

Title	低分子との水素結合を介した刺激応答性高分子溶液システムの開発
Author(s)	納谷, 昌実
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第14008号
Issue Date	2020-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k14008
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/80663
Туре	theses (doctoral)
File Information	Masami_NAYA.pdf



低分子との水素結合を介した刺激応答性高分子溶液システムの開発

# 納谷 昌実

2020

北海道大学 大学院総合化学院 総合化学専攻

物質化学研究室

目次

第1	章 序論	1
1.1	緒言	1
1.2	高分子の熱力学	2
1.3	水中での温度応答性高分子とその分子設計	3
1.4	有機溶媒中での温度応答性高分子とその分子設計	6
1.5	本論文の目的	8
1.6	多重刺激応答性高分子の分子設計	9
1.7	本論文の概要	10
1.8	参考文献	14
第 2	章 高分子の主鎖の違いによる温度応答性への影響	17
2.1	緒言	17
2.2	結果と考察	17
2.3	結言	29
2.4	実験	30
2.5	参考文献	39
第 3	章 低分子の有機反応による高分子の相分離	40
3.1	緒言	40
3.2	結果と考察	41
3.3	結言	47
3.4	実験	47
3.5	参考文献	48
第4	章 低分子の光化学反応による高分子の溶解性制御	49
4.1	緒言	49
4.2	結果と考察	50
4.3	結言	55
4.4	実験	56
4.5	参考文献	58
第 5	章 高分子の側鎖への不斉中心導入によるキラル認識	59
5.1	緒言	59
5.2	結果と考察	60

5.3	結言	66
5.4	実験	66
5.5	参考文献	69
第 6	章 複雑な多段階温度応答性高分子の開発	70
6.1	緒言	70
6.2	結果と考察	71
6.3	結言	83
6.4	実験	84
6.5	参考文献	94
第 7	章 結言	95
出版	物一覧	97
謝辞		98

# 第1章 序論

## 1.1 緒言

混合液体の相転移現象は古くから研究がなされており,加熱により混合し均一相になる 方向の相転移およびその逆の加熱により相分離がおこり2相となる方向の2種類の相転移 に分類される<sup>1</sup>。さらにこれらの相転移は一般的に溶液の組成を変えたときに極値をとり, 前者の相転移は上限臨界共溶温度(UCST: Upper Critical Solution Temperature)と呼ばれる極 大値をとり,後者の相転移は下限臨界共溶温度(LCST: Lower Critical Solution Temperature) と呼ばれる極小値をとる(図1.1)。これらの極値の名前を借りて,それぞれの相転移現象を UCST型相転移およびLCST型相転移と呼ぶ。これらの相転移現象は、定性的に熱力学によ り表現することが可能である。例えば、UCST型相転移では加熱による混合のエントロピー の寄与の増大により、ある温度にて相転移を起こすと捉えることができる。またLCST型相 転移では、低温にて溶質同士が水素結合などの比較的強い非共有結合を形成しており、その 結合が加熱により切断され、解離のエントロピーの寄与が増大することにより相転移を起 こすと解釈することができる。



図 1.1 a) LCST 型相転移および b) UCST 型相転移の模式的な相図

ここで LCST 型相転移に着目すると,液-液相分離現象は水およびトリエチルアミンなど の例のように低分子の混合液体において数多く報告されているものの,固-液相分離現象は 低分子には存在せず,高分子特有の現象である。これは高温状態においても見かけ上溶融せ ず液体にならないためである。つまり温度の上昇によって溶液が濁ることになる。その際の 溶液が濁り始める点である相転移温度のことを曇点という。この LCST 型相転移は特に両 親媒性の高分子の水溶液に多くみられる現象である(図 1.2)。この高分子の相転移現象もまた熱力学により表すことができるが、そのためには高分子物理学の考え方を導入する必要がある。



図 1.2 高分子水溶液の LCST 型相転移機構の模式図(PNIPAM の例)

# 1.2 高分子の熱力学<sup>2</sup>

高分子は数十から数万個の単一の構造が数珠のように連なった分子構造を有している。 この特殊な構造によって低分子には見られない性質が誘起され、熱力学的に単に 1 つの分 子として低分子と同列に取り扱うことはできない。そこで高分子溶液のエントロピーおよ びエンタルピーを統計的に評価するために、低分子である溶媒分子と高分子を構成する単 位構造がほぼ同程度の体積とした格子モデルを用いた Flory-Huggins 理論が導入される。 $N_0$ 個の溶媒分子および $N_1$ 本の高分子についてこのモデルより均一の高分子溶液の混合エント ロピー変化 $\Delta S_{mix}$ <sup>P</sup>が与えられ、

$$\Delta S_{\text{mix}}^{P} = -k_{\text{B}} \left( N_0 \ln \phi_0 + N_1 \ln \phi_1 \right)$$

となる。ここで $k_{\rm B}$  はボルツマン定数であり、 $\phi_0$  および $\phi_1$  はそれぞれ溶媒および高分子の体積分率である。ここで高分子 1 本あたりのユニットの数(重合度に相当)をn 個とし、高分子を切断して $nN_1$  個の低分子相当とした際の、溶媒との混合エントロピー変化 $\Delta S_{\rm mix}^{\rm M}$  は以下を与えられる。

$$\Delta S_{\text{mix}}^{M} = -k_{\text{B}} \left( N_0 \ln \phi_0 + n N_1 \ln \phi_1 \right)$$

両者を比較すると,高分子化することで混合エントロピー変化はk<sub>B</sub> N<sub>1</sub> (n - 1) |ln φ<sub>1</sub>| だけ減 少することがわかる。よって低分子と比べ高分子は混合エントロピー変化が小さくなる。ま た混合エンタルピーの項と合わせることで混合 Gibbs 自由エネルギー変化は次式となる。

 $\Delta G_{\text{mix}} = k_{\text{B}} T \left( N_0 \ln \phi_0 + N_1 \ln \phi_1 \right) + \Omega z \,\Delta \varepsilon \,\phi_0 \,\phi_1$ 

このときΩは格子点の総数, z はある格子点の最近接格子点の数(配位数), Δε は溶媒分子 と高分子セグメントにおける接触エネルギーの差として定義され, 混合時の体積の変化は ないという条件が付加される。

高分子の相転移点では、混合 Gibbs 自由エネルギーは変化せず、 $\Delta G_{
m mix} = 0$ を満たす。こ のことから高分子溶液の相図を導入することが可能であり、Flory は古典例であるポリスチ レンとシクロヘキサンの系における UCST 型相転移の相図をうまく導き出している<sup>3</sup>。しか しながら LCST の相図を単純な Flory-Huggins 理論から導き出すことは不可能である。そこ で Flory-Huggins 理論に対して高分子と溶媒間の会合および配向の効果の補正を行うという アプローチがこれまでになされてきた。例えば Tanaka らは高分子の親水基と水がクラスタ ーを形成することによる Gibbs 自由エネルギー変化の項を Flory-Huggins 理論に対し追加す ることで、LCSTを持った相図のモデルの構築に成功している 4。LCST 型相転移において高 分子のエントロピーは小さく,水分子による水和,脱水和のエンタルピーおよびエントロピ ーが支配的となることで LCST という現象が誘起されると考えることができる。実際に水 溶液における LCST を示すポリエチレンオキサイド(PEO)やポリ N-イソプロピルアクリ ルアミド (PNIPAM) についての適切なモデルが考察されている <sup>5,6</sup>。特に PNIPAM において は、高分子に水和する水分子同士の協同性により、分子量依存性の少ない平たんな LCST が 現れることが説明されている。以上のように高分子水溶液における LCST 型相転移は, 高分 子自身の混合エントロピーの低さとともに溶媒としての水の持つ会合性や秩序形成などの 影響を受け, 高分子と水分子の水素結合に起因する水和, 脱水和による特にエントロピーの 変化によって生じると考えられる。したがって、水中で会合しやすくかつ疎水性が比較的低 い両親媒性高分子がこの LCST を発現しやすいことが理解できる。

## 1.3 水中での温度応答性高分子とその分子設計

LCST 型相転移を示す高分子は歴史的に偶然に発見されたものがほとんどであるが,結果的に以下のような共通の分子構造を有する。高分子水溶液における LCST 型相転移に必要

な高分子の条件は、現代の高分子化学においても親水基および疎水基を有する両親媒性で あることである。疎水基は水中で会合し高分子が相分離を起こすために必要であり、親水基 は水と会合し、これらの両親媒性のバランスにより水和する水分子の配向や脱離を制御し ていると理解できる。高分子水溶液の LCST 型相転移の研究の主体は PNIPAM などに限ら れており、LCST は特殊な現象であると捉えられやすい。しかしながら原理的には両親媒性 の分子構造を持つ高分子水溶液は LCST 型相転移を示しやすく、実際に多くの両親媒性高 分子について水溶液中の LCST 型相転移が報告されている。代表的なものを表 1.1 にまとめ る。PNIPAM は LCST を持つことが古くから知られている高分子の1 つであり, 1967 年の 報告 <sup>7</sup>以来, 多岐にわたる研究が展開されてきた。 この PNIPAM は親水基であるアミド基と 疎水基であるイソプロピル基からなり、両親媒的な分子構造を持つ。特色として水中にて LCST が 32 ℃ と人間の体温に近いことからバイオメディカルな応用も期待されている。高 分子構造の観点から疎水基の効果についての考察もされており、疎水基をイソプロピル基 と同炭素数である n-プロピル基やシクロプロピル基に変更することで相転移温度が大きく 変化することが知られている <sup>8,9</sup>。さらに PNIPAM の親水基であるアミド基を入れ替えて逆 さにしたような構造を持つポリ N-ビニルイソブチルアミド (PNVIBM) は LCST 型相転移 を示し、PNIPAM と比べてその相転移温度は上昇する。これらの例から、ユニットのわずか な分子構造の違いが相転移温度の変化を効果的に引き起こすことがわかる<sup>10,11</sup>。

また PEO も水中にて LCST を示すことが古くから知られているが<sup>12</sup>, その相転移温度は 分子量依存性が強く沸点以上の加熱を必要とするものが主であることから, PEO そのもの を温度応答性材料とした検討はあまりされていない。一方でポリプロピレンオキサイド (PPO) は PEO と比較して疎水性が強く,分子量依存性は強いものの水中にて沸点以下の 相転移温度を示す<sup>13</sup>。

さらに、他の主鎖を用いた高分子で LCST 型相転移を水中にて示すものも多数報告され ている。例えばポリ N-ビニルピロリドン (PVP) やポリ N-カプロラクタム (PVCL) は 30 °C 前後にて相転移を示す <sup>14,15</sup>。ポリビニルエーテルを主鎖とした LCST を示す高分子水溶液も 報告されている。例えばポリメチルビニルエーテル (PMVE) は 35 °C の LCST を持ち <sup>16</sup>, ポリ (2-メトキシエチルビニルエーテル) (PMOVE) は 41 °C にて LCST を示す <sup>17</sup>。その他 にも、アミノ基を親水基としたポリメタクリレート (PDMAEMA) は 78 °C にて LCST 型相 転移を示し <sup>18</sup>, ヒドロキシ基を側鎖に有するポリアクリレート (PHPA) は重合度が 100 程 度のもので 37 °C の相転移温度を示す <sup>19</sup>。また純粋なポリビニルアルコール (PVA) は LCST を示さないが、部分的にアセタール化を施すことによって LCST 型相転移を示すことが報 告されている <sup>20</sup>。この共重合体はアセタール化率の上昇によって相転移温度が降下し、例え ば分子量が 72,000 の PVA を用いるとアセタール化によって 28–41 °C の範囲での相転移温 度の調節が可能である。また近年、側鎖にポリオキシエチレン鎖 (PEO と同じ骨格) を付与 することで、ポリメタクリレート <sup>21</sup>、ポリスチレン <sup>22</sup>、ポリホスファゼン <sup>23</sup>、ポリノルボル ネン <sup>24</sup>、ポリ乳酸 <sup>25</sup> などの主鎖においても水溶液中での LCST を示すことが報告されてい る。またポリオキシエチレン鎖の伸長とともに相転移温度が上昇する挙動も共通してみら れる。これらの高分子はポリオキシエチレン鎖を親水基,主鎖を疎水基とした両親媒性高分 子として LCST を示すと考えられる。これらの高分子は主鎖の繰り返し単位が C-C 単結合 であり、PNIPAM と同じ分類であるとみなすことができる。

一方でポリオキサゾリン<sup>26</sup> やポリオキサジン<sup>27</sup> も LCST 型相転移を示し,相転移温度は 60 ℃ 前後である。これらの高分子は,主鎖は違えども PNIPAM と同様にアミド基を親水基 としている。さらに近年では生体親和性の高い LCST 型相転移を示す温度応答性高分子も 報告されている。例えばポリホスホエステルを主鎖とした高分子(PEP)は温和な条件での 生分解性を持ちながら LCST を示す非常にユニークな温度応答性材料である<sup>28</sup>。また生体高 分子の1 つであるエラスチンの主構造を人工的に模倣したエラスチン類似ポリペプチド

(ELP)は27℃の相転移温度を示し、アミノ酸残基を一部変更し疎水性を低下させること により相転移温度を40℃以上へと上昇させることも可能である<sup>29</sup>。さらにメチルセルロー スの水溶液はLCST様のゾル-ゲル転移を示すことが古くから知られているが<sup>30</sup>、デンプン のアミロースに対し部分的に2-ヒドロキシ-3-ブトキシプロピル化したもの(HBPS)も水中 においてLCST型相転移を示す<sup>31</sup>。さらに2-ヒドロキシ-3-ブトキシプロピル基の導入率の 上昇とともに相転移温度が下降することが報告されている。これらの高分子は主鎖にヘテ ロ元素が組み込まれており、主鎖自身が親水基的に振る舞うことから、PEOと同じ分類で あるとみなすことができる。

以上のように、水中にて LCST 型相転移を示す高分子は PNIPAM に限らず多数報告され ており、それらの相転移温度も高分子ごとに異なる。そしてこれらの高分子に LCST を特徴 付けているものは、水分子と強く会合する親水基とアルキル基などの水中で会合しやすい 疎水基を併せ持った両親媒的な分子構造である。またこれらの分子構造において親水基の 量を増やすことで相転移温度は上昇し、逆に疎水基の量を増やすことで相転移温度は下降 するといった特徴が見られる。これは、水との親和性が大きくなるとより溶解性が上昇し、 相転移温度が高くなることを示しており、共重合等での相転移温度の調節が可能であるこ とを示している。またこれらの両親媒性のバランスは、高分子鎖と水分子の水素結合による エンタルピーの項に寄与すると考えられ、水分子の高分子鎖からの解離によるエントロピ ーの増大との兼ね合いにより相転移温度が決定していると解釈することができる。

5

表 1.1	水溶液中において	LCST 型相転移を示す高分子
-------	----------	-----------------



# 1.4 有機溶媒中での温度応答性高分子とその分子設計

水以外の溶媒中では溶媒分子の極性および相互作用が弱いために、単純な高分子は側鎖 同士の会合が熱により解離する、いわゆる UCST 型温度応答性を示すものにほとんどが限 られてしまう。例えば、ポリスチレンはシクロヘキサン中にて UCST 型相転移を示し<sup>3</sup>、ま た PEO もエタノール中にて UCST 型相転移を示す<sup>32</sup>。さらに側鎖にパーフルオロアルキル 基を有するビニルエーテルポリマーは、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、パーフルオロメチルシクロヘキサンなどの様々な有機溶媒中にて UCST 型相転移を 示す<sup>33</sup>。以上のように、高分子鎖と溶媒分子の間の相互作用が極端に弱い状況においては、 高分子鎖同士の凝集が加熱により解け、溶媒中に分散し溶解するという、UCST 型相転移の プロセスをたどる。さらに沸点以上、高圧条件下において加熱を続けると、溶媒分子の分子 運動が加速され、高分子の相分離を生じた方がより分子の運動性が有利となり LCST 型相 転移を起こす(自由体積効果)<sup>34</sup>。そこで、LCST 型相転移を有機溶媒中にて沸点以下にて 発現させるためには、高分子側鎖とある小さい分子との間に意図的に新たな相互作用を導 入する必要がある。つまり、超分子化学またはホストゲストケミストリーの考え方を分子設 計に取り入れる必要がある。 超分子化学あるいはホストゲストケミストリーとは, ホスト分 子がゲスト分子の鋳型となりゲスト分子を包接することで新たな機能を発現するという化 学である。例えばクラウンエーテルが金属イオンを包接する例などは非常に有名である 35。 この超分子化学的な相互作用を導入することで、有機溶媒中においても温度応答性を示す ことが可能である。例えば青島らは、側鎖にイオン液体の分子構造を持つビニルエーテルポ リマーが、クロロホルムやアセトン、THF などの有機溶媒中にて LCST 型相転移を示すこ とを明らかとしている 36。この現象は、イオン液体部位のイオン相互作用における、加熱に より生じるイオン解離が原因であると考えることができる。また雨森らは、高分子および有 機溶媒の他に高分子と電荷移動(CT)相互作用および水素結合が可能な低分子(エフェク ター)を加えることで、有機溶媒中における LCST 型相転移を示すことを明らかとしている (図 1.3) <sup>37,38</sup>。CT 相互作用はドナーと呼ばれる電子豊富な分子とアクセプターと呼ばれる 電子不足な分子の間に電荷の移動を伴って形成される相互作用であり,ドナー分子として ピレン骨格を側鎖に有するポリアクリレート (PPA) を設計し, アクセプター分子 (エフェ クター)としてアルキル基を付与したピロメリット酸ジイミド(PDI)やナフタレンジイミ ド(NDI)、メリット酸トリイミド(MTI)などを用いることで CT 相互作用を形成させた。 **PPA** は広い π 平面を持つ芳香環(ピレン)の会合により 1.2-ジクロロエタンや酢酸エチル, トルエンなどといった有機溶媒に不溶であるが, エフェクターを加えることにより LCST 型 相転移を示した。これは高分子側鎖のピレンユニットとエフェクターが CT 相互作用を形成 することで溶解し一相(溶液)となり、加熱によりその CT 相互作用が解離することで二相 分離すると考えられる。この系では相転移温度に対してエフェクターの濃度(組成)が高分 子の組成よりも強力に影響を及ぼす。また CT 相互作用と同様に水素結合を用いることによ っても有機溶媒中の LCST 型相転移の誘起が可能である。 雨森らは, 側鎖に尿素官能基を有 するポリアクリレート (PUA) が側鎖の尿素官能基同士の強固な水素結合のため様々な有機 溶媒に不溶であるが、アルコールなどの水素結合性官能基を持つエフェクターを高分子の 尿素ユニットに対して数倍添加することにより 1.2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中で LCST 型相転移を示すことを明らかとした。これは高分子側鎖の尿素官能基とエフェクター が水素結合を形成することで高分子が溶解し、加熱によりその水素結合が解離することで 溶液は二相に分離すると考えられる。以上の2つの系に共通している点として,相転移温度 がエフェクターの組成によって強い影響を受け、高分子の組成や分子量だけでなくエフェ クターの濃度によって相転移を容易に調節することが可能となったことである。またこれ らの LCST 型相転移は、水中での高分子の熱力学と同様に取り扱うことができ、高分子鎖と エフェクターとの非共有結合的なエンタルピーとエフェクターと高分子鎖との会合・解離 によるエントロピーがこの現象を支配していると考えることができる。エフェクター濃度 を変えることは高分子鎖とエフェクターの会合のエンタルピー変化の大小を変えることと

同値であり,そのため相転移温度が容易に変化することは理論と即している現象であると いえる。



図1.3 有機溶媒中にて LCST 型相転移を示す 3 成分系高分子溶液の概念図および分子設計

# 1.5 本論文の目的

有機溶媒中において,高分子と相互作用し得るエフェクターを添加することで,エフェク ター濃度依存的に LCST 型温度応答性を容易に見出すことができることは上述の通りであ る。そこで本論文では,特に高分子とエフェクターの水素結合を用いた例について,その応 用として他の刺激に応答させる系の構築を目的とした。その戦略の要となることは、温度応 答性がエフェクターの濃度に依存することである。例えば、他の刺激によりエフェクター濃 度を変化させることが可能であれば、同時に高分子の温度応答性も変化するはずである。つ まり高分子溶液の曇点がエフェクター濃度に依存的であるため、エフェクター濃度を下げ るような刺激に対しては曇点が下がるため相分離を起こし、エフェクター濃度を上昇させ る刺激に対しては曇点が上昇するため高分子の溶解が生じるはずである。このように高分 子の分子設計や濃度などを固定しながらエフェクターの化学構造や濃度を変化させるため、 同一の高分子系としては汎用性が非常に高く、応用に富んだ系の構築が可能である。例えば、 複雑な化学反応の組み合わせや化学平衡をエフェクターに導入することで、生物系のよう な能動的な溶解性の変化を見出だせることが期待される。

## 1.6 多重刺激応答性高分子の分子設計

水中の用途を中心として,多重刺激応答性を示す高分子の開発が進められている<sup>39</sup>。この 多刺激応答とは,基本的に温度ともう一つ別の刺激に応答することをいう。その理由は,歴 史的に温度応答性高分子が先ず発見され,その温度応答性高分子に別の刺激応答的な官能 基を共重合あるいは高分子鎖の末端に修飾することで多刺激応答を見出そうという流れの もと研究が進められてきたためである。特に PNIPAM は,その温度応答の切れの鋭さ,組 成によらずに LCST に近い温度にて相転移を示す使いやすさおよび入手・合成のしやすさ などから基盤の温度応答性高分子として好んで用いられており,昨今の多刺激応答材料は この PNIPAM をベースに分子設計がなされていることがほとんどである。例えば pH 応答 性高分子の多くは、PNIPAM に対し、pH 依存にてイオン化する酸やアミンなどの化学構造 を付与させたものである。アクリル酸やメタクリル酸、マロン酸、N,N-ジメチルアミノエチ ルメタクリレートなどが pH 応答性高分子鎖の代表例であり、これらと PNIPAM を共重合 することにより、pH 応答的な相転移を見出している<sup>40</sup>。

さらに PNIPAM をベースに光応答性の官能基を共重合させることにより, PNIPAM の曇 点を変化させ,光応答的に溶解性の変化が可能な例が良く知られている。入江らは,光応答 性官能基であるアゾベンゼンを側鎖に含むアクリルアミドポリマーおよび PNIPAM を共重 合することで,紫外光照射および可視光照射による可逆的な相分離および溶解現象を見出 だしている<sup>41</sup>。また報告例は少ないが,有機溶媒系の例として入江らはポリスチレン/シク ロヘキサンの UCST 型相転移の系に対し,アゾベンゼンまたはスピロピランの分子構造を 共重合により導入することで,光照射に応じた相分離現象を報告している<sup>42,43</sup>。この例も PNIPAM のものと同様に,光応答性基の導入によりポリスチレンの UCST 型相転移におけ る曇点を変化させることにより相分離を可能としている。

また, PNIPAM は約 32 ℃ 付近にて LCST 型相転移を示すが,ここに別の曇点を示す高分 子鎖を共重合させることにより,2 段階の LCST-LCST 型の温度応答性を示す材料の開発が 行われている<sup>44</sup>。また同様に PNIPAM に対し UCST 型相転移を示す高分子鎖を共重合させ ることにより, UCST-LCST 型および LCST-UCST 型の 2 種の温度応答性を示す例も存在す る<sup>45</sup>。これらの例は共通して低い方の曇点に達した時点で単一分子鎖によるミセルを形成す ると考えられている。

以上のように,多重刺激応答材料は,高分子鎖に部分的に付与された刺激応答性の官能基 の小さな化学構造の変化を用いることで,大多数である温度応答性高分子の曇点を変化さ せているに過ぎない。このような見方から本研究を捉えると,多重刺激応答性高分子におけ る刺激応答性官能基をエフェクターとして高分子鎖外に抽出し,エフェクターの化学構造 変化に応じた温度応答性高分子の曇点変化を観測することであるといえる。そのため,本研 究のメリットは共重合化などの合成技術の簡略化および,刺激応答性のエフェクターの量 を増大させることができるために刺激応答性の増幅が可能であることが挙げられる。

## 1.7 本論文の概要

本論文では,第2章において高分子主鎖の違いに対する温度応答性変化について検討した。第3章および第4章において,添加するエフェクターに対し有機反応および光化学反応を導入することで高分子の相転移制御を試みた。第5章および第6章において,高分子側鎖に対し不斉中心および複数の化学種を導入することで,それぞれキラル認識および多段階の温度応答性の発現を試みた(図1.4)。



**図1.4**本論文の概略図

第2章では、有機溶媒中において温度応答性を示す PUA の主鎖をメタクリレートおよび ビニルエーテルへと変更することにより、高分子主鎖が及ぼす温度応答性への影響につい て比較検討を行った。その結果、どの主鎖の高分子においても温度応答性を示すことが明ら かとなったが、添加するエフェクター濃度に違いが現れた。非極性溶媒中においてはメタク リレート>アクリレート>ビニルエーテルの順に高分子の溶解性の低さ(疎溶媒性)が顕著 であった一方で,高極性溶媒中においてはビニルエーテル>メタクリレート>アクリレー トの順に疎溶媒性が高くなる傾向にあった(図1.5)。これらのことより,主鎖の違いが温度 応答性に与える影響は,主鎖の柔軟性ではなく分子構造から由来するエフェクターおよび 溶媒に対する親和性への違いであることが明らかとなった。



図1.5 主鎖の違いによる高分子の温度応答性における疎溶媒性への影響(第2章)

第3章では、エフェクターである1-ヘキサノールに対しトリメチルシリルシアニドを加 えることでシリルエーテル化することで、有機反応によりエフェクターを非エフェクター へと変換し高分子 (PUA)の相分離を見出した (図1.6)。この有機反応による相分離現象は、 エフェクターの反応率に対し定量的であった。



図 1.6 有機反応により誘起される高分子の相分離(第3章)

第4章では、エフェクターであるラウリン酸に対し光化学反応にて開裂可能な保護基を 導入(ケージドエフェクター)することで、光照射によりエフェクターが生じる溶液系を構 築した。その結果、光刺激に応じた高分子の溶解性の上昇が確認された(図1.7)。この結果 は第3章の結果の逆向きの高分子の溶解性の制御である。



図1.7 エフェクターへの光化学反応の導入による高分子の溶解性制御(第4章)

第5章では、高分子の側鎖に不斉中心を有するウレア官能基を導入することにより、エフ ェクターであるボルネオールのキラリティーを相転移温度の差という形で認識することに 成功した(図1.8)。また CD スペクトル測定から、ボルネオールのキラリティーに応じてウ レア官能基由来のコットン効果の正負が反転することより,ウレア官能基の水素結合がエ フェクターのキラリティーを反映していることが示唆された。



図1.8 高分子側鎖への不斉中心導入による温度応答的なキラル認識(第5章)

第6章では、高分子の側鎖に複数の化学種を形成する超分子錯体の分子構造を導入する ことにより、多段階温度応答性を実現した。用いた超分子錯体の分子構造は、ホスト側(高 分子側)に α,α,α',α'-テトラアリル-2,2-ジアルキル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジメタノール (TADDOL) と呼ばれる構造を選び、そのゲスト分子(エフェクター側)として 2-メチルピ ペリジンを適量加えることで、高分子は温度上昇に伴い沈殿・溶解・沈殿・溶解という複雑 な状態をとる UCST-LCST-UCST 型温度応答性を示した。この新現象はモデル化合物の<sup>1</sup>H NMR による Job プロットおよび滴定実験により、超分子錯体のホスト/ゲスト = 1:1 錯形成 および 2:1 錯形成の優位性が熱によりシフトすることが原因であると示唆された(図 1.9)。

第1章



図 1.9 高分子側鎖における複数の化学種からなる超分子錯形成が誘起する多段階温度応答 (第6章)

# 1.8 参考文献

- (1) Hirschfelder, J.; Stevenson, D.; Eyring, H. J. Chem. Phys. 1937, 5 (1937), 896.
- (2) 田中文彦. 高分子の物理学; 裳華房, 1994.
- (3) Shultz, A. R.; Flory, P. J. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74 (19), 4760–4767.
- (4) Matsuyama, A.; Tanaka, F. *Phys. Rev. Lett.* **1990**, *65* (3), 341–344.
- (5) Bekiranov, S.; Bruinsma, R.; Pincus, P. Phys. Rev. E 1997, 55 (1), 577–585.
- (6) Okada, Y.; Tanaka, F. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4465.
- (7) Scarpa, J. S.; Mueller, D. D.; Klotz, I. M. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89 (24), 6024–6030.
- (8) Ito, D.; Kubota, K. *Macromolecules* **1997**, *30* (97), 7828–7834.
- (9) Maeda, Y.; Nakamura, T.; Ikeda, I. *Macromolecules* **2001**, *34* (23), 8246–8251.
- (10) Suwa, K.; Wada, Y.; Kikunaga, Y.; Morishita, K.; Kishida, A.; Akashi, M. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 1997, 35 (9), 1763–1768.
- (11) Suwa, K.; Morishita, K.; Kishida, A.; Akashi, M. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 1997, 35 (15), 3087–3094.
- (12) Saeki, S.; Kuwahara, N.; Nakata, M.; Kaneko, M. Polymer 1976, 17 (8), 685–689.

- (13) Firman, P.; Kahlweit, M. Colloid Polym. Sci. 1986, 264 (11), 936–942.
- (14) Maeda, Y.; Nakamura, T.; Ikeda, I. *Macromolecules* 2002, 32, 217–222.
- (15) Lau, A. C. W.; Wu, C. Macromolecules 1999, 32 (3), 581–584.
- (16) Maeda, Y. Langmuir 2001, 17 (5), 1737–1742.
- (17) Matsuda, Y.; Miyazaki, Y.; Sugihara, S.; Aoshima, S.; Saito, K.; Sato, T. J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys. 2005, 43 (20), 2937–2949.
- (18) Plamper, F. A.; Ruppel, M.; Schmalz, A.; Borisov, O.; Ballauff, M.; Müller, A. H. E. *Macromolecules* **2007**, *40* (23), 8361–8366.
- (19) Vo, C. D.; Rosselgong, J.; Armes, S. P.; Tirelli, N. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2010, 48 (9), 2032–2043.
- (20) Christova, D.; Ivanova, S.; Ivanova, G. Polym. Bull. 2003, 50 (5–6), 367–372.
- (21) Han, S.; Hagiwara, M.; Ishizone, T. *Macromolecules* **2003**, *36* (22), 8312–8319.
- (22) Zhao, B.; Li, D.; Hua, F.; Green, D. R. *Macromolecules* **2005**, *38* (23), 9509–9517.
- (23) Allcock, H. R.; Dudley, G. K. *Macromolecules* **1996**, 29 (4), 1313–1319.
- (24) Bauer, T.; Slugovc, C. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2010, 48 (10), 2098–2108.
- (25) Jiang, X.; Smith, M. R.; Baker, G. L. Macromolecules 2008, 41 (2), 318–324.
- (26) Christova, D.; Velichkova, R.; Loos, W.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. *Polymer* 2003, 44 (8), 2255–2261.
- (27) Bloksma, M. M.; Paulus, R. M.; Van Kuringen, H. P. C.; Van Der Woerdt, F.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. *Macromol. Rapid Commun.* 2012, *33* (1), 92–96.
- Iwasaki, Y.; Wachiralarpphaithoon, C.; Akiyoshi, K. *Macromolecules* 2007, 40 (23), 8136–8138.
- (29) Meyer, D. E.; Shin, B. C.; Kong, G. A.; Dewhirst, M. W.; Chilkoti, A. J. Control. Release 2001, 74 (1), 213–224.
- (30) Heymann, E. Trans. Faraday Soc. 1935, 31 (0), 846–864.
- (31) Ju, B.; Yan, D.; Zhang, S. Carbohydr. Polym. 2012, 87 (2), 1404–1409.
- (32) Ho, D. L.; Hammouda, B.; Kline, S. R.; Chen, W. R. J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys. 2006, 44 (3), 557–564.
- (33) Shimomoto, H.; Fukami, D.; Kanaoka, S.; Aoshima, S. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.
   2011, 49 (9), 2051–2058.
- (34) Cowie, J. M. G.; Maconnachie, A.; Ranson, R. J. *Macromolecules* **1971**, *4* (1), 57–61.
- (35) Pedersen, C. J. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89 (26), 7017–7036.
- (36) Seno, K. I.; Kanaoka, S.; Aoshima, S. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2008, 46 (17), 5724–5733.
- (37) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (20), 8344–8347.

- (38) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52 (15), 4174–4178.
- (39) Zhuang, J.; Gordon, M. R.; Ventura, J.; Li, L.; Thayumanavan, S. Chem. Soc. Rev. 2013, 42 (17), 7421–7435.
- (40) Schmaljohann, D. Adv. Drug Deliv. Rev., 2006, 58 (15), 1655–1670.
- (41) Kungwatchakun, D.; Irie, M. Die Makromol. Chemie, Rapid Commun. 1988, 9 (4), 243–246.
- (42) Irie, M.; Tanaka, H. Macromolecules 1983, 16 (2), 210–214.
- (43) Irie, M.; Iwayanagi, T.; Taniguchi, Y. Macromolecules 1985, 18 (12), 2418–2422.
- (44) Xu, J.; Luo, S.; Shi, W.; Liu, S. *Langmuir* **2006**, *22* (3), 989–997.
- (45) Papadakis, C. M.; Müller-Buschbaum, P.; Laschewsky, A. *Langmuir* 2019, *35* (30), 9660–9676.

# 第2章 高分子の主鎖の違いによる温度応答性への影響

### 2.1 緒言

高分子水溶液の LCST 型相転移において,主鎖および側鎖の分子構造が相転移温度を決 定する重要なファクターの1つである。例えば Djokpé らは PNIPAM に比べポリ *N*-イソプロ ピルメタクリルアミド (PNIPMAM) がより高い相転移温度 (曇点)を持っていることを示 している<sup>1</sup>。これは主鎖のメチル基の立体障害が相転移に影響していると考察されている。 またポリエチレンオキサイド (PEO, PEG)は90℃以上において LCST を持つが<sup>2</sup>,ポリプ ロピレンオキサイド (PPO)はより低い LCST を持つ<sup>3</sup>。同様にポリ(2-エチル-2-オキサジ ン)は<sup>4</sup>,主鎖の炭素が1つ少ないポリ(2-エチル-2-オキサゾリン)と比べてより低い曇点 を示す<sup>5</sup>。さらに Schubert らは側鎖に PEG を持つポリビニルエーテル,ポリアクリレート, ポリメタクリレート,ポリスチレン主鎖の高分子の曇点を比較し,主鎖の疎水性が強いもの ほど低い曇点を持つことを見出している<sup>6</sup>。これらの事実は,高分子鎖と水分子との会合に おけるエンタルピーの項に大きな影響を与えていると考えることができる。

一方で,高分子の主鎖の構造は,その熱的性質に大きな変化を与えることが良く知られている。例えば,ポリメチルアクリレート,ポリメチルメタクリレート,ポリメチルビニルエーテルのガラス転移点はそれぞれ 273 K,345 K および 245 K であり <sup>7,8</sup>,主鎖の構造が高分子鎖の運動性を大きく左右していることがわかる。

そこで本章では、有機溶媒中における3成分系のLCST型相転移<sup>9</sup>について、主鎖の違い による影響を調べることを目的とする。比較に用いる主鎖にはポリアクリレート(PUA)、 ポリメタクリレート(PUMA)、およびポリビニルエーテル(PUVE)を選択した。さらに溶 媒は1,2-ジクロロエタン(DCE)のみを使用し、エフェクターには1-ヘキサノールまたはラ ウリン酸を用いた。ここで水系と大きく異なることは、溶媒分子の極性が低いために主鎖の 溶媒に対する親和性を限りなく排除できることである。つまり高分子鎖の運動性がより明 確に影響力を持つことが期待される。

### 2.2 結果と考察

既報<sup>9</sup>に従い, モノマーUA を合成し, RAFT 重合により PUA を合成した(スキーム 2.1a)。 またモノマーUMA を合成し, RAFT 重合により PUMA を合成した(スキーム 2.1b)。さらに カチオン重合により poly(PIVE) を合成(大阪大学の青島貞人教授提供)<sup>10</sup>, 2 ステップの高 分子反応により poly(AEVE)を経て PUVE を合成した(スキーム 2.1c)。それぞれの化合物 は<sup>1</sup>H NMR により同定し, PUA および PUMA については GPC により相対分子量を決定し た。また<sup>1</sup>H NMR より PUVE の修飾率(側鎖のウレア基と残存アミノ基の比率)は 80%で あると求められた。それぞれの数平均分子量は, PUA が 13,400 であり, PUMA は 16,800 で あると決定された。poly(PIVE)は <sup>I</sup>H NMR より, その重合度がおよそ 93 であると求められ, また GPC によりその数平均分子量が 12,300 であると決定された。poly(AEVE)および PUVE は <sup>I</sup>H NMR より, その重合度がそれぞれ 97 (分子量:) および 109 であると求められた。 PUA, PUMA および PUVE を比較した際に, それらの分子量はおよそ 10,000–20,000 の範 囲にあり, 温度応答性を比較するうえで分子量依存性の影響が混和することはないと予測 された。



スキーム 2.1 (a) PUA, (b) PUMA および(c) PUVE の合成

次に, PUA, PUMA および PUVE の溶媒に対する 2 成分系での溶解性について評価した (表 2.1)。高分子濃度は 25 g/L とし,バイアル瓶にて室温およびおよそ 70 ℃ まで加熱時の 高分子を観察した。その結果,どのポリマーもメタノールや DMF, DMSO などの高極性有 機溶媒に対しては高温,室温ともに溶解した。一方で,1,2-ジクロロエタン (DCE) などの ハロゲン系溶媒やトルエンなど,ほとんどの非極性有機溶媒に対しては高温,室温ともに不 溶であった。また PUA, PUMA と PUVE の溶解性に大きな違いは見られず,どの主鎖の高 分子においても側鎖のウレアの水素結合によって非極性溶媒中では不溶化した。

	PUA		PUMA		PUVE	
溶媒 (ε)	溶解性 <sup>a)</sup>		溶解性 a)		溶解性 a)	
	r.t.	~70 °C	r.t.	~70 °C	r.t.	~70 °C
ジメチルスルホキシド (46.5)	S	S	S	S	S	S
<i>N,N-</i> ジメチルホルムアミド (36.7)	S	S	S	S	S	S
アセトニトリル (35.9)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
メタノール (32.7)	S	S	S	S	S	S
エタノール (24.6)	S	S	S	S	S	S
アセトン (20.6)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
1,2-ジクロロエタン (10.4)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
ジクロロメタン (8.93)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
テトラヒドロフラン (7.58)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
1,2-ジメトキシエタン (7.20)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
酢酸エチル (6.02)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
クロロホルム (4.81)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
ジエチルエーテル (4.20)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
トルエン (2.38)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
シクロヘキサン (2.02)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι
ヘキサン (1.88)	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι	Ι

表 2.1 PUA, PUMA および PUVE の様々な有機溶媒中における溶解性.

<sup>a</sup>室温または~ 70 °C にてバイアル中にて観察, [PUA] = [PUMA] = [PUVE] = 25 g/L, S:溶解, I: 不溶

次に, 溶媒を DCE とし, エフェクターとして 1-ヘキサノールを添加した際の PUA, PUMA および PUVE の温度応答性について, 透過度測定による評価を行った(図 2.1)。 その結果, どの主鎖の高分子においても高温で凝集し低温で溶解する, 可逆的な LCST 型相 転移を示すことが明らかとなった。PUA において比較的に緩やかな透過度曲線を描いてい るが、これは分子量分散度の大きさの違いによる影響であると考えられた(それぞれの *M*<sub>w</sub>/*M*<sub>n</sub>は PUA: 2.46, PUMA: 1.35, poly(PIVE): 1.13)。またそれぞれのポリマーの相転移にお けるエフェクターの当量関係に違いが見られ、さらに PUVE においてのみ冷却過程におけ る相転移温度が上昇していることが確認された。これらの違いは主鎖の溶媒およびエフェ クターとの親和性の差が表れていると考えられた。つまり PUMA > PUA > PUVE の順に高 分子鎖同士の凝集力が強く、溶媒と混和しにくいために、エフェクターの量もこの順に多く 必要であると考えられる。しかしながら、今回のような3成分系の LCST 型相転移という現 象において高分子の主鎖の違いによる影響力は小さく、ウレア官能基およびエフェクター の相互作用が強い駆動力となって相転移が引き起こされていることが考察された。



**図 2.1** (a) **PUA**, (b) **PUMA** および (c) **PUVE** の 1-ヘキサノール存在下における DCE 溶液の 温度可変透過度測定( [**PUA**] = [**PUMA**] = [**PUVE**] = 25 g/L, [1-ヘキサノール] = (a) 0.78 M, (b) 1.30 M, (c) 0.65 M)

水系における PNIPAM の LCST 型相分離は, 曇点以上において定量的にほぼすべての高 分子が沈殿し凝集している<sup>11</sup>。そこで, この3成分系における有機溶媒中での LCST 型温度 応答挙動が定量的に相分離しているかどうかの評価を行った。方法は,曇点以上である 80 °C にて加熱した PUMA/1-ヘキサノール (1.30 M) /DCE 溶液をメンブレンフィルター (ポアサ イズ 0.1 µm) にて加圧熱時ろ過した。得られたろ液および沈殿について<sup>1</sup>H NMR にて評価 を行った (図 2.2)。その結果, 沈殿には PUMA および 1-ヘキサノール (3.6eq./PUMA のウ レア)が共沈していることが明らかとなった。またろ液には 1-ヘキサノールの他にわずか ではあるが PUMA (0.0071eq./1-ヘキサノール) のピークも確認された。以上のことから, 3 成分系による LCST 型相転移は, エフェクターを巻き込んで共沈していることが明らかと なった。



**図 2.2 PUMA**/1-ヘキサノール (1.30 M)/1,2-ジクロロエタン溶液の熱時ろ過後の (a) 沈殿お よび (b) ろ液に対する <sup>I</sup>H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS, r.t.)

3 成分系の温度応答性ではエフェクターの種類に応じて LCST 型または UCST 型相転移を 発現し分けることができる。例えばカルボン酸などの水素結合性の強いエフェクターを用 いた際には PUA は DCE 溶液中にて UCST 型相転移を示す。そこでエフェクターとしてラ ウリン酸を用いた際の PUA, PUMA および PUVE の DCE 溶液の温度応答性について,透 過度測定による評価を行った(図 2.3)。その結果, LCST 型相転移の場合と同様に, どの主 鎖の高分子においても UCST 型相転移が観測された。また大きな違いはエフェクターの添 加量であり, さらに PUVE においては透過度が 40%程度までしか下がらない挙動が確認さ れた。これらの違いには LCST 型相転移と同様に, 主鎖の溶媒およびエフェクターとの親和 性の差が表れていると考えられた。またエフェクターの種類に応じて UCST 型相転移を示 す理由は, 1-ヘキサノールなどの LCST 型相転移を誘発するエフェクターと比べて, ラウリ ン酸がウレアとより強力な水素結合を形成するからであると考えられた。



**図 2.3** (a) **PUA**, (b) **PUMA** および (c) **PUVE** のラウリン酸存在下における DCE 溶液の温度 可変透過度測定([**PUA**] = [**PUMA**] = [**PUVE**] = 25 g/L, [ラウリン酸] = (a) 0.11 M, (b) 0.23 M, (c) 0.14 M)

3 成分系における LCST 型および UCST 型温度応答性は、その曇点についてエフェクター の濃度に非常に影響を受ける。そこで PUMA について溶媒を DCE とした際の、1-ヘキサノ ールおよびラウリン酸濃度依存性の評価を行った(図 2.4, 2.5)。その結果、どちらのエフェ クター添加時においても、それらの相転移温度は線形的にエフェクター濃度に依存するこ とが明らかとなった。また 1-ヘキサノールに比べてラウリン酸添加時ではより急勾配な相 図線を描いていることがわかる。この理由は、高分子側鎖のウレア基およびエフェクターの 水素結合がより強いためであると考えられる。 a) -1.30 M heating 100 œ - 1.30 M cooling – 1.34 M heating Transmittance / % 80 --- 1.34 M cooling -1.38 M heating 60 ---- 1.38 M cooling – 1.42 M heating 40 ---- 1.42 M cooling -1.46 M heating 20 ----- 1.46 M cooling -1.50 M heating 0 ---- 1.50 M cooling 15 25 35 45 55 65 75 85 Temperature / °C ---- 1.54 M cooling b) 100 Transmittance / % 80 -0.20 M cooling -0.20 M heating 60 -0.21 M cooling → -0.21 M heating 40 0.22 M cooling ► -0.22 M heating 20 0.23 M cooling - - 0.23 M heating 0 75 35 45 15 25 55 65 85 Temperature / °C

図 2.4 PUMA の 1,2-ジクロロエタン溶液の (a) 1-ヘキサノールおよび (b) ラウリン酸濃度 依存性における透過度測定



**図 2.5** (a) 1-ヘキサノールおよび (b) ラウリン酸濃度に対する PUMA の 1,2-ジクロロエタン 中における相転移温度による相図

また3成分系による温度応答性は様々な有機溶媒中においても拡張可能である。表2.2に、 PUA、PUMA および PUVE における 1-ヘキサノール添加時の各溶媒中の温度応答性をまと めた。いずれの主鎖の高分子も幅広い疎水性溶媒にて LCST 型の温度応答性が観察された。 一方で、水素結合アクセプター性であるアセトン中では UCST 型温度応答性が見られた。 また DCE において見られたように、それぞれのポリマーの相転移におけるエフェクターの 当量関係の違いが見られた。PUMA は必ず、PUA と比べて温度応答性の発現のためにより 多くのエフェクターを必要とした。このことから、ポリメタクリレートの主鎖は疎溶媒性を 高めていると考察された。また、PUVE は PUA と比べて、高極性有機溶媒において温度応 答性の発現のためにより多くのエフェクターを必要とした一方で、非極性溶媒において温度応 ざいより少ないエフェクター当量にて温度応答性を発現した。これより、ポリビニルエーテ ルの主鎖は高極性有機溶媒における疎溶媒性を高めていると考えられた。

**表 2.2 PUA**, **PUMA** および **PUVE** の様々な有機溶媒中における 1-ヘキサノール存在下での 温度応答性

	PUA <sup>a)</sup>		PUMA <sup>a)</sup>		PUVE <sup>a)</sup>	
有機溶媒	[1-hexanol]	Tuno	[1-hexanol]	Tuno	[1-hexanol]	Tuno
	(eq./urea)	Type	(eq./urea)	Type	(eq./urea)	Туре
アカトン	1.5 M	UCST	1.9 M	UCST	2.5 M	UCST
	(17 eq.)	UCSI	(18 eq.)		(19 eq.)	
10 ジクロロエタン	0.88 M	LCST	1.3 M	LCST	0.65 M	LCST
1,2-27111177	(8.0 eq.)	LCSI	(13 eq.)		(4.8 eq.)	
10 ジメトナシェクソ	1.6 M	LOOT	2.4 M	LCST	2.5 M	LCST
1,2-27142172	(15 eq.)	LCSI	(23 eq.)		(19 eq.)	
酢酸エチル	2.6 M	LCST	3.0 M	LCST	3.1 M	LCST
lrio(二)//	(24 eq.)	LUSI	(29 eq.)		(23 eq.)	
クロロナル人	0.24 M	LCST	0.79 M	LCST	0.23 M	LCST
	(2.1 eq.)	LUSI	(7.7 eq.)		(1.7 eq.)	
トルエン	1.0 M	LOOT	2.1 M	LCST	0.79 M	LCST
	(9.1 eq.)	LCSI	(20 eq.)		(5.9 eq.)	
シクロヘキサン	1.1 M	LCST	2.0 M	LCST	0.98 M	LCST
>> = ` T	(10 eq.)		(19 eq.)		(7.3 eq.)	

<sup>a)</sup> [PUA] = [PUMA] = [PUVE] = 25 g/L

## 2.3 結言

ポリアクリレート,ポリメタクリレートおよびポリビニルエーテルのいずれの主鎖を有 する高分子も,3成分系においてエフェクター依存的に LCST 型または UCST 温度応答性の 発現が可能であった。また多くの非極性溶媒においても LCST 型温度応答性の発現が可能 であった。高分子主鎖の違いにより現れた大きな違いとして,温度応答発現に要するエフェ クター濃度の違いが挙げられた。これは高分子主鎖の分子構造がもたらす溶媒およびエフ ェクターとの親和性の違いに由来すると考えられ,高分子鎖同士の会合におけるエンタル ピーの強さと捉えることも可能である。しかしながら,相転移における高分子鎖の凝集過程 などに対しては大きな変化は観測されなかったことから,この相転移現象は側鎖のエフェ クターとの会合・非会合によるエントロピー変化が駆動力となり,ダイナミックな高分子鎖 のコンフォメーションの変化を誘起していることが示唆された。

### 2.4 実験

#### 測定機器

合成条件において特に断りのないものは窒素雰囲気下にて行った。<sup>1</sup>H NMR および <sup>13</sup>C NMR スペクトル測定は Bruker DRX-500 にて行った。FTIR スペクトル測定は Jasco FT/IR-4100 (Jasco ATR PR0450-S 付属) にて室温で行った。サイズ排除クロマトグラフィー (ゲル ろ過クロマトグラフィー) は Shimadzu LC-20A (Shodex KD-805 カラム 2 本直列) および Shimadzu RID-10A 屈折率検出器にて, DMF (10 mM LiBr) 溶媒を用いて 40 °C にて行った。解析にはポリ (エチレンオキサイド) 標準を用いて相対分子量を算出した。温度可変透過度 測定は Jasco V-570 紫外可視分光計 (Jasco ETC-505T 温度調節器付属)を用いて,測定波長 800 nm, 温度勾配 1 °C/min にて行った。ESI MS 測定は北海道大学創成研究機構グローバル ファシリティーセンターにて委託分析した。

#### 試薬

試薬に関して特に断りのないものは和光純薬,東京化成およびシグマ・アルドリッチから 購入し,精製せずに用いた。poly(PIVE) ( $M_n$  (SEC): 12,300,  $M_w/M_n$  (SEC): 1.13)は大阪大学青 島貞人教授がご提供くださったものを使用した。

1-ブチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレアの合成



三方コック, セプタムラバー付き二口丸底フラスコを脱気窒素置換し, 3-アミノ 1-プロパ ノール 7.51 g (100 mmol,), ジエチルエーテル (超脱水, 和光純薬) 45 mL, *n*-ブチルイソシ アネート 9.98 g (101 mmol)を順に加え,室温にて 1 時間撹はんした。得られた固体を減圧ろ 過にて回収し,ジエチルエーテルにて洗浄し,白色固体を得た (17.0 g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 4.90 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.65 (quin, J = 5.8 Hz, 2H ), 1.41– 1.52 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 3-(3-ブチルウレイド)プロピルアクリレート (UA) の合成



三方コック,セプタムラバー付き二口丸底フラスコに 1-ブチル-3-(3-ヒドロキシプロピル) ウレア 6.97 g (40.0 mmol)を加え脱気窒素置換をした。トリエチルアミン 4.48 g (44.3 mmol, 脱水),ジクロロメタン (超脱水) 120 mL を加え,氷浴にて冷やしながら塩化アクリロイル 4.04 g (44.6 mmol)を加えた。室温にて 3 時間撹はん後,飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加 え、ジクロロメタンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後,有機層を無水硫酸ナトリウムに て乾燥させた。ろ過し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロ ロメタン/アセトン=9:1)にて精製した。さらにシクロヘキサン/クロロホルムにて再結晶し、 白色固体を得た (5.15 g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 6.42 (dd, J = 1.5, 17.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 10.5, 17.4 Hz, 1H),.5.85 (dd, J = 1.5, 10.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H, NH), 4.35 (s, 1H, NH), 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.88 (quin, J = 6.3 Hz, 2H), 1.41–1.54 (m, 2H), 1.27–1.40 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3323.7, 2965.5, 2931.8, 2873.9, 1716.8, 1616.5, 1580.4, 1480.1, 1415.1, 1295.0, 1200.0, 1049.1, 983.0, 811.4. HRMS (EI) m/z: calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 228.1474, found: 228.1465.
3-(3-ブチルウレイド)プロピルメタクリレート(UMA)の合成



三方コック、セプタムラバー付き二口丸底フラスコに1-ブチル-3-(3-ヒドロキシプロピ ル)ウレア 3.00 g (17.2 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン 210 mg (1.72 mmol) を加え脱気窒 素置換をした。トリエチルアミン 2.74g(27.1 mmol, 脱水), ジクロロメタン(超脱水) 50 mLを加え、氷浴にて冷やしながら塩化メタクリロイル 2.70g(25.8 mmol)を加えた。室温 にて終夜撹はん後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し た。飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。ろ過し、溶媒 を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン=9:1)にて精 製した。さらにヘキサン/酢酸エチル = 9:1 にて再結晶し, 白色固体を得た (1.85 g, 7.63 mmol, 44%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 6.05 (s, 1H), 5.51 (quin, J = 1.6 Hz, 1H), 4.43 (br, 1H, NH), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.11 (br, 1H, NH), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 2..5 Hz, 3H), 1.81 (quin, J = 6.3 Hz, 2H), 1.41 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.28 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$ (ppm) 167.7, 158.8, 136.3, 125.8, 62.3, 40.2, 37.0, 32.5, 29.6, 20.1, 18.4, 13.9. FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3335.3, 2960.2, 2933.2, 2874.4, 1711.5, 1614.1, 1574.6, 1480.1, 1454.1, 1440.6, 1321.0, 1295.9, 1279.5, 1234.2, 1166.7, 1074.2, 1042.3, 1011.5, 943.0, 910.2, 815.7. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]+ calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na 265.1528, found: 265.1521.

RAFT 重合による PUA の合成



凍結アンプル管に UA 4.56 g (20.0 mmol), 2-フェニル-2-プロピルベンゾジチオエート (RAFT 剤) 10.9 mg (40.0 µmol)および AIBN 3.30 mg (20.1 µmol)を加え, そこに直前に蒸留 した DMF 3 mL を加え溶かした。この溶液を 3 回凍結脱気した後に封管した。このアンプル管を 60 °C, 48 時間加熱し, ジェチルエーテルに 3 度再沈殿させることにより, 薄桃色固 体を得た (2.61 g, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 5.80–6.00 (br, 2H, NH), 3.77–4.10 (br, 2H), 2.85–3.12 (br, 2H), 2.02–2.39 (br, 2H), 1.74–1.92 (br, 2H), 1.53–1.74 (br, 2H), 1.18–1.48 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3324.7, 2957.3, 2930.8, 2871.5, 1728.9, 1624.7, 1568.8, 1446.8, 1240.5, 1160.0, 1052.9. SEC (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C, PEO standard)  $M_n = 13,400, M_w/M_n = 2.46$ .



図 2.6 PUA の<sup>1</sup>H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS standard, r.t.)



図 2.7 PUA の GPC クロマトグラム (RI detector, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C)

RAFT 重合による PUMA の合成



凍結アンプル管に UA 1.42 g (5.85 mmol), 2-フェニル-2-プロピルベンゾジチオエート (RAFT 剤) 6.37 mg (23.4 µmol)および AIBN 0.94 mg (5.7 µmol)を加え, そこに直前に蒸留し た DMF 0.9 mL を加え溶かした。この溶液を 3 回凍結脱気した後に封管した。このアンプル 管を 65 °C, 48 時間加熱し, ジエチルエーテルに 3 度再沈殿させることにより, 薄桃色固体 を得た (2.61 g, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 5.80–6.02 (m, 2H, NH), 3.90 (br, 2H), 2.88–3.18 (m, 4H), 1.56–1.95 (m, 4H), 1.21–1.43 (m, 4H), 0.59–1.02 (m, 6H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3317.0, 2956.3, 2932.2, 2870.5, 1727.9, 1634.4, 1559.2, 1457.0, 1243.9, 1149.4, 1064.5. SEC (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C, PEO standard)  $M_n = 16,800, M_w/M_n = 1.35$ .



図 2.8 PUMA の <sup>1</sup>H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS standard, r.t.)



図 2.9 PUMA の GPC クロマトグラム (RI detector, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C)





**poly(PIVE)** 750 mg (3.45 mmol/モノマーユニット)をメタノール/1,4-ジオキサン = 1:2 v:v 45 mL に溶解させ、そこにヒドラジン一水和物 1.68 mL を加えた。65 °C にて 3 時間加熱撹 はんした後、溶媒を 10 mL 程度となるまで留去した。0.5 N 塩酸 35 mL を加えた後、65 °C にて 15 分加熱撹はんしたのち、純水 15 mL を加え再度 65 °C にて 45 分加熱撹はんした。 放冷後、1.0 N 塩酸にて中和し、3 日間透析することにより精製した。その後凍結乾燥にて 白色固体を得た (251 mg, 84%)。<sup>1</sup>H NMR より重合度は 97 であると見積もられた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 3.65–3.92 (m, 5H), 3.12–3.30 (br, 2H), 1.62–2.15 (m, 2H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3444.2, 3359.4, 2915.8, 2871.5, 1603.5, 1507.1, 1379.8, 1086.7, 1031.7, 883.2, 777.2.



**図 2.10 poly(AEVE)**の<sup>1</sup>H NMR スペクトル (500 MHz, D<sub>2</sub>O, r.t.)

**PUVE** の合成



**poly(AEVE)** 231 mg (2.65 mmol/モノマーユニット)を DMSO (脱水) 5 mL に溶解させ、そ こに *n*-ブチルイソシアネート 317 mg (3.20 mmol)を加えた。室温にて終夜撹はん後、*n*-ブチ ルイソシアネート 353 mg (3.56 mmol)を再度加えた。室温にて終夜撹はん後、メタノール中 にて 3 日間透析を行い精製した。その後凍結乾燥(メタノール/1,4-ジオキサン = 1:4)にて 白色固体を得た (284 mg, 58%)。<sup>1</sup>H NMR より修飾率は 80%と見積もられ、また重合度は 109 と見積もられた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 0.77–0.91 (br, 3H), 1.17–1.80 (m, 6H), 2.76–3.64 (m, 7H), 5.81–6.16 (br, 2H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3317.9, 2955.3, 2929.3, 2863.7, 1732.7, 1633.4, 1563.0, 1457.9, 1437.7, 1251.6, 1089.6.



**図 2.11 PUVE** の<sup>1</sup>H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TMS standard, 50 °C)

# 2.5 参考文献

- (1) Djokpé, E.; Vogt, W. Macromol. Chem. Phys. 2001, 202 (5), 750–757.
- (2) Saeki, S.; Kuwahara, N.; Nakata, M.; Kaneko, M. Polymer 1976, 17 (8), 685–689.
- (3) Firman, P.; Kahlweit, M. Colloid Polym. Sci. 1986, 264 (11), 936–942.
- Bloksma, M. M.; Paulus, R. M.; Van Kuringen, H. P. C.; Van Der Woerdt, F.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. *Macromol. Rapid Commun.* 2012, *33* (1), 92–96.
- (5) Christova, D.; Velichkova, R.; Loos, W.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. *Polymer* 2003, 44 (8), 2255–2261.
- (6) Weber, C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Prog. Polym. Sci. 2012, 37, 686–714.
- (7) Wiley, R. H.; Brauer, G. M. J. Polym. Sci. 1948, 3 (5), 647–651.
- (8) Bank, M.; Leffingwell, J.; Thies, C. *Macromolecules* **1971**, *4* (1), 43–46.
- (9) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (20), 8344–8347.
- (10) Oda, Y.; Kanaoka, S.; Aoshima, S. J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2010, 48 (5), 1207– 1213.
- (11) Bergbreiter, D. E. Chem. Rev. 2002, 102 (10), 3345–3384.

# 第3章 低分子(エフェクター)の有機反応による高分子の相分離

### 3.1 緒言

酵素の多くはその機能の制御を,自身とは別の低分子(アロステリックエフェクター)と の会合によりそのコンフォメーションを大きく変えることで行っている<sup>1</sup>。また酵素反応に よる生成物は酵素反応を阻害しネガティブフィードバックを起こすため,酵素反応におけ るアロステリックな制御が可能となる。そのため,基質濃度に対する酵素活性は線形的では なくシグモイド型曲線を描く<sup>2</sup>。このような酵素反応の模倣として,近年 Mirkin らを中心と して超分子錯体触媒の研究がなされている<sup>3-7</sup>。その超分子錯体は,配位子や金属イオンな どをアロステリックエフェクターとし,その配位環境や構造を変えることで触媒反応を制 御可能としている。言い換えれば,超分子錯体の構造変化が化学反応により制御される系で ある(図 3.1)。



図 3.1 超分子錯形成によるアロステリック触媒制御の一例 7

一方で雨森らは、高分子側鎖の超分子錯形成を温度により制御することで、3 成分系における温度応答性を可能としている<sup>8,9</sup>。この3 成分系の温度応答における相転移温度は、加えるエフェクターの濃度により線形的に変化する。つまりエフェクター濃度変化により高分子の溶解性を制御することが可能なはずである。

そこで本章では、3 成分による温度応答性システムに対し、エフェクターを化学反応によ り非エフェクターとすることでエフェクター濃度を制御し、さらに高分子の溶解性を制御 することを目的とする。つまり、高分子鎖の超分子的な会合を化学反応により制御すること を試みる。これは酵素反応システムの模倣への足掛かりであり、将来的には本系を利用した 触媒反応の制御による酵素模倣の完成が期待される。 分子設計として、PUA/1-ヘキサノール(=エフェクター)/1,2-ジクロロエタン(DCE)の 3 成分温度応答性高分子溶液システムを用いる。1-ヘキサノールは有機溶媒および高分子に 対する溶解性が高いため、エフェクターとして選択された。そこにトリメチルシリルシアニ ド(TMSCN)を添加しエフェクターである1-ヘキサノールをシリルエーテル化することで、 エフェクター濃度を変化させる。このシリルエーテル化反応の進行に伴いエフェクター濃 度が減少することで PUA は相分離する。さらにエフェクターを再度添加することにより PUA は再溶解する。この一連の流れはサイクルとして書き表すことができる(スキーム 3.1)。 このようにエフェクター濃度を制御することで、高分子の相分離および溶解を自在に制御 することができる。

スキーム 3.1 1-ヘキサノールの TMSCN によるシリルエーテル化反応により制御される PUA の溶解性



### 3.2 結果と考察

まず3成分系の温度応答性を示す PUA について,そのエフェクター濃度依存性を評価した。図 3.2 に示す通り,1-ヘキサノール濃度に依存して,PUA の曇点が線形的に大きく変化することが明らかとなった。



図 3.2 PUA (25 g/L)/1-ヘキサノール/DCE 溶液系のエフェクター濃度依存性評価における (a) それぞれのエフェクター濃度の透過度測定および (b) エフェクター濃度に対する曇点のプ ロットによる相図

次に, PUA/1-ヘキサノール(0.87 M)/DCE 溶液に TMSCN(0.5eq./1-ヘキサノール)を添加した際の時間変化透過度測定を行った(図 3.3)。その結果, TMSCN 添加後約 10 分において急激な透過度の減少が観測された。その後 1-ヘキサノールを加えることで即座に透過度が上昇した。またこのサイクルは繰り返し観測することが可能であった。



図 3.3 1-ヘキサノール(0.87 M)存在下における PUA(25 g/L)の DCE 溶液の TMSCN 添加 (0.5eq./1-ヘキサノール)後の時間に対する透過度変化およびそのリサイクル性評価(25 ℃) この透過度の変化を動的光散乱(DLS)測定によっても評価した(図 3.4)。その結果, TMSCN 添加後 12.8 分経過した時点にて大きな粒径分布の変化が観測された。

a) 100 80 Frequency(%) 60 40 🛛 0 min 20 🗖 6.35 min 0 8.57 min 0  $^{16}$   $_{24}$   $_{32}$   $_{40}$   $_{48}$   $_{56}$ 8 10.82 min Hydrodynamic diameter (nm) 80 88 b) 96 100 Frequency(%) 80 60 🛛 0 min 40 🗖 6.35 min 20 🛚 8.57 min 0 2000 4000 4000 0 10.82 min 8000 🔳 12.78 min 0000 Hydrodynamic diameter (nm) 12000 📕 14.78 min 24000 26000 28000. 30000

図 3.4 1-ヘキサノール (0.87 M) 存在下における PUA (25 g/L) の DCE 溶液の TMSCN 添加 (0.5eq./1-ヘキサノール) 後の各時間経過後における DLS 測定による粒径分布評価 (a. 0-100 nm 範囲および b. 0-30,000 nm 範囲)

さらに<sup>1</sup>H NMR によりこの透過度の変化を評価した(図 3.5)。その結果, TMSCN 添加後の 時間経過とともに, TMSCN, 1-ヘキサノールおよび PUA のピークの減少および TMS エー テルによるピークの増大が確認された。また TMSCN のピークの減少から転化率が概算で きる(図 3.6)。これらの結果より, 1-ヘキサノールの TMSCN による TMS エーテル化によ る PUA の凝集および相分離が生じていることが強く示唆された。



図 3.5 TMSCN 添加前後における PUA/1-ヘキサノール/DCE-d4 溶液の <sup>1</sup>H NMR スペクトル



図 3.6 TMSCN 添加後の反応時間に対する TMSCN の転化率のプロット

最後に,この相分離現象がエフェクターの化学反応により定量的に誘起されていること を示すために,PUAの相転移温度における TMSCN 添加量依存性を評価した(図 3.7)。そ の結果, TMSCN 添加量の増加に応じて, PUA の相転移温度は線形的に下降していく様子が 観測された。このことから,シリルエーテル化反応による 1-ヘキサノールの濃度の定量的 な減少により, PUA の相転移温度が定量的に変化していることが示された。つまり,エフ ェクターの有機反応により PUA の相転移温度を自在に制御することが可能であった。



**図 3.7 PUA** (25 g/L) /1-ヘキサノール (0.87 M) /DCE 溶液の LCST 型温度応答性における TMSCN 濃度依存性評価の (a) 透過度測定および (b) その曇点のプロット

### 3.3 結言

PUA/1-ヘキサノール/DCE 溶液系に TMSCN を添加することで有機反応を起こし, PUA の 相分離を促すことに成功した。さらにエフェクターを再度加えることで, PUA を再溶解さ せることも可能であり, このサイクルを繰り返すことも可能であった。また 1-ヘキサノー ルの TMS エーテル化反応の転化率は <sup>1</sup>H NMR により精査でき, 1-ヘキサノールが定量的に 消費されることで PUA の相転移を厳密に制御可能であることが示された。このことは有機 反応と高分子の相転移を短絡させ直接つなげた例であり, 化学反応応答性高分子として 2 成 分系では不可能な機能であり, 革新的であるといえる。

#### 3.4 実験

試薬・測定機器

PUA は第2章にて合成したものと同一のものを使用した。その他の溶媒や試薬は和光純 薬,東京化成,シグマ・アルドリッチから購入し,特に精製せずに用いた。<sup>1</sup>H NMR スペク トル測定は Bruker DRX-500 にて行った。温度可変透過度測定は Jasco V-570 紫外可視分光計 (Jasco ETC-505T 温度調節器付属)を用いて,測定波長 800 nm,温度勾配 1 °C/min にて行 った。DLS 測定は北海道大学創成研究機構オープンファシリティーにて Beckman-Coulter Delsa Nano HC を用いて行った。

TMSCN による高分子の相分離現象(透過度測定および DLS 測定)

**PUA**(25 g/L)/1-ヘキサノール(0.87 M)/DCE 溶液 2 mL を 10 mm 光路長の光学セルに入れ、テフロンキャップをした。そこに TMSCN (0.5eq./1-ヘキサノール)を素早く入れ、25 ℃ にて撹はんしながら 800 nm の測定波長にて透過度測定を行った。同様のサンプル調製条件 にて 658 nm の測定波長により DLS 測定を行った。

<sup>1</sup>H NMR によるシリルエーテル化反応のモニタリング

**PUA**(25 g/L)/1-ヘキサノール(0.87 M)/DCE-*d*<sub>4</sub> 溶液 500 μL を NMR チューブに入れ, TMSCN(0.5eq./1--ヘキサノール)を素早く入れテフロンキャップをし、上下に 3 回反転さ せ溶液を均一とした。その後約 10 分毎に室温にて NMR 測定を行った。

# 3.5 参考文献

- (1) Lipscomb, W. N.; Kantrowitz, E. R. Acc. Chem. Res. 2012, 45 (3), 444–453.
- (2) Kantrowitz, E. R.; Pastra-Landis, S. C.; Lipscomb, W. N. *Trends. Biochem. Sci.* **1980**, *1*, 124–128.
- (3) Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 3, 114–137.
- (4) Yoon, H. J.; Kuwabara, J.; Kim, J. H.; Mirkin, C. A. Science 2010, 330 (6000), 66–69.
- McGuirk, C. M.; Mendez-Arroyo, J.; Lifschitz, A. M.; Mirkin, C. A. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136 (47), 16594–16601.
- (6) McGuirk, C. M.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136 (12), 4689–4696.
- (7) Hyo, J. Y.; Mirkin, C. A. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130 (35), 11590–11591.
- (8) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (20), 8344–8347.
- (9) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52 (15), 4174–4178.

# 第4章 低分子(エフェクター)の光化学反応による高分子の

## 溶解性制御

#### 4.1 緒言

アゾベンゼン<sup>1</sup>やスピロピラン<sup>2</sup>,ジアリールエテン<sup>3</sup>などと呼ばれる分子骨格は光に応 答して可逆的にその分子構造を変化させる。その分子構造の変化が可視光吸収帯の変化と して表れるため、フォトクロミック材料としての応用を中心に古くから研究が盛んである。 このような光応答性分子構造を高分子の分子構造の一部に取り入れることも試みられてい る<sup>4,5</sup>。特に PNIPAM などの温度応答性高分子に対して共重合により光応答性分子を組み込 む例が報告されている<sup>6,7</sup>。これらの例は、光応答性分子の化学構造変化により温度応答性 高分子の相転移温度を巧みに変化させることで、光応答的な高分子の溶解性変化を導き出 している。

また一方で,光に応じて不可逆的に分子開裂する構造として,*o*-ニトロベンジルエステル が挙げられる<sup>8</sup>。この*o*-ニトロベンジル基により保護された化合物はケージド化合物と呼ば れ,光照射により簡便に脱保護できることから生体分子材料等に積極的に用いられている<sup>9</sup>。 またケージド化合物を温度応答性の高分子鎖に組み込む試みもなされている<sup>10,11</sup>。例えば Zhao らは, PEG およびトリスエチレングリコール修飾アクリレート-*co*-o-ニトロベンジルア クリレートのブロック共重合体に対し UV 照射を行い,*o*-ニトロベンジルエステルを分解す ることにより水中での相転移温度の上昇を実現している<sup>12</sup>。このように,温度応答性高分子 鎖に光応答性分子構造を導入することで,その相転移温度を光により制御することができ る。

そこで本章では、水素結合を用いた 3 成分系の温度応答性高分子<sup>13</sup>におけるエフェクタ ーに対し、ケージド化合物の構造を組み込むことにより、光刺激に対する高分子の相転移制 御を試みる。この系は、先述の光反応性高分子の光化学反応部位を高分子鎖の外に出したも のと捉えることも可能であり、また第 3 章の化学反応による相転移制御の系のバリエーシ ョンであると捉えることもできる。

分子設計として, PUA/ラウリン酸/1,2-ジメトキシエタン (DME) 溶液の LCST 型相転移 を利用し, ラウリン酸-o-ニトロベンジル (DMNB, ケージドエフェクター)の光化学反応に よるラウリン酸の生成を導入する (図 4.1)。この際, 光反応に応じ, エフェクターの濃度の 変化により相転移温度の上昇が期待される。



図 4.1 光照射により生じるラウリン酸濃度の上昇に伴う PUA の溶解性制御

# 4.2 結果と考察

まず既報<sup>14-16</sup>を参考に DMNB を合成し,その光化学反応性 (スキーム 4.1) を評価した。 評価方法は UV/vis 吸収スペクトル測定および,<sup>1</sup>H NMR スペクトル測定を用いた(図 4.1, 4.2)。その結果,光化学反応の進行が認められ,ラウリン酸の生成が確認された(図 4.3)。

スキーム 4.1 DMNB の光化学反応





図 4.1 各光照射時間における DMNB(0.13 mM) /DME 溶液の UV/vis 吸収スペクトル



図 4.2 各光照射時間における DMNB (0.10 M) /アセトン-d<sub>6</sub>溶液の <sup>1</sup>H NMR スペクトル



図 4.3 DMNB (0.10 M) /アセトン-d<sub>6</sub>溶液における光照射時間に対するラウリン酸濃度プロ ット

次に PUA/ラウリン酸/DME の 3 成分系による LCST 型温度応答性のラウリン酸濃度依存 性について評価した(図 4.4)。その結果,LCST 型相転移における相転移温度(曇点)がラ ウリン酸濃度に強く依存することが明らかとなった。またラウリン酸濃度上昇に対して曇 点は線形的に上昇した。



**図 4.4 PUA** (25 g/L) /ラウリン酸/DME の (a) 透過度測定および (b) 曇点のラウリン酸濃度 依存性

次に, PUA (25 g/L) /ラウリン酸 (0.39 M) /DMNB (0.10 M) /DME 溶液に対し光照射を 行った際の各照射時間における透過度測定による曇点の評価を行った (図 4.5)。その結果, 光照射時間の増加に従い, 曇点が上昇する様子が観測された。以上より, DMNB の光化学 反応に伴うエフェクター濃度の増加により, PUA の曇点を制御可能であることが明らかと なった。



**図 4.5 PUA** (25 g/L) /ラウリン酸 (0.39 M) /**DMNB** (0.10 M) /**DME** 溶液の各光照射時間に おける (a) 温度可変透過度測定および (b) その曇点のプロット

# 4.3 結言

3 成分系 LCST 型相転移において,光ケージドエフェクターを添加し,光照射を行うこと により,その曇点を制御することが可能であった(図 4.6)。この曇点上昇は,光化学反応の 進行に伴うエフェクターの生成による PUA の溶解性の増加が原因であることが示された。 この結果は第3章にて示した有機反応による高分子の相分離制御とは逆向きの制御である。 ゆえに,光化学反応に応答して高分子の相転移温度が溶解方向に推移するシステムである。 この第3章および第4章の結果を組み合わせれば,高分子の溶解性を完全に化学反応によ り制御可能であるため,生体系にも似た化学反応応答システムの構築が可能である。



図 4.6 光照射による光化学反応により制御される高分子の溶解性

#### 4.4 実験

試薬および測定機器

PUA は第2章にて合成したものと同一のものを使用した。合成条件において特に断りの ないものは窒素雰囲気下にて行った。<sup>1</sup>H NMR スペクトル測定は Bruker DRX-500 にて室温 で行った。温度可変透過度測定は Jasco V-570 紫外可視分光計(Jasco ETC-505T 温度調節器 付属)を用いて、測定波長 800 nm、温度勾配 1 °C/min にて行った。光照射条件は、光源に Olynpus BH2-RFL-T3(高圧水銀 100 W)、フィルターに Hoya HA50、Hoya L37、Hoya B370 を用いて、光源から 10 cm の距離を離して室温にて照射した。

DMNBの光化学反応における <sup>I</sup>H NMR によるモニタリング

NMR チューブに **DMNB**(0.10 M)/アセトン-*d*<sub>6</sub> 溶液を 500 μL 加え, 30 分毎に光照射をした際の <sup>1</sup>H NMR を測定した。

PUA/ラウリン酸/DMNB/DME 溶液の光照射による曇点変化測定

**PUA** (25 g/L) /ラウリン酸 (0.39 M) /**DMNB** (0.10 M) /**DME** 溶液 1 mL を光路幅 2 mm の 石英セルに加え,テフロンキャップをした。これを 3 時間毎に光照射し,温度可変透過度測 定を行った。

4,5-ジメトキシ-2-ニトロアセトフェノンの合成



50 mL ナスフラスコに濃硝酸 10 mL を加え 0 °C (氷浴中) にて無水酢酸 5 mL および濃 硫酸をパスツールピペットにて 2 滴加え、0 °C にて 30 分撹拌した。そこに 3',4'-ジメトキ シアセトフェノン 2.17 g (12.1 mmol) の無水酢酸 2.5 mL 溶液をゆっくり滴下し、さらに 0 oC にて 5 時間撹拌した。得られた黄色溶液を氷水 200 mL に注ぎ、30 分撹拌した。こ の水溶液をジクロロメタン 30 mL にて 3 回分液抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムに て乾燥させ、溶媒を留去し真空乾燥した。得られた橙色固体をエタノールにて再結晶し、 減圧濾過およびエタノールによる洗浄を行い真空乾燥することにより黄色針状結晶を得た

(739 mg, 27%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.): *δ* (ppm) 7.55 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.92 (br, 6H), 2.44 (s, 3H).

1-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)エタノールの合成



50 mL ナスフラスコに 4,5-ジメトキシ-2-ニトロアセトフェノン 500 mg (2.22 mmol) およ びメタノール 20 mL を加え懸濁させた。そこに水素化ホウ素ナトリウム 92.5 mg (2.44 mmol) を加え室温にて 2.5 時間撹拌した。TLC にて原料の残存が確認されたため水素化ホウ素ナト リウム 18.5 mg (0.489 mmol) 追加し, さらに室温にて 1 時間撹拌した。TLC にて原料の消失 を確認したため 1 M 塩酸にて溶液を中和し, pH を 6 とした。エバポレーターにて溶液中の メタノールを留去し, 残りの水溶液に対しジクロロメタン 30 mL にて 3 回分液抽出を行っ た。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒留去および真空乾燥を行った。得られた 黄色固体を酢酸エチル・ヘキサン混合液にて再結晶し, 減圧濾過およびヘキサンによる洗浄 を行い真空乾燥することにより黄色針状結晶を得た (183 mg, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.58 (dq, J = 3.7, 6.3, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.25 (d, 3.7, 1H), 1.57 (d, 6.2, 3H).

ラウリン酸 1-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)エチル (DMNB) の合成



三方コック,リービッヒ冷却器,セプタムラバー付き 25 mL 丸底フラスコに 1-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)エタノール 150 mg (0.660 mmol), *N*,*N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) 8.1 mg (0.0663 mmol) を加え,脱気窒素置換を行った。トリエチルアミン 187 mg (1.85 mmol) および超脱水クロロホルム (アミレン添加品) 5 mL を加え,さらに 0 °C にてラウロイルクロリド 220 mg (1.01 mmol) を加え,40 °C にて 24 時間加熱撹拌を行った。酢酸エチル 1 mL にてクエンチし,10%塩酸,飽和炭酸水素ナトリウム水溶液,飽和塩化ナトリウム水溶液にて順に分液洗浄を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し,溶媒留去および真空乾燥を行った。得られた褐色オイル状液体をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=98:2→80:20) により精製し,溶媒留去および真空乾燥を行うことで黄色固体を得た (147 mg,54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.58 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.48 (q, *J* = 6.4, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.27–2.39 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 5H), 1.19–1.36 (m, 16H), 0.88 (t, *J* = 7.0, 3H).

# 4.5 参考文献

- (1) Kumar, G. S.; Neckers, D. C. Chem. Rev. 1989, 89 (8), 1915–1925.
- (2) Klajn, R. Chem. Soc. Rev. 2014, 148–184.
- (3) Irie, M. Chem. Rev. 2000, 100 (5), 1685–1716.
- (4) Irie, M.; Tanaka, H. *Macromolecules* **1983**, *16* (2), 210–214.
- (5) Irie, M.; Iwayanagi, T.; Taniguchi, Y. *Macromolecules* **1985**, *18* (12), 2418–2422.
- (6) Kungwatchakun, D.; Irie, M. Die Makromol. Chemie, Rapid Commun. 1988, 9 (4), 243–246.
- Garcia, A.; Marquez, M.; Cai, T.; Rosario, R.; Hu, Z.; Gust, D.; Hayes, M.; Vail, S. A.; Park,
  C. Do. *Langmuir* 2007, *23* (1), 224–229.
- (8) Bochet, C. G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2002, 125–142.
- (9) Walbert, S.; Pfleiderer, W.; Steiner, U. E. Helv. Chim. Acta 2001, 84 (2001), 1601–1611.
- (10) Zhao, H.; Sterner, E. S.; Coughlin, E. B.; Theato, P. *Macromolecules* **2012**, 1723–1736.
- (11) Han, D.; Tong, X.; Zhao, Y. *Macromolecules* **2011**, *44* (3), 437–439.
- (12) Jiang, X.; Lavender, C. A.; Woodcock, J. W.; Zhao, B. *Macromolecules* **2008**, *41* (7), 2632–2643.
- (13) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (20), 8344–8347.
- (14) Ren, W.; Ji, A.; Ai, H. W. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137 (6), 2155–2158.
- (15) Huang, Q.; Liu, T.; Bao, C.; Lin, Q.; Ma, M.; Zhu, L. J. Mater. Chem. B **2014**, 2 (21), 3333– 3339.
- (16) Blanc, A.; Bochet, C. G. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126 (23), 7174–7175.

#### 第5章

# 第5章 高分子の側鎖への不斉中心導入によるキラル認識

### 5.1 緒言

タンパク質や DNA といった生体高分子は、アミノ酸やヌクレオチドなどのキラリティー を有する繰り返し単位によって構成されている。この側鎖のキラリティーは、高分子鎖全体 の高次のコンフォメーションに大きく関与し、基質特異性などのセンサーとしての機能を 果たすことの一翼を担っている。このような生体高分子の 1 つの特徴であるキラリティー を人工高分子鎖に導入することで、新たな機能を発現させることが可能である。例えば岡本 らはかさ高いメタクリル酸エステルを不斉アニオン重合することにより、らせん高分子の 不斉合成を初めて報告した<sup>1</sup>。さらにこの高分子はキラル HPLC の充填剤へと応用を遂げる こととなった<sup>2</sup>。

一方で,超分子化学においてもキラリティーを導入する試みがなされている。例えば Lehn らはポリビピリジン配位子および銅イオンからなる人工二重らせん構造体を報告している <sup>3</sup>。さらに Moore らは,ポリ *m*-フェニレンエチニレン (フォルダマー) がモノテルペンなど のゲスト分子のキラリティーを認識してフォルダマー自身のらせん方向を変えることでキ ラル認識を達成している<sup>4</sup>。

そこで本章では、超分子化学におけるキラル認識の概念を3成分系の温度応答性高分子<sup>5</sup> に導入する。つまり、高分子側鎖にキラルなウレア官能基を導入し、さらにエフェクターと してキラルなゲストを添加する。この際、側鎖のウレアおよびエフェクターは水素結合を介 してある種のジアステレオマーを形成すると考えられる。このジアステレオマー同士の会 合差が温度応答性の相転移温度(曇点)の差として表れるはずである。このような温度応答 性高分子にキラリティーを導入した例は PNIPAM/水系にて青木らにより報告されている<sup>6</sup>。 PNIPAM にキラルな *sec-ブチルアク*リルアミドを共重合した高分子に対しキラルなトリプ トファンを添加した際の曇点が、高分子鎖および添加剤のキラリティーに応じて変化する。 しかし PNIPAM を用いた系では、相転移において高分子鎖と水分子との会合/非会合が駆動 力となっているため、添加剤としての不斉源の導入は非力であると考えられる。このため、 添加剤のキラリティーにより誘起される曇点の変化はわずかなものである。これに対し3成 分での温度応答性システムは、高分子鎖とエフェクターとの会合/非会合が駆動力であるた め、これらに不斉中心を導入することで PNIPAM/水系以上に明確なキラル認識が可能とな り、センサーとしての機能をより強いものとすることが期待される。

### 5.2 結果と考察

1-フェニルエチルアミン由来の光学活性を持つ側鎖を有する poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)を合成した(スキーム 5.1)。これらの高分子は <sup>1</sup>H NMR および GPC 測定により解析さ れた。GPC 測定の結果解析より, poly((*R*)-UA)の数平均分子量は 10,000, 分子量分散度は 1.40 であると見積もられた。また poly((*S*)-UA)の数平均分子量は 9,100, 分子量分散度は 1.56 で あると見積もられた。よってこれらの高分子の分子量的な特性はかなり近いことが示され た。

スキーム 5.1 poly((R)-UA)および poly((S)-UA)の合成



次に、1,2-ジクロロエタン (DCE) および 1,2-ジメトキシエタン (DME) 中における poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)の各種エフェクター存在下での溶解性を観察した。それぞれの高分 子 (25 g/L),エフェクターおよび溶媒 (100 μL) をバイアル瓶に加え、室温時および加熱時 における高分子の溶解性を観察した。エフェクターは図 5.1 のものを選択した。それぞれの 条件における溶解性を,DCE 中の結果は表 5.1 に、DME 中の結果は表 5.2 にまとめた。こ れらの結果から、poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)ともに、どのエフェクター存在下におい ても DCE 中では UCST 型相転移を示し、DME 中では LCST 型相転移を示した。このこと から、高分子とエフェクターは DME 中と比べて DCE 中においてより強く水素結合を形成 することが示唆された。また加えたエフェクターの違いに着目すると、温度応答性を示す際 に必要な当量が(-)-メントール≥(±)-2-ブタノール>(-)-ボルネオール>(-)-キニン/(+)-キニジ ンの順に大きいことが明らかとなった。キニン/キニジンは水素結合サイトが複数あること からより強い水素結合を形成していることから最も当量が少ないと考えられ、他のエフェ クターについてはその疎水性やかさ高さが影響していると考えられた。



図 5.1 poly((R)-UA)および poly((S)-UA)に対し水素結合するエフェクター

表 5.1 DCE 中における poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)の各エフェクター存在下での溶解性

高分子	エフェクター	溶解性		温度応答性
		室温時	加熱時	
poly(( <i>R</i> )-UA)	(-)-メントール	<b>天</b> 漆	溶解	UCST
	6.0–7.0 mg (4.0–4.7 eq./urea)	个俗		
poly(( <i>R</i> )-UA)	(-)-キニン	不迩	溶解	UCST
	1.4 mg (0.47 eq./urea)	个份		
poly(( <i>R</i> )-UA)	(+)-キニジン	不济	溶解	UCST
	1.6 mg (0.53 eq./urea)	个份		
poly(( <i>R</i> )-UA)	(-)-ボルネオール	不济	溶解	UCST
	1.5-4.0 mg (1.0-2.7 eq./urea)			
poly(( <i>R</i> )-UA)	(±)-2-ブタノール	不次	溶解	UCST
	1.0–2.0 µL (1.1–2.3 eq./urea)			
poly((S)-UA)	(-)-メントール	不浓	溶解	UCST
	3.0–4.5 mg (2.0–3.0 eq./urea)	I nur		
poly((S)-UA)	(-)-キニン	不泫	溶解	UCST
	1.5 mg (0.48 eq./urea)	I nµr		
poly((S)-UA)	(+)-キニジン	不泫	溶解	UCST
	1.6 mg (0.50 eq./urea)	I TH		
poly((S)-UA)	(-)-ボルネオール	不溶	溶解	UCST
	1.3–2.9 mg (0.9–2.0 eq./urea)	I YET		
poly((S)-UA)	(±)-2-ブタノール	不浓	溶解	UCST
	2.0 µL (2.29 eq./urea)	I 114r		

高分子	エフェクター	溶解性		泪由古效肿
		室温時	加熱時	· 通及 心 合 性
poly(( <i>R</i> )-UA)	(-)-メントール	溶解	不溶	LCST
	27.3 mg (18.4 eq./urea)			
poly(( <i>R</i> )-UA)	(-)-ボルネオール	溶解	不溶	LCST
	18.5 mg (12.6 eq./urea)			
poly(( <i>R</i> )-UA)	(±)-2-ブタノール	溶解	不溶	LCST
	17.0 μL (19.4 eq./urea)			
poly((S)-UA)	(-)-メントール	溶解	不溶	LCST
	30.92 mg (20.8 eq./urea)			
poly((S)-UA)	(-)-ボルネオール	溶解	不溶	LCST
	19.8 mg (13.5 eq./urea)			
poly((S)-UA)	(±)-2-ブタノール	溶解	不溶	LCST
	18.0 µL (20.6 eq./urea)			

**表 5.2** DME 中における poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)の各エフェクター存在下での溶解 性

次に poly((*R*)-UA)および poly((*S*)-UA)の DME 中にてキラルなボルネオール存在下におけ る LCST 型温度可変透過度測定による温度応答性の評価を行った(図 5.2,図 5.3) これらの 結果より, poly((*R*)-UA)は(+)-ボルネオール存在下においてより高い曇点を示し, poly((*S*)-UA)は(-)-ボルネオール存在下においてより高い曇点を示した。よって,高分子の側鎖のキ ラリティーによりエフェクターのキラリティーを選択的に認識していることが示された。



図 5.2 poly((R)-UA) (25 g/L) /ボルネオール (1.19 M) /DME 溶液の温度可変透過度測定



図 5.3 poly((S)-UA) (25 g/L) /ボルネオール (1.14 M) /DME 溶液の温度可変透過度測定

さらに高分子とエフェクターの会合状態を評価するため,透過度測定時と同一の条件に て poly((*R*)-UA)/ボルネオール/DME 溶液および poly((*S*)-UA)/ボルネオール/DME 溶液の各温 度における CD スペクトル測定および UV/vis スペクトル測定を行った(図 5.4,図 5.5)。そ の結果,どちらの高分子においても, $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移によるピークが検出され,poly((*R*)-UA)では 負のコットン効果を示し,poly((*S*)-UA)では正のコットン効果を示した。さらにこれらのコ ットン効果は温度の上昇による高分子の凝集とともに減少した。しかしながら,これらのコ ットン効果においてボルネオールのキラリティーの違いによる差はほぼ見られなかった。 一方で,側鎖のウレアの C=O 結合の n→ $\pi^*$ 遷移由来と思われる極大波長約 300 nm のピーク が確認された。またこのピークはボルネオールのキラリティーに依存して CD 値の符号を変 え,(-)-ボルネオール添加時には負のコットン効果を示し,(+)-ボルネオール添加時には正 のコットン効果を示した。さらにこれらのコットン効果は温度上昇および高分子の凝集に 伴ってわずかではあるが増大した。これは側鎖のウレアとボルネオールによるジアステレ オマー形成の影響が強く反映された結果であると考えられた。またその影響は高分子の凝 集が発生する状況下においても維持されることが明らかであった。



図 5.4 poly((R)-UA)/ボルネオール(1.19 M)/DME 溶液の CD および UV/vis スペクトル測定



図 5.5 poly((S)-UA)/ボルネオール(1.14 M)/DME 溶液の CD および UV/vis スペクトル測定

## 5.3 結言

高分子側鎖に1-フェニルエチルアミン由来の光学活性なウレア官能基を導入することで, 3 成分系による UCST 型および LCST 型温度応答性を見出すことに成功した。さらにこれら のキラルな高分子はエフェクターのキラリティーを認識し,その曇点を変化させることが 明らかとなった。

### 5.4 実験

試薬および測定機器

試薬に関して特に断りのないものは和光純薬,東京化成およびシグマ・アルドリッチから 購入し,精製せずに用いた。合成条件において特に断りのないものは窒素雰囲気下にて行っ た。<sup>1</sup>H NMR スペクトル測定は Bruker DRX-500 にて行った。サイズ排除クロマトグラフィ ー (ゲルろ過クロマトグラフィー)は Shimadzu LC-20A (Shodex KD-805 カラム 2 本直列) および Shimadzu RID-10A 屈折率検出器にて,DMF (10 mM LiBr)溶媒を用いて 40 ℃ にて 行った。解析にはポリ (エチレンオキサイド)標準を用いて相対分子量を算出した。温度可 変透過度測定および UV/vis スペクトル測定は Jasco V-570 紫外可視分光計 (Jasco ETC-505T 温度調節器付属)を用いて,測定波長 800 nm,温度勾配 1 ℃/min にて行った。CD スペクト ル測定は Jasco J-720 (外付けウォーターバス還流装置 Scinics CH-201+ウォータージャケッ ト付きセルにて温度調節) にて行った。

(R)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)ethyl acrylate ((R)-UA)の合成



窒素置換をした 25 mL 丸底フラスコに THF (超脱水) 5 mL, (*R*)-1-フェニルエチルアミン 388 mg (3.20 mmol), アクリル酸 2-イソシアナート 507 mg (3.59 mmol) を加え, 室温で 4 時間撹拌した。TLC にて反応の進行を確認した後, エバポレーターにて溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/アセトン=4:1) による分離精製を行った。真空乾燥により白色固体を得た (610 mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCI3, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.24–7.35 (m, 5H), 6.36 (dd, J = 1.4, 17.3, 1H), 6.04 (dd, J = 10.4, 17.4, 1H), 5.83 (dd, J = 1.5, 10.5, 1H), 4.59–4.76 (m, 2H), 4.59 (br, 1H), 4.16 (t, J = 5.5, 2H), 3.44 (br, 2H), 1.45 (d, 6.5).

(S)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)ethyl acrylate ((S)-UA)の合成



窒素置換をした 25 mL 丸底フラスコに THF (超脱水) 5 mL, (S)-1-フェニルエチルアミン 394 mg (3.25 mmol), アクリル酸 2-イソシアナート 517 mg (3.67 mmol) を加え, 室温で 4 時間撹拌した。TLC にて反応の進行を確認した後, エバポレーターにて溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/アセトン=4:1) による分離精製を行った。真空乾燥により白色固体を得た (705 mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.24–7.35 (m, 5H), 6.36 (dd, J = 1.3, 17.3, 1H), 6.04 (dd, J = 10.4, 17.3, 1H), 5.83 (dd, J = 1.4, 10.4, 1H), 4.76 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.17 (t, J = 5.4, 2H), 3.45 (br, 2H), 1.46 (d, 6.9).

**poly((R)-UA)**の RAFT 重合による合成



10 mL アンプル管に, (**R**)-UA 1.57 g (6.00 mmol), RAFT 試薬 9.19 mg (30.0 µmol), 直前に 蒸留した DMF 2 mL, AIBN 0.494 mg (3.00 µmol) を加え, 3 回の凍結脱気操作を繰り返し封 管をした後に 65 °C にて 60.5 時間加熱を行った。得られた粘性液体をクロロホルム~5 mL に 希釈させ, ジエチルエーテル 300 mL にて再沈殿させた。この操作を四度繰り返し, 減圧乾 燥し白黄色固体を得た (1.09 g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.22 (br, 5H), 5.89–6.44 (m, 2H), 4.79 (br, 1H), 3.91 (br, 2H), 3.27 (br, 2H), 2.27 (br, 1H), 1.14–1.95 (m, 5H). SEC (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C, PEO standard)  $M_n = 10,000, M_w/M_n = 1.40$ .
poly((S)-UA)の RAFT 重合による合成



10 mL アンプル管に, (S)-UA 1.57 g (6.00 mmol), RAFT 試薬 9.19 mg (30.0 µmol), 直前に 蒸留した DMF 2 mL, AIBN 0.494 mg (3.00 µmol) を加え, 3 回の凍結脱気操作を繰り返し封 管をした後に 65 °C にて 60.5 時間加熱を行った。得られた粘性液体をクロロホルム~5 mL に 希釈させ, ジェチルエーテル 300 mL にて再沈殿させた。この操作を四度繰り返し, 減圧乾 燥し白黄色固体を得た (968 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS standard, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.08–7.32 (br, 5H), 5.80–6.47 (m, 2H), 4.65–4.94 (br, 1H), 3.69–4.16 (br, 2H), 2.95–3.40 (br, 2H), 2.14–2.46 (br, 1H), 1.12–1.99 (m, 5H). SEC (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C, PEO standard)  $M_n$  = 9,100,  $M_w/M_n$  = 1.56.



図 5.6 poly((R)-UA)および poly((S)-UA)の GPC クロマトグラム (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C)

## 5.5 参考文献

- (1) Okamoto, Y.; Suzuki, K.; Ohta, K.; Hatada, K.; Yuki, H. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101 (16), 4763–4765.
- (2) Okamoto, Y.; Ikai, T. Chem. Soc. Rev. 2008, 37 (12), 2593–2608.
- Lehn, J. M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D. Proc. Natl. Acad. Sci. 1987, 84 (9), 2565–2569.
- (4) Prince, R. B.; Barnes, S. A.; Moore, J. S. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122 (12), 2758–2762.
- (5) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (20), 8344–8347.
- (6) Aoki, T.; Nishimura, T.; Sanui, K.; Ogata, N. *React. Funct. Polym.* **1998**, *37* (1–3), 299–303.

## 第6章 複雑な多段階温度応答性高分子の開発

#### 6.1 緒言

これまでに述べたように水中における単一の LCST 及び UCST 型温度応答性を示す高分 子はライブラリー化されており、容易に用いることができる。これらを利用することで複雑 な温度応答性を示す高分子についても検討されるようになった。特にブロック共重合体を 利用して2種類の温度応答性を有する高分子鎖を1つの鎖につなげた例が報告されている。 例えば PNIPAM を LCST 型相転移セグメントとし、そこに共重合によりイオンを有する側 鎖を UCST 型セグメントとして付加させた例 1-3 は,UCST 型セグメントの分子構造の違い から曇点を調節することにより、LCST-UCST 型あるいは UCST-LCST 型温度応答性を示す ことが可能である。また Hua らは、メトキシ(トリエチレングリコール)アクリレートおよ び 4-メトキシ(トリスオキシエチレン)スチレンからなるブロック共重合体が水中にて安 定的なミセル中間体を経由することで LCST-LCST 型温度応答性を示すことを明らかとし ている 4。さらにこのような 2 重の温度応答性は、コポリマー以外の系においても実現され ている。例えば Müller らは,単体では水中にて LCST 型相転移のみを示すポリ(N,N-ジメ チルアミノエチルメタクリレート)に対し、[Co(CN)6]<sup>3-</sup>や[Fe(CN)6]<sup>4</sup>などの金属錯体を添加 することにより, UCST-LCST 型相転移を見出している 5。この際, 添加する金属錯体の濃 度に依存し UCST 型相転移温度のみが上下する。また雨森らは,有機溶媒中にてウレア官 能基を有する高分子(PUA)に対し水素結合性の強弱の異なる 2 種類のエフェクターを添 加することで、それぞれのエフェクター濃度に依存した曇点変化を示す UCST-LCST 型相 転移を見出している。

一方で、3 重以上の温度応答性への挑戦として、ジブロックコポリマー<sup>7</sup> やトリブロック コポリマー<sup>8</sup> などが検討されているものの、その相転移は UCST-LCST-LCST といった、実 質 2 重の相転移しか見出されておらず、その分子設計は不明なままである。

そこで本章では,多段階の温度応答を示す高分子系の明確な分子設計を提示し,また新現 象である3重温度応答を報告する。その際の分子設計の戦略として、3成分の温度応答性高 分子溶液システムを基盤とする<sup>69</sup>。この3成分系では,高分子とエフェクターの相互作用 による会合により高分子が有機溶媒に溶解し、その非会合により沈殿するという機構が考 えられている。ここで高分子とエフェクターの会合は1:1のみであるため、この会合は高分 子鎖を溶解する方向に働く。しかしこの高分子とエフェクターの会合が例えば2:1 や 1:2 な どの段階において平衡が生じるようにすることで、高分子鎖間の会合によって架橋(不溶化) が進行するだけでなく、エフェクターを介した架橋も生じうるはずであり、多段階の温度応 答の実現が可能となることが期待される。そこで高分子側の分子設計として"TADDOL"<sup>10</sup>を 導入する。TADDOL はカルボニル炭素やアミンなどと容易に水素結合し、1:1 錯体や 2:1 錯 体を中心とした多様な包接錯体を結晶中で生成することが知られている<sup>11</sup>。また TADDOL は酒石酸由来のキラリティーを有しており,包接するゲストのキラリティーを認識するこ とが可能である<sup>12</sup>。この特性を応用しチタンなどの金属触媒へ配位子として付加させること により,様々な反応における不斉触媒としても用いられている<sup>13,14</sup>。この TADDOL を側鎖 に持つ高分子に対し,エフェクターとしてゲスト分子を添加させることで,側鎖の TADDOL とエフェクターが水素結合することが予測される。そして,TADDOL とエフェクターが 1:1 錯形成した場合には高分子鎖は溶解し,2:1 や 1:2 以上の複数のサイトによる錯形成をした 場合には架橋がかかり高分子鎖は沈殿すると予想される。これらの会合が加熱により切断 されることで,複雑な多段階の温度応答の実現が期待される。

#### 6.2 結果と考察

まず**スキーム 6.1** に従い, TADDOL を側鎖に有する poly((*R*,*R*)-TA)を原子移動ラジカル重合(ATRP)により合成した。すべての化合物の同定は <sup>1</sup>H NMR および FT/IR 測定により行われた。また GPC 測定により poly((*R*,*R*)-TA)の数平均分子量は 62,000 および分子量分散度は 1.38 と見積もられた。





また poly((*R*,*R*)-TA)の 2 成分系における溶解性を評価した。バイアル瓶に poly((*R*,*R*)-TA) (10 g/L) および各有機溶媒 100 µL を加え,室温時および加熱時における溶解性を評価し た(表 6.1)。その結果,酢酸エチル,ケトン類,THF や 1,2-ジメトキシエタン,アニソール などのエーテル類に室温・加熱時ともに可溶であった。これらの溶媒は水素結合性アクセプ ターであるため,高分子の TADDOL 部位のヒドロキシ基に対し強く水素結合していると考 えられる。またアルコール類,ジエチルエーテル,トルエンやヘキサンに対しては常温・加 熱時ともに不溶であった。しかしハロゲン系溶媒に対しては加熱時に溶解する UCST 型温 度応答性を示した。またこれらの温度応答性は透過度測定によっても評価された(図 6.1)。 その相転移温度はいずれも 40 ℃-50 ℃ であり,溶媒の種類による大きな差は見られなかっ た。これらの UCST 型温度応答性は,中間域の極性溶媒中にて,加熱時に高分子鎖の TADDOL 同士の会合が解け,かつ溶媒分子との弱い水素結合の形成により起こっているものと考え られた。

溶媒 (ɛ/F m <sup>-1</sup> )	<b>poly((</b> <i>R</i> , <i>R</i> )-TA)の溶解性 <sup>a</sup>		泪宦亡发起	
	室温時	加熱時	—	
メタノール (32.7)	不溶	不溶		
エタノール (24.6)	不溶	不溶		
アセトン (20.7)	溶解	溶解		
2-プロパノール (19.9)	不溶	不溶		
2-ブタノン (18.5)	溶解	溶解		
シクロヘキサノン (16.1)	溶解	溶解		
シクロペンタノン (13.6)	溶解	溶解		
1,2-ジクロロエタン (10.4)	不溶	溶解	UCST	
ジクロロメタン (8.93)	不溶	溶解	UCST	
テトラヒドロフラン (7.58)	溶解	溶解		
1,2-ジメトキシエタン (7.2)	溶解	溶解		
酢酸エチル (6.02)	溶解	溶解		
クロロホルム (4.81)	不溶	溶解	UCST	
アニソール (4.33)	溶解	溶解		
ジエチルエーテル (4.33)	不溶	不溶		
トルエン (2.38)	不溶	不溶		
n-ヘキサン (1.88)	不溶	不溶		

表 6.1 poly((R,R)-TA)と各種有機溶媒との2成分系における溶解性評価

<sup>*a*</sup> [**poly**((R,R)-**TA**)] = 10 g/L.



図 6.1 poly((*R*,*R*)-TA) (10 g/L)の (a) クロロホルム (アミレン添加品), (b) ジクロロメタン および (c) 1,2-ジクロロエタン中における温度可変透過度測定

次にトルエンまたは 2-プロパノール中にて各種エフェクター存在下における poly((*R*,*R*)-TA)の温度応答性について評価した。バイアル瓶に poly((*R*,*R*)-TA)(10 g/L または 25 g/L), エフェクターを適量および溶媒 100 μL を加え,室温時および加熱時における溶解性を評価 した。エフェクターは図 6.2 のものを選択した。その結果(表 6.2),すべててのエフェクタ ー存在下において温度応答性を示し、その相転移はほとんどが UCST 型であった。一方で、 トルエン中(-)-キニン存在下にてゾルーゲル転移を示し、キニンのジアステレオマーである (+)-キニジン存在下ではゲル化は起こらず UCST 型相転移を示したことである。ゲル化が生 じた理由は、キニンがキヌクリジン部位およびキノリン部位にそれぞれ第 3 級アミンを有 しており、これらの複数の水素結合性アクセプターが高分子鎖の架橋点として強く会合し たためであると考えられる。またこのゲル化はキニンおよびキニジンのジアステレオマー を認識して生じていることが示された。さらに、トルエン中 2-メチルピペリジン存在下に おいて室温時では溶解しているが加熱とともに不溶、溶解といった LCST–UCST 型温度応 答性を示した。特に多段階の温度応答性について、より詳細な評価を行った。



図 6.2 poly((R,R)-TA)に添加したエフェクターの一覧

表 6.2 エフェクター存在下トルエンまたは 2-プロパノール中の poly((R,R)-TA)の溶解性

エフェクター	溶媒	溶解性		泪南古灰树
		室温	加熱	<u> </u>
(+)-樟脳 (1.05 M, 59.3eq.) <sup>a</sup>	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-樟脳 (1.05 M, 59.3eq.) <sup>a</sup>	トルエン	不溶	溶解	UCST
(+)-ボルネオール (0.550 M, 31.1eq.) <sup>a</sup>	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-ボルネオール (0.590 M, 33.3eq.) <sup>a</sup>	トルエン	不溶	溶解	UCST
(+)- $𝔅 𝔅 𝔅 ⊢ 𝔅 𝔅 (0.763 M, 43.1eq.)a$	トルエン	不溶	溶解	UCST
(−)- $𝔅 𝒴 ト − 𝒴 (0.728 M, 41.1eq.)a$	トルエン	不溶	溶解	UCST
(±)-1-フェニルエチルアルコール	トルエン	不溶	洃鼦	UCST
$(1.60 \text{ M}, 91.1 \text{eq.})^a$		个件	伯子乃十	UCSI
(S)-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトール	トルエン	不洨	洃鼦	UCST
(0.273 M, 15.4eq.) <sup><i>a</i></sup>			竹竹竹千	UCSI
(R)-(+)-1,1'-ビ-2-ナフトール	トルエン	不浓	浓解	UCST
(0.218 M, 12.3eq.) <sup><i>a</i></sup>			竹竹竹千	UCSI
$(-)-+ = 222 (0.177 \text{ M}, 9.97 \text{ eq.})^{a}$	トルエン	ゲル	溶解	sol-gel
(+)-キニジン (0.339 M, 19.1eq.) <sup><i>a</i></sup>	トルエン	不溶	溶解	UCST
(S)-2-メチルピペリジン	トルエン	茨解∓不茨	浓解	LCSTIUCST
(0.127 M, 2.88eq.) <sup><i>v</i></sup>	1 //	(11)1111111111111111111111111111111111	1117月十	LCSI+UCSI
(R)-2-メチルピペリジン	トルエン	滚解+不滚	浤鼦	I CST+UCST
(0.156 M, 3.53eq.) <sup><i>b</i></sup>	1 //	伯件「个伯	1117月十	LCSI+UCSI
(±)-1-フェニルエチルアミン	トルエン	不浓	浤鼦	UCST
(0.126 M, 7.11eq.)"		I TH	1/11/11	0051
(+)-樟脳 (0.729 M, 41.2eq.) <sup>a</sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-樟脳 (0.834 M, 47.1eq.) <sup>a</sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-ボルネオール (2.80 M, 158eq.) <sup>a</sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-ボルネオール (2.80 M, 158eq.) <sup>a</sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-メントール (2.70 M, 152eq.) <sup><i>a</i></sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-メントール (2.77 M, 156eq.) <sup><i>a</i></sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(±)-1-フェニルエチルアルコール	フプロパノール	不洨	洃鼦	UCST
(3.19 M, 180eq.) <sup><i>a</i></sup>	2-9 11 / 19 10	个件	伯子乃十	UCSI
(S)-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトール	2-プロパノール	不浓	浓解	UCST
(0.681 M, 38.5eq.) <sup><i>u</i></sup>		1.112	1117月十	0051
(R)-(+)-1,1'-ビ-2-ナフトール	フプロパノール	不淡	洃鼦	UCST
(0.653 M, 36.9eq.) <sup><i>u</i></sup>		1111	1117月十	0051
$(-)-+= $ $(0.671 \text{ M}, 37.9 \text{ eq.})^{a}$	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-キニジン (0.714 M, 40.3eq.) <sup><i>a</i></sup>	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(±)-2-メチルピペリジン	2-プロパノール	不浓	浓解	UCST
(2.12 M, 120eq.) <sup><i>a</i></sup>	2-7 H7 7 7		们下门十	0051
(±)-1-フェニルエチルアミン	2-プロパノール	不浓	浤鼦	UCST
$(1.57 \text{ M}, 88.8 \text{eq.})^{a}$		1.112	阳	0001

<sup>*a*</sup> [**poly**((*R***,<b>***R*)-**TA**)]=10 g/L, <sup>*b*</sup> [**poly**((*R***,<b>***R*)-**TA**)]=25 g/L.

この多段階の温度応答性の評価として,まず温度可変透過度測定を行った。その結果(図 6.3,図 6.4),(*S*)-2-メチルピペリジンおよび(*R*)-2-メチルピペリジン存在下ともに,UCST-LCST-UCST型の3重の多段階温度応答性を示すことが明らかとなった。またこの多段階相 転移はエフェクター濃度に依存的であり,高エフェクター濃度条件では LCST 型相転移が 消え単一の UCST 型相転移となることが示された。さらにエフェクターのキラリティーに 依存して,必要なエフェクター当量および相転移温度が変化した。このことよりエフェクタ ーのキラリティーを認識した相転移であるといえる。



図 6.3 poly((*R*,*R*)-TA)/(*S*)-2-メチルピペリジン/トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却 過程の温度可変透過度測定および (c) エフェクター濃度に対する昇温過程の曇点のプロッ トによる相図



図 6.4 poly((*R*,*R*)-TA)/(*R*)-2-メチルピペリジン/トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却 過程の温度可変透過度測定および (c) エフェクター濃度に対する昇温過程の曇点のプロッ トによる相図

次に、この多段階温度応答性の評価として、動的光散乱(DLS)測定を行った(図 6.6)。 この結果より、初めの UCST 以下においては 1 $\mu$ m 以上の大きい凝集体が観測され、さらに LCST から 2 度目の UCST の間では 20–500 nm の比較的小さい凝集体が観測された。またそ れ以外の領域では 10–30 nm 程度の高分子鎖単一のものと思われるピークが観測されたが、 高温においてより粒径が大きくなる傾向にあった。このことから、この多段階温度応答は、 温度上昇に応じて高分子の強い凝集→高分子単一鎖→高分子の弱い凝集→高分子鎖 1–3 個 程度の集まりへと変化をたどることにより実現されていることが示唆された。



図 6.5 DLS 測定による (a) poly((*R*,*R*)-TA) (25 g/L) /(*S*)-2-メチルピペリジン (0.127 M) /トル エン溶液の温度変化における流体力学直径推移および (b) poly((*R*,*R*)-TA) (25 g/L) /(*R*)-2-メ チルピペリジン (0.156 M) /トルエン溶液の温度変化における流体力学直径推移

続いて、高分子鎖の TADDOL 部位およびゲスト分子である 2-メチルピペリジンの会合状 態を評価するため、モデル化合物 T5 (図 6.6) および 2-メチルピペリジンの <sup>I</sup>H NMR によ る熱力学的評価を行った。はじめに T5 および 2-メチルピペリジンのトルエン-d<sub>8</sub> 中におけ る Job プロットを評価した (図 6.7)。この結果より、特に 50 °C のプロットにおいてピーク が左により、かつ T5 のモル比が高い範囲において変曲点が現れることが判明した。これは T5 (H) /2-メチルピペリジン (G) = 1:1 錯体に加え H/G = 2:1 錯体の存在を示唆する結果で あった <sup>15</sup>。



図 6.6 モデル化合物 T5 の分子構造



図 6.7 各温度におけるトルエン-*d*<sub>8</sub>中の T5 および (a) (S)-2-メチルピペリジンもしくは (b) (R)-2-メチルピペリジン混合溶液に対する Job プロット

次に, **T5** および 2-メチルピペリジンのトルエン-*d*<sup>8</sup> 中における <sup>1</sup>H NMR 滴定実験を行った。 H/G = 1:1 および 2:1 錯形成を考慮し (式 1-式 4),得られた化学シフト変化を HypNMR ソ フトウェアによりカーブフィッティングし、HG濃度、H2G濃度および会合定数を算出した。 また van't Hoff の式(式5)より、それぞれの会合における熱力学パラメーターを算出した (表 6.3)。会合定数からゲスト濃度に対するそれぞれの化学種の存在比の推移をプロット した結果(図 6.8), HG の存在比は温度上昇に伴い減少し, H<sub>2</sub>G の存在比は温度上昇に伴い 上昇の後下降し,さらにフリーの H の存在比は温度上昇と共に上昇した。つまり,低温で は HG が優勢であるが、加熱により H2G が逆転的に優勢となり、さらなる加熱によりフリ ーの H の存在比が高まることが予測された。これらのフィッティングによる各温度におけ る会合定数の評価により、poly((R.R)-TA)の多段階応答性について以下のような機構が提案 される(図 6.9)。低温状態では高分子鎖が TADDOL 同士の会合により凝集し不溶であるが, 加熱により高分子側鎖の TADDOL 部位およびエフェクターの 1:1 錯形成が起こり, 高分子 は溶解する。これが第1段階の UCST 型相転移である。加熱を続けると 1:1 錯体より 2:1 錯 体が優勢となり、エフェクターが架橋点となる形で高分子間を架橋し凝集する。これが第2 段階のLCST型相転移である。さらに加熱をすると、2:1 錯体の数が減少しフリーの TADDOL 部位が増え、凝集体の粒径も減少し見た目には溶解する。これが第3段階の UCST 型相転 移である。これらの相転移を熱力学的に考えると, はじめの UCST 型相転移は高分子鎖の エントロピー変化が小さいことを考慮すると、高分子鎖およびエフェクターの 1:1 会合のエ ンタルピー変化の小ささが駆動力となっていると考えられる。つまり高分子鎖およびエフ ェクターの 1:1 錯形成の敷居が非常に小さく, 会合によるエフェクターの負のエントロピー 変化を補うことで 1:1 錯形成が起こり,高分子鎖が溶解すると考えられる。 次に LCST 型相 転移について,1:1 錯体の解離および 2:1 錯体の会合の 2 つの現象を考慮する必要がある。 これらの熱力学パラメーターは、1:1 会合の負の値および 2:1 会合の値との和であると考え ると、そのエンタルピー変化をうまく大きなエントロピー変化の値にて補填していること がわかる。つまり LCST 型相転移は 1:1 錯体の解離および 2:1 錯形成におけるエントロピー

変化を駆動力としていると考えられる。また相転移温度はその ΔH/ΔS により与えられるた め,(S)体エフェクター時には 291 K,(R)体エフェクター時には 274 K と計算される。今回 の結果はあくまでモデル化合物によるものであることを考慮すると,実際の高分子の相転 移温度と近いといえる。最後の UCST 型相転移では,高温のために系はエントロピーに支 配されることとなり,高分子鎖およびエフェクターのすべての会合が切断され,高分子鎖は 完全にフリーとなり溶解すると考えられる。またエフェクターのキラリティーについて比 較すると,(S)体エフェクター存在下では 1:1 錯形成が強く,(R)体エフェクター存在下では 2:1 錯形成がより強い結果が現れた。このことは,透過度測定において(S)体存在下では LCST 型相転移による透過度の減少幅が小さく(より溶解性が強く),(R)体存在下では LCST 型相 転移による透過度の減少幅が小さい(より凝集力が強い)ことを反映している。

$H + G \rightleftharpoons HG$	(式1)
$HG + H \rightleftharpoons H_2G$	(式2)
$K_1 = \frac{[\mathrm{HG}]}{[\mathrm{H}] [\mathrm{G}]}$	(式3)
$K_2 = \frac{[H_2G]}{[HG][H]}$	(式4)
$\ln K_a = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R}$	(式5)

エフェク ター	温 度 (°C)	$K_1 (\mathrm{M}^{-1})$	$K_2(\mathbf{M}^{-1})$	$\Delta H_1$ (kJ mol <sup>-1</sup> ) <sup><i>a</i></sup>	$\Delta S_1 (\mathbf{J} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{mol}^{-1})^a$	$\Delta H_2 (\text{kJ} \text{mol}^{-1})^b$	$\Delta S_2 (J K^{-1} mol^{-1})^{b}$
(S)-2-メチ ルピペリ ジン	10	4.42×10 <sup>2</sup>	1.50×10 <sup>2</sup>	-64.6	-176	43.6	196
	20	2.59×10 <sup>2</sup>	2.24×10 <sup>2</sup>				
	30	1.28×10 <sup>2</sup>	4.49×10 <sup>2</sup>				
	40	3.54×10 <sup>1</sup>	1.25×10 <sup>3</sup>				
	50	4.28	7.47×10 <sup>3</sup>				
	80	3.63	3.18×10 <sup>3</sup>				
(R)-2-メチ ルピペリ ジン	10	5.09×10 <sup>2</sup>	6.88×10 <sup>2</sup>	-57.9	-156	23.6	141
	20	2.15×10 <sup>2</sup>	1.13×10 <sup>3</sup>				
	30	7.87×10 <sup>1</sup>	1.80×10 <sup>3</sup>				
	40	2.02×10 <sup>1</sup>	6.68×10 <sup>3</sup>				
	50	4.89	8.11×10 <sup>3</sup>				
	80	6.76	3.39×10 <sup>3</sup>				

表 6.3 T5 および(S)-2-メチルピペリジンまたは(R)-2-メチルピペリジンとの会合定数および 熱力学パラメーター

 $^{a} \Delta H_{1}$  および  $\Delta S_{1}$  は  $K_{1}$ の van't Hoff の式より決定した。 $^{b} \Delta H_{2}$  および  $\Delta S_{2}$  は  $K_{2}$ の van't Hoff の式より決定した。



図 6.8 T5 (H) /(S)-2-メチルピペリジン (G) /トルエン-*d*<sub>8</sub> における各温度でのゲスト濃度変 化に対する (a) HG, (b) H<sub>2</sub>G, (c) H の存在比推移および (d) ゲスト濃度が 3.2 eq.時の温度変 化に対する存在比推移, T5 (H) /(*R*)-2-メチルピペリジン (G) /トルエン-*d*<sub>8</sub> における各温度 でのゲスト濃度変化に対する (e) HG, (f) H<sub>2</sub>G, (g) H の存在比推移および (h) ゲスト濃度が 3.2 eq.時の温度変化に対する存在比推移



**図 6.9**<sup>1</sup>H NMR 滴定実験のフィッティングより予想される UCST-LCST-UCST 型相転移の機構

#### 6.3 結言

TADDOL 部位を側鎖に有する高分子を合成し、そこにエフェクターとして 2-メチルピペ リジンを添加することにより、トルエン中にて UCST-LCST-UCST 型の三重の多段階温度 応答性を初めて実現した。さらに加えるエフェクターのキラリティーにより、その必要な濃 度や相転移温度にて異なる挙動を示し、キラル認識をしていることを明らかとした。またこ の多段階の相転移について透過度測定および DLS 測定を行った。さらにモデル化合物によ る<sup>1</sup>H NMR 滴定実験のカーブフィッティングにより熱力学的に評価した。その結果、1:1 錯 形成および 2:1 錯形成における優位性が熱的に変化することにより、多段階の温度応答性が 発現されていることが示唆された。

#### 6.4 実験

試薬および測定機器

試薬に関して特に断りのないものは和光純薬,東京化成およびシグマ・アルドリッチから 購入し,精製せずに用いた。合成条件において特に断りのないものは窒素雰囲気下にて行っ た。<sup>1</sup>H NMR および <sup>13</sup>C NMR スペクトル測定は Bruker DRX-500(北大理学部)および JEOL ECS-400(北大薬学部)にて行った。FTIR スペクトル測定は Jasco FT/IR-4100(Jasco ATR PR0450-S 付属)にて室温で行った。サイズ排除クロマトグラフィー(ゲルろ過クロマトグ ラフィー)は Shimadzu LC-20A(Shodex KD-805 カラム 2 本直列)および Shimadzu RID-10A 屈折率検出器にて,DMF(10 mM LiBr)溶媒を用いて 40 ℃ にて行った。解析にはポリ(エ チレンオキサイド)標準を用いて相対分子量を算出した。温度可変透過度測定は Jasco V-570 紫外可視分光計(Jasco ETC-505T 温度調節器付属)を用いて、測定波長 800 nm,温度勾配 1 ℃/min にて行った。DLS 測定は北海道大学創成研究機構オープンファシリティーにて Beckman-Coulter Delsa Nano HC を用いて行った。ESI MS 測定は北海道大学創成研究機構グ ローバルファシリティーセンターにて委託分析した。 4-オキソペンチルベンゾエート (T1) の合成<sup>16</sup>

脱気窒素置換をした二口丸底フラスコに 5-ヒドロキシ-2-ペンタノン 513 mg (5.02 mmol), トリエチルアミン 579 mg (5.72 mmol), ジクロロメタン (超脱水) 10 mL を加え,氷浴で冷 やしながら塩化ベンゾイル 788 mg (5.60 mmol)を加えた。室温にて 22 時間撹拌後,GC にて 原料の残存を確認したためトリエチルアミン 508 mg (5.02 mmol)および塩化ベンゾイル 771 mg (5.48 mmol)を加え,室温にて 3.5 時間撹拌した。原料の残存を確認したためさらにトリ エチルアミン 510 mg (5.04 mmol)および塩化ベンゾイル 755 mg (5.37 mmol)を加え,室温に て 18 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した後,水層を ジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ,溶媒 を留去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=98:2 →60:40) にて精製後,溶媒留去および真空乾燥により無色液体を得た(437 mg, 2.12 mmol, 42%)。



**T1**: 無色液体. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 8.01–8.05 (m, 2H), 7.57 (tt, J = 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (quin, J = 6.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 207.68, 166.54, 132.99, 130.17, 129.55, 128.39, 64.11, 39.97, 30.06, 22.90. FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3064.3, 3033.5, 2962.1, 2898.5, 1715.4, 1601.6, 1584.2, 1452.1, 1412.6, 1384.6, 1356.7, 1315.2, 1275.7, 1169.6, 1117.5, 1070.3, 1026.9, 960.4, 713.5, 688.5, 675.0. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na 229.0835, found: 229.0833.

4.4-ジメトキシフェニルベンゾエート (T2) の合成<sup>16</sup>

脱気窒素置換をしたセプタムキャップ付き 2 mL シュレンク管に T1 249 mg (1.21 mmol)お よび 2.11 mMp-トルエンスルホン酸一水和物-メタノール溶液 0.6 mL を加え, さらにオルト ギ酸トリメチル 169 mg (1.59 mmol) を加え室温にて 1.5 時間撹拌した。さらにオルトギ酸ト リメチル 219 mg (2.06 mmol) を加え室温にて 1.5 時間撹拌した。GC にて原料の消失を確認 後,飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて溶液を中和後,ジエチルエーテルによる抽出および 飽和食塩水による洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し,エバポレータ ーにて溶媒を留去した。真空乾燥後, 無色液体を得た (194 mg, 0.771 mmol, 64%)。



**T2**: 無色液体. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 1.75–1.86 (m, 4H), 1.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 166.58, 132.99, 130.33, 129.53, 128.39, 101.33, 64.95, 48.19, 32.95, 23.83, 20.98. FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3089.4, 3063.4, 3033.5, 2989.1, 2956.3, 2900.4, 2829.1, 1719.3, 3063.4, 3033.5, 2990.1, 2956.3, 2900.4, 2829.1, 1719.2, 1680.7, 1601.6, 1584.2, 1491.7, 1452.1, 1378.9, 1314.3, 1276.6, 1220.7, 1175.4, 1112.7, 1086.7, 11069.3, 1051.0, 1026.9, 989.3, 901.6, 880.3, 844.7, 712.6, 687.5, 675.9. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na 275.1254, found: 275.1250.

(4*R*,5*R*)-ジメチル 2-(3-(ベンゾイロキシ)プロピル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジカルボ キシレート (**T3**) の合成 <sup>13,16</sup>

セプタムラバー付き 50 mL 二口丸底フラスコに(*R*,*R*)-酒石酸ジメチルを加え,脱気窒素置 換をした。**T2** 1.48 g (5.88 mmol),酢酸エチル (超脱水) 11.8 mL を加え,氷浴で冷やしなが ら三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 1.65 g (11.6 mmol)を加えた。室温にて 28 時間撹拌 後,さらに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 809 mg (5.70 mmol)を加えた。室温にて 2.5 時間撹拌後,飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し,酢酸エチルにて抽出した。飽和食 塩水にて洗浄後,有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し,溶媒留去した。真空乾燥後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し,無色オイ ル状液体を得た (1.51 g, 4.12 mmol, 70%)。



**T3**: 無色オイル状液体 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.88–1.98 (m, 4H), 1.48 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 170.12, 169.62, 166.57, 132.89, 130.31, 129.57, 128.34, 115.03, 64.73, 52.90, 52.87, 35.82, 24.47, 23.26. FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3063.4, 3032.5, 2989.1, 2956.3, 2854.1, 1759.7, 1718.3, 1601.6, 1584.2, 1452.1, 1438.6, 1381.7, 1315.2, 1278.6, 1216.9, 1176.4, 1111.8, 1071.3, 1025.9, 895.8, 864.9, 808.0, 749.2, 714.5, 688.5, 675.0. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>Na 389.1207, found: 389.1203.

((4*R*,5*R*)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニル メタノール) (**T4**) の合成 <sup>13,16</sup>

セプタムラバー,ジムロートおよび滴下ロート付き 100 mL 三口丸底フラスコに削り状マ グネシウム 255 mg (10.5 mmol)を加え,ヒートガンによる加熱を行いながら 30 分間真空引 きした。窒素置換をした後,THF 2.5 mL および 1,2-ジブロモエタン 2 滴 (シリンジ針 23G) を加え,滴下ロートを用いてブロモベンゼン 1.1 mL (10.5 mmol) の THF 5.0 mL 溶液を徐々 に加えた。室温にて 1 時間撹拌することでグリニャール試薬の調製を完了した。ここに, 氷浴にて冷やしながら T3 549 mg (1.5 mmol) の THF 3.0 mL 溶液を徐々に加えた。室温にて 21.5 時間撹拌後,1 M-塩化アンモニウム水溶液にて pH がおよそ 8 となるまで中和し,酢酸 エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後,有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し, 溶媒留去した。真空乾燥後,シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =7:3) にて精製し,白色固体を得た (605 mg,1.18 mmol, 79%)。



**T4**: 白色固体 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.50 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 7.21–7.37 (m, 16H), 4.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.43 (br, 2H), 1.15–1.59 (m, 5H), 0.97 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 128.53, 128.19, 128.16, 127.62, 127.59, 127.50, 127.42, 127.33, 127.30, 127.20, 110.88, 81.14, 80.63, 78.22, 78.20, 62.61, 36.53, 27.17, 24.74. FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3335.3, 3179.1, 3090.4, 3060.5, 3027.7, 2951.5, 2897.5, 1495.5, 1446.4, 1376.0, 1231.3, 1205.3, 1145.5, 1081.9, 1039.4, 1020.2, 911.2, 899.6, 763.7, 740.5, 726.1, 696.2, 668.2, 640.3, 609.4. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na 533.2299, found: 533.2298.

3-((4*R*,5*R*)-4,5-ビス(ヒドロキシジフェニルメチル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロピ ルアクリレート ((*R*,*R*)-TA) の合成<sup>13</sup>

セプタムおよび三方コック付き 300 mL 二口丸底フラスコに撹拌子および T4 5.10 g (10.0 mmol) を入れ脱気窒素置換した。その後トリエチルアミン 1.20g(11.9 mmol) および超脱水 ジクロロメタン 100 mL を加え,氷浴にて冷やしながら塩化アクリロイル 863 mg (9.54 mmol)を加え,室温にて3時間撹拌した。その後,水を加え反応を停止させ、ジクロロメタ ンにて3回抽出後,飽和塩化ナトリウム水溶液にて分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネ シウムにて乾燥させ,溶媒を留去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =96:4→72:28) を複数回行い,溶媒留去および真空乾燥により白色固 体を得た。



(*R*,*R*)-TA: 白色固体 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 7.42–7.56 (m, 4H), 7.21–7.42 (m, 16H), 6.38 (dd, *J* = 17.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.4 Hz, 10.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 18.7 Hz, 8.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.92–4.02 (m, 2H), 1.20–1.59 (m, 4H), 0.97 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 166.16, 145.96, 145.94, 142.49, 142.48, 130.64, 128.71, 128.66, 128.47, 128.16, 128.15, 128.00, 127.64, 127.59, 127.57, 127.32, 127.30, 127.26, 127.22, 110.25, 81.01, 80.21, 78.29, 78.16, 64.37, 36.52, 24.80, 23.24. FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3335.3, 3088.4, 3059.5, 3034.4, 2983.3, 2960.2, 2930.3, 1721.2, 1702.8, 1632.4, 1617.0, 1600.6, 1494.6, 1446.4, 1408.7, 1376.9, 1295.9, 1272.8, 1192.8, 1083.8, 1071.3, 1050.1, 1019.2, 983.5, 912.2, 896.7, 810.9, 762.7, 740.5, 726.1, 696.2, 667.2, 640.3, 608.4. HRMS (ESI) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C36H36O6Na 587.2404, found: 587.2401.

原子移動ラジカル重合 (ATRP) による poly((R,R)-TA)の合成

使用する直前に、CuBr を酢酸中で 1 時間撹拌することにより精製した。また DMF は蒸留 し、2-ブロモイソブチル酸エチル (EtBriB) および N,N,N',N''-ペンタメチルジエチレントリアミン (PMDETA) は 1 時間窒素バブリングすることで脱酸素した。凍結アンプル管に (R,R-TA) (847 mg, 1.50 mmol), EtBriB (1.56 mg, 8.00 µmol), CuBr (1.15 mg, 8.02 mmol) and PMDETA (4.03 mg, 23.3 mmol) を加え DMF (750 µL) に溶解させた。3 回の凍結脱気操作お よび封管の後 80 °C にて 72 時間加熱した。ジエチルエーテル (500 mL) に溶液を沈殿させ た後、回収した高分子を酢酸エチルに溶かし 0.1 M HClaq にて 2 回分液抽出した。再度ジエ チルエーテル (500 mL) に溶液を再沈殿させた後、真空乾燥により白色固体を得た (230 mg, 27%)。



**poly**((*R*,*R*)-TA): 白色固体 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, r.t.):  $\delta$  (ppm) 6.65–7.80 (m, 20H), 4.10–4.52 (br, 2H), 3.14–3.80 (br, 2H), 0.81–2.26 (m, 7H), 0.36–0.81 (br, 3H). FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3309.2, 3056.6, 3028.7, 2938.0, 2843.5, 1731.8, 1493.6 1446.4, 1159.0, 1051.0, 1032.7, 1019.2, 911.2, 895.8, 759.8, 740.5, 696.2, 667.2, 639.3. SEC (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C, PMMA std.):  $M_n = 6.20 \times 10^4$ ,  $M_w/M_n = 1.38$ .



図 6.10 poly((*R*,*R*)-TA)の GPC クロマトグラム (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C)

DLS 測定

スクリューキャプ付き石英セルに poly((*R*,*R*)-TA) 17.5 mg, (*S*)-2-メチルピペリジン (0.127 M) または(*R*)- 2-メチルピペリジン (0.156 M)を加え,トルエン 0.7 mL に懸濁させた。658 nm の測定波長により,各温度における流体力学直径が算出された (図 6.11)。また図 6.5 では,各温度におけるもっとも散乱強度の強いピークの粒径を示している。



図 6.11 poly((*R*,*R*)-TA) (25 g/L) /(*S*)-2-メチルピペリジン (0.127 M) /トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却過程の DLS 測定による粒径分布および poly((*R*,*R*)-TA) (25 g/L) /(*R*)-2-メチルピペリジン (0.156 M) /トルエン溶液における (c) 昇温過程, (d) 冷却過程の DLS 測定による粒径分布

Job プロット

**T5** および 2-メチルピペリジンの合計の濃度を 100 mM とし, **T5** のモル比が 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 となるように溶液を調整し, 各温度における <sup>1</sup>H NMR スペクトル測 定を行い, **T5** の o 位のベンゼン環のプロトンにおけるピークシフトを追跡することにより Job プロットを作製した。

<sup>1</sup>H NMR 滴定

**T5**の濃度は5mMとし、そこに2-メチルピペリジンを0,2,4,5,6,8,10,12,16,20mMと なるように溶液を調整し、各温度における<sup>1</sup>HNMRを測定し、**T5**のの位のベンゼン環のプ ロトンにおけるピークシフトをゲスト濃度に対してプロットした。さらに HypNMR により H/G = 1:1 錯体および 2:1 錯体を考慮しフィッティングすることにより、滴定曲線(図 6.12,

![](_page_96_Figure_1.jpeg)

図 6.13)を得た。また van't Hoff プロット(図 6.14)より熱力学パラメーターを得た。

図 6.12 (a) 10 °C, (b) 20 °C, (c) 30 °C, (d) 40 °C, (e) 50 °C, (f) 80 °C における T5 に対する (S)-2-メチルピペリジン滴定による, (S)-2-メチルピペリジン濃度に対する T5 の *o* 位のベン ゼン環のプロトンにおけるピークシフトのプロットおよび, HypNMR によるカーブフィッ ティング

![](_page_97_Figure_1.jpeg)

図 6.13 (a) 10 °C, (b) 20 °C, (c) 30 °C, (d) 40 °C, (e) 50 °C, (f) 80 °C における T5 に対する (*R*)-2-メチルピペリジン滴定による, (*R*)-2-メチルピペリジン濃度に対する T5 の *o* 位のベン ゼン環のプロトンにおけるピークシフトのプロットおよび, HypNMR によるカーブフィッ ティング

![](_page_97_Figure_3.jpeg)

図 6.14 T5 および (a) (S)-2-メチルピペリジンまたは (b) (R)-2-メチルピペリジンの会合における van't Hoff プロット

#### 6.5 参考文献

- (1) Arotçaréna, M.; Heise, B.; Ishaya, S.; Laschewsky, A. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124 (14), 3787–3793.
- Virtanen, J.; Arotçaréna, M.; Heise, B.; Ishaya, S.; Laschewsky, A.; Tenhu, H. *Langmuir* 2002, *18* (14), 5360–5365.
- (3) Karjalainen, E.; Aseyev, V.; Tenhu, H. Polym. Chem. 2015, 6 (16), 3074–3082.
- (4) Hua, F.; Jiang, X.; Zhao, B. *Macromolecules* **2006**, *39* (10), 3476–3479.
- Plamper, F. A.; Schmalz, A.; Ballauff, M.; Müller, A. H. E. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129 (47), 14538–14539.
- (6) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134* (20), 8344–8347.
- (7) Zhang, Q.; Hong, J. D.; Hoogenboom, R. Polym. Chem. 2013, 4 (16), 4322–4325.
- (8) Weiss, J.; Laschewsky, A. *Langmuir* **2011**, *27* (8), 4465–4473.
- (9) Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52 (15), 4174–4178.
- (10) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40 (1), 92–138.
- (11) Toda, F.; Tanaka, K.; Ootani, M.; Hayashi, A.; Miyahara, I.; Hirotsu, K. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993, No. 18, 1413–1415.
- (12) Toda, F. Bioorg. Chem., 1991, 157–168.
- (13) Seebach, D.; Marti, R. E.; Hintermann, T. Helv. Chim. Acta 1996, 79 (6), 1710–1740.
- (14) Degni, S.; Strandman, S.; Laari, P.; Nuopponen, M.; Wilén, C. E.; Tenhu, H.; Rosling, A. *React. Funct. Polym.* 2005, 62 (3), 231–240.
- (15) Ulatowski, F.; Dąbrowa, K.; Bałakier, T.; Jurczak, J. J. Org. Chem. 2016, 81 (5), 1746–1756.
- Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.;
  Gysid, P.; La Vecchia, L. *Chim. Int. J. Chem.* 1991, 45 (7–8), 238–244.

## 第7章 結言

2 成分の温度応答性高分子溶液システムを 3 成分系へと要素を抽出することで有機溶媒 中への温度応答性の拡張が可能である。本論文ではその 3 成分による温度応答性高分子溶 液システムについて,高分子主鎖,エフェクターおよび高分子側鎖について適切なアレンジ を行うことで,単調な温度応答性ではない新たなる刺激応答性システムの構築を可能とし た。この刺激応答性高分子溶液システムは、エフェクターの化学反応および化学平衡を用い た高分子の溶解性の制御が可能であり、生物のタンパク質の機能発現システムに近いもの であるといえる。このことは、分子生物学が明らかとした複雑な生体機構を模倣することが 可能であることを示し、生き物のような能動的な変化を人工的な分子操作により誘起可能 であることを示唆している(図7.1)。

第2章では、側鎖にウレア官能基を有するポリアクリレート(PUA)、ポリメタクリレート(PUMA)およびポリビニルエーテル(PUVE)を作製し、それぞれの温度応答性について比較した。その結果、どの高分子も1-ヘキサノール添加時ではLCST型相転移を示し、ラウリン酸添加時ではUCST型相転移を示した。高分子主鎖の違いによる差は温度応答性を示す際の適当なエフェクターの量に影響が現れ、これは主鎖の疎溶媒性によるものであると考察された。しかしながら、3 成分系の高分子溶液による LCST型相転移という現象は、高分子側鎖およびエフェクターの会合/非会合によるエントロピーの変化が駆動力となっており、主鎖の細かな分子構造の違いによるエンタルピーの変化による影響は小さいことが示唆された。

第3章では,エフェクターに対し有機反応を導入することで,高分子の相分離を誘起させることに成功した。PUA/1-ヘキサノール/1,2-ジクロロエタン (DCE)の高分子溶液に対し,トリメチルシリルシアニド (TMSCN)を加えることで1-ヘキサノールをシリルエーテル化し,エフェクター濃度を調節することで相分離現象が誘起された。この有機反応は<sup>1</sup>H NMRによりモニタリング可能であり,反応時間および反応量により高分子の相転移温度(曇点)を容易に制御可能であった。

第4章では,光照射により開裂しエフェクターを産出するケージドエフェクター(DMNB) を合成し, PUA/ラウリン酸/1,2-ジメトキシエタン (DME)の溶液に対して DMNB を加え, 光照射を行うことで,光照射時間に応じた LCST 型の相転移温度の変化を見出すことに成 功した。この光化学反応は<sup>1</sup>HNMR によりモニタリング可能であった。第3章および第4章 における化学反応による高分子の溶解性制御は,要するにエフェクター濃度の変更に伴う 相転移温度の変化を観測しているに過ぎず,当たり前の結果であるといえる。しかしながら, 高分子化学の視点からこれらの現象を俯瞰したときに,化学反応に応答して即座にそのコ ンフォメーションを変化させるような系は人工系では極めて珍しいといえる。

第5章では、高分子側鎖に対し不斉中心を導入することで、エフェクターのキラリティー

に応じてその曇点を変えることが明らかとなった。さらに CD スペクトル測定により,エフ ェクターのキラリティーに応じたジアステレオマー錯体の形成が示され,このジアステレ オマーによる分子構造の違いが,高分子の相転移に影響を与えていることが示唆された。

第6章では、側鎖に TADDOL 部位を持つ高分子を作製し、トルエン中、適量の 2-メチル ピペリジン存在下にて UCST-LCST-UCST 型相転移を示すことを明らかとした。またモデ ル化合物の <sup>1</sup>H NMR スペクトル測定により、TADDOL 部位(H) および 2-メチルピペリジ ン(G) による H/G = 1:1 および 2:1 の超分子錯体の存在が示唆され、これらの錯形成が温 度変化により流動的に推移することで複雑な多段階温度応答性を実現していることが示唆 された。

本論文にて著者は、3 成分による温度応答性高分子溶液システムに対し、高分子主鎖やエフェクター、高分子側鎖の分子構造をアレンジすることにより、相転移における曇点を変化させた。この分子構造のアレンジは相転移におけるエンタルピーの変化に寄与するものであり、エントロピー駆動である LCST 型相転移においては小さな変化ではあるが、その曇点を変化させるには十分なものであった。さらに著者は高分子とエフェクターの超分子錯体において複数の化学種を導入することにより、そのエンタルピー変化およびエントロピー変化を操ることで多段階の相転移の誘起に成功した。このように、温度応答性高分子における超分子化学的な分子設計は、温度応答性のあり方を大きく拡張するものであり、今後の機能性高分子における分子設計の礎となることが期待される。

![](_page_100_Figure_4.jpeg)

図7.13 成分の温度応答性高分子溶液システムにおけるエフェクターの化学反応および化学 平衡を用いた生物系を目指した発展

## 本論文に関わる出版物一覧

第2章

Naya, M.; Kokado, K.; Landenberger, K. B.; Kanaoka, S.; Aoshima, S.; Sada, K. *Macromol. Chem. Phys.* in press.

第3章 Naya, M.; Hamano, Y.; Kokado, K.; Sada, K. ACS Macro Lett. **2017**, 6(9), 898–902.

第4章 Naya, M.; Kokado, K.; Sada, K. to be submitted.

第5章 Naya, M.; Kokado, K.; Sada, K. to be submitted.

第6章 Naya, M.; Kokado, K.; Sada, K. to be submitted.

# 刊行物一覧

Kokado, K.; Naya, M.; Sada, K. Sustainable Nanoscale Engineering: From Materials Design to Chemical Processing, ELSEVIER, **2019**, pp. 351–372

納谷 昌実,小門 憲太,佐田 和己, *刺激応答性高分子ハンドブック*,エヌ・ティー・エス, **2018**, pp. 15–24.

# 本論文に含まれない出版物一覧

Gharib, D. H.; Amemori, S.; Naya, M.; Kokado, K.; Sada, K. RSC Adv. 2015, 5(108), 89319-89322.

## 謝辞

本研究を行うにあたり,終始懇切丁寧な御指導,御鞭撻を賜りました,北海道大学大学院 理学研究院 佐田 和己 教授に心より感謝の意を表します。

また研究遂行にあたり,有益な御教示,御助言を戴きました,北海道大学大学院理学研究院 角五 彰 准教授,小門 憲太 助教, Arif Md. Rashedul Kabir 特任助教,北海道大学電子科学研究所 平井 健二 准教授に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり,御指導,御助言を戴きました北海道大学大学院理学研究院 村越 敬 教授,武田 定 教授,北海道大学大学院工学研究院 長谷川 靖哉 教授に深く感謝 致します。

本研究遂行のため、サンプルを御提供下さった大阪大学大学院理学研究科 青島 貞人 教授、滋賀県立大学工学部 金岡 鐘局 教授、京都大学大学院工学研究科 Kira Beth Landenberger 講師に深く御礼申し上げます。

本研究に携わり,実験および測定の技術について御指導頂きました井上 大介 博士,石 渡 拓巳 博士,永田 俊次郎 博士,伊藤 正樹 博士,須藤 慎也 博士,山田 泰平 博士,岡 千尋 氏,谷口 諒輔 氏,南部 貴則 氏,濱野 芳美 氏,和田 将輝 氏 をはじめとする佐田研究室の構成員に深く感謝致します。

本研究遂行のため、北海道大学創成研究機構グローバルファシリティセンターオープン ファシリティシステムに登録されている JEOL ECS-400 を使用させてくださった北海道大学 大学院薬学研究院 勝山 彬 助教に深く感謝の意を表します。

本研究遂行のため,動的光散乱測定装置 Beckman-Coulter Delsa Nano HC を使用させてい ただいた北海道大学創成研究機構グローバルファシリティセンターオープンファシリティ 部門 吉沢 友和 氏に深く感謝の意を表します。

本研究遂行のため, ESI MS 測定を行っていただいた北海道大学創成研究機構グローバル ファシリティセンター機器分析委託部門のスタッフ御一同に深く感謝の意を表します。

最後に,研究生活を経済的および精神的に支えて下さいました父 納谷 真二 氏,母 納谷 文子 氏,兄 納谷 拓実 氏をはじめとする家族ならびに友人としてサポートし てくださった小野寺 洋 氏,北原 勝真 氏に深く感謝申し上げます。