

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01980

研究課題名(和文) エフェクター三成分系による温度応答性の深化と高分子の温度応答性デザインの解明

研究課題名(英文) Elucidation and evolution of thermo-responsive polymers designing effector-solvent-polymer three-component systems

研究代表者

佐田 和己 (Kazuki, Sada)

北海道大学・理学研究院・教授

研究者番号：80225911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,460,000円

研究成果の概要(和文)：アルコールなどの水素結合性官能基を持つ高分子を用いて、水素結合性の良溶媒と非極性の貧溶媒からなる三成分混合溶媒による温度応答性の探索を行った。多くの系で下部臨界共溶温度(LCST)型の温度応答性が発現した。この三成分系による温度応答性高分子の探索は普遍性が高く、価値ある手法であることが実証できた。さらに刺激応答性官能基を持つ低分子の添加により、温度応答性の変調と刺激応答性の付与が可能であった。また溶媒和の官能基に着目し、水中における新奇なLCST型温度応答性高分子としてN-アルキル化ナイロンの開発に成功した。これらにより高分子の溶媒和の制御が温度応答性の制御に有効であることを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素結合性官能基を持つ高分子を用いて、水素結合性の良溶媒と非極性の貧溶媒からなる三成分混合溶媒により、多くの系で下部臨界共溶温度(LCST)型の温度応答性を実現できた。このことは、この手法の普遍性の高さを示しており、同種材料の重要な設計指針になり、学術的な意義は大きい。また刺激応答性分子の添加により、容易に温度応答性の変調や刺激応答性なども可能であることを明らかにし、水中における新奇なLCST型温度応答性高分子としてN-アルキル化ナイロンの開発に成功した点はLCST型温度性高分子の可能性を広げ、応用展開が期待できる点から、社会的な意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using polymers with a hydrogen-bonding functional group such as an alcohol, we explored temperature-responsive phase separations with a ternary organic solvent mixtures consisting of a hydrogen-bonding good solvent and a nonpolar poor solvent. In many systems, a lower critical solution temperature (LCST) type of thermo-responsiveness was observed. This exploration of LCST-type thermo-responsive polymers with the ternary solvent system demonstrated its universality and valuable method. Furthermore, by the addition low-molecular-weight compounds with stimuli-responsive functional groups, it was possible to modulate the temperature responsiveness and give other stimulus responsiveness. Additionally, focusing on the solvating functional groups, we successfully developed N-alkylated nylon as a novel LCST-type thermo-responsive polymer in water. These findings indicate that controlling the solvation of polymers is effective for designing the thermo-responsive polymers in any media.

研究分野：高分子化学

キーワード：温度応答性高分子 下限臨界共溶温度 高分子溶液 有機溶媒 水 水素結合 コイル・グロビュール 転移 相分離

### 1. 研究開始当初の背景

刺激応答性高分子の分子設計の本質は高分子のコイル・グロビュール転移の刺激による制御であり、その核には、温度応答性高分子の温度によるコイル・グロビュール転移がある。特に水系で下限臨界共溶温度(Lower Critical Solution Temperature; LCST)型の温度応答性を示す両親媒高分子(例えば poly(*N*-isopropylacrylamide); NIPAM)の温度応答を中心に数多くの両親媒高分子やその共重合体の温度応答性が精力的に研究されてきた。また、その延長として水中での上限臨界共溶温度(Upper Critical Solution Temperature; UCST)型の温度応答性の研究も進んでおり、その分子設計が明確になりつつある。また、異なる温度応答性を示す高分子のブロックまたはランダム共重合体を用いて、多段階の温度応答性 (UCST-LCST の二重応答など) を示す高分子に注目が集まっている。

これに対して、水以外の媒質中での高分子の温度応答性は散発的な報告に限られ、包括的な議論がほとんどなされていない。高分子の温度応答性に関する総説を見ても、主に水系での両親媒性高分子についての解説である。また溶媒の沸点を超えた高温・高圧下では溶媒和がなくなり、溶媒分子の高速の運動により、高分子鎖が凝集し、LCST 型の温度応答性を示すこともよく知られている。しかしながら、室温付近での有機溶媒中における高分子の温度応答性に関する研究の総説が最近まとめられたが、LCST 型温度応答性を発現するための一般的な原理は未だ明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

高分子と溶媒分子の両方に相互作用できるエフェクターを高分子の溶液に添加することで、エフェクターと高分子の間の解離・会合により、高分子のコイル・グロビュール転移を操作システム(「エフェクター三成分系」と呼ぶ。)のさらなる深化と拡大を目的とした。特に、LCST 型温度応答性を発現させるための原理としては、エフェクターを高分子溶液に添加することで、高分子鎖同士の会合を切断し、室温で高分子を溶解させる。これを加熱することにより、高分子と低分子間の会合を切断し、高分子鎖間の再会合を誘起し、凝集・沈殿させることにある。これらの挙動を超分子化学的にデザインし、有機溶媒中での LCST 型温度応答性高分子を自在に設計することが目的となる。また、水中での LCST 型温度応答性高分子との接続を検討し、より包括的な温度応答性についての分子設計を明らかにする。さらに多様なエフェクターを利用することにより、多様な刺激応答へと容易に展開できる点も重要であり、多様な温度応答の発現やその制御、あるいは新しい刺激による刺激応答などへの展開を行う。

### 3. 研究の方法

エフェクター三成分系の特徴は一種類のホモポリマーを用い、多様なエフェクターを利用することにより、多様な刺激応答を簡便に実現できる点にある。このような背景の中、本研究の目的はエフェクター三成分系の高機能化・深化として、①エフェクター三成分系による有機溶媒中での多段階の温度応答を制御する分子設計を検討する。②エフェクターの生成反応と分解反応によって、コイル・グロビュール転移を連続的かつ不可逆的な制御を行い、アロステリック酵素の構造変化モデルを構築する。③水系における両親媒性高分子の温度応答性とエフェクター三成分系を用いた有機溶媒中での温度応答性の接続を試みる。実際の系としては、これまでのエフェクター・貧溶媒・高分子の三成分系だけではなく、良溶媒・貧溶媒・高分子の三成分系も同様な系として考え、これらを用いて高分子溶液の温度応答性の発現を検討する。数多くの高分子について網羅的に検討を行い、機械学習等も利用し、高分子の温度応答性発現のための原理を明らかにする。手法としては、温度領域は操作しやすい温度領域(273K ~ 373K)での加熱・冷却による溶解性の変化を目視および 800 nm の光を用いた透過度の変化により検討する。透過度測定では曇点を明らかにし、動的光散乱法等で会合状態を明らかにする。高分子濃度・貧溶媒・良溶媒の比率を変化させ、不溶・溶解の相図の作成を行い、UCST 型および LCST 型の相変化の領域を様々な高分子について求める。

### 4. 研究成果

#### (1) 有機溶媒中での LCST 型温度応答性高分子の拡張と深化

これまで尿素あるいは TADDOL 基などの水素結合性官能基を独自に分子設計し、それを組み込んだポリアクリレートを新規に合成し、エフェクター三成分系を用いて、LCST 型温度応答性の検討を行ってきたが、これらの高分子の合成に時間がかかり、広い探索には不向きである。そこで、方針を変え、市販品あるいは合成が既知のホモポリマーを主な探索対象とすることとした。また、水素結合性官能基の拡張を目指し、水酸基(OH)を有する高分子を用いて、エフェクター三成分系による LCST 型温度応答性の探索を行った。その結果、市販品の polyvinyl alcohol の溶解性はほとんどの溶媒で低いため、LCST 型温度応答性を示す混合溶媒系あるいはエフェクター三成分系を見つけることができなかった。他方、poly(4-vinylphenol)では、多様な混合有機溶媒中で LCST 型温度応答性を示すことを明らかにした。特に、水素結合アクセプターを良溶媒

(エフェクター)とする場合、貧溶媒である非極性溶媒との混合では、ある固有のモル比において LCST 型温度応答性を示し、比率を変えることで曇点の調整も可能であった。さらに、市販のフェノールノボラックを用いた場合、UCST 型の温度応答性が多く見られたが、長鎖の 1 級アルコールとトルエンとの混合系で LCST 型温度応答性が発現した。さらに、poly (hydroxyethyl methacrylate) およびその類縁体である poly ( $\omega$ -hydroxyalkyl methacrylate) および Poly ( $\omega$ -hydroxyalkyl acrylate) を用いた場合も、1 級アルコールと非極性溶媒の混合系において、LCST 型温度応答性が発現した。貧溶媒についてはポリマーの親油性に応じて、変化するものの、おおむね、poly (4-vinylphenol) と同様な傾向であった。これらは、水素結合性官能基として、水酸基を持つ高分子が非極性溶媒中において、良溶媒であるアルコールがエフェクターとして機能し、室温付近での溶媒和による溶解が起こり、高温での水素結合の解離による脱溶媒和をトリガーして高分子鎖の凝集を引き起こすことが明らかになった。これらの結果はわれわれがこれまで議論してきたエフェクター三成分系が水酸基を持つ数多くの高分子にも適用できることを示している。そして、われわれの分子設計の普遍性を示すものである。それぞれの高分子の LCST 型温度応答性に対する混合溶媒の組み合わせとその混合比の予測が未解決であるが、水酸基以外の部分の寄与が大きいと考えられる。今後はエフェクター三成分の多彩な組み合わせの探求と水素結合性官能基の拡張を目指す。

#### (2) 複雑な温度応答性あるいは多様な刺激応答性への拡張

これまで検討を重ねてきたエフェクター三成分系による LCST 型温度応答性高分子の応用的な開発の優位性として、目的の高分子に合わせて溶解度の調整が可能な点にある。また刺激応答性官能基を持つ機能性分子を、溶媒和を制御するエフェクターとして用いることができることも重要である。これらの優位性を利用して、4.1 項で検討したエフェクター三成分系のうち、poly (4-vinylphenol) を利用した LCST 型温度応答系 (1,4-ジオキサンとトルエンの混合溶媒) にさらなる機能性分子を追加し、複雑な温度応答性あるいは多様な刺激応答性の探索を行った。1,4-ジオキサン/トルエン(6.1/3.9)を混合し、曇点約 78°C を持つ LCST 型温度応答系を構築した。この溶液に第 4 成分として 1 価かつ 2 級アミン、または 2 価アミンを添加したところ、LCST 型温度応答性の曇点を劇的に下がり、さらには、LCST 型から UCST-LCST 型への温度応答性の変調に成功した。これらのアミンが高分子鎖間の架橋分子となるためと考えられ、アミンを刺激とした刺激応答性が実現できた。また、スピロピラン誘導体を添加し、紫外光を照射すると高分子が凝集し、照射を止めると高分子が再溶解する系の構築を可能であった。温度一定とし紫外光の ON-OFF により、高分子の凝集-溶解が可能であった。すなわち、第 4 成分として光応答性分子を添加することにより、高分子の溶解性を光により制御できることを実証した。これらの結果は、多様な機能性低分子の添加により、さまざまな刺激応答性が実現できる点は高く評価できる。特に高分子に刺激応答性官能基を導入する必要がない点の優位性が高く、多様な刺激応答性高分子の分子設計へ新しい知見を与えるものである。

#### (3) 水中での温度応答性への拡張

水系における両親媒性高分子の温度応答性とエフェクター三成分系を用いた有機溶媒中での温度応答性の接続を考えた。このとき、4.1 項で得た結果として、poly (4-vinylphenol) と市販のフェノールノボラックが両者ともにフェノール性水酸基を持つ高分子であり、どちらにおいても、エフェクター三成分系を用いることで、LCST 型温度応答系を構築できることに気がついた。この結果から、溶媒和を可能にする官能基の配置には自由度があり、高分子主鎖・側鎖を問わず、溶媒和が可能な高分子であれば、LCST 型温度応答が実現できると着想した。

この発想のもと、水系における LCST 型温度応答性高分子の代表例である poly(*N*-isopropylacrylamide) が水和するための官能基として、アミド基が用いられていることに着目し、*N*-アルキル化ナイロンの LCST 型温度応答性を検討した。ナイロンの N-H を *N*-アルキル化することで、分子間の水素結合を阻害させ、第三級アミド結合となったことでシス-トランス異性体が存在することで、主鎖の構造が乱れ、高分子間の会合の抑制が期待できる。また、主鎖の炭素数を変化させることで、親水性と疎水性のバランスを調整することも可能である。それらの特徴を活かし、系統的に主鎖の炭素数を変化させた一連の *N*-アルキル化ナイロンを新規に合成し、その水中での温度応答性を検討したところ、アミド基一つあたり  $C_6H_{11}NO$  の分子式を持つ場合に、水中で LCST 型温度応答性を発現することを発見した。これは poly(*N*-isopropylacrylamide) の分子式と同じであり、この親水部と疎水部のバランスを持つことが LCST 型温度応答性の発現のための条件であることを明らかにした。さらに、驚くべきことに *N*-アルキル化ナイロンは主ほとんど研究されていない高分子群であり、従来のビニル高分子と同じくらい柔軟性と溶解性をあわせ持つ高分子材料であることも明らかになった。したがって、これまでビニル高分子などに限定されていた LCST 型温度応答性などの溶液状態での特性をポリアミドまで拡張することができた。逆にこれまで、その不溶性と硬直性から固体状態で主に検討されてきたポリアミドがソフトマターなどへの利用が可能となり、高分子材料の分子設計の多様化につながるものである。

#### (4) 広範囲にわたる高分子を用いた温度応答性発現の探索

エフェクター三成分系の最も重要な特徴は多様性に富むことにある。高分子が溶解と不溶の境界領域となる混合有機溶媒とその混合比を明らかにし、その状態での温度変化による溶解性の変化を検討することが可能である。この条件であれば、かなりの確率で高分子の温度応答性が実現できる。その点を拡張するために、良溶媒として多様な高分子を溶解することができる hexafluoroisopropanol を良溶媒として利用し、ほとんどの高分子を溶解しないフッ素系溶媒を貧溶媒として、エフェクター三成分系を利用し、様々な市販の高分子について温度応答性を検討した。その結果、会合性の高い水素結合性官能基を持つ高分子で LCST 型温度応答性の発現に成功した。これらが同様な機構で LCST 型温度応答性が発現したものと思われる。

以上、エフェクター三成分系を用いて、さまざまな高分子を用いて、LCST 型温度応答を実現した。水素結合性官能基を持つポリマーを用い、水素結合により溶媒和した高分子を室温で形成させ、それを加熱により高分子—エフェクター間の水素結合の切断であり、この手法の普遍性を実証することができた。さらに刺激応答性官能基を持つ低分子の添加により、温度応答性の変調と刺激応答性の付与が可能であった。これらはさまざまな系への応用展開が期待できる。高分子への溶媒和を制御するための手法としての優位性を示すことができた。さら両親媒性高分子の水・有機溶媒系での共貧溶媒効果・共良溶媒効果の研究も含めて、混合溶媒中における温度応答性高分子のデータベースを作成し、古典的な高分子の例も参照しつつ、これまでの結果であるエフェクター三成分系との関連付けを行うことで、高分子の溶解とその温度応答について、より詳細かつ普遍的な理解につながるものとして期待できる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inaba Natsuki, Hashimoto Kota, Kubota Miwa, Matsuoka Keitaro, Sada Kazuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Design of LCST-type phase separation of poly(4-hydroxystyrene)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Systems Design and Engineering	6. 最初と最後の頁 79 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2me00165a	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 Wang Ximeng, Sunaga Sokuro, Kokado Kenta, Sada Kazuki	4. 巻 223
2. 論文標題 Swelling Behavior of Lipophilic Polyelectrolyte Gels in Organic Solvents?Water or Sea Water Binary Mixtures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Macromolecular Chemistry and Physics	6. 最初と最後の頁 2100505 ~ 2100505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/macp.202100505	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 Inaba Natsuki, Takasu Koki, Matsuoka Keitaro, Sada Kazuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Thermal cleavage of hydrogen bond-induced LCST-type phase separation of PHEMA and related poly(hydroxyalkyl (meth)acrylate)s in mixed organic solvents	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D4PY00250D	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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 稲葉奈月、久保田美羽、佐田和己
2. 発表標題 ノボラックの混合溶媒中におけるLCST型温度応答性
3. 学会等名 日本化学会第102春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本晃汰、稲葉奈月、佐田和己
2. 発表標題 ポリ(4-ビニルフェノール)の刺激応答性の発現
3. 学会等名 日本化学会第102春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉奈月、久保田美羽、佐田和己
2. 発表標題 フェノール樹脂の混合有機溶媒中における温度応答性の発現
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅野明梨、斉藤空知、稲葉奈月、佐田和己
2. 発表標題 水中で温度応答性を発現するナイロン誘導体の開発
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉奈月、久保田美羽、佐田和己
2. 発表標題 水素結合を利用した混合有機溶媒中でのLCST型温度応答性
3. 学会等名 北海道高分子若手研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉奈月、久保田美羽、佐田和己
2. 発表標題 水素結合を利用したLCST型温度応答性高分子のデザイン
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平時也、久保田美羽、松岡慶太郎、佐田和己
2. 発表標題 フッ素系混合溶媒中における高分子の温度応答性の検討
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅野明梨、斉藤空知、稲葉奈月、松岡慶太郎、佐田和己
2. 発表標題 水中でLCST型温度応答性を発現するナイロン
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本晃汰、稲葉奈月、松岡慶太郎、佐田和己
2. 発表標題 ポリ(4-ヒドロキシスチレン)の刺激応答性
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平時也、久保田美羽、松岡慶太郎、佐田和己
2. 発表標題 フッ素系混合溶媒中での温度応答性探索
3. 学会等名 高分子学会第57回北海道支部研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮野明梨、斉藤空知、稲葉奈月、松岡慶太郎、佐田和己
2. 発表標題 水中でLCST型温度応答性を発現するN-アルキル化ナイロン
3. 学会等名 日本化学会第103春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松岡慶太郎、橋本晃汰、稲葉奈月、佐田和己
2. 発表標題 高分子/エフェクター協働系による多重刺激応答性の制御
3. 学会等名 日本化学会第103春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲葉奈月・久保田美羽・佐田和己
2. 発表標題 混合溶媒中におけるポリ(4-ビニルフェノール)の温度応答性
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 久保田美羽・稲葉奈月・佐田和己
2. 発表標題 フッ素系溶媒中における有機高分子の温度応答性の発現
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉奈月・久保田美羽・佐田和己
2. 発表標題 ポリ(4-ビニルフェノール)の温度応答性の発現
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田美羽・稲葉奈月・佐田和己
2. 発表標題 フッ素系混合溶媒における様々な有機高分子の温度応答性の発現
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉奈月・久保田美羽・佐田 和己
2. 発表標題 ノボラックの混合溶媒中におけるLCST型温度応答性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本晃汰・稲葉奈月・佐田 和己
2. 発表標題 ポリ(4-ビニルフェノール)の刺激応答性の発現
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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