

1. はじめに

ロンドンにある、とある博物館には、ガラス管に封じられた無色透明な液体が展示されているという。王立ファラデー博物館に展示されている、マイケル・ファラデーその人が1825年に蒸留したベンゼンの液体である。その後、およそ60年を経て、ケクレと、その周辺の化学者たちが、その構造を解き明かすなかで構造有機化学の基礎が築かれたことは言うまでもないだろう。1970年に月刊「化学」に初めて「想像図」が登場し、1985年にレーザー光のなか、実体ある物質として黒鉛から飛び出した物質フラーレンは、その後、1991年に見つかった炭素の筒カーボンナノチューブとともに、ナノ科学という新しい研究分野の始まりを告げた。1967年に薄膜となったポリアセチレンは、今なお産学を問わず盛んな研究が展開されている有機エレクトロニクス分野を登場させ、さらに現在、多くの物性物理学者たちが挙って研究対象としているのは、2004年にセロテープの裏側に張り付いた小片「グラフェン」である。このように物質科学の重要な節目には、π電子をたくさんもつ興味深い分子・物質が主役として登場している。π電子豊富分子のもつ特徴的な構造が、多くの研究者に「面白い」「新しい」と感じさせることで活発な研究が促され、易動性の高いπ電子の不思議な特性と相まって発見をもたらし、新しい科学を誕生させてきたのではないだろうか。π電子豊富分子から生まれる夢・面白さは今なお尽きない。

本シンポジウムでは、筆者が、研究者として最初の十余年に携わったナノカーボン研究と、来仙してから種を蒔き、4年の間にようやく萌芽しつつある新しいπ電子豊富分子にまつわる研究の一端を紹介したい。

2. ナノカーボン有機化学の展開¹⁾

[60] フラーレンは、クレッチマーらの大量合成法により研究者が容易に入手できる物質となり、さらに現在では工業的大量生産により、次世代の材料基盤物質としての期待がさらに高まっている。カーボンナノチューブも種々の生成法をもとにした量産が開始されており、ナノカーボン類は、学術的な発見が大きな波及効果を導き得る魅力的なπ電子豊富分子・物質となっている。ナノカーボン研究の発展の鍵は、有機化学が

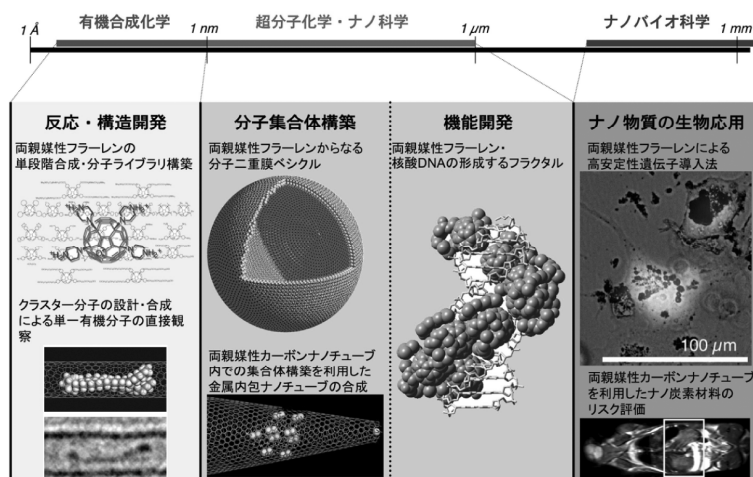


図1. ナノカーボン有機化学の展開

鍵を握っている。生成したナノカーボン類そのものにはない、特異な構造、物性を見だし得るためである。

我々は、ナノカーボンを土台とした新分子の設計・合成を展開し、さまざまな分野に波及効果をもつ物質を合成してきている（図1）。本シンポジウムでは、このうち、ごく最近、動物実験での有効性を確認した「遺伝子導入フラレン」について紹介する。

〔第一世代遺伝子導入フラレン〕²

フラレンをつかって細胞のなかに DNA・遺伝子を運び込む。この一見、突飛な研究は、「DNA に強く結合する有機フラレンを設計する」ことから始まった（図2）。両腕フラレンと呼んでいるこの分子は、ス

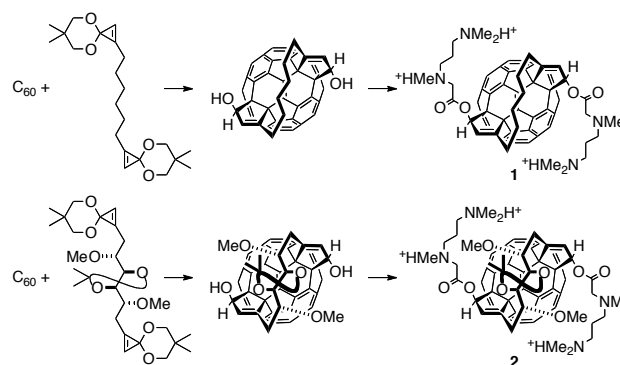


図2. 第一世代遺伝子導入フラレンの合成

ペルミンなどの生体内に存在する DNA 結合性ポリアミンの構造を着想のもとにし、4つのアミノ基を導入した。目論み通り DNA に結合することは分かったものの、この分子が結合した DNA は電気泳動上で確認できなくなるという奇妙な現象に直面した。原子間力顕微鏡をつかった観察により、この現象が「粒状の DNA 凝縮体」が生成しているためであることを見つけ、この粒が細胞に取り込まれる可能性があることに気がついた。この過程では、いろいろな出会い・偶然が関わっていたが、個人的には博士課程で短期間滞在した D. Kahne 教授の研究室で、DNA 凝縮体をつかった遺伝子導入剤の開発が行われていたことを着想のもととしている。その後、この両腕フラレンが市販の遺伝子導入試薬よりも導入効率に優れ、さらにとくに遺伝子の長期安定発現では市販試薬の数十倍の効率となることを明らかにしている。

〔第二世代遺伝子導入フラレン〕

両腕フラレンは、遺伝子導入剤として優れた機能をもっていたことから、動物への遺伝子導入の検討に着手したが、その合成に大きな問題を抱えていた。この分子は、シクロプロペノンアセタールを合成することから始め8つの合成段階を要し、さらに各段階でも手間と時間を要する精製が必要だった。そこで分子設計から見直し、最終的には、機能性に必要な複数のアミノ基の導入を、入

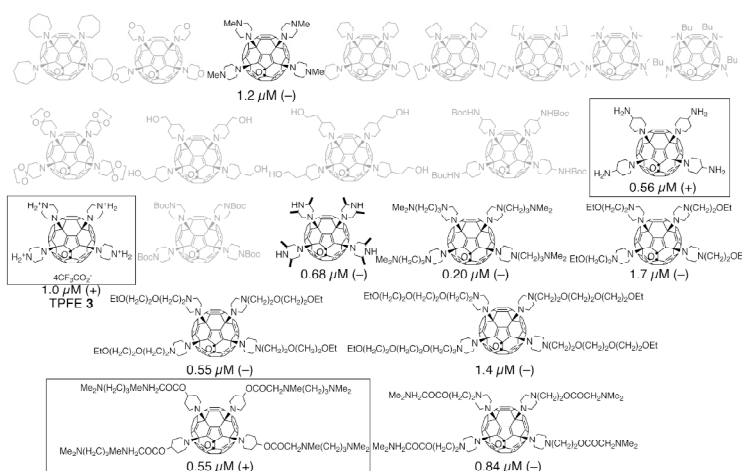


図3. アミノフラレンライブラリ。灰色の分子群は水に溶けない。四角で囲った分子群が遺伝子導入機能をもつ。化合物下の数値は DNA 結合能。数字が小さいほど強く結合する。

手容易な試薬、簡便な合成・精製操作で実現した。この検討では、当初、光化学反応を利用したアミノ化反応の開発を進めていたが、溶媒検討を行っていた学生が、「極性溶媒を加えると光をあてる前に色が変わります」と気がついたことを契機に、容易に大量合成可能なアミノフラーレンの合成手法へと展開できた。³ 新しい合成法をもとにしてつくった化合物ライブラリが図3である。このなかから、新しい遺伝子

導入フラーレンを見出し、なかでも TPFE という分子が最も遺伝子導入能が高いことを明らかにした。⁴ またこのライブラリの構造活性相関から、遺伝子導入には、DNA に結合する能力とともに細胞内で DNA を離す仕組みをもたせることが必要であることを明らかにした（図4）。

遺伝子導入機能の最初の報告から10年、2010年によろしく遺伝子導入フラーレンが動物への遺伝子導入に利用できることを実証した。⁵ TPFE の遺伝子運搬体は、体内での物理的・化学的安定性に優れ、市販の遺伝子導入試薬では運び込むのが困難な臓器（肝臓、脾臓）にまで遺伝子を届けられることがわかった。さらに TPFE の遺伝子導入は脂質型市販試薬に比べ毒性が低く、またインシュリン生成遺伝子の導入により血糖値を下げることもまでできることも明らかにしている。相容れない溶媒「水」に溶かすことで、ナノカーボンの特徴「剛直な分子構造」が、堅い分子集合体の形成として出現し、特異な機能の発見につながったものである。⁶

最近では、他の研究グループからもフラーレンやカーボンナノチューブを活用した遺伝子導入試薬の報告がなされるようになってきており、近い将来、ナノカーボンを使った遺伝子導入は、生命科学・医薬分野での、「まずは試してみる」汎用ツールの一つにまで発展することを期待させる。

3. ナノカーボンに挑戦する「新分子」

個人的な印象ではあるが、ナノカーボン類に無尽蔵の可能性を感じたのは、「 π 電子がたくさんあること」「剛直な構造であること」「変わった構造をもつこと」という特徴によるものだった。来仙して新しい一步を踏み出すにあたり、ナノカーボンからは一旦距離を置き、同じような可能性・予感を感じ得るような分子を自分で作りだすことにした。さらに、新しい分子の性状・特異性を探る場所を、有機エレクトロニクスという、今まで個人的に触れたことのない分野とし、新しいもの・ことを探る・学ぶこととした。本シンポジウムでは、萌芽的な成果のなかから、「電子・正孔を運ぶ分子」についての研究を紹介する。現在、小分子を活用した有機エレクトロニクス分野では、 sp^2 骨格の拡張により π 電子系を拡張したポリアセンがとくに注目される分子の一つとなっているが、我々は「単結合をつかって入手容易な小さなアセン類の分子骨格を拡張する」

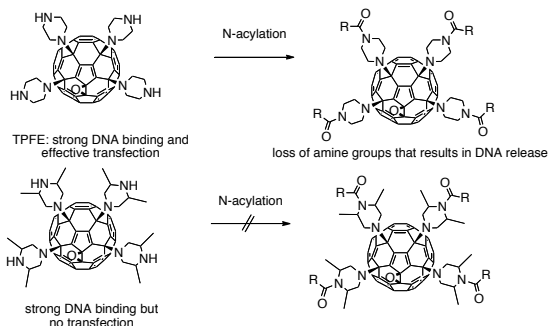


図4. 細胞内で DNA を放出する機構の重要性

設計・合成戦略の有効性を見いだしている。

[アントラセン]

有機小分子からのエレクトロルミネッセンス (EL) が初めて見つかったのはアントラセン結晶からだった。今なお、産学の多くの研究者が研究対象とする「有機 EL」の始まりを告げたこの物質は、しかし、1987 年に C.W. Tang らが芳香族アミン、金属錯体を積み重ねた二層構造ダイオードを構築し、低駆動電圧、高効率、高安定の有機発光ダイオード (OLED) デバイスを報告した後、ほとんど有機 EL 材料として検討されることがなかった。その理由はさまざまにあるが、 π 電子系を拡張すると可視光領域での透明性が犠牲になってしまうことと、薄膜の熱的安定性が低いことが主な原因であると考えた。

「アントラセンの電子状態・パッキングを余り変えず、できるだけ分子量の大きな分子に変換する」という、一見とんち問題のような構造的要請は、ジシランと芳香族との σ - π 共役という構造要素を取り入れることで解決した。この櫻井英樹名誉教授が来仙前後に見つけた σ - π 共役には、さらに「 σ 結合は π 系に直交しないと共役しない」という構造的要請があったが、ジシランを二重柱とすることで全ての問題を解決し「ジシラン二重架橋ビスアントラセン ($^{\text{Si}}$ DPBA)」を設計・合成した (図 5)。⁷ 「ジハロアントラセンをリチオ化後、シリル化する」という簡便な合成法であり、精製にカラムも要せず大量合成にも適した物質である。この物質は、OLED デバイスのなかで、電子と正孔をともに運搬し得る両極性材料であり、標準的に使われるアルミ錯体や芳香族アミン化合物を凌駕する発光効率を実現した。

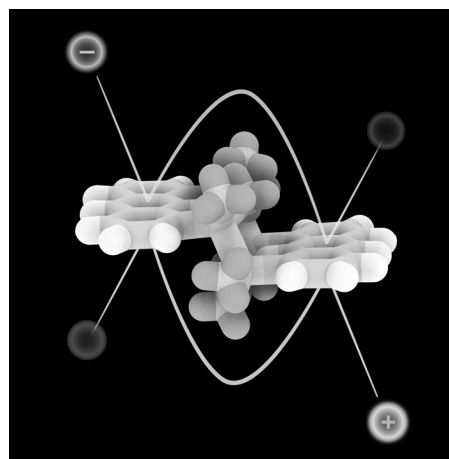


図 5. 階段状キャリア輸送材 $^{\text{Si}}$ DPBA

[ナフタレン]

ナフタレンは、だれもがほぼ純粋な形でスーパーでも購入できる数少ない化合物の一つだろう。最小のアセンであるこの物質もまた、有機エレクトロニクスの先駆的存在であり、1960 年代に開発されたキャリア移動度飛行時間測定で最初に測定対象となった物質の一つである。現在、比較的大きな共役系をもつルブレンやペンタセンが注目される理由の一つは、その速い移動度にあるが、実は同程度あるいはそれ以上の移動度 ($400 \text{ cm}^2/\text{Vs}$!) が、有機エレクトロニクス創生期にすでにナフタレンで報告されている。この移動度は、極低温で観測される最高値ではあるもの

の、より高温でもポリアセン類に引けを取らない移動度を示している。

我々是有機電子材料として本来、魅力的なはずのナフタレンが、まったく活用されていない理由は、上述のアントラセンとほぼ同じであると考えた。ジシラン二重柱での問題解決もちろん可能では

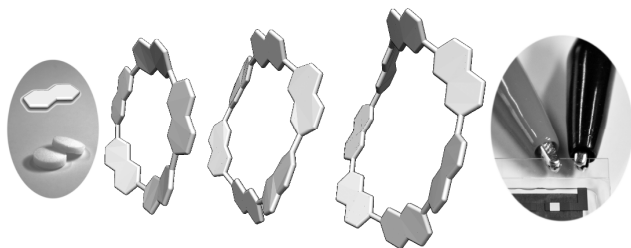


図 6. 防虫剤材料から電気回路材料へ。大環状キャリア輸送材 $[n]$ CNAP.

あるとは考えているが、より巨大な分子を着想しシクロ $[n]$ -2,7-ナフチレン ($[n]$ CNAP) を設計・合成した (図6)。⁸ 芳香族カップリングを活用した合成経路により、6つおよび7つのナフタレン環をもつ[6]CNAP ($C_{60}H_{36}$), [7]CNAP ($C_{70}H_{42}$) を主生成物として合成し、さらに、カラムを用いない分離精製によりグラム単位での供給を実現している。この CNAP も OLED の両極性材料として動作し、良好な性能を示した。置換基やヘテロ原子をもたない CNAP の一つの特徴は、その極めて高い熱的安定性にある。TGA 測定からの値では、熱分解温度は 600 度を超えており、同じ 60π , 70π 電子系をもつ炭素のみの[60]-および[70]フラーレンと同等の熱安定性を示した。大環状化合物を活用した有機半導体の例は限られており、現在、CNAP を土台とした新しい有機半導体の設計・合成を検討している。

[化学者のだまし絵：Penrose の階段分子]

芳香族カップリング反応を活用することで生み出せるのは、評価方法の定まった「有用」な化合物ばかりではない。我々は、ヘリセンを基盤分子とすることで不思議なかたちをもつ「Penrose の階段分子」を合成した。⁹ この分子は[4]ヘリセンが二つの単結合で連結されているが、二つのヘリセンはともに同じらせん性 (図では *P* 型) をもっており、この分子をケクレが考案した線構造式で描いたのが図7である。おかしなことに、この環状分子のヘリセンの階段を左巻きにたどっていくと、常に紙面前面に向かって上昇し続けてしまうことになる。

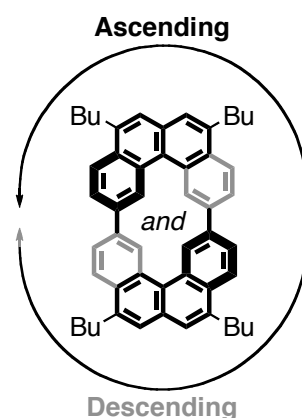


図7. Penrose の階段分子

「Penrose の階段」は、1958 年に Penrose 父子が線画のだまし絵として発表し、心理学者や数学者の興味を引くとともに、M. C. Escher が「上昇と下降 (*Ascending and Descending*)」というリトグラフに昇華し、広く知られることとなった。幾何学の定義によれば Penrose の階段は「*generically constructive and uncorrectable*」となることで私たちに混乱させるが、我々のつくった分子は実在の物質であり「*generically constructible and correct*」である。我々の分子には、化学者の空間認識を利用し、混乱させてしまうトポロジーが隠されている。

まだ新しい研究の立ち上げ途中ではあるが、その背景となる研究と萌芽的研究の一端を紹介した。これからも力量ある有機合成を追求することで、基礎骨格・基本分子そのものでは実現し得ない新機能・新特性をもつ面白い分子群を産み出すそうと考えている。一緒に研究する学生たちのフラスコから新しい分子たちが誕生しているなか、 π 電子豊富分子に駆り立てられる夢・妄想はまだまだ尽きそうにない。

[謝辞] 震災後、世界中の多くの方々から暖かい励ましの言葉と支援をいただいたことに心から感謝申し上げます。東北地方に籍を置くみなさんとともに、「面白い!」と唸らせるサイエンスを発信し、その励ましに応えていきたい。

I'm working my fingers to the bone, believing I'm ascending – M.C. Escher

参考文献

1. Reviews: *In vitro* and *in vivo* gene delivery with tailor-designed aminofullerenes, Nakamura, E.; Isobe, H. *Chem. Rec.* **2010**, *10* (10), 260-270; Functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology, and nanoscience, Nakamura, E.; Isobe, H. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (11), 807-815.
2. Functionalized fullerene as a new artificial vector for transfection, Nakamura, E.; Isobe, H.; Tomita, N.; Sawamura, M.; Jinno, S.; Okayama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (23), 4254-4257; Nonviral gene delivery by tetraamino fullerene, Isobe, H.; Nakanishi, W.; Tomita, N.; Jinno, S.; Okayama, H.; Nakamura, E. *Mol. Pharmaceutics* **2006**, *3* (2), 124-134.
3. Regioselective oxygenative tetraamination of [60]fullerene. Fullerene-mediated reduction of molecular oxygen by amine via ground state single electron transfer in dimethyl sulfoxide, Isobe, H.; Tanaka, T.; Nakanishi, W.; Lemiègre, L.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (12), 4826-4832.
4. Gene delivery by aminofullerene: Structural requirements for efficient transfection, Isobe, H.; Nakanishi, W.; Tomita, N.; Jinno, S.; Okayama, H.; Nakamura, E. *Chem. Asian J.* **2006**, *1* (1), 167-175.
5. *In vivo* gene delivery by cationic tetraamino fullerene, Maeda-Mamiya, R.; Noiri, E.; Isobe, H.; Nakanishi, W.; Okamoto, K.; Doi, K.; Sugaya, T.; Izumi, T.; Homma, T.; Nakamura, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107* (12), 5339-5344.
6. Energetics of water permeation through fullerene membrane, Isobe, H.; Homma, T.; Nakamura, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104* (38), 14895-14898.
7. Disilanyl double-pillared bisanthracene: A bipolar carrier transport material for organic light emitting diode devices, Nakanishi, W.; Hitosugi, S.; Piskareva, A.; Shimada, Y.; Taka, H.; Kita, H.; Isobe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (40), 7239-7242; Double-pillaring strategy for silacyclophanes: Synthesis and structures of disilanyl double-pillared bisanthracenes, Nakanishi, W.; Hitosugi, S.; Shimada, Y.; Isobe, H. *Chem. Asian J.* **2011**, *6* (2), 554-559.
8. [*n*]Cyclo-2,7-naphthylenes: Synthesis and isolation of macrocyclic aromatic hydrocarbons having bipolar carrier transport ability, Nakanishi, W.; Yoshioka, T.; Taka, H.; Xue, J. Y.; Kita, H.; Isobe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, published online (doi: 10.1002/anie.201101314).
9. Illusory molecular expression of "Penrose stairs" by aromatic hydrocarbon and the dynamic behaviors in solution, Nakanishi, W.; Matsuno, T.; Ichikawa, J.; Isobe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, accepted for publication (to be published as doi: 10.1002/anie.201102210).