

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550137

研究課題名(和文) 高分子ナノ構造体によるホルモース反応の制御

研究課題名(英文) Control of Formose Reaction Using Polymer Nanostructures

研究代表者

橋爪 章仁 (Hashidzume, Akihito)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70294147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円、(間接経費) 1,320,000円

研究成果の概要(和文)：特定の糖を選択的に形成するホルモース反応系の構築を目指して、本研究では、エーロゾル OT (AOT) 逆ミセル、および、ボロン酸残基を有する高分子を用いたホルモース反応について、詳細な調査を行った。AOT逆ミセルを用いたホルモース反応では、炭素数3以上の糖はほとんど生成せず、二炭糖が優先的に形成されていることが明らかとなった。ボロン酸残基を有する低分子および高分子の存在下におけるホルモース反応では、添加剤の種類に依存して、生成物の選択的な形成が観察された。さらに、ホルモース反応の新たな反応場として、いくつかの新規高分子を開発した。

研究成果の概要(英文)：Aiming at construction of formose reaction systems which selectively yield specific saccharides, formose reaction using aerosol OT (AOT) reverse micelles and polymers possessing boronic acid residues have been investigated in detail. The formose reaction with AOT reverse micelles exhibit rather high selectivity, in which formoses of two carbon atoms were formed preferentially whereas sugars of three or more carbon atoms were not produced significantly. The formose reaction with a low molecular weight boronic acid and polymers possessing boronic acid residues also indicated selective formation of formoses, depending on the type of boronic acid species. Furthermore, some new polymers were synthesized as reaction media for formose reaction.

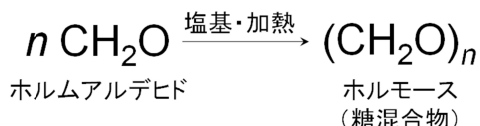
研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：ホルモース反応 高分子ナノ構造体 逆ミセル ボロン酸残基 両親媒性高分子

1. 研究開始当初の背景

ホルモース反応とは、塩基性条件下でホルムアルデヒドを加熱することによりホルモースと呼ばれる糖や糖アルコールの混合物が得られる反応である (Scheme 1)。この反応は 1861 年に A. Butlerov によって発見された。ホルモース反応はカルビン・ベンソン回路が発見されるまでは、光合成のモデル反応として考えられており活発な研究が行われてきた。これらの研究から、ホルモースは、天然には存在しない分岐型の糖、L 体の糖や糖アルコールを含む約 30 種類以上の混合物であり、実用性に乏しいことが知られている。



Scheme 1. ホルモース反応

ホルモース反応を制御して特定の糖を選択的に生成する試み (選択的ホルモース反応) が、1990 年までの約 20 年間、わが国において精力的に行われた。重政は、触媒や溶媒等の反応条件の最適化を試み、1978 年に無機塩基を触媒としていくつかの糖アルコールの選択的合成を報告した。また、1984 年に井上と松本は、エタノールなどの有機溶媒中でチアゾリウム触媒を用いることで、三炭糖のジヒドロキシアセトンを選択的に得ることに成功した。しかし、近年、選択的ホルモース反応についての研究はほとんど行われておらず、未だに有用な糖の選択的合成は達成されていない。

一方、近年、ナノメータースケールの微小空間を用いた選択的な合成反応が多く報告されている。しかし、微小空間におけるホルモース反応に関する研究はまったく行われていなかった。

このような状況を鑑み、われわれは、2005 年より微小空間におけるホルモース反応の研究を開始した。これまで、われわれは、(1) 多孔性アルミナ、(2) 界面活性剤逆ミセル、(3) ボロン酸残基を有する架橋高分子を微小空間として使い、ホルモース反応を行った。グルコースを鋳型として用いて調製した多孔性アルミナをホルモース反応の場として用いた場合、市販の活性アルミナに比べ、反応が急速に進行し、より多くの炭素数からなる糖が生成した。この結果は、多孔性アルミナの反応性が高いことを示す。しかし、多孔性アルミナを用いたホルモース反応では、選択的な糖の生成は観察されなかった。界面活性剤逆ミセルを用いたホルモース反応では、律速段階である二炭糖の形成が加速され、逆ミセルのウォータープールがホルモース反応に対して活性の高い反応場であることが示された。しかし、大量に含まれる界面活性剤のために、生成物の十分な同定はできなかった。さらに、ボロン酸残基を有する架橋高

分子を用いたホルモース反応では、四炭糖、あるいは五炭糖の優先的な形成を示唆する結果が得られ、より詳細な調査が必要であった。以上の結果は、微小空間が選択的ホルモース反応の達成のために有望であることを示すものである。

2. 研究の目的

有用な糖を選択的に形成するホルモース反応系の構築を最終的な目的として、これまでのわれわれの研究成果に基づき、本研究では、まず、選択的ホルモース反応に対して有望である、逆ミセル、および、ボロン酸残基を有する高分子を用いたホルモース反応について、より詳細な調査を行うこととした。逆ミセルを用いたホルモース反応では、生成物の同定を目的とした。ボロン酸残基を有する高分子を用いたホルモース反応では、種々の化学構造を持つ高分子を用い、選択性の向上を目指した。さらに、ホルモース反応の新たな反応場として、いくつかの新規高分子の開発も目的とした。

3. 研究の方法

(1) 逆ミセルにおけるホルモース反応

先のわれわれの成果に基づいて、エーロゾル OT (AOT) を界面活性剤として使い、水と界面活性剤のモル比 ($w = 5, 10$)、および、反応温度 (30, 45, 60 °C) でホルモース反応を行った。得られた生成物を水とクロロホルムを用いて分離した後、アルデイトール・ベンゾエート法により誘導体化し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分析を行った。また、炭素 ^{13}C でエンリッチしたホルムアルデヒドを原料として、同じ条件でホルモース反応を行い、得られた生成物の構造を ^{13}C NMR によって調査した。

(2) ボロン酸残基を有する低分子、および高分子の存在下におけるホルモース反応

ボロン酸残基を有する高分子の合成
スチレンあるいはジビニルベンゼンを、4-ビニルフェニルボロン酸とラジカル共重合することによりボロン酸残基を有する線状高分子と架橋高分子を調製した。また、2 つのボロン酸残基を内部に有する架橋ポリグリセロール dendrimer を、われわれが確立した方法によって合成した。

ボロン酸残基を有する低分子、および高分子の存在下におけるホルモース反応

フェニルボロン酸ナトリウム (SPB)、あるいは、得られた高分子の存在下、水酸化カルシウムを触媒として、また、フルクトースを助触媒として用いホルモース反応を行なった。アセチルアセトン法により未反応のホルムアルデヒド濃度を定量することによって反応の転化率を決定した。また、生成物は、NMR と HPLC によって分析した。

(3) 新規高分子の開発

両親媒性高分子の合成と有機溶媒中での集合体形成

疎水性ユニットとしてスチレン (St)、親水性ユニットとして 2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸 (AMPS)、ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロライド (VTAC)、および、*N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAM) を用いて、可逆的付加開裂連鎖移動重合により、ブロック共重合体 PS(x)-PA(y)、PS(x)-PV(y)、PS(x)-PN(y) を合成した。ここで、*x*、*y* は、それぞれのブロックの重合度を表す。これらのブロック共重合体の 1,2-ジクロロエタン (DCE) 中における集合体形成、および、水の分散性を、おもに光散乱測定によって調査した。

新規感熱応答性高分子の開発

アルゴン雰囲気下、ジメチルスルホキシド中、2,2'-アゾビス(イソプロチロニトリル) を開始剤として用い、フマルアミド誘導体 (フマルアミド (FAM)、*N,N'*-ジイソプロピルアミド (DIPFAM)) と *N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAM) をラジカル共重合することにより、共重合体を合成した。得られた共重合体中のフマルアミド誘導体のモル分率を ¹H NMR あるいは元素分析によって決定した。共重合体の水溶液の相挙動を透過率測定、赤外吸収 (IR) 測定、示差走査熱量 (DSC) 測定によって調査した。

銅触媒アジド アルキン環化付加重合による新規高分子の開発

3-プロモ-1-プロピン誘導体 (3-アジド-1-プロピン、3-プロモ-1-ブチン) をモノマー前駆体として用い、3-アジド-1-プロピン誘導体の銅触媒アジド アルキン環化付加 (CuAAC) 重合を行った。3-プロモ-1-プロピン誘導体の溶液に、アジ化ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、硫酸銅(II)五水和物を加え、所定の温度、時間で反応させることによりポリマーを合成した。得られた粗生成物を、水、エチレンジアミン四酢酸水溶液、5%硝酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で繰り返し洗浄することにより目的のポリマーを精製した。得られたポリマーを、固体 NMR、粉末 X 線回折、熱重量分析によってキャラクタライズした。

4. 研究成果

(1) 逆ミセルにおけるホルモース反応

AOT 逆ミセル中でホルモース反応を行うと、誘導期が消失し、律速段階である二炭糖の形成が加速されることがわかっている。AOT 逆ミセルのウォータープールの界面付近に存在する水分子は、バルク状態のもの比べて運動性が低いことが知られており、この特性が反応転化率に影響を与えたと考えられる。本研究では、特異な反応場である AOT 逆ミセルのウォータープールが生成物

の選択性に与える影響を調査した。アルディートール・ベンゾエート法で誘導体化した生成物の HPLC の測定結果から、炭素数の少ない糖の生成が示唆された。さらに、¹³C でエンリッチしたホルムアルデヒドを原料として用いたホルモース反応生成物を ¹³C NMR によって調査した結果、炭素数 3 以上の糖はほとんど生成せず、炭素数 2 の糖あるいは糖アルコールが優先的に形成されていることが明らかとなった。

(2) ボロン酸残基を有する低分子、および高分子の存在下におけるホルモース反応

低分子の SPB 存在下、あるいは、非存在下において、触媒として水酸化カルシウム、助触媒としてフルクトースを用いて行なったホルモース反応の転化率の時間変化を Figure 1 に示す。SPB 非存在下、ホルモース反応は 20 分程度で定量的に進行した。5 mM SPB 存在下、反応は SPB 非存在下と同じように急速に進行した。10 - 12 mM SPB の存在下では、初期の誘導期の後、ホルモース反応が進行し、最終的に転化率は約 90% に到達した。しかし、20 mM 以上の SPB 存在下では、ホルモース反応の転化率は 30% 程度で飽和した。これらの結果は、ボロン酸残基によるホルモース反応の制御を示唆している。また、線状高分子と架橋高分子の存在下、ホルモース反応を行なった場合、線状高分子は反応を減速しなかったが、架橋高分子は反応を顕著に減速した。これは、ボロン酸残基の有効濃度の違いが原因であると考えられる。

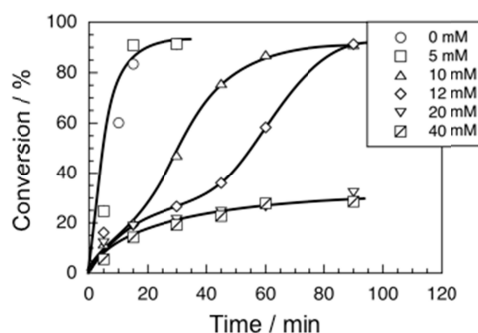


Figure 1. SPB 存在下、あるいは非存在下におけるホルモース反応の時間コンバージョン

ホルモース反応生成物の HPLC 測定の結果を Figure 2 に示す。SPB 非存在下における生成物は多くのシグナルを含み、生成物に選択性がないことを示す。一方、12 mM SPB 存在下における生成物は 6.4 分付近に、また、線状あるいは架橋高分子存在下における生成物は 12 分付近に顕著なシグナルを示しており、ボロン酸残基の存在下、ホルモース反応が選択的に進行していることを示す。さらに、架橋ポリグリセロール dendrimer を用いた反応においても、NMR 測定から選択性が確認された。

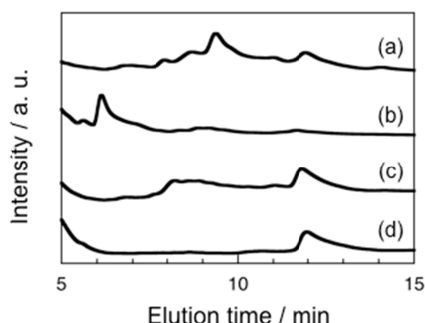


Figure 2. 60 °C、90 分で得られたホルモースの HPLC 分析結果。(a) ボロン酸残基非存在下; (b) 12 mM SPB 存在下; (c) 線状高分子存在下; (d) 架橋高分子存在下

(3) 新規高分子の開発

両親媒性高分子の合成と有機溶媒中での集合体形成

PS(x)-PA(y) と PS(x)-PV(y) の DCE 中における集合体形成を光散乱測定によって調査した。PS(x)-PV(y) の集合体について、重量平均分子量 (M_w) と流体力学的半径 R_H を決定した。これらの結果を用い、PS(x)-PV(y) の集合体構造を理論的に解析した結果、 $x/y > 6$ では星形逆ミセルが、 $x/y < 6$ ではブラシ状逆ミセルが形成していることがわかった (Figure 3)。

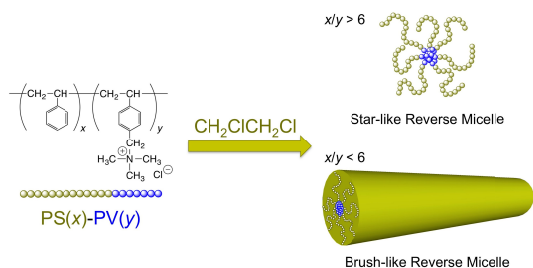


Figure 3. PS(x)-PV(y) が DCE 中で形成する逆ミセルの構造

さらに PS(x)/PN(y) の DCE 中の溶液挙動について調査した。静的光散乱測定より PS(x)-PN(y)/DCE 二成分系では過剰レイリー比 R_θ が小さくポリマーは分子分散しているのに対し、PS(x)-PN(y)/水/DCE 三成分系では R_θ が顕著に増加し、水の添加により会合体が形成されていることが明らかとなった。動的光散乱から得られた見かけの流体力学的半径 ($R_{H,app}$) の結果は、形成される会合体の大きさは、主にポリマーの化学構造によって決まっていることを示した。さらに、水と PN 鎖がコア、PS 鎖がコロナを形成する球状会合体を仮定して、 R_θ の角度 0 への外挿値 R_0 から会合体の半径 (R_{agg}) を決定した。 R_{agg} を $R_{H,app}$ と比較によって会合体の形状を考察した結果、 $x/y > 1$ の PS(x)-PN(y) は大きな水層を有する球状逆ミセルを、 $x/y \sim 1$ の PS(x)-PN(y) は星形逆ミセルを形成していることがわかった (Figure 4)。

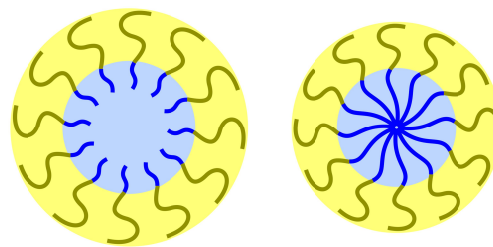


Figure 4. PS(x)-PN(y)/水/DCE 三成分系において形成される集合体の模式図

新規感熱応答性高分子の開発

フマルアミド誘導体はラジカル重合性に乏しいことが知られている。フマルアミド誘導体 (FAM または DIPFAM) と NIPAM とのラジカル共重合により決定した反応性比から、共重合体中にフマルアミド誘導体二連子はほとんど存在しないことが示された。NIPAM 単独重合体 (PNIPAM) と DIPFAM/NIPAM 共重合体の水溶液の透過率測定から、曇点と澄明点を決定した。Figure 5 から、曇点と澄明点は DIPFAM 含量 (x_D) の増加とともに低下することがわかる。一方、FAM/NIPAM 共重合体の場合、曇点と澄明点は FAM 含量の増加とともに上昇した。IR 測定および DSC 測定の結果は、いずれのポリマーも曇点付近で脱水和、澄明点付近で再水和していることを示した。

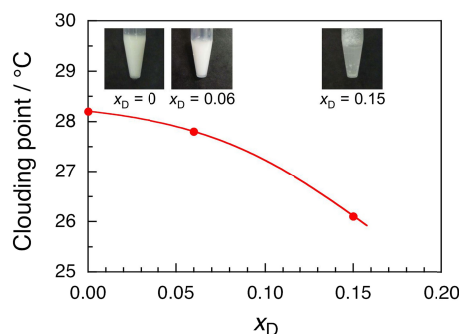


Figure 5. DIPFAM/NIPAM 共重合体の曇点の DIPFAM 含量 (x_D) 依存性

銅触媒アジド アルキン環化付加重合による新規高分子の開発

3-アジド-1-プロピン ($R = H$) の CuAAC 重合では、いずれの溶媒でも高収率 ($\geq 77\%$) でポリマーが得られた。今回用いた溶媒では、DMF が定量的にポリマーを与えた。得られたポリマーは、濃塩酸や濃硫酸に完全に溶解したが、水、メタノール、DMF、DMSO、NMP、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル、トルエンなどの溶媒には溶解しなかった。溶解性の向上を目指し、3-アジド-1-ブチン ($R = CH_3$) の CuAAC 重合を行った。長い重合時間にも関わらず、3-アジド-1-プロピンの重合に比べ、顕著に収率が低下した。これは、メチル基の立体障害が原因であると考えられる。得られたポリマーは、DMF、DMSO、NMP などの極性有機溶媒に可溶で、メチル基の存

在のため溶解性が向上したと考えられる。

得られたポリマーの構造を IR、溶液および固体 NMR などの分光法によって特性化した。IR スペクトルは、1,2,3-トリアゾール環に特徴的なシグナルを示した。また、 ^1H と ^{13}C NMR スペクトルも Figure 6 に示されるポリマー構造を支持した。粉末 X 線回折測定から、3-アジド-1-プロピンポリマーは結晶性で 3-アジド-1-ブチンポリマーは非晶性であることがわかった。また、TGA 測定から得られたポリマーは比較的熱的に安定であることもわかった。

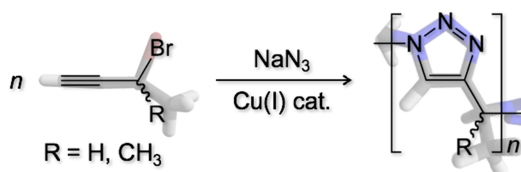


Figure 6. 3-アジド-1-プロピン誘導体の CuAAC 重合

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

ARAI, Tomoe, MASAOKA, Makoto, MICHITAKA, Tomohiro, WATANABE, Yosuke, HASHIDZUME, Akihito, SATO, Takahiro, Aggregation behavior of polystyrene- based amphiphilic diblock copolymers in organic media, *Polym. J. (Tokyo, Jpn.)*, 査読有, Vol. 46, No. 3, 189-194 (2014).

HASHIDZUME, Akihito, NAKAMURA, Tomoaki, SATO, Takahiro, Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition oligomerization of 3-azido-1-propyne derivatives, *Polymer*, 査読有, Vol. 54, No. 14, 3448-3451 (2013).

HALL, Henry K. Jr., PADIAS, Anne Buyle, HASHIDZUME, Akihito, KAMACHI, Mikiharu Synthesis and Polymerizability of C=N Monomers, *J. Polym. Sci., Part A.: Polym. Chem.*, 査読有, Vol. 50, No. 17, 3467-3474 (2012).

HASHIDZUME, Akihito, MATSUMOTO, Akiko, MORI, Takeshi, SHIKATA, Toshiyuki, SATO, Takahiro, Phase Behavior of Aqueous Solutions of Copolymers of *N,N'*-Diisopropylfumaramide and *N*-Isopropylacrylamide. Effect of the Density of Side Chain, *Langmuir*, 査読有, Vol. 28, No. 13, 5522-5526 (2012).

HASHIDZUME, Akihito, SHIMOMACHI, Takuya, SATO, Takahiro, Frontal Analysis Continuous Capillary Electrophoresis Study on the Interaction of an Amphiphilic Alternating

Copolymer with Triton X-100, *Int. J. Anal. Chem.*, 査読有, Vol. 2011, Article ID 617981, 6 pages (2011).

[学会発表](計 15 件)

道堯智裕, 正岡誠, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, 逆ミセルを反応場とするホルモース反応、第 3 回 CSJ 化学フェスタ、2013 年 10 月 21 日、タワーホール船堀(東京)、P2-104

渡邊陽介, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, ホルモース反応場としての架橋デンドリマーの合成とキャラクタリゼーション、第 62 回高分子討論会、□2013 年 9 月 12 日、金沢大学角間キャンパス(金沢)、2P076□

道堯智裕, 正岡誠, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, 逆ミセルを反応場とするホルモース反応、第 62 回高分子討論会、□2013 年 9 月 12 日、金沢大学角間キャンパス(金沢)、2Pe075

道堯智裕, 正岡誠, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, エーロゾル OT 逆ミセルのウォータープールにおけるホルモース反応、第 59 回高分子研究発表会(神戸)、2013 年 7 月 12 日、兵庫県民会館(神戸)、Pa-21

橋爪章仁, 中村伴彰, 佐藤尚弘, 3-アジド-1-プロピン誘導体の銅触媒アジドアルキン環化付加重合、第 62 回高分子年次大会、2013 年 5 月 30 日、京都国際会館(京都)、2Pc047

橋爪章仁, 中村伴彰, 佐藤尚弘, 3-アジド-1-プロピン誘導体の銅(I)触媒アジドアルキン環化付加重合、日本化学会 92 春季年会、2013 年 3 月 22 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(草津)、1C6-32

中村伴彰, 坂口大, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, 3-アジド-1-プロピン誘導体の Huisgen [3 + 2] 環化付加重合、第 61 回高分子討論会、2012 年 9 月 20 日、名古屋工業大学(名古屋)、2Pb002

橋爪章仁, 新井友絵, 佐藤尚弘, 水添加により誘起される有機溶媒中でのブロック共重合体の会合体形成、第 57 回高分子夏季大学、2012 年 7 月 18 日、琵琶湖ホテル(大津)、P-19

新井友絵, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, 水添加により誘起される有機溶媒中でのブロック共重合体の会合体形成に対する共重合体組成の効果、第 61 回高分子年次大会、2012 年 5 月 31 日、パシフィコ横浜(横浜)、3Pb090

松元亜紀子, 橋爪章仁, 佐藤尚弘, フマルアミド誘導体と *N*-イソプロピルアクリルアミド共重合体水溶液の相挙動、第 61 回高分子年次大会、2012 年 5 月 31 日、パシフィコ横浜(横浜)、3Pa089

橋爪章仁、正岡誠、新井友絵、佐藤尚弘、
逆ミセルのウォータープールにおけるホル
モース反応、第 60 回高分子討論会、2011 年
9 月 28 日、岡山大学津島キャンパス(岡山)
1Pf090

新井友絵、橋爪章仁、佐藤尚弘、水添加に
より誘起される有機溶媒中でのブロック共
重合体の会合体形成、第 60 回高分子討論会
(2011 年 9 月 28 日、岡山大学津島キャンパス
(岡山)、1F14

松元亜紀子、橋爪章仁、佐藤尚弘、*N,N'*-
ジイソプロピルフマルアミド/*N*-イソプロピ
ルアクリルアミド共重合体水溶液の相挙動、
第 60 回高分子討論会、2011 年 9 月 28 日、岡
山大学津島キャンパス(岡山)、1F11

新井友絵、橋爪章仁、佐藤尚弘、両親媒性
ブロックコポリマーが形成する逆ミセルの
キャラクタリゼーション、第 61 回高分子年
次大会、2011 年 5 月 26 日、大阪国際会議場
(大阪)、2F19

松元亜紀子、橋爪章仁、佐藤尚弘、*N,N'*-
ジイソプロピルフマルアミドのラジカル重
合性と得られた共重合体の溶液物性、第 61
回高分子年次大会、2011 年 5 月 26 日、大阪
国際会議場(大阪)、2Pb006

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/sato/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋爪 章仁 (HASHIDZUME, Akihito)
大阪大学・大学院理学研究科・準教授
研究者番号：7 0 2 9 4 1 4 7

(2) 研究分担者

佐藤 尚弘 (SATO, Takahiro)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：1 0 1 9 6 2 4 8