

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05579

研究課題名(和文) 1分子のラセミ乳酸を含むモノマーの設計と立体選択的重合による結晶性ポリ乳酸の合成

研究課題名(英文) Designing racemic monomer consisting of one molecule of lactic acid and synthesis of crystalline poly(racemic lactic acid) by its stereoselective polymerization

研究代表者

野村 信嘉 (Nomura, Nobuyoshi)

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：70291408

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)：ラセミ乳酸を原料として結晶性ポリ乳酸を合成するには、二分子の乳酸分子が脱水縮合したラセミラクチドをイソタクチック選択的に重合する方法が有効である。しかしラセミラクチドの合成時に、副生成物としてメソラクチド(35-50%程度)も生成し、分離、除去、あるいは異性化が必要となる。本研究では、異性体の生成や分離を考慮しなくて良い乳酸1分子からなるモノマーを設計し、原料であるラセミ乳酸を無駄なく利用出来る結晶性ポリ乳酸の合成方法を提案するとともに、アルミニウム触媒を用いたイソタクチック選択的重合により、結晶性ポリ乳酸を合成できることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラスチックが大きな社会問題となる一方、プラスチックを使わずに快適な生活を送ることは難しい。そこで注目されているのが、植物由来の資源循環型、かつ生分解性をも有するポリ乳酸である。市販のポリ乳酸は、光学活性なL-乳酸を原料とするが、リサイクルや耐熱性の改善には、ラセミ乳酸が望ましい。しかしラセミ乳酸を用いると、モノマーであるラクチドの合成時に異性体も生成してしまい、非効率である。

本研究では、ラセミ乳酸1分子を含むモノマーを用い、結晶性ポリ乳酸を合成できることを初めて実証した。ラセミ乳酸から合成したポリ乳酸の有効活用手段となる可能性を有している。

研究成果の概要(英文)：The stereoselective polymerization of racemic lactide which is a cyclic dimer of racemic lactic acid is one of the effective methods for synthesis of crystalline poly(lactic acid) from racemic lactic acid. However, in the process of racemic lactide synthesis, undesired isomer, meso-lactide, is also produced about 35-50% yield, and purification of racemic lactide is required.

In this research, a new monomer consisting of one molecule of racemic lactic acid was designed. In this case, diastereomers do not exist, and racemic lactic acid is effectively utilized without formation of undesired compound. The designed monomer was iso-selectively polymerized to form crystalline poly(lactic acid).

研究分野：高分子合成

キーワード：ポリ乳酸 ラセミ乳酸 イソタクチック 結晶性 融点 立体選択性 ステレオコンプレックス 植物由来

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) プラスチック材料は、生活になくてはならない材料となっているものの、そのほとんどは石油を原料とし、使用後の焼却による二酸化炭素排出や、安定性が高く分解しにくいいため自然界への流出による環境汚染など、地球規模の問題も引き起こしている。このような状況下、これらの問題の解決方法のひとつとして、植物由来(カーボンニュートラル)で、自然界での分解性をも併せ持つ資源循環型生分解性プラスチックの利用が考えられている。なかでもポリ乳酸は、原料の供給から合成および物性まで研究が進み、汎用材料として利用が広がりつつある。ただ、ポリ乳酸はトウモロコシやテンサイなどのでんぷんを原料としており、食糧問題と競合する可能性も指摘されている。

(2) 市販のポリ乳酸は、でんぷんを発酵させて高純度で得られる L-乳酸を原料とし、これを脱水した環状二量体である L-ラクチドへと変換したのち、開環重合によりポリ乳酸が合成されている。一方で、グリセロールやセルロースなどからラセミ乳酸(rac-乳酸)の供給が可能となっており、これを利用できれば、食料問題との競合を避けることができる。しかし rac-乳酸を原料とする場合、ラクチドへの変換時に、L-ラクチド、D-ラクチドおよび meso-ラクチドが生成する。これまで、L-ラクチドと D-ラクチドの 1:1 混合物であるラセミラクチド(rac-ラクチド)のイソタクチック選択的重合により、市販の光学活性ポリ乳酸より耐熱性に優れたステレオコンプレックス型ポリ乳酸が合成されているが、この方法を利用するには、異性体である meso-ラクチドを分離、除去、あるいは異性化する必要があり、原料を十分に有効利用することが困難である。

### 2. 研究の目的

一分子の乳酸からなるラセミモノマーをデザインし、これをイソタクチック選択的に重合することで、結晶性のポリ乳酸を合成する。

(i) rac-乳酸を効率良く有効利用するには、ラクチド法のような二分子の乳酸からなるモノマーではなく、一分子の rac-乳酸からなるモノマーをデザインすることで、ラセミモノマーのみが生成し、異性体は生成しない。そのため、乳酸を効率的に有効利用出来る。

(ii) ラセミモノマーをイソタクチック選択的に重合し、市販の光学活性ポリ乳酸と同様に、結晶性のポリ乳酸を得ることが出来る。

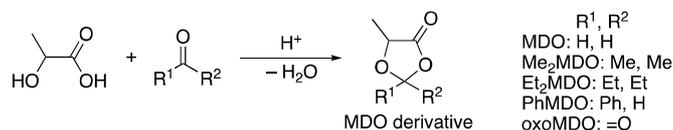
### 3. 研究の方法

(1) rac-乳酸とカルボニル化合物から 5 員環の 1,3,5-トリオキソラン-4-オンを合成し、rac-ラクチドの重合で優れた重合能と立体選択性を示したホモサレン-アルミニウム触媒を用いて詳細に重合を検討し、触媒の最適化を検討した。

(2) 得られたポリ(rac-乳酸)を  $^1\text{H}$  NMR 分析することでポリ乳酸の立体選択性を算出するのに加え、DSC によりガラス転移点、融点および融解熱を測定し、熱的に評価した。

### 4. 研究成果

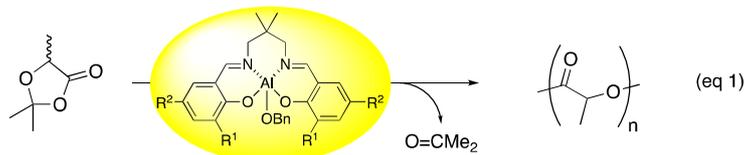
(1) まず rac-乳酸とカルボニル化合物とを酸性条件下、脱水縮合することで乳酸単量体由来の 5 種類のモノマーを合成した(Scheme 1)。5-メチル-1,3-ジオキソラン-4-オン(MDO)を基本骨格として、ジメチル基が置換した  $\text{Me}_2\text{MDO}$ 、ジエチル基が置換した  $\text{Et}_2\text{MDO}$ 、モノフェニル基が置換した  $\text{PhMDO}$ 、さらにオキシ基が置換した  $\text{oxoMDO}$  を合成し、これら 5 種類のモノマーに対してサレン型アルミニウム単核錯体あるいはサレン型アルミニウム二核錯体、ビス(サリチルアルドイミナト)アルミニウム錯体と  $\text{EtAl}(\text{OR})_2$  混合錯体を用いた重合を検討し、モノマーの合成の容易さ、反応剤と生成モノマーの安定性、およびモノマーの重合性について詳しく調べた。



Scheme 1. Synthesis of MDO derivatives

モノマー合成に於いて、MDO の合成には、トリオキサランが副生成物としてモノマーに混入し、精製が困難であったのに対し、 $\text{Me}_2\text{MDO}$  は合成と生成とも容易であった。 $\text{Et}_2\text{MDO}$  の原料であるジエチルケトンが高価であり、モノマーとしても重合性が低いことが分かった。また  $\text{PhMDO}$  は反応性が低いに加え、ジアステレオマーの混合物として使用しなければならず、立体選択的重合には適さないと考えた。 $\text{oxoMDO}$  の合成にはホスゲン化合物が必要であり、モノマーとしての安定性が低く、重合が進行しなかった。以上のことから、モノマーとして  $\text{Me}_2\text{MDO}$  が最適であり、 $\text{Me}_2\text{MDO}$  を用いて立体選択的重合の検討を進めた。

(2) Me<sub>2</sub>MDO は揮発性であるため、反応容器に触媒と Me<sub>2</sub>MDO を入れ、混合物を -78 °C に冷却して真空ポンプにより減圧とした状態で反応系を閉じ、100 °C に加熱することで重合を検討した。ラクチドやε-カプロラクトンの開環重合に用いられるいくつかの重合触媒を用いて Me<sub>2</sub>MDO の重合を検討したところ、ラクチドの立体選択的重合触媒として優れた結果を与えたホモサレン-アルミニウム触媒が、Me<sub>2</sub>MDO に対して重合活性を示した(eq 1)。しかし触媒の置換基効果による立体選択性について詳細に検討したものの、明確な差は見られなかった。また、様々な条件を検討したが、モノマー転化率が 50-60%程度で頭打ちとなった。



続いて、比較的高い重合能を示した Ph 置換基を有するホモサレン触媒も用いて、様々な反応温度で重合を検討した(Table 1)。

**Table 1.** Isoselective ROP of *rac*-Me<sub>2</sub>MDO for crystalline poly(*rac*-lactic acid) under reduced pressure

Entry	Temp., °C	Time, h	Conv., %	$M_n$	$M_w/M_n$	$P_n$	$T_m$ , °C
1	70	6	32	3,500	1.29	0.91	145
2	70	24	54	4,700	1.66	0.92	151
3	100	6	51	3,500	1.49	0.90	145
4	130	6	34	3,400	1.27	0.89	- <sup>a</sup>
5	160	6	12	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	0.70	- <sup>a</sup>
6 <sup>b</sup>	100	6	72	4,700	1.72	0.90	151

<sup>a</sup> Not measured. <sup>b</sup> The reaction vessel has a triple volume compared with other Entries.

70 °C において、重合時間を長くすると、モノマー転化率は上昇した(Entries 1 vs 2)。重合温度を 70 °C から 100 °C に上昇すると、モノマー転化率は上昇し、立体選択性およびポリマーの融点はほとんど変化しなかった(Entries 1 vs 3)。しかし、重合温度を 130 °C、160 °C とさらに高くすると、立体選択性はハッキリと低下した(Entries 1 vs 4 and 5)。また、モノマー転化率が 50-60%で頭打ちとなるのが、重合の進行と共に発生するアセトンの圧力の影響ではないかと考え、反応スケールはそのまま通常 3 倍の体積の反応容器を用いたところ、モノマー転化率が初めて 70%を超え(Entry 6)、脱離するアセトンによる圧力の影響で重合の進行が妨げられる結果を得た。

得られたポリマーの多くは、融点を示したことから、イソタクチック選択的に重合が進行していると考えられたが、シンジオタクチックポリ乳酸も、融点を示すことが知られているため、*rac*-ラクチドから合成したイソタクチックポリラクチドのサンプルと混合して <sup>1</sup>H NMR のデカップリング測定をし、メチン領域のピークが 1 本となったことから、Me<sub>2</sub>MDO がイソタクチック選択的に重合していることを確認した。

続いて、アセトンが完全に脱離してポリマーを生成しているのか <sup>1</sup>H NMR で調べたところ、アセトン由来のメチル基のピークは確認されなかった。さらに詳細に調べるため、MALDI-TOF-MS 測定により末端およびポリマーの分子量を調べた(Figure 1)。2 種類の繰り返しピークが現れ、主たるピークはベンジルアルコールを開始末端とした乳酸の繰り返し単位 72.06 間隔のピーク群と、系中の水を開始末端としたと考えられる乳酸の繰り返し単位 72.06 間隔のピーク群であった。アセトン分子を含むポリマー由来のピークは検出されなかったことから、アセトンは完全に脱離して重合が進行することが分かった。

(3) これまでの重合反応は、Me<sub>2</sub>MDO が揮発性であるため真空条件下、密閉系で重合を検討してきた。しかし、反応容器が特殊であり、真空下のラージスケールでの反応が困難である事、100 °C の加熱条件下でアセトンによる加圧、また中程度のモノマー転化率で重合が停止してしまうことなど、様々な課題が存在した。そこで、風船を用いた大気圧の窒素雰囲気下で重合を検討することにした。大気圧の窒素雰囲気下、100 °C、Me<sub>2</sub>MDO のバルク重合において、2.5 mol % の触媒用いて触媒の置換基効果を再検討した(Table 2)。先の、真空密閉条件に比べて高いモノマー転化率に達することが分かった(>90%)。触媒置換基の立体効果は、反応性に影響がみられたものの、立体選択性に対しては明らかな効果は見られなかった。

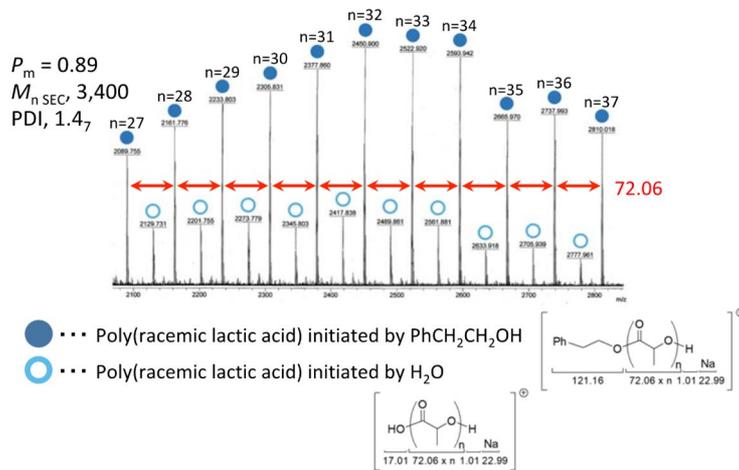
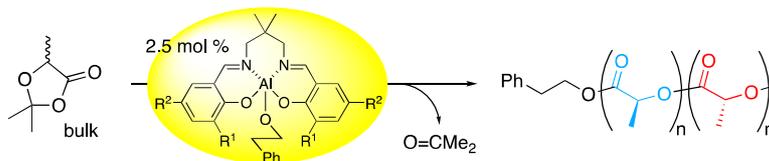


Figure 1. MALDI-TOF-MS

Table 2. Substituent effects of catalysts in the isoselective ROP of *rac*-Me<sub>2</sub>MDO under ambient pressure of N<sub>2</sub>



Entry	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Time, h	Conv., %	M <sub>n</sub>	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	P <sub>m</sub>	T <sub>m</sub> , °C
1	H, H	3	81	4,900	2.21	0.95	154
2	Me, Me	6	86	6,300	2.15	0.94	155
3	iPr, H	6	93	6,100	2.20	0.95	156
4	tBu, tBu	23	57	2,800	1.23	-a	-a
5	CMe <sub>2</sub> Ph, H	23	50	4,200	1.12	0.95	136

<sup>a</sup> Not measured.

iPr 置換基を有する触媒を用いて重合した場合、モノマー転化率は 93% に達し、M<sub>n</sub> は 6,000 を超えた。得られたポリマーのイソタクチック選択性(P<sub>m</sub>)は 0.95 であった。DSC 測定により、ガラス転移点 T<sub>g</sub> は 43.5 °C。ポリマーの融点 T<sub>m</sub> は 156 °C を示した(Figure 2)。

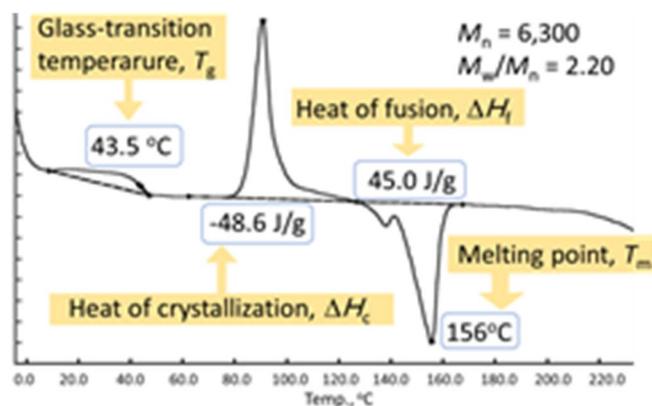


Figure 2. DSC analysis of isotactic poly(*rac*-lactic acid) (Entry 2, Table 2)

(4) Table 2 の Entry 3 で得られたイソタクチックポリ(*rac*-乳酸)について、*rac*-ラクチドのイソタクチック選択的ポリ(*rac*-ラクチド)と比較する。ラクチドの重合では、1 度の成長反応で乳酸 2 分子が導入されるのに対し、本研究で用いた Me<sub>2</sub>MDO をモノマーに用いると、1 度の反応で乳酸は 1 分子導入される。同じ絶対配置の立体化学をもつ乳酸単位が平均でいくつ結合しているか(平均ステレオブロック長)を考えると、ラクチドの重合系に比べ、Me<sub>2</sub>MDO の重合系では半分となる。逆に、Me<sub>2</sub>MDO の P<sub>m</sub> = 0.95 のポリ(*rac*-乳酸)は、*rac*-ラクチドの P<sub>m</sub> = 0.90 のポリ(*rac*-ラクチド)と同じステレオブロック長を有していることになる。ポリ乳酸の P<sub>m</sub> 値、すなわち平均ステレオブロック長により融点が決定的されるといふ先の我々の研究(参考文献 1)を踏まえると、P<sub>m</sub> = 0.95 のポリ(*rac*-乳酸)は、T<sub>m</sub> = 180 °C 程度と予想されるが、実際に実験で得られたポリ(*rac*-乳酸)の T<sub>m</sub> 値は 156 °C であった。この原因は、生成したポリマーの分子量がまだ十分に大きくない事に加え、この重合反応系がリビング重合的ではないため、生成ポリ

マーの主鎖中でエステル交換が起き、 $P_m$  値から計算される平均ステレオブロック長より実際の平均ステレオブロック長が短くなっている可能性が考えられる。

<参考文献>

1. Nomura, N.; Hasegawa, J.; Ishii, R. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4907.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Nomura Nobuyoshi, Yamakawa Daisuke, Marutani Tomohiro, Aoyama Takuji, Oishi Masataka	4. 巻 51
2. 論文標題 A synergic catalysis of (salicylaldehyde)2AlEt and (BnO)2AlEt in the ring-opening polymerization of $\epsilon$ -caprolactone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 791 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0187-2	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 -

1. 著者名 Oishi Masataka, Yoshimura Reiji, Nomura Nobuyoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Dinuclear Pentacoordinated Organoyttrium Biphenolates as Initiators for the Synthesis of High-Molecular Weight Isotactic Poly(2-vinylpyridine)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13755 ~ 13760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.9b02385	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 -

1. 著者名 Oishi Masataka, Ichinose Yuri, Iwata Naomi, Nomura Nobuyoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Ring-Opening Polymerization of $\epsilon$ -Caprolactone Initiated by Multinuclear Aluminum Methanetriss(aryloxy) Complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 4233 ~ 4243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.9b00540	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11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白木和季、野村信嘉
2. 発表標題 Salen型アルミニウム触媒によるメチルグリコリドの位置および立体選択的重合
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤万由子、野村信嘉
2. 発表標題 多置換トリメチレンカルボナートの開環重合
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白木和季、大石理貴、野村信嘉
2. 発表標題 ポリ(メチルグリコリド)の合成とポリ(L-ラクチド)とのステレオコンプレックス形成の検討
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤万由子、野村信嘉
2. 発表標題 ジメチルおよびトリメチル置換トリメチレンカルボナートの開環重合
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金武弘晃、野村信嘉
2. 発表標題 Salen型Al触媒を用いたエチレンカルボナートの開環重合
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 酒井一帆, 野村信嘉
2. 発表標題 脱離成分を含む5員環ラセミ乳酸誘導体の立体選択的開環重合
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 柳井亮祐, 野村信嘉
2. 発表標題 光学活性メチルグリコリドの位置選択的重合およびL体とD体の混合によるステレオコンプレックス
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 金武弘晃, 野村信嘉
2. 発表標題 サレン型Al触媒を用いた五員環カルボナートの開環重合
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 酒井一帆, 野村信嘉
2. 発表標題 5員環ラセミ乳酸誘導体のイソタクチック選択的開環重合
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 Masataka OISHI, Yuri ICHINOSE, Naomi IWATA, Nobuyoshi NOMURA
2. 発表標題 Mechanistic study on ring-opening polymerization initiated by multinuclear aluminum complexes bearing a methanetriss(aryloxide)
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村美旺, 野村信嘉
2. 発表標題 カルバマート置換基を有するトリメチレンカルボナートの開環重合
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院生命農学研究科高分子生物材料化学研究室 <a href="https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~kobunshi/">https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~kobunshi/</a>
--

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
研究分担者	大石 理貴  (Oishi Masataka)  (20376940)	東京工業大学・物質理工学院・助教    (12608)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------