

双頭型合成糖脂質を用いた自己集合による  
繊維状超構造体の構築

2000

増田光俊



①

# 双頭型合成糖脂質を用いた自己集合による 繊維状超構造体の構築

2 0 0 0

増 田 光 俊



# 目次

## 第1章 序論

1. 1	自己集合の意義	1
1. 2	自己集合の背景と特徴	3
1. 3	双頭型脂質を用いた自己集合	5
1. 4	自己集合体を用いる重合の背景と特徴	6
1. 5	本研究の目的	6
	引用文献	7

## 第2章 双頭型糖脂質の合成

2. 1	はじめに	11
2. 2	分子設計	11
2. 3	実験	13
2. 4	結果と考察	
2. 4. 1	合成の概要	22
2. 4. 2	アミノ糖の縮合反応について	24
2. 4. 3	その他の縮合剤について	27
2. 4. 4	無保護の糖残基を用いた縮合反応について	27
2. 5	総括	27
	引用文献	28

## 第3章 双頭型糖脂質の結晶構造

3. 1	結晶構造の意義	29
3. 2	実験	
3. 2. 1	単結晶の作成	30
3. 2. 2	双頭型糖脂質 <b>1(11)</b> の結晶構造解析	30
3. 2. 3	双頭型糖脂質 <b>2(10), 2(12)</b> の結晶構造解析	31



3. 3	結果と考察	
3. 3. 1	分子構造	32
3. 3. 2	結晶中での分子充填様式	41
3. 3. 3	水素結合様式	43
3. 4	総括	48
	引用文献	49

#### 第4章 双頭型糖脂質の水中での自己集合

4. 1	はじめに	51
4. 2	実験	
4. 2. 1	自己集合体の調製と顕微鏡観察	51
4. 2. 2	光学顕微鏡観察	51
4. 2. 3	エネルギーフィルター透過型電子顕微鏡観察	52
4. 2. 4	クライオ透過型電子顕微鏡観察	52
4. 2. 5	粉末X線回折測定	52
4. 2. 6	赤外線吸収スペクトル測定	53
4. 3	結果と考察	
4. 3. 1	双頭型糖脂質の自己集合	53
4. 3. 2	自己集合体の光学顕微鏡観察	53
4. 3. 3	自己集合体の透過型電子顕微鏡観察	57
4. 3. 4	観察された偶奇効果の意義	59
4. 3. 5	IR 測定に基づく自己集合体の構造解析	59
4. 3. 6	粉末 XRD 測定に基づく自己集合体の構造解析	63
4. 3. 7	メチレン鎖の偶奇数による自己集合形態制御	67
4. 3. 8	微細繊維状集合体中での三次元分子配列	67
4. 3. 9	自己集合繊維形態における糖残基の立体化学効果	70
4. 4	総括	70
	引用文献	70



## 第5章 双頭型糖脂質の熱相転移挙動

5. 1	はじめに .....	72
5. 2	実験 .....	73
5. 3	結果と考察	
5. 3. 1	DSC 測定と熱相転移挙動の解析 .....	74
5. 3. 2	VT-XRD 測定 .....	74
5. 3. 3	液晶観察 .....	78
5. 3. 4	VT-IR 測定 .....	80
5. 3. 5	相転移挙動のまとめ .....	82
5. 3. 6	糖残基の立体配置の影響 .....	84
5. 3. 7	サーモトロピック液晶相と水中での繊維状集合体形成 .....	85
5. 4	総括 .....	86
	引用文献 .....	87

## 第6章 自己集合体中での重合反応

6. 1	自己集合体中での重合反応の意義 .....	88
6. 2	実験	
6. 2. 1	合成 .....	90
6. 2. 2	ナノファイバー形成と重合 .....	91
6. 3	結果と考察	
6. 3. 1	双頭型ジアセチレン誘導体 <b>Ac-1-DA</b> の集合と重合 .....	93
6. 3. 2	双頭型糖脂質 <b>1-DA</b> の集合と重合 .....	97
6. 3. 3	集合構造の XRD による推定 .....	100
6. 3. 4	ナノファイバーの可溶化 .....	102
6. 3. 5	分子量測定 .....	104
6. 3. 6	重合特性と分子間相互作用や分子配列の関連性 .....	104
6. 4	総括 .....	106
	引用文献 .....	106



第7章 結論 .....	108
引用文献 .....	111
発表論文リスト .....	112
謝辞 .....	116



## 第1章 序論

### 1.1 自己集合の意義

生体内ではナノメートルからマイクロメートルスケールにおいて繊維、らせん、チューブ状など様々な超構造体を見ることができる。これらの超構造は、構造ユニットがそれぞれの規模で階層的に組織化することによって構築されている。例えば植物の構造を保持している細胞壁は、グルコースが $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)結合した高分子であるセルロースが糖水酸基間の水素結合ネットワークを形成してシート状構造に集合し、さらにこのシートが重なり合うことで構成されている (Figure 1.1) <sup>1,2)</sup>。タンパクやコラーゲン中では、アミノ酸が縮合したペプチドが $\alpha$ -ヘリックスや $\beta$ -シート構造を形成しながら自己集合して高次構造を構築している<sup>2)</sup>。その他にもアクチン繊維や細胞鞭毛モーターなどに階層的に組織化された超構造を見ることができる<sup>3)</sup>。この様な構造体構築には水素結合、疎水性相互作用、静電引力、ファンデルワールス力などの分子間相互作用を組み合わせた自己集合が用いられている。

生体内で見られた階層的な構造体の組織化は、電子部品の極微細化や量子効

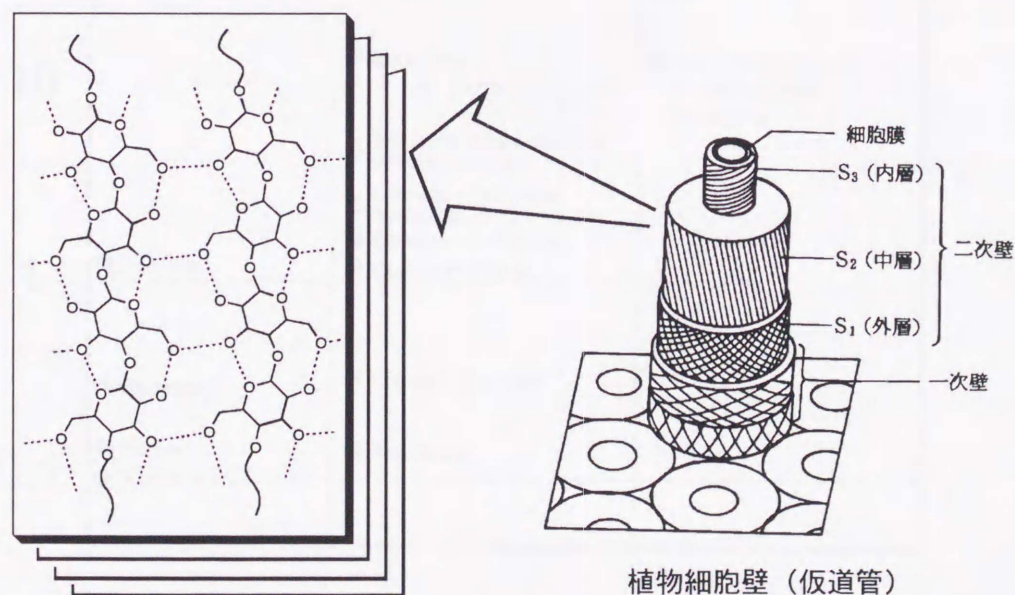
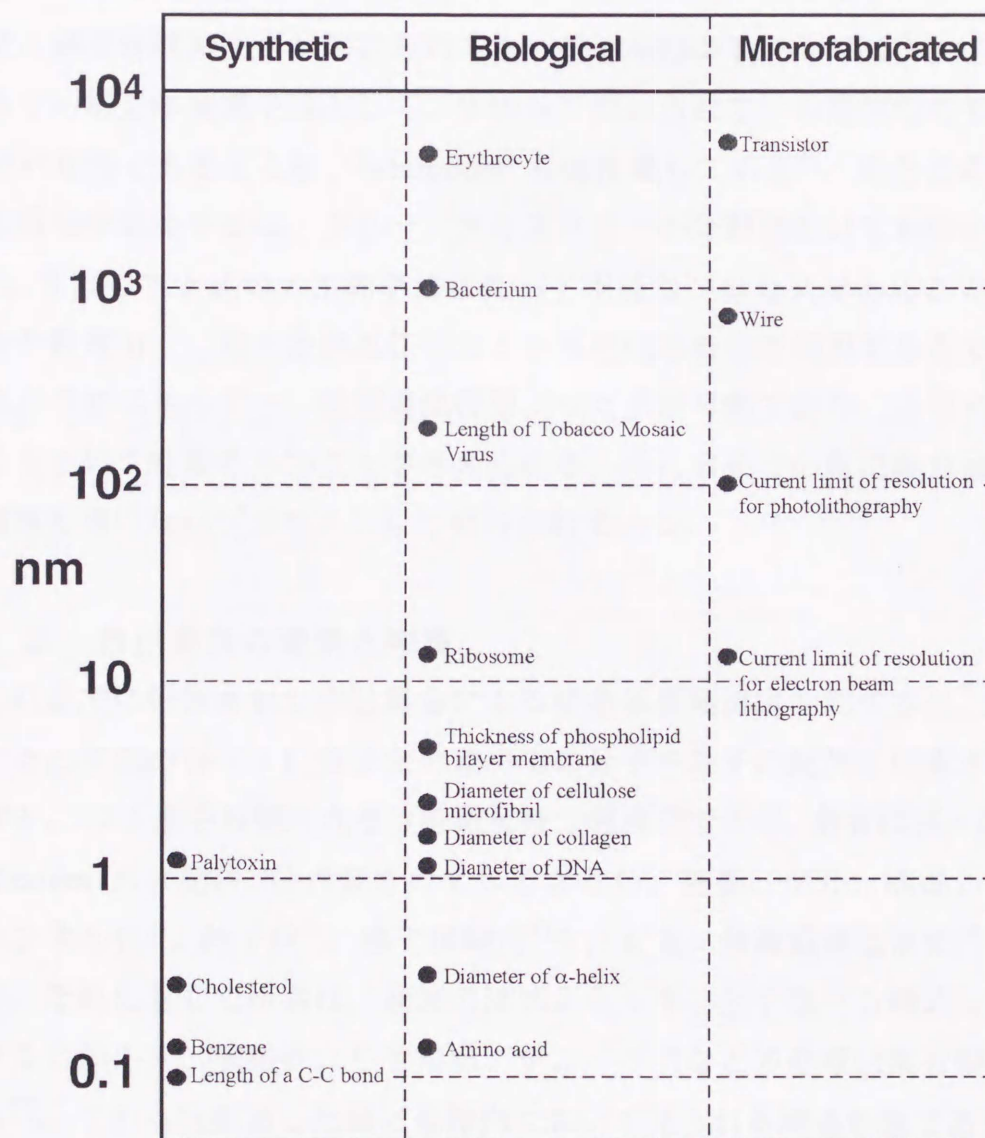


Figure 1.1 Hierarchical structures of cellulose in plant cell. <sup>1)</sup>

果を応用する素子、また分子機械やナノメートルサイズの機械（ナノマシン）の構築のための基盤技術として役立つことが期待されている。Whitesides らは従来の人工的な構造体について、原子レベルの  $10^{-1}$  nm から  $10\text{ }\mu\text{m}$  ( $10^4$  nm) スケールでの構築手法別に、先に述べた生体内の構造体と比較している (Figure 1. 2)<sup>4)</sup>。人工的な構築手段の一つで半導体製造プロセスなどに用いられているリソグラフィ技術はバルクダウン的に材料を削りだしていく微細加工技術の一つである。これは数百 nm 以上の構造体を構築する手段としては有用である。しかし



**Figure 1. 2** A comparison of the relative sizes of structures generated in biology, synthetic chemistry, and microfabrication.<sup>4)</sup>



最高解像度を持つ電子線リソグラフィ法を利用しても、その解像度は最小十数 nm までに限られる。さらに加工条件も過酷なため、タンパク質や糖などの生体材料には適さないし、三次元的な構造体を構築するためには段階の多い複雑なプロセスが必要となる。これに対し化学的手法は、原子や分子を化学合成的に共有結合でつなぎ合わせて大きな構造体を造る手法である。この手法は構造制御が困難な高分子を除くと、現在、原子レベルから約数 nm までの構造体構築に限られる。つまり原子サイズから生物個体サイズまでのスケールで、三次元構造体構築を達成している生物系と比較して、これら人工的手法ではナノメートルスケールでの構造体構築技術が確立されてないことがわかる。そこでナノメートルスケールでの構造体構築手段として、生物系で用いられている階層性をもつ自己集合作用が有効であることを、Whitesides らは指摘している<sup>4)</sup>。またこの自己集合による構造体構築手法は、グリーンケミストリーの分野においても関心を集めている<sup>5)</sup>。すなわち上述の人工的手法に比べて単純なプロセスであること、また水素結合や静電引力、疎水性相互作用などの可逆的な結合を利用するので、溶解や冷却などの低エネルギー、低環境負荷型プロセスが可能であり、リサイクルも容易であるという特徴をもつことが考えられる。特に水系での自己集合は、有害な有機溶媒を用いないプロセスとして期待されている。

## 1. 2 自己集合の背景と特徴

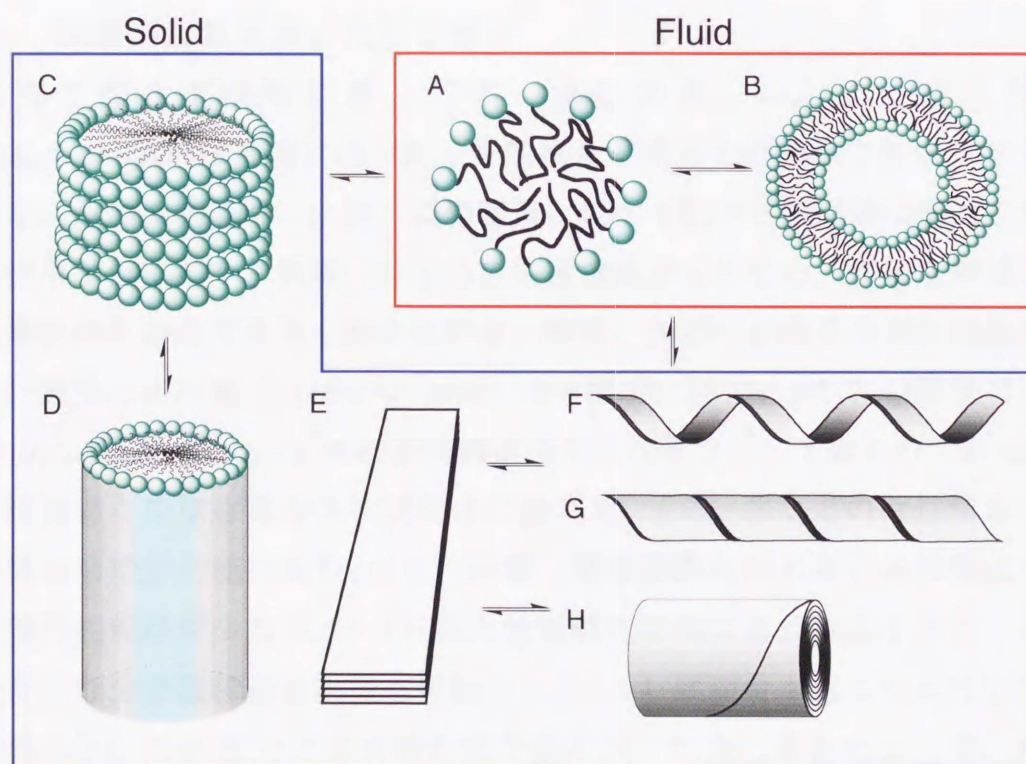
これまでに報告された自己集合による構造体構築例は大別すると二種類に分けられる。すなわち(1)分子会合体中での分子や原子の配列に由来する超分子構造体と、(2)集合形態に大きな特徴を持つ超構造である。前者は例えば Lehn や Whitesides らの総説<sup>6)</sup>に代表されているように、結晶、ゲル、液晶、溶液中でのチャンネル状<sup>7)</sup>、格子状<sup>8)</sup>、梯子状構造<sup>9)</sup>や、有機-無機超構造形成<sup>10,11)</sup>が当てはまる。それに対して後者は、通常の球状ミセルや二分子膜から構成される球状ベシクルに加えて、繊維状、らせん状、チューブ状などの非球状集合形態が挙げられる<sup>12)</sup>。これらは前述した様に生体内において見られる構造形態であり、今後、ナノメートルスケールの人工的な構造体構築などへの展開が期待されている。

Fuhrhop らは安定な非球状自己集合体構築を目的として、両親媒性分子の自己集合系における親水性頭部の分子間相互作用とその自己集合形態との相関を系統



的に総説にまとめている (Figure 1. 3)<sup>13)</sup>。すなわち両親媒性分子頭部での分子間相互作用が弱いかむしろ反発的である場合、得られる自己集合体の流動性が高く、その集合形態は球状ミセル (A) やベシクル (B) である。一方、頭部に水素結合などの結合性の強い分子間相互作用を形成する官能基を導入すると、自己集合体の流動性が減少し、ディスク状 (C) または棒状ミセル (D) や二分子膜シート (E) などの非球状構造体の形成が促進される。さらに分子に光学不斉を導入することで、集合形態にキラルな「ねじれ」や「らせん」を誘起し、ヘリカルリボン (F) やチューブ (G, H) が形成できることを述べている。

この様な観点から水素結合に代表される結合性の分子間相互作用（以降、結合性の分子間相互作用を分子間相互作用と略する）を用いて非球状集合体を構築する例は、英らの総説に記述されているオルガノゲルのようにほとんどが非プロトン性有機溶媒中で行われたものである<sup>14-16)</sup>。これはプロトン性溶媒中では水素



**Figure 1. 3** Spherical micelles (A) and vesicle (B) characterized by repulsive interactions of the headgroup. (C): disk micelles, (D): bilayer rods, (E): bilayer sheets, (F): helical ribbons, (G and H): mono- or multilayer tubes.<sup>13)</sup>



結合部位の溶媒和が優先し、分子間水素結合の形成が阻害されるからである。溶媒和にうち克ち、水系で自己集合を行うためには、多重水素結合や疎水性相互作用、 $\pi-\pi$ 相互作用などを組み合わせる必要がある。この様な点から水系での自己集合を試みた例として、国武らの合成脂質から成る二分子膜ベシクル<sup>17)</sup>を始め、らせんテープ状<sup>18-22)</sup>、チューブ状<sup>23-27)</sup>、繊維状<sup>28-32)</sup>構造体構築などの報告がある。しかし得られた構造体は安定性が低く、空気中に取り出したり加熱すると容易に形態が壊れてしまう。重力や加熱によって構造体中の分子間相互作用に由来する結合が解離するためである。つまり高い安定性をもつ集合体を構築するには、分子間相互作用をさらに強める必要がある。また水系での自己集合によるナノメートルスケールでの三次元空間幾何構造を有する超構造体構築と、その形態の制御例はこれまでほとんど報告されていない。これは従来の超構造体では分子の規則性が低く、詳細な原子、分子配列様式が解析困難なためである。

### 1. 3 双頭型脂質を用いた自己集合

親水部を疎水部両端に持つ二頭一鎖型脂質、いわゆる双頭型脂質 (bolaamphiphiles) は前項に述べた分子間相互作用を強める点で有効な分子の形状である。双頭型脂質は、一頭一鎖型脂質と較べて親水性頭部間に作用する分子間相互作用が倍であり、同時に分子の自由度は減少するため、安定な単分子膜状の自己集合体を形成できると考えられる。事実、天然に存在する双頭型脂質は好熱性、好酸性の古細菌 (*archaebacteria*) の一種で、85°C、pH 2 の環境で生育可能な *Sulfolobus solfataricus* の細胞膜構成成分のひとつとして知られている<sup>33,34)</sup>。双頭型脂質はこの様な集合体の安定性に加えて、(1) 水などの極性溶媒中で単分子膜構造形成が可能であり、(2) 一頭一鎖型脂質と比べると多形現象と呼ばれる固相間相転移が少なく、(3) 親水性頭部を両端で非対称化することによって、非対称な分子膜構造の構築も可能にし、(4) 膜融合が起こりにくいなどの特徴を持つ<sup>35)</sup>。これまでに双頭型合成脂質を用いた自己集合によって、単分子膜非対称ベシクル<sup>36)</sup>やチューブ<sup>23)</sup>、分子幅のロッド状ミセル<sup>23,37)</sup>などの特異的な形状をもつ構造体の構築例が報告されている。



#### 1. 4 自己集合体を用いる重合の背景と特徴

これまでに述べた自己集合体を鋳型として重合反応を行えば、集合によって得られた構造体を安定化できる<sup>12,38)</sup>。またこの「集合／重合」プロセスにより、通常の溶液系重合では構築困難なナノメートルスケールでの三次元的空間幾何構造をもつ高分子の構築も可能となる。この様な観点から、重合性のジアセチレン基、アクリル基、メタクリル基、スチレン基を導入したモノマーを用いた「集合／重合」のプロセスによる構造体構築が数多く報告されている<sup>39,40)</sup>。特にジアセチレン基は重合により $\pi$ 共役高分子のポリジアセチレンに変換できるので、非線形光学材料など光機能性<sup>41)</sup>、分子電線などの分子エレクトロニクス<sup>42)</sup>の点からも有用である。しかし、これまでの報告例は球状ベシクル<sup>43)</sup>、Langmuir-Blodgett 膜<sup>44)</sup>、自己組織化膜<sup>45,46)</sup>など二次元的な形態をもつ脂質二分子膜集合体中での重合に限られている。また分子量分布などの重合特性については、ポリジアセチレンの不溶性のために明らかにされていない<sup>47)</sup>。

#### 1. 5 本研究の目的

本論文では、安定で形態制御可能なナノメートルスケールの構造体を水系での自己集合によって構築することを主な目的とした。このためには上述した大きな分子間相互作用を持つ脂質を用いることが重要である。この観点から、本論文では多重水素結合を形成可能な複数の水酸基を有する糖、および一次元的な水素結合鎖が形成可能なアミド基を疎水部両端に持つ双頭型糖脂質を新たに設計、合成する。これら糖脂質の水中での自己集合による安定な構造体の構築やその形態制御、分子充填様式の解明と集合形態との相関、熱相転移挙動なども検討する。また得られた繊維状形態を鋳型とした重合反応についても検討する。ここで親水部として用いる糖は先に述べた細胞壁に代表される構造材料以外にも、エネルギー源や細胞間認識部位として幅広く生体内で用いられており、環境への悪影響も低い有用な天然資源である。しかし糖を用いた人工的な集合体形成は、これまで数例に限られている<sup>18,19,40)</sup>。この双頭型糖脂質による自己集合系の詳細を明らかにすることで、構造体の形態制御を可能にすることを期待した。

本論文は以下の各章から構成されている。

第2章では、安定なナノメートルスケールの分子集合体構築およびその形態制



御を意識した両親媒性分子の設計と、その合成法を検討する。すなわち多重水素結合の形成とその制御が可能な双頭型糖脂質を設計し、その効率的かつ立体選択的合成法の開発と得られた化合物の同定を行う。

第3章では、得られた連結メチレン鎖炭素数  $n = 11$  の 1-グルコサミド系双頭型糖脂質、および  $n = 10, 12$  の 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質の水溶液から得られた単結晶についてそれぞれX線結晶解析を行なう。そして各分子の詳細な分子構造、分子充填様式、水素結合様式についてそれぞれ比較検討する。

第4章では、様々な疎水部アルキレン鎖長を持つ 1-グルコサミド系双頭型糖脂質の水溶液からの繊維状集合体形成とその形態の特徴について光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡観察により詳細に検討する。さらにこれら集合体中での分子配列様式について、粉末X線回折 (XRD) パターン、第2章で述べた類縁体の単結晶構造解析、赤外分光 (IR) スペクトなどを基に推定する。集合形態と分子配列様式の相関を考察し、集合形態制御の可能性について検討する。

第5章では、種々の鎖長をもつ双頭型糖脂質から得られた繊維状自己集合体の安定性や熱相転移挙動を系統的に調べるために、加熱しながら XRD パターン測定、示差走査熱分析 (DSC)、IR スペクトル測定、偏光光学顕微鏡による液晶観察などを行う。そしてこれら集合体の安定性の評価に加えて、疎水部鎖長や糖の立体化学と熱相転移挙動の相関について検討する。

第6章では、重合性官能基を導入した 1-グルコサミド双頭型糖脂質とそのアセチル化誘導体から得られた集合体中での重合反応を試みる。得られた重合物の分子量を測定し、集合体中での分子配列と重合特性の相関について検討する。

第7章では、本研究で得られた成果についてまとめる。

## 引用文献

- 1) 甲斐昭, 「機能性セルロースの開発」, CMC, 東京, 1985, 第2章.
- 2) 今堀和友, 小島陽之助, 中野準三, 「生体機能高分子」, 講談社サイエンティフィック, 東京, 1977, 第4章.
- 3) 宝谷絃一, 伊藤知彦, 「コロイド化学 生体コロイドおよびコロイドの応用」, 東京化学同人, 東京, 1996, 第7章.
- 4) G. M. Whitesides, J. P. Mathias., and C. T. Seto, *Science*, **254**, 1312 (1991).



- 5) P. T. Anastas and J. C. Warner, "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press, Oxford, USA, 1998.
- 6) 例えば、つぎの総説およびその中の引用文献を参照, (a) J.-M. Lehn, *Macromol. Symp.*, **69**, 1 (1993). (b) J.-M. Lehn, "Supramolecular chemistry", VCH, Weinheim, Germany, 1995. (c) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. Chin, M. Mammen, and D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 37 (1995). (d) G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 2311 (1995).
- 7) A. Liebmann, C. Mertesdorf, T. Plesnivý, H. Ringsdorf, and J. H. Helmut, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **10**, 1375 (1991).
- 8) M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, and K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1151 (1994).
- 9) F. D. Lewis, J.-S. Yang, and C. L. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12029 (1996).
- 10) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, and M. T. Youinou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **33**, 2284 (1994).
- 11) J. R. Fredericks and A. D. Hamilton, "Supramolecular control of structure and reactivity, Perspective in supramolecular chemistry", A. D. Hamilton, Ed., John Wiley and Sons, Chichester, West Sussex, UK, 1996, Vol. 3, p 1-39.
- 12) J.-H. Fuhrhop and J. Köning, "Membranes and Molecular Assemblies: The Synkinetic Approach", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994.
- 13) J.-H. Fuhrhop and W. Helfrich, *Chem. Rev.*, **93**, 1565 (1993).
- 14) 井原博隆, 鉢迫博, 平山忠一, 山田仁穂, 「脂質膜類似物によるオルガノゲルの形成と分子認識への応用」, 表面, **32**, 44 (1994).
- 15) 田村隆光, 「分子会合性オルガノゲル」, 表面, **33**, 73 (1995).
- 16) 英謙二, 白井汪芳, 「オイルゲル化剤の開発 —油や溶媒を固めることの出来る化合物—」, 表面, **36**, 291 (1998).
- 17) T. Kunitake and Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3860 (1977).
- 18) B. Pfannemueller and W. Welte, *Chem. Phys. Lipids*, **37**, 227 (1985).
- 19) J.-H. Fuhrhop, P. Schnieder, E. Boekema, and W. Helfrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2861 (1988).
- 20) D. A. Frankel and D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7436 (1991).



- 21) N. Nakashima, S. Asakuma, and T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 509 (1985).
- 22) H. Yanagawa, Y. Ogawa, H. Furuta, and K. Tsuno, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4567 (1989).
- 23) J.-H. Fuhrhop, D. Spiroski, and C. Boettcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1600 (1993).
- 24) T. Shimizu, M. Kigiso, and M. Masuda, *Nature*, **383**, 487 (1997).
- 25) J. H. Georger, A. Singh, R. R. Price, J. M. Schnur, P. Yager, and P. E. Schoen, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6169 (1987).
- 26) F. Giulieri, M.-P. Krafft, and J. G. Reiss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **33**, 1514 (1994).
- 27) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, and N. Khazanovich, *Nature*, **366**, 324 (1993).
- 28) T. Imae, Y. Takahashi, and H. Muramatsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3414 (1992).
- 29) F. M. Menger, S. S. Lee, and X. Tao, *Adv. Mater.*, **7**, 669 (1995).
- 30) U. Bindig, A. Schulz, J.-H. Fuhrhop, and U. Siggel, *New J. Chem.*, **19**, 427 (1995).
- 31) T. Imae, L. Gagel, C. Tunich, G. Platz, T. Iwamoto, and K. Funayama, *Langmuir*, **14**, 2197 (1998).
- 32) A. S. Rudolph, B. R. Ratna, and B. Kahn, *Nature*, **352**, 52 (1991).
- 33) R. M. Gliozzi, R. Rolandi, M. de Rosa, and A. Gambacorta, *J. Membr. Biol.*, **75**, 45 (1983).
- 34) A. Gulik, V. Luzzati, M. de Rosa, and A. Gambacorta, *J. Mol. Biol.*, **182**, 131 (1985).
- 35) J.-H. Fuhrhop and D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 130 (1986).
- 36) J.-H. Fuhrhop, H.-H. David, J. Mathieu, U. Liman, H.-J. Winter, and E. Bokema, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1785 (1986).
- 37) G. R. Newkome, G. R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russo, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, L. E. Rogers, J. E. Miller, T. R. Lieux, M. E. Murray, B. Phillips, and L. Pascal, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8458 (1990).
- 38) M. de Loos, J. van Esch, I. Stokroos, R. M. Kellogg, and B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12675 (1997).
- 39) H. Ringsdorf, B. Schlögl, and J. Venzmer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **27**, 113 (1988).
- 40) J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 3 (1984).

- 41) C. Sauteret, J. P. Hermann, R. Frey, F. Pradiere, J. Ducuing, R. H. Baughman, and R. R. Chance, *Phys. Rev. Lett.*, **36**, 956 (1976).
- 42) M. A. Reed and J. M. Tour, *Sci. Am.*, **282** (6), 86 (2000).
- 43) D. F. O'Brien, T. H. Whitesides, and R. T. Klingbiel, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **19**, 95 (1981).
- 44) B. Tieke and G. Wegner, "Topics in Surface Chemistry", E. Kay and P. S. Bagus, Eds., Plenum Press, New York, USA, 1978, p 121-134.
- 45) T. Kim, K. C. Chan, and R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 189 (1997).
- 46) D. A. Frankel and D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10057 (1994).



## 第2章 双頭型糖脂質の分子設計と合成

### 2.1 はじめに

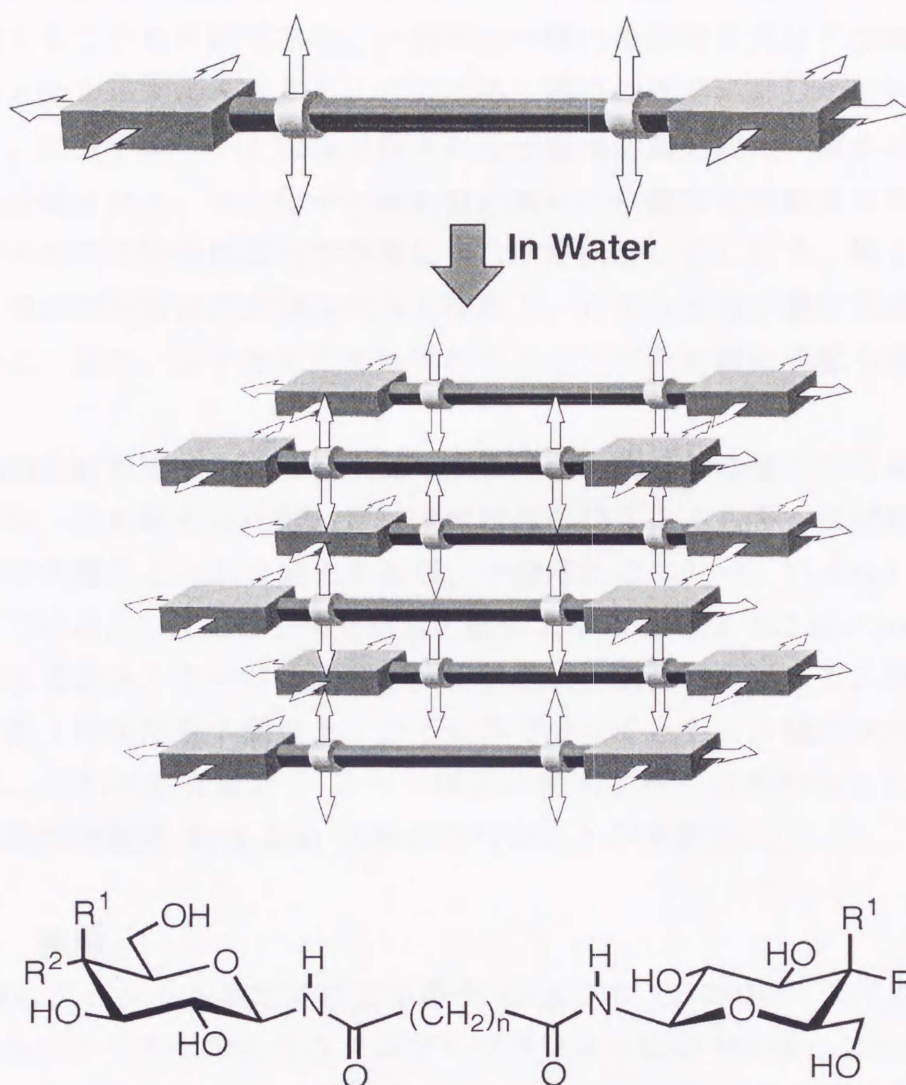
第1章で述べた様に、水素結合などの分子間相互作用を積極的に利用して自己集合体を形成させる研究例は数多く報告されている。しかし集合形態に特徴をもつ超構造体構築については大半は非プロトン性有機溶媒中で行われたものであった。著者の知る限り、水中でナノメートルスケールの安定な自己集合体構築と形態制御を目指した研究はこれまでほとんど報告されていない。本章では水中での自己集合により安定な構造体を形成し、さらにその集合形態が制御可能な両親媒性化合物として、糖がアミド基を介してメチレン鎖の両端に連結された双頭型糖脂質 (bolaamphiphile) を設計し、その合成について検討した結果を以下に述べる。

### 2.2 分子設計

第1章2節に述べた様に、水中で自己集合により安定な構造体を構築するためには、疎水性相互作用に加えて水和にうち克つ多重水素結合が必要である。また、分子の自由度を減らすことも有効である。さらに集合形態制御の点から、分子構造を容易に変えられることも望まれる。以上のことを念頭に、次の様な分子設計を行った。

親水部として生体構成要素の一つである糖を用いた (Figure 2. 1)。糖は水素結合可能な複数の水酸基を有する光学活性な分子である。糖に含まれる水酸基の数やその方向性は、糖の種類を変えることにより選択できる。すなわち糖を親水部として用いることで水素結合の数、方向性が制御可能である。また糖のキラリティーにより、集合体にらせん構造などを誘起できる可能性がある。具体的には最もよく知られた単糖であるグルコースと、その4位水酸基がアキシアル位のエピマーであるガラクトースを糖親水部として用いることにした。疎水部と連結する1位を除いて糖1残基あたり4個の水酸基とピラノース環上に1個の酸素原子を有し、少なくとも5個の水素結合が形成可能である。さらに糖親水部と疎水部との連結はアミド基によって行った。アミド基は N-H および C=O の2カ所の水素結合部位を持ち、一次元的な水素結合鎖を形成することが知られている<sup>1,2)</sup>。この水素結合により分子間相互作用を高めることが可能である。疎水部としては





- 1(n):**  $R^1=H$ ,  $R^2=OH$ ,  $n = 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18$ , and  $20$   
**2(n):**  $R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $n = 10, 11, 12$ , and  $20$

**Figure 2. 1** Noncovalent construction of supramolecular polymer architecture from bolaamphiphilic compounds and the structural formulas of the sugar-based bolaamphiphiles **1(n)** and **2(n)**. The arrows represent the directions of multiple hydrogen bonds.

もっとも単純な直鎖状飽和炭化水素鎖（メチレン鎖）を用いた。このメチレン鎖の鎖長を変化させることで疎水性を制御できる。

糖親水部を疎水部メチレン鎖の両端に連結した双頭型糖脂質（sugar-based bolaamphiphiles）にすることで、分子の持つ自由度を減らし、頭親水部間の分子間相互作用を高められる。これにより基本的な分子配列様式が容易に予測できる



と考えた。また疎水部炭素原子の偶奇数によって両端の糖残基およびアミド基の配向を変えることも可能である。一般的な一頭一鎖型糖脂質分子は疎水部に自由度の高いメチル基末端を有する。このため、周りの環境に応じて球状ミセル、棒状ミセル、二分子膜ベシクルなど様々に分子凝集形態を変え、集合体の構造予測が非常に困難となる。また分子の流動性が高いため複雑な結晶多形現象を示したり、加熱や溶媒の除去によって容易に集合体が崩壊してしまう。第1章でも述べた様に、双頭型脂質はこの様な欠点を克服し、安定な単分子膜状構造体の形成が期待できる。また、分子を左右非対称化することで非対称分子膜も構築可能である<sup>3)</sup>。

この双頭型糖脂質における親水部の水素結合形成による結合エネルギーの総和を見積もり、共有結合と比較した。水素結合の結合エネルギーは官能基の種類、結合距離や角度などにより変化するが、一般的には 20~40 kJ/mol であることが知られている。これに対し共有結合の結合エネルギーは 602 kJ/mol である。すなわち水素結合 12~30 個分が共有結合約 1 個分に相当する。双頭型糖脂質では親水部 1 個あたり 7 個以上、分子全体で少なくとも 14 個の水素結合形成が期待でき、これは共有結合 0.5~1 個分に相当することがわかった。以上のことから双頭型糖脂質 **1(n)**, **2(n)** の設計を行うことが出来た。

### 2. 3 実験

<sup>1</sup>H NMR スペクトル測定には日本電子 GSX-270 (270MHz) スペクトロメーターを用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには Merck、シリカゲル 60、薄層クロマトグラフィー (TLC) (Kiesel Gel 60 F254, Merck) を用いた。展開後の TLC 上のスポット検出は 5% 硫酸/メタノール溶液を噴霧後、ホットプレートで加熱処理によって行った。融点測定は顕微鏡に顕微鏡用ホットステージを装着し、すべて 5 °C/分で昇温した。

#### 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルアジド, **3**

市販の 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルブロミド (10.0 g, 24.3 mmol) とアジ化ナトリウム (15.8 g, 243 mmol) を室温でジメチルホルムアミド (DMF, 250 mL) に加えた。24 時間攪拌後、反応液を水 (500 mL) に注ぎ込み、ジクロロメタン (200 mL) で 3 回注出した。硫酸ナトリウムでこれを乾燥後、濃縮して、2-プロパノールから再結晶化し、相当するアジド体 **3** を得た (7.44 g, 82.0%) : 白色針状結晶、mp 132–135 °C;  $R_f = 0.50$  (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $[\alpha]_D -37.4^\circ$  ( $c$  1.0, メタノール); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 22 °C)  $\delta$  5.23 (t,  $J =$



9.2 and 8.9 Hz, 1H, H-3), 5.11 (t,  $J = 9.6$  and  $9.2$  Hz, 1H, H-4), 4.97 (t,  $J = 9.9$  and  $9.6$  Hz, 1H, H-4), 4.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd,  $J = 12.5$  and  $4.6$  Hz, 1H, H-6a), 2.17, 2.10, 2.07 and 1.99 (s, 12H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$ : C, 45.04; H, 5.13; N, 11.26. Found: C, 45.44; H, 5.11; N, 11.16.

#### 2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルアジド, 4

合成法は 3 の場合と同様である。収率 58.4%, 白色柱状結晶; mp  $91^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.63$  (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $[\alpha]_D -13.8^\circ$  ( $c$  1.0, メタノール);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.43 (dd,  $J = 1.0$  and  $3.3$  Hz, 1H, H-4), 5.17 (dd,  $J = 8.6$  and  $10.2$  Hz, 1H, H-2), 5.04 (dd,  $J = 3.3$  and  $10.2$  Hz, 1H, H-3), 4.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd,  $J = 6.9$  and  $12.3$  Hz, 1H, H-6a), 4.14 (dd,  $J = 6.3$  and  $12.3$  Hz, 1H, H-6b), 4.02 (ddd,  $J = 6.9$ ,  $6.3$  and  $1.0$  Hz, 1H, H-5), 2.18, 2.10, 2.07 and 1.99 (s, 12H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9 \cdot 1/10 \text{ C}_3\text{H}_8\text{O}$ : C, 45.28; H, 5.26; N, 11.08. Found: C, 45.36; H, 5.08; N, 10.90.

#### $\alpha,\omega$ -ジカルボン酸ジクロライド, 7(n)

ここでは具体例として 7(6) の合成法を示した。その他の鎖長の 7(n) についても同様の手順で行った。

オクタンジオイックアシッド (0.174 g, 1 mmol)、塩化チオニル (0.475 g, 4 mmol)、DMF (1 drop) を混合し、2時間加熱乾留した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し得たジカルボン酸ジクロライド 7(6) は精製することなく、糖誘導体とのカップリングに用いた。

#### *N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ヘキサン-1,6-ジカルボキサミド, Ac-1(6)

窒素雰囲気下、酸化白金 (IV) (90.8 mg, 0.4 mmol) をアジド化合物 3 (0.523 g, 2.0 mmol) のメタノール溶液 (130 mL) に加えた。激しく攪拌しながら、水素ガス (1 気圧) を約 3 時間導入した。TLC にて原料スポットの消滅を確認後、シリカゲルにて触媒を濾過し、濾液を濃縮した。これをピリジン (0.198 g, 2.5 mmol) を含む DMF (20 mL) に溶解後、 $-10^\circ\text{C}$  に冷却し相当するジカルボン酸ジクロライド 7(6) (0.190 g, 0.90 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (5 mL) を滴下した。反応液は  $-10^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌後、 $20^\circ\text{C}$  に昇温し 20 時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、クロロホルム (200 mL) を加えて、これを炭酸水素ナトリウム (5%, 100 mL)、クエン酸 (5%, 100 mL)、最後に水 (100 mL) で洗浄した。有



機層は硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：1% ～ 8% メタノール／クロロホルム）にて精製後、相当するオクタアセチル化双頭型糖脂質 **Ac-1(6)** を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、白色針状の **Ac-1(6)**, (0.390 g, 52%) を得た。mp 182 °C;  $R_f = 0.64$  (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.53 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H, N-H), 5.31 (t,  $J = 9.6$  and 9.2 Hz, 2H, H-3), 5.28 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 2H, H-1), 5.06 (t,  $J = 10.2$  and 9.2 Hz, 2H, H-4), 4.93 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 2H, H-2), 4.31 (dd,  $J = 12.5$  and 4.3 Hz, 2H, H-6a), 4.09 (dd,  $J = 12.5$  and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.84 (ddd,  $J = 10.2$ , 4.3 and 2.0 Hz, 2H, H-5), 2.18 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CONH}$ ), 2.08, 2.04, 2.03 and 2.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.59 (m, 4H,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}$ ), 1.29 (m, 4H,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 51.92; H, 6.29; N, 3.36. Found: C, 51.98; H, 6.27; N, 3.47.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ヘプタン-1,7-ジカルボキサミド, **Ac-1(7)****

合成手順は **Ac-1(6)** と同じである。得られたアセチル化双頭型糖脂質 **Ac-1(7)** は酢酸エチル／ヘキサンでゲルを与えた。収率 49%, 乾燥ゲル; mp 190 °C;  $R_f = 0.67$  (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 6H,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 52.48; H, 6.43; N, 3.31. Found: C, 52.32; H, 6.52; N, 3.29.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) オクタン-1,8-ジカルボキサミド, **Ac-1(8)****

合成手順は **Ac-1(6)** と同じである。得られたアセチル化双頭型糖脂質 **Ac-1(8)** は酢酸エチル／ヘキサンでゲルを与えた。収率 55%, 乾燥ゲル; mp 169 °C;  $R_f = 0.68$  (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 8H,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 53.14; H, 6.34; N, 3.26. Found: C, 53.35; H, 6.30; N, 3.04.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ノナン-1,9-ジカルボキサミド, **Ac-1(9)****

合成手順は **Ac-1(6)** と同じである。得られたアセチル化双頭型糖脂質 **Ac-1(9)**



は酢酸エチル／ヘキサンでゲルを与えた。収率 53%, 乾燥ゲル; mp 164 °C;  $R_f$  = 0.71 (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.27 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 53.54; H, 6.68; N, 3.20. Found: C, 53.95; H, 6.65; N, 3.44.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) デカン-1,10-ジカルボキサミド, **Ac-1(10)****

合成手順は **Ac-1(6)** と同じである。収率 60%, 乾燥ゲル; mp 157 °C;  $R_f$  = 0.67 (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.23 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, N-H), 1.25 (m, 12H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 54.05; H, 6.80; N, 3.15. Found: C, 54.19; H, 6.76; N, 3.09.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ウンデカン-1,11-ジカルボキサミド, **Ac-1(11)****

収率 49%, 乾燥ゲル; mp 149 °C;  $R_f$  = 0.69 (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C)  $\delta$  6.23 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, N-H), 1.25 (m, 14H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 54.54; H, 6.92; N, 3.10. Found: C, 54.49; H, 6.89; N, 3.18.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ドデカン-1,12-ジカルボキサミド, **Ac-1(12)****

収率 52%, 乾燥ゲル; mp 101–107 °C;  $R_f$  = 0.67 (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 16H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 55.01; H, 7.03; N, 3.05. Found: C, 54.70; H, 6.95; N, 2.97.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) トリデカン-1,13-ジカルボキサミド, **Ac-1(13)****

収率 45%, 乾燥ゲル; mp 84–93 °C;  $R_f$  = 0.71 (クロロホルム／メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 18H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 55.98; H, 7.15; N, 3.01. Found: C, 56.15; H, 7.28;



N, 2.91.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) テトラデカン-1,14-ジカルボキサミド, Ac-1(14)**

収率 55%, 乾燥ゲル; mp 99–104 °C;  $R_f$  = 0.76 (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 20H, -CH<sub>2</sub>-); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 55.92; H, 7.25; N, 2.96. Found: C, 55.85; H, 7.23; N, 2.89.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) ヘキサデカン-1,16-ジカルボキサミド, Ac-1(16)**

収率 51%, 乾燥ゲル; mp 120–125 °C;  $R_f$  = 0.76 (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 24H, -CH<sub>2</sub>-); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 56.98; H, 7.46; N, 2.88. Found: C, 56.89; H, 7.43; N, 2.93.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) オクタデカン-1,18-ジカルボキサミド, Ac-1(18)**

収率 41%, 乾燥ゲル; mp 128–132 °C;  $R_f$  = 0.76 (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 28H, -CH<sub>2</sub>-); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 57.59; H, 7.65; N, 2.80. Found: C, 57.61; H, 7.63; N, 2.74.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) イコサン-1,20-ジカルボキサミド, Ac-1(20)**

収率 43%, 針状結晶; mp 140–144 °C;  $R_f$  = 0.72 (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H, N-H), 1.24 (m, 32H, -CH<sub>2</sub>-); その他のシグナルは **Ac-1(6)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{20}$ : C, 58.35; H, 7.83; N, 2.72. Found: C, 58.22; H, 7.72; N, 2.88.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) デカン-1,10-ジカルボキサミド, Ac-2(10)**

収率 65%, アモルファス固体;  $R_f$  = 0.35 (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.28 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, N-H), 5.44 (dd,  $J$  = 2.0 and 0.9



Hz, 2H, H-4), 5.25 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H, H-1), 5.14 (dd,  $J = 9.6$  and  $2.0$  Hz, 2H, H-3), 5.10 (dd,  $J = 9.6$  and  $9.2$  Hz, 2H, H-2), 4.13 (dd,  $J = 10.7$  and  $7.3$  Hz, 2H, H-6a), 4.07 (dd,  $J = 10.7$  and  $5.7$  Hz, 2H, H-6b), 4.03 (ddd,  $J = 7.3$ ,  $5.7$  and  $0.9$  Hz, 2H, H-5), 2.16 (m, 4H,  $-CH_2-CONH$ ), 2.15, 2.05, 2.04 and 2.00 (s, 24H,  $CH_3-CO$ ), 1.58 (m, 4H,  $-CH_2-CH_2-CONH$ ), 1.26 (m, 12H,  $-CH_2-$ ).

Anal. Calcd for  $C_{40}H_{60}N_2O_{20}$ : C, 54.05; H, 6.80; N, 3.15. Found: C, 53.80; H, 6.80; N, 3.05.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) ウンデカン-1,11-ジカルボキサミド, Ac-2(11)**

収率 57%, アモルファス固体;  $R_f = 0.35$  (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.20 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 14H,  $-CH_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-2(10)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $C_{41}H_{62}N_2O_{20} \cdot 1/2H_2O$ : C, 54.00; H, 6.96; N, 3.07. Found: C, 54.04; H, 6.87; N, 2.98.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) ドデカン-1,12-ジカルボキサミド, Ac-2(12)**

収率 60%, アモルファス固体;  $R_f = 0.33$  (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.29 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 16H,  $-CH_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-2(10)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $C_{42}H_{64}N_2O_{20} \cdot 1/2H_2O$ : C, 54.48; H, 7.08; N, 3.03. Found: C, 54.58; H, 7.07; N, 2.94.

***N,N'*-ビス (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) ドデカン-1,12-ジカルボキサミド, Ac-2(20)**

収率 63%, アモルファス固体;  $R_f = 0.45$  (クロロホルム/メタノール = 95:5, v/v);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 22 °C)  $\delta$  6.29 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, N-H), 1.26 (m, 32H,  $-CH_2-$ ); その他のシグナルは **Ac-2(10)** と同様であった。

Anal. Calcd for  $C_{50}H_{80}N_2O_{20}$ : C, 58.35; H, 7.83; N, 2.72. Found: C, 58.18; H, 7.96; N, 2.63.

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-グルコピラノシル) ヘキサン-1,6-ジカルボキサミド, 1(6)**

オクタアセチル双頭型糖脂質 **Ac-1(6)** (4 mmol) をメタノール (16 mL) に溶解し、室温でナトリウムメトキシド (0.05 M, 0.4 mL) を加えた。約 5 時間攪拌



後、TLC で原料の消失と生成物のスポットを確認した。強酸型イオン交換樹脂 (Amberlite IR-120, H<sup>+</sup> form) を加えて反応液を中和後、濾過した。生成物はシリカゲルクロマトグラフィー (eluent: クロロホルム/メタノール/水 = 64:31:5, v/v) で精製後、濃縮したものを水溶液にし、再結晶を行った。得られた針状結晶を室温で真空乾燥 (5 mmHg, 12 時間) し、目的化合物 (1.95 g, 収率 98%) を得た。 mp 220 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 23 °C) δ 4.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-1), 3.72 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.57 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.39 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.37 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2 Hz, 2H, H-5), 3.26 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.22 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.17 (t, *J* = 7.3 and 7.3 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.47 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.20 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) ヘプタン-1,7-ジカルボキサミド, 1(7)**

結晶粉末; 収率 95%; mp 213 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 24 °C) δ 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.88 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.72 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.50 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2 Hz, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.40 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.3 and 7.4 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.30 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) オクタン-1,8-ジカルボキサミド, 1(8)**

結晶粉末; 収率 95%; mp 211 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 24 °C) δ 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.88 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.72 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.50 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2 Hz, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.40 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.3 and 7.4 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.30 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) ノナン-1,9-ジカルボキサミド, 1(9)**

結晶粉末; 収率 95%; mp 213 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 24 °C) δ 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.88 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.72 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.50 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2 Hz, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.40 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.3 and 7.4 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.30 (m, 10H, -



CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) デカン-1,10-ジカルボキサミド, 1(10)**

乾燥ゲル; 収率 92%; mp 220 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 24 °C) δ 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.91 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.86 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.50 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2H, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.39 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.6 and 7.3 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.30 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) ウンデカン-1,11-ジカルボキサミド, 1(11)**

板状結晶; 収率 95%; mp 220 °C; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C) δ 4.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.89 (dd, *J* = 12.2 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.73 (dd, *J* = 12.2 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.2 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.52 (m, *J* = 9.3, 5.2, and 2.0 Hz, 2H, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 9.2 Hz, 2H, H-4), 3.39 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.33 (t, *J* = 7.8 and 6.9 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.62 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.29 (m, 14H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) ドデカン-1,12-ジカルボキサミド, 1(12)**

繊維状結晶; 収率 98%; mp 219 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 80 °C) δ 4.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-1), 3.88 (dd, *J* = 12.2 and 2.3 Hz, 2H, H-6b), 3.72 (dd, *J* = 12.2 and 5.0 Hz, 2H, H-6a), 3.56 (dd, *J* = 9.2 and 8.9 Hz, 2H, H-3), 3.52 (m, *J* = 9.6, 5.0, and 2.3 Hz, 2H, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.6 and 8.9 Hz, 2H, H-4), 3.39 (dd, *J* = 9.2 and 8.9 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.6 and 7.3 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.29 (m, 16H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) トリデカン-1,13-ジカルボキサミド, 1(13)**

結晶性粉末; 収率 95%; mp 226 °C; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 80 °C) δ 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-1), 3.88 (dd, *J* = 11.9 and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.72 (dd, *J* = 11.9 and 5.2 Hz, 2H, H-6a), 3.55 (dd, *J* = 9.3 and 9.1 Hz, 2H, H-3), 3.50 (m, *J* = 8.8, 5.2, and 2.0 Hz, 2H, 2H, H-5), 3.42 (dd, *J* = 9.3 and 8.8 Hz, 2H, H-4), 3.40 (dd, *J* = 9.1 and 9.1 Hz, 2H, H-2), 2.32 (t, *J* = 7.3 and 7.4 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.61 (m, 18H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH), 1.30 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-).

***N,N'*-ビス (β-D-グルコピラノシル) テトラデカン-1,6-ジカルボキサミド, 1(14)**



板状結晶; 収率 97%; mp 226 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  一滴, 60 °C)  $\delta$  4.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-1), 3.64 (dd,  $J = 11.9$  and 2.0 Hz, 2H, H-6b), 3.43 (dd,  $J = 11.9$  and 5.0 Hz, 2H, H-6a), 3.21 (dd,  $J = 8.6$  and 8.2 Hz, 2H, H-3), 3.14 (m,  $J = 8.9$ , 5.0, and 2.0 Hz, 2H, 2H, H-5), 3.10 (dd,  $J = 8.9$  and 8.2 Hz, 2H, H-4), 3.08 (dd,  $J = 8.9$  and 8.6 Hz, 2H, H-2), 2.10 (t,  $J = 7.6$  and 7.3 Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 1.50 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}$ ), 1.25 (m, 20H,  $-\text{CH}_2-$ ).

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-グルコピラノシル) ヘキサデカン-1,16-ジカルボキサミド, 1(16)**

ねじれ板状結晶; 収率 94%; mp 235 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  一滴, 60 °C)  $\delta$  1.25 (m, 24H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他は1(14)と同様であった。

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-グルコピラノシル) オクタデカン-1,18-ジカルボキサミド, 1(18)**

板状結晶; 収率 100%; mp 221–223 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  一滴, 60 °C)  $\delta$  1.25 (m, 28H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他は1(14)と同様であった。

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-グルコピラノシル) イコサン-1,20-ジカルボキサミド, 1(20)**

板状結晶収率 92 %; mp 228 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  one drop, 60 °C)  $\delta$  1.25 (m, 32H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他は1(14)と同様であった。

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) デカン-1,10-ジカルボキサミド, 2(10)**

針状結晶; 収率 92%; mp 214–215 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50 °C)  $\delta$  4.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1), 3.99 (dd,  $J = 3.0$  and 0.9 Hz, 2H, H-4), 3.76–3.71 (m, 6H, H-6a, b and H-5), 3.71 (dd,  $J = 9.9$  and 3.0 Hz, 2H, H-3), 3.64 (dd,  $J = 9.9$  and 8.6 Hz, 2H, H-2), 2.33 (t,  $J = 7.6$  and 7.3 Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 1.62 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}$ ), 1.30 (m, 12H,  $-\text{CH}_2-$ ).

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) ウンデカン-1,11-ジカルボキサミド, 2(11)**

結晶性粉末; 収率 94%; mp 202–207 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50 °C)  $\delta$  1.30 (m, 14H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他は2(10)と同様であった。

***N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) ドデカン-1,12-ジカルボキサミド, 2(12)**

針状結晶; 収率 91%; mp 195–200 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50 °C)  $\delta$  1.30 (m, 12H,  $-\text{CH}_2-$ ); その他は2(10)と同様であった。



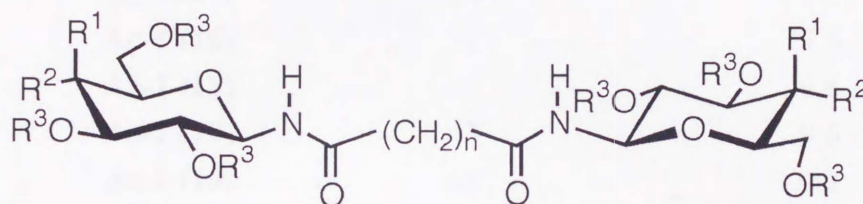
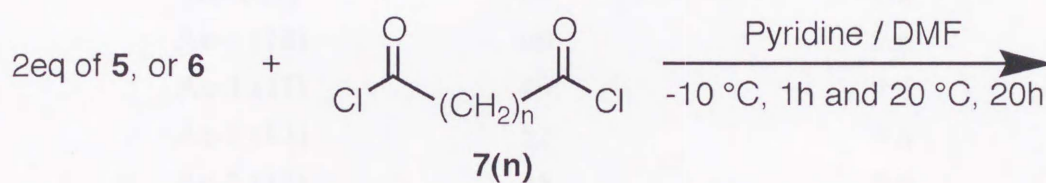
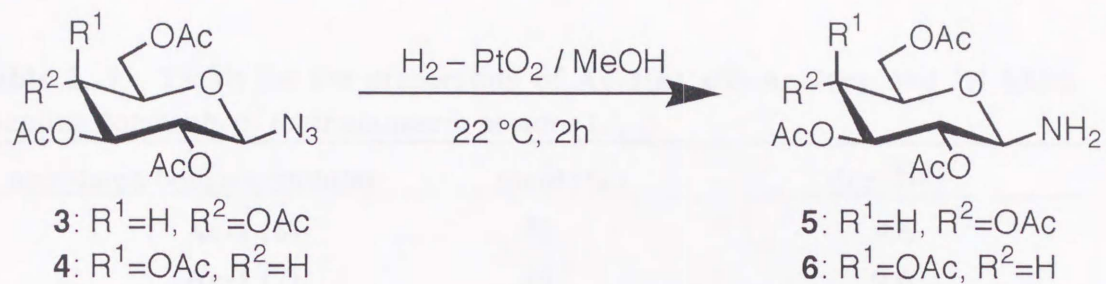
*N,N'*-ビス ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル) イコサン-1,20-ジカルボキサミド, **2(20)**  
針状結晶; 収率 90%; mp 206 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  一滴, 60 °C)  $\delta$  4.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-1), 3.70 (d,  $J = 2.9$  and 0.4 Hz, 2H, H-4), 3.50 (dd,  $J = 10.6$  and 6.2 Hz, 2H, H-6a), 3.43 (dd,  $J = 10.6$  and 5.9 Hz, 2H, H-6b), 3.39 (t,  $J = 9.2$  and 8.8 Hz, 2H, H-2), 3.37 (t,  $J = 6.2$ , 5.9 and 0.4 Hz, 2H, H-5), 3.33 (dd,  $J = 9.2$  and 2.9 Hz, 2H, H-3), 2.09 (dd,  $J = 9.2$  and 7.0 Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 1.48 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 1.24 (m, 32H,  $-\text{CH}_2-$ ).

## 2. 4 結果と考察

### 2. 4. 1 合成の概要

双頭型糖脂質 **1(n)**, **2(n)** の合成法は Figure 2. 2 に示したように、アジド化法によって行った<sup>4)</sup>。市販のアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコース、またはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースをジメチルホルムアミド (DMF) 中、アジ化ナトリウムで処理して、立体選択的に結晶性の  $\beta$ -1-アジド糖を得た。続いてイソプロパノール中で再結晶により目的物を単離精製した。これをメタノール溶媒中、酸化白金触媒で接触水素還元して、対応する  $\beta$ -1-アミノ糖に変換した<sup>5,6)</sup>。触媒を濾過後、このアミノ糖を単離することなく DMF に溶解し、トリエチルアミン存在下、種々の鎖長の  $\alpha,\omega$ -ジカルボン酸ジクロライド/塩化メチレン溶液を加えて相当するオクタアセチル化双頭型糖脂質を得た<sup>7)</sup>。このアミノ糖とジカルボン酸ジクロライドの縮合反応による糖脂質誘導体の収率は Table 2. 1 に示した。カラム精製後、無水メタノール中で触媒量のナトリウムメトキシドを作用させて脱アセチル化を行った。この反応はほぼ定量的に進行した。反応終了を薄層クロマトグラフィーで確認後、強酸性イオン交換樹脂で溶液を中和した。得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し目的とする双頭型糖脂質を得た。核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR)、元素分析を用いて得られた化合物を同定した。当合成物のグリコシド結合には  $\beta$  と  $\alpha$ -結合の二通りが考えられる。 $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおける C-1 位 (アノマープロトン) に由来するシグナルの結合定数値 ( $J_{1,2}$ ) は、この立体配座に依存して  $\beta$  体では  $J_{1,2} \simeq 9$  Hz、 $\alpha$  体では  $J_{1,2} \simeq 5$  Hz 程度である<sup>8)</sup>。今回のアジド化法によって得た化合物ではすべて  $\beta$  体の結合定数とほぼ同様 ( $J_{1,2} = 8.9 \sim 9.1$  Hz) であり、その他にアノマープロトンが見





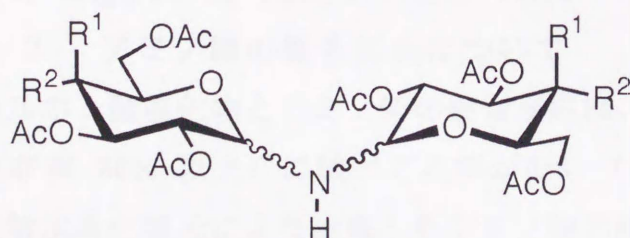
**Ac-1(n):**  $R^1=H, R^2=OAc, R^3=Ac$

**Ac-2(n):**  $R^1=OAc, R^2=H, R^3=Ac$

**1(n):**  $R^1=H, R^2=OH, R^3=H$

**2(n):**  $R^1=OH, R^2=H, R^3=H$

MeONa / MeOH



**10:**  $R^1=H, R^2=OAc$

**11:**  $R^1=OAc, R^2=H$

**Figure 2. 2** Reaction scheme for the synthesis of **1(n)** and **2(n)**



**Table 2. 1** Yields for the preparation of **Ac-1(n)** and **Ac-2(n)**, and  $^1\text{H}$  NMR coupling constants of their anomeric protons ( $J_{1,2}$ ).

acetylated bolaamphiphiles	yield (%)	$J_{1,2}$ (Hz) <sup>a</sup>
<b>Ac-1 (6)</b>	52	9.6
<b>Ac-1 (7)</b>	49	9.6
<b>Ac-1 (8)</b>	55	9.6
<b>Ac-1 (9)</b>	53	9.6
<b>Ac-1 (10)</b>	60	9.6
<b>Ac-1 (11)</b>	49	9.6
<b>Ac-1 (12)</b>	52	9.6
<b>Ac-1 (13)</b>	45	9.6
<b>Ac-1 (14)</b>	54	9.6
<b>Ac-1 (16)</b>	51	9.6
<b>Ac-1 (18)</b>	41	9.6
<b>Ac-1 (20)</b>	43	9.6
<b>Ac-2 (10)</b>	65	9.2
<b>Ac-2 (11)</b>	57	9.2
<b>Ac-2 (12)</b>	63	9.2
<b>Ac-2 (20)</b>	60	9.2

<sup>a</sup> The coupling constants were calculated from  $^1\text{H}$  NMR spectra of **Ac-1(n)** and **Ac-2(n)** in  $\text{CDCl}_3$  at 22 °C.

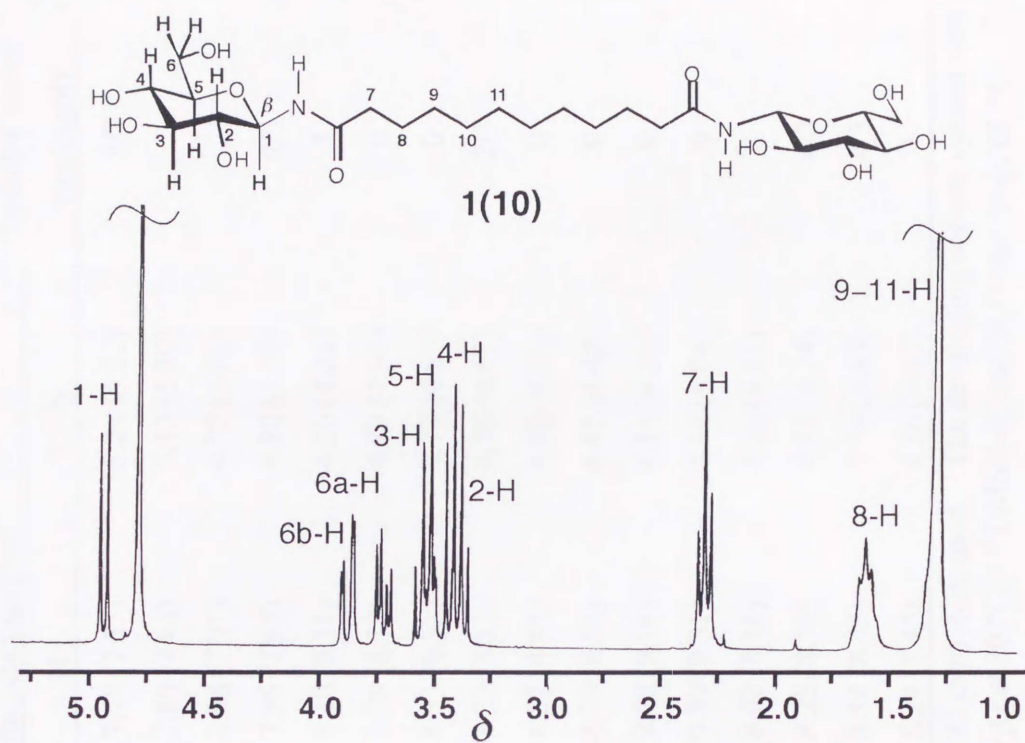
られないことから、 $\beta$ -N-グリコシド結合型の化合物を優先的に合成出来ることを確認した (Figure 2. 3、Table 2. 1 及び Table 2. 2)。

#### 2. 4. 2 アミノ糖の縮合反応について

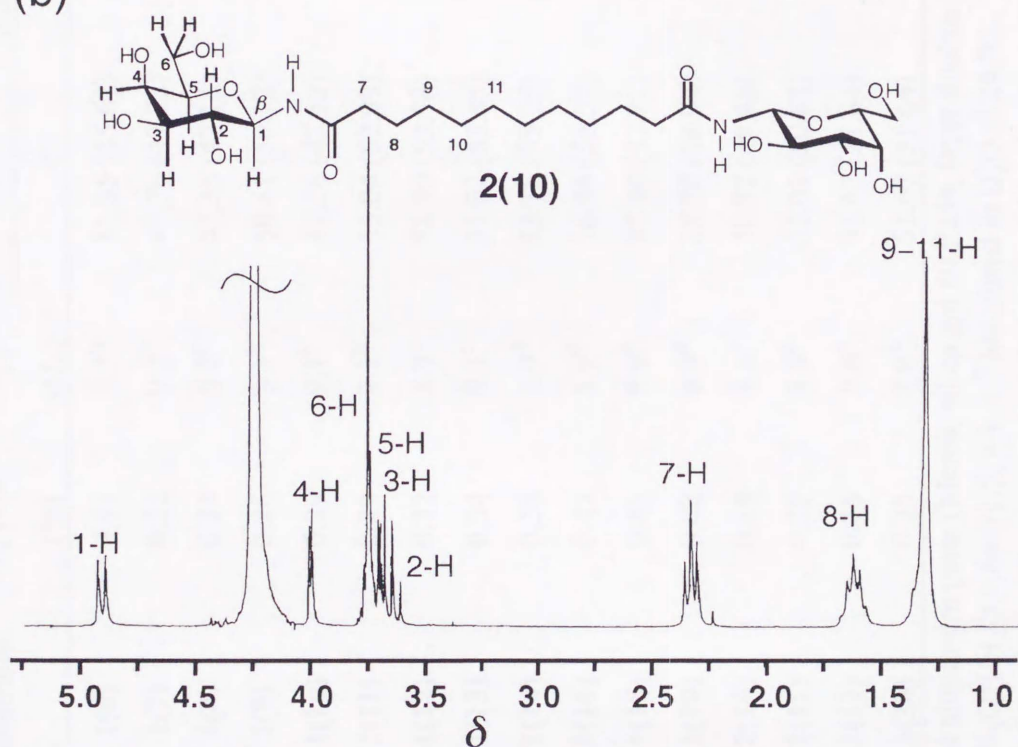
このカルボン酸塩化物とアミノ糖の縮合反応は、通常のアルキルアミンを用いた場合 (収率 80% 以上) に較べて収率が低い (収率、41~60%)。この収率低下は、接触水素化還元により生成したアミノ糖の酸触媒による二級化反応に起因すると考えられた (Figure 2. 2)。接触水素還元によって生じたテトラアセチルグルコピラノシルアミン **5** およびそのエピマー **6** は酸触媒によって自己縮合しそれぞれ対応する二級アミン誘導体 **10, 11** を与えることが知られている<sup>7,9)</sup>。実際、これら **10, 11** の生成を  $^1\text{H}$  NMR により確認した。この **10, 11** は加熱や放置に



(a)



(b)



**Figure 2. 3**  $^1\text{H}$ -NMR Spectra of (a) **1(10)** (270MHz, 24 °C) and (b) **2(10)** in  $\text{D}_2\text{O}$  (270MHz, 50 °C).



**Table 2. 2** Characterization of bolaamphiphiles **1(n)** and **2(n)**.

bolaamphiphiles	$R_f$ value <sup>a</sup> (%)	$J_{1,2}$ (Hz)	elemental analysis (%) <sup>f</sup>			hydrated water (mol/mol)
			C	H	N	
<b>1(6)</b>	0.17	9.2 <sup>b</sup>	45.55 (45.62)	7.48 (7.53)	5.21 (5.32)	5/3
<b>1(7)</b>	0.21	9.2 <sup>b</sup>	47.76 (47.72)	7.80 (7.63)	5.12 (5.30)	1
<b>1(8)</b>	0.23	9.2 <sup>b</sup>	47.35 (47.14)	8.08 (7.91)	4.72 (5.00)	2
<b>1(9)</b>	0.26	9.1 <sup>b</sup>	50.41 (50.17)	7.96 (7.93)	4.80 (5.09)	2/3
<b>1(10)</b>	0.29	9.1 <sup>b</sup>	47.56 (47.52)	8.10 (8.31)	4.56 (4.62)	3
<b>1(11)</b>	0.29	9.1 <sup>b</sup>	53.04 (52.99)	8.20 (8.18)	4.89 (4.94)	0
<b>1(12)</b>	0.32	8.9 <sup>c</sup>	53.90 (53.78)	8.33 (8.33)	4.77 (4.82)	0
<b>1(13)</b>	0.34	9.1 <sup>c</sup>	53.32 (53.45)	8.33 (8.53)	4.55 (4.62)	2/3
<b>1(14)</b>	0.38	8.9 <sup>d</sup>	55.15 (55.25)	8.57 (8.61)	4.56 (4.60)	0
<b>1(16)</b>	0.43	8.9 <sup>d</sup>	56.48 (56.59)	8.79 (8.86)	4.45 (4.40)	0
<b>1(18)</b>	0.45	8.9 <sup>d</sup>	57.90 (57.81)	9.08 (9.10)	4.14 (4.21)	0
<b>1(20)</b>	0.48	8.9 <sup>d</sup>	58.70 (58.94)	9.39 (9.31)	4.24 (4.04)	0
<b>2(10)</b>	0.18	8.6 <sup>e</sup>	49.32 (49.48)	8.02 (8.18)	4.72 (4.81)	1
<b>2(11)</b>	0.38	8.6 <sup>e</sup>	51.01 (50.84)	8.28 (8.30)	4.52 (4.74)	4/3
<b>2(12)</b>	0.25	8.6 <sup>e</sup>	51.67 (51.64)	8.34 (8.45)	4.56 (4.63)	4/3
<b>2(20)</b>	0.25	8.8 <sup>d</sup>	51.67 (51.64)	8.34 (8.45)	4.56 (4.63)	1

<sup>a</sup> Silica gel aluminum plate (Merck, silica gel 60 F254, layer thickness 0.25 mm) were used. The developing solvent system was  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 64:31:5$ , v/v. <sup>b</sup> Measured in  $\text{D}_2\text{O}$  at 24 °C. <sup>c</sup>  $\text{D}_2\text{O}$  at 80 °C. <sup>d</sup>  $\text{DMSO}-d_6$  and  $\text{D}_2\text{O}$  one drop, 60 °C. <sup>e</sup>  $\text{D}_2\text{O}$  at 50 °C. <sup>f</sup> The calculated values for elemental analyses are shown in parentheses.



よって徐々に増えていくため、接触水素還元後速やかに縮合反応を行うことや、還元後の溶媒留去時に 50 °C 以上に加熱しないことが重要であった。これら自己縮合物も酸塩化物と縮合するために **Ac-1(n)** や **Ac-2(n)** の反応収率が低下すると考えられた。

#### 2. 4. 3 その他の縮合剤について

ペプチド合成などで広く使われている他の縮合剤も同様に検討したが、上述した酸塩化物法が最適であることがわかった。例えば 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) / 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 法を縮合反応に用いた場合、通常のアミド形成反応に比べて収率が低下し、**Ac-1(10)** で 22%、**Ac-1(11)** で 19% であった。

#### 2. 4. 4 無保護の糖残基を用いた縮合反応について

無保護の糖にアンモニアを加え 1-アミノ糖に変換した後、これを単離生成することなく、酸塩化物やチアジアゾール系活性エステルなどのカルボン酸活性エステルと縮合する方法が知られている<sup>10-14)</sup>。しかしこの方法では目的とする双頭型糖脂質は単離することができなかった。これは先に述べた 1-アミノ糖の不安定さに加えて、反応時の塩基性条件ではアミノ糖 **5**, **6** の Browning 反応<sup>15)</sup>や Ekenstein 反応<sup>16)</sup>が進行するためと思われる。さらに水酸基がアセチル化されていない糖脂質はシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは大きくテーリングし、副成物との分離が困難であった。一方、2-デオキシ-2-アミノ-グルコピラノース (通称、2-グルコサミン) から得られる 2-グルコサミド系双頭型糖脂質の場合、無保護の糖と  $\alpha, \omega$ -ジカルボン酸二塩化物から一段階で効率的に目的物が得られている<sup>17)</sup>。2-グルコサミンでは反応中にアミノ糖の二量化反応が進行しないためと考えられた。

#### 2. 5 総括

水中で安定な自己集合体を形成可能な双頭型糖脂質の分子設計、立体選択的合成法について検討した。両端のグルコース残基がアミド結合を介してメチレン鎖に連結した 1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(n)** とそのエピマーである 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質 **2(n)** を設計した。合成は、市販の  $\alpha$ -アセトブロモグルコースや  $\alpha$ -アセトブロモグルコースを出発原料として 1 位をアジド化し、こ



れを接触水素化還元でアミノ基に変換の後、鎖長の異なる 1,  $\omega$ -長鎖ジカルボン酸塩化物と縮合反応した。最後に、脱アセチル化反応を行うことで  $\beta$ -N-グリコシド結合をもつ **1(n)** および **2(n)** を優先的に高収率（全収率、**1(n)**: 33~44%, **2(n)**: 32~35%）で合成できることを明らかにした。

## 引用文献

- 1) L. Leiserowiz and M. Tuval, *Acta Crystallogr., Sect. B.*, **34**, 1230 (1978).
- 2) F. D. Lewis, J.-S. Yang, and C. L. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12029 (1996).
- 3) J.-H. Fuhrhop and D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 130 (1986).
- 4) M. Masuda and T. Shimizu, *J. Carbohydr. Chem.*, **17**, 405 (1998).
- 5) G. Garg and R. W. Jeanloz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **43**, 135 (1985).
- 6) F. Micheel and A. Klemer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **16**, 85 (1961).
- 7) B. Paul and W. Korytnyk, *Carbohydr. Res.*, **67**, 457 (1978).
- 8) P. Collins and R. Ferrier, "Monosaccharide Their chemistry and their roles in natural products", John Wiley and Sons, Chichester, UK, 1996.
- 9) H. S. Isbell and H. L. Frush, *J. Org. Chem.*, **23**, 1309 (1958).
- 10) C. Benner-Hénaff, J.-F. Valdor, D. Plusquellec, and H. Wroblewski, *Anal. Biochim.*, **212**, 117 (1993).
- 11) E. Kallin, H. Lönn, T. Norberg, and M. Elofsson, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 597 (1989).
- 12) L. M. Likhoshesterov, L. S. Novikova, V. A. Derevitskaja, and N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **146**, C1-C5 (1986).
- 13) D. F. Ewing, J. W. Goodby, J. A. Haley, S. M. Kelly, P. Lettelier, and G. Mackenzie, *Liq. Cryst.*, **23**, 759 (1997).
- 14) D. F. Ewing, M. Glew, J. W. Goodby, J. A. Haley, S. M. Kelly, B. U. Komanschek, P. Letellier, G. Mckenzie, and G. H. Mehl, *J. Mater. Chem.*, **8**, 871 (1998).
- 15) N. Elise and M. F. Roberts, *Biochemistry*, **23**, 4011 (1984).
- 16) J. C. Speck, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **13**, 63 (1958).
- 17) I. Nakazawa, M. Masuda, Y. Okada, T. Hanada, K. Yase, M. Asai, and T. Shimizu, *Langmuir*, **19**, 4757 (1999).



### 第3章 双頭型糖脂質の結晶構造

#### 3. 1 結晶構造の意義

結晶構造解析から得られる情報は、集合体中の分子充填様式や分子構造、水素結合様式の推測に有効な情報を与える。しかしほとんどの糖脂質の場合、結晶性の低さのため結晶解析を行うことが難しい。また繊維状集合体は一軸または二軸方向に成長しやすいため、結晶性であっても解析に十分な大きさ（体積）の単結晶を得ることは困難である。ケンブリッジのデータベースを調べる限り、環状の単糖からなる一頭一鎖型糖脂質（アルキル炭素数が5以上）のX線結晶構造解析結果はこれまでに約13例のみであった<sup>1)</sup>。しかもそれらのすべての結晶構造において、疎水部メチレン鎖が指組構造（interdigitated）をした二分子膜構造を取ることを示している<sup>2)</sup>。これは、糖親水部のかさ高さを相殺するためと考えられる。一方、双頭型糖脂質は両端にかさ高い親水部を持つためこの様な指組構造がとれず、安定な層状構造体を形成することは困難だと考えられていた。

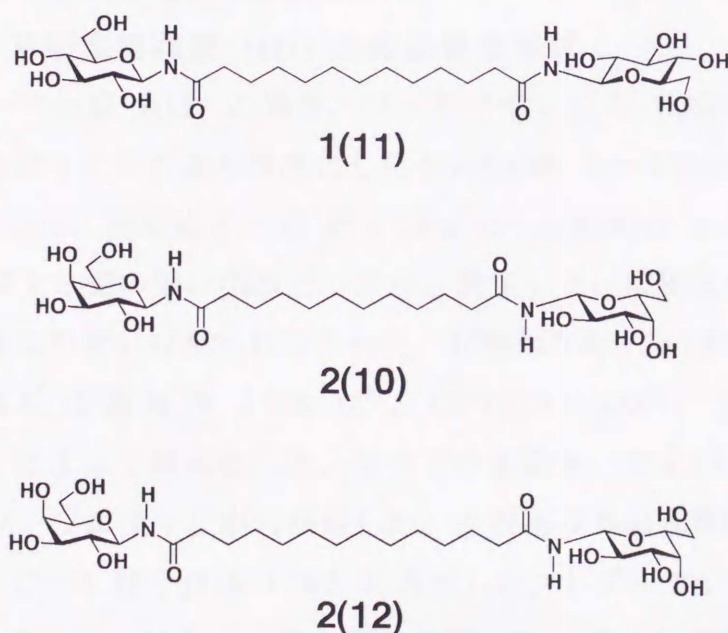


Figure 3. 1 Molecular formulas of bolaamphiphiles used for single crystal X-ray analysis.



1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(n)** の場合、連結メチレン鎖炭素数 ( $n$ ) が  $n = 11$  の場合に単結晶を与えた (Figure 3. 1)。また 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質 **2(n)** もメチレン鎖長が  $n = 10, 12$  の時に単結晶を与えることがわかった (Figure 3. 1)。これらの単結晶構造解析を行い、分子充填様式や分子構造、水素結合様式を解析した。双頭型糖脂質の結晶構造解析例は鎖状の糖である 1-グルコサミド誘導体の一例のみであった<sup>3)</sup>。今回の解析結果を基に、他の鎖長の双頭型糖脂質からなる繊維状自己集合体の分子充填様式を類推することが可能となった。

### 3. 2 実験

#### 3. 2. 1 単結晶の作成

1-グルコサミド系双頭型糖脂質では **1(11)** において、1-ガラクトサミド系では **2(10)**, **2(12)** において単結晶を、いずれも飽和水溶液から徐々に水を蒸散させることで得た。すなわち **1(11)** (50 mg) を水 (10 mL) に溶かし、開放したまま放置した。約十日間後、無色透明なプリズム状の結晶が得られた。また **2(10)** および **2(12)** も同様にそれぞれ水 (14 mg/1 mL、および 8 mg/1 mL) に溶解後、同様の方法で無色透明な板状の結晶を得た。

#### 3. 2. 2 双頭型糖脂質 **1(11)** の結晶構造解析

X線回折データーは **1(11)** の場合、マックスサイエンス、MXC18 型 4 軸 X 線回折装置で、グラファイトにより単色化した Mo-K $\alpha$  線 ( $\lambda = 0.70926 \text{ \AA}$ ) を用いて、29 °C にて収集した。測定はすべて  $3^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$  の範囲で  $\omega$  スキャン法で行った。単位格子は 19 個の強い回折ピークから決定した。解析に使用した回折ピークにおいて、重なり合いは見られなかった。詳細は Table 3. 1 にまとめた。

結晶構造解析は直接法 (SIR-92<sup>4)</sup>、CRYSTAN-GM<sup>5)</sup>) を用い、さらに CRYSTAN-GM によって精密化した。すべての水酸基、およびアミド基の水素原子の位置は差フーリエマップから決定した。水酸基以外の水素原子の位置は計算により決定し、C-H 結合長は 1.00 Å に固定した。1-グルコサミド残基の絶対構造は既知の D-グルコーピラノースを基に決定した。求められたすべての水素原子は等方的に精密化した。その他の原子は非等方的に精密化した。



### 3. 2. 3 双頭型糖脂質 2(10), 2(12) の結晶構造解析

理学電気 AFC7R 型 4 軸 X 線回折計で、グラファイトにより単色化した Cu-K $\alpha$  線 ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ) を用いて、29 °C にてデータを収集した。測定はすべて  $6^\circ \leq 2\theta \leq 120^\circ$  の範囲で  $\omega/2\theta$  スキャン法で行った。単位格子は 2(10) と 2(12) それぞれ 24 個と 25 個の強い回折ピークから決定した。解析に使用した回折ピークにおいて、重なり合いは見られなかった。詳細は Table 3. 1 にまとめた。

結晶構造解析は直接法 (SIR-92<sup>4)</sup>、MULTAN 88<sup>6)</sup>) を用い、さらに TEXSAN 結晶解析プログラムパッケージ<sup>7)</sup>を用いて精密化した。結晶水を含む 2(12) のすべての糖水酸基とアミド基の水素原子、および 2(10) の水素原子のうち H-N-1A, H-N-1B, H-O-4A, H-O-6A, H-O-2A, H-O-6B の位置は差フーリエマップ

**Table 3. 1** Crystal data and summary of experimental details for 1(11), 2(10), and 2(12).

bolaamphiphile	1(11)	2(10)	2(12)	
molecular formula	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	C <sub>26</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	
molecular weight	566.30	570.63	592.68	
crystal type	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	
space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	
<i>Z</i>	2	2	2	
lattice constant	<i>a</i> (Å)	6.220(1)	13.624(2)	13.521(2)
	<i>b</i> (Å)	48.25(1)	4.832(3)	4.838(1)
	<i>c</i> (Å)	4.922(2)	21.178(3)	23.706(2)
	$\beta$ (°)	105.67(2)	98.57(1)	104.945(10)
cell volume (Å <sup>3</sup> )	1422.3(6)	1378.8(8)	1498.1(5)	
crystal dimensions (mm)	0.80 x 0.3 x 0.20	0.080 x 0.05 x 0.20	0.09 x 0.01 x 1.10	
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g·cm <sup>-3</sup> )	1.32	1.37	1.31	
radiation	Mo-K $\alpha$	Cu-K $\alpha$	Cu-K $\alpha$	
no. of reflections measured	7512	2448	2664	
no. of unique reflections	3308	2338	2544	
no. of reflections used in refinement	2256 [ <i>F</i> > 3 $\sigma$ ( <i>F</i> )]	1792 [ <i>F</i> > 2.9 $\sigma$ ( <i>F</i> )]	2118 [ <i>F</i> > 3 $\sigma$ ( <i>F</i> )]	
index range for data collection	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 8	0 ≤ <i>h</i> ≤ 9	0 ≤ <i>h</i> ≤ 9	
	-62 ≤ <i>k</i> ≤ 62	0 ≤ <i>k</i> ≤ 5	0 ≤ <i>k</i> ≤ 5	
	-6 ≤ <i>l</i> ≤ 0	-23 ≤ <i>l</i> ≤ 23	-26 ≤ <i>l</i> ≤ 25	
2 $\theta$ range (°)	3 ≤ 2 $\theta$ ≤ 55	6 ≤ 2 $\theta$ ≤ 120	6 ≤ 2 $\theta$ ≤ 120	
scan mode	$\omega$ scan	$\omega$ / 2 $\theta$ scan	$\omega$ / 2 $\theta$ scan	
<i>R</i> -factor	0.0504	0.058	0.037	
<i>wR</i>	0.0791	0.062	0.039	



(DIRDIF94<sup>8)</sup>) から決定した。炭素に結合した水素原子の位置は計算により決定し、その結合長は 1.00 Å に固定した。全ての糖残基の絶対構造は、既知の D-グルコーピラノースや D-ガラクトピラノースを基に決定した。求められたすべての水素原子は等方的に精密化した。一方、それ以外の原子は非等方的に精密化した。全ての測定の詳細と構造パラメーターは Table 3. 1 に示した。

### 3. 3 結果と考察

#### 3. 3. 1 分子構造

X線結晶構造解析によって得られた双頭型糖脂質 **1(11)**, **2(10)**, **2(12)** の原子座標を Table 3. 2 と Table 3. 3 に、それぞれの分子構造を Figure 3. 2 a, b, c, に、結晶中での分子充填様式を Figure 3. 3 および Figure 3. 4 に示した。糖脂質のうち **1(11)**, **2(12)** は、すべての糖水酸基およびアミド基の水素原子の座標を決定することができ、結晶中での糖残基間の水素結合ネットワークの詳細を明らかにすることができた。用いた分子はいずれも、立体配座が左右で同じであれば  $C_2$  軸対称を有していた。しかし実際の結晶中では、すべて左右で非対称な立体配座となっていることが見いだされた。

**Table 3. 2** Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factor<sup>a,b</sup> of **1(11)**.

atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	$B_{eq}/B_{iso}$ (Å)
C-1A	1.4282(9)	0.6375(1)	0.4923(13)	3.8
C-2A	1.5622(9)	0.6417(1)	0.2798(15)	4.2
C-3A	1.7289(9)	0.6652(1)	0.3850(13)	3.8
C-4A	1.6028(8)	0.6914(1)	0.4180(14)	3.7
C-5A	1.4470(9)	0.6860(1)	0.6019(14)	3.8
C-6A	1.2945(10)	0.7101(1)	0.6120(16)	4.8
C-7A	1.2180(10)	0.5963(1)	0.5680(14)	4.2
C-8A	1.0675(10)	0.5733(1)	0.4132(15)	4.5
C-9A	0.9265(11)	0.5589(1)	0.5785(13)	4.3
C-10A	0.7554(11)	0.5403(2)	0.3830(13)	4.5
C-11A	0.6164(11)	0.5225(2)	0.5271(15)	4.8
C-12A	0.4389(10)	0.5063(1)	0.3114(13)	4.3
C-13	0.3004(11)	0.4866(2)	0.4378(15)	4.8
N-1A	1.2710(9)	0.6154(1)	0.3996(14)	4.3
O-2A	1.6824(8)	0.6174(1)	0.2454(13)	5.2
O-3A	1.8576(7)	0.6704(1)	0.1888(9)	4.4



O-4A	1.7586(7)	0.7121(1)	0.5443(12)	4.9
O-5A	1.3059(6)	0.6622(1)	0.5043(9)	3.9
O-6A	1.1609(7)	0.7173(1)	0.3370(12)	5.2
O-7A	1.2917(9)	0.5971(1)	0.8250(10)	5.7
C-1B	-0.8880(7)	0.3418(1)	-0.0890(9)	2.6
C-2B	-1.1165(8)	0.3406(1)	-0.2967(10)	2.8
C-3B	-1.2420(7)	0.3151(1)	-0.2343(10)	2.8
C-4B	-1.1029(8)	0.2888(1)	-0.2259(11)	3.1
C-5B	-0.8738(8)	0.2930(1)	-0.0262(11)	3.0
C-6B	-0.7169(8)	0.2684(1)	-0.0099(13)	3.6
C-7B	-0.6516(7)	0.3817(1)	0.0755(10)	2.6
C-8B	-0.5417(9)	0.4067(1)	-0.0143(11)	3.3
C-9B	-0.3324(10)	0.4159(2)	0.2076(12)	4.2
C-10B	-0.2085(10)	0.4388(1)	0.0965(12)	3.9
C-11B	-0.0124(11)	0.4504(2)	0.3225(14)	4.7
C-12B	0.1158(10)	0.4725(1)	0.2089(13)	4.1
N-1B	-0.7587(6)	0.3649(1)	-0.1338(8)	2.7
O-2B	-1.2301(7)	0.3652(1)	-0.2666(10)	3.9
O-3B	-1.4493(6)	0.3130 <sup>c</sup>	-0.4431(9)	3.9
O-4B	-1.2181(7)	0.2671(1)	-0.1253(12)	4.7
O-5B	-0.7673(5)	0.3169(1)	-0.1123(7)	2.8
O-6B	-0.6833(6)	0.2619(1)	-0.2756(10)	4.5
O-7B	-0.6465(7)	0.3774(1)	0.3245(7)	3.9
H-N-7A	0.1227(11)	0.0610(1)	0.0245(15)	3(2)
H-O-2A	0.1609(17)	0.0605(2)	0.0129(19)	6(3)
H-O-3A	0.1997(13)	0.0661(2)	0.0253(14)	5(2)
H-O-4A	0.1722(18)	0.0728(2)	0.0467(22)	8(3)
H-O-6A	-0.0552(16)	0.0268(2)	-0.0381(18)	8(2)
H-N-7B	-0.0732(11)	0.0366(1)	-0.0325(14)	4(2)
H-O-2B	-0.1334(9)	0.0366(1)	-0.0387(10)	2(1)
H-O-3B	-0.1568(18)	0.0317(2)	-0.0315(21)	9(3)
H-O-4B	-0.1189(16)	0.0255(2)	-0.0191(19)	6(3)
H-O-6B	0.1022(16)	0.0708(2)	0.0356(19)	7(3)

<sup>a</sup> The expression is  $B_{eq} = 4/3 \sum U_{ij} B_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$ . <sup>b</sup> Standard deviations are given in parentheses. <sup>c</sup> Fixed parameter.

**Table 3. 3** Fractional atomic coordinates and isotropic temperature factor<sup>a,b</sup> of **2(10)** and **2(12)**.

molecule	atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	$B_{eq}/B_{iso}$ (Å <sup>2</sup> )
<b>2(10)</b>	C-1A	1.6611(4)	0.304(4)	0.2222(3)	3.2(1)
	C-2A	1.6085(4)	0.383(3)	0.1557(3)	3.0(1)
	C-3A	1.6661(4)	0.256(3)	0.1071(3)	3.2(1)
	C-4A	1.7735(5)	0.344(4)	0.1187(3)	3.1(1)
	C-5A	1.8174(4)	0.284(4)	0.1881(3)	3.1(1)



	C-6A	1.9211(4)	0.396(4)	0.2084(3)	3.8(2)
	C-7A	1.5668(5)	0.252(4)	0.3105(3)	3.3(1)
	C-8A	1.5285(5)	0.390(4)	0.3656(3)	3.4(1)
	C-9A	1.4402(5)	0.255(4)	0.3874(3)	3.7(2)
	C-10A	1.4081(5)	0.402(4)	0.4439(3)	3.7(2)
	C-11A	1.3198(5)	0.270(4)	0.4683(3)	3.9(2)
	C-12A	1.2922(5)	0.411(4)	0.5278(3)	3.9(2)
	N-1A	1.6117(4)	0.414(3)	0.2726(3)	3.5(1)
	O-2A	1.5082(3)	0.284(4)	0.1461(2)	3.54(10)
	O-3A	1.6176(3)	0.320(4)	0.0431(2)	3.8(1)
	O-4A	1.7778(3)	0.633(4)	0.1028(2)	3.8(1)
	O-5A	1.7586(3)	0.412(4)	0.2313(2)	3.4(1)
	O-6A	1.9839(3)	0.289(4)	0.1661(2)	4.3(1)
	O-7A	1.5601(4)	-0.002(4)	0.3017(2)	4.3(1)
	C-1B	0.8117(4)	0.320(4)	0.7728(3)	3.1(1)
	C-2B	0.7075(5)	0.235(3)	0.7808(3)	3.3(1)
	C-3B	0.6820(4)	0.353(3)	0.8424(3)	3.0(1)
	C-4B	0.7581(5)	0.267(4)	0.8992(3)	3.1(1)
	C-5B	0.8604(4)	0.346(4)	0.8854(3)	3.2(1)
	C-6B	0.9438(5)	0.265(4)	0.9368(3)	3.9(2)
	C-7B	0.8731(5)	0.387(4)	0.6727(3)	3.4(1)
	C-8B	0.8951(5)	0.256(4)	0.6118(3)	3.9(2)
	C-9B	0.9866(5)	0.376(4)	0.5886(3)	4.0(2)
	C-10B	1.0813(5)	0.313(4)	0.6326(3)	4.5(2)
	C-11B	1.1746(5)	0.426(4)	0.6102(3)	4.8(2)
	C-12B	1.1998(5)	0.293(4)	0.5499(3)	4.4(2)
	N-1B	0.8441(4)	0.219(4)	0.7162(3)	3.3(1)
	O-2B	0.6458(4)	0.347(4)	0.7265(2)	5.5(1)
	O-3B	0.5825(3)	0.273(4)	0.8510(2)	3.8(1)
	O-4B	0.7555(3)	-0.030(4)	0.9090(2)	3.7(1)
	O-5B	0.8799(3)	0.219(4)	0.8268(2)	3.15(9)
	O-6B	1.0385(4)	0.353(4)	0.9231(3)	4.1(1)
	O-7B	0.8772(4)	0.642(4)	0.6800(2)	4.6(1)
	O-w	1.3896(3)	0.326(4)	0.0169(2)	3.9(1)
	H-N-1A	1.635(8)	0.61(3)	0.285(5)	13.6(4)
	H-O-4A	1.848(7)	0.71(3)	0.094(4)	10.3(5)
	H-O-6A	2.040(6)	0.42(2)	0.168(4)	7.7(6)
	H-N-1B	0.813(6)	0.03(2)	0.702(4)	8.3(6)
	H-O-2B	0.580(6)	0.31(3)	0.736(4)	10.2(5)
	H-O-6B	1.030(8)	0.44(2)	0.905(5)	6.3(4)
2(12)	C-1C	0.2981(3)	0.386(1)	0.7957(2)	2.44(7)
	C-2C	0.3634(3)	0.4654(10)	0.8554(2)	2.25(7)
	C-3C	0.3158(3)	0.3390(10)	0.9015(2)	2.33(7)
	C-4C	0.2061(3)	0.432(1)	0.8919(2)	2.31(6)
	C-5C	0.1481(3)	0.373(1)	0.8290(2)	2.35(7)

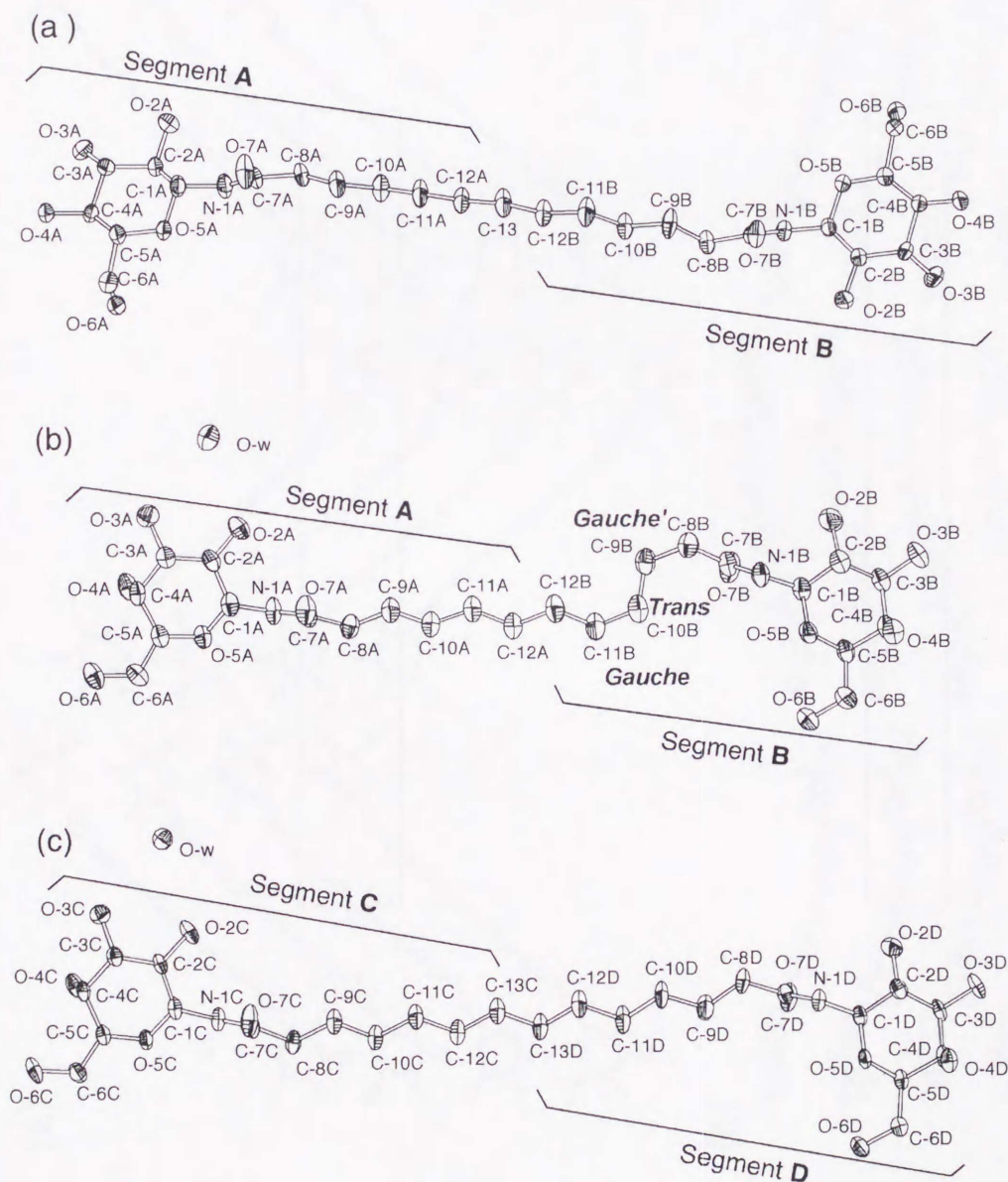


C-6C	0.0412(3)	0.492(1)	0.8114(2)	3.12(9)
C-7C	0.3689(3)	0.321(1)	0.7120(2)	2.78(8)
C-8C	0.3955(3)	0.462(1)	0.6610(2)	2.95(9)
C-9C	0.4911(3)	0.339(1)	0.6474(2)	3.42(10)
C-10C	0.5183(3)	0.481(1)	0.5962(2)	3.31(9)
C-11C	0.6132(3)	0.352(1)	0.5831(2)	3.50(10)
C-12C	0.6420(3)	0.482(1)	0.5311(2)	3.36(9)
C-13C	0.7378(3)	0.355(1)	0.5195(2)	3.63(10)
N-1C	0.3364(3)	0.4903(9)	0.7486(1)	2.67(8)
O-2C	0.4647(2)	0.3596(8)	0.8639(1)	3.10(6)
O-3C	0.3769(2)	0.4084(8)	0.9583(1)	3.04(6)
O-4C	0.2060(2)	0.7181(8)	0.9061(1)	3.13(6)
O-5C	0.1980(2)	0.4959(8)	0.7882(1)	2.75(6)
O-6C	-0.0142(2)	0.3830(9)	0.8500(1)	3.61(7)
O-7C	0.3756(3)	0.0722(8)	0.7199(1)	4.23(7)
C-1D	1.2276(3)	0.412(1)	0.2068(2)	2.27(7)
C-1D	1.3320(3)	0.316(1)	0.2018(2)	2.61(7)
C-3D	1.3477(3)	0.4382(10)	0.1451(2)	2.39(7)
C-4D	1.2625(3)	0.352(1)	0.0928(2)	2.41(7)
C-5D	1.1611(3)	0.440(1)	0.1043(2)	2.38(7)
C-6D	1.0683(3)	0.359(1)	0.0567(2)	3.03(8)
C-7D	1.1680(3)	0.4873(10)	0.2933(2)	2.38(7)
C-8D	1.1328(3)	0.356(1)	0.3426(2)	3.19(9)
C-9D	1.0302(3)	0.467(1)	0.3468(2)	3.9(1)
C-10D	0.9949(3)	0.344(1)	0.3974(2)	4.1(1)
C-11D	0.8949(3)	0.467(1)	0.4038(2)	4.3(1)
C-12D	0.8647(3)	0.349(1)	0.4571(2)	4.0(1)
C-13D	0.7673(3)	0.476(1)	0.4669(2)	3.8(1)
N-1D	1.2006(3)	0.3125(8)	0.2579(1)	2.45(7)
O-2D	1.4032(2)	0.421(1)	0.2509(1)	4.73(8)
O-3D	1.4448(2)	0.3516(8)	0.1380(1)	3.11(6)
O-4D	1.2613(2)	0.0619(8)	0.0841(1)	3.13(6)
O-5D	1.1509(2)	0.3125(7)	0.1574(1)	2.30(5)
O-6D	0.9750(2)	0.4465(9)	0.0689(1)	3.37(7)
O-7D	1.1666(2)	0.7379(8)	0.2872(1)	3.61(7)
O-w	0.6086(2)	0.4184(9)	0.9850(1)	3.26(7)
H-N-1C	0.341(3)	0.66(1)	0.744(2)	2.9(8)
H-O-2C	0.501(3)	0.50(1)	0.862(2)	4.8(7)
H-O-3C	0.385(3)	0.25(1)	0.974(2)	3.6(8)
H-O-4C	0.158(3)	0.76(1)	0.909(2)	4.2(7)
H-O-6C	-0.066(4)	0.49(1)	0.848(2)	6.5(7)
H-N-1D	1.197(3)	0.12(1)	0.264(2)	3.1(8)
H-O-2D	1.456(3)	0.47(1)	0.248(2)	3.7(8)
H-O-3D	1.483(3)	0.49(1)	0.140(2)	3.6(8)
H-O-4D	1.288(3)	0.03(1)	0.068(2)	3.7(7)



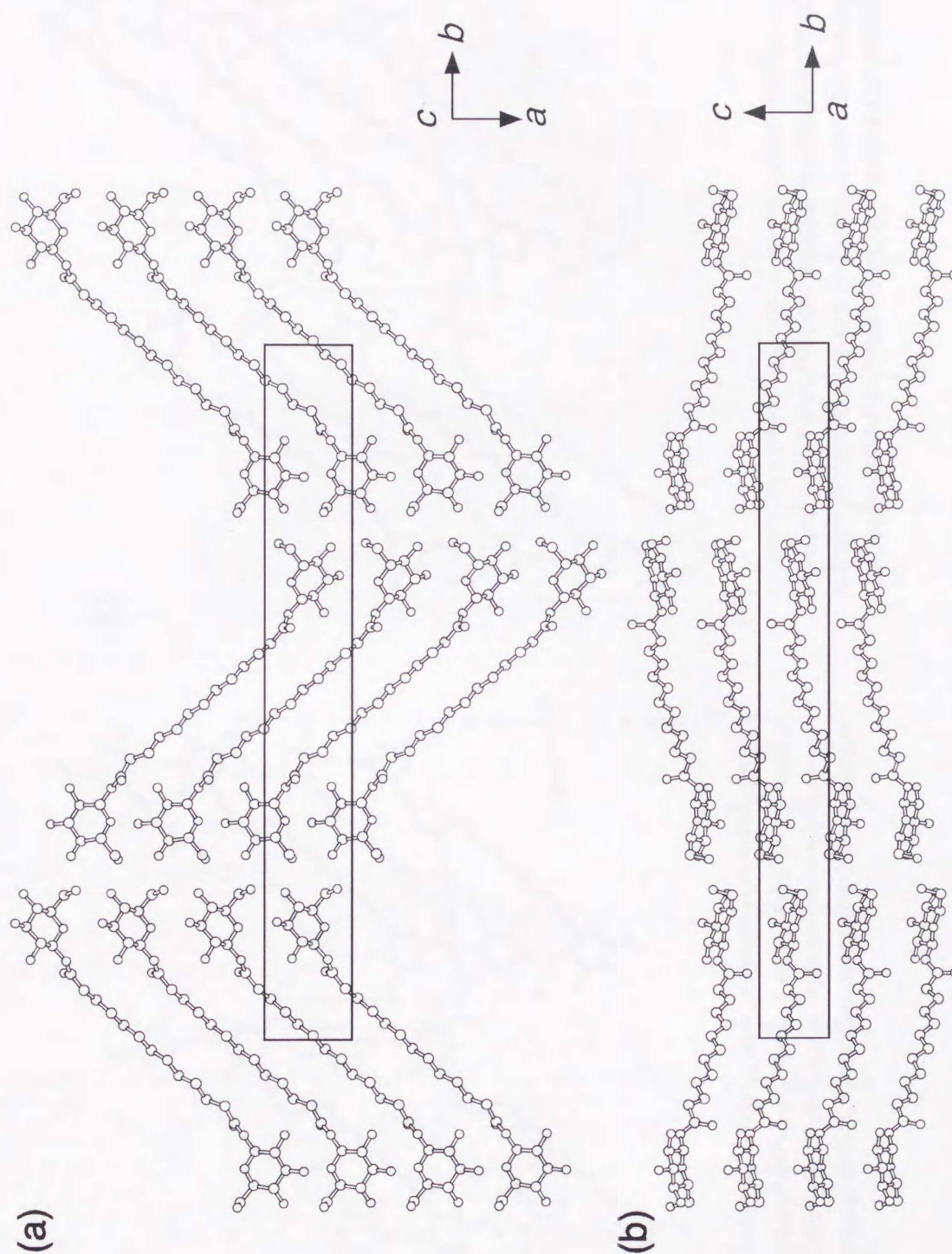
H-O-6D	0.986(3)	0.60(1)	0.092(2)	5.3(7)
H-O-wa	0.556(3)	0.41(1)	0.970(2)	5.3(7)
H-O-wb	0.633(3)	0.29(1)	1.007(2)	3.3(8)

<sup>a</sup> The expression is  $B_{eq} = 4/3 \sum U_{ij} B_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$ . <sup>b</sup> Standard deviations are given in parentheses.

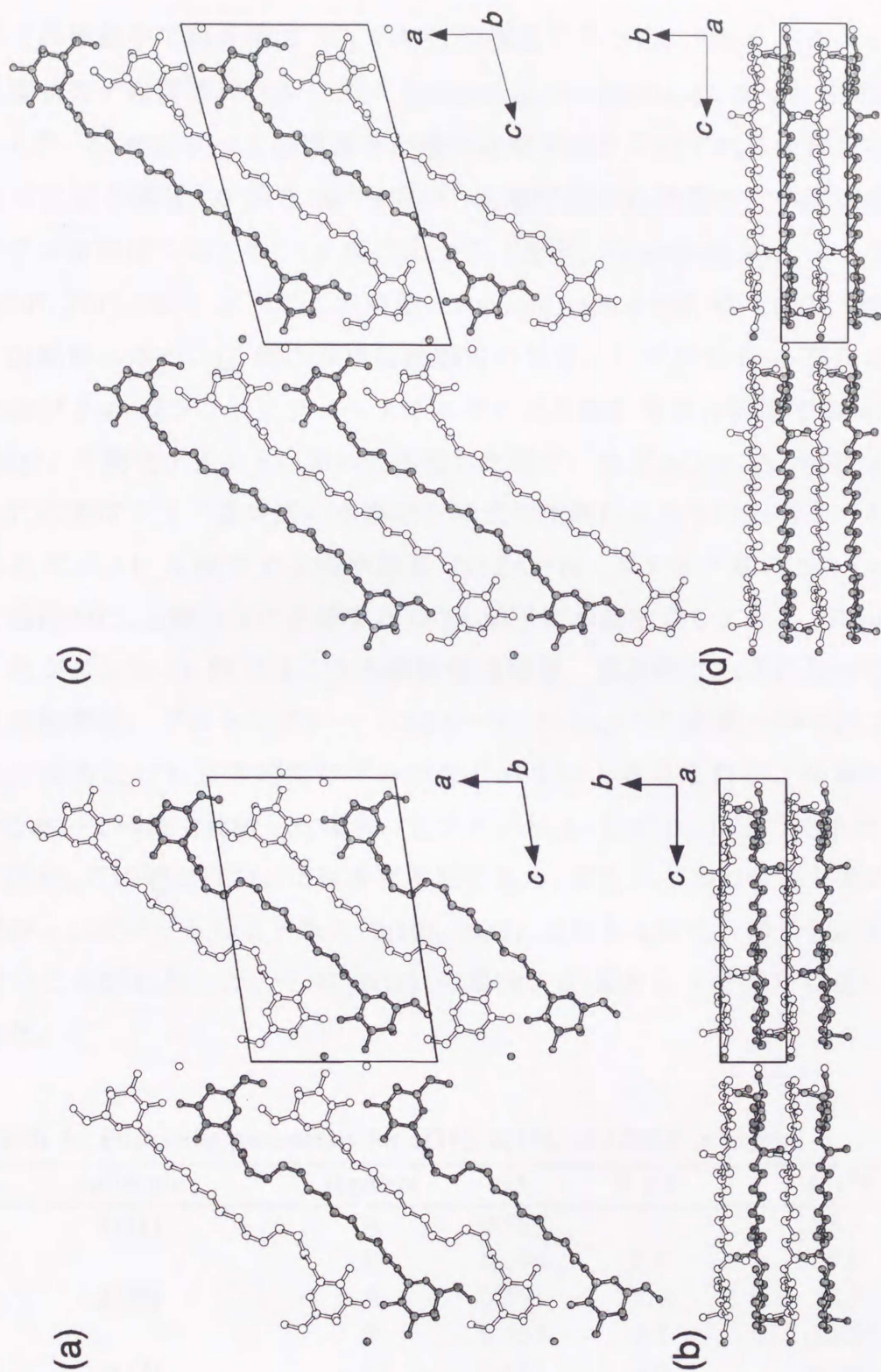


**Figure. 3. 2** Molecular structures (ORTEP drawing) and atomic numbering for 1(11), 2(10), and 2(12). Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability.





**Figure. 3.3** The Molecular packing of **1(11)**, viewed along (a) the  $c$  axis and (b) the  $a$  axis. Hydrogen atoms have been removed for clarity.



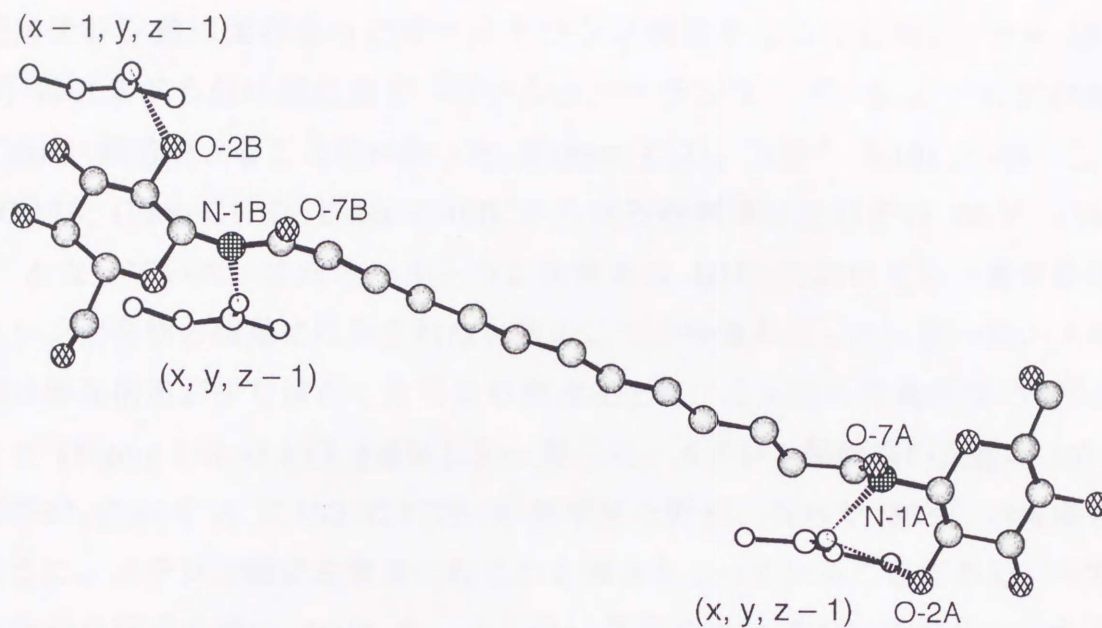
**Figure. 3. 4** The Molecular packing of **2(10)** and **2(12)**, viewed along (a), (c) the *b* axis and (b), (d) the *a* axis. Hydrogen atoms have been removed for clarity.



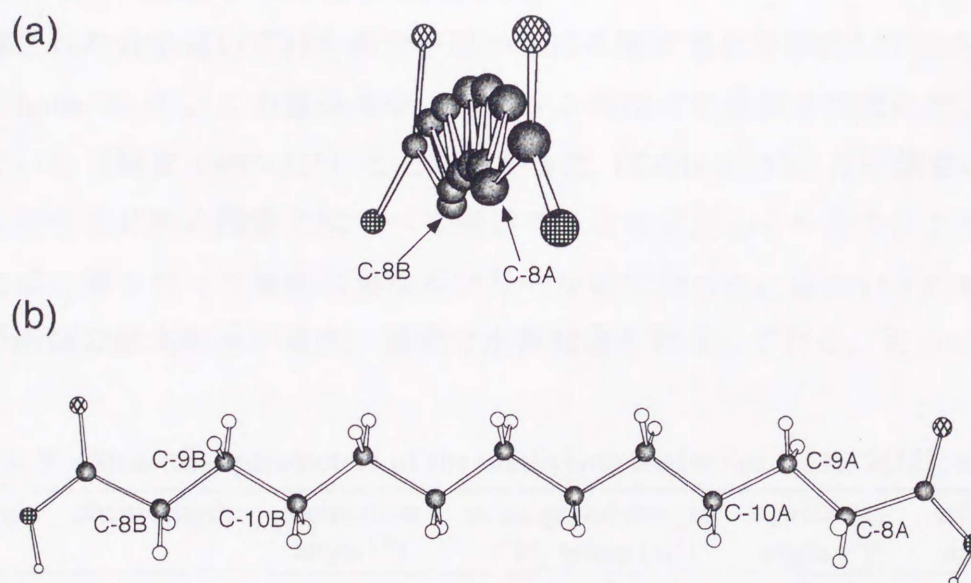
すべての結晶中で糖骨格は  ${}^4C_1$  のいす型構造であった。Pople らによって提唱された環状分子の構造パラメーター (puckering parameters:  $Q$ ,  $\theta$ ,  $\phi$ ) を Table 3. 4 に示した<sup>9)</sup>。  $Q$  値はすべての環原子の最小自乗平面からのずれの大きさを示す。  $\theta$  値は六員環の場合、 $0^\circ$  から  $90^\circ$  へ向かって椅子型から舟型へ立体配座の変化を示す。この舟型についても、  $\phi$  値によって「舟型」 (stretched boat:  $\phi = 30^\circ, 90^\circ, 150^\circ, 210^\circ, 270^\circ, 330^\circ$ ) と「ねじれ舟型」 (twisted boat:  $\phi = 0^\circ, 60^\circ, 120^\circ, 180^\circ, 240^\circ, 300^\circ$ ) の配座となる。  $Q$  値は双頭型糖脂質の場合、いずれも  $\beta$ -D-グルコピラノースおよび  $\beta$ -D-ガラクトピラノースそれぞれの理論計算値と同様であった<sup>10)</sup>。  $\theta$  値を **1(11)** の両セグメントにおいて比較した場合、セグメント A が B よりも大きい。この差はアミド基周辺の水素結合様式の差異によるものと考えられる。すなわちセグメント A 側で C-2 位水酸基 (O-2A-H) はアミド基の N-1A-H と求心かつ協同的に、 $c$  軸方向に近接する O-7A 原子に水素結合している (Figure 3. 5)。一方、セグメント B 側ではこの水素結合は発散、協同的なものになっている。このとき前者は、プロトンドナー (O-2A-H, N-1A-H) が同一分子内であることから、後者よりも立体的なひずみが生じやすいと考えられる。同様に **2(10)**, **2(12)** において両端で比較した場合、セグメント A, C が B, D よりも大きい  $\theta$  値を示したが、この理由についてはまだ不明である。また 1-グルコサミド系の **1(11)** の  $\theta$  値が、1-ガラクトサミド系の **2(10)**, **2(12)** よりも大きく、椅子型からのずれが大きいことがわかった。この **1(11)** の場合、  $\phi$  値から「舟型」に近いことがわかった。

**Table 3. 4** Puckering parameters for **1(11)**, **2(10)**, and **2(12)** in crystal.

molecule	segment	$Q$	$\theta$ ( $^\circ$ )	$\phi$ ( $^\circ$ )
<b>1(11)</b>	A	0.587	7.1	98.1
	B	0.596	5.1	9.0
<b>2(10)</b>	A	0.591	5.1	50.5
	B	0.593	3.7	16.5
<b>2(12)</b>	C	0.591	4.9	62.0
	D	0.615	2.9	27.1
ideal $\beta$ -glucopyranose <sup>10)</sup>		0.598	2.7	358.0
ideal $\beta$ -galactopyranose <sup>10)</sup>		0.586	3.7	21.5



**Figure 3. 5** Crystal structure of **1(11)** showing components of molecules at  $(x-1, y, z-1)$  and  $(x, y, z-1)$ .



**Figure 3. 6** Conformation of undecane 1,11-dicarboxamide chain in the crystal lattice of **1(11)**, viewed along (a) the zigzag chain axis and (b) the perpendicular axis to the zigzag plane of the *n*-methylene chain.



疎水部メチレン鎖長が  $n = 11$  および  $n = 12$  である **1(11)**, **2(12)** の場合、結晶中でメチレン鎖は延びきったオールトランス構造をとるのに対し、 $n = 10$  の **2(10)** はアミドの付け根付近で「ゴーシュートランス-ゴーシュ」の折れ曲がり (kink) 構造をとることがわかった (Figure 3. 2)。つまり **2(10)** において、C-9B-C-12B, C-8B-C-11-B, C-7B-C-10B から成る透視角はそれぞれ  $66.3^\circ$ ,  $179.2^\circ$ ,  $-67^\circ$  となっていた。またオールトランス構造の **1(11)** においても、通常の長鎖メチレン化合物の結晶には見られない次の二つの特徴を示した。第一に、メチレン鎖は伸長構造が少し湾曲した弓なり構造をとり、その扇の円周角は  $5.9^\circ$  となること (Figure 3. 6 および Table 3. 5)。第二に、メチレン鎖両端の三個の  $sp^3$  炭素 (C-8A-C-10A と C-10B-C-12B) が形成する面が、互いに  $30.9^\circ$  の角度をなすように、メチレン鎖が左巻きにねじれた構造をとっていることである。一方、折れ曲がり構造を持つ **2(10)** や、より長い鎖長を持つ **2(12)** の場合、これらの特徴は弱められる。これは折れ曲がり構造を持つことによる歪みの緩和 [**2(10)** の場合] や、鎖長の増加によるメチレン鎖間の相互作用の増大のため [**2(12)** の場合] と考えられる。

### 3. 3. 2 結晶中での分子充填様式

観察された分子はいずれも単分子膜から成る層状構造を形成していた (Figure 3. 3 と Figure 3. 4)。この構造体中、メチレン鎖はその層面の法線に対して大きく傾いている (傾き:  $48 \sim 55^\circ$ ) ことがわかった (Table 3. 5)。この傾きの方向は、1-グルコサミド系の脂質ではすべて同じであるのに対し、1-ガラクトサミド系の脂質では、隣り合った層毎に異なるプリーツ状であった。またいずれの結晶中でも分子両端の糖水酸基が層内、層間で水素結合を形成している。さらにアミド基

**Table 3. 5** Structural parameters of the methylene chains for **1(11)**, **2(12)**, and **2(12)**.

molecule	chain length	inclination angle ( $^\circ$ )	average volume per $\text{CH}_2$ group ( $\text{\AA}^3$ )	twisting angle ( $^\circ$ ) <sup>a</sup>	subtending angle ( $^\circ$ ) <sup>b</sup>
<b>1(11)</b>	11	49	23.8 <sup>d</sup>	30.9	5.9
<b>2(10)</b>	10	48 <sup>c</sup>	20.9 <sup>e</sup>	8.3	1.4
<b>2(12)</b>	12	55	22.4 <sup>d</sup>	7.8	3.0

<sup>a</sup> Calculated from dihedral angle between the two plane defined by C-8A-C-10A and C-10B-C-12B for **2(10)**, and C-8C-C-10C and C-8D-C-10D for **2(12)**. <sup>b</sup> The chains are bowed with these subtending angles. <sup>c</sup> Calculated from all-*trans* part of the alkylene chain. <sup>d</sup> Calculated from subcell lattices. <sup>e</sup> Calculated from method previously reported.



も、層内で並進型の鎖状水素結合を形成していることがわかった。1-グルコサミド系脂質の結晶を  $a$  軸から投影すると、分子がすべて重なった配置をするのに対し (Figure 3. 3b)、1-ガラクトサミド系では  $a$  軸から投影すると、 $a$  軸に対して隣り合った分子が  $1/2$  軸長ほど  $b$  軸方向にずれていた (Figure 3. 4 b, d)。

上述した様に、三つの双頭型糖脂質集合体中での柔軟なメチレン鎖の構造が大きく変化していることがわかった。分子充填の際、多重水素結合を形成する糖残基部分はメチレン鎖に比べて剛直である。疎水部メチレン鎖と両端の糖親水部の断面積の違いから、層状構造を形成するときメチレン鎖の部分が糖親水部に比べて密度が低くなる。双頭型糖脂質の場合、この密度の差を解消するためにメチレン鎖は層面の法線に対して大きく傾いたり、ゴーシュ構造を含む折れ曲がり形成している。実際、これらの傾きやゴーシュ構造の形成は、分子動力学法を用いたシュミレーションにおいて再現可能であることがわかった<sup>11)</sup>。1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質において、**2(12)** はメチレン鎖の傾きが **2(10)** よりも大きい (Table 3. 5)。これは疎水部の密度を高めるために、**2(10)** ではメチレン鎖に折れ曲がり傾きが生じるのに対し、**2(12)** では傾きのみであることに由来すると考えられる。結果として見積もられたメチレン基 1 個あたりの体積は、折れ曲がり構造を持つ **2(10)** が一番小さく、この折れ曲がりによって効率的な分子充填が可能となったことを示唆している。メチレン鎖の折れ曲がり構造 ( $n = 10$ ) からオールトランス構造 ( $n = 12$ ) への変化は、メチレン鎖長の増加による鎖間の相互作用の増大により、両端の糖残基からの影響が相対的に減少するためと考えられる。これらのメチレン鎖の構造に関する詳細は、自己集合体中の分子構造と共に第 4 章に、また熱相転移挙動と共に第 5 章にも記述した。

結晶中でのメチレン鎖の凝集構造関しても、1-グルコサミド系と 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質で異なることがわかった。一般に脂質化合物を構成するメチレン鎖が直鎖状に伸びて互いに平行に並んだ場合、副格子 (sub-cell) と呼ばれる凝集構造を形成する。脂質結晶に見られる副格子としては、最近接メチレン鎖のジグザク鎖面が (1) 互いにほぼ垂直 ( $\perp$ ) に配置されたもの、(2) 互いに平行 ( $\parallel$ ) なもの、(3) 統計的に無秩序な配置を取るものの 3 種類に大別される<sup>12-14)</sup>。さらに空間対称の違いによって (1) は  $O_{\perp}$ ,  $O'_{\perp}$ 、(2) は  $T_{\parallel}$ ,  $M_{\parallel}$ ,  $O_{\parallel}$ ,  $O'_{\parallel}$  などに分けられる。ここで  $O$ ,  $M$ ,  $T$  の記号はそれぞれ斜方晶系、単



斜晶系、三斜晶系に属することを意味している。得られた結晶構造中でのメチレン鎖の副格子は、1-ガラクトサミド系の **2(12)** と 1-グルコサミド系の **1(11)** で異なり、前者では斜方晶系でかつメチレン鎖のジグザグ面が各々直交する斜方晶系直交型 ( $O_{\perp}$ ) であるのに対し、後者は三斜晶系平行型 ( $T_{\parallel}$ ) であった。また **2(10)** のメチレン鎖はゴーシュ構造を含むため、サブセル構造を厳密に求めることができなかったが、メチレン鎖のジグザグ面については **2(12)** と同様の直交型であることがわかった。

### 3. 3. 3 水素結合様式

結晶構造解析によって明らかとなった糖残基間の水素結合様式は Figure 3. 7 及び Figure 3. 8 に、またそれら水素結合の距離、角度などの詳細を Table 3. 6 及び Table 3. 7 にまとめた。いずれの結晶中においても糖水酸基およびアミド基

**Table 3. 6** Hydrogen-bond distances (Å) and angles (°)<sup>a</sup> of **1(11)** with symmetry code<sup>b</sup>

O-H(i)⋯O	O⋯O (Å)	H⋯O (Å)	O-H⋯O (°)
glucopyranose ring			
segment A			
O-3-H⋯O-5(ii)	2.829(5)	1.98	145
O-6-H⋯O-3(iii) <sup>c</sup>	2.911(7)	2.14	135
O-6-H⋯O-4(iii) <sup>c</sup>	2.957 (6)	2.13	142
O-4(A)-H⋯O-	2.720(8)	1.76	170
segment B			
O-3-H⋯O-5(iii)	2.888(5)	1.93	169
O-6-H⋯O-3(ii) <sup>c</sup>	3.087(5)	2.40	128
O-6-H⋯O-4(ii) <sup>c</sup>	2.798(6)	2.19	120
O-4(B)-H⋯O-6(A)(v) <sup>d</sup>	2.683(8)	1.74	163
amide part			
segment A			
N-1-H⋯O-7(vi)	2.999(8) <sup>e</sup>	2.08	147 <sup>f</sup>
O-2-H⋯O-7(vi)	2.905(8)	2.08	141
segment B			
N-1-H⋯O-7(vi)	2.994(5) <sup>e</sup>	1.98	167 <sup>f</sup>
O-2-H⋯O-7(vii)	2.879 (6)	1.94	164

<sup>a</sup> The H⋯O distances, O-H⋯O and N-H⋯O angles were obtained by normalizing the covalent O-H or N-H distance to the standard value of 0.97 or 1.03 Å, respectively. <sup>b</sup> (i) x, y, z; (ii) x + 1, y, z; (iii) x - 1, y, z; (iv) 2 - x, y + 1/2, 2 - z; (v) 1 - x, y - 1/2, 2 - z; (vi) x, y, z - 1; (vii) x - 1, y, z - 1. <sup>c</sup> These are three-centered hydrogen bonds. <sup>d</sup> Interlayer hydrogen bond. <sup>e</sup> The N-1⋯O-7 distance. <sup>f</sup> The N-1-H⋯O-7 angle.



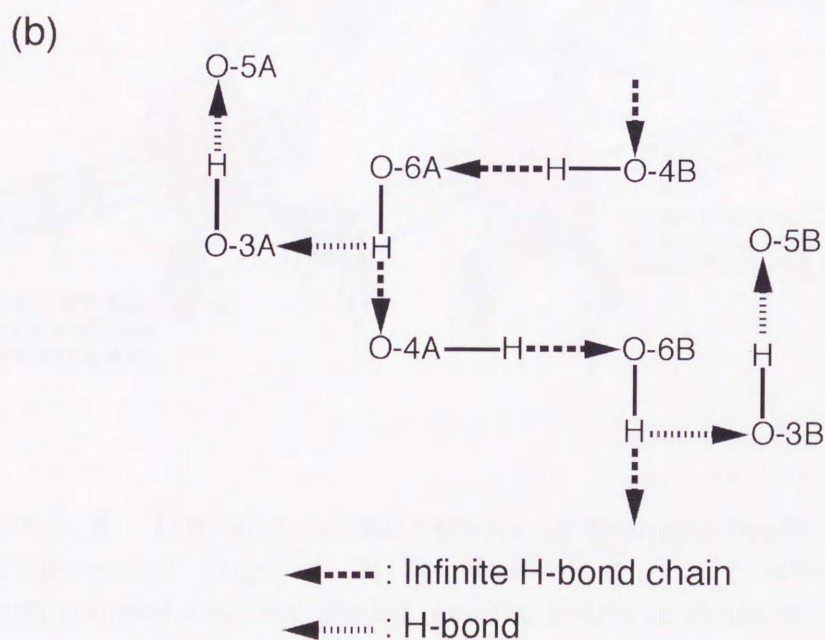
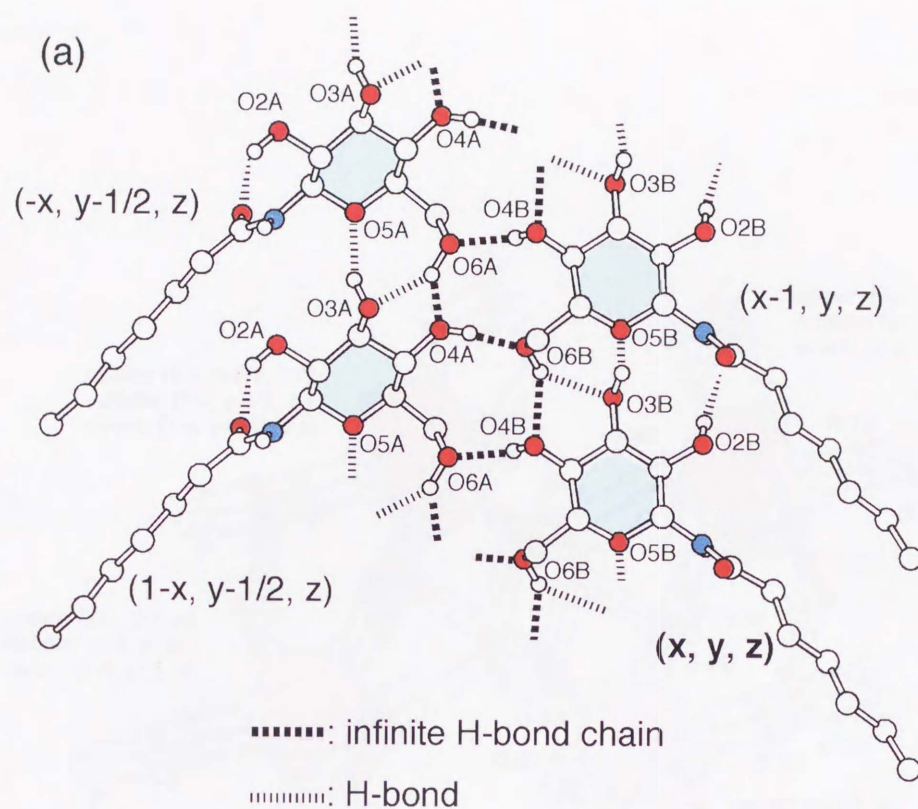
**Table 3. 7** Hydrogen-bond distances (Å) and angles (°)<sup>a</sup> of **2(10)** and **2(12)** with symmetry code.<sup>b</sup>

D-H(i) ...A	D...A (Å)		H...A (Å)		D-H...A (°)	
	2(10)	2(12) <sup>c</sup>	2(10)	2(12) <sup>c</sup>	2(10)	2(12) <sup>c</sup>
galactopyranose ring						
O-w-Ha...O-2(i) <sup>c</sup>	2.960(7)	3.034(5)		2.38		125
O-w-Ha...O-3(i) <sup>c</sup>	3.071(7)	3.028(5)		2.12		158
O-w-Hb...O-3(ii) <sup>d</sup>	2.768(8)	2.792 (5)		1.90		151
O-3A-H...O-w(ii) <sup>d</sup>	2.700(8)	2.708(5)		1.74		174
O-4B-H...O-w(iii)	2.780(7)	2.778(4)		1.83		166
O-2A-H...O-3B(iv)	2.673(7)	2.680(5)		1.73		167
O-3B-H...O-2A(iv)	2.782(6)	2.749(6)	1.84	1.80	164	163
O-4A-H...O-6B(v)	2.849(7)	2.877(4)	1.88	1.92	171	167
O-6B-H...O-6A(v)	2.815(8)	2.812(5)	1.85	1.85	175	171
O-6A-H...O-5B(vi)	2.770(7)	2.753(4)	1.82	1.80	168	165
amide part						
N-1B-H...O-7B(viii)	2.945(9)	2.928(5)	2.12	1.92	135	164
N-1A-H...O-7A(vii)	2.991(9)	2.973(6)	2.10	1.97	143	163
O-2B-H...O-7B(iv)	2.871(7)	2.976(5)	2.14	2.11	130	148

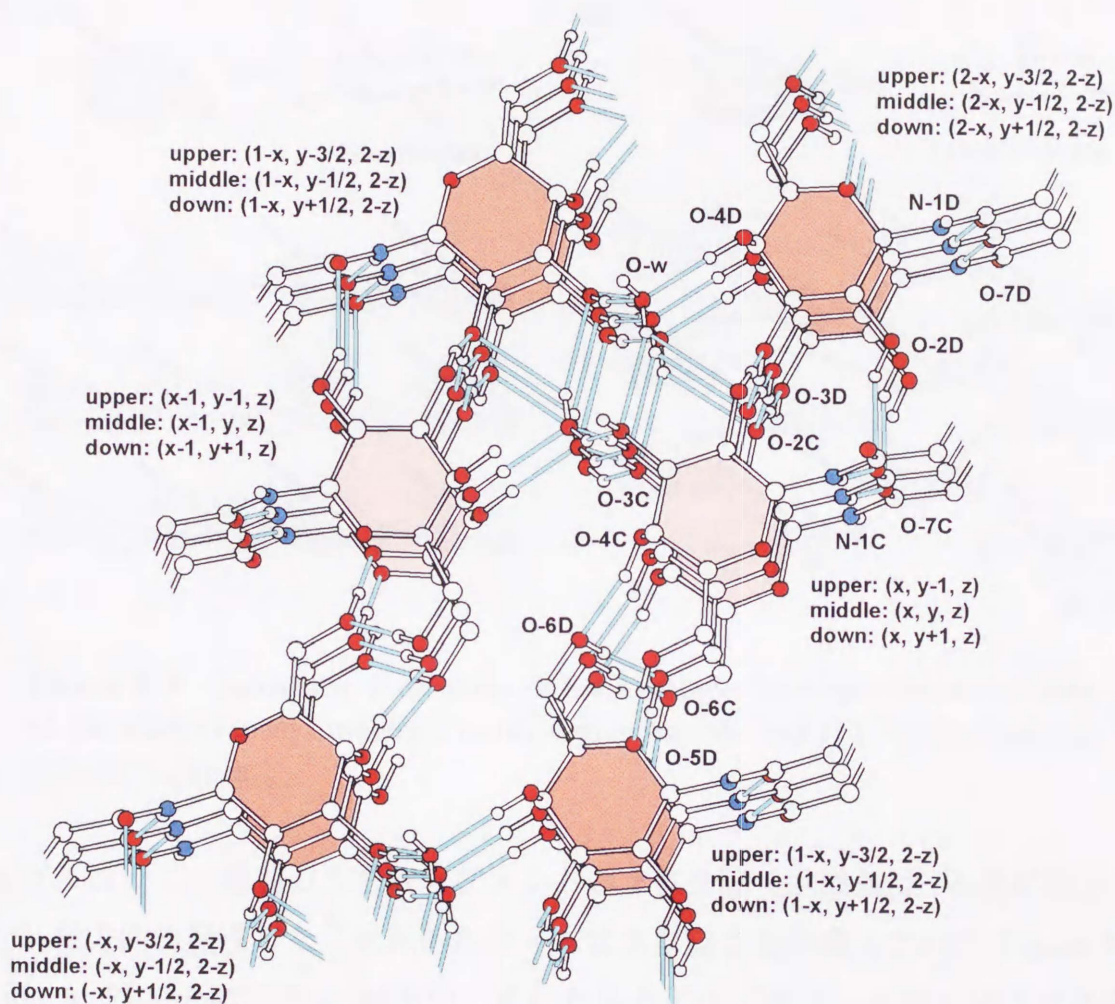
<sup>a</sup> The H...A distances and D-H...A angles were obtained by normalizing the covalent O-H and N-H distance to the standard value of 0.97 and 1.03 Å, respectively. <sup>b</sup> (i) x, y, z; (ii) 1 - x, y - 3/2, 2 - z; (iii) 2 - x, y - 3/2, 2 - z; (iv) 2 - x, y - 1/2, 1 - z; (v) 1 - x, y - 1/2, 1 - z; (vi) 1 - x, y - 3/2, 1 - z; (vii) x, y + 1, z; (viii) x, y + 1, z. <sup>c</sup> These are three-center hydrogen bonds. <sup>d</sup> Interlayer hydrogen bond. <sup>e</sup> Segment symbols A and B for **2(10)** correspond to C and D, respectively, for **2(12)**.

は多重水素結合を形成し、層状構造を安定化していると考えられる。1分子あたりの水素結合数は 1-ガラクトサミド系で 26 個、1-グルコサミド系で 24 個であった。これらの結合エネルギーの総和は第 2 章の分子設計の際に述べた様に、共有結合ほぼ一個分に相当することが推定される。またこの糖水酸基の水素結合ネットワークは、糖の立体配置に依存して大きく変化した。すなわちすべてエクソリアル位の水酸基をもつ 1-グルコサミド残基の場合、二次元的な水素結合ネットワークを形成するのに対して、4 位水酸基がアキシアル位である 1-ガラクトサミド残基は結晶水を含んだ三次元的な水素結合ネットワークを形成している (Figure 3. 9)。



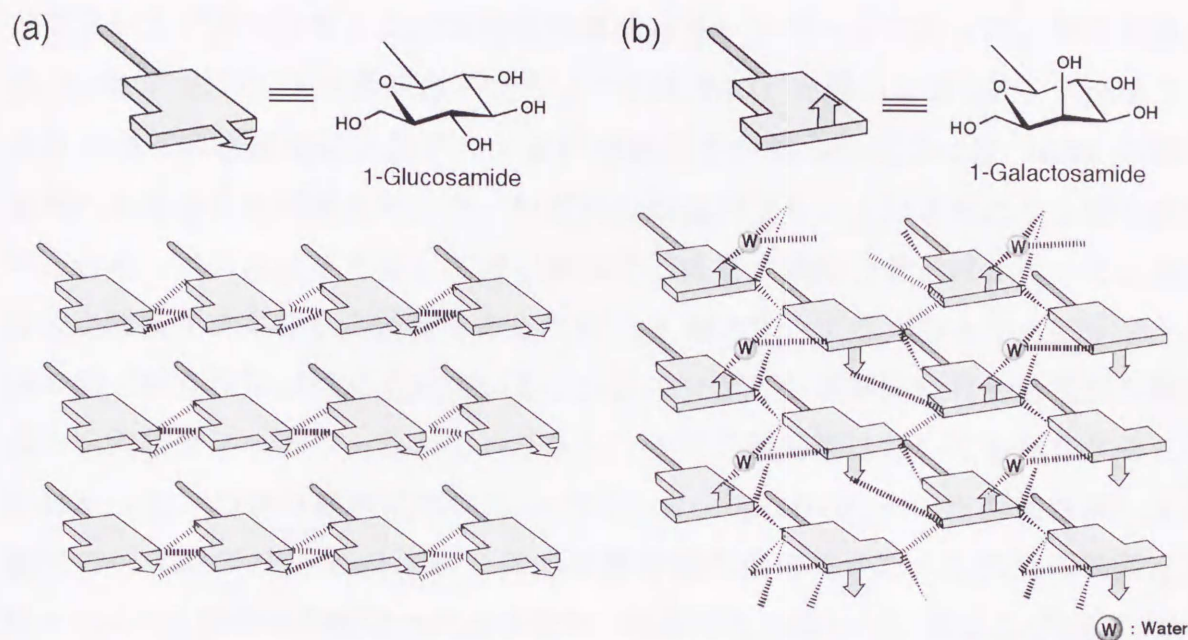


**Figure 3. 7** (a) Two-dimensional network of hydrogen bonds between  $\beta$ -D-glucopyranosyl rings of **1(11)** view along the  $c$ -axis. The glucopyranosyl rings are shaded, and the hydrogen atoms of the methylene chains are omitted for clarity. (b) Schematic representation of hydrogen-bond connectivity.



**Figure 3. 8** Three-dimensional network of hydrogen bonds between  $\beta$ -D-galactopyranosyl rings of **2(12)** view along the *b* direction. The galactopyranosyl rings are shaded, and the hydrogen atoms of the methylene chains are omitted for clarity.





**Figure 3. 9** Schematic illustration of the intralayer hydrogen-bond networks of the aldopyranosyl moieties in (a) 1-glucosamide and (b) 1-galactosamide bolaamphiphiles.

1-グルコサミド残基のうち両セグメントの2位を除く水酸基は *ab* 面に沿って、特に *a* 軸方向に発達した二次元的なテープ状水素結合を形成していた (Figure 3. 3, Figure 3. 7)。その結果 *c* 軸方向、すなわち上下のピラノース環の間には2位水酸基を含むアミド間を除いて水素結合はみられなかった。これは 1-グルコサミド残基の水酸基がすべてエクソトリアル位にあるためと考えられる。この2位水酸基以外の水素結合はセグメント A および B で同じ様式である。各々の糖水酸基は水素結合供与体及び受容体として2個以上の水素結合を形成しており、特に H-O-6 は水素結合供与体として同時に O-3、O-4 酸素原子と結合した二分岐型 (bifurcated) 水素結合であった<sup>15)</sup>。層内では両セグメントにおいて、O-3-H $\cdots$ O-5, O-6-H $\cdots$ O-3, O-6-H $\cdots$ O-4 の水素結合による特徴的な「N」字型のネットワークが見られた。また層間の水素結合は O-4A-H $\cdots$ O-6B, O-4B-H $\cdots$ O-6A のパターンであった。この結果、1-グルコサミド残基間では Figure 3. 7 に示すよう



に $\cdots\text{O}-6\text{A}-\text{H}\cdots\text{O}-4\text{A}-\text{H}\cdots\text{O}-6\text{B}-\text{H}\cdots\text{O}-4\text{B}-\text{H}\cdots$ の無限水素結合ネットワークが形成されていることがわかった。

1-ガラクトサミド残基の水素結合様式は 1-グルコサミドの場合と異なり、両セグメントで非対称かつ三次元的な水素結合ネットワークであった。鎖長が異なる **2(10)** においても水素結合ネットワークは **2(12)** と同じであった。Figure 3. 8 にはすべての水酸基およびアミド基の水素原子が明らかになった **1(12)** の糖残基間の水素結合の詳細を示した。いずれの結晶中でも、1分子あたり1個の水分子を含み、この水分子を介して糖水酸基間で多重水素結合を形成していた。また4位水酸基がアキシャル結合であるために *b* 軸方向、すなわち上下のピラノース環の間で相互作用が強められている。1-グルコサミド残基間に見られた様な無限長の水素結合ネットワークが、1-ガラクトサミド残基間においても存在することがわかった。つまり層内において $\cdots\text{O}-2\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}-3\text{D}-\text{H}\cdots$ の水素結合鎖、また層間で $\cdots\text{O}-3\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}-w-\text{Hb}\cdots$ の水素結合鎖が確認できた。これらの結果から *O-w*, *O-3C* は梯子状の無限水素結合鎖を *b* 軸方向に形成していることがわかった。この様に 1-グルコサミドおよび 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質の結晶中で見られた無限鎖長のネットワークは、有限のものより安定な水素結合となることが報告されている<sup>15)</sup>。

アミド基はいずれの結晶中でも一次元的な鎖状水素結合を形成し、ピラノース環のスタッキングを強めていることがわかった。また隣接する糖の2位水酸基もアミド水素と協同的にアミドカルボニル酸素原子に水素結合していることがわかった<sup>16)</sup>。すなわち、**1(11)** の A、B 両セグメントでは、ダブルアクセプター型の  $\text{O}-2-\text{H}\cdots\text{O}-7\cdots\text{H}-\text{N}-1$  の水素結合が (Figure 3. 5)、**2(12)** では片側で  $\text{O}-2\text{D}-\text{H}\cdots\text{O}-7\text{C}\cdots\text{H}-\text{N}-1\text{C}$  の水素結合が見られた (Figure 3. 8)<sup>16)</sup>。図には示さなかった **2(10)** においても、**2(12)** と同様の水素結合ネットワークが確認できた。

### 3. 4 総括

1-グルコサミド系 **1(11)**、および 1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質 **2(10)**、**2(12)** は、糖水酸基およびアミド基間の多重水素結合により安定化された層状構造体を形成することがわかった。これらの結果は、第4章に述べる繊維状自己集合体の分子充填様式を推測するうえで重要な情報を与えた。この分子充填様式を、1,5-



ペンタジカルボン酸の両端にポリアミド結合を持つナイロン 77 の結晶構造と比較した<sup>17)</sup>。その結果、双頭型糖脂質においても糖鎖間及びアミド基間の水素結合形成によって、ナイロンと同様の一次元分子配列様式を持つことがわかった。糖残基間に見られた 2-4 個もの多重水素結合は、ほぼ 1 個の共有結合のエネルギーに匹敵することから、水素結合によって連なった高分子とみなすことができる。

糖水酸基の立体配置の変化によってその水素結合ネットワークが大きく変化することがわかった。糖水酸基の立体配置は、その種類を変えることで容易に制御が可能であり、このことから自己集合により得られた集合体の分子充填様式、集合形態の制御の可能性の予見を確認できた。 $\beta$ -O-グリコシド結合を持つ糖脂質や $\beta$ -および $\alpha$ -O-グリコシド結合をもつ双頭型糖脂質では結晶構造解析例は見られないのに対し、本研究において $\beta$ -N-グリコシド結合を持つ 1-アルドサミド系双頭型糖脂質では三つの結晶構造解析に成功した。さらに糖水酸基の水素結合様式も、 $\alpha$ -O-グリコシド結合型の糖脂質の報告例とは異なっていた<sup>18,19)</sup>。すなわちアミド基の 1 次元水素結合鎖がピラノース環のスタッキングを強めることで、分子充填の規則性を高めたり、糖水酸基の水素結合ネットワーク形成を促進する。この結果、高い結晶性を特徴とする自己集合体形成が可能となったと考えられる。これらの詳細な結果はアルドピラノース環を持つ双頭型糖脂質として、さらに $\beta$ -N-グリコシド結合をもつ脂質としても初めての解析例であり、一連の糖鎖水素結合を知る上で重要な手がかりを与えることができる。

## 引用文献

- 1) *Cambridge Structural Database System*, Version 5. 1. 2. ed., 12 Union Road, Cambridge CB2 1EW, England, 2000.
- 2) G. A. Jeffrey and L. M. Wingert, *Liq. Cryst.*, **12**, 179 (1992).
- 3) A. M. Fahrnow, W. Saenger, D. Fritsch, P. Schnieder, and J.-H. Fuhrhop, *Carbohydr Res.*, **242**, 11 (1993).
- 4) A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, and A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.*, **27**, 435 (1994).
- 5) P. R. Mallinson and K. W. Muir, *J. Appl. Cryst.*, **18**, 51 (1985).
- 6) T. Debaerdemaeker, G. Germain, P. Main, L. S. Refaat, C. Tate, and M. M.



- Woolfson, "MULTAN88, computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data", University of York, U.K., 1988.
- 7) TEXSAN: *TEXRAY Structure Analysis Package*, Molecular Structure Corporation, The Woodlands, TX, USA. 1985.
  - 8) P. T. Beurskens, G. Admiral, G. Beurskens, W. P. Bosman, S. Gracia-Granada, R. O. Gould, and J. M. M. Smits, "The DIRDIF-94 program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory", University of Nijmegen, Netherlands, 1992.
  - 9) D. Cremer and J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1354 (1975).
  - 10) M. K. Dowd, A. D. French, and P. J. Reilly, *Carbohydr. Res.*, **264**, 1 (1994).
  - 11) M. Mikami, T. Matuszaki, M. Masuda, T. Shimizu, and K. Tanabe, *Comput. Mater. Sci.*, **14**, 267 (1999).
  - 12) 岡田正和, 「分子性結晶 ー直鎖状分子の結晶多形ー」, 幸書房, 東京, 1975.
  - 13) 佐藤清隆, 小林雅通, 「脂質の構造とダイナミックス」, 共立出版, 東京, 1992.
  - 14) M. Kobayashi, "Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids", N. Garti and K. Sato, Eds., Marcel Dekker, New York, USA, 1988.
  - 15) G. A. Jeffrey and W. Saenger, "Hydrogen Bonding in Biological Structure", Springer, Berlin, Germany, 1991.
  - 16) R. Taylor and O. Kennard, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 320 (1984).
  - 17) Y. Kinoshita, *Makromol. Chem.*, **33**, 21 (1956).
  - 18) P. C. Moews and J. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.*, **13**, 6628 (1976).
  - 19) G. R. Pettit, T. J. Bond, D. L. Herald, M. Penny, D. L. Doubek, M. D. Williams, R. K. Pettit, and J. N. A. Hooper, *Can. J. Chem.*, **75**, 920 (1997).

## 第4章 双頭型糖脂質の水中での自己集合

### 4. 1 はじめに

本章では、双頭型糖脂質の水中での自己集合挙動を検討した。そして得られた自己集合体について各種顕微鏡による観察を行い、その形態的特徴を明らかにすることを第一の目的とした。すなわち、1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(n)** の疎水部メチレン鎖長を  $n = 6 \sim 14, 16, 18, 20$  と変えて、水中での集合体形成能を比較した。その結果、これら双頭型糖脂質の熱水状態での飽和水溶液を徐冷するとメチレン鎖長、糖残基の種類に応じて種々の微細な繊維状自己集合体を得ることがわかった。そこで、これら自己集合体について粉末X線回折 (XRD) 測定、赤外線吸収スペクトル (IR) 測定を行い、自己集合体中での三次元分子配列様式や分子構造を考察し、集合形態との相関性や形態制御の可能性を検討することを第二の目的とした。

### 4. 2 実験

#### 4. 2. 1 自己集合体の調製と顕微鏡観察

双頭型糖脂質粉末を水に分散後、加熱 (90 °C)、溶解して飽和水溶液を調製した。これを室温まで徐冷 (1~2 °C/分) することによって、繊維状集合体や結晶性固体を得た。この繊維状集合体分散液をマイクロピペットなどで採取し、以下に述べる方法で各顕微鏡ごとの試料標本を調製した。

#### 4. 2. 2 光学顕微鏡観察

自己集合体を含む分散液を直接スライドガラスに滴下し、そのままカバーガラスで被覆した。溶媒の乾燥を防ぐために、ガラスの端をマニキュアや粘着テープで覆った。サンプルは位相差顕微鏡 (オリンパス BX50, UPlanF1 20X, 40X, 100X 対物レンズ)、偏光光学顕微鏡 (オリンパス BX50, LMPlanF1 20X, 50X 対物レンズ) で観察し、イメージは 3-CCD カラービデオカメラ (オリンパス CS520MD) で取り込み、自動露光調製 (オリンパス PM30) 後、21 インチカラーモニター (Ikegami TM2150M) でモニターした。



#### 4. 2. 3 エネルギーフィルター透過型電子顕微鏡 (EF-TEM) 観察

EF-TEM 観察用の無染色試料は、自己集合体を含む水分散液 (5  $\mu\text{L}$ ) を電子顕微鏡用グリッドに張った無定形カーボン支持膜上に滴下し、余分な水分を濾紙で吸い取り作成した。染色試料は、自己集合後に固体のリタングステン酸をそのまま 1 wt % になるように加え、その後は無染色試料と同様な手順でカーボン支持膜に滴下し調製した。Castain-Henry 型電子エネルギーフィルター<sup>1)</sup>を装備した電子顕微鏡 (カールツァイス EM902、加速電圧 80 keV) を用いて記録し、必要によりデジタル的に拡大した。

#### 4. 2. 4 クライオ透過型電子顕微鏡観察 (Cryo EF-TEM)

電子顕微鏡用メッシュに直径 10 mm、厚さ約 50 nm の孔の空いた多孔質プラスチック膜を張り、マイクログリッドを作成した。プラズマ処理によりあらかじめ親水化した後、繊維状集合体を含む分散液を滴下し、余分な水分を除去した。これを液化エタンまたは液化ブタン中に入れ、水分を非晶氷化した。この非晶氷中に閉じこめられた繊維状集合体を空気にさらすことなく、そのままの温度を保持して電子顕微鏡中に移動させた。用いた透過型電子顕微鏡 (カールツァイス EM912) は  $\Omega$  型のエネルギーフィルターを内蔵したもので、加速電圧 120 kV で測定した。非晶氷からのバックグラウンドを下げるため試料中でエネルギー損失した電子をフィルターで除くことによりコントラストの向上を図った。また焦点合わせは撮影領域の近傍で行い、試料に対する電子線損傷を抑えるために必要最小限の電子線量で映像記録を行った。像は電子顕微鏡に装備した CCD カメラで撮影し、デジタル的に拡大した。

#### 4. 2. 5 粉末 X 線回折 (XRD) 測定

吸引濾過または凍結乾燥により脱水した自己集合体を乳鉢ですりつぶし、石英毛細管 (内径 1.5 mm、GLAS、ベルリン、ドイツ) に封入した。これをサンプルホルダーに入れ、ホットステージ (メトラーホットステージ HP82HT) を用いた温度制御下、X 線発生装置 (理学電気 4037 型、線源 Cu K  $\alpha$ 、50 kV、40 mA) から発生した発散 X 線を、格子面傾斜型楕円面人工格子 side-by-side 光学系により圧縮、平行、単色化して入射させ、回折測定を行った。試料より回折した X 線は、カメラ長 150 mm に位置したイメージングプレート露光読みとり装置 R-AXIS IV にて 5 分間露光の後、読み取りを行った。



#### 4. 2. 6 赤外線吸収スペクトル測定

吸引濾過または凍結乾燥により脱水和した自己集合体を乳鉢ですりつぶし、この粉末を KBr 錠剤に加工し、赤外線吸収スペクトル（日本分光 FTIR-620、分解能:  $2\text{ cm}^{-1}$ ）を測定した。

### 4. 3 結果と考察

#### 4. 3. 1 双頭型糖脂質の自己集合

得られた双頭型糖脂質は水に溶解するが、疎水部メチレン鎖長の増加と共にその溶解度は減少した。各鎖長における溶解度は Table 4. 1 に示した。この飽和熱水溶液を徐々に冷却するか、この飽和水溶液から溶媒を蒸散することで、再現性よく自己集合物が白色固体沈殿物として得られることがわかった (Figure 4. 1)。これらは水中から単離可能であり、さらに脱水、真空乾燥しても1年以上、空气中でその自己集合形態を保持していた。この様な微細繊維状構造体の高い安定性はこれまでの合成二分子膜系自己集合体とは大きく異なっている<sup>2)</sup>。著者の知る限り、一例を除いてこの様な安定な繊維状超分子集合体の報告は見られない<sup>3)</sup>。またこの一例に関しても集合体の形態的特徴、多様性、繊維中での分子配列などの詳細な記述はなされていない。そこで我々は得られた自己集合体の形態的特徴について詳細に検討した。

#### 4. 3. 2 自己集合体の光学顕微鏡観察

1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(n)** から得られた自己集合体を光学顕微鏡を用いて観察した結果、その集合形態は疎水部メチレン鎖長およびその偶奇数によって変化することがわかった (Figure 4. 1 と Table 4. 1)。連結メチレン鎖の炭素数が偶数の場合、例えば  $n = 6$  の脂質では低分子結晶にもよく見られる軸比の大きい針状の結晶が見られた (Figure 4. 1a)。これに対し  $n = 10$  では幅  $1\text{ }\mu\text{m}$  以下、長さが数百  $\mu\text{m}$  に及ぶ、軸比 1000 以上の柔軟な繊維を与えた (Figure 4. 1b)。この  $n = 10$  で均一溶液を急冷すると、流動性の無いハイドロゲルを与えた。さらに、 $n = 12$  では軸比が 1000 以上で、幅が最大約  $3\text{ }\mu\text{m}$  の右巻きにねじれた繊維状の集合体を確認できた (Figure 4. 1d)。このねじれのピッチ (最大約  $20\text{ }\mu\text{m}$ ) も繊維幅同様、様々であった (Figure 4. 1e)。この繊維状集合体を偏光光学顕微鏡 (クロスニコル下) で観察すると、繊維内部において高い光学的異方性が確認



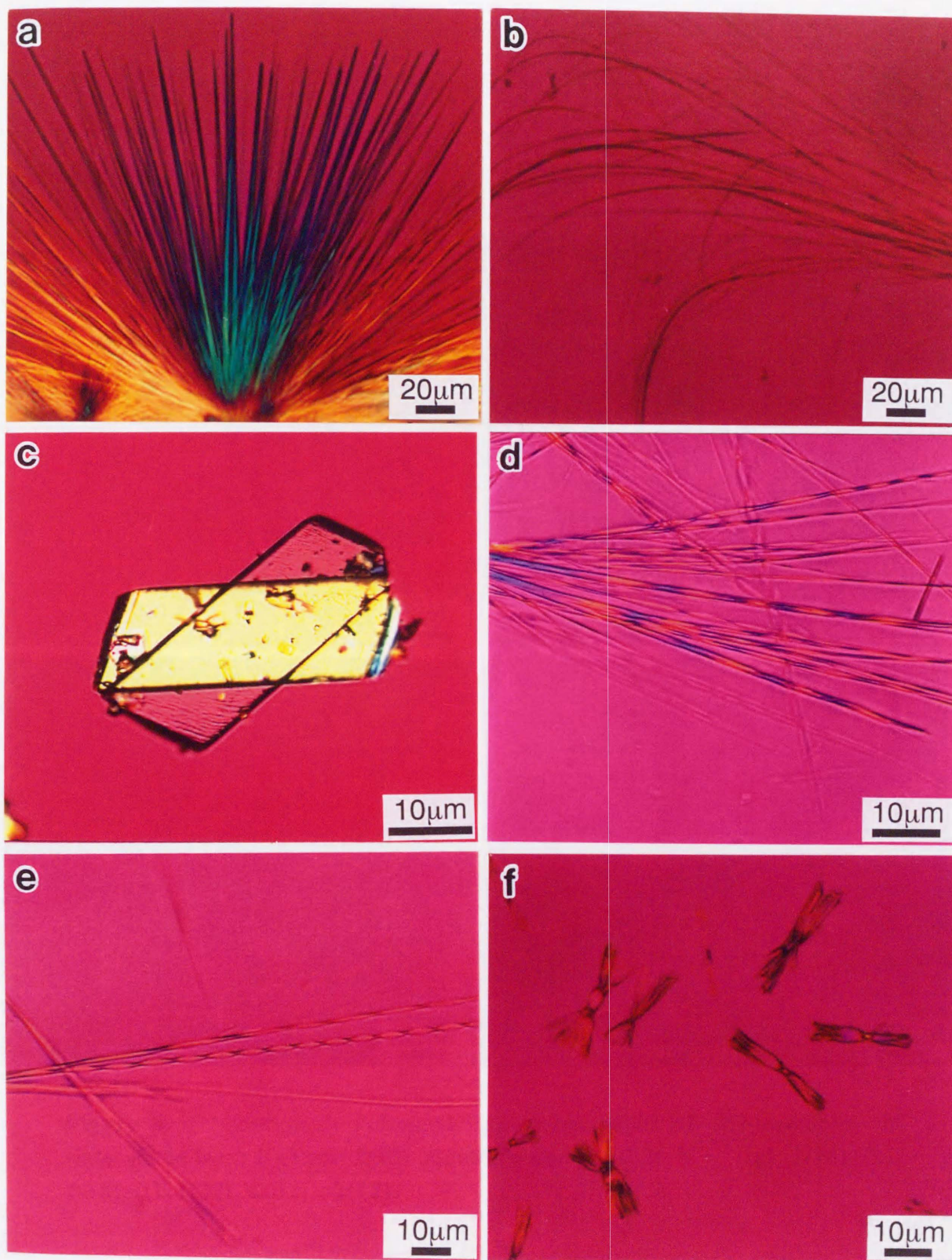
**Table 4. 1** Solubility and the obtained representative morphologies of the self-assemblies from saturated aqueous solutions of **1**(*n*) and **2**(*n*).

Bolaamphiphile	<i>n</i>	solubility in water (w/v %)	morphology
<b>1</b> (6)	6	> 50 (25 °C)	needle-like
<b>1</b> (7)	7	n.d. <sup>a</sup>	amorphous solid
<b>1</b> (8)	8	n.d. <sup>a</sup>	amorphous solid
<b>1</b> (9)	9	n.d. <sup>a</sup>	amorphous solid
<b>1</b> (10)	10	n.d. <sup>a</sup>	long thin fiber or gel fiber
<b>1</b> (11)	11	0.52 (at 36 °C)	twin and platelet
<b>1</b> (12)	12	0.78 (at 36 °C)	helical fiber
<b>1</b> (13)	13	0.11(at 50 °C)	amorphous solid
<b>1</b> (14)	14	< 0.1 (at 70 °C)	“bow-tie” like fiber or thin fiber
<b>1</b> (16)	16	< 0.1 (at 70 °C)	“bow-tie” like fiber
<b>1</b> (18)	18	< 0.05 (at 70 °C)	platelet
<b>1</b> (20)	20	< 0.01 (at 70 °C)	amorphous solid
<b>2</b> (10)	10	1.4 (33°C)	platelet
<b>2</b> (11)	11	2.4 (32°C)	fibrous gel
<b>2</b> (12)	12	0.30 (30°C)	platelet

<sup>a</sup> Not determined.

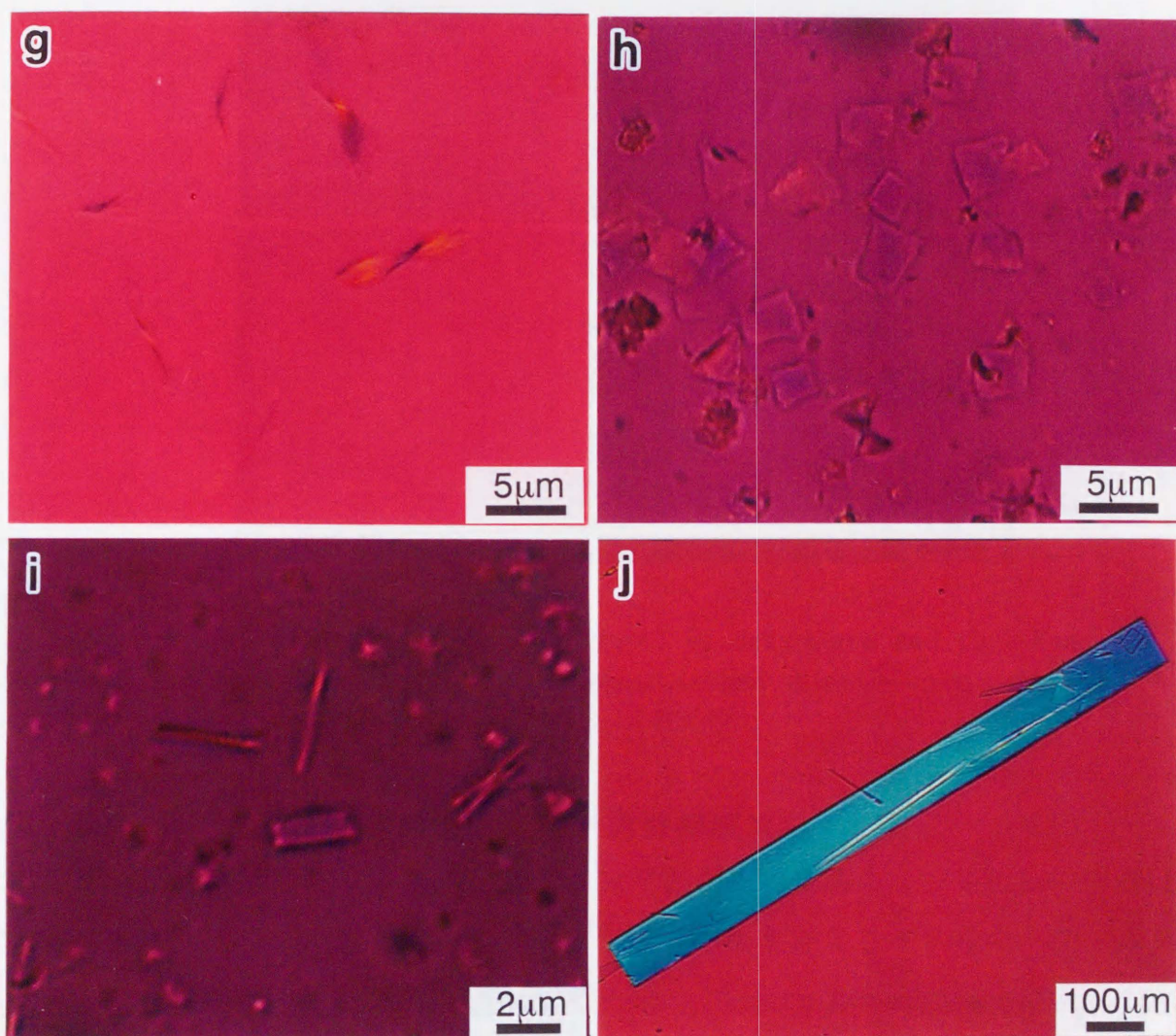
できた (Figure 4. 2)。これは繊維状集合体が高い結晶性を持つことを示している。*n* = 14 では短繊維がねじれた蝶ネクタイ様の集合体や、中心核より繊維状構造体が放射状に成長したものを与えた (Figure 4. 1f)。この場合も飽和溶液をより長時間かけて冷却すると、*n* = 10 や *n* = 12 と同様な繊維状構造体を得られた。鎖長が *n* = 16 でも *n* = 14 と同様の蝶ネクタイ様の集合体であったが、さらに鎖長が長くなると *n* = 18 でシート状、*n* = 20 で板状または針状となった (Figure 4. 1 g, h, i)。一方、メチレン鎖炭素数が奇数では無定形の結晶性固体 (*n* = 7, 9, 13)、または微結晶 (*n* = 11) となった。以上をまとめると、偶数鎖では鎖長が *n* = 10 ~14 の範囲で繊維状集合体であるのに対し、奇数鎖では無定形固体または単結晶であった。また偶数鎖においても鎖長によってその繊維状形態が変化することが確認できた。





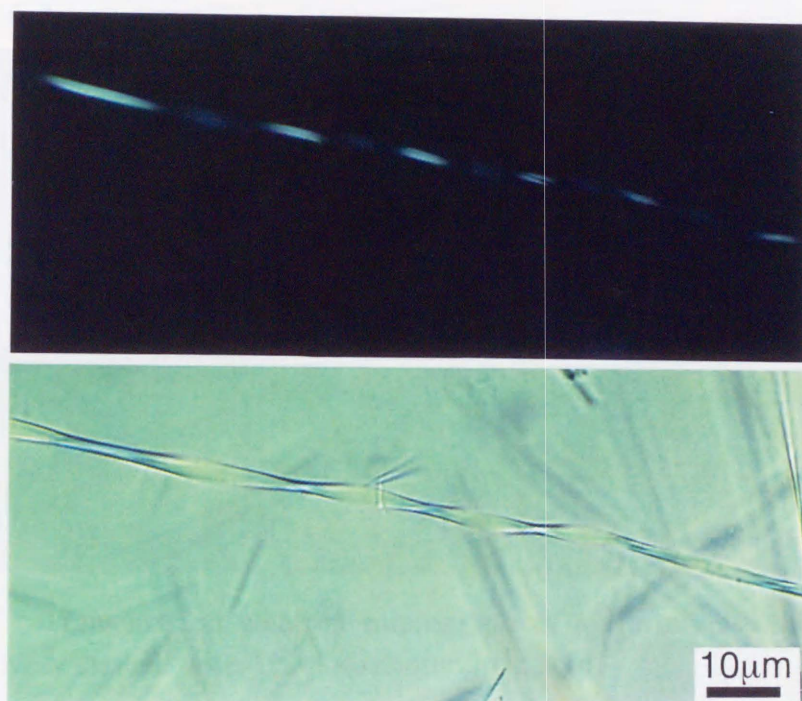
**Figure 4. 1** Polarized light micrographs of self-assemblies in water made from **1**(*n*) and **2**(**12**) aqueous solution (at 25 °C). (a): **1**(**6**), (b): **1**(**10**), (c): **1**(**11**), (d): **1**(**12**), (e): **1**(**12**), (f): **1**(**14**).





**Figure 4. 1** (Continued) Polarized light micrographs of self-assemblies in water made from **1**(*n*) and **2**(**12**) aqueous solution (at 25 °C). (g): **1**(**16**), (h): **1**(**18**), (i): **1**(**20**), and (j): **2**(**12**).



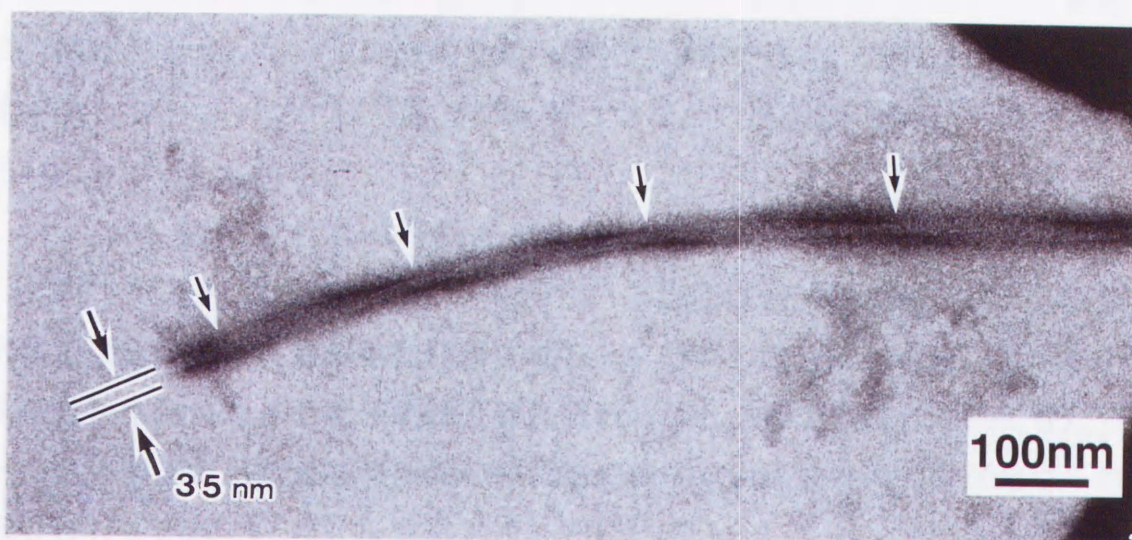


**Figure 4. 2** Polarized light micrographs of dehydrated and right-hand-twisted fibers from **1(12)**: (upper) photographed through cross-polarized filters and (lower) through plane polarized filters.

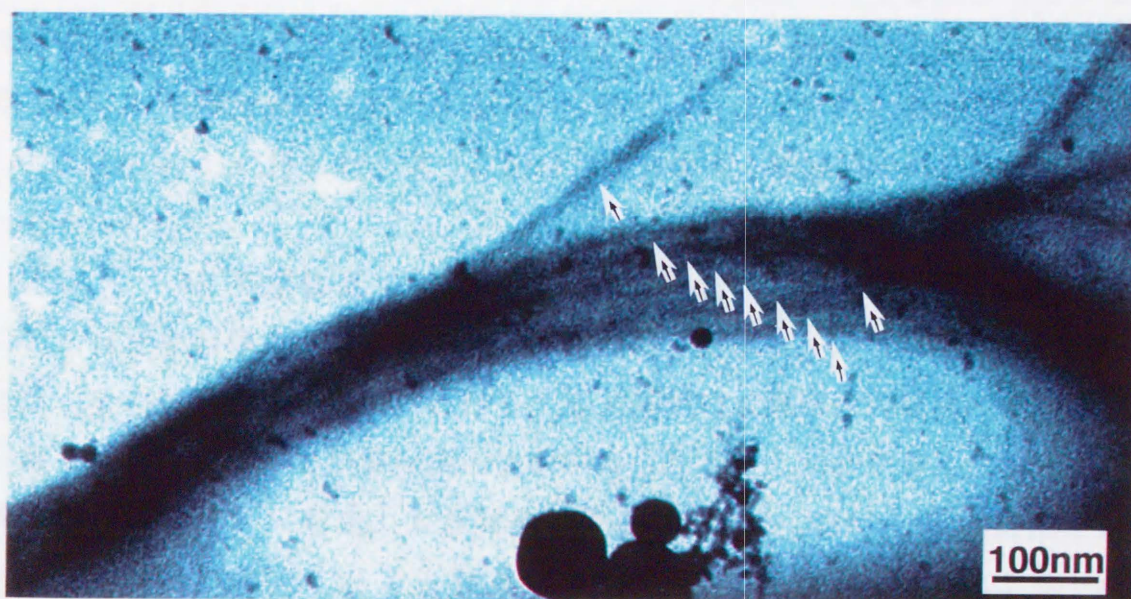
#### 4. 3. 3 自己集合体の透過型電子顕微鏡観察

繊維状集合体が幅  $1\ \mu\text{m}$  以下の場合、光学顕微鏡によるモルフォロジー観察は困難であるため、無染色でも高いコントラストの像を与えるエネルギーフィルターを搭載した透過型電子顕微鏡 (Energy Filtering Electron Transmittance Microscopy, 以降 EF-TEM と呼ぶ) による観察を行った。さらに試料の水分散液を瞬時に凍結させて、そのまま観察できるクライオ式透過型電子顕微鏡を用いて観察を行った。まず **1(12)** の繊維状集合体にリンタングステン酸 (1 wt %) を加えてネガティブ染色した後、通常の EF-TEM 観察を試みた。その結果、テープ状の繊維がねじれた形態が観察できた (Figure 4. 3)。このときの最小幅は約  $35\ \text{nm}$  で、らせんのピッチは約  $200\ \text{nm}$  であった。連結メチレン鎖がのびきった分子モデル (約  $3.05\ \text{nm}$ ) との比較から、この最小幅は分子約 11 個分であることがわかった。





**Figure 4. 3** Transmission electron micrograph of a fibrous assembly from **1(12)**, negatively stained with 1%-phosphotungstic acid.



**Figure 4. 4** A self-assembled unit fiber made from **1(10)**, revealed using cryo-transmission electron microscopy.



すなわち光学顕微鏡で観察されたねじれは、分子が十数個配列したナノメートル幅の原繊維の状態ですでに表れるものであることがわかった。また **1(10)** から得た繊維状集合体の水分散液におけるクライオ EF-TEM 観察からも同様なサイズのねじれた繊維状の構造体が観察できた (Figure 4. 4)<sup>4)</sup>。またこのとき約 9 本の原繊維が会合していく階層的な集合様式が観察できた。これらのねじれた原繊維が会合し、ロープの様な階層構造を持つことで最大幅 3  $\mu\text{m}$  の繊維を形成しているものと思われる。

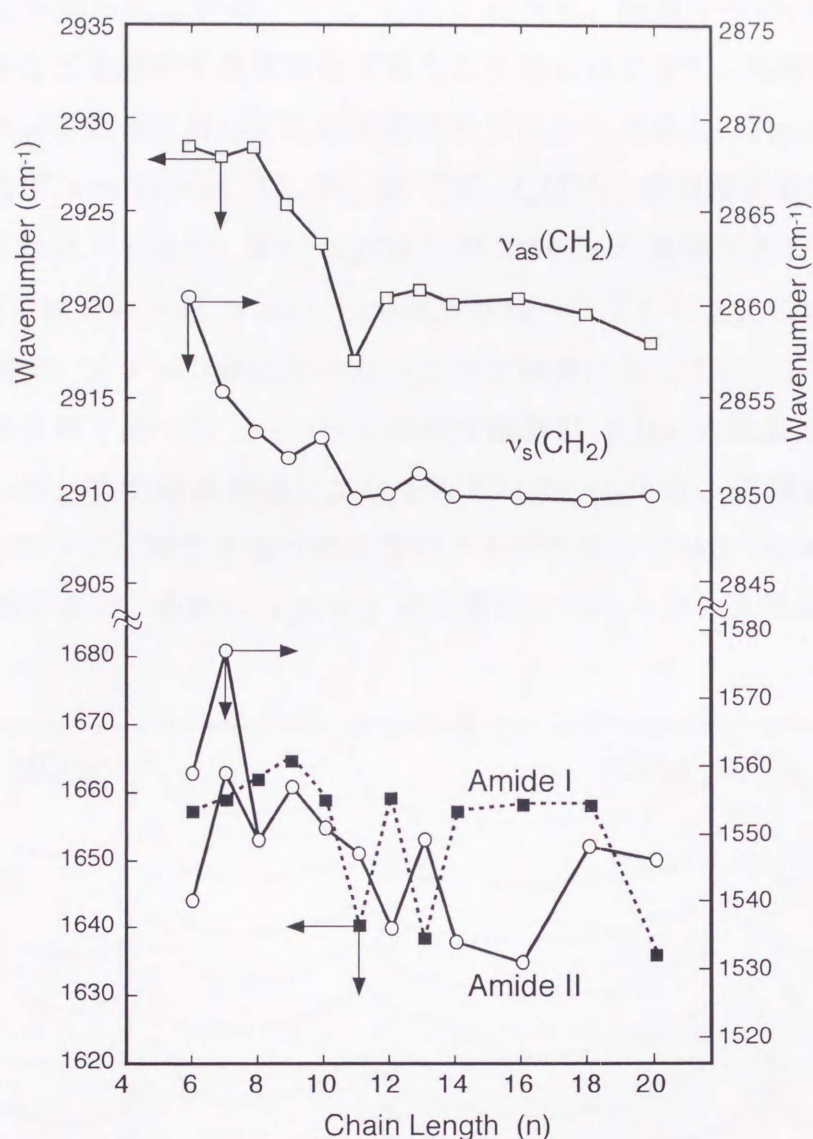
#### 4. 3. 4 観察された偶奇効果の意義

1-グルコサミド型糖脂質 **1(n)** から得られた自己集合体の場合、メチレン鎖の偶奇数の変化がその集合形態に顕著に現れることがわかった。従来、メチレン鎖の偶奇効果は融点などの物理的諸性質に現れることが数多く報告されてきた<sup>5-8)</sup>。一方、今回観察された連結鎖炭素の偶奇数における自己集合形態の変化はこれまで報告されていない。自己集合における形態制御例としては、分子のキラリティを利用したものが知られていた<sup>9-12)</sup>。すなわち光学活性点を含む両親媒性分子の自己集合において、R 体、S 体、およびラセミ体から、それぞれ右巻き、左巻きのらせん状集合体、およびらせんの無いテープ状の集合体形態に制御する例、またはアキラルな脂質にキラルなカウンターイオンを添加してらせんのピッチを制御する例である<sup>13)</sup>。これに対し本研究では、疎水部連結鎖の鎖長およびその偶奇数を用いて形態制御が可能であるという新しい立体化学的效果が見られた。ただし、Figure 4. 1 に見られるように繊維状集合体での繊維幅やねじれのピッチは様々であった。

#### 4. 3. 5 IR 測定に基づく自己集合体の構造解析

これら自己集合体を水分散液から単離乾燥後、粉末にして IR スペクトルを測定した。その結果、集合体中におけるアミド基間の水素結合の強弱、疎水部メチレン鎖の構造およびその凝集構造の情報が得られることがわかった。第 3 章の結晶構造解析よりアミド基間の水素結合が明らかである **1(11)** の結晶粉末と、一連の集合体粉末のアミド I、アミド II 吸収帯の波数を比較した結果、アミド基間の水素結合が示唆された (Figure 4. 5)。さらにこれら吸収帯の波数は、 $n = 10 \sim 14$  の範囲で、メチレン鎖偶奇数に依存して大きく変化した。これらの波数から結晶性固体を与える奇数鎖 ( $n = 11, 13$ ) の双頭型糖脂質が、繊維状の集合体を形成





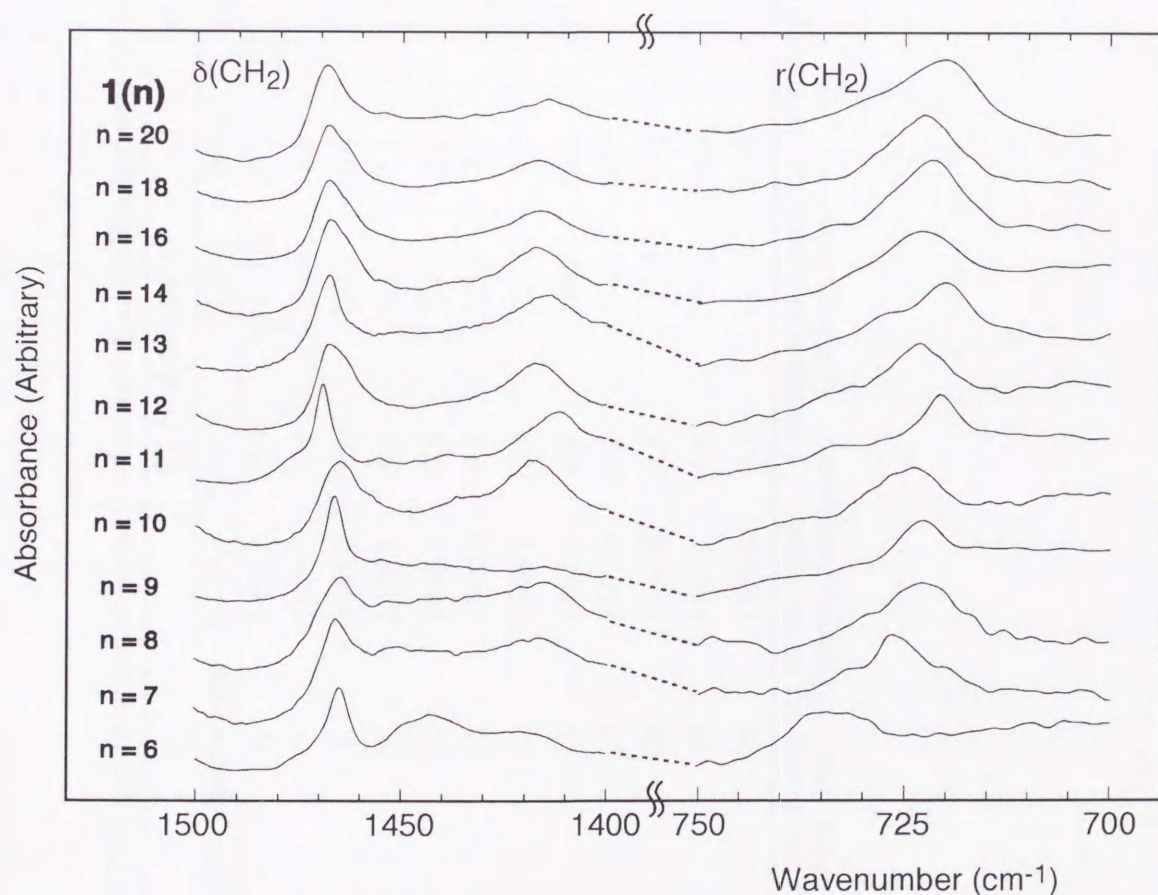
**Figure 4. 5** FT-IR peak frequencies of methylene stretching vibration, amide I, and amide II bands as a function of the chain length ( $n$ ) of **1**( $n$ ).

する偶数 ( $n = 10, 12, 14$ ) の場合よりも強いアミド水素結合を形成することが示唆された。

メチレン鎖の対称伸縮振動 [ $\nu_s(\text{CH}_2)$ ] および逆対称伸縮振動 [ $\nu_{as}(\text{CH}_2)$ ] 吸収帯では鎖長の変化に応じて波数が不連続的に変化しており、メチレン鎖の構造変化が示唆された (Figure 4. 5)。一般にこの吸収帯の波数は、メチレン鎖のゴーシユ／トランスの存在比の増加や結晶性の低下の影響を受け、いずれも高波数側へ



変化することが知られている<sup>14-18)</sup>。このことから、脂質分子のバルクでのゲル-液晶相転移などを解析する有効な手段として知られてきた。双頭型糖脂質 **1**(*n*) の疎水部メチレン鎖長に対してこの吸収帯をプロットすると (Figure 4. 5)、メチレン鎖炭素数が *n* = 11~14, 16, 18, 20 では  $\nu_{as}(\text{CH}_2)$  吸収帯の波数が 2920  $\text{cm}^{-1}$  前後またはそれ以下であり、また  $\nu_s(\text{CH}_2)$  が 2850  $\text{cm}^{-1}$  前後であった。一方、*n* = 6~10 の範囲ではこれらが 2  $\text{cm}^{-1}$  以上高波数側へシフトした。このことから *n* = 11 以上の鎖長で、メチレン鎖はオールトランス構造になっていると考えられる。これは先に第3章で述べた *n* = 11 の双頭型糖脂質 **1**(11) の結晶中での構造とよく一致している。また結晶構造によりそれぞれオールトランス構造を持つ **2**(12) (*n* = 12) とゴーシュ構造を部分的に含むことが判明している **2**(10) (*n* = 10) の IR 吸収を比較すると、実際に  $\nu_s(\text{CH}_2)$  吸収帯はオールトランス構造 (2850.3  $\text{cm}^{-1}$



**Figure 4. 6** The  $\delta(\text{CH}_2)$  and  $r(\text{CH}_2)$  band shape for the self-assembled **1**(*n*) on the methylene chain spacer length (*n*).



**Table 4. 2** FT-IR spectroscopic absorption bands and X-ray diffraction data for the self-assemblies from **1(n)**.

bolaamphiphile	chain length	FT-IR data (cm <sup>-1</sup> )				representative X-ray diffraction (nm)				packing <sup>b</sup>
		δ(CH <sub>2</sub> )	fwhm <sup>a</sup>	r(CH <sub>2</sub> )	fwhm <sup>a</sup>	long spacing	short spacing			
<b>1(6)</b>	6	1463.7	10.3	734–729	10.5	2.18	0.447	0.418	0.370	n.d. <sup>c</sup>
<b>1(7)</b>	7	1465.7	7.4	726.6	5.6	2.24	0.440			n.d. <sup>c</sup>
<b>1(8)</b>	8	1464.2	10.0	723.2	10.5	2.26	0.440			n.d. <sup>c</sup>
<b>1(9)</b>	9	1466.1	5.3	723.2	5.4	2.52	0.448	0.400	0.380	T <sub>//</sub> <sup>d</sup>
<b>1(10)</b>	10	1468.1	8.8	724.1	8.9	2.46	0.440			D.h. <sup>e</sup>
<b>1(11)</b>	11	1469.5	5.0	720.8	4.7	2.43	0.465	0.401	0.382	T <sub>//</sub> <sup>d</sup>
<b>1(12)</b>	12	1468.1	10.4	723.7	8.2	2.45	0.439	0.414	0.389	O <sub>⊥</sub> <sup>f</sup>
<b>1(13)</b>	13	1467.6	6.8	720.3	10.5	2.61	0.440			D.h. <sup>e</sup>
<b>1(14)</b>	14	1467.6	10.6	723.2	10.5	2.61	0.425	0.403	0.38	O <sub>⊥</sub> <sup>f</sup>
<b>1(16)</b>	16	1467.6	9.5	722.7	9.2	2.76	0.438	0.391	0.371	O <sub>⊥</sub> <sup>f</sup>
<b>1(18)</b>	18	1468.1	10.6	722.2	9.4	2.92	0.447	0.404	0.385	O <sub>⊥</sub> <sup>f</sup>
<b>1(20)</b>	20	1468.8	9.7	720.3	13.6	3.17	0.445	0.413	0.398	O <sub>⊥</sub> <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Full width at half-maximum for the band. <sup>b</sup> Estimated chain packing on the basis of band shape and short spacing on XRD. <sup>c</sup> Not determined. <sup>d</sup> Triclinic. <sup>e</sup> Distorted hexagonal. <sup>f</sup> Orthorhombic.



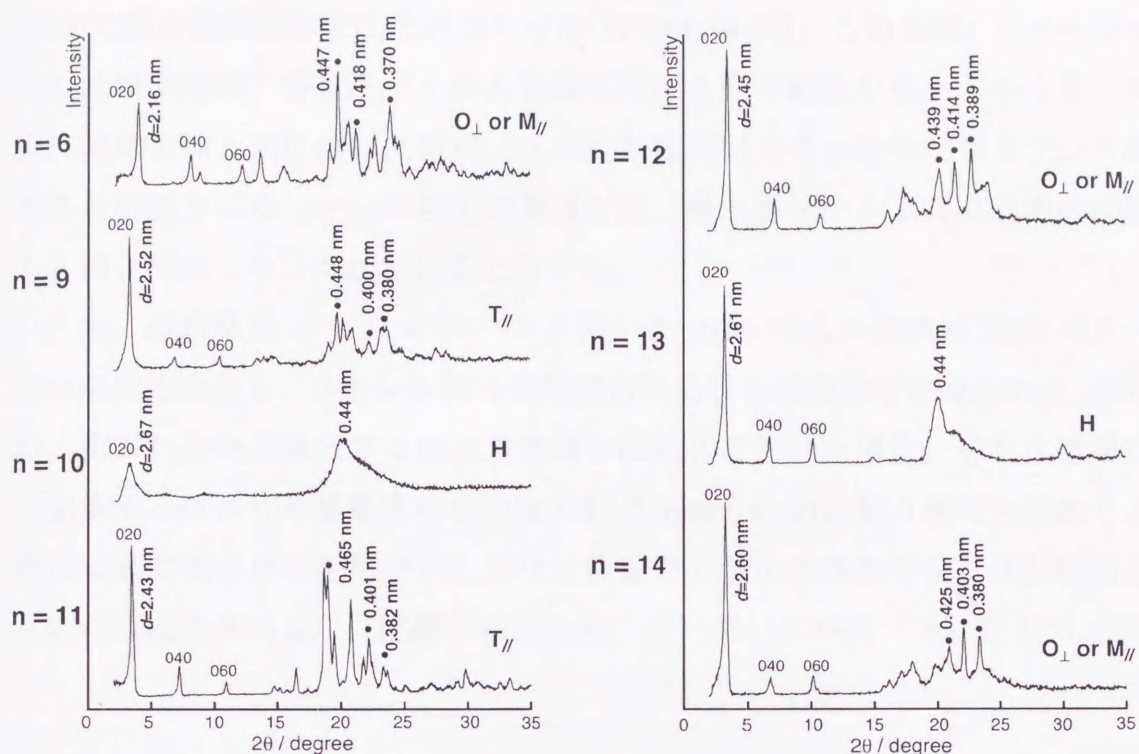
）から部分的なゴーシュ構造への変化に伴い、高波数側にシフトした ( $2852.7\text{ cm}^{-1}$ )。すなわちこの吸収帯の波数変化によるメチレン鎖の構造解析が、本研究の自己集合体系においても有効であることを示している。1-グルコサミド系の **1(9)** において  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$  はゴーシュ構造にあたる波数を示したが、 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  は低めのオールトランス構造にあたる波数となった。このうち  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$  は他のバンドとの重なりがあるので、 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  の方が高い信頼性で実状を示している<sup>16)</sup>。このことから **1(9)** についてはオールトランス構造であると推定した。

メチレン鎖のハサミ振動 [ $\delta(\text{CH}_2)$ ]、及び横揺れ振動 [ $r(\text{CH}_2)$ ] 吸収帯からは、連結炭化水素鎖の偶奇に依存した半値幅の変化が見られた (Figure 4. 6 と Table 4. 2)。この二つの吸収帯についての詳細は、XRD パターンの結果と共に後述した。以上の様に鎖長が  $n = 10 \sim 14$  の範囲でのアミド I、アミド II、メチレン鎖のはさみ及び横揺れ振動に見られる偶奇効果は、この範囲でメチレン鎖が延びきったオールトランス構造になっていることを強く示唆している。

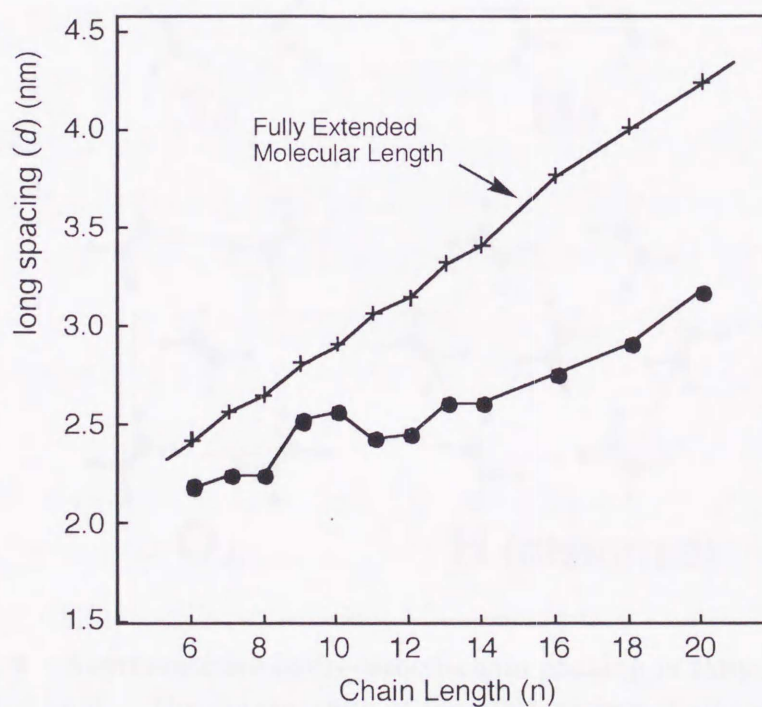
#### 4. 3. 6 粉末 XRD 測定に基づく自己集合体の構造解析

双頭型糖脂質 **1(n)** からなる超分子繊維の分子充填様式を解析するために、粉末 X 線回折 (XRD) 測定を行った (Figure 4. 7 と Table 4. 2)。XRD パターンにおける小角領域は分子の配列について、また広角領域は主に炭化水素鎖の凝集構造に関する情報を与える。これまでに報告されている超分子繊維状集合体では固体状態での粉末 X 線解析は困難であるか、ブロードな無定形固体の回折ピークを与えるのみであったが<sup>19)</sup>、本研究で得られた超分子繊維は高い結晶性を有し、詳細な分子充填様式が解析可能であった。すなわちすべての集合体の XRD パターンにおいて、長周期構造に由来する一本の強い回折ピークが小角領域 ( $2\theta = 2 \sim 5^\circ$  付近) に観測され、分子は層状構造に配列していることがわかった (Figure 4. 7)。双頭型糖脂質 **1(11)** の単結晶構造解析結果と、同じ試料粉末の XRD 回折パターンを比較すると、小角領域のピークは単結晶構造解析 (Figure 3. 3) から得た  $b$  軸単位格子長 ( $4.825\text{ nm}$ ) の  $1/2$  に相当し、 $(0\ 2\ 0)$  面からの回折と考えられた。 $b$  軸長は二層の単分子膜に由来するので、この  $(0\ 2\ 0)$  面からのピークは単分子膜厚であると帰属できた。また高い結晶性を持つときに現れる  $(0\ 4\ 0)$ 、 $(0\ 6\ 0)$  などの高次回折も確認できた。このピークより得られた層間隔を鎖長と共にプロットした結果、層間隔は鎖長とともに増加し、鎖長範囲が  $n = 11$





**Figure 4. 7** Powder X-ray diffraction diagram of the dehydrated fibers and crystals from  $1(n)$ .

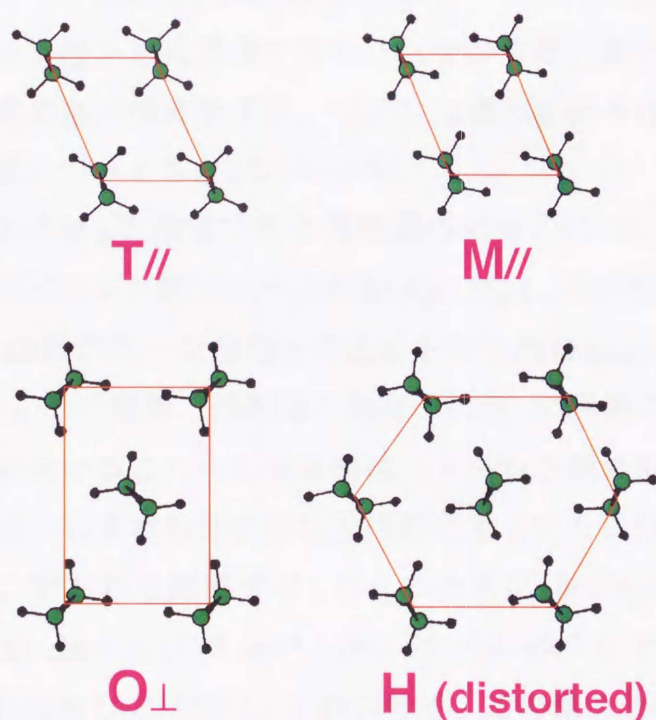


**Figure 4. 8** Dependence of fully extended molecular lengths and the long spacings ( $d$ ) obtained from XRD patterns on the oligomethylene spacer length ( $n$ ) of the self-assembled  $1(n)$ .



～14 で偶奇効果を示すことがわかった (Figure 4. 8)。この XRD パターンから得られた層間隔は、分子モデルから見積もられる分子幅よりも小さかった。このため、本章 3 節 8 項に述べた様に、メチレン鎖が延びきったオールトランス構造を取ると予測される  $n = 11$  以上の鎖長では、疎水部メチレン鎖は層面の法線方向から傾いてパッキングしていると考えた。

一方、連結鎖長  $n = 7, 8, 10, 13$  を除いた  $1(n)$  の広角領域の XRD パターンは高い規則性を示し、メチレン鎖の凝集構造に応じた偶奇効果が見られた (Table 4. 2)。脂質化合物を構成する炭化水素鎖が直鎖状に伸びた場合、それらは平行に並び副格子と呼ばれる凝集構造を形成する (Figure 4. 9)。第 3 章でも触れたように脂質結晶に見られる副格子としては、隣近接の炭化水素鎖のジグザク鎖面が (1) 互いにほぼ垂直 ( $\perp$ ) に配置されたもの、(2) 互いに平行 ( $\parallel$ ) なもの、(3) 統



**Figure 4. 9** Representative hydrocarbon-chain packing in fatty acid crystals and derived lipid. The zigzag units of the hydrocarbon chains are shown as viewed along the chain axes.  $T_{//}$ , triclinic (parallel);  $O_{\perp}$ , orthorhombic (perpendicular); H (distorted), distorted hexagonal;  $M_{//}$ , monoclinic (parallel).



計的に無秩序な配置を取るものの 3 種類に大別される<sup>20-22</sup>。さらに空間対称の違いによって (1) は  $O_{\perp}$ ,  $O'_{\perp}$ , (2) は  $T_{\parallel}$ ,  $M_{\parallel}$ ,  $O_{\parallel}$ ,  $O'_{\parallel}$  などに分けられる。(3) は六方晶系 (H) に属する。粉末 XRD パターンの面間隔 0.5~0.3 nm の広角領域にはこの副格子に特有な反射が表れるため、副格子の種類を判別することが可能である<sup>23)</sup>。たとえば  $T_{\parallel}$  での代表的な特性回折ピークは  $d = 0.46, 0.39, 0.37$  nm に、 $M_{\parallel}$  では  $d = 0.41, 0.42, 0.39$  nm に、 $O_{\perp}$  では  $d = 0.42, 0.38$  nm 付近に与えられることが知られている。双頭型糖脂質 **1(n)** の広角領域に見られる XRD パターンはブロードな回折を与える  $n = 7, 8, 10, 13$  を除いて、結晶性のメチレン鎖の副格子に由来する鋭い数本のピークを示した。特にメチレン鎖がオールトランス構造である  $n = 11$  以上では、凝集構造に偶奇効果が見られることがわかった (Figure 4. 7 と Table 4. 2)。すなわち、 $n = 12, 14, 16, 18, 20$  の偶数鎖においては  $O_{\perp}$  または  $M_{\parallel}$  に帰属できる回折パターンを与えた。一方、連結鎖炭素数が奇数の  $n = 9, 11$  では  $T_{\parallel}$  に帰属できるパターンであった。また  $n = 10, 13$  のブロードなパターンは、H に帰属できた。以上から自己集合形態、層間隔などに見られた連結鎖炭素数の偶奇効果は、メチレン鎖の副格子などの微細な分子充填様式などにも影響していることがわかった。

副格子が  $O_{\perp}$  または  $M_{\parallel}$  と推定できた偶数鎖の副格子について詳しく解析するために前項で述べたメチレン鎖のハサミ振動 [ $\delta(\text{CH}_2)$ ]、及び横揺れ振動 [ $r(\text{CH}_2)$ ] 吸収帯のピークと XRD パターン測定との比較を行った (Figure 4. 6 と Figure 4. 7、および Table 4. 2)。その結果、偶数鎖の副格子は  $O_{\perp}$  に帰属できることがわかった。一般的に IR におけるこれらの吸収帯は、メチレン鎖の副格子が先に述べた垂直 ( $\perp$ ) 型の時は、いずれも分子間相互作用によって 2 成分に分離することが知られている<sup>21,22)</sup>。すなわち副格子が、 $O_{\perp}$  のときに  $\delta(\text{CH}_2)$  および  $r(\text{CH}_2)$  吸収帯はそれぞれ  $1463 \text{ cm}^{-1}$  と  $1473 \text{ cm}^{-1}$ 、および  $720 \text{ cm}^{-1}$  と  $731 \text{ cm}^{-1}$  に 1 本のピークを与える。これに対して平行 ( $\parallel$ ) 型の時は、この様な分裂は見られず  $1465 \text{ cm}^{-1}$  と  $719 \text{ cm}^{-1}$  にそれぞれ一本の鋭いピークを与える。偶数鎖を持つ **1(n)** でこれらの吸収帯ではこの様な分裂は見られなかったが、鋭いピークを与える奇数鎖 ( $T_{\parallel}$ ) と比較してブロードであり、ピーク半値幅 (fwhm: full width at half-maximum) の増大が見られた (Table 4. 2)。以上より偶数鎖 (少なくとも  $n = 12, 14, 16, 18, 20$ ) は XRD パターンで示唆された  $O_{\perp}$  と  $M_{\parallel}$  のうち、垂直型の  $O_{\perp}$  で少し



乱れた凝集構造をもつことが推定できた。また奇数鎖 ( $n = 9, 11$ ) の  $T_{\parallel}$  についても XRD の結果と一致することを確認した。

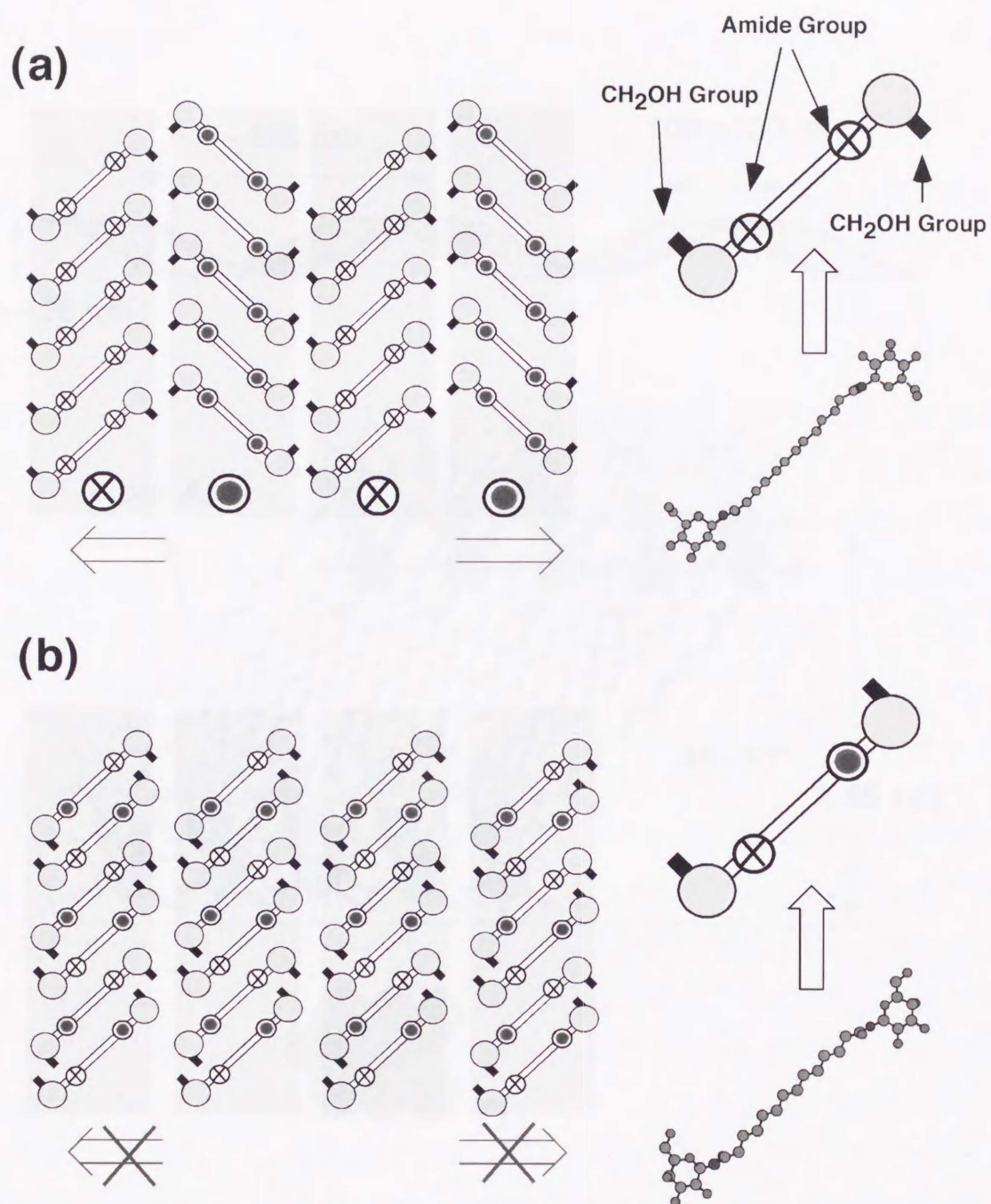
#### 4. 3. 7 メチレン鎖の偶奇数による自己集合形態制御

メチレン鎖の偶奇数による自己集合形態の変化について、単結晶構造解析に成功した **1(11)** と **2(12)** の分子充填様式をもとに関連性を検討した。その結果、疎水部両端のアミド基に由来するマクロ双極子の平行／逆平行という観点から自己集合形態との関連が得られた (Figure 4. 10)。集合体中、メチレン鎖が伸びきったオールトランス構造である場合、両端のアミド基によって誘起されるマクロ双極子は、偶数鎖では分子内で逆平行となり、層内で相殺される。これに対し奇数鎖では分子内でマクロ双極子は平行であり、層間で逆平行となることで相殺していると考えられる。このため、奇数鎖ではマクロ双極子に由来する層間の相互作用が誘起されるのに対し、偶数鎖ではこれが誘起されない。結果として、偶数鎖誘導体では線状一次元な結晶成長が進行するものと考えられる。以上のことからメチレン鎖の偶奇数による自己集合形態の制御の詳細が推定できた。

#### 4. 3. 8 微細繊維状集合体中での三次元分子配列

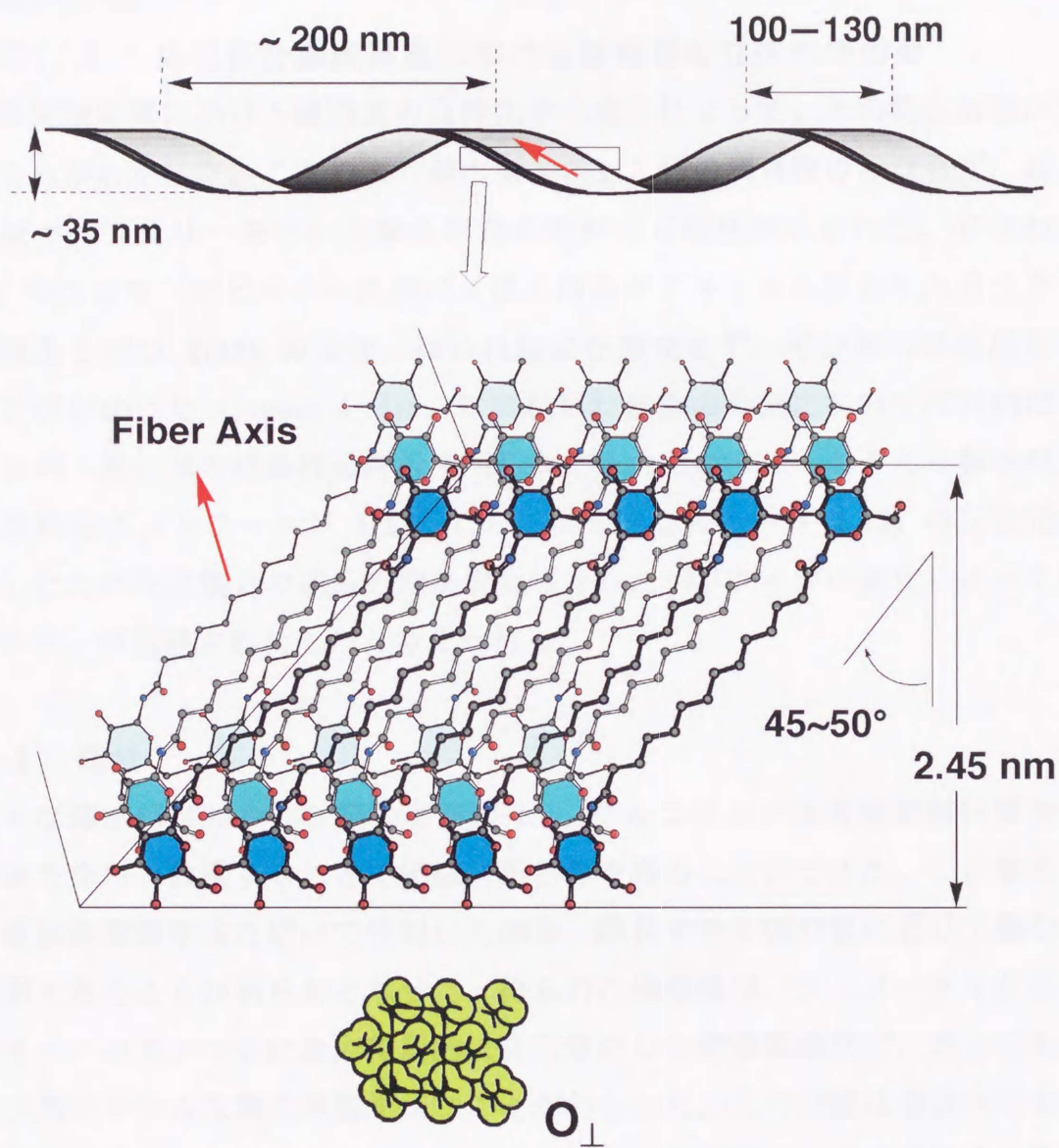
透過型電子顕微鏡写真 (Figure 4. 3) で観察されたナノメートルスケールのらせんテープ状集合体中での三次元分子配列について XRD、FT-IR、さらに第3章で述べた誘導体の単結晶構造解析の単結晶構造解析などの結果から総合的に推定した (Figure 4. 11)。先に述べた XRD パターンの小角領域で見られたピークおよび **1(11)** の単結晶構造解析結果から、このテープ状構造体の中で分子は単分子膜から成る層状構造を形成していると考えられる。また両端のアミド基は層内で、糖水酸基は層内および層間での多重水素結合を形成して、この層状構造を安定化している。この場合、アミド基間水素結合は繊維軸方向に沿って形成されていると考えられる。得られた層間隔と伸びきったメチレン鎖を持つ CPK 分子モデルとの比較から、メチレン鎖は層面の法線に対して約  $45 \sim 50^\circ$  傾いており、繊維状形態を与える偶数連結鎖では  $O_{\perp}$  型の副格子を与えることがわかった。さらに単結晶構造解析から集合体中での層状多形 (ポリタイプ)<sup>21)</sup>、すなわち分子の傾きの方向は、奇数鎖 [**1(11)**] ではプリーツ状、偶数鎖 [**2(10)** または **2(12)**] では平行型になることが示唆された。この様な分子の傾きの方向や糖親水部のキラル効果によってねじれが誘起され、観察されたらせんテープ状構造を形成したも





**Figure 4. 10** Schematic representation of the crystal packing pattern of (a) **1(11)** and (b) **2(12)** viewed along the *c*- and *b*-axis, respectively. The symbol (⊗) and (⊙) represent the amide group in which the carbonyl oxygen atom is placed below and above the plane, respectively.





**Figure 4. 10** A possible self-assembling model of **1(12)** based on a monolayered chiral sheet.



のと考えられる。以上のようにナノからマイクロメートルスケールに至る有機系繊維状自己集合体の三次元分子配列を詳細に解析した例はこれまでにほとんど見られなかった。

#### 4. 3. 9 自己集合繊維形態における糖残基の立体化学効果

双頭型糖脂質における糖残基の立体化学の変化によって、その集合形態が変化することがわかった。これにより疎水部メチレン鎖の偶奇数のみならず、親水部での糖ライブラリーを用いた集合形態の制御の可能性が示された。すなわち、**1(12)** のエピマーでピラノース環の4位水酸基がアキシアル結合したガラクトサミド残基を持つ **2(12)** の場合、ねじれ繊維を形成せず、平板状の単結晶を与えることがわかった (Figure 4. 1j)。このねじれ形態の有無については詳細は不明であるが、第三章の結晶構造解析で明らかにされたように、おそらく糖水酸基間の水素結合ネットワークが **1(12)** での二次元的なものから **2(12)** の三次元的に変化したため自己集合の成長方向が変化したり、ポリタイプの変化によって糖のキラリティが相殺されたものと考えられる。

#### 4. 4 総括

様々な疎水部アルキレン鎖長を持つ 1-D-グルコサミド系双頭型糖脂質を含む水溶液を徐冷・放置することで繊維状集合体を得ることができた。この集合形態を各種顕微鏡観察法を用いて検討した結果、鎖長やその偶奇数に応じて集合形態を制御できることが明らかとなった。得られた構造体は、ナノメートルからマイクロメートルスケールに及ぶ階層的に自己集合した微細繊維状で、さらに右巻きにねじれたキラルな集合形態を持つことがわかった。この形態は空気中においても安定であった。これらの構造体は従来の特異的な形態を持つ超構造体と異なり高い規則性を持つので、粉末X線回折 (XRD) パターン、類縁体の単結晶構造解析、赤外分光 (IR) スペクトルなどによる詳細な構造解析が可能となり、繊維状集合体中における分子充填様式や偶奇効果の詳細などが推定できた。

#### 引用文献

- 1) 多目的電子顕微鏡編集委員会編, 「多目的電子顕微鏡 (見る測る確かめる)」, 共立出版, 東京, 1991.



- 2) J.-H. Fuhrhop and W. Helfrich, *Chem. Rev.*, **93**, 1565 (1993).
- 3) F. M. Menger, S.S. Lee, and X. Tao, *Adv. Mater.*, **7**, 669 (1995).
- 4) 清水敏美, 八瀬清志, 大西里実, 増田光俊, 小木曾真樹, 浅川真澄, 浅井道彦, 中澤郁朗, 岩浦里愛, 高分子論文集, **56**, 575 (1999).
- 5) Y. Ogawa and N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 943 (1999).
- 6) A. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 336 (1962).
- 7) V. R. Thalladi, R. Boese, and H.-C. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1186 (2000).
- 8) M. G. Broadhurst, *J. Res. Natl. Bur. Stand., Sect. A*, **66**, 241 (1962).
- 9) N. Nakashima, S. Asakuma, and T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 509 (1985).
- 10) T. Tachibana, T. Yoshizumi, and K. Hori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 34 (1979).
- 11) J.-H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Roseenberg, and E. Boekema, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3387 (1987).
- 12) J.-H. Fuhrhop, P. Schnieder, E. Boekema, and W. Helfrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2861 (1988).
- 13) R. Oda, I. Huc, M. Schmutz, S. J. Candau, and F. C. Mackintosh, *Nature*, **399**, 566 (1999).
- 14) D. F. H. Wallach, S. P. Verma, and J. Fookson, *Biochim. Biophys. Acta*, **559**, 153 (1979).
- 15) H. H. Mantsch and R. N. McElhaney, *Chem. Phys. Lipids*, **57**, 213 (1991).
- 16) H. L. Casal and H. H. Mantsch, *Biochim. Biophys. Acta*, **779**, 381 (1984).
- 17) R. G. Snyder and J. H. Schaachtschneider, *Spectrochim. Acta*, **19**, 85 (1963).
- 18) A. N. Parikh, M. A. Schivley, E. Koo, K. Seshadri, D. Aurentz, K. Mueller, and D. L. Allara, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3135 (1997).
- 19) S. Svenson, J. Koenig, and J.-H. Fuhrhop, *J. Phys. Chem.*, **98**, 1022 (1994).
- 20) 岡田正和, 「分子性結晶 (直鎖状分子の結晶多形)」, 幸書房, 東京, 1975.
- 21) 佐藤清隆, 小林雅通, 「脂質の構造とダイナミックス」, 共立出版, 東京, 1992.
- 22) M. Kobayashi, "Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids", N. Garti and K. Sato, Eds., Marcel Dekker, New York, USA, 1988.
- 23) M. Goto and E. Asada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2456 (1978).



## 第5章 自己集合体の熱相転移挙動

### 5.1 はじめに

第4章で述べた様に、自己集合によって水溶液から得られた双頭型糖脂質 **1(12)** の繊維状自己集合体は溶液中において、また単離、乾燥しても一年以上にわたり安定であった。この乾燥物は 219 °C で溶解するまで繊維状形態を保持していた。この様な高い安定性は他の集合体では見られない。例えばらせんテープ状繊維またはチューブ状集合体を形成する脂質誘導体も、ゲル-液晶相転移温度以上に加熱すると分子の流動性が増加して球状ベシクルやミセルに相転移することが知られている<sup>1,2)</sup>。またこれらの集合体のほとんどは溶媒から単離すると壊れてしまう。1-グルコサミド系双頭型糖脂質集合体における高い安定性は、脂質両端の糖水酸基やアミド基間の多重水素結合形成によるものと考えられる。

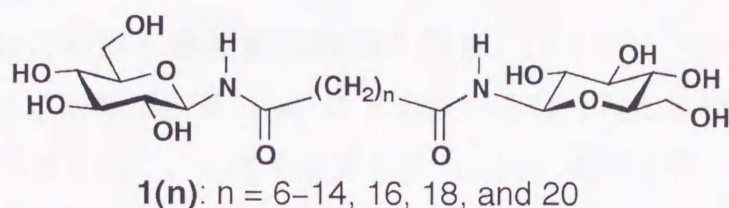
**糖脂質の液晶相について** 一頭一鎖型糖脂質ではサーモトロピック液晶などの熱相転移挙動が数多く報告されている<sup>3-6)</sup>。一方で、双頭型糖脂質に関しては不明の点が多い。これまでに環状のピラノース残基を持つ双頭型糖脂質の液晶相に関する報告は一例あるが、液晶相の帰属はなされていない<sup>7)</sup>。また糖脂質以外では  $\alpha, \omega$ -ビスジオール系双頭型脂質がサーモトロピック液晶性を示し、その液晶はスメクチック A 相および C 相であることが知られている<sup>8)</sup>。

親水部/疎水部の比と液晶性との相関からも双頭型糖脂質は興味深い分子の形状を持つ。すなわち一頭一鎖型糖脂質では層状構造からなるスメクチック A 相を示すのに対し、一頭二鎖型またはそれ以上の鎖数でヘキサゴナル相やキュービック相、カラムナール相を形成することが知られている<sup>3,9,10)</sup>。これに対し二頭一鎖型の双頭型糖脂質での液晶相はほとんど知られていない。またこれらの液晶性と溶液中での自己集合形態との相関についても不明であった。例えばサーモトロピック液晶と溶液中での繊維状集合体形成の特徴を併せ持つ両親媒性糖脂質の報告例は、*N*-アルキルアルドサミド系脂質に限られていた<sup>3,11-13)</sup>。

このような観点から本章では主に 1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(n)** の繊維状集合体の熱安定性としての熱相転移挙動を、集合体中の分子構造や分子間相互作用



用に基づいて解析・考察することを目的とした。また溶液中で見られた繊維状集合形態と液晶性との相関の解明を試みた。このために示唆走査熱分析 (DSC)、粉末 X 線回折 (XRD) 測定、温度変化赤外線 (VT-IR) スペクトル測定、偏光光学顕微鏡を用いた液晶観察を行った。



## 5. 2 実験

**サンプル調製** サンプルは第4章で述べた繊維状集合体を用い、顕微鏡観察にはこれをそのまま、その他の測定では乳鉢で粉末にすりつぶしたものをを用いた。

**各種測定時の温度制御** 以下に述べる IR 測定、粉末 XRD 測定、顕微鏡観察における温度制御は顕微鏡用ホットステージ (メトラー FP 82) を温度制御ユニット (メトラー FP90) に接続したものをを用い、すべて  $5^{\circ}\text{C}/\text{分}$  で昇温した。

**DSC 測定** 乾燥サンプルをアルミパンにに入れてシールした後、超高感度示唆走査熱分析測定装置 (セイコー DSC 6100) を用いて測定した。リファレンスとして、同質量のアルミナを封入したアルミパンを用いた。

**温度変化 X 線回折 (VT-XRD) 測定** 第4章の実験に用いた透過型 X 線回折装置を用い、同様の方法で測定した。

**温度変化赤外線吸収 (VT-IR) スペクトル測定** 顕微赤外分光光度計 (日本分光 Micro-20/FTIR-620、MCT 検出器) をパーソナルコンピューター (Windows95) に接続し、温度制御プログラム (日本分光) 用い、 $5^{\circ}\text{C}/\text{分}$  で昇温しながら、分解能  $2\text{ cm}^{-1}$ 、スキャン回数 20 回、偏光なしで測定した。試料は KBr 板で挟んだ後、圧縮し円形板状に成形したものをを用いた。

**液晶観察** 自己集合体粉末を直接スライドガラスに付着させ、そのままカバーガラスで被覆した。これを上述した温度制御ユニット付きの偏光光学顕微鏡 (オリンパス BX50, LMPlanF1 20X, 50X 対物レンズ) で観察し、イメージは 3-CCD カラービデオカメラ (オリンパス CS520MD) で取り込み自動露光調整 (オリン



パス PM30) 後、21 インチカラーモニター (Ikegami TM2150M) でモニターした。液晶相－等方相間の相転移温度の測定では、不純物の影響を除外するために液晶相が完全に消失した温度を相転移温度とした。

### 5. 3 結果と考察

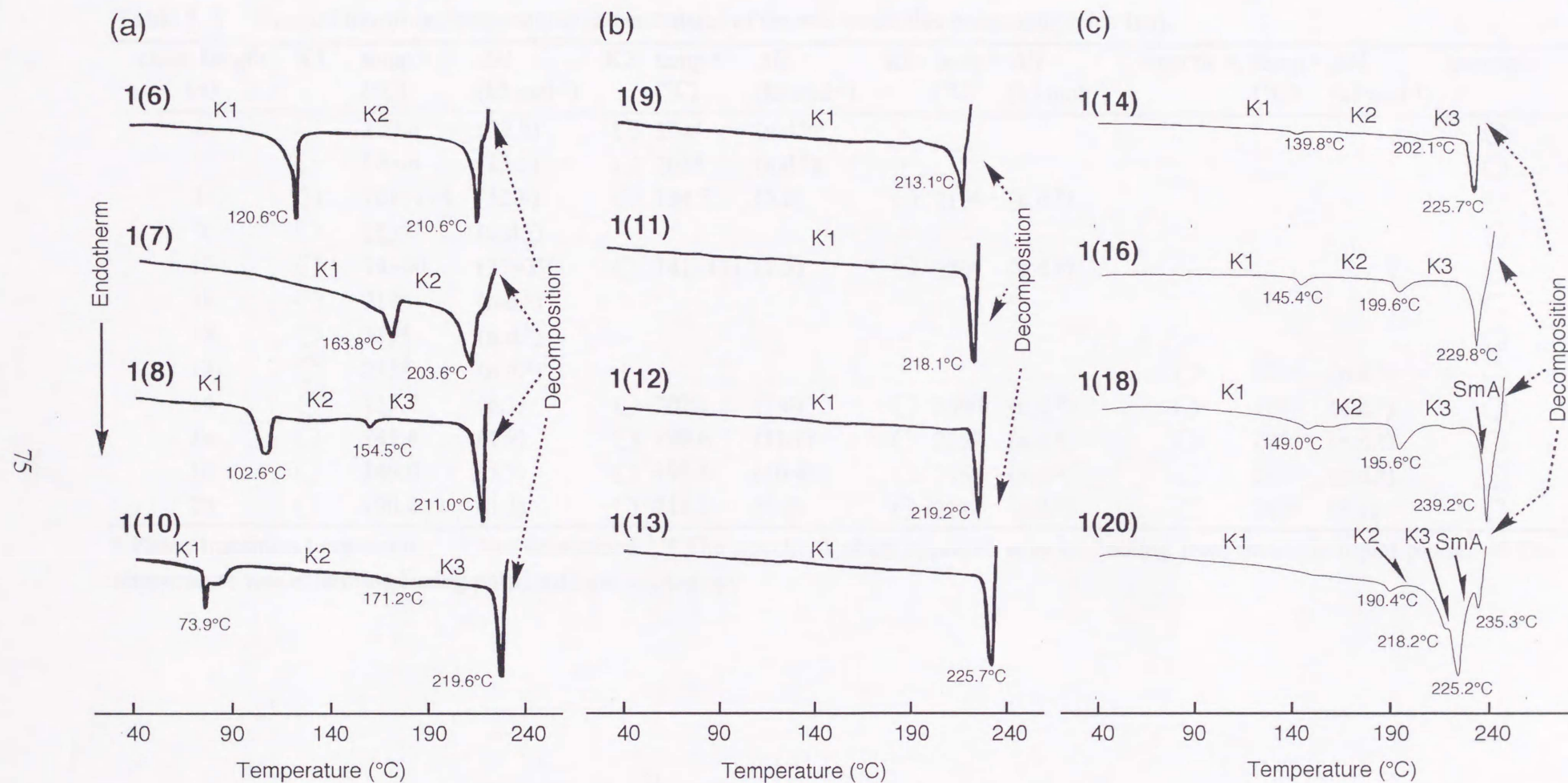
#### 5. 3. 1 DSC 測定と熱相転移挙動の解析

1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1**(*n*) の水溶液から得られた自己集合体の、熱相転移挙動を検討するために、示唆走査熱分析 (DSC) 測定を行った。これらの熱相転移挙動は連結メチレン鎖の鎖長に依存して変化し、三種類の鎖長グループ (短鎖, 中鎖, 長鎖と呼ぶことにする) に分けられることがわかった。短鎖グループ ( $n = 6 \sim 8, 10$ ) の第一昇温過程での DSC 曲線は、多形 (polymorphism) と呼ばれる結晶－結晶間の相転移に相当するピークを与えた (Figure 5. 1a)。中鎖グループ ( $n = 9, 11 \sim 13$ ) ではこの様な多形は見られず、直接結晶相から等方相に変化した (Figure 5. 1b)。長鎖グループ ( $n = 14, 16, 18, 20$ ) は再び多形を与え (Figure 5. 1c)、さらに加熱するとサーモトロピック液晶相を形成することが明らかとなった。この液晶相については後の液晶観察の項で述べる。この鎖長グループのうち  $n = 9$  (長鎖),  $n = 10$  (短鎖) で鎖長グループの逆転が見られるが、後述するように連結メチレン鎖の炭素原子の偶奇数による鎖長グループ範囲の違いのためと考えられる。短鎖グループの  $n = 8, 10$  でみられた K2-K3 相間の相転移は、溶解して等方相に転移する前であれば可逆的である。同様な条件で、長鎖グループの  $n = 14, 16, 18, 20$  についても、K1-K2-K3 相間の相転移は可逆的である。これら **1**(*n*) の多形におけるエンタルピー値は一般の脂質と比べて小さいので、メチレン鎖の凝集構造の微細な変化や水素結合の部分的解離に由来するものと考えられる (Table 5. 1)。ここで用いたすべての双頭型糖脂質は等方相に転移後、発熱しながら黒褐色に分解した。このために DSC では主に第一昇温過程のみ評価した。

#### 5. 3. 2 VT-XRD 測定

各相の分子充填様式を解析するため、加熱しながら粉末 X 線回折 (VT-XRD) 測定を行った (Table 5. 2)。その結果、いずれの結晶相でも第 3 章および 4 章で述べた様な層状構造を保持しているが、鎖長グループに依存して層間隔変化の傾





**Figure 5. 1** DSC traces of bolaamphiphiles **1**( $n$ ), (a) short chain ( $n = 6-8$  and  $10$ ), (b) medium chain ( $n = 9$  and  $11-13$ ), (c) long chain ( $n = 14, 16, 18$ , and  $20$ ) on the first heating cycle.



**Table 5.1** Thermal transition temperatures and enthalpies of the self-assembled bolaamphiphiles **1**(*n*).

chain length ( <i>n</i> )	K1	temp. <sup>a</sup> (°C)	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	K2	temp. <sup>a</sup> (°C)	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	K3	temp. <sup>a</sup> (°C)	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	smectic A	temp. <sup>a</sup> (°C)	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	isotropic
6	○	120.6	(32.9)	○	204 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	○
7	○	163.8	(23.5)	○	205 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	○
8	○	101–114	(32.8)	○	154.5	(3.2)	○	211 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	○
9	○	213 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○
10	○	74–80	(27–39)	○	141–171	(7.5)	○	220 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	○
11	○	218 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○
12	○	239 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○
13	○	235 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	-	-	-	-	-	-	○ <sup>c</sup>	171 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○
14	○	139.8	(6.1)	○	202.1	(7.0)	○	239 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○ <sup>c</sup>	190 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○
16	○	145.4	(4.9)	○	199.6	(11.1)	○	235 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○ <sup>c</sup>	225 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○
18	○	149.0	(5.7)	○	195.6	(16.4)	○	236 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○	241 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○
20	○	190.4	(3.3)	○	218.2	(3.4)	○	228 <sup>d</sup>	(n.d. <sup>b</sup> )	○	240 <sup>d</sup>	(3.1)	○

<sup>a</sup> Phase transition temperature. <sup>b</sup> Not determined. <sup>c</sup> The smectic A phase appeared only on cooling from isotropic liquid phase. <sup>d</sup> The temperature was determined using polarized light microscopy.



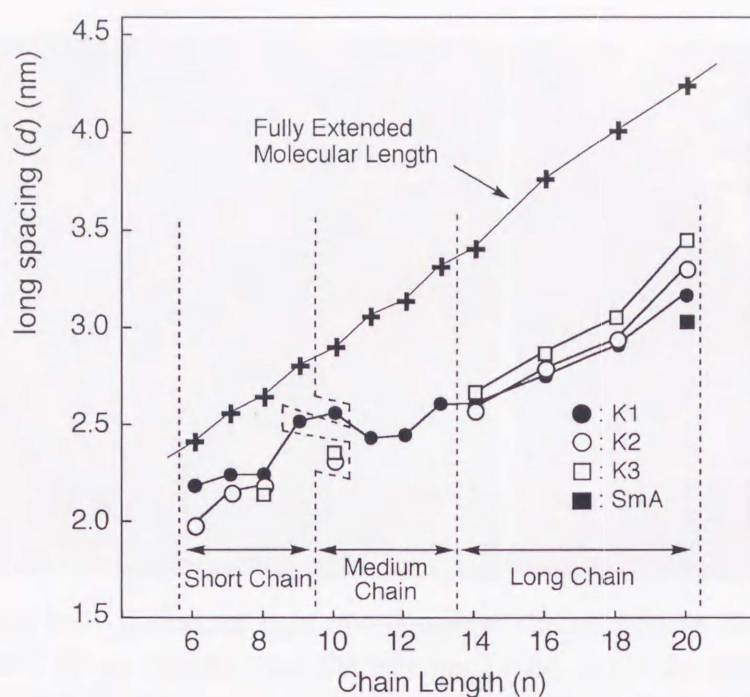
向が異なることがわかった。加熱による相転移時に、短鎖グループの層間隔  $d$  は減少する傾向を示したのに対し、長鎖グループの  $d$  は増加した (Figure 5. 2)。しかし液晶相に相転移する時、 $d$  は再び減少することがわかった。この液晶相における  $d$  の減少は、 $\alpha, \omega$ -ビスジオール系双頭型脂質と同様である<sup>8)</sup>。液晶相の層状構造として、二通りの構造が考えられた。結晶相と類似の単分子膜層構造と、分子中央でメチレン鎖が折れ曲がりU字型となった分子から構成される二分子膜層構造である。結晶構造との類似性から考えると、前者の構造の可能性が高い。

**Table 5. 2** VT-XRD data of self-assembled bolaamphiphiles **1**( $n$ )

chain length ( $n$ )	phase	XRD patterns (nm)		
		long spacing ( $d$ )	short spacing	
6	K1	2.18	0.447,	0.418, 0.370
	K2	2.00	0.448,	0.430, 0.381
7	K1	2.24	0.44 <sup>b</sup>	
	K2	2.15	0.44 <sup>b</sup>	
8	K1	2.26	0.44 <sup>b</sup>	
	K2	2.14	0.447,	0.418, 0.380
	K3	2.16	0.444,	0.425, 0.386
10	K1	2.46	0.44 <sup>b</sup>	
	K2	2.31	0.426,	0.401, 0.377
	K3	2.31	0.443,	0.415, 0.39–0.38
14	K1	2.61	0.425,	0.403, 0.380
	K2	2.60	0.444,	0.415, 0.39–0.38
	K3	2.67	0.468,	0.445, 0.388
16	K1	2.76	0.438,	0.391, 0.371
	K2	2.80	0.451,	0.428, 0.383
	K3	2.87	0.456, 0.39–0.38	
18	K1	2.92	0.447,	0.404, 0.385
	K2	2.94	0.441,	0.416, 0.384
	K3	3.06	0.466,	0.445, 0.388
	SmA	2.95	0.44 <sup>b,c</sup>	
20	K1	3.17	0.445, 0.413, 0.398	
	K2	3.31	0.45 <sup>b</sup>	
	K3	n.d. <sup>a</sup>	0.45 <sup>b</sup>	
	SmA	3.04	0.48 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>Not determined. <sup>b</sup>Broad peak. <sup>c</sup>Measured at room temperature for the super cooled smectic A sample.





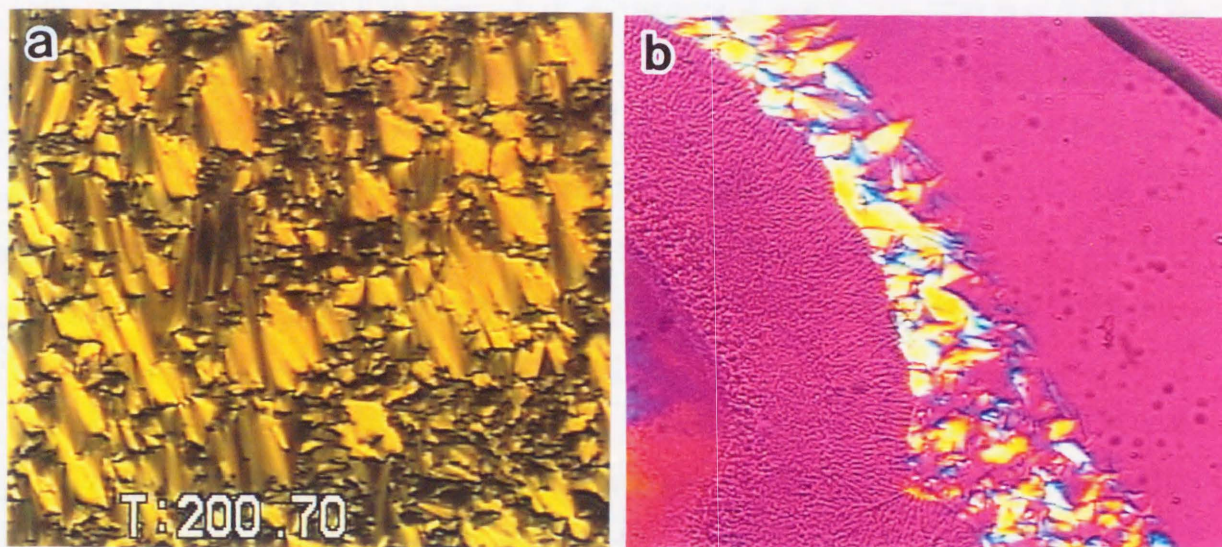
**Figure 5. 2** Dependence of fully extended molecular lengths and the long spacings ( $d$ ) obtained from XRD patterns on the oligomethylene spacer length ( $n$ ) of the self-assembled **1**( $n$ ) in each phase.

疎水部メチレン鎖の凝集構造に由来する広角側の回折パターンは、ほとんどの固体相において鋭いピークを示し、凝集構造が高い結晶性を有することがわかった (Table 5. 2)。相転移と共にこの広角側の回折パターンが変化し、メチレン鎖自身の構造またはその凝集構造が変化していることが示唆された。しかし、第4章で帰属した K1 相以外の副格子の種類については帰属できなかった。固体相で見られた鋭い回折ピークも、**1**(20) に見られるように、液晶相では一つのブロードなパターンに変化し、メチレン鎖が融解していることがわかった。

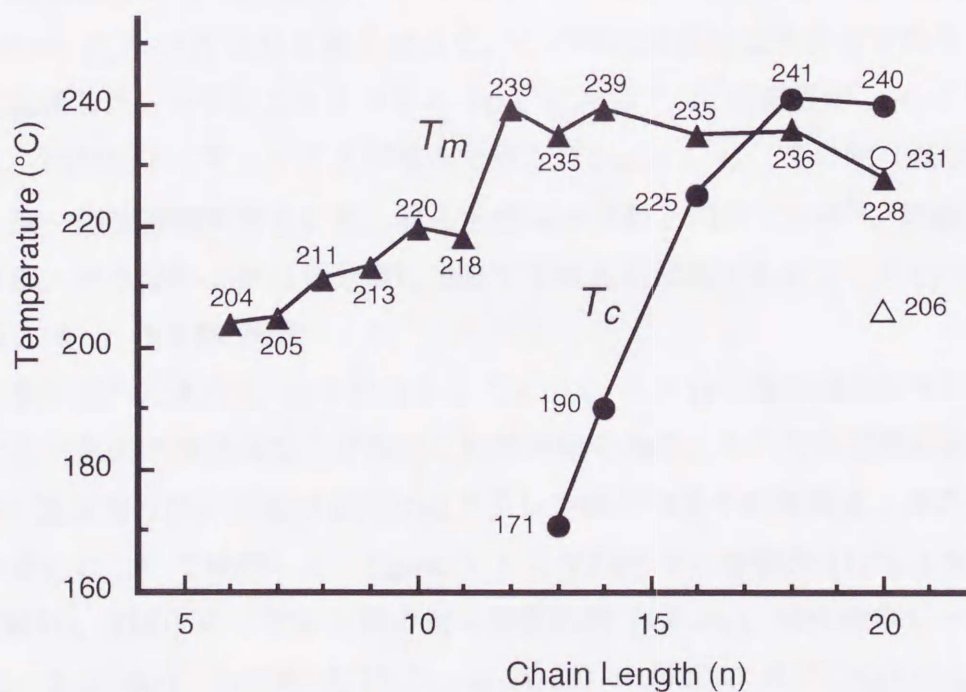
### 5. 3. 3 液晶観察

液晶相の確認およびその帰属のため、温度を変えながら偏光光学顕微鏡観察を行った。双頭型糖脂質 **1**( $n$ ) は鎖長が  $n = 18, 20$  の場合、昇温・降温いずれの過程でもサーモトロピック液晶を形成する、いわゆるエナンチオトロピック (互変) 転移型の液晶相であった。これに対し鎖長が  $n = 13, 14, 16$  では、等方相からの冷却時においてのみ液晶相を示す、モノトロピック (単変) 転移性の液晶相であることを見いだした。直交ニコル下での偏光顕微鏡観察で、いずれの液晶相も扇状の光学組織 (fan-like texture) を示し、層状構造からなるスメクチック相であることが示唆された (Figure





**Figure 5.3** Polarized light micrograph of the mesophase observed (a) for **1(20)** at 200.7 °C on cooling from the isotropic phase, (b) in the contact region between **1(18)** (left-hand side, crystal solid) and *n*-octyl- $\beta$ -glycoside at 120 °C.



**Figure 5.4** Melting- ( $T_m$ : ▲ and △ for **1(n)** and **2(20)**, respectively) and clearing temperature ( $T_c$ : ● and ○ for **1(n)** and **2(20)**, respectively) as a function of the oligomethylene spacer length ( $n$ ).



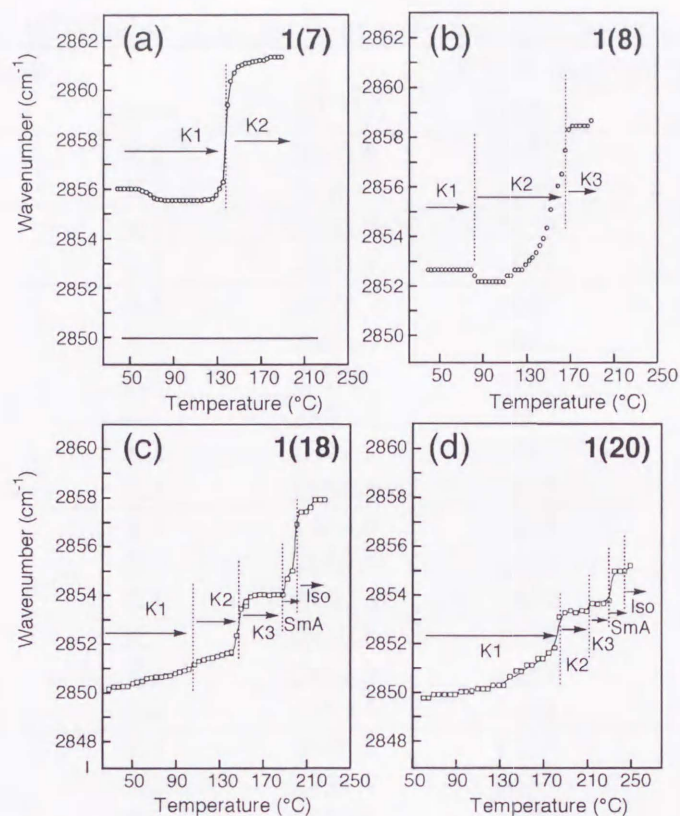
5. 3a)。さらにこの液晶相を特定するために、既知の液晶性化合物であるオクチル- $\beta$ -グリコシドと **1(18)** との混和性試験を行った。その結果、**1(18)** の繊維状結晶はオクチル- $\beta$ -グリコシドのスメクチック A 相 (mp: 67.1 °C, cp: 106.4 °C<sup>6)</sup>) を単体より約 10 °C 高い温度まで安定化し、混和性を有することがわかった (Figure 5. 3b)。以上、液晶相の光学組織、**1(18)** の結晶相と他のスメクチック A 相との混和性、さらに VT-XRD 測定でみられた層状構造の存在 (Table 5. 2) とメチレン鎖の溶解状態などから、この液晶相をスメクチック A 相と帰属できた。

これら双頭型糖脂質の液晶相は分解を伴うため、迅速かつ正確な測定が可能であるホットステージを装着した偏光顕微鏡観察で相転移温度を決定した (Figure 5. 4)。鎖長が  $n = 13, 14, 16$  のモノトロピック液晶は、等方相からの冷却過程でのみ見られた。このモノトロピック液晶相から等方相への相転移温度 (clearing point temperature:  $T_c$ ) の測定では等方相での分解反応をさけるため、結晶相を急速加熱し等方相に相転移させた後、急冷し液晶相を形成させた。これを再び昇温しながら顕微鏡観察し、液晶相の消失温度を  $T_c$  と決定した。その結果、これらの鎖長では融点 (melting point temperature:  $T_m$ ) が  $T_c$  よりも高くなった。この時の液晶相は準安定であり、容易に結晶相に転移した。1-グルコサミド系の **1(n)** において  $T_c$  は鎖長が  $n = 18$  付近で極大となり、再び低下していくことが推定できた (Figure 5. 4)。この釣り鐘型の  $T_c$  変化は、一頭一鎖型糖脂質液晶に見られる熱相転移挙動と同様であり<sup>6)</sup>、糖脂質分子内の親水部/疎水部のミクロ相分離に由来する液晶相発現であることがわかった。

### 5. 3. 4 VT-IR 測定

第4章で述べたように IR スペクトルによって、メチレン鎖の構造とその凝集構造、またアミド基の水素結合などが詳細に解析可能である。そこで自己集合体を加熱しながら IR 測定を行い、相転移におけるメチレン鎖の構造や凝集構造、またアミド水素結合の変化について検討した。Figure 5. 5 に VT-IR での短鎖長 [**1(7)**, **1(8)**] および長鎖長 [**1(18)**, **1(20)**] のメチレン鎖の対称伸縮振動 [ $\nu_s(\text{CH}_2)$ ] 吸収帯のピークシフトを示した。また **1(n)** ( $n = 6 \sim 8, 10, 14, 16, 18, 20$ ) の各相について  $\nu_s(\text{CH}_2)$ , アミド I, アミド II 吸収帯のピークを Table 5. 3 に示した。室温での  $\nu_s(\text{CH}_2)$  の波数から、短鎖グループの **1(7)**, **1(8)** は自己集合体 (K1 相) においてゴーシュ構造を含むことがわかる。これを加熱すると、**1(7)** の K1-K2 相間、および **1(8)** の K2-K3 相間の相転移で  $\nu_s(\text{CH}_2)$  はさらに高波数側にシフトし、鎖中のゴーシュ構造の増加が示唆さ





**Figure 5.5** Temperature dependence of the  $\nu_s(\text{CH}_2)$  band peak position for the self-assembled  $1(n)$  [(a)  $n = 8$ , (b)  $n = 10$ , (c)  $n = 18$ , and (d)  $n = 20$ ] on first heating.

れた (Figure 5. 5a, b)。またこれらの相転移と共にアミド I、アミド II 吸収帯のピークもそれぞれ高波数および低波数側にシフトし、アミド基間水素結合の解離を示した (Table 5. 3)。一方、K1 相においてオールトランス構造と考えられる長鎖の  $1(18)$  は、K2 相でも  $\nu_s(\text{CH}_2)$  吸収帯の波数に大きな変化はなく、オールトランス構造を維持していることわかる (Figure 5. 5c)。しかし K3 相ではこの吸収帯は高波数側にシフトし、ゴーシュ構造を含む構造に相転移したことが示唆された。この時、アミド I およびアミド II 吸収帯の波数は K1, K2 相ではほとんど変化しないのに対し、K3 相では大きく変化し、水素結合も解離していた。長鎖グループの  $1(18)$  と  $1(20)$  の液晶相では、 $\nu_s(\text{CH}_2)$  がさらに高波数側にシフトし、メチレン鎖の融解が示された。またアミド I およびアミド II 吸収帯の波数変化やそれらのピークのブロード化から、水素結合もさらに解離し動的なものに変化していることが示唆された (Figure 5. 5c, d)。



**Table 5.3** VT-IR absorption bands of self-assembled bolaamphiphiles **1**(*n*)

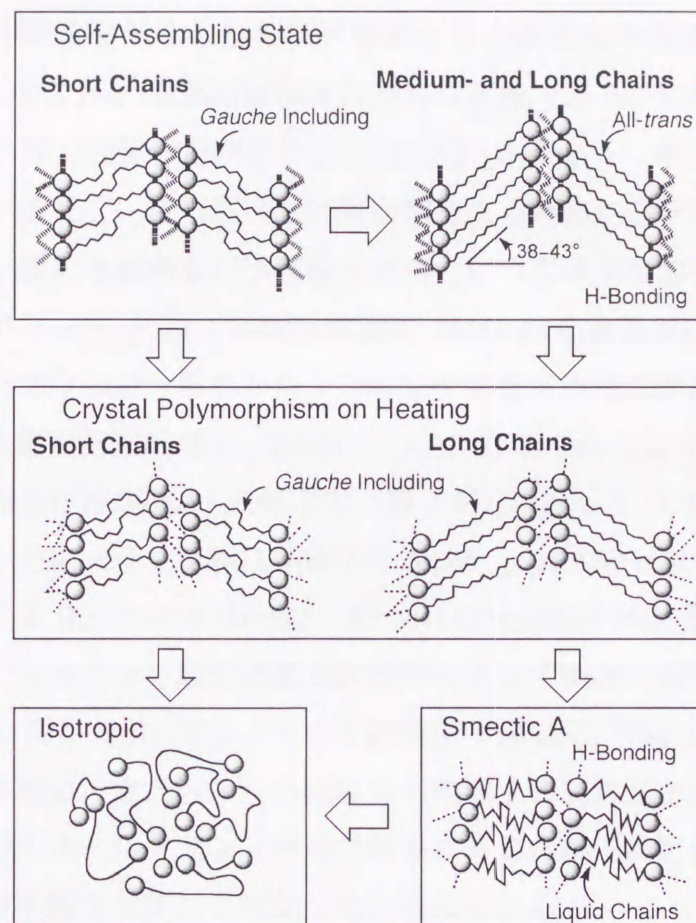
chain length ( <i>n</i> )	phase	VT-IR data (cm <sup>-1</sup> )		
		$\nu_s(\text{CH}_2)$	amide I	amide II
6	K1	2860.5	1657	1559, 1540
	K2	n.d. <sup>a</sup>	1659	1550
7	K1	2856.7	1659	1577, 1559
	K2	2860.3	1667	1531
8	K1	2852.7	1662	1549
	K2	2852.0	1661	1530
	K3	2856	1669	1533
10	K1	2852.2	1662	1549
	K2	2848.3	1662	1528
	K3	2856.5	1673	1529
14	K1	2849.0	1661	1534
	K2	2850.1	1660	1530
	K3	2854.3	1669	1527
16	K1	2849.0	1658	1531
	K2	2851.2	1657	1527
	K3	2853.6	1671	1525
18	K1	2848.9	1658	1548
	K2	2851.7	1657	1545
	K3	2854.1	1670	1528
	SmA	2855.1	1676	1511
20	K1	2849.5	1636	1546
	K2	2853.2	1671	1529
	K3	2853.6	1671	1521
	SmA	2853.9	1673	1509

<sup>a</sup> Not determined.

### 5. 3. 5 相転移挙動のまとめ

自己集合で得られた層状構造体中での加熱によるメチレン鎖の構造変化は、その鎖長グループによって挙動が異なった (Figure 5. 6)。すなわち第4章で述べた様に、水溶液中で自己集合した時点で短鎖グループはメチレン鎖にゴーシュ構造を含んでいる。一方、中、長鎖グループはオールトランス構造である。この短鎖でみられるゴーシュを含む構造は、加熱によりアミド基間水素結合の解離を伴いながら、さらに多くのゴーシュ構造を含む構造に相転移した。この時、層間隔 *d* は減少することがわかった。これに対し長鎖グループは、K1-K2 相間の相転移においてオールトランス構造を維持したまま分子の傾きが減少し、層間隔 *d* は広くなった別の相に転移すると考え





**Figure 5. 6** Schematic illustration of conformational changes in the self-assembled state of 1-glucosamide bolaamphiphiles **1(n)** and their thermal phases.

られた。さらに加熱するとゴーシュ構造を含む固相（K3）に相転移後、液晶相を形成した。中鎖では加熱時にこの様な多形は示さず、自己集合によって得られた結晶相が直接、等方相に転移した。

双頭型糖脂質 **1(9)**（中鎖グループ）および **1(10)**（短鎖グループ）は双方のグループの特徴を併せ持つ複雑な挙動を示した。すなわち **1(10)** は多形現象を与えること、K1 および K3 相で  $\nu_s(\text{CH}_2)$  がゴーシュ構造に相当する波数を示したことから、短鎖グループと判断した。しかし K2 相では、 $\nu_s(\text{CH}_2)$  はむしろオールトランス構造にあたる波数を示し、この点で中鎖的であった。一方これより鎖長は短いものの、多形を示さないことから中鎖に分類された **1(9)** の場合、 $\nu_s(\text{CH}_2)$  の波数はゴーシュ構造を示し、この構造の点で短鎖的であった。この様な鎖長の逆転は、偶奇数における鎖長



グループの相違によると思われる。

上述した様な複雑な多形を含む相転移挙動とその鎖長依存性は一頭一鎖型糖脂質にはほとんど見られない、双頭型糖脂質に特有な現象である。これは(1)両端に多重水素結合による強い相互作用があること、(2)分子のパッキングがかさ高い糖残基に支配されていること、さらに(3)双頭型であるために通常の一頭一鎖型脂質でみられるメチレン鎖の指組構造が不可能であるという双頭型糖脂質の3つの特徴によるものと考えられた。(1)は、双頭型糖脂質 **1(11)** 結晶構造解析から得られた原子座標をもとにしたエネルギー解析から、その分子間相互作用の詳細(van der Waals 相互作用: VDW、静電相互作用: ES、水素結合: HB)が明らかとなった<sup>14)</sup>。例えば **1(11)** において主要な相互作用が働く *a* 軸方向(第3章、Figure 3. 3 参照)の1分子あたりの相互作用は、主にメチレン鎖に作用する VDW (−10.5 kJ/mol) に対して、主に糖親水部間に作用する HB (−10.4 kJ/mol)、ES (−16.9 kJ/mol)の方が大きい。すなわちの層状構造体中ではメチレン鎖が多重水素結合によって両端で抑制された状態にあるといえる。(2)に関しては、ピラノースの断面積 (0.4 nm<sup>2</sup>) <sup>15)</sup>はメチレン鎖 (0.2 nm<sup>2</sup>) <sup>16)</sup>のほぼ2倍にあたる。また(3)の様な分子充填上の制約があるため、結果として柔軟なメチレン鎖がオールトランス構造で凝集することが不安定化され、複雑な構造変化を含む相転移挙動を示すことになったと考えられる。

相転移挙動の鎖長依存性は、両端の糖残基間の相互作用とメチレン鎖間の相互作用のバランスの変化に起因すると考えられる。すなわち短鎖グループでは糖残基間の相互作用が支配的であるため、メチレン鎖がゴーシュを含む構造になり、複雑な多形を示す。一方、長鎖グループではメチレン鎖間の相互作用が支配的になり、本来メチレン鎖の特徴であるオールトランス構造や、ゴーシュ構造への変化に伴う多形が現れる。中鎖はこれらの相互作用が均衡するため、この様な多形を示さないと考えられる。

一頭一鎖型の *O*-グリコシド系糖脂質とくらべて、双頭型糖脂質の  $T_m$ 、 $T_c$  などの相転移温度は高温側にシフトしていた<sup>6)</sup>。一頭一鎖型の 1-グルコサミド系糖脂質も同様に高い相転移温度を示すことから、これらの特徴は連結アミド鎖の水素結合形成によるものと推測される<sup>17,18)</sup>。以上のように双頭型糖脂質は、従来の一頭一鎖型糖脂質よりも固相状態が安定であること、また疎水部連結鎖長に依存して熱相転移挙動が大きく変化することがわかった。

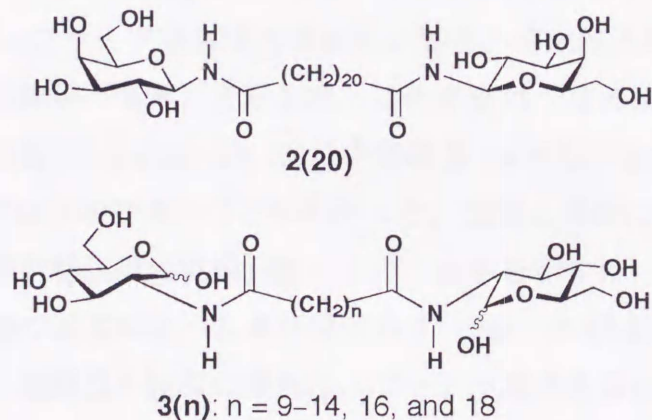
### 5. 3. 6 糖残基の立体配置の影響

双頭型糖脂質のグルコピラノース残基の4位がアキシアル位に変化したエピマー



であるガラクトサミド系双頭型糖脂質 **2(20)** も **1(20)** と同様にスメクチック A 相を形成することがわかった。しかし、 $T_c$  の比較からグルコサミド系の **1(20)** の液晶相がより安定であることがわかった (Figure 5. 4)。糖脂質では糖水酸基の立体配置の差異によって、 $T_c$  が変化することが知られている。*O*-グリコシド型の場合、アキシアル水酸基があると  $T_c$  が上昇する<sup>19)</sup>。これとは逆に、今回用いた双頭型糖脂質や、その「半分」の分子構造をもつ一頭一鎖型のグルコサミド脂質<sup>17)</sup>では、水酸基がアキシアル位に変化すると  $T_c$  が降下することが確認できた。このアルドサミド脂質における傾向の逆転の原因は依然として不明である。

糖親水部と疎水部の連結位置も液晶性に大きな影響を与えた。すなわち 2-グルコサミド系双頭型糖脂質 **3(n)** は液晶性を示さず、直接等方相に相転移後、分解した<sup>20)</sup>。これは **3(n)** では糖親水部の水素結合が強固であり、このため液晶相の形成ができなためと考えられる。2-グルコサミド系の **3(n)** はアノマー水酸基を有する。このアノマー水酸基は強力な水素結合供与体と成ることが知られている<sup>21)</sup>。実際、同じ鎖長の **1(n)** と比較すると、**3(n)** では水溶性が大きく低下していることから、より強固な糖親水部の水素結合が示唆された。



### 5. 3. 7 サーマトロピック液晶相と水中での繊維状集合体形成

短鎖、中鎖の **1(n)** は水中で結晶性の繊維状自己集合体を与える。これは繊維軸方向の分子間相互作用が強いことを意味する。この一軸方向のみの強い相互作用のため、バルクの状態においてもスメクチック液晶相の形成が阻害されることが考えられる。実際、双頭型糖脂質 **1(n)** は鎖長が  $n = 13$  以上で液晶相を示すのに対し、 $n = 12$  以下では示さなかった。一方、(第4章で述べた) 長鎖グループの **1(n)** の繊維状集合体では、



その鎖長の増加とともにシート状の集合形態 ( $n = 18$ ) に変化した。これは分子間相互作用が一軸的な相互作用から二軸的なものに変化しつつあるためと考えられる。実際、 $n = 18, 20$  の時に  $1(n)$  は安定なエナントロピック転移型液晶を形成した。この様にスメクチック液晶相と安定な超分子繊維形成はしばしば相反する性質であり、これらを併せ持つ糖脂質は極めて稀である。これまでに知られているものは水中でらせん状微細繊維からなる水和ゲルを形成し、かつバルクでスメクチック A 相を与える *N*-アルキルアルドンアミドのみであった<sup>3)</sup>。

双頭型糖脂質  $1(n)$  は糖親水部分に不斉中心を併せ持つためにキラルなねじれをもつ繊維状集合体を形成するが、液晶相ではこれまでの糖脂質と同様にキラルスメクチック相 (スメクチック C 相) は形成しないことが確認できた<sup>6)</sup>。また  $1(n), 2(n), 3(n)$  いずれから成る集合体も水、DMF、DMSO と混合してもリオトロピック液晶も形成せず、等方相から繊維状集合体に直接相転移することがわかった。

#### 5. 4 総括

双頭型糖脂質の自己集合によって得られた繊維状構造体の熱相転移挙動について、XRD パターン、示差走査熱分析 (DSC)、偏光顕微鏡観察、IR スペクトルによって検討した。1-グルコサミド系双頭型糖脂質の場合、疎水部アルキレン鎖長  $n$  に依存して結晶相間の相転移 (多形) を示した。この多形は、その挙動の違いから三つの鎖長、すなわち短鎖長 ( $6 \leq n \leq 8, n = 10$ )、中間鎖長 ( $n = 9, 11 \leq n \leq 13$ )、長鎖長 ( $14 \leq n \leq 20$ ) のグループに分類できることがわかった。短鎖と長鎖のメチレン鎖を持つ 1-グルコサミド系双頭型糖脂質は乾燥状態において多形を示すのに対し、繊維状集合体を与える中間の鎖長ではこのような多形は示さず、 $200^\circ\text{C}$  以上まで安定にその集合形態を保っていた。短鎖長の脂質の多形は、ゴーシュ構造を含む結晶相が加熱によって別のゴーシュ構造を含む結晶相に変化するものであった。これに対し、長鎖長の脂質ではアルキレン鎖は伸びきったオールトランス構造のまま、別の結晶相に転移する多形であった。最終的にこの相も、ゴーシュ構造を含む結晶相に転移した。さらに長鎖長と鎖長が  $n = 13$  の双頭型糖脂質はサーモトロピック液晶相を示すことが明らかとなった。この液晶相は層状構造を特徴とするスメクチック A 相であった。この相の安定度は、疎水部アルキレン鎖の鎖長や糖水酸基の立体配置によって変化することがわかった。環状の糖からなる双頭型脂質としては初めての詳細な液晶性の報告例となった。



## 引用文献

- 1) J. H. Georger, A. Singh, R. R. Price, J. M. Schnur, P. Yager, and P. E. Schoen, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6169 (1987).
- 2) N. Nakashima, S. Asakuma, and T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 509 (1985).
- 3) G. A. Jeffrey and L. M. Wingert, *Liq. Cryst.*, **12**, 179 (1992).
- 4) C. M. Paleos and D. Tsiourvas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 1696 (1995).
- 5) G. A. Jeffery, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 168 (1986).
- 6) D. Blunk, K. Praefcke, and V. Vill, "Handbook of Liquid Crystals", D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H. W. Spiess, and V. Vill, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Vol. 3, p. 305-340.
- 7) W. V. Dahlhoff, *Z. Naturf. b*, **43**, 1367 (1988).
- 8) F. Hentrich, S. Diele, and C. Tschierske, *Liq. Cryst.*, **17**, 827 (1994).
- 9) K. Borisch, S. Diele, P. Goring, and C. Tscherske, *Chem. Commun.*, **1996**, 237.
- 10) K. Praefcke and D. Blunk, *Liquid Crystals*, **14**, 1181 (1993).
- 11) J.-H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Roseenberg, and E. Boekema, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3387 (1987).
- 12) B. Pfannemueller and W. Welte, *Chem. Phys. Lipids*, **37**, 227 (1985).
- 13) B. Pfannemueller, W. Welte, E. Chin, and J. W. Goodby, *Liq. Cryst.*, **1**, 357 (1986).
- 14) M. Mikami, T. Matuszaki, M. Masuda, T. Shimizu, and K. Tanabe, *Comput. Mater. Sci.*, **14**, 267 (1999).
- 15) Y. Abe, K. Harata, M. Fujiwara, and K. Ohbu, *Carbohydr. Res.*, **269**, 43 (1995).
- 16) M. Kobayashi, "Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids", N. Garti and K. Sato, Eds., Marcel Dekker, New York, USA, 1988.
- 17) D. F. Ewing, J. W. Goodby, J. A. Haley, S. M. Kelly, P. Lettelier, and G. Mackenzie, *Liq. Cryst.*, **23**, 759 (1997).
- 18) D. F. Ewing, M. Glew, J. W. Goodby, J. A. Haley, S. M. Kelly, B. U. Komanschek, P. Letellier, G. Mckenzie, and G. H. Mehl, *J. Materr. Chem.*, **8**, 871 (1998).
- 19) P. Stangier, V. Vill, S. Rohde, U. Jeschke, and J. Thiem, *Liq. Crystals*, **17**, 589 (1994).
- 20) I. Nakazawa, M. Masuda, Y. Okada, T. Hanada, K. Yase, M. Asai, and T. Shimizu, *Langmuir*, **19**, 4757 (1999).
- 21) R. Taylor, O. Kennard, O. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 320 (1984).



## 第6章 自己集合体中での重合反応

### 6.1 自己集合体中での重合反応の意義

自己集合によって得られた構造体中で重合反応を行うことにより、その構造体の安定性が高められる<sup>1)</sup>。また自己集合によって得た空間幾何構造や形態が制御された構造体の重合によって、これまでの溶液中などの均一系重合では構築することができなかった様な三次元構造や形態をもつ高分子の構築が可能である。これまで自己集合体中での重合反応は数多く報告されている<sup>2,3)</sup>が、ほとんどが二分子膜を基本構造とする集合体での重合に限られている。たとえばベシクル<sup>4)</sup>、ファイバー状集合体<sup>5-7)</sup>、LB膜<sup>8)</sup>、自己組織化膜<sup>9)</sup>、チューブ状集合体での重合反応例<sup>10)</sup>などが挙げられる。

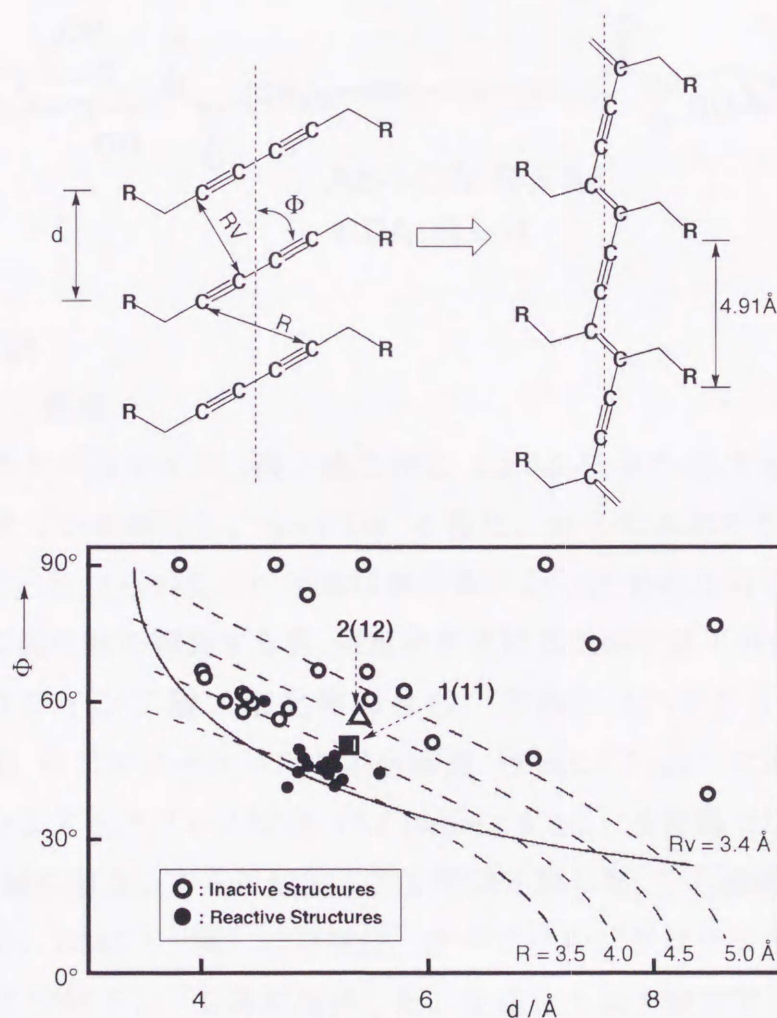
これに対し双頭型糖脂質集合体では単分子膜が基本構造となり、この集合体中での重合反応によって単分子サイズの安定な構造体の構築が可能となるはずである。これら双頭型両親媒性分子を用いた例として単分子膜ベシクルや、基板上に積層した単分子膜での重合が知られている<sup>11,12)</sup>。しかし双頭型分子の単分子膜からなる繊維状集合体中での重合例はない。特に1-グルコサミド系双頭型糖脂質系ではねじれた繊維状集合体を与えることから、これらの構造体中で重合を行うことにより三次元的な高分子構造体の構築が期待できる。本章では、これまで述べた双頭型糖脂質およびその前駆体に重合性官能基を導入し、その自己集合特性および集合体中での重合反応について検討した。重合性官能基として固相重合が可能なジアセチレン基を用いた<sup>13,14)</sup>。この重合によって得られる共役型高分子のポリジアセチレンは、有機非線形光学材料として光コンピューターの材料や光学素子への応用が注目されている<sup>15)</sup>。

集合体中での重合にジアセチレン基を用いる利点を以下に示す。(1)ジアセチレン基の重合性から、集合体中の分子配列に関する情報を得ることができる<sup>13,14)</sup>。これまでの研究からジアセチレン基の繰り返し周期  $d = 0.5 \text{ nm}$ 、傾き角度  $\Phi = 45^\circ$  付近の分子配列が重合に好ましい条件であることが明らかにされている (Figure 6. 1)<sup>13)</sup>。すなわち重合性の有無によって集合体中での分子の配列様式



や規則性の判断が可能である<sup>7)</sup>。(2) 目視や可視吸収スペクトルによって重合の進行を確認できる。重合によって生じるポリジアセチレンは可視光の波長範囲に吸収帯を有し、赤色または青色に呈色することが知られているからである。

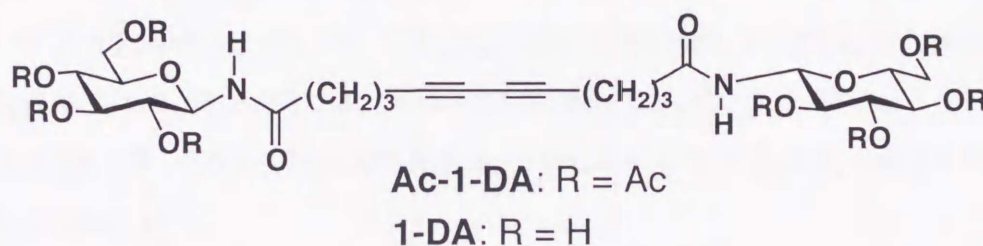
(3) 飽和結合のみの化合物に比べて高い電子密度を持ち、無染色で電子顕微鏡観察が可能である。これにより染色剤による形態変化が避けられる。(4) 重合反応に開始剤が不要である。試料に紫外線または $\gamma$ 線照射することで重合反応を行うことができる。ただしこの系の問題点は、生じるポリジアセチレンのほとんどが溶媒に不溶となることである。このために重合により溶媒に対する安定性は増すものの、分子量などの重合特性の評価は従来困難であった。



**Figure 6. 1** Plot of  $d$  vs.  $\Phi$ . The broken lines are lines of constant  $R$ . Square and triangle represent the plot for **1(11)** and **2(12)**, respectively.



第3章で述べた 1-グルコサミド型糖脂質 **1(11)** の結晶中で、疎水部メチレン鎖は繰り返し周期  $d = 0.49$  nm、傾き  $\Phi = 49^\circ$  であり、重合に適した分子配列をもつことがわかった (Figure 6. 1)。このためジアセチレンを導入する分子として、水中でねじれた繊維状集合体が形成可能な 1-グルコサミド系双頭型糖脂質 **1(10)** と、第2章の実験項に述べた酢酸エチル／ヘキサン中で繊維状集合体からなると推測される有機ゲルを形成する双頭型脂質のアセチル化保護体 **Ac-1(10)** を対象とした。この **Ac-1(10)** は **1(10)** の前駆体である。これらの化合物の疎水部メチレン鎖に全炭素数は同じ 10 個のままで、それぞれジアセチレン基を導入した **1-DA** と **Ac-1-DA** について自己集合とその集合体中での重合反応を検討した。



## 6. 2 実験

### 6. 2. 1 合成

市販の 5,7-ドデカジン二酸二塩化物と 2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルアミンを縮合し、**Ac-1-DA** を得た。さらにこれを脱アセチル化して **1-DA** を得た。これらの反応の手順は第2章に記したものと同一である。ただしカルボン酸二塩化物を調製する際、熱重合を避けるために以下の合成法を用いた。

**5,7-ドデカジン二酸二塩化物の合成** 市販の 5,7-ドデカジン二酸 (3.6 mmol, 0.80 g) をエタノール／THF 混合溶媒 (5 mL／5 mL) に溶解し、これに水酸化ナトリウム／エタノール溶液 (7.2 mmol／5 mL) を室温で加えた。5 分間攪拌後、溶媒を減圧溜去しさらに減圧下で 6 時間乾燥した。この固体をジエチルエーテル (10 mL)、DMF (一滴) に分散後、オギザリルジクロライド (32 mmol, 2.73 mL) を 0 °C で滴下し、2 時間攪拌した。生成した塩を窒素雰囲気下で濾過した後、溶媒を減圧溜去し、精製することなくアミノ糖との縮合反応に用いた。この後の合成手順は第2章に示した飽和ジカルボン酸を用いた反応 (例えば **1(6)** の合成法) と同一である。



**双頭型分子 Ac-1-DA の合成** 反応後の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：CHCl<sub>3</sub>/メタノール、グラジエント：1～8% メタノール）で精製した。精製後の油状物を酢酸エチル/*n*-ヘキサン混合溶媒に加熱溶解し、室温まで徐冷すると、半透明の有機ゲルを形成した。これを減圧濾過後、真空乾燥し乾燥ゲル（xerogel）を得た。収率 25%、mp 116–127 °C。薄層クロマトグラフィー（TLC）での  $R_f$  値 0.67 (CHCl<sub>3</sub>/メタノール = 95:5, v/v); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 22 °C)  $\delta$  6.85 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, N-H), 5.32 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, H-1), 5.30 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, H-2), 5.08 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, H-3), 5.07 (dd,  $J$  = 9.8 and 9.5 Hz, 2H, H-4), 4.27 (dd,  $J$  = 12.5 and 5.5 Hz, 2H, H-6a), 4.09 (dd,  $J$  = 12.5 and 2.2 Hz, 2H, H-6b), 3.83 (ddd,  $J$  = 9.8, 5.5, and 2.2 Hz, 2H, H-5), 2.38 (dd,  $J$  = 7.6 and 6.2 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2.34 (ddd,  $J$  = 17.2, 5.8, and 5.5 Hz, 2H, -CH<sub>2a</sub>-C $\equiv$ C-), 2.26 (ddd,  $J$  = 17.2, 9.5, and 5.8 Hz, 2H, -CH<sub>2b</sub>-C $\equiv$ C-), 2.08, 2.07, 2.05, and 2.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-CO-), 1.93 (m,  $J$  = 11.3, 9.5, 7.6, and 5.8 Hz, 2H, -CH<sub>2a</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-), 1.76 (m,  $J$  = 11.3, 6.2, 5.8, and 5.5 Hz, 2H, -CH<sub>2b</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-).

Anal. Calcd for C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub>: C, 54.54; H, 5.95; N, 3.18. Found: C, 54.69; H, 5.98; N, 3.03.

**双頭型糖脂質 1-DA の合成** 乾燥ゲル; 収率 92% (Ac-1-DA から); mp 219.6 °C;  $R_f$  0.29 (CHCl<sub>3</sub>/メタノール/水 = 64:31:5, v/v); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 24 °C)  $\delta$  4.97 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, H-1), 3.90 (dd,  $J$  = 12.5 and 2.2 Hz, 2H, H-6a), 3.88 (dd,  $J$  = 12.5 and 5.1 Hz, 2H, H-6b), 3.55 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, H-3), 3.53 (ddd,  $J$  = 9.9, 5.1, and 2.2 Hz, 2H, H-5), 3.43 (t,  $J$  = 9.9 and 9.2 Hz, 2H, H-4), 3.40 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, H-2), 2.45 (ddd,  $J$  = 14.7, 10.6, and 7.3 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2.36 (t,  $J$  = 7.0 and 6.6 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ C-), 1.85 (ddd,  $J$  = 14.7, 7.3, and 7.0 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-).

## 6. 2. 2 ナノファイバー形成と重合

双頭型ジアセチレン誘導体 Ac-1-DA (0.6 g) を酢酸エチル (30 mL) /*n*-ヘキサン (70 mL)、または四塩化炭素 (70 mL) に加熱溶解後、-5 °C/min で冷却し、半透明な有機ゲルを得た。以降の実験でこのファイバー状集合体の再溶解を防ぐために、貧溶媒である *n*-ヘキサン (120 mL) をこのゲル分散液に添加した。

ジアセチレン含有双頭型糖脂質 1-DA の水溶液 (46 mg/8 mL) に 20 °C で蒸気拡散法を用いて、THF を添加した。数日後、繊維状集合体を得た。この集合



体の再溶解を防ぐために、THF (20 mL) をさらに添加した。

**EF-TEM 観察** 透過型電子顕微鏡観察は、エネルギーフィルターを装着した透過型電子顕微鏡 (EF-TEM) を用いて無染色で行った。サンプルの調製法は第4章の実験項に述べた手順で行った。

**紫外線照射重合** それぞれ **Ac-1-DA** および **1-DA** からなるナノファイバーの分散液を回転子と共に石英の太鼓型セル (1-cm path length, 20-mL volume) に封入した。アルゴン雰囲気下、20 °C で攪拌しながら低圧水銀灯 (110 w, 254 nm) を用いて紫外線照射重合を行った。照射光の強度は、ランプと試料の距離 (10 cm) によって制御し、照射前に少なくとも20分の時間をおいた。

**モノマー変換率** 重合後のナノファイバーのうち、**Ac-1-DA** から得たものはメタノール、**1-DA** から得られたものは水で洗浄した。これら溶媒に溶解する部分と、不溶の部分の重量比からモノマー変換率を求めた。

**ナノファイバーのアセチル化** 双頭型糖脂質 **1-DA** から得られた重合ナノファイバー中の水酸基のアセチル化によって、クロロホルムへの可溶化を行った。濃硫酸 (0.1 mL) と無水酢酸 (9.9 mL) の混合物を10分間、95 °C に加熱した。室温まで冷却の後、塩化メチレン (56 mL) で希釈した。この溶液 (10 mL) に紫外線照射、濾過後のナノファイバー (10.4 mg) を再分散させ、室温で攪拌した結果、約30分で黄色の均一溶液に変化した。2時間攪拌後、この溶液を5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、ついで水 (30 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮してアセチル化ナノファイバーを得た。橙色の固体として95% を回収した。また  $^1\text{H-NMR}$  から見積もったアセチル基の導入率は92% であった。

**分子量測定** 分子量測定はゲル浸透クロマトグラフィー (島津 Class-LC10 システム、カラム: 昭和電工 Shodex K-805L、溶媒: クロロホルム、40 °C、モニター波長: 462 nm) を用いた。得られたピークよりポリスチレン換算で分子量を計算した。

**粉末X線回折測定** 線源として Cu  $K\alpha$  線 (50 kV、40 mA、グラファイトで単色化) を持つ反射型X線回折計 (理学電気 RINT-2100) を用いて測定した。得られた繊維状集合体を減圧下で乾燥し、これを無反射ガラス板 (理学) 上に圧着し、室温で  $2\theta = 1\sim 36^\circ$  の範囲を  $0.01^\circ$  ステップ/0.6 秒の速度で  $2\theta/\theta$

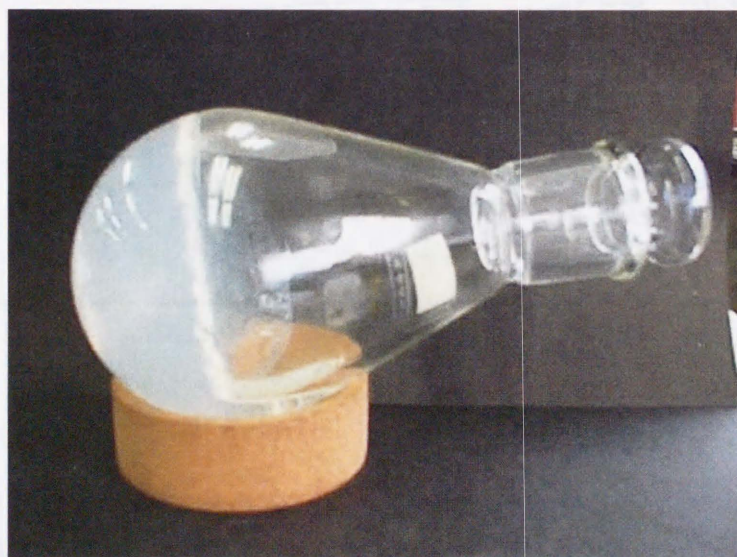


スキャン法により測定した。

### 6. 3 結果と考察

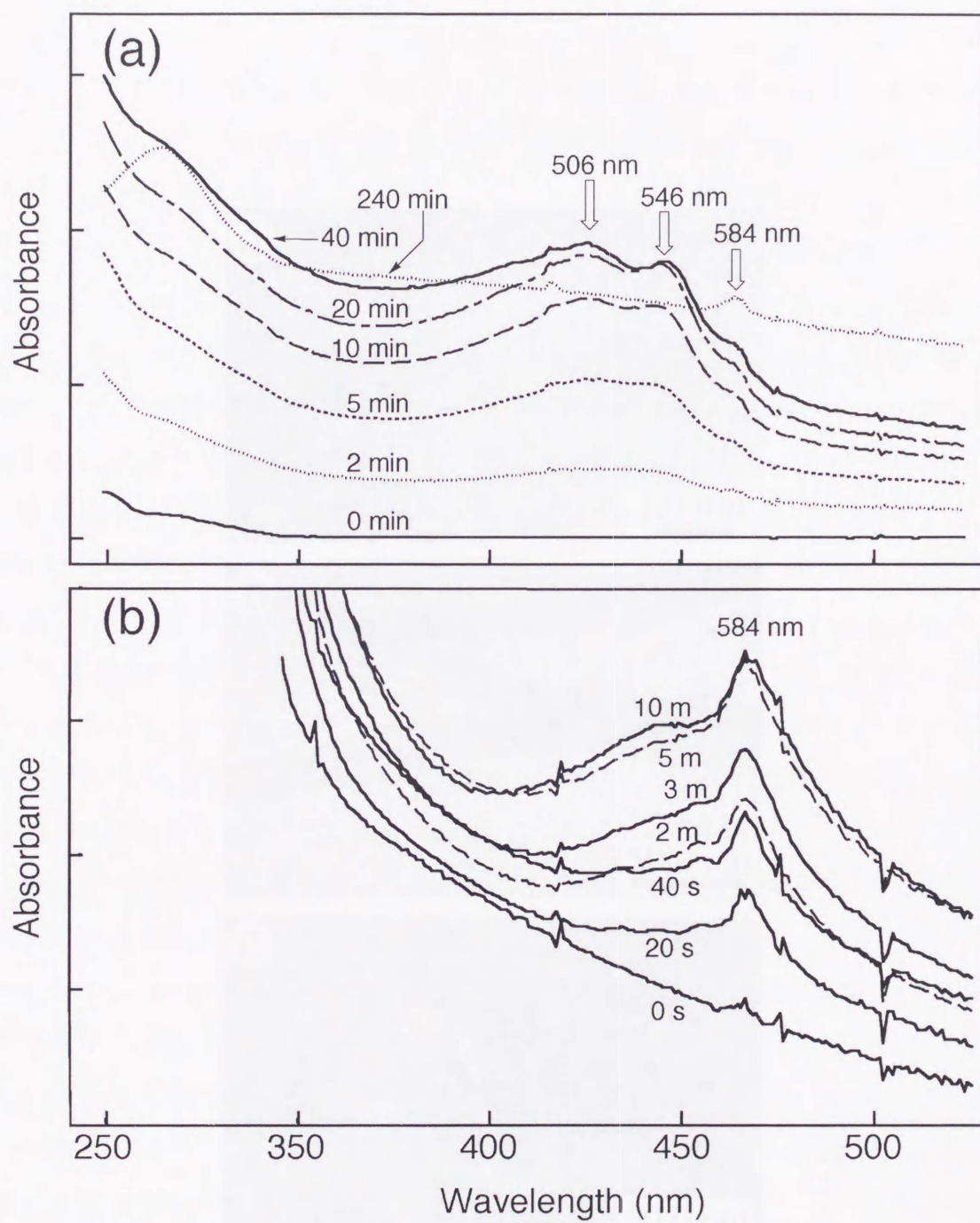
#### 6. 3. 1 双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** の集合と重合

双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** はメタノール、DMF、クロロホルムなどの極性溶媒に溶解した。酢酸エチル／ヘキサン（1／3，体積比）または四塩化炭素に **Ac-1-DA** を加熱溶解後、室温まで徐冷するとそれぞれ半透明、および透明な有機ゲルを形成した（Figure 6. 2）。ゲルを形成する臨界ゲル化濃度（CGC）はそれぞれ 4.0 g/L, 5.8 g/L であった。有機溶媒のゲル化は、ウレタン系双頭型分子の水素結合による自己集合においても報告されている<sup>16-18</sup>）。紫外線（254 nm）またはガンマ線照射によって、いずれのゲル分散液も赤から赤紫色に変色することがわかった。この変化を紫外可視吸収スペクトルでモニターした（Figure 6. 3a）。酢酸エチル／ヘキサン（1／9，体積比）から得られたゲルの場合、照射時間が約40分で454 nm（吸収極大波長）の吸光度がほぼ一定となった。さらに紫外線を照射する（240分）と吸収極大波長が短波長側にシフトし、吸光度も減少することから、紫外線照射による分解または $\pi$ 共役鎖の減少が示唆された。以上より、**Ac-1-DA** から得たゲルの最適照射時間は40分と見積もることができた。



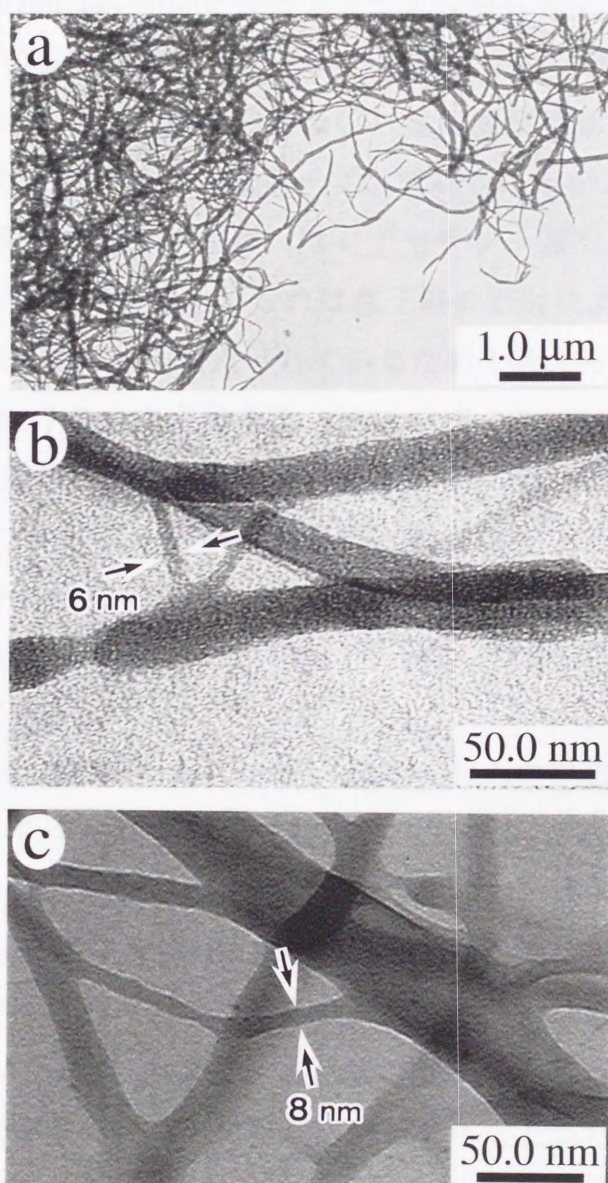
**Figure 6. 2** Photograph of organo gel made of **Ac-1-DA** (0.6 g) in EtOAc (30 mL)/*n*-hexane (120 mL).





**Figure 6.3** UV-Vis absorption spectra for suspensions of (a) the nanofibers of Ac-1-DA in EtOAc/*n*-hexane (1:9, v/v) and (b) the nanofibers of 1-DA in H<sub>2</sub>O/THF (1:9, v/v).





**Figure 6. 4** EF-TEM images of (a), (b) the self-assembled nanofibers from **Ac-1-DA** in EtOAc/*n*-hexane (1:9, v/v) (dried and unstained), and (c) the polymerized nanofibers by UV-irradiation (40 min) in EtOAc/*n*-hexane (1:9, v/v).

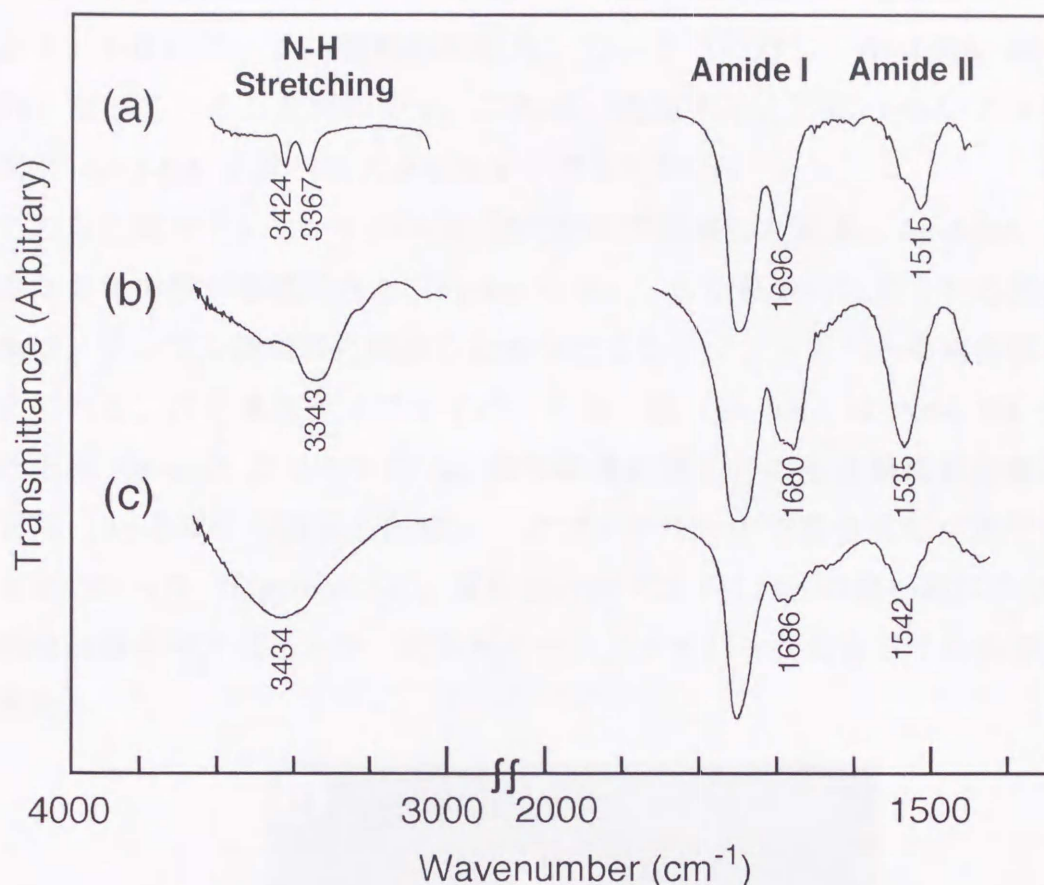


エネルギーフィルター付き透過型電子顕微鏡 (EF-TEM) で観察した結果、**Ac-1-DA** から得たゲルはナノメートルスケールの幅をもつ微細な繊維状集合体 (ナノファイバーと呼ぶことにする) から形成されていることがわかった (Figure 6. 4a)。すなわち **Ac-1-DA** の酢酸エチル/ヘキサン混合溶液から得られた自己集合ゲルの場合、その繊維幅は 6~20 nm で柔軟な形態であった (Figure 6. 4b)。このときの最小幅 6 nm は、伸びきった分子モデルから見積もられた分子幅 (3.05 nm) の 2 倍に相当する。すなわち分子レベルの幅をもつ極微細な繊維状構造体であることがわかった。また部分的にねじれた形態が確認でき、**Ac-1-DA** の自己集合で得られたナノファイバーはテープ状であることが示唆された。EF-TEM 観察下、この自己集合ナノファイバーはジアセチレン基の無い **1(12)** からなる繊維状集合体よりも安定であった。これは電子線の照射によってジアセチレン基の重合反応がナノファイバー中で進行しているためと考えられる。

紫外線照射後の **Ac-1-DA** からなるナノファイバーの EF-TEM 観察で繊維状形態が確認でき、重合反応が集合体繊維中で進行していることがわかった (Figure 6. 4c)。重合後のナノファイバーの最小繊維幅は約 8 nm であり、これは伸びきった分子約 2~3 個分に相当する。ガンマ線照射によって重合したナノファイバーも同様な繊維状形態であるが、1 分子幅 (3 nm) に相当する分子サイズのナノファイバーが確認できた。

双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** から得られた自己集合ナノファイバーとクロロホルム溶液からキャストしたアモルファス固体の **Ac-1-DA** の IR スペクトルを比較した (Figure 6. 5)。自己集合ナノファイバーの N-H 伸縮、アミド I、II 吸収帯の波数からアミド基間の水素結合が示唆された (Figure 6. 5b)。一方、アモルファス固体ではこれらの水素結合は形成されていないか、非常に弱いと考えられる (Figure 6. 5a)。以上より、自己集合ナノファイバーの形成において、アミド基間水素結合が重要な分子間相互作用であることがわかった。得られた自己集合体が繊維形態であることから、この水素結合連鎖は並進的に繊維軸方向に沿っているものと推察された。紫外線照射後のナノファイバーでは上記のアミドに由来する吸収帯の波数がシフトし、その傾向からアミド基間水素結合の解離が示唆された。





**Figure 6. 5** FT-IR spectra of **Ac-1-DA**. (a) amorphous film obtained from  $\text{CHCl}_3$  solution, (b) the self-assembled nanofibers in  $\text{EtOAc}/n\text{-hexane}$  (1:9, v/v), and (c) the polymerized nanofibers in  $\text{EtOAc}/n\text{-hexane}$  (1:9, v/v).

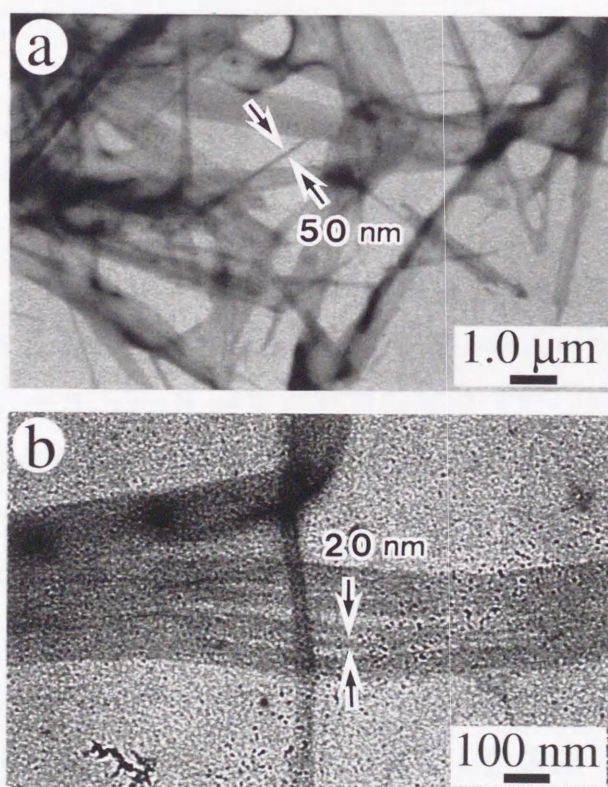
### 6. 3. 2 双頭型糖脂質 **1-DA** の集合と重合

両親媒性のジアセチレン含有双頭型糖脂質 **1-DA** は少なくとも水に 50 wt % 以上溶解することがわかった。そこで **1-DA** を含む水溶液に貧溶媒の THF を蒸気拡散法で徐々に添加し、自己集合を行った。水の濃度が約 20 vol % 以下で、繊維状集合体を含む分散液が得られた。この水/THF から得られた **1-DA** の集合体分散液における紫外線照射重合の場合、紫外可視吸収スペクトルから見積もられた重合時間は約 10 分であった (Figure 6. 3b)。重合後のナノファイバーの吸収極大を **Ac-1-DA** と比較すると、**1-DA** の方が長波長側にシフトしており (584 nm)、 $\pi$  共役鎖の伸長が示唆された。またクロロホルム溶液からキャストしたフィルム状の **Ac-1-DA** は紫外線照射で変色しないのに対し、水溶液から



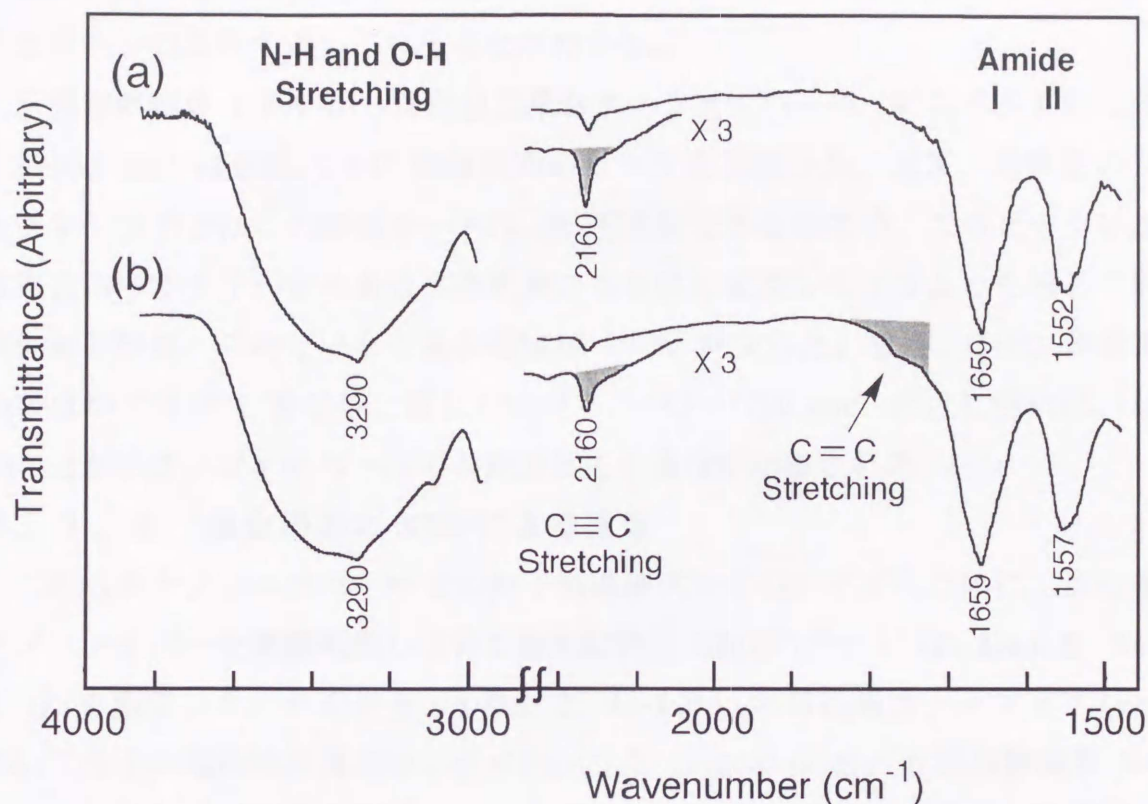
キャストしたフィルム状の **1-DA** は、赤紫色に変色した。つまりキャストフィルム中、**1-DA** は分子が規則的に配列しているのに対し、**Ac-1-DA** は不規則な配列になっていることがわかる。これは、後述するように **1-DA** の分子間相互作用が **Ac-1-DA** に比べて大きいためと考えられる。

この自己集合ナノファイバーを EF-TEM で観察した結果、**Ac-1-DA** と較べて剛直な針状形態が確認できた (Figure 6. 6a)。また部分的に見られる無定形な凝集物は、サンプル調製時に凝集した水分によるナノファイバーの再溶解のためと考えられる。自己集合ナノファイバーの最小幅 (50 nm) は **Ac-1-DA** から得られたもの (6 nm) よりも大きい。紫外線照射後もこの様な繊維状形態を保持しており、**Ac-1-DA** の場合と同様、ナノファイバー中で重合反応が進行していることがわかった (Figure 6. 6b)。重合後のナノファイバーの最小幅は約 20 nm で柔軟な形態を有することや、何本かのナノファイバーが会合している部分も確認できた。



**Figure 6. 6** EF-TEM images of (a) the self-assembled nanofibers from **1-DA** in  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (1:9, v/v) (dried and unstained) and (b) the UV-polymerized nanofibers (5 min) in  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (1:9, v/v).





**Figure 6. 7** FT-IR spectra of the nanofibers from **1-DA** (a) before and (b) after UV-irradiation (10 min).

IR スペクトルのアミド I、II の吸収帯の波数から **1-DA** から得られたナノファイバーは **Ac-1-DA** よりも強い水素結合を形成していることが示唆された (Figure 6. 5 及び Figure 6. 7)。一方、O-H 伸縮振動吸収帯はブロードで不明瞭であるが、**1(11)** の結晶で確認された糖水酸基間の多重水素結合 (第 3 章で述べた) と同様、**1-DA** の糖水酸基も水素結合を形成していると考えられる。EF-TEM 観察下、**1-DA** から得られた自己集合ナノファイバーの最小幅 (約 50 nm) が、**Ac-1-DA** から得られるもの (約 6 nm) よりも広いのは、これら多重水素結合などの強い分子間相互作用のためと考えられる。この相互作用の差は先に述べたキャストフィルム中での重合性の有無とも一致している。重合の前後で **1-DA** から得たナノファイバーのアミド I 吸収帯の波数は一定で、アミド基間水素結合や分子配列が重合によりほとんど変化しないことが示唆された (Figure 6. 7)。双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** から得たナノファイバーの重合後に見られた水素結合の



解離と比較すると、**1-DA** の自己集合ナノファイバーにおける分子充填様式がジアセチレンの重合に適していることがわかる。

双頭型糖脂質 **1-DA** から得た自己集合ナノファイバーの IR スペクトルにおいて  $2160\text{ cm}^{-1}$  付近に  $\text{C}\equiv\text{C}$  伸縮振動のピークを確認した。通常、対称性のジアセチレン分子ではこの振動モードは IR 不活性であるので<sup>19)</sup>、このピークの出現は集合体中で分子が非対称な立体配座になる様に配列していることを示している。紫外線照射後、このピークの吸収面積が 30 % 減少した。また、 $\text{C}=\text{C}$  伸縮振動の吸収がアミド I 吸収帯と重なりながら  $1780\sim 1700\text{ cm}^{-1}$  付近に現れた。以上のことからナノファイバー中での重合反応の進行が示唆された。

### 6. 3. 3 集合構造の XRD による推定

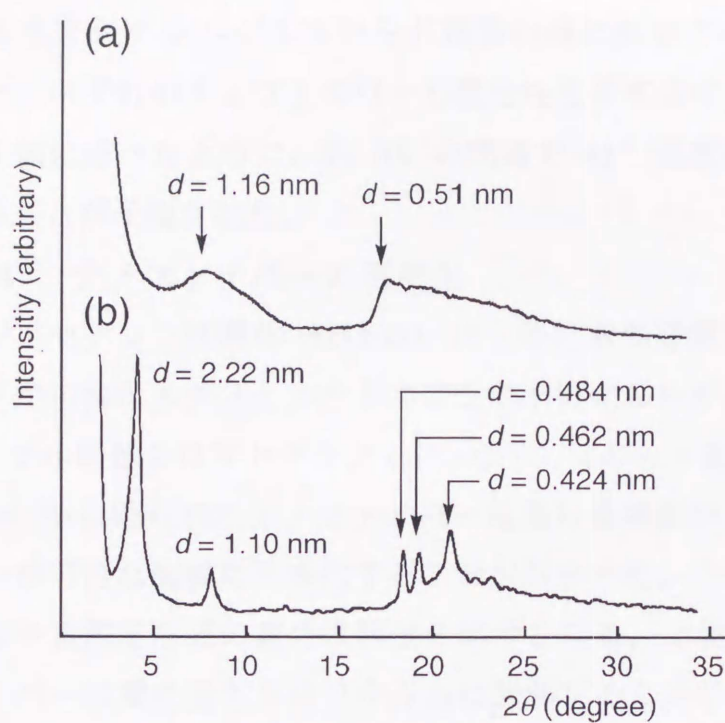
これらのナノファイバー中での分子充填様式を明らかにするために、自己集合ナノファイバーを単離乾燥して得た粉末試料の XRD パターン (Figure 6. 8, Table 6. 1) を測定した。その結果、**1-DA** と **Ac-1-DA** の自己集合ナノファイバーにおいて分子の規則性が異なることがわかった (Figure 6. 9)。双頭型糖脂質 **1-DA** から得られた自己集合ナノファイバーの XRD パターンは、小角側に層状構造に由来すると思われる回折ピークを示した (Figure 6. 8b)。得られた層間隔と分子モデルから推定される分子長の比較から、疎水鎖はある傾きを持ちながら配列しているものと考えられる (Table 6. 1)。小角、広角とも鋭い回折ピークを与えた **1-DA** は高い規則性の集合構造を持つのに対し、ブロードな回折ピークを与えた **Ac-1-DA** は規則性の低い構造であると推察される (Figure 6. 8a)。双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** から得られたナノファイバーに層状構造に由来するピークが見られないのは、層間の相互作用が弱く、配列の規則性が低いためと考えられる。また **Ac-1-DA** の XRD パターンで見られた  $1.66\text{ nm}$  のピークは、分子

**Table 6. 1** Characteristics of the self-assembled nanofibers.

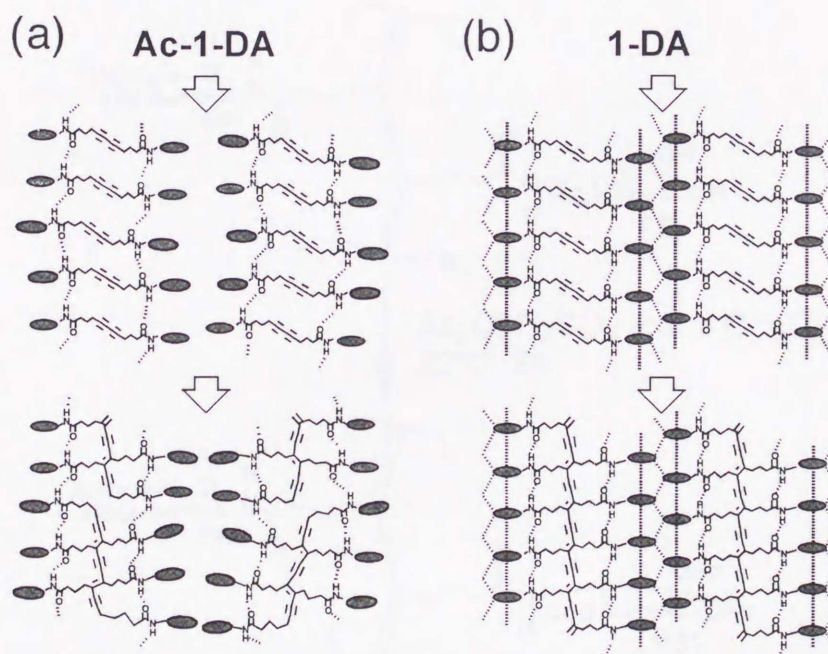
monomer	solvent for self-assembly	$d$ -spacing <sup>a</sup> (nm)	Molecular length <sup>b</sup> (nm)	tilt angle <sup>c</sup> (°)
<b>Ac-1-DA</b>	AcOEt / <i>n</i> -Hexane (3/7)	n.d. <sup>d</sup>	3.05	n.d. <sup>d</sup>
<b>1-DA</b>	H <sub>2</sub> O / THF (1/5)	2.20	2.71	40

<sup>a</sup> Observed from XRD peaks in the small angle region. <sup>b</sup> Values estimated from an extended molecular model. <sup>c</sup> Tilt angle of the hydrophobic chain was estimated from the molecular length and  $d$ -spacing from XRD. <sup>d</sup> Not determined.





**Figure 6. 8** XRD diagrams of the self-assembled nanofibers (a) from **Ac-1-DA** and (b) from **1-DA**.



**Figure 6. 9** Schematic illustration of the molecular packing order in the self-assembled and polymerized states (a) **Ac-1-DA** in EtOAc / *n*-hexane and (b) **1-DA** in H<sub>2</sub>O / THF.



両端のテトラアセチル-1-グルコサミド残基の幅に相当することが分子モデルからわかった。いずれのナノファイバーも重合性を有するので、ジアセチレン部分は本章第1節に述べたように、約 5 Å の間隔で 45° 程度の傾きを持ちながら配列していることが示唆された。

#### 6. 3. 4 ナノファイバーの可溶化

双頭型ジアセチレン誘導体 **Ac-1-DA** から得た紫外線照射後のナノファイバーはモノマーが可溶なメタノールやトルエンに不溶化したが、クロロホルムには可溶であり、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) での分子量測定が可能であった。一方、**1-DA** から得られたナノファイバーは紫外線照射後、DMSO、DMF、水などモノマーが可溶な溶媒に不溶化することがわかった。これは重合反応の進行を示すが、分子量測定などの重合性評価の妨げとなる。上述した様に **Ac-1-DA** のナノファイバーは重合後もクロロホルムに溶解することがわかっているため、**1-DA** から得た重合ナノファイバー中の糖水酸基をアセチル化することでクロロホルムへの可溶化を試みた (Figure 6. 10)。その結果、硫酸触媒下での無水酢酸を用いたアセチル化が有効であり、反応開始約 30 分後には分散液が均一な溶液に

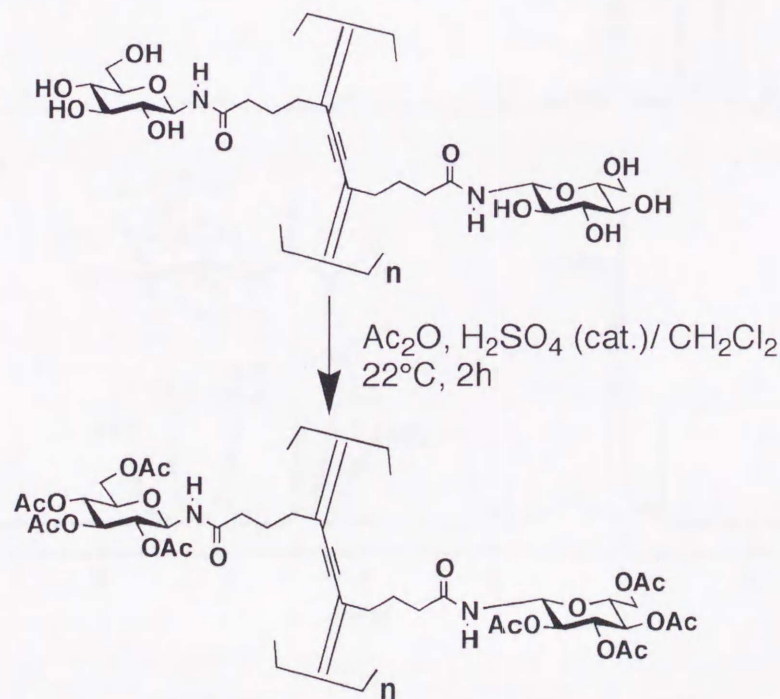
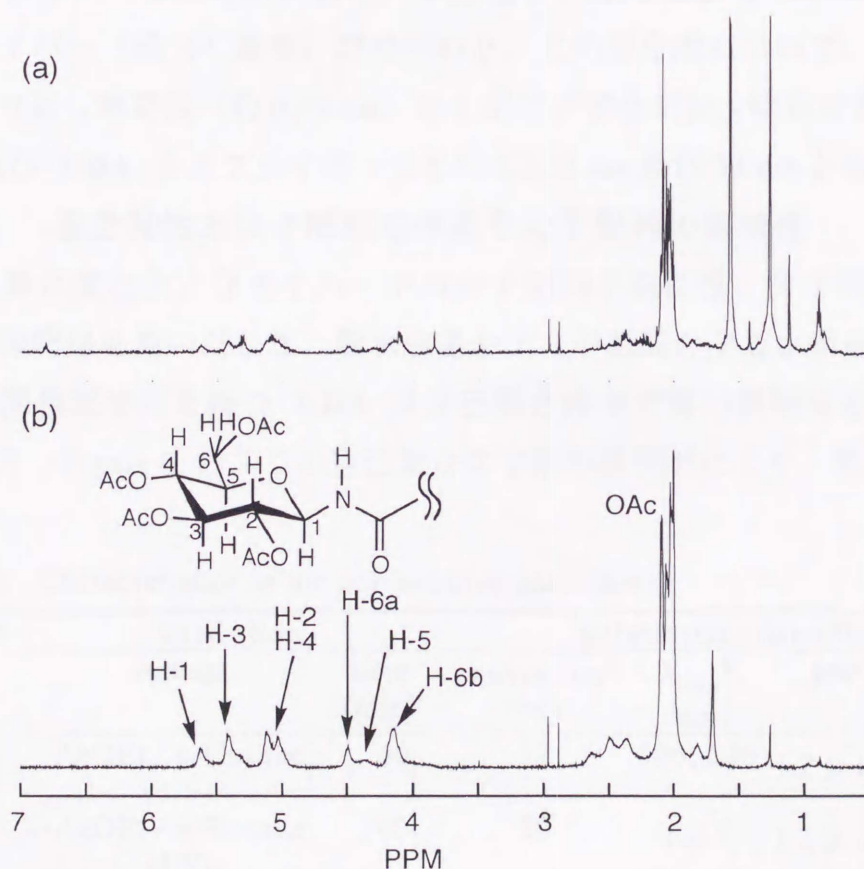


Figure 6. 10. Acetylation scheme of polymerized nanofibers from **1-DA**.



変化することを見いだした。この反応は綿（セルロース）のアセチル化に用いられてきた方法であり、常温、弱酸性条件下で効率よく反応が進行することが特徴である<sup>20)</sup>。この反応を重合ナノファイバーで行なった場合、95% をアセチル化ナノファイバーとして回収できた。さらに  $^1\text{H}$  NMR から見積もったアセチル化率は 92% で、セルロースの場合（75%）と比べて非常に高い転化率であった。これは、セルロースでは糖水酸基がポリマーの主鎖骨格に存在するのに対し、ナノファイバーでは側鎖にあり、立体障害が減少しているためと考えられる。得られたアセチル化ナノファイバーの  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、**Ac-1-DA** から得た重合ナノファイバーとほぼ一致した（Figure 6. 11）。また塩基存在下での無水酢酸や塩化アセチルを用いるアセチル化反応は、このナノファイバーではほとんど進行しないことがわかった。



**Figure 6. 11**  $^1\text{H}$ -NMR spectra (600 MHz in  $\text{CDCl}_3$  at room temperature) of (a) acetylated polymeric nanofiber of **1-DA** and (b) polymerized nanofiber of **Ac-1-DA**.



### 6. 3. 5 分子量測定

紫外線照射後の **Ac-1-DA** ナノファイバーおよび **1-DA** ナノファイバーのアセチル化物の GPC チャートからポリジアセチレンの生成が確認できた (Figure 6. 12)。ポリスチレン換算で得られた分子量や、変換率、紫外可視吸収極大波長などを Table 6. 2 にまとめた。

GPC 測定でのピークトップから見積もられた数平均分子量は、40 分間紫外線照射した **Ac-1-DA** のナノファイバーでは 13 量体程度のオリゴマーに相当した。照射時間を長く (240 分) しても、このピークトップはほとんど変化しないが、高分子主鎖の架橋反応のためと思われる高分子量の重合物の分布がわずかに現れた。しかし変換率の低下や吸光度の低下、吸収極大の短波長シフトがみられることから、同時に分解反応も起こっていると考えられる。また、**1-DA** から得たナノファイバーで紫外線照射を行った場合、**Ac-1-DA** よりも高重合度の重合ナノファイバー (約 64 量体) が得られた。この重合度について、モノマーユニットの繰り返し周期長 (約 0.48 nm) からポリジアセチレン鎖長を見積もると、**Ac-1-DA** 及び **1-DA** ナノファイバーでそれぞれ 6 nm 及び 31 nm となった。

### 6. 3. 6 重合特性と分子間相互作用や分子配列の関連性

得られた重合度とナノファイバー中の分子配列の規則性、分子間相互作用の大きさに相関関係を見いだした。糖水酸基やアミド基間の多重水素結合形成による強い分子間相互作用を持つ **1-DA** は自己集合体中で高い規則性をもちながら配列していた (Figure 6. 9)。この自己集合体は紫外線照射により、重合度の高い

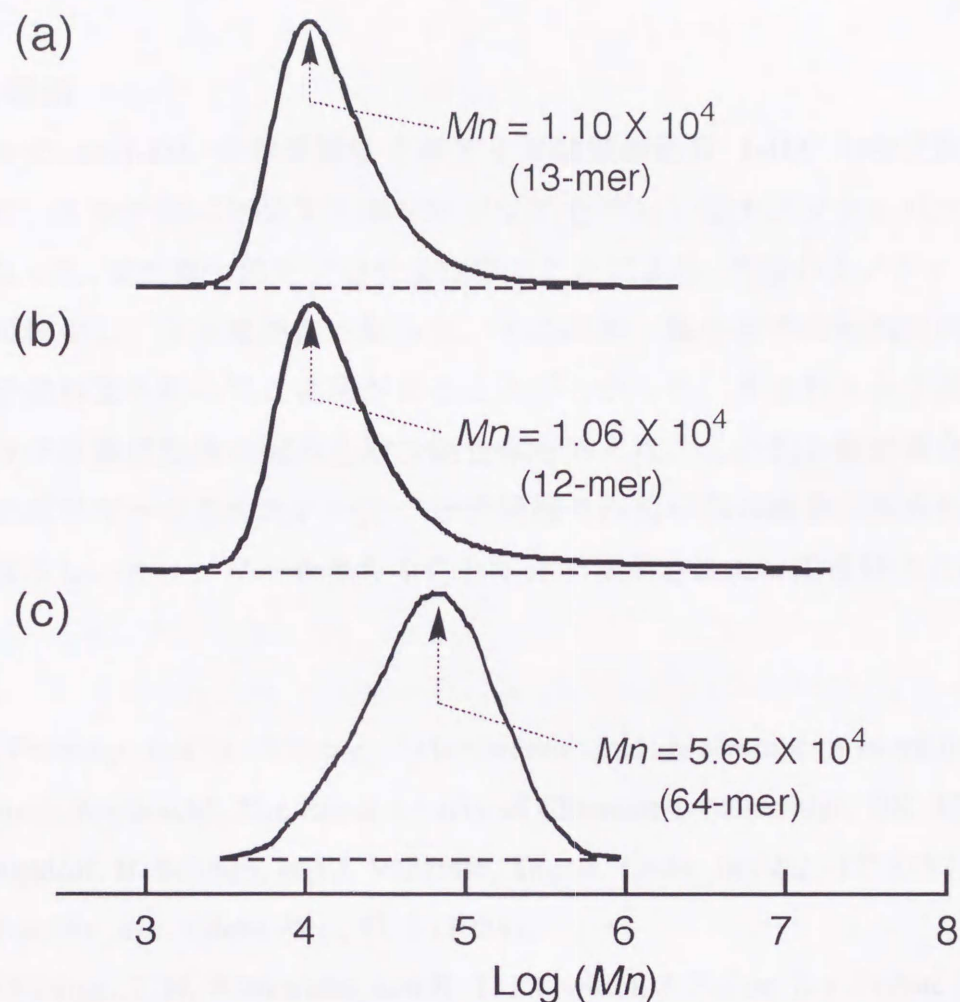
**Table 6. 2** Characteristics of the polymerized nanofibers.

monomer	irradiation		polymerized nanofibers			
	solvent	time (min)	conversion <sup>a</sup> (%)	$\lambda_{\max}$ <sup>b</sup> (nm)	$Mn^c$	$Mw/Mn$
<b>Ac-1-DA</b>	AcOEt / <i>n</i> -Hexane (1/9)	40	32	506, 546	$1.2 \times 10^4$	2.4
<b>Ac-1-DA</b>	AcOEt / <i>n</i> -Hexane (1/9)	240	20	n.d. <sup>d</sup>	$1.1 \times 10^4$	2.5
<b>1-DA</b>	H <sub>2</sub> O / THF (1/9)	10	27	584	$3.7 \times 10^4$	2.2

<sup>a</sup> Determined by extraction of the unreacted monomers from the polymerized nanofibers. <sup>b</sup>  $\lambda_{\max}$  of UV-irradiated nanofiber dispersion in corresponding solvent.

<sup>c</sup> Absorbance was monitored at 460 nm. <sup>d</sup> Not determined.





**Figure 6.12** Molecular weight distribution of the polymerized nanofibers against polystyrene standard [(a) 40-min and (b) 240-min irradiation for **Ac-1-DA** in EtOAc/*n*-hexane (1:9, v/v), and (c) 10-min irradiation and succeeding acetylation for **1-DA** in H<sub>2</sub>O/THF (1:9, v/v)]. Absorbance was monitored at 462 nm. Solvent: CHCl<sub>3</sub>.

ポリマーを与えた。一方、アミド基水素結合のみの弱い分子間相互作用しか持たない **Ac-1-DA** は、集合体中で分子の配列規則性が低い。この結果、紫外線照射によって低重合度のオリゴマーしか得られないことがわかった。本研究で得られたポリジアセチレン性ナノファイバーと従来の固相重合で得られる可溶性ポリジアセチレンの重合度を比較した。固相重合で得られるポリジアセチレンの poly-TS-12 や poly-3BCMU の重合度はそれぞれ 1470, 1020 であり、今回のナノファ



イバーの重合系と較べて、1.6～2.3倍高いことがわかった<sup>21,22)</sup>。

#### 6. 4 総括

双頭型分子 **Ac-1-DA** や両親媒性を有する双頭型糖脂質 **1-DA** の自己集合と重合によって、1分子幅に相当する様なポリジアセチレン性ナノファイバーの構築が可能となった。また重合物をアセチル化することにより、不溶のナノファイバーを溶媒に可溶化し、分子量測定を試みた。その結果、集合体中の配列規則性と重合度、分子間相互作用の間に相関があることがわかった。すなわち分子間相互作用が強い分子は高規則性の配列を持つ集合体を与えた。この集合体を重合すると高重合度のポリマーを与えた。一方、分子間相互作用が弱い場合、集合体の配列規則性は低下し、オリゴマーを与えることが分子量測定によって直接示された。

#### 引用文献

- 1) J.-H. Fuhrhop and J. Köning, "Membranes and Molecular Assemblies: The Synkinetic Approach", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994.
- 2) H. Ringsdorf, B. Schlarb, and J. Venzmer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **27**, 113 (1988).
- 3) J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 3 (1984).
- 4) D. F. O'Brien, T. H. Whitesides, and R. T. Klingbiel, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **19**, 95 (1981).
- 5) J.-H. Fuhrhop, P. Blumtritt, C. Lehmann, and P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7437 (1991).
- 6) D. A. Frankel and D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7436 (1991).
- 7) D. A. Frankel and D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10057 (1994).
- 8) B. Tieke and G. Wegner, "Topics in Surface Chemistry" E. Kay and P. S. Bagus, Eds., Plenum Press, New York, USA, 1978, p. 121-134.
- 9) T. Kim, K. C. Chan, and R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 189 (1997).
- 10) J. H. Georger, A. Singh, R. R. Price, J. M. Schnur, P. Yager, and P.E. Schoen, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6169 (1987).
- 11) H. Bader and H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Poly. Chem. Ed.*, **20**, 1623 (1982).
- 12) F. Saremi, E. Maassen, B. Tieke, G. Jordan, and W. Rammensee, *Langmuir*, **11**,



- 1068 (1995).
- 13) H. Bassler, V. Enkelmann, and H. Sixl, "Advances in Polymer Science", Vol. 63, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1984.
  - 14) G. Wegner, *Makromol. Chem.*, **154**, 35 (1972).
  - 15) C. Sauteret, J. P. Hermann, R. Frey, F. Pradiere, J. Ducuing, R. H. Baughman, and R. R. Chance, *Phys. Rev. Lett.*, **36**, 956 (1976).
  - 16) K. Hanabusa, R. Tanaka, M. Suzuki, M. Kimura, and H. Shirai, *Adv. Mater.*, **9**, 1095 (1997).
  - 17) S. Bhattacharya, S. N. G. Acharya, and A. R. Raju, *Chem. Commun.*, **1996**, 2101.
  - 18) S. Bhattacharya and S. N. G. Acharya, *Chem. Mater.*, **11**, 3121 (1999).
  - 19) S. Nezu, S. Walsh, V. Meille, M. Yoshida, and J. B. Lando, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **33**, 973 (1995).
  - 20) W. Tuji, R. Kitamaru, and Y. Sakaguchi, *繊維学会誌*, **16**, 1020 (1960).
  - 21) G. N. Patel and E. K. Walsh, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **17**, 203 (1979).
  - 22) G. Wenz and G. Wegner, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **3**, 231 (1982).



## 第7章 結論

生体内には、ナノメートルスケールの様々な形態をもつ超構造体が、階層的に形成されている。一方、人工的な構築例はほとんど知られていなかった。また糖などの生体構成要素は環境への負担も低い化学物質であり、これらを用いた自己集合によるナノメートルスケールの構造体構築に関する研究は近年注目され始めたばかりである。本論文では多重水素結合形成が可能な糖残基を両端に持つ双頭型糖脂質を新規に設計、合成した。そして水中での自己集合による安定なナノメートルスケールの構造体構築や形態制御、構造体の熱物性および構造体中での重合を試みたものである。以下に各章の要点を記述しつつ、本研究の流れを総括する。

第1章は本研究の趣旨を理解しやすくするために構成したものである。この研究領域での背景と問題点、注目すべき研究例、および筆者が重要であると考えた点を記述した。

第2章では、双頭型糖脂質の分子設計、立体選択的合成法について述べた。市販の $\alpha$ -アセトブロモグルコースや $\alpha$ -アセトブロモグルコースを出発原料として1位をアジド化、接触水素化還元の後鎖長の異なる1, $\omega$ -長鎖ジカルボン酸塩化物との縮合反応を行い、最後に脱アセチル化を行った。その結果、三段階で $\beta$ -*N*-グルコサミド結合をもつ1-グルコサミド系および1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質を選択的に高収率で合成できることを示した。

第3章では、連結鎖炭素数  $n=11$  の1-グルコサミド系双頭型糖脂質、および  $n=10, 12$  の1-ガラクトサミド系双頭型糖脂質の水溶液から得られた単結晶について、それぞれのX線構造解析を試みた。結晶中、いずれの脂質も両端のアミド基間および糖水酸基間の多重水素結合ネットワークによって安定化された層状構造を形成していることが明らかとなった。この水素結合ネットワークは糖水酸基の立体化学に伴って変化した。すべての水酸基がエカトリアルの1-グルコサミド系糖脂質の二次元的な水素結合ネットワークに対し、4位の水酸基がアキシアルである1-ガラクトサミド系脂質は三次元的ネットワークであった。さらに1-



ガラクトサミド系双頭型糖脂質での比較から、連結アルキレン鎖についても鎖長に依存してオールトランス構造 ( $n = 12$ ) から部分的にゴーシュを含む折れ曲がり構造 ( $n = 10$ ) に変化することを示した。

第4章では、様々な鎖長の連結アルキレン鎖を持つ 1-D-グルコサミド系双頭型糖脂質を含む水溶液からの繊維状集合体の形成について述べた。得られた集合体は幅約 20 nm~3  $\mu$ m におよぶ階層的に自己集合した右巻きのねじれをもつ繊維状集合体であった。この集合形態は双頭型糖脂質の連結アルキレン鎖の鎖長 ( $n$ ) およびその偶奇数、また糖水酸基の立体配置によって制御可能であった。透過型電子顕微鏡観察、粉末 X 線回折 (XRD) パターン、類縁体の単結晶構造解析、赤外分光 (IR) スペクトルをもとに、繊維状集合体が層状構造をもつ、らせんテープ状原繊維によって形成されていることや、メチレン鎖の偶奇数によりそのパッキングが異なること、偶奇数での自己集合形態制御の詳細を述べた。

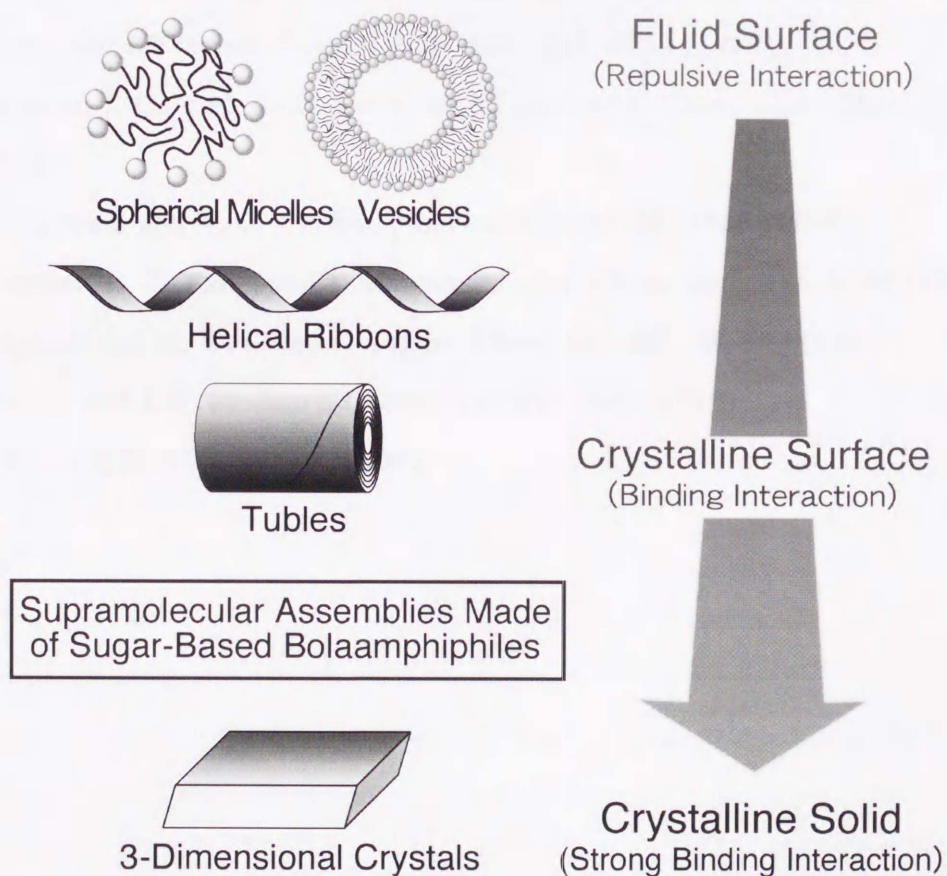
第5章では、双頭型糖脂質の自己集合によって得られた繊維状構造体の熱相転移挙動について述べた。1-グルコサミド系双頭型糖脂質の場合、連結メチレン鎖長  $n$  に依存して結晶相間の転移 (多形) を示した。この多形は、その挙動の違いから三つの鎖長グループ、すなわち短鎖長 ( $6 \leq n \leq 8, n = 10$ )、中間鎖長 ( $n = 9, 11 \leq n \leq 13$ )、長鎖長 ( $14 \leq n \leq 20$ ) に分類できた。加熱により短鎖長と長鎖長では多形を示すのに対し、中間鎖長は多形を示さず、直接等方相に転移した。短鎖長の多形はゴーシュ構造を含む相間での相転移であるのに対し、長鎖長の多形はオールトランス構造のまま、傾きの異なる別の相に転移し、最終的にゴーシュ構造を含む相に転移するものであることを明らかにした。また鎖長が  $n \geq 13$  の 1-グルコサミド系双頭型糖脂質ではサーモトロピック液晶相 (スメクチック A 相) を示すことが明らかとなった。この液晶相の安定性は連結アルキレン鎖の鎖長や糖水酸基の立体配置によって変化した。

第6章では、連結アルキレン鎖に重合性のジアセチレン基を導入した双頭型糖脂質、およびその糖水酸基がアセチル化された双頭型分子 (アセチル化物) の自己集合とその集合体中での重合について述べた。これらの化合物の自己集合によって得られたナノメートルスケールの繊維状構造体 (ナノファイバー) への紫外線照射によって、ナノファイバーの集合形態を保持したままジアセチレン基が重合することが明らかとなった。そして、 $\pi$  共役鎖を繊維軸方向に持つポリジアセ



チレン性ナノファイバーが得られた。ナノファイバーの重合度は、照射前の自己集合体中での分子配列秩序により変化すること、またこの配列秩序が分子間相互作用の影響を受けることを示した。

以上本研究において、多重水素結合が形成可能な双頭型糖脂質の水中での自己集合により、ナノメートルスケールの集合体形成が可能であることがわかった。これらの繊維状集合体は高い安定性と規則性を有するため、従来困難であった詳細な分子構造や配列様式などの構造解析が可能となった。これらの結果に基づき、分子間力の強さやその方向性に依存して集合体の安定性や分子の配列規則性さらにその集合形態が大きく変化することが明らかとなった。従来の研究では親水部に分子間相互作用を導入することで集合体の安定性を高めたり、形態を非球状に変化させること、さらに分子間相互作用を強めると三次元結晶を与えることが報告されていた (Figure 7. 1)。今回、糖水酸基やアミド基の多重水素結合を用いて



**Figure 7. 1** A schematic illustration of relation between molecular interactions and self-assembling structures.



分子間相互作用をさらに強めたり、双頭型脂質にして頭部の相互作用を倍増させることで階層構造をもつナノメートルスケールの安定な自己集合体を得ることができた。すなわち、本研究で得られた自己集合体はヘリカルリボンやチューブ状構造などの集合形態に基づく超構造体（固体的表面をもつ超構造体）と原子分子配列に由来する超構造体（3次元結晶）の中間状態に位置づけられることがわかった（Figure 7. 1）。本研究で得られた知見は水素結合などの弱い相互作用を利用した非共有結合型の高分子構造体<sup>1-8)</sup>の構築にとって貴重な設計指針を与えるばかりでなく、天然資源である糖を用いた、環境低負荷型の化学プロセスの開発にも有用な示唆を与えるものである。

## 引用文献

- 1) R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, and E. W. Meijer, *Science*, **278**, 1601 (1997).
- 2) T. Kato and J.M.J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8533 (1989).
- 3) M.-J. Brienne, J. Gabard, J.-M. Lehn, and I. Stibor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1868.
- 4) C. B. S. Pourcain and A. C. Griffin, *Macromolecules*, **28**, 4116 (1995).
- 5) D. A. Foucher, B. Z. Tang, and I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6246 (1992).
- 6) N. Yamaguchi and H. W. Gibson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 143 (1999).
- 7) F. M. Raymo and J. F. Stoddart, *Chem. Rev.*, **99**, 1643 (1999).
- 8) 清水敏美, 日化協月報, **49**, 10 (1996).



## 発表論文リスト

本論文の研究内容の中、報文として発表したものは以下の通りである。

1. M. Masuda and T. Shimizu  
“Synthesis of Novel  $\alpha$ ,  $\omega$ -Type 1-Glucosamide and 1-Galactosamide Bolaamphiphiles”  
*J. Carbohydr. Chem.*, **17**, 405–416 (1998).  
(第2章)
2. M. Masuda and T. Shimizu  
“Formation of Complementary and Cooperative Hydrogen-Bonding Networks of Sugar-Based Bolaamphiphiles in Water”  
*Chem. Commun.*, **1996**, 1057–1058.  
(第3章)
3. M. Masuda and T. Shimizu  
“Non-Mesogenic Crystal Structure of a Synthetic 1-D-glucosamide Bolaamphiphile”  
*Carbohydr. Res.*, **302**, 139–147 (1997).  
(第3章)
4. T. Shimizu, M. Masuda, and M. Shibakami  
“Hydrogen-Bond-Assisted Layered Assembly and Hydrocarbon-Chain Kink Defect of a Synthetic 1-Galactosamide Bolaamphiphile”  
*Chem. Lett.*, **1997**, 267–268.  
(第3章)



5. M. Masuda and T. Shimizu  
“Molecular Structures and Hydrogen-Bond Networks in Crystals of Synthetic 1-Galactosamide Bolaamphiphiles”  
*Carbohydr. Res.*, **326**, 56–66 (2000).  
(第3章)
6. T. Shimizu and M. Masuda  
“Stereochemical Effect of Even-Odd Connecting Links on Supramolecular Assemblies Made of 1-Glucosamide”  
*J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2812–2818 (1997).  
(第4章)
7. T. Shimizu and M. Masuda  
“Non-Covalent Synthesis of Twisted Organic Fibers by Self-Assembling of Sugar-Based Bolaamphiphiles in Water”  
*Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **295**, 197–200 (1997).  
(第4章)
8. I. Nakazawa, T. Hanada, Y. Okada, K. Yase, M. Masuda, M. Asai, and T. Shimizu  
“Spontaneous Formation of Helically Twisted Fibers from 2-Glucosamide Bolaamphiphiles: Energy-Filtering Transmission Electron microscopic Observation and Even-Odd Effect of Connecting Bridge”  
*Langmuir*, **15**, 4757–4764 (1999).  
(第5章)
9. M. Masuda, V. Vill, and T. Shimizu  
“Conformational and Thermal Phase Behavior of Oligomethylene Chains Constrained by Carbohydrate Hydrogen-Bond Networks”  
*J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12327–12333 (2000).  
(第5章)



10. M. Masuda, T. Hanada, K. Yase, and T. Shimizu  
“Polymerization of Bolaform Butadiyne 1-Glucosamide in Self-Assembled Nanoscale-Fiber Morphology”  
*Macromolecules*, **31**, 9403–9405 (1998).  
(第6章)
11. M. Masuda, T. Hanada, Y. Okada, K. Yase, and T. Shimizu  
“Polymerization in Nanometer-Sized Fibers: Molecular Packing Order and Polymerizability”  
*Macromolecules*, **33**, 9233–9238 (2000).  
(第6章)

その他の関連論文発表

(発表年月順)

1. M. Masuda and T. Shimizu  
“Formation of Complementary and Cooperative Hydrogen-Bonding Networks of Sugar-Based Bolaamphiphiles in Water”  
*Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **295**, 201–204 (1997).
2. 清水敏美, 増田光俊, 小木曾真樹, 浅川真澄  
「ダンベル型両親媒性化合物を用いた高分子超構造体の非共有結合的合成とその構造特性」  
物質工学工業技術研究所報告, **6**, 235–252 (1998).
3. M. Mikami, M. Matsuzaki, M. Masuda, T. Shimizu, and T. Tanabe  
“Molecular Dynamics Simulation for the Crystal Structure of Synthetic Sugar-Based Bolaamphiphiles”  
*Comput. Mater. Sci.*, **14**, 267–276 (1999).



4. 清水敏美, 八瀬清志, 大西里実, 増田光俊, 小木曾真樹, 浅川真澄, 浅井道彦,  
中澤郁郎, 岩浦里愛

「大きな軸比をもつ有機系ミクロ構造体の微細形態観察」

高分子論文集, **56**, 575-582 (1999).



## 謝辞

本論文をまとめるにあたり、御指導と御鞭撻をいただきました指導教官の東京農工大学工学部 秋山雅安教授、並びに適切な御教示をいただきました東京農工大学工学部 森本孝教授、奥山健二教授、重原淳孝教授、武田猛教授にお礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、一貫して有益な御指導、御討論と多大な御協力をいただきました、上司であり共同研究者である物質工学工業技術研究所有機材料部ポリマーオブジェクトグループ、グループリーダー 清水敏美博士に心よりお礼申し上げます。

本研究を実施するにあたり、理解ある御支援をいただいた通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所所長 久保田 正明博士、同元所長 平石 次郎博士、同元所長 小野 修一郎博士、同高分子化学部部長 浅井 道彦博士、有機材料部元部長 平谷 和久博士、同元部長 竹尾 陽敏博士、同部長 一條 久夫博士に感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、有益な討論と多大な協力をいただきました共同研究者（五十音順）の、浅川 真澄博士、岩浦 里愛氏、エーデン マーフィー博士、（故）岡田 祐二博士、小木曾 真樹氏、後藤 みどり博士、ジョージ ジョン博士、芝上 基成博士、須田 栄氏、中澤 郁郎氏、花田 剛博士、フォルクマル フィル博士、本田 一匡博士、八瀬 清志博士には、感謝申し上げます。

最後に、ささやかながら妻、増田 亮子、および両親の増田 靖、繁子に感謝いたします。

2000年

増田 光俊



