

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17912

研究課題名(和文)多成分連結反応を活用した生物由来モノマーの配列制御重合

研究課題名(英文)Synthesis of sequence-regulated polymers from bio-renewable compounds

研究代表者

覚知 亮平 (Ryohei, Kakuchi)

群馬大学・大学院理工学府・助教

研究者番号：00743816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高分子化合物の配列制御を人工的に行うことにより、新しい高分子材料の可能性が引き出されると期待されている。本研究では多成分連結反応を活用することで、高分子化合物上での生物由来資源の配列制御に挑んだ。その結果、アミノ酸から誘導したビスカルボン酸、ビスイソシアニド、アルデヒド(さらには、Ugi反応の場合にはアミン)モノマー間の反応を行い、多成分連結重合が進行することが判明した。上記と並行し、生物由来モノマーの活用として、リグニン誘導体の活用も併せて行った。その結果、リグニン誘導物質が多成分連結反応の反応場として有用である事が判明し、配列制御に繋がる高分子反応が可能であった。

研究成果の概要(英文)：In this work, the multi-component reactions (MCRs) were utilized for polymer synthesis in order to synthesize sequence-controlled polymers. For this, isocyanide-based MCRs such as the Passerini and the Ugi reactions were conducted with amino acid derived monomers, which enabled at least their oligomerizations. In addition, lignin-derived chemicals, such as vanillin and syringaldehyde, were successfully combined with MCR-based polymer synthesis. As a result, the successful Kabachnik-Fields three component reaction of the polymers featuring vanillin and syringaldehyde proceeded with a practically perfect consumption of the starting aldehydes, essentially affording polymeric α -amino phosphonates. These results should pave the way toward sequence-regulated constructions of polymers starting from bio-renewable compounds.

研究分野：高分子化学

キーワード：多成分連結反応 高分子反応

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸や糖を原料とした高分子合成は長年にわたり行われている。しかしながら、アミノ酸や糖のモノマー配列を制御しながら再度高分子へと再構築することは現状の合成法では困難を伴う。例えばアミノ酸や核酸類の配列制御的な重合を達成するためには、現状では Merrifield 固相合成法により、モノマーを1単位ずつ伸張する必要がある。一般的に固相合成法を用いた配列制御的な高分子合成では、得られる高分子の分子量に限界があることが知られている。近年になり、Lutz、大内、上垣外らにより、配列制御的な高分子合成法が提唱されている。しかしながら、上述の配列制御的重合は一部の重合系、特に特殊なビニル重合系に限られている。そのため、極性官能基を多数有するアミノ酸や糖類などの生物由来モノマーに対する配列制御を伴う再高分子化は困難を極めるのが現状である。一方、生物由来ポリマーの機能性はそのモノマー配列とも大きく関連しているため、アミノ酸や糖類などの再配列制御を伴う高分子合成は非常に魅力的な達成課題であると言えよう。

2. 研究の目的

申請者は近年、多成分連結反応の精密設計による高分子合成を精力的に展開している。ここで、多成分連結反応は3成分以上の基質が反応により一つの生成物へと収束する反応を指す。つまり、多成分連結反応により、3成分以上の反応基質が一定の順序に従い配列される。このような多成分連結反応の特徴を重合反応へと拡張可能であれば、モノマー配列を制御しながら高分子化合物が合成可能であると考えられる。そこで、申請者は上述の多成分連結反応が持つ特異性を活用した、生物由来モノマーの再配列制御を着想した。以上を踏まえ、現在までに高度利用が困難とされている生物由来モノマーの多成分連結反応による再配列制御を伴う高分子構築法を、本研究提案の主目的とした(図2)。

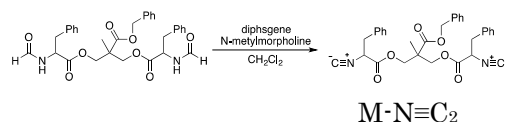
3. 研究の方法

上記の研究目標を達成するため、はじめに、アミノ酸から直接誘導可能な官能基群に着目した。つまりアミノ酸は分子内にカルボン酸およびアミノ基を有している。このため、アミノ酸の化学変換により、例えばカルボン酸からはアルデヒド基、アミノ基からはイソシアニド基への化学変換が可能である。ここで、イソシアニド誘導体はその特異的な反応性から数多くの多成分連結反応において多用されており、本研究における基軸物質となりうる。上記を考慮し、本研究ではアミノ酸を出発原料とし、多成分連結重合に適用可能なモノマー群の合成・評価を行った。さらに、得られたモノマーの多成分連結重合を行った。上記と並行し、本研究ではバイオマス由来資源の一種であるリグニン由来物にも着目した研究を展開した。具体的には、リグニン分解物であるバニリン及びシリンガール

デヒドに着目した。アルデヒド基はイソシアニド基と同様に様々な多成分連結反応の足がかりとなることがよく知られている。この点を考慮し、アミノ酸の重縮合と並行し、本研究ではバニリンやシリンガールデヒドに対する多成分連結反応を基盤とした高分子合成を展開した。これにより、原理的に高分子側鎖での配列制御を伴う高分子反応へと展開した。以下にモノマーおよび高分子合成の実験方法を具体的に記載する。

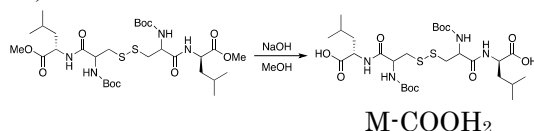
a) アミノ酸誘導モノマー

a-1) ビスイソシアニド誘導体



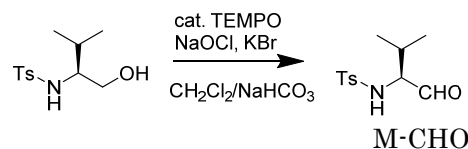
窒素雰囲気下、50 mL ナスフラスコにホルムアミド誘導体 (200 mg, 0.348 mmol, 1.0 eq.)、 CH_2Cl_2 (34.8 mL)、*N*-methylmorpholine (0.21 mL, 2.09 mmol, 6.0 eq.)を加え、0 °C で攪拌した。得られた溶液に diphosgene の CH_2Cl_2 溶液 (5.0 mL, 0.04 M, 1.2 eq.)を1時間かけて滴下した。その後、反応溶液に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を約 30 mL 加え、10 分間攪拌し、得られた水層を CH_2Cl_2 により三回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧留去することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane/ $AcOEt$ = 2/1)により精製し黄色粘稠体 ($M-N=C_2$) を得た。

a-2) ビスカルボン酸誘導体



50 mL ナスフラスコにエステル誘導体(250 mg, 0.360mmol, 1.0 eq.)、 $NaOH$ (72.0 mg, 1.80 mmol, 5.0 eq.)、 $MeOH$ (30 mL)を加え、室温で 16 h 攪拌した。反応終了後、反応系内が pH = 6 になるまで 1 N HCl を反応溶液に加えた。中和後、得られた反応溶液を少量の $AcOEt$ に希釈し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、白色固体 ($M-COOH_2$) を得た。

a-3)アルデヒド誘導体



500 mL ナスフラスコにバリノール誘導体 (1.46 g, 5.67 mmol, 1.00 eq.)および CH_2Cl_2 (160 mL, 0.035M)を加え、得られた溶液を 0°C で 30 min 攪拌した。その後、飽和 $NaHCO_3$ aq. (80 mL)、 KBr (0.675 g, 5.67 mmol, 1.00 eq.)、 $TEMPO$ (43.8 mg, 0.28 mmol, 0.05 eq.)を加え

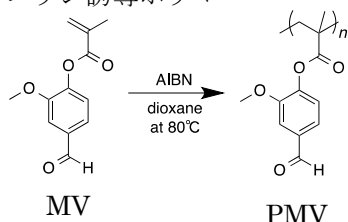
た。反応溶液中に 5wt% NaOCl 水溶液 (15.3 mL, 11.3 mmol, 2.00 eq.)を滴下漏斗により 30 分かけて滴下した。反応終了後、反応溶液に飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(80 mL)を添加した。得られた不均一溶液に CH_2Cl_2 さらに追加し、得られた有機層を Na_2SO_4 による乾燥後、溶媒除去により淡黄色の粘長体 (M-CHO) を得た。

a-4) アミノ酸誘導体間の Passerini 重合

バイアル瓶に M-N \equiv C₂ (70.4 mg, 0.131 mmol, 1.0 eq.)、M-COOH₂ (87.3 mg, 0.131 mmol, 1.0 eq.)、M-CHO (66.7 mg, 0.261 mmol, 2.0 eq.)、 CHCl_3 (87 μL)を加え、得られた反応溶液を 30 °C で三日間攪拌した。反応終了後、反応溶液をヘキサンの滴下し、得られた不均一系を遠心分離することにより、黄褐色固体 Poly-1 を得た。

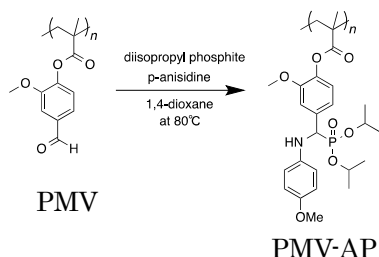
b) リグニン分解物誘導ポリマー

b-1) バニリン誘導ポリマー



100ml 一口ナスフラスコに MV(1.00 eq)、AIBN(0.01 eq)、1,4-dioxane を加え、窒素置換を行い、80°C で 18 時間攪拌した。反応液をメタノールへ再沈殿にて精製後、精製物を真空下にて乾燥させた。

b-2) バニリン誘導ポリマーに対する多成分連結反応



20 ml シュレンク管中、PMV(100 mg, 0.45 mmol)を 1,4-ジオキササン 400 μl に溶解させ、*p*-アニシジン(61.5 mg, 0.50 mmol)と亜リン酸ジイソプロピル (113 μl , 0.68 mmol)を順に加え、80 °C で 18 時間攪拌した。反応溶液を THF/ CHCl_3 で希釈し、シリカゲル濾過を行った。得られた濾液を減圧濃縮後、ジエチルエーテルに再沈殿することにより、目的ポリマーを得た。

なお、シリングアルデヒド由来ポリマーの合成も上記と同様に行い、それぞれモノマーは MS、ポリマーを PMS、多成分連結反応後のポリマーを PMS-AP とした。

4. 研究成果

a) アミノ酸誘導モノマーの多成分連結重合
本研究では、多成分連結反応を素反応とする重縮合に着手した。ここで、アミノ酸をモノマー骨格とするため、アミノ酸から直接的に誘導可能な官能基である、アミン、カルボン

酸、アルデヒド、イソシアニドを反応基質とする多成分連結反応に着目した。このため、イソシアニドを基軸とする Passerini 反応によるアミノ酸誘導モノマーの配列制御重合を目的とし、Passerini 反応に用いるアミノ酸誘導モノマーであるイソシアニド含有二官能性モノマー (M-N \equiv C₂)、カルボン酸含有二官能性モノマー (M-COOH₂)、アルデヒド含有モノマー (M-CHO) の合成を行った。はじめに、M-N \equiv C₂ の合成に着手した。アミノ酸は分子内にアミノ基を 1 個およびカルボン酸を 1 個基本的に有している。そのため、M-N \equiv C₂ を合成するためにはリンカー分子により、アミノ酸を二量化させる必要がある。そのため、M-N \equiv C₂ の合成として単純なリンカーであるエチレンジアミンやフェニレンジアミンをリンカー分子に用いた。しかし、上記リンカーから得られた生成物は種々の一般有機溶媒への溶解性が極端に低いことが確認された。モノマー分子の低溶解性は Passerini 重合反応における、反応条件設定を困難にする。そこで上記を考慮し、リンカー分子の最適化を行い、M-N \equiv C₂ および M-COOH₂ の設計・合成を行った。さらに、Passerini 反応に用いるモノマーとして M-CHO が必要となる。このため、バリノール誘導体の TEMPO 酸化を行う事で、アミノ酸誘導体 M-CHO の合成に成功した。次に、上記にて得られた三種類のアミノ酸誘導モノマーに対する Passerini 重合を行った。重合によって得られた生成物は FT-IR 測定、¹H NMR、SEC 測定により解析を行った。Passerini 重合では、三種類のモノマーを溶媒に溶解し、三日間攪拌したのち、再沈殿により生成物を得た。得られた生成物を ¹H NMR 測定により解析を行った (Figure 1)。その結果、生成物のモノマー間での重合反応が示唆された。さらに、得られた生成物の FT-IR 測定による解析を行った。得られた FT-IR スペクトルにおいて、2100~2200 cm^{-1} 付近のイソシアニド基に由来するピークの消失が確認された。このことから、Passerini 反応の進行が示唆された。さらに、生成物の SEC 測定を行ったところ、生成物の重量平均分子量は 3800 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ と見積もられた。以上、アミノ酸誘導モノマー間の Passerini 反応によるオリゴマーの形成が強く示唆された。

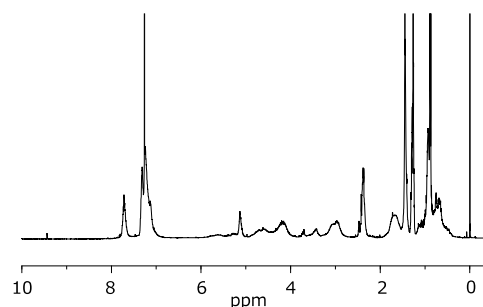


Figure 1. ¹H NMR spectrum of the obtained polymer in CDCl_3

b) リグニン分解物誘導ポリマーに対する多成分連結反応

本研究では、アミノ酸の活用と並行し、リグニン分解物がアルデヒド基を有していることと多成分連結反応の多くがアルデヒド基を足がかりとしていることに着目し、リグニン分解物由来のポリマーに対する多成分連結反応の可能性についても同様に検討した。具体的には、リグニン分解物を活用した高分子合成と多成分連結反応の一種である Kabachnik-Fields 反応に基づく高分子反応に関して詳細に検討を行った。

はじめに、バニリン誘導メタクリレート (MV) およびシリングアルデヒド誘導メタクリレート (MS) のフリーラジカル重合により、それぞれ対応するポリメタクリル酸誘導体である PMV および PMS を合成した。得られた PMV および PMS の $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいて、9.8 ppm 付近のアルデヒド基由来のピークおよび 3.6 ppm 付近のメトキシ基由来のピークが観測された (Figures 2 および 3)。また得られた PMV および PMS の GPC 測定から、分子量がそれぞれ 14000 および 13000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ の高分子が得られたことが判明した。以上のことから、反応性の高いアルデヒド基を有するバニリン由来ポリマー PMV および PMS の合成に成功したことが分かった。

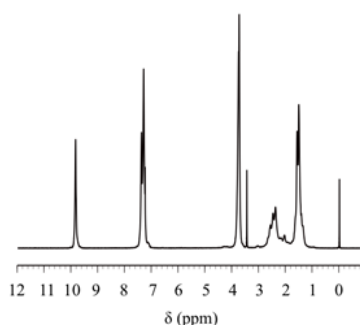


Figure 2. $^1\text{H NMR}$ spectrum in CDCl_3 of PMV at 55 °C.

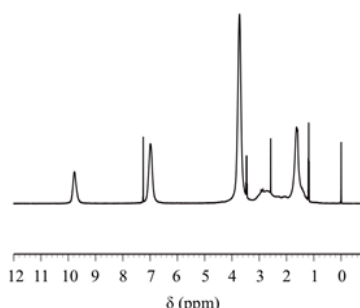


Figure 3. $^1\text{H NMR}$ spectrum in CDCl_3 of PMS at 55 °C.

続いて、前項で得られた PMV および PMS に対する多成分連結反応を行った。ここで、アルデヒド基を足がかりとする多成分連結反応の中から、アミン、フォスファイト、アル

デヒド間の三成分連結反応である Kabachnik-Fields 反応 (KF 反応) を選定した。反応容器中、PMV および PMS を 1,4-ジオキサソランに溶解させた後、アルデヒド基に対して過剰量の *p*-アニシジンおよび亜リン酸ジイソプロピルを加え、80°C で 18 時間攪拌を行った。PMV および PMS の KF 反応前後における $^1\text{H NMR}$ スペクトルを Figure 4 および 5 に示した。PMV および PMS のスペクトルにおいて、A の位置に観測されていたアルデヒド基由来のピークが、KF 反応後には完全に消失した。さらに、KF 反応後には、 α -アミノリン酸骨格由来のピークが B および D の位置に、また *p*-anisidine のメトキシ基由来のピークが C の位置に観測された。また、反応中間体である高分子状イミンに由来するイミンプロトンは、KF 反応後のスペクトルにおいて観測されなかった。以上のことから PMV および PMS に対する KF 反応が転化率 99% 以上の高効率で進行したことを確認することができた。

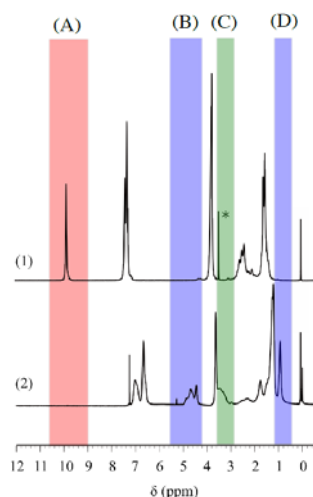


Figure 4. $^1\text{H NMR}$ spectra in CDCl_3 of PMV (1) and the polymer by the KF reaction on PMV with *p*-anisidine and diisopropyl phosphite (2).

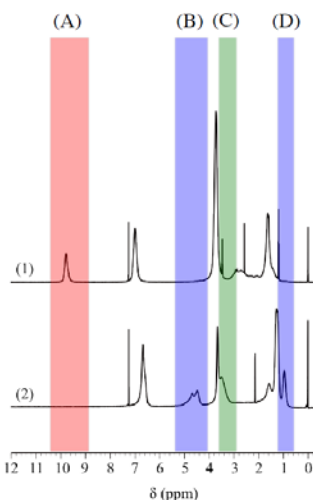


Figure 5. $^1\text{H NMR}$ spectra in CDCl_3 of PMS (1) and the polymer by the KF reaction on PMS with *p*-anisidine and diisopropyl phosphite (2).

PMV および PMS と *p*-アニシジン、亜リン酸ジイソプロピルによる KF 反応が高効率で進行するという結果に基づき、続いて様々なアミンとフォスファイトを KF 反応に使用したか検討を行い、PMV および PMS に対して様々な芳香族アミンおよびフォスファイトで Kabachnik-Fields 反応が転化率 99 %以上で進行することが判明した。さらに、得られたポリマー群が分子骨格にアミノリン酸エステル構造を有していることから、難燃性ポリマーとしての可能性も確認された。

以上、リグニン分解物であるバニリンおよびシリングアルデヒドが多成分連結反応の一種である Kabachnik-Fields 反応と高い親和性を示すことが判明した。従って、本研究により、バイオマス由来化合物を足がかりとした新しい高分子変換反応が可能となった。最も重要な点として、多成分連結反応による高分子変換反応が達成されたため、原理的には配列制御を伴う側鎖構造変換へと展開可能である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Kakuchi, R.; Yoshida, S.; Sasaki, T.; Kanoh, S.; Maeda, K., Multi-component post-polymerization modification reactions of polymers featuring lignin-model compounds. *Polym. Chem.* 査読有り, 9 (16), 2109-2115 (2018).

[学会発表] (計 4 件)

- ① Ryohei Kakuchi, “The Kabachnik-Fields three-component reaction as a powerful synthetic toolbox in polymer chemistry” GIS2018. 2018 年 1 月 17 日～18 日, 桐生地域地場産業振興センター (桐生)
- ② 下井 将輝・覚知 亮平・西村 達也・加納 重義・前田 勝浩, “アミノ酸誘導体の多成分連結反応を利用した配列制御重合” 第 66 回高分子討論会, 2017 年 9 月 20 日～22 日, 愛媛大学 城北キャンパス (松山)
- ③ 覚知 亮平・佐々木 隆祐・吉田 吏志・加納 重義・前田 勝浩, “Kabachnik-Fields 三成分反応によるメタルフリー高分子合成” 第 66 回高分子討論会, 2017 年 9 月 20 日～22 日, 愛媛大学 城北キャンパス (松山)
- ④ Ryohei Kakuchi, “A Synthetic Utility of the Kabachnik-Fields Reaction in Polymer Chemistry” Japan-Taiwan Bilateral Polymer Symposium 2017. 2017 年 9 月 5 日～8 日, 山形大学 (米沢)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

覚知 亮平 (KAKUCHI, RYOHEI)

群馬大学・大学院理工学府・助教

研究者番号 : 00743816

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()