

高重合度ポリ（ビニルボロン酸エステル）の合成を可能とする モノマー分子設計開拓

Exploring Monomer Design for High-Molecular-Weight Poly(vinyl boronate derivative)s

京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻 助教 西川 剛
Department of Polymer Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University, Tsuyoshi Nishikawa

要旨

本研究においては、高分子反応において炭素-ホウ素結合切断により幅広い側鎖へと変換可能なボロン酸エステル側鎖を有するビニルポリマーの効率的合成を志向し、モノマーにおける重合性と高分子反応における変換性の両立を実現するビニルボロン酸エステルモノマーの分子設計の確立を目指した。特に含ホウ素化合物の反応性に大きく影響を与えることが有機合成化学の分野において知られているホウ素上保護基に着目して検討を行なったところ、ピナコールに加えてアントラニルアミドや*N,N*-ジエチルオルトフェニレンジアミンなどを有するモノマーがラジカル重合性を示し、単独重合のみならず種々の汎用モノマーとの共重合も可能であった。一方でメチルイミノ二酢酸を有するものやホウ素がトリフルオロボレート塩になっているものはラジカル重合性を示さなかった。量子化学計算による検討を行なった結果、モノマー中のホウ素の分子軌道が sp^2 である場合に重合における成長ラジカル種の安定化作用が見られ、重合性の鍵となっていることが示唆された。得られたポリマーに対して高分子反応による炭素-ホウ素結合の切断を試みたところ、水酸化や水素化が適用可能であることが分かった。

緒言

ビニルポリマーは化学工業において幅広く合成されるのみならず、先端機能材料開発における基本骨格としても用いられており、現代社会に不可欠な材料である。ビニルポリマーは多くの場合、対応する構造を有するモノマーの連鎖重合により得られるが、側鎖の構造はモノマーの重合性に大きく影響するため、導入可能な側鎖構造には制限が存在する [1]。一例として、ビニル基に酸素が結合した構造を有するビニルエーテルは高いカチオン重合性を示す一方で単独でのラジカル重合は困難であることが知られる。また、側鎖構造はモノマー自身の重合性のみならず共重合性にも大きく影響する。例えば、酢酸ビニルは単独でラジカル重合可能なモノマーであるにも関わらず、スチレンとのラジカル共重合においてはほとんど消費されずスチレンのホモポリマーを与えるのみである。こうした重合性・共重合性の制約を回避するために、高分子反応による官能基導入の手法が広く研究されてきた。しかし、その多くは既存の重合性モノマーの基本骨格に対して保護された機能基や変換可能な置換基を導入するもの

であり、基本骨格により規定される重合性の制約を回避することはできない。こうした背景から、高分子反応における繰り返しモノマー単位の基本骨格変換を可能とする新たなモノマー設計コンセプトが求められていた。

近年の有機合成技術の発展により、従来では合成困難であった様々な化合物を入手容易とする革新的分子変換手法が数多く生まれている。その発展において大きな役割を担ったものの一つに、含ホウ素有機化合物が有する特異な反応性が挙げられる [2]。2010年にノーベル化学賞の受賞対象となった鈴木-宮浦クロスカップリングはその代表例であり [3]、ホウ素の利用は新規化合物合成を目指す上での定法となりつつある。一方で高分子合成の分野においては有機合成と比較してホウ素の活用は限られた範囲に留まっていた。申請者はこうした背景から、高分子合成の分野に関してもホウ素を利用する分子変換の活用により大きな発展を望めると考え研究を行ってきた。申請者はごく最近、ホウ素がビニリデン部位に直接結合した構造を有するイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (IPBpin) がラ

ジカル条件下で単独重合性を示し、対応するポリマーを与えることを明らかにした [4]。さらに、得られたポリマーは高分子反応における炭素-ホウ素結合切断反応により定量的に変換可能であり、ポリ(α -メチルビニルアルコール)等の従来法では合成困難なポリマーへと変換可能であることが分かっている。しかし現状では汎用モノマーと比較して重合性がやや低いために得られるポリマーの分子量が限られるほか、導入可能な置換基の種類も少ない。そこで申請者はこの問題の解決のためにホウ素上に導入された保護基構造に着目した。有機合成の分野においては含ホウ素化合物の反応性はホウ素上保護基の構造に強く依存し、目的の反応に応じた保護基構造の選択が重要であることが知られる。本系においてもピナコール以外の様々な保護基構造を検討することで、重合と高分子反応のいずれにおいても高い反応性を示す構造を見いだすことができると着想した。そこで本研究では、様々な保護基構造を有するビニルボロン酸エステル誘導体の効率的合成手法を確立するとともに、得られた化合物をラジカル重合の条件に付し、保護基構造が重合性に与える影響について詳細に調査した。加えて重合体に対して炭素-ホウ素結合の切断による側鎖置換反応を行い、従来法では困難な高分子合成を達成すべく検討を行なった。

方法

1. 様々な保護基構造を有するビニルボロン酸エステル誘導体モノマーの合成

市販のトリメチルボレート (B(OMe)_3) の THF 溶液に対して冷却条件下ビニルグリニャール試薬をゆっくりと滴下して系中でビニルボロン酸ジメチルエステルを発生させた。そこへ保護基構造に対応するアルコール・アミン類をゆっくりと滴下した。滴下終了後は加熱により反応の促進を行なった。 $^1\text{H NMR}$ を用いて反応の進行を確認した後に反応溶液に対してゆっくりと水を加えてクエンチし、有機溶媒を用いて目的化合物を抽出した。減圧下溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーならびに再結晶を用いた精製を行い目的化合物を単離した。

2. ボロン酸上保護基に依存したビニルボロン酸エステル誘導体のラジカル重合性調査

ラジカル重合開始剤である N,N -アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) と内部標準であるテトラリンの存在下、アルゴンもしくは窒素の不活性ガス雰囲気において項目 1 で得られたボロン酸エステル誘導体の溶液を 60°C に加熱攪拌した。溶媒としてはトルエンもしくは N,N -ジメチルホルムアミド (DMF) を用いた。一定の経過時間ごとに重合溶液をサンプリングし、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルとサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によりモノマー消費と生成ポリマー分子量を測定した。重合後、溶媒を減圧乾燥によって留去したのち、分取 SEC によって生成ポリマーと残留モノマーを分離し、目的とするポリマーを得た。精製後、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルによって構造に関する情報を得た。上記の実験で単独重合性を示したのものに関して、スチレン、メチルメタクリレート、 N -エチルマレイミドなどの汎用モノマーとのラジカル共重合性に関する調査も行なった。

3. 汎密度関数法 (DFT) に基づいた量子化学計算による重合性の検証

モノマーの初期構造生成、ジョブファイル作成、分子軌道描写のために GaussView 6 を利用した。DFT 計算を行うソフトウェアとして Gaussian 16W を用いた。汎関数として UB3LYP を、基底関数として 6-31g(d) を採用した。構造最適化の収束後、得られた構造が安定構造であることを振動計算によって確認した。

4. 高分子反応における炭素-ホウ素結合切断を介した新規共重合体合成

スチレンとビニルボロン酸エステル誘導体のラジカル共重合により得られたポリマーに対し、炭素-ホウ素結合切断による繰り返し構造の変換を行なった。変換反応として水酸化によるビニルアルコールユニットへの変換に加え、プロトン化反応によるエチレンユニットへの変換を試みた。水酸化においては、ポリマーをテトラヒドロフラン (THF) とエタノールの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液と過酸化水素ナトリウムを加え、空気下で 65°C に昇温した状態で

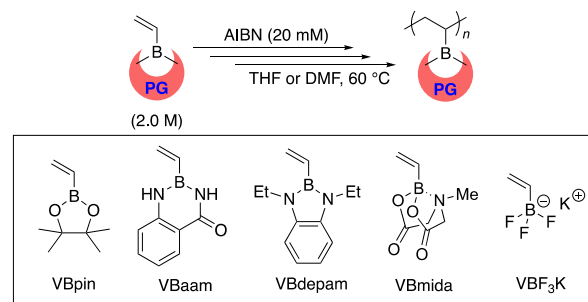
24 時間攪拌した。反応後、チオ硫酸ナトリウムを用いて反応溶液における残留試薬をクエンチし、水と THF の混合溶媒における透析でポリマーを精製した。プロトン化においては、ポリマーをトルエンに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸マンガ (III)、*t*-ブチルカテコールを加えた後に 80 °C にて 24 時間加熱・攪拌した。反応溶媒に水を加えてクエンチした後に塩化メチレンによる抽出を行い、分取 SEC により精製した。いずれの反応においても、得られたポリマーの分子構造を IR、¹H NMR、¹³C NMR スペクトル測定によって解析した。

結果と考察

1. ビニルボロン酸エステル誘導体のホウ素上保護基構造がラジカル重合性に与える影響

ホウ素上保護基としてピナコール、アントラニルアミド、*N,N'*-ジエチル-*o*-フェニレンジアミン、*N*-メチルイミノ二酢酸を有するもの (以下それぞれ VBpin, VBaam, VBdepam, VBmida)、およびホウ素上がトリフルオロボレートであるもの (以下 VBF₃K) に関して、AIBN 存在下、トルエン中 60 °C で加熱攪拌を行うことでラジカル重合性を調べた (Figure 1)。その結果、VBpin, VBaam, VBdepam に関してはモノマーの消費が進行し、重合体が得られることが分かった。一方で、VBmida と VBF₃K に関してはほとんどモノマー消費が観測されず、重合性を有さないことが示唆された。重合結果を分子構造と比較すると、ホウ素が sp² 混成軌道を有する場合にはラジカル重合性を示すが、sp³ 混成軌道の場合には重合性が失われる傾向が見られた。この傾向はビニルボロン酸エステル誘導体をモノマーとして設計する上で極めて重要な指針であると考えられる。加えて、重合性を示したモノマーの中での比較を行うと、VBaam は VBpin よりも明らかに重合速度が高く、VBpin の 24 時間での消費率が 78% であったのに対し、VBaam は 95% 以上が消費された。この結果は後述する成長ラジカル種の安定化効果の差に加え、保護基であるアントラニルアミド部位同士の水素結合や、ピナコールと比較した場合のアントラニルアミドの嵩の低さなどが

考えられる。加えて、VBdepam は重合性を示すものの 72 時間後も消費率は 33% に留まり、VBaam や VBpin と比較して重合速度が遅い傾向が見られた。これはホウ素近傍に二つのエチル基が存在し、成長ラジカルにおける反応中心が嵩高くなるためであると考えられる。以上の結果から、ホウ素上保護基構造は重合性に極めて大きな影響を与えることが明らかになった。



Entry	Vinyl compounds	Solvent	Time [h]	Conv. [%] ^{a)}	<i>M_n</i> ^{b)}	<i>M_w</i> ^{b)}
1*	VBpin	DMF	24	78	1,100	2,330
2**	VBaam	THF	24	> 95	2,400	6,510
3*	VBdepam	THF	72	33	4,280	9,440
4*	VBmida	DMF	72	< 5	n.d. ^{c)}	n.d. ^{c)}
5**	VBF ₃ K	DMF	72	< 5	n.d. ^{c)}	n.d. ^{c)}

^{a)} Determined by ¹H NMR. ^{b)} Determined by SEC (eluent: *THF/ **DMF, calibration: PMMA). ^{c)} Not detected.

Figure 1. 様々なホウ素上保護基を有するビニルボロン酸エステル誘導体のフリーラジカル重合

2. ホウ素上保護基がラジカル重合性に与える影響に関する量子化学計算に基づく検証

前項において明らかとなったホウ素上保護基構造によるラジカル重合性への影響に関してより詳細を明らかにすべく、量子化学計算による検証を行った。DFT 計算により、各保護基を有するエチルボロン酸エステル誘導体の α 炭素-水素結合の開裂における内部エネルギー変化を計算することで、各モノマーに対応する成長ラジカル種の安定性を評価した (Figure 2)。この時、汎関数として (U)B3LYP を、基底関数として 6-31g(d) を採用した。その結果、ホウ素上保護基構造に依存して開裂エネルギーは異なることが分かった。ラジカル重合性を示した VBaam、VBdepam、IPBpin は 371.3 ~ 375.1 kJ/mol と比較的結合開裂エネルギーが小さく、ホウ素置換基による成長ラジカル種の安定化効果が比較的大きいことが示唆された。一方でラジカル重合性を示さ

なかった VBmida や VBF₃K の場合は結合開裂エネルギーが有意に大きい値をとり、成長ラジカル種が不安定であることが分かった。この傾向は、前項で述べたホウ素の軌道を反映しており、ホウ素が sp² 軌道をとる場合には隣接炭素ラジカルの安定化に大きく寄与できるのに対して sp³ 軌道の場合にはその寄与が小さくなることに対応している。成長ラジカル種に関する更なる知見を得るべく、各成長ラジカル種におけるラジカル炭素中心のスピン密度を調べた。その結果、先ほどの結合開裂エネルギーの議論と同様に VBaam、VBdepam、VBpin と比較して VBmida と VBF₃K の場合はスピン密度が大きく、ホウ素が sp³ 軌道をとっていることを反映してホウ素のラジカル非局在化への寄与が小さいことが分かった。

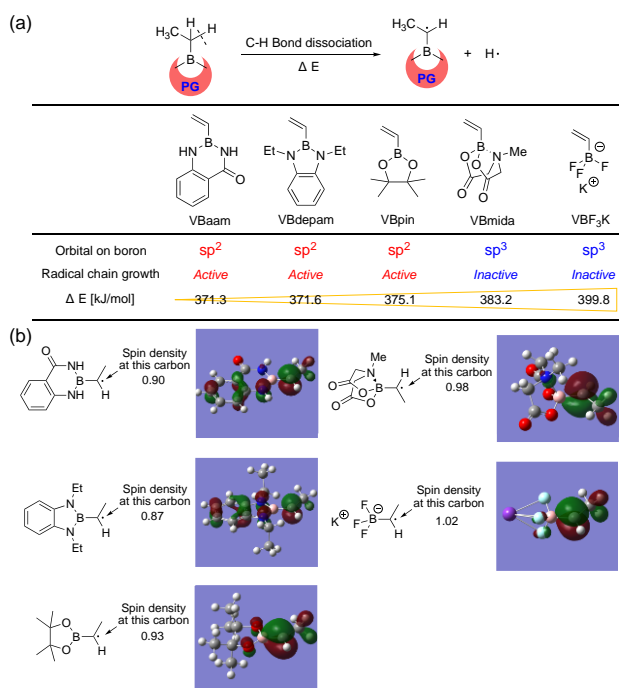


Figure 2. (a) ホウ素上保護基に依存した α 炭素-水素結合開裂エネルギー (b) 各ビニルボロン酸エステル誘導体対応するラジカル成長種の炭素ラジカル中心におけるスピン密度比較

3. ビニルボロン酸エステル誘導体と汎用モノマーのラジカル共重合挙動

単独重合性を示した新規ホウ素側鎖モノマーである VBaam と VBdepam について、一般的なビニルモノマーとの共重合性を検討するべく、スチレン、メチルメタ

クリレート、*N*-エチルマレイミド、*N,N*-ジエチルアクリルアミド、酢酸ビニルの計 5 種類のモノマーを対象として AIBN を開始剤とするフリーラジカル共重合を行った。すると、VBaam の場合は非共役モノマーである酢酸ビニル以外のどのモノマーに対しても高い共重合性を示し、主として VBaam が共役モノマーとしての性質を有することが明らかになった。また、電子不足な汎用モノマーとの共重合において VBaam の消費速度が上昇し、より多くの VBaam が生成ポリマーに導入される傾向にあることがわかった。すなわち、VBaam が比較的電子豊富なモノマー群に分類されることが示唆され、これはホウ素に対する隣接窒素からの電子供与に起因していると考えられる。一方、VBdepam の共重合性は VBaam とは大きく異なり、どの共役モノマーとの共重合においても VBdepam の消費率は低い値を示した。また、酢酸ビニルとの共重合では両モノマーが消費率が同等となる挙動が確認されたが、共重合体に組み込まれた各ユニットの比を ¹H NMR スペクトルの積分値に基づいて算出したところ消費率の比と比較して VBdepam がポリマー中に占める割合が大きくなった。つまり、消費された VAc のうち多くは連鎖移動により消費され、ポリマー中へ導入されなかったものと考えられるため、非共役モノマーに対しても VBdepam の共重合性は低いと結論付けられる。

VBdepam の共重合性が低い原因としては、オレフィン部位近傍にエチル基が存在することによる立体障害が考えられる。すなわち、この結果はホウ素上保護基のかさ高さのチューニングにより単独重合における重合速度のみならず共重合挙動のコントロールも可能であることを示唆している。

4. 高分子反応における炭素-ホウ素結合切断に基づいた新規共重合体合成

新規ホウ素側鎖モノマーである VBaam の変換性の検討のため、スチレンと VBaam からなるコポリマーをラジカル共重合により合成し、水酸化によるビニルアルコールユニットへの変換、及びプロトン化によるエチレンユニットへの変換を行った。

まず水酸化のためにスチレンと VBaam からなるコポリマーに対し水酸化ナトリウムによる塩基性条件下で過酸化水素を作用させた。得られたポリマーの ^1H NMR 測定を行ったところ、重クロロホルム溶液による反応前後の比較から、ホウ素上保護基に由来するピークが完全に消失していることが分かった。加えて、反応後のポリマーの重ジメチルスルホキシド溶液における測定により水酸基に由来するピークの出現を確認し、その積分値から反応の定量的な進行が確かめられた。加えて ^{13}C NMR スペクトルではビニルアルコールユニットの α 炭素に該当するピークが観測され、目的の反応の進行がより強く裏付けられた。このことから、VBaam はビニルアルコールユニット前駆体としての役割を担うことができ、従来法では困難なスチレンとビニルアルコールからなるコポリマー合成に利用できることが分かった。

また、ホウ素ユニットのプロトン化反応では、フッ化物イオンの存在下で酢酸マンガンを作用させ、*t*-ブチルカテコールをプロトン源とする形式の条件を採用した。反応前後におけるポリマーの FT-IR 測定から水酸化や脱保護といった副反応が生じていないことが確かめられた。また、反応後ポリマーの ^1H NMR スペクトルにおいてホウ素側鎖由来のピークの消失が確認され、芳香族領域と脂肪族領域の各ピークの積分比から反応の定量的な進行が示唆された。さらに、 ^{13}C NMR 測定からホウ素側鎖の消失およびエチレン由来のピークの出現が確認された。以上の測定結果から、

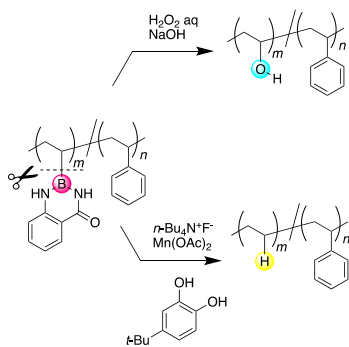


Figure 3. 炭素-ホウ素結合切断による新規共重合体の合成

目的反応の定量的な進行が支持された。エチレンは典型的な非共役モノマーであり、スチレンなどの共役モノマーとの共重合体合成は困難であることが知られるため、本反応は既存技術における制約を打破しようと考えられる。なお、本反応はホウ素上保護基がピナコールである場合には定量的に反応が進行しないことがこれまでの知見から分かっており、ホウ素上保護基の設計により炭素-ホウ素結合切断による側鎖置換反応の可能性を広げることができると判明した。

結 論

ビニル基にホウ素が直接結合した構造を有するビニルボロン酸エステル誘導体のラジカル重合において、ホウ素上の保護基が単独重合性・共重合性に大きく影響を与えることが明らかとなった。量子化学計算による検証の結果、ホウ素が sp^2 軌道を有する構造のモノマー設計が鍵であり、成長ラジカル種が適度に安定化されることで効率良い重合が実現することが分かった。得られたポリマーは水酸化・プロトン化による繰り返し構造の変換が可能であり、従来法では困難な共重合体合成を実現する上で有用であることが明らかになった。今後、ホウ素上保護基の更なる最適化を進めることにより、より高分子量のポリマー合成や側鎖置換反応によるビニルポリマーの自在合成が可能になると期待される。

参考文献

- [1] Odian, G. *Principles of Polymerization*, 4th ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2004.
- [2] Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481.
- [3] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [4] Nishikawa, T.; Ouchi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2019**, 58, 12435–12439.

研究成果発表

- (1) 鈴木 宏史、西川 剛、大内 誠 「ビニルボロン酸エステル誘導体のラジカル重合：ホウ素上保護基が重合挙動に及ぼす影響」 日本化学会 第 101 春季年会、3 月 19 日、2021 年