

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655127

研究課題名(和文)メタルフリーな磁性エマルジョンや磁性リポソームの合成と磁場制御

研究課題名(英文)Preparation and magnetic control of metal-free magnetic emulsions and liposomes

研究代表者

田村 類 (Tamura, Rui)

京都大学・人間・環境学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60207256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：ドラッグデリバリー用のメタルフリー磁性キャリアーやMRI造影剤用のメタルフリー磁性粒子の開発を目的として、界面活性を示す両親媒性の有機ニトロキシドラジカル化合物の合成とそれらを用いる磁性ミセルやエマルジョンの調製を検討した。その結果、合成した両親媒性ラジカル化合物が、中性の油性ニトロキシドラジカルを内包して生成したエマルジョンが、水中で長期間安定に存在し、弱い永久磁石に引きつけられて水中を自由に動くことを観察した。

研究成果の概要(英文)：With a view to developing metal-free magnetic carriers or particles for Drug Delivery System or the MRI contrast agents, respectively, we have investigated the preparation of (i) organic nitroxide radical compounds showing surface-activity and (ii) metal-free magnetic micelles and emulsions from them. Consequently, the stable emulsions of the amphiphilic radical compound encapsulating a neutral oily nitroxide radical compound have been prepared and moved freely in water under the action of a weak permanent magnet.

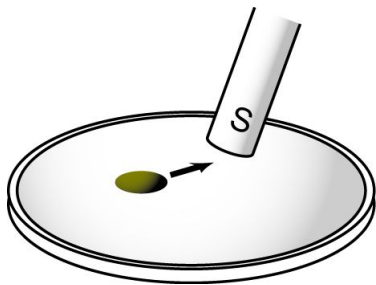
研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：メタルフリー磁性ソフトマテリアル 磁性ミセル 磁性エマルジョン 磁性ヒドロゲル ラジカルヒドロゲル 両親媒性ラジカル化合物 正の磁気液晶効果 電子スピン共鳴分光法

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究代表者は、分子の中心部に常磁性成分をもつ一連の有機ニトロキシドラジカル液晶性化合物の合成に初めて成功し(2004年)。これらの化合物が、液晶状態の時にのみ弱い磁場下で強い強磁性的相互作用を発現することを見出し、この現象を「正の磁気液晶効果」と命名した(2010年)。実際に、これらの液晶液滴を温水に浮かべて、弱い永久磁石を近づけたところ、液滴は磁石に引き寄せられて、水面上を自由に動くことを観察した。この発見に基づいて、本研究の着想を得た。



(2) これまで、磁性ソフトマテリアルに用いられる磁性ソースとして、鉄や酸化鉄のナノ粒子が用いられてきたが、生体内磁性プローブとして利用される場合の安全性については、十分な検討が得られていなかった。一方、有機ニトロキシドラジカルの生体適合性や安全性については十分検討されており、磁性ソースとして有機ニトロキシドラジカルを含むメタルフリーな磁性ソフトマテリアルが開発されるならば、それらの人体への応用も十分視野に入れることができると考えられる。しかし、このような研究について先例はなかった。

2. 研究の目的

本研究では、ドラッグデリバリー用のメタルフリー磁性キャリアーや磁気共鳴画像(MRI)法の造影剤として用いるメタルフリー磁性粒子の開発を目指して、界面活性を示す両親媒性有機ラジカル化合物を合成し、これを用いて磁性エマルジョンや磁性ゲルの調製と、それらの磁場応答性に関する基礎研究を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 液晶性を示すことが明らかとなったキラル有機ラジカル化合物の分子構造を基本骨格として、分子の末端に親水性基としてアンモニウム基、カルボキシラート基、またはアミノ酸残基を有するラセミ体と光学活性体の両親媒性ニトロキシドラジカル誘導体を種々合成する。

(2) それらの水中での分子会合構造を、電子スピン共鳴(EPR)分光法や動的光散乱(DLS)法、および各種顕微鏡観察により明らかにす

る。

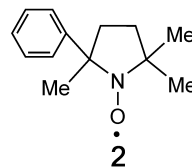
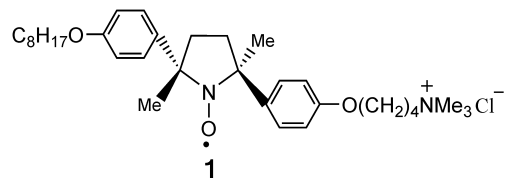
(3) 水中でミセルを形成する化合物については、中性の油状ニトロキシドラジカル化合物を内包させ、安定なエマルジョンが生成するか否かを検討する。この際、市販の界面活性剤を用いた場合との比較も行う。

(4) 両親媒性ラジカル化合物が水をゲル化してヒドロゲルを形成する場合には、示差走査熱量分析、円二色性分光法、赤外分光法、および各種顕微鏡観察により、ゲル構造の特徴付けを行う。ついで、EPR分光法により、ラジカルヒドロゲルの磁化率の温度依存性を測定し、ゲル-ゾル転移温度を決定し、その際の磁気相互作用の変化を観測する。

4. 研究成果

(1) 親水性基として、分子の末端にアンモニウム基、カルボキシラート基、またはアミノ酸残基を有する6種類の両親媒性ラジカル化合物の合成に成功した。

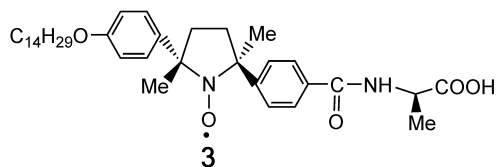
(2) 分子の末端にアンモニウム基またはカルボキシラート基を有するラセミ体の両親媒性は水中でミセルを形成した。中でもアンモニウム基をもつ化合物1は、中性の油状ニトロキシドラジカル化合物2(2,2,5-trimethyl-5-phenylpyrrolidine-N-oxyl)を内包し、安定なエマルジョンが生成した。得られたラジカルエマルジョンは、容器の外側から近づけられた永久磁石に引き寄せられて水中を自由に動くことが判明した。こうして、磁場応答性のメタルフリー磁性エマルジョンの調製に成功した。



(3) 一方、市販のイオン性界面活性剤(SDSやCTAB)を用いた場合には、他の安定化剤(コレステロールやペンタノール)無添加では、安定なエマルジョンは生成しなかった。

(4) 分子の末端にアミノ酸残基としてアラニンをもつ光学活性体の両親媒性ラジカル化合物3が水をゲル化してヒドロゲルを形成することを見いだした。凍結乾燥によりそのキセロゲルを調製し、SEMとTEM顕微鏡観察により、一次元ファイバーが絡み合って網目構造を形成していることを確認した。また、EPR分光法を用いて、ゲル化濃度よりも低濃度の水溶液中においても、フリーの分子は存在せず、すべての分子が一次元会合構造

をとることが明らかとなった。



(5) EPR 分光法を用いて、上記(4)のゲル-ゾル転移の際の磁化率の温度依存性を測定したところ、ゲル状態よりも自由度の大きなゾル状態で強い分子間磁気相互作用が働くことを観察した。この結果は、研究代表者らが発見した、有機ラジカル液晶相中で発現する「正の磁気液晶効果 ($J > 0$)」と類似の磁気相互作用が、磁性ゾル中でも発現することを示した最初の例となった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)すべて査読有

Katsuaki Suzuki, Yoshiaki Uchida, Rui Tamura, Yohei Noda, Naohiko Ikuma, Satoshi Shuimono, Jun Yamauchi, Influence of Applied Electric Fields on the Positive Magneto-LC Effects Observed in the Ferroelectric Liquid Crystalline Phase of a chiral Nitroxide Radical Compound. *Soft Matter*, 9, 4687-4692 (2013). DOI:10.1039/c3sm27295h

Rui Tamura, Katsuaki Suzuki, Yoshiaki Uchida, EPR Characterization of Diamagnetic and Magnetic Organic Soft Materials Using Nitroxide Spin Techniques. *Electron Paramagnetic Resonance*, 23, 1-21 (2013). DOI:10.1039/9781849734837

Katsuaki Suzuki, Yoshiaki Uchida, Rui Tamura, Yohei Noda, Naohiko Ikuma, Satoshi Shimono, Jun Yamauchi, Electric Field Dependence of Molecular Orientation and Anisotropic Magnetic Interactions in the Ferroelectric Liquid Crystalline Phase of an Organic Radical Compound by EPR Spectroscopy. *Advances in Science and Technology*, 82, 50-54(2013). DOI:10.4028/www.scientific.net/AST.82.50

Yoshiaki Uchida, Katsuaki Suzuki, Rui Tamura, Magneto-LC Effects in Hydrogen-Bonded All-Organic Radical Liquid Crystal. *The Journal of Physical Chemistry B*, 116, 9791-9795 (2012). DOI:10.1021/j301930k

Katsuaki Suzuki, Yoshiaki Uchida, Rui

Tamura, Satoshi Shimono, Jun Yamauchi, Observation of Positive and Negative Magneto-LC Effects in All-Organic Nitroxide Radical Liquid Crystals by EPR Spectroscopy. *Journal of Materials Chemistry*, 22, 6799-6806 (2012). DOI:10.1039/c2jm16278d

[学会発表](計26件)招待講演と国際会議での講演のみ記入

Rui Tamura et al., Influence of Applied Electric Fields on the Positive Magneto-LC Effects Observed in the Ferroelectric Liquid Crystalline Phase of a Chiral Nitroxide Radical Compound. The 1st Awaji International Workshop on Electric Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications, June 16-18, 2013, Awaji Island, Japan. 招待講演

Rui Tamura, Preparation and Magnetic Properties of Metal-Free Magnetic Liquid Crystalline Materials Based on Nitroxide Radical Chemistry. 18th European Symposium on Organic Chemistry, July 7-12, 2013, Marseille, France.

Rui Tamura, Influence of Applied Electric Fields on the Positive Magneto-LC Effects Observed in the Ferroelectric Liquid Crystalline Phase of a Chiral Nitroxide Radical Compound. 12th European Conference on Liquid Crystals, September 22-27, 2013, Rhodes Island, Greece.

Yoshiaki Uchida, Naohiko Ikuma, Katsuaki Suzuki, Rui Tamura, Nonuniform Intermolecular Magnetic Interactions in Nitroxide Radical Liquid Crystals. The 7th Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. November 17-20, 2013, Awaji Island, Japan. 招待講演

田村類, キラル有機化合物の相転移が誘起する特異な化学現象：磁気液晶効果と優先富化現象の発見. 第16回液晶化学研究会シンポジウム, 2012年5月18日, 横浜国立大学. 招待講演

Rui Tamura, Magnetic Properties of All-Organic Nitroxide Radical Ferroelectric Liquid Crystals. 4th International Conference Smart Materials Structures Systems, June 10-14, 2012, Montecatini Terme, Italy. 招待講演

Rui Tamura, et al., Observation of Magneto-LC Effects in All-Organic Nitroxide Radical Liquid Crystals

under Weak Magnetic Fields. The 2nd International Symposium on Electron Spin Science, July 23-25, 2012, Matsushima, Japan.

Rui Tamura et al., Preparation and Magnetic Properties of Metal-Free Magnetic Soft Materials Containing a Proxyl Group. 6th International Conference: High-Spin Molecules and Molecular Magnets, September 8-13, 2012, Rostov-on-Don, Russia. 招待講演
Rui Tamura et al., Preparation and Magnetic Properties of Magnetic Soft Materials Based on Nitroxide Radical Chemistry. 6th Conference on Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides (SPIN 2011), September 26-29, 2011, Marseille, France. 招待講演

Rui Tamura, Magnetic Properties of Metal-Free Soft Magnetic Materials Based on Nitroxide Radical Chemistry. The 5th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Devices, November 13-16, 2011, Awaji Island, Japan. 招待講演

〔図書〕(計2件)

Rui Tamura, Yoshiaki Uchida, Katsuaki Suzuki, Liquid Crystals Beyond Display: Chemistry, Physics, and Applications, Q. Li (ed.), John Wiley & Sons, 2012, pp. 83-109.

Rui Tamura, Yoshiaki Uchida, Katsuaki Suzuki, Nitroxides: Theory, Experiment and Applications, A. I. Kokorin (ed.), INTEC, 2012, pp. 191-210.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.orgmater.h.kyoto-u.ac.jp/tamura/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 類 (TAMURA, RUI)

京都大学・大学院人間・環境学研究科・教授

研究者番号：60207256