

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05583

研究課題名(和文) 活性部位循環型触媒による新規精密重縮合系の開発

研究課題名(英文) Development of a novel precise polycondensation using active site recirculating catalysts

研究代表者

安藤 剛 (ANDO, Tsuyoshi)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：60324654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、重縮合に対し、成長末端の活性化部位とモノマー捕捉部位が互いに入れ替わる循環機構を持つ二官能性触媒を提案し、重縮合における新しい制御概念の実証を目的とした。触媒部位にヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)骨格を用い、スペーサーで2分子を結合した二官能性触媒を合成した。得られた二官能性触媒に重合開始基(開始末端基)となるアセチル基を導入し、L-プロリン(L-Pro)の重合を行った。水/アセトニトリル混合溶媒中、4℃で重合を行うと、分子量約2,000、分子量分散度1.2程度の分子量が揃ったpoly(L-Pro)を得ることに成功し、二官能性触媒が重合制御に有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリマーの構造制御合成技術は高機能、高性能ポリマー材料の開発における極めて重要な基盤技術である。連鎖重合では多くの制御重合系が見出されてきたのに対し、重縮合など逐次重合の制御は一部の系に限定されており、新たな精密重合技術の開発が望まれている。申請者が提案した活性部位循環型触媒は、逐次重合の制御を困難にする重合部位のランダムな反応の問題を解決し、反応点をポリマーの成長末端のみに限定することが期待できた。触媒合成の開拓、反応条件、高分子量化の検討など解決すべき問題は残されているものの、新しい逐次重合制御技術の可能性が示され、将来はこれを基盤とした技術により新たな材料開発への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we proposed a bifunctional catalyst with a cyclic mechanism for polycondensation in which the positions of the activation site at the growth end and the monomer capture site are interchanged, and aimed to proof a new control concept in polycondensation. The bifunctional catalyst was synthesized by using a hydroxybenzotriazole (HOBt) group as the catalytic moiety and linking two molecules with spacers of different chain lengths. The resulting bifunctional catalyst was introduced with an acetyl group as a polymerization initiating group (starting end group) and L-proline (L-Pro) was polymerized using the bifunctional catalysts. In particular, when the polymerization was carried out at 4°C in a water/acetonitrile mixture, poly(L-Pro) with a molecular weight of about 2,000 and a molecular weight dispersion of about 1.2 was successfully obtained, suggesting that the bifunctional catalyst is effective in controlling polymerization.

研究分野：高分子化学

キーワード：精密重合 重縮合 アミノ酸 触媒 ペプチド ヒドロキシベンゾトリアゾール

1. 研究開始当初の背景

ポリマーの鎖長、末端構造、モノマー配列、形態などポリマーの構造制御技術は高機能、高性能ポリマー材料の開発における極めて重要な基盤技術である。連鎖重合では多くの制御重合系が見出されてきたのに対し、重縮合に代表される逐次重合の制御は一部の系に限定されており、新たな精密重合技術の開発が望まれている。

ポリマー成長末端の活性種に次々にモノマーが反応して成長する連鎖重合とは異なり、逐次重合はモノマーを含む全ての重合度のポリマーの末端同士がランダムに反応し結合形成することで伸長する。このように根本的に重合様式が異なる逐次重合の成長反応をどのようにして連鎖重合と同様なポリマー末端-モノマー間のみの反応に限定するかということが、逐次重合の精密制御の鍵となる。

これまでに精密重縮合の例として、特殊なモノマーの設計によるものや、遷移金属触媒の π 軌道配位・ポリマー上の移動に基づくもの等が報告されてきているが、適用できるモノマーは共役モノマーと種類は限定されており、精密重縮合はまだ十分に開拓されたとは言えない。

そのような中、申請者は最近、新規精密重縮合の開発を検討してきた。具体的には、アミノ酸をモノマーとし、重合開始点となるカルボン酸と縮合剤、縮合助剤触媒を組み合わせ、少量ずつモノマーを添加する「モノマー連続添加法」を検討してきた。その結果、モノマーを一括添加した場合と比較して確かに分子量分布の狭いポリマーが生成し、モノマー連続添加法の有効性を確認できた。しかしながら、この手法は長い反応時間が必要、高分子量体の合成が困難など、問題点、限界が見え始めており、これを解決するためにも従来とは全く異なる新しい概念の導入が必要であった。

2. 研究の目的

申請者はアミノ酸やペプチド、 ω -ヒドロキシカルボン酸のような非共役縮合系モノマーの重縮合制御の達成を目指し、ポリマー成長末端活性化部位とモノマー捕捉部位の役割が互いに入れ替わりながらポリマー末端を選択的に成長させるという独自の発想に至った。

本研究課題で提案する新規重縮合系は以下のようなステップで進行すると考えられる。

- (i) ポリマーのカルボキシ成長末端に2か所ある触媒部位の一方を結合させる。
- (ii) もう一方の触媒部位がモノマーを捕捉し、モノマーのカルボキシ基と結合する。
- (iii) ポリマー成長末端(活性エステル)とモノマー反応部位(アミン)はやわらかなスペーサーで連結されているため、分子運動により容易に接近することができる。
- (iv) 接近したモノマー反応部位は、速やかに分子内縮合反応が起こし、同時に片方の触媒部位にポリマー成長末端が結合した構造(初期構造)が再生する。空いた触媒部位に再びモノマーのカルボキシ部位が結合することで成長反応が連鎖的かつ極めて選択的に進行する。

重縮合を制御する上でこのような触媒の発想はこれまでになく、また、この概念が実証されれば、重付加などの他の逐次重合系にも概念を拡張できると考えられ、逐次重合系ポリマー開発の強力なツールとなり得る。

この発想を実証するために、申請者はリンカーで結合された二官能性触媒を設計・合成し、本研究課題においてアミノ酸モノマーの精密重縮合を検討した。

3. 研究の方法

本研究課題は以下の順序で遂行した。

(1) スペーサーで連結された二官能性触媒の設計・合成

初めに本研究課題の核となる触媒の設計および合成を行った。触媒部位として、カルボン酸-アミン(またはアルコール)の縮合に有効なヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)骨格や2-シアノ-2-ヒドロキシアミノ酢酸エチル(Oxyma)骨格などを用い、スペーサーを介して二分子の触媒部位を結合を行った。本研究課題において、このスペーサー部位の設計が重要であり、スペーサー長やその柔軟性が分子内縮合反応速度に影響を及ぼすと考えられるため、種々のスペーサー長、柔軟性を持つ触媒を合成した。

(2) 二官能性触媒によるアミノ酸の精密重縮合

(1)で得られた二官能性触媒を用い、カルボン酸開始剤(N末端キャッピング剤)、水溶性カルボジイミド縮合剤(EDC-HCl)と組み合わせ、L-Proの重縮合制御を検討する。GPC(現有設備)を用いて生成ポリマーの分子量、分子量分布に対する効果を調べ、 $^1\text{H NMR}$ 、MALDI-TOF mass スペクトル装置(所属機関共有設備)などを用いて解析を行った。重合の際の開始剤濃度、触媒濃度、モノマー濃度に加え、重合温度と重合溶液のpHなど多数のパラメータを変更して重合を行い、重

縮合制御を実現するために適切な条件を検討した。

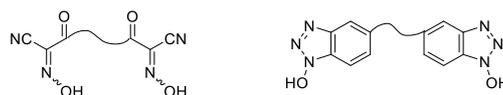
(3) アミノ酸モノマーの適用範囲の拡張と触媒設計へのフィードバック

(2)の重合の結果に基づき、各種アミノ酸の精密重縮合を検討した。これにより、適用可能なモノマーの範囲を明らかにし、触媒設計へのフィードバックを目指した。

4. 研究成果

初年度は二官能性触媒の設計と合成を行い、更にL-プロリン(L-Pro)をモデルモノマーとして重合を検討した。

まず最初に、近年ペプチドカップリング試薬として有効であることが知られている（ヒドロキシイミノ）シアノアセテート(Oxyma)構造を持ち、エチレン鎖で二分子が結合された触媒の合成を行った(図1(a))。Oxyma型の二官能性触媒は計画通り合成に成功し、更に重合末端基となるアセチル基の導入も行った。しかしながら、これを用いてL-Proの重合を検討したところ、過去の研究で副反応を抑制する重合条件では、予想に反してL-Proの重合が進行しなかった。そこで、過去にL-Proの重縮合触媒として実績のあるヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)骨格を持つ二官能性分子に触媒部位の設計を変更し、改めて合成した(図1(b))。いくつかの候補スペーサー構造と合成経路を検討した結果、オキシエトキシ鎖でHOBTが結合された二官能性触媒の合成を達成した。



(a) Oxyma型二官能性触媒 (b) HOBT型二官能性触媒

図 1. 本研究課題で用いた触媒の基本骨格

二年度はリンカーの触媒部位への結合点に用いる原子が異なる二種類の二官能性触媒の設計と合成を検討した。更にL-プロリン(L-Pro)をモデルモノマーとして重合を検討した。触媒部位として、過去の研究でL-Proの重縮合触媒として実績のあるヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)骨格を選択し、これを2分子結合させるためのリンカーとして、ベンゾトリアゾール環への電子的影響を考慮しつつ、結合元素が炭素(-CH₂OCH₂CH₂OCH₂-)のものと結合元素が酸素(-OCH₂CH₂O-)の2種類を検討した。種々の条件を検討したが、結合元素が炭素のものは合成過程において多くの副生成物が生成し、収率が極めて低かった。一方、結合元素が酸素のものは、総収率46%と比較的良好な収率で二官能性触媒を得ることができた。

引き続き、得られた触媒を用いてL-Proの重合を検討した。ポリマーの末端基となるアセチル基を二官能性触媒に導入し、縮合剤、L-Proモノマーを加え、水中、4°Cで重合を行った。24~96時間の反応の後、少量のpoly(L-Pro)が得られた。生成ポリマーをGPCにより解析したところ、分子量は低い(<1,000)ものの、分子量分散の極めて狭い(<1.1)ポリマーが得られていた。これに対し、従来の一官能性の触媒を用いた重合では分子量分散度の広い(>2)ものが得られており、二官能性触媒という特殊構造が重縮合の精密制御を可能にしている事を示唆する結果が得られた。

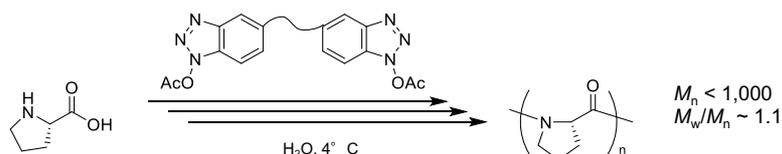


図 2. 二官能性触媒を用いた水中における L-Pro の重合

三年度は、初年度、二年度に引き続き触媒部位にヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)骨格を用い、鎖長の異なるスペーサーで2分子を結合した二官能性触媒を合成した。得られた二官能性触媒に重合開始基(開始末端基)となるアセチル基を導入し、L-プロリン(L-Pro)の重合を行った。特に、水/アセトニトリル混合溶媒中、4°Cで重合を行ったところ、分子量約2,000、分子量分散度1.2程度の分子量が揃ったpoly(L-Pro)を得ることに成功し、二官能性触媒が重合制御に有効であることが示唆された。

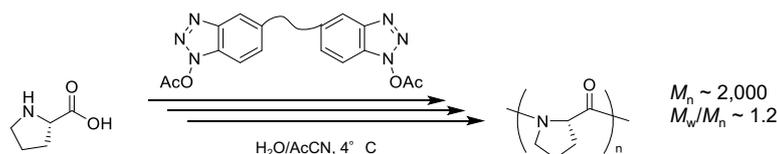


図 3. 二官能性触媒を用いた水/アセトニトリル混合溶媒中における L-Pro の重合

さらに、L-Proに加えて、他のN置換 α -アミノ酸であるサルコシン(Sar)や β -アミノ酸であるニペコチン酸(Nip)の重合も検討し、この触媒系の適用範囲の調査も行った。興味深いことに、ニペコチン酸(Nip)をモノマーとして重合を行うと、ほぼ環状poly(Nip)のみが生成していることが、MALDI-TOF-MS解析により明らかとなった。メカニズムは明らかになっていないが、新しい大環状ポリマーの生成方法への展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 安藤剛、白木啓太、網代広治 |
| 2. 発表標題 モノマー連続添加に基づくアミノ酸の重縮合制御の検討 |
| 3. 学会等名 第70回高分子討論会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|