

令和元年6月15日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05919

研究課題名(和文)新規メタクリレート系の自己折畳み特性を持つ感温性多層ゲルの開発 - 2Dから3Dへ -

研究課題名(英文) Development of thermosensitive multi-layered methacrylate gel having a self-folding function

研究代表者

飯澤 孝司 (Iizawa, Takashi)

広島大学・工学研究科・准教授

研究者番号：60130902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：円筒形の非多孔性のトリ(エチレングリコール)モノメチルアクリレートと2-ヒドロキシエチルアクリレート共重合ゲル[P(TEGA-co-HEA)]のアセチル化は不均一に起こり、感温性の異なる完全にアセチル化したシェル層と未反応のコア層から成るコア-シェル型ゲルが得られた。このゲルを2等分にした半円筒形二層ゲルは水温の変化に伴い屈曲・伸長するが、変形が非常に遅く実用的ではなかった。一方、アルコールを含浸させると多孔性のP(TEGA-co-HEA)から得られた半円筒形ゲルは水温の変化に伴い高速で屈曲・伸長した。さらに、得られたゲルの内部構造および反応機構をFTIRとEDX分析により明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表的な感温性ゲルであるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPA)ゲルは、次世代の材料として様々な応用が期待されている。しかしながら、PNIPAは生体適合性が悪く転移温度が32℃付近に固定されるという問題があり、実用化が限定されてきた。

本法では、PNIPAゲルに代わる生体適合性が高く転移温度の選択幅の広い感温性ゲルとしてポリ{オリゴ(エチレングリコール)モノアルキル(メタ)アクリレート}ゲル類に着目するとともに新規の化学修飾法を提案した。本法は、化学修飾が簡便であるなど様々な特徴があり、今後の高機能感温性ゲルの合成法として有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The acetylation of a nonporous cylindrical poly[tri(ethylene glycol) monomethyl acrylate-co-2-hydroxyethyl acrylate] [P(TEGA-co-HEA)] gel occurred heterogeneously to give a cylindrical core-shell gel consisting of a fully acetylated shell and an unreacted core. The semi-cylindrical bilayer gel was obtained from cutting the resulting core-shell gel in two. Although the obtained bilayer gel can deform between bending and unbending in accordance with water temperature change, the gel cannot be used practically because their bending is too slow. When porous cylindrical P(TEGA-co-HEA) gels containing alcohol as a diffusion inhibitor of the acylating agents was used, the resulting semi-cylindrical acetylated P(TEGA-co-HEA) gel can be deformed rapidly between bending and unbending in accordance with water temperature change. The interior structure of the acetylated gel and the acetylation mechanism were determined by the FTIR and EDX analyses of chloroacetylated P(TEGA-co-HEA) gels.

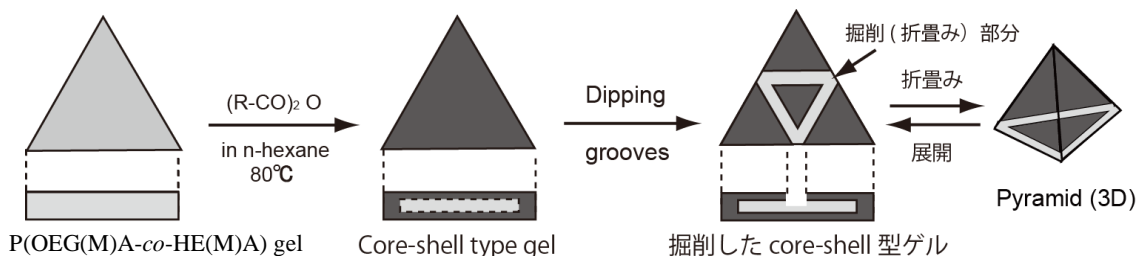
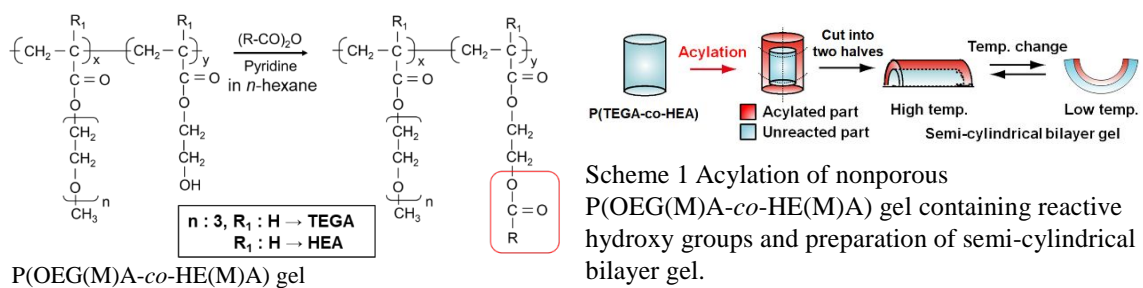
研究分野：高分子合成、反応工学、ゲルの化学修飾

キーワード：感温性ゲル コア-シェル型ゲル 非対称多層ゲル 屈曲 伸長挙動 複合材料 平面から立体へ

1. 研究開始当初の背景

最近、マイクロリソグラフィ技術を利用し、金属・樹脂などの固体パネルと感温性ゲルや低融点のポリ(ε-カプロラクトン)等の屈曲(折畳み)部分を張り合わせてパターン化した複合平板(2D)が作成されている¹⁾。この平板は、水温の昇温などの刺激により二層部分が自動的に折畳まり自立し、三次元(3D)の形状・大きさの均一なマイクロ多面体容器を形成する。薬物等の吸脱着や放出など全く同じ特性を示すマイクロサイズの容器を同時に大量に作成できるという特徴があり注目されている。また、リモートコントロールで体内のがん細胞等を取り取る手術道具²⁾として利用する研究も進められている。しかしながら、そのほとんどが2Dから3Dへの不可逆的な変形のみであり、さらに機能を向上させ応用を広めるためには2D-3D間の可逆的な変形が不可欠である。しかし、このような研究はまだ報告されていない。この原因として、それぞれの部位を貼り合わせる従来の合成デザインでは耐久性と拡張性に限界があるためと考えられる。

一方、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPA) ゲルで代表されるポリ(*N*-アルキルアクリルアミド) (PNAA) は下限臨界溶液温度 (LCST) を持ち、その LCST がアルキル鎖の構造により大きく異なることは良く知られている³⁾。我々は、ポリアクリル酸ゲルと各種アルキルアミンの直接縮合による感温性の PNAA ゲルの合成法⁴⁾を開発した。この合成法は、重合法では合成不可能な優れた特性と、全てのものが一体化した新規の多層構造を有するゲル平板が合成できる特徴がある。感温性ゲルは LCST 前後の水温変化により体積が大きく変化するが、対称なコア-シェル型感温性三層ゲルでは大きく変化しない。一部非対称な二層になるように工夫した感温性多層ゲル板 (Scheme 2) は、二層部が水温の変化に伴い大きな形状の変化を起こす。この変形を制御すれば正四面体などの立体を形成できる。しかしながら、PNAA 類の⑦生体適応性や⑧塩水中での膨潤度の低さ、⑨このゲルを合成するのに特殊な試薬や禁水条件が必要なことなど本合法の複雑さ・困難さなど、どうしても乗り越えられない問題があった。ところが最近、ポリ[オリゴ(エチレングリコール)モノアルキルアクリレート] (POEGA) あるいは同メタクリレート (POEGMA) などの一群のポリマーが新しい感温性高分子として報告されている^{5,6)}。このポリマーに反応の足場となる 2-ヒドロキシエチル(メタ)クリレート (HE(M)A)を導入すれば、カルボン酸無水物による側鎖の水酸基のアシル化 (Scheme 1) は非常に容易で、かつ反応前後でゲルの LCST を大きく変えることができる^{7,8)}。



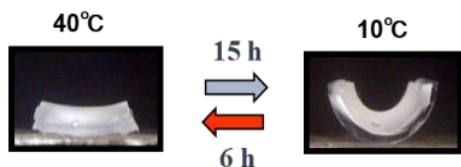
Scheme 2 Preparation of thermosensitive multi-layer gel with self-bending property from acylation of P(OEG(M)A-co-HE(M)A) gel and its thermal reversible deformation in water

すなわち、先のPNAAゲルの合成法と同様な機構でかつ非常に簡便に多層ゲルが合成できる。さらに、これらのゲルの一種である側鎖がペンタエチレングリコール鎖からなる POEGMA ゲルが、LCST 以下の水温では外部の浸透圧（塩水濃度）にほとんど影響されずに膨潤する特異的な性質を見出した⁹⁾。これらの知見から、一連のPOEG(M)Aゲルは上記の⑦、⑧、⑨の問題を解決でき、PNAA系ゲルに代わる高性能な感温性多層ゲルになると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、以下の ~ の目的を達成するために研究を行った。

非多孔性 P(TEGA-co-HEA)ゲル内のアシル化により、PNIPAゲルの合成と同様にコア-シェル構造ゲルが生成する条件の確立、得られた円筒形コア-シェル型ゲルを二等分することにより半円筒形二層ゲルの作成とその屈曲特性の測定、しかしながら、生成した非多孔性の半円筒形二層ゲルの屈曲-伸長が遅い (Scheme 3) ので、高速屈曲特性を創生するため、多孔性の P(TEGA-co-HEA)ゲル内のアシル化とアシル化の傾斜構造を持つゲルの合成条件の確立、得られた半円筒形多孔性ゲルの屈曲-伸長挙動の評価、このアシル化の反応機構の解明。



Scheme 3 The bending-unbending behavior of the semi-cylindrical bilayer gel obtained by the acetylation of non-porous P(TEGA-co-HEA) gel in accordance with water temperature change.

3. 研究の方法

3.1 非多孔性および多孔性円筒形 P(OEGA-co-HEA)の合成

感温性モノマーの tri(ethylene glycol) monomethyl ether acrylate (TEGA)と 2-hydroxyethyl acrylate (HEA)の等モル量のモノマー水溶液（濃度 25 wt%）を、適当な長さの内径 4 mm のテフロンチューブを詰めたフラスコに入れ、窒素気流下 80 の条件でラジカル重合を行った。その後テフロンチューブより円筒形ゲルを取り出し、メタノールで洗浄後、十分に減圧乾燥することにより多孔性円筒形ゲルを合成した。また同様に、LCST 以下の室温で重合することにより、非多孔性 P(OEGA-co-HEA)を合成した。

3.2 アシル化反応

多孔性 P(TEGA-co-HEA)ゲルのアセチル化は、所定のアルコールに浸漬した P(TEGA-co-HEA)ゲルをカルボン酸無水物 0.5 mol/L, ピリジン 0.5 mol/L の *n*-ヘキサン溶液中に 30 で所定の時間漬けることにより行った。なお、クロロアセチル化はクロロ酢酸無水物 0.5 mol/L のトルエン溶液中で行った。反応終了後ゲルをメタノールで十分に洗浄し、その後減圧乾燥した。

3.3 転移挙動、屈曲率測定

P(TEGA-co-HEA)ゲルの転移挙動および半円筒形ゲルの曲率は、それぞれ、任意時間 t min における、任意温度の膨潤外径 R_T/R_0 および純水中 20 での曲率 $1/R_t'$ をデジタルカメラで測定した (R_T : T のゲルの直径、 R_0' : 収縮ゲルの直径、 R_t' : ゲルの曲率半径)。

3.4 FTIR、EDX 分析

アシル化反応の定性的な評価としてゲル内の各部位の FTIR 分析、定量的な評価として EDX 分析を行った。その際、無水酢酸からクロロ酢酸無水物に変更した。EDX 分析では塩素原子をトレーサーとして、ゲル内部のクロロアセチル化率を追跡した。

4. 研究成果

非多孔質の円筒形 P(TEGA-co-HEA)と無水酢酸とのアセチル化は、以前報告したポリアクリ

ル酸ゲルと各種アルキルアミンの直接縮合による感温性 PNAA ゲルの合成^{2,3)}と同様に、完全にアセチル化し膨潤したシェル層と未反応のコア部分に分かれながら反応が進行した (Scheme 2)。これを二等分に切断した半円筒形二層ゲルは、Scheme 3 に示すように水温変化により容易に屈曲 伸長することが判明した。しかしながら、本研究で使用した mm オーダーのゲルにおいては、屈曲が平衡に達するのに数時間以上の長時間が必要であり、実用的ではなかった。

多孔質 P(TEGA-co-HEA)を完全にアセチル化前後での転移挙動を Fig. 1 に示す。アセチル化することにより疎水化し感温特性が変化した。この挙動は非多孔性ゲルの場合と一致した。ただし、反応挙動は全く異なり、非多孔性ゲルの場合の膨潤したシェル層と未反応のコア層との境界などの外観の変化は見られなかった。アセチル化時間と得られた半円筒形ゲルの屈曲率の関係を調べた (Fig. 2)。アルコールを含まない乾燥状態の多孔性 P(TEGA-co-HEA)ゲルをアセチル化しても、ゲル全体が均一にアセチル化されるため、得られた半円筒形ゲルは屈曲しない。一方、アシル化剤拡散抑制剤であるアルコールを含浸したゲルをアシル化した場合、明確な二層構造を形成しないにもかかわらず得られた半円筒形ゲルは 20℃ 水中で大きく屈曲した。反応時間の経過とともに、 t_{max} で屈曲率が最大値に達した後、減少し約 90 分で屈曲しなくなり反応が終了した。また、アルコールの種類がアシル化に及ぼす影響を明らかにするため、各アルコールで作製した半円筒形ゲルの屈曲率を測定した (Fig. 3)。1-アルカノールの炭素数が増加するにつれて、得られた半円筒形ゲルの最大屈曲率も大きくなった。また炭素数の大きいアルコールほどゲル内含有量が少ないにもかかわらず、アシル化剤の拡散を効果的に抑制した。

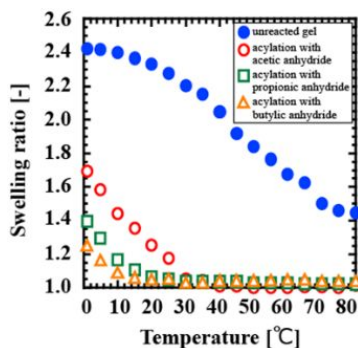


Fig. 1 Equilibrium swelling ratio of porous fully-acylated P(TEGA-co-HEA) (TEGA : HEA = 5 : 5) gel as a function of temperature.

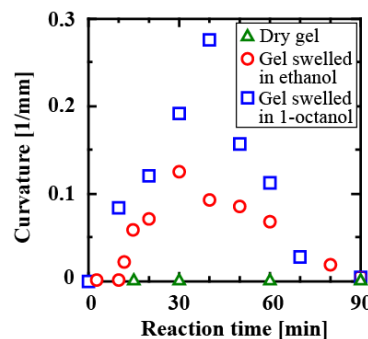


Fig. 2 Equilibrium curvature of the semi-cylindrical porous acetylated P(TEGA-co-HEA) gel in water at 20°C as a function of acetylation time.

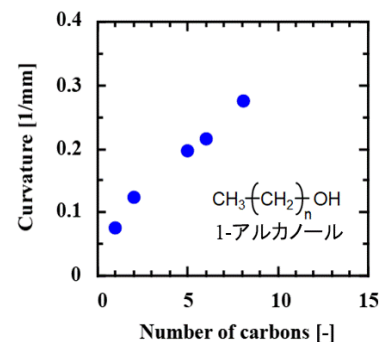


Fig. 3 Relationship between the equilibrium maximum curvature and number of carbons of the 1-alkanol

このアシル化の反応機構を詳細に解析するため、FTIR の測定を行った。アセチル化したゲルは、アセテートのカルボニルのピークがポリアクリル酸エステルの 1726 cm^{-1} のピークと重なるため、3400 cm^{-1} の水酸基のピークの減少以外、アセチル化前後での IR スペクトルの顕著な変化が見られなかった。一方、クロロアセチル化したゲルは、新たに 1755 cm^{-1} にクロロアセチル基のカルボニルのピークが出現した^{7,8)}。また、曲率の極大値を示したゲルの 1755 cm^{-1} にカルボニルのピークがゲル外部から内部に向かい小さくなっていることから、アシル化率の分布が生じていることが判明した。さらに、EDX 分析によるゲル内部の塩素含有率測定により、エタノール含浸ゲル、1-オクタノール含浸ゲル共にゲル外側と内側で明確なアシル化率の差を再確認した (Fig. 4, Fig. 5)。すなわち、アシル化により、ゲル内に外側から内部へのアシル化率の傾斜が生成していることが判明した。また、エタノールに比べ 1-オクタノール含浸ゲルが外側と内側の反応率の差異が大きかった。これは、かさ高い 1-オクタノールがアシル化剤の拡散抑制効果が大きいためと考えられる。さらに、EDX で算出したゲル断面半径方向の反応率から、反応モデルを用いた評価を行った。すなわち、ゲルの中の水酸基とアシル化剤の物質収支式を

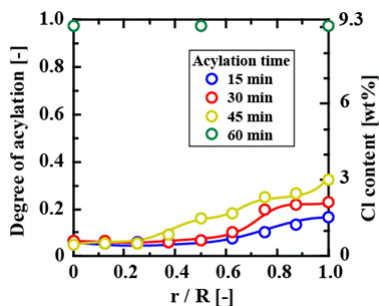


Fig. 4 Degree of chloroacetylation calculated by the EDX analysis (gel swelled in ethanol)

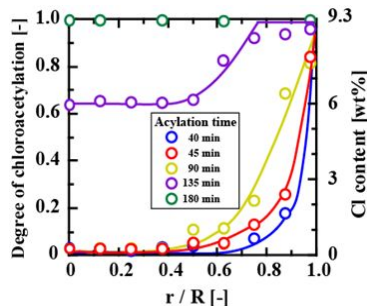


Fig. 5 Degree of chloroacetylation calculated by the EDX analysis (gel swelled in 1-octanol)

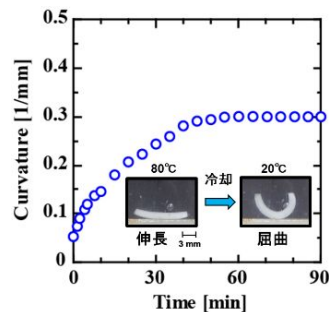


Fig. 6 The curvature rate of the semi-cylindrical acetated porous gel in water at 20°C as a function of time.

中間モデル^{10,11)}に従い、無限円柱、ゲル半径 R および内部拡散係数 D が反応中一定と仮定して変形したアシル化率の式を用いて測定値を Thiele 数でフィッティングした。さらに、その値より反応速度定数 k_v 、アシル化剤の拡散係数 D を算出し、Table 1 にまとめた。

$$1 - \frac{C_B}{C_{B0}} = \frac{I_0(\phi\xi)}{I_0(\phi)}\theta_V$$

C_A : アシル化剤の濃度, C_B : ゲル中水酸基の濃度、
 τ_v : 第一段階が終わるまでの時間を 1 と規格化したときの時間

Table 1 からエタノール含浸ゲルの反応ではアシル化剤の拡散が非常に高速に進み、外側と中心部のアシル化率の差は僅かしかないとわかる。アルコールの炭素鎖が長くなると、反応速度定数 k_v 、特に拡散係数 D が小さくなった。これはアルコールによるアシル化剤拡散抑制の効果が大きいためと考えられる。そのため外側から内部へのアシル化率の大きな傾斜が生じ、

Table 1 Parameter of chloroacetylation and bending parameter of the obtained chloroacetylated gel

1-n-alkanol	t_{max} Reaction time [min]	Maximum curvature [1/mm]	ϕ [-]	k_v [m ³ /(mol · s)]	$D \times 10^{12}$ [m ² /s]
Ethanol	30	0.124	-	-	large
1-Octanol	40	0.294	10	0.74	6.5
1-Dodecanol	60	0.625	10	0.58	4.9

Reaction of porous P(TEGA-co-HEA) gel swelled in an alcohol with chloroacetic anhydride in toluene at 30°C.

半円筒形ゲルの水中での最大屈曲が大きくなる。これは実験結果と良く一致した。

最後に半円筒形多孔性ゲルの屈曲速度を Fig. 6 に示す。このゲルが屈曲平衡に達するのに 60 分と、従来の同等の非多孔質の二層ゲルの 15 時間に比べ、屈曲速度の高速化を達成した。

ここで得られた知見(ゲル)を、当初の目的であった自己折りたたみ機能を有する感温性多層フィルムに応用することは十分可能だが、時間がなくこれを達成するに至らなかった。

<引用文献>

- 1) D. J. Filipiak *et al.*, *J. Micromech. Microeng.*, **19**, 1 (2009)
- 2) N. Bassik *et al.*, *J. Am Chem. Soc.*, **132**, 16314 (2010)
- 3) 伊藤昭二、*高分子論文集*, **46**, 437 (1989)
- 4) T. Iizawa *et al.*, *Polymer J.*, **39**, 1177 (2007)
- 5) J.-H. Lutz, *J. Polym. Sci. Patr A: Polym. Chem.*, **46**, 3459 (2009)
- 6) G. Vancoillie *et al.*, *Progress in Polymer Science*, **39**, 1074 (2014)
- 7) T. Iizawa *et al.*, *Polymer*, **45**, 5077 (2004)
- 8) T. Iizawa *et al.*, *Polymer*, **46**, 1834 (2005)
- 9) T. Iizawa *et al.*, *Polymer*, **53**, 3417 (2012)
- 10) F. Matsuda *et al.*, *Polymer J.*, **31**, 435 (2012)
- 11) 井本立也, 反応工学, 日刊工業新聞社 (1968)

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Syed Ragib Safi, T. Gotoh, T. Iizawa, and S. Nakai, “Development and Regeneration of Composite of Cationic gel and Iron Hydroxide for Adsorbing Arsenic from Ground Water”, *Chemosphere*、査読有、**217**, 808–815 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.050>

後藤健彦, 小川飛鳥, 中田大貴, 飯澤孝司, 中井智司 “塩基性DMAPAAゲル内部での金属水酸化物形成と新しい重金属捕集分離法”, 化学工学論文集、査読有、**43**, 199-206 (2017) <https://doi.org/10.1252/kakoronbunshu.43.199>

〔学会発表〕(計 15件)

Risa Matsumoto, Takehiko Gotoh, Takashi Iizawa, and Satoshi Nakai, “New lithium recovery method using carbonate loaded polymer gel”, The 12th SPSJ International Polymer Conference (2018)

Syed Ragib Safi, Takehiko Gotoh, Takashi Iizawa, and Satoshi Nakai, “Development and characterization of a cationic gel impregnated with iron hydroxide for adsorbing arsenic from groundwater”, The 12th SPSJ International Polymer Conference (2018)

Toshiki Kaneko, Katsuhiko Nakahara, Takehiko Gotoh, and Takashi Iizawa, “Thermosensitivity of poly[*oligo*(ethylene glycol) mono(m)ethyl ether (meth)acrylate)] gels”, The 12th SPSJ International Polymer Conference (2018)

Makoto Kanemitsu, Hiroya Okamoto, Syunro Yoshimura, Takehiko Gotoh, and Takashi Iizawa, “Synthesis of porous thermosensitive gel having gradient acylation structure and its bending properties”, The 12th SPSJ International Polymer Conference (2018)

飯澤 孝司、金光 真、“多孔性 tri(ethylene glycol) monomethyl acrylate-*co*-2-hydroxyethyl acrylate ゲルのアシル化と得られたゲルの屈曲挙動”、第67回高分子討論会 (2018)

岡本浩弥、香取侑太、金光 真、飯澤孝司、“多孔性tri(ethylene glycol) mono methyl ether aclyrate-*co*-2-hydroxyethyl acrylateのアシル化”、第19回化学工学学生発表会 (2018)

他 9件

〔図書〕(計 1 件)

宮田隆志 (監修)、飯澤孝司 (分担) 他、NTS出版、刺激応答性高分子ハンドブック、2018、806 (pp. 432-437分担)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：後藤 健彦

ローマ字氏名：(GOTOH, Takehiko)

所属研究機関名：広島大学

部局名：工学研究科

職名：助教

研究者番号 (8 桁) : 10274127

(2)研究協力者

研究協力者氏名：迫原 修治

ローマ字氏名：(SKOHARA, Shuji)