

分岐鎖末端にホスホリルコリン基を含有する ハイパーブランチ型芳香族ポリアミドの合成と性質

余語 梓*¹・長瀬 裕*²

Synthesis and Properties of Hyperbranched Aromatic Polyamides Containing Phosphorylcholine Moiety at the Branch Ends

by

Azusa YOGO *¹, Yu NAGASE *²,

(Received on March 22, 2008, Accepted on July 9, 2008)

Abstract

Polymeric materials containing a phosphorylcholine (PC) group have been known to show the improved biocompatibility, which can be used for biomedical field. In this study, the synthesis of a novel aromatic carboxyl compound containing PC group, 2-(4-carboxylphenyloxy)ethyl phosphorylcholine (CPC), was carried out, in order to prepare hyperbranched polyamides with PC moiety by polymer reaction. The chemical structure of the obtained hyperbranched polyamides was confirmed by ¹H-NMR, and the elements of PC group were observed on the film surface by XPS analysis. Therefore, it was suggested that the film surface was efficiently covered with PC moiety of branch ends.

Keywords: Biocompatibility, Phosphorylcholine, Polymer reaction, Hyperbranched polyamide.

1. 緒言

現在多くの生命を助けている人工臓器（人工肺、人工腎臓、人工血管、人工皮膚、人工弁、人工骨、人工心臓）の多くは高分子材料からできている。血液や組織液などの生体成分との接触を免れる事のできない材料において生体適合性は必要最重要項目である。

生体系には生命維持のため様々な防御機能が備わっている。血液と人工材料の接触により凝固系、白血球系、血小板・補体系、接触相などの生体防御機能が活性化されて障害が起きてしまう。そこで通常は血液と接触させる際、ヘパリンなどの抗凝固剤を使用し血栓形成を抑制させているが、長時間使用による生体への副作用が考えられるため、材料自身の生体適合性の向上が課題と言える。

最も理想的な生体適合性表面として、細胞膜があげられる。その細胞膜成分であるリン脂質極性基、ホスホリルコリン基 (PC 基) を導入した 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマー¹⁾が開発された。MPC ポリマーはタンパク質の非特異的吸着抑制に優

れ、またその表面は自由水含率が高く、表面電位はほぼ 0 mV と電氣的に中性を示す。そのため生体成分との相互作用がなく高い生体適合性を示す。また、メタクリル酸エステル誘導体であり、様々なモノマーとの共重合が容易である。現在では医療機器のカテーテルの表面処理剤や、保湿剤としての効果によりコンタクトレンズとしても製品化されている²⁾⁻⁶⁾。今後 PC 基を用いた研究が、ドラッグデリバリーシステム (DDS) や細胞工学の分野で行われ、さらなる応用が期待されている。

当研究室では以前から重縮合や重付加反応を用いて、側鎖に PC 基を導入した芳香族ポリアミド、ポリウレタン-ウレアの合成を行ってきた。得られたポリマーは耐熱性、機械的強度に優れ、側鎖への PC 基導入により抗血栓性を示すことがわかった⁷⁾⁻⁹⁾。生体防御反応を抑えるため、マイクロ相分離表面、細胞類似表面、親水性表面などの表面が注目される中、より PC 基が表面に存在しやすい化学構造を選ぶことで材料表面の物理化学的性質の改善がみこまれ生体適合性の向上が期待される。そこで分岐型高分子である、ハイパーブランチ型ポリマーに注目した。ハイパーブランチ型ポリマーは、1 分子中に 2 種類の置換基を合計 3 個以上持つ AB_x 型モノマーの自己縮合によって合成される多分岐型高分子で、様々な機能性材料への応用が検討されている¹⁰⁾⁻¹⁸⁾。

* 1 工学研究科工業化学専攻修士課程

* 2 工学部応用化学科教授

本研究では、ハイパーブランチ型ポリマーの利点 (①合成方法が簡便、②多くの分岐鎖末端を有し、多くの置換基を末端に導入できる、③導入した置換基が表面に出やすい特異的な構造) に着目して生体膜成分のリン脂質極性基であるホスホリルコリン(PC)基の導入による生体適合性材料の合成を試みた。ここでは高分子反応によりアミノ末端のハイパーブランチ型芳香族ポリアミドに、PC基を有するカルボン酸化合物を導入し、得られたポリマーの基礎物性、表面特性の評価を行った結果を報告する。

2. 実験

2.1 ハイパーブランチ型芳香族ポリアミド(HB-PA)の合成¹³⁾⁻¹⁸⁾

2.1.1 Methyl 3,5-bis(4-nitrophenoxy)benzoate (1)の合成

ナスフラスコに 3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル 5.00 g (29.7 mmol)とジメチルアセトアミド 46.9 mLを加えて攪拌し溶解を確認した。そこに炭酸カリウム 8.21 g (59.4 mmol)、4-フルオロニトロベンゼン 6.25 mL (59.4 mmol)を加えアルゴン置換を行った。そしてアルゴンガス雰囲気下、85°Cで 5 時間反応させた。その後反応溶液を蒸留水約 1 Lに注ぎ込み、析出した生成物を濾別、回収して熱真空乾燥後化合物 1 を白色固体として得た。(収量: 10.5 g、収率: 86.0%)

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 3.86 (3H, s), 7.26 (4H, d, *J* = 8.78 Hz), 7.30 (1H, s), 7.53 (2H, d, *J* = 1.95 Hz), 8.28 (4H, d, *J* = 8.78 Hz).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3120, 3082, 1709 (C=O), 1604, 1582, 1520, 1508, 1489 (-NO₂), 1411, 1350 (-NO₂), 1308, 1232, 1220 (C-O-C), 1167, 1105, 851, 773, 750.

2.1.2 3,5-Bis(4-nitrophenoxy)benzoic acid (2)の合成

ナスフラスコに化合物 1 を 5.00 g (12.2 mmol)を入れ、酢酸 35.6 mL、蒸留水 9.15 mL、硫酸 35.6 mLの順に加え混合し、アルゴンガス雰囲気下 120°Cで 6 時間反応させた。その後反応溶液を蒸留水約 1.5 Lに注ぎ込み、析出した生成物を濾別回収して熱真空乾燥を行った。アセトン再結晶を行うことで化合物 2 を白色固体として得た。(収量: 4.4 g、収率: 90.6%)

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 7.26 (5H, t, *J* = 8.78 Hz), 7.52 (2H, s), 8.28 (4H, d, *J* = 8.78 Hz).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3110, 3080, 2960 (COOH), 2845, 1693 (C=O), 1578, 1514, 1487 (-NO₂), 1423, 1340 (-NO₂), 1305, 1221 (C-O-C), 1170, 1111, 995, 891, 858, 754.

2.1.3 3,5-Bis(4-aminophenoxy)benzoic acid (3)の合成

ナスフラスコに化合物 2 を 1.00 g (2.53 mmol)を入れ、テトラヒドロフラン 15 mLで完全に溶解を確認後、エタノール 20 mL、5%パラジウムカーボン粉末 0.11 gを加えた。アセトン・ドライアイス浴で約-80°Cに冷却後、30分脱気、一度水素置換を行ないさらに 20分脱気して水素雰囲気下常温で 3 日間反応させた。反応溶液をセライト濾過によりパラジウムカーボンの除去を行ない、エバポレーターを用いて常温で溶媒を留去することで化合物 3

を黄茶色固体として得た。(収量: 4.8 g、収率: 90.1%)
¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.62 (4H, d, *J* = 8.29 Hz), 6.63 (1H, s), 6.77 (4H, d, *J* = 7.80 Hz), 6.95 (1H, s), 8.28 (2H, d, *J* = 5.37 Hz).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3222 (O-H), 3045, 2879 (C-H), 1722 (C=O), 1541 (C=C), 1250 (C-O-C), 1155, 900, 760, 700.

2.1.4 HB-PA の合成

ナスフラスコに化合物 3 を 0.84 g (2.5 mmol)を入れ、約 40°Cの熱をかけて約 30分脱気をし、アルゴン置換を行った。その後アルゴンガス雰囲気下、*N*-メチル-2-ピロリジノン (NMP) 5.0 mL、亜リン酸トリフェニル 1.3 mL、ピリジン 1.25 mLを加えて、100°Cで 3 時間反応させた。その後反応溶液を約 300 mLのメタノール溶液に再沈殿を行った。その際メタノール溶液の 0.1%の塩化リチウムを加えた。再沈殿を 6 回繰り返すことで化合物 HB-PA を白色固体で得た。(収量: 0.53 g、収率: 71.0%)

¹H-NMR, δ (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.30-7.90 (m), 10.28 (m).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3330 (N-H), 3045, 2879 (C-H), 1655 (C=O), 1541 (C=C), 1208 (C-O-C), 1155, 831.

上記の反応については Scheme 1 を参照のこと。

2.2 ホスホリルコリン基含有芳香族カルボン酸化合物(CPC)の合成

2.2.1 4-(Hydroxyethyl)phenylmethyl ester (4)の合成

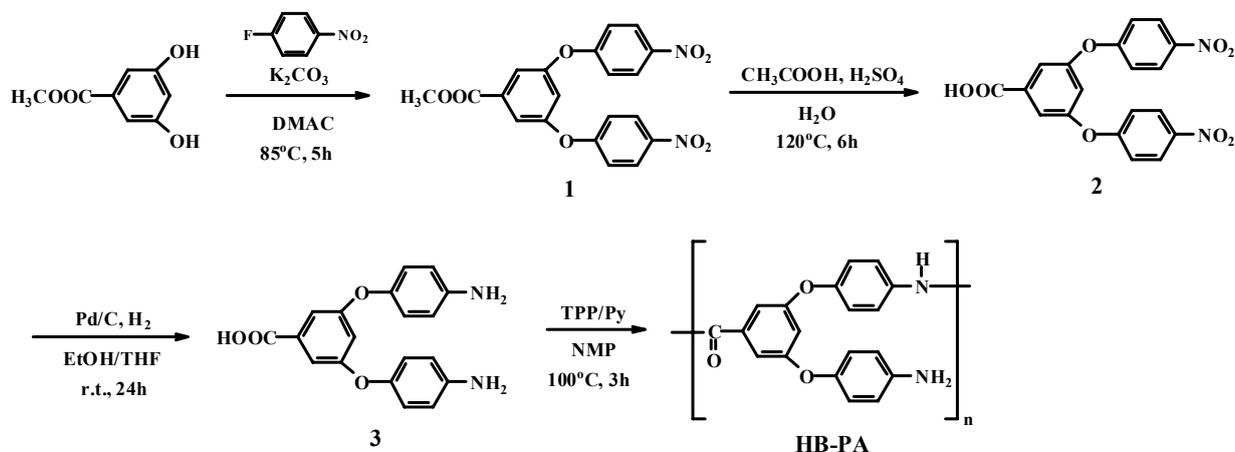
ナスフラスコに 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 15.0 g (65.7 mmol)と 2-ブタノン 396 mLを加えて攪拌し溶解を確認した。そこに炭酸カリウム 45.5 g (328.5 mmol)、2-プロモエタノール 23.3 mL (328.5 mmol)を加えアルゴン置換を行った。そしてアルゴンガス雰囲気下、100°Cで 13 時間反応させた。この反応溶液を氷水に落とし、クロロホルムで抽出後、有機相を回収し無水硫酸ナトリウムで脱水させた。硫酸ナトリウムを濾別後、エバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=3:1) にて精製し、熱真空乾燥後化合物 4 を白色油状物質として得た。(収量: 14.5 g、収率: 81.1%)

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 3.98 (2H, t, *J* = 4.39 Hz), 4.13 (2H, t, *J* = 4.52 Hz), 5.34 (2H, s), 6.93 (2H, d, *J* = 8.78 Hz), 7.30-7.43 (5H, m), 8.03 (2H, d, *J* = 8.79 Hz).

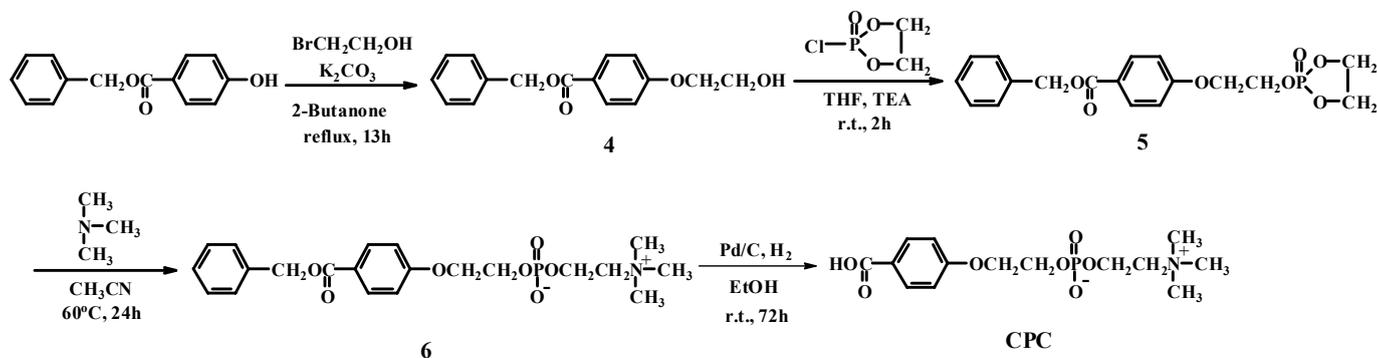
IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3222 (O-H), 3045, 2879 (C-H), 1722 (C=O), 1541 (C=C), 1250 (C-O-C), 1155, 900, 760, 700.

2.2.2 2-(4-Benzyloxycarbonylphenyloxyethyl)-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholane (5)の合成

得られた化合物 4 を 7.50 g (27.5 mmol)三ッロフラスコ中でアルゴン置換を行った。そしてアルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン 220 mL、乾燥トリエチルアミン 14.6 mLを加えて溶解させ、氷水浴中で攪拌しながら 2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン 7.58 mL (82.6 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下後、室温で 2 時間反



Scheme 1 Preparation of HB-PA.



Scheme 2 Preparation of CPC.

応させた。反応終了後、反応溶液に過剰なヘキサンを加え氷水で冷やし、析出した沈殿物を吸引ろ過し、素早く過剰のクロロホルムに溶解させた。クロロホルムで抽出後、有機相を回収し無水硫酸ナトリウムで脱水させた。硫酸ナトリウムを濾別後、エバポレーターを用いて溶媒を留去し、熱真空乾燥後、化合物 5 を薄い茶色油状物質として得た。(収量：7.5 g、収率：72.3%)

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 4.25-4.55 (8H, m), 5.40 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 9.00$ Hz), 7.33-7.45 (5H, m), 8.03 (2H, d, $J = 9.00$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3150, 2980, 2904 (C-H), 1710 (C=O), 1625 (C=C), 1360, 1250 (P=O), 1220 (C-O-C), 1020, 980, 760.

2.2.3 2-(4-Benzylcarbonylphenoxy)ethyl phosphorylcholine (6)の合成

アルゴン雰囲気下、得られた化合物 5 を 8.00 g (21.2 mmol) ナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル (30 mL) に溶解させた。この溶液を氷水で冷やし乾燥トリメチルアミン 3.78 mL (42.4 mmol) を加え、容器を密封し 60°C で 24 時間反応させた。反応混合物の溶媒およびトリメチルアミンを減圧下溜去し、真空乾燥後、化合物 6 を白色油状物質として得た。(収量：7.47 g、収率：80.6%)

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 3.19 (9H, s), 3.58 (2H, s), 4.12 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.23 (2H, s), 5.30 (2H, s),

7.15 (2H, d, $J = 8.55$ Hz), 7.40-7.55 (5H, m), 8.05 (2H, d, $J = 8.55$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3105, 2940 (C-H), 1705 (C=O), 1510 (C=C), 1260 (P=O), 1080 (P-O), 1057 (C-O-C), 800 (C-O-P).

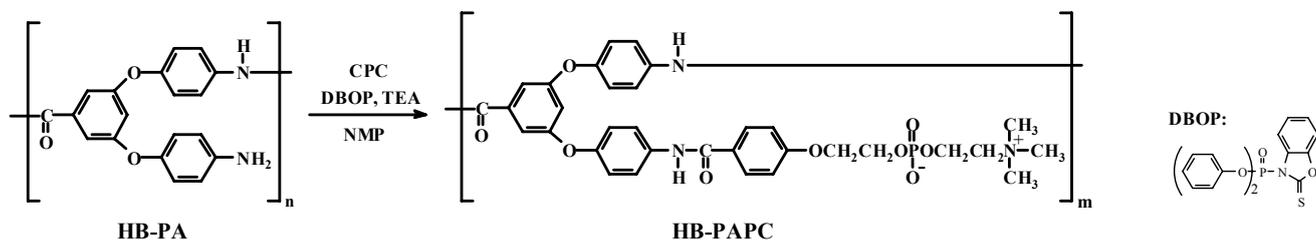
2.2.4 2-(4-Carbonylphenoxy)ethyl phosphorylcholine (CPC)の合成

得られた化合物 6 を 8.40 g (19.2 mmol) ナスフラスコ中でエタノール 100 mL に溶解させ、完全に溶解を確認後、5%パラジウムカーボン粉末 0.05 g を加えた。アセトン・ドライアイス浴で約 -80°C に冷却後、30 分脱気、一度水素置換を行ないさらに 20 分脱気して水素雰囲気下常温で 3 日間反応させた。反応終了後、反応溶液をセライト濾過によりパラジウムカーボンの除去を行ない、このろ液を半分以上濃縮した後に過剰のアセトンに落とした。その沈殿を真空乾燥して CPC を白色の固体として得た。(収量：6.4 g、収率：83.1%)

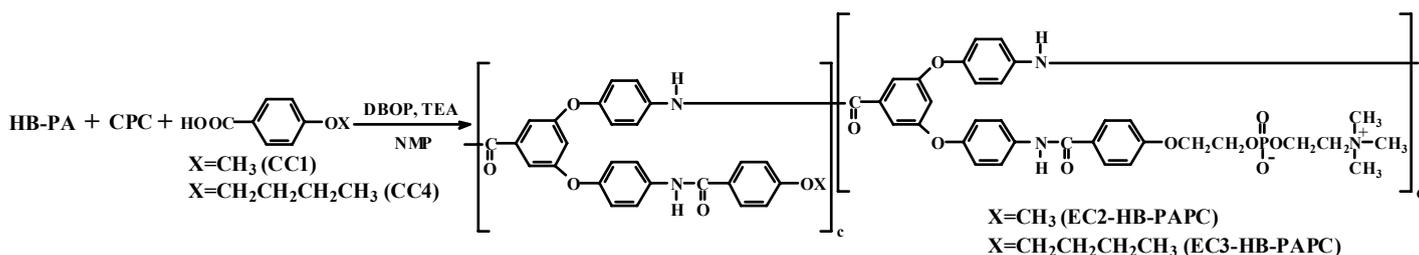
$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 3.13 (9H, s), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.09 (2H, m), 4.17 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.79$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3100, 2900 (C-H), 2890 (O-H), 1710 (C=O), 1510 (C=C), 1261 (P=O), 1082 (P-O), 1061 (C-O-C), 803 (C-O-P).

上記の反応については Scheme 2 を参照のこと。



Scheme 3 Preparation of HB-PAPC.



Scheme 4 Preparation of EC2,3-HB-PAPC.

2.3 ホスホリルコリン基含有ハイパーブランチ型芳香族ポリアミド(HB-PAPC)の合成

ナスフラスコに一晚真空乾燥した CPC を 0.90 g (3.15mmol)、縮合剤(2,3-ジヒドロ-2-チオキソ-3-ベンゾイル)ホスホン酸ジフェニル (DBOP) 1.21g (3.15 mmol)をいれて攪拌しながら脱気、アルゴン置換をした。そしてアルゴンガス雰囲気下、NMP 6.3mL を加え溶解を確認後、乾燥トリエチルアミン (TEA) 12.6mL を加えて約 1 時間混合させた。均一に溶媒に溶解したことを確認後、NMP 3.15mL で溶解させた HB-PA を滴下し室温で反応した。反応終了後、反応溶液を約 300mL のメタノールに落とし、析出した沈殿を回収し熱真空乾燥することで黄白色の固体を得た。(収量 : 1.42 g)

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3422, 3049, (CONH), 1734, 1637, 1558 (C=O), 1504 (C=C), 1435, 1406, 840, 762 (C-H), 1321 (C-N), 1254, 1209 (C-O-C), 1169, 1126 (N-CH₃), 1003 (C-O).

2.4 封止剤(CC1, CC4)の合成

2.4.1 Benzyl 4-methoxybenzoate の合成

ナスフラスコに 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 2.00 g (8.76 mmol)とアセトン 17.5mL を加えて攪拌し溶解を確認した。そこに炭酸カリウム 1.82 g (13.1mmol)、ヨードメタン 0.81mL (13.1 mmol)を加えた。そしてアルゴンガス雰囲気下、60°Cで 17 時間反応した。その後反応溶液を多量の蒸留水に落とし、クロロホルムで抽出後、有機相を回収し無水硫酸ナトリウムで脱水させた。硫酸ナトリウムを濾別後、エバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン/酢酸エチル=2:1) にて精製し、熱真空乾燥後 4-メトキシ安息香酸ベンジルを白色油状物質として得た。(収量 : 2.05 g、収率 : 94.2 %)

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 3.86 (3H, s), 5.34

(2H, s), 6.91 (2H, t, $J = 8.95$ Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 8.03 (2H, d, $J = 8.99$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 2987, 2841, 1425, 845, 773 (C-H), 1684, 1603, 1576 (C=O), 1520 (C=C), 1261, 1209 (C-O-C).

2.4.2 4-Methoxybenzoic acid (CC1)の合成

ナスフラスコに 4-メトキシ安息香酸ベンジルを 2.00 g (8.25 mmol)を入れ、テトラヒドロフラン 25mL で完全に溶解を確認後、エタノール 20mL、5%パラジウムカーボン粉末 0.35 g を加えた。アセトン・ドライアイス浴で約 -80°Cに冷却後、30 分脱気、一度水素置換を行ないさらに 20 分脱気して水素雰囲気下常温で 2 日間反応させた。反応溶液をセライト濾過によりパラジウムカーボンの除去を行ない、エバポレーターを用いて溶媒を留去することで CC1 を白色固体として得た。(収量 : 1.21 g、収率 : 96.0 %)

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 3.88 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.64$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.55$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 2987, 2841, 1425, 845, 773 (C-H), 1684, 1603, 1575 (C=O), 1520 (C=C), 1261, 1209 (C-O-C).

2.4.3 Benzyl 4-butoxybenzoate の合成

ナスフラスコに 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 5.00 g (21.9 mmol)と 2-ブタノン 54.8mL を加えて攪拌し溶解を確認した。そこに炭酸カリウム 3.03 g (32.9 mmol)、1-ブromoブタン 2.35 ml (32.9 mmol)を加えアルゴン置換をした。そしてアルゴンガス雰囲気下、100°Cで 17 時間反応させた。その後反応溶液を多量の蒸留水に落とし、クロロホルムで抽出後、有機相を回収し無水硫酸ナトリウムで脱水させた。硫酸ナトリウムを濾別後、エバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン/酢酸エチル=2:1) にて精製し、熱真空乾燥後 4-ブトキシ安息香酸を白色油状物質として得た。(収量 : 5.6 g、収率 : 90.1 %)

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.50 (2H, m), 1.77 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J = 6.51$ Hz), 5.33 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.87$ Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.87$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 2977, 2850, 1425, 845 (C-H), 1690, 1650, 1586 (C=O), 1515 (C=C), 1261, 1203 (C-O-C).

2.4.4 4-Butoxy-benzoic acid (CC4)の合成

ナスフラスコに4-ブトキシ安息香酸ベンジルを 5.00 g (19.3 mmol)入れ、テトラヒドロフラン 50 mLで完全に溶解を確認後、エタノール 50 mL、5 %パラジウムカーボン粉末 0.84 gを加えた。アセトン・ドライアイス浴で約 -80°C に冷却後、30分脱気、一度水素置換を行ないさらに20分脱気して水素雰囲気下常温で2日間反応させた。反応溶液をセライト濾過によりパラジウムカーボンの除去を行ない、エバポレーターを用いて溶媒を留去することでCC4を白色固体として得た。(収量: 3.65 g、収率: 95.1 %)

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 0.99 (3H, t, $J = 7.39$ Hz), 1.51 (2H, m), 1.79 (2H, m), 4.03 (3H, t, $J = 6.47$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.78$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.79$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 2977, 2850, 1425, 845, 773 (C-H), 1690, 1650, 1588 (C=O), 1515 (C=C), 1261, 1203 (C-O-C).

2.5 ホスホリルコリン基含有ハイパーブランチ型芳香族ポリアミド(EC2,3-HB-PAPC)の合成

2.5.1 EC2-HB-PAPCの合成

ナスフラスコに一晩真空乾燥した CPC 0.054 g (0.189 mmol)、CC1 0.086 g (0.441 mmol)、DBOP 0.242 g (0.63 mmol)を入れて攪拌しながら脱気、アルゴン置換をした。そしてアルゴンガス雰囲気下、NMP 1.26 mLを加え溶解を確認後、乾燥トリエチルアミン (TEA) 0.18 mLを加えて約1時間混合させた。均一に溶媒に溶解したことを確認後、NMP 0.63 mLで溶解させた HB-PA 0.2 gを滴下し室温で反応させた。反応終了後、反応溶液を約 300 mLのメタノールに落とし、析出した沈殿を回収し熱真空乾燥することで薄黄白色の固体を得た。(収量: 0.13 g)

$^1\text{H-NMR}$, δ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 3.1 (s), 3.7 (s), 3.9-4.3 (m), 5.0 (s), 6.6-7.8 (m), 10.1, 10.2, 10.3. (TMSなし)
IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3308 (CONH), 2872, 1435, 1404, 839, 760 (C-H), 1653, 1587 (C=O), 1506 (C=C), 1317 (C-N), 1248, 1208 (C-O-C), 1169, 1124 (N-CH₃), 1003 (C-O).

2.5.2 EC3-HB-PAPCの合成

ナスフラスコに一晩真空乾燥した CPC 0.054 g (0.189 mmol)、CC4 0.067 g (0.441 mmol)、DBOP 0.242 g (0.63 mmol)を入れて攪拌しながら脱気、アルゴン置換をした。そしてアルゴンガス雰囲気下、NMP 1.26 mLを加え溶解を確認後、乾燥トリエチルアミン (TEA) 0.18 mLを加えて約1時間混合させた。均一に溶媒に溶解したことを確認後、NMP 0.63 mLで溶解させた HB-PA 0.2 gを滴下し室温で反応させた。反応終了後、反応溶液を約 300 mLのメタノールに落とし、析出した沈殿を回収し熱真空乾燥することで薄黄白色の固体を得た。(収量: 0.15 g)

$^1\text{H-NMR}$, δ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 0.9 (s), 1.4 (s), 1.7

(s), 3.1 (s), 3.5-3.6 (m), 4.0 (s), 4.1-4.2 (m), 5.0 (s), 6.5 -7.9 (m), 10.1, 10.2, 10.3. (TMSなし)

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3306 (CONH), 2932, 2872, 1435, 1406, 839, 760 (C-H), 1663, 1605 (C=O), 1504 (C=C), 1315 (C-N), 1248, 1209 (P=O), 1169, 1124 (N-CH₃), 1003 (P-O-C).

2.6 キャラクターゼーション

^1H -核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、JEOL製のNM-TH5SK 400 MHz FT-NMR、BRUKER Ultra Shield AVANCE 500 MHzを用いて測定した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、島津製作所製フーリエ変換赤外分光光度計 FTIR-8400を用いて測定した。

2.7 水接触角測定

ポリマー濃度が1wt%となるようにNMP溶媒で溶解しポリマー溶液を作成した。これらの溶液に、ポリエチレンテレフタレート (PET)基板 (直径: 14 mm, 厚さ: 0.2mm)を浸漬し 75°C にて2時間コーティングを行った。この操作を3回繰り返すことにより、PET基板表面にポリマー薄膜を形成させた。そしてその薄膜表面を協和界面科学 (株)製のFACE AUTO DISPENSER AD-31を用いて測定した。

2.8 X線光電子分光分析 (XPS) 測定

ガラス基盤にポリマーをのせて *N*-メチル-2-ピロリジノン溶媒で膨潤、もしくは溶解させる。そして、ホットプレート上で約 50°C から 80°C で加熱して、ガラス基板表面にポリマー薄膜を形成させた。そしてその薄膜表面をアルバック・ファイ (株)製のQuantum 2000を用い、光電子の放出角は 90° にて測定した。

3. 結果および考察

3.1 ホスホリルコリン基含有ハイパーブランチ型芳香族ポリアミドの合成

ここでは、骨格構造のアミノ末端ハイパーブランチ型芳香族ポリアミド(HB-PA)に縮合剤 DBOPを用いてホスホリルコリン基含有カルボン酸化合物(CPC)を高分子反応により反応させた。Scheme 3に合成経路を示す。HB-PAの反応点であるアミノ末端がいくつ存在し、どの様にCPCと反応していくのか検討するため Table 1に示したように様々な当量の反応を行った。その結果、合成したポリマーはすべての溶媒に不溶となった。そこで反応時間を10分から3時間と変化させて反応を行ったが、同様にすべての溶媒に不溶となった。これはHB-PAの末端アミン基とPC基同士、あるいはPC基とアミノ基間の相互作用により、凝集した構造をとったために溶媒に対して

Table 1 The reaction results of HB-PAPC.

Entry	HB-PA (eq)	CPC (eq)	Yield (%)
1	1	1	47.4
2	1	0.5	49.9
3	1	0.3	45.3
4	1	0.1	48.5

Table 2 The reaction results of EC2,3-HB-PAPC.

Polymer (CC1, CC4: CPC)	CC1,CC4 ^a (%)	PC ^a (%)
EC2-HB-PAPC (0.7: 0.3)	61.0	8.6
EC3-HB-PAPC (0.7: 0.3)	56.0	12.9
EC2-HB-PAPC (0.8: 0.2)	70.5	7.1
EC3-HB-PAPC (0.8: 0.2)	76.0	7.2
EC2-HB-PAPC (0.9: 0.1)	72.0	3.6
EC3-HB-PAPC (0.9: 0.1)	71.0	3.6

 a) Calculated by ¹H-NMR.

Table 4 Solubility of polymers.

Polymer	H ₂ O	MeOH	EtOH	CHCl ₃	THF	DMF	DMSO	NMP
HB-PA	×	×	×	×	×	○	○	○
HB-PAPC	×	×	×	×	×	×	×	×
EC2-HB-PAPC (0.7: 0.3)	×	×	×	×	×	○	○	○
EC3-HB-PAPC (0.7: 0.3)	×	×	×	×	×	○	○	○

○:soluble at 1.0wt.% △:Partially soluble at 1.0wt.% ×:insoluble at 1.0wt.%

不溶となったのではないかと考えられる。

次に可溶性ポリマーを得るため、酸クロリドを用いた低温重縮合反応で最初にアミノ末端の一部封止を行いPC基導入を試みたが、封止のコントロールが困難なことや、反応性の高い酸クロリドを用いて最初に末端を封止してしまうことで、表面に存在している末端アミンが選択的に封止されてしまい、構造の大きいCPCは導入できなかったと考えられる。

そこで新たにカルボン酸型の封止剤 (CC1, CC4)を合成しCPCと混合し反応することでアミノ末端とPC基との相互作用による凝集を抑制し、可溶性ポリマーが得られるのではないかと考えた。Scheme 4に合成経路を示す。様々な当量の反応を検討した結果、溶媒に可溶性ポリマーの合成に成功した。可溶性ポリマーに関して¹H-NMRでCC1又はCC4のメチル基のプロトン(3.1 ppm, 0.9 ppm)、PC基のメチル基(3.1 ppm)、およびアミド基(10.1~10.3 ppm)の積分値から導入率を算出し、結果をTable2に示した。約3%から13%のPC基導入が確認でき、また溶媒に可溶となり溶解性に改善がみられた。骨格のアミノ末端を封止することでPC基との相互作用が弱まったため可溶性ポリマーとなったと考えられる。

3.2 水接触角測定結果

ここでは得られたハイパーブランチポリマー(HB-PA、HB-PAPC、EC2-HB-PAPC、EC3-HB-PAPC)の膜表面の水接触角測定をおこなった。Table 3に測定結果を示す。

膜を平滑に作成することのできた可溶性ポリマー(Table 4に示した)のHB-PAとPC基導入後のポリマーを比べると水接触角に約10°程度の低下がみられ、膜表面の親水性が向上したと言える。また水に浸すことでPC基がより表面に局在化し、さらに接触角が低下したと考えられる。しかし部分的に基盤からの剥離がみられ均一膜の作成が困難であった。表面改質剤としての利用を目

Table 3 Contact angle of water on the polymer surfaces.

Polymer	Contact angle(°)		Film forming	
	Dry	Wet	Dry	Wet
HB-PA	86.0	80.0	○	○
HB-PAPC	76.7	69.8	△	△
EC2-HB-PAPC (0.7: 0.3)	78.7	73.8	○	○
EC3-HB-PAPC (0.7: 0.3)	75.6	71.9	○	○

的としているため、膜の平滑性、基盤との密着性など今後検討していく必要があると考えられる。

3.3 X線光電子分光分析 (XPS) 測定結果

ここでは得られたハイパーブランチポリマー(HB-PA、HB-PAPC、EC2-HB-PAPC、EC3-HB-PAPC)の膜表面の測定をおこなった。成膜の際、不溶性ポリマーにおいてもガラス基板の上のせてNMP溶媒で膨潤させ加熱することにより膜を作製することができた。Fig. 1にXPS測定結果を示す。PC基導入を行ったすべてのポリマーに、PC基由来のリン原子のピークを133 eV付近にはっきりと確認することができた。

そしてTable 5に、それぞれの膜表面の元素組成を示した。ここでもPC基導入を行ったすべてのポリマーにお

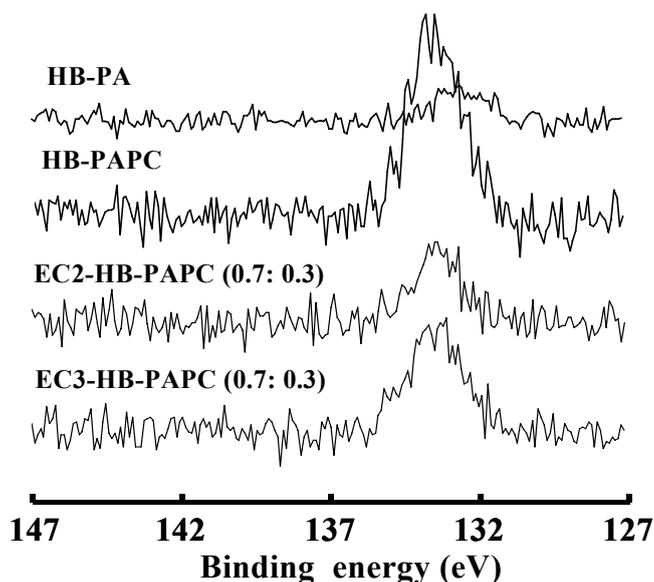


Figure 1 XPS spectra of polymer films at 90 degree takeoff angle.

Table 5 Atomic content of polymer surface.

Polymer		C (%)	N (%)	O (%)	P (%)	P/C
HB-PA	Theo.	79.2	8.3	12.5	-	-
	Obs.	71.7	6.9	20.5	-	-
HB-PAPC	Theo.	74.3	7.1	17.1	1.38	1.85
	Obs.	69.6	6.1	22.8	1.62	2.33
EC2-HB-PAPC (0.7: 0.3)	Theo.	78.5	6.3	15.0	0.32	0.41
	Obs.	70.4	6.9	21.7	1.39	1.97
EC3-HB-PAPC (0.7: 0.3)	Theo.	79.3	6.0	14.3	0.43	0.54
	Obs.	71.1	7.4	20.3	1.66	2.33

いて、リン元素の表面組成は理論値よりも測定値の方が高く膜表面に PC 基が局在していることが確認できた。さらに PC 基の導入率が数%程度でも効果的にポリマー表面が PC 基でおおわれることがわかり、これは末端を一部封止することで PC 基との相互作用による凝集を抑制することができ、さらに末端基の自由度が増しより表面にリン元素が局在化したのではないかと考える。これは、ハイパーブランチポリマーの末端が表面に出やすいという特徴の表れと考えられる。

4. 結 論

生体膜成分のリン脂質極性基であるホスホリルコリン基含有芳香族カルボン酸化合物 (CPC)、また骨格構造となるアミン末端ハイパーブランチ型芳香族ポリアミド (HB-PA) を高収率で合成することに成功した。

得られた HB-PA と CPC を用い高分子反応による PC 基導入を試みた結果、得られた HB-PAPC はすべての溶媒に不溶の化合物となった。しかし合成方法を変化させることにより溶媒に可溶性 PC 基含有ハイパーブランチポリマー (EC2-HB-PAPC、EC3-HB-PAPC) の合成に成功した。医療現場で用いられる水やアルコール系の溶媒に不溶であり、特定の溶媒 (DMSO、DMF、そして NMP) に可溶性ポリマーは成型加工を容易に行えることや、医療現場において耐溶剤性に優れた材料になりえるのではないかと考えられる。

表面物性評価として行った水接触試験では PC 基導入による角度の低下がみられ親水性の PC 基が表面に存在していることが確認できた。また XPS 測定結果でも、今回合成した PC 基含有ポリマー (HB-PAPC、EC2-HB-PAPC、EC3-HB-PAPC) は膜表面に PC 基が局在化していることを確認できた。それぞれの膜の表面組成をみたところ、リン元素の表面組成は理論値よりも測定値の方が高く膜表面に PC 基が局在化していることを確認できた。これらのことから、より PC 基を表面に局在化させることのできる表面改質剤としての利用ができるのではないかと考えられる。

今回の結果をふまえて、カルボン酸末端のハイパーブランチ型芳香族ポリアミドに対して、PC 基含有アミノ末端化合物を同様の方法で導入を行ったところ、極性溶媒に可溶性ポリマーの合成に成功した。このポリマーは PC 基の導入率に関係なく溶媒に可溶となった。現段階では

PC 基最大導入率約 20% となっていて今後さらなる導入率の向上を目標に、反応条件や縮合剤の検討を行っていく予定である。

参考文献

- 1) T. Ueda, H. Oshida, K. Karita, K. Ishihara, and N. Nakabayashi, *Polymer Journal*, **24**, 1259-1269(1992).
- 2) 代義人, *生体適合性材料 (その機能と応用)*, 日本企画協会 (1993).
- 3) 田中賢, *BIO INDUSTRY*, シーエムシー出版, **12**, 59-70 (2003).
- 4) 中林宣男, 石原一彦, 岩崎泰彦, *バイオマテリアル*, コロナ社, (1999).
- 5) 石原一彦, 畑中研一, 山岡哲二, 大矢裕一, *バイオマテリアルサイエンス*, 東京化学同人 (2003).
- 6) 千秋和久, *高分子*, **56**, 758-761 (2007)
- 7) Y. Tadokoro, Y. Nagase, Y. Iwasaki, and K. Ishihara, *Transactions of the Materials Society of Japan*, **31**, 1053-1056 (2006).
- 8) Y. Nagase, M. Oku, Y. Iwasaki, and K. Ishihara, *Polymer Journal*, **39**, 712-721 (2007).
- 9) 下山田直矢, 奥正敬, 長瀬裕, 岩崎泰彦, 石原一彦, *東海大学紀要工学部*, **46**, 5-10 (2006).
- 10) 岡田鉦彦編, *デンドリマーの科学と機能*, (株)アイピーシー (2000).
- 11) M. Jikei, M. Kakimoto, *Prog. Polym. Sci.*, **26**, 1233-1285 (2001).
- 12) 寺境光俊, *高分子*, **56**, 326-329 (2007).
- 13) K. Wang, Y. Inai, and M. Jikei, and M. Kakimoto, *Polymer Journal*, **36**, 804-811 (2004).
- 14) B. Kasemo, *Surface Science*, **500**, 656-677 (2002).
- 15) G. Yang, M. Jikei, M. Kakimoto, *Macromolecules*, **32**, 2215-2220 (1999).
- 16) Y. Ishida, A.C.F. Sun, M. Jikei, and M. Kakimoto, *Macromolecules*, **33**, 2832-2838 (2000).
- 17) M. Jikei, K. Fujii, G. Yang, and M. Kakimoto, *Macromolecules*, **33**, 6228-6234 (2000).
- 18) J. Hao, M. Jikei, and M. Kakimoto, *Macromolecules*, **35**, 5372-5381 (2002).