

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05076

研究課題名(和文)単分子フラスコ型孤立反応場・空間の創製

研究課題名(英文)Synthesis and Development of Molecular Isolated Reactive Sites

研究代表者

遠藤 恆平 (Endo, Kohei)

東京理科大学・理学部第一部化学科・准教授

研究者番号：70454064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ナノメートルサイズの内部空間を有する分子骨格の構築、内部への取り込みにより選択的な反応や保護効果を生み出す手法の開発を進めた。結果としてポリフェニレン型の骨格構築、お椀型分子の設計と金クラスターとの相互作用、ドラッグデリバリーシステムにおける高水溶性ホスト分子の開発に成功し、また次の挑戦的な課題につながる成果を見出した。本成果をもとに、ドラッグデリバリーシステムの開発に注力し応用面にて共同研究先との開発を加速させる予定である。また、次の挑戦的課題については引き続き2024年度からの基礎研究を進める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、分子取り込みのためのホスト分子設計について理解が進んだと同時に、ドラッグデリバリーシステムとしての新たな課題解決に向けた分子設計の展望が見えてきている。共同研究先との本格的な生体投与と、新たなホスト分子の適用に向けた取り組みを進めることが可能になってきた。基礎的部分は論文投稿に向けてデータ収集を進めている。また、本研究過程において、かねてから狙いを定めていた分子設計を2つ確立、合成にも成功し1つは論文投稿した。本新規分子設計により得られた特異的な性質を元手として引き続き基礎研究に取り組み、さらなる応用展開を目指す土台が整ってきている。

研究成果の概要(英文)：The small-cage host molecules capturing guest molecules have been developed for the selective incorporation or protection at the host molecules. We succeeded in the synthesis of original polyphenylene architectures, bowl-type ligands for Au-clusters, and the capsule molecules for drug-delivery system. Furthermore, the discovery of novel functionalized molecules for material science was disclosed, which are now ongoing study for next design of optical materials. These host molecules participate in the development of drug-delivery system with co-researchers for the application to in vivo experiments.

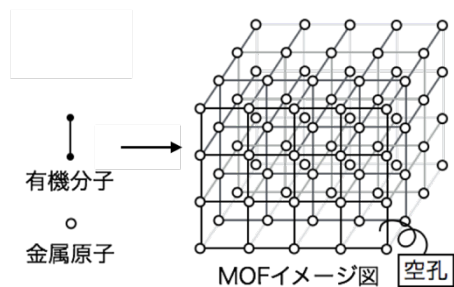
研究分野：有機化学

キーワード：超分子 カプセル分子 分子間相互作用 光学特性

1. 研究開始当初の背景

細胞など、容器のようなホスト材料は古くから注目を集めており開発は進む一方で、その内部のサイズは1 nm~2 nm程度であることが多い。厳密に小分子を取り込む意味では十分な大きさであるが、実際は合成の難度が高く内部空間の精密な拡張が困難という点に課題が残る。そのなかで、有機構造体 (MOF や COF) と呼ばれる多孔質材料の内部空間は巨大分子も原理的には内包可能である (図1)。内部に様々な物質を取り込み、内部で選択的に反応を進行させるなど擬似的な酵素としての研究も進み、有機構造体では小分子の選択的な取り込み、分離などに活路を見出している。一方でホスト分子などでは十分なサイズを精密合成困難、有機構造体はそもそも溶解性を前提としていないなど、互いに問題点を残したままである。骨格の柔軟性や構造体としての溶解性などを考慮すると、小分子に基づく「弱い相互作用」の設計が重要と考え本研究に取り組むことにした。

最近の流行



堅牢な構造体

本研究：原点に立ち戻った設計

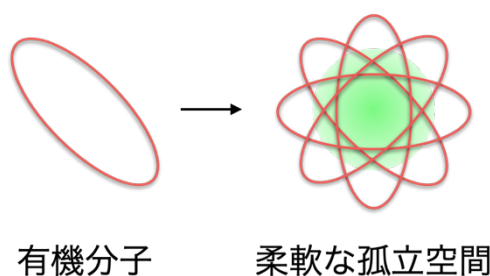


図1. 剛直構造と柔軟な構造体の設計指針

2. 研究の目的

弱い相互作用により形成される柔軟なホスト分子、有機構造体の新規設計法に取り組む。我々は抗炎症剤として機能するジスルフィラムを取り込むホスト分子を想定して設計に取り組む過程で種々の課題に直面してきたが、その課題解決を含めてこれまでの研究の流れを引き継ぎ分子設計などを続けている (図2)。ホスト分子の設計、また細胞のような巨大な構造体の設計において課題は浮き彫りであった。それぞれ求められる機能が異なるが「サイズが小さいが大規模化は溶解性が低下」「大規模化は剛直骨格を好み柔軟性に乏しい」ことが難点である。このような課題は十分に予見できたことであるが、ホスト分子や有機構造体としての定義に従う形になり盲目的な研究に陥りやすい。本研究では小分子を取り込むホスト分子については溶解性を念頭に、また有機構造体に関しては柔軟性を伴う新形式での構築法を目指した。

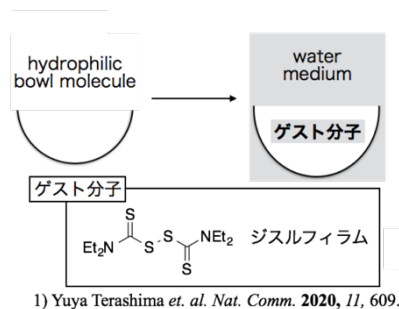


図2. 当初の設計モデル

3. 研究の方法

(1) 一般的なカプセル分子化

シクロデキストリン誘導体はマクロサイクル骨格として知られているが、特に FROUNT タンパク阻害活性を有するジスルフィラムを水に溶解させる際に既にホスト分子として用いられてきた。経験的にシクロデキストリン誘導体：ジスルフィラム分子 = 2 : 1 で溶解させることが可能であり、そのためシクロデキストリン誘導体の分子が2つ関与している、すなわちカプセルのようにジスルフィラムを取り込んでいることが示唆されている。研究過程で明らかになったことだが、シクロデキストリン誘導体の合成例は非常に雑であり、さらに精製法も文献の通りに実施しても本質的に純度が上がっていないなど、かなりの問題点を抱えていることがわかった。本研究ではシクロデキストリン骨格の修飾とカプセル化について検討した。

(2) 半球型分子と無機物表面

配位性部位を有する半球型分子を無機物表面に配位させると、半球型分子に「ふた」する形でカプセル化が可能になる。半球型分子の内部空間の確保が不十分ではあったが、そのような半球型分子を無機物表面に配位させた例は1つ存在する。過去の例では金属クラスターの保護のために半球型分子を利用していたため、カプセル化や内部空間の利用は想定されていない。本研究では半球型分子としてレゾルシナレンを選択し、その構造を修飾することで無機物表面への配位を試みた。また、半球型分子配位により構築された金属クラスターに対して、半球内に一分子レベルで金属塩の取り込みを試み、金属クラスターを修飾する手法へと展開する。

(3) シクロパラフェニレン (CPP) などを用いるマクロサイクル内部の修飾法開発

シクロパラフェニレン (CPP) は、ベンゼン環のパラ位にてベンゼン環同士を連結し、数珠繋ぎになった環状構造をとる。その内部にはフラーレンなどのゲスト分子を取り込めることが明らかになっているが、合成に手間取る上、CPP 内部は原理的に修飾困難であることから、ホスト分子としての活用には制限が大きい。本研究では CPP 内部官能基化の手法を開発し、ゲスト分子を積極的に取り込み、その機能変化を調べる。

(4) 水素結合ネットワーク構築による膜形成と擬ベシクルの発生

一般的に細胞やベシクルなどは脂質二重膜により形成される。脂質二重膜は両親媒性分子の集合により形成される。これが生命としての常識であり、現在でも設計指針としては巨大な疎水性部位と親水性部位を有する分子を用いる。この手法から得られるナノメートルスケールの球体は「極性分子を通さない」「小分子しか通さない」「電気的反発で自己融合しづらい」といった特徴を有する。本研究では、これらの特徴を逆転させる新規の球状膜の構築を試みる。

(5) その他

有機構造体の設計に取り組む過程において、特異な蛍光発光を示す化合物の合成に成功した。この化合物に関する精細な調査を進めた。また金属原子で連結された空間を利用する多核錯体触媒を用いる反応開発を進めた。

4. 研究成果

(1) 一般的なカプセル分子化

本研究では実際に、NMR を用いて「シクロデキストリン誘導体 (HBC) によるジスルフィラムの取り込み」について検証したところ、シクロデキストリン骨格とジスルフィラム間に相互作用があることがわかった。また Dynamic Light Scattering (DLS) 測定により、DSF 内包体が水溶液中では主に 2.5 nm 前後の粒子として存在することがわかった (図3)。これはシクロデキストリン2分子に取り込まれたジスルフィラムの錯体の直径に近い。そこでシクロデキストリン誘導体2分子でのカプセル化を想定した修飾化を試みた。将来的な特許化と製剤化を目指し、簡便な精製法の開発も含めて取り組んだところ、シクロデキストリンの新規誘導体の合成法、並びに簡便精製法を確立した (図4)。特許申請の都合もあり詳細は明示できないが現在、東京理科大学生命医科学研究所にて試験管レベルでの活性試験を進めている。この過程で見つかった課題について、合成段階から改善に向けて取り組んでいる。

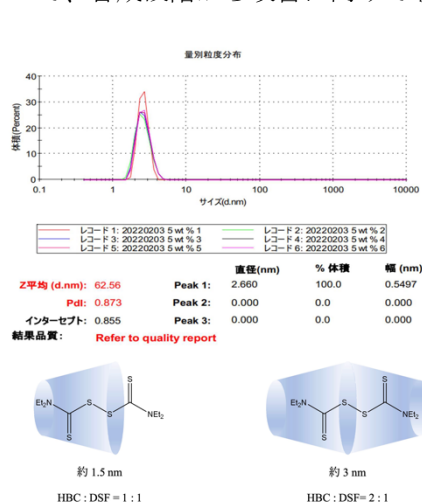


図3. DSF 内包 DLS 測定結果

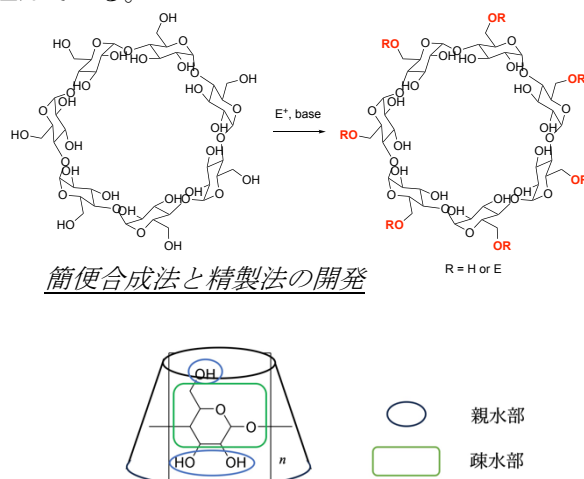


図4. β -シクロデキストリンの誘導化

(2) 半球型分子と無機物表面

本研究達成のためにはボウル型分子の「ふち」に配位性官能基を導入する必要がある(図5)。レゾルシナレン誘導体の末端部位に配位性官能基を導入しつつ、内部空間を広く獲得するために、その合成法の開発を進めた。過去に化合物の類例はあるがレゾルシナレン誘導体の合成法も十分に確立されているとは言えない。そのため合成ルート確立を目指し、簡易的なモデル分子を得ることに成功した。基本的にはレゾルシナレン誘導体のハロゲン化、鈴木・宮浦カップリングや菌頭カップリングによりスルフィド部位を有する芳香環を導入した。そのモデル分子に対し、水中で発生させた直径1 nm程度の金ナノ粒子と相間移動触媒を加えるとトルエン中にて配位子により保護された100 nm程度の粒子が生成した(図6)。すなわち配位部位がナノ粒子表面に配位、レゾルシナレンの開口部が平面性金属凝集体で「ふた」をされたことになる。ただボウル型分子の構造によっては、配位子が外れやすい現象も見られている(図6で検出されている1から10 nmの粒子)。現在は半球型分子の内部空間を拡張した構造の設計と合成に取り組んでいる。

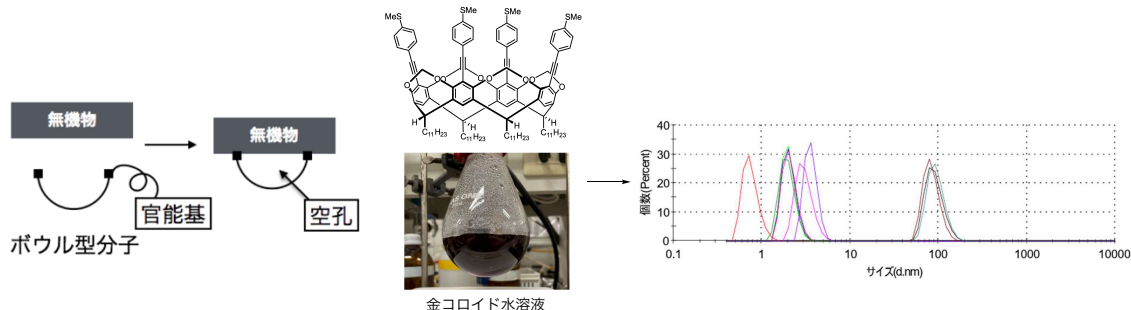


図5. ボウル型分子と無機物表面 図6. 金コロイド表面への配位

(3) シクロパラフェニレンなどを用いるマクロサイクル内部の修飾法開発

当初計画と変更を伴い、まずフルオレノン骨格を有するCPP誘導体の設計と、そのカルボニル基に対する求核攻撃反応によりアルコール誘導体へと変換することにした。(図7)ここではカルボニル基に対して外部から求核攻撃が進行すれば内部に配向したOH基を有するCPP誘導体を得ることができる(OH-inside)。また一方で内部から求核攻撃が進行すれば外部に配向したOH基を有するCPP誘導体を得ることができる(OH-outside)。この化合物のOH基を起点とすることで、CPPにゲスト分子の取り込みを検討する。現在はフルオレノン部位を有するCPPの合成までは成功した。本研究と趣旨は異なるが同様にフルオレノン部位を有するCPPの合成例も最近に報告された。今後、カルボニル基への求核攻撃反応を実施し、本研究目的を達成する。

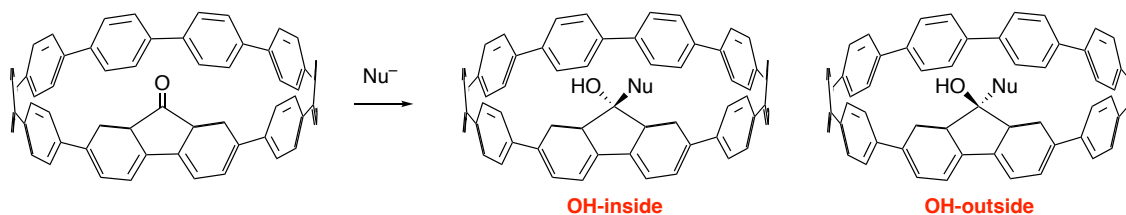


図7. フルオレノン部位を有するCPP誘導体の合成と本研究への適用

(4) 水素結合ネットワーク構築による膜形成と擬ベシクルの発生

近年、水素結合により有機分子間を結びつけた構造体の合成が報告されている。一見すると強固に見える水素結合によるネットワーク構造だが、水が存在すると有機分子の水素結合は容易に切断される。そのため水の存在下で柔軟な構造を作り出すことは困難である。過去に、脂質二重膜に水素結合ネットワークを導入した例において、水素結合部位が水に接触しないように保護した分子設計を必要としていた。本研究では独自の発想から小分子の分子間水素結合構築により水存在下で膜形成が進み、なおかつ500 μm程度の直径の球状膜を形成することを見出した(図8)。100度程度の加熱還流条件において激しく攪拌を続けることで粒径が100 μm程度まで小規模化した。電子顕微鏡観察により、100 μm以下(主に50 μm程度)の球状膜同士で融合すること、100 μm以上の球状膜は室温条件で長期間、安定に存在することを明らかにした(図9)。この球状膜をメチルオレンジなどのイオン性色素がゆっくりと通過することがわかり、さらに分子量1000を越える生体内分子などの通過も確認したことから、これまで知られている脂質二重膜とは性質が大きく異なるベシクル状膜を得ることに成功した(学会発表済み、論文投稿準備中)。

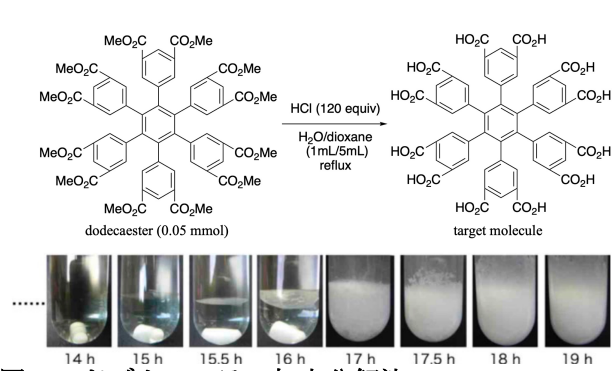


図 8. ドデカエステル加水分解法

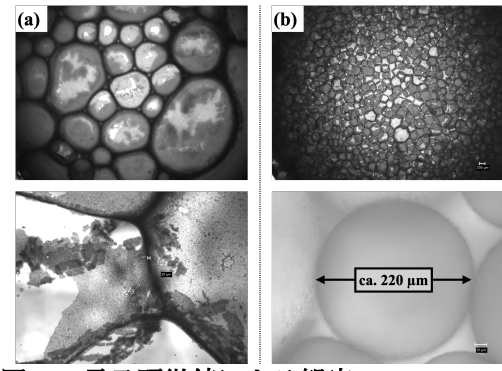


図 9. 電子顕微鏡による観察

(5) その他

我々が研究過程において開発した 1,4-シクロヘキサジエン誘導体が特殊な発光特性を示すことが明らかになった。研究過程において 1,4-シクロヘキサジエン誘導体の合成法を報告した (図 10)。そこで詳細に研究を進めたところ、固体状態における可視光発光を示し、なおかつ希薄溶液中でも可視光発光を示すことがわかった (図 11)。この化合物は、ベンゼン環とシクロヘキサジエンの組み合わせで構築され、それぞれ独立していることから通常は可視光発光しない。ところが分子軌道を理論計算で算出すると、分子軌道の空間的な相互作用が発現していることが明らかになった。また、凝集による可視光発光の強化だけではなく、基底状態における長波長吸収の強化が明確になった。過去に空間的相互作用において、明らかな吸収ピークが見られた例はないことから、新規の発見に繋がったと考えている (一部学会発表済み、論文投稿準備中)。

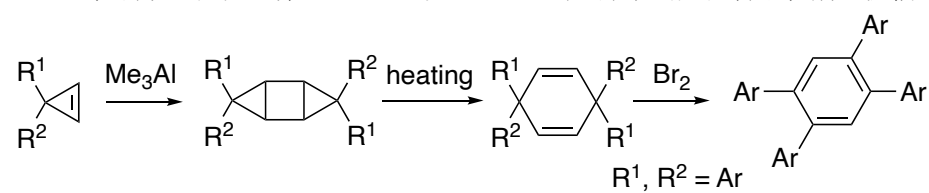


図 10. シクロプロペンの二量化、熱的開環、酸化の転位反応

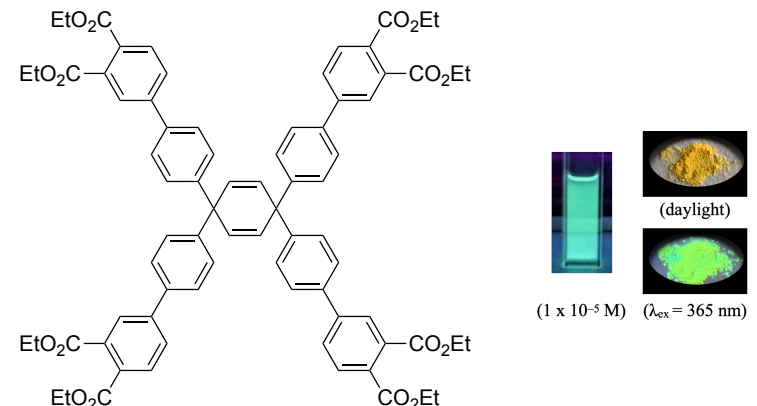


図 11. テトラアリアルシクロヘキサジエンの代表的な構造、可視光発光

また、金属原子で配位子を連結して生み出される空間を利用する、多核金属錯体触媒を用いる反応開発にて、CH₃とCF₃が置換した 4 級不斉炭素原子の構築に成功し論文投稿した。H 原子と F 原子を置換することで生じる不斉炭素原子の構築法が数多く開発される中で、CH₃とCF₃が置換した 4 級不斉炭素の構築法数少ない。それらは過去 1 例を除きアルコールやアミン誘導体であった。CH₃/CF₃置換から CH₃/CF₃に変換した全炭素置換型 4 級不斉炭素構築例は極めて珍しい。本研究では新規に、CH₃とCF₃が置換した全炭素置換型 4 級不斉炭素を高エナンチオ選択的に構築することができた。

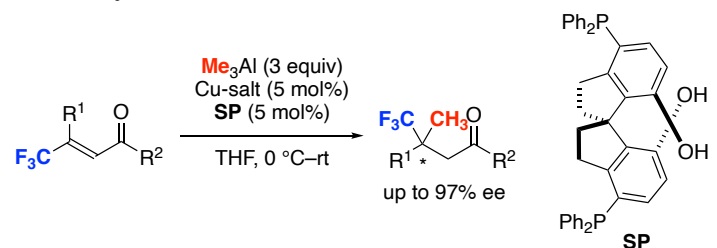


図 12. 多核銅触媒を用いる不斉共役付加反応による手法

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Satoshi Kishida, Misaki Takano, Takuya Sekiya, Yutaka Ukaji, Kohei Endo	4. 巻 87
2. 論文標題 Cyclopropenes for the Stepwise Synthesis of 1,2,4,5-Tetraarylbenzenes via 1,4-Cyclohexadienes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14833 ~ 14839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taiyo Yamamoto, Masayuki Asakura, Ken Yamanomoto, Takanori Shibata, Kohei Endo	4. 巻 26
2. 論文標題 Creation of a Chiral All-Carbon Quaternary Center Induced by CF ₃ and CH ₃ Substituents via Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.4c01691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村北斗、遠藤恆平
2. 発表標題 ロジウム触媒によるSN ₂ 型ヒドリド置換反応の開発
3. 学会等名 第82回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村北斗、遠藤恆平
2. 発表標題 ロジウム触媒によるアリルアルコールの脱酸素化反応の開発
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田武努、遠藤恆平
2. 発表標題 銅触媒による不斉共役付加反応による光学活性アリルシラン合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本太陽、遠藤恆平
2. 発表標題 銅触媒を用いたCF ₃ が置換した不斉四級炭素の構築
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤恆平、小谷龍人
2. 発表標題 シクロプロペン誘導体の二量化を経由するシクロヘキサジエン骨格の合成、反応と物性
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細谷雅人、遠藤恆平
2. 発表標題 BINOL骨格含有シクロメタフェニレン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高野実咲、遠藤恆平
2. 発表標題 1,4-シクロヘキサジエンを経由したテトラアリアルベンゼンの構築
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田真弥、武藤雄一郎、遠藤恆平、ラウレアンイリエシュ
2. 発表標題 配位によって活性化した塩化アレーンのラジカルカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古山翔太、遠藤恆平
2. 発表標題 1,4-シクロヘキサジエン誘導体の合成と光学特性
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村北斗、山野本健、遠藤恆平
2. 発表標題 ロジウム触媒によるシンナミルアルコール誘導体のヒドリド置換反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小川翔也、山野本健、遠藤恆平
2. 発表標題 水素結合ネットワークによるサイズ制御可能な球状膜の創成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 下里歩夢、山野本健、遠藤恆平
2. 発表標題 銅触媒を用いる不斉共役付加反応により生じる亜鉛エノラート誘導体の求電子罪による捕捉
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 古山翔太、山野本健、遠藤恆平
2. 発表標題 空間的分子軌道相互作用を有する1,4-シクロヘキサジエン誘導体合成と光学特性
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山本太陽、山野本健、遠藤恆平
2. 発表標題 銅触媒を用いた不斉共役付加反応によるCH ₃ とCF ₃ が置換した不斉四級炭素の構築
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Endo Laboratory
<http://kendolab.com/>
ENDO Research Group
<http://endorg.secret.jp/wp/>

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
---------	---------