

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 26 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460029

研究課題名(和文)医療材料開発を目指すスピロボラート型水溶性超分子ポリマーの新分子技術

研究課題名(英文)Research of spiroborate supramolecular polymer directing to medical materials

研究代表者

川幡 正俊 (KAWAHATA, Masatoshi)

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号：00441593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：スピロボラートの分子技術を利用した超分子ポリマーの開発と評価、また、スピロボラート化学からの新たな発展性を見出した。

スピロボラート分子による超分子ポリマーとして、ランタノイド金属との超分子錯体の形成に成功した。また、新しい大環状スピロボラートにより、その内部空間にナフタレンを内包したビオロゲンタイプのカチオン分子の包接に成功した。また、多層からなる大環状スピロボラートの構造を単結晶X線構造解析により確認した。スピロボラート類縁体として、中性スピロ化合物が芳香環による相互作用により、フラーレンの包接結晶の作製に成功し、単結晶X線構造解析によりその構造を確認した。

研究成果の概要(英文)：Development and evaluation of supramolecular polymer using molecular techniques of spiroborates were achieved.

Spiroborates molecule as supramolecular polymer succeeded in the formation of supramolecular complexes with lanthanoid metals. The new macrocyclic spiroborates were successfully inclusion of cation molecules (viologen derivatives containing naphthalene therein) in its internal space. In addition, the structures of the macrocyclic spiroborates consisting multilayer were confirmed by single crystal X-ray structure analysis.

研究分野：薬学化学系薬学有機化学

キーワード：超分子 スピロボラート 単結晶X線構造解析

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有機分子医薬・材料が用いられており、その重要性は継続的に増加している。薬物治療において、高血圧、動脈硬化、糖尿病、骨粗しょう症などの生活習慣病に対してはすでに優れた低分子医薬が開発されているが、癌、精神疾患、自己免疫疾患、遺伝病等には低分子医薬よりも近年、抗体医薬に重大な関心が寄せられ実際に優れた効果が報告されている。しかし、抗体医薬は「産生量が低い」、「コストが高い」、「投与量が多く必要」など未だ課題があり、診断、薬物治療も含め、急激な抗体医薬へのシフトは望めず、まだまだ低分子有機化合物の果たす役割は大きい。その様な背景の中、薬物（主に低分子化合物）を標的部位まで送達するドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発における、生体、人工高分子化合物の「キャリア（運び屋）」に関する研究は、現在も活発に行われている。人工高分子の中で用いられている主な材料は共有結合による重合型であり、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り、DDS に関してはポリイオンコンプレックス型ミセルなどの研究が現在行われている。一方、非共有結合による超分子型高分子材料（超分子ポリマー）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、近年注目を集めているが、重合型に比べ例がまだまだ少なく、これらの分子技術を利用した DDS への展開も途上にある。

2. 研究の目的

これまでにピナフチル骨格を有するお椀型トリススピロボラート「ツインボウル」(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1638-1639)を2核の金属カチオンと精密に制御することで超分子ポリマーの重合度の増強(Fe と K)、切断(Fe と Ba)が自在に行えることを報告しており (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15556-15558)単結晶X線構造解析、NMR、超遠心沈降法、動的光散乱法によってこれらの現象を検証している。また、最近ではキャピティーを拡張した第2世代「ツインボウル」の合成にも成功し、そのゲスト包接能についても報告している(*Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1529-1532)。これらはアニオン性スピロボラート骨格の特長による創発であり、新規分子技術と考えている。本研究の目的は単に構造的に新しいシクロファン化合物を合成するというものではなく、従来の中性ホスト、クラウンエーテルやクリプタンド、がカチオン性ゲストを包接する際には必ず、オブザーバー的な（無機）アニオンを系内に持ち込まなければならなかった点を排除し、ホスト自身がアニオンの性質を持つクラウンエーテル様スピロボラートアニオン（ホスト）を合成することで、より強固にカチオン性ゲストと包接体を形成し、この包接体により高次に

組織化された分子集合体を構築し、その機能評価を行うというものである。

3. 研究の方法

新規の大環状シクロファンスピロボラート化合物の合成を行い、その化合物ならびに各種ゲスト分子との包接能を単結晶X線構造解析により評価を行った。

4. 研究成果

(1) ツインボウル ランタノイド系超分子ポリマー

ツインボウルタイプのアニオン性トリススピロボラートと3価のランタノイド系金属との複合化により、結晶中連鎖構造が確認され、超分子ポリマーを呈していることが明らかになった。使用したランタノイドはイットリウム、ランタニウム、ユーロピウム、テルビウム、エルビウム、イッテルビウムである。(図1)

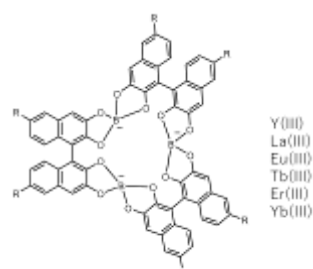


図1 トリススピロボラートとランタノイド金属

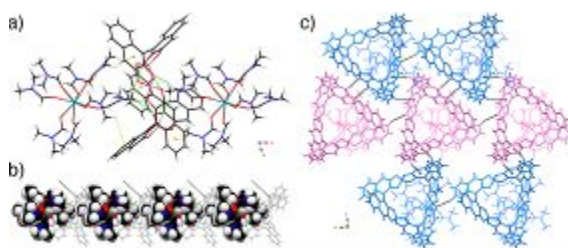


図2 トリススピロボラートとイットリウムの錯体構造

トリススピロボラートとイットリウム錯体において、結晶構造中、非対称単位ではトリススピロボラートとイットリウムが1:1で錯体を形成し、イットリウムに結晶化溶媒であるジメチルホルムアミド分子が配位していることが明らかになった。分子間ではa軸方向にトリススピロボラートのそれぞれのエナンチオマー同士がチャンネル様に積層し、その間にイットリウムが挟まれた超分子ポリマー構造を要していることが明らかになった。(図2)

同様の超分子ポリマー構造がテルビウム、ユーロピウム、イッテルビウムでも確認された。(図3)

また、イットリウム、ランタニウム、ユーロピウムとの錯体についてはジメチルホルムアミド分子のリガンド交換を試みたところ、ピリジン N-オキsidと2分子が交換された構造を得ることに成功した。また、興味深いことにリガンド交換が起こったにも関わらず、空間群を含めた結晶格子などのパラ

メターは同一のままであった。(図4)

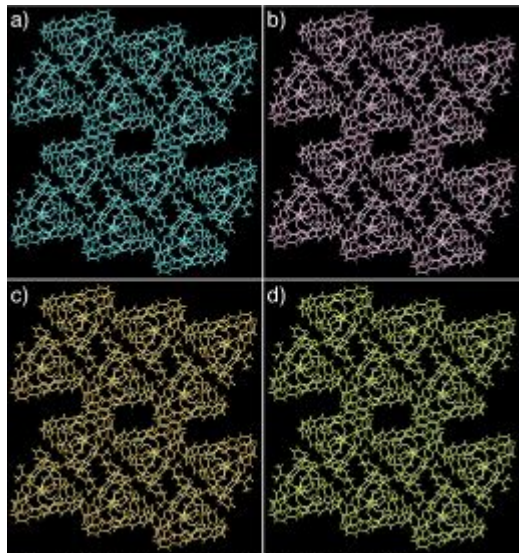
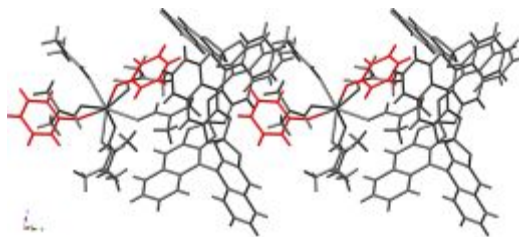


図3 トリススピロボラートと(a)イットリウム、(b)セリウム、(c)ユーロピウム、(d)イッタルビウムの結晶構造



Triclinic P1			
a (Å)	15.0420(17)	α (°)	77.5620(10)
b (Å)	15.2159(17)	β (°)	76.7080(10)
c (Å)	23.798(3)	γ (°)	65.6070(10)
V (Å ³)	4783.0(9)	Z	2

図4 トリススピロボラートとイットリウムのピリジンNオキシドに配位子が交換された結晶構造 (赤分子:ピリジンNオキシド)

(2) 空孔を有するテトラキススピロボラートナノケージ

カテコールユニットを有するヘテロ分子同士のホウ酸による自己組織化により、非常に大きな空孔を有する4価のアニオン性スピロボラートナノケージ(図5)を調製し、その結晶構造について考察を行った。

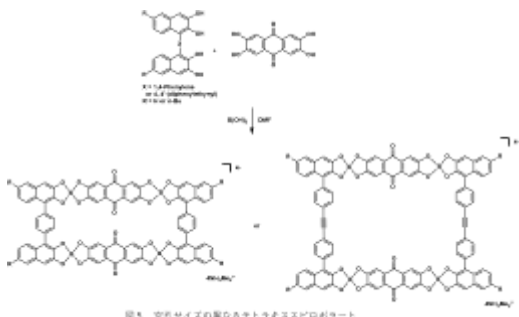


図5 空孔サイズの異なるテトラキススピロボラート

単結晶X線構造解析の結果、フェニレン架橋型テトラキススピロボラート分子はその内部に7.7 Å × 18.2 Åの空孔があり、一方、ジフェニルエチニル架橋型テトラキススピ

ロボラートの場合には、13.9 Å × 19.2 Åの空孔サイズがあることが明らかになった。(図6)

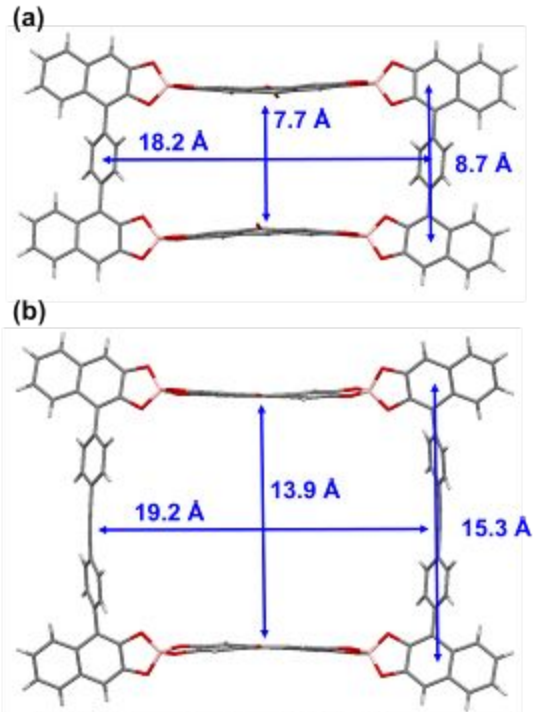


図6 テトラキススピロボラートの結晶構造 (a)フェニレン架橋型 (b)ジフェニルエチニル架橋型

このアニオン性スピロボラートの内部空孔に適切なカチオン性ゲスト分子の包接を検討したところ、ブルーボックスとして知られているビスピオロゲン誘導体とさらにブルーボックスの内部空孔にナフタレン分子が包接された、ナフタレン@ブルーボックス@テトラキススピロボラート構造が確認された。(図7、8)

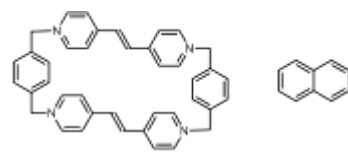


図7 ビスピオロゲン誘導体ゲスト(左) ナフタレンゲスト(右)

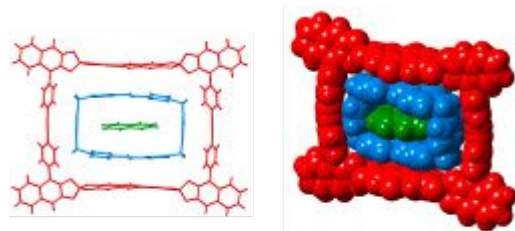


図8 ナフタレン@ブルーボックス@テトラキススピロボラートの結晶構造

(3) 多層空孔性スピロボラート

先のテトラキススピロボラートの結果をふまえ、1分子内に空孔をさらに2つ、3つと増やした多層からなる多孔性スピロボラ

ート分子を合成し、その結晶構造から構造確認を行った。(図9、10)

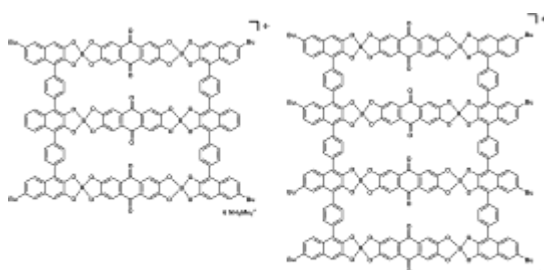


図9 多孔性スピロボラート

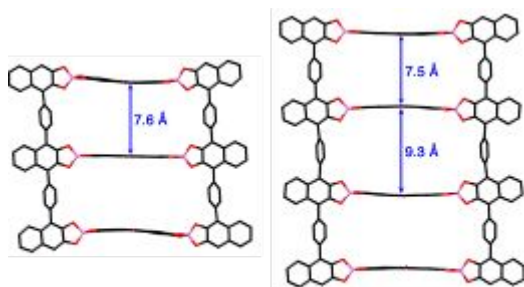


図9 多孔性スピロボラートの結晶構造

結晶解析から多孔性スピロボラートの精製を確認し、空孔が2つ、空孔が3つ存在していることを確かに確認し、その内孔サイズは約7.6~9.3 Åであることが明らかになった。今後、これら空孔への適切なゲスト分子の包接を検討する。

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3件)

H. Danjo, T. Nakagawa, K. Katagiri, M. Kawahata, S. Yoshigai, T. Miyazawa, K. Yamaguchi, *Cryst. Growth Des.* **15**, 384-389 (2015)

H. Danjo, Y. Hashimoto, Y. Kidena, A. Nogamine, K. Katagiri, M. Kawahata, T. Miyazawa, K. Yamaguchi *Org. Lett.* **17**, 2154-2157 (2015)

H. Danjo, Y. Kidena, M. Kawahata, H. Sato, K. Katagiri, T. Miyazawa, K. Yamaguchi *Org. Lett.* **17**, 2466-2469 (2015)

〔学会発表〕(計3件)

楠本一樹、橋本祐希、貴傳名祐希、片桐幸輔、川幡正俊、檀上博史、山口健太郎 スピロボラート型中空分子を用いたn積層構造の構築
日本化学会第96春季年会

仲谷瑞貴、川西裕子、片桐幸輔、川幡正俊、檀上博史、山口健太郎 水素結合能を有する環状スピロボラートを利用した超分子ポリマーの創製

日本化学会第96春季年会

北居貴史、松本智博、増田勇貴、片桐幸輔、

川幡正俊、檀上博史、山口健太郎 固有な空孔を有するスピロボラート型ホストの創製と分子認識挙動評価 日本化学会第96春季年会

6. 研究組織

(1)研究代表者

川幡 正俊 (KAWAHATA, Masatoshi)

徳島文理大学

薬学部

講師

研究者番号：00441593