

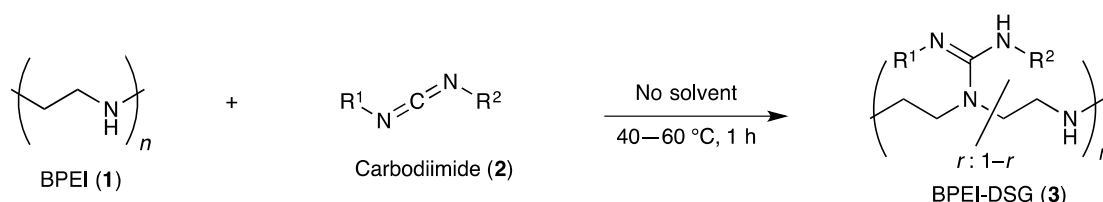
電荷支援型水素結合を駆使した新規エラストマーの開発

滋賀医科大学 生命科学講座 (化学) 古荘義雄

【研究内容および成果】

ポリエチレンイミン (Polyethyleneimine: PEI) 汎用性のポリアミンであり、洗浄剤や接着剤などの成分として幅広く利用されている。カルボジイミドなどと反応させることでグアニジノ基を導入することができれば、カルボキシ基やスルホ基をもつポリマーと混合することにより、有機塩橋を介したネットワーク構造をもつ新しいエラストマーをつくることができることになる。

そこでまず、分岐状ポリエチレンイミン (BPEI, **1**) と N,N' -二置換カルボジイミド (**2**) との無溶媒条件下での反応による N,N' -二置換グアニジノ基の導入方法を検討した (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of branched polyethyleneimines modified with N,N' -disubstituted guanidino group (BPEI-DSG, **3**) by guanylation using carbodiimides.

通常、アミンとカルボジイミドの反応では酸や塩基触媒が必要であるが、BPEI (**1**, M.W. 1800) と N,N' -ジイソプロピルカルボジイミド (**2a**) との反応を無溶媒条件下で行うと、混合物を攪拌しながら加熱するだけで、触媒を使用しなくとも反応が進行することがわかった。分岐状ポリエチレンイミンは流動性のある油状物質であり、カルボジイミドとの相溶性が高いことが大きな要因の一つとして考えられる。仕込比 $2a/1 = 0.5$ の混合物を 40 °C で 1 h 攪拌したのち、ゲル濾過クロマトグラフィーで精製することにより、グアニジノ基で修飾されたポリエチレンイミン (BPEI-DSG, **3a**) が定量的に得られた (Table 1, run 1)。 1H NMR によりグアニジノ基の導入率を求めたところ、24%であった。仕込比を減らしていくと、それにつれて導入率も減少し、仕込比 $2a/1 = 0.05$ の場合、導入率は 5%になった (runs 1–4)。また、反応温度を上げていくとグアニジノ基の導入率も増加し、60 °C では 36%に達した (runs 1,5,6)。

次に BPEI の分子量の効果について検討した (runs 1,7,8)。より分子量の小さい **1** (M.W. 600) では、MW 1,800 のものと同条件下でのグアニジノ基の導入率は 33%と、より大きな値になった。一方、より分子量の大きい **1** (M.W. 25,000) では、導入率は 11%と半分ほどの値になった。これは BPEI の分子量が大きくなるにつれて反応点の流動性が低下するためと考えられる。

イソプロピル基以外の置換基をもつカルボジイミドでも同様に反応が進行した (runs 9,10)。シクロヘキシル基をもつ **2b** の場合、仕込比 **2b/1** = 0.5 での導入率は 11%にとどまった。1 級アルキル基をもつカルボジイミド **2c** では、反応はより速く進行し、導入率は仕込比と同じ 50%に達した。

Table 1. Modification of BPEI by guanylation with *N,N'*-disubstituted carbodiimide.

run	BPEI (1)		Carbodiimide (2)		Feed ratio (2/1) ^a	Temp./°C	<i>r</i> / % ^{b,c}	Yield/ % ^{b,d}
	M.W.		R ¹	R ²				
1	1,800 ^e	2a	ⁱ Pr	ⁱ Pr	0.5	40	24	quant.
2					0.25	40	17	quant.
3					0.1	40	9	quant.
4					0.05	40	5	quant.
5					0.5	50	31	quant.
6					0.5	60	36	98
7	600 ^e				0.5	40	33	quant.
8	25,000 ^f				0.5	40	11	93
9	1,800 ^e	2b	^c Hex	^c Hex	0.5	40	11	96
10		2c	Et	(CH ₂) ₃ NMe ₂	0.5	40	50	98

(a) mol of **2**/mol unit of **1**. (b) Degree of substitution. (c) Determined by ¹H NMR. (d) Isolated Yield. (e) Number average molecular weight (*M_n*). (f) Weight average molecular weight (*M_w*).

【成果発表】

- [1] “*N,N'*-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾と機能”, ○相馬 大貴・古荘 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人, 日本化学会第 99 春季年会 (甲南大学岡本キャンパス), 2B2-16, 3/16-19.
- [2] “*N,N'*-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾と機能”, ○相馬 大貴・古荘 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人, 第 68 回高分子学会年次大会 (大阪国際会議場), 2Pf106, 5/29-31.
- [3] “*N,N'*-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾と機能”, 相馬 大貴・實吉 尚郎○古荘 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人, 第 68 回高分子討論会 (福井大学), 1O10, 9/25-27.
- [4] “有機合成化学を基盤とした DDS と核酸創薬の基盤材料の開発”, ○實吉尚郎・相馬大貴・古荘義雄, 第 2 回再生修復医学セミナー (かんぼの宿赤穂), 11/16-17.
- [5] “Guanylation of Polyethyleneimines with *N,N'*-Disubstituted Carbodiimides without Catalyst under Solvent-Free Conditions and Their Polyplex Formation with DNA,” H. Saneyoshi, D. Soma, Y. Nakae, T. Terashima, H. Kojima, and Y. Furusho, submitted to *Polym. Bull.*