

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4174702号
(P4174702)

(45) 発行日 平成20年11月5日(2008.11.5)

(24) 登録日 平成20年8月29日(2008.8.29)

(51) Int.Cl.
C07H 13/06 (2006.01)

F I
C07H 13/06

請求項の数 6 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2001-129495 (P2001-129495)	(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成13年4月26日(2001.4.26)	(73) 特許権者	301021533 独立行政法人産業技術総合研究所 東京都千代田区霞が関1-3-1
(65) 公開番号	特開2002-322190 (P2002-322190A)	(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
(43) 公開日	平成14年11月8日(2002.11.8)	(72) 発明者	増田 光俊 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
審査請求日	平成16年11月12日(2004.11.12)	(72) 発明者	清水 敏美 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非対称双頭型脂質から成るチューブ状凝集体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式



(式中、Rはアルドピラノースの還元末端水酸基を除いた残基、nは6～20を表す。) で表わされる非対称双頭型脂質を水に加熱溶解後、冷却することにより製造される、該非対称双頭型脂質から成る中空のチューブ状凝集体。

【請求項2】

前記RがD-グルコピラノシル基又はD-ガラクトピラノシル基である請求項1に記載のチューブ状凝集体。

【請求項3】

外径が10～300nmであって、長さが0.3～10μmである請求項1又は2に記載のチューブ状凝集体。

【請求項4】

一般式



(式中、Rはアルドピラノースの還元末端水酸基を除いた残基、nは6～20を表す。) で表わされる非対称双頭型脂質を水に加熱溶解後、冷却することから成る、該非対称双頭型脂質から成る中空のチューブ状凝集体の製造方法。

【請求項5】

前記 R が D - グルコピラノシル基又は D - ガラクトピラノシル基である請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

前記非対称双頭型脂質を pH 2 ~ 8 の水に分散させ、次に 80 ~ 100 で加熱溶解させて、得られた水溶液を徐冷することから成る請求項 4 又は 5 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、非対称双頭型脂質により形成される中空のチューブ状凝集体に関し、より詳細には、機能性材料として、医薬・化粧品分野、電子情報分野、さらには食品工業、農
10
林業、繊維工業などにおいて利用可能な、糖とカルボン酸をそれぞれ両端にもつ非対称双頭型脂質により形成される微細チューブ状凝集体とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

長鎖メチレン鎖の両端にアミド結合を介してオリゴペプチド残基を導入した双頭型ペプチド脂質が水中で、安定なチューブ状繊維構造体を形成できることが知られている（特許第 2796613 号）。これらのカルボン酸含有脂質は溶液の pH によって溶解度が制御できるため、水中での分散、及びその制御が容易である。しかしこの系ではチューブの幅がマイクロメートルサイズであり、さらに微細なチューブの合成は困難であるという欠点を有している。これに対して、長鎖メチレン鎖の両端にアミド結合を介して糖残基を導入した
20
双頭型糖脂質が水中で、安定なナノメートルサイズの幅のねじれ構造を持つ極微細繊維状構造体を形成できることが知られている（特許第 2692738 号、清水敏美ら高分子論文集、54、815（1997）、清水敏美、増田光俊、Journal of American Chemical Society, 119, 2812(1997)）。しかしこの系では化合物によって水に対する溶解性は一義的に決まってしまうため、その利用範囲が限られてしまう欠点を有している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、広範囲な用途に応用可能な中空微細チューブ状凝集体を形成することのできる安価な原料を提供し、この原料から水中で形成することのできる安定なナノメートルスケールの微細チューブ状凝集体を提供することを目的とする。
30

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、糖残基の還元性末端にアミド結合を介して長鎖脂肪酸残基を導入することによりその目的に適合しうる脂質を見出し、この脂質が水に良く分散し、安定な微細チューブ状凝集体を形成することを見出した。
40

【0005】

即ち、本発明は、一般式



（式中、R はアルドピラノースの還元末端水酸基を除いた残基、n は 6 ~ 20 を表す。）
40
で表わされる非対称双頭型脂質を水に加熱溶解後、冷却することにより製造される、該非対称双頭型脂質から成る中空のチューブ状凝集体である。この R は D - グルコピラノシル基又は D - ガラクトピラノシル基であることが好ましい。

更に本発明は、上記の非対称双頭型脂質を水に加熱溶解後、冷却することから成る、このチューブ状凝集体の製造方法である。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明においては、前記一般式（I）において、R は、アルドピラノースの還元末端の水酸基を除いた残基、すなわち還元末端の炭素原子が N - グリコシド結合に参与しているアルドピラノシル基である。このようなものとしては、例えばグルコピラノシル基、ガラク
50

トピラノシル基、グロピラノシル基、イドピラノシル基、タロピラノシル基などが挙げられる。これらのテトラアセチルアルドピラノシル基はD、L型、ラセミ体のいずれであってもよいが、天然由来のものは通常D型である。さらに、アルドピラノシル基においては、還元末端の炭素原子は不斉炭素原子であるので、 α -アノマー及び β -アノマーが存在するが、 α -アノマー及び β -アノマー及びそれらの混合物のいずれであってもよい。とくにRがD-グルコピラノシル基、D-ガラクトピラノシル基であるものが、原料の入手の点で容易で製造しやすいので好適である。

【0007】

一方、前記一般式(I)におけるアルキレン基はnが6~20の長鎖アルキレン基であり、このようなものとしては例えばヘキシレン基、ヘプチレン基、オクチレン基、ノニレン基、デシレン基、ウンデシレン基、ドデシレン基、テトラデシレン基、ヘキサデシレン基、オクタデシレン基、イコサレン基などが挙げられる。

10

【0008】

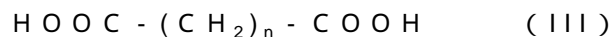
前記一般式(I)で表わされる非対称双頭型脂質は文献未載の新規な化合物であり、例えば次に示す方法により、容易に製造することができる。

一般式



(式中、Rはアルドピラノースの還元末端水酸基が除かれ、かつ残りの水酸基がすべてアセチル基で保護された残基を表す。)で表わされるアジド糖の1種を、メタノール中、酸化白金触媒の存在下に接触還元してアミノ糖に変換した後、これに一般式

20



(式中のnは6~20の整数である)で表わされるジカルボン酸を縮合させ、次に糖残基のアセチル保護基を除去することにより、一般式(I)で表わされる非対称双頭型脂質を製造することができる。

【0009】

前記一般式(II)で表わされるアジド糖は、アルドピラノースの還元末端の水酸基がアジド基に置換され、かつ他の水酸基がすべてアセチル化されたものであり、例えばアルドースを出発原料としてピリジン中、無水酢酸や塩化アセチルを用いてすべての水酸基をアセチル化した後、酢酸中で臭化水素の酢酸溶液を作用させて、還元末端の炭素に臭素原子が付加した α -ブロム糖を得、ついで、これにジメチルホルムアミド中でアジ化ナトリウムを反応させることにより製造することができる。このものは結晶性であり、空气中で安定な100%体であることはこの化合物のプロトン核磁気共鳴スペクトル(1H -NMRスペクトル、重クロロホルム中、25℃)が δ 値で4.65ppmに二重線のシグナル(スピン-スピンカップリング定数8.9Hz)を示すことから確認できる。

30

【0010】

一方、一般式(III)で表わされるジカルボン酸としては、例えば、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1,9-ノナンジカルボン酸、1,14-テトラデカンジカルボン酸、1,11-ウンデカンジカルボン酸、1,12-ドデカンジカルボン酸、1,13-トリデカンジカルボン酸、1,14-テトラデカンジカルボン酸、1,16-ヘキサデカンジカルボン酸、1,18-オクタデカンジカルボン酸、1,20-エイコサンジカルボン酸などを用いることができる。

40

【0011】

さらに上述した一般式(III)で表わされるジカルボン酸以外にも、片端のカルボン酸をベンジルエステル化した下記一般式(IV)で表わされるカルボン酸モノベンジルエステルを用いることができる。すなわち一般式



(式中、Rはアルドピラノースの還元末端水酸基が除かれ、かつ残りの水酸基がすべてアセチル基で保護された残基を表す。)で表わされるアジド糖の1種を、メタノール中、酸化白金触媒の存在下に接触還元してアミノ糖に変換した後、これに一般式



50

(式中、R' はアルコール性水酸基を有する化合物の残基であり、例えば、ベンジル基、n は 6 ~ 20 を表す。) で表わされるジカルボン酸モノエステルを加えて縮合させ、ついで接触水素化分解を行うことで脱保護し、続いて糖残基部分の脱アセチル化を行うことにより、一般式 (I) で表わされる非対称双頭型脂質を製造することができる。

一般式 (IV) で表わされるジカルボン酸モノエステルとしては、例えば、上記に例示したジカルボン酸の一方のカルボン酸基がベンジルアルコールでエステル化されて保護されたものを挙げるができる。

【0012】

つぎに本発明に従い前記一般式 (I) の非対称双頭型脂質を製造するための望ましい態様について説明する。まず、前記一般式 (II) で表わされるアジド糖の接触還元を、例えば該アジド糖をメタノールに溶解させ、触媒として酸化白金を用いて水素と接触させることによりアミノ糖への変換を行う。この際、パラジウム触媒を用いても同様に反応が進行するが、若干の副反応が生じるので、酸化白金の方が望ましい。

【0013】

次に、アジド基が完全に還元されてアミノ基に変換されたことを薄層クロマトグラフィーで確認したのち、生成したアミノ糖を単離、精製することなく、これに前記一般式 (III) で表わされるジカルボン酸を縮合させる。この縮合反応は両者を等モルないし 2 当量の範囲で混合、反応させることで得られる。この際、反応溶媒として例えば N, N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、メチルアルコール、エチルアルコールなどを用いることができるが、これらの中で、反応性、溶解性などの点から N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) が好適である。また縮合剤としては通常のパプチド合成において用いられる 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、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジエチルホスホロシアンデート、1 - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン、イソブチルクロロフォルメートなどを用いることができるが、通常はその反応性誘導体に変えて反応させるのが有利である。このような反応性誘導体としては例えば酸ハロゲン化物、酸エステル、酸無水物、混合酸無水物など一般にカルボン酸アミドを形成する場合に慣用されている誘導体を挙げるができる。反応温度としては - 30 ないし 30 の範囲が選ばれ、反応時間は通常 30 分ないし 10 時間である。この反応粗製物は例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) などを用いて精製することにより、高純度のものとすることができる。これをメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を作用させることで、糖残基部分が脱アセチル化された目的物をナトリウム塩の形で得る。さらに強酸性イオン交換樹脂を添加し、ナトリウム塩を中和し、カルボン酸形の目的物を得ることができる。

【0014】

上記、脱アセチル化反応は定量的に進行するので、特に精製する必要はないが、必要に応じて、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどを用いて精製することにより、高純度のものとすることができる。

このような方法により得られた非対称双頭型脂質は糖残基のアノマー炭素が 100% 体のものである。このことは、該非対称双頭型脂質の ¹H - NMR スペクトル (重ジメチルスルホキシド中、60) が 値で 4.6 ppm に二重線のシグナル (スピン - スピンカップリング定数 8.8 Hz) を示すことから確認できる。

【0015】

この化合物は例えば実測の元素分析値が誤差範囲内で計算値と一致し、また、赤外線吸収スペクトルでは 3700 ~ 3300 cm⁻¹ に糖水酸基に由来する特性吸収、2917 ~ 2922 cm⁻¹ および 2848 ~ 2852 cm⁻¹ にオリゴメチレン鎖に由来する特性吸収、1670 ~ 1650 cm⁻¹ にカルボン酸に由来する特性吸収、1640 ~ 1630 cm⁻¹ にアミドカルボニル基に由来する特性吸収、1100 ~ 1000 cm⁻¹ に糖骨格に由来する特性吸収を示す。さらに、¹H - NMR スペクトル (重ジメチルスルホキシド中、60) においては、 値が 1.2 ~ 1.3 ppm (長鎖アルキレン鎖のメチレ

10

20

30

40

50

ン水素)、1.4~1.5 ppm (アミド基およびカルボキシル基に隣接するメチレンの隣のメチレン基の水素)、2.0 ppm (カルボキシル基に隣接するメチレン基の水素)、2.1 ppm (アミド基に隣接するメチレン基の水素)、3.0~3.7 ppm (グルコピラノシル基の1位以外のメチン水素)、4.6 ppm (グルコピラノシル基の1位のメチン水素)のシグナルが観測できる。このことから、当該化合物は、目的の非対称双頭型脂質であると同定できる。

【0016】

次に、本発明のチューブ状凝集体を製造するには、まず本発明の非対称双頭型脂質0.5~20 mgをpH2~8、好ましくは中性条件の水(1 ml)に分散し、80~100

10

に加熱、溶解する。得られた水溶液を徐冷(0.1~10 毎分)し、室温で1時間から

30日間放置することにより、水分散液として微細チューブ状凝集体を得ることができる。得られた凝集体の形態、大きさなどは溶液を単結晶シリコン基板やガラス基板などの平滑な基板に滴下乾燥し、原子間力顕微鏡で観察することにより容易に確認できる。このようにして外径が約10~300 nm、特に約30~150 nm、長さが0.3~10 μm、特に0.5~5 μmの微細チューブ状凝集体を得ることができる。このチューブ状凝集体は、非対称双頭型脂質が化学構造を変えないで自発的に凝集したものであり、この分子が二次元的に集合した(シート状の)ものが、チューブ状になったものではないかと考えられる。但し、これは葉巻状に巻きあがっただけなのか、パイプ状になっているかは現時点では不明である。また、このチューブ状凝集体は中空であり、チューブの原子間力顕微鏡での観察結果(図3)から、その末端(即ち、両端)は開いている

20

【0017】

【発明の効果】

本発明によれば、天然のリン脂質や一般の合成両親媒性化合物からは得ることが困難であった、水中または空気中で安定な中空の微細チューブ状凝集体を容易に得ることができる。

この微細チューブ状凝集体の原料である本発明の脂質は安価であり、その製法も容易である。

本発明の微細チューブ状構造体は医療用の除放射性担体や吸着体として用いることができるほか、化粧品分野、食品工業、農林業、繊維工業、などにおける乳化剤、安定剤、分散剤、湿潤剤などとして有用である。また金属や導電性物質をドーブしてナノ部品などとして電子、情報分野において利用可能である。

30

【0018】

【実施例】

次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら限定されるものではない。なお薄層クロマトグラフィーのR_f値としてはクロロホルム/メタノール(容積比20/1)混合溶媒を展開溶媒としたときの値をR_{f1}、クロロホルム/メタノール/酢酸(容積比100/3/1)混合溶媒を展開溶媒としたときの値をR_{f2}、クロロホルム/メタノール/水(容積比64/31/5)混合溶媒を展開溶媒としたときの値をR_{f3}として採用した。

40

【0019】

製造例1

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルプロミド5.0 g(12.2ミリモル)をDMF120 mlに溶解しかき混ぜながらアジ化ナトリウム15.8 g(243ミリモル)を加え、室温にて遮光下で一昼夜かき混ぜた。反応混合物をかき混ぜ下に氷水1000 ml中に滴下したのち、不溶物を塩化メチレン900 mlで抽出し、有機相を氷水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を炉別した後、減圧下で溶媒を完全に留去し、得られた淡黄色の固体をジエチルエーテルで洗浄して乾燥後、2-プロパノールから再結晶し、白色の針状結晶として2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルアジド3.30 g(収率79%)を得た。このものの物理的

50

性質は次の通りである。

薄層クロマトグラフィーの R f 値 R f ₁ = 0 . 6

融点 131 - 132

元素分析値 (C ₁₄ H ₁₉ O ₉ N ₃ として)

	C	H	N
計算値 (%)	45.04	5.13	11.26
実測値 (%)	45.36	5.10	11.14

【0020】

10

製造例 2

製造例 1 における 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルプロミドのかわりに 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルプロミドを用い、製造例 1 と同様な操作によって 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - ガラクトピラノシルアジド 3.30 g (収率 79%) を得た。このものの物理的性質は次の通りである。

薄層クロマトグラフィーの R f 値 R f ₁ = 0 . 7

融点 96 - 97

元素分析値 (C ₁₄ H ₁₉ O ₉ N ₃ として)

	C	H	N
計算値 (%)	45.04	5.13	11.26
実測値 (%)	45.18	5.00	11.56

20

【0021】

製造例 3

他方、1, 14 - テトラデカンジカルボン酸 2.29 g (8 ミリモル) にジメチルホルムアミド 1 滴と塩化チオニル 2.32 ml (32 ミリモル) を加えて 1 時間加熱還流した後、未反応の塩化チオニルを減圧下で留去することにより、淡黄色の液体として 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸ジクロリドを得た。

30

【0022】

製造例 4

1, 14 - テトラデカンジカルボン酸の片端がベンジルエステル化された化合物の合成法を示す。これは特開平 4 - 182452 やオーガニック シンセシス (Organic Synthesis) II 276 - 277 頁等を参考に合成可能である。すなわち、1, 14 - テトラデカンジカルボン酸 5 g (17.5 ミリモル)、ベンジルアルコール 8.37 g トルエン 50 ml、パラトルエンスルホン酸をフラスコに入れ、ディーンシュターク型脱水装置をもちいて還流下、脱水を行う。8 時間の還流の後、約 1 ml の水が除去できた。この反応液をヘキサンに溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、ついで水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した後、ヘキサン中で再結晶し、1, 14 - テトラデカンジカルボン酸ジベンジルエステル (8.1 g) を得た。この 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸ジベンジルエステル 5.97 g (12.8 ミリモル) に新たに 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸 4.8 g (16.7 ミリモル)、ベンジルアルコール 1.8 g、トルエン 50 ml、硫酸をフラスコ中で混合し 5 時間、加熱還流する。その後、イソプロパノール / クロロホルム (1 / 5 体積比) 300 ml に溶解し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧濃縮の後、エーテル / ヘキサン (1 / 4 体積比) 中で再結晶を行い、1, 14 - テトラデカンジカルボン酸モノベンジルエステル 3.77 g (10.1 ミリモル) を得た。

40

【0023】

製造例 5

50

製造例 4 で得た 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸モノベンジルエステル 3.01 g (8 ミリモル) にジメチルホルムアミド 1 滴と塩化チオニル 2.32 ml (32 ミリモル) を加えて 1 時間加熱還流した後、未反応の塩化チオニルを減圧下で留去することにより、淡黄色の液体として 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸モノクロライドモノベンジルエステル (3.2 g) を得た。

【0024】

製造例 6

製造例 1 で得た 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルアジド 2.98 g (8 ミリモル) をメチルアルコール 300 ml に溶解し、窒素雰囲気下で酸化白金 1000 mg を加えた。ついで、室温で水素を導入しながら 2 時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引る過後、ろ液を減圧濃縮した。次にこれをピリジン 0.94 ml を含む DMF 50 ml に溶解し、-20 でかき混ぜながら製造例 3 で得た 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸ジクロリド 2.59 g (8 ミリモル) を含む塩化メチレン溶液 10 ml を滴下した。2 時間後室温に戻し一昼夜かき混ぜた後、反応混合物を減圧濃縮し、ついでクロロホルム/水で抽出した。有機層を 5% 重量クエン酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

10

【0025】

得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール = 20/1 (容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状の N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 1.92 g (収率 39%) を得た。

20

薄層クロマトグラフィーの R_f 値 R_f 2 = 0.4

元素分析値 (C₃₀H₄₉O₁₂N として)

	C	H	N
計算値 (%)	58.52	8.02	2.27
実測値 (%)	58.62	8.24	2.00

【0026】

製造例 7

製造例 1 で得た 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルアジド 2.98 g (8 ミリモル) をメチルアルコール 300 ml に溶解し、窒素雰囲気下で酸化白金 1000 mg を加えた。ついで、室温で水素を導入しながら 2 時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引る過後、ろ液を減圧濃縮した。次にこれをピリジン 0.94 ml を含む DMF 50 ml に溶解し、-20 でかき混ぜながら製造例 5 で得た 1, 14 - テトラデカンジカルボン酸モノクロライドモノベンジルエステル 3.01 g (8 ミリモル) を含む塩化メチレン溶液 10 ml を滴下した。2 時間後室温に戻し一昼夜かき混ぜた後、反応混合物を減圧濃縮し、ついでクロロホルム/水で抽出した。有機層を 5% 重量クエン酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

30

得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール = 20/1 (容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状の N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボキシルベンジルエステル 3.67 g (収率 65%) を得た。

40

薄層クロマトグラフィーの R_f 値 R_f 1 = 0.6

元素分析値 (C₃₇H₅₅O₁₂N として)

	C	H	N
計算値 (%)	62.96	7.85	1.98
実測値 (%)	62.82	7.84	2.03

50

【0027】

得られたN-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)テトラデカン-1-カルボキサミド-14-カルボキシルベンジルエステル0.705g(1.0ミリモル)をメタノールに溶解後、窒素雰囲気下で酸化白金100mgを加えた。ついで、室温で水素を導入しながら2時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール=20/1(容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状のN-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)テトラデカン-1-カルボキサミド-14-カルボン酸0.610g(収率99%)を得た。

薄層クロマトグラフィーのR_f値 R_f2 = 0.4

元素分析値(C₃₀H₄₉O₁₂Nとして)

	C	H	N
計算値 (%)	58.52	8.02	2.27
実測値 (%)	58.41	8.14	2.05

10

【0028】

製造例8

製造例2で得た2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルアジド2.98g(8ミリモル)をメチルアルコール300mlに溶解し、窒素雰囲気下で酸化白金1000mgを加えた。ついで、室温で水素を導入しながら2時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。次にこれをピリジン0.94mlを含むDMF50mlに溶解し、-20℃でかき混ぜながら製造例3で得た1,14-テトラデカンジカルボン酸ジクロリド2.59g(8ミリモル)を含む塩化メチレン溶液10mlを滴下した。2時間後室温に戻し一昼夜かき混ぜた後、反応混合物を減圧濃縮し、ついでクロロホルム/水で抽出した。有機層を5%重量クエン酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

20

【0029】

得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール=20/1(容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状のN-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシル)テトラデカン-1-カルボキサミド-14-カルボン酸2.07g(収率42%)を得た。

薄層クロマトグラフィーのR_f値 R_f2 = 0.3

元素分析値(C₃₀H₄₉O₁₂Nとして)

	C	H	N
計算値 (%)	58.52	8.02	2.27
実測値 (%)	58.80	8.16	2.10

30

40

【0030】

製造例9

製造例2で得た2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルアジド2.98g(8ミリモル)をメチルアルコール300mlに溶解し、窒素雰囲気下で酸化白金1000mgを加えた。ついで、室温で水素を導入しながら2時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。次にこれをピリジン0.94mlを含むDMF50mlに溶解し、-20℃でかき混ぜながら製造例5で得た1,14-テトラデカンジカルボン酸モノクロライドモノベンジルエステル3.16g(8ミリモル)を含む塩化メチレン溶液10mlを滴下した。2時間後室温に戻し一昼夜かき混ぜた後、反応混合物を減圧濃縮し、ついでクロロホルム/水で抽出した。有機層を5%

50

重量クエン酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

得られた組成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール = 20/1 (容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状の N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボキシルベンジルエステル 3.44 g (収率 61%) を得た。

薄層クロマトグラフィーの R f 値 $R f_1 = 0.4$

元素分析値 (C₃₇H₅₅O₁₂N として)

	C	H	N
計算値 (%)	62.96	7.85	1.98
実測値 (%)	63.15	7.64	2.13

10

【0031】

得られた N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボキシルベンジルエステル 0.705 g (1.0 ミリモル) をメタノールに溶解後、窒素雰囲気下で酸化白金 100 mg を加えた。ついで、室温で水素を導入しながら 2 時間かき混ぜた。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた組成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール = 20/1 (容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状の N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 0.610 g (収率 99%) を得た。

20

薄層クロマトグラフィーの R f 値 $R f_2 = 0.4$

元素分析値 (C₃₀H₄₉O₁₂N として)

	C	H	N
計算値 (%)	58.52	8.02	2.27
実測値 (%)	58.72	7.98	2.39

【0032】

30

実施例 1

窒素雰囲気下、製造例 6 で得た N - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 (80 mg、0.136 ミリモル) を無水メタノール (3 ml) に溶解し、室温で 0.05 M のナトリウムメトキシド/メタノール溶液 3.53 ml を加える。2 時間攪拌の後、薄層クロマトグラフィーで反応の終了を確認後、溶液に強酸性イオン交換樹脂 (アンバーライト IR - 120、酸性型など) 約 200 mg を加え、ナトリウム塩を中和し、カルボン酸形の目的組成物を得た。

この組成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液：クロロホルム/メタノール = 20/1 (容積比)〕で精製することにより、無色で非晶質状の N - (- D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 0.610 g (収率 99%) を得た。

40

この化合物の ¹H - NMR スペクトルチャート (重ジメチルスルホキシド中、60) を図 1 に示す。

薄層クロマトグラフィーの R f 値 $R f_3 = 0.4$

元素分析値 (C₂₂H₄₁O₈N₁ として)

	C	H	N
計算値 (%)	59.04	9.23	3.13
実測値 (%)	59.00	9.02	3.30

【0033】

実施例 2

製造例 6 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸の代わりに、製造例 7 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、無色で非晶質状の N - (- D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を得た。薄層クロマトグラフィーの分析値は実施例 1 と同様であったので省略する。

10

【0034】

実施例 3

製造例 6 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸の代わりに、製造例 8 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、無色で非晶質状の N - (- D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を得た。

20

この化合物の ^1H - NMR スペクトルチャート (重ジメチルスルホキシド中、60) を図 2 に示す。

薄層クロマトグラフィーの Rf 値 $Rf_3 = 0.4$

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{N}_1$ として)

	C	H	N
計算値 (%)	59.04	9.23	3.13
実測値 (%)	58.93	9.45	3.03

30

【0035】

実施例 4

製造例 6 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸の代わりに、製造例 9 で得た N - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、無色で非晶質状の N - (- D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸を得た。薄層クロマトグラフィーの分析値は実施例 3 と同様であったので省略する。

40

【0036】

実施例 5

実施例 1 で得た非対称双頭型脂質である N - (- D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 2 mg を水 1 ml に分散後、加熱溶解 (約 95) し、室温まで徐冷 (3 毎分) し 3 日間放置した。これにより凝集体が得られた。その走査型原子間力顕微鏡 (デジタルインスツルメンツ社、ナノスコープ III a、探針 : 単結晶シリコン、バネ定数 45 N/m、タッピングモード、フレームサイズ 1 μm) による写真を図 3 及び図 4 に示す。その形態は、長さ 0.5 ~ 5 マイクロメートル、外径 30 ~ 150 nm、厚み 20 ~ 30 nm の中空のチューブ状凝集体であった。

【0037】

50

実施例 6 ~ 8

実施例 1 で得た非対称双頭型脂質である N - (α - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸の代わりに、実施例 2 で得た N - (α - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 (実施例 6)、並びに実施例 3 及び 4 で得た N - (α - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸 (実施例 7 及び 8) を用いて実施例 1 と同様の操作を行うことにより、中空のチューブ状凝集体を得た。そのサイズは実施例 5 と同様であったので省略する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 1 で得た N - (α - D - グルコピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボン酸の ^1H -NMR スペクトルチャートを示す図である。

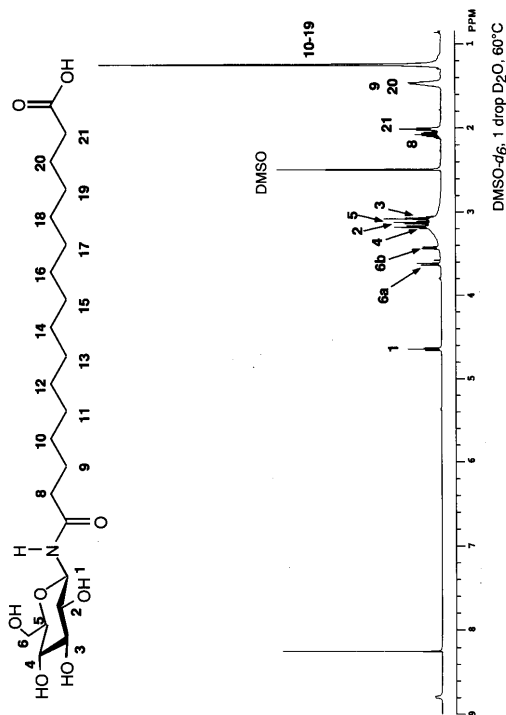
10

【図 2】実施例 3 で得た N - (α - D - ガラクトピラノシル) テトラデカン - 1 - カルボキサミド - 14 - カルボキシルベンジルエステルの ^1H -NMR スペクトルチャートを示す図である。

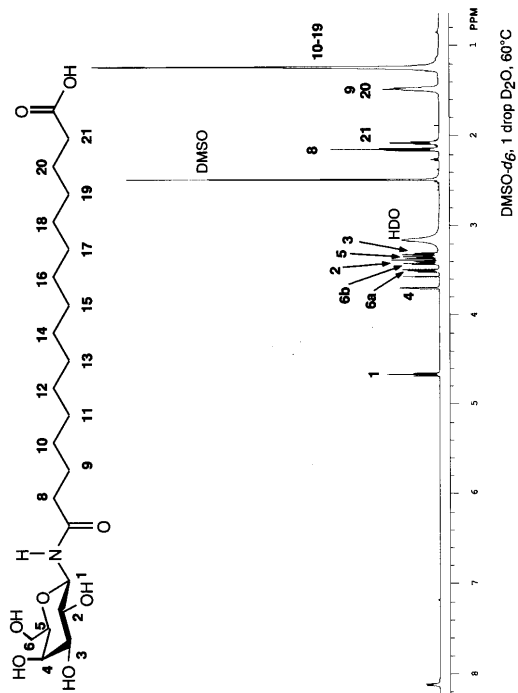
【図 3】実施例 5 で得たチューブ状凝集体の原子間力顕微鏡像 (微分処理後) を示す図である。

【図 4】図 3 をトレースした図である。

【図 1】



【図 2】

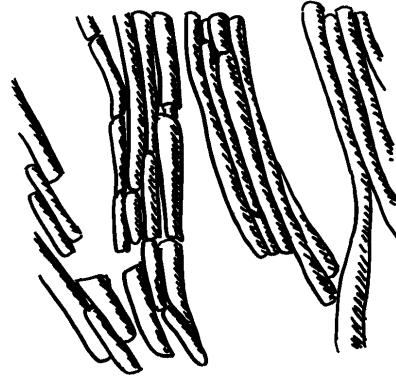


【 図 3 】



1.00 μ m

【 図 4 】



フロントページの続き

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特開2001-261690(JP,A)
特開平10-087684(JP,A)
特許第2692738(JP,B2)
特許第2796613(JP,B2)
Tetrahedron Letters, 1992, Vol.33, No.2, pp.209-212
SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY, 1993, Vol.3, No.1, pp.37-42

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H