

生分解性を指向した共重合体の合成

— 付加機構と開環機構の同時進行によるランダム共重合

Synthesis of copolymer directed toward biodegradability — random copolymerization by simultaneous process of addition and ring-opening mechanism

徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 助教 押村 美幸

Institute of Technology and Science, The University of Tokushima, **Miyuki Oshimura**

1. はじめに

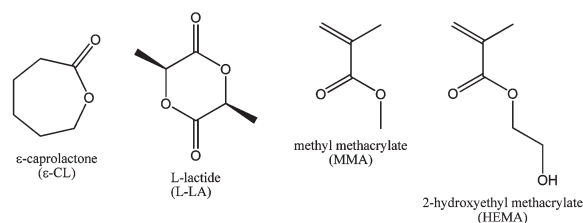
脂肪族ポリエステルは生分解性や生体適合性に優れた材料として注目されている。合成法の1つとして用いられる環状エステルの開環重合は、副生成物がなくエネルギー的に有利な重合法である。近年、有機触媒や環境負荷の低い金属触媒を用いた温和な条件下での重合系の研究が盛んである。筆者は、強力なLewis酸であるスカンジウムノナフルオロブタンスルホンイミドや強力なブレンステッド酸であるノナフルオロブタンスルホンイミドを触媒として用いた ϵ -カプロラクトン (ϵ -CL) の開環重合に成功した^{1),2)}。

優れた性質を示す一方、脂肪族ポリエステルは熱安定性・力学的強度が低い欠点がある。そこで、 ϵ -CLとL-ラクチド (L-LA) のランダム共重合体や、 ϵ -CLとビニルモノマーのブロック共重合体を合成することでその弱点を克服する試みが進められている。一般的にメタクリル酸エステルと環状エステルとの共重合においては、まずメタクリル酸エステルを合成し末端をヒドロキシル基に変換後、環状エステルを開環重合する手法がとられる。得られるポリマーはブロック共重合体であり、ランダムにモノマーが配列した共重合体を合成することは不可能であった。

求核性を有するが塩基性の小さい特徴をもつアート錯体 $t\text{-Bu}_4\text{ZnLi}_2$ (TBZL) は、*N*-イソプロピルアクリルアミドのような活性水素をもつモノマーのアニオン重合開始剤として有効であることが報告されている³⁾。TBZLの構成金

属は亜鉛およびリチウムであるため環境毒性が極めて低く、様々な重合系での利用が期待されている。著者らの研究グループでは、TBZLを用いてメタクリル酸エステルのアニオン重合を行い、溶媒効果、リビング性、および合成されるポリマーの立体規則性に関する知見を得ている⁴⁾。

本研究ではまず始めに、TBZLを用いて ϵ -CLおよびL-LAの開環重合を行い、TBZLが開環重合系に有効であるか検討を行う。TBZLはビニルモノマーの重合にも利用できることから、TBZLが環状エステルの開環重合に利用できることが分かれば、メタクリル酸エステルと ϵ -CLとの共重合を行う。合成した共重合体の¹H NMR測定、¹³C NMR測定、SEC測定、MALDI-TOFMS測定でポリマー構造解析(組成、シーケンス、分子量および分子量分布)を行い、重合条件の最適化を行う。重合温度を変えたり溶媒の極性を変えることでモノマーの相対反応性および重合速度を同時に調整する。



2. 実験方法

重合に用いたTBZLのTHF溶液は、酸-塩基滴定で0.424 - 0.875 mol/Lの塩基濃度を示した。モノマーには、 ϵ -CL、L-LA、メタクリ

ル酸メチル (MMA) またはメタクリル酸 2-ヒドロキシエチル (HEMA) を用いた。重合溶媒に THF、トルエン、またはジクロロメタンを用い、窒素雰囲気下、低温 (20 ~ -40 °C) で重合を行った。NMR、SEC、MALDI-TOFMS を用いて合成したポリマーの構造解析を行った。NMR は JEOL ECX-400、SEC は Tosoh HLC 8220、MALDI-TOFMS は Bruker autoflex speed を使用し、マトリックスにジスラノール、イオン化助剤にヨウ化ナトリウムを用いて測定を行った。

3. 実験結果

Table 1 ROP of ϵ -CL with TBZL and BnOH^a.

Run	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)	$M_n^b \times 10^{-3}$	M_w/M_n^b
1	THF	20	60	7.7	1.57
2	THF	0	95	8.3	1.13
3	THF	-20	37	5.2	1.09
4	THF	-40	18	4.7	1.21
5	Toluene	20	94	8.2	1.60
6	Toluene	0	89	8.6	1.17
7	Toluene	-20	25	4.3	1.10
8	Toluene	-40	trace	-	-

a. $M = 4.1$ mmol, $[M]_0 = 1$ mol/L, $[M]_0 / [TBZL]_0 / [BnOH]_0 = 50 / 1 / 1$, Time = 1 h. b. Determined by SEC based on polystyrene standards using DMF/LiBr as a solvent.

TBZL を触媒、ベンジルアルコール (BnOH) を開始剤に用いて、THF またはトルエン中 20 ~ -40 °C で ϵ -CL の開環重合を行ったところ、重合反応は速やかに進行し、PCL が収率よく得られた (Table 1)。重合温度が 0 ~ -40 °C の時には、分子量分布が狭く分子量が制御された PCL が得られた (Runs 2 - 4 and 6 - 8)。20 °C の時には、エステル交換などの副反応が併発し、分子量分布が広がったと考えられる (Runs 1 and 5)。¹H NMR および MALDI-TOFMS 測定により、 α -末端が OBN 基であるポリマーが主成分であり、TBZL がルイス酸触媒、BnOH が開始剤として作用していること

が示された (Figure 1 and 2)。

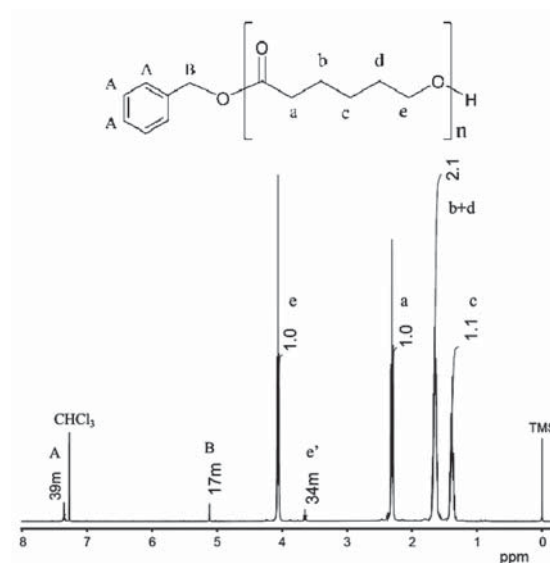


Figure 1 ¹H NMR spectrum of PCL (Table 1, Run 2) measured in CDCl₃ at 25 °C.

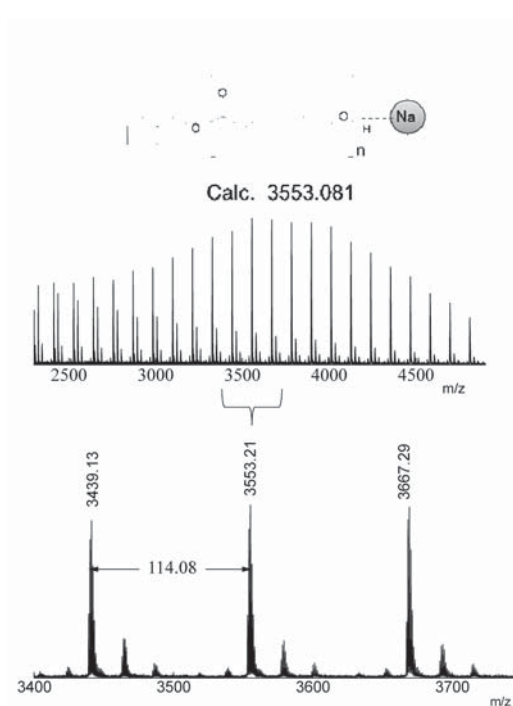


Figure 2 MALDI-TOFMS spectrum of PCL (Table 1, Run 2).

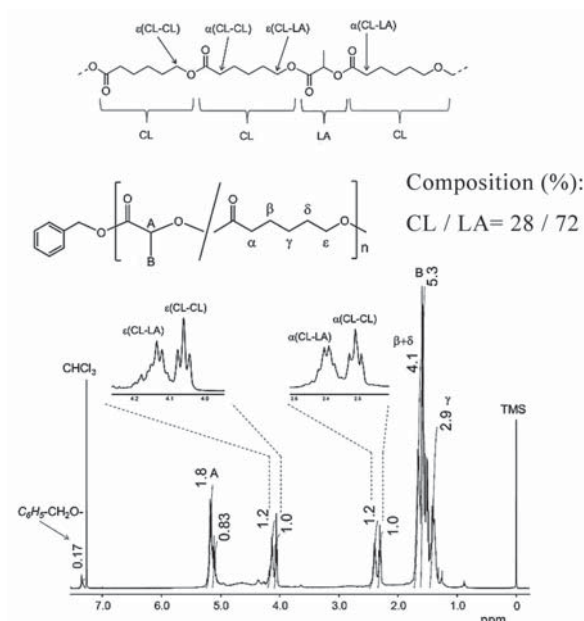
Table 2 ROP of L-LA with TBZL and BnOH^a.

Run	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)	$M_n^b \times 10^{-3}$	M_w/M_n^b
1	THF	20	>99	4.8	1.36
2	THF	0	>99	5.4	1.17
3	THF	-20	>99	5.4	1.08
4	Toluene	20	56	5.0	1.10
5	Toluene	0	10	3.0	1.04
6 ^c	Toluene	-20	5	3.2	1.02

a. $M = 4.0$ mmol, $[M]_0 = 1$ mol/L, $[M]_0 / [TBZL]_0 / [BnOH]_0 = 50 / 1 / 1$, Time = 0.5 h.

b. Determined by SEC based on polystyrene standards using DMF/LiBr as a solvent. c. Time = 3 h.

次に、TBZL を触媒、BnOH を開始剤に用いて、THF またはトルエン中 20 ~ -20 °C で L-LA の開環重合を行った (Table 2)。THF を重合溶媒として用いた系と比べて、トルエンを用いると収率の低下が見られ、溶媒の極性が重合に大きく影響することが分かった。 ϵ -CL の開環重合の系と同様に、低温条件下 (0 ~ -20 °C) では分子量分布が狭く分子量が制御された PLA が得られた。¹H NMR および MALDI-TOFMS 測定により、 α -末端が OBN 基であるポリマーが主成分であり、L-LA の重合系においても TBZL は ϵ -CL の系と同様にルイス酸触媒として作用していることが確認された。

**Fig. 3** ¹H NMR spectrum of copolymer (Table 3, Run 7) measured in CDCl₃ at 25 °C.

TBZL が ϵ -CL および L-LA の重合に効果があることが分かったので、次に ϵ -CL と L-LA の共重合を行った (Table 3)。トルエン中 -20 °C で重合を行うと、L-LA のみが重合し ϵ -CL がポリマー鎖に組み込まれていないことが ¹H NMR より分かった (Run 1)。重合温度を 0 °C に上げると、 ϵ -CL の組成比がわずかに上がった。重合温度を 20 °C まで上げると、 ϵ -CL の組成比が 33 % にまで向上した。重合溶媒をト

Table 3 Ring-Opening Copolymerization of ϵ -CL and L-LA with TBZL and BnOH.^a

Run	$[CL]_0/[LA]_0 / [BnOH]_0/[TBZL]$	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)	Comp. (%) CL / LA	$M_n^b \times 10^{-3}$	M_w/M_n^b	$\alpha(CL-LA) / \alpha(CL-CL)$
1	96 / 96 / 3.8 / 1	Toluene	-20	56	0 / 100	5.7	1.08	-
2	96 / 96 / 3.8 / 1	Toluene	0	57	6 / 94	6.1	1.20	1 / 2.4
3	25 / 25 / 1 / 1	Toluene	0	73	9 / 91	5.9	1.24	1 / 3.0
4	25 / 25 / 1 / 1	Toluene	20	56	26 / 74	7.5	1.35	1 / 3.1
5	50 / 50 / 1 / 2	Toluene	20	84	33 / 67	7.7	1.39	1 / 3.3
6	25 / 25 / 1 / 1	THF	0	56	6 / 94	4.6	1.23	1 / 1.4
7	25 / 25 / 1 / 1	THF	20	48	28 / 72	4.9	1.21	1 / 0.8
8	50 / 50 / 1 / 2	THF	20	73	27 / 73	4.7	1.27	1 / 1.1
9	25 / 25 / 1 / 1	CH ₂ Cl ₂	0	51	7 / 93	3.8	1.11	1 / 1.7
10	25 / 25 / 1 / 1	CH ₂ Cl ₂	20	54	7 / 93	5.2	1.28	1 / 0.8

^a ϵ -CL = L-LA = 2.0 mmol, $[M]_0 = 1$ mol/l, Time = 12 h.

^b Determined by SEC based on polystyrene standards using DMF/LiBr as a solvent.

ルエンから THF に変えることで、 ϵ -CL の組成比はほぼ変わらないものの、相対的に CL-LA 連鎖の割合が増加し、ランダム重合性が高まることが分かった。MALDI-TOFMS 測定からも、 ϵ -CL と L-LA の共重合体の合成を確認できた (Figure 4)。

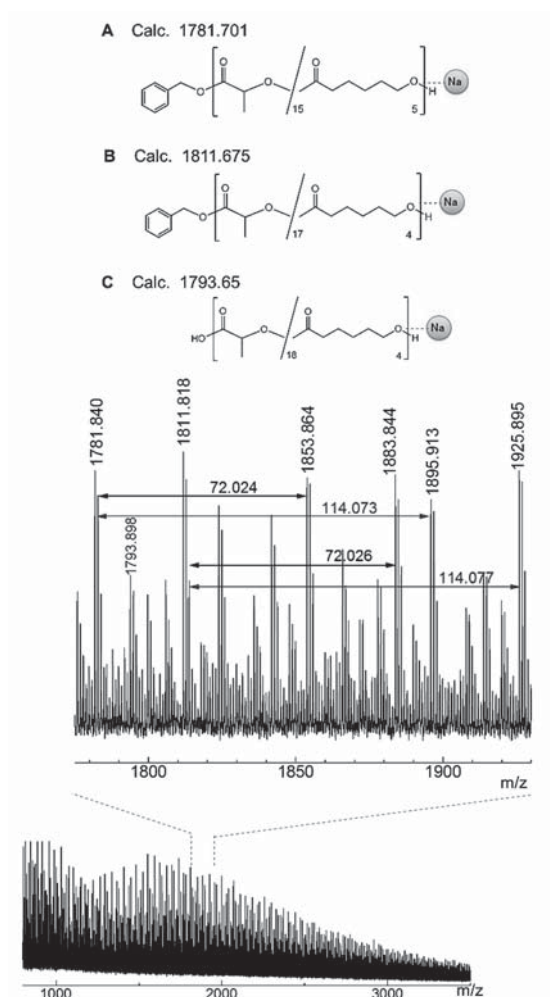


Figure 4 MALDI-TOFMS spectrum of copolymer (Table 3, Run 7).

次に、 ϵ -CL と MMA の共重合を行い、異なる重合機構で進行するモノマー同士でもランダム重合するかを調べた。

ϵ -CL、MMA、TBZL をナスフラスコに入れ、溶媒に THF を用いて 0°C で 24 時間反応を行った ($[\epsilon\text{-CL}] : [\text{MMA}] : [\text{TBZL}] = 25 : 25 : 1$, $[\epsilon\text{-CL} + \text{MMA}]_0 = 1 \text{ mol/L}$)。CL と MMA の共重合により、白色のポリマー ($M_n = 4.1 \times 10^3$, $M_w/M_n = 1.22$) を得た。

$^1\text{H NMR}$ より、PMMA、PCL、および 5.5

– 6.1 ppm に小さなピークが確認された (Figure 5)。MALDI-TOFMS 測定の結果を Figure 6 に示す。1900 – 2100 Da の範囲においては、TBZL の $t\text{-Bu}$ 基でアニオン重合開始した PMMA の Na または Li 付加体が見られた ($\text{PMMA}_n + \text{Na}$ or Li) 他、 ϵ -CL の質量数 114.14 を繰り返し単位とするピークが検出された。B は、TBZL の配位により活性化された MMA のカルボニル炭素を系中の水から開始した PCL の ω 末端の OH 基が求核攻撃することで生じた、不飽和末端を有する PCL と質量電荷比 (m/Z) が一致した。さらに C は、MMA への求核攻撃で外れた MeOH が開始剤として働き生成した PCL であり、D は、C の PCL の ω 末端の OH 基が MMA のカルボニル炭素を求核攻撃して生じた構造であることが分かった。考えられる反応スキームを Scheme 1 に示す。

この結果から、TBZL は MMA のアニオン重合や ϵ -CL の開環重合だけでなく、MMA のカルボニル炭素とのエステル交換反応触媒として作用していると考えられる。

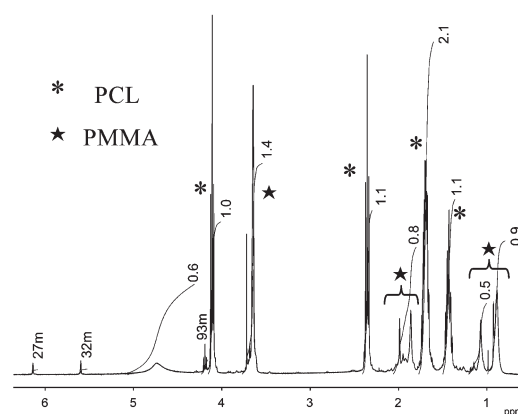


Figure 5 $^1\text{H NMR}$ spectrum of polymer obtained by copolymerization of ϵ -CL and MMA with TBZL measured in CDCl_3 at 25 °C.

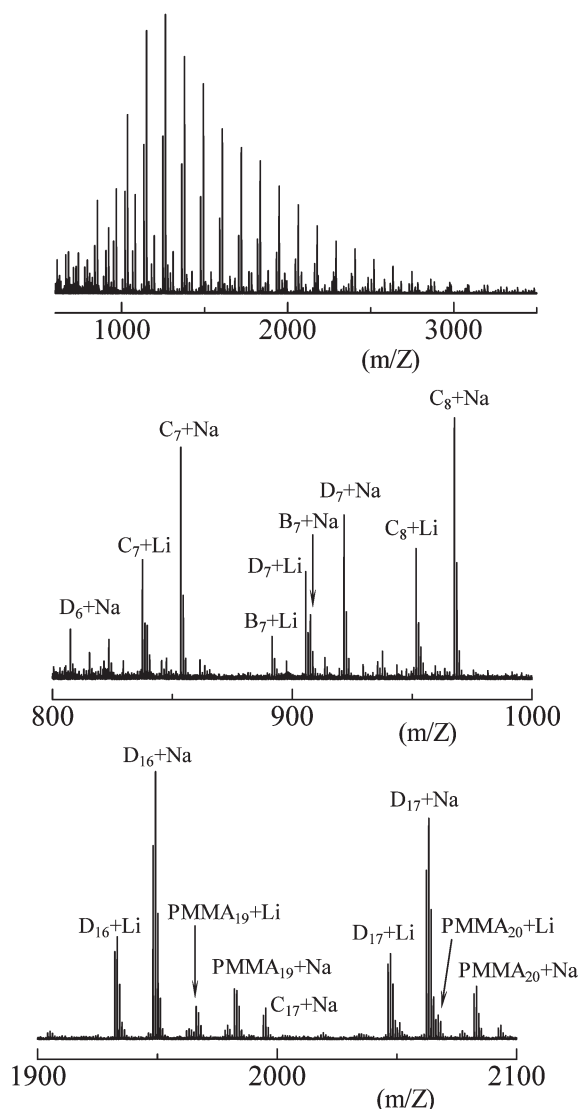


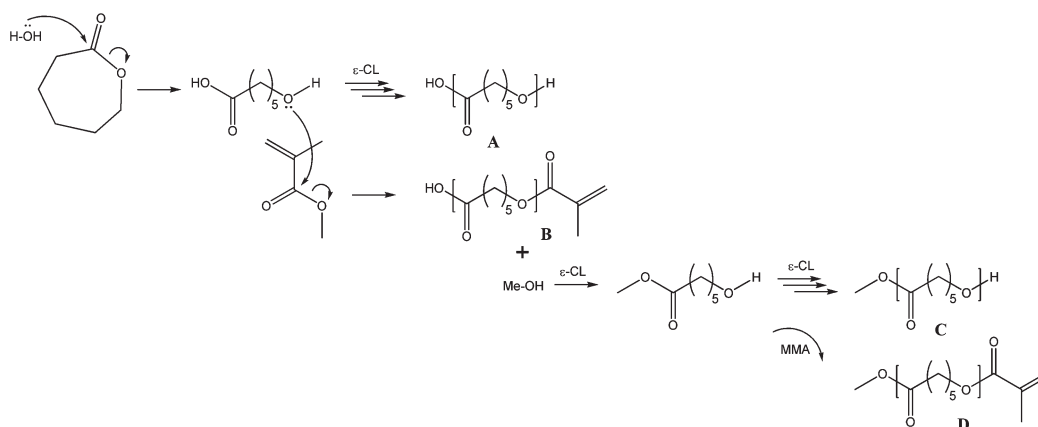
Figure 6 MALDI-TOFMS spectra of polymer obtained by copolymerization of ϵ -CL and MMA with TBZL.

次に、 ϵ -CL と HEMA の共重合を行い、MMA の系と同様にエステル交換反応が起きるのか、それとも HEMA の OH 基から開始した PCL が合成されるのか、ランダム共重合するのかを調べた。

ϵ -CL、HEMA、TBZL をナスフラスコに入れ、溶媒に THF を用いて 0°C で 24 時間反応を行い ($[\epsilon\text{-CL}] : [\text{HEMA}] : [\text{TBZL}] = 100 : 20 : 1$, $[\epsilon\text{-CL} + \text{HEMA}]_0 = 2 \text{ mol/L}$)、白色のポリマー ($M_n = 4.1 \times 10^3$, $M_w/M_n = 1.12$) を得た。

$^1\text{H NMR}$ より、PHEMA のピークが見られず、PCL および 5.5 – 6.1 ppm に小さなピークが検出された (Figure 7)。これより、ランダム共重合は起きておらず、エステル交換反応または HEMA 開始の PCL が合成されている可能性が示唆された。

MALDI-TOFMS 測定の結果を Figure 8 に示す。MMA の系とは異なり、TBZL の $t\text{Bu}$ 基でアニオン重合開始した PHEMA は観測されず、 ϵ -CL の質量数 114.14 を繰り返し単位とするピークが検出された。低分子量領域 (650 – 850 Da) において、A は系中の水から開始した PCL、B は、水開始した PCL の OH 基が TBZL の配位により活性化された HEMA のカルボニル基を求核攻撃して生じた、不飽和末端を有する PCL と質量電荷比 (m/Z) が一致した。



Scheme 1 Plausible Mechanism of synthesis of PCL having unsaturated linkage on polymer chain-end by copolymerization of ϵ -CL and MMA.

高分子量領域 (1900 – 2100 Da) において、C は HEMA への求核攻撃で外れたエチレングリコールの片方の OH 基が ϵ -CL を求核攻撃して重合開始した PCL であり、D は、C の PCL の ω 末端の OH 基が HEMA のカルボニル炭素を求核攻撃して生じた構造である。さらに F は、D の OH 基が再度 HEMA のカルボニル炭素を求核攻撃することで生じる。反応スキームを Scheme 2 に示す。

この結果から、MMA 系だけでなく HEMA 系においても、TBZL がエステル交換反応触媒として作用していることが示された。 ϵ -CL とメタクリル酸エステルとのランダム共重合体の合成はできなかったが、末端にカルボキシル基および不飽和結合を有する PCL が簡便に合成する触媒として TBZL が有用であることが分かった。

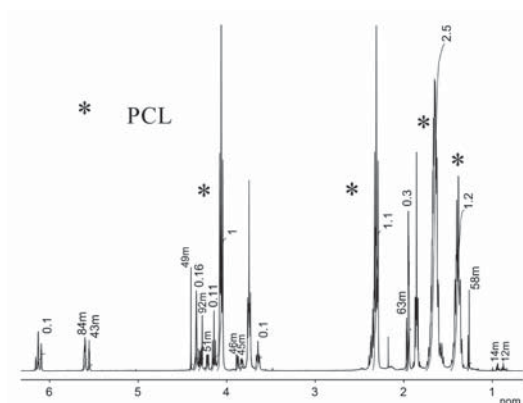
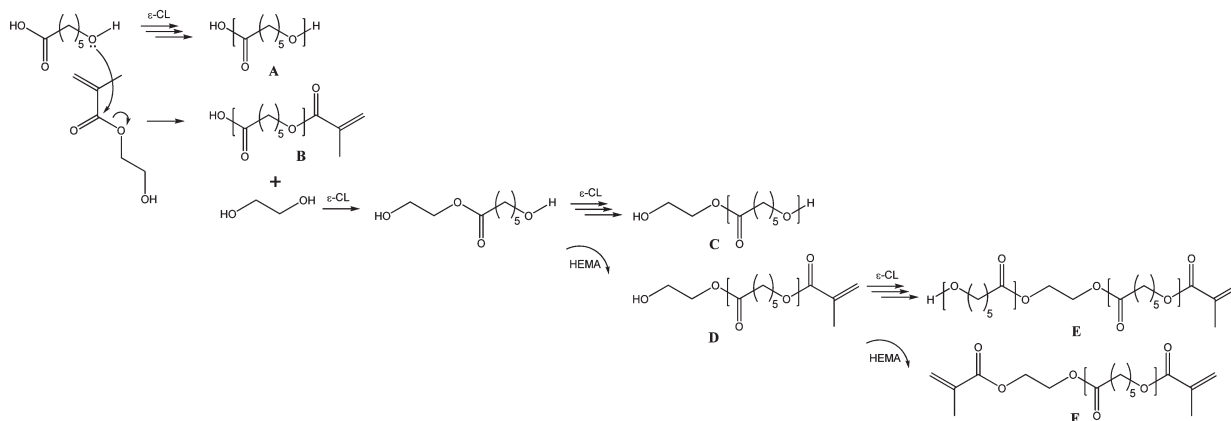


Figure 7 ^1H NMR spectrum of polymer obtained by copolymerization of ϵ -CL and HEMA with TBZL measured in CDCl_3 at 25 $^\circ\text{C}$.



Scheme 2 Plausible Mechanism of synthesis of PCL having unsaturated linkage on polymer chain-end by copolymerization of ϵ -CL and HEMA.

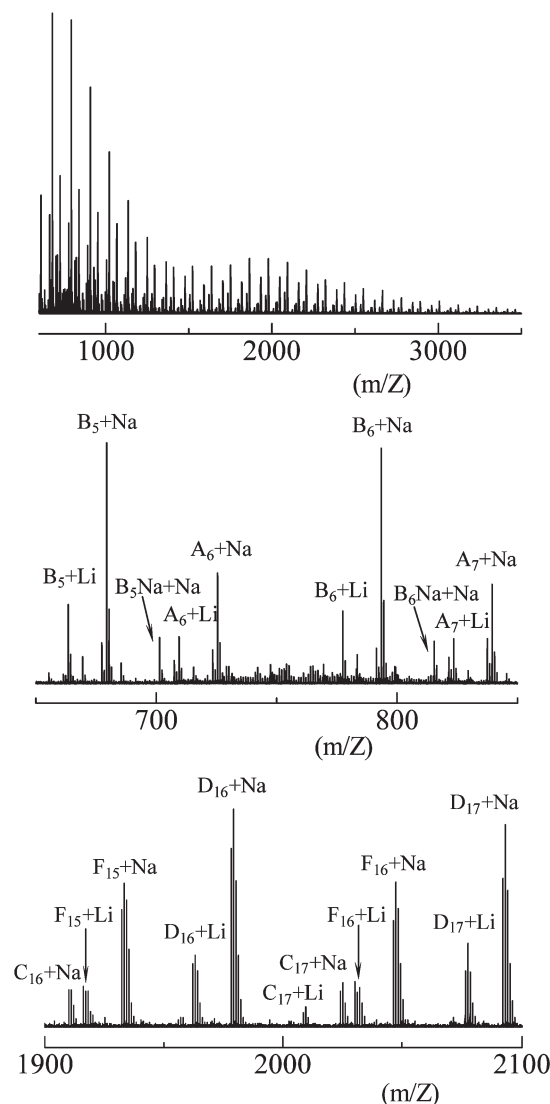


Figure 8 MALDI-TOFMS spectra of polymer obtained by copolymerization of ϵ -CL and HEMA with TBZL.

さらに、TBZLのエステル交換能を調べるため、触媒量のTBZL存在下、等量の酢酸エチルとメタノール（酢酸エチル/メタノール/TBZL = 50/50/1）を0 °Cで1時間混合し、¹H NMR測定を行った（Figure 9）。酢酸メチルおよびメタノールと等量の酢酸メチル、エタノールが生成していることが分かり、平衡状態にあることが分かった。これより、TBZLの高いエステル交換能が確認できた。

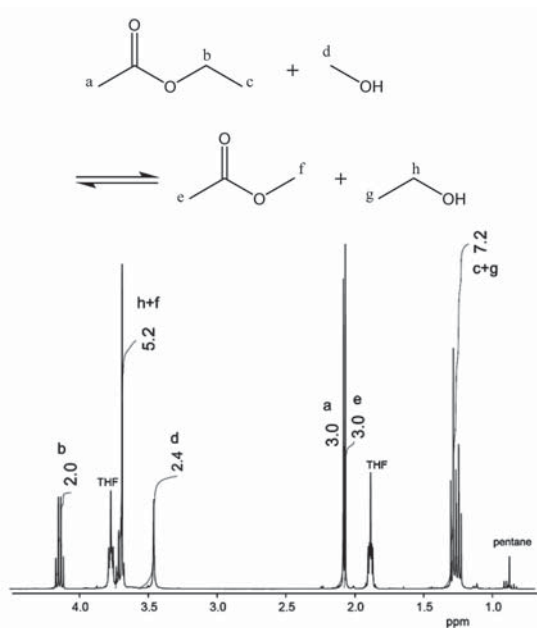


Figure 9 ¹H NMR spectrum of the mixture of ethyl acetate and methanol with TBZL reacted at 0 °C for 1 h measured in CDCl₃ at 25 °C.

4. まとめ

TBZLがε-CLおよびL-LAの開環重合に高い触媒作用を示すことが分かった。また、ε-CLとMMAまたはHEMAの共重合の結果、当初目指していたε-CLとメタクリル酸エステルとのランダム共重合体の合成には至らなかったものの、末端にカルボキシル基および不飽和結合を有するPCLが簡便に合成できることが分かった。これは、TBZLの高いエステル交換能による。合成された不飽和結合を有するPCLは、側鎖にカルボキシル基を有するグラフト共

重合体合成のためのマクロモノマーとしての利用が期待できる。

謝辞

本研究は、徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部の右手浩一教授、平野朋広准教授との共同研究です。また、本研究を援助していただいた公益財団法人京都技術科学センターに感謝いたします。

参考文献

- 1) M. Oshimura, A. Takasu, *Macromolecules*, **2010**, *43* (5), 2283–2290.
- 2) M. Oshimura, T. Tang, A. Takasu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2011**, *49* (5), 1210–1218.
- 3) M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, T. Ohwada, *Macromolecules* **2004**, *37*, 4339–4341.
- 4) M. Oshimura, T. Asano, M. Abe, T. Kaneko, E. Kaji, H. Momose, T. Hirano, K. Ute *PPC12*, **2011**, PO-S1-446.

研究成果発表

- 1) R. Okazaki, T. Kaneko, E. Kaji, H. Momose, M. Oshimura, T. Hirano, K. Ute, *Polym. Prepr. Jpn.*, **2012**, *61* (1), 565.
- 2) Y. Tanaka, R. Okazaki, T. Kaneko, E. Kaji, M. Oshimura, T. Hirano, K. Ute, *Polym. Prepr. Jpn.*, **2012**, *61* (2), 2436.
- 3) R. Okazaki, Y. Tanaka, T. Kaneko, E. Kaji, M. Oshimura, T. Hirano, K. Ute, *Polym. Prepr. Jpn.*, **2012**, *61* (2), 2437.
- 4) M. Oshimura, T. Hirano, K. Ute, *The 9th SPSJ International Polymer Conference (IPC2012)*, **2012**, 12A18 (P.21), December 11-14.
- 5) R. Okazaki, Y. M. Oshimura, T. Hirano, K. Ute, *Polym. Prepr. Jpn.*, **2013**, 発表予定.