

機関番号：12401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550093

研究課題名(和文) 光応答型生体内機能性触媒の創製

研究課題名(英文) Development of Photoresponsive Functional Biocatalyst

研究代表者

佐藤 大 (SATO OHKI)

埼玉大学・大学院理工学研究科・講師

研究者番号：10261877

研究成果の概要(和文)： dendritic ligands capped CdS nano particles and molecular clusters of chemical and physical properties are of interest. We designed novel water-soluble dendronthiols as the capping ligands, and succeeded in the synthesis of corresponding first to third generation (G1-G3) dendronthiols by the stepwise method. Synthetic attempts for CdS molecular clusters capped with the dendronthiols were performed by thiol exchange reaction.

研究成果の概要(英文)： Chemical and physical properties of CdS nano particles and molecular clusters capping with dendritic ligands are of interest. We designed novel water-soluble dendronthiols as the capping ligands, and succeeded in the synthesis of corresponding first to third generation (G1-G3) dendronthiols by the stepwise method. Synthetic attempts for CdS molecular clusters capping with the dendronthiols were performed by thiol exchange reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：機能性触媒、 dendronthiols、 dendronthiols、多光子捕捉能、自己組織化、水溶性、硫化カドミウム、分子クラスター

1. 研究開始当初の背景

半導体微粒子と dendronthiols のナノコンポジットの研究は1998年以降、主にフォトミネセンス分野で発展してきた。

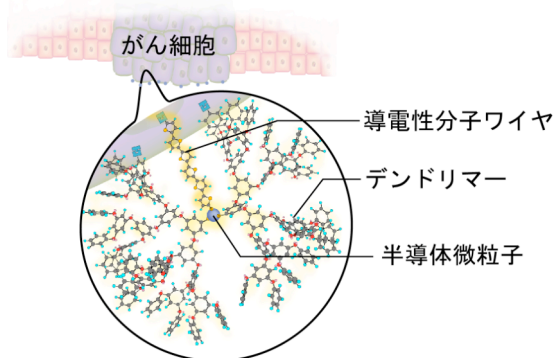
本来有毒である CdS が被覆により無毒化されれば、半導体としての性質を生体内で発揮できる、と考えたのが本研究を着想した発端である。その後、生理活性

の発現には、多光子捕捉部(水溶性 dendronthiols)および CdS 粒子または分子クラスターの組み合わせが必須であると判断し、研究計画を立案した。

なお、本研究開始時には第三世代の脂溶性 dendronthiols ジスルフィドおよび dendronthiols の合成は完了していた。

2. 研究の目的

本研究の究極の目的は、半導体CdSナノ粒子またはCdS分子クラスターの上に、幾つかの機能を担う有機化合物を積み上げることで、生体中で自在に動作する機能性触媒を創製することにある。その概要をイラスト化すると下図のようになる。



すなわち、半導体微粒子もしくは分子クラスター CdS の表面に多光子捕捉型デンドロンを自己組織化させ、コンポジットとする。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、ターゲット分子を構築する。これに近赤外光（800nm、生体に対して透明な光）を照射した場合、デンドロン部で多光子捕捉がおり、半導体である CdS 部位が励起され、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と期待した。

3. 研究の方法

上記生体内触媒を創製するために、本研究では段階的な合成化学的アプローチをとることにし、本研究費交付期間においては、以下の3項目の研究課題に着手した。

- (1) 水溶性多光子捕捉型デンドリマーセグメント（デンドロンチオール）の合成
- (2) デンドロンチオールの水溶性評価
- (3) CdS粒子または分子クラスターのデンドロンチオールによる修飾

なお、これらの課題を達成するためには、デンドリマーセグメントに、多光子捕捉能やCdS粒子・分子クラスター修飾の足がかり、生体内投与のための水溶性、などを含有させる必要があった。これらを考慮に入れて、下記に示すデンドロンチオール **5**, **10**, **14** をターゲットとした（4. 研究成果の項参照）。すなわち、基本骨格には、アゾベンゼン-デンドリマー系で多光子捕捉の報告がある、ポリ

ベンジルーテル骨格を選択した。生体内投与に必要な水溶性については、最外殻部をカルボン酸塩とすることで克服することとした。また、CdS修飾の足がかりを硫黄原子とした上で、チオールとして供給することを目指した。

4. 研究成果

(1) 最外殻部がカルボン酸であるデンドロンチオール **5**, **10**, **14** [**G1** ~ **G3** (SH, CO₂H)] の合成を行った。これらは、生体内投与に必要な水溶性を有する化合物であり、CdSナノ粒子や分子クラスター上に自己組織化させるには、デンドロンチオールとして効率的に供給されなければならない。以下に、各合成段階における最適条件の検討結果を示す。

まず、比較的合成が容易と考えられる、第一世代のチオール **5** [**G1** (SH, CO₂H)] の合成を、段階的手法を用いて行った。カルボエトキシ基を有するアルコール **1** を四臭化炭素とトリフェニルホスフィンで処理して得たブロミド **2** に、チオ尿素を作用させて塩 **3** とした。飽和NaHCO₃水溶液中で処理したところ、チオ尿素部位のみが加水分解された第一世代デンドロンチオールのエステル体 **4** [**G1** (SH, CO₂Et)] が生成した。一方、**3** を6%NaOH水溶液中で加熱した結果、エステル部も加水分解されたデンドロンチオールのカルボン酸体 **5** [**G1** (SH, CO₂H)] へ導くことができた。

次に、第二世代のチオール **10** [**G2** (SH, CO₂H)] の合成を行った。世代の伸長はフェノール性水酸基の反応性を利用して行ない、トリオール **6** とブロミド **2** を縮合させアルコール **7** とした。臭素化して得られたブロミド **8** に対しチオ尿素を作用させることで、塩 **9** を得た。これを6%NaOH水溶液中で加熱したところ、第二世代のデンドロンチオール **10** [**G2** (SH, CO₂H)] とすることができた。

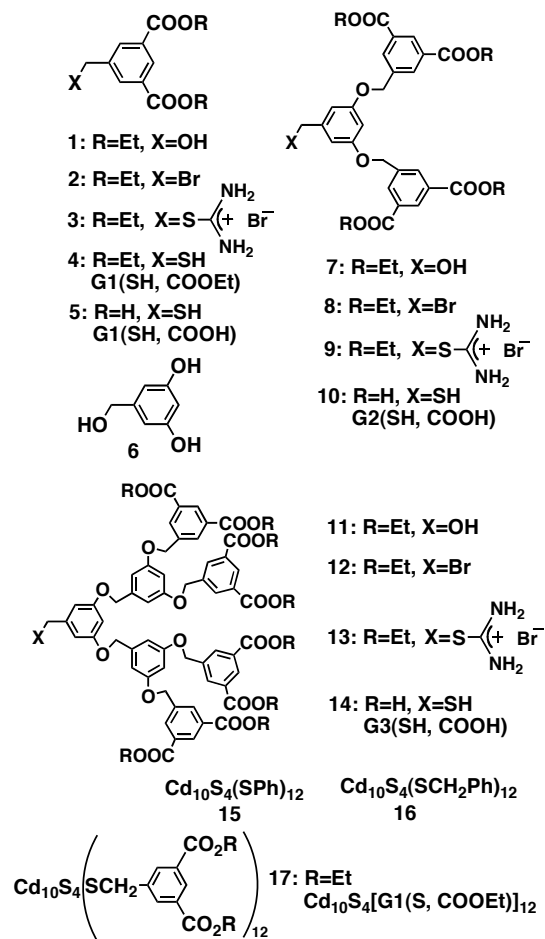
より合成困難と予想される第三世代 **14** [**G3** (SH, CO₂H)] では、トリオール **6** とブロミド **8** を縮合させたアルコール **11** を、上と同様に **12** とした後に塩 **13** とした。しかしながら、**14** への加水分解（**14** の単離・精製）には大きな困難が伴った。様々な反応・精製条件で検討した結果、慎重な脱酸素条件下の、20%KOH水溶液を用いた加熱条件において、デンドロンチオール **14** [**G3** (SH, CO₂H)] が単離できることを見いだした。

合成・単離に成功したデンドロンチオール **5**, **10**, **14** は、ポリベンジルーテル系デンドロン（デンドリマー）としてほとんど例のない水溶性が期待される。水溶液中の特

性を評価できる点において極めて興味深い化合物群を提示できたものと考えている。

なお、**5**、**10**、**14**をヨウ素で酸化すると、比較的安定に長期保存可能なデンドリマージスルフィド **G1** ~ **G3** (SS, CO₂H)へ導けることもわかり、**5**、**10**、**14**の構造をそれぞれ確定することができた。

また、トリオール**6**とブロミド**12**を炭酸カリウム存在下で加熱環流することで、さらに世代を伸長させた第四世代のアルコール体**G4** (OH, CO₂Et)の合成にも成功している。



(2) 合成・単離したデンドリマージスルフィド **G1** (SS, CO₂H)、デンドロンチオールのエステル体 **4** [**G1** (SH, CO₂Et)]、およびカルボン酸 **5**、**10**、**14** [**G1** ~ **G3** (SH, CO₂H)]の水溶性について評価した。

蒸留水に対してはいずれも不溶であり、カルボン酸構造のままでは水溶性を示さないことがわかった。しかしながら、5%炭酸水素ナトリウム水溶液に対しては、エステル体である**4**以外は、比較的高い水溶性を示すことが明らかになった(右表参照)。

世代間の溶解性の違いについて見てみると、世代が上がるにつれて溶解度が下がっており

(**5** > **10** > **14**)、溶解性に影響を与える主因子がカルボン酸の数ではなく、ベンゼン環の数であることがわかった。なお、最外殻官能基が同数である、第2世代チオール**10**と第1世代デンドリマージスルフィド**G1** (SS, CO₂H)で比較してみると、ジスルフィドの溶解度が大きく、チオール部が溶解性には影響を与えていないことも明らかになった。

	(SH, CO ₂ Et)	(SH, CO ₂ H)	(SS, CO ₂ H)
G1	0g/L	>10g/L (>47mmol/L)	>10g/L (>24mmol/L)
G2	-	4.0g/L (7.8mmol/L)	-
G3	-	2.0g/L (1.8mmol/L)	-

これらの結果は、ターゲット分子を構築する際にデンドロン部位をカルボン酸塩として用いることで、生体内投与が可能になることを示唆している。また、末端にイオン基が結合した分岐数nのデンドロン(デンドリマー)は2ⁿの価数の超多価イオンであり、水溶液中での拡散、泳動などの輸送過程にも興味を持たれる。

(3) 得られたデンドロンチオールのCdSに対する配位能力を評価した。

分子量が規定されているCdS分子クラスター**15** [Cd₁₀S₄(SPh)₁₂]を、文献に従い、ベンゼンチオールと硝酸カドミウムを用いて、数段階で合成した。**15**に対し大過剰量のベンジルメルカプタンを作用させ、配位子交換反応を行うことで、ベンジルメルカプタン修飾体**16** Cd₁₀S₄(SCH₂Ph)₁₂の合成に成功した。

これまでに報告されている**15**の交換反応に使用されている配位子は、ベンゼンチオール系配位子のみであった。上記結果により、ベンジルメルカプタン系修飾CdS分子クラスターも構築可能であることを明らかにした。従って本合成法(配位子交換反応)は、デンドロンチオール**4** [**G1** (SH, CO₂Et)]、**5**、**10**、**14** [**G1** ~ **G3** (SH, CO₂H)]に対しても適用可能と考えられる。実際、チオール**4**を用いた**15**の交換反応において、CdS分子クラスター**17** {Cd₁₀S₄[**G1** (S, CO₂Et)]₁₂}の生成を確認している。

今後、本法を利用して固体表面、金属分子クラスターならびに半導体ナノ粒子複合系を構築し、これらの電荷分離光機能や光捕集機能についての検討を行う。

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 11 件)

- ① Ohki Sato, Y. Horii, C. Nakajima, and J. Nakayama, Synthetic Study of Water-soluble Dendronthiols and Their Capped CdS Molecular Clusters, *Abstracts of 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry*, 査読無, **2011**, in press.
- ② T. Hirose, Y. Shibano, Y. Miyazaki, N. Sogoshi, S. Nakabayashi, and M. Yasutake, Synthesis and Hole Transport Properties of Highly Soluble Pyrene-Based Discotic Liquid Crystals with Trialkylsilylethynyl Groups, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 査読有, **2011**, 534, 81-92.
- ③ Ohki Sato, M. Aoki, A. Sakai, and J. Nakayama, Synthesis and Properties of Azulene-based Electron Donors Derived from Azulenopentathiepin, *Book of Abstracts for 24th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, 査読無, **2010**, 106-106.
- ④ Ohki Sato, N. Ando, T. Toma, H. Onuma, and J. Nakayama, Reactions of Thiazazulane and Thiazaulathione with Dimethyl Malonate Derivatives, *Abstracts of 22nd International Congress of Heterocyclic Chemistry*, 査読無, **2009**, 165-165.
- ⑤ Norihito Sogoshi, K. Kobayashi, M. Kosaka, S. Katano, and S. Nakabayashi, Enhanced Faraday Effect in Magnetic Opal of Spherical Silica Particles, *Chem. Lett.*, 査読有, **2009**, 38, 1044-1045.
- ⑥ Norihito Sogoshi, S. Sato, H. Takashima, T. Sato, and K. Hiraoka, Synthesis of Amorphous Germane by Tunneling Reactions of Hydrogen Atoms with van der Waals GeH₄ Films at Cryogenic Temperatures, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 査読有, **2009**, 48, 115506-115511.
- ⑦ Norihito Sogoshi, S. Sato, H. Takashima, T. Sato and K. Hiraoka, Synthesis of Polysilanes by Tunneling Reactions of H Atoms with Solid Si₂H₆ at 10K, *Chem. Lett.*, 査読有, **2009**, 38, 986-987.
- ⑧ S. M. Emin, Norihito Sogoshi, S. Nakabayashi, M. Villeneuve, C. D. Dushkin, Growth kinetics of CdS quantum dots and synthesis of their polymer

nano-composites in CTAB reverse micelles, *J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.*, 査読有, **2009**, 207, 173-180.

- ⑨ Ohki Sato, M. Sato, H. Sugimoto, T. Kuramochi, T. Shirahata, and K. Takahashi, One-pot Synthesis of Bromo-tetracyano-azulenequinodimethanes and Conducting Properties of Their Charge Transfer Complexes with Tetrathiotetracene, *J. Sulfur Chem.*, 査読有, **2009**, 30, 360-364.
- ⑩ Y. Osawa, M. Aoki, Ohki Sato, T. Fujihara, and J. Nakayama, Preparation of Some New Bicyclic Compounds of Sulfure, *J. Sulfur Chem.*, 査読有, **2009**, 30, 270-277.
- ⑪ S. M. Emin, Norihito Sogoshi, S. Nakabayashi, T. Fujihara, C. D. Dushkin, Kinetics of Photochromic Induced Energy Transfer between Manganese-Doped Zinc-Selenide Quantum Dots and Spiropyran, *J. Phys. Chem. C*, 査読有, **2008**, 113, 3998-4007.

[学会発表] (計 8 件)

- ① Ohki Sato, Y. Horii, C. Nakajima, and J. Nakayama, Synthetic Study of Water-soluble Dendronthiols and Their Capped CdS Molecular Clusters, *23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry*, August 1st 2011, Glasgow, UK.
- ② Ohki Sato, M. Aoki, A. Sakai, and J. Nakayama, Synthesis and Properties of Azulene-based Electron Donors Derived from Azulenopentathiepin, *24th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, July 27, 2010, Florence, Italy.
- ③ 青木雅美、坂井敦史、中山重蔵、佐藤 大、含硫黄アズレン類から誘導される電子供与体の合成と性質、第 36 回有機典型元素化学討論会、2009 年 12 月 11 日、鳥取
- ④ Ohki Sato, N. Ando, T. Toma, H. Onuma, and J. Nakayama, Reactions of Thiazazulane and Thiazaulathione with Dimethyl Malonate Derivatives, *22nd International Congress of Heterocyclic Chemistry*, August 3, 2009, St. John's, Canada.
- ⑤ 曾越宣仁、中林誠一郎、アルカンチオールで修飾した金表面の磁性の磁気光学的研究、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学
- ⑥ Emin, S.、曾越 宣仁、中林 誠一郎、フォトクロミズム分子で誘起される Mn をドープした ZnSe ナノ結晶の蛍光共鳴エネルギー移動、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 30 日、日本大学
- ⑦ 新田彩衣、中山重蔵、佐藤 大、5-

ブromo-2-メトキシトロポンの求核置換反応、第35回有機典型元素化学討論会、2008年12月11日、首都大学東京
⑧ 安藤展広、大沼弘志、中山重蔵、佐藤 大、チアザアズラノンおよびチアザアズラチオンとマロン酸誘導体との反応、第19回基礎有機化学討論会、2008年10月4日、大阪大学

〔図書〕(計1件)

① Ohki Sato and Juzo Nakayama, Pergamon, Oxford, Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Chapter 3.11, **2008**, 843-930.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 大 (SATO OHKI)
埼玉大学・大学院理工学研究科・講師
研究者番号：10261877

(2) 研究分担者

曾越 宣仁 (SOGOSHI NORIHITO)
電気通信大学・情報理工学研究科・准教授
研究者番号：10361396

(3) 連携研究者

中山 重蔵 (JUZO NAKAYAMA)
埼玉大学・大学院理工学研究科・名誉教授
研究者番号：90092022