室蘭工業大学
学術資源アーカイブ
Muroran Institute of Technology Academic Resources Archive

リチウムイオン内包フラーレン誘導体の生物活性に関する研究

メタデータ	言語: Japanese
	出版者: 室蘭工業大学地域共同研究開発センター
	公開日: 2019-03-13
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 中野, 博人, 笠間, 泰彦, 權, 垠相
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10258/00009763

リチウムイオン内包フラーレン誘導体の生物活性に関する研究

中野　博人[*1]，笠間　泰彦[*2]，權　垠相[*3]

1　はじめに

C_{60} フラーレン[1)]は，直径約 1 ナノメートル（10 億分の 1 メートル）中空のかご状炭素分子であり，二重結合性と芳香族性を併せもち，Van der Waals 力でフラーレン同士が弱く静電結合している．その C_{60} フラーレンに金属が内包された金属原子内包 C_{60} フラーレン（MIC フラーレン）の中で，リチウム（Li）イオン（Figure 1）が内包された金属原子内包 C_{60} フラーレン（LIC フラーレン）は，電子供与体である Li 原子と電子受容体である C_{60} フラーレンのカゴとの間で電荷

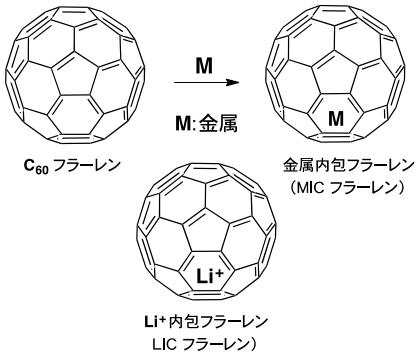


Figure 1

移動が起こり，Li 原子は正に，C_{60} フラーレンは負に帯電している．また，Li—フラーレン間に静電相互作用が働き，Li 原子はフラーレンの中心からずれ，カゴのそばにその安定点をもつ特異な興味深い化学的特徴を有する.[2)] LIC フラーレンは，2010 年にその単離と構造決定が報告されて以来，新規機能性ナノ材料として，医療材料，光学部品，情報，および電子部品などの幅広い分野でその応用が期待されている．

近年，金属内包フラーレンの医療材料としての利用が特に興味をもたれており，MRI 造影剤[3)]（ガドリウム（GdC_{60} フラーレン）: ガドリニウムは毒性が強いためキレート（金属イオン封鎖剤）で囲い込んで投与しているが，キレートの代わりにフラーレンに内包することで従来の 20～30 倍の造影効果を得られる）やがん放射線治療（中性子捕捉療法[4)]（BC_{60} フラーレン）: がん細胞にホウ素やガドリウム内包フラーレンを取り込ませ，中性子線を照射。ホウ素から発生する α 線や γ 線でがん細胞を攻撃する）などが報告されている．

本研究では，これまでその機能性の詳細が解明されていない LIC フラーレン誘導体と糖鎖が連結した化合物 A を合成し（Figure 2），その生物活性・機能評価を行うことを計画した．具体的には，LIC フラーレンの遠赤外線領域に吸収波長帯を持つ特性を利用した活性酸素種の発生と腫瘍細胞に対する生物活性評価を行うことを立案した。すなわち，Li 内包フラーレンをがん腫瘍に直接導入したのち，もしくは静脈注射などによって体内に導入の上がん細胞に蓄積させたのち，光を照射することで活性酸素を発生させ，

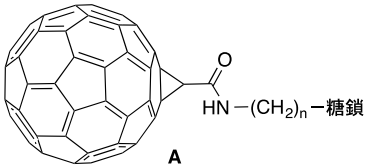


Figure 2

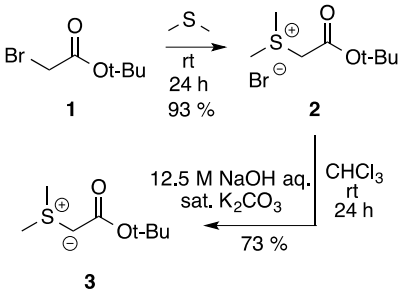
がん細胞を殺傷して，がんの治療を行う光照射によって活性酸素種を発生する能力を有する光線力学的治療法（photodynamic therapy : PDT）における PDT 薬剤 A

*1：くらし環境系ユニット
*2：イデア・インターナショナル株式会社
*3：東北大学大学院理学研究科巨大分子解析センター

の合成を検討した.

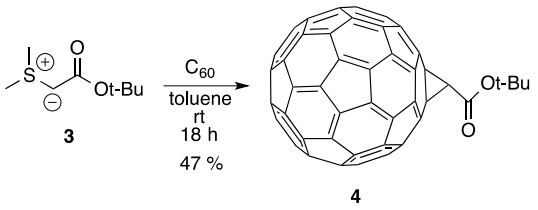
2　結果と考察

PDT 薬剤候補化合物の合成経路を確立することを目的として，糖鎖との連結に必要な Li イオンを内包していない C_{60} フラーレン誘導体の合成を検討した（Scheme 1）．最初に，C_{60} フラーレンと連結させるために必要なイリド 3 の合成を行った。ブロムエステル 1 とジメチルスルフィドとの反応により，チオイリド前駆体 2 を 93%の高収率で得た．次に，化合物 2 を NaOH 水溶液で処理することにより C_{60} フラーレンと連結させるイリド 3 を 73% の高収率で得ることができた.



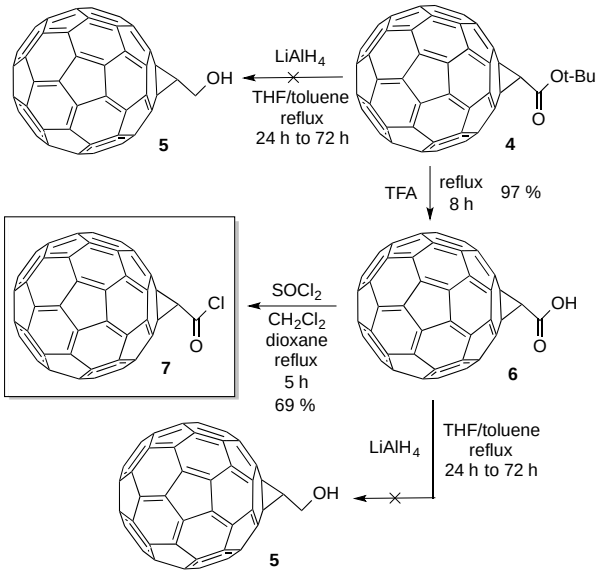
Scheme 1

次に，C_{60} フラーレンに糖鎖との連結に必要な官能基を導入することを目的として，得られたイリド 3 と C_{60} フラーレンとの環化付加反応を検討した（Scheme 2）．様々な反応条件下で検討した結果，トルエン溶媒中，室温で 18 時間反応を行うことによりイリド 3 と C_{60} フラーレンとが結合した環化付加体 4 を 47% の中程度の収率で得ることに成功した。



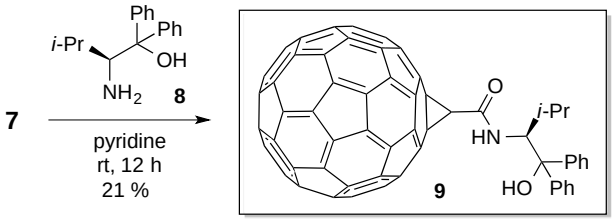
Scheme 2

得られたエステル 4 から糖鎖との連結が可能なアルコール 5 および酸塩化物 7 への誘導を検討した（Scheme 3）．最初に，化合物 4 からアルコール 5 への誘導を $LiAlH_4$ を用いるエステルの還元反応を用いて行った．しかしながら，高温下での反応でさえも反応は進行せず，目的の 4 を得ることはできなかった．そのため，エステル 4 をカルボン酸 6 へ誘導後，$LiAlH_4$ を用いる 5 への還元反応を検討した. エステル 4 からカルボン酸 6 への加水分解は，トリフルオロ酢酸（TFA）を用いる酸性条件下で容易に進行し 97% の高収率で目的のカルボン酸 6 を与えた．得られた 6 の $LiAlH_4$ を用いる還元反応を検討した. しかしながら，化合物 4 から 5 への誘導の試みと同様に反応は進行せず，目的の 6 を得ることはできなかった．この結果を考慮し，糖鎖と連結するための化合物として酸塩化物 7 の合成を検討した．すなわち，化合物 7 と塩化チオニルとの反応をジクロロメタン–ジオキサン還流下で 5 時間行ったところ，目的とする酸塩化物 7 を 69% の好収率で合成することができた.



Scheme 3

次に，得られた化合物 7 と糖鎖を連結させるための予備実験として，7 とアミノアルコール 8 との反応を検討した（Scheme 4）。その結果，化合物 7 と 8 との反応をピリジン中，室温で 12 時間行ったところ，目的とするアミド 9 を 21% の低収率ではあるが得ることができた。この結果から，アミノ基をリンカーとして LIC フラーレンを糖鎖に連結可能であることが強く示唆された。現在，得られた酸塩化物 7 と糖鎖との連結反応を検討している。



Scheme 4

3　おわりに

PDT 薬剤となり得る，LIC フラーレンと糖鎖が連結した LIC フラーレン誘導体 A（Figure 2）の合成を目的として本研究を行った。その結果，LIC フラーレンの基礎化合物である C_{60} フラーレンを用いる基礎実験により，糖鎖と連結可能な酸塩化物 7 を得ることができ，これを用いるアミン化合物 8 との連結反応により C_{60} フラーレン–アミン連結体 9 を合成することに成功した。この結果より，LIC フラーレンの酸塩化物を合成し，それと糖鎖との C_{60} フラーレンを用いた時と同様の反応を行うことによりアミノ基をリンカーとした LIC フラーレン–糖鎖連結体を合成することができると強く期待される。

文　献

(1) H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature,* **318**, 162-163.

(2) S. Aoyagi, E. Nishibori, H. Sawa, K. Sugimoto, M. Takata, Y. Miyata, R. Kitaura, H, Shinohara, H. Okada, T. Sakai, Y. Ono, K. Kawachi, K. Yokoo, S. Ono, K. Omote, Y. Kasama, S. Ishikawa, K. Komuro, H. Tobita, *Nature Chemistry*, **2010**, 2, 678-683.

(3) H. Mikawa, H. Kata, M. Okumura, M. Narazaki, Y. Kanazawa, N. Miwa, H. Shinohara, *Bioconjugate. Chem*. **2001**, *12*, 510-514.

(4) M. Peng, N. Dewi, H. Yanagi, D. Kokuryo, M. Suzuki, Y. Sakurai, Y. Li, I. Aoki, K. Ono, H. Takahashi, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, *ACS Nano*, **2015**, 9, 5913-5921.