

## L-リシン誘導体によるハイドロゲル形成 Hydrogel Formation using L-Lysine Derivatives

湯本まり子・鈴木正浩・英 謙二

Mariko YUMOTO, Masahiro SUZUKI, and Kenji HANABUSA

(信州大学大学院工学系研究科)

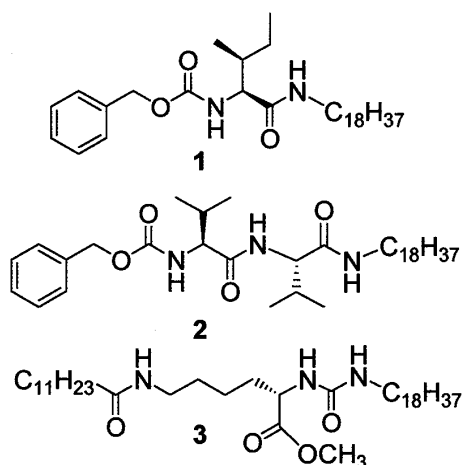
### 1. はじめに

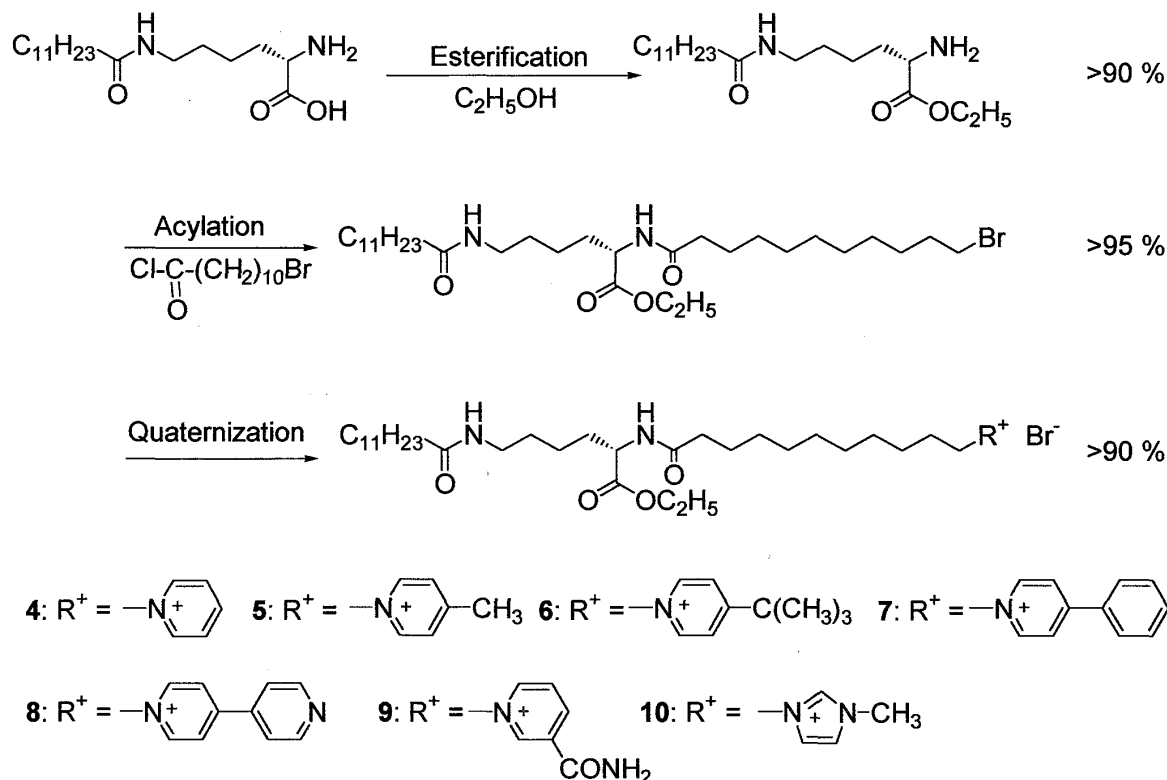
最近、油や有機溶媒をゲル化できる低分子化合物、いわゆる有機ゲル化剤の開発が注目されている<sup>1</sup>。このような有機ゲル化剤は、有機溶媒中で水素結合やファンデルワールス力などの非共有結合的な相互作用によってナノメートルサイズの繊維状会合体へ自己集合する。そして、これらの繊維状会合体が複雑に絡み合って3次元網目構造を形成し、その隙間に溶媒を取り込むことによってオルガノゲルを形成する。このようなオルガノゲルは熱可逆的にゾルゲル転移を引き起こす物理ゲルであるため、新しい有機ソフトマテリアルとして応用が期待され、今日までに多くの低分子ゲル化剤が開発されてきた<sup>2</sup>。特に、当研究室で開発されたL-イソロイシン誘導体(1)、L-バリン誘導体(2)、L-リシン誘導体(3)のようなアミノ酸を基盤とした低分子ゲル化剤は多くの油や有機溶媒を少量の添加でゲル化できる優れたゲル化剤であり、かつアミノ酸を原料としているため環境にやさしく多くの分野への応用が期待されている<sup>3</sup>。

一方、水のゲル、いわゆるハイドロゲルも多くの分野で応用されている。例えば、高吸水性ポリマーを使った紙おむつ、農園

芸剤、土木建築材料、コンタクトレンズからさらに砂漠の緑化計画など、多岐にわたり応用されている。これらハイドロゲルを形成する化合物は、多くの場合高分子化合物であり、天然高分子や合成高分子が利用される。

我々は、高分子以外の低分子化合物を使ってハイドロゲルを形成させることを試みた。先に述べたように当研究室では有機溶媒中でナノメートルサイズの繊維状会合体へ自己集合し、3次元網目構造を形成することによってオルガノゲルを形成する低分子化合物の開発を行ってきた。もし、水溶液中で3次元網目構造を形成するような低分子化合物を設計できれば、ハイドロゲル形成も十分可能である。そこで、優れた有機ゲル化剤の1つであるL-リシン誘導体に着目し、水をゲル化できる低分子化合物—以下低分子ハイドロゲル化剤—への応用を試みた。低分子ハイドロゲル化剤のなるためのひとつの条件として、その化合物が水溶性である必要がある。一般的に有機ゲル化剤はその分子中に親水性部分と疎水性部分の両方を有しており、疎水性部分が水への溶解性を著しく低下させている。そこで我々は、有機ゲル化剤であるL-リシン誘導体(3)を水溶性にするために、その構造中に正電荷を導入することを試みた。幸運にも、それらの化合物は水溶性になり、さらに室温で放置するとハイドロゲルを形成することを見出した。本研究では、種々の末端正電荷を持つL-リシン誘導体(4-10)の合成と、それら化合物の水に対するゲル化能評価およびゲル化機構について報告する。





## 2. 実験方法

化合物 4-10 は上記の Scheme に従って *N*<sup>ε</sup>-ラウロイル-L-リシン (味の素(株)より供与) を出発物質として合成した: まずエタノールとのエステル化によって *N*<sup>ε</sup>-ラウロイル-L-リシンエチルエステル (収率 93%)、11-ブロモウンデカノイルクロリドとのアシル化反応 (収率 95%以上) 続いて各種ピリジン誘導体との 4 級化反応 (収率 90%以上)。

ゲル化テストは試験管内で秤量した化合物を 1ml の水に加熱溶解した後、室温で 4-6 時間放置した時の状態を観察した。このとき試験管を逆さまにしたとき溶媒が流れ出

ないものをゲルとした。

## 3. 結果と考察

### 3-1. 水に対するゲル化能

化合物 4 および 7 を水に加熱溶解させ、室温で放置したときの様子を Fig. 1 に示す。4 は透明な水ゲルを形成し、7 は濁った水ゲルを形成した。

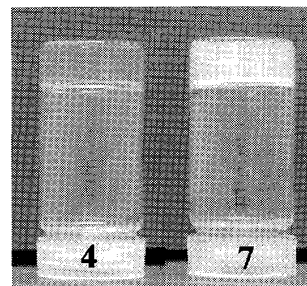
合成した L-リシン誘導体 4-10 の水に対するゲル化テストの結果を Table 1 に示す。カッコ内の数字は 1ml の水をゲル化するのに必要なゲル化剤の最少量(MGC)を mg 単位

**Table 1. Gelation test of 4-10 in water**

Compounds	State <sup>a</sup>	Aspect	H <sub>2</sub> O/gelator <sup>b</sup>
4	Gel (3)	Transparent	12,600
5	Gel (5)	Transparent	7,730
6	Gel (2)	Transparent	20,500
7	Gel (2)	Opaque	21,000
8	Gel (10)	Opaque	4,200
9	VS (<0.2wt%) P (>0.2wt%)		
10	Gel (5)	Transparent	7,620

VS: Viscous solution; P: Precipitation

<sup>a</sup>Values mean minimum gel concentration (mg/ml)



**Fig. 1** Photographs of hydrogels formed by 4 and 7

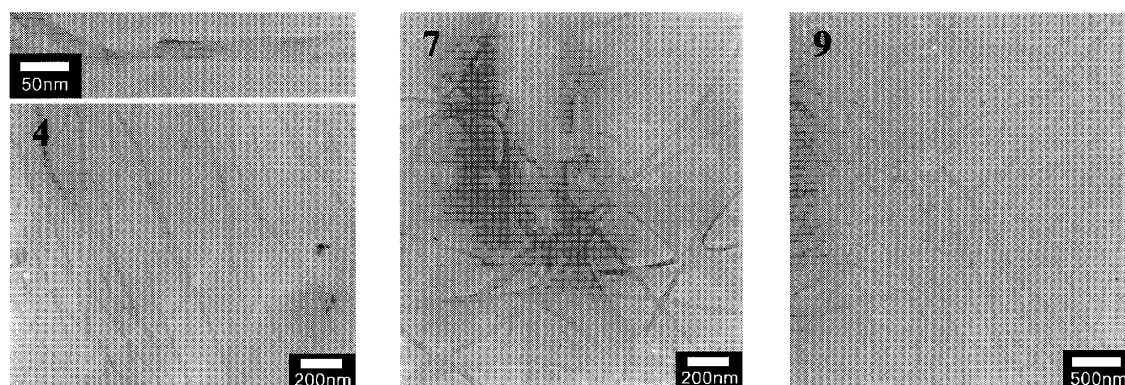


Fig. 2 TEM images of samples prepared in aqueous solution of 4, 7, and 9.

で、また  $H_2O/gelator$  はゲル化剤 1 分子が束縛する水分子の数を示している。L-リシン誘導体 4-10 は加熱によって容易に水に溶解し、9 を除くすべての化合物が 1wt%以下で水をゲル化した。特に、6, 7 は 0.2wt%で水をゲル化でき、これはゲル化剤 1 分子が 20,000 個以上の水分子を束縛していることになる。さらに、これらハイドロゲルは 5 ヶ月以上放置しても結晶化することのない安定なゲルであった。これに対し、化合物 9 は水に溶解したが、水をゲル化できなかった。しかしながら、0.2wt%以下では透明な高粘性液体であるのに対し、0.2wt%以上では析出するという興味深い結果が得られた。0.2wt%以上で析出するのは 9 が末端のピリジン間に水素結合可能なアミド基を持ち、他の化合物よりも強い水素結合を形成するためであると考えられる。

### 3-2. 透過型顕微鏡(TEM)観察

ハイドロゲル中のゲル化剤分子の様子を透過型電子顕微鏡 (TEM) によって観察した。Fig. 2 は種々の L-リシン誘導体から調製したサンプルの TEM 写真である。これらの化合物は、ハイドロゲル中でナノメートルサイズの繊維状会合体を形成し、それらが絡み合って 3 次元網目構造を形成して

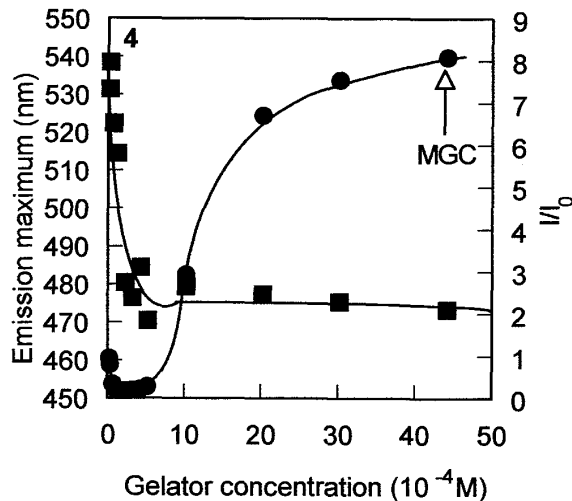
いる様子が観測された。4 および 7 が形成する繊維状会合体はそれぞれ 15-20nm、40-300nm の直径を持つナノファイバーであった。このような 3 次元網目構造は有機ゲル中で有機ゲル化剤が形成するものと類似している。したがって、水のゲル化はこの 3 次元網目の空間に水分子を閉じ込めることによって起こると考えられる。

一方、9 はハイドロゲルを形成しないが、希薄溶液中でナノファイバーを形成していた。このナノファイバー形成が高粘性液体を与える 1 つの原因である。

さらに興味深いことに、ハイドロゲルの状態は自己集合したナノ繊維に依存した。つまり、細いナノ繊維からなるハイドロゲル(4)は透明であり、太い繊維からなるゲル(7)は不透明であった。

### 3-3. 蛍光スペクトル測定

これら化合物が形成する微視的構造について、ANS (8-Anilino-1-naphthalenesulfonic acid) を発光プローブとして蛍光スペクトル測定を行った。ANS は水中ではほとんど蛍光を発しないが、極性の低い有機溶媒中では蛍光を発するという特性をもつため、疎水場に対する発光プローブの 1 つとしてよく用いられている。Fig. 3 は ANS の発光極



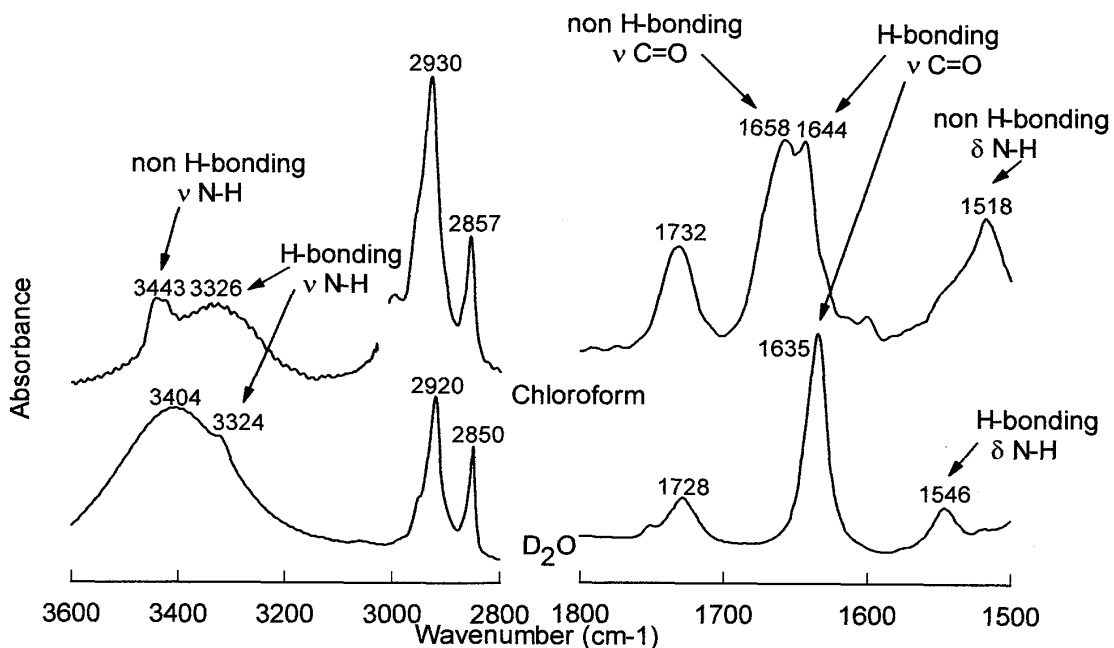
**Fig. 3** Dependence of relative emission intensity ( $I/I_0$ ) (●) and emission maxima (■) on concentration of **4**

大波長並びに相対発光強度 ( $I/I_0$ :  $I_0$  はゲル化剤を含まないときの発光強度、 $I$  はゲル化剤を含むときの発光強度を示す) のゲル化剤濃度依存性を示している。低いゲル化剤濃度範囲において、ゲル化剤濃度増加にともない極大波長は 532nm から 472nm まで

ブルーシフトし、さらに発光強度は大きく増加した。このことは、ANS が水よりも極性の低い雰囲気つまり疎水的環境に取り込まれたことを示している。換言すると、ゲル化剤分子は非常に低いゲル化剤濃度範囲で疎水場を持つ会合体を形成していることを示唆している。

### 3-4. フーリエ変換赤外吸収 (FT-IR) スペクトル測定

有機溶媒中で有機ゲル化剤が自己集合するときの主な駆動力の 1 つが水素結合であることはよく知られている。水素結合形成を証明する手法は、 $^1H$ -NMR および FTIR 測定が有用である。しかしながら、重水中での  $^1H$ -NMR 測定はアミド基のような水素結合部位のプロトンを検出することはできないので、FTIR 測定を用いて検討した。また、FTIR 測定を用いても水溶液中での水素結合様式を測定するのは非常に困難であるため、今回  $D_2O$  中で FTIR スペクトルを測定した。Fig. 4 にゲルを形成しないクロロ

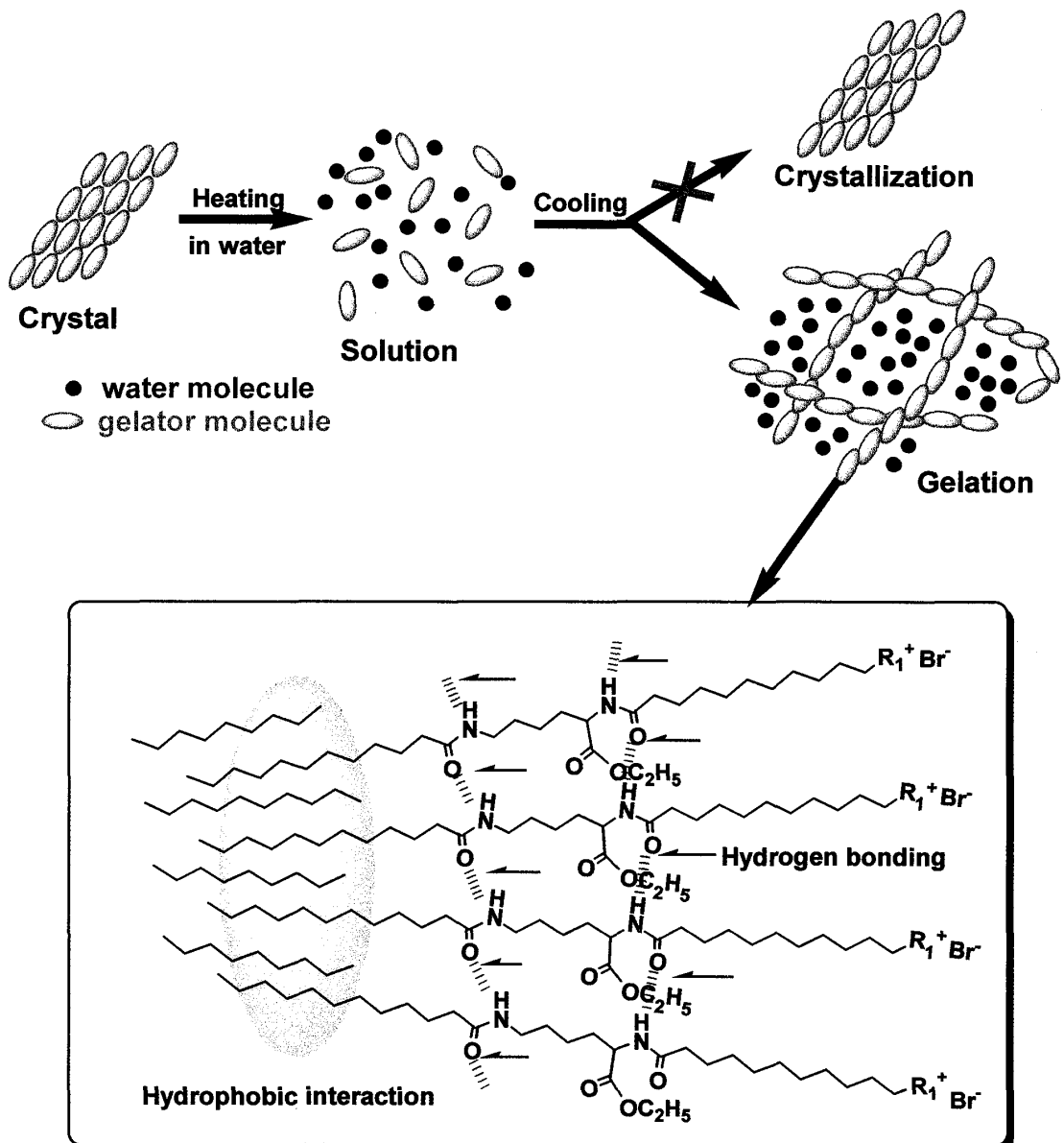


**Fig. 4** FTIR spectra of **5** in  $D_2O$  (20mg/ml) and  $CHCl_3$  (10 mg/ml)

ホルムおよびゲルを形成する  $D_2O$  中の 5 の FTIR スペクトルを示す。ゲルを形成しないクロロホルム溶液中では、水素結合をしていないアミド基に帰属される  $3443\text{ cm}^{-1}$  (Amide A;  $\nu_{N-H}$ )、 $1658\text{ cm}^{-1}$  (Amide I;  $\nu_{C=O}$ )、 $1518\text{ cm}^{-1}$  (Amide II;  $\delta_{N-H}$ ) に吸収バンドが観測された。一方、 $D_2O$  中では水素結合したアミド基に帰属される  $3324\text{ cm}^{-1}$  (Amide A;  $\nu_{N-H}$ )、 $1635\text{ cm}^{-1}$  (Amide I;  $\nu_{C=O}$ )、 $1546\text{ cm}^{-1}$  (Amide II;  $\delta_{N-H}$ ) に吸収バンドが観測された。これらのピーク強度はゲル化剤濃度増加とともに増加した。また、エステル基に帰属される  $1730\text{ cm}^{-1}$  付近のピークはほとんど変化しなかった。このことから、ゲル化剤分子は  $D_2O$  中でアミド基間の分子間水素結合によってナノファイバー

へ自己集合していることがわかった。

FTIR スペクトルからアルキル基についての情報も得られた。メチレン基の非対称 ( $\nu_{as}$ ) および対称 ( $\nu_s$ ) 伸縮振動は、クロロホルム溶液中で  $2930\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}$ , C-H)、 $2857\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_s$ , C-H) にそれぞれ観察され、 $D_2O$  では  $2920\text{ cm}^{-1}$ 、 $2850\text{ cm}^{-1}$  へシフトした。このような低波数シフトはアルキル鎖の流動性の減少によって引き起こされる。結果として、ナノ繊維構造中のアルキル基は疎水性相互作用によって強く相互作用していることがわかった。



#### 4. まとめ

有機ゲル化剤の1つであるL-リシン誘導体の末端に種々のピリジン誘導体やメチルイミダゾールを使って四級化した化合物が、少量の添加で水をゲル化できる優れたハイドロゲル化剤であることを見出した。TEM観察、FTIR スペクトル、および蛍光スペクトル測定から、ハイドロゲル形成機構を次のように提案した。化合物を水に加熱溶解させ放冷すると、結晶化するのではなくゲルを形成する。つまり、加熱によって水中に分散したゲル化剤分子は疎水性相互作用ならびに水素結合によってナノメータスケールの超分子構造を形成し、さらにそれらが複雑に絡み合っって三次元網目構造を形成する。結果として、網目構造の空間に水分子が束縛されハイドロゲルを形成する。

#### 5. 参考文献

- For excellent reviews see: (a) P. Terech and R. G. Weiss, *Chem. Rev.* 1997, **97**, 3133-3159. (b) P. Terech, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 1998, **102**, 1630-1643. (c) J. H. van Esch and B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 2263-2266. (d) D. J. Abdallah and R. G. Weiss, *Adv. Mater.* 2000, **12**, 1237-1247.
- For the recent literature see: (a) K. Hanabusa, H. Nakayama, M. Kimura and H. Shirai, *Chem. Lett.* 2000, 1070-1071. (b) D. J. Abdallah, S. A. Sirchio and R. G. Weiss, *Langmuir* 2000, **16**, 7558-7561. (c) J. H. Jung, Y. Ono, K. Hanabusa and S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 5008-5009. (d) M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg and B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, **40**, 613-616. (e) H. M. Willemen, T. Vermonden, A. T. M. Marcelis, E. J. R. Sudhölter, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2329-2335. (f) K. S. Partridge, D. K. Smith, G. M. Dykes and P. T. McGrail, *Chem. Commun.* 2001, 319-320. (g) R. P. Lyon and W. M. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 4408-4413. (h) A. Ajayaghosh and S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 5148-5149. (i) E. Snip, S. Shinkai and D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 2153-2156.
- (a) S. Bhattacharya and S. N. G. Acharya, *Chem. Mater.* 1999, **11**, 3504-3511. (b) L. A. Estroff and A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 3447-3450. (c) S. Bhattacharya and S. N. G. Acharya, *Langmuir* 2000, **16**, 87-97. (d) F. M. Menger and K. L. Caran, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 11679-11691. (e) L. A. Escroff and A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 3447-3450. (f) U. Maitra, S. Mukhopadhyay, A. Sarkar, P. Rao and S. S. Indi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, **40**, 2281. (g) M. Amaike, H. Kobayashi and S. Shinkai, *Chem. Lett.* 2001, 620-621. (h) J. -H. Jung, G. John, M. Masuda, K. Yoshida, S. Shinkai and T. Shimizu, *Langmuir* 2001, **17**, 7229-7232.