

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21222

研究課題名（和文）会合基配置が制御された感熱水溶性高分子の合成と高分子インフォマティクスへの挑戦

研究課題名（英文）Syntheses of Thermoresponsive Water-Soluble Polymers Having Associative Groups at Well-Defined Positions for Challenging Research of Polymer Informatics

研究代表者

大内 誠（Ouchi, Makoto）

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：90394874

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：水酸基側鎖と疎水性側鎖が交互に配列した温度応答性を示す交互共重合体、さらにこの交互共重合体と別の温度応答性を示すホモポリマーとのブロック共重合体を合成し、対応するランダム共重合体と比較することで、配列に特異的な温度応答性挙動を明らかにした。また、水酸基側鎖に対し、イソシアネートを反応させることで、水素結合で会合が可能なウレタン結合を含む交互共重合体の合成にも成功した。ウレタン結合を導入したことで、水中の温度応答性は親水性基と疎水性基の組み合わせの交互共重合体とは異なり、分子鎖間の水素結合による凝集挙動、ならびに凝集サイズに基づいた温度応答挙動であった。今後シミュレーションでの解析に展開する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体高分子はモノマー配列が制御された共重合体であり、配列に基づいて機能している。特に疎水性基や水素結合を活用して、高分子鎖の分子内や分子間の凝集を通じて配列特異的なかたちを形成し、機能していることが重要である。本研究では、水溶性の合成高分子に対して疎水性基、親水性基、会合性基の配列を制御することに成功し、さらにその配列特異的な温度応答性挙動を明らかにした。シミュレーション・インフォマティクス解析は現在展開中であるが、これによって高分子鎖の水中での振る舞いが理解されると期待される。

研究成果の概要（英文）：We have achieved syntheses of thermoresponsive alternating copolymers carrying hydrophilic and hydrophobic pendant groups in alternating fashion as well as the block copolymer with different type of thermoresponsive homopolymer. We have also clarified sequence-specific thermoresponsive behaviors through comparison with the corresponding random copolymers. Furthermore, the hydroxy pendant group underwent the reaction with alkyl isocyanate for syntheses of alternating copolymers having urethane bond showing hydrogen bonding association ability. The urethane-pendant alternating copolymers showed unique thermoresponsive behaviors based on the hydrogen bonding. The thermoresponsive aggregations are analyzed by simulation.

研究分野：高分子

キーワード：感熱性 高分子 刺激応答 精密重合 配列 インフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

計算技術や人工知能の発展により、計算やデータベースを駆使した機能性分子の効率的な開発が求められている。例えば中分子や小分子を用いた創薬開発では、適切な分子構造の計算予測が実現しつつあるが、合成高分子を用いた材料開発の場合、高分子の一次構造に分布（分子量分布、組成分布など）が存在するため、実験結果と計算結果の精密な比較、さらにより高度な特性を目指した一次構造の発展的予測は難しい。

2. 研究の目的

本研究では高分子設計に対する学術体系革新を目指し、水溶性高分子の会合挙動を題材として「高分子鎖中の官能基位置制御を通じた計算科学に基づく高分子設計」を目指す。まず、これまで前例のない会合性官能基の数や配置を精密に制御した複数の水溶性高分子のつくり分けを行う。次に会合性基の位置、数、種類、会合性基間の距離などが高分子の会合挙動や温度応答性挙動に与える影響を調べ、計算機シミュレーションに基づいて会合の理論を構築する。さらに得られた理論を用いて、高次構造とその特性発現（例えばゲル）へ展開する分子構造を予測し、実際に合成し検証することでその理論の妥当性を検証する。こうして、計算によって合成高分子一次構造設計を予測する「高分子インフォマティクス」の先駆的研究へ発展させるのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

官能基の位置や配列が制御された水溶性高分子を精密に合成する手法を開発し、シミュレーションに適した水溶性高分子を精密に合成する。その会合挙動や温度応答性挙動を実験的に調べ、計算機シミュレーションに展開し、会合の理論を構築する。

4. 研究成果

会合性基として疎水性基を選択し、水溶性モノマーの制御ラジカル重合に対して一分子付加と側鎖変換を可能にするかさ高いモノマーを添加し、水溶性モノマーの制御ラジカル重合の再開始、これを繰り返すことで「疎水性会合基の位置が制御された水溶性高分子」の合成を試みた。しかし、一分子付加の制御、並びに側鎖変換後の再開始がうまく制御されず、疎水性会合基の位置が制御された水溶性高分子の合成は断念した。

そこでシミュレーションで会合の理論を構築するための水溶性高分子として、親水性側鎖を有するモノマーと疎水性側鎖を有するモノマーの交互共重合体に着目し、その精密合成を検討した。

(1) 交互共重合体セグメントとホモポリマーセグメントを含むブロック共重合体の精密合成

電子求引性のニトロ基やトリフルオロメチル基を有するサリチル酸のフェノール部位にエステル結合を形成してアクリレート、安息香酸部位に水酸基を有するアクリルアミドのエステル基形成によって、ジビニルモノマーAAm-CF₃を設計し(図1)、この選択的環化重合と重合後のアミンとの反応によって、加えたアミン由来のアクリルアミドと水酸基を側鎖に有するアクリルアミドの交互ポリマーのライブラリー合成を実現した。ブチル基やシクロペンチル基を導入すると、ブチル基の分岐やアルキル基(C4~C5)を導入すると低温で水に溶解し、高温で水溶液が白濁する温度応答性を示すが、その温度応答性は組成分布のあるランダム共重合体に比べて鋭かった。交互共重合体は組成分布が無い

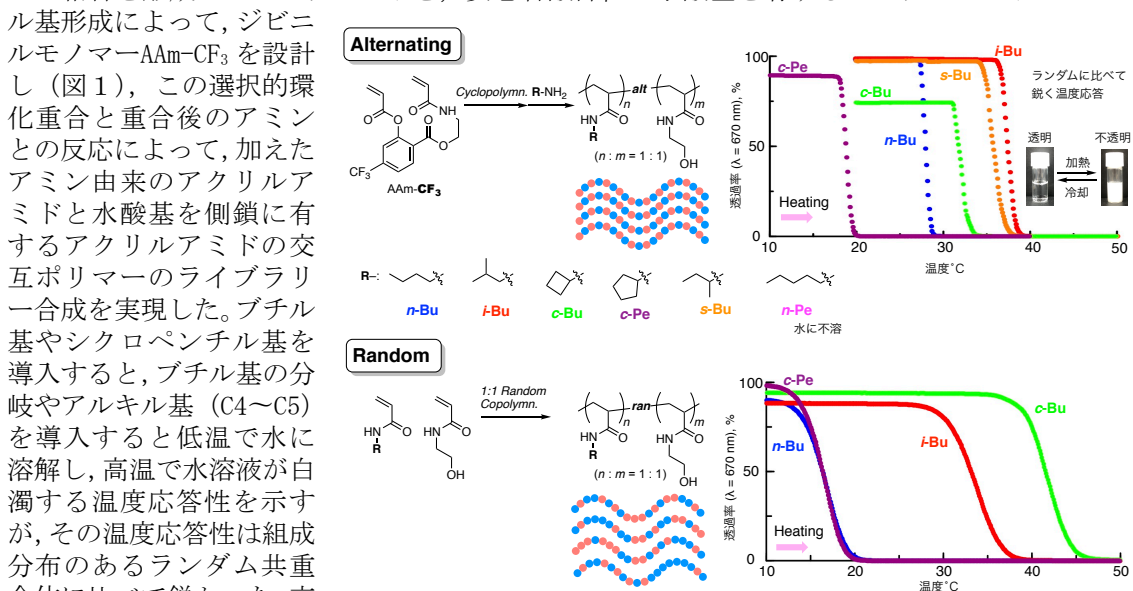


図1. 疎水性側鎖と親水性側鎖の交互共重合体の配列特異的水中温度応答性挙動

ランダム共重合体は組成分布があり、疎水性セグメントリッチな共重合体、親水性セグメントリッチな共重合体も存在するために鈍感な温度応答になったと考えられる。この違いは配列に特異的な温度応答性として興味深いですが、シミュレーションで理論を構築するほど複雑なものではない

と判断した。

そこで異なる応答温度を有する交互共重合体セグメントとホモポリマーセグメントを含むブロック共重合体の合成を検討した (図2)。具体的には 30-40°Cに曇点を有するポリ N-イソプロピルアクリルアミド (polyNIPAm) と、15-20°Cに曇点を有するシクロペンチルアクリルアミド (CyAm) とヒドロキシエチルアクリルアミド (HEAm) の交互共重合体のブロック共重合体 (polyNIPAm-*blo*-[poly(CyAm-*alt*-HEAm)]) を合成した。NIPAm の RAFT 重合によって polyNIPAm

マクロ連鎖移動剤を合成し、これを用いて上記の環化重合を行い、シクロペンチルアミンを反応させて狙いとするブロック共重合体を合成した。また、環化重合ではなく、シクロペンチルアクリルアミドとヒドロキシエチルアクリルアミドの1:1ランダム共重合を行うことで、polyNIPAm-*blo*-[poly(CyAm-*ran*-HEAm)] を、NIPAm, CyAm,

HEAm の三元ランダム共重合を行うことで、poly(NIPAm-*ran*-CyAm-*ran*-HEAm) を合成した。全て組成比はほぼ同じであるが、その水溶液の温度応答性挙動は全く異なった。交互セグメントを含む共重合体 (polyNIPAm-*blo*-[poly(CyAm-*alt*-HEAm)]) は二段階の温度応答を示した。一方、ランダムセグメントを含む共重合体はほとんど濁らず、三元ランダム共重合体 poly(NIPAm-*ran*-CyAm-*ran*-HEAm) は一段階の温度応答を示した。この温度応答は動的光散乱 (DLS) による粒径測定でも観測されており、配列によって会合挙動が大きく異なっていると考えられる。シミュレーションへの展開は期間内に間に合わなかったが、現在検討中である。

(2) 水素結合会合性のウレタンを含む交互共重合体の精密合成

上のジビニルモノマーから得られる交互共重合体は加えたアミン由来の側鎖置換基と水酸基側鎖が交互に並んだ共重合体である。会合特性を側鎖に付与する目的で、水酸基に種々のアルキルイソシアネートを反応させたところ、いずれも反応は定量的に進行し、様々なアルキルウレタン結合を含む交互共重合体を合成した。ウレタン結合はお互い水素結合で強く会合することが知られているため、交互配列と水素結合によって特異的な会合挙動が生まれると考えた。

最初の環化ポリマーに対して反応させるアミンとして、三級アミンを有する一級アミンを選択し、三級アミン側鎖とした。変換で生じる水酸基に対し、エチルイソシアネートを反応させると、エチルウレタン結合が導入され、三級

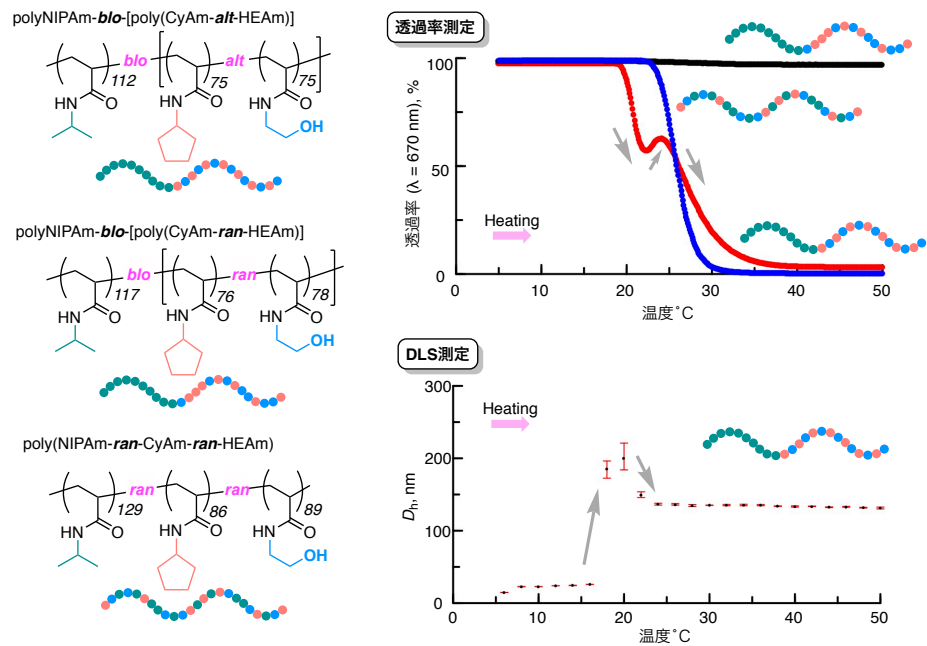


図2. 交互共重合体セグメントとホモポリマーセグメントを含むブロック共重合体の配列特異的水中温度応答性挙動

最初の環化ポリマーに対して反応させるアミンとして、三級アミンを有する一級アミンを選択し、三級アミン側鎖とした。変換で生じる水酸基に対し、エチルイソシアネートを反応させると、エチルウレタン結合が導入され、三級

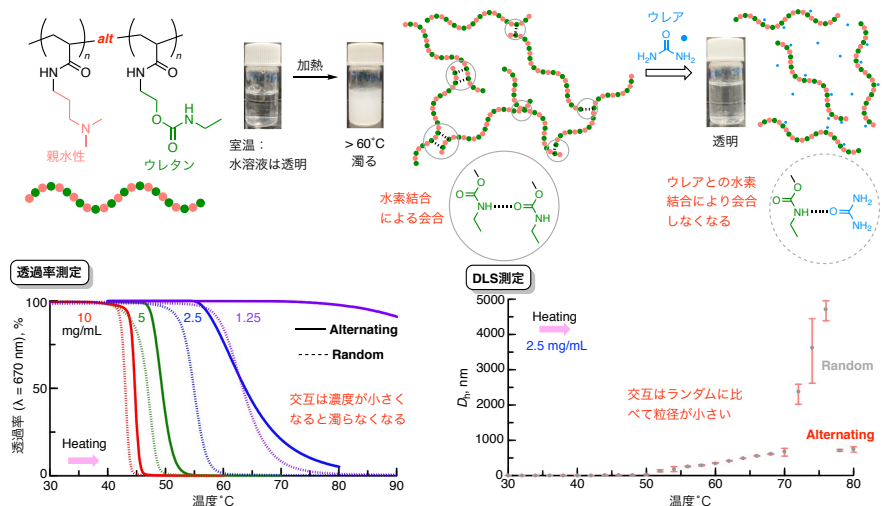


図3. 側鎖に水素結合性会合基であるウレタン結合を含む交互共重合体の水中温度応答性挙動

アミンとエチルウレタン結合の交互共重合体が合成できた。このポリマーは水に溶解し、温度を上げると濁った。温度をあげて濁っているところにウレアを添加すると透明になったことから、ウレタン同士の水素結合が温度応答による濁りの要因であることがわかった。また、対応するランダム共重合体と比べると、交互共重合体は濃度が小さくなるにつれ濁り方が鈍感になった。また、DLS測定で交互共重合体はランダム共重合体に比べて小さい集合体を形成していることがわかった。これらから交互配列ではウレア結合の連続シーケンスがないために、濃度が小さくなると鎖同士の会合が弱くなることがわかった。この現象についてもシミュレーションへの展開を検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshimura Tomoka, Morishita Tomofumi, Agata Yoshihiro, Nagashima Kodai, Wylie Kevin, Nabaie Yuta, Hayakawa Teruaki, Ouchi Makoto	4. 巻 55
2. 論文標題 Long-Range Ordered Lamellar Formation with Lower Molecular Weight PS-PMMA Block Copolymers: Significant Effects of Discrete Oligopeptides at the Junction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 2148 ~ 2159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.1c02569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibata Kentaro, Kametani Yuki, Daito Yuji, Ouchi Makoto	4. 巻 144
2. 論文標題 Homopolymer-block-Alternating Copolymers Composed of Acrylamide Units: Design of Transformable Divinyl Monomers and Sequence-Specific Thermoresponsive Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 9959 ~ 9970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c02836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Xu Xiaoyan, Shibata Kentaro, Ouchi Makoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Precision syntheses of poly(NIPAM-alt-HEMA) and effects of the alternating sequence on thermoresponsive behaviors in water	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2PY01196D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kametani Yuki, Tournilhac Francois, Sawamoto Mitsuo, Ouchi Makoto	4. 巻 59
2. 論文標題 Unprecedented Sequence Control and Sequence Driven Properties in a Series of AB Alternating Copolymers Consisting Solely of Acrylamide Units	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5193 ~ 5201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201915075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Makoto Ouchi
2. 発表標題 Rational Design for Syntheses of Sequence-Controlled Polymers and the Sequence-Oriented Functions
3. 学会等名 The 48th World Polymer Congress IUPAC-MACRO2020+ (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大内 誠
2. 発表標題 高分子のオンデマンド精密合成：配列制御による配列機能の創出
3. 学会等名 第30回ポリマー材料フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大内 誠
2. 発表標題 汎用モノマー配列が制御された共重合体の精密合成と配列に基づく物性評価
3. 学会等名 第100回千葉地域活動高分子研究交流講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Ouchi
2. 発表標題 Strategic Syntheses of Sequence-Controlled Vinyl Polymers and the Sequence-Oriented Functions
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀谷 優樹, 吳 東泳, 古谷 洋介, 柴田 健太郎, 大内 誠
2. 発表標題 ラジカル重合による 配列制御の実現と配列機能創出
3. 学会等名 第69回高分子討論会 (オンライン発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 健太郎, 亀谷 優樹, 大内 誠
2. 発表標題 変換性ジビニルモノマーの選択的環化重合制御による交互配列ポリアクリルアミドの合成と交互配列機能の創出
3. 学会等名 第69回高分子討論会 (オンライン発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古谷 洋介, 大内 誠
2. 発表標題 かさ高さと電子密度による交互配列制御: かさ高い変換性モノマー設計
3. 学会等名 第69回高分子討論会 (オンライン発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 健太郎, 亀谷 優樹, 大内 誠
2. 発表標題 選択的環化重合制御による交互配列ポリアクリルアミドの合成: 活性化エステル結合型ジビニルモノマーの設計と交互配列に基づく機能評価
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ (オンライン発表)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ
<http://www.living.polym.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古賀 毅 (Koga Tsuyoshi) (80303866)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------