

L-ラクチド/ δ -バレロラクトンランダム共重合体の合成に関する研究

堤 主計* 高橋 直樹* 眞鍋 爽汰*

Study on Synthesis of Random Copolymer of L-lactide with δ -Valerolactone

Chikara TSUTSUMI* Naoki TAKAHASHI* Souta MANABE *

In order to develop a novel controlled release material, we previously attempted to impregnate random copolymers of L-lactide (L-LA) with cyclic compounds such as lactone or cyclic carbonate with low-boiling-point organic useful compounds using supercritical carbon dioxide (scCO₂) as the solvent. Although lowering the melting point or heat of fusion of the polymer has been found to increase the oil uptake, even films with high L-LA proportions tend to melt during scCO₂ processing at the relatively low temperature of 60 °C. In this work, random copolymers of L-LA with δ -valerolactone (VL) were synthesized with Sn(oct)₂ in order to advance the thermal characteristic. The poly(L-lactide-*ran*- δ -valerolactone) [poly(L-LA-*ran*-VL)] was synthesized by first purifying the monomers by azeotropic distillation with benzene, followed by polymerization with Sn(oct)₂ as catalyst using the same equipment, representing an efficient one-pot process. The ring-opening random copolymerization of L-LA with VL at a feed ratio of 70/30 mol/mol was conducted in 2 ml of ethylbenzene per 1 g of monomer at 150 °C, poly(L-LA-*ran*-VL) (71/29) with a molecular weight of 5.2×10^4 g/mol was obtained at 60% of yield. Products with molecular weights over 5.0×10^4 g/mol were obtained at L-LA feed proportions of 70 to 90%.

1. 緒言

現代社会において石油製品であるプラスチックは生活用品から工業用品まで幅広く利用されており、プラスチックの利便性は多くの分野において影響を与えてきた。しかし、その反面で限られた埋蔵石油資源の使用や、焼却処理の際に二酸化炭素を多く排出するとともに、埋立処理においては自然に分解されず環境中に残るといった問題が多くある。また、近年では環境問題に対する意識も高まっており、上記問題解決のために生分解性ポリマーは注目されている^{[1], [2]}。

生分解性ポリマーは微生物生産系、化学合成系、天然使用系に大別され、中でも化学合成系のポリ乳酸は生体適合性や生分解性を有し^{[3], [4]}、埋め立て処理や焼却処理などで環境汚染を低減させることが期待されている。ただ、耐熱性が低く耐衝撃性が弱いことから汎用プラスチックとのブレンド体などを作製することで欠点を改善し、フィルム、食品トレイ、レジ袋などに利用されている。また、ポリ乳酸の物性や生分解性を改善するために、これまでにポリ乳酸の原料である L-

ラクチド (L-LA) とラクトン^{[5]-[8]} や環状カーボネート^{[9]-[12]} との共重合体が合成されており、それら共重合体の物性や分解性について検討されている。

本研究室では、新規徐放剤の作製のために、徐放能を有する基盤材として加水分解性の高いポリ乳酸共重合体を用い、超臨界二酸化炭素 (scCO₂) により揮発性有用化合物を共重合体に含浸させることを試みている。これまでに L-LA とラクトンあるいは環状カーボネートなどの環状化合物とのランダム共重合体へ scCO₂ を用い有用な天然化合物を含浸させ、その徐放性について検討してきた^{[13]-[16]}。二酸化炭素の臨界温度と臨界圧力は、それぞれ、31.1 °C、7.38 MPa と低いため、融点、ガラス転移点の低いポリ乳酸共重合体には適していたが、含浸量に限界があり、さらに処理温度を上げると、フィルムが融解するといった問題があった。そこで、高い処理温度でも融解しにくく、薬剤を含浸させることのできる共重合体を合成することにした。今回は、 δ -バレロラクトン (VL) を L-LA と共重合させるモノマーとして用い、ランダム共重合の重合条件について検討したので、その結果について報告する。

令和2年12月23日受付 (Received Dec. 23, 2020)

*新居浜工業高等専門学校生物応用化学科 (Department of Applied Chemistry and Biotechnology, National Institute of Technology (KOSEN), Niihama College, Niihama, 792-8580 Japan)

2. 実験

2-1 試料

δ -バレロラクトン (VL)、テトラヒドロフラン (THF) (安定剤不含)、ベンゼン、エチルベンゼン、*d*-クロロホルム (0.05 vol%TMS 含有) は和光純薬工業(株)製のものを使用した。クロロホルムとメタノールは、それぞれ(株)トクヤマと日本アルコール販売(株)製のものを使用した。L-ラクチド (L-LA) {(3*S*)-*cis*-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione} (SIGMA-ALDRICH 製) は THF で再結晶後、昇華により精製した。触媒であるオクチル酸スズ (Stannous 2-Ethyl-Hexanoate; Sn(oct)₂) (SIGMA-ALDRICH 製) は、そのまま使用した。

2-2 L-LA/VL 共重合体 (80/20) の合成

100 ml のナス型フラスコに触媒としてオクチル酸スズを加え、モノマー/触媒比が 1000 mol/mol になるように、モノマーである L-LA と共重合させる VL を仕込比が 80/20 (モル比) になるように秤り入れた。共沸蒸留用溶媒としてベンゼンをモノマー 1 g あたり 1 ml、溶液重合用溶媒としてエチルベンゼンをモノマー 1 g あたり 10 ml になるように加えた。最初に、水を除去するため約 110 °C で共沸蒸留を 20 分間行い、その後、温度を 150 °C まで上げ、オイルバス中で 24 時間重合を行った。重合後、オイルバスからナス形フラスコを取り出し、冷却後、クロロホルムに溶解させたポリマー溶液をメタノール中で沈殿させ、真空乾燥器で 60 °C、3 時間乾燥させた。得られたポリマーの収率を求めた後、数平均分子量 (M_n)・分子量分布 (M_w/M_n)、組成比 (L-LA/VL)、融点 (T_m)・融解熱 (ΔH_m)・ガラス転移点 (T_g) を GPC (ゲル浸透クロマトグラフィー)、NMR (核磁気共鳴装置)、DSC (示差走査熱量計) により決定した。

2-3 高分子の諸物性の測定

実験に使用したポリエステルの M_n および M_w/M_n は、(株)日立製作所 GPC (D-2520、カラム温度 40 °C) を用いて示差屈折計 (RI) 検出器により、標準ポリスチレンで作成した検量線をもとに測定した。溶離液としてクロロホルムを用いて流速を 1 ml/min とした。分離用カラムは K-804L (Shodex) を、ガードカラムとして K-G (Shodex) を用いた。

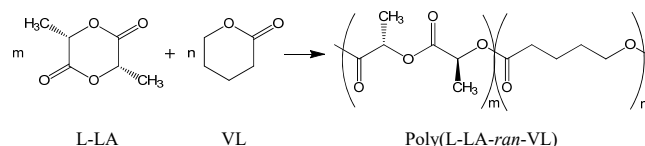
熱的特性 (T_m , ΔH_m , T_g) は、(株)リガクの示差走査熱量計 (Thermo Plus 2/DSC8230) を用いて測定した。測定は昇温速度 10 °C/min、窒素雰囲気下で行った。

組成比は 400 MHz (Bruker AVANCE III HD 400) の核磁気共鳴装置を用い、¹H NMR 測定により L-LA と VL の比率を求めた。サンプルは、*d*-クロロホルムに溶解後、その溶液を NMR 用 5 mmΦ サンプルチューブにとり、AVANCE III HD 400 で測定した。TMS 信号を 0 ppm の基準値とし、各シグナルのケミカルシフトと積分値から定性と定量を行い、同定した。

3. 結果および考察

3-1 L-LA/VL ランダム共重合体の合成における溶媒の検討

L-LA/VL ランダム共重合体の合成において、モノマーに対する溶媒量を検討した。共重合は溶媒としてエチルベンゼンを加えて 150 °C、24 時間で行った (Scheme 1)。溶媒量はモノマー 1 g に対して 1 ml、3 ml、4 ml、5 ml に設定して重合を行った。



Scheme 1 Ring-opening random copolymerization of L-LA and VL with Sn(oct)₂.

L-LA と VL の仕込比 80/20 における共重合の結果を Table 1 と Fig. 1 に示す。収率は溶媒量に関係なく約 60%以上の値となり比較的高収率であった。特に、3 ml/g の時に 75%と高収率であった。分子量は 1 ml/g のとき 3.5×10^4 と最も低い値であったが、溶媒量の増加にともない分子量も増加傾向となり、4 ml/g のときに 6.0×10^4 と最も高くなった。これらの結果

Table 1 Ring-opening copolymerization of L-LA with VL using Sn(oct)₂ in ethylbenzene.^{a)}

Solvent/LA [ml/g]	Yield [%]	$M_n/10^4$ ^{b)}	M_w/M_n ^{b)}	Composition ^{c)} [mol/mol]
1	59.8	3.5	1.47	81/19
3	75.3	5.6	1.71	80/20
4	66.4	6.0	1.66	81/19
5	66.2	5.2	1.72	81/19

a) Copolymerization was carried out at 80/20 of L-LA/VL feed ratio at M/C of 1000 mol/mol at 150 °C for 24 h. b) Determined by GPC. c) Determined by ¹H NMR.

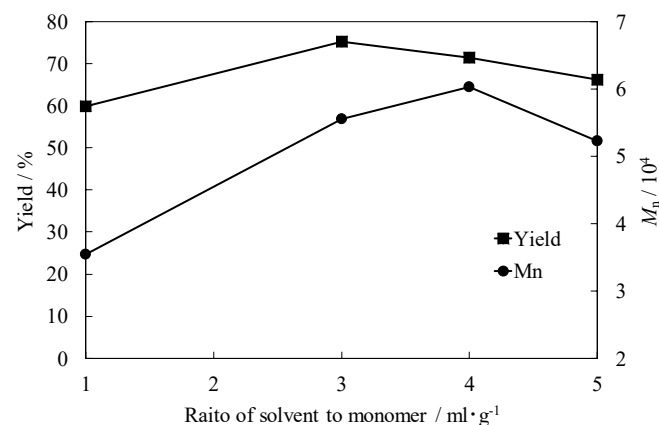


Fig. 1 Relationship between solvent/monomer ratio and yield or molecular weight for copolymerization at 80/20 of L-LA/VL feed ratio in ethylbenzene at 150 °C for 24 h.

から溶媒量 3 ml/g で収率はやや高く、4 ml/g で分子量が最も高くなったことから、以下共重合においては、溶媒量を 4 ml/g として L-LA/VL 共重合体を合成することとした。また、分子量においては、1 ml/g のときよりも約 1.7 倍増加させることができたことから、分子鎖の伸長において、エチルベンゼンに対するポリマーの溶解性が大きく影響していると考えられる。得られた共重合体の L-LA と VL の組成比は、¹H NMR から各モノマーの固有の信号の積分値から求めたところ (Fig. 2)、仕込比とほぼ同じ比率で 1 ml/g のときを除いて 81/19 であった。このことから、L-LA と VL の開環のしやすさはほぼ同じ程度であることがわかった。

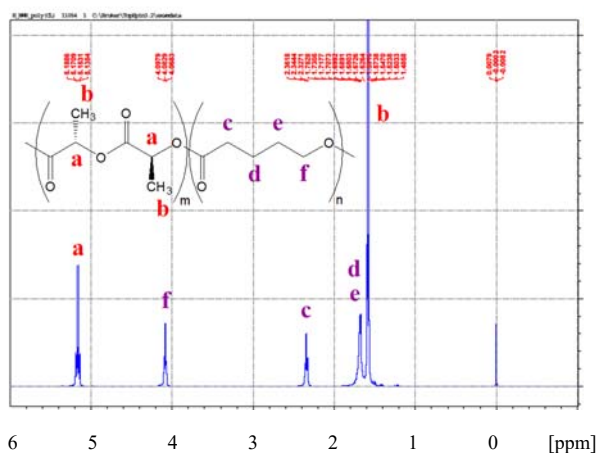


Fig. 2 ¹H NMR spectrum of poly(L-LA-ran-VL) (71/29) specimen.

3-2 共重合体の合成におけるモノマー触媒比の検討

次に、共重合を行うときのモノマーと触媒の比率について検討した。前述の溶媒量の検討の結果、モノマー1g に対してエチルベンゼン 4 ml として共重合を行った。モノマー/触媒比は 500、1000、3000 mol/mol で行った。L-LA/VL 共重合体の合成において、L-LA と VL の仕込比を 90/10、80/20 とし共重合を行った。

Fig. 3 にその合成結果を示す。L-LA/VL 共重合体では仕込比が 90/10、80/20 とともにモノマー/触媒比が 500 mol/mol のときに収率は最大値を示し、モノマー/触媒比の値が増加するにしたがい減少傾向となった。分子量については、90/10 と 80/20 とともに 1000 mol/mol で最大となり、 8.8×10^4 と 6.0×10^4 であった。3000 mol/mol では、90/10 と 80/20 の仕込比とともに収率と分子量は最も低い値となり、予想していた結果とは異なった結果であった。これは、3000 mol/mol のときには触媒量がかなり少なく、重合温度が高いこともあり、重合時間の延長にともない解重合が起こりやすくなったのではないかと考えられる。得られた共重合体の組成比は、仕込比 90/10 のときに全て 91/9 となり、80/20 では 3000 mol/mol で 82/18 であったが、他は 81/19 となり、仕込比とほぼ同じ比率の共重合体を合成することができた。

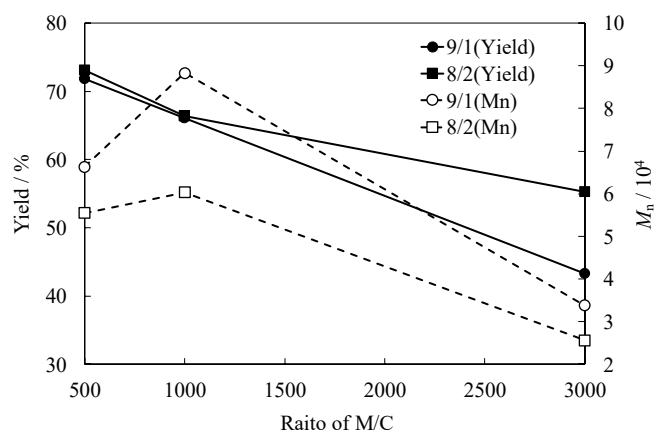


Fig. 3 Relationship between M/C ratio and yield or molecular weight for copolymerization at 80/20 or 90/10 of L-LA/VL feed ratio in ethylbenzene at 150 °C for 24 h.

3-3 バルク重合による L-LA/VL ランダム共重合体の合成

L-LA/VL ランダム共重合体の合成において、合成した共重合体の T_m は 150 °C 付近であるため、溶媒の無い条件でも重合が起こりやすいと考え、この共重合体をバルク重合で合成する方法を検討した。その結果を Table 2 に示す。L-LA と VL のモル比が 9/1 のときに、収率と分子量はそれぞれ 62%、 1.5×10^4 となり、分子量は溶液重合に比べ、かなり低い結果となった。さらに、VL 仕込量の増加にともない、収率、分子量ともに減少傾向となった。これは、バルク重合では重合熱の除去が困難な重合方法であることから解重合が起こりやすくなり、収率、分子量ともに低くなったのではないかと考えられる。このことは分子量分布が広がっていることから推定される。

Table 2 Ring-opening random copolymerization of L-LA with VL using Sn(oct)₂ without solvent. ^{a)}

Feed [mol/mol]	Yield [%]	$M_n/10^4$ ^{b)}	M_w/M_n ^{b)}	Composition ^{c)} [mol/mol]
90/10	61.9	1.5	1.91	91/9
80/20	54.2	1.4	1.87	83/17
70/30	50.6	0.6	3.47	71/29

a) Copolymerization was carried out at a M/C ratio of 1000 mol/mol at 150 °C for 24 h. b) Determined by GPC. c) Determined by ¹H NMR.

3-4 溶液重合による L-LA/VL ランダム共重合体の合成

L-LA/VL ランダム共重合体の溶液重合について、L-LA/VL 仕込比を 90/10、80/20、70/30 とし、溶媒であるエチルベンゼンをモノマー1g に対して 2、4、6 ml に設定し共重合を行った。その結果を Fig. 4 に収率、Fig. 5 に分子量の変化を示す。L-LA と VL のランダム共重合において、収率は、溶媒量が 2 ml/g のときにいずれの共重合体も 60%前後であったが、溶媒量の増加にともない増加傾向がみられた。溶媒量が多い方が

収率の向上に適していることがわかった。仕込比別で評価した場合、L-LA 仕込量が少なくなると収率は減少傾向であった。分子量においては、L-LA/VL ランダム共重合体の L-LA と VL の仕込比に関係なく溶媒量が 4 ml/g のときに最大となり、6 ml/g のときに最小値となった。これはポリマー鎖伸長において、溶媒量が 4 ml/g のときに最適となり、溶媒量が多くなるとモノマーや触媒が溶媒によって拡散しやすく、重合速度が遅くなっていると考えられる。得られた共重合体の組成比は、仕込比とほぼ同じ比率となり、仕込比 9/1 の共重合は、溶媒量に関係なく組成比は 91/9 であった。仕込比 8/2 のときは 2 ml/g で 83/17、7/3 では 6 ml/g のときに 72/28 となり、他共重合体は、溶媒量に関係なく組成比は、それぞれ 81/19 と 71/29 であった。

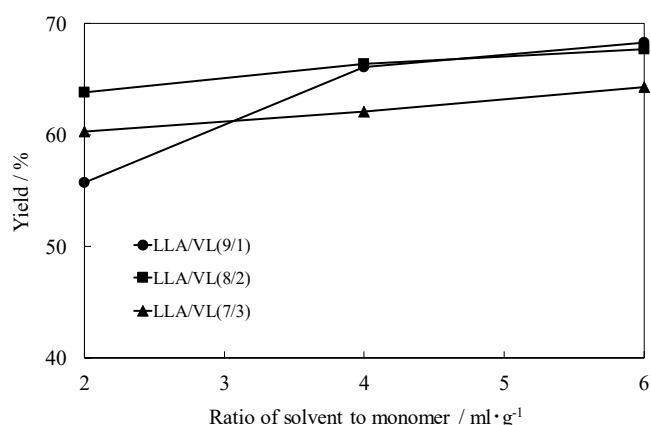


Fig. 4 Relationship between solvent/monomer ratio and yield for random copolymerization of L-LA with VL using Sn(oct)₂ in ethylbenzene at 150 °C for 24 h.

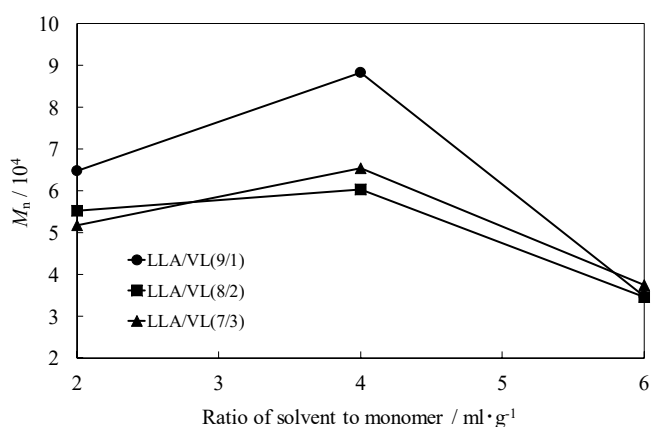


Fig. 5 Relationship between solvent/monomer ratio and molecular weight for random copolymerization of L-LA with VL using Sn(oct)₂ in ethylbenzene at 150 °C for 24 h.

3-5 L-LA/VL ランダム共重合体の熱的特性

上記 L-LA/VL ランダム共重合体の合成方法をもとに組成比の異なる共重合体を合成し、各サンプルの熱的特性を DSC で測定し、 T_m 、 ΔH_m 、 T_g を決定した。これら結果を Table 3 に示す。一番左の列は共重合体の L-LA と VL の組成比を示す。順に、分子量、分子量分布、 T_m 、 ΔH_m 、 T_g を示す。測定に使

用した L-LA/VL 共重合体の分子量は、約 $3 \times 10^4 \sim 8 \times 10^4$ である。通常、ポリ乳酸は他のモノマーとランダム共重合させると T_m は他のモノマーの仕込量の増加にともない低下傾向が見られるが、この共重合体の場合、その傾向は見られず、 ΔH_m も緩やかな低下傾向となっていた。したがって、このランダム共重合体は分子間相互作用が強く結晶性の高いポリマーであることがわかった。L-LA 含有量を固定して、 ΔH_m を比較したところ L-LA 含有量 82% では、分子量の増加にともない ΔH_m は減少傾向となっていたことから、低分子量の方が結晶化しやすいこともわかった。 T_g は一般的にモノマー仕込比に依存することから、L-LA 含有量と T_g の関係を調べた。

Table 3 Physical properties of L-LA/VL random copolymers.

Comp. ^{a)} [mol/mol]	$M_n/10^4$ ^{b)}	M_w/M_n ^{b)}	T_m ^{c)} [°C]	ΔH_m ^{c)} [J/g]	T_g ^{c)} [°C]
89/11	8.20	1.71	171.9	32.6	51.6
82/18	6.10	1.68	173.7	42.1	46.9
82/18	4.50	1.74	171.1	42.9	45.8
82/18	3.80	1.56	171.3	43.5	43.0
73/27	4.30	1.65	170.5	43.2	40.0
72/28	4.80	1.58	171.5	43.1	41.2
62/38	3.80	1.54	168.0	34.8	35.2

a) Determined by ¹H NMR. b) Determined by GPC. c) Determined by DSC.

L-LA 含有量と T_g の関係を Fig. 6 に示す。縦軸に T_g を横軸に L-LA 含有量を示しており、分子量に関係なく、比較的明確な比例関係であることがわかる。全体的に値のばらつきがなく、 T_g は L-LA 含有量に依存していることがわかる。 T_m の結果のように L-LA 含有量が 82% の時における T_g は分子量が高い方が高くなることもわかった。

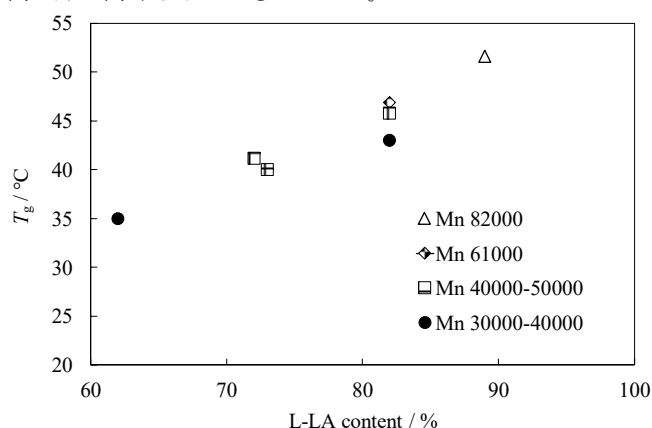


Fig. 6 Relationship between L-LA content and T_g for poly(L-LA-ran-VL).

4. 結論

本研究では、ポリ乳酸ランダム共重合体の合成において、高分子量の共重合体を高収率で簡便に得ることができる合成

方法を利用して、ポリ乳酸の原料である L-LA とラクトンの一種である VL を共重合させ、高分子量の L-LA/VL ランダム共重合体を高収率で合成することを目的として、使用する溶媒や触媒の量など重合条件について検討した。ポリ乳酸の溶液重合において、エチルベンゼンが最適な溶媒であったことから、今回の共重合においても同溶媒を用いることとし、はじめに溶媒の影響を検討した。その結果、L-LA/VL 仕込比 8/2 おいて、溶媒量 3 ml/g で収率はやや高く、4 ml/g で分子量が最も高くなったことから、溶媒量は 4 ml/g で最適であることがわかった。溶媒量の低下にともない、収率、分子量ともに極端に低下しており、溶媒を使用しないバルク重合では、同じ仕込比で 54%、 1.4×10^4 とかなり低い結果となった。他の仕込比 9/1 や 7/3 においても、分子量は溶媒量 4 ml/g で最大値を示していたことから、この共重合においては、エチルベンゼンを溶媒として使用し、その量はモノマー 1 g あたり 4 ml であることがわかった。

モノマー/触媒 (M/C) 比については、上記溶媒量にて、M/C 比を変えて共重合を行ったところ、収率はこの比率の上昇にともない低下し、分子量は、1000 mol/mol のときに最も高い値を示した。M/C 比を高くすることは、溶液中の触媒量の低下を表しており、結果として、収率や分子量を低下させることになることがわかった。

合成した共重合体の熱的特性 (T_m , ΔH_m , T_g) は、構成する各モノマーの比率に影響するところが大きく、 T_m と T_g は共重合体中の L-LA 含有率と関連する傾向がみられ、特に T_g は分子量に関係なく L-LA 含有率と直線的な比例関係が確認できた。また、 T_m や ΔH_m は L-LA 含有量の減少にともない緩やかな低下となっていたことから、このランダム共重合体は分子間相互作用の強い結晶性ポリマーであることがわかった。

参考文献

- [1] 土肥 義治, 生分解性プラスチックハンドブック, エヌ・ティー・エス (1995)
- [2] 望月政嗣, 生分解性ポリマーのはなし, 日刊工業新聞社 (1995)
- [3] Y. Mizutani, M. Hattori, M. Okuyama, T. Kasuga and M. Nogami, *Polymer*, **46**, 3789-3794 (2005)
- [4] P. B. O'Donnell and J. W. McGinity, *Adv. drug Deliv. Revs.*, **28**, 25-42 (1997)
- [5] I. Flores, A. M. de Ilarduya, H. Sardon, A. J. Müller, S. Muñoz-Guerra, *Eur. Polym. J.*, **122**, 1-11, Article 109321 (2020)
- [6] S. Fredenberg, M. Wahlgren, M. Reslow and A. Axelsson, *Int. J. Pharm.*, **415**, 34-52 (2011)
- [7] P. Kurcok, J. Penczek, J. Franek and Z. Jedlinski, *Macromol.*, **25**, 2285-2289 (1992)
- [8] C. X. Song and X. D. Feng, *Macromol.*, **17**, 2764-2767 (1984)
- [9] W. Huang, N. Zhua, Y. Liua, J. Wang, J. Zhong, Q. Sun, T. Sun, X. Hu, Z. Fang, K. Guo, *Chem. Eng. J.*, **356**, 592-597

(2019)

- [10] J.-H. Kim and J. H. Lee, *Polym. J.*, **34**, 203-208 (2002)
- [11] C. Tsutsumi, K. Nakagawa, H. Shirahama and H. Yasuda, *Macromol. Biosci.*, **2**, 223-232 (2002)
- [12] C. Tsutsumi and H. Yasuda, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **39**, 3916-3927 (2001)
- [13] C. Tsutsumi, S. Manabe, S. Nakayama, Y. Nakayama and T. Shiono, *Sci. Rep.*, **9**, 1-14, Article number 16326 (2019)
- [14] C. Tsutsumi, T. Hara, Y. Ueno, Y. Nakayama and T. Shiono, *J. Biomater. Nanobiotech.*, **5**, 159-172 (2014)
- [15] C. Tsutsumi, T. Hara, K. Oro, K. Hata, Y. Nakayama and T. Shiono, *Green Chem.*, **14** (4), 1211-1219 (2012)
- [16] C. Tsutsumi, J. Sakafuji, M. Okada, K. Oro and K. Hata, *J. Mat. Sci.*, **44** (13), 3533-3541 (2009)