

ウレタン架橋によるポリ-L-リジン系
ヘテロネットワークポリマーの合成

古川 睦久* 山口 幸男** 横山 哲夫*
田中 武英***

Syntheses of Heterogeneous Network Polymers from
Poly-L-lysine Crosslinked with Urethanes

by

Mutsuhisa FURUKAWA

(Materials Science)

Yukio YAMAGUCHI

(Department of Chemistry, Texas Tech. University, Lubbock, Texas, U.S.A.)

Tetsuo YOKOYAMA

(Materials Science)

and Takehide TANAKA

(Faculty of Engineering, Kyushu University, Fukuoka)

SYNOPSIS

In a previous paper, the authors defined a network polymer composed of different polymeric chains as "heterogeneous network polymer", and reported the synthesis and a few mechanical properties of [PCbzLL]-[PEG-HMDI] type heterogeneous network polymers. In this paper, the heterogeneous network polymers were prepared by crosslinking polylysine chains with hydrocarbon chains through urethane bridges.

The following procedures were adopted.

[Procedure 1] Interfacial condensation method

PLL-HCl were allowed to react with butanebischloroformate.

[Procedure 2] NCA (N-Carboxy anhydride) method

Bis- ϵ -N-carboethyleneoxy-L-lysine was prepared by reacting L-lysine HCl with butanebischloroformate and then converted to bis- ϵ -N-carboethyleneoxy-L-lysine N-carboxy anhydride by phosgenation. The network polymers were obtained by the polymerization of bis-NCA.

The structures of these network polymers could be varied by changing the molar ratio of amino group of [PLL-HCl] to chloroformate in procedure 1, and by changing the molar ratio of bis-NCA to mono-NCA in procedure 2.

The heterogeneous network polymers thus obtained were pale-yellow, stiff or curdy particles from procedure 1, and leathery or resinous film from procedure 2. The polymers swelled in

*材料工学科

**現在：テキサス工科大学化学科 米国テキサス州
ラボック市

***九州大学工学部 福岡市東区箱崎

dimethylacetamide, dimethylformamide, dichloroacetic acid, formic acid etc. A typical polymer prepared by procedure 2 showed Tg at -1°C and high modulus above room temperature.

1. 緒 言

近年、高分子材料の諸物性の改質向上のために、ブロック共重合やグラフト重合による異種のポリメリックシーケンスを鎖の中にもつ共重合体が得られている^{1,2)}。著者らは、この種のものを含み、異種高分子鎖からなる網目でもって構成されている三次元化物物を“ヘテロネットワークポリマー”と名付け、その合成と新規な物性の発現を期待して研究を進め、先に、ポリ- ϵ -N-カルボベンゾキシ-L-リジンと末端にイソシアナート基を持つポリエーテル類との反応によるヘテロネットワークポリマーの合成法と二、三の物性を報告した³⁾。このポリマーは、常温でゴム状物質であり、ポリペプチド鎖とポリエーテル鎖からなる網目であるにもかかわらずガラス転移点は唯ひとつの値を示した。

他方、ポリペプチドを基剤とした三次元化物物の合成は、筋肉モデル等の材料として生命現象の解明に寄与する点で、また工業材料としても特殊な極性高分子である点で非常に興味深いものである。しかしながら、ポリペプチドの三次元化物物の合成の報告は、その合成面の困難性よりいまだ余り多くなされていない。結城は、両極性ポリペプチドとして L-グルタミン酸、L-リジン、D,L-シスチンからなるポリペプチドを膜状に合成し、この膜が両性イオンのに働くメカノケミカルシステムを形成することを確めている⁴⁾。また、野口、J. Y. Yang らは、ポリ-L-グルタミン酸をグリセリンで架橋して三次元化フィルムを得て結城と同様の検討を加えている⁵⁾。Yung D. Kim, I. M. Klotz は、ポリ-L-グルタミン酸⁴²-リジン HBr²⁸-アラニン³⁰の共重合体を S-S 架橋している⁶⁾。

このように、ポリペプチドの三次元化物物の合成の報告は少ないし、またポリペプチドのような極性高分子鎖と炭化水素鎖のような無極性高分子鎖とからなるヘテロネットワークポリマーを合成することは、興味あることである。本研究では、先に報告したと同様に側鎖にアミノ基をもつ L-リジンを基剤として、ビスクロロギ酸エステルを用いてヘテロネットワークポリマーを合成することを目的とした。

2. 実 験

2.1 三次元化物物の合成法

ヘテロネットワークポリマーは次の二つの方法によって合成した。

(第1法) 界面縮合法

Schotten-Baumann 反応を利用した界面重縮合法によって、ポリリジン塩酸塩 (PLL·HCl) [I] とビスクロロギ酸エステル [II] との反応により三次元化物物を合成した。合成プロセスを図1に示した。

アミノ基とクロロギ酸エステルとの官能基比 K を (1) 式で定義する。

$$K = \frac{[-\text{NH}_2]}{[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl}]} \quad (1)$$

K を種々変化させることにより、図2に示した側鎖に官能基をもったヘテロネットワークポリマー [PLL] -[BU] が合成できる。

(第2法) NCA法

リジン塩酸塩とビスクロロギ酸エステルとを反応させ、ビス- ϵ -N-カルボエチレンオキシ-L-リジン [III] を合成した。次に Fuchs-Farthig 法によりホスゲンと反応させて、ビス- ϵ -N-カルボエチレンオキシ-L-リジン-N-カルボキシ無水物 (Bis-L-NCA) [IV] を得て、これをジオキサン中で重合することにより三次元化物物を合成した。これは、第1法で K=1 で合成されるポリマーと同一の構造である。また、Bis-L-NCA と ϵ -N-カルボベンゾキシ-L-リジン-N-カルボキシ無水物 (Cbz-L-NCA) [V] とを共重合して、三次元化共重合体を得た。合成プロセスを図3に示した。

2.2 中間体の合成

2.2.1 ブタンビスクロロギ酸エステル

常法⁷⁾に従い 1,4-ブタンジオール (減圧蒸留にて

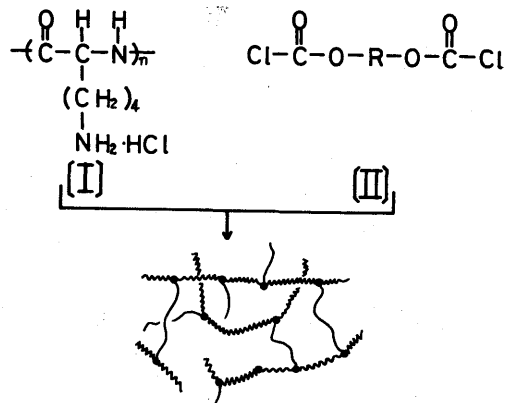


Fig. 1. Synthetic procedure by Interfacial Condensation.

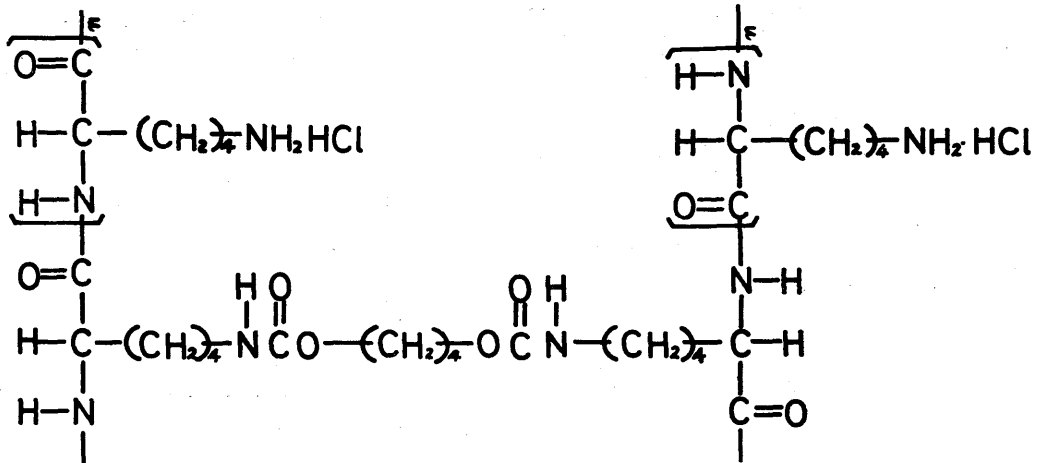


Fig. 2. The structure of [PLL]-[BU] type heterogeneous network polymer.

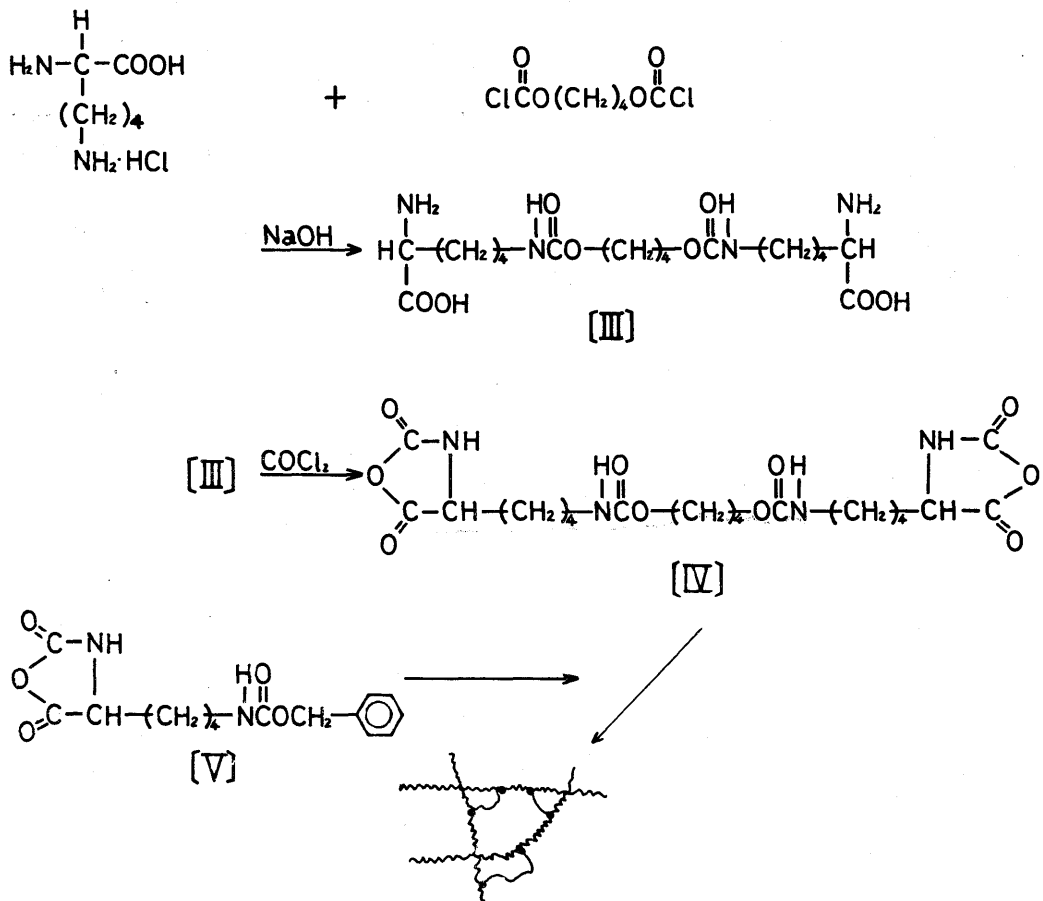


Fig. 3. Synthetic procedure by NCA method.

精製 133°C/20mmHg) とホスゲンとを不活性溶媒であるテトラヒドロフラン中で、氷で冷却しながら縮合させて得た。反応には、減圧下で蒸留して使用した。沸点、元素分析、赤外吸収スペクトルにより確認した。

元素分析	実測値	C 33.5%	H 3.8%
	計算値	C 33.5%	H 3.8%
沸点	104°C/5mmHg(96~97°C/4mmHg ³⁾)		

2.2.2 ポリリジン塩酸塩

L-リジン塩酸塩の側鎖アミノ基の保護のため、L-リジン塩酸塩とベンジルククロルフォーマートと反応させ、 ϵ -N-カルボベンゾキシ-L-リジンを得た。これをホスゲンと反応させて ϵ -N-カルボベンゾキシ-L-リジン-N-カルボキシ無水物 (Cbz-L-NCA) を得た。酢酸エチルと石油エーテルで再結晶を数回繰返し精製減圧乾燥した。

Cbz-L-NCA	融点	100°C (文献値 100°C ³⁾)
	収率	75%

乾燥した Cbz-L-NCA をジオキササンに溶し、開始剤としてトリエチルアミンを加えた。室温で約120時間静置重合させ、ポリ- ϵ -N-カルボベンゾキシ-L-リジン (PCbzLL) を得た。赤外吸収スペクトル、元素分析により確認した。

PCbzLL 元素分析

実測値 C 63.8% H 7.0% N 10.7%

繰返し単位当り C₁₄ H₁₈ O₃ N₂ として

計算値 C 64.1% H 6.9% N 10.7%

PCbzLL を熱水酢酸に溶解し、70°C でかきませながら乾燥塩素ガスを吹き込み飽和させる事により、側鎖アミノ基の保護基であるカルボベンゾキシ基を脱離させて、ポリリジン塩酸塩を得た¹⁰⁾。赤外吸収スペクトルと元素分析値より PLL·HCl であることを確認した。

元素分析 実測値 C 43.0% H 8.0% N 16.0%

繰返し単位当り C₆H₁₃N₂OCl として

計算値 C 43.8% H 7.9% N 17.0%

収率 75%

2.2.3 ビス- ϵ -N-カルボエチレンオキシ-L-リジン (Ⅲ) の合成

L-リジン塩酸塩 18.3g (0.1 mol) を 2N NaOH 100 ml (0.2 mol) に溶かし水を減圧留去した。少量のエチルアルコールを加えて水分を除き、残さにクロロホルム 300cc を加えて激しくかき混ぜて懸濁させた。混合物を 0~-5°C に冷却して、ブタンビスクロルギ酸エステル 10.7g (0.05 mol) をクロロホルムとともに、強くかき混ぜながら滴下した。1~1.5時間後には全体がかゆ状となった。酸クロリド臭がなくなる

まで室温でかくはんを続けた。クロロホルムを留去し、残さを1%酢酸水で中和し水を留去しクロロホルムをできるだけ留去した。得られた白色沈殿に無水アルコールを加えて還流し、冷却後ろ過しアルコール、エーテルで洗った。得られた沈殿を 6N HCl に溶かし、活性炭で処理した後、6N NaOH を加えて中和沈殿させた。沈殿物は滷別し、水洗乾燥した。生成物の確認は、元素分析、赤外吸収スペクトルにより行った。

元素分析	実測値	C 50.2%	H 7.7%	N 11.1%
	計算値	C 49.8%	H 7.8%	N 12.9%
収率	60~70%			

赤外吸収スペクトルを図4に示した。リジン塩酸塩のIRスペクトルにはない、ウレタン結合の特性吸収が 3325cm⁻¹ (NH伸縮) 1700~1680cm⁻¹ (C=O伸縮), 1275cm⁻¹, 1070cm⁻¹ (エステル C-O-C伸縮) にみられる。また 3050cm⁻¹ から 2500cm⁻¹ までの -NH₂伸縮, 2100cm⁻¹ に -NH₂の倍音, 1510cm⁻¹ の -NH₂変角振動等 -NH₂に基づく吸収がみられる。

これらのことにより新物質であるビス- ϵ , N-カルボエチレンオキシ-L-リジンの生成が確認された。

2.2.4 Bis-L-NCA (IV)

Cbz-L-NCA の合成に準じて行なった¹¹⁾。

小さくすりつぶした (Ⅲ) 6g をジオキササン 250ml に懸濁し、50~60°C でホスゲンと10~12時間反応させた。反応は緩慢に進行した。この懸濁液を滷過し透明な液を得た。この滷液からジオキササンを留去し、残留シロップを石油エーテルで処理すると結晶化した。結晶を酢酸エチル-石油エーテルで再結晶を繰返し精製した。

元素分析 実測値 C 48.9% H 6.9% N 10.6%

C₂₀H₃₀N₄O₁₀ として

計算値 C 48.3% H 6.2% N 11.5%

2.3 三次元化物の合成

2.3.1 [PLL] - [BU] の合成

第1法による合成例として K=2.5 の場合を示した。PLL·HCl 0.3292g (0.2 mmol) を 0.1 N 可性ソーダ水溶液 25ml に溶かし、0~5°C に冷却した。これにブタンビスクロルギ酸エステル 0.0430g (0.04 mmol) を溶したジクロルメタン 2.5ml をかき混ぜられている先の溶液に加えた。反応混合物は、急速に白色の沈殿を生じた。約60分間反応させた後、ろ過し、沈殿物を水洗し、次にアセトンで洗浄した。

2.3.2 Bis-L-NCAの重合

減圧乾燥した Bis-L-NCA (IV) 0.875g を乾燥した

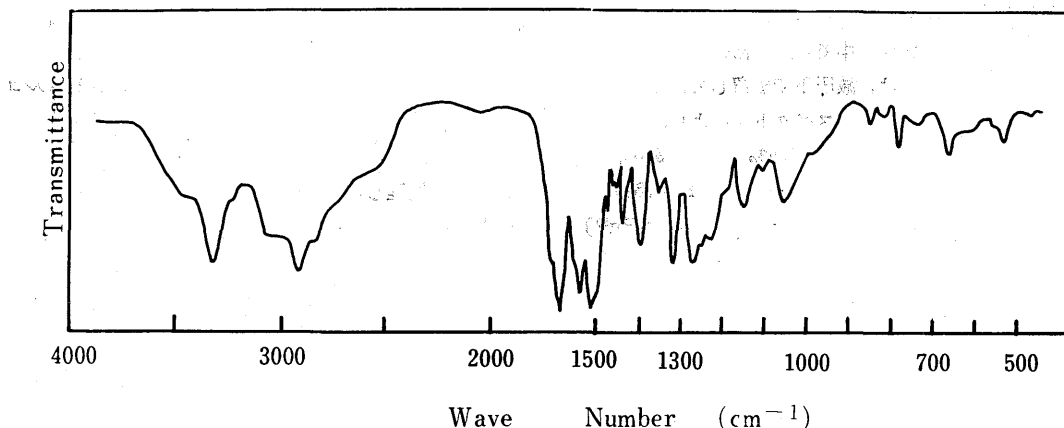


Fig. 4. Infrared spectrum of Bis ϵ -N-carboethyleneoxy-L-Lysine (KBr tablet).

ジオキサン 15ml に急速に 50°C で溶解し、室温まで放冷したのち、重合開始剤であるトリエチルアミン 0.0218g を加えた。23°C で約120時間静置重合した。

2.3.3 Cbz-L-NCA (V) と Bis-L-NCA (IV) の共重合

Bis-L-NCA (IV) 0.0484g (0.01 m mol) と Cbz-L-NCA (V) 0.1419g (0.046 m mol) をジオキサン 8ml に急速に 50°C で溶解し、室温まで放冷したのち、トリエチルアミン 0.0218g を加えて 23°C で約 150時間静置重合した。

2.4 三次元化物の物理的性質

2.4.1 溶解性試験

試験片を溶媒中へ入れ、一日放置した後、加熱しその後の状態を調べた。

2.4.2 熱分析

熱分析装置は島津製示差熱分析装置 (DT-10B 型) を用いた。ポリマーの粒度を 80~100 メッシュとし昇温速度 10°C/min で空气中で測定した。

2.4.3 密度、ガラス転移点、ヤング率

密度¹²⁾、ガラス転移点¹⁸⁾ は既報の方法において測定した。ヤング率は応力-ひずみ関係より求めた。応力-ひずみ関係は島津オートグラフ IM-100型 (インストロン型引張試験機, 空気恒温槽付) を用いて測定した。引張り速度 2mm/min, 測定温度は 50°C であった。荷重-伸び曲線から応力-ひずみ関係が計算される。式 (2) より $\log \sigma$ を $\log \gamma$ に対してプロットすれば直線関係が得られる。

$$\sigma = E\gamma^n \quad (2)$$

ただし、 σ は応力、 γ はひずみ、 E はヤング率、 n は完

全弾性応答のとき 1, 完全粘性応答のとき 0 であり、一般の粘弾性応答では 0 と 1 の間の値をとる¹⁴⁾。

2.4.4 動的粘弾性の測定

動的粘弾性の温度分散を東洋測器製パイプロン DDV-II 型を用いて周波数 110cps で測定した。

3. 結果と考察

3.1 ポリマーの合成と確認

合成したポリマーの合成結果を表 1 に示した。第 1 法で生成したポリマーは淡黄色の砕きにくい粒状や綿状のものが得られた。また K 比を大きくした場合収量が著しく減少した。第 2 法による合成で Bis-L-NCA の重合では、約 1 日たつと反応溶液の一部に膨潤状態の膜が生成してきた。反応終了後、ジオキサンを減圧留去するとシート状成形物が得られた。また Cbz-L-NCA と Bis-L-NCA の共重合では、重合開始後、10 数分すると綿状の生成物が少し析出してきた。反応終了後、ジオキサンを減圧留去した。生成ポリマーは、透明な部分と不透明な部分がある薄膜であった。いずれのポリマーも、室温で樹脂状の物質であった。

ポリマーの溶解性を表 2 に示した。ポリリジン塩酸塩は、水溶性であるが試料 1~3 は水に不溶であり、他の有機溶媒にも不溶である。また PCbzLL は DMA, DMF, DCA 等に可溶であるが、試料 4, 5 は膨潤した。このことは生成ポリマーの三次元化を裏付けている。試料 4, 5 は DCA, 濃硫酸によって一部分解がみられるが、ウレタン結合の切断によるものであろう。

合成したポリマーの赤外吸収スペクトルを図 5, 6 に示した。図 5 には、PLL·HCl と [PLL]-(BU) (K=1) を示した。PLL·HCl には、3450 cm^{-1} から 2600 cm^{-1} に $-\text{NH}_3^+$ 伸縮、2000 cm^{-1} に $-\text{NH}_3^+$ の

Table 1. Syntheses of the Heterogeneous Network Polymers

No.	Procedure	K*	Elementary analysis						Yield (%)	Appearance
			Found			Calcd.				
			C	H	N	C	H	N		
1	1	1	50.1	7.6	12.4	54.3	7.5	14.1	95	stiff particle
2	1	2.5	46.1	7.3	12.2	49.3	6.1	16.0	29	soft particle
3	1	5	48.8	7.2	11.3	46.2	7.8	16.3	10	curdy
4	2		50.0	7.8	11.9	54.3	7.5	14.1		leathery
5	2	1/5**	59.0	7.3	10.5	62.6	7.0	11.3		resinous

*) $K = [-NH_2] / [-OCOC]$ **) $[Bis-L-NCA] / [Cbz-L-NCA]$

Table 2. The Solubilities of the Synthesized Polymers

No.	DMA	DMF	DCA	DMSO	HCOOH	m-Cresol	Conc. H_2SO_4	1N NaOH
1	swollen	swollen	swollen	insoluble	insoluble	insoluble	swollen	insoluble
4	swollen	swollen	partly decompd.	swollen	swollen	insoluble	partly decompd.	—
5	—	swollen	swollen	swollen	swollen	swollen	partly decompd.	insoluble
PCbzLL	soluble	soluble	soluble	—	—	—	—	—
PLL·HCl	—	—	—	—	—	—	—	soluble

倍音, 1625cm^{-1} に $-NH_3^+$ 非対称変角動振の一連の $-NH_3^+$ に基づく特有の吸収があり, 3260cm^{-1} に NH 伸縮, 1660cm^{-1} に C=O 伸縮 (アミド I), 1525cm^{-1} にアミド II (NH 変角と C-N 伸縮) のアミド結合に基づくペプチドの特性吸収がある。これに対して [PLL]-[BU] には, $-NH_3^+$ に基づく一連の吸収がなくなり, 新に 3300cm^{-1} に NH 伸縮, $1720\sim 1700\text{cm}^{-1}$ に C=O 伸縮 1260cm^{-1} , $1150\sim 1070\text{cm}^{-1}$ にエステル C-O-C の伸縮振動の吸収が現れてくる。これらはウレタン結合の特性吸収帯である。このことと, 690cm^{-1} 付近の C-Cl に基づく吸収がない事より目的の三次元化合物の生成を確認した。K=2.5, 5 (試料 2, 3) の場合も同様にウレタン結合の吸収が現れて $-NH_3^+$ に基づく一連の吸収強度が相対的に減少した。

図 6 には, NCA 法で合成したポリマー (試料 4, 5) の赤外吸収スペクトルを示した。試料 4 は試料 1 が示したそれと全く同様の吸収スペクトルを示している。試料 5 のそれは, 図 6 に点線で示した部分以外は全く試料 4 と同様であった。すなわち, 3030cm^{-1} 芳香核の CH 伸縮, 1450cm^{-1} にベンゼン核の, 740cm^{-1} , 698cm^{-1} にベンゼン核の CH 面外変角 (モノ置換) に帰属されるベンゼン核に基づく吸収がある。これらの

赤外吸収およびポリマーの溶解性から, 目的の三次元化合物の生成を確認した。

3.2 [PLL]-[BU] の熱分析

合成した [PLL]-[BU] (試料 1) の示差熱曲線を PLL·HCl および PCbzLL とともに図 7 に示した。PLL·HCl には, 100 から 125°C に大きな発熱ピークが, また 300 から 325°C に酸化分解による大きな発熱ピークがある。[PLL]-[BU] と PCbzLL は同様な示差熱曲線を示すが, 340 から 380°C に大きな酸化分解による発熱ピークがある。一般に線状ウレタンの熱分解温度は 280 から 320°C であるが, ウレタン結合を持つこのポリマーの分解温度が高いのは, ポリペプチド鎖に基因するものであろう。

3.3 三次元化フィルムの二, 三の物性

試料 4 の三次元化フィルムは, 密度 $1.148\text{g}/\text{cm}^3$, ガラス転移点 -1°C , 50°C でヤング率 $2.6 \times 10^8 \text{ dyne}/\text{cm}^2$, 破断伸び 129.3%, 破断強度 $5.47 \times 10^7 \text{ dyne}/\text{cm}^2$ であった。先に報告した [PCbzLL]-[PEG]-[HMDI] 系ヘテロネットワークポリマーと比較すると, 密度, ガラス転移点は同程度の値をとるが, ヤング率は約 100 倍である。

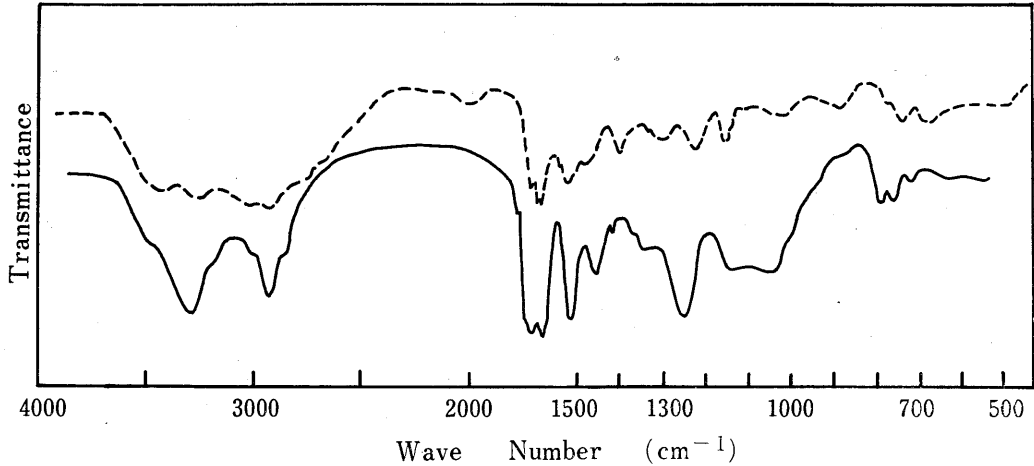


Fig. 5. Infrared spectra of [PLL·HCl] and [PLL]-[BU] (Sample 1).
 [PLL·HCl] (KBr tablet), — [PLL]-[BU] (KBr tablet).

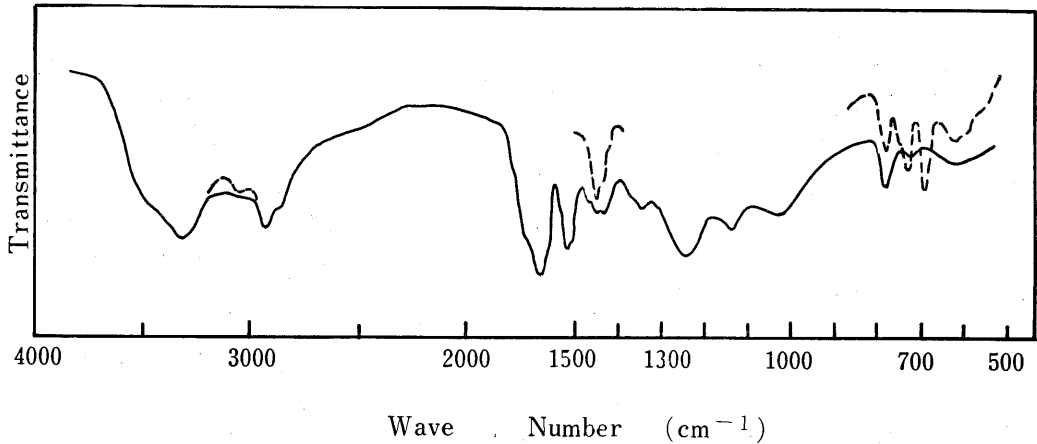


Fig. 6. Infrared spectra of Heterogeneous polymer by NCA method.
 (KBr tablet). — Sample 4, Sample 5

図8に動的粘弾性の温度分散を -30°C から 120°C まで測定した結果を示した。 E' は $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ の転移領域を過ぎたのち $10^9\sim 10^8$ dyne/cm²の高いラバリープレートを示した。 $\tan \delta$ は 20°C 以上で平坦となった。

4. 結 言

2つの方法により、L-リジンを基剤としたポリペプチドからなる新しいヘテロネットワークポリマーを合成した。

界面縮合法により得られたポリマーは粒状であるが、NCA法によって合成したポリマーは、ガラス転移点は -1°C であり、室温以上でも高い弾性率を示し、かつシート状として製取できるので材料としての応用の可能性が期待できる、

本研究では、ビスクロロギ酸エステルを比較的鎖長の短いブタンビスクロロギ酸エステルに限った。より鎖長の長いビスクロロフォーレートとの反応を検討することが今後の課題である。

文 献

- 1) "共重合体の合成と物性" 化学増刊 27(1967) 化学同人
- 2) M. Mikhailov, G. S. Nenkov: *Angew. Makromol. Chem.*, 19, 91 (1971)
- 3) T. Tanaka, T. Yokoyama, Y. Yamaguchi, M. Furukawa, T. Mori, *J. Polym. Sci., A-1* 9, 2745 (1971)
- 4) 結城: 日化 77 229 (1956)
- 5) H. Noguchi, J. Y. Yang.: *Biopolymer* 2, 175 (1964)
- 6) Yung. D. Kim, Irving. M. Klotz: *Biopolymer* 11, 431 (1972)

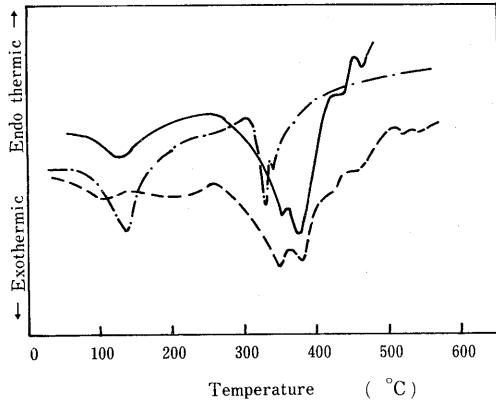


Fig. 7. DTA analysis of [PLL]-[BU], [PLL·HCl], and [PCbzLL].

- [PLL]-[BU], (Sample 1)
- · - [PLL·HCl]
- [PCbzLL]

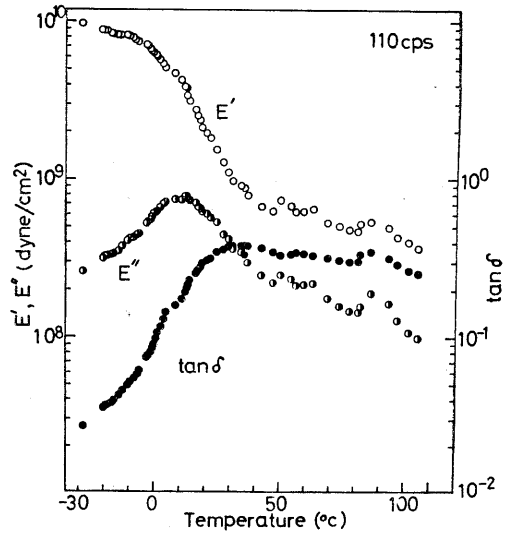


Fig. 8. Temperature dispersion of dynamic property of Heterogeneous polymer (sample 4).

7) W. R. Sorenson, T. W. Compbell "高分子合成実験法" (星野, 依田訳) P.29 (1962) 東京化学同人
 8) 岩倉, 坂本, 安田: 日化 82, 606 (1961)
 9) 結城: 日化 77, 48 (1956)
 10) Be.l. Ishai, A. Bergen: J. Org. Syn., 17, 1564(1952)
 11) 野口: 高分子実験学講座 11, P.308 (1958) 共立出版
 12) 山口, 横山, 田中: 工化, 73, 1531 (1970)

13) 横山, 吉川, 田中: 長崎大学工学部研究報告 2, 86(1971)
 14) T. L. Smith, A. B. Magnusson.: J. Polym. Sci., 42, 391 (1960)