

⑤

藤森科学技術振興財団
研究実施概要報告書

(西暦) 2022年 5月 12日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 関西大学化学生命工学部

職 名 准教授

氏 名 曾川 洋光



【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書（本紙）

添付書類（A4版3枚以内）：研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類：助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合：支払一覧表と支払部門担当者確認署名

⑤

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、

枠を追加いただいて構いません。

ジスルフィド結合の開裂を鍵とする分解性バイオポリウレタンの開発

(2) 本研究の期間

(西暦) 2021年4月～2022年3月

(3) 本研究の目的

本研究の目的

持続可能な社会の実現に向け、優れた物性や機能を示すだけでなく、利用後の処理や環境負荷を考えた高分子材料の創出が必要不可欠となっている。ポリウレタンは、様々な分野に応用展開される重要な高分子材料の1つであり、環境負荷を抑えたバイオマスモノマーの利用や新たな合成法が報告されている。一方で、“分解性挙動”と“キラル特性”を関連付けた研究はいまだ少ない。当研究室では、ポリイミンの分解挙動が高次構造に依存して変化することを示唆する結果が得られており、その他の高分子主鎖において、高次構造の有無が分解性に差をもたらす可能性は十分にある。本研究では、**バイオマス由来の分解性キラルポリウレタンの開発を目的に**、ホスゲンフリー合成法によりアミノ酸由来の動的なジスルフィド結合を分子設計に組み込んだキラルポリウレタンの合成を実施する (Figure 1)。

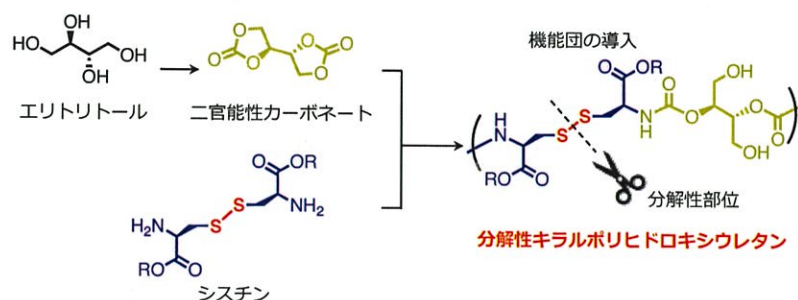


Figure 1. Chemical structures of target degradable chiral polyhydroxyurethanes.

本研究の特徴

ポリウレタンは、イソシアナートとアルコールを有機溶媒中で反応させることで合成されることが一般的である。しかしながらイソシアナートはそれ自体だけでなく、合成途中で利用するホスゲンが非常に高い毒性を示すことから、その代替合成法が強く求められている。本研究では、この代替法として、カーボネートを用いたホスゲンフリー合成法を採用している。つまり、本研究では、**高分子材料を創り出し、それを分解し、再利用する**、といった一連の過程の全てにおいて、環境的配慮を施した分子設計を行い、総合的に環境負荷の抑制に貢献する材料開発の検討を予定しており、この点で、その他の先行研究や類似研究よりも先見性や独創性がある。

また、キラル特性と分解性の関係を明らかにしようとする取り組みも、革新的な点と言える。ポリマーの高次構造はその性質に影響を与えることがしばしばあるが、これと分解性を関係付けた研究は未だ行われていない。本研究の推進により、「高分子の分解」に関し、学術的にも非常に有意義な結果が得られると期待される。

(4) 本研究の概要

1. シスチンおよび糖由来二官能性カーボネートを用いるバイオポリヒドロキシウレタンの合成

Figure 1 に従い、目的とするポリヒドロキシウレタンの合成を行う。糖由来の二官能性ジカーボネートの合成は、文献に従い実施する。シスチンとしては置換基 (R) がメチル基のものが市販されているので、これらを原料としたイソシアナートフリー重合法を検討する。触媒にはトリエチルアミン等の有機塩基を用いて行う。得られたポリヒドロキシウレタンの構造や分子量を NMR, SEC 等により測定し、一定量以上の分子量となるポリヒドロキシウレタンが得られる条件を確立する。合成条件が確立したのち、各種置換基が異なるものについても合成し、R の嵩高さが二次構造、分解性に及ぼす影響を調査する。

2. 得られたポリヒドロキシウレタンの二次構造評価

ポリヒドロキシウレタンの二次構造を IR, CD, UV-vis スペクトル測定によりの評価する。各種有機溶媒, アルコール, また可溶であれば水中でのスペクトル情報を得る。また, MM 法, DFT 法といった計算科学的手法により得られたポリヒドロキシウレタンの構造を評価し, スペクトルシミュレーションを用いて, これを実測値と比較することで, 計算科学的モデリングの妥当性を確認する。

3. ポリヒドロキシウレタンの分解性評価

ジスルフィド結合は様々な外部刺激による切断が報告されている。本研究では特に還元剤としてジチオトレイトール (DTT) を用いた分解挙動について評価する (Figure 2)。DTT の添加量に応じた分解性速度を NMR 測定により明らかにし, 分解後の分子量を SEC により明らかとする。また, 加熱による分解についても検討し, 加熱温度と分解速度についても相関を得る。得られた結果を先の二次構造の結果と照らし合わせ, 高次構造と分解速度の関係性を精査する。加えて, フィルム状のポリヒドロキシウレタンが得られた場合には, 力学的刺激による分解挙動についても検討する予定である。

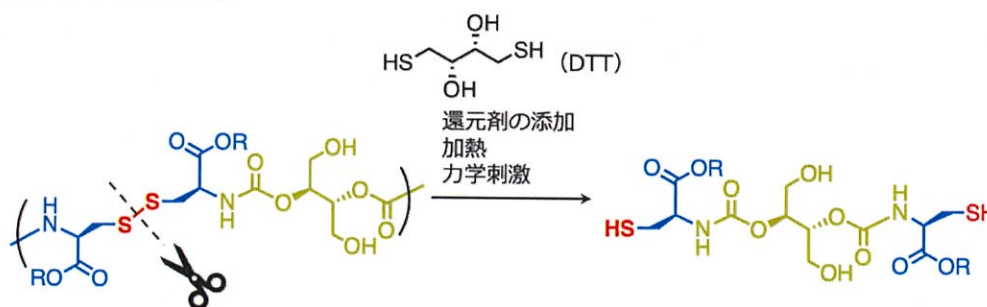
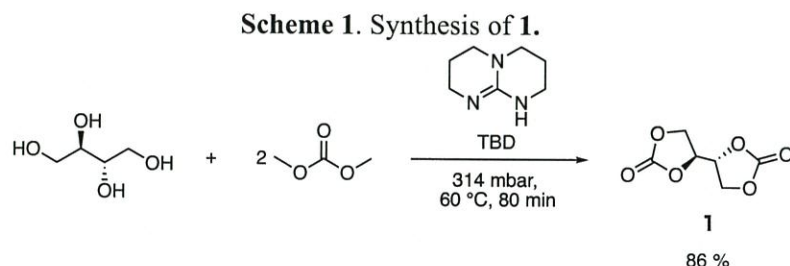


Figure 2. Degradation of polyhydroxyurethanes by DTT addition.

⑤

(5) 本研究の内容及び成果

既報に従い，原料モノマー**1**を合成した。天然の糖アルコールである erythritol に dimethyl carbonate を加え，有機強塩基である triazabicyclodecene (TBD)存在下，減圧条件で反応を行うことで，**1**を高収率で得た。生成物の構造は¹H NMR，IR 測定により確認した。



次いで，**1**を用いたホスゲンフリー合成法によるキラルポリウレタンの合成を検討した。重合反応の初期条件を決定するため，まず**1**とヘキシルジアミン**2**との重合を行なった (Scheme 2)。種々の条件検討の結果，DMSO 溶媒中，70 °C で反応を行うことで，目的とする**P1**を得た。**P1**の¹H NMR スペクトル測定の結果，**1**の環状カーボネート構造に由来するピークが消失し，3.5–4.5 ppm 付近に開環後の構造に由来すると考えられるピークが観測された (Figure 3)。また，IR スペクトルにおいてウレタンカルボニル結合に由来するピークが 1700 cm⁻¹ 付近に観測されたことから，重合反応の進行を確認した (Figure 4)。SEC 測定の結果見積もられた**P1**の数平均分子量 M_n は6,000，分散比は2.20であった。

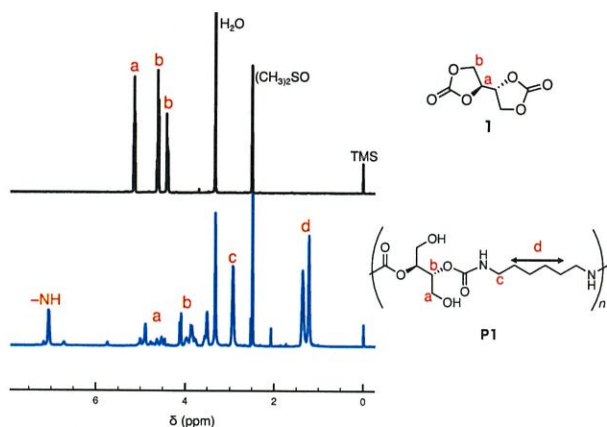
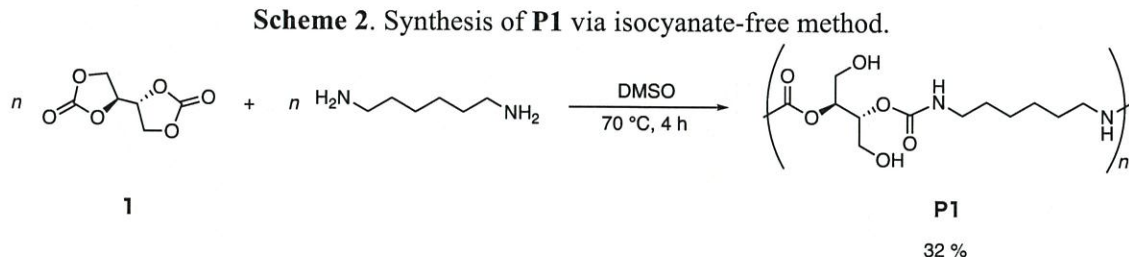


Figure 3. ¹H NMR spectra of **1** and **P1** in DMSO-*d*₆ (400 MHz).

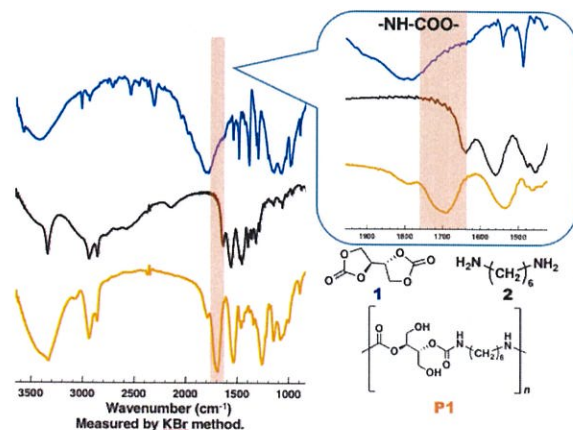


Figure 4. IR spectra of **1**, **2** and **P1**.

次いで、分解性のジスルフィド結合を有するシスチン **3** を用い、同様に重合反応を検討した (Scheme 3)。また、重合条件を種々変更した結果をまとめて Table 1 に示す。分解性の結合を含むキラルポリウレタン **P2** の構造は、先ほどと同様に開環した **1** 由来のピークが ^1H NMR スペクトルで観測されたこと (Figure 5), IR スペクトルでウレタンカルボニル結合由来の伸縮振動が観測されたことより確認した。

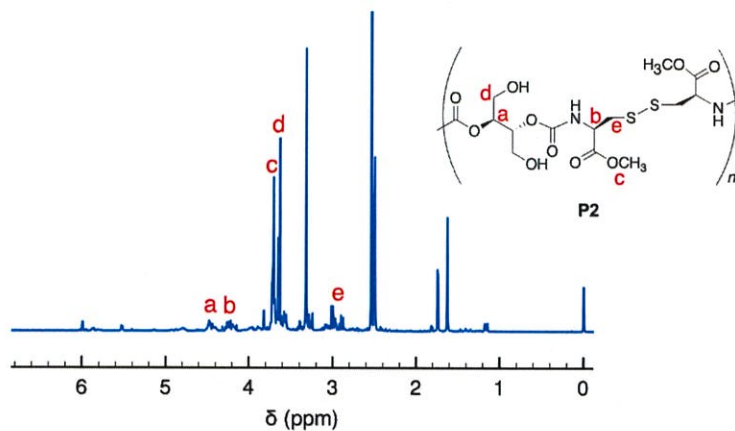


Figure 5. ^1H NMR spectrum of **P2** in $\text{DMSO}-d_6$ (400 MHz).

SEC 測定を行なった結果、**P1** を合成した際と同様の 4 h の条件では M_n は 500 程度と見積もられ、十分な大きさの分子量が得られていないことが分かった。そこで重合時間を 2–24 h に変えて反応を行なってみたが、得られる **P2** の分子量に大きな差異は見受けられなかった。次に重合濃度を変えて反応を行なったところ、0.25 M に薄めることで、若干の分子量の向上が見受けられた。反応濃度に比例して M_n が増加しなかった理由として、1 や dimethyl L-cystinate dihydrochloride の反応溶媒への溶解性が乏しかったことが原因と考えられる。1.0 M や 0.50 M では重合の際には不溶部が多く、反応が効率的に進行しなかったと推測された。

Scheme 3. Synthesis of **P1** via isocyanate-free method.

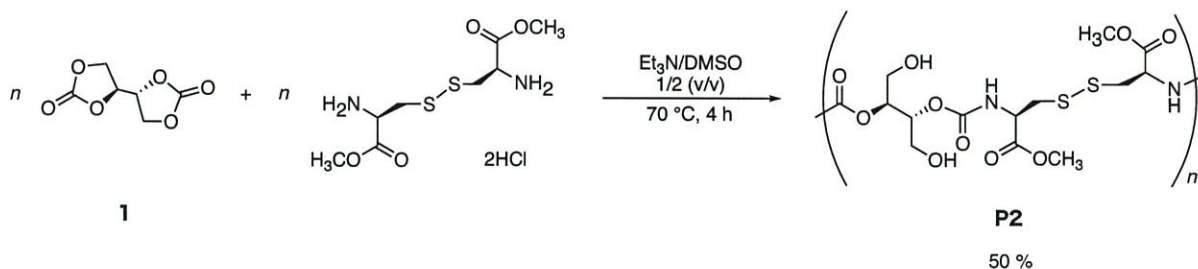


Table 1. Polymerization results

Entry	Time (h)	Temperature (°C)	Concentration (M)	Yield (%) ^a	M_{top} ^b	M_n ^b	\bar{D} ^b
1	2	70	1.0	76	1,700	500	2.92
2	4	70	1.0	33	2,400	900	2.28
3	6	70	1.0	37	1,500	500	3.08
4	24	70	1.0	49	1,400	400	2.63
5	2	50	1.0	26	2,700	900	2.47
6	2	70	0.50	49	2,600	700	2.10
7	2	70	0.25	Quant	2,800	1,500	7.20
8	2	70	0.17	Quant	300	200	1.37
9	2	70	0.13	Quant	600	500	1.26

Polymerization conditions: In $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N} = 2/1$ – $16/1$ (v/v). a) CHCl_3 -soluble part was extracted, washed and then evaporated. b) Estimated by SEC eluted with DMF (10.0 mM LiBr), polystyrene calibration.

P2 の CD および UV-vis スペクトルの結果を Figure 6 に示す。200–300 nm の吸収波長領域でピークが観測された。これは dimethyl L-cystinate dihydrochloride とは異なる波形のピークであった。**1** も光学活性源を有しており、可溶であった THF 溶液中で測定を試みたが、**P2** でピークが見られた 240–300 nm 付近でピークを示さなかった。これらの結果より、合成した **P2** がキラルな高次構造を形成していることが示唆された。

最後に Scheme 4 に従い、還元剤 DTT を用いて、**P2** (M_n : 1,500, \mathcal{D} : 7.20) の分解反応を試みた。分解反応前後の SEC (DMF) 測定の結果、単峰性を保ったまま M_n が減少していることが明らかとなり (Figure 7 and Table 2), DTT 添加によるジスルフィド結合の還元により、**P2** の分解が進行したと示唆された。

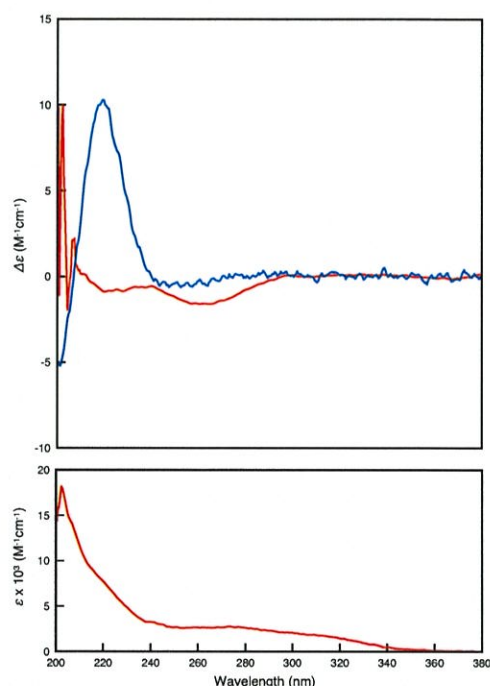


Figure 6. CD and UV-vis absorption spectra of dimethyl L-cystinate dihydrochloride (blue) in H₂O and **P2** (red) in MeOH ($c = 0.02$ mM) at 20 °C.

Scheme 4. Degradation of **P2**.

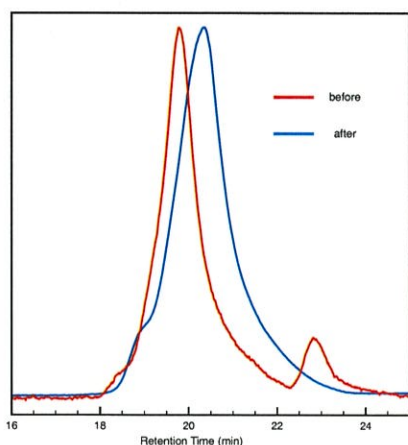
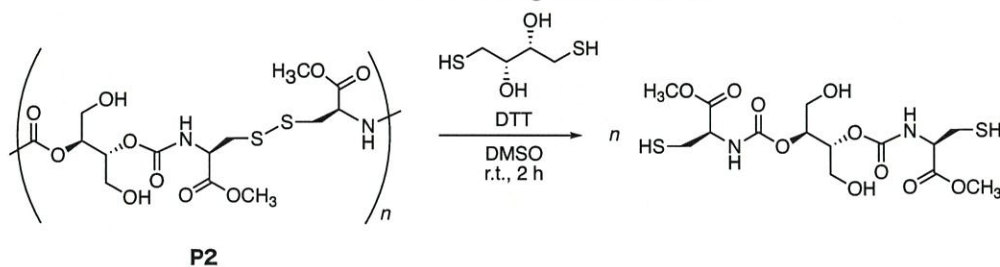


Figure 7. SEC traces of **P2** before and after degradation reaction in DMF (10.0 mM LiBr) detected by UV.

Table 2. SEC results before and after decomposition reaction.

Sample	M_{top}^a	M_n^a	\mathcal{D}^a
P2	2,800	1,500	7.20
P2-decomp	280	80	4.16

a) Estimated by SEC eluted with DMF (10.0 mM LiBr), polystyrene calibration.

⑤

(6) 本研究の考察

P2の分解反応は各種測定より示唆されたが、詳細な構造については未だ不確定な情報も多いため、今後この点は更に検討する必要がある。また、十分大きな分子量のポリヒドロキシウレタンが得られなかった原因の一つとし、dimethyl L-cystinateの溶解性が原因と考えられる。これにより重合溶媒や重合濃度の選択の幅が狭まり、結果として十分な分子量のものを得るのが困難であったと考えられる。現在、エステル置換基としてより長鎖アルキル基を導入した基質を合成中である。これらをモノマーとして用いることで溶解性が向上し、より適切な分子量を有するポリヒドロキシウレタン合成が期待される。また、CD および UV-vis スペクトルの結果より P2 がキラルな高次構造を形成していることが示唆された。しかしながら、その詳細な構造は未だ不明瞭であるため、DFT 計算等による構造解析を行なって行く予定である。またその高次構造と分解挙動の関係性についても詳細を調査することで、キラル特性と分解挙動の関連性を明確にできると考えられる。

(7) 共同研究者（所属機関名、役職、氏名）

該当無

(8) 本研究の成果の公表先

国内学会発表

1. 生悦住 梨子・曾川 洋光・三田 文雄，ジスルフィド結合の開裂を鍵とする分解性バイオポリウレタンの合成，第71回高分子学会年次大会，オンライン開催，2022年5月27日

[注] この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。