

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05623

研究課題名(和文)新規ゲル化剤の開発とその超分子化学的研究、及び実用化に向けての研究

研究課題名(英文)Development of new gelators, their supramolecular chemistry, and research toward the practical use

研究代表者

英 謙二 (Hanabusa, Kenji)

信州大学・学術研究院繊維学系・教授

研究者番号：60126696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：安価なD,L-メチオニンやD,L-スレオニンを原料に使い、新規な低分子ゲル化剤を合成した。また、それらをゲル化駆動セグメントとして利用してシリコンセグメントと繋げることにより、半永久的に結晶化しない安定なゲルを形成するゲル化剤を開発した。化粧品への応用を想定してシリコンオイル、流動パラフィン、長鎖脂肪酸エステル3成分混合溶剤に対するゲル化能を精査した。

trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン誘導体のジアミド型ゲル化剤について2つの置換基の構造を変えることにより、結晶化を起こさない良好なゲル化剤を開発した。この結果はWallach則との合致という点でゲル化剤開発の重要な指針となる

研究成果の概要(英文)：New low-molecular-weight gelators were developed from as D,L-methionine and D,L-threonine as cheap materials. By using the above new gelators as gelation-driving segments, we succeeded in preparation of polymer type of gelators, which can form stable gels. Assuming the application of cosmetics, the gelation abilities were examined carefully against ternary component mixed solvents consisting of silicone oil, liquid paraffin, and long-chain fatty acid.

We prepared diamides derivatives of trans-1,2-diaminocyclohexane which include different substituents. It was found that the obtained compounds were excellent gelators, whose gels never transferred to crystals. It is interesting that the results correspond to Wallach's rule. It is an important guideline for developing new gelators.

研究分野：ゲル化剤の開発と応用

キーワード：ゲル ゲル化剤 ポリマー型ゲル化剤 物理ゲル 超分子化学

1. 研究開始当初の背景

最近、水や有機溶媒を物理的にゲル化(固化)することのできる低分子化合物が報告されている。このような化合物はゲル化剤と呼ばれ、超分子化学の見地に立った学問的興味としてのみでなく、製品に応用しようという実用面でも注目を集めている。例えば、12-ヒドロキシステアリン酸は食用油を固める性質があり、廃油固化剤として実用化されている。その他にも、1, 3; 2, 4-ジベンジリデン-D-ソルビトールが制汗化粧品原料として、N-ラウロイル-L-グルタミン酸、 α -ビス-n-ブチルアミドは流出油処理剤として実用化されている。研究代表者は約20年前(研究代表者の超分子ゲル化剤に関する第1報は1992年のChem. Commun. 1371)から、超分子ゲル化剤の開発を研究してきた。

超分子ゲル化剤によるゲルの作製は簡単である。ゲル化剤を溶媒に加え一旦加熱溶解させ、その後室温に戻す。すると、放冷過程で簡単にゲル化してゲルが形成される。

低分子化合物によるゲル化の挙動は結晶化と非常によく似ている。結晶を溶媒中で加熱すると溶けて均一溶液となる。これを冷やすと溶解度の差に応じて結晶化する。しかし、まれに結晶化の代わりにゲル化する場合があり、これがゲル化剤による物理ゲル化の現象である。ゲル化したゲルを加熱すると元の均一溶液に戻る。一方の結晶化は分子が凝集して3次元的に秩序性のある配列をするために起こり、他方のゲル化は2次元的な配列で繊維状の会合体が形成され、続いて三次元網目構造を作り、その中に溶媒を閉じ込めることによって惹起される。結晶化もゲル化も原動力は共に水素結合やファンデルワールス力などの非共有結合的相互作用である。一方、増粘剤は溶媒中で非共有結合的相互作用を通して高分子様の巨大繊維状会合体を形成するために高粘稠物を形成する。

2. 研究の目的

本研究では新規ゲル化剤の開発と超分子化学の視点でのゲル化機構の解明を目的とする。また、ゲル化剤の実用化を達成するために、既存の化粧品用ゲル化剤に対抗できる低コストの製造法の確立を目的とする。これまでの研究ではゲル化剤を開発するためのゲル化駆動セグメントをラインアップし、その有用性を証明した。本研究ではゲル化駆動セグメントを取り入れた新規なゲル化剤を開発し、ゲル化機構を超分子化学的に解明しゲル化剤開発のための分子設計指針を確立したい。ゲル化剤には多くの社会的ニーズがある。そのニーズに応えるべく、安全かつ低コストのゲル化剤を開発し実用化を目指す。

3. 研究の方法

新規ゲル化剤の開発：ポリマー型ゲル化剤、オリゴマー型ゲル化剤の開発のためにはまず、ゲル化駆動セグメントを分子設計しなけ

ればならない。われわれはこれまでに研究で、ゲル化駆動セグメントをラインアップしその有用性を証明した。ポリマー型ゲル化剤P-1を開発し、化粧品メーカーA社により新しいアイシャドウを試作した。本アイシャドウは既製品と比べすべての点で評価点は同等かそれ以上であったが、製造コストの点でP-1の実用化は頓挫した。

今回はP-1と比べ安価な新規なゲル化剤を開発する。まず、原料としてP-1のL-バリンよりはるかに安価なD,L-フェニルアラニンを選ぶ。ラセミ体化合物は一般に結晶性がよく、ゲル化能がない。しかし本研究ではあえてラセミ体を出発原料に使いゲル化剤を開発する。これまでに、D,L-フェニルアラニンを導入するとゲル化能があることが分かっている。出発原料にD,L-フェニルアラニンを使うと、L-L、D-D、L-Dの3種類の光学異性体ができる。L-LとD-Dのそれぞれにはゲル化能があるが、L-LとD-Dの等モル混合物のラセミ体は結晶性がよくゲル化能はない。しかし、L-LとD-DにジアステレオマーのL-Dを混在させると結晶性が低下しゲル化能が発現することが分かっている。合成ではn-オクタデシルアミンが比較的高価であるだけで、DCCカップリング剤のような高価な試薬は使用していない。ポリマーの両末端にラセミ体セグメントを導入するとL-LとD-Dから成るラセミ体とL-Dのジアステレオマーの3種類の光学異性体混合物になり、ゲル化剤として作用するという現象はわれわれが初めて見つけたものであり、低コストにも直結し、独創性を主張したい。さらに新規ゲル化剤の開発では非晶性を付与するポリマーとして市販の三官能性のSi-Hシロキサンや二官能性のポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、三官能性のポリエステルトリオールなどを使う。これらは市販で安価に入手できる。

ゲル化機構の解明と分子設計指針の確立：ゲル化はゲル化剤分子の自己集合によって引き起こされる。すなわち繊維状の自己集合体が3次元網目構造を形成し巨視的に溶媒を不動化して起こる。このときの繊維状会合体は電子顕微鏡(TEM、SEM)観察によって可視化できる。しかし、電子顕微鏡観察の試料は溶媒を除去した後のキセロゲルであり、現実の溶媒を含んだゲルの会合体とは考えにくい。そこで溶媒を含んだ生のゲルを蛍光顕微鏡を使って観察する。そのために蛍光発光するセグメントを導入した蛍光性ゲル化剤を開発する。例えば強い蛍光発光するカルバゾール、キノリン、ベンゾチアゾール、フルオレセインを含む蛍光性ゲル化剤を合成し、ゲル化機構を解明する。

実用化のための低コスト製造法の確立：我々が開発した幾つかのゲル化剤については安全性試験が終了し、化粧品メーカーのB社より口紅への実用化が決まっている。一方、P-1はコストの点で実用化が頓挫している。

本研究ではラセミ体の D,L-フェニルアラニンを使った P-2 に焦点を当て化粧品への実用化を目指す。次の 2 課題を解決する； 1) ゲル化剤 5 製造過程のさらなるコストダウン、 2) 酸クロリドを使用しない P-2 の合成法の確立である。

4 . 研究成果

家畜の飼料として大量生産されている安価な D,L-メチオニンを出発物質に選り新しいゲル化剤 N-10-ウンデセノイル-D,L-メチオニルアミノオクタデカン (**DL-Met-R18**) を合成した。市販の 3 種類の Si-H シロキサンに着目し **DL-Met-R18** とのヒドロシリル反応により、オリゴジメチルシロキサン含有のゲル化剤 **DL-Met-R18/Si3**, **DL-Met-R18/Si7-8**, and **DL-Met-R18/Si14-15** を合成した。9 つの溶媒を使いゲル化能を評価した。ラセミ体である故に **DL-Met-R18** は結晶性がよく、ほとんどの溶媒をゲル化できなかった。それに反してオリゴジメチルシロキサンを導入した **DL-Met-R18/Si7-8** は 9 つすべての溶媒をゲル化し、最良のゲル化剤であることが分かった。ゲル化能が高い順にならべると **DL-Met-R18/Si7-8** \approx **DL-Met-R18/Si14-15** > **DL-Met-R18/Si3** >> **DL-Met-R18** であった。化粧品に多用されている流動パラフィン、2-エチルヘキサン酸ヘキサデシル、デカメチルシクロペンタシロキサンの 3 成分系溶剤 66 種類を使い、ゲルの安定性、透明性、ゾル・ゲル相転移温度、動的粘弾挙動を調べた。**DL-Met-R18/Si3**, **DL-Met-R18/Si7-8**, **DL-Met-R18/Si14-15** の 3 つはすべての範囲の 3 成分系溶剤をゲル化でき、とりわけ **DL-Met-R18/Si7-8** は透明で安定性のゲルを形成することが分かった。これまでゲル化剤の原料として注意を払われてこなかった D,L-メチオニンに着目し、オリゴジメチルシロキサンと結合させることにより良好な化粧品用ゲル化剤を開発することができた。(J. Oleo Sci. 印刷中)。

trans-1,2-ジアミノシクロヘキサンとラセミ体の 1,2-ジアミノシクロヘキサンを原料にしてそれぞれ 3 種類のジアミド誘導体を合成し、それらのゲル化特性を調べた。すなわち 3 つのキラル化合物と 3 つのラセミ化合物である。置換基として同一の n-ドデカノイルアミノ基を持つもの、10-ウンデセノイルアミノ基と 2-ヘプチルウンデカノイルアミノ基と 2-ヘプチルウンデカノイルアミノ基と 5-ヒドロキシペンタノイルアミノ基を持つものである。それらのゲル化能を最小ゲル化濃度により評価した。流動パラフィン、2-エチルヘキサン酸ヘキサデシル、デカメチルシクロペンタシロキサンの 3 成分系を溶剤として選び、形成されたゲルの熱安定性や透明度を評価した。動的粘弾性挙動はレオロジー測定により評価した。ゲルの三次元網目構造は TEM, CD, SAXS を使い調べた。その結果、安定なゲルを形成す

るためには異なる置換基を導入することが重要であることが判明し、Wallach 則に合致した。安価なラセミ体を原料とするときは結晶化が大きな問題であったが、異なる置換基の導入により解決出来ることを証明した。(Bull. Chem. Soc. Jpn. 90, 312–321, 2017)。

trans-1,2-ジアミノシクロヘキサンからキラルな *trans*-(1*R*, 2*R*)-1-(2-ヘプチルウンデカノイルアミノ)-2-(10-ウンデカノイル)シクロヘキサンとそれに対応するラセミ体の化合物である。これらの 2 つの化合物を 1,1,3,3,5,5,7,7-オクタメチルテトラシロキサンと反応させ、オクタメチルテトラシロキサン含有ゲル化剤を合成した。流動パラフィン、2-エチルヘキサン酸ヘキサデシル、デカメチルシクロペンタシロキサンの 3 成分系溶剤 66 種類を使い、ゲルの安定性、透明性、ゾル・ゲル相転移温度、動的粘弾挙動を調べた。柔軟性のあるオクタメチルテトラシロキサンにゲル化駆動セグメントを繋げることにより、結晶化を防ぐことが可能であることを明らかにできた。(Polymer J. 49, 439-444, 2017)。

トリス(ジケトナト)錯体を含む超分子蛍光性ゲル化剤を合成し、15 種類の溶媒に対するゲル化能を調べた。石英セル上に超分子蛍光性ゲル化剤の溶液を滴下し薄膜を作製しアミンに対する化学センサーとして評価をした。アミン蒸気によって起こる蛍光消光は薄膜の繊維状会合体の表面積の広狭により影響を受けた。第 1 級アミンと第 2 級アミンを効果的に検出できた。一方、第 3 級アミンは検出できなかった。アミンの塩基性度というよりはアミンの立体構造的な高さによって決定されることが分かった。本研究によりゲル化剤の特徴である分子レベルでの三次元網目に由来される広表面積は化学センサーに有用であることを証明できた。(Bull. Chem. Soc. Jpn. 91, 538–547, 2018)

ゲル化剤の研究は電子顕微鏡を使うことが routine work となっている。しかし、TEM や SEM の観察用試料は溶媒を除去して作製したキセロゲルである。すなわち溶媒を含んだ生のゲルを観察しているわけではなく、TEM や SEM によって撮影された像が真実の三次元網目構造を反映しているのかは常々疑問が持たれてきた。われわれは溶媒を含んだ状態の生のゲルの三次元網目構造を捉えることを目的に、フルオレセイン、ベンゾチアゾール、キノリン、スチルベン、カルバゾールを含む蛍光性ゲル化剤を合成した。ゲル化駆動セグメントにはわれわれが開発した L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、シクロアスパルテーム、*trans*-(1*R*,2*R*)-ジアミノシクロヘキサン誘導体を使った。15 種類の溶媒に対して蛍光発光やゲル化能を調べた。最小ゲル化濃度、温度可変スペクトル、TEM、SEM、蛍光顕微鏡 (FM)、共焦点レーザー蛍光顕微鏡 (CLSM) により物性評価を行った。蛍光色はそれぞれ

の発色団によって決まり、FM では各発色団に特徴的な像を観察できた。FM や CLSM では大きなマイクロメーターサイズの三次元網目構造が観察された。異なる発色団を含む2種類のゲル化剤によって作成した混合ゲルの FM 観察を行い、ゲル化機構を解明した。その結果、ゲル化駆動セグメントが似ている場合は、1つの色に特徴される繊維状会合体が観察され、これは2つのゲル化剤がランダムに組み込まれた繊維状会合体を作っていることを意味した。一方、ゲル化駆動セグメントが全く違う2種類のゲル化剤から作製したゲルでは、異なる蛍光色の会合体が観察され2種類のゲル化剤は別個に繊維状会合体を形成することが明らかとなった。(Chem. Euro. J. 22, 16939-16949, 2016)。

ゲル化剤の研究では三次元網目構造を形成する分子集合体の補足が重要で、そのため電子顕微鏡を使うことが routine work となっている。透過型電子顕微鏡(TEM)では試料の印影(コントラスト)を出すためにネガティブ染色を行う。これは重金属が電子を散乱するという性質を利用したもので、具体的には酢酸ウラニル、オスミック酸(OsO_4)、四酸化ルテニウム(RuO_4)などが一般に使われ、市販もされている。しかし、酢酸ウラニルは放射性であり取り扱いには十分な配慮がいる。一方、昇華性物質のオスミック酸や四酸化ルテニウムは高価である上に猛毒であり十分な注意がいる。われわれはゲル化剤のゲル観察で偶然、Siが重金属に匹敵する電子線を散乱することを発見した。そこでSiを含む各種シロキサンを使って染色剤としての効果を検証した。使用したシロキサンは市販されている極めて安価で入手可能な13種類の化合物である。詳細な研究に基づき、染色効果はシロキサンの構造には依存せず、その分子量が重要であることが分かった。分子量が1000以上であれば、どのようなシロキサンでもネガティブ染色剤として有効であることが分かった。(Bull. Chem. Soc. Jpn.印刷中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

- 1) Shunichi Suga, Masahiro Suzuki, Kenji Hanabusa, Development of new D,L-methionine-based gelators, J. Oleo Sci. 67, 2018, DOI:10.5650/jos.ess1724, 査読有
- 2) Kenji Hanabusa, Masashi Nakashima, Eriko Funatsu, Sachiyo Kishi, Masahiro Suzuki, A safe, simple, and facile staining method using polysiloxanes for high-contrast visualization of gelator aggregates by transmission electron microscopy, Bull. Chem. Soc. Jpn., 91, 2018, 査読有
- 3) Junpei Sasaki, Masahiro Suzuki, Kenji Hanabusa, Detection of Amine Vapors using Luminescent Xerogels from Supramolecular Metal-Containing Gelator, Bull. Chem. Soc. Jpn.

91, 538-547, 2018, DOI: 10.1246/bcsj.20170409, 査読有

- 4) Haruka Nakagawa, Masahiro Suzuki, Kenji Hanabusa, Physical gelation by amides derived from trans-1,2-diaminocyclohexane and their tetrasiloxanebased gelators, Polymer J., 49, 439-447, 2017, DOI: 110.1038/pj.2017.1, 査読有
- 5) H. Nakagawa, M.Fujiki, T. Sato, M. Suzuki, K. Hanabusa, Characteristics of gelation by amides based on trans-1,2-diaminocyclohexane: The Importance of different substituents, Bull. Chem. Soc. Jpn., 90, 312-321, 2017, DOI: 10.1246/bcsj.20160360, 査読有
- 6) Zhong Wang, Seiya Fujisawa, Masahiro Suzuki, Kenji Hanabusa, Easy preparation of graphite-containing gel electrolytes using a gelator and characterization of their electrochemical properties, Soft Materials, 15, 214-221, 2017, DOI: org/10.1080/1539445X.2017.1324489, 査読有
- 7) Kenji Hanabusa, Takuya Ueda, Shingo Takata, Masahiro Suzuki, Synthesis of Fluorescent Gelators and Direct Observation of Gelation with Fluorescence Microscope, Chem. Eur. J. 22, 6937-16947, 2016, DOI: 10.1002/chem.201603295, 査読有
- 8) Kenji Hanabusa, Shingo Takata, Masafumi Fujisaki, Yasushi Nomura, Masahiro Suzuki, Fluorescent Gelators for Detection of Explosives, Bull. Chem. Soc. Jpn. 89, 1391-1401, 2016, DOI: 10.1246/bcsj.20160232, 査読有
- 9) Kenji Hanabusa, Masahiro Suzuki, Physical Gelation by Low Molecular-weight Compounds and Development of Gelators, Bull. Chem. Soc. Jpn. 89, 174-182, 2016, DOI: 10.1246/bcsj.20150309, 査読有
- 10) Kenji Hanabusa, Kazuki Harano, Masafumi Fujisaki, Yasushi Nomura, Masahiro Suzuki, Development of Fluorescent Gelators and Detection of Explosives using Fibrous Xerogel Films, Macromolecular Symposium, 364, 7-18, 2016, DOI: 10.1002/masy.201500134, 査読有

6. 研究組織

(1)研究代表者

英 謙二 (HANABUSA, Kenji)
信州大学・学術研究院繊維学系・教授
研究者番号: 60126696