

感熱性高分子水溶液の相分離・ゲル化・レオロジー

田中文彦

京都大学名誉教授

Phase Separation, Thermoreversible Gelation, and Rheology in Aqueous Solutions of Temperature-Sensitive Polymers

Fumihiko Tanaka

Emeritus Professor of Kyoto University

The recent status of studies on temperature-sensitive water-soluble polymers is briefly reviewed. The concept of cooperative dehydration, defined as simultaneous dissociation of the water molecules bound to a polymer chain in correlated sequences, has been applied to study the collapse transition and LCST phase separation of temperature-sensitive polymer, poly(*N*-isopropylacrylamide), in water and in mixed solvents of water and methanol. The transition becomes sharper as the cooperativity of (de)hydration increases. The sharp depression by the LCST co-nonsolvency in the mixed solvents is shown to be caused by the competitive hydrogen bonding of water and methanol seeking for hydrogen-bonding sites on the polymer chains. The degree of hydration and of methanol binding, preferential adsorption coefficients, LCST cloud-point depression are theoretically calculated and compared with the experiments. The shifts of LCST induced by added salts (salting-in and salting-out effect) are briefly discussed from the viewpoint of competing polymer hydration and ionic hydration, with focus on anion binding.

Keywords: cooperative hydration / inverted coil-globule transition / temperature sensitivity / co-nonsolvency / salting-in, -out

1. はじめに

感熱(温)性高分子とは温度変化に敏感に反応してコンホメーションを急激に変える高分子のことであるが、狭義には昇温により急凝集する水溶性高分子を指す。典型的な例として poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM), poly(dimethylacrylamide) (PDMAM), poly(2-isopropylloxazoline) (PIPOX)などが挙げられる。本稿ではPNIPAMを感熱高分子のリファレンス系として取りあげ、他についてはそのバリエーションという視点から相違を考察することで理解を

深める方針とする。

PNIPAM水溶液は以下のような奇妙な性質を有する：(1) 昇温により31℃付近でランダムコイル状態から緊密なグロビュール状態に急激に転移する(逆コイル-グロビュール転移 iCG)¹⁾。(2) グロビュールを伸長すると張力に15 pNのプラトーが現れる²⁾。(3) iCGと同一温度付近で20 wt%程度まで濃度・分子量に依存しない平坦なLCST型のスピノダル線や曇点曲線をもつ³⁾。(4) 加圧により100MPa付近で曇点曲線に極大が生じる(圧力極大)⁴⁾。(5) 立体規則性を制御すると、メソ分率64%でゲル化し⁵⁾、67%以上では溶解しなくなる⁶⁾。(6) メタノールを混合すると、メタノールはPNIPAMの良溶媒であるにも拘わらず

鎖の凝集（再帰コイル-グロビュール-コイル転移 rCGC）⁷⁾ や、相分離の誘起^{8,9)} などの貧溶媒性を示す（共貧溶媒性）。（7）塩を添加すると一般に曇点は低下するが、2, 3のアニオン（I⁻, SCN⁻）に対しては極大が見られる（塩析と塩溶）^{8,10)}。（8）界面活性剤を添加すると、LCST 温度に極大が現れる。

このような特異性の分子論的な起源を探り、それをもとに感熱性高分子を効率よく機能化する原理を考えるのが本稿の目的であるが、紙幅の制限のため理論およびレオロジーの部分の詳細は既発表の解説¹¹⁾ に譲り、また疎水化による機能発現の部分も文献に譲ることとする。

2. 協同水和によるコンホメーション転移

PNIPAM は側鎖にかさ高い疎水性のイソプロピル基を有するので、水分子がその根元付近のアミド基に水素結合する際に協同性が現れる。すなわち、最初の1個の水素結合は生じ難いが、それが首尾良く水和すれば、その場所の疎水基が移動してアクセスチャンネルが開き、隣接するアミド基に2個目の水分子が結合し易くなり、次々に水素結合の連鎖が形成される傾向が生じる。逆に、脱水和する場合には結合水分子が独立かつランダムに解離するのではなく、連鎖ごと一団となり脱水和するため、露出したイソプロピル基の疎水凝集が急激に進行しシャープな iCG 転移となる。このような隣接水和水の相互作用による連鎖性の水和は協同水和と呼ばれる。水和のためのアクセスチャンネルが重要であることは、後述する側鎖の立体規則性（メソ分率の割合）と相分離傾向との強い相関からも推測できる。ここで、やや独断的であるが、シャープな感熱性の分子論的な起源が協同水和にあるという作業仮設にもとづいて、上記の諸特性が矛盾なく説明できるか検証することしよう。

2.1 転移点近傍での単鎖コンホメーション

まず単鎖の iCG 転移であるが、水和列の長さを ζ とすると、結合ボンド（エネルギー $-\epsilon$ ）が ζ 個あり、隣接対（相互作用エネルギー $-\Delta\epsilon$ ）の数が $\zeta - 1$ 個なので、統計重率は Zimm-Bragg 型¹²⁾ $\eta_\zeta(T) = \sigma \lambda(T)^\zeta$ となり、コイル-ヘリックス転移とのアナロジーが成立する¹³⁾。ここで、 $\sigma = \exp(-\Delta\epsilon/k_B T)$ は協同性のパラメータで、 $\lambda(T) = \exp[(\epsilon + \Delta\epsilon)/k_B T]$ は会合定数（水素結合の結合平衡定数）である。隣接分子間に相互作用のない場合は $\sigma = 1$ で PEO にみられるようなランダムな水和に帰着し、 σ の値が小さくなるほど協同性が増す。

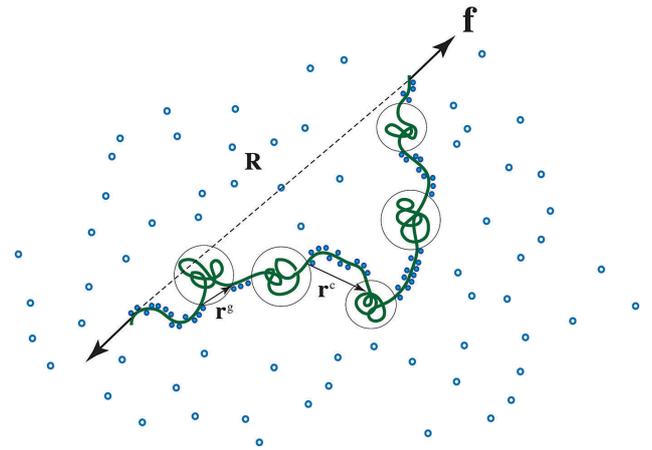


Fig. 1 Conformation of PNIPAM chain in water. Pearl-necklace conformation of a PNIPAM chain induced by the cooperative hydration. The pearl parts consist of the segments collapsed by hydrophobic aggregation, while the connecting strings are hydrated random-coil subchains. When a tension f is exerted at the ends, chain segments are reeled out of the globules and hydrated with a constant tension above the critical value.

高分子は協同水和により疎水凝集したグロビュールを水和で膨潤したランダム鎖で結合した真珠の首飾りのようなコンホメーションを取る (Fig. 1)¹³⁾。このようなコンホメーションは動的レーザ光散乱法により確認された¹⁴⁾。

2.2 張力-伸長曲線

転移温度付近で鎖に張力をかけると、臨界値 f_c 以上でグロビュールから鎖が引き抜かれ水和する。引き抜きに要する張力は一定なので、鎖のリールアウト領域では張力にプラトーが出現することが予測される。最近チオール基を付けた鎖末端を金製の AFM カンチレバーと反応させてつまみ、張力-伸長曲線を測定することでプラトーが確認された²⁾。鎖の持続長 l_p を用いて張力を無次元化すると実測では $f_c l_p / k_B T = 3.28$ となるが、この値は協同水和にもとづく理論計算の結果 3.5 と良好な一致をみた。また、転移温度 T_c からの差を $\Delta T = T - T_c$ とすると、臨界張力 f_c は ΔT に比例することが予測された。（実験では未確認）

3. 水溶液の LCST 相分離

次に、溶液の相分離を解析するため、高分子溶液のフローリー-ハギンス理論 (FH) から出発する。FH ではファンデルワールス (vdW) 相互作用を χ パラメータで表すが、これに加えて水和現象を考慮する

ために水分子と高分子との水素結合 (HB) を、上記の単鎖自由エネルギーのところに含ませ、異なる水和タイプの高分子の多分散混合系と考える¹³⁾。

3.1 協同脱水和と箱型相分離領域

溶液の自由エネルギーから化学ポテンシャルを求め、水分子の吸着平衡条件を課すことにより、高分子と自由水の化学ポテンシャルを導出する。これらに対するギブスの安定性条件 (スピノダル条件) を解いて、溶液の曇点曲線を求めた。

結果は Fig.2 に示すように、独立水和 ($\sigma = 1$) の場合は閉じたループ型の相分離領域になり、協同性の増大とともにループの下部が平たくなり、箱型に移行して行くことが判明した。この濃度依存性の弱い水平部分が PNIPAM 水溶液の LCST に対応し、 $\sigma = 0.3$ あたりでうまくフィットできた¹³⁾。結果的には HB の効果は見かけ上 χ パラメータへの繰り込み効果と考えることができる。このように考えた有効相互作用 χ パラメータは、鎖の水和量を通じて高分子濃度に依存することになる。以上のような理論解析で、独立水和 (非感熱) から協同水和 (感熱) に至る水溶性高分子の LCST 相分離現象について統一的な描像が得られた。

3.2 側鎖の立体規則性と曇点曲線の移動およびゲル化

協同性は水和連鎖の生成機構に関係するから、立体規則性を制御した PNIPAM 鎖を用いれば相分離機構が変化することが予測される。実際、PNIPAM 水溶液の曇点温度はメソ分率の増加とともに下がり、64%では 25℃程度、67%で溶解しなくなる。64%サンプルを用いて DLS ならびにレオロジー測定を行うと、非常に興味深いことに、溶液は可逆的に高温ゲル型のゾル-ゲル転移することが観察された⁵⁾。ゾル-ゲル転移線は曇点曲線の低温側に出現するので、ゲル領域は透明ゲル領域と白濁ゲル領域に分離される。このような現象はメソジアド部分への水和強度がラセモジアド部分への水和強度に比べて弱いということである。すなわち、メソ水和水は昇温により容易に解離し、鎖は低温で分子内凝集するが、濃度が十分であれば分子間でも凝集が生じて架橋を形成しゲル化に至るのである。

4. 混合溶媒中の相分離 (共貧溶媒性)

PNIPAM 水溶液の相分離温度を人為的に移動させる方法には、加圧する、溶媒を混合する、塩を加える、界面活性剤を加える、高分子を疎水化する、な

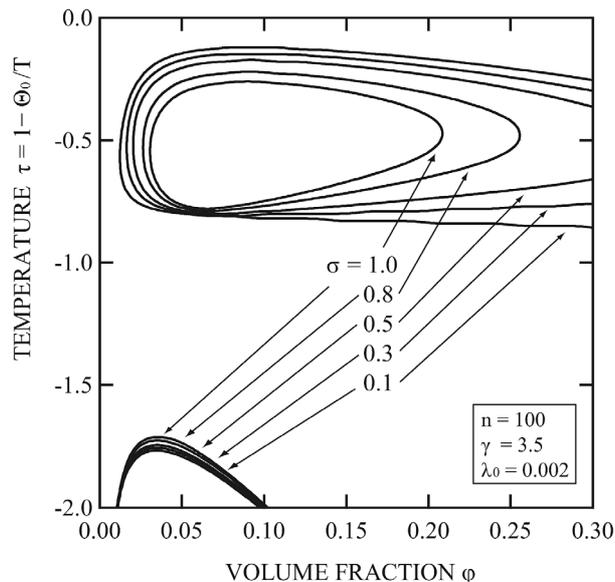


Fig. 2 Phase diagrams of PNIPAM in water with cooperative hydration.

Flattening of the LCST cloud-point line by the cooperative hydration. Miscibility loop changes into miscibility box with increase in the strength of cooperatively. The bottom part of the miscibility box depends only weakly upon the polymer molecular weight and concentration.

どの方法が考えられる。紙幅の制約のため本稿では混合溶媒を中心に研究の現状を紹介する。

溶媒を混合すると、それぞれの溶媒を混合組成で平均したような性質とは全く異なる新しい性質が現れる。2種溶媒の混合に限ると、混合効果は以下の3ケースに要約される。(1) 共良溶媒：貧溶媒 A, B を混合することで良溶媒となる場合、(2) 共貧溶媒：良溶媒 A, B を混合することで貧溶媒となる場合、(3) 臨界溶媒：部分相溶する溶媒 A, B の臨界相溶点近傍の溶媒で良貧いずれの効果もある場合。

4.1 選択吸着と単鎖の再帰コイル-グロビュール転移

水/メタノール混合溶媒中の PNIPAM 鎖のコンホメーションは、メタノール組成 (モル分率) の増加とともに 0.15 あたりで急激に凝集し、0.3 程度までコンパクトな状態を保ったまま 0.35 近傍で急激にランダムコイル状に回復する (再帰コイル-グロビュール-コイル転移 rCGC) (Fig. 3)。我々は協同性のある選択吸着の考えに基づいて、PNIPAM 鎖の共貧溶媒性の分子論的起源を探った。

水/メタノール混合溶媒ではメタノール組成の増加とともに吸着分子が水からメタノールに置換される。水素結合に協同性がある場合には分子を 1 個ずつ

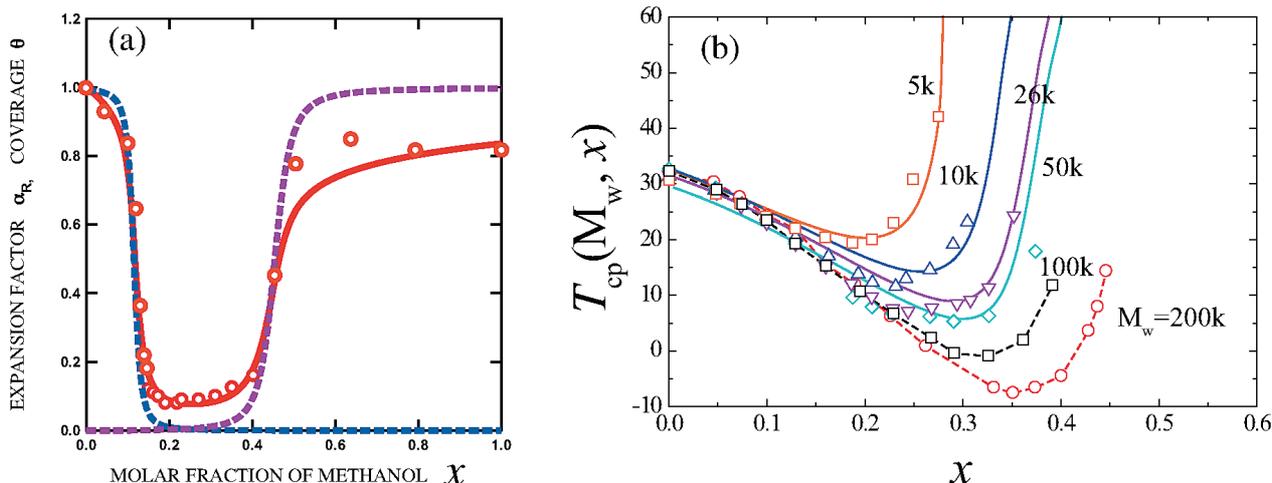


Fig. 3 Phase diagrams and LCST depression of PNIPAM in the mixed solvent. (a) Expansion factor (solid line), degree of hydration (left broken line), and degree of methanol adsorption (right broken line) plotted against the methanol mole fraction, compared with the experimental data (circles)¹⁸⁾. The DP of the polymer chains is assumed to be $n=10^5$, and the molecular volume of the co-solvent is $n=2$. (b) Comparison of the experiment (symbols) and theoretical calculation (lines) for the LCST cloud points plotted against the methanol composition. The polymer concentration is fixed at 1 wt%, while the polymer molecular weight is varied from curve to curve. Expansion of the phase separation region becomes larger with the molecular weight.

個別に置換することが困難で連鎖の入れ替えになるため、溶媒組成のわずかな差が鎖上組成は非線型に拡大される。その結果、競合の最も強くなる溶媒組成では、両者の吸着力が拮抗し、いずれの溶媒にもならみ合ったままで吸着困難になり、鎖は脱水和状態で疎水性凝集に至る^{15,16)}。

このような考えのもとに溶媒置換の競争吸着モデルを構築し、鎖のコンホメーションを調べた。

4.2 混合溶媒溶液中の共貧溶媒性相分離

PNIPAM 水溶液の LCST 型曇点曲線は、良溶媒性の第2溶媒（共溶媒）の混合により急激に低温シフトする^{8,9)}。Fig. 3 (b) 中のデータ記号は PNIPAM の水/メタノール混合溶媒中の曇点曲線を異なる分子量の高分子について測定したものである。混合系では p-w, p-m, w-m の3種の水素結合が競合するが、曇点温度が最低になるメタノール組成は高分子の分子量に依存するので、メタノールと高分子との相互作用 (p-m) が主要因であることがわかる。メタノールは良溶媒なので、過剰領域では本来の良溶媒性を回復する。

これらの共貧溶媒性相分離挙動を説明するため、高分子 P, 主溶媒 A, 共溶媒 B の3成分高分子溶液モデルに溶媒分子と高分子との協同性水素結合を取り入れた溶液モデルを用いて相分離の解析を行った¹⁵⁾。水素結合に関する会合平衡条件を用い、ギブスの安定性限界条件よりスピノダル線を求めてメタノール

のモル分率 x の関数として計算し、実験と比較した (Fig. 3 (b) の細線)。

このような PNIPAM 鎖を化学架橋したゲルでは、通常温度誘起体積相転移の他に共貧溶媒性にもとづく溶媒誘起再帰体積相転移が観測される。溶液と異なる点は、ネットワークの弾性に基づく自由エネルギーが存在する、連鎖長の上限が架橋点間分子量で制限されることなどで、鎖の選択吸着、競合水素結合、混合エントロピーの変化などの概念はそのまま有効であることが分かった¹⁷⁾。

5. 添加塩効果(塩析と塩溶)

PNIPAM 水溶液に塩を添加すると、多くの塩ではイオンの水和により水分子の活動度が低下し LCST が降下する(塩析)が、中には一旦上昇(塩溶)し極大に達してから降下するものもある。Zhang らはカチオンを Na^+ に固定し、種々のアニオンについて LCST をアニオン濃度の関数として測定した結果を報告した¹⁸⁾。これによると、PNIPAM 曇点はいわゆるアニオンのイオン水和強度による Hofmeister 系列に従い降下度が増すが、 I^- と SCN^- に関しては極大が現れる。塩析に至る前に塩溶現象がみられるのは、水和イオンが高分子鎖に吸着するためと考えられる。このような場合には曇点移動量は

$$\Delta T = A[M] + B_{\max} \theta([M])$$

のように、アニオンのPNIPAM鎖への吸着量

$$\theta([M]) = K_A[M]/(1 + K_A[M])$$

に比例することがわかった。[M]は塩濃度、A, B_{\max} は定数 ($A < 0$)、 K_A はイオンの結合定数 (吸着定数)で、イオン吸着はラングミュア吸着 (ランダム吸着)を仮定している。低濃度で

$$\Delta T = (A + K_A B_{\max})[M] + \dots$$

となり塩濃度に比例するが、比例定数は正になるので、曇点降下係数が正、すなわち一旦上昇する。しかしながら、塩濃度の増加とともに吸着が飽和し、その後は自由アニオンのイオン水和により水の活動度が低下し再びLCSTは降下する傾向となる。このようにして塩析、塩溶現象も鎖の協同水和とイオンの水和との競合現象として理解することができる。

7. おわりに

PNIPAM水溶液に関する種々の実験結果を振り返り、感熱性の起源が高分子鎖の協同水和であることを指摘した。次の問題は強い協同性を誘起するにはどのような分子設計が有効か、すなわち隣接水和水間の強い相互作用をどのように導入するかという問題である。PNIPAMでは側鎖の水素結合力と疎水性の微妙なバランスにより協同性を実現しているが、静電力などを導入することにより他の方法もあるかも知れない。さらに、スピノダル分解、溶媒置換のダイナミックス、水和鎖の分子運動、など非平衡現象の興味深い問題が未解決で残されている。本解説が高分子水溶液の機能化のためのヒントになれば幸いである。

文 献

- 1) Fujishige S, Kubota K, Ando I : *J. Chem. Phys.*, **93**, 3311-3313 (1989)
- 2) Nakajima K, *et al.* : private communication (2012)
- 3) Azevedo, RG de, *et al.* : *J. Fluid Phase Equilibria*, **185**, 189-198 (2001)
- 4) Osaka N, *et al.* : *Macromolecules*, **39**, 5875-5884 (2006)
- 5) Nakano S, *et al.* : *J. Chem. Phys.*, **135**, 114903 (2011)
- 6) Ray B, *et al.* : *Polym. J.*, **37**, 234-237 (2005)
- 7) Zhang G, Wu C : *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1376-1380 (2001)
- 8) Schild HG, *et al.* : *Macromolecules*, **24**, 948-952 (1991)
- 9) Winnik FM, *et al.* : *Macromolecules*, **25**, 6007-6017 (1992)
- 10) Zhang Y, *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1376-1380 (2001)

- 11) 田中文彦 : 日本物理学会誌, **70**, 260-268 (2015)
- 12) Zimm BH, Bragg JK : *J. Chem. Phys.*, **31**, 526-535 (1959)
- 13) Okada Y, Tanaka F : *Macromolecules*, **38**, 4465-4471 (2005)
- 14) Ye N, *et al.* : *Macromolecules*, **40**, 4750-4752 (2007)
- 15) Tanaka F, *et al.* : *Phys. Rev. Lett.*, **101**, 028302 (2008)
- 16) Tanaka F, *et al.* : *Macromolecules*, **42**, 1321-1330 (2009)
- 17) Kojima H, Tanaka F : *Soft Matter*, **8**, 3010-3020 (2012)
- 18) Zhang Y, *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14505-14510 (2005)

(Received 26 June 2017 ;

Accepted 30 June 2017)

著者略歴

- 田中 文彦 (たなか ふみひこ)
- 1976年3月 東京大学大学院理学研究科博士課程修了
- 1976年4月 東京大学理学部物理教室 助手
- 1978年10月～1980年3月 Cavendish 研究所 (英) 博士研究員
- 1981年4月 東京農工大学一般教育部 助教授
- 1996年4月 同 工学研究科 教授
- 1997年4月 京都大学工学研究科 教授
- 2012年3月 同定年退職, 京都大学 名誉教授
- 2012年4月 東海大学理学部物理学 非常勤講師
現在に至る

