

ポリアルブチン-PEG 共重合体の合成と形状記憶特性

岩手大理工 ○西澤好汰・塚本匡・芝崎祐二・大石好行

Abstract: In this study, we successfully synthesized a novel shape-memory hydrogel based on poly(arbutin) (PArb) and PEG as a hard and soft segment (HS and SS), respectively. PArb was first prepared by the oxidative polymerization of Arb with a reactive Arb, which possesses tosyl group at the 6 position of OH function of the glucose unit, and conjugated with PEG having NH_2 functions at the terminal. Differential scanning calorimetry was used to calculate the crystallinity of the PEG segment in the resulting hydrogels, which was ranged from 62.8 to 77.5%. Polarized microscope study showed the well-dispersed PEG spherulite crystals in the hydrogel, confirming that the PEG segments were uniformly dispersed in the copolymer film. In the wide angle X-ray diffraction measurements, diffraction peaks characteristic of monoclinic crystals of PEG were observed around $2\theta = 19$ and 23° in the hydrogel. The gel was heated to 60°C and made a bent shape. This shape was fixed by cooling it at room temperature. When the film was heated above 60°C again, it quickly recovered its original shape immediately, indicating that it has good shape memory properties.

要旨

本研究ではポリフェニレンであるポリ(アルブチン)(PArb)を HS、生体適合性ポリマーとして知られるポリエチレングリコール(PEG)を SS として PArb の鎖間をPEGが架橋した形のゲルを開発した。PEG との反応点として、PArb のモノマーであるアルブチン(Arb)をトシル化し、Arb との共重合体とすることでトシル基を含有する $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ を合成し、末端をアミノ化した PEG との高分子反応によりゲル化を行った。示差走査熱量(DSC)測定により得られたハイドロゲルの結晶化度を算出したところ 62.8~77.5%となった。また、偏光顕微鏡(POM)測定では、ハイドロゲル中で PEG 由来の球晶が観測され、PEG セグメントが PArb 中に均一に分散していることを確認した。広角 X 線回折(WAXD)測定では、ハイドロゲル中で PEG の単斜晶に特徴的な回折ピークが $2\theta = 19, 23^\circ$ 付近に観測された。ゲルを 60°C に加熱し、変型させた後、室温で形状を固定、再び加熱するとゲルは速やかに元の形状を回復し、形状記憶特性を持つことが示された。

1. 緒言

形状記憶ポリマー(SMP)は熱、光、水などの外部刺激を契機として一時的な形状から元の形状を回復する特性を持つ。一般的な温度応答型 SMP は硬い骨格である HS、柔軟な骨格である SS からなる。HS としてはポリアミドやポリウレタン、SS としてはポリエーテルやポリシロキサンなどが挙げられる。本研究では生体や環境に優しいサステナブルな SMP の開発を目的とし、HS として天然フェノール配糖体 Arb の重合体である PArb、SS として生体適合性高分子として知られる PEG を採用した新規形状記憶ハイドロゲルの設計、開発を行った。

当研究室では梨の皮から得られる天然フェノール配糖体である Arb を水系媒体中、安価な銅アミン触媒 Cu-TMEDA を用いて酸化重合することで PArb を合成することに成功している(Scheme 1)。PArb はほぼ完全な C-C カップリング生成物であり、硬い骨格と多数のヒドロキシ基を持つ水溶性ポリマーである。本研究では、Arb とトシル化アルブチン(TArb)を酸化重合することで共重合体 $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ とし、両末端を

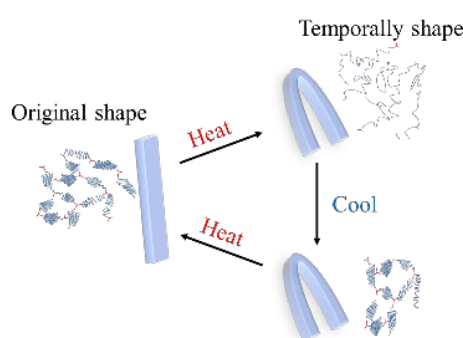
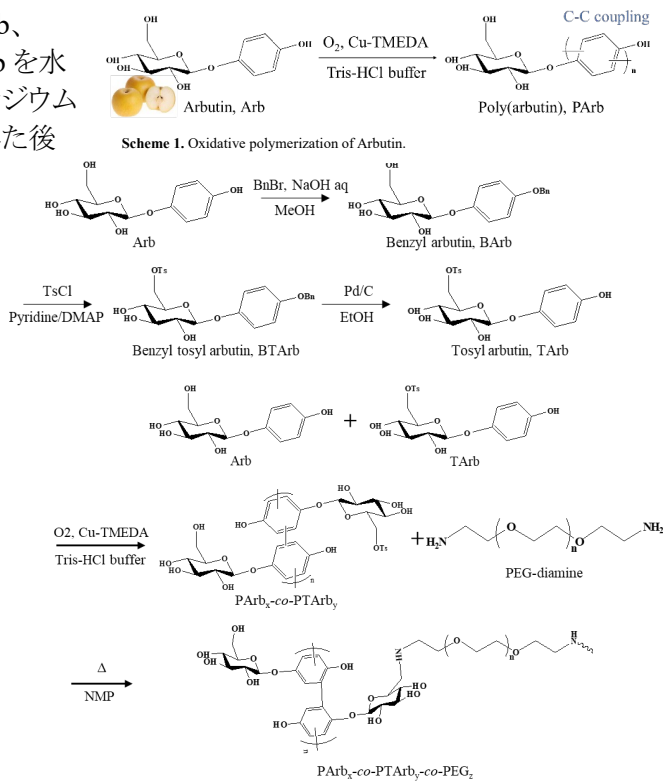


Figure 1. Mechanism of Temperature-responsive shape memory mechanism

アミノ化した PEG である PEG-diamine との高分子反応により架橋を形成、共重合体 $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y\text{-co-PEG}_z$ ($\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel) ($x : y = \text{Arb} : \text{TArb}$, z はトシル基に対する PEG-diamine のアミノ基のモル比)を合成し、その形状記憶特性や水に対する膨潤挙動を解明した。

2. 実験

合成経路を Scheme 2 に示す。BArb、BTArb は既報に従い合成した。BTArb を水素雰囲気下、エタノール中で 10%パラジウム-活性炭素(Pd/C)を添加し激しく攪拌した後、セライトろ過により Pd/C を除去し溶媒を留去することで TArb を得た。Cu-TMEDA 存在下、トリス塩酸塩緩衝溶液中で Arb、TArb を $x : y$ のモル比で混合し、60 °C、72 時間攪拌し酸化重合、反応溶液を透析、凍結乾燥することでトシル基を有する $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ を合成した。モノマーである BArb、BTArb、TArb、また $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ の合成は FT-IR、 ^1H 、 ^{13}C -NMR 及び HMQC 測定、元素分析により確認した。続いて既報に従い合成した PEG-diamine ($M_n = 8000$)と $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ を NMP に溶解し、シリコンモールドに注入した後 100 °C で 24 時間反応させた。得られた固体をメタノールで洗浄し、70 °C で減圧乾燥することで $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel を得た。



Scheme 2. Synthesis pathway

3. 結果と考察

モノマーである TArb、共重合体 $\text{PArb}_7\text{-co-PTArb}_3$ の ^1H -NMR スペクトルを Figure 2. に示す。TArb においては、すべてのシグナルを帰属し、積分値の一致を確認した。また、共重合体である $\text{PArb}_8\text{-co-PTArb}_2$ においては、Arb、TArb 由来のシグナルがともにブロードの状態で観測されたことから合成を確認した。

GPC 測定の結果(Table 1)から、すべての組成比において重合時間によって分子量が増大していることがわかる。重合時間の増加に従い収率が向上したのは、精製の際、分子量の増大に伴って本来除去されるはずの低分子量体がカットオフ 3500 の透析チューブを通り抜けにくくなったためであると考えられる。組成比が Arb:TArb=7:3 のものは最大 120 時間重合を行った。TArb の組成比がこれ以上増加すると重合が 72 時間を越えたあたりから粘性が大きくなり、攪拌が停止し

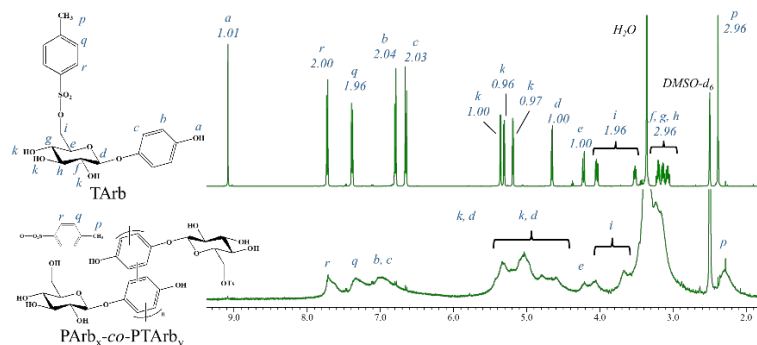


Figure 2. ^1H -NMR spectra of TArb and $\text{PArb}_7\text{-co-PTArb}_3$

てしまうため 120 時間の重合は困難であった。また、TArb の割合が増加すると分子量も大きくなり、これは粘性の増加により均一に攪拌することができず、重合が不十分であったためであると考えられる。ゲルの作製に際して、今回は $\text{PArb}_8\text{-co-PTArb}_2$ のトシル基と PEG-diamine のアミノ基の比を変えて合成を行い、 $z = 0.25, 0.5, 1$ とした。ゲル分率は 27 ~ 69% となり、PEG-diamine の添加量が多いほど高い結果となった。PEG-diamine のアミノ基が $z=0.1 \sim 2$ の範囲でゲル分率の高いゲルが得られたが、添加量過多の場合、PEG 片末端のみ $\text{PArb}_x\text{-co-PTArb}_y$ に結合し、架橋体を形成しないポリマーが得られたためか、ゲル分率が低下した。

Table 3 に示差走査熱量(DSC)測定によって求めたゲルの融点、融解エンタルピー、結晶化度の値を示した。結晶化度は 100% 結晶化 PEG の融解エンタルピーが 196.8 J/g であることが報告されており、その数値を用いて算出した。今回の測定で傾向は確認できなかったが、結晶化度は概ね 70% であり、 $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_z$ gel 中で PEG が結晶化していることを確認した。

Figure 3 は POM 測定の結果を示す。PEG-diamine の球晶は直径約 820 μm であるのに対し、 $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel 中で観察された球晶の直径は約 20 μm であることから、SS である PEG の結晶構造が HS である PArb 中に均一に分散していることが示唆される。また、この $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ ゲルを 55°C まで加熱することで球晶が消失、さらに冷却することで球晶が再確認された。

続いて WAXD 測定を行い、PEG の結晶構造を推定した(Figure 4)。 $2\theta = 19, 23^\circ$ に PEG の

Table 1. Oxidative polymerization of Arb and TArb ^{a)}

Run	Feed		Reaction time (h)	Yield (%)	Composition		GPC ^{b)}		
	Arb : TArb				Arb : TArb		M_n (kDa)	M_w (kDa)	M_w / M_n
	mol%				mol%				
1	7	3	48	46.0	67	33	5.6	8.9	1.6
2	7	3	72	68.2	70	30	9.3	11.4	1.2
3	7	3	120	61.7	71	29	11.7	15.8	1.3
4	5	5	48	72.4	43	57	5.9	8.6	1.4
5	5	5	72	88.9	44	56	7.6	8.9	1.2
6	3	7	48	73.0	28	72	4.5	7.0	1.3
7	3	7	72	74.5	25	75	6.4	7.3	1.3

a) Conditions; O₂ atmosphere, 60 °C, Tris HCl buffer, Cu-TMEDA 8 mol%, b) Determined by GPC (NMP, PSt standard)

Table 2. Results of gelation

		Arb : TArb		PEG-diamine	Molar ratio		Gel	Gel fraction ^{b)} (%)
Run	Solvent	mol%		<i>M_n</i> (kDa)	-Ts in copolymer	-NH ₂ in PEG- diamine		
1	NMP ^{a)}	8	2	8.00	1	0.1	Gelation	33
2	NMP	8	2	8.00	1	0.15	Gelation	27
3	NMP	8	2	8.00	1	0.2	Gelation	55
4	NMP	8	2	8.00	1	0.25	Gelation	(39)
5	NMP	8	2	8.00	1	0.5	Gelation	59
6	NMP	8	2	8.00	1	1	Gelation	67
7	NMP	8	2	8.00	1	2	Gelation	69

a) NMP; N-methyl-2-pyrrolidone, b) Gel fraction (%); water-insoluble part

Table 3. Thermal properties and crystallinity of $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_z$ ($z = 0.25, 0.5$ and 1) gel

PEG-diamine M_n (kDa)	Ts in copolymer : NH ₂ in PEG-diamine	$\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_z$ gel		
		T_m ^{a)} (°C)	ΔH_m ^{b)} (J/g)	X_c ^{c)} (%)
3.35	1	0.1	-	-
8.00	1	0.25	52.6	73.7
8.00	1	0.5	51.9	62.8
8.00	1	1	60.2	77.5

a) Determined by DSC, b) Calculated of PEG segment from DSC, c) Degree of crystallization of PEG segment determined by ΔH values and that of 100% crystallized PEG of ΔH of 196.8 J/g

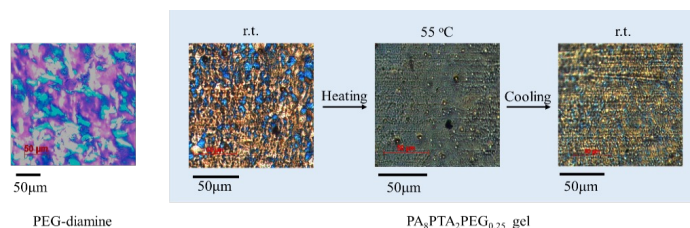


Figure 3. POM images of PEG-diamine (8.00 kDa) and $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_{0.25}$ gel

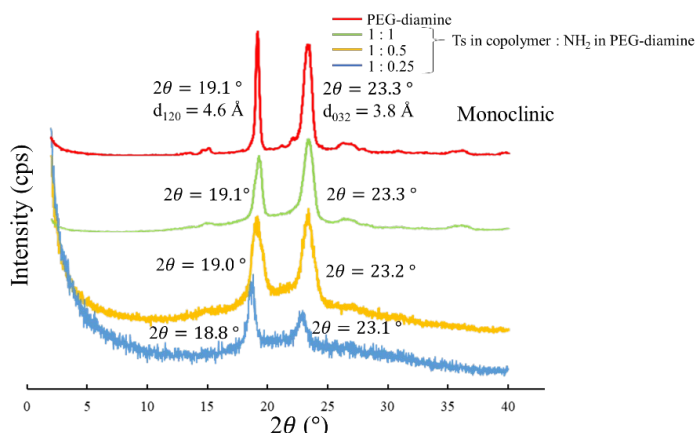


Figure 4. WAXD profiles of $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_z$ ($z = 0.25, 0.5$ and 1) gel

単斜晶由来の典型的な回折ピークが観察され、ハイドロゲル中で PEG が結晶化していることを確認した。赤線で示した PEG-diamine と $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel の回折ピークを比較すると、後者がやや左側にシフトしており、PEG の導入量が少ないほどそのシフトは大きい。これは、 PARb に対して導入する PEG の割合が小さい場合には PEG の結晶格子が HS である PARb の影響を受け、ややゆがんだ形状をとる為であると考えられる。

続いて、 $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel を 1 日、水に浸漬して膨潤させることで体積変化を確認した(Figure 5)。ゲルは目視で確認できるほど大きく膨潤し、膨潤率は約 452% となった。

最後に得られたハイドロゲルの形状記憶特性について評価した

(Figure 6)。ゲルを 60°C に加熱し、変型させた後、室温で形状を固定、再び加熱するとゲルは速やかに元の形状を回復し、 $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ ゲルが形状記憶特性を持つことが示された。

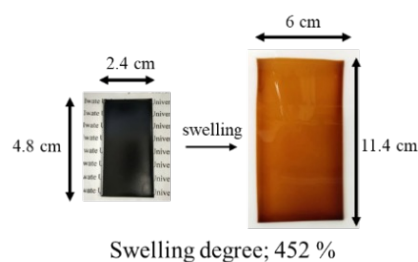


Figure 5. Swelling behavior of $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_1$ gel

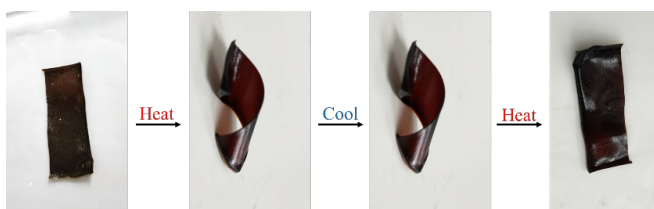


Figure 6. Shape memory properties of $\text{PA}_8\text{PTA}_2\text{PEG}_1$ gel

4. 結論

本研究では、梨の皮などに含まれる天然フェノール配糖体である Arb を原料とした形状記憶ハイドロゲルの開発を目的とした。Arb を既報に従いトシル化し、これと Arb を酸化重合することで共重合体 $\text{PARb}_x\text{-co-PTArb}_y$ を合成、これに対して既報に従い合成した PEG-diamine を高分子反応させることでゲル化を行い、新規形状記憶ハイドロゲルである $\text{PA}_x\text{PTA}_y\text{PEG}_z$ gel を開発した。このゲルは DSC、POM、WAXD 測定により PEG 由来の結晶化が観測された。結晶化度は $62.8 \sim 77.5\%$ となった。PEG と同様に球晶を観測し、この球晶は加熱により溶解し冷却すると再び観察することができた。また、ゲルは PEG と同様に単斜晶由来の回折ピークが観測されたが PEG のピークからややシフトしていたため、HS である PARb の影響を受け、結晶構造がややゆがんでいることが示唆された。ゲルを水に浸漬すると膨潤し、その膨潤率は約 452% となった。多量の水を含み膨潤することができる優れたハイドロゲルであることが示された。最後に、ゲルを加熱、変型させた後、室温で形状を固定、再び加熱するとゲルは元の形状を回復し、形状記憶特性を持つことが示された。

5. 参考文献

- (1) M. Hashimoto, S. Iwabuchi, Y. Oishi, Y. Shibasaki, *Europ. Poly. J.*, 81 (2016), pp. 152-160