

令和元年6月20日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17915

研究課題名(和文) 化学選択的エステル交換反応によるアミノ基含有ポリエステルの一歩合成

研究課題名(英文) One-step synthesis of polyester having amino group by chemoselective transesterification

研究代表者

押村 美幸 (OSHIMURA, Miyuki)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・講師

研究者番号：30596200

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)：高化学選択性を有するジアニオン型亜鉛アート錯体(TBZL)を触媒に用い、L-アミノ酸エステルの重縮合により側鎖にアミノ基を有するポリエステルのone-step合成を試みた。L-セリンエステルおよびL-トレオニンエステルを用いた系では、エステル交換反応が進行するものの、アシル転移反応が起こりポリアミドの生成が見られた。L-ヒドロキシプロリンエステルや、L-アスパラギン酸ジエステルとジオールを用いることで、アシル転移反応が抑制され、ポリエステルの合成に成功した。また、ジフェニルカーボネートとジオールの重縮合や、ポリメタクリレート・ポリビニルアルコールの側鎖変換にTBZLが有効であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本手法では保護・脱保護の操作なしでアミノ基が側鎖に導入されたポリエステルの合成可能である。重合時の原子効率が高く、時間や溶媒のロスが小さい。アミノ酸は自然界に豊富に存在するカーボンニュートラルな原料であり、触媒として用いているTBZLは室温以下、短時間という温和な条件で反応を進行させることができる。脂肪族ポリエステルは、生分解性および生体適合性が高い特徴を有し、さらなる機能・特性向上が求められている。合成された側鎖にアミノ基を有するポリエステルは、単体として興味深い物性が予想されるだけでなく、後修飾によりさまざまな機能を容易に付与することが可能であり、医薬・組織工学用途への利用が期待される。

研究成果の概要(英文)：One-step synthesis of polyesters having amino group on side chain by polycondensation of L-amino acid esters using dianion-type zinc ate complex having high chemoselectivity were carried out.

Transesterification of L-serine ester and L-threonine ester proceeded, and polyamide was formed by acyl migration. Polyesters were obtained using L-hydroxy proline ester, and L-aspartic acid diester with diol as monomers by suppression of acyl migration.

It was found that TBZL is an effective catalyst for polycondensation of diphenyl carbonate with diol, and side chain modification of polymethacrylate and polyvinyl alcohol.

研究分野：高分子化学

キーワード：ポリエステル エステル交換反応 化学選択的反応 アミノ酸 ポリカーボネート 重縮合反応 側鎖変換

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エステル交換反応は、有用なエステルを得るのに効果的な手法であるが、一般的に過酷な反応条件が求められる(図1)。そこで申請者は温和な条件でエステル交換反応を進行させることができる触媒の探索を行い、ジアニオン型亜鉛アート錯体(TBZL)に注目した。TBZLは求核性を有するが塩基性の低い新奇な反応剤として開発され、ハロゲン-メタル交換反応やN-イソプロピルアクリルアミドのアニオン重合に有効であることが報告されている¹⁾。

研究代表者らは、TBZLを触媒に用いた環状エステルの開環重合に成功した²⁾。さらに、TBZLを触媒に用いてカルボン酸エステルとアルコールとのエステル交換反応を試みたところ、-40 ~ 0 °Cの低温条件下、短時間(< 1h)で反応が進行することを見出した³⁾。アルコールより求核性の高いアミン、または水存在下においても、カルボン酸エステルとアルコールとのエステル交換反応が優先的に進行することがわかり、用いたTBZLの高い化学選択性が示された³⁾。

温和な条件下でのエステル交換反応として、本研究と先行研究との比較をまとめた(表1)。

N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)⁴⁾やジエチル亜鉛(Et₂Zn)とジアミンリガンド(N-ligand)⁵⁾を触媒に用いた室温でのエステル交換反応が報告されたが(先行研究1)アミンに対する選択性は示されていない。アミン存在下でのアルコールとカルボン酸エステルの化学選択的な反応として唯一報告されている亜鉛四核クラスター触媒を用いた反応(先行研究2)では、還流条件が必要とされ⁶⁾、低温でも反応が進行するTBZLの優位性は高い。また、これらのエステル交換反応は低分子での反応であり、高分子への応用例はない。

そこで本研究では“TBZLを触媒に、L-SerおよびL-Thrのメチルエステル体(L-Ser-OMeおよびL-Thr-OMe)を原料に用いて、側鎖にアミノ基を有するポリエステルのone-step合成”を中心に各種検討を行った。

(引用文献)

- 1) M. Uchiyama, *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8404-8405. & *Macromolecules*, **2004**, *37*, 4339-4341 etc.
- 2) M. Oshimura, *et al. Polym. J.* **2014**, *46*, 866-872.
- 3) 加地栄一ら, 特願 2014-172501. & M. Oshimura, *et al.* submitted.
- 4) S. P. Nolan, *et al. Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3583-3586.
- 5) T. Mino, *et al. Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5877-5879.
- 6) T. Ohshima, *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2944-2945.

2. 研究の目的

(1) ジアニオン型亜鉛アート錯体(TBZL)を触媒に用いた化学選択的エステル交換を利用し、SerおよびThrのメチルエステル体(L-Ser-OMeおよびL-Thr-OMe)を原料に用いた重縮合反応を行うこと。

(2) one-stepで合成した、側鎖にアミノ基を有するポリエステルの特性解析を行うこと。

3. 研究の方法

(1) L-Ser-OMeおよびL-Thr-OMeの重縮合

L-SerおよびL-Thrと塩化チオニルをメタノール溶媒中で反応させ、L-Ser-OMeおよびL-Thr-OMeに誘導した[図2 a)]。この反応は定量的に進行し、メチルエステルが得られた。

L-Ser-OMeおよびL-Thr-OMeをモノマーに用い、触媒として2 ~ 20 mol%のジアニオン型亜鉛アート錯体を用い、減圧0 ~ 25 °Cで反応を行った[図2 b)]。触媒量、重合溶媒、重合温度、モノマー濃度を変え反応を行い、重合条件の最適化を試みた。

(2) L-Asp-OEtと脂肪族ジオールとの重縮合

Aspのカルボキシ基をエチル化したL-Asp-OEtをジカルボン酸エステルとして用い、脂肪族ジオールとの重縮合を試みた。L-Asp-OEtと1,9-ノナ

図1. エステル交換反応

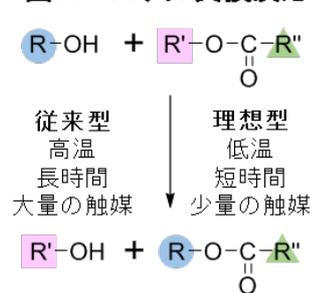


表1. 温和な条件下でのエステル交換反応例

	本研究	先行研究 1	先行研究 2
触媒	TBZL	NHC ⁴⁾ Et ₂ Zn + N-ligand ⁵⁾	Zn Cluster ⁶⁾
反応温度	-40 ~ 0 °C	室温	還流 (70 °C)
反応時間	1h	1h ~ 6h	18h ~ 24h
化学選択性	あり	なし	あり

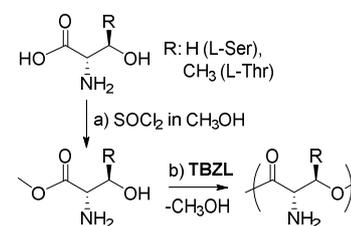


図2. L-Ser-OMe, L-Thr-OMeの合成と重縮合

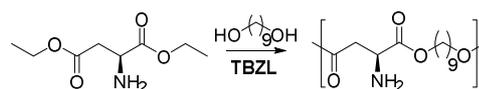


図3. L-Asp-OEtと脂肪族ジオールとの重縮合

ンジオールをモノマーに、触媒として 5 ~ 10 mol% の TBZL を用い、減圧条件下 25 ~ 40 °C で反応を行った (図 3)。

(3) HO-L-Pro-OMe, HO-L-Pro-OBn, HO-L-Pro-OⁱPr の重縮合

環状二級アミンである L-Pro の 炭素原子にヒドロキシ基が結合した構造であり、天然にも存在する L-ヒドロキシプロリン (HO-L-Pro) のメチル、ベンジル、イソプロピルエステル体 (HO-L-Pro-OMe, HO-L-Pro-OBn, and HO-L-Pro-OⁱPr) をモノマーに用いた重縮合を試みた。

(4) ジカルボン酸エステルと脂肪族および芳香族ジオールとの重縮合

L-Ser-OMe および L-Thr-OMe の重縮合のための条件検討および比較として、脂肪族および芳香族ジオールとジカルボン酸エステルとの重縮合反応によるポリエステル合成について検討を行った。

(5) ジフェニルカーボネートと脂肪族ジオールとの重縮合

上記のジエステルの代わりにジフェニルカーボネートを用いた、ジオールとの交換反応によるポリカーボネートの合成に関して検討を行った。

(6) ポリメタクリレートの側鎖変換

TBZL 存在下、ポリフェニルメタクリレートまたはポリビニルメタクリレートとアルコールとのエステル交換反応により、ポリメタクリレート側鎖の変換が可能か調べた。

(7) ポリビニルアルコールの側鎖変換

上記のポリメタクリレートの代わりに、ビニルポリマーでありながら生分解性を有するポリビニルアルコールを原料に用い、側鎖変換が可能か調べた。アミノ酸エステルとのエステル交換反応を行うことで、化学選択的に反応が進行し、側鎖にアミノ基を導入可能か調べた (図 4)。

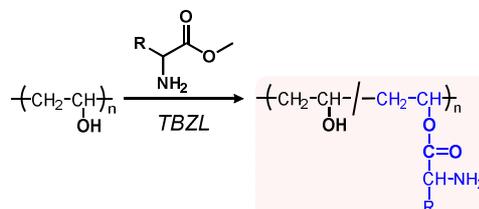


図 4. ポリビニルアルコールの側鎖変換によるアミノ基導入

4. 研究成果

(1) L-Ser-OMe および L-Thr-OMe の重縮合

モレキュラーシーブを加える、またはポンプで減圧することで、副生するメタノールの除去を行ったところ、¹H NMR 測定よりエステル交換反応の進行が確認された。しかし、反応中または反応後、精製処理の段階でエステル結合からアミド結合へのアシル転移反応が起きていることが示唆された。このアシル転移反応は、分子内で安定な 5 員環を形成しアミノ基がカルボン酸に近づくことで速やかに進行すると考えられた (学会発表 8, 12)。

(1) の結果を踏まえ、アシル転移反応が起こりづらい分子構造を考え、L-Asp-OEt および HO-L-Pro エステルをモノマーに用いた重縮合による、側鎖にアミノ基を有するポリエステルの合成検討を行った。

(2) L-Asp-OEt と脂肪族ジオールとの重縮合

L-Asp-OEt をジカルボン酸エステルとして用い、脂肪族ジオールとの重縮合を試みた。この分子構造の場合には不安定な 4 員環の形成となるため、アシル転移が抑制されることを期待して反応を行った。反応後精製を行い NMR で解析を行ったところ、エステル交換反応により重縮合反応が進行していること、アミド化が起こっておらず側鎖にアミノ基が存在していることがわかった。末端基定量法により、数平均分子量 1000 程度のポリエステルの生成を確認した (学会発表 8, 9)。

(3) HO-L-Pro-OMe, HO-L-Pro-OBn, HO-L-Pro-OⁱPr の重縮合

L-ヒドロキシプロリンのメチルおよびベンジルエステル体は単離が困難であり、高純度でモノマーを得ることができなかった。そこで、様々なエステル体の合成検討を行ったところ、イソプロピルエステル体 (HO-Pro-OⁱPr) は結晶化度が高く、再結晶精製により高純度で得られることを見出した。TBZL を用いた HO-Pro-OⁱPr の重縮合を試み、分子間エステル交換反応によりオリゴマーの生成が確認された (学会発表 6)。

(4) ジカルボン酸エステルと脂肪族および芳香族ジオールとの重縮合

数平均分子量が 2000-4000 のポリエステルが得られた (学会発表 9, 11)。

また、エステル交換反応を利用したポリエステル合成だけでなく、ジフェニルカーボネートとジオールとの交換反応によるポリカーボネートの合成 (5) や、ポリメタクリレート (6) およびポリビニルアルコール (7) の側鎖変換に TBZL が有効であることを見出した。

(5) ジフェニルカーボネートと脂肪族ジオールとの重縮合

この反応では、フェノールが副生するが、フェノールはカーボネートと反応することがなく重合反応を阻害しないため、除去操作が必要とされない。この重合反応により、数平均分子量が1万以上のポリカーボネートを合成することに成功し、学会発表および論文発表を行った(図5, 学会発表7, 10, 雑誌論文1.)。

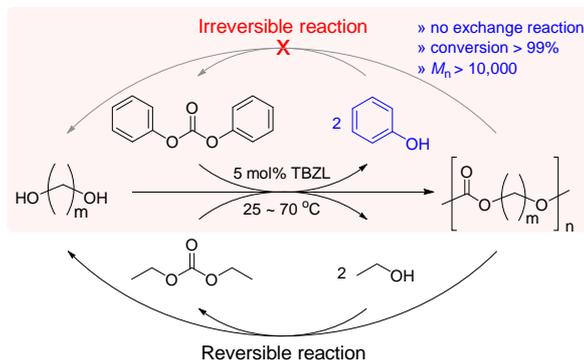


図5. ジフェニルカーボネートと脂肪族ジオールとの重縮合によるポリカーボネート合成

(6) ポリメタクリレートの側鎖変換

ポリフェニルメタクリレートおよびポリビニルメタクリレートと種々のアルコールとの反応により、定量的に側鎖変換が可能であるだけでなく、フルオロアルコールとの反

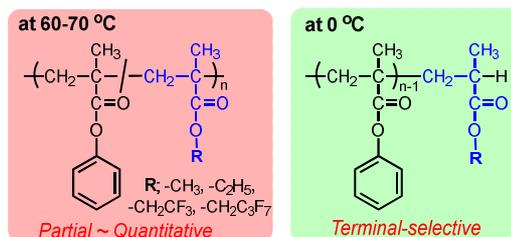
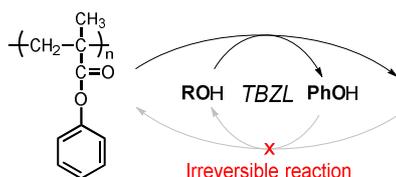


図6. ポリフェニルメタクリレートの側鎖変換

応や末端選択的な反応も進行することがわかり、学会発表を行った(図6, 学会発表1, 3-5)。また、論文投稿準備中である。

(7) ポリビニルアルコールの側鎖変換

ポリビニルアルコールの側鎖変換においては、アミノ酸エステルを用いることで側鎖にアミノ基を導入することに成功した。ポリビニルアルコールはビニルポリマーでありながら生分解性を有することから、生分解性を指向した側鎖にアミノ基を有するポリマー合成に成功し、学会発表を行った(学会発表2)。また、特許出願予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1件)

1. Oshimura Miyuki, Hirata Tomoki, Hirano Tomohiro, Ute Koichi

Synthesis of aliphatic polycarbonates by irreversible polycondensation catalyzed by dilithium tetra-*tert*-butylzincate

Polymer, 131, 50-55 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.polymer.2017.10.022

[学会発表](計 12件)

1. 笠井 史也, 平田 智輝, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一

亜鉛アート錯体を用いた不可逆的エステル交換反応によるポリメタクリレートの側鎖変換

第68回高分子学会年次大会, 2019年, 大阪府立国際会議場(大阪府)

2. 鍵谷 遼, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一

亜鉛アート錯体を用いた化学選択的エステル交換反応によるポリビニルアルコール側鎖のアミノ基修飾

第68回高分子学会年次大会, 2019年, 大阪府立国際会議場(大阪府)

3. Miyuki Oshimura, Tomoki Hirata, Tomohiro Hirano, Koichi Ute

Synthesis of (meth)acrylate copolymers from poly[phenyl (meth)acrylate] by transesterification using zinc art complex

ACS Spring 2019 National Meeting & Expo, 2019, Orlando (USA)

4. Miyuki Oshimura, Tomoki Hirata, Tomohiro Hirano, Koichi Ute

Side chain modification of poly(phenyl methacrylate) by transesterification using zinc art complex

The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018), 2018, International Conference Center Hiroshima (Hiroshima)

5. 平田 智輝, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一

亜鉛アート錯体を用いたエステル交換反応によるポリフェニルメタクリレートの側鎖変換

第67回高分子討論会, 2018年, 北海道大学(北海道)

6. 大西 翔也, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一

亜鉛アート錯体を用いたエステル交換反応によるヒドロキシプロリンエステルの重合

第64回高分子研究発表会(神戸), 2018年, 兵庫県民会館(兵庫県)

7. 平田 智輝, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
亜鉛アート錯体を用いた不可逆的重縮合による脂肪族ポリカーボネートの合成
第 32 回中国四国地区高分子若手研究会, 2017 年, ホテルかめ福 (山口県)
8. 関 耕輔, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
tert-ブチル亜鉛酸リチウムを用いたエステル交換反応の高分子への応用
2017 年日本化学会中国四国支部大会, 2017 年, 鳥取産業体育館 & 鳥取大学 (鳥取県)
9. 近藤 恵太, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
テトラ *tert*-ブチル亜鉛酸ジリチウムを用いたポリブチレンサクシネートの合成
第 63 回高分子研究発表会 (神戸), 2017 年, 兵庫県民会館 (兵庫県)
10. 平田 智輝, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
亜鉛アート錯体を用いた不可逆的重縮合による脂肪族ポリカーボネートの合成
第 65 回高分子学会年次大会, 2017 年, 幕張メッセ (千葉県)
11. 近藤 恵太, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
tert-ブチル亜鉛酸リチウムを用いたジカルボン酸エステルとジオールのエステル交換による重縮合
第 31 回中国四国地区高分子若手研究会, 2016 年, とりぎん文化会館 (鳥取県)
12. 関 耕輔, 仙波 史也, 押村 美幸, 平野 朋広, 右手 浩一
tert-ブチル亜鉛酸リチウムを用いた L-セリンのエステル交換による重縮合
第 31 回中国四国地区高分子若手研究会, 2016 年, とりぎん文化会館 (鳥取県)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

1. 名称: ビニルアルコール - 酢酸ビニル共重合体
発明者: 右手 浩一, 平野 朋広, 押村 美幸, 日下 康成, 西村 洋平, 妹尾 美咲
権利者: 徳島大学, 積水化学工業 (株)
種類: 特許
番号: 特願 PCT/JP2018/042183
出願年: 平成 30 年
国内外の別: 国内

取得状況 (計 1 件)

1. 名称: ビニルアルコール - 酢酸ビニル共重合体の製造方法
発明者: 右手 浩一, 平野 朋広, 押村 美幸, 日下 康成
権利者: 徳島大学, 積水化学工業 (株)
種類: 特許
番号: 特許第 6447896 号
取得年: 平成 30 年
国内外の別: 国内

〔その他〕

1. ホームページ等
徳島大学 理工学部 応用化学システムコース 右手研究室 ホームページ
<https://poly.chem.tokushima-u.ac.jp>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。