

機関番号：36102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790029

研究課題名 (和文) 新規機能性スピロボレート超分子ポリマーの開発、評価、医療への応用

研究課題名 (英文) Development of new spiroborate supramolecular polymers and its application to evaluation and medical treatment

研究代表者

川幡 正俊 (KAWAHATA MASATOSHI)

徳島文理大学・香川薬学部・助教

研究者番号：00441593

研究成果の概要 (和文) : 溶解性の向上を図るべく修飾型スピロボレートの合成を行った。修飾型も含めたスピロボレートと種々のアンモニウム、ピリジニウムゲスト分子とのカチオン交換を試み、その結果、医薬品としても用いられているアマンタジンのアンモニウムを包接する能力があることを明らかにした。

研究成果の概要 (英文) : To improve the solubility, modified supiroborates were synthesized. Spiroborates including the modified types were reacted with various cations (ammoniums and pyridiniums). And it was clarified the spiroborate has the ability to encapsulate with the ammonium of the amantadine used as a medicine from single crystal X-ray measurement.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：自己組織化，超分子化学，ナノ材料，分子認識

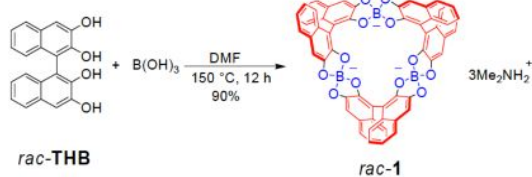
1. 研究開始当初の背景

今日の医療では薬物治療，予防，診断などに種々の生体吸収性および非吸収性の高分子材料が用いられている。また，高分子材料を用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発も行われており，その重要性は増している。しかし，現在用いられている主な高分子材料は共有結合による重合型であり，その評価法はほぼ確立されているものの，共有結

合であるゆえ不可逆的で，広範囲にわたる横断的な展開が困難であった。一方，非共有結合による超分子型高分子材料（以下超分子ポリマー (*Nature* **2008**, *453*, 171-173) と呼ぶ）は，可逆的な動的挙動に基づく拡張的な種々の物性が期待されることから，近年注目を集められているが，重合型に比べ圧倒的に例（代表的な研究として大阪大学原田明教授のシクロデキストリンを用いたロタキサン

が挙げられる) が少ない為はその物性に関する評価法(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*,

Scheme 1



4504-4508)も途上にある。

申請者の所属する研究室ではビナフチル骨格を持つテトラオール(THB)から環状 3 量体スピロボラート(1)がほぼ定量的に得られることを見つけている(Scheme 1). この化合物の特徴は非常に π 共役系に富んだビナフチル骨格とイオン性のホウ素アニオンを中心としたスピロ骨格が交互に並んだ D_3 対称構造をしていること、合成の際にカテコール構造を有し、他に反応点がなければ DMF 中ホウ酸を加えることで自己集成的にほぼ単一の生成物(現段階では 3 量体構造)を与えることである。スピロボラート(1)は Bowl が 2 個重なった構造(Twin Bowl)をとっており、内孔を有するシクロファンである。Twin Bowl 中には通常、ジメチルアンモニウムカチオンが上下に 1 分子ずつ取り込まれており、Twin Bowl が重なってカプセルを形成した場合に、カプセルの中(11 Å x 17 Å)にはサイズ選択的に有機カチオン分子を取り込むことが可能である。

2. 研究の目的

スピロボラートの固体、溶液中での会合状態の評価、骨格修飾による物理化学的性質の変化、スピロボラートの分子認識能の評価を行い、既存の超分子ポリマーでは達成できていない以下の点を達成することを目的とした。未だ不確定な固体、溶液中での会合状態の評価(測定)法の確立、スピロアニオン性自己集合体超分子ポリマーの特徴を生かしたバイオアベイラビリティの極めて高い薬物複合体の探索を行う。

3. 研究の方法

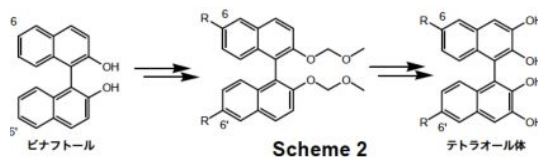
溶解性(脂溶性、水溶性)の向上を目的にスピロボラート骨格の修飾を行い(合成)、単結晶 X 線構造解析、AFM, NMR, CSI 質量分析等の分析機器を駆使し、超分子ポリマーの会合状態の評価法を確立する(分析)。得られた評価法を利用し、スピロボラート-薬物複合体の会合状態を評価し、特に高い親和性を示した複合体は詳細な溶解性、安定性等を精査し医療への応用を目指す。

4. 研究成果

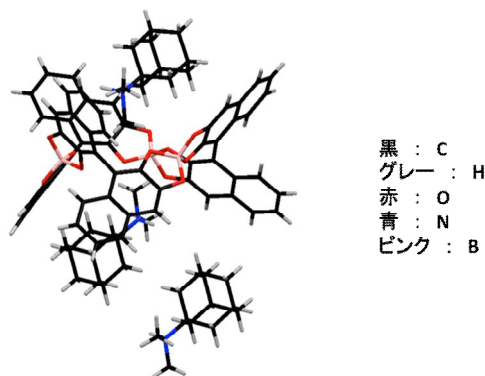
①合成 Scheme 2 に示す R=H の時、スピロボラートは各種有機溶媒に難溶であり DMF, DMSO, DMA にのみ可溶のため、溶解性の向上が必要である。溶解性向上が期待される分子設計として、ビナフチル骨格の 6,6' 位に置

換基を導入することが有用で導入する置換基として脂溶性の向上を図るべく長鎖アルキル基(ブチル基、オクチル基、オクタデシル基)が適当と考え、ビナフトールを出発原料にして 6,6' 位をジブromo化し、これにアルキルマグネシウムブロミドをパラジウム触媒存在下、クロスカップリングにより目的の置換基を導入した。その後、3,3' 位を酸化し脱保護を行った後、ホウ酸と反応させることで目的のスピロボラートを得ることに成功した。

尚、ビナフトールはラセミ体と光学活性体両方で合成を進め、両方で溶解性が著しく異なる(ラセミ体の方が難溶である)為に結晶構造の評価を行う際にはラセミ体を主に用いた。詳細な合成法は発表論文に記している。



②評価 スピロボラート化合物を用いて各種アンモニウム、ピリジニウムゲストとの包接体の合成を試み、医薬品化合物でもある非常にかさ高いアダマンチル骨格を有するアマンタジンのアンモニウムをスピロボラートシクロファン内に取り込んだ構造をしていることが大型放射光施設 Spring-8 での単結晶 X 線構造解析の結果から明らかになった

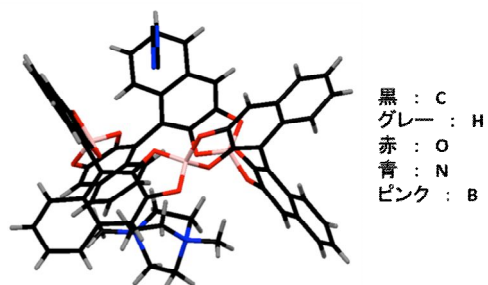


0.08 × 0.04 × 0.01 mm
 $C_{108}H_{124}B_3N_7O_{16}$ (1808.57)
 monoclinic $P2_1/c$
 $a = 25.778(5)$, $b = 17.383(4)$, $c = 22.532(5)$ Å
 $\beta = 112.86(3)^\circ$
 $V = 9303(3)$ Å³, $Z = 4$
 $R_1 = 0.0662$, $wR_2 = 0.1783$, $S = 1.046$
 (SPring-8, BL38B1)

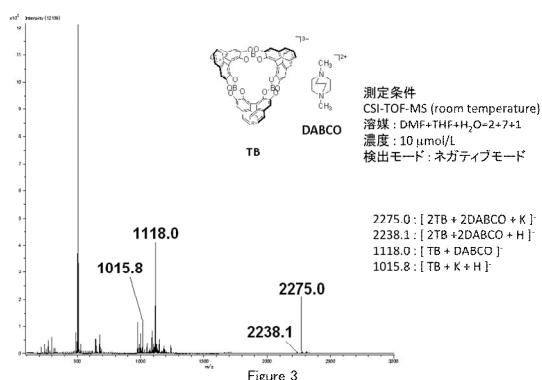
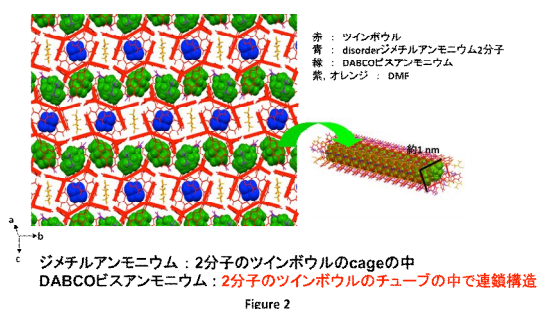
Figure 1

(Figure 1). また、1,8-ジアザビスシクロオクタニビスアンモニウムとも包接結晶を形成することも明らかにし、この構造はスピロボラート分子がアニオン性のチューブ状構造を形成し、その内部にアンモニウムカチオンが取り込まれていることもわかった(Figure 2). 4,4'-ビピリジルを修飾したビスピリジニウムとも包接結晶を与えることがわかり、

今後この系に関しては新規材料の開発へと展開が期待される。また、溶液構造を検討す



0.50 × 0.50 × 0.50 mm
 $C_{79}H_{77}B_3N_6O_{15}$ (1382.92)
 monoclinic $P2_1/c$
 $a = 15.6933(10)$, $b = 15.7172(10)$, $c = 33.431(2)$ Å
 $\beta = 91.469(1)^\circ$
 $V = 8243.1(9)$ Å³, $Z = 4$
 $R_1 = 0.1416$, $wR_2 = 0.4143$, $S = 2.003$
 (Bruker APEX II)



べく、コールドスプレーイオン化質量分析を行ったところ、通常のエレクトロスプレーイオン化法では検出されなかった、各包接体のモノマーに対応する質量数のピークが観測された。また、1,8-ジアザビシクロオクタンビスアンモニウムとの包接体ではモノマーだけでなく、ダイマーに対応する質量数のピークも観測された(Figure 3)。さらにNMRによる測定の検討もDOSY, ROESY法を利用し始めたが、これについては現段階では条件検討の段階であり、結果については今後さらに精査していく必要がある。

当初の超分子ポリマーの開発ならびに評価に関しては一定の成果を挙げ、また、医薬品であるアマンタジンアンモニウムを包接することから医療への応用の可能性を示す

ことが出来たと考えられる。今後の展開としては合成に関しては水溶性の向上を目的としたスピロボレート骨格の修飾を行うことと、今回結晶構造として得られた各種複合体の溶液での構造についてより詳細な分析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1. Assembly Modulation by Adjusting Counter Charges of Heterobimetallic Supramolecular Polymers Composed of Tris(spiroborate) Twin Bowls, Hiroshi Danjo, Kazuya Hirata, Masanori Noda, Susumu Uchiyama, Kiichi Fukui, Masatoshi Kawahata, Isao Azumaya, Kentaro Yamaguchi, Toshifumi Miyazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15556-15558.

[学会発表] (計3件)

1. 双方向ゲスト包接型スピロボレートシクロファン化合物の結晶構造. 日本薬学会第130年会 (岡山)
 2. 双方向ゲスト包接型スピロボレートシクロファン複合体の溶液構造. 日本薬学会第131年会 (静岡)
 3. 双方向性包接型スピロボレートシクロファン化合物の結晶構造. 有機微量分析研究懇談会 (米沢)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川幡 正俊 (KAWAHATA MASATOSHI)

徳島文理大学香川薬学部・助教

研究者番号：00441593

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：