

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22350051
 研究課題名（和文）進化する刺激応答性ポリマー：多様な温度応答性／精密分解型リビングポリマーの新設計
 研究課題名（英文）New Generation Stimuli-Responsive Polymers: Various Thermosensitive polymers and Alternating Copolymers with Highly Selective Acid-Degradability
 研究代表者
 青島 貞人（AOSHIMA SADAHITO）
 大阪大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号：50183728

研究成果の概要（和文）：本研究では、新規自然調和型材料の創製に向けて、これまで合成が困難であった数種類の刺激応答性ポリマーを合成した。まず、リビングカチオン重合開始剤の検討及び最適条件の探索から始め、分子量分布の狭いポリマー、ブロックや交互型ポリマーの精密合成を達成した。その結果、極めて例の少ない型の温度応答性ポリマー、選択的な抗菌活性ポリマー、定量的に精密分解するポリマー、高感度な各種刺激応答性フィルム等が創製された。

研究成果の概要（英文）：The precision synthesis via living cationic polymerization has created new thermosensitive polymers exhibiting an upper critical solution temperature-type phase separation in water or various organic solvents. The antibacterial and hemolytic activities were examined using a series of amphiphilic block copolymers with amino side groups. The controlled alternating copolymerization of vinyl ethers and various aldehydes was also achieved under appropriate reaction conditions, to produce copolymers with highly selective acid-degradability. Furthermore, highly effective and facile one-step synthesis of star-shaped polymers was demonstrated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2012年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：リビングカチオン重合、自然調和型材料、温度応答性ポリマー、ブロックポリマー、交互型ポリマー、抗菌活性ポリマー、精密分解ポリマー、温度応答性フィルム

1. 研究開始当初の背景

刺激応答性ポリマーは、外部からの物理的・化学的刺激に応答して性質や形態を変化させるポリマーで、学術的な面だけでなく様々な応用で注目を集めている。しかし、こ

れまでほとんどのポリマーにおいてリビング重合が困難で、(i) 応答の感度が高いポリマーの設計・合成、(ii) 高分子の特定位置への官能基の導入、(iii) 特異的な機能を有するブロックポリマーの合成が困難であった。世界

的な傾向としては、最近 *N*-イソプロピルアクリルアミドのリビングラジカル重合が可能になり、世界中の研究者が先を争う現在最も活気のある分野である。その中で我々は、オキシエチレン含有ビニルエーテルのリビングカチオン重合を用いて、いち早く刺激応答性リビングポリマーの有用性・可能性をアピールしてきた（図1）。

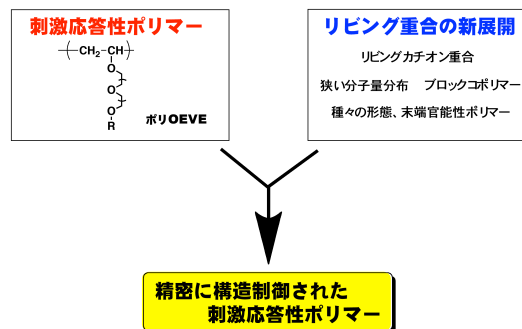


図1. 刺激応答性リビングポリマーの検討

また本研究代表者らは、このような構造や分子量の制御されたポリマーを合成するために、新しいリビングカチオン重合系として、極めて多くの種類のルイス酸の適用を検討し、各ルイス酸の種類により重合挙動が特異的になることを見いだした。例えば、開始剤となるルイス酸および生長種安定化用の弱いルイス塩基の選択により、従来の系より数千～十万倍加速されたリビング重合系を設計した。一方、環境への低負荷型新規開始剤として、酸化鉄等を用いた不均一リビングカチオン重合も検討し、容易な触媒除去・回収・再利用ができることを見いだした。

刺激応答性ポリマーに関する研究では、前記リビングカチオン重合により合成したオキシエチレン基含有ビニルエーテルポリマーが温度応答性（LCST 型相分離）を示すことを見いだしたのがきっかけである。この系の特徴としては、(i) 分子量分布の狭いポリマーは極めて高感度（条件によっては 0.1°C の変化で応答）、自由に相分離温度が制御可能、(ii) これまで明確でなかった構造や分子量の影響が明らかになり、(iii) ブロック・グラフト・星型・花型などが合成可能、(iv) 可逆的ゾル・ゲル変化なども可能になった。さらに他の刺激として、側鎖置換基を工夫することにより pH、光、圧力、添加物などに応答するポリマー系も合成可能になった。その典型的な成果として、ジブロックポリマーの温度応答可逆ゲル化、刺激応答性星型ポリマー合成、及びその金ナノ微粒子触媒への応用に繋がった。温度応答性に絞ると、(i) 水中で LCST 型相分離する多くの構造のポリマー、有機溶媒中で (ii) LCST, (iii) UCST 型相分離

するポリマーも見いだされた。しかし、刺激応答性材料の設計上必要であった水中で UCST 型相分離するポリマーはどうしても見つけることが出来なかった。

2. 研究の目的

予備検討の段階で、本研究代表者らは二つの可能性を見いだした。水中または有機溶媒中で UCST 型相分離する新しいポリマー及びリサイクル可能な化合物に完全分解する交互型ポリマーの合成である。今回はこの大きな二つのブレークスルーを進展させ、従来にない自然調和型材料を創製するため、まず (i) 精密合成のための最適リビング重合条件を見だし、(ii) 種々の構造や分子量などの刺激応答性に及ぼす影響を系統的に調べ、(iii) 分子設計にフィードバックすることにした。さらにそれらの結果に基づき、新しい設計のブロック、グラフト、星型ポリマーなどを合成した。

本研究の独創的な点は、同じ種類のモノマー群から多様な刺激応答性ポリマーが合成できる点である。また、重合系の精査によりいずれもリビング重合が可能になり様々な分子設計・精密合成が可能になった。さらに、再使用可能な低分子にまで精密分解可能なユニットをリビングポリマーに取り込む手法は、他には例が無い。

学術的な特色としては、刺激応答性ポリマーをリビング重合で合成するため、ポリマー側鎖構造と機能の相関や、それらに及ぼすポリマー分子量、末端基の影響などを詳細に調査できることである。また、このようなポリマーを合成するために種々検討することになるリビングカチオン重合の新しい開始剤系の開発やこれらを用いた新しい形態のポリマー合成法も学術的な特色のひとつである。一方、これらの挙動は高分子の溶液や表面の分野においても珍しい現象であるので、数人の高分子物理化学者とも共同で検討することにした。

そしてこの研究の最後には、これらの研究で得られる個々のポリマーの刺激応答挙動だけでなく、最終目的である「生体系にない刺激応答機能を有する低環境負荷な自然調和型材料の創製」に向けて、複数の刺激応答性と分解性ユニットの高度な組み合わせを試みることにした。

3. 研究の方法

まず、目的の項で述べた 2 種の異なるカテゴリーの刺激応答性ポリマーの合成法を確立する。特に、水中で UCST 型相分離するポリマー及び有機溶媒中で UCST 型相分離するポリマーの合成においては、高感度な刺激応答性の発現のための狭い分子量分布と、特殊な集合状態形成のためのブロック重合が必

要になるので、リビング重合の触媒系や最適重合条件を確立する。また、生成したポリマーの構造・分子量・濃度などが温度応答挙動に及ぼす影響や溶液中での会合状態を、詳細に検討して分子デザインのための基盤的知見にする。さらに、多様な刺激に応答するポリマーとのブロック・星型ポリマーなどを設計、合成する。

一方のポリマー分解が精密に制御された系では、分解性ユニットのシーケンス分布が精密に制御される必要がある。特に、その究極である完全分解性の交互型ポリマーを合成するために、緻密に重合条件やモノマーの選択を検討する。また、刺激応答性ポリマーに組み込むためには、同様なリビング重合の達成も必要である。もし本系が可能になると、一次構造の制御された分解性ポリマーが合成できるだけでなく、刺激応答部位が精密に分解される系が可能になる。

これらの方針に対し、具体的には、以下のような項目の検討を行っていく。① 種々の構造の刺激応答性ポリマーを合成するための新しい制御重合開始剤系の開発、② 温度応答性ポリマー合成用のリビング重合系の開発と最適条件の探索、側鎖・末端構造や分子量（分布）の刺激応答性に及ぼす影響の検討、③ 酸による精密分解が可能なポリマーの制御重合系の最適化および様々なモノマーの組み合わせの可能性の検討、④ ブロック、グラフト、星型ポリマーの新規合成法の開拓、および種々の刺激応答性フィルムの設計・合成を行う。

4. 研究成果

生体系にない刺激応答機能を有する自然調和（低環境負荷）型材料の創製のため、当研究室で見いだしたリビングカチオン重合を新たに設計し直し、以下のような刺激応答性リビングポリマーを精密合成した。

① 種々の構造の刺激応答性ポリマーを合成するための新しい制御重合開始剤系の開発：これまで刺激応答性ポリマーを合成するためビニルエーテルを用いてきたが、更なる進化のためにビニルエーテルだけでなくスチレン系やアルケン系への拡張も検討した。その結果、ビニルエーテル重合系では、ハロゲン化金属を用いない超強酸と添加塩からなる低環境負荷型のリビング重合系を見いだした。アルコキシ及びアルキルスチレンのカチオン重合では、ビニルエーテルとは異なりルイス酸の選択が重要で、適切なルイス塩基や塩の添加によりリビング重合が進行することが見いだされた。たとえばアルコキシスチレンの重合では、ビニルエーテルと異なり、添加塩基存在下でも FeCl_3 、 GaCl_3 、 AlCl_3 では重合が制御されなかったが、 SnCl_4 、 ZnCl_2 、 TiCl_4 を

用いるとリビング重合が進行するようになった。また、ビニルシクロヘキサンや天然由来の β -ピネンの系では、微量の芳香族添加が重合制御に重要なことがわかり、制御重合の反応機構の検討も行った。

② 水中ないし有機溶媒中で UCST 型相分離可能なポリマーの合成：リビングカチオン重合及び高分子反応を詳細に検討し、イミダゾール基を有する UCST 型相分離可能なブロックコポリマー合成の最適条件を見出した（図2）。例えば、水中で LCST 型相分離を示すビニルエーテルと本ポリマーの前駆体モノマーとのブロック共重合が行われた。重合温度を工夫して選択的に得られたブロックポリマーは、低温及び高温において異なるコアを有するミセル（高濃度ではゲル）を形成し、それぞれイオン性化合物ないし疎水性化合物を取り込むこともわかった。

新規 LCST, UCST 型温度応答性リビングポリマー

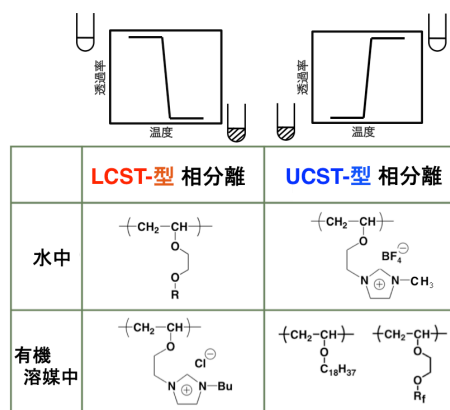


図2. 新規温度応答性リビングポリマー

さまざまな有機溶媒中で UCST 型相分離するポリマーの精密合成も検討した（図2）。基本的には、1ユニット内に有機溶媒に可溶なオキシエチレン基とその溶媒中で側鎖間相互作用が可能なパーフルオロ基を併せ持つモノマーを設計した。パーフルオロ溶媒中でのカチオン重合により得られたリビングポリマーは、構造により溶解性が大きく異なった。ポリマー側鎖中のFの数が少ない時（ ≤ 5 ）ないし多い時（ ≥ 13 ）は有機溶媒に可溶ないし不溶であったが、中間の場合（例えば、9ないし12）、多くの有機溶媒中で UCST 型の相分離を示すことが確認された。また、これらのセグメントを有するブロックや星型ポリマーも精密合成された。

また、アミノ基と疎水基のセグメントからなるブロックポリマーは、ランダムポリマーと異なり、バクテリア細胞のみに抗菌活性を示し、溶血作用を示さない選択性があることがわかった（図3）。

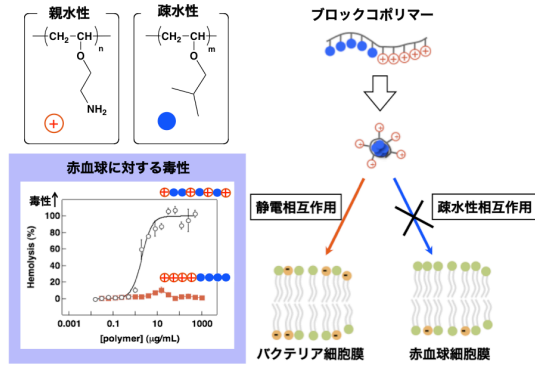


図 3. 選択的抗菌性を有するブロックポリマー

③ リサイクル可能な低分子化合物に完全分解する交互型リビングポリマーの合成: まず、ベンズアルデヒドとビニルエーテルを用い、触媒として GaCl_3 、低温、添加塩基存在下で比較的分子量分布の狭い交互ポリマーが得られること、および酸加水分解により定量的にシナムアルデヒドが生成することがわかった。そのシナムアルデヒドを用いて共重合すると、さらに分子量分布の狭い交互ポリマーおよび加水分解によるエナールが選択的に得られた。このように、従来無いタイプのケミカルリユースのシステムが可能になった (図 4)。

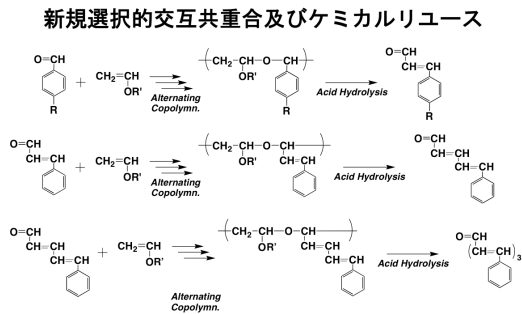


図 4. 新規選択的交互重合及びケミカルリユースの例

さらに、共役アルデヒドをはじめとする鎖状や非共役系の種々のアルデヒドを用いて重合を行い、反応機構を詳細に検討した。その知見に基づき自然界に存在する共役アルデヒドを用いた完全分解可能な交互ポリマーの精密合成も行った。ミルテナルとビニルエーテルから得られたポリマーは分子量分布が狭く副生成物がない交互ポリマーであり、酸加水分解により完全に分解した。

また、温度応答性を有するビニルエーテル類を用いて制御型交互共重合を行い、世界ではじめて刺激応答性と完全分解性を有する交互ポリマーを合成した。

④ 側鎖の構造・形態・シーケンスの異なる刺激応答性ポリマーやフィルムの創製: 星型、グラフト型などの刺激応答性ポリマー・フィルムを精密合成する方法を新たに検討した。

スチレン類と VE の共重合において、ある特殊な条件下ではモノマー選択的に重合が進行することを見出し、これを利用して段階でブロックや星型ポリマーが選択合成できる“ドミノ合成法”を開発した (図 5)。また、ポリマーの末端や側鎖のアセタール基からの定量的なリビング重合を見出し、新しいブロック、グラフトコポリマーの合成も可能にした。

また、温度応答性セグメントとフィルム形成が可能なスチレン系などのセグメントを組み込んだブロックコポリマーを新しく合成し、生成フィルムの温度応答挙動を検討した (図 6)。その結果、ポリマーの分子設計やフィルム作成条件の選択により生成したラメラ型マイクロ相分離構造が温度応答性に有効なことがわかった。さらに、スチレン誘導体ポリマーと組み合わせた温度応答性ブロックコポリマーは、わずか 3°C の変化で高感度に表面の親水/疎水状態を繰り返し変化できるようになった (図 7)。

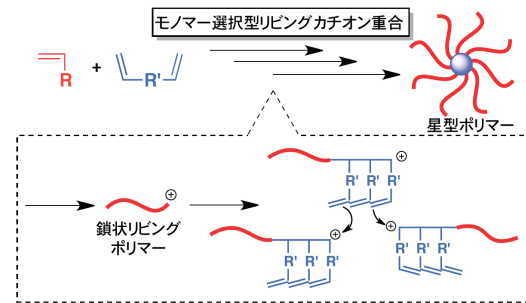


図 5. ドミノ合成法による星型ポリマー合成

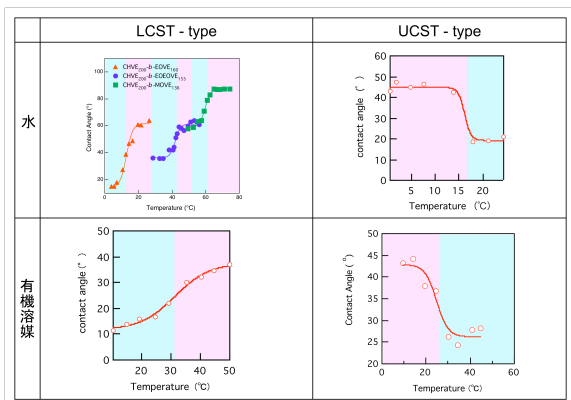


図 6. 種々の刺激に応答するフィルムの例

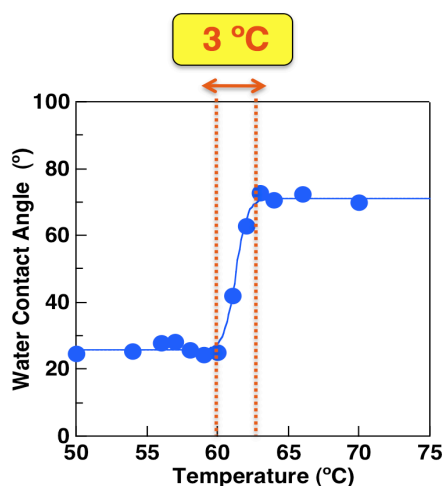


図7. 高感度応答性フィルムの場合

⑤ **総括**: 平成24年度には本課題の最終年度として、多様な刺激応答性ポリマーの合成に関してこれまでの検討結果を総括した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計35件)

- ① H. Yoshimitsu, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Well-Defined Polymeric Ionic Liquids with an Upper Critical Solution Temperature in Water", *Macromolecules*, **45**, 9427-9434 (2012). (査読有, DOI: 10.1021/ma301746u)
- ② A. Kanazawa, S. Shibutani, N. Yoshinari, T. Konno, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Structure Effects of Lewis Acids on the Living Cationic Polymerization of *p*-Methoxystyrene: Distinct Difference in Polymerization Behavior from Vinyl Ethers", *Macromolecules*, **45**, 7749-7757 (2012). (査読有, DOI: 10.1021/ma301505j)
- ③ A. Kanazawa, S. Kanaoka, N. Yagita, Y. Oaki, H. Imai, M. Oda, A. Arakaki, T. Matsunaga, and S. Aoshima, "Biologically Synthesized or Bioinspired Process-Derived Iron Oxides as Catalysts for Living Cationic Polymerization of Vinyl Ether", *Chem. Commun.*, **48**, 10904-10906 (2012). (査読有, DOI: 10.1039/C2CC36218J)
- ④ S. Kanaoka, M. Yamada, J. Ashida, A. Kanazawa, and S. Aoshima, "Domino Synthesis of Star-Shaped Polymers Based on Monomer Selective Living Cationic Polymerization: Highly Controlled Star Polymer Formation", *J. Polym. Sci., Part A:*

Polym. Chem., **50**, 4594-4598 (2012). (査読有, DOI: 10.1002/pola.26304)

- ⑤ Y. Ishido, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Naturally Occurring Aldehydes for Selectively Degradable Alternating Copolymers: Controlled Cationic Copolymerization and Effects of Cyclic Side Chains", *Macromolecules*, **45**, 4060-4068 (2012). (査読有, DOI: 10.1021/ma3004828)
- ⑥ Y. Oda, T. Tsujino, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Lewis Acid-Specific Polymerization Behaviors in Living Cationic Polymerization of Vinyl Ether with a Malonate Group", *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **50**, 2993-2998 (2012). (査読有, DOI: 10.1002/pola.26088)
- ⑦ Y. Oda, S. Kanaoka, T. Sato, S. Aoshima, and K. Kuroda, "Block versus Random Amphiphilic Copolymers as Antibacterial Agents", *Biomacromolecules*, **12**, 3581-3591 (2011). (査読有, DOI: 10.1021/bm200780r)
- ⑧ K. Katagiri, Y. Imai, K. Koumoto, T. Kaiden, K. Kono, and S. Aoshima, "Magneto-responsive On-Demand Release of Hybrid Liposomes Formed with Fe₃O₄ Nanoparticles and Thermosensitive Block Copolymers", *Small*, **7**, 1683-1689 (2011). (査読有, DOI: 10.1002/sml.201002180)
- ⑨ A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Chain Multiplying Controlled Cationic Polymerization of Isobutyl Vinyl Ether Using Pyrrole: Increment of Propagating Chains by Efficient "Initiator-Like" Transfer Agent", *Macromolecules*, **43**, 3682-3689 (2010). (査読有, DOI: 10.1021/ma100182b)
- ⑩ Y. Ishido, R. Aburaki, S. Kanaoka, and S. Aoshima, "Well-Defined Alternating Copolymers of Benzaldehydes with Vinyl Ethers: Precision Synthesis by Cationic Copolymerization and Quantitative Degradation to Cinnamaldehydes", *Macromolecules*, **43**, 3141-3144 (2010). (査読有, DOI: 10.1021/ma902840d)

[学会発表] (計150件)

- ① S. Kanaoka, M. Yamada, R. Kimura, J. Ashida, A. Kanazawa, and S. Aoshima, "Monomer-Selective Living Cationic Polymerization for Precision Synthesis of Block Copolymers and Star Polymers via Seamless Domino-type Reaction", The 9th SPSJ International Polymer Conference (IPC2012), Kobe, 2012年12月12日.
- ② 山中悠司, 金澤有紘, 金岡鐘局, 青島真人, "水/有機層間を移動可能なフッ素セグメントをコアとする高分子ミセルの創

- 製及び層間シャトルへの試み”，第 61 回高分子討論会，名古屋工業大学，名古屋，2012 年 9 月 20 日。
- ③ 吉崎友哉，金澤有紘，金岡鐘局，青島真人，“リビングカチオン重合によるビニルエーテルとスチレン誘導体のブロック共重合体の精密合成およびそのフィルム表面特性”，第61回高分子討論会，名古屋工業大学，名古屋，2012年9月20日。
- ④ 松本涼香，石堂泰志，金澤有紘，金岡鐘局，青島真人，“酸分解型結合を交互に配列した温度応答性ポリマーの精密合成及びその選択的分解”，第61回高分子学会年次大会，横浜，2012年5月29日。
- ⑤ 山田麻友香，芦田淳，金岡鐘局，青島真人，“星型ポリマーの簡易ワンステップ精密合成法 —モノマー選択性を用いたドミノ合成—”，第60回高分子討論会，岡山，2011年9月29日。
- ⑥ S. Aoshima and S. Kanaoka, “Development of Initiating Systems for Living Cationic Polymerization and Synthesis of Various Stimuli-Responsive Polymers”, International Symposium on Ionic Polymerization (IP'11), Akron, USA, 2011年7月11日。
- ⑦ 青島真人，“新規リビングカチオン重合系の開拓および刺激応答性ポリマーの精密合成”，第60回高分子学会年次大会，大阪，2011年5月25日。
- ⑧ 瀧下大貴，辻本浩行，金岡鐘局，青島真人，“一次構造の設計による様々な新規刺激応答性フィルムの創製—多段階の刺激応答性を示すフィルム—”，第60回高分子学会年次大会，大阪，2011年5月25日。
- ⑨ S. Aoshima and S. Kanaoka, “New Series of Stimuli-Responsive Polymers with Various Shapes and Different Sequence Distributions”, Pacificchem 2010, Honolulu, USA, 2010年12月7日。
- ⑩ 織田ゆかり，L. M. Thoma，黒田賢一，金岡鐘局，青島真人，“リビングカチオン重合による種々の両親媒性ポリマーの合成：抗菌活性制御のための分子設計”，第 59 回高分子討論会，北海道大学，札幌，2010 年 9 月 15 日。
- ⑪ 吉満隼人，金岡鐘局，青島真人，“水溶液中でUCST型相分離を示す温度応答性ポリマーの精密合成”，第59回高分子討論会，北海道大学，札幌，2010年9月15日。

[図書] (計 3 件)

- ① S. Kanaoka and S. Aoshima, “Cationic Polymerization of Polar Monomers”, *Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol 3*, K. Matyjaszewski and M. Moeller, Eds., Elsevier BV, 527-558 (2012). (査読有、総ページ数：7750)

- ② S. Kanaoka, H. Shimomoto, D. Fukami, and S. Aoshima, “Well-Defined Fluorine-Containing Star Polymers of Vinyl Ethers: Precision Synthesis by Base-Assisting Living Cationic Polymerization and Thermo-responsive Solubility Transitions”, *Advances in Fluorine-Containing Polymers*, D. W. Smith and S. T. Iacono, Eds., ACS Books, 65-79 (2012). (査読有、総ページ数：224)
- ③ 青島真人，金岡鐘局，“カチオン重合”，精密重合 II: イオン・配位・開環・逐次重合，pp. 31-53，共立出版 (2012). (査読無、総ページ数：138)

[その他]

受賞

青島真人，高分子学会賞（科学部門），“新規リビングカチオン重合系の開拓および刺激応答性ポリマーの精密合成”，高分子学会，2011 年 5 月 26 日。

ホームページ

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/aoshima/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青島 真人 (AOSHIMA SADAHITO)

大阪大学・大学院理科学研究科・教授

研究者番号：50183728