

学 位 論 文 題 名

Macromolecular Design, Synthesis, and Amphiphilic Property of Glycoconjugated Polystyrene Architecture

(糖修飾ポリスチレンの設計、合成および両親媒性に関する研究)

学位論文内容の要旨

糖は多数の水酸基を有する親水性分子であると共に、特定の分子や細胞を認識する生体機能性分子でもある。糖分子のこのような性質は高分子科学においても注目され、糖修飾型ビニルポリマーの新規合成、およびそれらの両親媒性や生体機能性の評価に関する研究が行われている。それらの合成手段としては、糖分子を有するビニル化合物（糖モノマー）の合成とそのラジカル重合が広く行われている。ラジカル重合は一般的に官能基に対して不活性なため、糖モノマーの重合に最適であるが、ポリマー生長鎖同士との停止反応などが併発するなどといった問題点もある。そのために生成ポリマーの分子量あるいは構造の制御が困難とされてきた。

近年、ラジカル重合においても分子量や構造の制御が可能な系が次々と提案されている。特に、安定ラジカルである 2,2,6,6-テトラメチルピペリジロキシル (TEMPO) を用いたラジカル重合は種々の精密高分子合成に用いられている。しかし、その重合系による糖修飾ポリマーの合成は極わずかである。

そこで、本研究は単糖やオリゴ糖を有するビニル化合物を合成し、それらとスチレンとのラジカル重合あるいは TEMPO を用いたリビングラジカル重合によって、精密な糖モノマー配列や特殊構造から構成される新規な糖修飾ポリスチレンを設計、合成し、さらに得られたポリマーの両親媒性を評価することを目的とした。

本論文は 6 章から構成されている。

第 1 章は序論であり、本研究の背景および目的について述べた。

第 2 章では、糖モノマーの合成、およびそれらとスチレンのランダムコポリマーについて述べた。まず、グルコース、マルトース、およびマルトヘキサオースを有するビニル化合物（それぞれアセチル誘導体）を合成するために、4-ビニルベンジルアルコールとそれぞれの α -トリクロロアセトイミデート誘導体との反応を行った。本反応は目的物である糖モノマーを簡便に効率よく与える方法であった。続いて糖モノマーとスチレンの共重合を溶媒に DMF、開始剤にアゾビスイソブチロニトリルを用い、60℃で行った。生成物は糖モノマーとスチレンの単独重合体の混合物ではなく、共重合体であることが SEC と ^1H NMR 分析の結果より明らかとなった。得られたランダムコポリマーの脱アセチル化反応をおこない、ポリマーの溶解性を評価した。溶解性は糖の含有量に依存し、グルコース、マルトース、およびマルトヘキサオースなど、いずれの糖モノマーを用いた場合においても、糖の含有量が 20% 以下ではトルエンな

どの有機溶媒に、50%以上では水に可溶であった。その中間の含有量を有するコポリマーは有機溶媒、水中どちらにおいてもゲル状になった。これら溶解性の実験結果と両モノマーの反応性比を考慮することで、目的に見合った溶解性を有するコポリマーを設計、合成することが可能となった。

第3章では、スチレン (A) と糖モノマー (B) の A-B 型ブロックコポリマーについて述べた。合成は 2,2,6,6-テトラメチルピペリジロキシル (TEMPO) を用いたリビングラジカル重合系により行った。まずエチルベンゼンの α 位に TEMPO が付加した開始剤を用いてスチレンの重合を行い、TEMPO を停止末端に有するポリスチレン (PS-TEMPO) を合成した。続いて、PS-TEMPO を用いて糖モノマーの重合をキシレン中 120℃で行った。SEC、TLC-FID 分析の結果、糖モノマーの単独重合体の生成は確認されず、かつ、PS-TEMPO は完全に消費していることがわかった。さらに生成物の ^1H NMR スペクトルには糖モノマーのシグナルが観測された。以上より、本重合条件ではスチレンと糖モノマーのブロックコポリマーのみが効率的に生成することがわかった。重合時間を調節することで糖含有量の異なるコポリマーを合成することも可能であった。次に、得られたコポリマーの脱アセチル化反応を行い、その溶解性を調べた。コポリマーの溶解性は糖の含有量が 15% 以下の場合には有機溶媒に、それ以上では水に良くなじみ、それぞれ濁りのある溶液を生じた。 ^1H NMR と動的光散乱測定の結果、コポリマーは分子間で多度に会合し、糖の含有量に応じて逆ミセルやミセルなどの高分子集合体を形成することが明らかとなった。

第4章では、スチレン (A) と糖モノマー (B) の A-B-A 型トリブロックコポリマーについて述べた。合成は TEMPO を用いたリビングラジカル重合系により行った。まずジエチルベンゼンの α 位に TEMPO が付加した 2 官能性開始剤を用いてグルコースを有するモノマーの重合を行った。TEMPO を両停止末端に有する糖修飾型プレポリマーの合成に成功した。続いて、プレポリマーを用いてスチレンの重合をクロロベンゼン中 120℃で行った。SEC 分析および ^1H NMR スペクトルから、生成物は糖を有するトリブロックコポリマーであることを確認した。得られたポリマーの脱アセチル化反応を行い、ポリマーの溶解性を調べた。トリブロックコポリマーはランダムコポリマーよりも種々の溶媒に溶けにくい傾向がみられた。その理由として、分子間での会合によりネットワーク構造を形成しやすいことなどが推定された。

第5章では、糖分子をコアに有する星型ポリマーについて述べた。合成は TEMPO を用いたリビングラジカル重合系により行った。まず TEMPO を停止末端に有するポリスチレン (PS-TEMPO) を合成した。つぎに PS-TEMPO、ジビニルベンゼン、糖モノマーの混合物を *m*-キシレン中 138℃、20 時間反応させた。生成物から少量の未反応 PS-TEMPO を分取 SEC によって除去し、高分子量のポリマーを単離した。SEC で見積もった生成物の相対分子量は 5-8 万であり、原料の PS-TEMPO の分子量 1 万に対して大きく増加した。静的光散乱を用いて求めた生成物の絶対分子量は、SEC で求めた値よりさらに 3-4 倍大きな値を示した。以上から生成物は流体力学的体積の小さい、すなわち多数のポリスチレンが架橋して生じた星型ポリマーであることを証明した。さらに ^1H -NMR スペクトル、比旋光度測定から、生成物は糖モノマーユニットを有することが明らかとなった。以上の結果から本実験の反応過程を以下のように考察した。まずジビニルベンゼンと糖モノマーが PS-TEMPO に付加し、側鎖にビニル基と糖分子を有するブロックコポリマーが生成した。次に側鎖ビニル基が他のポリマー鎖の TEMPO により重合しポリマー鎖間の架橋反応が次々に生じた。この際、糖モノマーユニットが架橋点の近傍に存在する。したがって生成物が糖分子をコアに有する星型ポリマーであることを証明した。次に脱アセチル化反応を行い、得られたポリマーの水溶性分子捕捉能について検討を行った。このポリマーは有機溶媒中で水溶性化合物を捕捉する能力を有し、捕捉量はポリマーの親水性が増加するとともに劇的に増

加することを明らかにした。

第 6 章では、以上の糖修飾ポリスチレンの合成と両親媒性についてまとめた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 覚 知 豊 次

副 査 教 授 山 崎 巖

副 査 教 授 市 川 恒 樹

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

学 位 論 文 題 名

Macromolecular Design, Synthesis, and Amphiphilic Property of Glycoconjugated Polystyrene Architecture

(糖修飾ポリスチレンの設計、合成および両親媒性に関する研究)

糖修飾型ビニルポリマーの合成手段として、糖分子を有するビニル化合物のラジカル重合が広く行われているが、生成ポリマーの分子量あるいは構造の制御が困難である。近年、分子量や構造の制御が可能なラジカル重合系が提案され、特に、安定ラジカルである 2,2,6,6-テトラメチルピペリジロキシル(TEMPO)を用いたラジカル重合は種々の精密高分子合成に用いられている。しかし、このような重合系を用いた糖修飾ポリマーの合成は極わずかである。

本論文は、単糖やオリゴ糖を有するビニル化合物を合成し、それらとスチレンの TEMPO を用いたリビングラジカル重合により、精密な糖モノマー配列や特殊構造を有する新規な糖修飾ポリスチレンを設計、合成し、さらに得られたポリマーの両親媒性を評価することを目的として行った研究の結果をまとめたものである。その主要な結果は、次の点に要約される。

1) グルコース、マルトース、およびマルトヘキサオースを有するビニル化合物(それぞれアセチル誘導体)の合成は、糖の α -トリクロロアセトイミデート誘導体と 4-ビニルベンジルアルコールの反応により行った。糖モノマーとスチレンを溶媒に DMF、開始剤にアゾビスイソブチロニトリルを用いたラジカル重合により、組成の異なるランダムコポリマーを合成した。脱アセチル化したランダムコポリマーは、いずれの糖モノマー単位を有する場合においても、糖の含有量が 20%以下ではトルエンなどの有機溶媒に、50%以上では水に可溶であった。その中間の含有量を有するコポリマーは有機溶媒中、水中いずれでもゲル状になった。以上、溶解性と両モノマーの反応性比を考慮することで、目的に見合った溶解性を有するコポリマーの設

計と合成が可能であることを示した。

2) スチレン(A)と糖モノマー(B)の A-B 型ブロックコポリマーの合成は、エチルベンゼンのa位に TEMPO が付加した開始剤を用いたスチレンのリビングラジカル重合を行い、TEMPO を停止末端に有するポリスチレン(PS-TEMPO)を得、続いて、PS-TEMPO を用いて糖モノマーの重合をキシレン中、120℃で行った。生成物の機器分析の結果、スチレンと糖モノマーのブロックコポリマーが効率的に生成していた。脱アセチル化した A-B 型ブロックコポリマーの溶解性は糖の含有量が15%以下の場合には有機溶媒に、それ以上では水に良くなじみ、それぞれ濁りのある溶液を生じた。¹H-NMR と動的光散乱の測定結果、コポリマーは分子間で会合し、糖の含有量に応じて逆ミセルやミセルなどの高分子集合体を形成することが明らかとなった。

3) スチレン(A)と糖モノマー(B)の A-B-A 型トリブロックコポリマーの合成は、ジエチルベンゼンの両a位に TEMPO が付加した 2 官能性開始剤を用い、グルコースを有するモノマーのリビングラジカル重合により TEMPO を両停止末端に有する糖修飾型プレポリマーを得、続いて、プレポリマーを用いてスチレンの重合をクロロベンゼン中120℃で行った。SEC 分析および ¹H-NMR スペクトルから、生成物は糖を有するトリブロックコポリマーであることを確認した。脱アセチル化した A-B-A 型トリブロックコポリマーはランダムコポリマーよりも種々の溶媒に溶けにくいことが分かった。

4) 糖分子をコアに有する星型ポリマーの合成は、PS-TEMPO、ジビニルベンゼン、糖モノマーの混合物を *m*-キシレン中、138℃、20 時間反応させて得られた生成物を分取 SEC により精製して行った。SEC で見積もった生成物の分子量は 5-8 万であり、静的光散乱で見積もった絶対分子量は SEC で求めた値より 3-4 倍大きな値を示した。従って、生成物は流体力学的体積の小さい、すなわち多数のポリスチレンが架橋して生じた星型ポリマーであった。さらに、¹H-NMR スペクトル、比旋光度測定から、生成物は糖モノマーユニットを有することも明らかにした。脱アセチル化した星型ポリマーの分子捕捉能を検討した結果、このポリマーは有機溶媒中で水溶性化合物を捕捉する能力を有し、捕捉量はポリマーの親水性が増加するとともに劇的に増加することを明らかにした。

これを要するに、著者は糖を有するスチレン誘導体とスチレンのリビングラジカル重合により得られる糖修飾ポリスチレンの設計、合成、さらに新しい両親媒性材料へ展開したものであり、高分子合成に関して有益な知見を得ており、高分子化学の進歩に寄与すること大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。