

N-1

側鎖にアルデヒド基を有する NIPAAm 誘導体の合成とコポリマー化 およびバイオコンジュゲートの作成

Syntheses of Aldehyde Group Containing NIPAAm, Its Copolymer and Bioconjugate Preparation

○大崎真裕子¹, 星徹², 青柳隆夫²*Mayuko Ohsaki¹, Toru Hoshi², Takao Aoyagi²

Abstract : In this presentation, we report preparative method of newly designed poly(N-isopropylacrylamide) (PIPAAm) contains formyl groups in side chains and preliminary synthesis of bio-conjugate with model compound. The functional copolymers were derived from the copolymerization of acetal-protected formyl-IPAAm (FIPAAm) and IPAAm followed by deprotection of the formyl groups. Acetal-protected FIPAAm monomer could be prepared by the Z-protection of starting 2-aminopropanol, oxidation, deprotection and introduction of acryloyl group. Resulting copolymers showed sensitive temperature-responsive properties and LCSTs were depended on the contents of FIPAAm. Preliminarily, the conjugation with model compound was carried out.

1. 緒言

刺激応答性高分子とは、温度や光などの物理的刺激、または pH や化学物質の濃度などの化学的刺激といった外部の環境変化に応答して、色、形状、溶解性などの物性を大きく変化させる高分子のことである。刺激応答性高分子の1つとして、温度(熱)に応答する温度応答性高分子があり、水質浄化やドラッグデリバリーシステムなど幅広い分野で応用が期待されている^{[1],[2]}。

現在、*N*-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm)をベースとした官能基含有モノマーとして、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基を有する NIPAAm 誘導体の合成、および NIPAAm と NIPAAm 誘導体との共重合体の合成・物性評価が行われてきた。

そこで、NIPAAm 誘導体に新たに導入する官能基として、アルデヒド基に着目した。アルデヒド基は結合の極性の影響により、炭素原子が一級アミンなどの求核試薬に対して求電子性および反応性を示し、アルデヒドと一級アミンは反応後、還元的アミノ化により、二級あるいは三級アミン結合に変化する。そのため、アルデヒドは一級アミンを豊富にもつタンパク質をコンジュゲートする(バイオコンジュゲート)のに利用されている。

そこで、本研究ではバイオマテリアルへの応用として、側鎖にアルデヒド基を有する NIPAAm 誘導体の合成とコポリマー化、バイオコンジュゲート作成することを目的とする。

コンジュゲートさせるタンパク質に抗体を用いると、抗原濃度が低く、早期発見が困難な時でも、凝集することで疑似的に濃度が上昇したように見えるため、二次抗体の観察が容易になると考えられる。例えば、血液中のバイオマーカーなどの超微量分析に応用が期待され、疾病の超早期診断に役立つと考えられる。

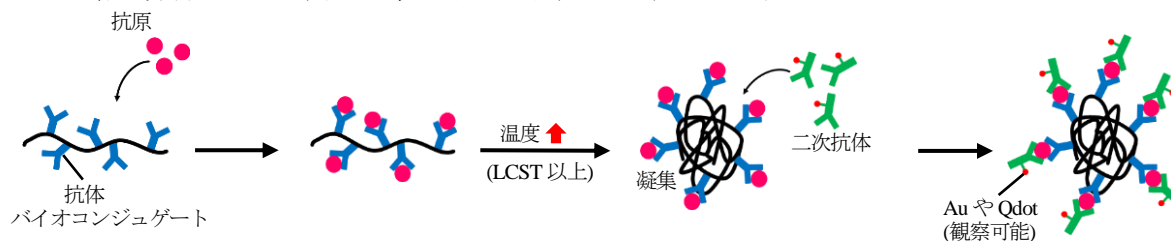
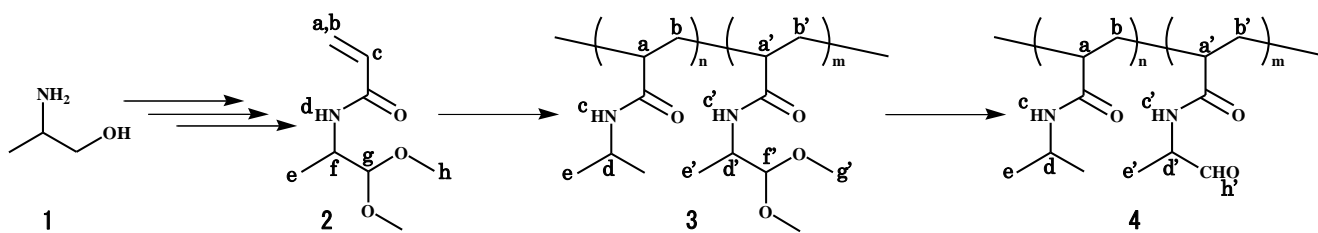


Figure 1 Application Example of Bioconjugate

2. 実験

2-アミノ-1-プロパノールを出発物質として、アルデヒド保護基であるアセタール基を有する NIPAAm の合成を行った。次に、NIPAAm とアセタール基を有する NIPAAm の共重合体を合成した。その後、酸性条件下でアセタール基の脱保護を行った。

1 : 日大理工・院(前)・応化, Graduate School of Science and Technology, Nihon Univ. 2 : 日大理工・教員・応化, College of Science and Technology, Nihon Univ.



Scheme 1 Preparation of Poly(NIPAAm-co-FIPAAm)(4)

3. 結果および考察

Scheme 1 の化合物 2 の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果を Figure 2, 化合物 3 および 4 の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果を Figure 3 に示す.

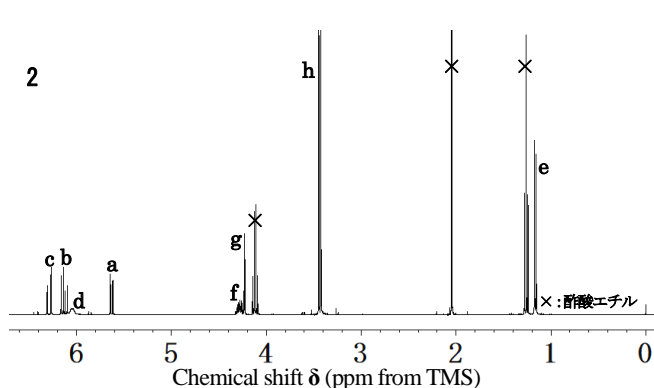


Figure 2 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of 2 (400MHz, CDCl_3)

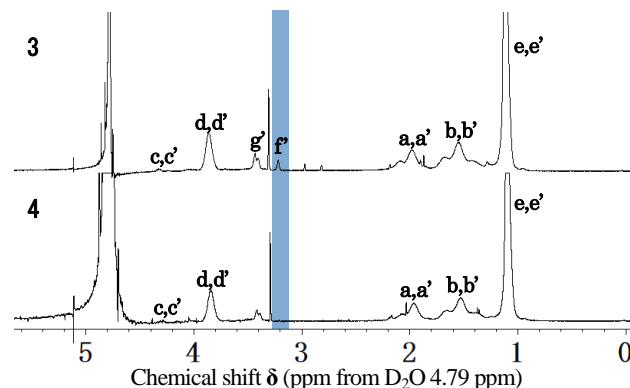


Figure 3 $^1\text{H-NMR}$ Spectra of 3 and 4 (400MHz, D_2O)

化合物 2 の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果から、アクリロイル基由来のシグナル a, b, c, アミド結合由来のシグナル d, アセタール基由来のシグナル g, h が確認できたことから、合成できたと考えられる.

化合物 3 の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果から、アクリロイル基由来のシグナルが消失し、主鎖由来のシグナル a, a', b, b' が出現したことから、合成できたと考えられる. また、 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より共重合体中のアセタール基を有する NIPAAm の導入率は 5.37% であった. また、化合物 3 の DMF-GPC の測定結果を Figure 4, 温度可変条件の UV-vis の測定結果を Figure 5 に示す. DMF-GPC 測定結果から、 $M_n=7.0 \times 10^4$ [g/mol], $M_w=9.1 \times 10^4$ [g/mol], $M_w/M_n=1.308$ [-] となり、高分子量化を確認し、UV-vis 測定結果から、LCST は 31.4°C であった.

化合物 4 の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果から、アセタール基由来のシグナル f' が消失したことから、合成できたと考えられる. また、温度可変条件の UV-vis の測定結果を Figure 6 に示す. UV-vis 測定結果から、LCST は 31.0°C であった.

脱保護前後でほとんど LCST に変化はなく、これはモノマーの極性がほとんど変化しなかったためであると考えられる.

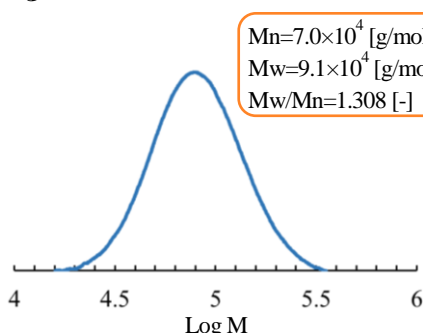


Figure 4 DMF-GPC Curve of 3
基準物質：ポリスチレン
($M_n=1.0 \times 10^3, 1.0 \times 10^4, 1.0 \times 10^5$)

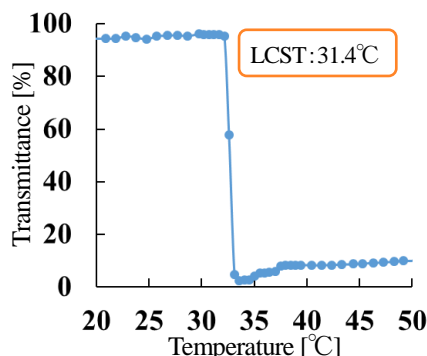


Figure 5 Transmittance Changes for 0.1 w/v % Aqueous Solutions of 3 (400nm)

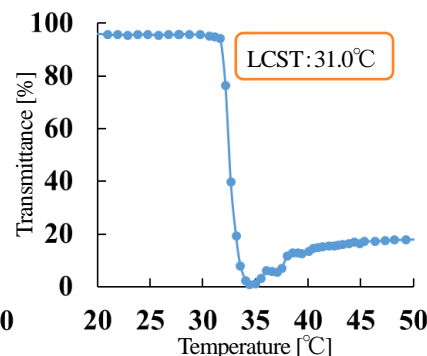


Figure 6 Transmittance Changes for 0.1 w/v % Aqueous Solutions of 4 (400nm)

4. 参考文献

- [1] 青柳隆夫 “温度応答性高分子の構造と機能”, ぶんせき, 6, 298, 2012
- [2] 青柳隆夫 “刺激応答性ポリマー”, 表面, 441, 2006