

[研究論文] ブチルシアノ酢酸とホルムアルデヒドの水中縮合重合 --分析電子顕微鏡システム利用研究成果、その XIX（2）--

富沢昌代¹・和田理征²・清水秀信³・岡部 勝³

¹ 応用化学専攻 博士前期課程学生

² 基礎・教養教育センター

³ 応用バイオ科学科

Aqueous Condensation Polymerization of Butyl Cyanoacetate with Formaldehyde

Masayo TOMIZAWA¹, Risei WADA², Hidenobu SHIMIZU³, Masaru OKABE³

Abstract

Base-initiated condensation polymerization of butyl cyanoacetate with formaldehyde has been performed in HEPES buffer (pH 7.4). Dimethylamine was used as a base. Particle size increased with an increase in buffer concentration, but higher concentrations resulted in the formation of aggregates during polymerization. Particle number was almost constant at the conversion up to 75%, but decreased to one-half at the conversion of 85%. These results indicate that aggregation of primary particles would occur at the final stage of polymerization.

Keywords: Nanoparticles, Cyanoacetate, Formaldehyde, Polycyanoacrylate, Condensation reaction

1. 緒言

サブミクロンサイズのポリマーナノ粒子は、薬や生体分子などの機能性分子をカプセル化するためのキャリアとして用いられている。その中でも、ポリアルキルシアノアクリレート（PACNA）粒子は、モノマーであるアルキルシアノアクリレートが水存在下で反応性に富むため、重合と同時に粒子が調製でき、かつ、生体内分解性であることから、精力的に研究が進められている¹⁾。

PACNA 粒子に関するこれまでの研究は、キャリアとしての応用に主眼をおいたものがほとんどであり、重合挙動の解析などを目的とした基礎研究の例は極めて少ない。そこで本研究では、モノマーとしてブチルシアノ酢酸（BCNA）とホルムアルデヒド（FA）、触媒と

してジメチルアミン（DMA）、重合溶媒として緩衝液を用い、緩衝液の濃度やモノマー組成を変化させて PBCNA 粒子の作製を試みた²⁾。得られた粒子の形態観察は、透過型電子顕微鏡（TEM）により行った。また、重合の進行にともない粒子がどのように成長していくかについても TEM により調べた。

2. 実験

2.1 粒子の作製

200mL の四つ口フラスコに、緩衝液、BCNA、FA を加え、DMA を添加することにより重合を開始させた。重合は、回転数 200rpm、室温で 5 分間行った。緩衝液には、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸（HEPES）を使用し、pH を水酸化ナトリウムによ

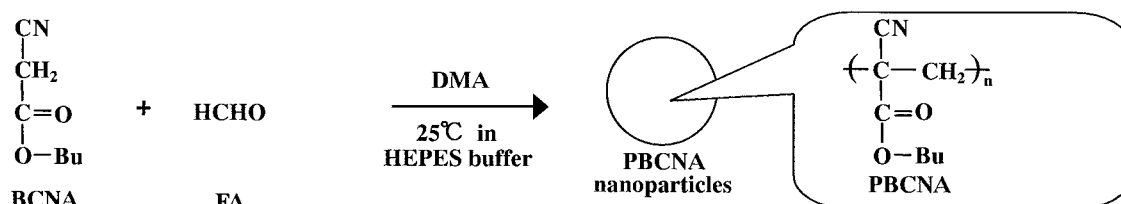


Fig. 1. PBCNA 粒子の作製方法

り 7.4 に調製して使用した。BCNA と FA は図 1 のように 1:1 で反応してポリブチルシアノアクリレートを生成する。

2.2 粒子のキャラクタリゼーション

粒子の大きさや形態は、透過型電子顕微鏡 JEM-2000EX(TEM)(加速電圧 100kV)を用いて調べた。TEM 観察試料は、コロジオンで皮膜した銅メッシュ上に、希釈した粒子分散液を滴下して、乾燥させることにより作製した。

3. 結果及び考察

粒子が得られる条件を見つけるために、純水中で重合条件の検討を行った結果を表 1 に示す。BCNA と FA のモル比が 1:1 の Run 1-4 のとき、DMA の量が少ない Run 4 以外は重合中に凝集体が生成した。また、DMA の量が少なくても、BCNA と FA のモル比が 1:1 でないときには (Run 5-6)、得られた粒子は白濁後 1-2 時間で分解してしまった。重合後も、分解せず分散安定な粒子が得られたのは、モノマー比が 1:1 で DMA の量が少ない Run 4 の条件であった。今後は、Run 4 の条件で種々の検討を行った。

Table 1. 重合条件の検討 ^{a)}

Run	BCNA (g)	FA (g)	BCNA HCHO (mol/mol)	DMA (g)	粒子 の 状態
1	1.0	0.21	1.0	0.32	凝集
2	1.0	0.21	1.0	0.16	凝集
3	0.5	0.10	1.0	0.08	凝集
4	0.5	0.10	1.0	0.032	分散
5	0.5	0.21	0.5	0.032	分解
6	1.0	0.10	2.0	0.032	分解

a) 溶媒: 純水, 時間: 5min, 温度: 室温.

生体分子のカプセル化を BCNA の重合と同時にを行うためには、重合系内の pH を制御する必要がある。そこで、重合溶媒に pH 7.4 の HEPES 緩衝液を用い、その濃度を変えて粒子の作製を試みた。得られた粒子の TEM 像を図 2 に示す。純水中で重合した場合には、480nm 程度の単分散な粒子が生成している様子が観察できた。このとき、重合後の pH は約 10 であった。次に、緩衝液の濃度を 0.1mol/L にしたところ、重合後の pH を約 7.4 に保つことができた。また得られた粒子は、大きさが 650nm 程度で、ほぼ真球状であり (図 2 (b))、緩衝液を使用していない系 (図 2 (a)) に比べて約 1.3 倍大きかった。加えて、TEM 像のコントラストも低くなった。これは、HEPES を取り込みながら粒子化したためと考えられる。緩衝液の濃度をさらに高くすると (1mol/L 以上)、粒子同士がマクロな凝集体を生成する傾向が認められた (図 2 (c))。このように、

HEPES の濃度の増加にともない粒子が大きくなるのは、HEPES が粒子表面の電荷を弱めた結果、1 次粒子が集まってより安定な粒子分散体になろうとするためであろう。

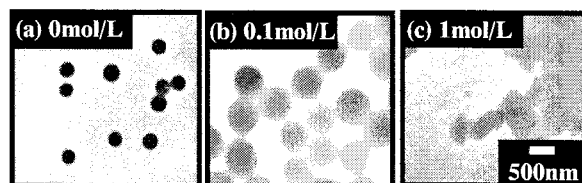


Fig. 2. HEPES 緩衝液の濃度を変えたときに得られた粒子の TEM 像

図 3 に、0.1mol/L の緩衝液中で BCNA と FA を重合させ、時間ごとにサンプリングした粒子の TEM 像を示す。2 分までは、粒子の観察ができなかった。これは、白濁後すぐに分解してしまうためである。表 2 に、粒子径と粒子数の時間変化の結果をまとめた。粒子径は、時間とともに大きくなったが、粒子数は 4 分から 5 分の間で約半分となった。これは、重合中に粒子同士が凝集してより大きな粒子分散体になったためであろう。また、得られた粒子はいずれの時間においてもほぼ単分散であり、重合も約 5 分で完了することがわかった。

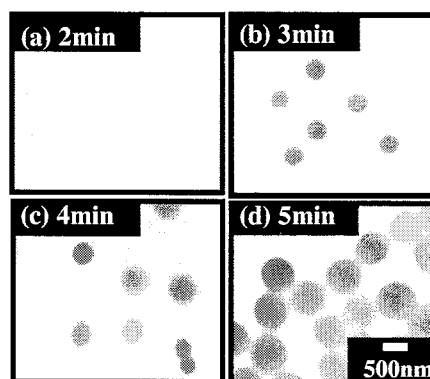


Fig. 3. 反応時間ごとにサンプリングした粒子の TEM 像

Table 2. 粒子径と粒子数の時間変化

重合時間 (min)	3	4	5
粒子径 (nm)	480	510	650
分散度	1.03	1.02	1.02
回収率 (%)	70.1	76.6	87.0
粒子数 $\times 10^{-15} (L^{-1})$	6.70	6.11	3.35

以上の結果から、緩衝液中で BCNA と FA の縮合重合を行うことにより、系内の pH を中性付近に保持したまま、650nm 程度の分散安定な PBCNA 粒子が得られることがわかった。

参考文献

- 1) C. Chauvierre et al. *Biomaterials*, **25**, 3081 (2004).
- 2) M. Peracchia et al. *Macromolecules*, **30**, 846 (1997).