

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792302

研究課題名(和文)ヘミクリプトファンによるフッ素徐放性の高効率化とコンポジットレジンへの応用

研究課題名(英文)Hemicryptophane-based efficient sustained-release of fluoride ion and the application to composite resin

研究代表者

牧田 佳真(MAKITA, Yoshimasa)

大阪歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：30454573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：フッ化物イオンをう蝕予防に有効な濃度で持続的に徐放する修復材料の開発が望まれている。我々はこれまでに中空構造の共有結合型分子であるヘミクリプトファンを合成した。本研究では、このヘミクリプトファンのフッ化物イオン徐放性について検討をした。そして、様々な溶媒に溶解性を有するヘミクリプトファンや三分子を空孔内部に包接したヘミクリプトファンを新たに合成した。

研究成果の概要(英文)：Development of restoration material sustained-release fluoride ion enough to prevent caries is desired. We have synthesized hemicryptophanes which are hollow and covalent molecules. In this study, we investigated the sustained-release fluoride ions ability of hemicryptophanes. As a result, the novel hemicryptophanes bearing a soluble ability of various solvents and including three molecules in the cavity were synthesized.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：ヘミクリプトファン

1. 研究開始当初の背景

フッ化物イオンの徐放及び補充を可逆的に示す修復材料は古くから知られているが、フッ化物イオンを補充するために高濃度のフッ化ナトリウム水溶液が必要であり、また腐の予防に有効な濃度で持続的に徐放することができないなど、その性能は未だ十分ではない。そこで、より低濃度のフッ化ナトリウムでフッ化物イオンを補充し、高い徐放性を示す高効率なフッ化物イオン徐放性を示すコンジットレジン¹の開発が期待されている。

申請者は 2010 年にヘミクリプトファンと呼ばれるナノサイズのカプセル構造を有する新規合成化合物を開発した。ヘミクリプトファンは三方向に直径 0.5 ナノメートル程度の小さな開口部を有する極めてユニークな構造を有し、その空孔内部に金属塩が選択的に取り込まれることが見いだされている (Makita et al. *Inorg. Chem.* 2010)。またヘミクリプトファンは共有結合で形成されているため、口腔内でも極めて安定にカプセル構造を保持する。そのため耐久性や生体適合性のある歯科材料としての応用が期待されている。ヘミクリプトファンの開口部は極めて小さいだけでなく開口部の大きさを容易に調整することが可能なため、口腔内に存在している様々なイオンの中からイオン半径の小さいフッ化ナトリウムのみを選択的に空孔内に取り込み、低濃度のフッ化ナトリウムの溶液でも十分にフッ化物イオンを補充できることが考えられる。

一方、申請者は既にヘミクリプトファンの空孔内にアセトニトリルを取り込むことに成功し、さらに溶液中では取り込まれたアセトニトリルが速やかに徐放することも明らかにしている (Makita et al. *Supramol. Chem.* 2010)。

2. 研究の目的

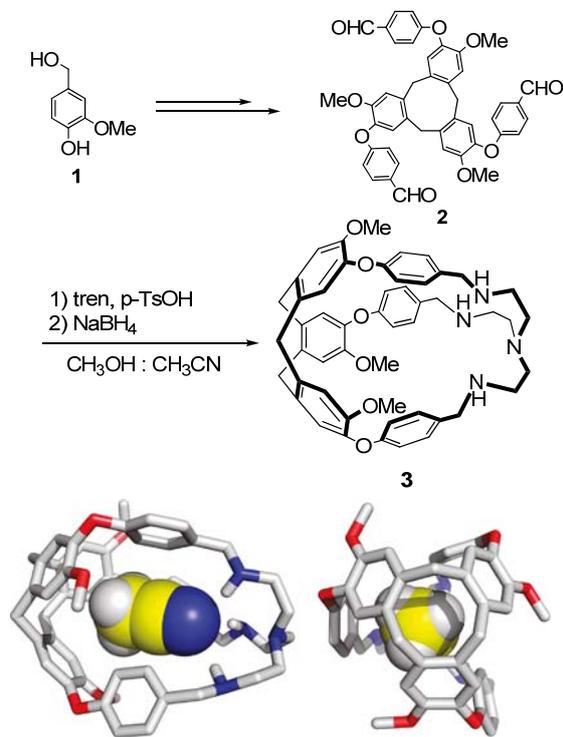
本研究では、申請者がこれまでに開発した中空構造分子ヘミクリプトファンに着目した。ヘミクリプトファンは空孔内に金属イオンや各種陰イオンを取り込む性質を有していることをすでに見出している。今回、このヘミクリプトファン内にフッ化物イオンを取り込ませることにより、フッ化物イオンの徐放性をヘミクリプトファンにコントロールすることで、効果的な徐放性修復材料へ応用できるかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

ヘミクリプトファンをバニリルアルコール **1** から多段階合成を得て三つのベンズアルデヒド基を有するシクロトリベラトリン誘導体 **2** を合成した。

次いで、**2** をメタノールとアセトニトリル溶媒の高希釈条件下、トリス 2-アミノエ

チルアミンとパラトルエンスルホン酸を触媒としてカプセル化反応を行うことによりヘミクリプトファン **3** を合成した

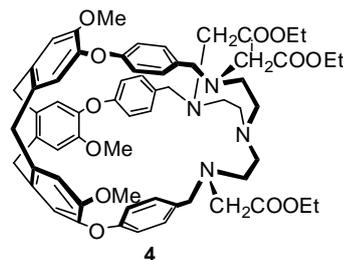


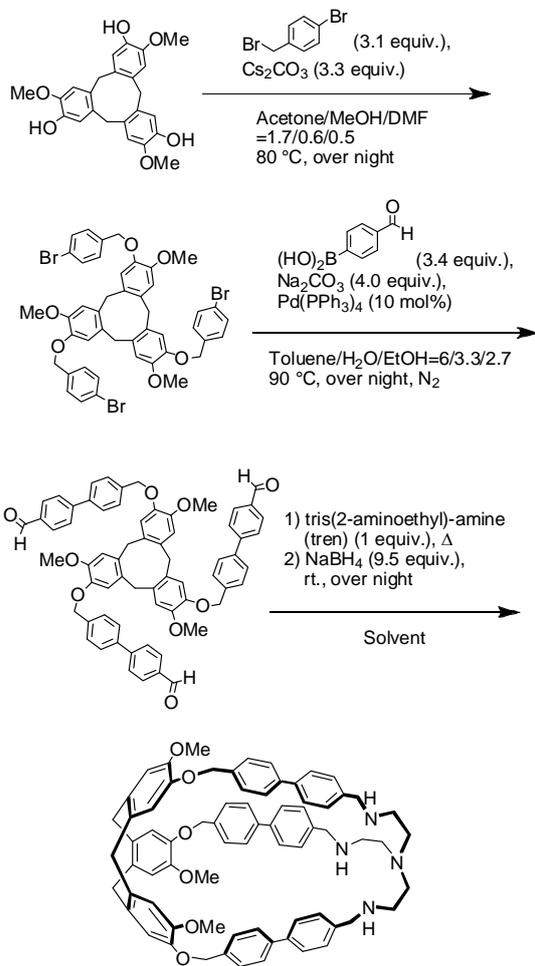
ヘミクリプトファン **3** の X 線結晶構造

4. 研究成果

これまでに合成したヘミクリプトファン **3** にフッ化ナトリウムを溶液中で添加したところ、期待したフッ化ナトリウムの内包された現象は見られなかった。これはヘミクリプトファン **3** の溶解性が悪かったためだと考えられた。そこで、プロモ酢酸エチルで 2 級アミンをアルキル化することで、溶解性を向上させたヘミクリプトファン **4** を合成した。

ヘミクリプトファン **4** は質量分析、各種 NMR 測定、により構造決定を行った。ヘミクリプトファン **4** は様々な溶媒に溶解することが明らかとなった。しかし、フッ化ナトリウムや様々な金属塩を内包させることはできなかった。

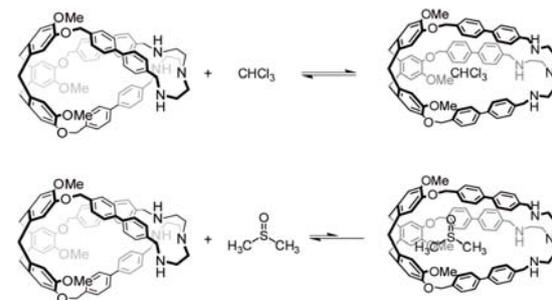
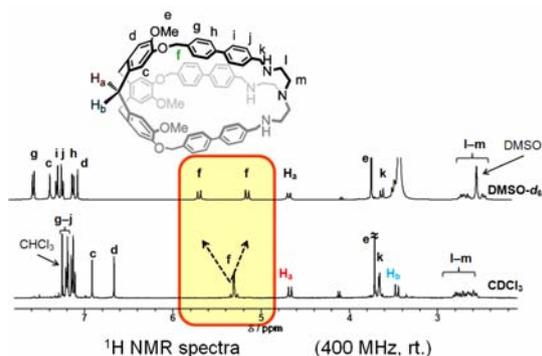




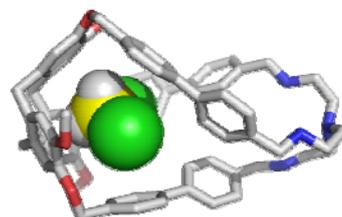
5

そこで、より大きな金属塩や空孔内部にフッ化物イオンを内包可能にするためにスパーサーを拡張したヘミクリプトファン **5** を合成した。まず、シクロトリベラトリレンをベンジルブロミドでアルキル化した後、鈴木宮浦クロスカップリング反応によりビフェニル基を導入した。ついで、希釈条件下、トリス2-アミノエチルアミンとパラトルエンスルホン酸を触媒としてカプセル化反応を行うことによりヘミクリプトファン **5** を合成した。

得られたヘミクリプトファン **5** の ^1H NMR を示す。重クロロホルム溶媒中では、ベンジル位の水素が1本に観測されていたが、重ジメチルスルホキシド溶媒中では、2本に観測された。これはクロロホルム溶媒中ではクロロホルムがカプセルの内側や外側を自由に出入りできるのに対し、ジメチルスルホキシド溶媒中では、ジメチルスルホキシドがクロロホルムに比べかさ高いためにカプセルの内側に滞在している時間が短いためであると考えられる。すなわち、クロロホルム溶媒中では、包接前と包接後に平衡があるが、ジメチルスルホキシド溶媒では、平衡が存在しているが、著しく左に傾いていると考えている。



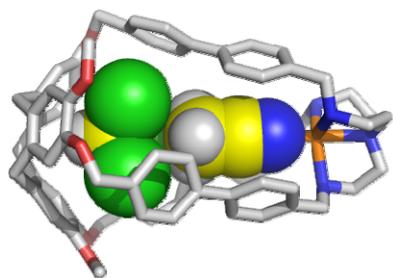
得られたヘミクリプトファン **5** の X 線結晶構造を示す。ヘミクリプトファン **5** の内側に再結晶時に用いた塩化メチレン溶媒が包接されていることが明らかとなった。また、スパーサー部位がねじれることで内部の容積が減少していることが明らかとなった。



次いで、ヘミクリプトファンにコバルト塩を内包したヘミクリプトファン **6** を合成した。ヘミクリプトファン **6** の X 線結晶構造解析を示す。ヘミクリプトファンの食う高内部にはクロロホルム、アセトニトリルコバルト金属イオンの合計3成分が包接されていることが明らかとなった。これは、スパーサーの拡大により、空孔内部の容積も増加していることを意味している。また、金属塩を加えない場合はねじれているが、金属塩や他の基質が包接される事で、ねじれが解消されることも、 ^1H NMR の結果を支持しているものとする。

得られた金属内包ヘミクリプトファンは、固体中では金属イオンや小分子を包接するが、溶液中ではすみやかに包接した分子を徐放することが明らかとなった。また、ヘミクリプトファンの大きさやアミノ基の二級化や三級化によっても包接挙動に変化が見られることが明らかとなった。今後、こ

これらの知見を基にヘミクリプトファンの構造を制御することで、フッ化ナトリウムの徐放および補充を歯科材料に合うように調節することが可能であることが示唆された。



金属内包ヘミクリプトファン **6** の X 線結晶構造

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 4 件)

1. Y. Makita, K. Ikeda, K. Sugimoto, T. Fujita, T. Danno, K. Bobuatong, M. Ehara, S. Fujiwara, A. Ogawa, "Enhancement of Catalytic Reactivity of Zinc(II) Complex by a Cyclotrimeratrylene-capped Structure", **J. Organomet. Chem.** 2012, 26–29, 706. (査読有)
 2. Y. Makita, T. Danno, T. Fujita, K. Ikeda, S. Fujiwara, A. Ogawa, "Face-to-Face Structures Formed by 3D Hydrogen-Bonded Networks of Tris(4-carboxyphenyl)cyclotrimeratrylene", **J. Chem. Crystallography** 2012, 42 (10), 1075. (査読有)
 3. Y. Makita, T. Fujita, T. Danno, M. Inoue, M. Ueshima, S. Fujiwara, A. Ogawa, "Selective Oxidation of Alcohols Catalyzed by a Hemicryptophane-Ruthenium Complex", **Supramol. Cat.** 2012, 9. (査読有)
 4. Y. Makita, K. Furuyoshi, K. Ikeda, T. Fujita, S. Fujiwara, M. Ehara, A. Ogawa, "Synthesis and characterization of a cyclotrimeratrylene-capped azaphosphatrane", **Tetrahedron Lett.** 2011, 52(47), 4129. (査読有)
- [学会発表] (計 8 件)
1. 片山夏輝・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "ヘミクリプトファン誘導体の合成とゲスト分子包接" **第 94 回日本化学会春季年会** 2014年3月27日 名古屋大学
 2. 井上将史・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "ガドリニウム複核錯体の構造と性質" **第 24 回基礎有機化学討論会** 2013年9月5日 学習院大学
 3. 井上将史・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "ガドリニウム複核錯体の構造と性質" **第 93 回日本化学会春季年会** 2013年3月23日 立命館大学
 4. 團野智史・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "拡張ヘミクリプトファンの構造と性質" **第 93 回日本化学会春季年会** 2013年3月23日 立命館大学
 5. 團野智史・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "拡張ヘミクリプトファンの合成と性質" **第 23 回基礎有機化学討論会** 2012年9月20日 京都テルサ
 6. 藤田智之・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "ルテニウムヘミクリプトファン触媒によるアルコール類の選択的酸化反応" **第 92 回日本化学会春季年会** 2012年3月26日 慶応大学日吉キャンパス
 7. 藤田智之・牧田佳真・藤原眞一・小川昭弥 "ルテニウム内包ヘミクリプトファンの合成とアルコール類の酸化への応用" **第 22 回基礎有機化学討論会** つくば国際会議場 2011年9月22日
 8. 牧田佳真・池田敬祐・團野智史・藤原眞一・小川昭弥 "亜鉛内包ヘミクリプトファンの構造と触媒特性" **第 22 回基礎有機化学討論会** つくば国際会議場 2011年9月23日
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 牧田 佳真 (MAKITA, Yoshimasa)
 大阪歯科大学・歯学部・講師
 研究者番号：30454573
 - (2) 研究協力者
 池田 敬祐 (IKEDA, Keisuke)
 大阪府立大学・大学院工学研究科・学生
 藤田 智之 (FUJITA, Tomoyuki)
 大阪府立大学・大学院工学研究科・学生
 團野 智史 (DANNO, Tomofumi)
 大阪府立大学・大学院工学研究科・学生
 井上 将史 (INOUE, Masashi)
 大阪府立大学・大学院工学研究科・学生

片山 夏輝(KATAYAMA, Natsuki)
大阪府立大学・大学院工学研究科・学生

小川 昭弥 (OGAWA, Akiya)
大阪府立大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：30183031