

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05879

研究課題名(和文)チオエステルのプレゼンス確立の道を拓く、その特長を活かした高分子合成と特性の発現

研究課題名(英文)To Develop the Way for Establishing the Presence of Thioester, Polymer Synthesis and Characterization by Using Its Features

研究代表者

鈴木 将人 (Suzuki, Masahito)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20179253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：リポ酸から合成した7員環チオラクトンと、チオラクチド、および、1,4-オキサチアン-2,5-ジオン誘導体の開環重合性を明らかにした。有機塩基触媒の種類、チオール開始剤、溶媒の効果について検討を加えた。チオラクチドは、室温で平衡重合性を示し、生成ポリマーは、高いアルカリ加水分解性と紫外光分解性を示した。

(メタ)アクリル酸チオエステルが、DBUやn-Bu3Pなどのルイス塩基により双性イオン機構でアニオン重合することが分かった。また、モノマーのチオエステル部分を水酸基やイオン基で親水性にすることで水溶性の反応性ポリマーを合成し、水中で末端修飾PEGとのNCLによって、グラフト共重合体を合成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

チオエステルは、生化学的に重要な官能基にも拘わらず、有機化学や高分子化学の分野では、あまり使われて来なかった。本研究では、通常のエステルに比較してチオエステルのカルボニル基の高い求核性と π -アニオンの高い安定性を活かして新規の高分子合成を開拓することで、チオエステル基の高分子化学における独自性を示す端緒を得た。具体的な研究対象は環状チオエステルの開環重合と(メタ)アクリル酸チオエステルのアニオン重合である。応用的な側面では、生分解性高分子として最も研究が行われているポリ乳酸の硫黄類縁体であるポリチオラクチドの分解性の高さと、新規の機能材料合成に繋がる水溶性の反応性高分子を提示することができた。

研究成果の概要(英文)：The ring-opening polymerizations were investigated for 7-membered thiolactone prepared from lipoic acid, thiolactide, and 1,4-oxathiane-2,5-diones. Therein, effects of organic base catalysts, thiol initiators, and solvents were examined. Thiolactide showed an equilibrium character in the ring-opening polymerization, and the obtained polymer showed high degradabilities for alkaline hydrolysis and UV irradiation.

(Meth)acrylic thioesters were found to undergo anionic polymerizations via zwitterionic mechanisms initiated by the Lewis bases such as DBU and n-Bu3P. The hydrophilic thioester monomers having hydroxy or ionic groups gave water-soluble reactive polymers, which were transformed to the graft copolymers by way of NCL of terminal modified PEG in water.

研究分野：高分子化学

キーワード：チオエステル 開環重合 アニオン重合 チオラクトン アクリル酸チオエステル 有機触媒 チオール 高分子反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

チオエステル(一般的に S-アルキル、あるいは S-アリールチオカルボン酸エステルを指す)は、エステルやアミドの化学が有機化学の教科書の大きな部分を占め詳細な記述がなされていることと比べると、多くの教科書にほとんど記述がなく馴染みの薄い官能基である。当然のことながら、高分子化学においても、チオエステル基を含むポリマーは非常に限られている。チオエステル基を主鎖に含むポリチオエステルに関する研究は、膨大な研究と製品があるポリエステル、ポリアミドと比べれば、無きに等しい。また、側鎖にチオエステル基を含むポリマー(代表的な例で言えば、ポリチオアクリレート)についても、主鎖型のポリマーと同様の状況である。

しかし、生体中ではチオエステル基は必要不可欠な働きをしている。特にコエンザイム A は、生物にとって最も重要な補酵素のひとつであり、その末端にあるチオール基がアシル化されてチオエステル基となることで、その役割を果たしている。チオエステル基には、通常のエステル基やアミド基と比べてときに、下記のような化学的反応性の違いがあり、生体系はその特長を巧みに利用し、代謝反応を行っている(図 1)。

a)チオエステルはカルボニル基への求核剤(Nu-)の攻撃による置換反応を塩基性条件下で受け易い。
b)チオエステル基の方がカルボニル基の α -水素の酸性度が高く、 α -炭素と求電子剤(E+)が反応し易い。

これらの反応性を人工系で十分に活用できていないため、上述のようにチオエステルの高分子化学におけるプレゼンスが無いに等しい状況となっている。

上記の a)の反応性を人工系で有効に活用しているほぼ唯一の例として、ネイティブケミカルライゲーション(NCL)がある。主に水中において、2つのポリペプチド鎖を効率よくチオエステル C 末端とシステイン N 末端間でアミド結合させる方法である(図 2)。しかし、これもペプチドに限られた活用であり、一般的な高分子に適用できれば、有用な方法論となり得る。

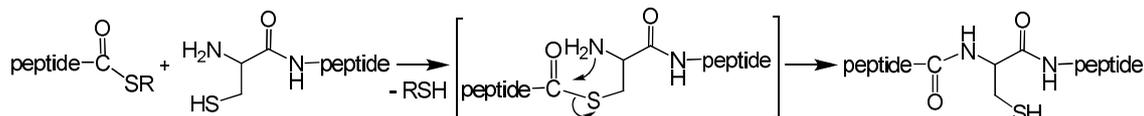


図 2 ネイティブケミカルライゲーション(NCL)によるペプチド鎖の伸長:チオエステルの高分子反応

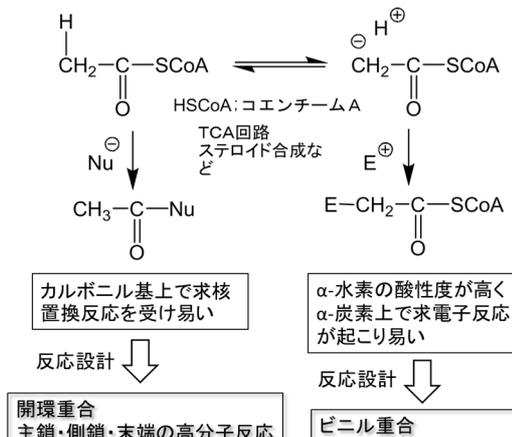


図 1 生体系におけるチオエステルの化学的反応的特長と、それに基づく反応設計

2. 研究の目的

チオエステル基の個性的な特長を駆使した高分子合成の新たな方法論と生成ポリマーの特異性を提示することで、高分子化学においてほとんど使われて来ていないチオエステル基のプレゼンスを向上させ、広く活用される道を切り拓くことが、本研究の目的である。最終的に、教科書に記述されるようになれば、大きな成功である。具体的には、開環重合およびビニル重合によって、チオエステル基を主鎖や側鎖の繰り返し単位に持つポリマーを合成する手法を総合的に明確にするとともに、高分子反応によって櫛形・ブロック・スター・可逆架橋ポリマーを合成する上でのチオエステル基の有用性を提示する。さらに、得られたポリマーの 2 次構造、ステレオコンプレックス形成能を検証するとともに、易分解性(水、光、生物)ポリマーとして特性を明らかにする。

3. 研究の方法

A) チオラクトンの開環重合の反応性の解明と重合制御(図 1、特長 a の活用)

チオラクトンモノマーについては、過去に僅か 7 例(本研究開始時)しか報告がないため、断片的な成果のみである。そこで、膨大な研究があるラクトンの開環重合と対比させながら体系的な研究を行い、知見を蓄積する。その過程で、チオラクトンならではの重合制御を達成する。

B) アクリルあるいはメタクリル酸チオエステルの付加重合(図 1、特長 b の活用)

驚いたことに、当該モノマーのアニオン重合については、2 例のみ古い報告があるだけで、ましてやリビング性や立体規則性は検討すらされていない。有機塩基による α -水素の可逆的な脱離と再結合というユニークなアプローチで重合度と立体規則性の制御の達成を目指す。また、付録的ではあるが、応用面での簡易さから重要な事項として、これまで報告が無い制御ラジカル重合についても既知の付加重合の知見を基にリビング性の達成について検証する。

C) 主鎖・側鎖・末端のチオエステルの官能基変換による高分子反応(図 1、特長 a の活用)

上記 A で合成したポリチオエステルの主鎖・側鎖変換反応、上記 B で合成したビニルポリマーの側鎖官能基変換、櫛形ポリマーの合成、可逆架橋体の合成、様々なポリマー末端への NCL(図 2)の適用によるブロック共重合体やヘテロスターポリマーの合成、を通じて、チオ

エステル基の有用性を示す。

D) 主鎖・側鎖にチオエステル基をもったポリマーの特性の解明

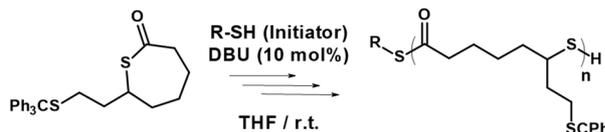
)CDスペクトルを用いて不斉中心を持ったポリマーの2次構造を検証する。)DSC、XRDを用いて鏡像体ポリマーや立体規則性ポリマー間でのステレオコンプレックス形成を検証する。)易分解性(加水分解、光分解、生分解)ポリマーとしての特性を解明する。

4. 研究成果

4-1. チオラクTONの開環重合

4-1-1. 7員環チオラクTONの開環重合

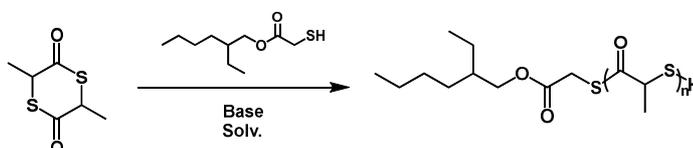
リポ酸を出発原料としてラセミ体(RS体)および光学活性体(R体)の7員環モノマーを合成した。これらのTHF溶液中、チオールを開始剤、DBU(1,8-



diabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)を触媒として作用させたところ、室温で重合反応が起こった。RS体では、開始剤のモノマーに対する相対的な添加量を減らすことで、分子量の増大が見られたが、直線的ではなく、分子量分布も広がったことから、バックバイティングによる大環状物の生成などの副反応が起きていることが示唆された。一方、R体は、THFへの溶解性がRS体比べて低いため、開始剤を減らしたときに室温で十分に重合が進行しなかった。50℃に加熱すると、モノマーは転化するものの、分子量が大きくならなかった。

4-1-2. チオラクチドの開環重合

ラクチドの開環重合は、生分解性プラスチックとして最も期待されているポリ乳酸(ポリラクチド)を与えるため、非常に多くの研究がなされている。その硫黄類縁体



であるチオラクチドの開環重合について、研究を行った。チオラクチドは、チオ乳酸の環化脱水二量化によって合成した。分析の結果、2種のジアステレオマーの内、ラセミ体がほぼ選択的に得られた。まず、チオールを開始剤に、DBUを塩基触媒として重合を検討した。その結果、濃度3Mで溶媒に塩化メチレン、MeCN、THF、Tolueneを用いたところ、室温で反応が進行したものの、モノマーの転化率が20%程に留まり、分子量500程度のオリゴマーしか得られなかった。バルク条件にすると、転化率が50%程に上昇した。モノマーの追加で分子量が増大すること、加熱と溶媒による希釈で、モノマーの転化率とポリマーの分子量が減少することから、室温で平衡重合であることがわかった。

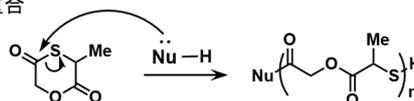
使用する塩基触媒を検討したところ、DBUだけでなく、立体障害によって求核性のないDIPEA(ジイソプロピルエチルアミン)やPMP(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン)を用いた場合でも、開始剤のチオールを無添加で重合反応が進行した。そこで、塩基性の低いピリジンを用いたところ、チオール開始剤を加えないと重合が進行しないことが判明し、その添加量によって、ある程度重合度を制御できることがわかった。ただし、長時間放置することで分子量が小さくなることから、この間にバックバイティングなどの副反応が起きていることが示唆された。

得られたポリチオラクチドの分解性をポリラクチドと比較しながら評価した。ポリマーの塩化メチレン溶液をpH10の弱塩基性水溶液と撪拌したところ、ポリチオラクチドの方が早く加水分解を受けた。また、低圧水銀灯の照射によっても、ポリチオラクチドの分解が起こり易かった。これは、通常のエステル基の紫外線吸収最大波長が200nm以下であるのに対して、チオエステルのそれが230nm付近にあることに起因する。

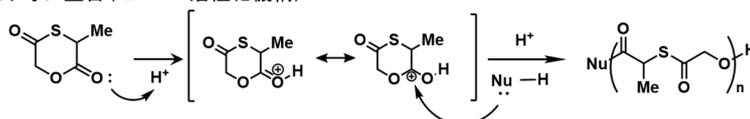
4-1-3. 3-メチル-1,4-オキサチアン-2,5-ジオンの開環重合

表記の化合物は、チオ乳酸とグリコール酸の環状交差二量体であり、エステル基とチオエステル基を併せ持った6員環モノマーである。期待通り、求核剤に対しては、チオエステル基がより高い反応性を示すため、チオエステル部分での開裂でアニオン重合が起こり、一方、エステル基がよりプロトン化を受け易いため、モノマー活性化機構によるカチオン重合がエステル部分で起こった。

アニオン重合



カチオン重合(モノマー活性化機構)



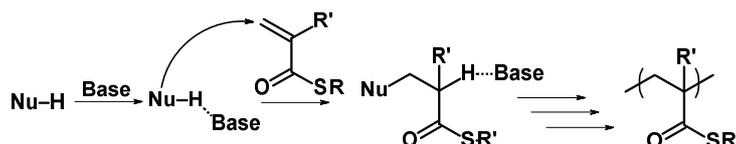
アニオン重合条件では、DMF 中で、塩基触媒なしで、チオールを開始剤として室温で重合が起こり、開始剤の量を減らすと生成ポリマーの分子量が増大した。ピリジン触媒を加えると、THF や塩化メチレン中でも重合が進行したが、鎖状物と共に環状ポリマーが生成した。ピリジンを溶媒に用いると、チオールを加えなくても重合が起こり、環状ポリマーが選択的に得られた。

モノマー活性化機構によるカチオン重合では、トリフルオロメタンスルホン酸触媒存在下、開始剤にベンジルアルコールを用いることで、鎖状ポリマーが室温で得られ、開始剤の量を減らすと生成ポリマーの分子量が増大した。

4 - 2 . (メタ)アクリル酸チオエステルのアニオン重合

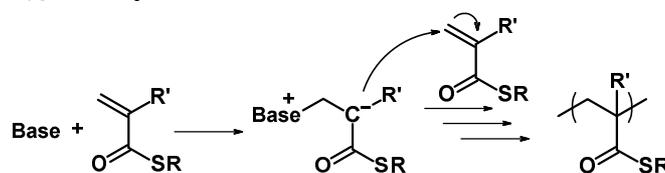
チオエステルのカルボニル基のアニオンの安定性の高さを考慮して、酸性プロトン成長末端とする(メタ)アクリル酸チオエステルの重合反応を設計した。

期待した重合反応



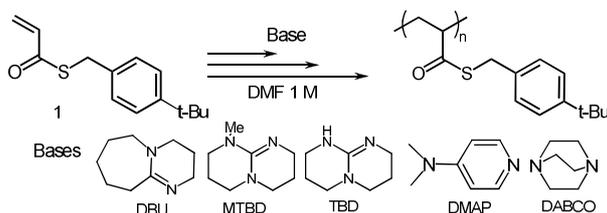
しかし、研究の結果、以下に示すように、双性イオン中間体が生成して、そのアニオンサイトから成長反応が起こっていることが分かった。

起こった重合反応



4 - 2 - 1 . アクリル酸チオエステルの双性イオン型アニオン重合

S-(4-*t*-ブチルベンジル) チオアクリレート (1) が、DMF 中で DBU、MTBD、TBD、DMAP、DABCO を開始剤 (2~10 モル%) として室温から -40 で重合が進行し、 $M_n = 3,700 \sim 55,800$ と $M_w = 11,900 \sim 156,800$ のポリマーが得られた。反応温度下げ、塩基の添加量を少なくすると、分子量が増大した。しかし、開始反応が成長反応に比べて遅く、また、連鎖移動反応が含まれているため、分子量分布が 2.3~3.5 になった。この系に臭化リチウムなどのリチウム塩を添加すると、成長末端アニオンの安定化により、分子量が低下し、分子量分布が狭くなったが、ポリマー末端の解析から連鎖移動反応はまだ含まれていることが分かった。



ホスフィン類を開始剤として用いた場合にも、モノマー 1 の重合が双性イオン機構で起こった。THF 中で (n-Bu)₃P を開始剤とする反応を時間とともに追跡したところ、モノマーの転化率は開始 1~2 分で 50% を超え、その後は時間とともに緩やかに増加するのに対し、生成ポリマーの分子量はほぼ一定の値をとった。開始末端のホスフィンが脱離し、脱離したホスフィンが重合を再開始する反応が繰り返し起きていると考えられる。イソプロパノールなどのプロトン性溶媒を添加すると、モノマーの転化率が 20% 程度で停止したが、その後溶媒を留去することで分子量の大きなポリマーがすばやく生成する特異な現象が見られた。ホスホニウムイオンが高分子鎖開始末端に存在する状態で停止していた反応が、溶媒を留去して極性が変化することでホスフィンの脱離と重合の再開始が起こり、同時に、急激なモノマー濃度の上昇に伴い、成長反応が急速に進行して高分子量のポリマーが得られたと考えられる。極性の高い DMF 中では、重合が速く進行し、分子量も THF 中より大きな値をとった。双性イオンの形成と成長が促進されたと考えられる。開始剤を比較すると、Ph₃P に比べて、(n-Bu)₃P や tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine (TTMPP) で速く重合が進行したことから、開始能は求核性に依存すると考えられる。開始剤量を減らすと、分子量が少し大きくなる傾向が見られたが、ホスフィンの脱離が起こるために、分子量の制御はできなかった。また、温度を下げると、転化率と分子量がともに増加した。低温条件下で側鎖のチオエステルへのバックバイティング反応が抑制されると同時に、ホスフィンの不活性化などの副反応が抑制されて転化率が増加したと考えられる。

4 - 2 - 2 . メタクリル酸チオエステルの双性イオン型アニオン重合

モノマー 1 とチオエステル部分の構造が同じメタクリル酸チオエステル (2) の重合を、モノマー 1 と同様の条件で検討した。重合活性の高い DMF 中で反応を行ったが、1 と異なり、DBU、MTBD では、重合が進行せず、最も塩基として強い TBD のみが重合を開始した。また、ホスフィンを用いた場合には、Ph₃P は重合を開始せず、(n-Bu)₃P、トリシクロホスフィンや TTMPP が開始剤として働いた。これらのことは、メタクリル型のエノレートがアクリル型のエノレート

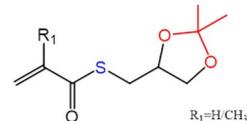
より、アニオンの安定性が低いことに由来すると考えられる。THF やトルエン中では、(n-Bu)₃Pを用いても、メタクリル型では重合が進行しなかったが、アクリル型では、ポリマーが得られた。この点も、同様にアニオンの安定性の差によるものと推察される。

モノマー2から得られたポリマーの重合度は、反応温度を-40 にしても開始剤の仕込み比より小さく、連鎖移動反応が含まれていることが示唆された。また、アクリル型と同様に、アルコールや水の添加によって重合が一時的に停止するものの真空乾燥によって、重合が再開し高重合度のポリマーが生成した。

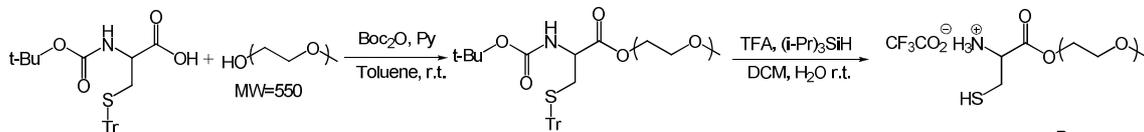
4 - 3 . 水溶性(メタ)アクリル酸チオエステルの合成と高分子反応

高分子側鎖の反応を使って、官能基やグラフト鎖を導入するに当たり、水を溶媒に使うことができれば、適用範囲が格段に広がる。チオエステルの求核置換反応は、生体中で行われている上、図2に示したNCL反応は水中での反応である。そこで、(メタ)アクリル酸チオエステルのチオエステル部位に親水基を導入し、水溶性の反応性高分子を合成することにした。

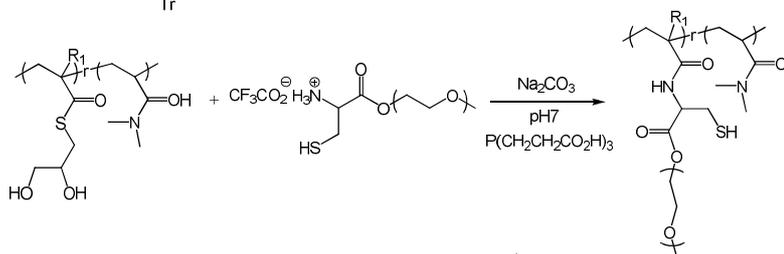
まず、水酸基を2つ持つα-チオグリセリンをアクリル酸と反応させてモノマーを合成したが、重合反応性が高く、取り扱いが難しかった。そこで、2つの水酸基をアセタール保護したモノマーを合成し、重合後に脱保護することで目的のポリマーを得ることにした。



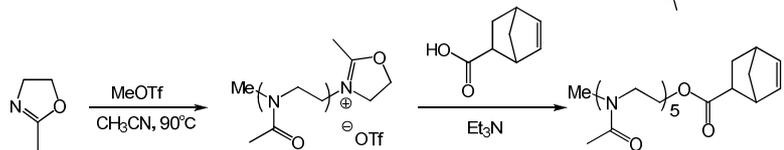
得られたモノマーをラジカル重合させ、脱保護したが、十分な水溶性が得られなかったので、ジメチルアクリルアミド(1.5倍モル)と共重合させた。メタノール中で酸性のイオン交換樹脂を作用させ、90%以上の転化率で脱保護を行うことができた。この水溶性ポリマーと反応させるため、システイン末端を持つPEGを合成した。



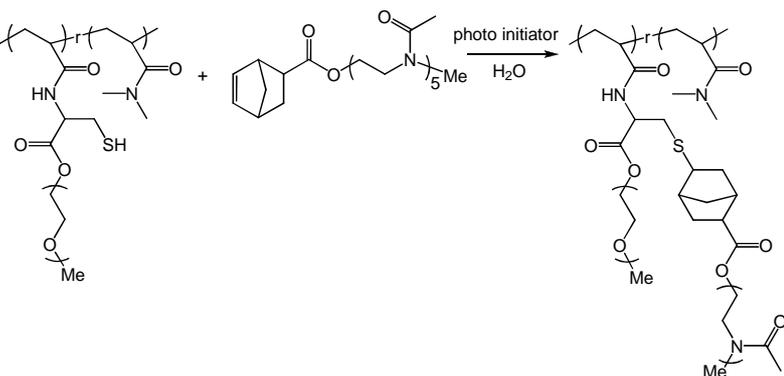
炭酸ナトリウムでpH7に調整し、チオールの酸化を防ぐ水溶性ホスフィン存在下で、2つのポリマーを反応させることで、グラフト共重合体を得ることができた。グラフト鎖の導入率は30%程度であった。



得られたグラフト共重合体の側鎖に残ったチオールを活かして、さらに別のグラフト鎖の導入を行った。そのために、2-メチル-2-オキサゾリンのリビングカチオン重合の末端に、ノルボルネン骨格を導入したものを合成した。

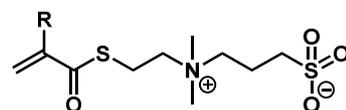


このオリゴマーと先に合成したグラフト共重合体を、水中で光ラジカル開始剤の作用によって、チオール-エン反応させたところ、首尾よく2つ目のグラフト鎖を導入することができた。



次に、反応性高分子の側鎖の親水性を上げるため、チオエステル部分に双性イオン基を導入したモノマーを合成した。

得られたモノマーを水中でラジカル重合させ、目的のポリマーを得た。水酸基を持ったポリマーと同じ条件で、システイン末端を持ったPEGと反応させたところ、メタクリルタイプでは、反応しなかったが、アクリルタイプでは転化率は低いもののグラフトポリマーが得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masato Suzuki, Takumi Kaneko, Yuna Ishikawa, Shin-ichi Matsuoka	4. 巻 11
2. 論文標題 Anionic polymerization of acrylic thioester by using organic base	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 1145-1150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c9py01621j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平田 真緒, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 チオ乳酸とグリコール酸の環状交差二量体の開環重合
3. 学会等名 第28回ポリマー材料フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河井 良威武, 渡邊 彩, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 チオラクチドのアニオン開環重合における触媒の検討とポリマーの分解特性
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大橋 沙都, 石川 裕那, 兼子 拓巳, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 双性イオン中間体を経る求核剤によるメタクリル酸チオエステルのアニオン重合
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 裕那, 兼子 拓巳, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 ホスフィンを開始剤とするアクリル酸チオエステルのアニオン重合
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 彩, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 チオグリコリドとチオラクチドのアニオン開環単独および共重合
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大橋 沙都, 石川 裕那, 兼子 拓巳, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 ルイス塩基を開始剤に用いたメタクリル酸チオエステルのアニオン重合
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木将人
2. 発表標題 Polymer Syntheses Utilizing Chracteristic Features of Thioester
3. 学会等名 平成30年度化学系学協会東北大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川裕那, 大橋沙都, 兼子拓巳, 松岡真一, 高木幸治, 鈴木将人
2. 発表標題 有機塩基やホスフィンを開始剤とする(メタ)アクリル酸チオエステルの重合
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 彩, 松岡真一, 高木幸治, 鈴木将人
2. 発表標題 チオグリコリドとチオラクチドのアニオン開環重合
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川裕那, 兼子拓巳, 松岡真一, 高木幸治, 鈴木将人
2. 発表標題 アクリル酸チオエステルの双性イオン重合
3. 学会等名 第67回高分子年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 彩, 牧村和真, 岡真一, 高木幸治, 鈴木将人
2. 発表標題 チオグリコリドとチオラクチドの開環単独および共重合
3. 学会等名 第67回高分子年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川裕那, 兼子拓巳, 松岡真一, 高木幸治, 鈴木将人
2. 発表標題 有機強塩基を用いたアクリル酸チオエステルのアニオン重合
3. 学会等名 第7回CSJ化学フェスタ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 彩, 牧村 和真, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 チオグリコリド骨格を持つモノマーの開環重合
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川 裕那, 兼子 拓巳, 松岡 真一, 高木 幸治, 鈴木 将人
2. 発表標題 (メタ)アクリル酸チオエステルの制御付加重合と側鎖の官能基変換
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋工業大学大学院生命・応用化学専攻有機高分子合成研究室 http://polysyn.web.nitech.ac.jp/Welcome.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----