



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
Type	theses (doctoral)
File Information	Masami_NAYA.pdf



[Instructions for use](#)

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¹⁾。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。

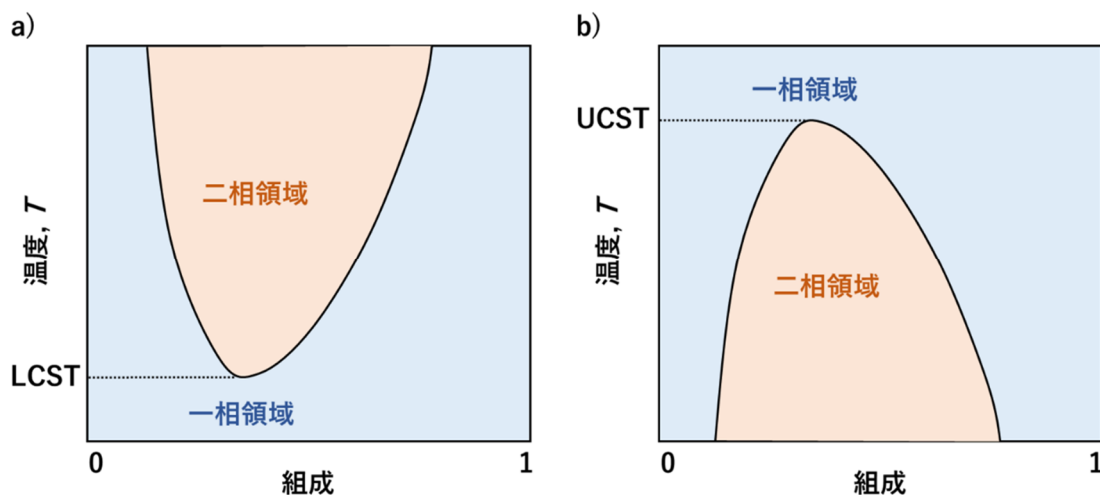


図 1.1 a) LCST 型相転移および b) UCST 型相転移の模式的な相図

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解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。

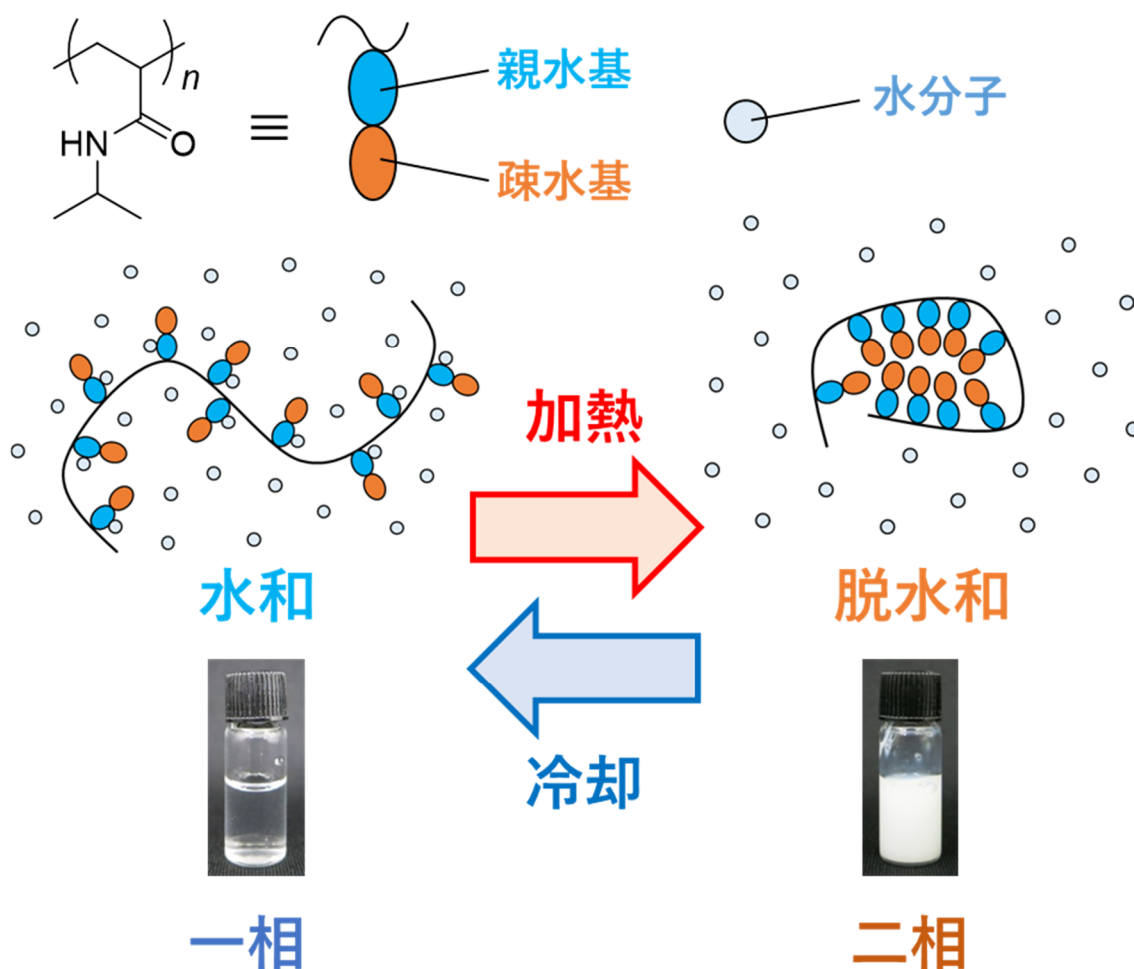


図 1.2 高分子水溶液の LCST 型相転移機構の模式図 (PNIPAM の例)

1.2 高分子の熱力学²

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 ΔS_{mix}^P が与えられ、

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

となる。ここで k_{B} はボルツマン定数であり、 ϕ_0 および ϕ_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 $n N_1$ 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 $\Delta S_{\text{mix}}^{\text{M}}$ は以下を与えられる。

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

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 $k_{\text{B}} N_1 (n - 1) |\ln \phi_1|$ 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。

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

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）、 $\Delta \varepsilon$ 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、 $\Delta G_{\text{mix}} = 0$ 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³。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^{5,6}。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坦な 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

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⁷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 °C 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^{8,9}。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^{10,11}。

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¹²、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¹³。

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^{14,15}。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¹⁶、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¹⁷。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¹⁸、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¹⁹。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²⁰。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²¹、ポリスチレン²²、ポリホスファゼン²³、ポリノルボルネン²⁴、ポリ乳酸²⁵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²⁶ やポリオキサジン²⁷ も LCST 型相転移を示し、相転移温度は 60 °C 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²⁸。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 °C 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 °C 以上へと上昇させることも可能である²⁹。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³⁰、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³¹。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。

第1章

表 1.1 水溶液中において LCST 型相転移を示す高分子

高分子	LCSTまたは曇点 (°C)	高分子	LCSTまたは曇点 (°C)
ポリN-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAM)	32	ポリN-ビニルピロリドン (PVP)	30
ポリN-n-プロピルアクリルアミド (PNNPAM)	23	ポリN-ビニルカプロラクタム (PVCL)	31
ポリN-シクロプロピルアクリルアミド (PNCAPAM)	49	ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン) (PEIOx)	62-65
ポリN,N-ジエチルアクリルアミド (PDEAM)	32	ポリ(2-エチル-2-オキサジン) (PEIOZI)	56
ポリN-ビニルイソブチルアミド (PNVIBM)	39	ポリメチルビニルエーテル (PMVE)	35
ポリエチレンオキシド (PEO)	99-176	ポリ(2-メトキシエチルビニルエーテル) (PMOVE)	41
ポリプロピレンオキシド (PPO)	0-50	ポリジメチルアミノエチルメタクリレート (PDMAEMA)	78
ポリオリゴエチレングリコールメタクリレート (POEGMA)	26 (x=2) 52 (x=3)	ポリ(2-ヒドロキシプロピルアクリレート) (PHPA)	37
オリゴキシエチレン鎖含有ポリスチレン誘導体	13 (x=3) 39 (x=4) 55 (x=5)	ポリ(ビニルアルコール-co-ビニルアセタール)	17-41
オリゴキシエチレン鎖含有ポリスファゼン誘導体	65	ポリ(2-エトキシ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン) (PEP)	38
オリゴキシエチレン鎖含有ポリノルボルネン誘導体	26	エラスチン類似ポリペプチド (ELP)	27-40
オリゴキシエチレン鎖含有ポリ乳酸誘導体	17 (x=3) 37 (x=4)	2-ヒドロキシ-3-ブトキシプロピル化デンプン (HBPS)	4.5-32.5

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³、また PEO もエタノール中にて UCST 型相転移を示す³²。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³³。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)³⁴。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鑄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られる。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)^{37,38}。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られる。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。

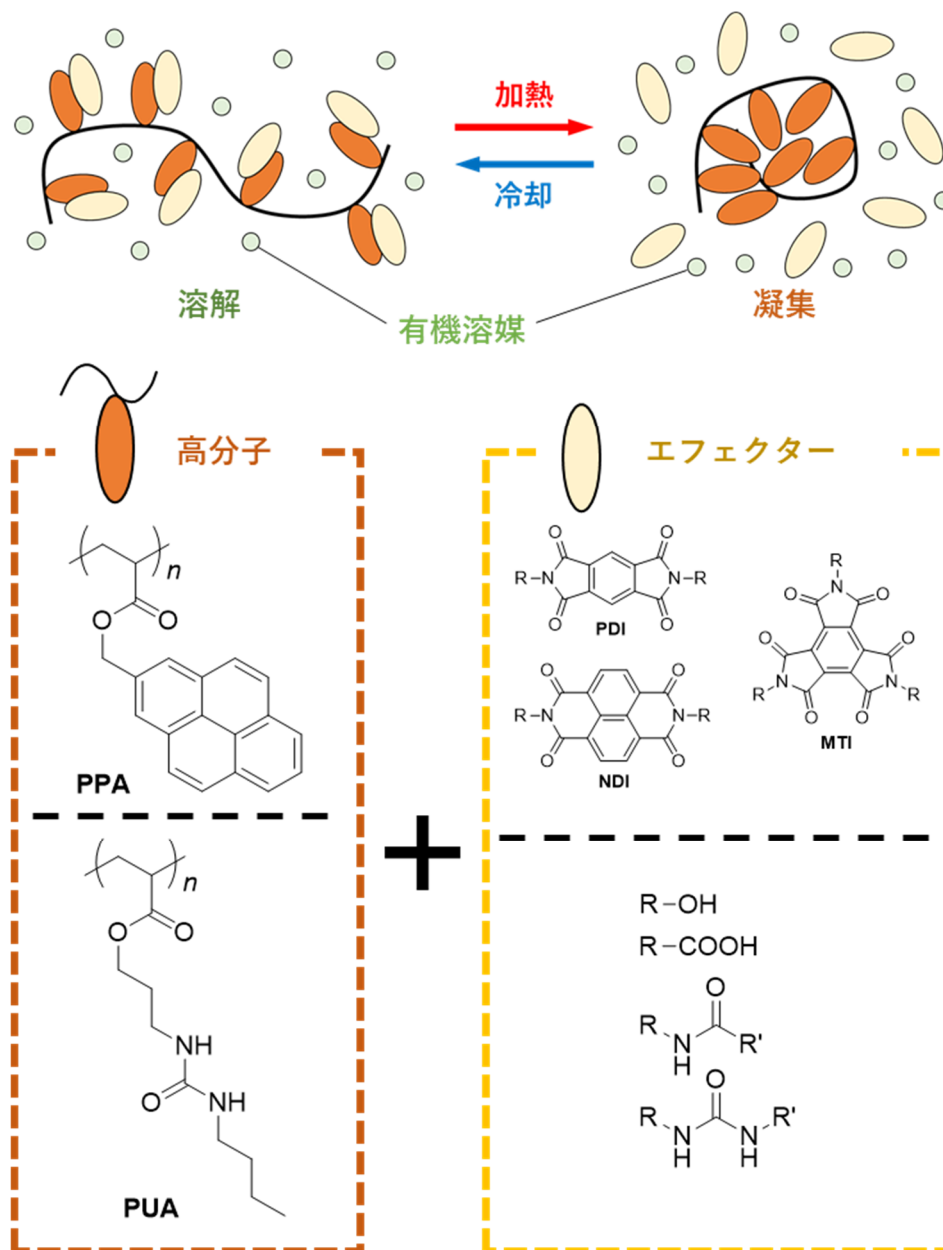


図 1.3 有機溶媒中にて LCST 型相転移を示す 3 成分系高分子溶液の概念図および分子設計

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といった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、应用到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さ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³⁹。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⁴⁰。

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で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⁴¹。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^{42,43}。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 °C 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⁴⁴。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⁴⁵。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)。

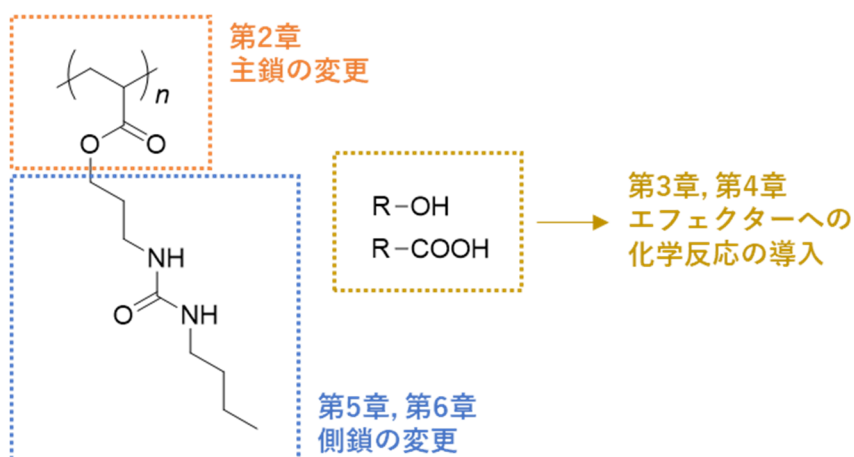


図 1.4 本論文の概略図

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。

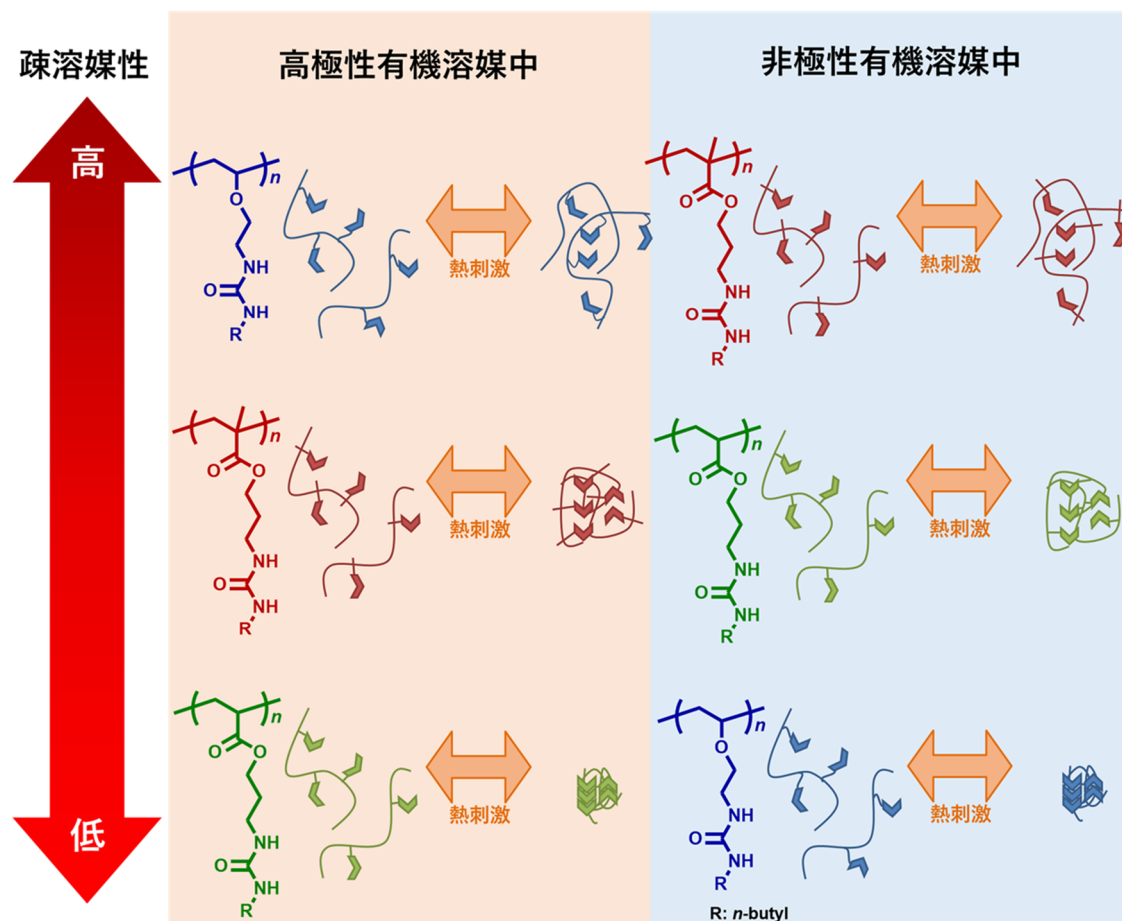


図 1.5 主鎖の違いによる高分子の温度応答性における疎溶媒性への影響（第2章）

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。

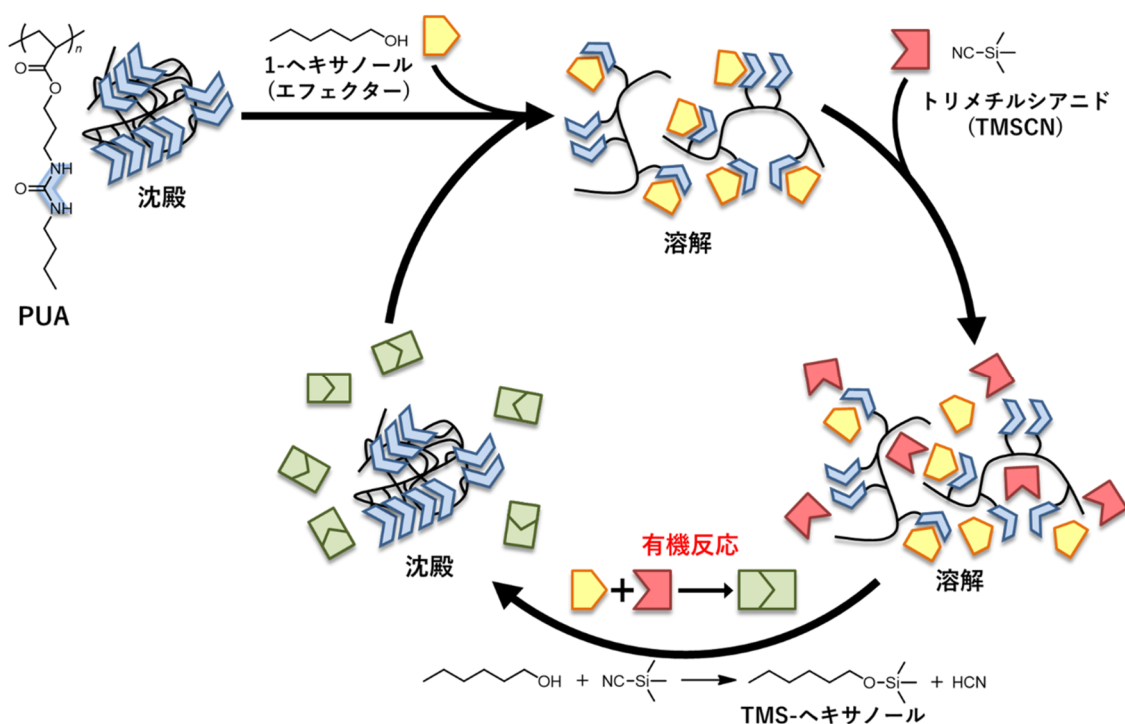


図 1.6 有機反応により誘起される高分子の相分離 (第3章)

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。

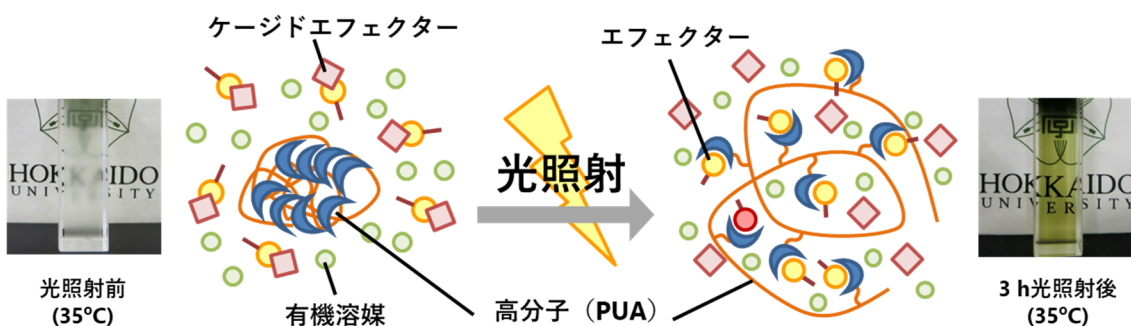


図 1.7 エフェクターへの光化学反応の導入による高分子の溶解性制御 (第4章)

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。

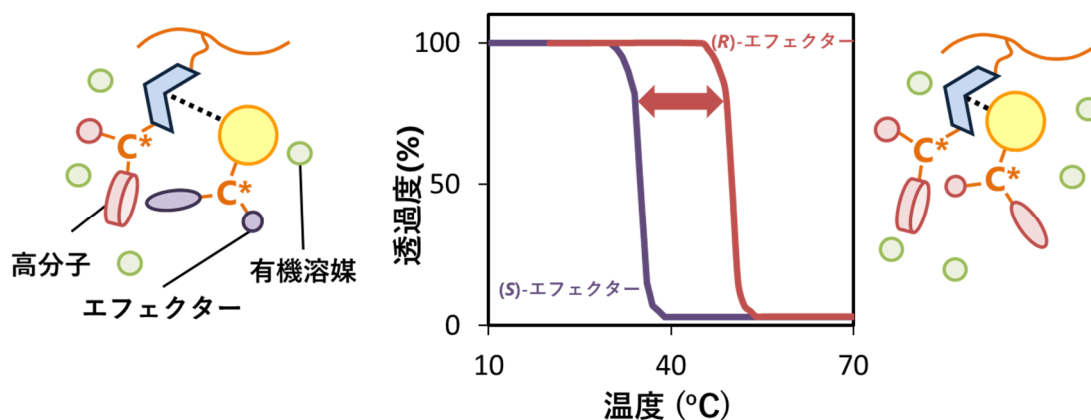


図 1.8 高分子側鎖への不斉中心導入による温度応答的なキラリ認識 (第 5 章)

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 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -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 ^1H 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)。

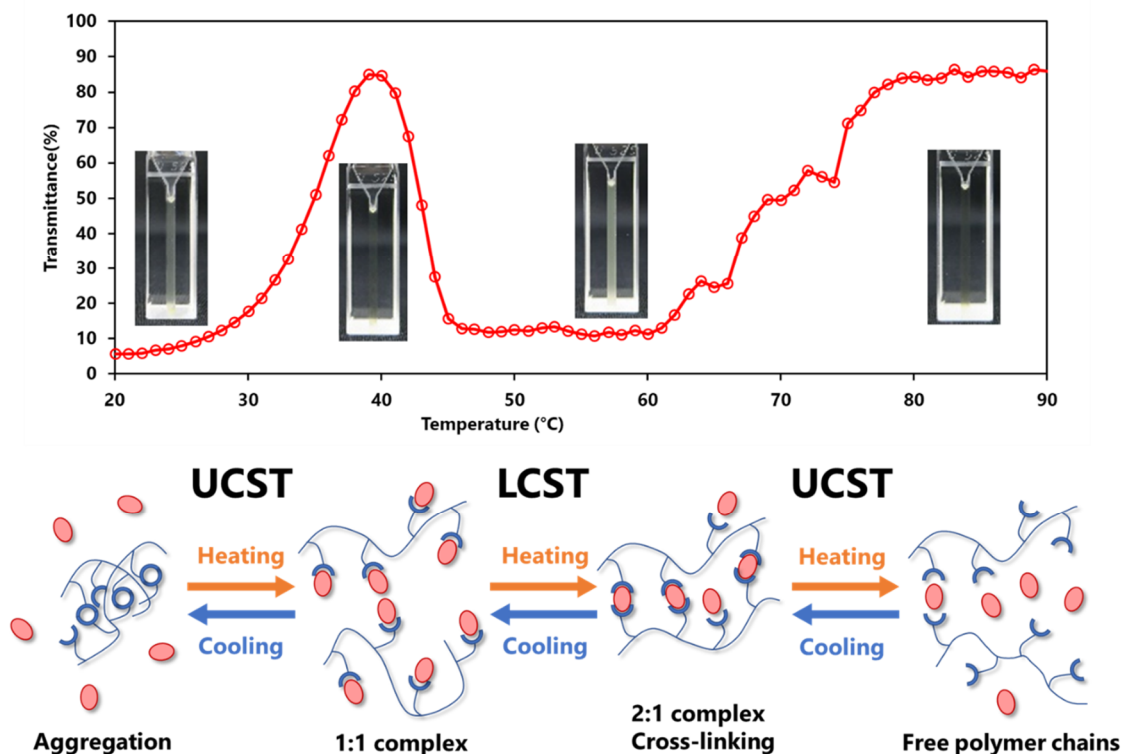


図 1.9 高分子側鎖における複数の化学種からなる超分子錯形成が誘起する多段階温度応答 (第 6 章)

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 Woerd, F.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33* (1), 92–96.
- (28) 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 Djokpe 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¹。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シド (PEO, PEG) は 90 °C 以上において LCST を持つが², ポリプロピレンオキシド (PPO) はより低い LCST を持つ³。同様にポリ (2-エチル-2-オキサジン) は⁴, 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⁵。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⁶。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。

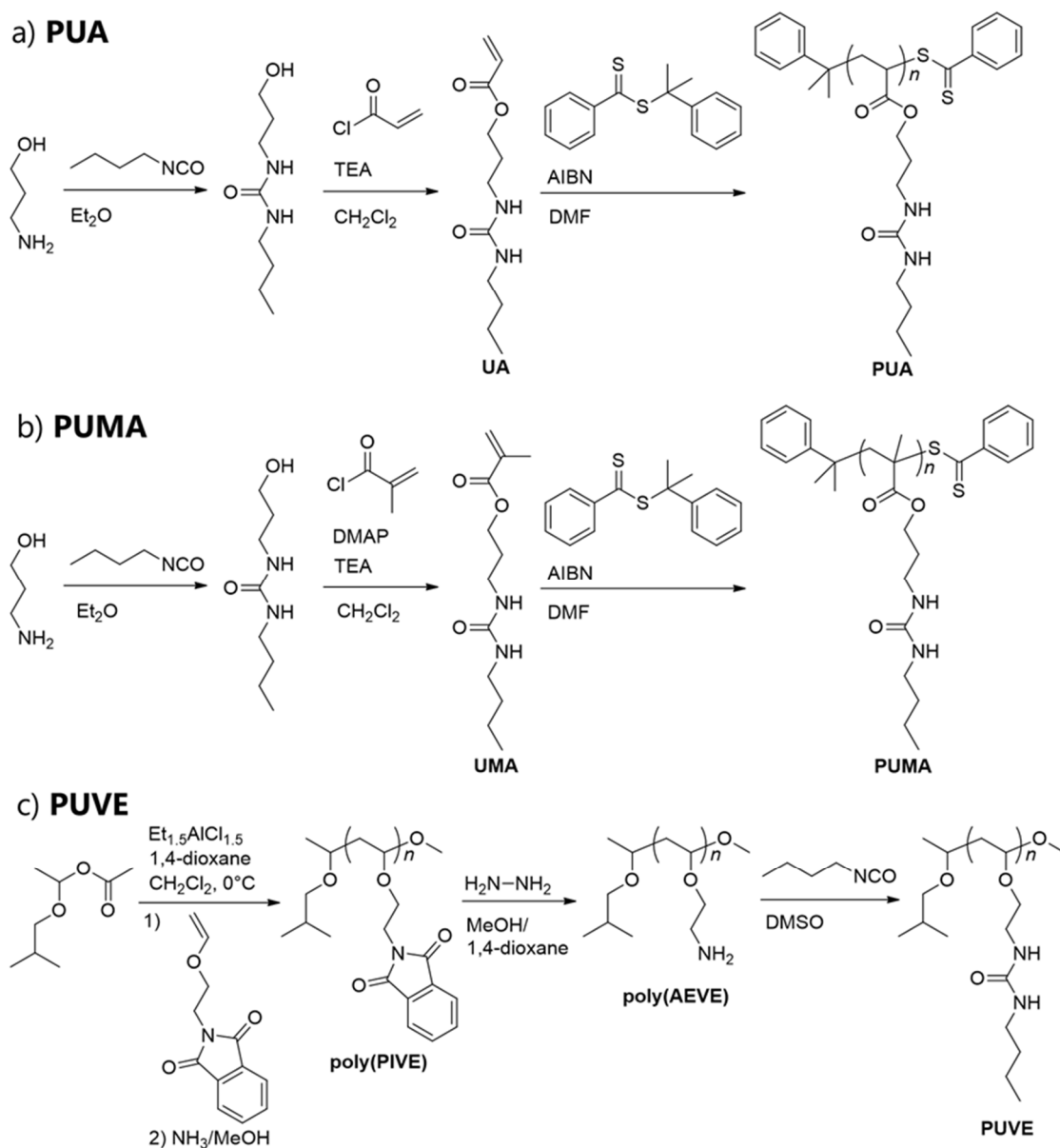
一方で, 高分子の主鎖の構造は, その熱的性質に大きな変化を与えることが良く知られている。例えば, ポリメチルアクリレート, ポリメチルメタクリレート, ポリメチルビニルエーテルのガラス転移点はそれぞれ 273 K, 345 K および 245 K であり^{7,8}, 主鎖の構造が高分子鎖の運動性を大きく左右していることがわかる。

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⁹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⁹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)¹⁰, 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 ¹H 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 ¹H 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 $^1\text{H NMR}$ 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 $^1\text{H NMR}$ 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 °C 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。

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.

溶媒 (ϵ)	PUA		PUMA		PUVE	
	溶解性 ^{a)}		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)	I	I	I	I	I	I
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)	I	I	I	I	I	I
1,2-ジクロロエタン (10.4)	I	I	I	I	I	I
ジクロロメタン (8.93)	I	I	I	I	I	I
テトラヒドロフラン (7.58)	I	I	I	I	I	I
1,2-ジメトキシエタン (7.20)	I	I	I	I	I	I
酢酸エチル (6.02)	I	I	I	I	I	I
クロロホルム (4.81)	I	I	I	I	I	I
ジエチルエーテル (4.20)	I	I	I	I	I	I
トルエン (2.38)	I	I	I	I	I	I
シクロヘキサン (2.02)	I	I	I	I	I	I
ヘキサン (1.88)	I	I	I	I	I	I

^a 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** において比較的緩やかな透過度曲線を描いてい

第2章

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_w/M_n 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。

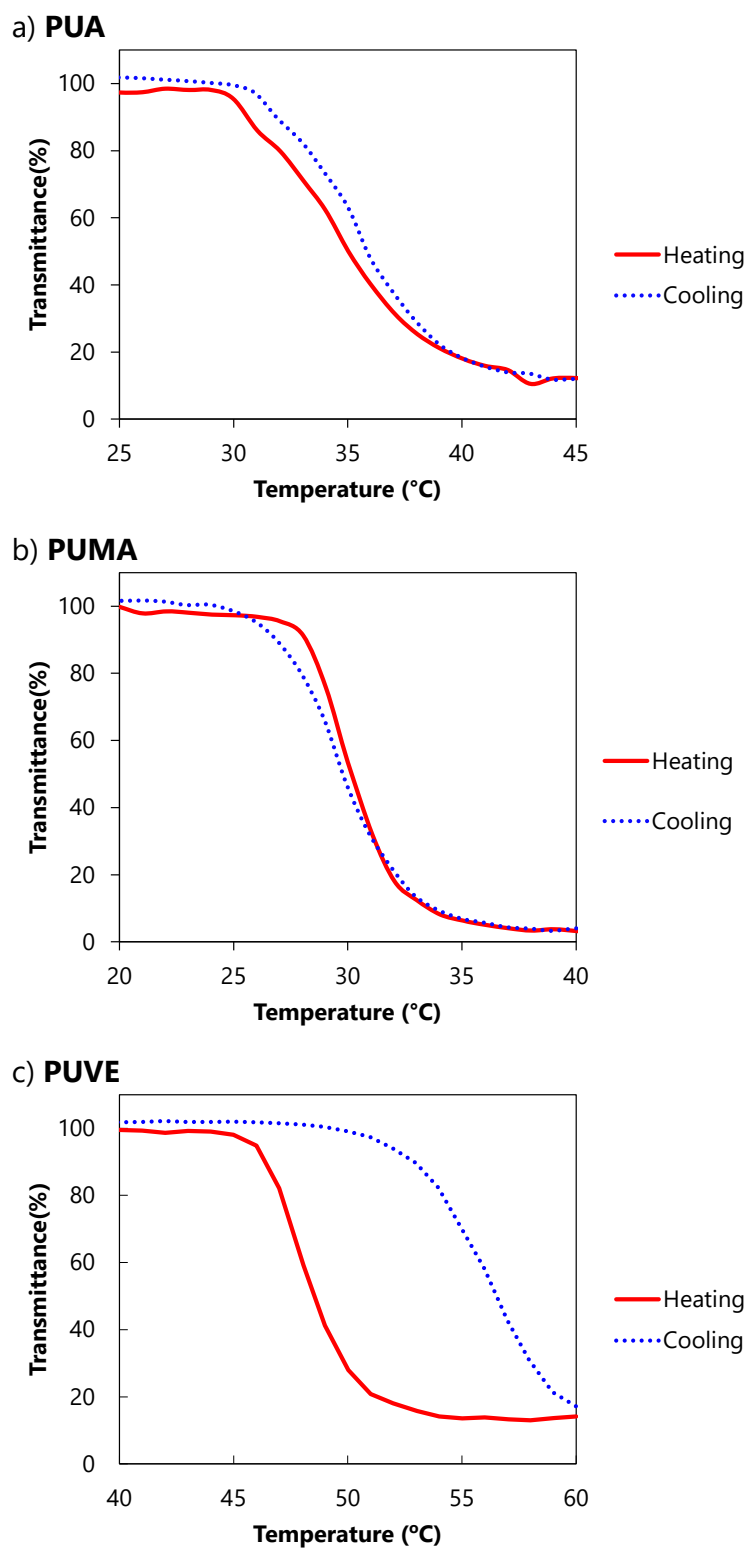


図 2.1 (a) **PUA**, (b) **PUMA** および (c) **PUVE** の 1-ヘキサノール存在下における DCE 溶液の温度可変透過度測定 ($[PUA] = [PUMA] = [PUVE] = 25 \text{ g/L}$, $[1\text{-ヘキサノール}] =$ (a) 0.78 M, (b) 1.30 M, (c) 0.65 M)

第2章

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¹¹。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 ^1H 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。

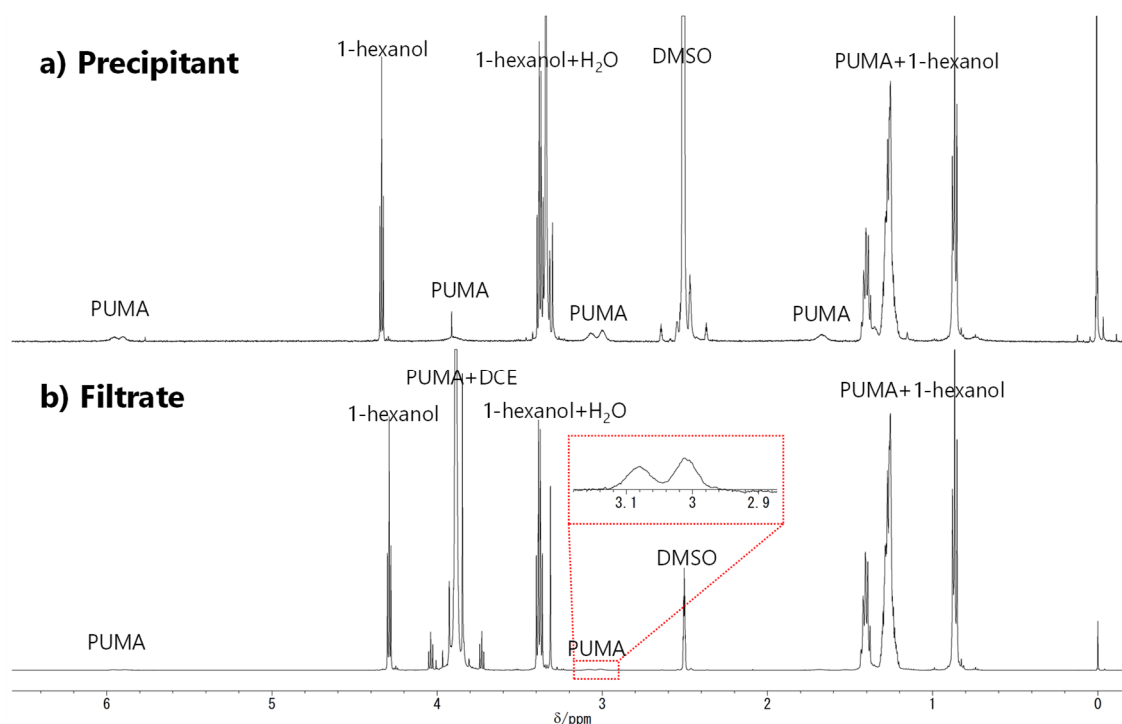


図 2.2 PUMA/1-ヘキサノール (1.30 M)/1,2-ジクロロエタン溶液の熱時ろ過後の (a) 沈殿および (b) ろ液に対する ^1H NMR スペクトル (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, TMS, r.t.)

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 型相転移を発生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。

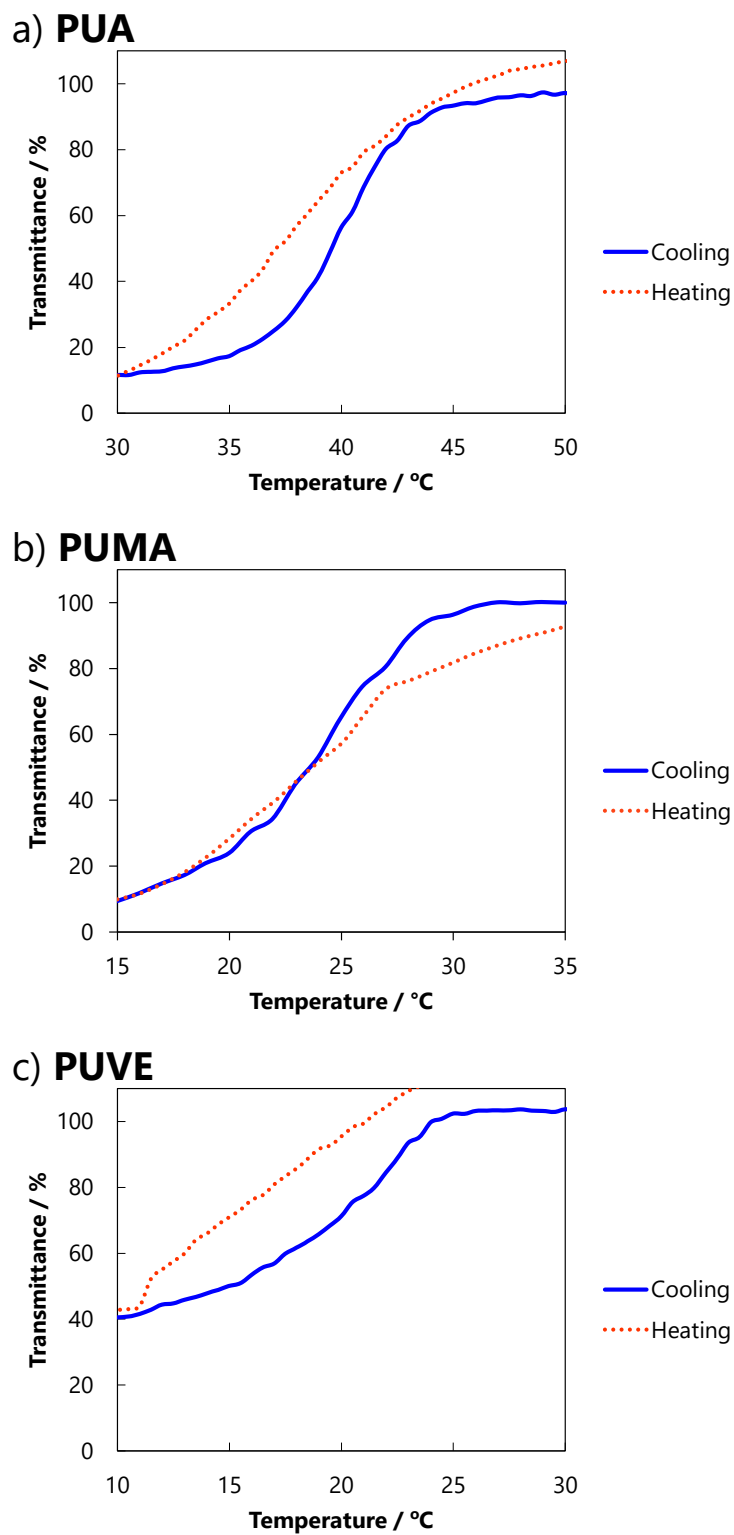


図 2.3 (a) PUA, (b) PUMA および (c) PUVE のラウリン酸存在下における DCE 溶液の温度可変透過度測定 ($[PUA] = [PUMA] = [PUVE] = 25 \text{ g/L}$, $[\text{ラウリン酸}] =$ (a) 0.11 M, (b) 0.23 M, (c) 0.14 M)

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。

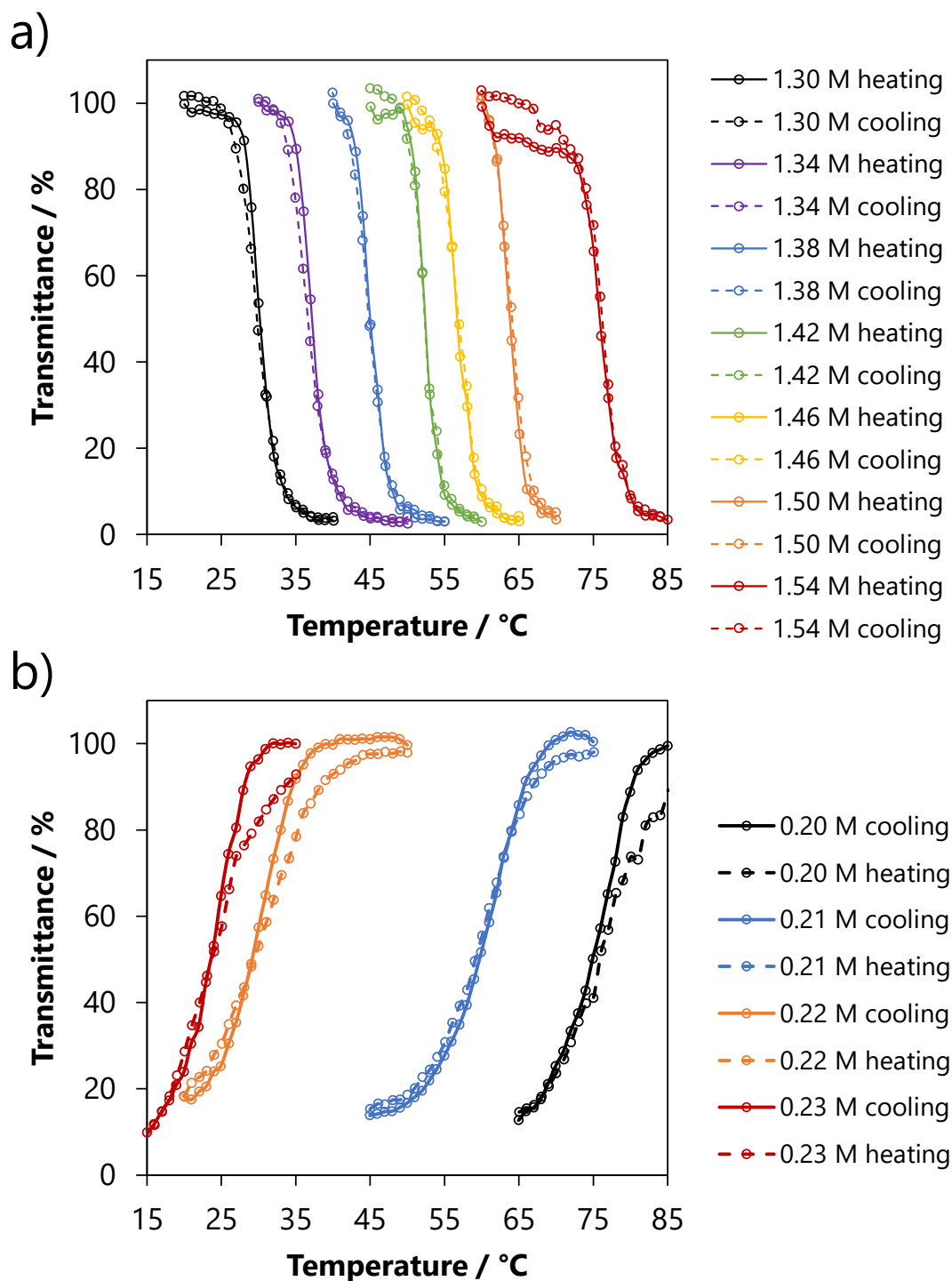


図 2.4 PUMA の 1,2-ジクロロエタン溶液の (a) 1-ヘキサノールおよび (b) ラウリン酸濃度依存性における透過度測定

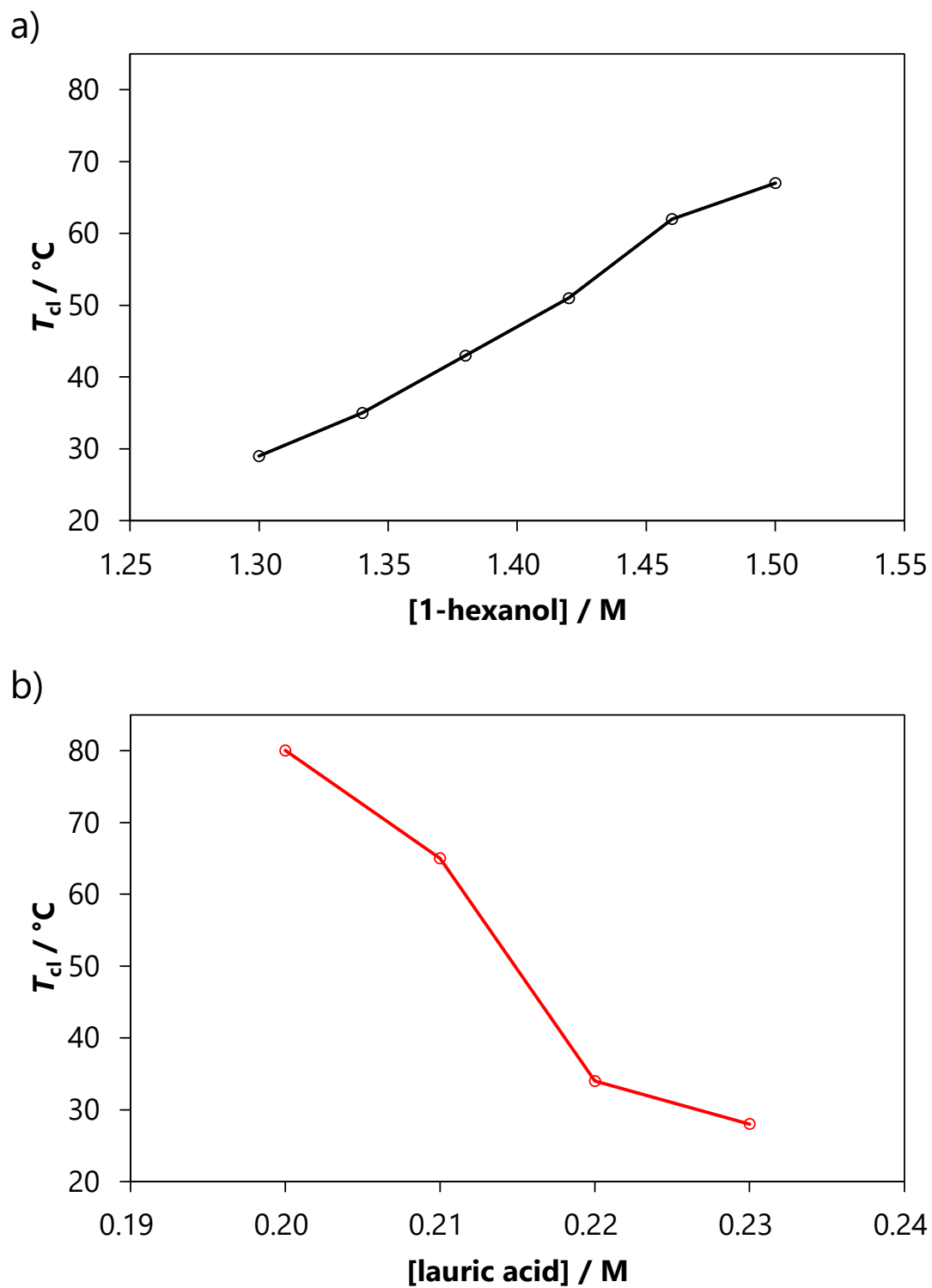


図 2.5 (a) 1-ヘキサノールおよび (b) ラウリン酸濃度に対する **PUMA** の 1,2-ジクロロエタン中における相転移温度による相図

第 2 章

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は逆に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

有機溶媒	PUA ^{a)}		PUMA ^{a)}		PUVE ^{a)}	
	[1-hexanol] (eq./urea)	Type	[1-hexanol] (eq./urea)	Type	[1-hexanol] (eq./urea)	Type
アセトン	1.5 M (17 eq.)	UCST	1.9 M (18 eq.)	UCST	2.5 M (19 eq.)	UCST
1,2-ジクロロエタン	0.88 M (8.0 eq.)	LCST	1.3 M (13 eq.)	LCST	0.65 M (4.8 eq.)	LCST
1,2-ジメトキシエタン	1.6 M (15 eq.)	LCST	2.4 M (23 eq.)	LCST	2.5 M (19 eq.)	LCST
酢酸エチル	2.6 M (24 eq.)	LCST	3.0 M (29 eq.)	LCST	3.1 M (23 eq.)	LCST
クロロホルム	0.24 M (2.1 eq.)	LCST	0.79 M (7.7 eq.)	LCST	0.23 M (1.7 eq.)	LCST
トルエン	1.0 M (9.1 eq.)	LCST	2.1 M (20 eq.)	LCST	0.79 M (5.9 eq.)	LCST
シクロヘキサン	1.1 M (10 eq.)	LCST	2.0 M (19 eq.)	LCST	0.98 M (7.3 eq.)	LCST

^{a)} [**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

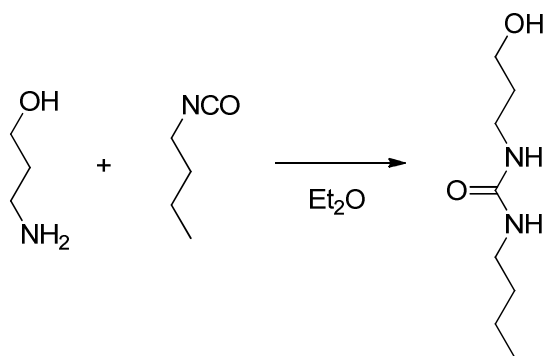
測定機器

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。 ^1H NMR および ^{13}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 $1^\circ\text{C}/\text{min}$ 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

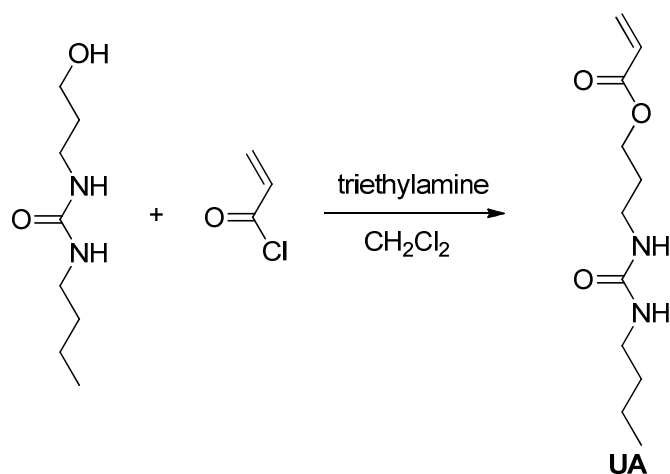
試薬に関して特に断りのないものは和光純薬, 東京化成およびシグマ・アルドリッチから購入し, 精製せずに用いた。poly(PIVE) (M_n (SEC): 12,300, M_w/M_n (SEC): 1.13) は大阪大学青島貞人教授がご提供くださったものを使用した。

1-ブチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレアの合成



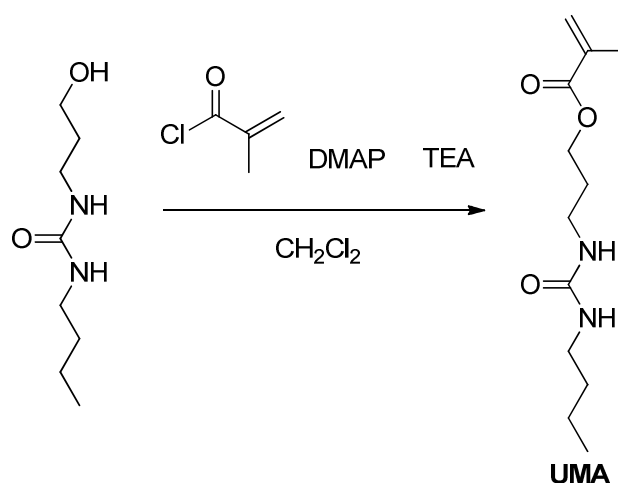
三方コック, セプタムラバー付き二口丸底フラスコを脱気窒素置換し, 3-アミノ 1-プロパノール 7.51 g (100 mmol), ジエチルエーテル (超脱水, 和光純薬) 45 mL, *n*-ブチルイソシアネート 9.98 g (101 mmol) を順に加え, 室温にて 1 時間攪はんした。得られた固体を減圧ろ過にて回収し, ジエチルエーテルにて洗浄し, 白色固体を得た (17.0 g, 98%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS standard, r.t.): δ (ppm) 4.90 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.77 (t, $J = 6.2$ 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



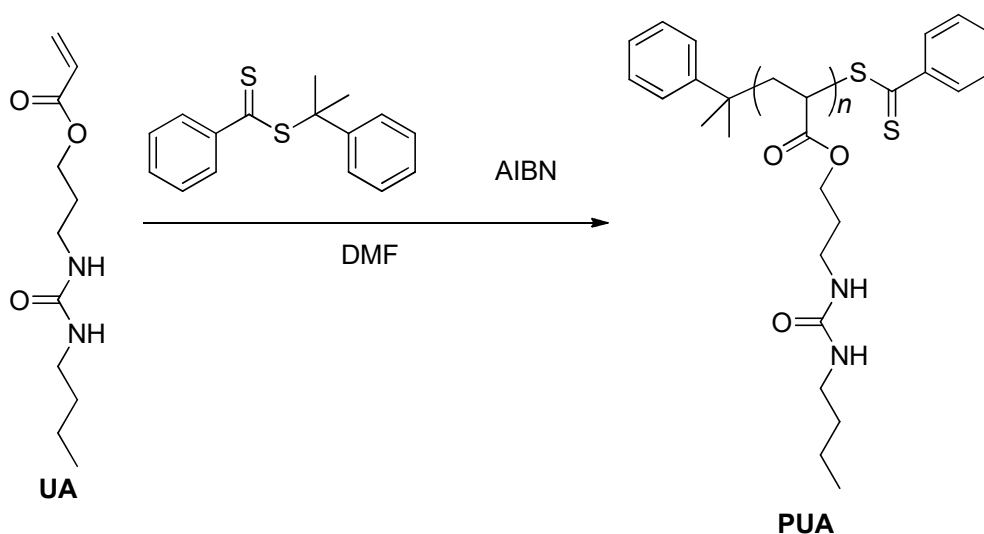
三方コック、セプトムラバー付き二口丸底フラスコに 1-ブチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 6.97 g (40.0 mmol)を加え脱気窒素置換をした。トリエチルアミン 4.48 g (44.3 mmol, 脱水), ジクロロメタン (超脱水) 120 mLを加え, 氷浴にて冷やしながら塩化アクリロイル 4.04 g (44.6 mmol)を加えた。室温にて 3 時間攪はん後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, ジクロロメタンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後, 有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。ろ過し, 溶媒を留去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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⁻¹): 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 C₁₁H₂₀N₂O₃ 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、セブ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 2.74 g (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か塩化メタクリロイル 2.70 g (25.8 mmol)を加えた。室温にて終夜攪はん後, 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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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⁻¹): 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 C₁₂H₂₂N₂O₃Na 265.1528, found: 265.1521。

RAFT 重合による PUA の合成



凍結アンブル管に **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。このアンブル管を 60 $^{\circ}\text{C}$, 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%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, TMS standard, r.t.): δ (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^{-1}): 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 $^{\circ}\text{C}$, PEO standard) $M_n = 13,400$, $M_w/M_n = 2.46$.

第2章

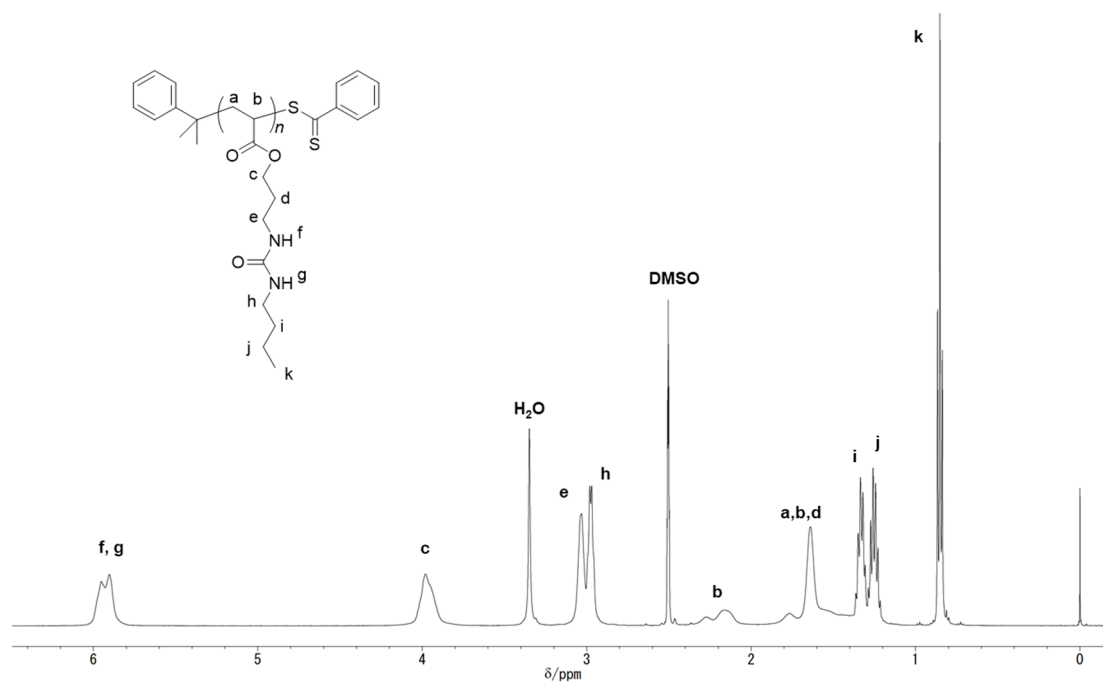


図 2.6 PUA の ¹H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS standard, r.t.)

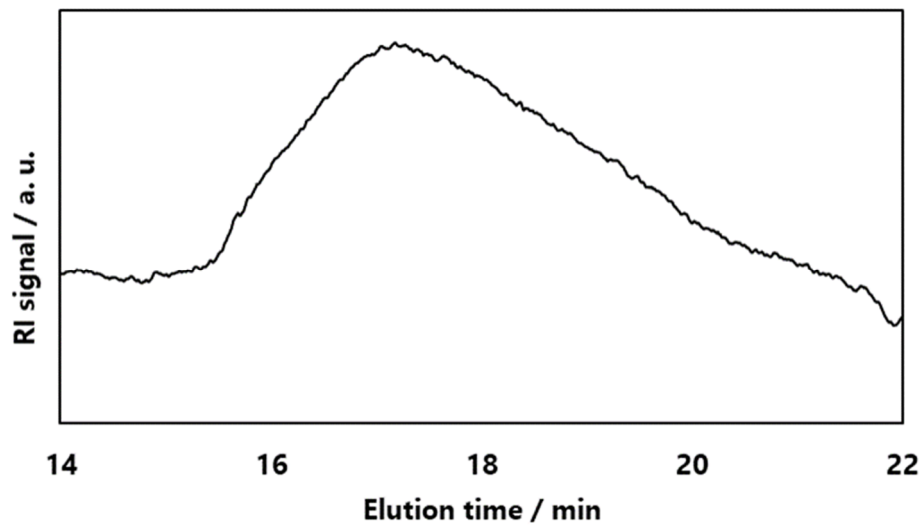
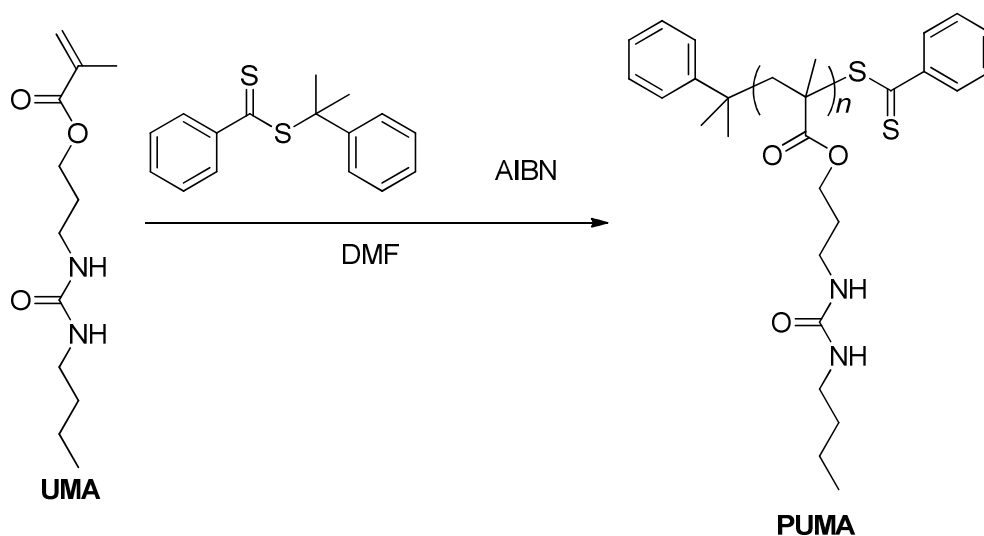
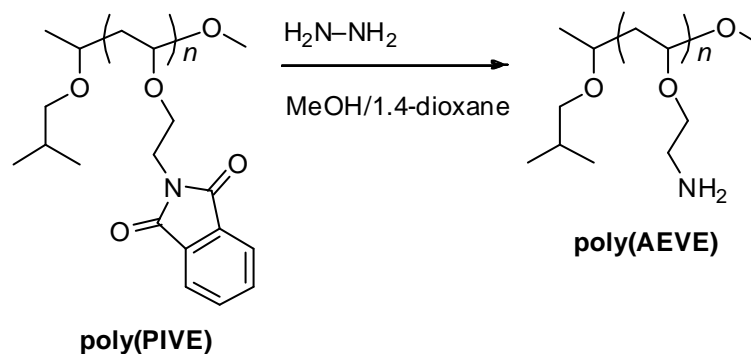


図 2.7 PUA の GPC クロマトグラム (RI detector, 10 mM LiBr/DMF, 40 °C)

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 $^{\circ}\text{C}$, 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%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, TMS standard, r.t.): δ (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^{-1}): 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 $^{\circ}\text{C}$, PEO standard) $M_n = 16,800$, $M_w/M_n = 1.35$.

poly(AEVE)の合成



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、そこにヒドラジーン水和物 1.68 mL を加えた。65 °C にて 3 時間加熱攪はんした後、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 分加熱攪はんしたのち、純水 15 mL を加え再度 65 °C にて 45 分加熱攪はんした。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%)。¹H NMR より重合度は 97 であると見積もられた。¹H NMR (500 MHz, D₂O, TMS standard, r.t.): δ (ppm) 3.65–3.92 (m, 5H), 3.12–3.30 (br, 2H), 1.62–2.15 (m, 2H). FTIR (ATR, cm⁻¹): 3444.2, 3359.4, 2915.8, 2871.5, 1603.5, 1507.1, 1379.8, 1086.7, 1031.7, 883.2, 777.2.

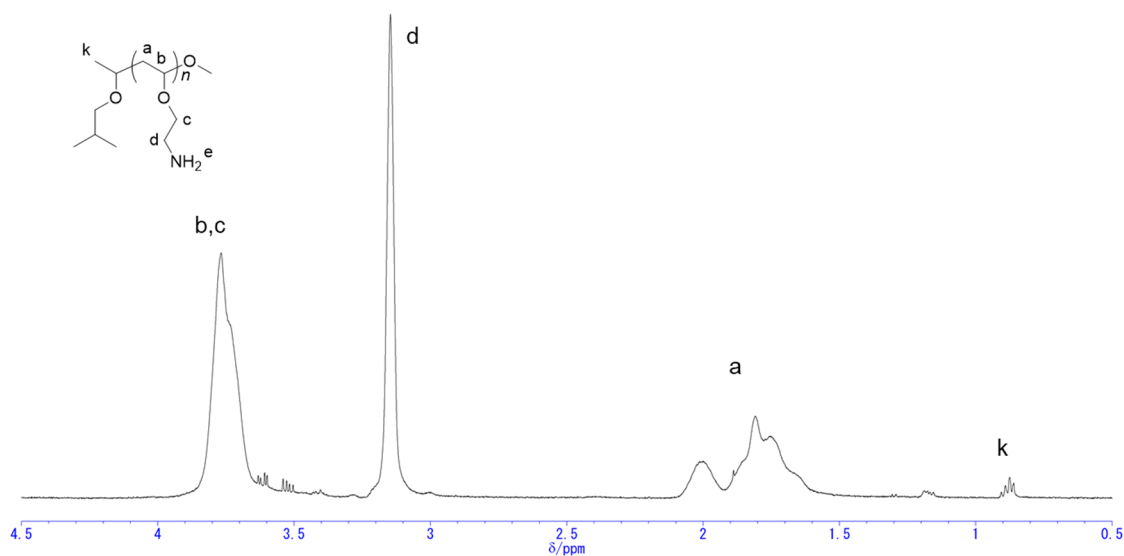
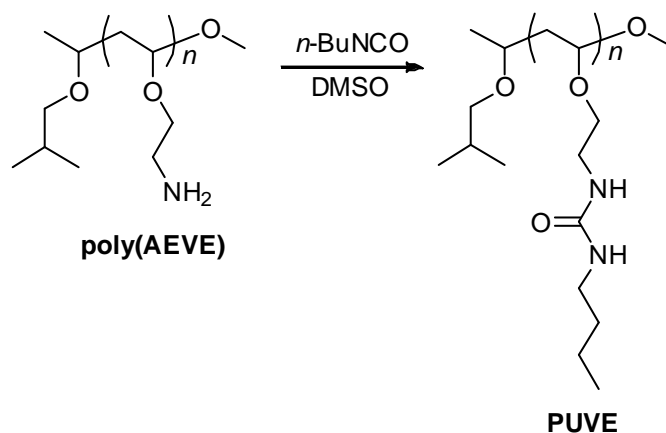


図 2.10 poly(AEVE)の ¹H NMR スペクトル (500 MHz, D₂O, r.t.)

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。室温にて終夜攪はん後、*n*-ブチルイソシアネート 353 mg (3.56 mmol)を再度加えた。室温にて終夜攪はん後、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%)。¹H 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。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS standard, r.t.): δ (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⁻¹): 3317.9, 2955.3, 2929.3, 2863.7, 1732.7, 1633.4, 1563.0, 1457.9, 1437.7, 1251.6, 1089.6.

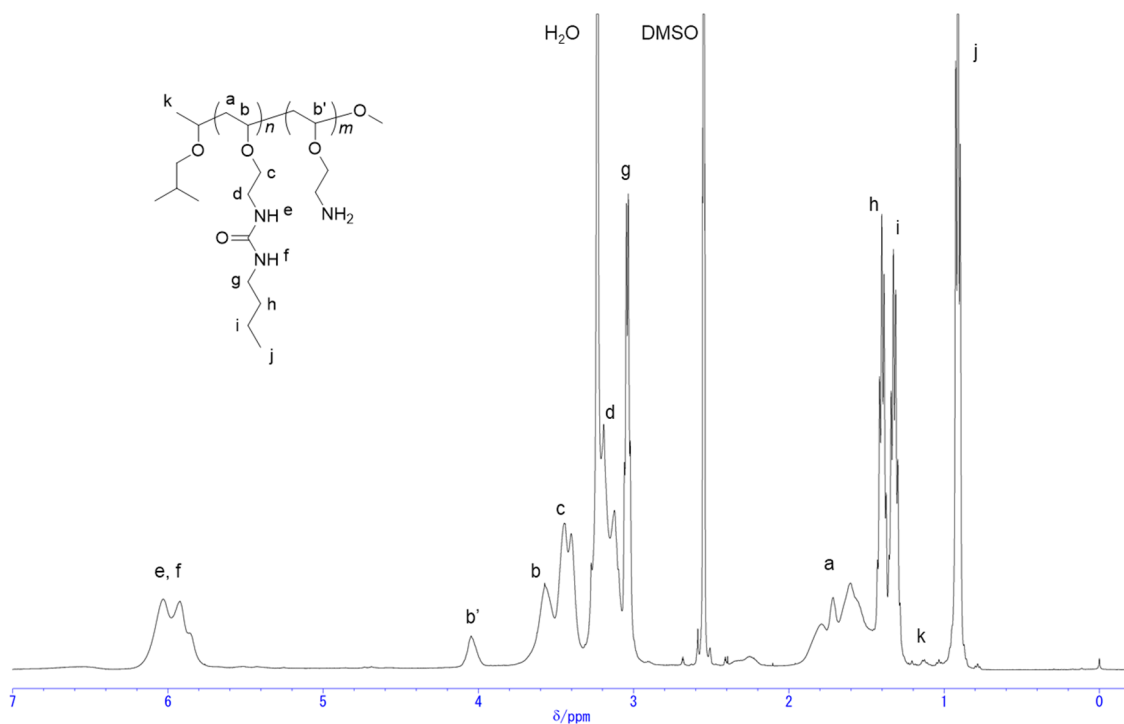


図 2.11 PUVE の ¹H NMR スペクトル (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS standard, 50 °C)

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.
- (4) 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¹。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²。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³⁻⁷。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）。

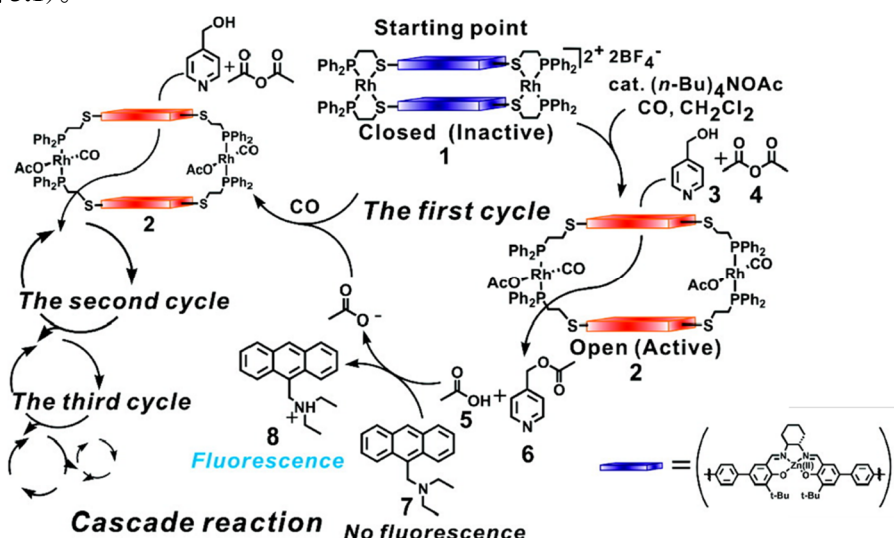


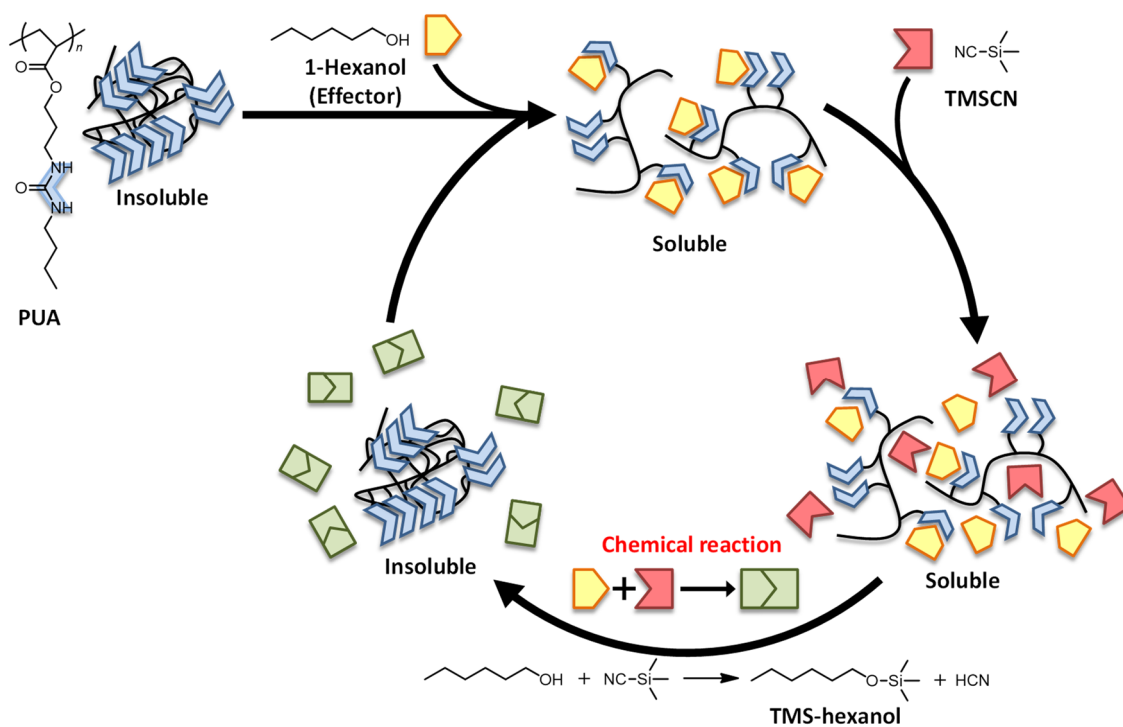
図3.1 超分子錯形成によるアロステリック触媒制御の一例⁷

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^{8,9}。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变化させる。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。

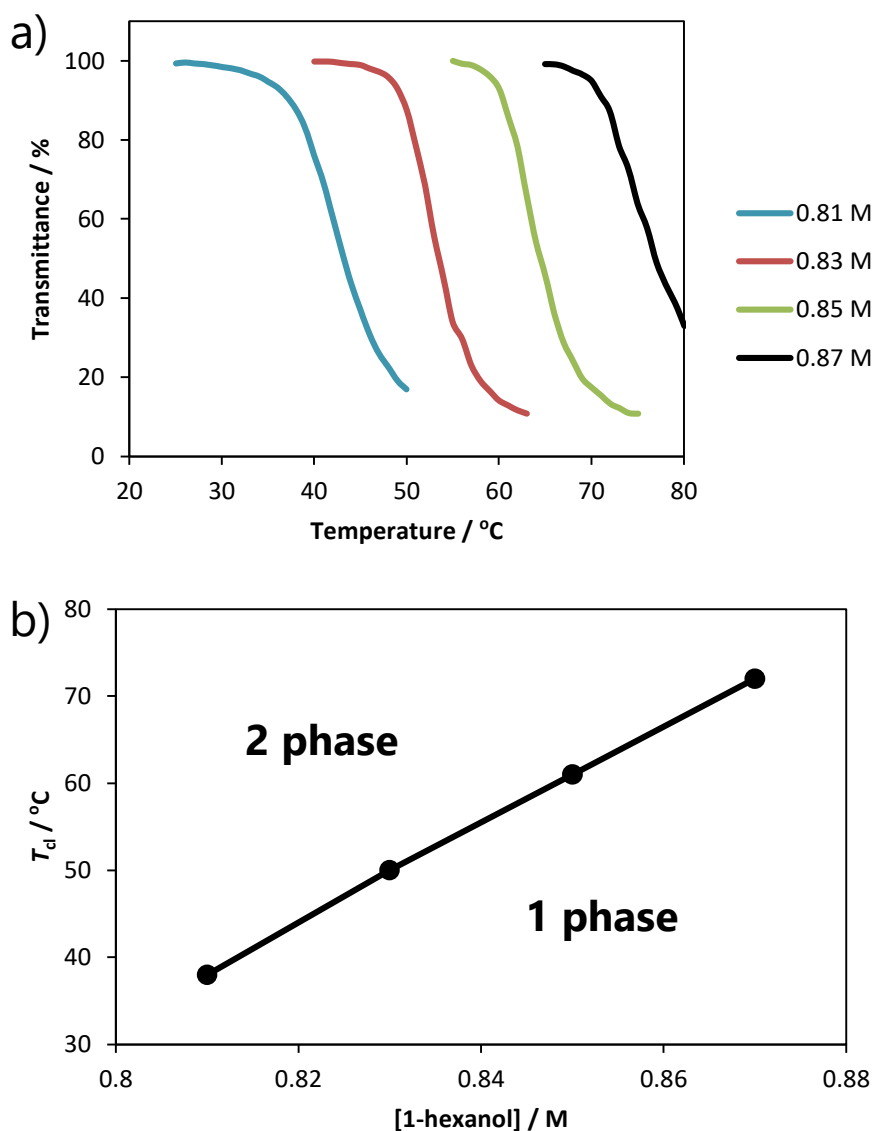


図 3.2 PUA (25 g/L)/1-ヘキサノール/DCE 溶液系のエフェクター濃度依存性評価における (a) それぞれのエフェクター濃度の透過度測定および (b) エフェクター濃度に対する曇点のプロットによる相図

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。

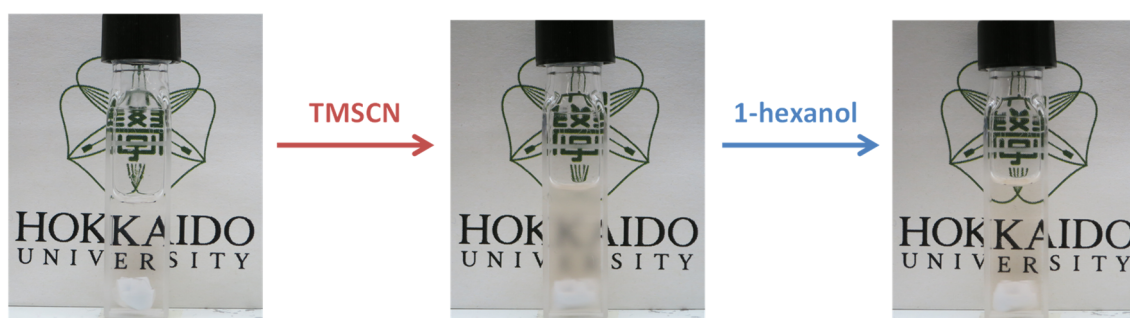
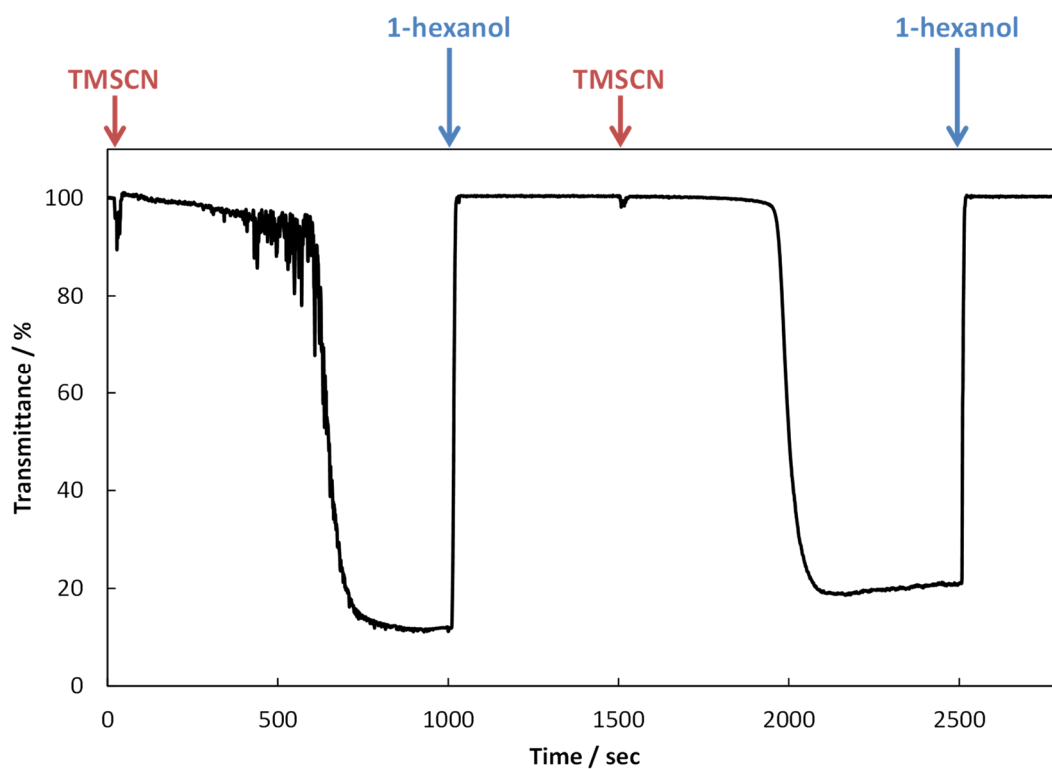


図 3.3 1-ヘキサノール (0.87 M) 存在下における PUA (25 g/L) の DCE 溶液の TMSCN 添加 (0.5 eq./1-ヘキサノール) 後の時間に対する透過度変化およびそのリサイクル性評価 (25 °C) この透過度の変化を動的光散乱 (DLS) 測定によっても評価した (図 3.4)。その結果, TMSCN 添加後 12.8 分経過した時点にて大きな粒径分布の変化が観測された。

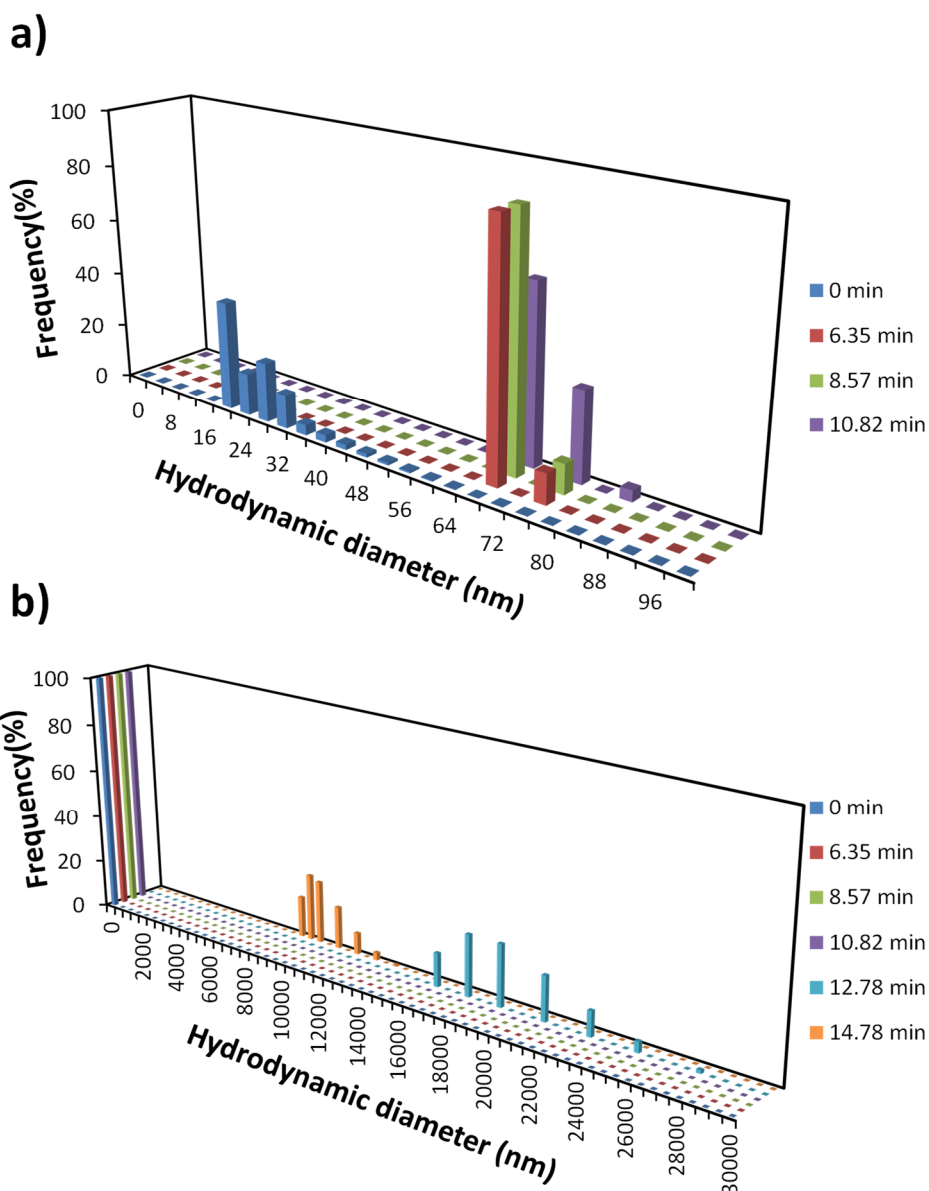


図 3.4 1-ヘキサノール (0.87 M) 存在下における PUA (25 g/L) の DCE 溶液の TMSCN 添加 (0.5eq./1-ヘキサノール) 後の各時間経過後における DLS 測定による粒径分布評価 (a. 0-100 nm 範囲および b. 0-30,000 nm 範囲)

さらに $^1\text{H-NMR}$ 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。

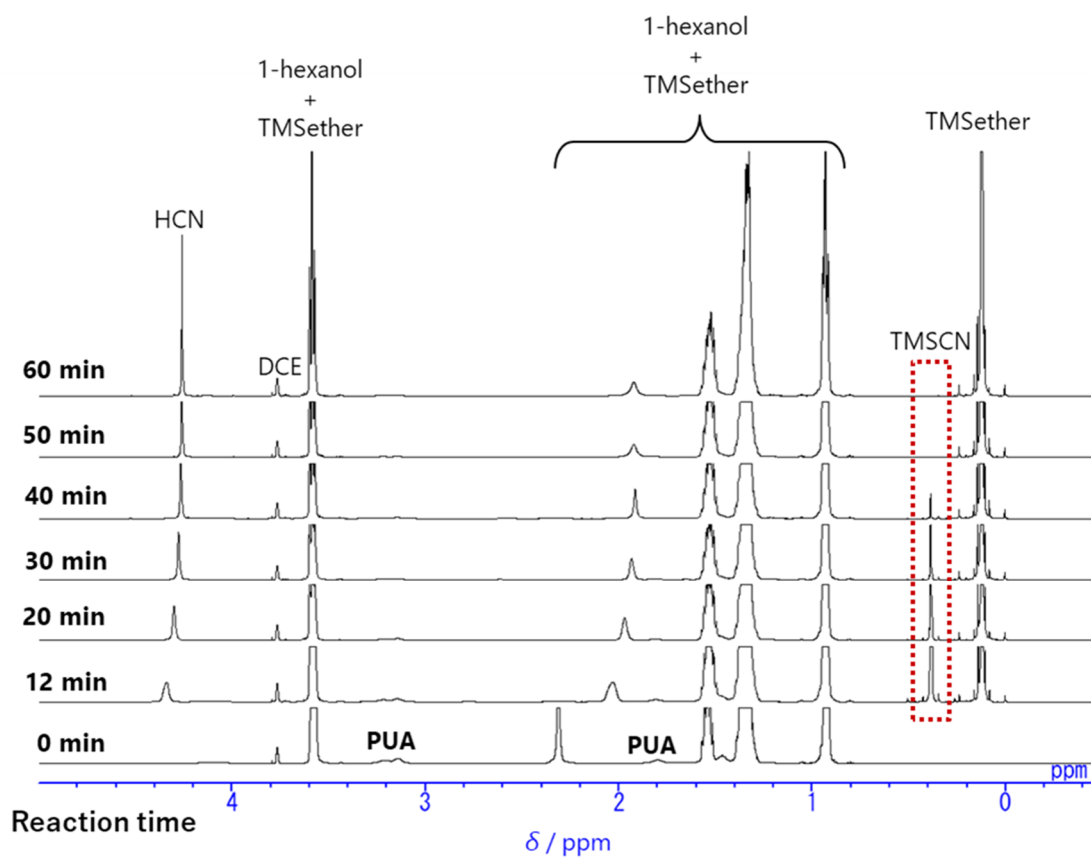


図 3.5 TMSCN 添加前後における PUA/1-ヘキサノール/DCE- d_4 溶液の ^1H NMR スペクトル

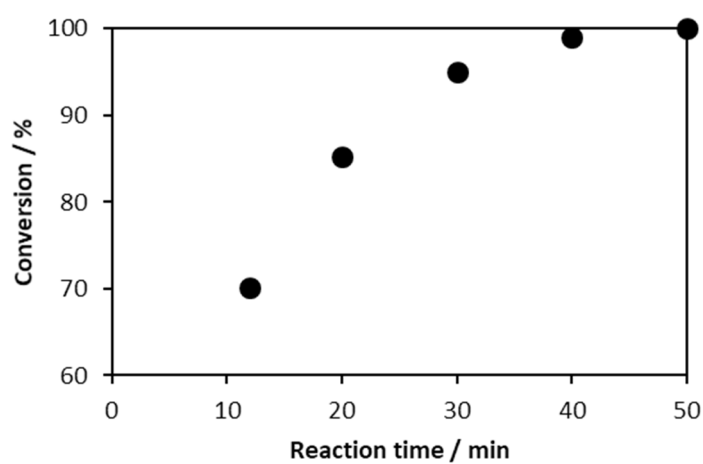


図 3.6 TMSCN 添加後の反応時間に対する TMSCN の転化率のプロット

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

第3章

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, エフエ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。

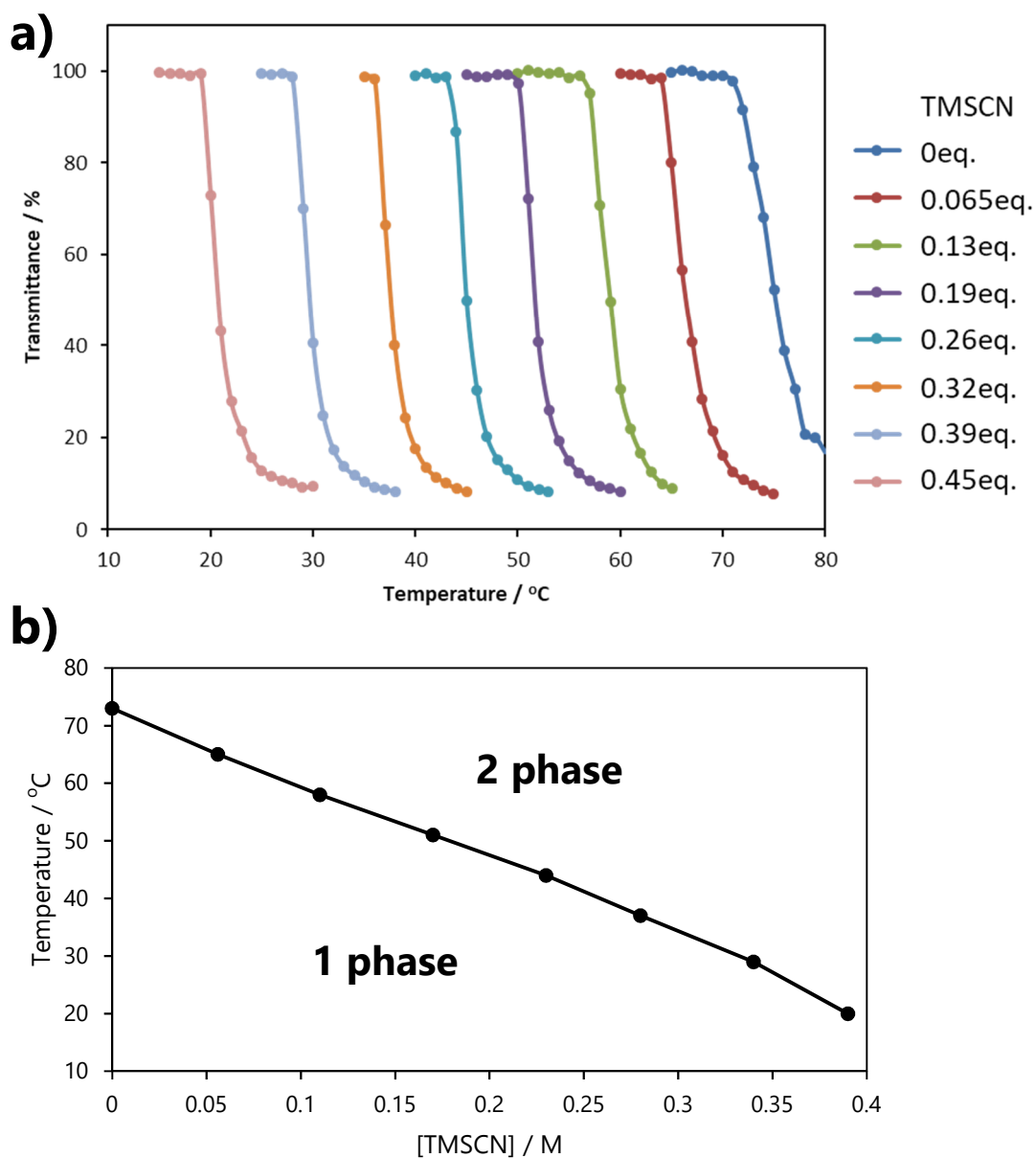


図 3.7 PUA (25 g/L) /1-ヘキサノール (0.87 M) /DCE 溶液の LCST 型温度応答性における TMSCN 濃度依存性評価の (a) 透過度測定および (b) その曇点のプロット

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 ^1H 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。 ^1H 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 $1\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 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、 $25\text{ }^\circ\text{C}$ にて攪はんしながら 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。

^1H 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_4 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.
- (5) 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¹やスピロピラン²、ジアリールエテン³などと呼ばれる分子骨格は光に反応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^{4,5}。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^{6,7}。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⁸。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⁹。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^{10,11}。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¹²。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¹³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。

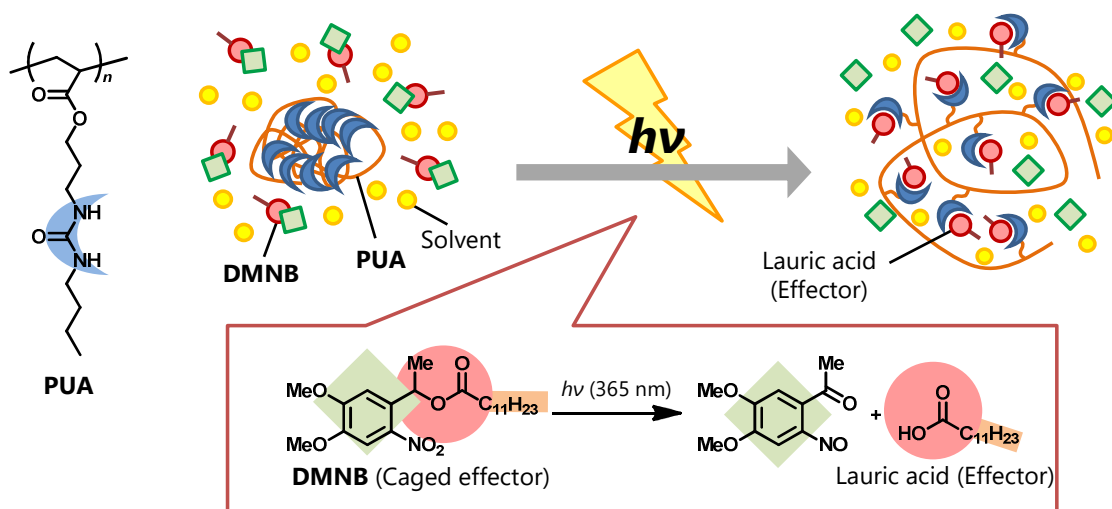
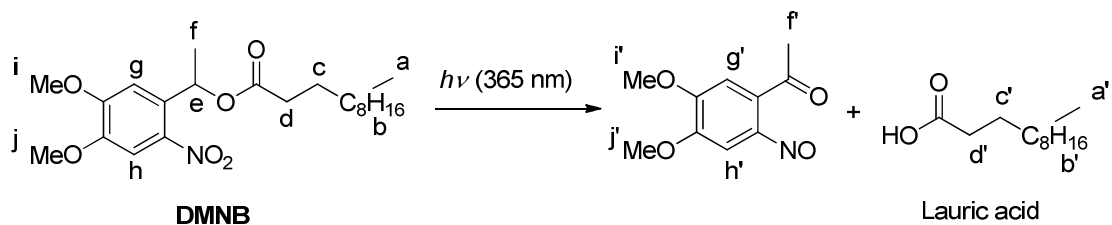


図 4.1 光照射により生じるラウリン酸濃度の上昇に伴う PUA の溶解性制御

4.2 結果と考察

まず既報¹⁴⁻¹⁶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、¹H 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



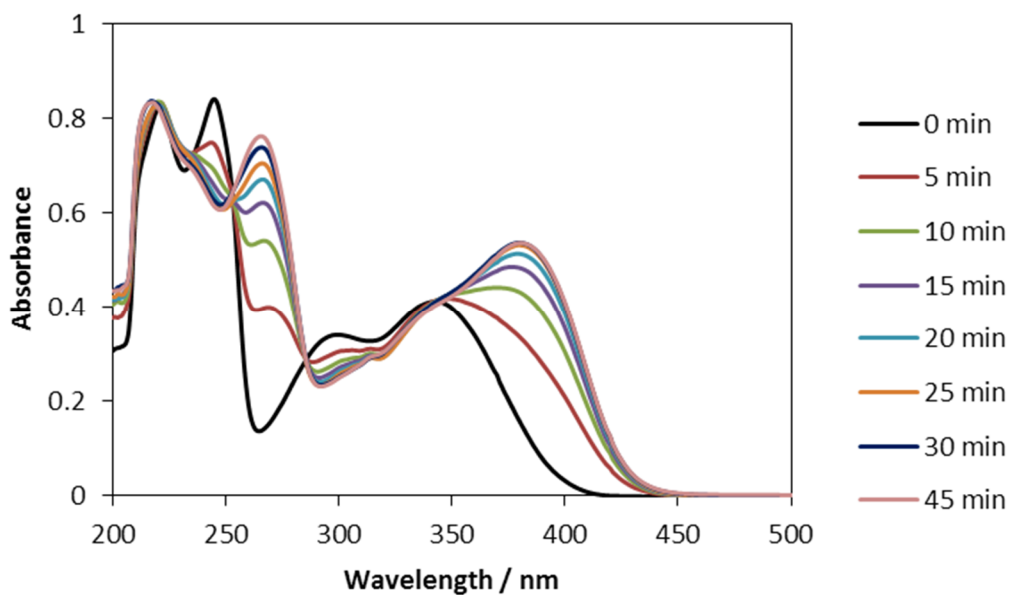


図 4.1 各光照射時間における DMNB (0.13 mM) /DME 溶液の UV/vis 吸収スペクトル

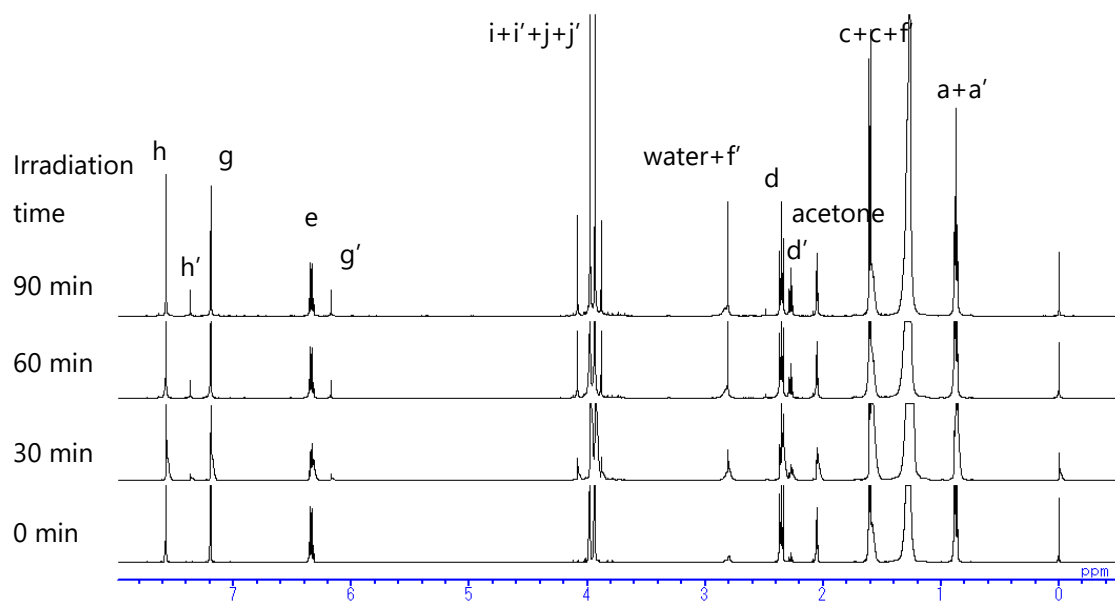


図 4.2 各光照射時間における DMNB (0.10 M) /アセトン- d_6 溶液の ^1H NMR スペクトル

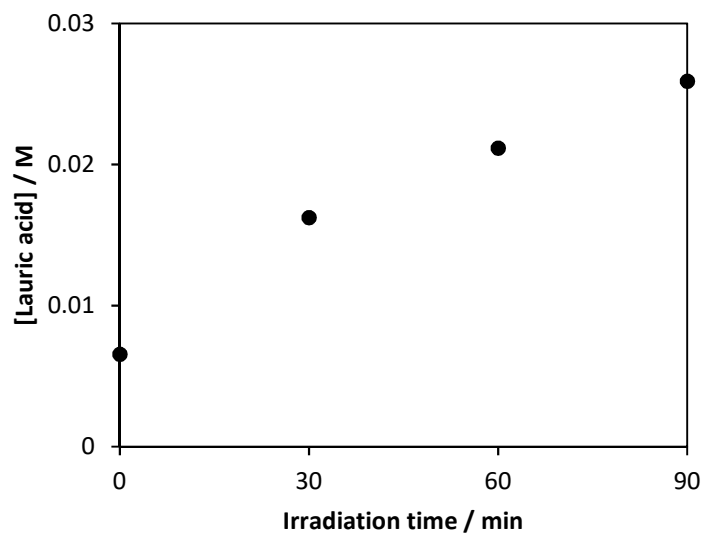


図 4.3 DMNB (0.10 M) /アセトン- d_6 溶液における光照射時間に対するラウリン酸濃度プロット

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。

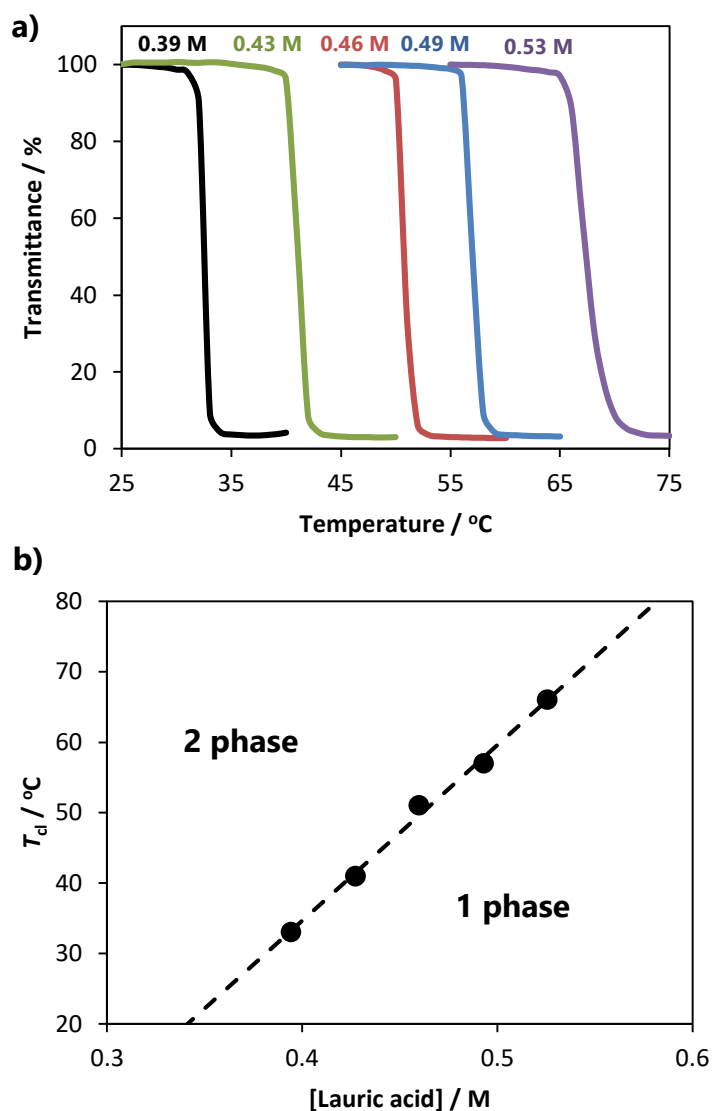


図 4.4 PUA (25 g/L) /ラウリン酸/DME の (a) 透過度測定および (b) 曇点のラウリン酸濃度依存性

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。

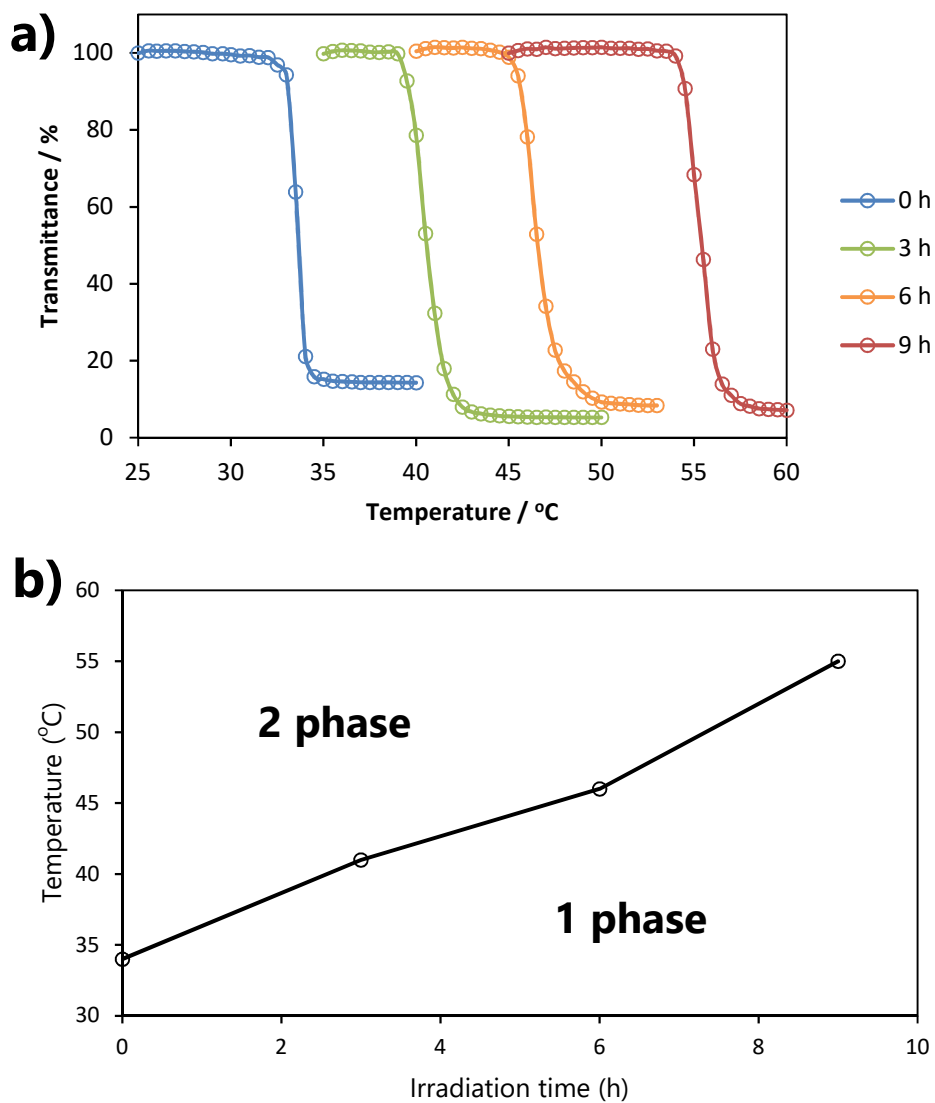


図 4.5 PUA (25 g/L) /ラウリン酸 (0.39 M) /DMNB (0.10 M) /DME 溶液の各光照射時間における (a) 温度可変透過度測定および (b) その曇点のプロット

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。

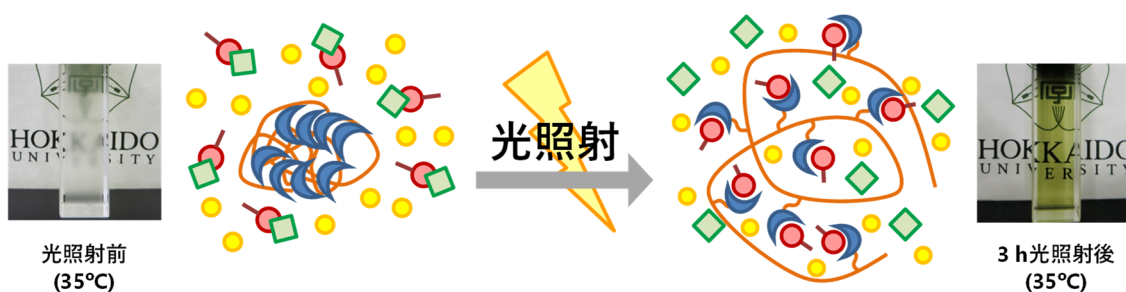


図 4.6 光照射による光化学反応により制御される高分子の溶解性

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。 ^1H 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 $1\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ にて行った。光照射条件は、光源に Olympus 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。

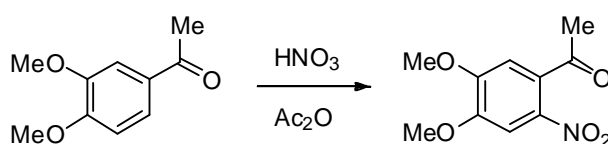
DMNB の光化学反応における ^1H NMR によるモニタリング

NMR チューブに DMNB (0.10 M) /アセトン- d_6 溶液を 500 μL 加え、30 分毎に光照射をした際の ^1H 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

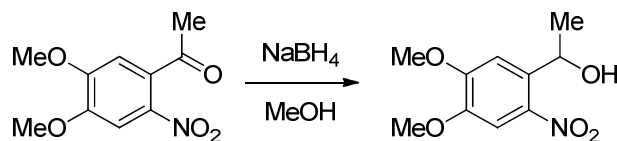
PUA (25 g/L) /ラウリン酸 (0.39 M) /DMNB (0.10 M) /DME 溶液 1 mL を光路幅 2 mm の石英セルに加え、テフロンキャップをした。これを 3 時間毎に光照射し、温度可変透過度測定を行った。

4,5-ジメトキシ-2-ニトロアセトフェノンの合成



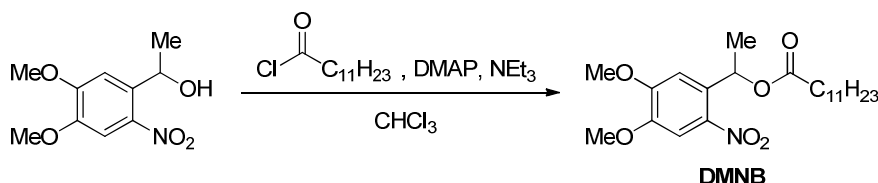
50 mL ナスフラスコに濃硝酸 10 mL を加え $0\text{ }^\circ\text{C}$ (氷浴中) にて無水酢酸 5 mL および濃硫酸をパスツールピペットにて 2 滴加え、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ にて 30 分攪拌した。そこに 3',4'-ジメトキシアセトフェノン 2.17 g (12.1 mmol) の無水酢酸 2.5 mL 溶液をゆっくり滴下し、さらに $0\text{ }^\circ\text{C}$ にて 5 時間攪拌した。得られた黄色溶液を氷水 200 mL に注ぎ、30 分攪拌した。この水溶液をジクロロメタン 30 mL にて 3 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%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 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 時間攪拌した。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 時間攪拌した。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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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 時間加熱攪拌を行った。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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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) Kungwachakun, D.; Irie, M. *Die Makromol. Chemie, Rapid Commun.* **1988**, 9 (4), 243–246.
- (7) 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.; Pfeleiderer, 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 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

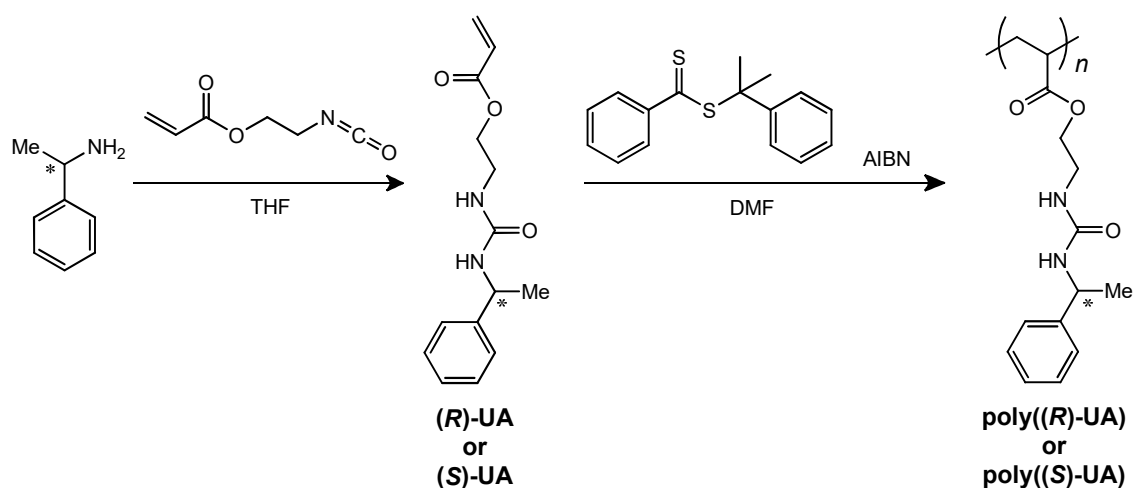
タンパク質や DNA といった生体高分子は、アミノ酸やヌクレオチドなどのキラリティーを有する繰り返し単位によって構成されている。この側鎖のキラリティーは、高分子鎖全体の高次のコンフォメーションに大きく関与し、基質特異性などのセンサーとしての機能を果たすことの一翼を担っている。このような生体高分子の 1 つの特徴であるキラリティーを人工高分子鎖に導入することで、新たな機能を発現させることが可能である。例えば岡本らはかさ高いメタクリル酸エステルを不斉アニオン重合することにより、らせん高分子の不斉合成を初めて報告した¹。さらにこの高分子はキラル HPLC の充填剤へと応用を遂げることとなった²。

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³。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⁴。

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⁵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⁶。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のが期待される。

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 $^1\text{H NMR}$ 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 \geq (+)-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。

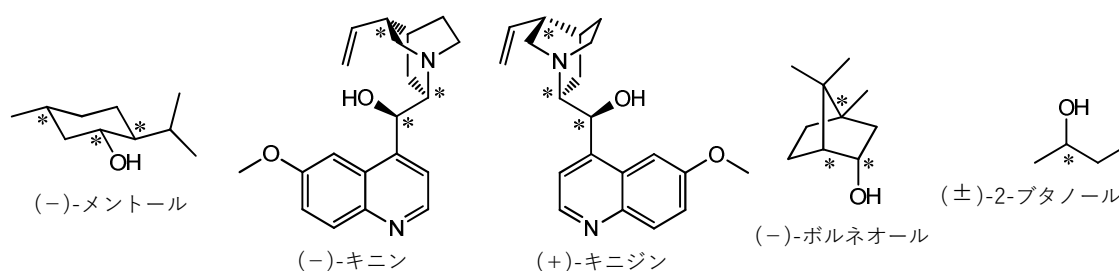


図 5.1 poly((R)-UA) および poly((S)-UA) に対し水素結合するエフェクター

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((R)-UA)	(-) - メントール 6.0–7.0 mg (4.0–4.7 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((R)-UA)	(-) - キニン 1.4 mg (0.47 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((R)-UA)	(+) - キニジン 1.6 mg (0.53 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((R)-UA)	(-) - ボルネオール 1.5–4.0 mg (1.0–2.7 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((R)-UA)	(±) - 2-ブタノール 1.0–2.0 μL (1.1–2.3 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((S)-UA)	(-) - メントール 3.0–4.5 mg (2.0–3.0 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((S)-UA)	(-) - キニン 1.5 mg (0.48 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((S)-UA)	(+) - キニジン 1.6 mg (0.50 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((S)-UA)	(-) - ボルネオール 1.3–2.9 mg (0.9–2.0 eq./urea)	不溶	溶解	UCST
poly((S)-UA)	(±) - 2-ブタノール 2.0 μL (2.29 eq./urea)	不溶	溶解	UCST

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

高分子	エフェクター	溶解性		温度応答性
		室温時	加熱時	
poly((R)-UA)	(-)-メントール 27.3 mg (18.4 eq./urea)	溶解	不溶	LCST
poly((R)-UA)	(-)-ボルネオール 18.5 mg (12.6 eq./urea)	溶解	不溶	LCST
poly((R)-UA)	(±)-2-ブタノール 17.0 μL (19.4 eq./urea)	溶解	不溶	LCST
poly((S)-UA)	(-)-メントール 30.92 mg (20.8 eq./urea)	溶解	不溶	LCST
poly((S)-UA)	(-)-ボルネオール 19.8 mg (13.5 eq./urea)	溶解	不溶	LCST
poly((S)-UA)	(±)-2-ブタノール 18.0 μL (20.6 eq./urea)	溶解	不溶	LCST

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。

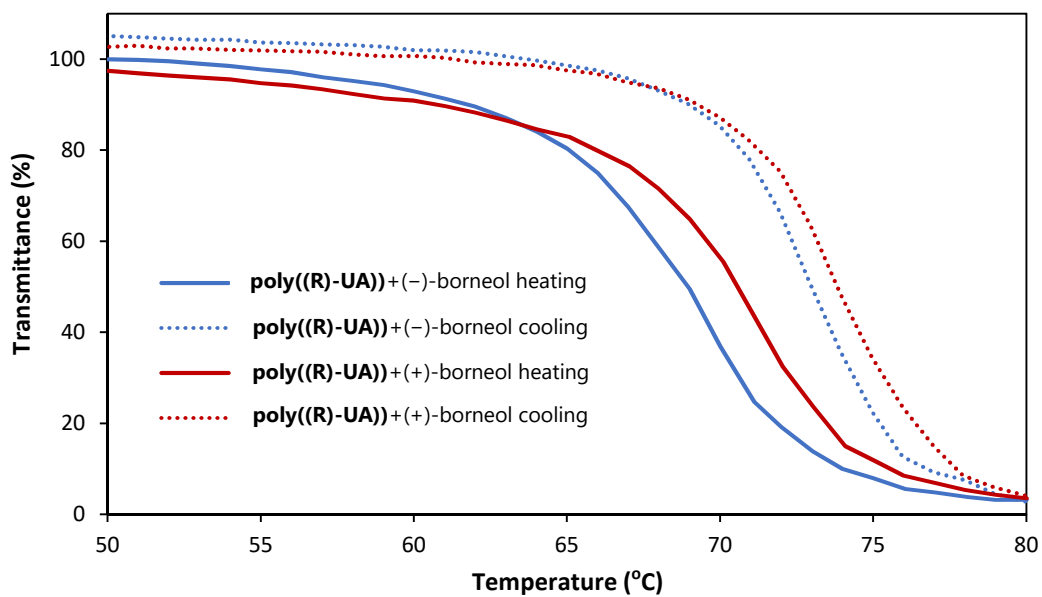


図 5.2 poly((R)-UA) (25 g/L) /ボルネオール (1.19 M) /DME 溶液の温度可変透過度測定

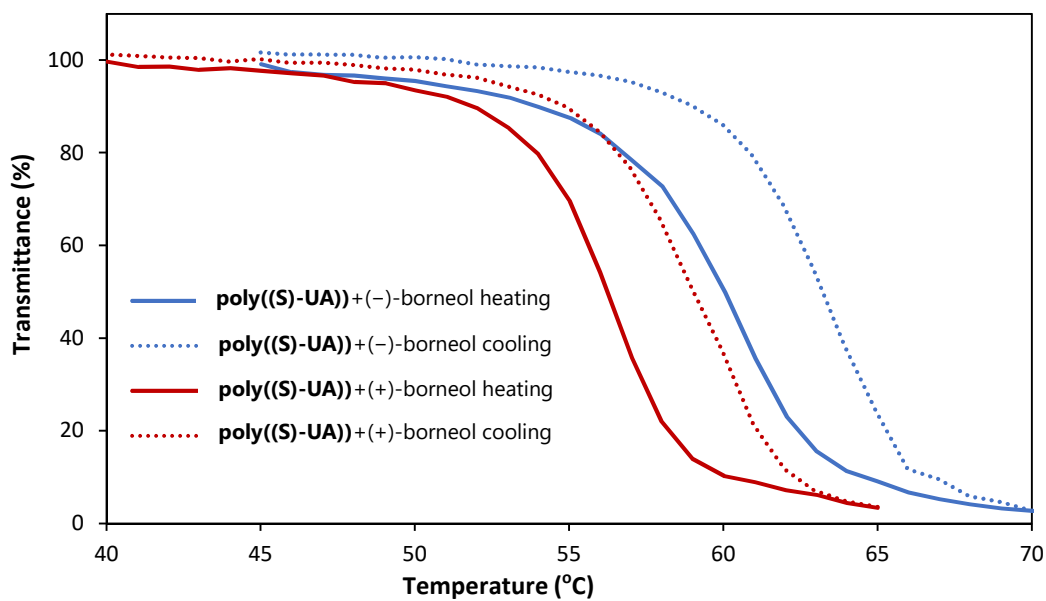


図 5.3 poly((S)-UA) (25 g/L) /ボルネオール (1.14 M) /DME 溶液の温度可変透過度測定

第 5 章

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 $n \rightarrow \pi^*$ 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。

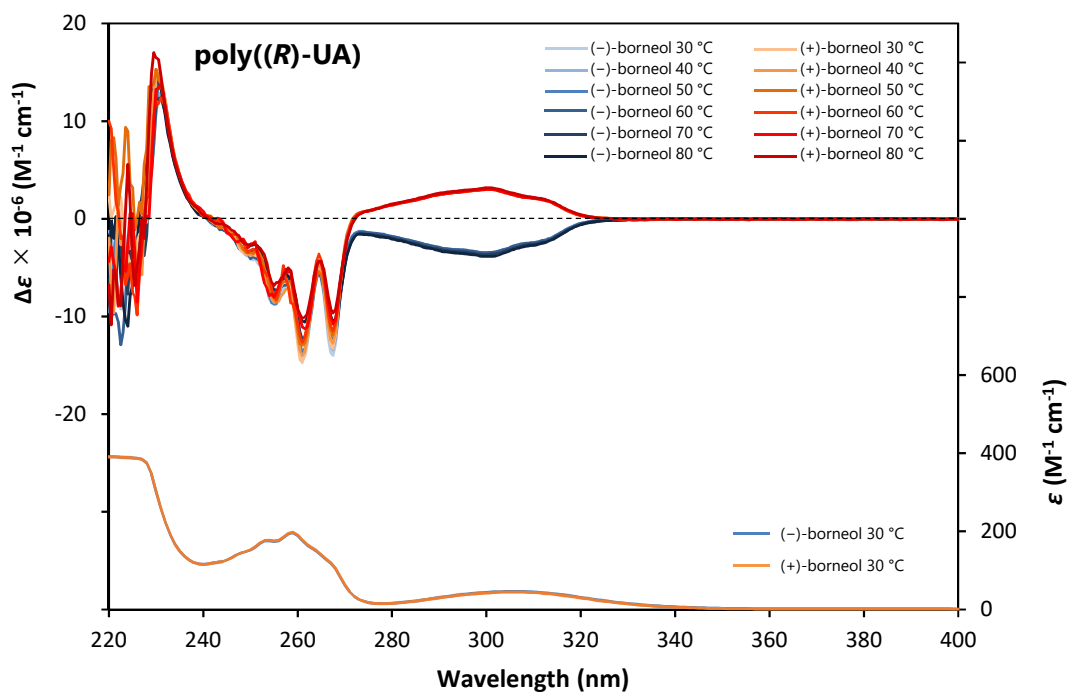


図 5.4 poly((*R*)-UA)/ボルネオール (1.19 M) /DME 溶液の CD および UV/vis スペクトル測定

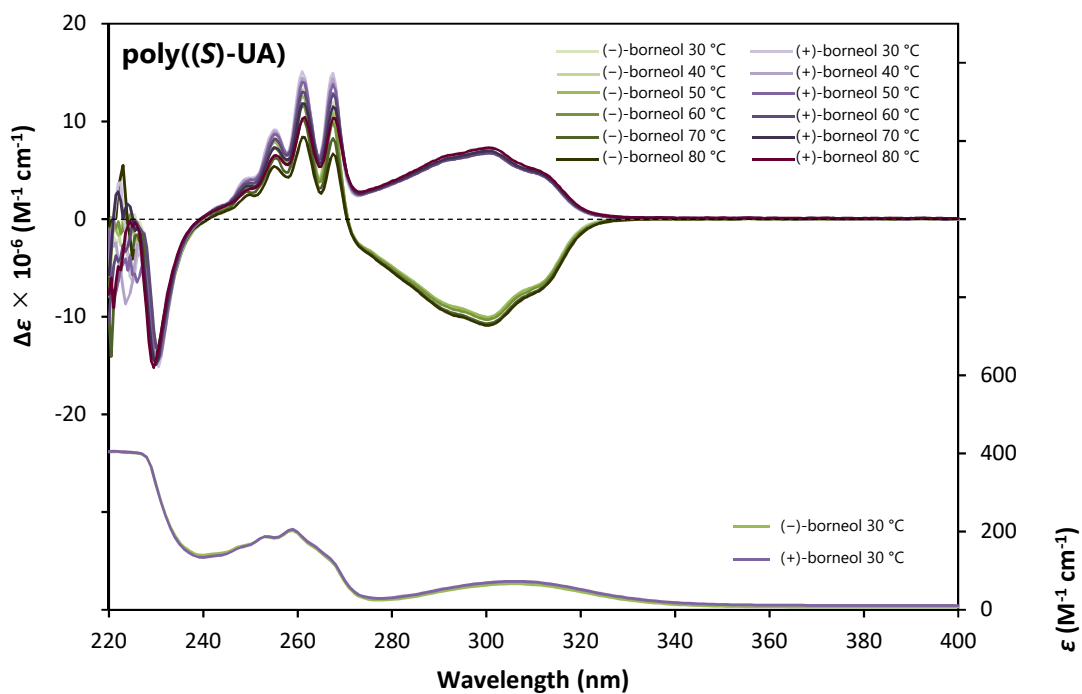


図 5.5 poly((*S*)-UA)/ボルネオール (1.14 M) /DME 溶液の CD および UV/vis スペクトル測定

5.3 結言

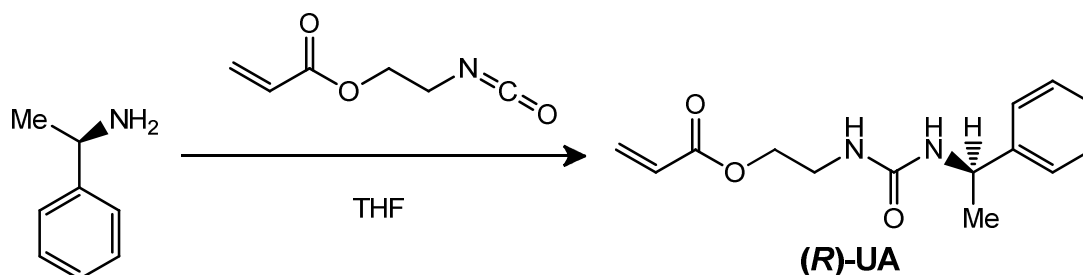
高分子側鎖に1-フェニルエチルアミン由来の光学活性なウレア官能基を導入することで、3成分系による UCST 型および LCST 型温度応答性を見出すことに成功した。さらにこれらのキラルな高分子はエフェクターのキラリティーを認識し、その曇点を変化させることが明らかとなった。

5.4 実験

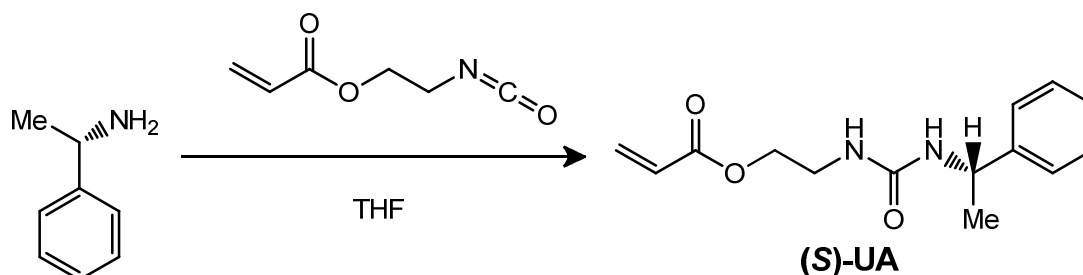
試薬および測定機器

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。¹H 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 °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 °C/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。

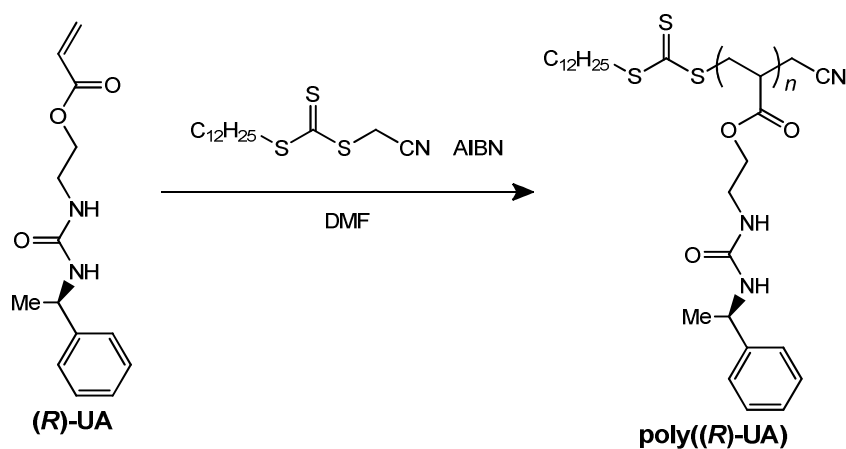
(R)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)ethyl acrylate ((R)-UA)の合成



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 時間攪拌した。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%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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).

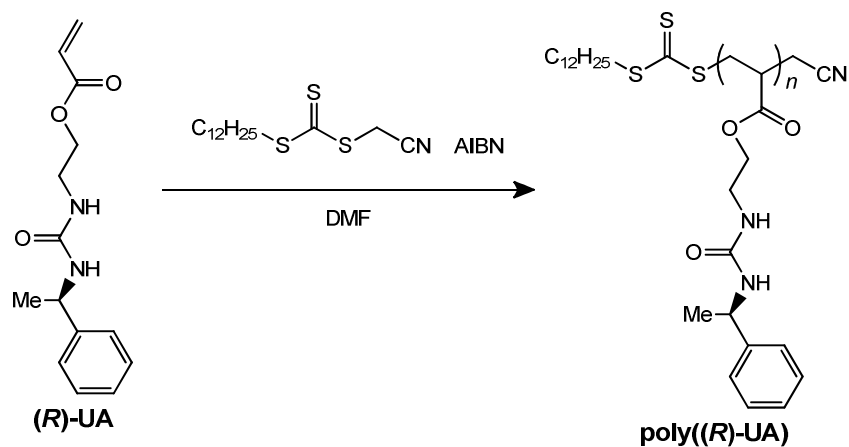
(S)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)ethyl acrylate (**(S)**-UA)の合成

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 時間攪拌した。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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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 μ mol), 直前に蒸留した DMF 2 mL, AIBN 0.494 mg (3.00 μ mol) 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 $^{\circ}$ 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 \sim 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%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS standard, r.t.): δ (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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 \sim 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 (968 mg, 62%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS standard, r.t.): δ (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 $^{\circ}\text{C}$, PEO standard) $M_n = 9,100$, $M_w/M_n = 1.56$.

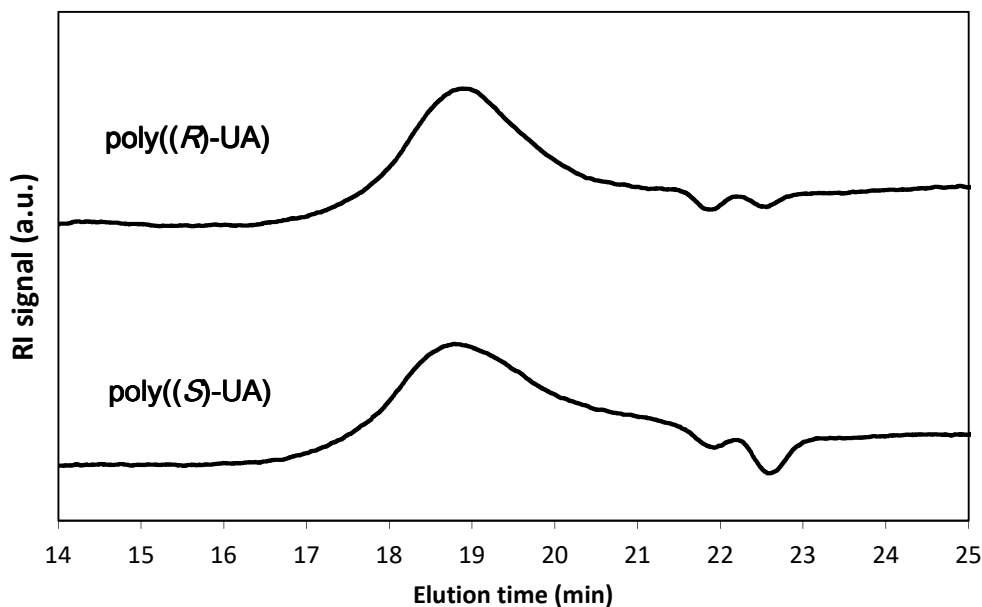


図 5.6 poly((R)-UA)および poly((S)-UA)の GPC クロマトグラム (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 $^{\circ}\text{C}$)

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.
- (3) 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經由することで 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、 $[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-}$ や $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ 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⁶。

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⁷やトリブロックコポリマー⁸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。

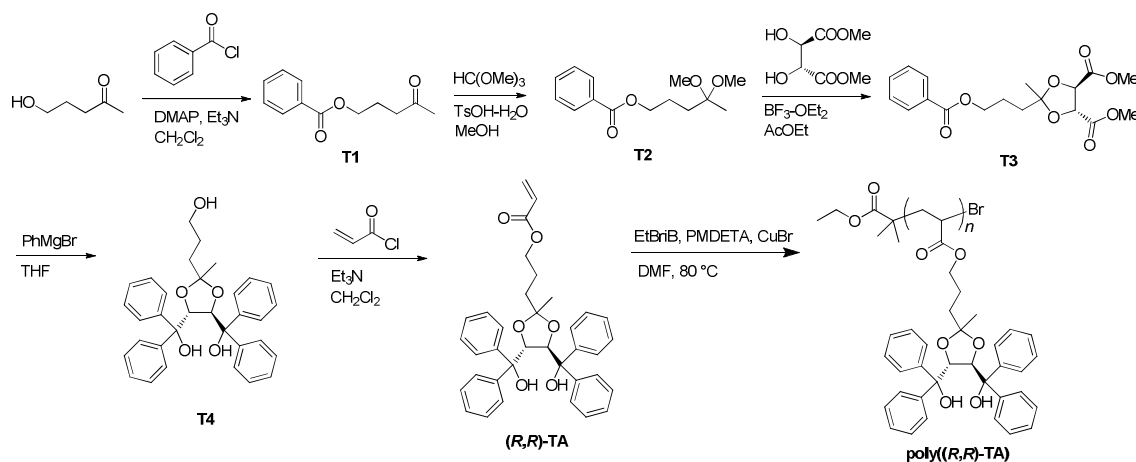
そこで本章では、多段階の温度応答を示す高分子系の明確な分子設計を提示し、また新現象である3重温度応答を報告する。その際の分子設計の戦略として、3成分の温度応答性高分子溶液システムを基盤とする^{6,9}。この3成分系では、高分子とエフェクターの相互作用による会合により高分子が有機溶媒に溶解し、その非会合により沈殿するという機構が考えられている。ここで高分子とエフェクターの会合は1:1のみであるため、この会合は高分子鎖を溶解する方向に働く。しかしこの高分子とエフェクターの会合が例えば2:1や1:2などの段階において平衡が生じるようにすることで、高分子鎖間の会合によって架橋(不溶化)が進行するだけでなく、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”¹⁰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¹¹。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¹²。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^{13,14}。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 ¹H 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。

スキーム 6.1 **poly((R,R)-TA)** の合成



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 μ L 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

第6章

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 °C–50 °C 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。

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

溶媒 ($\epsilon/F\text{ m}^{-1}$)	poly((<i>R,R</i>)-TA) の溶解性 ^a		温度応答性
	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	
<i>n</i> -ヘキサン (1.88)	不溶	不溶	

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

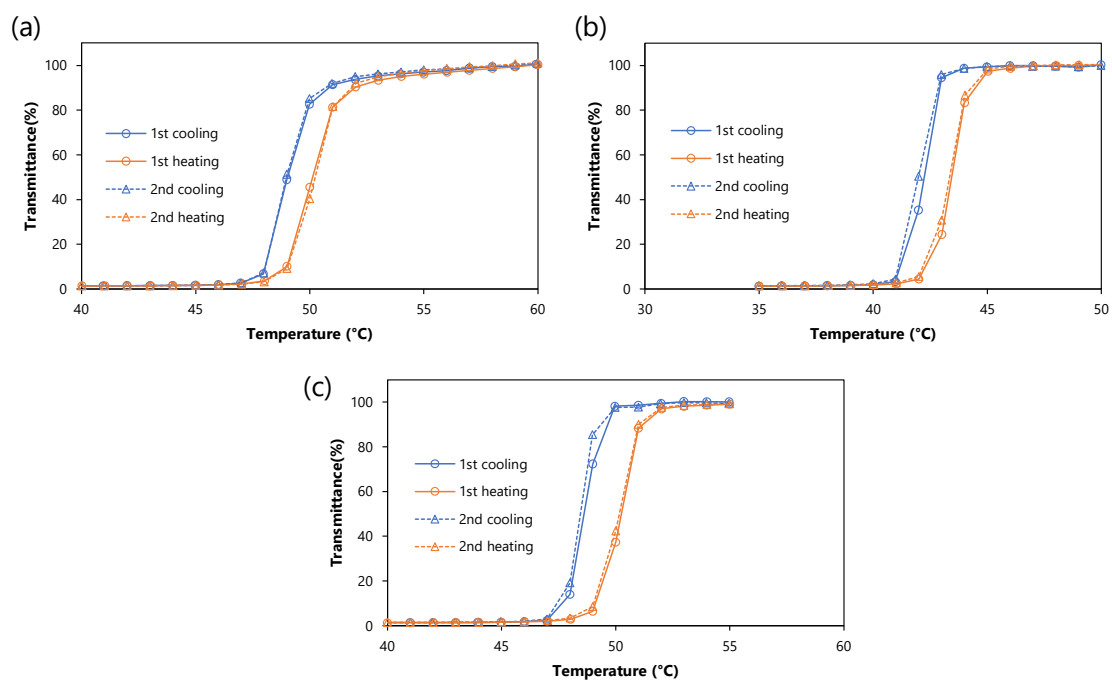


図 6.1 poly((*R,R*)-TA) (10 g/L) の (a) クロロホルム (アミン添加品), (b) ジクロロメタン および (c) 1,2-ジクロロエタン中における温度可変透過度測定

第 6 章

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 μ L 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), すべてで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-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。

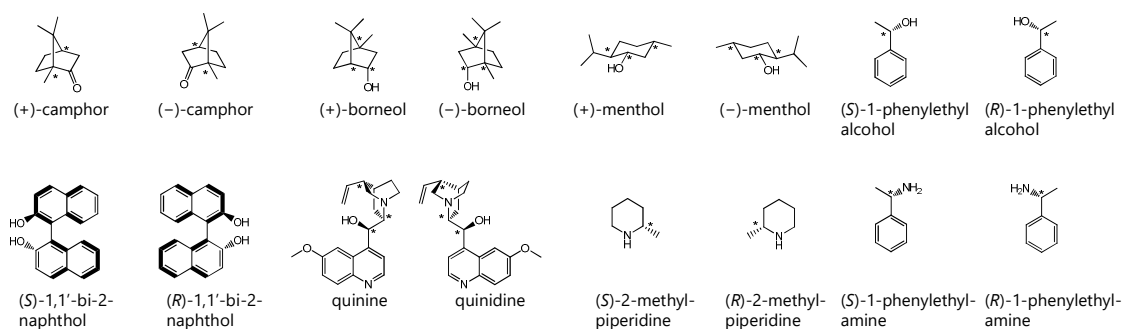


図 6.2 **poly((R,R)-TA)** に添加したエフェクターの一覧

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		温度応答性
		室温	加熱	
(+)-樟脳 (1.05 M, 59.3eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-樟脳 (1.05 M, 59.3eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(+)-ボルネオール (0.550 M, 31.1eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-ボルネオール (0.590 M, 33.3eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(+)-メントール (0.763 M, 43.1eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-メントール (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 (1.60 M, 91.1eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(S)-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトール (0.273 M, 15.4eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(R)-(+)-1,1'-ビ-2-ナフトール (0.218 M, 12.3eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(-)-キニン (0.177 M, 9.97eq.) ^a	トルエン	ゲル	溶解	sol-gel
(+)-キニジン (0.339 M, 19.1eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(S)-2-メチルピペリジン (0.127 M, 2.88eq.) ^b	トルエン	溶解+不溶	溶解	LCST+UCST
(R)-2-メチルピペリジン (0.156 M, 3.53eq.) ^b	トルエン	溶解+不溶	溶解	LCST+UCST
(±)-1-フェニルエチルアミン (0.126 M, 7.11eq.) ^a	トルエン	不溶	溶解	UCST
(+)-樟脳 (0.729 M, 41.2eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-樟脳 (0.834 M, 47.1eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-ボルネオール (2.80 M, 158eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-ボルネオール (2.80 M, 158eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-メントール (2.70 M, 152eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-メントール (2.77 M, 156eq.) ^a	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 (3.19 M, 180eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(S)-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトール (0.681 M, 38.5eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(R)-(+)-1,1'-ビ-2-ナフトール (0.653 M, 36.9eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(-)-キニン (0.671 M, 37.9eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(+)-キニジン (0.714 M, 40.3eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(±)-2-メチルピペリジン (2.12 M, 120eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST
(±)-1-フェニルエチルアミン (1.57 M, 88.8eq.) ^a	2-プロパノール	不溶	溶解	UCST

^a [poly((R,R)-TA)]=10 g/L, ^b [poly((R,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。

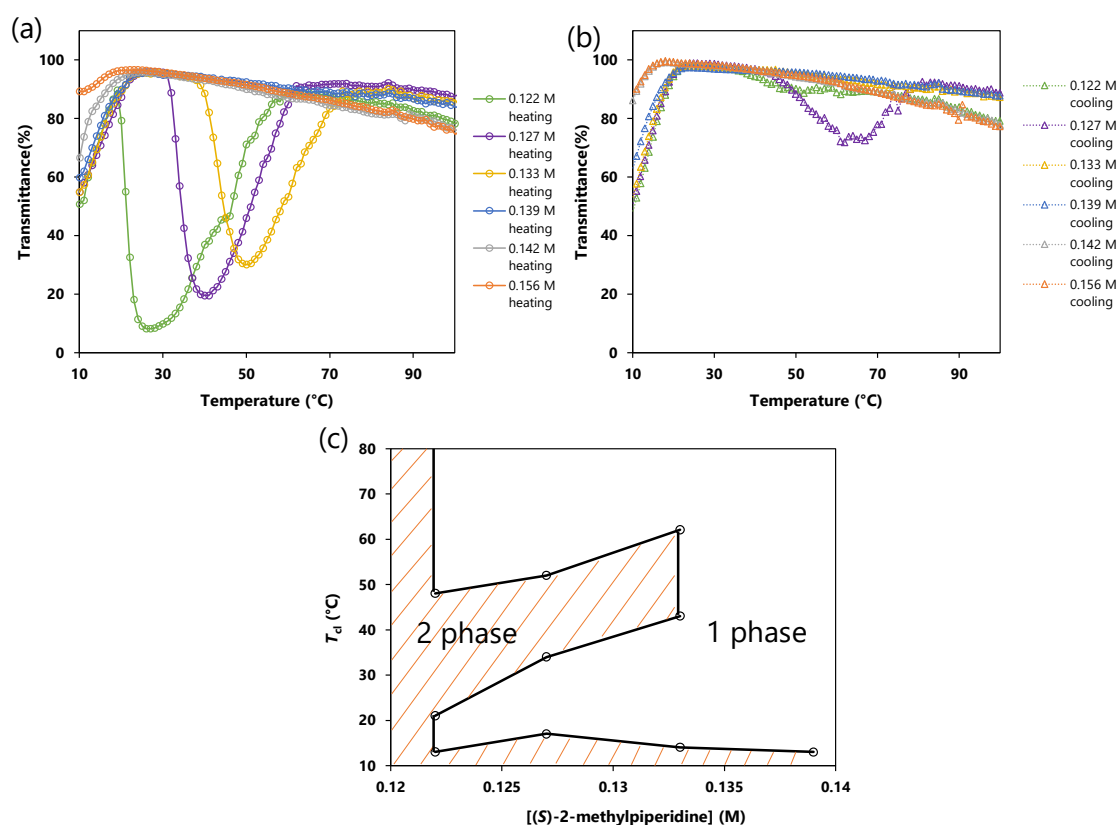


図 6.3 poly((R,R)-TA)/(S)-2-メチルピペリジン/トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却過程の温度可変透過度測定および (c) エフェクター濃度に対する昇温過程の曇点のプロットによる相図

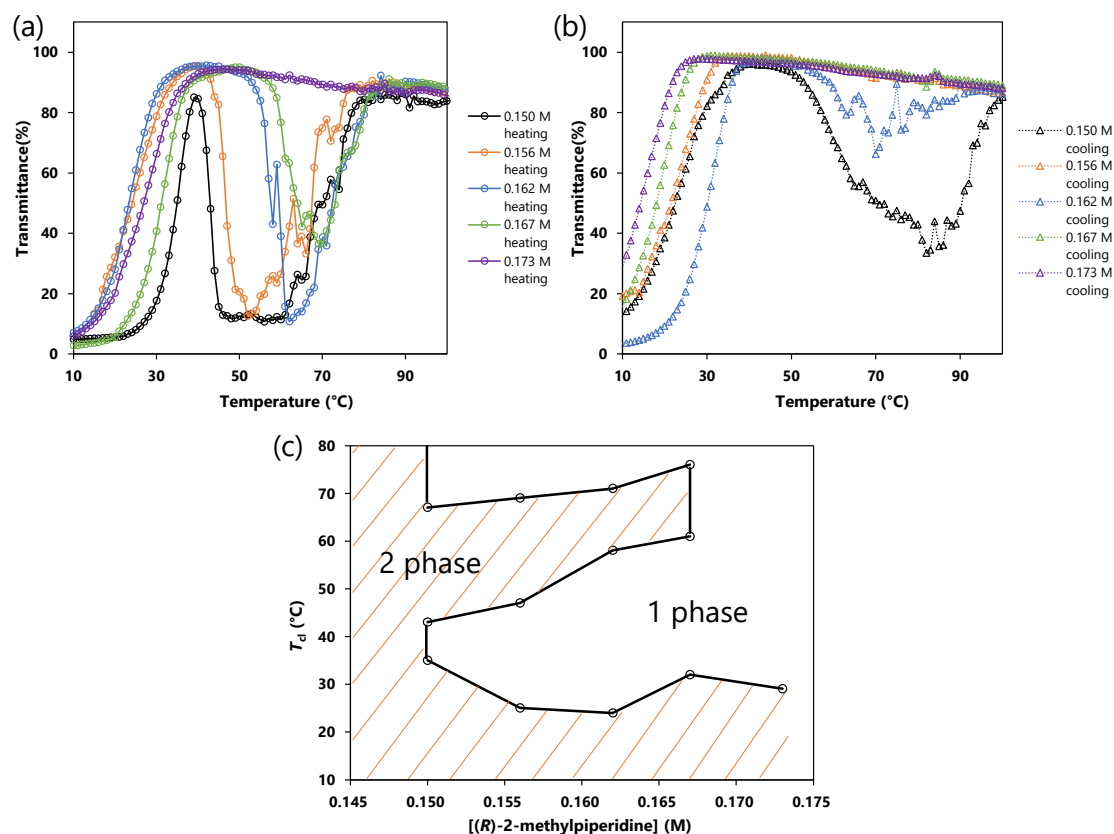


図 6.4 poly((*R,R*)-TA)/(*R*)-2-メチルピペリジン/トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却過程の温度可変透過度測定および (c) エフェクター濃度に対する昇温過程の曇点のプロットによる相図

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 $1\ \mu\text{m}$ 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 $20\text{--}500\ \text{nm}$ 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 $10\text{--}30\ \text{nm}$ 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。

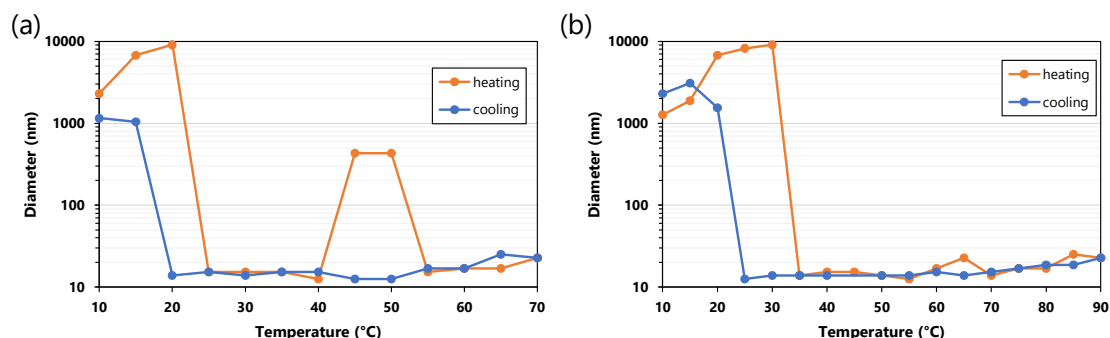


図 6.5 DLS 測定による (a) $\text{poly}((R,R)\text{-TA})$ (25 g/L) / (S) -2-メチルピペリジン (0.127 M) / トルエン溶液の温度変化における流体力学直径推移および (b) $\text{poly}((R,R)\text{-TA})$ (25 g/L) / (R) -2-メチルピペリジン (0.156 M) / トルエン溶液の温度変化における流体力学直径推移

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 ^1H 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_8 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¹⁵。

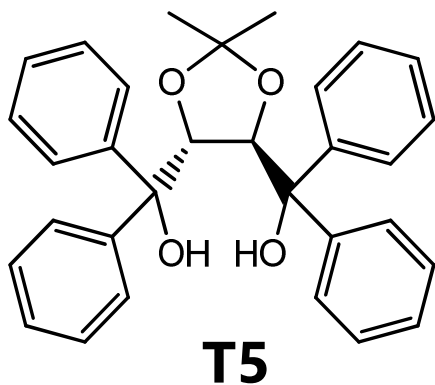


図 6.6 モデル化合物 T5 の分子構造

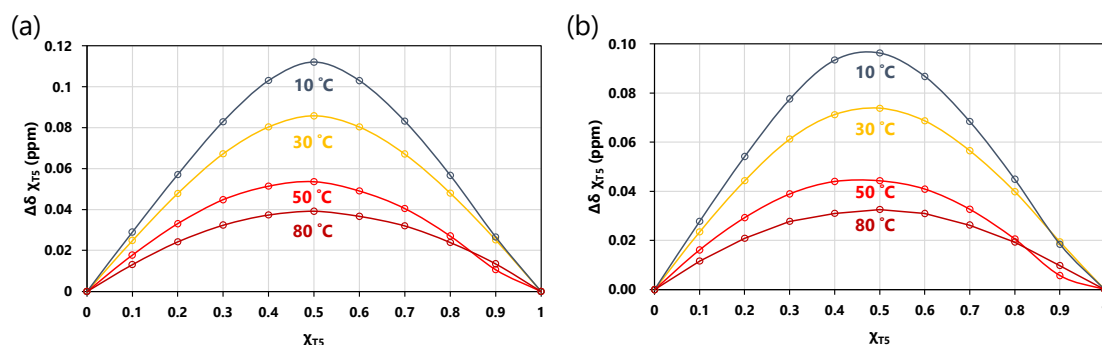


図 6.7 各温度におけるトルエン- d_8 中の T_5 および (a) (S)-2-メチルピペリジンもしくは (b) (R)-2-メチルピペリジン混合溶液に対する Job プロット

次に、 T_5 および 2-メチルピペリジンのトルエン- d_8 中における ^1H NMR 滴定実験を行った。 $\text{H}/\text{G} = 1:1$ 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, H_2G 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_2G 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 H_2G が逆転的に優勢となり, さらに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 $1:1$ 会合のエントロ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思われる。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られると, そのエントロ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

第6章

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 $\Delta H/\Delta S$ 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大き（より凝集力が強い）ことを反映している。



$$K_1 = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (\text{式 3})$$

$$K_2 = \frac{[H_2G]}{[HG][H]} \quad (\text{式 4})$$

$$\ln K_a = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (\text{式 5})$$

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

エフェク ター	温 度 (°C)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	ΔH_1 (kJ mol ⁻¹) ^a	ΔS_1 (J K ⁻¹ mol ⁻¹) ^a	ΔH_2 (kJ mol ⁻¹) ^b	ΔS_2 (J K ⁻¹ mol ⁻¹) ^b
(S)-2-メチ ルピペリ ジン	10	4.42×10 ²	1.50×10 ²	-64.6	-176	43.6	196
	20	2.59×10 ²	2.24×10 ²				
	30	1.28×10 ²	4.49×10 ²				
	40	3.54×10 ¹	1.25×10 ³				
	50	4.28	7.47×10 ³				
	80	3.63	3.18×10 ³				
(R)-2-メチ ルピペリ ジン	10	5.09×10 ²	6.88×10 ²	-57.9	-156	23.6	141
	20	2.15×10 ²	1.13×10 ³				
	30	7.87×10 ¹	1.80×10 ³				
	40	2.02×10 ¹	6.68×10 ³				
	50	4.89	8.11×10 ³				
	80	6.76	3.39×10 ³				

^a ΔH_1 および ΔS_1 は K_1 の van't Hoff の式より決定した。^b ΔH_2 および ΔS_2 は K_2 の van't Hoff の式より決定した。

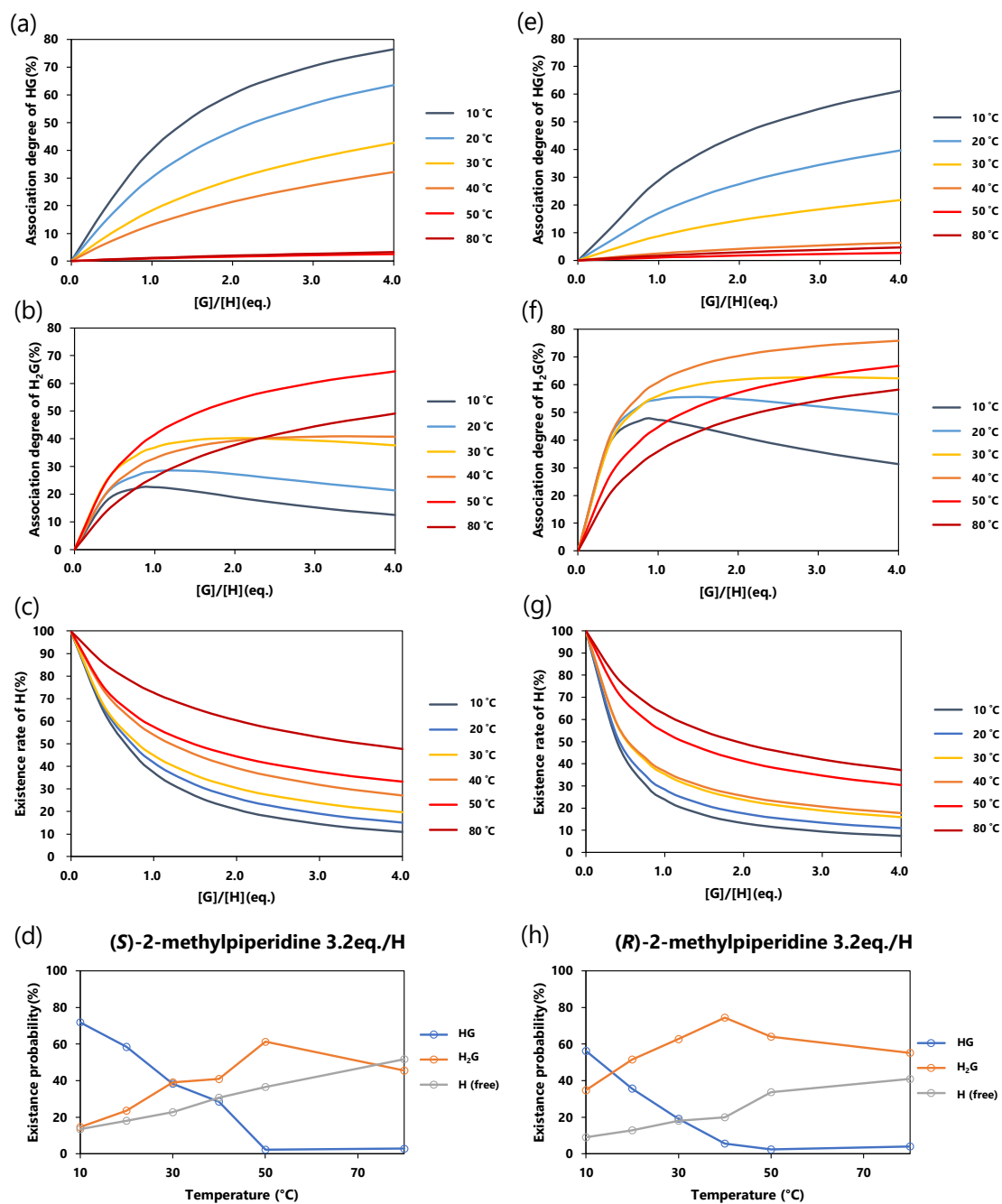


図 6.8 T5 (H) /*(S)*-2-メチルピペリジン (G) /トルエン-*d*₈ における各温度でのゲスト濃度変化に対する (a)HG, (b)H₂G, (c)H の存在比推移および (d) ゲスト濃度が 3.2 eq.時の温度変化に対する存在比推移, T5 (H) /*(R)*-2-メチルピペリジン (G) /トルエン-*d*₈ における各温度でのゲスト濃度変化に対する (e)HG, (f)H₂G, (g)H の存在比推移および (h) ゲスト濃度が 3.2 eq.時の温度変化に対する存在比推移

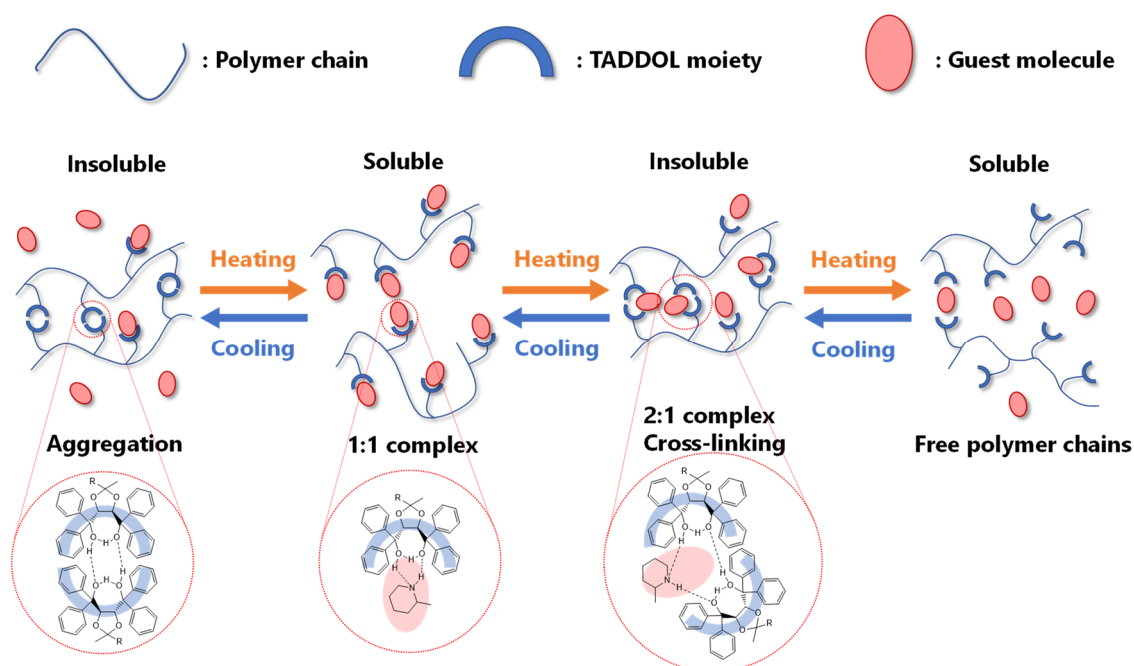


図 6.9 ^1H NMR 滴定実験のフィッティングより予想される UCST-LCST-UCST 型相転移の機構

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 ^1H 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。

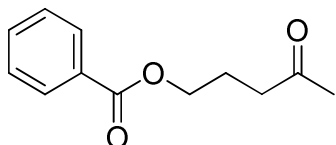
6.4 実験

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。¹H NMR および ¹³C 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 °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。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¹⁶

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 時間攪拌後, 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 時間攪拌した。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 時間攪拌した。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%)。

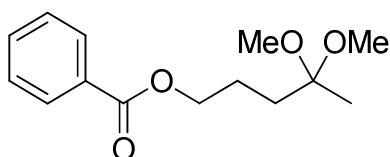


T1: 無色液体. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (ppm) 8.01–8.05 (m, 2H), 7.57 (tt, $J = 7.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (ppm) 207.68, 166.54, 132.99, 130.17, 129.55, 128.39, 64.11, 39.97, 30.06, 22.90. FTIR (neat, cm⁻¹): 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]⁺ calcd for C₁₂H₁₄O₃Na 229.0835, found: 229.0833.

第 6 章

4,4-ジメトキシフェニルベンゾエート (T2) の合成¹⁶

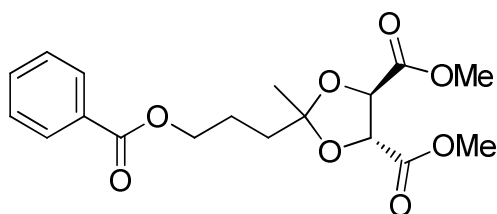
脱気窒素置換をしたセプタムキャップ付き 2 mL シュレンク管に **T1** 249 mg (1.21 mmol) および 2.11 mM *p*-トルエンスルホン酸一水和物-メタノール溶液 0.6 mL を加え、さらにオルトギ酸トリメチル 169 mg (1.59 mmol) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。さらにオルトギ酸トリメチル 219 mg (2.06 mmol) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。GC にて原料の消失を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて溶液を中和後、ジエチルエーテルによる抽出および飽和食塩水による洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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⁻¹): 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]⁺ calcd for C₁₄H₂₀O₄Na 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^{13,16}

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 時間攪拌後、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 時間攪拌後、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%)。

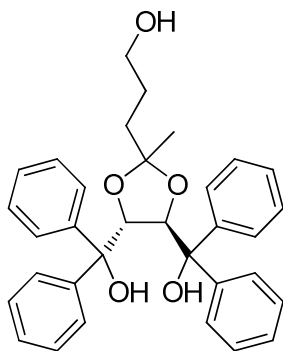


T3: 無色オイル状液体 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (ppm) 8.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.88–1.98 (m, 4H), 1.48 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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⁻¹): 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]⁺ calcd for C₁₈H₂₂O₈Na 389.1207, found: 389.1203.

第 6 章

((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^{13,16}

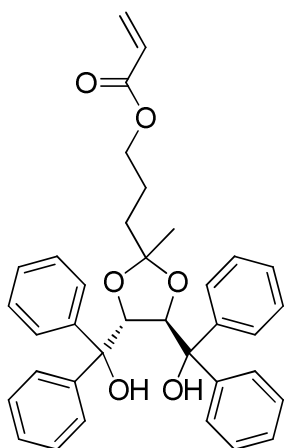
セプタムラバー, ジムロートおよび滴下ロート付き 100 mL 三口丸底フラスコに削り状マグネシウム 255 mg (10.5 mmol)を加え, ヒートガンによる加熱を行いながら 30 分間真空引きした。窒素置換をした後, THF 2.5 mL および 1,2-ジブromoエタン 2 滴 (シリンジ針 23G) を加え, 滴下ロートを用いてブromobenゼン 1.1 mL (10.5 mmol) の THF 5.0 mL 溶液を徐々に加えた。室温にて 1 時間攪拌することでグリニヤール試薬の調製を完了した。ここに, 氷浴にて冷やしながらか **T3** 549 mg (1.5 mmol) の THF 3.0 mL 溶液を徐々に加えた。室温にて 21.5 時間攪拌後, 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 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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⁻¹): 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]⁺ calcd for C₃₃H₃₄O₅Na 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¹³

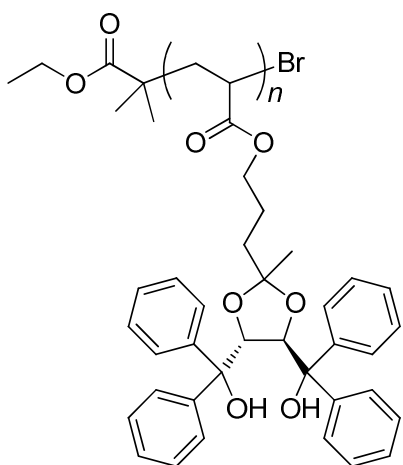
セプタムおよび三方コック付き 300 mL 二口丸底フラスコに攪拌子および **T4** 5.10 g (10.0 mmol) を入れ脱気窒素置換した。その後トリエチルアミン 1.20 g (11.9 mmol) および超脱水ジクロロメタン 100 mL を加え、氷浴にて冷やしながら塩化アクリロイル 863 mg (9.54 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。その後、水を加え反応を停止させ、ジクロロメタンにて3回抽出後、飽和塩化ナトリウム水溶液にて分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を留去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 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 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, r.t.): δ (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⁻¹): 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]⁺ 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 時間攪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',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 $^{\circ}\text{C}$ 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 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, r.t.): δ (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^{-1}): 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 $^{\circ}\text{C}$, PMMA std.): $M_n = 6.20 \times 10^4$, $M_w/M_n = 1.38$.

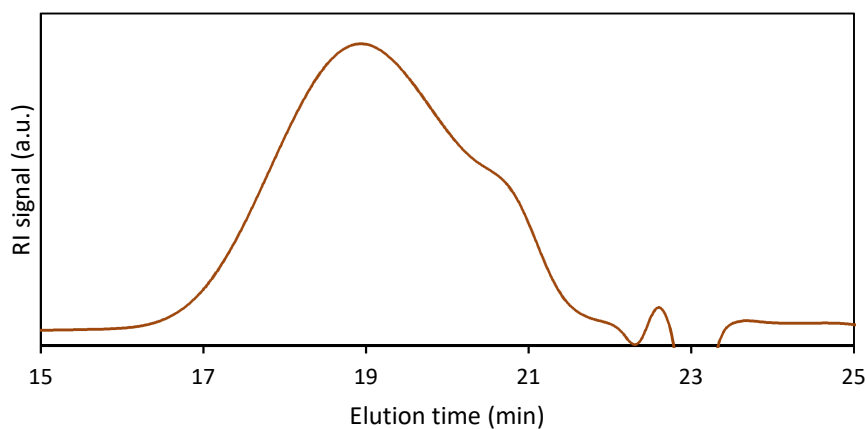


図 6.10 **poly((R,R)-TA)** の GPC クロマトグラム (RI, 10 mM LiBr/DMF, 40 $^{\circ}\text{C}$)

DLS 測定

スクリーキャップ付き石英セルに **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。

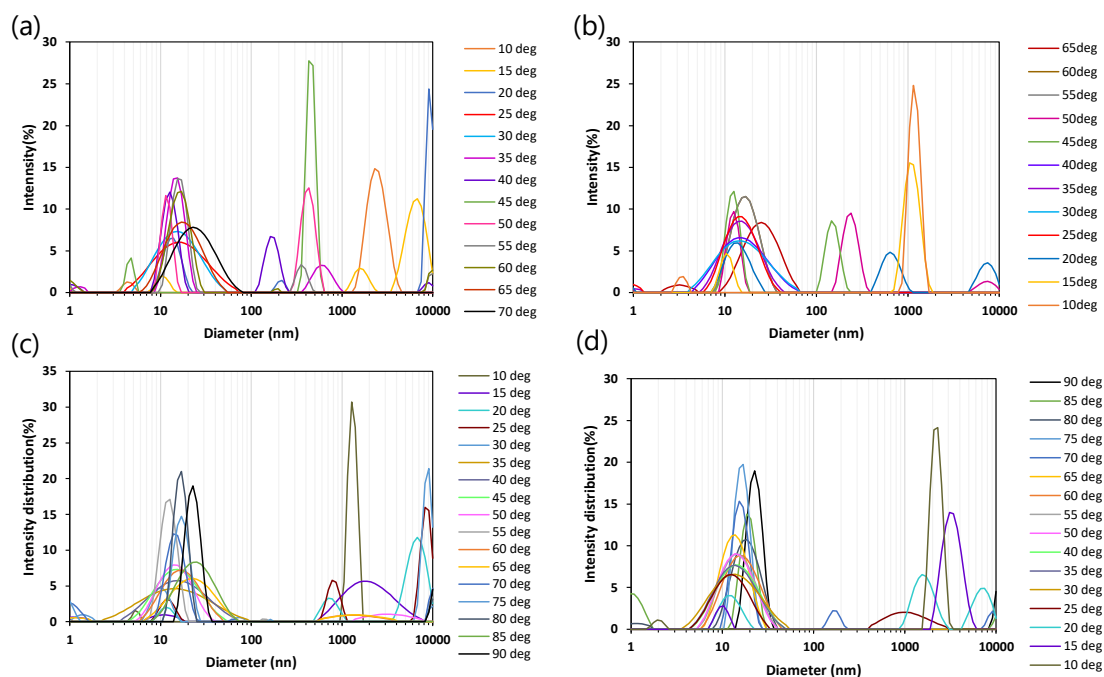


図 6.11 **poly((R,R)-TA)** (25 g/L) /(*S*)-2-メチルピペリジン (0.127 M) /トルエン溶液における (a) 昇温過程, (b) 冷却過程の DLS 測定による粒径分布および **poly((R,R)-TA)** (25 g/L) /(*R*)-2-メチルピペリジン (0.156 M) /トルエン溶液における (c) 昇温過程, (d) 冷却過程の DLS 測定による粒径分布

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 ^1H 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。

 ^1H NMR 滴定

T5 の濃度は 5 mM とし, そこに 2-メチルピペリジンを 0, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 mM となるように溶液を調整し, 各温度における ^1H NMR を測定し, **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 錯体を考慮してフィッティングすることにより, 滴定曲線 (図 6.12,

第6章

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。

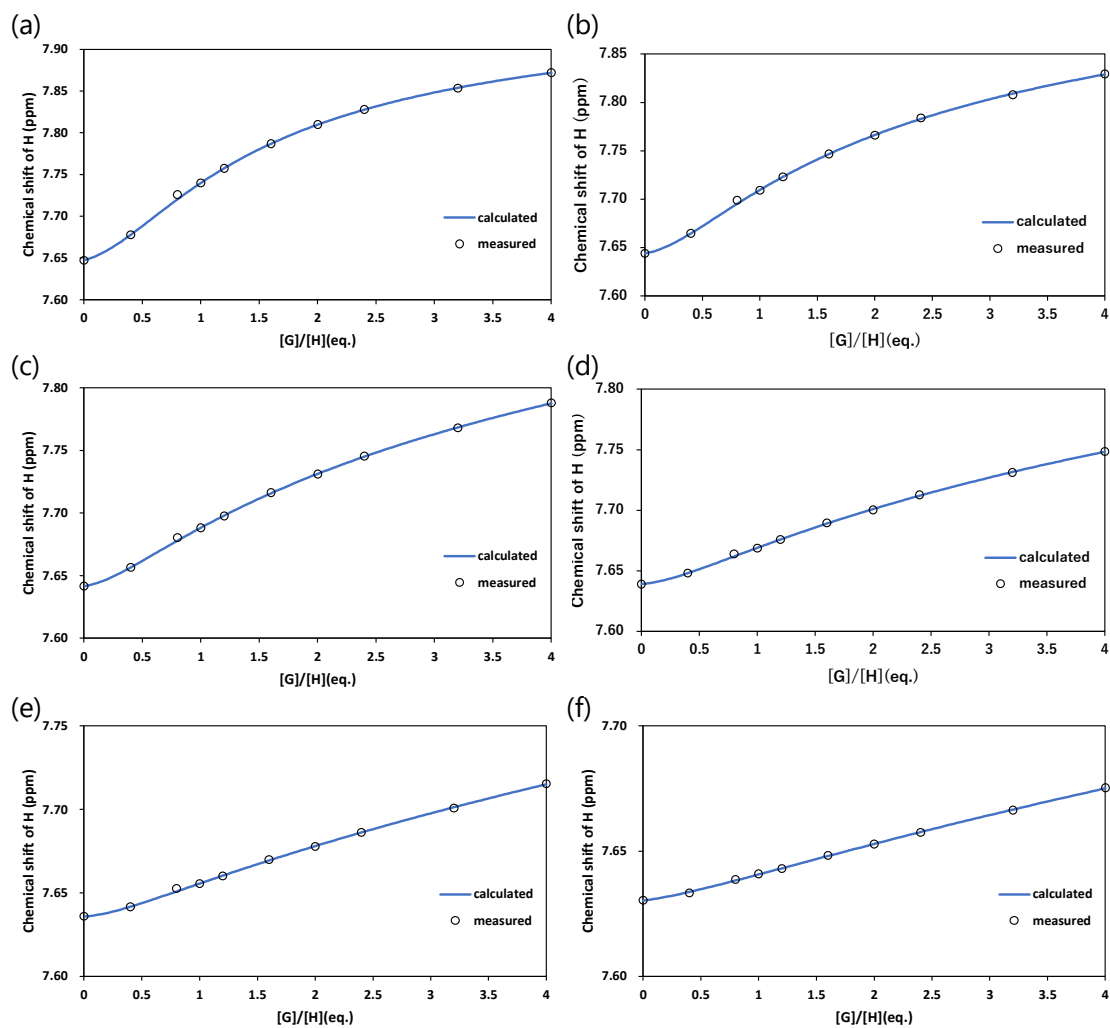


図 6.12 (a) 10 °C, (b) 20 °C, (c) 30 °C, (d) 40 °C, (e) 50 °C, (f) 80 °C における **T5** に対する (*S*)-2-メチルピペリジン滴定による, (*S*)-2-メチルピペリジン濃度に対する **T5** の *o* 位のベンゼン環のプロトンにおけるピークシフトのプロットおよび, HypNMR によるカーブフィッティング

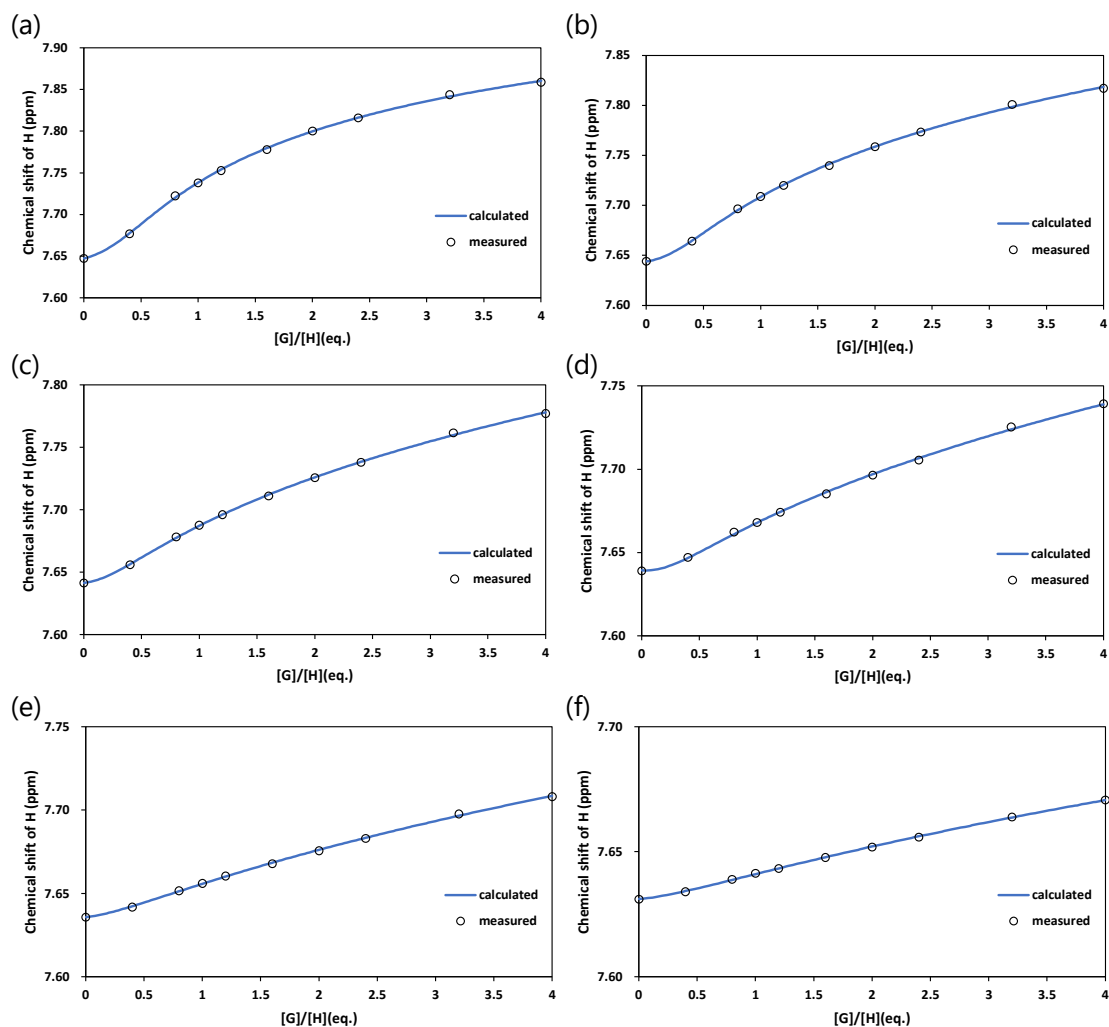


図 6.13 (a) 10 °C, (b) 20 °C, (c) 30 °C, (d) 40 °C, (e) 50 °C, (f) 80 °C における **T5** に対する (*R*)-2-メチルピペリジン滴定による, (*R*)-2-メチルピペリジン濃度に対する **T5** の *o* 位のベンゼン環のプロトンにおけるピークシフトのプロットおよび, HypNMR によるカーブフィッティング

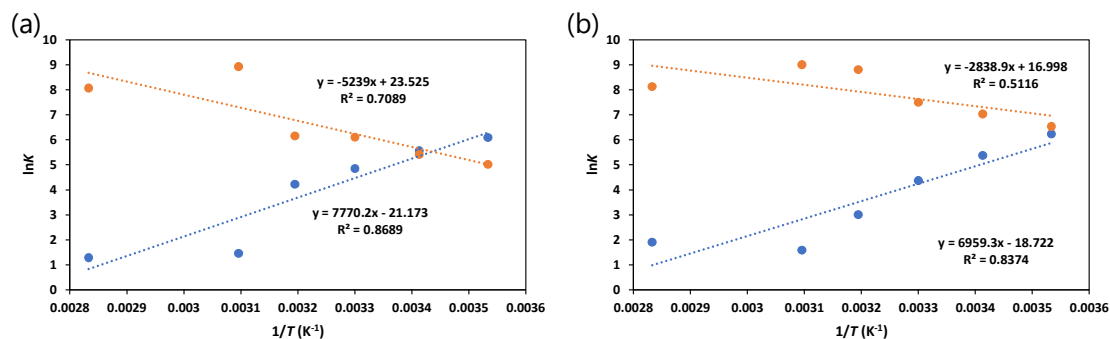


図 6.14 **T5** および (a) (*S*)-2-メチルピペリジンまたは (b) (*R*)-2-メチルピペリジンの会合における van't Hoff プロット

6.5 参考文献

- (1) Arotçaréna, M.; Heise, B.; Ishaya, S.; Laschewsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (14), 3787–3793.
- (2) 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.
- (5) 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.
- (16) 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切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 $^1\text{H NMR}$ 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 $^1\text{H NMR}$ 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 ^1H 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 $\text{H/G} = 1:1$ 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。

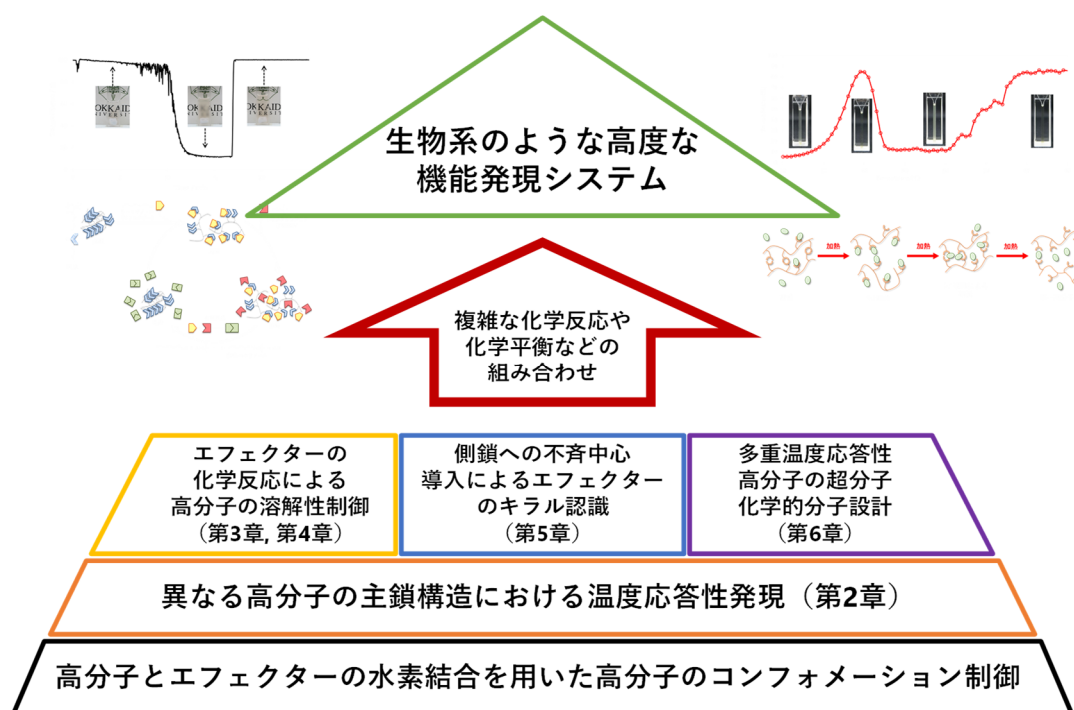


図 7.1 3 成分の温度応答性高分子溶液システムにおけるエフェクターの化学反応および化学平衡を用いた生物系を目指した発展

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 真人 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、実験および測定の方法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 JEOLECS-400 を使用させていただい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。