

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14000

研究課題名(和文)連鎖的環形成：多環状高分子合成の新展開

研究課題名(英文)Consecutive Cyclization: A Novel Approach for Multicyclic Polymer Synthesis

研究代表者

佐藤 敏文 (Sato, Toshifumi)

北海道大学・工学研究院・教授

研究者番号：80291235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多環状高分子の新たな合成法として「連鎖的環形成」を確立した。すなわち、両末端に重合性官能基を備えた直鎖状高分子を前駆体とし、その重合性基を介して次々に環状ユニットを形成するものである。具体的には、両末端にノルボルネニル基を有する直鎖状ポリマーを環化重合することで連鎖的環形成を実現し、環サイズおよび環状ユニット数を制御した多環状高分子の合成に成功した。さらに、本手法により合成したサンプルを用いて多環状高分子の系統的な物性評価も行った。

研究成果の概要(英文)：We here proposed a novel synthetic route toward multicyclic polymers based on the consecutive cyclization of linear polymer precursors possessing a polymerizable group at each chain end. Specifically, the consecutive cyclization was achieved by the cyclopolymerization of macromonomers bearing a norbornenyl group at each chain end, affording multicyclic polymers with the targeted ring size and number of cyclic units. Furthermore, we have performed a systematic investigation of the correlation between the multicyclic architecture and physical properties.

研究分野：高分子化学

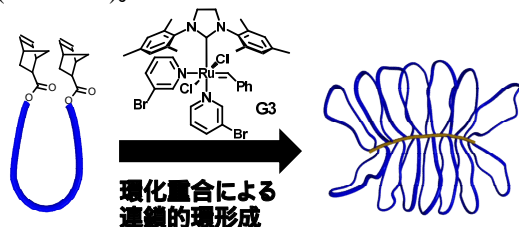
キーワード：特殊構造高分子 環状高分子 メタセシス重合 環化重合

1. 研究開始当初の背景

環状ポリマーは大環状のユニットを一つ(単環状高分子)または二つ以上(多環状高分子)有する高分子と定義でき、この20年ほどで国内外を問わず合成研究が展開されてきた。これに伴い、単環状ポリマーに関しては直鎖状ポリマーで得られない興味深い特性が次々と見出された(熱安定なミセル形成: Tezuka, *Y. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10251; 優れた蛍光特性の発現: Zhu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 6745; ミクロ相分離構造の制御: Hawker, C. J. *ACS Nano* **2012**, *6*, 10845)。申請者らもここ10年ほどにわたり、クリック反応による分子内環化を基盤とした環状ポリマーの合成研究を行い、環状構造と物性の相関について検討を進めてきた(Satoh, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 5091; *Macromolecules* **2014**, *47*, 2853)。一方、複数の環状ユニットからなる多環状ポリマーは非常に興味深い研究対象であるにもかかわらず、物性の評価はおろか、数えるほどの合成研究が報告されているのみの状況である。多環状ポリマーの基礎科学はまさに高分子科学の最先端領域であり、当該分野の加速度的な発展のためには、全く新しい発想の合成手法を開発する必要がある。

2. 研究の目的

そこで本研究では、多環状ポリマーの新たな合成法として「連鎖的環形成」という方法を提案する。連鎖的環形成とは、末端に重合性官能基を備えた直鎖高分子を前駆体とし、その重合性基を介して次々に環を形成して多環状ポリマーを合成するというものである。これを実現する方法として、環化重合の概念に着目した。環化重合とは、二官能性モノマーを希釈条件下で重合することでポリマー主鎖と環状ユニットを同時に形成する手法である。環化重合で構築された環状ユニットのサイズは最大で37員環であるが(Kakuchi, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1197)、二官能性のマクロモノマーの環化重合によってさらに大きい環状ユニットを構築できると期待した。また、大希釈条件下でもリビング的に重合を進行させることが出来れば環状ユニット数も制御できると考えた。本研究では、開環メタセシス重合(ROMP)に基づいた両末端ノルボルネン官能基化マクロモノマーの環化重合により多環状ポリマーを合成することを目的とした(Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of multicyclic polymers via cyclopolymerization of macromonomer.

3. 研究の方法

PLLA ジオール (HO-PLLA-OH) の合成

アルゴン雰囲気下、2,2-ジエチル-1,3-プロパンジオール (183 mg, 1.39 mmol) と L-ラクチド (3.00 g, 20.8 mmol) のジクロロメタン溶液に対して DBU (31.7 μL , 208 μmol) を加えた。室温で7分反応した後、安息香酸を加えることで重合を停止した。反応液をメタノールに再沈殿することで目的とする HO-PLLA-OH (2.56 g, 85.3%) を得た。 $M_{n,NMR} = 2420 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 4470 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 1.12$ 。

PLLA マクロモノマー (NB-PLLA-NB) の合成

アルゴン雰囲気下、HO-PLLA-OH (2.50 g, 1.03 mmol)、*exo*-5-ノルボルネンカルボン酸 (569 mg, 4.62 mmol)、DMAP (755 mg, 6.18 mmol)、EDC (1.19 g, 6.18 mmol) をジクロロメタン (20.6 mmol) に溶解し、室温で24時間反応させた。反応液をメタノールに再沈殿することで目的とする NB-PLLA-NB (1.85 g, 70.0%) を得た。 $M_{n,NMR} = 2820 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 4350 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 1.10$ 。

多環状 PLLA (MC-PLLA) の合成

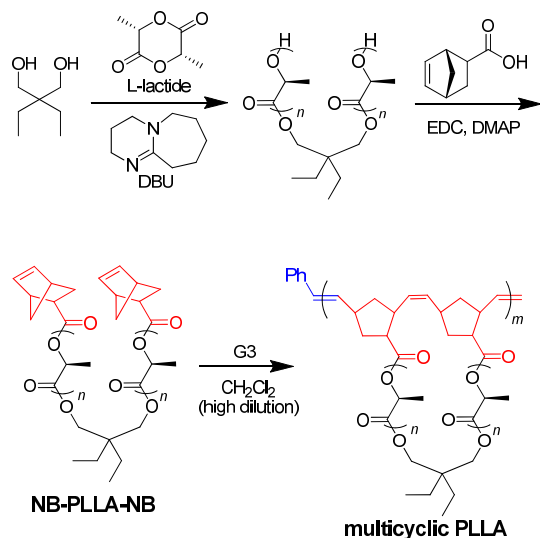
窒素雰囲気下、NB-PLLA-NB (100 mg, 35.5 μmol) をジクロロメタン (355 mL) に溶解し、これに Grubbs 第三世代触媒 (G3) のジクロロメタンストック溶液 (739 μL , 5.91 μmol as a 8.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ stock solution) を加えた。室温で1.5 h 攪拌した後、エチルビニルエーテルを加えることで重合を停止した。金属スカベンジャー (QuadraSil-AP) により触媒を除去し、94.5 mg の生成物を得た (94.5%)。 $M_{n,SEC} = 19100 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 1.24$ (PSt standard), $M_{w,MALS} = 49100 \text{ g mol}^{-1}$ 。

4. 研究成果

PLLA マクロモノマーの環化重合による多環状 PLLA の合成

初めに、NB-PLLA-NB ($M_{n,NMR} = 2820 \text{ g mol}^{-1}$) を用いて環化重合を行った。NB-PLLA-NB は L-ラクチドの開環重合と続く末端変換により調製した (Scheme 2)。マクロモノマー濃度 ($[\text{MM}]_0$) を 10 mM、マクロモノマーに対する触媒の比 ($[\text{MM}]_0/[\text{G3}]_0$) を 6/1 とし、Grubbs 第三世代触媒 (G3) をマクロモノマーのジクロロメタン溶液へと添加した。その結果、重合開始から数秒後には溶媒に不溶なゲル状の生成物が得られた。このことから、この条件では環化重合よりも分子間架橋が優先していると考えられる。そこで、マクロモノマー濃度を 50 mM、10 mM、0.10 mM として同様に重合を行った。これらの条件ではゲル化は観測されず、有機溶媒に可溶性生成物を与えた。サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) 測定を行った結果、50 mM と 10 mM の条件で得られた生成物からは多峰性の溶出ピークが観測されたのに対し、0.10 mM の条件で得られた生成物は単峰性かつ低

分散度 ($M_w/M_n = 1.24$) の溶出ピークを示した。したがって、十分にマクロモノマー濃度を下げることで分子間架橋を抑制して、環化重合のみを進行させることが出来ると判明した。



Scheme 2. Synthesis of multicyclic PLLA.

この生成物について詳細な構造解析を行った。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルからは、マクロモノマーに見られたビニル基由来のピークは全く観測されず、かわりにポリノルボルネン主鎖に相当する新たなシグナルが観測された。このことから、未反応のノルボルネニル基は生成ポリマー中には存在せず、単峰性の SEC 曲線を示したことから併せて考えると、得られた生成物は PLLA の大環状ユニットを繰り返し構造とする多環状ポリマーであると考えられる。粘度計-多角度光散乱検出器付き SEC (SEC-MALS-Visco) によって絶対分子量 ($M_{w,\text{MALS}}$) を評価したところ、 49100 g mol^{-1} となり、その結果から環状 PLLA ユニット数は 16 程度と見積もられた。また、各環状 PLLA ユニットの環員数は 100 程度である。以上の検討結果から、ROMP に基づく両末端ノルボルネニル化マクロモノマーの環化重合は連鎖反応的に多環状ポリマーを与える優れた手法になることを確認した。

次に、 $[\text{MM}]_0/[\text{G3}]_0$ 比を変えることで環状 PLLA ユニット数の制御を試みた。 $[\text{MM}]_0/[\text{G3}]_0$ 比を 25 および 100 とし、先と同じ条件で NB-PLL A-NB ($M_{n,\text{NMR}} = 2820 \text{ g mol}^{-1}$) の環化重合を行ったところ、マクロモノマーは定量的に消費され、それぞれ狭い分子量分散度の多環状ポリマーを与えた (Figure 1)。 $M_{w,\text{MALS}}$ の値から各生成物の環状 PLLA ユニット数はそれぞれ 49 と 86 程度と見積もられ、 $[\text{MM}]_0/[\text{G3}]_0$ 比による環状ユニット数制御が達成されたことを確認した。

また、マクロモノマーの分子量を変えることで各環状 PLLA ユニットの環員数も制御可能である。より大きな分子量の NB-PLL A-NB ($M_{n,\text{NMR}} = 5020$ および 7690 g mol^{-1}) について、

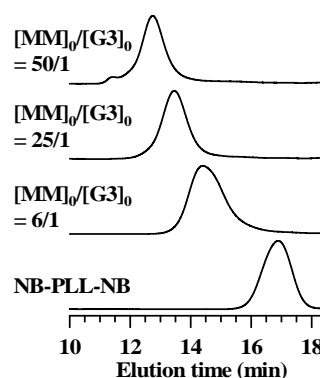


Figure 1. SEC traces of multicyclic PLLAs prepared by varying the macromonomer-to-G3 ratio.

$[\text{MM}]_0/[\text{G3}]_0$ 比を 6/1、25/1、50/1 として環化重合を行ったところ、何れの条件においても目的とする多環状 PLLA を与えることが判明した。ただし、高分子量マクロモノマーの環化重合では分子間架橋に由来すると考えられる副生成物由来のショルダーピークが SEC で観測された。

多環状構造に基づく物性に関する検討

以上で得られた多環状 PLLA についてガラス転移温度 (T_g)、固有粘度 ($[\eta]$)、および流体力学的半径 (R_h) を評価することで多環状構造に由来する物性を検討した。多環状 PLLA の比較対象として、同程度の側鎖 PLLA 長ならびにポリノルボルネン主鎖長を有するブラシ状 PLLA を用いた。示差走査熱量分析 (DSC) 測定により T_g を評価した。その結果、PLLA 部位の大環状構造の有無だけの差異にもかかわらず、多環状 PLLA はブラシ状体よりも 5°C 程度高い T_g を示すことがわかった (Figure 2)。多環状 PLLA では PLLA 側鎖に自由末端が存在しないことから分子運動性が低下し、より高い T_g を示したと考えられる。

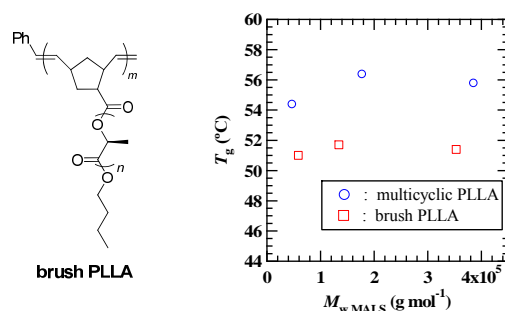


Figure 2. (Left) Chemical structure of brush PLLA. (Right) T_g values of multicyclic and brush PLLAs as a function of $M_{w,\text{MALS}}$.

続いて、比較的高分子量の多環状 PLLA ($M_{w,\text{MALS}} = 366000 \text{ g mol}^{-1}$) およびブラシ状 PLLA ($M_{w,\text{MALS}} = 353000 \text{ g mol}^{-1}$) について SEC-MALS-Visco 測定 (THF 中) を行うことで溶液物性を比較した。その結果、Figure 3

に示すように、同分子量領域において $[\eta]$ と R_h はともにブラシ状 PLLA の方が大きな値を示すことがわかった。 $[\eta]$ と R_h はいずれも溶液中での分子サイズを反映しており、多環状 PLLA は溶液中においてよりコンパクトな構造になっていることを意味する。このことは、環状ポリマーが対応する直鎖状体よりもコンパクトなコンフォメーションをとる事実と一致する。これらの結果からも、環化重合で得られた生成物は多環状構造を持っていることが支持された。

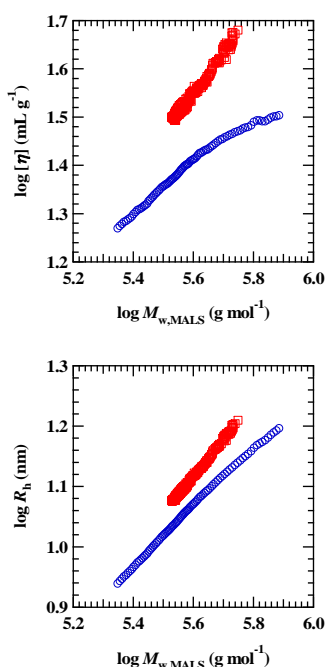
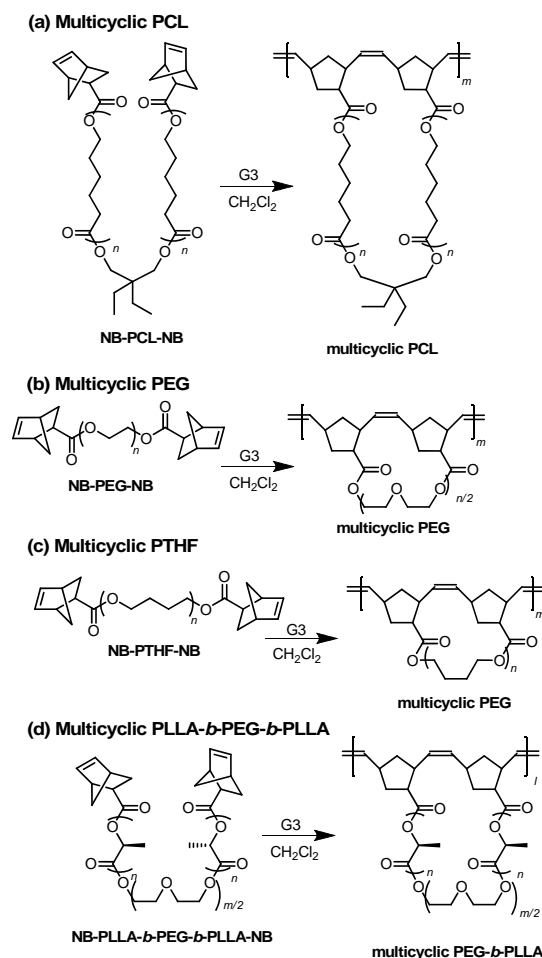


Figure 3. Mark-Houwink-Sakurada plots (upper) and conformation plots (lower) for high molecular weight multicyclic (blue circle) and brush PLLAs (red square).

マクロモノマーの適用範囲

マクロモノマーの環化重合による連鎖的環形成法の普遍性を明らかにするため、本手法を様々な両末端ノルボルネニル化マクロモノマーへと適用した。マクロモノマーとして、ポリカプロラクトン (NB-PCL-NB; $M_{n,NMR} = 3400, 5110, 7720 \text{ g mol}^{-1}$)、ポリエチレングリコール (NB-PEG-NB; $M_{n,NMR} = 5050 \text{ g mol}^{-1}$)、ポリテトラヒドロフラン (NB-PTHF-NB; $M_{n,NMR} = 3770 \text{ g mol}^{-1}$)、および PLLA と PEG からなるトリブロックコポリマー (NB-PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA; $M_{n,NMR} = 5230 \text{ g mol}^{-1}$) を用いた (Scheme 3)。これらのマクロモノマーは市販されている試薬から 1 段階または 2 段階で調製可能である。NB-PLLA-NB で見出した環化重合条件をこれらのマクロモノマーに適用したところ、何れも溶媒に可溶性な生成物を与え、環化重合機構による重合の進行が確認された。例えば、NB-PLLA-NB ($M_{n,NMR} = 7720 \text{ g mol}^{-1}$) について $[MM]_0/[G3]_0$ 比を 50/1 とした場合においても環化重合は問題なく進行し、 $M_{w,MALS} = 55600 \text{ g mol}^{-1}$

($M_w/M_n = 1.30$) の多環状 PCL を与えた。この生成物の環状 PCL ユニット数は 69、環状 PCL の環員数は 500 程度と見積もられた。



Scheme 3. Synthesis of multicyclic polymers by cyclopolymerization of various macromonomers.

また、NB-PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA-NB の環化重合にも成功し、両親媒性の多環状ポリマーを短工程で合成できたことは特筆すべき点である。この両親媒性多環状ポリマーを水中で自己組織化させるとミセル状会合体が得られることが判明した。直鎖状のマクロモノマーも同様にミセル状会合体を形成した。両ミセル状会合体は R_h がいずれも 10 nm 程度で差は見られなかったものの、多環状体から得られる会合体は熱に対してより安定性であることを見出した。

多環状コポリマーの合成

最後に、2 種類のマクロモノマーを環化共重合することで多環状コポリマーの合成を試みた (Figure 4a)。ここでは NB-PLLA-NB ($M_{n,NMR} = 5020 \text{ g mol}^{-1}$) と NB-PEG-NB ($M_{n,NMR} = 5050 \text{ g mol}^{-1}$) をマクロモノマーとして用いた。 $[NB-PLLA-N]_0/[NB-PEG-NB]_0/[G3]_0$ の比を 3/1/1 とし NB-PLLA-NB と NB-PEG-NB のランダム環化共重合を行ったところ、両方のマクロモノマーは定量的に消費された

(Figure 4b)。¹H NMR による解析からも、PLLA と PGE に由来するシグナルが確認され、予想通りの多環状ランダムコポリマーが得られたことが示唆された。続いて、G3 による ROMP がリビング重合となる性質を利用し、NB-PLLA-NB と NB-PEG-NB のブロック共重合を行った。第一段階として、[NB-PLLA-N]₀/[G3]₀ の比を 6/1 として環化重合を行い、マクロモノマーの完全な消費を確認したところで NB-PEG-NB を 6 等量添加した。最終生成物の SEC 溶出ピークは一段階目の重合生成物よりも高分子両側にシフトしていることが確認された (Figure 4b)。すなわち、ブロック共重合が進行し、環状ブロック共重合体が得られたことが強く示唆された。

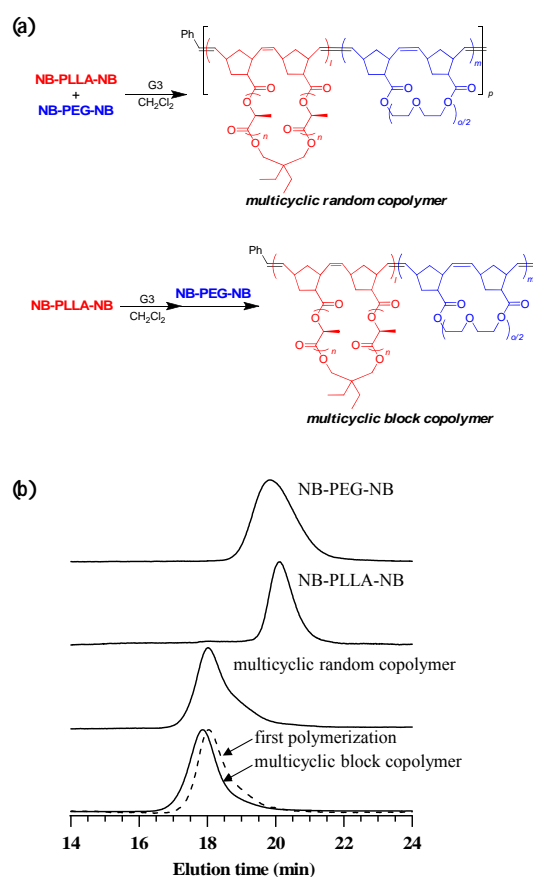


Figure 4. (a) Random and block cyclocopolymerizations of NB-PLLA-NB and NB-PEG-NB. (b) SEC traces of the multicyclic random and block copolymers as well as the corresponding macromonomers.

結論

以上のように、両末端ノルボルネン官能基化マクロモノマーの環化重合は本研究で提案する「連鎖的環形成」を体現するものであり、望みの環状ユニットサイズおよび環状ユニット数を有する多環状ポリマーを短工程かつ簡便に合成できる優れた手法であることが証明された。本手法を応用することで、様々な構造と機能を有する多環状ポリマーの合成が可能となり、今後、「多環状構造

物性の相関」に関する系統的な理解とそれに基づく新しい高分子材料設計へと繋がっていくことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- Satoh, Y.; Matsuno, H.; Yamamoto, T.; Tajima, K.; Isono, T.; Satoh, T. “Synthesis of Well-Defined Three- and Four-Armed Cage-Shaped Polymers via “Topological Conversion” from Trefoil- and Quatrefoil-Shaped Polymers” *Macromolecules* **2017**, *50*, 97-106. (査読あり)
DOI: 10.1021/acs.macromol.6b02316
- Ree, B. J.; Satoh, Y.; Jin, K. S.; Isono, T.; Kim, W. J.; Kakuchi, T.; Satoh, T.; Ree, M. “Well-Defined Stable Nanomicelles Self-Assembled by Brush Cyclic Tadpole Copolymer Amphiphiles: A Versatile Smart Carrier Platform” *NPG Asia Materials* **2017**, *9*, e453. (査読あり)
DOI: 10.1038/am.2017.205
- Isono, T.; Sasamori, T.; Honda, K.; Mato, Y.; Yamamoto, T.; Tajima, K.; Satoh, T. “Multicyclic Polymer Synthesis through Controlled/Living Cyclopolymerization of α,ω -Dinorbornenyl-Functionalized Macromonomers” *Macromolecules* **2018**, *51*, 3855-3864. (査読あり)
DOI: 10.1021/acs.macromol.8b00355

〔学会発表〕(計 19 件)

- 分子内連鎖的環化による多環状ポリマーの合成と物性評価
間藤芳允；本田康平；山本拓矢；磯野拓也；田島健次；佐藤敏文
第 52 回高分子学会北海道支部冬季研究発表会、2018 年
- Novel Synthetic Strategy for Multicyclic Polymers Based on Intramolecular Consecutive Cyclization
本田康平；間藤芳允；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
第 66 回高分子討論会、2017 年
- Facile Access to Multicyclic Polymers via Intramolecular Consecutive Cyclization
間藤芳允；本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
Japan-Taiwan Bilateral Polymer Symposium 2017、2017 年
- 分子内連鎖的環化に基づく多環状ポリマーの合成
間藤芳允；本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
2017 年度 北海道高分子若手研究会、2017 年
- 分子内連鎖的環化による多環状ポリマーの効率合成

- 間藤芳允；本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
日本化学会北海道支部 2017 年夏季研究発表会、2017 年
6. 分子内マルチクリック環化による μ -ABC 三つ葉型ターポリマーの合成
新宮智樹；佐藤悠介；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
第 65 回高分子学会年次大会、2017 年
7. *t*-Bu-P₄ 触媒を用いたエポキシ化合物の開環重合
佐藤悠介；磯野拓也；佐藤敏文
第 65 回高分子討論会、2016 年
8. Synthesis of well-defined amphiphilic topological block copolymers via super base-catalyzed ring-opening polymerization of epoxide
佐藤敏文
The 118th Korean Chemical Society General Meeting、2016 年
9. Synthesis of Amphiphilic Trefoil-shaped Block Copolyethers by Living Ring-opening Polymerization and Multiple Click Cyclization
佐藤敏文
Asia Symposium on Living Anionic Polymerization 2016、2016 年
10. 分子内連鎖的環化による種々の多環状ポリマーの合成
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
2016 年度高分子学会北海道支部研究発表会、2017 年
11. Synthesis of Architecturally Complex Amphiphilic Block Copolymers via Supar Base-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Epoxides
磯野拓也；佐藤 悠介；佐藤 敏文
The 11th SPSJ International Polymer Conference、2016 年
12. Synthesis of Cage-shaped Polymers by Ru-Mediated Intramolecular Consecutive Cyclization
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
The 23rd International SPACC Symposium、2016 年
13. 分子内連鎖的環化に基づいたかご型ポリマーの新規合成法の確立
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
第 5 回 CSJ 化学フェスタ、2016 年
14. Synthesis of cage-shaped polymers by consecutive intramolecular cyclization of end-functionalized star-shaped polymer precursors
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
Taiwan-Japan Bilateral Polymer Symposium 2016、2016 年
15. かご型ポリマーの精密合成および物性評価
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
2016 年度 北海道高分子若手研究会、2016 年
16. 分子内連鎖的環化によるかご型ポリマーの精密合成
本田康平；磯野拓也；山本拓矢；田島健次；佐藤敏文
日本化学会北海道支部 2016 年夏季研究発表会、2016 年
17. α,ω -ノルボルネン官能基化マクロモノマーの環化重合による多環状ポリマーの合成
磯野拓也；笹森哲弥；本田康平；田島健次；佐藤敏文
第 65 回高分子学会年次大会、2016 年
18. 開環重合およびマルチクリック環化による多環状ポリエーテルの精密合成
佐藤悠介；松野拓彦；磯野拓也；田島健次；覚知豊次；佐藤敏文
第 65 回高分子学会年次大会、2016 年
19. 末端官能基化星形ポリマーの連鎖的分子内環化によるかご型ポリマーの合成
本田康平；笹森哲弥；磯野拓也；田島健次；佐藤敏文
第 65 回高分子学会年次大会、2016 年

〔その他〕

ホームページ等

<http://poly-ac.eng.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 敏文 (Toshifumi Satoh)
北海道大学大学院工学研究院・教授
研究者番号：80291235

(2) 研究分担者

山本 拓矢 (Takuya Yamamoto)
北海道大学大学院工学研究院・准教授
研究者番号：30525986

磯野 拓也 (Takuya Isono)
北海道大学大学院工学研究院・助教
研究者番号：70740075