

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15255

研究課題名(和文) 蛍光性ダブルピンセット型分子を活用した新規蛍光性超分子材料の開発

研究課題名(英文) Development of fluorescent supramolecular materials based on the fluorescent double-tweezer-shaped molecules

研究代表者

山科 雅裕 (Yamashina, Masahiro)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：80847153

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)：両親媒性分子は、水と結びつきやすい親水部位と、水をはじき油と結びつきやすい疎水部位とを有する分子であり、洗剤などに使われる界面活性剤、食品、また化粧品や医療品といった製品に幅広く用いられている。本研究では、シュタウディンガー反応に着目し、予め合成した親水性アジド化合物と、様々な疎水性リン化合物を混ぜるだけで連結し、簡便に両親媒性分子へと変換する手法の開発に成功した。得られた両親媒性分子を水に溶かすと、約2ナノメートルの球状の集合体を形成していることが各種分析により明らかとなった。また、ナイルレッドなどの疎水性色素分子を水中で取り込み、水溶化させることにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、シュタウディンガー反応を用い、親水性アジド化合物と疎水性リン化合物をアザイリドで直接連結することで、前例のない両親媒性分子の簡便な合成法の開発に成功した。リン化合物は有機合成で幅広く使われており、その有用性・汎用性の高さから膨大な種類が販売・報告されている。即ち本成果は、アジド化合物とリン化合物の組み合わせ次第で、両親媒性分子に留まらず、多種多様な機能性分子の創出手段の一つになることが期待される。今後は、アザイリドの特異的な反応性や化学的性質を通じて、アジド化合物とリン化合物の性質を融合させた新材料を開発していく計画である。

研究成果の概要(英文)：Amphiphilic molecules that can self-aggregate and encapsulate guest molecules in water have attracted attention in various fields. Herein, we report the development of new amphiphiles through the Staudinger reaction. Simple mixing of chlorinated aryl azide with a hydrophilic moiety and various triarylphosphines (PAr3) gave rise to azaylide-based amphiphiles NPAr3, rapidly and quantitatively. The obtained NPAr3 formed ca. 2 nm-sized spherical aggregates (NPAr3)<sub>n</sub> in water. The hydrolysis of NPAr3 was significantly suppressed as compared with those of non-chlorinated amphiphiles. Computational studies revealed that the stability is mainly governed by the decrease in LUMO around the phosphorus atom owing to the o-substituted halogen groups. Furthermore, hydrophobic dyes such as Nile red and BODIPY were encapsulated by the spherical aggregates (NPAr3)<sub>n</sub> in water.

研究分野：超分子化学

キーワード：両親媒性分子 分子内包 アザイリド シュタウディンガー反応

### 1. 研究開始当初の背景

両親媒性分子とは、分子内に疎水性部位と親水性部位の両方を有する分子である。水中では疎水部同士が疎水効果で集合し、球状集合体のミセルを形成する。ミセルは様々な有機分子を取り込めることから、洗剤や石鹸を筆頭に、古典的な超分子材料として分野を問わずに研究されてきた。一般的な両親媒性分子は、効率的な化学反応の実施と分離精製の観点から、「①疎水部を構築し、②親水基を導入する」という段階的な方法で合成されている(図 1a)。これに対し、既存の親水性分子と疎水性分子を混ぜるだけで直接連結できれば、反応試薬の添加や反応後の精製操作が不要となるため、非常に簡便かつ効率的な両親媒性分子の合成法になり得る。しかしながら、これまでに報告されている「混ぜるだけで形成する化学結合」は、そのほとんどが水に対して不安定である上、特殊な官能基を骨格に導入する必要があった。即ちこれらの化学結合は、水中でのみ機能するミセルのような超分子材料の合成手段に利用できない問題があった。

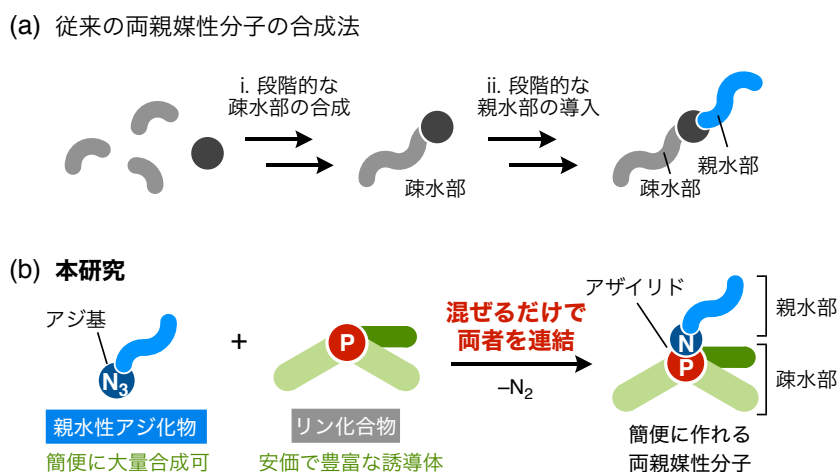


図 1. (a) 従来の両親媒性分子の合成法と (b) 本研究の合成戦略の概略図

### 2. 研究の目的

本研究では狙いとする簡便に合成可能な両親媒性分子を開発するにあたって、シュタウディンガー反応に着目した。シュタウディンガー反応とは、アジ化物とリン化合物を混ぜると「アザイリド」と呼ばれる化学種を形成する人名反応である。この過程は室温で迅速かつ定量的に進行するが、アザイリドは水に不安定であり、水中では迅速に加水分解されてしまう性質がある。これに対し、近年ハロゲン置換基をアジ基の両隣に導入すると、生成したアザイリドが水中でも顕著に安定化されることが報告された。本研究では「ハロゲン原子によるアザイリド種の安定化」のエッセンスを分子合成の手段に応用することで、混ぜるだけで構築できる両親媒性分子の開発とその機能開拓を目的とした(図 1b)。

### 3. 研究の方法

本研究では、あらかじめ合成した親水性アジド化合物と疎水性リン化合物を、シュタウディンガー反応を用いて連結していく。そこで本研究では、あらかじめ親水性アジド化合物を合成

し、これと様々な疎水性リン化合物を混合し、アザイリド形成を介して両者を連結させるようにした (図 1b)。さらに、シュタウディンガー反応を用いた両親媒性分子の構築、形成された両親媒性分子の水中での集合挙動と安定性の評価、および疎水性色素分子の内包能評価も実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 親水性アジド化合物の合成

シュタウディンガー反応を利用するために、アジド基とハロゲン置換基を含む親水性アジド化合物 **1** の合成を行った。まず、4-アミノ-3,5-ジクロロ安息香酸 **1a** に Sandmeyer 反応を行い、4-アジド-3,5-ジクロロカルボン酸 **1b** を 96% の収率で得た。続けて **1b** を炭酸カリウムの存在下、2-クロロ-*N,N*-ジメチルアミン塩酸塩を作用させることでエステル化を行い、続いてヨードメタンを添加してトリメチルアンモニウム基を有する **1c** を 70% の収率で得た。その後、塩化銀で **1c** のヨウ化物イオンを塩化物イオンに交換し、目的化合物である (4-アジド-3,5-ジクロロベンゾイル) コリンクロリド **1** を得た (収率 87%)。各段階の生成物は、洗浄とろ過の操作のみで精製した。

##### (2) シュタウディンガー反応を用いた両親媒性分子の構築

合成した親水性アジド化合物 **1** とメチル基を有するトリトリルホスフィン (PTol3) をアセトニトリル中で混合して 60°C で 3 分加熱すると、窒素分子の脱離を伴いほぼ定量的に両親媒性分子 (NPTol3) を得ることに成功した (図 2a)。NPTol3 の構造は NMR 測定と質量分析を用いて決定した。ホスフィン部位は同様に、親水性アジド化合物 **1** とトリフェニルホスフィン (PPh3)、トリアニシルホスフィン (PAni3) を混合することで、対応する両親媒性分子 NPPh3 と NPAni3 を定量的に得た (図 2b)。カウンターアニオンにヨウ化物イオンをもつ NPPh3 で X 線結晶構造解析に成功した。NPPh3 の単結晶は、アセトニトリル/ジエチルエーテルから蒸気拡散法で作製した。解析の結果、2つのフェニル基はディスオーダーして観測された。また結晶中において、**1** の芳香環と PPh3 の 1つの芳香環は *trans*-スチルベンのような配座をとり、その二面角 (*C-P-N-C*) は 160° であった。クロロ基を持たないアザイリドの二面角が 177° であるため、このねじれは 2つのクロロ基と芳香環の間の立体反発によるものとい

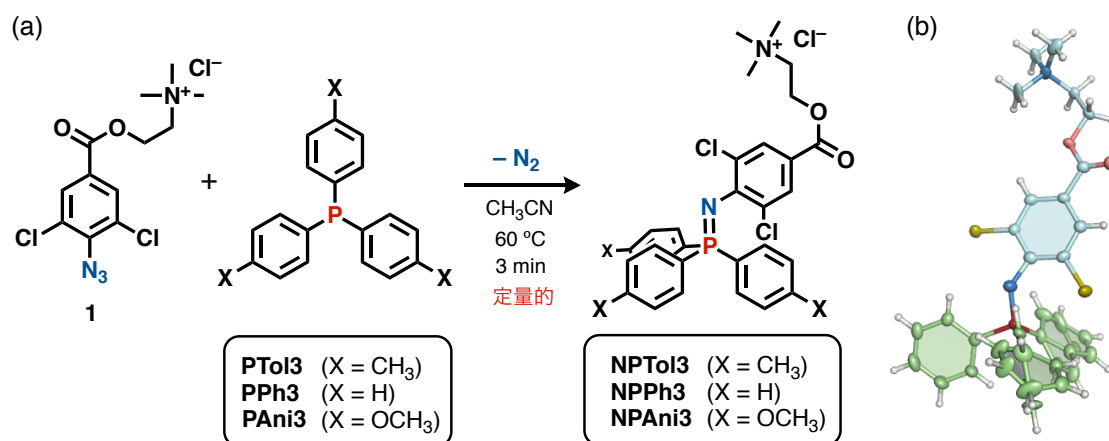


図 2. (a) シュタウディンガー反応を利用した両親媒性分子の合成と (b) NPPh3 の結晶構造

える。またホスフィン部位の2つの芳香環とリン原子の成す円錐角は $134^\circ$ であり、トリフェニルホスフィンとほぼ同程度の角度であった。

### (3) 水中での集合挙動評価と安定性評価

次に、得られた両親媒性分子の水中での集合挙動と安定性を評価した。

**NPTol3** を水に加え、室温で攪拌すると、疎水効果と複数の分子間相互作用により、球状集合体のミセルが定量的に形成された (図 3a)。NMR 測定と動的光散乱 (DLS) 測定により、形成されたミセルは約 2 ナノメートルの大きさであり、平均 10 分子からなる集合体 (**NPTol3**)<sub>10</sub> の存在が確認された (図 3b)。そのミセルを形成するのに必要な**臨界ミセル濃度**は約 0.4 mM であり、一般的な両親媒性分子であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS, 8.0 mM) より低濃度で集合体を形成することが判明した。**NPPh3** と **NPAni3** でも同様の集合挙動が確認されたが、リン化合物にアルキル基を含む **NPTol3** の方が、効率的良く集合体を形成した。

続いて、両親媒性分子の水中での安定性を比較した (図 3c)。前述の通り、一般的なアザイリドは加水分解しやすく、ハロゲン置換基を持たない **NPTol3'** は水中で加水分解の進行が確認された。これに対して、狙い通りクロロ基を有する **NPTol3** は、同一条件下で全く分解しなかった。この顕著な安定化は、クロロ基によりアザイリドのリン-窒素二重結合周辺の電子状態が変化したこと起因することが、量子化学計算により明らかとなった。

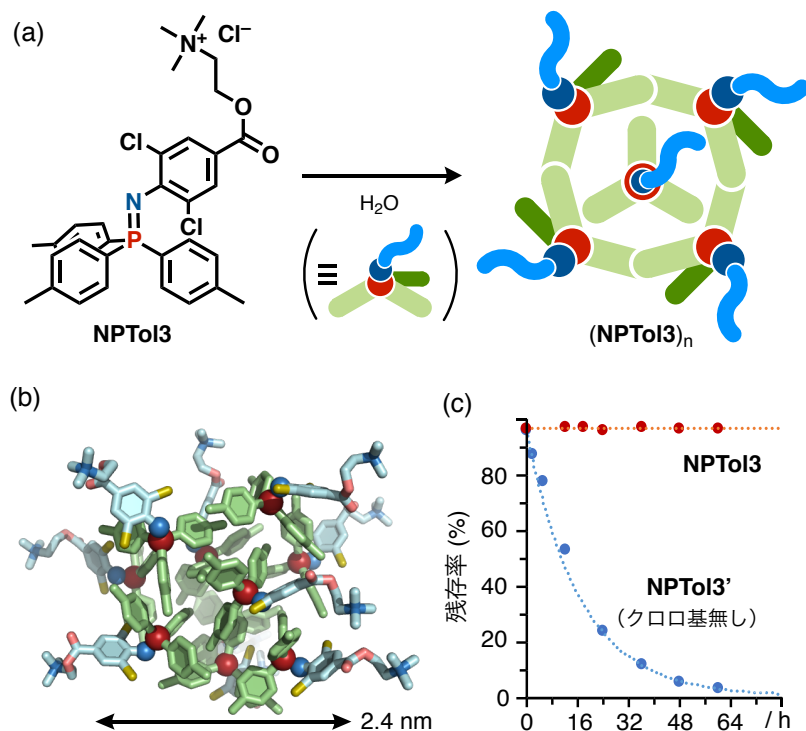


図 3. (a) 両親媒性分子 **NPTol3** の水中での集合挙動の概略図と (b) (**NPTol3**)<sub>10</sub> のモデル構造、(c) **NPTol3** と **NPTol3'** (クロロ基無し) の水中における安定性の比較

### (4) 作製した両親媒性分子による疎水性色素分子の内包

本手法で得られた両親媒性分子の分子内包能を明らかにするため、疎水性色素の取り込

み実験を行った。まず、**NPTol3** と小過剰量のナイルレッド **NR**（赤い蛍光を発する生体染色試薬）を水中で一晩攪拌した。その後、余剰の **NR** 分子を除去すると、ピンク色の水溶液が得られた（図 4a）。この水溶液の紫外可視吸収（UV-vis）と蛍光測定より、水に不溶の **NR** に由来する吸収と蛍光スペクトルが観測された。動的光散乱（DLS）測定より、直径 4.5 ナノメートルの粒子の存在が確認された。これらの事実より、およそ 40 分子の **NPTol3** が 15 分子の **NR** を取り込んだ **NR<sub>15</sub>·(NPTol3)<sub>40</sub>** の形成が示唆された（図 4b）。同様の方法で緑色の蛍光色を発する BODIPY 色素の内包にも成功した。さらに、**NPPH3** と **NPAAni3** でも色素分子の内包を達成した。これら両親媒性分子の内包能を比較したところ、混合するリン化合物上の官能基の種類によって、ホスト-ゲスト間での相互作用の差に起因する分子内包能の差が生まれ、アルキル基をもつ **NPTol3** の方が高い内包能を有することが確認された。

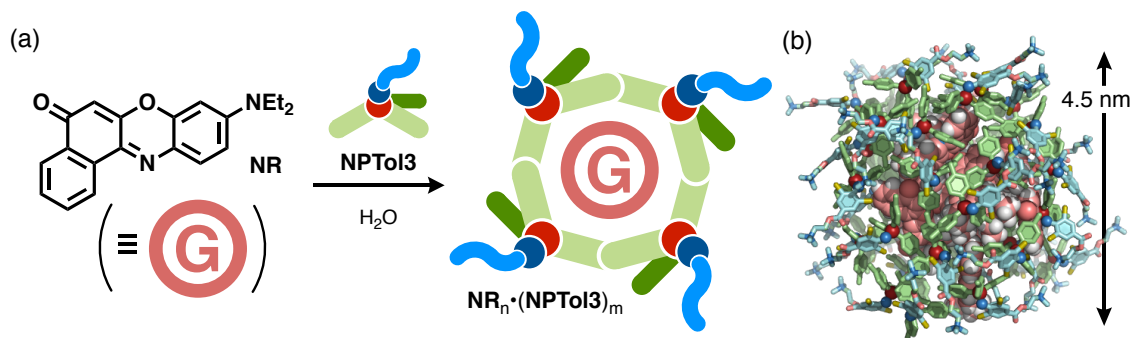


図 4. (a) **NPTol3** による疎水性色素 **NR** の内包と (b) **NR<sub>15</sub>·(NPTol3)<sub>40</sub>** のモデル構造

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Aoki Shu, Tsurumaki Eiji, Yamashina Masahiro, Wakamatsu Kan, Toyota Shinji	4. 巻 87
2. 論文標題 Structure and Photophysical Properties of 1,1,2,2-Tetra(1-anthryl)ethane: A C(sp <sup>3</sup> )-C(sp <sup>3</sup> ) Bond Substituted with Four Anthracene Units	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	6. 最初と最後の頁 e202100447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cplu.202100447	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 -

1. 著者名 Yamashina Masahiro, Suzuki Hayate, Kishida Natsuki, Yoshizawa Michito, Toyota Shinji	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of Azaylide Based Amphiphiles by the Staudinger Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 17915 ~ 17919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202105094	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 -

1. 著者名 Niki Keita, Tsutsui Takahiro, Yamashina Masahiro, Akita Munetaka, Yoshizawa Michito	4. 巻 59
2. 論文標題 Recognition and Stabilization of Unsaturated Fatty Acids by a Polyaromatic Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10489 ~ 10492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003253	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤中祐太、山科雅裕、豊田真司
2. 発表標題 Anthracene-based molecular tweezers: construction of self-assembled cyclic hexamer through complementary interactions
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 山科雅裕、鈴木颯、豊田真司
2. 発表標題 シュタウディングー反応を活用した高疎水性リン化合物の両親媒性分子化
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 澤中祐太、山科雅裕、豊田真司
2. 発表標題 アントラセンのアームを持つ分子ピンセット：水素結合を駆動とした会合と包接挙動
3. 学会等名 第31回 基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木颯、山科雅裕、豊田真司
2. 発表標題 アザイリド形成を駆動とした新規両親媒性分子の開発とその機能
3. 学会等名 第31回 基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山科雅裕、鈴木颯、豊田真司
2. 発表標題 アザイリドを有する両親媒性分子：親水性向上に基づく多彩な有機リン化合物の高機能化
3. 学会等名 第31回 基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山科雅裕、豊田真司
2. 発表標題 アザイリド形成を契機とした新規有機リン両親媒性分子の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 両親媒性分子及びその製造方法	発明者 山科雅裕・豊田真司	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-187142	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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