

高次構造を制御した機能材料の開発

Development of Functional Materials with Controlled Microstructure

代表研究者 東京工業大学教授

Prof., Tokyo Institute of Technology.
Seiichi NAKAHAMA

中 浜 精 一

協同研究者 東京工業大学助教授

Assoc. Prof., Tokyo Institute of Technology.
Akira HIRAO

平 尾 明

Properties of polymeric materials originate from their structures. The controlled microstructures, primary, secondary, and higher order structures and structure of polymer assemblage, morphology, result in highly qualified functions of polymer materials.

In this study, the synthetic methods of polymers with accurately controlled primary structures and functional groups were developed. The functional groups attached to monomers were protected with suitable substituents from attack of the carbanions, which initiated the polymerization of the monomers to afford the stable living polymers with regulated molecular weights and very narrow molecular weight distributions. Furthermore, the living polymers propagated the polymerization with the another monomer to give block copolymers with regulated sequences. After polymerization, the protective groups were removed from the polymer chains under acidic conditions to give the polymers with original functions. Thus, the resulting functional block copolymers with well-defined chain structures generally show characteristic morphology, microphase separation. Using such regulated microstructures, biocompatible materials and microporous membranes have been developed.

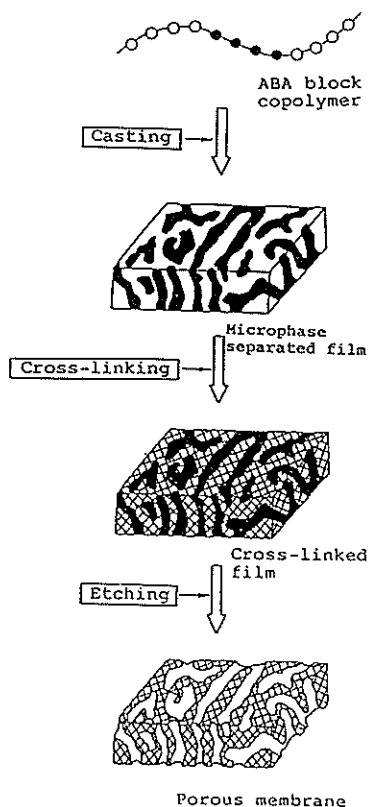
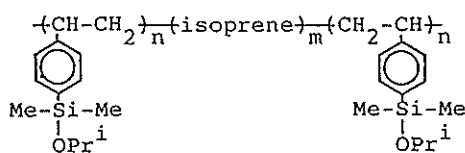
はじめに

高い機能を有する材料を作るためには、その機能の役割を分子レベルで果たす官能基団を、精密に制御された構造の特定の位置に配置することが重要である。本研究では、このような高分子機能材料を開発するための基本的課題として数 10～1000Å 規模のマイクロ高次構造の制御法と特定の場所に官能基を導入する方法を開発しようとするものである。初年度はこの方針に基づき、物質を透過させるのに適切な大きさの形状を持つチャンネル構造のマイクロ多孔質膜を作製、解析を行った。次年度は、材料表面における親水性マイクロドメインと疎水性マイクロドメインの大きさと形状を制御することにより生体適合性材料を得るための基礎的知見を得た。

研究経過

1. ミクロ多孔質膜の作製

一連の作製法をスキーム (I) に示す。まず、リビングアニオン重合により 4-ジメチルイソプロポキシシリルスチレン **1** とイソプレンのトリブロック共重合体を合成する。そのメチルイソブチルケトン溶液からキャストして薄膜を作るとラメラ状にマイクロ相分離したドメインを形成する。次にこの薄膜を酸性水溶液で 1 日処理するとポリ (I) のドメイン中のイソプロポキシシリル基が加水分解、縮合して橋かけ構造を形成する。こうして得られた橋かけ薄膜を低温のオゾンを含むジクロロメタン溶液に浸漬し、ポリイソブレンブロックの炭素-炭素二重結合を切断、メタノールで繰り返し洗浄して分解生成物を取り除くと、元のポリイソブレンドメインが占めていたと同じ大きさ

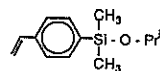


Scheme 1. Preparation of microporous membrane

と形状の空孔ができる。得られた多孔質膜は電子顕微鏡観察、赤外吸収スペクトル、重量分析、表面積測定、ガス透過速度測定などにより解析した。

まず、モノマー (1) のアニオン重合について詳しく検討した。モノマー (1) はパラクロロスチレンの Grignard 試薬とジメチルジイソプロポキシランを反応させて合成し、蒸留を繰り返して精製、最終的にベンジル Grignard 試薬と混合し、

Table 1 Anionic living polymerization of



Monomer (mmol)	Initiator (mmol)	$\bar{M}_n$ calcd	$\bar{M}_n$ obsd	M_w/M_n
0.77	0.089	5,400	5,500	1.06
4.56	0.118	19,000	17,000	1.16
7.53	0.092	37,000	43,000	1.09
10.9	0.090	55,000	64,000	1.19

Initiated with $(\text{MeSt})_2\text{Li}^+$ in THF at -78°C

不純分を除去、真空蒸留したものを重合に用いた。開始剤にはアルカリ金属ナフタレン錯体と数倍モル α -メチルスチレンの反応で得られる α -メチルスチレンオリゴマーアニオンを使用した。赤色の成長末端カルバニオンを真空中でオクタンールを用いて滴定し、残存するカルバニオンの量からリビングポリマーの安定性を評価した。モノマーとしては 1 以外にメトキシシリル、エトキシシリル、イソブトキシシリル、*sec*-ブトキシシリル、*tert*-ブトキシシリル基を含むものを合成し、成長末端アニオンの安定性を比較した。安定性はアルコキシシリル基のかさ高さと対カチオンの種類によって著しい影響を受けることが分かった。すなわち、対カチオンとしてリチウムを用いるとカルバニオンは不安定になり、 -78°C 、30 分間でメトキシシリルの場合は 70% が失活し、エトキシシリルでも 40% 弱が副反応により活性を失った。しかし、かさ高いブトキシシリル基を持つモノマーでは、いずれの異性体でもほとんど失活は起こらなかった。これに比べ、対カチオンカリウムの場合は全体としてカルバニオンは安定であり -78°C 、30 分間ではメトキシシリルをはじめいずれのモノマーについても 100% 活性を維持していることが分かった。温度を 30°C に上げると 30 分後にメトキシシリル、エトキシシリルではかなり失活してしまうのに対し、ブトキシシリルでは 80~90% の活性が残っていた。イソプロポキシシリル基を有するモノマー (1) は -78°C では対カチオンの種類にかかわらず安定なリビングポリマーが得られることが分かった。

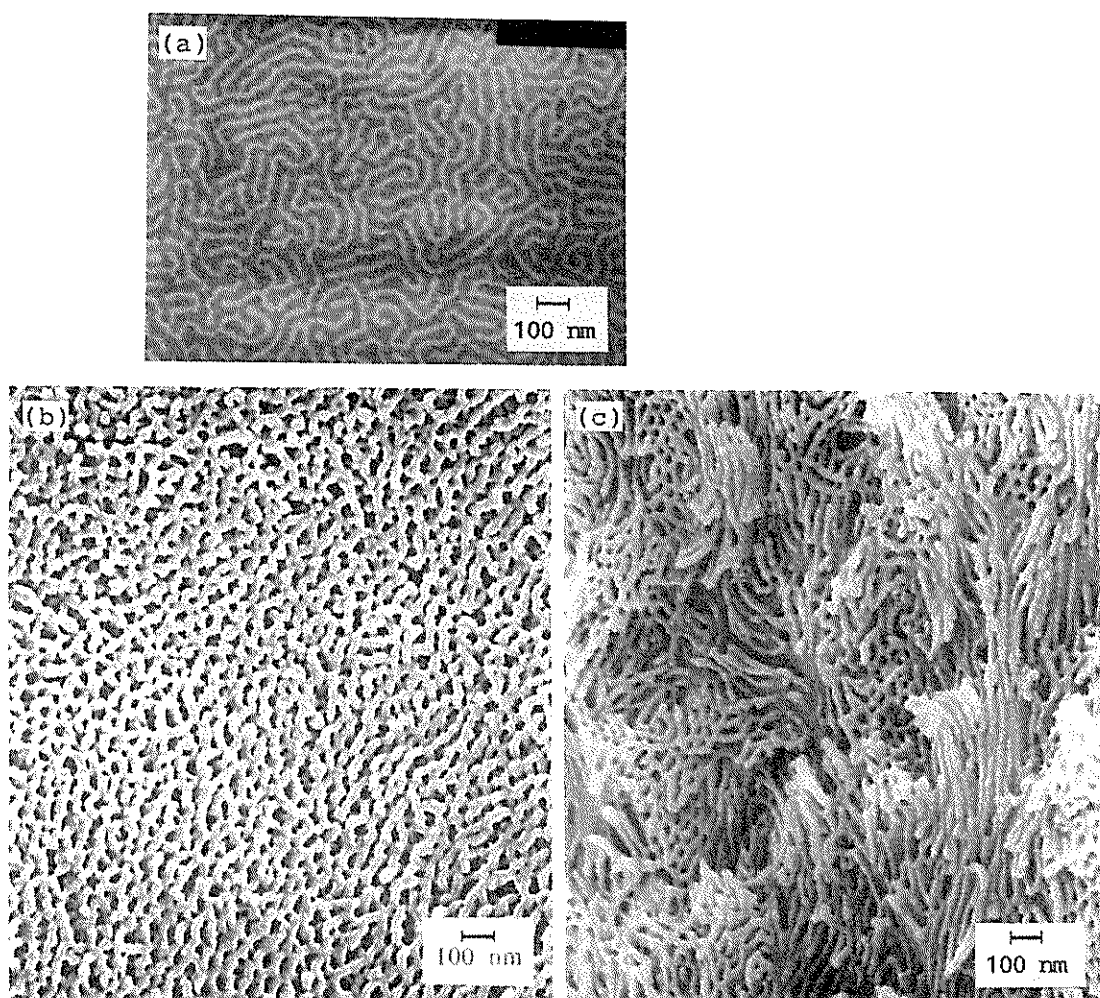


Fig. 1. Electron micrographs.

- (a) TEM of the thin film cast from MIBK,
- (b) SEM of the surface of porous membrane
- (c) SEM of the cross section of porous membrane, Block copolymer: (100)-(530)-(100).

表 1 に開始剤とモノマーの仕込みモル比を変化させて重合した結果を示す。リビング重合が進行したと仮定して仕込み比から計算した分子量と得られたポリマーの実測分子量は非常によく一致しており、重合が失活を伴うことなく定量的に進行していることを示している。また $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ の値も 1 に近く分子量分布が非常に狭いことから、ほぼ設計どおりのポリマーが合成できることが分かった。この結果を基にしてリビングポリイソプレン

にモノマー (1) を加えてスキーム (I) に示すトリブロック共重合体を合成した。イソプレンのブロック鎖長は約 300~600, 1 の両端ブロックの鎖長は 50~100 とし、得られたポリマーは元素分析, NMR, IR スペクトル, GPC, VPO などの測定を行い、解析した結果、いずれも設計どおりに合成できていることを確認した。こうして得られた共重合体をメチルイソブチルケトン溶液からキャストして薄膜とし、さらに酸処理によりポリ

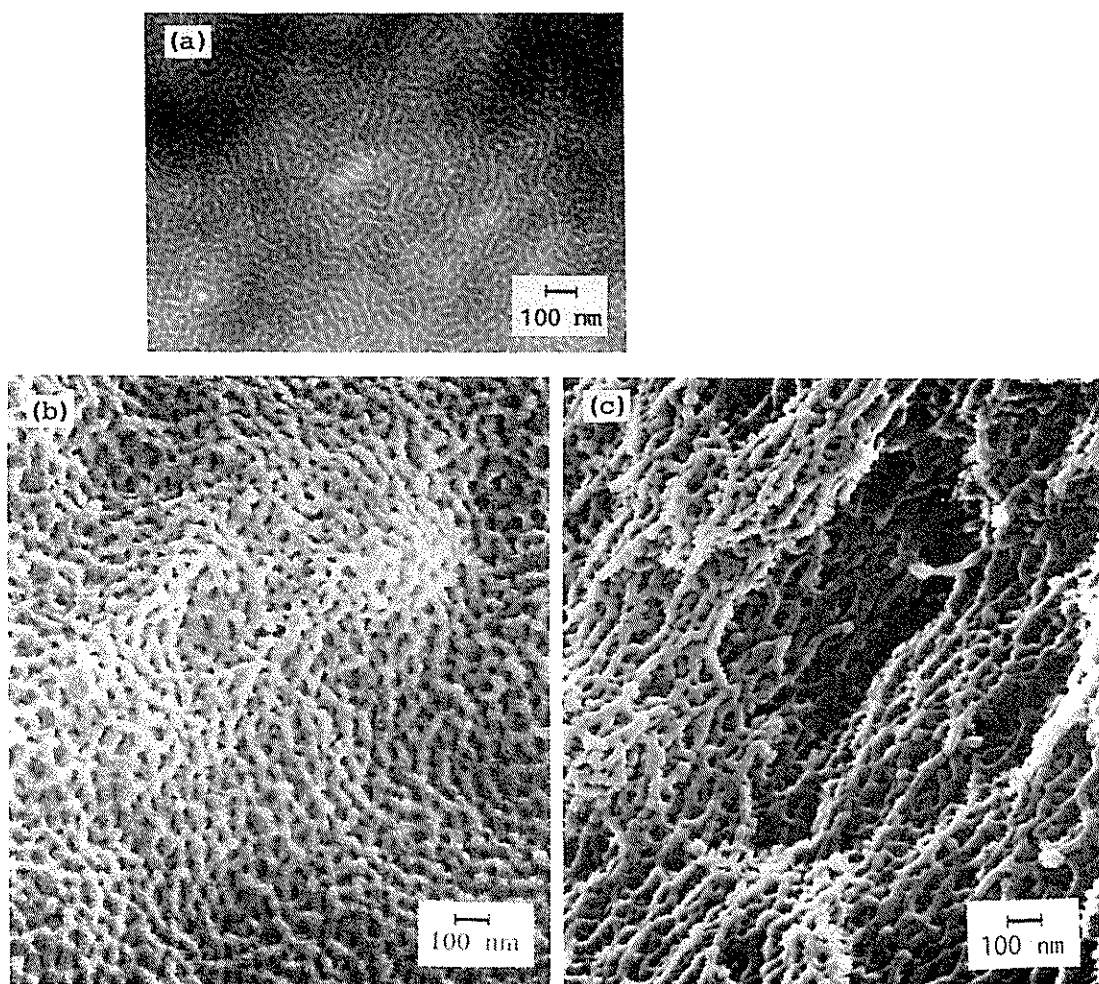


Fig. 2. Electron micrographs.

- (a) TEM of the thin film cast from MIBK,
- (b) SEM of the surface of porous membrane,
- (c) SEM of the cross section of porous membrane, Block copolymer: (44)-(565)-(44).

(1) のドメインの橋かけ反応を行った。反応の経過は元素分析, IR スペクトルで追跡し, ほぼ完全に橋かけ反応が進行していることが明らかになった。薄膜のマイクロ相分離構造は別途にサンプルを作製し, 透過電子顕微鏡観察を行った。結果は図1~3(a)に示す。それぞれのマイクロドメインの大きさはブロック鎖長から推定される値とよく一致している。次に橋かけ薄膜をオゾンを含むジクロロエタン溶液に -40°C で2~8時間浸漬し, ポリ

イソプレン鎖を酸化分解した。多孔質膜を得るのに最も適当な反応時間は4時間であった。スキーム(II)に示すようにオゾン酸化はあらゆるタイプの炭素-炭素二重結合に対して起こり, 亜リン酸エステルで還元的処理を行うとホルミル基およびアセチル基を生成する。この反応の進行はIRスペクトルで明らかに観察された。ポリイソプレン鎖には約10%の主鎖中の炭素-炭素二重結合が含まれているので, 平均として10量体単位で

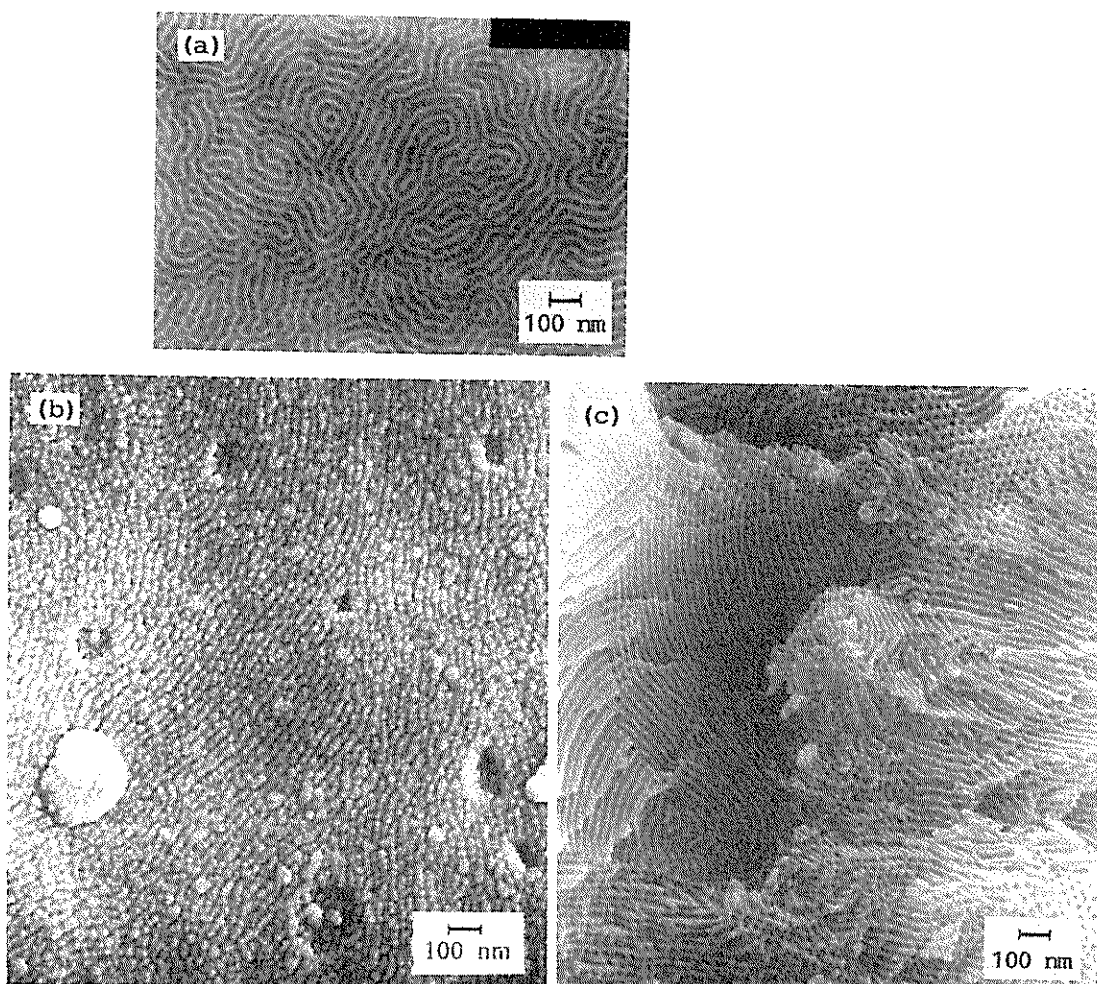
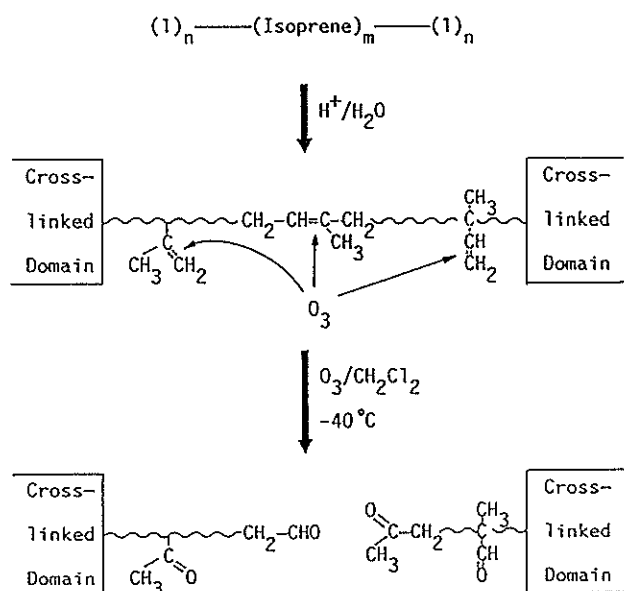


Fig. 3. Electron micrographs.

- (a) TEM of the thin film cast from MIBK,
- (b) SEM of the surface of porous membrane,
- (c) SEM of the cross section of porous membrane, Block copolymer: (100)-(340)-(100).

主鎖が切断され、低分子量の分解生成物が生じる。この分解生成物を熱メタノールで洗い、繰り返し洗浄して取り除くと、透明であった薄膜はやや不透明の白い多孔質膜になる。この間の変化は元素分析、重量変化、IR スペクトル、走査型電子顕微鏡観察によって追跡され、予想どおりの結果を得た。それぞれブロック鎖長の異なる共重合体から得られた多孔質膜の表面および断面の走査型電子顕微鏡写真を図 1～3 (b～c) に示す。各

図の説明に付した ()-()-() の三つの数字は両端がポリ (I) のブロック鎖長、中央がポリイソプレンの鎖長である。図 1 から明らかなように元のミクロ相分離構造とほぼ同じ大きさや形状の空孔が出来ている。また図 2 では両端のポリ (I) の鎖長を半分にしたため多孔質膜が脆弱になり変形している様子がよく見てとれる。図 3 ではポリイソプレン鎖長を半分にしたところ空孔の大きさも著しく小さくなり、部分的にはシリンダー状の空



Scheme 2. Cleavage of polyisoprene chain with ozone

孔もできていることを示している。これ以上ポリイソプレン鎖長を短くするとポリイソプレンドメインは島状になり、空孔は不連続になった。図4はオゾン酸化の時間を変えたときの生成する多孔質膜の形状を示しており、反応時間2時間では未だ十分に分解が進行せず明りょうな空孔ができていない。さらに6~8時間では空孔の一部崩壊が始まり、酸化分解の行き過ぎが見られる。先に述べたように、反応時間は4時間が適当である。図5は薄膜の表面に近いところと中央部とで多孔質の構造が異なるかどうか調べたもので、薄膜の断面方向に均一な多孔質構造が形成されていることを示している。また空孔が連続していることを確かめるため、表面積や窒素ガス透過性の測定も行った。50~100 m²/g という非常に大きな表面積や高いガス透過性は空孔が薄膜の両側に通じていることをはっきりと示している。また、分解前のポリイソプレンドメインの大きさと分解後の空孔の大きさは正確に対応しており、精密に大きさと形状を制御した多孔膜が出来たといえる。さらにこの微細孔の表面にはオゾン酸化の際に生じたホルミル基やアセチル基が多数存在しており、これ

らの活性な官能基を利用して種々の機能団を空孔に導入することができよう。グルコースオキシダーゼを導入してグルコースセンサを作製することも試み、酵素電極として使用できることを明らかにした。

2. 生体適合性材料の開発

抗血栓性材料のひとつとして親水性と疎水性のブロック共重合体が優れた材料であることが見いだされてきた。本研究では精密に鎖構造を制御した共重合体を合成し、分子レベルでの材料の構造と抗血栓性の間の関係を明らかにすることを目的とする。第1年次の研究から得られた保護基トリビング重合を用いる方法によってスチレン-(2-ビドロキシエチルメタクリレート) (HEMA) のブロック共重合体を設計どおりに合成し、その表面解析、接触角測定、抗血栓性の評価などを行った。表3に示すように疎水性のポリスチレンと親水性のポリ(HEMA)がほぼ同じ鎖長になるようにし、分子量だけが異なる3種のポリマーを調製した。これらのポリマーをジメチルホルムアミド溶液からキャストして作製した膜の表面はESCA測定によるとポリスチレン相で覆われていること

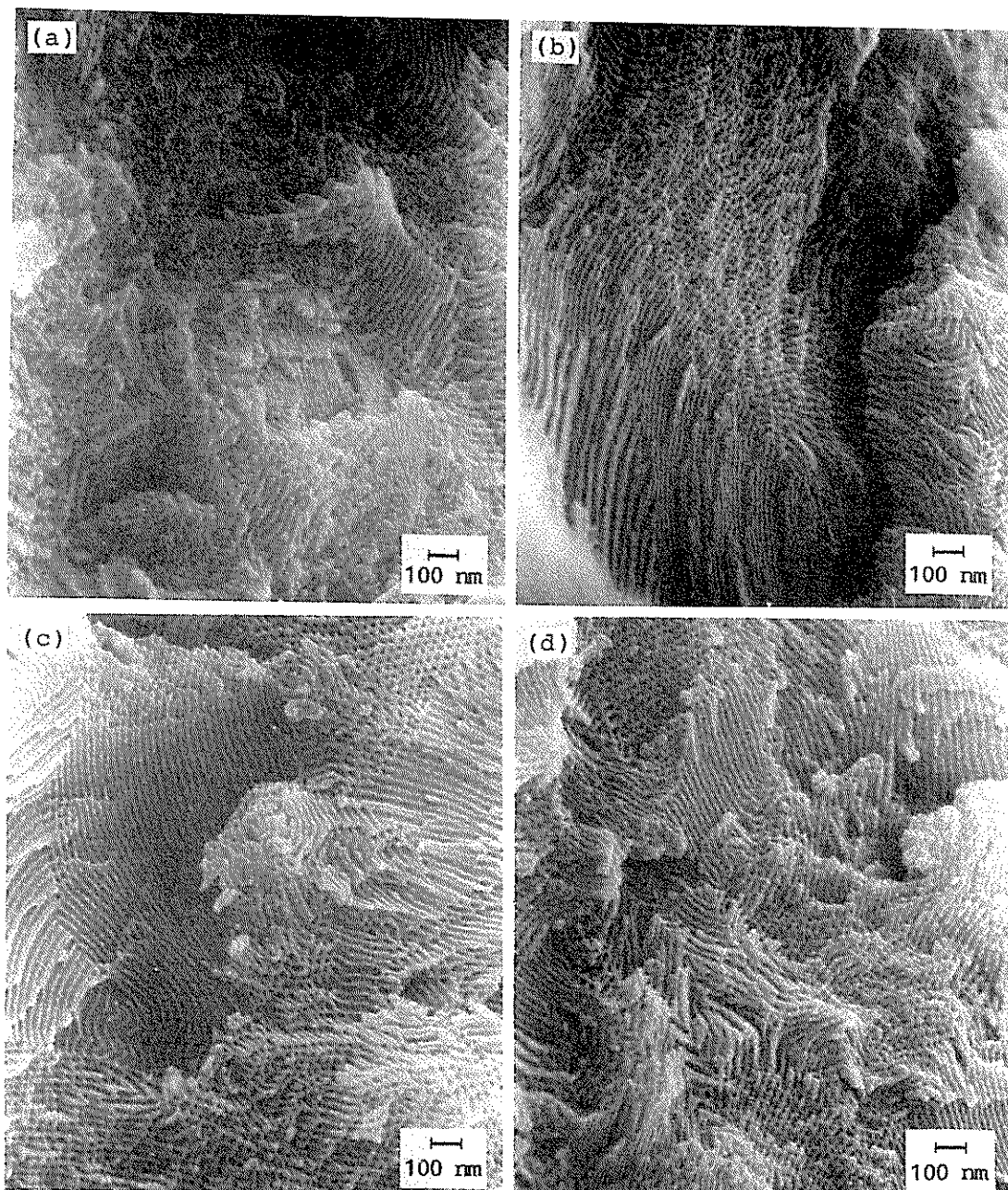


Fig. 4. Scanning electron micrographs of the cross section of porous membrane prepared by ozonolysis for 2 h (a), 4 h (b), 6 h (c), and 8 h (d), Block copolymer: (100)-(340)-(100)

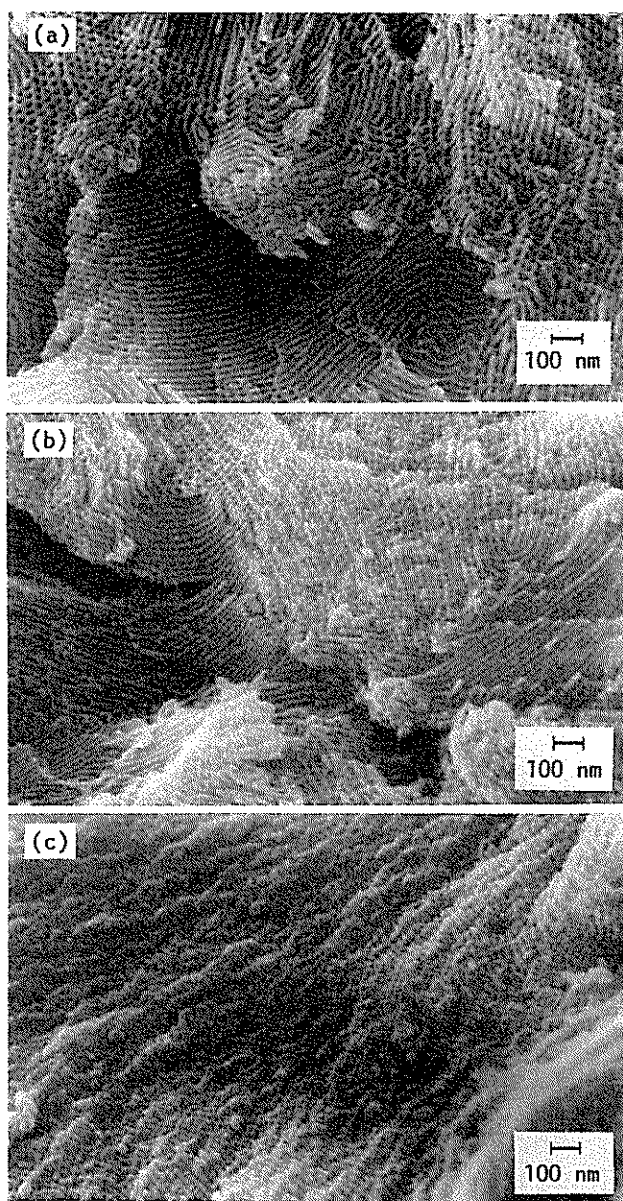


Fig. 5. Scanning electron micrographs of the cross section beneath the surface (a, c) and at the middle (b) of the membrane (IV), Block copolymer: (100)-(340)-(100)

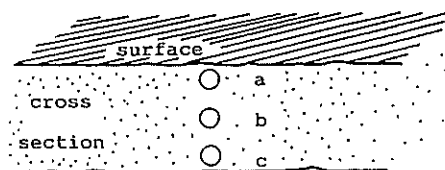


Table 2. Characterization of the porous membranes

Block copolymer	Width		Surface area (m ² /g)	N ₂ permeability ^a × 10 ⁶
	Domain (nm)	Polyisoprene pore (nm)		
I	30 ± 5	28 ± 5	50	4.0–12
II	31 ± 4	27 ± 3	91	1.5–5.6
IV	21 ± 1.5	17 ± 2	74	0.22–0.43
V	11 ± 1.5	7 ± 2	— ^b	0.0028

^a: cm³ (STP)cm/cm² · s · cmHg.

^b: Adsorption of nitrogen was not detected.

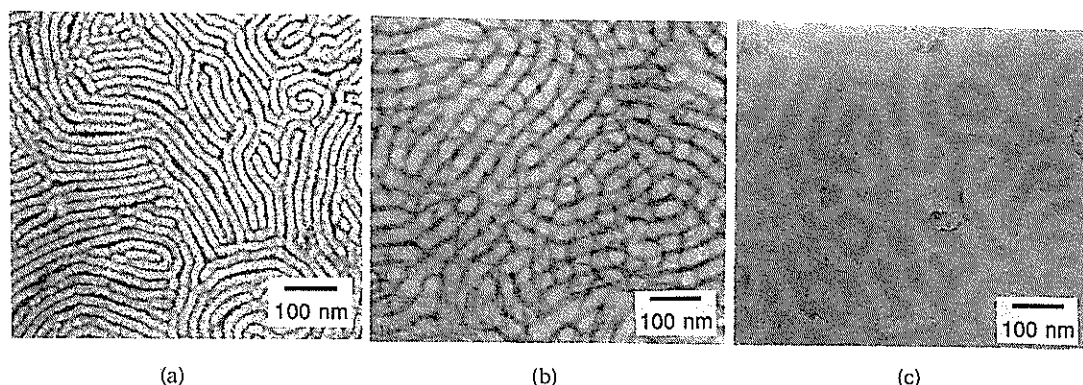
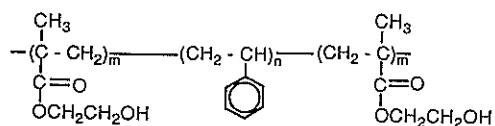


Fig. 6. TEM of poly(HEMA-*b*-St-*b*-HEMA) [HEMA/St=1/1] (a) $\bar{M}_n=17,000$ (b) $\bar{M}_n=66,000$ (c) $\bar{M}_n=136,000$

Table 3. Block copolymerization of styrene and HEMA

Run	$\bar{M}_n$	<i>m</i>	<i>n</i>	$\bar{M}_w/\bar{M}_n$
a	17,000	35	74	1.2
b	66,000	142	279	1.2
c	136,000	285	596	1.4



が明らかになった。これはランダム共重合体とは異なるブロック共重合体の特徴である。水に対する接触角を測定したところ、ポリスチレンと同じ95°程度の値が観測されるが、表面を室温下でぬらしておくと10分間ぐらいで親水性となり、ポ

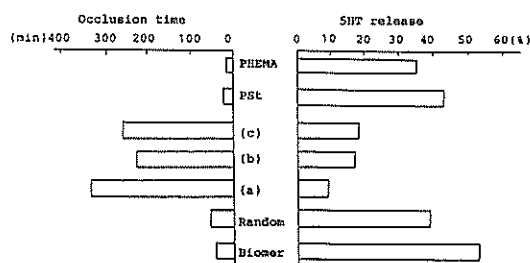


Fig. 7. Blood compatibility of polymers.

リ(HEMA)の接触角(55°)に近い値を示すようになる。このような環境による迅速な表面の変化が生体適合性と関連があると推定される。図6に示すように三つのブロック共重合体はいずれもラメラ状のミクロ相分離構造を示すが、分子量によってドメインの大きさが異なる。これらのポリマーについて抗血栓性を検討した。その結果図7

に示すように血栓ができて血流が停止するまでの時間、および凝固因子の 5HT 放出量のいずれにおいてもブロック共重合体は他の材料に比べて優れた抗血栓性を示した。さらに興味深いことはミクロドメインの大きさによってその効果が異なる傾向が見られることであるが、さらに詳しい評価をするためには従来法ではまだ十分ではない。今後新しい評価法の開発と材料の基礎的研究を併行して行うことにしている。

研究発表

- 1) A. Hirao, T. Hatayama, T. Nagawa, M. Yamaguchi, K. Yamaguchi and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 2. Anionic Living Polymerization of (4-Alkoxysilyl)styrenes", *Macromolecules*, **20**, 242-247 (1982).
- 2) A. Hirao, T. Hatayama and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 3. Anionic Polymerization of (4-Vinylphenyl)dimethylsilane", *Macromol-*

ecules, **20**, 1505-1509 (1987).

- 3) K. Takenaka, A. Hirao, T. Hattori and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 4. Anionic Polymerization of 2-Trimethoxysilyl-1, 3-butadiene", *Macromolecules*, **20**, 2034-2035 (1987).
- 4) J-S Lee, A. Hirao and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 5. Synthesis of New Porous Membranes with Functional Groups", *Macromolecules*, **21**, 274-276 (1988).
- 5) K. Takenaka, T. Hattori, A. Hirao and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 6. Anionic Polymerization of 2-Trialkoxysilyl-1, 3-butadiene", *Macromolecules*, **22**, 1563-1567 (1989).
- 6) S-J Lee, A. Hirao and S. Nakahama: "Polymerization of Monomers Containing Functional Silyl Groups, 7. Porous Membranes with Controlled Microstructures", *Macromolecules*, **22**, 2602-2606 (1989).