

異なるメチレン化による反応性脂肪族ポリエステル[®]の合成と
その官能基化に関する研究

平成 30 年 1 月

日本大学大学院理工学研究科博士後期課程

物質応用化学専攻

山 下 博

-目次-

第1章 序論

- 1.1 天然高分子の歴史
- 1.2 合成高分子の歴史
- 1.3 高分子と環境問題および生分解性高分子の意義
- 1.4 生分解性高分子としてのポリカプロラクトンおよびポリ乳酸
- 1.5 ポリカプロラクトンおよびポリ乳酸の官能基化に関する既往研究
- 1.6 本研究の目的と意義

参考文献

第2章 ポリカプロラクトンの直接メチレン化反応

- 2.1 緒言
- 2.2 メチレン化ポリカプロラクトンの合成
 - 2.2.1 試薬
 - 2.2.2 解析
 - 2.2.3 実験
 - 2.2.4 合成確認
- 2.3 メチレン化ポリカプロラクトンの物性
- 2.4 結言

参考文献

第3章 チオール-エン反応によるメチレン化ポリカプロラクトンの官能基化と得られたポリマーの諸物性

- 3.1 緒言
- 3.2 メチレン化ポリカプロラクトンのチオール-エン反応による官能基付加
 - 3.2.1 試薬
 - 3.2.2 解析
 - 3.2.3 実験
 - 3.2.4 合成確認
- 3.3 種々の官能基を付加したポリカプロラクトンの物性
- 3.4 結言

参考文献

第4章 化学修飾ラクトンモノマーの重合による官能基化ポリカプロラクトンの合成とその物性

4.1 緒言

4.2 化学修飾ラクトンモノマーの合成およびポリカプロラクトンとの共重合

4.2.1 試薬

4.2.2 解析

4.2.3 実験

4.2.4 合成確認

4.3 化学修飾ラクトンポリマーの物性

4.4 結言

参考文献

第5章 ポリ乳酸の直接メチレン化反応

5.1 緒言

5.2 メチレン化ポリ乳酸の合成

5.2.1 試薬

5.2.2 解析

5.2.3 実験

5.2.4 合成確認

5.3 メチレン化ポリ乳酸の物性

5.4 結言

参考文献

第6章 総括

研究業績

謝辞

第1章 序論

1.1 天然高分子の歴史

高分子の歴史は意外と古く、日本では5000年以上前の縄文時代の遺跡から漆器が発掘されている¹⁾。漆は、おもにウルシ科植物 *Anacardiaceae* のうちウルシ属 *Rhus* のウルシの木から採れる樹液を使用する。樹液の成分と組成はウルシの木の種類や産地、季節によって大きく異なるが、日本産漆液には、脂質のウルシオール (60-65%)、水溶性成分として多糖 (5-7%)、ラッカーゼ酵素 (0.1-1%)、水 (20-30%)、糖タンパク (3-5%) が含まれており、W/O型エマルションを構成している²⁾。ウルシオールは Figure 1 のような構造のフェノール誘導体であり、アルキル基側鎖は炭素数 15 で 0-3 個の二重結合を有している。このウルシオールは、湿度の高い環境条件下 (相対湿度 70-75%RH, 温度 20 °C) で、漆液中のラッカーゼ酵素による酸化重合反応が Scheme 1 のように進行し、乾燥・硬化する。その後、ウルシオールの不飽和側鎖が、空気中の酸素による自動酸化反応で架橋反応が進行し、完全に硬化する³⁾。漆は、耐熱性や耐薬品性に優れている一方で、紫外線による塗膜の表面の急速な劣化や、漆にふれることでかぶれてしまうといった欠点があった。また、漆液の採れる木は育つのに最低 10 年 かかり、成木から採れる漆液量は 1 年間にわずか 200 g と少ない⁴⁾。

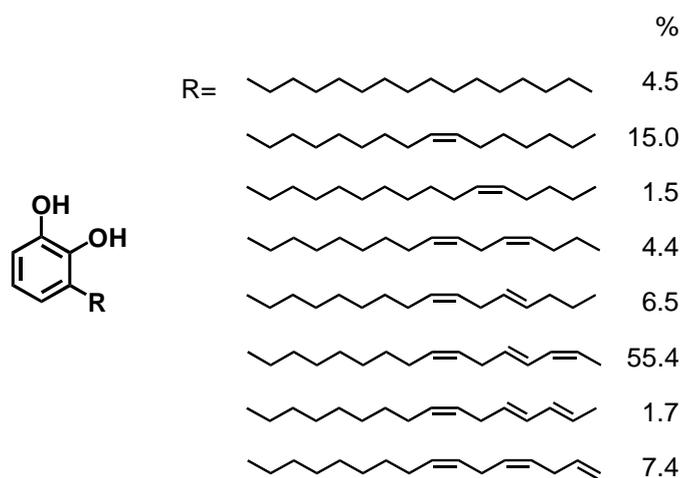
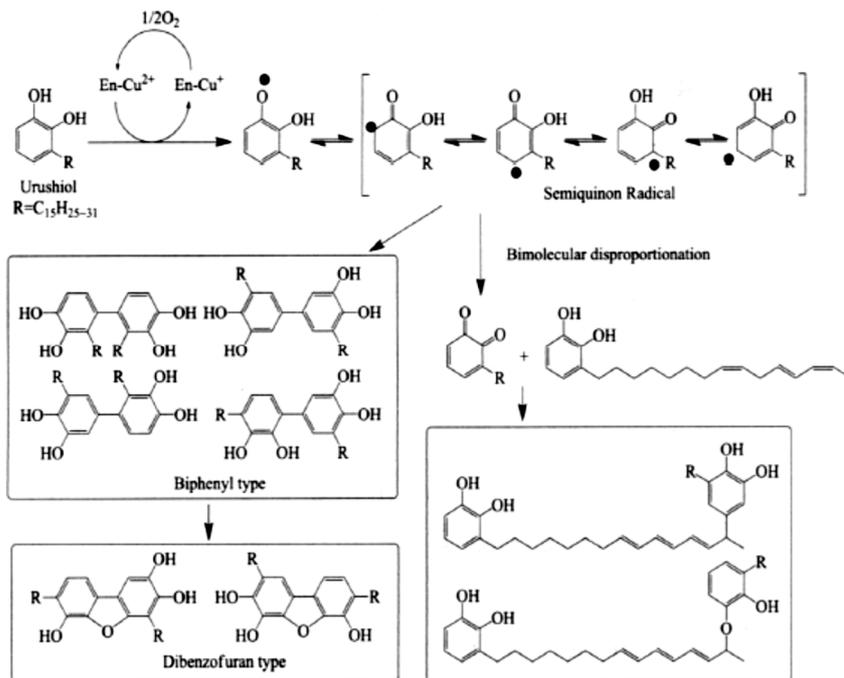


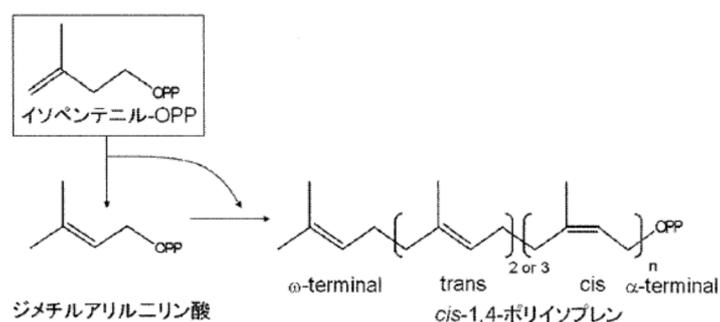
Figure 1. Structure and component composition of urushiol.



Scheme 1. Mechanism of enzyme polymerization of urushiol ³⁾.

天然ゴムは、コロンブスが 1493 年からのアメリカ大陸への航海の際に、原住民がゴムボールで遊んでいるのを発見し報告したことで、西洋世界に知られるようになった。また、3000 年以上前のオルメカ文明の遺跡からゴム球が見つかっており、マヤ文明やアステカ文明の遺跡からは天然ゴムを使ってフットボールに似たボール競技をする球技場の遺構が残っていることから、コロンブスの時代よりはるか昔からゴムが利用されていた。この時点では、おもしろい物質という位置づけで、工業的にはほとんど使われていなかった⁵⁾。その後、消しゴムやゴム管などと用途が広がっていき、1839 年にグッドイヤーが硫黄によるゴムの硬化 (加硫現象) を発見したことで、タイヤなどに用いられるようになった。

天然ゴムは、パラゴムノキの乳管において、イソペンテニルニリン酸が脱リン酸縮合を繰り返すことによって生合成される高分子である (Scheme 2)。そのため、*cis*-1,4-ポリイソプレンを主成分とし、生合成に関与するタンパク質や脂質などの非ゴム成分を約 6 w/w% 含んでいる⁶⁾。天然ゴムは、弾性や耐摩耗性に優れている一方、耐油性や耐候性に劣るといった欠点があった。また、天然樹脂のため、物性のばらつきや安定供給などの問題点もあった。



Scheme 2. Biosynthetic mechanism of *cis*-polyisoprene derived from botanical resources ⁶⁾.

これらの天然樹脂は古くから使われてきたが、生産量が少なく、取り扱いが難しいといった問題があり、より優れた性能で取り扱いが容易な天然樹脂に替わる合成樹脂の研究が行われるようになった。

1.2 合成高分子の歴史

最も古い歴史をもつ高分子の1つとしてポリ塩化ビニルがある。1835年にリービッヒ（フランス）とルニョー（フランス）によって塩化ビニルが発見され、その後、1914年に 그리스ハイム電子化学工場のクラッテによってポリ塩化ビニルを合成する方法が発見されたが、製品化には至らなかった。そして、1928年にアメリカ合衆国のグッドリッチ社によって製品化された。

セルロイド（ニトロセルロース）は、1856年にパークス（イギリス）がニトロセルロースに樟脳を反応させることで樹脂になるのを発見したが、実用化までは至らなかった。その後、ハイアット（アメリカ）によって開発が進み、1869年にセルロイドを使ったビリヤードボールの製造が始まり、世界初のプラスチック素材となった。

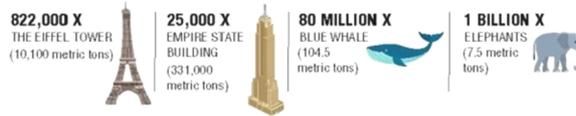
20世紀に入り、フェノール樹脂やポリスチレン、アクリル樹脂が工業化された。その後、1940年代からプラスチックが一般生活に登場した。近年では、金属の代替えとして、軽量で安価なプラスチックに炭素繊維などを複合させた繊維強化プラスチックが開発され、航空機や自動車などにも利用されている。

ジョージア大学、カリフォルニア大学および海洋教育協会からなる研究チームの調査⁷⁾によると、プラスチックの工業化によって、世界のプラスチック生産量が1950年では2百万トンだったのが2017年には83億トンにまで増加し、2050年には340億トンになると予測している（Figure 2）。また、同研究チーム⁸⁾は、2010年に約800万トンものプラスチックごみが海に流出したと推定している。

A clearer picture of plastics

Humans have created about 8.3 billion metric tons of plastics to date, outgrowing all man-made materials other than steel and cement.

How heavy is 8.3 billion metric tons?



The rapid rise of plastics

A world without plastics seems unimaginable today, yet their large-scale production and use only dates back to around 1950.

GLOBAL PLASTIC PRODUCTION ESTIMATES



Figure 2. Production and disposal volume of plastics (University of Georgia, Janet A Beckley).

1.3 高分子と環境問題および生分解性高分子の意義

近年、プラスチックごみが海に流出することで起こる海洋ごみが深刻な問題となっている。海洋ごみによって、(1) 漁業において、投網漁などの際にごみの混入や、網への絡まりによって、ゴミを除去するなどの手間が生じる。(2) 船舶において、プロペラなどにごみが絡まることでプロペラの故障や、それに伴う船舶との衝突。(3) 観光において、浜辺に漂着したごみが景観を損ない、清掃をする必要が生じる。(4) 海洋生物がごみをエサと間違えることで誤飲や誤食、絡まって死亡するなどの様々な被害が発生している。また、海洋ごみは、海を漂っている間に紫外線や波などによって細かく分解され、5 mm 以下の微細なプラスチックごみとなるマイクロプラスチック化が起きる。マイクロプラスチックは、細くなることで化学物質が吸着されやすくなり、魚などがエサと勘違いすることで誤飲・誤食し、食物連鎖によって有害物質が濃縮されてしまう。World Economic Forum の調査⁹⁾によると、2050 年には海に漂うプラスチックごみが魚よりも多くなると予測している。

海洋ごみによる様々な問題の解決策として注目されているのが生分解性高分子である。生分解性高分子は、酸や塩基、微生物などによって加水分解されることで分子鎖が切断され、最終的には水と二酸化炭素にまで分解される高分子である。生分解性高分子は大きく分けると(1)天然物利用系、(2)微生物生産系、(3)化学合成系の3種類に分類されている¹⁰⁾。(1)天然物利用系は、デンプンやセルロースなどの天然物を利用したものである。(2)微生物生産系は、バクテリアセルロースやポリヒドロキシアルカノエート (PHA) などの微生物が生産する脂肪族ポリエステルを利用したものである。(3)化学合成系は化学合成によってつくられる高分子であり、ポリカプロラクトンやポリ乳酸などがある。代表的な生分解性高分子を Figure 3 に示す。近年の生分解性材料は、取り扱いが容易な化学合成系であるポリカプロラクトン (PCL) やポリ乳酸 (PLA) などが多く使われている。

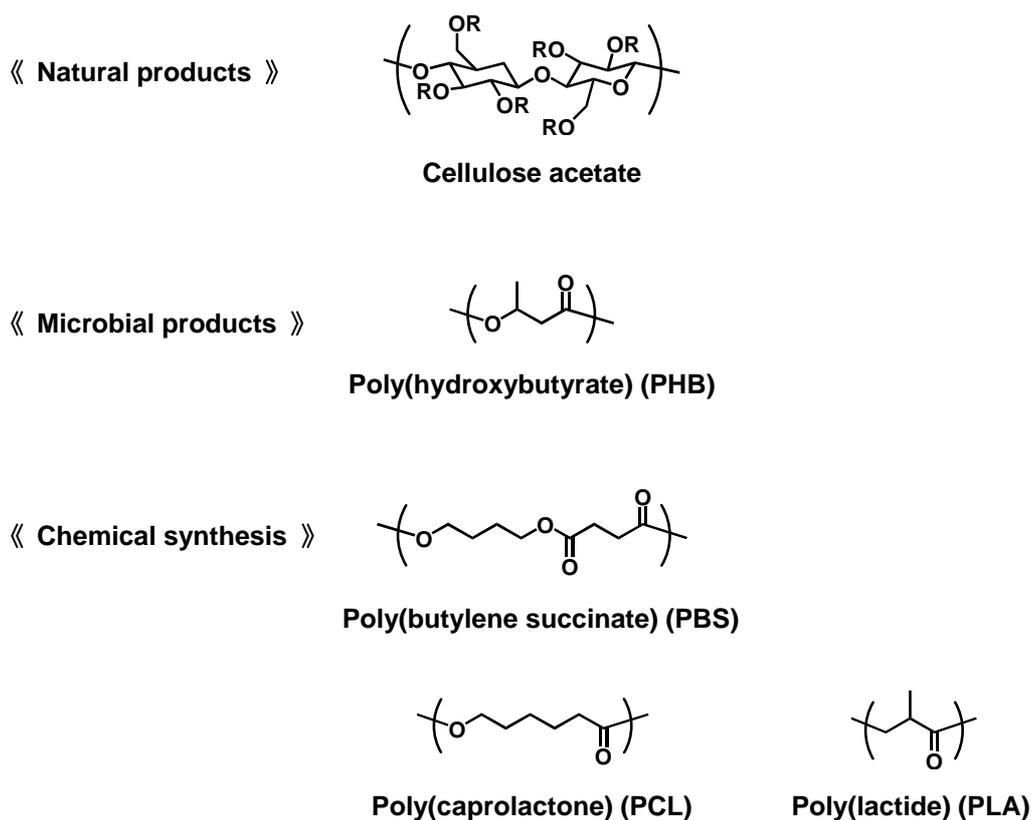
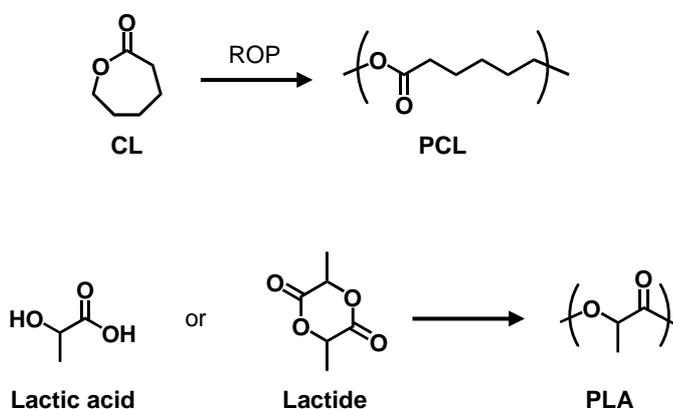


Figure 3. Typical biodegradable polymers.

1.4 生分解性高分子としてのポリカプロラクトンおよびポリ乳酸

PCLはε-カプロラクトン (CL) を開環重合 (ROP) して得られるポリエステルであり、約 60 °Cに融点を有する半結晶性高分子である。工業用材料としては (株) ダイセルがプラクセルという名称で種々の特性を持つ PCL を販売している。しかし、融点が 60 °Cと低いために、PCL 単独での利用は限られている。おもな利用例としては、様々な樹脂との相溶性が良いため、他の生分解性樹脂とのブレンドや、農業用マルチフィルム、コンポスト用袋、釣り糸、漁網などに利用されている。

PLA は、乳酸を直接重合する直接重合法または、乳酸の環状二量体であるラクチドを経由するラクチド法によって得られるポリエステルである。直接重合法は、乳酸を直接加熱して脱水縮合することによって合成する方法であるが、分子量の高い PLA を得ることが困難であった。近年では、オニウム塩などの触媒が開発されたことで、分子量の高い PLA を合成できることが報告されている¹¹⁾。ラクチド法は、乳酸の縮合により得られたポリ乳酸のオリゴマーを減圧下で加熱分解することでラクチドを合成し、このラクチドを開環重合することで PLA を得る方法である¹²⁾。直接重合法よりもラクチドを合成する工程が必要になるものの、容易に分子量の高い PLA を得ることができる。ラクチドには L 体、D 体、メソ体の 3 種類の光学異性体が存在し、L-ラクチドのみで重合したポリ-L-乳酸 (PLLA) は、融点が約 170 °C、ガラス転移温度が約 60 °Cの結晶性を有する。PLLA とポリ-D-乳酸 (PDLA) を等量混合するとステレオコンプレックスが形成され、このステレオコンプレックス型 PLA (sc-PLA) は PLLA や PDLA の融点よりも高くなることが知られている¹²⁾。ポリ乳酸の原料である乳酸は、トウモロコシなどからデンプンを抽出し、発酵させることで得られることから、石油系原料を使わない、環境に配慮したバイオプラスチックとしても注目されている。おもな利用例として、食品トレイや農業用マルチフィルム、電化製品や自動車用のパーツなどがある。



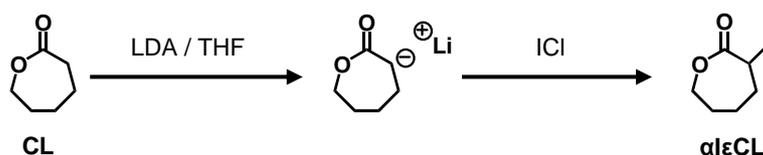
Scheme 1. Polymerization of PCL and PLA.

1.5 ポリカプロラクトンおよびポリ乳酸の官能基化に関する既往研究

PCL は融点が約 60 °C と低く、PLA はガラス転移温度以上になると軟化しやすいなどの問題点があり、物性の改質が重要となる。改質法としては、放射線や電子線を照射することで分子鎖同士を架橋させる方法や、異種高分子と共重合させることで欠点を補い、新たな性質を持たせる方法、炭素繊維やセルロースナノファイバー (CNF) などのフィラーや、無機微粒子と複合化させるなどの方法がある。PCL や PLA などのポリエステルには、主鎖中にエステル基しかないため、異種高分子を導入するための反応点の導入が必要である。また、フィラーとの複合化においては、ポリマーとフィラーの相互作用がないため、ポリマーと十分に混合せず、相分離などを引き起こし、十分な物性を発揮できないなどの問題点があった。そこで重要になるのが反応点や相互作用に必要な官能基の導入である。

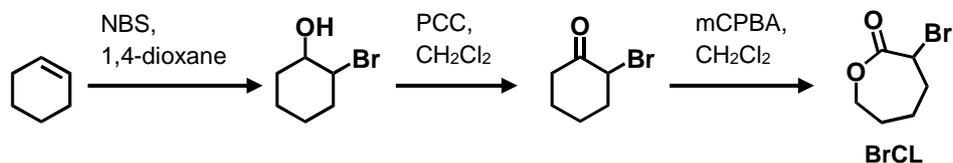
PCL の官能基化は盛んに行われており、一般的な PCL の官能基化としては、 γ -ブチロラクトン (BL) や δ -バレロラクトン (VL)、CL などのラクトンに官能基を導入した官能基化ラクトンモノマーを合成し、CL との共重合によって官能基を導入する方法が知られている¹³⁻¹⁷⁾。以下に官能基化ラクトンモノマーの合成に関する既往研究を示す。

Habnoui ら¹³⁾は、CL にリチウムジイソプロピルアミド (LDA) および一塩化ヨウ素を用いて反応させることで、 α -ヨード- ϵ -カプロラクトン (α I ϵ CL) を合成した (Scheme 2)。得られた α I ϵ CL を開環重合することでヨウ素を導入した Poly(α I ϵ CL) を得た。

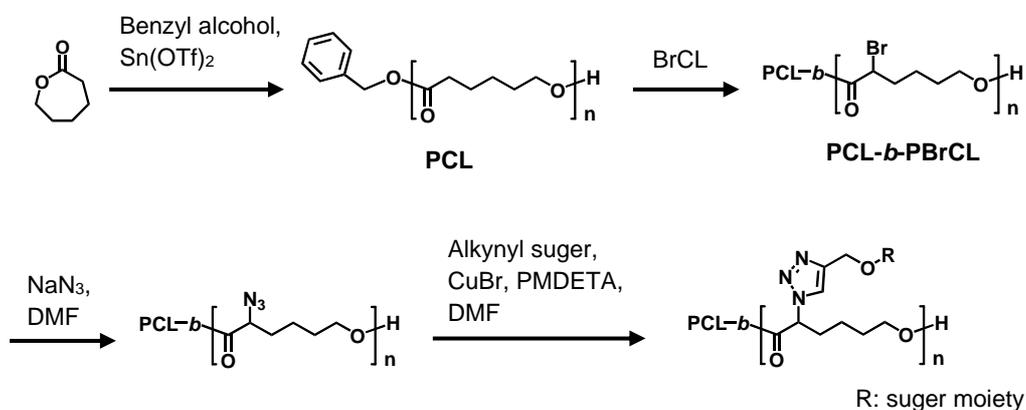


Scheme 2. Synthesis of α I ϵ CL.

Xu ら¹⁴⁾は、シクロヘキセンを出発原料とし、Scheme 3 のような反応を用いて臭素を導入した 2-bromo- ϵ -caprolactone (BrCL) を合成した。CL を開環重合した後に末端の水酸基を開始点とし、得られた BrCL を開環重合することで PCL-*b*-PBrCL を合成した。この PCL-*b*-PBrCL の臭素をアジド化し、アルキンを導入した種々の糖とクリック反応させることで、側鎖に糖を導入した PCL を合成した (Scheme 4)。

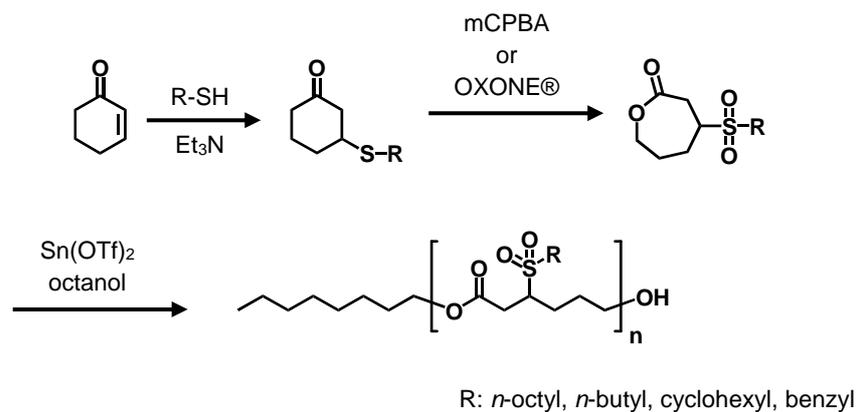


Scheme 3. Synthesis of BrCL.



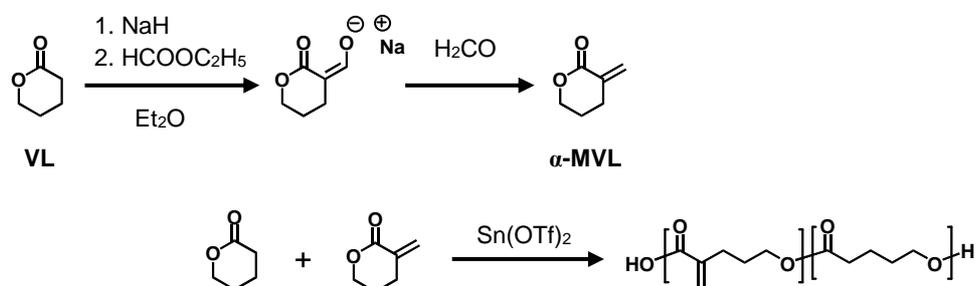
Scheme 4. Synthetic route of amphiphilic diblock glycopolymrs.

Winkler ら¹⁵⁾は、Scheme 5 のように 2-シクロヘキセン-1-オンとチオール化合物の Thia-Michael 付加反応および Baeyer-Villiger 酸化によって、スルホン基を有する CL を合成し、開環重合することでスルホン基を有する PCL を得た。得られたポリマーは透明であり、導入したスルホン基部分によってガラス転移温度が変化した。



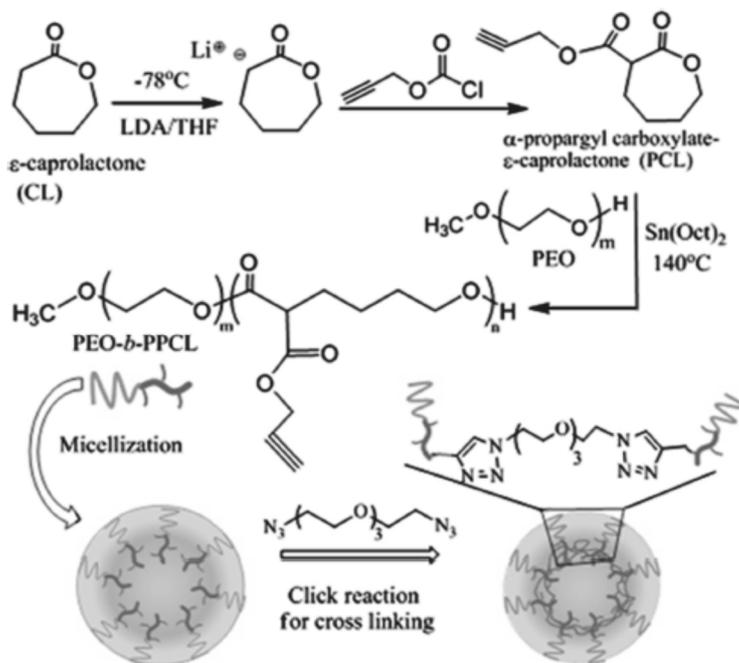
Scheme 5. Synthesis of caprolactone monomer containing sulfonfyl group and the ring-opening polymerization.

Stohr ら¹⁶⁾は、VL を出発原料とし、Scheme 6 のような反応によって α -メチレン- δ -バレロラクトン (α -MVL) を合成し、 α -MVL と VL を共重合することで、P(MVL-VL) 共重合体を得た。得られた共重合体と α -MVL にラジカル開始剤を反応させることで架橋ポリマーを作製した。得られた架橋ポリマーは、2つのガラス転移温度が発現した。



Scheme 6. Synthesis of α -methylene- δ -valerolactone and ring-opening polymerization of α -MVL with VL.

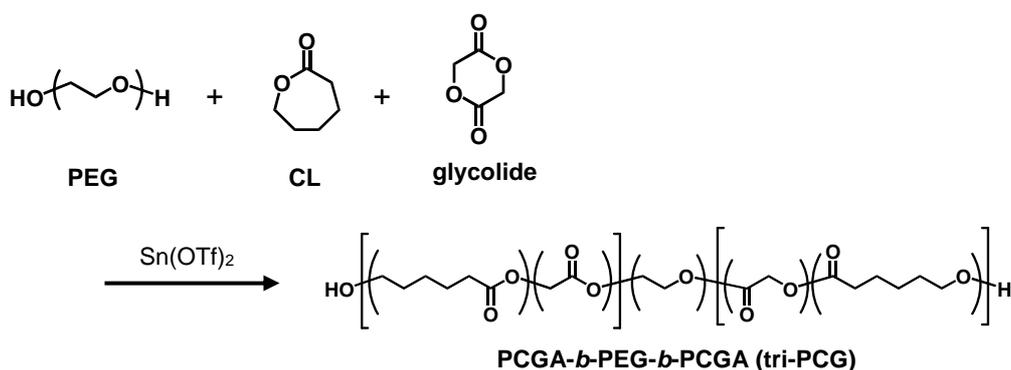
Garg ら¹⁷⁾は、CL にリチウムジイソプロピルアミド (LDA) およびクロロギ酸プロパルギルを反応させることでプロパルギル基を有する CL (PCL) を合成し、ポリエチレンオキシド (PEO) の片末端水酸基を開始点として開環重合することで、PEO-*b*-PPCL を得た (Scheme 7) . この PEO-*b*-PPCL をミセル形成させた後に、両末端にアジド基を有するテトラエチレングリコールを加え、クリック反応を用いて架橋させた。このミセルはタンパク質吸着実験などを行い、ドラッグデリバリーシステム用担体として期待できるものであった。



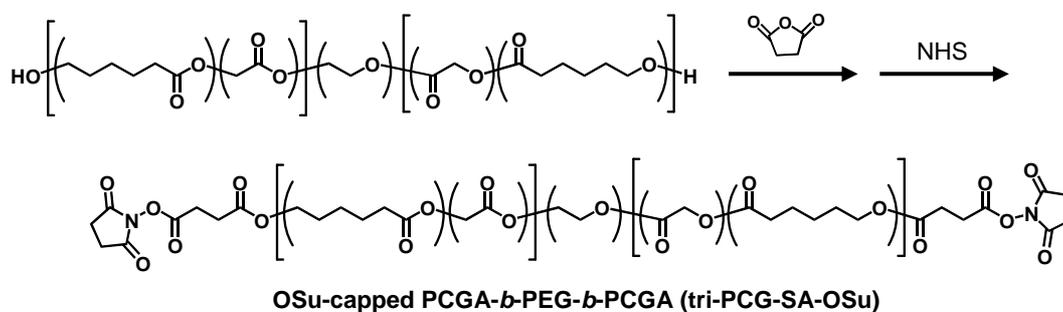
Scheme 7. Synthetic scheme for the preparation of core-crosslinked micelles¹⁷⁾.

PCL に異種高分子を導入する方法としては、異種高分子の末端などの水酸基を開始点として CL を開環重合する方法や、上述した官能基化ラクトンモノマーの官能基を用いる方法などがある¹⁸⁻²⁵⁾。これらの異種高分子との共重合に関する既存研究を以下に示す。

Yoshida ら¹⁸⁾は、両末端に水酸基を有するポリエチレングリコール (PEG) を開始点とし、CL とグリコール酸の環状二量体であるグリコリドを開環重合することで PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA トリブロック共重合体を得た (Scheme 8)。さらに、両末端の水酸基は無水コハク酸を用いてカルボキシ基にした後に、N-ヒドロキシスクシンイミドを用いてスクシンイミドを導入した (Scheme 9)。PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA、スクシンイミド末端の PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA および水溶性ポリアミンを混合することでインジェクションポリマーを調製した。このインジェクションポリマーはゾル状態であったが、37 °Cまで加熱することでゾル-ゲル相転移を発現した。このインジェクションポリマーシステムはドラッグデリバリーシステムや臨床用の医療材料としての応用などに期待できるものであった。

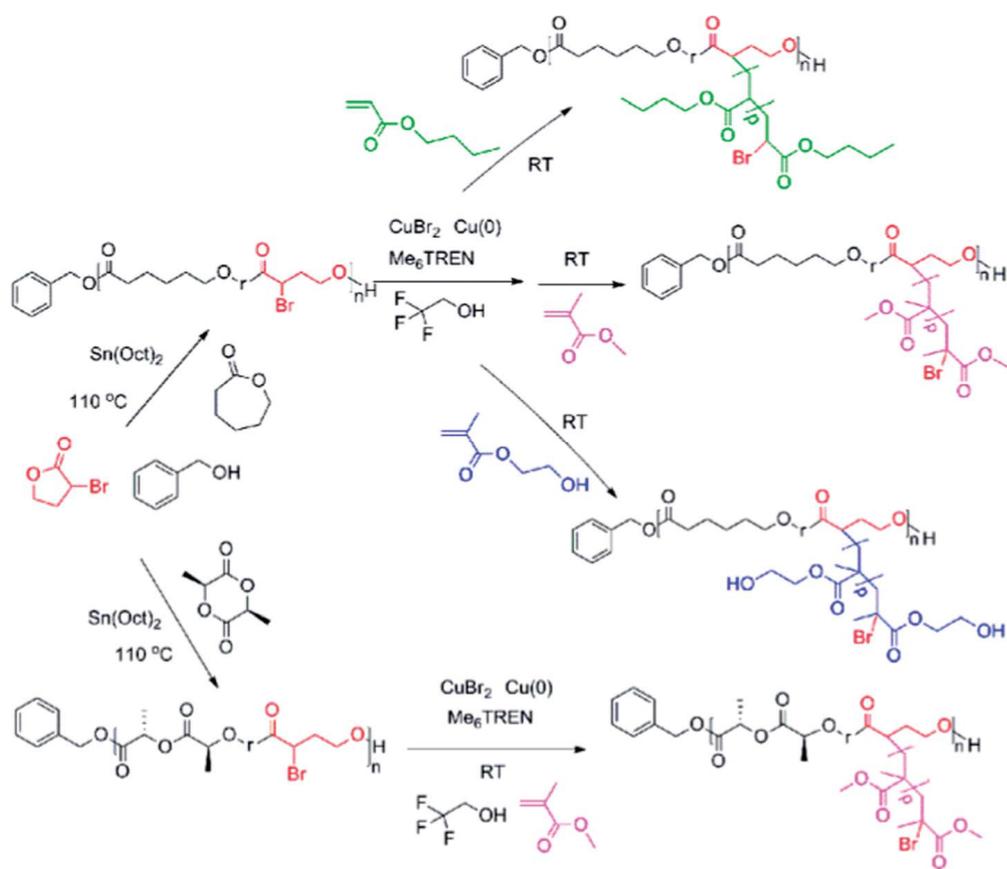


Scheme 8. Synthesis of PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA triblock copolymer (tri-PCG).



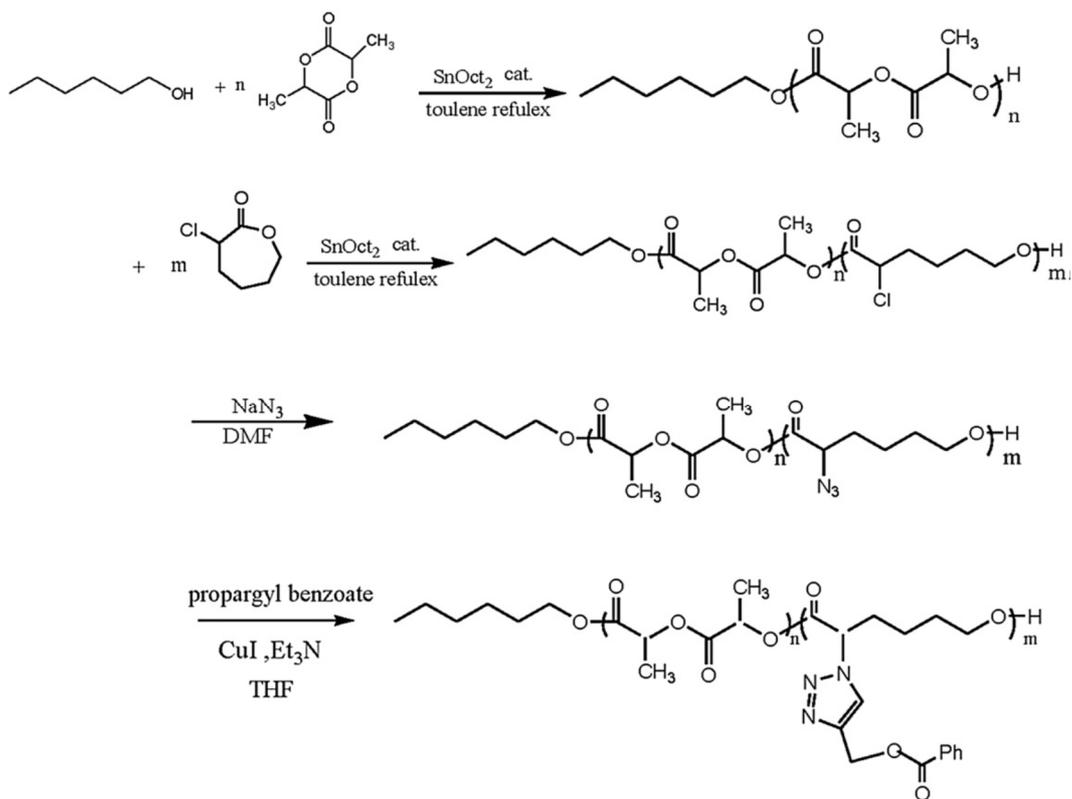
Scheme 9. Synthetic route for tri-PCG-SA-OSu.

Olsen ら¹⁹⁾は、BL に臭素を導入した α -ブromo- γ -ブチロラクトン (α BryBL) を使い、CL または LA との開環重合によって臭素を有する共重合体を合成した。この共重合体をマクロ開始剤として、一電子移動リビングラジカル重合 (SET-LRP)によって種々のアクリル系モノマーの重合を行った (Scheme 10)。



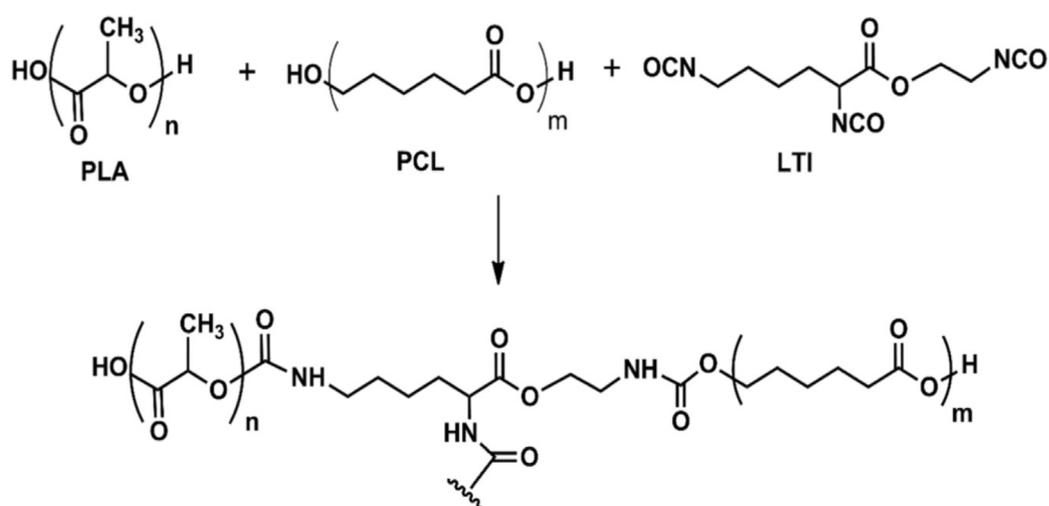
Scheme 10. Synthetic outline for the formation of aliphatic polyester graft copolymers. First, ring-opening polymerization of α -bromo- γ -butyrolactone with ϵ -caprolactone or L-lactide forms the macroinitiator, followed by the grafting or different acrylates *via* SET-LRP¹⁹⁾.

Chin ら²⁰⁾は, Scheme 11 のように PLA を開環重合した後に, 塩素を導入した CL を開環重合することで PLLA-*b*-P α ClCL を合成した. その後, アジド化およびクリック反応によって安息香酸を導入した. このブロック共重合体のミセルは, 高い薬物封入性や低細胞毒性を示した.



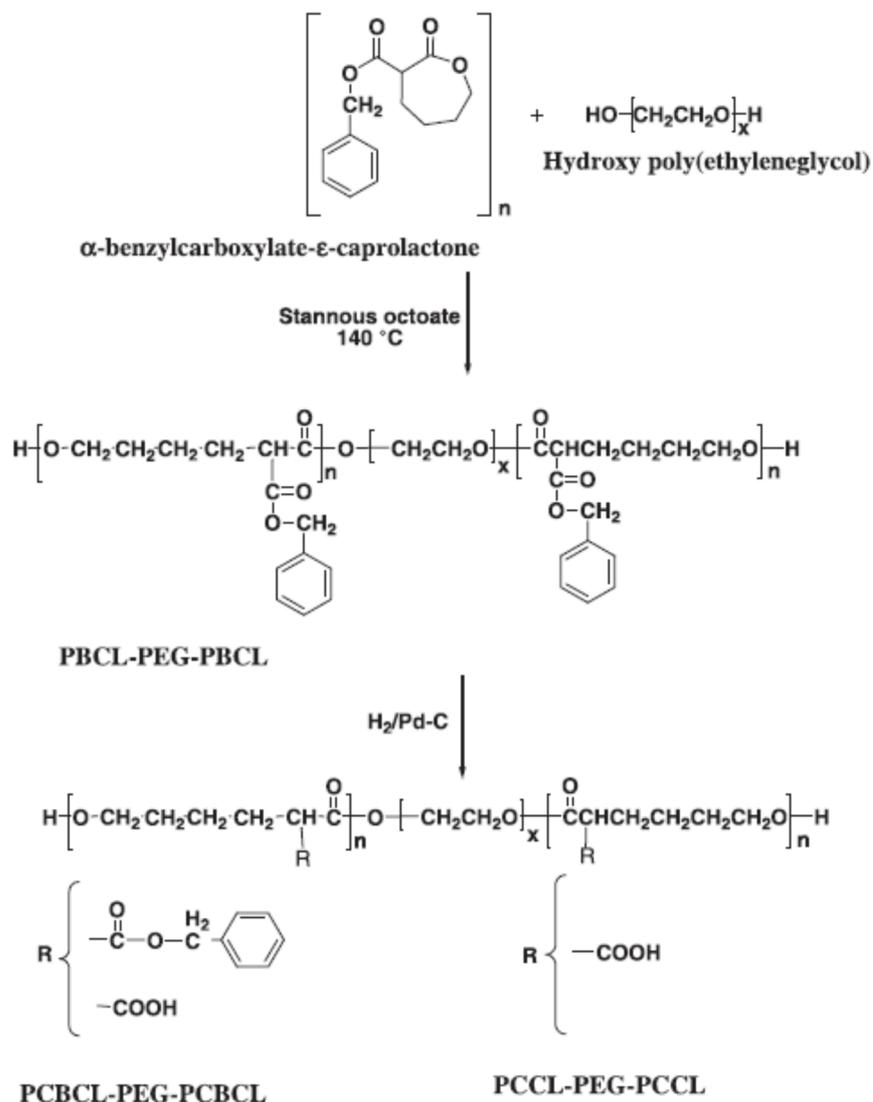
Scheme 11. The synthesis of block-graft PLLA-*b*-(P α N₃CL-*g*-PBA)²⁰⁾.

Visco ら²¹⁾は、PLA、PCL の両末端水酸基と Ethyl Ester L-Lysine Triisocyanate のイソシアナートを反応させることで、Scheme 12 のように共重合し、PLA/PCL ポリエステルブレンドを作製した。このブロックポリマーは、PLA と PCL の両者の特徴を併せ持ち、伸び率の増加など、機械物性が向上した。このブロックポリマーは吸収性縫合糸や細胞培養用の足場などの医療用材料として期待できる。



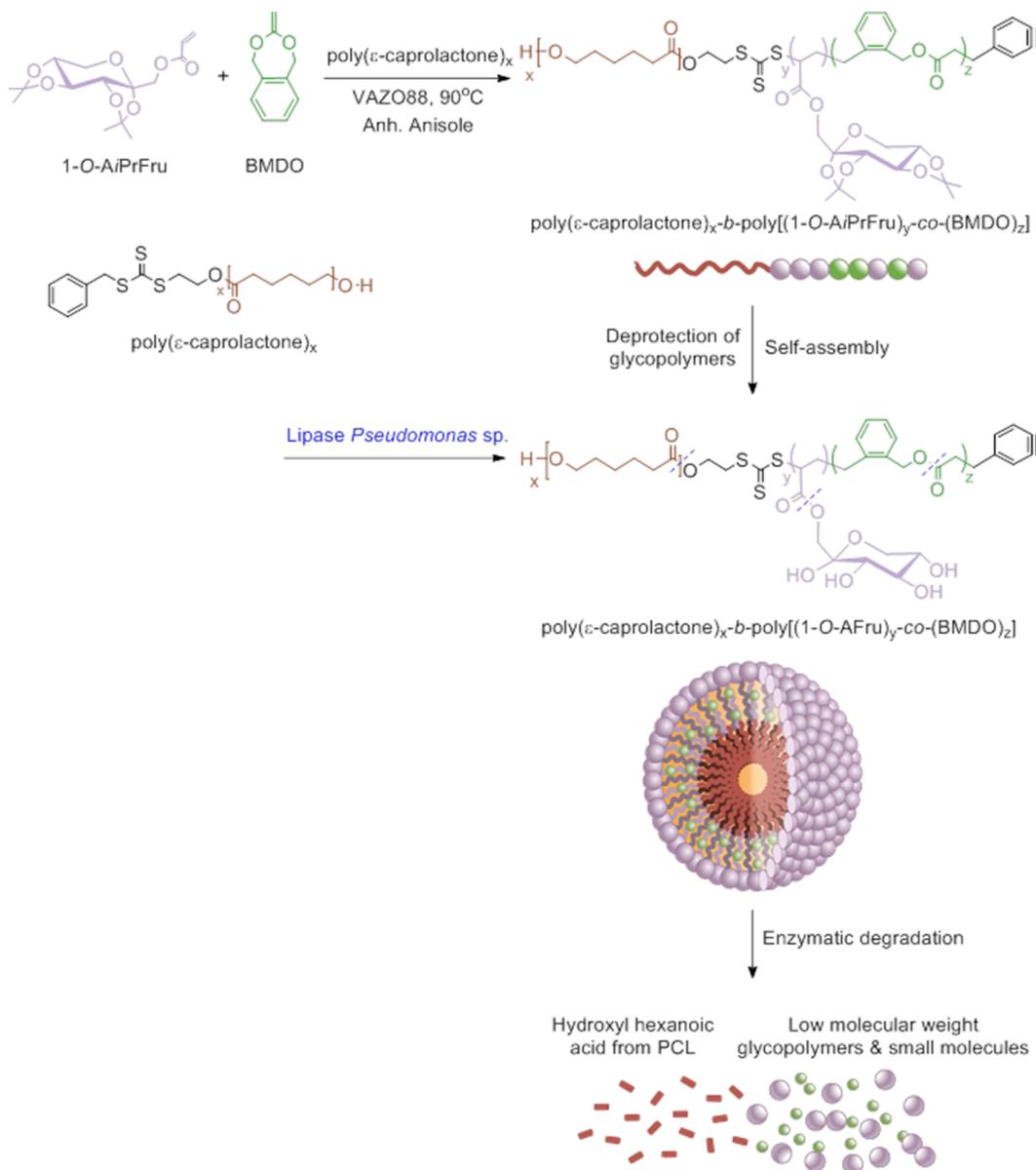
Scheme 12. Synthesis of PLA-PCL-LTI²¹⁾.

Nikouei ら²²⁾は、カルボン酸をベンジル保護した α -benzylcarboxylate- ϵ -caprolactone を合成し、ポリエチレングリコールの両末端の水酸基を開始点として開環重合を行った後に、全て、または部分的に脱保護することでカルボキシ基を導入した PCCL-PEG-PCCL および PCBCL-PEG-PCBCL を得た(Scheme 13)。このトリブロック共重合体は、カルボキシ基の含有率によって臨界ミセル濃度 (CMC) が変化し、ベンジル基を含有するものは pH によっても CMC が変化した。また、温度によるミセルサイズの変化は pH およびベンジル基の含有率によって変化した。これは熱および pH 応答性ミセルとして期待できる。



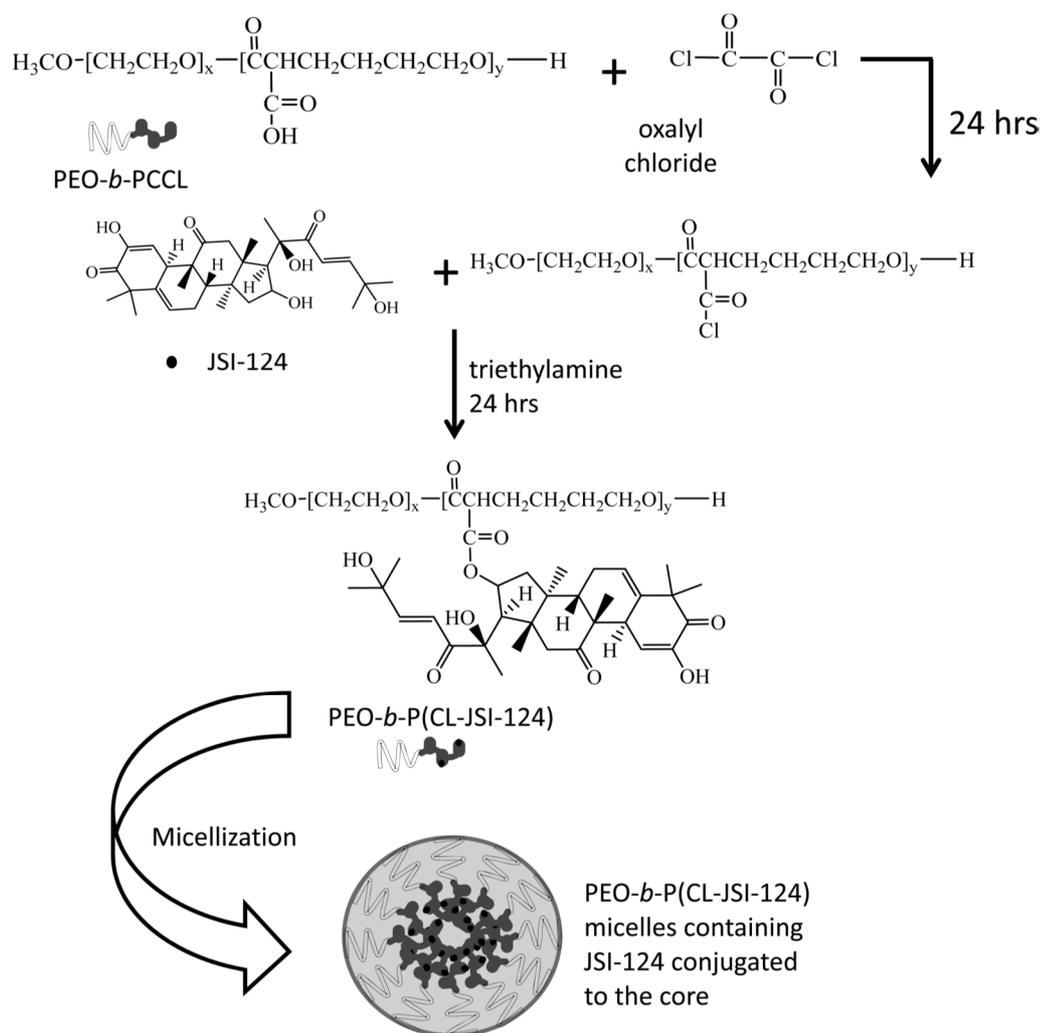
Scheme 13. Synthesis of PCBCL-PEG-PCBCL and PCCL-PEG-PCCL²²⁾.

Ganda ら²³⁾は、可逆的付加開裂連鎖移動 (RAFT) 重合可能な PCL ベースの RAFT 剤を用いて、PCL-*b*-P[1-O-AFru-co-BMDO]共重合体を合成し、自己集合させることでミセルを作製した (Scheme 14) . このミセルはリパーゼを用いた酵素分解可能な糖ポリマーミセルであり、生体適合性や細胞に対する毒性がないため、ドラッグデリバリーシステム用担体として期待できる.



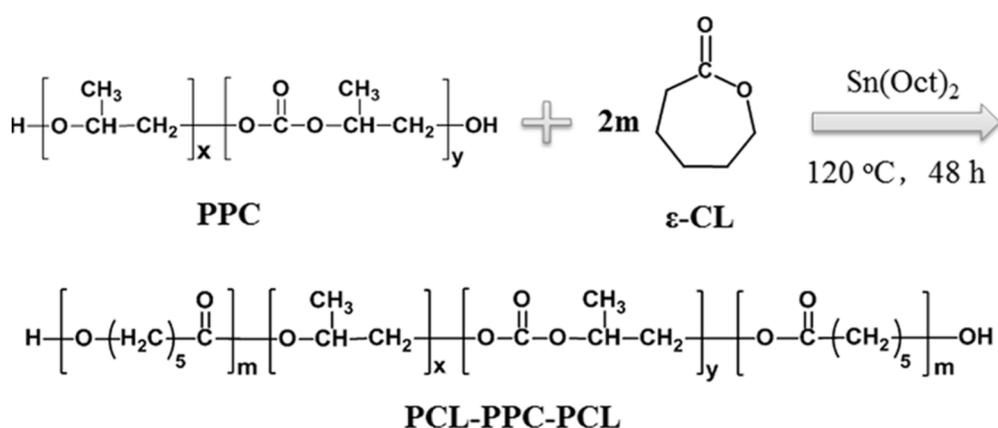
Scheme 14. Synthetic pathway of the degradable glycopolymers, *i.e.*, poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly[(1-*O*-acryloyl- β -D-fructopyranose)-*co*-(5,6-benzo-2-methylene-1,3-dioxepane)] (PCL-*b*-P[1-*O*-AFru-*co*-BMDO]), followed by self-assembly to degradable micelles²³.

Garg ら²⁴⁾は、ポリエチレンオキサイドとカルボン酸クロリドを有するポリカプロラク톤のブロック共重合体に、抗増殖性および抗腫瘍性を示す細胞透過性のトリテルペノイド化合物である JSI-124 を結合させることで、PEO-*b*-P(CL-JSI-124)を合成し、ミセル化することで JSI-124 をコンジュゲートした (Scheme 15) . このコンジュゲートしたミセルは、優れた抗腫瘍性や、遊離薬物よりも高活性を示したことから、癌免疫療法としての利用が期待できる.



Scheme 15. Synthetic scheme for the fabrication of PEO-*b*-P(CL-JSI-124) micelles²⁴⁾.

Chen ら²⁵⁾は、両末端水酸基のポリプロピレンカーボネート (PPC) を開始剤とし、CL の開環重合によって PCL-PPC-PCL トリブロック共重合体を合成した (Scheme 16) . この PCL-PPC-PCL にエポキシ樹脂 (EP) を加えて加熱混合することで、PCL-PPC-PCL/EP 複合体を作製した. PPC/EP 複合体は透明性がなかったが、PCL-PPC-PCL/EP では、相溶性が向上し透明性を発現した. また、原料の EP よりも引張伸びが増加し、PPC の用途拡大に貢献した.



Scheme 16. Synthesis of PCL-PPC-PCL triblock copolymer²⁵⁾.

1.6 本研究の目的と意義

前述した官能基化ラクトンモノマーを用いた官能基化では、官能基化ラクトンモノマーを合成するのに多段階の反応や、煩雑な精製が必要となる。また、異種高分子との共重合では、官能基化ラクトンモノマーの利用や、高分子鎖末端の官能基を利用するなど、方法が限定されるといった問題点があり、簡便な官能基の導入方法が重要となる。

本論文では、生分解性高分子の簡便な官能基化手法の開発を目標とし、PCL および PLA にジメチルチタノセンを直接反応させることでメチレン基を導入する手法を開発した。メチレン基を導入した PCL は、チオール-エン反応によって種々の官能基の導入を行った。また、直接メチレン化反応によって得られたメチレン化 PCL と、メチレン化ラクトンモノマーと CL との共重合によってメチレン基を導入したメチレン化 PCL 共重合体との比較を行

った。さらに、PCLの直接メチレン化およびチオール-エン反応を用いた官能基化による物性への影響を調査することで、新規官能基化手法の評価を行った。

参考文献

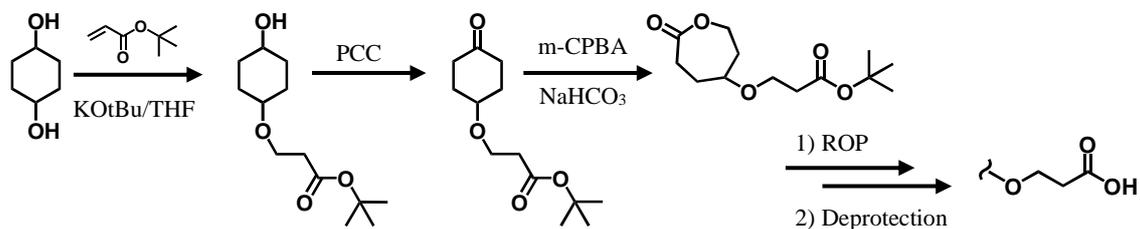
- 1) H. Oyabu, *Shikizai*, **70**, 404 (1997).
- 2) T. Miyakoshi, *Koubunshi*, **47**, 405 (1998).
- 3) T. Miyakoshi, *Chemistry and Education*, **61**, 134 (2013).
- 4) S. Kobayashi. *Koubunshi*, **53**, 90 (2004).
- 5) Editorial committee, *Nippon Gomu Kyokaishi*, **84**, 366 (2011).
- 6) S. Kawahara, *Chemistry and Education*, **61**, 480 (2013).
- 7) R. Geyer, J. R. Jambeck, and K. L. Law, *Sci. Adv.*, **3**, e1700782 (2017).
- 8) J. R. Jambeck, R. Geyer, C. Wilcox, T. R. Siegler, M. Perryman, A. Andrady, R. Narayan, and K. L. Law, *Science*, **347**, 768 (2015).
- 9) WORLD ECONOMIC FORUM, “The New Plastics Economy: Rethinking the future of plastics” (2016).
- 10) H. Shirahama, *Materiaru Raifu Gakkaishi*, **19**, 23 (2007).
- 11) H. Iwahashi, T. Oka, and A. Abiko, *Chem. Lett.*, **37**, 708 (2008).
- 12) Y. Kimura, *Chemistry and Education*, **58**, 398 (2010).
- 13) S. El Habnoui, V. Darcos, and J. Coudane, *Macromol. Rapid Commun.*, **30**, 165 (2009).
- 14) N. Xu, R. Wang, F. Du, and Z. Li, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **47**, 3583 (2009).
- 15) M. Winkler, Y. S. Raupp, L. A. M. Kohl, H. E. Wagner, and M. A. R. Meier, *Macromolecules*, **47**, 2842 (2014).
- 16) O. Stohr and H. Ritter, *Macromol. Chem. Phys.*, **215**, 426 (2014).
- 17) S. M. Garg, X. Xiong, C. Lu, and A. Lavasanifar, *Macromolecules*, **44**, 2058 (2011).
- 18) Y. Yoshida, K. Kawahara, K. Inamoto, S. Mitsumune, S. Ichikawa, A. Kuzuya, and Y. Ohya, *Biomater. Sci. Eng.*, **3**, 56 (2017).
- 19) P. Olsen, J. Undin, K. Odelius, and A. C. Albertsson, *Polym. Chem.*, **5**, 3847 (2014).
- 20) F. Chiu, S. Wei, K. Peng, and R. Lee, *Polymer*, **53**, 3476 (2012).
- 21) A. Visco, D. Nocita, A. Giamporcaro, S. Ronca, G. Forte, A. Pistone, and C. Espro, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **68**, 308 (2017).
- 22) N. S. Nikouei, A. Lavasanifar, *Acta Biomaterialia*, **7**, 3708 (2011).
- 23) S. Ganda, Y. Jiang, D. S. Thomas, J. Eliezar, and M. H. Stenzel, *Macromolecules*, **49**, 4136 (2016).
- 24) S. M. Garg, M. R. Vakili, O. Malavi, and A. Lavasanifar, *Mol. Pharmaceutics*, **14**, 2570 (2017).
- 25) S. Chen, B. Chen, J. Fan, and J. Feng, *Sustainable Chem. Eng.*, **3**, 2077 (2015).

第2章

ポリカプロラクトンの直接メチレン化反応

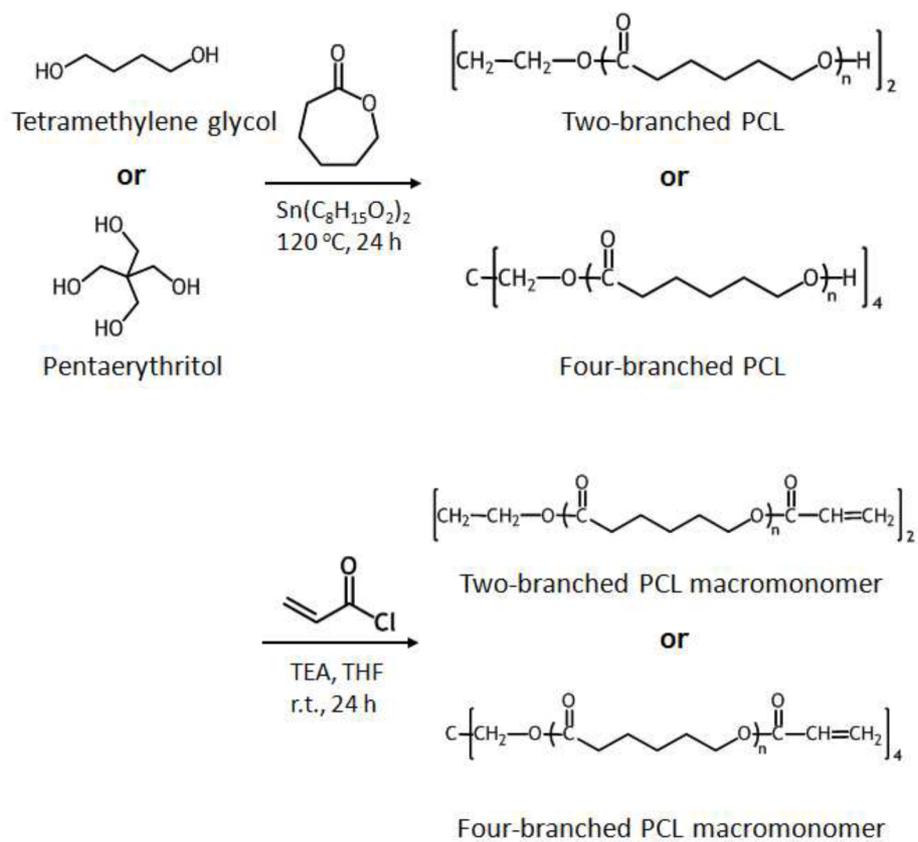
2.1 緒言

ポリカプロラクトン (PCL) は融点が約 60 °C と低いため単独での利用が難しく、改質が必要になる。官能基の導入例として、Surnar らは¹⁾、出発原料である 1,4-cyclohexanediol から数段階の反応を経て、CL のカルボン酸誘導体である 3-((4-oxocyclohexyl)oxy)propanoic acid を合成し、CL と共重合させた後に脱保護することで、PCL にカルボキシ基を導入した (scheme 17) 。ポリエチレングリコール (PEG) と PCL, カルボン酸誘導体 CL を用いてブロック共重合体を合成し、脱保護することで、PEG-PCL-carboxylic PCL ブロック共重合体を得た。これに、抗がん剤であるドキソルビシン(DOX)およびシスプラチンを含むことでナノ粒子を作製した。このナノ粒子は酵素的制御による併用抗がん剤治療に有用であった。



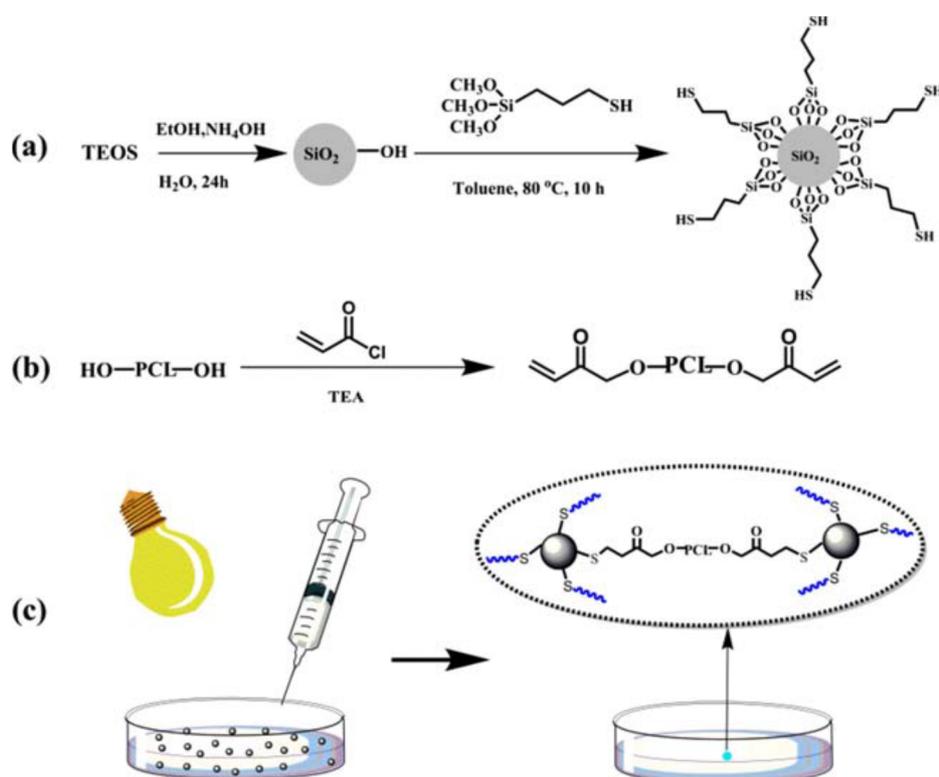
Scheme 17. Synthesis of carboxylate CL derivative.

Ebara ら²⁾は、直鎖状および4分岐のPCLを重合し、その末端の水酸基をアクリロイル基に変換し架橋させ、形状記憶シートを作製した (Scheme 18) 。形状記憶シートに微細な溝を形成させた後に線維芽細胞を培養し、加熱させることでシートをフラットな状態にしたところ、溝に沿って規則的に成長していた線維芽細胞が加熱後のフラットな状態では不規則な方向に成長することを見だし、細胞の成長に与える足場の影響など、バイオメカノロジーの解明などに使用した。



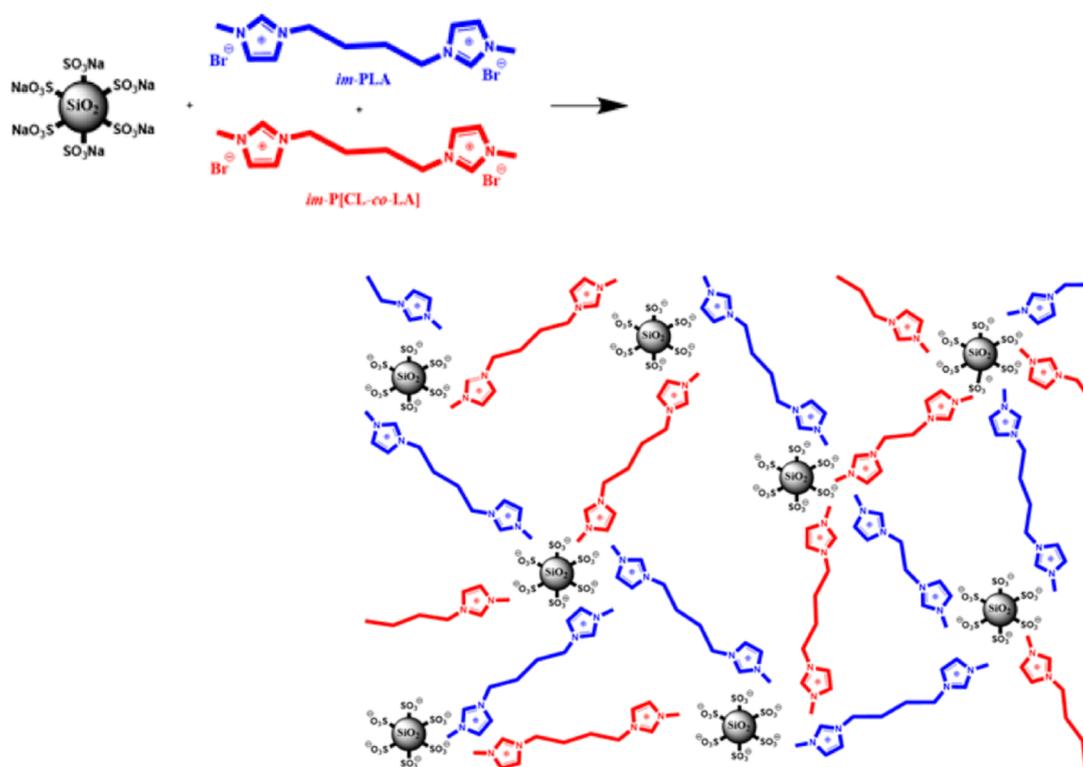
Scheme 18. Synthesis of two and four branched PCL macromonomers²⁾.

Yang ら³⁾は、表面にチオール基を有するシリカと、両末端にアクリロイル基を有する PCL の光ラジカル開始剤を用いたチオール-エン反応によって、SiO₂ を架橋点とする PCL/SiO₂ フィルムを作製した (Scheme 19). このフィルムは機械的物性が向上し、温度によって形状が変化する形状記憶性を発現した. これらの特性から、バイオメディカルとしての応用に期待できる材料であった.



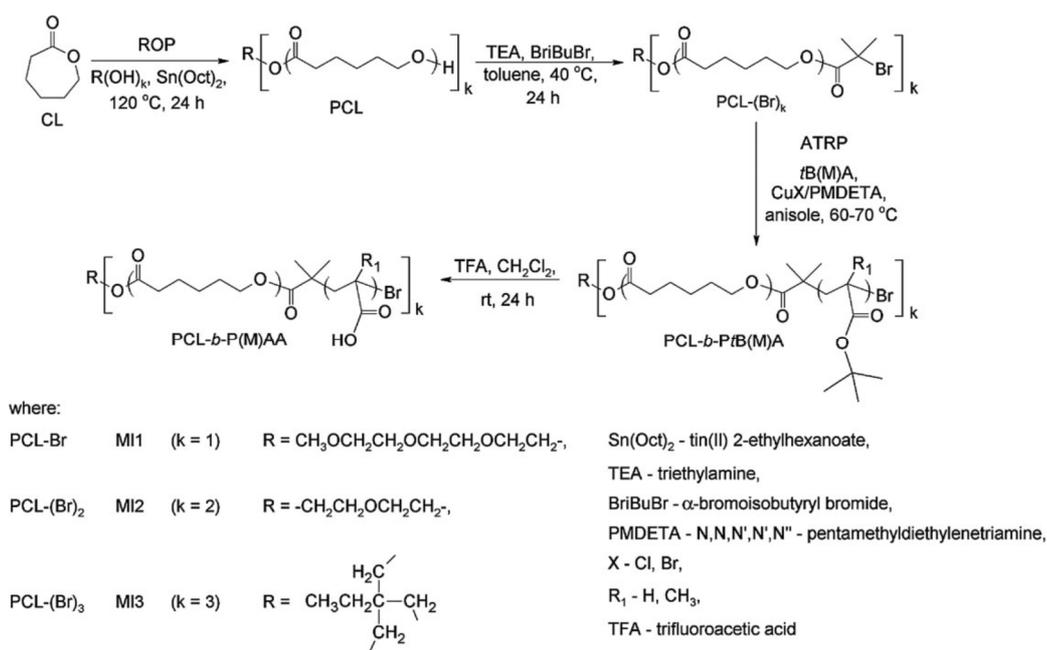
Scheme 19. (a) Synthetic procedure of the thiol-modified SiO₂, (b) synthetic approach of end-capped PCL, and (c) preparation of PCL-based SMPs crosslinked by SiO₂³⁾.

Odent ら⁴⁾は、イミダゾリウム末端の PLA および P(CL-co-LA) にシリカナノ粒子を混合することでハイブリッドフィルムを作製した (Scheme 20) . このハイブリッドフィルムはシリカ表面のスルホン酸ナトリウムとイミダゾリウムとの静電相互作用によって良好な分散性を発現し、ナノコンポジットを作製するための方法として期待できる. また, 原料の PLA よりも良好な成型加工性や形状記憶性を発現した.



Scheme 20. Schematic of ionic hybrids based on PLA and imidazolium-terminated PLA and P(CL-co-LA) oligomers with sulfonated silica nanoparticles⁴⁾.

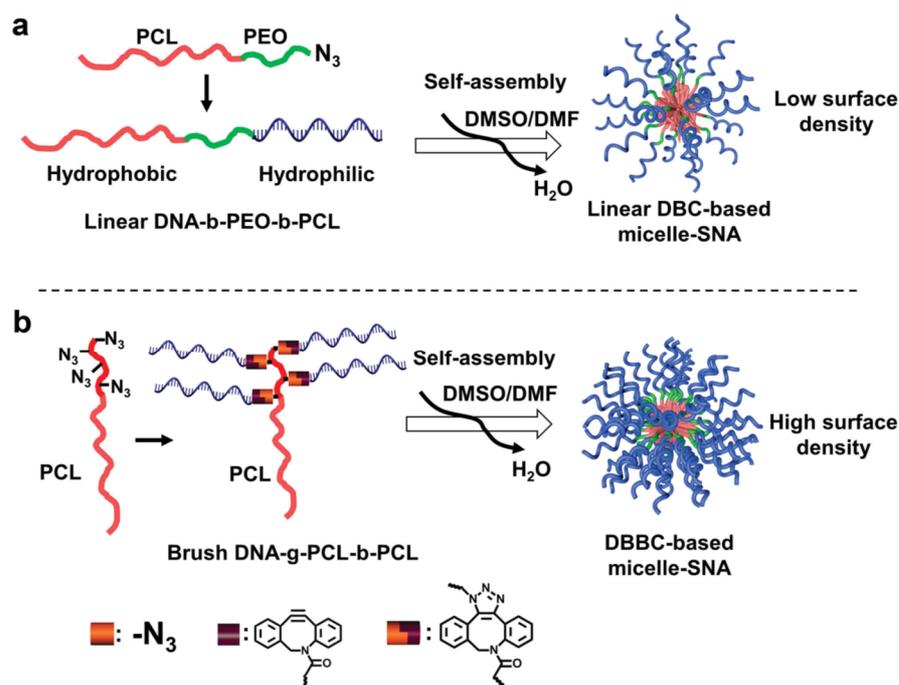
Bury ら⁵⁾は、原子移動ラジカル重合 (ATRP) 用マクロ開始剤である PCL-(Br)_k を用いて、アクリル酸 *t*-ブチルの ATRP を行った後に脱保護することで PCL-*b*-P(M)AA を合成した (Scheme 21) . このブロック共重合体ミセルにインドメタシンや、ケルセチンなどのモデル薬物を用いて薬物ローディング試験を行ったところ、星型ポリマーにおいては高い薬物封入性を示した.



Scheme 21. Transformation of hydrophobic to amphiphilic block copolymers based on PCL⁵⁾.

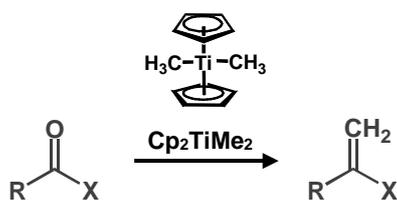
Zhang ら⁶⁾は、片末端にアジド基を有する PCL-PEO ブロック共重合体にクリック反応を用いて DNA を導入した linear DNA-*b*-PEO-*b*-PCL や、PCL とアジド基を有する PCL の共重合体にクリック反応を用いて DNA を導入した brush DNA-*g*-PCL-*b*-PCL を合成し、自己集合化させた (Scheme 22) . DNA ブラシ状ブロック共重合体ミセルは、高い核酸密度によって、効果的なトランスフィクションや細胞内遺伝子調節剤として期待できる。

しかし、これらの応用には官能基の導入が必要であり、官能基化ラクトンモノマーによる官能基化は、煩雑な反応や精製、末端などの特定の部分の官能基を利用するなどの問題点があった。また、PCL 末端の水酸基を用いる方法は、末端の官能基しか利用できないため、改質法が限定されてしまうなどの問題点があった。そのため、より簡便に官能基を導入する手法が求められている。



Scheme 22. Schematic showing the synthesis of DNA grafted block copolymer-based micelle-SNAs. a) The synthesis of the linear DNA- *b* -PEO- *b* -PCL block copolymer and the corresponding formation of micelle-SNAs (LDBC-SNAs). b) The synthesis of the brush DNA- *g* -PCL- *b* -PCL block copolymer and the formation of micelle-SNAs (DBBC-SNAs) with a higher surface density of nucleic acids⁶⁾.

ジメチルチタノセン(Cp_2TiMe_2 , Petasis 試薬)は、ケトンやアルデヒド、エステルのカルボニル基をメチレン基に変換することが報告されている (Scheme 23)^{7,8)}。メチレン化できる試薬として Tebbe 試薬^{9,10)}があるが、Petasis 試薬は Tebbe 試薬に比べて空气中で安定であり、ルイス酸性の強いアルミニウムを含まず、温和な条件下で反応が進行する。Petasis らが⁷⁾、ジクロロチタノセンからジメチルチタノセンを合成し、様々なカルボニル化合物を用いてメチレン化を行った (Table 1)。それ以降、盛んにジメチルチタノセンを用いたメチレン化が行われるようになった。以下に、ジメチルチタノセンを利用した既往研究を示す。

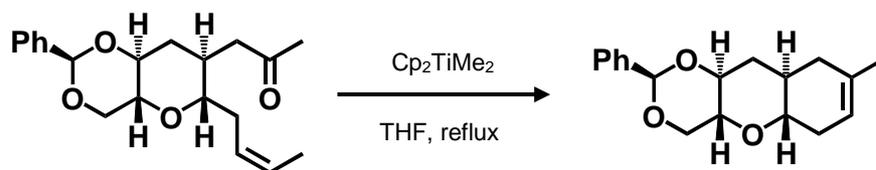


Scheme 23. Methylenation of carbonyl groups using dimethyltitanocene.

Table 1. Carbonyl methylenations with dimethyltitanocene⁷⁾

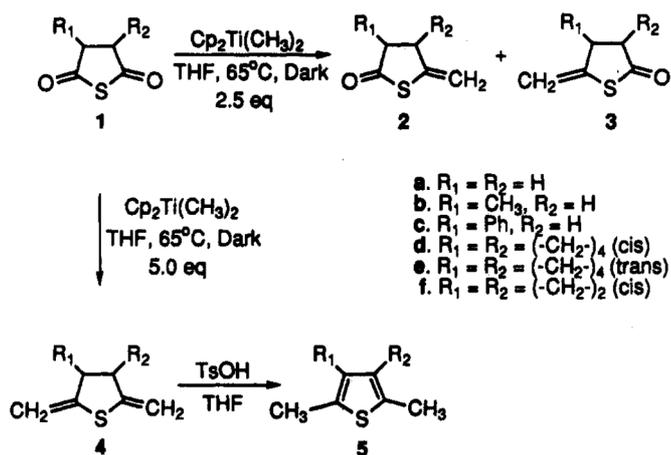
Entry	Carbonyl compd	Product ^a	Yield % ^b
1			43
2			62
3			90 ^c
4			83 ^d
5			60
6			61
7			60 ^e
8			65 ^{d,f}
9			41
10			80
11			70

Nicolaou ら⁹⁾は, Scheme 24 のような閉環メタセシス反応に, ジメチルチタノセンが利用可能であることを報告した.



Scheme 24. Ring-closing metathesis reaction.

Kates ら¹¹⁾は, Scheme 25 のような succinic thioanhydrides のメチレン化を行い, メチレン基に変換できることを報告した.



Scheme 25. Methylenation of succinic thioanhydrides¹¹⁾.

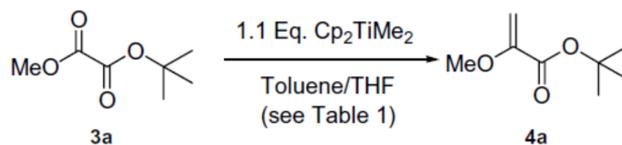
Martínez ら¹²⁾は、ジメチルチタノセンを用いて Table 2 のような *N*-Substituted- β -lactams のメチレン化を行った。

Table 2. Methylenation of *N*-Substituted- β -lactams¹²⁾

$$\text{10} \xrightarrow[\text{PhCH}_3, 70^\circ\text{C}]{\text{Cp}_2\text{TiMe}_2 (0.25\text{M}, 5 \text{ equiv.})}$$

Reactant	Product	Isolated Yield
		76
		75
		69
		45
		81
		10
		see text
		see text
		55
		see text

Cook ら¹³⁾は、ジメチルチタノセンを用いたメチレン化の際に、熱源としてマイクロ波を用いることで (Scheme 26) , 反応時間の短縮が可能であり、また、メチレン基の変換率が向上することを見いだした (Table 3) .



Scheme 26. Petasis olefination of methyl *tert*-butyl oxalate¹³⁾.

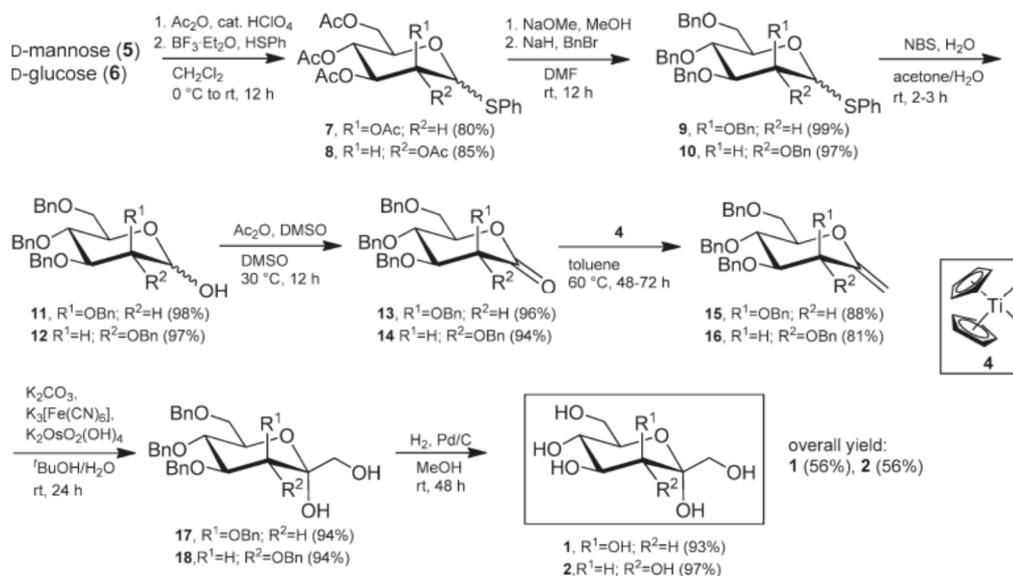
Table 3. Petasis olefination of methyl *tert*-butyl oxalate¹³⁾

Entry	Temperature (°C)	Time	Conversion ^a
1	65	24 h	43
2	75	24 h	71
3	65	48 h	85
4	75	48 h	100
5 ^b	150	30 min	100

^a Conversion of 3a (and the solution yield of 4a) was determined by ¹H NMR using 4,4'-bis(*tert*-butyl)biphenyl as an internal standard, which was present through the olefination process.

^b Microwave conditions: 150 W, sealed tube.

Waschke ら¹⁴⁾は, aldohexose から ketoheptose を容易で高収率なジアステレオ選択的な合成手段の一部として用いた.



Scheme 27. Synthesis of Ketoheptose **1** and **2**¹⁴⁾.

上述のとおり, ジメチルチタノセンは有機合成の分野で盛んに利用されているが, 高分子の官能基化としての報告例はなかった. そこで, このジメチルチタノセンを直接高分子に反応させることで, 官能基化ラクトンモノマーを合成せずに, メチレン基を簡便に導入できると考えた.

本章では PCL の官能基化の手法として, ジメチルチタノセンを用いた PCL の直接メチレン化を検討し, その手法の確立を目指す. また, 得られたメチレン化ポリカプロラクトンの諸物性についての調査を行う.

2.2 メチレン化ポリカプロラク톤の合成

2.2.1 試薬

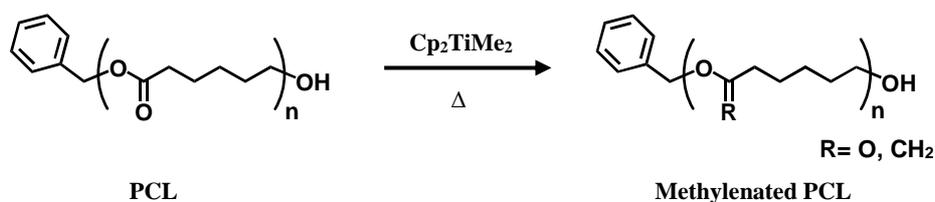
トルエン (脱水), メタノールは関東化学(株)より購入した. ϵ -カプロラクトン, ベンジルアルコール, ジメチルチタノセン(5% THF/トルエン溶液) (Cp_2TiMe_2) は東京化成工業 (株)より購入した. 2-エチルヘキサン酸すず(II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)は和光純薬 (株) より購入した.

2.2.2 解析

生成物の合成確認は, JNM-ECX400 型フーリエ変換核磁気共鳴装置(400MHz, JEOL 社製)を用いて ^1H および ^{13}C NMR を測定し, Spectrum One (PerkinElmer 社製) を用いて FT IR を測定した. 生成ポリマーの数平均分子量 (M_n) および分子量分布 (M_w/M_n) は, HLC-8220GPC [東ソー (株)製] を用いて測定した (カラムオープン: 40 °C, 流速: 1.0 mL/min, 溶離液: THF, 標準物質: ポリスチレン). 示差走査熱量測定 (DSC) は DSC6100 [セイコーインスツル (株) 製] を使用し, 窒素雰囲気下, 昇温・降温は 10 °C/min で測定した. 結晶融解温度は吸熱ピークのピークトップとし, 結晶融解エンタルピーは, DSC の微分曲線 (DDSC) の変曲点前後を基準として算出した. 広角 X 線回析 (WAXD) は X'Pert PRO MPD (PANalytical 製) を使用し, 室温, 透過モードで測定を行った.

2.2.3 実験

ベンジルアルコールを開始剤とし, 2-エチルヘキサン酸すず(II)を用いて CL の開環重合によって PCL を得た (PCL-1 : $M_n=13,700$ g/mol, $M_w/M_n=1.5$ および PCL-2 : $M_n=16,000$ g/mol, $M_w/M_n=1.2$). 得られた PCL にジメチルチタノセンおよび脱水トルエンを加えて各温度と時間で反応させた. 反応終了後, 冷却したメタノールを用いて再沈殿精製を数回行い, 減圧乾燥させることで, メチレン化 PCL を得た (Scheme 28). 反応条件を Table 4 に示す. メチレン化 PCL (run 8) は PCL-2 を用いた.



Scheme 28. Direct methylenation of Polycaprolactone.

Table 4. Reaction conditions and results of methylenation of PCLs

run	PCL (g)	Cp ₂ TiMe ₂ (g)	Carbonyl/ Cp ₂ TiMe ₂ (—)	Toluene (mL)	Time	Temp. (°C)	Methylenation ^{c)} (%)	M _n ^{d)} (×10 ⁻³ g/mol)	M _w /M _n ^{d)}
1 ^{a)}	0.5	9.125	2/1	—	24 h	120	— ^{e)}	—	—
2 ^{a)}	0.5	1.825	10/1	5	24 h	80	— ^{f)}	11.8	1.3
3 ^{a)}	0.1	1.825	2/1	—	24 h	60	— ^{f)}	9.3	1.4
4 ^{a)}	0.1	0.913	4/1	1	24 h	60	— ^{f)}	9.9	1.4
5 ^{a)}	0.5	1.825	10/1	10	1 h	120	5.3	12.6	1.5
6 ^{a)}	0.5	1.825	10/1	10	5 h	120	—	6.8	1.6
7 ^{a)}	0.5	3.650	5/1	10	1 h	120	10.7	12.6	1.5
8 ^{b)}	0.5	9.16	2/1	5	15 min	120	13.2	15.1	1.9

a) used by PCL-1. b) used by PCL-2. c) estimated by ¹H NMR. d) estimated by GPC. e) insoluble.

f) partially insoluble.

2.2.4 合成確認

Table 4 および Figure 4 に GPC 測定結果を示す. run 1-4, 6 においては, 反応時間が長いため, 生成したメチレン基同士による架橋および分子鎖の切断が起こったため, 不溶化や分子量が低下したと考えられる. また, ジメチルチタノセンの添加量の増加に伴いメチレン化率の上昇が見られた. Figure 2 の GPC 曲線の run5 および 7 では, メチレン化による分子量の低下はほとんど見られなかったが, メチレン化率の高い run 8 では, 若干の分子量の低下や分散度の増加が見られた. これは, 主鎖の分子構造がメチレン化によって変化し, GPC 移動相中での分子鎖の広がりや極性が変化したことによってカラム充填剤との相互作用が変化した可能性があるが, わずかに, メチレン化の際に若干の分子鎖の切断および架橋が起こっている可能性は否定できない. 条件検討の結果, 比較的高温かつ短時間反応させることで, 不溶化や分子量の低下などの副反応を抑制することが可能であった.

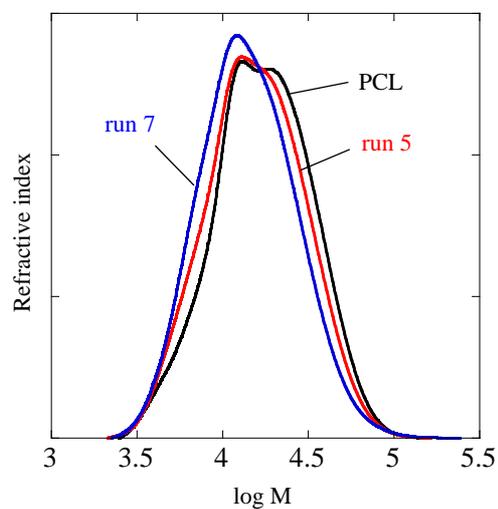


Figure 4. GPC curves of unmodified PCL and methylenated PCL (runs 5, 7).

Figure 5, 6 に PCL および一般的なメチレン化 PCL の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを示す。Figure 5 のメチレン化 PCL において、3.8 ppm 付近にメチレン基由来のピーク *h* が出現し、ピーク *a*, *e* および *d* の一部がそれぞれ *a'* (3.6 ppm), *e'* (2.1 ppm) および *d'* (1.5 ppm) にシフトしたことから合成を確認した。また、メチレン化率はメチレン基由来のピーク *h* と PCL 由来のピーク *a*, *a'* の積分比から算出した。Figure 6 の ^{13}C NMR においても、80 ppm 付近にメチレン基由来のピーク *g* が出現し、ピーク *a-f* のピークが *a'-f'* にシフトしたことからメチレン化 PCL の合成を確認した。

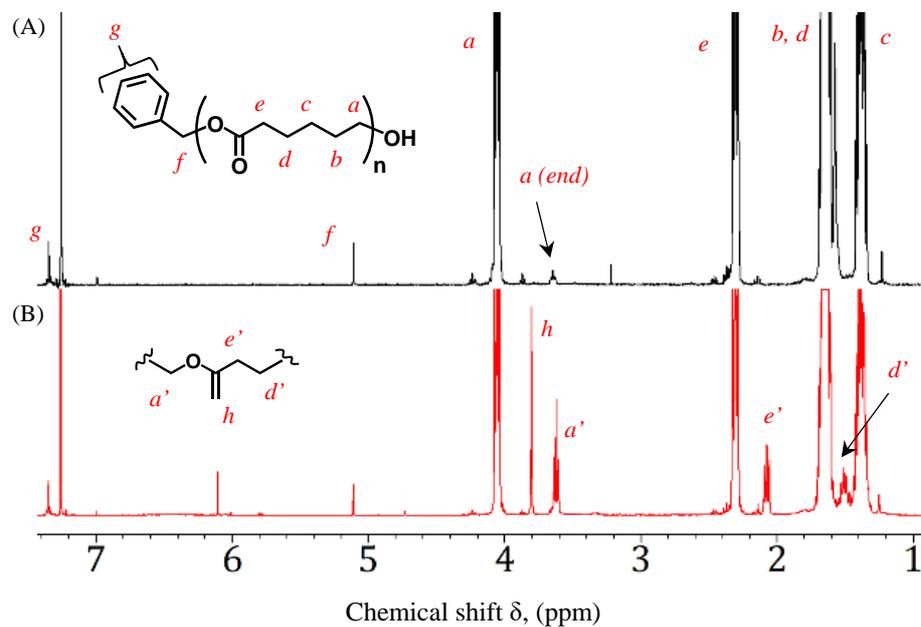


Figure 5. ^1H NMR spectra of (A) PCL and (B) methylenated PCL (CDCl_3).

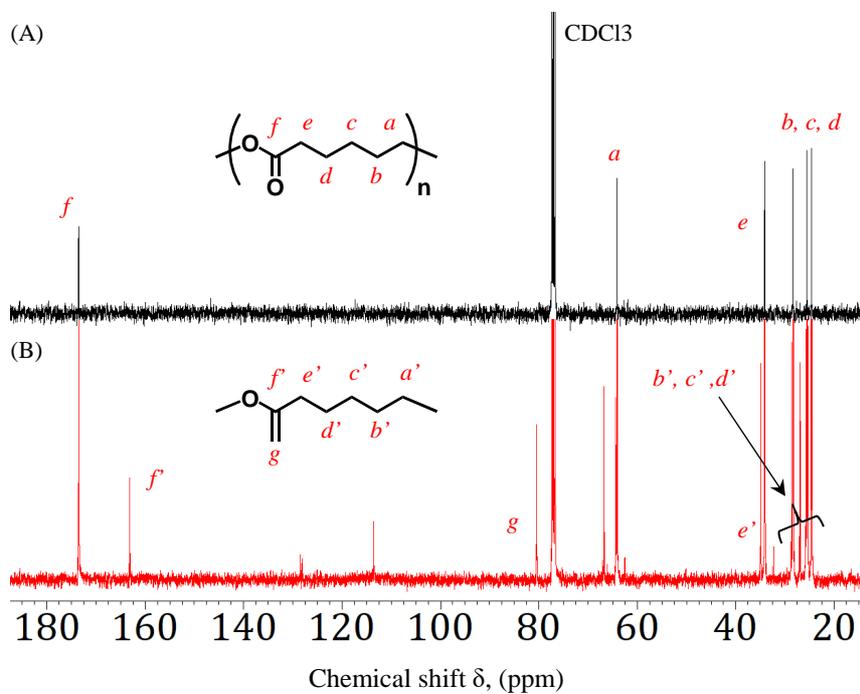


Figure 6. ^{13}C NMR spectra of (A) PCL and (B) methylenated PCL (CDCl_3).

一般的な PCL およびメチレン化 PCL の FT IR スペクトルを Figure 7 に示す。メチレン化 PCL において、ビニルエーテル (O-C=CH₂) 由来の吸収が新たに 1651 および 795 cm⁻¹ に出現したことから合成を確認した。

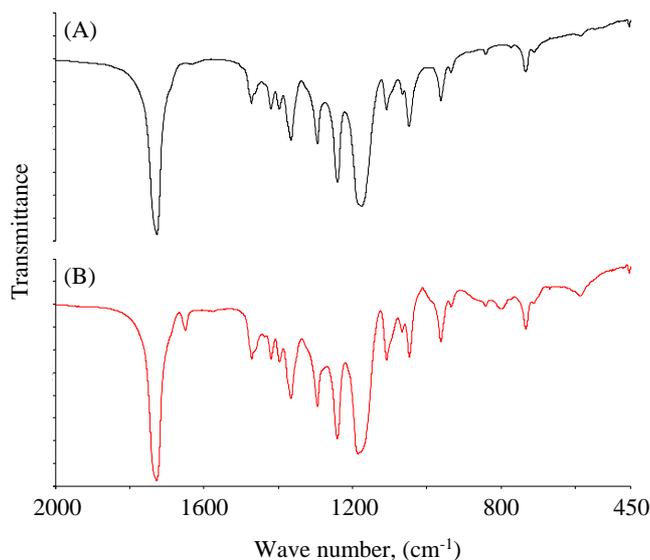


Figure 7. FT IR spectra of (A) PCL and (B) methylenated PCL.

2.3 メチレン化ポリカプロラクトンの物性

Figure 8 および Table 5 に PCL と各メチレン化 PCL の DSC 測定結果を示す。メチレン化 PCL において、メチレン化率が増加するにつれて結晶融解温度 (T_m) の低下および結晶融解エンタルピー (ΔH_m) の減少が観測された。これは、メチレン化によってカルボニル基が部分的にメチレン基に変換されたことで、結晶化が阻害されたと考えられる。PCL ホモポリマーは、半結晶性高分子であり、58 °C 付近に融点を有している。約 10% のメチレン化率の試料 (run 7) において、原料の PCL と比較して ΔH_m は 3 分の 2 程度まで減少しており、主鎖構造のわずかな変化が、結晶化度を大幅に低下させることが示唆された。

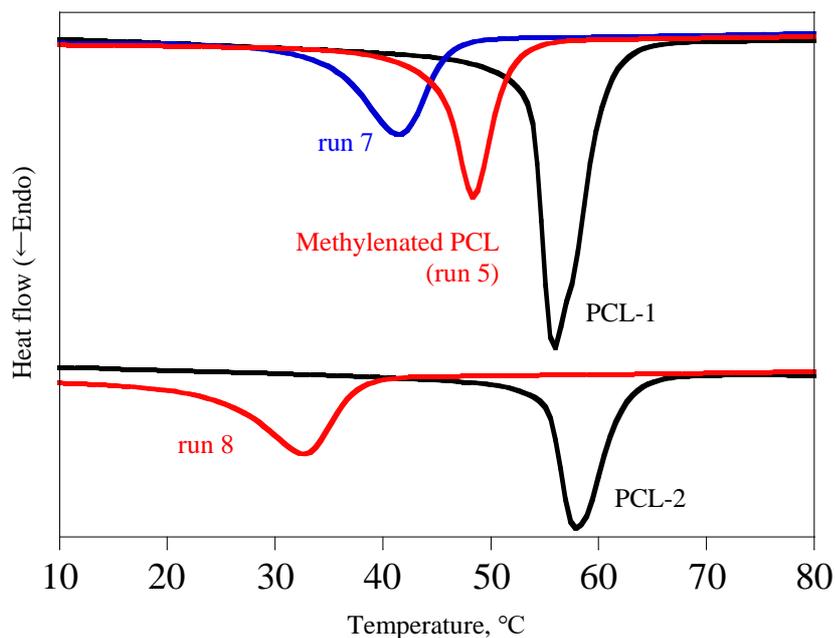


Figure 8. DSC curves of PCLs and methylenated PCLs (run 5, 7, 8) (2nd heating run).

Table 5. T_m and ΔH_m of PCL-1, PCL-2 and methylenated PCLs (run 5, 7, 8)

Methylenated PCL	Methylenation (%)	T_m (°C)	ΔH_m (mJ/mg)
PCL-1	—	56.0	72.8
PCL-2	—	57.9	60.8
run 5	5.3	48.3	47.1
run 7	10.7	41.3	39.4
run 8	13.2	32.3	36.4

PCL およびメチレン化 PCL (run 7) の X 線回折パターンを Figure 9 に示す. PCL における $2\theta=21.3^\circ$, $2\theta=22^\circ$ および $2\theta=23.6^\circ$ の回折ピークはそれぞれ, (110), (111)および (200) 面によるものであり⁸⁾, メチレン化 PCL においては, わずかに低角度側にシフトし, 半値幅の広がりが見られた. これは, メチレン化によって PCL の結晶化が阻害されたことで, 結晶性が低下し結晶構造が変化したためだと考えられる.

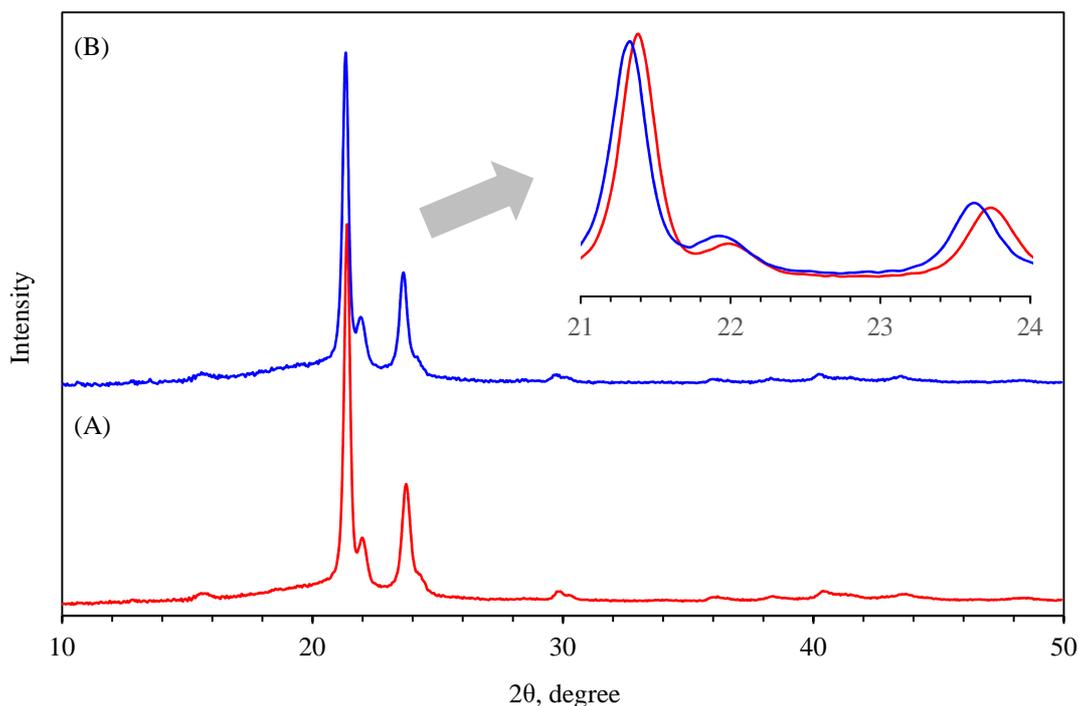


Figure 9. WAXD pattern of (A) PCL and (B) methylenated PCL (run 7).

2.4 結言

PCL にジメチルチタノセンを高温かつ短時間反応させることで、分子鎖の切断や架橋などの副反応をほとんど起こさずに、カルボキシ基の一部をメチレン基に変換する直接メチレン化法を見いだした。メチレン化 PCL のメチレン化率は、ジメチルチタノセンの仕込み量や反応時間によって制御可能であった。PCL 主鎖中のカルボニル基が部分的にメチレン基に変換されたことで、結晶化が阻害され、結晶融解温度の低下および結晶融解エンタルピーの減少が見られた。

参考文献

- 1) Y. Zhang, X. Du, D. Hu, J. Zhang, Y. Zhou, G. Min, and M. Lang, *Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 7720 (2016).
- 2) M. Ebara, K. Uto, N. Idota, J. M. Hoffman, T. Aoyagi, , *Adv. Mater.*, **24**, 273 (2012).
- 3) P. Yang, G. Zhu, S. Xu, X. Zhang, X. Shen, X. Cui, Y. Gao, and J. Nie, *J. Polym. Sci. Part B:*

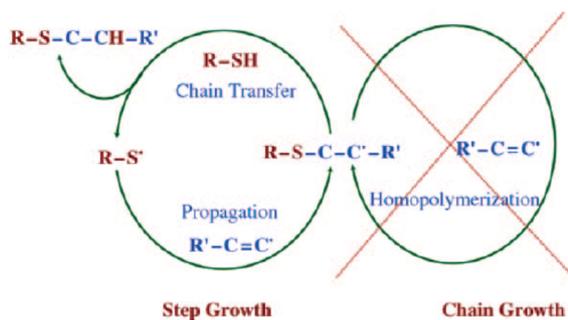
- Polym. Phys.*, **55**, 692 (2017).
- 4) J. Odent, J. M. Raquez, C. Samuel, S. Barrau, A. Enotiadis, P. Dubois, and E. P. Giannelis, *Macromolecules*, **50**, 2896 (2017).
 - 5) K. Bury, F. D. Prez, and D. Neugebauer, *Macromol. Biosci.*, **13**, 1520 (2013).
 - 6) C. Zhang, L. Hao, C. M. Calabrese, Y. Zhou, C. H. J. Choi, H. Xing, and C. A. Mirkin, *Small*, **11**, 5360 (2015).
 - 7) N. A. Petasis and E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6392 (1990).
 - 8) N. A. Petasis, and S. Lu, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2393 (1995).
 - 9) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, and C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1565 (1996).
 - 10) A. G. M. Barrett and F. Damiani, *J. Org. Chem.*, **64**, 1410 (1999).
 - 11) M. J. Kates and J. H. Schauble, *J. Org. Chem.*, **59**, 494 (1994).
 - 12) I. Martínez and A. R. Howell, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5607 (2000).
 - 13) M. J. Cook, D. W. Fleming, and T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 297 (2005).
 - 14) D. Waschke, J. Thimm, and J. Thiem, *Org. Lett.*, **13**, 3268 (2011).

第3章

チオール-エン反応によるメチレン化ポリカプロラク톤の官能基化と 得られたポリマーの諸物性

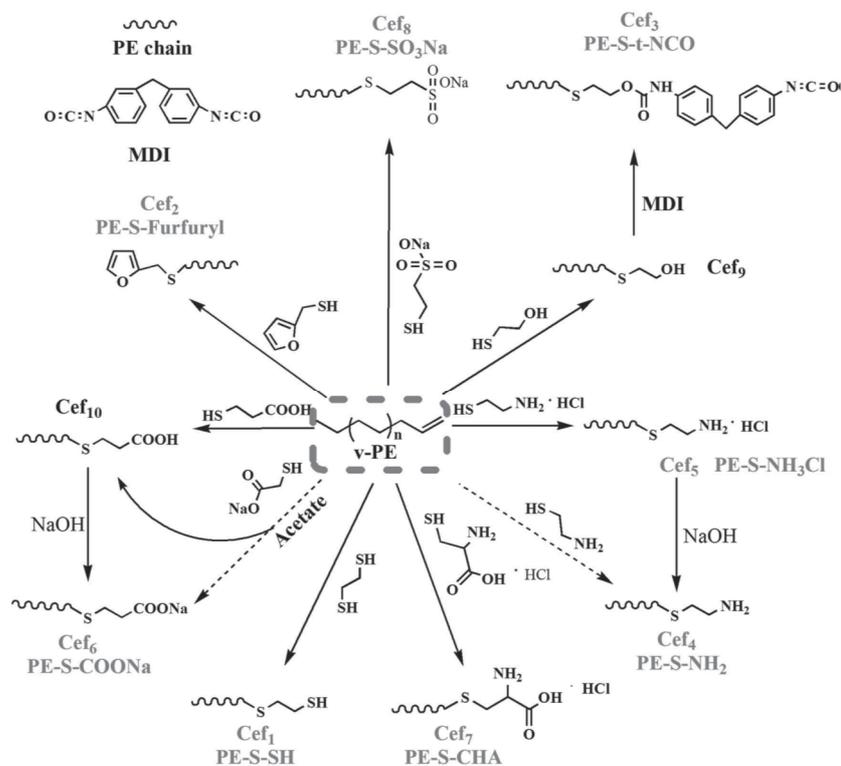
3.1 緒言

チオール-エン反応とは、チオール化合物とアルケンとのラジカル付加反応であり、その反応機構は、開始剤などによって生成したラジカルがチオールから水素を引き抜き、チイルラジカルが生成される。この生成したチイルラジカルが二重結合と反応し、炭素ラジカルを生成する。さらに、他のチオールへの炭素ラジカルの連鎖移動とチイルラジカルの再生成が起こることで連続的な連続反応が進行する (Scheme 29)¹⁾。そのため、高効率で副反応が生じないことから、クリック反応としても注目されている。以下に、チオール-エン反応に関する既往研究を示す。



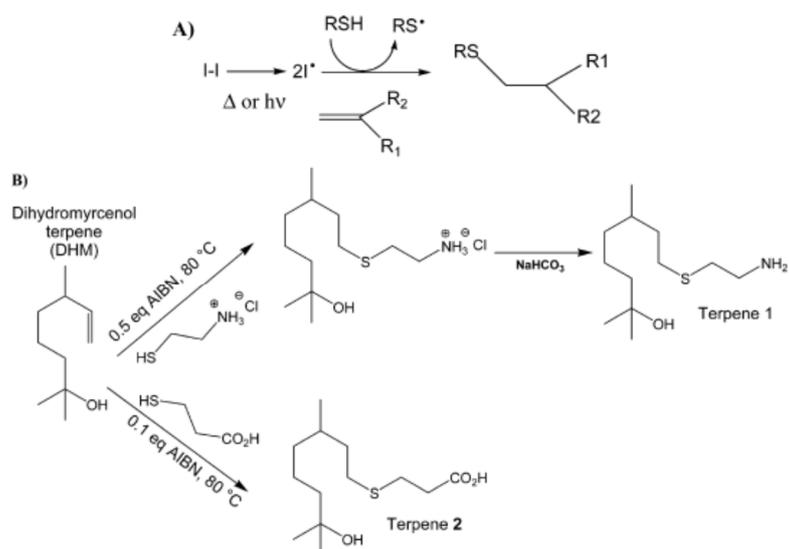
Scheme 29. The idealized free-radical thiol-ene reaction with alternating chain transfer and propagation¹⁾.

Li ら²⁾は、片末端に二重結合を有するポリエチレン (PE) に、チオール-エン反応を用いて種々のチオール化合物を反応させることで官能基を導入した。導入した官能基によって分解温度が変化することを報告した。



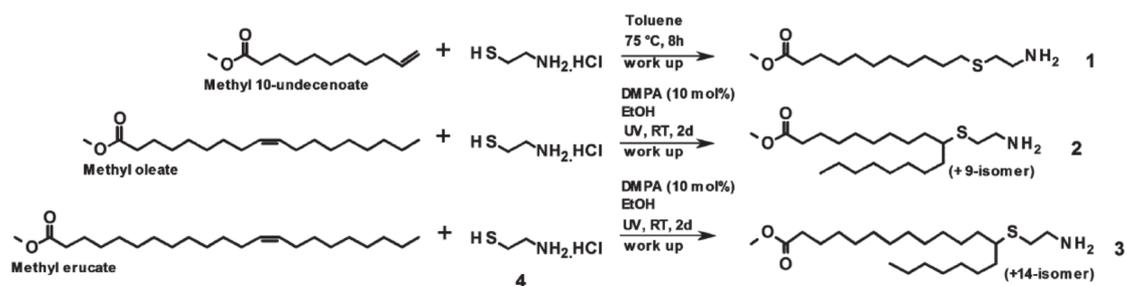
Scheme 30. Preparation of chain-end-functionalized polyethylenes by thiol-ene click chemistry²⁾.

Alvès ら³⁾は、テルペンにチオール-エン反応を用いてアミノ基またはカルボニル基を導入することで官能基化テルペンを合成した。デキストランに官能基化テルペンを反応させることでテルペン修飾多糖を得た。このテルペン修飾多糖は両親媒性を示し、乳化剤として利用することができた。

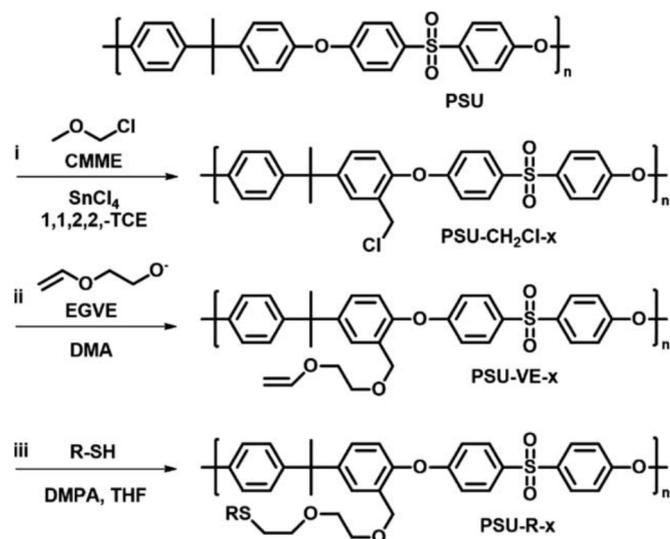


Scheme 31. (A) General principle of radical thiol-ene chemistry using an initiator (I-I) and a thiol transfer agent (RSH); (B) derivatization of dihydromyrcenol (DHM) terpene by thiol-ene chemistry to produce functional terpenes **1** and **2**³.

Türünç ら⁴⁾は、チオール-エン反応を用いて、脂肪酸から新規機能性アミンモノマーを合成した。このアミンモノマーを用いてポリアミドを合成した。このポリアミドはアミンモノマー**1-3**の組成比によって様々な特性を発現した。

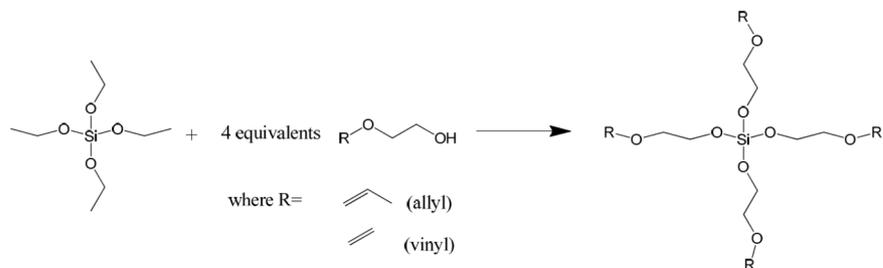


Scheme 32. The synthetic pathway to the new fatty acid derived polyamide monomers⁴⁾.

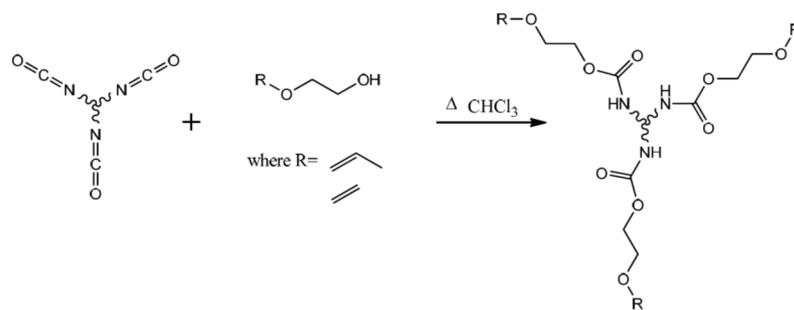


Scheme 34. Synthesis of thiol-ene click functionalized PSU using vinyl ether pendant group. Conditions: (i) 50 °C, 50 min; (ii) 5 °C, 30 min; (iii) $\lambda=365$ nm, 4 min⁶⁾.

Mackey ら⁷⁾は, scheme 35, 36 のように, 4 分岐の organosilicate monomers および二重結合末端の 3 分岐ウレタンオリゴマーを合成し, 3 分岐チオールと反応させることで無色透明のチオール-エンネットワーク複合化ポリマーを得た.



Scheme 35. Synthesis of tetra-ene hydrolyzing organosilicate monomers⁷⁾.



Scheme 36. Preparation of ene-modified urethane oligomer⁷⁾.

本章では、第2章で得られたメチレン化PCLに簡便かつ高効率な反応であるチオール-エン反応を用いることで、種々の官能基の導入を行った。

3.2 メチレン化ポリカプロラク톤のチオール-エン反応による官能基付加

3.2.1 試薬

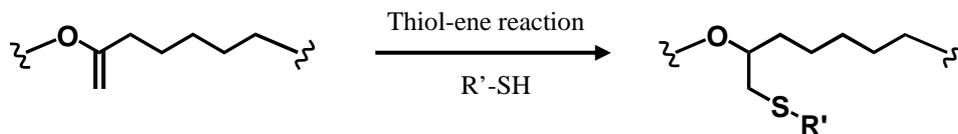
脱水トルエン、メタノールは関東化学(株)より購入した。チオグリコール酸(TGA)、2-アミノエタンチオール塩酸塩(AET・HCl)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)は東京化成工業(株)より購入した。メルカプトエタノール(ME)、2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)(V-70)は和光純薬工業(株)より購入した。AIBNはメタノールから再結晶して精製した。

3.2.2 解析

解析は2章と同様の装置を用いた。

3.2.3 実験

2章で得られたメチレン化PCL(run 7, 8)にチオール化合物(TGA, AET・HCl, ME)、脱水トルエンおよびラジカル開始剤であるAIBNまたはV-70を加え、窒素雰囲気下でAIBNを用いた場合は80℃で24時間、V-70を用いた場合は40℃で24時間反応させた。反応終了後、冷却したメタノールを用いて再沈殿精製し、減圧乾燥させることで、PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂・HCl, PCL-S-OHを得た(Scheme 37)。仕込み量をTable 6に示す。PCL-S-OHはメチレン化PCL(run 8)を用いた。



Scheme 37. Synthesis of functionalized PCL by thiol-ene reaction.

3.2.4 合成確認

メチレン化 PCL, PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂·HCl および PCL-S-OH の ¹H NMR スペクトルを Figure 10 に示す. PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂·HCl および PCL-S-OH において, メチレン基由来のピーク (3.8 ppm) が消失し, チオール化合物由来の各ピークが出現したことから合成を確認した.

Table 6. Reaction conditions and results of thiol-ene reaction of methylenated

Sample	Methylenated PCL (g)	Thiol compounds			Initiators		Yield (%)
		TGA (mg)	AET·HCl (mg)	ME (mg)	AIBN (mg)	V-70 (mg)	
PCL-S-COOH	0.1 (run 7)	13.4	—	—	23.9	—	26.7
PCL-S-NH ₂ ·HCl	0.1 (run 7)	—	16.5	—	24.0	—	25.4
PCL-S-OH	0.3 (run 8)	—	—	34.2	—	135.0	90.0

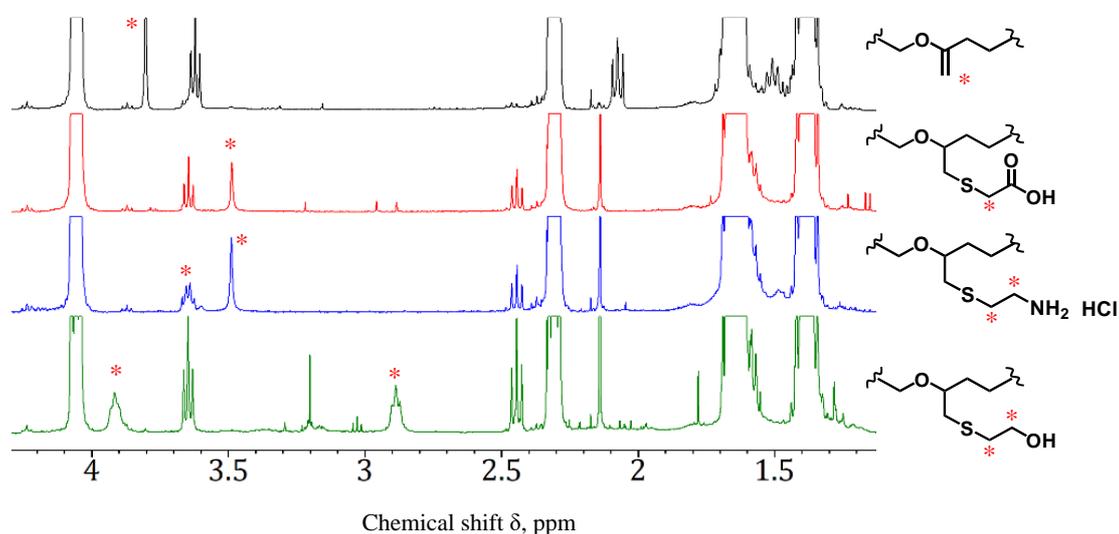


Figure 10. ^1H NMR spectra of (A) methylenated PCL (B) PCL-S-COOH, (C) PCL-S-NH₂ · HCl and (D) PCL-S-OH (CDCl₃).

3.3 種々の官能基を付加したポリカプロラクトンの物性

メチレン化 PCL, PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂ · HCl および PCL-S-OH の DSC 測定結果を Figure 11 および Table 7 に示す. PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂ · HCl および PCL-S-OH の T_m は, メチレン化 PCL より高くなり, 特に ΔH_m は, 原料 PCL と同程度にまで増加することがわかった. これは, 結晶化を阻害していたメチレン基が消失し, カルボキシ基やアミン塩酸塩, ヒドロキシ基が付加されたことで, 官能基同士の相互作用が生起し, 核剤のような働きをしたと思われる⁹⁾. Figure 11 の PCL-S-OH において, 多峰性の吸熱ピークが観測された. これは, 付加したヒドロキシ基同士あるいはエステル基と相互作用し, PCL 本来の結晶化とは異なる分子間力が働いたと考えられる.

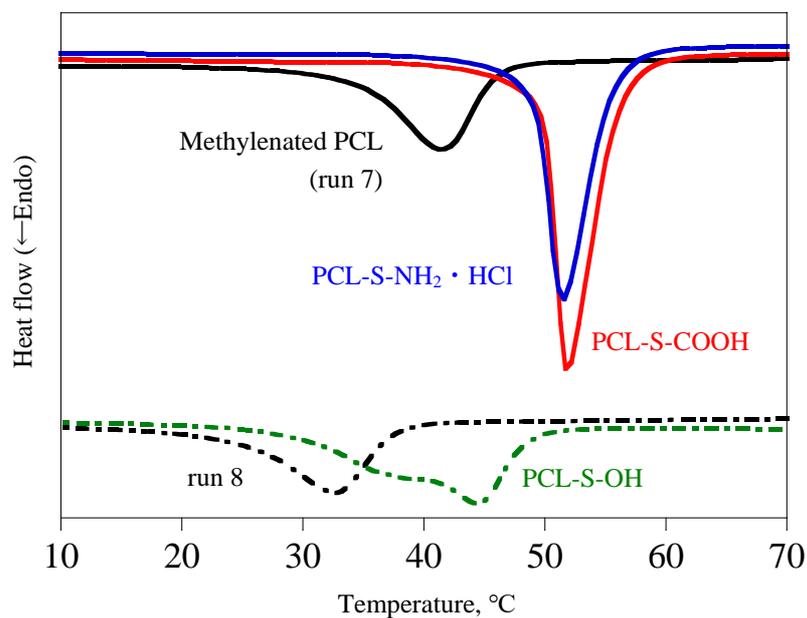


Figure 11. DSC curves of methylenated PCL, PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂ · HCl and PCL-S-OH (2nd heating run).

Table 7. T_m and ΔH_m of methylenated PCLs (run 7, 8), PCL-S-COOH, PCL-S-NH₂ · HCl and PCL-S-OH

Functionalized PCL	T_m (°C)	ΔH_m (mJ/mg)
Methylenated PCL (run 7)	41.3	39.4
Methylenated PCL (run 8)	32.3	36.4
PCL-S-COOH	51.7	71.5
PCL-S-NH ₂ · HCl	51.6	74.5
PCL-S-OH	44.3	60.8

原料 PCL および官能基化 PCL の X 線回折パターンを Figure 12 に示す。チオール-エン反応後の官能基化 PCL の回折ピークが原料の PCL とほぼ同様のピークにシフトした。これは、メチレン基がチオール-エン反応によって消失したことで結晶化の障害がなくなり、原料 PCL と同様の結晶構造に戻ったためだと考えられる。

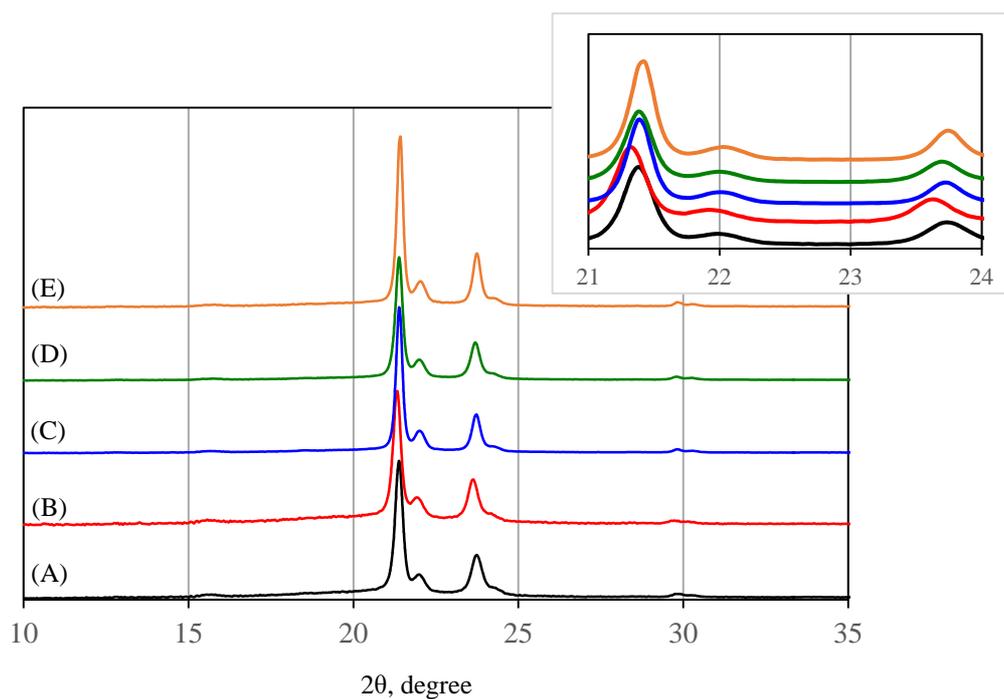


Figure 12. WAXD pattern of (A) PCL, (B) methylenated PCL (run 7), (C) PCL-S- COOH, (D) PCL-S-NH₂ · HCl and (E) PCL-S-OH.

3.4 結言

チオール-エン反応を用いることで、メチレン化 PCL に種々の官能基を導入した官能基化 PCL を合成した。官能基化 PCL は、メチレン基の消失や、付加した官能基による相互作用によって、メチレン化 PCL よりも結晶融解温度が上昇し、結晶融解エンタルピーは原料の PCL と同程度まで増加し、PCL と同様の結晶構造を有していた。

参考文献

- 1) C. E. Hoyle and C. N. Bowman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1540 (2010).
- 2) Y. Li, Y. Zhang, Q. Li, H. Li, S. Zheng, Y. Hu, *Macromol. Chem. Phys.*, **216**, 569 (2015).
- 3) M. H. Alvès, H. Sfeir, J. F. Tranchant, E. Gombart, G. Sagorin, S. Caillol, L. Billon, and M. Save, *Biomacromolecules*, **15**, 242 (2014).
- 4) O. Türünç, M. Firdaus, G. Klein, and M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **14**, 2577 (2012).

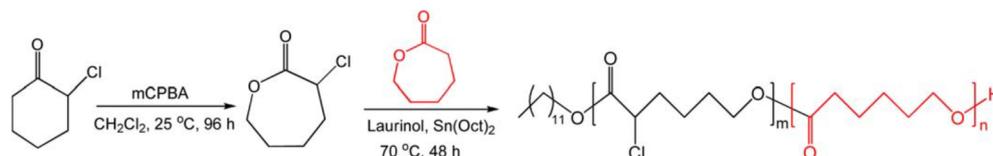
- 5) Y. H. Lim, G. S. Heo, Y. H. Rezenom, S. Pollack, J. E. Raymond, M. Elsabahy, and K. L. Wooley, *Macromolecules*, **47**, 4634 (2014).
- 6) E. J. Park, W. Lee, and C. Bae, *J. Polym. Sci, Part A: Polym. Chem.*, **54**, 3237 (2016).
- 7) N. M. Mackey, B. S. Confait, J. H. Wynne, and J. P. Buchanan, *Polymers*, **3**, 1849 (2011).

第4章

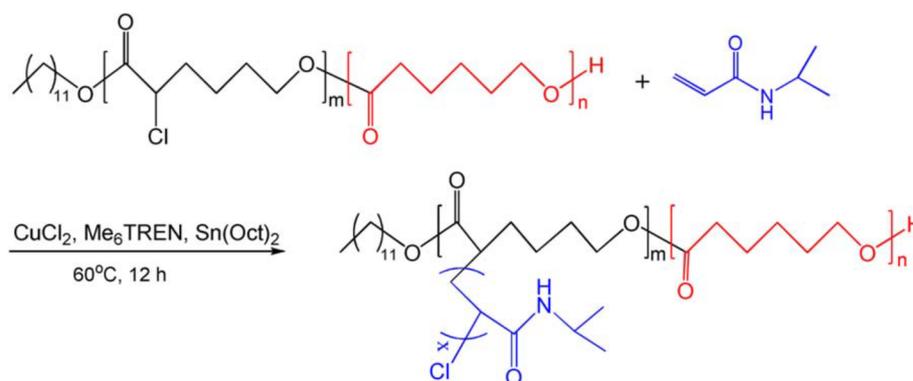
化学修飾ラクトンモノマーの重合による官能基化ポリカプロラクトンの合成とその物性

4.1 緒言

通常のパルクリン (PCL) では、耐熱性や力学物性に劣ることから、単体での利用は限られており、様々な官能基化の方法が研究されている。一般的な官能基化の方法としては、 γ -ブチロラクトン (BL) や ϵ -カプロラクトン (CL) に官能基を導入した官能基化ラクトンモノマーを合成し、CL と共に開環重合することで官能基を有する CL 共重合体を合成する手法が挙げられる。たとえば、Li ら¹⁾は、2-クロロシクロヘキサノンにメタクロロ安息香酸を用いた酸化反応によって α -クロロ- ϵ -カプロラクトンを合成し、CL と開環重合することで PCL に Cl 基を導入したマクロ開始剤を合成した (Scheme 38)。このマクロ開始剤の Cl 基を利用して、*N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm) の原子移動ラジカル重合 (ATRP) によって側鎖に PNIPAAm をグラフト化させることで温度応答性を有するミセルを作製し (Scheme 39)、疎水性薬物のドラッグデリバリーシステム用担体への応用が示唆された。

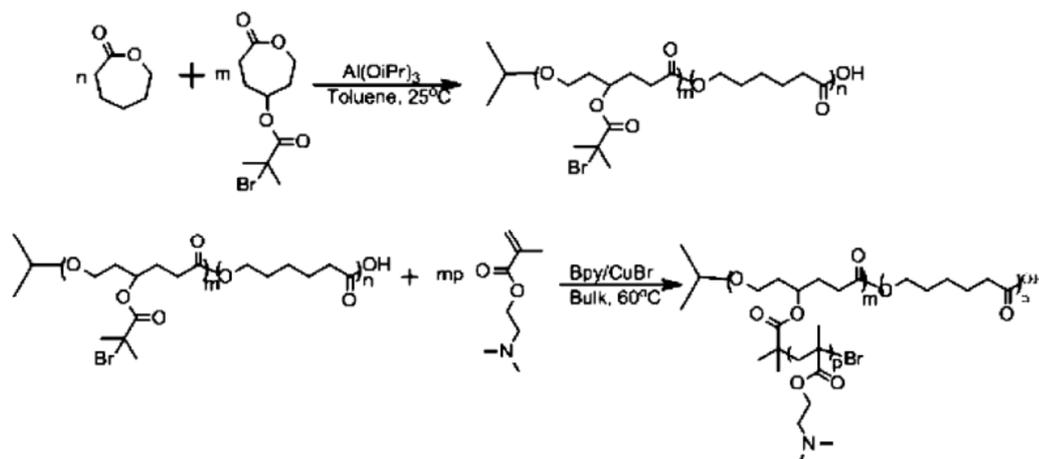


Scheme 38. Synthesis of P(CL-co- α CL ϵ CL) via ROP¹⁾.



Scheme 39. Synthesis of PCL-g-PNIPAAm via ARGET ATRP¹⁾.

Guo ら²⁾は、臭素基を導入した BMPCL と CL の開環重合によって、ATRP 用のマクロ開始剤を合成し、ATRP を用いて 2-(dimethylamino) ethyl methacrylate (DMAEMA) を側鎖にグラフト化することで両親媒性共重合体を得た (Scheme 40)。この両親媒性共重合体は水分散液中では、コア-シェル構造を形成し、塩基性下での敏感な温度応答性を示した。



Scheme 40. Synthesis route of PCL-g-PDMAEMAs²⁾.

本章では、メチレン基の導入する方法として、メチレン化ラクトンモノマーを合成し、CL と共重合することでメチレン基を有する PCL 共重合体の合成を行った。この、メチレン基を有する PCL 共重合体と直接メチレン化によって得られたメチレン化 PCL の諸物性を比較することで、両者の特徴を明らかにした。

4.2 化学修飾ラクトンモノマーの合成およびポリカプロラクトンとの共重合

4.2.1 試薬

ギ酸エチル、ジエチルエーテル、パラホルムアルデヒド、テトラヒドロフラン (THF) (脱水)、クロロホルム (脱水)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (脱水)、炭酸カリウム、*n*-ペ

ンタン, 臭化亜鉛, *n*-ヘキサン, 酢酸エチル, メタノール, 硫酸ナトリウムは関東化学 (株) より購入した. 水素化ナトリウム (60%, 流動パラフィンに分散), γ -ブチロラクトン (BL), リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (約 26% テトラヒドロフラン溶液, 約 1.3 mol/L) (LHMDS), クロロトリメチルシラン (TMSCl), α -クロロチオアニソール, AIBN, TGA, AET \cdot HCl は東京化成工業 (株) より購入した. エタノール (超脱水) (99.5), 過ヨウ素酸ナトリウム, Sn(Oct)₂, ME は和光純薬 (株) より購入した. ビスマス (III) トリフルオロメタンスルホナート [Bi(OTf)₃] はシグマアルドリッチより購入した.

4.2.2 解析

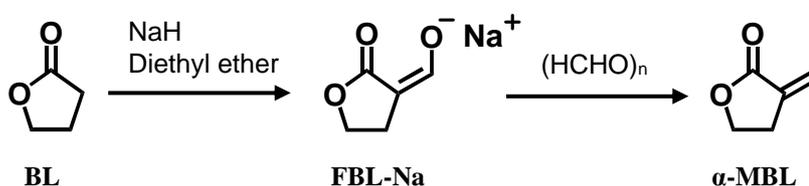
解析は 2 章と同様の装置を用いた.

4.2.3 実験

α -メチレン- γ -ブチロラクトンの合成

ジエチルエーテル 480 mL に水素化ナトリウム 24.0 g (0.6 mol) を加え, 窒素置換した後 に脱水エタノール 3.5 ml (66 mmol) をゆっくり滴下した. 加熱還流させた後に BL 46.0 ml (0.6 mol)/ギ酸エチル 48.48 ml (0.6 mol) 混合溶液を滴下し, 2 時間反応させた. 反応終了後, 沈殿物をジエチルエーテルで洗浄し, 減圧乾燥させることで α -ホルミル- γ -ブチロラクトン ナトリウム塩 (FBL-Na) を得た^{3,4}.

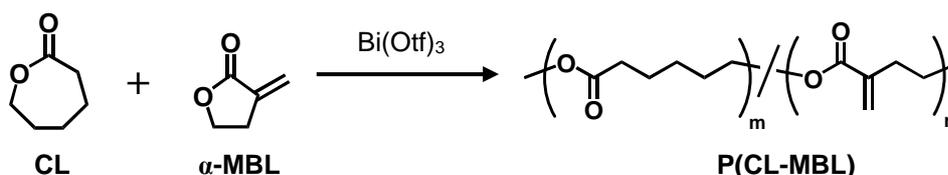
THF 150 mL に得られた FBL-Na 12.2 g (90 mmol) およびパラホルムアルデヒド 12.2 g (405 mmol) を加え, 窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流させた. 反応終了後, 飽和炭酸カリウム水溶液 50 mL を加え, 沈殿物を溶解させた後にジエチルエーテルを用いて抽出し, 溶媒留去することで α -メチレン- γ -ブチロラクトン (α -MBL) 粗生成物を得た. 粗生成物はカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) を用いて精製することで α -MBL を得た^{3,4}.



Scheme 41. Synthesis of α -methylene- γ -butyrolactone

P(CL-MBL)共重合体の合成

ナスフラスコに α -MBL 0.86 g (10 mmol), CL 2.28 g (20 mmol) および $\text{Bi}(\text{Otf})_3$ 39.4 mg (0.05 mol%) を加え, 窒素雰囲気下で 130 °C, 1 時間反応させた. 反応終了後, 析出物を除去し, 冷却したメタノールを用いて再沈殿精製および減圧乾燥させることで P(CL-MCL) 共重合体を得た.



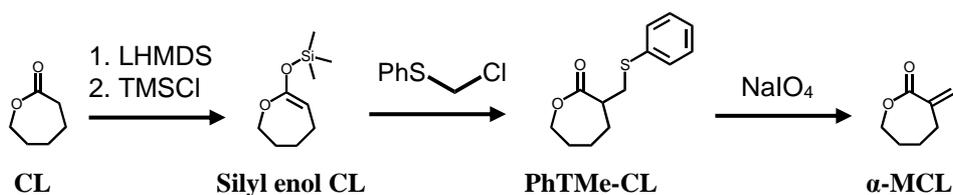
Scheme 42. Synthesis of P(CL-MBL) copolymer.

α -メチレン- ϵ -カプロラクトンの合成

三ツロフラスコに THF (脱水) 100 mL および LHMDs 100 mL (0.13 mol) を加え, 窒素置換した後に CL 13.35 mL (0.117 mol) /TFH 25 mL 溶液を滴下し, 1 時間攪拌させた. その後, TMSCl 16.95 mL (0.156 mol) を加えて, 終夜反応させた. 反応終了後, 溶媒留去および n -ペンタンを用いて抽出し, 溶媒留去した後に減圧蒸留することで silyl enol CL を得た^{5,6}.

クロロホルム (脱水) 90 mL に得られた silyl enol CL 16.77 g (90 mmol), ZnBr_2 0.405 g (1.8 mmol) および α -クロロチオアニソール 16.25 mL (126 mmol) を加え, 窒素雰囲気下で室温, 24 時間反応させた. 反応終了後, 溶媒留去およびカラムクロマトグラフィー(hexane/ethyl acetate= 10/6)を用いて精製することで, α -フェニルチオメチル- ϵ -カプロラクトン (PhTMe-CL) を得た.

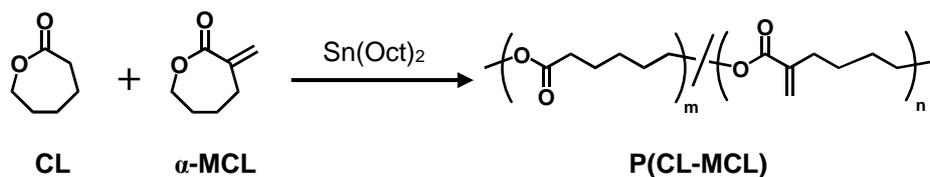
メタノール/ H_2O 混合溶液 (90/10 mL) に得られた PhTMe CL 4.73 g (20 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム 4.28 g (20 mmol) を加え窒素雰囲気下で室温, 20 時間反応させた. 反応終了後, 酢酸エチルを加え, 純水および飽和食塩水で洗浄し, 有機層を硫酸ナトリウムで脱水した後に溶媒留去した. その後, トルエン 10 ml を加えて窒素雰囲気下で 1 時間加熱還流した, 反応終了後, 溶媒留去し, カラムクロマトグラフィー(hexane/ethyl acetate= 10/6) を用いて精製することで α -メチレン- ϵ -カプロラクトン (α -MCL) を得た.



Scheme 43. Synthesis of α -methylene- ϵ -caprolactone

P(CL-MCL)共重合体の合成

CL 0.913 g (8 mmol), MCL 0.252 g (2 mmol), benzyl alcohol 5.4 mg (0.5 μ mol) および $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (5 mol%) を窒素雰囲気下で 130 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間反応させた. 反応終了後, THF で希釈し, 冷却したメタノールを用いて再沈殿精製することで P(CL-MCL) 共重合体を得た. 反応条件を Table 8 に示す.



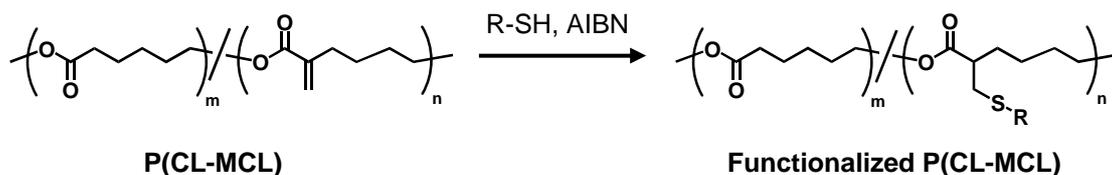
Scheme 44. Synthesis of P(CL-MCL) copolymer.

Table 8. Reaction conditions and methylenation rate of P(CL-MCL)

run	CL g (mmol)	α -MCL g (mmol)	Benzyl alcohol mg (μ mol)	Methylenation rate (%)
1	2.054 (18)	0.252 (2)	16.2 (1.5)	15
2	0.913 (8)	0.252 (2)	5.4 (0.5)	8

P(CL-MCL)のチオール-エン反応

得られた P(CL-MCL) (run 2) 0.127 g (5 μ mol), チオール化合物 (TGA, AET \cdot HCl, ME) (500 μ mol), AIBN 8.2 mg (50 μ mol) および DMF (脱水) 1 mL を窒素雰囲気下で 80 $^{\circ}\text{C}$, 48 時間反応させた. 反応終了後, 冷却したメタノールを用いて再沈殿精製し, 減圧乾燥させることで官能基化 P(CL-MCL) 共重合体を得た.



Scheme 45. Synthesis of functionalized P(CL-MCL) copolymer.

4.2.4 合成確認

α -メチレン- γ -ブチロラクトン

BL, FBL-Na および α -MBL の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを Figure 13 に示す. FBL-Na において, BL に由来するピーク *c* が消失し, 新たに 4.8 ppm にホルミル基由来のピーク *d* が出現したことから合成を確認した. α -MBL においては, ホルミル基由来のピーク *d* が消失し, 新たに 5.7 および 6.2 ppm にメチレン基由来のピーク *e* が出現したことから合成を確認した.

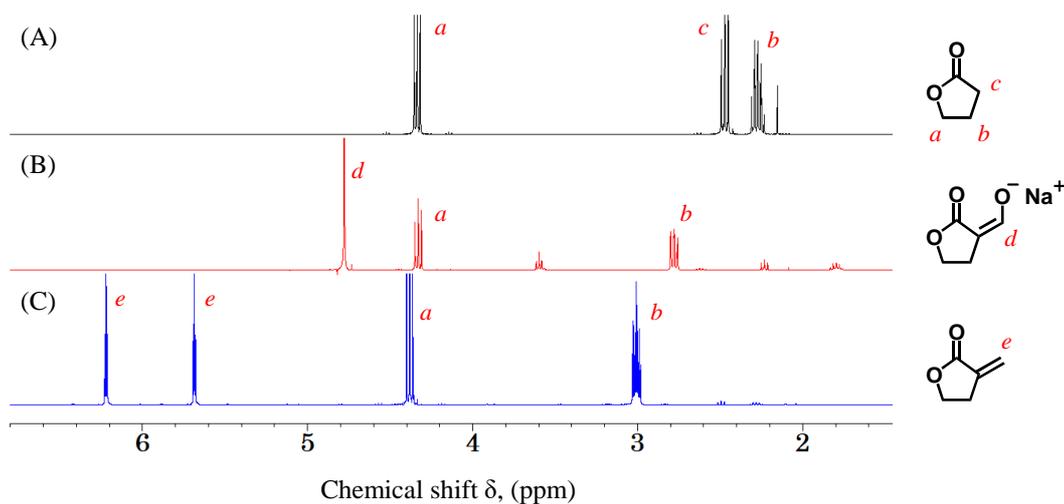


Figure 13. $^1\text{H NMR}$ spectra of (A) BL^{*1}, (B) FBL-Na^{*2} and (C) α -MBL^{*2} (^{*1} CDCl_3 or ^{*2} D_2O).

P(CL-MBL)共重合体

CL, α -MBL および P(CL-MBL) の ^1H NMR スペクトルを Figure 14 に示す. P(CL-MBL) において, CL および α -MBL 由来のピークが出現したことから合成を確認した. メチレン基の導入率は CL および α -MCL 由来のピーク *a*, *h* とメチレン基由来のピーク *h* の積分比から算出し, 6%であった. 分子量は GPC 測定結果から, $M_n=9160$ g/mol, $M_w/M_n=1.3$ であった.

α -MBL の開環重合においては, 一般的な CL の開環重合に用いる $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 触媒では開環重合が進行しなかったため, ランタノイド系の酸触媒を用いる必要があった. これは, α -MBL の 5 員環構造の安定性が高く, 開環よりも閉環反応が速いためであると考えられる. また, 反応後の析出物の ^1H NMR から, α -MBL のメチレン基が反応して重合した MBL ホモポリマーであったことから, α -MBL の開環重合を行うのは困難であった.

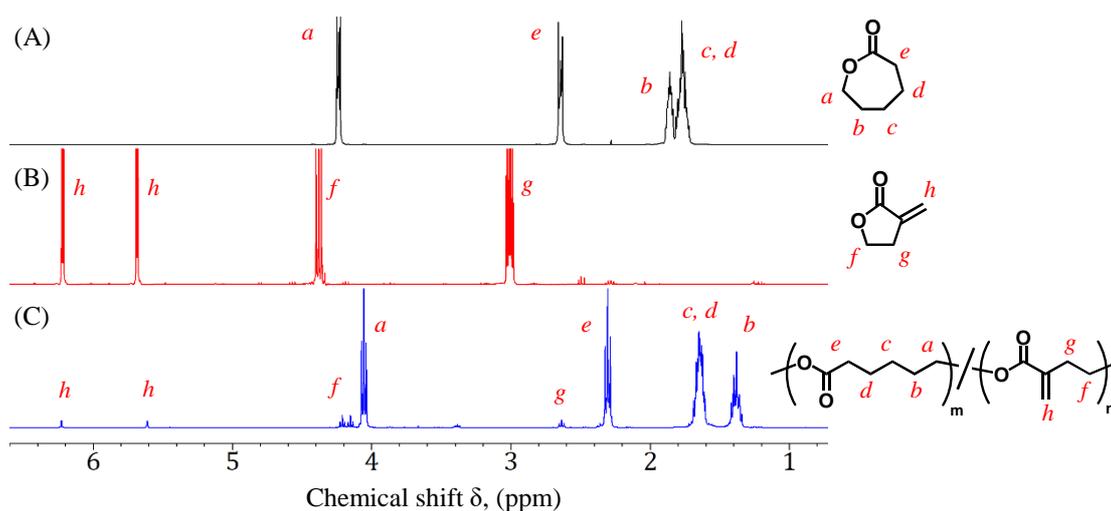


Figure 14. ^1H NMR spectra of (A) CL, (B) α -MBL and (C) P(CL-MBL) (CDCl_3).

α -メチレン- ϵ -カプロラク톤

CL, silyl enol CL, PhTMe CL および α -MCL の ^1H NMR スペクトルを Figure 15 に示す. silyl enol CL において, 2.6 ppm の CL 由来のピーク *e* がシリルエノールエーテル由来の *e'* にシフトし, トリメチルシリル基由来のピーク *f* が新たに 0.2 ppm に出現したことから合成を確認した. PhTMe CL において, フェニルチオメチル基に由来するピーク *g* および *h* が 2.8, 3.4, 7.3 ppm に新たに出現した. また, それに伴って, シリルエノールエーテル由来のピーク

ク e' が 2.7 ppm の e'' に変化したことから合成を確認した。 α -MCL においては、フェニルチオメチル基由来のピーク g および h が消失し、5.4 および 5.7 ppm にメチレン基由来のピーク i が新たに出現したことから合成を確認した。

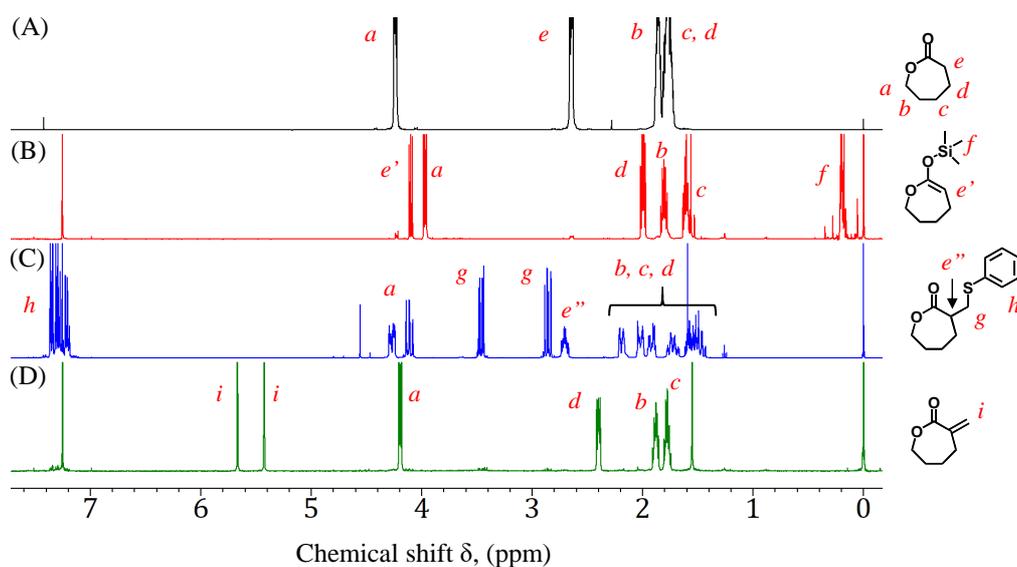


Figure 15. ¹H NMR spectra of (A) CL, (B) silyl enol CL, (C) PhTMe CL and (D) α -MCL (CDCl_3).

P(CL-MCL)共重合体

CL, α -MCL および P(CL-MCL)の ¹H NMR スペクトルを Figure 16 に示す。 P(CL-MCL) において、CL および α -MCL 由来のピークが出現したことから合成を確認した。メチレン基の導入率は、CL および α -MCL 由来のピーク a, a' とメチレン基由来のピーク f の積分比より算出した。

P(CL-MCL) の GPC 測定結果を Figure 17 および Table 9 に示す。 Figure 17 の GPC 曲線より、P(CL-MCL) run 1, 2 ともに単峰性であり、ほぼ同様の分子量であった。

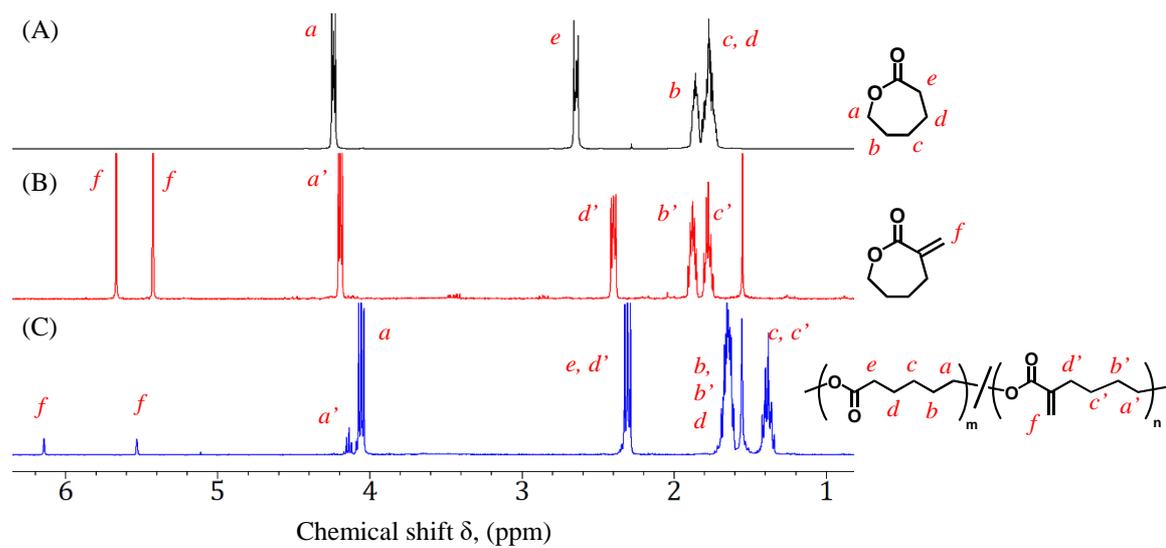


Figure 16. ¹H NMR spectra of (A) CL, (B) α-MCL and (C) P(CL-MCL) (CDCl₃).

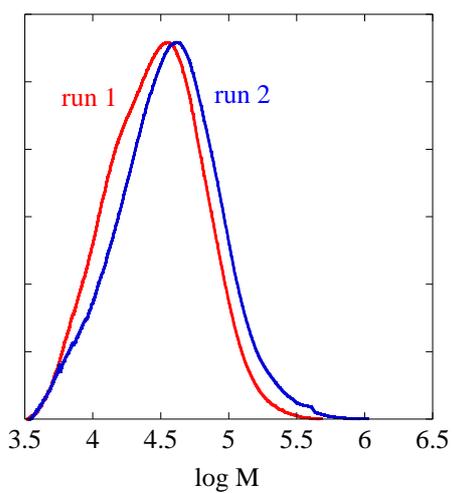


Figure 17. GPC curves of P(CL-MCL) copolymers (runs 1, 2).

Table 9. M_n and M_w/M_n of P(CL-MCL)

run	Methylene group (%)	M_n (g/mol)	M_w/M_n
1	15	21,400	1.8
2	8	25,500	2.1

P(CL-MCL)のチオール-エン反応

P(CL-MCL) (run 2), P(CL-MCL)-S-COOH, P(CL-MCL)-S-NH₂ · HCl および P(CL-MCL)-S-OH の ¹H NMR スペクトルを Figure 16 に示す. チオール-エン反応によって種々の官能基を導入した P(CL-MCL)-S-COOH, P(CL-MCL)-S-NH₂ · HCl および P(CL-MCL)-S-OH において, メチレン基由来のピーク *a* が消失し, *a'*, *b'*, *c* およびチオール化合物由来のピーク *d*, *e* が出現したことから合成を確認した.

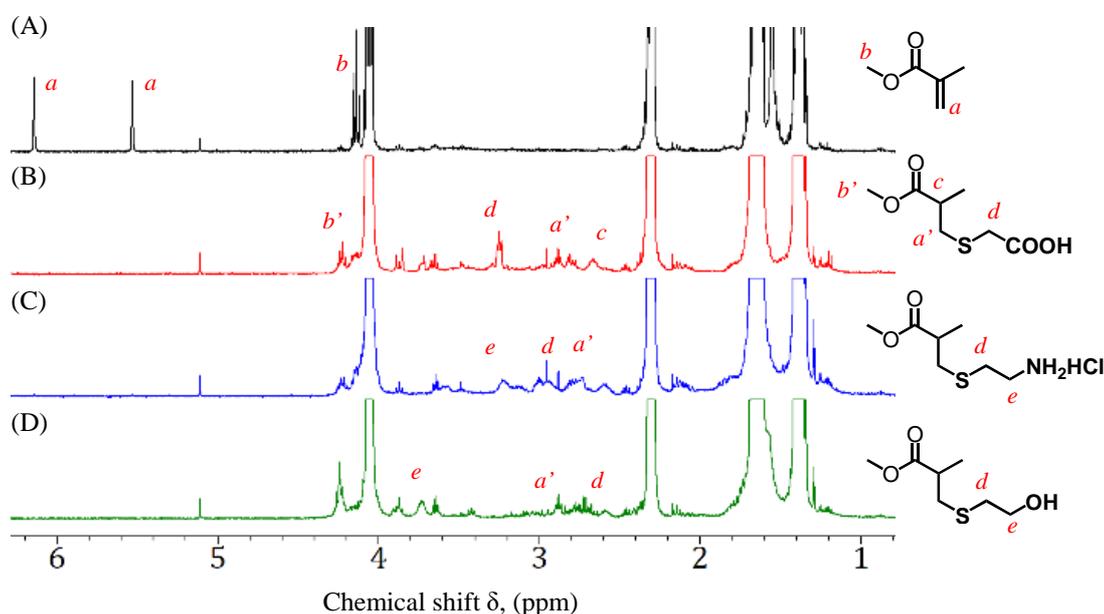


Figure 18. ¹H NMR spectra of (A) CL, (B) α -MCL and (C) P(CL-MCL) (CDCl₃).

4.3 化学修飾ラクトンポリマーの物性

P(CL-MBL) および P(CL-MCL) の DSC 測定結果を Figure 19 および Table 10 に示す. メチレン基を導入した P(CL-MBL) および P(CL-MCL) において, 通常の PCL よりも結晶融解温度が低下した. また, P(CL-MCL) においては, メチレン基導入率が増加することで, 結晶融解温度の低下および結晶融解エンタルピーの減少が観測された. これは, 直接メチレン化 PCL と同様にメチレン基が導入されたことで, 結晶化が阻害されたためだと考えられる.

P(CL-MCL) (run 2), P(CL-MCL)-S-COOH, P(CL-MCL)-S-NH₂ · HCl および P(CL-MCL)-S-OH の DSC 測定結果を Figure 20 および Table 11 に示す. P(CL-MCL)-S-COOH, P(CL-MCL)-S-

$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ および $\text{P}(\text{CL-MCL})\text{-S-OH}$ において、 $\text{P}(\text{CL-MCL})$ の結晶融解温度よりも低温度側に新たな吸熱ピークが出現し、結晶融解エンタルピーは $\text{P}(\text{CL-MCL})$ よりも減少した。これは、直接メチレン化 PCL とは異なり、チオール-エン反応によって導入した官能基がエステル基に隣接していたため、官能基の隣接していないエステル基部分との結晶化の違いによって二峰性の吸熱ピークになったためだと考えられる。特に、 $\text{P}(\text{CL-MCL})\text{-S-OH}$ では、親水性のヒドロキシ基が導入されたことで、疎水性である PCL 主鎖とで相分離が起こり、より顕著に現れたと考えられる。

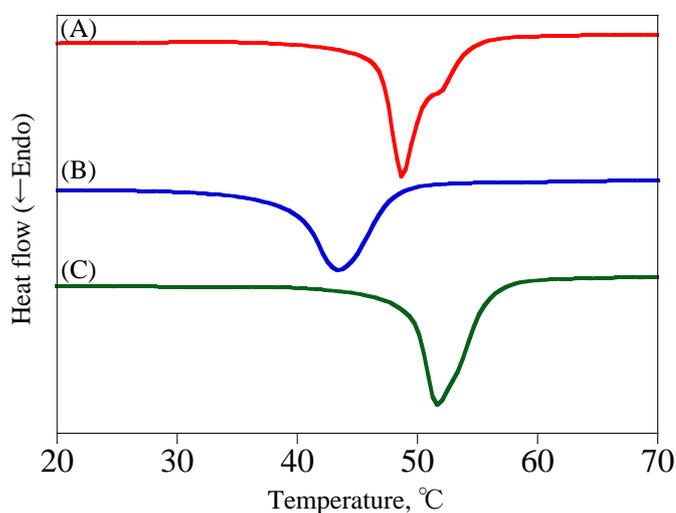


Figure 19. DSC curves of (A) $\text{P}(\text{CL-MBL})$, (B) $\text{P}(\text{CL-MCL})$ (run 1) and (C) $\text{P}(\text{CL-MCL})$ (run 2) (2nd heating run).

Table 10. T_m and ΔH_m of $\text{P}(\text{CL-MBL})$ and $\text{P}(\text{CL-MCL})$ (run 1, 2)

Sample	Methylenation rate (%)	T_m ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH_m (mJ/mg)
$\text{P}(\text{CL-MBL})$	6	48.6	88.6
$\text{P}(\text{CL-MCL})$ (run 1)	15	43.3	50.8
$\text{P}(\text{CL-MCL})$ (run 2)	8	51.6	63.6

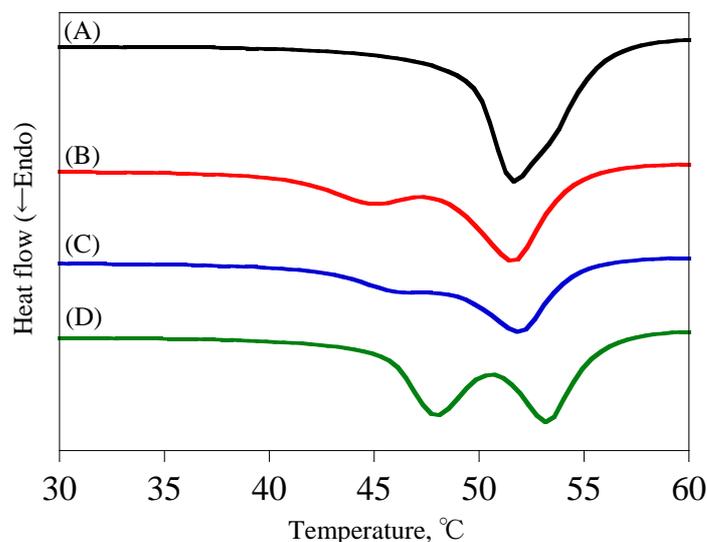


Figure 20. DSC curves of (A) P(CL-MCL) (run 2), (B) P(CL-MCL)-S-COOH, (C) P(CL-MCL)-S-NH₂ · HCl and (D) P(CL-MCL)-S-OH (2nd heating run).

Table 11. T_m and ΔH_m of P(CL-MCL) (run 2) P(CL-MCL)-S-COOH, P(CL-MCL)-S-NH₂ · HCl and P(CL-MCL)-S-OH.

Sample	T_m (°C)	ΔH_m (mJ/mg)
P(CL-MCL) (run 1)	51.6	63.6
P(CL-MCL)-S-COOH	44.8, 51.4	60.7
P(CL-MCL)-S-NH ₂ · HCl	46.3, 51.8	59.1
P(CL-MCL)-S-OH	48.1, 53.2	55.1

4.4 結言

メチレン基を導入するためのメチレン化ラクトンモノマーである α -MBL および α -MCL を合成し、CL と共重合することで P(CL-MBL) および P(CL-MCL) 共重合体を得た。 α -MBL と CL の共重合において、 α -MBL の開環重合が進行しにくいいため、副反応であるメチレン

基同士の重合による α -MBL のホモポリマーが生成しやすかった。 α -MCL と CL の共重合においては、 α -MBL と比べて容易に開環が進行し、 α -MCL のホモポリマーの生成も起こらなかった。

P(CL-MBL) および P(CL-MCL) 共重合体の DSC 測定結果から、直接メチレン化 PCL と同様に、メチレン基の導入による結晶性の低下が見られ、メチレン基導入率の増加に伴って結晶融解温度の低下および結晶融解エンタルピーの減少が観測された。

P(CL-MCL) 共重合体はチオール-エン反応によって種々の官能基導入が可能であった。DSC 測定結果は、直接メチレン化 PCL と異なり、官能基導入による結晶融解温度の上昇および結晶融解エンタルピーの増加が見られず、官能基導入によって結晶性が部分的に変化し、二峰性の結晶融解ピークが出現した。

参考文献

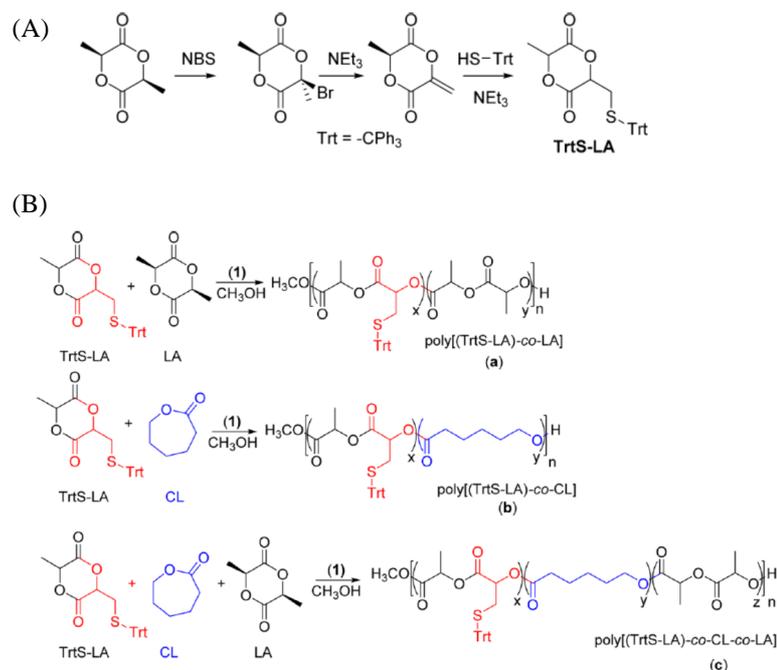
- 1) M. Li, G. Shan, Y. Bao, and P. Pan, *J. Appl. Polym. Sci.*, **131**, 41115 (2014).
- 2) S. Guo, W. Wang, L. Deng, J. Xing, and A. Dong, *Macromol. Chem. Phys.*, **211**, 1572 (2010).
- 3) A. W. Murray and R. G. Reid, *Synthesis*, **1985**, 35 (1985).
- 4) J. Zhou, A. M. Schmidt, and H. Ritter, *Macromolecules*, **43**, 939 (2010).
- 5) K. Takeda, I. Imaoka, and E. Yoshii, *Tetrahedron*, **50**, 10839 (1994).
- 6) S. Nakamura, F. Kikuchi, and S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1059 (2008).

第 5 章 ポリ乳酸の直接メチレン化反応

5.1 緒言

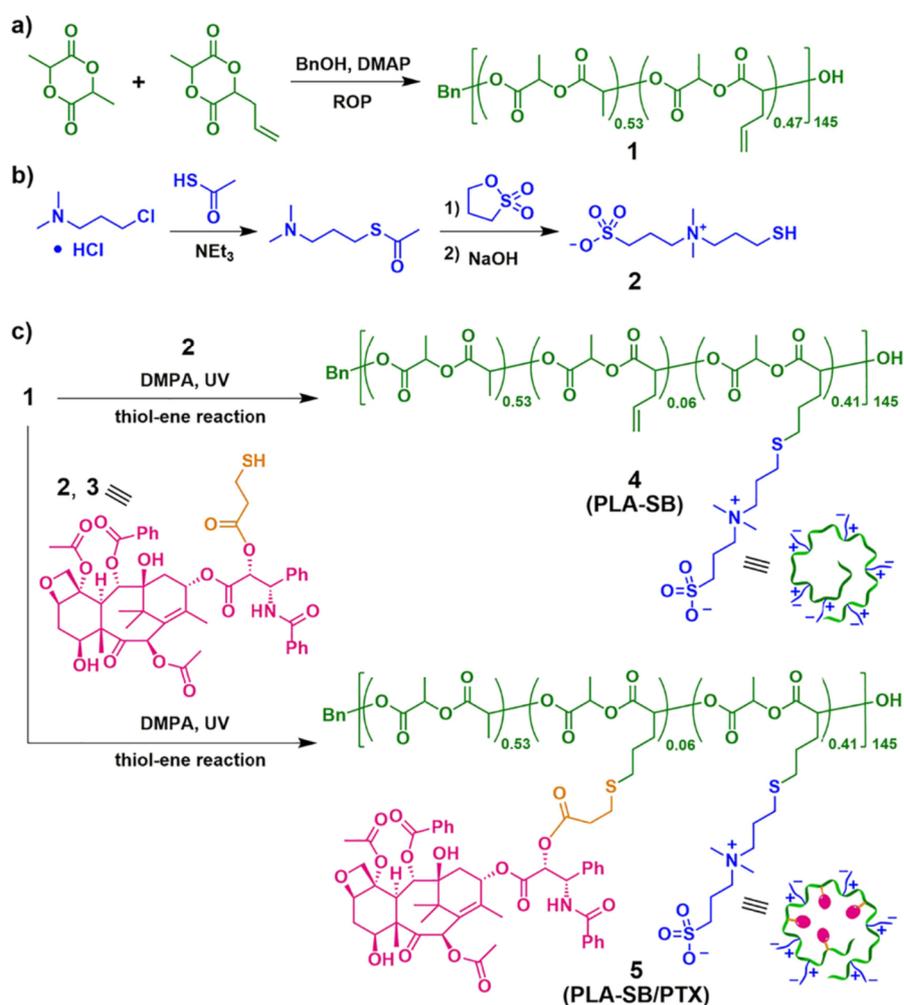
PLA の原料である乳酸は、トウモロコシやサトウキビを発酵させて得られるため、バイオプラスチックとも呼ばれ、カーボンニュートラルな材料として注目されている。近年では、自動車の内装材として利用されている。しかし、ポリ乳酸は、耐熱性や耐衝撃性に劣り、結晶化速度が遅いため、射出成型などによる成型が困難などの問題点があった。これらの改質法として、ポリ-L-乳酸 (PLLA) とポリ-D-乳酸 (PDLA) を混合によるステレオコンプレックスの形成や、繊維や異種高分子との複合化、核剤や添加剤の添加など、様々な方法が研究されている。また、ポリ乳酸に官能基を導入することで改質させる方法も盛んに行われており、主な方法としては、シクロデブシペプチドなどの環状ペプチドに官能基を導入し、ラクチドと共重合させる方法がある。以下に既往研究を示す。

Fuoco ら¹⁾は、trithylthiomethyl 基を有する TrtS-LA を合成し (Scheme 46-A), LA や CL と開環重合することで共重合体を得た (Scheme 46-B)。この共重合体は低細胞毒性を示し、多孔質足場材としての利用が可能であった。



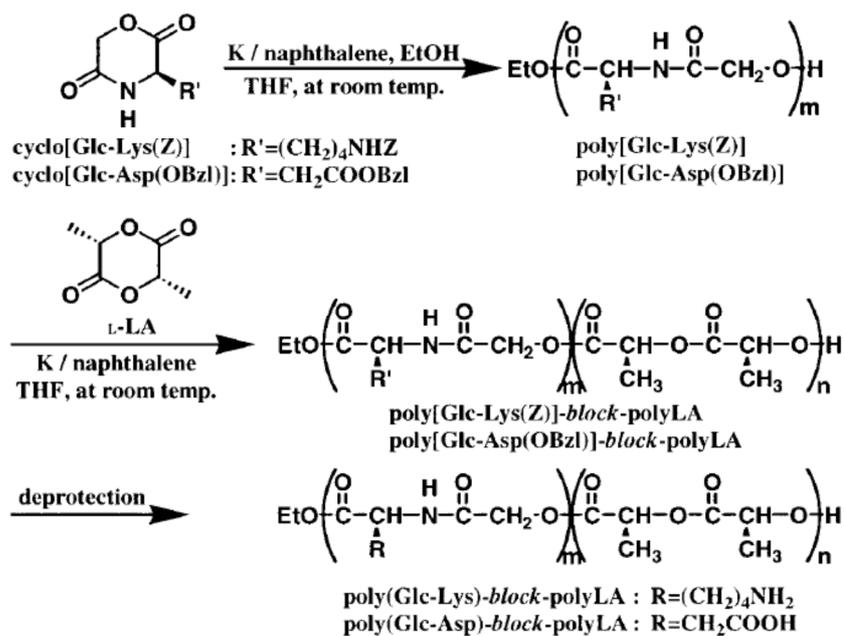
Scheme 46. (A) Synthesis of TrtS-LA by cyclization of 3-(S-triphenylmethyl)-thiopropionic acid and (B) copolymerization of TrtS-LA with LA or CL catalyzed by dimethyl(salicylaluminum) Complex 1¹⁾.

Sun ら²⁾は、ラクチドにアリル基を導入したアリル化ラクチドとラクチドの開環重合によって、PLA にアリル基を導入した後に、チオール-エン反応を用いてスルホベタイン (SB) をコンジュゲートした PLA-SB や、SB と Paclitaxel (PTX) をコンジュゲートした PLA-SB/PTX を合成した (Scheme 47) . コンジュゲートした共重合体は、ナノ粒子を容易に形成し、生分解性を有することから、ドラッグデリバリーシステムなどのバイオメディカルとしての応用が期待できる。



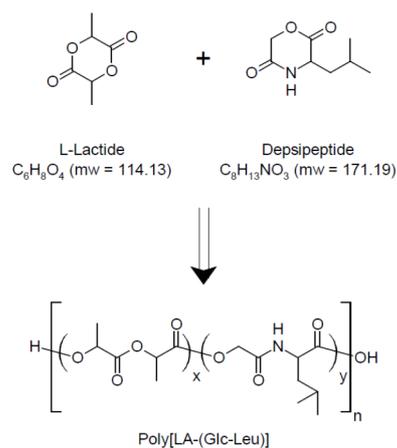
Scheme 47. Synthesis of the biodegradable zwitterionic sulfobetaine polymer and polymer-drug conjugate²⁾.

Ouchi ら⁴⁾は、官能基化したシクロデブシペプチドを合成し、開環重合した後にL-ラクチドを開環重合することで官能基を有するペプチド-PLA ブロック共重合体を得た (Scheme 50) . この共重合体は、両親媒性を示した.



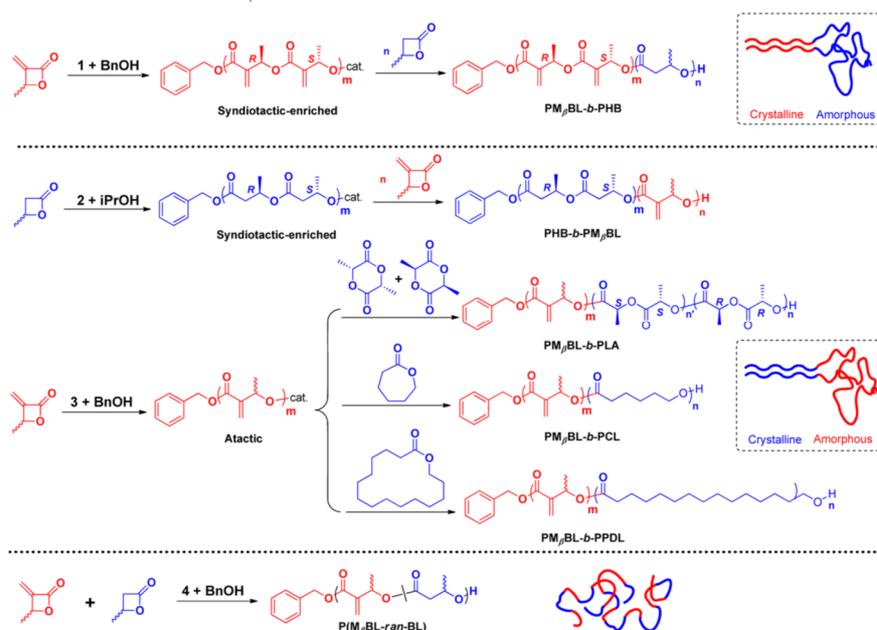
Scheme 50. Synthetic route of poly(Glc-Lys)-block-PLA and poly(Glc-Asp)-block-PLA³⁾.

Pagar ら⁵⁾は、L-ラクチドとデブシペプチドの開環重合によって、Poly[LA-(Glc-Leu)]共重合体を合成し、ナノ粒子化させた (Scheme 51). このナノ粒子は、良好な薬剤の含浸および放出挙動を示し、ドラッグデリバリーシステムなどへの応用が期待できる.



Scheme 51. Synthesis of Poly[LA-(Glc-Leu)]⁵⁾.

Xu ら⁶⁾は、種々の 4 員環ブチロラクトンを用いて、Poly(β -hydroxybutyrate) (PHB)や PLA, PCL, Poly(ω -pentadecalactone)との共重合体を合成し、チオール-エン反応を用いて架橋や、官能基の導入を行った。



官能基を有するラクチドやシクロデブシペプチドモノマーとの共重合による官能基導入方法では、多段階の反応や煩雑な精製操作などが必要である。シクロデブシペプチドを用いる方法では、高分子主鎖中にポリ乳酸以外にポリペプチドなどの異種高分子が導入されてしまうという問題点があった。

本章では、PCLの直接メチレン化反応で得られた知見を活かし、PLAのカルボニル基をメチレン基に変換したメチレン化PLAの合成を行うことで、PLAの新しい官能基化手法の開発を目指した。

5.2 メチレン化ポリ乳酸の合成

5.2.1 試薬

トルエン(脱水)、メタノールは関東化学より購入した。L-ラクチド、ベンジルアルコール、 Cp_2TiMe_2 は東京化成工業(株)より購入した。 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ は和光純薬(株)より購入した。

5.2.2 解析

解析は2章と同様の装置を用いた。

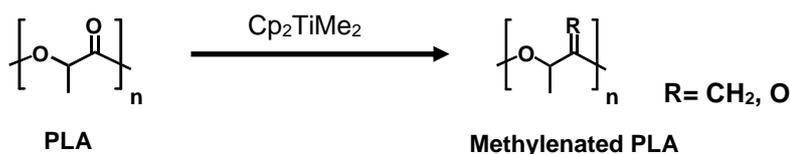
5.2.3 実験

L-ラクチドの重合

L-ラクチド 10 g (69 mmol)、ベンジルアルコール 0.375 g (3.5 mmol) および2-エチルヘキサノ酸すず(II) 5 mol%を160 °Cで4時間反応させた。反応終了後、冷却したメタノールを用いて再沈殿精製し、減圧乾燥させることでPLLAを得た。

PLLAの直接メチレン化反応

得られたPLLA (M_n :5800 g/mol) 0.580 g (0.1 mmol)、 Cp_2TiMe_2 およびトルエン(脱水)をアルゴン雰囲気下で120 °C、1時間反応させた。反応終了後、冷却したメタノールを用いて再沈殿精製し、減圧乾燥させることでメチレン化PLLAを得た。反応条件をTable 12に示す。



Scheme 52. Synthesis of methylenated PLLA.

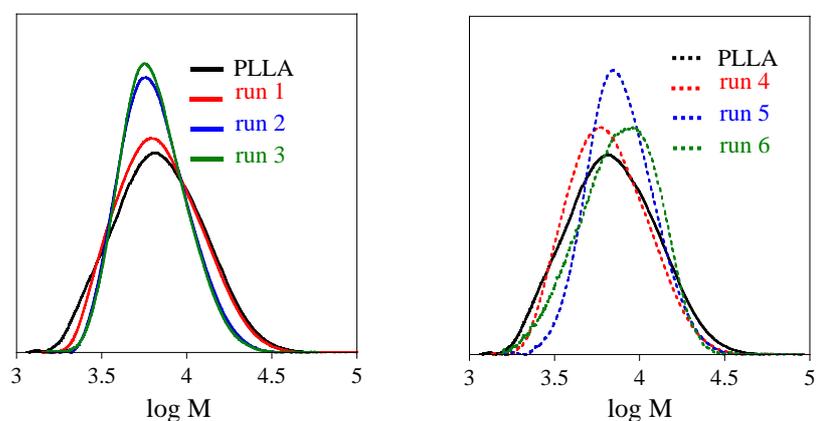
Table 12. Reaction conditions and results of methylenated PLLAs.

run	Cp ₂ TiMe ₂ (5% in THF/Toluene) (g)	Carbonyl /Cp ₂ TiMe ₂	Toluene (mL)	Methylenation (%)	<i>M_n</i> (g/mol)	<i>M_w/M_n</i>
PLLA	-	-	-	-	5800	1.4
1	8.32	64/20	-	4.4	6000	1.4
2	16.6	64/40	-	13.8	5800	1.2
3	25.0	64/60	-	14.8	5800	1.2
4 ^{a)}	8.32	64/20	10	9.9	5800	1.3
5 ^{a)}	16.6	64/40	10	24.7	7000	1.2
6 ^{a)}	25.0	64/60	10	34.8	6600	1.3

a) solvent was removed from Cp₂TiMe₂.

5.2.4 合成確認

PLLA およびメチレン化 PLLA (runs 1-6) の GPC 測定結果を Table 12 および Figure 21 に示す。メチレン化 PLLA において、分子量は同程度か少し増加し、分散度は少し低下した。これは、主鎖の分子構造がメチレン化によって変化し、GPC 移動相中での分子鎖の広がりや極性が変化したことによってカラム充填剤との相互作用が変化したためだと考えられる。ジメチルチタノセン (THF/トルエン) 溶液から溶媒を留去して使用した runs 4-6 では、そのまま使用した条件よりもメチレン化率が高かった。これは、ジメチルチタノセンが THF と錯体を形成することで安定しているため、THF を除去したことで、ジメチルチタノセンの反応性が向上したためであると考えられる。

**Figure 21.** GPC curves of PLLA and methylenated PLLAs (runs 1-6).

PLLA および一般的なメチレン化 PLLA の ^1H NMR スペクトルを Figure 22 に示す。メチレン化 PLLA において、3.9 および 4.2 ppm にメチレン基由来のピーク c が新たに出現し、メチレン化によってピーク a (5.2 ppm) の一部が a' (4.5 ppm) にシフトしたことから合成を確認した。メチレン化率は PLLA 由来のピーク a , a' とメチレン基由来のピーク c の積分比から算出した。

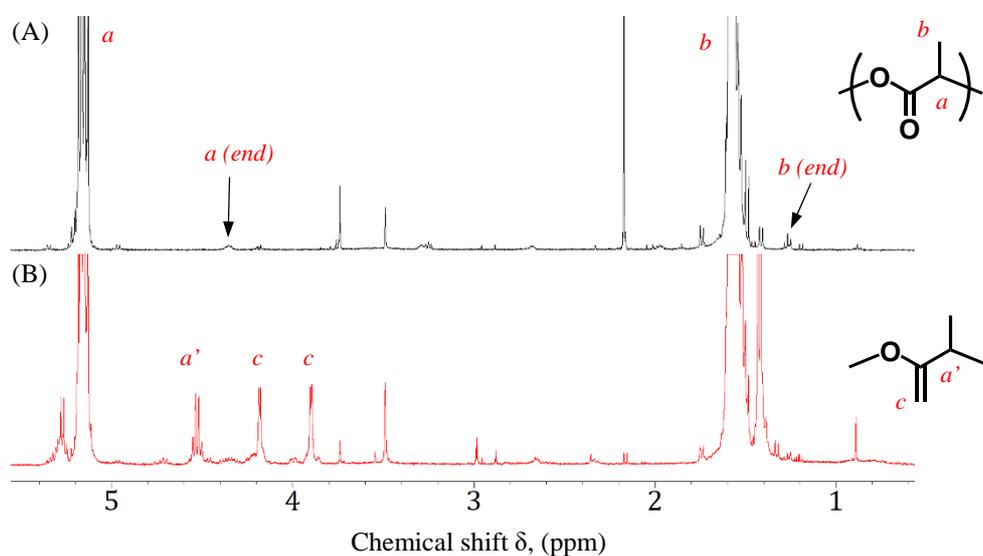


Figure 22. ^1H NMR spectra of (A) PLLA and (B) methylenated PLLA (CDCl_3).

5.3 メチレン化ポリ乳酸の物性

Figure 21 および Table 8 に PLLA およびメチレン化 PLLA の DSC 測定結果を示す。メチレン化 PLLA において、メチレン化率の増加に伴ってガラス転移温度 (T_g) および結晶融解温度が低下し、結晶融解エンタルピーの減少が観測された。これは、メチレン化 PCL と同様に、カルボニル基がメチレン基に変換されたことで結晶化が阻害されたと考えられる。

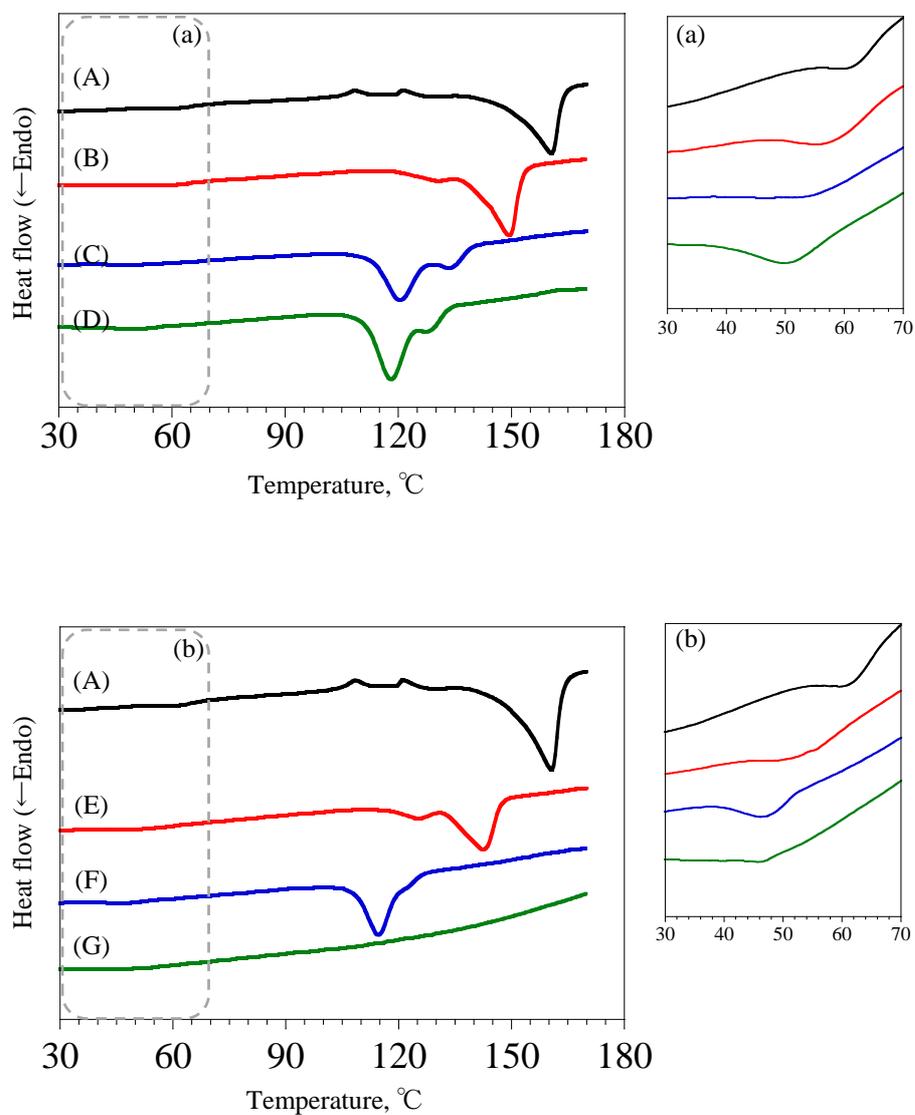


Figure 21. DSC curves of (A) PLLA and methylenated PLLA [(B) run 1, (C) run 2, (D) run 3, (E) run 4, (F) run 5, (G) run 6] (1st heating run).

Table 8. T_m and ΔH_m of PLLA and methylenated PLLAs (runs 1-6).

Methylenated PLLA	Methylation (%)	T_g (°C)	T_m (°C)	ΔH_m (mJ/mg)
PLLA	—	57.5	160.7	79.2
run 1	4.4	52.8	149.2	57.4
run 2	13.8	52.1	120.4	53.3
run 3	14.8	45.4	118.1	43.0
run 4	9.9	51.3	142.4	50.8
run 5	24.7	43.6	114.3	39.7
run 6	34.8	46.5	—	—

5.4 結言

PLLA においても PCL と同様にジメチルチタノセンを用いたメチレン化反応によって、メチレン基の導入が可能であった。ジメチルチタノセン溶液中の THF を除去することで、反応性が向上し、メチレン化が進行しやすくなった。メチレン化 PLLA において、メチレン基が導入されたことで結晶化が阻害され、ガラス転移温度および結晶融解温度が低下し、結晶融解エンタルピーの減少が起き、メチレン化率が 34 % のメチレン化 PLLA においては、メチレン基の割合が高いために結晶化が起こらず、非晶性になった。

PLLA 単一ポリマーにメチレン基を簡便に導入して例はこれまでにないため、これから、新しい官能基化の手法としてジメチルチタノセンを用いたメチレン化反応はおおいに期待できる。

参考文献

- 1) T. Fuoco, A. F. Wistrand, and D. Pappalardo, *Biomacromolecules*, **17**, 1383 (2016).
- 2) H. Sun, M. Y. Z. Chang, W. Cheng, Q. Wang, A. Commisso, M. Capeling, Y. Wu, and C. Cheng, *Acta Biomaterialia*, **64**, 290 (2017).
- 3) F. Tasaka, Y. Ohya, and T. Ouchi, *Macromolecules*, **34**, 5494 (2001).
- 4) T. Ouchi, H. Miyazaki, H. Arimura, F. Tasaki, A. Hamada, and Y. Ohya, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **40**, 1218 (2002).

5) K. Pagar and P. Vavia, *Sci. Pham*, **81**, 865 (2013).

Y. Xu, W. Ren, H. Zhou, G. Gu, and X. Lu, *Macromolecules*, **50**, 3131 (2017).

第6章 総括

第1章では、高分子材料の発展とそれに伴う様々な問題点を取り上げ、本論文との関係性を明らかにし、本研究の目的を明確に示した。

第2章では、ジメチルチタノセンを用いた PCL のメチレン化を行った。メチレン化反応は、高温かつ短時間反応させることで、分子量の大きな低下や架橋による不溶化を起こさず、元の PCL の性質をある程度維持したまま、メチレン基を導入することが可能であった。また、カルボニル基がメチレン基に変換されたことで、結晶化が阻害され、結晶性の低下によって結晶融解温度が低下し、結晶融解エンタルピーが減少することを確認した。

第3章では、チオール-エン反応を用いることで、メチレン化 PCL に種々の官能基を導入し、種々の官能基化 PCL を合成した。官能基化 PCL は、メチレン基の消失および官能基が付加されたことで、元のメチレン化 PCL よりも結晶融解温度が上昇し、結晶融解エンタルピーは元の PCL と同程度まで増加することを見出した。

第4章では、これまでと異なるアプローチとして、ラクトンモノマーにメチレン基を導入したメチレン化ラクトンモノマーを合成することで、PCL にメチレン基の導入を行った。 α -MBL と CL を共重合することでメチレン基を導入した P(CL-MBL)共重合体を得たが、 α -MBL が開環しにくいいため、副反応である α -MBL のメチレン基同士による α -MBL ホモポリマーが生成されてしまった。 α -MCL と CL の共重合によってメチレン基を有する P(CL-MCL) 共重合体を得た。 α -MCL は容易に開環し、 α -MBL の様な副反応は起こらなかった。P(CL-MCL)は第3章と同様にチオール-エン反応によって種々の官能基の導入が可能であったが、官能基化 P(CL-MCL)は、官能基がエステル基に隣接していることから、直接メチレン化 PCL のチオール-エン反応による官能基化 PCL とは異なり、結晶融解温度の上昇や結晶融解エンタルピーの増加は見られないことを確認した。

第5章では、直接メチレン化の応用として、PLLA の直接メチレン化を行った。メチレン化 PLLA はメチレン化 PCL と同様に、メチレン基が導入されたことで結晶化が阻害され、ガラス転移温度および結晶融解温度の低下や結晶融解エンタルピーの減少が見られた。ジメチルチタノセンの THF を除去することで、メチレン化の反応効率が上昇することを見出した。

以上、ジメチルチタノセンを用いた PCL および PLLA の直接メチレン化反応によってメチレン基を簡便に導入することが可能であった。また、チオール-エン反応によって種々の

官能基の導入が可能であった。これらの一連の反応を用いることで、様々なポリエステル
の簡便な官能基化の手法として、大いに期待できるものである。得られた新材料は、メチレン
基を利用して高強度化、異種材料との複合化、または導入したカルボキシル基、アミノ基や
水酸基を利用して生理活性分子の固定化など、生分解性を生かした環境系材料、生体材料へ
の応用展開が期待できる。

研究業績

【学術論文】

1. Hiroshi Yamashita, Toru Hoshi, Takao Aoyagi, Direct methylenation of carbonyl group in poly(ϵ -caprolactone) chain using petasis reagent and further functionalization, Transactions of the Materials Research Society of Japan, Vol. 42, No. 2, pp. 47-50 (2017)
2. 山下 博, 星 徹, 青柳 隆夫, 医用材料への応用を目指したチオール-エン反応によるメチレン化ポリカプロラクトンの官能基化, *Koubunshi Ronbunshu*, **75**, 48 (2018)

【学会発表】

1. 山下 博・菅生 将広・仲野 尚弘・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, ゴム系アイオノマーの合成と物性, 第 61 回高分子討論会, 1Pe073, 2012 年 9 月
2. 山下 博・水口 翔平・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, ポリプロピレン-ポリアクリル酸共重合体系アイオノマーの熱挙動, 第 62 回高分子学会年次大会, 2Pe047, 2013 年 5 月
3. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, トリブロック共重合体系アイオノマー中の酸ブロック鎖の熱挙動, 第 62 回高分子討論会, 1Pb030, 2013 年 9 月
4. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, ポリオレフィン系共重合体アイオノマー中のアクリル酸ブロック鎖の熱的性質, 日本化学会第 94 春季年会, 2PC-092
5. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, 含水したポリアクリル酸金属塩の熱的性質, 第 63 回高分子年次大会, 1Pe029, 2014 年 5 月
6. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, ポリプロピレン共重合体系アイオノマーにおけるイオン凝集体の形成に与える水の影響, 第 63 回高分子討論会, 2Pe025, 2014 年 9 月
7. 山下 博・平松 達郎・渡邊 保奈美・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, トリブロック共重合体系アイオノマーにおけるイオン凝集体と水の関係, 日本化学会第 95 春季年会, 4B1-06, 2015 年 3 月
8. 山下 博・平松 達郎・渡邊 保奈美・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, ポリオレフィンブロック共重合体系アイオノマーにおけるイオン凝集体の熱特性, 第 64 回高分子学会年次大会, 1F05, 2015 年 5 月
9. 山下 博・竹原 佑哉・波田野 杏・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志, PP の精密熱分解生成物を利用した新規 PP 複合材料分散剤の開発, 第 4 回高分子学会グリーンケミストリー研究会シンポジウム, P4, 2015 年 8 月
10. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志・青柳 隆夫, トリブロック共重合体系アイオノマー中のセンターブロック鎖がイオン凝集体の形成と崩壊に与える影響, 第 64 回高分子討論会, 1F09, 2015 年 9 月
11. 山下 博・佐々木 大輔・星 徹・萩原 俊紀・澤口 孝志・青柳 隆夫, トリブロック共

重合体を用いた新規ポリオレフィン系アイオノマーの合成と特性, アイオノマー研究会第28回シンポジウム, 2015年11月

12. 山下 博・佐々木 大輔・星徹・萩原 俊紀・澤口 孝志・青柳 隆夫, トリブロック共重合体系アイオノマーの配位水の熱挙動, 日本化学会第96春季年会, 3PC-129, 2016年3月
13. 山下 博・星 徹・青柳 隆夫, 種々の官能基を有するポリ(ϵ -カプロラクトン)の合成と物性, 第26回日本MRS年次大会, D5-P20-003, 2016年12月
14. 山下 博・星 徹・青柳 隆夫, 直接メチレン化反応による ϵ -カプロラクトンの官能基化, 第66回高分子学会年次大会, 2J27, 2017年5月
15. 山下 博・星 徹・青柳 隆夫, 直接メチレン化による生分解性高分子の官能基化とその応用, 第6回高分子学会グリーンケミストリー研究会シンポジウム, 2017年8月
16. 山下 博・星 徹・青柳 隆夫, ポリカプロラクトンの直接メチレン化及びチオール-エン反応による官能基化とその応用, 第66回高分子討論会, 2Y08, 2017年9月

謝辞

本研究および本論文をまとめるにあたり, 終始ご指導して頂きました日本大学理工学部の青柳隆夫教授ならびに星徹助教に心より厚く御礼申し上げます.

これまでの研究を行うにあたり, 終始研究をリードし, ご指導して頂きました日本大学理工学部澤口孝志元教授に心より厚く御礼申し上げます.

本研究および本論文をまとめるにあたり, 様々なご助言を頂きました日本大学理工学部の先生方および, 様々な装置を利用させて頂いた日本大学理工学部材料創造研究センターの方々に心より厚く御礼申し上げます.

本研究および本論文をまとめるにあたり, 常に充実した研究生活を送った有機材料化学研究室において, 共に過ごした多くの方々に厚く御礼申し上げるとともに研究室の益々の発展を祈念いたします.