

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4141772号
(P4141772)

(45) 発行日 平成20年8月27日(2008.8.27)

(24) 登録日 平成20年6月20日(2008.6.20)

(51) Int.Cl. F 1
 C 0 7 C 235/48 (2006.01) C 0 7 C 235/48
 C 0 9 K 3/00 (2006.01) C 0 9 K 3/00 1 0 3 M

請求項の数 8 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2002-261074 (P2002-261074)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成14年9月6日(2002.9.6)		財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2004-99478 (P2004-99478A)		東京都板橋区加賀 1-8-1
(43) 公開日	平成16年4月2日(2004.4.2)	(72) 発明者	川上 宏子
審査請求日	平成17年3月31日(2005.3.31)		東京都豊島区西巣鴨 1-21-7-201
		(72) 発明者	戸潤 一孔
			神奈川県相模原市陽光台 4-8-36
		審査官	近藤 政克

最終頁に続く

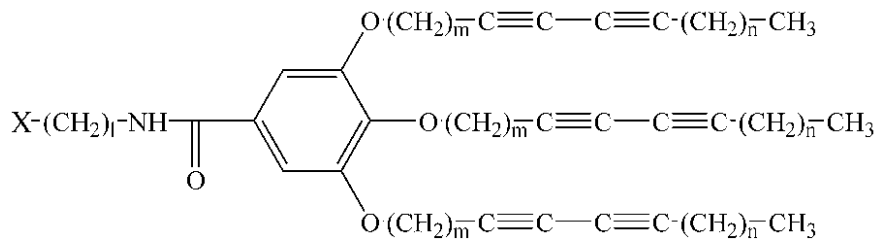
(54) 【発明の名称】 高分子化するゲル化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)で示されるベンズアミド誘導体。

【化 1】



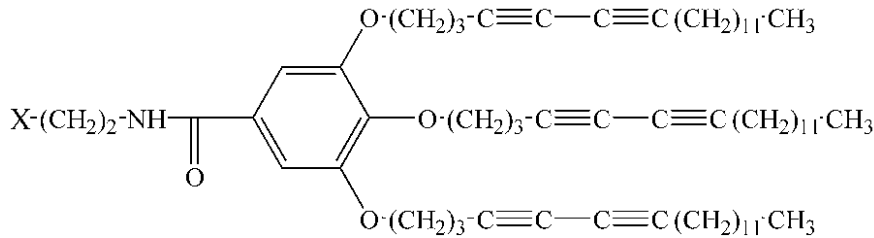
(1)

(式中、XはOHまたはNH₂を表し、lは2から6の整数を、mとnは0以上で、m+nが5から20となる整数を表す。)

【請求項 2】

式(2)で示されるベンズアミド誘導体。

【化2】



10

(式中、XはOHまたはNH₂を表す。)

【請求項3】

式(1)で示される化合物からなる高分子化するゲル化剤。

【請求項4】

式(1)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲル。

【請求項5】

式(1)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲルを高分子化して得られるゲル。

【請求項6】

式(2)で示される化合物からなる高分子化するゲル化剤。

20

【請求項7】

式(2)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲル。

【請求項8】

式(2)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲルを高分子化して得られるゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な構造を有するゲル化剤に関するものである。

より詳細には、新規な構造を有し、高分子化することが出来るゲル化剤、及び、そのゲル化剤を有効成分とするゲル、及び、そのゲルを高分子化したゲルに関するものである。

30

【0002】

【従来の技術】

低分子ゲルは、低分子化合物が分子間力による自己組織化で繊維状の構造を形成し、それが複雑に絡み合った3次元ネットワークを形成することによって、溶媒分子を捕捉したゲルである(P. Terech & R. G. Weiss, Chem. Rev. .97巻, 3133-3159頁, 1997年)。

ゲルを形成する低分子化合物の分子設計が可能なことから、分離膜、センサー、触媒、無機材料、電子材料、バイオ素材等、様々な分野への応用が期待されている(J. H. van Esch & B. L. Feringa, Angew. Chem. Int. Ed. 39巻, 2263-2266頁, 2000年)。

我々も、新規な構造を有する3, 4, 5-長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体が有機溶媒をゲル化することを見出している(戸潤等、膜、2001年、13号、13-16頁)。

40

しかし、3, 4, 5-長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体が形成するゲルを、一定の形状を保持した状態で細胞培養等の素材として用いる為には、低分子ゲルの1つの難点である力学的な脆さが問題となる場合がある。その原因は、低分子ゲルが弱い分子間力によって形成されているという原理的なところにあるのだが、何らかの手段で克服することが望まれる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、低分子ゲルが示す力学的な脆さを克服する、新規な構造を有し、高分子化することが出来るゲル化剤、及び、そのゲル化剤を有効成分とするゲル、及び、そのゲ

50

ルを高分子化したゲルを提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

低分子ゲルが力学的に脆いのは、ゲルの自己組織化構造を支えているのが、低分子間の弱い相互作用であることに由来している。それを解決する一つ的手段として、ゲルを形成したまま、低分子間で架橋反応を行うことが考えられる。

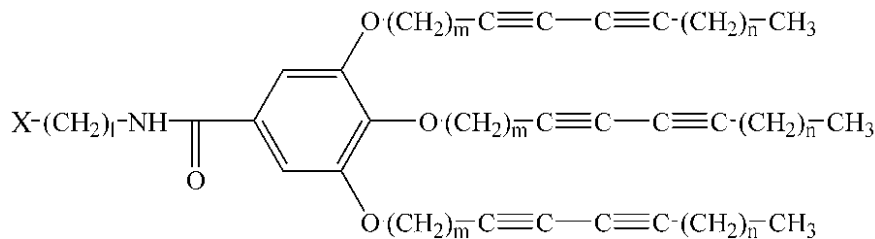
脂質アナログ化合物の架橋反応には、様々な手法が提案されているが、長鎖アルキル基にジアセチレン構造を導入して、光重合させる方法は、ゲル構造を保ったまま架橋反応を行わせる選択肢の1つである (A. Mueller & D. F. O'Brien, Chem. Rev. 102巻, 727-757頁, 2002年)。

そこで、本発明者等は、ゲル化が確認された3, 4, 5-長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体の長鎖アルキル基に、光反応によって容易に重合するジアセチレンを導入した化合物を合成し、そのゲル形成、及び、光照射によるゲルを形成したままでの重合反応を確認して、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、式(1)で示されるベンズアミド誘導体、

【化3】

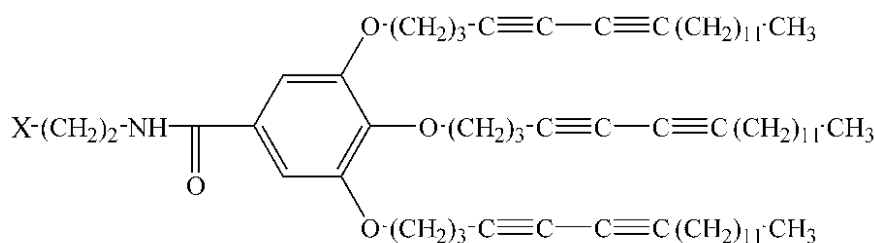


(1)

(式中、XはOHまたはNH₂を表し、lは2から6の整数を、mとnは0以上で、m+nが5から20となる整数を表す。)

より好ましくは、式(2)で示されるベンズアミド誘導体を提供する。

【化4】



(2)

(式中、XはOHまたはNH₂を表す。)

【0006】

また、本発明は、式(1)で示される化合物からなる高分子化するゲル化剤、及び、式(1)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲル、及び、式(1)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲルを高分子化して得られるゲル、より好ましくは、式(2)で示される化合物からなる高分子化するゲル化剤、及び、式(2)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲル、及び、式(2)で示される化合物を有効成分とする低分子ゲルを高分子化して得られるゲルを提供する。

【0007】

10

20

30

40

50

【発明の実施の形態】

本発明の化合物の合成は如何なる方法によっても構わない。

末端に官能基を持ち、かつ、ジアセチレン構造を持つ長鎖アルキル化合物には、市販品を用いることも出来るし、より一般的には、例えば、T. Kim & R. M. Crooksの報告 (Tet. Lett. 35巻, 9501-9504頁, 1994年) に従って、ジアセチレンを原料として合成することも出来る。

【0008】

3, 4, 5 位にジアセチレン構造を持つ長鎖アルキルオキシ基が結合したベンズアミド誘導体の合成は、例えば、対応する長鎖アルキロキシ安息香酸誘導体の合成法 (V. S. K. Balagurusamy et al., J. Am. Chem. Soc. 119巻, 1539-1555頁, 1997年) に従って、長鎖アルキルプロマイドの代わりに上記の化合物を用い、引き続いて、アミド結合を形成する (H. Kawakami et al., pp. 381-384 in Peptide Science 2001, H. Aoyagi ed., The Japanese Peptide Society, Osaka, 2002) ことによつて行うことが出来る。

【0009】

得られた化合物の低分子ゲルは、適当量のサンプルをエタノール等の溶媒に懸濁させ、サンプルが完全に溶解するまで加熱した後、室温に放置するか、必要によつて、さらに氷冷することによつて得ることが出来る。

得られた低分子ゲルの高分子化は、低分子ゲルの光重合によつて行うことが出来る。この際、ジアセチレン部分の重合により、無色だったゲルは赤紫色に変化するので、肉眼でも反応の進行を確認することが出来る。

この様に、様々な形状の低分子ゲル、及び、それを高分子化したゲルが得られるので、3, 4, 5 - 長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体が形成するゲルを、一定の形状を保持した状態で細胞培養等の素材として利用することが可能になる。

以下に、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の記述に限定されるものではない。以下でBocは t - ブチルオキシカルボニルの略号である。

【0010】**【実施例1】**

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4, 5 - トリス(4, 6 - ノナデカジニルオキシ)ベンズアミドの合成)

3, 4, 5 - トリヒドロキシ安息香酸メチル (33mg, 0.18mmol)、1 - プロモ - 4, 6 - ノナデカジン (200mg, 0.59mmol)、炭酸カリウム (246mg, 1.78mmol) を乾燥ジメチルホルムアミドに懸濁させ、80 で3時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルN60 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3, 4, 5 - トリス(4, 6 - ノナデカジニルオキシ)安息香酸メチル (155mg, 0.162mmol, 91%) を得た。

【0011】

3, 4, 5 - トリス(4, 6 - ノナデカジニルオキシ)安息香酸メチル (60mg, 0.063mmol) に、エタノール - 水 (9 : 1, 10ml) に溶かした水酸化カリウム (10mg, 0.18mmol) を加え、3時間加熱還流した。室温まで放冷後、1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルN60 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、3, 4, 5 - トリス(4, 6 - ノナデカジニルオキシ)安息香酸 (56mg, 0.059mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.88 (9H, t, J = 6.8 Hz), 1.25-1.55 (60H, m), 1.93 (2H, m), 2.05 (4H, m), 2.24 (6H, m), 2.51 (6H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (4H, t, J = 5.8 Hz), 7.32 (2H, s).

【0012】

3, 4, 5 - トリス(4, 6 - ノナデカジニルオキシ)安息香酸 (50mg, 0.053mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (16mg, 0.079mmol)、水溶性カルボジイミド (12m

g, 0.079mmol) を乾燥ジクロロメタンに溶解し、室温で1時間攪拌した後、2 - アミノエタノール (5mg, 0.079mmol) を加え、更に1時間攪拌した。反応終了後、1 N 塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルN 60 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、N - (2 - ヒドロキシエチル) 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミド (50mg, 0.051mmol, 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 0.88 (9H, t, J = 6.8 Hz), 1.26-1.57 (60H, m), 1.92 (2H, quint, J = 6.3 Hz), 2.04 (4H, quint, J = 6.3 Hz), 2.24 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.52 (6H, m), 3.64 (2H, q, J = 5.6 Hz), 3.85 (2H, q, J = 5.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.12 (4H, t, J = 5.9 Hz), 6.51 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.01 (2H, s).

10

【0013】

【実施例2】

(N - (2 - アミノエチル) - 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミドの合成)

3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) 安息香酸 (50mg, 0.053mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (16mg, 0.079mmol)、水溶性カルボジイミド (12mg, 0.079mmol) を乾燥ジクロロメタンに溶解し、室温で1時間攪拌した後、N - Boc - エタンジアミン (15mg, 0.094mmol) を加え、更に2時間攪拌した。反応終了後、1 N 塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルN 60 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、N - (N - Boc - 2 - アミノエチル) 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミド (55mg, 0.050mmol) を得た。

20

【0014】

N - (N - Boc - 2 - アミノエチル) 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミド (50mg, 0.046mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下トリフルオロ酢酸を留去し、シリカゲルN 60 (クロロホルム：メタノール = 4 : 1) で精製し、N - (2 - アミノエチル) 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミド (41mg, 0.041mmol) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 0.88 (9H, t, J = 6.8 Hz), 1.22-1.55 (54H, m), 1.51 (6H, quint, J = 6.8 Hz), 1.92 (2H, quint, J = 6.3 Hz), 2.03 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 2.24 (6H, t, J = 6.8 Hz), 2.50 (4H, t, J = 6.3 Hz), 2.53 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.69 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.50 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.11 (4H, t, J = 6.3 Hz), 6.71 (1H, brt, J = 5.8 Hz), 7.03 (2H, s).

30

【0015】

【実施例3】

(ゲル形成及び光重合反応)

N - (2 - ヒドロキシエチル) 3, 4, 5 - トリス (4, 6 - ノナデカジニルオキシ) ベンズアミド (10mg) を石英製試験管中に入れ、エタノール (2ml) を加え、加熱還流して溶解させた後、室温で放冷して、無色半透明のゲルを得た。

40

このゲルに、160 W 低圧水銀灯 (理工科学産業) を用いて、5分間、光照射した。その結果、無色半透明のゲルは紫色に変化し、高分子化を確認すると共に、元のゲルの形状を保ったまま高分子化したゲルを得た。

【0016】

【発明の効果】

本発明は、3, 4, 5 - 長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体が形成するゲルを、一定の形状を保持した状態で細胞培養等の素材として用いる為に、低分子ゲルが示す力学的な脆さを克服する、新規な構造を有し、高分子化することが出来るゲル化剤、及び、そのゲル化剤を有効成分とするゲル、及び、そのゲルを高分子化したゲルを提供するものである。

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2000-248257(JP, A)
国際公開第99/19276(WO, A2)
日本化学会第82秋季年会 講演予稿集, 2002年 9月10日, p.292
Macromol.Chem.Phys., 2000年, 201(10), p.1008-1015
Macromol.Chem.Phys., 1998年, 199(11), p.2379-2384

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 235/48
C09K 3/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)