

交互共重合体を基盤とする分子配列科学

Molecular Sequence Science Based on Alternating Copolymers

京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻 准教授 大内 誠

Department of Polymer Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University,

Makoto Ouchi

1. はじめに

精密重合の開発により、末端官能性ポリマー、ブロックポリマー、多分岐ポリマーなど構造の明確なポリマーの合成が可能になり、構造制御によりポリマー機能を発現・向上させる研究が活発化している。しかし、タンパク質に代表される生体高分子では、これら構造制御に加えて、繰り返し構造（モノマー）の配列が一義的に制御されており、さらにはその配列特有の機能を発現している。このことは、配列という構造因子が、高分子機能の本質であることを如実に示しているが、合成高分子においては、配列を制御すること自体が困難であるために、モノマー配列に由来する機能を研究した例はほとんど無い^[1]。

申請者はこれまでに、鋳型分子を導入したマルチビニルモノマーを設計し、鋳型上での生長反応を制御することで、交互ABシーケンス^[2]やABAシーケンスの制御^[3]を実現してきた(図1)。これら研究ではモノマー側鎖に鋳型分子を設計しているために、並べたい側鎖分子の種類に限界があり、配列に由来する機能を研究する目的に展開するのは困難であった。

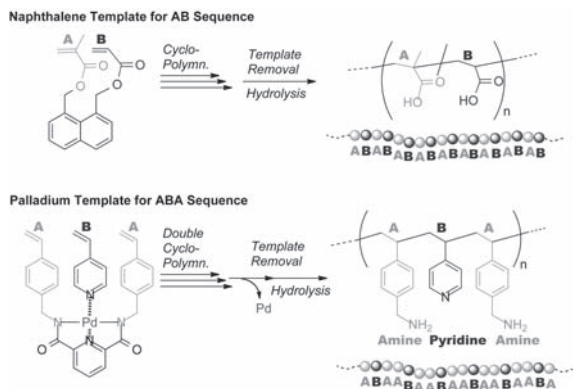


図1

そこで、本研究では、電子的特性から自発的に二種モノマーが交互に重合する「交互ラジカル共重合」に着目し、そのモノマー側鎖へ機能性基を導入することで、交互分子配列による機能について研究した(図2)。特に、多種多様な機能性基を交互配列させるために、反応性部位を有する交互共重合体を精密に合成し、高選択的な反応により機能性基を導入することを目的とした。これにより、生体内で見られる機能性基の協調機能(触媒、接着など)や、親和性の乏しい分子を交互配列させた時の自己組織化挙動を調べ、分子配列がもたらす機能や特性の創発を見据えている。本研究により、これまで研究例の無い「分子配列科学」の発展、新しい分子機能が期待される。

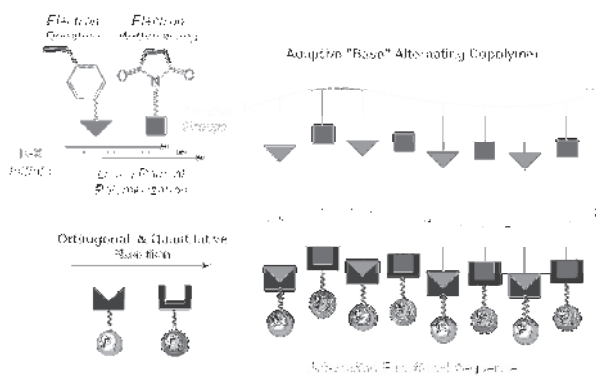


図2

2. 実験方法

重合は不活性ガス雰囲気下で行った。重合率は¹H NMR測定により算出し、生成ポリマーの分子量と分子量分布は分子量既知のポリメタクリル酸メチル(PMMA)やポリスチレン(PSt)をスタンダードとしてサイズ排除クロマトグラ

フィーから算出した。ポリマー試料は、分取 GPC や透析膜を用いて低分子成分を除去してから ^1H NMR 測定で構造を解析した。

3. 結果と考察

3.1. 金属触媒リビングラジカル交互共重合

上述したように、本研究では交互共重合体の側鎖に二種類の機能性基を導入することで、多種多様な機能性基を交互配列させ、分子配列科学を研究することが目的である。そこで、側鎖に機能性基の導入が可能であり、交互共重合することが知られているモノマーとして、スチレン誘導体とマレイミド誘導体の組合せに着目し、両者の精密ラジカル交互共重合を検討した。

我々はこれまでに金属触媒によるリビングラジカル重合を研究してきたが¹⁴、本系による両モノマーの精密交互共重合の検討例はなかった。そこで、まず反応性部位を持たないスチレン (St) とエチルマレイミド (EMI) を用い、精密重合系の開発を行った。種々の開始剤 (ハロゲン化合物)、ルテニウム触媒を組合わせて検討した結果、メタクリル酸メチルの二量体臭素型開始剤 $[\text{H}-(\text{MMA})_2-\text{Br}]$ にペンタメチルシクロペンタジエン (Cp^*) とエチレンビスホスフィンモノキサイド配位子 (PO_2) を有するルテニウム錯体¹⁵を用いると、重合が制御され、分子量、分子量分布の制御された共重合体が合成できることがわかった (図 3)。

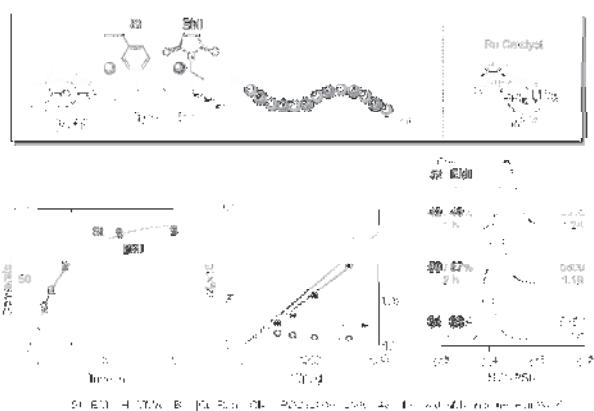


図 3

両モノマーの消費速度がほぼ同じであったことから、交互共重合の可能性が示唆されたが、さらに交互配列を解析するために、得られた共重合体をマトリックス支援レーザー脱離イオン質量分析 (MALDI-TOF-MS) で解析した。分子量、末端構造が制御されていることで、交互配列特性を解析することが可能であった。一部、スチレン連鎖に由来するマイナーピークが見られるものの、生成ポリマーの配列が高い交互性を有することがわかった (図 4)。

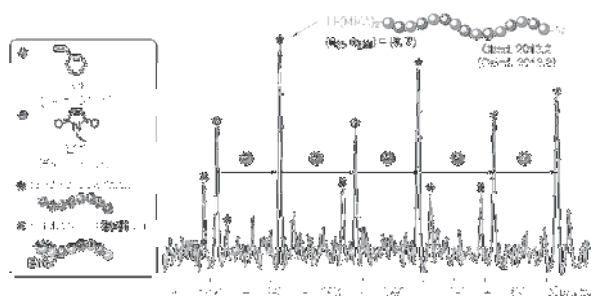


図 4

3.2. 反応性モノマーの分子設計

次に、反応性スチレン誘導体とマレイミド誘導体を設計した。本研究では、交互共重合後に、反応を通じて機能性基を導入するが、これら反応に求められる要件は以下の 4 点である。

- ・重合を阻害しない反応性基を用いる反応
- ・定量的に進行する高効率反応
- ・お互いを阻害しない反応 (直交性)
- ・種々官能基を導入できる反応

これらを鑑みて、機能性基導入反応として「N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) に対するアミド化反応」と「銅触媒によるアジド-アルキン [3+2] 環化反応 (クリック反応)」に着目し、NHS 側鎖を有するスチレン (**St-E**) とトリイソプロピルシリル (TIPS) 保護アルキンを有するマレイミド (**MI-A**) のペアモノマー、その逆の設計となる **MI-E** と **St-A** の共重合ペアモノマーを設計した (図 5)。

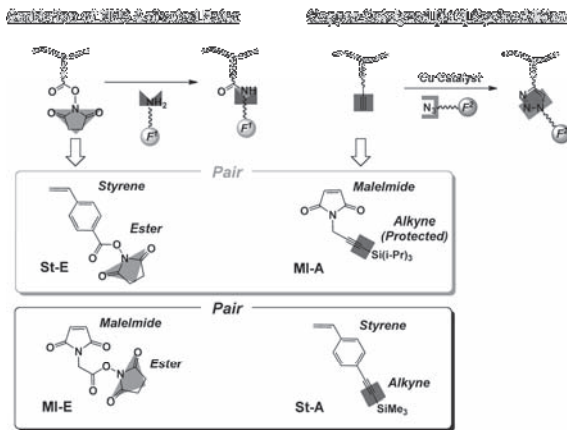


図 5

それぞれのモノマーは図6に従って合成した。

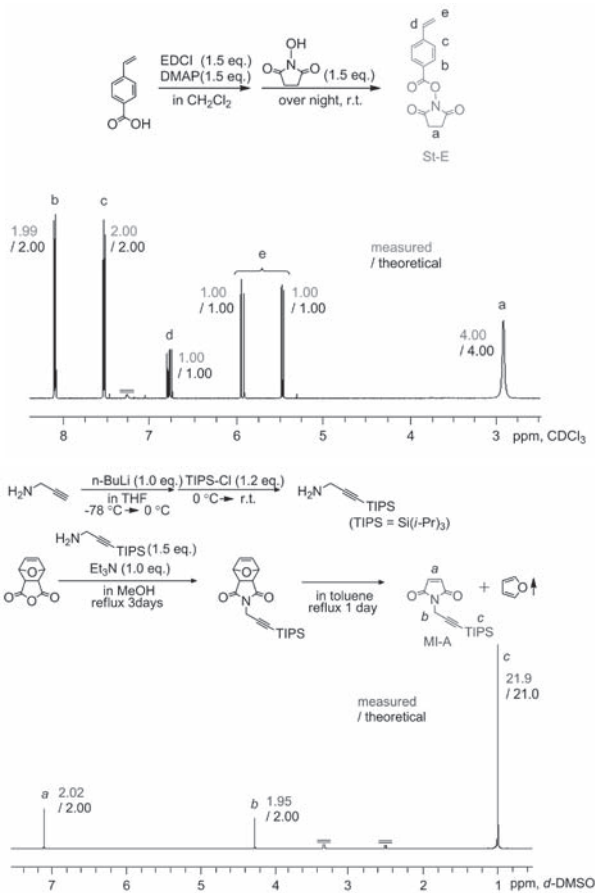


図 6-1

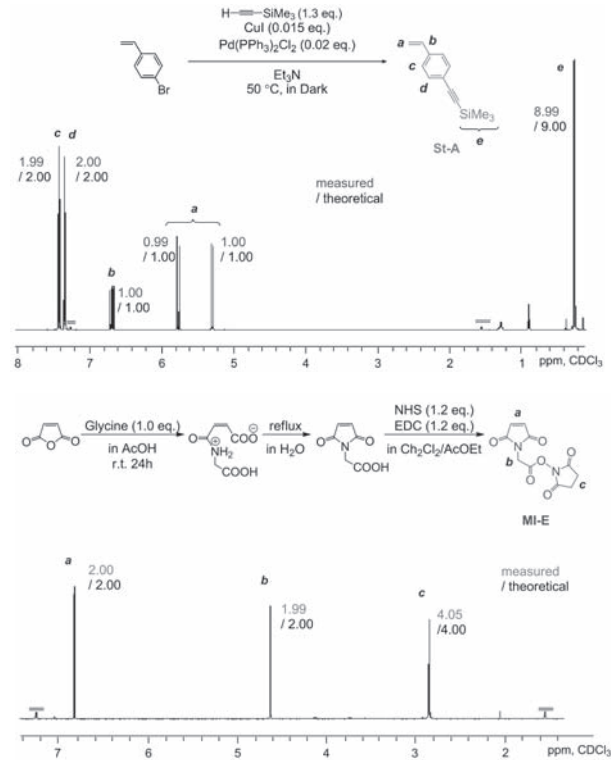


図 6-2

3.3. 反応性モノマーの精密交互共重合

3.1. で確立した精密重合系を用い、**St-E** と **MI-A** のリビングラジカル交互共重合を試みた。生成ポリマーの分子量や分子量分布は制御されたものの、両モノマーの消費速度が同一にならず、**St-E** が速く消費された。

さらに生成ポリマーの構造を MALDI-TOF-MS で解析したところ、**St-E** リッチなコポリマーに由来するピークがメインに観測され、交互配列を有するコポリマーはマイナー鎖であることがわかった (図 7)。交互共重合の実現においては、電子供与性を有するモノマーと電子吸引性基を有するモノマーを組み合わせる必要があるが、**St-E** の置換基が電子吸引性であるために、交互共重合性が低下したと考えられる。実際、¹³C NMR で **St-E** の β 炭素ケミカルシフトを観測すると、118.0 ppm であり、無置換スチレンの 113.9 ppm に比べて低磁場シフトしており、二重結合の電子密度が低下していることがわかった。

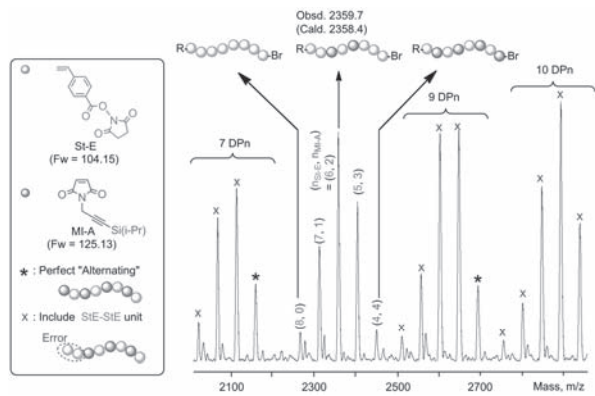


図 7

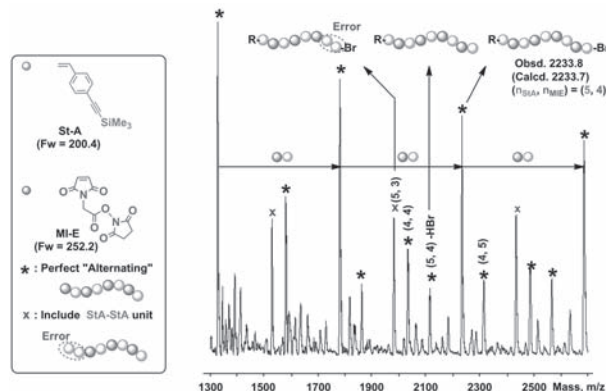


図 9

次に **St-A** と **MI-E** の組み合わせについて、同一重合系を検討した。なお、**St-A** の β 炭素ケミカルシフトは 114.9 ppm であり、無置換スチレンと大きな差は見られなかった。

図 8 に、St (無置換) と **MI-E**、**St-A** と **EMI** (無置換)、**St-A** と **MI-E** の三つの組み合わせを用いた重合結果を示す。いずれの組み合わせを用いても両モノマーの消費速度はほぼ等しく、生成ポリマーの GPC 曲線は重合の進行とともに単峰性を保ったまま高分子量側へシフトしたことから、リビングラジカル交互共重合の進行が示唆された。さらに **St-A** と **MI-E** の組み合わせで得られた生成ポリマーの構造を MALDI-TOF-MS で解析したところ、交互シーケンスを有するポリマー鎖に起因するピークがメインで観測された (図 9)。以上から、このような反応性モノマーを用いても精密交互共重合が可能であることがわかった。

3.4. 反応性交互共重合体への機能性基導入

二つの反応性部位 (活性化エステル、TIPS 保護アルキン) が交互に配列したポリマーを精密に合成することが可能になったので、得られたポリマーに対し、機能性基の導入を検討した。本研究では、加水分解酵素であるキモトリプシンが、イミダゾール基 (ヒスチジン)、カルボキシル基 (アスパラギン酸)、水酸基 (セリン) の三つの機能基の協調により加水分解機能を発現していることに着目し (図 10)、イミダゾール基とカルボキシル基の交互配列導入を試みた。

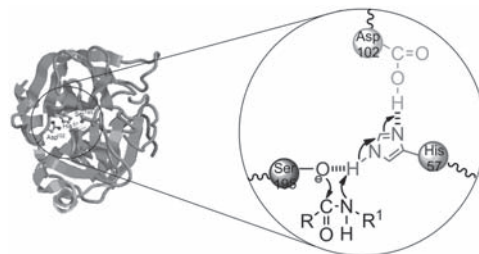


図 10

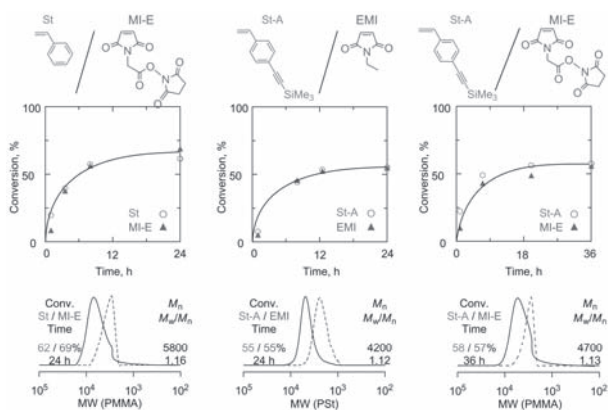


図 8

まず、イミダゾール基を有するアミン、ヒスタミンを活性化エステルに対して反応させ、炭酸カリウムにより TIPS 保護基を脱保護し、最後に銅触媒を用いて、カルボン酸を有するアジド化合物、4-アジド安息香酸を反応させた (図 11)。各反応後の生成物を $^1\text{H NMR}$ で解析し、スクシンイミドメチレンピークの消失 (b)、イミダゾール由来ピークの出現 (c, d)、TIPS メチル基ピークの消失 (a)、安息香酸ベンゼン環ピークの出現 (f) などにより、反応の進行を確認した。これにより、イミダゾールとカルボン酸が

交互に配列したポリマーの合成に成功した。現時点ではこのポリマーに対する加水分解触媒機能は評価できていないが、酵素に迫る触媒機能の観点で興味深いポリマーと考えられる。

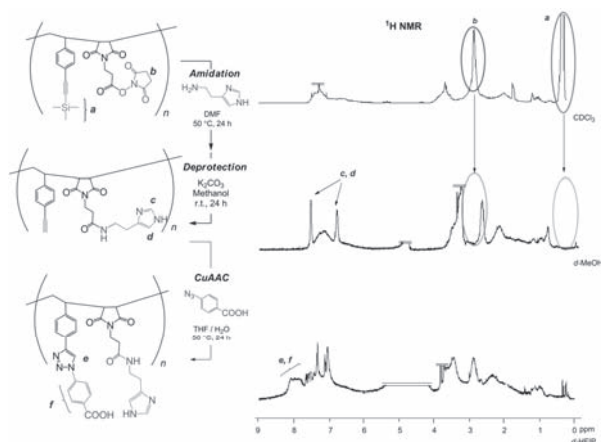


図 11

さらに、反応性交互共重合体に対して親和性の低い分子を交互に導入する目的で、親水性ポリマー鎖と疎水性ポリマー鎖の導入を検討した。両者を交互に並べることで新しい自己集合体の構築が期待される。

そこで、末端にアミノ基を有するポリエチレングリコール (PEG: $M_n = 2200$, $M_w/M_n = 1.07$) を親水性ポリマーとして活性化エステルに反応させ、末端にアジド基を有するポリスチレン (PSt: $M_n = 2200$, $M_w/M_n = 1.07$: リビングラジカル重合で合成) を疎水性ポリマーとしてアルキンに反応させることを検討した (図 12)。

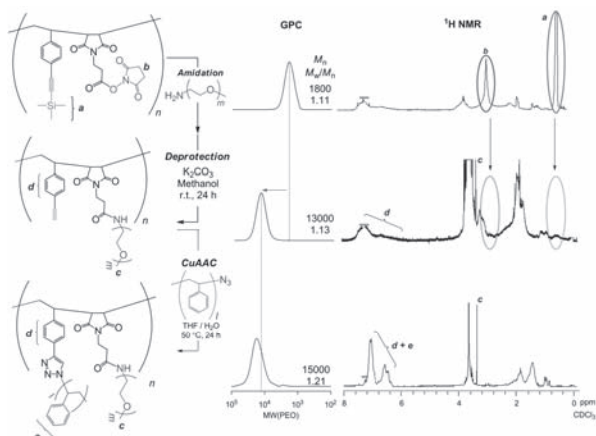


図 12

反応は先程と同様に行い、反応後は分取 GPC あるいは透析膜により、生成ポリマーと反応ポリマーを分離した。PEG 導入後、GPC 曲線は単峰性を保ったまま高分子量側へシフトした。 ^1H NMR スペクトルからは、スクシニイミドメチレンピーク b が消失し、PEG の末端メチル基に由来するピーク c が観測された。このピークと、TIPS 脱保護後に観測されるベンゼン環由来のピーク d との積分比がおおよそ 3:5 であったことから、ほぼ定量的に PEG が導入されたと考えられる。さらに、アジド PSt を用いたアジドアルキン環化反応に関しては、同様に c とベンゼン環由来ピーク d, e の積分比が PSt の M_n から予想される積分比にほぼ等しかったことから、こちらも定量的に反応が進行したと考えられる。PSt 導入後、GPC 曲線は高分子量側にシフトしたが、そのシフト幅が大きくなかったのは、PEG グラフトポリマーに PSt をさらにグラフトしても排除体積が大きく変化しなかったためと考えられる (GPC 溶離液は DMF)。

4. まとめ

リビングラジカル重合により、二種類の反応性部位が交互に配列した交互共重合体を合成した。この反応性交互共重合体を基盤として、活性化エステルに対するアミド化反応と「銅触媒によるアジド-アルキン [3+2] 環化反応」を行うことで、イミダゾール基とカルボン酸基、PEG と PSt が交互に配列した機能性ポリマーを合成した。今後この基盤交互共重合体を用いて、分子配列科学が発展すると期待される。

謝辞

本研究を援助していただいた財団法人近畿地方発明センターに感謝いたします。また、本研究は京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻の横井菜ツ希氏、澤本光男教授との共同研究です。この場を借りて御礼申し上げます。

参考文献

[1] Ouchi, M.; Badi, N.; Lutz, J. F.; Sawamoto,

- M. *Nat. Chem.* **2011**, 3 (12), 917-24.
- [2] Hibi, Y.; Tokuoka, S.; Terashima, T.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Polym. Chem.* **2011**, 2 (2), 341-347.
- [3] Hibi, Y.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2011**, 50 (32), 7434-7437.
- [4] Ouchi, M.; Terashima, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev* **2009**, 109 (11), 4963-5050.
- [5] Fukuzaki, Y.; Tomita, Y.; Terashima, T.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **2010**, 43 (14), 5989-5995.

研究成果発表

- 1) Ouchi, M.; Sawamoto M. 242nd National Meeting of the American-Chemical-Society (ACS), Denver (CO), 2011: Preprints of Polymer Chemistry Division, **2011**, 89810
- 2) Yokoi, N.; Ouchi, M.; Sawamoto M. Polymer Preprints, Jpn. **2010**, 59 (2), 2263; **2011**, 60 (1), 362; **2011**, 60 (2), 2394