環状骨格ポリマーの精密合成と自己組織化による革新的機能空孔材料の創出

Innovative Porous Functional Materials by Precision Synthesis and Self-Assembly of In-Chain Ring Polymers

研究代表者　京都大学大学院工学研究科　准教授　寺島崇矢

Takaya Terashima

This work aimed at the creation of innovative porous functional materials by using the precision synthesis and self-assembly of in-chain ring cyclopolymers, regarding in-chain ring cyclopolymers as functional polymers comprising sequenced and multiple pores. For this, we first developed hydrogen bond-assisted cyclopolymerization of PEG-spacer bisacrylamides to synthesize well-controlled large cyclopolymers and copolymers (15 – 24 member rings), i.e., amide-functionalized pseudo crown ether polymers. Amphiphilic random cyclocopolymers bearing hydrophilic PEG rings and hydrophobic alkyl pendants induced multimode self-assembly in aqueous and organic media and solid/film state to provide nanostructured materials with multiple PEG pores. The random cyclocopolymers formed thermoresponsive micelles via the self-assembly of the hydrophobic pendants in water, whereas the copolymers formed molecular recognition nanoaggregates via the hydrogen-bonding self-assembly of the chains in chloroform. The nanoaggregates effectively captured quaternary ammonium compounds with the PEG pores. We further developed innovative self-assembly systems of amphiphilic random copolymers into size-controlled uniform micelles in water.

要旨

本研究では、環状骨格ポリマーを「環状空孔が多数配列・集積化した機能性高分子」と捉え，その精密合成と自己組織化を鍵として，革新的な機能性空孔材料の創出を目指した．そのためにまず，ポリエーテルスペーサーを持つ二官能性アクリルアミド（PEGnDAAm）の分子内水素結合を利用したリビングラジカル環化重合の開発し，大環状骨格ポリマーを効率的に合成する手法を確立した．本重合法を用いて，様々な環状骨格ポリマーや両親媒性環状骨格コポリマーを合成した．中でも，親水性環状骨格と疎水性側鎖を持つ両親媒性環状骨格コポリマーは，水中や有機溶媒中でナノサイズのミセルや会合体を形成し，特異な温度応答性の発現，ならびに環状骨格を利用した分子認識/応答性材料へと展開できた．また，本ポリマーは，固体・フィルム状でも親水性環状骨格と疎水性側鎖が精密にミクロ相分離し，環状骨格が精密に積層し，かつ 10 nm 以下の緻密なラメラ状相分離構造を形成することが明らかとなった．この両親媒性環状骨格コポリマーの研究過程では，よりシンプルな両親媒性ランダムコポリマーでも溶液や固体中で精密なナノ構造体や相分離構造を形成することが明らかとなり，当初の予想を超えて，一般性のある自己組織化システムの構築とナノ構造材料の創出へと発展させることに成功した．

1．　まえがき

環状骨格ポリマーは，通常の直鎖状の側鎖を持つ高分子とは異なり，剛直性が高く，環状空孔によるイオン認識能が知られるなど，機能性高分子材料として興味深い[(1)–(4)]．しかし，機能創出に有効と期待される大環状骨格化は，これまで合成が困難であったため，あまり達成された例がなく，環状骨格本来のポテンシャルを引き出した革新的な機能性高分子材料は，未だほとんど生み出されていない．

一般に，環状骨格ポリマーは，二官能性モノマー（ジビニル化合物など）の環化重合により合成される．ここでは，架橋によるゲル化を防ぐため，「二官能性モノマーの反応点同士を近接化させ，分子内環化反応を促進させる」ことが重要となる（図 1）[(1)]．こ

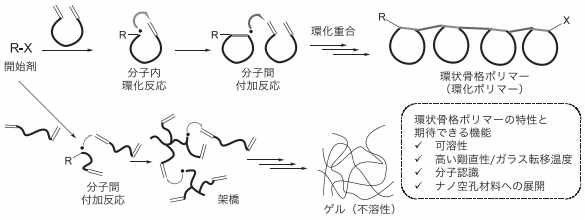


図 1．環化重合による環状骨格ポリマーの合成と特徴．

のため，従来利用されてきた二官能性モノマーは，スペーサーの短いもの（炭素数: 5-6 個）や剛直な構造の

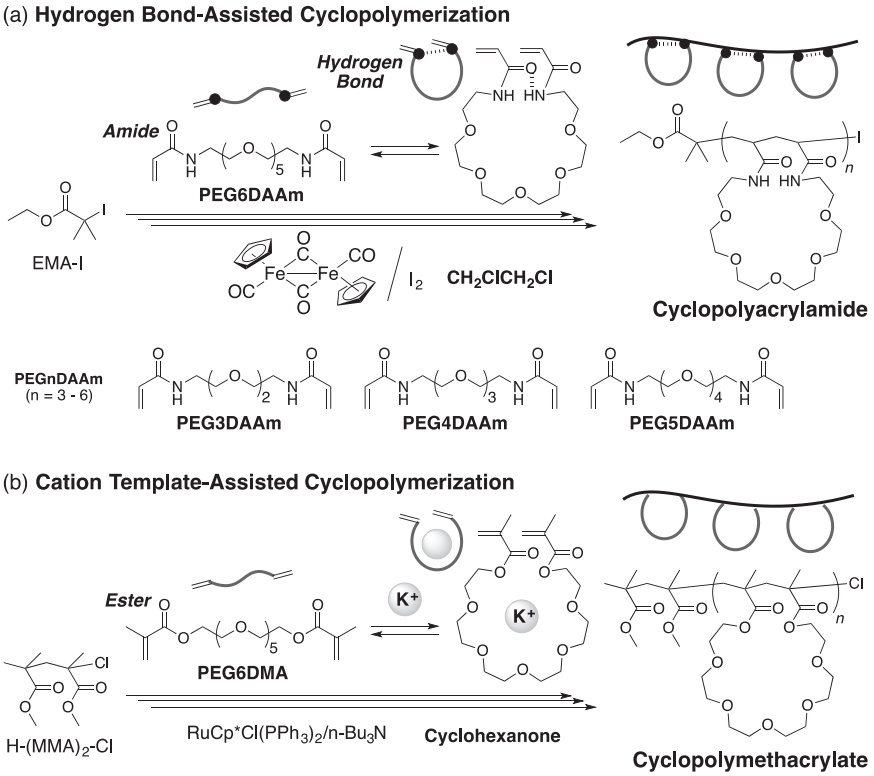


図 2. 動的な環状モノマー形成を利用した大環状骨格ポリマーの精密合成：(a) 水素結合を利用した環化重合（本研究）と (b) カチオンテンプレートを利用した環化重合.

ものが多く，その結果，5-10 員環程度の小さな環骨格を持つポリマーの合成例がほとんどであった．このように，20 員環以上の大環状骨格ポリマーを自在に合成できる一般的な手法は，ほとんど確立されていなかった．また，環状骨格ポリマーの特徴と機能として，剛直性が高く，空孔によるイオン認識が知られるが，環状骨格高分子を自己組織化し，その結果形成される「積層化空孔」を用いて機能創出を目指す研究は例がなかった．

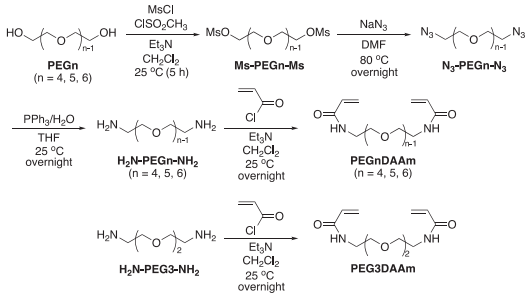
一方我々は，これまでに金属カリウムカチオンを鋳型に用いたカチオンテンプレート環化重合を開発し，大環状ポリエーテル骨格をもつポリマーを精密合成する手法を報告している（図 2b）[5]．ここでは，ポリエーテルスペーサーをもつ二官能性メタクリレートがカリウムカチオンを認識し，重合系中で「動的」に擬似環状モノマーを形成する点が鍵となる．

そこで本研究では，この動的な環状モノマー形成のコンセプトをさらに発展させ，二官能性アクリルアミドが自身で分子内水素結合することを利用した新規環化重合系を開発し，様々な大環状骨格ポリマーを合成した（図 2a）．さらに，両親媒性環状骨格コポリマーの設計/合成へと展開し，本ポリマーを用いて溶液中や固体/フィルム状で精密な自己組織化システムを構築した．その結果，空孔を持つナノ構造体や分子認識材料，温度応答性材料，ミクロ相分離材料など，環状骨格を生かした機能性材料を創出することに成功した．また当初の予定を超えて，類似の両親媒性ランダムコポリマーの精密自己組織化システムの構築にも成功したので，これらの成果をまとめて報告する．

2．環状骨格ポリマーの精密合成

2．1　モノマーの水素結合性

まず，ポリエーテルスペーサーを持つ二官能性アクリルアミド（PEGnDAAm; n = 3-6）をスキーム 1 に従い合成した[1]．



スキーム 1. PEGnDAAm の合成.

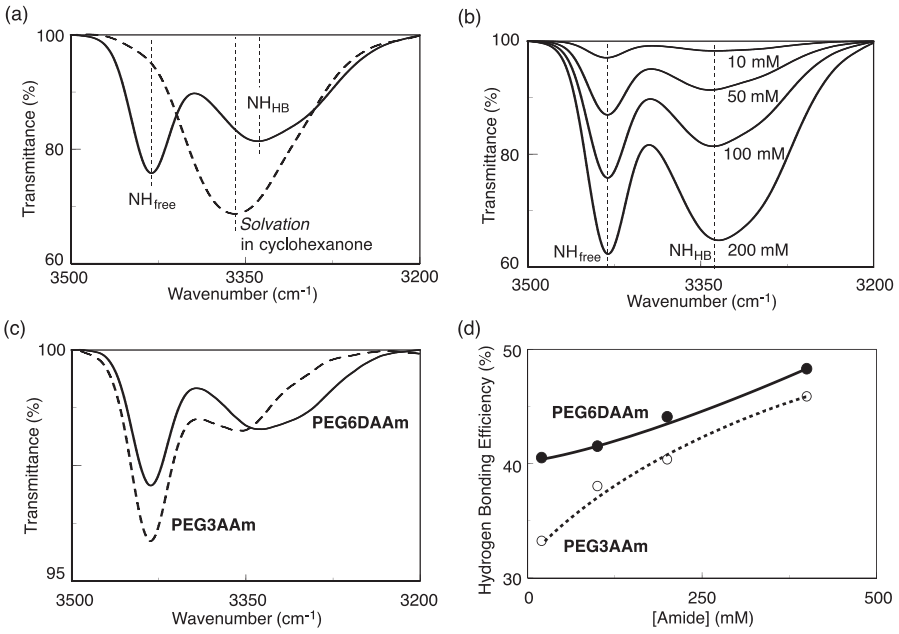


図 3. PEG6DAAm の FT-IR スペクトル測定: (a) [PEG6DAAm] = 100 mM in CH_2ClCH_2Cl or cyclohexanone at 25 ℃ ; (b) [PEG6DAAm] = 10, 50, 100, 200 mM in CH_2ClCH_2Cl ; (c) [PEG6DAAm or PEG3AAm] = 100 mM in CH_2ClCH_2Cl ; (d) 水素結合の割合に対する濃度の影響.

次に、IR 測定により PEGnDAAm の水素結合性について調べた．アミド基の効率的な水素結合形成が期待されるハロゲン系溶媒（1,2-ジクロロエタン）中で PEG6DAAm の IR 測定を行ったところ（図 3），PEG6DAAm は，水素結合したアミド基の N-H 伸縮振動由来のピーク（3341 cm^{-1}）と水素結合していないアミド基の N-H 伸縮振動由来のピーク（3431 cm^{-1}）を示した．一方，シクロヘキサノン中では，溶媒和したアミド基の N-H に由来するピークを 3360 cm^{-1} に示した（図 3a）．このことから，1,2-ジクロロエタン中では，PEG6DAAm が効率的に水素結合することが明らかとなった．PEG6DAAm は，低濃度条件であっても水素結合したアミド基 N-H に由来するピークを示し（図 3b），モデル化合物の一官能性アクリルアミド（トリエチレングリコールメチルエーテルアクリルアミド ; PEG3AAm）よりも水素結合したアミド基の割合が大きかった（図 3d）．これらのことから，PEG6DAAm は効率的に分子内水素結合し，動的に擬似的な環状構造を形成していると予想される．

２．２ 水素結合を駆動力とする環化重合の開発

PEG6DAAm が分子内水素結合により擬似的な環状構造を形成すると，その二つのアクリルアミド同士が空間的に近接化して，より効率的に分子内環化反応が進行すると期待される。そこで，1,2-ジクロロエタン中 80℃で PEG6DAAm の環化重合を検討した．ここでは，アクリルアミドのリビングラジカル重合に適したヨウ素型開始剤と鉄触媒系を組み合わせた（図 4a,b）[1].

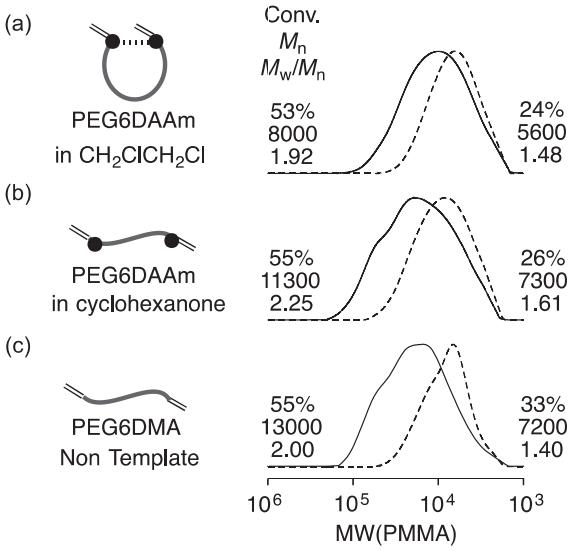


図 4. (a,b)PEG6DAAm と（c）PEG6DMA の環化重合：(a,b) [PEG6DAAm]/[EMA-I]/[[Fe(CO)$_2$Cp]$_2$]/[I_2] = 200/10/20/5.0 mM in (a) CH_2ClCH_2Cl or (b) cyclohexanone at 60 ℃; (c) [PEG6DMA]/[H-(MMA)$_2$-Cl]/[RuCp*Cl(PPh$_3$)$_2$]/[n-Bu$_3$N] = 200/10/2.0/20 mM in CH_2ClCH_2Cl/ cyclohexanone (3/2, v/v) at 60 ℃.

1,2-ジクロロエタン中では，重合率の増加とともに，生成物の SEC 曲線がほぼ単峰性を保ったまま高分子量側へとシフトし（図 4a），制御された環化重合の進行が示唆された．一方，シクロヘキサノン中では，生成物の SEC 曲線の高分子量側に明確に肩が生じ（図 4b），複数のポリマー鎖が結合した分子間架橋体の生成が確認された．また，ジメタクリレート型の PEG6DMA の場合，1,2-ジクロロエタン中でも分子間架橋体が生成した（図 4c）．

さらに，1,2-ジクロロエタン中で PEG6DAAm を重合して得た生成物を質量分析（MALDI-TOF MS）と ^{1}H NMR により評価解析した（図 5）．MALDI-TOF MS 測定より，生成物は，開始剤一分子が結合し，PEG6DAAm ユニットが環化した 24 員環骨格が連続的に結合した質量に対応するピークを示した．また，^{1}H NMR より，未反応のオレフィンピークはほとんど観測されず，環化率は 84%と見積もられた．

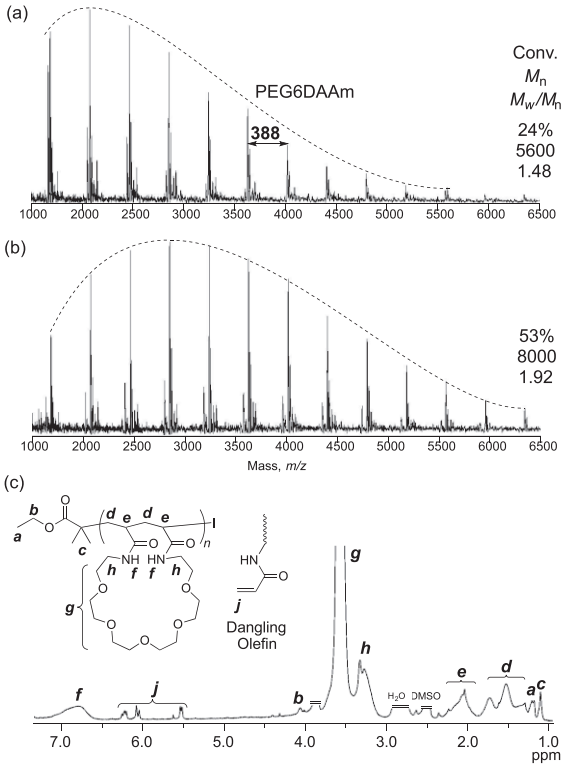


図 5. PEG6DAAm 環化ポリマーの(a, b) MALDI-TOF-MS と(c) ^{1}H NMR (in DMSO-d_6 at 150 ℃) スペクトル.

以上から，1,2-ジクロロエタン中では，PEG6DAAm は分子内水素結合により擬似的な環状構造を形成し，その結果，分子内環化反応が促進され，効率的に環化重合できることが明らかとなった．

２．３ 様々な大環状骨格ポリマーの合成と特性

この水素結合を活かしたリビングラジカル環化重合系は，分子量の制御された様々な環サイズ（15-24 員環）のポリマー合成（図 6）[1]や，通常のモノマーとのランダム共重合体（図 7）[1]-[3]の合成にも適用でき，環状骨格を持つ多種多様な機能性高分子の精密合成に利用できることが明らかとなった．

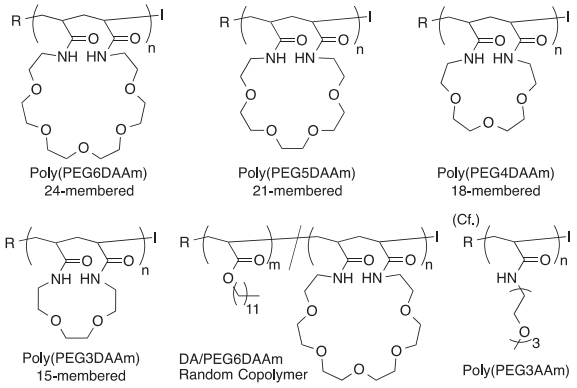


図 6. 環状 PEG 骨格を持つポリアクリルアミド.

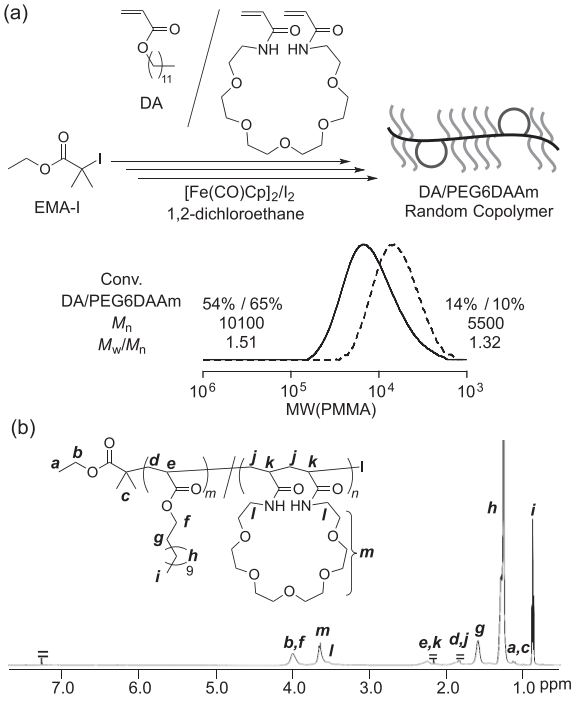


図 7. PEG6DAAm とドデシルアクリレート（DA）のリビングラジカルランダム環化共重合.

また，環状骨格ポリマーは，剛直な骨格を持つため，直鎖状側鎖を持つポリマーと比べ，高いガラス転移温度を示すことも明らかとなっている．

３．両親媒性環状骨格コポリマーの自己組織化

高分子鎖を用いて多種多様な自己組織化構造を溶液中や固体/フィルム中で構築するには，そのポリマーに親水性や疎水性といった溶解性の異なるユニットや水素結合性部位を導入することが有効である．事実，親水性環状 PEG 骨格と疎水性アルキル基を有する両親媒性アクリルアミドランダム共重合体は，水素結合性アミド基も併せ持つため，水中や有機溶媒中で様々なナノ構造体を形成し（図 8），さらに固体/フィルム状でもミクロ相分離構造を与える．また，環状 PEG 骨格を利用して分子認識能も発現することも可能となり，新たな機能性高分子材料として展開できた．

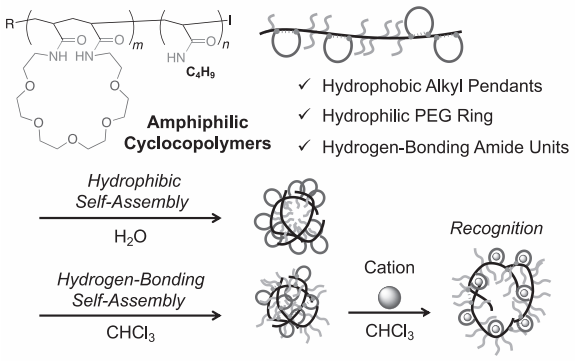


図 8. 水中や有機溶媒中における両親媒性環状骨格ランダムコポリマーの自己組織化と分子認識.

３．１　水中での会合体形成

親水性環状 PEG 骨格と疎水性ブチル基を持つ両親媒性アクリルアミドランダム共重合体の水中での自己組織化挙動を調べた（図 9）[2] [3].

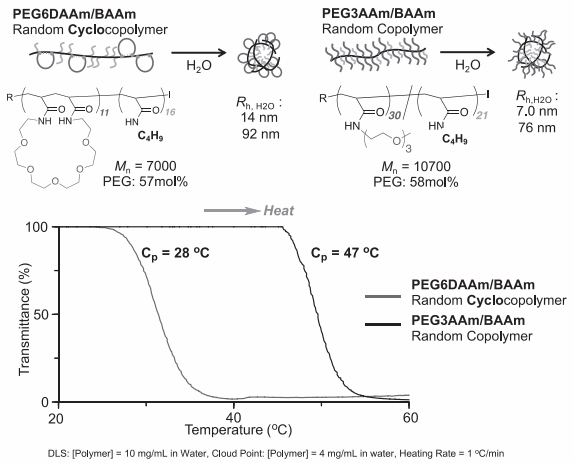


図9. 両親媒性アクリルアミドランダム共重合体の水中での自己組織化と温度応答性.

環状骨格ランダム共重合体（PEG6DAAm/BAAm random cyclocopolymer）は，水中で疎水性ブチル基の会合により主に半径 14nm 程度のミセル状会合体を形成した．さらにこの水溶液は，温度上昇に伴い白濁し，この会合体は LCST 型の溶解性を示した（曇点：Cp＝28 ºC）。そこで，この会合挙動と温度応答性について，直鎖状側鎖を持つ両親媒性ランダム共重合体（PEG3AAm/BAAm random copolymer）と比較した．その結果，直鎖側鎖型ランダム共重合体もミセル化や温度応答性を示したものの，そのミセルサイズは環状骨格を持つランダム共重合体よりも小さく（半径: 7nm 程度），曇点はより高くなった（Cp＝47 ºC）．この違いは、環状 PEG 骨格により，主鎖の剛直化（ミセルサイズの増加）と水溶性の低下に由来すると考えられる．

また，この水中での自己組織化を詳細に検討する過程で，後に述べる両親媒性ランダム共重合体の精密自己組織化システムの構築に成功した．

３．２　有機溶媒中での会合体形成と分子認識

次に，有機溶媒中における環状骨格ランダム共重合体（PEG6DAAm/BAAm random cyclocopolymer）の自己組織化を検討した（図 10）[2] [3].

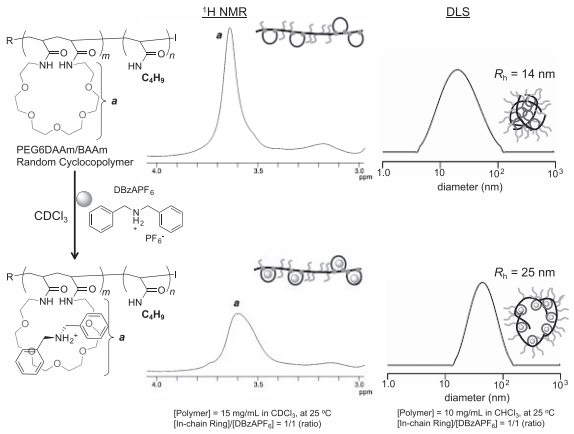


図 10.　両親媒性アクリルアミドランダム共重合体のクロロホルム中での自己組織化と分子認識.

この環状骨格ランダム共重合体は，クロロホルム中で水素結合を駆動力としてナノ会合体を形成した（半径：14 nm 程度）．さらに，この会合体は，環状 PEG 骨格により効率的にアンモニウム塩（カチオン；DBzAPF6）を捕捉し，その結果，イオン反発により会合体のサイズが増大した（半径：28 nm 程度）．この

際，イオン性化合物を認識しても，その会合体は解離せず維持されたことから，水素結合による会合体形成と環状 PEG 骨格によるイオン認識は，独立して達成できることがわかった．

このように，環状骨格ランダム共重合体をベースとする会合体は，両親媒性や水素結合性，イオン認識といった物理的な相互作用を多重に組み合わせることで，特異な機能性ナノ構造体を創出できることが明らかとなった．

３．３ 固体でのミクロ相分離

次に，両親媒性環状骨格ランダム共重合体のミクロ相分離挙動について調べた．直鎖状 PEG 側鎖と環状 PEG 骨格の違いについて評価するため，まず，直鎖状の親水性 PEG と疎水性かつ結晶性のオクタデシル基を側鎖に持つ両親媒性ランダム共重合体（PEGA/ODA random copolymer）を設計し，そのミクロ相分離挙動について詳細に調べた（図 11）[4]．このランダム共重合体は，PEG アクリレート（PEGA）とオクタデシルアクリレート（ODA）のリビングラジカル共重合により合成した．ここでは，ODA 組成を 25%から 80%まで変化させ，組成の影響を調べた．

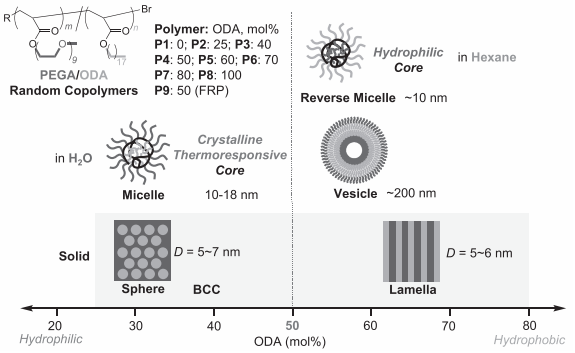


図 11. 親水性 PEG 鎖と結晶性オクタデシル基と側鎖にもつ両親媒性ランダムコポリマーの自己組織化と微細ミクロ相分離構造の構築.

小角 X 線散乱（SAXS）や X 線回折（XRD），示差走査熱量測定（DSC）により，これらのランダム共重合体（ODA: 50 – 80%）は，オクタデシル基の精密な結晶化と PEG 鎖との偏斥力を駆動力として，側鎖同士がミクロ相分離し，5-6 nm 程度の極めてドメイン間隔の狭いラメラ構造を形成することが明らかとなった．また，これらの共重合体は，水中で結晶性コアを持つミセルやベシクルを形成し，さらにヘキサン中では親水性 PEG が集積したコアを持つ逆ミセルを与えた．

このように，親水性 PEG 鎖と結晶性オクタデシル基を側鎖にもつランダム共重合体は，溶液中や固体/フィルム状で多種多様なナノ構造体やミクロ相分離構造を形成し，ナノ構造形成に向けた基盤材料として大変有用であることがわかった．通常，ブロック共重合体を用いて 10 nm 以下のミクロ相分離構造を構築するには，偏斥力の大きなセグメントを組み合わせる必要があり，特別な分子設計が必要となるが，このように単純な構造で容易に合成できるランダム共重合体でも精密なミクロ相分離構造を構築できることは，これら関連分野のブレークスルーと言える．

そこで本結果を踏まえて，環状 PEG 骨格と結晶性オクタデシル基を持つ両親媒性環状骨格ランダム共重合体（アクリレート型，アクリルアミド型）を設計し，これらを DSC と SAXS により評価解析した（図 12）．その結果，いずれの共重合体においても側鎖同士が相分離し，4 – 5nm 程度の極めて小さなドメイン間隔のラメラ構造を形成することがわかった．またこのドメイン間隔は，対応する直鎖側鎖型ランダム共重合体と一致した．

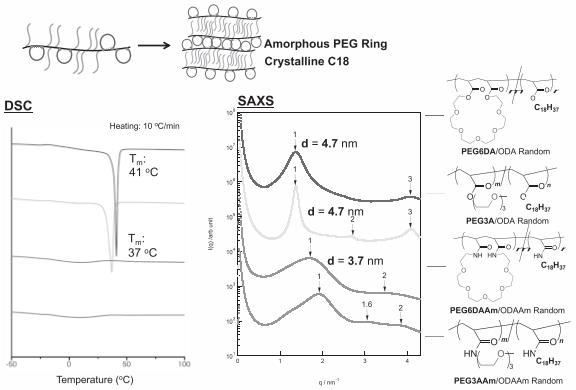


図 12. 親水性環状 PEG 骨格と結晶性オクタデシル基を持つ両親媒性ランダムコポリマーの結晶性とミクロ相分離.

以上から，親水性の環状 PEG 骨格と結晶性オクタデシル基が交互に積層化した微細ナノ構造の構築に成功した．特に環状 PEG 骨格は，そのドメイン内で積層化した構造を形成していると考えられ，ナノ空孔が積層化した機能性高分子材料を自在に設計できることが明らかとなり，今後の発展が多いに期待される．

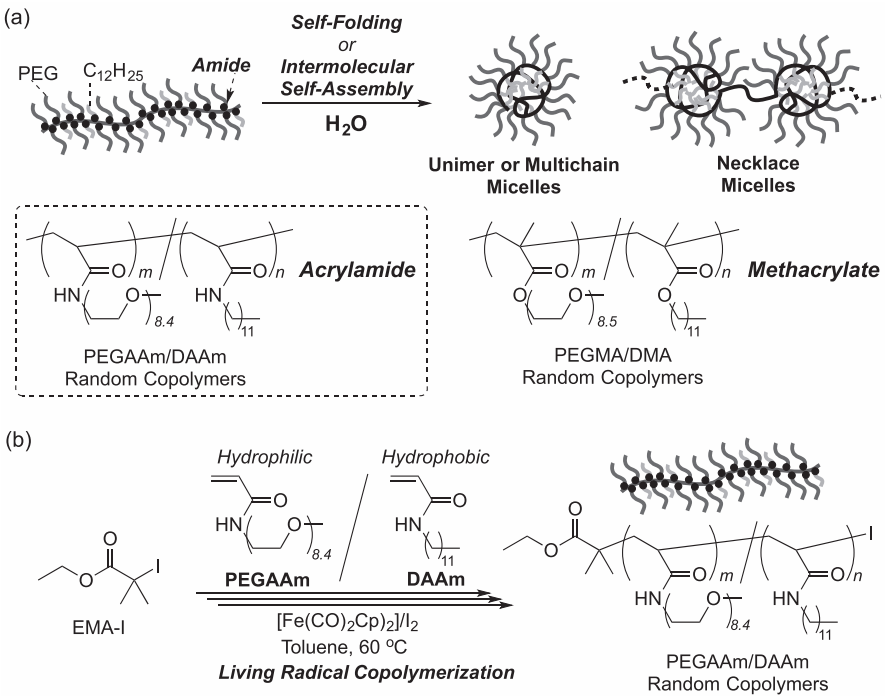


図 13. (a) 両親媒性ランダム共重合体の水中自己組織化によるミセル会合体の創出. (b) PEGAAm と DAAm のリビングラジカル共重合によるアクリルアミド型両親媒性ランダム共重合体の合成.

4．両親媒性ランダム共重合体の精密自己組織化

親水性 PEG 鎖と疎水性ドデシル基を持つアクリルアミド型ランダム共重合体（PEGAAm/DAAm random copolymer）を合成し，水中での自己組織化挙動と得られたミセル会合体のサイズを評価解析した（図 13）[5]．鎖長（重合度）はほぼ同じで，疎水性ドデシルアクリルアミド（DAAm）組成の異なるランダム共重合体（DAAm: 19 – 57%）を水に溶解させ，この水溶液の水系 SEC-MALLS（光散乱）測定を行った（図 14）．これらのポリマーは，有機溶媒（*N,N*-ジメチルホルムアミド）中ではほぼ同じ分子量を持つが，水中では DAAm 組成の増加につれて大きな分子量の SEC 曲線を示した．このピークの光散乱測定により，これらの絶対重量平均分子量（M_w）も増加した．これらの結果から，このランダム共重合体は，疎水性モノマー組成の増加につれて，サイズ（分子量）の大きなミセル会合体を形成することがわかった．

さらに，様々な主鎖構造（アクリルアミド，アクリレート，メタクリレート）や側鎖構造（親水性 PEG 鎖と疎水性アルキル基）をもつランダム共重合体のミセル化挙動について系統的に調べた結果，「組成」と「側鎖構造」の設計により，ミセルのサイズを自在に制御できることが明らかとなった[6]-[12]．

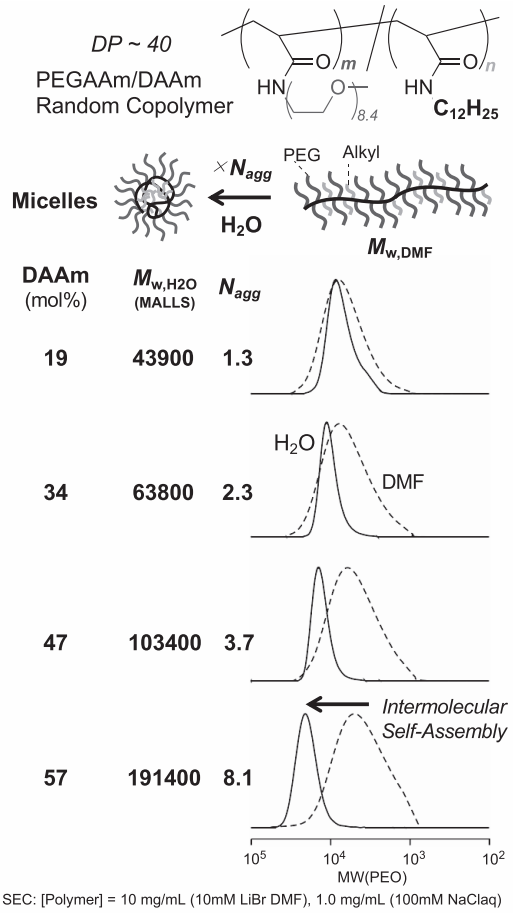


図 14. 両親媒性ランダム共重合体のミセル化：水系 SEC-MALLS によるサイズ評価.

５．まとめ

本研究では，モノマーの分子内水素結合を利用した環化重合法を開発し，これにより様々な大環状骨格ポリマーを精密合成するとともに，その自己組織化を利用して，溶液中や固体/フィルム状で環状空孔が多数配列・集積化した機能性空孔高分子材料を創出した．この研究過程では，両親媒性ランダム共重合体の自己組織化システムの構築にも成功した．このように，精密合成と自己組織化を駆使すると，ナノ構造と空孔が精密に組み込まれた高分子材料を自在に設計でき，今後これらの高分子を基盤として，エネルギー関連や電子情報材料，医薬分野に応用可能な革新的な機能性材料の創出が期待される．

６．謝辞

小角Ｘ線散乱（SAXS）測定（ミクロ相分離構造の評価）は，京都大学 竹中幹人先生にご協力いただきました。ここに厚く御礼を申し上げます．

発表論文

[1] Y. Kimura, Y. Miyabara, T. Terashima, M. Sawamoto, Polyacrylamide Pseudo Crown Ethers via Hydrogen Bond-Assisted Cyclopolymerization, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 54(20),(2016/10), p.3294-3302.

[2] 木村 祥彦，寺島 崇矢，澤本 光男，アクリルアミド型両親媒性ランダムコポリマー：精密合成と自己組織化，第66回高分子学会年次大会（幕張），1Pb006,(2017/5).

[3] 木村 祥彦，寺島 崇矢，澤本 光男，水素結合性アミド基を持つ両親媒性環状骨格ポリマー：刺激応答性会合体と動的環化システムの構築，第66回高分子討論会（愛媛），2Pb016,(2017/9).

[4] G. Hattori, M. Takenaka, M. Sawamoto, T. Terashima, Nanostructured Materials via the Pendant Self-Assembly of Amphiphilic Crystalline Random Copolymers, J. Am. Chem. Soc. 140(27),(2018/6)p.8376-8379.

[5] Y. Kimura, Y. Miyabara, T. Terashima, M. Sawamoto, Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolyacrylamides into Uniform and Necklace Micelles in Water, Macromol. Chem. phys.218(18),(2017/9)p.1700230.

[6] G. Hattori, Y. Hirai, M. Sawamoto, T. Terashima, Self-assembly of PEG/dodecyl-graft amphiphilic copolymers in water: consequences of the monomer sequence and chain flexibility on uniform micelles, Polym. Chem. 8(46),(2017/12)p.7248-7259.

[7] S. Imai, Y. Hirai, C. Nagao, M. Sawamoto, T. Terashima, Programmed Self-Assembly Systems of Amphiphilic Random Copolymers into Size-Controlled and Thermoresponsive Micelles in Water, Macromolecules,51(2),(2018/1)p.398-409.

[8] T. Terashima, Programmed Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolymers in Water via Controlled Radical Polymerization. ACS Symp. Seri.1285,(2018/8)p.143-155.

[9] M. Shibata, M. Matsumoto, Y. Hirai, M. Takenaka, M. Sawamoto, T. Terashima, Intramolecular Folding or Intermolecular Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolymers: On-Demand Control by Pendant Design. Macromolecules,51(10),(2018/5)p.3738-3745.

[10] S. K. Kozawa, K. Matsumoto, A. Suzuki, M. Sawamoto, T. Terashima, Self-Assembly of Amphiphilic ABA Random Triblock Copolymers in Water. J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem,57(3),(2019/2)p.313-321.

[11] S. Imai, M. Takenaka, M. Sawamoto, T. Terashima, Self-Sorting of Amphiphilic Copolymers for Self-Assembled Materials in Water: Polymers Can Recognize Themselves. J. Am. Chem. Soc.,141(1),(2019/1)p.511-519.

[12] M. Matsumoto, M. Sawamoto, T. Terashima, Orthogonal Folding of Amphiphilic/Fluorous Random Block Copolymers for Double and Multicompartment Micelles in Water, ACS Macro Lett.8(3),(2019/3),p.320-325.

参考文献

（1） G. B. Butler, Cyclopolymerization, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.,38(19),(2000/10)p.3451-3461.

（2） K. Yokota, O. Haba, T. Satoh, T. Kakuchi, Cyclopolymerization. Chirality induction for the synthesis of chiroselective corand/ionophore ligands, Macromol. Chem. Phys.,196(8),(1995/8)p.2383-2426.

（3） U. Tunca, Y. Yagci, Crown Ether-Containing Polymers, Prog. Polym. Sci.,19(2),(1994)p.233-286.

（4） T. Kodaira, Structural control during the cyclopolymerization of unconjugated dienes, Prog. Polym. Sci.,25(5),(2000/6)p.627-676.

（5） T. Terashima, M. Kawabe, Y. Miyabara, H. Yoda, M. Sawamoto, Polymeric pseudo-crown ether for cation recognition via cation template-assisted cyclopolymerization, Nature Commun.,4(X),(2013/8),p 2321.