を評価した。この階層的疎水性の、封入した分子の局在性に対する影響について、TEMPO, および TEMPO 誘導体を用いた蛍光消光により評価した。また、位置選択性の制御に関しては、1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC)から構成される DPPC リポソームを用いて検討を行った。DPPC リポソームにゲラニオールを封入し、酸化剤であるペルオキシ硫酸カリウムを用いてエポキシ化反応における位置選択性を検討した。

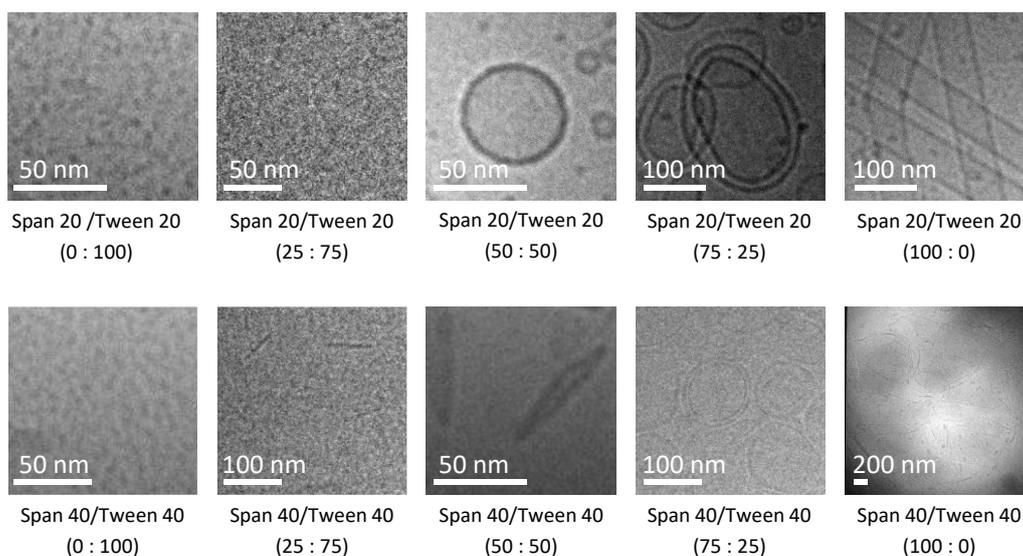


Figure 1. Span 系界面活性剤, Tween 系界面活性剤から構成された自己集合体の cryo-TEM による観察。

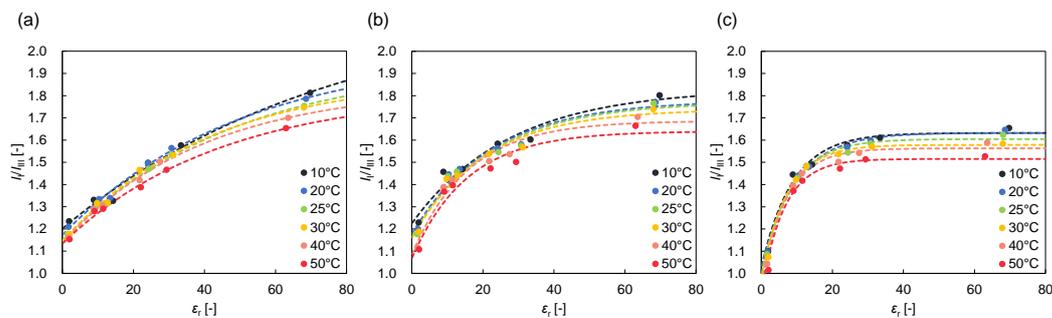


Figure 2. 各溶媒の誘電率と  $I_1/I_{III}$  値の関係性. (a) Py-C<sub>3</sub>-COOH, (b) Py-C<sub>7</sub>-COOH, (c) Py-C<sub>11</sub>-COOH.

#### 4. 研究成果

Pyrene は自己集合体における疎水領域の評価する蛍光プローブとして広く用いられてきたが、様々なジカルボン酸を修飾することにより自己集合体疎水領域における階層的な疎水性を評価することが可能である[2]. Pyrene 誘導体を octanol, hexanol, ethanol, methanol, および methanol/ 水 混合 溶液 (methanol:water=25:75 [vol/vol]) に溶解し、336 nm で励起した場合における 377 nm 付近における蛍光強度  $I_1$  と 387 nm 付近における蛍光強度  $I_{III}$  の蛍光強度比  $I_1/I_{III}$  を測定した. 各溶媒の誘電率と  $I_1/I_{III}$  値の関係を Figure 2 に示す. 誘電率の増加とともに、 $I_1/I_{III}$  値も増加することが明らかとなった. つまり、これら pyrene 誘導体を用いることで pyrene 部位周囲の溶媒環境を評価することが可能である. これら pyrene 誘導体はカルボキシ基をベシクル界面に配向して封入される. つまり、Py-C<sub>3</sub>-COOH は疎水領域の浅い位置、Py-C<sub>7</sub>-COOH は中間の位置、Py-C<sub>11</sub>-COOH は疎水領域中心部における溶媒環境を評価することが可能である (Figure 3). Figure 4 に pyrene 誘導体を用いた各領域における溶媒環境評価の結果を示す. 比較として、ミセルを用いた結果も示す. ミセルとベシクルにおいて、大きな違いは確認されず、また、界面近傍から疎水領域中心部にしたがって、親水的な環境から疎水的な環境へと変化することが明らかとなった.

この階層的疎水性は封入した分子の局在性に影響すると考えられる. 一般的に分子は類似する特性を有する溶媒に溶解しやすいことが知られている. つまり、親水的な分子はベシクル膜界面近傍に、疎水的な分子は疎水領域中心部に局在して封入されると考えられる. 各 pyrene 誘導体を封入した cholesterol 含有ベシクルに蛍光消光剤である TEMPO, および TEMPO 誘導体である 4-hydroxy-TEMPO, 4-carboxy-TEMPO, WS-TEMPO, および 4-PhCO<sub>2</sub>-TEMPO を添加し、その消光の程度を評価した. Cholesterol はベシクルの構造を安定させる目的で用いた. TEMPO, および TEMPO 誘導体添加前後における蛍光強度,  $I_{III}$  および  $I_{III0}$  の比  $Q(=I_{III}/I_{III0})$  を Figure 5 に示す. ヒドロキシ基やカルボキシ基といった親水的

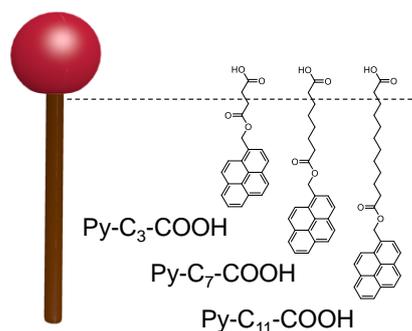


Figure 3. 各 pyrene 誘導体の配向.

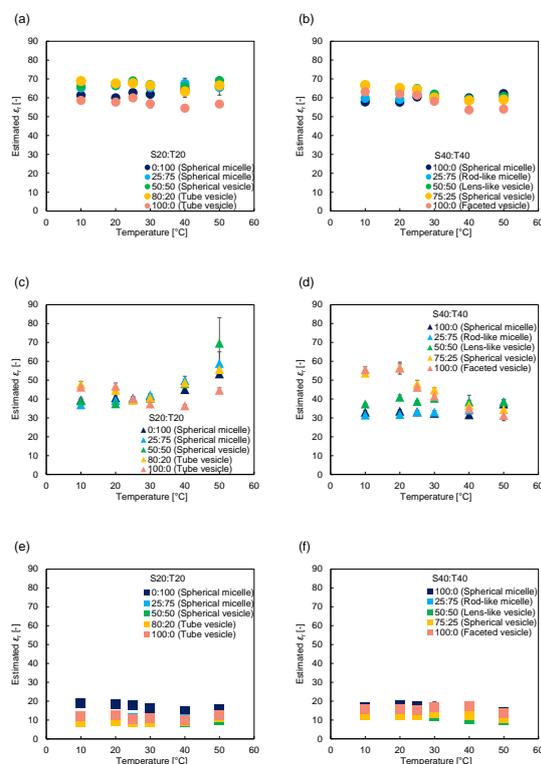
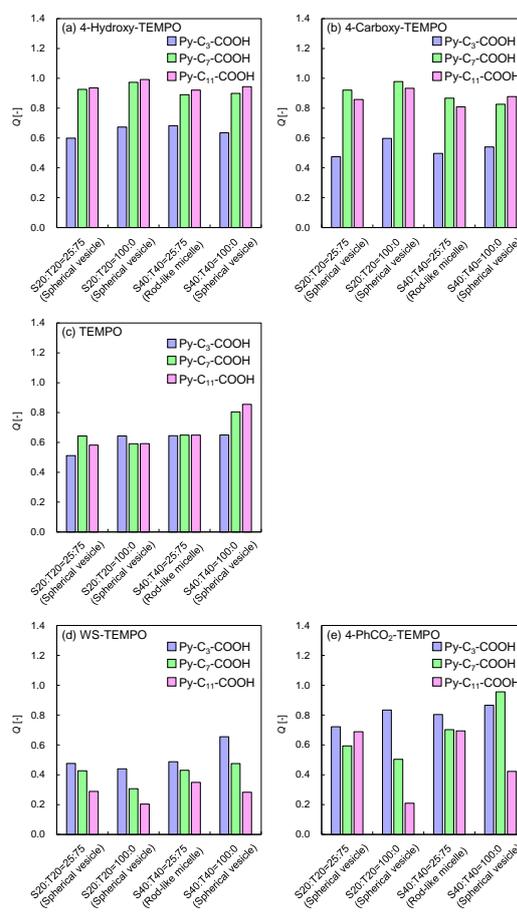


Figure 4. 各自己集合体内の誘電率評価. (a) Span 20/Tween 20, Py-C<sub>3</sub>-COOH, (b) Span 40/Tween 40, Py-C<sub>3</sub>-COOH, (c) Span 20/Tween 20, Py-C<sub>7</sub>-COOH, (d) Span 40/Tween 40, Py-C<sub>7</sub>-COOH, (e) Span 20/Tween 20, Py-C<sub>11</sub>-COOH, (f) Span 40/Tween 40, Py-C<sub>11</sub>-COOH.

な官能基を付加した TEMPO 誘導体では Py-C<sub>3</sub>-COOH の蛍光強度が、疎水性の高い TEMPO 誘導体では Py-C<sub>11</sub>-COOH の蛍光強度が低下した。つまり、封入する分子の疎水性によって疎水領域における局在性が制御されることが明らかとなった。また、ベシクルと比較するため、ミセルを用いて同様の検討を行った。4-PhCO<sub>2</sub>-TEMPO はヒドロキシ基やカルボキシ基といった親水的な官能基を有しておらず、ベンゼンが付加した構造を有しているため疎水性が高く、疎水領域の内部に局在すると予想される。ベシクルの場合、4-PhCO<sub>2</sub>-TEMPO は Py-C<sub>11</sub>-COOH の蛍光を選択的に消光したが、ミセルの場合では、Py-C<sub>11</sub>-COOH だけではなく、他の pyrene 誘導体の蛍光も同様に消光する傾向が観察された。つまり、ベシクルの場合では、封入された分子の拡散は制限されて局在性を示すが、ミセルの場合では封入した分子はある程度自由に拡散できることが明らかとなった。

ベシクル構造を有する DPPC リポソームにグラニオールを封入し、ペルオキシ硫酸カリウムを用いてエポキシ化反応を検討した。グラニオールはヒドロキシ基をベシクル膜界面に配向した状態で存在すると考えられる。また、ペルオキシ硫酸カリウムは非常に親水性が高く、ベシクル界面近傍に局在すると考えられる。グラニオールには 2 つの二重結合を有しており、ベシクル界面近傍に存在する二重結合のみがエポキシ化されると考えられる。しかし、選択性は確認されず、通常の有機溶媒中で反応させた場合と同様の結果となった。親水的な分子であるペルオキシ硫酸カリウムはベシクル膜近傍に局在しているが、ベシクル膜内にも一定の割合で存在し、その程度は反応速度に影響するほどの局在性ではないことが明らかとなった。



**Figure 5.** TEMPO, および TEMPO 誘導体による蛍光消光評価. (a) 4-hydroxy-TEMPO, (b) 4-carboxy-TEMPO, (c) TEMPO, (d) WS-TEMPO, (e) 4-PhCO<sub>2</sub>-TEMPO.

#### <引用文献>

- ① Tailor-made Drug Carrier: Comparison of Formation-dependent Physicochemical Properties within Self-assembled Aggregates for an Optimal Drug Carrier, Keita Hayashi, Hideka Iwai, Toshiyuki Kamei, Kaede Iwamoto, Toshinori Shimanouchi, Sakiko Fujita, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi, *Colloids Surf. B*, 152, 269-276 (2017)
- ② Quantitative Determination of Relative Permittivity Based on the Fluorescence Property of Pyrene Derivatives: An Interpretation of Hydrophobicity in Self-assembled Aggregates of Non-ionic Amphiphiles, Keita Hayashi, Haruna Sugimura, Toshiyuki Kamei, Toshinori Shimanouchi, Hidemi Nakamura, Hiroshi Umakoshi, *J. Phys. Chem. B*, 125, 6192-6200 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayashi Keita, Sugimura Haruna, Kamei Toshiyuki, Shimanouchi Toshinori, Nakamura Hidemi, Umakoshi Hiroshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Quantitative Determination of Relative Permittivity Based on the Fluorescence Property of Pyrene Derivatives: An Interpretation of Hydrophobicity in Self-Assembled Aggregates of Nonionic Amphiphiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6192 ~ 6200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c00170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 林 啓太, 杉村 春奈, 中村 秀美
2. 発表標題 Laurdanおよびpyrene誘導体を用いた自己集合体の階層的疎水性評価
3. 学会等名 膜シンポジウム 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田 ひかる, 林 啓太, 杉村 春奈, 島内 寿徳, 岩崎智之, 中村秀美
2. 発表標題 Cholesterolを添加した自己集合体の階層的疎水性と分子の局在性の関係
3. 学会等名 日本膜学会 第43年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田 ひかる, 林 啓太, 杉村 春奈, 島内 寿徳, 岩崎 智之, 中村 秀美
2. 発表標題 Cholesterolと非イオン界面活性剤からなる自己集合体の階層的疎水性の違いによる分子の局在性への影響
3. 学会等名 化学工学会 第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------