

ハイドロゲルの機能化とシリカ表面の修飾と解析

Development of functionalized hydrogels and  
analysis of silica surface treatment

指導教員 海野 雅史 教授

群馬大学大学院 工学研究科  
物質創製工学領域  
川守 崇司

## 目次

第1章 緒論.....	3
1.1. 緒言.....	3
1.2. 本研究の目的.....	5
1.3. 本論文の構成.....	6
1.4. 参考文献.....	8
第2章 ポリエチレンオキシド骨格を持つ温度応答性ポリマーの合成および評価に 関する検討.....	13
2.1. 緒言.....	13
2.2. 実験方法.....	14
2.3. 結果と考察.....	20
2.4. 結論.....	27
2.5. 参考文献.....	28
第3章 P(EO- <i>co</i> AGE)- <i>b</i> -PEO- <i>b</i> -P(EO- <i>co</i> AGE)の温度応答性ハイドロゲルへの適用 ...	29
3.1. 緒言.....	29
3.2. 実験方法.....	30
3.3. 結果と考察.....	34
3.4. 結論.....	44
3.5. 参考文献.....	45
第4章 イオン結合を用いたコアセルベート型ハイドロゲルの特性向上に関する検討 ...	46
4.1. 緒言.....	46
4.2. 実験方法.....	47
4.3. 結果と考察.....	54
4.4. 結論.....	62
4.5. 参考文献.....	63

第 5 章 アルキル基およびイオン性基を修飾したポリアリルグリシジルエーテルを用いた 水ゲルの物性.....	65
5.1. 緒言 .....	65
5.2. 実験方法 .....	66
5.3. 結果と考察.....	69
5.4. 結論.....	76
5.5. 参考文献 .....	77
第 6 章 紫外反射スペクトル、拡散反射 FT-IR、および X 線光電子分光を用いた シリカフィラ表面へのシランカップリング剤の表面修飾量分析の検討.....	78
6.1. 緒言 .....	78
6.2. 実験方法 .....	80
6.3. 結果と考察.....	83
6.4. 結論.....	94
6.5. 参考文献 .....	95
第 7 章 総括.....	96
謝 辞.....	98

# 第1章 緒論

## 1.1. 緒言

材料化学は電子部品や自動車部品などの工業製品だけでなく、生体代替材料に代表されるような生物・医学分野でも重要な位置を占めている。その中でも、近年、機能性材料を超えた物質材料の一つの枠組みとして提唱されているものにインテリジェント材料<sup>1)</sup>がある。インテリジェント材料の言葉の定義は明確に定められていないが、環境応答性、自己修復性、自己増殖系および自己判断性などの特徴を持つ材料が挙げられている。

現在、これらの特徴を持つ材料として最も注目されているのが高分子ゲルである。高分子ゲルとは「高分子が架橋されて3次元の網目をつくり、そこに水や有機溶剤などの溶媒を吸収して膨潤したもの」と定義されている<sup>2,3)</sup>。

ゲルの研究は古くからされており、ゲルという言葉は19世紀に既に Thomas Graham の研究<sup>4)</sup>の中で見ることができる。また、ゲルの理論的研究も早くから行われており、1941年に P. J. Flory が概念を提唱<sup>5)</sup>し、1944年に W. H. Stockmayer がゲル化の理論を発表<sup>6)</sup>した。

一方、機能性材料としての高分子ゲルの研究も同時期に行われており、1960年には既に O. Wichterle らにより、2-ヒドロキシエチルメタクリレートの重合によるハイドロゲルの生体への適用性が報告<sup>7)</sup>されており、ソフトコンタクトレンズなどへの応用<sup>8)</sup>が行われている。また、1966年には高分子ゲルを吸水性ポリマーとして、衛生材料へ適用する特許が B.L. Atkins<sup>9)</sup>や C. Harmon<sup>10)</sup>らによりアメリカで出願されている。更に1978年には T. Tanaka により溶媒、温度および pH 変化などの外的因子に対し、高分子ゲルが可逆的かつ不連続に体積を変化させる現象(体積相転移現象)が報告された<sup>11)</sup>。この発表以来、高分子ゲルを刺激応答性材料、Drug Delivery System (DDS)<sup>12-14)</sup>、アクチュエータ<sup>15-17)</sup>、センサー<sup>18,19)</sup>および形状記憶材料<sup>20)</sup>へ適用する研究が活発となった。

刺激応答性材料である温度応答性高分子ゲルなどへ応用される代表的な材料に Lower critical solution temperature (LCST : 下限臨界共溶温度)型ポリマーが知られている。LCST とは、ある温度以下の場合、ポリマーが溶媒中に溶解している状態であるが、ある温度以上になるとポリマーの相転移が起こり、溶媒との相互作用が弱まり、不溶化する特徴のことである。LCST を持つポリマーとしてよく知られている材料に、ポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAM)<sup>21,22)</sup>やポリエチレンオキシド (PEO)<sup>23)</sup>がある。特に PEO は生体適合性の高さ<sup>24,25)</sup>から、機能性材料への適用が早くから検討されている<sup>26-28)</sup>。しかしながら、PEO は LCST が体温よりかなり高い温度<sup>29,30)</sup>であるため直接生体用途に利用することは難しい。この問題を克服するため、A. Louai らは、プロピレンオキシド (PO) を共重合させ PEO の LCST を下げる報告を行っている<sup>31)</sup>。この手法により LCST を 30 °C から 100 °C<sup>32-37)</sup>で制御することが可能となり機能性材料への利用が広がった。しかし、PEO や P(EO-*co*-PO)は反応性基が末端にしかなく、物理的性質の特性向上に限界がある。この

問題を克服するため、EO とアリルグリシジルエーテル (AGE) を共重合させたポリエチレンアリルグリシジルエーテル共重合体 (P(EO-*co*-AGE))の報告<sup>38,39)</sup>がある。しかし、これらの報告では、アリル基を利用した機能化に着目しているものの、温度応答性高分子ゲルへの展開に言及した研究は行われていないのが現状である。

一方、高分子ゲルを産業用途に適用する場合、力学物性の弱さが課題として挙げられており、高分子ゲルの強靱化や高弾性率化が求められている。近年、IPN (Interpenetrating polymer network) やナノコンポジットなどを応用した高分子ゲルの強靱化や高弾性率化が検討されている。J. P. Gong<sup>40)</sup>や K. Yasuda<sup>41)</sup>などが報告しているダブルネットワークゲルは、剛直な高分子網目としてポリ(2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸) がサイズの大きなネットワーク構造を形成し、その隙間に柔らかい高分子のポリアクリルアミドが入り込んだ構造である。その結果、20 MPa~60 MPa もの圧力に耐えることが可能となっている。また、K. Haraguchi が報告している NC ゲル<sup>42-44)</sup>は、クレイが多官能架橋剤として働き、クレイ間をポリマーが橋渡しをすることで、従来の化学ゲルには見られない高い伸長性が実現しており、紐状にした高分子ゲルを結ぶことが可能なほど強靱性と柔軟性を併せ持つ材料となっている。

しかし、ダブルネットワークゲルや NC ゲルのようなラジカル重合で共有結合を形成した hidroゲルは一度結合を形成すると、ネットワークを再形成することが不可能であるため、共有結合形成後は hidroゲルの形を変化させることができない。

これらの問題を克服するため、共有結合を用いない hidroゲルの研究も行われている。これらのゲルに使用されているネットワーク形成方法にはポリマー間の疎水性相互作用<sup>45,46)</sup> やイオン結合<sup>47,48)</sup> などがある。しかし、疎水性相互作用で作製された hidroゲルは物理的な相互作用のため結合が弱くなる傾向<sup>45,46)</sup>があった。一方で、イオン結合を用いた hidroゲルも共有結合と比較すると結合力が弱い、イオン電荷を持つポリマーを直接水溶液に溶解させることが可能であるため、多くの研究がなされている。

PEO 骨格を持つポリマーを用いたイオン電荷を持つ hidroゲルの検討として ABA 型のトリブロックポリマーの A-block に  $pK_a$  値の違うイオン性官能基を修飾し、ポリマーを組合せ、コアセルベート型の hidroゲル形成を行っている報告<sup>49)</sup>がある。この hidroゲルは  $pH$  の変化などに対して強固な結合を維持することが可能であるが、イオン電荷がどちらか一方に偏ると hidroゲルを形成できない問題があった。これらの問題を克服し、かつ力学的物性を改良するために無機材料と組合せた検討が報告<sup>50)</sup>されている。この報告ではイオン電荷を持つ ABA トリブロックポリマーとナノクレイを組合せ、含水率 80wt% で 1 MPa の貯蔵弾性率の hidroゲルを形成している。

これらの検討ではダブルネットワークゲルや NC ゲルのような高い貯蔵弾性率を得られていないものの、PEO を主鎖骨格とし、イオン電荷を持つポリマーを用いた hidroゲルの特性向上手法として注目すべきものであり、ナノクレイ以外の橋渡しができるような材料 (ミセルなど) が系中に存在した場合、イオン電荷がどちらか一方に偏っても hidro

ゲルが形成できる可能性を示唆している。そのため、PEO を主鎖骨格に持つポリマーの構造と特性の関係を把握する検討として興味深い。

一方で、強度向上のため、ナノクレイに代わる無機材料として、ハイドロゲル中にナノシリカ<sup>51)</sup>やチタニアなどを用いた検討<sup>52)</sup>もなされている。A. K. Gaharwar<sup>51)</sup>らはナノシリカフィラをハイドロゲル中に添加し強靱性を向上させる検討を行っている。このように材料の強度を向上させるために無機材料であるシリカフィラを添加する方法は一般的であり、有機・無機ハイブリッド材料と言われている。また、有機物とシリカフィラ表面を強く相互作用させる場合、官能基を持つアルコキシシラン並びにシラノール類（以後シランカップリング剤と呼ぶ）を表面に修飾し、配合<sup>53-55)</sup>することが知られている。そのため、シランカップリング剤を処理したシリカ粒子を含有させることで、更にハイドロゲルの特性が向上できると考えられる。

これらのシランカップリング剤は、処理する条件<sup>56)</sup>に依存するが、シリカフィラ表面と比較的に強固な Si-O-Si 結合を形成する。このような理由から、シランカップリング剤のシリカフィラ表面への反応機構は様々な研究<sup>57-59)</sup>が行われているが、特に基礎的な研究が立ち遅れており、未だ未解明な部分が多いことも事実である。シランカップリング剤とシリカ表面の反応については 1977 年に Arkles<sup>60)</sup>が反応モデルを発表しているが、論文中で模式的な仮想モデルにすぎないことを断っているにもかかわらず、未だにこのモデルを引用している論文も多い。すなわち、反応機構についての詳細は現在でも未解明のままである。また、シリカ表面におけるシランカップリング剤の反応量や反応の解析は FT-IR<sup>57,58)</sup>および NMR<sup>59)</sup>などにより研究されているが、未だ定性的な議論を脱していない。そのため、反応性や反応量（表面の被覆率など）の定量的な測定や、それに基づいた体系的な研究を行うことで、実際に表面で起こっている反応メカニズムを明らかにすることは、今後の応用においてきわめて重要な基礎的研究であり、有機・無機ハイブリッド材料への展開を考える上で意義深いと考えている。

## 1.2. 本研究の目的

先述の通り、インテリジェント材料は様々な分野で応用が期待されているが、既存の材料を凌駕する性能を有するものを合成するには、ポリマーの基本的な骨格や相互作用に立ち戻って、基礎的な知見を積み重ねていくことが必要であると考えられる。それによって、性能向上の可能性だけでなく、新たな物性の発現や応用用途なども開けていくことが期待できる。この点を踏まえ、本研究で私は、既存の骨格を活用しつつ、側鎖の構造や新たな分子間相互作用の導入を検討し、高機能材料に向けた基礎的知見を得ることを目的とした。

具体的には、PEO 鎖を主鎖骨格とするポリマーの構造と特性の観察、および PEO 鎖を主鎖骨格とするポリマーを用いて作製した共有結合を持たないハイドロゲルの特性向上を検討した。これを達成する手段として、アリルグリシジルエーテルに着目し、反応性官能

基であるアリル基側鎖を修飾することで、様々な機能性を付与できると考え実験を行った。また、特性向上を達成する手段として、分子間の結合様式を組合せることに着目し、2種類の分子間力(疎水性相互作用および静電相互作用)を用いることでイオン電荷が偏った状態でもハイドロゲルが形成可能になると考え、検討を加えた。また、有機・無機ハイブリッドハイドロゲルの材料設計において不可欠な基礎的情報を得るため、シリカフィラの表面修飾方法と分析方法について検討し、簡便に定量的なデータを得るための手法の開拓と、それを用いた最適条件の見出しが可能であるかについても検討した。

### 1.3. 本論文の構成

本論文は、第1章の緒論に続いて、第2章ではPEO鎖を主鎖骨格とするポリマーの機能化を目的に、ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル) (P(EO-*co*-AGE))を用いて側鎖を化学修飾したポリマーを合成した。アリルグリシジルエーテル含有率および側鎖修飾した *n*-アルカンチオール<sup>1</sup>の長さを変化させることでLCSTを調整できることを見出した。第3章では第2章で見出したポリマー設計指針をトリブロックポリマーに応用した。LCSTを持つブロックに *n*-アルカン修飾 P(EO-*co*-AGE)を用い、親水性ブロックにPEO鎖を用いたトリブロックポリマーを合成し、ハイドロゲルの機能化を行った。そして、合成したトリブロックポリマーは温度変化で可逆的にハイドロゲルになることを見出した。更に小角X線散乱測定を用いた測定により、温度上昇によって、分子間で凝集が起こり擬似架橋体を形成し、ゲル化していることを見出した。第4章ではPEO鎖を主鎖骨格とするポリマーの機能化、およびPEO鎖を主鎖骨格とするポリマーを用いたハイドロゲルの特性向上を目的に、ポリ(スチレン-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(S-*b*-AGE))にスルホン酸ナトリウムを修飾したブロックポリマーとグアニジニウム塩酸塩を修飾した、ポリ(アリルグリシジルエーテル-*b*-エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE))を組合せ、ジブロックポリマー間に働く疎水性相互作用とイオン官能基間に働く静電相互作用を利用することで、ゲル化に関与する共有結合がなく、混合率が変化しイオン電荷が偏っても、ハイドロゲルが作製できることを見出した。第5章ではハイドロゲル中に2種類の結合様式を組合せる材料設計方針を更に応用し、疎水性基として、*n*-アルキル基を持ち、イオン性官能基として、カルボン酸ナトリウム塩を修飾したポリアリルグリシジルエーテル(PAGE)を合成し、グアニジニウム塩酸塩を修飾した P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を組合せ、*n*-アルキル鎖の長さを変化させることで、貯蔵弾性率をコントロールすることが可能なハイドロゲルを設計した。第6章ではハイドロゲルの特性向上の一環として、シリカフィラを用いた有機・無機ハイブリッドの可能性に着目した。シリカフィラとポリマーマトリックスの界面の重要性を考え、ハイドロゲルに配合するためのシリカフィラ表面へのシランカップリング剤の効率的な修飾方法と分析方法の探索を行い、非極性溶媒を用い触媒として水を少量加えることで、効率的にシリカ粒子表面にシランカップリング剤を修飾で

きることを見出した。また、その分析方法として、比較的簡便に測定できる IR や UV スペクトルによっても、表面状態の定量的な測定が可能であることを見出した。



#### 1.4. 参考文献

- 1) 高木俊宜, インテリジェント材料・技術の最新開発動向, シーエムシー出版 (2003).
- 2) 山田愛造, 高分子素材 one-point-24 「機能性ゲル」, 共立出版 (1990).
- 3) 萩野一善, 「ゲル・ソフトマテリアルの基礎と応用」, 産業図書 (1990).
- 4) T. Graham, Liquid diffusion applied to analysis, *Phil. Trans.*, 151, 183-224 (1861).
- 5) P. J. Flory, Molecular size distribution in three dimensional polymers I, Gelation, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3083-3090 (1941).
- 6) W. H. Stockmayer, Theory of molecular size distribution and gel formation in branched polymers II, General cross linking, *J. Chem. Phys.*, 12, 125-131 (1944).
- 7) O. Wichterle, D. Lim, Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, 185, 117-118 (1960).
- 8) O. Wichterle, D. Lim, Cross-linked hydrophilic polymers and articles made therefrom, Patent US3220960 A (1960).
- 9) B. L. Atkins, R. N. Bashaw, B. G. Harper, Absorbent product containing a hydrocolloidal composition, Patent US3669103 A (1966).
- 10) C. Harmon, Absorbent product containing a hydrocolloidal composition, Patent US3670731 A (1996).
- 11) T. Tanaka, Collapse of gels and critical end point, *Phys. Rev. Lett.*, 40, 820-823 (1978).
- 12) H. G. Schild, Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, *Prog. Polym. Sci.*, 17, 163-249 (1992).
- 13) 岡野光夫, 温度応答性高分子の動的特性とそのバイオメディカル応用, *高分子*, 50, 438-441 (2001).
- 14) I. C. Kwon, Y. H. Bae, S. W. Kim, Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs, *Nature*, 354, 291-293 (1991).
- 15) Y. Osada, H. Okuzaki, H. Hori, A polymer gel with electrically driven motility, *Nature*, 355, 242-244 (1992).
- 16) J. P. Gong, I. Kawakami, Y. Osada, Electroconductive organogel. 4. Electrodriven chemomechanical behaviors of charge-transfer complex gel in organic solvent, *Macromolecules*, 24, 6582-6587 (1991).
- 17) J. M. Weissman, H. B. Sunkara, A. S. Tse, S. A. Asher, Thermally switchable periodicities and diffraction from mesoscopically ordered materials, *Science*, 274, 959-963 (1996).
- 18) J. H. Holtz, A. Asher, Polymerized colloidal crystal hydrogel films as intelligent chemical sensing materials, *Nature*, 389, 829-832 (1997).
- 19) Y. Osada, A. Matsuda, Shape memory in hydrogels, *Nature*, 376, 219 (2002).

- 20) G. Chen, A. S. Hoffman, Graft copolymers that exhibit temperature-induced phase transitions over wide range of pH, *Nature*, 373, 49-52 (1995).
- 21) S. Fujishige, K. Kubota, I. Ando, Phase transition of aqueous solution of poly(*N*-isopropylacrylamide) and poly(*N*-isopropylmethacrylamide), *J. Phys. Chem.*, 93, 3311-3313 (1989).
- 22) H. G. Schild, D. A. Tirrell, Microcalorimetric detection of lower critical solution temperature in aqueous polymer solutions, *J. Phys. Chem.*, 94, 4352-4356 (1990).
- 23) H. F. Smith Jr., C. P. Carpenter, C. S. Well, The toxicology of the polyethylene glycols, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 39, 349-354 (1950).
- 24) K. Ulbrich, J. Strohalm, J. Kopeček, Poly(ethylene glycol)s containing enzymatically degradable bonds, *Macromol. Chem.*, 187, 1131-1144 (1986).
- 25) A. Nathan, D. Bolical, N. Vyavahare, S. Zalipsky, J. Kohn, Hydrogels based on water-soluble poly(ether urethane)s derived from lysine and poly(ethylene glycol), *Macromolecules*, 25, 4476-4474 (1992).
- 26) G. J. Poiani, D. J. Riley, J. D. Fox, J. E. Kemnitzer, K. F. Gean, J. Kohn, Conjugates of cis-4-hydroxy-proline and poly(PEG-Lys), a water soluble poly(ether urethane): Synthesis and evaluation of antifibrotic effects in vitro and in vivo, *Bioconjugate Chem.*, 5, 621-630 (1994).
- 27) D. A. Chiappetta, A. Sosnik, Poly(ethylene oxide)–poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: Improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs, *A. Eur. J. Pharm. Biopharm*, 66, 303-317 (2007).
- 28) J. K. Oh, Polylactide (PLA)-based amphiphilic block copolymers: synthesis, self-assembly, and biomedical applications, *Soft Matter*, 7, 5096-5018 (2011).
- 29) M.S. Kim, H. Hyun, K. S. Seo, Y. H. Cho, J. W. Lee, C. R. Lee, G. Khang, H. B. Lee, Preparation and characterization of mpeg-pcl diblock copolymers with thermo-responsive sol-gel-sol phase transition., *J. Polym. Sci. Part A*, 44, 5413-5423 (2006).
- 30) C. R. Becer, S. Hahn, M. W. M. Fijiten, H. M. L. Thijs, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, Libraries of methacrylic acid and oligo(ethylene glycol) methacrylate copolymers with lcst behavior. *J. Polym. Sci. Part A*, 46, 7138-7147 (2008).
- 31) A. Louai, D. Sarazin, G. Pollet, J. François, F. Moreaux, Properties of ethylene oxide-propylene oxide statistical copolymers in aqueous solution, *Polymer*, 32, 703-712 (1991).
- 32) J. Persson, A. Kaul, F. Tjerneld, Polymer recycling in aqueous two-phase extractions using thermoseparating ethylene oxide–propylene oxide copolymers, *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.*, 743, 115-126 (2000).

- 33) C. Webner, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s, *U. S. Prog. Polym. Sci.*, **37**, 686-714 (2012).
- 34) C. Mangold, B. Obermeier, F. Wurm, H. Frey, From an epoxide monomer toolkit to functional PEG copolymers with adjustable LCST behavior, *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 1930-1934 (2011).
- 35) A. V. Kabanov, E. V. Batrakova, N. S. Melik-Nubarov, N. A. Fedoseev, T. Y. Dorodnich, V. Y. Alakhov, V. P. Chekhonin, I. R. Nazarova, V. A. Kabanov, A new class of drug carriers: micelles of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood in brain, *J. Controlled Release*, **22**, 141-157 (1992).
- 36) A. V. Kabanov, V. Y. Alakhov, Pluronic block copolymers in drug delivery: From micellar nanocontainers to biological response modifiers, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **19**, 1-72 (2002).
- 37) A. V. Kabanov, P. Lemieux, S. Vinogradov, V. Alakhov, Pluronic block copolymers: novel functional molecules for gene therapy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 223-233 (2002).
- 38) Y. Koyama, M. Umehara, A. Mizuno, M. Itaba, T. Yasukouchi, K. Natsume, A. Suginaka, Synthesis of novel poly(ethylene glycol) derivatives having pendant amino groups and aggregating behavior of its mixture with fatty acid in water, *Bioconjugate Chem.*, **7**, 298-301 (1996).
- 39) M. Hruby, Č. Koňák, K. Ulbrich, Poly(allyl glycidyl ether)-block-poly(ethylene oxide): a novel promising polymeric intermediate for the preparation of micellar drug delivery systems, *J. App. Polym. Sci.*, **95**, 201-211 (2005).
- 40) J.P. Gong, Y. Katsuyama, T. Kurokawa, Y. Osada, Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength, *Adv. Mater.*, **15**, 1155-1158 (2003).
- 41) K. Yasuda, J. P. Gong, Y. Katsuyama, A. Nakayama, Y. Tanabe, E. Kondo, M. Ueno, Y. Osada, Biomechanical properties of high-toughness double network hydrogels, *Biomaterials*, **26**, 4468-4475 (2005).
- 42) K. Haraguchi, T. Takehisa, Nanocomposite hydrogels: a unique organic-inorganic network structure with extraordinary mechanical, optical, and swelling/de-swelling properties, *Adv. Mater.*, **14**, 1120-1124 (2002).
- 43) K. Haraguchi, T. Takehisa, S. Fan, Effects of clay content on the properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N-isopropylacrylamide) and clay, *Macromolecules*, **35**, 10162-10171 (2002).
- 44) K. Haraguchi, R. Farnworth, A. Ohbayashi, T. Takehisa, Compositional effects on

- mechanical properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N,N-dimethylacryamide) and clay, *Macromolecules*, 36, 5732-5741 (2003).
- 45) Y. He, T. P. Lodge, Thermoreversible ion gels with tunable melting temperatures from triblock and pentablock copolymers, *Macromolecules*, 41, 167-174 (2008).
- 46) T. Vermonden, N. A. M. Besseling, M. J. van Steenbergen, W. E. Hennink, Rheological studies of thermosensitive triblock copolymer hydrogels, *Langmuir*, 22, 10180-10184 (2006).
- 47) K. Hales, D. J. Pochan, Using polyelectrolyte block copolymers to tune nanostructure assembly, *Colloid Interface Sci.*, 11, 330-336 (2006).
- 48) M. A. C. Stuart, B. Hofs, I. K. Voets, A. de Keizer, Assembly of polyelectrolyte-containing block copolymers in aqueous media, *Colloid Interface Sci.*, 10, 30-36 (2005).
- 49) J. N. Hunt, K. E. Feldman, N. A. Lynd, J. Deek, L. M. Campos, J. M. Spruell, B. M. Hernandez, E. J. Kramer, C. J. Hawker, Tunable, high modulus hydrogels driven by ionic Coacervation, *Adv. Mat.*, 23, 2327-2331 (2011).
- 50) S. Tamesue, M. Ohtani, K. Yamada, Y. Ishida, J. M. Spruell, N. A. Lynd, C. J. Hawker, T. Aida, Linear versus dendritic molecular binders for hydrogel network formation with clay nanosheets: studies with ABA triblock copolyethers carrying guanidinium ion pendants, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 15650-15655 (2013).
- 51) A. K. Gaharwar, C. Rivera, C. J. Wu, B. K. Chun, G. Schmidt, Photocrosslinked nanocomposite hydrogels from PEG and silica nanospheres: Structural, mechanical and cell adhesion characteristics, *Mater. Sci. Eng. C*, C33, 1800-1807 (2013).
- 52) K. Haraguchi, H. J. Lee, Control of the coil-to-globule transition and ultrahigh mechanical properties of PNIPA in nanocomposite hydrogels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 6500-6504 (2005).
- 53) 市橋秀樹, 濱田泰似, 幾田信夫, 前川善一郎, 平織ガラス織布強化プラスチックの力学的特性におよぼすシランカップリング剤の影響, *日本接着学会誌*, 28, 444-450 (1992).
- 54) 中村吉伸, 太田睦子, 大久保政芳, 充てん材粒子の表面処理による複合材料の強靱化, *ネットワークポリマー*, 17, 23-31 (1996).
- 55) 藤巻達雄, 森田浩一, 最近の特許に見るシリカ補強ポリマー, *日本ゴム協会誌*, 71, 562-570 (1998).
- 56) N. Nishiyama, R. Shick, H. Ishida, Adsorption behavior of a silane coupling agent on colloidal silica studied by gel permeation chromatography, *J. Colloid Interf. Sci.*, 143, 146-156 (1991).
- 57) H. Ishida, J. Koenig, Effect of hydrolysis and drying on the siloxane bonds of a silane

- coupling agent deposited on E-glass fibers, *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 18, 233-237 (1980).
- 58) J. L. Thomason, The interface region in glass fibre-reinforced epoxy resin composites: 3. Characterization of fibre surface coatings and the interphase, *Composites*, 26, 487-498 (1995).
- 59) C.D. Arvanitopoulous, J. L. Koenig, An NMR imaging study of the interface of epoxy resin-glass fiber reinforced composites, *J. Adhesion*, 53, 15-31 (1995).
- 60) B. Arkles, Tailoring Surfaces with Silanes, *Chemtech*, 7, 766-778 (1977).

## 第2章 ポリエチレンオキシド骨格を持つ温度応答性ポリマーの合成および評価に関する検討

### 2.1. 緒言

温度や  $pH$  などの外部刺激に応答し、特性を変化させる刺激応答性ポリマーがインテリジェント材料の分野で注目されている。第1章の緒論では LCST を示すポリエチレンオキシド (PEO) に関する課題を述べた。第2章ではこの問題を克服するため、エチレンオキシド (EO) とアリルグリシジルエーテル (AGE) を共重合させたポリエチレンアリルグリシジルエーテル共重合体 (P(EO-*co*-AGE)) を用いて新規に LCST を示すポリマーの合成を試みた。

近年の検討から LCST を示すポリマーに親水性モノマーを共重合すると LCST の温度が上がり、疎水性モノマーを共重合すると LCST が低下することが知られている<sup>1-7)</sup>。また、それぞれホモポリマーでは LCST を持たないモノマー同士であっても、共重合を行い、ポリマー鎖単位で親水性と疎水性の割合を調整することにより LCST が発現することも知られている<sup>8-9)</sup>。これを利用し、最近の研究で Müller<sup>10)</sup>らは EO とグリシジルメチルエーテル (GME) を共重合し GME の割合を変化させることで LCST の調節を可能にしている。しかし、P(EO-*co*-GME) の LCST は 50 °C 近辺が限界であり。また、LCST を調整するためには逐次ポリマーを合成する必要がある。

以上のことから、P(EO-*co*-AGE) を利用し、LCST を容易に制御できる方法を検討することは PEO を主骨格とするポリマーの更なる特性向上に大きな知見となる。

本章では P(EO-*co*-AGE) のアリル基に修飾したアルキル基の鎖長の変化により疎水性を変化させ、容易に LCST を制御した結果について述べる。

## 2.2. 実験方法

### 2.2.1 試薬および材料

本研究で使用した試薬および材料を表 2.1 に示す。

表 2.1 本研究で使用した試薬および材料

試薬および材料	略号	メーカー
エチレンオキシド	EO	Praxair
アリルグリシジルエーテル	AGE	Tokyo Chemical
ベンジルアルコール	—	Aldrich
カリウム	—	Aldrich
ナフタレン	—	Aldrich
1-ペンタンチオール	—	Tokyo Chemical
1-ヘキサチオール	—	Tokyo Chemical
1-ヘプタンチオール	—	Tokyo Chemical
1-オクタンチオール	—	Tokyo Chemical
1-デカンチオール	—	Tokyo Chemical
片末端 OH ポリエチレンオキシド	m-PEO-OH	Intezyne Technologies
2,2-ジメトキシ-2-フェニル アセトフェノン	DMPA	Aldrich
テトラヒドロフラン	THF	Aldrich

## 2.2.2 ポリマー合成方法

### アリルグリシジルエーテルの精製方法

アルゴン置換および真空脱気を 3 回行った 200 ml 密閉型フラスコに 0.5 ml の *n*-ブチルマグネシウムクロリド(1.3 M THF 溶液)を加え、THF を揮発させた後、アリルグリシジルエーテルをフラスコに注入した。その後、ドライアイスマタノールバスを用いてアリルグリシジルエーテルを冷却し、脱気を 30 分間行った。脱気後、蒸留管を装着し、回収用のフラスコを液体窒素で冷却しながら、減圧下 50 °C でアリルグリシジルエーテルを蒸留した。

### エチレンオキシドの精製方法

アルゴン置換および真空脱気を 3 回行った密閉型フラスコをドライアイスマタノールバスで冷却した。冷却後、エチレンオキシドを充填しているボンベから密閉型フラスコへエチレンオキシドを使用量分移し替えた。その後、蒸留管を装着し、回収用のシリンジを液体窒素で冷却しながら、減圧下 0 °C でエチレンオキシドを蒸留した。全てのエチレンオキシドがシリンジに移ったのを確認した後、シリンジのcockを閉め氷水を用いて使用前まで冷却し保管した。

### テトラヒドロフランの精製方法

テトラヒドロフラン(THF)は活性アルミナカラム (水および有機不純物除去) と銅触媒カラム (酸素除去) を備えた有機溶媒精製装置を用いて精製した。

### カリウムナフタレニド溶液の合成

アルゴン置換および真空脱気を 3 回行った密閉型フラスコにカリウムを 3 g 加えた。カリウムに付着しているヘキサンを除去するために真空脱気を行った。その後、精製した THF を 250 ml 加えた。更にナフタレンを 10 g 投入し一晩攪拌することによって 0.3 M のカリウムナフタレニド溶液を得た。

### ポリ(エチレンオキシド-*cis*-アリルグリシジルエーテル)(P(EO-*cis*-AGE))の合成

密閉型反応容器に滴下用のビュレット 2 本を接続した。冷却する必要があるエチレンオキシド導入用のビュレットは屈曲性のあるステンレスの管に取付け、密閉型反応容器に接続した。その後、反応容器の脱気とアルゴン置換を 3 回行った。その後、THF 250 ml を投入し、ベンジルアルコール(428  $\mu$ l) を加えた。合成したカリウムナフタレニド溶液を溶液が薄緑色になるまで加えた。溶液が薄緑色になったのを確認した後、エチレンオキシド(35.1 g)、アリルグリシジルエーテル(2.81 g)を同時に投入し、40 °C に昇温した。その後、72 時間反応を放置した。72 時間後、室温に温度を下げ、塩酸混合メタノール溶液を 2 ml 加え反応を終了した。反応終了後、過剰量のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行いポリ(エチレンオキシド-*cis*-アリルグリシジルエーテル)(Bz-P(EO-*cis*-AGE))を得た (収率 80 %)。得られ



たポリエチレンオキシドの分子量は  $M_n = 11000 \text{ g/mol}$  ( $^1\text{H-NMR}$  から算出)、 $\text{PDI} = 1.1$  (GPC から算出)、AGE 含有量 10.3 % ( $^1\text{H-NMR}$  から算出)であった。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ),  
 3.47–3.72 (broad m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{O}-$  and  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3-\text{O}-$ ), 3.79/3.87 (two broad peaks,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3)-\text{O}-$ ), 4.01 (d,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
 4.38 (m,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 4.53–4.56 (four singlets,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.18, 5.28 (dd,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.91 (m,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.97 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 7.30 (overlap  
 with residual  $\text{CHCl}_3$ , 1H on  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 7.36 (s, 4H on  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ).

図 2.1 に  $\text{P}(\text{EO}-co\text{-AGE})$  の合成スキームを、図 2.2 に  $^1\text{H-NMR}$  のピークを帰属するために使用した参考文献 <sup>11)</sup> の図を示す。

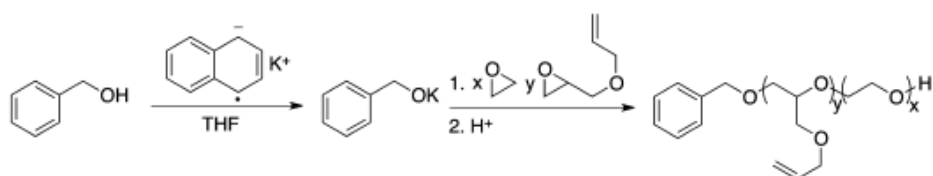


図 2.1 ポリ(エチレン-*co*-アリルグリシジルエーテル) ( $\text{P}(\text{EO}-co\text{-AGE})$ ) の合成スキーム

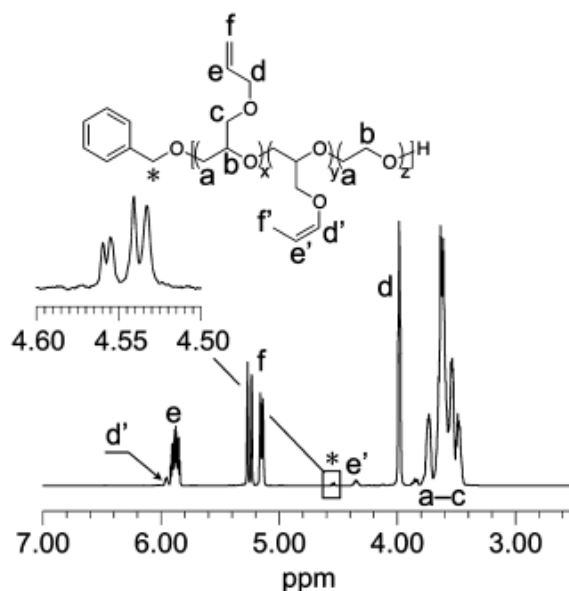


図 2.2  $\text{P}(\text{EO}-co\text{-AGE})$  の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル帰属参考図 <sup>11)</sup>

### ポリ(エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル)P(EO-*b*-AGE)の合成

密閉型反応容器に滴下用のビュレットを接続した。接続を行った後、反応容器に片末端 OH ポリエチレンオキシド(Mn:10000 g/mol  $^1\text{H-NMR}$  から算定) 4.95 g を投入し、十分にヒートガンで熱したのち、脱気とアルゴン置換を 3 回行った。その後、THF 250 ml を加え、合成したカリウムナフタレニド溶液を溶媒が薄緑色になるまで加えた。溶液が薄緑色になったのを確認した後、アリルグリシジルエーテル(0.64 g)を投入し、40 °C に昇温した。その後、72 時間反応を放置した。72 時間後、室温に温度を下げ、塩酸混合メタノール溶液を 2 ml 加え反応を終了した。反応終了後、過剰量のヘキサンに再沈殿し、真空乾燥を行いポリ(エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル)P(EO-*b*-AGE)を得た (収率 90 %)。得られたポリマーの分子量は PEO block Mn = 10000 g/mol、PAGE block Mn = 3000 g/mol ( $^1\text{H-NMR}$  から算出)、PDI = 1.1 (GPC から算出)。AGE 含有量 10.2 % ( $^1\text{H-NMR}$  から算出)であった。 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 3.36 (s,  $\text{CH}_3-\text{O}-$ ), 3.47–3.72 (broad m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{O}-$  and  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3)-\text{O}-$ ), 3.79, 3.87 (two broad peaks,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3)-\text{O}-$ ), 4.01 (d,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.38 (m,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 5.18, 5.28 (dd,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.91 (m,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.97 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

図 2.3 に P(EO-*co*-AGE)の合成スキームを示す。

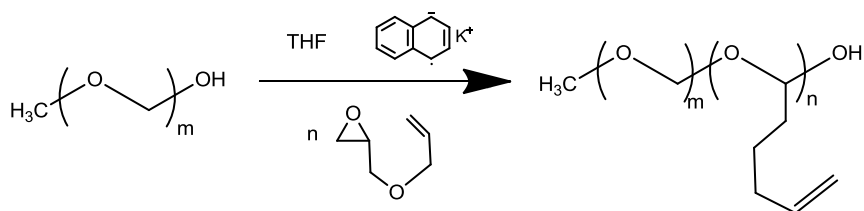


図 2.3 ポリエチレンオキシド-*b*-ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル)(PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)) の合成スキーム

### *n*-アルカンチオールの側鎖修飾反応

THF 25 ml 中に 11 k g/mol P(EO-*co*-AGE) を 0.25 g ( $2.27 \times 10^{-5}$  mol)および 0.12 g ( $1.16 \times 10^{-3}$  mol : AGE に対して 5 倍当量) の 1-ヘキサンチオールを加えた。ラジカル発生剤として 2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(DMPA)を AGE の割合に対して 0.05 mol% になるように加えアルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 5 時間行った。反応終了後、反応溶液を濃縮し、ポリマー精製のため、過剰

量のヘキサンで再沈殿を行った。反応物を回収後、真空乾燥し 1-ヘキサチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)を得た(反応率 95%以上  $^1\text{H-NMR}$  から算出)。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (t,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.21-1.39 (m,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  and  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 1.54 (quint,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.80 (quint,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 2.46 (t,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 2.53 (t,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.87 (sext,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 3.47-3.72 (broad m, polyethylene backbone), 4.53-4.56 (br s,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

図 2.4 に 1-ヘキサチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)の合成スキームを示す。また、図 2.5 に 1-ヘキサチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)の  $^1\text{H-NMR}$  のチャートとピークの帰属結果を示す。

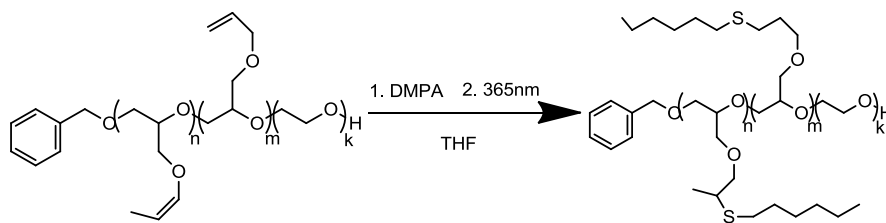


図 2.4 P(EO-*co*-AGE)への 1-ヘキサチオール修飾反応

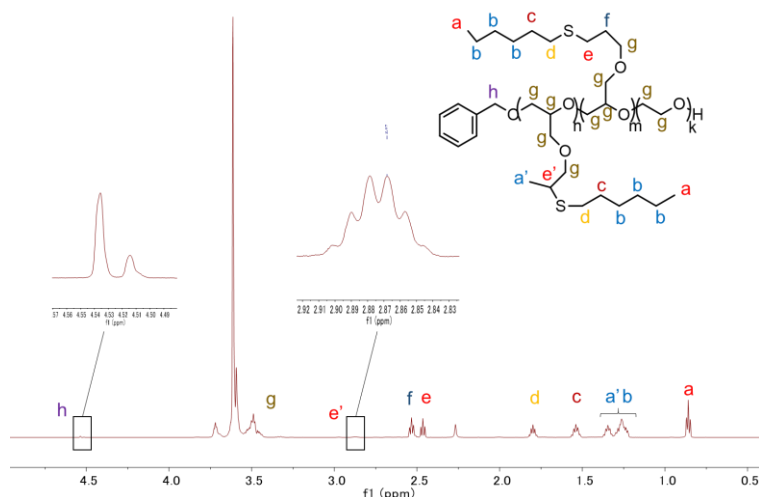


図 2.5 P(EO-*co*-AGE)の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルチャート

### 2.2.3 サンプル分析方法

#### Gel permeation chromatography (GPC)

Waters 2414 Refractive Index Detector および Waters 2996 Photodiode Array Detector を組合せた Waters 2695 Separation Module を用いて重量平均分子量を測定した。測定溶液は 0.25 wt% トリエチルアミン含有のクロロホルム溶液を用い、検量線はポリエチレン標準サンプルを用いた。

#### Nuclear magnetic resonance analysis (NMR)

Varian VNMRS600 (600 MHz for  $^1\text{H}$ ) を用いて  $^1\text{H}$ -NMR を測定した。ケミカルシフトは使用溶媒残留プロトンの値 ( $\delta 7.26$   $\text{CDCl}_3$ 、 $\delta 4.79$   $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\delta 3.33$   $\text{DMSO}-d_6$ ) を基準とした。

#### Lower critical solution temperature (LCST) 測定方法

各ポリマーの LCST は Shimadzu UV-3600 を用い、透過率を測定し決定した。1 wt% または 2 wt% のポリマー水溶液を準備し、温度変化可能なセルホルダにセルを設置した。その後、透過率を測定しながら、水溶液の温度を室温から  $1\text{ }^\circ\text{C} / \text{分}$  の速度で昇温し透過率が 10 % 以下になった温度を LCST とした。

#### Dynamic light scattering experiment (DLS)

各温度の水溶液中でのポリマーミセルの半径は Watt DynaPro NanoStar を用いて決定した。1 wt% のポリマー水溶液を準備し、測定条件は時間 5 秒、測定回数 10 回で平均値を算出した。

## 2.3. 結果と考察

### 2.3.1 ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル)(P(EO-*co*-AGE))の合成および LCST 観察結果

図 2.6 および図 2.7 に合成した P(EO-*co*-AGE)の GPC 測定結果と  $^1\text{H-NMR}$  測定結果を示す。また、表 2.2 に合成ポリマー一覧を示す。図 2.6 から 2.4 %AGE 含有の P(EO-*co*-AGE) の高分子量側に架橋体が存在していることが分かった。しかしながら、合成ポリマーが良好な分子量分布を与えていることが分かったので、クリック反応に使用することにした。

また、図 2.7 の P(EO-*co*-AGE)の  $^1\text{H-NMR}$  測定結果から、2.4、7.5、10.3 mol%の AGE 含有率のポリマー全てで同様の化学シフトを持ち、AGE の強度が変化している以外、ピークが変化していないことが分かった。更に、P(EO-*co*-AGE) (AGE 含有率 10.3 mol%) と別途合成した P(EO-*b*-AGE)(AGE 含有率 10.2 mol%)を比較した場合、P(EO-*b*-AGE)は水に溶けないことが分かった。これらの結果から合成した P(EO-*co*-AGE)は予定通りランダム構造になっていると推測した。

図 2.8 に AGE 含有率の異なる P(EO-*co*-AGE)の透過率測定結果を示す。図 2.8 から AGE 含有率が高いポリマーほど透過率の低下が低温で始まり、LCST が低温になることが分かった(A: 94.7 °C, B: 80.0 °C C: 68.8 °C)。これは共重合体のアリルグリシジルエーテルが疎水性基として働くことで、アリルグリシジルエーテルの割合が大きいポリマーほど疎水性が高くなり、より低い温度で水との相互作用が小さくなるためと考えられる。しかし、AGE 含有率が 10 %程度でも LCST が 70 °C 近辺であるため、更に LCST を低下させるため、P(EO-*co*-AGE)に *n*-アルカンチオールを修飾することにした。

表 2.2 各 P(EO-*co*-AGE)の合成結果

項目	ポリマー	分子量 <sup>a)</sup>	PDI <sup>b)</sup>	AGE content <sup>a)</sup> (mol%)
A	P(EO- <i>co</i> -AGE)	9.4k	1.1	2.4
B	P(EO- <i>co</i> -AGE)	11k	1.1	7.5
C	P(EO- <i>co</i> -AGE)	11k	1.1	10.3

a)  $^1\text{H-NMR}$ から算出( $\text{CDCl}_3$ 溶媒)

b) GPCから算出( $\text{CHCl}_3$ 溶媒:ポリスチレン標準)

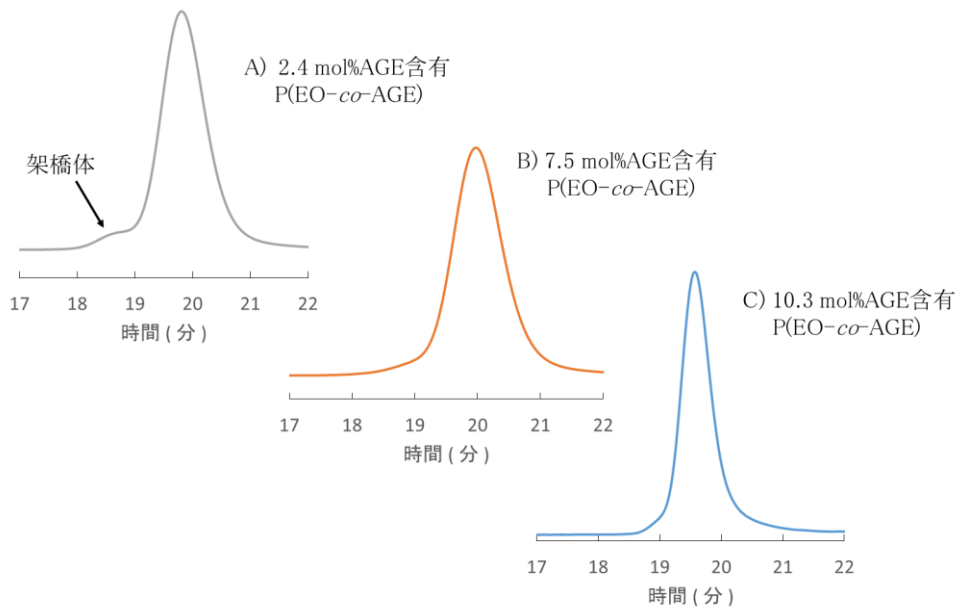


図 2.6 各 P(EO-co-AGE)の GPC 測定結果

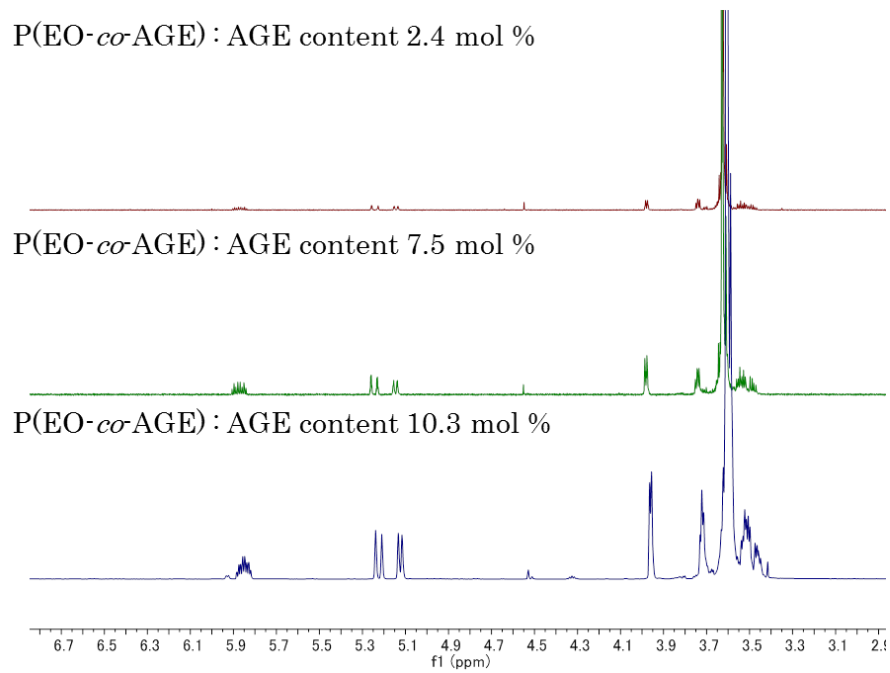


図 2.7 各 P(EO-co-AGE)の  $^1\text{H-NMR}$  測定結果

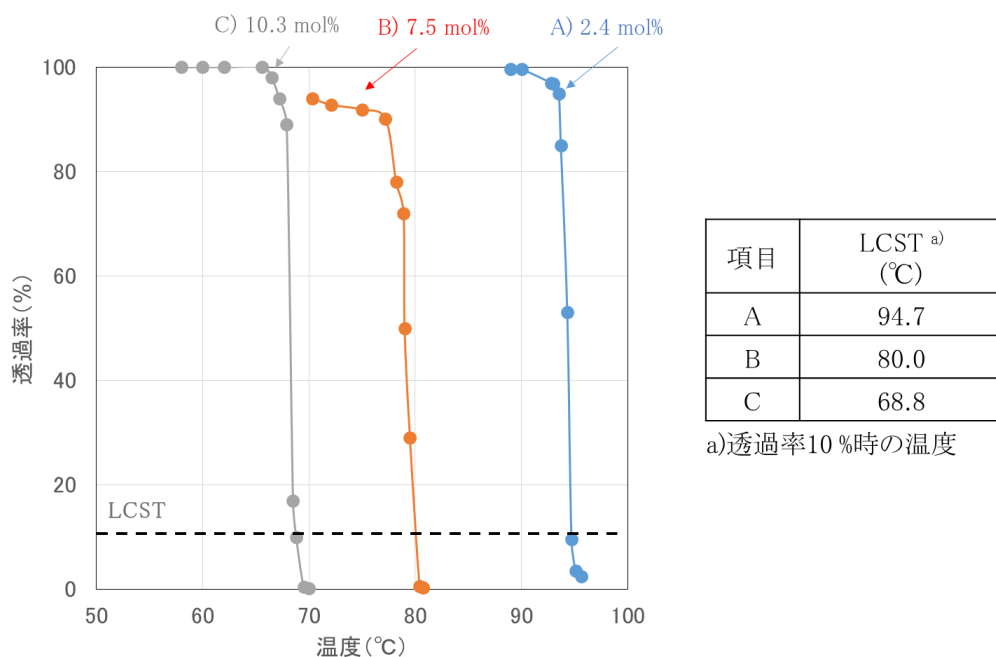


図 2.8 各 P(EO-co-AGE)の透過率測定結果および各ポリマーの LCST

### 2.3.2 各 *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-co-AGE)の合成結果

P(EO-co-AGE)の LCST を更に低下させることを目的に、P(EO-co-AGE)に *n*-アルカンチオールの修飾を行った。表 2.3 に各ポリマー合成で使用した *n*-アルカンチオールの種類と合成結果の一覧を示す。また、図 2.9、図 2.10 および図 2.11 に *n*-アルカンチオール修飾ポリマーの GPC 測定結果を AGE 含有率ごとにまとめた結果を示す。

表 2.3 から各ポリマーとも合成後の PDI は合成前と同じであり、良好な分子量分布を持っていることが分かった。また、図 2.9 から AGE 含有率 2.7 %の P(EO-co-AGE)に *n*-アルカンチオールを修飾したポリマーは架橋体と考えられる高分子量側のピークの大きさがほぼ変化していないため、*n*-アルカンチオール修飾時に新たに架橋反応は起こっていないことが分かった。同様に、AGE 含有率 7.5 %および 10.3 %の P(EO-co-AGE)も反応後のピークが高分子量側に移動している以外は変化がないため、架橋反応は起きていないと分かった。以上の結果から架橋反応を起こさず *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-co-AGE)が合成できたことが分かったため、次に各ポリマーの透過率を測定することにした。

表 2.3 *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)の合成結果

項目	AGE content <sup>a)</sup> (mol%)	<i>n</i> -アルカンチオール	PDI <sup>b)</sup>
A-1	2.4	1-dodecanethiol	1.1
B-1	7.5	1-hexanethiol	1.1
B-2	7.5	1-decanethiol	1.1
C-1	10.3	1-pentanethiol	1.1
C-2	10.3	1-hexanethiol	1.1
C-3	10.3	1-heptanethiol	1.1
C-4	10.3	1-octanethiol	1.1

a) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)

b) GPCから算出(CHCl<sub>3</sub>溶媒:ポリスチレン標準)

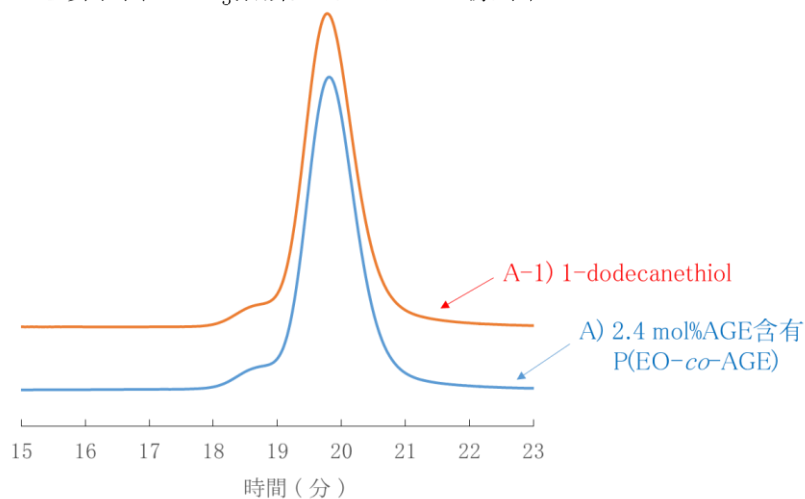


図 2.9 *n*-アルカンチオール修飾 2.4 %AGE 含有 P(EO-*co*-AGE)の GPC 測定結果

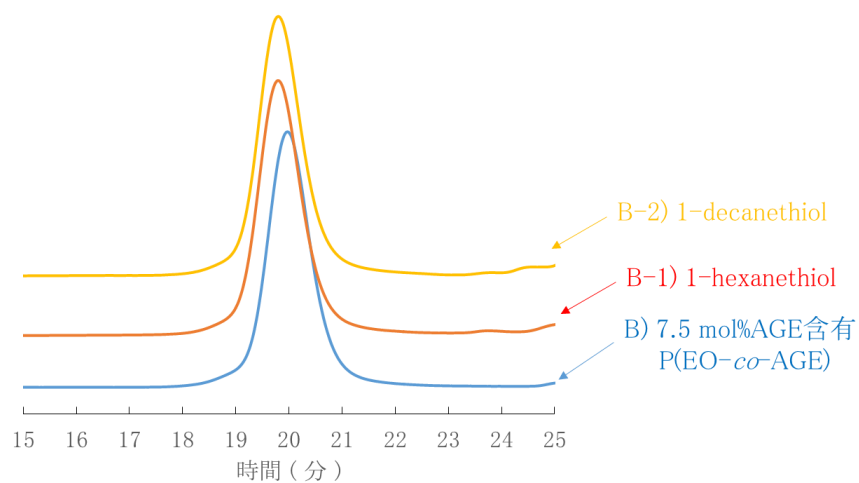


図 2.10 *n*-アルカンチオール修飾 7.5 %AGE 含有 P(EO-*co*-AGE)の GPC 測定結果



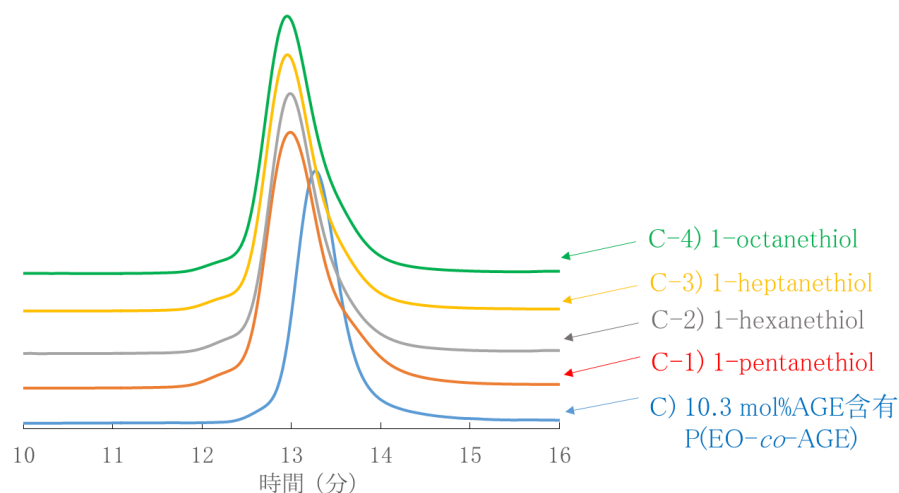


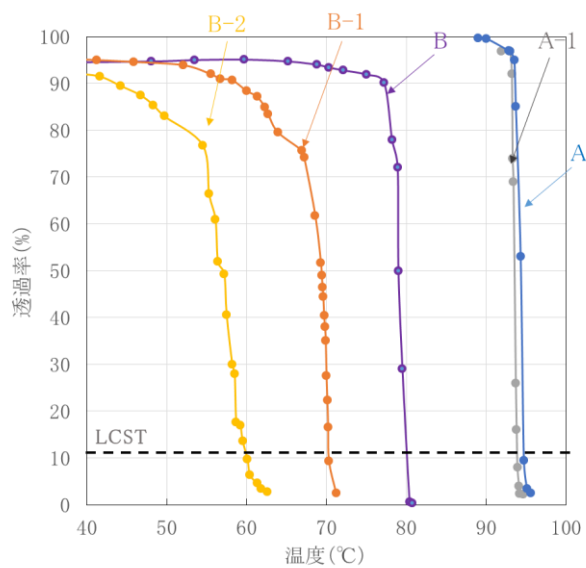
図 2.11  $n$ -アルカンチオール修飾 10.3 %AGE 含有 P(EO- $co$ -AGE) の GPC 測定結果

### 2.3.3 各 $n$ -アルカンチオール修飾 P(EO- $co$ -AGE) の透過率測定結果および LCST 観察結果

前項で得られた種々の  $n$ -アルカンチオール修飾 P(EO- $co$ -AGE) の透過率を測定し、LCST を観察した。図 2.12、および図 2.13 に AGE 含有率を変化させた P(EO- $co$ -AGE) に  $n$ -アルカンチオール修飾したポリマーの透過率測定結果を示す。また、横軸を  $n$ -アルカンチオールの炭素数、縦軸を LCST とし、各ポリマーの LCST をプロットした結果を図 2.14 に示す。

図 2.12 および図 2.13 から AGE 含有率が高く、修飾した  $n$ -アルカンチオールの長さが長いポリマーほど透過率の低下は低温で始まり、LCST が低温になることが分かった。この結果は 2.3.1 の結果と同様に、ポリマーに存在する疎水性ユニットの疎水性が高くなるほど水との相互作用がより低温で小さくなるためと考えられる。また、図 2.14 から AGE 含有率が高いポリマーほど  $n$ -アルカンチオールの長さの変化による LCST への影響が顕著であることが分かった。AGE 含有率が高い P(EO- $co$ -AGE) の方が修飾できる  $n$ -アルカンチオールの量が単純に多くなるため、この結果は明瞭であると考えられる。以上の結果から P(EO- $co$ -AGE) を用いて、AGE に  $n$ -アルカンチオールを修飾することにより容易に 93.8 °C から 18.8 °C の広い温度範囲で LCST を調整できることが分かった。

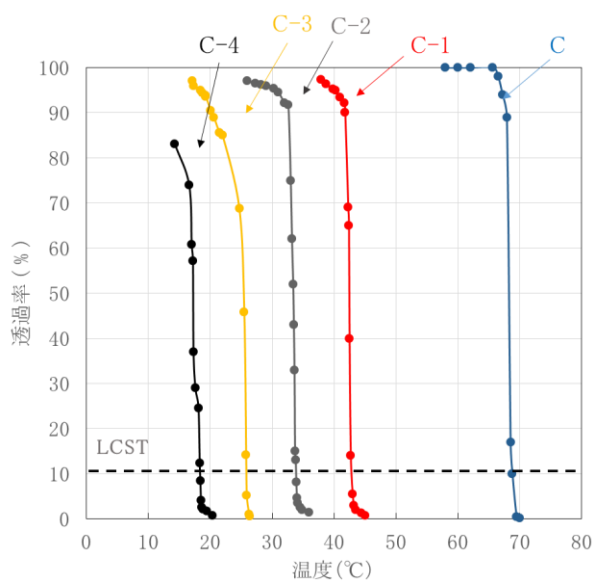
また、図 2.15 に 10.3 %P(EO- $co$ -AGE) に 1-ペンタンチオールを修飾したポリマーの DLS 測定結果を示す。図 2.15 から透過率に基づく LCST 付近の温度でミセルの流体力学的半径が大きく変化 (10 nm から 500 nm) していることが分かった。これは水溶液中に溶解していたポリマーが LCST を超えることで不溶性となりポリマーが凝集し大きなミセルを形成したことに由来していると考えられる。この結果から、本検討で合成したポリマーは温度により透過率の変化だけでなく、ポリマーの自己組織化を起こしていることが分かった。



項目	修飾 $n$ -アルカンチオール (炭素数)	LCST <sup>a)</sup> (°C)
A	—	94.7
A-1	1-dodecanethiol (12)	93.8
B	—	80.0
B-1	1-hexanethiol (6)	70.3
B-2	1-decanethiol (10)	60.0

a)透過率10%時の温度

図 2.12  $n$ -アルカンチオール修飾ポリマー(AGE 含有率 2.4 %および 7.5 %)の  
透過率測定結果および LCST



項目	修飾 $n$ -アルカンチオール (炭素数)	LCST <sup>a)</sup> (°C)
C	—	68.8
C-1	1-pentanethiol (5)	43.0
C-2	1-hexanethil (6)	33.8
C-3	1-heptanethiol (7)	25.9
C-4	1-octanethil (8)	18.4

a)透過率10%時の温度

図 2.13  $n$ -アルカンチオール修飾ポリマー(AGE 含有率 10.3 %)の  
透過率測定結果および LCST

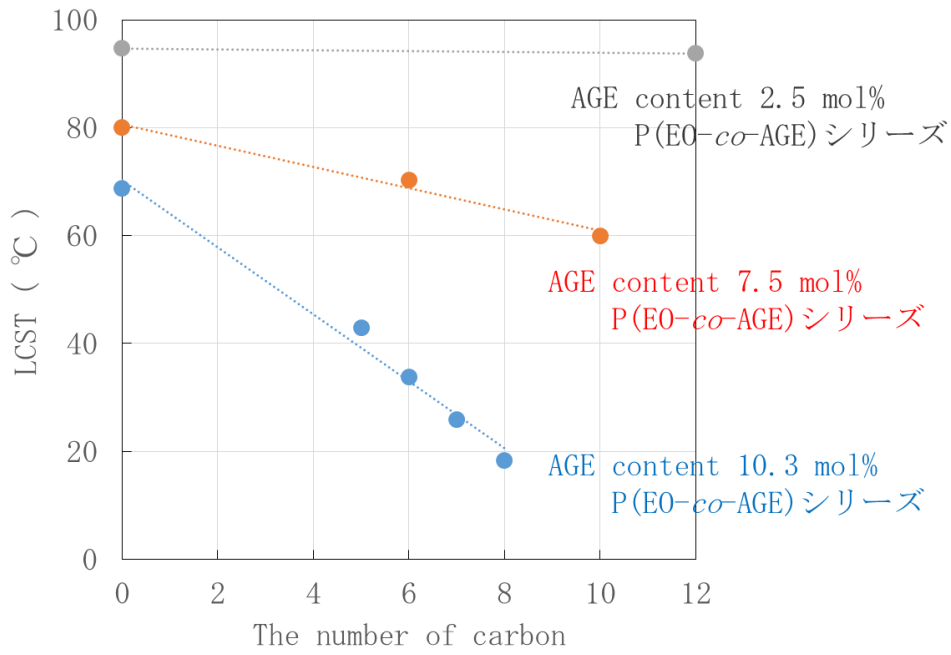


図 2.14 各  $n$ -アルカンチオール修飾 P(EO- $co$ -AGE)の LCST

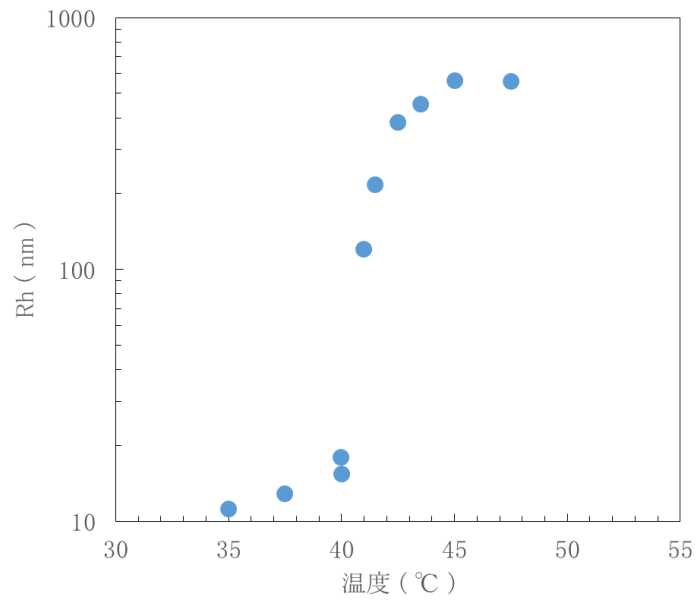


図 2.15 1-ペンタンチオール修飾 P(EO- $co$ -AGE)(C-1)の DLS 温度依存性測定結果

## 2.4. 結論

ポリエチレンオキシド骨格を持つ P(EO-*co*-AGE)を用いて側鎖に *n*-アルカンチオールを修飾したポリマーを合成し、LCST を観察した結果、以下の結論を得た。

- 1) P(EO-*co*-AGE)の AGE 含有率を 2.4 mol%から 10.3 mol%に増加させると LCST は 94.7 °Cから 68.8 °Cに低下する。
- 2) AGE 含有率の異なる 3 種類の P(EO-*co*-AGE) (2.4, 7.5, 10.3 mol%)の側鎖に *n*-アルカンチオールを修飾することで、LCST は 93.8 °Cから 18.8 °Cまで調整できる。更に AGE 含有率 10.3 mol%の P(EO-*co*-AGE)は修飾したアルカン長の影響が最も強く表れ、LCST は 68.8 °C(修飾なし)から 18.8 °C(1-オクタンチオール修飾)まで調整できる。
- 3) AGE 含有率 10.3 mol%の P(EO-*co*-AGE)に 1-ペンタンチオールを修飾したポリマーは透過率から得られた LCST(43.0 °C)付近で凝集体を形成することが分かった。

## 2.5. 参考文献

- 1) A. Louai, D. Sarazin, G. Pollet, J. François, F. Moreaux, Properties of ethylene oxide-propylene oxide statistical copolymers in aqueous solution, *Polymer*, **32**, 703-712 (1991).
- 2) J. Persson, A. Kaul, F. Tjerneld, Polymer recycling in aqueous two-phase extractions using thermoseparating ethylene oxide-propylene oxide copolymers, *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.*, **743**, 115-126 (2000).
- 3) C. Webner, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s, *U. S. Prog. Polym. Sci.*, **37**, 686-714 (2012).
- 4) C. Mangold, B. Obermeier, F. Wurm, H. Frey, From an epoxide monomer toolkit to functional PEG copolymers with adjustable LCST behavior, *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 1930-1934 (2011).
- 5) A. V. Kabanov, E. V. Batrakova, N. S. Melik-Nubarov, N. A. Fedoseev, T. Y. Dorodnich, V. Y. Alakhov, V. P. Chekhonin, I. R. Nazarova, V. A. Kabanov, A new class of drug carriers: micelles of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood in brain, *J. Controlled Release*, **22**, 141-157 (1992).
- 6) A. V. Kabanov, V. Y. Alakhov, Pluronic® block copolymers in drug delivery: from micellar nanocontainers to biological response modifiers, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **19**, 1-72 (2002).
- 7) A. V. Kabanov, P. Lemieux, S. Vinogradov, V. Alakhov, Pluronic® block copolymers: novel functional molecules for gene therapy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 223-233 (2002).
- 8) Y. Tachibana, M. Kurisawa, H. Uyama, T. Kakuchi, S. Kobayashi, Biodegradable thermoresponsive poly(amino acid)s, *Chem. Commun.*, **1**, 106-107 (2003).
- 9) Y. Tachibana, M. Kurisawa, H. Uyama, T. Kakuchi, S. Kobayashi, Thermoresponsive hydrogels based on biodegradable poly(amino acid)s, *Chem. Lett.*, **32**, 374-375 (2003).
- 10) S. S.Müller, S. Moers, H. Frey, A challenging comonomer pair: copolymerization of ethylene oxide and glycidyl methyl ether to thermoresponsive polyethers, *Macromolecules*, **47**, 5492-5500 (2014).
- 11) B. F. Lee, M. Wolffs, K. T. Delaney, J. K. Sprafke, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, N. A. Lynd, Reactivity ratios and mechanistic insight for anionic ring-opening copolymerization of epoxides, *Macromolecules*, **45**, 3772-3731 (2012).

### 第3章 P(EO-co-AGE)-b-PEO-b-P(EO-co-AGE)の温度応答性ハイドロゲルへの適用

#### 3.1. 緒言

温度によって溶解性が変化する温度応答性ポリマーは温度応答性ミセルや温度応答性ハイドロゲルなどのインテリジェント材料への応用が期待されており、幅広い研究が行われている<sup>1-10)</sup>。

例えば、温度応答性ハイドロゲルの設計では、LCSTを持つ温度応答性ポリマーをトリブロックポリマーのミッドブロック、またはエンドブロックに用いる。LCST以下の温度では、溶液状態のまま取り扱いが可能となる。そして、温度をLCST以上とすることで、温度応答性ポリマーのLCSTを持つブロックがネットワークを形成し、ゲル化する。(図3.1)。

2章ではP(EO-co-AGE)を用いたLCST調整法を検討した。材料設計方針として、ポリマーの親水性基(EO)と疎水性基(AGE)に着目し、AGEの割合を変化させることでLCSTを調整し、次に、エンチオール反応<sup>11)</sup>を用いてAGEに長鎖アルキル基を修飾し、疎水性を変化させることでLCSTを調整した。この方法により、LCSTを95℃から18℃の間で変化させることができた。

本章では、2章で報告した新規LCST調整方法をトリブロックポリマーに適用し、温度応答性ハイドロゲルへの適用可能性を探索した結果について述べる。

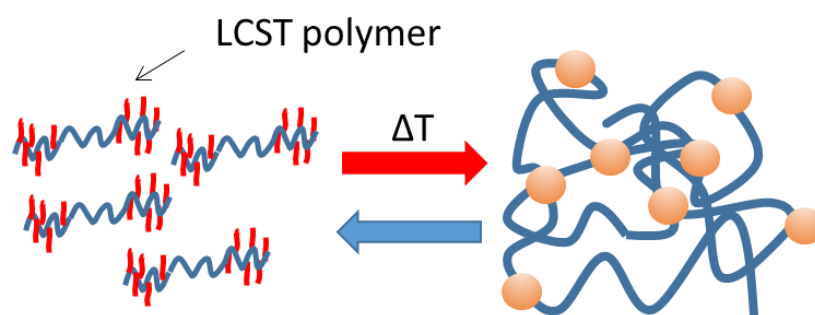


図 3.1 温度応答性高分子ハイドロゲルの概略図

## 3.2. 実験方法

### 3.2.1 試薬および材料

本研究で使用した試薬および材料を表 3.1 に示す。

表 3.1 本研究で使用した試薬および材料

試薬および材料	略号	メーカー
エチレンオキシド	EO	Praxair
アリルグリシジルエーテル	AGE	Tokyo Chemical
ベンジルアルコール	—	Aldrich
カリウム	—	Aldrich
ナフタレン	—	Aldrich
1-ペンタンチオール	C5	Tokyo Chemical
1-ヘキサンチオール	C6	Tokyo Chemical
1-ヘプタンチオール	C7	Tokyo Chemical
1-オクタンチオール	C8	Tokyo Chemical
1-デカンチオール	C10	Tokyo Chemical
1-ドデカンチオール	C12	Tokyo Chemical
10k 両末端 OH ポリエチレンオキシド	m-PEO-OH	Aldrich
20k 両末端 OH ポリエチレンオキシド	PEO	Aldrich

2,2-ジメトキシ-2-フェニル アセトフェノン	DMPA	Aldrich
テトラヒドロフラン	THF	Aldrich

### 3.2.2 ポリマー合成方法

アリルグリシジルエーテルの精製方法、エチレンオキシドの精製方法、テトラヒドロフランの精製方法およびカリウムナフタレニド溶液の合成に関しては2.2.2項で述べた方法で行った。

#### ポリ(エチレンオキシド-*co*アリルグリシジルエーテル)-*b*ポリエチレンオキシド-*b*ポリ(エチレンオキシド-*co*アリルグリシジルエーテル)( P(EO-*co*AGE) -*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*AGE))の合成

密閉型反応容器に滴下用のビュレット 2 本を接続した。冷却する必要のあるエチレンオキシドは屈曲性のあるステンレスの管に取付け、密閉型反応容器に接続した。接続を行った後、反応容器に両末端 OH ポリエチレンオキシド(Mn: 20k g/mol <sup>1</sup>H-NMR から算定)5.24 g を投入し、十分にヒートガンで熱したのち、脱気とアルゴン置換を 3 回行った。その後、THF 250 ml を加えた。その後、合成したカリウムナフタレニド溶液を溶媒が薄緑色になるまで加えた。溶液が薄緑色になったのを確認した後、エチレンオキシド(2.0 g)、アリルグリシジルエーテル(0.62 g)を同時に投入し、40 °C に昇温した。その後、72 時間反応を放置した。72 時間後、室温に温度を下げ、塩酸混合メタノール溶液を 2 ml 加え反応を終了した。反応終了後、過剰量のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行いポリ(エチレンオキシド-*co*アリルグリシジルエーテル)-*b*ポリエチレンオキシド-*b*ポリ(エチレンオキシド-*co*アリルグリシジルエーテル) (P(EO-*co*AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*AGE))を得た(収率 95%)。得られたポリマーの分子量は、P(EO-*co*AGE) block Mn = 5000 g/mol、PEO block 20000 g/mol (<sup>1</sup>H-NMR から算出)、PDI = 1.1 (GPC から算出)、AGE 含有量 12.0 mol% in P(EO-*co*AGE) block (<sup>1</sup>H-NMR から算出)であった。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.55 (d, -O-CH=CH-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, CH<sub>3</sub>-O-),  
3.47–3.72 (broad m, -CH<sub>2</sub>-CH-O-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)-O-  
and -CH<sub>2</sub>-CH-O-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>-O-CH=CH-CH<sub>3</sub>)-O-),  
3.79, 3.87 (two broad peaks, -CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>-O-CH=CH-CH<sub>3</sub>)-O-),  
4.01 (d, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.38 (m, -O-CH=CH-CH<sub>3</sub>), 5.18, 5.28 (dd, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>),  
5.91 (m, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.97 (d, -O-CH=CH-CH<sub>3</sub>).

図 3.2 に合成スキームを示す。



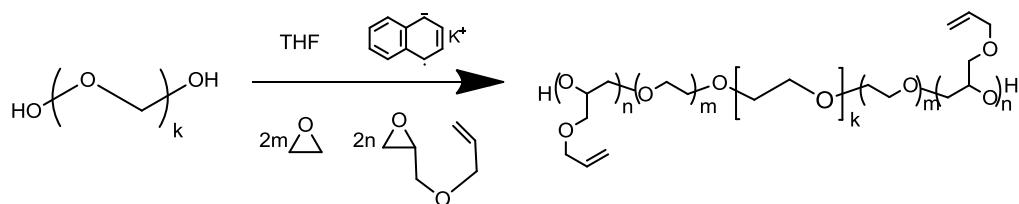


図 3.2 ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル)-*b*-ポリエチレンオキシド-*b*-ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル) (P(EO-*co*-AGE) -*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE))の合成スキーム

#### *n*-アルカンチオールの側鎖修飾反応

THF 25 ml 中に P(EO-*co*-AGE) block Mn = 5000 g/mol、PEO block 20000 g/mol の P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) を 0.50 g ( $1.67 \times 10^{-5}$  mol) および 0.23 g ( $1.91 \times 10^{-3}$  mol : AGE に対して 5 倍当量) の 1-ヘキサチオールを加えた。ラジカル発生剤として 2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(DMPA)を AGE の割合に対して 0.05 mol% になるように加え、アルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 5 時間行った。反応終了後、反応溶液を濃縮し、ポリマー精製のため過剰量のヘキサンを用い再沈殿を行った。反応物を回収後、減圧乾燥し 1-ヘキサチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)を得た(反応率 95 %以上)。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (t, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.21-1.39 (m, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> and -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>),

1.54 (quint, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.80 (quint, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>),

2.46 (t, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 2.53 (t, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),

2.87 (sext, -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 3.36 (s, CH<sub>3</sub>-O-),

3.47-3.72 (broad m, polyethylene backbone).

### 3.2.3 サンプル分析方法

GPC、NMR および LCST の測定方法に関しては 2.2.3 項に示した。

#### レオロジー特性評価方法

レオロジー特性は Rheometrics Scientific ARES II rheometer を用いて評価した。評価には平行プレート（直径 25 mm）を用いた。10 wt%のサンプルを用意し、室温から 2 °C / 分 の速度で昇温し、ずり弾性率の測定を行った。測定周波数およびひずみは 5 Hz、2% に固定し試験を行い、 $G'$  の値が  $G''$  の値より大きい場合をゲルと判定した。

#### Small angle X-ray scattering (SAXS)

小角 X 線散乱(SAXS)の測定は UCSB (University of California, Santa Barbara) の Material Research Laboratory 内 X 線測定施設にある custom-built instrument を用いて測定した。サンプルに対する X 線の調整 (size:  $\sim 0.8$  mm x 0.8 mm、flux:  $\sim 3 \times 10^7$  ph/s) を行うため、GeniX-Cu 系マイクロフォーカス X 線源 (X 線波長 0.154 nm) と UCSB で開発された 2 スリット型 scatterless の SAXS コリメータを組合せた系を用いた<sup>12)</sup>。入射および回折 X 線のビーム経路は試料位置で 100 mm $\sim$ 150 mm のギャップを用いて真空にした。2D SAXS パターンは、Mar345 image plate 検出器 (画素サイズ 150  $\mu$ m、画像サイズ 2300x2300)、または Pilatus100K hybrid pixel 検出器 (画素サイズ 172  $\mu$ m、画像サイズ 487x195) を使用して収集した。Pilatus100K 検出器は、画像合成した結果を収集するために、電動 XY ステージ上に配置した。検出器とサンプルの距離は、主に 1.4 m とした。装置は、ベヘン酸銀からの回折パターンで較正した。2D SAXS パターンは、SAXS プロファイルを生成するためのソフトウェアパッケージ fit2D を使用した<sup>13)</sup>。

### 3.3. 結果と考察

#### 3.3.1 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)を用いた温度応答性ハイドロゲルの設計指針

2章でP(EO-*co*-AGE)を用いたLCST調整法を設定した。LCSTを調整する材料設計指針として、親水性基のPEOと疎水性基のAGEに着目し、これらのモノマー比を変化させることでLCSTを調整したprecursorを合成した(図3.3(a))。その後、エンチオール反応を用いて、AGEに*n*-アルキル基を修飾し、AGEユニットの疎水性を向上させ、更にLCSTを低下できることを確認した(図3.3(b))。

この材料設計指針を応用し、親水性ブロックとしてPEOを用い、LCSTを持つポリマーブロックとしてP(EO-*co*-AGE)を用いた温度応答性ハイドロゲルが設定できると考えた。

LCST以下ではP(EO-*co*-AGE)ブロックは親水性であり、P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)は水溶液中に溶解している状態と考えられる。水溶液の温度がLCST以上になった場合、P(EO-*co*-AGE)ブロックが親水性ブロックから、疎水性ブロックに変化し、疎水性相互作用によりP(EO-*co*-AGE)ブロックがドメインを形成し、分子間の擬似架橋体となる。また、PEOブロックがドメイン間をつなぐポリマー鎖になると考えた(図3.4)。

ランダムポリマーを用いたハイドロゲルよりもトリブロックポリマーを用いたハイドロゲルを設計する理由を以下に示す。ランダムポリマーでハイドロゲルを形成する場合、LCST以上で形成されたミセル同士が水を取り込んだ会合状態になる必要がある(図3.5)。数百nm~数μm程度の分子半径を持つミセルを会合状態のままハイドロゲルにするためには高濃度の溶液が必要と推測でき、実用性がない。一方で、エンドブロックがドメインを形成すると予想されるトリブロックポリマーでは、低濃度でハイドロゲルが形成できると考えられる。本利点からトリブロックを用いた温度応答性ハイドロゲルの作製を行った。

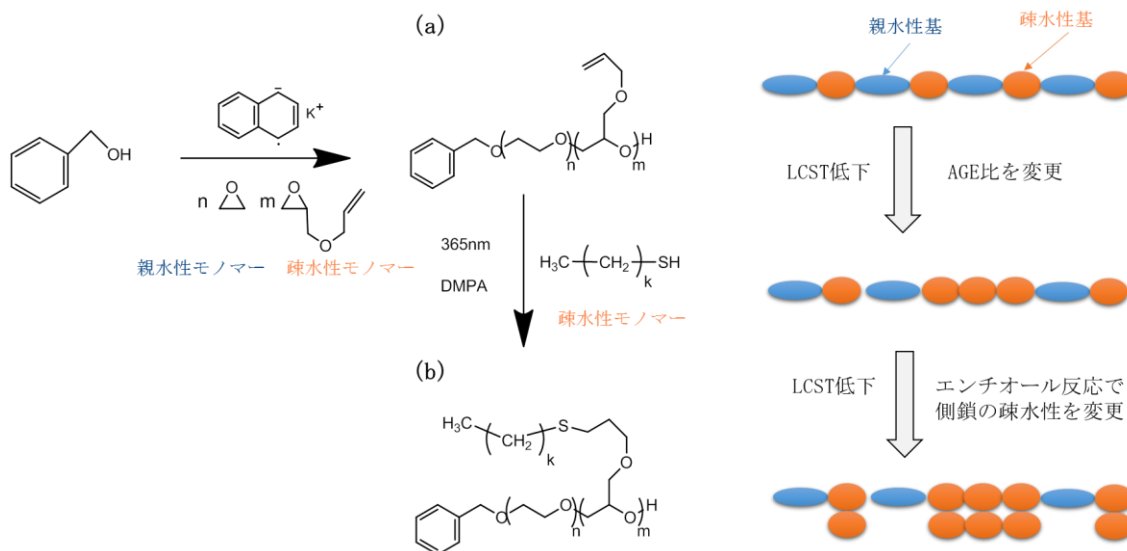


図 3.3 P(EO-*co*-AGE)の LCST 調整方法の概略図

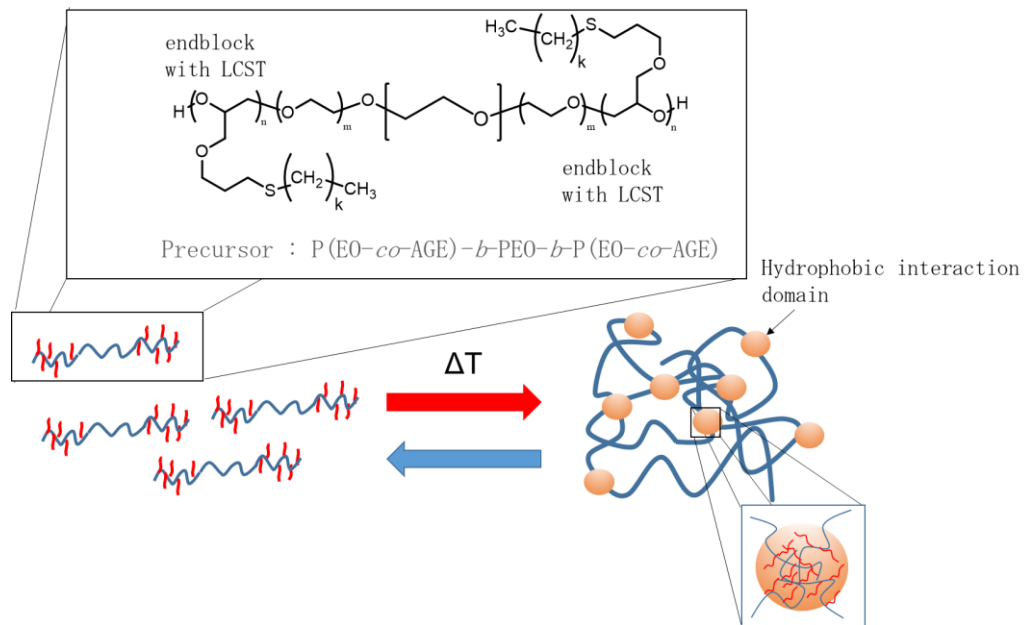


図 3.4 トリブロックポリマーを用いた温度応答性ハイドロゲルのモルフォロジー変化概略図

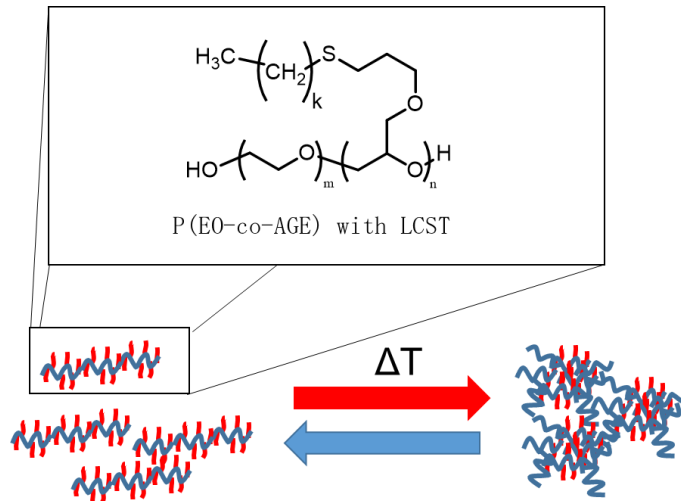


図 3.5 ランダムポリマーを用いた温度応答性ハイドロゲルのモルフォロジー変化概略図

### 3.3.2 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) および *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の合成結果

表 3.2 に合成した P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の一覧を示す。また、表 3.3 および図 3.6 に合成した *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の一覧および GPC 測定結果を示す。前駆体となる P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)のミッドブロックは分子量が 20k の PEO を使用した。また、エンドブロックはそれぞれ AGE 含有率(sample A: 3.3 mol%, sample B: 12.0 mol% in each end block)の異なる 2 種類のトリブロックポリマーとして合成した。表 3.2、表 3.3 および図 3.6 から全ての合成ポリマーは良好な分子量分布を持っていることが分かった。また、エンチオール反応後も分子量分布の値は変化せず、ポリマー同士の架橋は抑えられていることが分かった。

表 3.3 に *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の水に対する溶解性を示す。それぞれのトリブロックポリマーに対し 1-ブタンチオールから 1-オクタンチオールまで炭素数を増やし反応させた結果、エンドブロックの AGE 含有率が低いポリマー(sample A)は全てのポリマーが室温で水に溶解することを確認したが、AGE 含有率が高いポリマー(sample B)は 1-オクタンチオールとの反応により疎水性が上昇し、水に溶解しなかった。

以上の結果から、水に溶解したポリマーを用いてポリマーの LCST を測定することにした。

表 3.2 各 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の合成結果

項目	ポリマー骨格	Mn <sup>1)</sup>		PDI <sup>2)</sup>	AGE content <sup>1)</sup> (mol%)	
		P(EO- <i>co</i> -AGE)	PEO		P(EO- <i>co</i> -AGE) block	P(EO- <i>co</i> -AGE)- <i>b</i> -PEO- <i>b</i> -P(EO- <i>co</i> -AGE)
a	P(EO- <i>co</i> -AGE)- <i>b</i> -PEO- <i>b</i> -P(EO- <i>co</i> -AGE)	5 k	20 k	1.1	3.3	0.8
b	P(EO- <i>co</i> -AGE)- <i>b</i> -PEO- <i>b</i> -P(EO- <i>co</i> -AGE)	5 k	20 k	1.1	12.0	3.3

1) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)

2) GPCから算出(CHCl<sub>3</sub>溶媒:ポリスチレン標準)

表 3.3 各 *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)の合成結果および水への溶解性

項目	Content of functional groups <sup>1)</sup> ( mol% )		thiol	PDI <sup>2)</sup>	水への溶解性 <sup>3)</sup>
	P(EO- <i>co</i> -AGE) block	P(EO- <i>co</i> -AGE)- <i>b</i> -PEO- <i>b</i> - P(EO- <i>co</i> -AGE)			
a-C0	3.3	0.8	—	1.1	溶解
a-C4			1-butanethiol (C4)	1.1	溶解
a-C6			1-hexanethiol (C6)	1.1	溶解
a-C8			1-octanethiol (C8)	1.1	溶解
b-C0	12.0	3.3	—	1.1	溶解
b-C4			1-butanethiol (C4)	1.1	溶解
b-C6			1-hexanethiol (C6)	1.1	溶解
b-C8			1-octanethiol (C8)	1.1	Stable Micelles

- 1) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)  
 2) GPCから算出(CHCl<sub>3</sub>溶媒:ポリスチレン標準)  
 3) 0.5 wt%の水溶液で確認

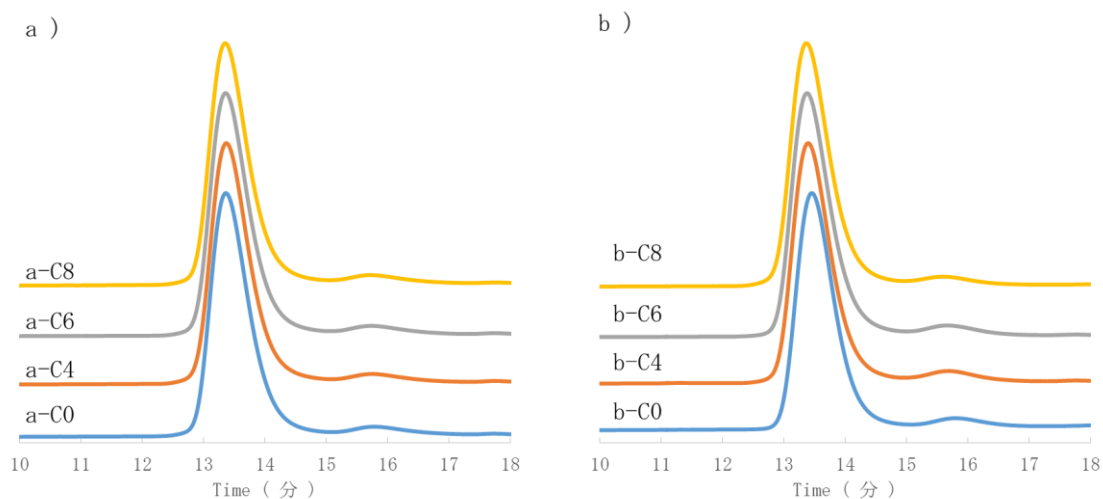


図 3.6 各合成ポリマーの GPC 測定結果(サンプル名は表 3.3 に対応)

- a) エンドブロック AGE 含有率 3.3% のトリブロックポリマーおよび修飾ポリマー  
 b) エンドブロック AGE 含有率 12.0% のトリブロックポリマーおよび修飾ポリマー

### 3.3.3 各合成ポリマーの LCST 測定結果

3.3.2 項から得られた水に溶解するトリブロックポリマーを用いて LCST を測定した結果を表 3.4 および図 3.7 に示す。表 3.4 から AGE 含有率が低いトリブロックポリマー(a-C0, a-C4, a-C6, a-C8)の LCST は全て 90 °C 以上であり、*n*-アルカンチオールの変化させても LCST は大幅に低下しないことが分かった。一方で、AGE 含有率が高いトリブロックポリマー(b-C0, b-C4, b-C6)は *n*-アルカンチオールの長さが長くなるに伴い、LCST が低下することが分かった。

図 3.7 から 1-ブタンチオールと 1-ヘキサチオールを修飾したトリブロックポリマーの LCST を比較すると、LCST(透過率が 10 %となる温度)の差は大きくないものの(b-C4: 58 °C、b-C6: 52 °C)、透過率の低下が始まる温度は 1-ヘキサチオールを修飾したポリマーが 10 °C 程度低いことが分かった(b-C4: 42 °C、b-C6: 32 °C)。しかし、1-ヘキサチオールを修飾したポリマーの方が 1-ブタンチオールを修飾したトリブロックポリマーの透過率の低下と比較し変化が緩やかなため、LCST が同様の温度になったことが分かった。

以上の結果から、低い温度で LCST を持つ b-C0、b-C4 および b-C6 を用いてハイドロゲルの形成確認を行うことにした。

表 3.4 各合成ポリマーの LCST 確認結果

項目	Content of functional groups <sup>1)</sup> ( mol% )		thiol	LCST <sup>2)</sup> (°C)	水への溶解性 <sup>3)</sup>
	P(EO- <i>co</i> -AGE) block	P(EO- <i>co</i> -AGE) - <i>b</i> -PEO- <i>b</i> - P(EO- <i>co</i> -AGE)			
a-C0	3.3	0.8	—	Over 90	溶解
a-C4			1-butanethiol (C4)	Over 90	溶解
a-C6			1-hexanethiol (C6)	Over 90	溶解
a-C8			1-octanethiol (C8)	Over 90	溶解
b-C0	12.0	3.3	—	85	溶解
b-C4			1-butanethiol (C4)	58	溶解
b-C6			1-hexanethiol (C6)	52	溶解

1) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)

2) 紫外可視吸収スペクトルでの透過率が10%になった温度(0.5 wt%水溶液)

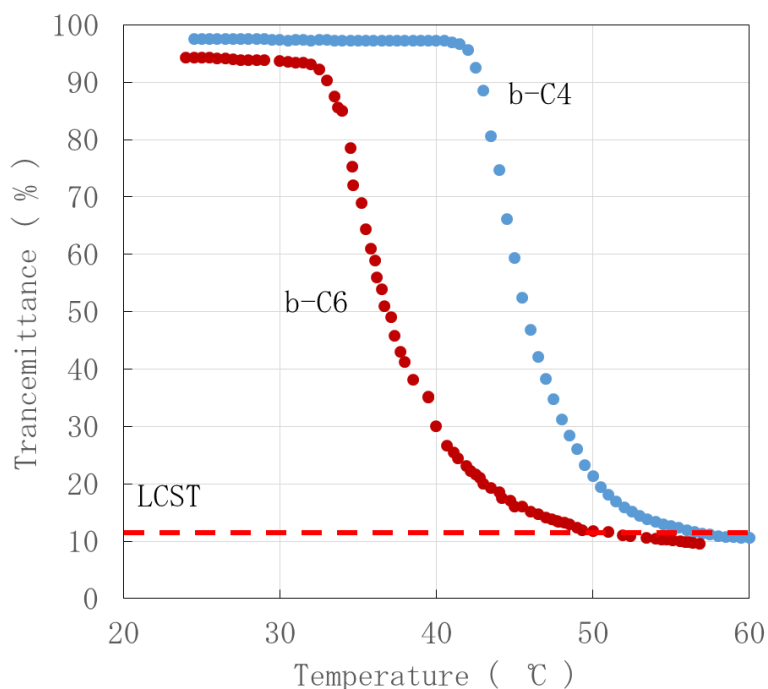


図 3.7 *n*-アルカンチオール修飾トリブロックポリマーの透過率測定結果(b-C4 および b-C6)

### 3.3.4 b-C0、b-C4 および b-C6 のハイドロゲル形成確認結果

3.3.3 項の結果から低い温度で LCST を示した AGE 含有率の高い(12.0 mol% in end blocks)トリブロックポリマー(b-C0)および *n*-アルカンチオール修飾トリブロックポリマー(b-C4 および b-C6)を用いて濃度を変化させた水溶液を作製し、温度変化によるゾルゲル転移を観察した結果を表 3.5 に示す。表 3.5 から b-C4 および b-C6 は 2.5 wt%の濃度で水溶液が LCST 以上の温度になると、ハイドロゲルを形成できることが分かったが、b-C0 は 20 wt%の濃度でも LCST 以上の温度でもハイドロゲルを形成できないことが分かった。

次に図 3.8 および図 3.9 に b-C4 および b-C6 を 10 wt%水溶液に調整したサンプルのレオロジー測定結果を示す。図 3.8 および図 3.9 から b-C4 および b-C6 の 10 wt%水溶液は LCST 以下の温度では  $G'$ 値が  $G''$ 値より低く、水溶液状態であるが、温度上昇とともに  $G'$ 値が上昇し、LCST 付近以上の温度になると、 $G'$ 値が  $G''$ 値よりも大きくなり、ゲル状態になっていることが分かった。ハイドロゲルに転移した温度を比較すると b-C4 (52 °C)よりも b-C6 (50 °C)の方が低い温度であったが、透過率の測定結果と同様にその差は小さいものであることが分かった。

以上の結果から、LCST を示す *n*-アルカンチオール修飾トリブロックポリマーを用いた水溶液は LCST 以上の温度になると 2.5 wt%の濃度でハイドロゲルを形成できることが分かった。



表 3.5 b-C0, b-C4 および b-C6 のゾルゲル転移観察結果

項目	Content of functional groups <sup>1)</sup> ( mol% )		thiol	各濃度でのゾルゲル転移 <sup>2)</sup>			
	P(EO- <i>co</i> -AGE) block	P(EO- <i>co</i> -AGE) - <i>b</i> -PEO- <i>b</i> - P(EO- <i>co</i> -AGE)		2.5 wt%	5.0 wt%	10 wt%	20 wt%
b-C0			—	×	×	×	×
b-C4	12.0	3.3	1-butanethiol (C4)	○	○	○	○
b-C6			1-hexanethiol (C6)	○	○	○	○

1) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)

2) サンプル瓶に各濃度の水溶液を作成し、水溶液をLCST以上の温度にして目視で観察

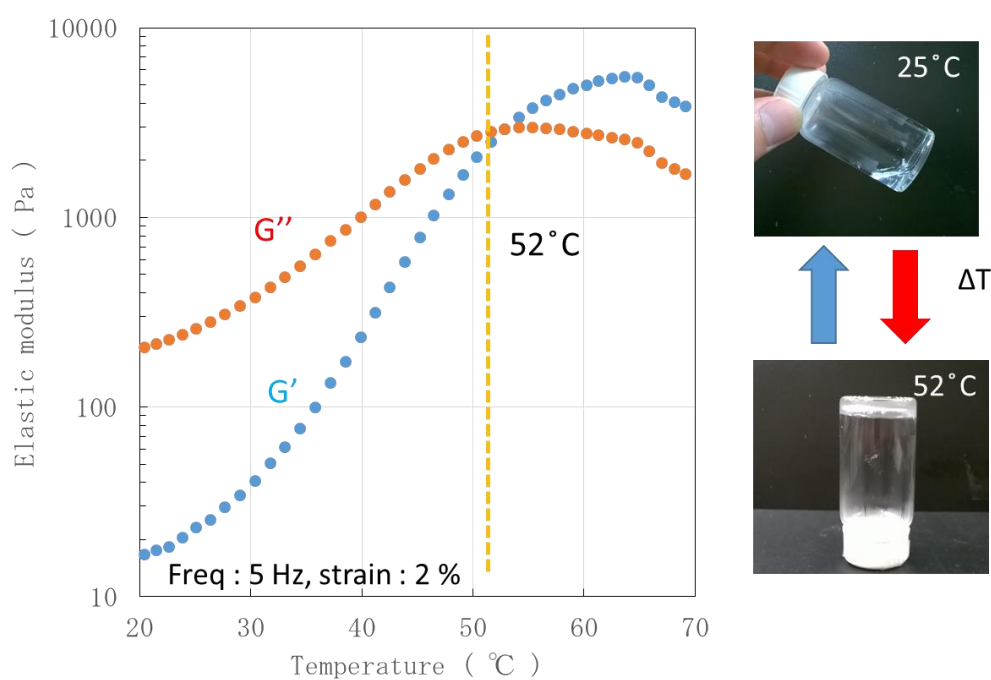


図 3.8 b-C4 のずり粘弾性測定結果およびゾルゲル転移前後の写真

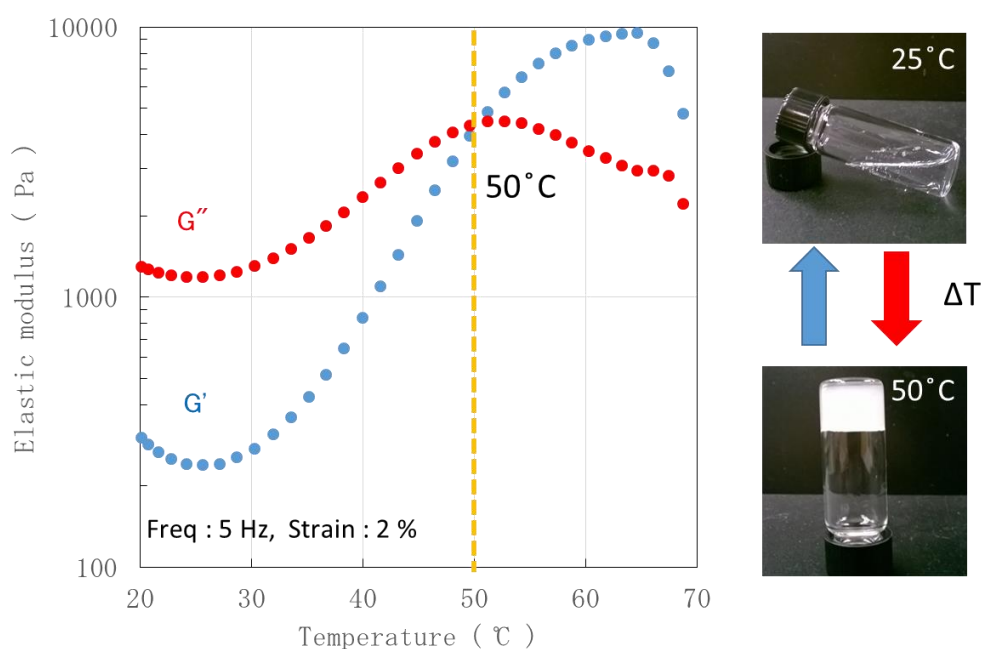


図 3.9 b-C6 のずり粘弾性測定結果およびゾルゲル転移前後の写真

### 3.3.5 b-C6 の SAXS でのゾルゲル転移観察結果

3.3.4 項の結果から b-C4 および b-C6 を用いた水溶液が LCST 以上の温度になるとハイドロゲルを形成することが分かった。そこで、次に 3.3.1 項に示した通り(図 3.10 に再掲)に LCST 以上の温度になるとエンドブロックが脱水和を起し、疎水性相互作用を発現しミセルを形成している確認を行うため、b-C6 の 10 wt% 水溶液を用いて、SAXS 測定を行った。結果を図 3.11 および図 3.12 に示す。図 3.11 の 2DSAXS パターンから b-C6 の 10 wt% 水溶液は LCST 以下の温度(30 °C)では 1 次散乱が観測できないのに対し、温度上昇とともに(40 °C、50 °C および 60 °C)では明確な 1 次散乱が観測できることが分かった。

図 3.12 に図 3.11 の 2DSAXS パターンを 1DSAXS プロファイルに変更した結果を示すが、こちらの結果からも LCST 以上の温度(50 °C および 60 °C)で面間隔 14.5 nm および 18.6 nm に明確なドメインが形成されていることを示唆するピークが観察された。これは図 3.10 に示すように、LCST 以上の温度になるとポリマーがミセルを形成している証拠と考えることができる。

以上の結果から、*n*-アルカンチオール修飾トリブロックポリマーは LCST 以上の温度になるとエンドブロックが脱水和を起し、ハイドロゲルとなることが分かった。

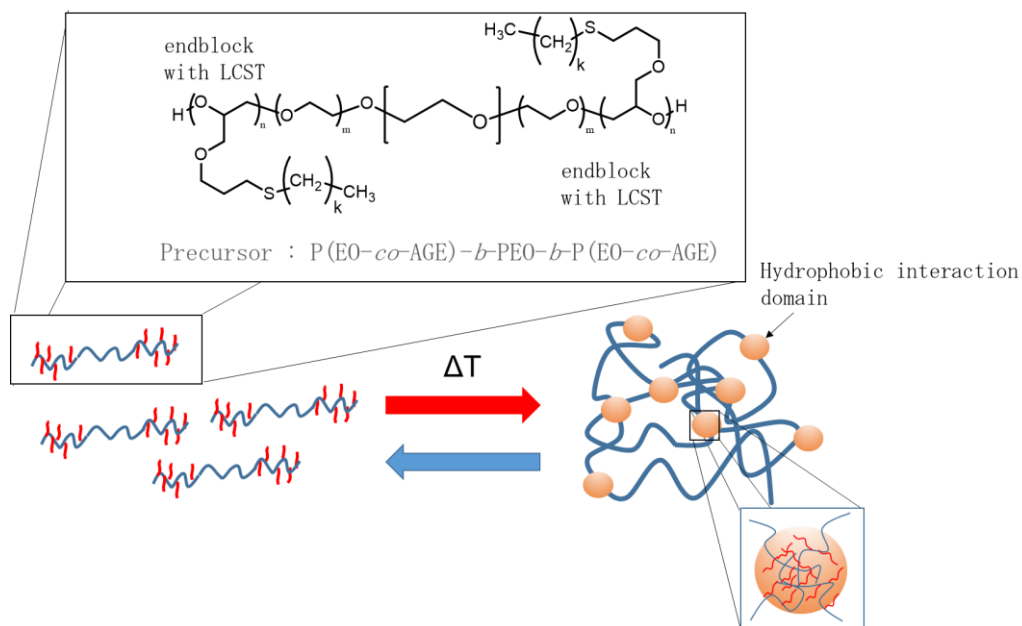


図 3.10 推測できる n-アルカン修飾  $P(\text{EO-co-AGE})-b\text{-PEO}-b\text{-P}(\text{EO-co-AGE})$  のモルフォロジー変化概略図(再掲)

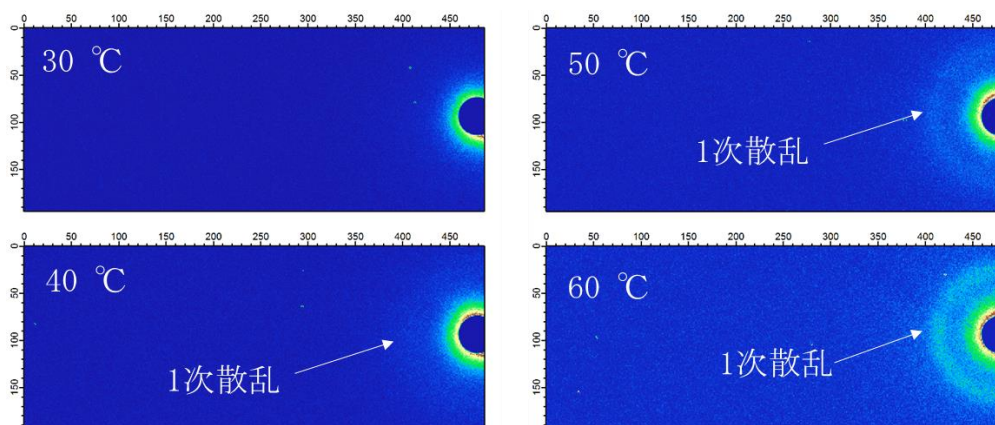


図 3.11 各温度での b-C6(10 wt%) の 2DSAXS パターン

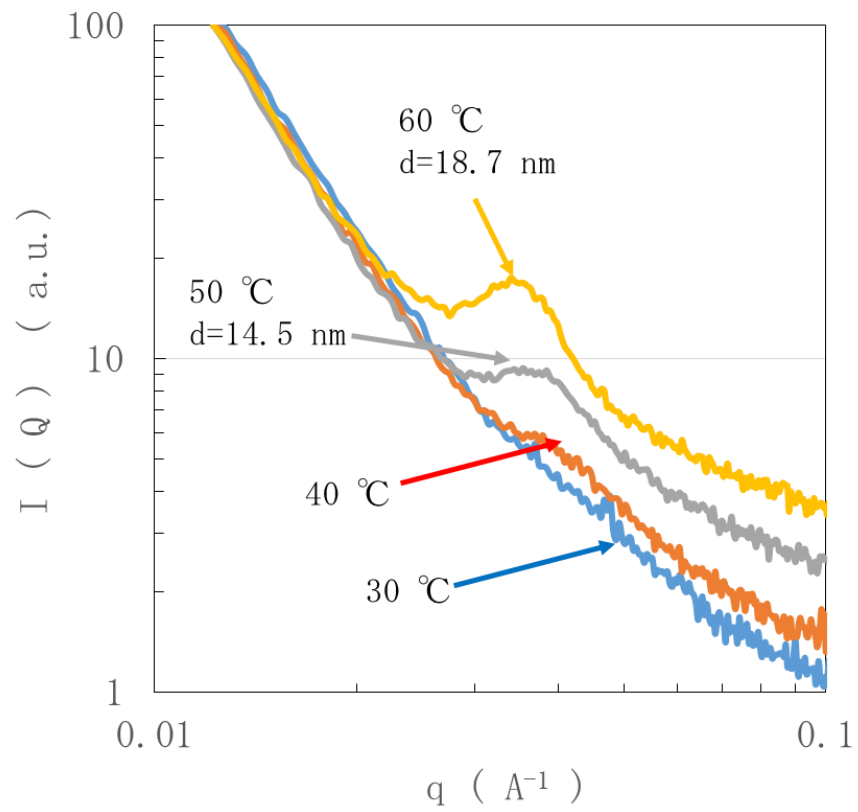


図 3.12 各温度での b-C6(10 wt%)の 1DSAXS プロファイル

### 3.4. 結論

LCST を両末端に持つトリブロックポリマーの温度応答性ハイドロゲルへの適用を目的に LCST を持つブロックに *n*-アルカンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)を用い、ミッドブロックに PEO を用いたトリブロックポリマーを合成した。合成したポリマー特性を観察した結果、以下の結論を得た。

- 1) P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE)は LCST を有し、エンドブロックの AGE 含有率が高いトリブロックポリマーほど LCST が低下 (AGE 含有率 3.3 mol% : 90 °C 以上、AGE 含有率 12.0 mol% : 85 °C) する。
- 2) P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) (AGE 含有率 3.3 mol% in endblocks) は *n*-アルカンチオールを修飾しても、LCST は変化しない。
- 3) P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) (AGE 含有率 12.0 mol% in endblocks) は *n*-アルカンチオールを修飾すると、LCST が低下 (85 °C から 52 °C) する。また、修飾するアルキル基の長さを長くするほど LCST が低下する。
- 4) 2.5 wt% 水溶液の 1-ブタンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) (b-C4) または 1-ヘキサンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) (b-C6) は水溶液の温度が LCST 以上になるとゲル化する。
- 5) ずり粘弾性測定結果および SAXS 測定結果から 1-ヘキサンチオール修飾 P(EO-*co*-AGE)-*b*-PEO-*b*-P(EO-*co*-AGE) (b-C6) は LCST 以上の温度になると、ミセルを形成し、ハイドロゲルを形成する。

### 3.5. 参考文献

- 1) A. S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 3-12 (2002).
- 2) B. Jeong, S. W. Kim, Y. H. Bae, Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 37-51 (2002).
- 3) G. Chen, A. S. Hoffman, Graft copolymers that exhibit temperature-induced phase transitions over wide range of pH, *Nature*, **373**, 49-52 (1995).
- 4) P. S. Stayton, T. Shimoboji, C. Long, A. Chilkoti, G. Ghen, J. M. Harris, A. S. Hoffman, Control of protein-ligand recognition using a stimuli-responsive polymer, *Nature*, **373**, 472-474 (1995).
- 5) R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes, *Nature*, **374**, 240-242 (1995).
- 6) R. B. Fong, Z. Ding, C. J. Long, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, Thermoprecipitation of streptavidin via oligonucleotide-mediated self-assembly with poly(*N*-isopropylacrylamide), *Bioconj. Chem.*, **10**, 720-725 (1999).
- 7) M. Kurisawa, Y. Matsuo, Y. Nobuhiko, Modulated degradation of hydrogels with thermo-responsive network in relation to their swelling behavior, *Macromol. Chem. Phys.*, **199**, 705-709 (1998).
- 8) H. Yu, D. W. Grainger, Thermo-sensitive swelling behavior in crosslinked *N*-isopropylacrylamide networks: cationic, anionic, and ampholytic hydrogels, *J. Appl. Polym. Sci.*, **49**, 1553-1563 (1993).
- 9) H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, S. W. Kim, Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of *N*-isopropylacrylamide copolymers, *Macromolecules*, **26**, 2496-2500 (1993).
- 10) S. Beltran, J. P. Baker, H. H. Hooper, H. W. Blanch, J. M. Prausnitz, Swelling equilibria for weakly ionizable, temperature-sensitive hydrogels, *Macromolecules*, **24**, 549-551 (1991).
- 11) R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, Applications of orthogonal "Click" chemistries in the synthesis of functional soft materials, *Chem. Rev.*, **109**, 5620-5686 (2009).
- 12) Y. Li, R. Beck, T. Huang, M. C. Choi, M. Divinagracia, Scatterless hybrid metal-single-crystal slit for small-angle X-ray scattering and high-resolution X-ray diffraction, *J. Appl. Cryst.*, **41**, 1134-1139 (2008).
- 13) A P Hammersley, ESRF Internal Report, ESRF97HA02T, "FIT2D: An introduction and overview" (1997).

## 第 4 章 イオン結合を用いたコアセルベート型ハイドロゲルの特性向上に関する検討

### 4.1. 緒言

物理的に硬く、形状変換可能なハイドロゲルが産業用途で注目されている<sup>1-6)</sup>。ハイドロゲルを作製する 3 次元ネットワークの形成方法は種々報告されており、共有結合を用いた 3 次元ネットワークを形成する方法としてはラジカル反応や、マイケル付加反応、エンチオール反応などが用いられている<sup>1,6-10)</sup>。これらの共有結合を用いたハイドロゲルは Gong<sup>11)</sup> や Yasuda<sup>12)</sup>などが報告しているダブルネットワークゲルや、Wang<sup>13)</sup>が報告しているアクアマテリアルなどの検討により物理的に強固なネットワークの形成が行われている。しかし、共有結合を用いたハイドロゲルは一度結合を形成すると、ネットワークを再形成することが不可能であるため、共有結合形成後はハイドロゲルの形を変化させることができない問題がある。

これらの問題を克服するため、共有結合を用いないハイドロゲルの研究も行われている。これらのゲルに使用されているネットワーク形成方法にはポリマー間の疎水性相互作用<sup>14,15)</sup> やイオン結合<sup>16-24)</sup> などがある。しかし、疎水性相互作用で作製されたハイドロゲルは物理的な相互作用のため結合が弱くなる傾向<sup>14,15)</sup>があった。一方で、イオン結合を用いたハイドロゲルも共有結合と比較すると結合力が弱い、イオン電荷を持つポリマーを直接水溶液に溶解させることが可能であるため、多くの検討がなされている。

PEO 骨格を持つポリマーを用いたイオン電荷を持つハイドロゲルの検討として ABA 型のトリブロックポリマーの A-block に  $pK_a$  値の違うイオン性官能基を修飾し、ポリマーを組合せ、コアセルベート型のハイドロゲル形成を行っている報告<sup>24)</sup>がある。このハイドロゲルは  $pH$  の変化などに対して強固な結合を維持することが可能であるが、イオン電荷がどちらか一方に偏るとハイドロゲルを形成できない問題があった。これらの問題を克服し、かつ力学的物性を改良するために無機材料と組合せた検討が報告<sup>25)</sup>されている。本報告はイオン電荷を持つ ABA トリブロックポリマーとナノクレイを組合せた検討であり、含水率 80 wt% で 1 MPa の貯蔵弾性率のハイドロゲルを形成している。

これらの検討ではダブルネットワークゲルや NC ゲルのような高い貯蔵弾性率を得られていないものの、主鎖骨格が PEO のイオン電荷を持つハイドロゲルの特性向上手法として注目すべきものであり、ナノクレイ以外の橋渡しができるような材料（ミセルなど）が系中に存在した場合、イオン電荷がどちらか一方に偏ってもハイドロゲルが形成できる可能性を示唆している。

以上のことから、本章では PEO を主鎖骨格とするポリマーの構造を変化させ、電荷依存性が小さいイオン結合型のハイドロゲルの形成を目的とした。

## 4.2. 実験方法

### 4.2.1 試薬および材料

本研究で使用した試薬および材料を表 4.1 に示す。

表 4.1 本研究で使用した試薬および材料

試薬および材料	略号	メーカー
スチレン	—	Aldrich
エチレンオキシド	EO	Praxair
アリルグリシジルエーテル	AGE	TCI
カリウム	—	Aldrich
<i>sec</i> -ブチルリチウム 1.4 M シクロヘキサン溶液	<i>sec</i> -BuLi	Aldrich
ナフタレン	—	Aldrich
3-メルカプト-1-プロパンスルホン酸ナトリウム	—	TCI
システアミン塩酸塩	—	TCI
1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩	—	Aldrich
2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン	DMPA	Aldrich
シクロヘキサン	—	Aldrich
テトラヒドロフラン	THF	Aldrich



#### 4.2.2 ポリマー合成方法

アリルグリシジルエーテルの精製方法、エチレンオキシドの精製方法、カリウムナフタレニド溶液の合成は 2.2.2 項に示した。

##### スチレンの精製方法

フラスコに水素化カルシウムとスチレンを加え、30 分攪拌し、スチレンから残留水を除去した。その後、アルゴン置換および真空脱気を 3 回行った密閉型フラスコにスチレンを移し替えた。ドライアイスメタノールバスを用いてアリルグリシジルエーテル冷却し、脱気を 30 分間行った後、蒸留管およびアルゴン置換および真空脱気を 3 回行った密閉型ビュレットを接続し、ビュレットを液体窒素で冷却しながら、真空中 50 °C で蒸留を行った。蒸留後、ビュレットはアルミホイルで包んだ後、氷水中に使用直前まで保管した。

##### シクロヘキサンおよび THF の精製方法

シクロヘキサンおよび THF は活性アルミナカラム（水および有機不純物除去）と銅触媒カラム（酸素除去）を備えた有機溶媒精製装置を用いて精製した。

##### 末端 OH 基含有ポリスチレンの合成方法(PS-OH)

密閉型反応容器に滴下用のビュレット 2 本を接続した。冷却する必要があるエチレンオキシドは屈曲性のあるステンレスの管に取付け、密閉型反応容器に接続した。接続を行った後、反応容器の脱気とアルゴン置換を 3 回行った。その後、シクロヘキサンを投入し、40 °C まで温度を上げ、*sec*-ブチルリチウム(10.7 mL) を加えた。その後、精製したスチレン (60 g) を投入し、24 時間反応を放置した。24 時間後、室温に温度を下げ、ポリスチレン末端に対して 10 倍当量のエチレンオキシドを投入し、1 時間攪拌を行った。その後、塩酸含有メタノールを 2 ml 加え、反応を終了させた。反応終了後、過剰量のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行い末端 OH 基含有ポリスチレン (PS-OH) を得た(収率 90%)。得られたポリスチレンの分子量は  $M_n = 5100 \text{ g/mol}$  ( $^1\text{H-NMR}$  から算出)、 $\text{PDI} = 1.1$  (GPC から算出)。 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-6.40 (b, aromatic), 3.33 (b, methylene end group), 2.30-1.30 (b, backbone), 0.76-0.68 (b, *sec*-Bu end group).

図 4.1 に PS-OH の合成スキームを示す。

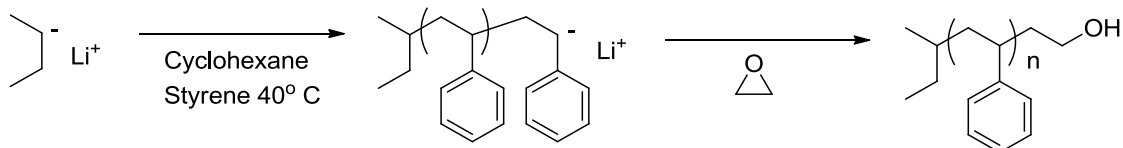


図 4.1 末端 OH 基含有ポリスチレン (PS-OH) の合成スキーム

#### ポリ (スチレン-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(S-*b*-AGE)) の合成

密閉型反応容器に滴下用のビュレット 2 本を接続した。取付けた後、前項で合成した PS-OH を 3.15 g 加えた。真空脱気を行いながら、PS-OH が溶解するまでヒートガンで熱し、ポリスチレン中の残存溶媒を除去した。その後、真空脱気とアルゴン置換を 3 回行った。200 ml の THF を密閉容器内に加え 40 °C に熱し PS-OH を溶解させた後、合成したカリウムナフタレニド溶液を溶媒が薄緑色になるまで加えた。溶液が薄緑色になったのを確認した後、アリルグリシジルエーテルを 28 ml 加えた。40 °C で反応容器を 120 時間放置した後、塩酸混合メタノール溶液を 2 ml 加え反応を終了した。反応終了後、過剰のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行い P(S-*b*-AGE) を得た(収率 70 %)。得られたポリマーは  $M_n = 28000 \text{ g/mol}$ 、 $PDI = 1.20$  (GPC から算出)。PS content = 18 mol %、AGE content = 82 mol%( $^1\text{H-NMR}$  から算出)。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-6.40 (b, aromatic), 5.94 (m, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.03 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.80-3.40 (b, polyether backbone), 2.30-1.30 (b, backbone), 0.76-0.68 (b, *s*-BuLi end group)。

図 4.2 に P(S-*b*-AGE) の合成スキームを示す。

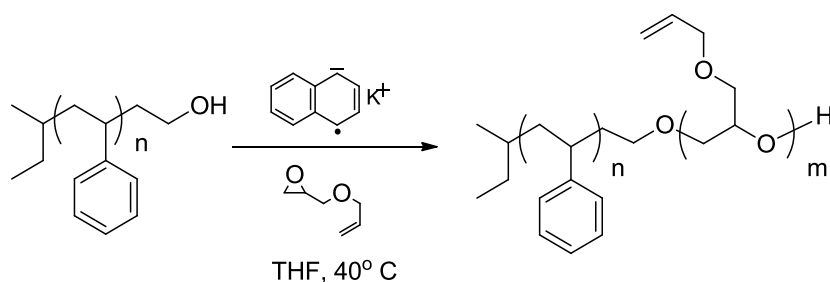


図 4.2 ポリ (スチレン-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(S-*b*-AGE)) の合成スキーム

ポリ (アリルグリシジルエーテル-*b*-エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル)  
(P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)) の合成

密閉型反応容器中に 12.3 g のポリエチレンオキシド(20k g/mol)をマクロイニシエータとして加えた。真空脱気を行いながら、ポリエチレンオキシドが溶解するまで熱した。溶解後、反応容器の温度が室温まで低下したことを確認し、アルゴン置換および真空脱気を 3 回行った。200 ml の精製 THF を加えた後、反応容器の温度を 45 °C まで上昇させた。その後、カリウムナフタレニド溶液を反応溶液が薄緑色になるまで加えた。薄緑色を確認したのち、20 ml (19.2 g) の精製したアリルグリシジルエーテルを反応容器に加え、120 時間反応を行った。120 時間後、塩酸混合メタノールを 2 ml 反応溶液に加え反応を終了させた。反応終了後、過剰のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行い P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を得た(収率 76%)。得られたポリマーは Mn = 46 000 g/mol (<sup>1</sup>H-NMR から算出)、PDI = 1.1 (GPC から算出)であった。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 5.94 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.25 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 3.80-3.40 (b, polyether backbone). PEO content = 53 mol %, PAGE content = 47 mol% であった。

図 4.3 に P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)合成スキームを示す。

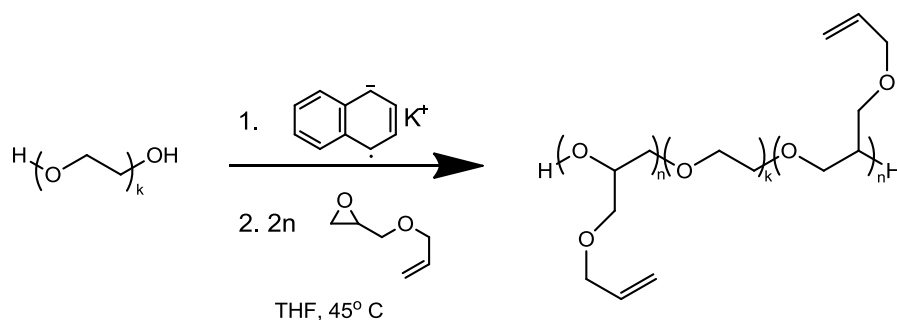


図 4.3 ポリ (アリルグリシジルエーテル-*b*-エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)) の合成スキーム

スルホン酸ナトリウム含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成

THF / H<sub>2</sub>O の割合を 10 : 1 に調整した反応溶液 125 ml 中に 5 g (0.13 mmol) の P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)および 7.12 g (40 mmol AGE に対して 3 当量) の 3-メルカプト-1-プロパンスルホン酸ナトリウムを加えた。ラジカル発生剤として 2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(DMPA)を AGE の割合に対して 0.05 mol%になるように加えアルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 3 時間行った。反応終了後、ポリマー精製のため透析を行った。透析は 3500 Da 除去用のセルロース透析膜を用い、2.0 l の水を用いて 1 時間×4 回行った。透析後、反応溶液を凍結乾燥し、負電

荷を持つ P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を得た(収率 90 %).

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.06 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.09 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 1.96 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ).

図 4.4 にスルホン酸ナトリウム含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成スキームを示す。

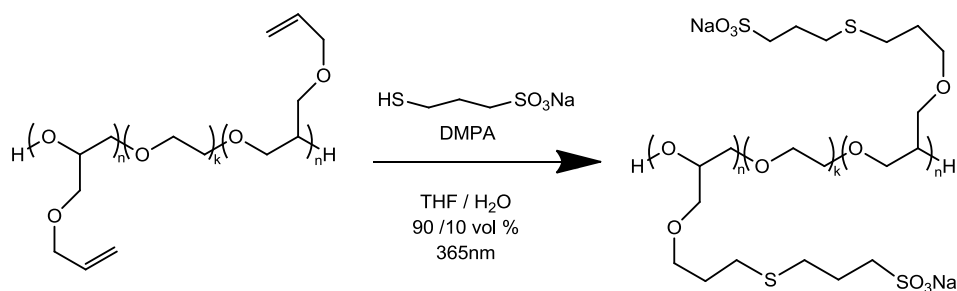


図 4.4 スルホン酸ナトリウム含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成スキーム

#### グアニジウム基含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成

THF /  $\text{H}_2\text{O}$  の割合を 10 : 1 に調整した反応溶液 125 ml 中に 5 g (0.13 mmol) の P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)および 4.54 g (40 mmol) のシステアミン塩酸塩を加えた。ラジカル発生剤として DMPA を AGE の割合に対して 0.05 mol%になるように加え、アルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 3 時間行った。反応終了後、ポリマー精製のため透析を行った。透析は 3500 Da 除去用のセルロース透析膜を用い、2.0 l の水を用いて 1 時間×4 回行った。透析後、反応溶液を凍結乾燥し黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.26 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ),  
2.91 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ),  
1.93 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ).

その後、5g(0.11 mmol)のシステアミンで修飾された P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)と 4.88 g (33 mmol)の 1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩を pH 10 に調整した 125 ml の水溶液中で 125 時間攪拌し、反応を行った。反応終了後、ポリマー精製のため透析を行った。透析は 3500 Da 除去用のセルロース透析膜を用い、2.0 l の水を用いて 1 時間×4 回行った。透析後、反応溶液を凍結乾燥し正電荷を持つ P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を得た(収率 90 %).

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.45 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.81 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.69 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ),  
1.90 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ).

図 4.5 にグアニジウム基含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成スキームを示す。

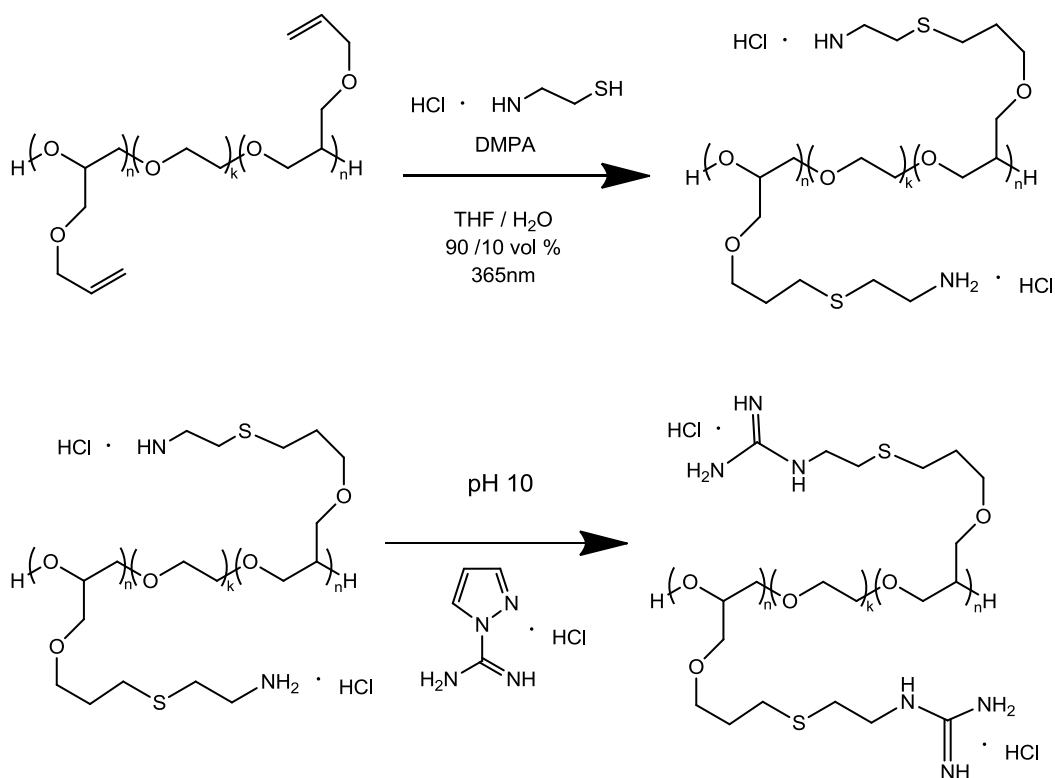


図 4.5 グアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成スキーム

#### スルホン酸ナトリウム修飾 P(S-*b*-AGE)の合成

THF / H<sub>2</sub>O の割合を 10:1 に調整した反応溶液 125 ml 中に 5 g (0.17 mmol) の P(S-*b*-AGE) および 19.44 g (109 mmol, AGE 割合に対して 3 当量) の 3-メルカプト-1-プロパンスルホン酸ナトリウムを加えた。ラジカル発生剤として DMPA を AGE の割合に対して 0.05 mol% になるように加えアルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 3 時間行った。反応終了後、ポリマー精製のため透析を行った。透析は 3500 Da 除去用のセルロース透析膜を用い、2.0 l の水を用いて 1 時間 × 4 回行った。透析後、反応溶液を凍結乾燥し、負電荷を持つ P(S-*b*-AGE) を得た (収率 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 3.06 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.71 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.96 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

図 4.6 にスルホン酸ナトリウム修飾 P(S-*b*-AGE)の合成スキームを示す。

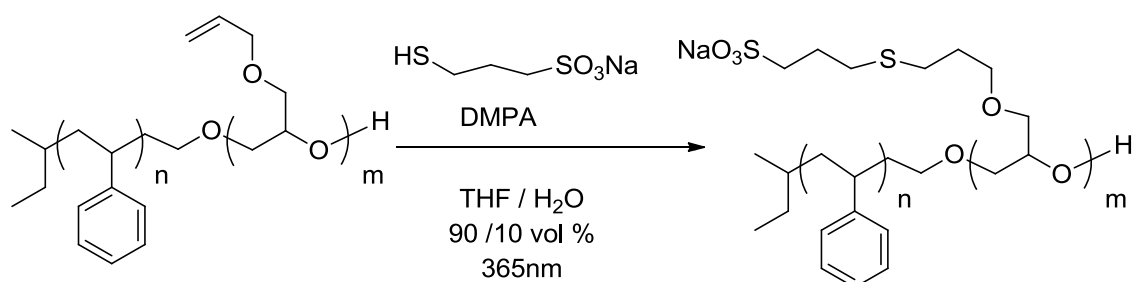


図 4.6 スルホン酸ナトリウム含有 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成スキーム

#### 4.2.3 ハイドロゲル調製方法

ハイドロゲルは電荷の異なる 2 種類のポリマーを組合せ調製した。まず、4.2.2 項で合成した各イオン電荷修飾ポリマーを HPLC グレードの水溶液中に 24 時間攪拌し溶解した。次にハイドロゲル中の総ポリマー含有量が 20 wt%(含水率 80 wt%)になるよう異なるイオン電荷修飾ポリマーを混合した。

#### 4.2.4 サンプル分析方法

GPC、NMR、DLS の測定方法は 2.2.3 項に示した。

#### レオロジー特性評価方法

レオロジー特性は Rhometrics Scientific ARES II rheometer を用いて評価した。評価にはパラレルプレート（直径 25 mm）を用いた。室温で 1 %のひずみで周波数依存性試験を行い、 $G'$  の値が  $G''$  の値より大きい場合をゲルと判定した。

### 4.3. 結果と考察

#### 4.3.1 検討方針

イオン結合を用いたコアセルベート型ハイドロゲルは共有結合がゲル中に存在しないため、ハイドロゲル形成後、様々な形状に変化可能であり、種々のアプリケーションに適用できる可能性がある。しかし、正負のイオン電荷が等量に近い状態である場合のみ、ハイドロゲルを形成し、電荷の偏りが発生するとハイドロゲルが形成できない問題があった。この理由は、イオン結合に関与できないポリマーが不純物として混合物中に存在しているためと考えられる。そこで、電荷が偏っている混合物でもゲルとして形状を保持できる貯蔵弾性率の高いコアセルベート型ハイドロゲルの開発を目的に、疎水性ブロックと親水性ブロックを持つダイブロックポリマーに一方の電荷を保持させ、もう一方の電荷を持つトリブロックポリマーと組合せ、コアセルベート型ハイドロゲルを形成させる検討を行った。本検討方針を採用した理由を以下に示す。疎水性ブロックと親水性ブロックを持つダイブロックポリマーを水溶液中に溶解させると、疎水性ブロック部分が凝集し、疎水性相互作用によりミセル構造を形成する (図 4.7)。形成したミセルの内部には疎水性ブロックが凝集している一方で、外部はイオン電荷を保持した親水性ブロックが存在する。このような疎水性ブロックとイオン電荷を保持した親水性ブロックを持つダイブロックポリマーは 2 つの結合状態を持つことが期待できる。その後、ダイブロックポリマーをつなぐためにトリブロックポリマーを加え、ハイドロゲルを形成させる。この場合、ダイブロックポリマーに保持されたイオン電荷がトリブロックポリマーに保持されたイオン電荷よりも多くても、余ったダイブロックポリマーは疎水性相互作用でネットワークを形成しているため、ハイドロゲル形成を阻害する不純物にならないと推測した (図 4.8)。

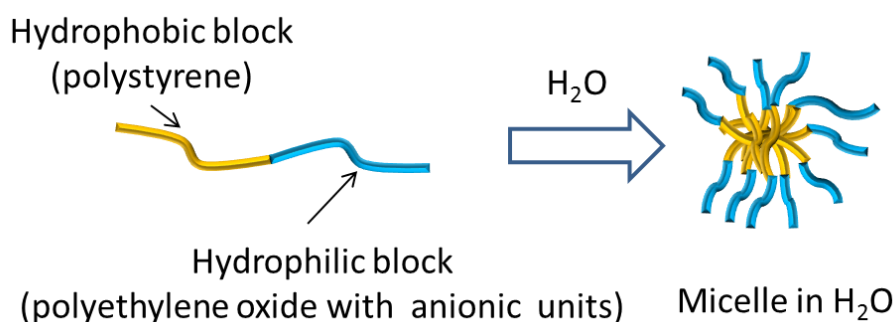


図 4.7 疎水性ブロックおよび親水性ブロックを持つダイブロックポリマーの水溶液中でのミセル形成イメージ

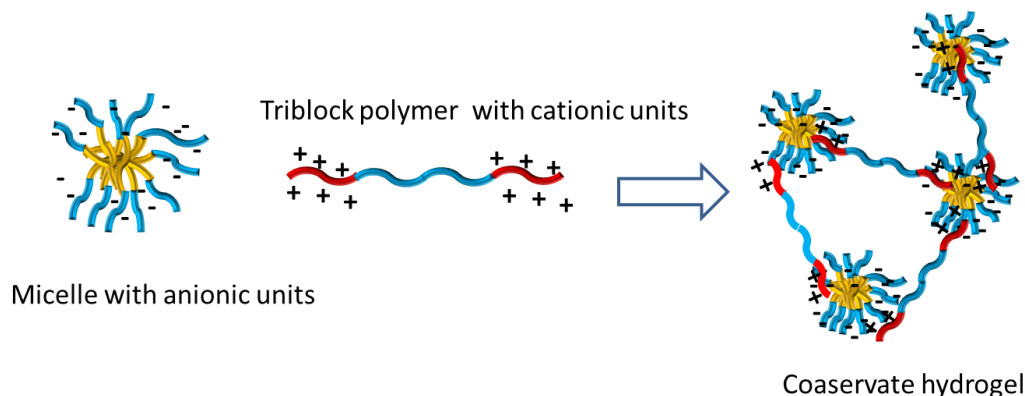


図 4.8 負電荷含有ミセルおよび正電荷含有トリブロックポリマーを用いた疎水性相互作用とイオン結合によるハイドロゲル形成イメージ

#### 4.3.2 合成ポリマー一覧

表 4.2 に本検討で合成したダイブロックポリマーおよびトリブロックポリマーの一覧を示す。また、表 4.3 に本検討で合成したスルホン酸ナトリウム修飾ダイブロックポリマーおよびトリブロックポリマー、さらにグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーの一覧を示す。ダイブロックポリマー(P1)の疎水性ブロックにはポリスチレンを用いた。また、アリルグリシジルエーテルにスルホン酸ナトリウムを修飾することで親水性ブロックを持つダイブロックポリマーを合成した(P1a)。トリブロックポリマーはミッドブロックに 10 k、20 k の 2 種類のポリマーを用い、エンドブロックの分子量を変化させた 3 種類のポリマー(P2、P3、P4)を合成した。また、P2 から P4 のトリブロックポリマーを用いてグアニジウム塩酸塩修飾のポリマーを合成した(P2b、P3b、P4b)。スルホン酸ナトリウム修飾トリブロックは P4 を用いて合成した(P4a)。それぞれのスルホン酸ナトリウム修飾ポリマーとグアニジウム塩酸塩修飾ポリマーを混合し、レオロジー特性を観察し、ハイドロゲル形成を確認した。



表 4.2 本検討で合成した P(S-*b*-AGE) および P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)

項目	種類	構造	Mn <sup>a</sup>			PDI <sup>b</sup>
			PS	PEO	PAGE	
P1	ダイブロック	P(S- <i>b</i> -AGE)	5k	-	24k	1.2
P2	トリブロック	P(AGE- <i>b</i> -EO- <i>b</i> -AGE)	-	10k	3k	1.1
P3	トリブロック	P(AGE- <i>b</i> -EO- <i>b</i> -AGE)	-	20k	3k	1.1
P4	トリブロック	P(AGE- <i>b</i> -EO- <i>b</i> -AGE)	-	20k	13k	1.1

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

<sup>b</sup> Determined by GPC

表 4.3 本検討で合成したイオン性官能基修飾ブロックポリマー

項目	使用ポリマー	イオン性官能基
P1a	P1	スルホン酸ナトリウム
P2b	P2	グアニジウム塩酸塩
P3b	P3	グアニジウム塩酸塩
P4a	P4	スルホン酸ナトリウム
P4b	P4	グアニジウム塩酸塩

#### 4.3.3 スルホン酸ナトリウム修飾 P(S-*b*-AGE) (P1a) のミセル形成確認結果

合成した P1a のミセル形成確認を目的に <sup>1</sup>H-NMR と DLS を用いて評価を行った。図 4.9 に P1a の <sup>1</sup>H-NMR 測定結果を示す。図 4.9 から P1a を DMSO-*d*<sub>6</sub> 中で <sup>1</sup>H-NMR を測定したチャートでは δ7.20-6.20 にブロードな芳香族由来のシグナルが観測できた。一方で、P1a を D<sub>2</sub>O 中で測定したチャートでは芳香族由来のシグナルが消失しているのが分かった。この理由としては DMSO-*d*<sub>6</sub> 中では P1a が溶解しており、疎水性ブロックであるポリスチレンのベンゼン環に存在する H のピークが確認できているのに対し、D<sub>2</sub>O 中では P1a がミセルを形成し、ミセルの核部分に存在するポリスチレンの回転運動を抑制してしまうため、ピークが消失したと考えられる<sup>26)</sup>。また、1 wt% の P1a 水溶液を DLS で測定した結果、半径 190 nm の会合体が形成されていることを確認した。さらにミセルが水溶液中で球状に形

成されていることを確認するため、シリコンウェハ上にスピコートを行ったサンプルを AFM で観察した。結果を図 4.10 に示す。図 4.10 の結果から、シリコンウェハ上にミセルが球状に形成されていることが確認できた。また、AFM で測定したミセルの半径が DLS で測定された半径（図 4.11）と近いことが分かった。以上の結果から P1a が水溶液中で疎水性相互作用により球状のミセルを形成していることを確認した。

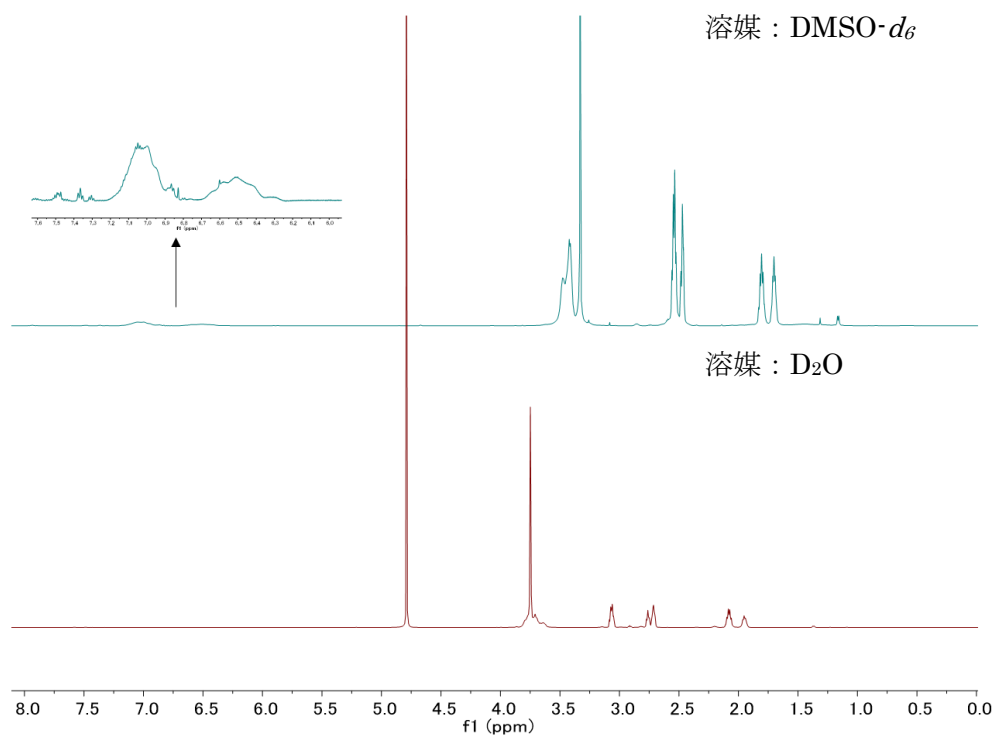


図 4.9 P1a の  $^1\text{H-NMR}$  チャート (DMSO- $d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )

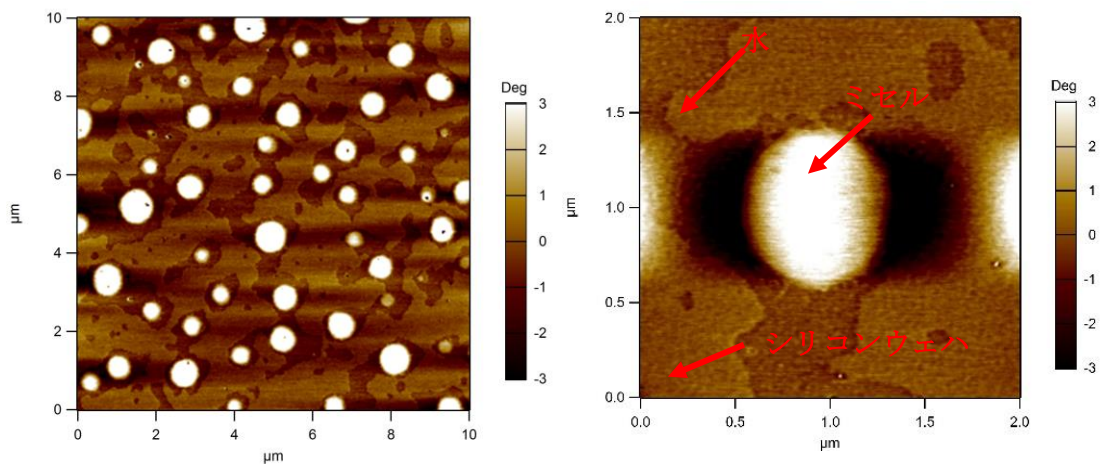


図 4.10 シリコンウェハ上にスピコートを行った P1a の AFM 観察結果

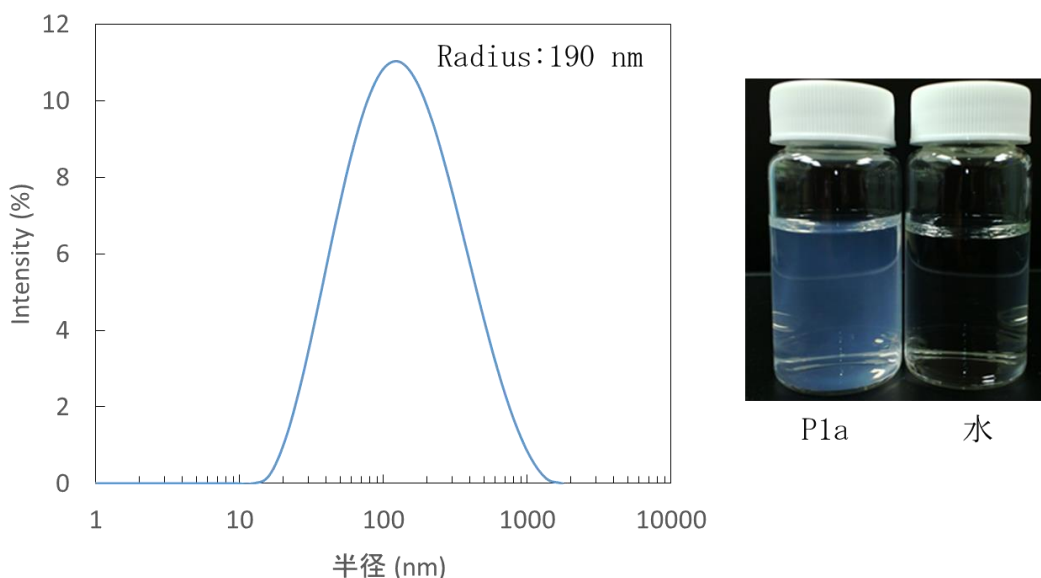


図 4.11 1 wt% P1a 水溶液の DLS 測定結果および 1 wt% P1a 水溶液と純水の比較写真

#### 4.3.4 スルホン酸ナトリウム修飾ダイブロックポリマーP(S-*b*-AGE) (P1a) およびグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーP(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の混合結果

水溶液中で P1a がミセルを形成することを確認したため、次に P1a と分子量を変化させたグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーP(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)(P2b、P3b、P4b) を含水率 80 wt% でイオン電荷が等価になるように組合せ、ハイドロゲル形成を確認した。ハイドロゲルの形成は  $G'$  が  $G''$  より大きくなっている場合は混合物がゲルを形成していると判断し、 $G''$  が  $G'$  よりも大きい場合はゾルと判断した。結果を表 4.3 および図 4.12 に示す。表 4.3 に示すようにダイブロックポリマーで作製したミセル (P1a) とエンドブロックの分子量が 13 k のトリブロックポリマー (P4) から合成したグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー (P4b) を組合せた系 (G3) だけゲルを形成できた。また、G3 のレオロジー特性を評価した結果、測定した全ての周波数領域で  $G'$  が  $G''$  よりも大きくなることを確認した (図 4.12(b))。P2b との組合せ (G1) は水溶液中で沈殿が発生した。また、P3b との組合せ (G2) は粘度が上昇したものの、レオロジー特性を評価した結果、すべての周波数領域で  $G''$  が  $G'$  より高いことが分かり、混合物がゾルであることが分かった (図 4.12(a))。P2b がゲルを形成できない理由は、親水性のポリエチレンオキサイドからなるミッドブロックの分子量が 10 k と小さく、混合物中に水を含有するための十分な親水性が確保できなかったと考えられる。また、P2b よりも大きい 20 k のミッドブロックを持つ P3b がゲルを形成できない理由はエンドブロックの分子量が 3 k と小さいため、ゲルを形成できるほど十

分な強さのイオン結合が確保できなかったためと考えられる。一方で、ミッドブロックの分子量が 20k でエンドブロックの分子量が 13 k の P4b は混合物中に水を含有しても、形状を保持するのに十分なイオン結合を確保しており、ゲルを形成することができたと考えられる。

表 4.3 P1a および P2b、P3b、P4b の混合結果

項目	組合せ		状態
	負電荷	正電荷	
G1	P1a	P2b	沈殿
G2	P1a	P3b	ゾル
G3	P1a	P4b	ゲル

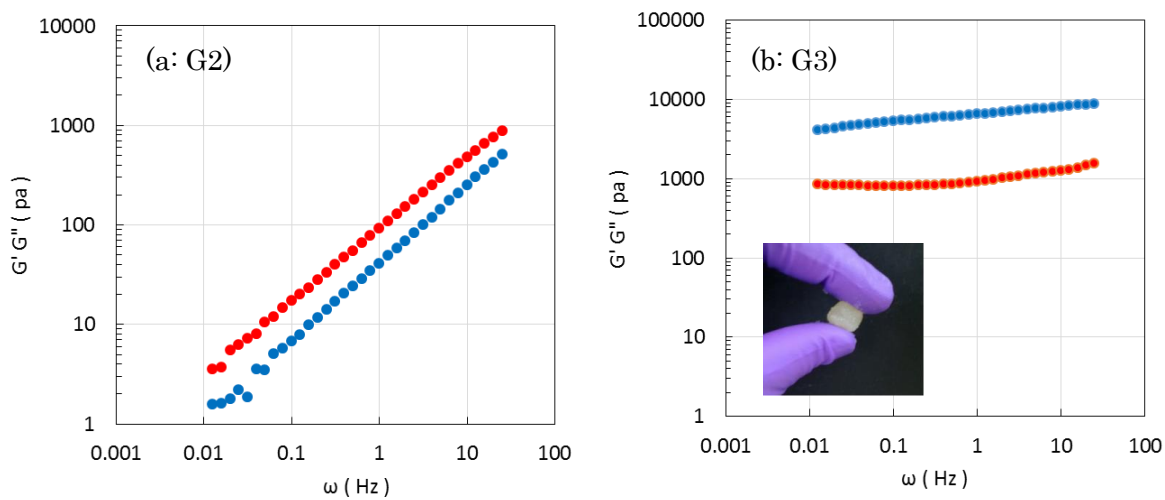


図 4.12 G2 および G3 のレオロジー特性評価結果

左図：G2、右図：G3；G'：青点、G''：赤点

#### 4.3.5 スルホン酸ナトリウム修飾ポリマー (P1a または P4a) およびグアニジウム塩酸塩修飾ポリマー (P4b) の配合比を変化させた場合のレオロジー特性評価

4.3.4 項から P1a と P4b を組合せて (G3) 含水率 80 wt% のハイドロゲルを形成できることが分かった。次に含水率を変化させず、スルホン酸ナトリウム修飾ダイブロックポリマー (P1a) とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー (P4b) の配合比を変化させ、ハイドロゲル中でイオン電荷の比を変化させた場合のレオロジー特性を評価した。また、スルホン酸ナトリウム修飾トリブロックポリマーと (P4a) とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー (P4b) の配合比を変化させて組合せた含水率 80 wt% の混合物のレオロジー特性を評価した。表 4.4 に配合量および配合比を、図 4.13 および図 4.14 にレオロジー特性を評価した結果を示す。図 4.13 の結果から P1a および P4b の混合物は負電荷の割合が 37.2 mol% から 84.9 mol% のサンプルで  $G'$  が  $G''$  よりも十分高い値を示し、ゲル状態であることが分かる。この結果は測定する周波数を変化 (0.1Hz、1Hz、10Hz) させても同じであった。しかし、負電荷の割合が 26.7 % の割合の場合、 $G'$  が急激に落ち込み 0.1 Hz では  $G''$  が  $G'$  より大きくなりゾル状態を示していることが分かる。一方、図 4.14 から P4a と P4b を組合せた混合物は負電荷の割合が 44.8 mol% から 64.2 mol% の 3 種類のサンプルで  $G'$  が  $G''$  よりも高いことが確認できたが、それ以外のサンプルでは  $G'$  の値が急激に低下し、 $G''$  が  $G'$  よりも高くなりゾル状態であることが分かった。混合物中の負電荷を増加させた場合、ポリスチレンブロックを持つ P1a を使用した混合物ではゲルを形成することができる一方で、P4a や P4b のようにポリスチレンブロックを持たないポリマーを増加させた場合はネットワーク形成に関与できるポリマーが減少するため  $G'$  が低下し、ゾルになったと考えられる。

以上の結果から、本検討で用いたポリスチレンブロックとイオン性の電荷を持つブロックから成るダイブロックポリマーとイオン性の電荷を持つトリブロックポリマーから作成したハイドロゲルは、組合せた配合比に影響されることなくハイドロゲルの形成が可能となった。

表 4.4 各混合物の配合量および負電荷の割合 (mol%)

負電荷の割合 (mol%)	配合量 (g / 1ml H <sub>2</sub> O)		負電荷の割合 (mol%)	配合量 (g / 1ml H <sub>2</sub> O)	
	P1a (負電荷)	P4b (正電荷)		P4a (負電荷)	P4b (正電荷)
26.7	0.042	0.130	22.6	0.039	0.126
37.2	0.059	0.112	33.4	0.059	0.111
48.6	0.082	0.098	44.8	0.080	0.093
58.7	0.104	0.083	54.2	0.099	0.079
67.7	0.119	0.064	64.2	0.120	0.063
76.9	0.142	0.048	73.0	0.140	0.049
84.9	0.160	0.032	82.1	0.161	0.033

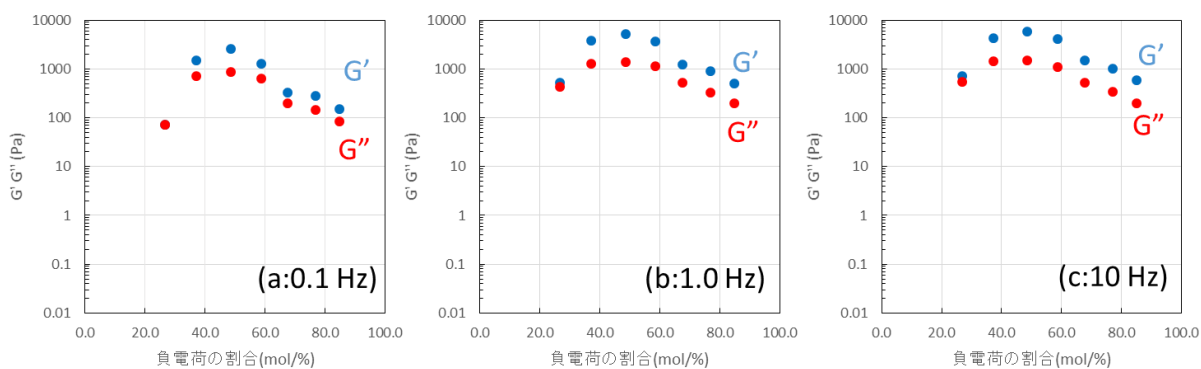


図 4.13 P1a および P4b の配合比を変化させた混合物のレオロジー特性評価結果  
(測定周波数 : 0.1 Hz(a), 1.0 Hz(b), 10 Hz(c), 測定ひずみ : 1 % 測定温度 : 25 °C)

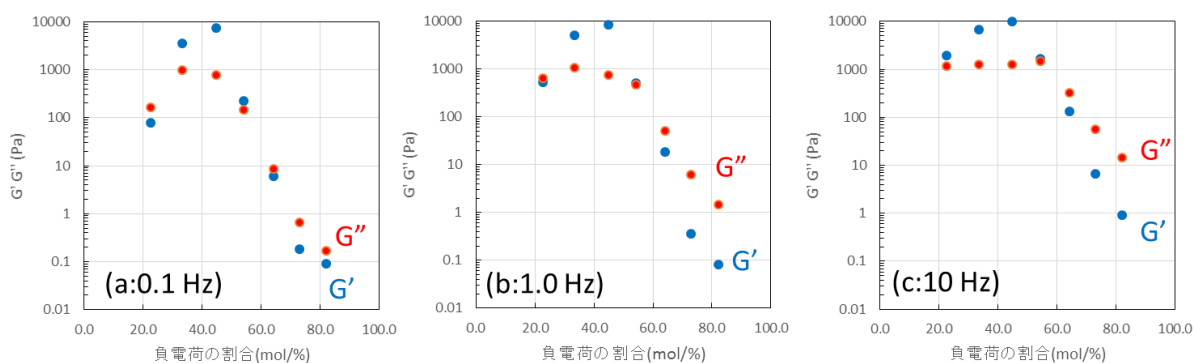


図 4.14 P4a および P4b の配合比を変化させた混合物のレオロジー特性評価結果  
(測定周波数 : 0.1 Hz(a), 1.0 Hz(b), 10 Hz(c), 測定ひずみ : 1 % 測定温度 : 25 °C)

#### 4.4. 結論

形状保持が可能で電荷依存性が少ない、イオン結合を用いたコアセルベート型ハイドロゲルの作成を目的に、ポリスチレンからなる疎水性ブロックとスルホン酸ナトリウム修飾ポリアリルグリシジルエーテルからなる親水性ブロックを持つダイブロックポリマーとミッドブロックにポリエチレンオキサイドを用い、エンドブロックにグアニジウム塩酸塩修飾ポリアリルグリシジルエーテルを持つトリブロックポリマーを組合せ評価した結果、以下の結論を得た。

- 1) ポリスチレンからなる疎水性ブロックとスルホン酸ナトリウム修飾ポリアリルグリシジルエーテルからなる親水性ブロックを持つダイブロックポリマーは水溶液中で疎水性相互作用を発現させ球状のミセルを形成する。
- 2) ミセルを形成したスルホン酸ナトリウム修飾ダイブロックポリマー (P1a) と PAGE block 13k g/mol、PEO block 20k g/mol の P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)から作成したグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーを組合せると水溶液中 80 wt%の含水量で単独で形状保持可能なハイドロゲルを形成する。
- 3) スルホン酸ナトリウム修飾ダイブロックポリマー (P1a) とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー (P4a) はハイドロゲル中の全イオン中の負電荷の割合を 37.2 mol% から 84.9 mol%に変化させてもハイドロゲルを形成する。一方で、スルホン酸ナトリウム修飾トリブロックポリマー (P4a) とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー (P4b) はハイドロゲル中の負電荷の割合が 44.8 mol%から 64.2 mol%の間のみハイドロゲルを形成した。

#### 4.5. 参考文献

- 1) A. A. Aimetti, A. J. Machen, K. S. Anseth, Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by thiol-ene photopolymerization for enzyme-responsive protein delivery, *Biomaterials*, **30**, 6048-6054 (2009).
- 2) M. C. Cushing, K. S. Anseth, Materials science. Hydrogel cell cultures, *Science*, **316**, 1133-1134 (2007).
- 3) R. Langer, D. A. Tirrell, Designing materials for biology and medicine, *Nature*, **428**, 487-492 (2004).
- 4) P. C. Nicolson, Soft contact lens polymers: an evolution, *Biomaterials*, **22**, 3273-3283 (2001).
- 5) L. Yu, J. Ding, Injectable hydrogels as unique biomedical materials, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1473-1481 (2008).
- 6) N. Gupta, B. F. Lin, L. M. Campos, M. D. Dimitriou, S. T. Hikita, N. D. Treat, M. V. Tirrell, D. O. Clegg, E. J. Kramer, C. J. Hawker, A versatile approach to high-throughput microarrays using thiol-ene chemistry, *Nat. Chem*, **2**, 138-145 (2010).
- 7) M. Malkoch, R. Vestberg, N. Gupta, L. Mespouille, P. Dubois, A. F. Mason, J. L. Hedrick, Q. Liao, C. W. Frank, K. Kingsbury, C. J. Hawker, Synthesis of well-defined hydrogel networks using click chemistry, *Chem. Commun.*, **26**, 2774-2776 (2006).
- 8) J. Kopeček, J. Yang, Hydrogels as smart biomaterials, *Polym. Int.*, **56**, 1078-1098 (2007).
- 9) S. Lin-Gibson, R. L. Jones, N. R. Washburn, F. Horkay, Structure–property relationships of photopolymerizable poly(ethylene glycol) dimethacrylate hydrogels, *Macromolecules*, **38**, 2897-2902 (2005).
- 10) M. P. Lutolf, J. A. Hubbel, Synthesis and physicochemical characterization of end-linked poly(ethylene glycol)-co-peptide hydrogels formed by michael-type addition., *Biomacromolecules*, **4**, 713-722 (2003).
- 11) J. P. Gong, Y. Katsuyama, T. Kurokawa, Y. Osada, Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength, *Adv. Mater.*, **15**, 1155-1158 (2003).
- 12) K. Yasuda, J. P. Gong, Y. Katsuyama, A. Nakayama, Y. Tanabe, Eiji Kondo, M. Ueno, Y. Osada, Biomechanical properties of high-toughness double network hydrogels, *Biomaterials*, **26**, 4468-4475 (2005).
- 13) Q. Wang, J. L. Mynar, M. Yoshida, E. Lee, M. Lee, K. Okuro, K. Kinbara, T. Aida, High-water-content moldable hydrogels by mixing clay and a dendritic molecular binder, *Nature*, **463**, 339-343 (2010).



- 14) Y. He, T. P. Lodge, Thermoreversible ion gels with tunable melting temperatures from triblock and pentablock copolymers, *Macromolecules*, 41, 167-174 (2008).
- 15) T. Vermonden, N. A. M. Besseling, M. J. van Steenberg, W. E. Hennink, Rheological studies of thermosensitive triblock copolymer hydrogels, *Langmuir*, 22, 10180-10184 (2006).
- 16) K. Hales, D. J. Pochan, Using polyelectrolyte block copolymers to tune nanostructure assembly, *Colloid Interface Sci.*, 11, 330-336 (2006).
- 17) M. A. Cohen Stuart, B. Hofs, I. K. Voets, Arie de Keizer, Assembly of polyelectrolyte-containing block copolymers in aqueous media, *Colloid Interface Sci.*, 10, 30-36 (2005).
- 18) C. Tsitsilianis, Responsive reversible hydrogels from associative “smart” macromolecules, *Soft Matter*, 6, 2372-2388 (2010).
- 19) C. Tsitsilianis, N. Stavrouli, V. Bocharova, A. Kiri, I. Katsampas, M. Stamm, Stimuli responsive associative polyampholytes based on ABCBA pentablock terpolymer architecture, *Polymer*, 49, 2996-3006 (2008).
- 20) I. K. Voets, Arie de Keizer, M. A. C. Stuart, Irreversible structural transitions in mixed micelles of oppositely charged diblock copolymers in aqueous solution, *Macromolecules*, 40, 2158-2164 (2007).
- 21) A. P. Nowak, V. Breedveld, L. Pakstis, B. Ozbas, D. J. Pain, D. Pochan, T. J. Deming, Rapidly recovering hydrogel scaffolds from self-assembling diblock copolypeptide amphiphiles, *Nature*, 417, 424-428 (2002).
- 22) K. J. Henderson, T. C. Zhou, K. J. Otim, K. R. Shull, Ionically cross-linked triblock copolymer hydrogels with high strength, *Macromolecules*, 43, 6193-6201 (2010).
- 23) M. Lemmers, J. Sprakel, I. K. Voets, Jasper van der Gucht, M. A. Cohen Stuart, Multiresponsive reversible gels based on charge-driven assembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 708-711 (2010).
- 24) J. N. Hunt, K. E. Feldman, N. A. Lynd, J. Deek, L. M. Campos, J. M. Spruell, B. M. Hernandez, E. J. Kramer, C. J. Hawker, Tunable, high modulus hydrogels driven by ionic Coacervation, *Adv. Mat.*, 23, 2327-2331 (2011).
- 25) S. Tamesue, M. Ohtani, K. Yamada, Y. Ishida, J. M. Spruell, N. A. Lynd, C. J. Hawker, T. Aida, Linear versus dendritic molecular binders for hydrogel network formation with clay nanosheets: studies with ABA triblock copolyethers carrying guanidinium ion pendants, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 15650-15655 (2013).
- 26) Istva'n Furo, NMR spectroscopy of micelles and related systems, *J. Mol. Liq.*, 117, 117-137 (2005).

## 第 5 章 アルキル基およびイオン性基を修飾したポリアリルグリシジルエーテルを用いたハイドロゲルの物性

### 5.1. 緒言

4 章のハイドロゲルは ABA 型のトリブロックポリマーと AB 型のダイブロックポリマーを組合せて作製した。AB 型のダイブロックポリマーは疎水性ブロックと親水性ブロックを併せ持つため、水溶液中でミセルを形成する。そのため、ハイドロゲルはミセル内核に疎水性相互作用を持ち、更に ABA トリブロックポリマーがイオン結合によって AB 型ダイブロックポリマーから形成されるミセル間にネットワークを形成する。前章ではハイドロゲルを作製にするため、疎水性ブロックやイオン電荷を持つブロックの長さを変化し、最適な組合せを探す必要があった。そのため、組合せる材料ごとに何度もアニオン重合でポリマーを合成する必要がある。

そこで、本章では前章での設計指針を受け継ぎながら、疎水性基とイオン官能基を簡単にポリマー中で形成し、物性値を調整する方法を見出すことを目的とした。

## 5.2. 実験方法

### 5.2.1 試薬および材料

本研究で使用した試薬および材料を表 5.1 に示す。

表 5.1 本研究で使用した試薬および材料

試薬および材料	略号	メーカー
エチレンオキシド	EO	Praxair
アシルグリシジルエーテル	AGE	TCI
カリウム	—	Aldrich
ナフタレン	—	Aldrich
ベンジルアルコール	—	Aldrich
3-メルカプトプロピオン酸	—	TCI
システアミン塩酸塩	—	TCI
1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン 塩酸塩	—	Aldrich
1-ヘキサチオール	C6	Tokyo Chemical
1-オクタンチオール	C8	Tokyo Chemical
1-デカンチオール	C10	Tokyo Chemical
1-ドデカンチオール	C12	Tokyo Chemical
20k 両末端 OH ポリエチレンオキシド	PEO	Aldrich

2,2-ジメトキシ-2-フェニル アセトフェノン	DMPA	Aldrich
テトラヒドロフラン	THF	Aldrich

### 5.2.2 ポリマー合成方法

アリルグリシジルエーテルの精製方法、エチレンオキシドの精製方法、テトラヒドロフランの精製方法、カリウムナフタレニド溶液の合成は 2.2.2 項に示した。

また、P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)およびグアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の合成は 4.2.2 項に示した。

#### ポリアリルグリシジルエーテル (PAGE) の合成

密閉型反応容器に滴下用のビュレットを取り付けた後、脱気とアルゴン置換を 3 回行った。その後、THF 250 ml を投入し、ベンジルアルコール(103  $\mu\text{l}$ :  $1.0 \times 10^{-3}$  mol) を加えた。その後、合成したカリウムナフタレニド溶液を溶媒が薄緑色になるまで加えた。溶液が薄緑色になったのを確認した後アリルグリシジルエーテル(17.4 g: 0.153 mol)を投入し、40°Cに昇温した。その後、72 時間反応を放置した。72 時間後、室温に温度を下げ、塩酸混合メタノール溶液を 2 ml 加え反応を終了した。反応終了後、過剰量のヘキサンで再沈殿し、減圧乾燥を行いポリアリルグリシジルエーテル (PAGE)を得た (収率 80 %)。得られたポリエチレンオキシドの分子量は  $M_n = 18000$  g/mol ( $^1\text{H-NMR}$  から算出) , PDI = 1.1 (GPC から算出)。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ),  
3.47–3.72(broad m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ )-O-  
and  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ )-O-), 3.79, 3.87 (two broad peaks,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ )-O-), 4.01 (d,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
4.38 (m,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 4.53–4.56 (s,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.18, 5.28 (dd,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
5.91 (m,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.97 (d,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 7.30 (overlap with residual  $\text{CHCl}_3$ ,  
1H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 7.36 (s, 4H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ).

図 5.1 に P(EO-*co*-AGE)の合成スキームを示す。

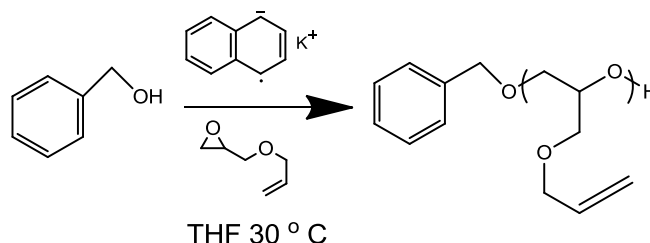


図 5.1 ポリアリルグリシジルエーテル (PAGE)の合成スキーム

## カルボン酸ナトリウムおよび 1-ヘキサチオール修飾 PAGE(修飾率 50:50)の合成

THF 25 ml 中に 0.5 g( $2.7 \times 10^{-5}$  mol)の PAGE (Mn : 18k,  $^1\text{H-NMR}$  から算出) および 3-メルカプトプロピオン酸および 1-ヘキサチオールをそれぞれ 0.65 g および 0.74 g(それぞれ  $6.3 \times 10^{-3}$  mol, 合計重量が AGE 割合に対して 3 当量)加えた。ラジカル発生剤として DMPA を AGE の割合に対して 0.05 mol%になるように加えアルゴン置換を 30 分間行った。その後、365 nm の紫外線ランプを用いて UV 照射を 3 時間行った。反応終了後、溶液を濃縮し、過剰のヘキサンに再沈殿を行い、ポリマーを得た (反応率 95 %以上)。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.82 (t,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.14 (d,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{COOH}$ ) 1.17-1.32 (m,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  and  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$  and ), 1.46 (quint,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  and  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 1.69 (quint,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$  and  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{COOH}$ ), 2.38-2.53 (m,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$  and  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{COOH}$ ), 2.61 (t,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  and  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.28-3.53 (broad m, polyethylene backbone and DMSO- $d_6$ ), 4.53-4.56 (s,  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 11.1-12.9 (broad s,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ).

水素積分比から求められるアルキル基の末端水素数とカルボキシル基の水素数から PAGE に修飾しているアルキル基とカルボキシル基の比を求めた後、pH が 7 になるよう調整しながら NaOH 水溶液に溶解し、目的とするカルボン酸ナトリウムおよび 1-ヘキサチオール修飾 PAGE を得た。図 5.2 にカルボキシル基および 1-ヘキサチオール修飾 PAGE の合成スキームを示す。

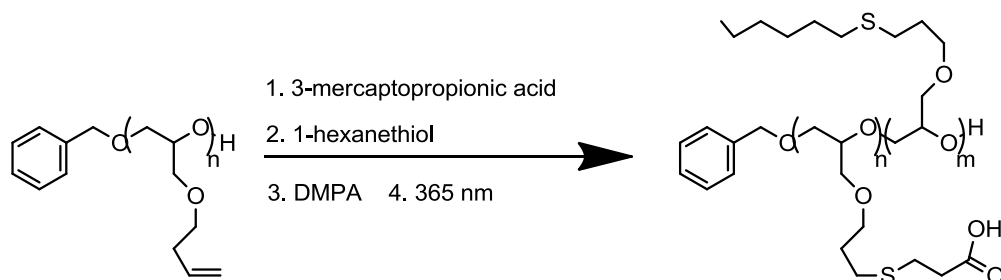


図 5.2 カルボンキシル基および 1-ヘキサチオール修飾 PAGE の合成スキーム

### 5.2.3 ハイドロゲル調製方法

ハイドロゲルは電荷の異なる 2 種類のポリマーを組合せ、調製した。まず、5.2.2 項で合成したカルボン酸ナトリウムおよび 1-ヘキサチオール修飾 PAGE を HPLC グレードの  $\text{H}_2\text{O}$  に 24 時間攪拌し溶解した。次にハイドロゲル中の総ポリマー含有量が 20 wt%(含水率 80 wt%)になるようグアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を混合した。

### 5.2.4 サンプル分析方法

サンプル分析方法は前章に述べた方法で行った。

## 5.3. 結果と考察

### 5.3.1 ハイドロゲル設計方針

4章の実験結果から、PEO骨格の側鎖に親水性基と疎水性基があれば、ミセルを形成できる可能性を見出している。また、同様の考え方で材料設計を行い、ポリエチレン骨格上にナトリウム塩とドデシル基を修飾し、ミセルを形成している報告もされている<sup>1)</sup>。本章では親水性基および疎水性基としてイオン性基およびアルキル基を修飾したポリアリルグリシジルエーテル (PAGE) を合成した後、ABA型のトリブロックポリマーと組合せ、簡単に物性値を変化できるハイドロゲルの形成方法を検討することにした (図5.3)。

①precursorとしてPAGEを用いるため、何度もアニオン重合を行わずに別のポリマーを得ることができる。すなわち、エンチオール反応を用いて、炭素数の違う $n$ -アルカンチオールを側鎖に修飾するだけで別のポリマーが得られる。②同様に側鎖に修飾するイオン性基とアルキル基の比率を変化させることで物性値を変化させられる。以上の利点から本検討を進めることにした。

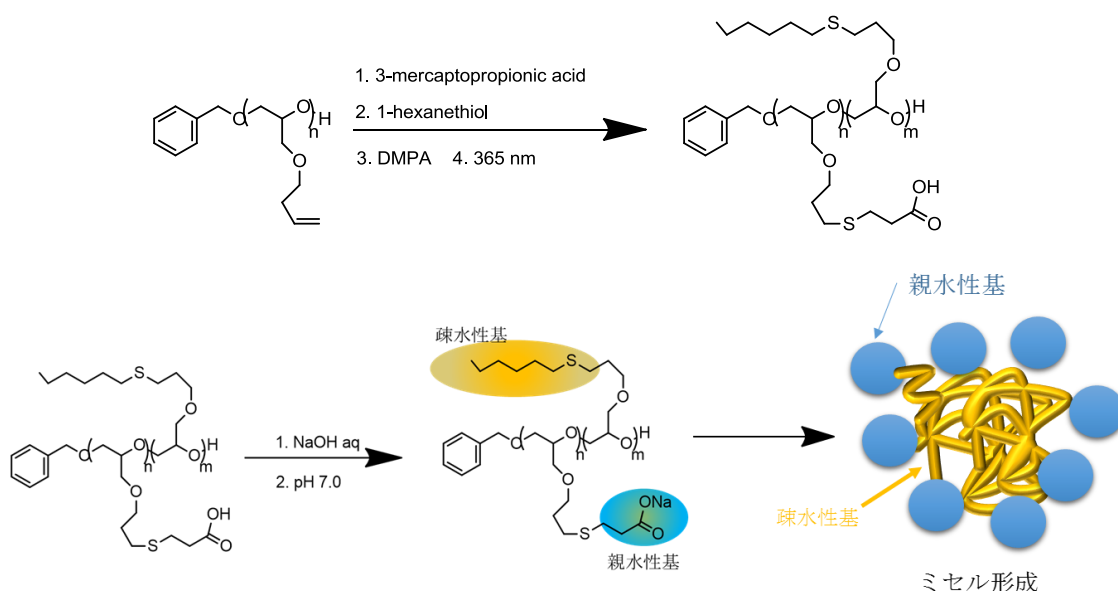


図 5.3 疎水性基(1-ヘキシル)および親水性基(カルボン酸ナトリウム)を持つ PAGE の水溶液中でのミセル形成方法

### 5.3.2 合成ポリマー一覧

表 5.2 に本検討で合成した PAGE および P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE) の特性一覧を示す。また、表 5.3 に本検討で合成したカルボン酸ナトリウムおよび *n*-アルカン修飾ポリマーの一覧を示す。

表 5.2 からそれぞれ precursor とした PAGE および P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE) は良好な分子量分布を持つことが分かった。また、表 5.3 から合成したカルボン酸ナトリウムおよび *n*-アルカン修飾ポリマーは <sup>1</sup>H-NMR の結果から、反応時に配合した比率とほぼ同様の修飾比になっていることを確認した。以上の結果から、PAGE を precursor とし、簡単に修飾種および修飾比を変化させたランダムポリマーが合成できることが分かった。

表 5.2 本検討で合成した PAGE および P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)

項目	種類	構造	Mn <sup>a)</sup>		PDI <sup>b)</sup>
			PEO	PAGE	
P1	ホモポリマー	PAGE	—	18k	1.1
P2	トリブロック	P(AGE- <i>b</i> -EO- <i>b</i> -AGE)	20k	4k	1.1

a) <sup>1</sup>H-NMRから算出(CDCl<sub>3</sub>溶媒)

b) GPCから算出(CHCl<sub>3</sub>溶媒:ポリスチレン標準)

表 5.3 エンチオール反応で合成したポリマー一覧

項目	前駆体	イオン性官能基	修飾アルキル基	構成比 <sup>a)</sup> (イオン性基:アルキル基)
P1-C0	P1	-COONa	—	100:0
P1-C6	P1	-COONa	1-hexyl	50:50
P1-C8	P1	-COONa	1-octyl	50:50
P1-C10	P1	-COONa	1-decyl	50:50
P1-C12	P1	-COONa	1-dodecyl	50:50
P-C6-25	P1	-COONa	1-hexyl	75:25
P-C6-75	P1	-COONa	1-hexyl	25:75
P2-G	P2	グアニジウム塩酸塩	—	100:0

a) <sup>1</sup>H-NMRから算出(DMSO-*d*<sub>6</sub>溶媒)

### 5.3.3 カルボン酸ナトリウムおよび *n*-アルカン修飾 PAGE のミセル形成確認結果

5.3.2 項の結果から、目的とする側鎖に親水性基(カルボン酸ナトリウム)と疎水性基(*n*-アルキル基)を持つランダムポリマーを合成できたことが分かったので、次に合成ポリマーの水溶液中での構造確認を行った。図 5.4 に代表例として P1-C6 および P1-C12 の DLS 測定結果を示す。

図 5.4 の結果からカルボン酸ナトリウムおよび *n*-アルカン修飾 PAGE は数 nm の単分散ポリマー状態から数百 nm のミセル会合状態の範囲で存在していることが分かった。この傾向は他の修飾ポリマーでも同様であった。前章では単分散のミセルが得られたが、本章で得られたミセルは DLS の分布状態が違うことが分かった。この理由として、前章ではミセルを形成するためにポリマー構造を制御したダイブロックポリマーを作成し、更に疎水性ブロックにポリスチレンを用いていた。ポリスチレンはベンゼン環による  $\pi$  スタックで強い疎水性相互作用を形成できるため、安定したミセルを形成できる。一方で、本章ではホモポリマーを用い、疎水性ユニットとして、アルキル基を用いている。そのため、親水性と疎水性のユニットがダイブロックポリマーのように制御されていないため、疎水性相互作用が弱く、前章で形成できた単分散のミセルが形成できなかったと考えられる。しかし、本章での材料設計でもミセルが形成できることを確認したので、次に各ポリマーを用いてハイドロゲルの形成を行うこととした。

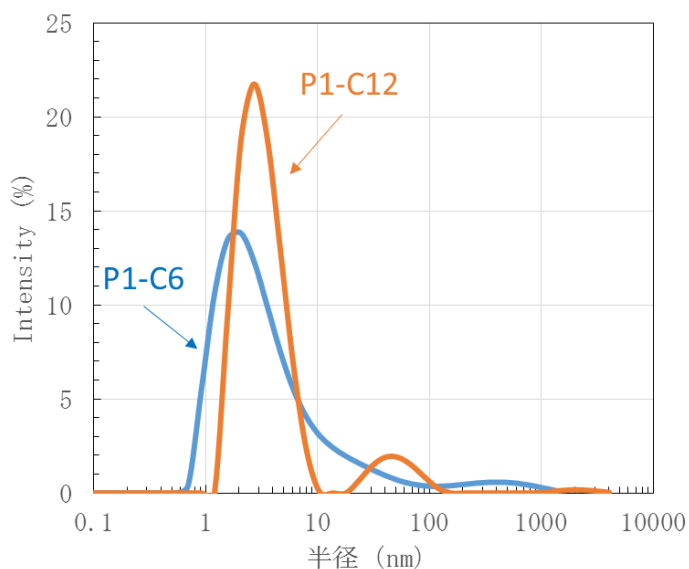


図 5.4 P1-C6 および P1-C12 の DLS 測定結果



### 5.3.4 カルボン酸ナトリウムおよび *n*-アルカン修飾 PAGE およびグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーP(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)の混合結果

5.3.3 項から水溶液中で修飾ポリマーがミセルを形成することを確認したため、次に各ポリマー(P1-C0, P1-C6, P1-C8, P1-C10, P1-C12)とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマーPAGE-*b*-PEO-*b*-PAGE(P2-G)を含水率 80 wt%でイオン電荷が等価になるように組合せ、ハイドロゲル形成を確認した。ハイドロゲルの形成は  $G'$  が  $G''$  より大きくなっている場合は混合物がゲルを形成していると判断し、 $G''$  が  $G'$  よりも大きい場合はゾルと判断した。結果を表 5.4 に示す。表 5.4 に示すようにカルボン酸ナトリウムのみ修飾した PAGE (P1-C0) と P2-G を組合せた系 (G-C0) だけゲルを形成できないことが分かった (図 5.5)。

一方で、G-C6, G-C8, G-C10 および G-C12 のレオロジー特性を評価した結果、測定した全ての周波数領域で  $G'$  が  $G''$  よりも大きくなることを確認した (一例として G-C6 のレオロジー測定結果を図 5.6 に示す)。また、各ポリマーの 1 Hz での  $G'$  および  $G''$  をプロットした結果、修飾したアルキル基の長さが長くなると、 $G''$  の大きさはほぼ変化せず、 $G'$  だけが大きくなることが分かった (図 5.7)。これは PAGE に修飾しているアルキル基の長さが長くなるほど、ハイドロゲルが固くなっていることを示している。

また、カルボン酸ナトリウムと 1-ヘキサチオール修飾比を変化させたポリマー (P1-C6、P2-C6-25、P2-C6-75) とグアニジウム塩酸塩修飾トリブロックポリマー(P2-G)を含水率 80 wt%でイオン電荷が等価になるように組合せ、ハイドロゲル形成を確認した結果でも全ての組合せで、ハイドロゲルが形成できることが分かった (表 5.4 および図 5.8)。

通常イオン結合は疎水性相互作用よりも結合力が強いことが知られている。そのため、Hunt らはイオン結合でネットワークを形成し、ハイドロゲルを形成している場合、ハイドロゲル中での疎水性相互作用の影響を考慮する必要がないと述べている<sup>2)</sup>。一方で、Ueda<sup>1)</sup> らはイオン性基とアルキル基を修飾したランダムポリマーは構造 (側鎖の長さ、修飾率、分子量) によって形状が変化し、適切なポリマー構造を選択することで水溶液中でのミセル形成が可能になることを述べている。本検討ではランダムポリマーに選択した、イオン性基と *n*-アルキル基の両方がハイドロゲルの形成に有効に機能し、一方の官能基が極端に多い場合でも、良好な特性を持ったハイドロゲルが形成できたと考えられる。

以上の結果からイオン性基と *n*-アルキル基を修飾した PAGE と対イオンのイオン性基を修飾した P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を組合せた系ではハイドロゲルが形成できることが分かった。また、本組合せにより形成されたハイドロゲルはホモポリマーに修飾している *n*-アルキル基の長さおよびイオン性基との修飾比率の変化により貯蔵弾性率を変化することが可能であることが分かった。

表 5.4 各ポリマーの混合結果(20 wt%水溶液)

項目	組合せ		結果 <sup>a)</sup>
	ランダムポリマー	トリブロックポリマー	
G-C0	P1-C0	P2-G	ゾル
G-C6	P1-C6	P2-G	ゲル化
G-C8	P1-C8	P2-G	ゲル化
G-C10	P1-C10	P2-G	ゲル化
G-C12	P1-C12	P2-G	ゲル化
G-C6-25	P-C6-25	P2-G	ゲル化
G-C6-75	P-C6-75	P2-G	ゲル化

a) 粘弾性測定結果から判断(測定条件:ひずみ1%、周波数0.01~80 Hz)

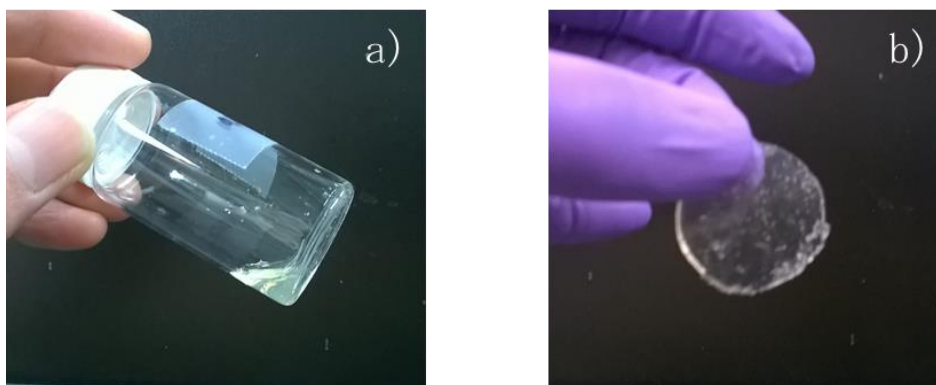


図 5.5 各混合溶液の形状 (a) G-C0:ゾル、b) G-C6 : ゲル)

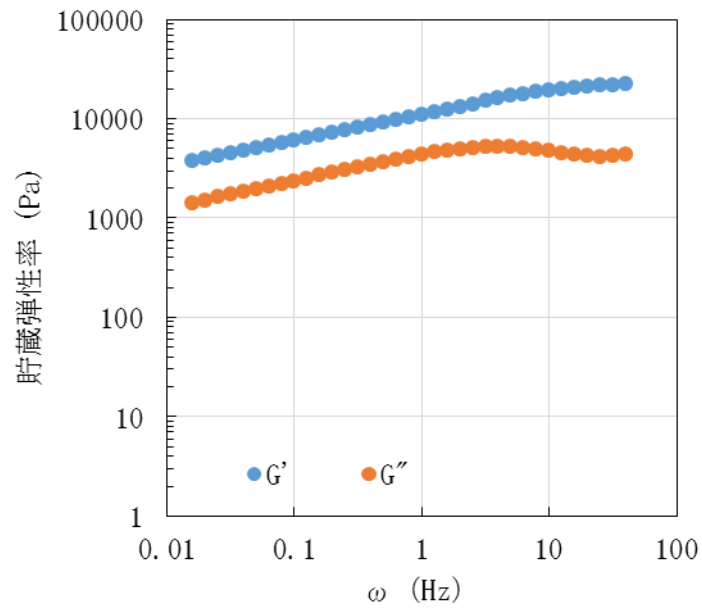


図 5.6 G-C6 のレオロジー特性評価結果 (測定条件: ひずみ 1 %, 周波数 1 Hz, 25 °C)

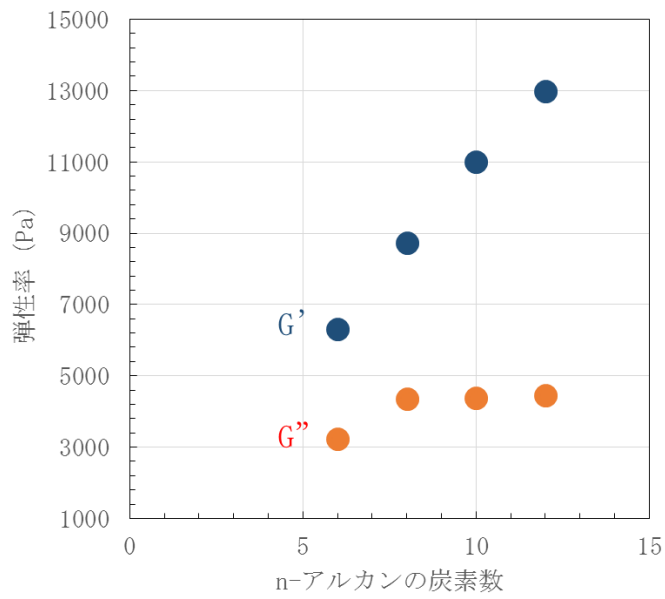


図 5.7 G-C1 ~ G-C12 のレオロジー特性評価結果 (測定条件: ひずみ 1 %, 周波数 1 Hz, 25 °C)

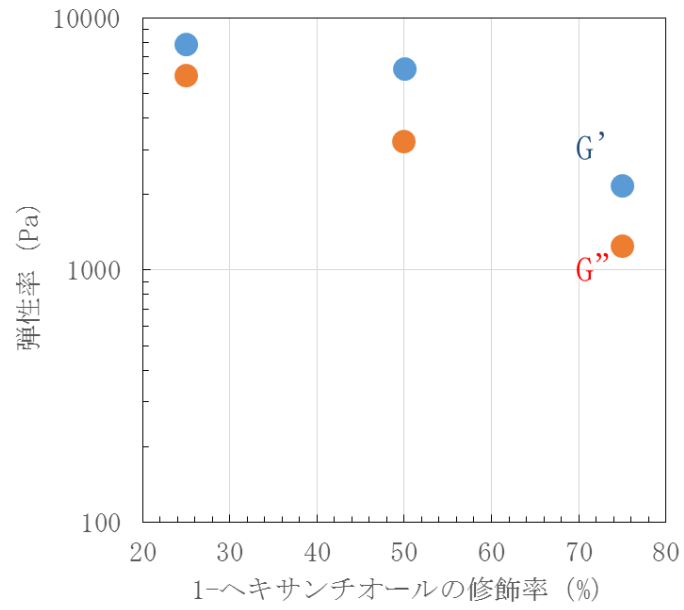


図 5.8 G-C6, G-C6-25, G-C6-75 のレオロジー特性評価結果  
 (測定条件：ひずみ 1%、周波数 1 Hz、25 °C)

#### 5.4. 結論

簡易に貯蔵弾性率を変化できるコアセルベート型ハイドロゲルの作成を目的に、カルボン酸ナトリウムおよび  $n$ -アルキル基を修飾したポリアリルグリシジルエーテル(PAGE)を合成し、グアニジウム塩酸塩を修飾した P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)と組合せた。各ポリマーおよび混合溶液の特性を観察した結果、以下の結論を得た。

- 1) カルボン酸ナトリウムからなる親水性側鎖と  $n$ -アルカンからなる疎水性側鎖を持つ PAGE は水溶液中でミセルを形成する。
- 2) ミセルを形成したカルボン酸ナトリウムおよび  $n$ -アルキル基修飾 PAGE (P1-C6, P1-C8, P1-C10, P1-C12) と PAGE block 4k g/mol、PEO block 20k g/mol の P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)から作成したグアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)(P2-G)を組合せると水溶液中 80 wt%の含水量で単独で形状保持可能なハイドロゲルを形成した。
- 3) カルボン酸ナトリウムおよび  $n$ -ヘキシル基修飾 PAGE の修飾率を変化させたポリマー (P1-C6, P1-C6-25 および P1-C6-75) と PAGE block 4k g/mol、PEO block 20k g/mol の P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)から作成したグアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)(P2-G)を組合せると水溶液中 80 wt%の含水量でハイドロゲルを形成した。
- 4) 以上の結果から、カルボン酸ナトリウムからなる親水性側鎖と  $n$ -アルカンからなる疎水性側鎖を持つ PAGE と対イオンのグアニジウム塩酸塩修飾 P(AGE- $b$ -EO- $b$ -AGE)を組合せた系ではイオン結合と疎水性相互作用を両方持つハイドロゲルが容易に形成でき、ランダムポリマーに修飾する  $n$ -アルキル基の長さおよび修飾比率の変化によりハイドロゲルの貯蔵弾性率を簡易に変化できることが分かった。

#### 5.5. 参考文献

- 1) M. Ueda, A. Hashizume, T. Sato, Unicore-multicore transition of the micelle formed by an amphiphilic alternating copolymer in aqueous media by changing molecular weight, *Macromolecules*, 44, 2970-2977 (2011).
- 2) J. N. Hunt, K. E. Feldman, N. A. Lynd, J. Deek, L. M. Campos, J. M. Spruell, B. M. Hernandez, E. J. Kramer, C. J. Hawker, Tunable, high modulus hydrogels driven by ionic coacervation, *Adv. Mat.*, 23, 2327-2331 (2011).

## 第 6 章 紫外反射スペクトル、拡散反射 FT-IR、および X 線光電子分光を用いたシリカフィラ表面へのシランカップリング剤の表面修飾量分析の検討

### 6.1. 緒言

前章では、PEO を主鎖骨格とし、疎水性基とイオン性官能基を併せ持つポリマーを利用したハイドロゲルの貯蔵弾性率の向上方法の検討を行った。

一方で、貯蔵弾性率向上のため、ナノクレイに代わる無機材料として、ハイドロゲル中にナノシリカ<sup>1)</sup>やチタニアなどを用いた検討<sup>2)</sup>もなされている。A. K. Gaharwar<sup>1)</sup>らはナノシリカフィラをハイドロゲル中に添加し強靭性を向上させた検討を行っている(図 6.1)。このように材料の強度を向上させるために無機材料であるシリカフィラを添加する方法は一般的<sup>3-5)</sup>であり、有機・無機ハイブリッド材料と言われている。また、有機物とシリカフィラ表面を強く相互作用させる場合、官能基を持つアルコキシシラン並びにシラノール類(以後シランカップリング剤と呼ぶ)を表面に修飾し、配合<sup>4,5)</sup>することが知られている。また、4 章でのイオン性官能基を持つポリマーマトリックス中に表面修飾を行っていないシリカフィラを配合するとシリカフィラ表面のシラノール基とイオン性官能基が相互作用し、凝集するため、配合することができない。以上のことから、ハイドロゲルの特性を向上させるためには、シランカップリング剤を処理したシリカフィラを含有させる必要があると考えた。

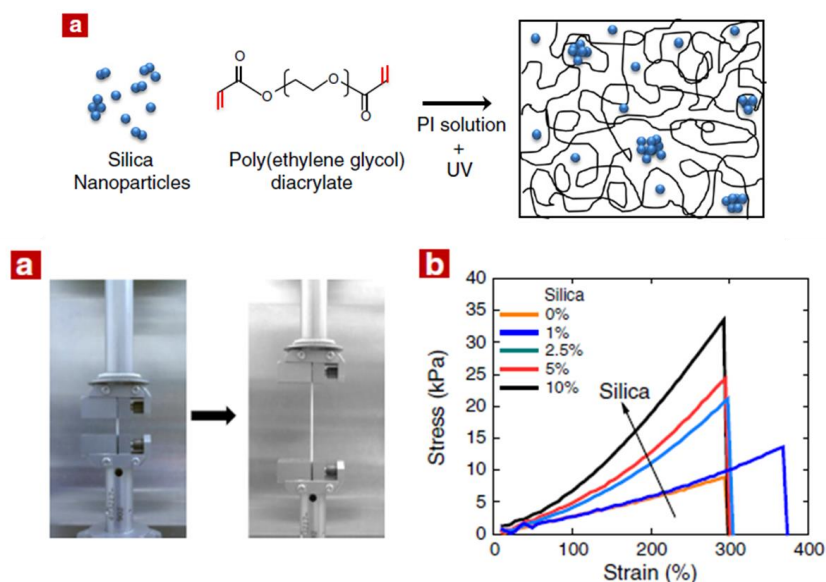


図 6.1 ナノシリカを配合したハイドロゲルの強靭性測定結果<sup>1)</sup>

シランカップリング剤は、処理する条件<sup>6)</sup>に依存するが、シリカフィラ表面と比較的容易に強固な Si-O-Si 結合を形成する。また、修飾シリカは HPLC の担体などに用いられることから、応用研究は非常に多数行われている。一方で、修飾シリカの性能向上のためには、最適条件の見出し、および詳細な反応メカニズムの決定が不可欠である。シランカップリング剤のシリカフィラ表面への反応機構は様々な研究<sup>7-9)</sup>が行われているが、未だ未解明な部分が多いことも事実である。

シランカップリング剤とシリカ表面の反応については 1977 年に Arkles<sup>10)</sup>が反応モデルを発表しており、シランカップリング剤が加水分解後一部脱水縮合し、その後、シリカ表面の残留水酸基と水素結合をしながら、最終的にシロキサン結合を形成し表面修飾が起こると説明している。ただし、著者がこのスキームは限定的、模式的なもので、実際の反応機構を表すものではないと断っているにもかかわらず、現在に至るまで表面修飾の反応メカニズムについては、この図が依然として用いられている。すなわち、現在でも表面修飾反応についての詳細は未解明のままである。また、シリカ表面におけるシランカップリング剤の反応量や反応の解析は FT-IR<sup>7,8)</sup>および NMR<sup>9)</sup>などによりおこなわれているが、定量的なデータを得る試みはほとんどなされていない。そのため、有機・無機ハイブリッドの様々な機能性材料への展開を考える上で、最初に反応量の比較や反応機構の解明は有用な知見になると考えられる。

そこで、本章ではハイドロゲルの強度向上の一環として、シリカフィラ表面上へのシランカップリング剤反応量の比較、および解析を目的に UV、FT-IR、XPS を用い、最も効果的にシランカップリング剤の修飾量を比較することが可能な分析手法を探索し、更に、シリカフィラ表面へのシランカップリング剤の修飾効率を向上させる手法の検討を行った。以下結果を述べる。



## 6.2. 実験方法

### 6.2.1 試薬および材料

本研究で使用した試薬および材料を表 6.1 に示す。

表 6.1 本研究で使用した試薬および材料

試薬および材料	略号	メーカー
シリカフィラ (平均粒径 0.5 $\mu\text{m}$ 、 比表面積 5.5 $\text{m}^2/\text{g}$ )	SE-2050	Admatech
ジフェニルシランジオール	$\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$	Tokyo Chemical
ジフェニルシラン	$\text{Ph}_2\text{SiH}_2$	Tokyo Chemical
ジメトキシジフェニルシラン	$\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$	Tokyo Chemical
トリメトキシフェニルシラン	$\text{PhSi}(\text{OMe})_3$	Tokyo Chemical
<i>N</i> -メチル-2-ピロリジノン	NMP	Kanto Chemical
ヘキサン	—	Kanto Chemical
ドデカン	—	Kanto Chemical

## 6.2.2 表面修飾シリカフィラの調製方法

### 室温での調製方法

50 ml の広口ポリビンに 3 g のシリカフィラ、および所定の有機溶媒 40 ml と  $6.6 \times 10^{-4}$  mol (シリカフィラに対して約 5 wt%) のシランカップリング剤を加え、攪拌子を用いて、25 °C で 12 h 攪拌した。その後、加圧ろ過器を用いてシリカフィラと有機溶媒を分離した。分離したシリカフィラをアセトン中で 10 分間超音波洗浄処理を行った。その後、再び加圧ろ過を行い、シリカフィラを分離した。同様の洗浄処理および分離操作を再度繰り返した後、40 °C に設定した真空乾燥機中で 12 時間乾燥し、表面修飾シリカフィラを得た。

### 加熱による調製方法

マイクロウェーブ用密閉ビンに 3 g のシリカフィラを加え、所定の有機溶媒 20 ml と  $6.6 \times 10^{-4}$  mol (シリカフィラに対して約 5 wt%) のシランカップリング剤を加え、所定の温度 (60 °C、130 °C、200 °C) で攪拌子を用いて、4 時間攪拌した。その後、加圧ろ過器を用いてシリカフィラと有機溶媒を分離した。分離したシリカフィラをアセトン中で 10 分間超音波洗浄処理を行った。その後、再び加圧ろ過を行い、シリカフィラを分離した。同様の洗浄処理および分離操作を再度繰り返した後、40 °C に設定した真空乾燥機中で 12 時間乾燥し、表面修飾シリカフィラを得た。

### 水分添加時の調製方法

50 ml の広口ポリビンに 3 g のシリカフィラおよび、40 ml のヘキサンと所定量の純水を加えた。その後、 $6.6 \times 10^{-4}$  mol (シリカフィラに対して約 5 wt%) のシランカップリング剤を加え、攪拌子を用いて、25 °C で 12 時間攪拌した。その後、加圧ろ過器でシリカフィラと有機溶媒を分離した。分離したシリカフィラをアセトン中で 10 分間超音波洗浄処理を行った。その後、再び加圧ろ過を行い、シリカフィラを分離した。同様の洗浄処理および分離操作を再度繰り返した後、シリカフィラを分離して、40 °C に設定した真空乾燥機中で 12 時間乾燥し、表面修飾シリカフィラを得た。

## 6.2.3 表面修飾シリカフィラの表面分析

### 紫外光反射スペクトル

粉体用セルに前項で得た表面修飾シリカフィラを固定し、日本分光製紫外可視近赤外分光光度計(V-670)を用いて積分球による紫外光の反射率測定を行った。

### 拡散反射 FT-IR

Bio-Rad 製汎用干渉分光光度計(FTS3000MX)を用いて、表面修飾シリカフィラの拡散反射 FT-IR 分析を行った。

## X線光電子分光

KRATOS 製走査型 X 線光電子分光装置 (AXIS165) を用いて、 $1 \times 10^{-7}$  Pa 以下の真空中で X 線源 : Al-K  $\alpha$  モノクロメータ、加速電圧 : 15k eV の条件で、表面修飾シリカフィラのワイドスキャンおよびナローズキャンによる X 線光電子分光測定を行った。ワイドスキャンについてはフィラメント電流 : 3 mA、150 W パスエネルギー : 40 eV の条件で、ナローズキャンについてはフィラメント電流 : 10 mA、150 W パスエネルギー : 20 eV の条件で、それぞれ測定した。

## 6.3. 結果と考察

### 6.3.1 検討方針

シリカフィラ表面へのシランカップリング剤(以下、CP 剤)修飾に及ぼす処理条件の影響を把握するため、所定の有機溶媒中でシリカフィラと CP 剤を処理する湿式法を採用し、使用溶媒の種類および処理温度と、処理後のシリカフィラ表面修飾挙動との関係を検討した。対象シリカフィラとして、アドマテックス製シリカフィラ SE-2050(表面未処理品、平均粒径:  $0.5 \mu\text{m}$ 、比表面積:  $5.5 \text{m}^2/\text{g}$ )を選定し、モデル CP 剤として、ジフェニルシランジオール ( $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ )、ジフェニルシラン ( $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ )、ジメトキシジフェニルシラン ( $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$ )、およびトリメトキシフェニルシラン ( $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ )の4種を選択した。処理後のシリカフィラ表面を、(a)紫外光反射スペクトル、(b)拡散反射 FT-IR、および(c)X線光電子分光(以下、XPS)をそれぞれ用いて分析した。(a)については使用 CP 剤のフェニル基に由来する  $265 \text{nm}$  付近の反射ピークを、(b)については(a)と同様、フェニル基に由来する  $3030 \text{cm}^{-1}$  付近の吸収ピークを指標とし、(c)については、ワイドスキャンから得られる C1s スペクトルを指標として、シリカフィラ表面上への CP 剤の修飾を確認した。さらに、(c)については、ナローズキャンから得られる C1s スペクトルと Si2p スペクトルの面積比から、シリカフィラ表面の CP 剤修飾量を比較した。

### 6.3.2 シリカフィラ表面修飾に及ぼす使用溶媒の影響

シリカフィラ表面修飾に及ぼす使用溶媒の影響を把握するため、非極性溶媒としてヘキサンを、極性溶媒として NMP をそれぞれ選択し、それぞれの溶媒中 ( $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) で CP 剤を処理したときのシリカフィラ表面を分析した。紫外光反射スペクトルでの測定結果を図 6.2 および図 6.3 に、拡散反射 FT-IR での測定結果を図 6.4 に、また、XPS での測定結果を図 6.5 および図 6.6 にそれぞれまとめて示す。

紫外光反射スペクトルでの測定の結果、ヘキサンを溶媒として使用した場合、未処理のシリカフィラを基準にすると、ジフェニルシラン( $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ )についてはフェニル基に由来する  $265 \text{nm}$  付近の反射ピークを観測できなかったのに対して、他の CP 剤についてはいずれもフェニル基由来の反射ピークが観測され、シリカフィラ表面への CP 剤修飾を確認できた(図 6.2)。一方、NMP を溶媒として使用すると、いずれの CP 剤についてもフェニル基由来の反射ピークを観測できなかった(図 6.3)。

拡散反射 FT-IR においても、先の紫外光反射スペクトルでの測定で得られた傾向を支持する結果が得られた(図 6.4)。すなわち、ヘキサンを溶媒として使用した場合、ジフェニルシラン( $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ )については、未処理品のシリカフィラと同様、フェニル基に由来する  $3030 \text{cm}^{-1}$  付近の吸収ピークを観測できなかったのに対して、他の CP 剤についてはいずれもフェニル基由来の吸収ピークが観測された。一方、NMP を溶媒として使用した系においてはいずれの CP 剤についてもフェニル基由来の吸収ピークを観測できなかった。

XPS での測定の結果、ヘキサンを溶媒として使用した系においては、ワイドスキャンか

ら得られる C1s スペクトルの検出挙動についても、先の分析結果と同様の傾向を得た(図 6.5)。一方、ナローキャンから得られる C1s スペクトルと Si2p スペクトルの面積比について CP 剤種の依存性を比較すると、修飾量は  $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$  において最も多く (C1s:15.9%)、次いで、 $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$  (C1s : 10.8%) および  $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$  (C1s : 11.2%) が同等、 $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (C1s : 6.0%) において最も少ないことが示され、先の解析を支持する結果が得られた。

以上の結果から、使用溶媒によってシリカフィラ表面への CP 剤の修飾挙動が異なり、非極性溶媒であるヘキサンにおいて相対的に修飾効率が高いことが分かった。また、選択した CP 剤の中では、トリメトキシフェニルシラン( $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ )において修飾効率が最も高いことが分かった。

また、表面修飾の定量的測定に関して、XPS による測定が最も信頼性が高いデータを与えることは当初の予想通りであったが、UV や IR スペクトルにおいても、定量的な議論が可能な反射率や吸収の変化が確認できた。それぞれの測定法から得られたデータが類似の結果を示していることより、UV や IR スペクトルによっても表面状態の定量的測定が可能であることが明らかになった。表面状態の測定が必要である場所が、研究室内よりも工場や処理現場が多いことを考えると、簡便な装置で即時測定が可能となることはきわめて意義深いことを示している。

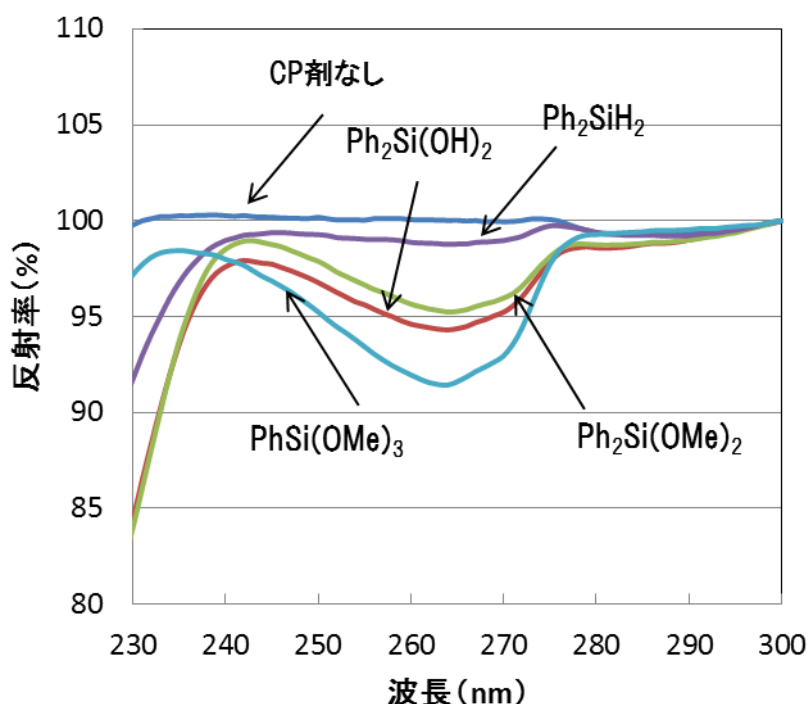


図 6.2 各 CP 剤で処理したシリカフィラ表面の紫外光反射 スペクトル(ヘキサン)

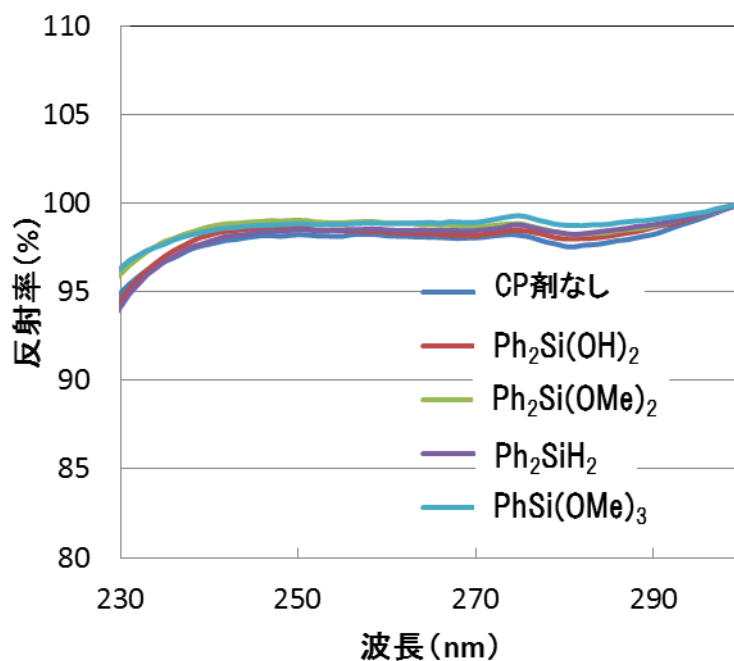


図 6.3 各 CP 剤で処理したシリカフィラ表面の紫外光反射スペクトル(NMP)

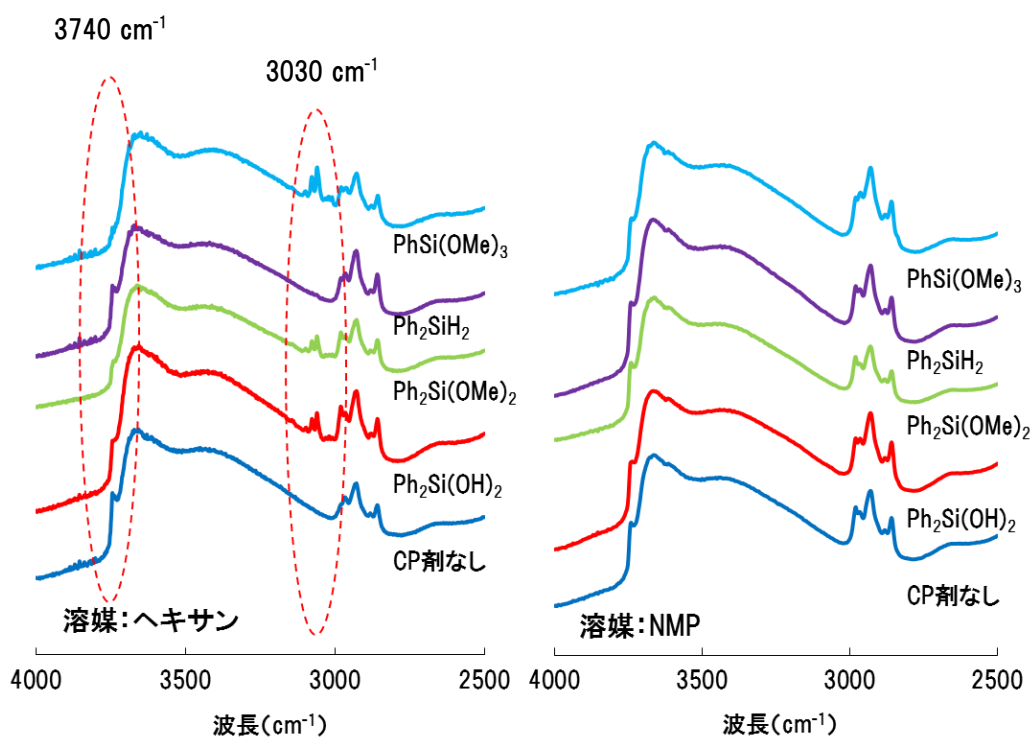


図 6.4 各 CP 剤で処理したシリカフィラ表面の拡散反射 FT-IR スペクトル

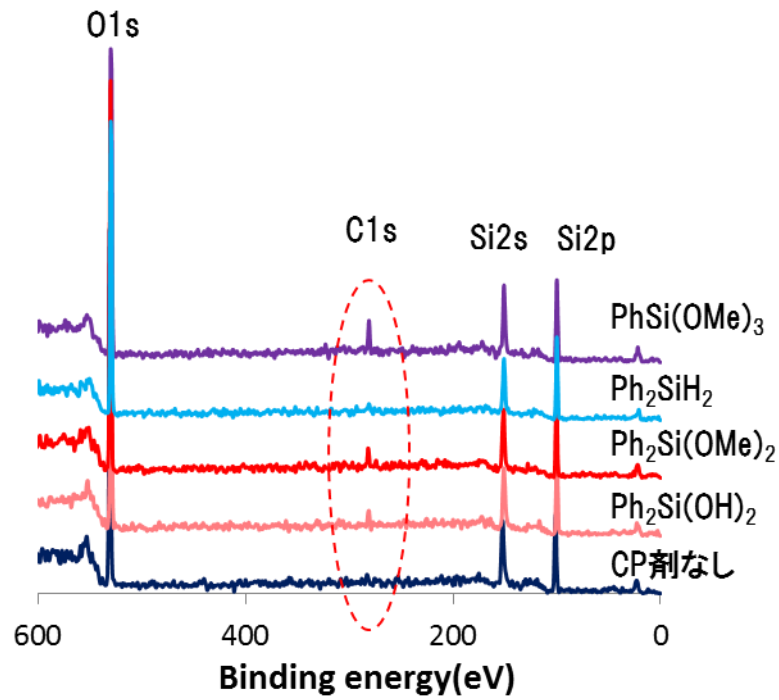


図 6.5 各 CP 剤で処理したシリカフィラ表面の XPS ワイドスキャンスペクトル (ヘキサン)

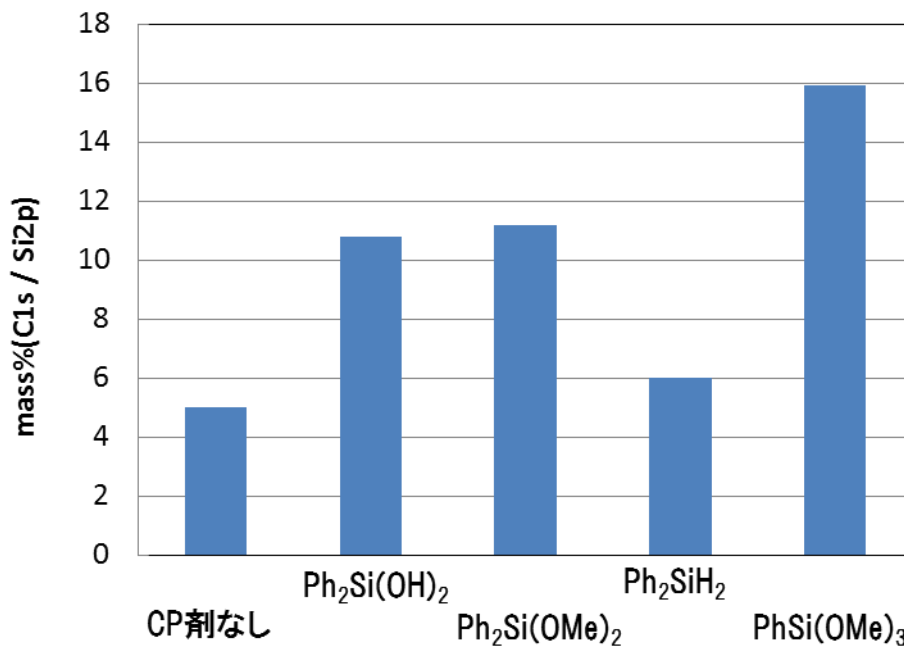


図 6.6 XPS ナローズキャンスペクトルより得た C1s / Si2p の面積比に及ぼすシリカフィラ表面処理 CP 剤種の依存性 (ヘキサン)

### 6.3.3 シリカフィラ表面修飾に及ぼす処理温度の影響

前項で述べた測定法の比較により、シリカの表面状態を比較的簡便に測定できることが明らかになった。そこで、それらの測定法を用いて、表面修飾におよぼす条件検討を行った。

シリカフィラ表面修飾に及ぼす処理温度の影響を把握するため、前項において最も修飾効率が高かったトリメトキシフェニルシラン( $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ )を CP 剤として選定し、前項と同様の溶媒系において、それぞれ、25 °C、60 °C、130 °C、200 °Cの加熱温度で4 h 処理したときのシリカフィラ表面を、前項と同様の手法で分析した。本項では非極性溶媒としてヘキサン(bp: 70 °C)の代わりに、より沸点が高いドデカン(bp: 215 °C)を使用した。得られた結果を図 6.7～図 6.10 にまとめて示す。

紫外光反射スペクトルでの測定の結果、処理温度が 60 °C 以下の場合、ドデカンを使用した系において、フェニル基に由来する 265 nm 付近の反射ピークが観測されているのに対して(図 6.7)、NMP を使用した系においては観測されていない(図 6.8)。ところが、処理温度が 130 °C 以上になると、NMP を使用した系においてもフェニル基由来の反射ピークが観測されるようになった(図 6.8)。

拡散反射 FT-IR においても、先の紫外光反射スペクトルでの測定で得られた傾向を支持する結果が得られた(図 6.9)。すなわち、処理温度が 60 °C 以下ではドデカンを使用した系のみ、フェニル基に由来する  $3030\text{ cm}^{-1}$  付近の吸収ピークが観測されているが、処理温度が 130 °C 以上になると、NMP を使用した系においても前記の吸収ピークが観測されるようになった。一方で、両溶媒ともに、60 °C 以下の処理温度でわずかながら検出されていたシラノール基( $\text{Si-OH}$ )に由来する  $3740\text{ cm}^{-1}$  付近の吸収ピークが 130 °C 以上では消失していることが観察された。

XPS での測定の結果、両溶媒ともに 130 °C 以上で、シリカフィラ表面への CP 剤の修飾量が大きく上昇することが示された(図 6.10)。

以上の結果から、処理温度によってもシリカフィラ表面への CP 剤の修飾挙動が変化し、処理温度が 130 °C 以上になると、両溶媒ともに修飾効率が上昇することが分かった。これについては、室温付近ではシリカフィラ表面を覆うように、しっかりと水素結合していた NMP 分子が、温度上昇にともなって分子運動が激しくなり、脱離-再結合をくりかえすようになったことで、シランカップリング剤が反応できるようになったのではないかと考えている。



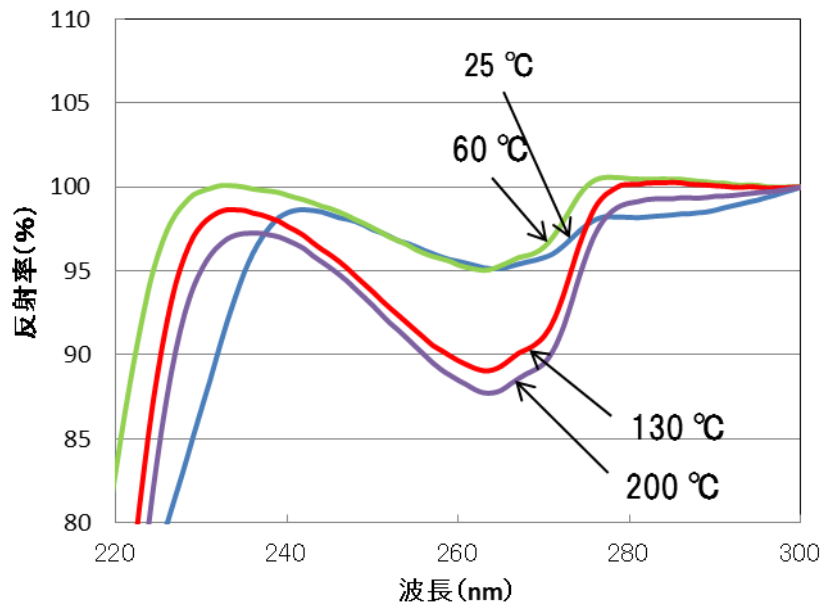


図 6.7 各温度で処理したシリカフィラ表面の紫外光反射スペクトル(ドデカン)

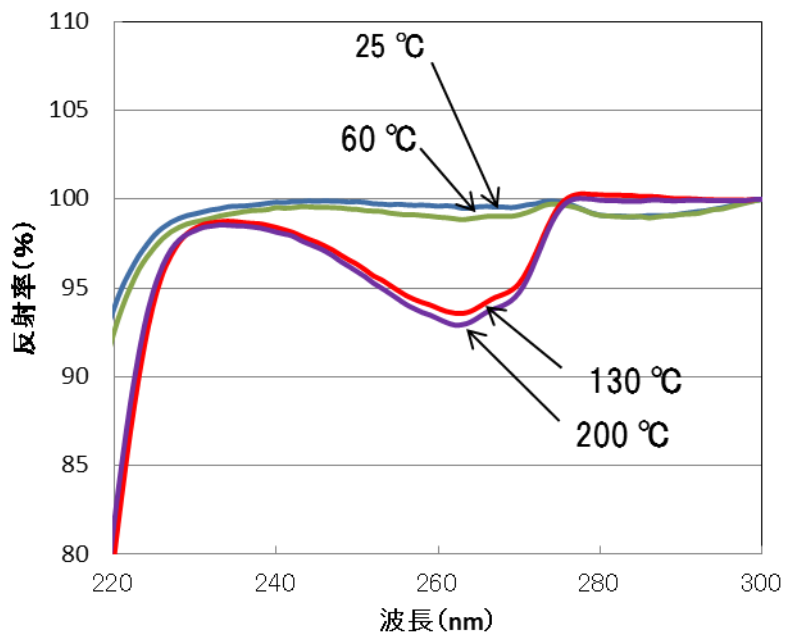


図 6.8 各温度で処理したシリカフィラ表面の紫外光反射スペクトル(NMP)

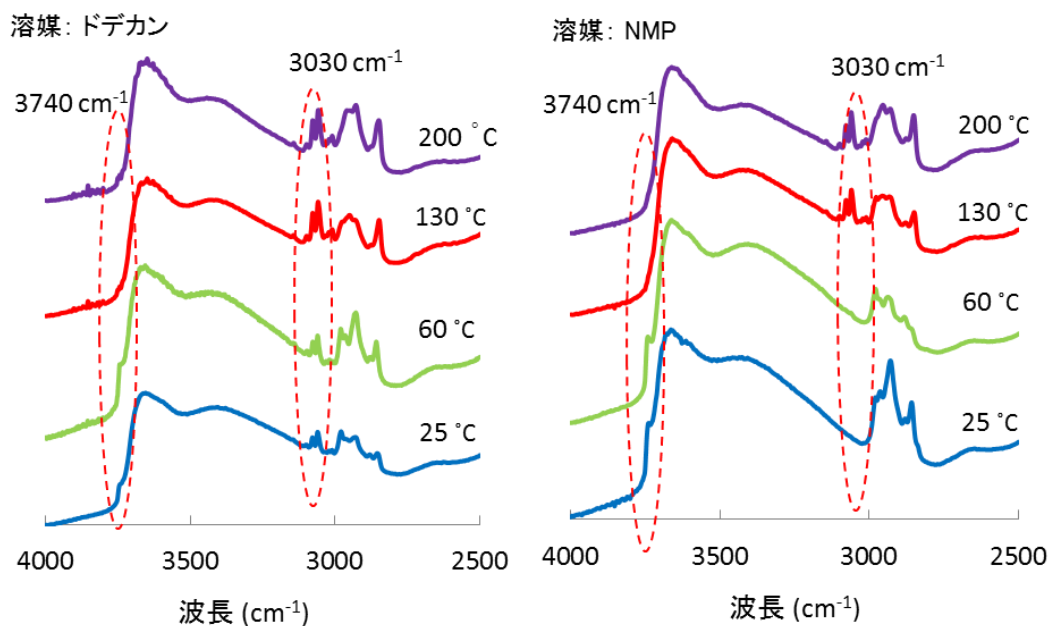


図 6.9 各温度で処理したシリカフィラ表面の拡散反射 FT-IR スペクトル

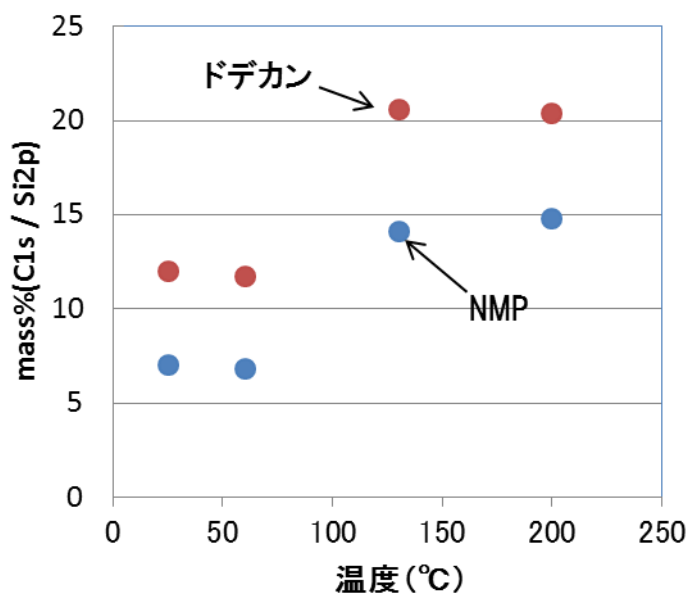


図 6.10 XPS ナローズキャンスペクトルより得た C1s / Si2p の面積比に及ぼすシリカフィラ表面の処理温度依存性

#### 6.3.4 シリカフィラ表面修飾に及ぼす水分量の影響

6.3.3 項の拡散反射 FT-IR 分析において、処理温度が 130 °C 以上になると、両溶媒ともに、CP 剤のフェニル基に由来する 3030  $\text{cm}^{-1}$  付近の吸収ピークが検出されると同時に、シラノール基(Si-OH)に由来する 3740  $\text{cm}^{-1}$  付近の吸収ピークが消失していることから、処理温度によるシリカフィラ表面修飾挙動の変化は、系中の水分量が影響していると推察した。そこで、モデル実験として、水分を添加したヘキサン中で処理温度 25 °C において、トリメトキシフェニルシラン( $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ )を処理したシリカフィラ表面を XPS で分析し、添加した水分量と、ナローズキャンから得られる C1s スペクトルおよび Si2p スペクトルの面積比との関係を検討した。得られた結果を図 6.11 に示す。

予想に反して、水分を添加すると、シリカフィラ表面への CP 剤修飾量は増大し、その値は CP 剤に対する水分量のモル比が 0.5 付近で飽和となり、それ以上では修飾量は変化しないことが分かった。

この結果から、水分子は CP 剤のフィラ表面への反応で、触媒的な役割を果たしていることが考えられた。CP 剤をシリカフィラ表面のシラノール基に反応させるためには、メトキシ基(Si-OMe)を加水分解し、シラノール基(Si-OH)にする必要がある。そのため、反応初期では、水は系中に必要であるが、一度、シリカフィラ表面のシラノール基に CP 剤が反応すると水が再生するため、反応途中で新たに水を加える必要はない。そのため、添加する水は初期反応用に少量で十分であり、水の添加量と CP 剤の修飾量に関係が見られなかったと考えられる。水分の添加については、用いるシリカフィラ自身の含水量にも作用することが予想され、最適な処理条件を探索するのは簡単ではなかったが、今回の測定法により、簡便に最適条件を見出すことが可能になった。

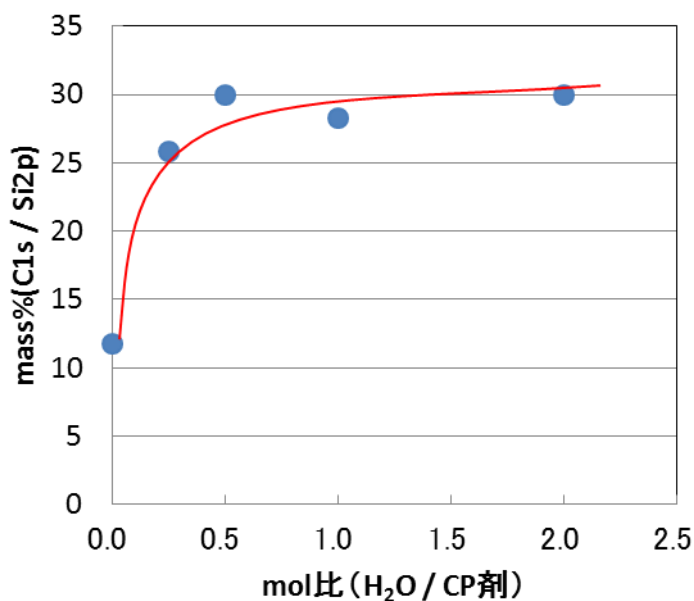


図 6.11 XPS ナローズキャンスペクトルより得た C1s / Si2p の面積比に及ぼす水分量の依存性 (ヘキサン)

### 6.3.5 推定されるシリカフィラ表面へのシランカップリング剤修飾機構

6.3.1 項により、使用溶媒によってシリカフィラ表面への CP 剤の修飾挙動が異なることが示され、ヘキサンを使用した系の方が NMP を使用した系よりも相対的に修飾効率が高いことが分かった。図 6.12 に、未処理のシリカフィラをヘキサンまたは NMP 中に分散させた溶液の外観を示す。ヘキサン分散系においては白濁しているのに対して、NMP 分散系においては比較的透明であったことから、NMP を使用した系においては、シリカフィラ表面との溶媒和による相互作用が見かけの分散性向上に寄与していることが示唆される。これらの結果から、極性溶媒である NMP の場合、シリカフィラ表面のシラノール基 (Si-OH) と NMP 間で溶媒和を形成し、これが原因でシリカフィラ表面への CP 剤の修飾が阻害されやすくなったと考えられる。

6.3.2 項より、処理温度が 130 °C 以上になると、使用溶媒によらずシリカフィラ表面への CP 剤の修飾効率が大きく上昇することが分かった。系中の水分が除かれたことによる影響と考えたが、6.3.4 項の図 6.11 から、系中に水分を添加するとシリカフィラ表面への修飾量は逆に増大する結果となった。しかし、系中への水分の添加は少量で十分であり、多量に水分を加えてもシリカフィラ表面への修飾量には影響しないことが分かった。

以上の結果から、CP 剤を効率的にシリカフィラ表面に修飾させるためには、加熱によってシリカフィラ表面に存在するシラノール基 (Si-OH) に水素結合で吸着していると推測される水分子や溶媒分子を除去し、CP 剤のメトキシ基を一部シラノール基に加水分解するための水分を添加した上で、CP 剤とシラノール基との接触効率を上げることが有効と考えられる。(図 6.13)

矛盾する 6.3.2 項および 6.3.4 項の結果は、反応中に存在する水は阻害要因にも、促進要因にもなることを示唆している。阻害因子は除去することにより、シランカップリング剤はシリカフィラ表面修飾機構<sup>10)</sup>(図 6.14)で説明される反応が可能となる。

すなわち、水分の存在下で、CP 剤が加水分解を起こしてメトキシ基がシラノール(Si-OH)に変換され、シリカフィラ表面のシラノールと反応する。この反応で水分子が再生され、次のメトキシ基の加水分解に触媒的に使用される。一方で、反応に余分な水分子はシリカフィラ表面に存在するシラノール基と水素結合を形成するため、CP 剤とシリカフィラ表面の反応を阻害する要因となると考えられる。また、図 6.9 の拡散反射 FT-IR 分析において、シラノール基に由来する 3740  $\text{cm}^{-1}$  付近の吸収ピークが 130 °C 以上で消失しているのは、シリカフィラ表面に吸着する水分が熱によって系外に取り除かれたため、シリカフィラ表面への CP 剤の修飾効率が上昇し、系内のシラノール残基が減少したことによる結果と考えられる。

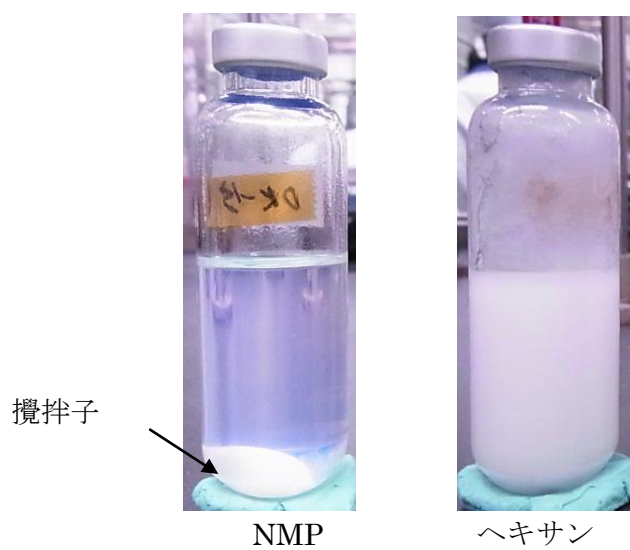


図 6.12 シリカフィラ分散溶液の外観写真(25 °C)

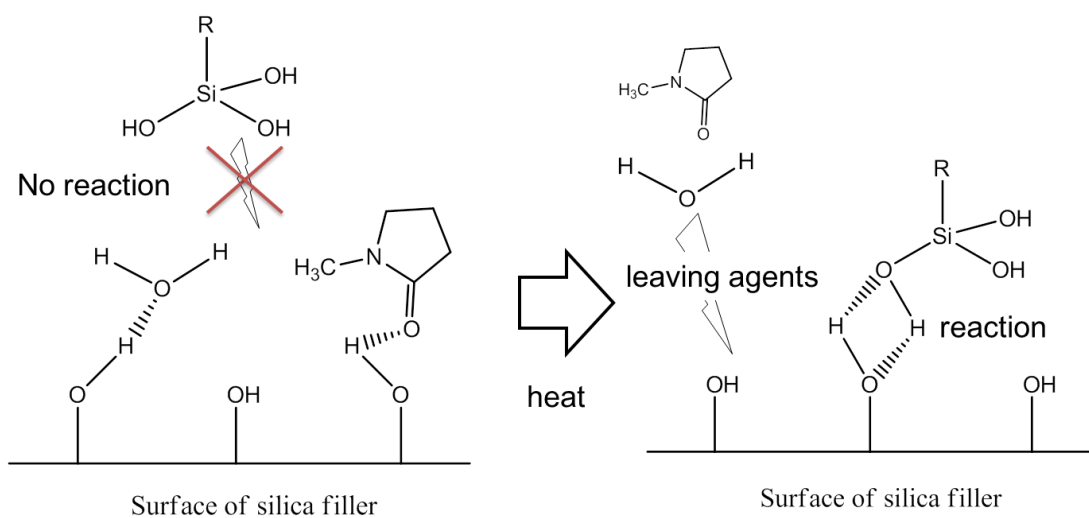


図 6.13 推定されるシリカフィラ表面への CP 剤修飾機構

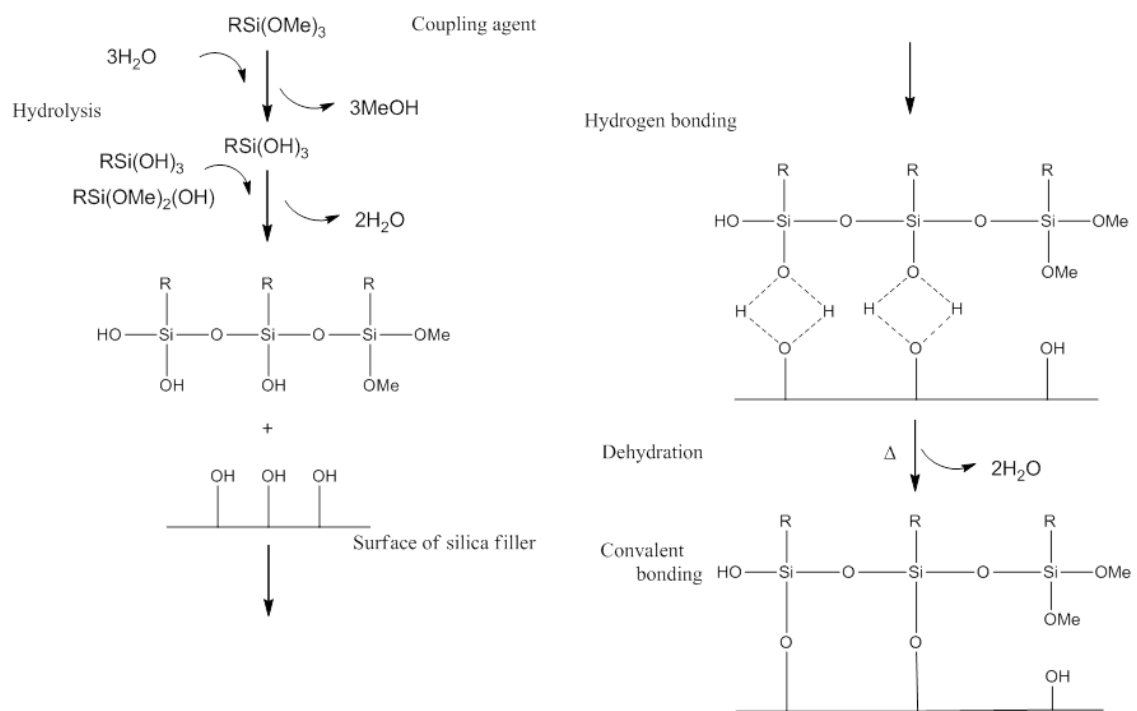


図 6.14 CP 剤のシリカフィラ表面への推定される修飾機構<sup>10)</sup>

#### 6.4. 結論

ハイドロゲルの高弾性率化の一環として、ハイドロゲル中に配合するシリカフィラの表面修飾設計の構築を目的に、紫外光反射スペクトル、拡散反射 FT-IR、および X 線光電子分光による分析手法を用いて、シリカフィラ表面へのシランカップリング剤修飾に及ぼす処理条件の影響を検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 定量的な表面修飾の測定については、XPS が最も正確な値を出すのに適していたが、簡便で瞬時に測定ができる IR や UV においても、同様に定量的な測定が可能であることがわかった。
- 2) 非極性溶媒であるヘキサンやドデカンを処理液として選択すると、極性溶媒である NMP と比べてシリカフィラ表面へのシランカップリング剤の修飾効率は高くなる。
- 3) シランカップリング剤の修飾効率は、ジフェニルシラン( $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ )、ジフェニルシランジオール( $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ )、ジメトキシジフェニルシラン( $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$ )、トリメトキシフェニルシラン( $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ )の順に高くなる。
- 4) 処理温度が 130 °C 以上になると、極性溶媒である NMP においても修飾効率が向上する。
- 5) ヘキサン使用系においては、シランカップリング剤に対して水分量が 0.5 モル当量の水分を加えた場合に、シリカフィラ表面へのシランカップリング剤の修飾量が最大になる。

## 6.5. 参考文献

- 1) A. K. Gaharwar, C. Rivera, C. J. Wu, B. K. Chun, G. Schmidt, Photocrosslinked nanocomposite hydrogels from PEG and silica nanospheres: Structural, mechanical and cell adhesion characteristics, *Mater. Sci. Eng. C*, C33, 1800-1807 (2013).
- 2) K. Haraguchi, H. J. Lee, Control of the coil-to-globule transition and ultrahigh mechanical properties of PNIPA in nanocomposite hydrogels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 6500-6504 (2005).
- 3) 市橋秀樹, 濱田泰似, 幾田信夫, 前川善一郎, 平織ガラス織布強化プラスチックの力学的特性におよぼすシランカップリング剤の影響, *日本接着学会誌*, 28, 444-450 (1992).
- 4) 中村吉伸, 太田睦子, 大久保政芳, 充てん材粒子の表面処理による複合材料の強靱化, *ネットワークポリマー*, 17, 23-31 (1996).
- 5) 藤巻達雄, 森田浩一, 最近の特許に見るシリカ補強ポリマー, *日本ゴム協会誌*, 71, 562-570 (1998).
- 6) N. Nishiyama, R. Shick, H. Ishida, Adsorption behavior of a silane coupling agent on colloidal silica studied by gel permeation chromatography, *J. Colloid Interface Sci.*, 143, 146-156 (1991).
- 7) H. Ishida, J. Koenig, Effect of hydrolysis and drying on the siloxane bonds of a silane coupling agent deposited on E-glass fibers, *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 18, 233-237 (1980).
- 8) J. L. Thomason, The interface region in glass fibre-reinforced epoxy resin composites: 3. Characterization of fibre surface coatings and the interphase, *Composites*, 26, 487-498 (1995).
- 9) C. D. Arvanitopoulos and J. L. Koenig, An NMR imaging study of the interface of epoxy resin-glass fiber reinforced composites, *J. Adhesion*, 53, 15-31 (1995).
- 10) B. Arkles, Tailoring surfaces with silanes, *Chemtech*, 7, 766-778 (1977).



## 第 7 章 総括

本研究ではポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格に持つポリマーの構造と特性の関係を把握することを目的に、主鎖構造を変化させたポリエチレンオキシドを合成し、その特性を観察した。また、合成したポリマーを用いてハイドロゲルの機能化を行った。更に、ハイドロゲルの貯蔵弾性率向上を目的に、2つの結合方式を骨格中に持つポリマーを用いてハイドロゲルを作成した。また、貯蔵弾性率向上手法の一環として、ハイドロゲルに相互作用させるシリカフィラ表面への効率的なシランカップリング剤の表面修飾方法および、効果的な解析方法について検討した。

第 1 章では本研究の技術的背景と研究動機について述べた。

第 2 章ではポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格とするポリマーの機能化を目的に、ポリ(エチレンオキシド-*co*-アリルグリシジルエーテル) (P(EO-*co*-AGE))を用いて側鎖を化学修飾したポリマーを用いた。アリルグリシジルエーテル含有率および側鎖修飾した *n*-アルカンチオールを長さを変化させることで LCST を調整できることを見出した。

第 3 章ではポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格とするポリマーを用いて作製したハイドロゲルの機能化を目的とし、第 2 章で作製したポリマーをトリブロックポリマーへ応用した。LCST を持つブロックに *n*-アルカン修飾 P(EO-*co*-AGE)を用い、親水性ミッドブロックに PEO を用いたトリブロックポリマーを合成した。合成したトリブロックポリマーは温度変化で可逆的にハイドロゲルになることを見出した。更に小角 X 線散乱測定を用い、温度上昇により、分子間で凝集し、ゲル化していることを見出した。

第 4 章ではポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格とするポリマーの機能化、およびポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格とするポリマーを用いたハイドロゲルの特性向上を目的に、ポリ(スチレン-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(S-*b*-AGE))にスルホン酸ナトリウムを修飾したブロックポリマーとグアニジニウム塩酸塩を修飾した、ポリ(アリルグリシジルエーテル-*b*-エチレンオキシド-*b*-アリルグリシジルエーテル) (P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE))を組合せ、ジブロックポリマー間に働く疎水性相互作用とイオン官能基間に働く静電相互作用を利用し、配合比に依存せず、ハイドロゲルが作製可能であることを見出した。

第 5 章ではハイドロゲル中に 2 種類の結合様式を組合せる材料設計方針を更に応用し、疎水性基として、*n*-アルキル基を持ち、イオン性官能基として、カルボン酸ナトリウム塩を修飾したポリアリルグリシジルエーテル(PAGE)を合成し、グアニジニウム塩酸塩を修飾した P(AGE-*b*-EO-*b*-AGE)を組合せ、*n*-アルキル鎖の長さを変化させることで、容易に貯蔵弾性率をコントロールすることが可能なハイドロゲルを設計した。

第 6 章ではハイドロゲルの高弾性率化の手法の一環として、シリカフィラを用いた有機・無機ハイブリッドの可能性に着目した。シリカフィラとポリマーマトリックスの界面の重要性を考え、ハイドロゲルに配合するためのシリカフィラ表面へのシランカップリング剤の効率的な修飾方法と効果的な分析方法の探索を行い、非極性溶媒を用い触媒として水を少量加えることで、効率的にシリカフィラ表面にシランカップリング剤を修飾できること

を見出した。また、その分析方法として、X線光電子分光が最も正確なデータを与えるが、簡便かつ迅速に測定ができるIRやUVスペクトルによっても、定量的な取り扱いが可能であることを示した。

以上の結果から、ポリエチレンオキシド鎖を主鎖骨格に持つ、ポリマーの構造と特性の関係を把握することができた。また、ハイドロゲルの貯蔵弾性率向上のための材料設計方針を見出すことができた。また、ハイドロゲルに相互作用させるためのシリカフィラに修飾するシランカップリング剤の効果的な修飾方法と分析方法を見出せた。

今後は、これらの結果を用いて、産業用途やドラッグデリバリーシステムに適用可能な機能性材料の開発を図る予定である。

## 謝 辞

本論文の作成にあたり、ご討論とご指導を頂きました、群馬大学大学院理工学府 海野雅史教授に衷心より感謝の意を示します。また、ポリエチレンオキシドの合成やハイドロゲルの作製にあたりご指導を頂きました **Materials Research Laboratory, University of California, Santa Barbara, Craig J. Hawker** 教授に衷心より感謝の意を示します。また、各大学での研究の機会とご便宜を図って頂きました、日立化成（株）筑波総合研究所 内村俊一郎元所長、吉田誠人元所長、村井曜元所長、高野希元情報通信材料開発センタ長、村上泰治元情報通信材料開発センタ長、はじめ同社幹部の方々に深く感謝申し上げます。

また、本研究を進めるにあたり、ご指導頂きました平井修主管研究員、榎本哲也主任研究員、そして、要素技術開発部の皆様に心から感謝申し上げます。