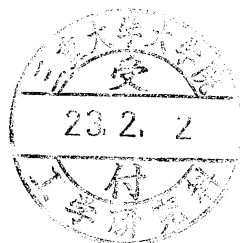


# 可動性架橋を有する刺激応答ゲルの合成とその性質



平成 22 年度  
三重大学大学院 工学研究科  
博士前期課程 分子素材工学専攻  
高分子設計化学講座  
石田 一洋

## 目次

第1章 緒言	1
第2章 実験項	5
2-1 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成	6
2-1-1 Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (2)の合成	
2-1-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI-PEG) (3)の合成	
2-1-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) (4) の合成	
2-2 環状 PEG マクロモノマーの合成	9
2-2-1 Dimethyl 5- acrylamideisophthalate (6) の合成	
2-2-2 5- Acrylamideisophthalic acid (7) の合成	
2-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PEG (AAm- <i>c</i> -PEG) (8) の合成	
2-3 対照実験用環状 PEG の合成	12
2-3-1 高度希釈環化反応による cyclic-PEG ( <i>c</i> -PEG) (10) (Scheme 7) の合成	
2-4 $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG の合成	13
2-4-1 $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) の合成	
2-4-2 $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (13) の合成	
2-4-3 $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) の合成	
2-4-4 $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) の合成	
2-5 対照実験用線状 PEG マクロモノマーの合成	17
2-5-1 Methyl 4- Acrylamidebenzoate (17) の合成	
2-5-2 4- Acrylamidebenzoic acid (18) の合成	
2-5-3 Acrylamide-linear-PEG (AAm- <i>l</i> -PEG) (19) の合成	
2-6 可動性架橋構造を有する PNIPAAm ゲルの合成	20
2-6-1 NIPAAm と AAm- <i>c</i> -PEG (8) の共重合による可動性架橋 PNIPAAm ゲル (PNIPAAm-co-(AAm- <i>c</i> -PEG) Gel) (21) の合成	
2-6-2 <i>c</i> -PEG (10) 存在下での NIPAAm の重合	
2-6-3 NIPAAm と AAm- <i>l</i> -PEG (19) の共重合	

2-7	膨潤収縮特性調査	21
2-7-1	円盤状 PNIPAAm-co-(AAm- <i>c</i> -PEG) Gel (21) の調製	
2-7-2	円盤状 PEG グラフト化学架橋 PNIPAAm ゲル(PNIPAAm-co-(AAm- <i>l</i> -PEG) Gel) (23) の調製	
2-7-3	平衡膨潤度測定	
2-7-4	収縮挙動調査	
2-7-5	膨潤挙動調査	
2-8	溶媒・試薬の精製	23
2-9	使用した装置	24
第3章 結果と考察		25
3-1	Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成	26
3-1-1	Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (2)の合成	
3-1-2	Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI-PEG) (3)の合成	
3-1-3	Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) (4) の合成	
3-2	環状 PEG マクロモノマーの合成	27
3-2-1	Dimethyl 5- acrylamideisophthalate (6) の合成	
3-2-2	5- Acrylamideisophthalic acid (7) の合成	
3-2-3	高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PEG (AAm- <i>c</i> -PEG) (8) の合成	
3-3	対照実験用環状 PEG の合成	29
3-3-1	高度希釈環化反応による cyclic-PEG ( <i>c</i> -PEG) (10) (Scheme 7) の合成	
3-4	$\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG の合成	29
3-4-1	$\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) の合成	
3-4-2	$\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (13) の合成	
3-4-3	$\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) の合成	
3-4-4	$\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) の合成	

3-5	対照実験用線状 PEG マクロモノマーの合成	29
3-5-1	Methyl 4-Acrylamidebenzoate (17) の合成	
3-5-2	4-Acrylamidebenzoic acid (18) の合成	
3-5-3	Acrylamide-linear-PEG (AAm- <i>l</i> -PEG) (19) の合成	
3-6	可動性架橋構造を有する PNIPAAm ゲルの合成	30
3-6-1	NIPAAm と AAm- <i>c</i> -PEG (8) の共重合による可動性架橋 PNIPAAm ゲル (PNIPAAm-co-(AAm- <i>c</i> -PEG) Gel) (21) の合成	
3-6-2	<i>c</i> -PEG (10) 存在下での NIPAAm の重合	
3-6-3	NIPAAm と AAm- <i>l</i> -PEG (19) の共重合	
3-6-4	可動性架橋形成における溶媒効果の調査	
3-7	膨潤収縮特性調査	34
3-7-1	円盤状 PNIPAAm-co-(AAm- <i>c</i> -PEG) Gel (21) の調製	
3-7-2	円盤状 PEG グラフト化学架橋 PNIPAAm ゲル(PNIPAAm-co-(AAm- <i>l</i> -PEG) Gel) (23) の調製	
3-7-3	平衡膨潤度測定	
3-7-4	収縮挙動調査	
3-7-5	膨潤挙動調査	
3-7-6	可動性架橋ゲルの膨潤度溶媒依存性	
	スキーム集	41
	スペクトル集	52
第4章	総括	104
	参考文献	106

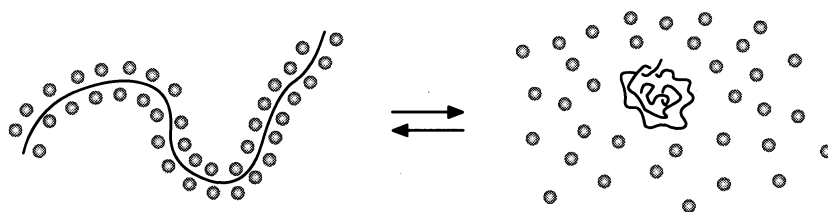
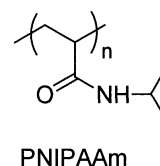
# 第 1 章

## 緒 言

## 緒言

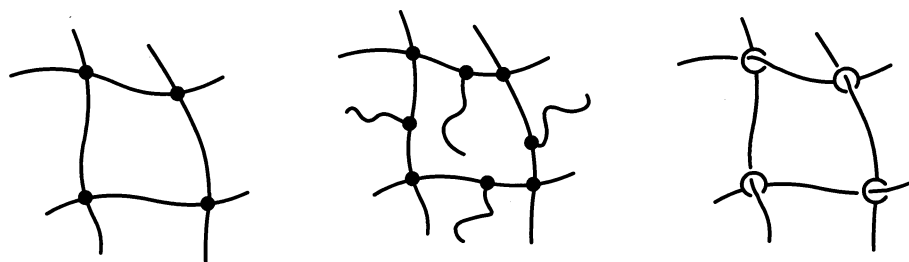
「高分子ゲル」とは、高分子鎖同士が架橋反応によって3次元化され、水などの溶媒を吸収して膨潤する物質を意味している。例えば、寒天やこんにゃくは、多糖を3次元化したものであり、我々の日常生活でよく見かけるものである。最近では、ソフトコンタクトレンズや紙おむつに代表される高分子吸水体として、合成高分子ゲルが広く普及している。さらに、1978年にMITの田中によって、外界の変化（溶媒組成、温度、pH）に対してゲルが可逆的かつ不連続にその体積を変化させる現象（体積相転移現象）が見出されて以来、人工筋肉やアクチュエータ（ロボットハンド）、薬物送達剤（DDS）、センサー、形状記憶材料、分離精製用素材として高分子ゲルが注目されるようになった。これらの刺激応答ゲルは、特に、インテリジェントゲルあるいはスマートゲルとして呼称され、新しい機能性ソフトマテリアルとして数多くの研究が進められている。

刺激応答ゲルとして最も活発に研究されているのが、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) を化学架橋して得られるゲルである。PNIPAAm は、低温においては水に溶解して透明な溶液を与えるが、溶液の温度を上げていくと、32°C 付近で不溶化して白濁する。このような下限臨界溶液温度 (LCST) を示す原因が、アミド結合と水分子との間の相互作用である。すなわち、LCST 温度以下では、水和によって高分子鎖が引き延ばされてランダムコイル状のコンホメーションをとっているが、LCST 温度以上では、脱水和が起これ、疎水相互作用によって高分子鎖が凝集することに由来する。このような高分子を架橋することによって、得られたゲルは温度によって体積変化が生じる。すなわち、LCST 温度以上では、高分子鎖の収縮に起因する体積収縮が起こるので、人工筋肉をはじめとするアクチュエータへ応用可能である。

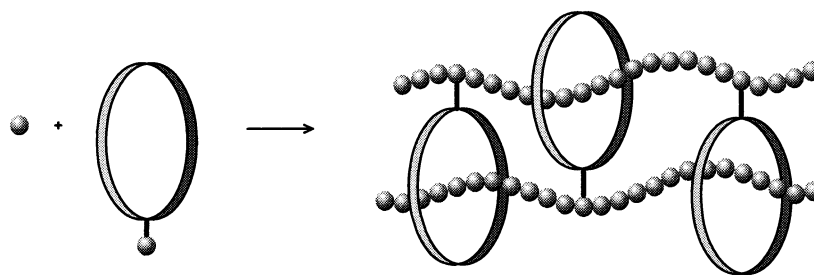


しかし、PNIPAAm ゲルの体積変化は、前述したように、高分子主鎖の可逆的な水和・脱水和に基づく分子構造の変化に由来するものなので、その変化速度は大きくない。これは、アクチュエータとしての応用を考慮した場合、大きな問題である。したがって、ゲルの迅速な体積変化を実現するための研究が行われている。そのひとつがゲルの微粒子化である。ゲルを微粒子化することで、応答が速くなるばかりでなく、表面積が増大し、界面における機能制御も可能となる。また、ゲルを多孔質構造にすることで、膨潤・収縮の速度を向上させる試みも行われている。

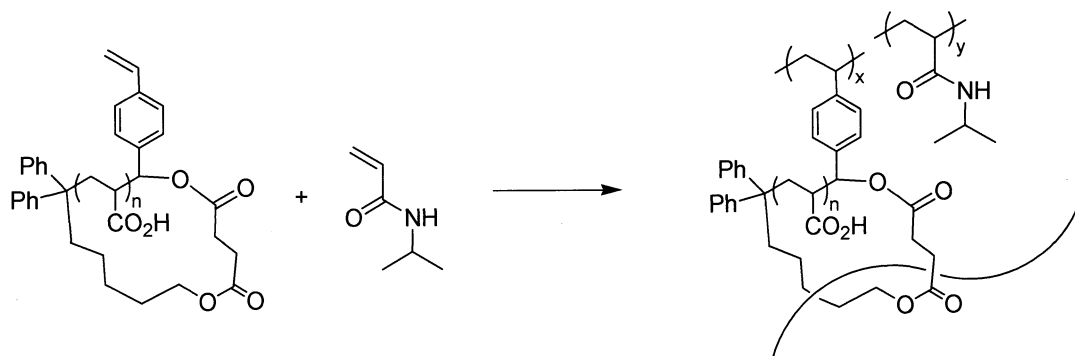
一方、ゲルのサイズや形状を制御する方法に加え、微視的なゲルの網目構造を、分子レベルにおける分子設計によって制御する検討が行われている。すなわち、PNIPAAm ネットワーク中に自由末端を有する直鎖状の PNIPAAm をグラフト化することが有効であることが見出されている。<sup>1)</sup> この場合、自由末端を有する PNIPAAm のグラフト鎖が、網目の収縮に先立って素早く脱水和し、疎水性の核を形成するので、網目間の疎水相互作用が高められ、結果として収縮力が増加する。このような背景の下、当研究室では、機械的な架橋反応に着目した。<sup>2,3)</sup>このような架橋反応は、環状部位の糸通しに由来する機械的な結合によって網目構造を完成させるものである。すなわち、移動可能な架橋点を網目構造中に導入することで、高分子鎖の自由度が増加し、結果として、ゲルの速い膨潤・収縮が可能になると考えた。



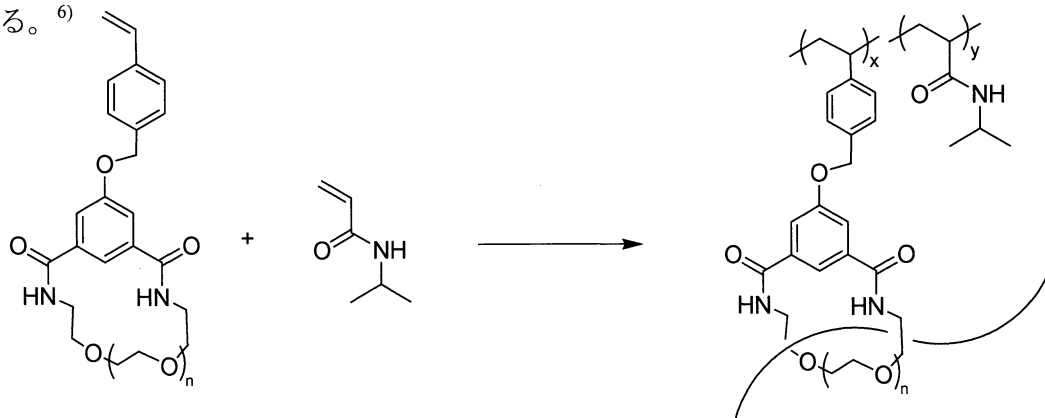
可動性架橋を有する網目構造を得るために、糸通し可能な十分に大きい環状部位を有するビニルモノマー（環状マクロモノマー）の共重合反応を利用する手法が知られている。<sup>4,5)</sup>この場合は、共重合過程において、重合成長鎖が環状部位を糸通しすることによって、機械的な架橋反応が完成し、高分子鎖は、共有結合のような化学結合が存在しないにも拘わらず、お互いが拘束され、網目構造を形成している。架橋点が比較的自由に動くことができるので、高分子鎖の運動性が高く保持されているのが最大の特徴である。



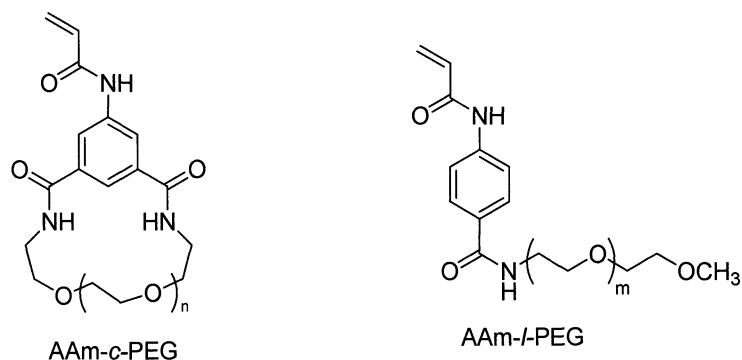
当研究室においては、環状ポリアクリル酸カリウムにビニルベンジル部位が導入された水溶性環状マクロモノマーを調製し、NIPAAm と共重合を行うことで、可動性架橋構造を有する PNIPAAm ゲルを合成することに成功している。しかし、中性条件下ではポリアクリル酸の溶解性が低いため、ゲルの膨潤度が低下する現象が観測された。<sup>6)</sup>



そこで、水への溶解性が pH に依存することがないポリエチレングリコール (PEG) に着目し、PEG にビニルベンジル部位が導入された水溶性環状マクロモノマーを合成した。NIPAAm との共重合によって得られたゲルは、中性条件下においても良好な膨潤度を示している。<sup>6)</sup>



本研究では、可動性架橋を有する PNIPAAm ゲルを得るために、NIPAAm と同様なラジカル重合反応性を示すと予想されるアクリルアミド部位を有する水溶性環状 PEG マクロモノマー、AAm-c-PEG を合成した。さらに NIPAAm との共重合によってヒドロゲルを調製し、体積変化のダイナミクスを調べた。その際、比較として、ゲル中における PEG の効果を相殺するために、直鎖状 PEG を有するマクロモノマー、AAm-l-PEG、を合成し、直鎖状 PEG 鎖がグラフト化された化学架橋 PNIPAAm を合成し、対照実験を行うことで、可動性架橋が体積変化に与える影響を明らかにする。





## 第 2 章

## 実験項

## 2-1 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成

### 2-1-1 Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (2)の合成<sup>7)</sup> (Scheme 1)

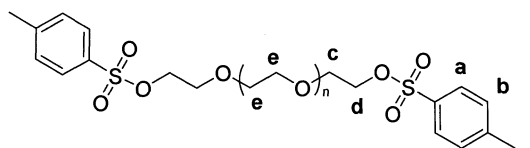
滴下漏斗、マグネチックスターラーを備え付けた 300 mL ナスフラスコに Hydroxy terminated polyethyleneglycol ( $M_n = 1000$ ) (1) 7.5 g (7.5 mmol)、蒸留水 60 mL、THF 30 mL、NaOH 6.0 g (150 mmol) を加え、0 °C で攪拌した。そこへ滴下漏斗を用いて THF 30 mL に溶解させた tosylchloride 7.3 g (45 mmol) を 1 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌を続けた。反応終了後、塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、溶媒を減圧流去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン / メタノール = 8 / 2) で精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として TsO-PEG (2)を得た。

Yield 7.5 g (96 %)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- a) 7.79 (d,  $J = 6.6$ , 4H)
- b) 7.35 (d,  $J = 6.6$ , 4H)
- c) 4.15 (t,  $J = 5.0$ , 4H)
- d) 3.68 (t,  $J = 5.0$ , 4H)
- e) 3.67-3.56
- f) 2.45 (s, 3H)

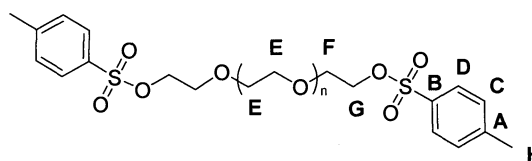
(Fig. 1)



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- A) 144.5
- B) 132.7
- C) 129.5
- D) 127.6
- E) 70.2
- F) 69.0
- G) 68.3
- H) 21.3

(Fig. 2)



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 3)

IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>

(Fig. 4)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1600$ ,  $M_w / M_n = 1.13$

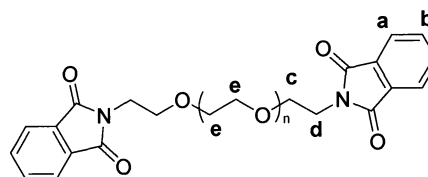
2-1-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI-PEG) (3)の合成<sup>7)</sup> (Scheme 2)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 200 mL ナスフラスコに TsO-PEG (2) 9 g (6.9 mmol)、アセトニトリル 170 mL、potassium phthalimide 3.9 g (21 mmol) を加え攪拌し、16 時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を減圧流去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン / メタノール = 8/2) で精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として PI-PEG (3) を得た。

Yield 7.5 g (83 %)

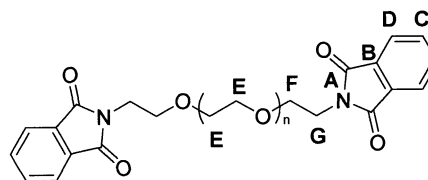
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig. 5)

- a) 7.86-7.83 (m, 4H)
- b) 7.71 (m, 4H)
- c) 3.90 (t, *J* = 5.3, 4H)
- d) 3.74 (t, *J* = 5.3, 4H)
- e) 3.70-3.57



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig. 6)

- A) 168.2
- B) 133.9
- C) 132.1
- D) 123.2
- E) 70.5
- F) 67.9
- G) 37.2



MALDI-TOF MS (α-Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 7)

IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> (Fig. 8)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1200$ ,  $M_w / M_n = 1.26$

2-1-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) (4) の合成<sup>7)</sup> (Scheme 3)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 300 mL ナスフラスコに PI-PEG (3) 7.2 g (5.5 mmol)、メタノール 210 mL、ヒドラジン・一水和物 2.8 g (55 mmol) を加え攪拌し、3 時間加熱還流した。反応終了後、溶液を濃縮し、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、続いて希塩酸を用いて目的物を有機層から水層へ抽出した。さらに水層に水酸化ナトリウムを加え溶液を塩基性にし、目的物を塩化メチレンで有機層へ抽出した。無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、溶媒を減圧留去し、凍結乾燥を行うことにより白色固体として AT-PEG (4) を得た。

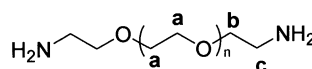
Yield 3.4 g (62 %)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig. 9)

a) 3.67-3.57

b) 3.51 (t, *J* = 5.3, 4H)

c) 2.86 (t, *J* = 5.3, 4H)

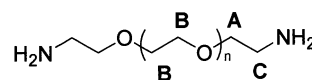


<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig. 10)

A) 72.9

B) 70.4

C) 41.6



MALDI-TOF MS (α-Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 11)

IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> (Fig. 12)

GPC (Polystyrene Standard, After acetylation the amino terminus)  $M_n = 1500$ ,  $M_w / M_n = 1.15$

## 2-2 環状 PEG マクロモノマーの合成

### 2-2-1 Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (6) の合成 (Scheme 4)

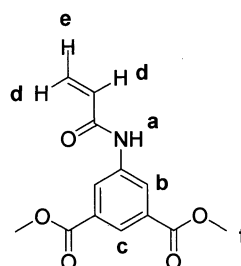
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Dimethyl 5-aminoisophthalate (5) 4.18 g (20 mmol)、精製 THF 175 mL、トリエチルアミン 2.4 g (24 mmol) を加え 0 °C で攪拌した。そこへ Acryloyl chloride 2.2 g (24 mmol) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンを加え、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析出した固体を吸引濾過し、塩化メチレンで再結晶することで白色針状結晶として (6) を得た。

Yield 4.1 g (78 %)

mp 204-206 °C

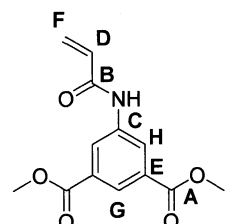
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

- (Fig.13)
- a) 10.59 (s, 1H)
  - b) 8.55 (s, 2H)
  - c) 8.17 (s, 1H)
  - d) 6.48-6.28 (m, 2H)
  - e) 5.84 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H)
  - f) 3.89 (s, 6H)



<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

- (Fig.14)
- A) 165.2      F) 128.0
  - B) 163.6      G) 124.2
  - C) 140.0      H) 123.6
  - D) 131.4      I) 52.5
  - E) 130.7



IR (KBr) cm<sup>-1</sup> (Fig. 15)

- 3371 (ν<sub>N-H</sub>)    3124 (ν<sub>C-H</sub>)    3015 (ν<sub>C-H</sub>)    2961 (ν<sub>C-H</sub>)    1730 (ν<sub>C=O</sub>)    1698 (ν<sub>C=O</sub>)    1556 (ν<sub>C=C</sub>)

2-2-2 5-Acrylamideisophthalic acid (7) の合成<sup>8)</sup> (Scheme 5)

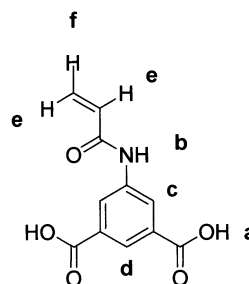
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Potassium tert-butoxide 10.6 g (94 mmol)、精製ジエチルエーテル 200 mL を加え 0 °C に冷却した。そこへ蒸留水 0.47 mL を加えて 5 分攪拌後、Dimethyl 5-acryloylaminoisophthalate 1.58 g (6.0 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水で抽出し、1N 塩酸で中和することで析出した固体を吸引濾過し、蒸留水で洗浄後、真空乾燥を行うことにより淡黄色粉末として (7) を得た。

Yield 1.13 g (80 %)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

(Fig.16)

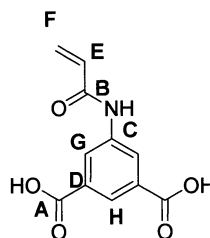
- a) 13.28 (br, 2H)
- b) 10.51 (s, 1H)
- c) 8.52 (s, 2H)
- d) 8.17 (s, 1H)
- e) 6.47-6.25 (m, 2H)
- f) 5.80 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H)



<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

(Fig.17)

- A) 166.5
- B) 163.7
- C) 139.6
- D) 131.8
- E) 131.3
- F) 127.9
- G) 125.0
- H) 123.7



IR (KBr) cm<sup>-1</sup>

(Fig. 18)

3700-2370 (ν<sub>O-H</sub>) 3344 (ν<sub>N-H</sub>) 1704 (ν<sub>C=O</sub>) 1679 (ν<sub>C=O</sub>) 1562 (ν<sub>C=C</sub>)

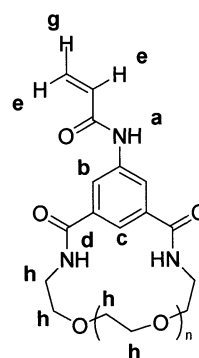
## 2-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PEG (AAm-c-PEG) (8) の合成 (Scheme 7)

メカニカルスターラー、ジムロート冷却器、メタロールポンプを備え付けた 3000 mL 四口フラスコにメタノール 600 mL、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate 1.1 g (4 mmol)を加え、激しく攪拌した。AT-PEG (4) 1.0 g (1.0 mmol)、5-acryloylaminoisophthalic acid (7) をそれぞれメタノール 200 mL に溶解させ、メタロールポンプを用いて 12 時間かけて滴下した。滴下後、さらに 10 時間攪拌を続けた。反応終了後、溶媒を濃縮、塩化メチレンを加えて希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた淡黄色粘性固体をシリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン / メタノール = 8 / 2) で精製した。さらに再沈殿 (ジエチルエーテル / ヘキサン) を行うことで、多分子環化体を沈殿物として除去した。ベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として AAm-c-PEG (8) を得た。

Yield 0.35 g (28 %)

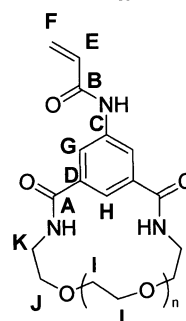
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig.19)

- a) 9.24 (br, 1H)
- b) 8.30 (s, 2H)
- c) 8.10 (s, 1H)
- d) 7.69 (br, 2H)
- e) 6.50-6.35 (m, 2H)
- g) 5.74 (q, 1H) F) 127.27
- h) 4.00-3.28



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig.20)

- A) 166.41 G) 121.12
- B) 163.77 H) 120.92
- C) 138.93 I) 70.17
- D) 135.17 J) 69.36
- E) 131.16 K) 39.71
- F) 127.27



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 21)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 22)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1000$   $M_w / M_n = 1.18$

## 2-3 対照実験用環状 PEG の合成

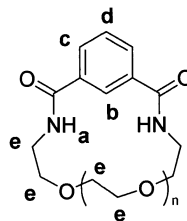
### 2-3-1 高度希釈環化反応による cyclic-PEG (*c*-PEG) (10) (Scheme 7) の合成

メカニカルスターラー、ジムロート冷却器、メタロールポンプを備え付けた 3000 mL 四口フラスコにメタノール 600 mL、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride *n*-Hydrate 1.1 g (4 mmol)を加え、激しく攪拌した。AT-PEG (4) 1.0 g (1.0 mmol)、isophthalic acid ( ) をそれぞれメタノール 200 mL に溶解させ、メタロールポンプを用いて 10 時間かけて滴下した。滴下後、さらに 12 時間攪拌を続けた。反応終了後、溶液を濃縮、塩化メチレンを加えて希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた淡黄色粘性固体をシリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン / メタノール = 8/2) で精製した。さらに再沈殿 (ジエチルエーテル / ヘキサン) を行うことで、多分子環化体を沈殿物として除去した。ベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として *c*-PEG (10) を得た。

Yield 0.36 g (31 %)

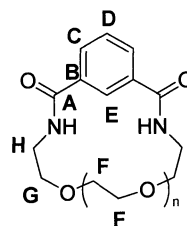
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig.23)

- a) 8.36 (s, 1H)
- b) 8.05 (d, *J* = 7.89, 2H)
- c) 7.65 (s, 2H)
- d) 7.51 (t, *J* = 7.59, 1H)
- e) 3.92-3.51



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (Fig.24)

- A) 166.71      F) 70.55
- B) 134.63      G) 69.73
- C) 130.48      H) 40.06
- D) 128.70
- E) 125.16



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 25)

IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> (Fig. 26)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 900$   $M_w / M_n = 1.24$



## 2-4 $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG の合成

### 2-4-1 $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) の合成 (Scheme 8)

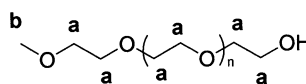
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Potassium tert-butoxide 4.0 g (36 mmol)、精製ジエチルエーテル 80 mL を加え 0 °C に冷却した。そこへ蒸留水 g を加えて 5 分攪拌後、Polyethyleneglycol methyl ether methacrylate ( $M_n = 1100$ ) 5.0 g (4.5 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンを加えて蒸留水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン $\rightarrow$ 酢酸エチル $\rightarrow$ 塩化メチレン / メタノール = 8 / 2) で精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) を得た。

Yield 3.21 g (71 %)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 27)

a) 3.80-3.61

b) 3.38 (s, 3H)



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 28)

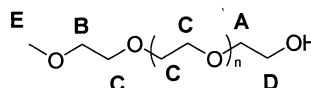
A) 72.71

B) 71.81

C) 70.43

D) 61.51

E) 58.91



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 29)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 30)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1400$ ,  $M_w / M_n = 1.10$

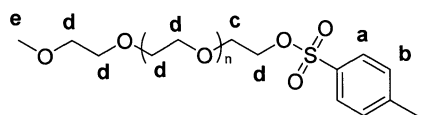
2-4-2  $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (13) の合成 (Scheme 9)

滴下漏斗、マグネチックスターラーを備え付けた 200 mL ナスフラスコに  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) 3.0 g (3.0 mmol)、蒸留水 10 mL、THF 10 mL、NaOH 1.5 g (30 mmol) を加え、0 °C で攪拌した。そこへ滴下漏斗を用いて THF 10 mL に溶解させた tosylchloride 1.5 g (9 mmol) を 1 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌を続けた。反応終了後、塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン $\rightarrow$ 酢酸エチル $\rightarrow$ 塩化メチレン / メタノール = 8 / 2) で精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (13) を得た。

Yield 2.7 g (75 %)

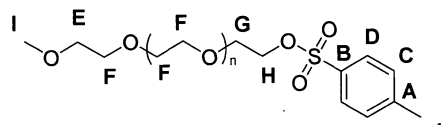
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 31)

- a) 7.79 (d,  $J = 6.6$ , 2H)
- b) 7.35 (d,  $J = 6.6$ , 2H)
- c) 4.15 (t,  $J = 5.0$ , 2H)
- d) 3.93-3.56
- e) 3.38 (s, 3H)
- f) 2.45 (s, 3H)



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 32)

- |           |          |
|-----------|----------|
| A) 144.44 | F) 70.24 |
| B) 132.74 | G) 68.96 |
| C) 129.52 | H) 68.33 |
| D) 127.63 | I) 58.68 |
| E) 71.61  | J) 21.32 |



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 33)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 34)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1500$ ,  $M_w / M_n = 1.10$

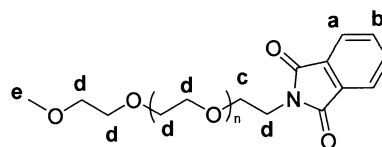
2-4-3  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) の合成 (Scheme 10)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに  $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (13) 2.7 g (2.3 mmol)、アセトニトリル 30 mL、potassium phthalimide 0.62 g (3.4 mmol) を加え攪拌し、16 時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を減圧流去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン $\rightarrow$ 酢酸エチル $\rightarrow$ 塩化メチレン / メタノール = 8/2) で精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) を得た。

Yield 2.0 g (74 %)

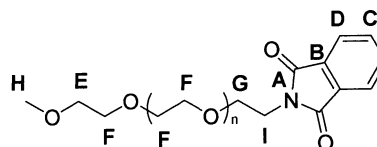
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 35)

- a) 7.86-7.83 (m, 2H)
- b) 7.71 (m, 2H)
- c) 3.90 (t,  $J = 5.5$ , 2H)
- d) 3.79-3.57
- e) 3.38 (s, 3H)



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 36)

- A) 167.95
- B) 133.70
- C) 131.89
- D) 122.96
- E) 71.68
- F) 70.31
- G) 67.63
- H) 58.76
- I) 37.02



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 37)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 38)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1400$ ,  $M_w / M_n = 1.10$

2-4-4  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) の合成 (Scheme 11)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) 2.0 g (1.7 mmol)、メタノール 70 mL、ヒドラジン・一水和物 0.42 g (8.5 mmol) を加え攪拌し、3 時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、続いて希塩酸を用いて目的物を有機層から水層へ抽出した。さらに水層に水酸化ナトリウムを加え溶液を塩基性にし、目的物を塩化メチレンで有機層へ抽出した。無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、溶媒を減圧留去し、凍結乾燥を行うことにより白色固体として  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) を得た。

Yield 1.1 g (65%)

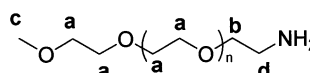
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 39)

a) 3.67-3.57

b) 3.51 (t,  $J = 5.3$ , 2H)

c) 3.38 (s, 3H)

d) 2.86 (t,  $J = 5.3$ , 2H)



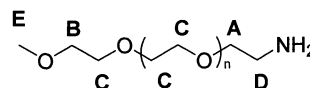
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig. 40)

A) 73.16

B) 71.75

B) 70.39

C) 41.60



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 41)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 42)

GPC (Polystyrene Standard, After acetylation the amino terminus)  $M_n = 1500$ ,  $M_w / M_n = 1.09$

## 2-5 対照実験用線状 PEG マクロモノマーの合成

### 2-5-1 Methyl 4-Acrylamidebenzoate (17) の合成 (Scheme 12)

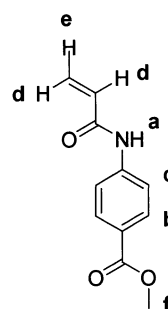
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Methyl 4-aminobenzoate (16) 1.5 g (10 mmol)、精製 THF 90 mL、トリエチルアミン 1.2 g (12 mmol) を加え 0 °C で攪拌した。そこへ Acryloyl chloride 1.1 g (12 mmol) を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンを加え、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析出した固体を吸引濾過し、塩化メチレンで再結晶することで淡黄色針状結晶として (17) を得た。

Yield 1.3 g (63 %)

mp 159-160 °C

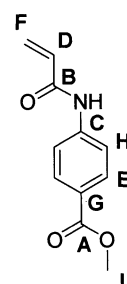
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (Fig. 43)

- a) 10.46 (s, 1H)
- b) 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)
- c) 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)
- d) 6.50-6.25 (m, 2H)
- e) 5.81 (dd,  $J = 10.0, 1.9$  Hz, 1H)
- f) 3.82 (s, 6H)



$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (Fig. 44)

- |          |          |
|----------|----------|
| A) 165.8 | F) 127.8 |
| B) 163.6 | G) 124.2 |
| C) 143.4 | H) 118.7 |
| D) 131.5 | I) 51.9  |
| E) 130.3 |          |



IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 45)

3334 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) 3120 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ) 3066 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ) 2951 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ) 1691 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1601 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1536 ( $\nu_{\text{C=C}}$ )

2-5-2 4-Acrylamidebenzoic acid (**18**) の合成 (Scheme 13)

マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Potassium tert-butoxide 2.6 g (23 mmol)、精製ジエチルエーテル 50 mL を加え 0 °C に冷却した。そこへ蒸留水 0.12 mL を加えて 5 分攪拌後、Methyl 5-acryloylaminobenzoate 0.6 g (2.9 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水で抽出し、1N 塩酸で中和することで析出した固体を吸引濾過し、白色粉末として (**18**) を得た。

Yield 0.42 g (75 %)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (Fig. 46)

12.7 (s, 1H)

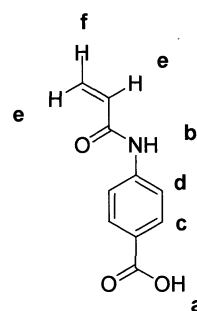
10.4 (s, 1H)

7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)

7.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)

6.52-6.27 (m, 2H)

5.81 (dd,  $J = 10.0, 1.9$  Hz, 1H)



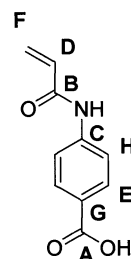
$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (Fig. 47)

A) 166.8 E) 130.4

B) 163.5 F) 127.7

C) 143.0 G) 125.3

D) 131.6 H) 118.6



IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 48)

3700-2400 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ) 3307 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) 1671 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1601 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1521 ( $\nu_{\text{C=C}}$ )

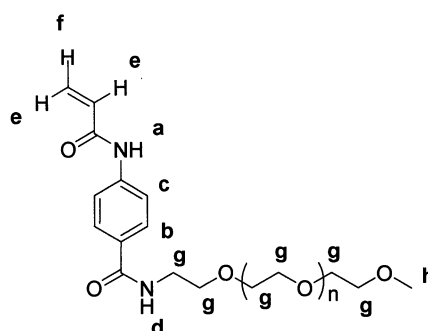
2-5-3 Acrylamide-linear-PEG (AAm-*l*-PEG) (19) の合成 (Scheme 14)

マグネチックスターラーを備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) 1.0 g (1.0 mmol)、メタノール 100 mL、4-Acryloylaminobenzoic acid (18) 19 g (1.0 mmol)、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate 0.33 g (1.2 mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮、塩化メチレンを加えて希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた淡黄色粘性固体をシリカゲルカラム (塩化メチレン $\rightarrow$ 酢酸エチル $\rightarrow$ 塩化メチレン / メタノール = 8/2) で精製した。さらにベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより、白色固体として AAm-*l*-PEG (19) を得た。

Yield 0.86 g (72 %)

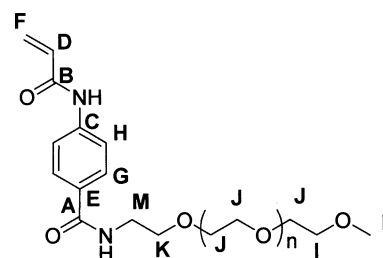
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig.49)

- a) 8.57 (br, 1H)
- b) 8.30 (s, 2H)
- c) 8.10 (s, 1H)
- d) 7.69 (br, 2H)
- e) 6.50-6.31 (m, 2H)
- f) 5.78 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H)
- g) 3.98-3.00
- h) 3.38 (s, 3H)



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (Fig.50)

- |           |           |
|-----------|-----------|
| A) 166.92 | H) 119.26 |
| B) 163.87 | I) 71.84  |
| C) 141.38 | J) 70.45  |
| D) 131.41 | K) 69.67  |
| E) 129.94 | L) 58.86  |
| F) 127.94 | M) 39.69  |
| G) 127.48 |           |



MALDI-TOF MS ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, NaI) (Fig. 51)

IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 52)

GPC (Polystyrene Standard)  $M_n = 1500$   $M_w / M_n = 1.15$

## 2-6 可動性架橋構造を有する PNIPAAm ゲルの合成

### 2-6-1 NIPAAm と AAm-*c*-PEG (8) の共重合による可動性架橋 PNIPAAm ゲル (PNIPAAm-co-(AAm-*c*-PEG) Gel) (21) の合成 (Scheme 15)

サンプル瓶に AAm-*c*-PEG (8)、NIPAAm (20)、potassium peroxydisulfate を加え蒸留水に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加し 10°C で 24 時間放置した。

### 2-6-2 *c*-PEG (10) 存在下での NIPAAm の重合 (2-5-1 の対照実験)

サンプル瓶に *c*-PEG (10)、NIPAAm (20)、potassium peroxydisulfate を加え蒸留水に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加し 10°C で 24 時間放置した。

### 2-6-3 NIPAAm と AAm-*l*-PEG (19) の共重合 (2-5-1 の対照実験)

サンプル瓶に AAm-*l*-PEG (19)、NIPAAm、potassium peroxydisulfate を加え蒸留水に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加し 10°C で 24 時間放置した。



## 2-7 膨潤収縮特性調査

### 2-7-1 円盤状 PNIPAAm-co-(AAm-*c*-PEG) Gel (21) の調製

サンプル瓶に AAm-*c*-PEG (8)、NIPAAm (20)、potassium peroxodisulfate を加え蒸留水に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加した。このプレゲル溶液を厚さ 1.5 mm のテフロンスペーサーを挟んだポリエステルシートに移し、10°C で 24 時間放置した。得られたゲルは蒸留水中で 3 日間洗浄した。10°C の蒸留水中で平衡膨潤状態のゲルを直径 20 mm にくり抜き、円盤状の可動性架橋ゲルを得た。得られたゲルは Glass Tube Oven を用いて十分に乾燥を行った。

### 2-7-2 円盤状 PEG グラフト型化学架橋 PNIPAAm ゲル(PNIPAAm-co-(AAm-*l*-PEG) Gel) (23) の調製 (Scheme 16)

サンプル瓶に AAm-*l*-PEG (19)、NIPAAm (20)、*N,N'*-Methylenebisacrylamide (22)、Potassium peroxodisulfate を加え蒸留水に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加した。このプレゲル溶液を厚さ 2.5 mm のテフロンスペーサーを挟んだポリエステルシートに移し、10°C で 24 時間放置した。得られたゲルは蒸留水中で 3 日間洗浄した。10°C の蒸留水中で平衡膨潤状態のゲルを直径 20 mm にくり抜き、円盤状の化学架橋ゲルを得た。得られたゲルは Glass Tube Oven を用いて十分に乾燥を行った。

### 2-7-3 平衡膨潤度測定

ゲルを所定の温度の蒸留水中で 2 日間膨潤させ平衡状態とした。ゲルを水中から取り出し、表面に付着した水分を濾紙でふき取り、ゲルの重量を測定した。ゲルの平衡膨潤度を乾燥ゲル 1 g あたりに含むゲル中の水の重量から算出し、温度変化を評価した。

$$\text{Swelling ratio} = (W_s - W_d) / W_d$$

$W_s$ : 平衡膨潤状態のゲルの重量

$W_d$ : 乾燥時のゲルの重量

#### 2-7-4 収縮挙動調査

10°C の蒸留水中で平衡膨潤状態のゲルを 50°C の蒸留水中に浸漬させた。経時的に取り出し表面の水分を濾紙でふき取った後、重量を測定した。3 枚のゲル膜の平均値から、ゲルの経時的な重量変化を算出し、収縮挙動を評価した。

$$\text{Water Retention (\%)} = (W_t - W_d) / (W_0 - W_d) \times 100$$

$W_t$ : 各時間でのゲルの重量  
 $W_0$ : ゲルの初期重量

#### 2-7-5 膨潤挙動調査

50°C の蒸留水中で平衡膨潤状態のゲルを 10°C の蒸留水中に浸漬させた。経時的に取り出し表面の水分を濾紙でふき取った後、重量を測定した。3 枚のゲル膜の平均値から、ゲルの経時的な重量変化を算出し、膨潤挙動を評価した。

$$\text{Water Uptake (\%)} = (W_t - W_d) / (W_0 - W_d) \times 100$$

## 2-8 溶媒・試薬の精製

### (1) ジエチルエーテル

市販のジエチルエーテルに金属ナトリウム及びベンゾフェノンを加えて窒素雰囲気下で数時間還流後、蒸留した。

bp 34.6°C

### (2) テトラヒドロフラン (THF)

市販の THF に金属ナトリウム及びベンゾフェノンを加えて窒素雰囲気下で数時間還流後、蒸留した。

bp 65.4°C

### (3) N-イソプロピルアクリルアミド

市販 N-イソプロピルアクリルアミドをヘキサンで再結晶し、サンプル瓶に入れて冷暗所に保存した。

## 2-9 使用した装置

(1)  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル測定

JOEL JNM-EX270 型 高分解能核磁気共鳴装置

JOEL JNM-EX500 型 高分解能核磁気共鳴装置

## (2) FT-IR スペクトル測定

JASCO FT/IR-4100 フーリエ変換赤外分光光度計

## (3) MALDI-TOF MS (マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析) 測定

SHIMADZU 製 Kompact-2 型 レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置

## (4) GPC 測定

高分子用 : ポンプ JASCO PU-1580

検出器 TOSOH UV-8011

JASCO RI-930

カラム TOSOH TSKgel MultiporeH<sub>XL</sub>-M×2

低分子用 : ポンプ JASCO PU-2080

検出器 TOSOH UV-8020

カラム TOSOH TSKgel G2500H + TSKgel G3000H

eluent : THF

standard : Polystyrene

## (5) 融点測定

Yanaco MP-S3 型 融点測定装置

## (6) 恒温槽

EYELA CCA-1111

EYELA OHB-1000G

## (7) 乾燥機

SIBATA GLASS TUBE OVEN GTO-200

## 第3章

### 結果と考察

### 3-1 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成

#### 3-1-1 Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (2)の合成

TsO - PEG (2) の合成は文献記載<sup>7)</sup>の方法を参考に行った。<sup>13</sup>C NMR (Fig. 2) より、ヒドロキシル基隣接メチレンピーク (72.38, 61.55 ppm) の消失、<sup>1</sup>H NMR (Fig. 1) より、導入された TsO 基隣接メチレンプロトン (4.15 ppm)、TsO 基由来のメチルプロトン (2.45 ppm)、芳香族プロトン (7.79, 7.35 ppm)をそれぞれ確認した。さらに、MALDI-TOF MS (Fig. 3) による測定値が、理論値  $M = 44.1 \times n + 368.5 + 23.0$  ( $\text{Na}^+$ )とよい一致を示したことから TsO - PEG (2) の生成を確認した。

#### 3-1-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI - PEG) (3) の合成

PI - PEG (3) の合成は文献記載<sup>7)</sup>の方法を参考に行った。<sup>1</sup>H NMR (Fig. 5) より、導入された PI 基由来の芳香族プロトン(7.85, 7.72 ppm)が確認されたこと、また、MALDI-TOF MS (Fig. 7) による測定値が、理論値  $M = 44.1 \times n + 426.5 + 23.0$  ( $\text{Na}^+$ )とよい一致を示したことから PI - PEG (3) の生成を確認した。

#### 3-1-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT - PEG) (4) の合成

AT - PEG (4) の合成は文献記載<sup>7)</sup>の方法を参考に行った。<sup>1</sup>H NMR (Fig. 9) より、アミノ基隣接メチレンプロトン(2.85 ppm)が観測されたこと、得られたポリマー溶液がアミノ基の存在を示すニンヒドリン反応を示したこと、さらに、MALDI-TOF MS (Fig. 11) による測定値が、理論値  $M = 44.1 \times n + 166.2 + 1.0$  ( $\text{H}^+$ )とよい一致を示したことから AT - PEG (4) の生成を確認した。

## 3-2 環状 PEG マクロモノマーの合成

### 3-2-1 Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (6) の合成

Dimethyl 5-aminoisophthalate (5) にアクリロイルクロライドを作用させ、アクリルアミド部位を導入した。<sup>1</sup>H NMR (Fig. 13) より、アクリルアミド基由来のアミドプロトンとビニルプロトンが観測されたことから (6) の生成を確認した。

### 3-2-2 5-acrylamideisophthalic acid (7) の合成

文献記載<sup>8)</sup>の方法を参考に (6) のメチルエステル加水分解を行った。<sup>1</sup>H NMR (Fig. 13) よりメトキシカルボニル基由来のメチルプロトンが消失し、新たにカルボキシプロトンが観測されたことから(7) の生成を確認した。

### 3-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PEG (AAm-c-PEG) (8) の合成

AT-PEG (4)と 5-acryloylaminoisophthalic acid (7)の 1:1 環化反応を、メタノール中においてもアミド化が可能な脱水縮合剤、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride (DMT-MM) を用いて行った。分子間反応による多分子環化体の生成を抑制するために、高度希釈条件下での反応を行っている。ところが、シリカゲルカラムによる精製後に GPC 測定を行ったところ、高分子量側にショルダーが観測され、目的生成物のほかに多分子環化体の存在が確認された(Fig. 53)。そこで、再沈殿による多分子環化体の除去を行った。まず、少量の塩化メチレンに溶解させた後、ジエチルエーテル、続いてヘキサンを順にゆっくりと滴下することで多分子環化体を沈殿させ、これを除去することで目的物を単離した。単離後の GPC を測定したところ単峰性のピークが得られ、多分子環化体を除去できていることを確認した。

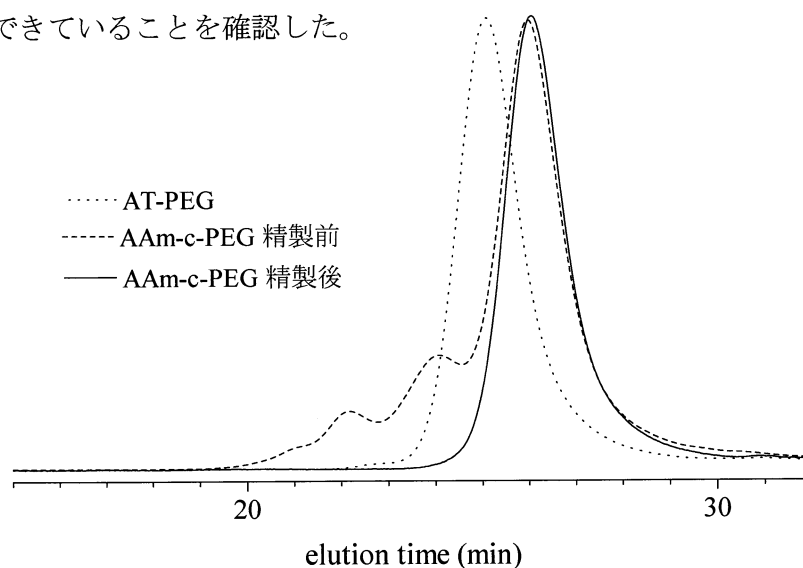


Figure 53. 環化前後の GPC スペクトル

$^1\text{H}$  NMR (Fig. 19) より、AT-PEG のアミノ基隣接メチレンプロトン (2.85 ppm) が消失し、新たにアミドプロトン、芳香族プロトン (8.30, 8.10 ppm)、アクリルアミド基由来のアミドプロトン、ビニルプロトン (6.50-6.35 ppm, 5.74 ppm) がそれぞれ確認された。さらに、MALDI-TOF MS (Fig. 21) による測定値が、理論値  $M = 44.1 \times n + 259.2 + 23.0 (\text{Na}^+)$  とよい一致を示した。

GPC 測定により、環化前後での分子量の減少が観測された (Fig. 53)。これは、環状構造を形成することで流体力学的体積が減少したためだと考えられる。

以上の結果より、AAm-c-PEG (8) の生成を確認した。



### 3-3 対照実験用環状 PEG の合成

#### 3-3-1 高度希釈環化反応による cyclic-PEG (*c*-PEG) (**10**)の合成

3-2-3 と同様の反応、処理を行い *c*-PEG (**10**)を合成した。

### 3-4 $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG の合成

#### 3-4-1 $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (**12**) の合成

Polyethyleneglycol methyl ether methacrylate (**11**)のメタクリレート部位を加水分解することで  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (**12**)を合成した。<sup>1</sup>H NMR (Fig. 27) より、メタクリロイル基に由来するピークの消失、<sup>13</sup>C NMR (Fig. 28) より、ヒドロキシル基隣接メチレンピークを観測したことから  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (**12**)の生成を確認した。

3-4-2 以降は各ステップとも 3-1 と同様の反応、処理を行い  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (**15**)を合成した。

### 3-5 対照実験用線状 PEG マクロモノマーの合成

2-5-1, 2-5-2 については 2-2-1, 2-2-2 と同様の反応、処理を行い 4- Acrylamidebenzoic acid (**18**)を合成した。

#### 3-5-3 Acrylamide-linear-PEG (AAm-*l*-PEG) (**19**) の合成

$\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (**15**)と 4- Acrylamidebenzoic acid (**18**)を DMT-MM を用いてアミド化することで、PEG にアクリルアミド基を導入した。

<sup>1</sup>H NMR (Fig. 49) より、AT - PEG のアミノ基隣接メチレンプロトン (2.85 ppm) が消失し、新たにアミドプロトン、芳香族プロトン (7.83, 7.77 ppm)、アクリルアミド基由来のアミドプロトン、ビニルプロトン (6.50-6.31 ppm, 5.75 ppm) がそれぞれ確認されたこと、MALDI-TOF MS (Fig. 51) による測定値が、理論値  $M = 44.1 \times n + 204.2 + 23.0 (\text{Na}^+)$  とよい一致を示したことから AAm-*l*-PEG (**19**) の生成を確認した。

### 3-6 可動性架橋構造を有する PNIPAAm ゲルの合成

#### 3-6-1 NIPAAm と AAm-c-PEG (8) の共重合による可動性架橋 PNIPAAm ゲル (PNIPAAm-co-(AAm-c-PEG) Gel) (21) の合成

架橋剤として AAm-c-PEG (8) を用いた NIPAAm のラジカル重合により、可動性架橋 PNIPAAm ゲルの合成を行った。重合は蒸留水中、ペルオキシ二硫酸カリウム/TMEDA 系開始剤を用いて行った。可動性架橋形成は重合成長鎖が環状マクロモノマーに糸通しすることで起こるため、糸通しに有利な高濃度条件で重合を行った。反応熱による PNIPAAm の不溶化を避けるため、反応温度は 10°C としている。重合結果を下の Table 1 に示す。

Table 1. AAm-c-PEG (8) と NIPAAm の共重合結果

run	NIPAAm, mg (mmol)	AAm-c-PEG (8), mg (mmol)	[AAm-c-PEG (8)] / [NIPAAm]	Gelation	yield, %	Swelling ratio (10°C)
1	113 (1.0)	-	-	no	-	-
2	113 (1.0)	4 (0.0033)	1 / 300	no	-	-
3	113 (1.0)	6 (0.005)	1 / 200	yes	84	58.6
4	113 (1.0)	12 (0.01)	1 / 100	yes	84	47.5
5	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	yes	85	39.5

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O = 400  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h.

run 1 : AAm-c-PEG が存在しない系で重合を行った。得られたゲル状物質は水中で完全に溶解した。

run 2 : [NIPAAm ]/[AAm-c-PEG] = 1/300 で重合を行った。得られたゲル状物質は大部分が水中で溶解したが、一部ゲル化が確認された。

run 3-5 : [NIPAAm ]/[AAm-c-PEG] = 1/200 以上で重合を行った。完全にゲル化し、3 日間水中で攪拌しても溶解することはなく膨潤した。AAm-c-PEG の添加量が多い系ほど膨潤度が低く、より硬いゲルが得られた。

以上の結果より、AAm-c-PEG が存在する場合のみゲルが得られていることが分かる。AAm-c-PEG の添加量が増加することで糸通しの機会が増え、[NIPAAm]/[AAm-c-PEG] = 1/200 以上でゲル化が起きている。糸通し率の増加により架橋密度が大きくなり高分子鎖の運動性が制限されるため、膨潤度が低下したものと思われる。

得られたゲルの架橋構造が環状部位へ糸通しすることで起こる可動性架橋であることを証明するため、対照実験として以降の実験 (2-6-2、2-6-3) を行った。

### 3-6-2 *c*-PEG (10) 存在下での NIPAAm の重合 (2-5-1 の対照実験)

環状分子に重合部位が存在していなければ、重合成長鎖の環状分子への糸通しが発生しても擬ポリロタキサンが形成するだけであり、ゲル化は起こらないはずである。そこで、重合部位を持たない環状 PEG、*c*-PEG (10) 存在下で NIPAAm の重合を行った。その結果を下の Table 2 に示す。

Table 2. *c*-PEG (10) 存在下での NIPAAm の重合結果

NIPAAm, mg (mmol)	<i>c</i> -PEG (10), mg (mmol)	[ <i>c</i> -PEG (10)] / [NIPAAm]	Gelation
113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	no

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O = 400  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h.

[NIPAAm] / [*c*-PEG (10)] = 1/50 で重合を行った。得られたゲル状物質は水中で完全に溶解し、ゲルの形成は確認されなかった。

### 3-6-3 NIPAAm と AAm-*l*-PEG (19) の共重合 (2-5-1 の対照実験)

2-6-2 とは逆に、今度は環状構造を持たない直鎖状 PEG マクロモノマー、AAm-*l*-PEG (19) 存在下で NIPAAm の重合を行った。この場合、NIPAAm と AAm-*l*-PEG の共重合によって PEG グラフト PNIPAAm が生成するのみで、ゲル化は起こらないはずである。重合結果を下の Table 3 に示す。

Table 3. NIPAAm と AAm-*l*-PEG (19) の共重合結果

NIPAAm, mg (mmol)	AAm- <i>l</i> -PEG (19), mg (mmol)	[AAm- <i>l</i> -PEG (19)] / [NIPAAm]	Gelation
113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	no

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O = 400  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h.

[NIPAAm]/[AAm-*l*-PEG (19)] = 1/50 で重合を行った。得られたゲル状物質は水中で溶解し、ゲルの形成は確認されなかった。

2-6-2、2-6-3 の実験結果より、2-6-1 で得られたゲルの架橋構造は、AAm-*c*-PEG が何らかの連鎖移動や物理的な相互作用を起こし、化学的、物理的な架橋を形成したものではないことが証明された。

### 3-6-4 可動性架橋形成における溶媒効果の調査

PEG の貧溶媒であるイソプロパノール (IPA) を重合溶媒に添加して重合を行い、その影響について調査した。その結果を下の Table 4 に示す。

Table 4. AAm-*c*-PEG (8) と NIPAAm の共重合における溶媒効果

run	NIPAAm, mg (mmol)	AAm- <i>c</i> -PEG (8), mg (mmol)	[AAm- <i>c</i> -PEG] /[NIPAAm]	Solvent, ( $\mu$ L)	Gelation	yield, %	Swelling ratio (10°C)
1	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	H <sub>2</sub> O (400)	yes	85	39.5
2	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	H <sub>2</sub> O (390) IPA (10)	yes	80	66.3
3	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	H <sub>2</sub> O (360) IPA (40)	no	-	-
4	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	H <sub>2</sub> O (360) MeOH (40)	yes	83	53.7

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, Solvent = 400  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h.

架橋剤比はどの条件も [NIPAAm]/[AAm-*c*-PEG] = 1/50 で重合を行った。

run 1: 重合溶媒として蒸留水のみを用いて重合を行った。完全にゲル化し、高収率でゲルが得られた。

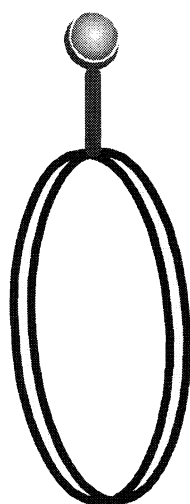
run 2: 重合溶媒に IPA を 2.5% 添加して重合を行った。ゲル化は進行したが、run 1 と比較して収率に低下がみられ、膨潤度が大きく非常にやわらかいゲルが得られた。

run 3: 重合溶媒に IPA を 10% 添加して重合を行った。得られたゲル状物質は水中で完全に溶解した。

run 4: 重合溶媒にメタノールを 10% 添加して重合を行った。run 1 と比較すると膨潤度が増加しているが、run 2 よりも硬いゲルが得られた。

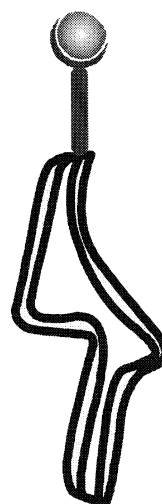
以上の結果から、同一の架橋剤比で重合させたにもかかわらず、IPA の添加量に比例して架橋密度が低下していくことが分かる。このことは、環状マクロモノマーの環状部位のコンホメーション変化が原因だと考えられる。すなわち、PEG の溶解性が非常に高い水では環状 PEG 部位は広がった状態になるため、糸通しの機会が増加するのに対して、環状 PEG の貧溶媒である IPA 存在下においては、環状 PEG 部位が縮まった状態になるため糸通しの機会は減少したものである。IPA の添加量が多いほどこの効果は大きいため、IPA 添加量 10%でゲルを形成しなくなっている。run 4 でメタノールを 10%添加して重合を行った際にはゲルを形成したことから、IPA が何らかの作用を起こして可動性架橋形成を阻害したのではなく、PEG の溶解性低下によるコンホメーション変化が架橋密度低下の理由だといえる。

$\text{H}_2\text{O}/\text{IPA} = 100/0$  (v/v)



**High Cross-Linking Density**

$\text{H}_2\text{O}/\text{IPA} = 90/10$  (v/v)



**Low Cross-Linking Density**

### 3-7 膨潤収縮特性調査

#### 3-7-1 円盤状 PNIPAAm-co-(AAm-c-PEG) Gel (21) の調製

一般にゲルの膨潤収縮速度はゲルのサイズに依存する。ゲルのサイズを一定にして膨潤収縮挙動を評価するため、厚さ、直径が等しい円盤状の可動性架橋 PNIPAAm ゲルを合成した。反応条件を次の Table 5 に示す。

Table 5. 円盤状可動性架橋 PNIPAAm ゲルの合成条件

	NIPAAm, mg (mmol)	AAm-c-PEG (8), mg (mmol)	[AAm-c-PEG]/[NIPAAm]	PEG wt%
M-13	113 (1.0)	17 (0.014)	1 / 70	13
M-17	113 (1.0)	24 (0.02)	1 / 50	17
M-25	113 (1.0)	40 (0.033)	1 / 30	25

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O = 400  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h.

サンプル名のMは可動性架橋 (Movable Cross-linking) を表し、数字はAAm-c-PEG含量を示している。

#### 3-7-2 円盤状 PEG グラフト型化学架橋 PNIPAAm ゲル(PNIPAAm-co-(AAm-l-PEG) Gel) (23) の調製

PEG 鎖を PNIPAAm ゲル中にグラフト化させることで収縮速度が向上することが報告されている。可動性架橋構造の膨潤収縮挙動への有用性を証明するためには、この PEG の効果を相殺する必要がある。そのため比較対象として、PEG がグラフトされた化学架橋 PNIPAAm ゲルを NIPAAm、AAm-l-PEG (19)、化学架橋剤 *N,N'*-Methylenebisacrylamide (22) の共重合により合成した。その際、2-7-1 の可動性架橋 PNIPAAm ゲルと PEG 含量が等しくなるようにした。また、ゲルのサイズを 2-7-1 のゲルと揃えるために、厚さ 2.5 mm のスペーサーを用いて重合を行った。反応条件を次の Table 6 に示す。

Table 6. 円盤状 PEG グラフト型化学架橋 PNIPAAm ゲルの合成条件

	NIPAAm, mg (mmol)	AAm- <i>l</i> -PEG (19), mg (mmol)	MBAAm, mg (mmol)	[AAm- <i>l</i> -PEG]/[NIPAAm]	PEG wt%
C-0	113 (1.0)	-	0.8 (0.005)	-	0
C-13	113 (1.0)	17 (0.014)	0.8 (0.005)	1 / 70	13
C-17	113 (1.0)	24 (0.02)	0.8 (0.005)	1 / 50	17
C-25	113 (1.0)	40 (0.033)	0.8 (0.005)	1 / 30	25

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 3  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O = 1000  $\mu$ L, Temp = 10°C, Time = 24 h, MBAAm = *N,N'*-Methylenebisacrylamide.

サンプル名のCは化学架橋 (Chemical Cross-linking) を表し、数字はAAm-*l*-PEG含量を示している。C-0 はPEGグラフト鎖が導入されていない、通常の化学架橋PNIPAAmゲルである。架橋比はどのサンプルも[NIPAAm]/[MBAAm] = 1/200で行った。以降の実験でを使用したゲルのサイズは、可動性架橋ゲル、化学架橋ゲル共に、全て平行膨潤時に厚さ3-3.5 mm、直径20 mmである。

## 3-7-3 平衡膨潤度測定

平衡膨潤度の温度変化を測定し、可動性架橋 PNIPAAm ゲル、化学架橋 PNIPAAm ゲルの相転移挙動を比較した。その結果を下の Fig. 54 に示す。

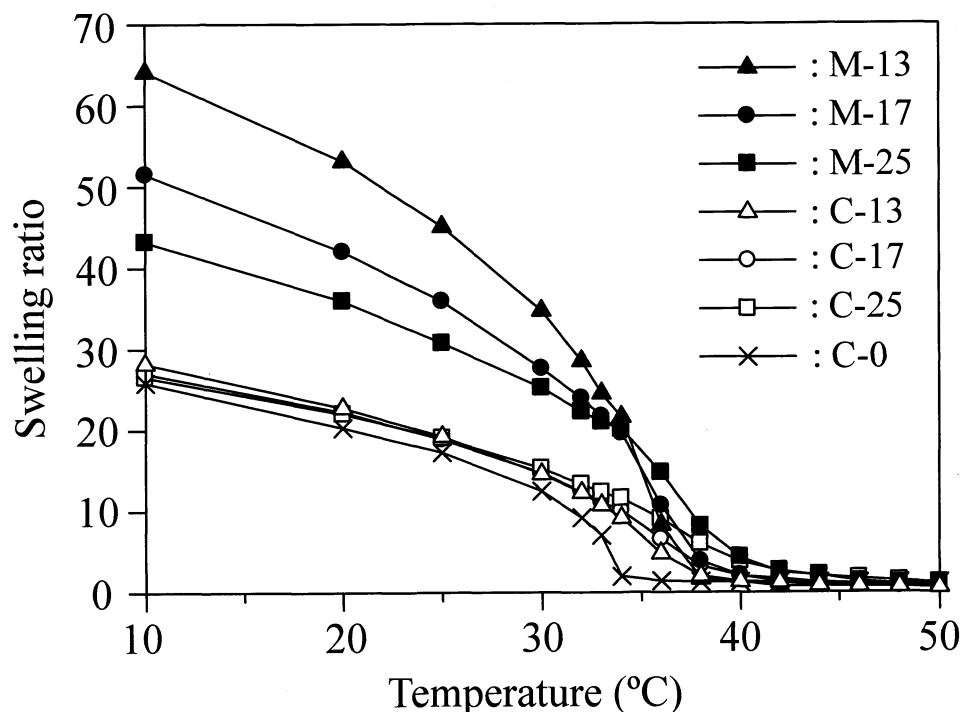


Figure 54. 平衡膨潤度の温度依存性

各ゲルとも低温側で水和して膨潤し、相転移温度以上の高温側では脱水した高分子鎖がイソプロピル基の疎水相互作用によって凝集し収縮している。PEG 成分が含まれない C-0 は鋭敏な相転移を示し、相転移温度を 34°C 付近に示した。それに対して、M-13, 17, 25、C-13, 17, 25 は相転移が緩慢化しており、相転位温度は高温側にシフトした。PEG 含量の多いものほど緩慢化は大きく、相転移温度もより高温側へシフトしている。これは、親水性の PEG 成分が PNIPAAm 網目主鎖を分断することにより、PNIPAAm の疎水性相互作用が弱くなるためである。これまでも、PNIPAAm の網目に親水性成分を共重合したゲルの温度応答性が緩慢化し、相転移温度が上昇することが実験的に明らかになっている。

可動性架橋ゲルと化学架橋ゲルを比較すると、可動性架橋ゲルがより大きな膨潤体積を示していることがわかる。このことは、架橋点が移動可能なことにより、高分子鎖の構造変化が大きくできるため、より多くの水分子を取り込むことができることに起因していると思われる。そのため、化学架橋ゲルと比較して、LCST を挟んでより大きな体積変化を示している。環状マクロモノマーの添加量に比例して膨潤体積が小さくなっているが、これは 3-6-1 で議論したように、架橋密度の増加による高分子鎖の自由度の低下のためだと考えられる。



## 3-7-4 収縮挙動調査

10°Cで平衡膨潤状態のゲルを相転移温度以上の 50°Cの蒸留水に浸したときのゲルの収縮挙動を下の Fig. 55 に示した。

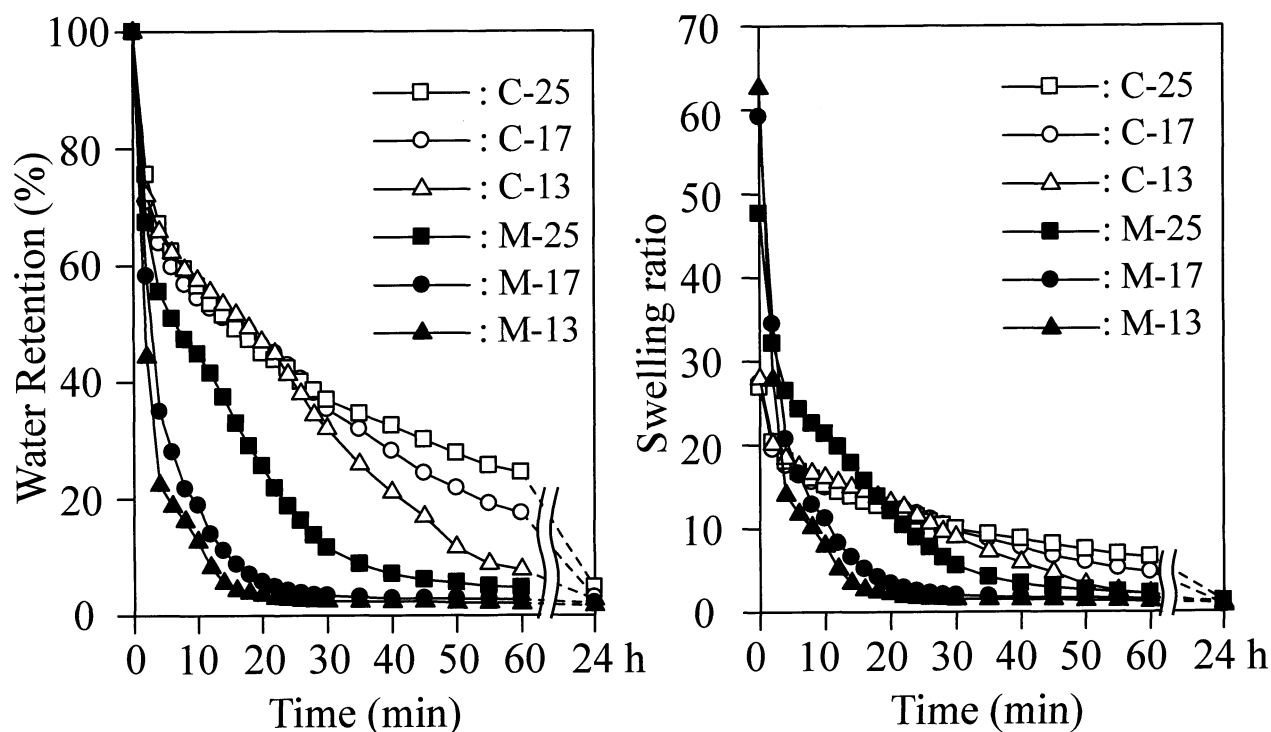


Figure 55. 収縮挙動 (10°C→50°C)

化学架橋ゲルは 50°Cに温度変化後、白濁しながらゆっくりと収縮した。一方、可動性架橋ゲルは白濁しつつも急激に収縮変化し、化学架橋ゲルと比較して速い収縮速度を示した。

通常、PNIPAAm ゲルを LCST 以上で収縮させると、網目の自由度がもっとも大きいゲル表面の高分子鎖から収縮が起こるために表面で脱水和装層（スキン層）が形成され、ゲル内部の水の透過を抑制し、遅い収縮速度を示す。PEG 鎖の導入によりスキン層の形成を抑制し、収縮速度を速くする効果があるが<sup>9)</sup>、今回使用した PEG は分子量 1000 と比較的小さなものであるためその効果は弱く、ゲルの白濁が観察された。そのため化学架橋ゲルでは遅い収縮挙動を示している。

しかし、可動性架橋ゲルにおいては、化学架橋ゲルとは違ってゲル内部の PNIPAAm 鎖の運動性も高く保持されており、PNIPAAm 鎖の疎水性相互作用による凝集力が強く作用しているものと思われる。その結果、温度上昇に対して内部の水を急激に押し出し、素早く収縮変化したと考えられる。C-13 では約 20 分後に体積変化が見られなくなり、完全に収縮している。

また、可動性架橋ゲル、化学架橋ゲルともに PEG 含量が多いものほど収縮速度が遅くなっている。これは、親水性の PEG 成分が増加することで疎水性相互作用が弱くなり、PNIPAAm 鎖の凝集力が低下していることが原因だと思われる。

さらに、化学架橋ゲルと比較して、可動性架橋は非常に大きな体積変化を示した。このことは、架橋点が移動可能なことにより、高分子鎖の構造変化が大きくできることに起因していると考えられる。

### 3-7-5 膨潤挙動調査

50°Cで平衡膨潤状態のゲルを 10°Cの蒸留水に浸して膨潤させたときのゲルの膨潤挙動を下の Fig. 56 に示した。

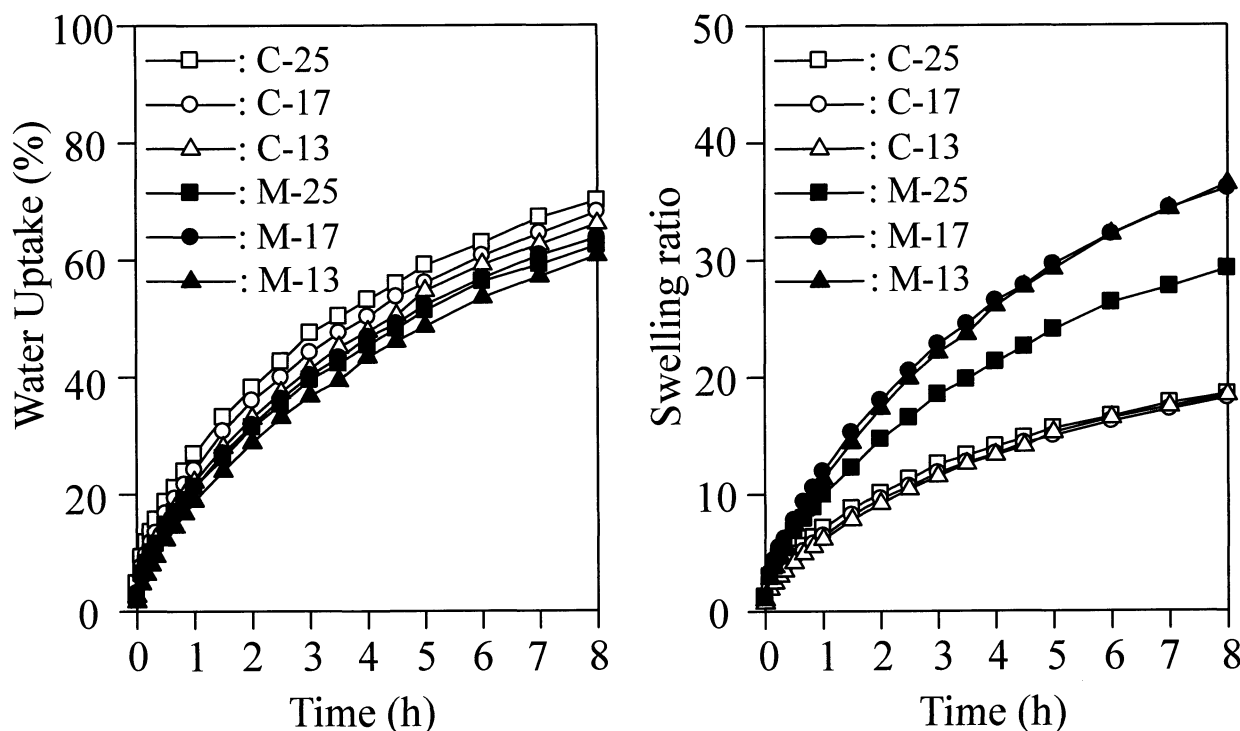


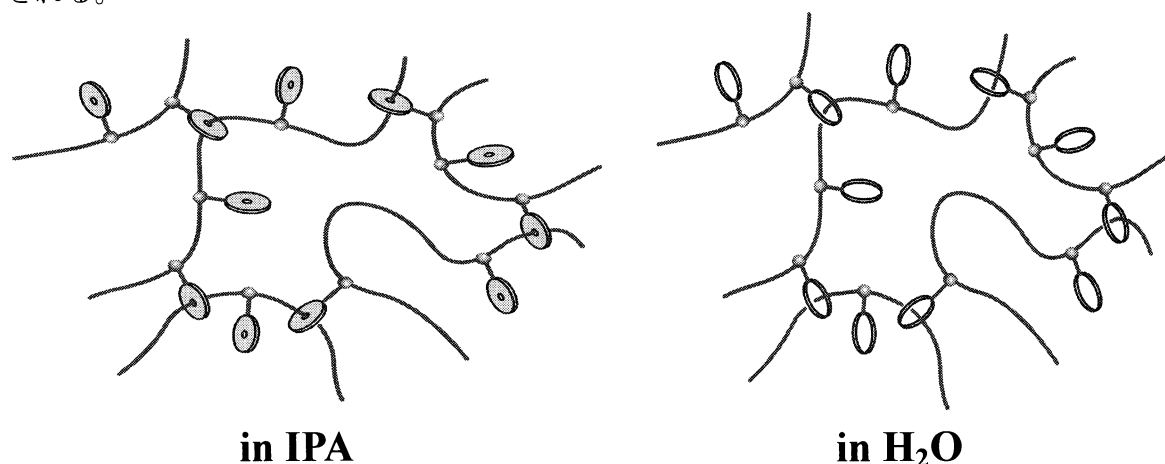
Figure 56. 膨潤挙動 (50°C→10°C)

膨潤速度は、化学架橋ゲルと可動性架橋ゲルにほとんど違いは見られなかった。これは、PNIPAAm 鎖が疎水性相互作用によって強く凝集しているため水分子のポリマー網目中への拡散が遅く、この段階が支配因子になっているためだと考えられる。膨潤過程においては、溶媒分子がポリマー網目中に拡散後にポリマー鎖の溶媒中への拡散が起こるため、可動性架橋構造によって高分子鎖の運動性が高く保持されていても、膨潤速度は高速化しない。

一方で、可動性架橋ゲルは非常に大きな体積変化を示し、化学架橋ゲルと大きな差がみられた。このことは3-7-4の収縮時と同様に、架橋点が移動可能なことにより、高分子鎖の構造変化が大きくできることに起因していると考えられる。

### 3-7-6 可動性架橋ゲルの膨潤度溶媒依存性

3-6-4で、イソプロパノール中において環状マクロモノマーの環状部位が縮まったコンホメーションになることが示唆された。つまり、可動性架橋ゲルをイソプロパノール中で膨潤させた場合、架橋点の移動が制限され、化学架橋と同様な膨潤特性を示すことが予想される。



そこで、再び可動性架橋ゲルと PEG 鎖がグラフト化された化学架橋ゲルを調製し、イソプロパノール中における両者の膨潤度を比較した。結果を Table 7 に示す。

Table 7. IPA 中における可動性架橋ゲルと PEG グラフト型化学架橋ゲルの膨潤度

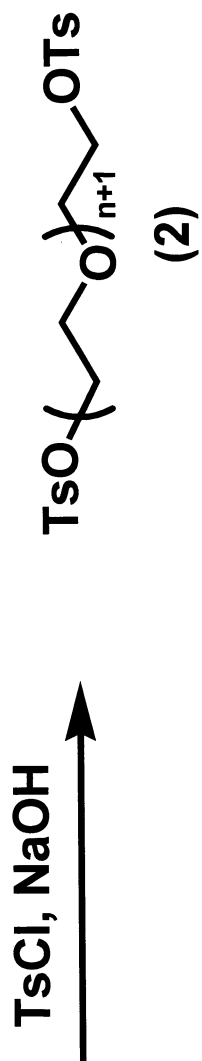
run	[AAm-c-PEG] / [NIPAAm]		Swelling ratio (in H <sub>2</sub> O)	Swelling ratio (in IPA)
1	1 / 50		57.6	22.6
run	[MBAAm] / [NIPAAm]	[AAm-l-PEG] / [NIPAAm]	Swelling ratio (in H <sub>2</sub> O)	Swelling ratio (in IPA)
2	1 / 100	1 / 50	19.6	12.6
3	1 / 200	1 / 50	26.9	17.1
4	1 / 250	1 / 50	28.0	17.2
5	1 / 300	1 / 50	39.8	22.8

※ MBAAm = *N,N'*-Methylenebisacrylamide.

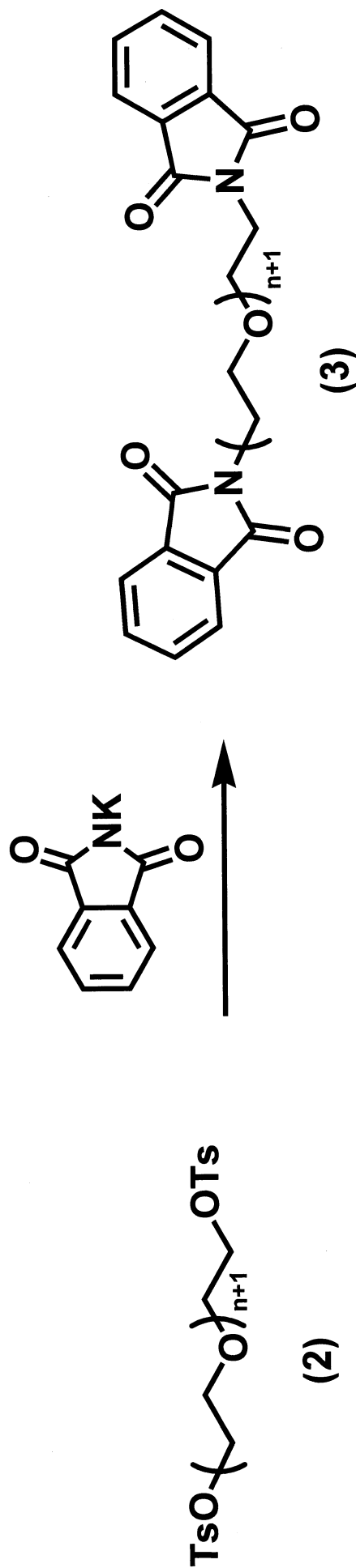
可動性架橋ゲルは $[AAm-c-PEG]/[NIPAAm] = 1/50$  のものを使用した (run 1)。化学架橋ゲルは可動性架橋ゲルと PEG 含有量を等しくするため、全て $[AAm-l-PEG]/[NIPAAm] = 1/50$  とし、架橋剤比を $[MBAAm]/[NIPAAm] = 1/100 - 1/300$  の範囲で変えて調整した (run 2-5)。

化学架橋ゲルと比較すると、可動性架橋ゲルは水中とイソプロパノール中での膨潤度に大きな差があることがわかる。化学架橋ゲルの水中での膨潤度が、イソプロパノール中での膨潤度の 1.7-1.5 倍なのに対して、可動性架橋ゲルは 2.5 倍である。水中では環状部位が拡がったコンホメーションをとり架橋点の移動が容易になるので、大きな体積膨潤が可能になり、逆に IPA 中では環状部位の凝集により、架橋点が化学架橋と同様に固定されることになるため、膨潤が制限されているものと思われる。このため、化学架橋ゲルよりも、水中とイソプロパノール中での膨潤度に大きな差が現れていると考えられる。

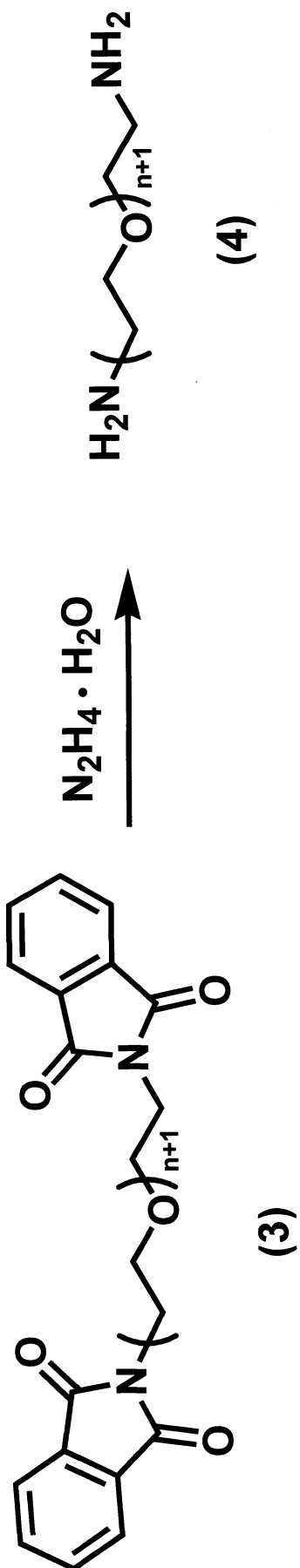
イソプロパノール中での膨潤度を比較すると、run 1 と run 5 が非常に近い値を示している。イソプロパノール中で可動性架橋構造は化学架橋構造に相当すると考えると、run 1 の架橋度は run 5 と同程度であることが予想される。すなわち、run 1 の可動性架橋形成において、添加した環状マクロモノマーのうち、6 分子のうち 1 分子が糸通しされていると考えられる。



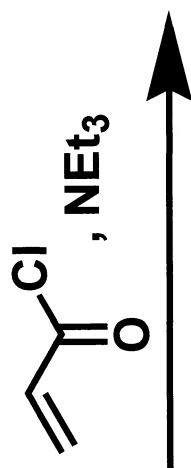
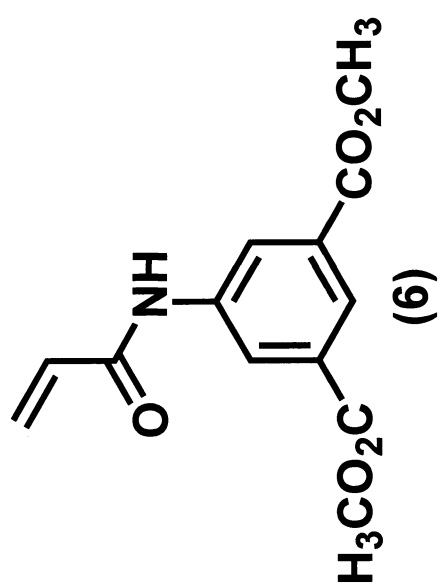
Scheme 1



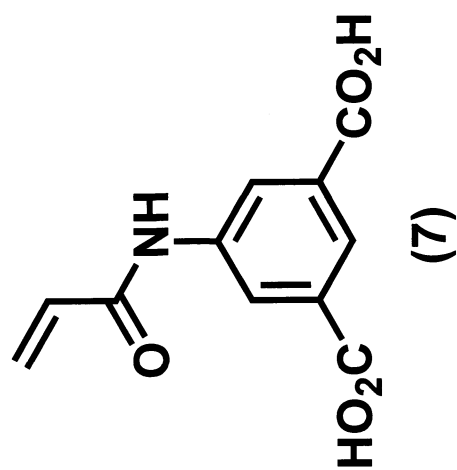
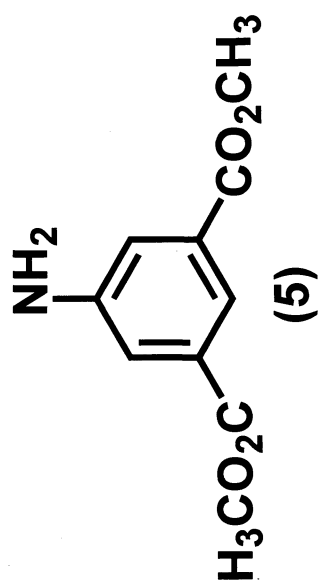
Scheme 2



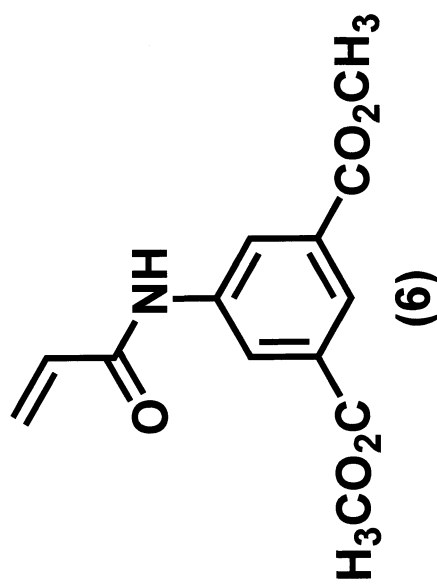
Scheme 3

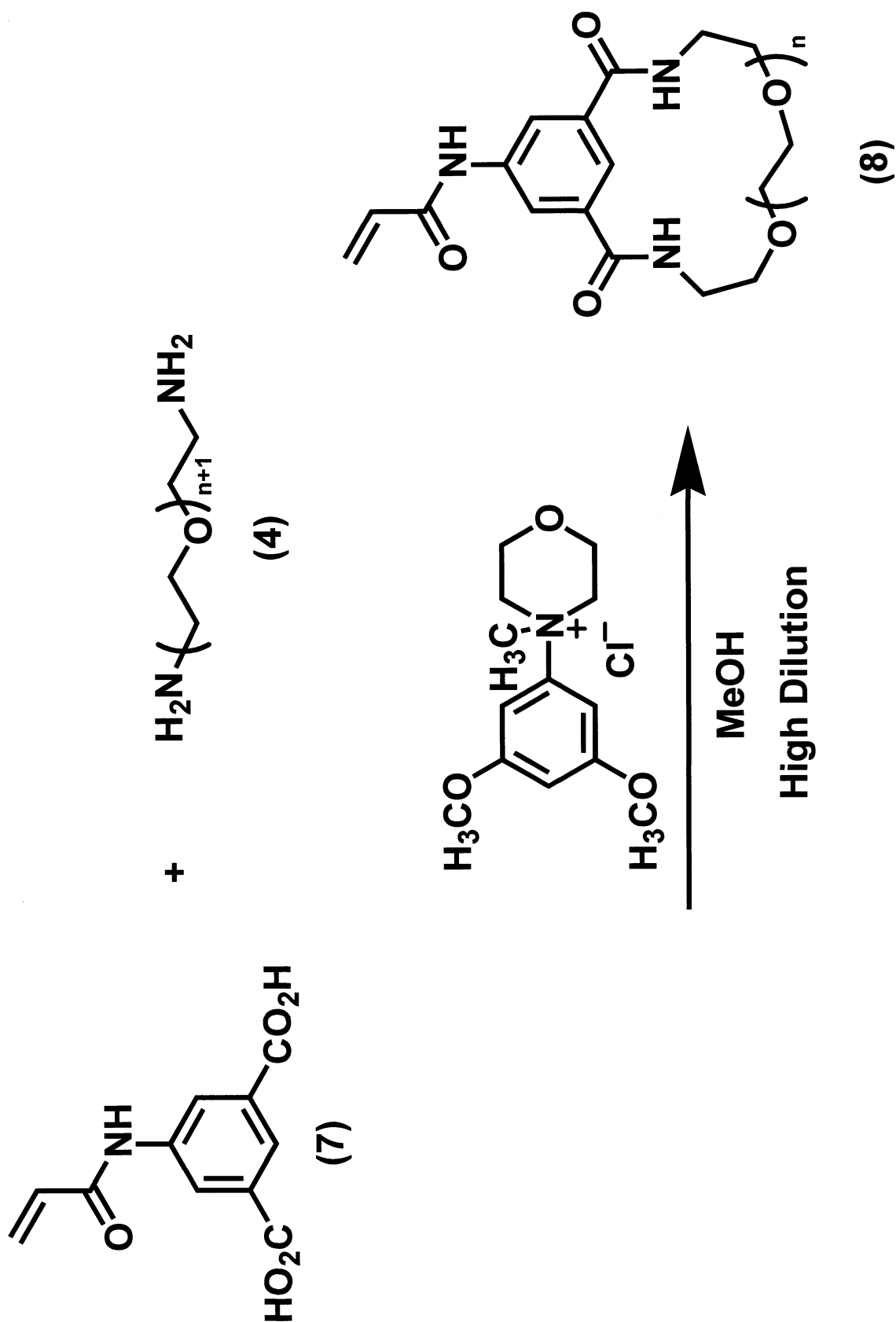


Scheme 4

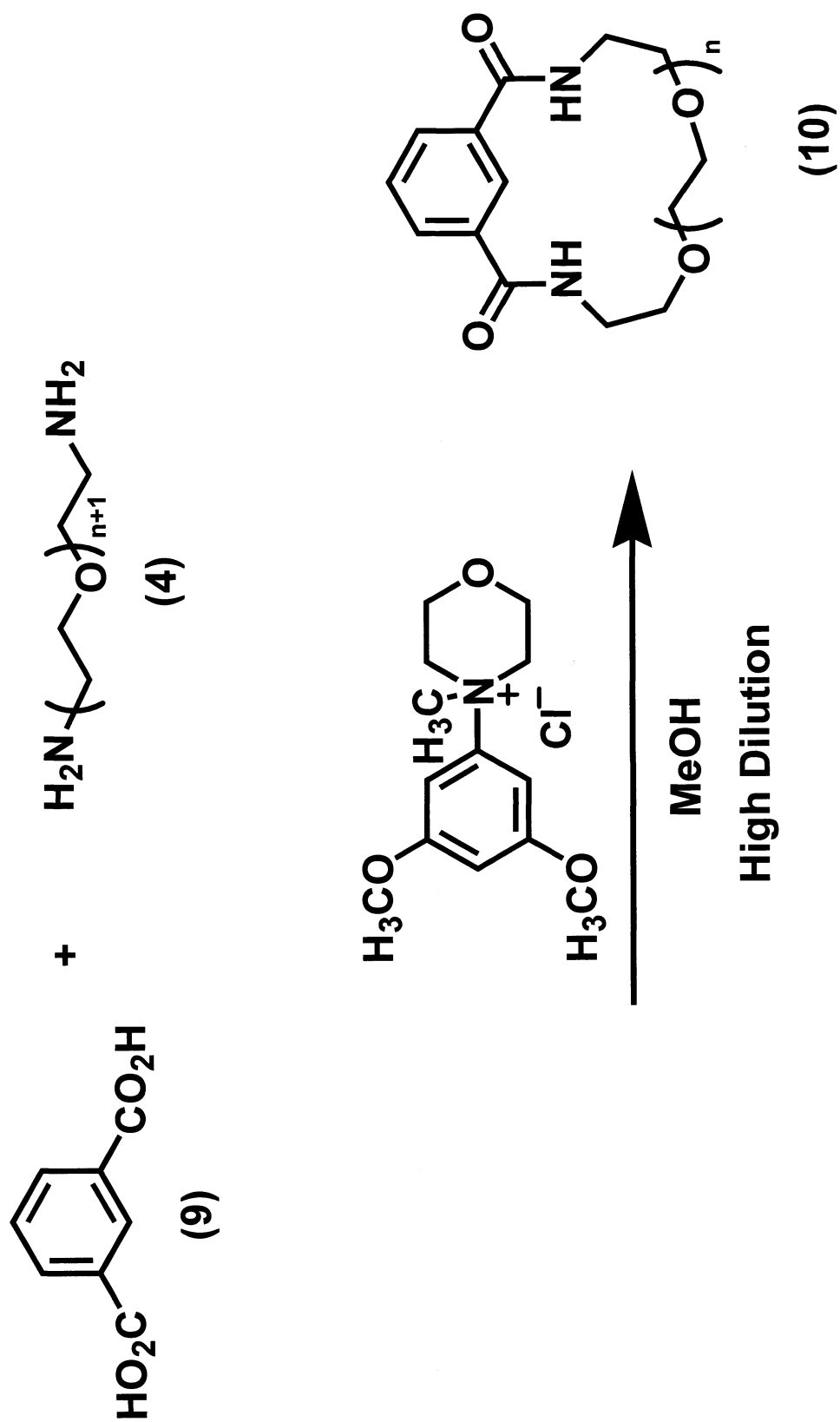


Scheme 5

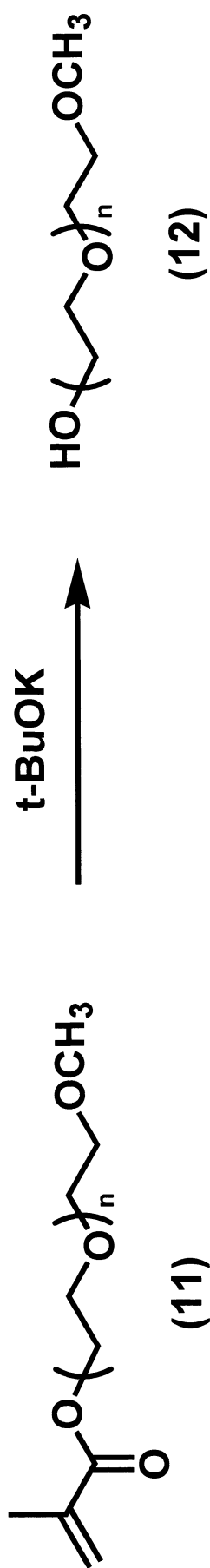




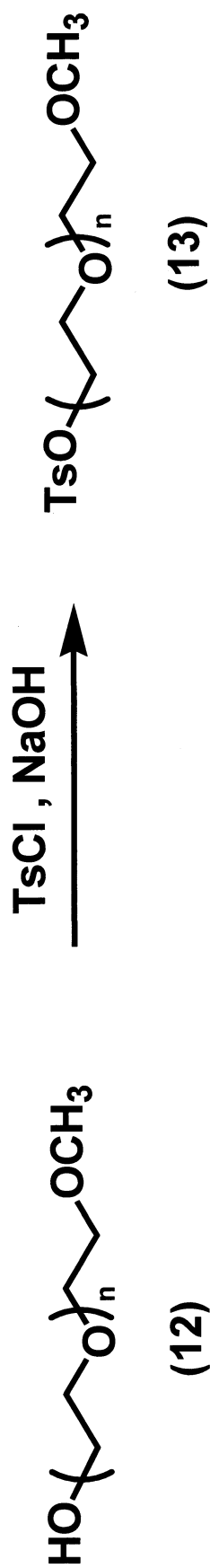




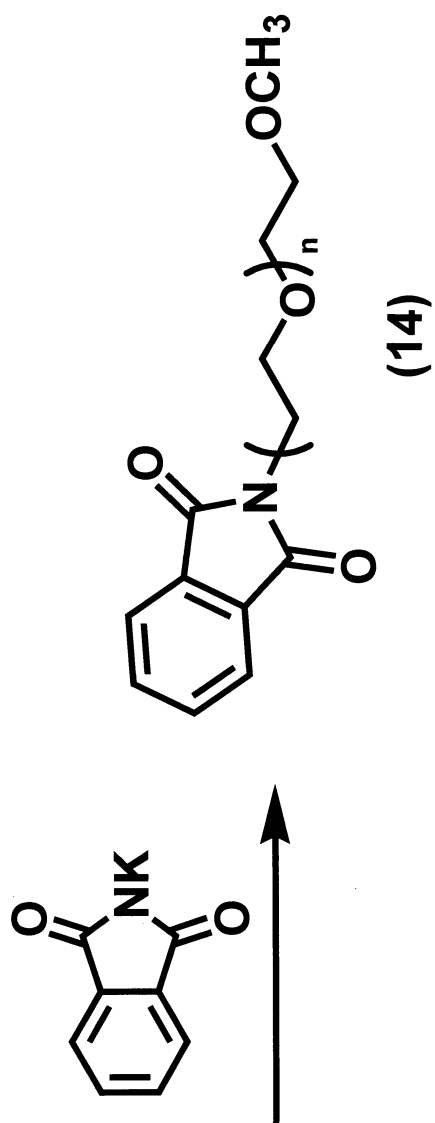
Scheme 7



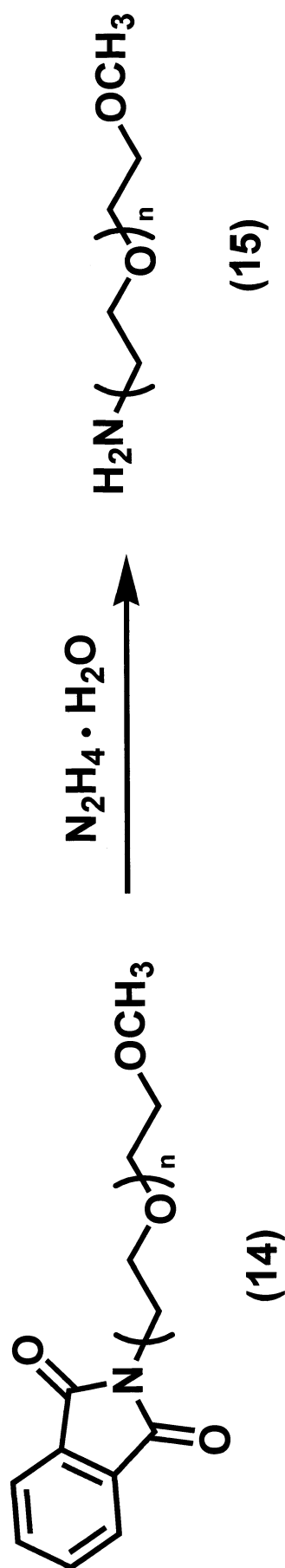
Scheme 8



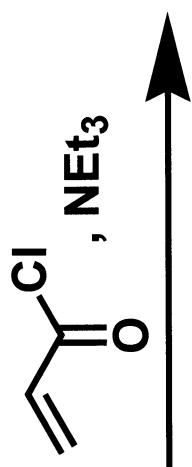
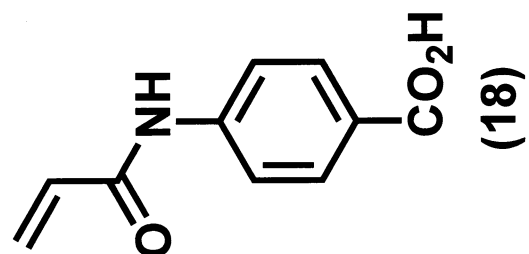
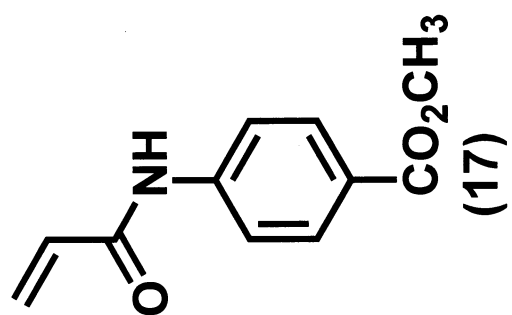
Scheme 9



Scheme 10



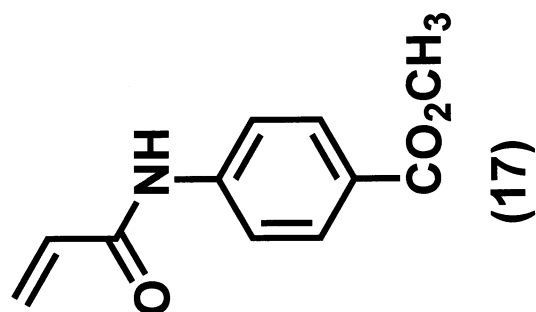
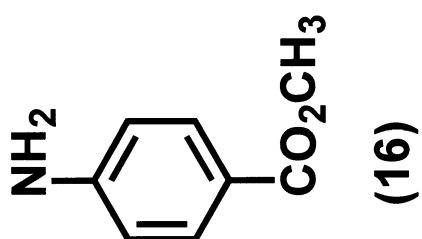
Scheme 11

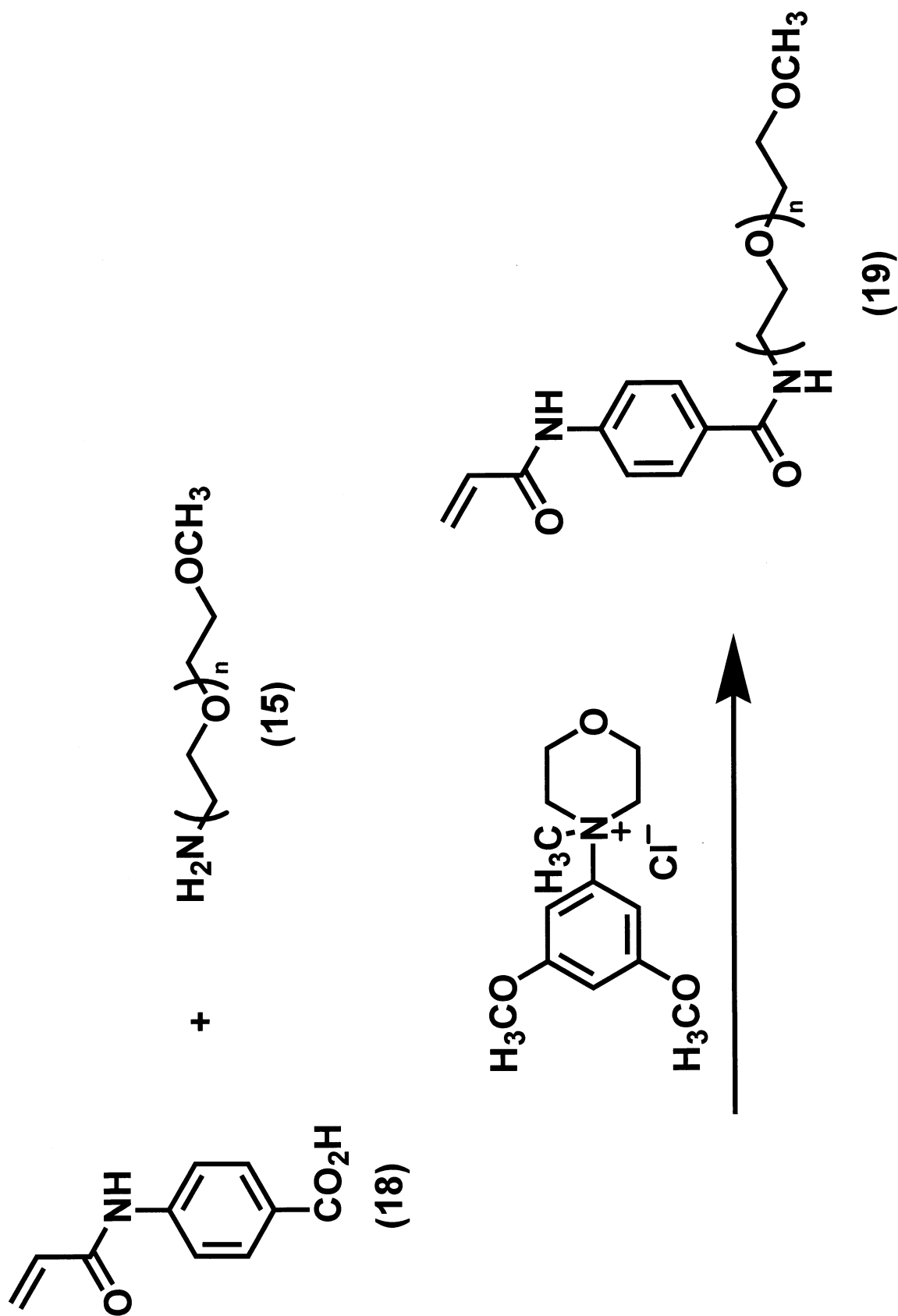


Scheme 12

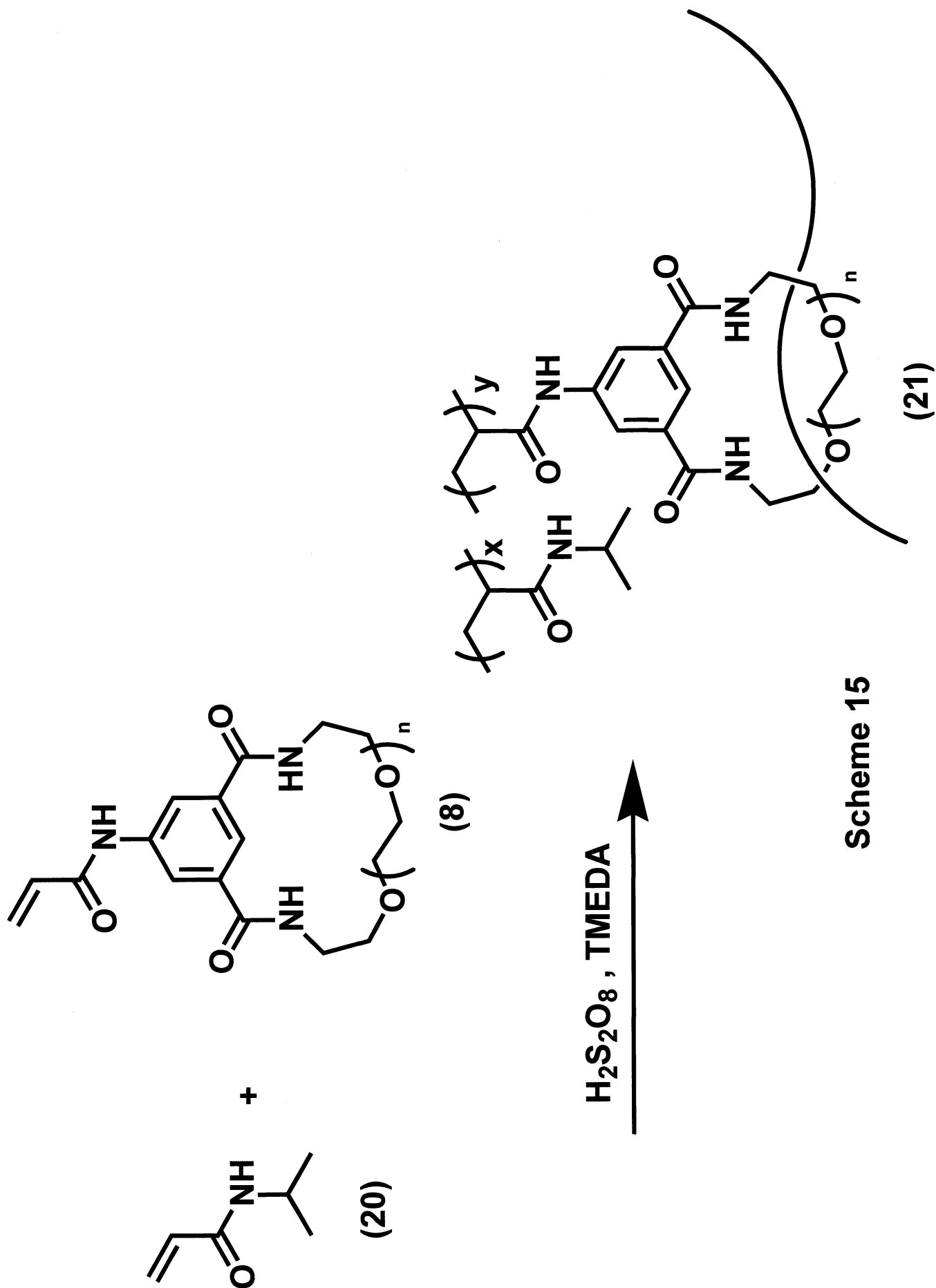


Scheme 13

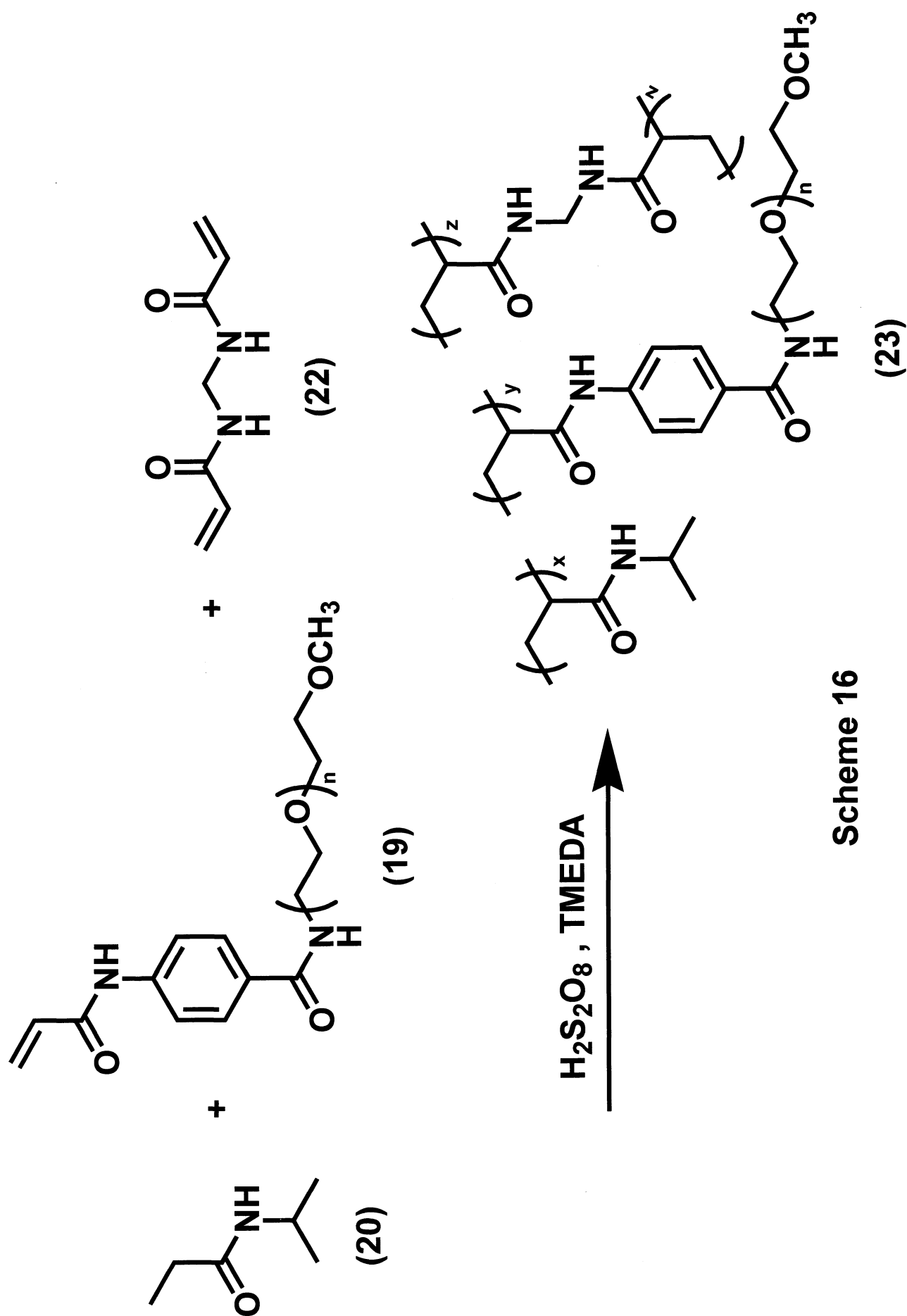




Scheme 14



Scheme 15



Scheme 16

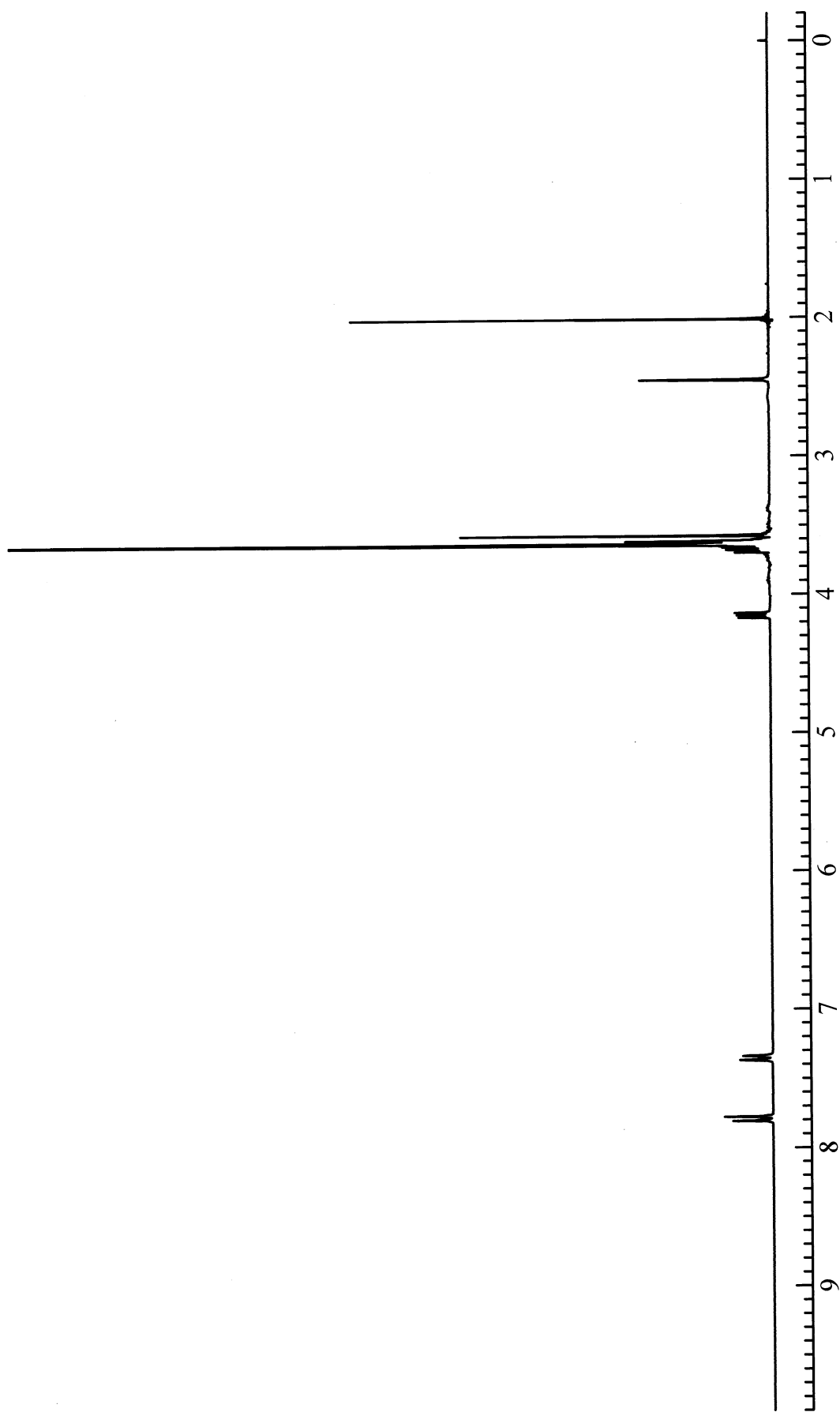


Figure 1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of TsO-PEG (2) ( $\text{CDCl}_3$ )



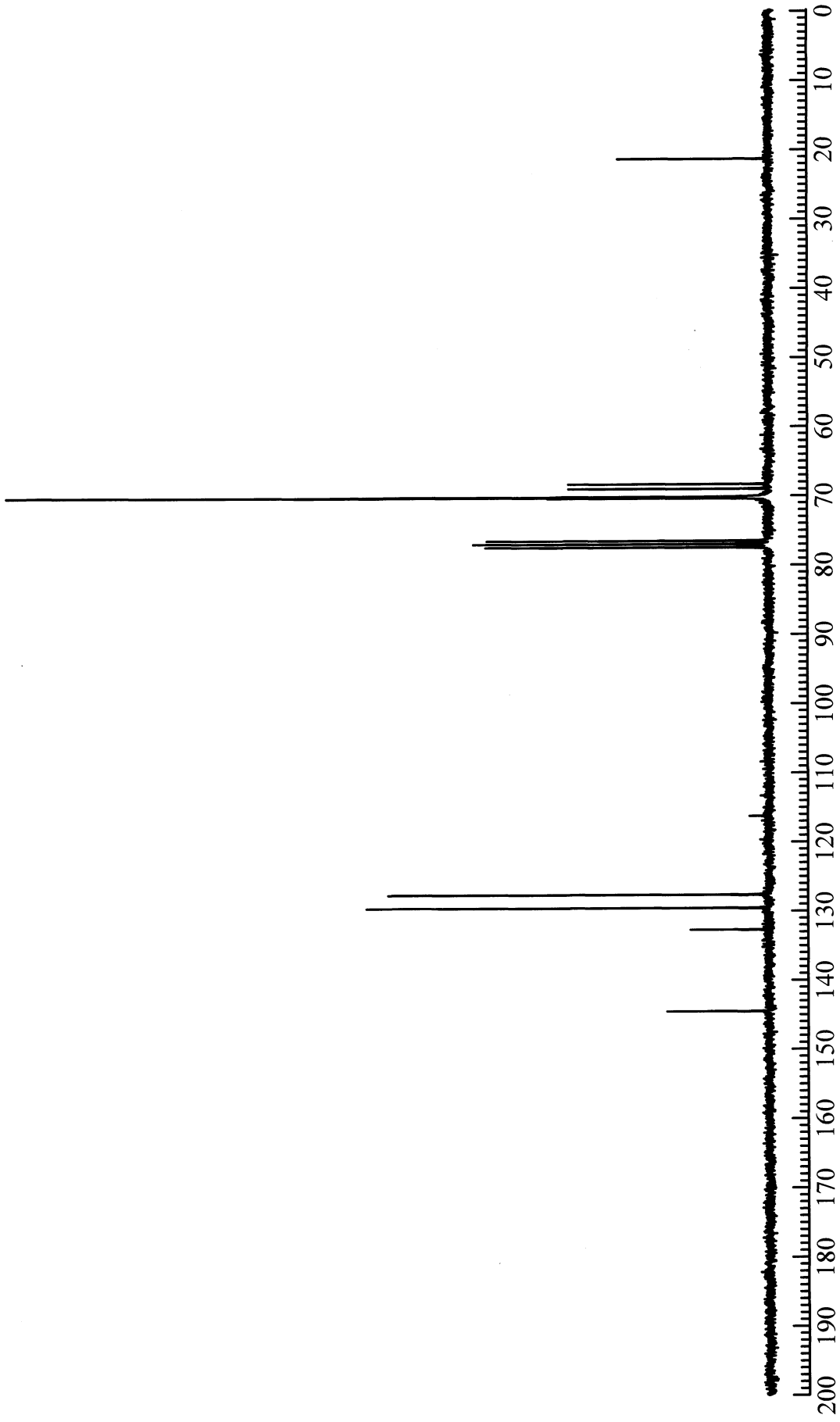


Figure 2.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of TsO-PEG (2) ( $\text{CDCl}_3$ )

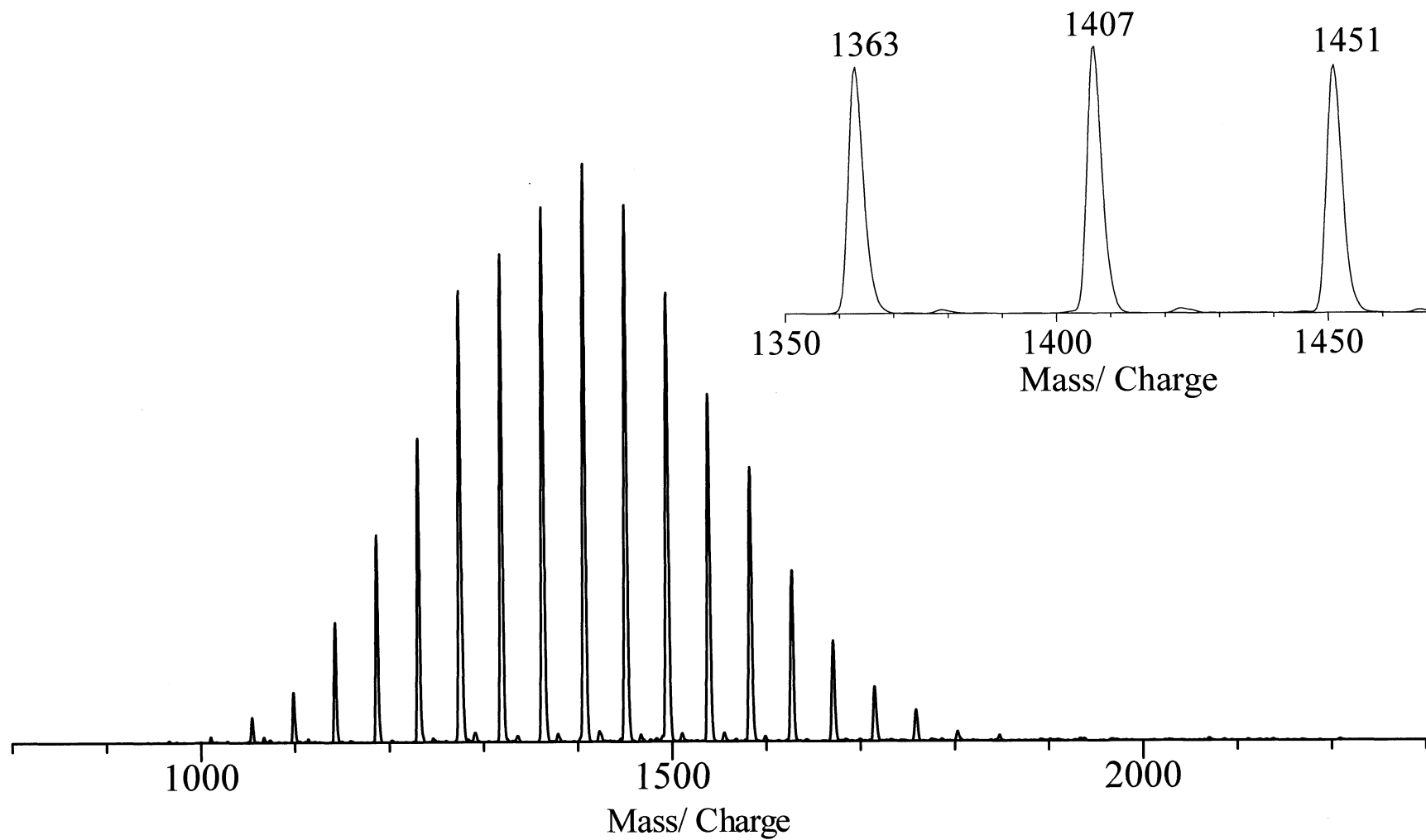


Figure 3. MALDI TOF MS spectrum of TsO-PEG (2) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

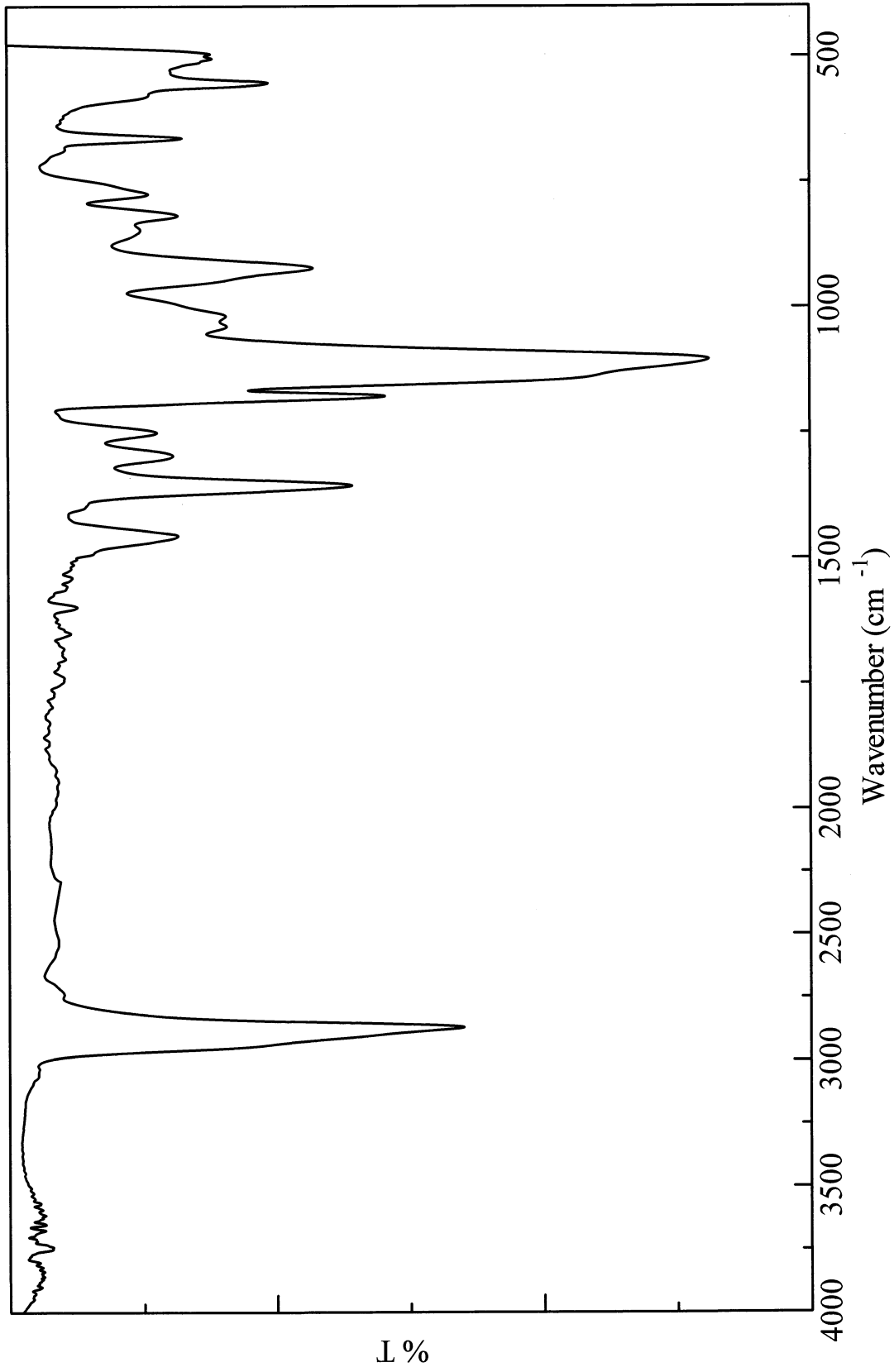


Figure 4. IR spectrum of TsO-PEG (2) (NaCl)

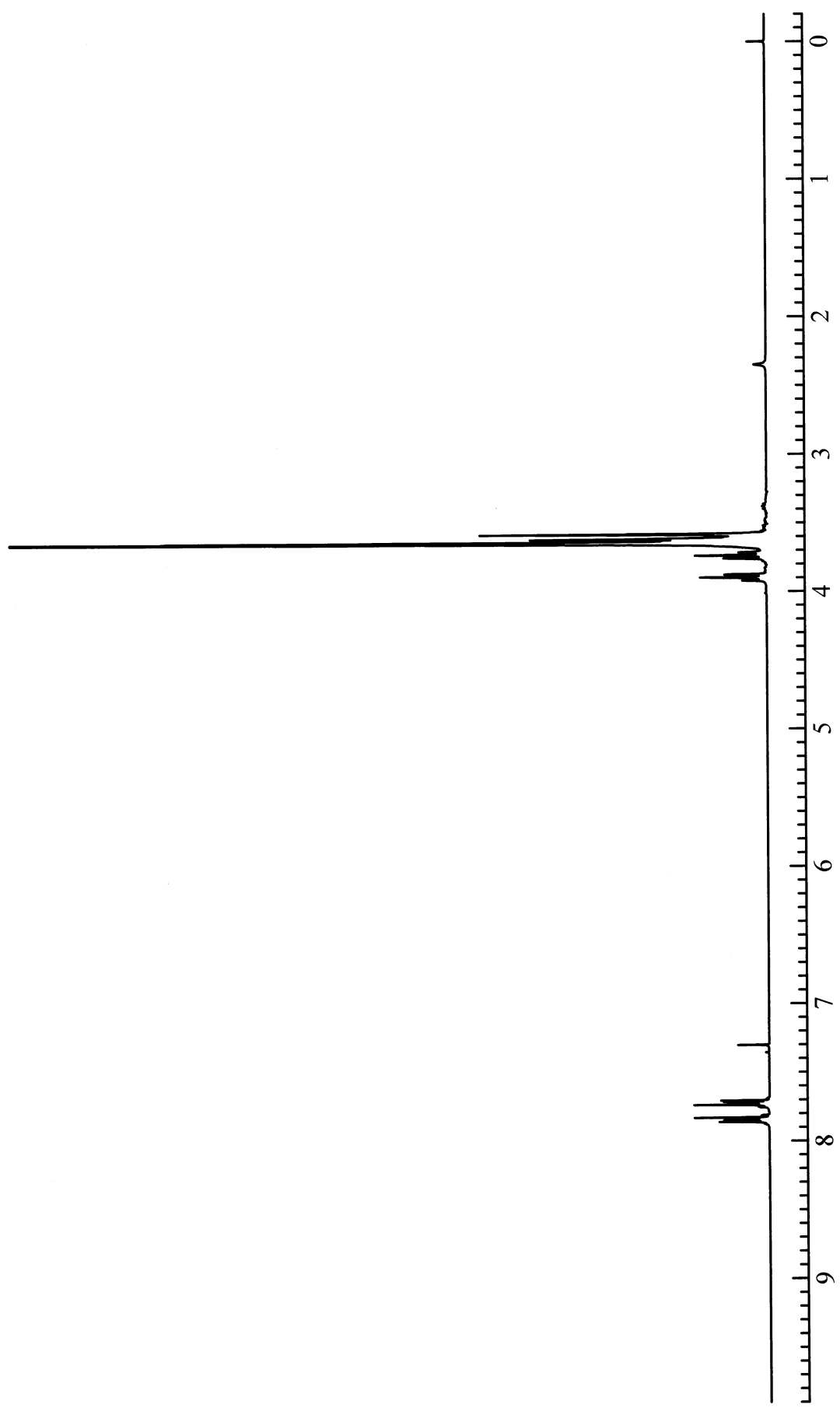


Figure 5. <sup>1</sup>H NMR spectrum of PI-PEG (3) (CDCl<sub>3</sub>)

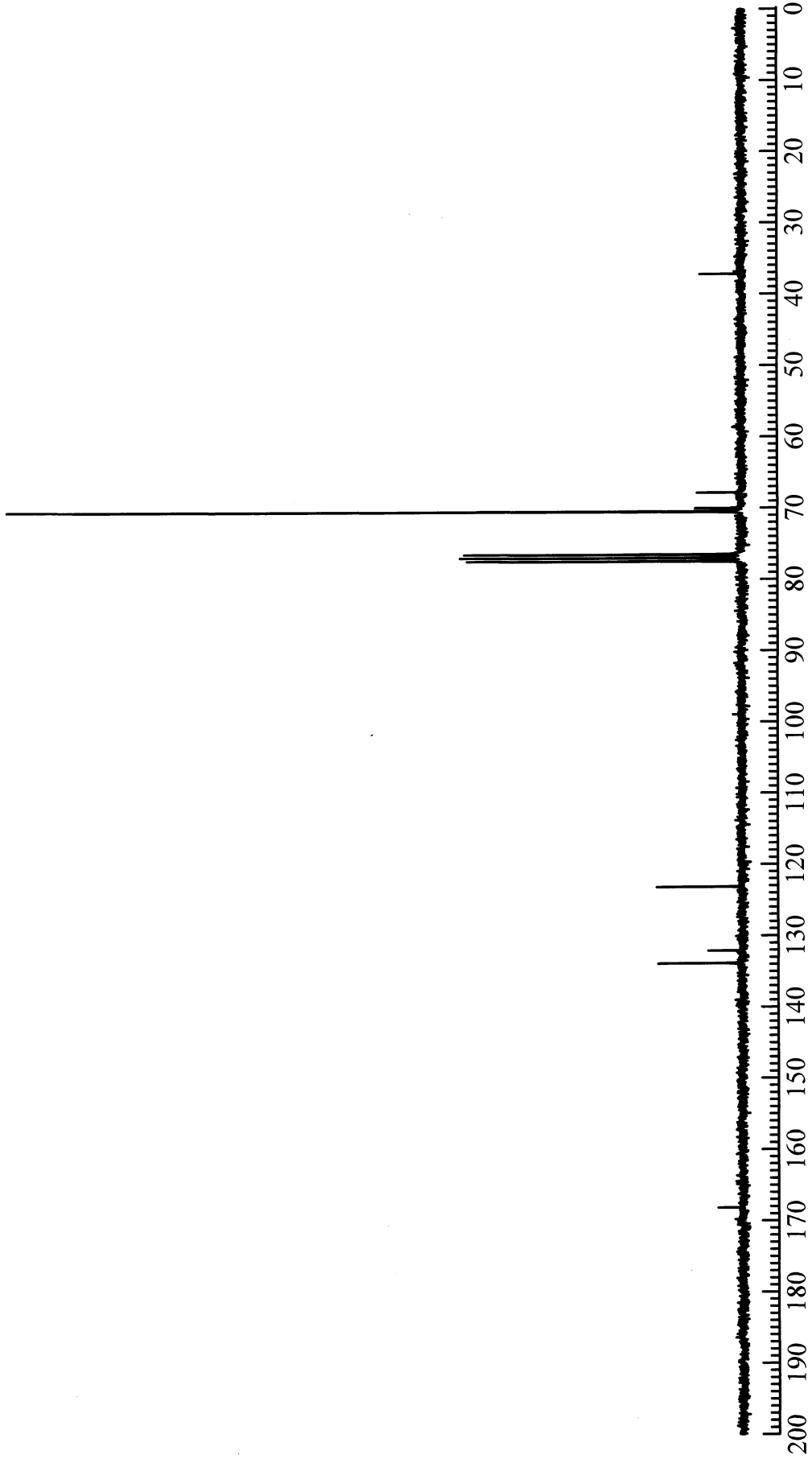


Figure 6. <sup>13</sup>C NMR spectrum of PI-PEG (3) (CDCl<sub>3</sub>)

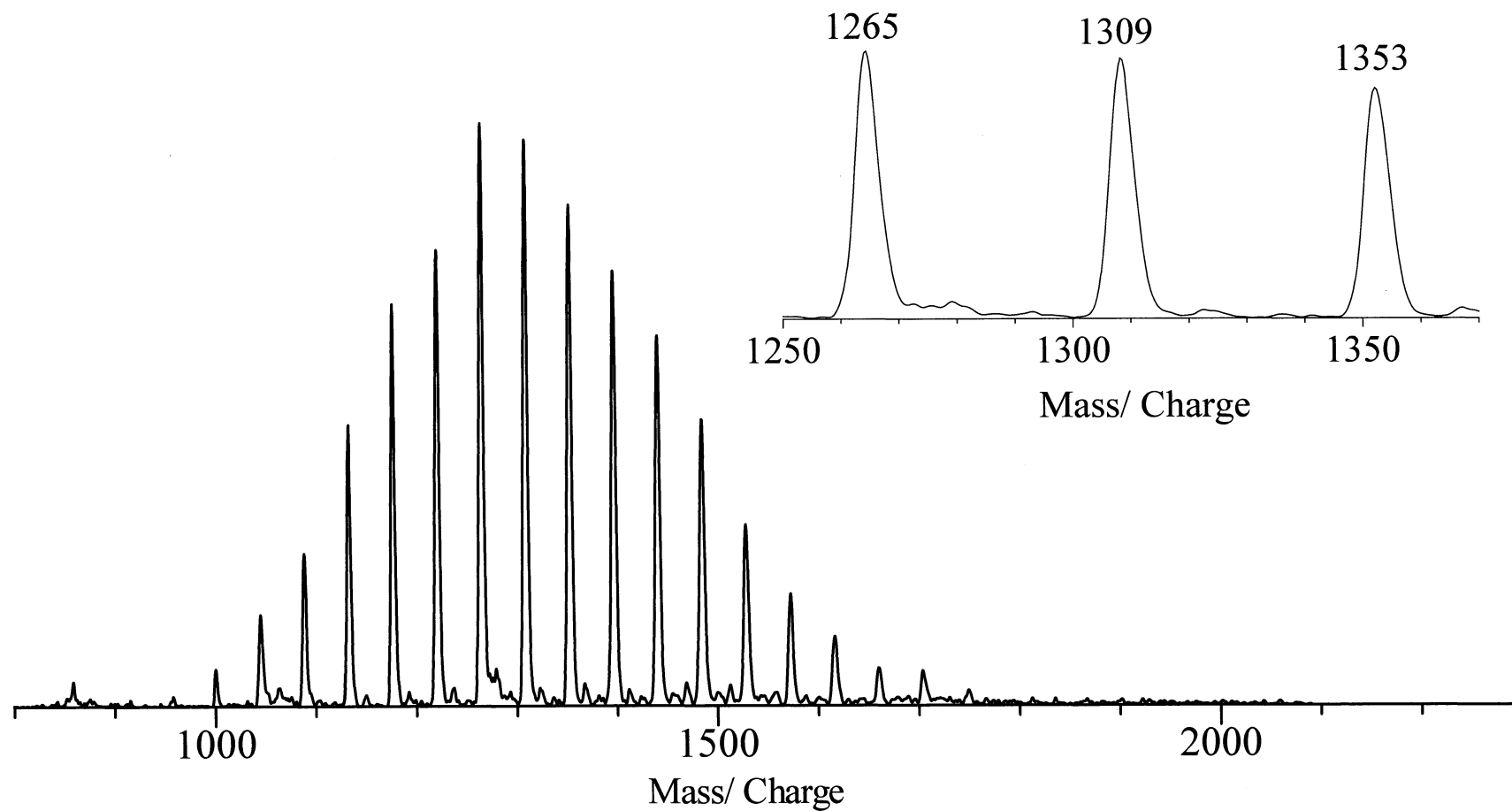


Figure 7. MALDI TOF MS spectrum of PI-PEG (3) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

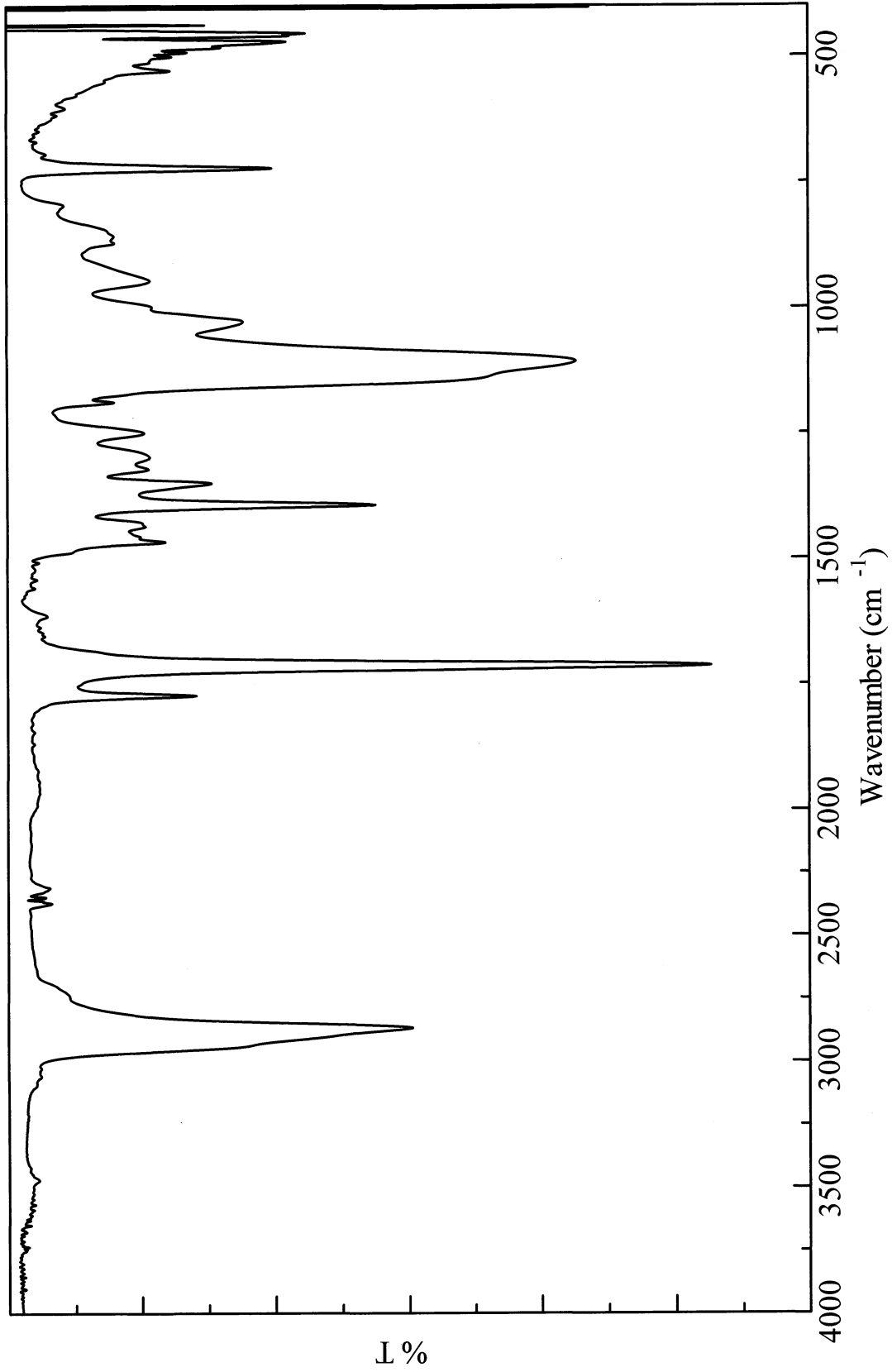


Figure 8. IR spectrum of PI-PEG (3) (NaCl)

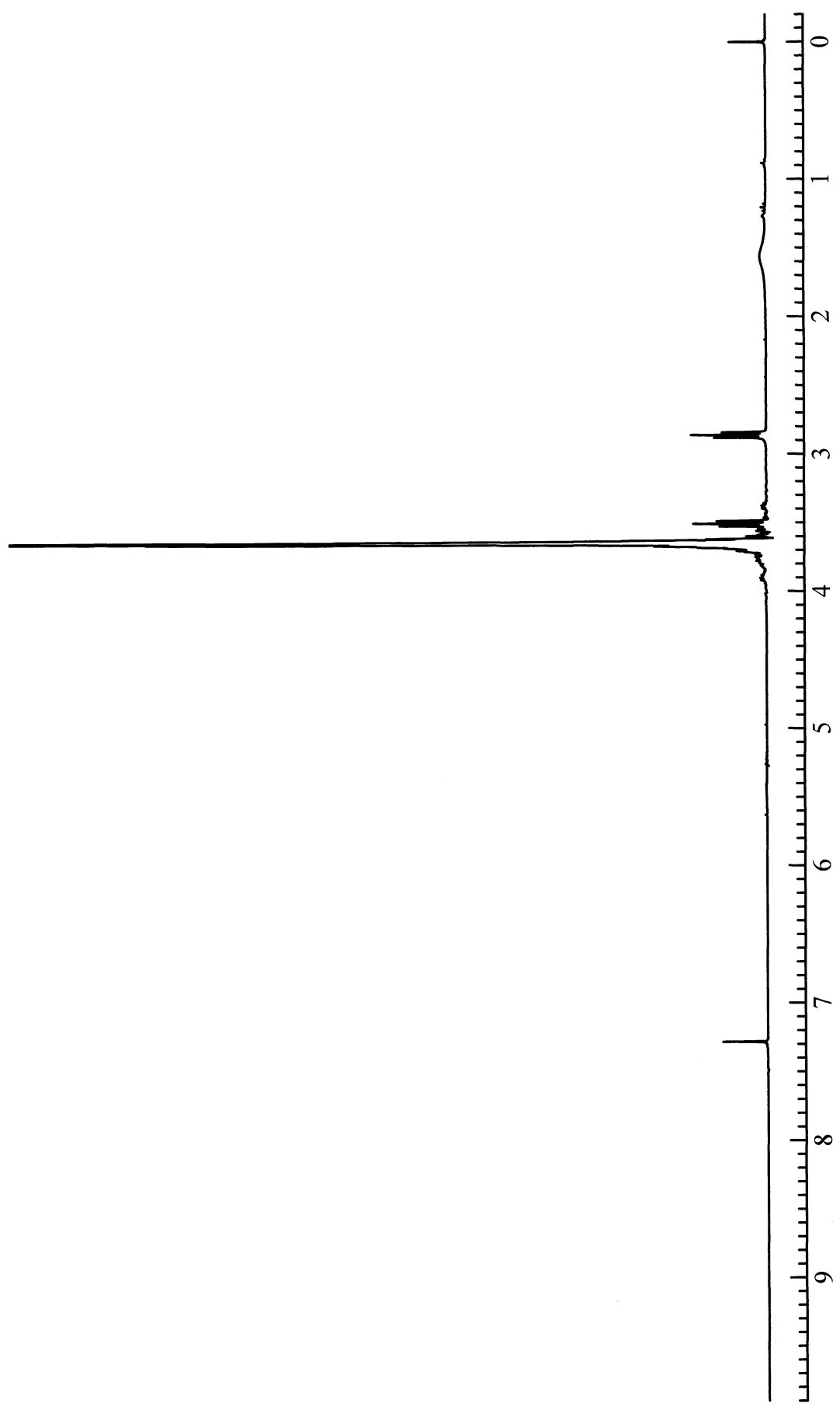


Figure 9.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of AT-PEG (4) ( $\text{CDCl}_3$ )



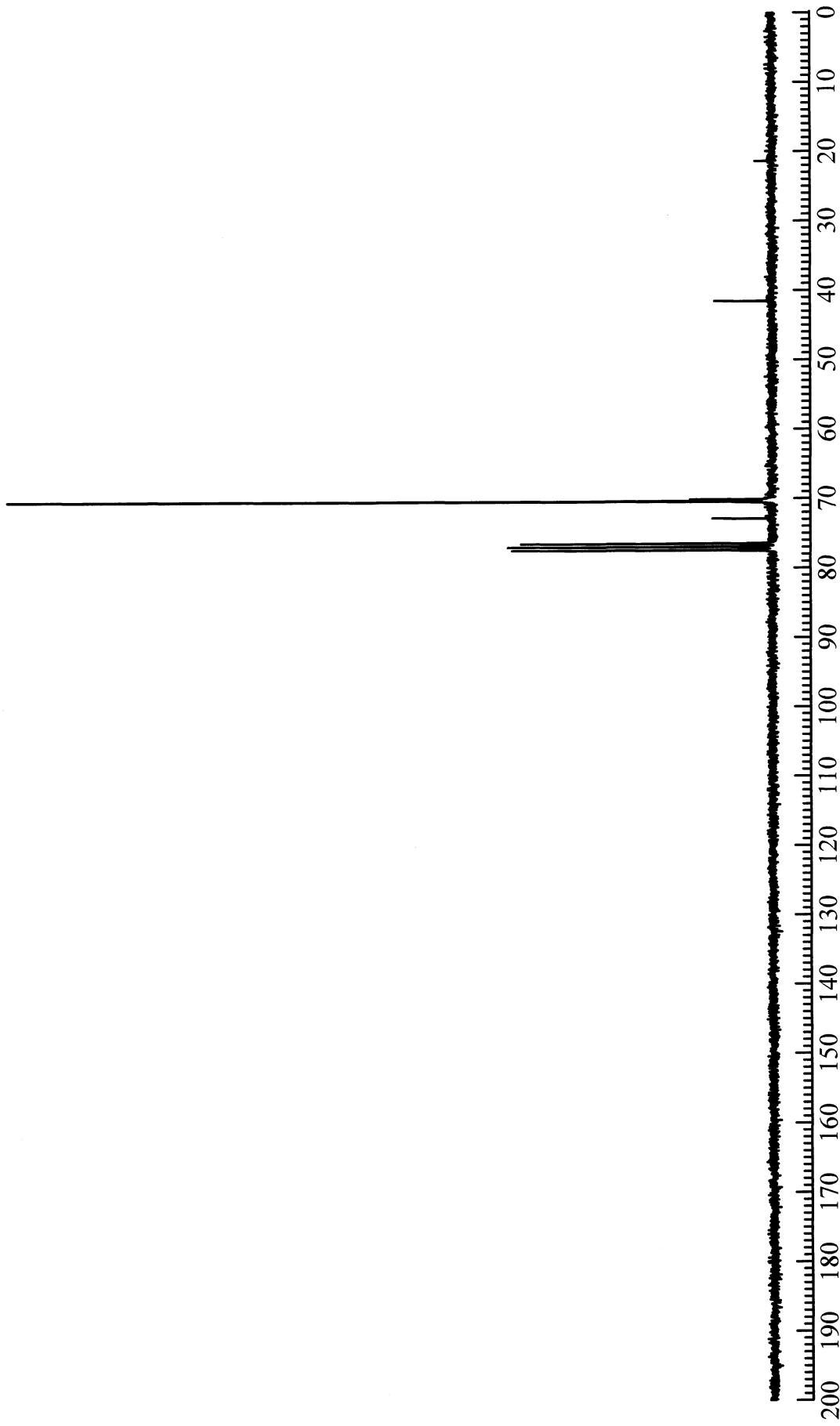


Figure 10.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of AT-PEG (4) ( $\text{CDCl}_3$ )

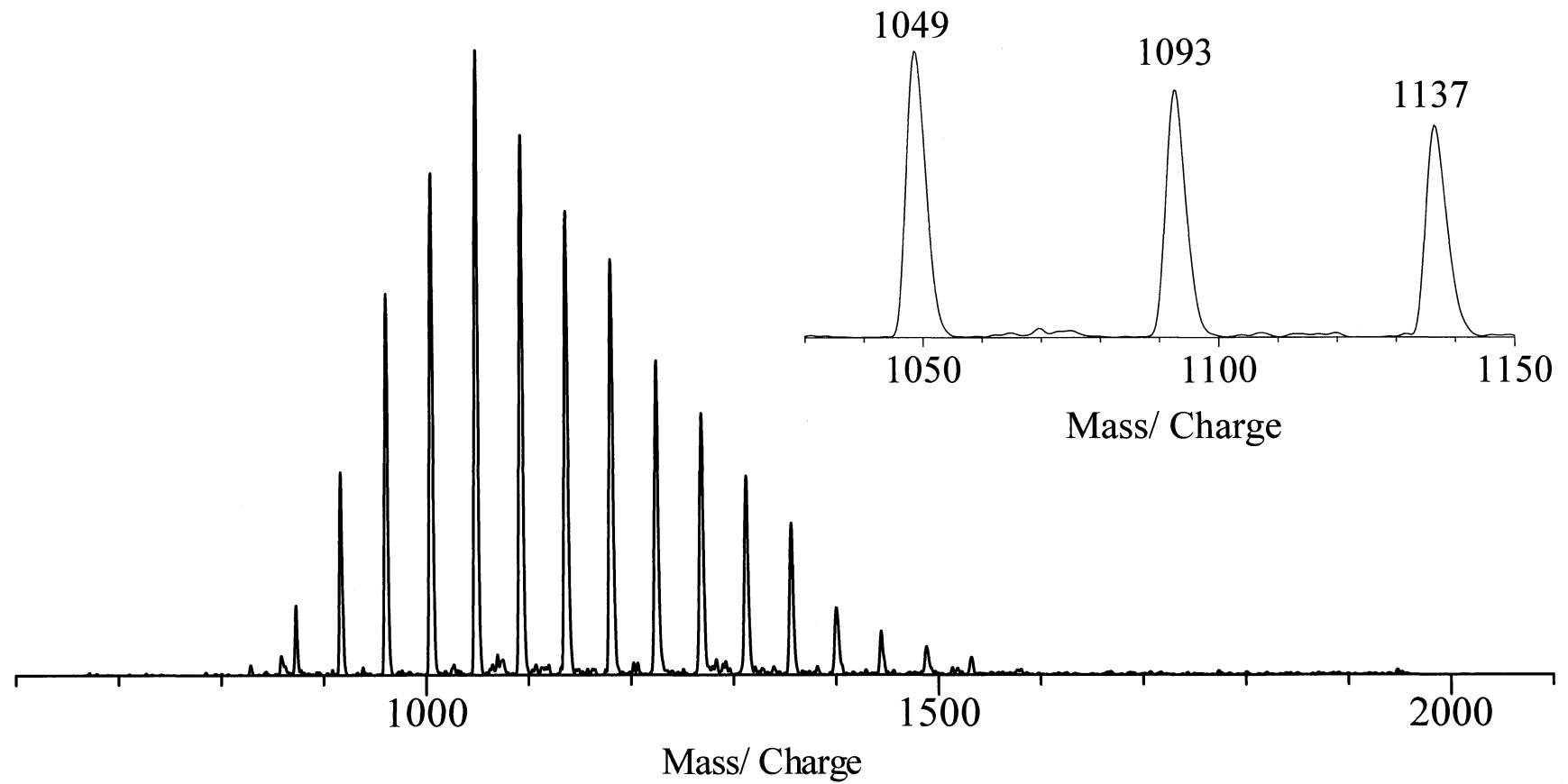


Figure 11. MALDI TOF MS spectrum of AT-PEG (4) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

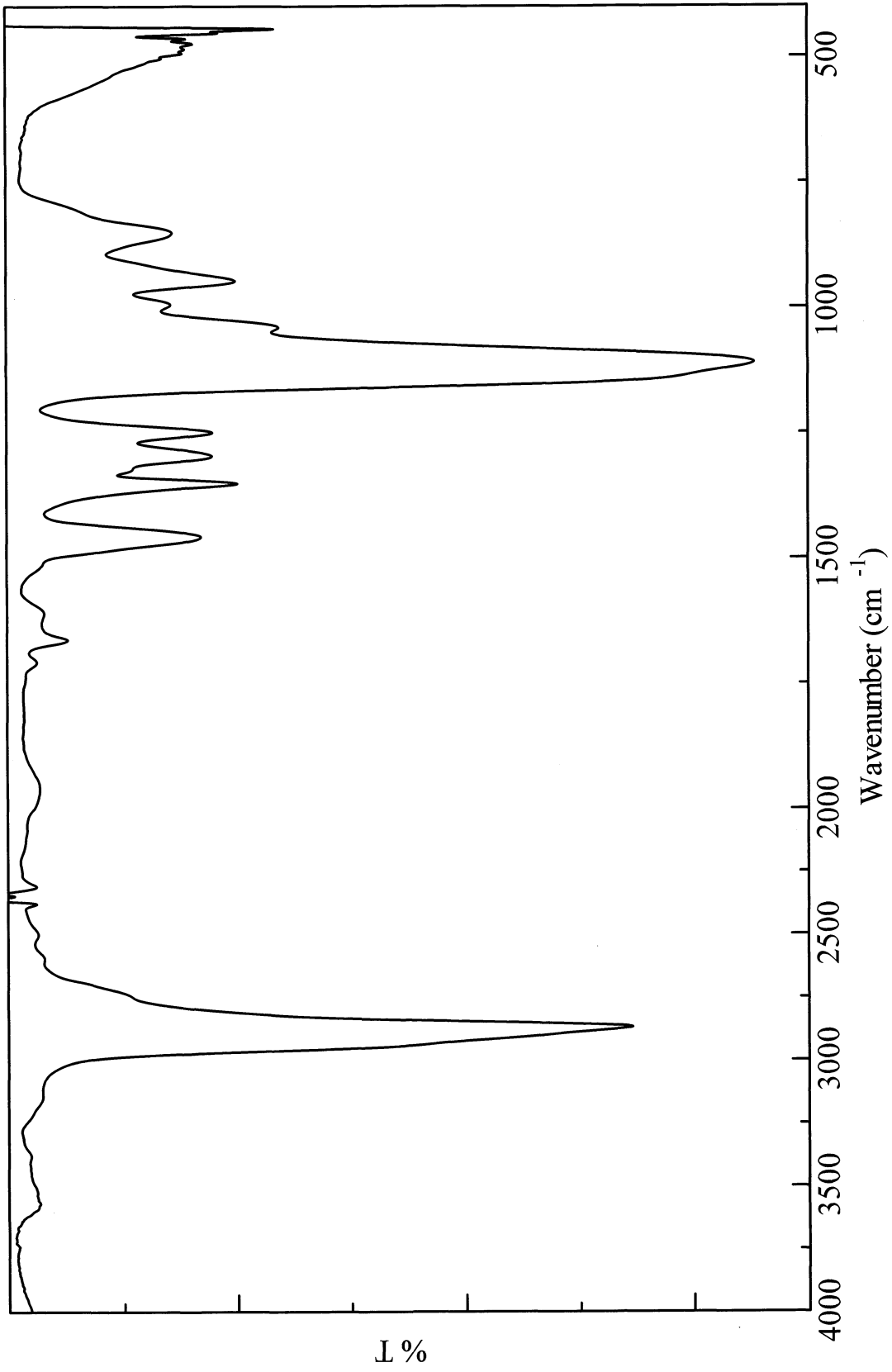


Figure 12. IR spectrum of AT-PEG (4) (NaCl)

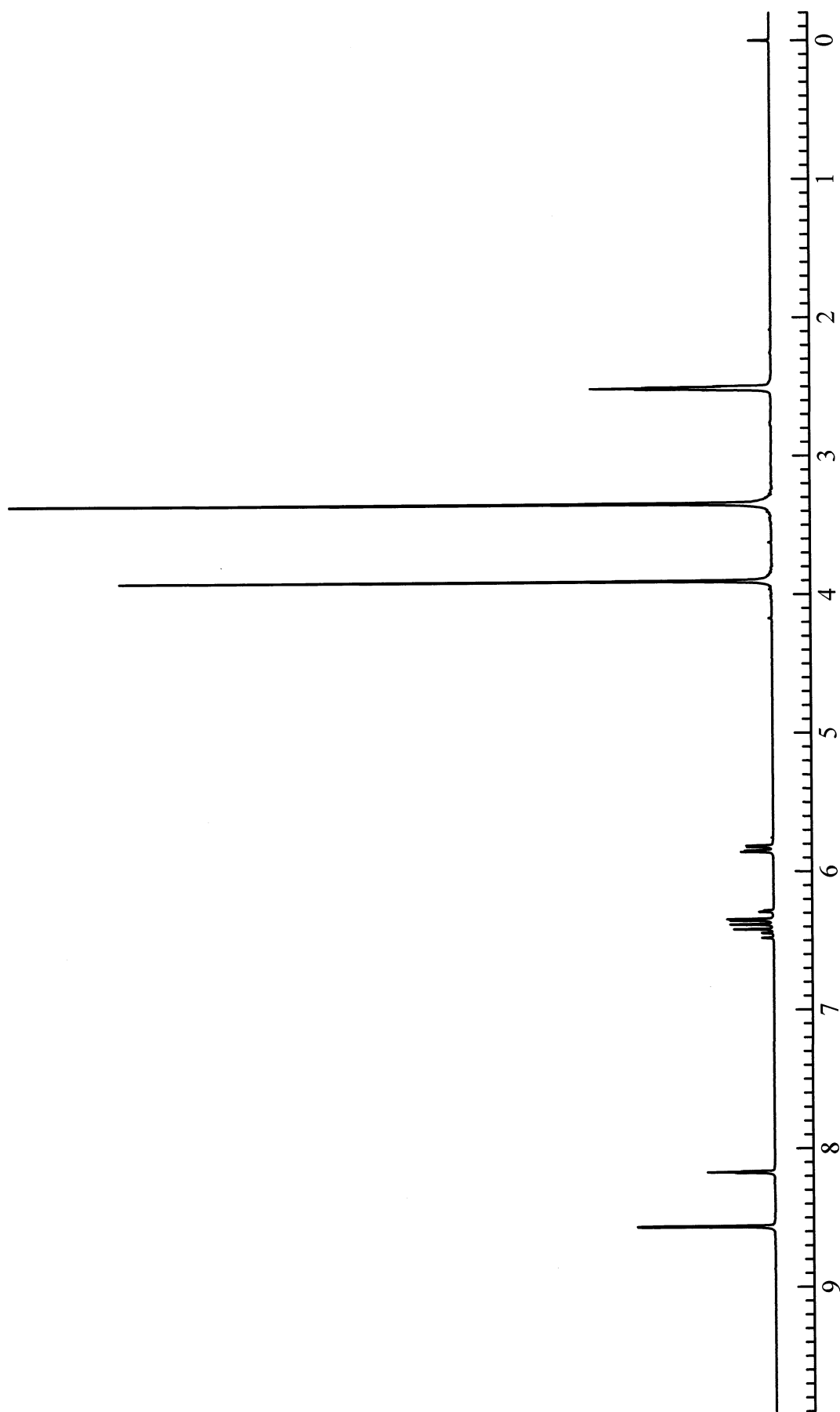


Figure 13.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (6) ( $\text{DMSO}-d_6$ )

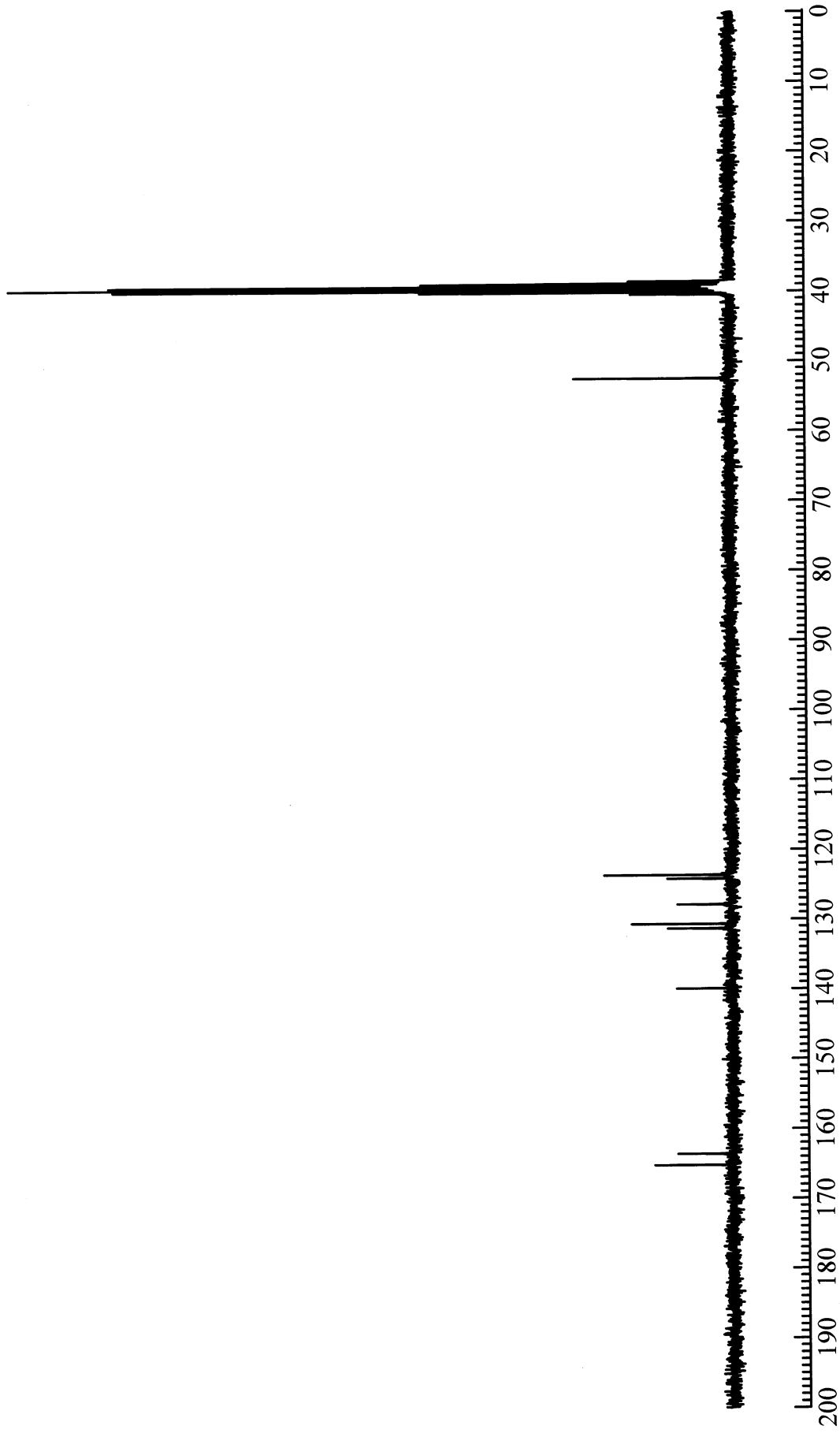


Figure 14. <sup>13</sup>C NMR spectrum of Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (6) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

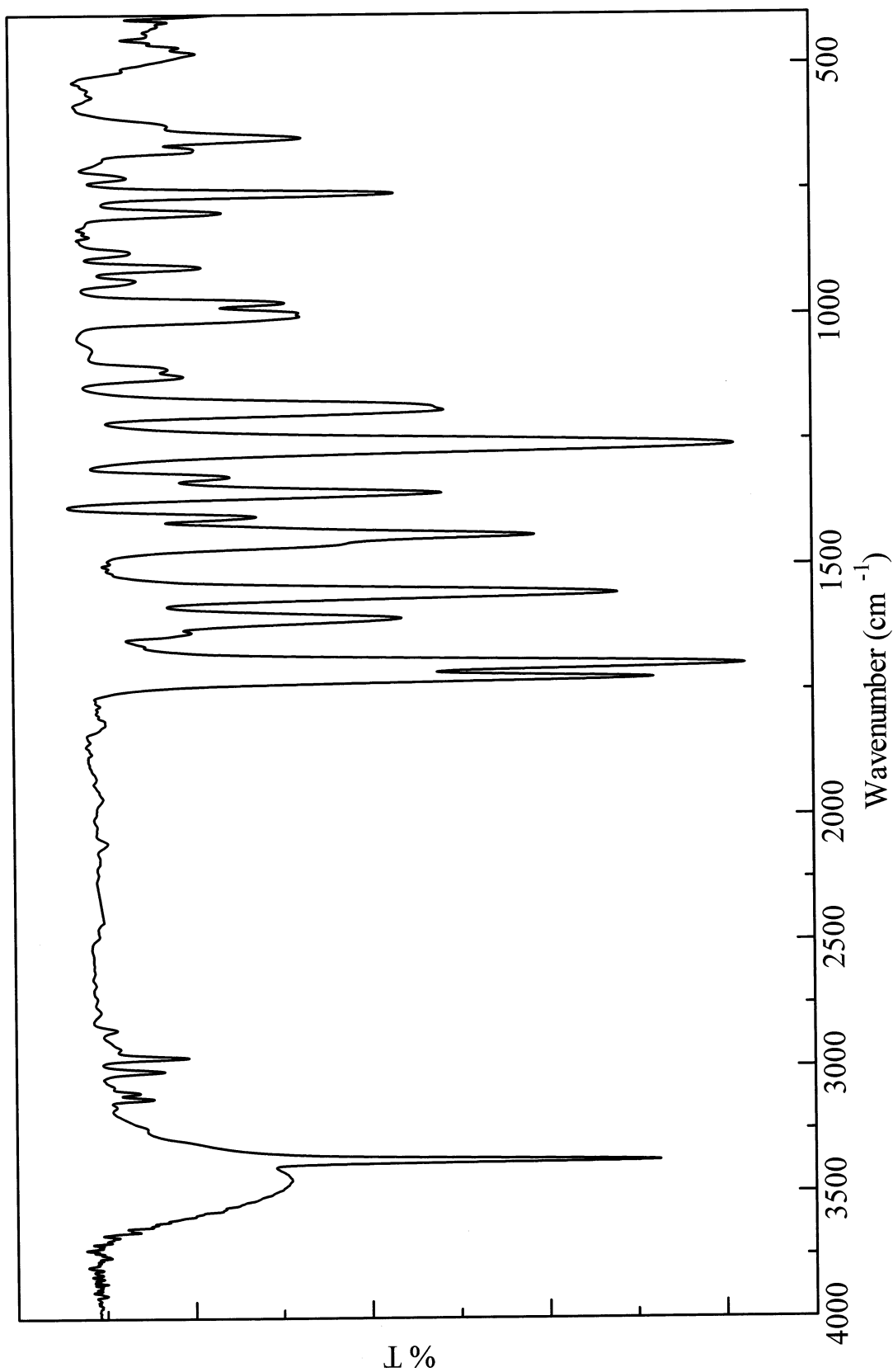


Figure 15. IR spectrum of Dimethyl 5-acrylamidisophthalate (6) (KBr)

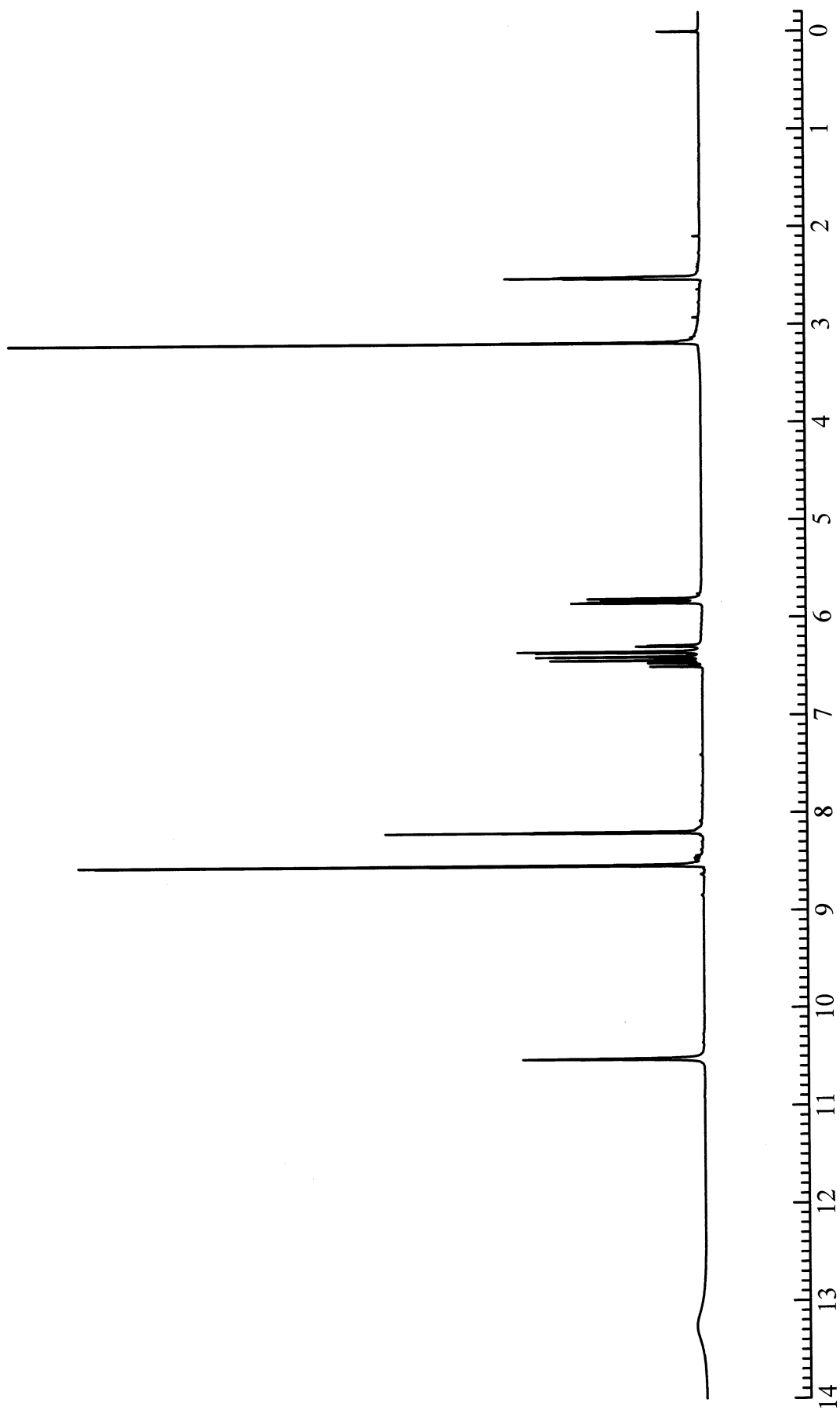


Figure 16.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 5-acrylamidiso-phthalic acid (7) ( $\text{DMSO}-d_6$ )

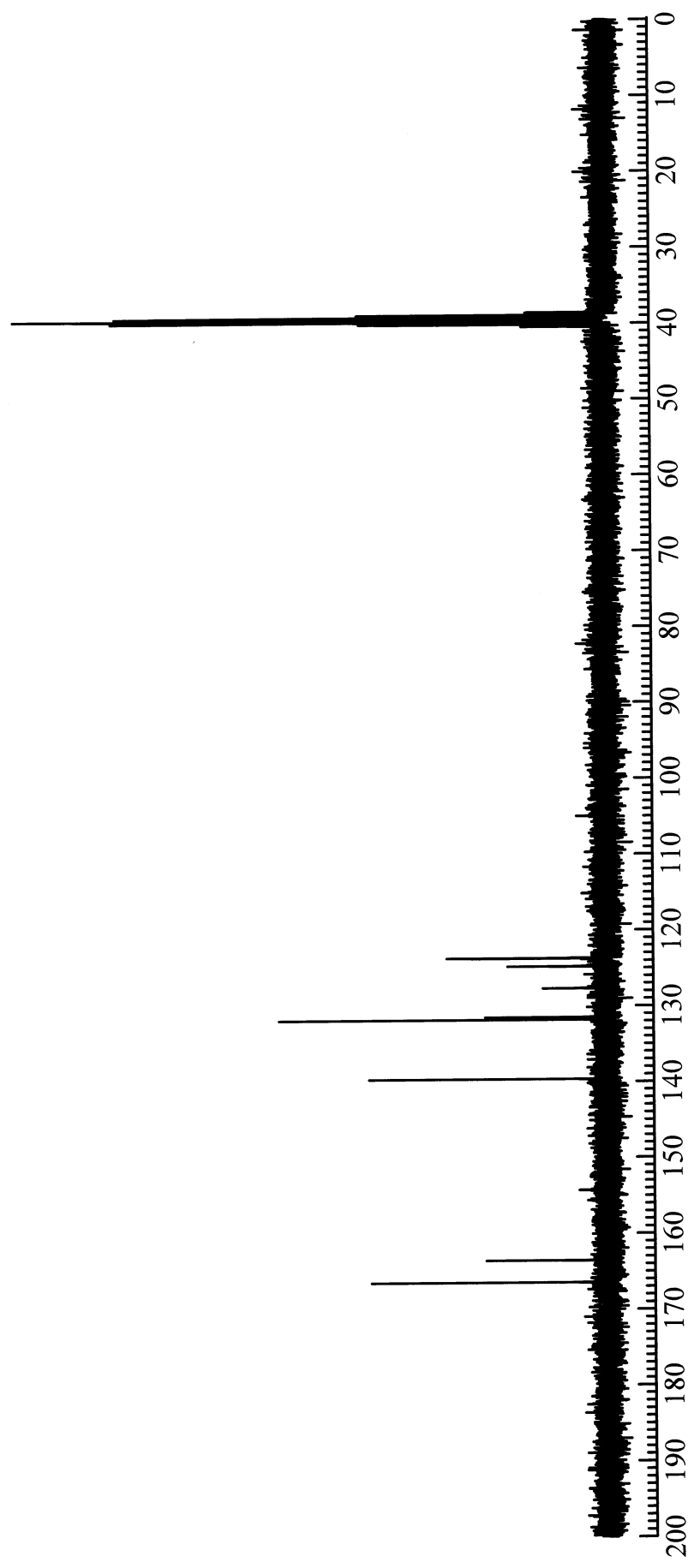


Figure 17. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 5-acrylamideisophthalic acid (7) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



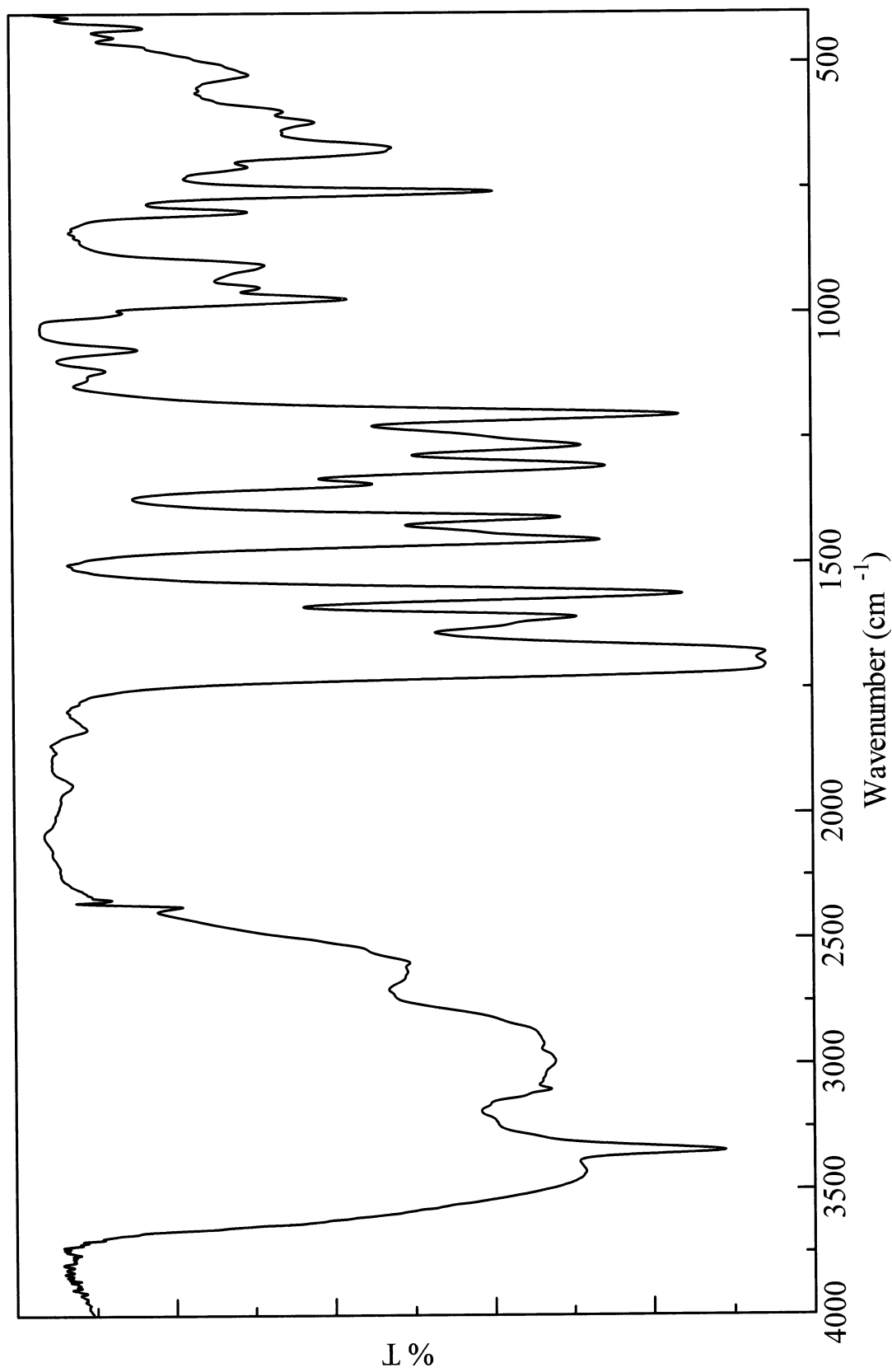


Figure 18. IR spectrum of 5-acrylamidiso-phthalic acid (7) (KBr)

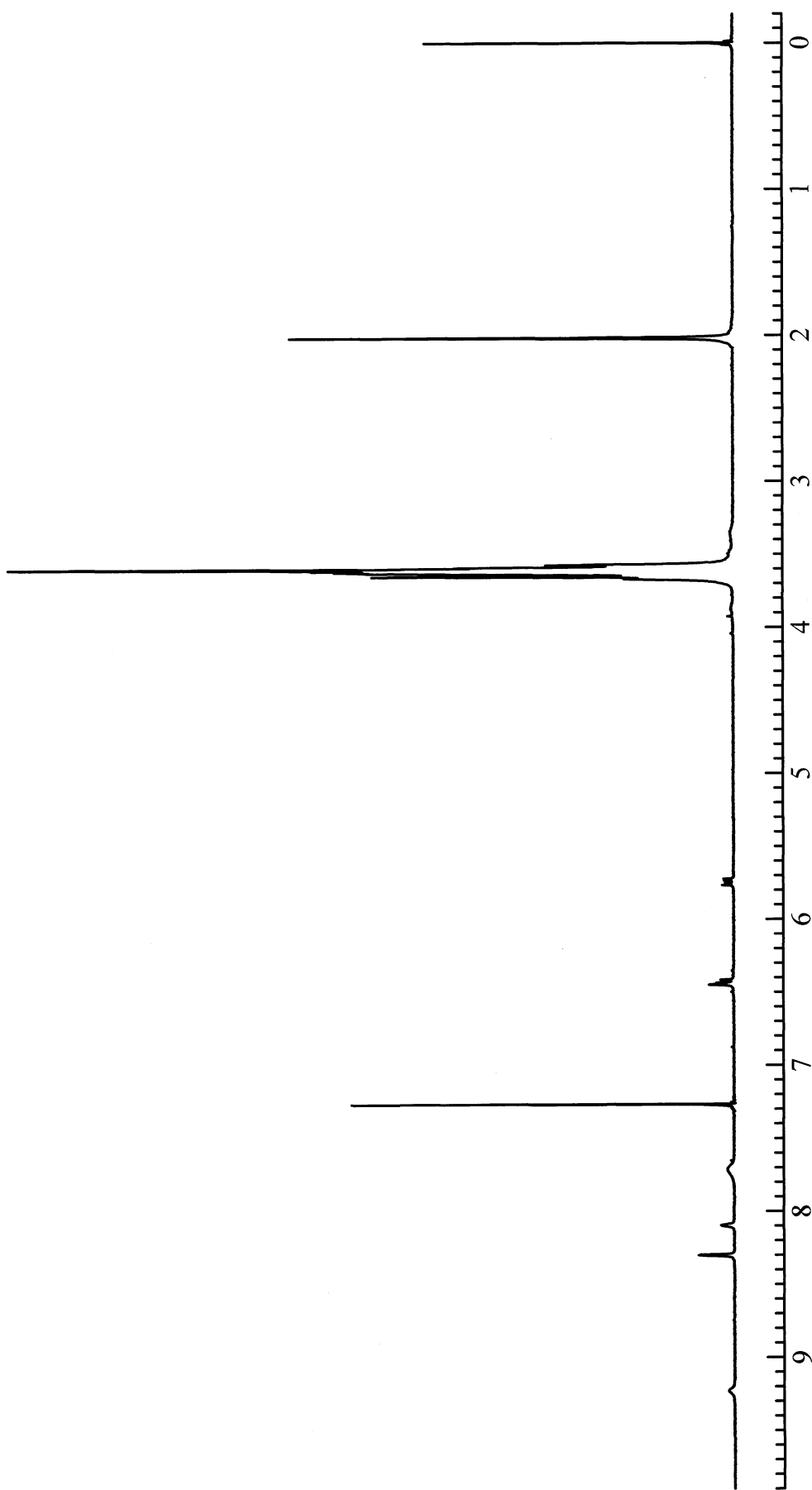


Figure 19.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of AAm-c-PEG (8) ( $\text{CDCl}_3$ )

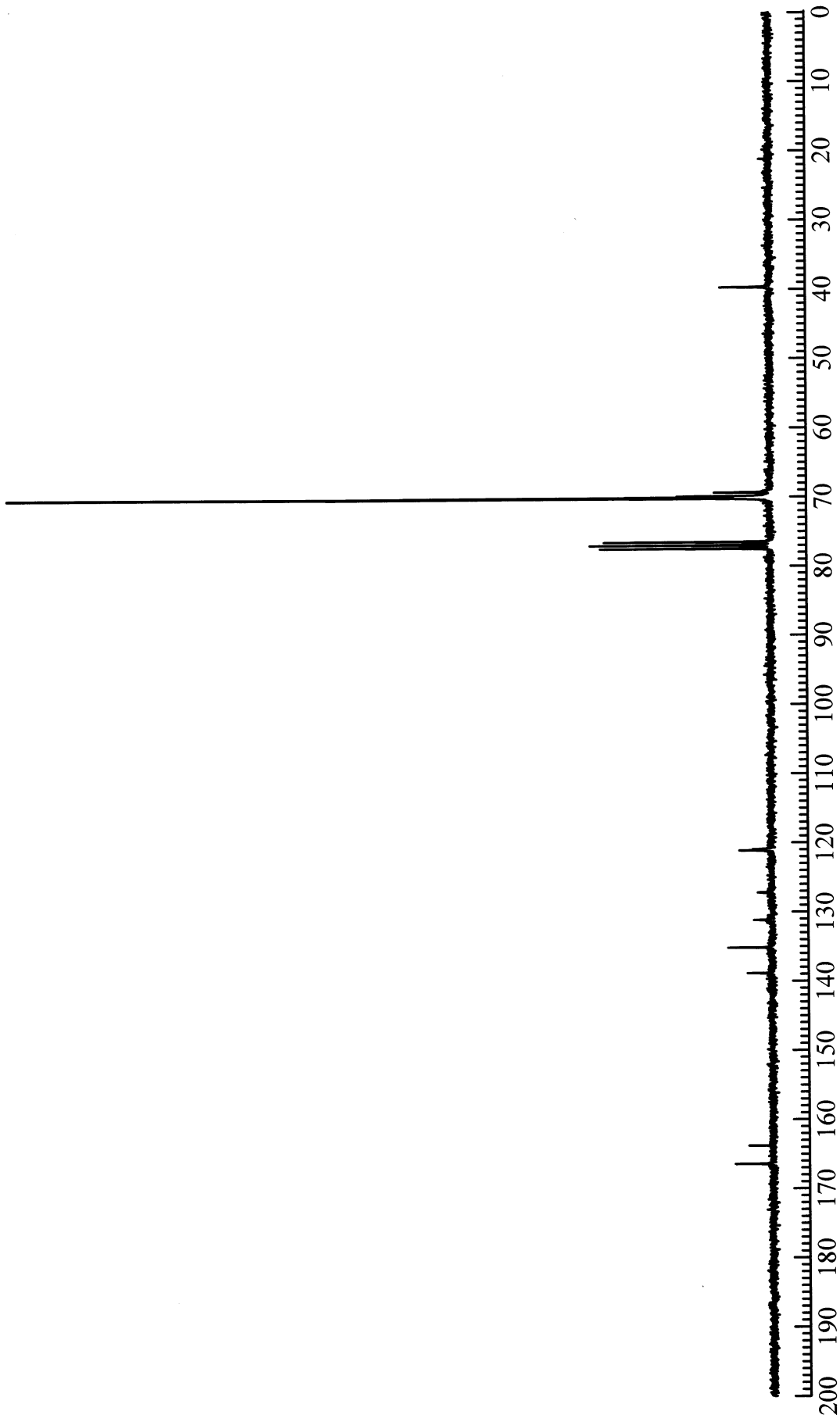


Figure 20.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of AAm-c-PEG (8) ( $\text{CDCl}_3$ )

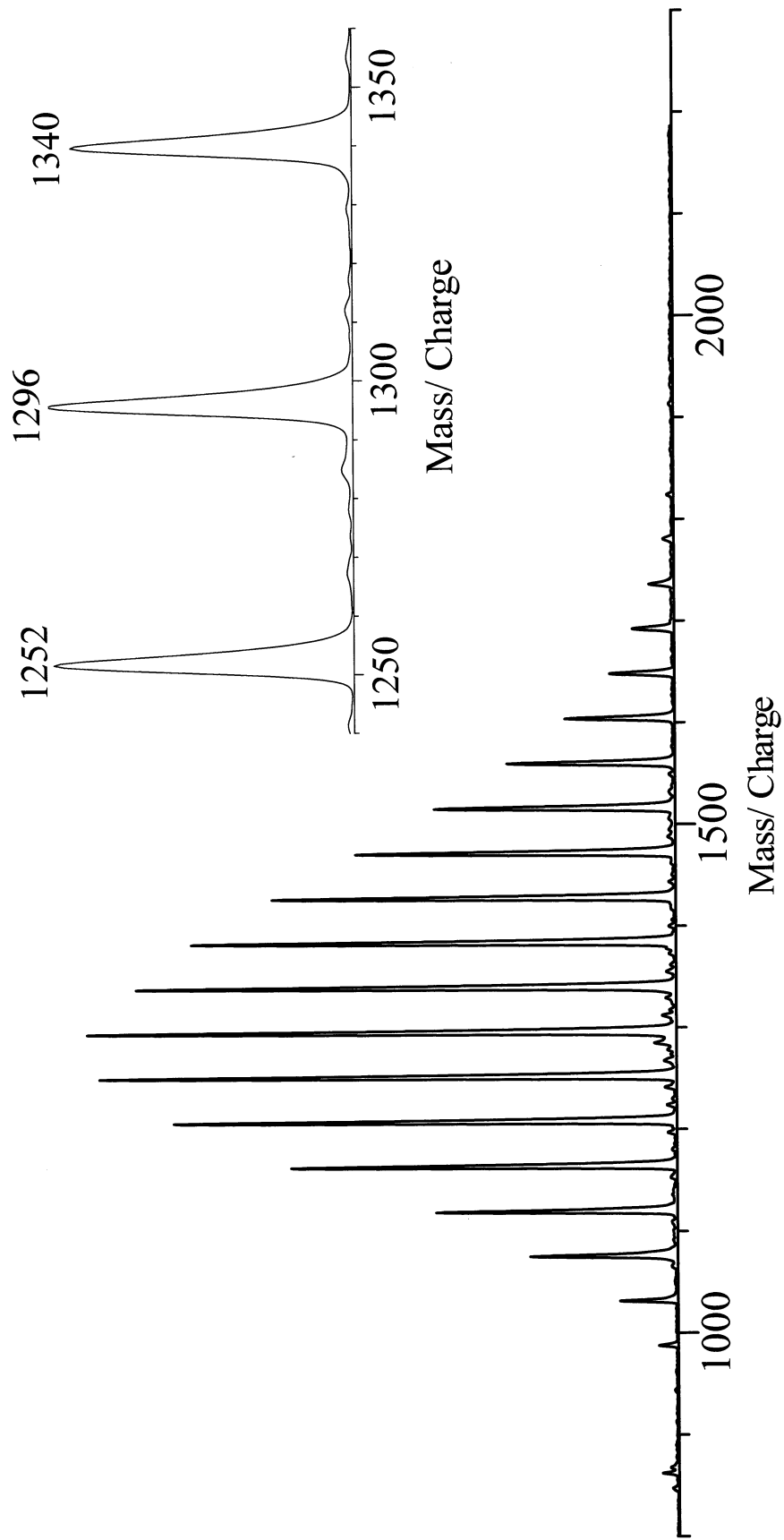


Figure 21. MALDI TOF MS spectrum of AAm-c-PEG (8) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

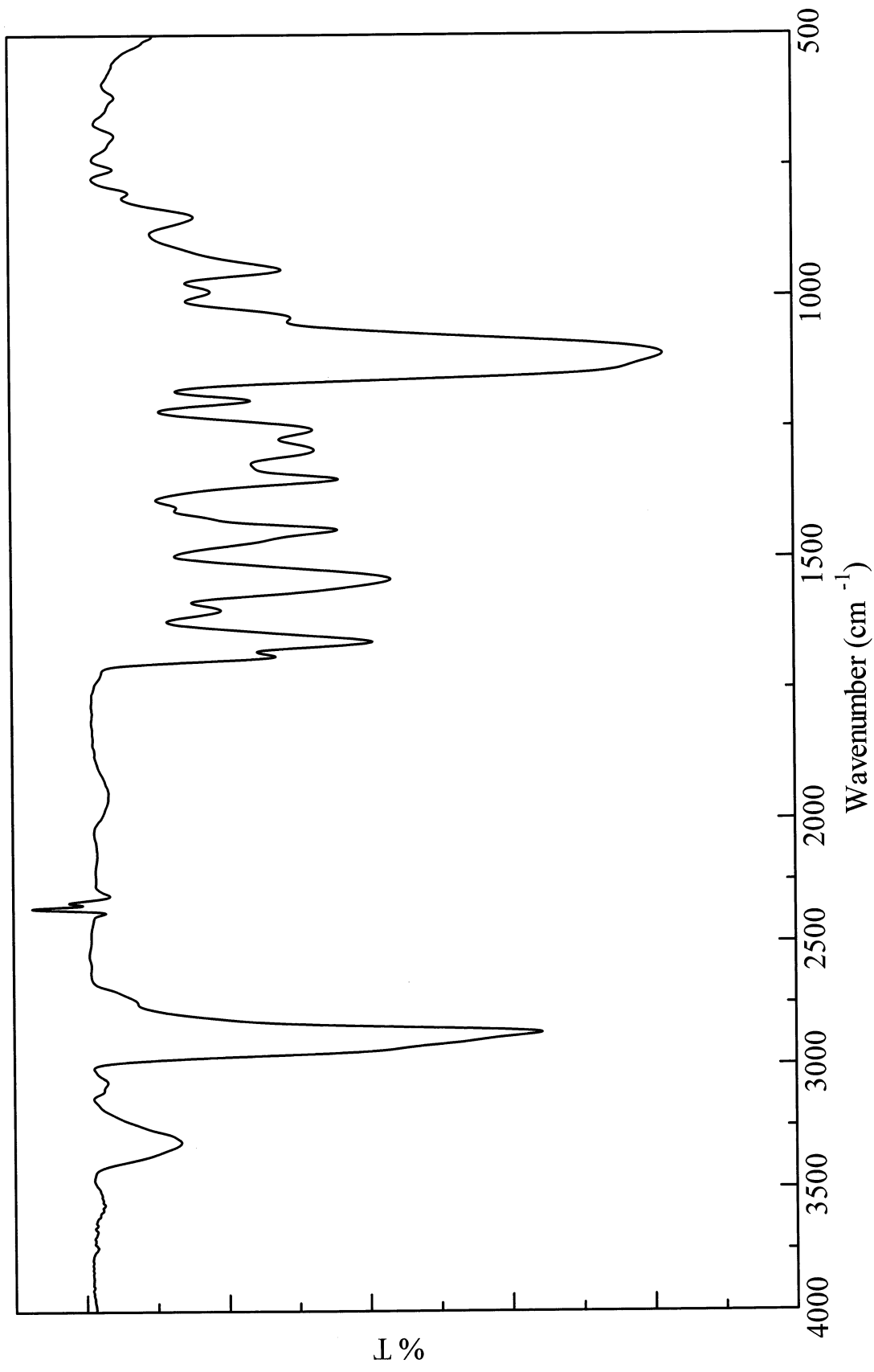


Figure 22. IR spectrum of AAm-c-PEG (8) (NaCl)

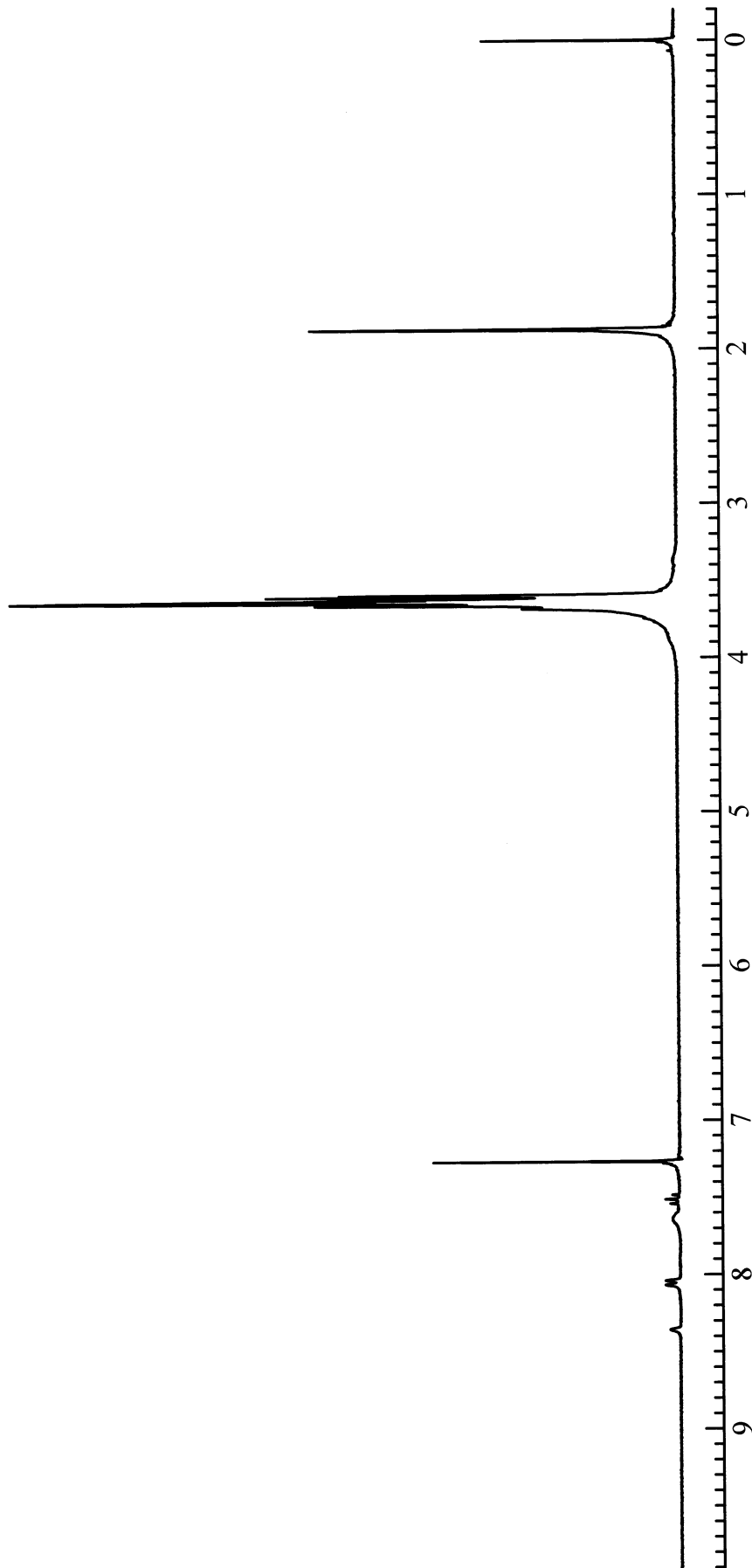


Figure 23. <sup>1</sup>H NMR spectrum of c-PEG (10) (CDCl<sub>3</sub>)

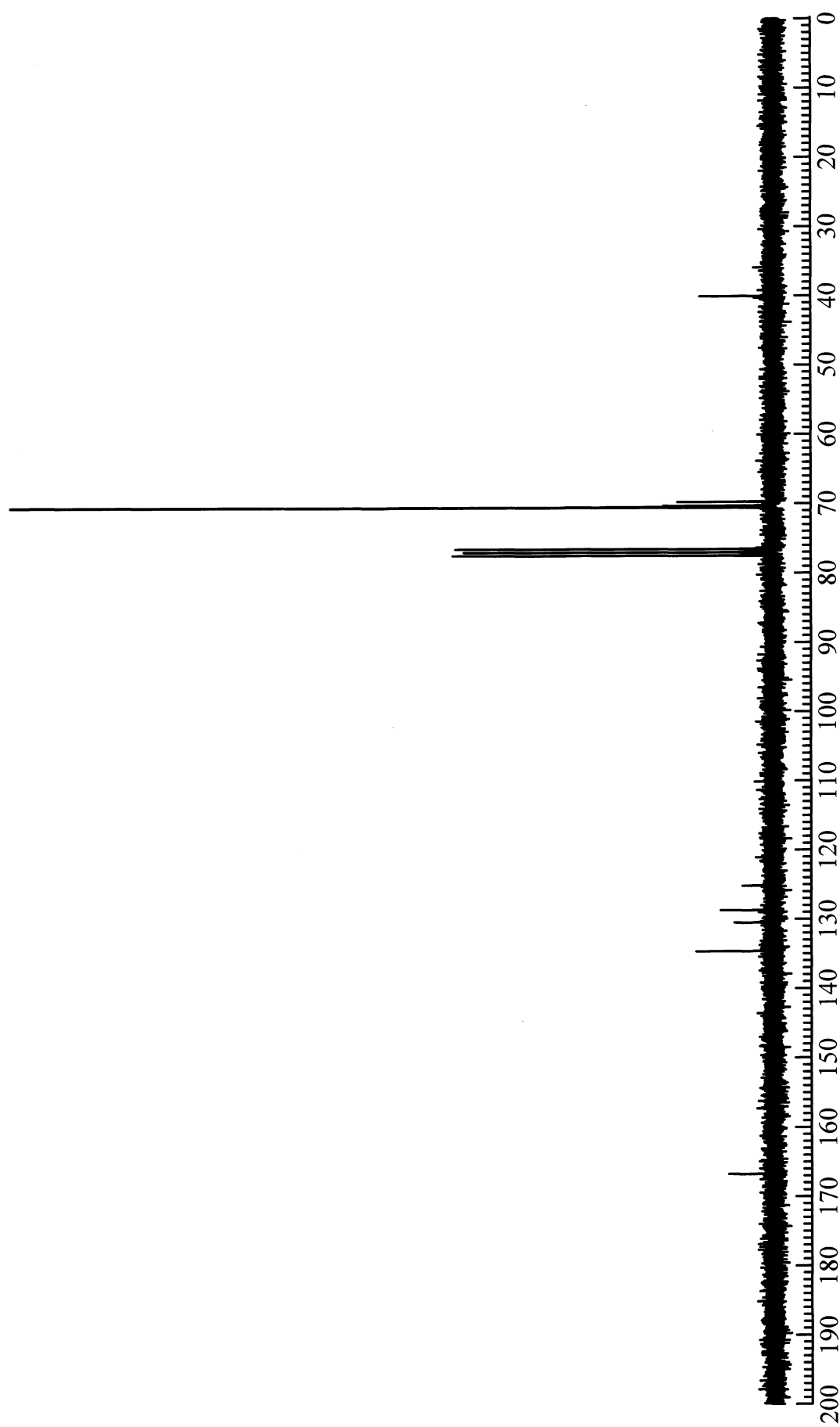


Figure 24.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of *c*-PEG (10) ( $\text{CDCl}_3$ )

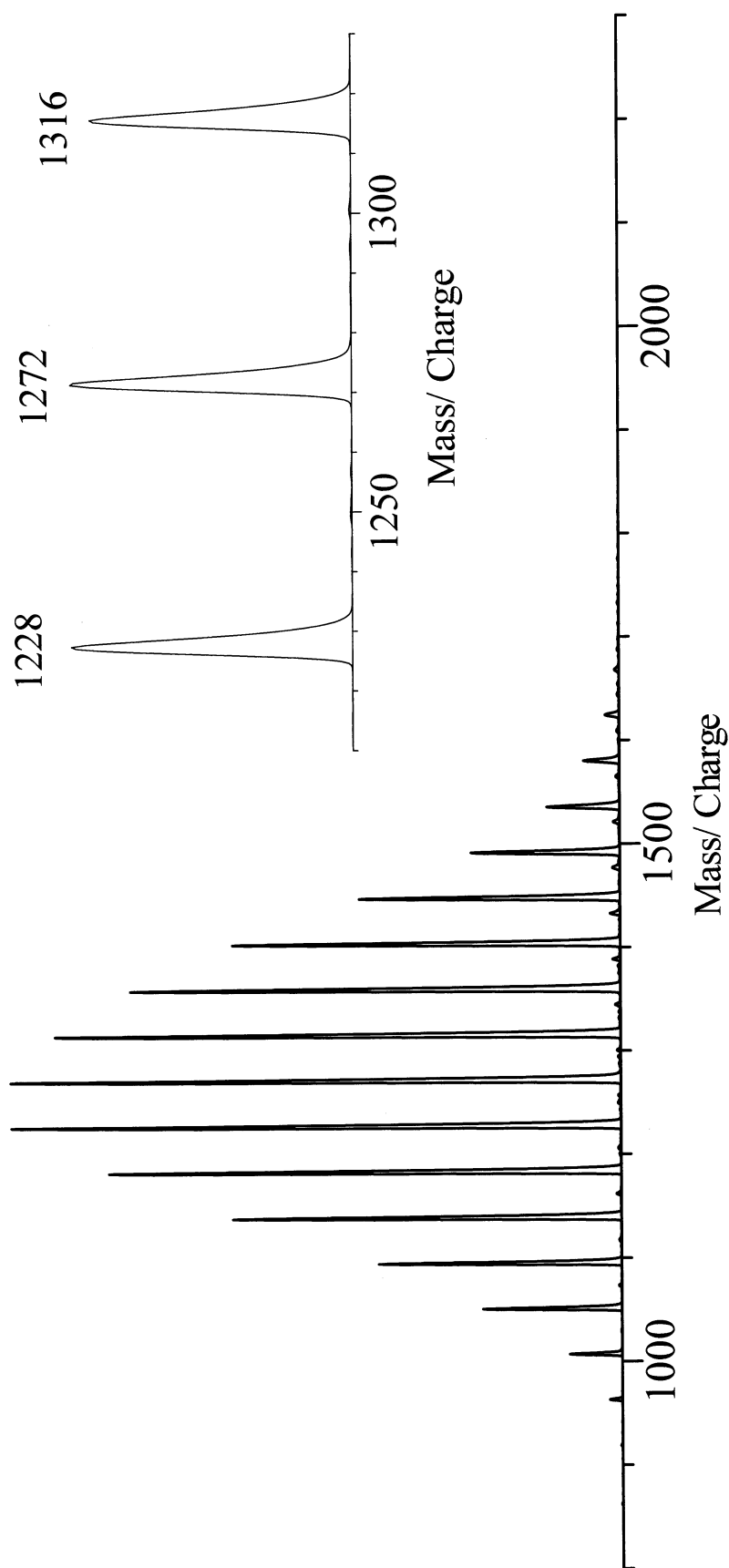


Figure 25. MALDI TOF MS spectrum of *c*-PEG (10) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)



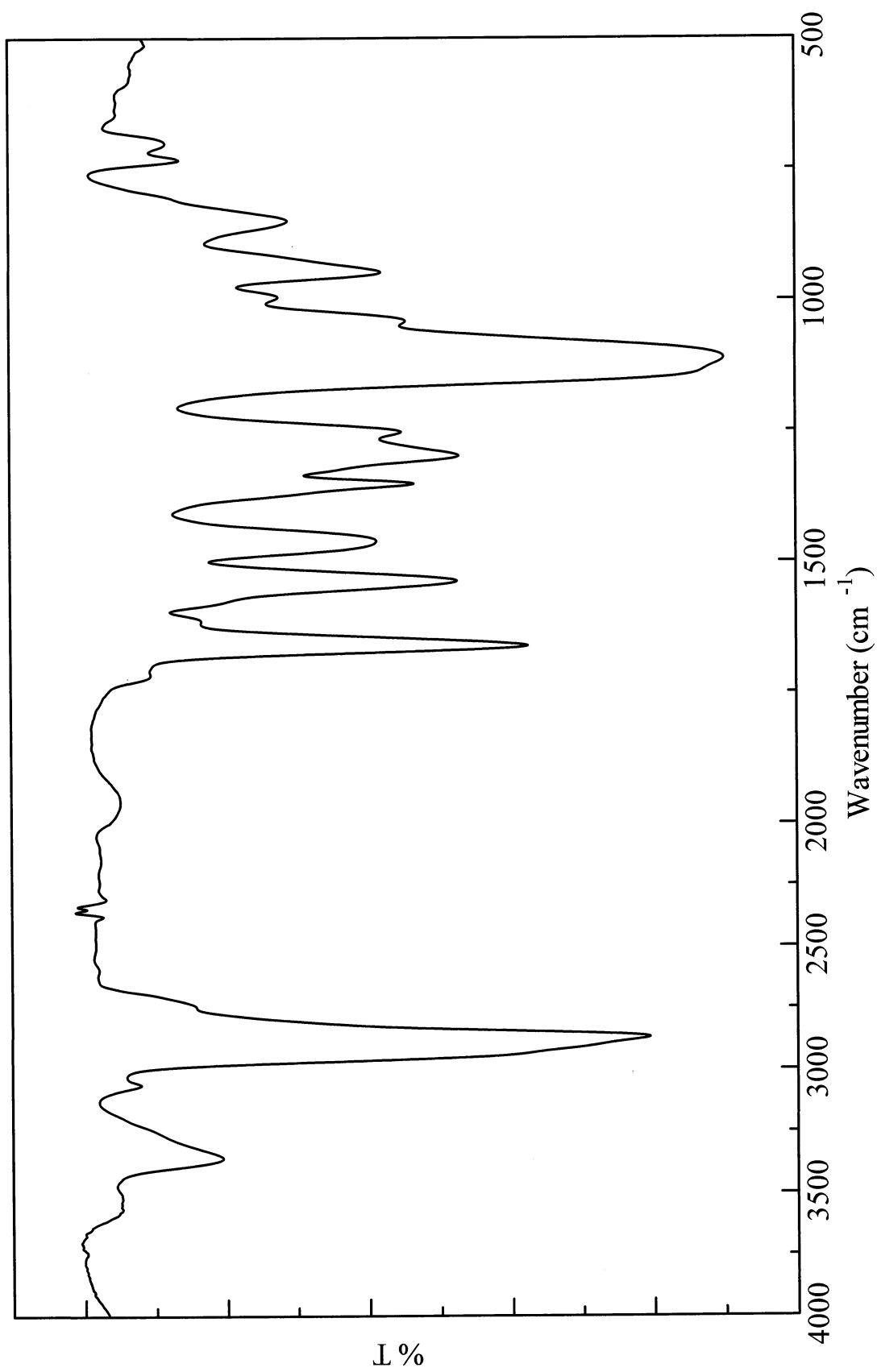


Figure 26. IR spectrum of *c*-PEG (10) (NaCl)

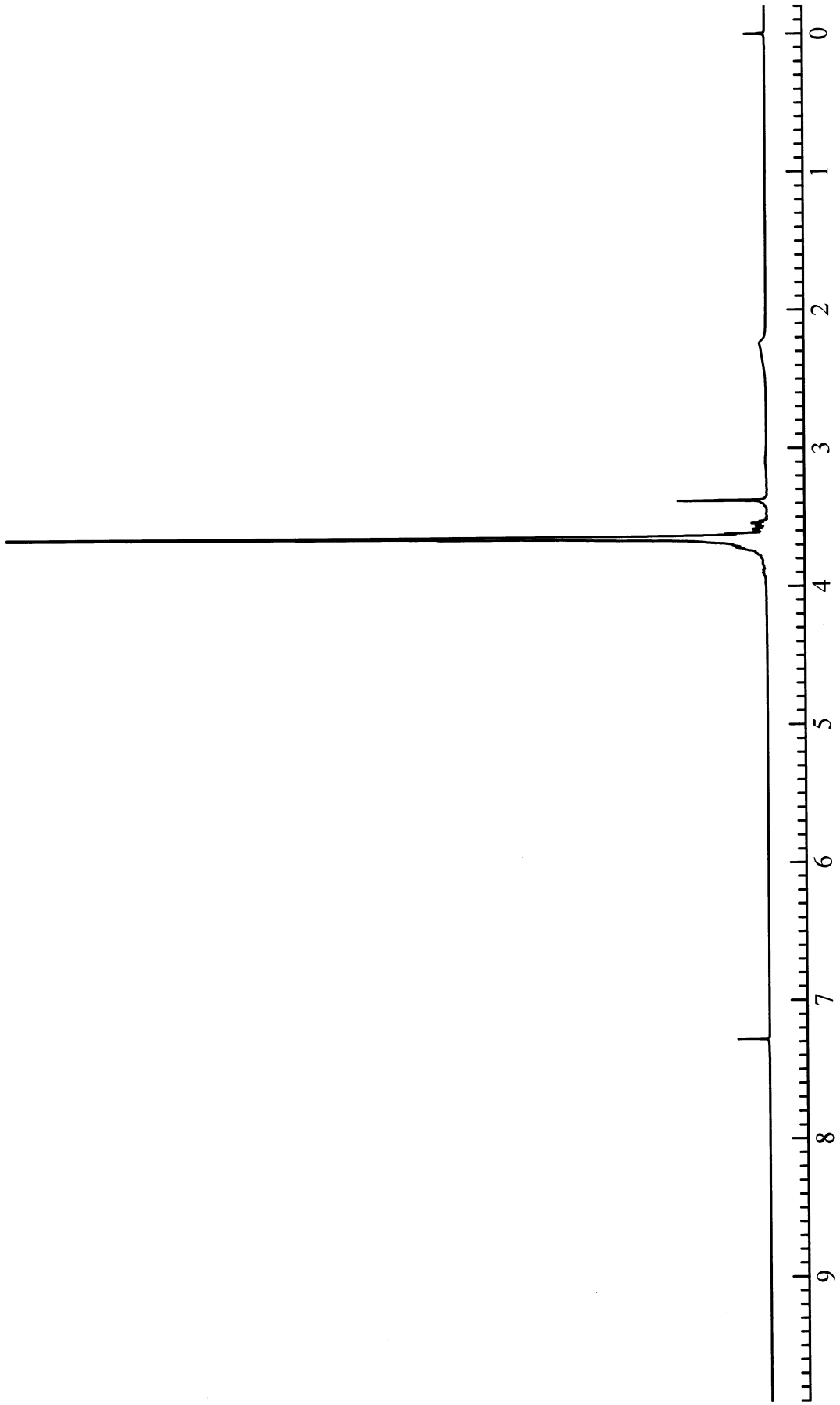


Figure 27. <sup>1</sup>H NMR spectrum of  $\alpha$ -Hydroxy-*o*-methoxy-PEG (12) (CDCl<sub>3</sub>)

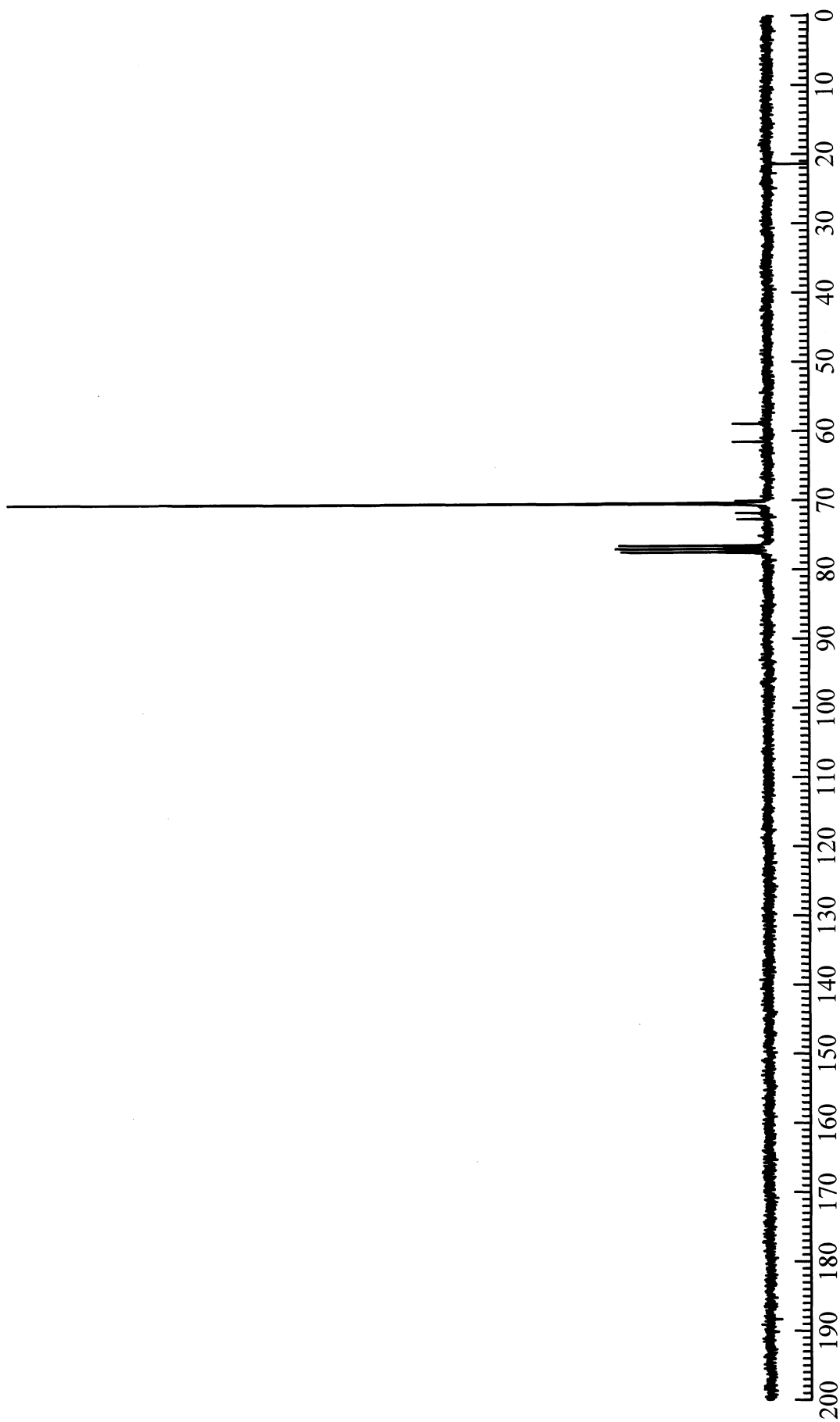


Figure 28.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $\alpha$ -Hydroxy-*o*-methoxy-PEG (**12**) ( $\text{CDCl}_3$ )

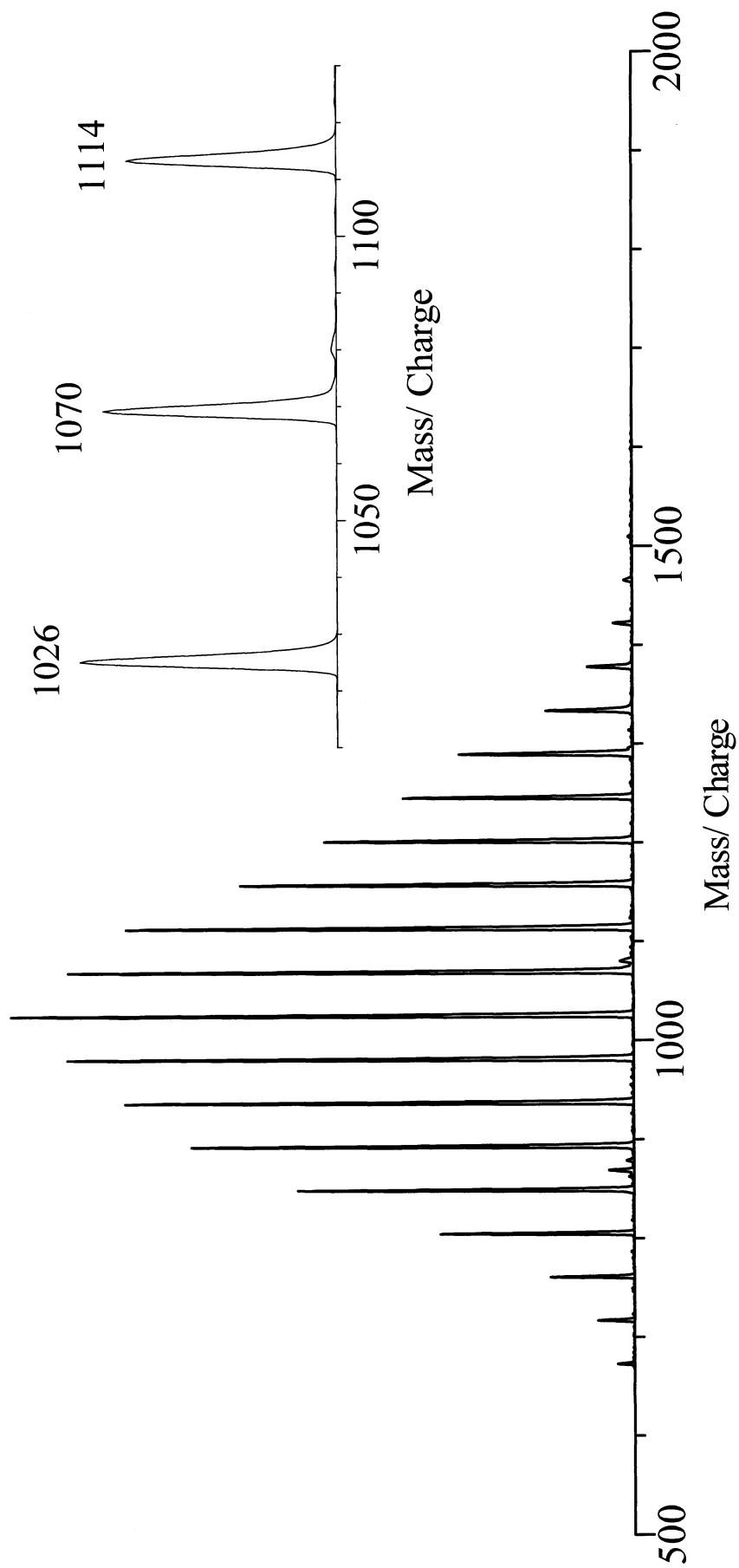


Figure 29. MALDI TOF MS spectrum of  $\alpha$ -Hydroxy-*o*-methoxy-PEG (12) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

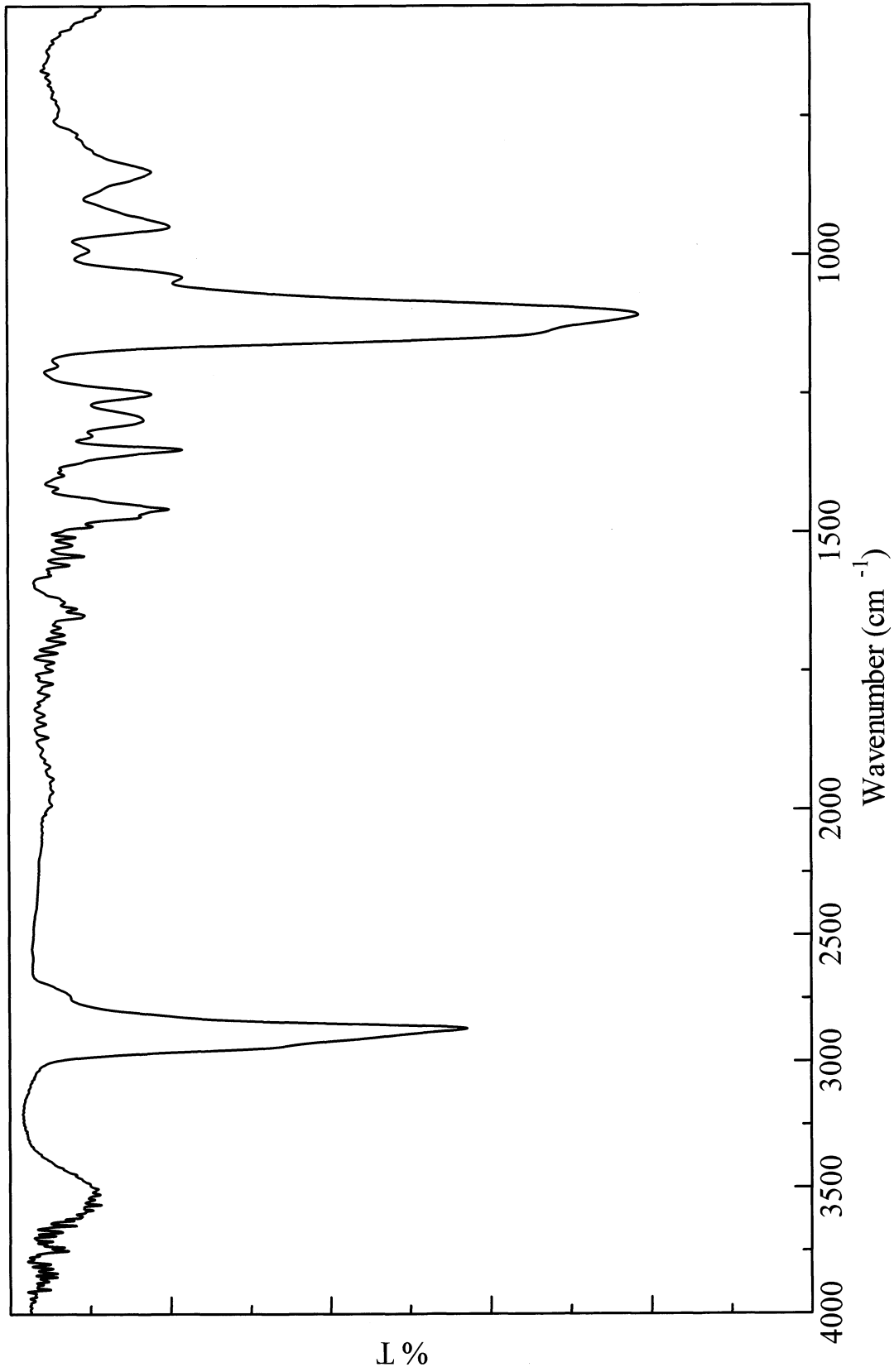


Figure 30. IR spectrum of  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -methoxy-PEG (12) (NaCl)

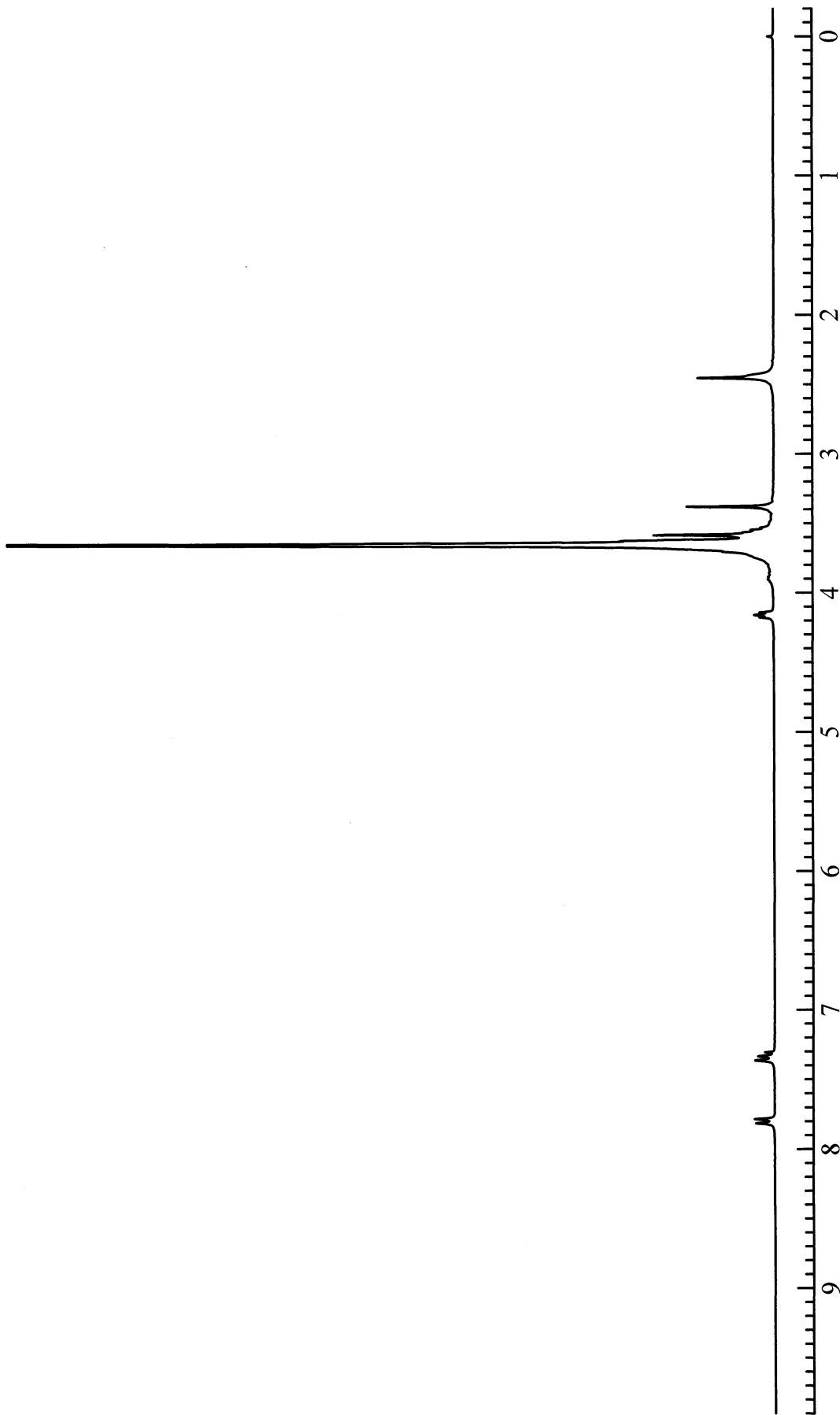


Figure 31. <sup>1</sup>H NMR spectrum of  $\alpha$ -Tosyl-L-ortho-methoxy-PEG (**13**) (CDCl<sub>3</sub>)

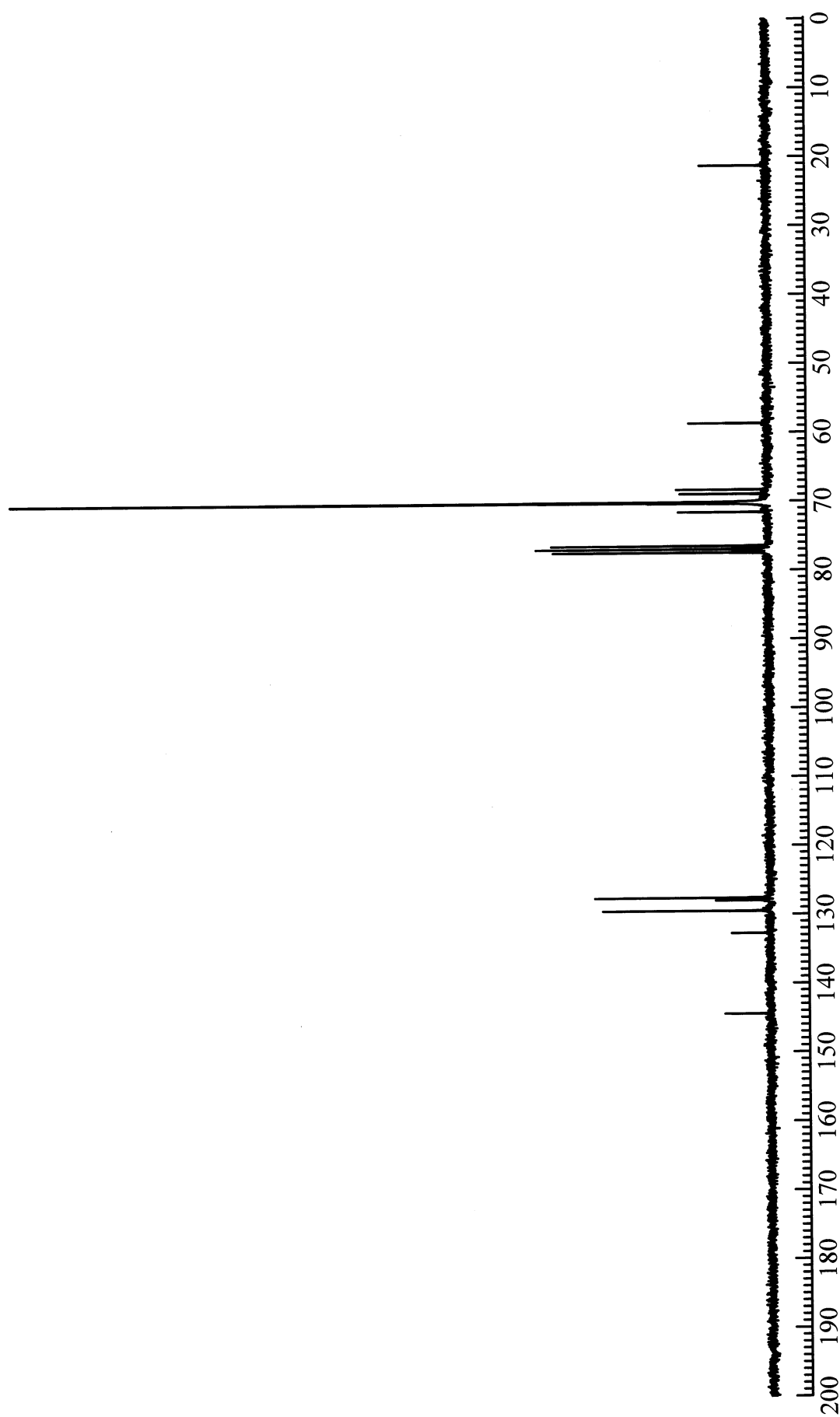


Figure 32.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (**13**) ( $\text{CDCl}_3$ )

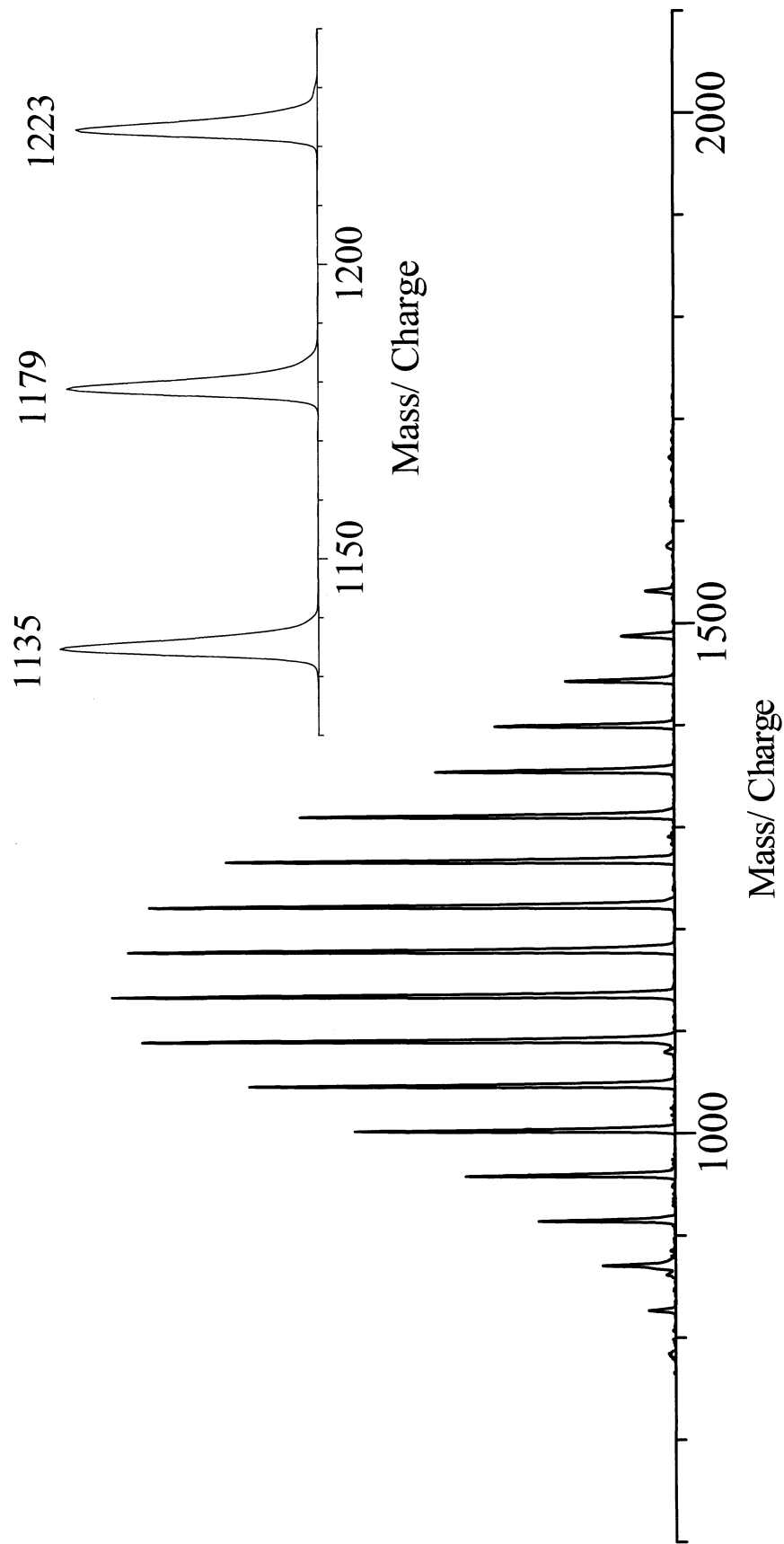


Figure 33. MALDI TOF MS spectrum of  $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -methoxy-PEG (**13**) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)



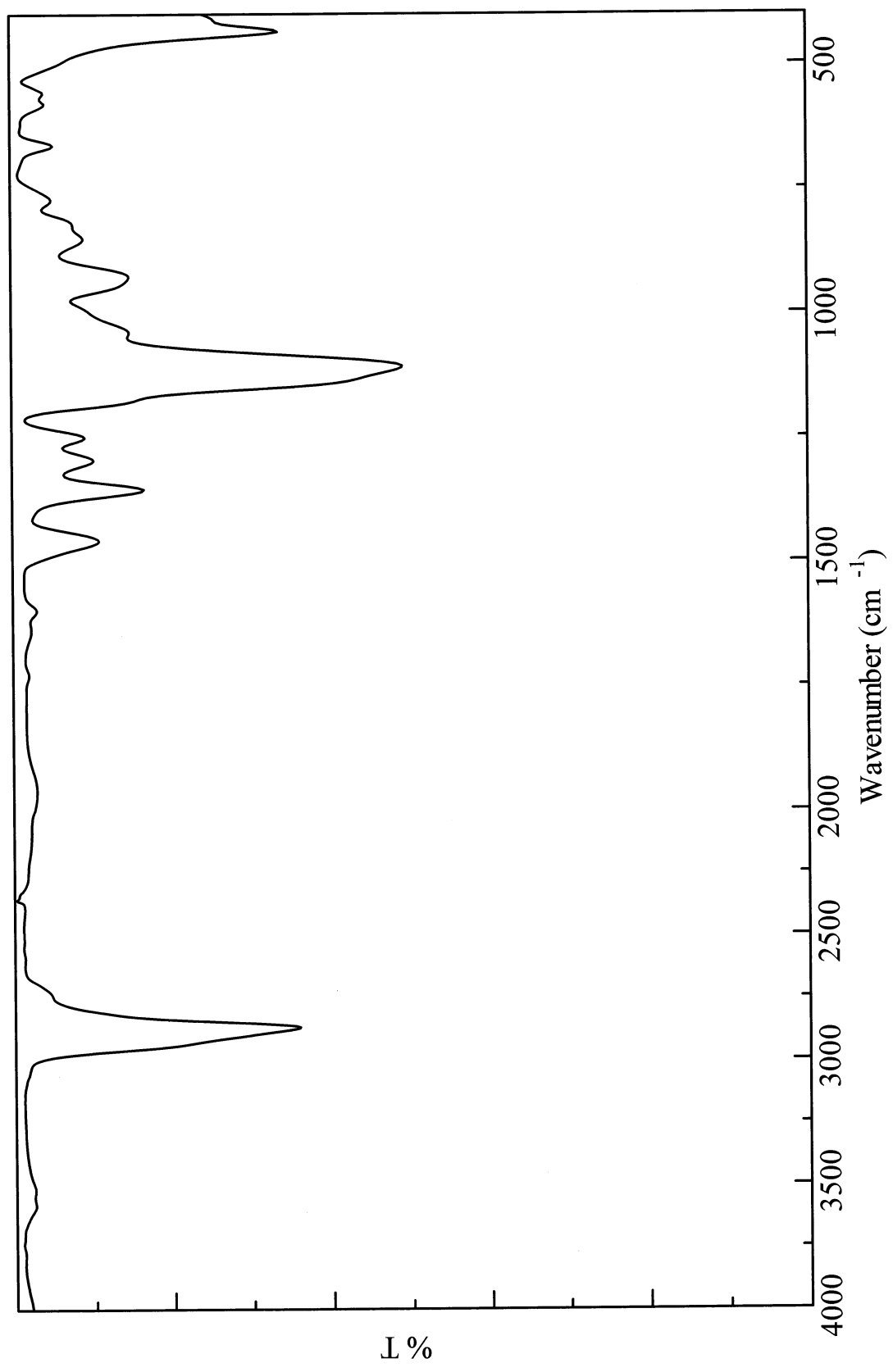


Figure 34. IR spectrum of  $\alpha$ -Tosyl-l- $\omega$ -methoxy-PEG (13) (NaCl)

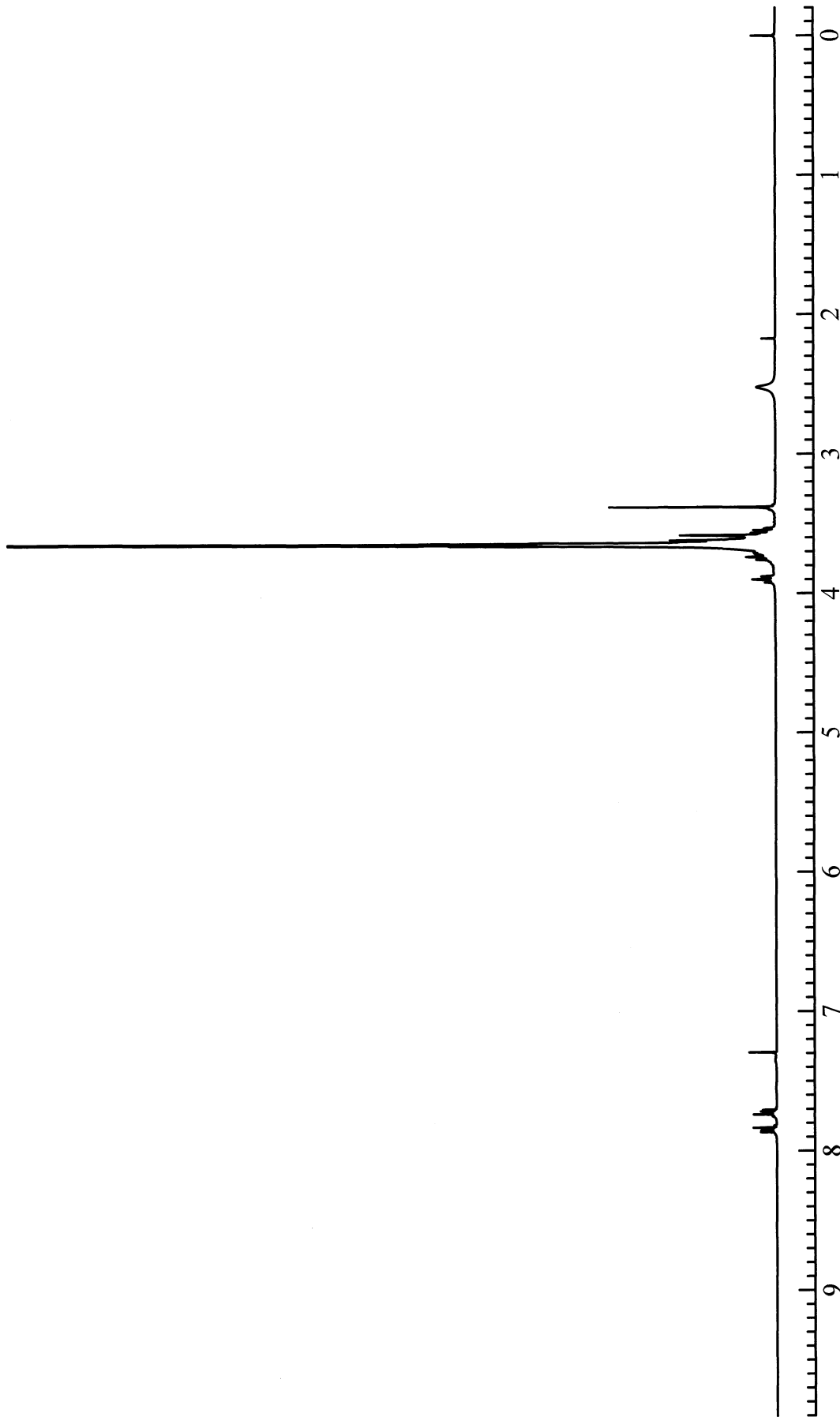


Figure 35. <sup>1</sup>H NMR spectrum of  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (**14**) (CDCl<sub>3</sub>)

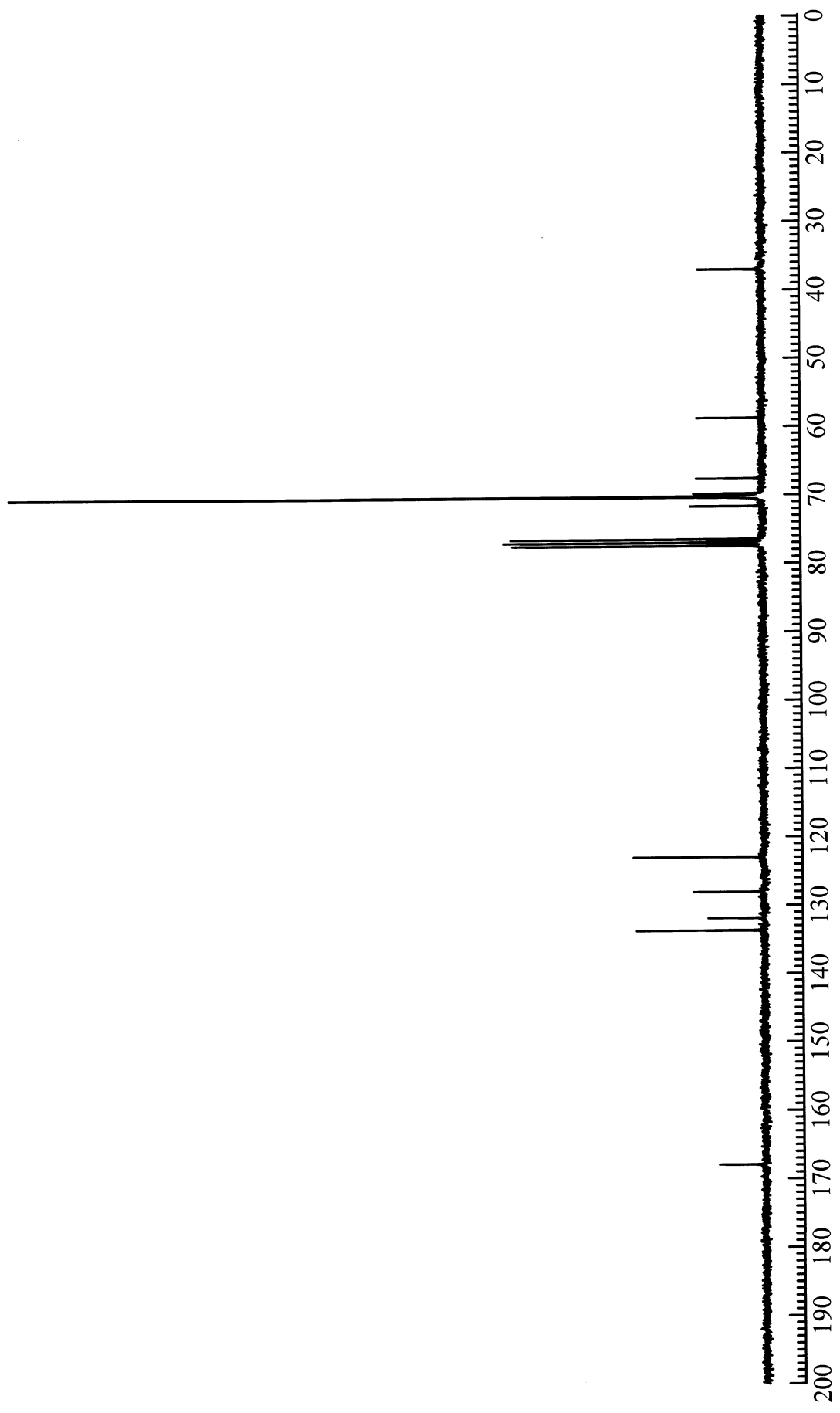


Figure 36. <sup>13</sup>C NMR spectrum of  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (**14**) (CDCl<sub>3</sub>)

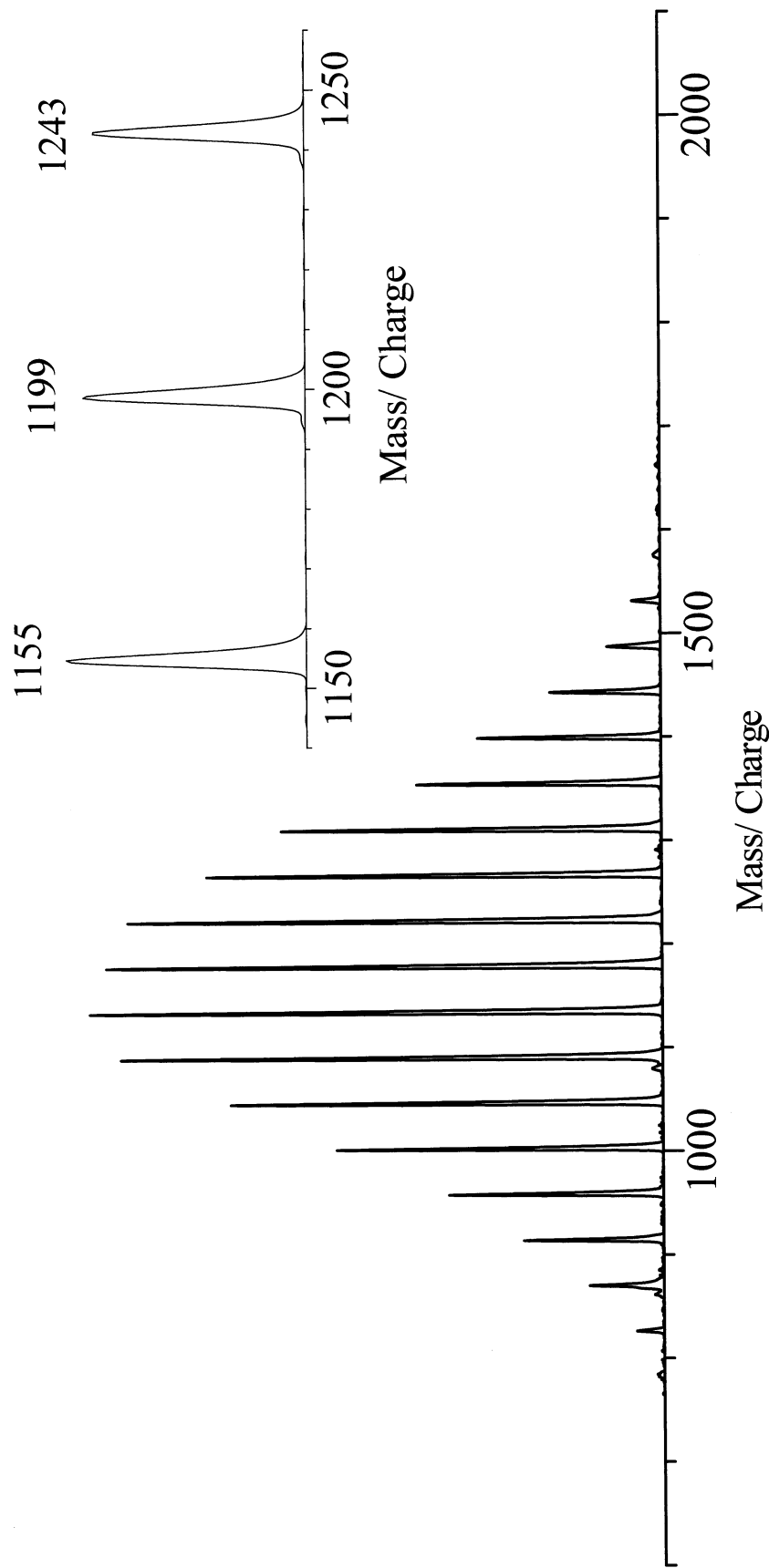


Figure 37. MALDI TOF MS spectrum of  $\alpha$ -phthalimide-*o*-methoxy-PEG (14) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

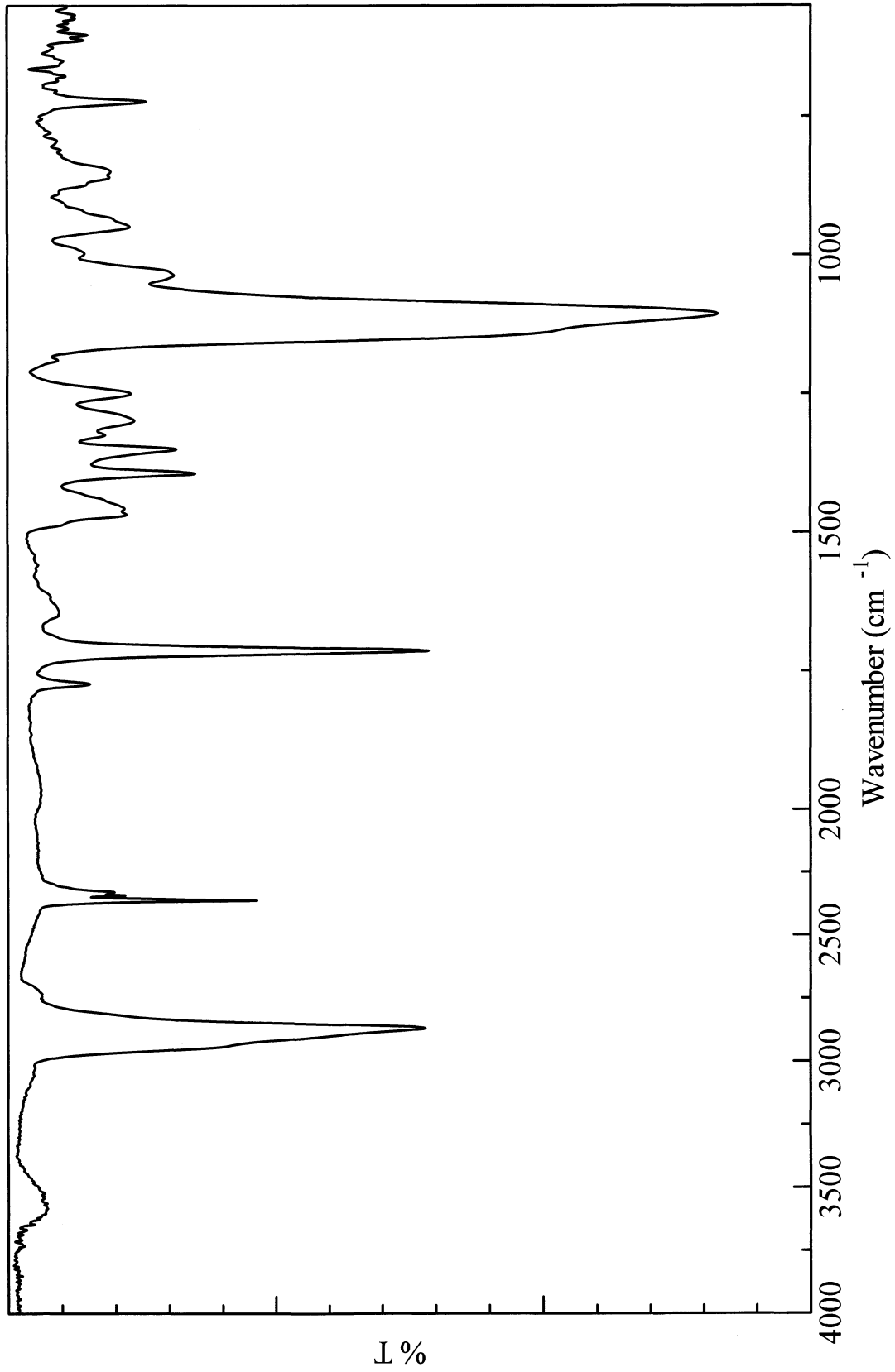


Figure 38. IR spectrum of  $\alpha$ -phthalimide- $\omega$ -methoxy-PEG (14) (NaCl)

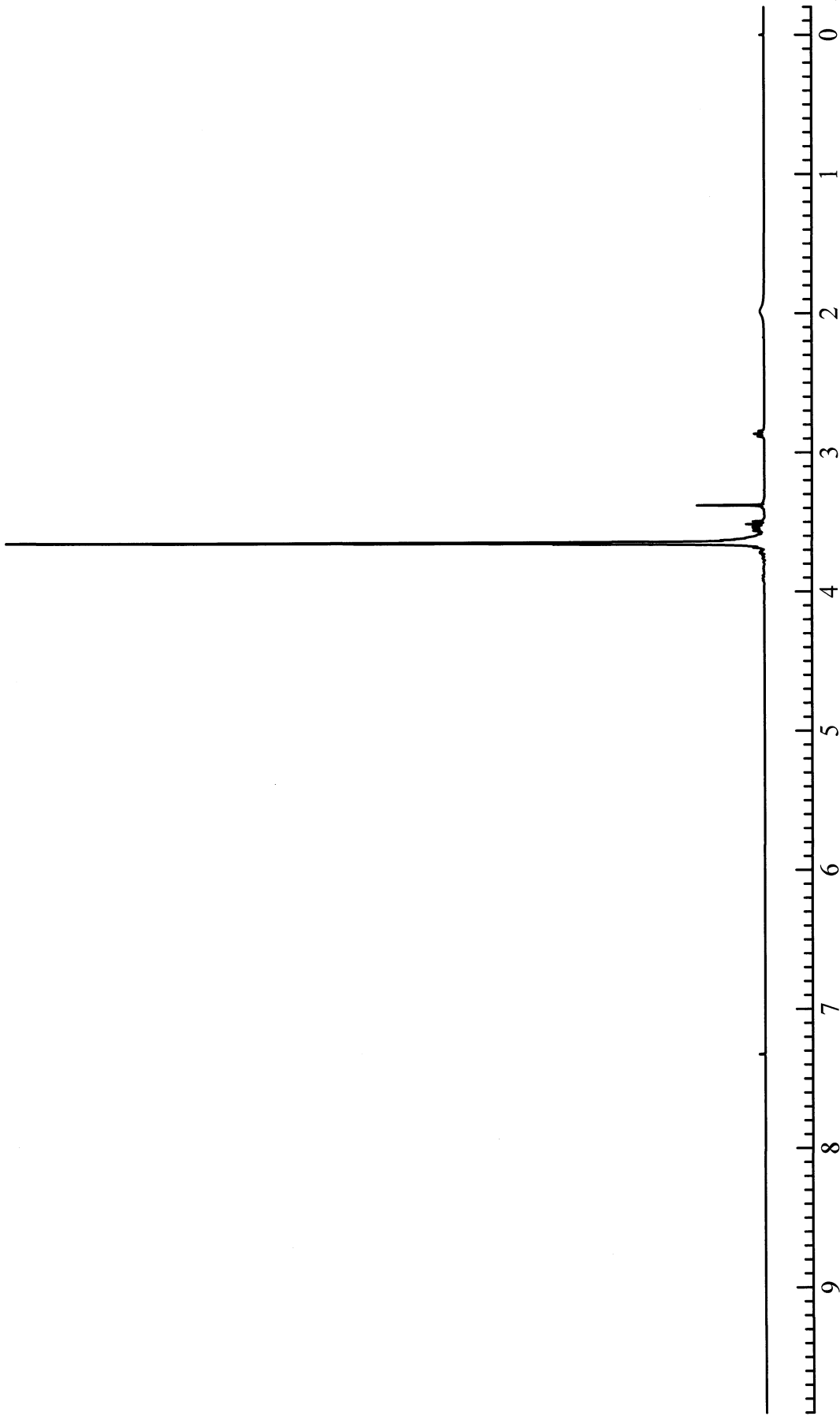


Figure 39. <sup>1</sup>H NMR spectrum of  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (**15**) (CDCl<sub>3</sub>)

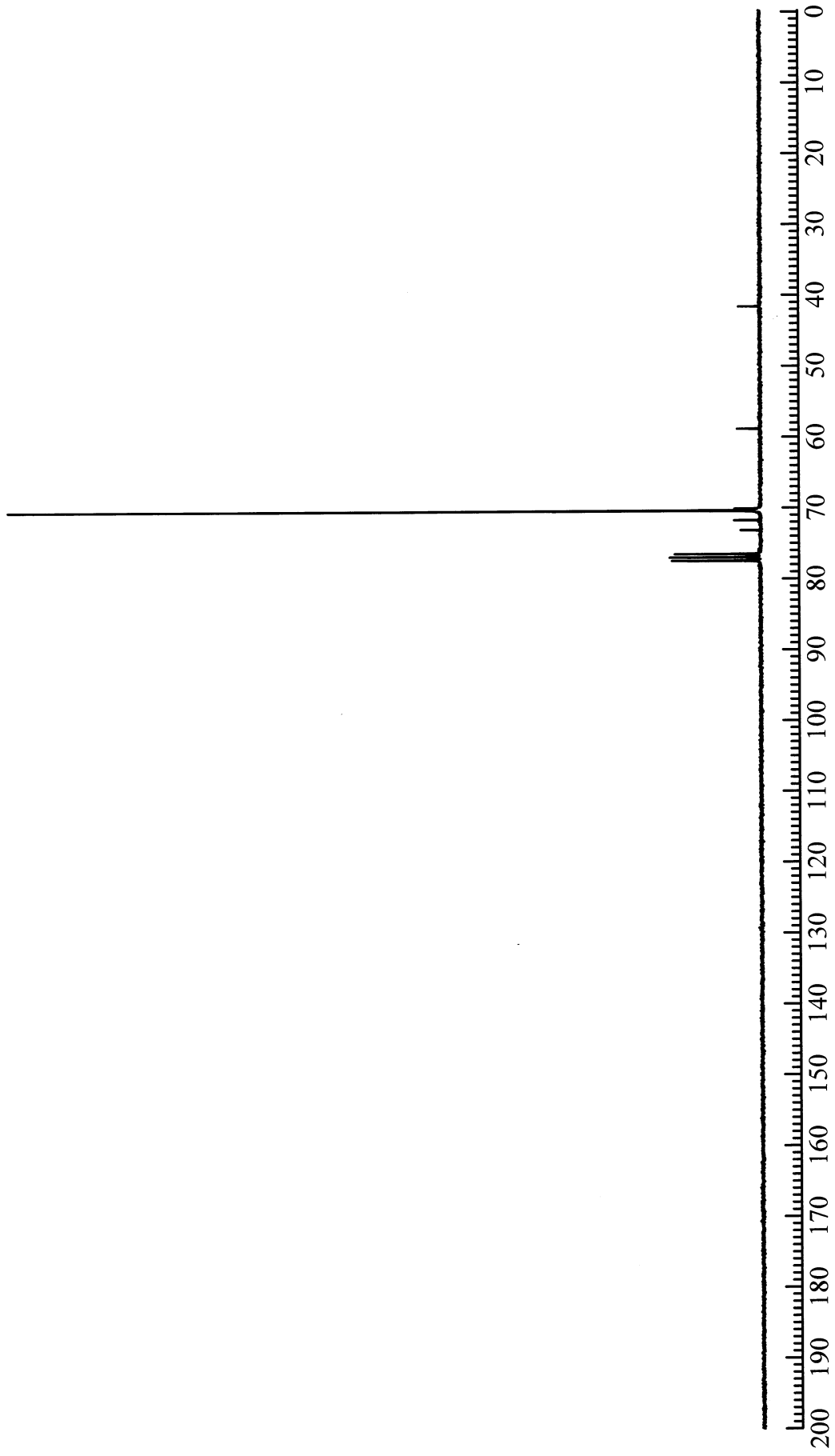


Figure 40. <sup>13</sup>C NMR spectrum of  $\alpha$ -amino-*o*-methoxy-PEG (**15**) (CDCl<sub>3</sub>)

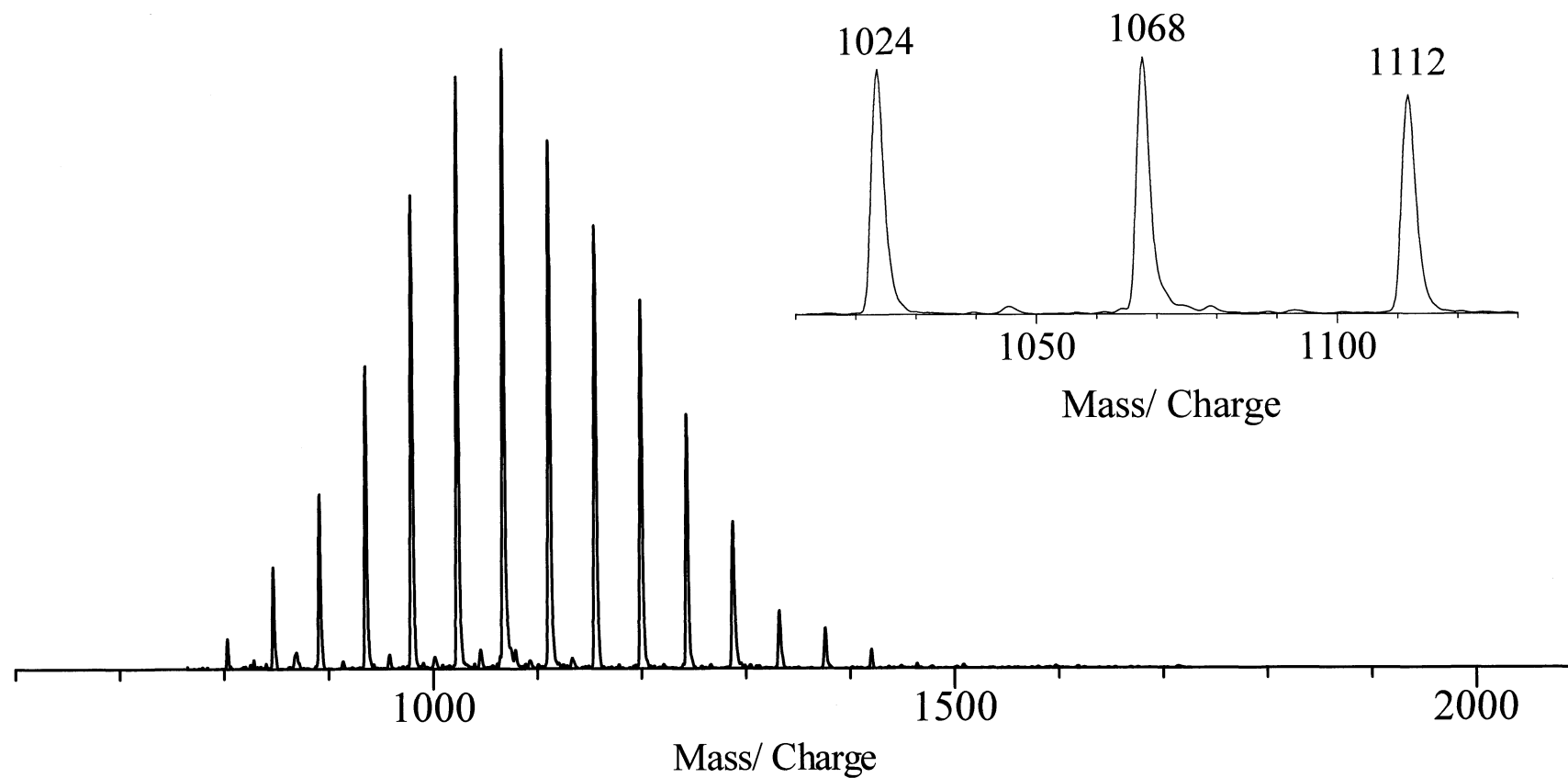


Figure 41. MALDI TOF MS spectrum of  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (**15**) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)



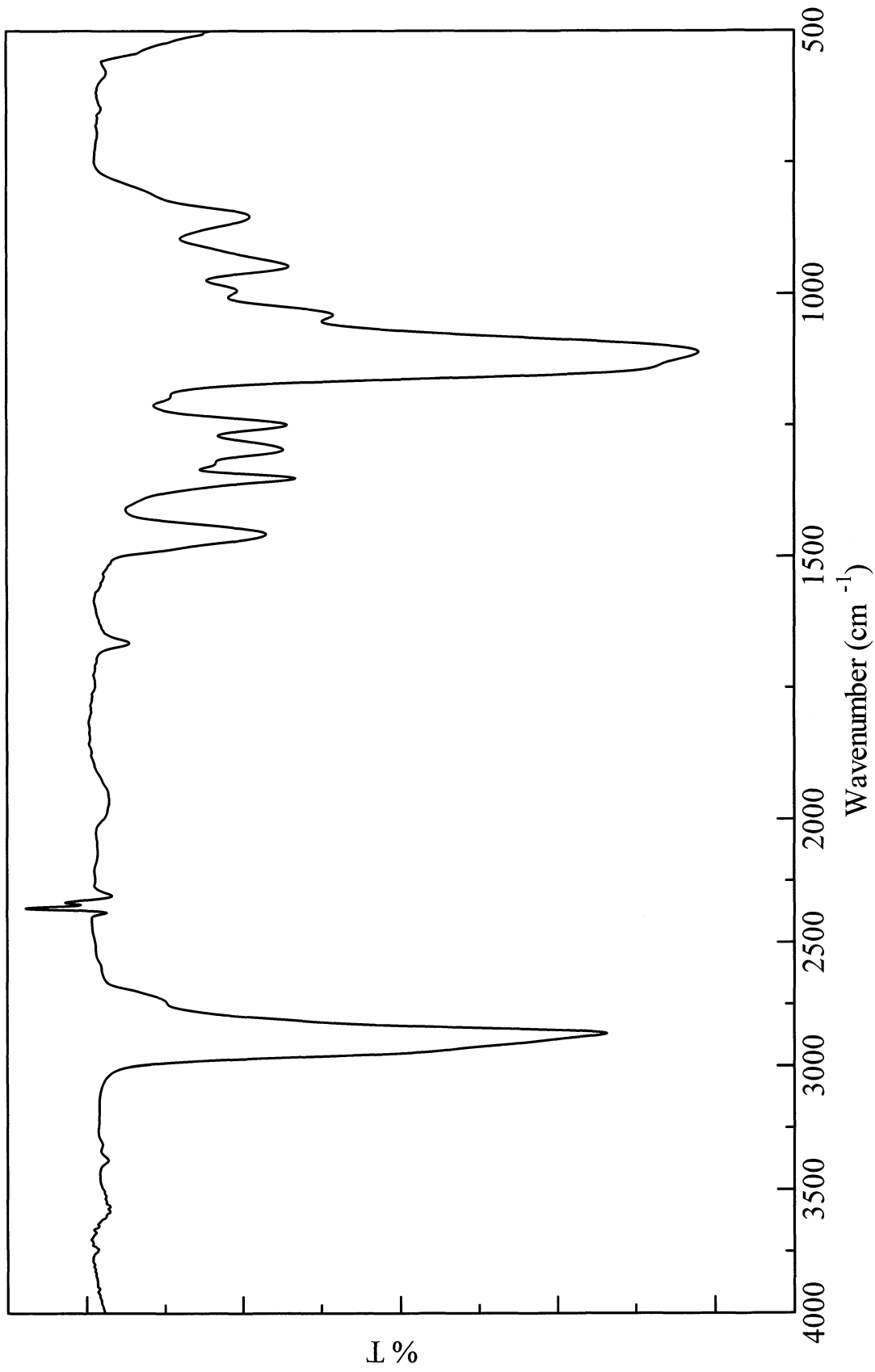


Figure 42. IR spectrum of  $\alpha$ -amino- $\omega$ -methoxy-PEG (15) (NaCl)

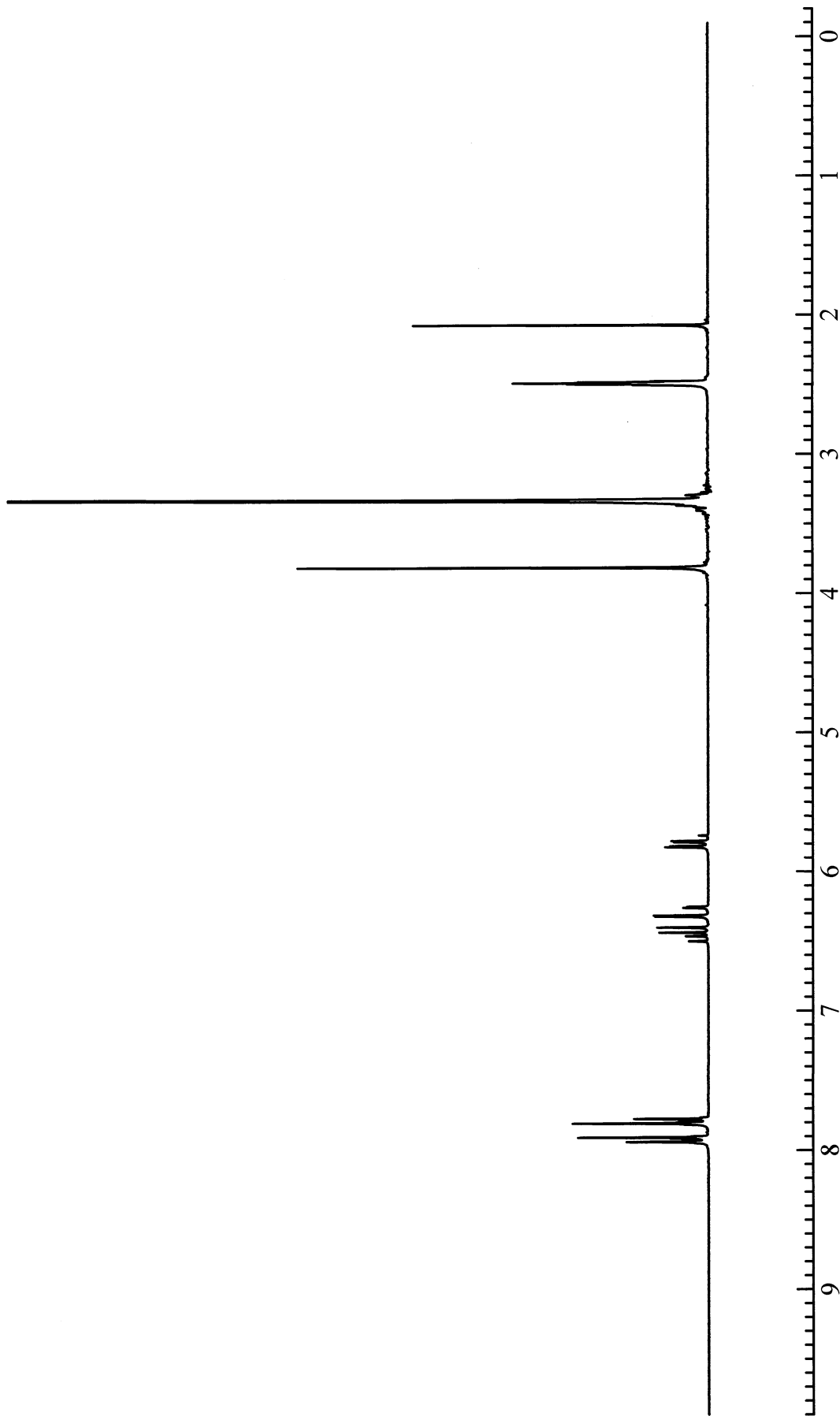


Figure 43.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (17) ( $\text{DMSO}-d_6$ )

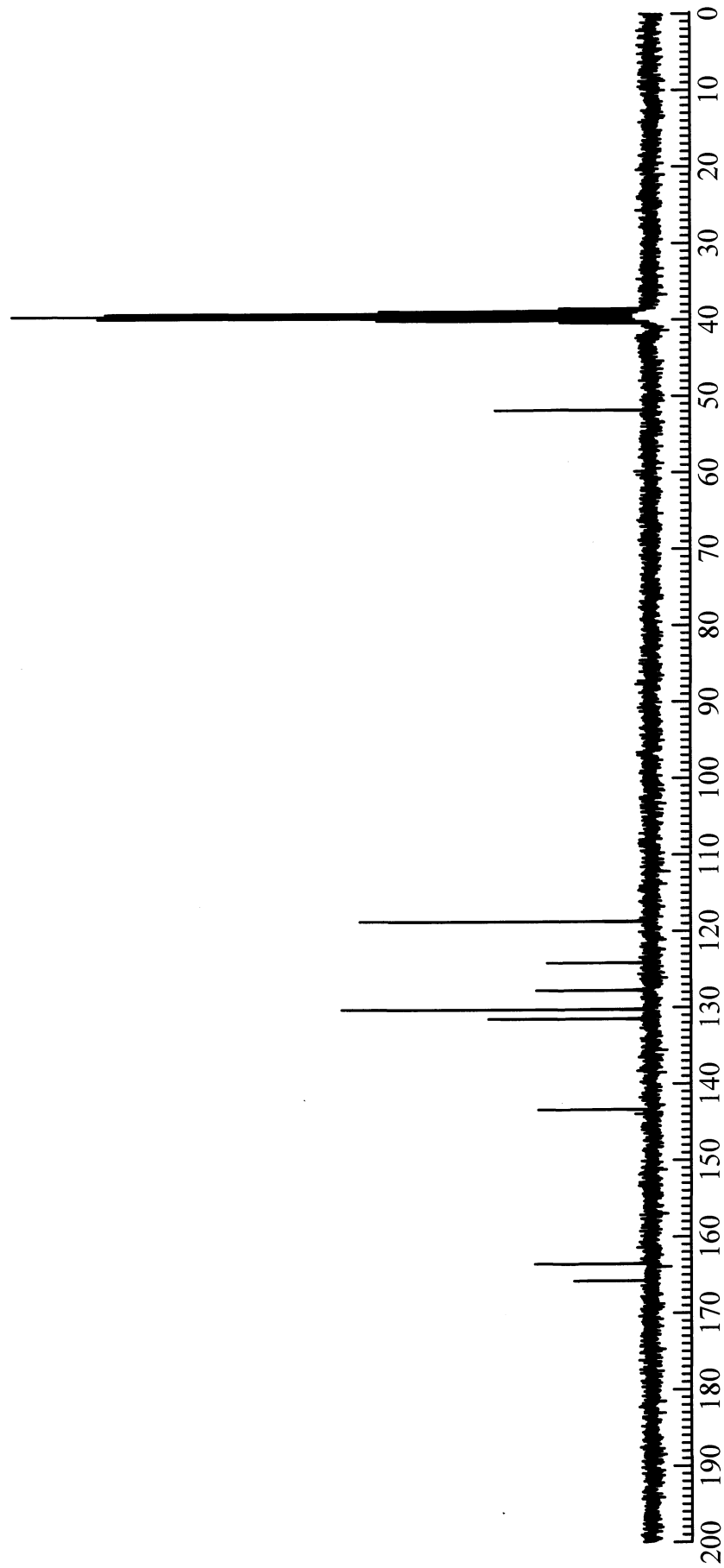


Figure 44.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (17) ( $\text{DMSO}-d_6$ )

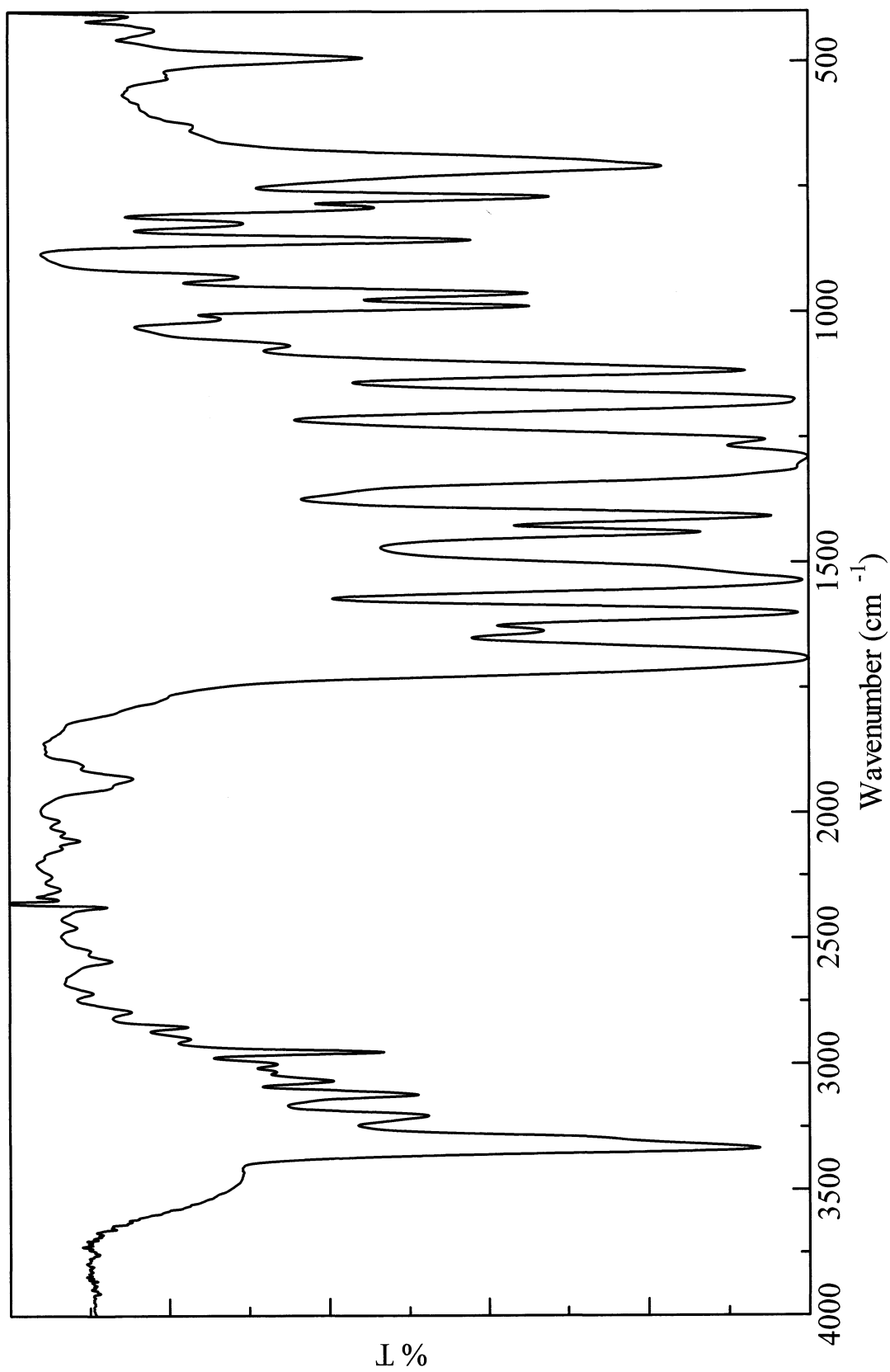


Figure 45. IR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (17) (KBr)

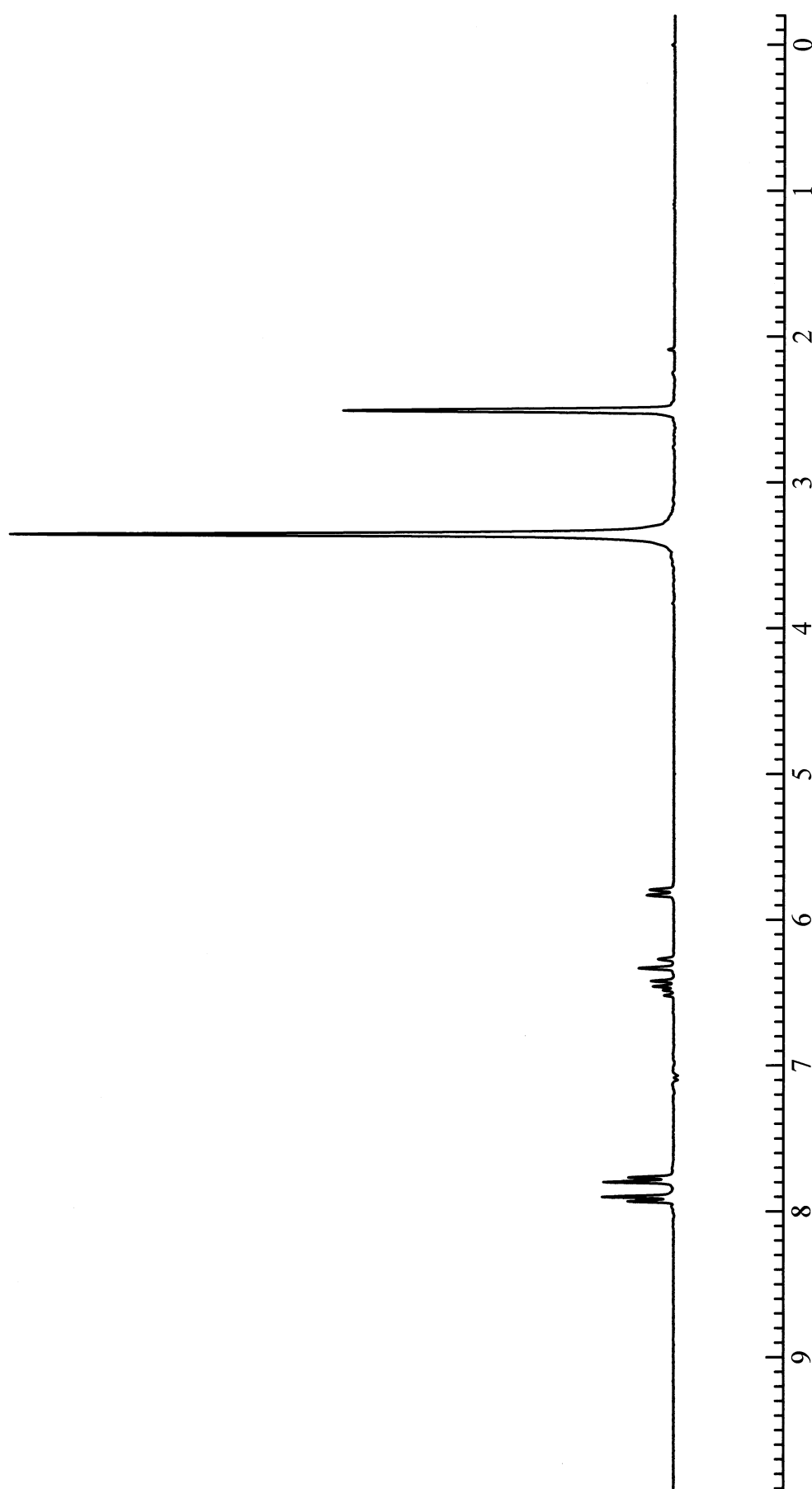


Figure 46.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-acrylamidobenzoic acid (18) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

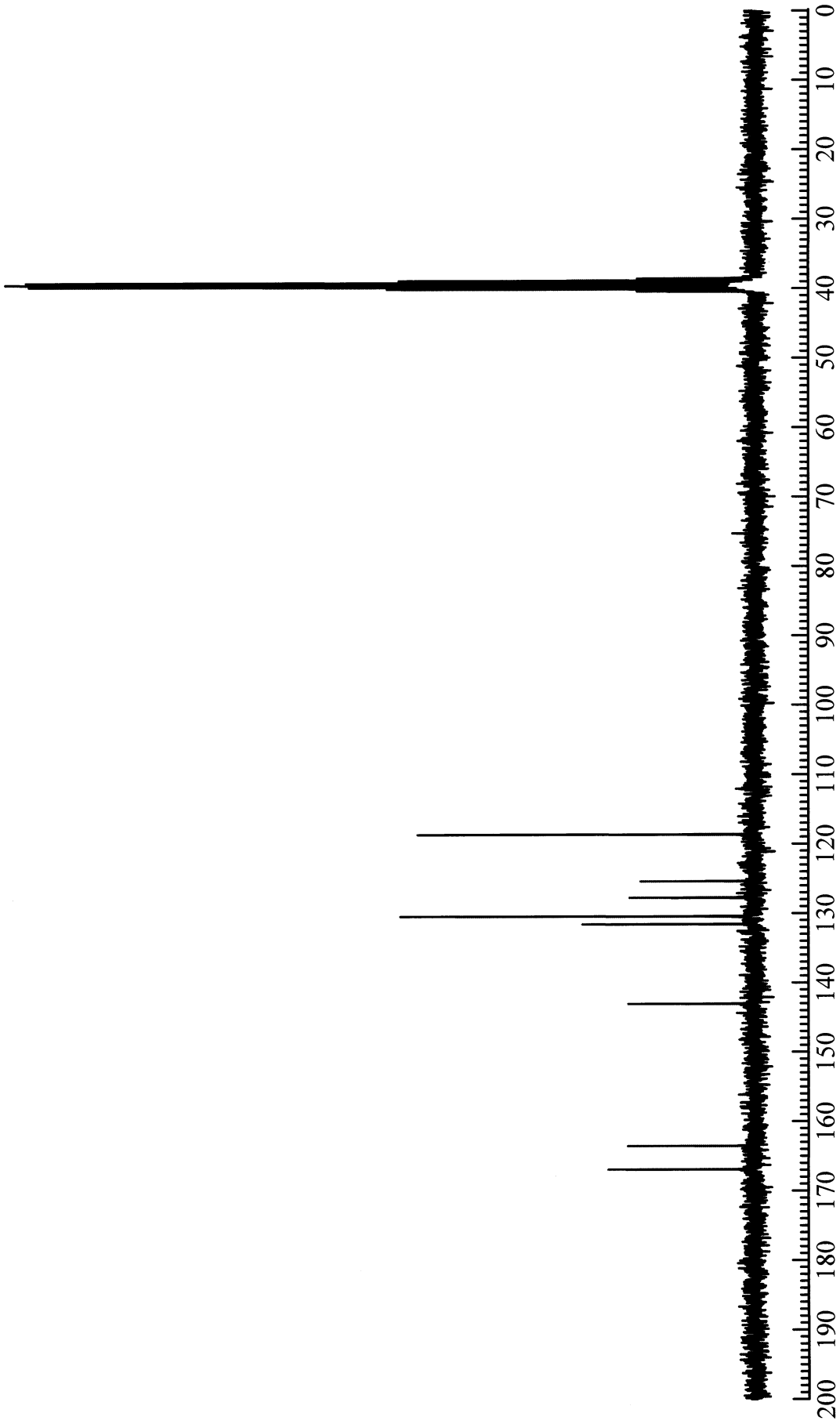


Figure 47.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4-acrylamidebenzoic acid (18) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

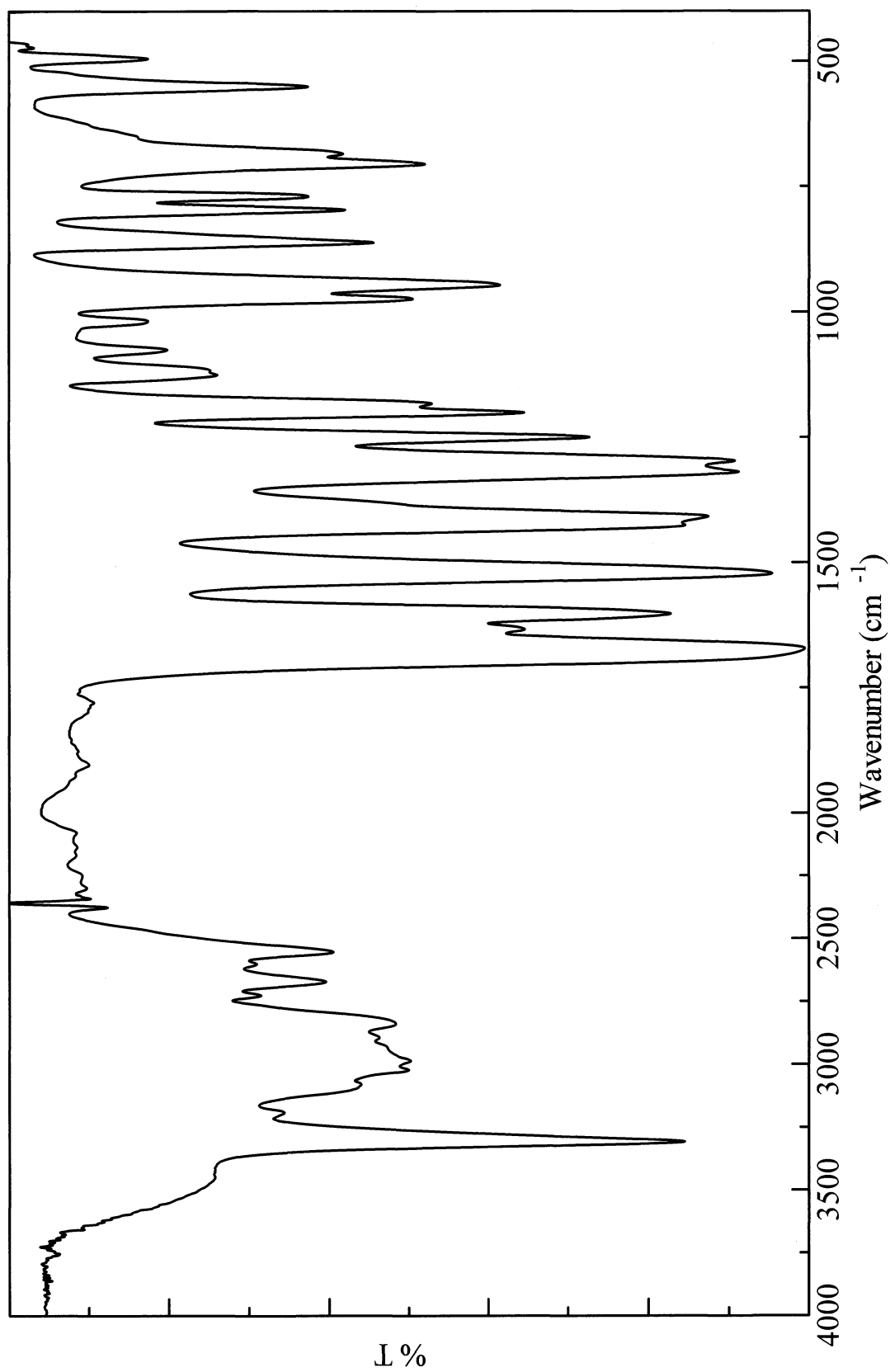


Figure 48. IR spectrum of 4-acrylamidebenzoic acid (18) (KBr)

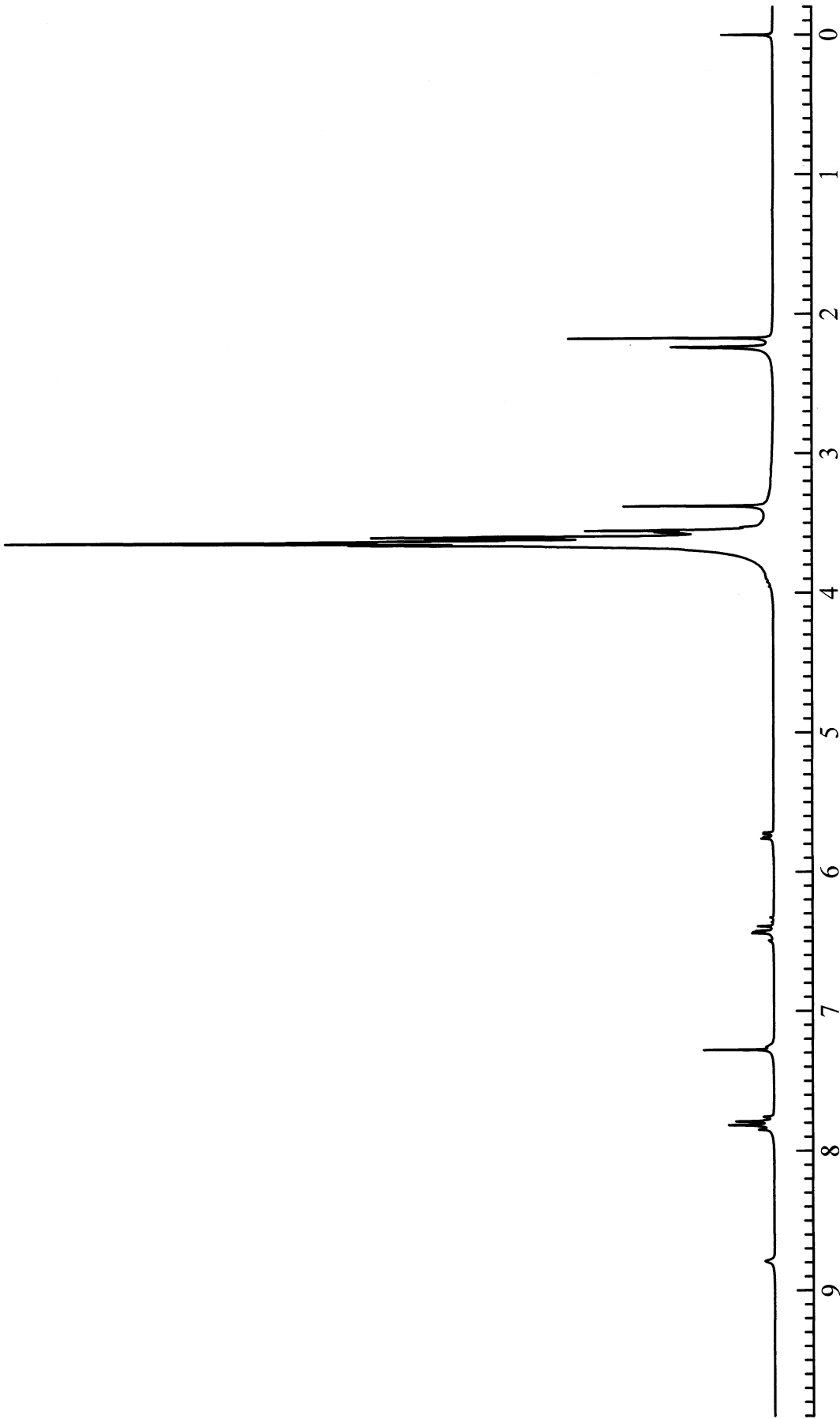


Figure 49. <sup>1</sup>H NMR spectrum of AAm-l-PEG (19) (CDCl<sub>3</sub>)



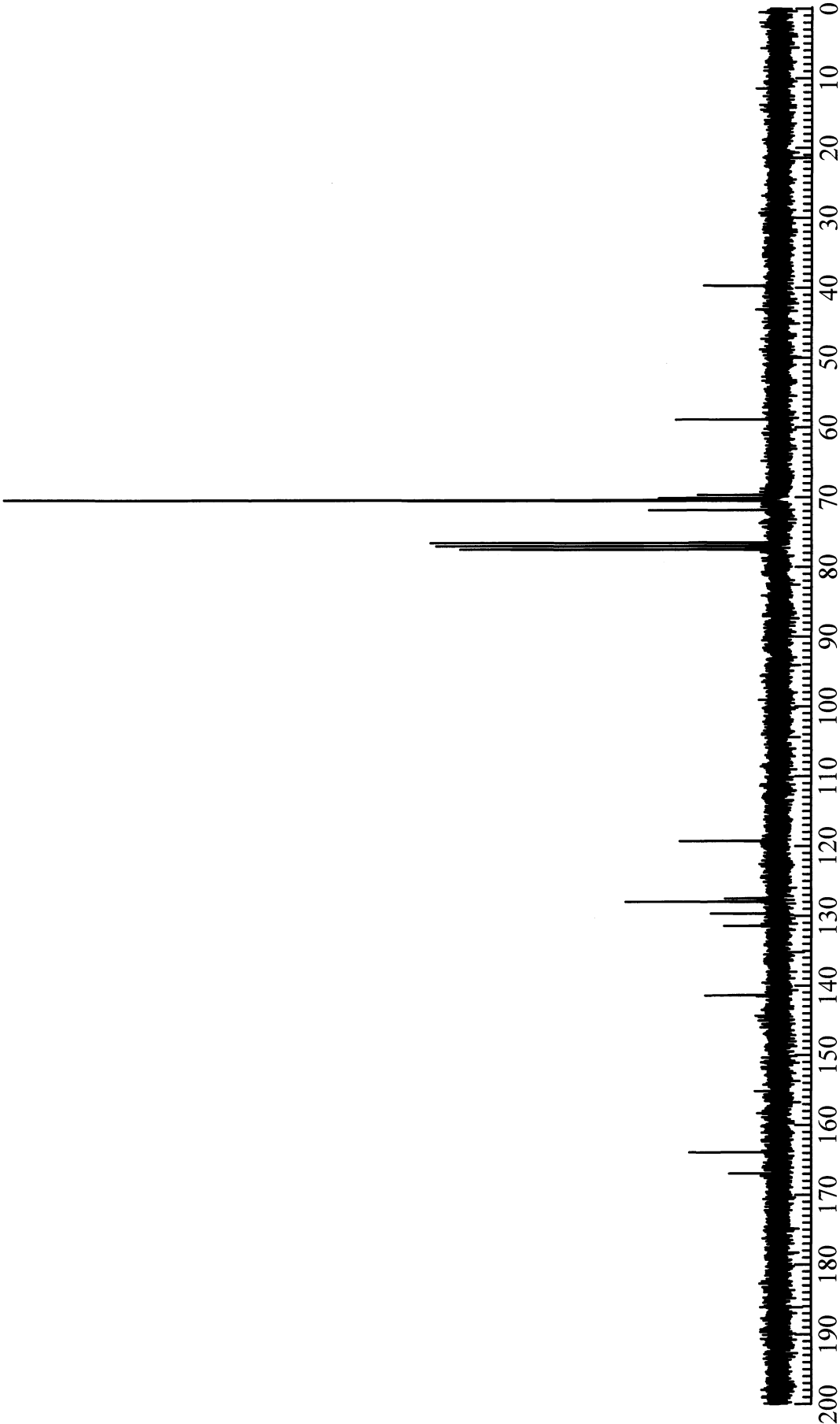


Figure 50. <sup>13</sup>C NMR spectrum of AAm-7-PEG (19) (CDCl<sub>3</sub>)

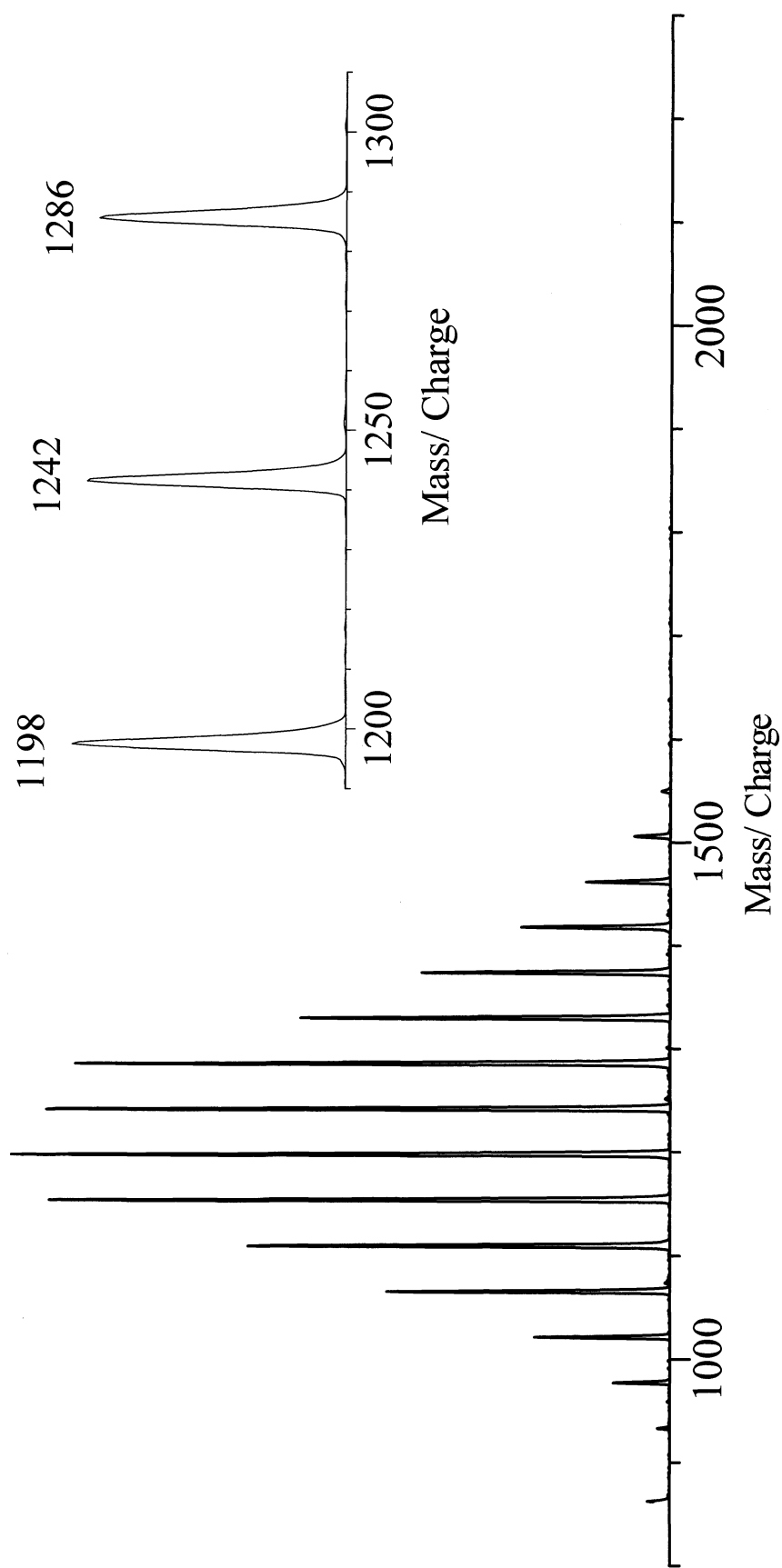


Figure 51. MALDI TOF MS spectrum of AAm-*l*-PEG (19) ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid / NaI)

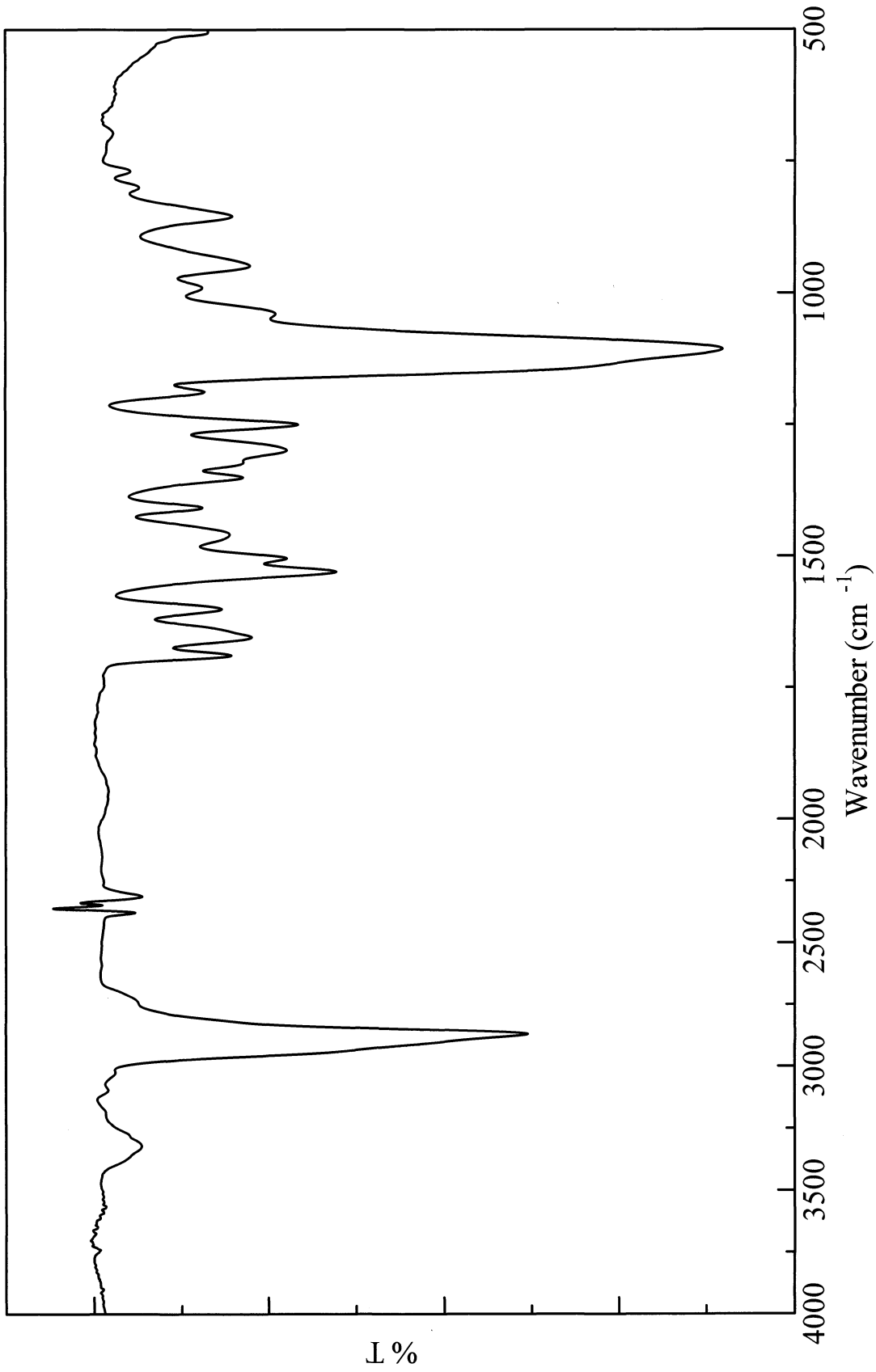


Figure 52. IR spectrum of AA-m-/-PEG (19) (NaCl)

## 第4章

## 総括

## 総括

1. 環状マクロモノマーとしてアクリルアミド基を有する環状 PEG を合成し、NIPAAm と共重合することで、可動性架橋を有する PNIPAAm ゲルを調製することに成功した。
2. 対照実験として、重合性官能基を持たない環状 PEG あるいは環状構造を持たない直鎖状 PEG マクロモノマーの存在下において、NIPAAm のラジカル重合を行っても、ゲル化は観測されなかった。このことから、得られたゲルの架橋構造が環状マクロモノマーと NIPAAm との共重合過程において、成長 PNIPAAm 鎖が環状 PEG 部位を糸通しすることで形成された可動性架橋であることを証明した。
3. 重合溶媒に PEG の貧溶媒であるイソプロパノールを添加したところ、架橋密度の低下が観測された。このことから、重合溶媒の PEG に対する溶解性の大小によって、環状マクロモノマーの環状部位がコンホメーション変化を起こし、重合成長鎖が環状部位に糸通しする割合が変化することが示唆された。
4. 膨潤度の温度依存性を調査したところ、親水性の PEG 成分を導入したことで、相転移の緩慢化及び相転移温度の上昇が観測されたが、相転移温度を挟んで、非常に大きな体積変化を示すことが分かった。架橋点が移動可能なことにより、高分子鎖の構造変化が大きくできることに起因していると考えられる。
5. 可動性架橋ゲルは化学架橋ゲルと比較して収縮速度が速いことが明らかとなった。架橋点が移動可能なことにより PNIPAAm 鎖の運動性が高く保持されており、PNIPAAm 鎖の疎水性相互作用による凝集力が強く作用しているためだと考えられる。この結果より、刺激応答ゲルの高速応答を目指す上で、架橋構造に可動性架橋を導入し、高分子鎖の運動性を向上することが有効であることが示唆された。
6. 可動性架橋ゲルをイソプロパノール中で膨潤させたところ、水中での膨潤度よりもかなり低い値を示した。イソプロパノール中では環状部位の凝集により、架橋点が化学架橋と同様に固定されることになるため、膨潤が制限されたと考えられる。この性質を利用し、イソプロパノール中での膨潤度を化学架橋ゲルと比較することにより、添加した環状マクロモノマーのうち 6 分子のうち 1 分子が糸通しされていることが示唆された。

## 参考文献

- 1) T.Okano, et al., *Macromolecules*, **28**, 7717 (1995)
- 2) A. Zeda, Y. Avny and A. Zilkha, *Eur. Polymer. J.* **35**, 1159 (1999)
- 3) K. Ito, R. Hayakawa and Y. Okumura, *Polymer Preprints*, **49**, 2207 (2000)
- 4) 日々野 知美, 平成 13 年度卒業論文
- 5) 森本 浩巨, 平成 17 年度修士論文
- 6) 三木 和也, 平成 20 年度修士論文
- 7) K. Kohei, O. Atsutoshi, U. Takeshi, and N. Jun, *Polymer Journal*, **19**, 375 (1987)
- 8) Paul G. Gassman, William N. Schenk, *J. Org. Chem. Soc.*, **42**, 918 (1977)
- 9) Y. Kaneko, T. Okano et al, *Macromolecules*, **31**, 6099 (1998)

## 謝辞

本研究を行なうにあたり、多大なるご指導をしていただいた伊藤敬人教授、久保雅敬教授、宇野貴浩助教、田村雅史技官に心から感謝いたします。特に、直接ご指導いただきました久保教授には、常に適切な御助言と実験の手解きを頂き、誠にありがとうございました。

また、この3年間、研究室の皆様には大変お世話になり、深く感謝しております。皆様のおかげで楽しい研究室生活を送ることができました。