

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 5 日現在

機関番号：13601
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2014～2015
 課題番号：26810069
 研究課題名(和文)炭素-炭素結合を主鎖骨格とする立体規則性ポリ-アミノ酸類の合成，構造および機能

 研究課題名(英文)Synthesis, Structure and Function of Stereoregular Poly(beta-amino acid) Derivatives with Carbon-Carbon Backbone

 研究代表者
 高坂 泰弘 (KOHSAKA, Yasuhiro)

 信州大学・学術研究院繊維学系・助教

 研究者番号：90609695

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：側鎖に重合可能なビニル基を有する-アミノ酸，-(アミノメチル)アクリル酸のエステル，アミドおよびそれらの類縁体の重合について，立体規則性制御を中心に検討し，炭素-炭素骨格を主鎖に有するポリアミノ酸類を合成した．生成ポリマーが水中において温度/pH応答性を示すことを見出し，それらの機能とモノマー，ポリマーの構造的相関について評価した．また，ジビニルモノマー(=ビスアミノ酸エステル)の立体特異性環化重合に成功した．

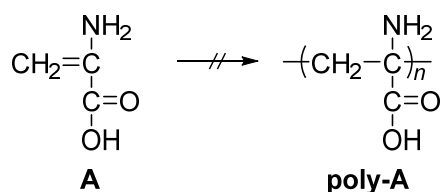
研究成果の概要(英文)：Polymerizations of esters, amides and their analogues of -(aminomethyl)acrylic acid, that is, a -amino acid ester carrying a polymerizable vinyl group on the side group, were investigated, particularly focusing on the control of stereoregularity. The resulting polymers exhibited thermo-/pH-responsiveness in aqueous media, and the relationships between the functions and the chemical structures of the monomers and the polymers were evaluated. Moreover, stereospecific cyclopolymerization of the similar divinyl monomer, i.e. bis(amino acid ester) was also achieved.

研究分野：高分子化学

 キーワード：立体規則性ポリマー 刺激応答性ポリマー アニオン重合 ラジカル重合 -機能化アクリル酸エステル
 ル 環化重合 -機能化アクリルアミド

1. 研究開始当初の背景

(1) ポリデヒドロアラニン (poly-A) は炭素-炭素結合で連結したポリアミノ酸で、炭素-窒素結合で構成されるポリペプチドとは異なる構造・性質を示すと予測されている (Scheme 1)。しかしながら、対応するビニルモノマーであるデヒドロアラニン A はエナミンに異性化するため、単離不可能である。そのため、poly-A は 1960 年代にアイデアが発表されたにも関わらず、その合成は多段階の高分子反応を経た 2013 年の報告が初めての例で、詳しい性質は未解明である。また、この報告の手法 (ラジカル重合) では立体規則性の制御は困難である。



Scheme 1. ラジカル重合によるポリデヒドロアラニンの直接的合成。

(2) 他方、 α -(アミノメチル)アクリル酸 B はハワイや紅海に棲むある種の海綿類が代謝過程で生産する β -アミノ酸である。実験室では、 α -(プロモメチル)アクリル酸エステルと液体アンモニアの反応と、続く加水分解により合成することができる。B およびそのエステルは側鎖にラジカル重合活性なビニル基を有し、その直接重合により炭素-炭素結合を主鎖に有するポリアミノ酸 (誘導体) を与えると考えられる。アミノ基を適当な基で保護すれば、立体特異性に優れるアニオン重合が適用可能で、立体規則性ポリマーの合成も期待される。

(3) 立体規則性は高分子の性質に大きく影響し、例えばアタクチックポリスチレンが 100 °C 付近にガラス転位点を有するのに対し、シンジオタクチックポリスチレンは 240 °C 程度に融点を有する結晶性ポリマーである。

(4) 報告者は、これまで α -機能化アクリル酸エステルの重合化学について研究を展開しており、B のラジカル重合についても予備検討を行っていた。研究開始時点で、B のラジカル重合体が水中で pH-温度応答性を示すことを見出していたが、初歩的な分光学的解析を行ったものの、その化学構造は未確定であった。

2. 研究の目的

分子力場計算による配座探索の結果、B のイソタクチックポリマーのアミノ基 (もしくはアンモニウム基) が隣接単位のカルボニル基と理想的に分子内水素結合を形成した場合、らせん構造を形成すると予測された。また、

前節で述べたように、立体規則性はポリマーの性質にも大きく影響を及ぼす。これらの見から、本研究では B の立体特異性重合により、炭素-炭素結合で連結したポリアミノ酸類を合成し、その高次構造や性質を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

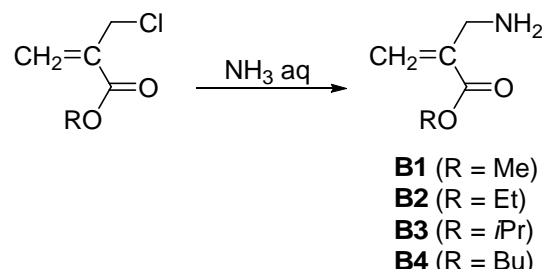
(1) B のラジカル重合について精査し、エステル置換基がポリマーの刺激応答性に与える影響を明らかにする。また、立体規則性を含めた生成ポリマーの構造を決定する手法を確立する。

(2) B のアミノ基を保護し、アニオン重合、脱保護により立体規則性ポリマーを合成する。進捗によっては、Lewis 酸存在下のラジカル重合など、別の合成経路も検討する。生成ポリマーの構造決定には、(1) で得られた方法論を適用する。

4. 研究成果

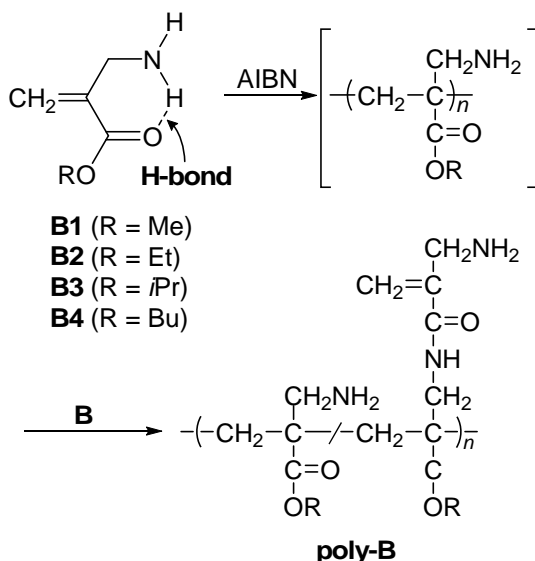
(1) B のラジカル重合

エステル置換基の炭素数が C₁-C₄ のモノマー B1-B4 を、対応する α -(クロロメチル)アクリル酸エステルとアンモニアの反応により合成した (Scheme 2)。従来法では液体アンモニアを原料としており、グラムスケールでの合成は煩雑であったが、アンモニア水-ジオキサン混合物を用いる手法で目標物が簡便に合成できることを見出した。



Scheme 2. α -(アミノメチル)アクリル酸エステルの合成。

一般に、アミノ基を有するアクリル酸エステルは不安定で、自発的にエステル-アミド交換反応を起こして分解することが明らかになっている。しかしながら、B は安定に単離でき、1年以上の冷蔵保存が可能であった。また、アミノ基のカルバメート化による保護を検討したが、標準的な条件で全く反応が進行しなかった。これらの事実は、B のアミノ基がほとんど求核性を持たないことを示唆している。赤外吸収スペクトルの解析から、B のアミノ水素はカルボニル酸素と分子内水素結合を形成し、結果としてアミノ基の求核性を抑制していることが示唆された (Scheme 3)。



Scheme 3. α -(アミノメチル)アクリル酸エステルの重合.

B1-B4 のラジカル重合を行ったところ、高濃度ないしアセトニトリル中の重合では反応物がゲル化し、溶媒不溶のポリマーが得られ、副反応の存在が考えられた。実際、B1 の重合生成物の ^1H NMR スペクトルでは、オレフィン領域にモノマーとは異なる信号が観測された。この信号はチオール Michael 付加により消失し、共役オレフィン由来であることが示唆された。赤外吸収スペクトルでアミド由来のカルボニル伸縮振動が観測されたこと、ポリマーおよびモノマーを単独で加熱しても NMR スペクトルに変化がなく、両者を混合して加熱するとオレフィン領域の信号が増大することなどから、最終的に未反応モノマーとポリマー側基のアミノ基が反応し、アミド化した構造単位を有するポリマーが生成していることが明らかになった。すなわち、ラジカル重合による二重結合の消失が水素結合の切断を引き出し、その結果としてアミノ側基の求核性が復活して、アミド化が進行する (Scheme 3)。このような機構の重合は過去に例がなく、モノマー設計に新しい指針を与えると期待される。一方、本研究の本来の目的を顧みると、立体規則性の制御以前に、アミド化の回避が大きな問題として存在することが明らかになった。

(2) poly-B の刺激応答性

最適条件で B1-B4 のラジカル重合すると、アミド化した構造単位が 10 mol% 以下の溶媒可能な線状ポリマーが得られた。poly-B1 を塩酸に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液で滴定すると、中和点を境界に酸性側では水に可溶化し、塩基性側では不溶化する pH 応答性が観測された。poly-B2 はアンモニウム基の脱プロトン化率に応じた曇点を有し、高温で水に不溶化する pH/温度応答性が確認された (図 1)。また、相図における可溶領域は対アニオンの種類によって変化した (図 2)。poly-B3, poly-B4 は温度、pH によらず水に

不溶で、疎水性基の大きさがポリマーの溶解性に強く影響することがわかった。重要なことに、B2 の異性体であるメタクリル酸 2-アミノエチルのラジカル重合体は温度、pH によらず水に可溶で、刺激応答性を示さない。したがって、 α -置換基にアミノ基を導入した分子設計が、刺激応答性の発現の重要な鍵であるといえる。

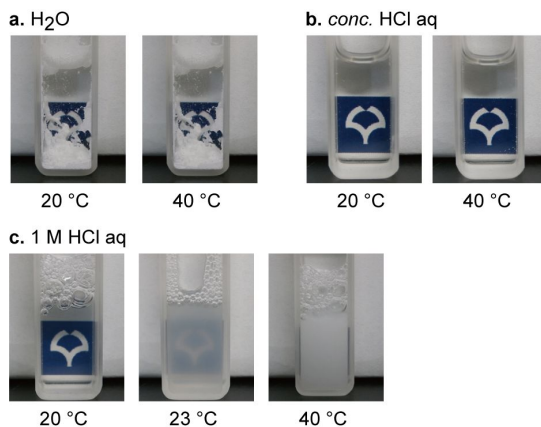


図 1. poly-B2 の pH/温度応答性。

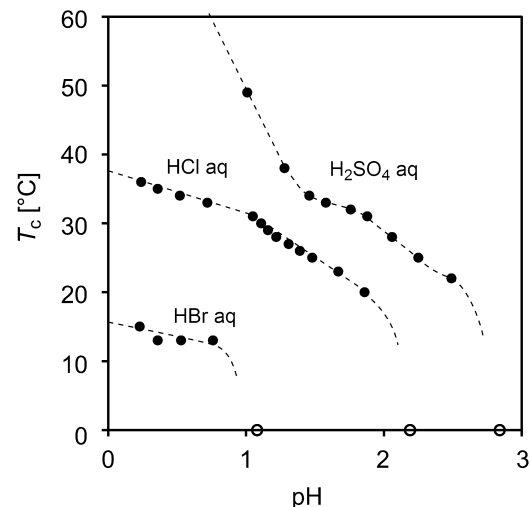
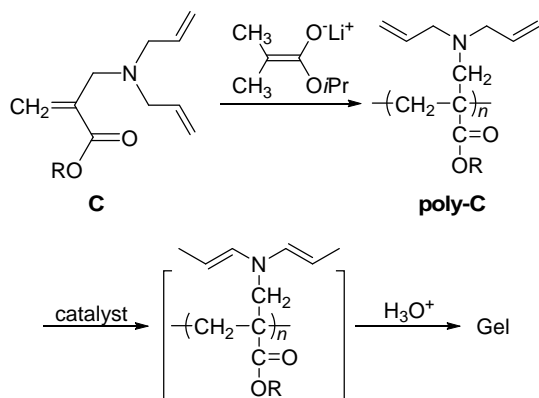


図 2. poly-B2 の pH における曇点 (T_c) 変化。

(3) アニオン重合による立体規則性ポリマーの合成

アミノ基を 2 つのアリル基で保護したモノマー C を合成し、これをトルエン中、 -78°C で n -リチオイソ酪酸イソプロピルを開始剤に用いてアニオン重合したところ、イソタクチック率がほぼ 100% のポリマーが得られた (Scheme 4)。アリルアミンをエナミンに異性化し、酸加水分解によりアミノ基に誘導したところ、反応途中で沈殿が生成し、溶媒不溶のポリマーが回収された。赤外吸収スペクトルにより構造を調べたところ、エステル基の含有量が小さく、アミド基を多く含むポリマーが生成していることがわかった。イソタクチックポリマーでは立体規則的に側基が配置されているため、ラジカル重合により合成したアタクチックポリマーと比べて、隣接単位間でアミド化が進行しやすいと考えられる。この結果は本研究の本来の目的の達成が

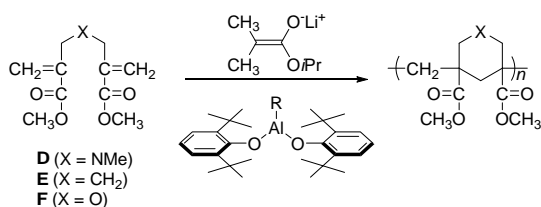
困難であることを示しているが、同時にイソタクチックポリマーがアタクチックポリマーにはない性質を示すという、研究当初の予測が正しかったことを表している。



Scheme 4. アリル保護した α -(アミノメチル)アクリル酸エステルのイソタクチック特異性アニオン重合と脱保護。

前項の結果を受け、研究目的・計画の修正が必要になった。そこで、Bの2量体に相当するジビニルモノマーDの環化重合に注目した (Scheme 5)。Dの環化重合体ではアミノ基とエステル基の立体配座が環構造により制限されており、アミド化の抑制に繋がると期待した。

Dは α -(クロロメチル)アクリル酸メチルとメチルアミンの反応により合成した。リチオイソ酪酸イソプロピルを開始剤に、アルキルアルミニウムビス(2,6-ジ-tert-ブチルフェノキシド)の存在下でDのアニオン重合を行ったところ、狭い分子量分布 ($M_w/M_n = 1.11$)でポリマーが得られた。環化率はほぼ100%で、また *trans* 選択性もほぼ100%であった。すなわち、高い精度で立体特異性環化重合に成功した。2つのメタクリレート部位の連結原子が炭素および酸素のモノマー、E、Fのアニオン重合結果と比較すると、Dは環化率、立体特異性において特に優れた結果を与えた。この理由については検討中だが、窒素原子の配位力が影響していると推測している。

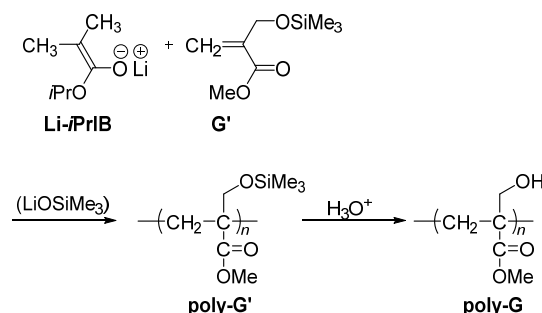


Scheme 5. α -(アミノメチル)アクリル酸エステル2量体モノマーおよびその類縁体のアニオン環化重合。

得られた環化重合体 poly-D は中和点を境界に酸性側では水に可溶化し、塩基性側では不溶化する pH 応答性を示した。

と並行して、アミノ基をヒドロキシ基

に変更した α -(ヒドロキシメチル)アクリル酸メチルGの立体特異性重合について検討した (Scheme 6)。アミノ基をヒドロキシ基に変更したことで、「アミノ酸」という名目や pH 応答の可能性は消失するが、アミド化について考慮する必要がなく、「立体規則的に配列された水素結合がポリマーの性質に及ぼす影響の評価」という、研究の核心に迫るにはより適した構造といえる。



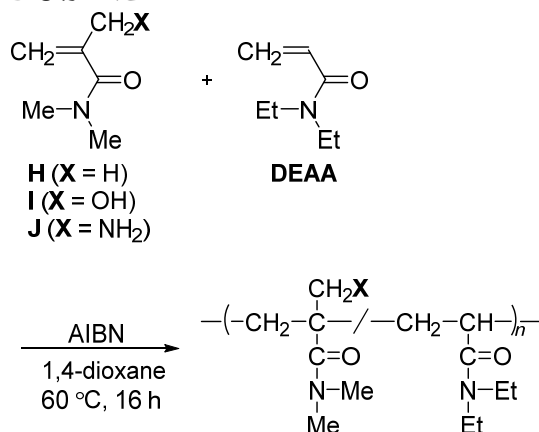
Scheme 6. シリル保護した α -(ヒドロキシメチル)アクリル酸メチルのイソタクチック特異性アニオン重合と脱保護。

報告者は過去に、アセタール保護したGのイソタクチック特異性重合を検討したが、分子量制御や脱保護に課題を残していた。そこで、より穏和な条件で脱保護可能なトリメチルシリル基で保護したG'のアニオン重合を検討した。トルエン中、 -78°C で α -リチオイソ酪酸イソプロピルを開始剤に用いてアニオン重合したところ、モノマーの転化率は18%であった。これは、成長末端からシラノレートアニオンが脱離する自発的停止反応による。重合系に過剰のリチウムトリメチルシリノレートを追加したところ、この停止反応が抑制され、モノマー転化率が約80%に改善されることがわかった。また、分子量分布も $M_w/M_n < 1.6$ と、置換基に極性基を有するモノマーのアニオン重合では比較的良好な結果を与えた。酢酸を触媒とする加水分解により、イソタクチック poly-G を得た。ラジカル重合により合成したアタクチックポリマーと溶解性、ガラス転位点を比較したが、両者に明確な差は見られなかった。このことから、poly-Gでは、立体規則性のようなマイクロ構造より、ヒドロキシ基が形成する分子内/分子間の水素結合がポリマーの性質をより強く支配していることがわかった。

(4) α -機能化アクリルアミドの重合

(2)、(3)で問題となったアミド化を回避すべく、初めからアミド構造を有するモノマーとして、*N,N*-ジメチル- α -(アミノメチル)アクリルアミドJを中心とするモノマー群の重合を検討した (Scheme 7)。*N,N*-ジメチルメタクリルアミドIは*N*-置換基とビニリデン基、 β -メチル基の立体反発が大きく、アクリロイル基が非平面構造を取るため重合不活性であることが知られている。同様に、Jの前駆体Hも単独でのラジカル重合は困難であったが、*N,N*-ジエチルアクリルアミド

(DEAA) との共重合は可能で、仕込み比の調整により H 単位の含有率が異なる複数のポリマーを得た。これらの水中での曇点を H 単位の含有率とプロットすると、おおそ直線関係が得られ、その補外から仮に H の単独重合体が得られた場合、曇点は 80 °C 程度であることが予想された。H の臭素化と続くアミノ化により J の合成を検討したが、単離には至らなかった。



Scheme 7. *N,N*-ジメチル- α -アミノメチルアクリル酸エステル類のラジカル重合。

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2件)

高坂泰弘, α -機能化アクリル酸エステルの重合化学 - 精密重合・機能創成を目指した分子設計 -, 高分子論文集, 印刷中, 査読有り(査読前に予備審査あり).
Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto, Tatsuki Kitayama,
 α -(Aminomethyl)acrylate: polymerization and spontaneous post-polymerization modification of α -amino acid ester for a pH/temperature-responsive material, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 5026-5029. DOI: 10.1039/C5PY00723B, 査読有り.

[学会発表](計12件)

Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto, Kazuki Yamamoto, Kazuha Suzawa, Tianyi Zhang, Yosuke Matsushashi, Tatsuki Kitayama, Polymerization of Protected 2-(Hydroxymethyl)acrylate and Insolubilization/Water-Solubilization by Acid-hydrolysis, Asian Conference on Adhesion (ACA) 2016, 2016/6/16-18, Tokyo Institute of Technology (Meguro, Tokyo)
Seungmin Choi, Nobuya Tanaka, Ren Sakamoto, Yasuhiro Kohsaka, and Tatsuki Kitayama, Anionic cyclopolymerization of α -linked

diacrylate, World Congress on Living Polymerization and Polymers (LPP16), Budapest, Hungary, 2016/5/29-6/3.

谷本頼亮, 高坂泰弘, *N,N*-ジメチル- α -(ヒドロキシメチル)アクリルアミドのラジカル重合, 第65回高分子学会年次大会, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市), 2016年5月27日

山本一貴, 高坂泰弘, 北山辰樹, 保護基を用いる α -(ヒドロキシメチル)アクリル酸エステル類のアニオン重合, 日本化学会 第96春季年会, 同志社大学京田辺キャンパス(京都府京田辺市), 2016年3月26日

高坂泰弘, α -機能化アクリル酸エステルの化学: 重合制御・機能開発を目指した分子設計, 高分子講演会(東海)(主催: 高分子学会東海支部), 信州大学上田キャンパス(長野県上田市), 2015年12月18日

Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto, Tatsuki Kitayama, "pH- / Temperature-responsive materials prepared from α -amino acid ester carrying polymerizable group", The 13th Asian Textile Conference (ATC-13), Geelong, Australia, 2015/11/3-6.

Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto, Tatsuki Kitayama, "Ethyl α -(aminomethyl)acrylate: An α -amino acid ester for pH/temperature-responsive polymers", The 11th International Conference on Advanced Polymers via Macromolecular Engineering (APME 2015), Pacifico Yokohama (Yokohama, Kanagawa), 2015/10/20.

高坂泰弘, 松本裕介, 北山辰樹, α -(アミノメチル)アクリル酸エステルのラジカル重合: 分子内水素結合の切断が誘発する自発的重合後修飾, 第64回高分子討論会, 東北大学川内キャンパス(宮城県仙台市), 2015年9月16日

高坂泰弘, 山本一貴, 諏澤和葉, 北山辰樹, α -(ヒドロキシメチル)アクリル酸エステル誘導体のアニオン重合ならびに重合停止剤としての応用, 第64回高分子討論会, 東北大学川内キャンパス(宮城県仙台市), 2015年9月15日

Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto, Tatsuki Kitayama, "Ethyl α -(aminomethyl)acrylate: An amphiphilic monomer for pH-Temperature-responsive Polymers", International symposium on Amphiphilic polymers, networks gels, and membranes (APNGM15), Budapest, Hungary, August 30th - September 2, 2015.

山本一貴, 高坂泰弘, 北山辰樹, α -(ヒ

ドロキシメチル) アクリル酸エステル類
のアニオン重合: 保護基の構造が一次構
造に与える効果, 第 64 回高分子学会年次
大会, 札幌国際会議場 (北海道札幌市),
2015 年 5 月 28 日 .

Yasuhiro Kohsaka, Yusuke Matsumoto,
Tatsuki Kitayama,

Poly[-(aminomethyl)acrylate]:

Acid-/thermo-responsive polymer based
on -amino acid ester bearing
polymerizable vinyl group, The 10th
SPSJ International Polymer Conference
(IPC2014), 2014 年 12 月 2 日~5 日, つ
くば国際会議場 (茨城県つくば市)

松本裕介, 高坂泰弘, 北山辰樹, 重合活
性なビニル基を持つ -アミノ酸エステ
ルのラジカル重合による酸/温度応答性
ポリマーの合成, 第 63 回高分子討論会,
2014 年 9 月 24 日~9 月 26 日, 長崎大文
教キャンパス(長崎県長崎市)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

高坂 泰弘 (KOHSAKA, Yasuhiro)

信州大学・学術研究院繊維学系・助教

研究者番号 : 90609695