

次世代 Symmetrically Branched oligo-
GLlycerols の開発

2023

妹尾 悠生

本論文では以下の略号を使用した。

Alloc	allyloxycarbonyl
Bn	benzyl
Boc	tertiarybutoxycarbonyl
Bu	butyl
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride
eq.	equivalent
Et	ethyl
h	hour
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Ph	phenyl
iPr	isopropyl
Py	pyridine
PyBoP	benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
rt	room temperature
Su	succinimide
TBAB	tetrabutylammonium bromide
Ts	tosyl
TsCl	tosyl chloride

【目次】

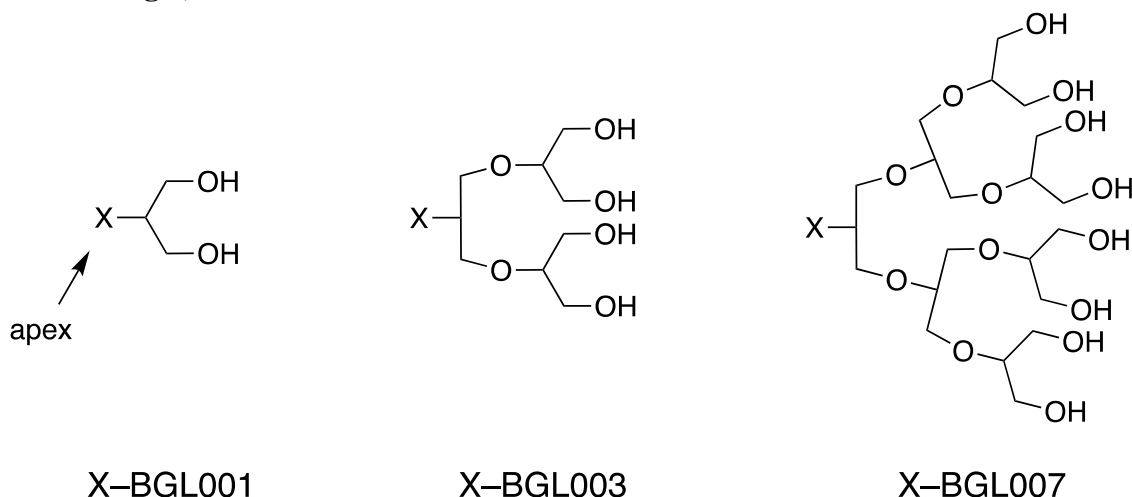
1. 序論	……01
2. 研究の背景	……02
3. 研究成果 結果と議論	
第一章 新規アルコキシアミン BGL の開発	……09
第二章 BGL ガラスコーティング	……11
4. 謝辞	……21
5. 実験項	……22
6. 参考論文	……35

序論

物質が難水溶性・疎水性であることで問題が生じる場合がある。例えば、抗酸化作用をもつポリフェノールは化粧品に用いられることがあるが、難水溶性を理由に化粧クリームに馴染まず遊離してしまうものもある。また、脂溶性塗布剤の場合、塗布時には有機溶剤との溶液が用いられるが、有機溶剤による環境や人体への影響を配慮しなければならない。こうした問題の解決方法の一つとして化学修飾による水溶性化が挙げられる。根本らによって開発された対称分岐型オリゴグリセロール (Symmetrically Branched oligo-**GL**ycerols, BGL) は、上記のような問題を解決してきた^{1,2}。そのほかにも、既存の分子の水溶性化修飾法の持つ問題点を解決するなど BGL が持つポテンシャルは高い³。しかし、挙げた問題は氷山の一角にすぎず、さまざまな難水溶・疎水性標的物に対応できるようにするために次世代の BGL 開発が必要である。

研究背景

1992年、根本らによって既存の分子の水溶性化修飾法が持つ問題を解決手段として対象分岐型オリゴグリセロール(Symmetrically **B**ranched oligo-**G**lycerols, 以下 **BGL**)が開発された⁴。既存の水溶性官能基に対してこの **BGL** は4つの利点を有する。1つ目は中性の水酸基を用いて水溶性を発現させていることである。そのため、**pH**の変動による水溶性の変化が抑制される。2つ目の利点是不斉炭素を有さないことである。このため、化合物の単離、精製、同定を複雑化させることが無い。3つ目は分子量が比較的小さいという点である。これにより、少ない分子量増加で高い水溶性を付与できるため、不必要な分子量および分子径の増大が避けられる。4つ目の利点としてはグリセロール多量体の分岐度を調整できるために、**BGL** 誘導体が最適な水溶性を与えることが可能な点である。(Fig.1)



X(= functional group of apex)-BGL(glycerol unit(s))

ex.) glycerol = HO-BGL001

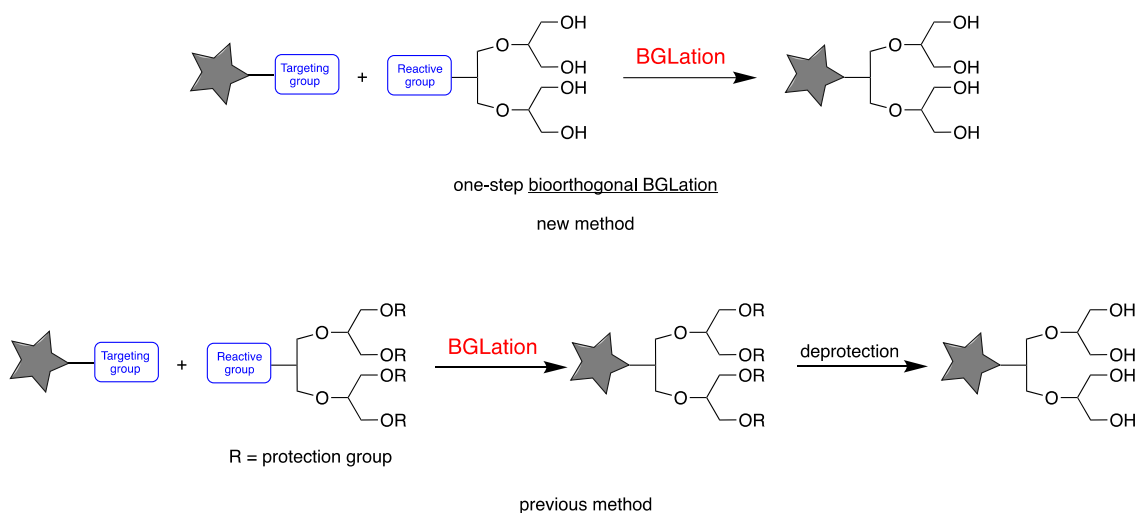
Fig.1

以下、**BGL** 誘導体の呼称は **Fig.1** に示した略称を使用する。

BGL は標的の物質に多数の水酸基を導入出来るものであり、水溶性^{1,2,5}・水親和性^{6,7}・耐熱性³・耐代謝性⁸の向上が報告されてきた。初期の研究⁹では **BGL** と標的との共有結合化 (**BGL**ation) には **apex** の官能基による一般的な化学反応とその後の脱保護反応が用いられたが、標的が化学的に適度な安定性を有したため、大きな問題は起こっていなかった。しかし **BGL** 接合部以外の部位が化

学的に不安定である標的への応用、言い換えれば BGLation の汎用性の向上のために、当研究グループでは新しい考えに基づいた新世代 BGLation の検討を開始した。

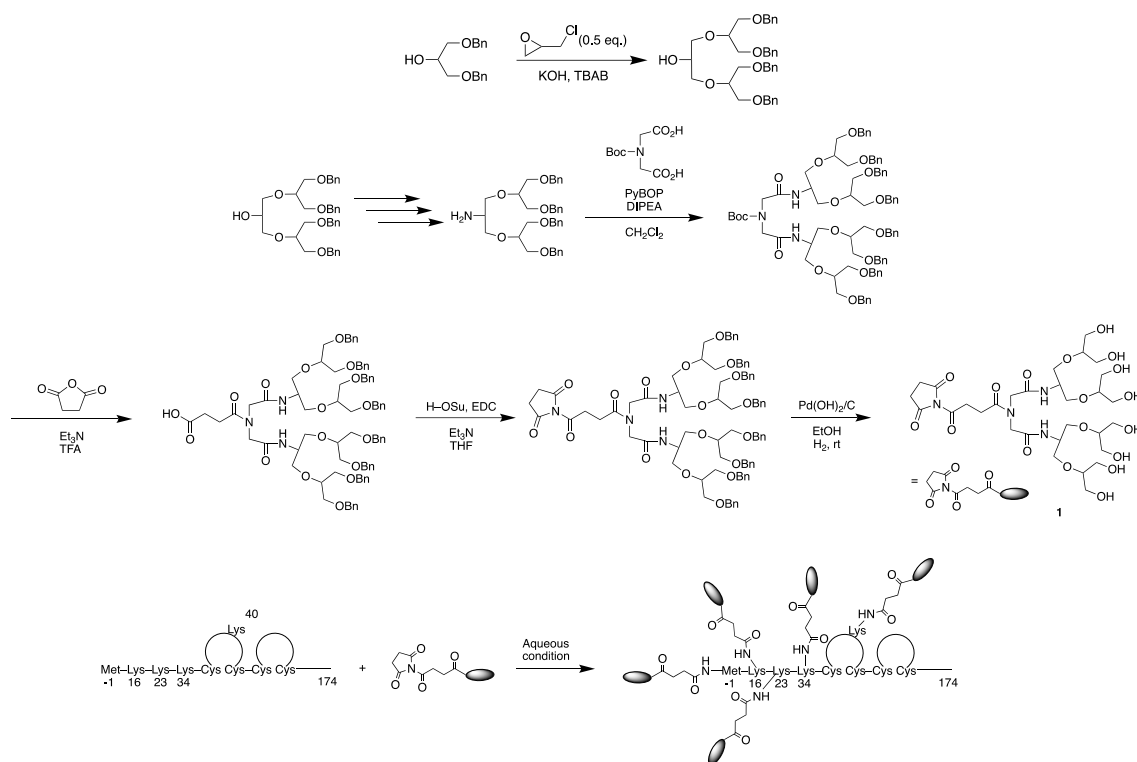
そして、BGL と標的の化学結合反応に「生体直交型反応(英: **bioorthogonal reactions**)¹⁰」を用いる手法が発案された。「生体直交型反応」は系内に共存する他の官能基にほとんど影響を受けないため、その有用性は高い。また既存の手法は、BGL との共有結合の後に BGL 上の保護基の脱保護を行う 2 工程を要した (**Scheme 1**)。一方、新発案である「生体直交反応」は無保護 BGL の水酸基の影響を受けず、1 工程で BGLation が完了する事になり、汎用性に加えて工程の短縮も可能となった。BGLation の有用性を交えつつ「生体直交反応 BGLation」の開発について述べていく。



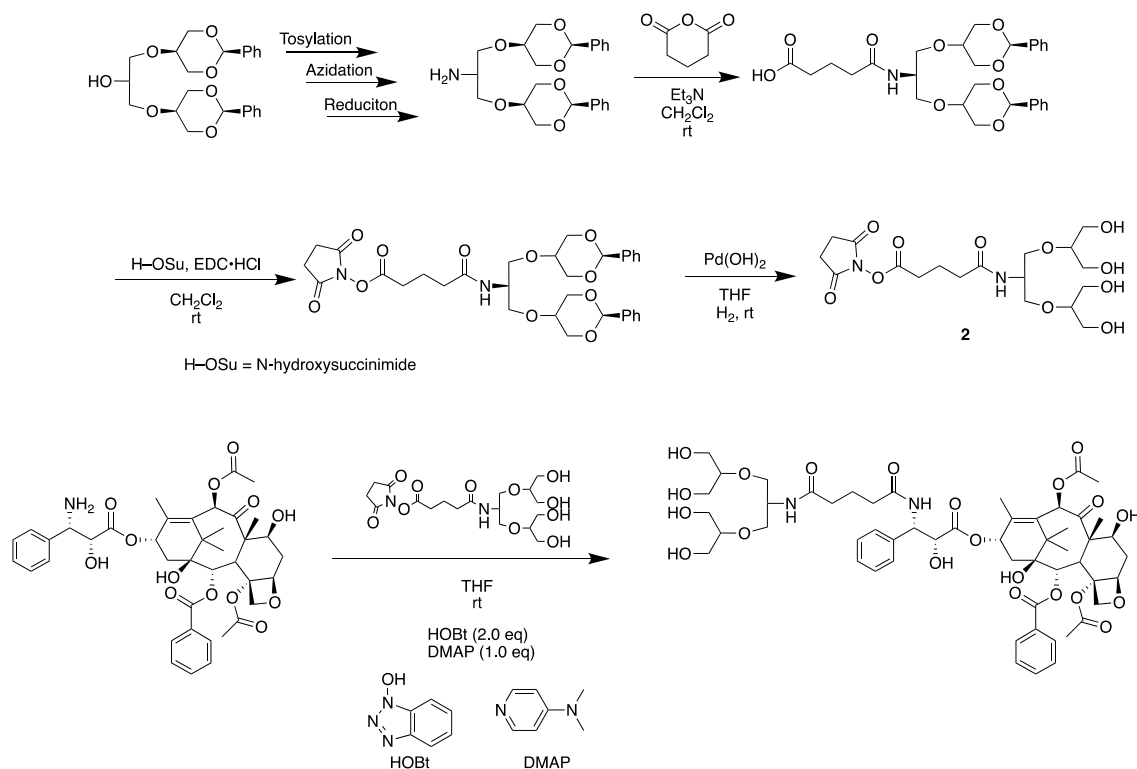
Scheme 1

グリセロールの水酸基が無保護型、すなわち **one step 型 BGLation** は過去にも当研究グループで 2 例報告されてきたが、以下に示す問題点が残っており、本論文ではその解決も図っている。

(1) 1 例目は、組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子誘導体 ND28 (分子量約 3 万の蛋白質) の **BGLation** である (**Scheme 2**)³。この研究では **BGL006-ND28** の活性を既知のポリエチレングリコール (PEG) 誘導体 **PEG-ND28** と比較し調べている。*in vitro* での生物活性では、**PEG-ND28** は修飾の程度が小さくても約 24% しか保持されていなかったのに対し、**BGL006-ND28** の活性は約 76% が保持されている。さらに、**BGL006-ND28** は、20kDaPEG 修飾対応物と同等の熱安定性を示している。したがって、**BGL** 誘導体は、**PEG** 化が効果的でないタンパク質修飾試薬として有用な代替物となることが示唆されている。



2例目は、パクリタキセルを標的としている (**Scheme 3**)¹¹。この研究ではパクリタキセルの N3'-ベンズイル残基が BGL-グルタル残基に置換された化学修飾にもかかわらず、抗腫瘍活性が保持されていることが報告されている。また、図では省略しているが、BGLの第1級アルコールを環状アセタールで保護し立体の自由度を減らすことで、HO-BGL007並びに **Scheme 3** 内の化合物 **2** の同合成工程を経て BGL007 誘導体の合成にも成功している。



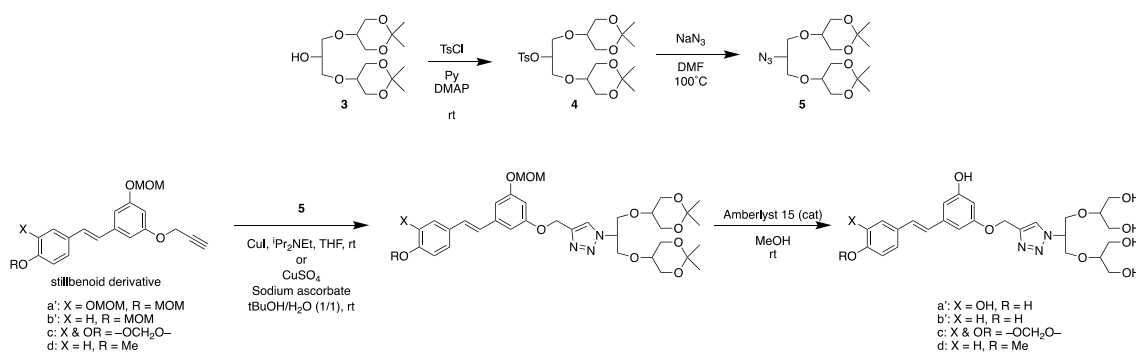
Scheme 3

しかし、この2例ともに調製した BGL 化合物 **1** 及び **2** が長期間の保存がきかない、製造工程が多いという欠点をもっているため実用性は低い。

(2) 次に N₃-BGL003 + alkyne の実施が報告されている (**Scheme 4**)¹²。この研究では BGL を有する水溶性レスベラトロールおよびピセアタンノール誘導体の合成、その生物学的評価について報告されている。細胞からの細胞脂肪減少効果を有するミトコンドリア融合誘導剤として BGL-ピセアタンノールは元のスチルベノイドと同等以上の効果を示している。azide+alkyne は生体直交反応であり、トリアゾール形成が生じることが広く知られている。銅触媒存在下

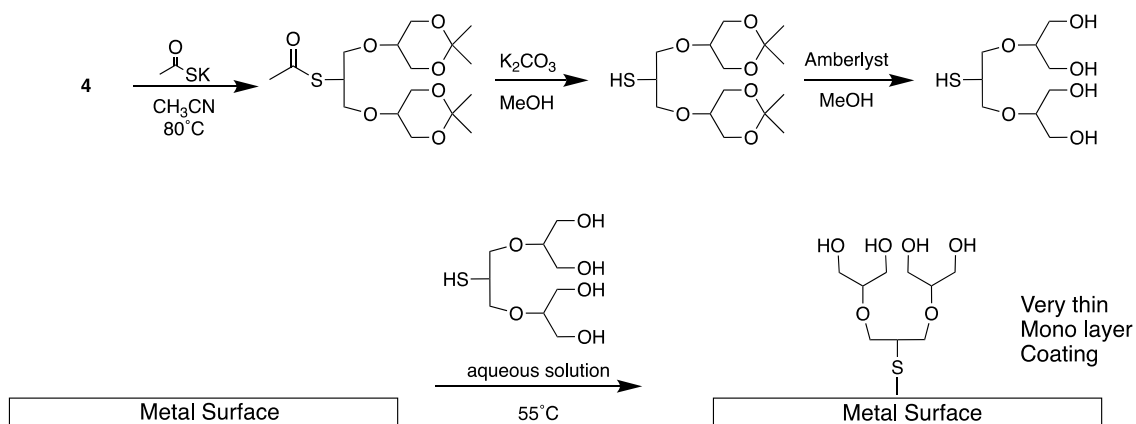
では温和な条件で反応が進むため有用性もある。また、生体直交反応であるため無保護 N₃-BGL で BGLation を行うことも可能である。

Scheme 4 内では BGLation 後に酸による脱保護工程を行なっているが、これはスチルベノイド側も脱保護を必要とするためであり、合成ステップ上の都合である。



Scheme 4

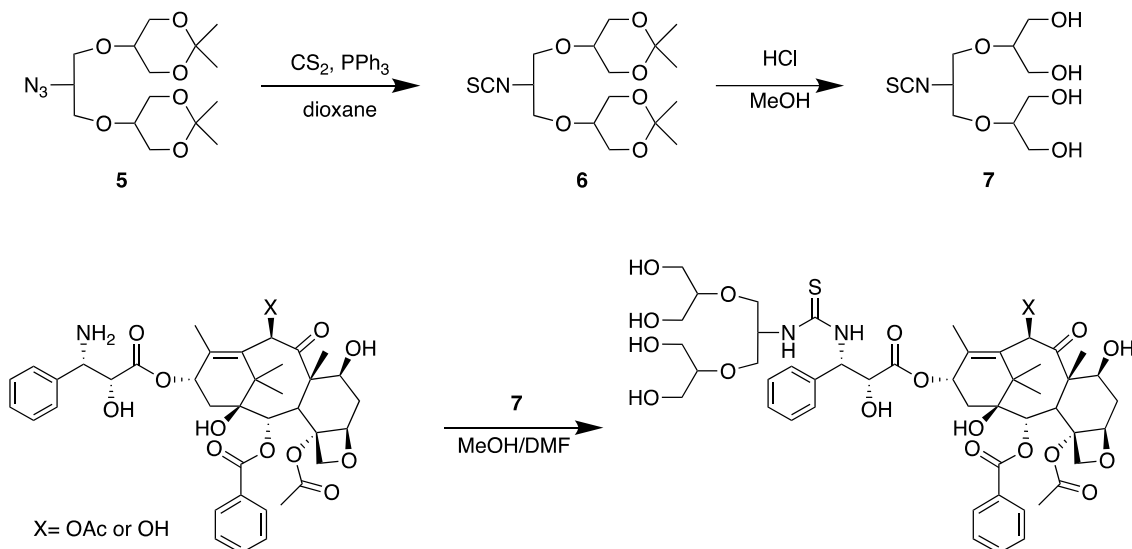
(3) HS-BGL003 による金属表面の BGL コーティングの研究が行われている (**Scheme 5**)⁶。チオールはゼロ価金属と安定した化学結合を生成することがよく知られている¹³。金属表面では自己組織化単分子膜 (英: Self-Assembled Monolayer : SAM) という非常に極薄の膜が生成されるのみで、3次元のサイズと外観の変化を回避することができる。材料表面の親水性化は細胞やタンパク質の非特異的吸着の抑制につながるため、しばしばバイオマテリアル標的を想定とした研究がされている¹⁴。この研究では脱保護後の HS-BGL を使用することで、金属表面を酸に晒すことなくコーティングが行われている。HS-BGL007 の合成にも成功している。



Scheme 5

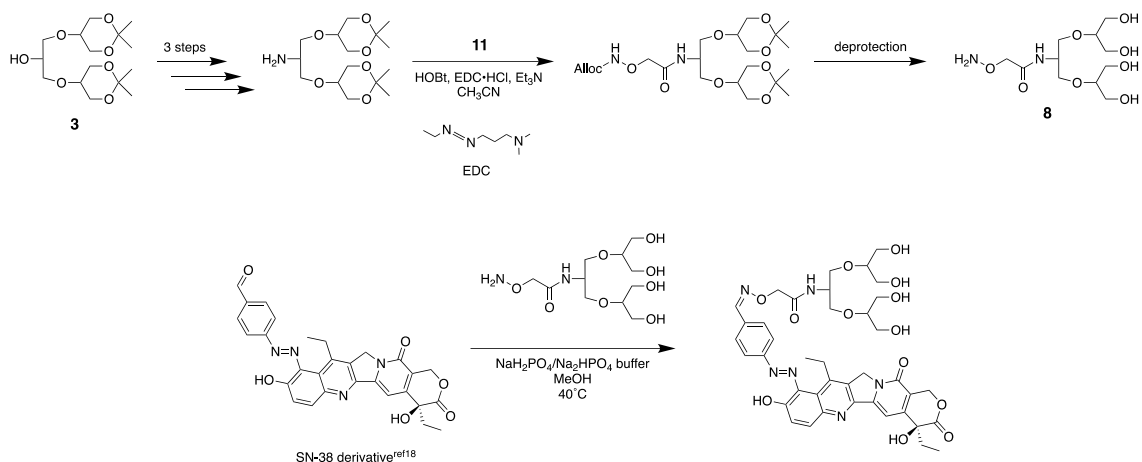
また、thiol は epoxy や alkene とクリック反応をすることが知られており¹⁵、HS-BGL は BGLation の可能性の幅を広げている。

(5) S=C=N-BGL003 の合成に成功している (**Scheme 6**)¹⁶。S=C=N-は H₂N-と生体直交型反応することが知られており¹⁷、その有用性は高い。実施例(1)で示した化合物 **1,2** と比較すると、無保護 S=C=N-BGL は長期保存が可能で、標的物の BGLation が一工程で済んでいる。また、合成工程も少なくリンカーが入っていないため、化合物 **2** の代替品となり得る。S=C=N-BGL007 の合成にも成功している。(パクリタキセル、ベンゾいる基と推算を離す)



Scheme 6

(6) BGLapex に NH₂-O-を含む BGL の合成にも成功している (**Scheme 7**)¹⁸。NH₂-O-は OHC-または R-CO-R と生体直交型反応をすることが知られている¹⁹。こちらも無保護での長期保存が可能で BGLation が一工程で済んでいる。化合物 **8** の BGL 部分が BGL007 の合成にも成功している。しかし、BGL003 共に合成工程が多く、そのうえリンカーが小さくないという欠点がある。



Scheme 7

以上、当研究グループの関連成果を **BGLation** の有用性とともにとまとめた。
(3)(4)(5)の成果達成には筆者自身も参加し貢献した。本博士論文の前半では実施例(5)に残された問題点を解決して、新世代 **BGLation** の集大成として詳細を記述する。

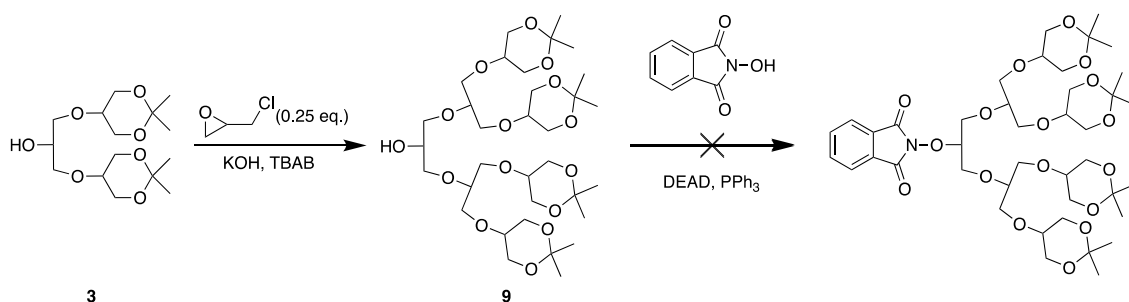
後半では、**BGL** により湯気で曇らない（防曇性）ガラス表面の作成に成功した詳細を記述する。一般的な用途もさることながら、医療診断機器の性能向上にもつながるものと期待する。

研究成果 結果と議論

第一章 新規アルコキシアミン BGL の開発

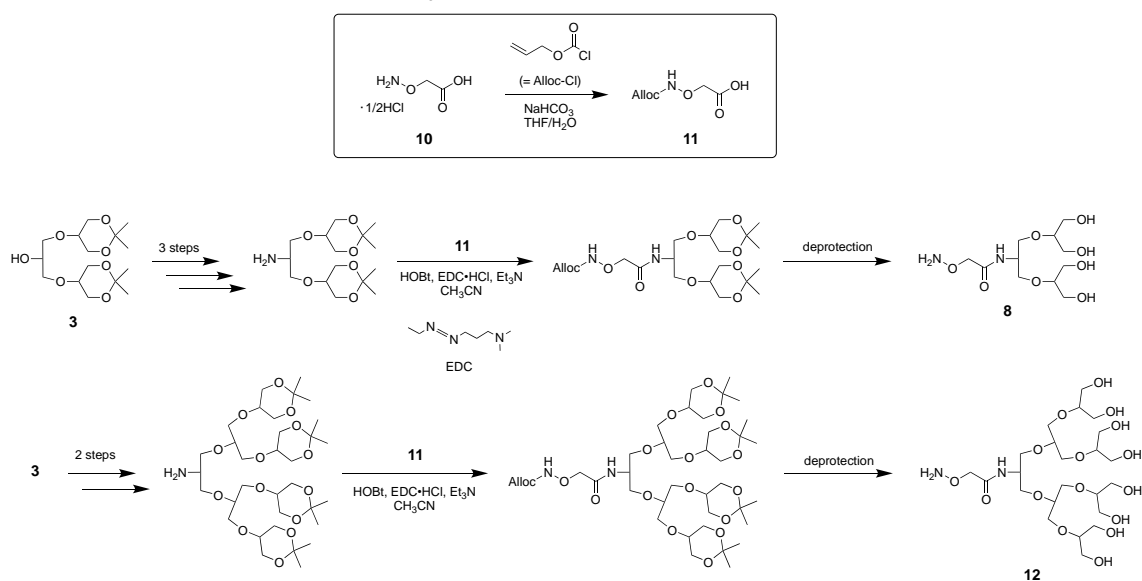
研究背景では BGLapex の官能基のバリエーションとその BGLation について説明した。その中でも N_3 -、 $N=C=S$ -や NH_2-O -といった生体直交型反応に関わる BGL 誘導体の合成重要度は高い。この章では、同研究室の Mayez 氏の博士論文中で報告された NH_2-O -BGL 改良に成功したことについて触れる。

光延反応を用いた NH_2-O -BGL の合成は、BGL003 ではうまくいくものの BGL007 は apex の反応性が低く合成できなかった (Scheme 8)¹⁸。



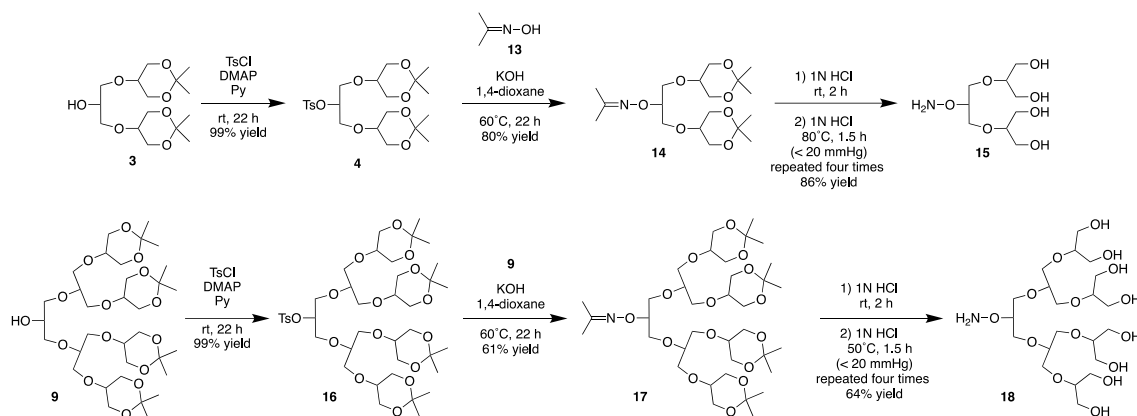
Scheme 8

そこで Mayez らは市販されている Carboxymethoxylamine **10** のアミンを Alloc 保護し、BGL と EDC 縮合させることで NH_2-O -を有する BGL003 と 007 の合成を行なっている (Scheme 9)。



Scheme 9

しかし、Mayez 氏らの方法で合成された化合物は構造内にアミドを含むため、長期安定性に懸念が残る。また、Scheme 9 内の化合物 11 の原料である Carboxymethylamine Hemihydrochloride 10 は高価であるため大量合成にむいていない（東京化成, 500 g 109,000 円(2022 年 7 月時点)）。そこで筆者はリンカーをもたず且つ安価な NH₂-O-BGL の合成を設計し作成した (Scheme 10) 16。



Scheme 10

BGL apex の水酸基をトシル化し、そこに acetoxime 13 を反応させた。次に 1N HCl を用いてアセタール保護を外し、脱離生成されたアセトンを濃縮除去した。そののち 1N HCl を再び加え、攪拌しながら減圧濃縮することでイミン基を加水分解し、目的化合物の NH₂-O-BGL を得ることができた。

既存方法に比べ合成ステップを減らすことに成功している。また、化合物 14, 17 を合成するために使われた acetoxime 13 は東京化成, 500 g 17,900 円(2022 年 7 月時点)であり、試薬 10 との単純比較だけでも製造コストの大幅な削減に成功していることがわかる。この価格は Scheme 8 で示した光延試薬よりも安価である。

結論

今回、新規に NH₂-O-BGL003 並びに NH₂-O-BGL007 の開発に成功した。より安価な試薬の使用と合成工程数の短縮から製造コストを大幅に削減することができた。また、単結合のみで構成されているため既存の NH₂-O-BGL より長期安定性を有することが推測される。以上のことから、大量製造に耐え得る合成法となったことが期待される。

第二章 BGL ガラスコーティング

第一節 ガラス表面の特性

十分な量の HO-Si と、表面にナトリウムやカルシウムなどの陽イオンが存在すると、ガラスは親水性の表面になる。しかし、通常、ガラス表面の大部分は撥水性シロキサン構造（シリコン-酸素-シリコン結合）をしており、ぬれ性評価の指標の一つである水接触角 θ は大きく、疎水性を示す（**Fig. 2**）²⁰。

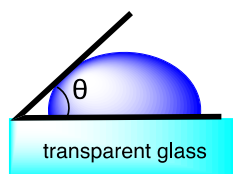
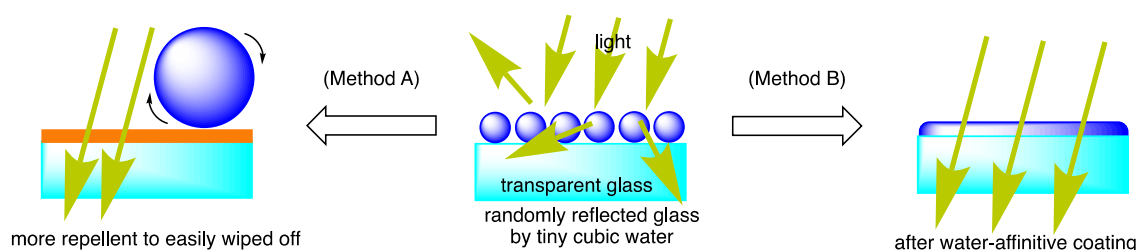


Fig.2 接触角。 θ が大きいほど疎水性を示し、小さいほど親水性を示す。



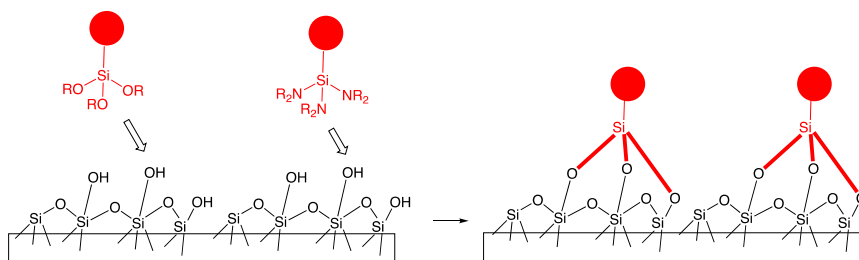
Scheme 11

「曇り」が発生するメカニズムを **Scheme 11** の中央で図示している。撥水性であるガラス表面に付着した無数の小さい水の粒（水蒸気）がランダムに光を反射し、光の直線的透過を妨げることで「曇り」が発生する。この「曇り」の回避方法として A と B の方法がある。方法 A はガラス表面の疎水性を高め、結果として生じる大きな球体の水を転がして流す方法である。この方法は自動車のフロントガラスの曇り止めとしてよく見られる²¹。方法 B では逆に親水性を高めることで付着した水の接触角を小さくすることにより、水の形状を小さな粒から平なものにすることでランダムな光の反射を減らす方法である。ここでは本題である方法 B について述べていく。

ではどのようにガラス表面を修飾することができるのか。

化学結合形成によるコーティングは、弱い非共有相互作用を伴う物理的付着によるコーティングよりもはるかに安定である。貴金属表面の場合、チオール²²、ジスルフィド²²およびチオエステル²がしばしば強力な金属-硫黄結合を生

成するために使用され、続いて「自己組織化単分子膜」(SAM)が形成される²²。ガラス表面の場合、trialkoxyl silyl [(RO)₃Si-] または triamino silyl [(R₂N)₃Si-] 基は、Scheme 12 に示すように、加水分解されたのちにガラスの表面にエントロピー的に安定した3つのシリコン-酸素-シリコン結合を生成するためによく用いられる²¹。赤い円で示されているシリコン原子から4番目の置換基は、コーティング後のガラス表面の特性に影響を与えることができる。



Scheme 12

第二節 親水性コーティング剤

ガラス表面に防曇性をもたせる親水性部分としてはイオン性コーティング試薬²³と非イオン性コーティング試薬の2種類が報告されている。典型的な非イオン性タイプとして、「ポリエチレングリコール」(Si-PEG) **19**²⁴「側鎖に水酸化物を有するポリアクリルエステル」(Si-PAH) **20**²⁵「オリゴ糖」(Si-OSG) **21**²³糖誘導体 **22**²³ および樹枝状ポリグリセロール誘導体 (Si-PGL) **23**^{26,27} などが報告されている (Fig.3)。

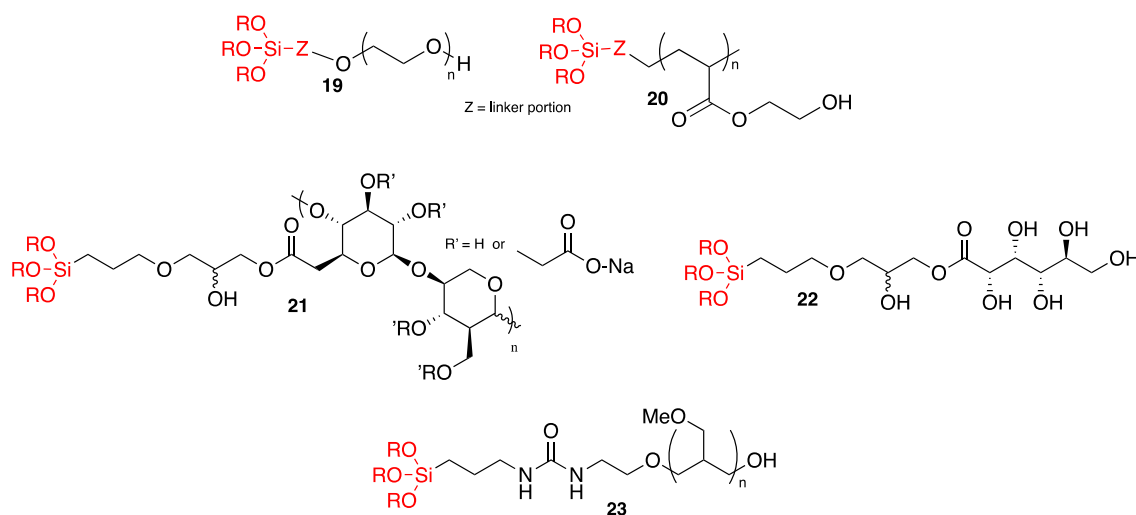
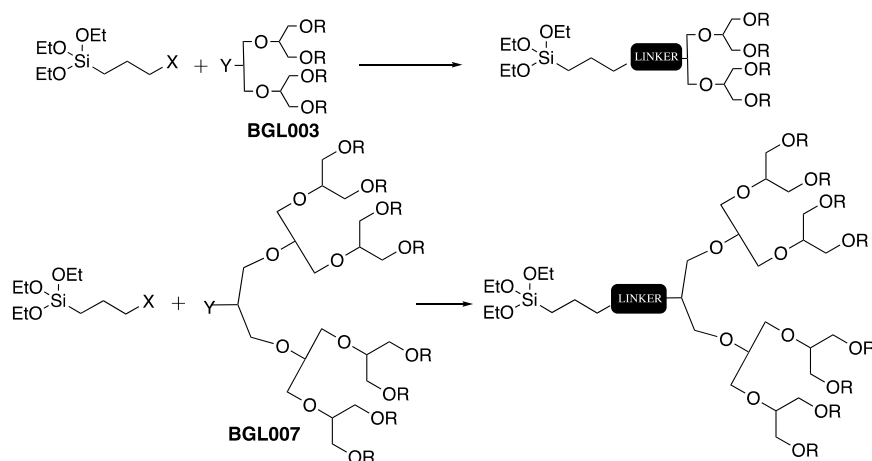


Fig.3

第三節 BGL ガラスコーティング剤の設計

BGL を用いた曇り止めコーティング分子設計を、**Scheme 13** に示す。分子内右側では、ガラス表面に水との親和性を有する 4 つまたは 8 つのヒドロキシ基を持つ対称分岐オリゴグリセロール (BGL) を使用している。左端には、ガラス表面との共有結合を形成させるために triethoxysilyl 基をもつ試薬を使用している。



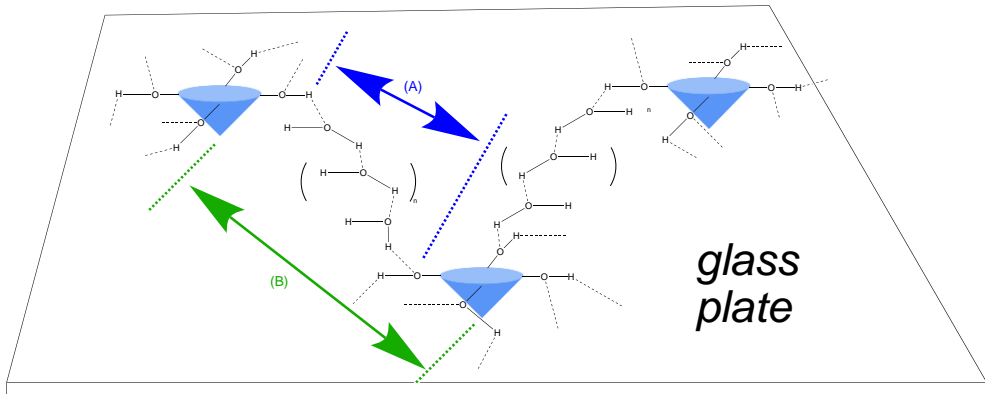
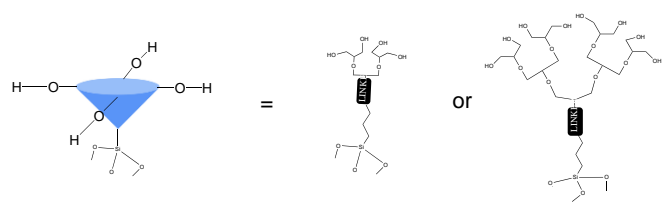
Scheme 13 BGL ガラスコーティング試薬の調製

Fig. 3 で示した親水性群ではなく、**Scheme 13** に示した BGL をガラスコーティング剤としたのには次の理由がある。

まず、1つ目にポリマーのガラスコーティング試薬よりもはるかに分子が小さいため、ガラスへの塗布のムラを最小限に抑えることができる。2つ目にその分子の小ささから triethoxysilyl 側がガラス表面と接近しやすくガラスと結合されやすい可能性がある。

3つ目に BGL は従来に報告されている糖構造をもつコーティング剤と違い、加水分解および共役構造による可視/紫外光の影響を受けないことが挙げられる。

また、先のコーティング試薬のほとんどは線形構造だが、BGL はブロッコリー形状である。このことにより、**Scheme 14** に示すように面積あたりのコーティングモル数が少ない場合でも、2つの BGL 間で安定した水素結合をつくるが期待できる²⁸。2つのコーティング分子間距離 (B) が同じ場合、BGL の極性グループ間の 3次元静的距離 (A) は、他の線形構造よりも統計的に短くなると考えている。



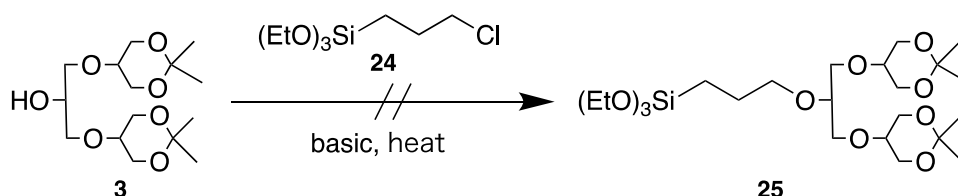
Average gap between two intermolecular aliphatic hydroxides (A) is shorter than average distance between two BGLs (B)

Scheme 14

第四節 BGL コーティングの準備

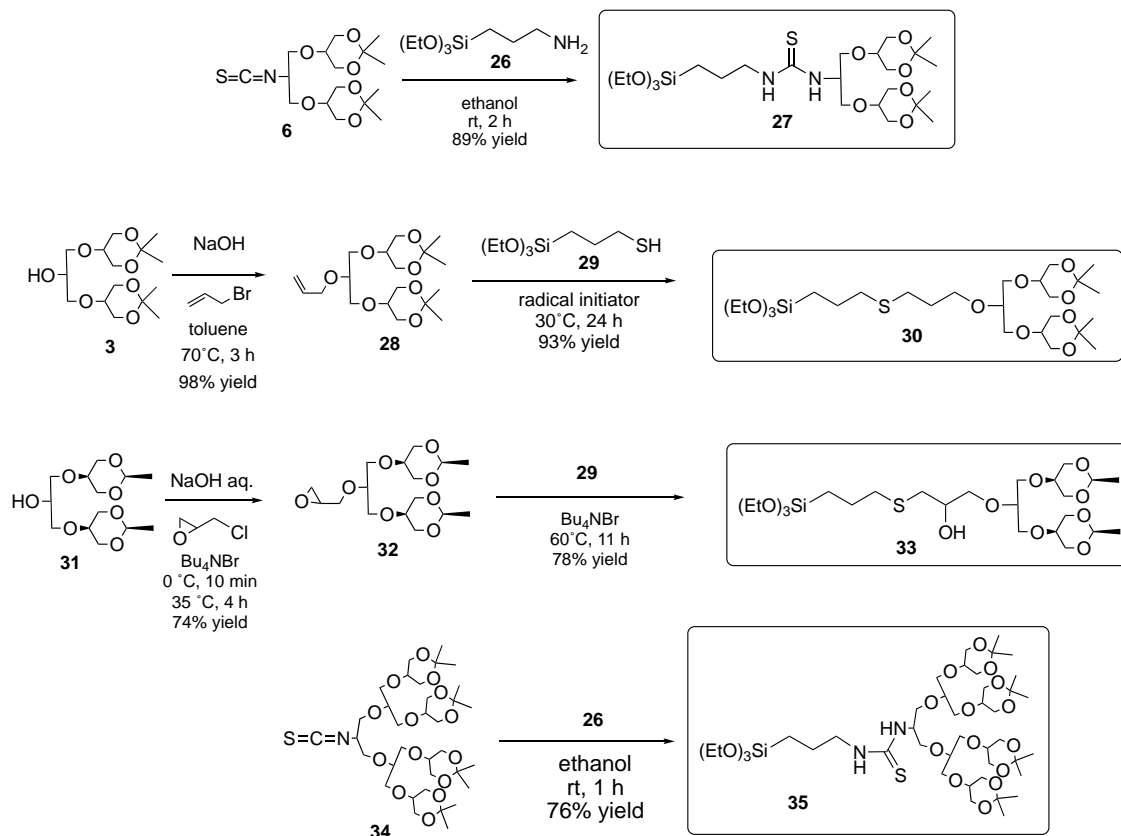
次に BGL コーティング剤の合成について述べていく。

まずはじめに **Scheme 15** で示すように HO-BGL003 と市販試薬 **24** との反応を試みたが、目的の化合物 **25** を生成することはできなかった。



Scheme 15

そこで、ガラスコーティング剤と BGL を化学結合させるために BGLapex の官能基を変え、4 つの合成を試みた。 **Scheme 16** に示す。



Scheme 16

化合物 **27** は N=C=S-BGL003 **6**¹⁶ と市販試薬 **26** の生体直交型反応で得られた。化合物 **30** は allyl ether-BGL003 **28** と市販試薬 **29** をラジカル付加反応¹⁵させる

ことで調製された。化合物 **33** (±) は glycidyl ether-BGL003 **32** に市販試薬 **29** の生成されたチオラートの求核攻撃により調製された。化合物 **35** は N=C=S-BGL007 **34**¹⁶ を合成し、市販試薬 **26** との生体直交型反応で調製された。化合物 **30** の合成にはラジカル開始剤としてよく使用される azobis(isobutyronitrile) (AIBN) または 2,2'-azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile) (V-70) で反応を試している。AIBN ではラジカルを発生させるために温度を 60°C まで上げる必要があった。しかし、この条件下では試薬や反応器の素材であるガラスがもつ微量な水分によって僅かながら Si(OEt)₃ が一部加水分解を起こしている可能性が反応経過中の薄層クロマトグラフィーから窺えた。30°C とより低い温度で均等開裂する V-70 を使用したところ、この副生成を抑え目的化合物 **30** を高収率で得ることができた。

これらの最終目的化合物は環状アセタール保護を含む BGL コーティング剤となっている。環状アセタールを含まない BGL コーティング剤を調製した場合、おそらく凝縮によって Si-O-CH₂ 結合形成を介して分子内および分子間オリゴマーが生成されることが予想される。従って最終製品の精製・確認と品質保証（品質、純度、正味量を保証するため）のためには、triethoxysilyl 基の組み合わせと BGL 側の環状アセタールによる保護があったほうが塗布剤として望ましい。

これは第 1 章での分子設計のポリシーの逆行するものではない。標的が化学的に頑丈なガラスであるため、それに応じて最適な設計をした結果である。

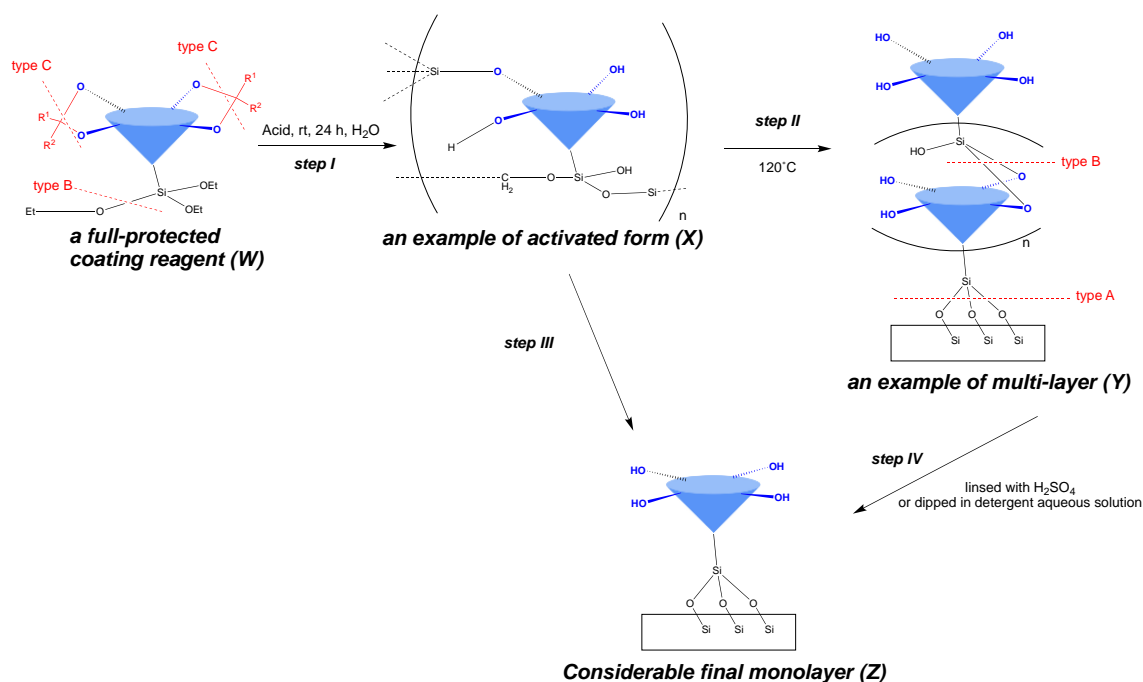
化合物 **27**、**30**、**33**、および **35** の環状アセタールは、コーティング手順中の酸性条件下で脱保護される (Scheme 17)。ステップ I では、アセタール (結合 type C) およびエトキシシリル結合 (結合 type B) の脱保護を、酸性水性溶媒を用いて 24 時間実施し、濁りのない水溶液を得ている。

NMR による脱保護の確認も行なっており、NMR 管内 DCI/D₂O 処理によって化合物 **30** から生成された粗溶液の ¹H NMR を測定した。アセトニドの開裂 (1.7 ppm の一重線が消失) とエトキシシリコン結合の開裂が確認されたが、複雑なオリゴマーの混合物の生成によりチャート全体が混沌としていた。これは典型的な構造の 1 つとして、Scheme 17 に X として示している。次に、120°C での処理により、熱力学およびエントロピー的に最も安定した三次元 Si-O-Si 結合が得られる (ステップ III)。しかし同時に、Si-O-CH₂ 結合形成反応が起

きたことは否定できず（ステップ II）、Y などのオリゴマー多層構造ができて
いることが予想される。

Y の構造を仮定すると、多くの Si-O-CH₂ 部分とリンカー部分が親油性である
可能性がある。さらに、ガラス表面上の複雑なオリゴマーはコーティング層な
どと物理的に絡み合う可能性が高いため、ガラス上から除去することは困難な
場合がある。そこで、より強力な操作を行い Si-O-CH₂ 結合を切断し、最終的
に構造 Z を生成する検討を行なっている（それでも、安定した Si-O-Si 結合
は存続する）。

また、化合物 30 および 35 でトルエン溶液の中性下で同様のガラス接着実験も
行なったが、防曇性の向上は芳しくなかった。これは Si(-OEt)₃ の加水分解速度
が遅いことが考えられる。通常、Si(-OEt)₃ の加水分解速度は中性よりも酸性の
方が早いとされている³⁰。そのため、効率よくガラスにコーティングするため
にはコーティング剤を酸性下に晒すことは避けられない。



Scheme 17

ガラス表面の初期化

まずはじめに、サンプルガラス板表面のコーティング処理前洗浄として以下の
操作を行った。一般的なガラス板（10.5cm × 5.0cm、幅 3.0mm、軟質ガラス）

を市販の通常の洗剤で洗浄し、イオン交換水ですすぎ、乾燥させた。最後に、濃硫酸 (5 mL)³¹ を 70~80°の角度で傾けたガラス板に 2 回注ぎ、次にガラス板を大量の脱イオン水で洗浄し、乾燥させた。この手順は、ガラス板の両面で実行された。

コーティング手順

コーティング手順は例として以下のように実施された。フラスコ内で、**30** (2.04 g, 3.40 mmol) と脱イオン水 (200 mL) 固体酸触媒の Amberlyst-15 (102 mg) の存在下、室温で 24 時間、を混合した。Amberlyst-15 を除去するための濾過後、均一な濾液とすすぎに用いたの脱イオン水 (40 mL) の混合物を得て、コーティング試薬の水溶液 (3.40 mmol, 240 mL, 0.014 mol/L) を得た (ステップ I)。溶液 (2.5 mL, 3.5×10^{-5} mol) を片面のガラス表面の半分の領域に室温でのみ塗布し、ガラス全体を 120°C で 24 時間加熱した (ステップ II、続き)。次にガラスの温度を室温まで冷却した後、表面をアセトン (20 mL)、メタノール (20 mL)、脱イオン水 (40 mL) で洗浄し、kimwipe® でよく拭きとった (ステップ II の終了)。最後に、ガラス板を通常の市販の洗剤 (アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩、中性) の水溶液に室温で 3 時間浸した (ステップ III)。

防曇性の検討

アルミニウム製の丸い鍋 (直径 = 20 cm、深さ = 7 cm) に、高さ 3 cm まで脱イオン水を入れ、鍋の水を 60~80°C に加熱した。コーティングされたガラス面 (上部 : コーティングなし、下部 : コーティングあり) は、水面から約 8~10

cm の位置に保持され、2 秒間蒸気にさらし、その後、ガラス板を蒸気から外し、0.5 秒以内に写真を撮った (Fig.4)。

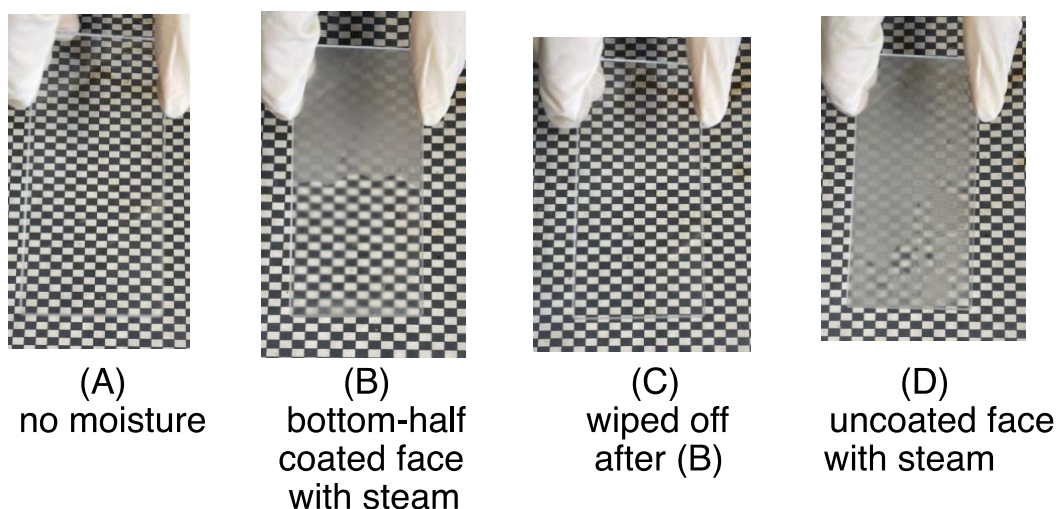


Fig.4

Fig.4 に、30 が部分的にコーティングされたガラスの防曇性実験を示している。

写真 A はコーティング後拭き取り直後のガラスで、コーティングされた領域とコーティングされていない領域の境界は、目に見えてまったく区別がつかなかった。さらに、ガラスの境界の周りを指でなぞっても、凹凸は感じられなかった。対照的に、ガラスが蒸気に直面すると、コーティングされた下半分を除くすべての領域がすぐに曇った (写真 B)。コーティングの有無の境界が明確に区別され、視覚的に確認することができた。濡れた表面を拭き取った後、境界は再び区別できなくなった (写真 C)。コーティングされていない反対側の表面に蒸気を当てると、すべての領域が曇っていることを確認した (写真 D)。

コーティング箇所は元のガラス板と同じくらい視覚的に透明だった。これは、コーティングによってガラスの透明度が低下しなかったことを示している。

他のコーティング試薬

同じ成分のガラスに 27, 33 および 35 を別々にコーティングし、コーティングされたガラス板を 30 と同じように蒸気で処理した。どのコーティング剤もガラスの曇りを抑制したが、有意な差はつかなかった。

これは BGL 三量体 **30** が曇り止め表面を準備するのに十分であるため、**30** と BGL 七量体 **35** の結果の間に有意差が観察されなかった可能性がある。

耐久性について

以下の耐久性実験は、ガラスコーティングの再現性と最終目的化合物までの収率を鑑みて、一番実用的な化合物 **30** を採用した。

30 での最初の防曇試験の後に、耐久性についての以下の 3 つの試験が実施された。すべての場合において、防曇性は維持された。**Scheme 17** のステップ IV では、それぞれ (ii) および (iii) と同じ条件が適用された。

(i) 日光が当たる窓辺に、通常の大気雰囲気下、室温で 3 ヶ月間放置した。

(ii) ガラス表面を濃硫酸 (5mL×2) で 2 回洗い流した。

(iii) ガラスを 28wt% のアルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩 (2.0wt%) を含む一般的な洗剤の水溶液に室温で 3 時間浸した。

結論

生体直交型反応またはクリック反応を用いて新しく BGL ガラスコーティング剤を開発した。これらの反応は穏和な条件下で反応が進行するため、副生成物を抑えて合成することができた。新しく開発された BGL ガラスコーティング剤を使用し、曇り止めガラス表面の作成に成功した。ターゲットガラスの両面をこれらのシリル化 BGL でコーティングすれば、防曇性に優れた長寿命の曇りにくい透明ガラスの製造が期待できる。現在、実用化に向けた BGL ガラスコーティング剤の大規模な準備に取り組んでいる。

謝辞

本研究に際して終始御懇篤なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました徳島大学薬学部、根本尚夫准教授に心からの感謝の意を表します。

多くのご助言を頂き、御指導、御協力下さいました倉敷芸術科学大学名誉教授・現 CDW ライフサイエンス研究所、萬代忠勝所長、徳島大学薬学部、佐野茂樹教授、猪熊翼講師、大高章教授、傳田将也助教に深く感謝致します。

スペクトルデータの測定に御指導、ご協力を頂きました北池秀次技官に深く感謝いたします。

実験の一部に協力して下さいました機能分子合成薬学分野の諸氏に深く感謝いたします。

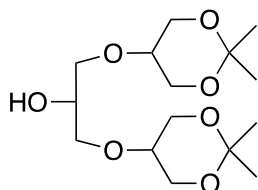
最後に、精神的、経済的な支えとなって下さり、終始温かい目で見守って下さった家族に、心より感謝いたします。

実験項

IR spectra were measured by Nihon Bunko FT-IR 6200 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded by Bruker FT-NMR AV400N at 400 MHz or Bruker FT-NMR AV500 at 500 MHz, and ¹³C NMR spectra were recorded by Bruker FT-NMR AV500 at 125 MHz in deuterated chloroform (CDCl₃), methanol (CD₃OD) or dimethylsulfoxide (DMSO-d₆). Chemical shifts were indicated by δ value with tetramethylsilane as an internal standard. Multiplicities are abbreviated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), m (multiplet), brs (broadened singlet). Coupling constants, J, were reported in Hz (Hertz). High resolution mass spectra (HRMS) were measured by Waters LCT PREMIER using Electronically Sprayed Injection–Time-of-Fight (ESI-TOF). All the reactions were carried out under argon atmosphere. Reactions were monitored by thin layer chromatography of Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) when it was applicable. Purifications were performed with Silica gel 60 N purchased from KANTO, unless otherwise noted. Syringe-filtration was performed with Acrodisc® Syringe Filters with universal membranes (0.2 μm pore) from Pall Corporation. The following reagents were purchased and used without further purification, unless otherwise noted.

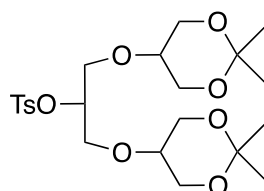
anhydrous 1,4-dioxane (Kanto)	hexane (Wako/Fujifilm)
heptane (Wako/Fujifilm)	methanol (Wako/Fujifilm)
ethanol (日本アルコール販売株式会社)	
ethyl acetate (Wako/Fujifilm)	dichloromethane (Wako/Fujifilm)
acetone (Wako/Fujifilm)	toluene (Wako/Fujifilm)
sodium hydroxide (Wako/Fujifilm)	potassium hydroxide (TCI)
allyl bromide (Wako/Fujifilm)	acetoxime (TCI)
(3-aminopropyl)triethoxysilane (TCI)	
(3-mercaptopropyl)triethoxysilane (TCI)	
azobis(isobutyronitrile) (Wako/Fujifilm)	
2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile) (Wako/Fujifilm)	
anhydrous magnesium sulfate (TCI)	
N,N-dimethylformamide (Wako/Fujifilm)	

1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-ol (3)



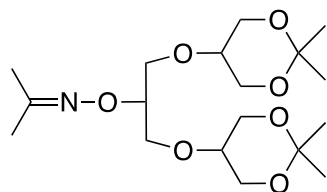
Prepare according to literature procedure²⁹.

1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (4)



Prepare according to literature procedure¹².

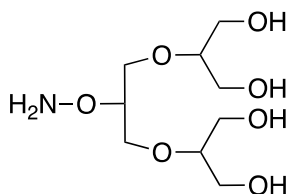
propan-2-one O-(1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl) oxime (14)



To a mixture of **2**¹² (474 mg, 1.0 mmol) and acetoxime **13** (292 mg, 4.0 mmol) in 1,4-dioxane was added finely crushed potassium hydroxide (112 mg, 2.0 mmol), and the mixture was stirred for 22 h at 60 °C. The resulting mixture was poured into water (20 mL), and extracted with toluene (40 mL × 2). The combined organic layers were washed with water (30 mL × 3), brine (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with dichloromethane/ethyl acetate (5/2 then 2/1) to afford **14** (300 mg, 0.80 mmol, 80% yield) as an oil. FT-IR (neat) 2991, 2940, 2873, 1654, 1455, 1372, 1332, 1282, 1250, 1227, 1199, 1154, 1095, 1043, 937, 831, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.24 (quint, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 4.5, 12.0 Hz, 4H), 3.72 (dd, *J* = 7.0, 12.0 Hz, 4H), 3.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.49 (tt, *J* = 4.5, 7.0 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.39 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 155.1 (C), 98.1 (C × 2), 80.6 (CH), 70.9 (CH × 2), 67.8 (CH₂ × 2), 62.7 (CH₂ × 4), 25.0

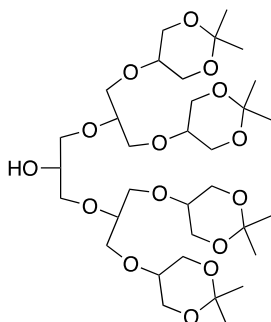
(CH₃ × 2), 22.2 (CH₃ × 2), 21.8 (CH₃), 15.8 (CH₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₈H₃₃N₁Na₁O₇ [M + Na]⁺ 398.2155, found 398.2163.

2,2'-((2-(aminooxy)propane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(propane-1,3-diol) (15)



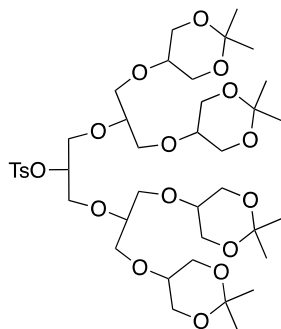
A solution of **14** (375 mg, 1.0 mmol) in hydrochloric acid (1.0 mol/L, 2 mL) was stirred for 2 h at room temperature, then concentrated *in vacuo*. Then the following procedure was repeated four times. “The residue was dissolved in hydrochloric acid (1.0 mol/L, 2 mL), and the solution was heated at 80 °C for 1.5 h under vacuum condition (~30 mmHg)”. The resulting residue was purified by [anion exchange](#) gel (Amberlite®, IRA910CT Cl, Organo Technology Co. Ltd), eluted with [deionized water](#), then by [cation exchange](#) gel (Amberlite®, 200CT Na, Organo Technology Co. Ltd), eluted with deionized water, then ammonia in water (28%) to afford crude **9** as a cloudy oily substrate. The crude was dissolved in methanol to give suspension, which was filtered *via* syringe-filter. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **15** (220 mg, 0.86 mmol, 86% yield) as an oily substrate. FT-IR (neat) 3387, 2946, 2882, 1646, 1465, 1412, 1353, 1220, 1114, 1055, 996, 975, 911, 831, 677, 571 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 3.89 (quit, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 2H), 3.663 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 2H), 3.660 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 4H), 3.45 (quit, *J* = 5.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ 82.5 (CH), 81.8 (CH × 2), 68.8 (CH₂ × 2), 61.1 (CH₂ × 2), 61.0 (CH₂ × 2); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₉H₂₁N₁Na₁O₇ [M + Na]⁺ 278.1216, found 278.1238.

1,3-bis((1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl)oxy)propan-2-ol (9)



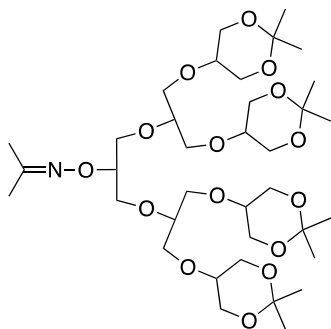
Prepare according to literature procedure³².

1,3-bis((1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl)oxy)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (16)



Prepare according to literature procedure²⁹.

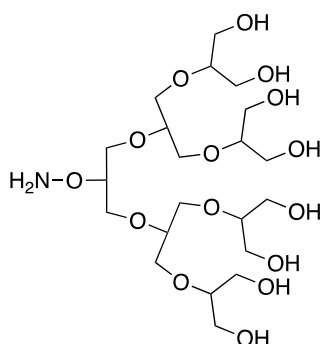
propan-2-one O-(1,3-bis((1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl)oxy)propan-2-yl) oxime (17)



To a mixture of **16**²⁹ (348 mg, 0.41 mmol) and acetoxime **13** (120 mg, 1.64 mmol) in 1,4-dioxane (0.82 mL) was added finely crushed potassium hydroxide (46 mg, 0.82 mmol), and the mixture was stirred for 24 h at 60 °C. The resulting solution was poured into water (20 mL), extracted with dichloromethane (30 mL × 2). The combined organic layers were washed with water (5 mL × 2), brine (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel

column chromatography, eluted with dichloromethane/acetone (3/1) to afford **17** (190 mg, 0.25 mmol, 61% yield) as a pale yellow oil. FT-IR (neat) 2991, 2939, 2916, 2873, 2245, 1654, 1455, 1372, 1333, 1283, 1250, 1227, 1199, 1153, 1089, 1043, 997, 938, 920, 831, 732, 647 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 4.24 (quint, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.5$, 4.0 Hz, 4H), 3.94 (dd, $J = 11.5$, 4.0 Hz, 4H), 3.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.72 (dd, $J = 12.0$, 7.0 Hz, 4H), 3.71 (dd, $J = 11.5$, 6.5 Hz, 4H), 3.63–3.50 (m, 10H), 3.46 (tt, $J = 6.5$, 4.5 Hz, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 1.43 (s, 12H), 1.39 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 155.0 (C), 98.1 (C \times 4), 80.9 (CH), 78.8 (CH \times 2), 70.9 (CH \times 4), 69.3 (CH₂ \times 2), 68.52 (CH₂ \times 2), 68.47 (CH₂ \times 2), 62.6 (CH₂ \times 8), 24.6 (CH₃ \times 4), 22.2 (CH₄ \times 4), 21.8 (CH₃), 15.8 (CH₃); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_{15}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 774.4252, found 774.4254.

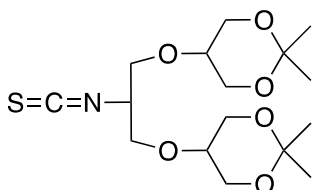
2,2',2'',2'''-(((2-aminoxypropane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(propane-2,1,3-triyl))tetrakis(oxy))tetrakis(propane-1,3-diol) (18)



A solution of **17** (190 mg, 0.25 mmol) in hydrochloric acid (1.0 mol/L, 1 mL) was stirred for 2 h at room temperature, then concentrated *in vacuo*. Then the following procedure was repeated four times. “The residue was dissolved in hydrochloric acid (1.0 mol/L, 1 mL), and the solution was heated at 50 °C for 1.5 h under vacuum condition (~ 30 mmHg)”. The resulting residue was purified by anion exchange gel (Amberlite®, IRA910CT Cl, Organo Technology Co. Ltd), eluted with deionized water, then by cation exchange gel (Amberlite®, 200CT Na, Organo Technology Co. Ltd), eluted with deionized water, then ammonia in water (28%) to afford crude **18** as a cloudy oily substrate. The crude was dissolved in methanol to give suspension, which was filtered via syringe-filter. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **18** (90 mg, 0.16 mmol, 64% yield) as an oily substrate. FT-IR (neat) 3370, 2930, 2879, 1596, 1461, 1410, 1348, 1306, 1245, 1120, 1068, 973, 908, 845 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 3.87–3.82 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.0$, 4.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 11.0$, 5.5 Hz, 2H), 3.77–3.67 (m, 2H[CH]+8H[CH₂]), 3.64 (dd, $J = 5.0$, 11.5 Hz, 8H), 3.57 (dd, $J = 5.5$, 11.5 Hz, 8H), 3.43 (quint, $J = 5.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz): δ 82.3 (CH),

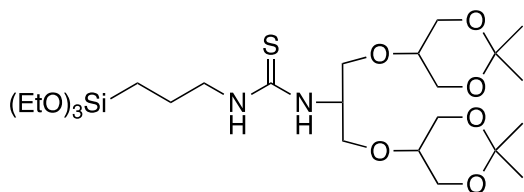
181.7 (CH × 4), 79.0 (CH × 2), 69.3 (CH₂ × 4), 68.8 (CH₂ × 2), 61.1 (CH₂ × 4), 61.0 (CH₂ × 4); HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₁H₄₅N₁Na₁O₁₅ [M+Na]⁺ 574.2687, found 574.2672.

5,5'-((2-isothiocyanatopropane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane) (6)



Prepare according to literature procedure¹⁶.

1-(1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl)-3-(3-(triethoxysilyl)propyl)thiourea (27)



To a stirred solution of **6**¹⁶ (100 mg, 0.28 mmol) in ethanol (0.28 mL), was added (3-aminopropyl)triethoxysilane (**26**) (78 μL, *d* = 0.99, 74 mg, 0.34 mmol), dropwise slowly. The resulting solution was stirred for 2 h at room temperature, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with hexane/ethyl acetate (3/1) as an eluent to afford **27** (144 mg, 0.25 mmol, 89%) as a whitish oil.

FT-IR (neat): 3506, 3327, 3064, 2974, 2926, 2880, 1542, 1449, 1373, 1337, 1291, 1251, 1228, 1199, 1082, 984, 957, 894, 827, 778, 731 cm⁻¹.

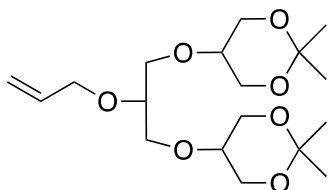
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 6.57–6.12 (br, 2H, –NH–C(=S)–NH–), 4.69–4.33 (br, 1H, –NH–CH), 4.00 (dd, *J* = 3.5, 12.5 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.97 (dd, *J* = 3.5, 12.5 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 3.81–3.71 (m, 6H, CH₂ in BGL), 3.61 (dd, *J* = 7.0, 9.5 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.44 (quint, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH in BGL), 3.49–3.36 (m, 2H, –CH₂–NH), 1.71 (quint, 2H, Si–CH₂–CH₂–CH₂–), 1.42 (s, 12H, CH₃ of acetones), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 0.69–0.61 (m, 2H, –Si–CH₂–CH₂–).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 181.8 (C, C=S), 98.2 (C × 2, acetal), 70.7 (CH × 2, in BGL), 62.6 (CH₂ × 2, in BGL), 61.9 (CH₂ × 4, in BGL), 58.4 (CH₂ × 3, (CH₃–CH₂–

O-)3Si-), 53.7 (CH, -NH-CH), 47.0 (CH₂, -CH₂-CH₂-NH-), 24.7 (CH₃ × 2, acetonides), 22.5 (CH₃ × 2, acetonides), 22.3 (CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-), 18.3 (CH₃ × 3, (CH₃-CH₂-O-)3Si-), 7.8 (CH₂, -Si-CH₂-CH₂-).

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for C₂₅H₅₀N₂NaO₉SiS [M + Na]⁺ 605.2904, found 605.2900

5,5'-((2-(allyloxy)propane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane) (28)



To a stirred suspension of **3**¹² (2.0 g, 6.24 mmol), grinded sodium hydroxide (93 wt%, 805 mg, (net 749 mg), 18.72 mmol) in toluene (3.12 mL) was added allyl bromide (1.06 mL, d = 1.43, 1.51 g, 12.48 mmol) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 h at 70 °C. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, filtered off with Celite 535, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distillation to give **28** (180 °C/0.37 mmHg, 2.20 g, 6.10 mmol, 98% yield) as a colorless oil.

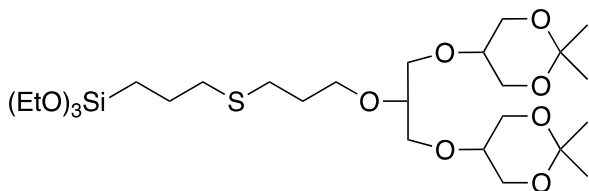
FT-IR (neat): 3076, 2992, 2939, 2872, 1646, 1455, 1425, 1372, 1333, 1283, 1250, 1227, 1199, 1153, 1096, 1043, 997, 936, 831, 732 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.89 (ddt, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.27 (tdd, *J* = 1.6, 1.6, 17.2 Hz, 1H, one of CH₂=CH-), 5.17 (tdd, *J* = 1.6, 1.6, 10.4 Hz, 1H, one of CH₂=CH-), 4.13 (ddd, *J* = 1.6, 1.6, 5.6 Hz, 2H, =CH-CH₂-O-), 4.00–3.92 (m, 4H, CH₂ in BGL), 3.74 (dd, *J* = 6.8, 11.6 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.73 (dd, *J* = 6.8, 11.6 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.66–3.52 (m, 5H, , CH₂ in BGL + -OCH), 3.47 (tt, *J* = 4.4, 6.4 Hz, 2H, CH in BGL), 1.43 (s, 6H, CH₃ of acetonides), 1.40 (s, 6H, CH₃ of acetonides).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 134.9 (CH, CH₂=CH-CH₂-), 116.9 (CH₂, CH₂=CH-), 98.0 (C × 2, acetonides), 77.1 (CH, -O-CH), 71.4 (CH₂, =CH-CH₂-O-), 70.9 (CH × 2, in BGL), 68.6 (CH₂ × 2, in BGL), 62.5 (CH₂ × 2, in BGL), 62.5 (CH₂ × 2, in BGL), 24.4 (CH₃ × 2, acetonides), 22.6 (CH₃ × 2, acetonides).

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for C₁₈H₃₂NaO₇ [M+Na]⁺ 383.2046 found, 383.2037.

14-((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)-13-(((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)methyl)-4,4-diethoxy-3,12-dioxo-8-thia-4-silatetradecane (30)



A mixture of **28** (33.3 g, 92.25 mmol), (3-Mercaptopropyl)triethoxysilane (**29**) (22.0 g, 92.25 mmol) was added 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile) (853 mg, 2.78 mmol) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 24 h at 30 °C. The reaction mixture was poured into heptane (200 mL), filtered off, and extracted with acetonitrile (500 mL). The acetonitrile layer was concentrated *in vacuo* to give **30** (51.13 g, 85.68 mmol, 93% yield) as a colorless oil.

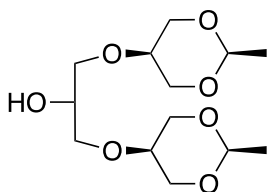
FT-IR (neat): 2973, 2925, 2878, 1455, 1372, 1334, 1294, 1250, 1227, 1199, 1156, 1102, 1044, 997, 960, 831, 789, 733 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.97 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 4H, CH₂ in BGL), 3.81 (q, *J* = 6.8 Hz, 6H, (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 3.73 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.71 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-O-), 3.61-3.50 (m, 5H, CH₂ in BGL, -O-CH), 3.46 (tt, *J* = 4.4 6.4 Hz, 2H, CH₂ in BGL), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -S-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-S-), 1.82 (tt, *J* = 6.4, 7.2 Hz, 2H, -S-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 1.75-1.63 (m, 2H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-S-), 1.43 (s, 6H, CH₃ of acetonides), 1.40 (s, 6H, CH₃ of acetonides), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 9H, (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 0.77-0.69 (m, 2H, -Si-CH₂-CH₂-)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 98.1 (C × 2, acetonides), 78.1 (CH, in BGL), 71.0 (CH × 2, in BGL), 68.9 (CH₂, -CH₂-CH₂-O-), 68.6 (CH₂ × 2, in BGL), 62.6 (CH₂ × 2, in BGL), 62.6 (CH₂ × 2, in BGL), 58.4 (CH₂, one of (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 58.4 (CH₂, one of (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 58.3 (CH₂, one of (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 35.1 (CH₂, -S-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 29.9 (CH₂, -Si-CH₂-CH₂-CH₂-S-), 28.5 (CH₂, -S-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 24.5 (CH₃ × 2, acetonides), 23.2 (CH₂, -Si-CH₂-CH₂-CH₂-S-), 22.6 (CH₃ × 2, acetonides), 18.3 (CH₃ × 3, (CH₃-CH₂-O)₃Si-), 9.9 (CH₂, -Si-CH₂-CH₂-)

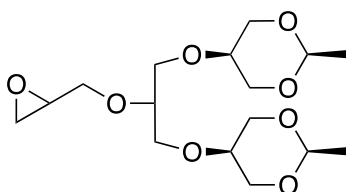
HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₇H₅₄NaO₁₀SSi [M+Na]⁺ 621.3105 found 621.3113.

1-(((2*R*,5*S*)-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)-3-(((2*S*,5*S*)-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-ol (31)



Prepare according to literature procedure²⁹.

(±)-5,5'-((2-(oxiran-2-ylmethoxy)propane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(2-methyl-1,3-dioxane) (32)



To a stirred suspension of **31**²⁹ (877 mg, 3.0 mmol), sodium hydroxide aqua solution (50 wt%, 10.0 mL, (net 5.0 g), 125.0 mmol) was added (±)-chloromethyloxirane (941 μL, d = 1.18, 1.11 g, 12.0 mmol), dropwise 10 min at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 4 h at 35 °C. The reaction solution was allowed to cool to room temperature and poured into water (20 mL) and extracted with dichloromethane (30 mL). The organic layer was washed with water (20 mL × 2) followed by brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate/acetone (4/1) as an eluent to afford (±)-**32** (780 mg, 2.23 mmol, 74%) as a colorless oil.

FT-IR (neat): 2990, 2862, 2783, 2723, 2663, 1442, 1407, 1341, 1282, 1244, 1154, 1093, 1051, 987, 952, 896, 858, 822, 806, 759 cm⁻¹.

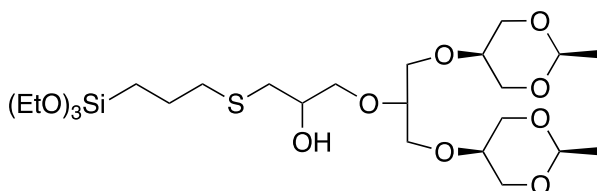
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.71 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H, acetal CH), 4.22–4.12, (m, 4H, four of (–CH(–CH₂–)₂)), 3.99 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 1H, one of CH₂ neighbor to epoxide), 3.86–3.78 (m, 5H, CH₂ in BGL + –OCH), 3.72 (dd, *J* = 4.5, 10.5 Hz, 1H, one of CH₂ in BGL), 3.71 (dd, *J* = 4.5, 10.5 Hz, one of CH₂ in BGL), 3.67 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H, one of CH₂ in BGL), 3.65 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H, one of CH₂ in BGL), 3.60 (dd, *J* = 5.5, 12.0 Hz, 1H, one of CH₂ neighbor to epoxide), 3.29–3.25 (m, 2H, CH in BGL), 3.19–3.14 (m, 1H, [CH–epoxy]), 2.78 (dd, *J* = 4.5, 5.0 Hz, 1H, one of [CH₂–epoxy]), 2.63 (dd, *J* = 3.0, 5.0 Hz, 1H, one of [CH₂–epoxy]), 1.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 99.1 (CH × 2, in BGL), 78.9 (CH, –O–CH), 71.5 (CH₂, neighbor to epoxide), 71.3 (CH, in BGL), one of 71.3 (CH, in BGL), 68.7 (CH₂, in

BGL), 68.6 (CH₂ × 3, in BGL), 68.4 (CH₂, in BGL), 68.4 (CH₂, in BGL), 51.0 (CH, epoxy), 44.4 (CH₂, epoxy), 21.0 (CH₃ × 2).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₁₆H₂₈NaO₈ [M+Na]⁺ 371.1682, found 371.1683.

(±)-4,4-diethoxy-14-((2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)-13-(((2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)methyl)-3,8-dioxa-12-thia-4-silatetradecan-10-ol (33)



A mixture of (±)-**32** (761 mg, 2.18 mmol), (3-mercaptopropyl)triethoxysilane (**29**) (631 μL, *d* = 0.99, 625 mg, 2.62 mmol), tetrabutylammonium bromide (35 mg, 0.11 mmol) was stirred for 11 h at 60 °C. The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate/acetone (10/1) as an eluent to afford (±)-**33** (999 mg, 1.70 mmol, 78% yield) as a whitish oil.

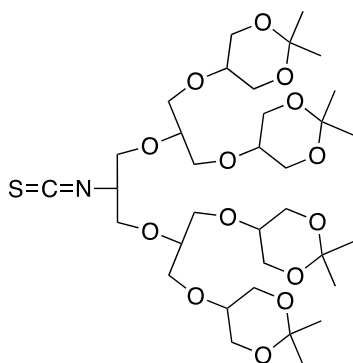
FT-IR (neat): 3481, 2974, 2924, 2883, 2784, 2729, 2661, 1640, 1455, 1443, 1408, 1391, 1363, 1341, 1282, 1244, 1154, 1097, 986, 958, 896, 859, 803 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.72 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH in BGL), 4.24–4.10 (m, 4H, CH₂ in BGL), 3.91–3.80 (m, 4H, CH₂ in BGL), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 3.75–3.58 (m, 8H, –CH₂–CH(OH)–CH₂–, –CH(OH)–CH₂–O–, CH in BGL, CH₂ × 2 in BGL), 3.26–3.21 (m, 2H, CH₂ in BGL), 2.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, –S–CH₂–CH–), 2.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, –CH₂–CH₂–S–), 2.04 (br, s, 1H, –CH₂–CH(OH)–CH₂–), 1.74–1.65 (m, 2H, –Si–CH₂–CH₂–CH₂–), 1.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 6H, CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 0.77–0.69 (m, 2H, –Si–CH₂–CH₂–).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 99.1 (CH × 2, acetal), 78.9 (CH, in BGL), 73.8 (CH₂, –CH(OH)–CH₂–O–), 71.3 (CH, in BGL), 71.2 (CH, in BGL), 69.9 (CH, –CH₂–CH(OH)–CH₂–), 68.8 (CH₂, in BGL), 68.7 (CH₂, in BGL), 68.6 (CH₂, in BGL), 68.6 (CH₂, in BGL), 68.2 (CH₂, in BGL), 68.0 (CH₂, in BGL), 58.4 (CH₂ × 3, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 35.8 (CH₂, one of –CH₂–S–CH₂–), 35.0 (CH₂, one of –CH₂–S–CH₂–), 23.2 (CH₂, –Si–CH₂–CH₂–CH₂–), 21.0 (CH₃, acetal), 21.0 (CH₃, acetal), 18.3 (CH₃ × 3, (CH₃–CH₂–O)₃Si–), 9.9 (CH₂, Si–CH₂–CH₂–CH₂–).

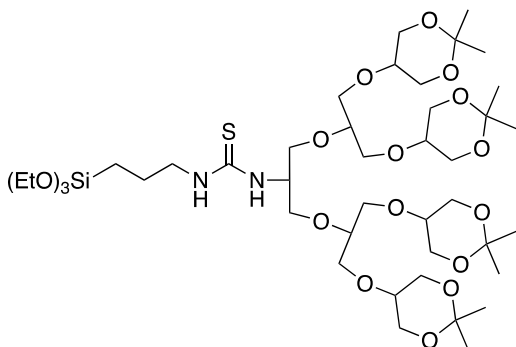
HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C₂₅H₅₀NaO₁₁SSi [M+Na]⁺ 609.2741, found 609.2748.

5,5',5'',5'''-(((2-isothiocyanatopropane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(propane-2,1,3-triyl))tetrakis(oxy))tetrakis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane) (34)



Prepare according to literature procedure¹⁶.

1-(1,3-bis((1,3-bis((2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)propan-2-yl)oxy)propan-2-yl)-3-(3-(triethoxysilyl)propyl)thiourea (35)



To a stirred solution of **34**¹⁸ (209 mg, 0.28 mmol) in ethanol (0.28 mL), was added (3-aminopropyl)triethoxysilane (**26**) (78 μ L, $d = 0.99$, 74 mg, 0.34 mmol), dropwise slowly. The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate/acetone (8/1) as an eluent to afford **35** (206 mg, 0.21 mmol, 76%) as a yellowish oil.

FT-IR (neat): 3320, 2973, 2926, 2877, 1543, 1455, 1373, 1340, 1285, 1250, 1227, 1198, 1083, 983, 942, 829, 756, 731, 665 cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.03–6.81 (br, 2H, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$), 4.87–4.65 (br, 1H, $-\text{NH}-\text{CH}(-\text{CH}_2-)_2$), 4.60–3.92 (m, 8H, CH_2 in BGL), 3.87–3.69 (m, 10H, CH_2 in BGL), 3.81 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O})_3\text{Si}-$), 3.69–3.47 (m, 14H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}- + \text{CH}_2 \times 6$), 3.46–3.39 (m, 2H, CH in BGL), 3.38–3.31 (m, 2H, CH in BGL), 1.71–1.60 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.42 (s, 6H, CH_3 of acetal), 1.42 (s, 6H, CH_3 of acetal), 1.40 (s, 12H, CH_3 of acetal), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H, $(\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O})_3\text{Si}-$), 0.66–0.60 (m, 2H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 182.4 (C, C=S), 98.3 (C, acetal), 98.1 (C \times 3, acetal), 79.2 (CH \times 2, in BGL), 71.0 (CH \times 2, in BGL), 70.8 (CH \times 2, in BGL), 69.4 (CH₂, in BGL), 68.6 (CH₂ \times 3, in BGL), 62.8 (CH₂ \times 2, in BGL), 62.5 (CH₂ \times 3, in BGL), 62.4 (CH₂ \times 3, in BGL), 62.0 (CH₂ \times 2, in BGL), 58.3 (CH₂ \times 3, (CH₃-CH₂-O-)₃Si-), 54.3 (CH, -NH-CH), 47.5 (CH₂, -CH₂-CH₂-NH-), 23.8 (CH₃ \times 4, acetal), 23.3 (CH₃ \times 4, acetal), 22.6 (CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-), 18.3 (CH₃ \times 3, (CH₃-CH₂-O-)₃Si-), 7.7 (CH₂, -Si-CH₂-CH₂-).

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{NaO}_{17}\text{SiS}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 981.5001, found 981.5003.

^1H NMR measurement of 14 in DCl/D₂O

A mixture of **30** (1.0 mg) and DCl (35% in D₂O, 0.7 mL) was gently shaken at room temperature in NMR tube. The resulting mixture was left for a few minutes at room temperature to afford homogeneous solution. In the ^1H NMR chart, two singlets around 1.5 ppm were completely disappeared, and all peaks except triplet around 1.2 ppm and quartet around 3.8 ppm, were broadened.

参考論文

- (1) 妹尾悠生、修士論文、徳島大学 **2020**
- (2) Ali, Md. I.; Mahbul, Md. H.; Matsushita, T.; Mahmud, Md. M.; Seno, Y.; Shibuya, Y.; Yamada, S.; Hyuga, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152242.
- (3) Ymaguchi, H.; Suzawa, T.; Araki, T.; Kamiya, M.; Nemoto, H.; Yamasaki, M. *Biochim. Biophys. Acta.* **2008**, *1780*, 680–686.
- (4) Nemoto, H.; Wilson, J. G.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 435.
- (5) Nemoto, H.; Araki, T.; Kamiya, M.; Kawamura, T.; Hino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3003–3011.
- (6) Mahmud, Md. M.; Seno Y.; Matsushita, T.; Mahbul, Md. H.; Ali, Md. I.; Shibuya, Y.; Yamada, S.; Hyuga T.; Nemoto, H. *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1842–1843.
- (7) Seno, Y.; Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2023**, In press (doi: 10.1016/j.tetlet.2023.154362).
- (8) Ishihara, A.; Yamaguchi, M.; Tsuchiya, T.; Mimura, Y.; Tomoya, Y.; Katagiri, A.; Kamiya, M.; Nemoto, H.; Suzuwa, T.; Yamasaki, M. *J. Biomater Sci, Polym Ed.* **2012**, *23*, 2055–2068.
- (9) Takagi, M.; Ono, K.; Oda, Y.; Kikuchi, H.; Nemoto, H.; Iwamoto, S.; Cai, J.; Yamamoto, Y. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2017–2020.
- (10) Bird, Robert E.; Lemmel, Steven A.; Yu, X.; Zhou, Q. A. *Bioconjug. Chem.* **2021**, *32*, 2457–2479.
- (11) Nemoto, H.; Katagiri, A.; Kamiya, M.; Kawamura, T.; Matsushita, T.; Matsumura, K.; Itou, T.; Hattori, H.; Tamaki, M.; Ishizawa, K.; Miyamoto, L.; Abe, S.; Tsuchiya, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5559–5567.
- (12) Nemoto, H.; Katagiri, A.; Kamiya, M.; Matsushita, T.; Hattori, H.; Matsumura, K.; Itou, T.; Kawamura, T.; Kita, T.; Nishida, H.; Arakaki, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5051–5054.
- (13) Luk, Y.; Kato, M.; Mrksich M. *Langmuir* **2000**, *16*, 9604–9608.
- (14) Siegers, C.; Biesalski, M.; Haag, R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2831–2838.
- (15) Lowe, A. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17.
- (16) Seno, Y.; Matsushita, T.; Mahbul, Md. H.; Ali, Md. I.; Mahmud, Md. M.; Mandai, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2022**, *110*, 132690.
- (17) Koniev, O.; Wagner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5495–5551.
- (18) Mahmud, Md. Mayez、博士論文、徳島大学 **2021**.
- (19) Kölmel, D. K.; Kool, E. T. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10358–10376.

- (20) Manoharan, K.; Bhattacharya, S. *J. Micromanuf.* **2019**, *2*, 59.
- (21) Arkles, B. *Paint and Coatings Ind.* **2006**, *22*, 114.
- (22) Ulman, A. *Academic Press*, San Diego, **1991**, 237.
- (23) Yu, X.; Zhao, J.; Wu, C.; Li, B.; Sun, C.; Huang, S.; Tian, X. *Mater. Des.* **2020**, *194*, 108956.
- (24) Jo, S.; Park, K. *Biomaterials* **2000**, *21*, 605.
- (25) Kato, H.; Oda, H.; Yamamoto H. Patent JP2016071338A, **2016**.
- (26) Höger, K.; Becherer, T.; Qiang, W.; Haag, R.; Frieß, W.; Kuchler, S. *Eur. J. Pharm Biopharm.* **2013**, *85*, 756.
- (27) Weinhart, M.; Becherer, T.; Schnurbusch, N.; Schwibbert, K.; Kunte H.; Haag, R. *Adv. Eng. Mater.* **2011**, *13*, B501.
- (28) この参考文献には、数パーセントの BGL 修飾したホスファチジルコリン (PC) が混在したリポソームの調製が記載されている。キュービックリポソームの表面には、2つの BGL 化 PC の間に多数の「非 BGL 化 PC」からなる大きな隙間が存在することが理論的に推測されている。このような大きなギャップにもかかわらず、リポソームの表面には幅 2 nm の安定した水層が形成された。Ishihara, M.; Yamauchi, M.; Tsuchiya, T.; Miura, Y.; Tomoda, Y.; Katagiri, A.; Kamiya, M.; Nemoto, H.; Suzawa, T.; Yamasaki, M. *J. Biomat. Sci.* **2012**, *23*, 2055.
- (29) Yamada, S.; Hyuga, T.; Nemoto, H. Patent WO2020255741A1 **2020**.
- (30) Brochier Salon, M.-C.; Bayle, P.-A.; Abdelmouleh, M.; Boufi, S.; Belgacem, M. N. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2008**, *312(2-3)*, 83–91
- (31) ガラスの表面を初期化するために、微量の有機物および無機物の汚れも洗い流して再現性を高める必要がある。同様の方法が参考文献 25、26、および 27 に記載されていたため、濃硫酸を使用した。
- (32) Nemoto, H.; Kamiya, M.; Minami, Y.; Araki, T.; Kawamura, T. *Synlett* **2007**, *13*, 2091–2095