

氏 名 すみ よし たか あき
 住 吉 孝 明
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学位記番号 薬 博 第 554 号
 学位授与の日付 平成 17 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 研究科・専攻 薬学 研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 リポゲル化ジアミド分子の構造修飾によるヒドロゲル化剤化

(主 査)
 論文調査委員 教授 富岡 清 教授 藤井信孝 教授 竹本佳司

論 文 内 容 の 要 旨

分子の集合化は有機化学の未開拓領域である。本研究では分子集合の化学を開拓する目的でそのゲル化現象を手段としてゲル化機能分子の設計指針に挑戦した。低分子化合物による液体のゲル化は弱い分子間力による分子の相補的自己集合現象であり、ゲル化機能分子の設計は挑戦的な課題である。リポゲル化機能を確認したジアミド分子 1 を基盤として (文献 1, 2), ヒドロゲル化剤の分子設計に挑戦した。

自他を識別するリポゲル分子集合

分子間水素結合力とファンデルワールス力を持つ構造単位を組み込んだジアミド 1 は、2つのアミドを連結するメチレン炭素の偶数奇数に対応して分子間水素結合の形態が異なる。偶数だと2個のアミドカルボニル基の向きが逆平行となり、奇数だと平行となる (Figure 1)。偶数の 1 は隣り合う 2 分子と 2 カ所で平面状の水素結合を形成してリボン状集合によるリポゲルを、奇数の 1 は隣り合う 4 分子と 4 カ所で 3 次元的な水素結合を形成して繊維状集合によるリポゲルとなる。

水素結合とファンデルワールス力による相補的分子集合は、極めて厳密な分子認識が可能で、メチレン数の異なるジアミド分子間の集合は起こらず、自己のみと集合した。すなわち、それぞれメチレン鎖の長さの異なる 1 の混合物はメシチレンをゲル化し、それぞれの混合物

の 50mg/mL のメシチレンゲルのゾルゲル相転移温度はそれぞれ対応する 1 単独の相転移温度によるピークしか示さなかった (Figure 2)。また、奇数+奇数+奇数、偶数+偶数+偶数の 3 つの 1 の混合物でもピークが 3 本出現し (Figure 3), 1 は自他を厳密に識別して相補的に分子集合しゲルを形成することを見出した。

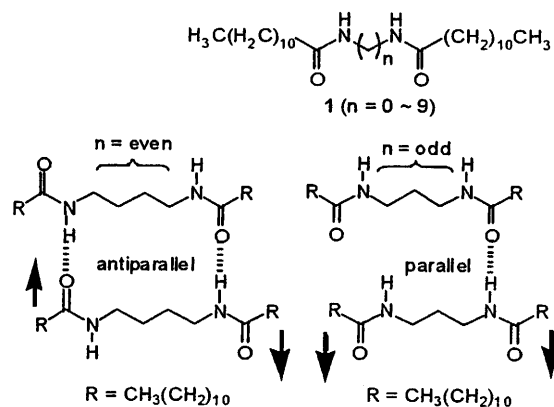


Figure 1. Parallel and antiparallel structures of diamides 1. For clarification, diamides of n = 4 and 3 were presented.

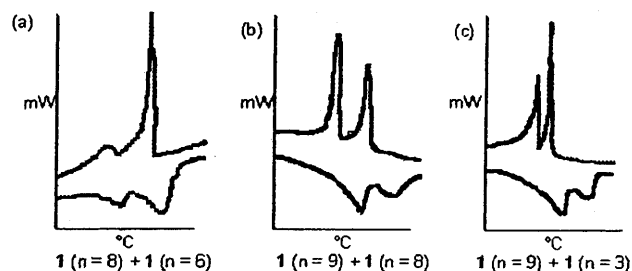


Figure 2. DSC measurements of mesitylene gels of the mixtures of 1(50 mg/mL)

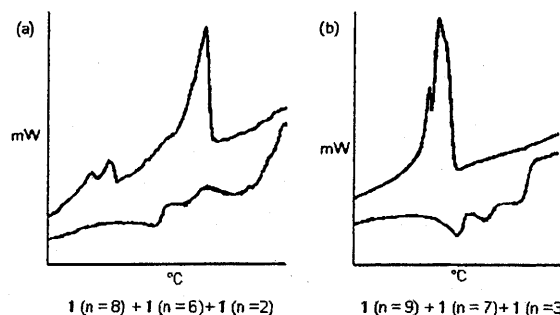


Figure 3. DSC measurements of mesitylene gels of the mixtures of 1(50 mg/mL)

コハク酸ジアミド2の構造とリポゲル化能

1のヒドロゲル化剤化を図ってジアミド2-4を考案した。2の分子間水素結合様式は1 (n=2)と同様に2つのアミドカルボニルの向きが逆平行となる。2の融点、ゾルゲル相転移温度 (Table 1) および最小ゲル化濃度 (Table 2) は1 (n=2) とほぼ一致した。

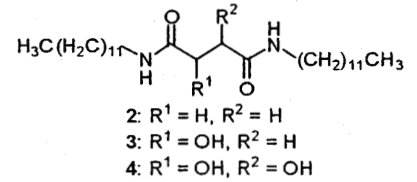


Table 1. Melting points (mp, °C) and gel to sol and sol to gel phase transition temperatures (°C) of 2 and 1 (n = 2)

	mp	gel to sol	sol to gel
2	157	87	82
1 (n = 2)	157	90	94

Table 2. Minimum concentration for gelation (mg/mL) of 2 and 1 (n = 2).

	benzene	mesitylene	cyclohexane	THF	CH ₃ CN	H ₂ O
2	37	22	26	27	28	i
1 (n = 2)	25	14				i

i: insoluble

水酸基をもつリンゴ酸ジアミド3および酒石酸ジアミド4の構造とヒドロゲル化能

2の親水性を高める目的で水酸基を持つジアミド3および4を設計した。水酸基を1つ有する3の融点およびゾルゲル相転移温度は2よりも20-30度低い (Table 3)。3のゲル化能は2と同程度であり、水系溶媒のゲル化能力は示さなかった (Table 4)。

Table 3. Melting points (mp, °C) and gel to sol and sol to gel phase transition temperatures (°C) of 3.

	mp	gel to sol	sol to gel
3 (D)	133	58	57
3 (L)	133	60	58
3 (DL)	140	65	74

Table 4. Minimum concentration for gelation (mg/mL) of 3.

	benzene	toluene	mesitylene	cyclohexane	THF	CH ₃ CN	H ₂ O
3 (D)	22	23	20	14	p	p	i
3 (L)	22	23	21	16	p	p	i
3 (DL)	31	27	27	27	p	p	i

i: insoluble p: precipitate

水酸基を2つ有するD-4, L-4の融点およびゾルゲル相転移温度は2よりも10度程度高く (Table 5), 期待通り水酸基同士の分子間水素結合が加わった証拠である。

D-4, L-4のゲル化能は大きく向上し, 幸いにも水を20%含むDMSOも良好にゲル化した。D-4とL-4はDL-4, meso-4に比べて高いゲル化能力を示した (Table 6)。meso-4はD-4, L-4, 2に比べて低い融点およびゾルゲル相転移温度を示し, ベンゼン等の無極性溶媒をゲル化しにくかった。

meso-4の水酸基はD-4およびL-4に比べてアミドカルボニル酸素との6員環分子内水素結合しやすく分子間水素結合に寄与しにくいからである。

分子間水素結合を無視できる濃度である1mMのCDCl₃溶液中の¹H-NMRでD-4およびL-4の水酸基のプロトンのケミカルシフトが5.50ppmでmeso-4は5.70ppmと0.20ppmも低磁場シフトしていることもmeso-4の水酸基が分子内水素結合しやすいことを支持する結果である。

4の分子集合の可視化

規則的な分子集合構造は原子間力顕微鏡 (AFM) によりD-4のアセトニトリルゲルを直接観察して可視化できる (Figure 4)。

窒素連結型トリアミド5および6のヒドロゲル化能

親水性の向上を目的としてsp³窒素原子を導入したトリアミド5および6のゲル化能は

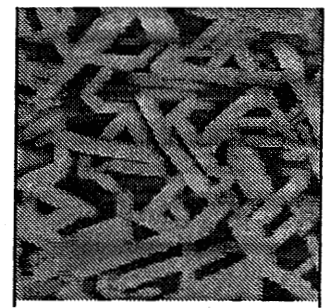
Table 5. Melting points (mp, °C) and gel to sol and sol to gel phase transition temperatures (°C) of 4.

	mp	gel to sol	sol to gel
4 (D)	171	82	95
4 (L)	171	83	94
4 (DL)	158	85	81
4 (meso)	137	57	54

Table 6. Minimum concentration for gelation (mg/mL) of 4.

	benzene	toluene	mesitylene	cyclohexane	CHCl ₃	DMSO	EtOH	DMSO/H ₂ O (4/1)	
4 (D)	6	6	5	5	35	14	9	18	p: precipitate
4 (L)	6	6	5	5	35	14	9	18	
4 (DL)	18	16	18	18	p	27	20		
4 (meso)	p	p	p	p	p	35			

	Diethyl D-tartrate	Diethyl L-tartrate	D-menthol	L-menthol	DL-menthol	menthone	(-)-Pinene	(R)-(+)-pulegone	D-phenethyl amine	L-phenethyl amine
4 (D)	14	14	24	24	24	24	28	21	20	20
4 (L)	14	14	24	24	24	24	28	21	20	20
4 (DL)	27	27	p	p	p	28	p			



1 μm
 Figure 4. Acetonitrile gel of D-4 (0.5mg/mL) on HOPG.

低くゲル化できる液体も少なかった。ゲル化能の低さはトリアミド5および6の融点および相転移温度が1-4に比べて低いことおよび1mMのCDCl₃溶液中の¹H-NMRおよびFT-IRから3つのアミド基は分子内水素結合しており分子間水素結合に寄与しにくいからである。しかし、幸いにもトリアミド5の塩酸塩は50%の水を含むエタノールを良好にゲル化することができた。

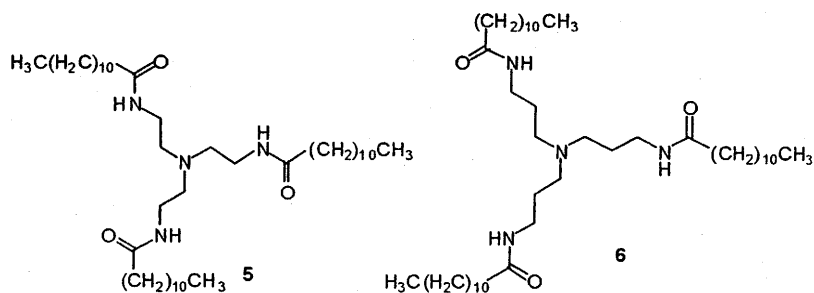


Table 7. Melting points (mp, °C) and gel to sol and sol to gel phase transition temperatures (°C) of 5 and 6 and their HCl salts.

	mp	gel to sol	sol to gel
5	120	54	38
5 HCl	120	78	58
6	120	63	53
6 HCl	129	85	70

Table 8. Minimum concentration for gelation (mg/mL) of 5 and 6 and their HCl salts.

	benzene	mesitylene	hexane	AcOEt	CH ₃ CN	CHCl ₃	EtOH	H ₂ O	H ₂ O/EtOH (1/1)
5	38	38	p	29	21	s	p	i	o
5 HCl	90	92	i	i	p	p	p	i	22
6	p	p	p	p	49	s	p	i	o
6 HCl	86	81	i	i	p	p	p	i	p

i: insoluble p: precipitate s: solution o: oilout

以上本研究では、リポゲル化機能分子ジアミド1を基盤として、親水性を高めるとともに分子間水素結合を強める構造単位として水酸基およびsp³窒素原子を組み込んだジアミド2-4及びトリアミド5-6を設計し、そのヒドロゲル化機能分子としての特性を見極めることができた。

文献

1. Tomioka, K.; Sumiyoshi, T.; Narai, S.; Nagaoka, Y.; Iida, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakano, M.; Handa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 11817-11818.
2. Sumiyoshi, T.; Nishimura, K.; Nakano, M.; Handa, T.; Miwa, Y.; Tomioka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12137-12142.

論文審査の結果の要旨

本論文は、直鎖アルキリデンジアミンをドデカノイル化したジアミドのリポゲル化機能に着目したそれらの分子集合構造の解析および自己認識集合化の解析を構造設計基盤として、水酸基或はアンモニウム基の導入による構造修飾を行うとリポゲル化機能性ジアミドをヒドロゲル化機能性ジアミドに機能変換できることを見いだした経緯を纏めたものである。

分子の集合化は有機化学の未開拓領域である。低分子化合物による液体のゲル化は水素結合、ファンデルワールス相互作用、 π - π スタッキング等の弱い分子間力による分子の相補的自己集合が機能発現につながる興味深い現象であり、その分子設計は秩序立った集合構造の構築を目指した先進的かつ挑戦的な課題である。本論文では、リポゲル化機能を確認したジアミド分子を基盤としてヒドロゲル化機能変換を目的とした分子設計手法の確立に挑戦した。リポゲル化機能を有する直鎖アルキリデンジアミンのドデカノイルジアミドの構造研究を端緒として研究を進め、リポゲル化ジアミドが厳密な分子認識である自己認識して自己分子集合する事を見出し、その分子集合特性を明らかにした。得られた知見を基に水酸基を導入したジアミド或はアンモニウム基を導入したトリアミドを設計合成してヒドロゲル化機能性分子への変換手法を見いだした。

1. リポゲル化ジアミド分子の自己認識に基づく相補的自己集合

分子間水素結合構造単位とファンデルワールス相互作用構造単位を組み込んだ直鎖アルキリデンジアミンのドデカノイルジアミドは、両アミド基を連結する炭素鎖の炭素数(n)の偶数奇数の違いで2個のアミドカルボニル基の向きを逆平行或は平行に規制できる。この独創的なアイデアを基盤として設計したジアミド分子は、2個のアミド基を連結する直鎖炭素数の奇数または偶数に依存して繊維状或はリボン状の集合構造を構築し、さらにゲル化機能発現に有用な構造単位であることを既に実証した。

2個のアミドを連結するメチレン鎖炭素数が異なる上記ジアミドの複数混合物はベンゼンおよびメシチレンをゲル化した。この際、わずかな炭素数の差を厳密に認識して自己集合することが確認できた。自己認識に基づく相補的自己集合の確認方

法はこれまでに確立されておらず困難であったが、ジアミド混合物のメシチレンゲルの示差走査熱量測定 (DSC) および X 線小角散乱 (SAXS) を行って相補的自己集合を明快に確認した。また SAXS の結果、ジアミド混合物の加熱溶液の冷却条件によって分子集合構造が異なり、ゆっくりと冷却してゲルを調製すると熱力学的に有利な相補的自己集合が起こることを明らかにした。本研究によってリポゲル化ジアミドの分子集合特性を明らかにした。

2. リポゲル化ジアミドのヒドロゲル化機能変換

低分子化合物によるゲル化現象の発現にはファンデルワールス力や π - π スタッキング等の分子間力コアとして長鎖アルキル基やステロイド、ベンゼン環といった構造単位を組み込む事が必須である。しかしこれらの構造単位を導入すると分子は水に難溶となるためヒドロゲル化機能性低分子化合物の創製は困難であった。リポゲル化機能性ジアミドを構造修飾してヒドロゲル化機能を有する低分子化合物の設計を図った。分子の親水性の向上および分子間水素結合を強めることを期待して水酸基を1つ組み込んだリンゴ酸ジアミドおよび2つ組み込んだ酒石酸ジアミドを考案した。酒石酸ジアミドは20%の水を含むジメチルスルホキシドをゲル化でき、ヒドロゲル化機能を有することを発見した。酒石酸ジアミドは有機液体、イオン性液体もゲル化できる。さらに酒石酸ジアミドは光学活性体、ラセミ体、メソ体で全くゲル化機能が異なることを発見し、 $^1\text{H-NMR}$, FT-IR, DSC によってそれらの酒石酸ジアミドの分子集合構造解析を行い、水酸基の立体配置に由来する分子集合構造がゲル化機能を左右していることを見出した。さらなる親水性の向上を図って sp^3 窒素を導入した窒素連結型トリアミドを設計・合成した。期待通りトリアミドの塩酸塩は50%の水を含むメタノールをゲル化し、ヒドロゲル化機能分子の創製を達成した。

以上本研究は、直鎖アルキリデンジアミンのドデカノイルジアミドの複数混合物がメシチレンやベンゼンをゲルすること、またその際にジアミド分子が厳密な自他認識に基づいて相補的自己集合する事を発見した。水酸基導入による構造修飾体である酒石酸ジアミド或はアンモニウム導入による構造修飾体である窒素連結型トリアミドがヒドロゲル化機能を発現することを実証した。

よって、本研究は有機化学および創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成17年2月25日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。