

## 解説

深共晶溶媒の機能を調整するための分子置換  
—グアニジン塩酸塩と尿素からなる  
深共晶溶媒の官能基効果—梅木 辰也<sup>a,\*</sup><sup>a</sup>佐賀大学 理工学部

(受取日: 2023年10月25日, 受理日: 2023年12月6日)

## Molecular Replacement to Fine-tune the Function of Deep Eutectic Solvents: Substituent Effects in Deep Eutectic Solvent Composed of Guanidine Hydrochloride and Urea

Tatsuya Umecky

Faculty of Science and Engineering, Saga University

(Received Oct. 25, 2023; Accepted Dec. 6, 2023)

Guanidinium cation and urea are often used as protein denaturants because of their strong hydrogen-bond ability. A deep eutectic solvent (DES) composed of guanidine hydrochloride (GuHCl,  $T_m = 458$  K) and urea (U,  $T_m = 407$  K) with a molar ratio of [U]/[GuHCl] = 2 is a liquid medium that has the potential to denature proteins and dissolve biomaterials. However, heating is essential when using 2U-GuHCl as a liquid solvent. This is because the eutectic temperature of this DES is 331 K, which is higher than room temperature. This heating is a serious problem when dissolving solutes with low thermal stability. We focused on two urea derivatives, *N*-methylurea ( $U_m$ ,  $T_m = 378$  K) and *N*-hydroxyurea ( $U_h$ ,  $T_m = 414$  K), to obtain GuHCl-based DESs in liquid state at room temperature. Since all of the GuHCl-based DESs containing  $U_m$  molecules were fluid at room temperature, the  $U_m$  molecule is a candidate hydrogen bond donor for fluidizing GuHCl-based DESs. This paper presents experimental results of binary and ternary DESs composed of GuHCl, U,  $U_m$ , and  $U_h$ . In addition, preparation methods for general DESs are outlined.

Keywords: deep eutectic solvent, guanidine hydrochloride, urea, *N*-methylurea, *N*-hydroxyurea, molecular replacement

## 1. はじめに

深共晶溶媒 (Deep Eutectic Solvents) は、水素結合供与体と水素結合受容体の 2 種類以上の化合物から共晶現象によって生成できる混合物であり、複合化に起因する低い蒸気圧が特長である。<sup>1)</sup> 深共晶溶媒の研究の発端は、Abbott らによって 2003 年に報告された水素結合供与体の尿素 (U, 融点 ( $T_m$ ) = 407 K,<sup>2)</sup> Fig.1) と水素結合受容体の塩化コリン (ChCl, 分解温度 = 578 K<sup>2)</sup>) の混合物 (共晶組成 U : ChCl = 2 : 1 (モル比), 共晶温度 285 K) であり,<sup>3)</sup> これが深共晶溶媒の標準的存在となっている。

現在、低揮発性液体溶媒として深共晶溶媒に関心が高まっており、これまでに、多種多様な深共晶溶媒が報告されている。<sup>1)</sup> 最近では、高い生体・環境親和性を有するアミノ酸や糖などの天然化合物を用いた深共晶溶媒<sup>4)</sup> やリドカインやアセチルサリチル酸などの医薬品原薬を用いた深共晶溶媒<sup>5)</sup> も創出されている。創薬分野においては、医薬品原薬の溶解性を改善できる共結晶を生成するために、共晶

現象が利用されており、本学会誌でも、医薬品共結晶の熱物性がこれまでに取り上げられている。<sup>6-7)</sup> 共結晶を開発する過程で、共晶溶融現象によって室温付近で流動性を示す医薬品混合物が見出されており、例えば、イブプロフェン ( $T_m = 349$  K)<sup>2)</sup> とチモール ( $T_m = 323$  K)<sup>2)</sup> の混合物 (共晶組成イブプロフェン : チモール = 1 : 2 (モル比), 共晶温度 305 K) は 2U-ChCl の報告<sup>3)</sup> 以前の 1998 年に報告されている。<sup>8)</sup> 一般に、水素結合供与体と水素結合受容体からなる深共晶溶媒は親水性であるが、医薬品原薬を用いた深共晶溶媒は脂肪族環や芳香族環に起因して疎水性を示すことが多い。創薬分野で出現した疎水性の深共晶溶媒が、現在、有機化合物やイオンを水溶液中から抽出するための疎水性溶媒として分離工学分野で注目されているのは非常に興味深い。<sup>9)</sup>

深共晶溶媒の特長の 1 つは、機能を有する水素結合種を用いることによって、その機能を深共晶溶媒に発現できることである。例えば、2U-ChCl の水素結合供与体の U 分子を酸性物質のメタクリル酸 ( $T_m = 289$  K)<sup>2)</sup> に置換すると、

酸性が発現できる。<sup>10)</sup> 著者らは、2U-ChCl の U 分子を塩基性物質のグアニジン (Gu,  $T_m = 323 \text{ K}$ )<sup>2)</sup> に置換すると、塩基性が発現し、酸性ガスの二酸化炭素が化学的に吸収できることを報告した。<sup>11)</sup> また、Gu 分子は U 分子に対して高い親和性を有し、2U-ChCl の U 分子を Gu 分子に部分置換することによって、深共晶溶媒の塩基性が調整できることを見出した。<sup>11)</sup> 分子置換による深共晶溶媒の機能発現は、酸・塩基性だけでなく、親媒性にも有効で、2U-ChCl の U 分子を疎水性物質のフェノール ( $T_m = 314 \text{ K}$ )<sup>2)</sup> に置換すると、疎水性が発現できるとされている。<sup>12)</sup> このように、深共晶溶媒の機能は、水素結合種によって発現するだけでなく、部分置換によって調整することも可能である。

本稿では、深共晶溶媒の機能の発現・調整について、著者らが行っている研究の一例を紹介する。また、深共晶溶媒を得るための調製法について概説する。

## 2. 深共晶溶媒の調製

深共晶溶媒は、容易に調製できるため、市販されていない。深共晶溶媒を使用する場合、実験室での調製が必要不可欠で、深共晶溶媒は、主に、(1) 無溶媒加熱法あるいは(2) 溶媒減圧法で調製できる。

### (1) 無溶媒加熱法

無溶媒加熱法とは、適量の化合物を混合し、無溶媒条件下で加熱する方法である。深共晶溶媒を構成する水素結合種のみを用いるため、調製後の精製が不要で、高純度な深共晶溶媒が短時間で調製できることを利点とする。また、深共晶溶媒の共晶温度が室温以下である場合、加熱操作なしで深共晶溶媒を得ることもできる。一方、深共晶溶媒の水素結合官能基として、水酸基、アミノ基、カルボキシ基が利用されることも多く、高温で加熱した場合、それら官能基が化学反応し得ることに注意しなければならない。例えば、グルタミン酸を温度 423 K で加熱すると、ピログルタミン酸が生成する。<sup>13)</sup>

### (2) 溶媒減圧法

深共晶溶媒の共晶温度が未知である場合や共晶温度が非常に高い場合は、溶媒減圧法が有用である。この方法は、適量の化合物を混合した後、分子性溶媒に完全に溶解し、エバポレーターなどで溶媒を加熱減圧除去する方法である。溶媒の完全な除去が不可避であり、溶媒に含まれる不揮発性の不純物 (イオンなど) が深共晶溶媒に濃縮されることが欠点である。深共晶溶媒の水素結合種 (低分子量のカルボン酸など) が揮発する場合、凍結乾燥<sup>14)</sup> が有用である。

## 3. *N*-メチル尿素および *N*-ヒドロキシ尿素を用いた 2 成分系深共晶溶媒

U 分子や Gu 分子の水素イオン付加体であるグアニジウムイオン ( $\text{GuH}^+$ ) は、タンパク質の変性剤として広く知られている化合物である。<sup>15)</sup> また、グアニジン塩酸塩 ( $\text{GuHCl}$ ,  $T_m = 458 \text{ K}$ ,<sup>2)</sup> Fig.1) は強い水素結合供与性を有するため、<sup>16)</sup>  $\text{GuHCl}$  塩を用いた深共晶溶媒を、セルロースのナノ材料を調製するための分散溶媒、<sup>17-18)</sup> 金属氧化物を回収するための分離溶媒、<sup>19-20)</sup> 多環式化合物を合成するための反応溶媒<sup>21)</sup> として活用する試みがある。共晶組成 U :  $\text{GuHCl} = 2 : 1$  (モル比) の深共晶溶媒 (2U- $\text{GuHCl}$ , 共晶温度 331 K) は、単位体積 ( $1 \text{ cm}^3$ ) あたり、260 mg のウシ血清アルブミンや 18 mg のシトクロム c を溶解できることが報告されている。<sup>22)</sup> しかし、2U- $\text{GuHCl}$  を液体溶媒として使用する場合、共晶温度以上の加熱が必須であり、2U- $\text{GuHCl}$  が熱安定性の低い溶質の溶解に利用できないことが課題となっている。

著者らは、 $\text{GuHCl}$  塩を主要成分とし、室温で液体状態の深共晶溶媒を得るために、U 分子の誘導体である *N*-メチル尿素 ( $U_m$ ,  $T_m = 378 \text{ K}$ )<sup>2)</sup> と *N*-ヒドロキシ尿素 ( $U_h$ ,  $T_m = 414 \text{ K}$ )<sup>2)</sup> に着目した。 $U_m$  と  $U_h$  の分子構造を Fig.1 に示した。

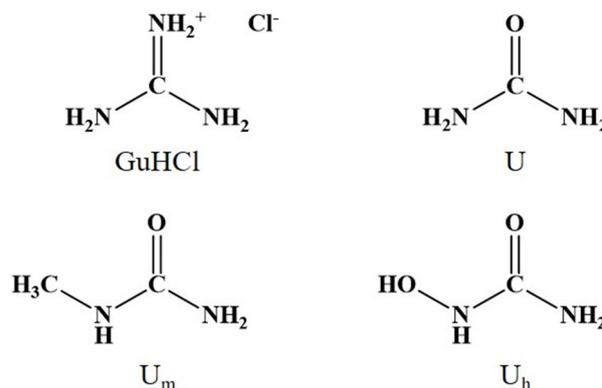


Fig.1 Molecular structures of  $\text{GuHCl}$ , U,  $U_m$ , and  $U_h$ .

水素結合供与体である U (> 99 %, 富士フィルム和光純薬),  $U_m$  (> 98 %, 東京化成工業),  $U_h$  (> 98 %, Sigma-Aldrich) と、水素結合受容体である  $\text{GuHCl}$  (> 99 %, Sigma-Aldrich) は市販品を購入した。混合物を調製する前に、それらの固体試料は室温で 24 時間以上減圧乾燥させた。既知の深共晶溶媒 2U- $\text{GuHCl}$  の U 分子を  $U_m$  分子に完全置換した 2 成分系混合物 (2 $U_m$ - $\text{GuHCl}$ ) は無溶媒加熱法を用いて調製した。 $\text{GuHCl}$  塩に対する  $U_m$  分子のモル比が 2 になるように、 $U_m$  分子と  $\text{GuHCl}$  塩を混合し、その固体混合物を温度 343 K で 24 時間加熱した。2U- $\text{GuHCl}$  の U 分子を  $U_h$  分子に完全置換した 2 成分系混合物 (2 $U_h$ - $\text{GuHCl}$ ) と既知の深共晶溶媒 2U- $\text{GuHCl}$  はどちらも溶媒減圧法を用いて調製した。それらの固体混合物に水を加えて、完全に溶解した後、溶媒の水を除去するために、温度 343 K で 24 時間減圧乾燥させた。カールフィッシャー水分計 (京都電子, MKH-700) で測定した混合物の含水量は、 $0.52 \pm 0.07 \%$  (2U- $\text{GuHCl}$ ),  $0.45 \pm 0.04 \%$  (2 $U_m$ - $\text{GuHCl}$ ),  $0.48 \pm 0.03 \%$  (2 $U_h$ - $\text{GuHCl}$ ) であった。

得られた 2 成分系混合物の室温における外観を Fig.2 に示した。深共晶溶媒の 2U- $\text{GuHCl}$  は固体であることが確認された。一方、2 $U_m$ - $\text{GuHCl}$  は無色透明な高粘性流体であった。また、2 $U_h$ - $\text{GuHCl}$  は固体であり、温度 343 K に加熱しても、目視で変化を観察することはできなかった。



Fig.2 Photographs of mixtures of (a) 2U- $\text{GuHCl}$ , (b) 2 $U_m$ - $\text{GuHCl}$ , and (c) 2 $U_h$ - $\text{GuHCl}$  at room temperature.

2 成分系混合物中の酸・塩基平衡を塩基解離定数 ( $K_b$ ) をもとに考えると、水溶液中の U 分子の  $K_b$  ( $1.26 \times 10^{-14}$ )<sup>23)</sup> は Gu 分子の  $K_b$  (0.32)<sup>23)</sup> よりも非常に小さい。これは、2 成分系混合物中の  $\text{GuH}^+$  イオンから U 分子への水素イオン移動 ( $\text{GuH}^+ + \text{U} \rightarrow \text{Gu} + \text{UH}^+$ ) が無視でき、深共晶溶媒 2U- $\text{GuHCl}$  中の化学種が  $\text{GuH}^+$  イオン、 $\text{Cl}^-$  イオン、U 分子であることを意味する。同様に、 $U_m$  分子の  $K_b$  ( $7.94 \times 10^{-14}$ )<sup>23)</sup> も Gu 分子の  $K_b$  より非常に小さく、本研究で得られた流体の 2 $U_m$ - $\text{GuHCl}$  は水素イオン移動を生成要因とし

ない,  $\text{GuH}^+$ イオン,  $\text{Cl}^-$ イオン,  $\text{U}_m$ 分子からなる深共晶溶媒と言え。深共晶溶媒を生成するための水素結合種として, カルボン酸やスルホン酸などの弱酸性物質, アミンなどの弱塩基性物質が用いられることも多い。<sup>1)</sup> 酸性物質と塩基性物質の組み合わせにおいて, 酸性物質が高い水素イオン供与性を有する場合や塩基性物質が高い水素イオン受容性を有する場合は, 酸性物質から塩基性物質への水素イオン移動が起こるため, プロトン性イオン液体<sup>24)</sup>が生成される。水素結合供与体の酢酸(弱酸性物質)と水素結合受容体の*N*-メチルイミダゾール(弱塩基性物質)の等モル量混合物は公知のプロトン性イオン液体の1つである。<sup>25)</sup>

調製した3種類の2成分系混合物と4種類の原料について, 示差走査熱量計(DSC, セイコーインスツル, DSC 220C)で測定した, 温度範囲188~413KのDSCサーモグラム(加熱過程, 昇温速度5 K min<sup>-1</sup>)をFig.3に示した。深共晶溶媒2U-GuHClは, 約200Kでガラス転移, 約250Kで凝固, 約280Kで融解し, 以前に報告されているように, 室温において固体であることが確認された(縦スケールの拡大図は後掲のFig.5をご覧ください)。<sup>22)</sup> 本研究室で新たに見出した2成分系深共晶溶媒2U<sub>m</sub>-GuHClのDSCサーモグラムは, 測定した温度範囲において, ガラス転移のみを示した。2U<sub>m</sub>-GuHClは室温で過冷却状態の流体であり, U<sub>m</sub>分子の過冷却形成能はU分子よりも高いことがわかる。メチル化体の深共晶溶媒2U<sub>m</sub>-ChClの共晶温度は302Kであり, この共晶温度は非メチル化体の深共晶溶媒2U-ChClの共晶温度より17K高い。<sup>3)</sup> したがって, 水素結合供与体であるU分子のメチル化は, 水素結合受容体がChCl塩である場合, 流体が生成しにくく, 流体生成に対して負の効果をもたらす。水素結合受容体がGuHCl塩である場合, 過冷却状態が室温付近でも維持でき, 流体生成に対して正の効果をもたらす。2U<sub>h</sub>-GuHClのDSCサーモグラムは, 純粋なU<sub>h</sub>の結果と同様に, 温度範囲188~413Kにおいて2つの吸熱ピークを示した。純粋なU<sub>h</sub>の2つの吸熱ピークはT<sub>m</sub>(414K)<sup>2)</sup>より低い温度で出現したことから, 純粋なU<sub>h</sub>の吸熱ピークはU<sub>h</sub>の固体相転移に起因すると推測される。2U<sub>h</sub>-GuHClで観測された2つの吸熱ピークも, U<sub>h</sub>の固体相転移に起因していると考えられ, 2U<sub>h</sub>-GuHClのDSC測定の結果は, 温度343Kに加熱しても変化が観察できなかった目視の結果に符合する。

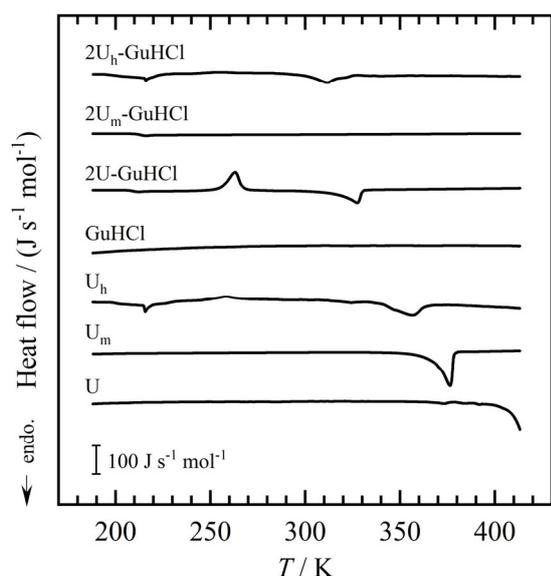


Fig.3 DSC thermograms of mixtures of 2U-GuHCl, 2U<sub>m</sub>-GuHCl, and 2U<sub>h</sub>-GuHCl, and their raw materials of U, U<sub>m</sub>, U<sub>h</sub>, and GuHCl.

#### 4. *N*-メチル尿素を用いた3成分系深共晶溶媒

2成分系深共晶溶媒の研究から, GuHCl塩を主要成分とする深共晶溶媒に対して, U<sub>m</sub>分子は高い過冷却形成能を有する水素結合供与体であることがわかった。そこで, 著者らは, GuHCl塩を用いた深共晶溶媒の性質を調整するために, 2U<sub>m</sub>-GuHClと同様の操作で, 2U-GuHClのU分子をU<sub>m</sub>分子に部分置換した3成分系混合物を調製した。3成分系混合物xU<sub>m</sub>-(2-x)U-GuHClは, 2種類の深共晶溶媒2U-GuHClと2U<sub>m</sub>-GuHClの混合物に相当し, 例えば, 1.5U<sub>m</sub>-0.5U-GuHClは0.75×(2U<sub>m</sub>-GuHCl)と0.25×(2U-GuHCl)の混合物と見なすことができる。したがって, U<sub>m</sub>分子, U分子, GuHCl塩からなる3成分系混合物も深共晶溶媒であると言える。得られた3成分系深共晶溶媒の室温における外観をFig.4に示した。また, これら深共晶溶媒の含水量をTable 1に示した。3種類の3成分系深共晶溶媒(0.5U<sub>m</sub>-1.5U-GuHCl, U<sub>m</sub>-U-GuHCl, 1.5U<sub>m</sub>-0.5U-GuHCl)は, 2成分系深共晶溶媒2U<sub>m</sub>-GuHClと同様に, 室温において流動性を示し, U分子が比較的多い0.5U<sub>m</sub>-1.5U-GuHClでも流体であった。

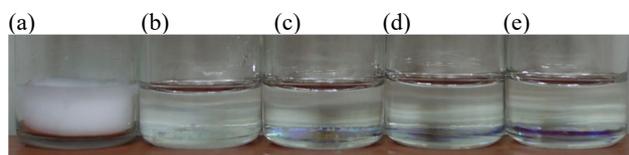


Fig.4 Photograph of mixtures of (a) 2U-GuHCl, (b) 1.5U<sub>m</sub>-0.5U<sub>m</sub>-GuHCl, (c) U-U<sub>m</sub>-GuHCl, (d) 0.5U<sub>m</sub>-1.5U<sub>m</sub>-GuHCl, and (e) 2U<sub>m</sub>-GuHCl at room temperature.

Table 1 Water content, glass transition temperature (T<sub>g</sub>), density (ρ), and viscosity (η) of GuHCl-based DESs with U and U<sub>m</sub>.

	xU <sub>m</sub> -(2-x)U-GuHCl				
	x = 0	0.5	1	1.5	2
water content / %	0.52 (0.07)	0.56 (0.04)	0.46 (0.06)	0.48 (0.06)	0.45 (0.04)
T <sub>g</sub> / K	208	205	202	197	212
ρ <sup>a</sup> / g cm <sup>-3</sup> (343 K)	1.29 (0.01)	1.26 (0.01)	1.24 (0.01)	1.23 (0.01)	1.21 (0.01)
U / mol dm <sup>-3</sup>	12.0	8.50	5.42	2.59	-
U <sub>m</sub> / mol dm <sup>-3</sup>	-	2.83	5.42	7.78	9.93
GuHCl / mol dm <sup>-3</sup>	5.98	5.66	5.42	5.18	4.97
η <sup>b</sup> / mPa s (343 K)	8.2 (0.1)	11.8 (0.1)	16.8 (0.3)	21.1 (0.4)	24.6 (0.5)

<sup>a</sup> Numbers in parentheses indicate standard deviations obtained from three duplicate measurements.

<sup>b</sup> Numbers in parentheses indicate standard deviations obtained at three different shear rates.

温度範囲 188~413 K における 3 成分系深共晶溶媒の DSC サーマグラム (加熱過程, 昇温速度 5 K min<sup>-1</sup>) を Fig.5 に示した。どの 3 成分系深共晶溶媒も, 2U<sub>m</sub>-GuHCl と同様に, 低温領域にガラス転移のみを示し, 3 成分系深共晶溶媒は室温で過冷却状態の流体である。DSC サーマグラムから得られたガラス転移温度 ( $T_g$ ) を Table 1 に示した。2U<sub>m</sub>-GuHCl の結果を除くと, U<sub>m</sub> 濃度増加にともない,  $T_g$  は減少し, 深共晶溶媒は過冷却状態を形成しやすくなることがわかる。この結果は, U<sub>m</sub> 分子の高い過冷却形成能が 3 成分系深共晶溶媒中においても効果的であることを示唆する。

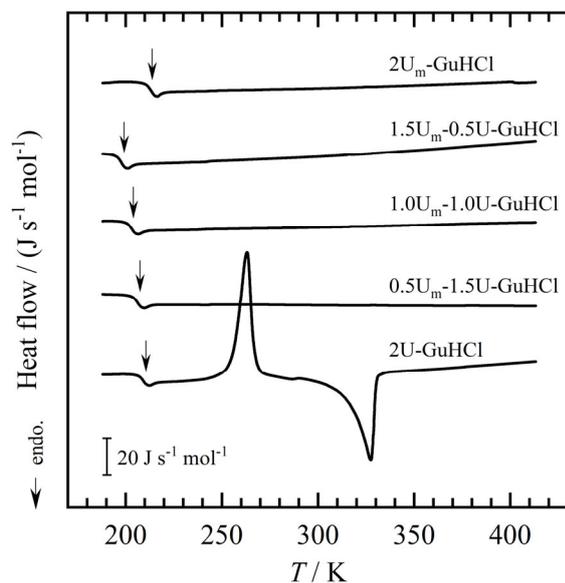


Fig.5 DSC thermograms of mixtures of GuHCl with U and U<sub>m</sub>. The arrows in the figure show glass transition temperatures ( $T_g$ ).

温度 343 K における密度 ( $\rho$ ) と,  $\rho$  から算出した各水素結合種のコモル濃度を Table 1 にまとめた。本研究室で新たに見出した深共晶溶媒の特長は, U 分子のコモル濃度を最大 12.0 mol dm<sup>-3</sup> まで, U<sub>m</sub> 分子のコモル濃度を最大 9.9 mol dm<sup>-3</sup> まで, 連続的に変化できることである。温度 343 K における深共晶溶媒の粘度 ( $\eta$ ) をコーンプレート型回転粘度計 (Brookfield, model LV DV-II+CP) で測定した。Fig.6 には, 回転粘度計のざり速度と 2 成分系深共晶溶媒 2U<sub>m</sub>-GuHCl の  $\eta$  の関係を示した。ざり速度が遅い領域では,  $\eta$  はざり速度に依存して変化した, ざり速度が速い領域では,  $\eta$  はざり速度に依存せず, 一定の値を示した。同様の傾向は 3 成分系深共晶溶媒の測定でも観測され, U<sub>m</sub> 分子, U 分子, GuHCl 塩からなる 2 成分系や 3 成分系の深共晶溶媒は非ニュートン流体である。ざり速度に依存しない  $\eta$  の平均値を Table 1 に示した。U<sub>m</sub> 濃度増加にともない,  $\eta$  は増加し, 液体状態の 2U-GuHCl の流動性は過冷却状態の 2U<sub>m</sub>-GuHCl より高かった。

2 成分系や 3 成分系の深共晶溶媒について, NMR 分光器 (Agilent, NMR 400MHz system) で, 温度 343 K における NMR スペクトルを測定した。得られた NMR 化学シフトの値は, 外部複基準法<sup>26)</sup> により決定した深共晶溶媒の体積磁化率を用いて補正した。深共晶溶媒  $xU_m-(2-x)U-GuHCl$  の組成比  $x$  に対する <sup>15</sup>N 核と <sup>35</sup>Cl 核の化学シフト変化を Fig.7 に示した。また, それら核種の化学シフトと水素結合形成の関係を Fig.8 に示した。U<sub>m</sub> 濃度増加にともない, <sup>35</sup>Cl ピークは高磁場シフトし, Cl<sup>-</sup> の電子密度は増加した。HCl 水溶液の <sup>35</sup>Cl ピーク (5.3 ppm) は NaCl 水溶液の <sup>35</sup>Cl ピーク (0 ppm) よりも低磁場側に観測される。この結果は, 水素イオン濃度増加にともない, Cl<sup>-</sup> の電子が電子対受容体の

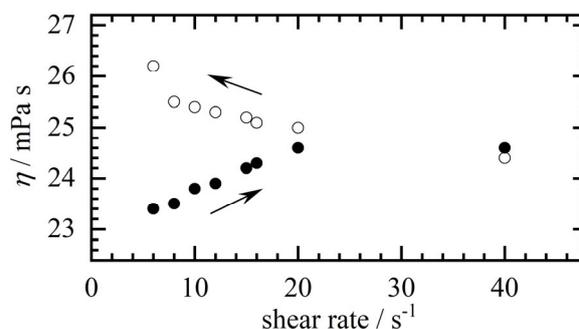


Fig.6 Viscosity ( $\eta$ ) of 2U<sub>m</sub>-GuHCl at 343 K as a function of shear rate. Black and white circles represent experimental data measured while increasing and decreasing the shear rate, respectively.

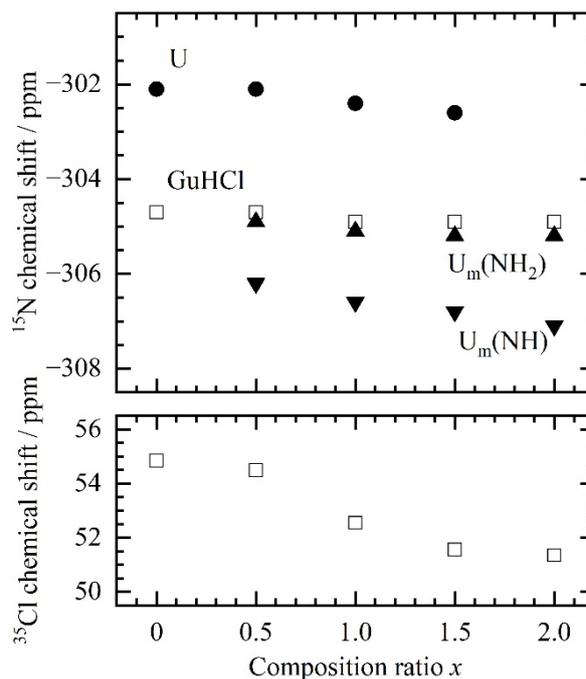


Fig.7 (upper) <sup>15</sup>N and (lower) <sup>35</sup>Cl NMR chemical shifts of GuHCl-based DESs at 343 K as a function of composition ratio  $x$  for  $xU_m-(2-x)U-GuHCl$ .

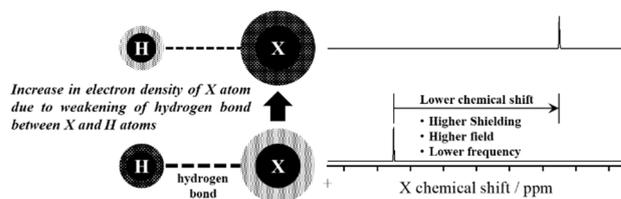


Fig.8 Changes in electron density and chemical shift due to weakening of hydrogen bond between X and hydrogen atoms. In Fig.7, nitrogen atoms and chloride ions correspond to X.

水素イオンに供与されることを表しており, Cl<sup>-</sup> が水素原子と水素結合すると, Cl<sup>-</sup> の電子密度は減少することを意味する。したがって, Fig.7 に示した U<sub>m</sub> 濃度増加にともなう <sup>35</sup>Cl ピークの高磁場シフトは, Cl<sup>-</sup> イオンと水素原子の間の水素結合の弱体化に起因する。

U<sub>m</sub> 分子の 2 つのアミノ基の <sup>15</sup>N ピークは U 分子のアミノ基の <sup>15</sup>N ピークより高磁場側に観測された。これは, 電子供与基であるメチル基の導入により, メチル基に直接結合したアミノ基の窒素原子だけでなく, もう一方のアミノ

基の窒素原子の電子密度も増加することを示唆する。U 水溶液 (1.0 mol dm<sup>-3</sup>) の <sup>15</sup>N ピークは-303.4 ppm, U-HCl 水溶液 (1.0 mol dm<sup>-3</sup>) の <sup>15</sup>N ピークは-301.2 ppm に観測される。また, U<sub>m</sub> 水溶液 (1.0 mol dm<sup>-3</sup>) の <sup>15</sup>N ピークは-307.6 ppm (NH<sub>2</sub> 基) と-306.9 ppm (NH 基), U<sub>m</sub>-HCl 水溶液 (1.0 mol dm<sup>-3</sup>) の <sup>15</sup>N ピークは-305.2 ppm (NH<sub>2</sub> 基) と-304.0 ppm (NH 基) に観測される。この水溶液の結果は, 水素イオン濃度増加にともない, アミノ基の窒素原子の電子が電子対受容体の水素イオンに供与されることを表しており, 窒素原子が水素原子と水素結合すると, 窒素原子の電子密度は減少することを意味する。したがって, Fig.7 に示した U<sub>m</sub> 濃度増加にともなう U や U<sub>m</sub> (NH 基) の <sup>15</sup>N ピークの高磁場シフトは, 窒素原子と水素原子間の水素結合の弱体化に起因する。前記の窒素原子の電子密度の結果から, U<sub>m</sub> 分子の2つの窒素原子の水素結合性はU分子より高いと考えられるが, U<sub>m</sub> 濃度増加にともない水素結合が弱体化することは興味深い。

## 5. まとめ

タンパク質の変性剤である U 分子や GuH<sup>+</sup>イオンを高濃度を含む深共晶溶媒はバイオマテリアルを変性・可溶化するための溶媒として高い潜在性を有しているが, 2U-GuHCl の共晶温度は室温より高く, 液体溶媒としての操作性が非常に低い。深共晶溶媒 2U-GuHCl の U 分子を U<sub>m</sub> 分子に完全・部分置換すると, 室温で過冷却状態の深共晶溶媒が生成できる。U<sub>m</sub> 分子を含むこれら深共晶溶媒の流動性は低い (温度 298 K における 2U<sub>m</sub>-GuHCl の  $\eta$  は  $8.3 \pm 0.2 \times 10^2$  mPa s, U<sub>m</sub>-U-GuHCl の  $\eta$  は  $3.5 \pm 0.1 \times 10^2$  mPa s), 室温で液体溶媒として取り扱うことができ, 著者らは, 2 成分系深共晶溶媒 2U<sub>m</sub>-GuHCl が 2 wt%以上のキシランを溶解することを確認している。深共晶溶媒を種々の用途で活用するためには, 深共晶溶媒の機能の調整が重要で, そのための分子置換は有用な手法である。しかし, 非メチル化体からメチル化体への初歩的な水素結合供与体の分子置換を見ても, その結果は水素結合受容体によって全く異なり, 詳細は未解明である。深共晶溶媒は魅力的な流体であるが, 深共晶溶媒の基礎的理解は進んでいるとは言い難い。今後, 深共晶溶媒の基礎的理解が進み, 深共晶溶媒の基礎科学が発展することを期待したい。

## 謝 辞

DSC 測定と NMR 測定は, 佐賀大学総合分析実験センターにて, 「先端研究基盤教養促進事業」の支援を受けた装置を用いて実施いたしました。また, 本研究を遂行するにあたり, 深共晶溶媒の調製や測定に協力していただいた, 本研究室大学院生の平島拓実氏, 卒業生の山口莉子氏, 橋本祥吾氏, 今泉由希子氏に感謝いたします。

## 文 献

- 1) B. B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawadzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, and J. R. Sangoro, *Chem. Rev.* **121**, 1232-1285 (2021).
- 2) D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 86th ed.; CRC Press: Boca Raton, 2005.
- 3) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, and V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* 70-71 (2003).
- 4) Y. Liu, J. B. Friesen, J. B. McAlpine, D. C. Lankin, S.-N. Chen, and G. F. Pauli, *J. Nat. Prod.* **81**, 679-690 (2018).
- 5) M. M. Abdelquader, S. Li, G. P. Andrews, and D. S. Jones, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **186**, 85-104 (2023).
- 6) T. Fukami, *Netsu Sokutei* **38**, 16-22 (2011).
- 7) H. Yamashita, *Netsu Sokutei* **42**, 17-24 (2015).
- 8) P. W. Stott, A. C. Williams, and B. W. Barry, *J. Control. Release* **50**, 297-308 (1998).
- 9) M. Devi, R. Moral, S. Thakuria, A. Mitra, and S. Paul, *ACS Omega* **8**, 9702-9728 (2023).
- 10) J. D. Mota-Morales, M. C. Gutiérrez, I. C. Sanchez, G. Luna-Bárceñas, and F. del Monte, *Chem. Commun.* **47**, 5328-5330 (2011).
- 11) T. Umecky, A. Goto, N. Hayashi, and K. Eguchi, *ACS Omega* **8**, 14694-14698 (2023).
- 12) W. Guo, Y. Hou, S. Ren, S. Tian, and W. Wu, *J. Chem. Eng. Data* **58**, 866-872 (2013).
- 13) K. Saito, T. Hashizume, K. Kitayama, and T. Watanabe, *Chem. Lett.* **51**, 407-411 (2022).
- 14) M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, C. R. Mateo, and F. del Monte, *Langmuir* **25**, 5509-5515 (2009).
- 15) H. Neurath, J. P. Greenstein, F. W. Putnam, and J. A. Erickson, *Chem. Rev.* **34**, 157-265 (1944).
- 16) N. K. Brar, R. T. Brown, K. Shahbaz, P. A. Hunt, and C. C. Weber, *Chem. Commun.* **58**, 3505-3508 (2022).
- 17) P. Li, J. A. Sirviö, A. Haapala, and H. Liimatainen, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9**, 2846-2855 (2017).
- 18) J. A. Sirviö, *J. Mater. Chem. A* **7**, 755-763 (2019).
- 19) Q. Yan, C. Liu, X. Zhang, L. Lei, and C. Xiao, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **9**, 8507-8514 (2021).
- 20) Y. Tian, W. Chen, B. Zhang, Y. Chen, R. Shi, S. Liu, Z. Zhang, and T. Mu, *ChemSusChem* **15**, e202200524 (2022).
- 21) E. Rushell, Y. K. Tailor, S. Khandewal, K. Verma, M. Agarwal, and M. Kumar, *New J. Chem.* **43**, 12462-12467 (2019).
- 22) J. Parnica and M. Antalík, *J. Mol. Liq.* **197**, 23-26 (2014).
- 23) N. F. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 5115-5128 (1930).
- 24) T. L. Greaves and C. J. Drummond, *Chem Rev.* **108**, 206-237 (2008).
- 25) D. R. MacFarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, and M. Forsyth, *Chem. Commun.* 1905-1917 (2006).
- 26) K. Mizuno, Y. Tamiya, and M. Mekata, *Pure Appl. Chem.* **76**, 105-114 (2004).



梅木 辰也  
Tatsuya Umecky  
E-mail: umecky@cc.saga-u.ac.jp