

低環境負荷な観点に立脚した手法による新しい制御重合反応の開拓

(Development of New Controlled Polymerization Systems by
Approaches Based on Environmentally Benign Aspects)

鹿児島大学大学院 理工学研究科

博士後期課程 物質生産科学工学専攻

山下和弥

目次

第一章 緒言

第二章 酵素類似触媒を用いた *N*-イソプロピルアクリルアミドの原子移動ラジカル重合

第三章 ヘマチンを触媒に用いた種々のモノマーの制御ラジカル重合

第四章 高圧条件下での γ -ブチロラク톤の酸触媒開環重合

第五章 高圧条件下での酸触媒重合を用いた環境低負荷ポリエステル合成

第六章 総括

論文目録

本研究に関する学会発表

謝辞

第一章

序論

高分子は単量体が繰り返し共有結合を行い 10,000 以上の分子量を有する巨大な有機化合物である。高分子は軽量・少ないエネルギーで合成可能・構造設計が容易であるなど様々な利点を有している。そのため、環境の負荷を低減した考慮した高分子設計をすることは先端材料として応用する点で非常に重要なことである。高分子設計における環境負荷を低減する方法としては例えば、重合時に重金属触媒や多量の有機溶媒などの環境負荷が大きな物質の使用を抑える、または環境負荷が少ない高分子を材料として選択するなどが挙げられる。本研究では、環境負荷の観点に立脚した手法による制御重合について検討した。

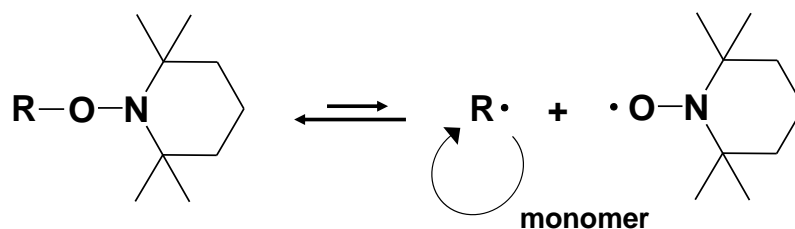
高分子の重合には逐次重合と連鎖重合の 2 つに大きく分けられる。逐次重合には重縮合・重付加・付加縮合などの縮合重合が挙げられる。逐次重合は二官能性モノマー同士のエステル反応、アミド反応などの典型的な縮合反応によって進行する重合方法である。また、一般的に逐次重合は反応の制御が難しく分子量制御が困難である。一方、連鎖重合は一般に開始剤から生じた反応活性種(ラジカルやイオン)とモノマーとの反応で生じた反応中間体から重合が進行する。連鎖反応は開始反応、生長反応、停止反応、連鎖移動反応の 4 つの素反応から構成され、開始反応によって生成した反応中間体に生長反応によってモノマーが連続的に反応することで高分子が生成される。しかし、通常連鎖重合は停止反応、連鎖移動反応によって活性部位が失活するため、分子量や構造の制御が困難である。そこで、リビング重合と呼ばれる重合法が検討されてきた。

リビング重合とは開始反応と生長反応のみから成り、停止反応および連鎖移動反応が起こらない重合のことである。また、生長末端はモノマーが全て消費された後も活性を保ち続けている。そのため、重合終了後再びモノマーを添加すると重合反応がさらに進行し、分子量が増大する。このとき異種のモノマー添加することにより共重合体の合成が可能となる。また、開始反応

が定量的であり、生成ポリマーの数平均分子量が重合率に正比例する。さらに、開始反応が生長反応と比べ非常に速い場合、生成ポリマーの数平均分子量はモノマーと開始剤のモル比に正比例し、分子量分布が非常に小さく重量平均分子量と数平均分子量の比(M_n / M_w) が 1 に近づく。

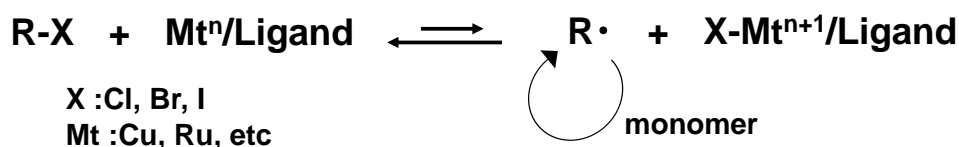
ラジカル重合においてリビング性を発現させることは生長末端間の停止反応が容易に起こりやすい点から困難とされてきた。しかし、生長ラジカルより安定な共有結合種であるドーマント種に一時的に変換することで停止反応を抑制し、適切な反応条件や触媒によって再び生長末端を生長ラジカルとすることでリビング性を発現させることが可能となった。リビングラジカル重合においては分子量の制御、狭い分子量分布、ブロック共重合体などのポリマー設計が可能であるなどの従来のリビング重合としての特徴の他にも、モノマーの官能基や溶媒に対する許容性がイオン重合などより高いことが挙げられる。また、リビングラジカル重合法として、ニトロキシド介在重合(NMP)、原子移動ラジカル重合 (ATRP)、そして可逆的付加開裂(RAFT)重合が挙げられる[1-3]。

NMP は Georges らにより最初に報告された重合法であり、ドーマント種であるアルコキシアミン誘導体の炭素-酸素結合の熱解離による重合の成長末端である活性ラジカルと安定ラジカルであるニトロキシルラジカルの生成、活性ラジカルとモノマーとの反応による分子鎖の伸張および重合末端ラジカルとニトロキシルラジカルとの反応によるドーマント種への不活性化によって重合の制御を可能にしている[1,4]。(Scheme 1-1)



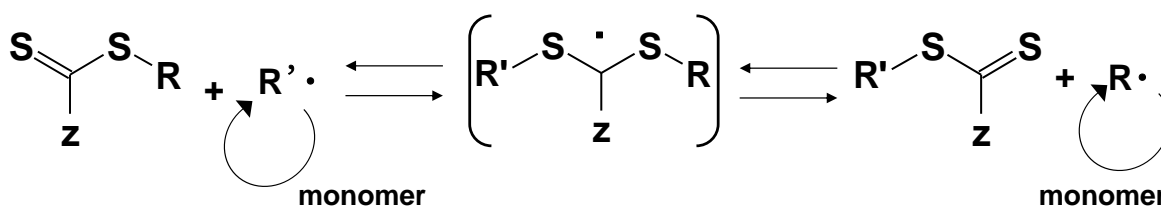
Scheme1-1. Mechanism for NMP.

ATRP 法は Matyjaszewski, 澤本らによって最初に報告された遷移金属触媒の酸化還元反応を利用したリビングラジカル重合である。ハロゲン化アルキル開始剤の炭素-ハロゲン結合が銅やルテニウムなどの遷移金属触媒と配位子から構成される錯体によって開裂することでラジカルと酸化された錯体が生成し重合が開始する。また、酸化した錯体からラジカルへハロゲンが移動することでドーマント種が再度生成する(Scheme 1-2)。また、reverse ATRP, simultaneous reverse and normal initiation (SR&NI) ATRP, activators regenerated by electron transfer (ARGET) ATRP 等の様々な ATRP 法が報告されている [2,5-9]。



Scheme1-2. Mechanism for ATRP.

RAFT 重合は交換連鎖機構によって進行する。休止種のジチオカルボニル化合物 $\text{R}'\text{-S(=C-Z)S}$ (Z; フェニル基 etc.) に成長末端 $\text{R}\cdot$ が付加することで中間体を形成する。このとき中間体のラジカルが脱離して新たな休止種 R-S(=C-Z)S と重合末端ラジカル $\text{R}'\cdot$ が生成する[3,10,11]。(Scheme 1-3) さらに近年、山子らは有機テルル化合物を用いた有機テルル介在リビングラジカル重合(TERP) を報告している。この TERP は汎用性や末端の反応性などのポリマー設計において様々な利点を有しており、今後の応用展開が期待されている [12,13]



Scheme1-3. Mechanism for RAFT polymerization.

前述したように様々なリビングラジカル重合が開発されてきたが特に、ATRP 法はアミノ基、ヒドロキシ基、エポキシ基を官能基に有する種々のモノマーに適応可能であり、また、分子量分布が狭く分子量や構造が制御された高分子を容易に重合可能であるという利点を有している。このため ATRP 法は幅広い分野で応用されており、今までに数多くの研究例が報告されている。しかし、ATRP 法は重合の際に毒性の高い遷移金属触媒を使用することによる環境への負荷が課題である。このため、本研究では環境への負荷を軽減した ATRP 法の開発を目的として酵素類似物質であるヘマチンを触媒に用いた ATRP 法について検討した。ヘマチンは鉄プロトポルフィリン錯体であり、 H_2O_2 存在下で酸化反応の触媒として機能する。

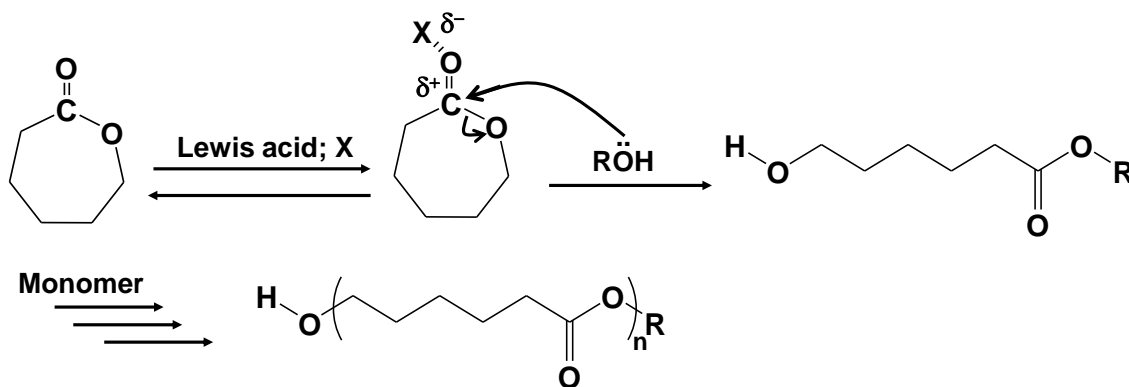
一方、環境低負荷な高分子材料として生分解性高分子が注目を集め、今世紀になり実用的なプラスチックとして利用されつつある。ポリスチレンやポリエチレンなどの一般的な高分子は環境中で分解されることがないため、それらの高分子の廃棄物は環境への負荷が大きいが、生分解性高分子は環境中の微生物によって二酸化炭素と水に分解することができるので環境への負荷が少ない高分子である。生分解性高分子の一つである微生物産性の脂肪族ポリエステルは生体適合性も有することから様々な分野で応用が期待されている[14,15]。微生物産性ポリエステルを得る方法としては微生物を利用した方法があり、例えば、土井らはポリ(R)-3-ヒドロキシブチレートの合成菌由来の生合成遺伝子を導入した遺伝子組み換え大腸菌を用いることで超高分子量のポリ(R)-3-ヒドロキシブチレートの合成を報告している[16]。しかし、微生物を用いる手法は煩雑で分子量や共重合比の制御が困難である。一方、脂肪族ポリエステルは対応するラクトンを開環重合することで簡便に合成可能である。そのため、構造が対応する脂肪族ポリエステルを合成することで微生物産性と同様のポリエステルを得ることができ、機能性高分子材料としての展開が期待される[15-18]。

脂肪族ポリエステルの合成方法としては重縮合または開環重合が挙げられる。重縮合はヒドロキシ酸単独またはジカルボン酸とジオール化合物を用いて逐次的に行われる[19,20]。しかし、重縮合反応は高温で反応時間が長くすると副反応が起こるため得られるポリエステルの分子量は制御できな

い。対照的に開環重合は通常そのような制約はなく温和な条件で短い反応時間で高分子量の脂肪族ポリエステルを合成可能である。開環重合は環状化合物の環のひずみの解除を駆動力としており、ラクトン以外にもラクタム、エポキシドを始めとするオキシシラン化合物、環状炭酸エステル、リン酸エステルなど多くの環状化合物の制御重合が可能である[21,22]。

また、ラクトンの開環重合において重合開始剤の活性が非常に強い場合、分子間または分子内のエステル交換反応が起こり、分子量制御ができていない低分子量のポリエステルや直鎖ポリマーと副反応によって生成した環状化合物が混在する[19,20]。そのため、チーグラー・ナッタ型触媒による配位重合やメタセシス重合を開環重合へ適用することが考えられた[23]。

ルイス酸等を触媒とするラクトンの酸触媒開環重合はラクトンと酸触媒がカチオン錯体を形成し水やアルコール等の開始剤の攻撃により対応する直鎖ポリエステルの重合が行われ、構造が制御された分子量分布の狭いポリエステルを重合できる手法である[19,20,23-27] (Scheme 1-4)。酸触媒開環重合はポリエステルの工業的に合成する際にも用いられている。例えば、PLA や PLGA は市販で扱いやすく、一般的な有機溶媒または溶解させたモノマーに溶解しやすいジ(2-エチルヘキサン酸)スズ(II) を触媒に用いて重合されている[27]。しかし、開環重合は環のひずみの解除が駆動力であるため、環構造が安定な γ -ブチロラクトンは重合しない。そこで本研究では圧力下で酸触媒開環重合を行い、通常重合が進行しない γ -ブチロラクトンの重合を検討した。また、 γ -ブチロラクトンを用いた開環共重合により微生物産生のポリエステルと同じ構造を有するポリエステルの重合を検討した。



Scheme 1-4. Mechanism for acid-catalyzed ring-opening polymerization.

以上の観点から本研究では環境負荷の低減を目的とした制御重合について検討した。第二章は、低環境負荷な手法による制御重合の開拓を目的として、酵素類似物質であるヘマチンを用いて制御ラジカル重合の一つである原子移動ラジカル重合(ATRP)の可能性を検討した。代表的なビニルモノマーである *N*-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm)を用いて ATRP の開始剤であるハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤を用いて重合を行ったところ重合の進行が確認された。さらに適切な条件下では重合がリビング的に進行することを見出した。

第三章は、通常の ATRP では重合の進行が困難とされているアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合を目的として、ヘマチンを用いたアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合について検討した。NIPAAmの重合と同様な条件でアクリル酸の重合を行ったところ、ハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤の全てが存在する場合のみ重合の進行が確認された。また、単離後の生成物の GPC 測定を行った結果、モノマー転化率の増加に伴い分子量が増加することが確認された。一方、ヘマチン、アゾ系開始剤、還元剤存在下で酢酸ビニルの重合を検討した結果、重合の制御性が示唆された。

第四章は、通常の開環重合では重合の進行が困難とされている γ -ブチロラクトンの圧力条件下での酸触媒アニオン開環重合について検討した。ポリ(γ -ブチロラクトン)は微生物が生産する生分解性ポリエステル中のポリ(4-ヒドロキシブチレート)に対応しており、環境低負荷な機能性高分子材料への展開が期待されるが、環のひずみの解除が駆動力である開環重合では環構造が安定な γ -ブチロラクトンは重合しない。一方、高圧力条件下では通常では進行しない反応が進行することや反応率が大幅に向上することが知られている。本章では高圧力条件下で γ -ブチロラクトンの酸触媒アニオン開環重合を検討したところ重合の進行が確認された。また、印加圧力の増加に伴いモノマーの転化率の増加が確認された。さらに転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認されたことから、重合がリビング的に進行していたことが示唆された。

第五章は、(R)- β -ブチロラクトンおよび γ -ブチロラクトンの共重合体の圧力条件下での酸触媒アニオン開環重合について検討した。得られた共重合体は微生物産生の生分解性ポリエステルに対応しており、合成的に共重合体を作ることができれば新しい機能性高分子材料への展開が期待される。圧力環境下で重合を行ったところ圧力の印加によって γ -ブチロラクトンの重合が促進され導入率の増加が確認された。

引用文献

- [1] M. K. Georges. R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier, G. K. Hamer, *Macromolecules*, **1993**, *26*, 2987.
- [2] T. E. Patten, J. Xia, T. Abernathy, K. Matyjaszewski, *Science*, **1996**, *272*, 866.
- [3] C. Boyer, V. Bulmus, T. P. Davis, V. Ladmiral, J. Liu, S. Perrier, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5402
- [4] J. Nicolasa, Y. Guillaneufb, C. Lefayb, D. Bertinb, D. Gigmesb, B. Charleuxc, *Progress in Polymer Science* **2013**, *38*, 63.
- [5] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *254*, 155.
- [6] M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721.
- [7] J. S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7572.
- [8] J. Xia, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7692.
- [9] W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 4139.
- [10] J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 5559.
- [11] R. T. A. Mayadunne, E. Rizzardo, J. Chiefari, J. Krstina, G. Moad, A. Postma, S. H. Thang, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 243.
- [12] S. Yamago, K. Iida, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, *124*, 2874.
- [13] S. Yamago, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5051.
- [14] A. K. Mohanty, M. Misra, G. Hinrichsen, *Macromol. Mater. Eng.* **2000**, *276/277*, 1.
- [15] O. Coulembier, P. Degée, J. L. Hedrick, P. Dubois, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 723.
- [16] S. Kusaka, T. Iwata Y. Doi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, *25*, 87.
- [17] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762.

- [18] H. Seyednejad, A. H. Ghassemi, C. F. V. Nostrum, T. Vermonden, W. E. Hennink, *J. Controlled. Release.* **2011**, *152*, 168.
- [19] X. Lou, C. Detrembleur, R. Jérôme, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 161.
- [20] C. Jérôme, P. Lecomte, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1056.
- [21] O. Nuyken, S. D. Pask, *Polymers* **2013**, *5*, 361.
- [22] H. Tian, Z. Tang, X. Zhuang, X. Chen, X. Jing, *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 237.
- [23] S. Penczek, M. Cypryk, A. Duda, P. Kubisa, S. Słomkowski, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 247.
- [24] N. Nomura, A. Taira, A. Nakase, T. Tomioka, M. Okada, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8478.
- [25] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813.
- [26] M. K. Kiesewetter, E. J. Shin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 2093.
- [27] O. D. Cabaret, B. M. Vaca D. Bourissou *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147.

第二章

酵素類似触媒を用いた *N*-イソプロピルアクリルアミドの原子移動ラジカル 重合

要約

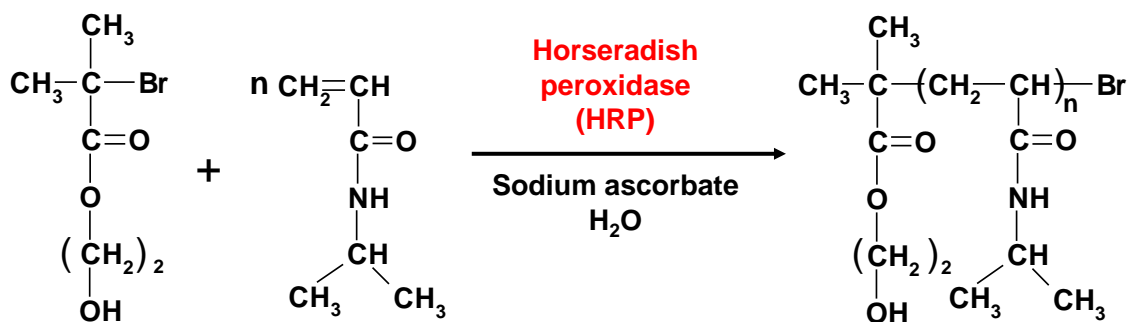
酵素類似触媒であるヘマチンを用いて *N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm) 制御ラジカル重合を行い、原子移動ラジカル重合として進行するかを検討した。重合は DMF / H₂O 混合溶媒中、ハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤存在下で行った。反応は室温で進行し転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認された。また、分子量は理論値に比較的近い値であった。一方、開始剤、ヘマチン、還元剤のいずれかが存在しない場合、重合は進行しなかった。さらに、分子量の低いポリ NIPAAm の ¹H NMR 測定を行い、開始末端および生長末端由来のピークが確認された。これらの結果から重合は還元されたヘマチンによって開始剤のハロゲンが引き抜かれて発生したラジカルから重合が開始することが示唆された。

序論

制御ラジカル重合の一つである ATRP 法は種々のモノマーを用いて制御重合が可能であり、様々な分野で応用されている[1-4]。しかし、第一章で既述したように ATRP 法は重合の際に毒性の高い遷移金属触媒を使用が欠点の一つである。近年では様々な新しい触媒系を持つ ATRP 法が報告されており、その一つに、ジ(2-エチルヘキサン酸)すず(II)やアスコルビン酸等の還元剤と二価の銅触媒を用いた Activated regeneration by electron transfer (ARGET) ATRP がある[5-7]。

ARGET ATRP は酸化的に安定な二価の銅触媒を還元剤によって活性を持つ一価の銅触媒に還元することで重合を開始する重合系であり、触媒の使用量を減らすことが可能であるが少量の金属触媒は必要である。

一方、酵素は毒性がなく、環境負荷が低い触媒でありこれまで、酵素を触媒に用いた重合が数多く報告されてきた[8-15]。例えば西洋わさび由来のペルオキシターゼ (HRP) は H_2O_2 および 2,4-ペンタンジオン存在下でフリーラジカル重合の触媒として働くことが報告されている[9,16-21]。近年 Bruns らは触媒に HRP、開始剤にハロゲン化アルキルおよび還元剤にアスコルビン酸ナトリウム(Asc) を用いて NIPAAm の ARGET ATRP を検討した (Scheme 2-1) [22]。この報告では水中で NIPAAm の重合を行い、得られたポリ NIPAAm の数平均分子量は 50,000 から 220,000 の間で分子量分布は 1.4 から 1.8 の間であり、重合の際に HRP は変性なく触媒として作用するという報告がされた。しかし、HRP のような酵素は一般に有機溶媒中では失活するなど使用条件に制限がある。



Scheme 2-1. HRP-catalyzed ATRP of NIPAAm.

そこで第二章では HRP の代わりとして酵素類似物質であるヘマチンを用いた。ヘマチンは血液の主成分であるヘモグロビンから得られる鉄プロトポルフィリン錯体であり、HRP の活性中心に類似した構造を有しており (Figure 2-1)、 H_2O_2 存在下で酸化反応の触媒として機能する。また、ヘマチンは HRP と比較して有機溶媒中で安定であり、以前にヘマチンを触媒として用いた有機溶媒中で H_2O_2 存在下でメタクリル酸メチル等のビニルモノマーのフリーラジカル重合が報告されている (Scheme 2-2)[23]。

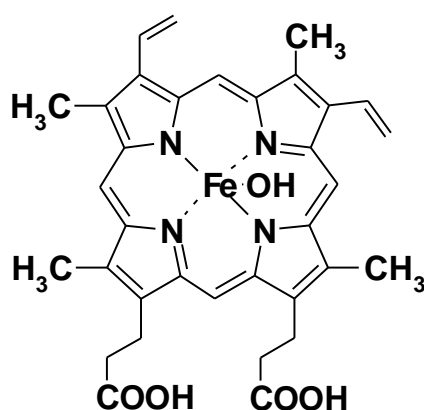
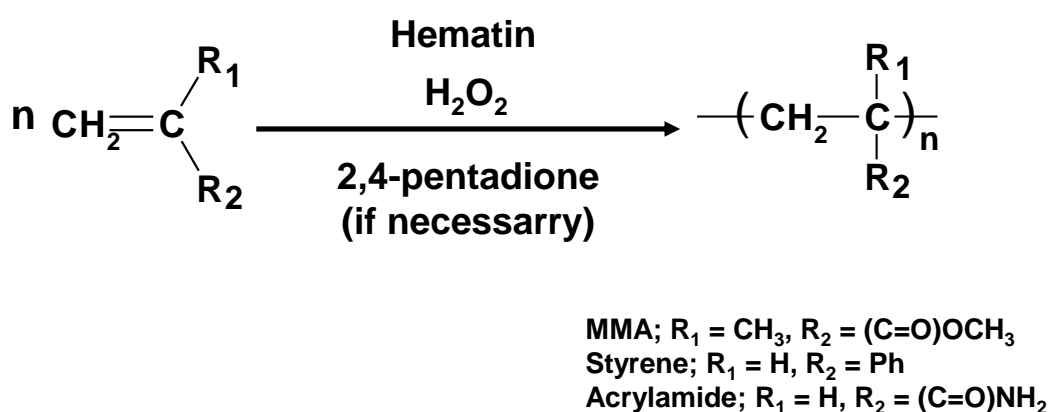
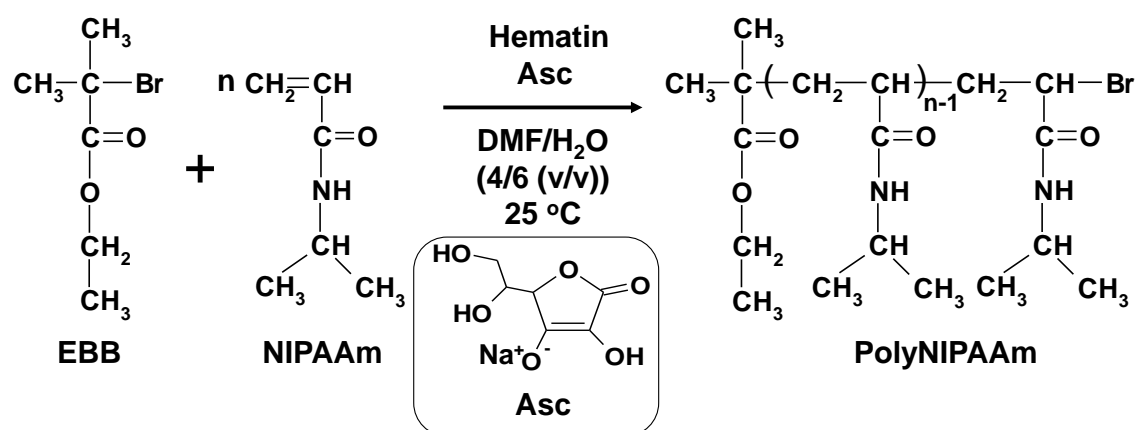


Figure 2-1. Chemical structure of hematin.



Scheme 2-2. Free radical polymerization of vinyl monomers by enzyme mimetic catalysis

本章ではヘマチンを触媒に用いた NIPAAm の ATRP を検討した。開始剤に代表的なハロゲン化アルキル開始剤である 2-ブロモイソ酪酸エチル (EBB)、還元剤に Asc を使い、DMF / H₂O 混合溶媒中で行い、この重合系が ATRP として進行するかについて検討した。



Scheme 2-3. Hematin-catalyzed ATRP of NIPAAm.

結果と考察

以前までの報告で $\text{CuCl}/\text{Me}_6\text{TREN}$ 触媒に用いた NIPAAm の重合は DMF / H_2O の混合溶媒が適していることが報告されている[24]。そこで本研究では DMF / H_2O (4/6 v/v) の混合溶媒を選択した。仕込み比 NIPAAm / EBB / ヘマチン / Asc = 250/1/1/2 で重合を行った結果、反応時間の増加に伴い、転化率および分子量の増加が確認された(Runs 1-4 in Table 2-1)。一方、開始剤・ヘマチン・還元剤のどれか一つが存在しない場合、重合の進行は見られなかった(Runs 5-7 in Table 2-1)。この結果から、この重合系は開始剤・ヘマチン・還元剤が必要であることが確認された。

Table 2-1. Hematin-catalyzed ATRP of NIPAAm. ^{a)}

Run	NIPAAm	EBB	Hematin	Asc	Time h	Conv. ^b %	Yield ^c %	M_n , theory ^d	M_n , GPC ^e	M_w / M_n ^e
1	250	1	1	2	1	20	17	5,850	18,300	2.12
2	250	1	1	2	3	50	36	14,300	25,200	2.14
3	250	1	1	2	6	57	53	16,400	26,700	1.90
4	250	1	1	2	24	80	73	22,700	31,800	1.80
5	250	0	1	2	24	0	0	-	-	-
6	250	1	0	2	24	0	0	-	-	-
7	250	1	1	0	24	0	0	-	-	-

^a Polymerization conditions

NIPAAm = 2.50 mmol, EBB = 0.010 mmol, solvent; DMF/H₂O (4/6 (v/v)); total volume = 2.5 mL), reaction temperature; 25°C. ^b Monomer conversions were estimated by ¹H NMR spectra of the reaction solutions. ^c Purified by dialysis and lyophilization. ^d Estimated on the basis of monomer conversions. ^e Estimated by GPC measurement.

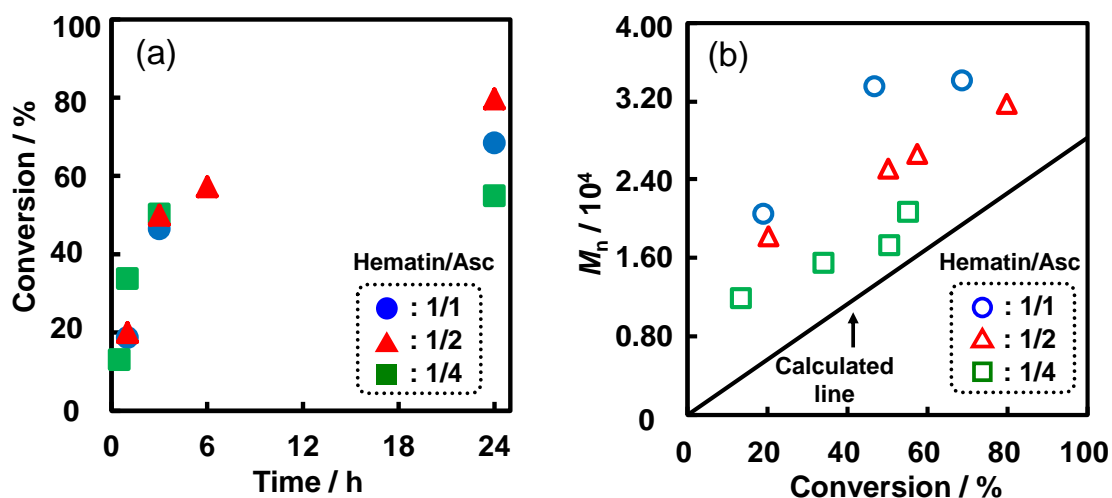


Figure 2-2. (a) First order kinetic plot (full symbols), (b) M_n vs Conversion (open symbols). The calculated line indicate the theoretical values of M_n . NIPAAm = 2.5 mmol. EBB = 0.01 mmol. Hematin = 0.01 mmol. Asc = 0.01 (circle), 0.02 (triangle), 0.04 mmol (square) respectively.

水中で透析し凍結乾燥によって生成物を単離し GPC 測定を行い、分子量を算出した。Figure 2-2 に反応時間対転化率(a) および転化率に対する分子量変化(b) を示す。重合条件は Table 2-1 と同じでありヘマチンと Asc の仕込み比が 1/1, 1/2, 1/4 である。Figure 2-2 (a) より、転化率は最初(< 6 h) 急激に増加し、その後徐々に増加した。さらにヘマチンと Asc の仕込み比が 1/4 のときは転化率の頭打ちが確認された。Figure 2-2 (a) より、全てのヘマチンと Asc の仕込み比において転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認された。この挙動はリビングラジカル重合と同じ挙動であった。また、還元剤の比率が高くなると GPC により算出した分子量は転化率より算出した理論値に近づいた。これは、還元剤の比率が高くなると成長末端が安定なドーメント種側に平衡が偏りやすくなるためと考えられる。これらの結果よりヘマチンと Asc の仕込み比が 1/2 のとき分子量は直線的に増加し、理論値にも比較的近いことが確認された。

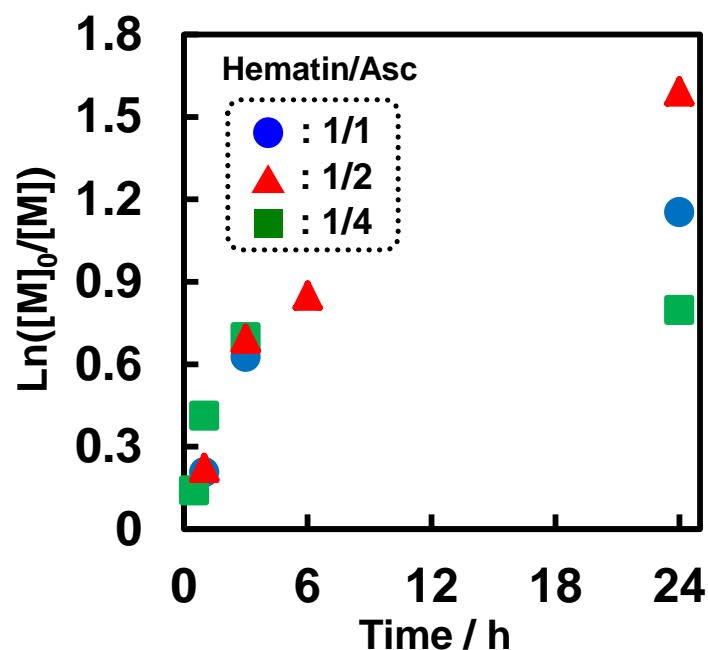


Figure 2-3. Kinetic plot for hematin catalyzed ATRP of NIPAAm. NIPAAm = 2.5 mmol. EBB = 0.01 mmol. Hematin = 0.01 mmol. Asc = 0.01 (circle), 0.02 (triangle), 0.04 mmol (square) respectively.

Figure 2-3 に反応時間対 $\text{Ln}([M]_0/[M])$ を示す。Figure 2-3 からヘマチン/Asc の比率が 1/1 および 1/4 のとき、 $\text{Ln}([M]_0/[M])$ は反応時間が増加に伴い頭打ちが見られ、成長ラジカルの失活が示唆された。一方、ヘマチン/Asc の比率が 1/2 のとき、 $\text{Ln}([M]_0/[M])$ の値は反応時間の増加に伴い直線的に増加していることが確認された。このことから、ヘマチン/Asc の比率が 1/2 のときは成長ラジカルが活性を維持し続けていることが示唆された。

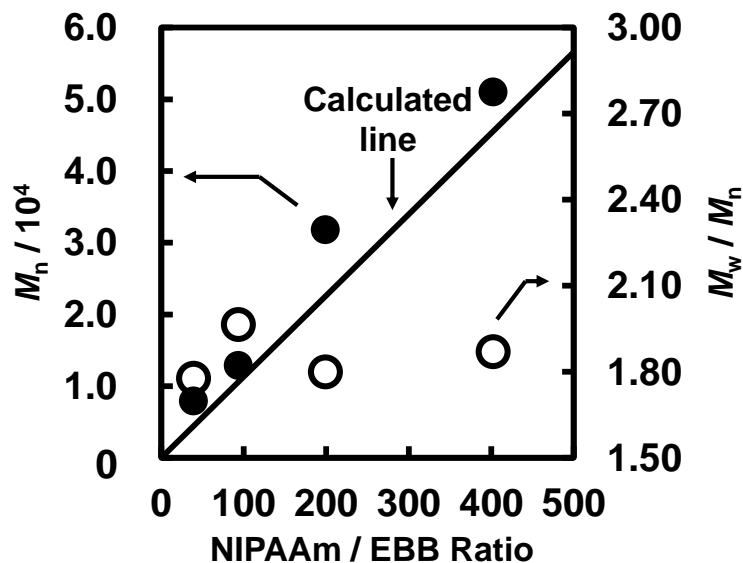


Figure 2-4. Plots of M_n (full circle) and polydispersity index (open circle) vs. NIPAAm / EBB feed ratio. The calculated line indicates the theoretical values of M_n , EBB = 0.010 mmol, hematin = 0.010 mmol, Asc = 0.020 mmol.

そこで、ヘマチン/Asc の比率を 1/2 のとき NIPAAm/ EBB 仕込み比に対する分子量変化を検討した(Figure 2-4)。Figure 2-4 より開始剤に対するモノマー比を増加することで、分子量の増加が確認され、理論分子量とも比較的近い値であった。また、それぞれの条件で分子量分布は 1.7 から 2.0 と比較的狭く、以上のことから重合がリビング的に進行したことが確認された。

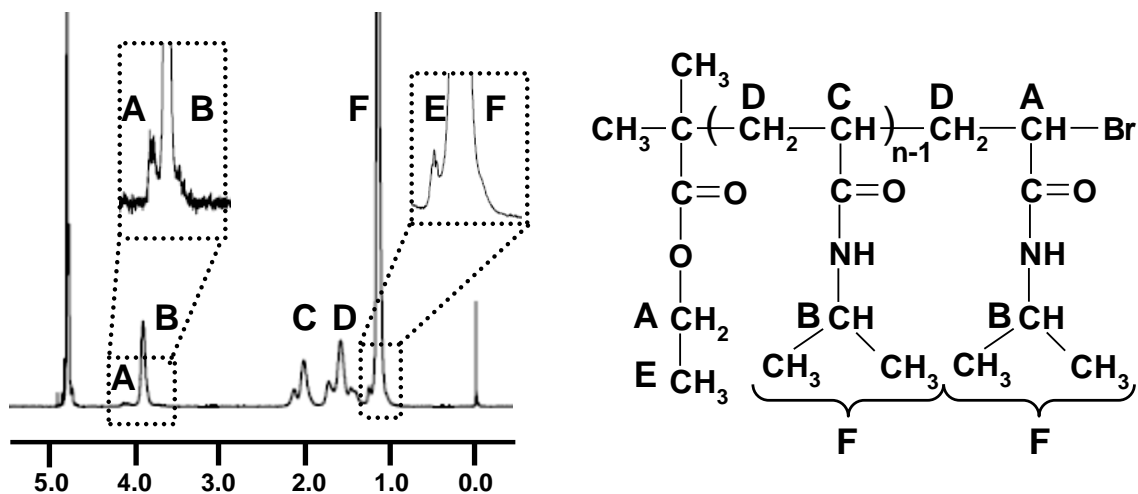
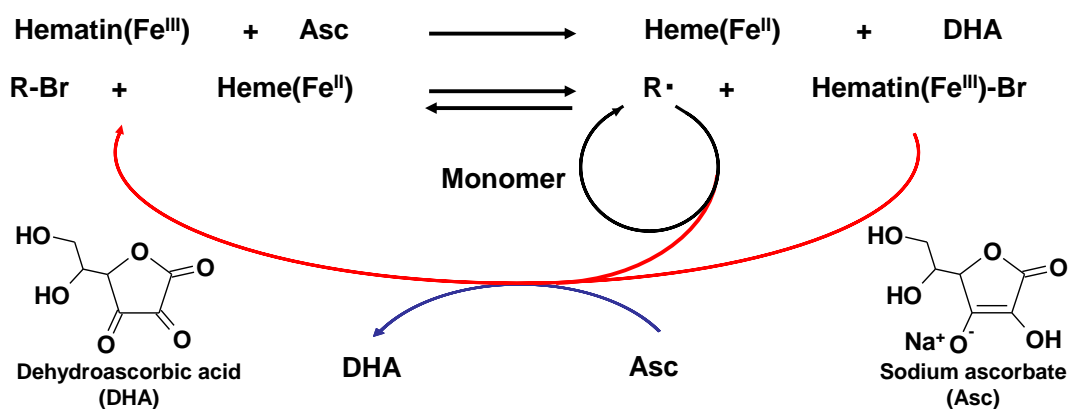


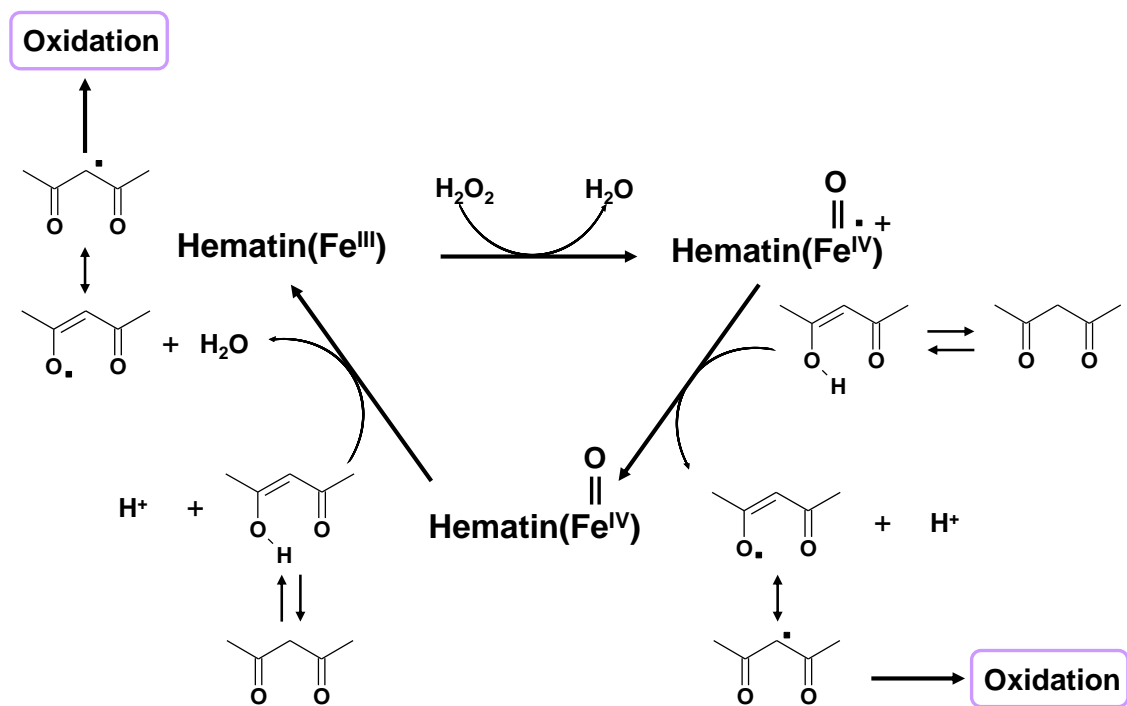
Figure 2-5. ¹H NMR spectrum of product after purification in D₂O at 25°C.

次に、開始剤から重合が開始していることを確認するために NIPAAm / EBB / ヘマチン / Asc = 20/1/1/2 の比率で重合を行い、水中で透析し凍結乾燥によって単離した分子量の低いポリ NIPAAm ($M_n \text{ GPC} = 2,980$, $M_w / M_n = 1.86$) の ¹H NMR 測定を行った(Figure 2-5)。Figure 2-5 より δ 4.11 に開始末端のエチルエステル由来のメチレン基と成長末端の臭素とカルボニル基に隣接したメチン基のピークがそれぞれ観測された (C-CH₂-OC=O, C-CH₂(C=O)-Br) [25]。以上の結果より EBB から発生したラジカル種から重合が開始することが確認された。



Scheme 2-4. Proposed mechanism for the present polymerization catalyzed by hematin.

Scheme 2-4 に今回の結果から考えられる重合機構を示す。この重合系は ARGET-ATRP の機構であると予測される。機構としてはまず、ヘマチンが還元剤によってヘムへ還元される。次に還元されたヘムが EBB の臭素原子を引き抜くことでラジカル種が発生し、重合が開始される。また臭素を引き抜いた後のヘマチンは還元剤によって再度ヘムへと還元されるか一部は平衡による移動によりドーマント種を形成するサイクルを繰り返すことで臭素の移動を可能にすることが予測される。一方、ヘマチンの酵素類似触媒作用ではヘマチンが過酸化水素によって鉄が 4 価に酸化され、その後 2,4-ペンタジオンによって 3 価の鉄へと還元される際に生じるラジカルによって重合が開始される (Scheme 2-5)[23]。



Scheme 2-5. Mechanism for catalytic cycle of oxidation by hematin of enzyme mimetic compound.

総括

酵素類似物質であるヘマチンを触媒に用いた NIPAAm の ATRP を検討した結果、ハロゲン化アルキル開始剤および還元剤の存在下で重合が進行することが確認された。また、反応は還元されたヘマチンによって臭素が引き抜かれた開始剤から発生するラジカルから開始する。さらに条件を選択することである程度分子量を制御可能であることを証明した。この重合系は有害な金属触媒を用いないため、環境負荷が低い ATRP として利用可能である。

実験

試薬

N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm, 興人ホールディングス株式会社から提供) はベンゼン/ヘキサン混合溶媒を用いて再結晶を行い精製した。ヘマチン(和光純薬工業株式会社)、2-ブロモイソ酪酸エチル(EBB, シグマアルドリッチ)、アスコルビン酸ナトリウム(Asc, シグマアルドリッチ)、および *N,N*'-ジメチルホルムアミド(DMF, 和光純薬工業株式会社) は購入したものをそのまま使用した。純水は Millipore Milli-Q system を用いて精製した。

NIPAAm の重合

典型的な NIPAAm 重合方法を以下に示す(Run 4 in Table 2-1)。NIPAAm (0.283 g, 2.50 mmol)、ヘマチン (6.33 mg, 0.010 mmol) を DMF/H₂O 混合溶媒(1.8 mL, 4:5 (v/v)) に溶解し、N₂ バブリング下で ATRP の開始剤としてブロモイソ酪酸エチル(EBB) (1.95 mg, 0.010 mmol) / DMF (200 μl) 溶液および還元剤にアスコルビン酸ナトリウム (Asc) (3.96 mg 0.020 mmol) 水溶液(500 μL) を混合溶液に添加し 25 °C で 24 h で重合を行った。重合後、水中で透析し凍結乾燥によって単離した(収量; 0.236g, 収率; 73%)。モノマーの転化率は重合溶液の ¹H NMR 測定によって算出した(転化率; 80%)。また、単離後のポリ NIPAAm の分子量は GPC 測定(10 mM LiBr 含有 DMF, 標準物質; poly(ethylene oxide)) により算出した($M_n = 31,800$, $M_w/M_n = 1.80$)。

分析装置

核磁気共鳴分光装置 ; JEOL JNM-ECA600 (600MHz, JEOL)

ゲル浸透クロマトグラフィー ; カラムは TOSOH TSK-GEL GMH_{HR}-M (東ソー株式会社), 屈折率検出器は HITACHI L-2490 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) を使用した。溶離液に 10mM LiBr 含有 DMF を選択し、測定

温度 40 °C、流速 1.0 mL / min で測定した。またポリエチレンオキシグリコールを標準物質とした。

引用文献

- [1] J. S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7901.
- [2] M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721.
- [3] N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *Chem Rev.*, **2007**, *107*, 2270.
- [4] K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 4015.
- [5] W. Jakubowski, K. Min, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 39.
- [6] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 93.
- [7] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2006**, *254*, 155.
- [8] S. Kobayashi, H. Uyama, S. Kimura, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3793.
- [9] A. Singh, D. L. Kaplan, *J. Polym. Environ.*, **2002**, *10*, 85.
- [10] S. Matsumura, *Macromol. Biosci.*, **2002**, *2*, 105.
- [11] I. K. Varma, A. C. Albertsson, R. Rajkhowa, R. K. Srivastava, *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, *30*, 949.
- [12] A. C. Albertsson, R. K. Srivastava, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2008**, *60*, 1077.
- [13] S. Kobayashi, A. Makino, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5288.
- [14] R. A. Gross, M. Ganesh, W. Lu, *Trends Biotechnol.* **2010**, *28*, 435.
- [15] J. Kadokawa, S. Kobayashi, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 145.
- [16] O. Emery, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **1997**, *35*, 3331.
- [17] H. Uyama, C. Lohavisavapanich, R. Ikeda, S. Kobayashi, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 554.
- [18] D. Teixeira, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 70.
- [19] B. Kalra, R. A. Gross, *Biomacromolecules*, **2000**, *1*, 501.
- [20] A. Singh, D. Ma, D. L. Kaplan, *Biomacromolecules*, **2000**, *1*, 592.

- [21] A. Singh, S. Roy, L. Samuelson, F. Bruno, R. Nagarajan, J. Kumar, V. John, D. L. Kaplan, *J. Macromol Sci. Pure Appl. Chem.*, **2001**, *38*, 1219.
- [22] S. J. Sigg, F. Seidi, K. Renggli, T. B. Silva, G. Kali, N. Bruns, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, 1710.
- [23] J. Kadokawa, A. Kokubo, H. Tagaya, *Macromol. Biosci.* **2002**, *2*, 257.
- [24] G. Masci, L. Giacomelli, V. Crescenzi, *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, *25*, 559.
- [25] S. Allı, A. Allı, B. Hazer, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, *124*, 536.

第三章

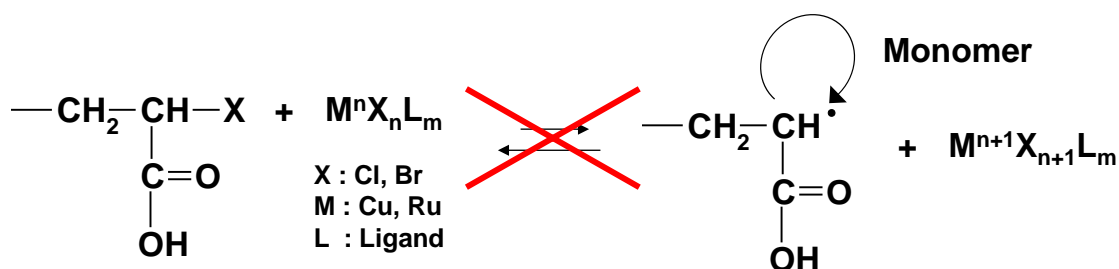
酵素類似触媒を用いたビニルモノマーの制御ラジカル重合

要約

通常 ATRP では重合の進行が困難とされているアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合を目的として、ヘマチンを用いたアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合について検討した。NIPAAm の重合と同様な条件でアクリル酸の重合を行ったところ、ハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤の全てが存在する場合のみ重合の進行が確認された。また、単離後の生成物の GPC 測定を行った結果、モノマー転化率の増加に伴い分子量が増加することが確認された。一方、ヘマチン、アゾ系開始剤、還元剤存在下で酢酸ビニルの重合を検討した結果、重合の制御性が示唆された。

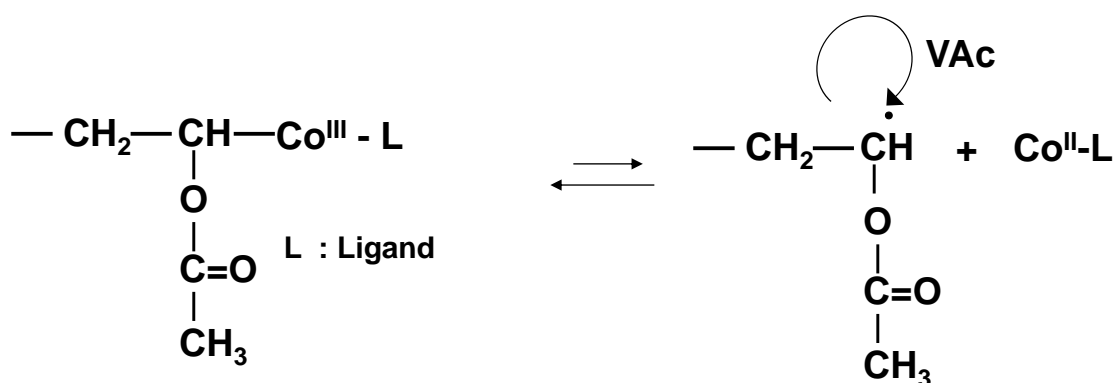
序論

制御ラジカル重合の一つである ATRP は構造が制御された高分子を重合することが可能である[1-4]。また、ATRP はアミノ基、ヒドロキシ基、エポキシ基を官能基に有する種々のモノマーに適応可能であり、分子量分布が狭く分子量や構造が制御された高分子を容易に重合可能であるという利点を有している[5-6]。しかし、アクリル酸や酢酸ビニル (VAc) のようなモノマーを ATRP に適用することは困難である。アクリル酸のようにカルボキシ基を有するモノマーでは遷移金属触媒がカルボン酸塩を形成するため ATRP の進行が困難とされている (Scheme 3-1) [7]。



Scheme 3-1. ATRP of acrylic acid.

また、VAc ように非共役モノマーはラジカル種が非常に不安定であり炭素-ハロゲン結合によるドーマント種を形成すると遷移金属触媒では開裂が起こらないため ATRP の進行が困難である。近年 Jérôme らはアゾ系開始剤存在下でコバルト錯体を用いた VAc のリビングラジカル重合を報告している[8-10]。コバルト錯体が重合の生長末端ラジカル種にキャッピングを行い、加熱によりドーマント種とラジカル種を可逆的に形成可能である (Scheme 3-2)。



Scheme 3-2. Cobalt mediated living radical polymerization of vinyl acetate.

一方、第二章で酵素類似物質であるヘマチンを用いた NIPAAm の ATRP を検討した結果、条件を適切に設定することでリビング的に重合が進行することが確認された。そこで、本章ではヘマチンを触媒に用いた AA の ATRP を検討した。開始剤に EBB、還元剤にフェニルヒドラジンをを用い、DMF / H₂O 混合溶媒中で行い、この重合系が ATRP として進行するかについて検討した。また、ヘマチンを触媒に用いた VAc の制御ラジカル重合を検討した。開始剤にアゾ系開始剤、還元剤にコウジ酸を用い、この重合系が制御ラジカル重合として進行するかについて検討した。

結果と考察

ヘマチンを触媒に用いたアクリル酸の原子移動ラジカル重合

第二章で既述したようにヘマチンを触媒に用いた NIPAAm の ATRP において DMF/H₂O 混合溶媒が最適であったため、AA の重合溶媒も DMF/H₂O 混合溶媒(4/6 v/v) を選択した。まず、NIPAAm の重合時と同様に開始剤に EBB, 還元剤に Asc を用いて、仕込み比 AA / EBB /ヘマチン/ Asc = 250/1/1/2、60 °C で 24 h 重合を行った。その後、重合の進行を確認するため重合溶液の ¹H NMR 測定を行った結果、ポリ AA に由来するピークと未反応の AA に由来するピークが観測され、重合の進行が確認された (Figure 3-1)。しかし、GPC 測定から算出した分子量が理論値から大きく異なっていた (Runs 5 in Table 3-1)。そこで、様々な還元剤を用いて重合を検討した結果、還元剤にフェニルヒドラジン (PhNHNH₂) を用いた時に重合の進行が見られ、GPC 測定から算出した分子量も理論値に近い値であった。従って、以下の検討は還元剤に PhNHNH₂ を選択し詳細な検討を行った。

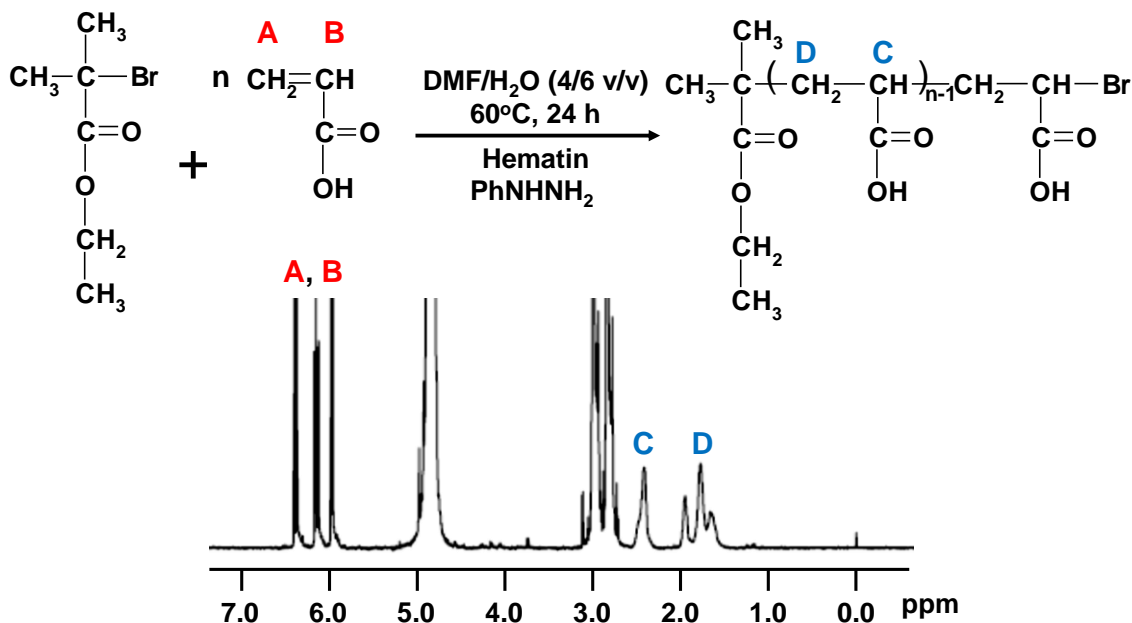


Figure 3-1. ¹H NMR spectrum of reaction solution in D₂O at 25°C.

Table 3-1. Hematin-catalyzed ATRP of AA.^{a)}

Run	Reducing Agent	AA	: EBB	: Hematin	: Reducing Agent	Conv. ^b		Yield ^c		M_n of polyMA, ^d	M_n of polyMA, ^e	M_w / M_n ^e
						%	%	%	%			
1	Glucose	250	: 1	: 1	: 2	0	0	0	0	-	-	-
2	Resorcin	250	: 1	: 1	: 2	0	0	0	0	-	-	-
3	Citric acid	250	: 1	: 1	: 2	0	0	0	0	-	-	-
4	Kojic acid	250	: 0	: 1	: 2	0	0	0	0	-	-	-
5	Asc	250	: 1	: 1	: 2	27	25	25	25	5,800	19,500	1.86
6	PhNHNH ₂	100	: 1	: 1	: 2	73	66	66	66	6,280	7,650	1.78
7	PhNHNH ₂	100	0	1	2	0	0	0	0	-	-	-
8	PhNHNH ₂	100	1	0	2	0	0	0	0	-	-	-
9	-	100	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-

a) Polymerization conditions

AA = 2.5 mmol (Runs 1-5), 1.0 mmol (Runs 6-9). Solvent : DMF/H₂O (4/6 v/v; Total volume = 5.0mL (Runs 1-5), 2.0 mL (Runs 6-9)). Reaction temperature; 40 °C (Runs 1-4), 80 °C (Runs 5-6), Reaction time; 24 h(Runs 1-5), 6 h(Runs 6-9). b) Estimated by ¹H NMR. c) Purified by dialysis and lyophilization. d) Estimated as poly MA structure on the basis of monomer conversions. e) Estimated by GPC measurement after methylation.

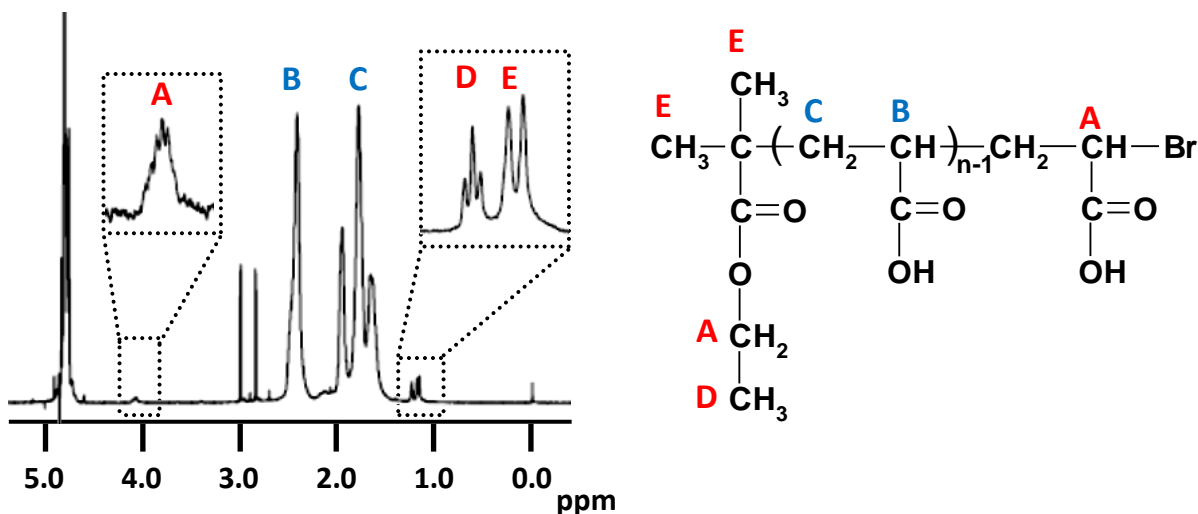


Figure 3-2. ^1H NMR spectrum of product after purification in D_2O at 25°C .

還元剤に PhNHNH_2 を用いて仕込み比 AA / EBB / ヘマチン / PhNHNH_2 = 100/1/1/2 で重合を行った。重合後、水中で透析し凍結乾燥によって単離した生成物を ^1H NMR 測定を行った結果、 δ 4.11 (A) に開始末端のエチルエステル由来のメチレン基と成長末端の臭素とカルボニル基に隣接したメチン基のピーク ($\text{C}-\text{CH}_2-\text{OC}=\text{O}$, $\text{C}-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-\text{Br}$)、 δ 1.22 (D) に開始末端のエチルエステル由来のメチル基のピーク ($\text{C}-\text{CH}_3$)、 δ 1.15 (E) に開始末端のメチル基のピーク ($\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}-(\text{CH}_3)_2$) がそれぞれ観測された (Figure 3-2) [11,12]。一方、NIPAAm のときと同様に開始剤・ヘマチン・還元剤のどれか一つが存在しない場合、重合の進行は見られなかった (Runs 7-9 in Table 3-1)。この結果から、この重合系は開始剤 /ヘマチン/ 還元剤が必要であることが確認された。以上の結果より EBB から発生したラジカル種から重合が開始することが確認された。

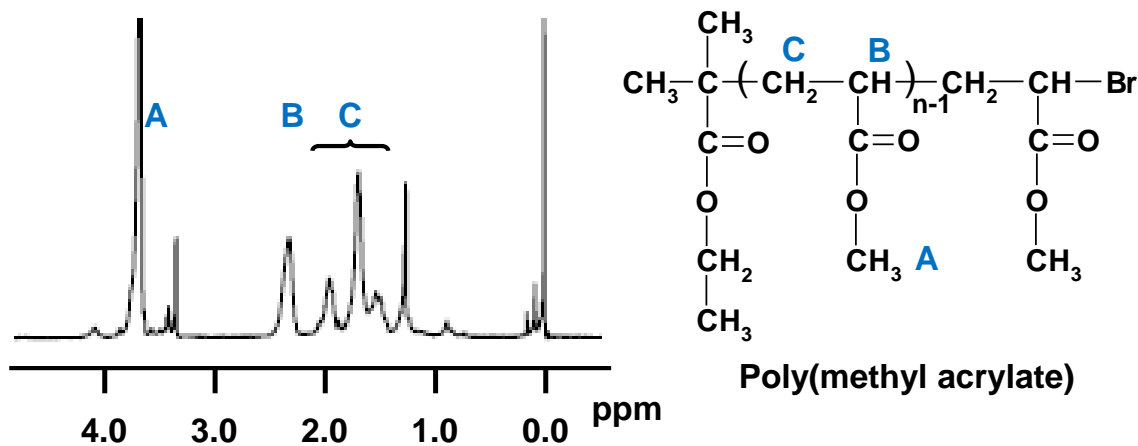


Figure 3-3. ^1H NMR spectrum of methylation product after purification in CDCl_3 at 25°C .

得られたポリ AA を GPC 測定するためにメチルエステル化を行った [13, 14]。単離後のポリ AA を THF/メタノール混合溶媒に溶解させ、トリメチルシリルジメタンを添加し、 25°C で 6h 攪拌することで側鎖のメチルエステル化を行った (Figure 3-3)。 60°C で 6h 減圧乾燥することで単離した生成物を ^1H NMR 測定した結果、 δ 3.68 (A) に側鎖のメトキシ基由来のピーク (CH_3O -) が観測された [15]。また、主鎖由来のピークと側鎖のメトキシ基由来のピークの積分比からポリ AA が定量的にメチルエステル化されたことが確認された。そこで得られた生成物を GPC 測定を行った (Figure 3-4)。

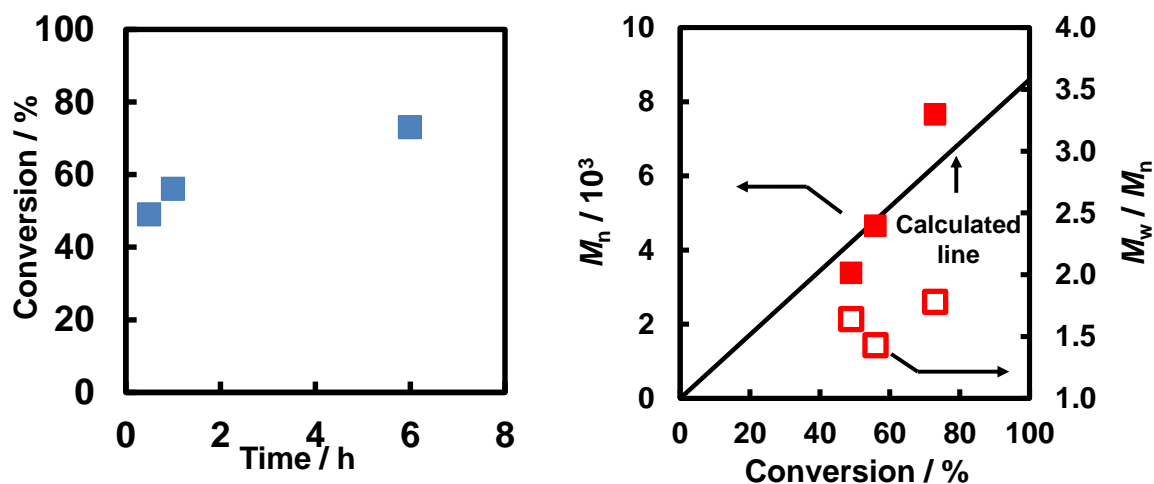


Figure 3-4. (a) Conversion vs. reaction time and (b) M_n vs. conversion (full symbol; M_n , open symbol; polydispersity index). The calculated line indicates the theoretical values of M_n estimated on the basis of monomer conversions. (AA / EBB / hematin / PhNHNH₂ = 100/1/1/2 at 80 °C).

ポリ AA をメチルエステル化を行い、60 °C で 6h 減圧乾燥することで生成物を単離し GPC 測定を行い、分子量を算出した。Figure 3-4 に反応時間対転化率(a) および転化率に対する分子量変化(b) を示す。重合条件は Table 3-1 と同じく AA / EBB /ヘマチン/ PhNHNH₂ = 100/1/1/2 である。Figure 3-4 (a) より、転化率は最初(< 0.5 h) 急激に増加し、その後徐々に増加した。また、Figure 3-4 (a) より、転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認され、理論分子量とも近い値であった。

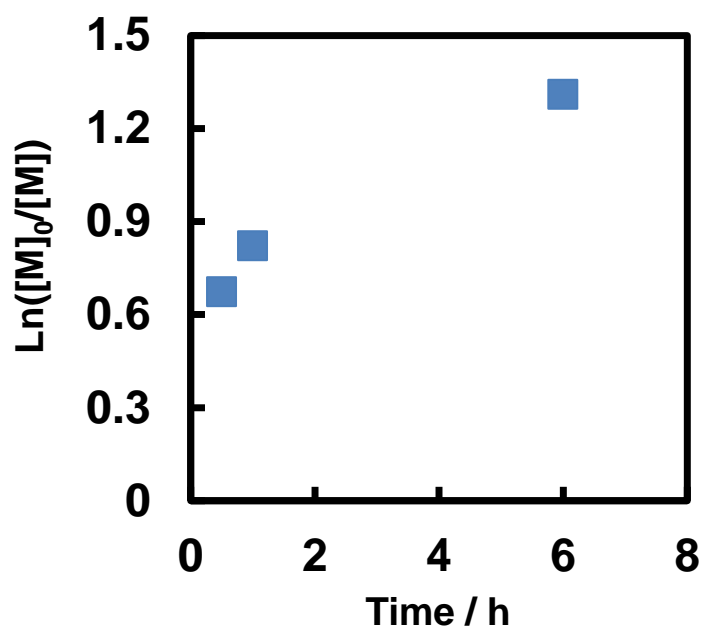


Figure 3-5. Kinetic plot for hematin catalyzed ATRP of AA. (AA / EBB / hematin / PhNHNH₂ = 100/1/1/2 at 80 °C)

Figure 3-5 に反応時間対 Ln([M]₀/[M]) を示す。Figure 3-5 から Ln([M]₀/[M]) の値が反応時間の増加に伴い直線的に増加していることが確認された。このことから、この重合系の成長ラジカルは活性を維持し続けていることが示唆された。

Figure 3-6 にヘマチン/PhNHNH₂ の比率を 1/2 のとき AA/ EBB 仕込み比対分子量変化を検討した。Figure 3-6 より開始剤に対するモノマー比を増加することで、分子量の増加が確認され、理論分子量とも比較的近い値であった。Figure 3-5 および Figure 3-6 の結果から、重合がリビング的に進行していることが示唆された。

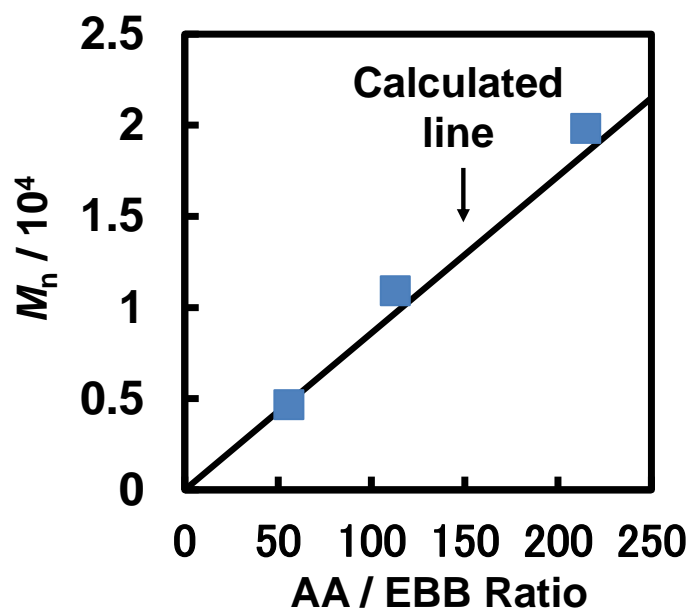
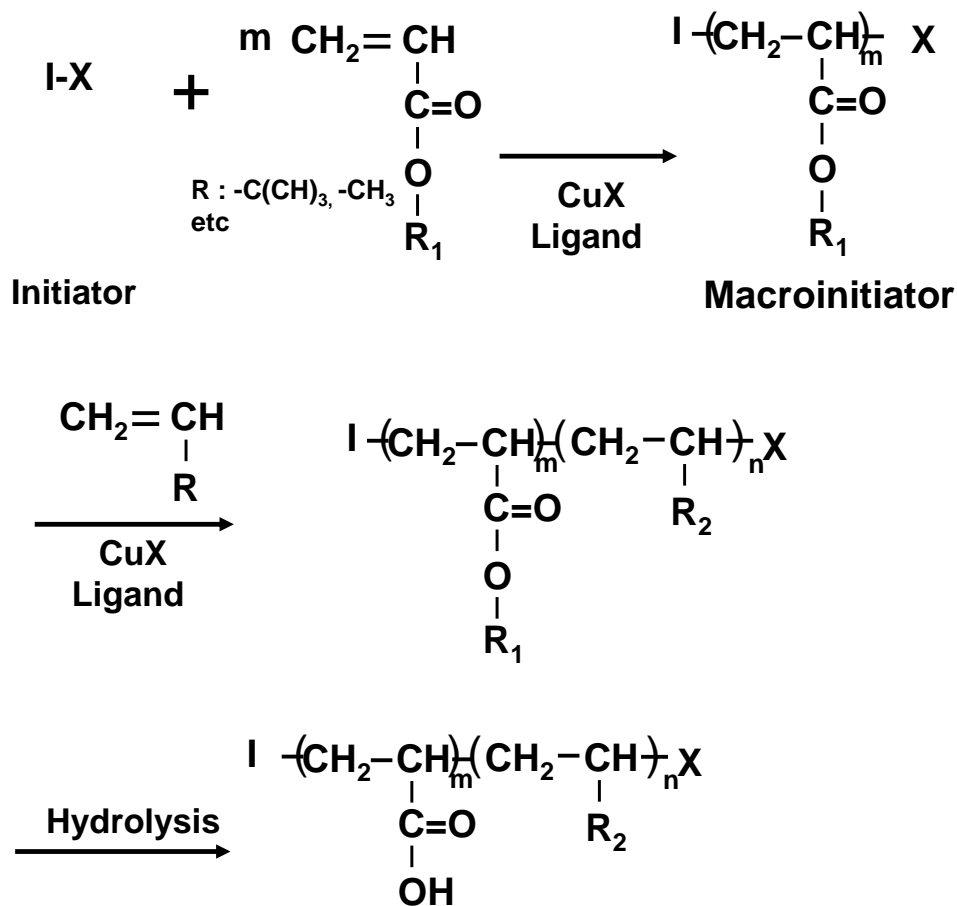


Figure 3-6. Plots of M_n vs. AA / EBB feed ratio. The calculated line indicates the theoretical values of M_n , EBB = 0.010 mmol, hematin = 0.010 mmol, PhNHNH₂ = 0.020 mmol at 80 °C.

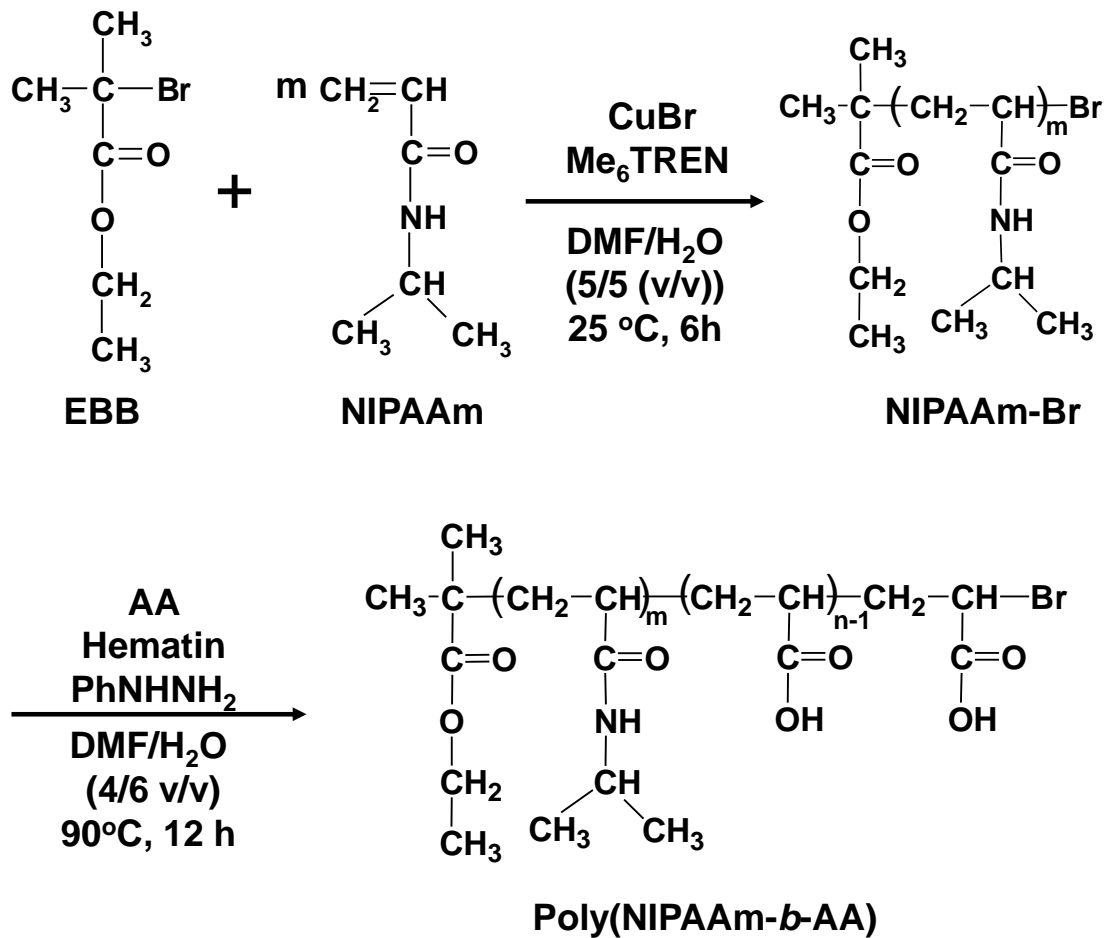
通常の ATRP 法を用いてアクリル酸を含むブロック共重合体を合成するには、アクリル酸の側鎖をアルキル基で保護したアクリレートを用いてブロック共重合体を合成し、その後加水分解によって脱保護を行う必要がある (Scheme 3-3) [16,17]。しかしながら、この方法では加水分解時にアクリル酸の保護基以外にも加水分解され目的のブロック共重合体を合成できないことがある。そのため、アクリル酸の状態でもブロック共重合体を合成できれば通常の ATRP では合成困難なブロック共重合体の合成が期待される。そこで、マクロ開始剤、ヘマチン、還元剤存在下でアクリル酸の重合を行い、アクリル酸を含むブロック共重合体の合成を検討した。



Scheme 3-3. General ATRP of blockcopolymer with AA.

アクリル酸を含むブロック共重合体を重合するためマクロ開始剤 (NIPAAm-Br) を通常の ATRP を用いて合成した。モノマーに NIPAAm, 開始剤に EBB, 触媒に CuBr, リガンドにトリス[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミン (Me₆TREN) を用いて、仕込み比 NIPAAm / EBB / CuBr / Me₆TREN = 50/1/2/2、25 °C で 6 h 重合を行った。その後、大量のジエチルエーテルで再沈殿を行い、デカンテーション後、減圧乾燥によりマクロ開始剤を単離した。次に、このマクロ開始剤を用いてブロック共重合体を重合した。モノマーに AA, 開始剤に NIPAAm-Br, 触媒へマチン、還元剤に PhNHNH₂ を用いて仕込み比 AA / NIPAAm-Br / へマチン / PhNHNH₂ = 100/1/1/2、25 °C で 6 h で重合を行った (Scheme 3-4)。重合後、水中で透析し凍結乾燥によつ

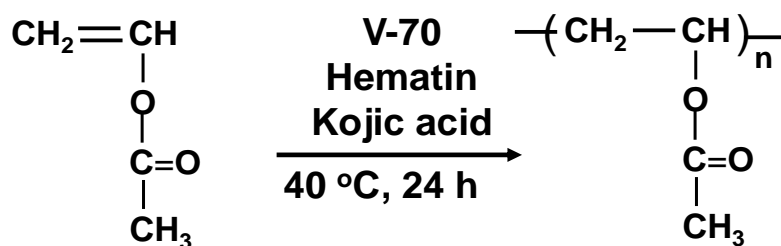
て単離した生成物を ^1H NMR 測定を行った結果、積分比から NIPAAm と AA の導入比が 1:1.24 であることが確認された (Figure 3-7)。



Scheme 3-4. Hematin catalyzed ATRP of AA used by macroinitiator.

ヘマチンを触媒に用いた酢酸ビニルの制御ラジカル重合

開始剤にアゾ系開始剤である 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile (V-70)、ヘマチン、還元剤にコウジ酸を用いて 40 °C で 24 h 重合を行った (Scheme 3-5, Run 1 in Table 3-2)。重合後、クロロホルムを添加しヘマチンをろ別後、40 °C で減圧乾燥を行い単離し、GPC 測定を行ったところ、分子量が小さかった。一方、還元剤に Asc を選択し、重合を行ったところ、重合の進行は確認されたが、GPC 測定から算出した分子量が非常に大きかった (Runs 2 in Table 3-2, Figure 3-8)。これはコウジ酸を用いることで生長反応を抑止したことが考えられる。これらの結果から、適切な条件下でヘマチンを用いることで VAc の制御重合の可能性が示唆された。



Scheme 3-5 Controlled radical polymerization of VAc using hematin.

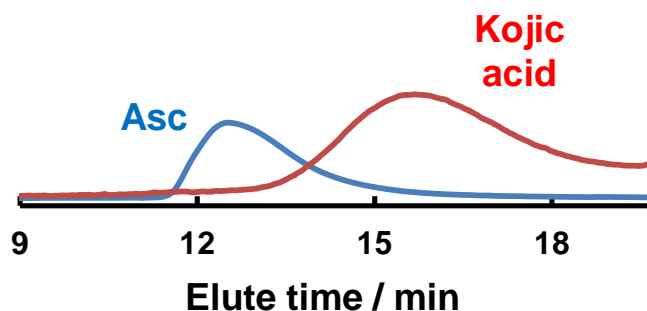


Figure 3-8. GPC trace of polyVAc at different reducing agent.

Table 3-2 Controlled radical polymerization of VAc using hematin at different reducing agent a).

Run	Reducing Agent	VAc	V-70	Hematin	Reducing Agent	Conv. ^b %	M_n GPC ^d	M_w / M_n ^d
1	Kojic acid	100	2	1	2	23	3,620	1.99
2	Asc	100	2	1	2	99	39,300	1.85
3	-	100	1	1	0	91	433,00	2.00

a) Polymerization conditions

[VAc]₀ = 5 mmol. Reaction Temperature 30°C. a) Estimated by ¹H NMR. c) Estimated on the basis of monomer conversion. d) Estimated by GPC.

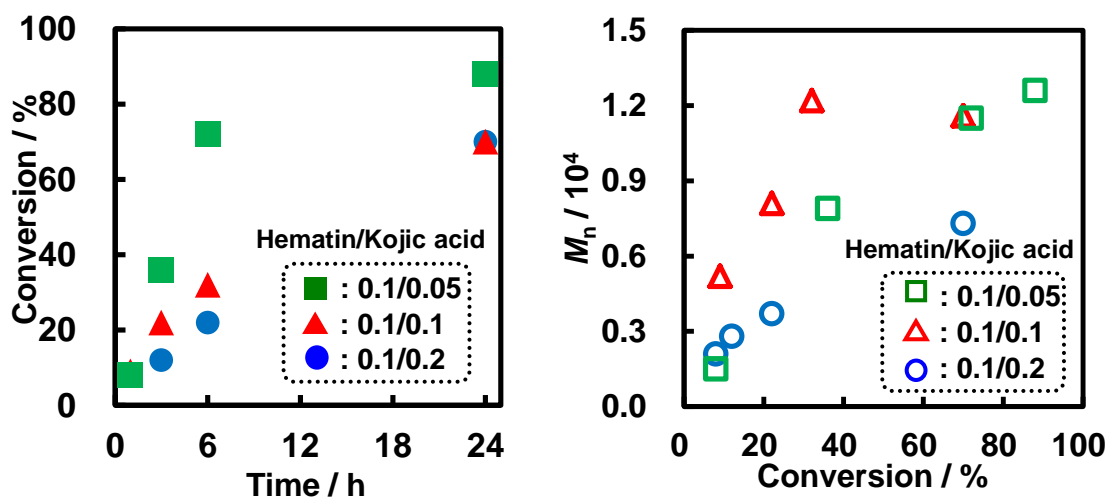


Figure 3-9. (a) First order kinetic plot (full symbols), (b) M_n vs Conversion (open symbols). VAc = 10 mmol. V-70 = 0.20 mmol. Hematin = 0.01 mmol. Kojic acid = 0.005 (square), 0.01 (triangle), 0.02 mmol (circle) respectively.

ヘマチンをろ別し、40 °C で減圧乾燥を行い、生成物を単離し GPC 測定を行い、分子量を算出した。Figure 3-9 に反応時間対転化率(a) および転化率に対する分子量変化(b) を示す。重合条件は VAc / V-70 の仕込み比が 100/2, ヘマチン/コウジ酸の仕込み比が、0.1/0.05, 0.1/0.1, 0.1/0.2 である。Figure 3-9 (a) より、還元剤の比率に伴い転化率の増加が確認された。また、転化率は最初(< 6 h) 急激に増加し、その後徐々に増加した。さらに Figure 3-9 (b) より、ヘマチン/コウジ酸の仕込み比が、0.1/0.05, 0.1/0.2 のとき転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認された。またそれぞれの分子量分布を比較した際にヘマチン/コウジ酸の仕込み比が 0.1/0.2 のときが狭い傾向であった。これらの結果から、還元剤の比率が高くなると成長末端が安定なドーマント種側に平衡が偏りやすくなることが考えられる。一方、ヘマチン/コウジ酸の仕込み比が、0.1/0.1 のときは重合初期(<6h) において転化率の増加に伴う分子量の増加が確認されたが重合終期(24h) では分子量の増加は確認されなかった。

Figure 3-10 に反応時間対 $\text{Ln}([M]_0/[M])$ を示す。Figure 3-10 から、 $\text{Ln}([M]_0/[M])$ の値は反応時間の増加に伴い直線的に増加していることが確認された。このことから成長ラジカルが活性を維持し続けていることが示唆された。しかし、Figure 3-9 よりヘマチン/コウジ酸の仕込み比が、0.1/0.1 のときは重合終期(24h) では分子量の増加は確認されなかったため、この比率においては成長ラジカルが活性は維持されていないことが考えられる。

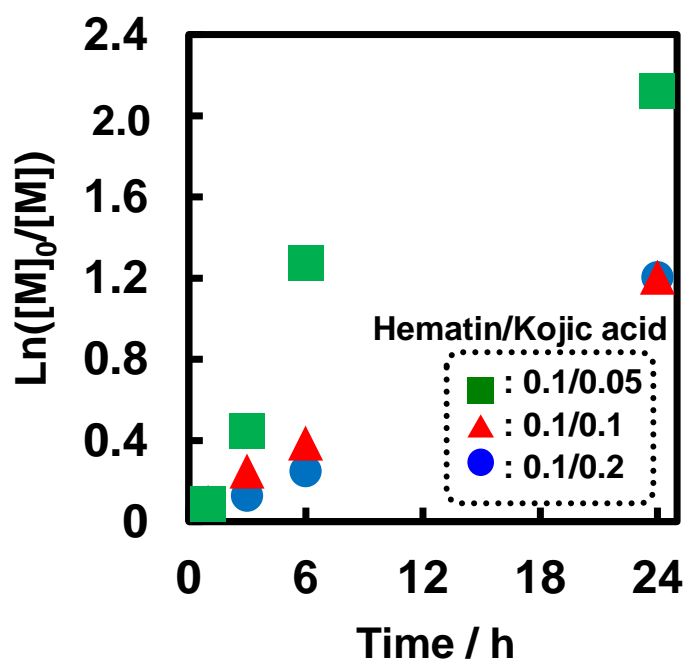


Figure 3-10. Kinetic plot for hematin catalyzed controlled radical polymerization of VAc. VAc = 10 mmol. EBB = 0.02 mmol. Hematin = 0.01 mmol. Kojic acid = 0.005 (square), 0.01 (triangle), 0.02 mmol (circle) respectively.

Figure 3-11 にヘマチン/Asc の比率を 1/2 のとき AA/ EBB 仕込み比対分子量変化を検討した。Figure 3-11 より開始剤に対するモノマー比を増加することで、分子量の増加が確認された。これらの結果から還元剤の比率を選択することでこの重合系が制御重合として進行する可能性が示唆された。

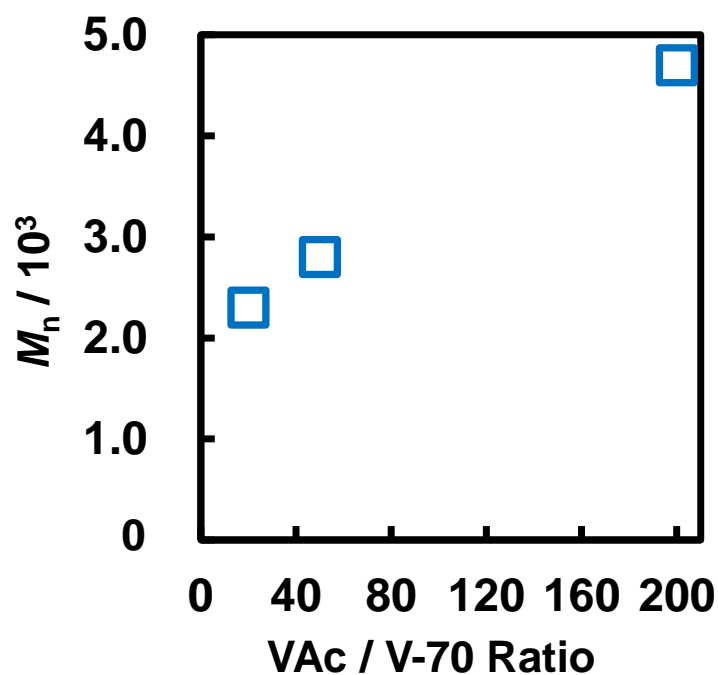
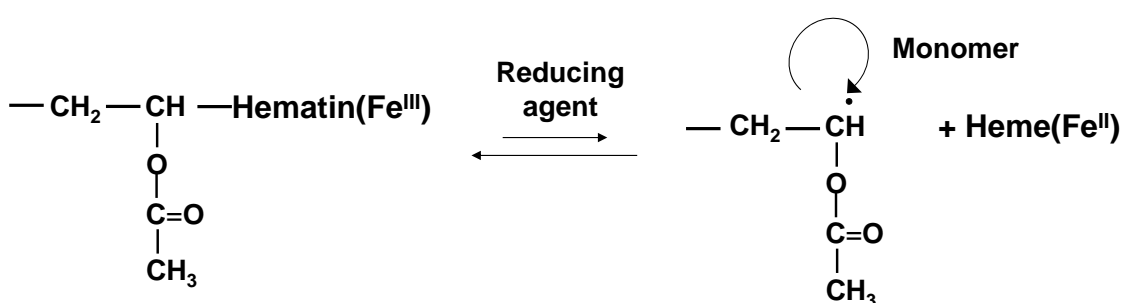


Figure 3-11. Plots of M_n vs. VAc / V-70 feed ratio. VAc = 10.0 mmol, hematin = 0.010 mmol, kojic acid = 0.020 mmol at 40 °C.

以上の結果から、考えられる重合機構を Scheme 3-6 に示す。この重合系はかい解離平衡型のリビングラジカル重合機構であると予測される。まず、ヘマチンが還元剤によってヘムへ還元される。次にアゾ系開始剤から重合が開始し発生したラジカルにヘマチンが結合しドーマント種を形成する。その後、還元剤による還元反応によって開裂しラジカル種が再形成するサイクルを繰り返すことでリビングラジカル重合を可能にすることが予測される。



Scheme 3-6. Proposed mechanism for the present polymerization catalyzed by hematin.

総括

酵素類似物質であるヘマチンを触媒に用いた AA の ATRP を検討した結果、ハロゲン化アルキル開始剤および還元剤の存在下で重合が進行することが確認された。また、反応は還元されたヘマチンによって臭素が引き抜かれた開始剤から発生するラジカルから開始する。さらに条件を選択することである程度分子量を制御可能であることを証明した。またマクロ開始剤を用いてアクリル酸を含むブロック共重合体の合成を検討した結果、マクロ開始剤からアクリル酸が重合していることが確認された。

酢酸ビニルの重合をアゾ系開始剤、ヘマチン、還元剤存在下で検討した結果、重合の制御性が示唆され反応が解離平衡型のリビングラジカル重合機構で進行していることが示唆された。

実験

試薬

アクリル酸 (AA, シグマアルドリッチ) は減圧蒸留を行い精製した。N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm, 興人ホールディングス株式会社から提供) はベンゼン/ヘキサン混合溶媒を用いて再結晶を行い精製した。酢酸ビニル(VAc, 和光純薬工業株式会社)は蒸留を行い精製した。トリス[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミン (Me₆TREN) は既報に従って合成した[19,20]。ヘマチン(和光純薬工業株式会社), 2-ブロモイソ酪酸エチル(EBB, シグマアルドリッチ)、臭化銅 (I) (CuBr, シグマアルドリッチ)、2,2'-Azobis(4-methoxy-2.4-dimethylvaleronitrile (V-70, 和光純薬工業株式会社)、アスコルビン酸ナトリウム(Asc, シグマアルドリッチ)、フェニルヒドラジン (PHNHNH₂, 東京化成工業株式会社)、トリメチルシリルジアゾメタン(10% ヘキサン溶液、0.6 mol/L) (東京化成工業株式会社)、テトラヒドロフラン(THF, 和光純薬工業株式会社)、メタノール(和光純薬工業株式会社),および N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF, 和光純薬工業株式会社)は購入したものをそのまま使用した。純水は Millipore Milli-Q system を用いて精製した。

アクリル酸の重合

典型的なアクリル酸の重合方法(Run 6 in Table 3-1) を以下に示す。アクリル酸 (72 mg, 1.00 mmol)、ヘマチン (6.33 mg, 0.010 mmol) を DMF/H₂O 混合溶媒(3.6 mL, 1:2 (v/v)) に溶解し、その後、N₂ バブリング下で ATRP の開始剤としてブロモイソ酪酸エチル(EBB) (1.95 mg, 0.010 mmol) / DMF (200 μl) 溶液および還元剤にフェニルヒドラジン (PHNHNH₂) (1.08 mg 0.020 mmol) / DMF (200 μl) 溶液を混合溶液に添加し 60 °C で 24 h で重合を行った。重合後、水中で透析し凍結乾燥によって単離した(収量; 25.2mg, 収率; 35 %)。モノマーの転化率は重合溶液の ¹H NMR 測定によって算出した(転化率; 41 %)。

ポリアクリル酸のメチル化

単離したポリアクリル酸 (7.5 mg) を THF/メタノール混合溶媒(1.0 mL, 3:1 (v/v)) に溶解し、トリメチルシリルジメタンを気泡が発生しなくなるまで滴下した。反応溶液を室温で 15 h 攪拌後、反応溶液を 60 °C で 6h 減圧乾燥することで単離した (収量; 5.9 mg 収率; 66 %)。単離後の生成物を $^1\text{H NMR}$ を行い、メチル化が定量的に行われているかを確認した。

マクロ開始剤の合成

マクロ開始剤は既報に従って行った[20]。NIPAAm (113 mg, 1.0 mmol)、EBB (3.9 mg, 0.020 mmol)、を DMF 1.0 mL に溶解し、その後、 N_2 バブリング下で CuBr (5.74 mg, 0.040 mmol)、 Me_6TREN (10.69 μL , 0.040 mmol) / H_2O (1.0 mL) 水溶液を DMF 溶液に添加し 25 °C で 6 h で重合を行った。重合後、大量のジエチルエーテルで再沈殿を行った。沈殿物をろ過および減圧乾燥により生成物を単離した(収量; 82.3 mg, 収率; 73 %)。モノマーの転化率は重合溶液の $^1\text{H NMR}$ 測定によって算出した(転化率 ; 77 %)。

アクリル酸と NIPAAm からなるブロック共重合体の重合

アクリル酸 (144 mg, 2.00 mmol)、ヘマチン (12.66 mg, 0.040 mmol) マクロ開始剤(0.040 mmol) を DMF/ H_2O 混合溶媒(1.6 mL, 5:3 (v/v)) に溶解し、その後、 N_2 バブリング下で PHNHNH_2 (4.32 mg 0.080 mmol) / DMF (400 μl) 溶液を混合溶液に添加し 90 °C で 12 h で重合を行った。重合後、水中で透析し凍結乾燥によって単離した。

酢酸ビニルの重合

典型的な VAc の制御重合方法を以下に示す。VAc (859.28 mg, 10.00 mmol)、V-70 (61.68 mg, 0.20 mmol)、ヘマチン (6.32 mg, 0.01 mmol)、コウジ酸 (2.84 mg, 0.02 mmol)を、 N_2 バブリング下で混合し 40 °C で 24 h

で重合を行った。重合後、クロロホルムを添加しヘマチンをろ別し、さらにろ液を水で洗浄してコウジ酸を除去した。その後、有機層を減圧下 60°C で濃縮し、生成物を単離した(収量; 481.20 mg 収率; 56 %)。モノマーの転化率は重合溶液の ^1H NMR 測定によって算出した(転化率 ; 70 %)。

分析装置

核磁気共鳴分光装置 ; JEOL JNM-ECA600 (600MHz, JEOL)

ゲル浸透クロマトグラフィー ; カラムは Shodex KF-804L and KF-803L (昭和電気株式会社)、屈折率検出器は HITACHI L-2490 を使用した。溶離液にクロロホルムを選択し、測定温度 40 °C、流速 1.0 mL / min で測定した。またポリスチレンを標準物質とした。

引用文献

- [1] J. S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7901.
- [2] M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721.
- [3] N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *Chem Rev.*, **2007**, *107*, 2270.
- [4] K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 4015.
- [5] W. Jakubowski, K. Min, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 39.
- [6] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 93.
- [7] E. Patten, K. Matyjaszewski, *Adv. Mater.*, **1998**, *10*, 901.
- [8] A. Debuigne, J. R. Caille, R. Jérôme *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 1125.
- [9] A. Debuigne, J. R. Caille, R. Jérôme *Macromolecules* **2005**, *38*, 5452.
- [10] C. H. Peng, J. Scricco, S. Li, M. Fryd, B. B. Wayland *Macromolecules* **2008**, *41*, 2368.
- [11] S. Allı, A. Allı, B. Hazer, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, *124*, 536.
- [12] A. Hasneen, S. J. Kim, H. J Paik, *Macromolecular Research*, **2007**, *15*, 541.
- [13] S. Graham, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, *Macromolecules* **2007**, *40*, 6814.
- [14] C. H. Peng, J. Scricco, S. Li, M. Fryd, B. B. Wayland *Macromolecules*, **2008**, *41*, 2368.
- [15] R. K. Bai, Y. Z. You, C. Y. Pan, *Polym. Int.*, **2000**, *49*, 898.
- [16] G. Li, S. Song, L. Guo, S. Ma, *J. Polym. Sci. A. Polym. chem.*, **2008**, *46*, 5028.
- [17] J.X. Liu, C. Yuan, Z. Su, T. T. Xu, L. H. Wei, Z. Ma, *J. Polym. Sci. A. Polym. chem.*, **2013**, *51*, 1969.
- [18] J. Queffelec, S.G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 8629.

[19] M. Ciampolini, N. Nardi, *Inorg. Chem.*, **1966**, *5*, 41.

[20] G. Masci, L. Giacomelli, V. Crescenzi, *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, *25*, 559.

第四章

高圧条件下での γ -ブチロラクトンの酸触媒開環重合

要約

通常の開環重合では重合の進行が困難とされている γ -ブチロラクトンの圧力条件下での酸触媒開環重合について検討した。ポリ(γ -ブチロラクトン)は微生物が生産する生分解性ポリエステルの一成分のポリ(4-ヒドロキシブチレート)に対応しており、環境低負荷な機能性高分子材料への展開が期待されるが、環のひずみの解除が駆動力である開環重合では環構造が安定な γ -ブチロラクトンの重合の進行は困難である。一方、高圧力条件下では通常では進行しない反応が進行することや反応率が大幅に向上することが知られている。本章では高圧力条件下で γ -ブチロラクトンの酸触媒開環重合を検討したところ重合の進行が確認された。また、印加圧力の増加に伴いモノマーの転化率の増加が確認された。さらに転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認されたことから、重合がリビング的に進行していたことが示唆された。

序論

脂肪族ポリエステルは生体適合性および生分解性を有しているため様々な分野で使用されている[1-4]。一般に、構造制御されたポリエステルは構造が対応しているラクトンの開環重合を用いて合成される[5,6]。しかし、開環重合は環のひずみの解除を駆動力としているため、 γ -BL のような環構造の安定なラクトンはほとんど重合しない[7,8]。

ポリ γ -BL は微生物産生ポリエステルの一成分であるポリ(4-ヒドロキシブチレート)に対応しており、 γ -ブチロラクトン(γ -BL)の重合または γ -BLと他のラクトンの共重合によって得られる生分解性ポリエステルは様々な分野での応用が期待されている[1-4]。そのため、 γ -BLの重合はラクトンの重合の研究のトピックスの一つであるが、前述のように γ -BLの開環重合はラクトンの環構造が安定なため得られる共重合体は γ -BL成分が低いことが多い[9-13]。

本章では、高圧力条件下で γ -BLの酸触媒開環重合を行った。ラクトンの開環重合の際に酸触媒を用いることでラクトンが活性化され、分子量や構造が制御された高分子を重合することができる[5,6,14-22]。ルイス酸のような触媒中でラクトンはカチオン性の錯体を形成し、水やアルコールを開始剤にして対応する線状ポリエステル得ることができる。この反応を繰り返すことでリビング的に生長反応が生長反応をおこす。例えば、トリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)のような超ブレンステッド酸を用いることで効果的に構造が制御された高分子を重合することが可能である[16,20]。

一方、高圧条件では体積の減少が生じるため、反応の平衡は体積の減少する方向へ移動する。従って反応前後で体積差(活性化体積)の減少が大きいほど反応の促進が期待される[23-26]。開環重合においても活性体積が減少する場合、重合の促進が期待される。Rahmanらは高圧環境下でテトラヒドロフランの開環重合検討し、圧力の増加に伴い、ポリテトラヒドロフランの収率および天井温度が上昇することを報告している[27]。

本章では開始剤にメタノール、触媒に TfOH を用いて高圧条件下で重合を行い、圧力の促進効果によって、重合がリビング的に進行するかを検討した(Scheme 4-1)

結果と考察

仕込み比 γ -BL / MeOH / TfOH = 100/1/0.1 で印加圧力 800 MPa, 40°C で 24 時間重合を行った。また圧力は油圧ポンプを有する増圧ピストンに接続した高圧チャンバーを用いて印加した(Figure 4-1)。重合溶液の ^1H NMR 測定を行った結果、ポリ(γ -BL) に由来するピーク(A, B, B', C, C') およびモノマーに由来するピーク(a, b, c) がそれぞれ観測された(Figure 4-1 (a))。この結果より高圧力下では重合の進行が確認された。また、モノマー由来のピーク a (δ 4.33 (-C-CH₂-O-))とポリマー由来のピーク A (δ 4.12 (-C-CH₂-O-))の積分比から転化率を算出したところ 44% であった。

また、ジエチルエーテルから再沈殿することにより単離した生成物の ^1H NMR 測定を行った結果、以下のピークが観測された(δ 4.12 (-C-CH₂-O-), δ 3.68 (開始末端および成長末端 (CH₃-O, C-CH₂-OH)), δ 2.40 (-C-CH₂-(CO)-), δ 1.96 (-C-CH₂-C-)) (Figure 4-1 (b)) [10,28]。これらの結果より重合はメタノールから開始し、酸触媒開環重合によって成長反応が進行したことが示唆された。また、単離後のポリ(γ -BL) の分子量を GPC 測定によって算出したところ、6,450 であった。さらに、反応温度を変えて 800 MPa で 24 h 酸触媒開環重合を検討した結果、転化率は反応温度の増加によって大きく減少した(Runs 3, 5, 6 in Table 4-2)。

Table 4-1 Acid-catalyzed anionic ROP of γ -BL at the different conditions^a.

Run	Initiator ^b	Catalyst ^c	Conv. ^d %	Yield ^e %	$M_{n, \text{theory}}$ ^f	$M_{n, \text{GPC}}$ ^g	M_w / M_n ^g
1	MeOH	TfOH	44	32	3,860	6,450	1.49
2	MeOH	Sc(OTf) ₃	34	16	2,940	3,000	1.36
3	<i>t</i> -BuOK	-	0	0	0	-	-

^a Polymerization conditions

γ -BL; 23.6 mmol, initiator; 0.236 mmol, catalyst; 0.0236 mmol, reaction pressure; 800 MPa, reaction time; 24 h, reaction temperature; 40 °C. ^b MeOH; methanol, *t*-BuOK; potassium tert-butoxide ^c TfOH; trifluoromethanesulfonic acid, Sc(OTf)₃; scandium trifluoromethanesulfonate. ^d Monomer conversions were estimated by ¹H NMR analysis of reaction solutions. ^e Insoluble fraction in diethyl ether. ^f Estimated on the basis of monomer conversions. ^g Estimated by GPC measurement with chloroform as an eluent using polystyrene standards.

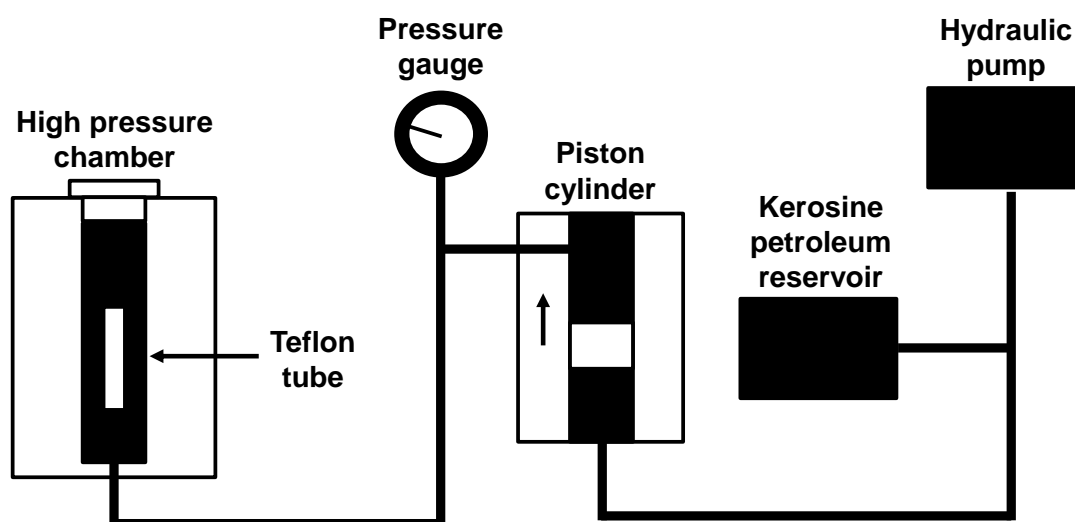


Figure 4-1. Schematic drawing of a high pressure apparatus.

Table 4-2 Acid-catalyzed ROP of γ -BL at the different pressures^a.

Run	Press. MPa	Temp. °C	Conv. ^b %	Yield ^c %	$M_{n, \text{theory}}$ ^d	$M_{n, \text{GPC}}$ ^e	M_w / M_n ^e
1	0.1	40	0	0	0	-	-
2	350	40	2	0	200	-	-
3	800	40	44	32	3,860	6,450	1.49
4	1000	40	63	45	5,480	7,950	1.57
5	800	60	16	4	1,400	-	-
6	800	80	5	0	460	-	-

^a Polymerization conditions; γ -BL = 23.6 mmol, Methanol = 0.236 mmol, TfOH = 0.0236 mmol, reaction time = 24 h. ^b Monomer conversions were estimated by ¹H NMR spectra of the reaction solutions. ^c Insoluble fraction in diethyl ether. ^d Estimated on the basis of monomer conversions. ^e Estimated by GPC measurement.

一方、超強ルイス酸も効果的にラクトンを活性化することが知られている [14,21]。そこで、TfOH と同じアニオン種を有する超強ルイス酸であるトリフルオロメタン酸スカンジウム ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) を用いて γ -BL の開環重合を検討した結果、重合の進行が確認された (Run 2 in Table 4-1)。しかし、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ は TfOH と比較して非常に高価でラクトンの溶解性が乏しい。また、カリウム *tert*-ブトキシド (*t*-BuOK) はアニオン開環重合の開始剤として用いられている [18]。そこで *t*-BuOK を開始剤に用いた γ -BL の開環重合を高圧条件下で行ったところ、重合は進行しなかった (Run 3 in Table 1)。これらの結果より今回の重合系は活性モノマー機構で進行することが確認された。

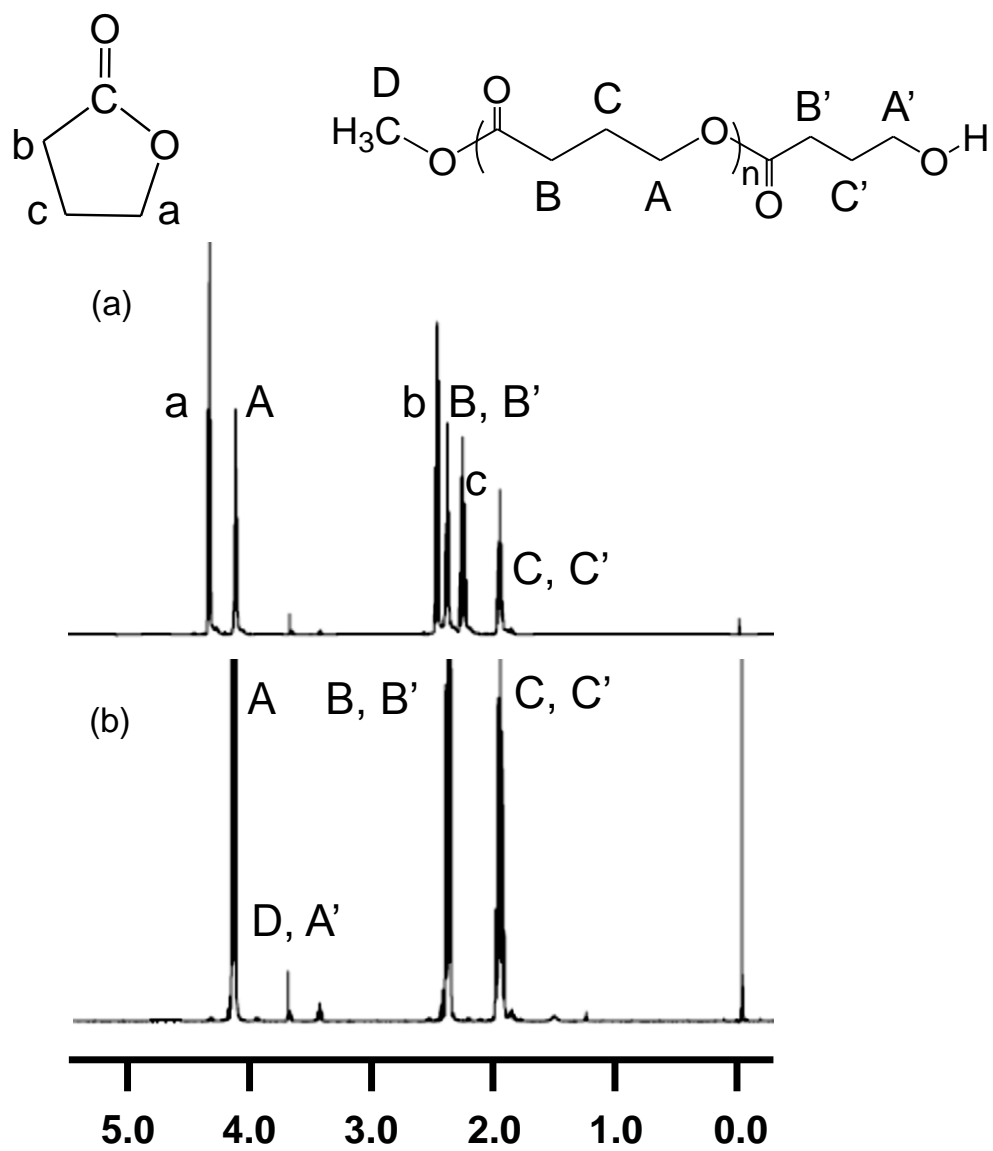


Figure 4-2. ^1H NMR spectra of reaction solution (800 MPa, 24 h) (a) and isolated product (b) in CDCl_3 .

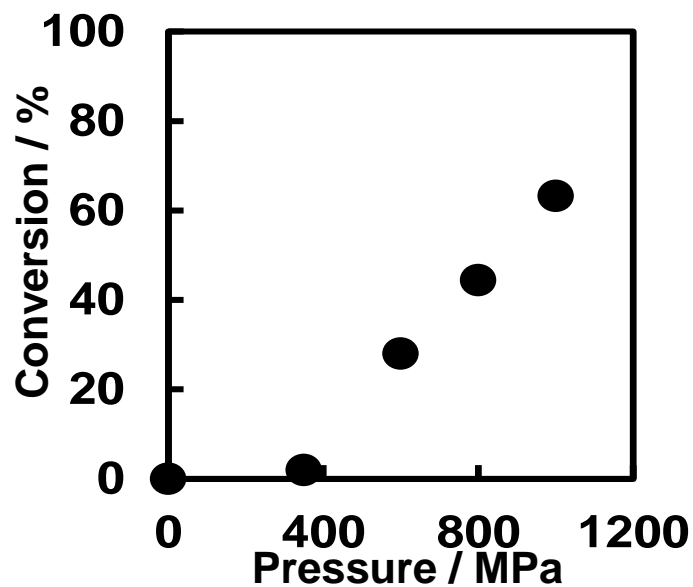


Figure 4-3. Plots of monomer conversion vs. reaction pressure (Runs 1-4, Table 4-2). (γ -BL / methanol / TfOH = 100/1/0.1 at 40 °C at for 24 h)

様々な圧力条件下で 40°C で 24 時間 γ -BL の酸触媒開環重合を行った結果、印加圧力の増加に伴い、転化率の増加が確認された(Figure 4-2 Runs 1-4 in Table 4-2)。一方、大気圧下で重合を行った場合、重合の進行は見られなかった。この結果から、この重合系の進行には高圧力条件が必要であることが確認された。

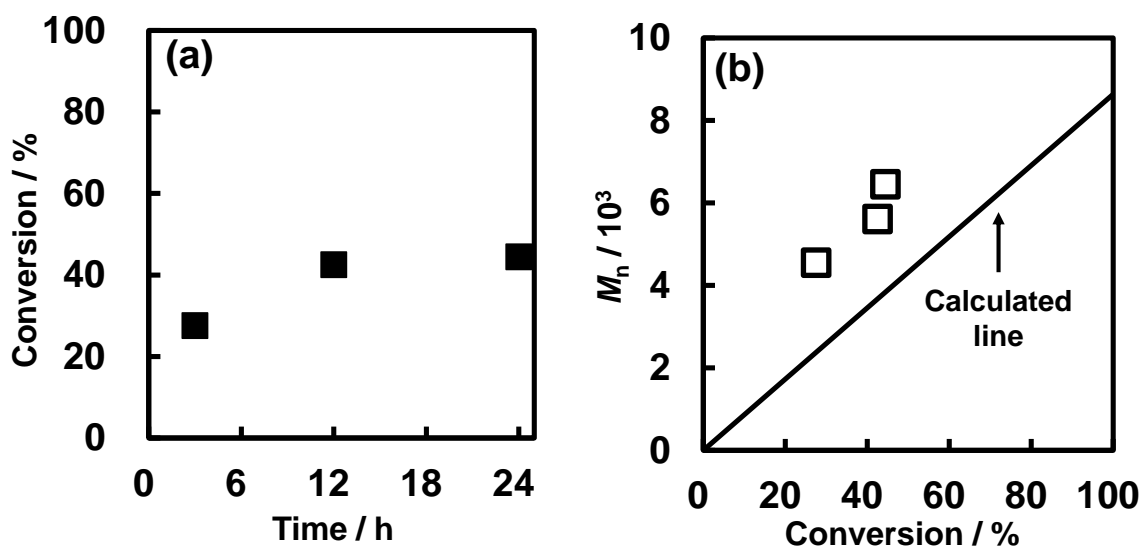


Figure 4-4. (a) Conversion vs. time and (b) M_n vs. conversion. The calculated line indicates the theoretical values of M_n estimated on the basis of monomer conversions. (γ -BL / methanol / TfOH = 100/1/0.1 at 40 °C, Reaction pressure; 800 MPa).

ジエチルエーテルから再沈殿することにより単離した生成物を GPC 測定を行い、分子量を算出した。Figure 4-4 に印加圧力 800 MPa, 温度 40 °C における反応時間対転化率(a) および転化率に対する分子量変化(b) を示す。Figure 4-4 (a) より転化率は重合初期(< 3 h) で急速に上昇し、その後徐々に増加した(< 24 h)。また、Figure 4-4 (b) より転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認された。さらに分子量分布は 1.3 から 1.5 の間であった。これらの結果よりこの重合系が制御重合として進行していることが示唆された。

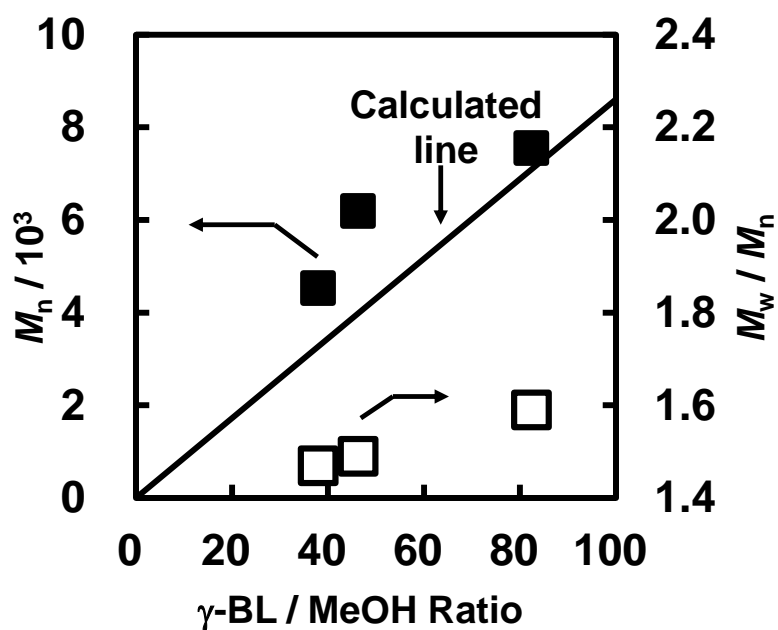


Figure 4-5. Plots of M_n vs. $\gamma\text{-BL} / \text{MeOH}$ feed ratio. The calculated line indicates the theoretical values of M_n , $\gamma\text{-BL} = 23.6 \text{ mmol mmol}$, $\text{TfOH} = 0.0236 \text{ mmol}$.

Figure 4-5 に $\gamma\text{-BL} / \text{MeOH}$ 仕込み比対分子量および分子量分布をまとめた。Figure 4-5 より開始剤に対するモノマー比を増加することで、分子量の増加が確認され、理論分子量とも比較的近い値であった。また、分子量分布も比較的 1.4~1.6 と比較的狭く、以上のことから重合がリビング的に進行したことが確認された。

総括

高圧力条件下で γ -BL の酸触媒開環重合を検討したところ重合の進行が確認された。また、印加圧力の増加に伴いモノマーの転化率の増加が確認された。さらに転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認されたことから、重合がリビング的に進行していたことが示唆された。

実験

試薬

γ -ブチロラクトン (γ -BL, 東京化成工業株式会社) は減圧蒸留を行い精製した。メタノール(和光純薬工業株式会社)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH, 和光純薬工業株式会社)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 東京化成工業株式会社) およびカリウム *tert*-ブトキシド (*t*-BuOK, 東京化成工業株式会社) は購入したものをそのまま使用した。

γ -ブチロラクトンの重合

典型的な γ -BL 酸触媒開環重合方法(Run 3 in Table 4-2) を以下に示す。 γ -BL (2.03 g, 23.6 mmol)、メタノール(7.64 mg, 0.236 mmol)、 TfOH (3.61 mg, 0.0236 mmol) をテフロンチューブ中で混合した。テフロンチューブを密封後、灯油で満たした高压チャンバーにいれ、灯油を送り込むことで所定圧力までゆっくり加圧し、所定圧力に到達後は 40 °C で 24 h 重合を行った (Scheme 4-1)。重合後、反応溶液をクロロホルムで希釈し大量のジエチルエーテルで再沈殿を行った。沈殿物を吸引ろ過および減圧乾燥により乾燥することで白色の固体を単離した(収量; 0.629 g, 収率; 32 %)。また、重合溶液の ^1H NMR 測定を行いモノマーの転化率を算出した(転化率; 44 %)。また、単離後のポリ(γ -BL) の分子量は GPC 測定(溶離液; クロロホルム、標準物質; polystyrene) により算出した($M_n = 6,450$)。

分析装置

核磁気共鳴分光装置 ; JEOL JNM-ECA600 (600MHz, JEOL)

ゲル浸透クロマトグラフィー ; カラムは Shodex KF-804L and KF-803L (昭和電気株式会社)、屈折率検出器は HITACHI L-2490 を使用した。溶離液にクロロホルムを選択し、測定温度 40 °C、流速 1.0 mL / min で測定した。またポリスチレンを標準物質とした。

引用文献

- [1] A. K. Mohanty, M. Misra, G. Hinrichsen, *Macromol. Mater. Eng.* **2000**, *276/277*, 1.
- [2] O. Coulembier, P. Degée, J. L. Hedrick, P. Dubois, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 723.
- [3] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762.
- [4] H. Seyednejad, A. H. Ghassemi, C. F. V. Nostrum, T. Vermonden, W. E. Hennink, *J. Controlled. Release.* **2011**, *152*, 168.
- [5] X. Lou, C. Detrembleur, R. Jérôme, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 161,
- [6] C. Jérôme, P. Lecomte, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1056.
- [7] T. Moore, R. Adhikari, P. Gunatillake, *Biomaterials.* **2005**, *26*, 3771.
- [8] K. N. Houk, A. Jabbari, H. K. Hall, Jr, C. Alemán, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2674.
- [9] A. Nakayama, N. Kawasaki, I. Arvanitoyannis, S. Aiba, N. Yamamoto, *J. Environ. Polym. Degrad.* **1996**, *4*, 205.
- [10] A. Nakayama, N. Kawasaki, S. Aiba, Y. Maeda, I. Arvanitoyannis, N. Yamamoto, *Polymer.* **1998**, *39*, 1213.
- [11] H. Dong, H. Wang, S. Cao, J. Shen, *Biotechnol. Lett.* **1998**, *20*, 905.
- [12] J. Mao, Y. Kamiya, T. Okuhara, *Appl. Catal., A* **2003**, *255*, 337.
- [13] A. Oishi, Y. Taguchi, K. Fujita, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 2003 252,968, **2003**.
- [14] M. Möller, R. Kånce, J. L. Hedrick, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 2067.
- [15] O. D. Cabaret, B. M. Vaca D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147.
- [16] D. Bourissou, B. M. Vaca, A. Dumitrescu M. Graullier, F. Lacombe, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9993.
- [17] N. Nomura, A. Taira, A. Nakase, T. Tomioka, M. Okada, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8478.

- [18] S. Penczek, M. Cypriak, A. Duda, P. Kubisa, S. Słomkowski, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 247.
- [19] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813.
- [20] S. G. Bureau, D. Delcroix, B. M. Vaca, D. Bourissou, C. Navarro, S. Magnet, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 3782.
- [21] M. Oshimura, A. Takasu, K. Nagata, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3086.
- [22] M. K. Kiesewetter, E. J. Shin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 2093.
- [23] N. S. Isaacs, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8463.
- [24] G. Jenner, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2669.
- [25] N. Sasaki, Y. Yamamoto, *Rev. High Press. Sci. Technol.* **1993**, *2*, 97.
- [26] F. B. López, R. J. M. Egberink, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10023.
- [27] M. Rahman, K. E. Weale, *Polymer* **1970** *11* 122.
- [28]. Zhong, M. J. Ankoné, P. J. Dijkstra¹, C. Birg, M. Westerhausen, J. Feijen, *Polym. Bull.*, **2001**, *46*, 51.

第五章

高圧条件下での酸触媒開環重合を用いた環境低負荷 ポリエステル合成

要約

微生物産生の生分解性ポリエステルのポリ((R)-3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート) に対応している(R)- β -ブチロラクトンおよび γ -ブチロラクトンの圧力条件下での酸触媒開環共重合を検討した。その結果、圧力の印加によって γ -ブチロラクトンの重合が促進され導入率の増加が確認された。

序論

生分解性高分子は環境負荷が低い高分子として注目されている。生分解性高分子は主に 3 つに分類される；(1) 微生物産制高分子(ポリヒドロキシアルカノエート(PHA))、(2) 天然多糖(セルロース、キチン)、(3)合成高分子(ポリ乳酸) [1,2]

微生物産制高分子である PHA は生体適合性がある生分解性高分子であるため幅広く応用されている[3-5]。そのため、PHA またはその誘導体を合成的に合成することは重要な課題である[4-8]。ポリ[(R)-3-ヒドロキシブチレート]およびポリ(4-ヒドロキシブチレート)から構成されるポリエステルは微生物が生産する生分解性ポリエステルの一つである。また、ポリ(4-ヒドロキシブチレート)の比率によって高い結晶性プラスチックから柔軟なエラストマーまで調整可能な生物由来のプラスチックである(Figure 5-1)。従って、このポリエステルを合成的に得ることができれば新しい機能性高分子への展開が期待される。しかし、ポリ(4-ヒドロキシブチレート)に対応しているポリ(γ -ブチロラクトン) (γ -BL) のような環構造の安定なラクトンはほとんど重合しない[9-13]。

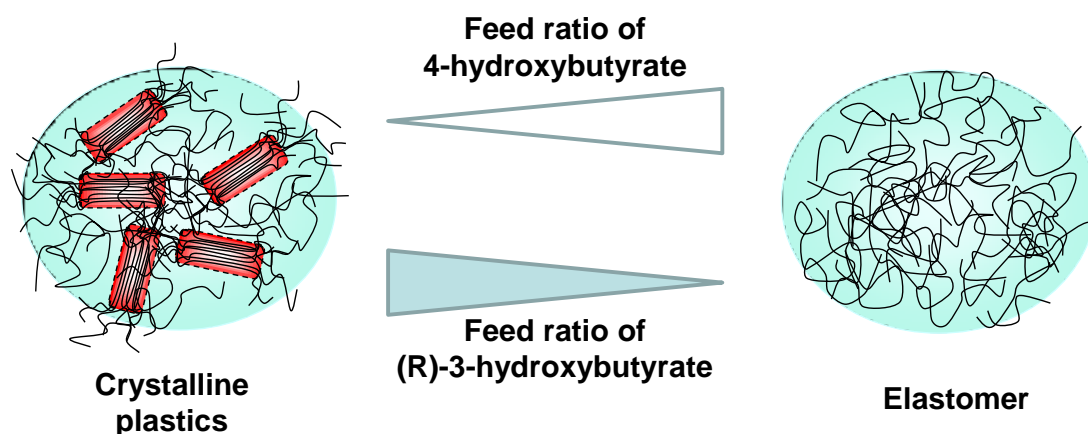
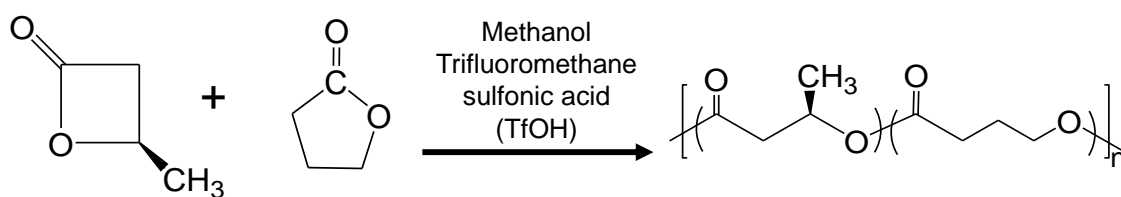


Figure 5-1. Schematic image of poly ((R)-3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate).

一方、第四章で、高圧条件下において γ -BL の酸触媒開環重合が起こり、また転化率の増加に伴う分子量の増加が確認され重合がリビング的に進行することを見出した。そこで第五章では環境低負荷な高分子材料である γ -BL および(R)- β -BL の酸触媒開環共重合を高圧条件下で検討した。得られた共重合体は微生物が産出する生分解ポリエステルと同じ構造を有している。



Scheme 5-1. Acid-catalyzed ring-opening copolymerization of (R)- β -BL and γ -BL under high pressure conditions.

結果と考察

仕込み比(R)- β -BL / γ -BL / MeOH / TfOH = 20/80/1/0.1 で印加圧力 800 MPa, 40°C で 48 時間重合を行った。重合が進行したかを評価するために重合溶液の ^1H NMR 測定を行った結果、(R)- β -BL に由来するピークは観測されず、(R)- β -BL が完全に反応したことを確認した。一方、ポリ(γ -BL) に由来するピーク(B, D, E) および未反応の γ -BL に由来するピーク(a, b, c) がそれぞれ観測され、高圧力下では重合の進行および γ -BL の導入が確認された(Figure 5-2 (a)) [3]。また、モノマー由来のピーク a (δ 4.33 (-C-CH₂-O-))とポリマー由来のピーク A (δ 4.12 (-C-CH₂-O-))の積分比から転化率を算出したところ 63 % であった。また、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒から再沈殿することにより単離した生成物の ^1H NMR 測定を行った結果、以下のピークが観測された(δ 5.27 (-C-CH₂-O-), δ 4.12 (-C-CH₂-O-), δ 3.68 (開始末端(CH₃-O)), δ 2.70-2.50 (-(CH₃)C-CH₂(CO)-), δ 2.40 (O-C-C-CH₂(CO)-), δ 1.96 (-C-CH₂-C-) , δ 1.30 (-C(CH₃)-O-)) (Figure 5-2 (b)) [10, 16]。これらの結果より重合はメタノールから開始し、酸触媒開環重合によって成長反応が進行したことが示唆された。また、単離後のポリ((R)- β -BL-co- γ -BL) の分子量を GPC 測定によって算出したところ、1,170 であった。

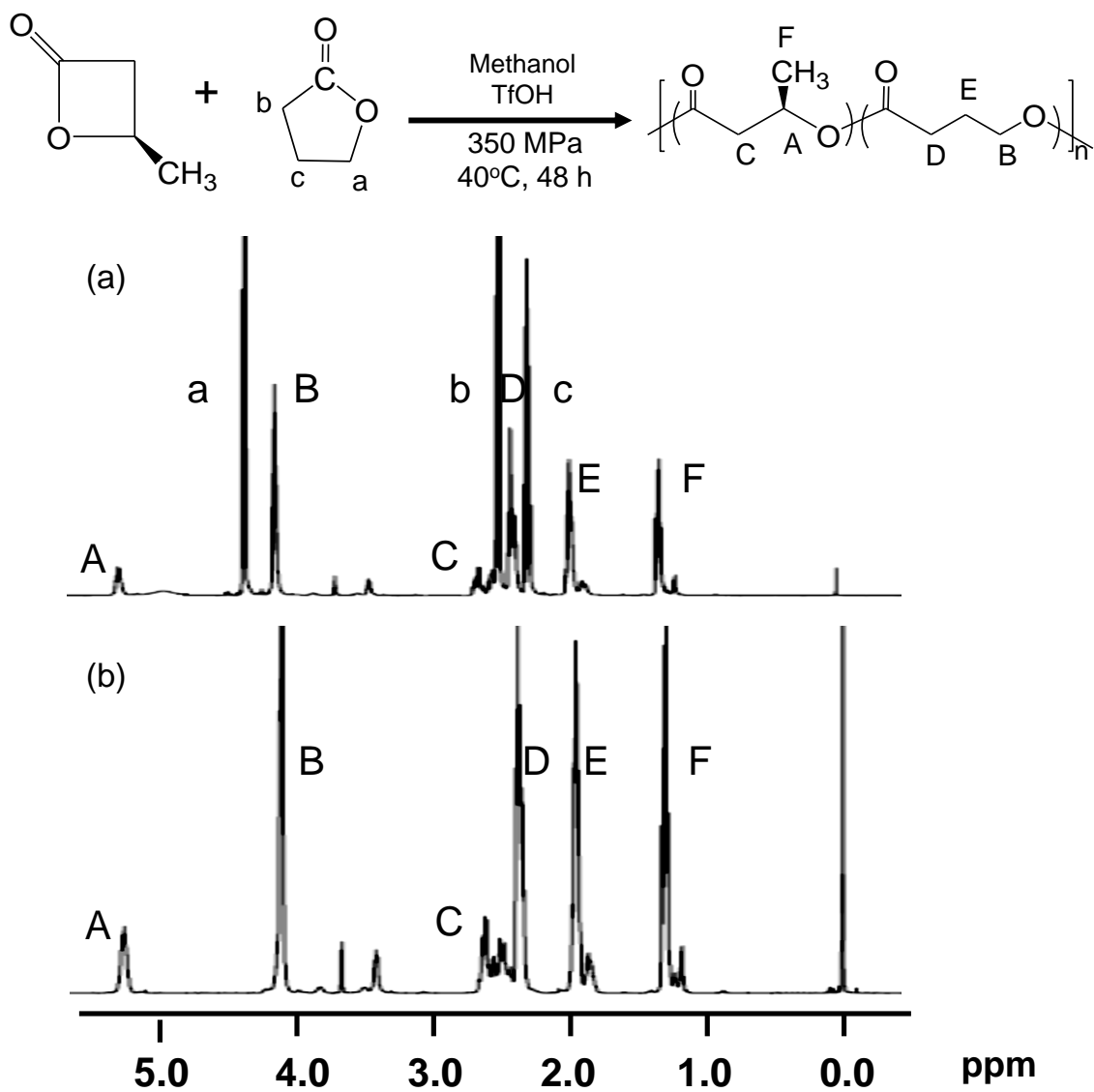


Figure 5-2. ^1H NMR spectra of reaction solution (800 MPa, 48 h) (a) and isolated product (b) in CDCl_3 .

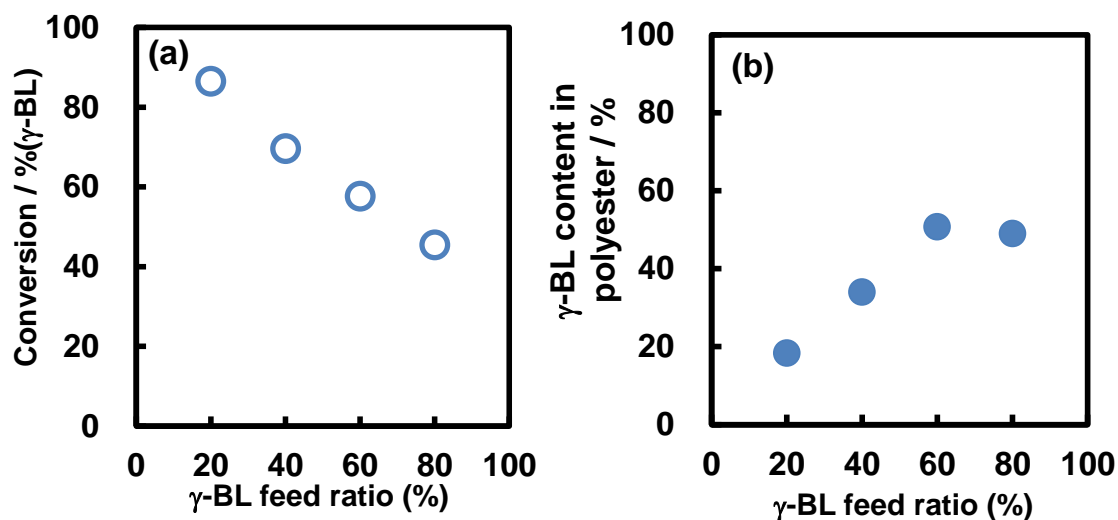


Figure 5-3. Feed ratio of γ -BL vs. conversion of γ -BL (a) and feed ratio of γ -BL vs. γ -BL content in polyester (b): Monomer / methanol / TfOH = 100/1/0.1, reaction temperature; 40 °C, reaction time; 24 h, reaction pressure; 800 MPa.

印加圧力 350 MPa, 40°C で 48 時間酸触媒開環重合を行ったときの γ -BL の仕込み比に対する転化率変化を Figure 5-3 (a) に示す。また、Figure 5-3 (b) は γ -BL の仕込み比に対する共重合体中の γ -BL の導入率の変化である。Figure 5-3 より圧力を印加することで γ -BL の重合が進行し、 γ -BL 仕込み比が開始剤に対して 60 mol % 以上では頭打ちが見られたがモノマー仕込み比に比例して導入率が増加することが確認された。

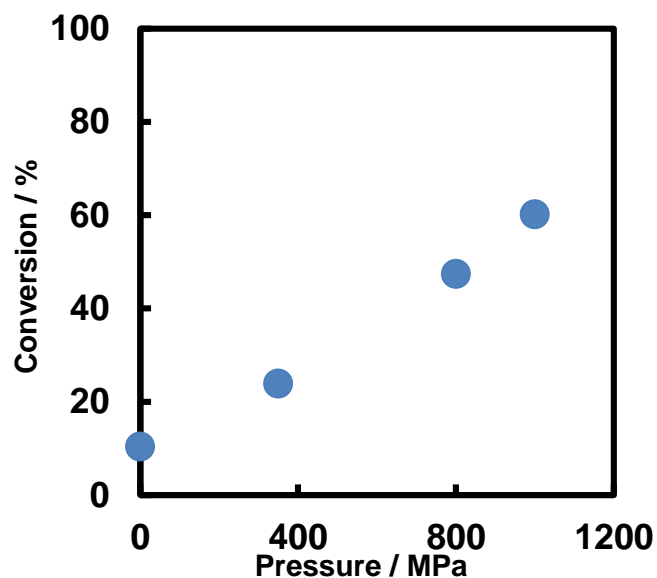


Figure 5-4. Feed ratio of γ -BL vs. conversion of γ -BL (a) and feed ratio of γ -BL vs. observed of poly(γ -BL) units (b): (R)- β -BL / γ -BL / methanol / TfOH = 20/80/1/0.1, reaction temperature; 40 °C, reaction time; 48h.

様々な圧力条件下で 40°C で 48 時間 (R)- β -BL と γ -BL の酸触媒開環共重合を行った結果、(R)- β -BL はいずれの条件においてモノマーが全て消費されていた。一方、 γ -BL は印加圧力の増加に伴い、転化率の増加が確認された (Figure 5-4)。この結果から、この重合系の進行には高圧力条件が必要であることが確認された。

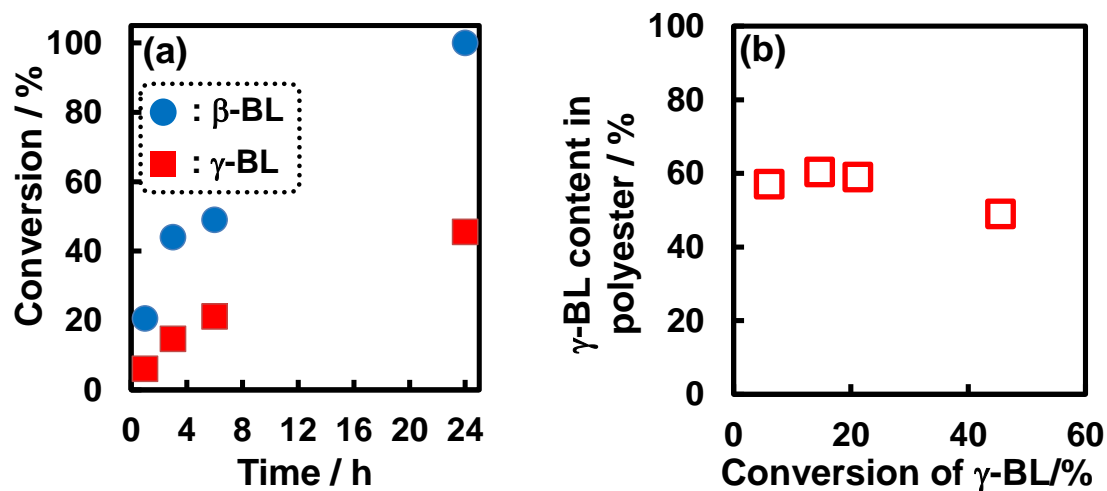


Figure 5-5. First order kinetic plot (a) and monomer conversion of γ -BL vs. γ -BL content in polyester (b): β -BL / γ -BL / methanol / TfOH = 20/80/1/0.1, reaction temperature; 40 °C, reaction pressure; 800 MPa.

Figure 5-3 に反応時間対転化率(a) および γ -BL の転化率に対する共重合体への γ -BL の導入率(b) を示す。重合条件は仕込み比が β -BL / γ -BL / methanol / TfOH = 20/80/1/0.1 であり、800 MPa の圧力下で重合を行った。Figure 5-5 (a) より、ラクトンの歪みの大きい β -BL は γ -BL と比較して急激に転化率が増加し、24 h で転化率が 100 % となった。一方、 γ -BL は緩やかに転化率が増加し、24h で転化率が 46% に達した。また、Figure 5-5 (b) より得られた共重合体中の γ -BL の導入率は徐々に減少した。これは β -BL は γ -BL と比較して転化率が大きく増加したためである。これらの結果から、比較的ランダムな連鎖を伴って重合が進行することが確認された。

総括

微生物産生の生分解性ポリエステルのポリ((R)-3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート) に対応している(R)- β -ブチロラクトンおよび γ -ブチロラクトンの圧力条件下での酸触媒開環共重合を検討した。その結果、圧力の印加によって γ -BLの重合が促進され導入率の増加が確認された。

実験

試薬

γ -ブチロラクトン (γ -BL, 東京化成工業株式会社) は減圧蒸留を行い精製した。 β -ブチロラクトン (β -BL, シグマアルドリッチ)、メタノール(和光純薬工業株式会社)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH, 和光純薬工業株式会社)、ベンジルアルコール(和光純薬工業株式会社) *Candida antarctica* 由来リパーゼアクリル樹脂(シグマアルドリッチ)、イソプロピルエーテル(和光純薬工業株式会社) およびジエチルエーテル(和光純薬工業株式会社) は購入したものをそのまま使用した。

β -BL の光学分割

β -BL の光学分割は既報に従って行った[14,15]。 β -BL (4.0g, 46 mmol)、ベンジルアルコール(2.2 mL, 23 mmol)、*Candida antarctica* 由来リパーゼアクリル樹脂(400 mg) をイソプロピルエーテル(12 mL) 中に加え 35 °C で 48 h 攪拌した。反応後、*antarctica* 由来リパーゼアクリル樹脂をろ別しジエチルエーテルでろ過物を洗浄後、ろ液中のエーテルを自然乾燥させ、ガラスチューブオーブンをを用いた蒸留により (R)- β -BL を単離した。

(R)- β -BL および γ -BL の共重合

典型的な (R)- β -BL および γ -BL の酸触媒開環共重合を以下に示す。(R)- β -BL (0.44 g, 5.08 mmol)、 γ -BL (1.74 g, 20.32 mmol)、メタノール(8.14 mg, 0.254 mmol)、TfOH (3.61 mg, 0.0236 mmol) をテフロンチューブ中で混合した。テフロンチューブを密封後、灯油で満たした高圧チャンバーに入れ、灯油を送り込むことで所定圧力までゆっくり加圧し、所定圧力に到達後は 40 °C で 24 h 重合を行った(Scheme 4-1)。重合後、大量のジエチルエーテル/ヘキサン混合液(1:1 (v/v)) で再沈殿を行った。デカンテーション後、沈殿物を 100 °C で減圧乾燥により透明な粘稠体を単離した(収量; 567 mg, 収率; 29%)。モノマーの転化率は重合溶液の $^1\text{H NMR}$ 測定によって算出し

た(転化率 ; (R)- β -BL = 100 %, γ -BL = 46 %)。また、単離後のポリ((R)- β -BL-co- γ -BL) の分子量は GPC 測定(溶離液; クロロホルム、標準物質; polystyrene) により算出した(M_n =1,560)。

分析装置

核磁気共鳴分光装置 ; JEOL JNM-ECA600 (600MHz, JEOL)

ゲル浸透クロマトグラフィー ; カラムは Shodex KF-804L and KF-803L (昭和電気株式会社)、屈折率検出器は HITACHI L-2490 を使用した。溶離液にクロロホルムを選択し、測定温度 40 °C、流速 1.0 mL / min で測定した。またポリスチレンを標準物質とした。

引用文献

- [1] T. Iwata, *Macromol. Biosci.*, **2005**, *5*, 689.
- [2] O. Coulembier, P. Degée, J. L. Hedrick, P. Dubois, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 723.
- [3] Y. Hori, T. Hagiwara, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, *25*, 237.
- [4] G. Q. Chena, Q. Wu, *Biomaterials* **2005**, *26*, 6565..
- [5] S. Hiki, M. Miyamoto, Y. Kimura, *Polymer*, **2000**, *41*, 7369.
- [6] K. Sudesh, H. Abe, Y. Doi, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1503.
- [7] A. Steinbüchel, T. L. Eversloh, *Biochem. Eng. J.* **2003**, *16*, 81.
- [8] S. Chanprateep, *J. Biosci. Bioeng.* **2010**, *110*, 621.
- [9] A. Nakayama, N. Kawasaki, I. Arvanitoyannis, S. Aiba, N. Yamamoto, *J. Environ. Polym. Degrad.* **1996**, *4*, 205.
- [10] A. Nakayama, N. Kawasaki, S. Aiba, Y. Maeda, I. Arvanitoyannis, N. Yamamoto, *Polymer*. **1998**, *39*, 1213.
- [11] H. Dong, H. Wang, S. Cao, J. Shen, *Biotechnol. Lett.* **1998**, *20*, 905.
- [12] J. Mao, Y. Kamiya, T. Okuhara, *Appl. Catal., A* **2003**, *255*, 337.
- [13] A. Oishi, Y. Taguchi, K. Fujita, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2003**, *252*, 968.
- [14] Y. Koichi, K. Suginaka, Y. Yamamoto, *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1995**, *13*, 1645.
- [15] N. Sakai, S. Ageishi, H. Isobe, Y. Hayashi, Y. Yamamoto, *J. Chem. Perkin Trans. 1* **2000**, *1*, 71.
- [16] J. Y. Li, C. Y. Li, W. J. Tai, C. H. Lin, B. T. Ko, *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 1140.

第六章

総括

本研究では、低環境負荷の観点に立脚した手法による制御重合について検討した。

第二章は、低環境負荷な手法による制御重合の開拓を目的として、酵素類似物質であるヘマチンを用いて制御ラジカル重合の一つである原子移動ラジカル重合(ATRP)の可能性を検討した。代表的なビニルモノマーである*N*-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm)を用いて ATRP の開始剤であるハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤を用いて重合を行ったところ重合の進行が確認された。さらに適切な条件下では重合がリビング的に進行することを見出した。

第三章は、通常の ATRP では重合の進行が困難とされているアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合を目的として、ヘマチンを用いたアクリル酸および酢酸ビニルの制御ラジカル重合について検討した。NIPAAmの重合と同様な条件でアクリル酸の重合を行ったところ、ハロゲン化アルキル開始剤、ヘマチン、還元剤の全てが存在する場合のみ重合の進行が確認された。また、単離後の生成物の GPC 測定を行った結果、モノマー転化率の増加に伴い分子量が増加することが確認された。さらに、マクロ開始剤を用いることでブロック共重合体を合成可能であることが確認された。一方、ヘマチン、アゾ系開始剤、還元剤存在下で酢酸ビニルの重合を検討した結果、重合の制御性が示唆された。

第四章は、通常の開環重合では重合の進行が困難とされている γ -ブチロラクトン(γ -BL)の圧力条件下での酸触媒開環重合について検討した。その結果、印加圧力の増加に伴いモノマーの転化率の増加が確認された。さらに転化率の増加に伴い、分子量の増加が確認されたことから、重合がリビング的に進行していたことが示唆された。

第五章は、第 4 章の結果を受けて、微生物産生の生分解性ポリエステルのポリ((R)-3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート)に対応し

ている(R)- β -ブチロラクトンおよび γ -ブチロラクトンの圧力条件下での酸触媒開環共重合を検討した。その結果、圧力の印加によって γ -BLの重合が促進され導入率の増加が確認された。

論文目録

第二章

K. Yamashita, K. Yamamoto, J. Kadokawa, “Atom transfer radical polymerization of *N*-isopropylacrylamide by enzyme mimetic catalyst” *Polymer*, **2013**, *54*, 1775.

第四章

K. Yamashita, K. Yamamoto, J. Kadokawa, ”Acid-catalyzed Ring-Opening Polymerization of γ -Butyrolactone under High Pressure Conditions” *Chemistry Letters*, **2014**, *43*, 213.

本研究に関する学会発表

国際会議における発表

口頭発表

The 13th Pacific Polymer Conference, 2013年 11月 (台湾 高雄市)

“Atom Transfer Radical Polymerization of Vinyl Monomers Catalyzed by Enzyme Mimetic Compound”

ポスター発表

The 9th SPSJ International Polymer Conference, 2012年 12月 (兵庫県)

“Controlled Radical Polymerization by Enzyme-Mimetic Catalysis Using Ferriprotoporphyrin Complex”

Japan-Taiwan Bilateral Workshop on Nano-science 2013, 2013年 10月
(鹿児島県)

“Hematin-catalyzed Atom Transfer Radical Polymerization of Vinyl Monomers”

国内学会における発表

口頭発表

日本化学会西日本大会, 2012年 11月 (佐賀県)

“.酵素類似触媒による *N*-イソプロピルアクリルアミドの原子移動ラジカル重合”

日本化学会第93春季年会, 2013年 3月 (滋賀県)

“酵素類似化合物ヘマチンを触媒とする原子移動ラジカル重合”

九州地区高分子若手研究会・夏の講演 2013年 9月 (福岡県)

“酵素類似化合物へマチンを用いるビニルモノマーの原子移動ラジカル重合”

第 62 回高分子討論会, 2013年 9月 (石川県)

“酵素類似化合物へマチンを触媒に用いる制御ラジカル重合”

日本化学会第 94 春季年会, 2014年 3月予定 (愛知県)

“へマチンを用いるアクリル酸の原子移動ラジカル重合”

日本化学会第 94 春季年会, 2014年 3月予定 (愛知県)

“高圧条件下での γ -ブチロラク톤の開環重合”

ポスター発表

第 61 回高分子討論会, 2012年 9月 (愛知県)

“酵素類似触媒による *N*-イソプロピルアクリルアミドの制御ラジカル重合”

九州地区高分子若手研究会・冬の講演会, 2012年 12月 (宮崎県)

“酵素類似触媒によるビニルモノマーの制御重合”

第 62 回高分子学会年次大会, 2013年 5月 (京都府)

“へマチンを触媒とする *N*-イソプロピルアクリルアミドの ARGET-ATRP”

第 62 回高分子学会年次大会, 2013年 5月 (京都府)

“へマチンを触媒とするアクリル酸の制御ラジカル重合”

第 50 回化学関連支部合同九州大会, 2013年 7月 (福岡県)

“酵素類似化合物へマチンを用いる *N*-イソプロピルアクリルアミドの原子移動ラジカル重合”

第 62 回高分子討論会, 2013 年 9 月 (石川県)

“高圧条件下での γ -ブチロラクトンの開環重合”

第 22 回ポリマー材料フォーラム, 2013 年 11 月 (東京都)

“高圧条件下での γ -ブチロラクトンのリビング開環重合”

謝辞

本研究を行うために、素晴らしい研究環境を与えてくださり、終始懇切なる直接の御指導、御鞭撻を賜りました鹿児島大学大学院理工学研究科 門川淳一教授、貴重な御助言を頂きました山元和哉助教に心から感謝し、厚く御礼申し上げます。

また、本研究における審査をして頂きました鹿児島大学大学院理工学研究科隅田泰生教授、金子芳郎准教授に深く感謝致します。

また、制御重合グループとして共に研究を進めてきました、星野裕志君、田中和也君に深く感謝申し上げます。

さらに、私の研究活動、学生生活を支えてくださった門川研究室の皆様に深く御礼申し上げます。

最後に、大学院生活をここまで支えてくれた家族に心より感謝いたします。

平成 26 年 3 月 山下 和弥