

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5354591号  
(P5354591)

(45) 発行日 平成25年11月27日(2013.11.27)

(24) 登録日 平成25年9月6日(2013.9.6)

(51) Int.Cl.

C07C 245/08 (2006.01)

F1

C07C 245/08 CSP

請求項の数 5 (全 12 頁)

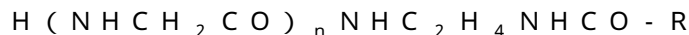
(21) 出願番号	特願2009-198319 (P2009-198319)	(73) 特許権者	301021533
(22) 出願日	平成21年8月28日 (2009.8.28)		独立行政法人産業技術総合研究所
(65) 公開番号	特開2011-46669 (P2011-46669A)		東京都千代田区霞が関1-3-1
(43) 公開日	平成23年3月10日 (2011.3.10)	(72) 発明者	亀田 直弘
審査請求日	平成23年2月24日 (2011.2.24)		茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
		(72) 発明者	増田 光俊
			茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
		(72) 発明者	南川 博之
			茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
		(72) 発明者	小木曾 真樹
			茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光異性化基を有するアミド化合物及び該化合物が自己集合してなる有機ナノチューブ並びにその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式



(式中、Rは、アゾベンゼン、スピロピラン、ロイコ色素、クマリン、アントラセン、ジフェニルブタジエン、又はスチルベンから選ばれる可逆的光異性化機能を有する芳香族化合物の残基、nは1～3の整数を示す。)

で表わされるアミド化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物が自己集合してなることを特徴とする有機ナノチューブ。

10

【請求項3】

請求項1に記載の化合物を水中で加熱溶解し、室温まで冷却することを特徴とする有機ナノチューブの製造方法。

【請求項4】

請求項2に記載の有機ナノチューブとゲストとなる化合物を水中に分散させて、該ゲストを包接させることを特徴とするゲスト包接化有機ナノチューブの製造方法。

【請求項5】

ゲストを包接させた請求項2に記載の有機ナノチューブに紫外線を照射して、該ゲストを放出させることを特徴とする有機ナノチューブからのゲスト放出方法。

【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬、化成品分野などにおける包接・分離・徐放材料などの機能性材料として有用な有機ナノチューブに関し、特に、光異性化能を有する芳香族化合物が連結されたアミド化合物、及び該化合物が自己集合してなる有機ナノチューブ、並びにその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

現在、包接・分離・薬剤徐放材料として主に用いられているのは、界面活性剤や高分子から形成されるミセルやベシクル、ゼオライト・メソポーラスシリカ等を代表とする多孔性無機材料である。例えば、ベシクルは、微小な水相を脂質膜が包み込んだ、直径が数十nmから数十 $\mu$ mのカプセル状の構造体であって、内部にタンパク質などの10~1000nm程度の大きな物質を取り込むことができる。また、ゼオライト・メソポーラスシリカは、表面に0.1~100nm程度の空孔をもつものであり、ベシクルに比較して、より小さい物質を取り込むことができる。

10

## 【0003】

これらの材料に内包されたゲストを放出させるには、大きく分けて2通りあり、1つは、材料が壊れてゲストが外部に放出されるものであり、この場合には一度に全てのゲストが外部に放出される。もう1つは、材料そのものは壊れずに化合物が拡散により外部に放出されるものであり、この場合には、生体内や環境中で容易に分解されない、無機のメソポーラス体を用いられる。

20

## 【0004】

最近、ゲストを放出する手法の1つとして、光異性化を利用することが提案されている。

例えば、非特許文献1では、光異性化能を有する基を導入した脂質からなるリポソームを用いて、光照射による色素分子の放出に成功している。これは、リポソームを構成する液晶状(流動性)二分子膜の中では、アゾベンゼンが容易に光異性化し、それにより膜に隙間が生じ、ゲスト小分子が漏れ出すというメカニズムである。類似した論文が多数報告されており、ゲスト小分子の放出及びその速度が、非特許文献2、3では、膜の流動性に、非特許文献4では、相分離状態に、非特許文献5では、脂質分子のパッキング様式に大きく影響されることが報告されている。

30

また、非特許文献6、7では、デンドロン(枝状)分子が自己集合してできるベシクルにおいて、光異性化により内包ゲストを放出する例が報告されている。

さらに、特許文献1には、可逆性光異性化基をメソポーラス体の細孔内に導入させ、光照射に伴う光異性化基の可逆的異性化により、細孔内に内包させたゲストの放出を促進可能にすることが記載されている。

## 【0005】

一方、ナノテクノロジーを代表する材料として0.5~500ナノメートル(以下nmと記す)の細孔を有するナノチューブ状材料が注目を集めている。

本発明者らは、長鎖脂肪酸のカルボキシル基とオリゴペプチドのN端を結合させたペプチド脂質の自己集合により形成される中空繊維状有機ナノチューブの合成検討を進めた結果、水中でペプチド脂質と遷移金属を共存させることにより、ナノサイズの中空繊維状構造物が形成することを見出している(特許文献2、非特許文献8)。

40

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

【特許文献1】特開2006-256885号公報

【特許文献2】特開2004-250797号公報

## 【非特許文献】

## 【0007】

50

- 【非特許文献1】国武、岡畑、下村ら、Chem. Lett., p.421 (1980)  
【非特許文献2】Langmuir, 15,p.3424 (1999)  
【非特許文献3】Biophys. Acta., 1720, p.28 (2005)  
【非特許文献4】Biochem. Biophys. Res. Commun., 276, p.169 (2000)  
【非特許文献5】Langmuir, 20, p.1152 (2004)  
【非特許文献6】Polymer, 48, p.4466 (2007)  
【非特許文献7】Angew.Chem. Int. Ed., 47, p.2959 (2008)  
【非特許文献8】Adv.Mater., Adv.Mater., 19, p.242 (2007)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0008】

本発明者らが合成した前記の脂質分子を自己組織化してなる有機ナノチューブの細孔径は、従来のゼオライト・メソポーラスシリカの内孔径と一部重なる大きさであって、従来のゼオライト・メソポーラスシリカが有する問題、すなわち、無機材料であるために有機機能物質あるいはタンパク質などの生体物質の包接・分離・薬剤徐放材料としての親和性が大きく劣るという問題を解決するものであり、その有用性が期待されている。

【0009】

しかしながら、脂質分子を自己組織化して有機ナノチューブを形成させる時には、脂質分子のゲル液晶相転移温度以上の加熱を必要とする。また、加熱操作を必要としない形成方法としては、pH刺激、界面活性剤除去法などもあるが、酸や塩基、界面活性剤を系内に直接添加する必要がある。

20

また、これらの方法を利用して有機ナノチューブを形成・崩壊(液晶への相転移)させると同時にゲストの包接・放出が可能であるが、熱や酸、塩基、界面活性剤に対して安定なゲストに限られるという問題もある。

さらに、ナノ、マイクロ流路などの局所空間へのナノチューブの高密度均一充填が、次世代分離分析デバイス創製において求められているが、ナノチューブは、軸比が高いことから、局所空間への直接導入は難しい。脂質分子を自己組織化する前に局所空間に導入することは容易であるが、その後の加熱操作、酸や塩基、界面活性剤の添加は難しく、ナノチューブを局所空間で形成させることは不可能である。

【0010】

30

本発明は、以上のような事情に鑑みてなされたものであって、熱や酸、塩基、界面活性剤等を用いることなくナノチューブの形成及び崩壊の制御が容易であり、かつ、それに伴いゲストの包接・放出が可能な有機ナノチューブ、局所空間で形成可能な有機ナノチューブを提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

有機ナノチューブを形成する既存の脂質分子の疎水部には長鎖アルキルが導入されているが、これを芳香族化合物に置換し、有機ナノチューブを形成させることができれば、芳香族化合物が持つ種々の機能をナノチューブに付与できる。芳香族化合物の中には、前述のように、外部からの光に応じて、異性化、会合挙動を示すものがあり、有機ナノチューブの形成・崩壊、さらにゲストの包接・放出を光によってコントロール可能である。

40

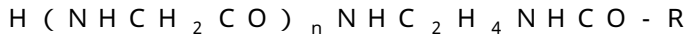
上記課題を解決すべく、本発明者らが更に検討したところ、エチレンジアミンの両端に、それぞれ、アゾベンゼンの様な光異性化機能を有する化合物及びオリゴグリシン(モノグリシン、ジグリシン、トリグリシン)を連結した化合物が、これを水中で加熱溶解し、室温まで冷却すると有機ナノチューブが得られることが判明した。また、得られた有機ナノチューブに光照射することにより、内包したゲストが容易に放出されることも判明した。

【0012】

本発明はこれらの知見に基づいて完成に至ったものであり、本発明によれば、以下の発明が提供される。

50

[ 1 ] 下記一般式



(式中、Rは、アゾベンゼン、スピロピラン、ロイコ色素、クマリン、アントラセン、ジフェニルブタジエン、又はスチルベンから選ばれる可逆的光異化機能を有する芳香族化合物の残基、nは1～3の整数を示す。)

で表わされるアミド化合物。

[ 2 ] 上記 [ 1 ] に記載の化合物が自己集合してなることを特徴とする有機ナノチューブ。

[ 3 ] 上記 [ 1 ] に記載の化合物を水中で加熱溶解し、室温まで冷却することを特徴とする有機ナノチューブの製造方法。

[ 4 ] 上記 [ 2 ] に記載の有機ナノチューブとゲストとなる化合物を水中に分散させて、該ゲストを包接させることを特徴とするゲスト包接化有機ナノチューブの製造方法。

[ 5 ] ゲストを包接させた上記 [ 2 ] に記載の有機ナノチューブに紫外線を照射して、該ゲストを放出させることを特徴とする有機ナノチューブからのゲスト放出方法。

【発明の効果】

【0013】

異性化による分子の構造変化、親水・疎水のバランス変化は、分子パッキングや集合体形成に大きな影響を及ぼすので、本発明によれば、チューブの形成・崩壊を光により制御できる。これは、ゲストの包接・放出を光という非接触刺激によってコントロールできることを意味する。

また、本発明においては、エチレンジアミンにアミド結合させる芳香族化合物の種類に応じて、光の波長の選択、包接・放出の速度制御が可能となり、ドラッグデリバリーシステムやナノピペットへの応用が期待でき、またこれにより局所空間に導入した脂質分子から光を照射するだけでナノチューブの形成が可能となり、次世代分離分析デバイスの開発に貢献できる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】製造例1で得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真

【図2】製造例2で得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真

【図3】製造例3で得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真

【図4】製造例1で得られた有機ナノチューブの分散水溶液の紫外光線365nm照射によるトランスシス構造異性化、及び可視光線436nm照射によるシストランス構造異性化を示す紫外可視吸収スペクトル

【図5】製造例1で得られた有機ナノチューブのトランスシス構造異性化を示す拡散反射紫外可視吸収スペクトル

【図6】製造例1で得られた有機ナノチューブからのゲスト放出量を示す図であり、左側は、pH刺激による遅いゲストの放出を示し、右側は、光刺激による速いゲストの放出を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の有機ナノチューブは、エチレンジアミンの両端に、それぞれ、アゾベンゼンのような可逆的光異性化機能を有する芳香族化合物及びグリシン、ジグリシン又はトリグリシンをアミド結合で連結した、下記の一般式



(式中、Rは、可逆的光異性化機能を有する芳香族化合物の残基、nは1～3の整数を示す。)

で表わされる化合物が自己集合してなるものである。

前記の可逆的光異性化機能を有する芳香族化合物としては、アゾベンゼン、スピロピラン、ロイコ色素、クマリン、アントラセン、ジフェニルブタジエン、又はスチルベンが挙げ

10

20

30

40

50

られる。

【0016】

本発明の上記一般式で表される化合物は、これを水中で加熱溶解し、室温まで冷却すると、該化合物が自己集合してなる有機ナノチューブが得られる。

得られた有機ナノチューブは、水中での分散状態、及び固体状態において光異性化を可逆的に起こす。アゾベンゼンなどの可逆的異性化機能を有する部位の光異性化に伴うトランス-シス構造変化は、チューブ形態にも影響を及ぼし、中空シリンダー内の包接したゲストの放出を著しく促進する。

【実施例】

【0017】

以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

【0018】

化合物の合成

合成例1：N-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの合成  
エチレンジアミン(8.0g、0.13mol)の乾燥メタノール溶液を-40℃に冷却し、そこにカルボベンゾキシクロライド(1.1g、6.5mmol)を滴下し、その後攪拌した。溶媒を留去後、3N HClを加え、不溶物をろ過により除去した。ろ液に2N NaOHを加えてpH11とし、クロロホルム及びジエチルエーテルを用いて、抽出操作を行った。有機溶媒相を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、70℃で真空乾燥を行い、アミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(1.1g、収率87%)を得た。

得られたアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.60g、3.1mmol)とBoc-グリシンスクシニミジルエステル(0.85g、3.1mmol)をメタノール中で一晩攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出し、クエン酸水溶液及び炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム相を分取後、硫酸ナトリウムで乾燥し、N-Boc-グリシルアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.74g、収率67%)を得た。

次いで、該N-Boc-グリシルアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.74g、2.1mmol)をメタノールに溶解し、Pd/C存在下、接触水素添加を行い、N-Boc-グリシルアミノエチルアミンを得た。Pd/Cをろ過により除去後、アゾベンゼン-4-カルボン酸(0.47g、2.1mmol)を添加、縮合剤DMT-MM(0.57g、2.1mmol)共存下で、一晩攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液：クロロホルム、酢酸エチル、メタノールの混合溶媒)を行い、N-Boc-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.57g、収率65%)を単離した。

さらに、該N-Boc-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.57g、1.4mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミドに溶解し、-5℃に冷却しながら4N 塩酸-酢酸を50当量となるように数回に分けて添加、一晩攪拌した。溶媒、及び酸を留去後、クロロホルム、水で洗浄し、N-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.39g、収率88%)を得た。

【0019】

得られた化合物のH-NMR、元素分析、エレクトロスプレーイオン化質量分析による分析結果は以下のとおりであった。

H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.32 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-), 3.39 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-), 3.52 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 7.63 (3H, dd, benzene), 7.93 (2H, dd, benzene), 7.96 (2H, d, benzene), 8.09 (2H, d, benzene), 8.58 (1H, t, NH), 8.81 (1H, t, NH)

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)

計算値 (%) C 62.75, H 5.89, N 21.52

実測値 (%) C 61.34, H, 5.98, N 20.95

10

20

30

40

50

エレクトロスプレーイオン化質量分析

m/z = 348.1 (+ Na<sup>+</sup>)

【0020】

合成例2：N-グリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの合成

前記のアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.50g、2.6mmol)とBoc-グリシルグリシン(0.60g、2.6mmol)を縮合剤DMT-MM(1.1g、3.9mmol)共存下、メタノール中で一晩攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液：クロロホルム、酢酸エチル、メタノールの混合溶媒)を行い、N-Boc-グリシルグリシルアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.46g、収率45%)を得た。

10

得られたN-Boc-グリシルグリシルアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.46g、1.2mmol)をメタノールに溶解し、Pd/C存在下、接触水素添加を行い、N-Boc-グリシルグリシルアミノエチルアミンを得た。Pd/Cをろ過により除去後、アゾベンゼン-4-カルボン酸(0.47g、2.1mmol)を添加、縮合剤DMT-MM(0.57g、2.1mmol)共存下で、一晩攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムに抽出し、クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム相を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後、N-Boc-グリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.31g、収率69%)を得た。

次いで、該N-Boc-グリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.31g、0.80mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミドに溶解し、

20

5に冷却しながら4N塩酸-酢酸を50当量となるように数回に分けて添加、一晩攪拌した。溶媒、及び酸を留去後、クロロホルム、水で洗浄し、N-グリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.20g、収率65%)を得た。

【0021】

得られた化合物のH-NMR、元素分析、エレクトロスプレーイオン化質量分析による分析結果は以下のとおりであった。

H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.3 (4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N, 水のピークと重なる), 3.62 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 3.79 (2H, d, -N-CH<sub>2</sub>-C=O), 7.62 - 7.64 (3H, dd, benzene), 7.92 - 7.95 (2H, dd, benzene), 7.96 (2H, d, benzene), 8.08 (2H, d, benzene), 8.21 (1H, t, NH), 8.67 (1H, t, NH), 8.78 (1H, t, NH)

30

元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)

計算値 (%) C 59.67, H 5.80, N 21.98

実測値 (%) C 58.26, H 5.86, N 21.26

エレクトロスプレーイオン化質量分析

m/z = 404.9 (+ Na<sup>+</sup>)

【0022】

合成例3：N-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの合成

40

前記のアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.70g、3.5mmol)とBoc-グリシルグリシルグリシン(1.01g、3.5mmol)を縮合剤DMT-MM(1.2g、4.3mmol)共存下、メタノール中で一晩攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムに抽出し、クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム相を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後、N-Boc-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.82g、収率51%)を得た。

得られたN-Boc-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-ベンゾキシ-カルボキシルアミド(0.82g、1.8mmol)をメタノールに溶解し、Pd/C存在下、接触水素添加を行い、N-Boc-グリシルグリシルグリシルアミノエチルアミンを得た。Pd/Cをろ過により除去後、アゾベンゼン-4-カルボン酸(0.40g、1.8mmol)を

50

添加、縮合剤DMT-MM(0.59 g、2.1 mmol)共存下で、一晚撹拌した。溶媒を留去後、クロロホルム、クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、メタノールで再結晶し、N-Boc-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.27 g、収率28%)を得た。

次いで該N-Boc-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.067 g、0.13 mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミドに溶解し、-5℃に冷却しながら4N塩酸-酢酸を50当量となるように数回に分けて添加、一晚撹拌した。溶媒、及び酸を留去後、クロロホルム、水で洗浄し、N-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミド(0.041 g、収率75%)を得た。

10

#### 【0023】

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR、元素分析、エレクトロスプレーイオン化質量分析による分析結果は以下のとおりであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.3 (4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N, 水のピークと重なる), 3.72 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 3.87 (2H, d, -N-CH<sub>2</sub>-C=O), 7.63 (3H, dd, benzene), 7.93 (2H, dd, benzene), 7.96 (2H, d, benzene), 7.97 (1H, t, NH), 8.06 (2H, d, benzene), 8.29 (1H, t, NH), 8.62 (1H, t, NH), 8.73 (1H, t, NH)

元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>)

計算値 (%) C 57.29, H 5.73, N 22.31

実測値 (%) C 56.36, H, 5.80, N 21.67

20

エレクトロスプレーイオン化質量分析

m/z = 462.1 (+ Na<sup>+</sup>)

#### 【0024】

有機ナノチューブの製造

(製造例1)

合成例1で得たN-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの分散水溶液(1.0 mg/ml)を塩酸及び水酸化ナトリウムを用いてpH7.0~8.5に調製し、100℃、1分間加熱した。その後、室温まで徐冷し、固体を析出させた。

電子顕微鏡観察により、析出固体が内径13~37 nm、外径約12 nm、長さが数μmのナノチューブであることが明らかとなった。得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真を図1に示す。

30

#### 【0025】

(製造例2)

合成例2で得たN-グリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの分散水溶液(1.0 mg/ml)を塩酸及び水酸化ナトリウムを用いてpH7.5に調製し、100℃、1分間加熱した。その後、室温まで徐冷し、固体を析出させた。

電子顕微鏡観察により、析出固体が内径約6 nm、外径約12 nm、長さが数~数十μmのナノチューブであることが明らかとなった。得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真を図2に示す。

40

#### 【0026】

(製造例3)

合成例3で得たN-グリシルグリシルグリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシルアミドの分散水溶液(1.0 mg/ml)を塩酸及び水酸化ナトリウムを用いてpH6.0~6.5に調製し、100℃、1分間加熱した。その後、室温まで徐冷し、固体を析出させた。

電子顕微鏡観察により、析出固体が内径約13 nm、外径約10 nm、長さが数~数十μmのナノチューブであることが明らかとなった。得られた有機ナノチューブの電子顕微鏡写真を図3に示す。

#### 【0027】

光異性化

50

## (光異性化例1)

製造例1で得たN-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシシルアミドが自己集合した固体状の有機ナノチューブを水に分散し( $3.8 \times 10^{-4}$  M)、紫外光線365 nmを4~8分間、その後、可視光線436 nmを4~30分間照射した。

紫外可視吸収スペクトル測定により、アゾベンゼン部位が4分でトランス体 シス体への構造異性化平衡に達すること、また、その後15分でシス体 トランス体への構造異性化平衡に達することが明らかとなった。得られた紫外可視吸収スペクトルを図4に示す。

## 【0028】

## (光異性化例2)

製造例1で得たN-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシシルアミドが自己集合した固体状の有機ナノチューブ20 mgと硫酸バリウム4 gを乳鉢で混合し、圧縮成型後、紫外光線365 nmを4~12分間、その後、可視光線436 nmを4~12分間照射した。

拡散反射紫外可視吸収スペクトル測定により、アゾベンゼン部位が4分でトランス体 シス体への構造異性化平衡に達すること、また、その後4分でシス体 トランス体への構造異性化平衡に達することが明らかとなった。得られた拡散反射紫外可視吸収スペクトルを図5に示す。

## 【0029】

## ゲスト放出

## (ゲスト放出例1)

製造例1で得たN-グリシルアミノエチル-アゾベンゼン-4-カルボキシシルアミドが自己集合した固体状の有機ナノチューブを一晩真空乾燥した。有機ナノチューブ5 mgとゲスト分子としてのカルボキシフルオレセイン60 mgを水中で混合、pH 6.3に調製し、一晩攪拌した。細孔200 nmのメンブランフィルターを用いて、有機ナノチューブをろ別し、水でよく洗浄した。

得られたカルボキシフルオレセイン包接化有機ナノチューブをpH 5.6の水に再分散させ、40時間放置した。その後、水酸化ナトリウムを添加することでpH 8.4に調整し、さらに80時間放置した。

有機ナノチューブの中空シリンダー空間に包接されたカルボキシフルオレセインは二量体を形成するため消光状態にあるのに対し、バルク中に放出されたカルボキシフルオレセインは一量体として存在し、本来の強い蛍光を示す。蛍光スペクトル測定により、pH 5.6では0~40時間の間でカルボキシフルオレセインの放出に由来する蛍光強度の回復はほとんど観察されなかった(任意の時間の蛍光強度を $F_t$ とする)。一方、pH 8.4では0~20時間の間にカルボキシフルオレセインの放出に由来する蛍光強度の増大が観察され、その後60時間まで、その蛍光強度はほぼ一定であった(任意の時間における蛍光強度を $F_t$ とする)。界面活性剤トリトンX-100を添加し、ナノチューブを崩壊させることで、包接化カルボキシフルオレセインを全てバルク中に強制的に放出させ、その時の蛍光強度を $F_{total}$ とし、計算式 $100 \cdot F_t / F_{total}$ を用いて、任意の時間における放出率%を算出した。得られた放出率曲線を図6左に示す。

## 【0030】

## (ゲスト放出例2)

ゲスト放出例1で記述した方法を用い、同様にカルボキシフルオレセイン包接化有機ナノチューブを調製し、pH 5.6の水に再分散させ、紫外光線365 nmを0~60分間照射した。可視光線436 nmを30分間照射後、pH 8.4に調整し、紫外光線365 nmを0~60分間照射した。

蛍光スペクトル測定により、pH 5.6、紫外光線照射下でカルボキシフルオレセインの放出に由来する蛍光強度の回復が観察された(任意の時間における蛍光強度を $F_t$ とする)。また、pH 8.4、紫外光線照射下ではカルボキシフルオレセインの放出に由来する著しい蛍光強度の増大が観察された(任意の時間における蛍光強度を $F_t$ とする)。界面活性剤トリトンX-100を添加し、ナノチューブを崩壊させることで、包接化カルボキ

10

20

30

40

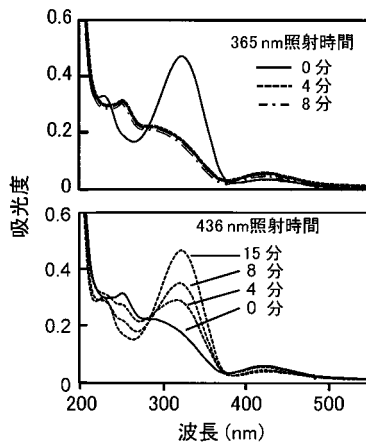
50

シフルオレセインを全てバルク中に強制的に放出させ、その時の蛍光強度を  $F_{total}$  とし、計算式  $100 \cdot F_t / F_{total}$  を用いて、任意の時間における放出率%を算出した。得られた放出率曲線を図6右に示す。

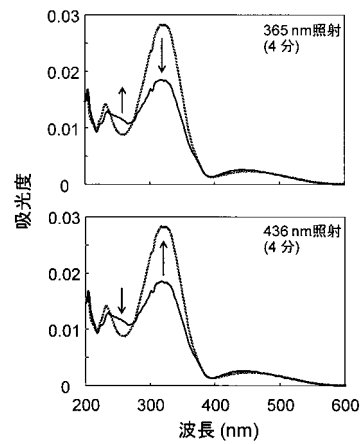
【0031】

これらの結果、本発明の有機ナノチューブからのカルボキシフルオレセインの放出を、光照射、即ち非接触刺激により、コントロールすることが可能であることがわかった。その放出は、系内に水酸化ナトリウムの添加が必要な図6左と比較し、有機ナノチューブ内のアゾベンゼン部位の速い光構造異性化に応じて、速い速度で起こることが特徴であった。

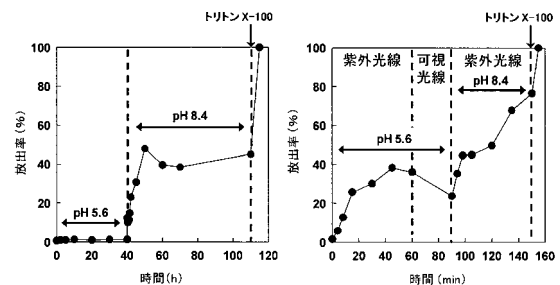
【図4】



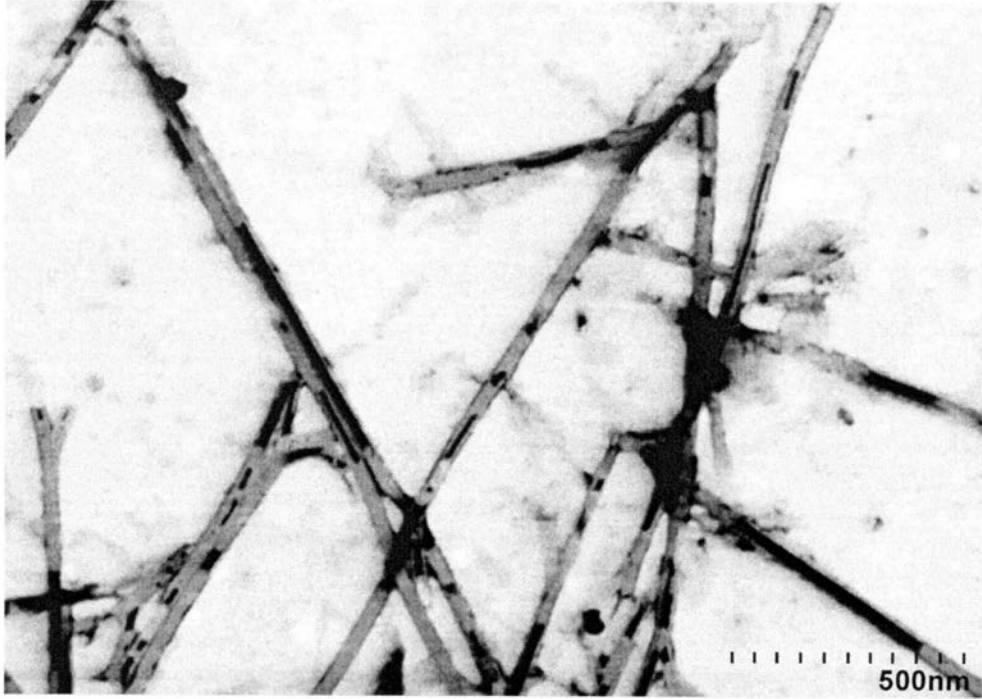
【図5】



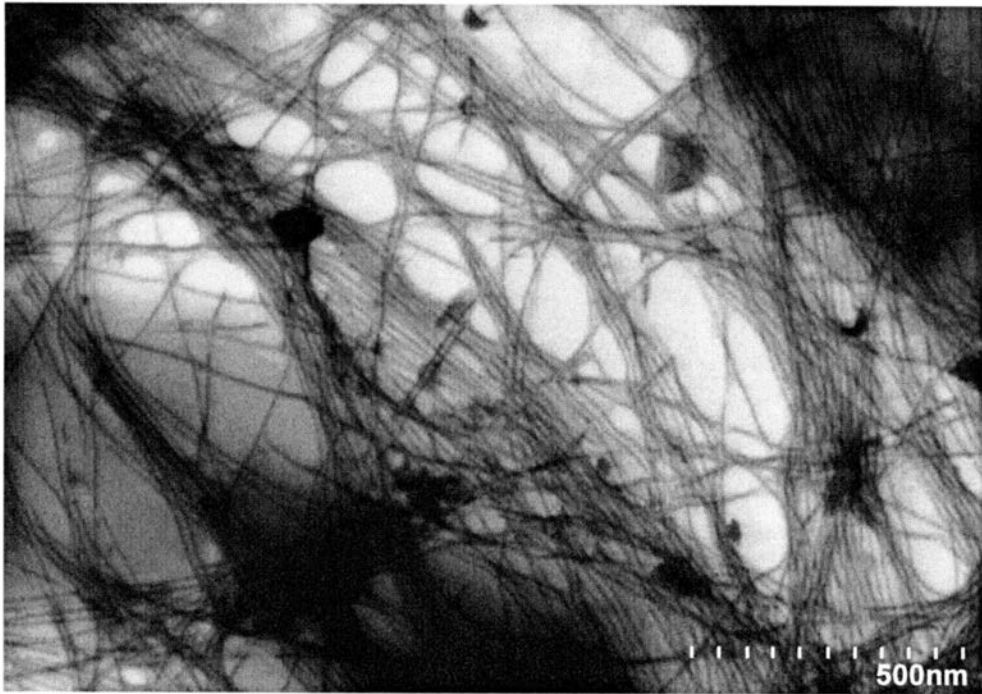
【図6】



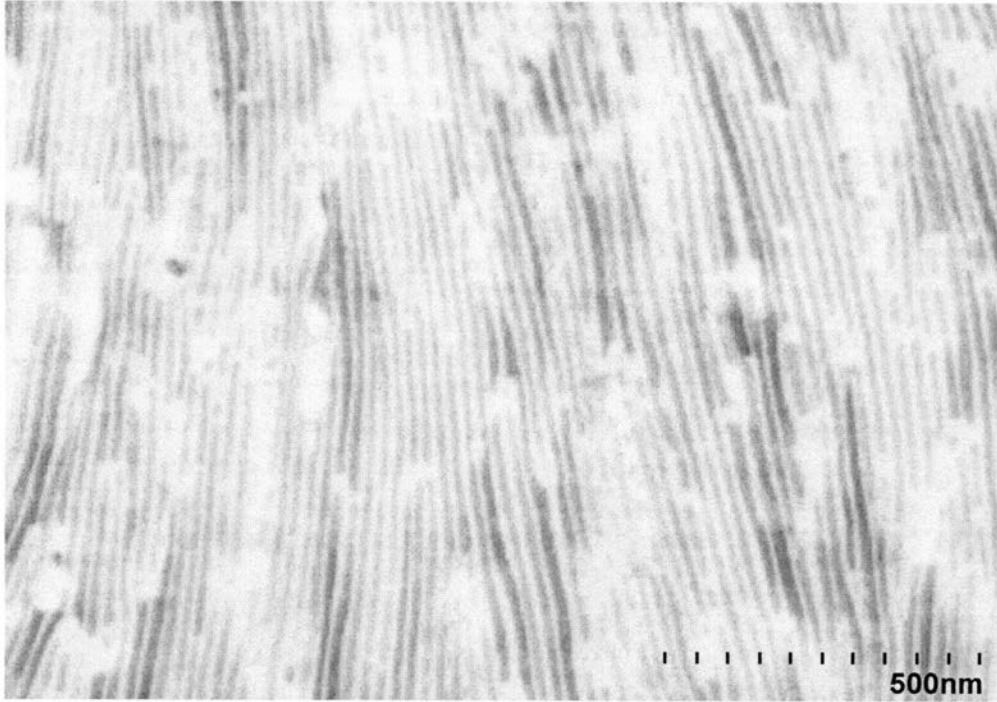
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 秋山 陽久  
茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
- (72)発明者 清水 敏美  
茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

審査官 今井 周一郎

- (56)参考文献 特開2006-256885(JP,A)  
特開2004-250797(JP,A)  
特開2009-013139(JP,A)  
特表2011-515698(JP,A)  
Inoue, Daisaku; Suzuki, Masahiro; Shirai, Hirofusa; Hanabusa, Kenji, Novel low-molecular-weight gelators based on azobenzene containing L-amino acids, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2005年, 78(4), 721-726

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07C 245/08  
CAplus/REGISTRY(STN)