

環状ポリオキサゾリンに基づいた 環状マクロモノマーの合成とその応用

平成 27 年度
三重大学大学院 工学研究科
博士前期課程 分子素材工学専攻
高分子設計化学講座
日置 将一

目次

第1章 緒言	1
第2章 実験項	6
2-1 Amino Terminated-Poly (2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) の合成	7
2-1-1 2-isopropyl-2-oxazoline (iPrOXz) (3) の合成	
2-1-2 6-azido-1-hexanol (5) の合成	
2-1-3 6-azido-1-hexyl-tosylate (6) の合成	
2-1-4 Azido terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (N ₃ -PiPrOXz-N ₃) (7) の合成	
2-1-5 Amino terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) (8) の合成	
2-2 環状 PiPrOXz マクロモノマーの合成	12
2-2-1 Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (10) の合成	
2-2-2 5-Acrylamideisophthalic acid (11) の合成	
2-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PiPrOXz (AAm-c-PiPrOXz) (12) の合成	
2-3 対照実験用環状 PiPrOXz の合成	15
2-3-1 高度希釈環化反応による cyclic-PiPrOXz (c-PiPrOXz) (14) の合成	
2-4 α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz の合成	16
2-4-1 α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (16) の合成	
2-4-2 α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (17) の合成	
2-5 対照実験用線状 PiPrOXz マクロモノマーの合成	18
2-5-1 Methyl 4-Acrylamidebenzoate (19) の合成	
2-5-2 4-Acrylamidebenzoic acid (21) の合成	
2-5-3 Acrylamide-linear-PiPrOXz (AAm-l-PiPrOXz) (22) の合成	
2-6 可動性架橋構造を有する AAm ゲルの合成	21
2-6-1 AAm と AAm-c-PiPrOXz (12) のラジカル共重合による可動性架橋 AAm ゲル (AAm-co- (AAm-c- PiPrOXz) Gel) (24) の合成	
2-6-2 c- PiPrOXz (14) 存在下での AAm のラジカル重合	
2-6-3 AAm と AAm-l-PiPrOXz (22) のラジカル共重合	

2-7	化学架橋 AAm ゲルの合成	22
2-7-1	AAm と MBAAm のラジカル共重合による化学架橋 AAm ゲル (AAm- co-MBAAm) Gel (26) の調製	
2-8	膨潤収縮特性調査	23
2-8-1	平衡膨潤度測定	
2-8-2	収縮挙動調査	
2-9	溶媒・試薬の精製	24
2-10	使用した装置	25
	スキーム	26
	スペクトル数	39
第3章	結果と考察	81
3-1	Amino Terminated-Poly (2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) の合成	82
3-1-1	2-isopropyl-2-oxazoline (iPrOXz) (3)の合成	
3-1-2	6-azido-1-hexanol (5)の合成	
3-1-3	6-azido-1-hexyl-tosylate (6) の合成	
3-1-4	Azido terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (N ₃ -PiPrOXz-N ₃) (7) の合成	
3-1-4-1	N ₃ -PiPrOXz-N ₃ (7)の下限臨界温度調査	
3-1-5	Amino terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) (8) の合成	
3-2	環状 PiPrOXz マクロモノマーの合成	85
3-2-1	Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (10) の合成	
3-2-2	5-Acrylamideisophthalic acid (11) の合成	
3-2-3	高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PiPrOXz (AAm-c-PiPrOXz) (12) の合成	
3-3	対照実験用環状 PiPrOXz の合成	87
3-3-1	高度希釈環化反応による cyclic-PiPrOXz (c-PiPrOXz) (14) の合成	
3-4	α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz の合成	88
3-4-1	α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (16) の合成	
3-4-2	α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (17) の合成	

3-5 対照実験用線状 PiPrOXz マクロモノマーの合成	89
3-5-1 Methyl 4- Acrylamidebenzoate (19) の合成	
3-5-2 4- Acrylamidebenzoic acid (21) の合成	
3-5-3 Acrylamide-linear-PiPrOXz (AAm- <i>l</i> - PiPrOXz) (22) の合成	
3-6 可動性架橋構造を有する AAm ゲルの合成	90
3-6-1 AAm と AAm- <i>c</i> -PiPrOXz (12) のラジカル共重合による可動性架橋 AAm ゲル (AAm-co- (AAm- <i>c</i> - PiPrOXz) Gel) (24) の合成	
3-6-2 <i>c</i> - PiPrOXz (14) 存在下での AAm のラジカル重合	
3-6-3 AAm と AAm- <i>l</i> -PiPrOXz (22) のラジカル共重合	
3-7 化学架橋 AAm ゲルの合成	93
3-7-1 AAm と MBAAm のラジカル共重合による化学架橋 AAm ゲル (AAm- co-MBAAm) Gel (26) の調製	
3-8 膨潤収縮特性調査	94
第4章 総括	95
参考文献	96

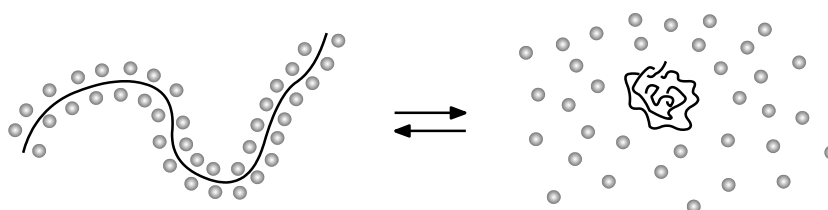
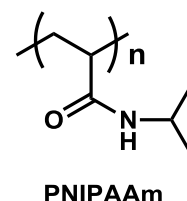
第 1 章

緒 言

緒言

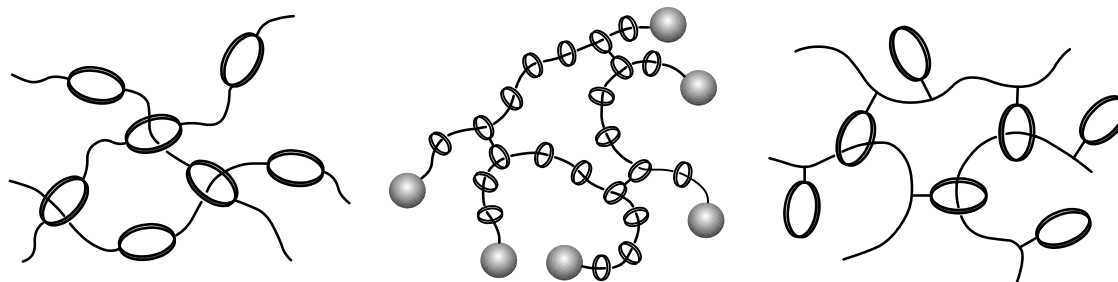
「ヒドロゲル」とは、水溶性の高分子鎖同士が架橋反応によって三次元化され、その網目構造中に溶媒である水が取り込まれ、膨潤している物質を意味している。例えば、寒天やこんにゃくは、多糖を三次元化したものであり、我々の日常生活でよく見かけるものである。最近では、ソフトコンタクトレンズや紙おむつに代表される高分子吸収体として、合成ヒドロゲルが広く普及している。さらに、1978年にマサチューセッツ工科大学（MIT）の田中によって、外界の変化（溶媒組成、温度、pH）に対してゲルが可逆的かつ不連続にその体積を変化させる現象（体積相転移現象）が見出されて以来¹⁾、人工筋肉やアクチュエータ（ロボットハンド）、薬物送達システム（DDS）、センサー、形状記憶材料、分離精製用素材としてヒドロゲルが注目されるようになった。これらの刺激応答ゲルは、特に、インテリジェントゲルあるいはスマートゲルと呼称され、新しい機能性ソフトマテリアルとして数多くの研究が進められている。

刺激応答ゲルとして最も活発に研究されているのが、ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）（PNIPAAm）をメチレンビスアクリルアミド（MBAAm）などで化学架橋して得られるヒドロゲルである。直鎖状PNIPAAmは、低温においては水に溶解して透明な均一溶液を与えるが、溶液の温度を上げていくと、32℃付近で不溶化して白濁する。このような下限臨界溶液温度（LCST）を示す原因が、アミド結合と水分子との間の相互作用である。すなわち、LCST温度以下では、水和によって高分子鎖が引き延ばされてランダムコイル状のコンホメーションをとっているのに対し、LCST温度以上では、PNIPAAm鎖近傍に存在していた水和分子の脱水和が起これ、疎水相互作用によって高分子鎖が凝集することによって生じる。このような高分子を架橋することによって得られるヒドロゲルは、温度によって体積変化が生じる。すなわち、LCST温度以上では、高分子鎖の収縮に起因する体積収縮が起こる。これが、温度応答ゲルの体積変化のメカニズムである。

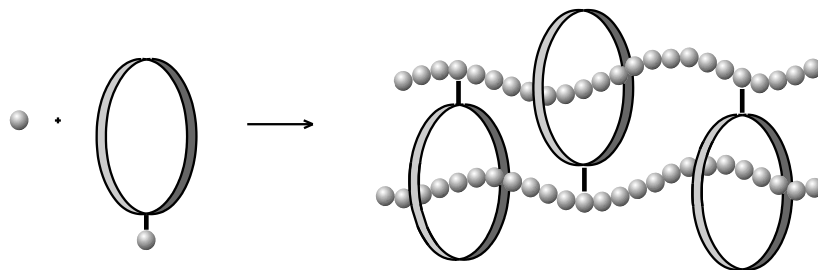


ヒドロゲルを得るための基本的な手法は、前述したように、水溶性高分子を架橋することによって三次元化することであり、通常は、重合系に多官能性化合物を添加することで橋架け構造を導入することが行われている。この方法は化学架橋として知られ、多くの水溶性ビニルポリマーの架橋反応に用いられてきている。これ以外にも、高分子鎖間の水素結合や配位結合、あるいは、疎水相互作用を利用した架橋反応が知られている。

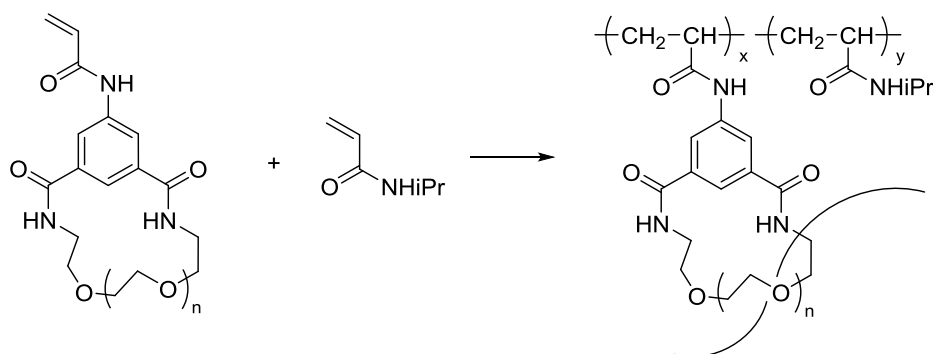
一方、最近になって、環状分子の糸通しを利用することで三次元構造を構築する試みが報告されてきている。その三次元構造の例を以下に示す。これらの高分子系においては、従来の架橋構造と異なり、架橋点の移動が可能なことから、可動性架橋高分子と呼ばれる。



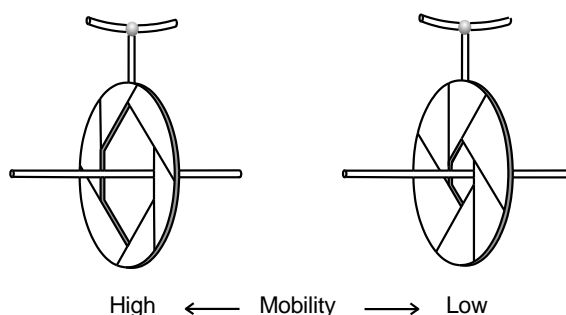
当研究室では、糸通し可能な十分な大きさの内孔を有する環状高分子に基づいた環状マクロモノマーを調製し、適当なモノマーとの共重合を高濃度で行うことで、重合過程で起こる糸通しが起こり、結果として、可動性架橋構造を有する三次元高分子が得られることを見出した²⁻⁶⁾。本手法によって得られた三次元高分子は、糸通しの低い程度に由来する低い架橋密度と架橋点の可動性のために、大きな膨潤特性を示すことがわかった。



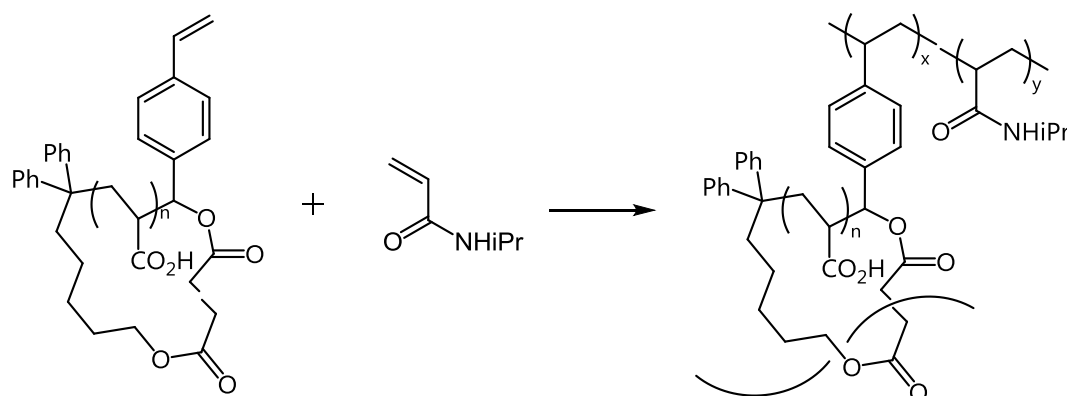
さらに、環状マクロモノマーを利用する可動性架橋高分子を新たに開拓するために、環状ポリエチレングリコールに基づいた水溶性環状マクロモノマーを新規に合成し、NIPAAm との共重合によって、可動性架橋構造を有する温度応答ゲルを調製した。ヒドロゲルの収縮実験の結果から、得られたゲルは固定架橋点を有する通常の化学架橋型 PNIPAAm ゲルに比較して速い体積収縮を示したことから、可動性架橋の導入による高分子鎖の高い運動性がその要因であると推測した⁷⁾。



一方、可動性を有する架橋点で構成されたヒドロゲルの場合、もし、可動性を制御することができた場合、従来にはない新しいメカニズムに基づく刺激応答性を発現することができると考えられる。その模式図を以下に示す。環状分子を架橋点に利用する三次元高分子は、前述したように多くのものが報告されているが、環状部位としては、シクロデキストリンやクラウンエーテルを用いているものが多い。一方、環状マクロモノマーを非共有結合型架橋剤として用いる場合、外部刺激によって高分子鎖のコンホメーションを変えることができるので、結果的には環の大きさが変わるので、その移動のし易さを制御することが可能となる。

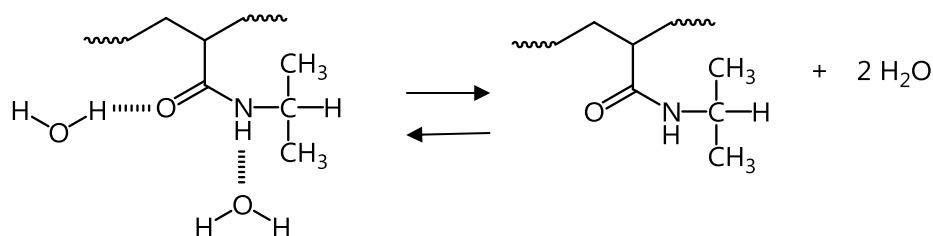


可動性架橋高分子の可動性が変化する例として、環状ポリアクリル酸に基づいた環状マクロモノマーと NIPAAm の共重合によって得られたヒドロゲルが挙げられる。このヒドロゲルは、pH によって膨潤度が大きく変化することが見出された。すなわち、アルカリ水中では、中性付近のヒドロゲルと比較して、膨潤度が4倍以上増加した。この理由として、アルカリ水中では、環状高分子の主鎖がカルボキシレートアニオンとなり、負電荷間の静電的な反発によって、鎖が広がったコンホメーションをとっているため、結果として、架橋点の移動がより容易になり、膨潤度が増加したと推測した。⁸⁾

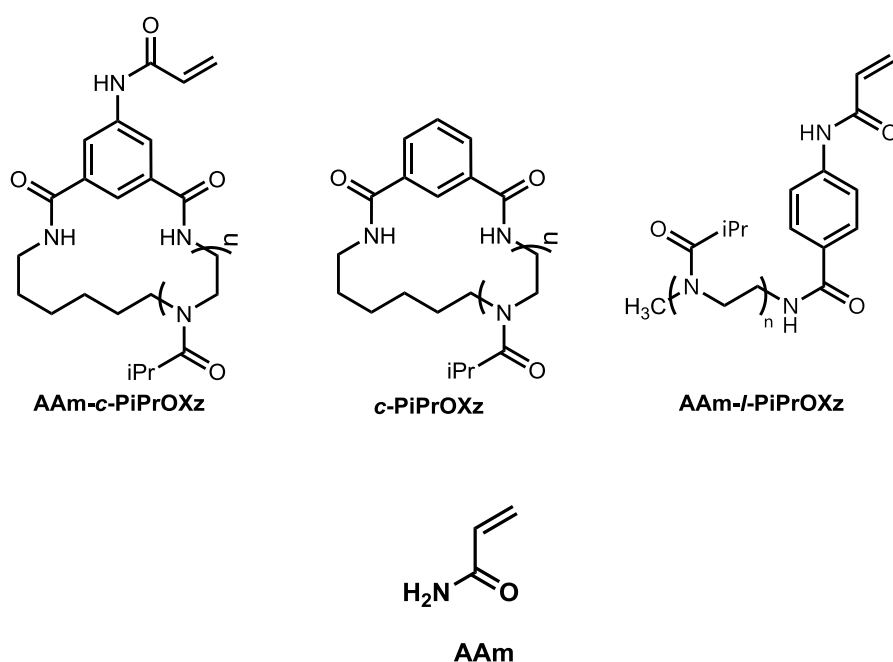


そこで、温度による可動性制御を考えた。つまり、温度変化によって高分子鎖のコンホメーションを変えることで、架橋点の可動性が変わり、その結果として、ヒドロゲルの体積変化を誘発できると期待できる。すなわち、温度応答性有する環状高分子に基づいた環状マクロモノマーを分子設計し、水溶性ビニルモノマーとの共重合を行うことにした。具体的には、LCST 挙動を示す温度応答性高分子を環化させ、ビニル基などの重合性官能基を導入すればよいと考えた。温度が LCST 温度よりも高くなると、架橋点を構成している環状部位が収縮し、その可動性が失われるので、膨潤度が減少するはずである。しかし、温度応答性を有するポリ (*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) に基づいた環状マクロモノマーの合成を試みたが、その合成中間体であるテレケリックな PNIPAAm を調製することが技術的に難しく、目的とする環状マクロモノマーの合成には至らなかった。

そこで、本研究では、環状マクロモノマーの環状部位を構成する温度応答性高分子として、LCST 挙動を示す高分子と知られるポリ (2-イソプロピル-2-オキサゾリン) (PiPrOXz) に着目した。PiPrOXz の水溶液は、50 °C 付近で相分離を生じることが知られている⁹⁾。



したがって、PiPrOXz に基づいた環状マクロモノマーと水溶性ビニルモノマーとの共重合によって得られるヒドロゲルは、この温度以上になると架橋点の可動性が失われるので、膨潤度が変化することが期待される。さらに、オキサゾリンは、リビングカチオン重合することが知られており、鎖長コントロールや鎖末端への官能基導入が可能である。そこで本研究では、まず、両末端にアジド基が導入されたホモテレケリックな PiPrOXz を合成の検討を行った。次に、末端アジド官能基をパラジウム炭素存在下で常圧水素添加を行うことで、アミノ基に変換した。得られたアミノ基末端 PiPrOXz を用いて、5-acrylamideisophthalic acid との高度希釈条件下における 1 : 1 縮合反応を行い、環状マクロモノマーである AAm-c-PiPrOXz を合成した。さらに AAm との共重合によって、ヒドロゲルを調製した。対照実験として、重合性官能基部位を持たない環状ポリオキサゾリン (c-PiPrOXz) 及び直鎖状 PiPrOXz 鎖を有するマクロモノマー (AAm-l-PiPrOXz) を合成し、水溶性ビニルモノマーとの共重合を検討し、得られたヒドロゲルの膨潤特性を調べた。



第 2 章

実験項

2-1 Amino-Terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) の合成

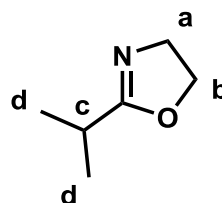
2-1-1 2-isopropyl-2-oxazoline (iPrOXz) (3) の合成¹⁰⁾ (Scheme 1)

マグネチックスターラー、ジムロート冷却器を備え付けた 100 ml ニロフラスコに isobutyronitrile (1) 32 g (0.46 mol)、2-aminoethanol (2) 28 g (0.46 mol)、cadmium acetate dehydrate 6.1 g (0.023 mol) を加え 130 °C で 18 時間攪拌した。その後、減圧蒸留を行い calcium hydride を加え室温で 24 時間攪拌し、再度減圧蒸留を行い 3 を得た。

Yield 35 g (67%)

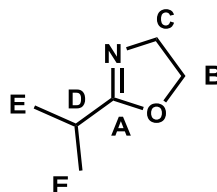
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 1)

- a) 4.22 (t, $J = 9.5$ Hz, 4H)
- b) 3.81 (t, $J = 9.5$ Hz, 4H)
- c) 2.57 (m, 1H)
- d) 1.18 (d, $J = 5.0$, 6H)



¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 2)

- A) 171.9
- B) 66.7
- C) 53.9
- D) 27.6
- E) 19.2



IR (NaCl) cm⁻¹ (Fig. 3)

2974 (ν_{C-H}) 2943 (ν_{C-H}) 2882 (ν_{C-H}) 1470 (ν_{C=N}) 1059 (ν_{C-O-C})

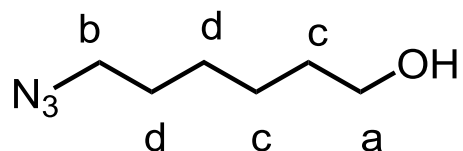
2-1-2 6-azido-1-hexanol (**5**) の合成 ¹¹⁾ (Scheme 2)

マグネチックスターラー、ジムロート冷却器を備え付けた 50 ml 丸型ナスフラスコに 6-bromo-1-hexanol (**4**) 2.1 g (12 mmol)、N,N-dimethylformamide (DMF) 20 ml、sodium azide 3.0 g (46 mmol) を加えて 80 °C で 16 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水 200 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、黄色液体 **5** を得た。精製することなく、次の反応に用いた。

Yield 1.5 g (88%)

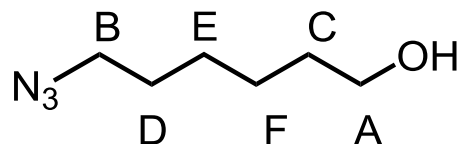
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 4)

- a) 3.65 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H)
- b) 3.27 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H)
- c) 1.57 - 1.63 (m, 4H)
- d) 1.38 - 1.42 (m, 4H)



¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 5)

- A) 62.6
- B) 51.2
- C) 32.5
- D) 28.7
- E) 26.5
- F) 25.3



IR (NaCl) cm⁻¹ (Fig. 6)

2936, 2860 (ν_{C-H}) 2096 (ν_{N=N⁺=N⁻})

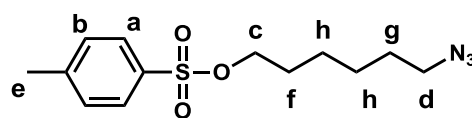
2-1-3 6-azidohexyl tosylate (**6**) の合成¹¹⁾ (Scheme 3)

マグネチックスターラー、滴下漏斗を備え付けた 100 ml 丸型ナスフラスコに 6-azido-1-hexanol (**5**) 1.5 g (10 mmol)、THF 50 ml、水酸化ナトリウム 5.0 g (125 mmol)、蒸留水 5 ml を加え 0 °C で 30 分間攪拌した後、THF 50 ml に溶解させた tosylchloride 2.1 g (11.4 mmol) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水 200 ml を加え、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラム (ベンゼン) で精製することで、無色透明液体として **6** を得た。

Yield 1.0 g (33%)

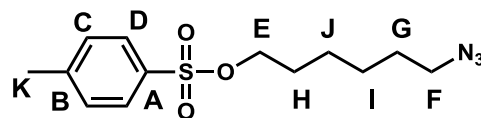
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 7)

a) 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H)	e) 2.32 (s, 3H)
b) 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H)	f) 1.63 - 1.68 (m, 2H)
c) 4.02 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H)	g) 1.52 - 1.58 (m, 2H)
d) 3.23 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H)	h) 1.24 - 1.38 (m, 4H)



¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 8)

A) 144.7	G) 28.6
B) 133.1	H) 28.5
C) 129.8	I) 26.0
D) 127.8	J) 24.9
E) 70.2	K) 21.6
F) 51.2	



IR (NaCl) cm⁻¹

(Fig. 9)

3033 (ν_{C-H}) 2936, 2860 (ν_{C-H}) 2092 (ν_{N=N⁺=N⁻})

2-1-4 Azido-terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (N_3 -PiPrOXz- N_3) (**7**) の合成^{12, 13)}

(Scheme 4)

マグネチックスターラー、ジムロート冷却器、セラムキャップを備え付けた 30 ml 二口フラスコにモレキュラーシーブ 3A を加え、160 °C で 16 時間脱気した。その後、窒素雰囲気下で 6-azidohexyl tosylate (**6**) 0.75 g (2.5 mmol)、精製アセトニトリル 10 ml、2-isopropyl-2-oxazoline (**3**) 3.0 ml (25 mmol) を加え 85 °C で 56 時間撹拌した。その後、室温まで冷却し、sodium azide 1.6 g (25 mmol) を加え、70 °C で 24 時間撹拌した。反応終了後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン/メタノール = 8/2) により精製し、淡黄色粉末として **7** を得た。

Yield 2.6 g (90%)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm)

(Fig. 10)

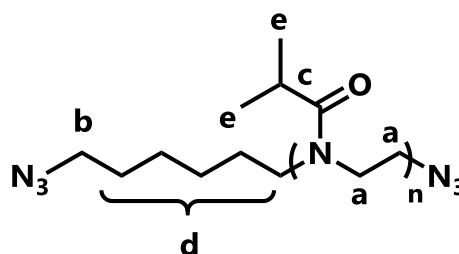
a) 3.46 (br, 4nH)

b) 3.28 (m, 2H)

c) 2.91, 2.68 (br, nH)

d) 1.62 - 1.34 (m, 10H)

e) 1.12 (br, 6nH)

IR (NaCl) cm^{-1}

(Fig. 11)

2968, 2934, 2872 ($\nu_{\text{C-H}}$) 2097 ($\nu_{\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-}$) 1642 ($\nu_{\text{C=O}}$)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

(Fig. 12)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2300$, $M_w/M_n = 1.36$

2-1-5 Amino-terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) (**8**)¹⁴⁾ の合成 (Scheme 5)

マグネチックスターラーを備え付けた 100 ml 丸型ナスフラスコに Azido-terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (N_3 -PiPrOXz- N_3) (**7**) 2.3 g (1.0 mmol)、メタノール 30 ml、10% Pd/C 0.20 g を加え、水素雰囲気下で室温 24 時間撹拌した。その後、セライト濾過し、濾液を減圧留去、塩化メチレンで抽出、6N 塩酸で洗浄し、再度セライト濾過し、水層を塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、白色粉末として **8** を得た。

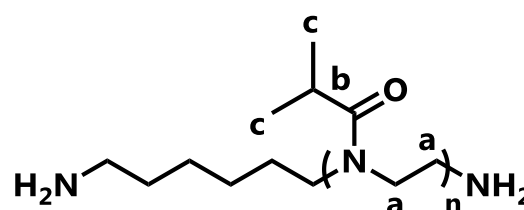
Yield 1.4 g (63%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) (Fig. 13)

a) 3.46 (br, 4nH)

b) 2.91, 2.68 (br, nH)

c) 1.12 (br, 6nH)



IR (NaCl) cm^{-1} (Fig. 14)

2968, 2934, 2872 ($\nu_{\text{C-H}}$) 1639 ($\nu_{\text{C=O}}$)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI) (Fig. 15)

2-2 環状 PiPrOXz マクロモノマーの合成

2-2-1 Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**)¹⁵⁾ の合成 (Scheme 6)

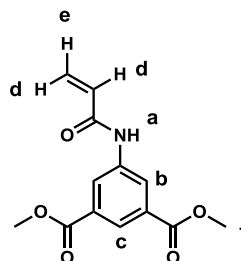
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 ml 丸型ナスフラスコに Dimethyl 5-aminoisophthalate (**9**) 4.2 g (20 mmol)、精製 THF 175 ml、トリエチルアミン 2.4 g (24 mmol) を加え 0 °C で攪拌した。そこへ Acryloyl chloride 2.2 g (24 mmol) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンを加え、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析出した固体を吸引濾過し、塩化メチレンで再結晶することで白色針状結晶として **10** を得た。

Yield 4.1 g (78%)

mp 204-206 °C

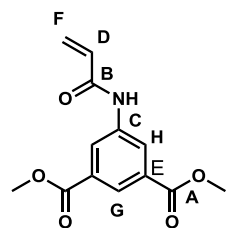
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.16)

- a) 10.59 (s, 1H)
- b) 8.55 (s, 2H)
- c) 8.17 (s, 1H)
- d) 6.48-6.28 (m, 2H)
- e) 5.84 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H)
- f) 3.89(s, 6H)



¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.17)

- A) 165.2 F) 128.0
- B) 163.6 G) 124.2
- C) 140.0 H) 123.6
- D) 131.4 I) 52.5
- E) 130.7



IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 18)

3371 (ν_{N-H}) 3124 (ν_{C-H}) 3015 (ν_{C-H}) 2961 (ν_{C-H}) 1730 (ν_{C=O}) 1698 (ν_{C=O}) 1556 (ν_{C=C})

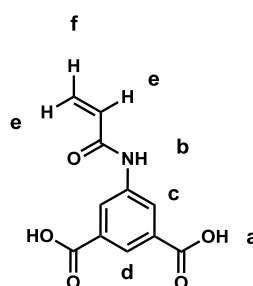
2-2-2 5-Acrylamideisophthalic acid (**11**) の合成 ¹⁵⁾ (Scheme 7)

マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 ml 丸型ナスフラスコに Potassium tert-butoxide 11 g (94 mmol)、精製ジエチルエーテル 200 ml を加え 0 °C に冷却した。そこへ蒸留水 0.47 ml を加えて 5 分攪拌後、Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**) 1.6 g (6.0 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水で抽出し、1N 塩酸で中和することで析出した固体を吸引濾過し、蒸留水で洗浄後、真空乾燥を行うことにより淡黄色粉末として **11** を得た。

Yield 1.1 g (80%)

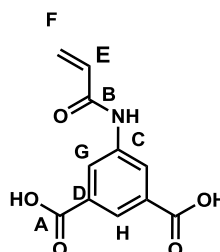
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.19)

- a) 13.28 (br, 2H)
- b) 10.51 (s, 1H)
- c) 8.52 (s, 2H)
- d) 8.17 (s, 1H)
- e) 6.47-6.25 (m, 2H)
- f) 5.80 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H)



¹³C NMR (DMSO- *d*₆) δ ppm (Fig.20)

- A) 166.5
- B) 163.7
- C) 139.6
- D) 131.8
- E) 131.3
- F) 127.9
- G) 125.0
- H) 123.7



IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 21)

3700-2370 (ν_{O-H}) 3344 (ν_{N-H}) 1704 (ν_{C=O}) 1679 (ν_{C=O}) 1562 (ν_{C=C})

2-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PiPrOXz (AAm-c-PiPrOXz) (**12**) の合成 (Scheme 8)

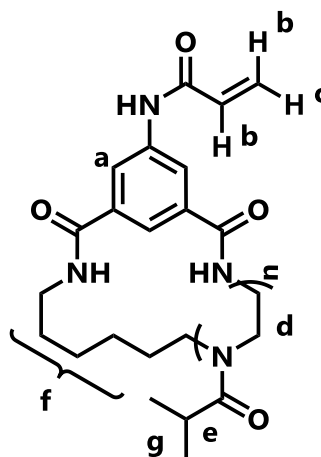
メカニカルスターラー、メタロールポンプを装備した 1000 ml 三口ナスフラスコに、メタノール 600 ml、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate 1.1 g (4.0 mmol) を加え激しく攪拌した。AT-PiPrOXz (**8**) 1.2 g (0.50 mmol)、5-acrylamideisophthalic acid (**11**) 0.12 g (0.50 mmol) を 200 ml の塩化メチレンに溶解させ、メタロールポンプを用いて 19 時間かけて滴下し、滴下終了後 24 時間攪拌を続けた。反応終了後溶媒を減圧留去し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色粉末を、シリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン/メタノール = 8/2) により精製し、ベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより、淡黄色固体として AAm-c-PiPrOXz (**12**) を得た。

Yield 0.56 g (45%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

- a) 8.22 (m, 2H)
- b) 6.45 (m, 2H)
- c) 5.77 (br, 1H)
- d) 3.46 (br, 4nH)
- e) 2.91, 2.68 (br, nH)
- f) 1.62-1.25 (m, 10H)
- g) 1.12 (br, 6nH)

(Fig.22)



IR (NaCl) cm^{-1}

(Fig.23)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

(Fig. 24)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2000$ $M_w/M_n = 1.56$

2-3 対照実験用環状 PiPrOXz の合成

2-3-1 高度希釈環化反応による *cyclic*-PiPrOXz (*c*-PiPrOXz) (**14**) (Scheme 9) の合成

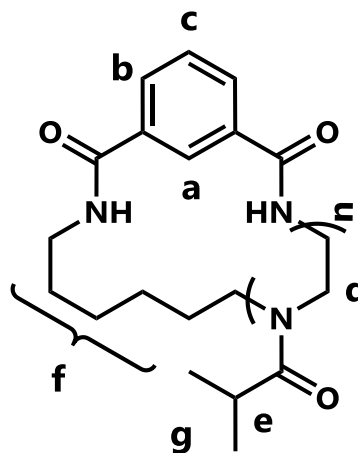
メカニカルスターラー、メタロールポンプを装備した 1000 ml 三ロナスフラスコに、メタノール 600 ml、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate 1.1 g (4.0 mmol) を加え激しく攪拌した。AT-PiPrOXz (**8**) 1.0 g (0.38 mmol)、isophthalic acid (**13**) 0.063 g (0.38 mmol) を 200 ml の塩化メチレンに溶解させ、メタロールポンプを用いて 12 時間かけて滴下し、滴下終了後 24 時間攪拌を続けた。反応終了後溶媒を減圧留去し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色粉末を、シリカゲルカラム（塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン/メタノール = 8/2）により精製し、ベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより、淡黄色固体として *c*-PiPrOXz (**12**) を得た。

Yield 0.36 (35%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

- a) 8.56 (s, 1H)
- b) 8.16 (br, 2H)
- c) 7.52 (br, 1H)
- d) 3.46 (br, 4nH)
- e) 2.92, 2.68 (br, nH)
- f) 1.62 - 1.35 (m, 10H)
- g) 1.12 (br, 6nH)

(Fig.25)



IR (NaCl) cm^{-1}

(Fig. 26)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

(Fig. 27)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3100$, $M_w/M_n = 1.23$

2-4 α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz の合成

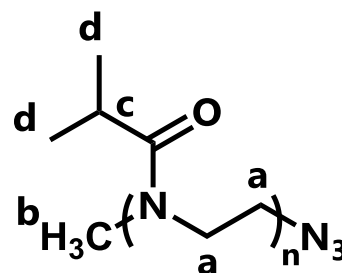
2-4-1 α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (**16**) の合成⁹⁾ (Scheme 10)

マグネチックスターラー、ジムロート冷却器、セラムキャップを備え付けた 30 ml 二口フラスコにモレキュラーシーブ 3A を加え、160 °C で 16 時間脱気した。その後、窒素雰囲気下で Methyl tosylate (**15**) 0.20 g (2.5 mmol)、精製アセトニトリル 10 ml、2-isopropyl-2-oxazoline (**3**) 4.0 ml (34 mmol) を加え 70 °C で 48 時間攪拌した。その後、室温まで冷却し、sodium azide 1.6 g (25 mmol) を加え、70 °C で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン/メタノール = 8/2) により精製し、淡黄色粉末として **16** を得た。

Yield 3.0 g (78%)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 28)

- a) 3.46 (br, 4nH)
- b) 3.08 (s, 3H)
- c) 2.92, 2.68 (br, nH)
- d) 1.12 (br, 6nH)



IR (NaCl) cm⁻¹ (Fig. 29)

2968, 2934, 2872 (ν_{C-H}) 2097 ($\nu_{N=N^+=N^-}$) 1642 ($\nu_{C=O}$)

MALDI-TOF MS (1,8,9 - Trihydroxyanthracene, NaI) (Fig. 30)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2800$, $M_w/M_n = 1.16$

2-4-2 α -Amino- ω -methyl PiPrOXz (**17**) の合成¹⁴⁾ (Scheme 11)

マグネチックスターラーを備え付けた 50 ml 丸型ナスフラスコに α -Azido- ω -methyl PiPrOXz (**16**) 2.3 g (0.96 mmol)、メタノール 20 ml、10% Pd/C 0.20 g を加え、水素雰囲気下で室温 38 時間撹拌した。その後、セライト濾過し、濾液を減圧留去、塩化メチレンで抽出、6N 塩酸で洗浄し、再度セライト濾過し、水層を塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、白色粉末として **17** を得た。

Yield 1.4 g (62%)

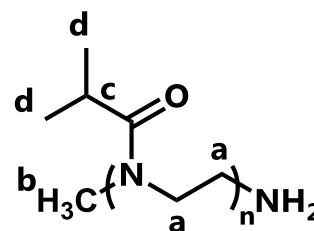
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) (Fig. 31)

a) 3.46 (br, 4nH)

b) 3.08 (s, 3H)

c) 2.92, 2.68 (br, nH)

d) 1.12 (br, 6nH)



IR (NaCl) cm⁻¹ (Fig. 32)

2968, 2934, 2872 (ν_{C-H}) 1639 ($\nu_{C=O}$)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

(Fig. 33)

2-5 対照実験用線状 PiPrOXz マクロモノマーの合成

2-5-1 Methyl 4-Acrylamidebenzoate (**19**) の合成¹⁵⁾ (Scheme 12)

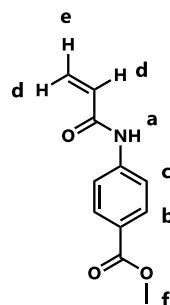
マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Methyl 4-aminobenzoate (**18**) 1.5 g (10 mmol)、精製 THF 90 mL、トリエチルアミン 1.2 g (12 mmol) を加え 0 °C で攪拌した。そこへ Acryloyl chloride 1.1 g (12 mmol) を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンを加え、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析出した固体を吸引濾過し、塩化メチレンで再結晶することで淡黄色針状結晶として **19** を得た。

Yield 1.3 g (63%)

mp 159-160 °C

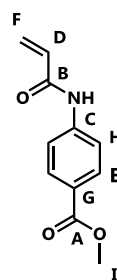
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig. 34)

- a) 10.46 (s, 1H)
- b) 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)
- c) 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)
- d) 6.50-6.25 (m, 2H)
- e) 5.81 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H)
- f) 3.82 (s, 3H)



¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig. 35)

- | | |
|----------|----------|
| A) 165.8 | F) 127.8 |
| B) 163.6 | G) 124.2 |
| C) 143.4 | H) 118.7 |
| D) 131.5 | I) 51.9 |
| E) 130.3 | |



IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 36)

3334 (ν_{N-H}) 3120 (ν_{C-H}) 3066 (ν_{C-H}) 2951 (ν_{C-H}) 1691 (ν_{C=O}) 1601 (ν_{C=O}) 1536 (ν_{C=C})

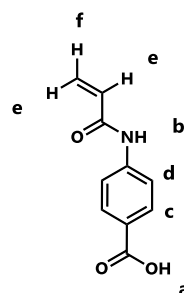
2-5-2 4-Acrylamidebenzoic acid (**21**)¹⁵⁾ の合成 (Scheme 13)

マグネチックスターラー、塩化カルシウム管を備え付けた 200 mL 丸型ナスフラスコに Potassium *tert*-butoxide 2.6 g (23 mmol)、精製ジエチルエーテル 50 mL を加え 0 °C に冷却した。そこへ蒸留水 0.12 mL を加えて 5 分攪拌後、Methyl 4-acrylamidebenzoate (**20**) 0.6 g (2.9 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水で抽出し、1N 塩酸で中和することで析出した固体を吸引濾過し、白色粉末として **21** を得た。

Yield 0.42 g (75%)

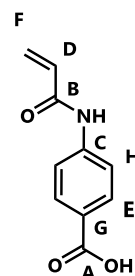
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig. 37)

- a) 12.7 (s, 1H)
- b) 10.4 (s, 1H)
- c) 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)
- d) 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)
- e) 6.52-6.27 (m, 2H)
- f) 5.81 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H)



¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig. 38)

- | | |
|----------|----------|
| A) 166.8 | E) 130.4 |
| B) 163.5 | F) 127.7 |
| C) 143.0 | G) 125.3 |
| D) 131.6 | H) 118.6 |



IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 39)

3700-2400 (ν_{O-H}) 3307 (ν_{N-H}) 1671 (ν_{C=O}) 1601 (ν_{C=O}) 1521 (ν_{C=C})

2-5-3 Acrylamide-linear-PiPrOXz (AAm-*l*-PiPrOXz) (**22**) の合成 (Scheme 14)

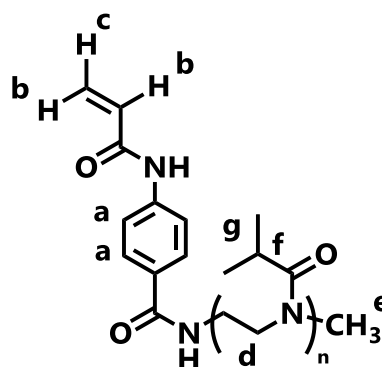
マグネチックスターラーを備え付けた 50 ml 丸型ナスフラスコにメタノール 30 ml、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate 0.28 g (1.0 mmol)、 α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**) 0.96 g (0.40 mmol)、4-Acrylamidebenzoic acid (**21**) 0.076 g (0.40 mmol) を加え、室温で 39 時間攪拌を続けた。反応終了後溶媒を減圧留去し、塩化メチレンで抽出し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色粉末を、シリカゲルカラム（塩化メチレン→酢酸エチル→塩化メチレン/メタノール = 8/2）により精製し、ベンゼンを用いて凍結乾燥を行うことにより白色固体として AAm-*l*-PiPrOXz (**22**) を得た。

Yield 0.83 g (80%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

(Fig.40)

- a) 7.71 (br, 4H)
- b) 6.48-6.35 (m, 2H)
- c) 5.76 (d, 1H)
- d) 3.46 (br, 4nH)
- e) 3.08 (s, 3H)
- f) 2.91, 2.67 (br, nH)
- g) 1.12 (br, 6nH)



IR (NaCl) cm^{-1}

(Fig.41)

MALDI-TOF MS (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

(Fig. 42)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2800$ 、 $M_w/M_n = 1.16$

2-6 可動性架橋構造を有する AAm ゲルの合成

2-6-1 AAm (23) と AAm-*c*-PiPrOXz (12) のラジカル共重合による可動性架橋 AAm ゲル (AAm-*co*-(AAm-*c*-PiPrOXz) Gel) (24) の合成 (Scheme 15)

サンプル瓶に AAm-*c*-PiPrOXz (12)、AAm (23)、potassium peroxodisulfate を加え、蒸留水とメタノールの混合溶媒に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加して室温で 24 時間静置した。

2-6-2 *c*-PiPrOXz (14) 存在下での AAm のラジカル重合 (Scheme 16) (2-6-1 の対照実験)

サンプル瓶に *c*-PiPrOXz (14)、AAm (23)、potassium peroxodisulfate を加え蒸留水とメタノールの混合溶媒に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加して室温で 24 時間静置した。

2-6-3 AAm (23) と AAm-*l*-PiPrOXz (22) のラジカル共重合 (Scheme 17) (2-6-1 の対照実験)

サンプル瓶に AAm-*l*-PiPrOXz (22)、AAm (23)、potassium peroxodisulfate を加え蒸留水とメタノールの混合溶媒に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加し室温で 24 時間静置した。

2-7 化学架橋 AAm ゲルの合成

2-7-1 AAm (19) と MBAAm (25) のラジカル共重合による

化学架橋 AAm ゲル (AAm-*co*-MBAAm) Gel (26) の調製 (Scheme 18)

サンプル瓶に AAm (19)、MBAAm (22)、potassium peroxodisulfate を加え、蒸留水とメタノールの混合溶媒に溶解させた。超音波により均一なるまで攪拌した後、TMEDA を添加し、室温で 24 時間静置した。

2-8 膨潤収縮特性調査

2-8-1 平衡膨潤度測定

ゲルを所定の温度の蒸留水中で2日間膨潤させ平衡状態とした。ゲルを水中から取り出し、表面に付着した水分を濾紙でふき取り、ゲルの重量を測定した。ゲルの平衡膨潤度を乾燥ゲル1gあたりに含むゲル中の水の重量から算出し、温度変化を評価した。

$$\text{Swelling ratio} = (W_s - W_d) / W_d$$

W_s : 平衡膨潤状態のゲルの重量

W_d : 乾燥時のゲルの重量

2-8-2 収縮挙動調査

平衡膨潤状態のゲルを30、40、50、60℃の順にそれぞれ2日間浸漬させ、平衡状態にした。所定時間経過後、ゲルを取り出し、表面の水分を濾紙でふき取った後、重量を測定した。

$$\text{Swelling ratio} = (W_t - W_d) / W_d$$

W_t : 各温度での平衡膨潤状態のゲルの重量

W_d : 乾燥時のゲルの重量

2-9 溶媒・試薬の精製

(1) Methyl tosylate

市販の Methyl tosylate に水素化カルシウムを加えて窒素雰囲気下で 24 時間攪拌した後、減圧蒸留した。

bp 129 °C (5 mmHg)

(2) テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)

市販の TMEDA に水酸化カリウムを加え、窒素雰囲気下で数時間還流し、減圧蒸留した。その後、速やかにアンプル管に封管し、冷暗所に保存した。

bp 120 °C

(3) アクリルアミド

市販のアクリルアミドをアセトンで再結晶し、サンプル瓶に入れて冷暗所に保管した。

2-10 使用した装置

(1) ^1H NMR、 ^{13}C NMR スペクトル測定

JOEL JNM-A500 型 高分解能核磁気共鳴装置

(2) FT-IR スペクトル測定

JASCO FT/IR-4100 フーリエ変換赤外分光光度計

(3) MALDI-TOF MS (マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析)測定

AB Sciex 製 4800plus 質量分析計

(4) GPC 測定

高分子用

ポンプ JASCO PU-1580

検出器 TOSOH UV-8011

JASCO RI-930

カラム TOSOH TSKgel MultiporeH_{XL}-M \times 2

eluent : THF

standard : Polystyrene

低分子用

ポンプ JASCO PU-2080

検出器 TOSOH UV-8020

カラム TOSOH TSKgel G2500H + TSKgel G3000H

eluent : THF

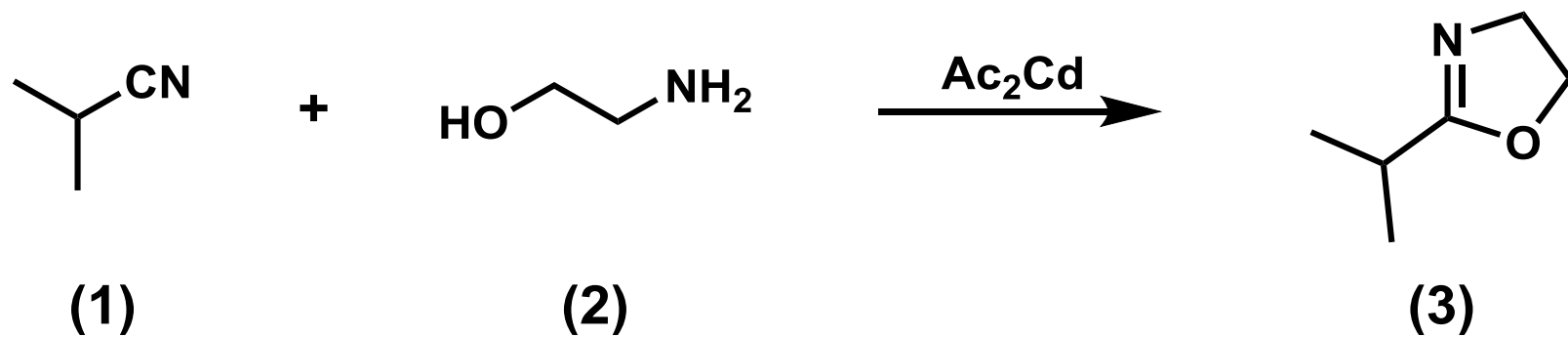
standard : Polystyrene

(5) 融点測定

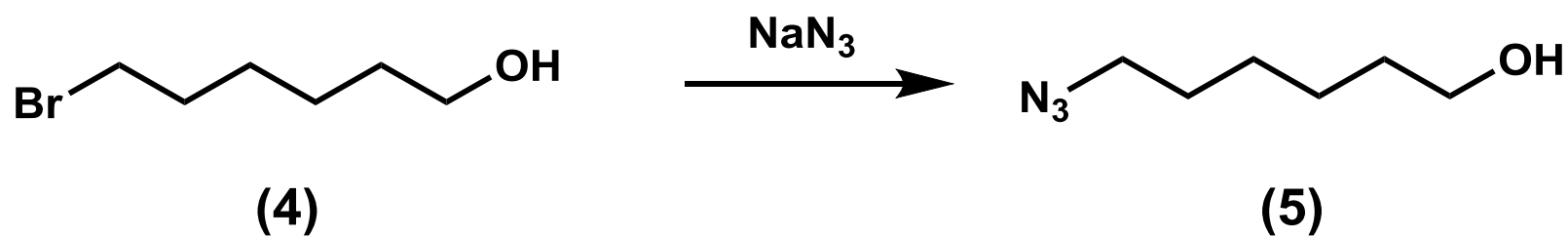
Yanaco MP-S3 型 融点測定装置

(6) 乾燥機

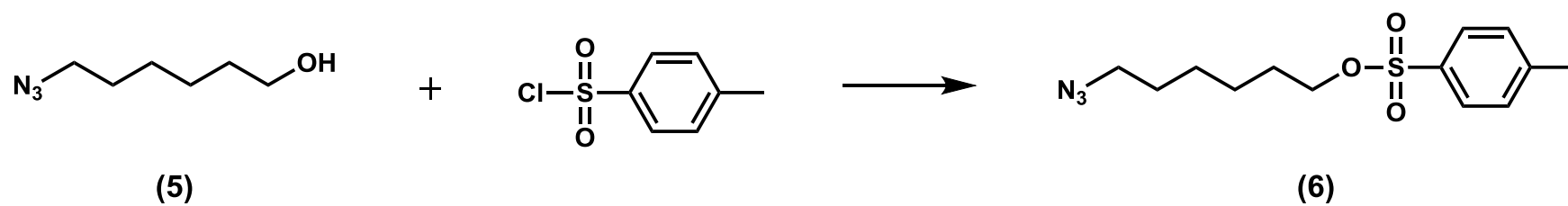
SHIBATA GLASS TUBE OVEN GTO-200



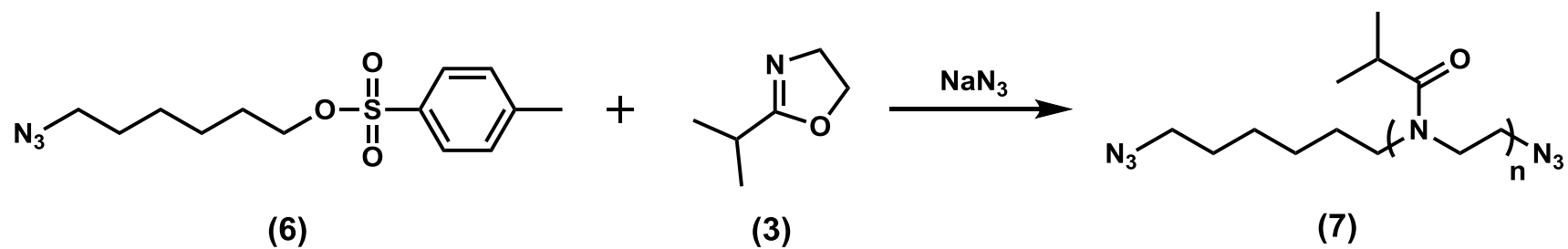
Scheme 1



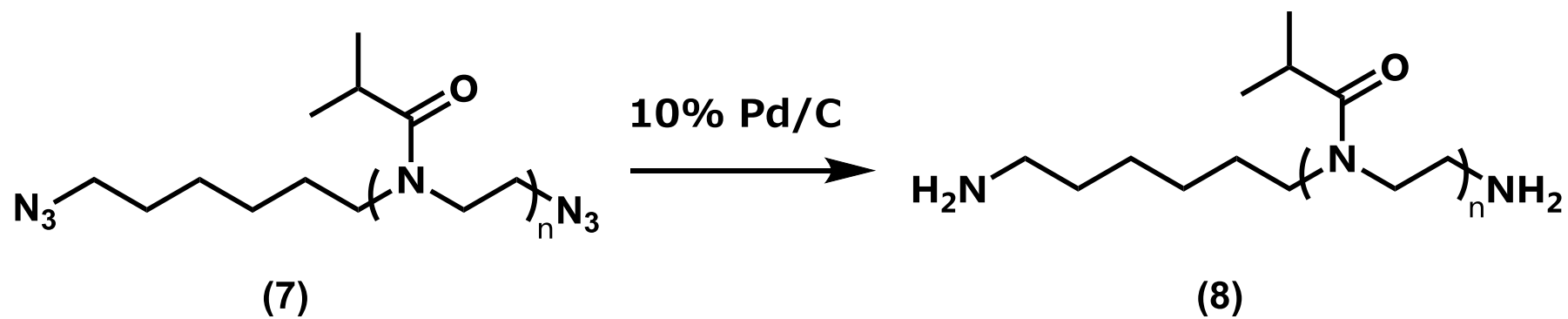
Scheme 2



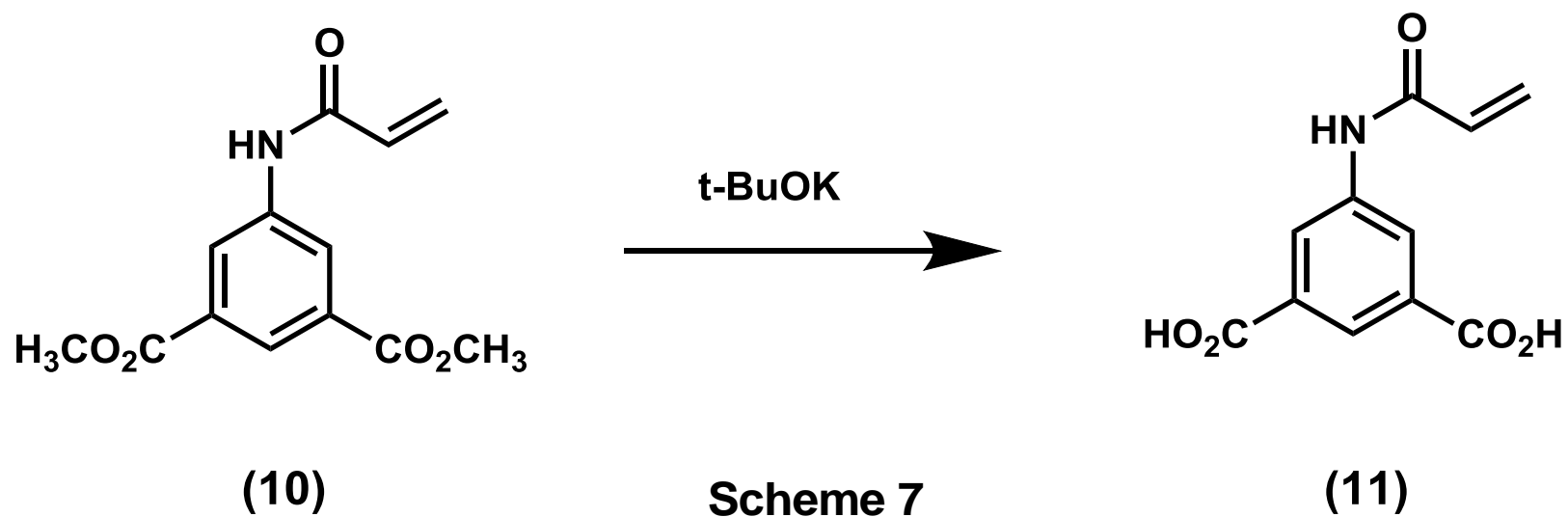
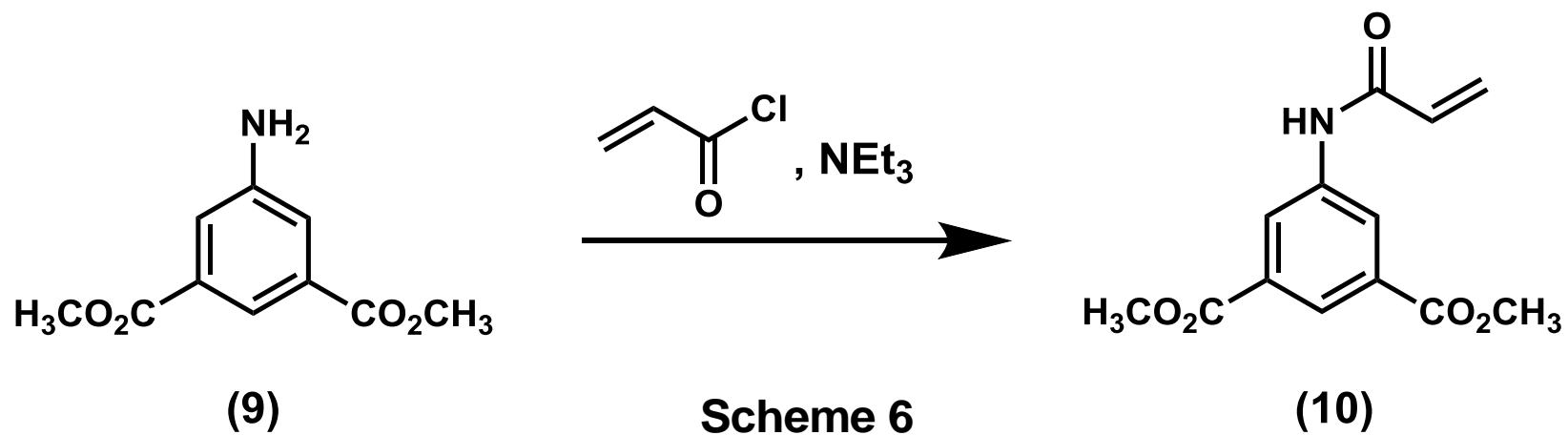
Scheme 3

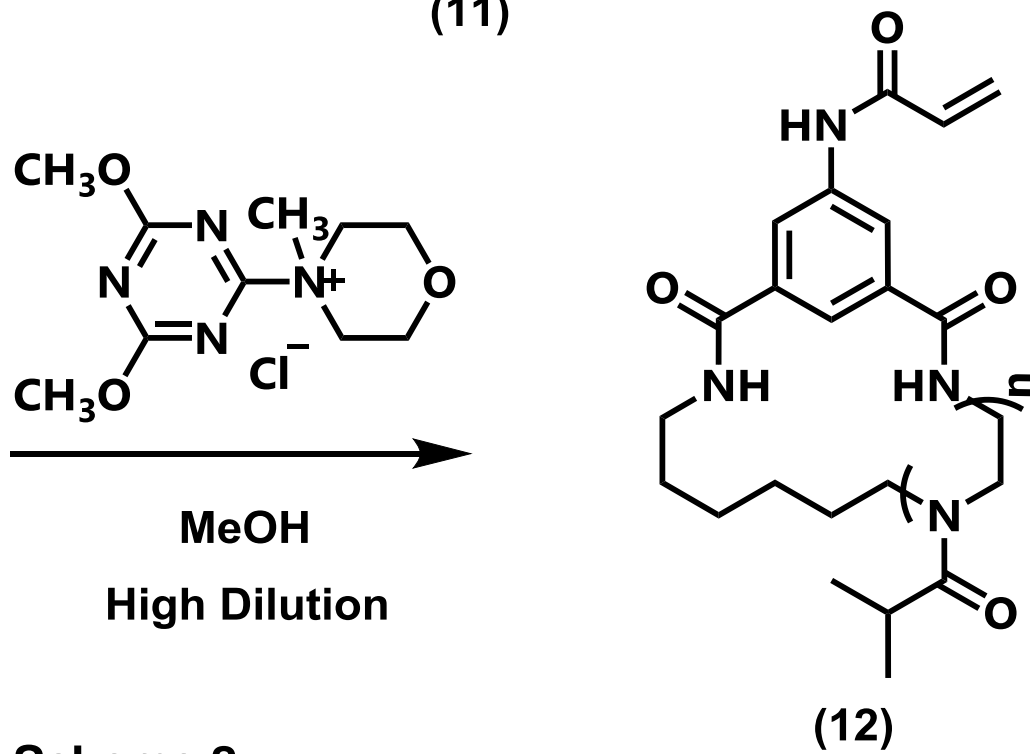
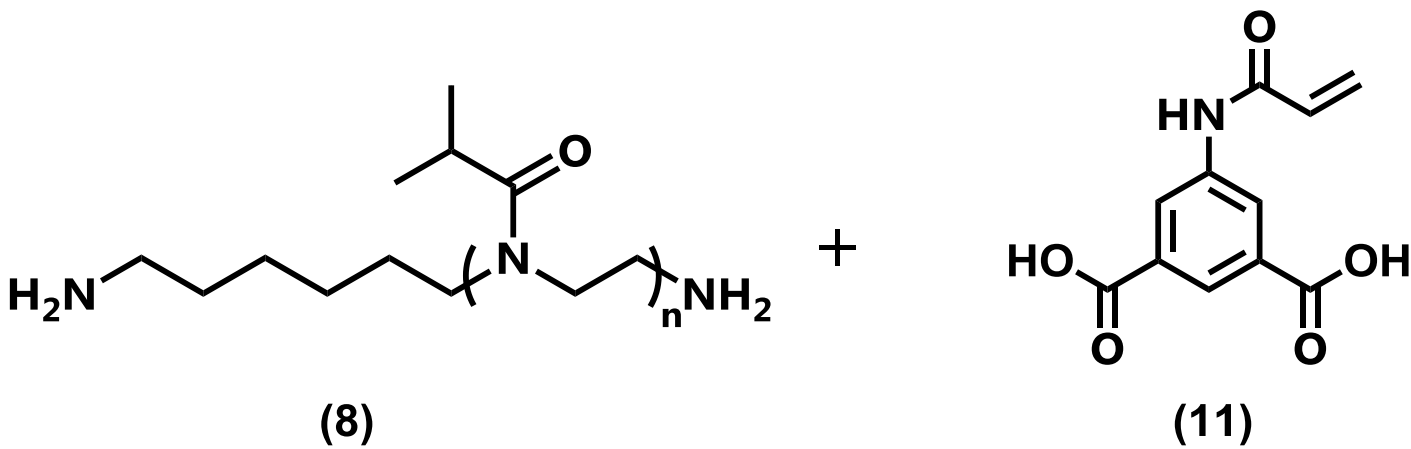


Scheme 4

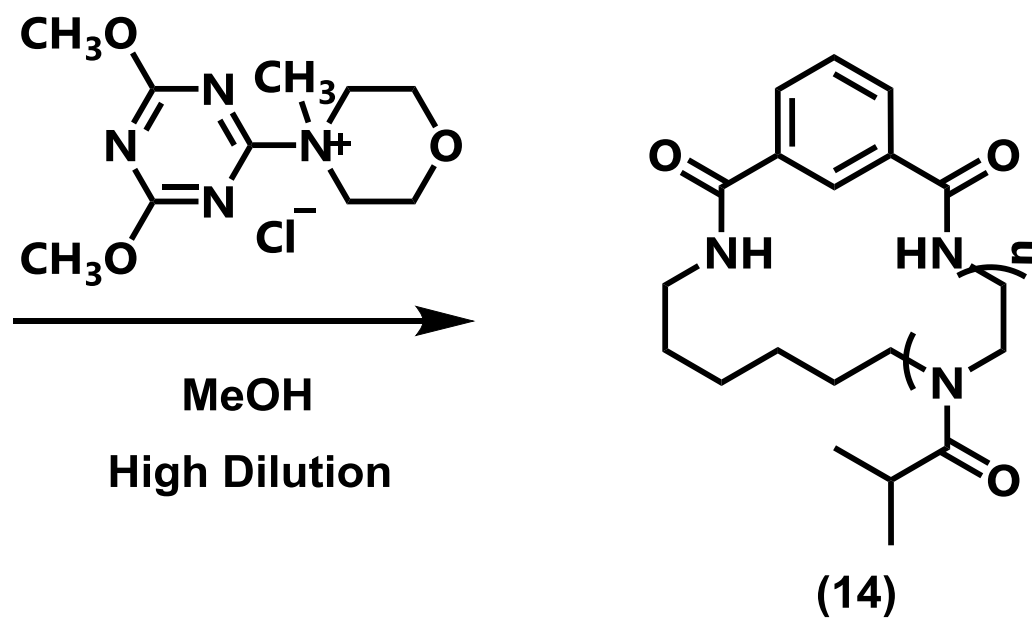
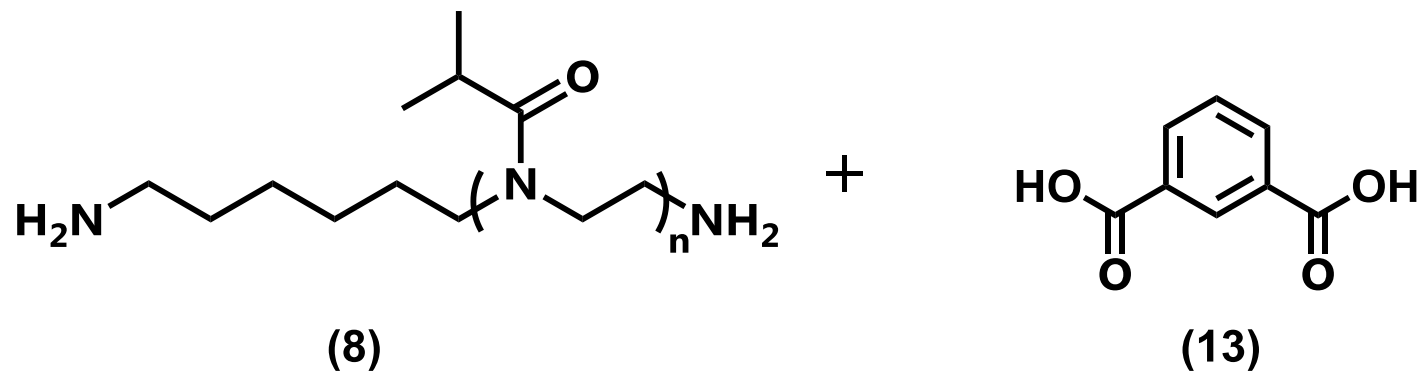


Scheme 5

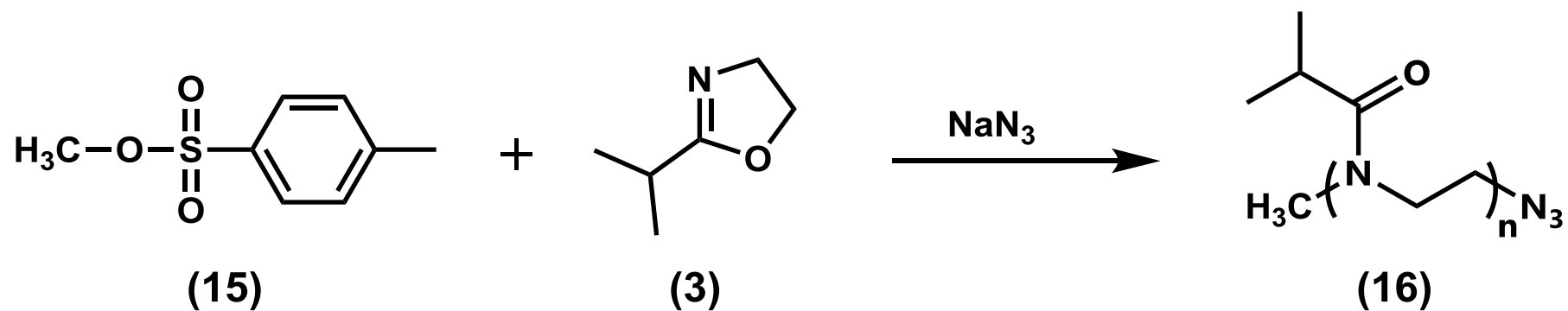




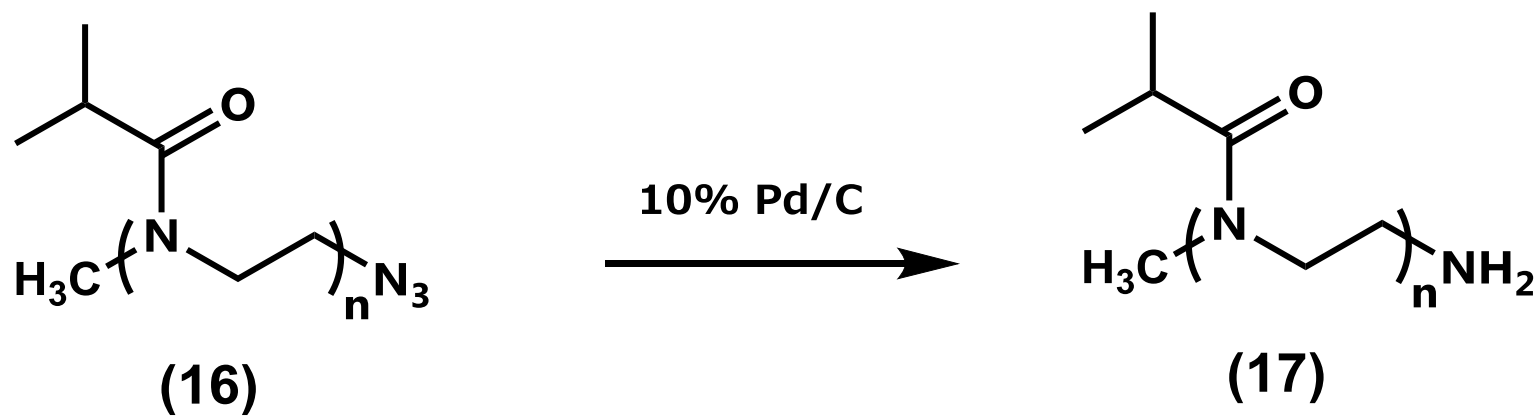
Scheme 8



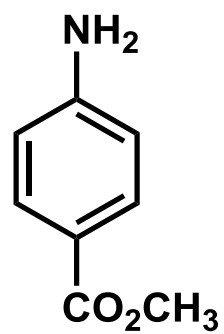
Scheme 9



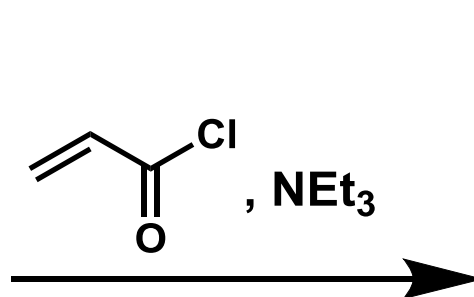
Scheme 10



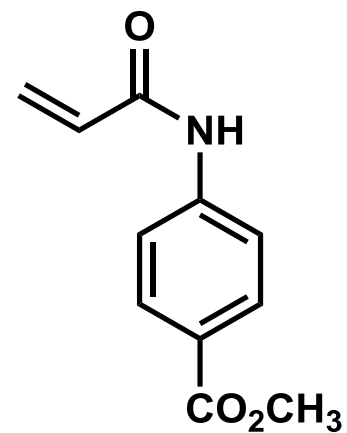
Scheme 11



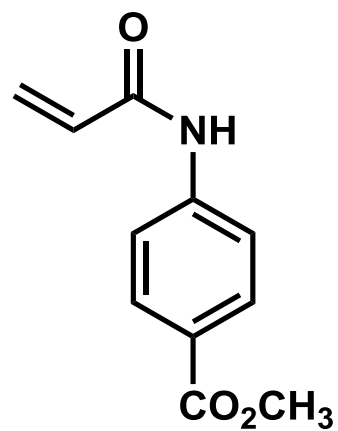
(18)



Scheme 12



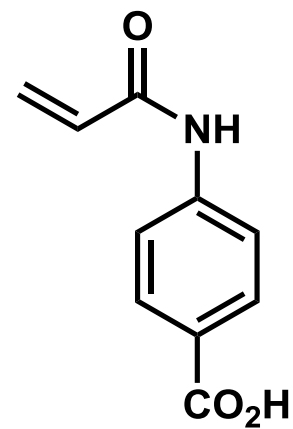
(19)



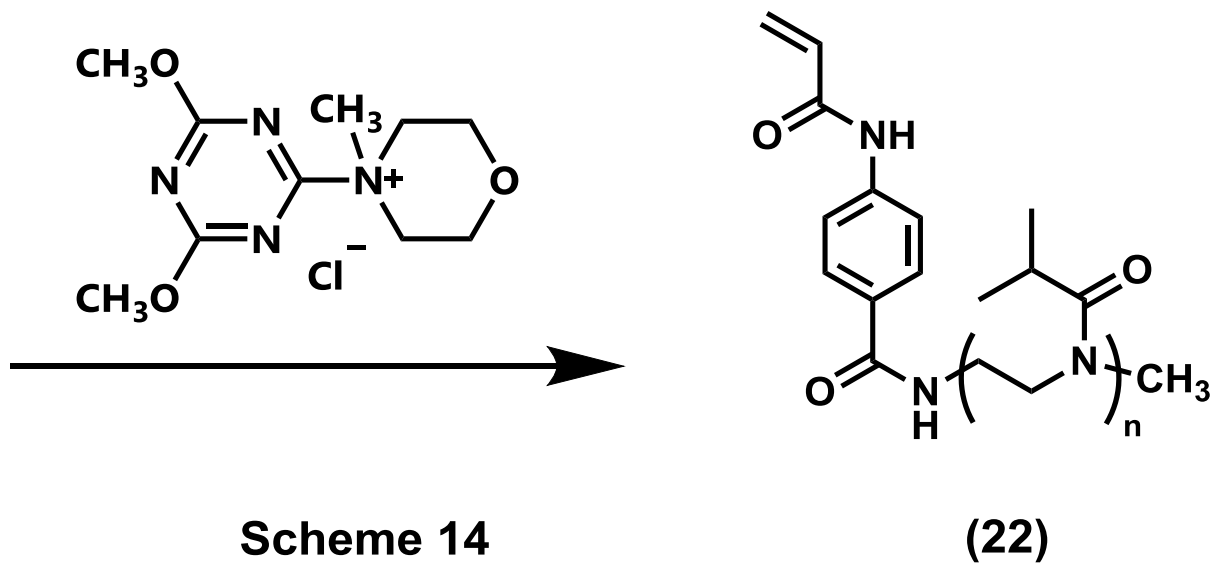
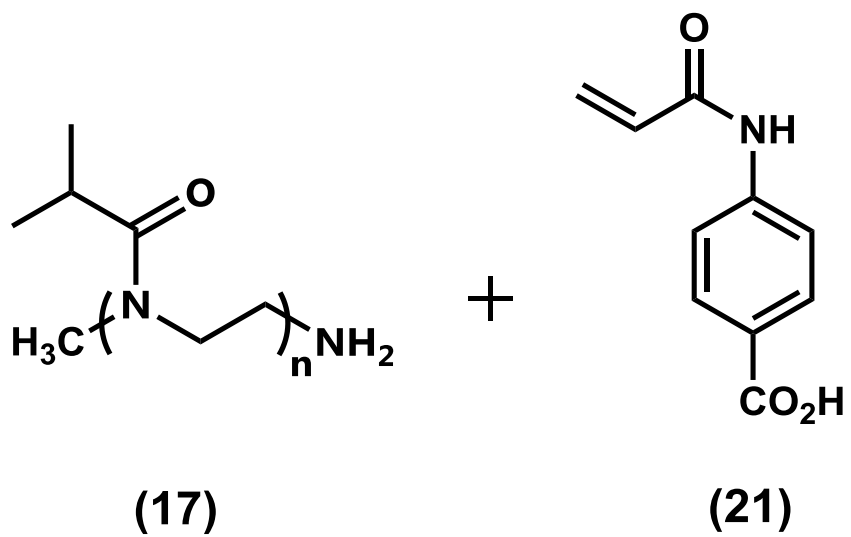
(20)

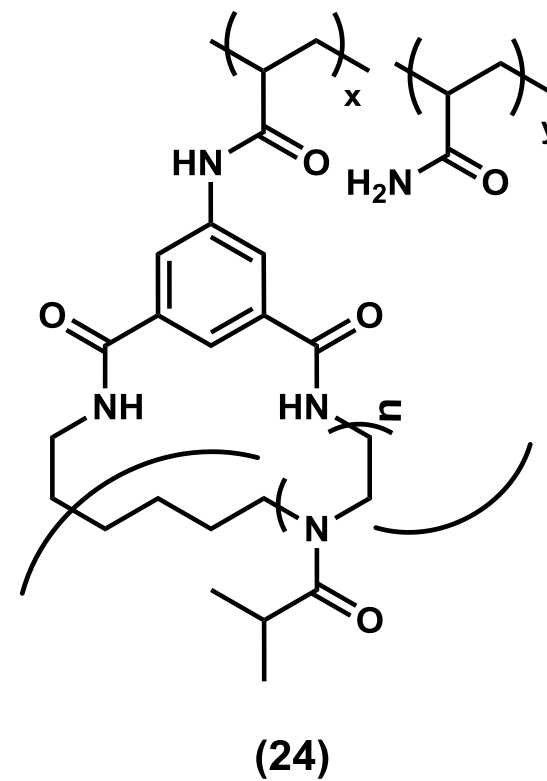
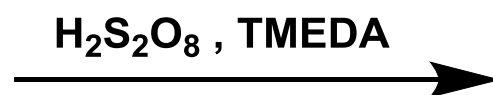
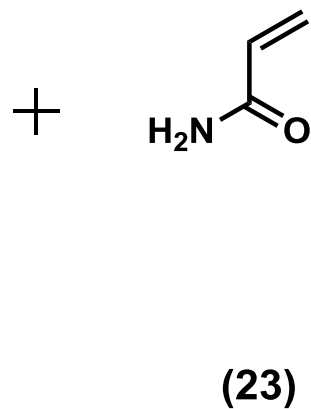
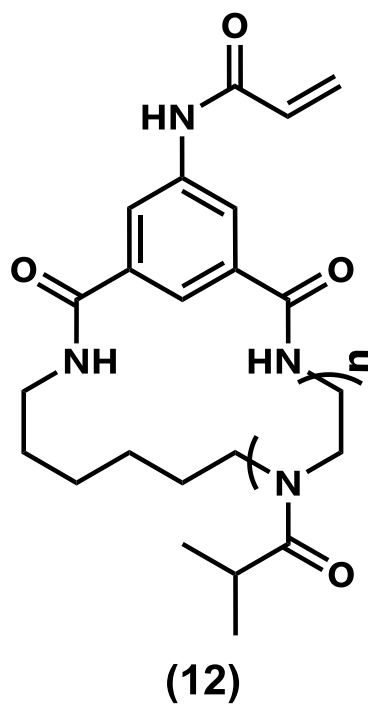


Scheme 13

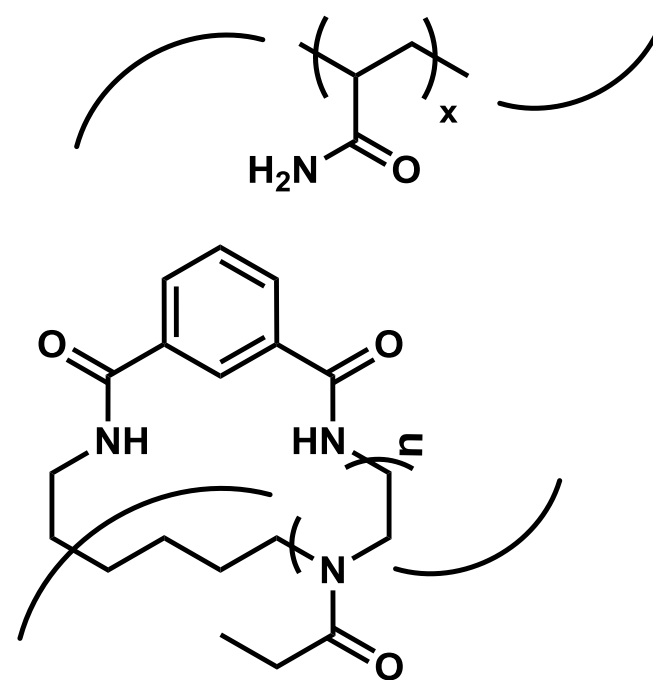
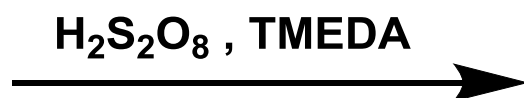
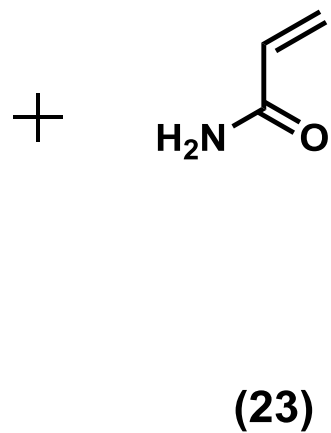
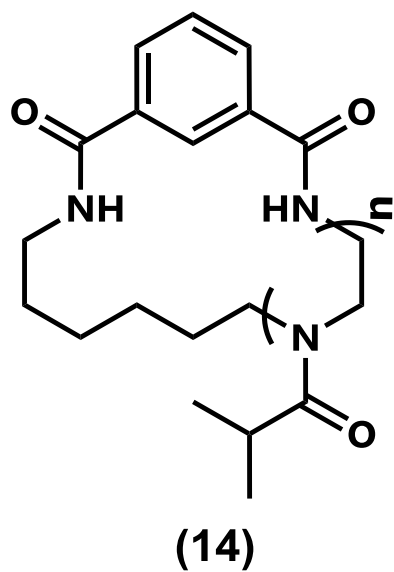


(21)

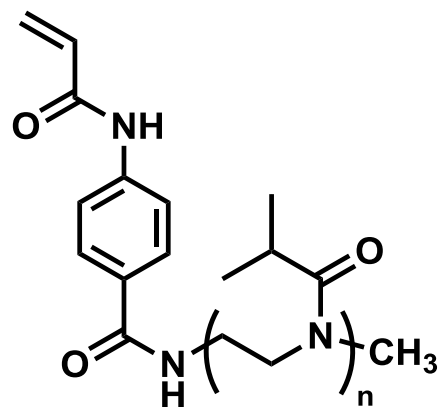




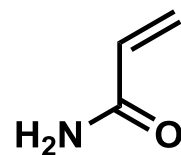
Scheme 15



Scheme 16

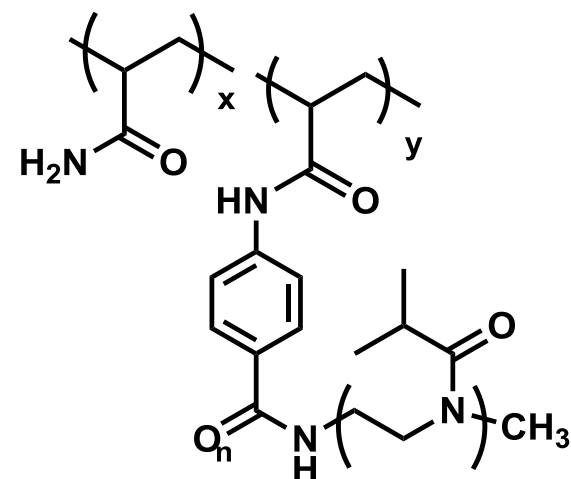


(22)

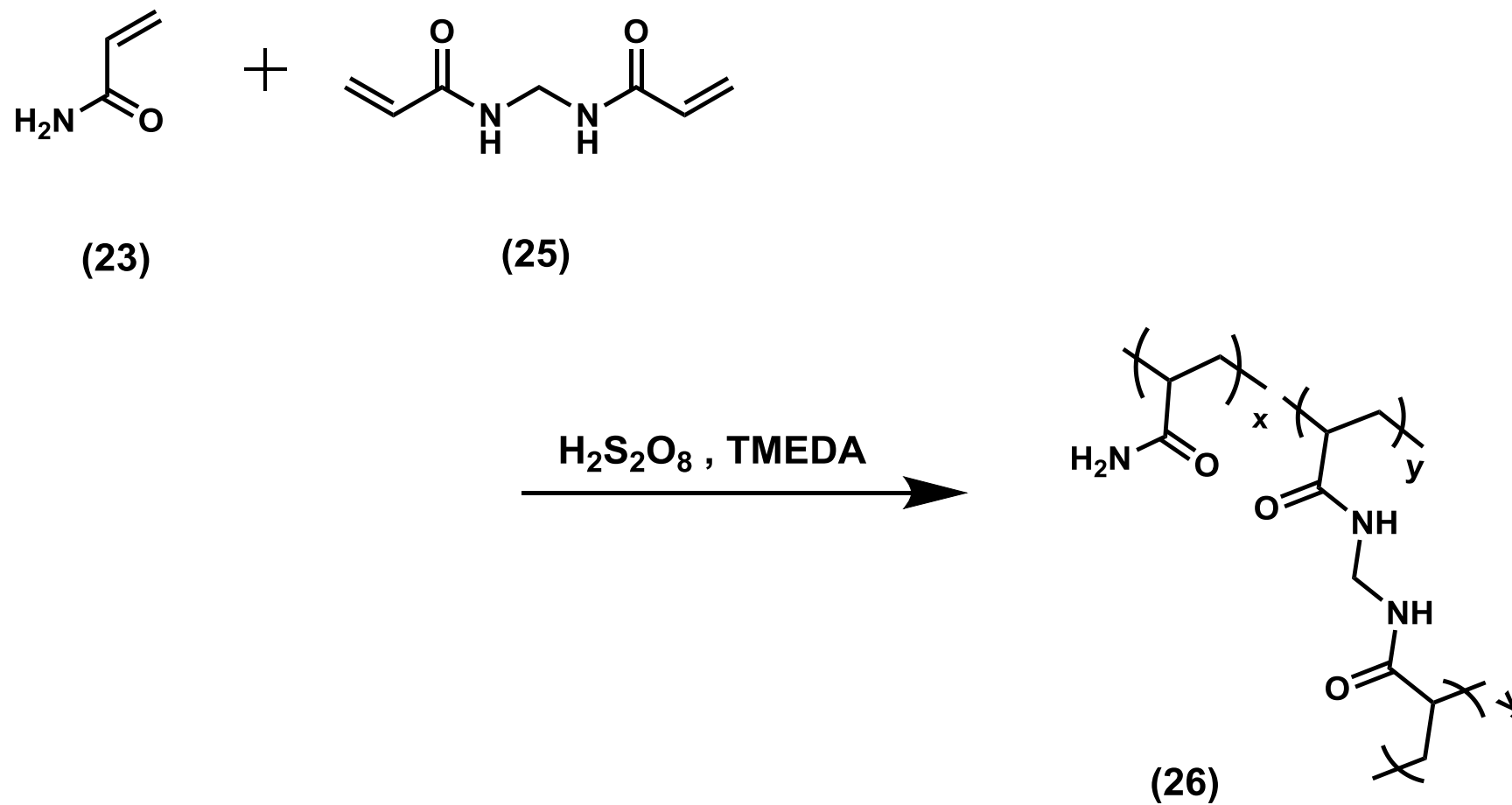


(23)

$\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$, TMEDA



Scheme 17



Scheme 18

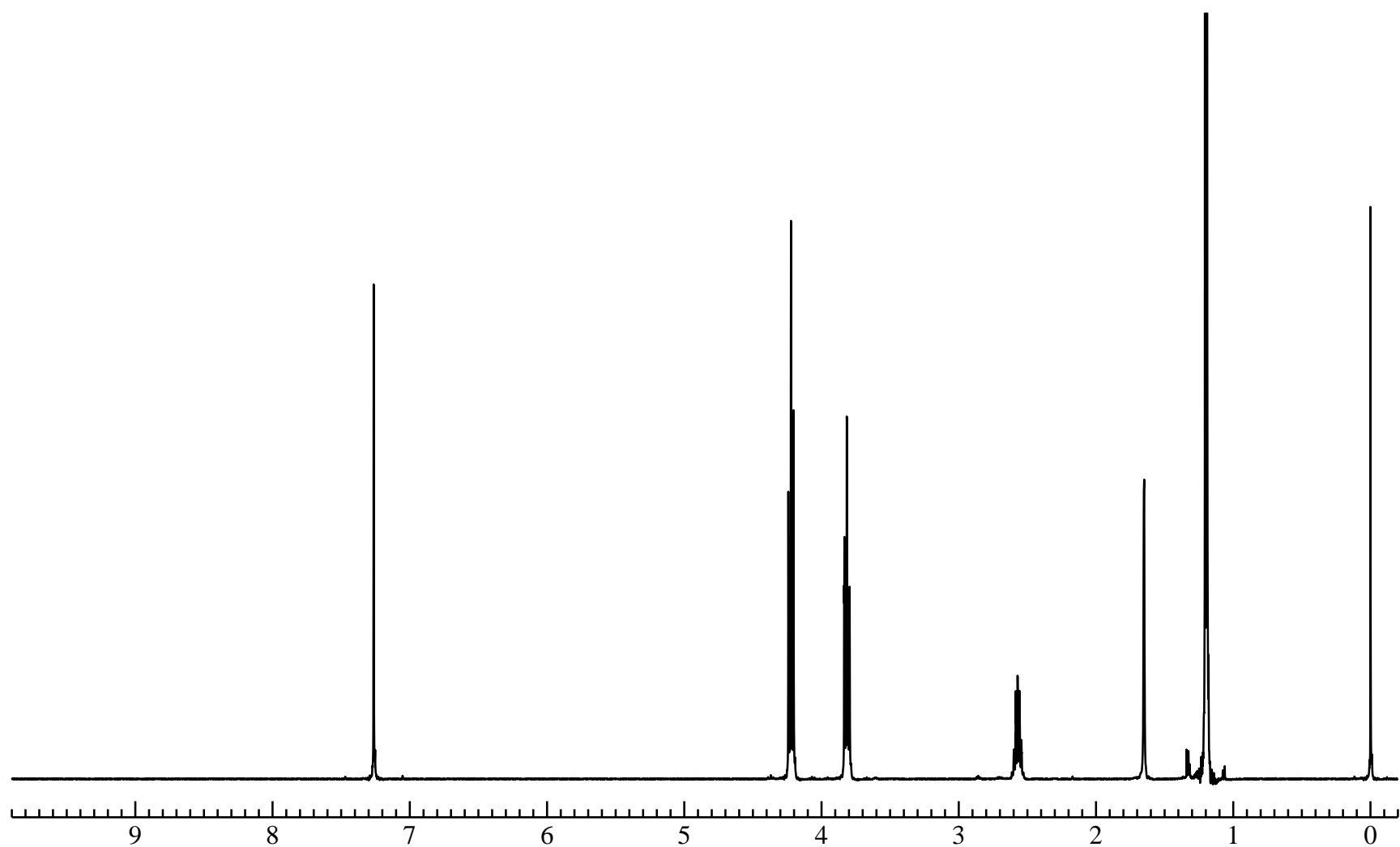


Figure 1. ^1H NMR spectrum of iPrOXz (**3**) (CDCl_3)

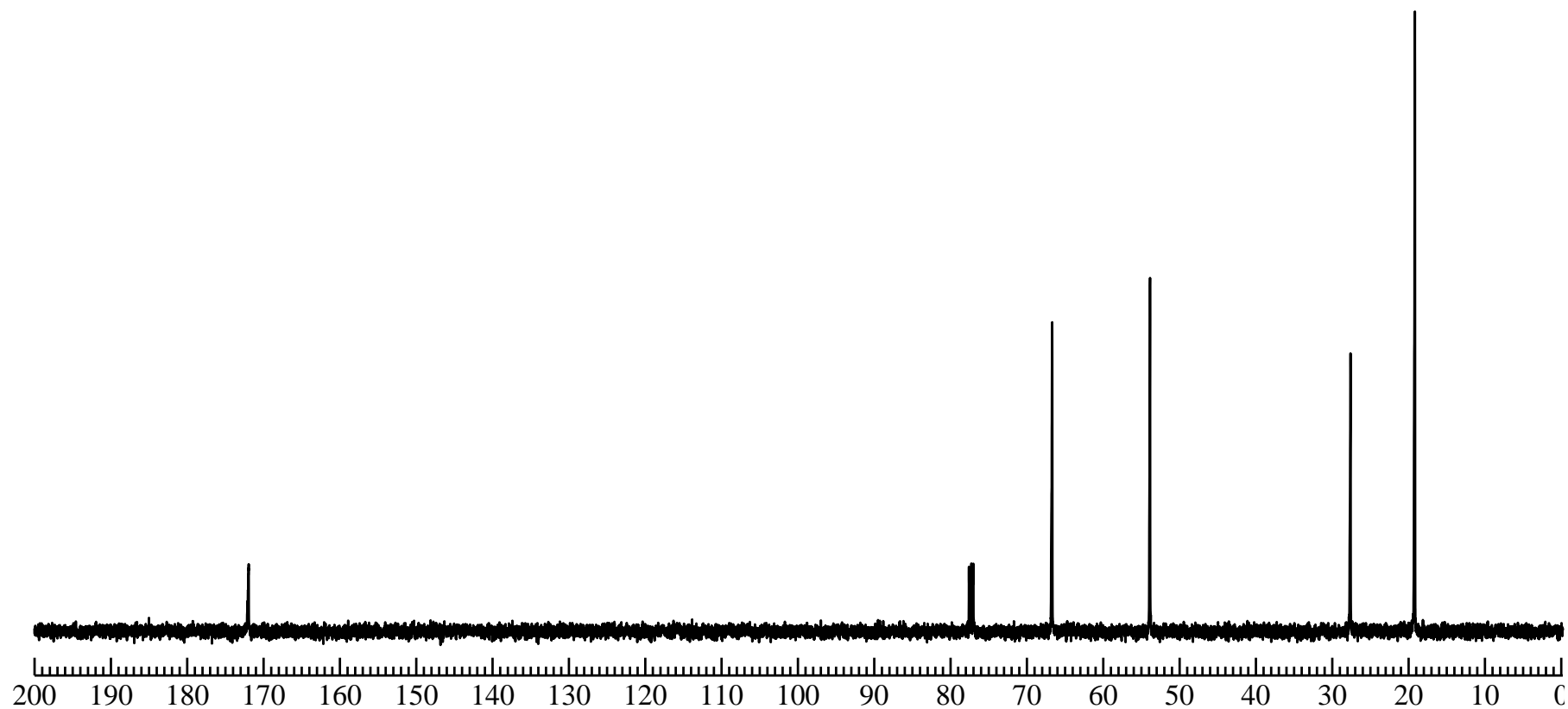


Figure 2. ^{13}C NMR spectrum of iPrOXz (**3**) (CDCl_3)

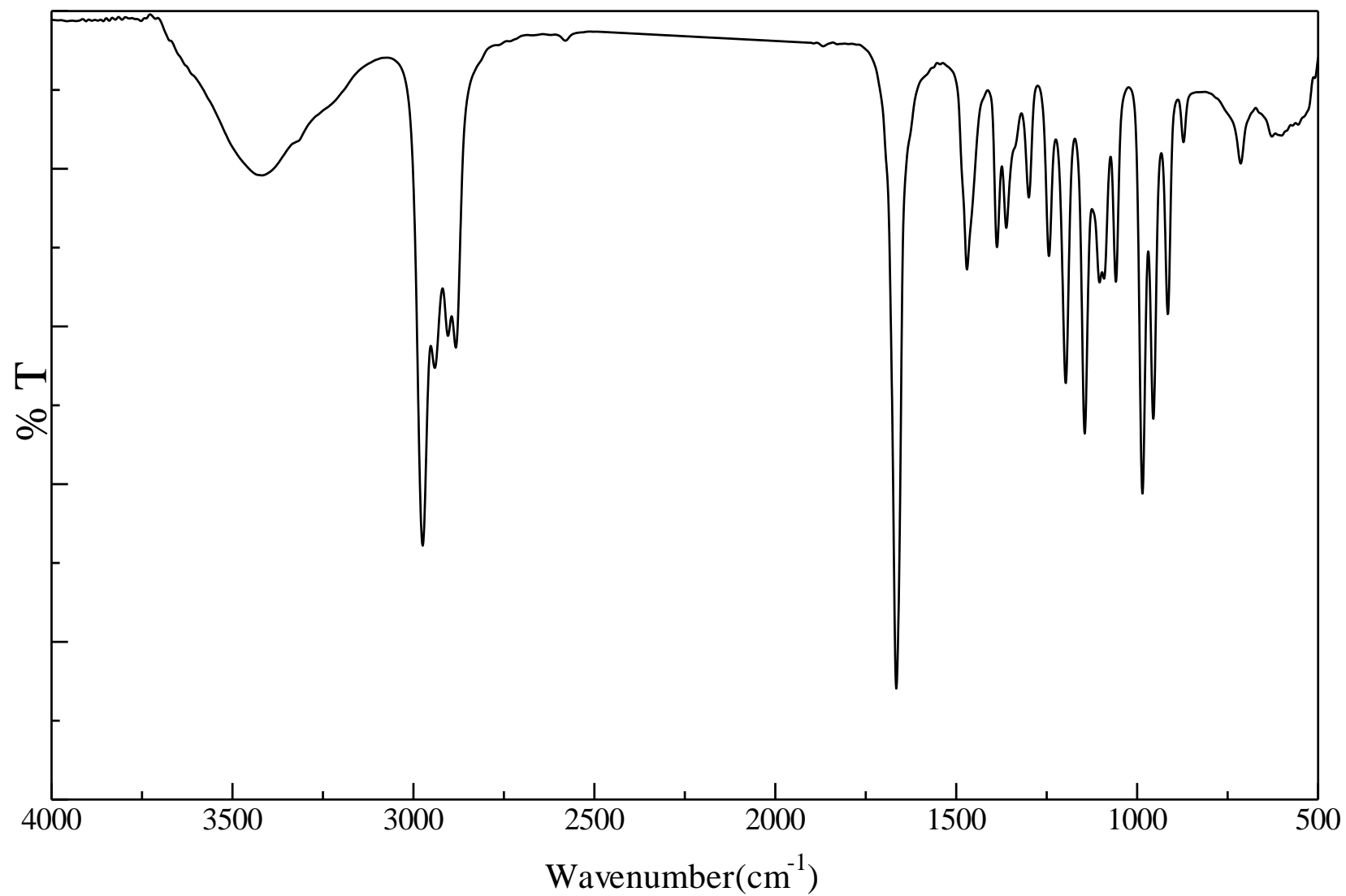


Figure 3. IR spectrum of iPrOXz (**3**) (NaCl)

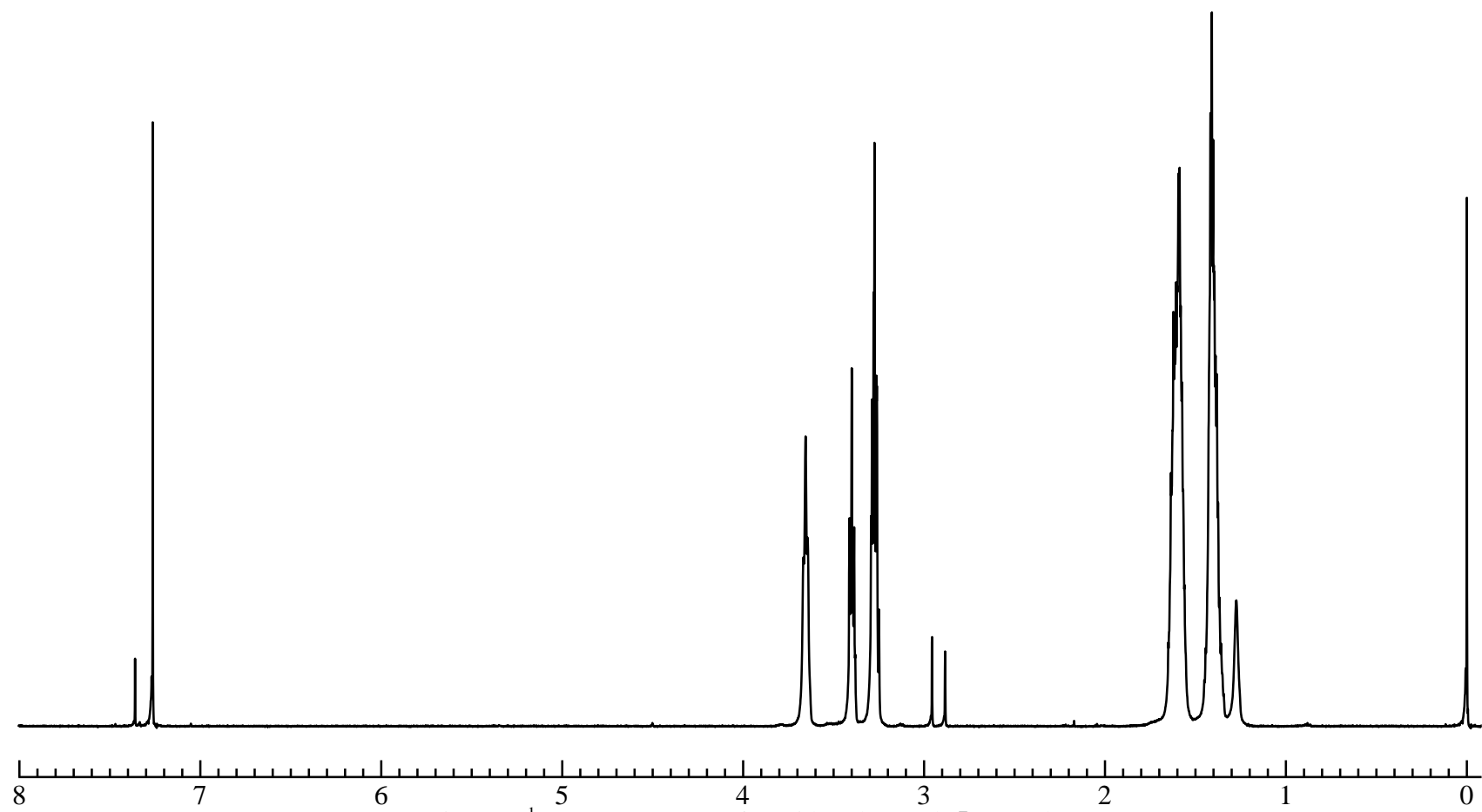


Figure 4. ^1H NMR spectrum of 6-azido-1-hexanol (**5**) (CDCl_3)

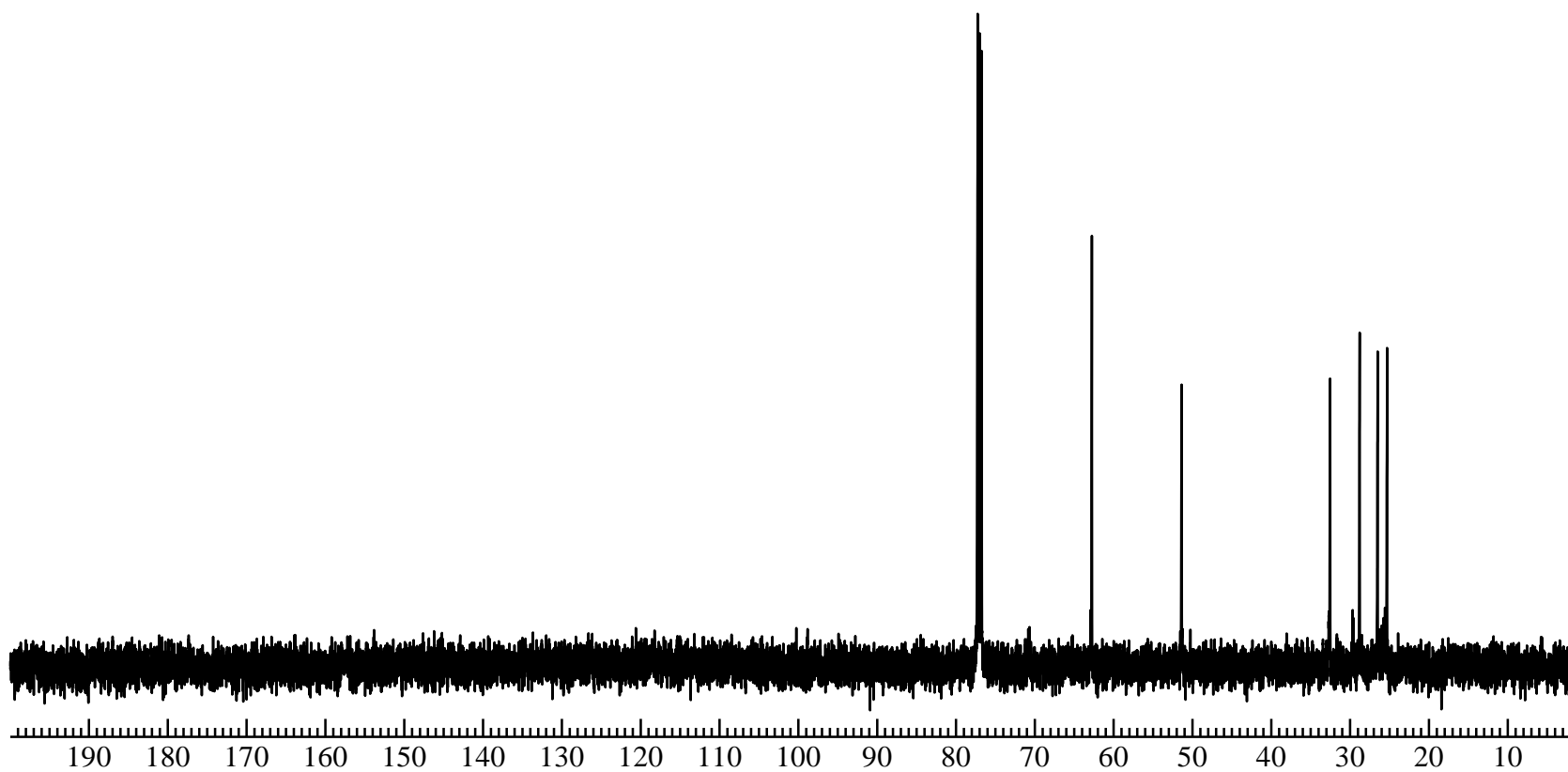


Figure 5. ^{13}C NMR spectrum of 6-azido-1-hexanol (**5**) (CDCl_3)

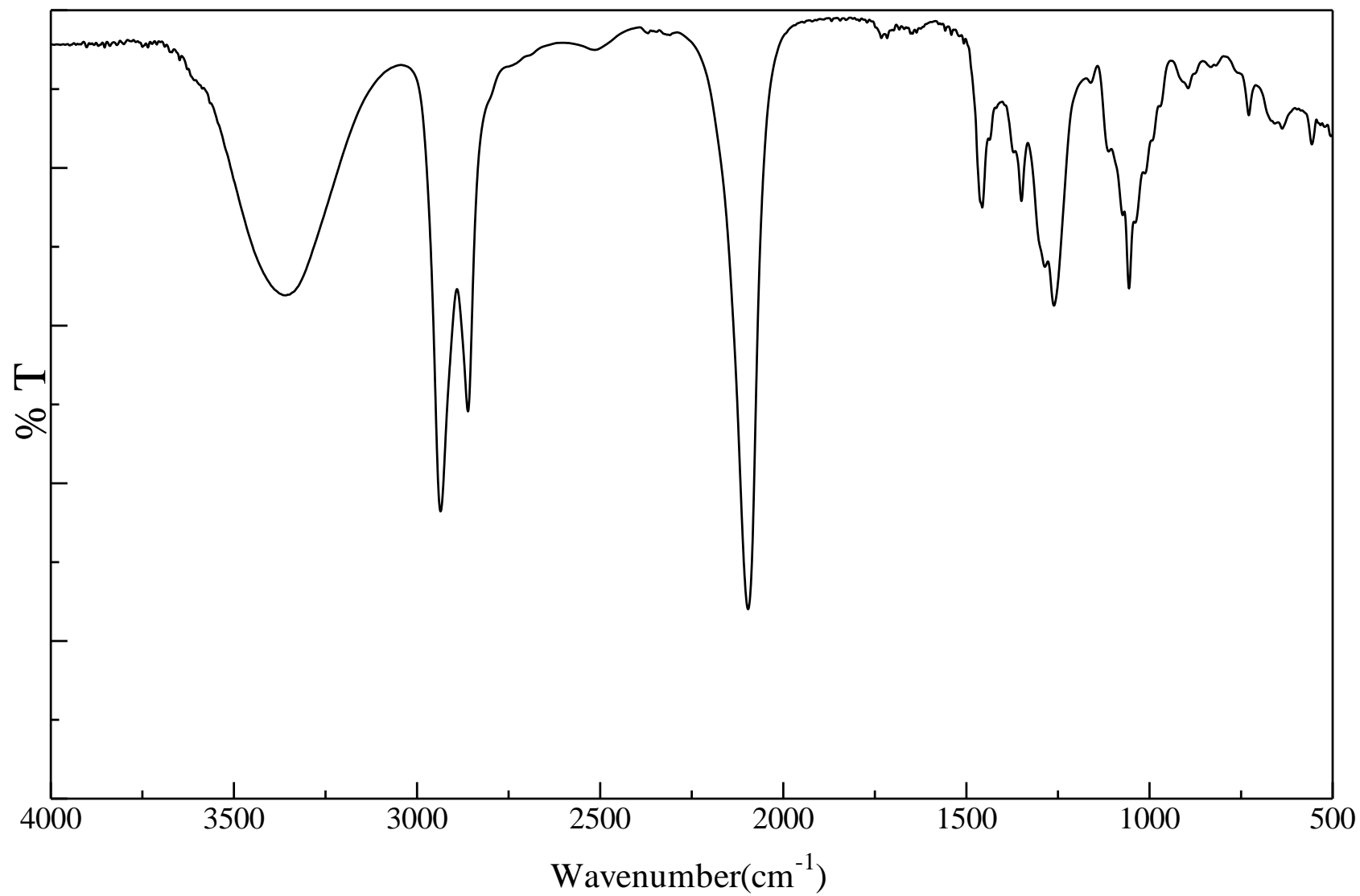


Figure 6. IR spectrum of 6-azido-1-hexanol (**5**) (NaCl)

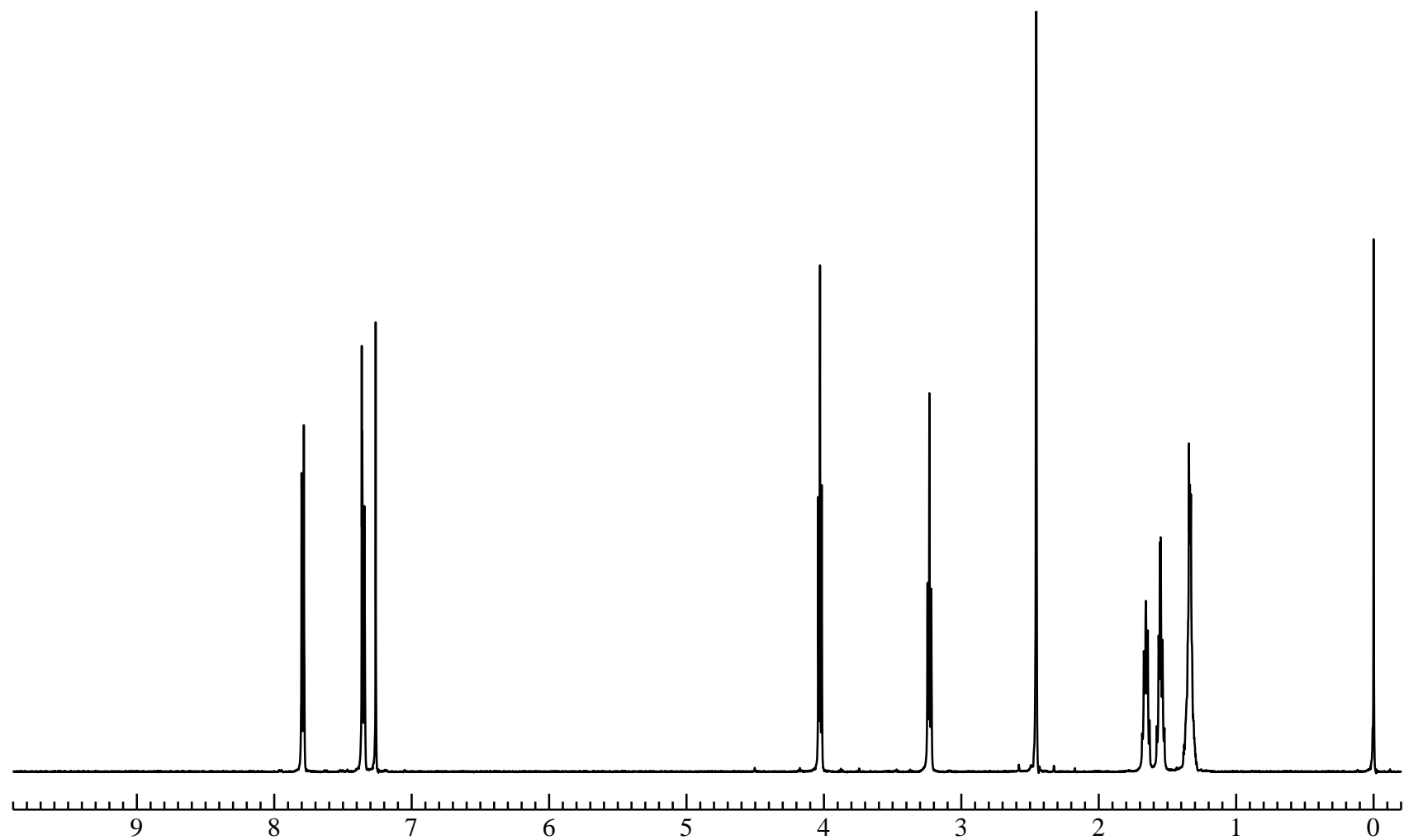


Figure 7. ^1H NMR spectrum of 6-azido-1-hexyl-tosylate (**6**) (CDCl_3)

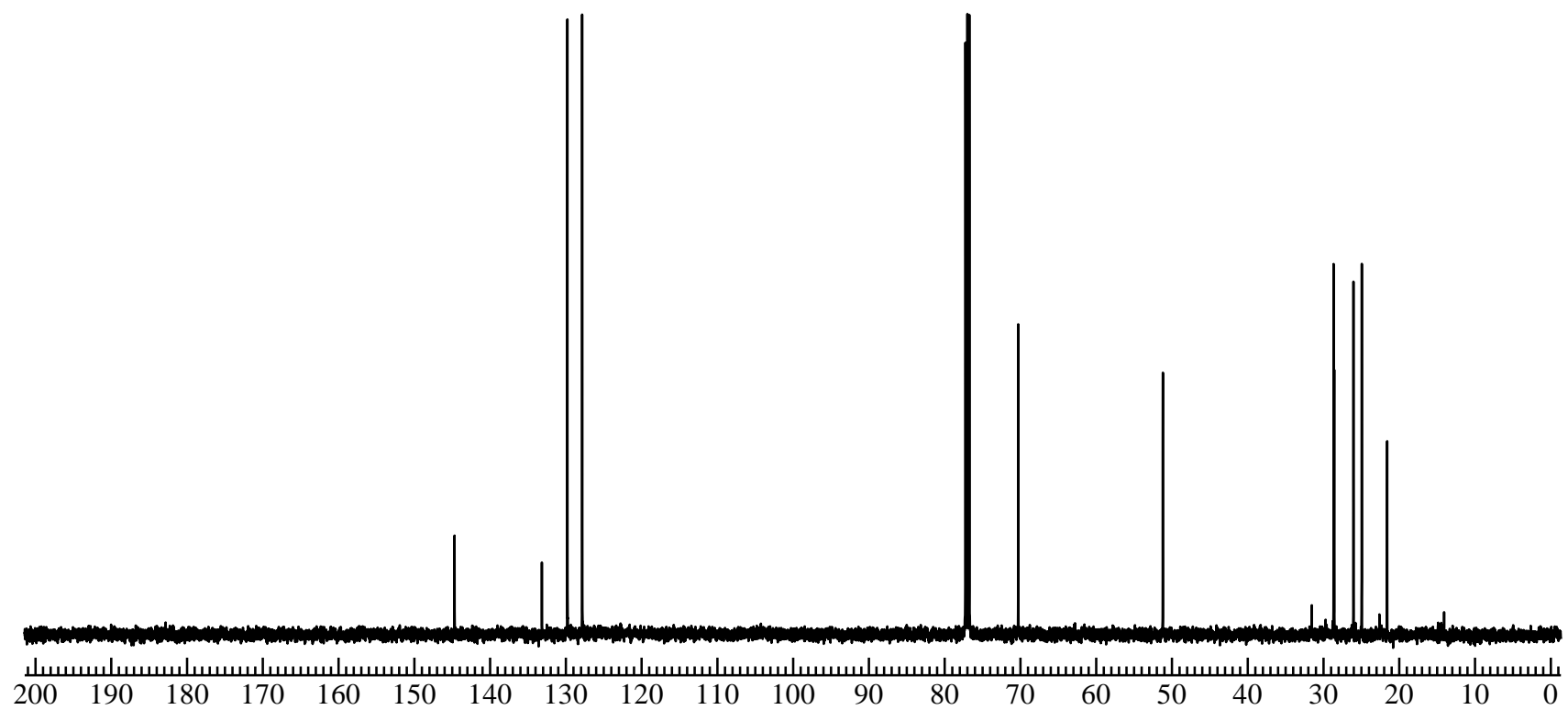


Figure 8. ^{13}C NMR spectrum of 6-azido-1-hexyl-tosylate (**6**) (CDCl_3)

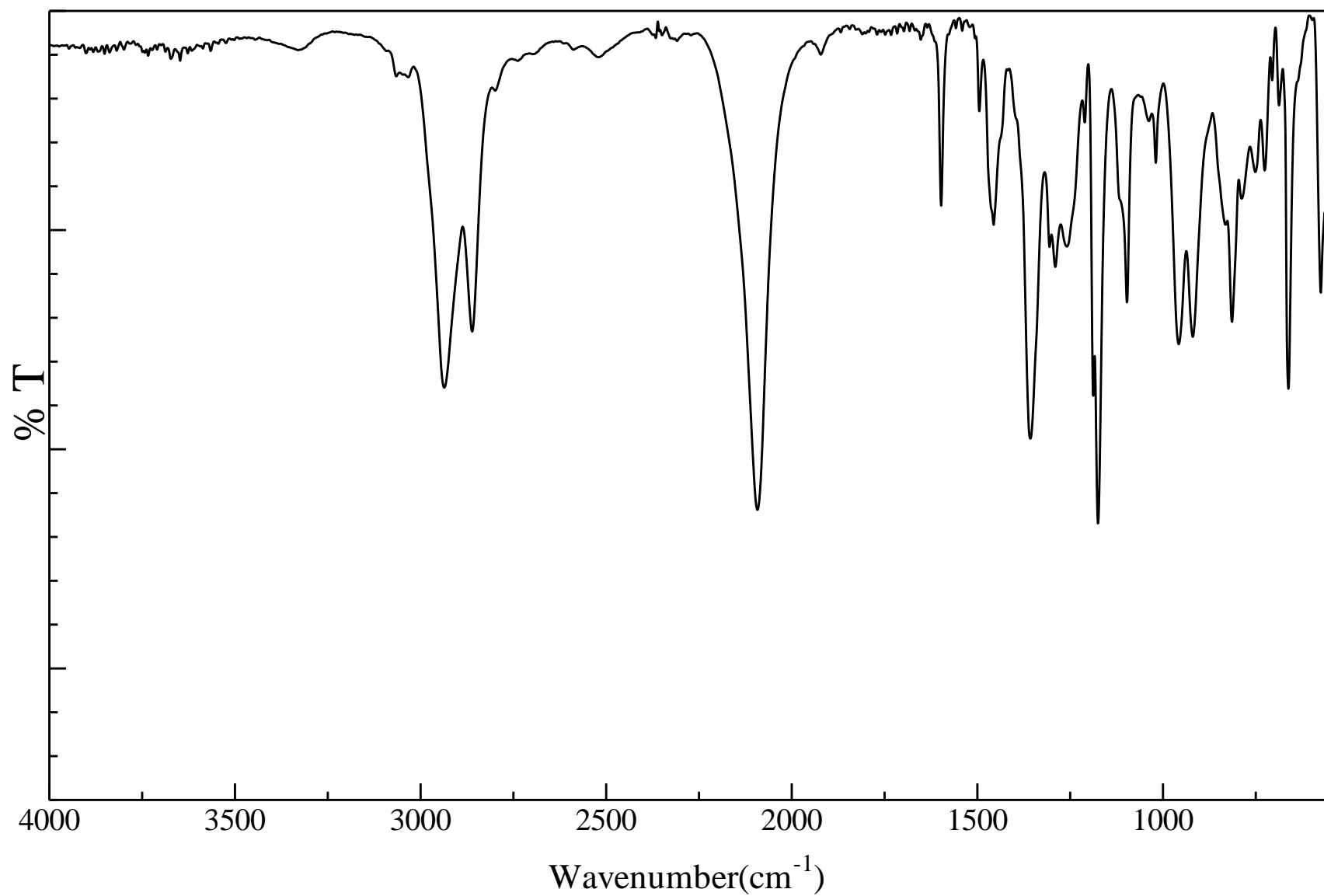


Figure 9. IR spectrum of 6-azido-1-hexyl-tosylate (**6**) (NaCl)

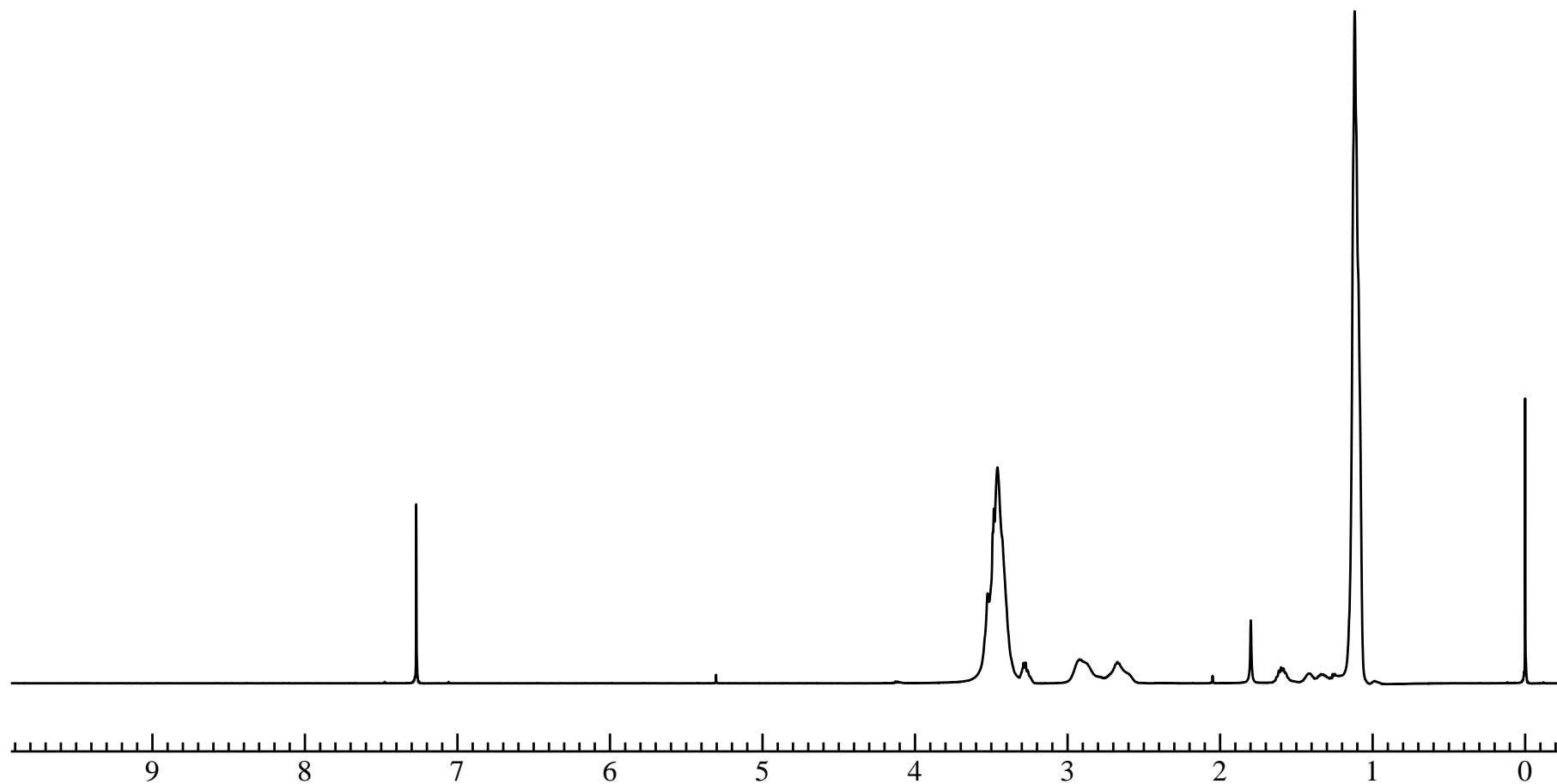


Figure 10. ^1H NMR spectrum of $\text{N}_3\text{-PiPrOXz-N}_3$ (**7**) (CDCl_3)

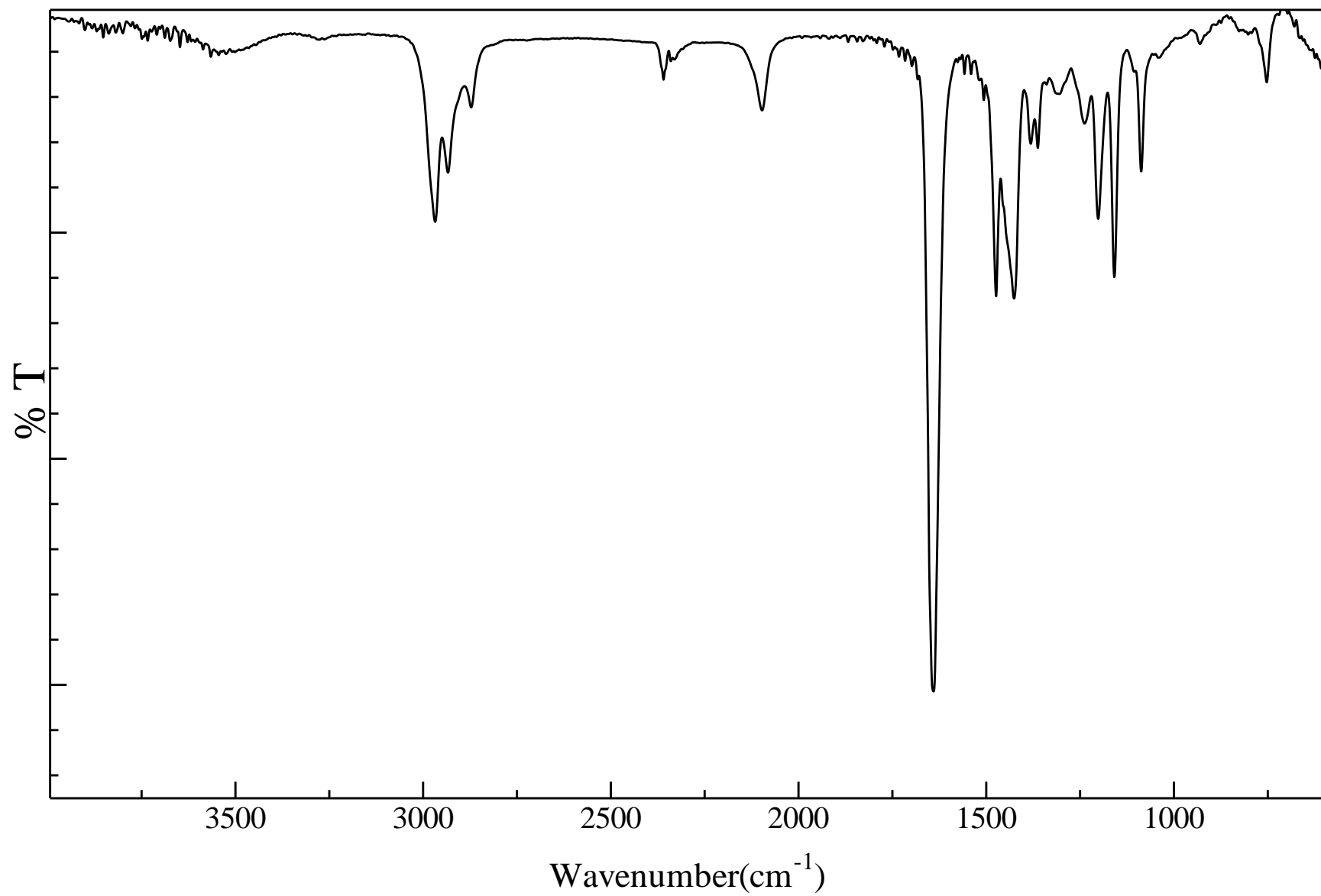


Figure 11. IR spectrum of N₃-PiPrOXz-N₃ (**7**) (NaCl)

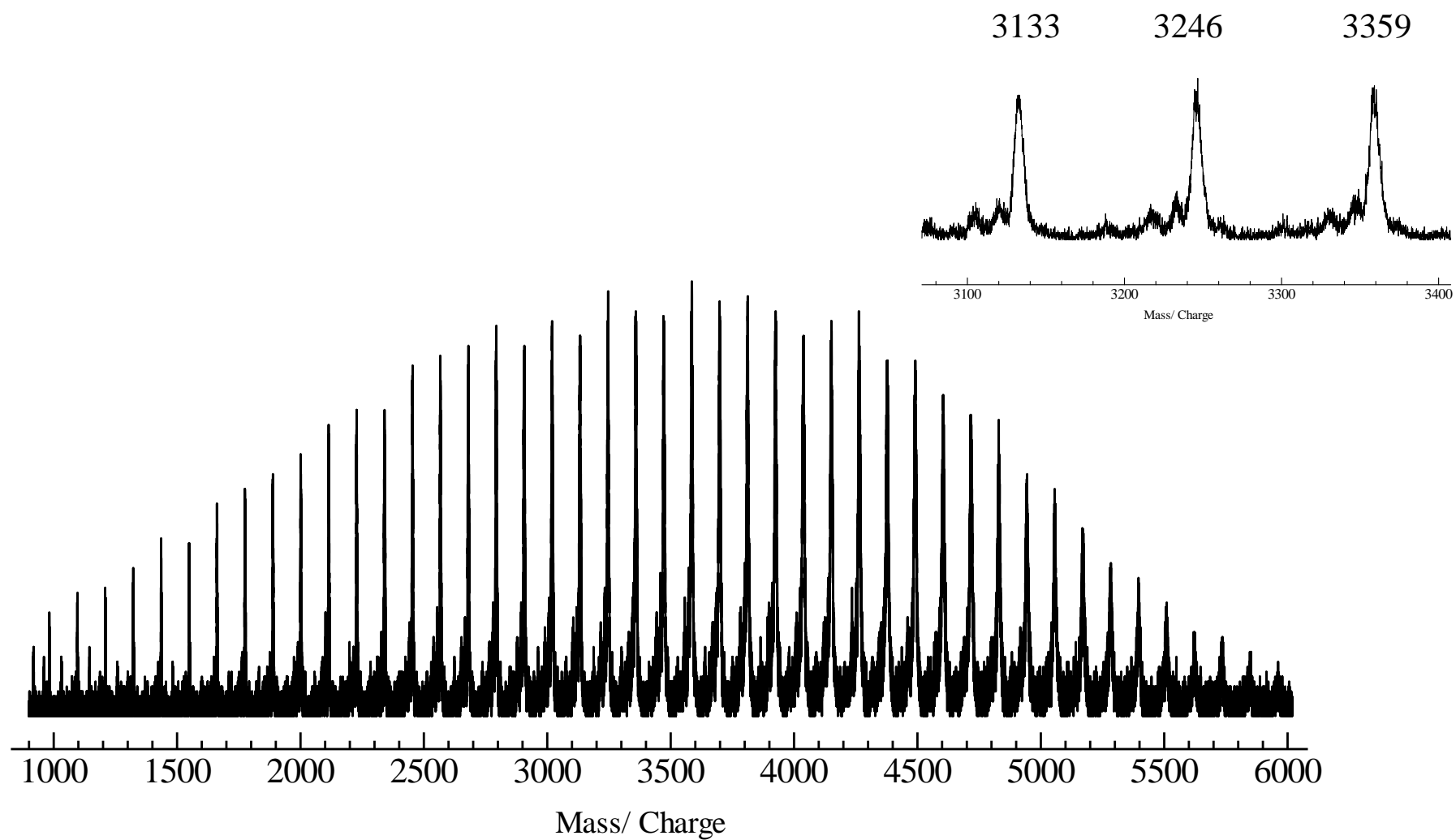


Figure 12. MALDI-TOF MS spectrum of N_3 -PiPrOXz- N_3 (**7**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

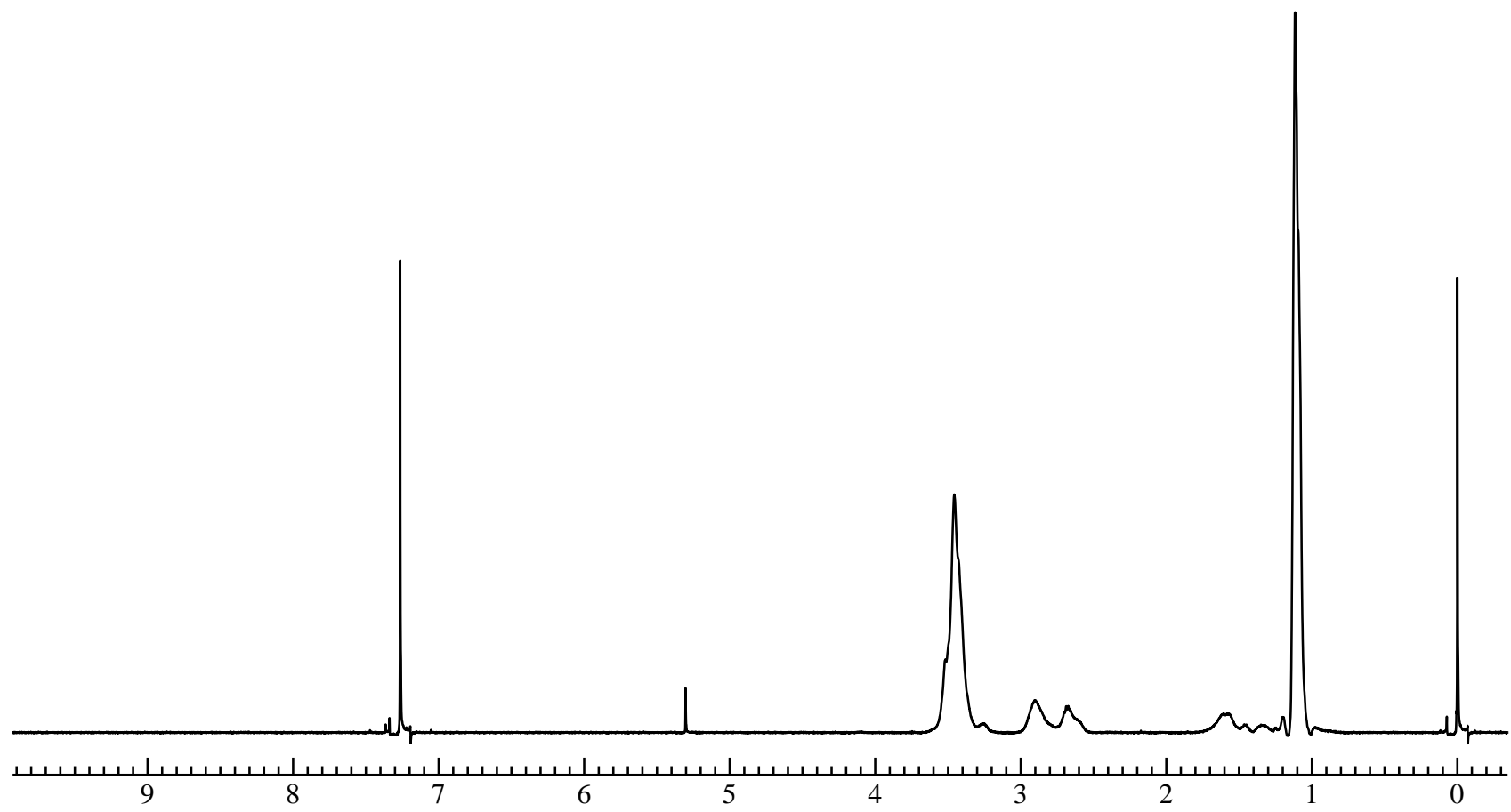


Figure 13. ^1H NMR spectrum of AT-PiPrOXz (**8**) (CDCl_3)

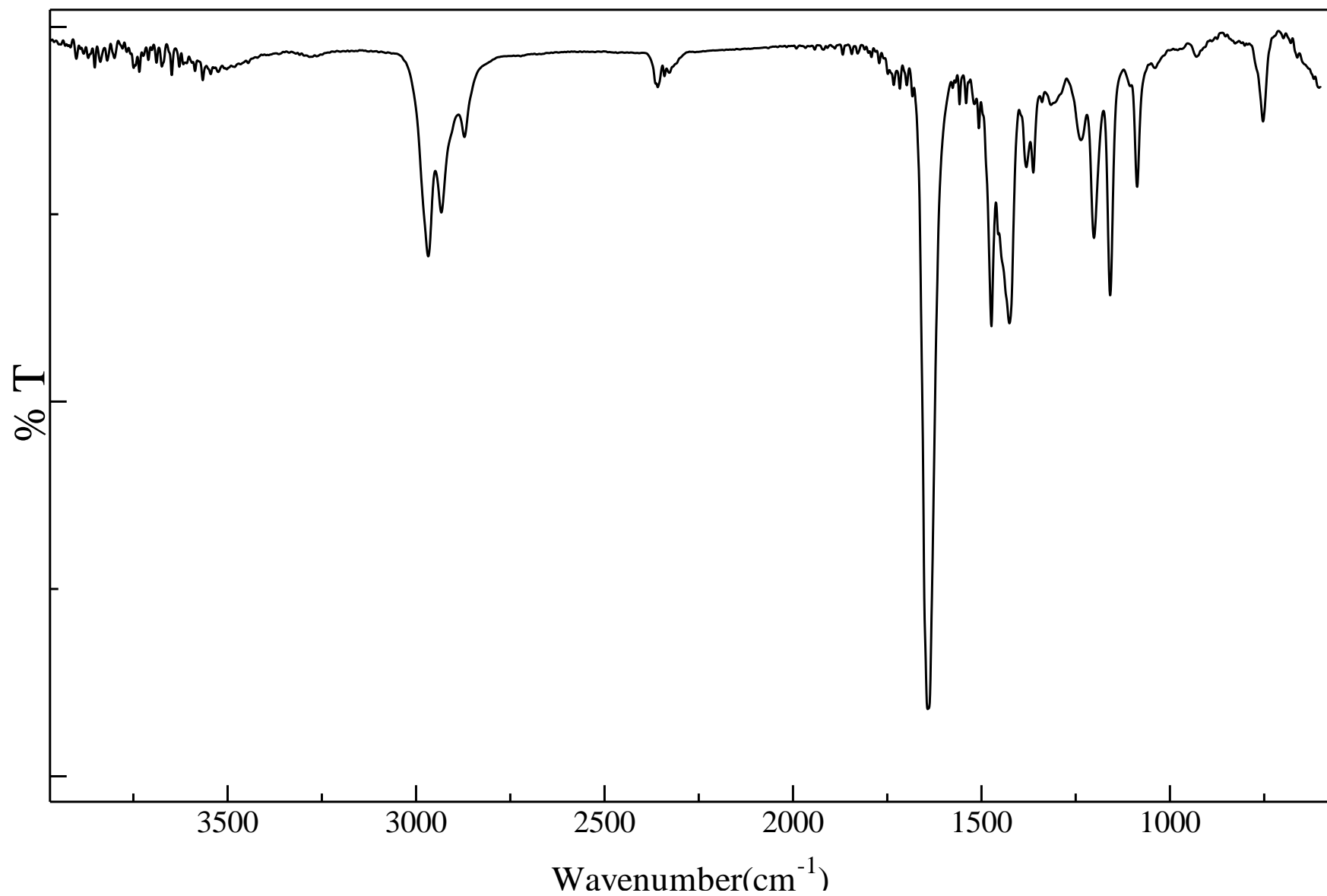


Figure 14. IR spectrum of AT-PiPrOXz (**8**) (NaCl)

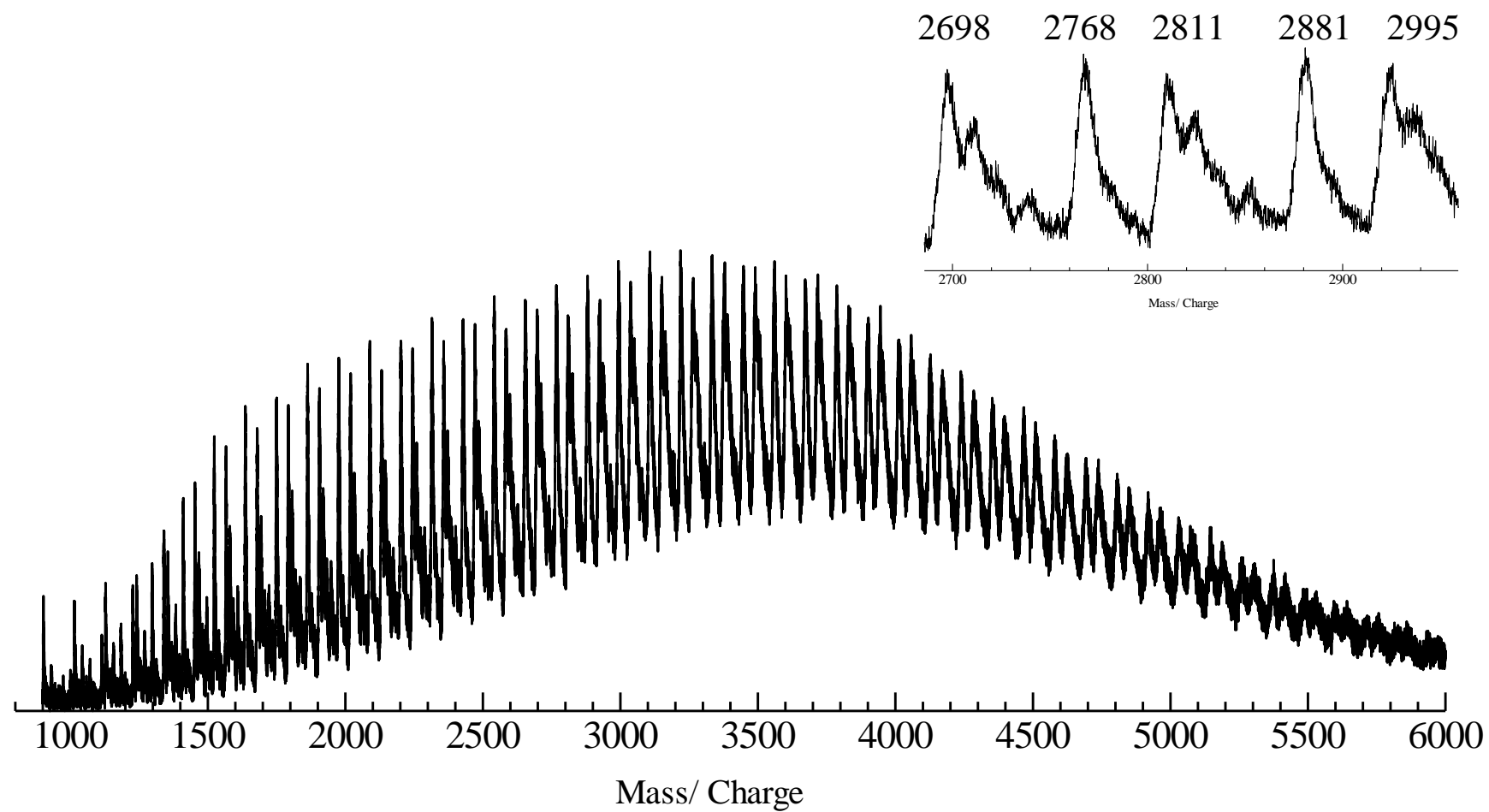


Figure 15. MALDI-TOF MS spectrum of AT-PiPrOXz (**8**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

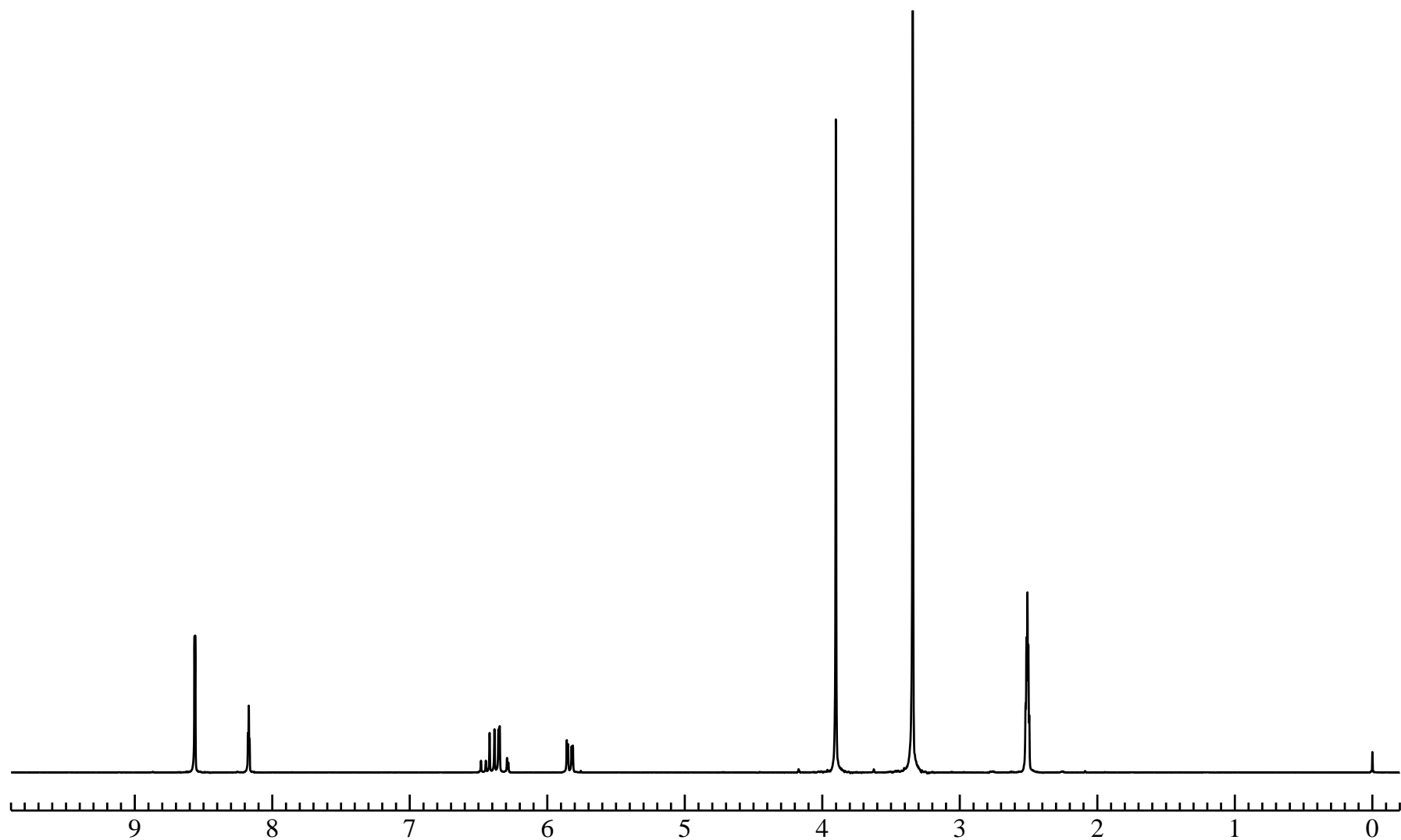


Figure 16. ^1H NMR spectrum of Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**) ($\text{DMSO}-d_6$)

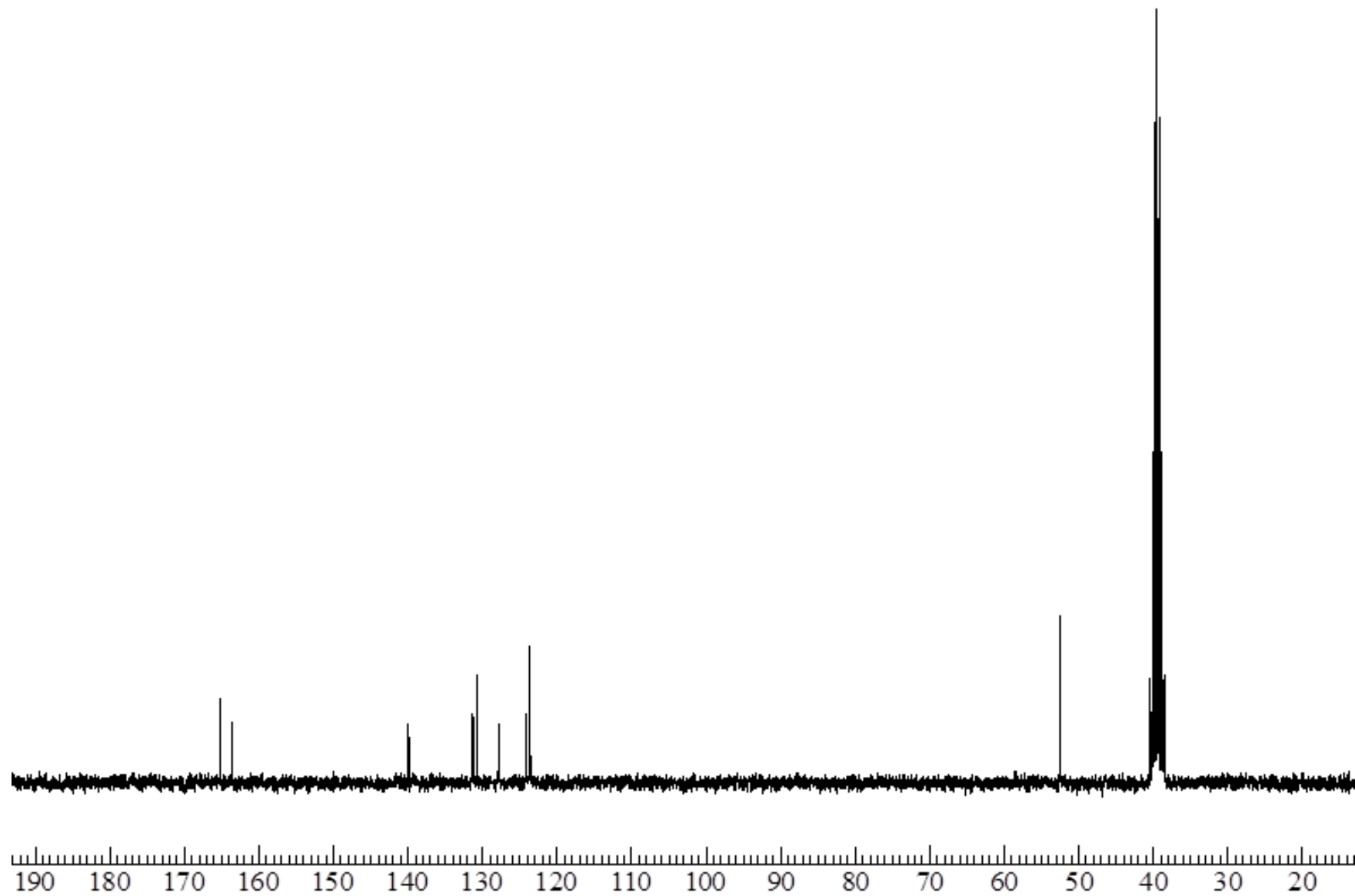


Figure 17. ^{13}C NMR spectrum of Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**) ($\text{DMSO}-d_6$)

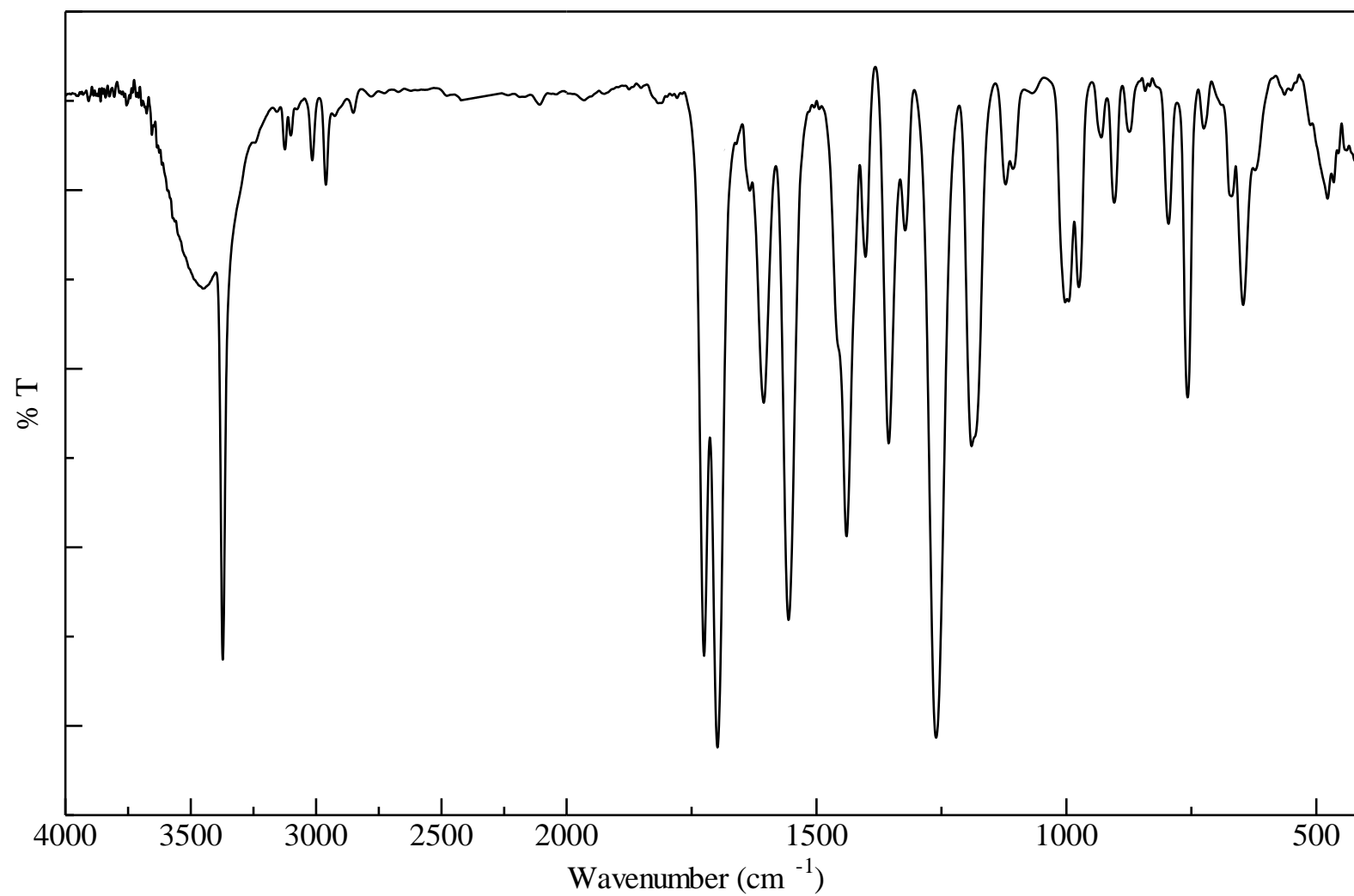


Figure 18. IR spectrum of Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**) (KBr)

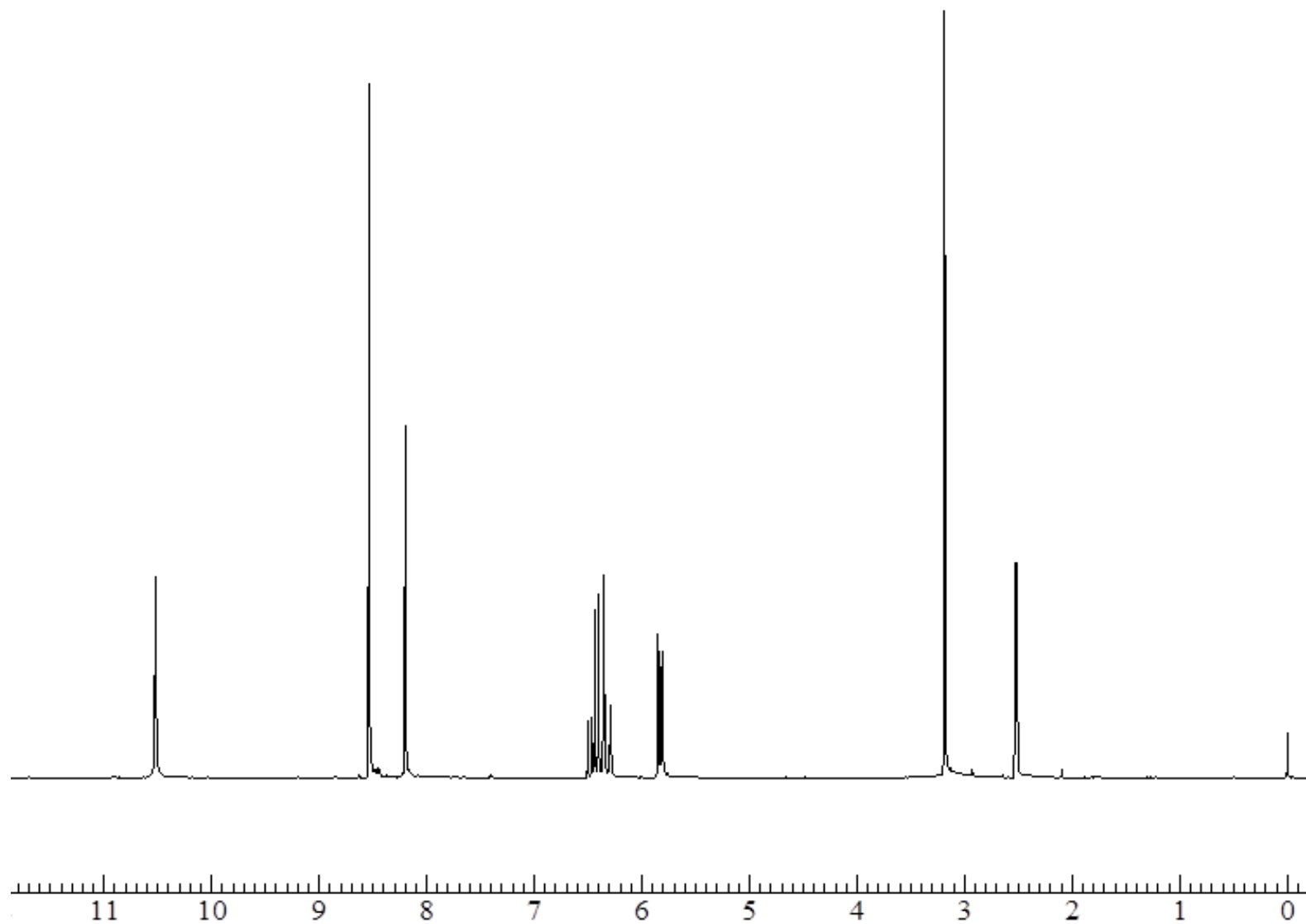


Figure 19. ^1H NMR spectrum of 5-acrylamideisophthalic acid (**11**) ($\text{DMSO}-d_6$)

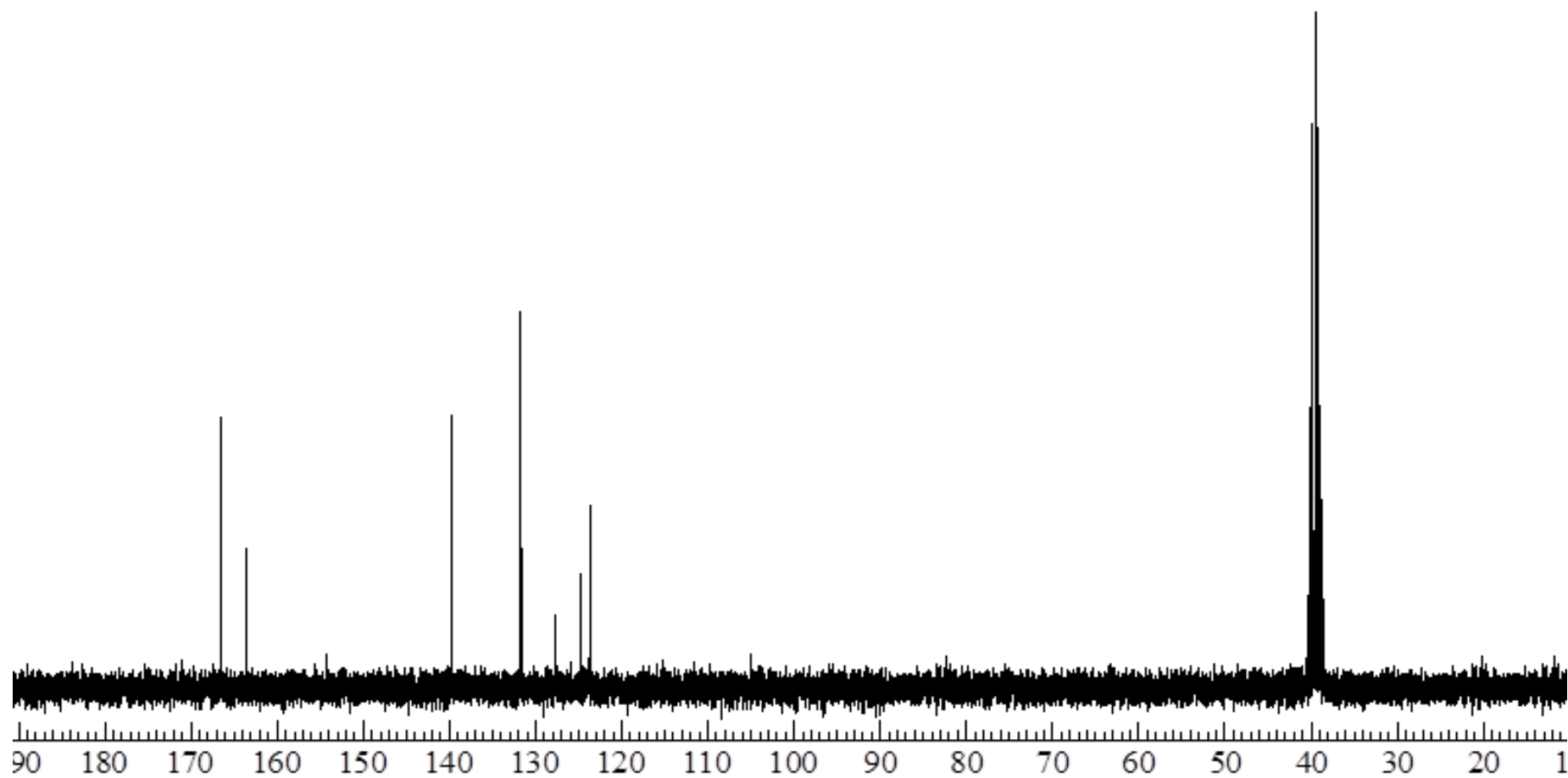


Figure 20. ^{13}C NMR spectrum of 5-acrylamideisophthalic acid (11) ($\text{DMSO}-d_6$)

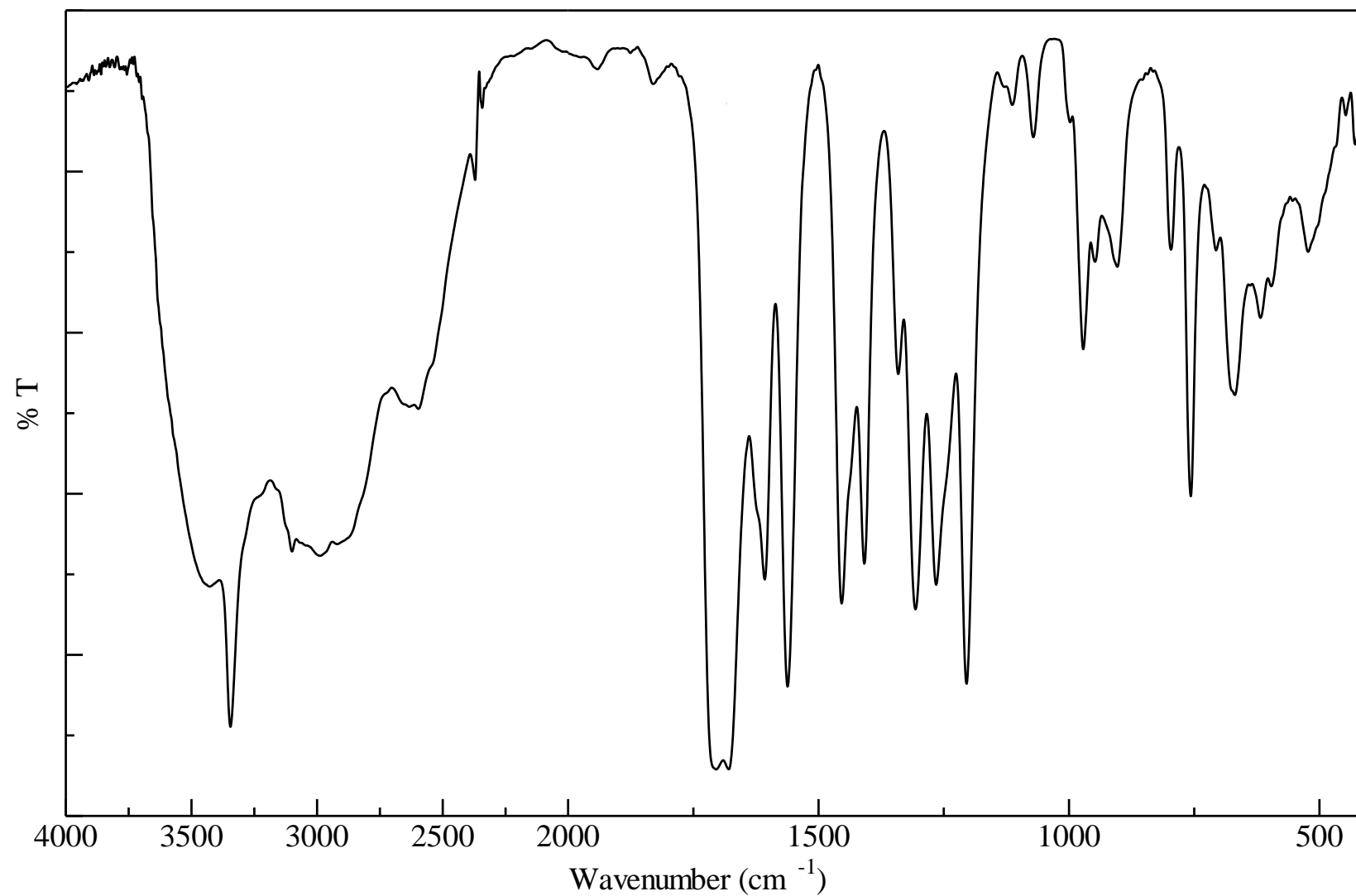


Figure 21. IR spectrum of 5-acrylamideisophthalic acid (11) (KBr)

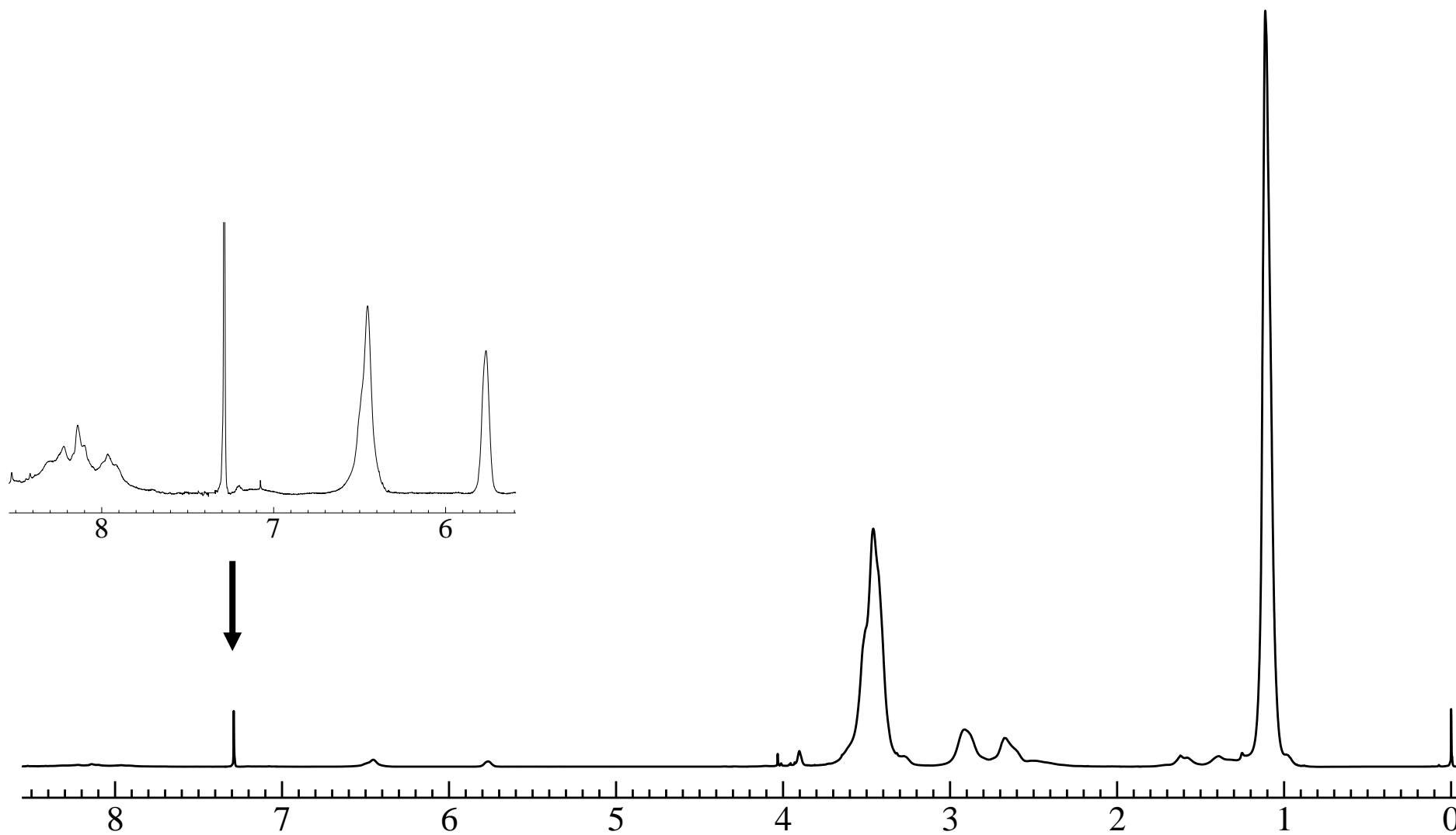


Figure 22. ^1H NMR spectrum of AAm-*c*-PiPrOXz (**12**) (CDCl_3)

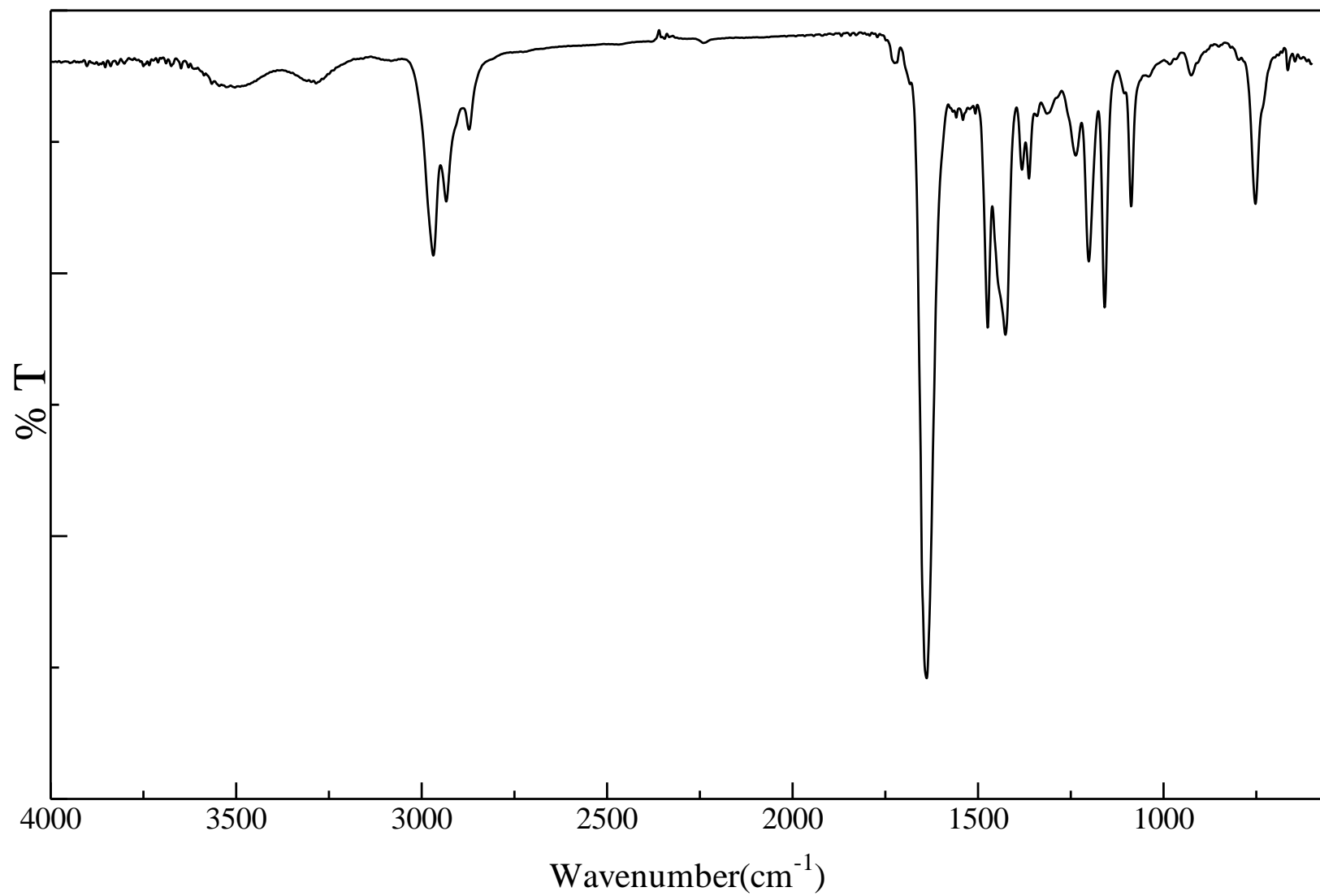


Figure 23. IR spectrum of AAm-*c*-PiPrOXz (**12**) (NaCl)

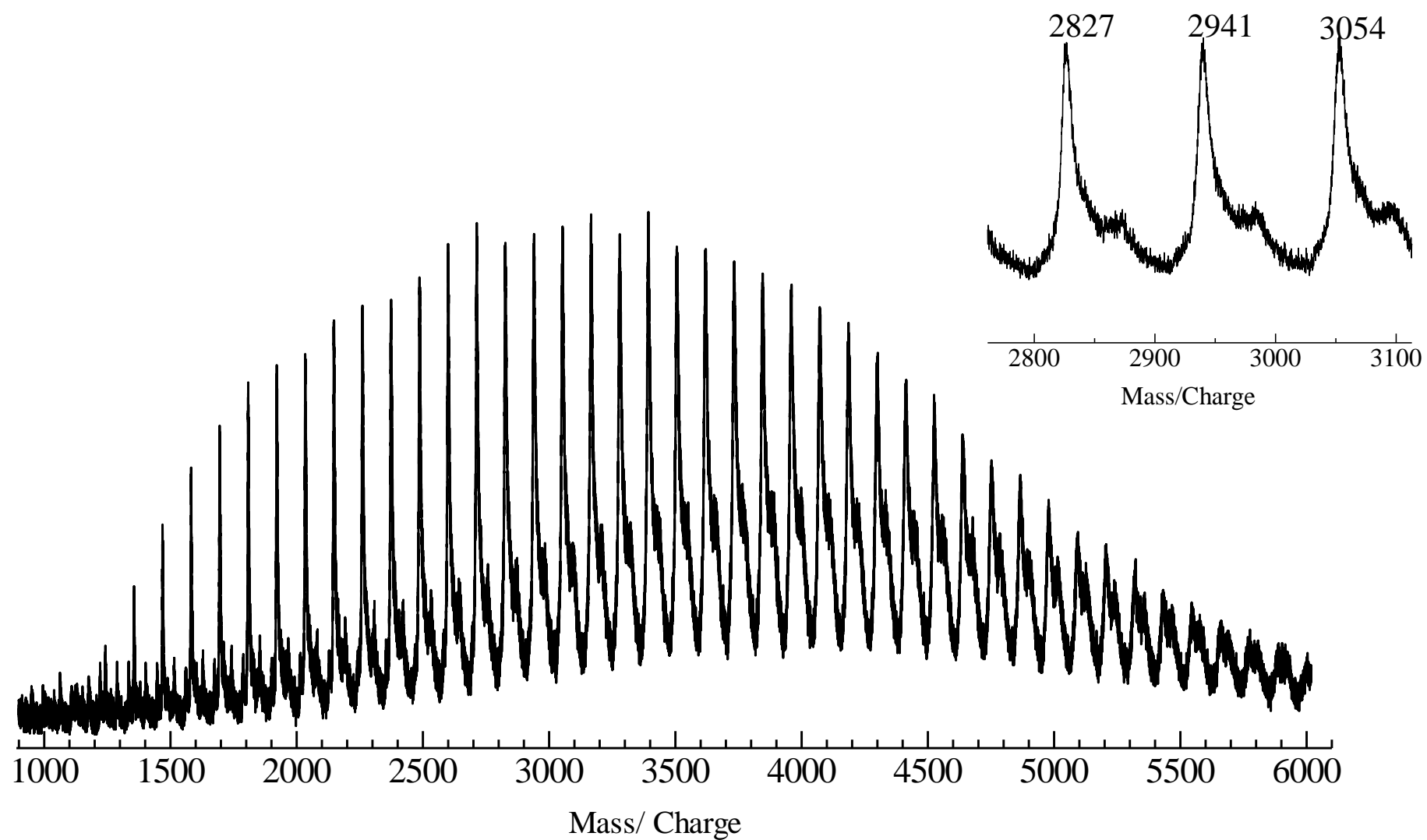


Figure 24. MALDI-TOF MS spectrum of AAm-*c*-PiPrOXz (**12**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

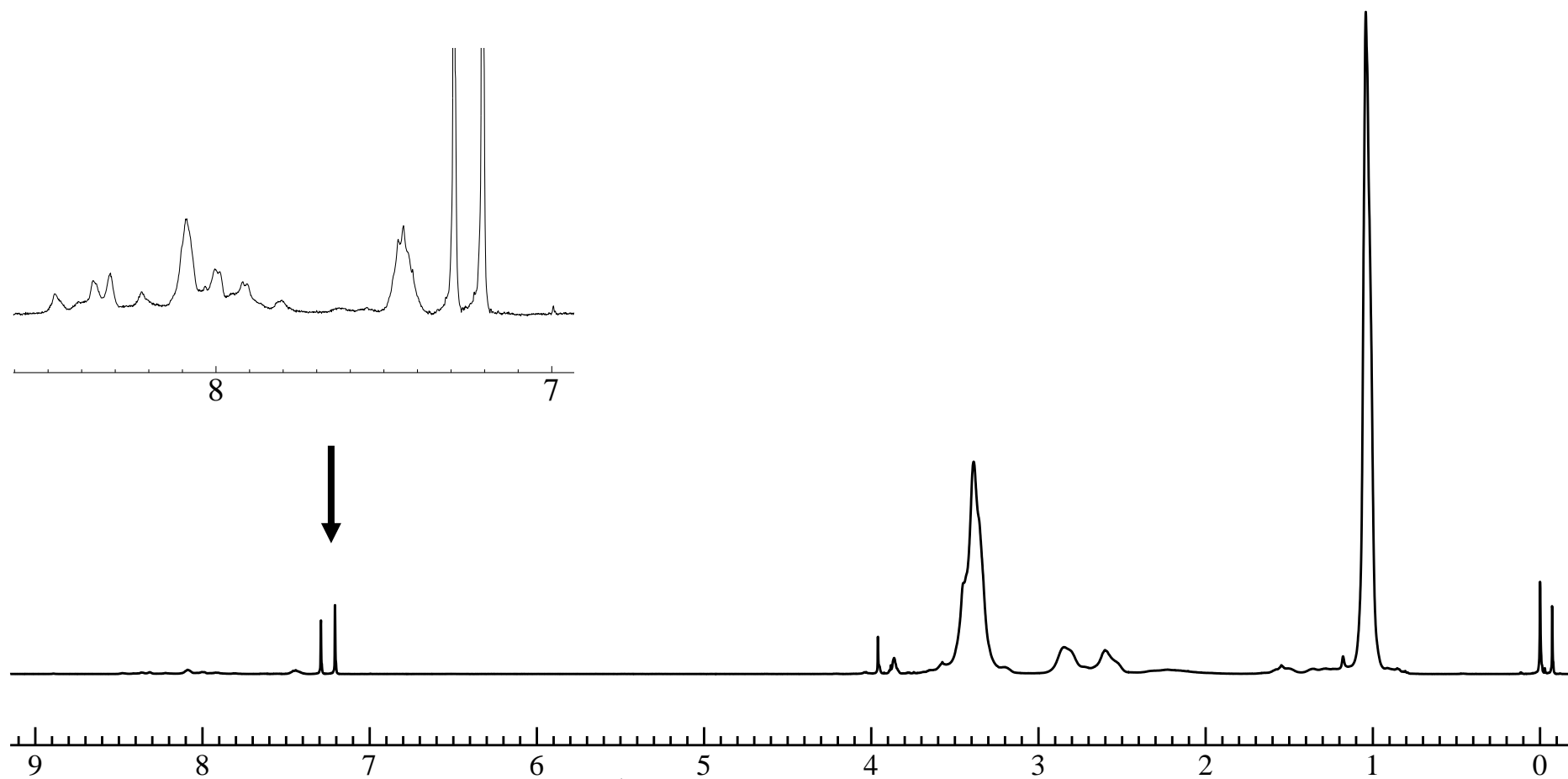


Figure 25. ^1H NMR spectrum of *c*-PiPrOXz (**14**) (CDCl_3)

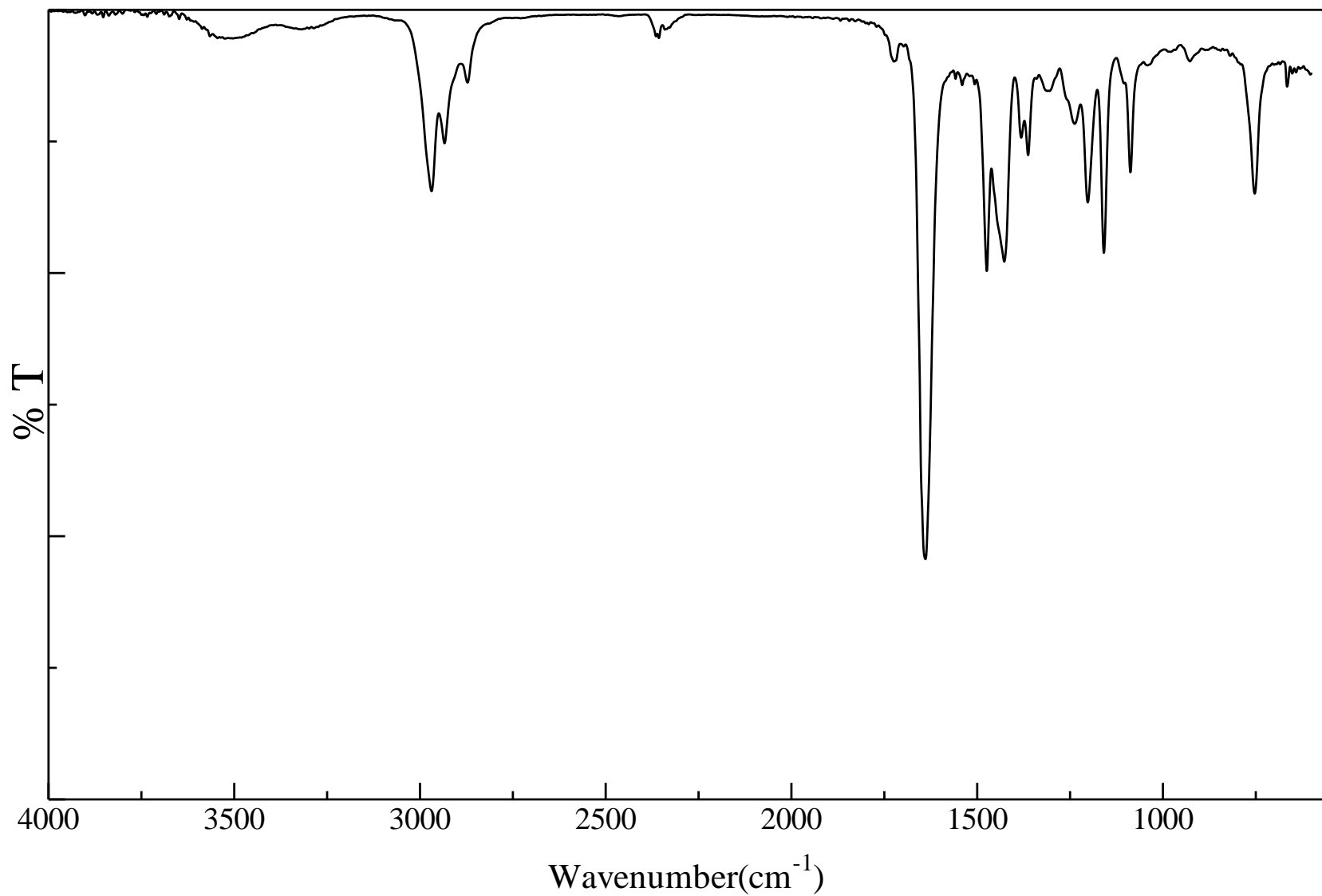


Figure 26. IR spectrum of *c*-PiPrOXz (**14**) (NaCl)

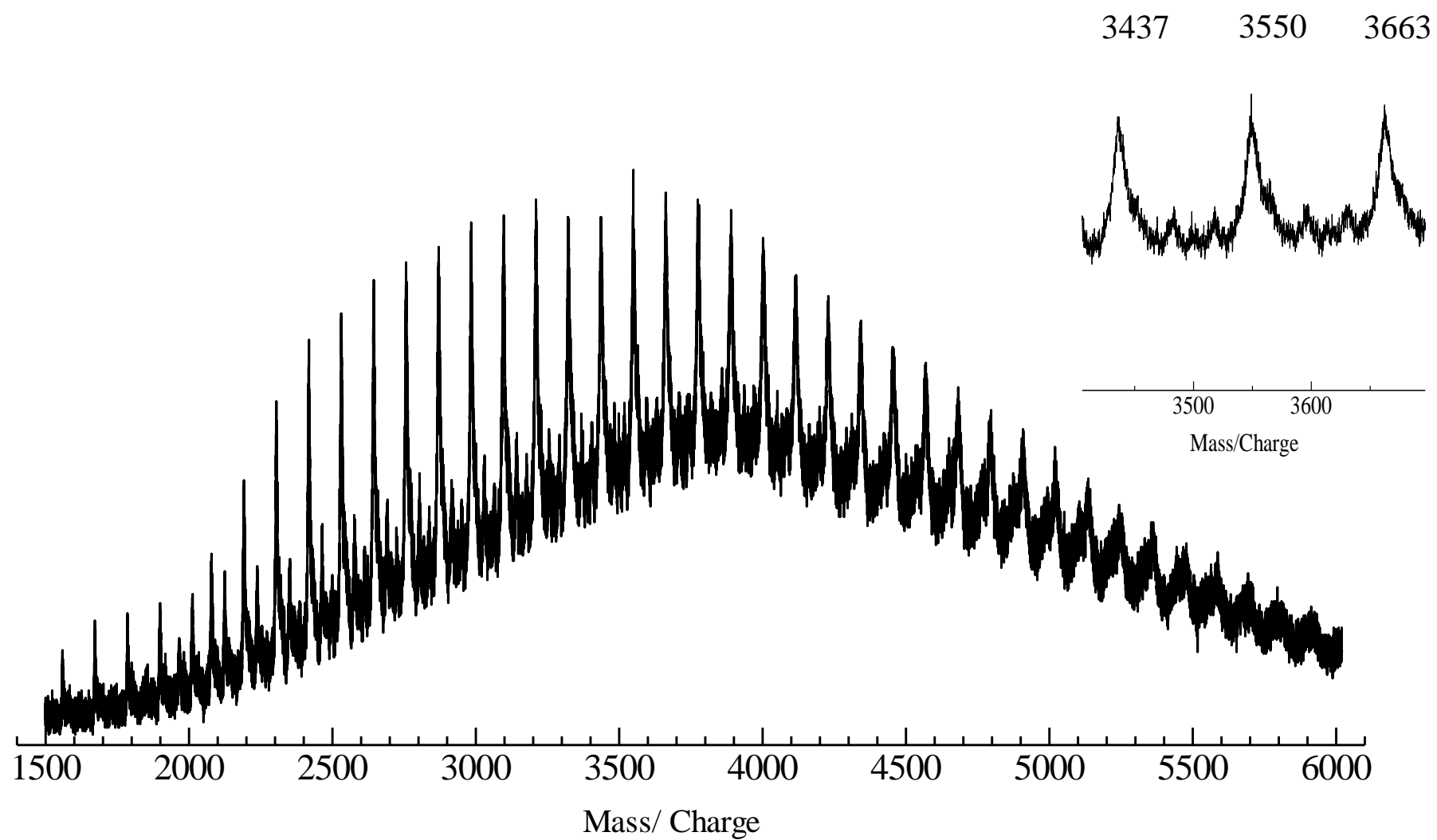


Figure 27. MALDI-TOF MS spectrum of *c*-PiPrOXz (**14**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

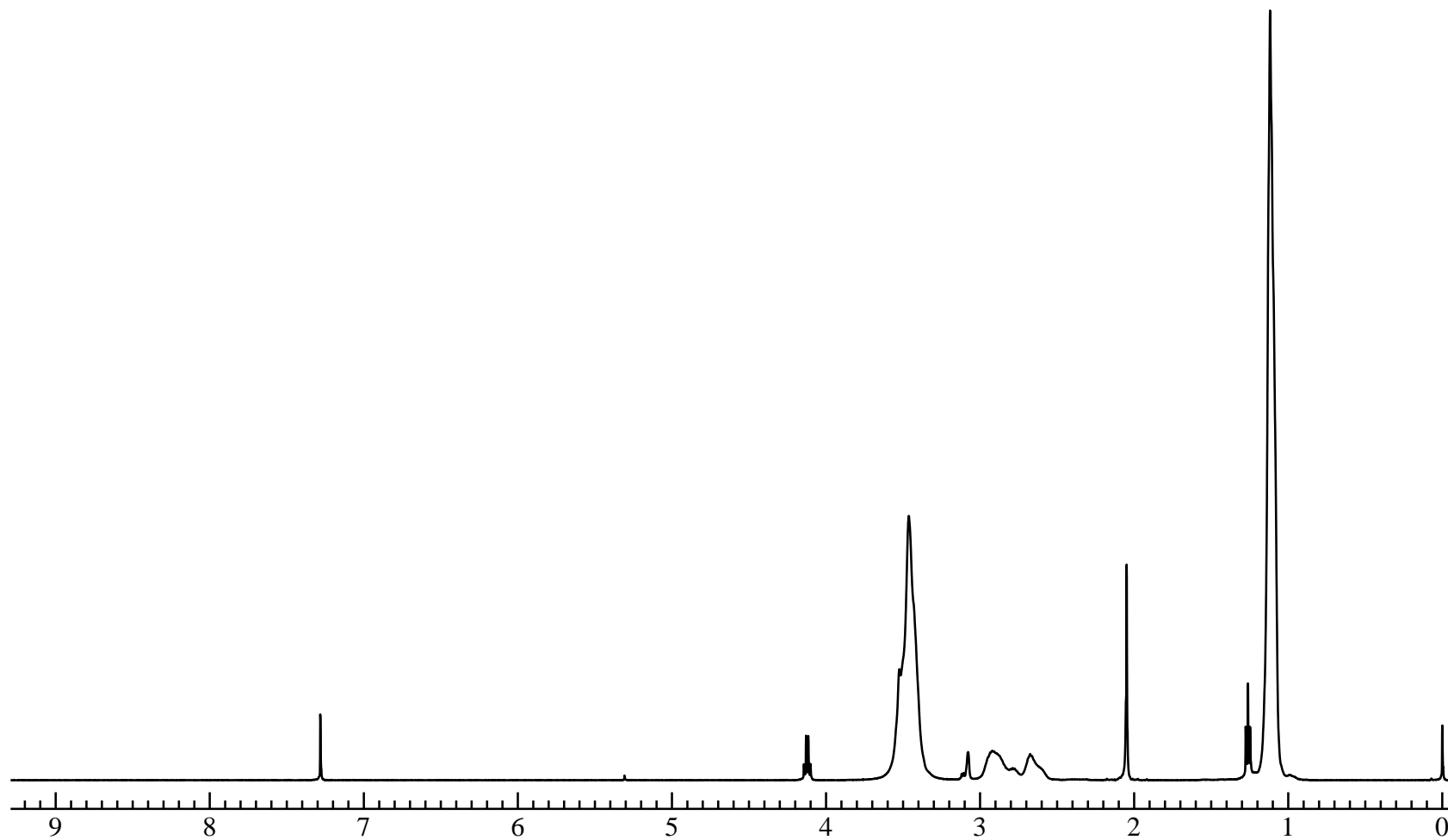


Figure 28. ^1H NMR spectrum of α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (**16**) (CDCl_3)

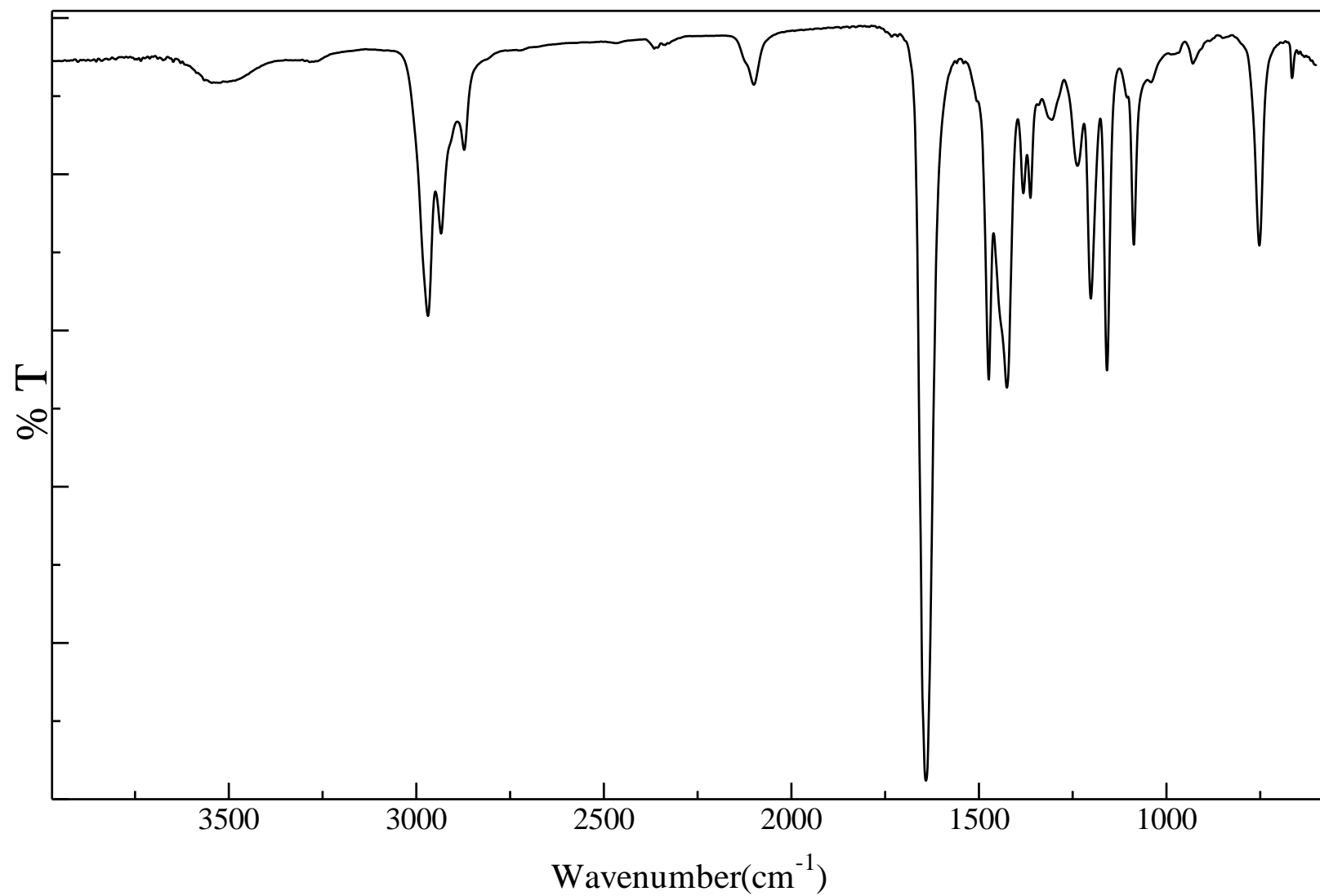


Figure 29. IR spectrum of α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (**16**) (NaCl)

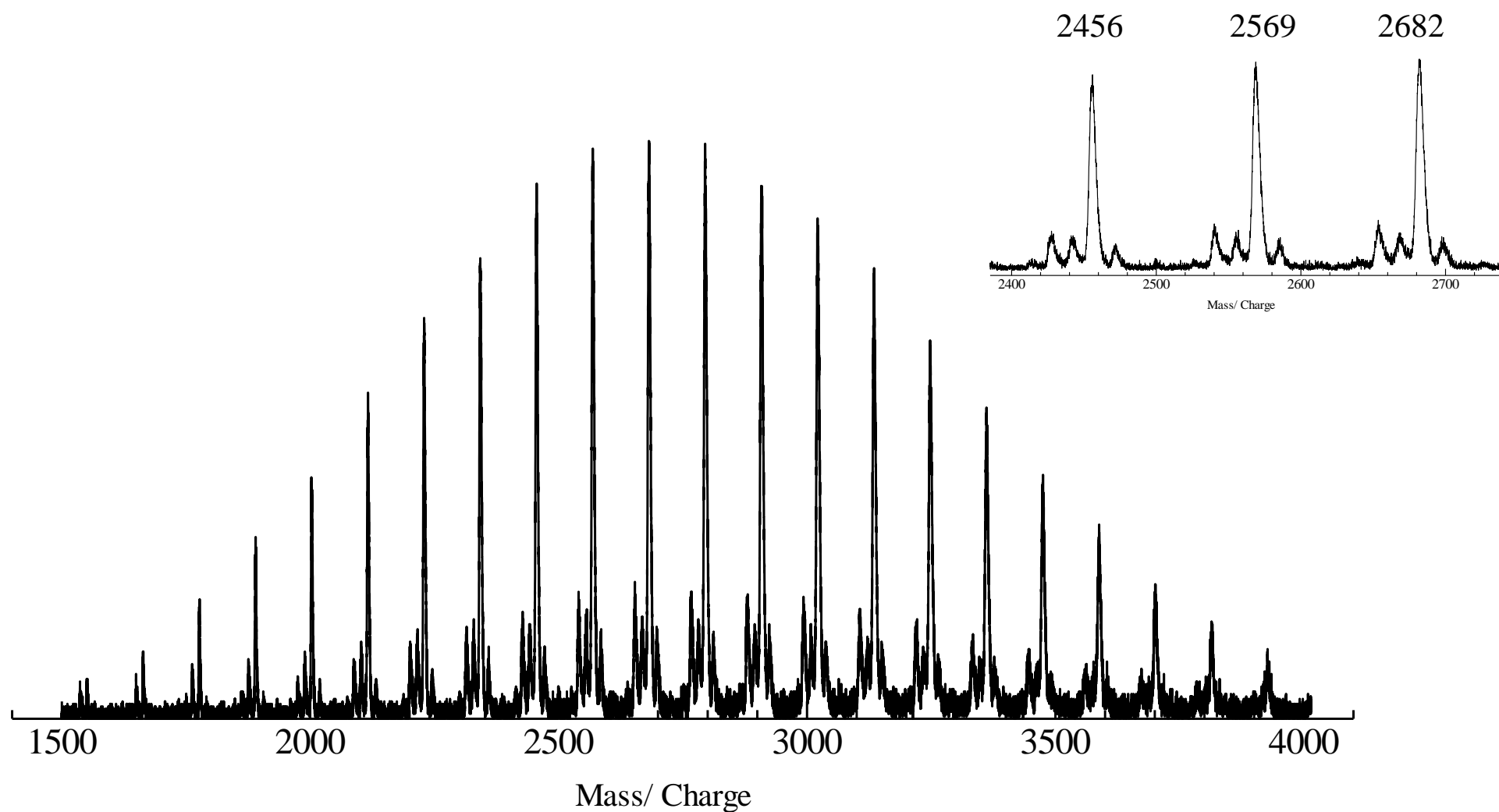


Figure 30. MALDI-TOF MS spectrum of α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (**16**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

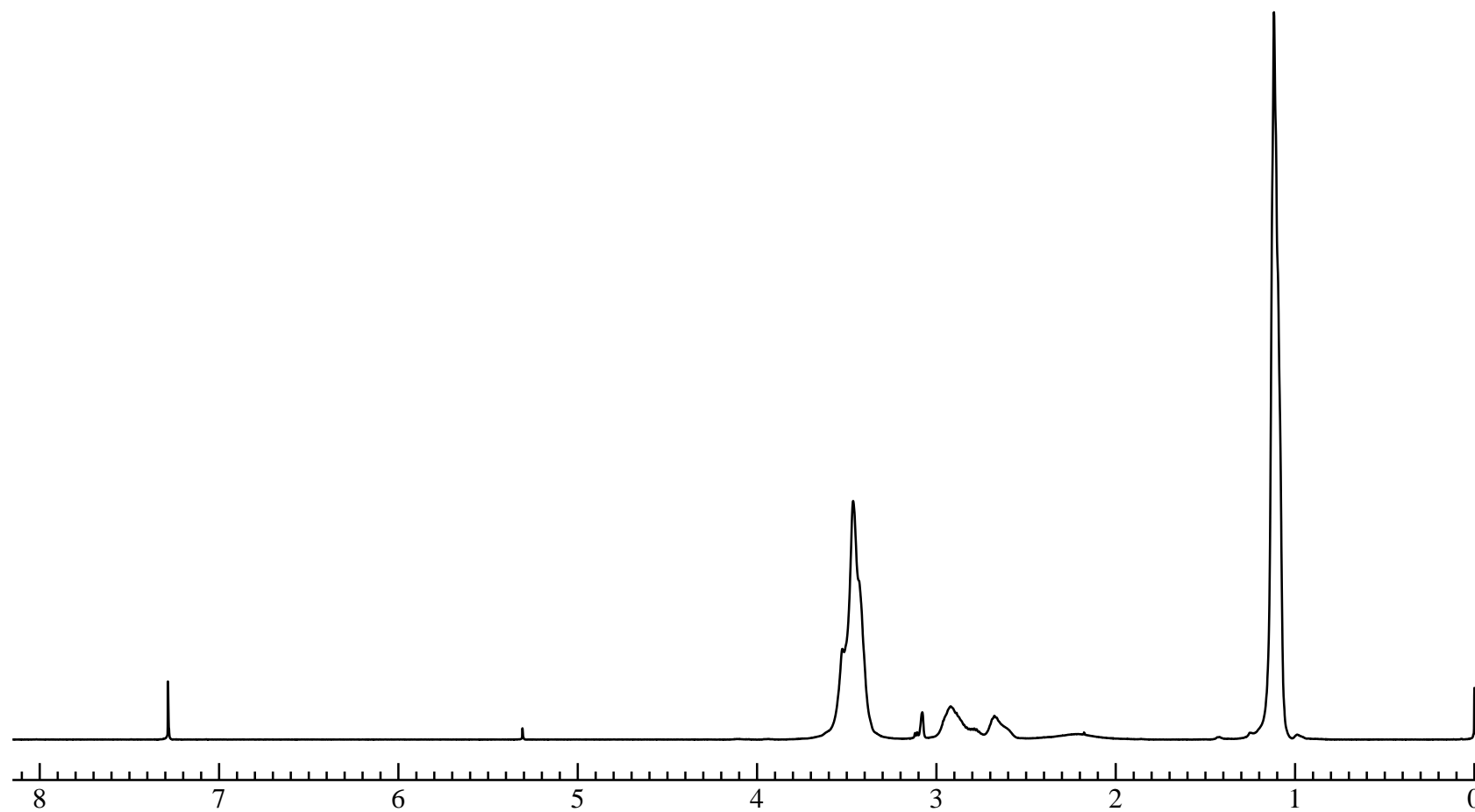


Figure 31. ^1H NMR spectrum of α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**) (CDCl_3)

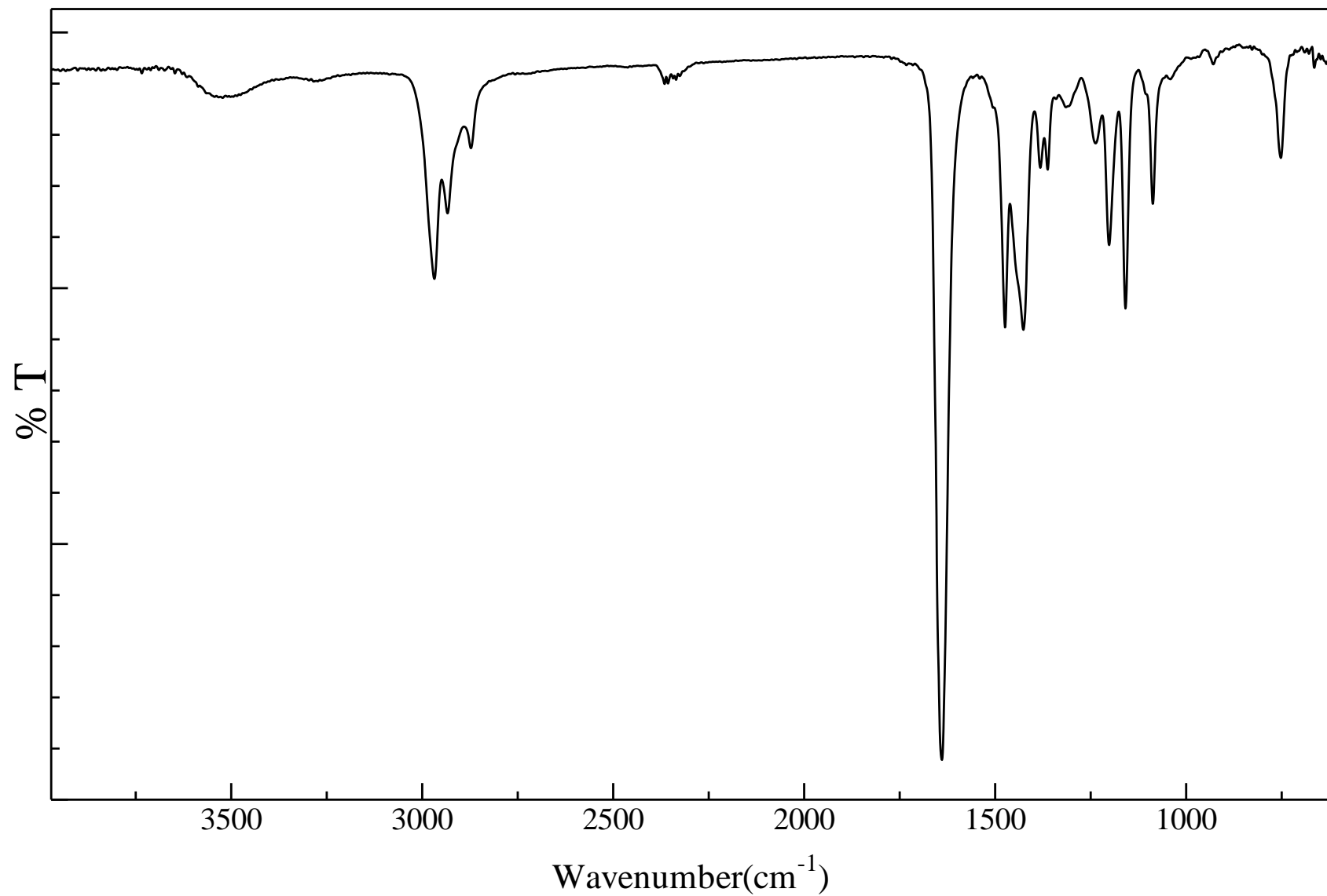


Figure 32. IR spectrum of α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**) (NaCl)

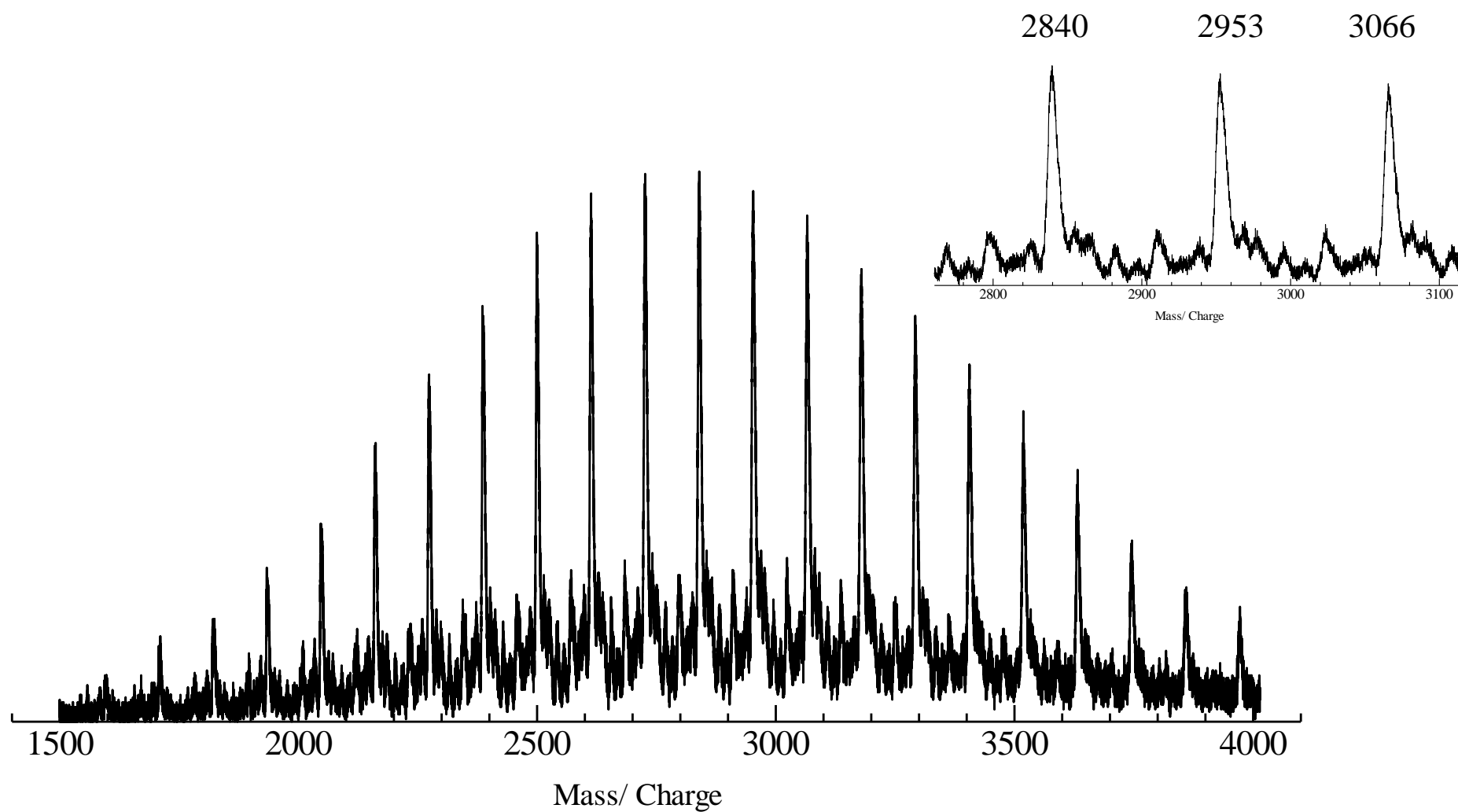


Figure 33. MALDI-TOF MS spectrum of α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

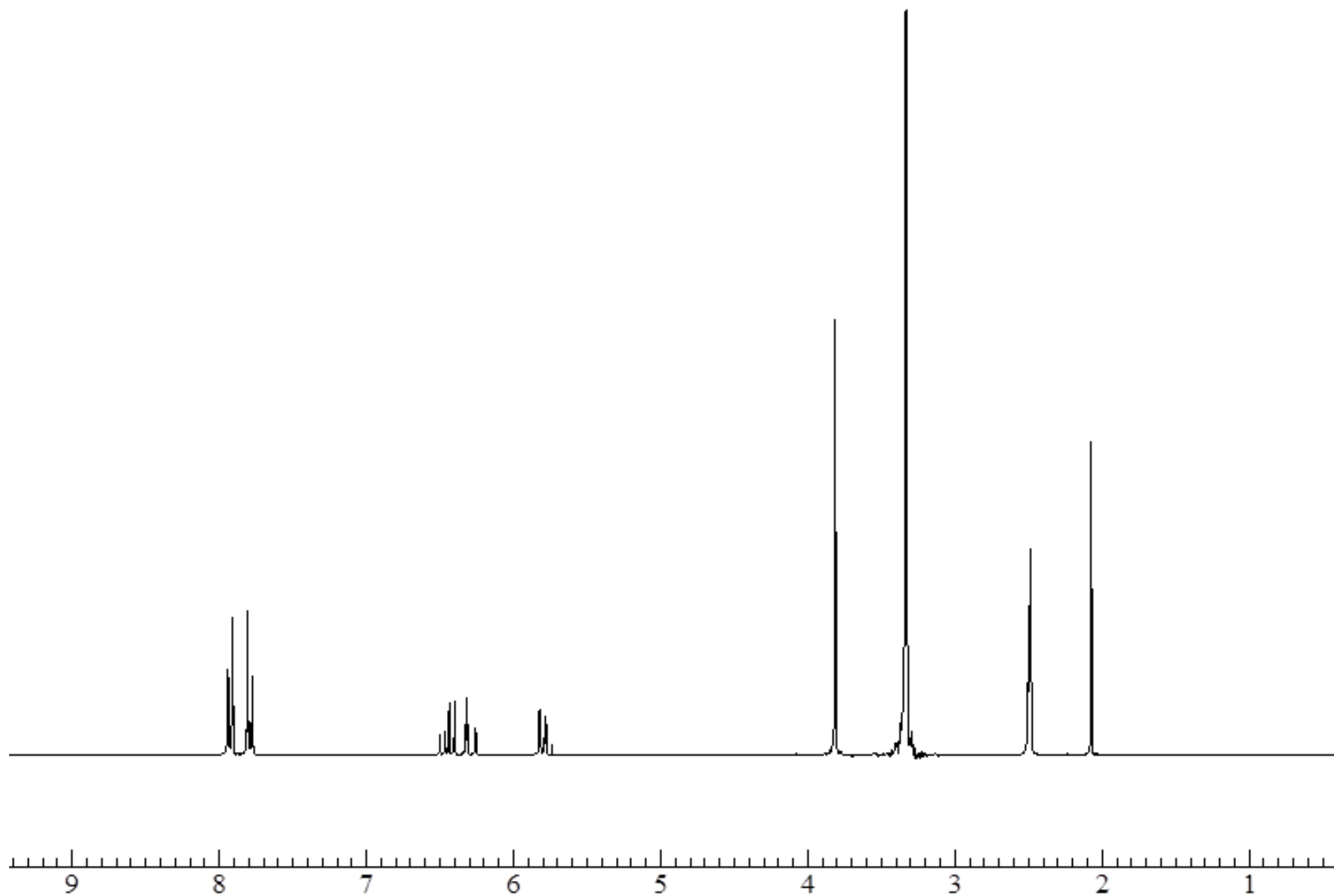


Figure 34. ^1H NMR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (**19**) ($\text{DMSO}-d_6$)

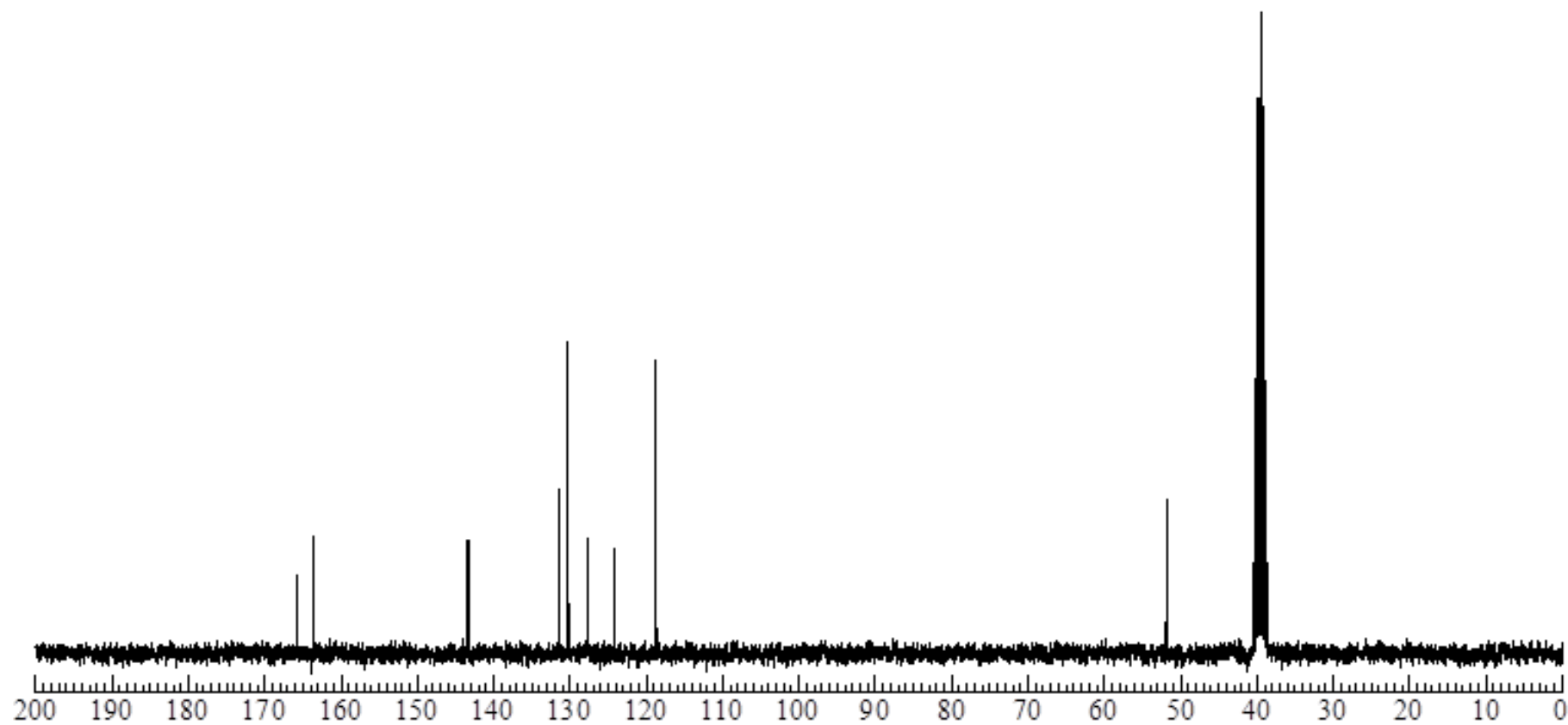


Figure 35. ^{13}C NMR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (**19**) ($\text{DMSO}-d_6$)

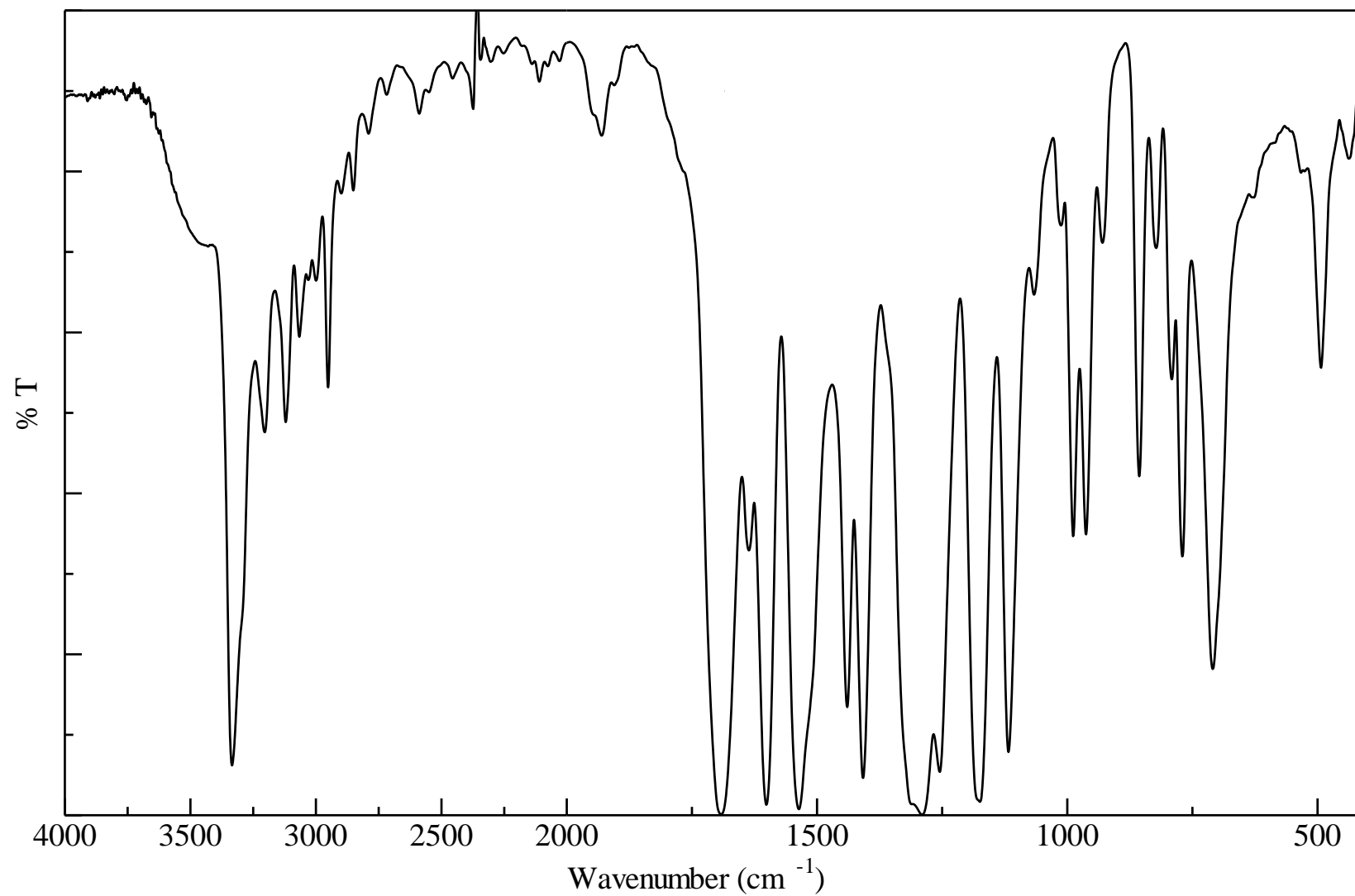


Figure 36. IR spectrum of Methyl 4-acrylamidebenzoate (19) (KBr)

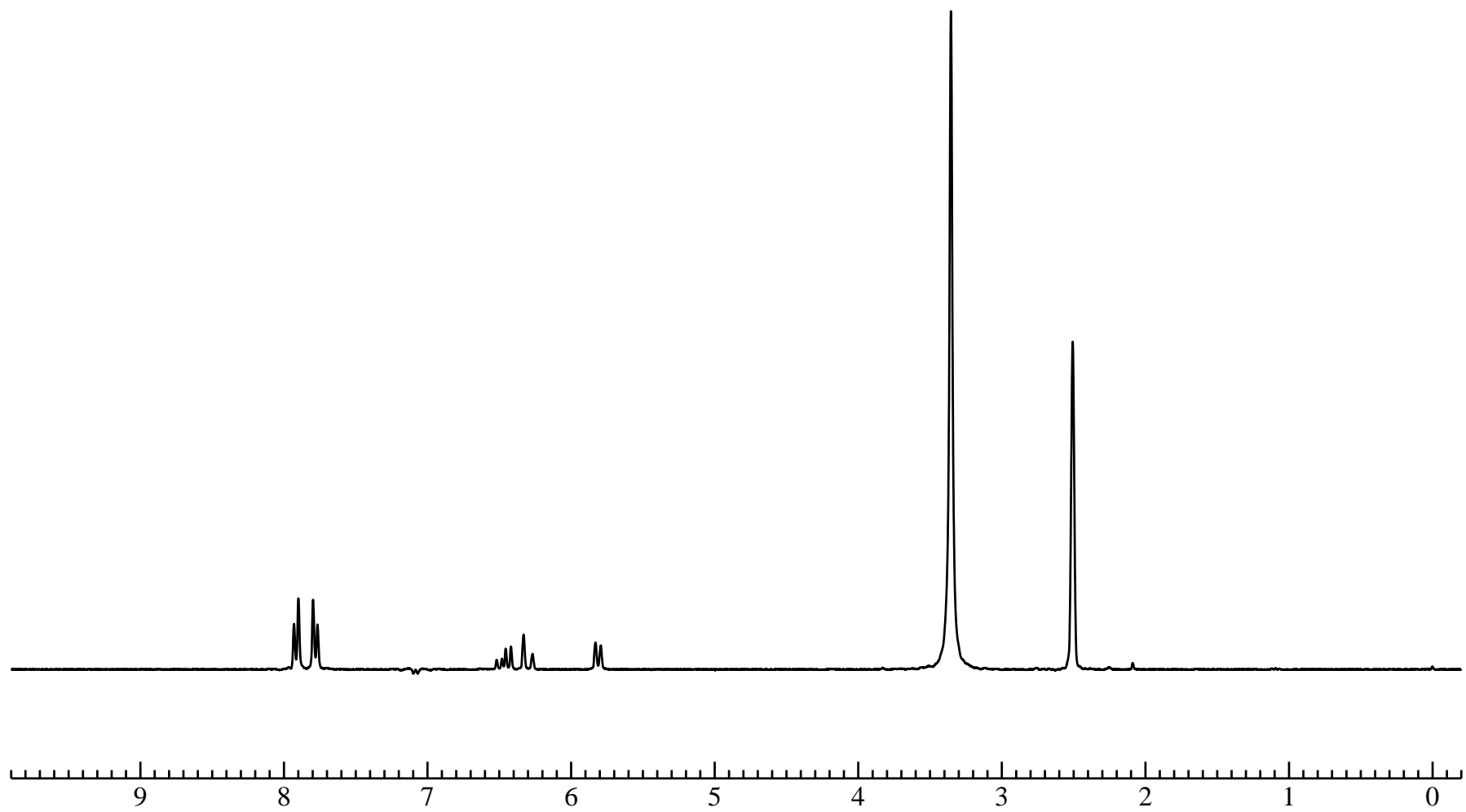


Figure 37. ^1H NMR spectrum of 4-acrylamidebenzoic acid (**21**) ($\text{DMSO}-d_6$)

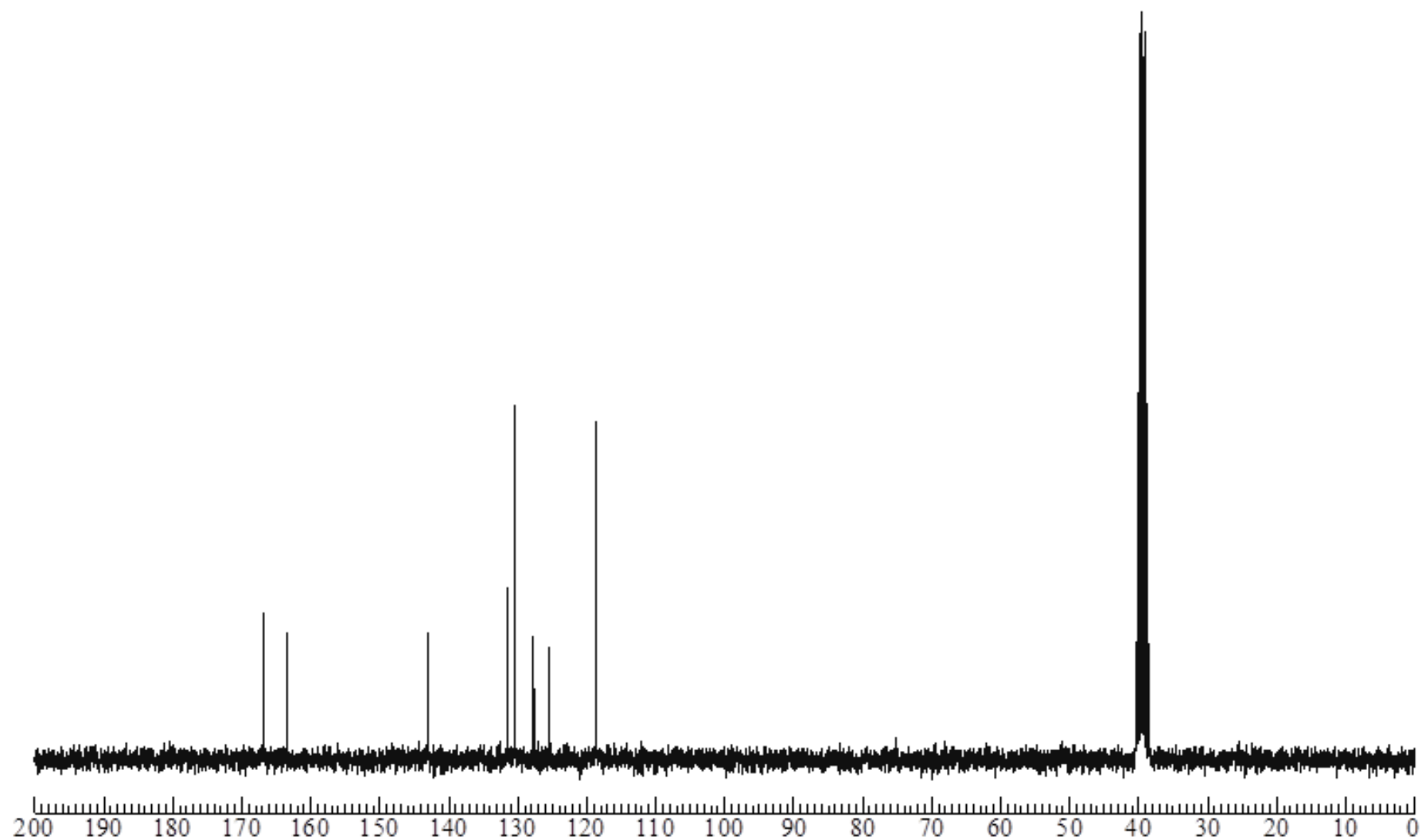


Figure 38. ^{13}C NMR spectrum of 4-acrylamidebenzoic acid (**21**) ($\text{DMSO}-d_6$)

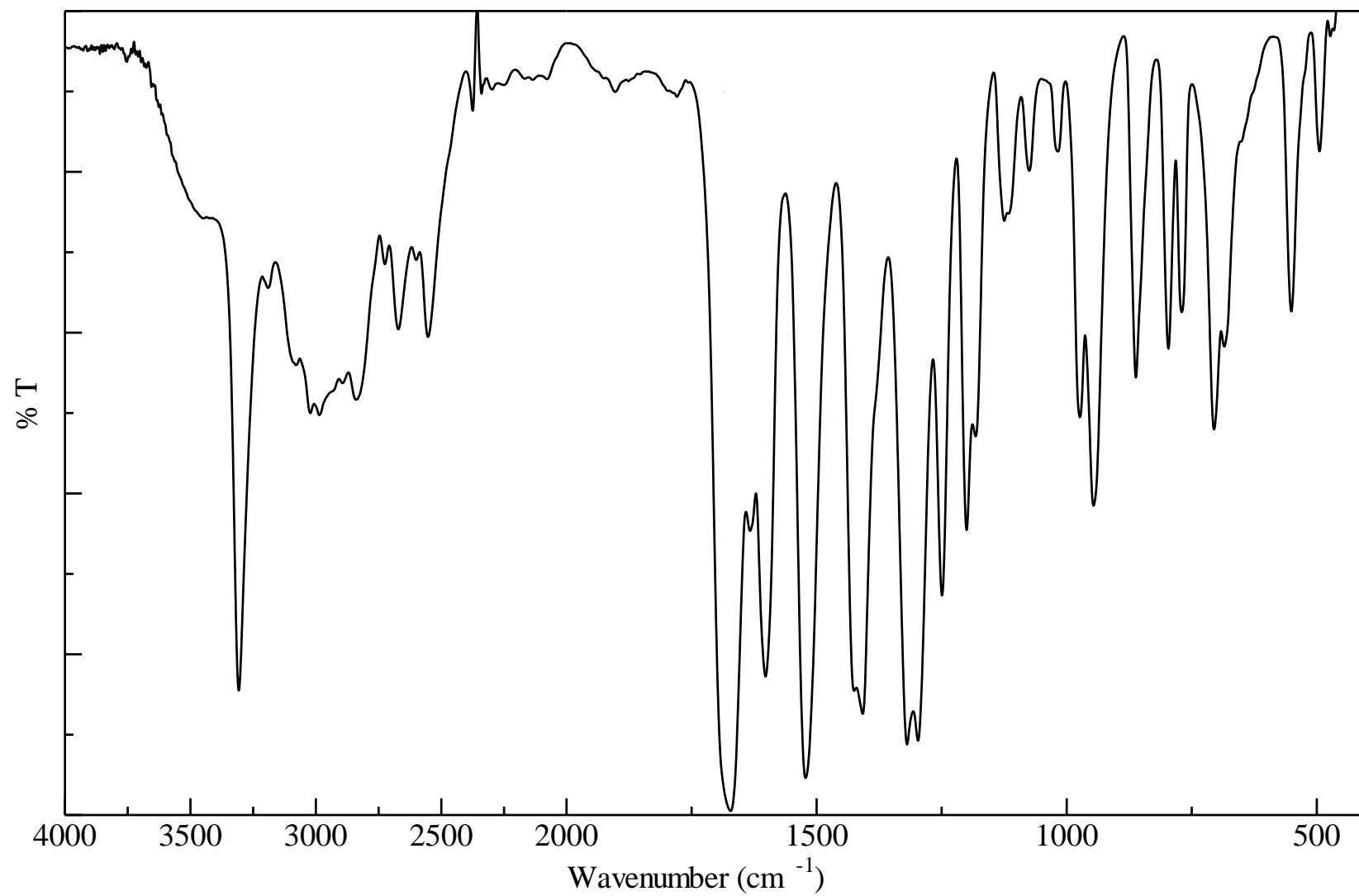


Figure 39. IR spectrum of 4-acrylamidebenzoic acid (**21**) (KBr)

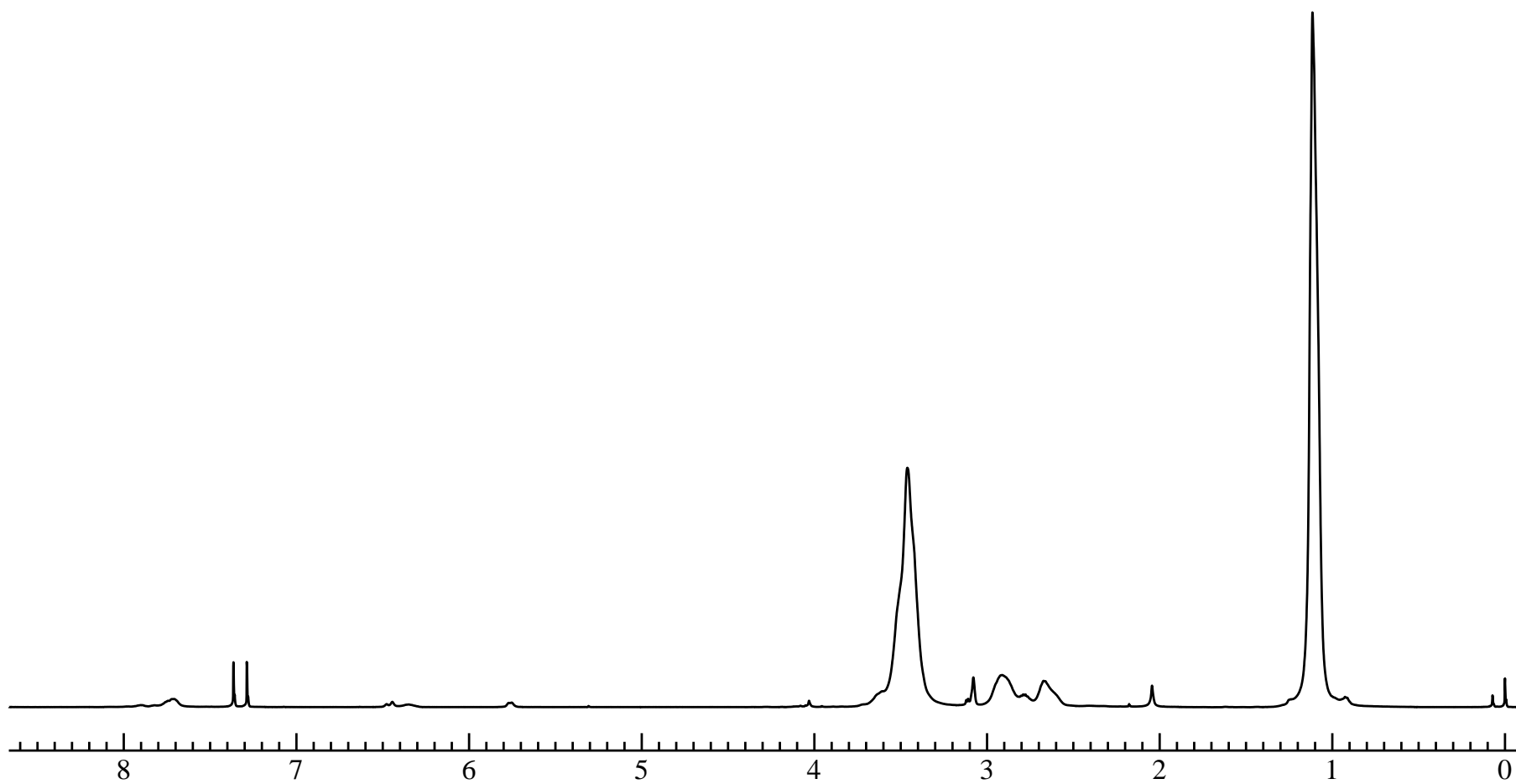


Figure 40. ^1H NMR spectrum of AAm-*l*- PiPrOXz (**22**) (CDCl_3)

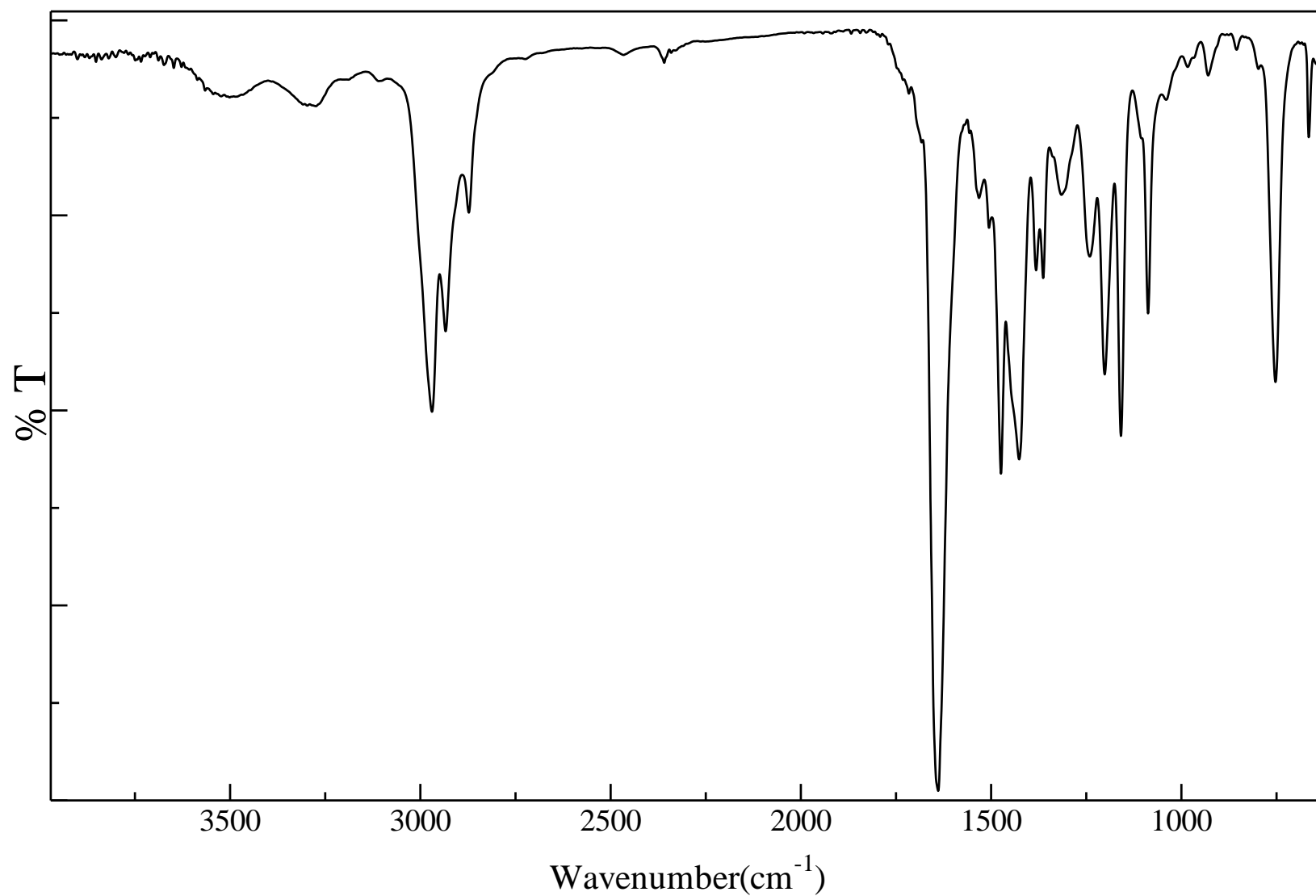


Figure 41. IR spectrum of AAm-*l*- PiPrOXz (**22**) (NaCl)

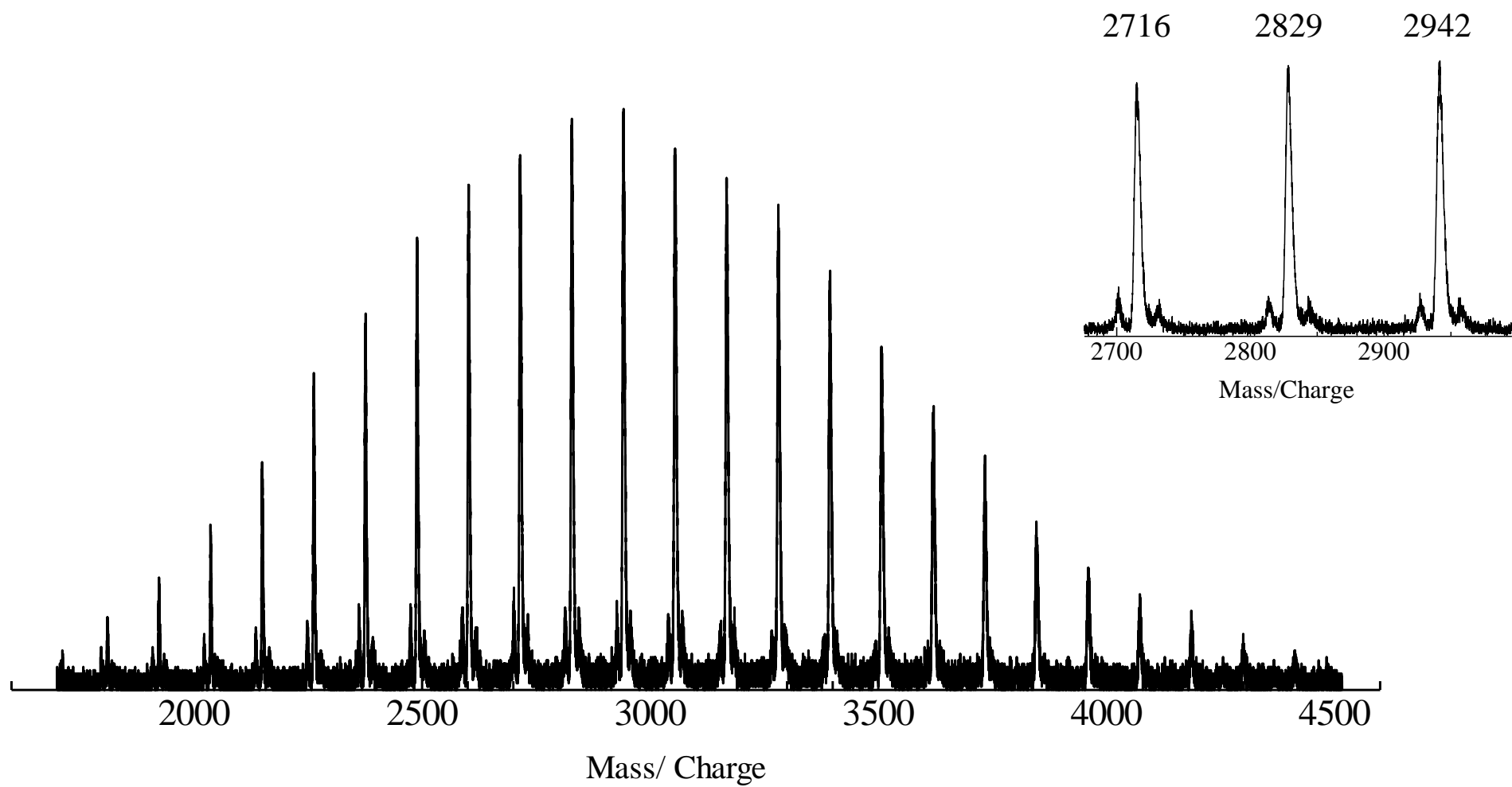


Figure 42. MALDI-TOF MS spectrum of AAm-*l*- PiPrOXz (**22**) (1,8,9-Trihydroxyanthracene, NaI)

第 3 章

結果と考察

3-1 Amino-Terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) の合成

3-1-1 2-isopropyl-2-oxazoline (iPrOXz) (**3**) の合成

2-isopropyl-2-oxazoline (iPrOXz) (**3**) の合成は文献記載¹⁰⁾の方法で行った。¹H NMR (Fig. 1)、¹³C NMR (Fig. 2) より構造を確認した。

3-1-2 6-azido-1-hexanol (**5**) の合成

6-azido-1-hexanol (**5**)の合成は文献記載¹¹⁾の方法で行った。¹H NMR (Fig. 4)、¹³C NMR (Fig. 5) より構造を確認した。

3-1-3 6-azidohexyl tosylate (**6**) の合成

6-azidohexyl tosylate (**6**) の合成は文献記載¹¹⁾の方法で行った。¹H NMR (Fig. 7)、¹³C NMR (Fig. 8) より構造を確認した。

3-1-4 Azido-terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (N₃-PiPrOXz-N₃) (**7**) の合成

N₃-PiPrOXz-N₃ (**7**) の合成は文献記載^{12, 13)}の方法を参考に行った。¹H NMR (Fig. 10) より、アジド基隣接メチレンプロトン (3.28 ppm) を確認した。さらに、IR より、アジド基由来の吸収 (2097 cm⁻¹)を確認したこと、また、MALDI-TOF MS (Fig. 12) による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 168.2 + 23.0 (\text{Na}^+)$ とよい一致を示したことから N₃-PiPrOXz-N₃ (**7**) の生成を確認した。

3-1-4-1 N_3 -PiPrOXz- N_3 (7) の下限臨界温度調査

3-1-4 で合成した N_3 -PiPrOXz- N_3 (7) の下限臨界温度を調査した。 N_3 -PiPrOXz- N_3 (7) を蒸留水に 1.0 wt% で溶解させ、加熱させ曇点を示す温度を調査した。下記にその様子を示す。



Figure 43. 20°C 蒸留水中の写真

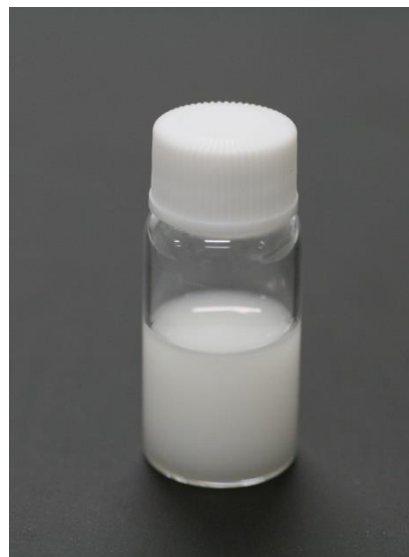


Figure 44. 50°C 蒸留水中の写真

N_3 -PiPrOXz- N_3 (7) は、20°C で均一な透明液体であった。(Fig. 43) 加熱していくと 50°C で曇点を示し白濁した。(Fig. 44) これは、50°C になると、ポリマー主鎖からの脱水和が起こり、ポリマー鎖が収縮し、凝集したためである。

また、これは可逆性を有しており冷却すると、透明液体に戻った。

このことから、 N_3 -PiPrOXz- N_3 (7) の下限臨界温度は、50°C であると決定した。

3-1-5 Amino-terminated Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (AT-PiPrOXz) (**8**) の合成

AT-PiPrOXz (**8**)の合成は文献記載¹⁴⁾の方法を参考に行った。IR より、アジド基由来の吸収 (2097 cm^{-1})の消失を確認したこと (Fig. 45)、得られたポリマーがアミノ基の存在を示すニンヒドリン反応を示したことから、AT-PiPrOXz (**8**)の生成を確認した。

しかし、MALDI-TOF MS (Fig. 15)による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 116.2 + 23.0 (\text{Na}^+)$ 、 $M = 113.1 \times n + 116.2 + 1.0 (\text{H}^+)$ のどちらとも、計算値が一致しなかった。AT-PiPrOXz (**8**)が複雑なイオン化を形成していることが考えられるが、現在のところ解析不明である。

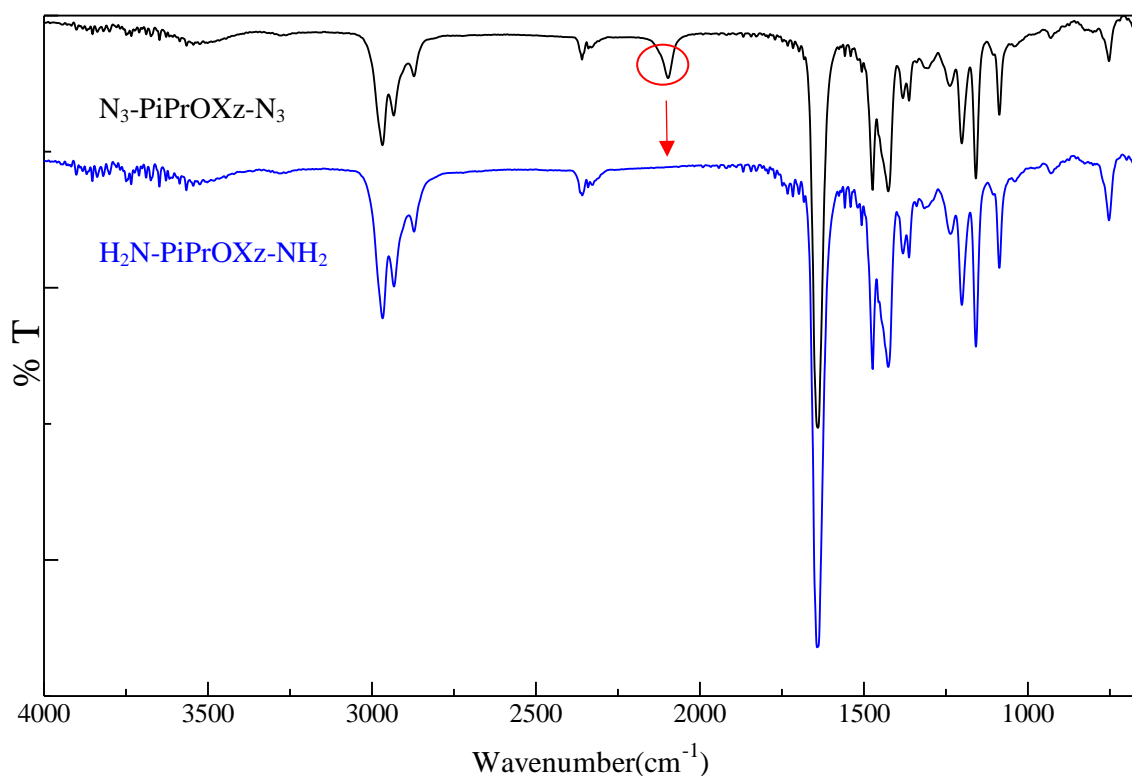


Figure 45. 反応前後の IR スペクトル

3-2 環状 PiPrOXz マクロモノマーの合成

3-2-1 Dimethyl 5-acrylamideisophthalate (**10**) の合成

Dimethyl 5-aminoisophthalate (**9**) にアクリロイルクロライドを作用させ、アクリルアミド部位を導入した。¹H NMR (Fig. 16) より、アクリルアミド基由来のアミドプロトンとビニルプロトンが観測されたことから **10** の生成を確認した。

3-2-2 5-acrylamideisophthalic acid (**11**) の合成

文献記載¹⁵⁾の方法を参考に **10** のメチルエステル加水分解を行った。¹H NMR (Fig. 19) より、メトキシカルボニル基由来のメチルプロトンが消失し、新たにカルボキシプロトンが観測されたことから **11** の生成を確認した。

3-2-3 高度希釈環化反応による Acrylamide-cyclic-PiPrOXz (AAm-c-PiPrOXz) (**12**)の合成

AT-PiPrOXz (**8**) と 5-acrylamideisophthalic acid (**11**) の 1 : 1 環化反応を、メタノール中においてもアミド化が可能な脱水縮合剤、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride (DMT-MM) を用いて行った。分子間反応による多分子環化体の生成を抑制するために、高度希釈条件下での反応を行った。

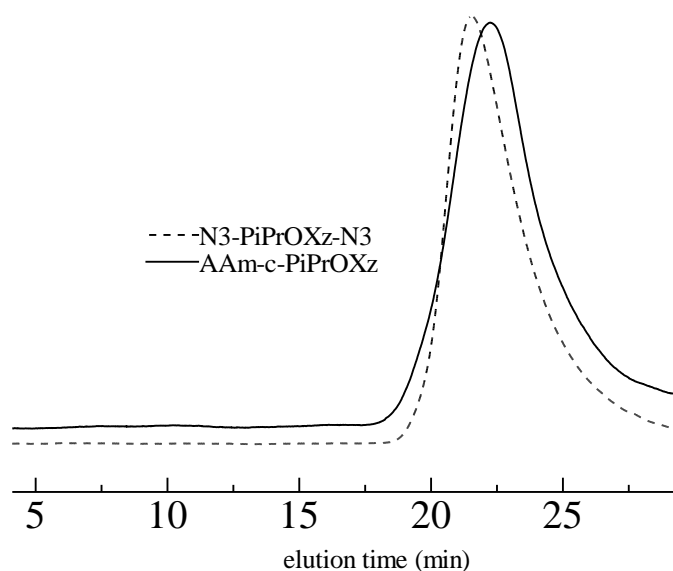


Figure 46. 環化前後の GPC スペクトル

^1H NMR (Fig. 22) より、新たにアミドプロトン、芳香族プロトン (8.22 ppm)、アクリルド基由来のビニルプロトン (6.45 ppm, 5.77 ppm) がそれぞれ確認したこと、また、MALDI-TOF MS (Fig. 24)による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 315.4 + 23.0 (\text{Na}^+)$ とよい一致を示した。

GPC 測定により、環化前後での分子量の減少が観測された (Fig. 46)。これは、環状構造を形成することで流体力学的体積が減少したためと説明できる。

以上の結果より、AAm-c-PiPrOXz (**12**)の生成を確認した。

3-3 対照実験用環状 PiPrOXz の合成

3-3-1 高度希釈環化反応による *cyclic*-PiPrOXz (*c*-PiPrOXz) (**14**)の合成

3-2-3 と同様に、AT-PiPrOXz (**8**)と isophthalic acid (**13**) の 1 : 1 環化反応を、メタノール中においてもアミド化が可能な脱水縮合剤、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride (DMT-MM) を用いて行った。分子間反応による多分子環化体の生成を抑制するために、高度希釈条件下での反応を行った。

^1H NMR (Fig. 25) より、新たに芳香族プロトン (8.56, 8.16, 7.52 ppm) を確認したこと、また、MALDI-TOF MS (Fig. 27) による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 246.3 + 23.0 (\text{Na}^+)$ とよい一致を示したことから、*c*-PiPrOXz (**14**) の形成を確認した。

3-4 α -Azido- ω -methyl PiPrOXz の合成

3-4-1 α -Azido- ω -methyl PiPrOXz (**16**) の合成

α -Azido- ω -methyl PiPrOXz (**16**)の合成は文献記載⁹⁾の方法で行った。

Methyl tosylate (**15**)と 2-isopropyl-2-oxazoline (**3**) を重合させ、sodium azide を加えることで α -Azido- ω -methyl PiPrOXz (**16**) を合成した。¹H NMR (Fig. 28) より、開始剤のメチルプロトン (3.08 ppm) を確認したこと、さらに、IR (Fig. 29) より、アジド基由来の吸収 (2097 cm⁻¹) を確認したこと、また、MALDI-TOF MS (Fig. 30) による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 57.1 + 23.0$ (Na⁺)とよい一致を示したことから、 α -Azido- ω -methyl PiPrOXz (**16**) の形成を確認した。

3-4-2 α -Amino- ω -methyl PiPrOXz (**17**) の合成

α -Amino- ω -methyl PiPrOXz (**17**) の合成は文献記載¹⁴⁾の方法を参考に行った。

IR (Fig. 32) より、アジド基由来の吸収 (2097 cm⁻¹) の消失を確認したこと、得られたポリマーがアミノ基の存在を示すニンヒドリン反応を示したことから、 α -Amino- ω -methyl PiPrOXz (**17**)の生成を確認した。

しかし、MALDI-TOF MS (Fig. 33)による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 31.1 + 23.0$ (Na⁺)、 $M = 113.1 \times n + 31.1 + 1.0$ (H⁺)のどちらとも、計算値が一致しなかった。

α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**) が複雑なイオン化を形成していることが考えられるが、現在のところ解析不明である。

3-5 対照実験用線状 PiPrOXz マクロモノマーの合成

3-5-1 Methyl 4-Acrylamidebenzoate (**19**) の合成

Methyl 4-Acrylamidebenzoate (**19**)の合成は文献記載¹⁵⁾の方法で行った。

Methyl 4-aminobenzoate (**18**) とアクリロイルクロライドを反応させ、アクリルアミド部位を導入した。¹H NMR (Fig. 34) より、アクリルアミド基由来のアミドプロトンとビニルプロトンが観測されたことから **19** の生成を確認した。

3-5-2 4- Acrylamidebenzoic acid (**21**) の合成

Methyl 4- Acrylamidebenzoate (**19**) のメチルエステル加水分解を行った。¹H NMR (Fig. 37) よりメトキシカルボニル基由来のメチルプロトンが消失し、新たにカルボキシプロトンが観測されたことから **21** の生成を確認した。

3-5-3 Acrylamide-linear-PiPrOXz (AAM-*l*- PiPrOXz) (**22**) の合成

α -Amino- ω -methyl-PiPrOXz (**17**)と 4- Acrylamidebenzoic acid (**21**)を DMT-MM を用いてアミド化することで、PiPrOXz にアクリルアミド基を導入した。

¹H NMR (Fig. 40) より、新たにアミドプロトン、芳香族プロトン (7.71 ppm) 、アクリルアミド基由来のビニルプロトン (6.48-6.35 ppm, 5.76ppm) がそれぞれ確認されたこと、MALDI-TOF MS (Fig. 42) による測定が、理論値 $M = 113.1 \times n + 200.2 + 23.0 (\text{Na}^+)$ とよい一致を示したことから、 α -Azido- ω -methyl-PiPrOXz (**22**) の形成を確認した。

3-6 可動性架橋構造を有する AAm ゲルの合成

3-6-1 AAm (23) と AAm-c-PiPrOXz (12) のラジカル共重合による可動性架橋 AAm ゲル (AAm-co- (AAm-c- PiPrOXz) Gel) (24) の合成

非共有結合型架橋剤として AAm-c-PiPrOXz (12) を用いた AAm のラジカル共重合により、可動性架橋 AAm ゲルの合成を行った。重合は蒸留水とメタノールの混合溶媒中、ペルオキシ二硫酸カリウム/TMEDA 系開始剤を用いて行った。可動性架橋形成は重合成長鎖が環状マクロモノマーに糸通しすることで起こるため、糸通しに有利な高濃度条件で重合を行った。重合結果を Table 1 に示す。

Table 1. AAm-c-PiPrOXz (12) と AAm の共重合結果

run	AAm-c-PiPrOXz (12), mg (mmol)	AAm, mg(mmol)	[AAm-c-PiPrOXz (12)] / ([AAm])	Gelation	Swelling ratio
1	25 (0.01)	71 (1.0)	1 / 100	yes	33
2	25 (0.01)	36 (0.5)	1 / 50	yes	44

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 8 μ L, H₂O / MeOH = 200 / 200 μ L, Temp = rt, Time = 24 h.

それぞれ AAm の量を変えて行い、すべての条件でゲル化した。
水中で溶解することはなく膨潤した。

以上の結果より、AAm-c- PiPrOXz が存在する場合のみゲルが得られていることが分かる。

AAm が多いときの方が膨潤率からもわかるように機械的強度に優れたヒドロゲルを得た。これは、AAm の量が多いとき、より密な架橋構造が形成されており、これは、ポリマー鎖が長い方が、すり抜けしにくい三次元構造が得られることで説明できる。

得られたゲルの架橋構造が環状部位へ糸通しすることで起こる可動性架橋であることを証明するため、対照実験として実験 (2-6-2、2-6-3) を行った。

3-6-2 *c*-PiPrOXz (**14**) 存在下で AAm のラジカル重合 (2-6-1 の対照実験)

環状分子に重合部位が存在していなければ、重合成長鎖の環状分子への糸通しが起きても擬ポリロタキサンが形成するだけであり、ゲル化は起こらないはずである。そこで、重合部位を持たない環状 PiPrOXz、*c*-PiPrOXz (**14**) 存在下で AAm の重合を行った。その結果を下の Table 2 に示す。

Table 2. *c*-PiPrOXz (**14**)存在下での AAm の重合結果

run	<i>c</i> -PiPrOXz (14), mg (mmol)	AAm, mg(mmol)	[<i>c</i> -PiPrOXz (14) / ([AAm])	Gelation	Swelling ratio
1	27 (0.01)	71 (1.0)	1 / 100	no	-
2	27 (0.01)	36 (0.5)	1 / 50	no	-

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 8 μ L, H₂O / MeOH = 200 / 200 μ L, Temp = rt, Time = 24 h.

run 1、2 : 得られたゲル状物質は水中で完全に溶解し、ゲルの形成は確認されなかった。



Figure 47. [*c*-PiPrOXz] / [AAm] = 1 : 100 の重合体

重合性官能基のない PiPrOXz の重合体では、反応容器を傾けた場合でも、その形状を維持する重合体を得られたが、水に可溶で、ゲル化の進行は認められなかった (Fig. 47)。

これは、糸通しによる可溶性の擬ポリロタキサンが生成し、擬似的な三次元化が起こるものの、環状部位のすり抜けが可能のために、水に浸漬させると、最終的には溶解したと考えられる。

3-6-3 AAm と AAm-*l*-PiPrOXz (**22**) のラジカル共重合 (2-6-1 の対照実験)

2-6-2 とは逆に、環状構造を持たない直鎖状 PiPrOXz マクロモノマー、AAm-*l*-PiPrOXz (**22**) 存在下で AAm の重合を行った。この場合、AAm と AAm-*l*-PiPrOXz の共重合によって PiPrOXz グラフト AAm が生成するのみで、ゲル化は起こらないはずである。重合結果を下の Table 3 に示す。

Table 3. AAm と AAm-*l*-PiPrOXz (**22**)の重合結果

run	AAm- <i>l</i> -PiPrOXz (22), mg (mmol)	AAm, mg(mmol)	[AAm- <i>l</i> -PiPrOXz (22)] / ([AAm])	Gelation	Swelling ratio
1	28 (0.01)	71 (1.0)	1 / 100	no	-
2	28 (0.01)	36 (0.5)	1 / 50	no	-

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 8 μ L, H₂O / MeOH = 200 / 200 μ L, Temp = rt, Time = 24 h.

run 1、2 : 得られた重合体は粘性液体であり、ゲルの形成は確認されなかった。



Figure 48. [AAm-*l*-PiPrOXz] / [AAm] = 1 : 100 の重合体

直鎖状のマクロモノマーとアクリルアミドとの重合体は環状部位が存在しないため、可溶性の PiPrOXz グラフト PAAm が生成するのみで、ゲル化は起こらないことを裏付ける実験結果が得られた。写真からも分かるように、粘性液体が得られた (Fig. 48)。

2-6-2 及び 2-6-3 の実験結果より、2-6-1 で得られたゲルの架橋構造は、AAm-*c*- PiPrOXz が何らかの連鎖移動や物理的な相互作用を起こし、化学的、物理的な架橋を形成したものではなく、環状部位への糸通しによる機械的な結合形成が関与していることが証明された。

3-7 化学架橋 AAm ゲルの合成

3-7-1 AAm と MBAAm のラジカル共重合による化学架橋 AAm ゲル (AAm-co-MBAAm) Gel (26) の調製

PiPrOXz は温度応答性を有することは報告されている。ゲルに温度応答性を導入したゲルはその温度下限臨界温度以上で収縮する。そこで、対照的に温度応答性がない化学架橋ゲルを調製した。結果を Table 4 に示す。

Table 4. MBAAm と AAm の重合結果

run	MBAAm, mg (mmol)	AAm, mg(mmol)	[MBAAm]/[AAm]	Swelling ratio
1	1.5 (0.01)	50 (0.7)	1 / 70	34

Conditions: KPS = 6 mg, TMEDA = 8 μ L, H₂O / MeOH = 200 / 200 μ L, Temp = rt, Time = 24 h.

MBAAm = *N,N'*-Methylenebisacrylamide.

比較対照として、可動性架橋ヒドロゲルと近い膨潤度を示す、化学架橋ヒドロゲルを調製した。

2-8 膨潤収縮特性調査

2-8-1 平衡膨潤度測定

平衡膨潤度測定に関しては、ゲルの調製の Table 1 - 4.に示した。

2-8-2 収縮挙動調査

平衡膨潤状態の温度変化を測定し、可動性架橋ヒドロゲル、化学架橋ヒドロゲルの相転移挙動を調査した。その結果を下の Figure 49.に示した。

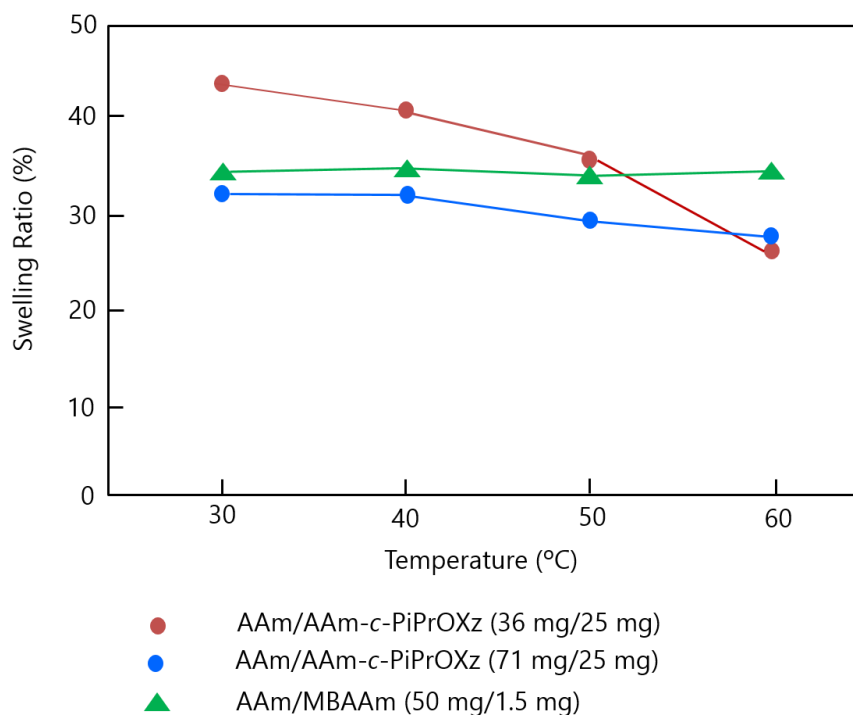


Figure 49. 収縮挙動

化学架橋ゲルは、温度応答部位を持たないため、温度上昇に伴うゲルの膨潤度の変化は観測されなかった。

しかし、可動性架橋ゲルは温度上昇に伴う体積変化を観測した。これは、架橋部位とされる環状部位に温度応答性を有するので加熱すると、AAm-c- PiPrOXz の脱水和が生じ、環状高分子の輪が縮み、高分子鎖が引き寄せられ、ゲルが体積収縮したと考えられる。

そのため、通常は温度応答性を示さない AAm ゲルに温度応答性が発現した。

総括

1. アジド末端基を有する N_3 -PiPrOXz- N_3 を合成し、この PiPrOXz の下限臨界温度を調査し、下限臨界温度は 50°C であることを確認した。
2. N_3 -PiPrOXz- N_3 をパラジウム炭素を用いた常圧水素添加により、アミノ末端基を有する AT-PiPrOXz へ誘導した。
3. 高希釈条件下、AT-PiPrOXz と 5-acrylamideisophthalic acid の 1 : 1 環化反応を行うことで、アクリルアミド基を有する環状マクロモノマーである PiPrOXz (AAm-*c*- PiPrOXz) を合成した。
4. 対照実験として、重合官能基を持たない環状 PiPrOXz (*c*- PiPrOXz) 及び、環状構造を持たない直鎖状 PiPrOXz マクロモノマー (AAm-*l*- PiPrOXz) を合成した。
5. 環状マクロモノマーとしてアクリルアミド基を有する環状 PiPrOXz と AAm を共重合することで、可動性架橋を有する AAm ゲルを調製することができた。
6. 対照実験として、重合性官能基を持たない環状 PiPrOXz あるいは環状構造を持たない直鎖状 PiPrOXz マクロモノマーの存在下において、AAm のラジカル重合を行ったところ、ゲル化は観測されなかった。このことから、得られたゲルの架橋構造が環状マクロモノマーと AAm との共重合過程において、成長鎖が環状 PiPrOXz 部位を糸通しすることで形成された可動性架橋であることを証明した。
7. 対照実験として、*N,N'*-メチレンビスアクリルアミドを用いて温度応答性を持たない化学架橋 AAm ゲルを調製した。
8. 収縮挙動を調査したところ、温度応答性を持たない化学架橋ゲルでは、温度による体積収縮はわずかであった。一方で、温度応答性の PiPrOXz 成分を導入したことで、相転移温度を挟んで、大きな体積収縮を示すことが分かった。これは、環状部位の PiPrOXz の脱水和により架橋点の環状部位の輪が縮まり、高分子鎖が引き寄せられることに起因する。架橋部位に温度応答性を有する架橋剤を用いる手法で、本来、温度応答性を持たない AAm ゲルに温度応答性を付与させることができた。

参考文献

- 1) T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.*, **40**,820 (1978).
- 2) M. Kubo, T. Hibino, M. Tamura, T. Uno, and T. Itoh, *Macromolecules*, **35**, 5816 (2002).
- 3) M. Kubo, N. Kato, T. Uno, and T. Itoh, *Macromolecules*, **37**, 2762 (2004).
- 4) M. Kubo, N. Hayakawa, Y. Minami, M. Tamura, T. Uno, and T. Itoh, *Polym. Bull.*, **52**, 201 (2004).
- 5) K. Miki, Y. Inamoto, S. Inoue, T. Uno, T. Itoh, and M. Kubo, *J. Polym. Sci: Part A: Polym. Chem.*, **47**, 5882 (2009).
- 6) M. Kubo, T. Matsuura, H. Morimoto, T. Uno, and T. Itoh, *J. Polym. Sci: Part A: Polym. Chem.*, **43**, 5032 (2005).
- 7) K. Ishida, T. Uno, T. Itoh, and M. Kubo, *Macromolecules*, **45**, 6136 (2012).
- 8) 三木 一也, 平成 20 年度 修士論文
- 9) C. Diab, Y. Akiyama, K. Kataoka, and F. M. Winnik, *Macromolecules*, **37**, 2556 (2004).
- 10) S. Salzinger, S. Huber, S. Jaksch, P. Busch, R. Jordan, C. M. Papadakis, *Colloid Polym Sci*, **290**, 385, (2012)
- 11) H. Li, Z. Zhixue, A. C. Fahrenbach, B. M. Savoie, C. Ke, J. C. Barnes, J. Lei, Y. Zhao, L. M. Lilley, T. J. Marks, M. A. Ratner, and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 456, (2013)
- 12) J. Buhler, S. Gietzen, A. Reuter, C. Kappel, K. Fischer, S. Decker, D. Schaffel, K. Koynov, M. Bros, I. Tubbe, S. Grabbe, and M. Schmidt. *Chem. Eur. J.* **20**, 12405, (2014)
- 13) B. Guillermin, S. Monge, V. Lapinte, and J. Robin. *Macromol. Rapid Commun.* **33**,1600, (2012)
- 14) S.Wang, and W. Fang. *Molecules*, **16**, 4748, (2011)
- 15) 石田 一洋, 平成 22 年度 修士論文

謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導をいただいた伊藤敬人教授、久保雅敬教授、宇野貴浩助教授、田村雅史技官に心から感謝いたします。特に、直接ご指導いただきました久保教授には、常に適切な御助言と実験の手解きを頂き、誠にありがとうございました。