

複写可

移動架橋を有する高速刺激応答ゲルの分子設計



平成 20 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
三木 一也

目次

第1章 緒言	1
第2章 実験項	4
2-1 開始剤の合成	4
2-1-1 1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (3) の合成	
2-1-2 1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) の合成	
2-2 停止剤の合成	5
2-2-1 4-formylstyrene (6) の合成	
2-3 Poly acrylic acid に基づく環状マクロモノマー(St- <i>c</i> PA A) の合成	6
2-3-1 <i>tert</i> -butyl acrylate (<i>t</i> -BA) の Living Anion 重合による PtBA-1 (7) の合成	
2-3-2 停止末端の修飾による PtBA-2 (8) の合成	
2-3-3 開始末端の脱保護による PtBA-3 (9) の合成	
2-3-4 高度希釈条件による PtBA-3 の分子内環化反応による St- <i>c</i> PtBA (10) 合成	
2-3-5 Poly acrylic acid に基づく環状マクロモノマー(St- <i>c</i> PA A) (11) の合成	
2-4 Poly acrylic acid に基づく環状分子(<i>c</i> PA A) の合成	9
2-4-1 <i>tert</i> -butyl acrylate (<i>t</i> -BA) の Living Anion 重合による PtBA-1'(12)の合成	
2-4-2 停止末端の修飾による PtBA-2'(13)の合成	
2-4-3 開始末端の脱保護による PtBA-3'(14)の合成	
2-4-4 高度希釈条件による PtBA-3'の分子内環化反応による St- <i>c</i> PtBA (15) 合成	
2-4-5 Poly acrylic acid に基づく環状分子(<i>c</i> PA A) (16) の合成	
2-5 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成	12
2-5-1 Tosylated - Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (18)の合成	
2-5-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI-PEG) (20)の合成	
2-5-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) (21)の合成	

2-6	Polyethyleneglycol に基づく環状マクロモノマー(St-cPEG) の合成	14
2-6-1	dimethyl-5-(vinylbenzyloxy)isophthalate (24) の合成	
2-6-2	5-(vinylbenzyloxy)isophthalicacid (25) の合成	
2-6-3	5-(vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl) -methanone (28)の合成	
2-6-4	Polyethyleneglycol に基づく環状マクロモノマー (St-cPEG) (29) の合成	
2-7	Polyethyleneglycol に基づく環状分子 (cPEG) の合成	18
2-7-1	dimethyl-5-(benzyloxy) isophthalate (32) の合成	
2-7-2	5-(benzyloxy) isophthalicacid (33) の合成	
2-7-3	5-(benzyloxy) -1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone (35)の合成	
2-7-4	Polyethyleneglycol に基づく環状分子(St-cPEG) (36) の合成	
2-8	St-cPAA を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の合成)	22
2-8-1	NIPAAm と St-cPAA の共重合による機械的架橋形成	
2-8-2	cPAA 存在下での NIPAAm の重合 (2-8-1 の対照実験)	
2-8-3	環状部位の切断による PAAm-co-(St-cPAA) Gel の可溶化実験	
2-9	PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤特性の調査	23
2-9-1	種々の重合溶媒で調製した PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定	
2-9-2	種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定	
2-10	St-cPEG を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の合成)	24
2-10-1	NIPAAm と St-cPEG の共重合による機械的架橋形成	
2-10-2	cPEG 存在下での NIPAAm の重合 (2-9-1 の対照実験)	
2-11	PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤度特性の調査	25
2-11-1	種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤度測定	
2-12	PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の温度と膨潤体積の関係性調査	25
2-12-1	PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の各温度での膨潤度測定	
2-13	溶媒・試薬の精製	26
2-14	使用した装置	27

スキーム集	28
スペクトル集	50

第3章 結果と考察

3-1 開始剤の合成	133
3-1-1 1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (3) の合成	
3-1-2 1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) の合成	
3-2 停止剤の合成	133
3-2-1 4-formylstyrene (6) の合成	
3-3 Poly acrylic acid に基づく環状マクロモノマー(St- <i>c</i> PA A) の合成	134
3-3-1 <i>tert</i> -Butyl Acrylate (<i>t</i> -BA) の Living Anion 重合による PtBA-1 (7) の合成	
3-3-2 停止末端の修飾による PtBA-2 (8) の合成	
3-3-3 開始末端の脱保護による PtBA-3 (9) の合成	
3-3-4 高度希釈条件による PtBA-3 の分子内環化反応による St- <i>c</i> PtBA (10) 合成	
3-3-5 Poly acrylic acid に基づく環状マクロモノマー(St- <i>c</i> PA A) (11) の合成	
3-4 Poly acrylic acid に基づく環状分子 (<i>c</i> PA A) の合成	135
3-5 α, ω -Amino Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成	135
3-5-1 α, ω -Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (18)の合成	
3-5-2 α, ω -Phthalimide- Polyethyleneglycol (PI-PEG) (20)の合成	
3-5-3 α, ω - Amino Polyethyleneglycol (AT-PEG) (21)の合成	
3-6 Polyethyleneglycol に基づく環状マクロモノマー(St- <i>c</i> PEG) の合成	135
3-6-1 Dimethyl-5-(vinylbenzyloxy)isophthalate (24) の合成	
3-6-2 5-(vinylbenzyloxy)isophthalicacid (25) の合成	
3-6-3 5-(vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl) -methanone (28)の合成	
3-6-4 Polyethyleneglycol に基づく環状マクロモノマー (St- <i>c</i> PEG) の合成	
3-7 Polyethyleneglycol に基づく環状分子 (<i>c</i> PEG) の合成	136

3-8	St- <i>c</i> PAA を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PAA) Gel の合成)	137
3-8-1	NIPAAm と St- <i>c</i> PAA の共重合による機械的架橋形成	
3-8-2	<i>c</i> PAA 存在下での NIPAAm の重合	
3-8-3	エステル部位の加水分解による PAAm-co-(St- <i>c</i> PAA) Gel の可溶化実験	
3-9	PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PAA) Gel の膨潤特性の調査	139
3-9-1	種々の重合溶媒で調製した PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PAA) Gel の膨潤度測定	
3-9-2	種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PAA) Gel の膨潤度測定	
3-10	St- <i>c</i> PEG を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PEG) Gel の合成)	141
3-10-1	NIPAAm と St- <i>c</i> PEG の共重合による機械的架橋形成	
3-10-2	<i>c</i> PEG 存在下での NIPAAm の重合 (2-9-1 の対照実験)	
3-11	PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PEG) Gel の膨潤度特性の調査	142
3-12	PNIPAAm-co-(St- <i>c</i> PEG) Gel の温度と膨潤体積の関係性調査	143
第4章	総括	145
	参考文献	146

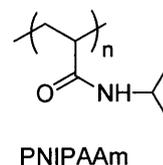
第 1 章

緒言

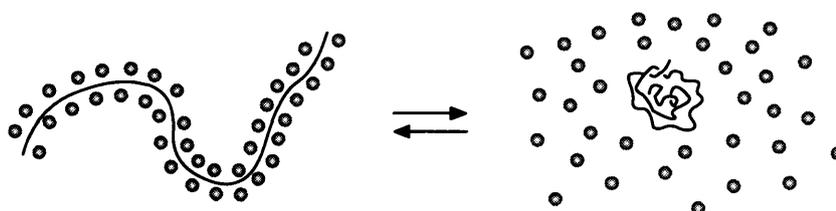
緒言

「高分子ゲル」とは、高分子鎖同士が架橋反応によって3次元化され、水などの溶媒を吸収して膨潤す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3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水体として、合成高分子ゲルが広く普及している。さらに、1978年に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、人工筋肉やアクチュエータ（ロボットハンド）、薬物送達剤（DDS）、センサー、形状記憶材料、分離精製用素材として高分子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して呼称され、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) を化学架橋して得られるゲルである。PNIPAAm は、低温においては水に溶解して透明な溶液を与えるが、溶液の温度を上げていくと、32°C 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

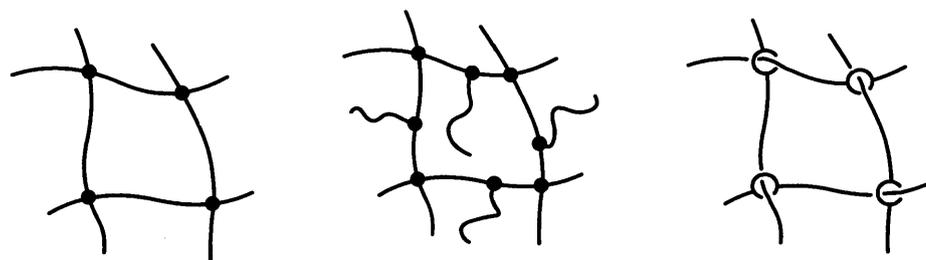


相互作用である。すなわち、LCST 温度以下では、水和によって高分子鎖が引き延ばされてランダムコイル状のコンホメーションをとっているが、LCST 温度以上では、脱水和が起こり、疎水相互作用によって高分子鎖が凝集することに由来する。このような高分子を架橋することによって、得られたゲルは温度によって体積変化が生じる。すなわち、LCST 温度以上では、高分子鎖の収縮に起因する体積収縮が起こるので、人工筋肉をはじめとするアクチュエータへ応用可能である。

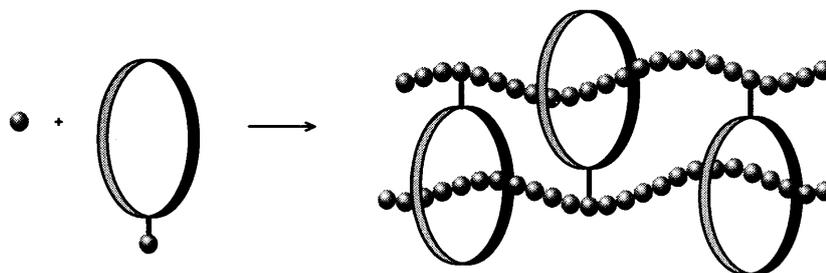


しかし、PNIPAAm ゲルの体積変化は、前述したように、高分子主鎖の可逆的な水和・脱水和に基づく分子構造の変化に由来するものなので、その変化速度は大きくない。これは、アクチュエータとしての応用を考慮した場合、大きな問題である。したがって、ゲルの迅速な体積変化を実現するための研究が行われている。そのひとつがゲルの微粒子化である。ゲルを微粒子化することで、応答が速くなるばかりでなく、表面積が増大し、界面における機能制御も可能となる。また、ゲルを多孔質構造にすることで、膨潤・収縮の速度を向上させる試みも行われている。

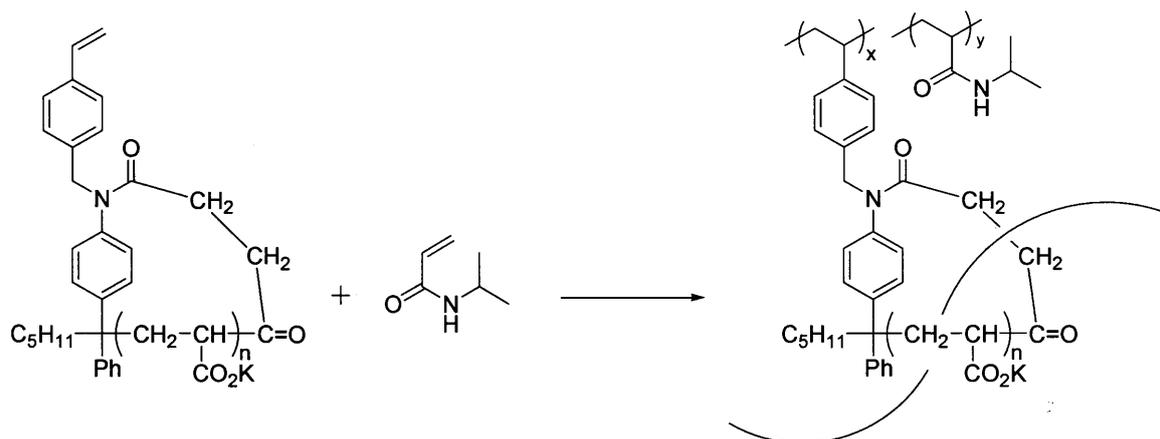
一方、ゲルのサイズや形状を制御する方法に加え、微視的なゲルの網目構造を、分子レベルにおける分子設計によって制御する検討が行われている。すなわち、PNIPAAm ネットワーク中に自由末端を有する直鎖状の PNIPAAm をグラフト化することが有効であることが見出されている。¹⁾ この場合、自由末端を有する PNIPAAm のグラフト鎖が、網目の収縮に先立って素早く脱水和し、疎水性の核を形成するので、網目間の疎水相互作用が高められ、結果として収縮力が増加する。このような背景の下、当研究室では、機械的な架橋反応に着目した。^{2,3)} このような架橋反応は、環状部位の糸通しに由来する機械的な結合によって網目構造を完成させるものである。すなわち、移動可能な架橋点を網目構造中に導入することで、高分子鎖の自由度が増加し、結果として、ゲルの速い膨潤・収縮が可能になると考えた。



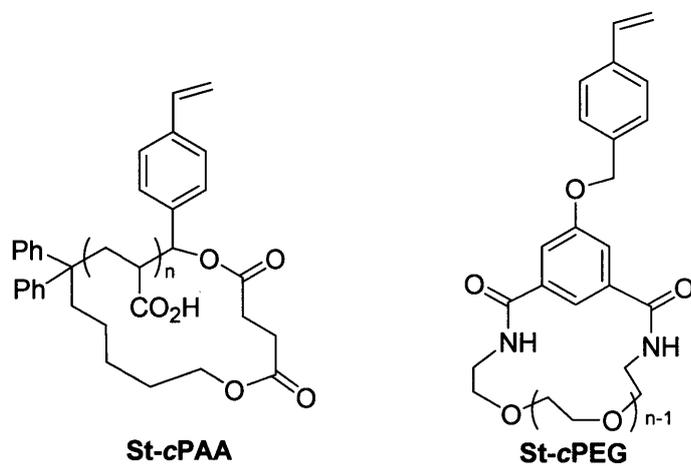
移動架橋を有する網目構造を得るために、糸通し可能な十分に大きい環状部位を有するビニルモノマー（環状マクロモノマー）の共重合反応を利用する手法が知られている。^{4,5)} この場合は、共重合過程において、重合成長鎖が環状部位を糸通しすることによって、機械的な架橋反応が完成し、高分子鎖は、共有結合のような化学結合が存在しないにも拘わらず、お互いが拘束され、網目構造を形成している。架橋点が比較的自由に動くことができるので、高分子鎖の運動性が高く保持されているのが最大の特徴である。



当研究室においては、環状ポリアクリル酸カリウムにビニルベンジル部位が導入された水溶性環状マクロモノマーを調製し、アクリル酸ナトリウムおよびアクリルアミドとの3次元共重合を行うことで、移動架橋構造を有する高分子電解質ゲルを得ている。⁶⁾



本研究では、移動架橋を有する PNIPAAm ゲルを得るために、環状ポリアクリル酸及び環状ポリエチレングリコールに基づいた水溶性の環状マクロモノマーを分子設計した。これらの環状マクロモノマーの合成及び NIPAAm との共重合によって得られた移動架橋を有する PNIPAAm の性質についての検討結果を記述する。



第2章

実験項

2-1 開始剤の合成

2-1-1 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (**3**) の合成 (Scheme 1)

マグネチックスターラーを備え付けた 500 mL ナスフラスコに、*tert*-butyldimethylsilyl chloride (**1**) 6.6 g (60 mmol)、4-chloro-1-butanol (**2**) 10.0 g (66 mmol)、4-dimethylaminopyridine 0.8 g (6.0 mmol)、精製塩化メチレン 300 mL を加え、最後に精製 NEt₃ 7.2 g (72 mmol) を加え室温で 24 時間攪拌した。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、さらに溶媒を減圧留去して得られた無色粘性液体を減圧蒸留することで精製し、無色粘性液体として (**3**) を得た。

Yield 11.0 g (82%)

bp 67 °C (1.0 mmHg)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm (Fig. 1)

3.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H)

3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H)

1.85 (m, 2H)

1.66 (m, 2H)

0.88 (s, 9H)

0.07 (s, 6H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm (Fig. 2)

62.3 25.9

45.0 18.3

30.0 -5.4

29.3

IR (NaCl) cm⁻¹ (Fig. 3)

2922 (ν_{C-H}) 1457 (ν_{Si-C}) 1254 (ν_{C-Cl}) 1105 (ν_{Si-O})

2-1-2 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) の合成 (Scheme 2)

マグネチックスターラー、セラムキャップを備え付けた 50 mL ニロナスフラスコを真空ポンプにより減圧下にした後、ヒートガンで反応容器内を加熱乾燥窒素置換する操作を数回行い、系内の湿気を除き、その後窒素気流下にした。そこに精製ジエチルエーテル 20 mL をキャヌラー移動させ、リチウム片 0.40 g (58 mmol) を加え、 -20°C に冷却した。その後、1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (3) 1.14 g (5.2 mmol) を加え、24 時間攪拌し、白色懸濁液として (4) のエーテル溶液を得た。

2-2 停止剤の合成

2-2-1 4-formylstyrene (6) の合成 (Scheme 3)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに 4-vinylbenzylchloride (5) 4.0 g (26 mmol)、炭酸水素ナトリウム 3.3 g (39 mmol)、DMSO 240 mL を加えた。 125°C で 3 時間攪拌を続けた。反応終了後、塩化メチレンで希釈し、蒸留水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって薄茶色液体を得た。得られた薄茶色液体をシリカゲルカラム (四塩化炭素→塩化メチレン) で精製し第 2 成分として無色透明液体 (6) を得た。

Yield 2.4 g (70%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig. 4)

10.0 (s, 1H)
 7.84 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H)
 7.55 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H)
 6.77 (dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, 1H)
 5.91 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H)
 5.44 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig. 5)

191.8 130.2
 143.6 126.9
 136.0 117.6
 135.8

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 6)

3087 ($\nu_{\text{C-H}}$) 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$) 1603 ($\nu_{\text{C=C}}$)

2-3 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状マクロモノマー(St-cPAA) の合成

2-3-1 *tert*-Butyl Acrylate (*t*-BA) の Living Anion 重合による PtBA-1 (7) の合成 (Scheme 4)

マグネチックスターラー、セラムキャップを備え付けた 300 mL 丸型ナスフラスコに LiCl 1.6 g (39 mmol) を入れ真空ポンプで減圧下にした後、ヒートガンで反応容器内を加熱乾燥窒素置換する操作を数回行い、系内の湿気を除き、その後窒素気流下にした。そこにキャヌラーで精製 THF 150 mL、エアタイトシリンジで diphenylethylene 0.92 g (5.2 mmol) を入れ、0°C に冷却した後、開始剤 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) のジエチルエーテル懸濁液をキャヌラーにより加えると、系内の溶液は暗赤色を呈した。次に、反応系を-78 °C に冷却し、そこに精製 THF 30 mL に溶解させた *t*-BA 6.4 g (50 mmol) をキャヌラーを用いて加えたところ、反応系は淡緑青色に変化した。7 分攪拌し重合が進行した後、停止剤として 4-formylstyrene (6) 0.7 g (5.2 mmol) を加えた。1 時間攪拌を続けると反応系は徐々に淡黄色になった。

続いて、室温に戻し少量のメタノールを加え反応を終了させ、IPE で希釈、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水の順で洗浄、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。得られた粘性液体をシリカゲルカラム(塩化メチレン→酢酸エチル)で精製し、ベンゼンで凍結乾燥することで、白色固体として PtBA-1 (7) を得た。

Yield 6.2 g (97%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 7)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 8)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 9)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 10)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,500$ $M_w / M_n = 1.1$

2-3-2 停止末端の修飾による PtBA-2 (8) の合成 (Scheme 5)

マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに PtBA-1 (7) 6.2 g (2.5 mmol)、4-dimethylamino pyridine 0.30 g (2.5 mmol)、Pyridine 25 mL、無水コハク酸 7.5 g (75 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応後、蒸留水を加え IPE で抽出、1N HCl により洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって粘性固体が得られた。シリカゲルカラム(塩化メチレン→酢酸エチル)にて精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥することで白色固体として PtBA-2 (8) を得た。

Yield 5.0 g (78%)

^1H NMR (CDCl_3) (Fig. 11)

^{13}C NMR (CDCl_3) (Fig. 12)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 13)

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

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,600$ $M_w / M_n = 1.1$

2-3-3 開始末端の脱保護による PtBA-3 (9) の合成 (Scheme 6)

マグネチックスターラーを備え付けた 500 mL ナスフラスコに PtBA-2 (8) 5.0 g (1.9 mmol)、THF 300 mL、1M tetrabutylammonium fluoride THF 溶液 7.5 mL (7.5 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、THF を減圧留去して溶液を 50 mL 程度まで濃縮、IPE で希釈し、希 HCl、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって粘性固体が得られ、シリカゲルカラム(塩化メチレン→酢酸エチル)にて精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥することで、白色固体として PtBA-3 (9) を得た。

Yield 4.75 g (95%)

^1H NMR (CDCl_3) (Fig. 15)

^{13}C NMR (CDCl_3) (Fig. 16)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 17)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 18)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,600$ $M_w / M_n = 1.1$

2-3-4 高度希釈条件による PtBA-3 の分子内環化反応 (Scheme 7)

メカニカルスターラー、ジムロート冷却器、メタロールポンプを備え付けた 2000 mL 四口フラスコに精製塩化メチレン 900 mL、精製トリエチルアミン 0.37 g (3.7 mmol)、2-chloro-1-methylpyridinium iodide 0.95 g (3.7 mmol) を加え、窒素気流下、激しく攪拌しながら還流した。その中へ精製塩化メチレン 300 mL に溶解させた PtBA-3 (9) 2.4 g (0.92 mmol) をメタロールポンプを用いて 10 時間かけて滴下した。滴下後、さらに 2 時間攪拌しながら還流を続けた。反応後、溶媒を濃縮し、希塩酸で 1 回、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た。得られた黄色個体をシリカゲルカラム (塩化メチレン→クロロホルム) で精製し、さらに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 St-cPtBA (10) を得た。

Yield 1.4 g (57%)

^1H NMR (CDCl_3) (Fig. 19)

^{13}C NMR (CDCl_3) (Fig. 20)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 21)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 22)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,400$ $M_w / M_n = 1.1$

2-3-5 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状マクロモノマー(St-cPAA) (11)の合成 (Scheme 8)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 50 mL ナスフラスコに St-cPtBA (10) 1.4 g (0.54 mmol)、THF 10 mL、Formic acid 20 mL を加え、60°C で 6 時間還流させた。反応終了後、ドラフト内で 60°C に保ち、エアポンプを用いて THF、Formic acid を留去した。残留物を THF に溶解させ、ヘキサン中に滴下することで再沈殿させ、上澄みをデカンテーションにより取り除いた。この操作を 5 回繰り返すことで精製し、得られた沈殿物をデシケーター内で真空乾燥することで、白色粉末として St-cPAA (11) を得た。

Yield 0.84 g (92%)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (Fig. 23)

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (Fig. 24)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 25)

2-4 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状分子(cPAA) の合成

2-4-1 *tert*-Butyl Acrylate (*t*-BA) の Living Anion 重合による PtBA-1' (12) の合成 (Scheme 9)

マグネチックスターラー、セラムキャップを備え付けた 300 mL 丸型ナスフラスコに LiCl 0.85 g (20 mmol) を入れ真空ポンプで減圧下にした後、ヒートガンで反応容器内を加熱乾燥窒素置換する操作を数回行い、系内の湿気を除き、その後窒素気流下にした。そこにキャヌラーで精製 THF 100 mL、エアタイトシリンジで diphenylethylene 0.46 g (2.6 mmol) を入れ、0°C に冷却した後、開始剤 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) のジエチルエーテル懸濁液をキャヌラーにより加えると、系内の溶液は暗赤色を呈した。次に、反応系を -78 °C に冷却し、そこに精製 THF 15 mL に溶解させた *t*-BA 2.5 g (20 mmol) をキャヌラーを用いて加えたところ、反応系は淡緑青色に変化した。7 分攪拌し重合が進行した後、停止剤として benzaldehyde 0.27 g (2.6 mmol) を加えた。1 時間攪拌を続けると反応系は徐々に淡黄色になった。

続いて、室温に戻し少量のメタノールを加え反応を終了させ、IPE で希釈、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水の順で洗浄、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。得られた粘性液体をシリカゲルカラム (塩化メチレン→酢酸エチル) で精製し、ベンゼンで凍結乾燥することで、白色固体として PtBA-1' (12) を得た。

Yield 2.4 g (96%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 26)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 27)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 28)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 29)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3,600$ $M_w / M_n = 1.1$

2-4-2 停止末端の修飾による PtBA-2' (13) の合成 (Scheme 10)

マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに PtBA-1' (12) 2.4 g (0.67 mmol)、4-dimethylamino pyridine 64 mg (0.67 mmol)、Pyridine 7.0 mL、無水コハク酸 2.0 g (2.0 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応後、蒸留水を加え IPE で抽出、1N HCl により洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって粘性固体が得られた。シリカゲルカラム(塩化メチレン→酢酸エチル)にて精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥することで白色固体として PtBA-2' (13) を得た。

Yield 1.8 g (75%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 30)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 31)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 32)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 33)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3,700$ $M_w / M_n = 1.2$

2-4-3 開始末端の脱保護による PtBA-3' (14) の合成 (Scheme 11)

マグネチックスターラーを備え付けた 500 mL ナスフラスコに PtBA-2' (13) 1.8 g (0.49 mmol)、THF 80 mL、1M tetrabutylammonium fluoride THF 溶液 2.0 mL (2.0 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、THF を減圧留去して溶液を 50 mL 程度まで濃縮、IPE で希釈し、希 HCl、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって粘性固体を得た。シリカゲルカラム(塩化メチレン→酢酸エチル)にて精製し、さらにベンゼンを用いて凍結乾燥することで、白色固体として PtBA-3' (14) を得た。

Yield 1.7 g (96%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 34)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 35)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 36)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 37)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3,700$ $M_w / M_n = 1.1$

2-4-4 高度希釈条件による PtBA-3' の分子内環化反応 (Scheme 12)

メカニカルスターラー、ジムロート冷却器、メタロールポンプを備え付けた 1000 mL 四口フラスコに精製塩化メチレン 200 mL、精製トリエチルアミン 70 mg (0.70 mmol)、2-chloro-1-methylpyridinium iodide 120 mg (0.70 mmol) を加え、窒素気流下、激しく攪拌しながら還流した。その中へ精製塩化メチレン 100 mL に溶解させた PtBA-3' (**14**) 1.7 g (0.46 mmol) をメタロールポンプを用いて 10 時間かけて滴下した。滴下後、さらに 2 時間攪拌しながら還流を続けた。反応後、溶媒を濃縮し、希塩酸で 1 回、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した。得られた黄色個体をシリカゲルカラム (塩化メチレン→クロロホルム) で精製し、さらに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 *c*PtBA (**15**) を得た。

Yield 0.77 g (45%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 38)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 39)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 40)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 41)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3,400$ $M_w / M_n = 1.2$

2-4-5 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状マクロモノマー(*c*PAA) (**16**)の合成 (Scheme 13)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 50 mL ナスフラスコに *c*PtBA (**15**) 0.77 g (0.21 mmol)、THF 5 mL、Formic acid 10 mL を加え、60°C で 6 時間還流させた。反応終了後、ドラフト内で 60°C に保ち、エアポンプを用いて THF、Formic acid を留去した。残留物を THF に溶解させ、ヘキサン中に滴下することで再沈殿させ、上澄みをデカンテーションにより取り除いた。この操作を 5 回繰り返すことで精製し、得られた沈殿物をデシケーター内で真空乾燥することで、白色粉末として *c*PAA (**16**) を得た。

Yield 0.44 g (95%)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (Fig. 42)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) (Fig. 43)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 44)

2-5 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) の合成

2-5-1 Tosylated- Polyethyleneglycol (TsO-PEG) (18)の合成 (Scheme 14)

滴下漏斗、マグネチックスターラーを備え付けた 300 mL ナスフラスコに Hydroxy terminated polyethyleneglycol (17) 4.0 g (2.0 mmol)、蒸留水 10mL、THF 10 mL、NaOH 3.0 g (75 mmol) を加え、0 °C で攪拌した。そこへ滴下漏斗を用いて THF 10 mL に溶解させた tosylchloride 3.0 g (16 mmol) を 2 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌を続けた。反応終了後、塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、溶媒を減圧流去した。得られた白色固体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) で精製し、さらに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 TsO-PEG (18)を得た。

Yield 4.1 g (89%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 45)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 46)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 47)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 48)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 3,200$ $M_w / M_n = 1.0$

2-5-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI-PEG) (20)の合成 (Scheme 14)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに TsO-PEG (18) 4.0 g (2.0 mmol)、アセトニトリル 40 mL、potassium phthalimide (19) 2.2 g (12 mmol) を加え攪拌し、12 時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を減圧流去した。得られた白色個体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) で精製し、さらに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 PI-PEG (20)を得た。

Yield 3.7 g (92%)

¹H NMR (CDCl₃) (Fig. 49)

¹³C NMR (CDCl₃) (Fig. 50)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 51)

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig. 52)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,900$ $M_w / M_n = 1.0$

2-5-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT-PEG) (21)の合成 (Scheme 15)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを備え付けた 100 mL ナスフラスコに PI-PEG (20) 2.2 g (1.0 mmol)、エタノール 30 mL、ヒドラジン・一水和物 2.2 g (40 mmol) を加え攪拌し、3 時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンを加え、蒸留水で 2 回洗浄、続いて希 HCl を用いて目的物を有機層から水層へ抽出した。さらに水層に水酸化ナトリウムを加え溶液を塩基性にし、目的物を塩化メチレンで有機層へ抽出した。さらに無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、溶媒を減圧留去することで白色個体 AT-PEG (21)を得た。

Yield 1.7 g (89%)

^1H NMR (CDCl_3) (Fig. 53)

^{13}C NMR (CDCl_3) (Fig. 54)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 55)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 56)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,600$ $M_w / M_n = 1.0$

2-6 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状マクロモノマー(St-cPEG) の合成

2-6-1 dimethyl-5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalate (24) の合成 (Scheme 16)

空冷管、マグネチックスターラー、を装備した 200 mL ナスフラスコへ dimethyl 5-hydroxyisophthalate 4.0 g (22) (19 mmol)、4-vinylbenzylchloride (23) 3.2 g (20 mmol)、炭酸セシウム 8.0 g (25 mmol)、dimethylformamide (DMF) 60 mL、を加え室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、氷水 100 mL に注ぎ酢酸エチルで抽出し蒸留水で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し溶媒を減圧留去することで白色個体を得た。エタノールで再結晶し白色針状結晶として (24) を得た。

Yield 5.7 g (92%)

mp 71-74°C

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm (Fig.57)

8.29 (s, 1H)

7.83 (s, 2H)

7.40- 7.45 (m, 4H)

6.73 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H)

5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H)

5.27 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H)

5.13 (s, 2H)

3.94 (s, 6H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm (Fig.58)

166.0 126.4

158.7 123.1

137.5 120.1

136.3 114.2

135.5 70.1

131.7 52.3

127.7

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig.59)

3092 (ν_{C-H}) 3005 (ν_{C-H}) 1730 (ν_{C=O}) 1512 (ν_{C=C}) 1252 (ν_{C-O}) 1043 (ν_{O-C-O})

2-6-2 5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalic acid (**25**) の合成 (Scheme 16)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを装備した 200 mL ナスフラスコへ dimethyl 5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalate (**24**) 5.5 g (17 mmol)、メタノール 100 mL、水酸化ナトリウム 3.3 g (0.8 mol)、蒸留水 10 mL を加え還流下 5 時間攪拌した後、800 mL の蒸留水に注ぎ濃塩酸を数滴滴下した。溶液が酸性になるにしたがって沈殿した白色固体を、吸引濾過にて取り出し、さらにエタノールで再結晶することで白色針状結晶 (**25**) を得た。

Yield 3.0 g (60%)

mp 239-241°C

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.60)

8.09 (s, 1H)

7.74 (s, 2H)

7.45- 7.53 (m, 4H)

6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H)

5.86 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H)

5.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H)

5.24 (s, 2H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.61)

167.5 127.9

158.2 126.3

136.8 122.8

136.5 118.7

136.3 114.5

134.7 69.3

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig.62)

3085 (ν_{C-H}) 3008 (ν_{C-H}) 1690 (ν_{C=O}) 1512 (ν_{C=C}) 1033 (ν_{O-C-O})

2-6-3 (5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) の合成
(Scheme 17)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラー、を装備した 100 mL ナスプラスチックコヘ 5-(4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (**25**) 3.0 g (10 mmol)、ベンゼン 30 mL、塩化チオニル 3.6 g (30 mmol) を加え、そこへ反応系が均一になるまで DMF を数滴滴下し還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒と過剰に加えた塩化チオニルを減圧留去し、緑黄色固体として crude の(**26**) を得た。そこへ、THF 60 mL、2-mercaptothiozoline (**27**) 2.4 g (20 mmol)、NEt₃ 3.0 g (30 mmol) を加え室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンで希釈し飽和水酸化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し溶媒を減圧留去することで黄色個体を得た。その黄色固体を塩化メチレンとメタノールに溶解させ、冷却しながら減圧し塩化メチレンを留去することで析出させた固体を、吸引濾過により取り出し、デシケーターで乾燥させることで、黄色固体 (**28**) を得た。

Yield 3.0 g (60 %)

¹H NMR (DMSO- *d*₆) δ ppm (Fig.63)

7.54- 7.45 (m, 7H)
6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H)
5.86 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H)
5.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H)
5.15 (s, 2H)
4.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H)
3.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H)

¹³C NMR (DMSO- *d*₆) δ ppm (Fig.64)

202.6 128.2
169.8 126.2
157.8 121.9
136.9 119.0
136.2 114.6
135.8 69.8
135.5 30.0

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig.65)

3081 (ν_{C-H}) 1688 (ν_{C=O}) 1512 (ν_{C=C}) 1442 (ν_{N-C}) 1222 (ν_{C=S})

2-6-4 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状マクロモノマー(St-cPEG) の合成(Scheme 18)

メカニカルスターラー、メタロールポンプを装置した2L三つ口フラスコに、塩化メチレン300 mLを加え激しく攪拌した。100 mLの塩化メチレンに溶解させたAT-PEG (21) 1.0 g (0.5 mmol)、同じく100 mLの塩化メチレンに溶解させた(5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (28) 0.25 g (0.5 mmol)を、それぞれメタロールポンプを用いて同量、同速度で滴下した。10時間かけて滴下し、滴下終了後さらに6時間攪拌を続けた。反応混合物を減圧下において溶媒を濃縮し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた淡黄色固体を、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)で精製した。得られた白色固体を少量の塩化メチレンに溶解させ、そこへ適量のジエチルエーテルを加えることで、多分子環化した高分子量体を沈殿物として、目的の単分子環化体を上澄みに分離した。上澄み液を濾過し、溶媒を減圧留去することで白色固体としてSt-cPEG (29)を得た。

Yield 0.57 g (30 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (Fig.66)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (Fig.67)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 68)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 69)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,200$ $M_w / M_n = 1.0$

2-7 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状分子 (cPEG) の合成

2-7-1 dimethyl-5-benzoyloxyisophthalate (32) の合成 (Scheme 19)

空冷管、マグネチックスターラー、を装備した 200 mL ナスフラスコへ dimethyl 5-hydroxyisophthalate (30) 1.0 g (4.7 mmol)、benzylchloride (31) 0.65 g (5.17 mmol)、炭酸セシウム 4.0 g (13 mmol)、dimethylformamide (DMF) 15 mL、を加え室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、氷水 50 mL に注ぎ酢酸エチルで抽出し蒸留水で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し溶媒を減圧留去することで白色個体を得た。エタノールで再結晶し白色針状結晶として (32) を得た。

Yield 1.2 g (83%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig.70)

8.29 (s, 1H)

7.84 (s, 2H)

7.31- 7.45 (m, 5H)

5.15 (s, 2H)

3.94 (s, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig.71)

166.0 127.5

158.7 123.1

136.0 120.1

131.8 70.4

128.6 52.4

128.2

IR (KBr) cm^{-1} (Fig.72)

3095 ($\nu_{\text{C-H}}$) 3007 ($\nu_{\text{C-H}}$) 1721 ($\nu_{\text{C=O}}$) 1544 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1251 ($\nu_{\text{C-O}}$) 1055 ($\nu_{\text{O-C-O}}$)

2-7-2 5-benzyloxyisophthalicacid (33) の合成 (Scheme 19)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラーを装備した 200 mL ナスフラスコへ dimethyl 5-(benzyloxy)isophthalate (32) 1.2 g (4.0 mmol)、メタノール 25 mL、水酸化ナトリウム 0.82 g (0.020 mmol)、蒸留水 2.5 mL を加え還流下 5 時間攪拌した後、200 mL の蒸留水に注ぎ濃塩酸を数滴滴下した。溶液が酸性になるにしたがって沈殿した白色固体を、吸引濾過にて取り出し(33) を得た。

Yield 0.8 g (72%)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm (Fig.73)

8.09 (s, 1H)

7.74 (s, 2H)

7.38- 7.49 (m, 5H)

5.24 (s, 2H)

^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ ppm (Fig.74)

166.5 128.1

158.6 127.7

136.6 122.7

132.8 119.6

128.6 69.8

IR (KBr) cm^{-1} (Fig.75)

3031 ($\nu_{\text{C-H}}$) 1696 ($\nu_{\text{C=O}}$) 1512 ($\nu_{\text{C=C}}$) 1033 ($\nu_{\text{O-C-O}}$)

2-7-3 (5-(benzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (35)の合成

(Scheme 20)

ジムロート冷却器、マグネチックスターラー、を装備した 50 mL ナスフラスコへ 5-benzyloxyisophthalic acid (33) 0.25 g (0.92 mmol)、ベンゼン 6 mL、塩化チオニル 0.33 g (2.8 mmol) を加え、そこへ反応系が均一になるまで DMF を数滴滴下し還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒と過剰に加えた塩化チオニルを減圧留去し、緑黄色固体として crude の(26) を得た。そこへ、THF 6 mL、2-mercaptothiozoline 0.21 g (1.8 mmol) (27)、NEt₃ 0.28 g (2.8 mmol) を加え室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンで希釈し飽和水酸化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し溶媒を減圧留去することで黄色個体を得た。その黄色固体を塩化メチレンとメタノールに溶解させ、冷却しながら減圧し塩化メチレンを留去することで析出させた固体を、吸引濾過により取り出し、デシケーターで乾燥させることで、黄色固体 (35) を得た。

Yield 0.26 g (60 %)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.76)

7.54- 7.38 (m, 8H)

5.15 (s, 2H)

4.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H)

3.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm (Fig.77)

202.5 127.9

169.8 121.9

157.9 118.9

136.2 70.1

135.5 56.8

128.4 30.0

128.1

IR (KBr) cm⁻¹ (Fig.78)

3030 (ν_{C-H}) 1689 (ν_{C=O}) 1442 (ν_{N-C}) 1222(ν_{C=S})

2-7-4 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状分子(cPEG) の合成 (Scheme 21)

メカニカルスターラー、メタロールポンプを装置した 2 L 三つ口フラスコに、塩化メチレン 300 mL を加え激しく攪拌した。100 mL の塩化メチレンに溶解させた AT-PEG (21) 1.0 g (0.5 mmol)、同じく 100 mL の塩化メチレンに溶解させた (5-(benzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (35) 0.24 g (0.5 mmol) を、それぞれメタロールポンプを用いて同量、同速度で滴下した。10 時間かけて滴下し、滴下終了後さらに 6 時間攪拌を続けた。反応混合物を減圧下において溶媒を濃縮し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた淡黄色固体を、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) で精製した。得られた白色固体を少量の塩化メチレンに溶解させ、そこへ適量のジエチルエーテルを加えることで、多分子環化した高分子量体を沈殿物として、目的の単分子環化体を上澄みに分離した。上澄み液を濾過し、溶媒を減圧留去することで白色固体として cPEG (36) を得た。

Yield 0.4 g (35%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig. 79)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (Fig. 80)

MALDI-TOF MS (IAA, NaI) (Fig. 81)

IR (KBr) cm^{-1} (Fig. 82)

GPC (Polystyrene Standard) $M_n = 2,200$ $M_w / M_n = 1.0$

2-8 St-cPAA を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の合成)

2-8-1 NIPAAm と St-cPAA の共重合による機械的架橋形成 (Scheme 22)

サンプル瓶に、St-cPAA (11)、NIPAAm、benzoyl peroxide (BPO) を種々の溶媒に溶解させた。超音波により均一になるまで攪拌した後 dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) を添加し、12 時間放置した。

2-8-2 cPAA 存在下での NIPAAm の重合 (2-8-1 の対照実験) (Scheme 23)

サンプル瓶に、cPAA (16) 44 mg (0.02 mmol)、NIPAAm 230 mg (2.0 mmol)、benzoyl peroxide (BPO) 0.8 mg を DMSO 150 μ L に溶解させた。超音波により均一になるまで攪拌した後 dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) 0.4 μ L を添加し、12 時間放置した。

2-8-3 環状部位の切断による NIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の可溶化実験 (Scheme 24)

2-8-1 で得られた PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel を THF 30 mL、EtOH 10 mL、水酸化カリウム 1.0 g (25 mmol) を加え、90 $^{\circ}$ C で 10 時間攪拌した。

2-9 PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤特性の調査

2-9-1 種々の重合溶媒で調製した PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定

サンプル瓶に、St-cPAA (11) 32 mmg (0.02 mmol)、NIPAAm 230 mg (2.0 mmol)、benzoyl peroxide (BPO) 0.8 mg を MeOH、DMSO、DMF、DMAc 150 μ L それぞれに溶解させた。超音波により均一になるまで攪拌した後、それぞれのサンプルに dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) 0.4 μ L を添加し、12 時間放置し PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel を得た。

得られたゲルをメタノールに 48 時間浸すことで未架橋ポリマーを取り除き、続いてデシケーター内で乾燥させ、乾燥時のゲルの重量 (W_d) を測定した。さらに再度メタノールに 48 時間浸し平衡膨潤に達したゲルの重量 (W) を測定し、 $W - W_d / W_d \times 100$ からそれぞれのゲルの膨潤度を算出した。

2-9-2 種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定

乾燥時の PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の重量 (W_d) を測定した。続いて pH 7、pH 9、pH 10 の水溶液に 48 時間浸し、平衡膨潤時の重量 (W) を測定し、 $W - W_d / W_d \times 100$ からそれぞれの pH の水溶液中での膨潤度を算出した。

PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel には $[NIPAAm] / [St-cPAA] = [50] / [1]$ のものを使用。

pH 7, 9, 10 の水溶液には Wako 製の緩衝溶液を用いた。(pH 7: Phosphate pH Standard Solution, pH 9: Tetraborate pH Standard Solution, pH 10: Carbonate pH Standard Solution)

2-10 St-*c*PEG を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-*c*PEG) Gel の合成)

2-10-1 NIPAAm と St-*c*PEG の共重合による機械的架橋形成 (Scheme 25)

サンプル瓶に、St-*c*PEG (29)、NIPAAm、benzoyl peroxide (BPO) を DMSO に溶解させた。超音波により均一になるまで攪拌した後 dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) を添加し、12 時間放置した。

2-10-2 *c*PEG 存在下での NIPAAm の重合 (2-9-1 の対照実験) (Scheme 26)

サンプル瓶に、*c*PAA (36) 46 mg (0.02 mmol)、NIPAAm 230 mg (2.0 mmol)、benzoyl peroxide (BPO) 0.8 mg を DMSO 150 μL に溶解させた。超音波により均一になるまで攪拌した後 dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) 0.4 μL を添加し、12 時間放置した。

2-1-1 PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤特性の調査

2-11-1 種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤度測定

乾燥時の PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の重量 (W_d) を測定した。続いて室温で pH 7、pH 10、pH 11 の水溶液に 48 時間浸し、平衡膨潤時の重量 (W) を測定し、 $W - W_d / W_d \times 100$ からそれぞれの pH の水溶液中での膨潤度を算出した。

PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel には $[NIPAAm] / [St-cPEG] = [50] / [1]$ 、 $[100] / [1]$ のものを使用。pH 7,9,10 の水溶液には Wako 製の緩衝溶液を用いた。(pH 7 : Phosphate pH Standard Solution, pH 9 : Tetraborate pH Standard Solution, pH 10 : Carbonate pH Standard Solution)

2-1-2 PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の温度と膨潤体積の関係性調査

2-12-1 PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の温度と膨潤体積の関係性調査

実験 2-10-1 で調製した $[NIPAAm] / [St-cPEG] = [30] / [1]$ 、 $[50] / [1]$ 、 $[100] / [1]$ の PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel を 48 時間 MeOH に浸すことで、溶媒と未架橋ポリマーを取り除き、さらにゲルを 48 時間純水に浸すことで完全に膨潤させた。続いてゲルを 20、25、30、35、40、45、50°C の順にそれぞれ 1 時間ごと浸して、各温度で平衡膨潤に達したときのゲルの重量 (W_t) を測定した。最後にゲルをデシケーターで完全に乾燥させ、重量 (W_0) を測定した。各温度での平衡膨潤度は $(W_t - W_0 / W_0) \times 100$ より算出した。

※比較として化学架橋 PNIPAAm ゲルを、NIPAAm 230 mg (2.0 mmol)、*N,N'*-methylenebis-(acrylamide) 1.5 mg (0.01 mmol)、BPO 0.8 mg を DMSO 150 μ L に溶解させ dimethyl aminobenzene (PhNMe₂) 0.4 μ L を添加して合成し、同様に各温度での膨潤度の測定を行った。

2-13 溶媒・試薬の精製

(1) ジエチルエーテル

市販のジエチルエーテルに金属ナトリウム及びベンゾフェノンを加えて窒素雰囲気下で数時間還流後、蒸留した。

bp 34.6°C

(2) 塩化メチレン

市販の塩化メチレンに水素化カルシウムを加えて窒素雰囲気下で数時間還流後、蒸留した。

bp 40.0°C

(3) テトラヒドロフラン (THF)

市販の THF に金属ナトリウム及びベンゾフェノンを加えて窒素雰囲気下で数時間還流後、蒸留した。

bp 65.4°C

(4) トリエチルアミン

市販のトリエチルアミンに水酸化カリウムを加えて窒素雰囲気下で2時間還流後、蒸留した。

bp 90.0°C

(5) *t*-BA

市販の *t*-BA を減圧蒸留にて精製し、アンプル管に取り分け封管後、冷暗所に保存した。

bp 35°C (30 mm Hg)

(6) 塩化リチウム

市販の塩化リチウムを 300°C で、12 時間過熱乾燥して用いた。

(7) ジフェニルエチレン

市販のジフェニルエチレンを減圧乾燥によって精製し、アンプル管に取り分け封管後、冷暗所に保存した。

bp 101°C (1 mm Hg)

(8) N-イソプロピルアクリルアミド

市販 N-イソプロピルアクリルアミドをヘキサンで再結晶し、サンプル瓶に入れて冷暗所に保存した。

(9) ジメチルアミノベンゼン

市販のジメチルアミノベンゼンを減圧蒸留にて精製した。

bp 82°C (30 mm Hg)

(10) 過酸化ベンゾイル (BPO)

市販の過酸化ベンゾイルをベンゼンで再結晶し、サンプル瓶に入れて冷暗所に保存した。

2-14 使用した装置

(1) ^1H NMR、 ^{13}C NMR スペクトル測定

JOEL JNM-EX270 型 高分解能核磁気共鳴装置

JOEL JNM-EX500 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

SHIMADZU 製 Kompact-2 型 レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置

(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

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

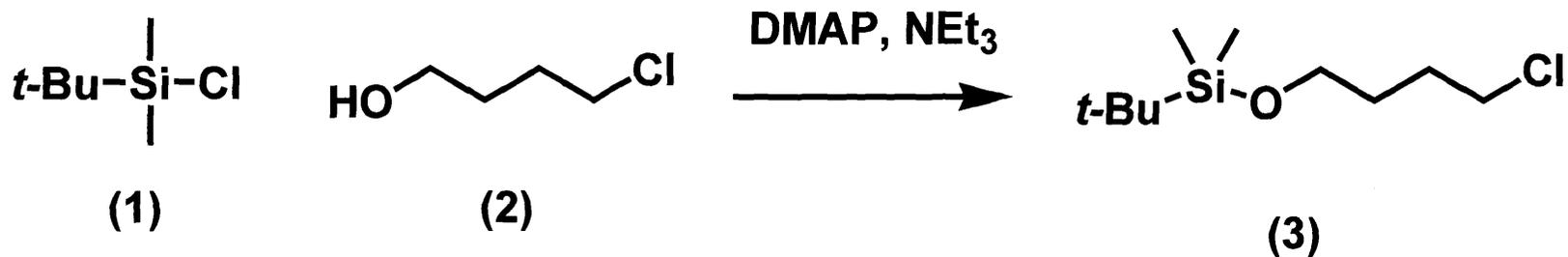
Yanaco MP-S3 型 融点測定装置

(6) 元素分析

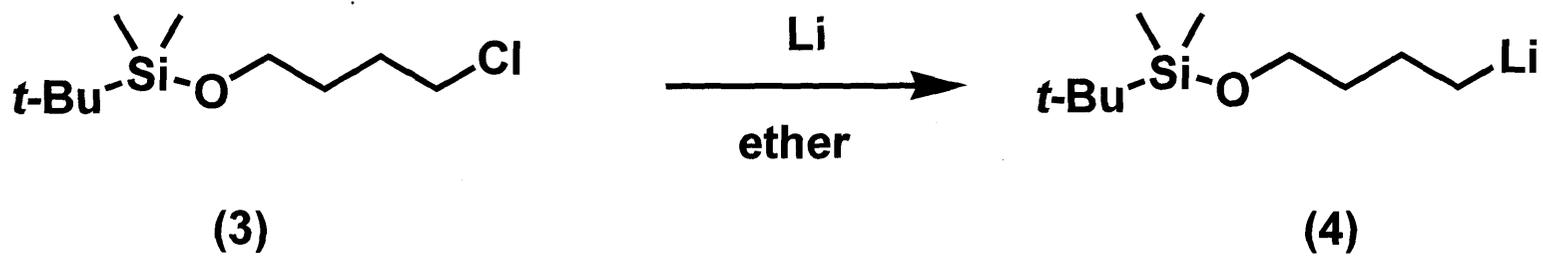
Yanaco CHN CORDER MT-5 型 元素分析装置

(7) 恒温槽

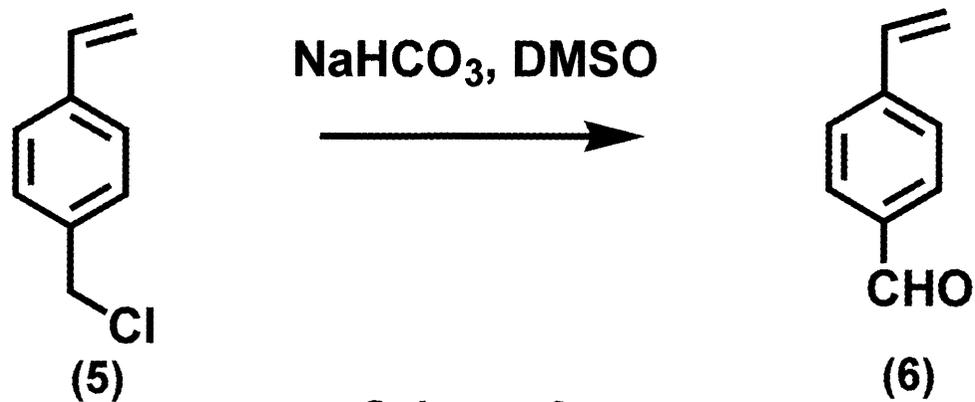
EYELA OHB-1000G



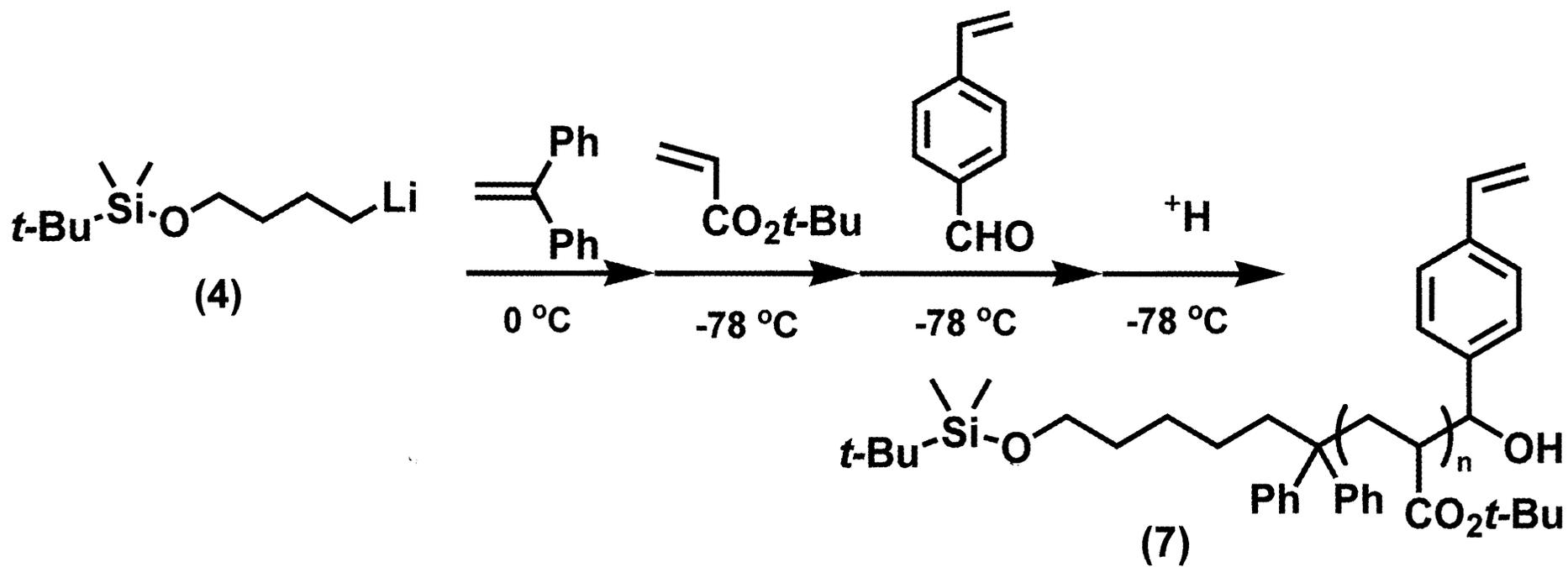
Scheme 1



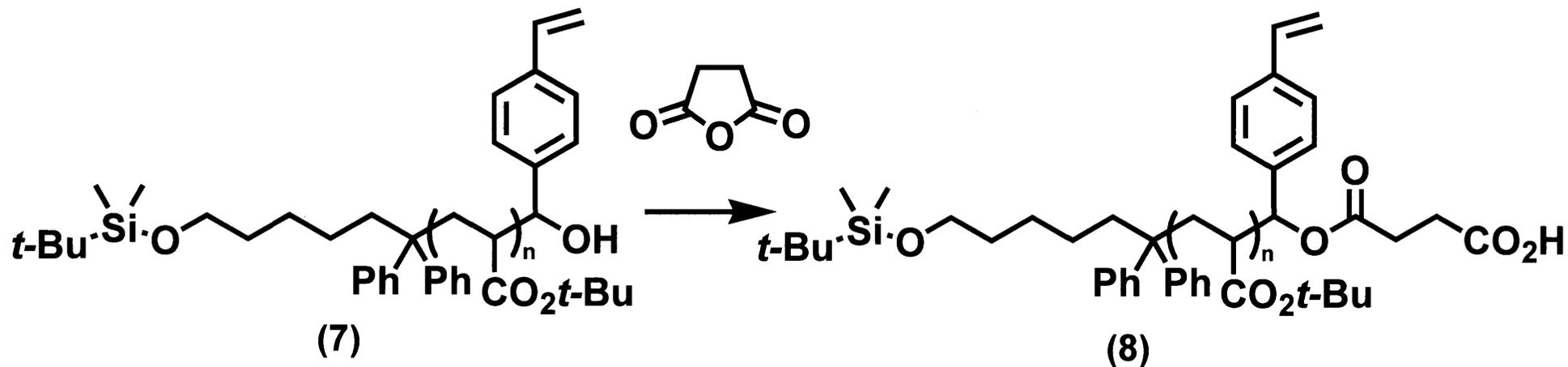
Scheme 2



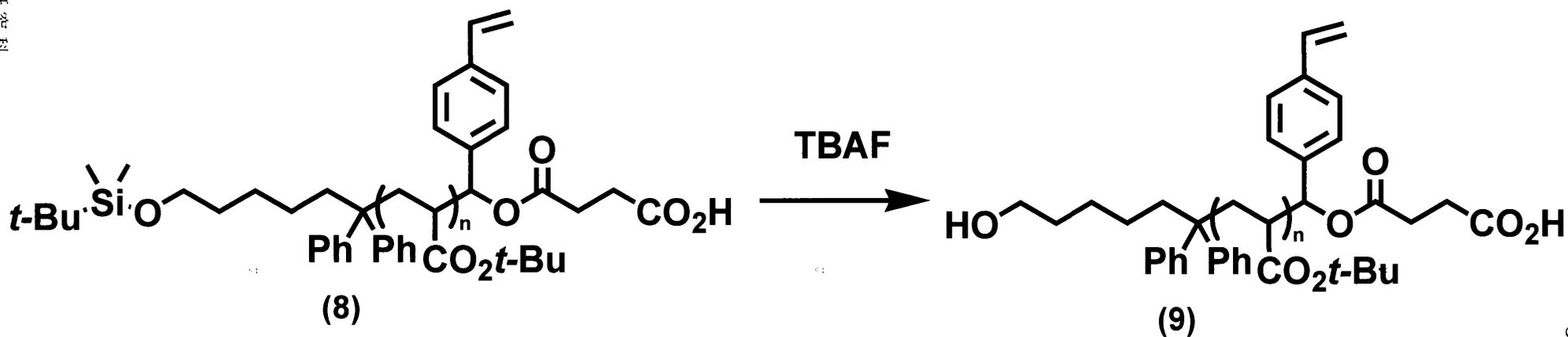
Scheme 3



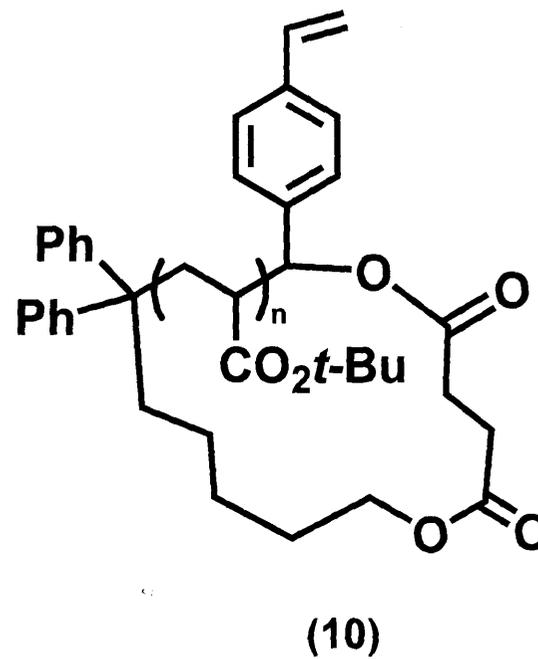
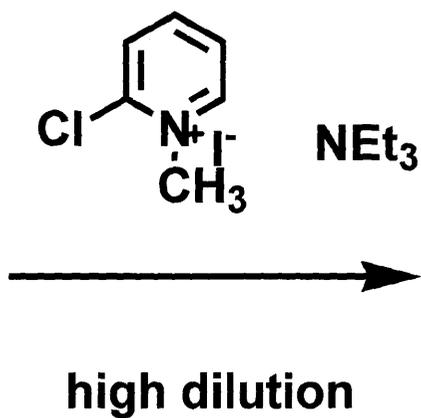
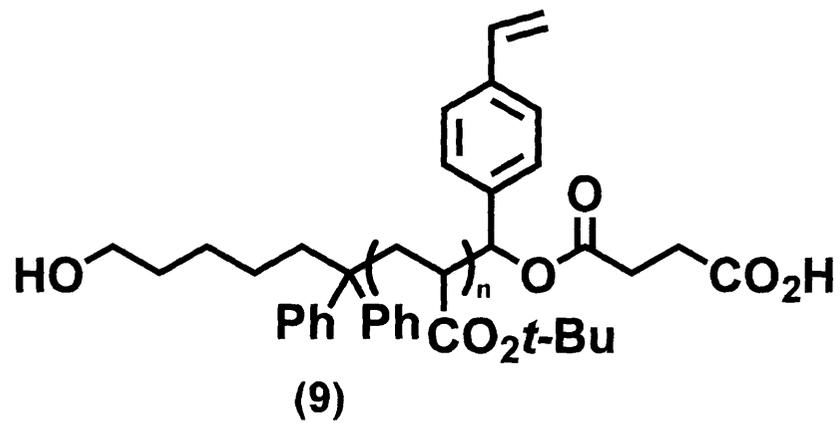
Scheme 4



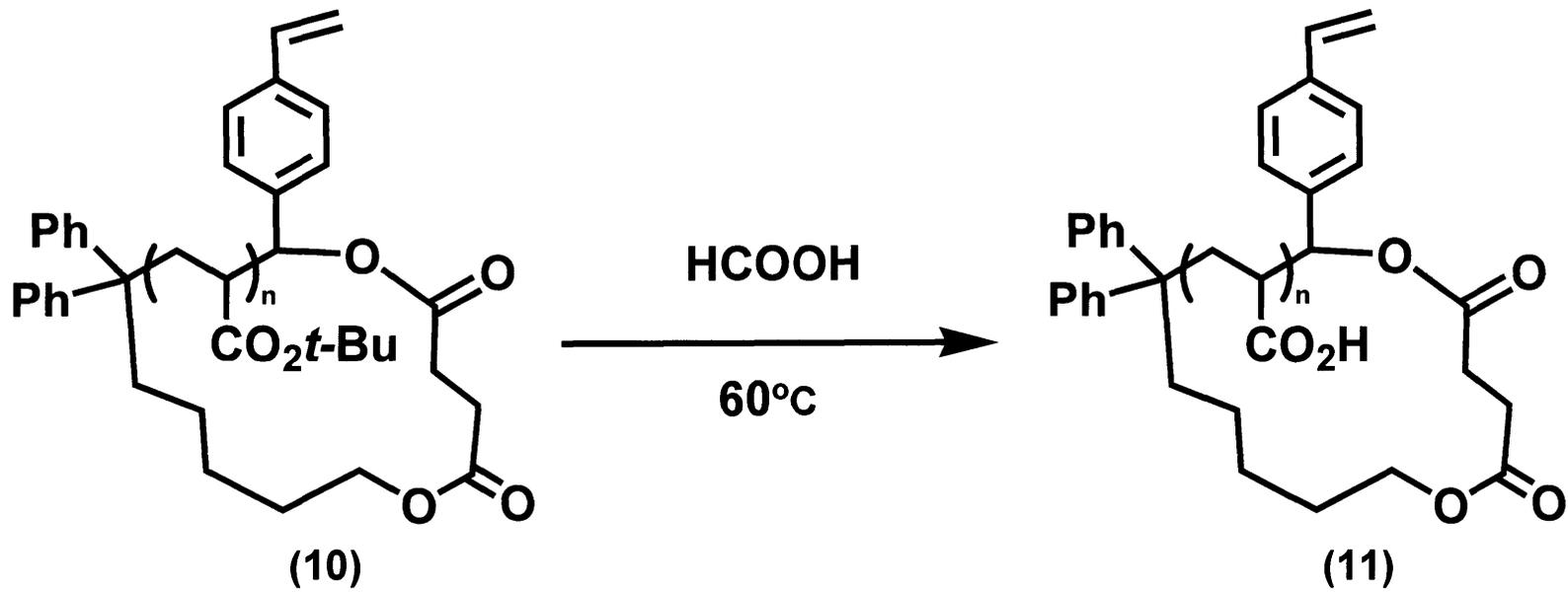
Scheme 5



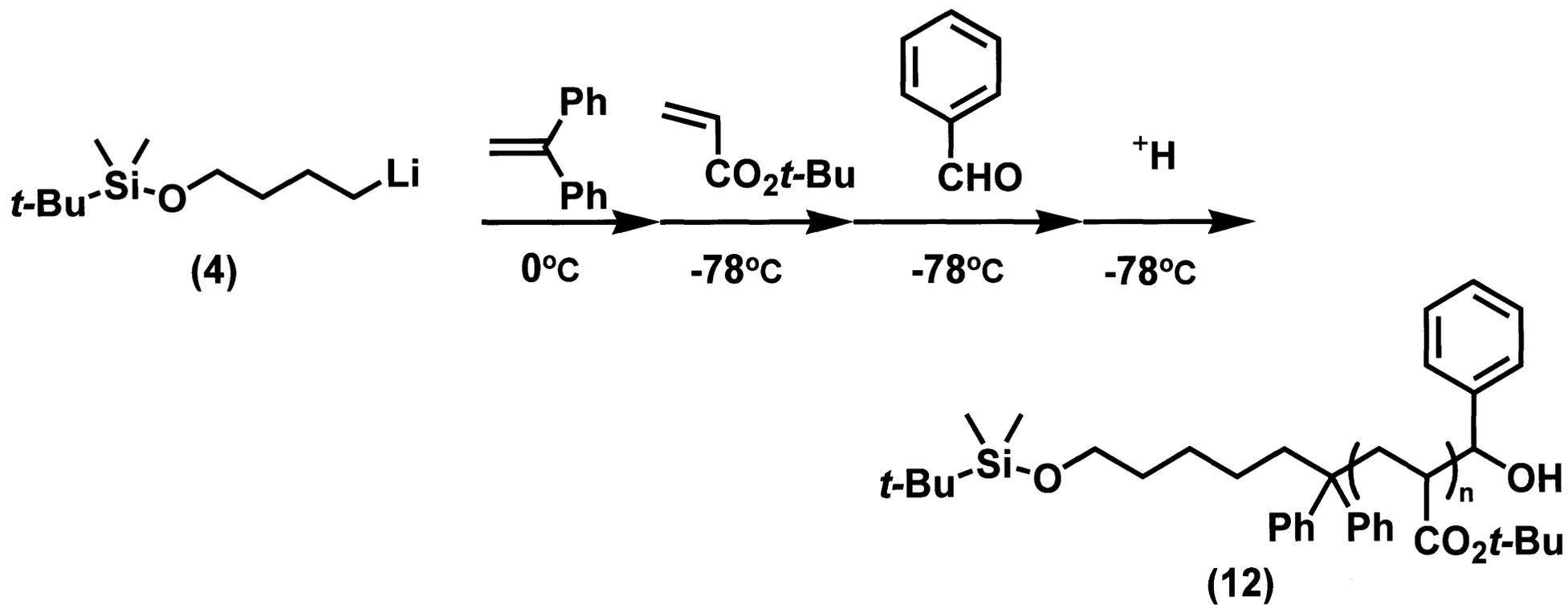
Scheme 6



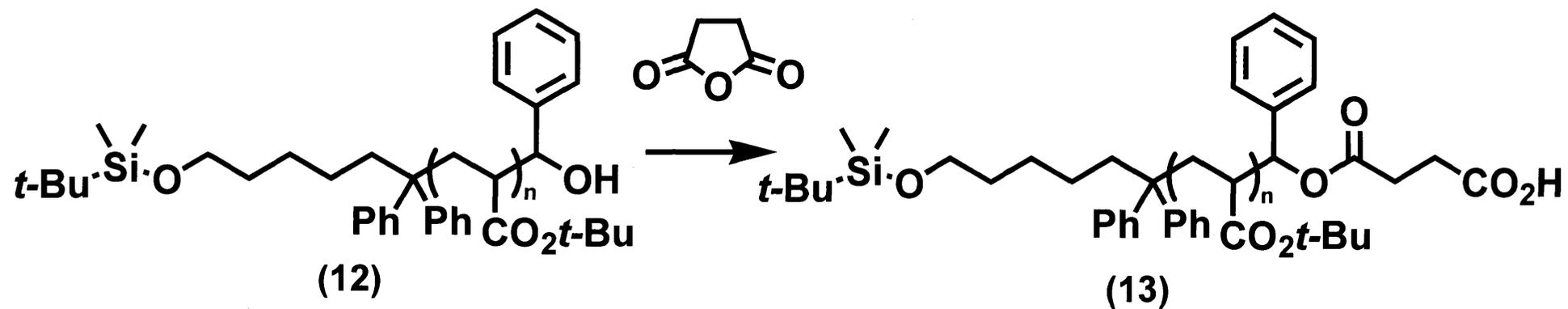
Scheme 7



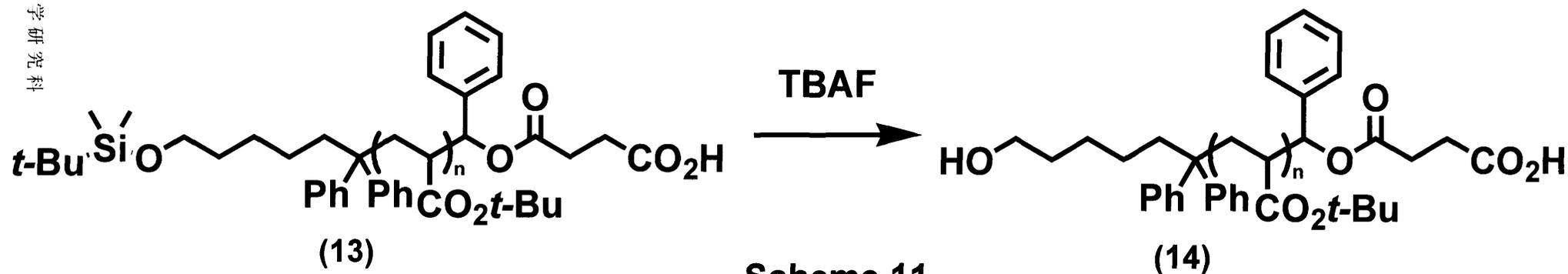
Scheme 8



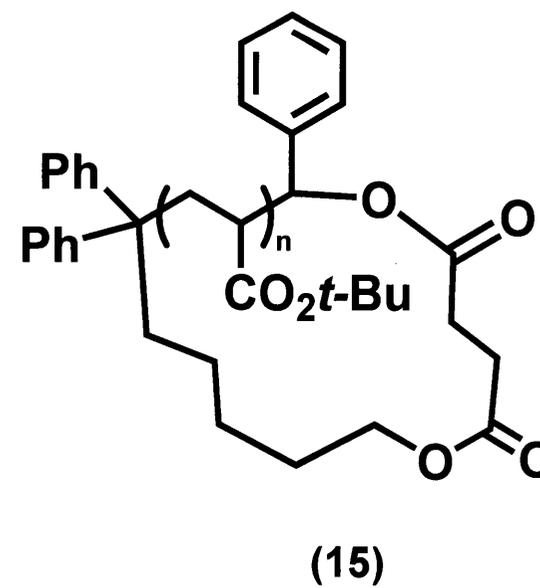
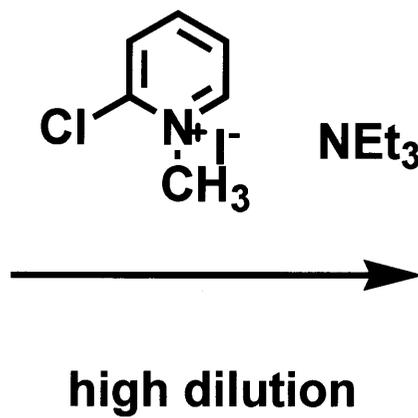
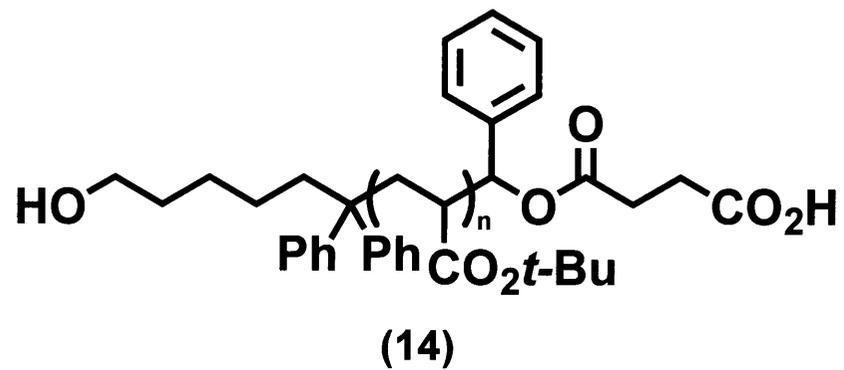
Scheme 9



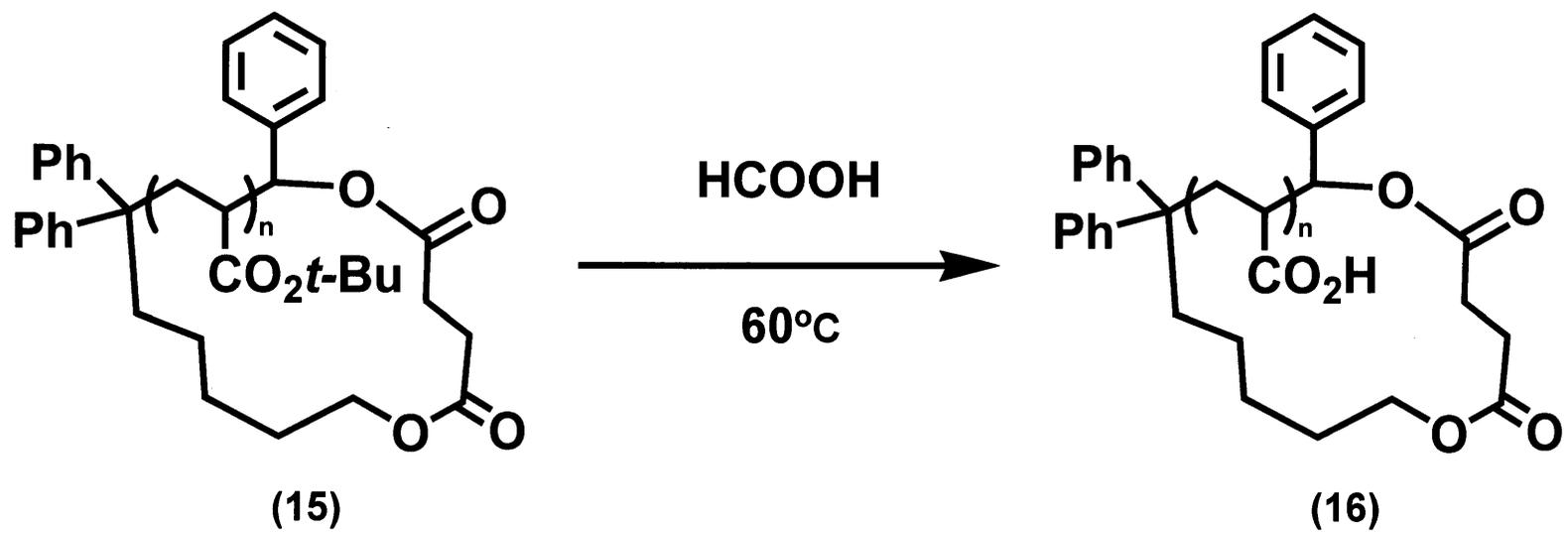
Scheme 10



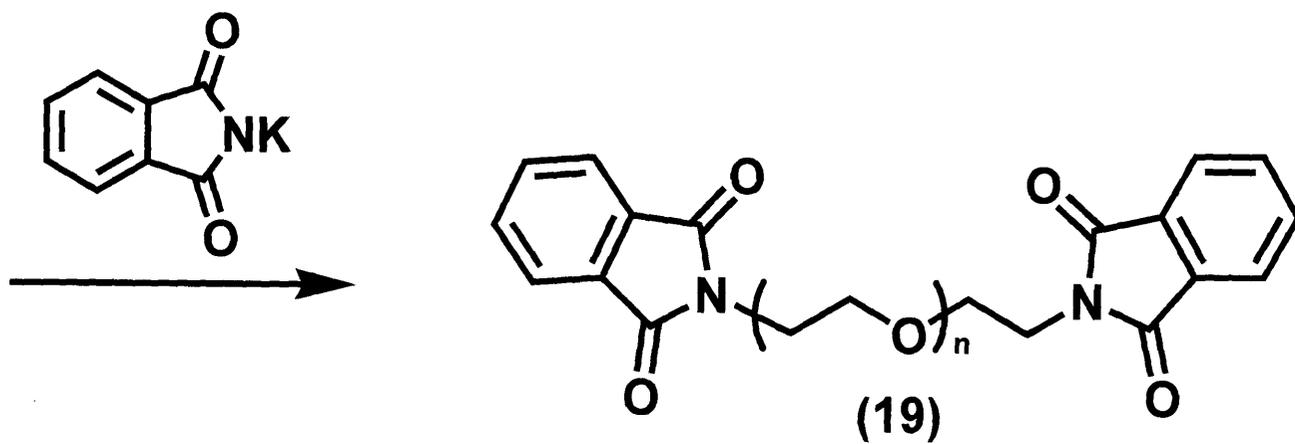
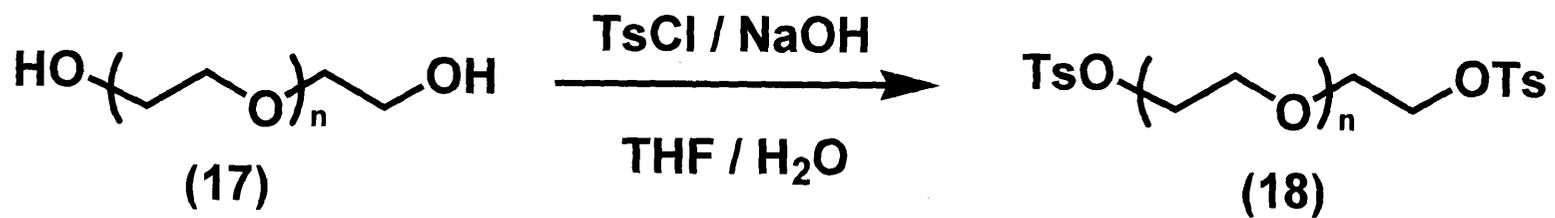
Scheme 11



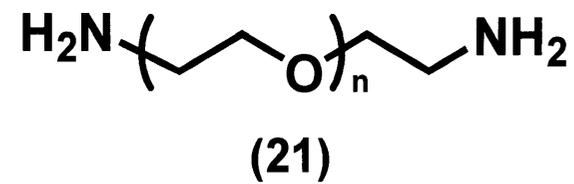
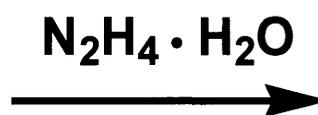
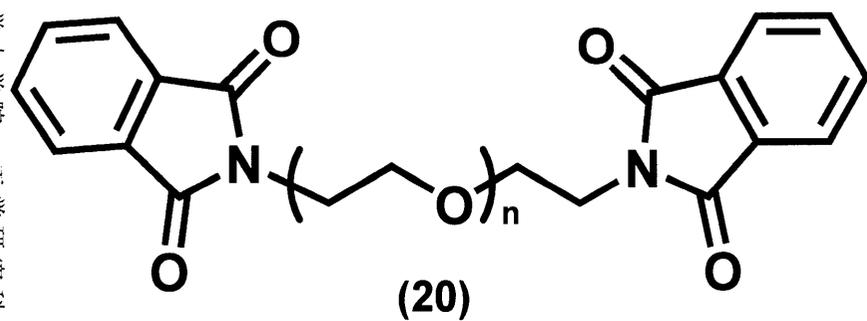
Scheme 12



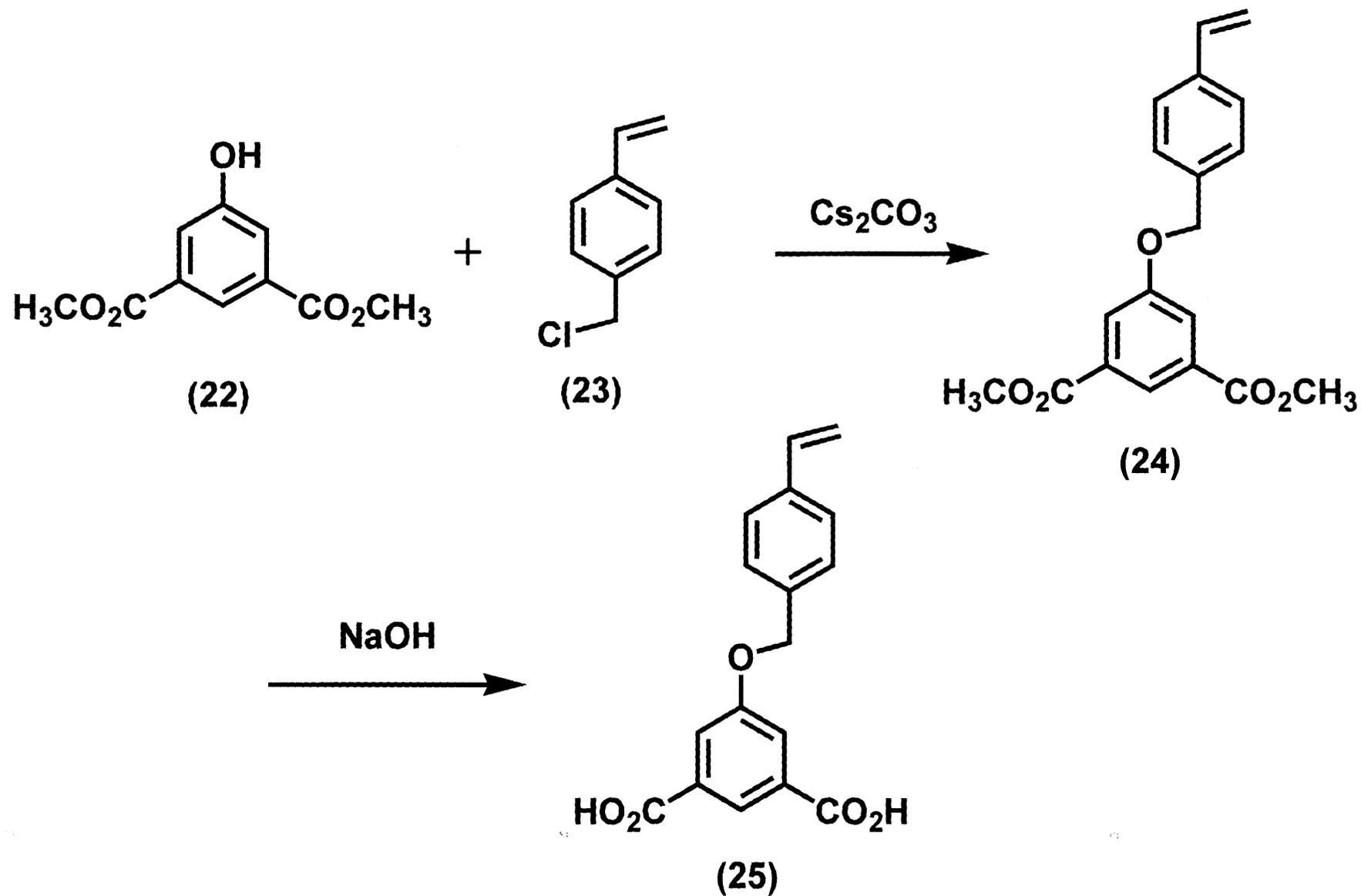
Scheme 13



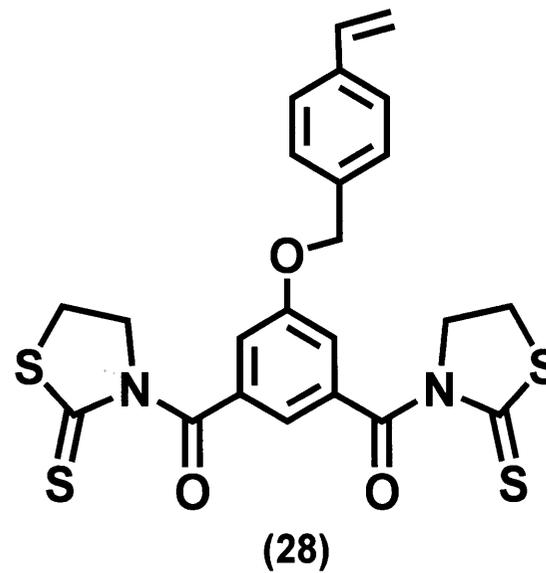
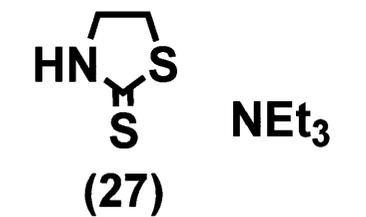
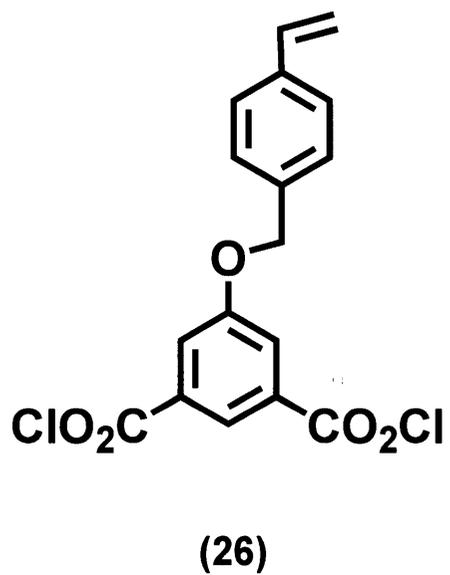
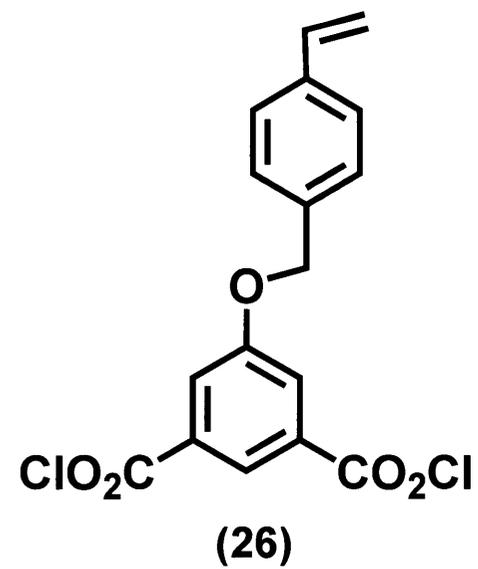
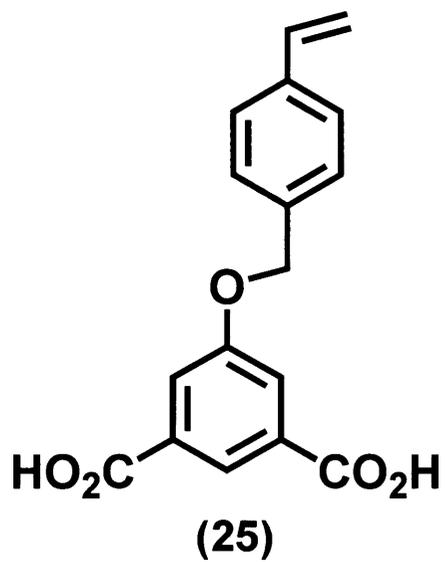
Scheme 14



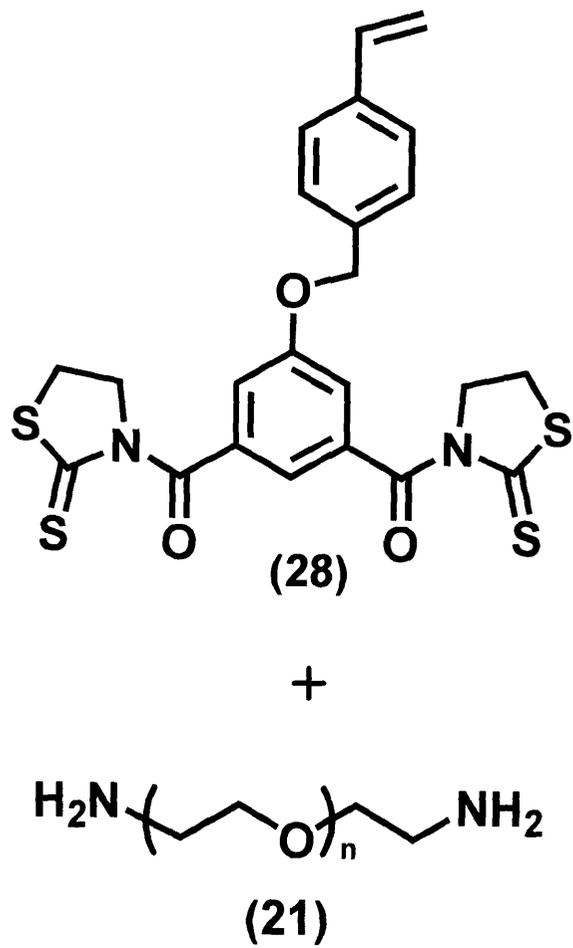
Scheme 15



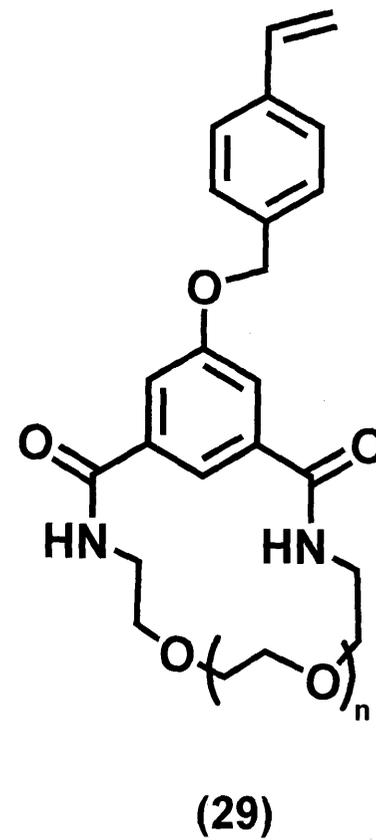
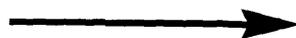
Scheme 16



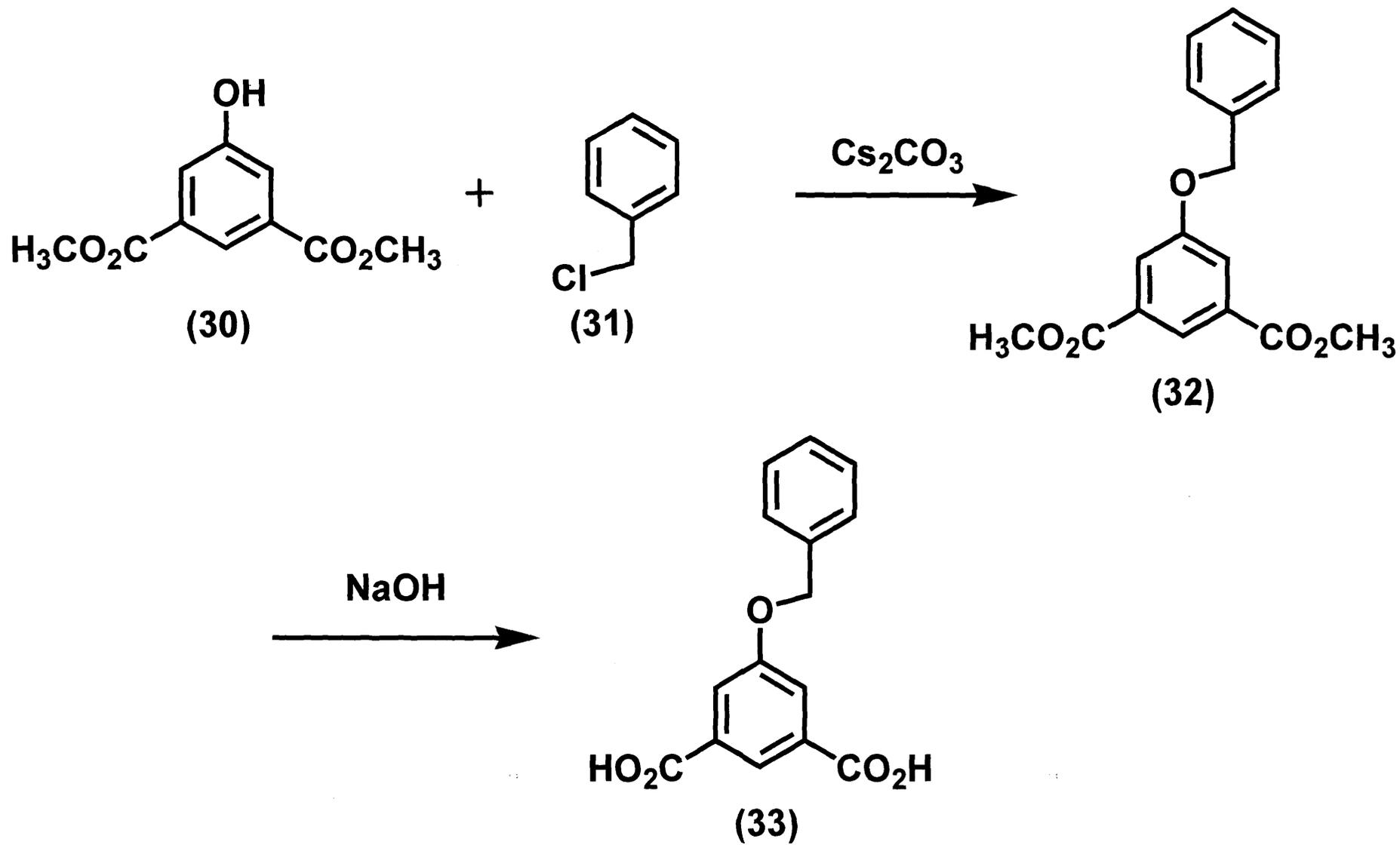
Scheme 17



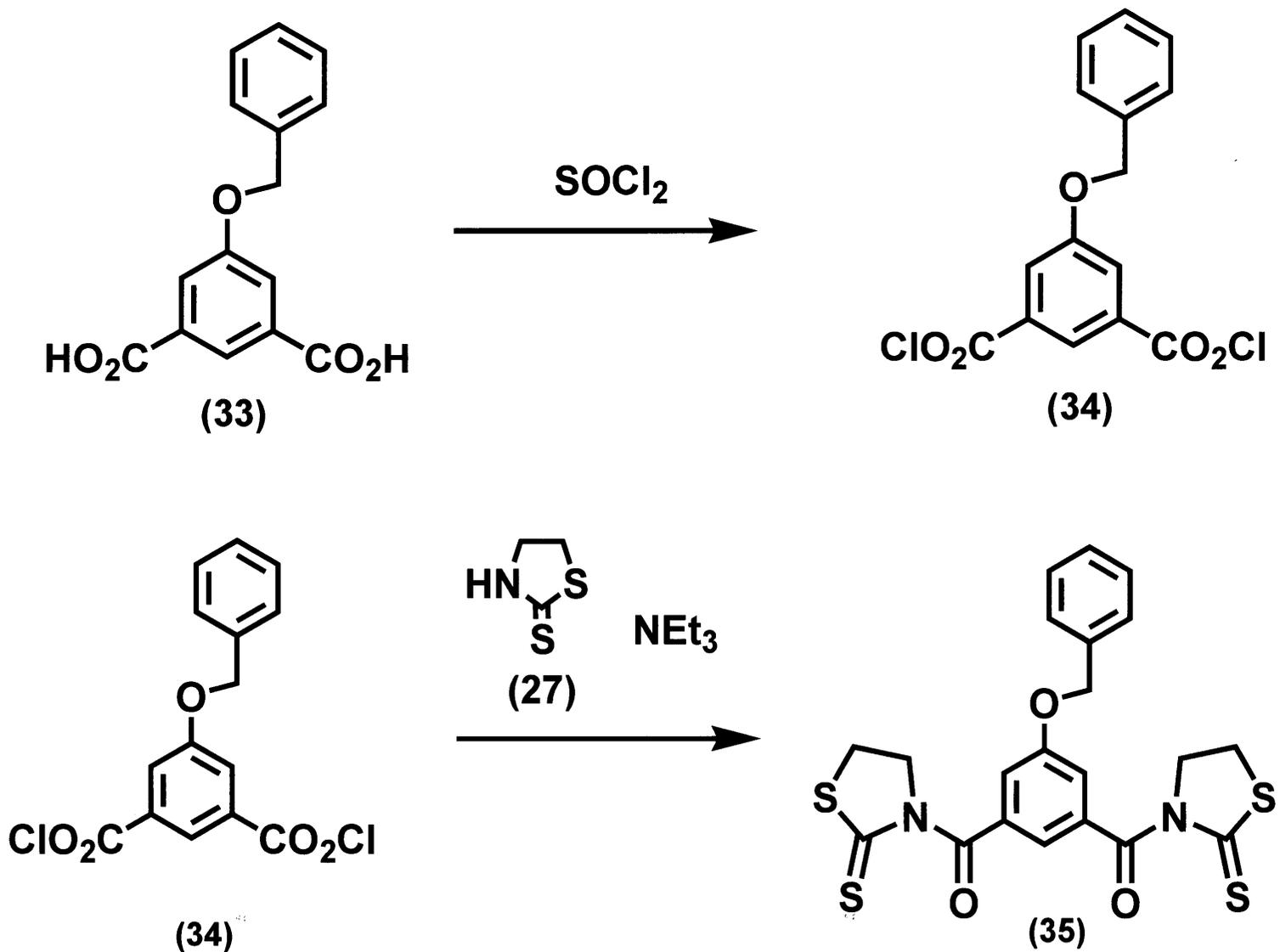
high dilution



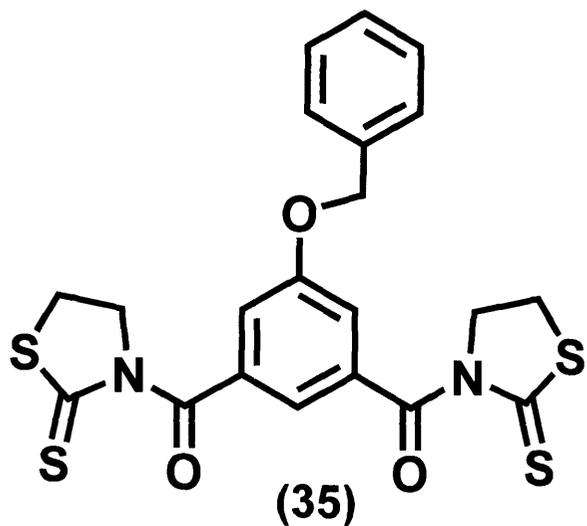
Scheme 18



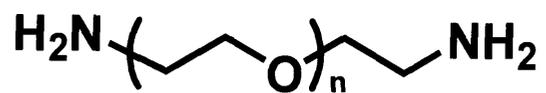
Shceme 19



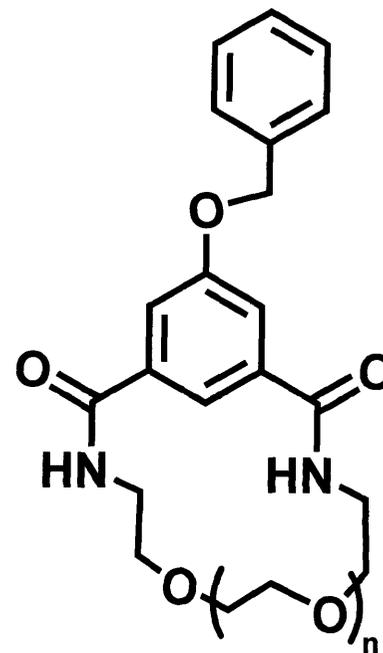
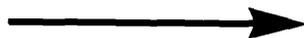
Scheme 20



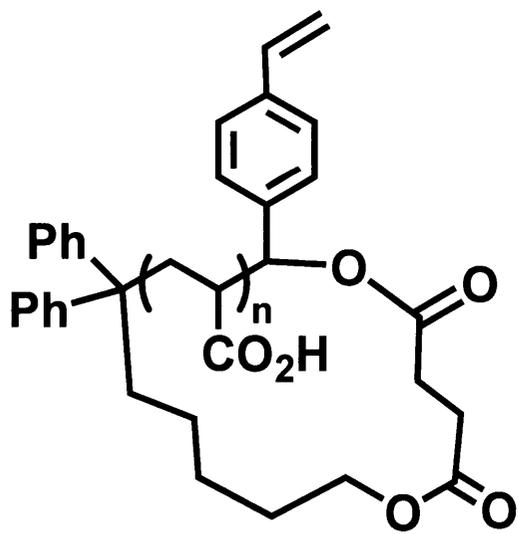
+



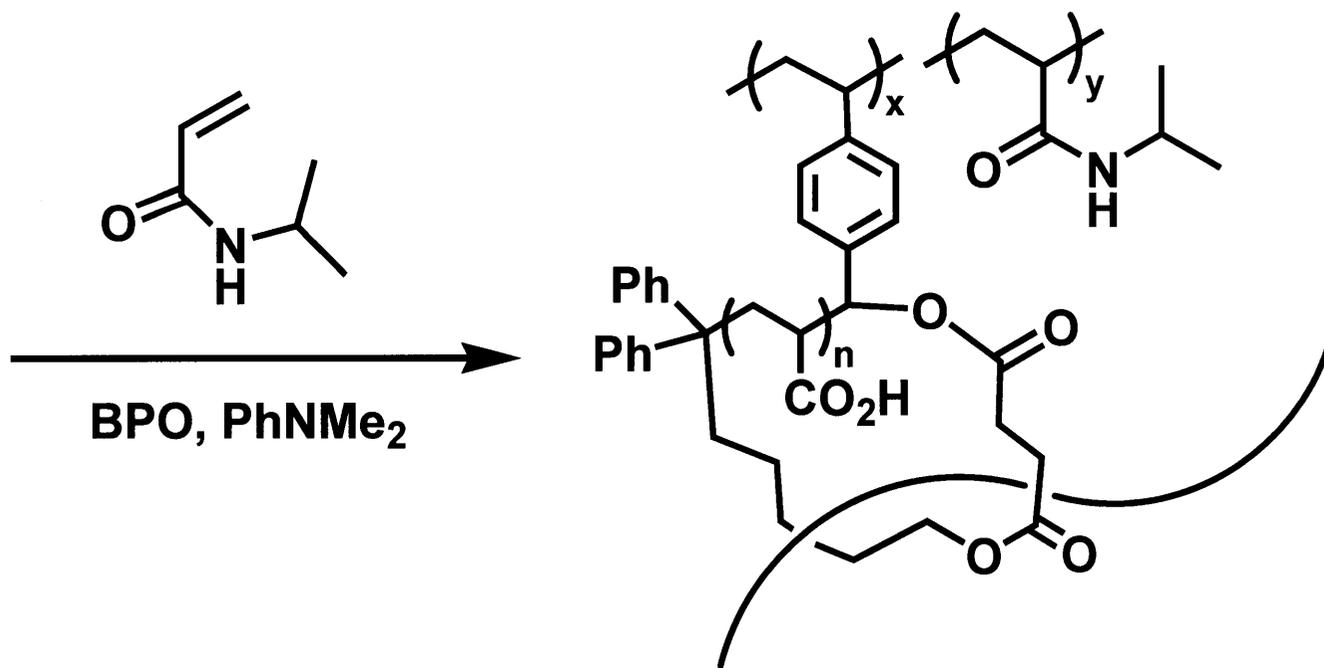
high dilution



Shceme 21

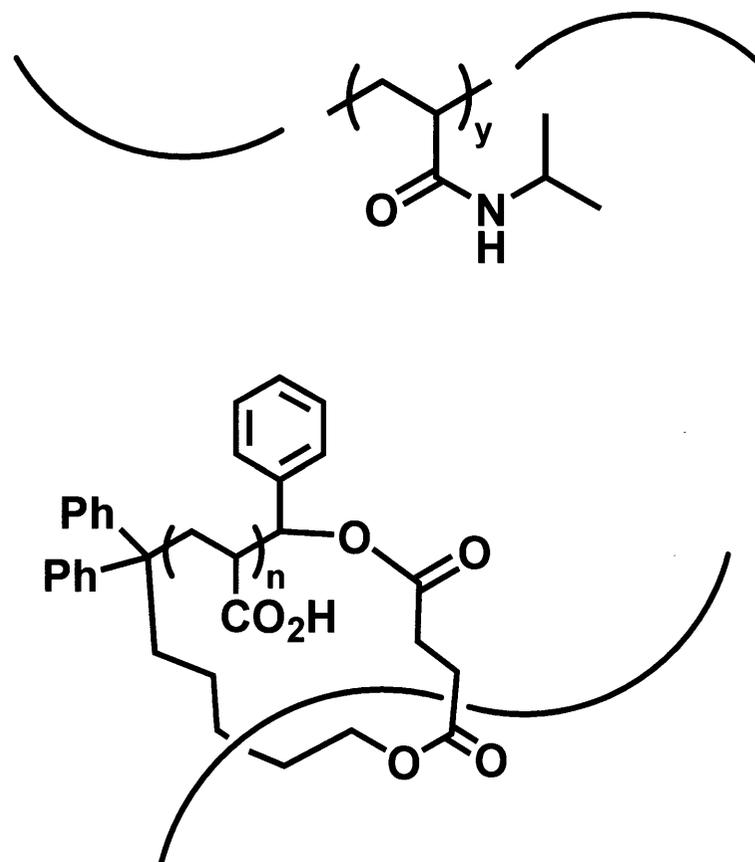
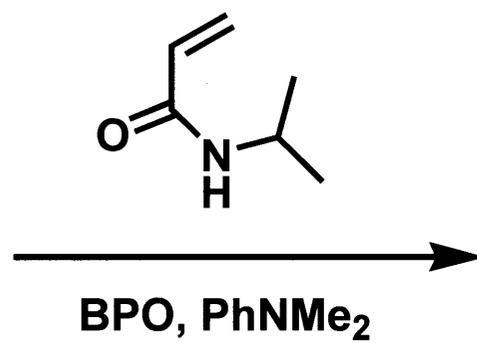
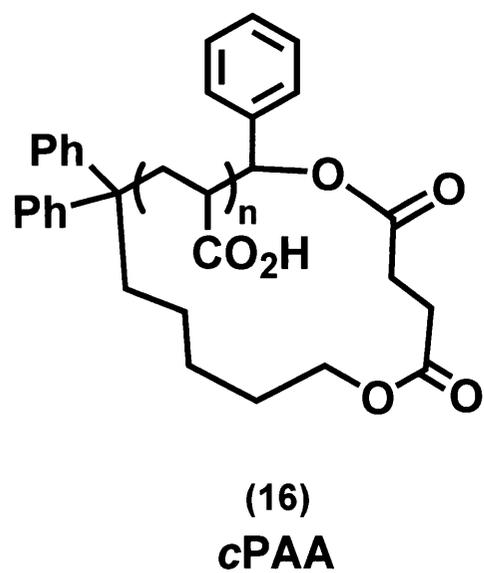


(11)
St-cPAA

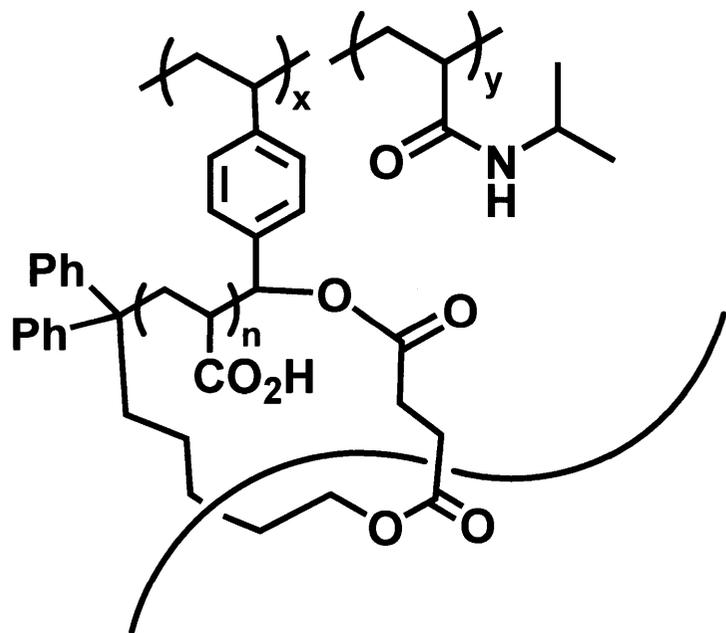


St-cPAA-PNIPPAm Gel

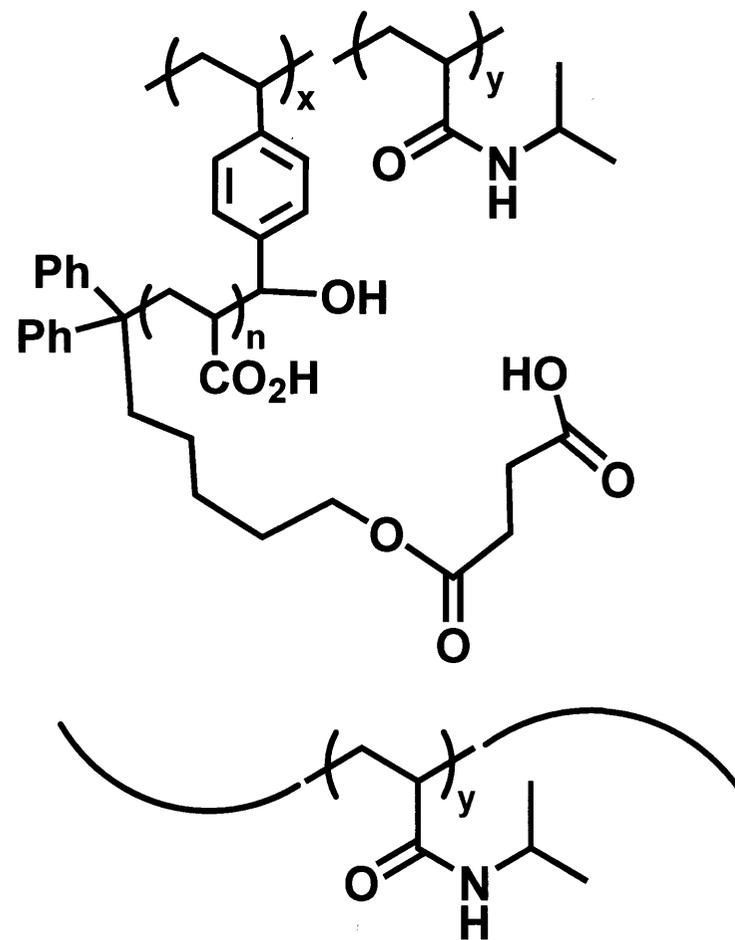
Scheme 22



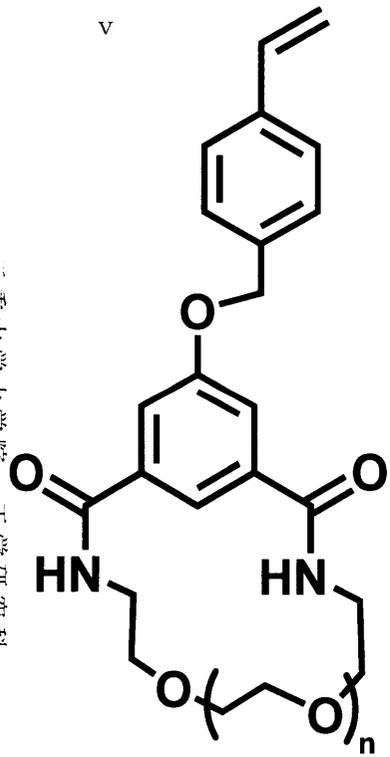
Scheme 23



St-cPAA-PNIPPAm Gel

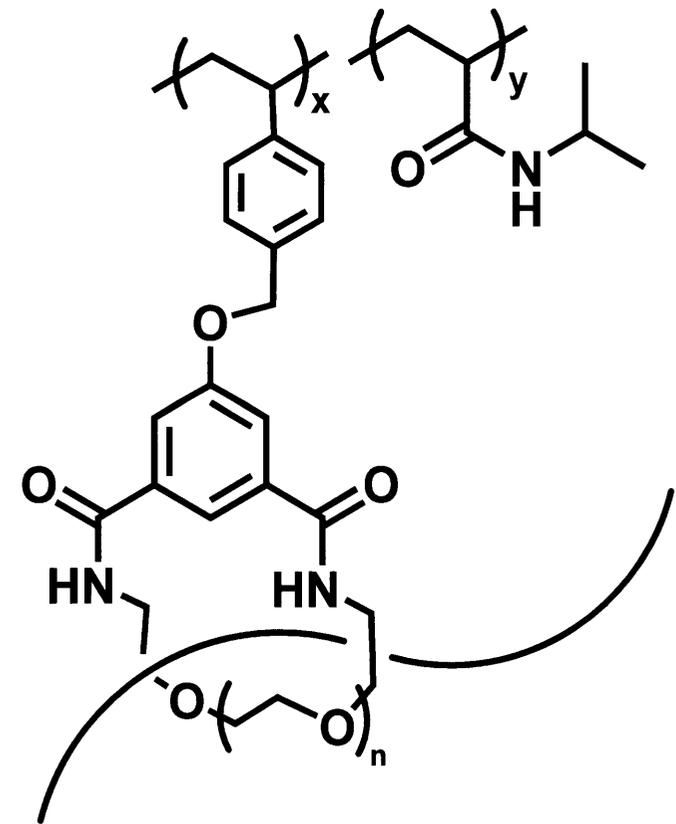
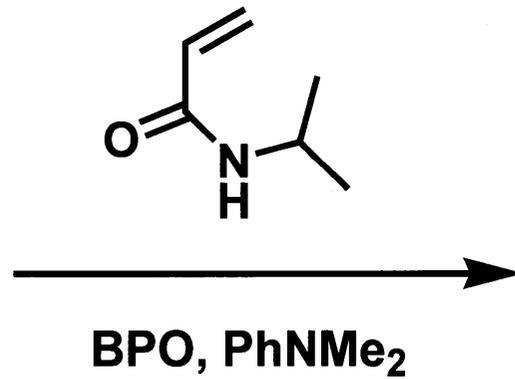


Scheme 24



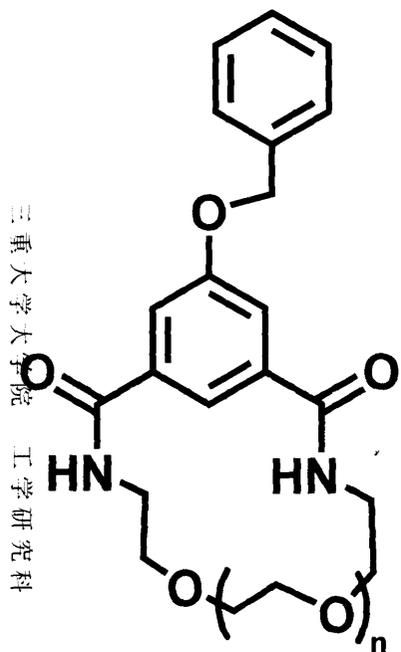
(29)

St-cPEG

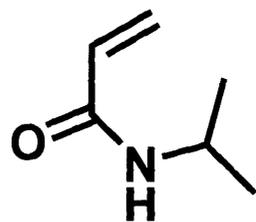


St-cPEG-PNIPAAm Gel

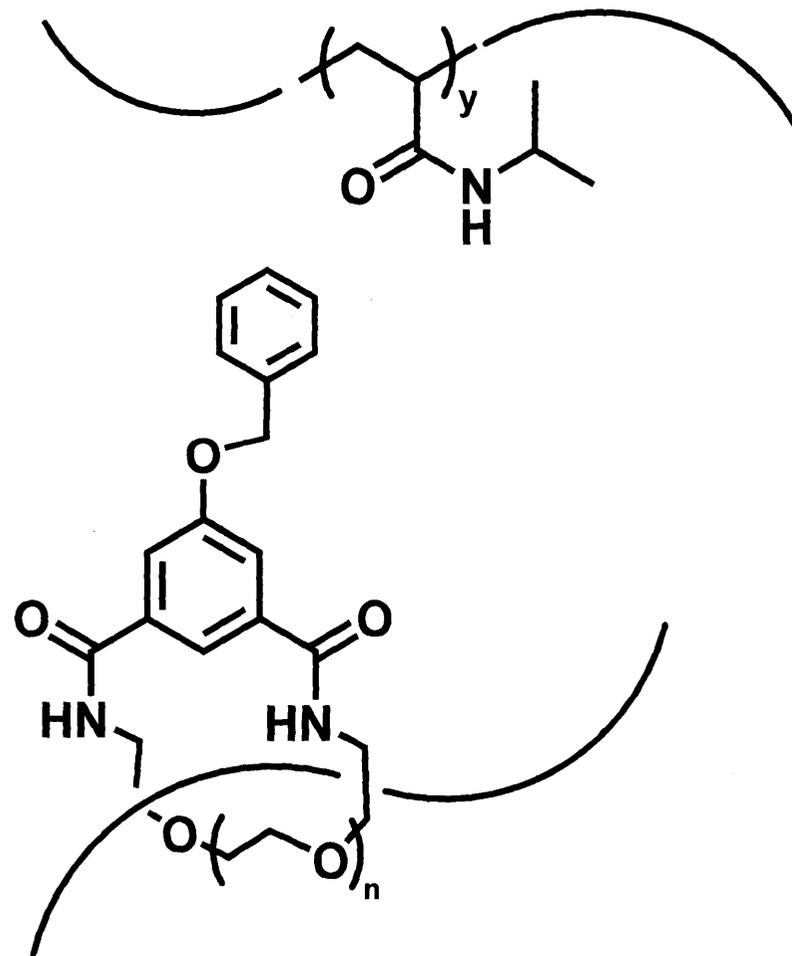
Scheme 25



(36)
cPEG



BPO, PhNMe₂



Scheme 26

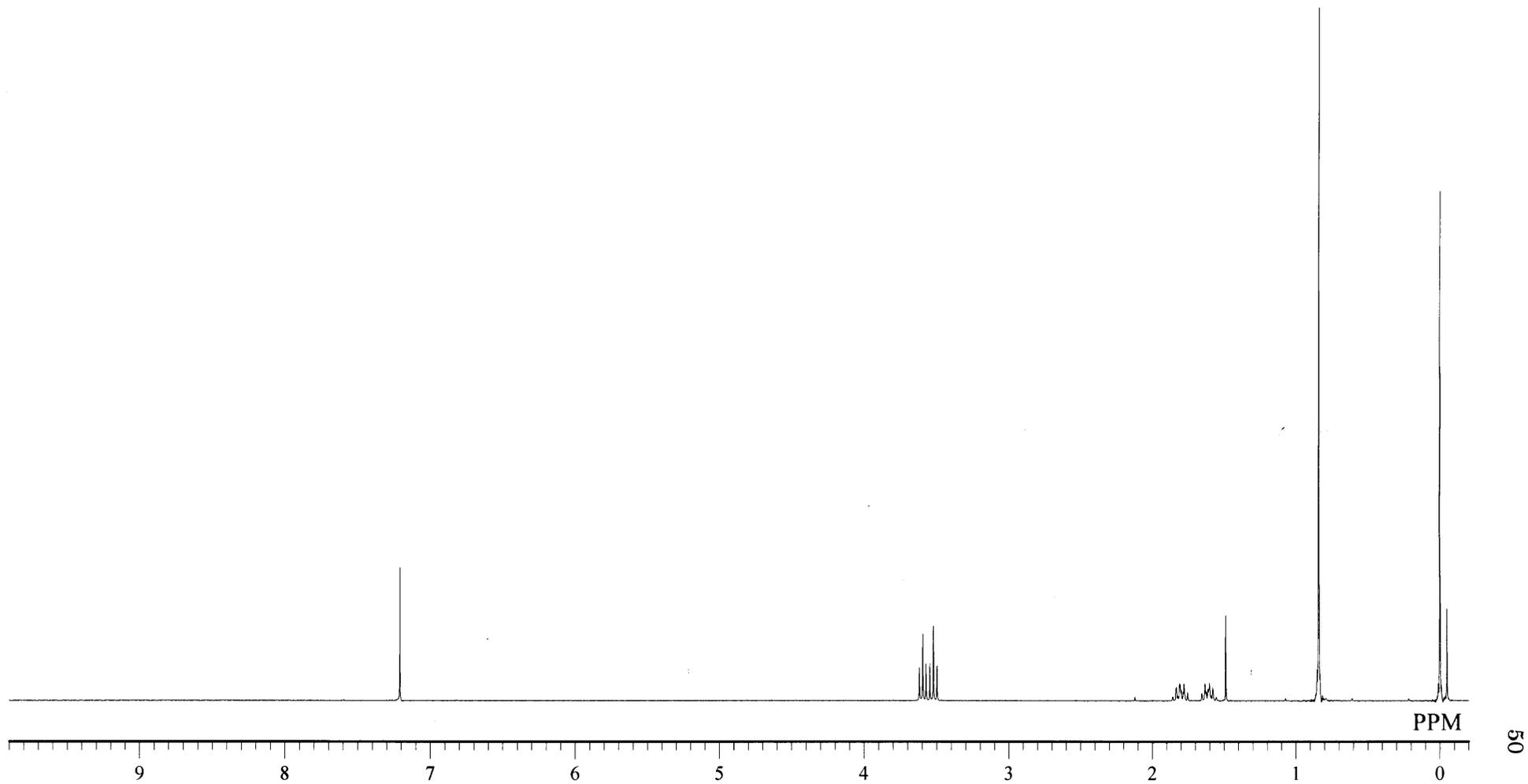


Figure 1. ^1H NMR spectrum of 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (**3**) (CDCl_3)

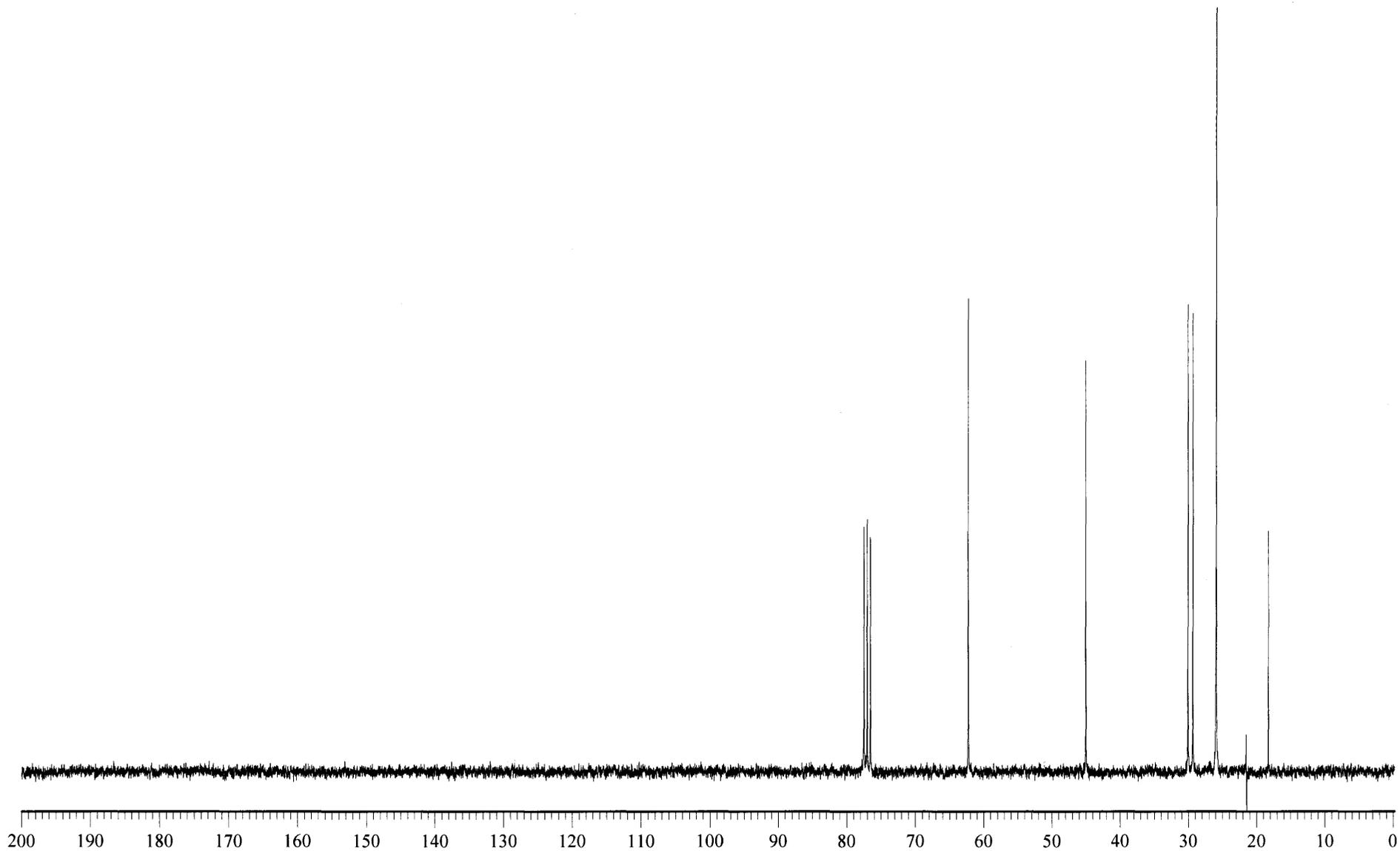


Figure 2. ^{13}C NMR spectrum of 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (**3**) (CDCl_3)

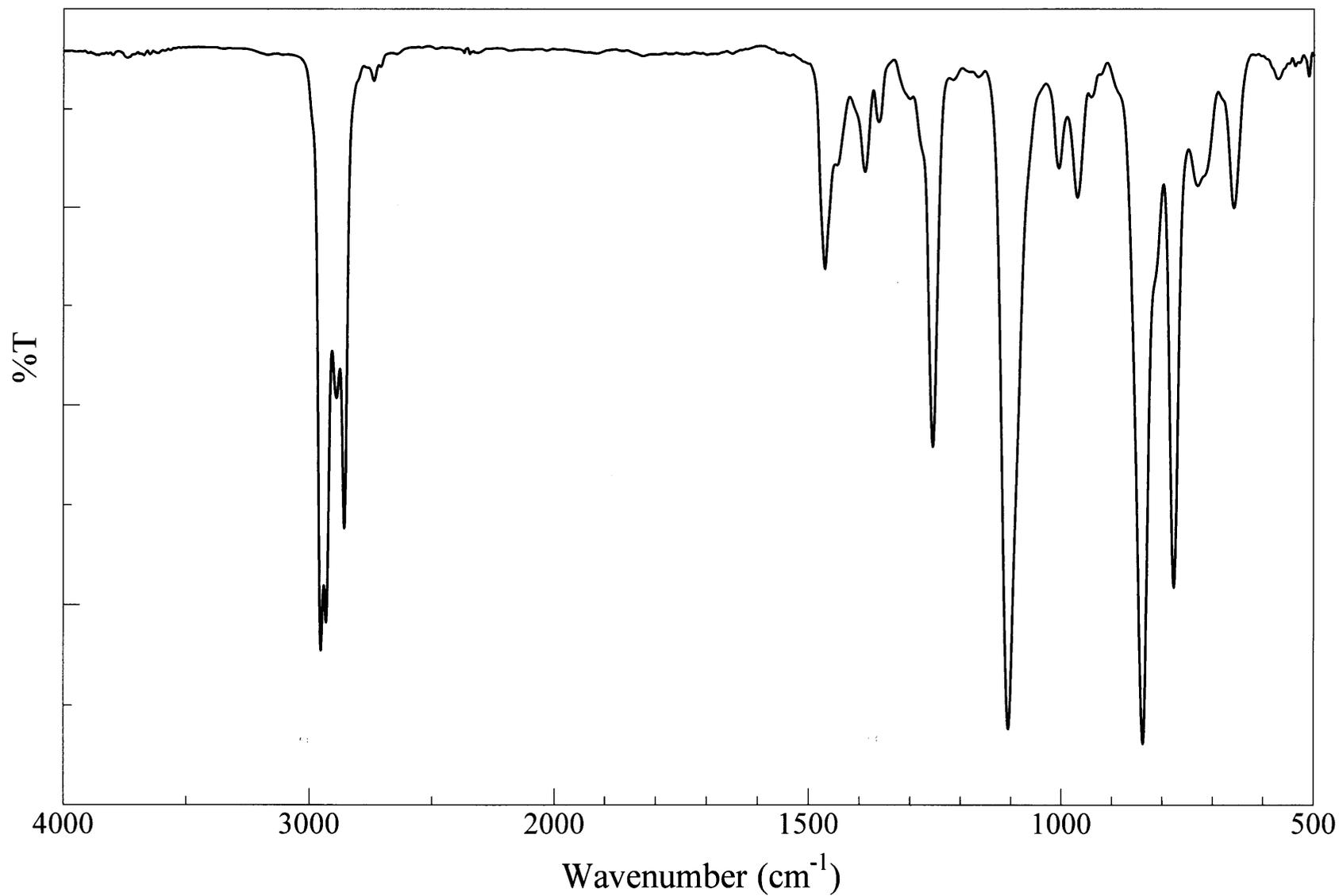


Figure 3. IR spectrum of 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (**3**) (NaCl)

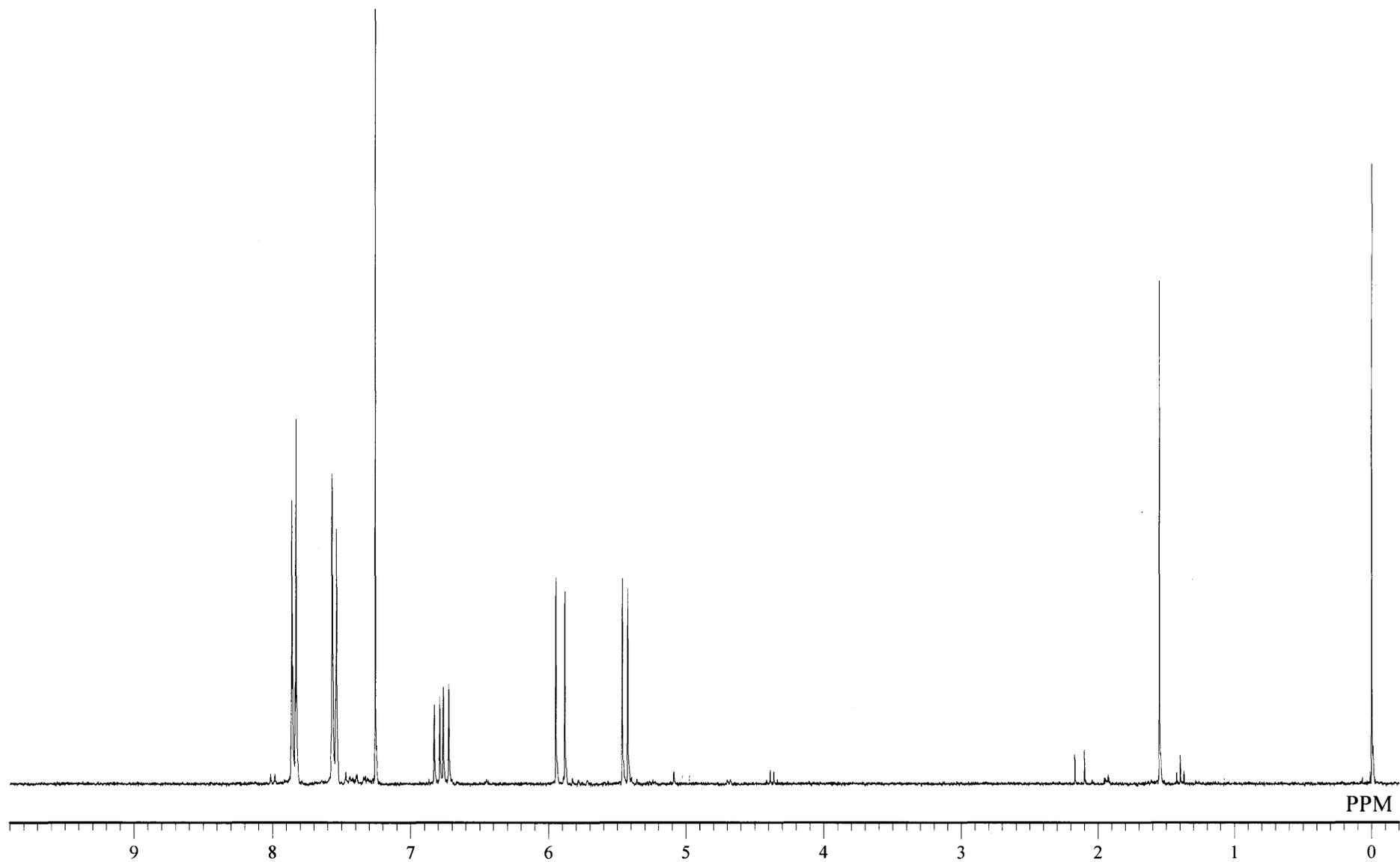


Figure 4. ^1H NMR spectrum of 4-formylstyrene (6) (CDCl_3)

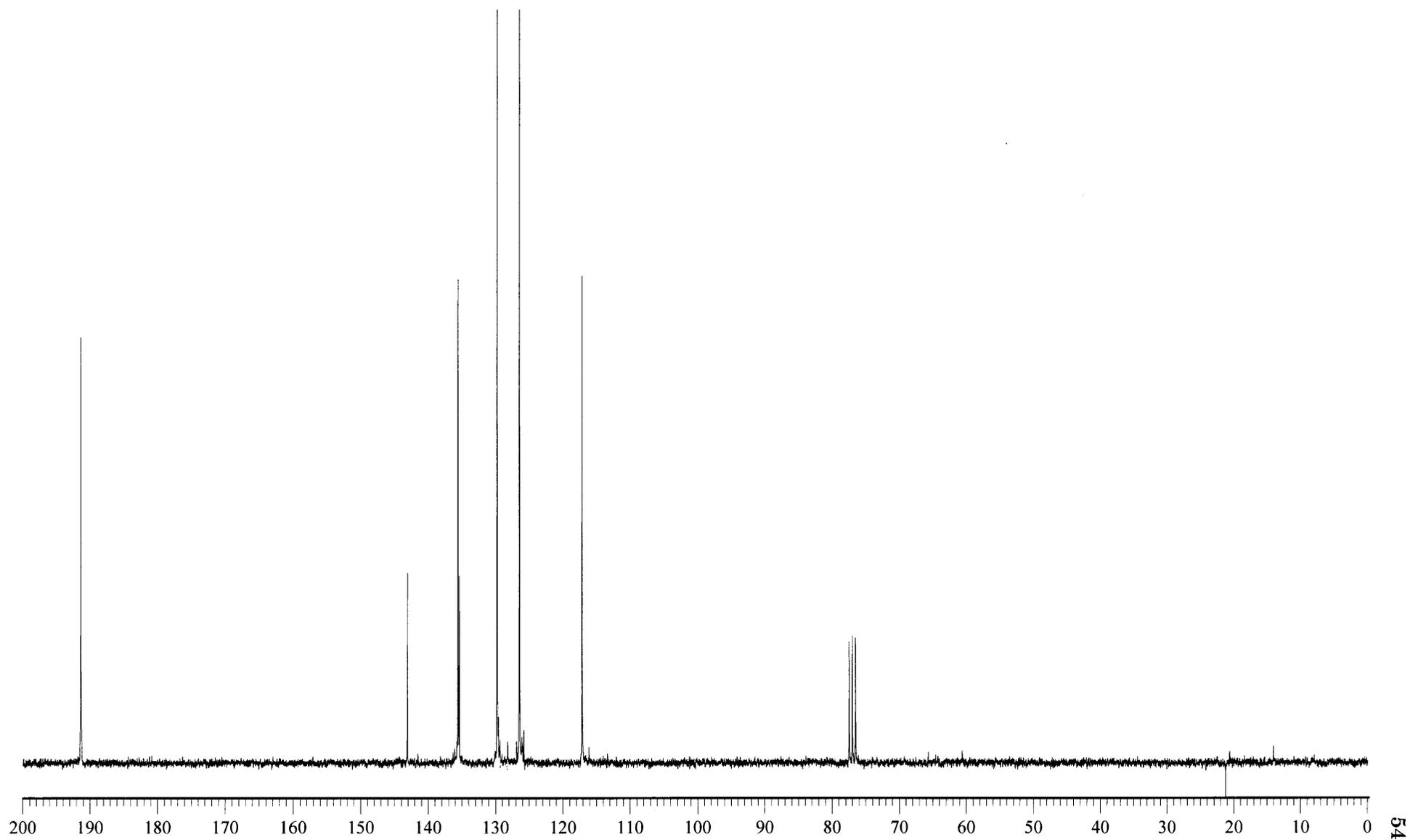


Figure 5. ^{13}C NMR spectrum of 4-formylstyrene (6) (CDCl_3)

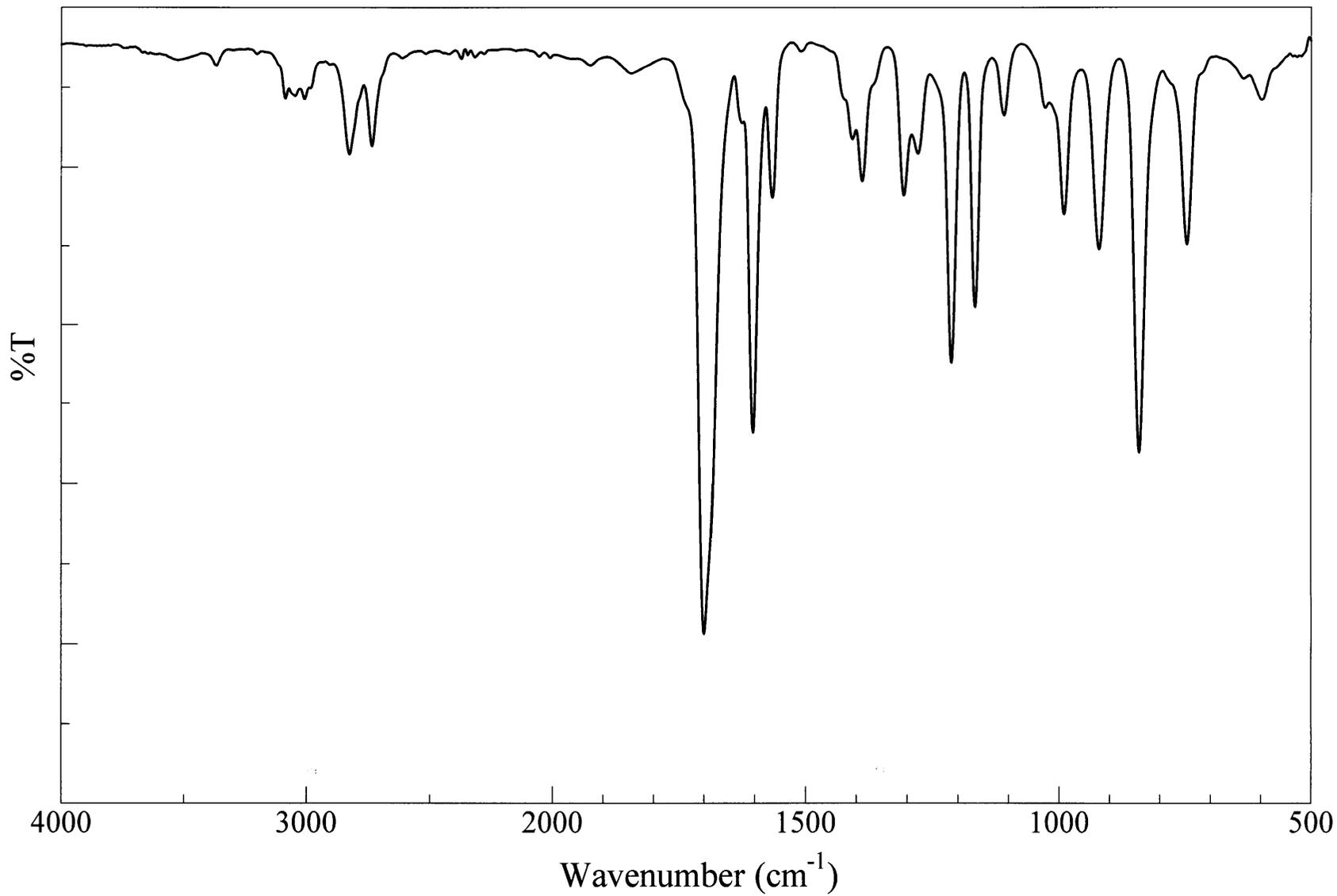


Figure6. IR spectrum of 4-formylstyrene (6) (NaCl)

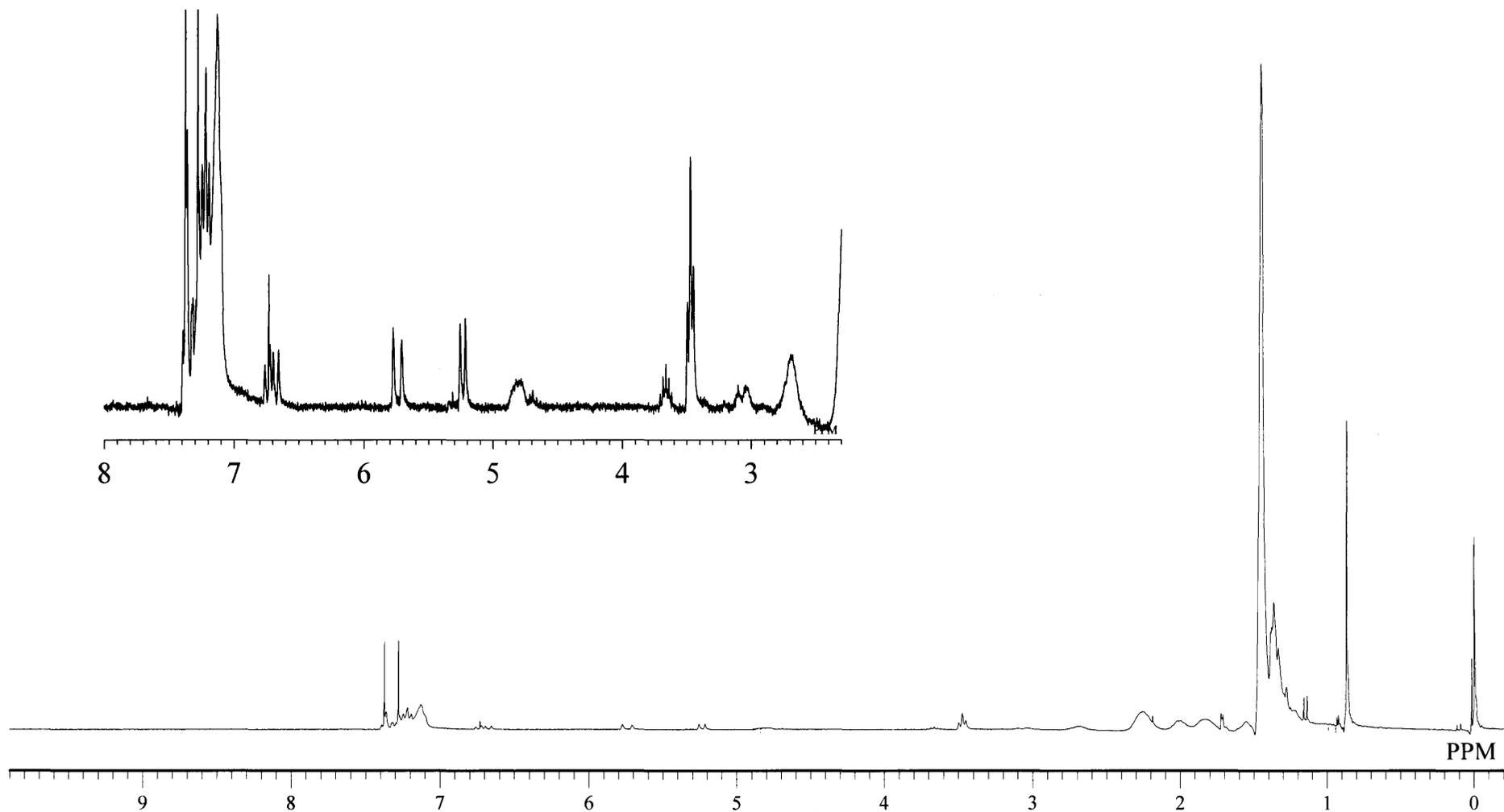


Figure 7. ^1H NMR spectrum of PtBA-1 (7) (CDCl_3)

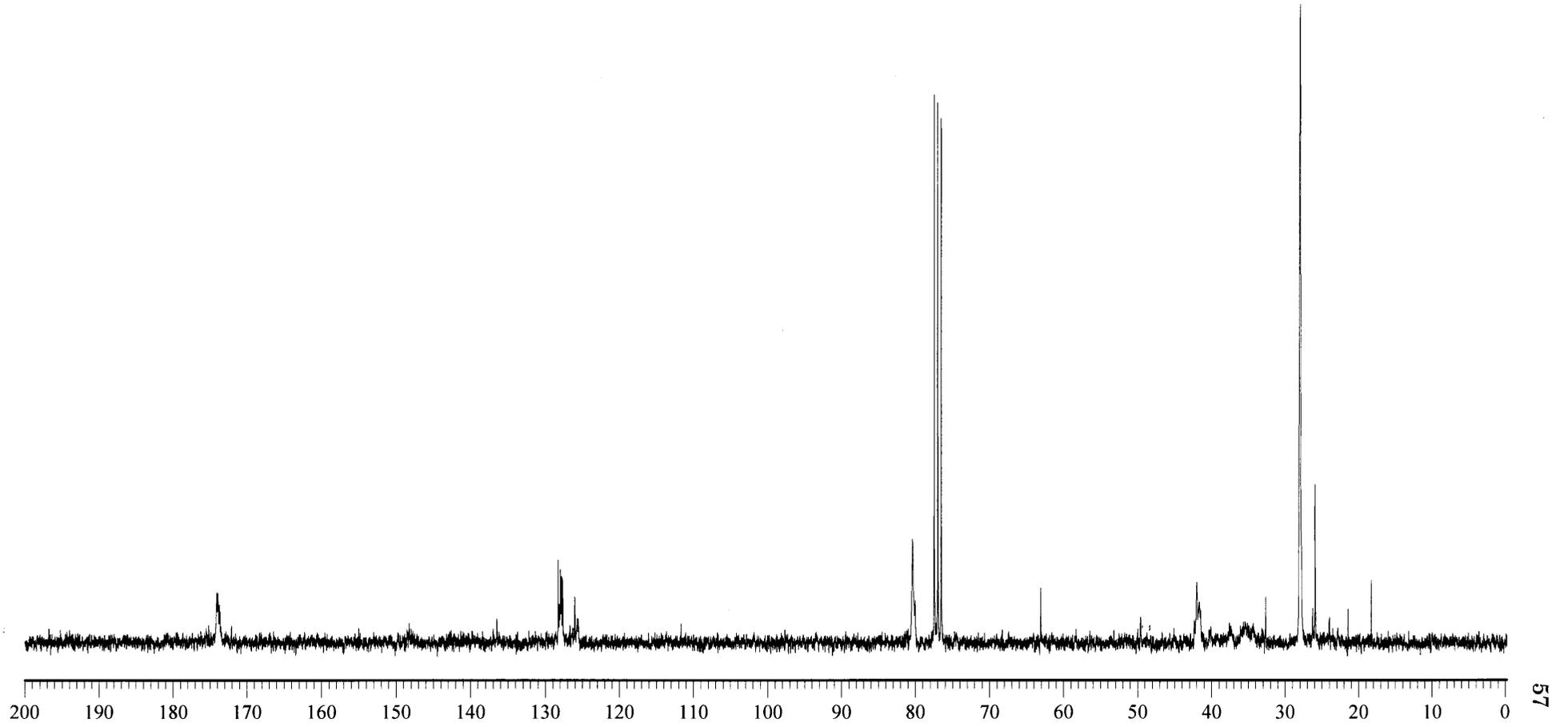


Figure 8. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-1 (7) (CDCl_3)

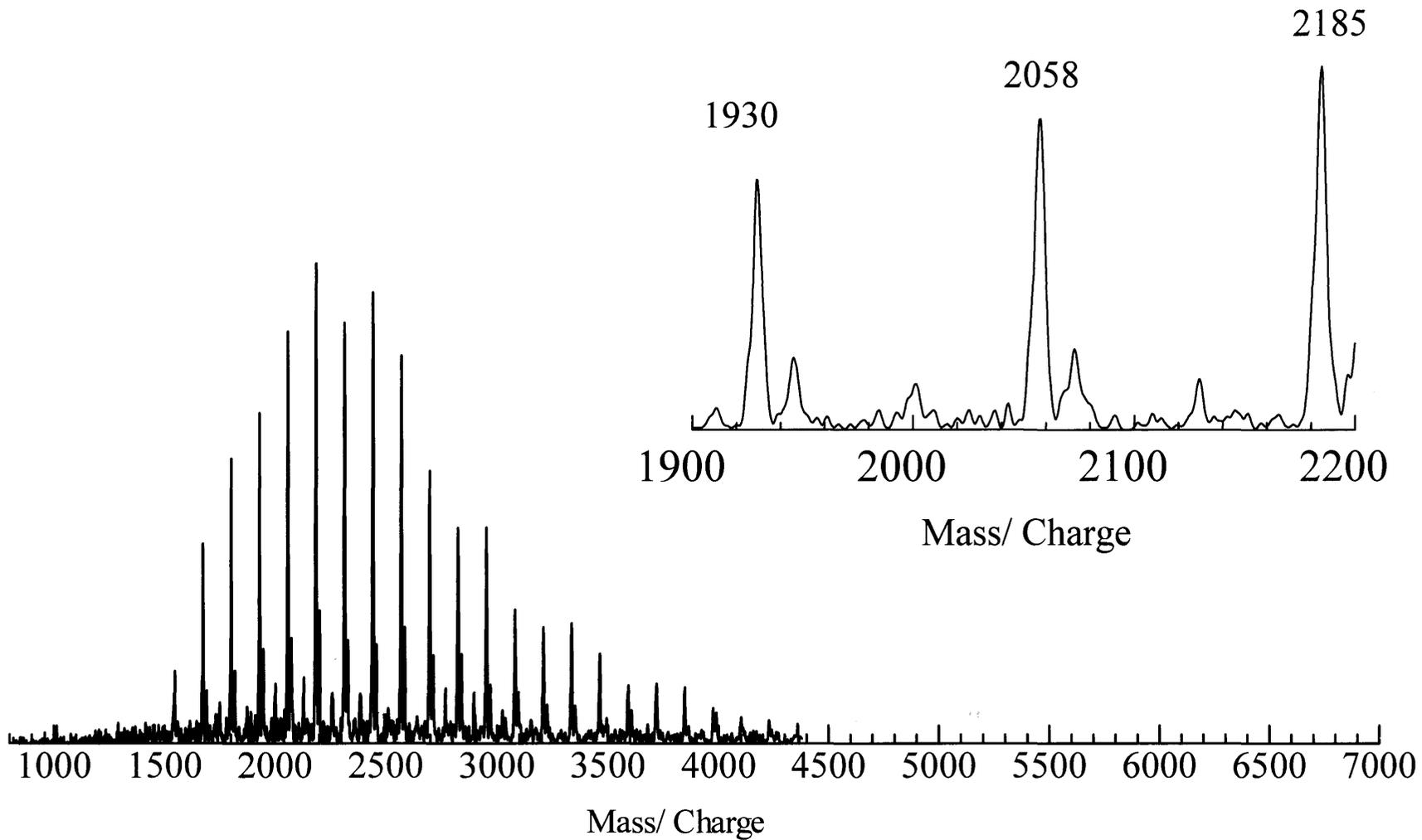


Figure 9. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-1 (7) (IAA / NaI)

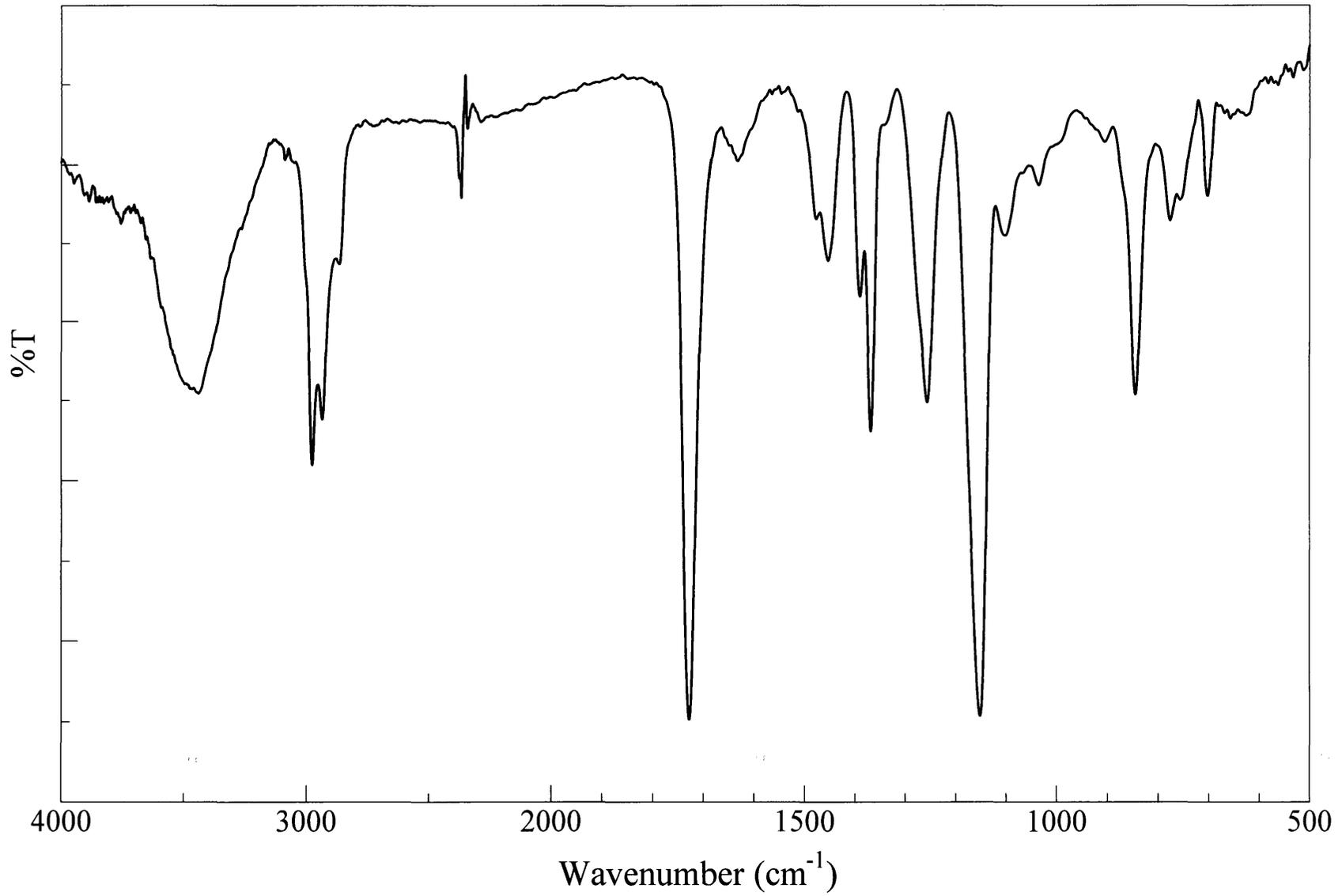


Figure10. IR spectrum of PtBA-1 (7) (KBr)

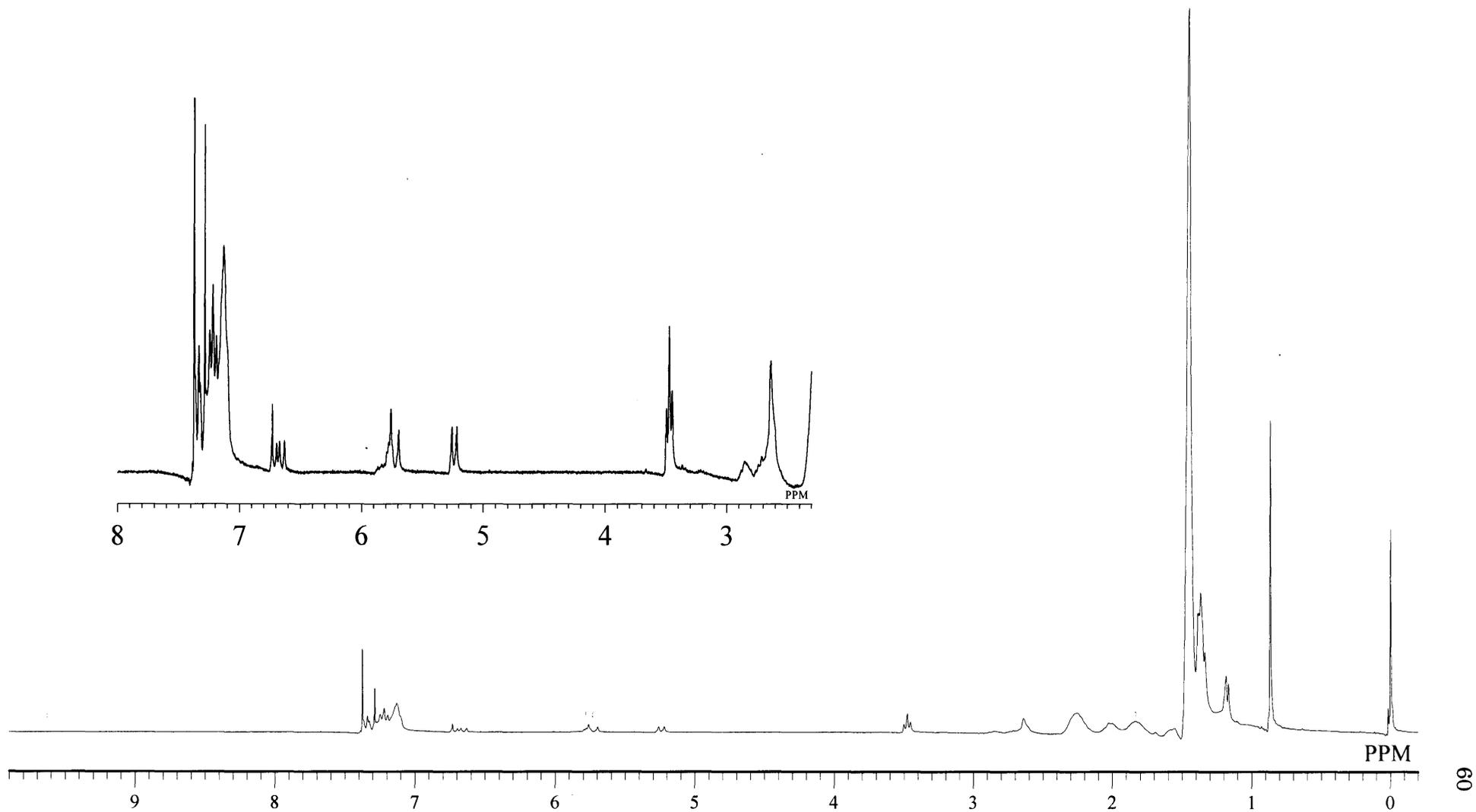


Figure 11. ^1H NMR spectrum of PtBA-2 (8) (CDCl_3)

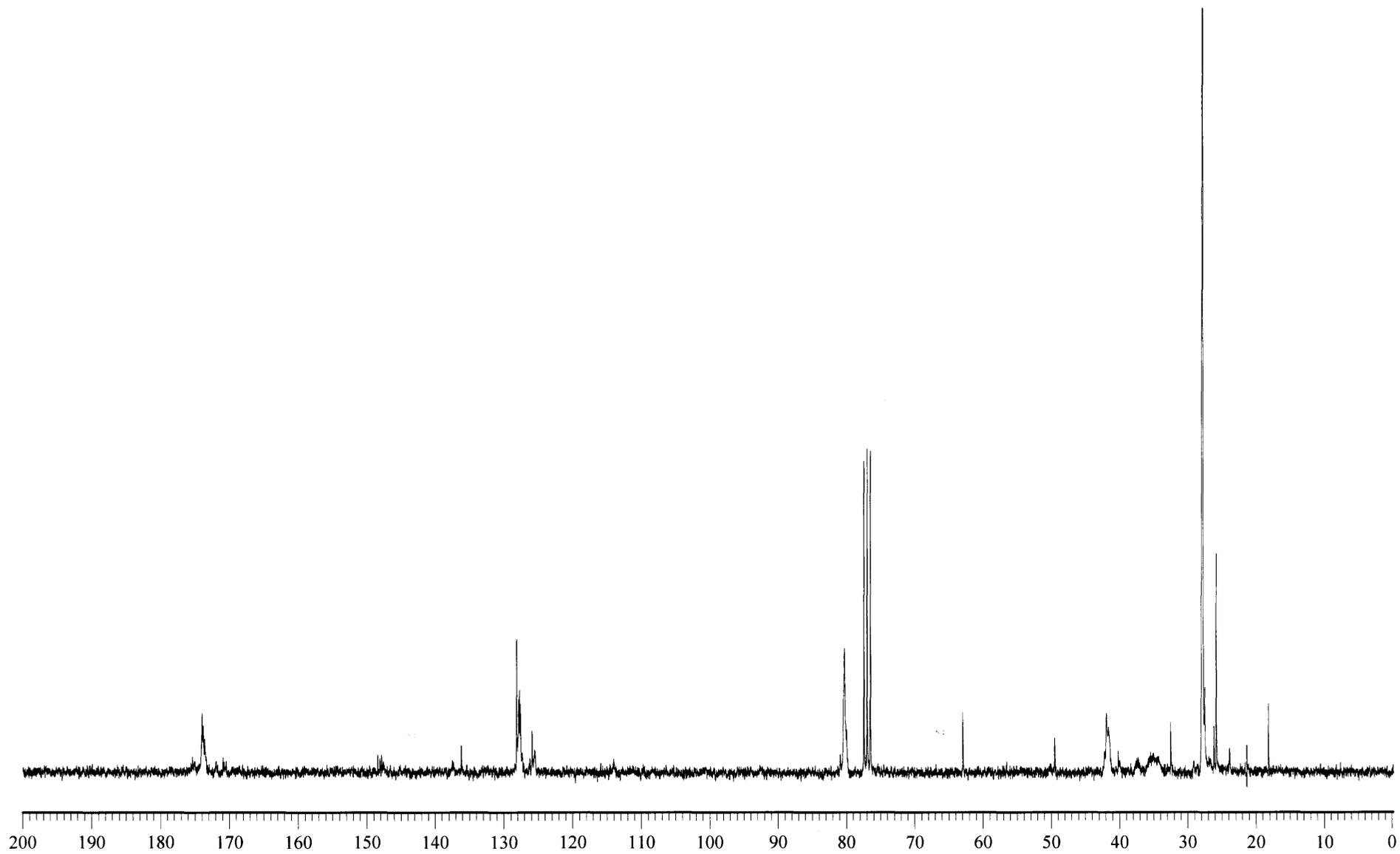


Figure 12. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-2 (8) (CDCl_3)

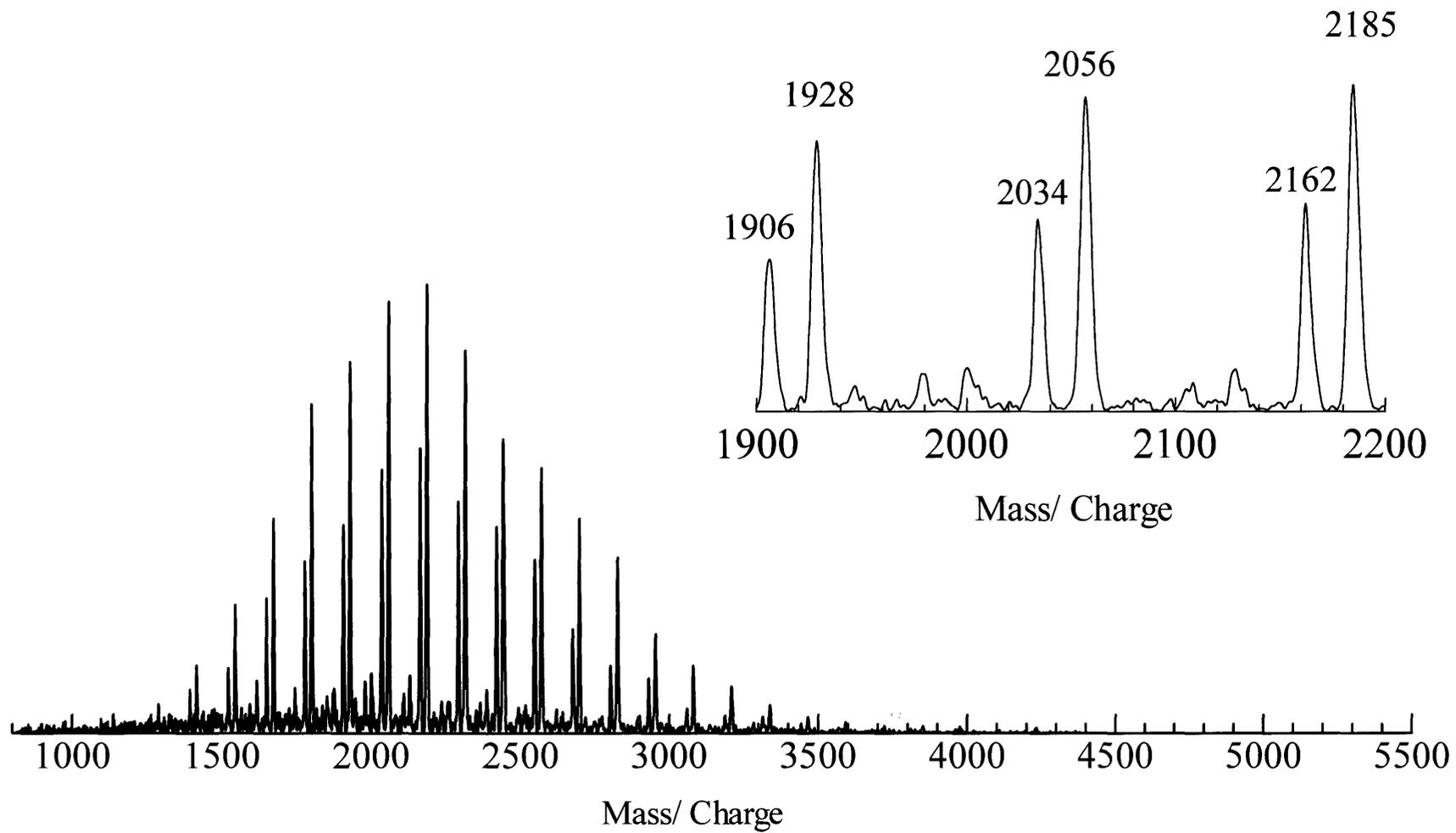


Figure 13. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-2 (8) (IAA / NaI)

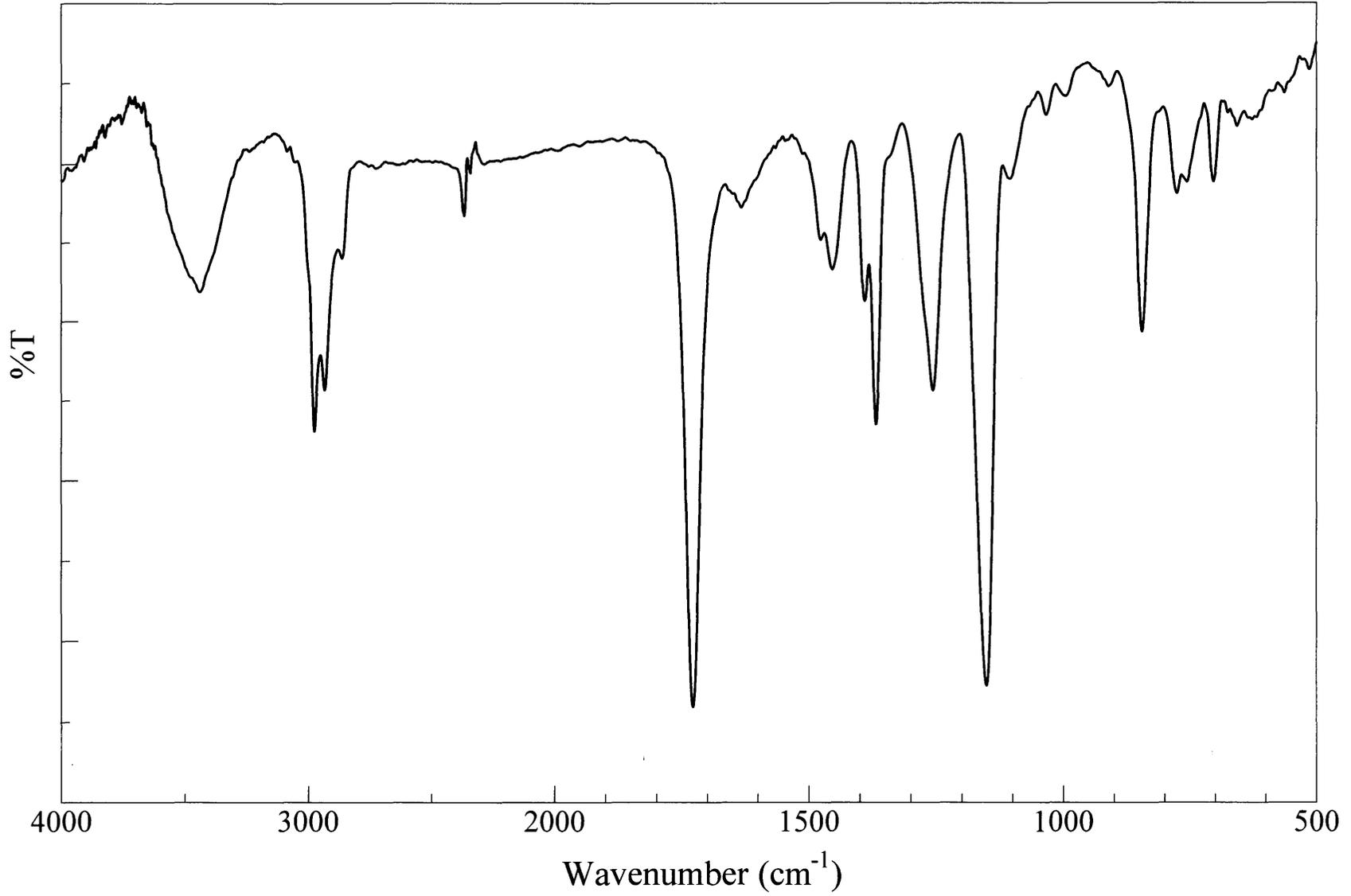


Figure14. IR spectrum of PtBA-2 (8) (KBr)

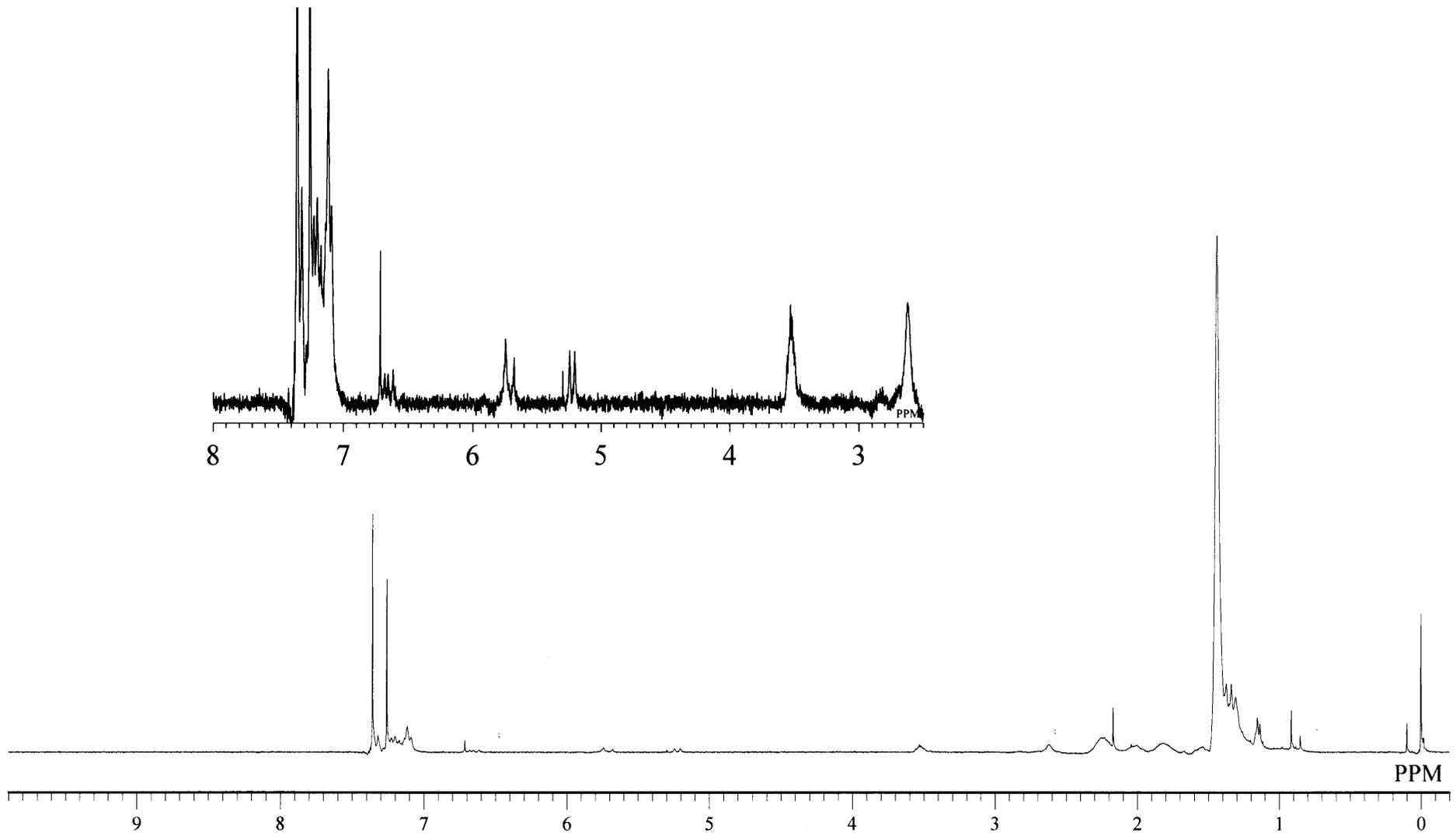


Figure 15. ^1H NMR spectrum of PtBA-3 (9) (CDCl_3)

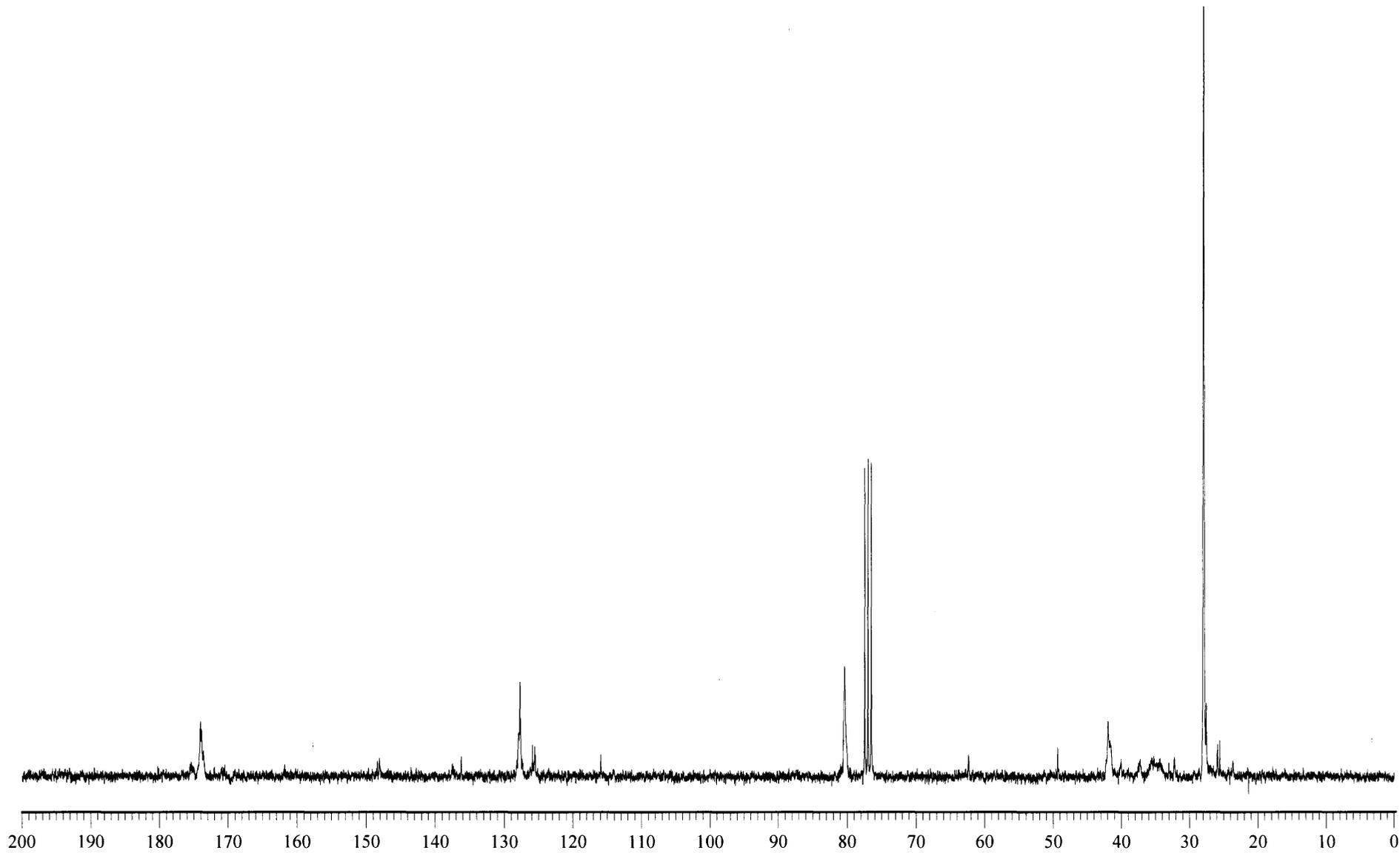


Figure 16. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-3 (9) (CDCl_3)

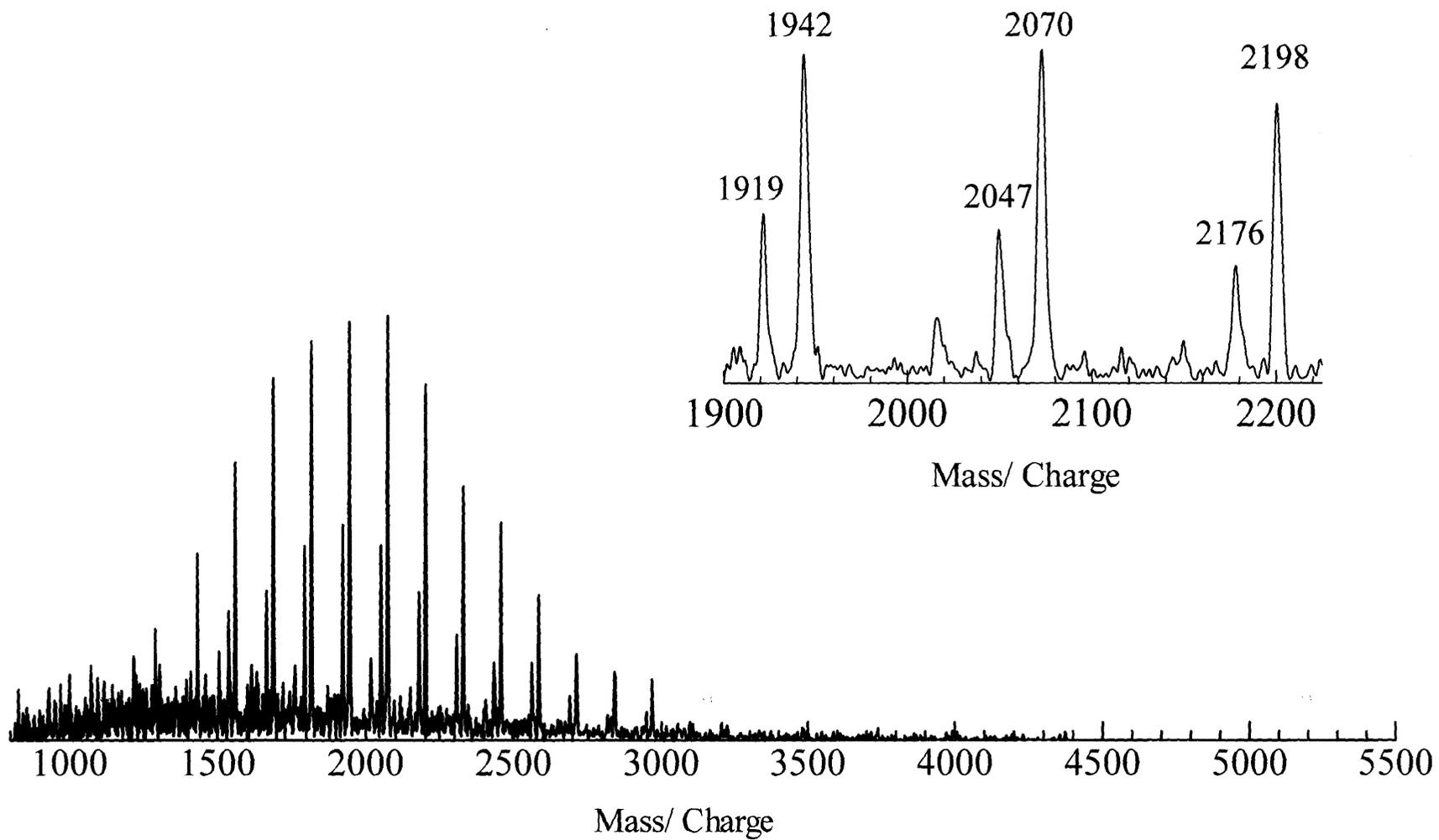


Figure 17. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-3 (9) (IAA / NaI)

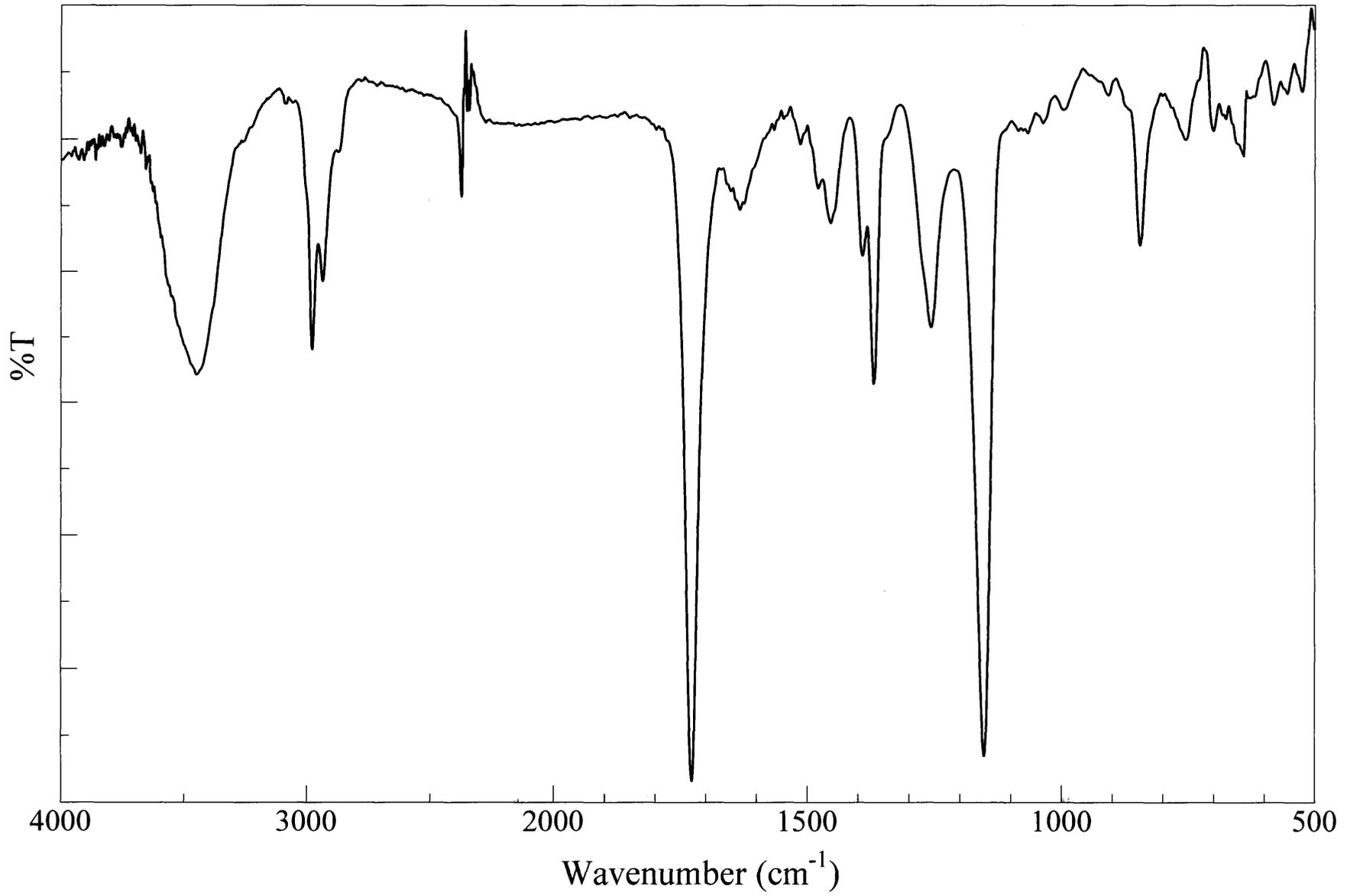


Figure18. IR spectrum of PtBA-3 (9) (KBr)

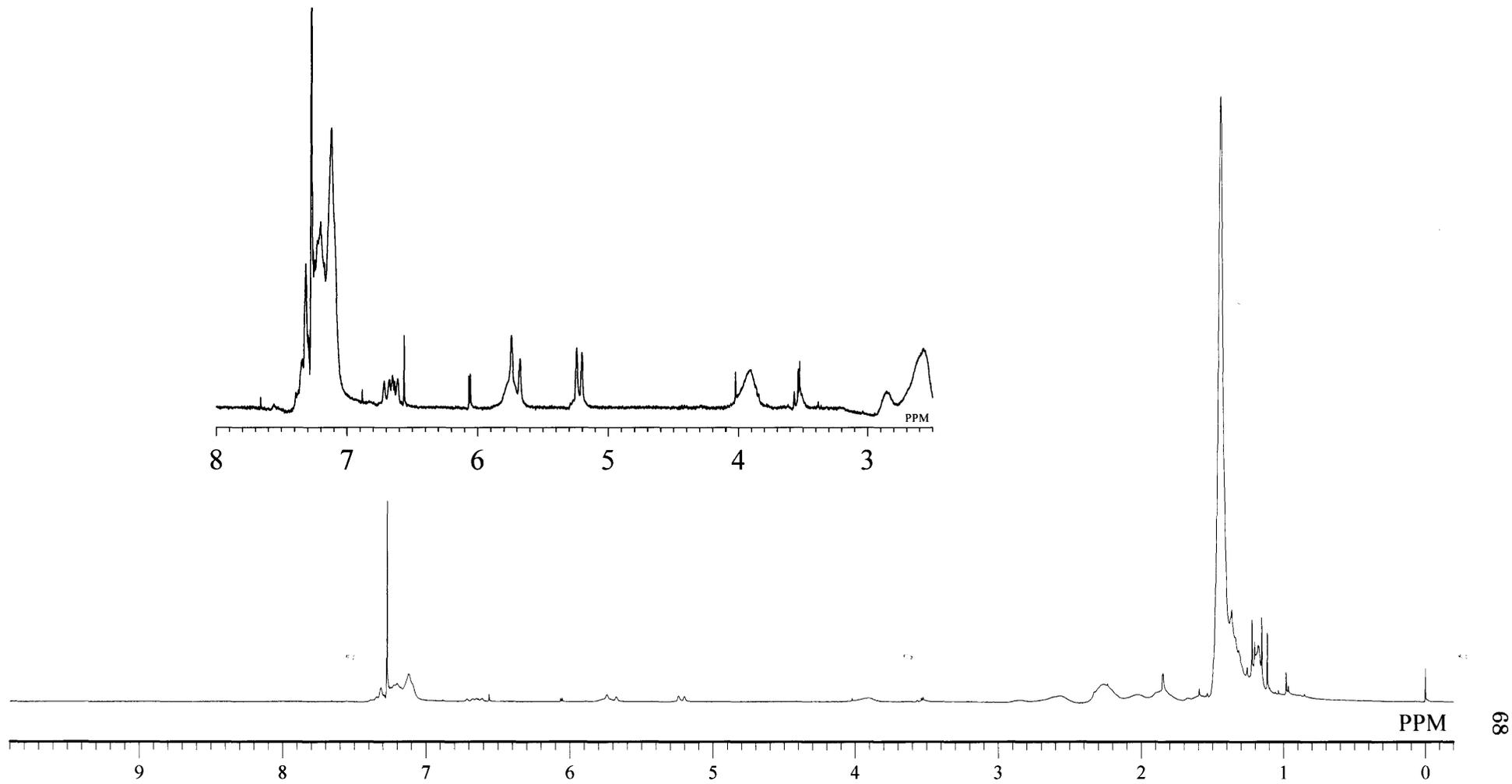


Figure 19. ^1H NMR spectrum of St-cPtBA (10) (CDCl_3)

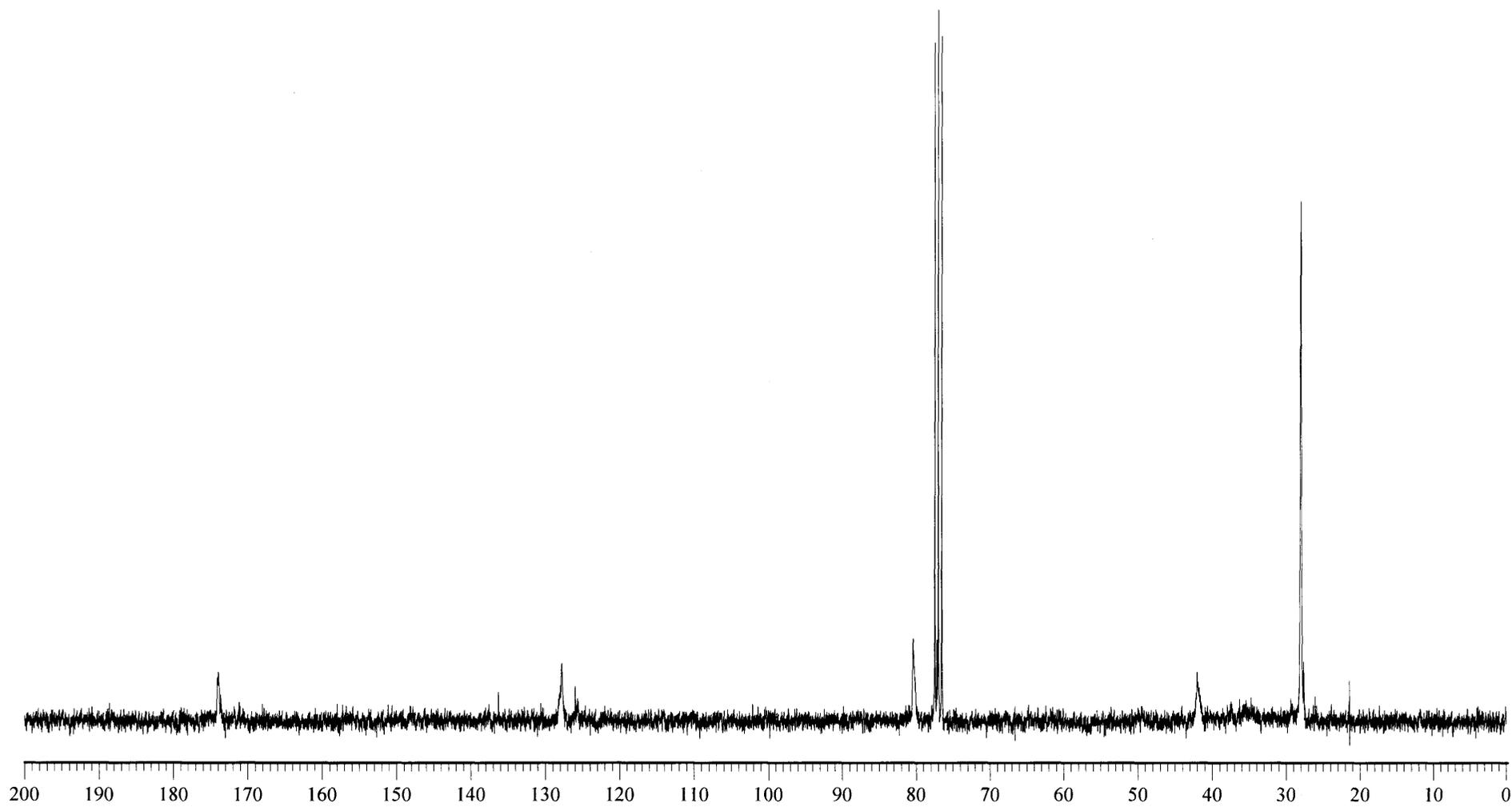


Figure 20. ^{13}C NMR spectrum of St-*c*PtBA (10) (CDCl_3)

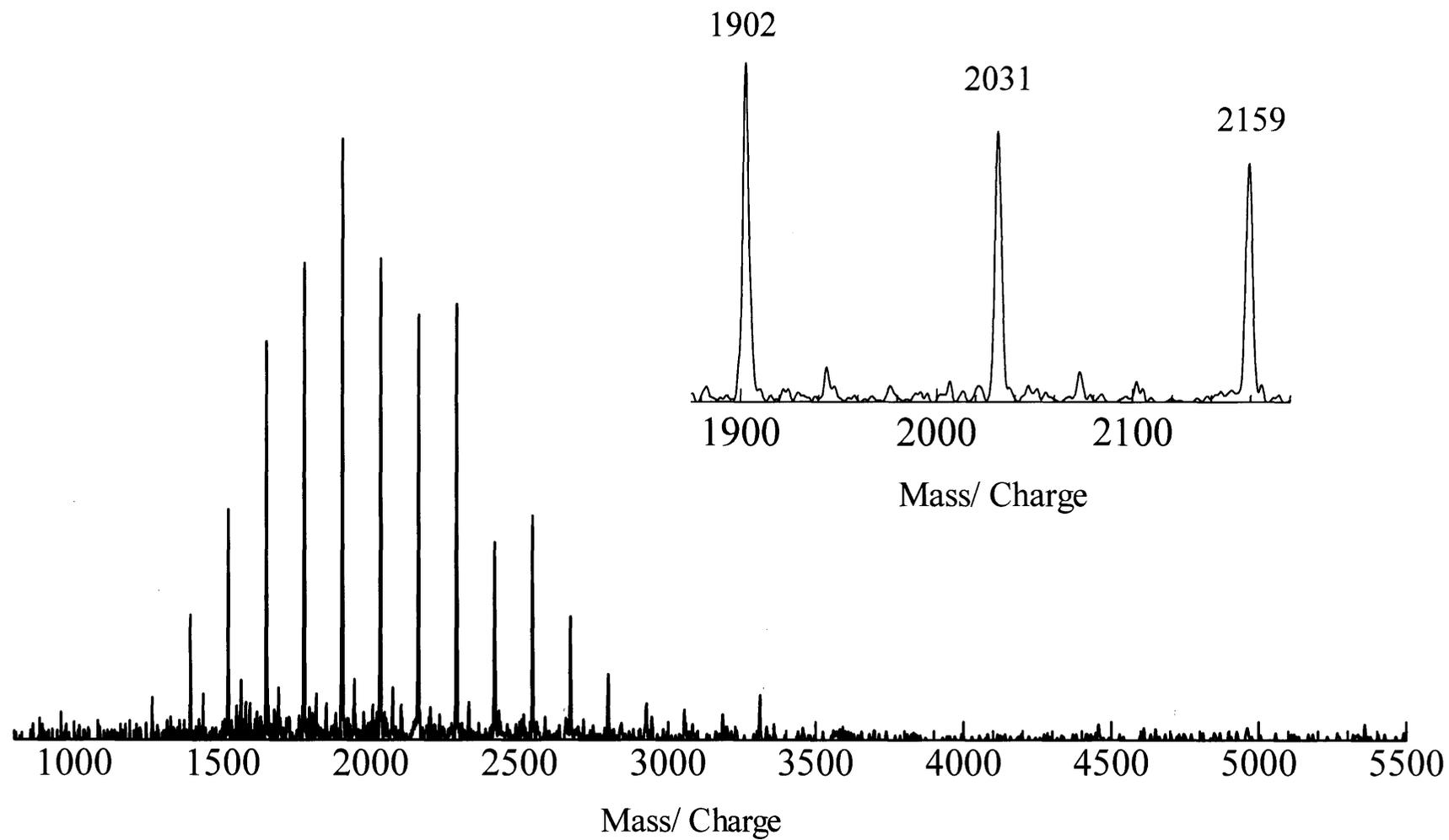


Figure 21. MALDI TOF MS spectrum of St-cPtBA (10) (IAA / NaI)

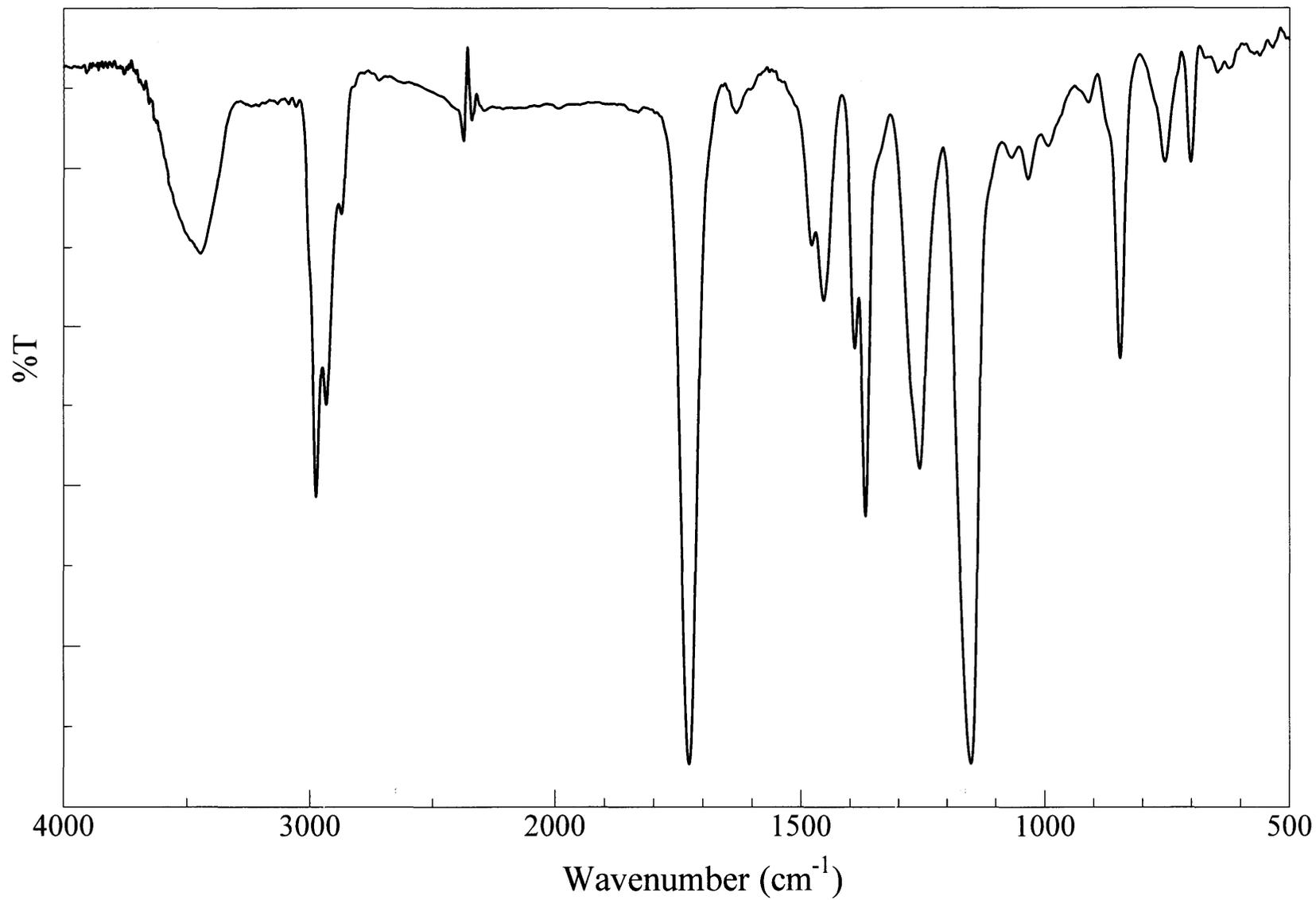


Figure22. IR spectrum of St-cPtBA (10) (KBr)

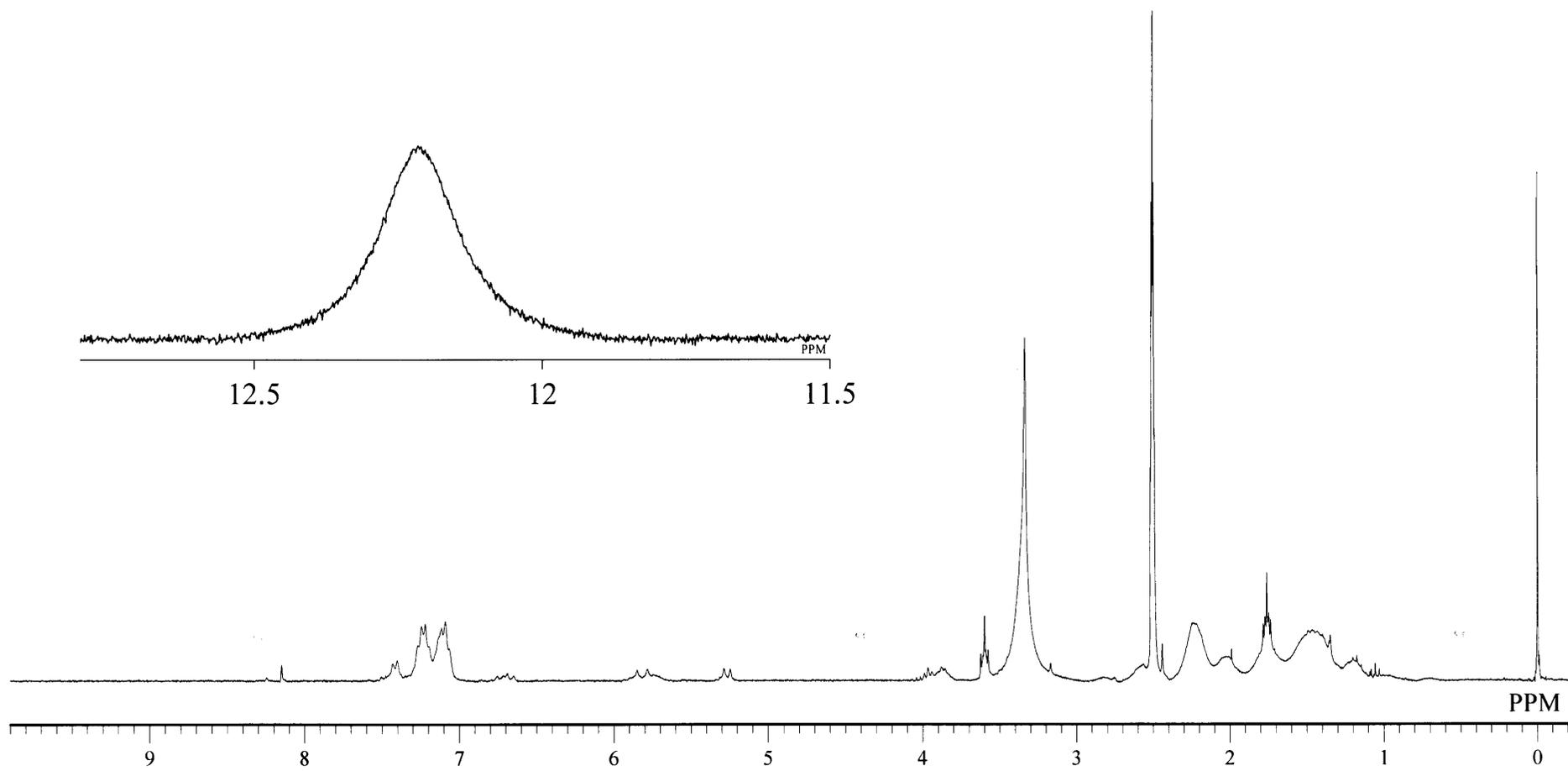


Figure 23. ^1H NMR spectrum of St-cPAA (11) ($\text{DMSO-}d_6$)

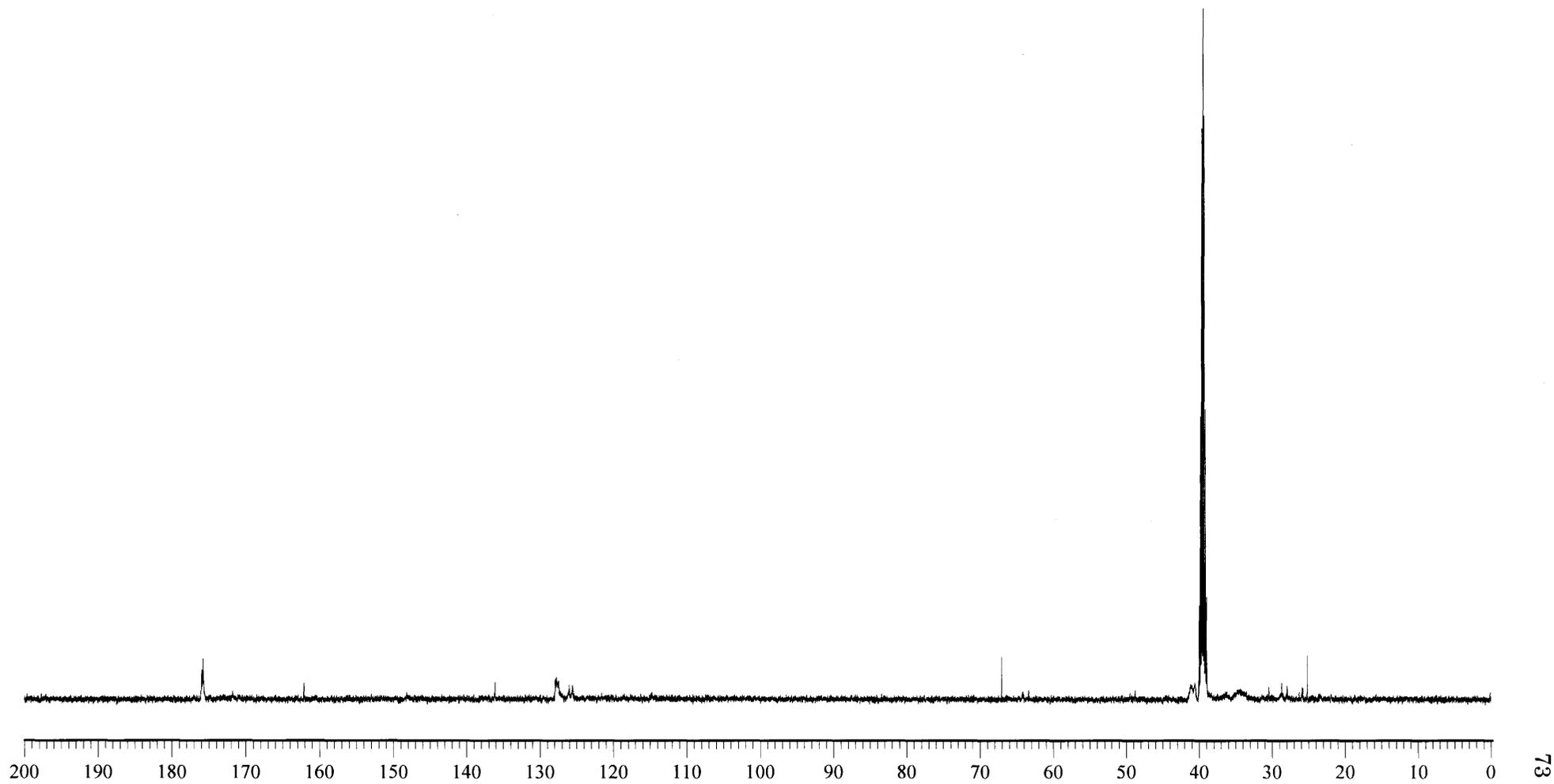


Figure 24. ^{13}C NMR spectrum of St-cPA A (11) (DMSO- d_6)

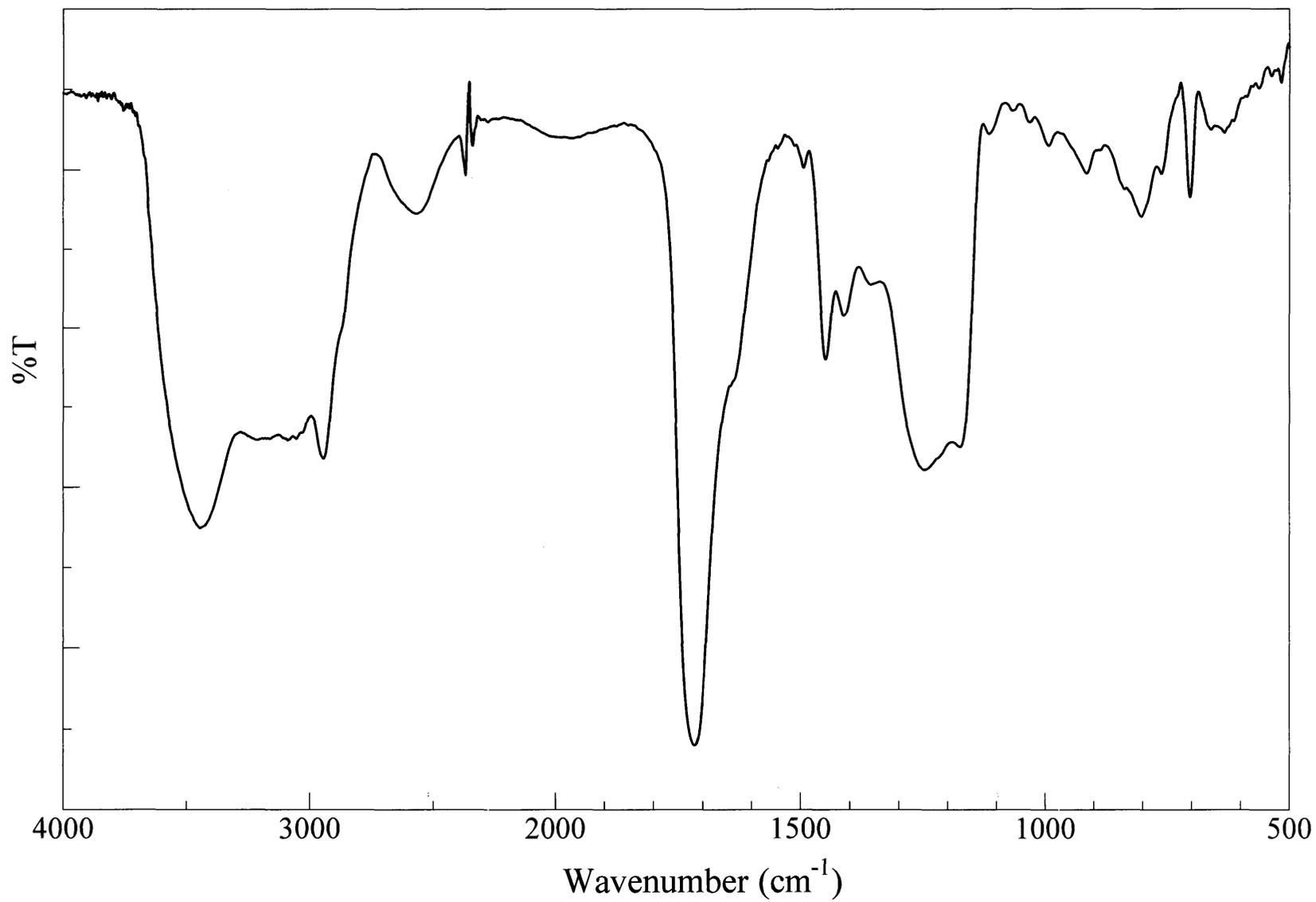


Figure25. IR spectrum of St-cPA A (11) (KBr)

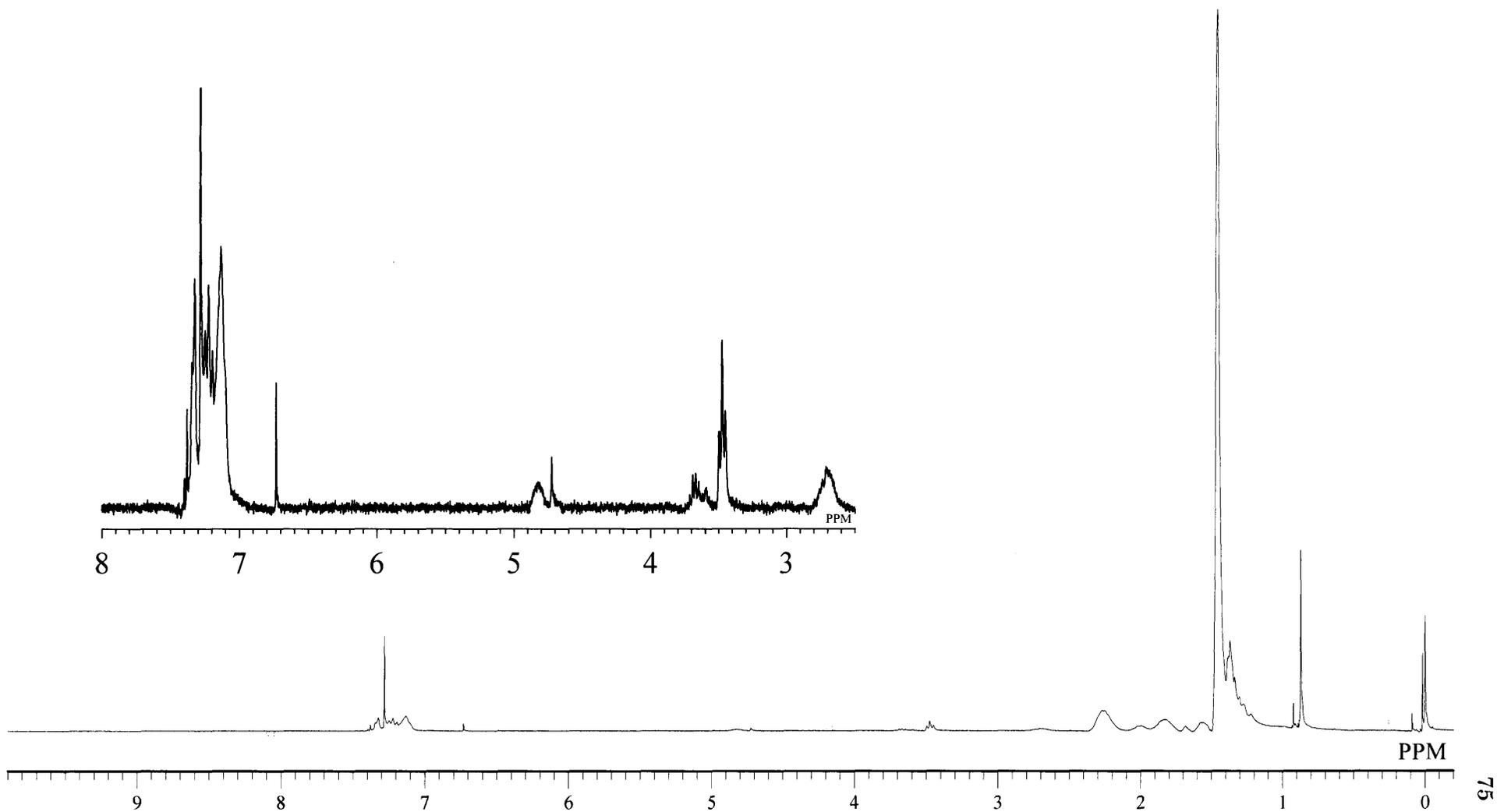


Figure 26. ^1H NMR spectrum of PtBA-1' (12) (CDCl_3)

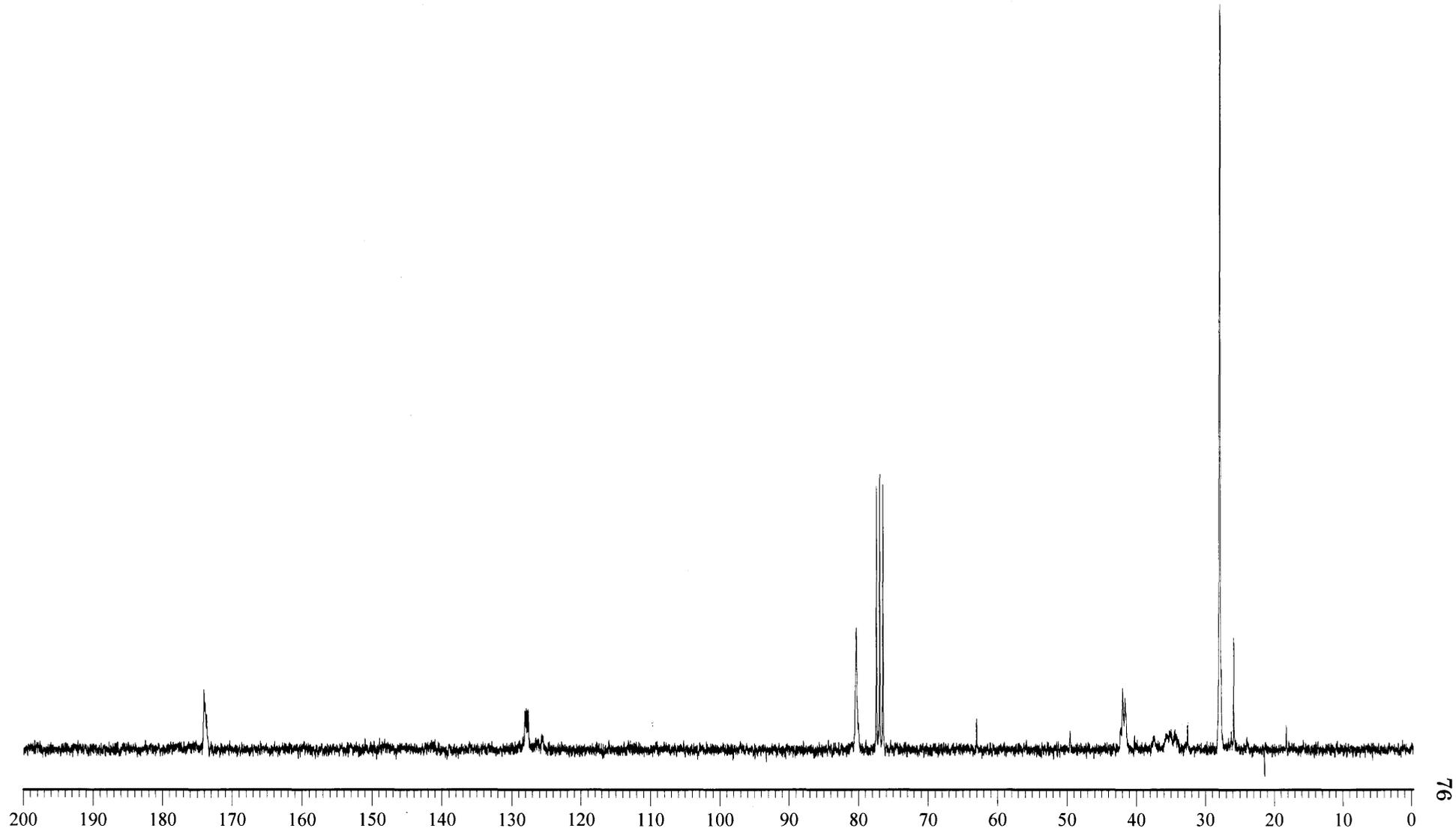


Figure 27. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-1' (12) (CDCl_3)

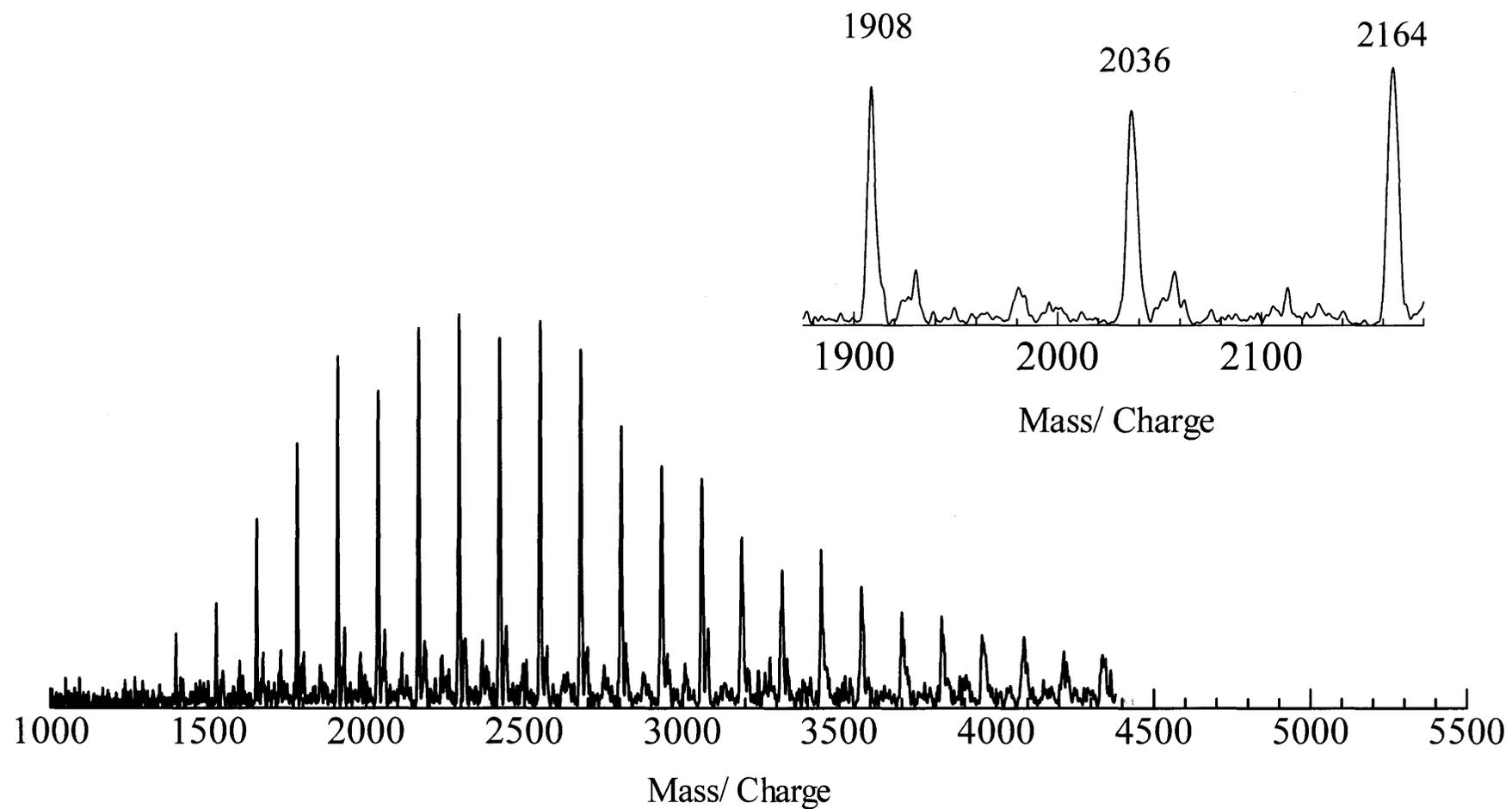


Figure 28. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-1' (12) (IAA / NaI)

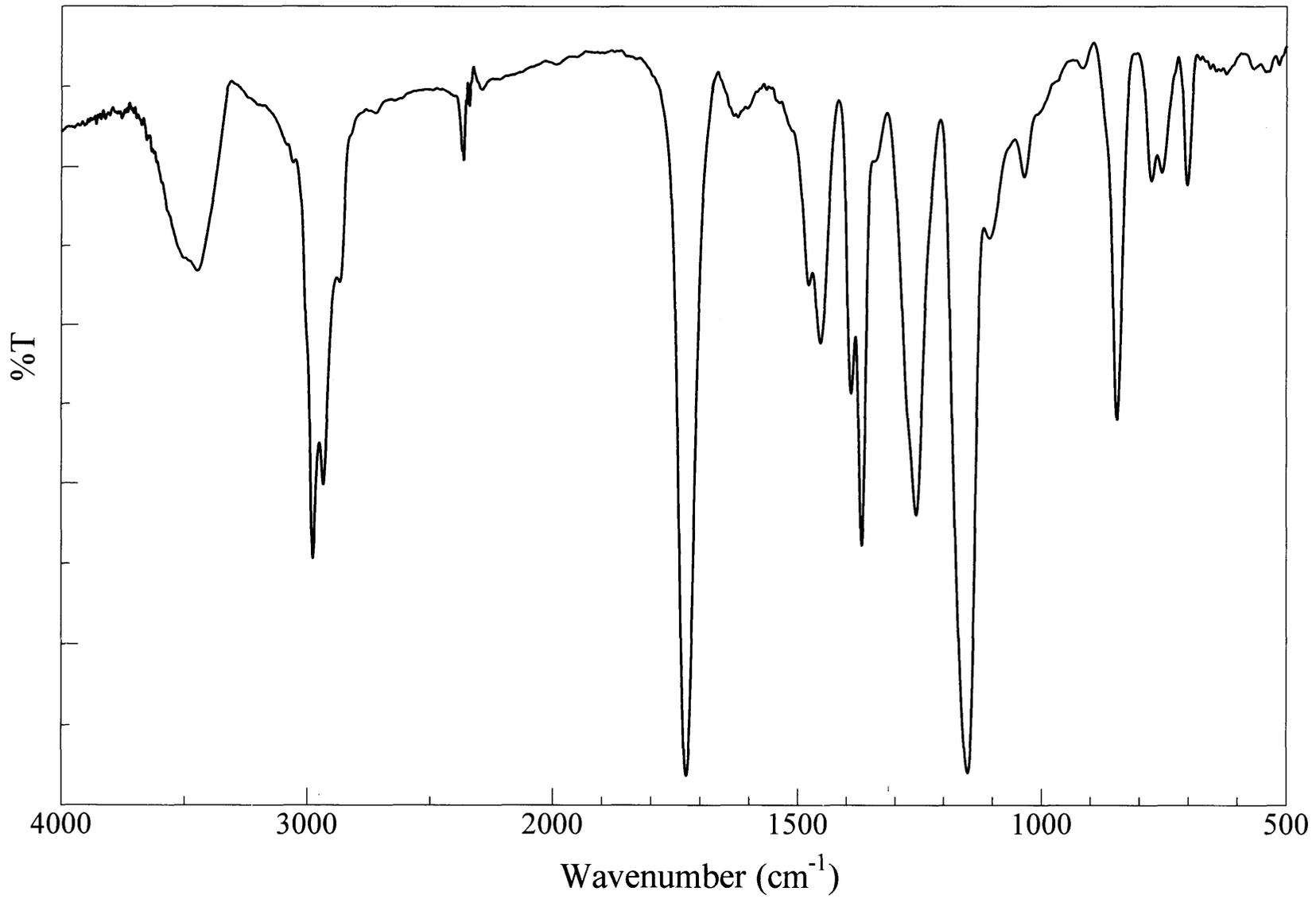


Figure29. IR spectrum of PtBA-1' (12) (KBr)

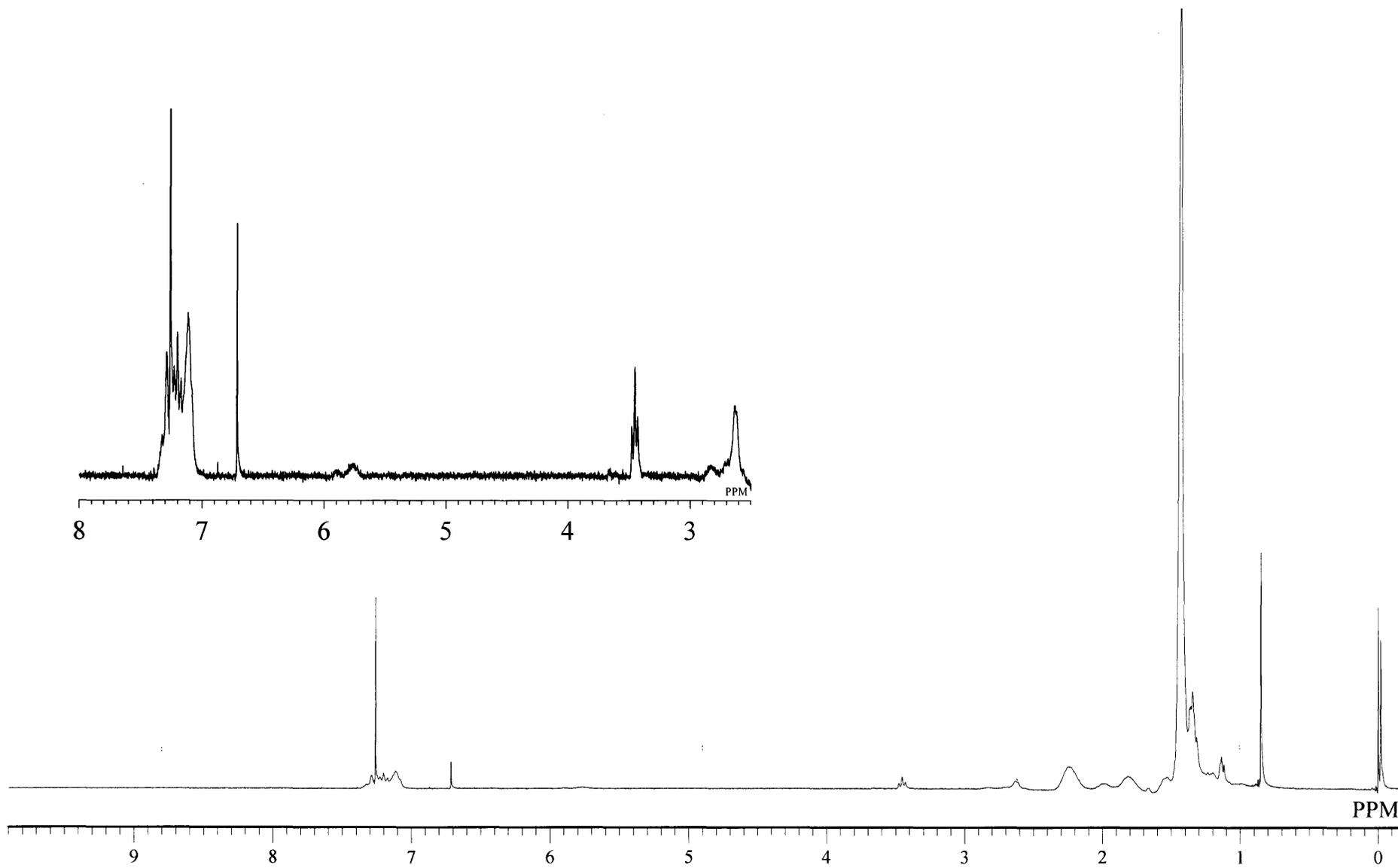


Figure 30. ^1H NMR spectrum of PtBA-2' (**13**) (CDCl_3)

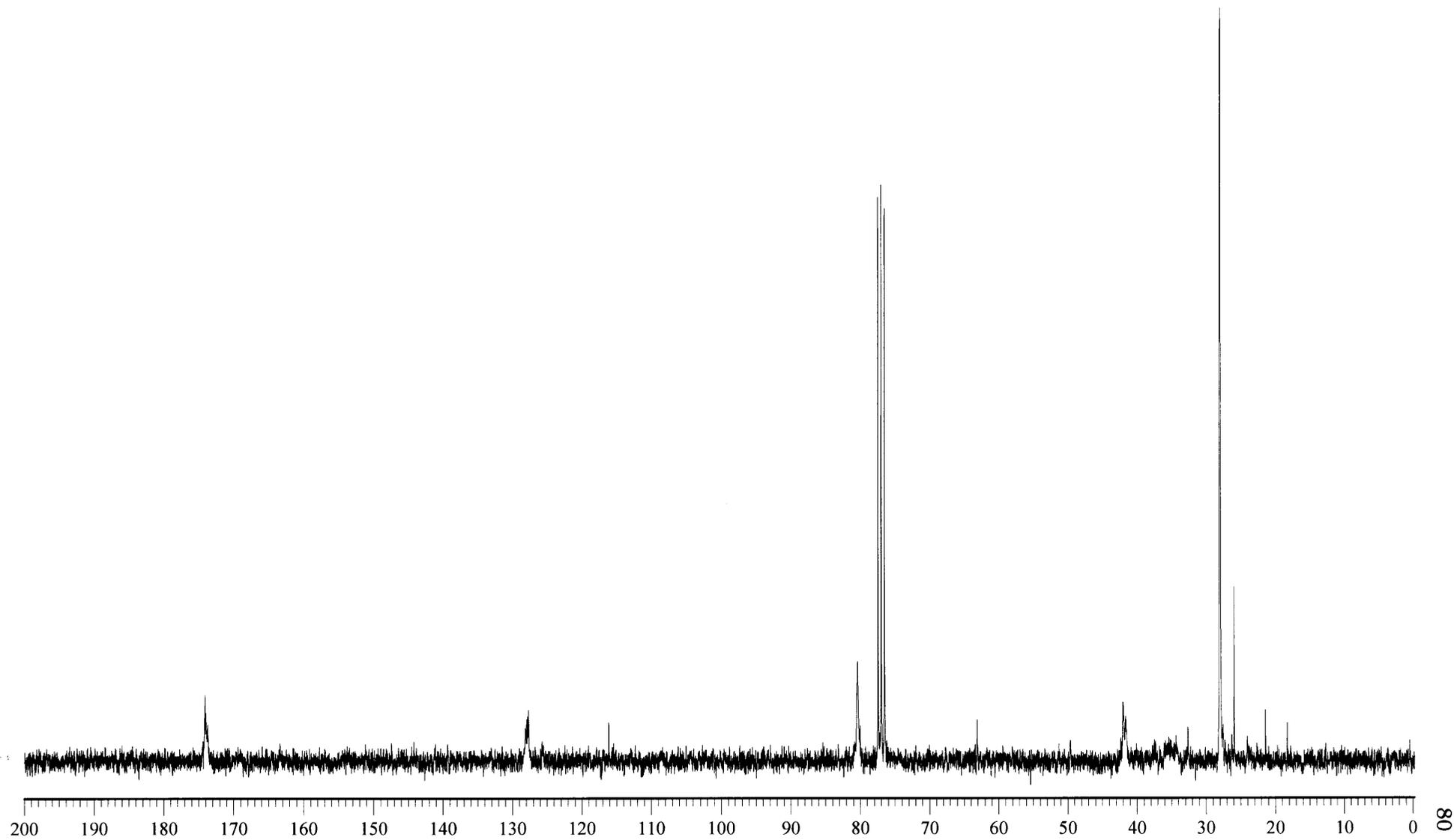


Figure 31. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-2' (13) (CDCl_3)

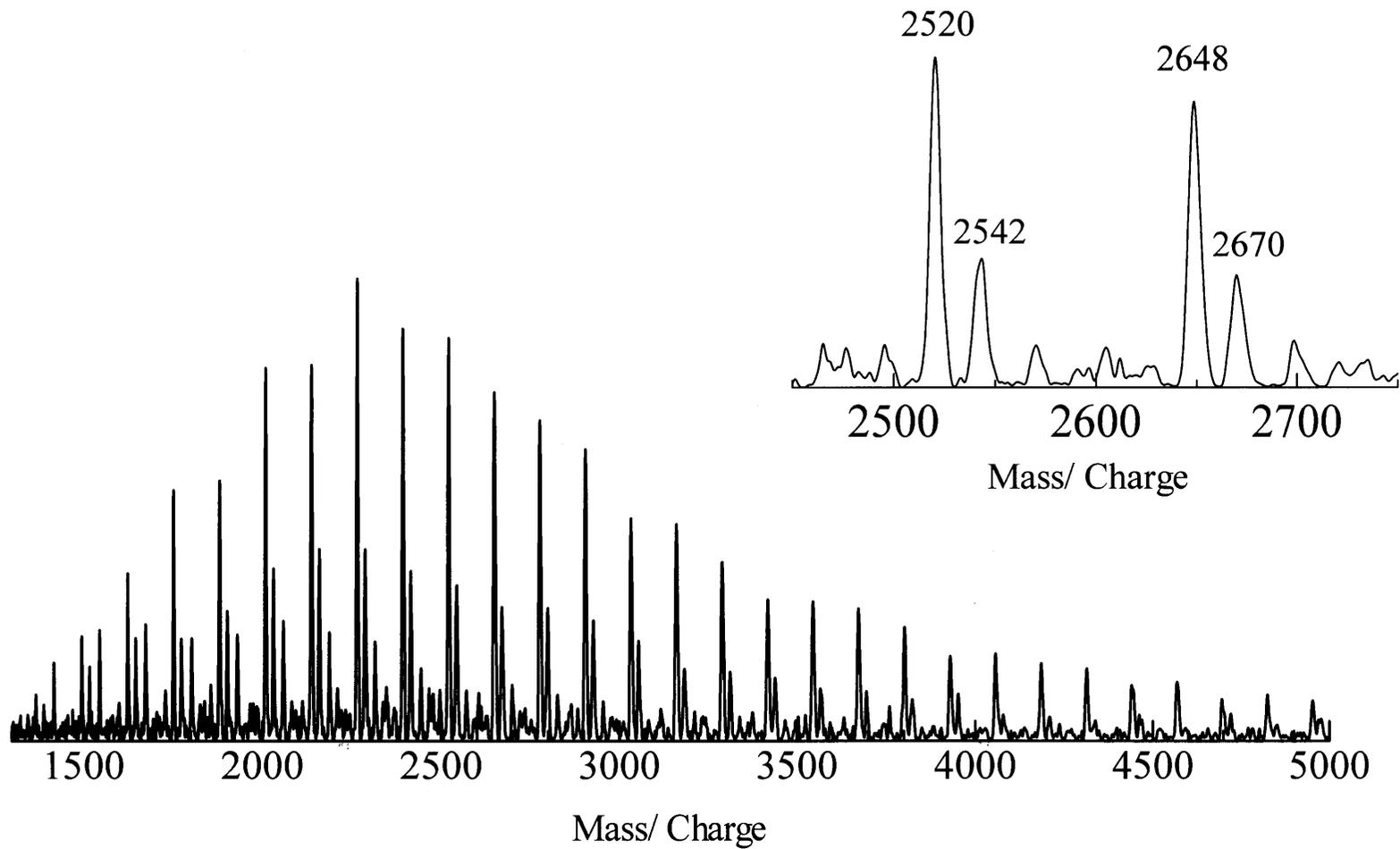


Figure 32. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-2' (13) (IAA / NaI)

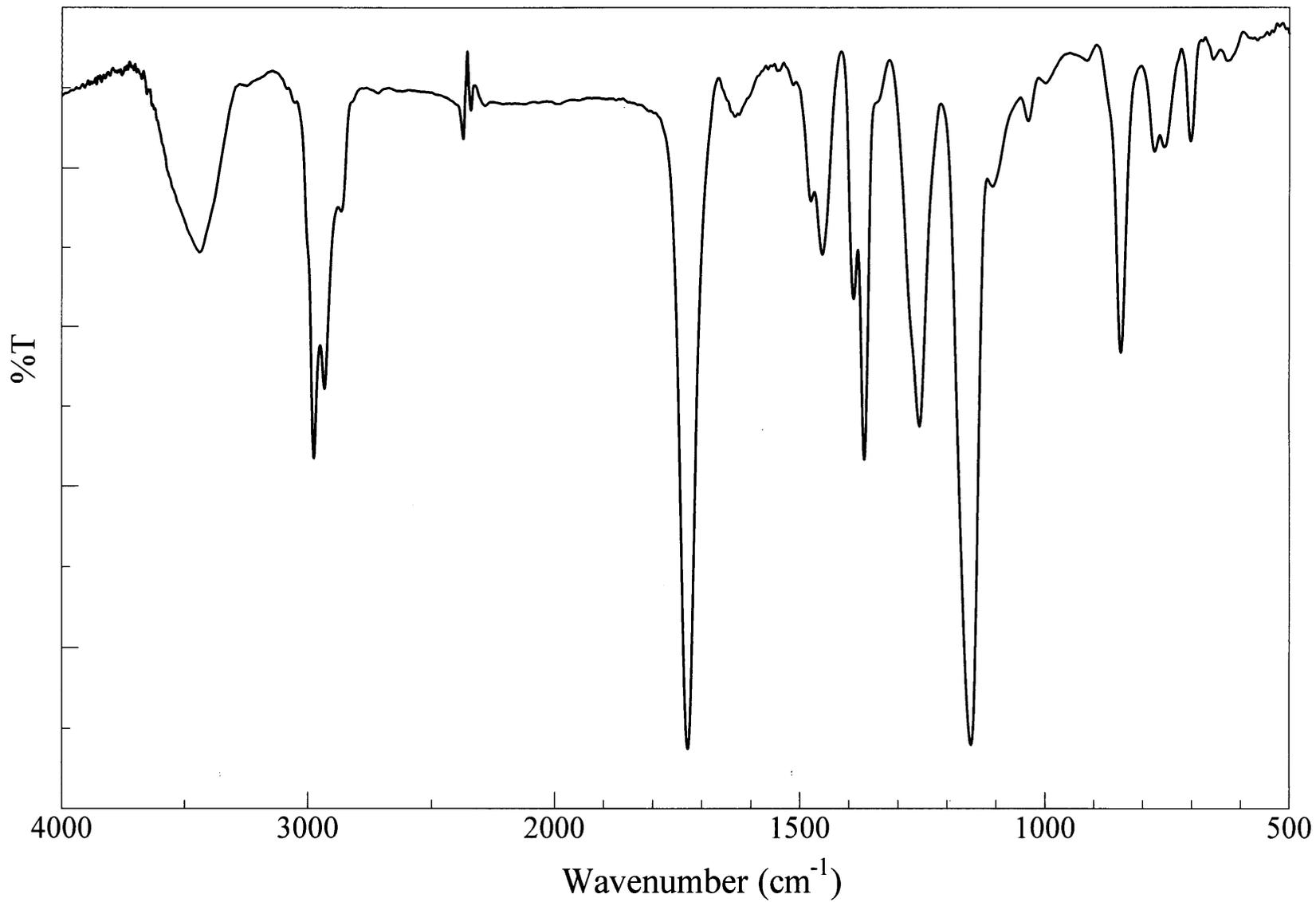


Figure33. IR spectrum of PtBA-2' (13) (KBr)

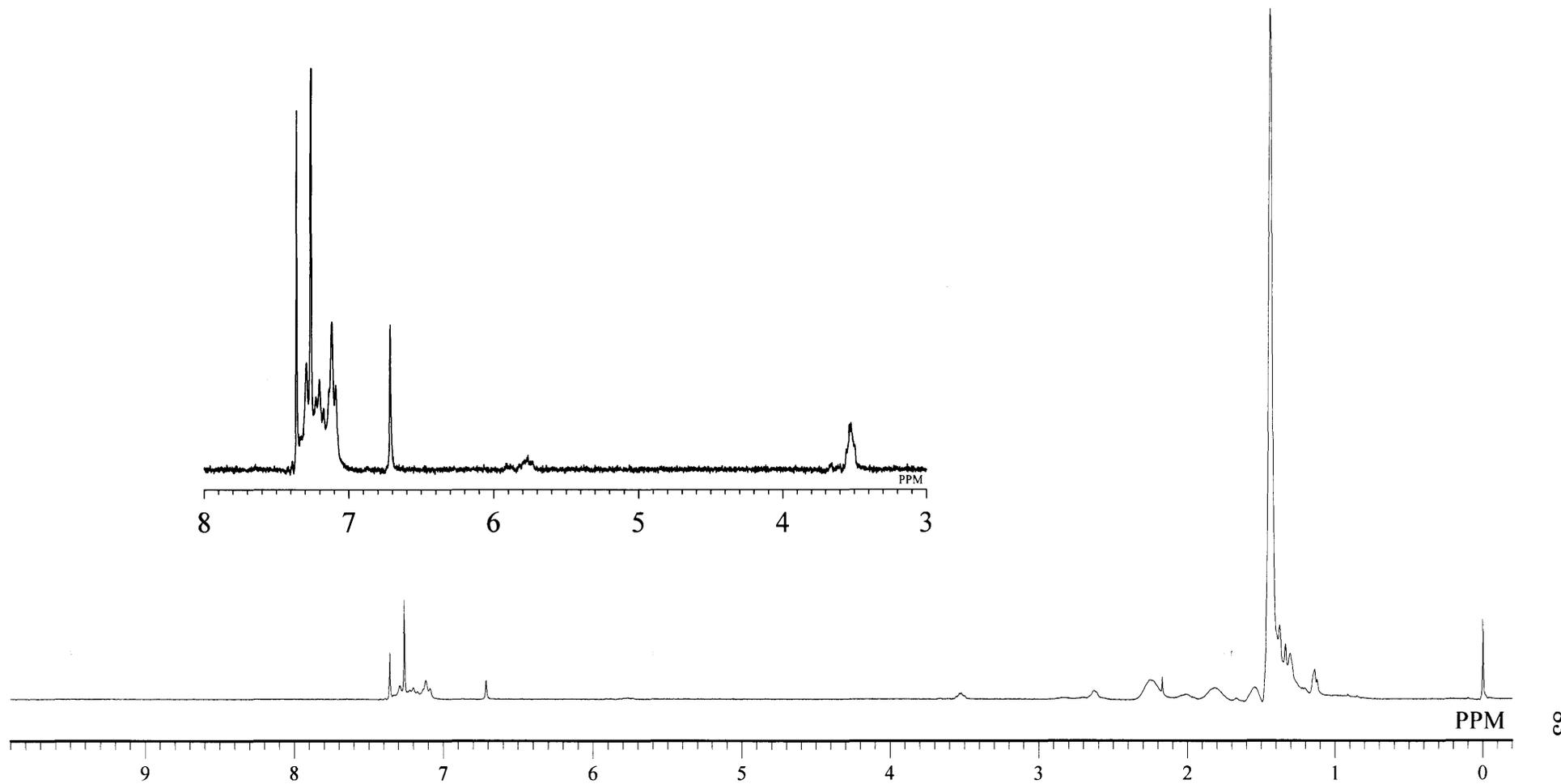


Figure 34. ^1H NMR spectrum of PtBA-3' (14) (CDCl_3)

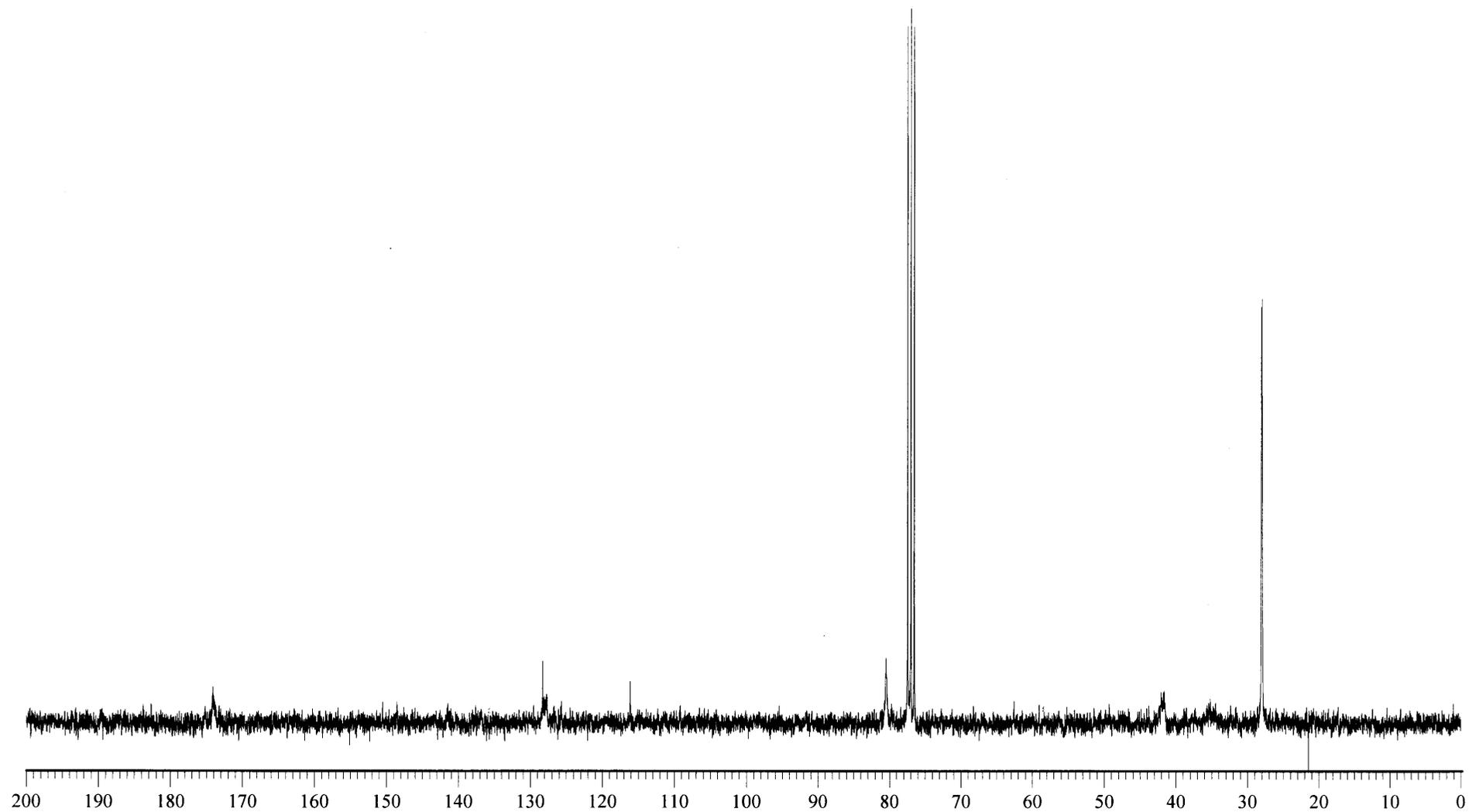


Figure 35. ^{13}C NMR spectrum of PtBA-3' (14) (CDCl_3)

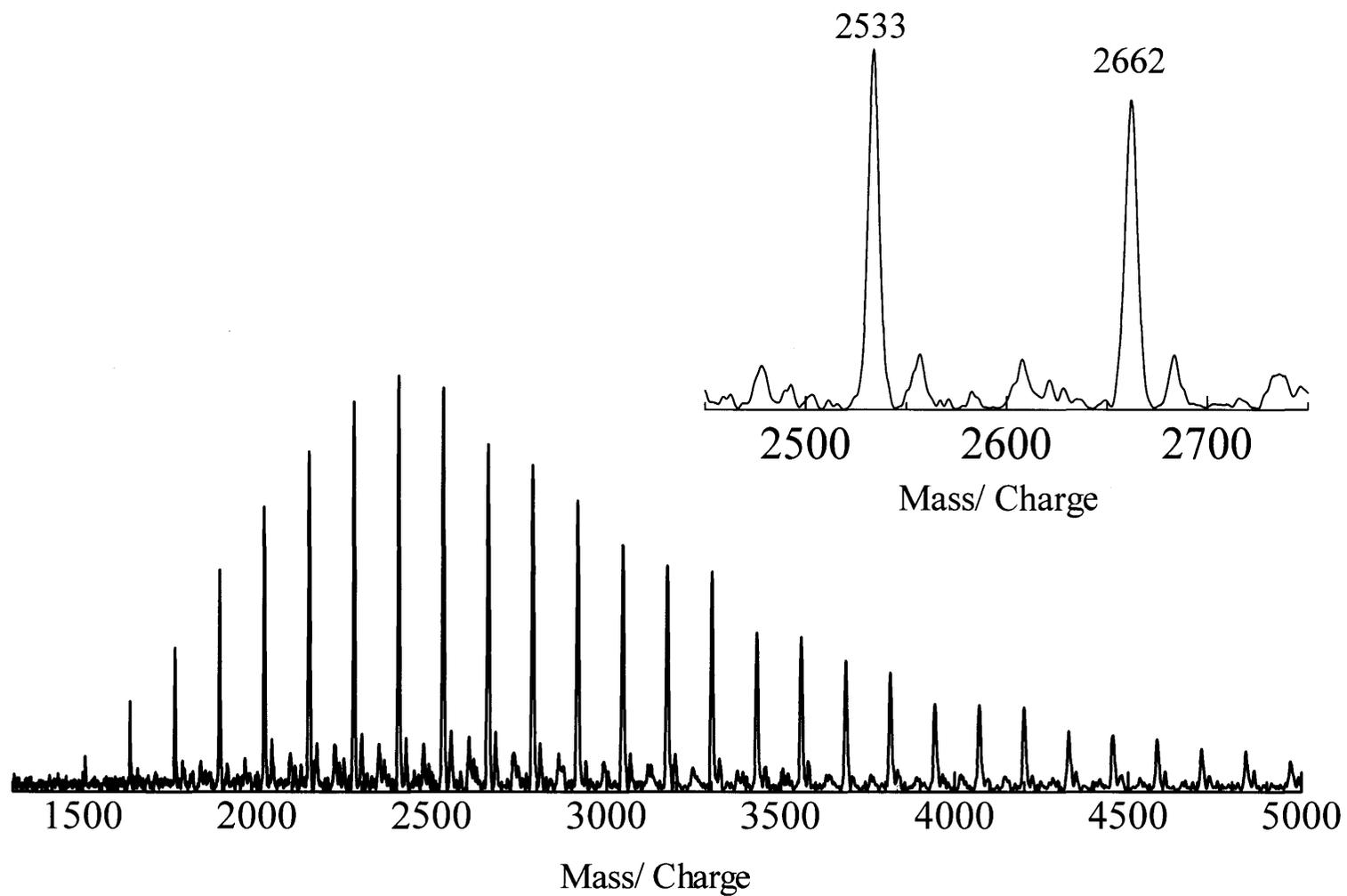


Figure 36. MALDI TOF MS spectrum of PtBA-3' (14) (IAA / NaI)

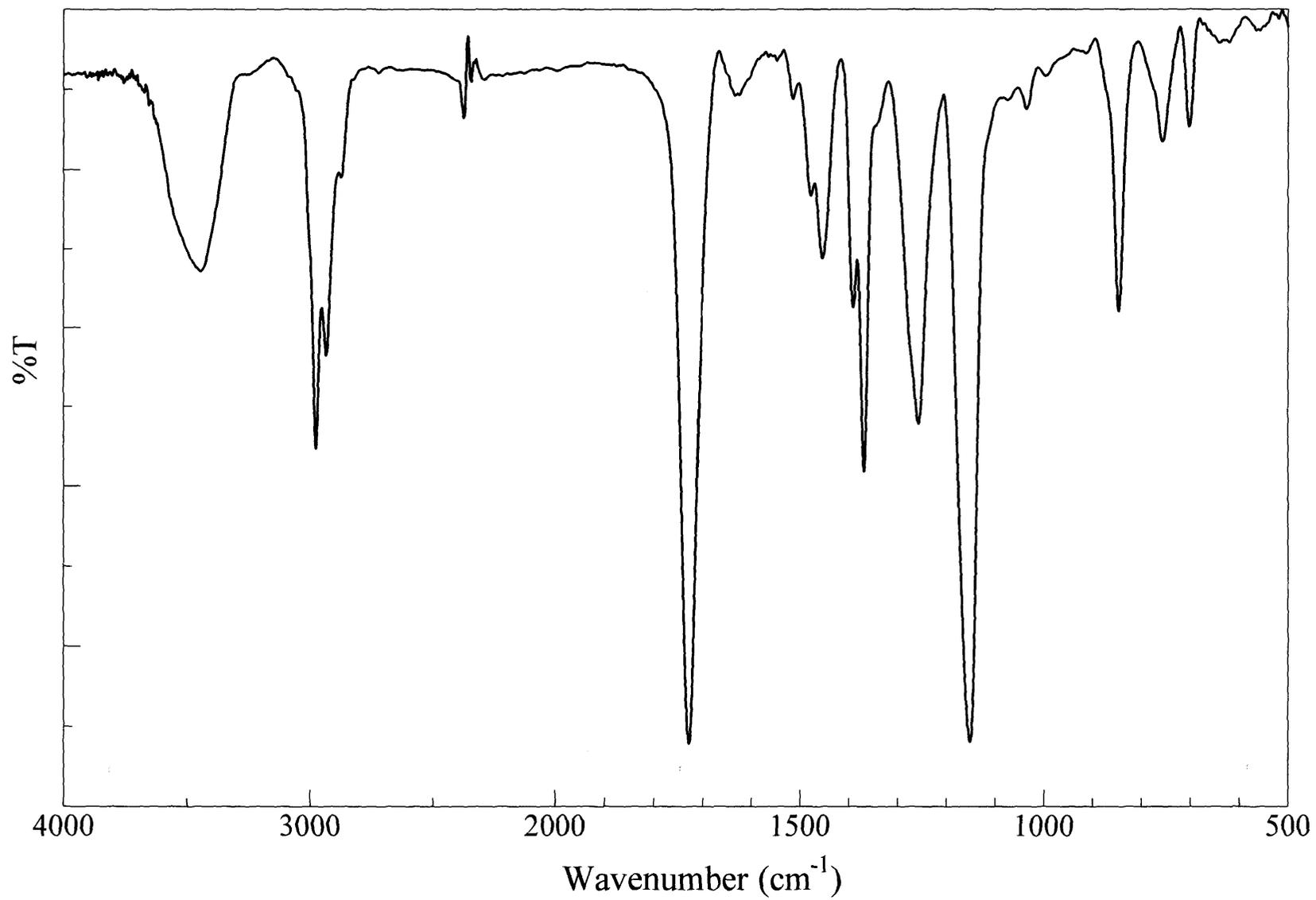


Figure37. IR spectrum of PtBA-3' (14) (KBr)

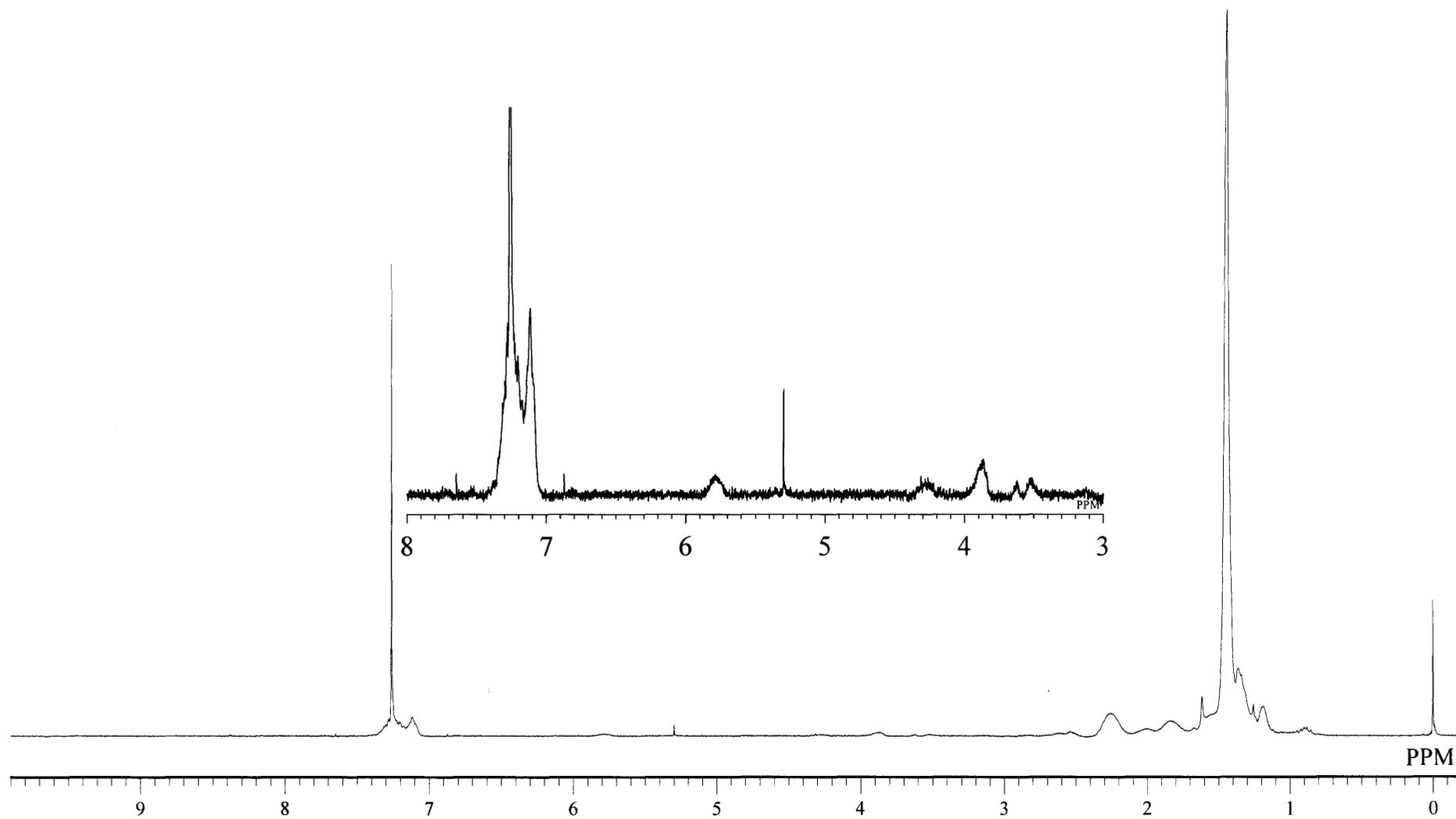


Figure 38. ^1H NMR spectrum of *cPtBA* (15) (CDCl_3)

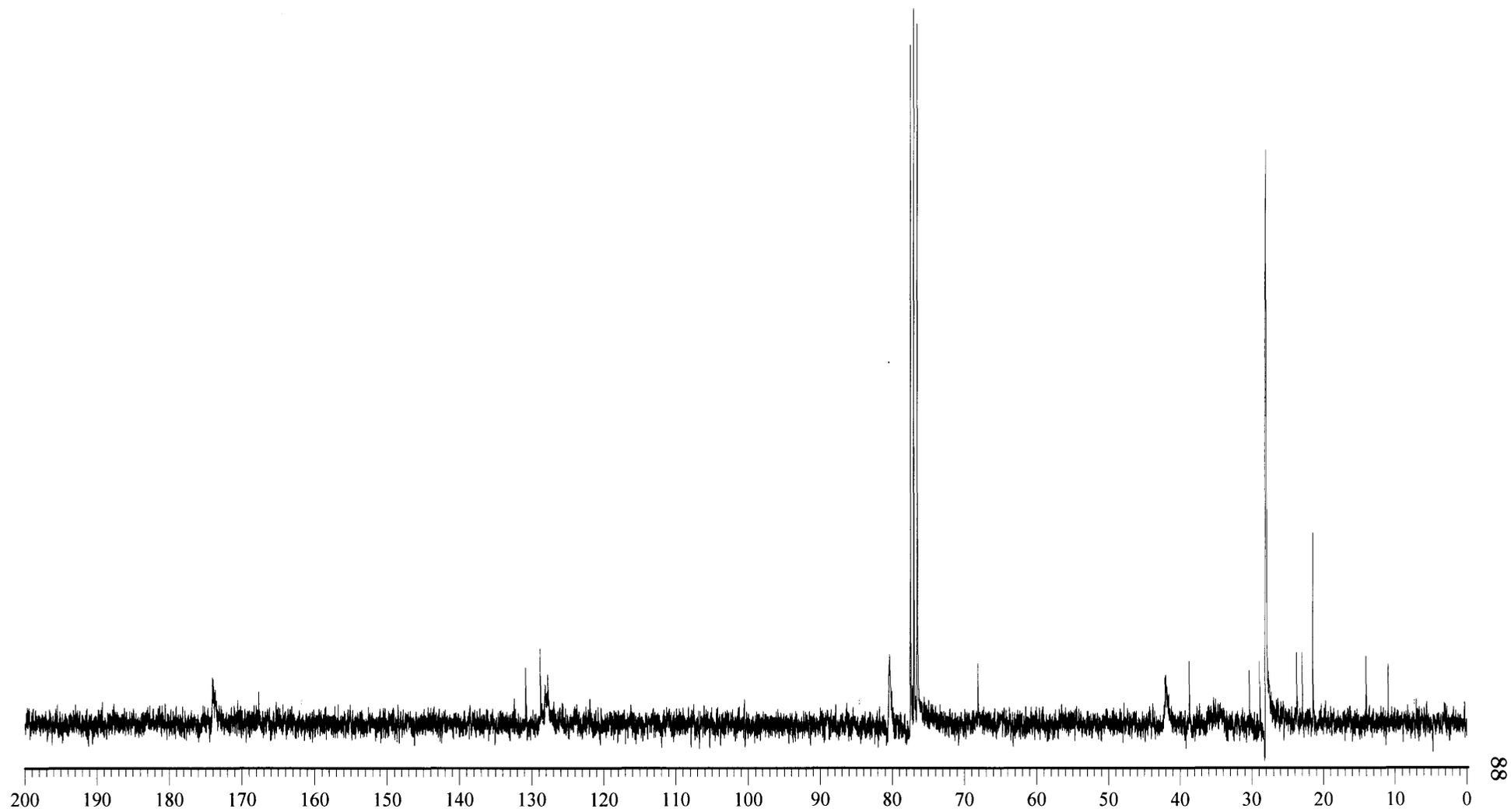


Figure 39. ^{13}C NMR spectrum of *c*PtBA (15) (CDCl_3)

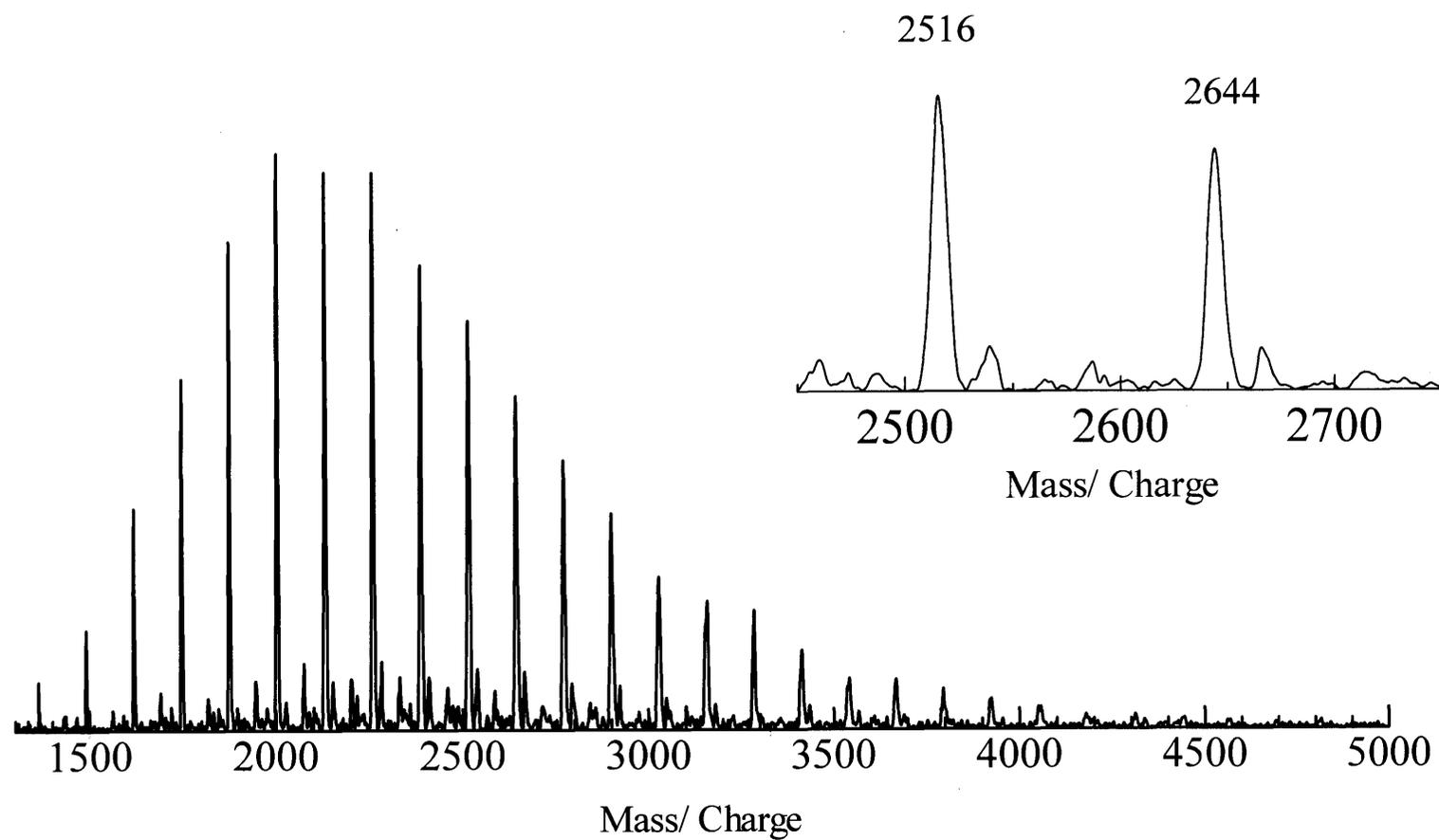


Figure 40. MALDI TOF MS spectrum of *cPtBA* (**15**) (IAA / NaI)

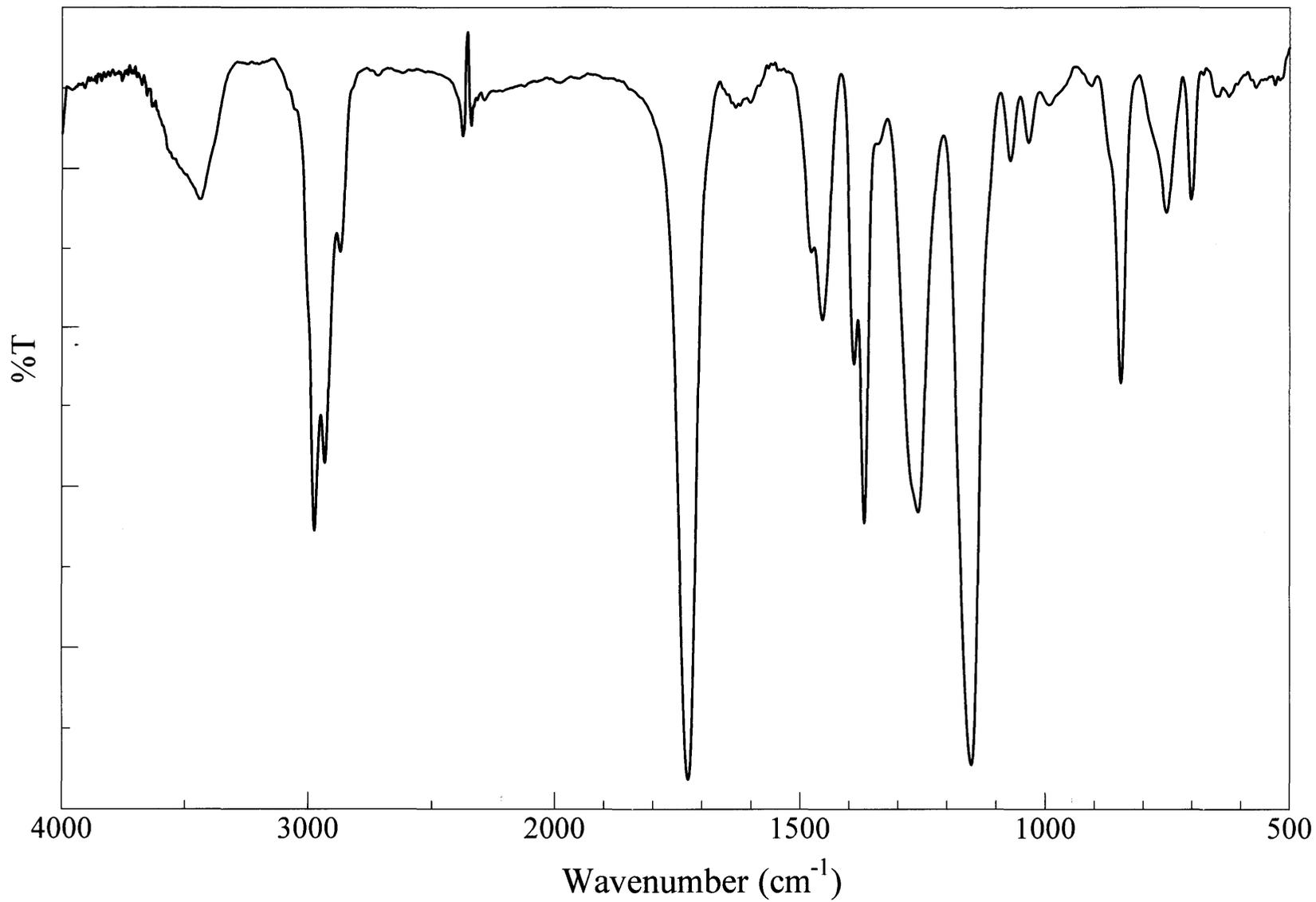


Figure 41. IR spectrum of *c*PtBA (15) (KBr)

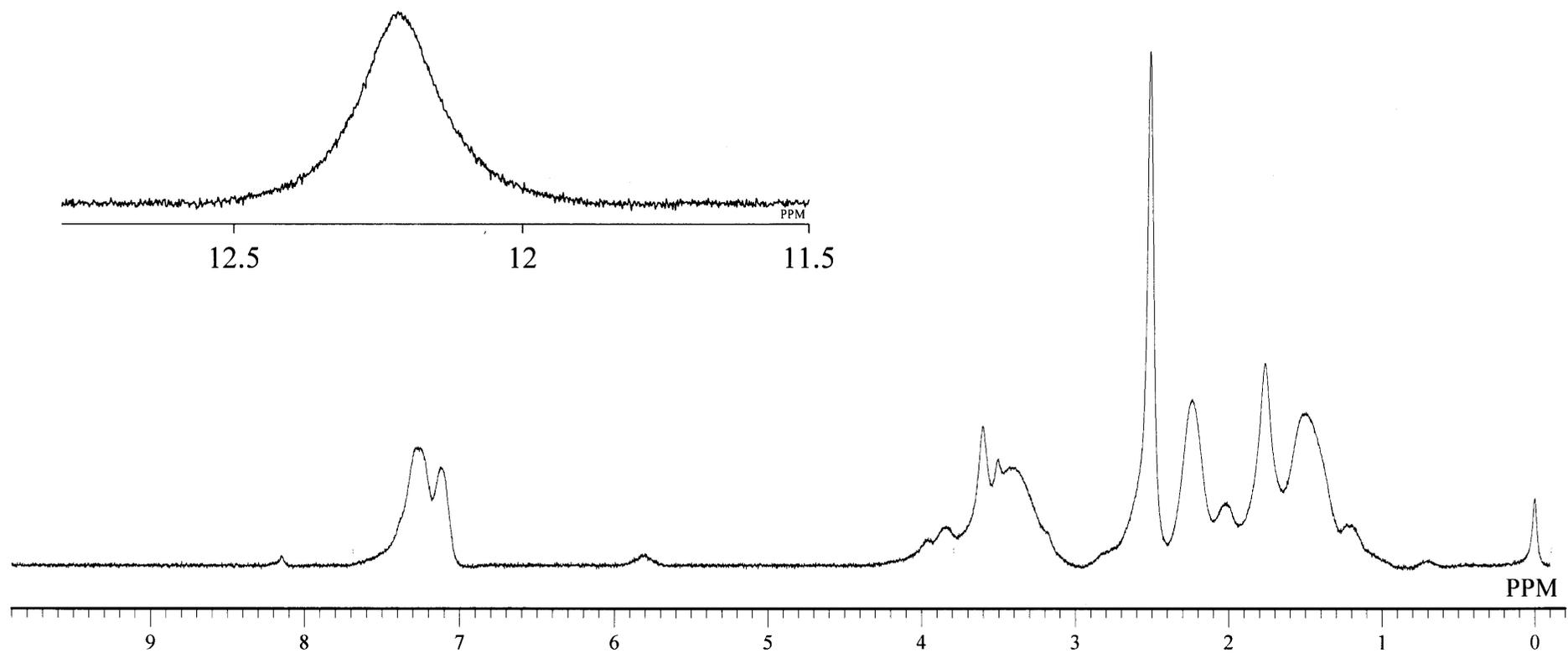


Figure 42. ^1H NMR spectrum of cPAA (16) ($\text{DMSO-}d_6$)

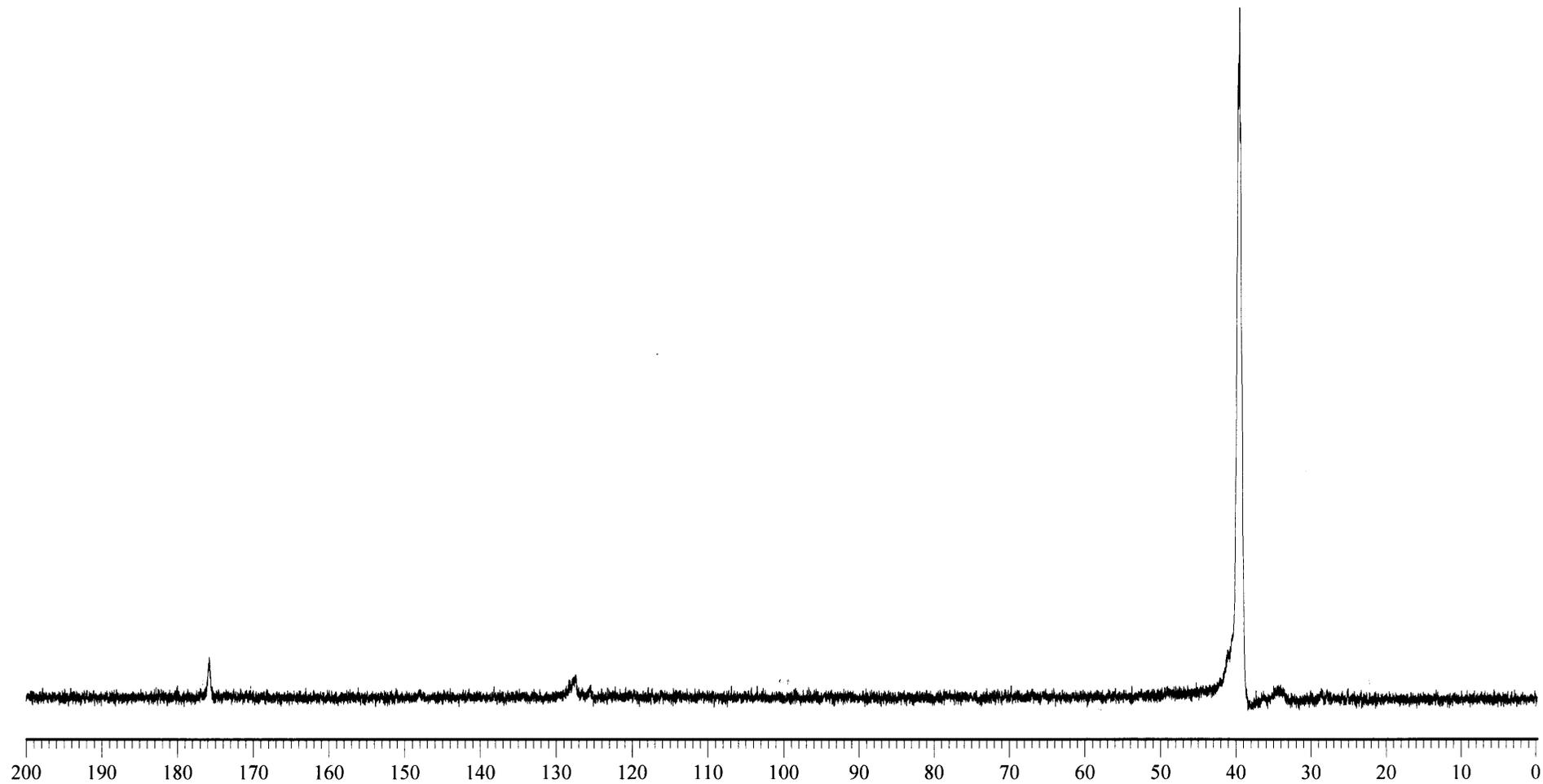


Figure 43. ^{13}C NMR spectrum of cPAA (16) ($\text{DMSO-}d_6$)

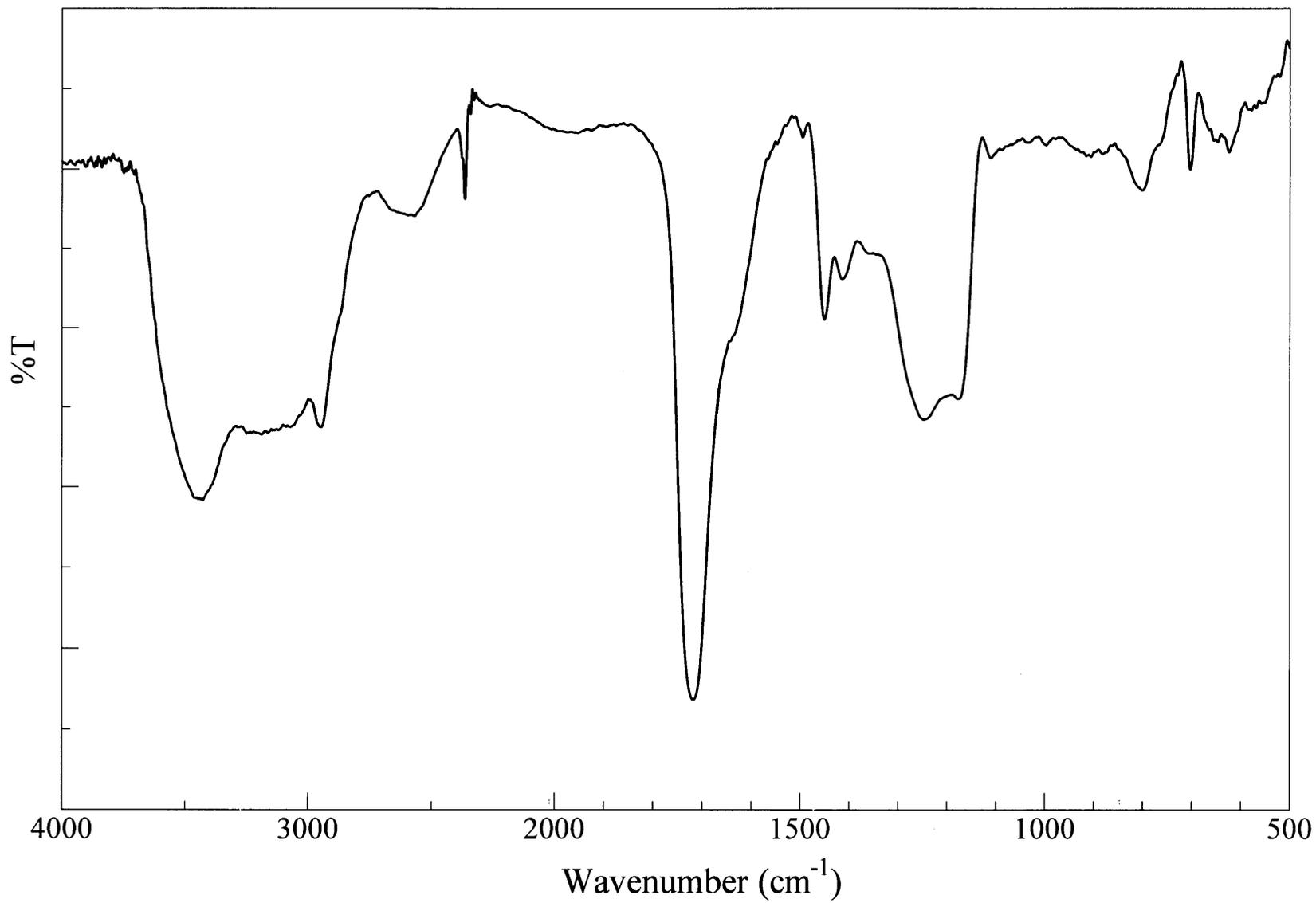


Figure 44. IR spectrum of cPAA (16) (KBr)

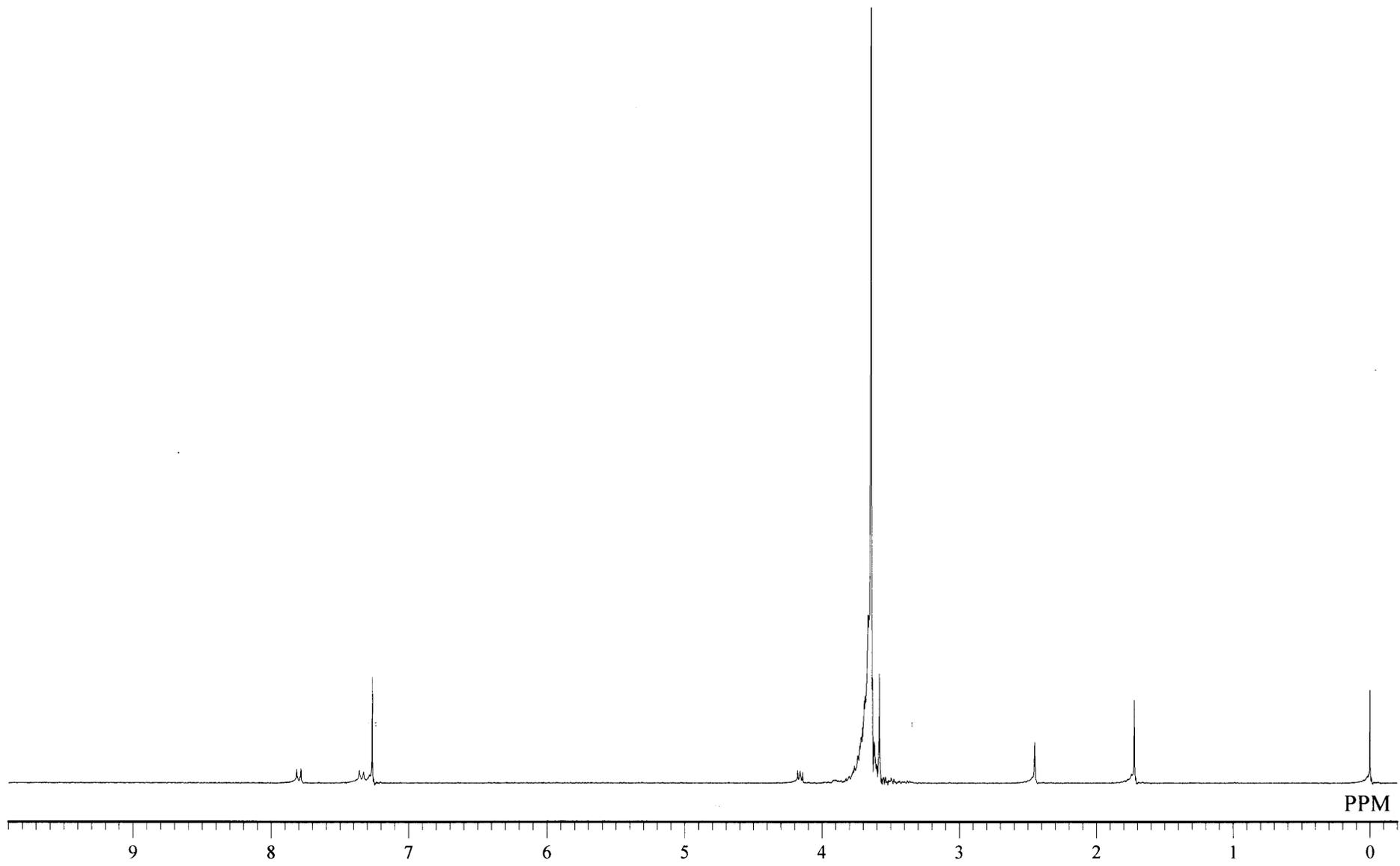


Figure 45. ^1H NMR spectrum of TsO-PEG (18) (CDCl_3)

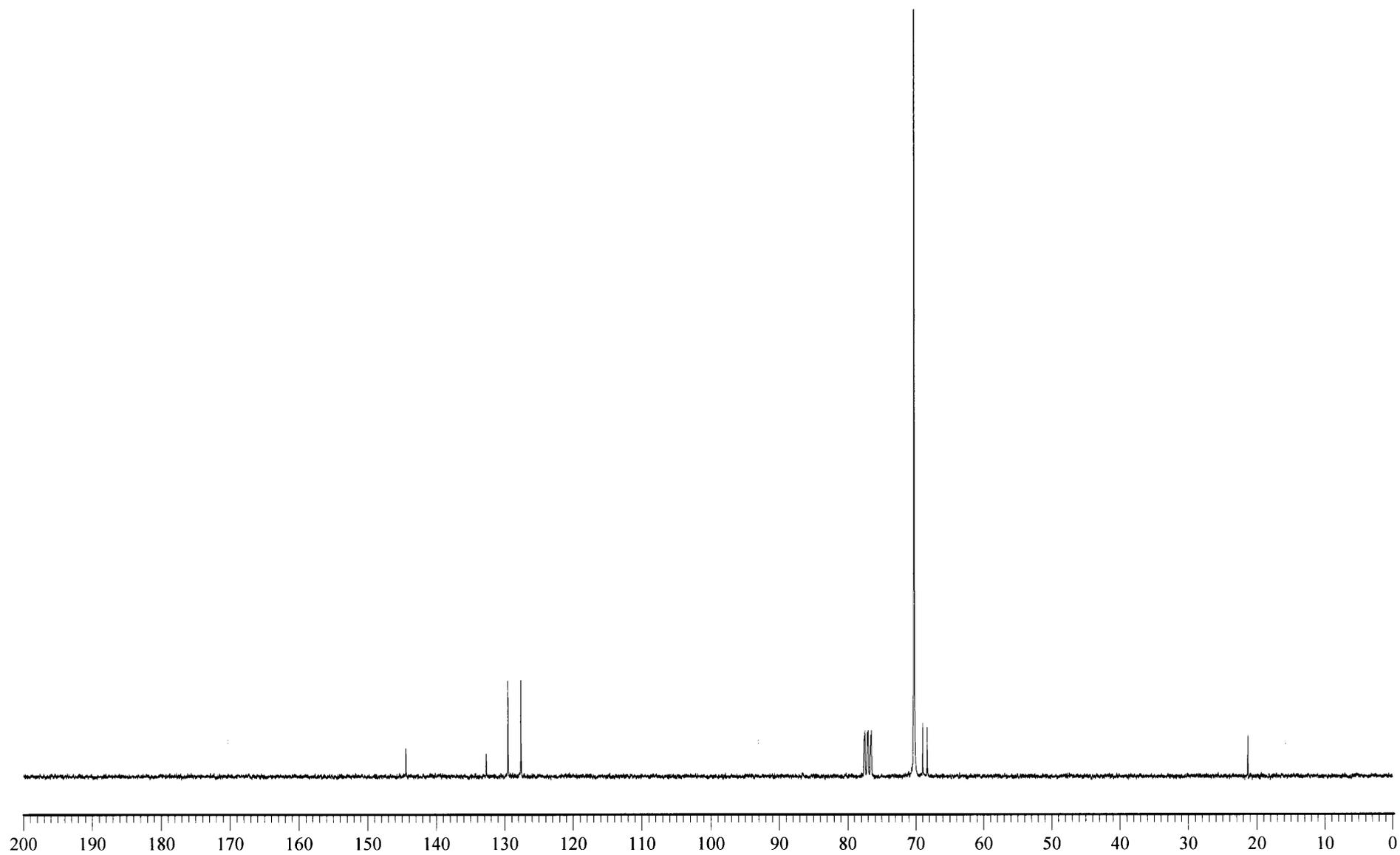


Figure 46. ^{13}C NMR spectrum of TsO-PEG (18) (CDCl_3)

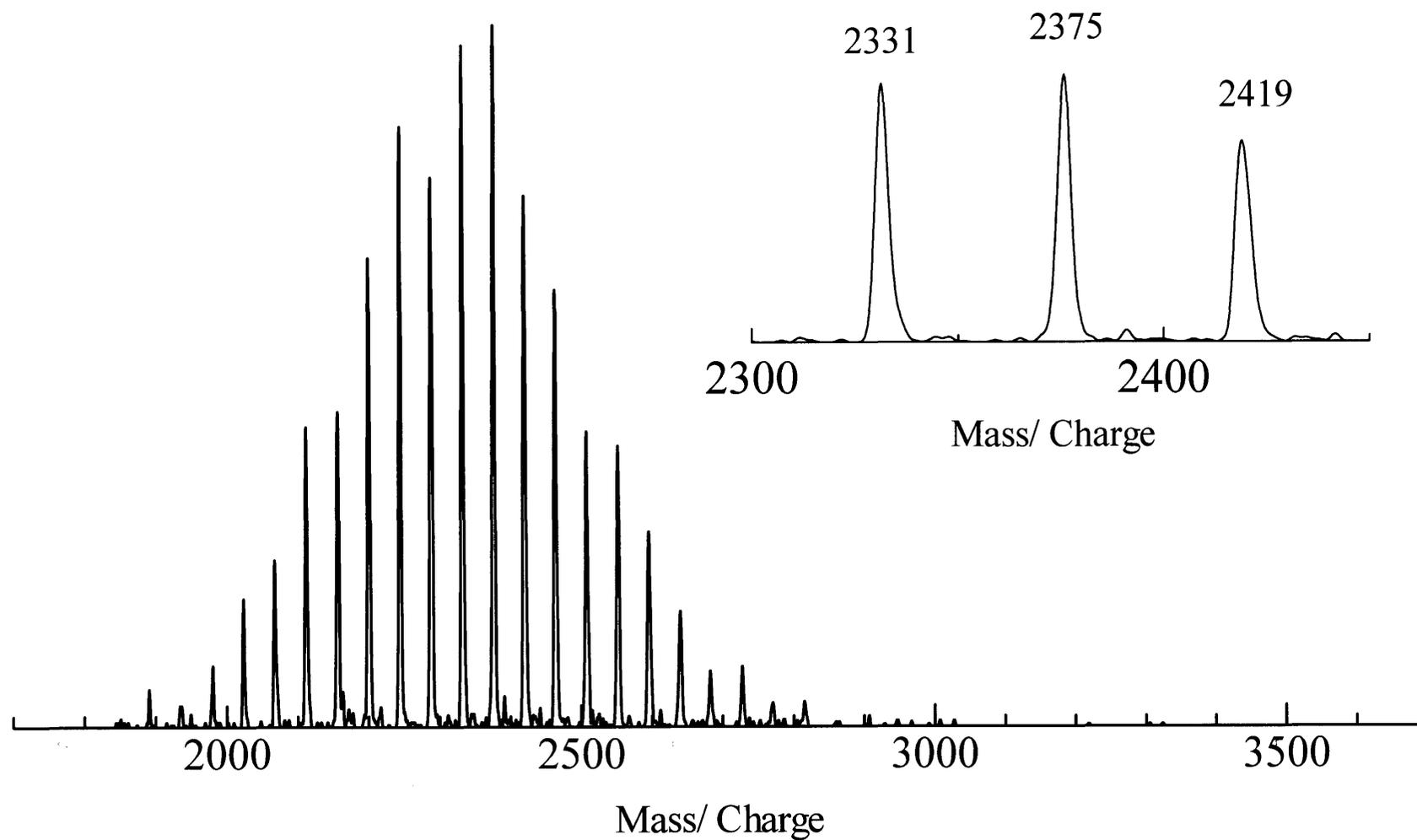


Figure 47. MALDI TOF MS spectrum of TsO-PEG (18) (IAA / NaI)

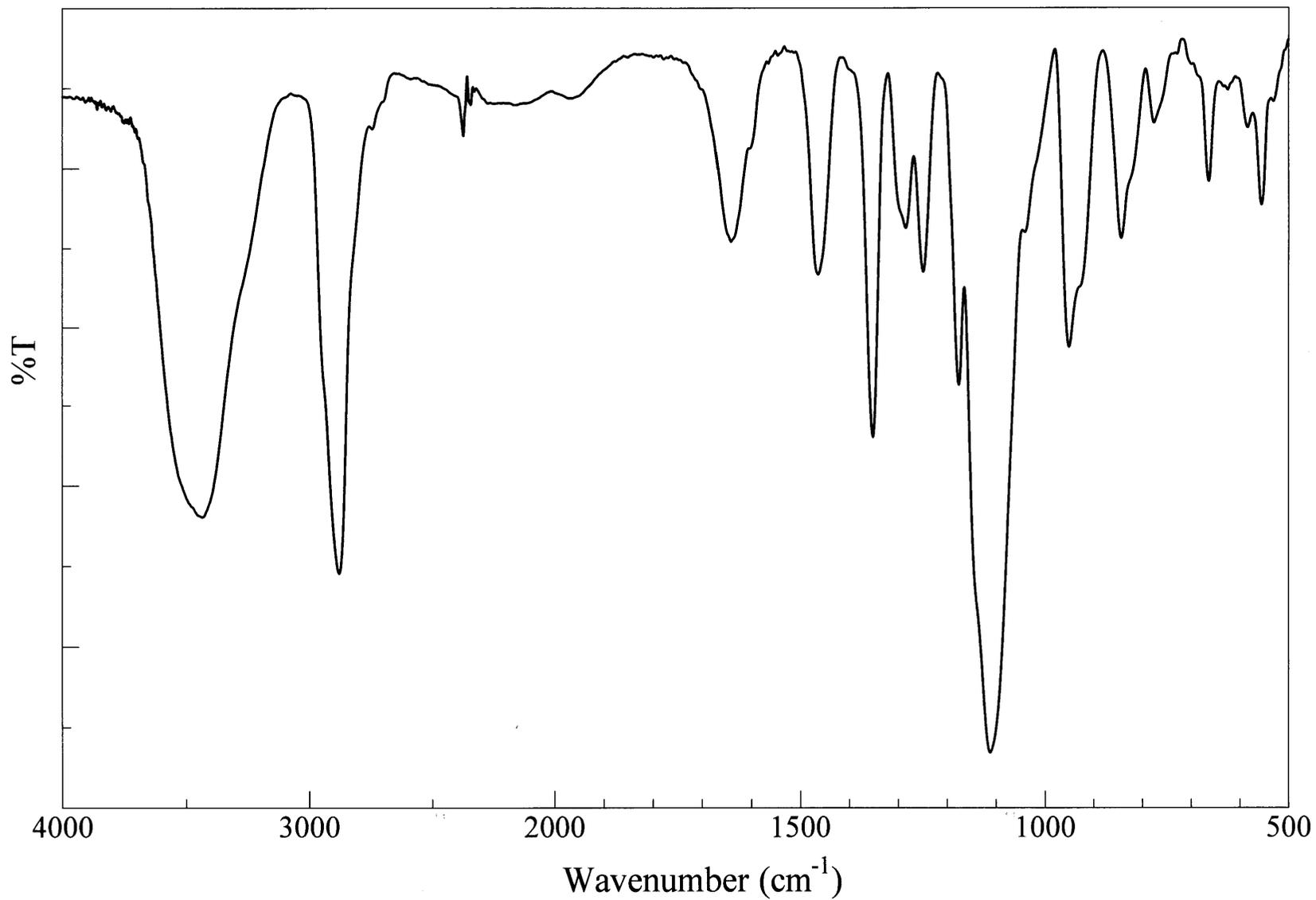


Figure 48. IR spectrum of TsO-PEG (18) (KBr)

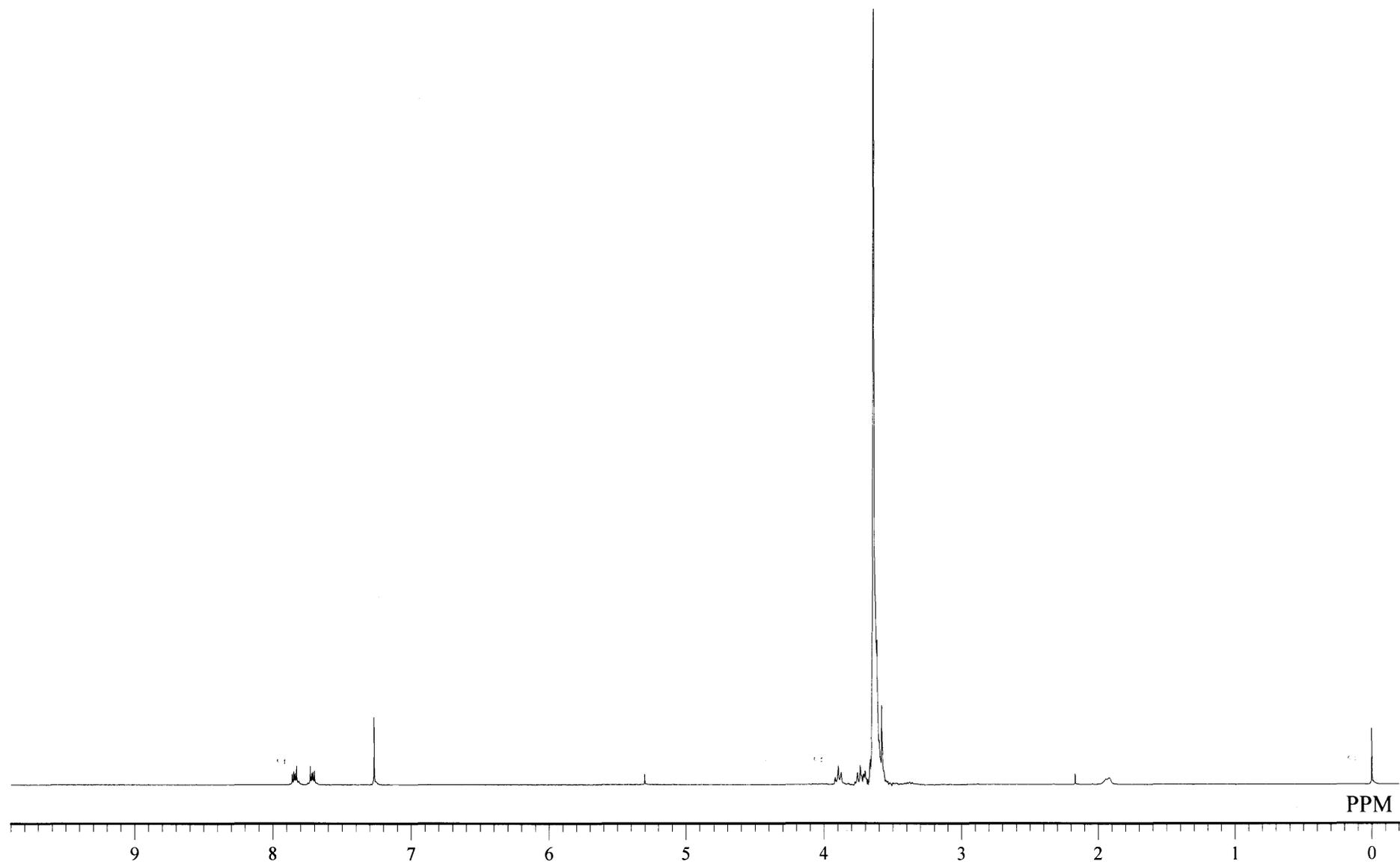


Figure 49. ^1H NMR spectrum of PI-PEG (20) (CDCl_3)

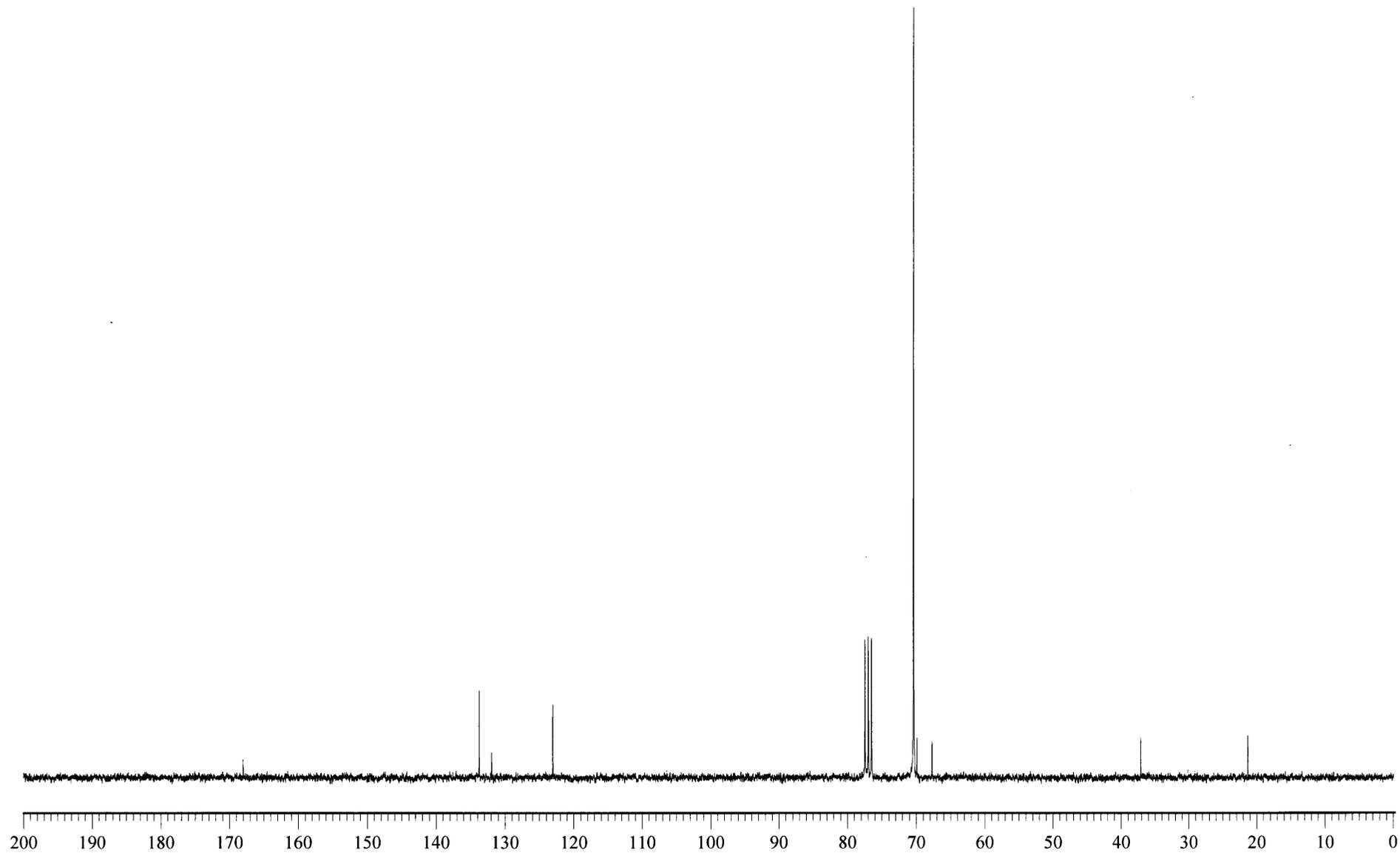


Figure 50. ^{13}C NMR spectrum of PI-PEG (20) (CDCl_3)

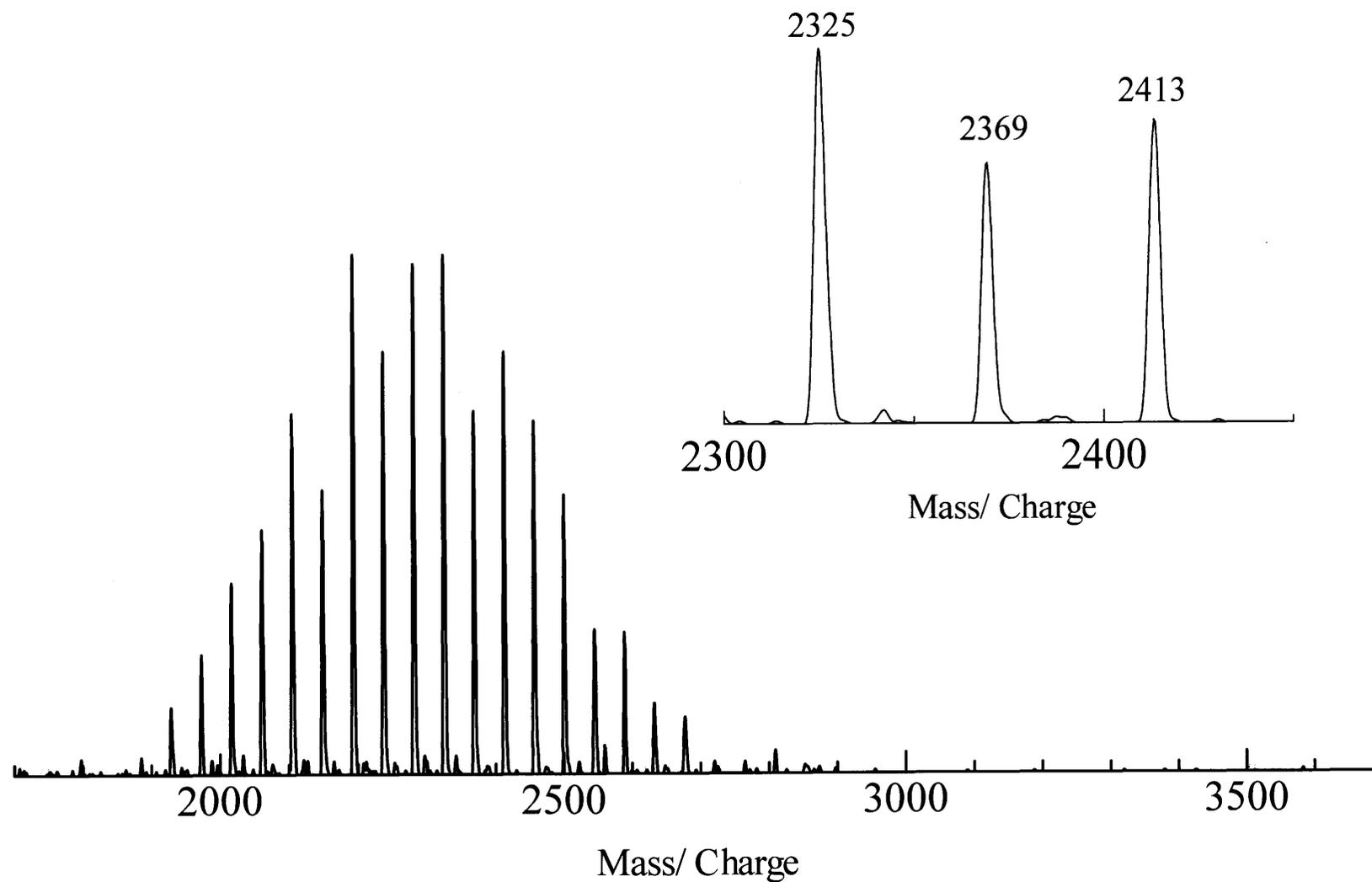


Figure 51. MALDI TOF MS spectrum of PI-PEG (20) (IAA / NaI)

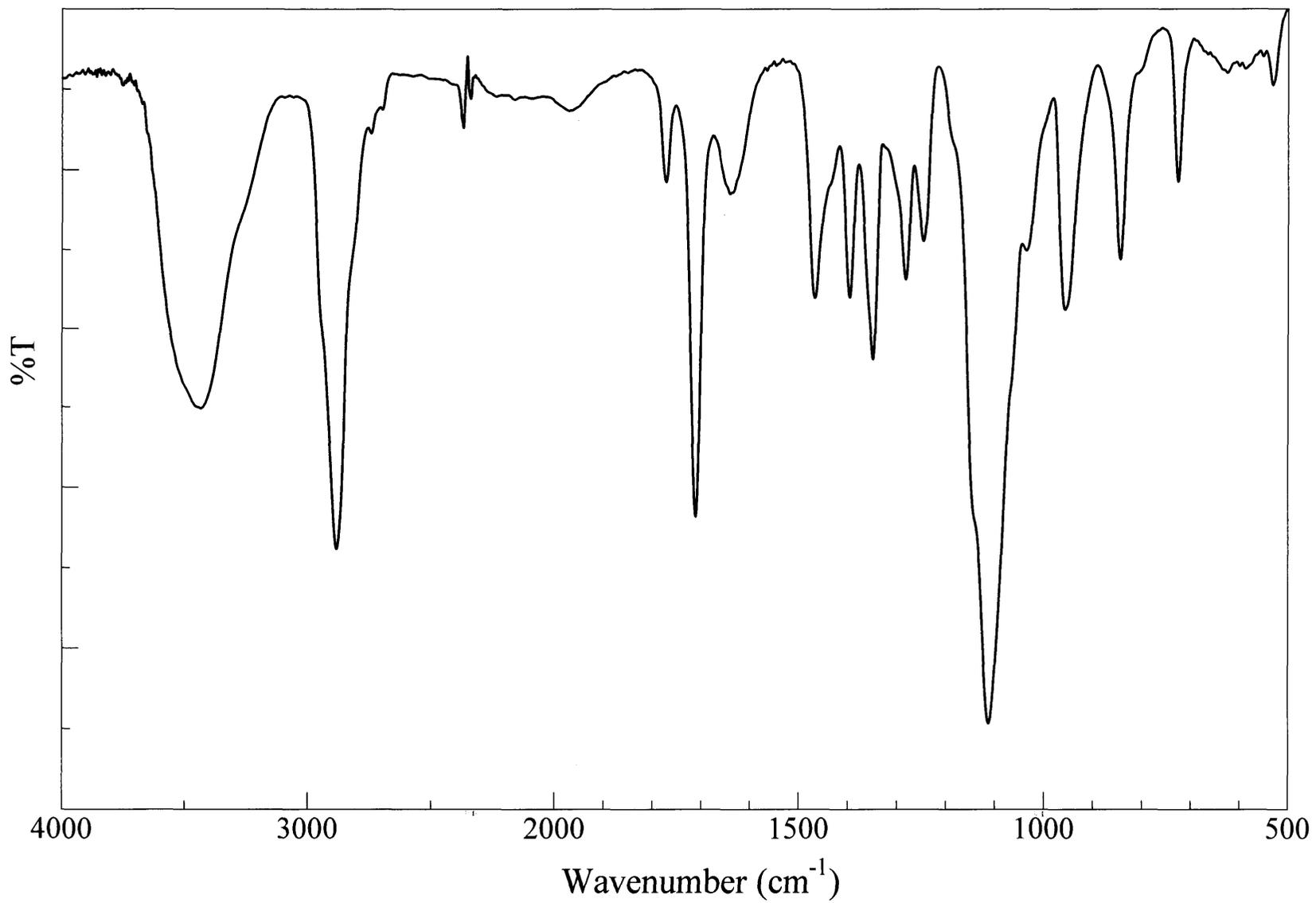


Figure 52. IR spectrum of PI-PEG (20) (KBr)

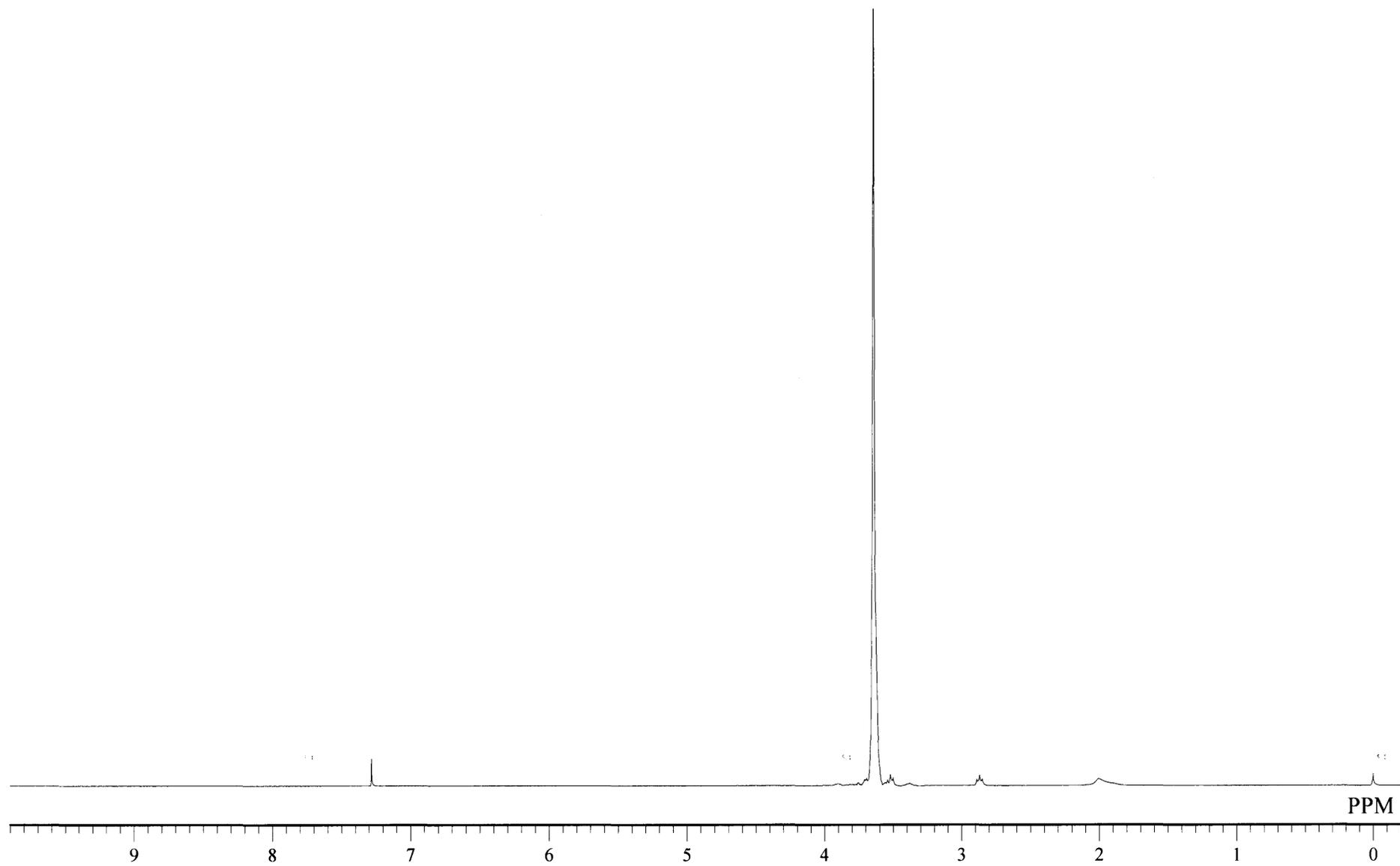


Figure 53. ^1H NMR spectrum of AT-PEG (21) (CDCl_3)

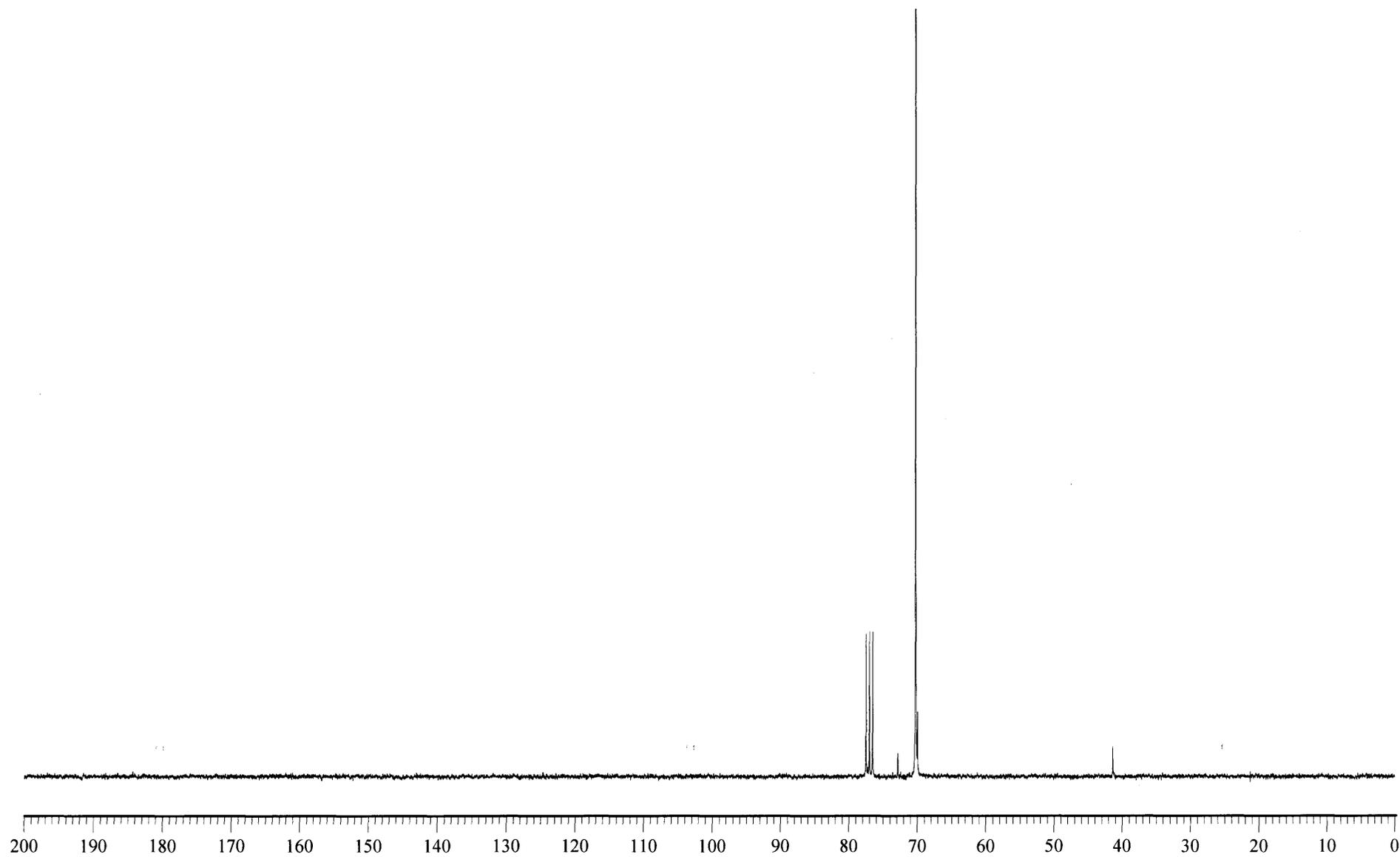


Figure 54. ^{13}C NMR spectrum of AT-PEG (21) (CDCl_3)

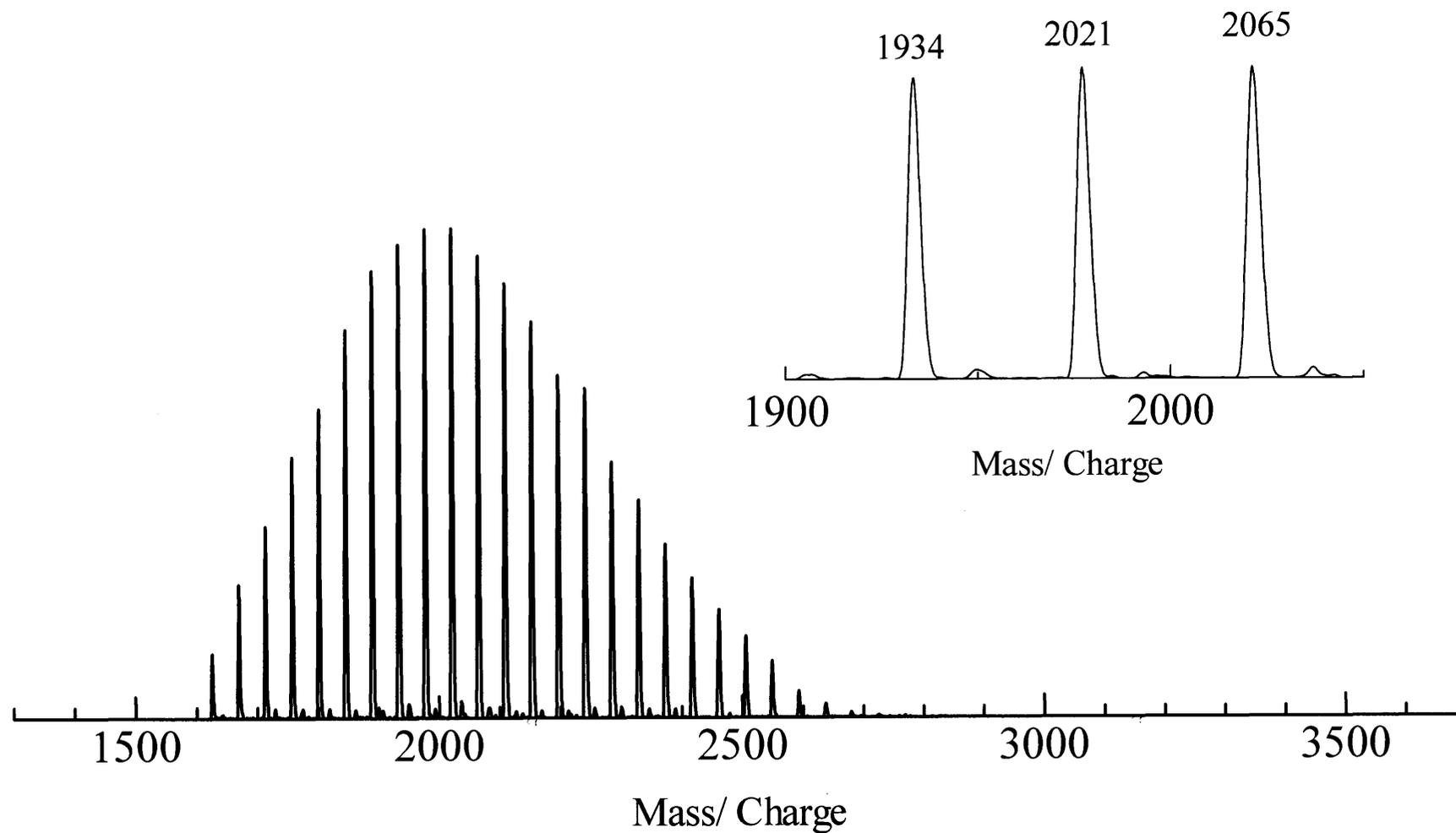


Figure 55. MALDI TOF MS spectrum of AT-PEG (21) (IAA / NaI)

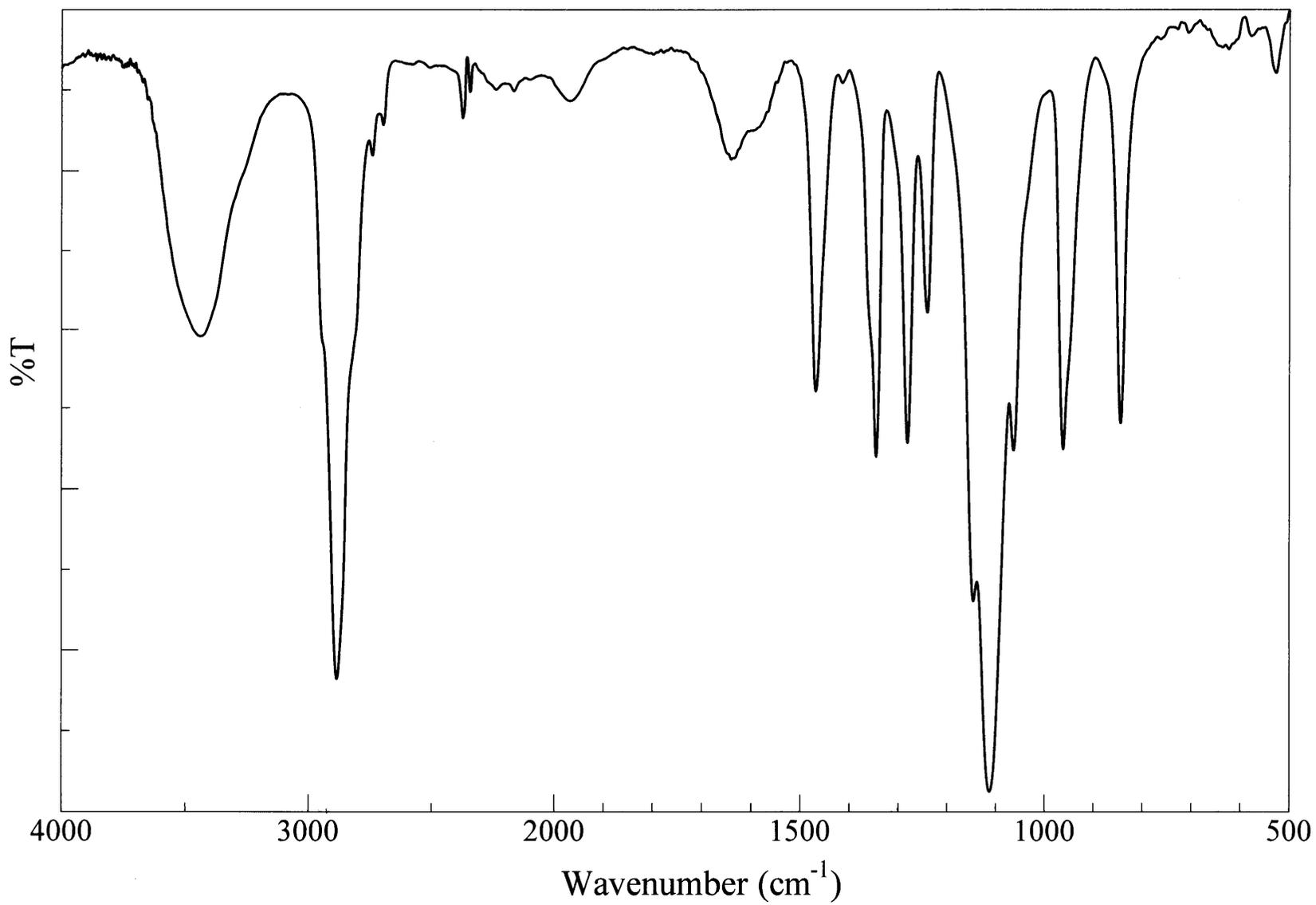


Figure 56. IR spectrum of AT-PEG (21) (KBr)

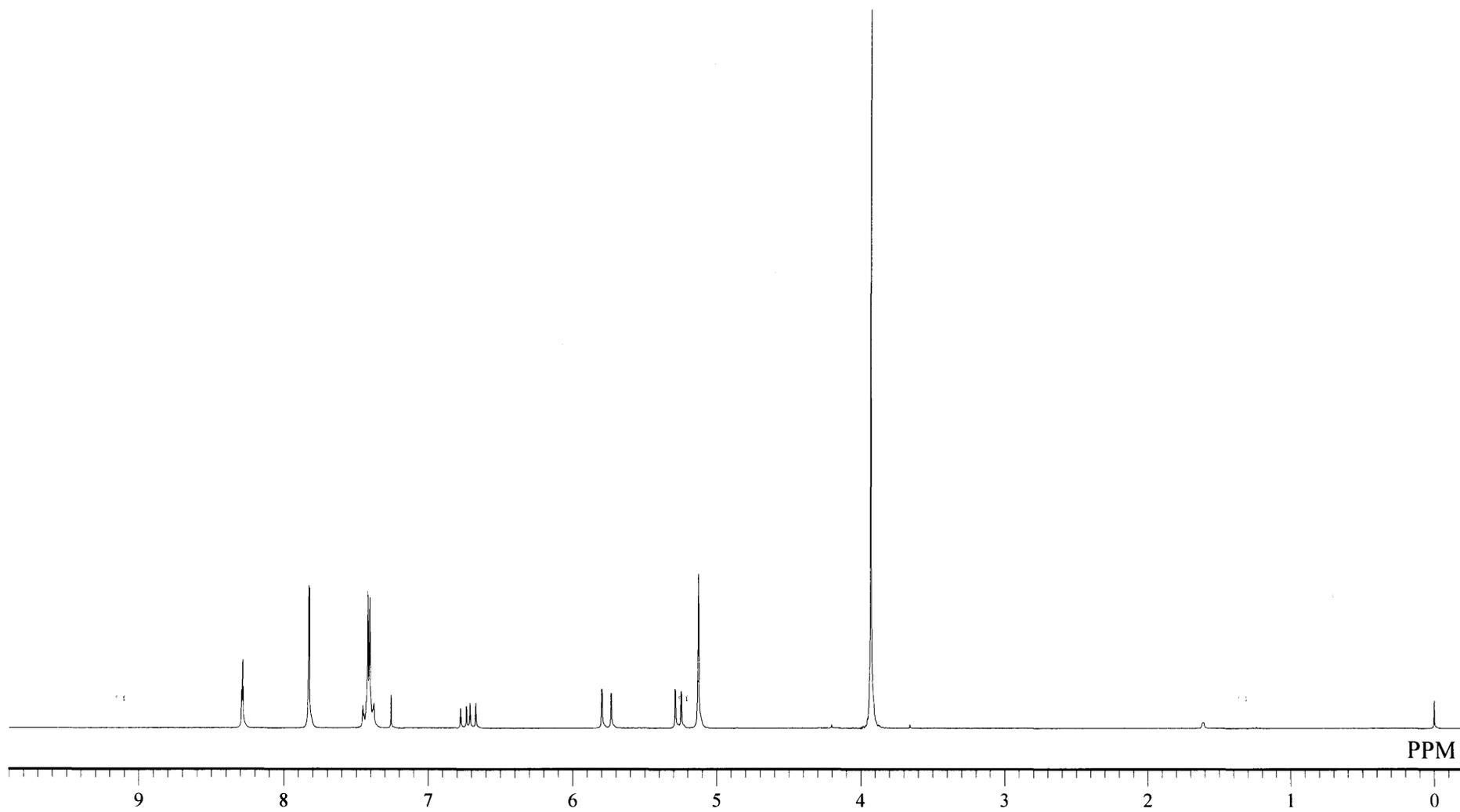


Figure 57. ^1H NMR spectrum of Dimethyl-5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalate (**24**) (CDCl_3)

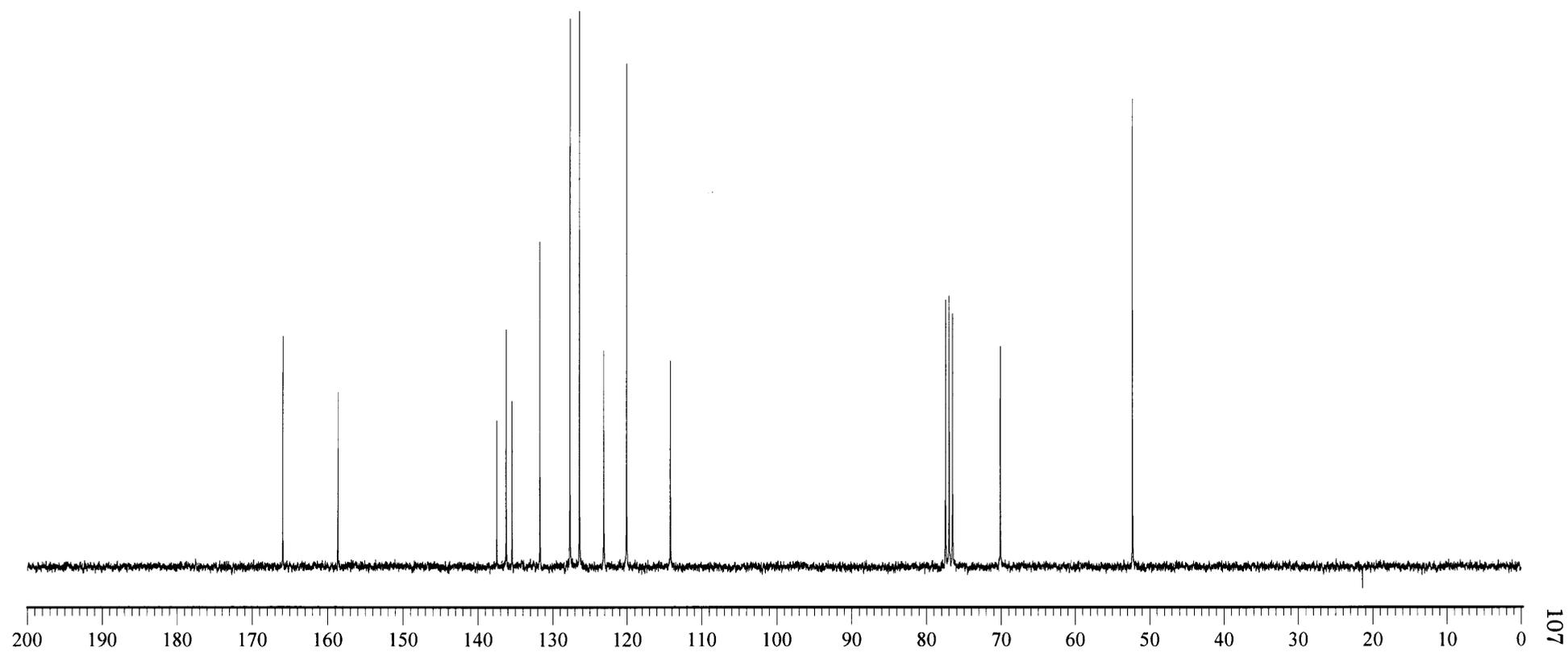


Figure 58. ^{13}C NMR spectrum of Dimethyl-5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalate (**24**) (CDCl_3)

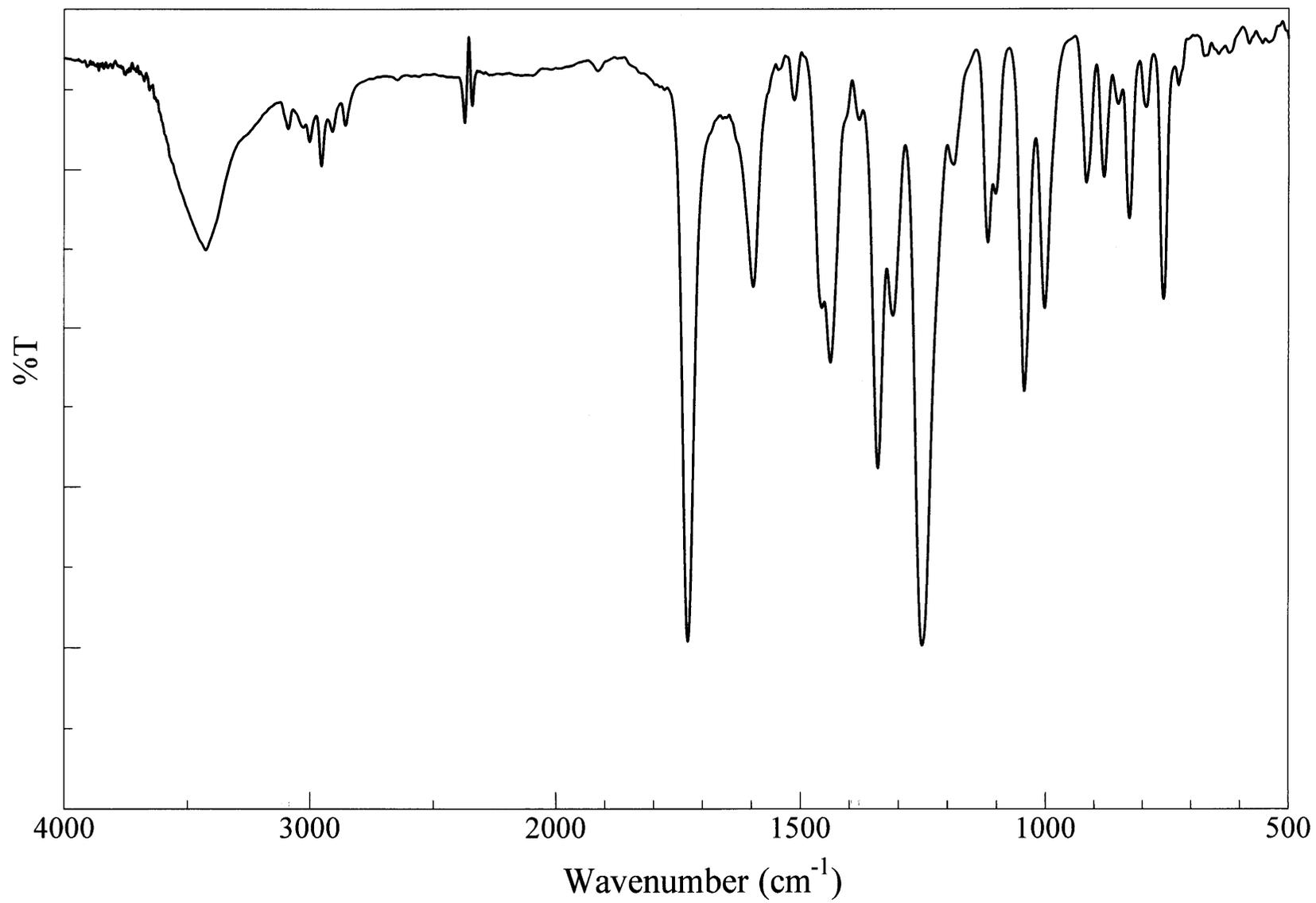


Figure 59. IR spectrum of Dimethyl-5-(4-vinylbenzyloxy)isophthalate (**24**) (KBr)

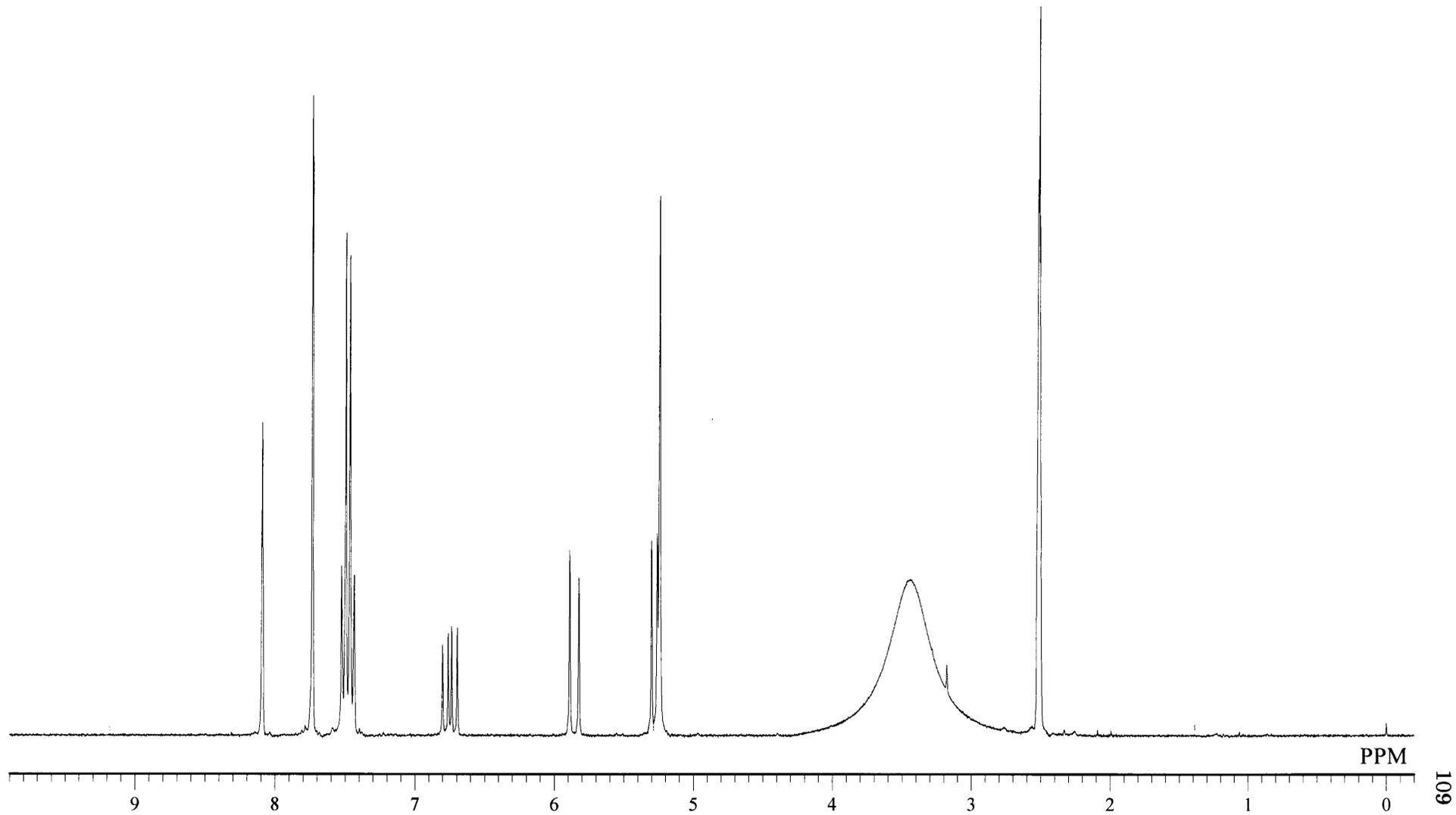


Figure 60. ^1H NMR spectrum of 5-(4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (25) ($\text{DMSO-}d_6$)

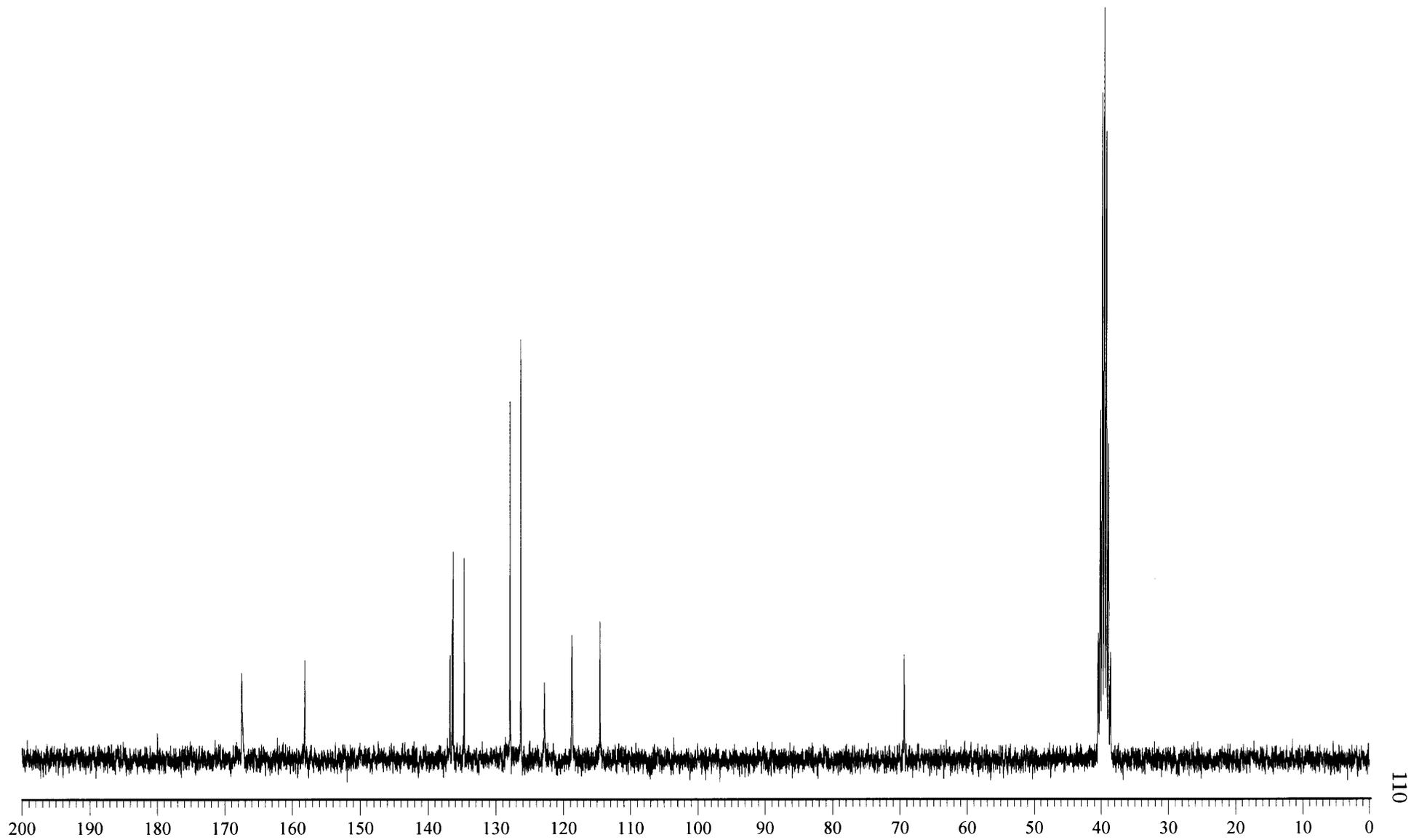


Figure 61. ^{13}C NMR spectrum of 5-(4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (**25**) ($\text{DMSO-}d_6$)

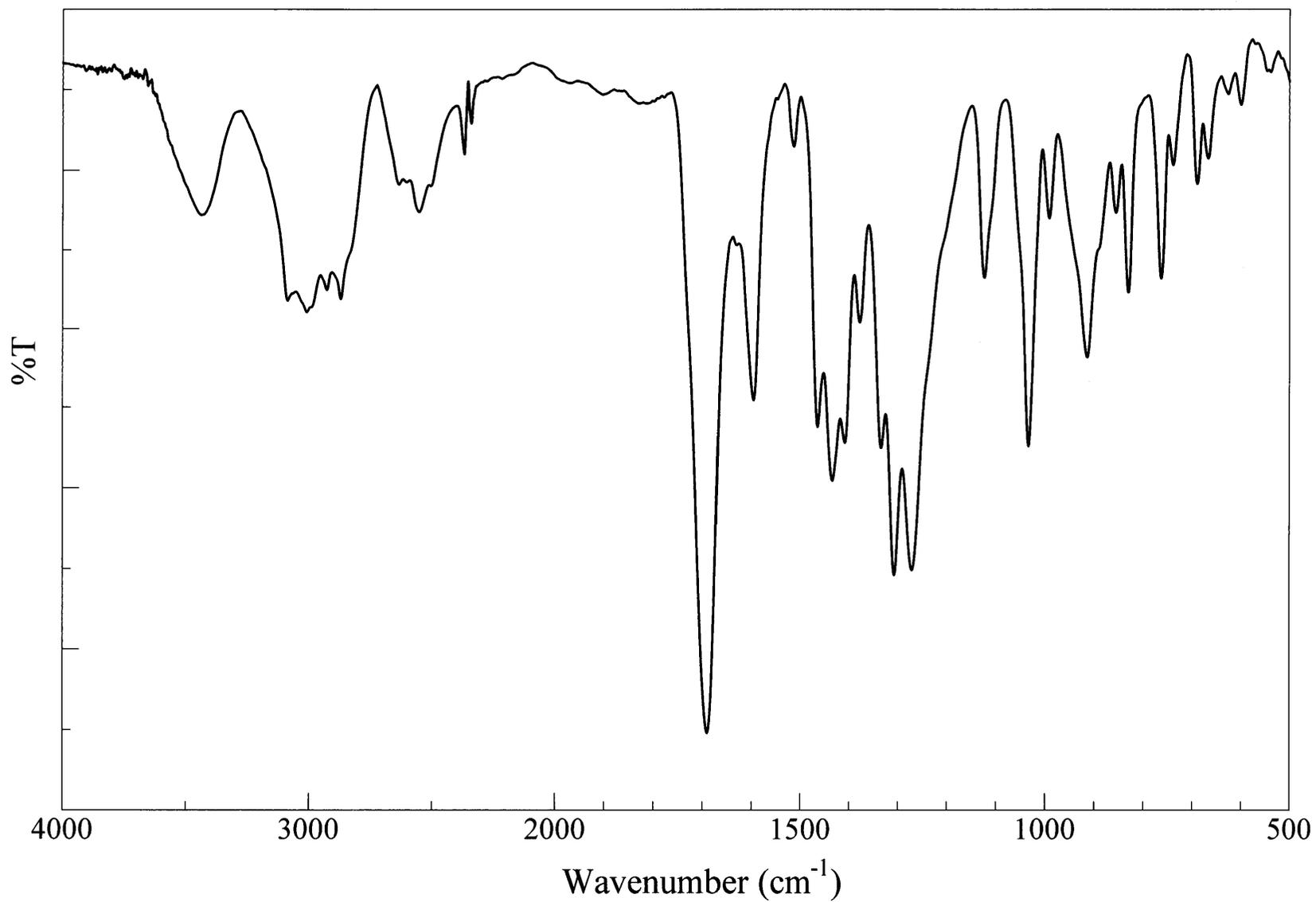


Figure 62. IR spectrum of 5-(4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (**25**) (KBr)

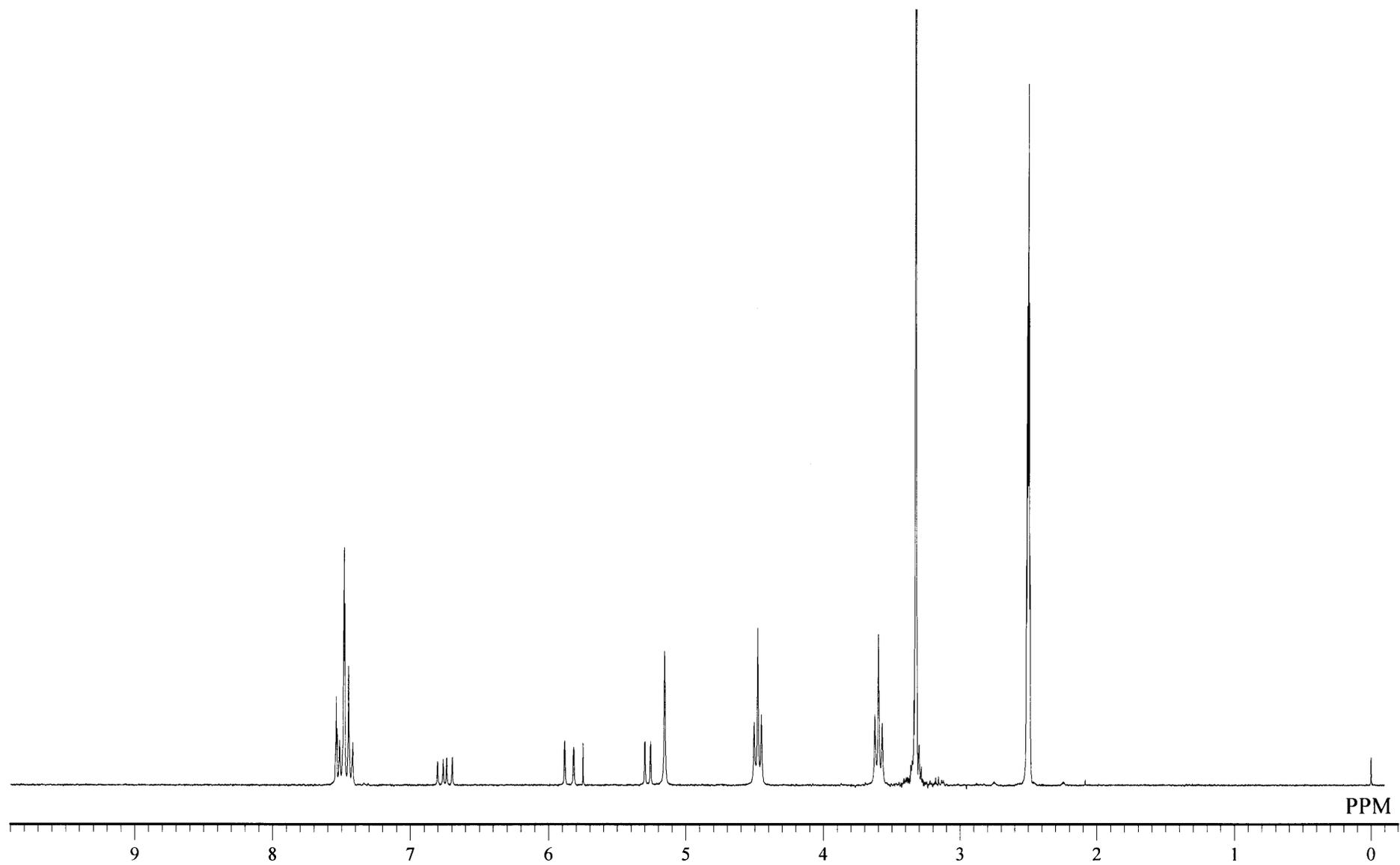


Figure 63. ^1H NMR spectrum of (5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) ($\text{DMSO-}d_6$)

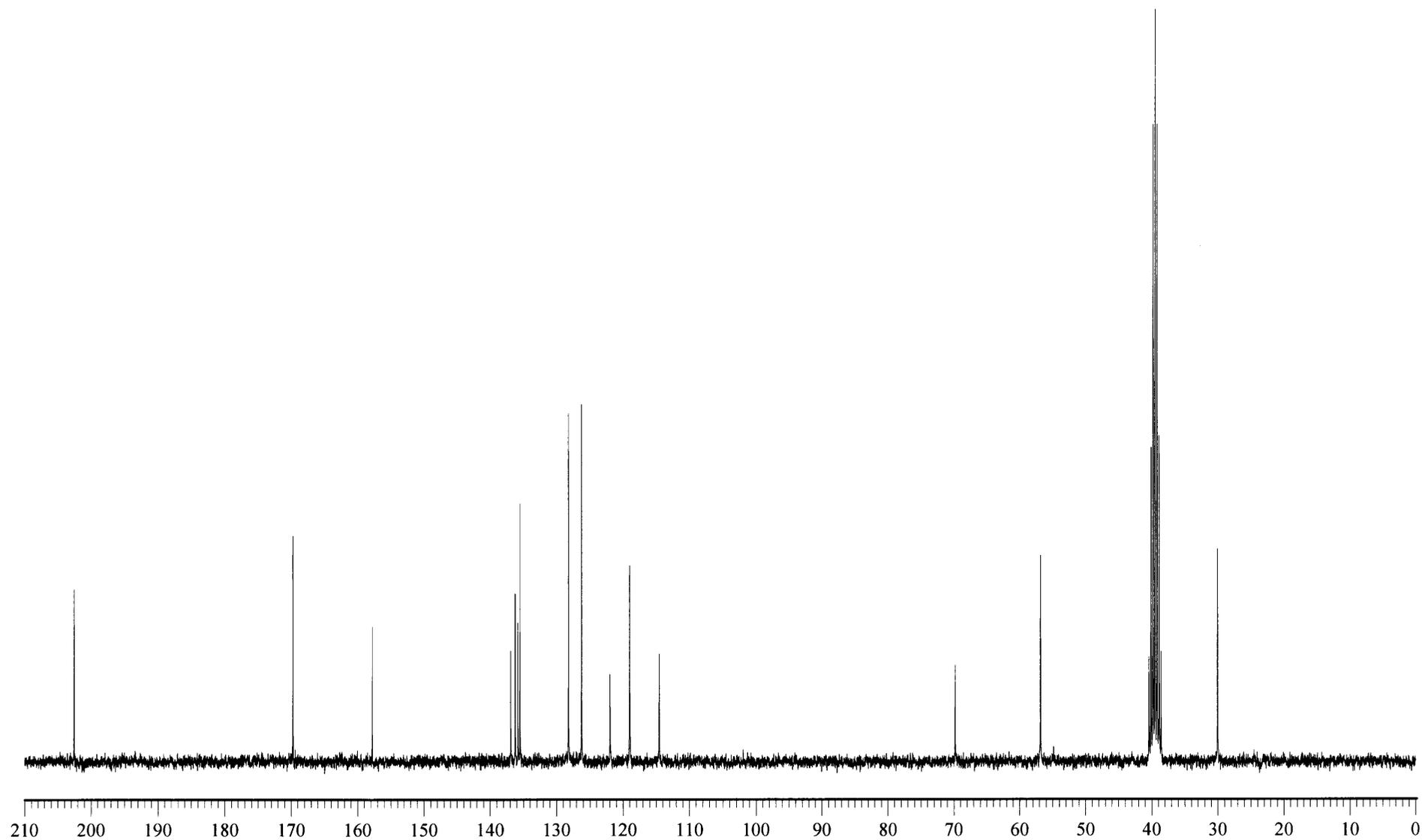


Figure 64. ^{13}C NMR spectrum of (5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) ($\text{DMSO-}d_6$)

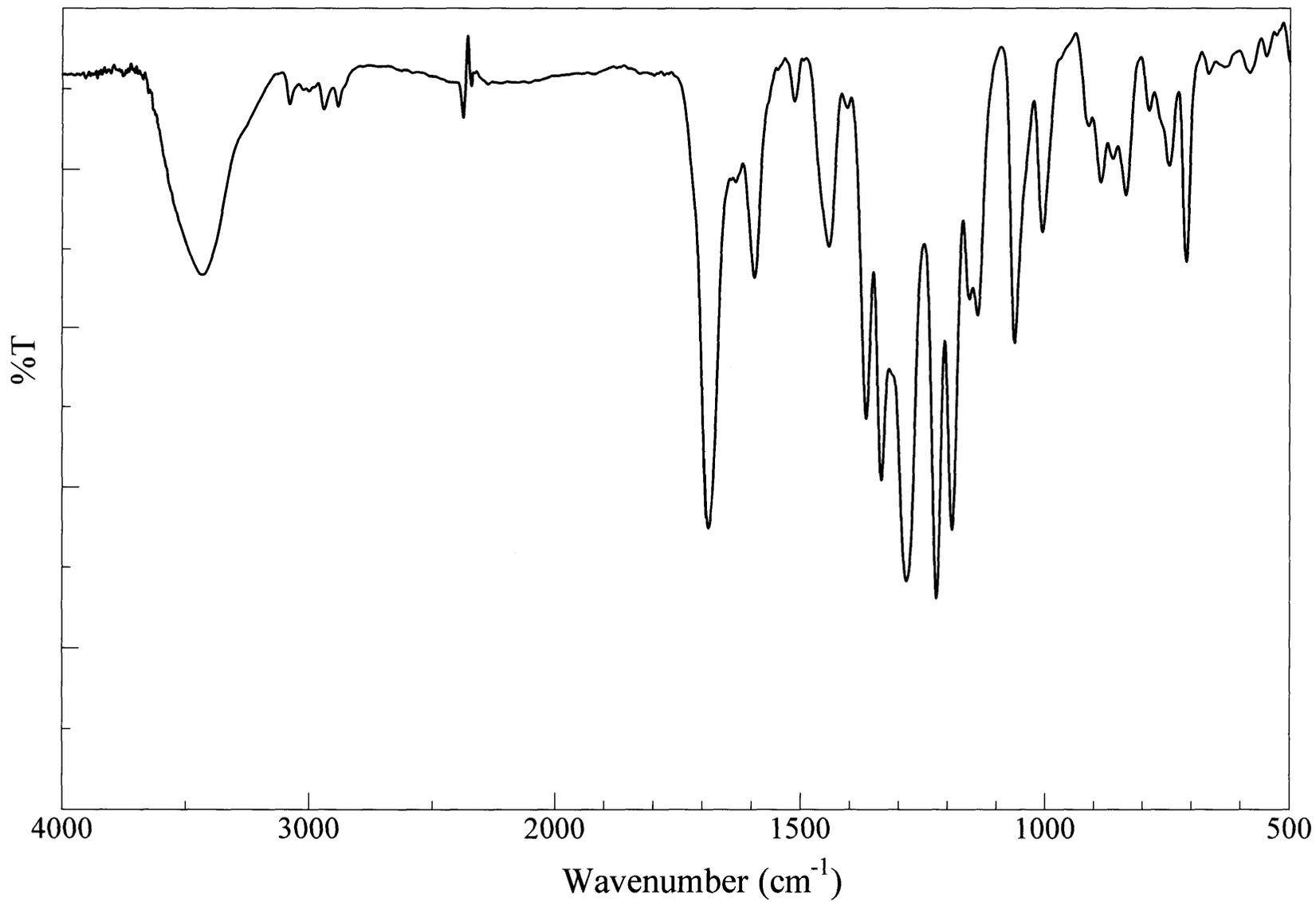


Figure 65. IR spectrum of (5- (4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) (KBr)

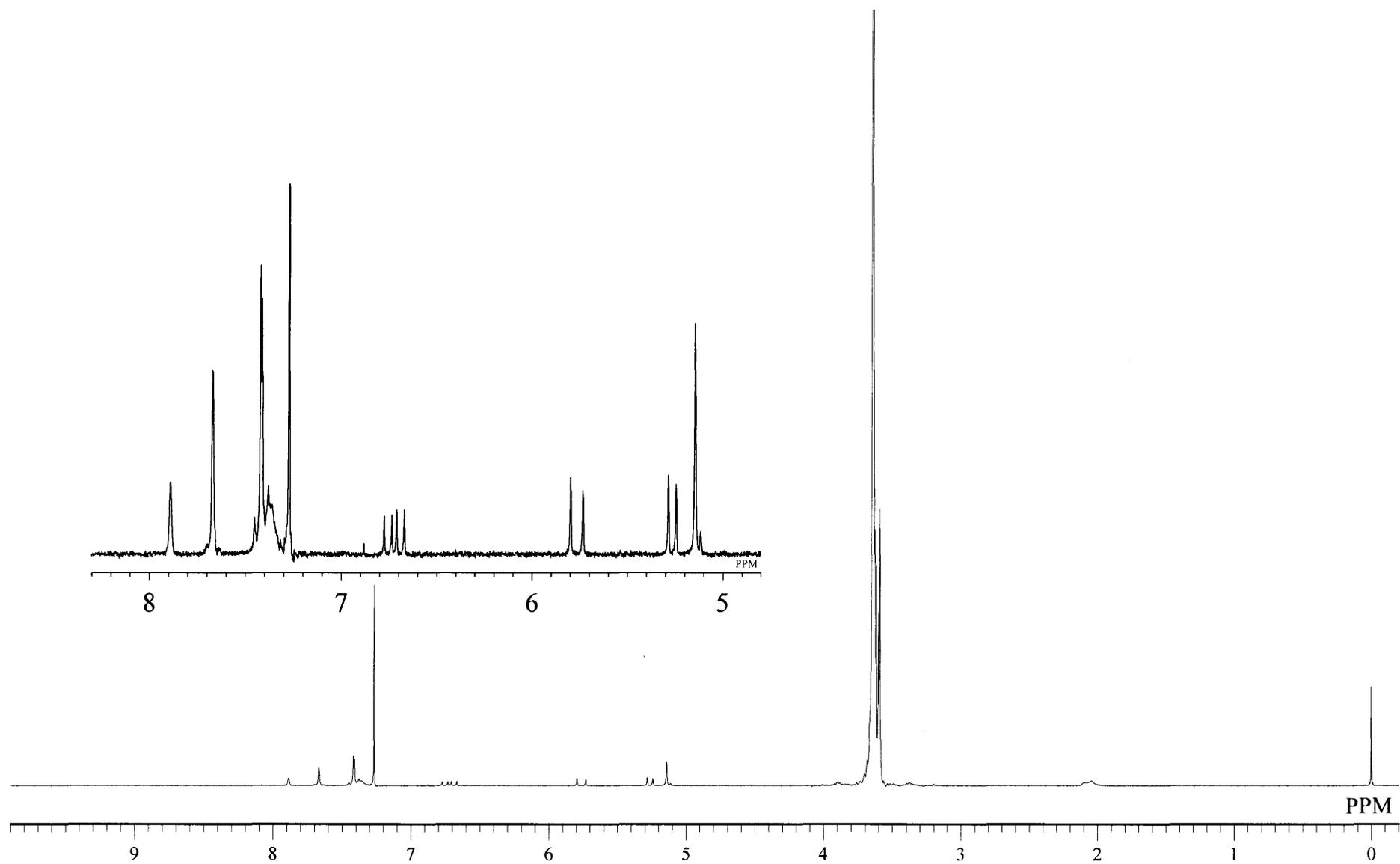


Figure 66. ^1H NMR spectrum of St-cPEG (29) (CDCl_3)

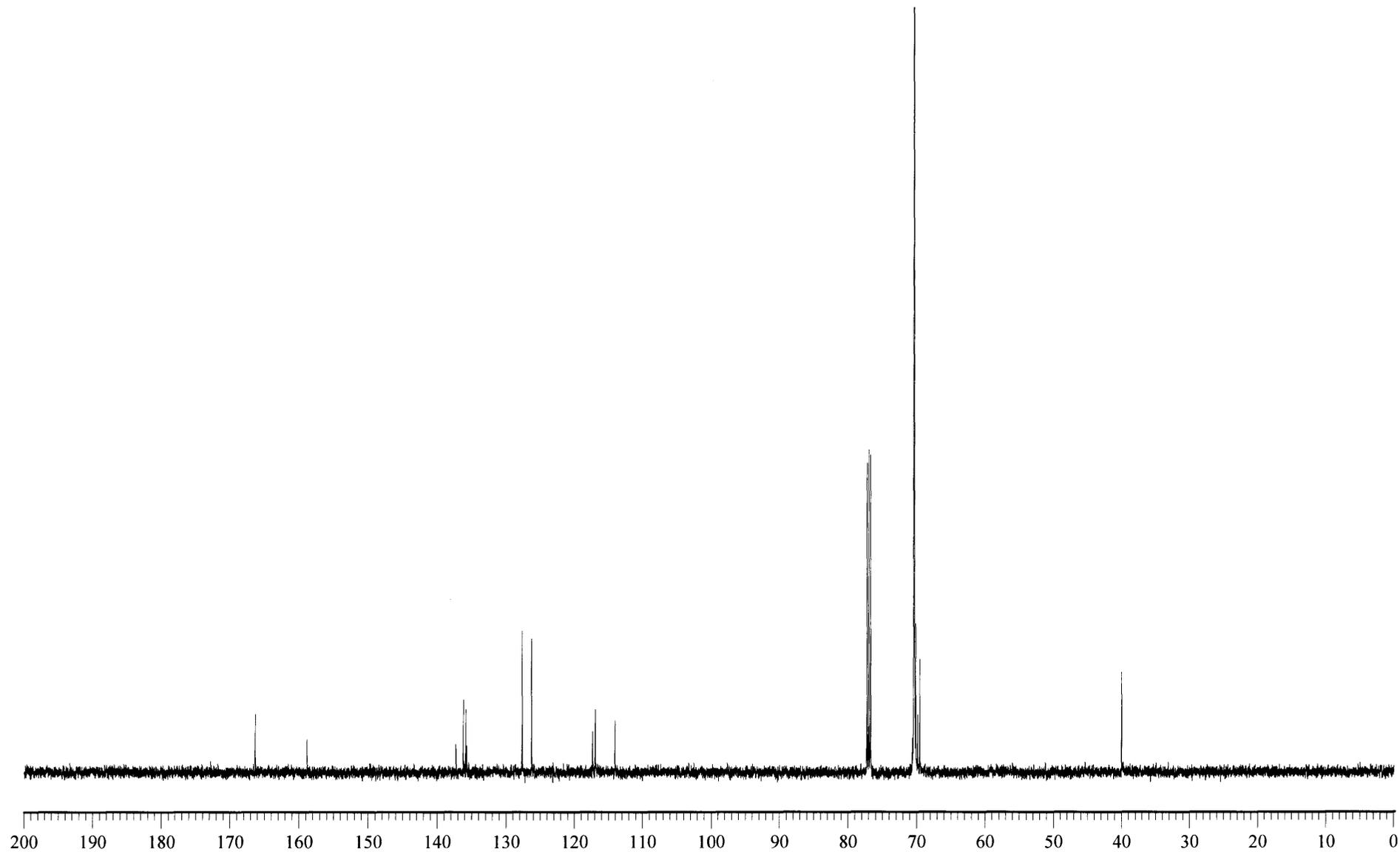


Figure 67. ^{13}C NMR spectrum of St-*c*PEG (29) (CDCl_3)

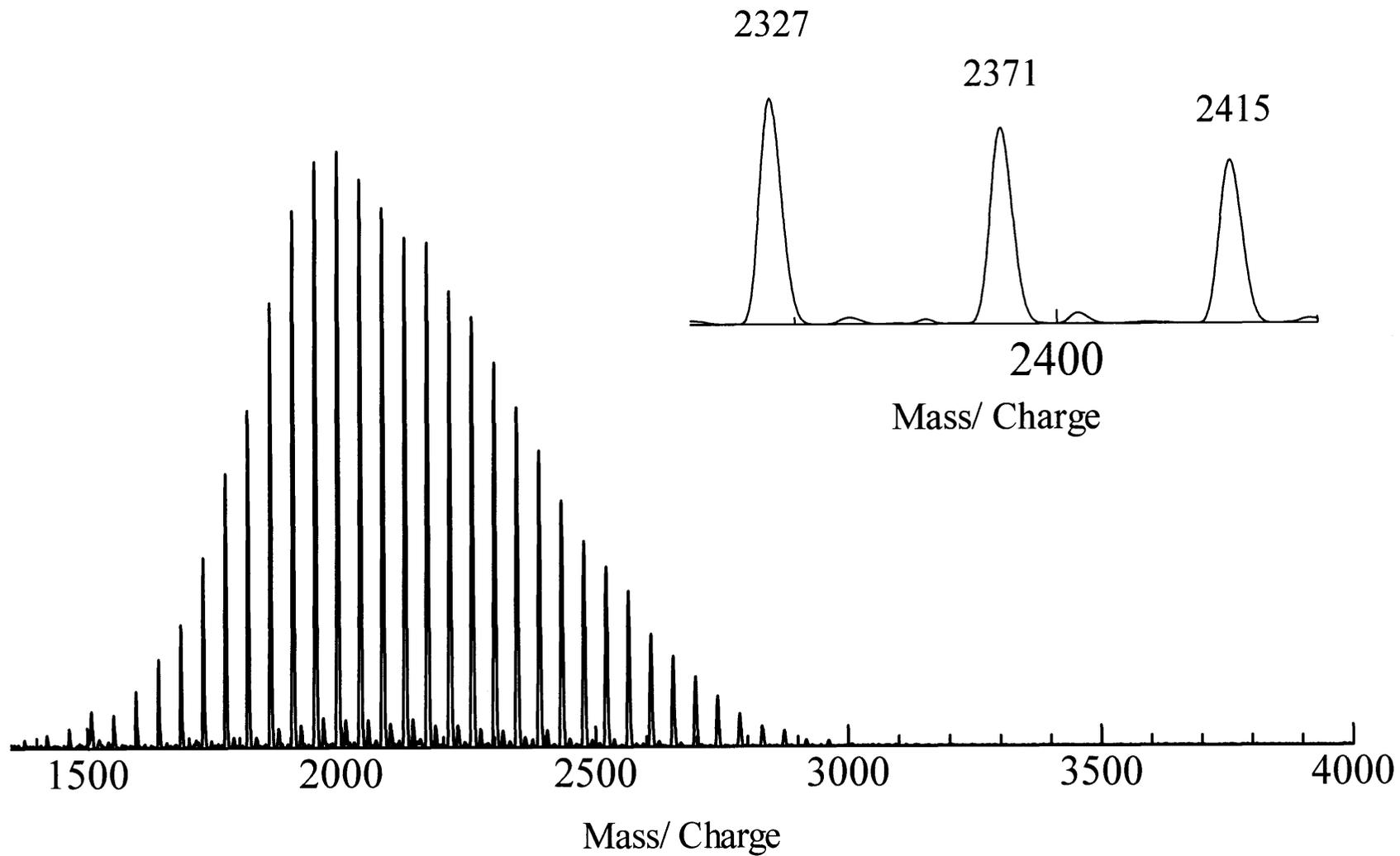


Figure 68. MALDI TOF MS spectrum of St-cPEG (29) (IAA / NaI)

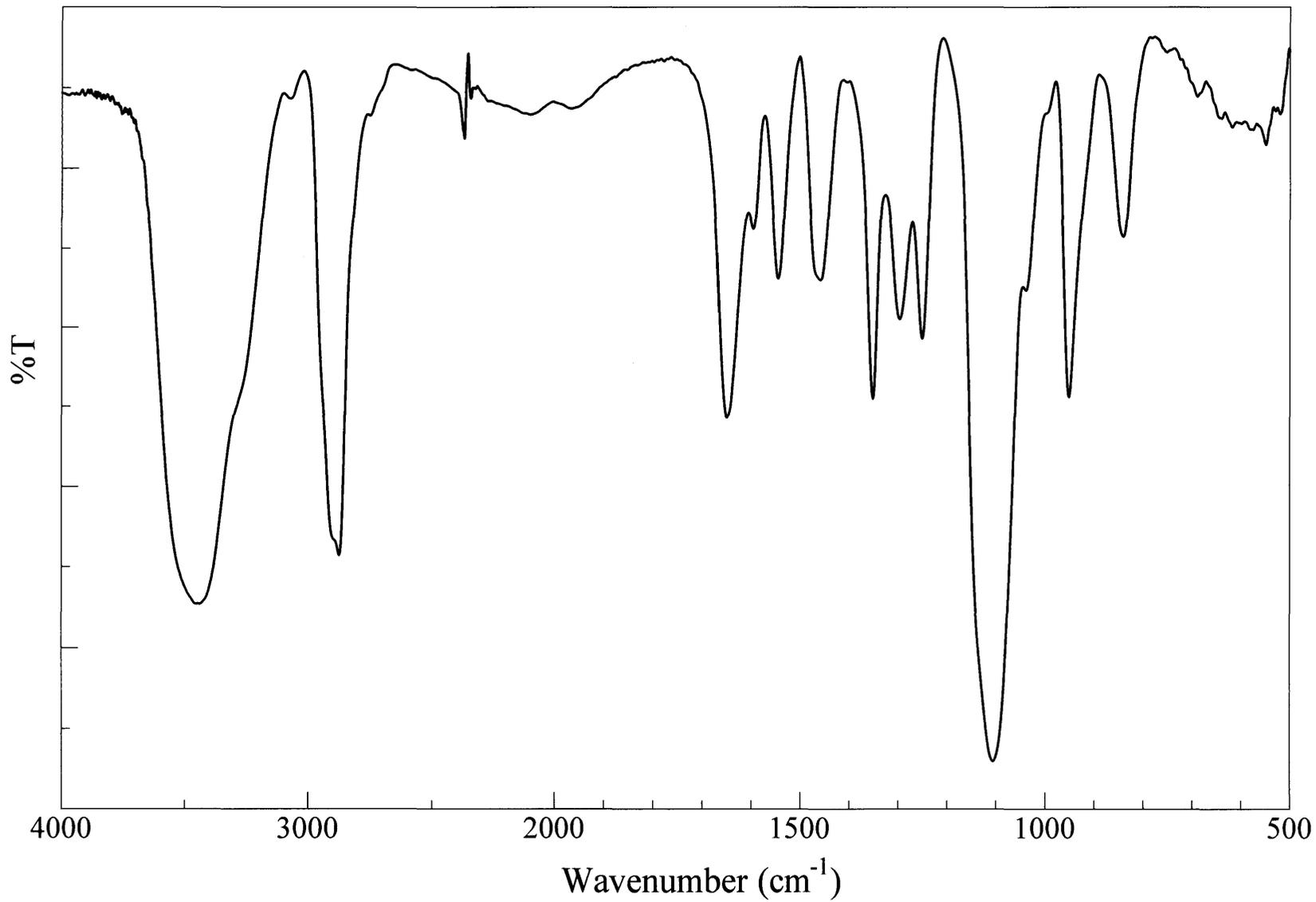


Figure 69. IR spectrum of St-*c*PEG (**29**) (KBr)

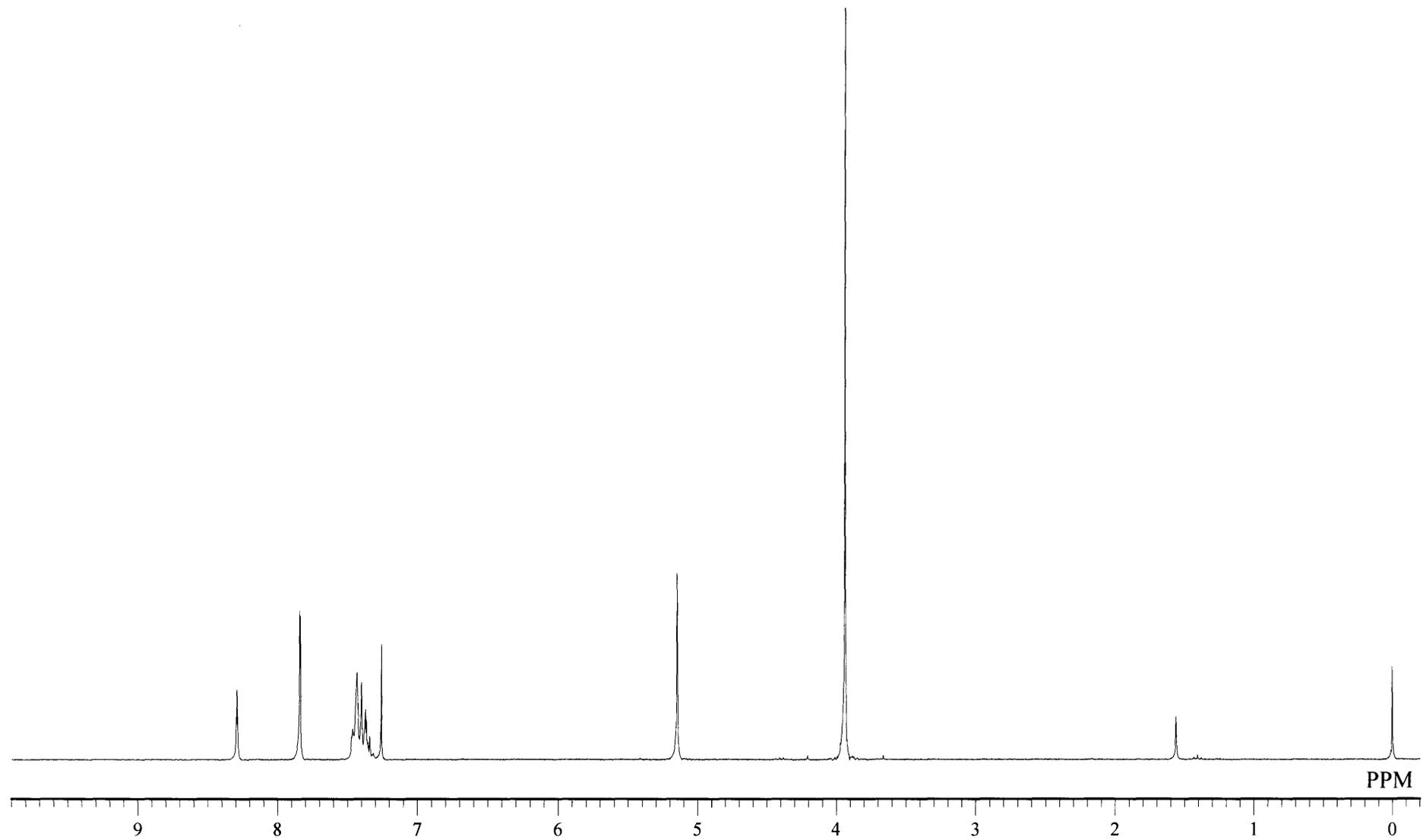


Figure 70. ^1H NMR spectrum of Dimethyl-5-benzyloxyisophthalate (32) (CDCl_3)

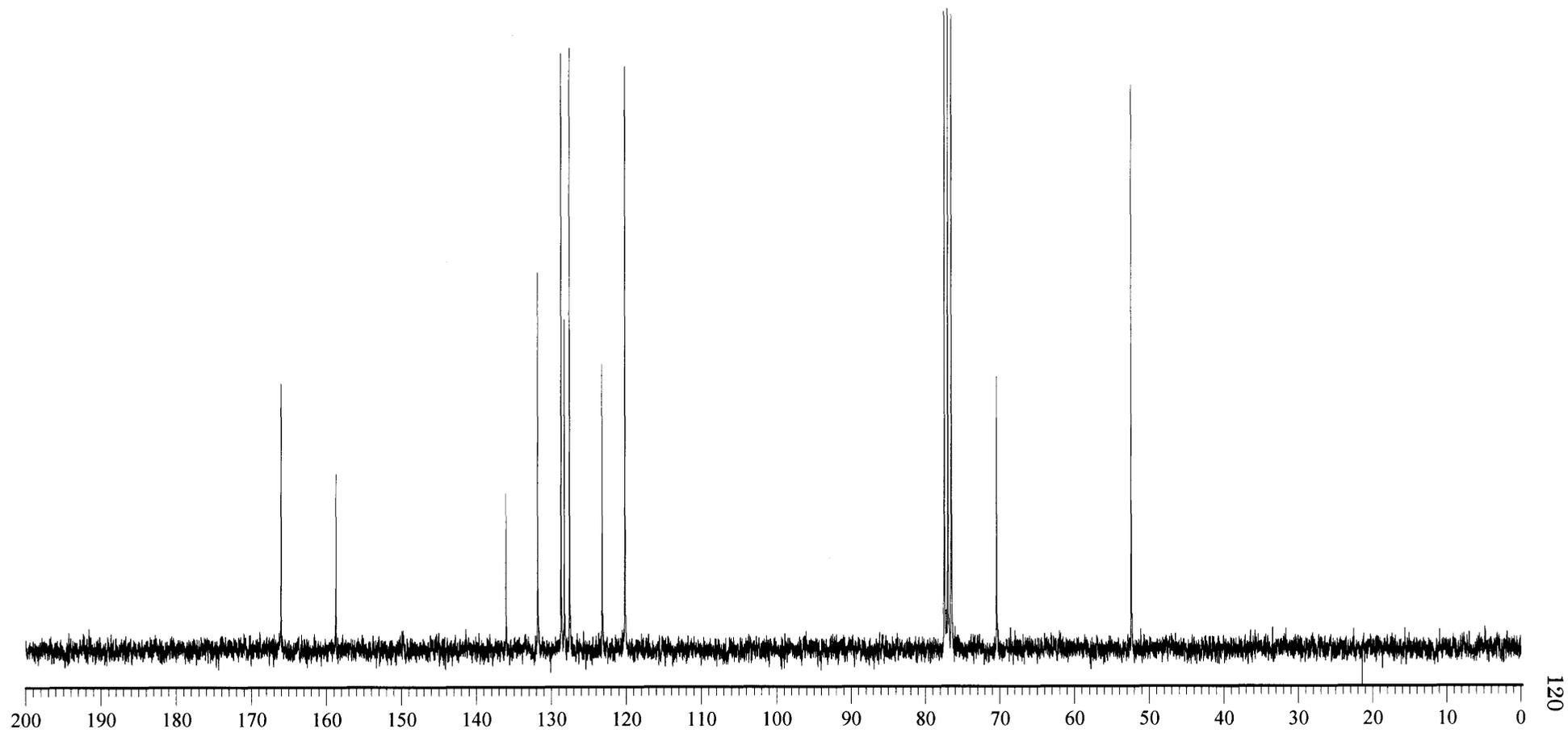


Figure 71. ^{13}C NMR spectrum of Dimethyl-5-benzyloxyisophthalate (**32**) (CDCl_3)

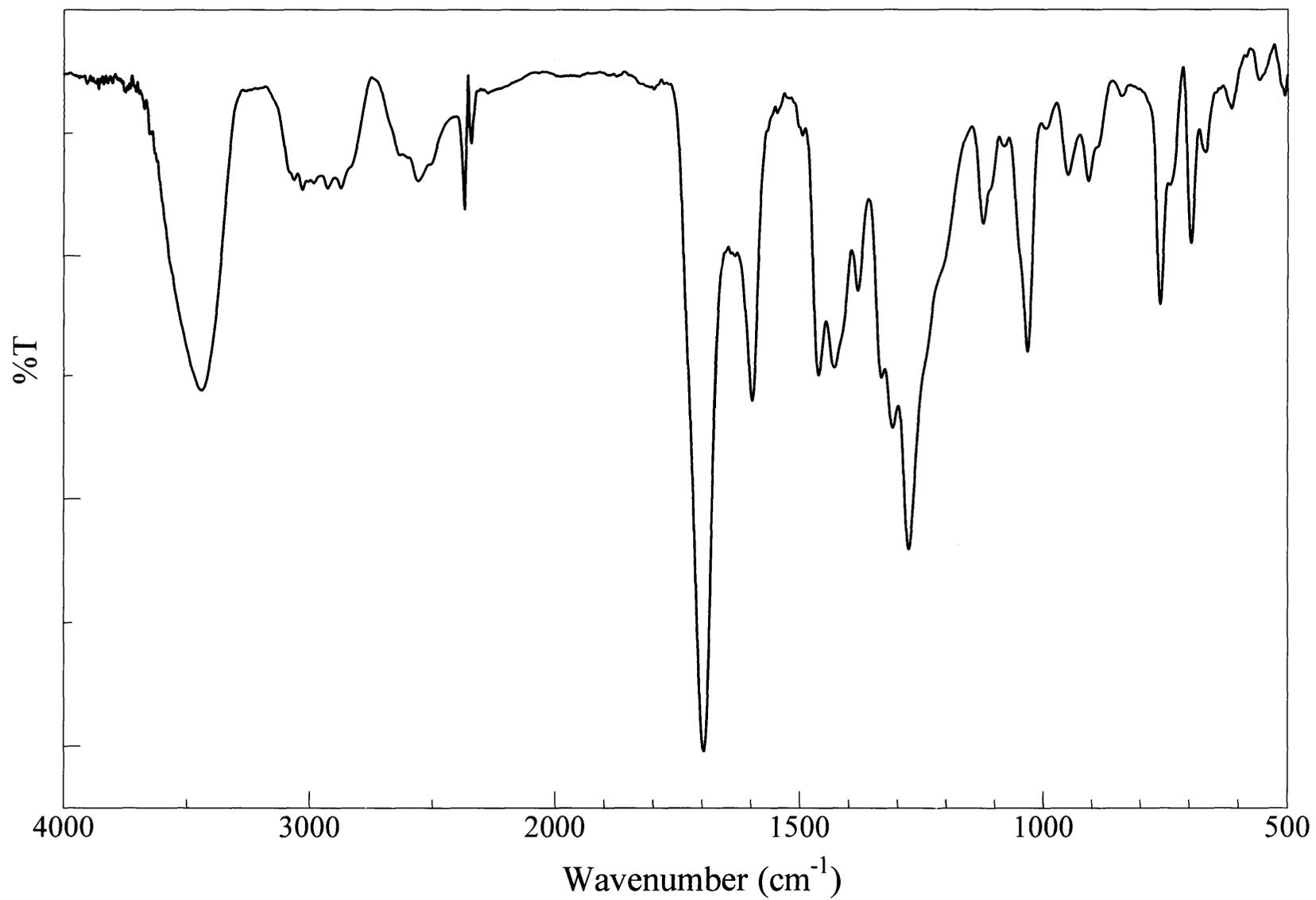


Figure 72. IR spectrum of Dimethyl-5-benzyloxyisophthalate (**32**) (KBr)

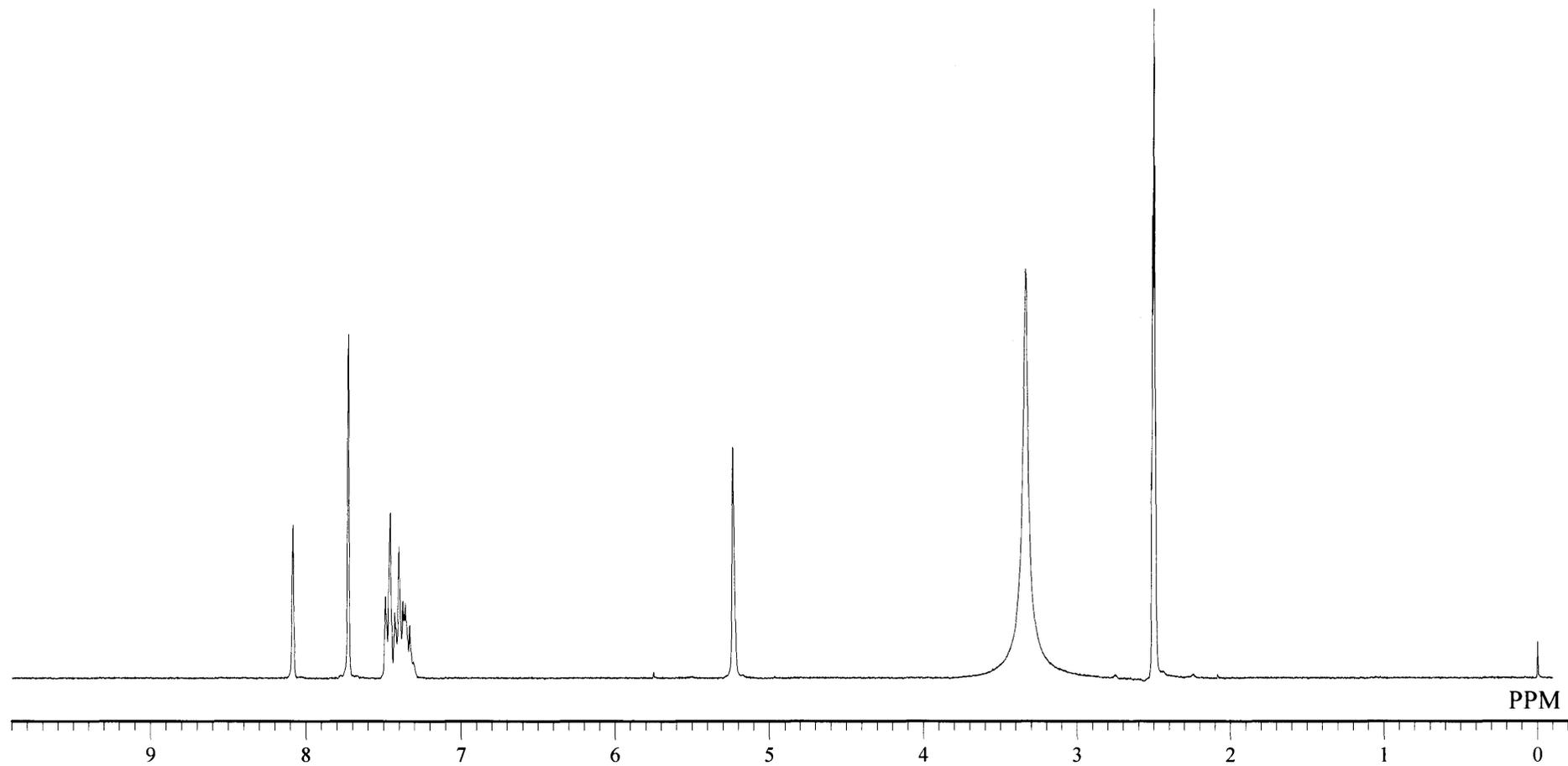


Figure 73. ^1H NMR spectrum of 5-benzyloxysophthalic acid (33) ($\text{DMSO-}d_6$)

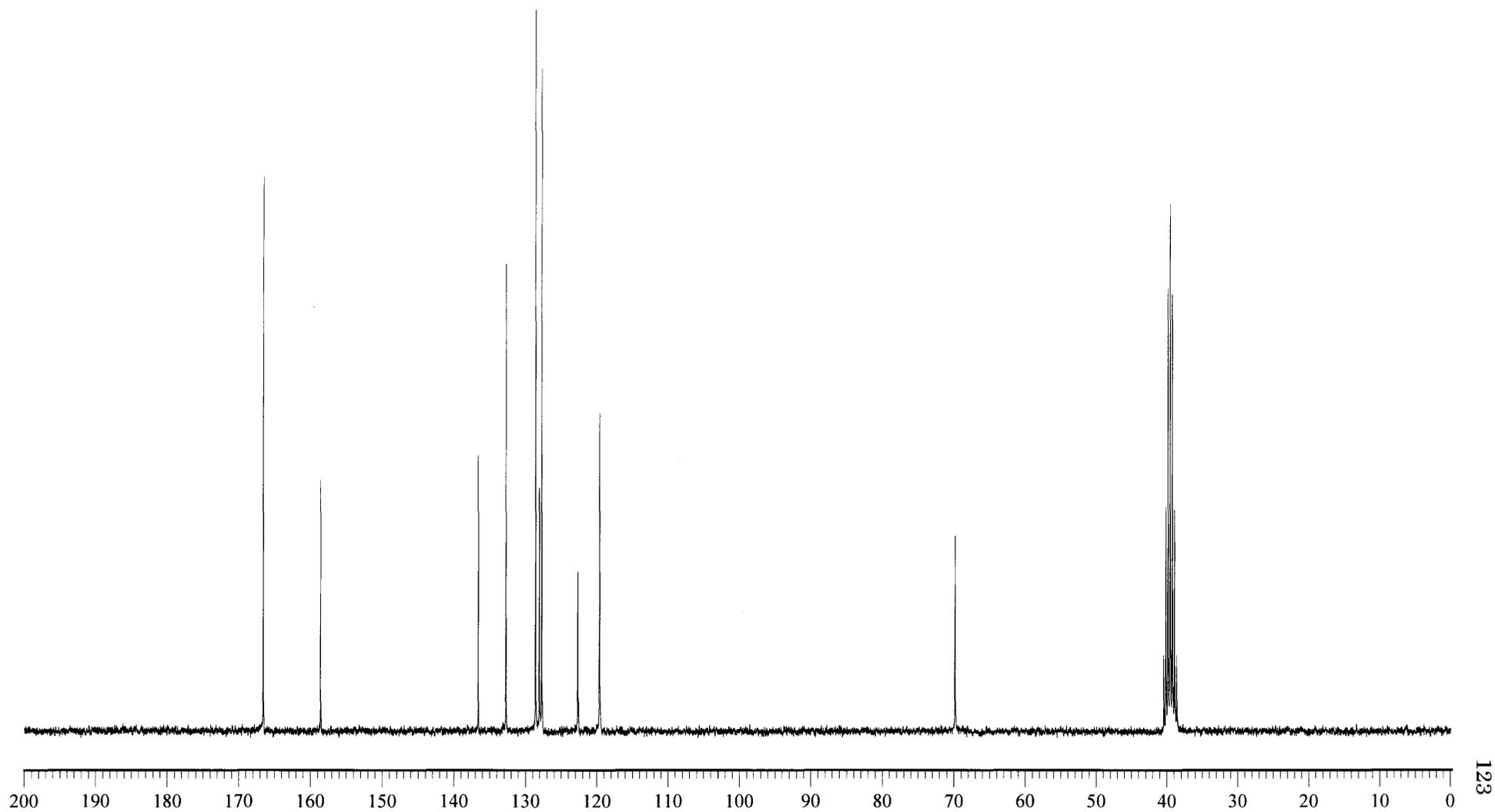


Figure 74. ^{13}C NMR spectrum of 5-benzyloxyisophthalic acid (33) ($\text{DMSO-}d_6$)

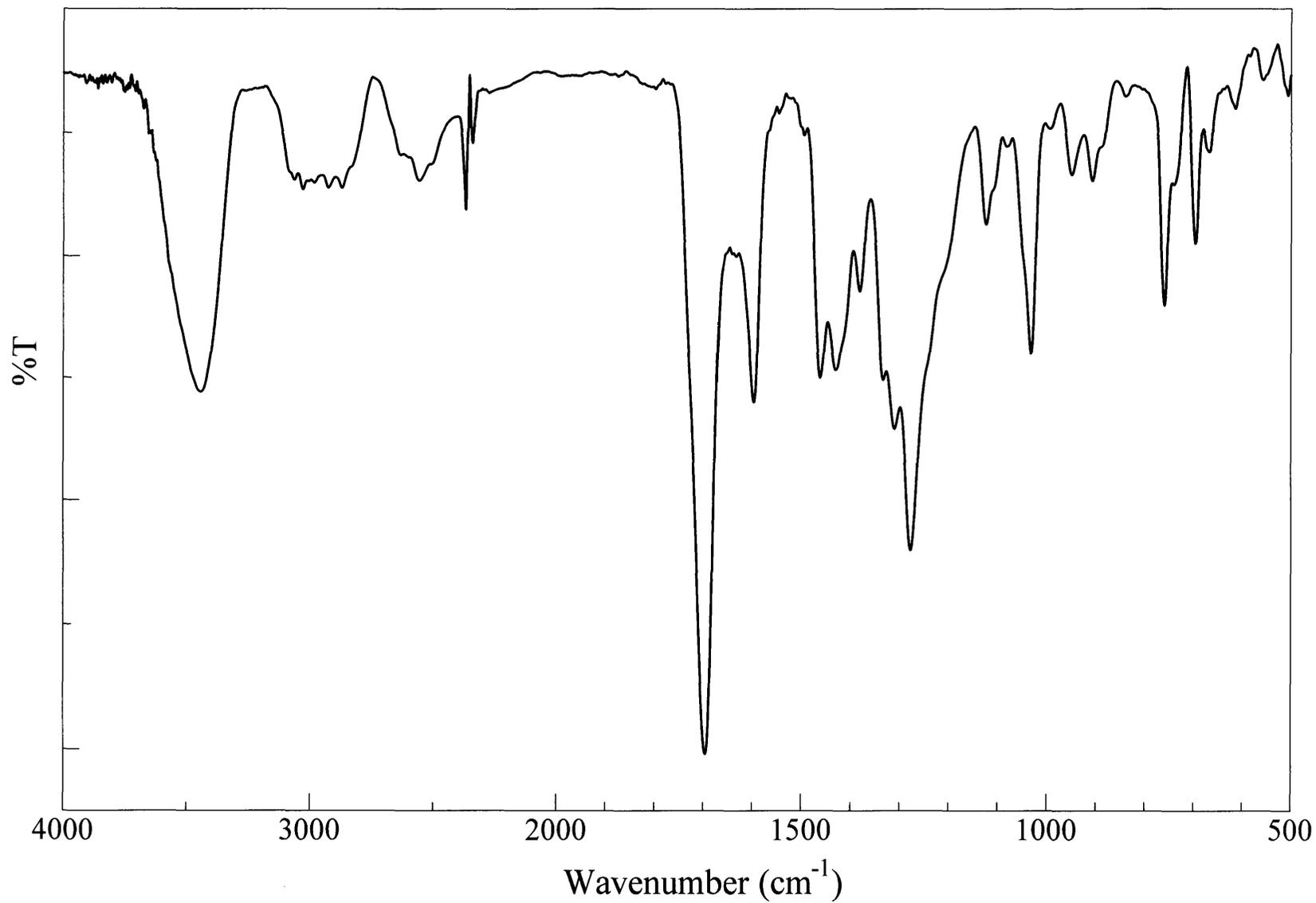


Figure 75. IR spectrum of 5-benzyloxyisophthalic acid (**33**) (KBr)

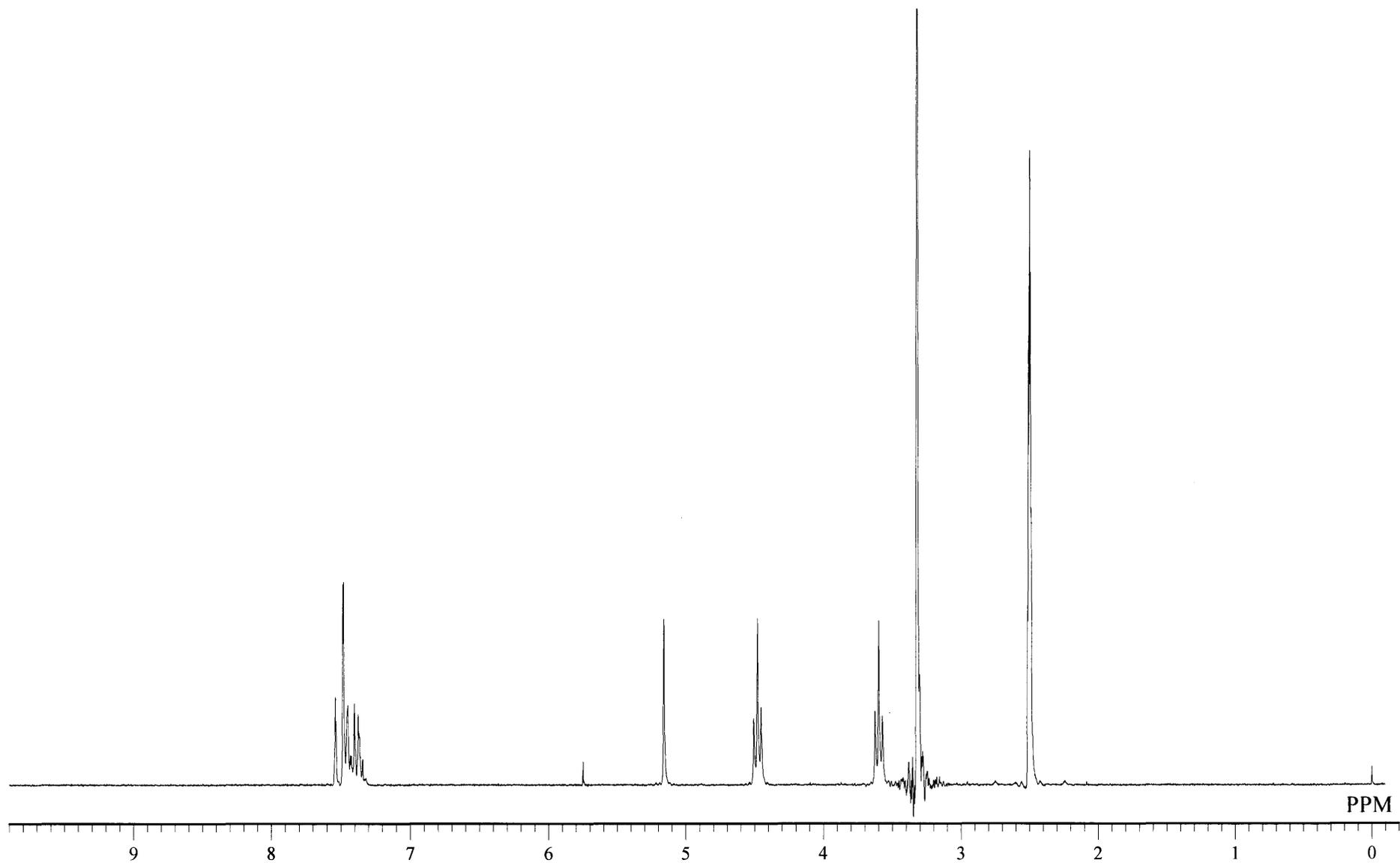


Figure 76. ^1H NMR spectrum of (5-(benzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**35**) ($\text{DMSO-}d_6$)

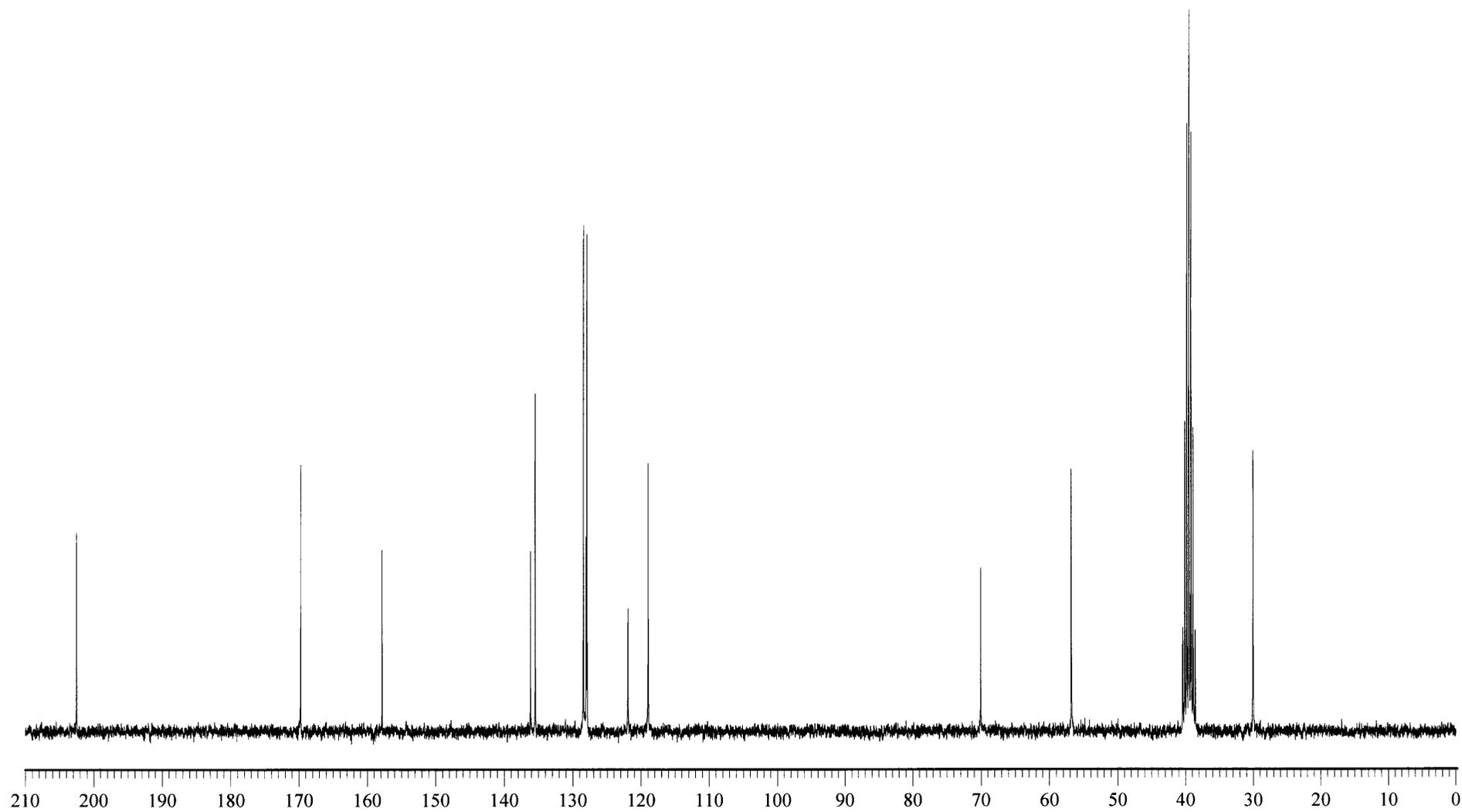


Figure 77. ^{13}C NMR spectrum of (5-(benzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**35**) ($\text{DMSO}-d_6$)

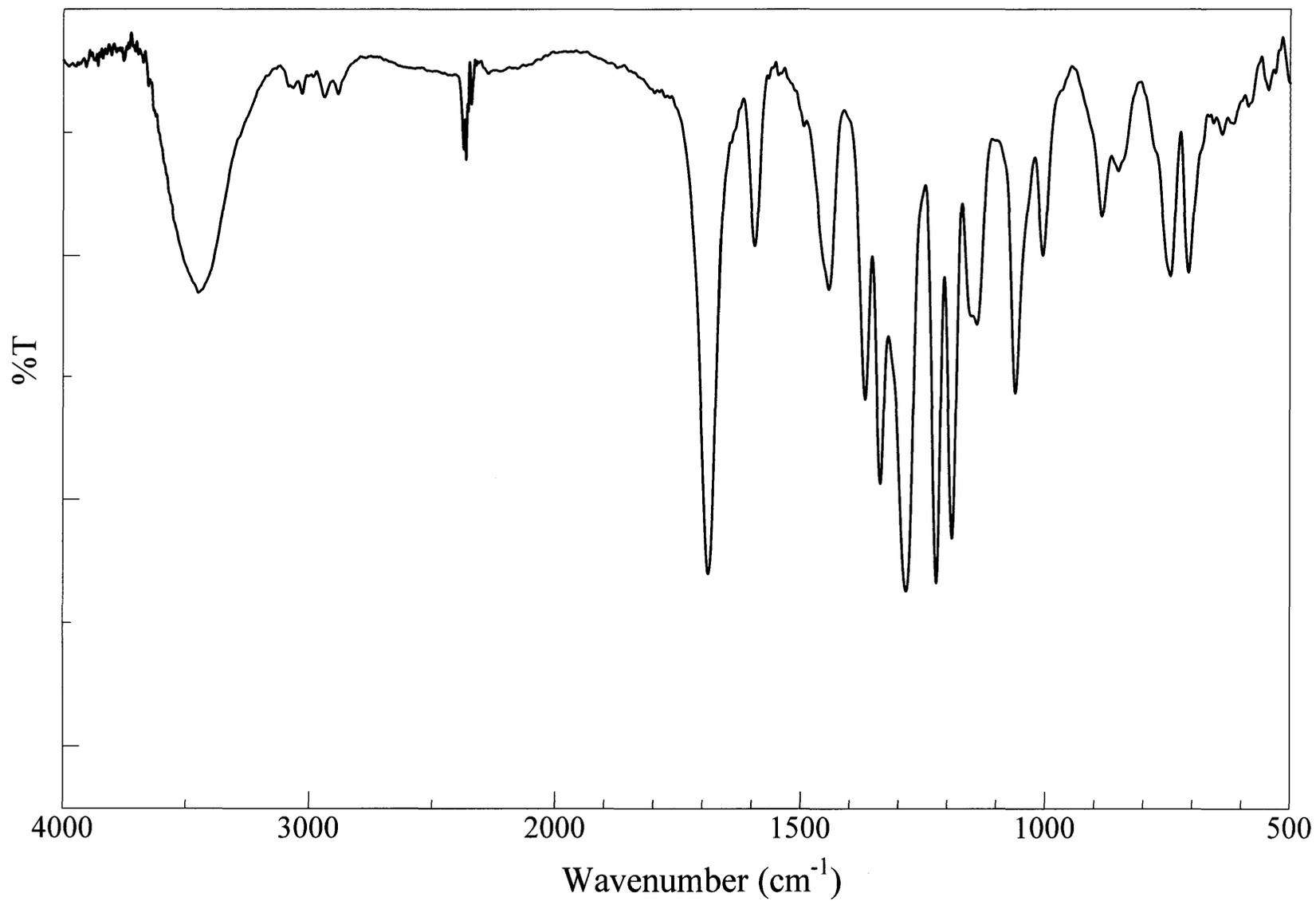


Figure 78. IR spectrum of (5-(benzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**35**) (KBr)

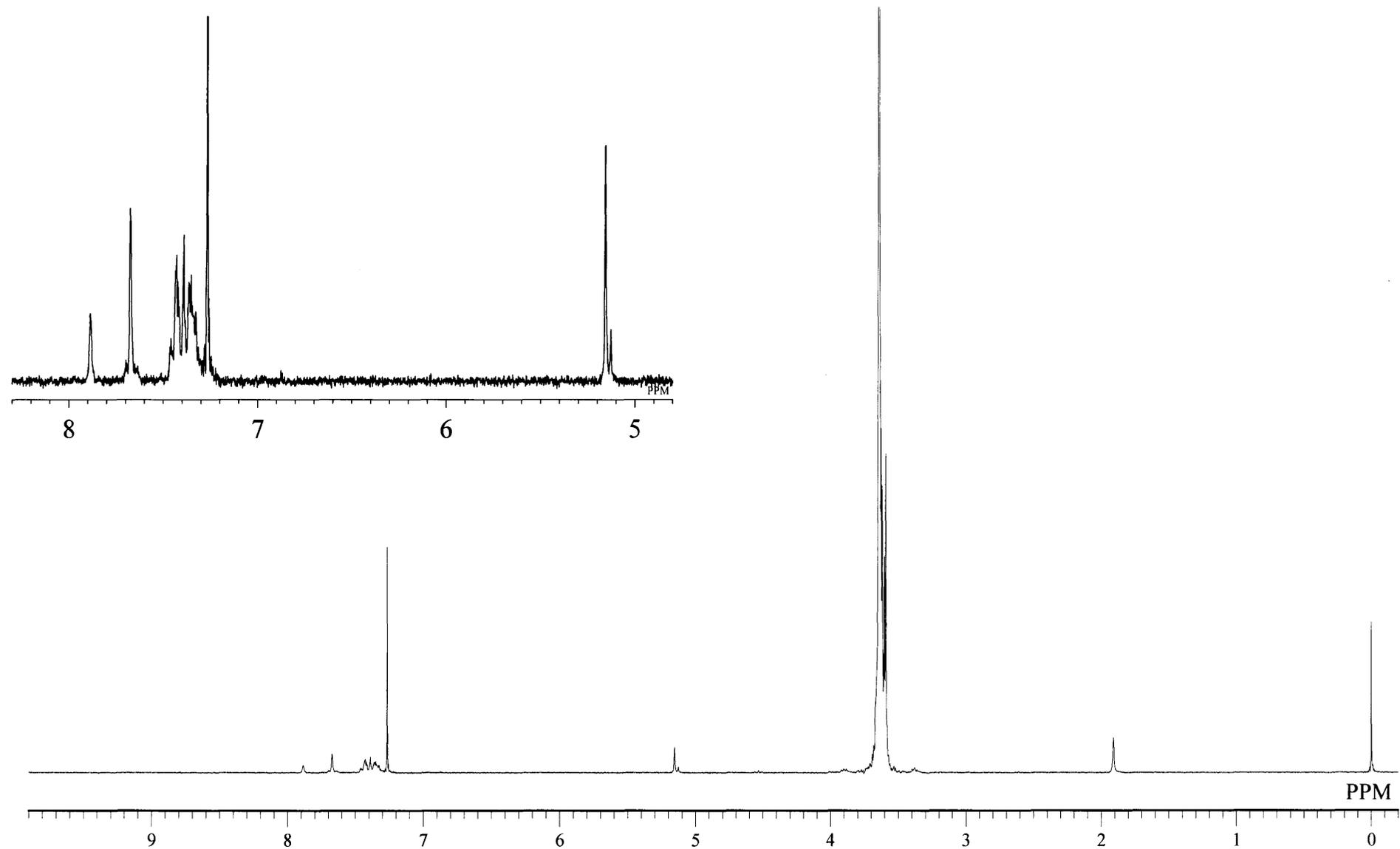


Figure 79. ^1H NMR spectrum of *c*PEG (36) (CDCl_3)

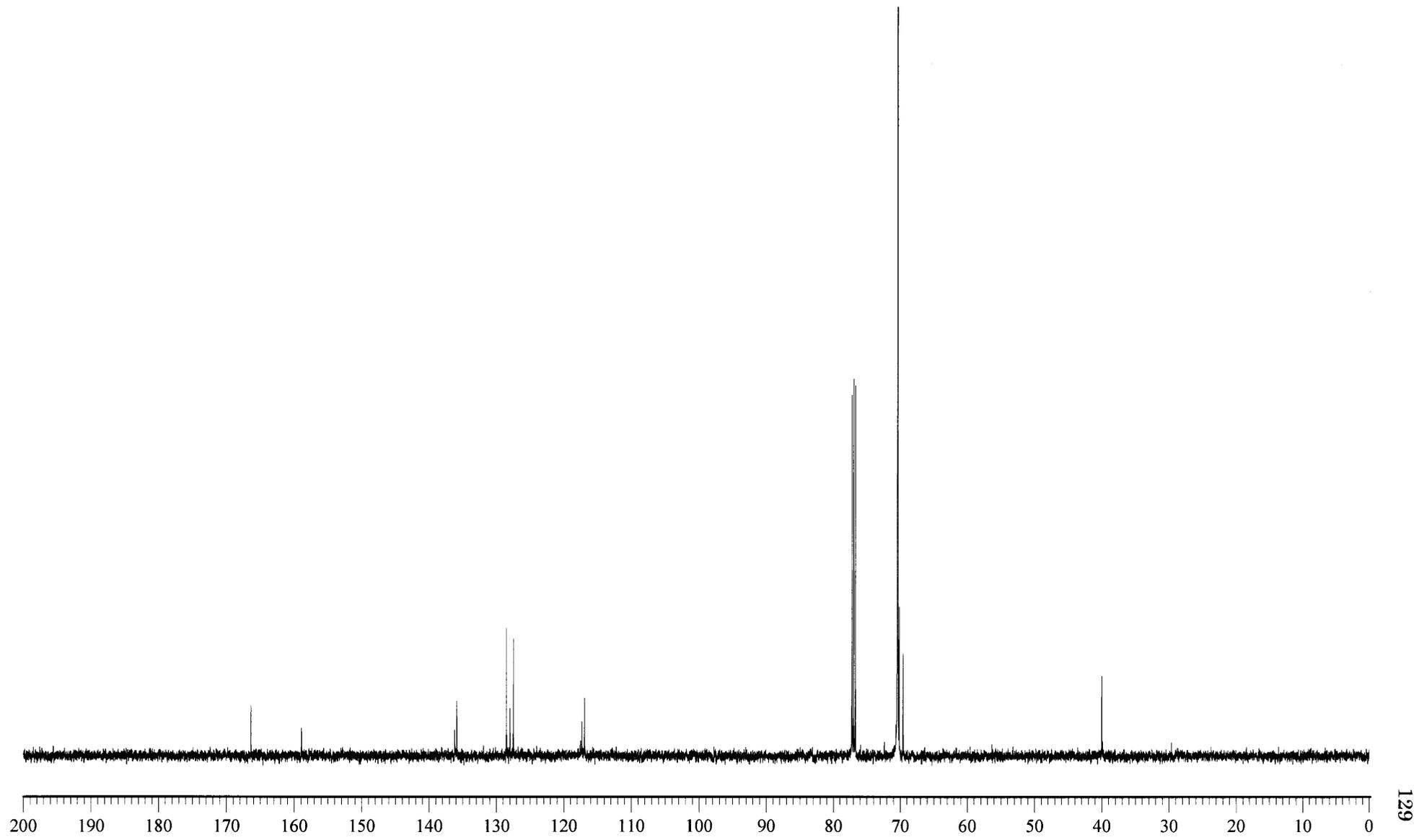


Figure 80. ^{13}C NMR spectrum of *c*PEG (36) (CDCl_3)

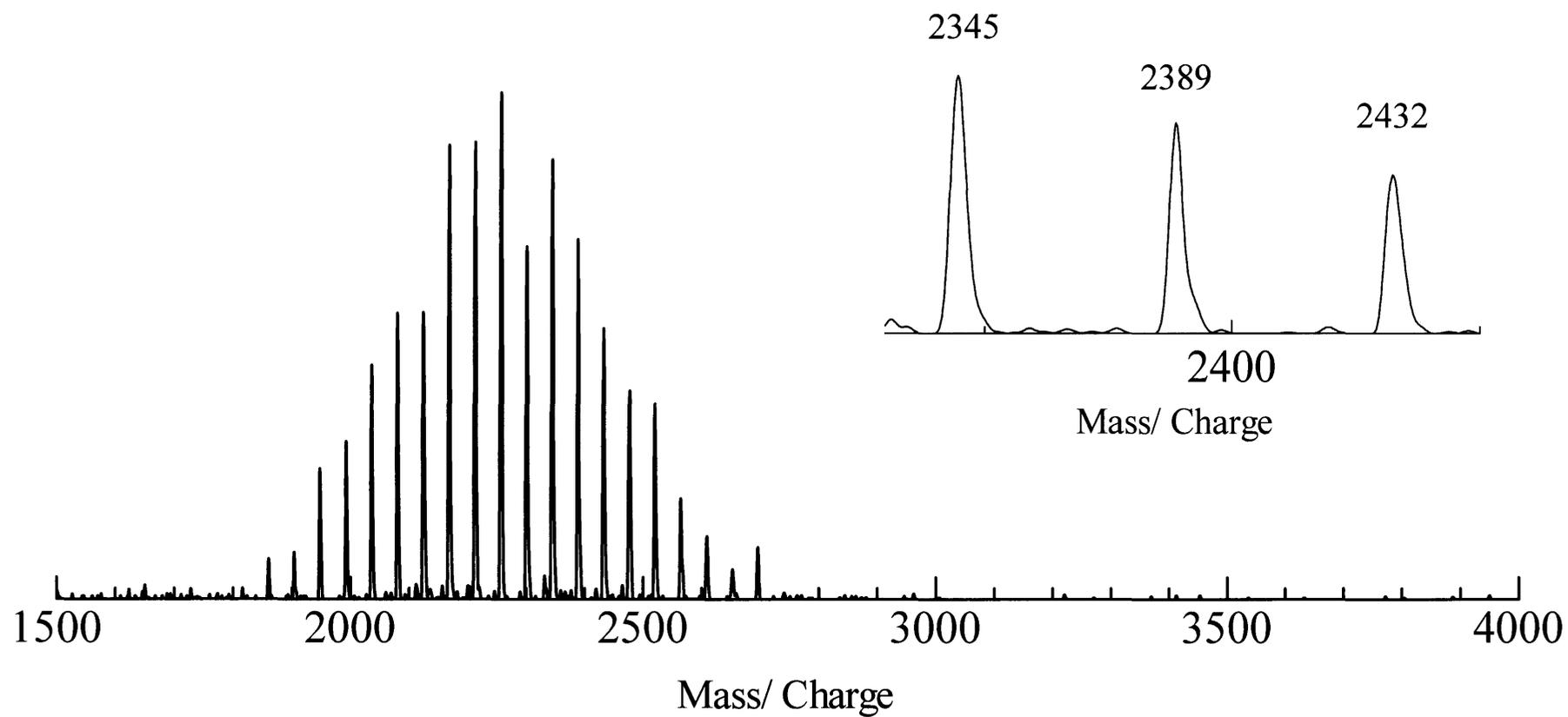


Figure 81. MALDI TOF MS spectrum of *c*PEG (36) (IAA / NaI)

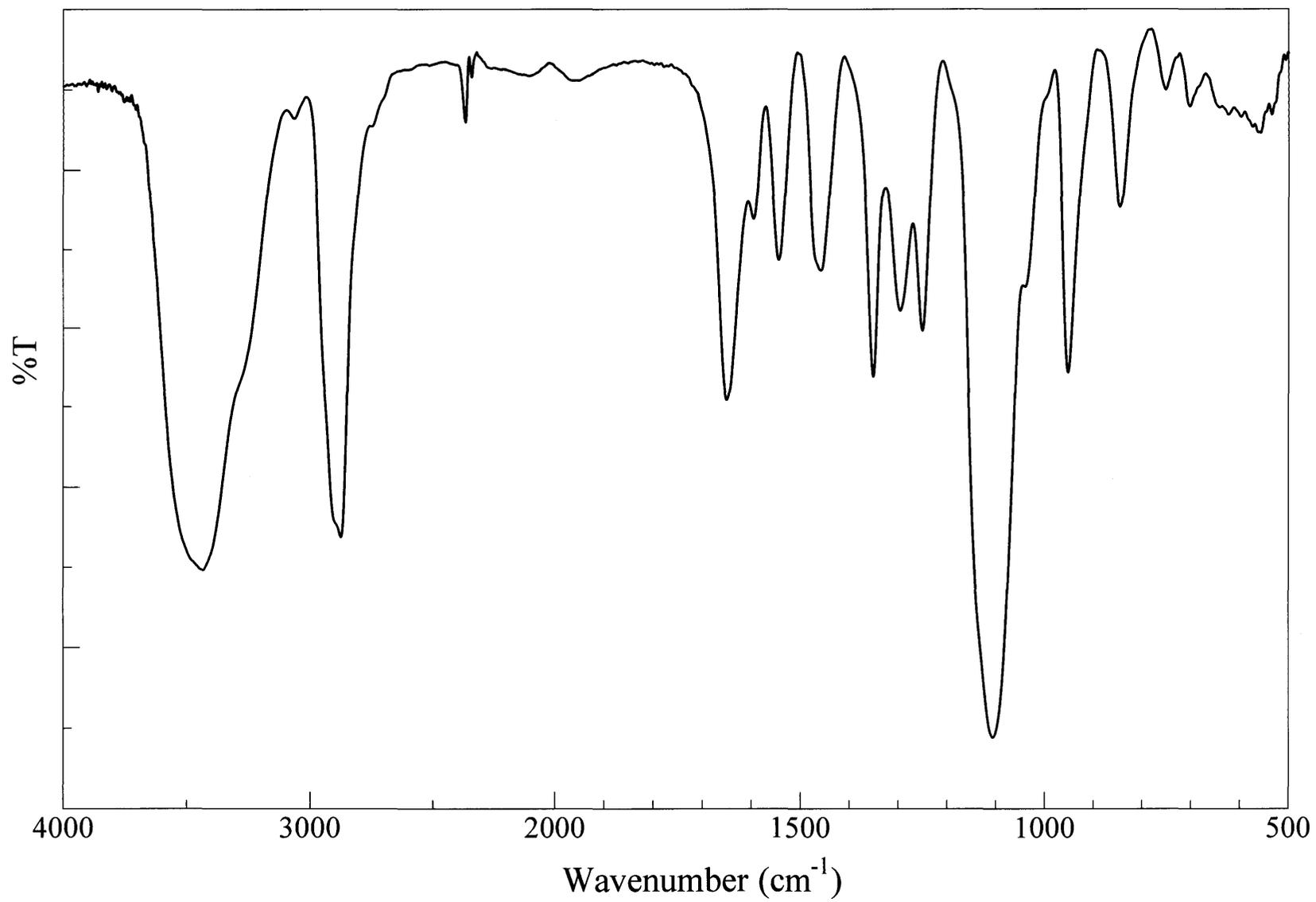


Figure 82. IR spectrum of *c*PEG (36) (KBr)

第3章

結果と考察

3-1 開始剤の合成

3-1-1 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (3) の合成

1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-chlorobutane (3) の合成は、文献記載の方法で行った。構造は¹H NMR (Fig. 1) で確認した。

3-1-2 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) の合成

1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4) の合成は文献記載の方法を参考に行った。参考にした文献では炭素数が1つ少ない1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-lithiopropene (3') を用いて1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-lithiopropene (4') を合成しており、本実験においても当初は(4') を合成する予定であった。しかし、文献記載の方法では反応が進行しなかったため、出発物質を(3) に変えて反応を行ったところ、目的の反応が進行することが確認された。

また、反応に用いるリチウムは窒素下、dry エーテル中で激しく攪拌し、きれいな表面を削り出し、一方、濁ったエーテル溶液はシリンジで抜き取り、再度新しいエーテルを加え、さらに攪拌するという作業を3回繰り返した。こうすることで、副反応を抑えた重合開始反応を行うことが可能であった。未処理のリチウムを用いた場合には、得られるポリマーの分子量が多峰性になってしまうことがあった。

3-2 停止剤の合成

3-2-1 4-formylstyrene (6) の合成

4-formylstyrene (6) の合成は文献記載の方法に従って行った。構造は¹H NMR (Fig. 4) で確認した。

3-3 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状マクロモノマー(St-cPAA) の合成

3-3-1 *tert*-butyl acrylate (*t*-BA) の Living Anion 重合による PtBA-1 (7) の合成

tert-butyl acrylate (*t*-BA) の Living Anion 重合による PtBA-1 (7) の合成は文献記載の方法を参考に、開始剤に 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-lithiobutane (4)、停止剤に 4-formylstyrene (6) を用いて *t*-BA のリビングアニオン重合を行った。¹H NMR (Fig. 7) から開始末端の TBDMS 基、停止末端のヒドロキシル基隣接メチンプロトンのピークがそれぞれが確認されたこと、また、MALDI - TOF MS (Fig. 9) によって (7) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから PtBA-1 (7) の生成を確認した。

3-3-2 停止末端の修飾による PtBA-2 (8) の合成

PtBA-1 (7) の停止末端のヒドロキシル基に無水コハク酸を作用させ、カルボキシル基末端へ変換す反応を文献記載の方法を参考に行った。¹H NMR (Fig. 11) より (7) のヒドロキシル基隣接メチンプロトン (4.8 ppm) の消失し、新たにエステル基隣接メチンプロトン (5.8 ppm) が観測されたこと、また、MALDI - TOF MS (Fig. 13) によって (8) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから PtBA-2 (8) の生成を確認した。

3-3-3 開始末端の脱保護による PtBA-3 (9) の合成

開始末端の TBDMS 基の脱保護反応を文献記載の方法に従って行った。¹H NMR (Fig. 15) より (8) の TBDMS 基の消失、また、MALDI - TOF MS (Fig. 17) によって (9) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから PtBA-3 (9) の生成を確認した。

3-3-4 高度希釈条件による PtBA-3 の分子内環化反応

文献記載の方法を参考に、高度希釈条件下での PtBA-3 (9) の環化反応を行った。¹H NMR (Fig. 19) より (9) のヒドロキシル基隣接メチレンプロトン (3.5 ppm) が消失し、新たにエステル隣接メチレンプロトン (3.9 ppm) が観測されたこと、また、MALDI - TOF MS (Fig. 21) によって (10) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから St-cPtBA (10) の生成を確認した。

3-3-5 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状マクロモノマー(St-cPAA) (11) の合成

文献記載の方法に従い、Formic acid を用いて *t*-Bu 基の加水分解を行った。¹H NMR (Fig. 23) より (10) の *t*-Bu 基のピーク (1.5 ppm) が消失し、新たに 12 ppm 付近にカルボキシル基由来のピークが観測されたことから St-cPAA (11) の生成を確認した。

3-4 Poly acrylic acid (PAA) に基づく環状分子 (cPAA) の合成

各ステップとも 3-3 と同様の反応、同様の処理で cPAA (16) を合成した。

3-5 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT - PEG) の合成

3-5-1 Tosylated - Polyethyleneglycol (TsO - PEG) (18) の合成

TsO - PEG (18) の合成は文献記載の方法に従って行った。¹H NMR (Fig. 45) より、導入された TsO 基隣接メチレンプロトン、TsO 基由来のメチルプロトン、芳香族プロトンがそれぞれ確認されたこと、また、MALDI - TOF MS (Fig. 47) によって (18) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから TsO - PEG (18) の生成を確認した。

3-5-2 Phthalimide Terminated - Polyethyleneglycol (PI - PEG) (20) の合成

PI - PEG (20) の合成は文献記載の方法に従って行った。¹H NMR (Fig. 49) より、導入された PI 基由来の芳香族プロトンが確認されたこと、また、MALDI - TOF MS (Fig. 41) によって (20) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから PI - PEG (20) の生成を確認した。

3-5-3 Amino Terminated - Polyethyleneglycol (AT - PEG) (21) の合成

AT - PEG (21) の合成は文献記載の方法に従って行った。¹H NMR (Fig. 53) より、アミノ基隣接メチレンプロトンが観測されたこと、得られたポリマー溶液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、さらに、MALDI - TOF MS (Fig. 55) によって (21) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから AT - PEG (21) の生成を確認した。

3-6 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状マクロモノマー (St-cPEG) の合成

3-6-1 Dimethyl-5- (4-vinylbenzyloxy) isophthalate (24) の合成

Dimethyl-5- (4-vinylbenzyloxy) isophthalate (24) の合成は文献記載の方法に従って行った。構造は ¹H NMR (Fig. 57) より確認した。

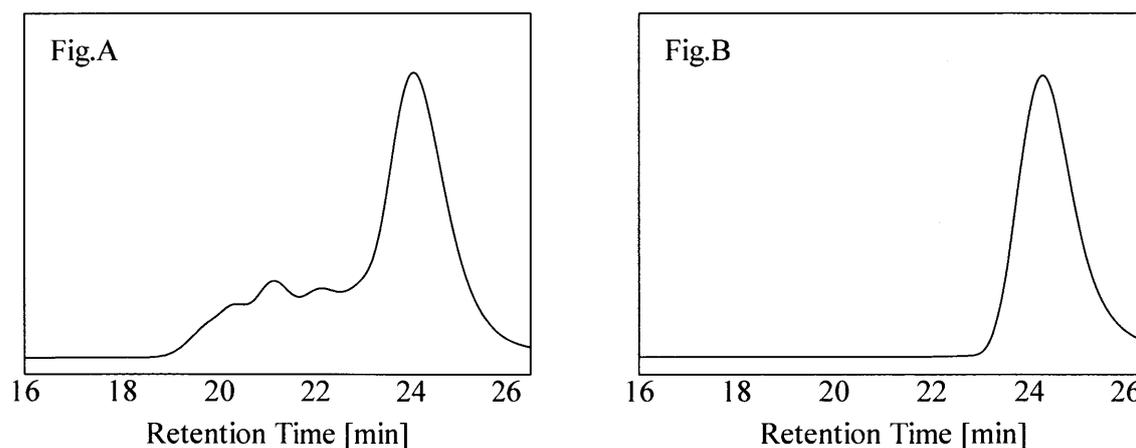
3-6-2 5- (4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (25) の合成

5- (4-vinylbenzyloxy) isophthalic acid (25) の合成は文献記載の方法に従って行った。構造は ¹H NMR (Fig. 57) より確認した。

3-6-3 (5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**)の合成
 (5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) の合成は5-(4-vinylbenzyloxy) isophthalicacid (**25**) から2段階の反応で合成した。**(25)** に塩化チオニルを作用させ、**(26)** にした後、2-mercaptothiozoline (**27**)、NEt₃を作用させ、目的物 (**28**) を得た。シリカゲルカラム (塩化メチレン) によって単離することも可能であったが、**(28)** の塩化メチレンへの溶解性の低さから一度に少量の単離しかすることができなかった。そこで、塩化メチレン、メタノール混合溶媒に溶解させ、減圧下において低沸点の塩化メチレンを先に除去することで、貧溶媒のメタノール中に析出させることで精製した。

3-6-4 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状マクロモノマー (St-cPEG) の合成

文献記載の方法を参考に、(5-(4-vinylbenzyloxy)-1,3-phenylene) bis((2-thioxothiazolidin-3-yl)-methanone) (**28**) と AT-PEG (**21**) の環化反応を行った。多分子環化体の生成を抑制するため、それぞれ高度希釈した (**28**) と (**21**) の塩化メチレン溶液を、激しく攪拌している塩化メチレン中に同時に同量滴下した。しかし、得られた反応混合物のGPC測定を行ったところ(Fig.A)、多分子環化体が生成していることが明らかとなった。そこで、得られたポリマーを分子量の違いによって単分子環化体と多分子環化体を分離することを試みた。まず、ポリマーを少量の塩化メチレンに溶解させ、そこへ貧溶媒であるジエチルエーテルを加えていき、高分子量体の多分子環化体を析出させ、目的の単分子環化体を上澄み液中に分離した。上澄みに得られたポリマーの GPC 測定を行ったところ(Fig.B)、高分子量体の多分子環化体を除去できていることがわかった。また、¹H NMR (Fig.66) から AT-PEG のアミノ基隣接メチレンプロトン (2.85 ppm) が消失し、新たにアミド隣接メチレンプロトン (ppm) が観測されたこと、さらに MALDI - TOF MS から(**29**) の分子量の理論値とよく一致するピーク群が観測されたことから St - cPEG (**29**) の生成を確認した。



3-7 Polyethyleneglycol (PEG) に基づく環状分子 (cPEG) の合成

各ステップとも3-6と同様の反応、処理を行いcPEG (**36**) を合成した。

3-8 St-*c*PAA を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-*c*PAA) Gel の合成)

3-8-1 NIPAAm と St-*c*PAA の共重合による機械的架橋形成 (Scheme 22)

架橋剤としてアクリル酸に基づく環状マクロモノマー St-*c*PAA (11) ($M_n \approx 1,600$ 、 $DP \approx 17$) を用いた NIPAAm 架橋形成反応を行った。

Table 1. St-*c*PAA (11) と NIPAAm の共重合結果

run	St- <i>c</i> PAA (11) mg (mmol)	NIPAAm mg (mmol)	[NIPAAm] / [St- <i>c</i> PAA]	appearance
1	0 (0.0)	230 (2.0)	0	completely dissolve
2	11 (0.0067)	230 (2.0)	330	most of polymer dissolve
3	32 (0.02)	230 (2.0)	100	gelation

Conditions: BPO = 0.8 mg, DMA = 0.4 L, DMSO = 150 L, Temp = rt, Time = 10 h.

架橋形成反応は、成長鎖末端が環状マクロモノマーの環状部位へ糸通しすることで起こる。そのため糸通しが有利になる高濃度条件で重合を行った。

run 1 では環状マクロモノマーを添加せず、NIPAAm の単独重合した結果である。線状のポリマーが得られるため、有機溶媒に完全に可溶性ポリマーであった。

run 2 では NIPAAm の繰り返し単位が 330 ユニットに対して 1 つの環状マクロモノマーを添加して共重合した。大部分は有機溶媒に可溶であったが、一部溶媒に不溶性ポリマーが得られた。

run 3 では NIPAAm の繰り返し単位が 100 ユニットに対して 1 つの環状マクロモノマーを添加して共重合した結果、有機溶媒に不溶性ゲルが得られた。

ここで run 3 で得られたゲルの架橋構造が、NIPAAm 成長鎖末端が環状マクロモノマーの環状部位へ糸通しすることで起こる機械的架橋であることを証明するため、以降の実験 (3-8-2、3-8-3) を行った。

3-8-2 cPAA 存在下での NIPAAm の重合 (2-8-1 の対照実験) (Scheme 23)

アクリル酸に基づく環状分子 cPAA (16) ($M_n \approx 2,200$ 、 $DP \approx 24$) 存在下で NIPAAm の重合を行った。

Table 2. cPAA (11) 存在下での NIPAAm の重合結果

run	cPAA (16) mg (mmol)	NIPAAm mg (mmol)	[NIPAAm] / [St - cPAA]	appearance
1	44 (0.02)	230 (2.0)	100	completely dissolve

Conditions: BPO = 0.8 mg, DMA = 0.4 L, DMSO = 150 L, Temp = rt, Time = 10 h.

重合性部位を持たない環状分子 cPAA (16) を用いた場合では、ゲル化が観測されなかった。このことから、3-8-1 で得られたゲルの架橋構造は、環状部位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いことが証明された。

3-8-3 環状部位の切断による PAAm-co-(St-cPAA) Gel の可溶化実験

3-8-1 で得られたゲルの架橋構造が NIPAAm 主鎖の環状部位への糸通しによるものであるならば、環状部位の切断が起こればゲルは溶解すると考え、環状部位に含まれるエステル結合の加水分解を利用して、環状部位の切断を行った。

ゲルを KOH 溶液 [25mg/mL (THF/EtOH = 3/1)] に浸し、90 °C で 10 時間攪拌することでゲルは完全に溶解した。(Scheme 24)

3-8-2、3-8-3 の結果から、3-8-1 で得られたゲルは NIPAAm と St-cPAA (11) の共重合中に起こる成長主鎖の環状部位への糸通しに基づく機械的架橋形成によるものであると証明できた。以後、3-8-1 で得られたゲルを NIPAAm-co-(St-cPAA) Gel とする。

3-9 NIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤特性の調査

3-9-1 種々の重合溶媒で調製した PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定

種々の溶媒中で NIPAAm と St- cPAA (11) を共重合させ PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel を調製した。重合溶媒によって得られるゲルの物性にどのような影響があるのか調査した。

架橋剤となる St- cPAA (11) の環状部位はポリアクリル酸である。そこで、ポリアクリル酸の溶解度が異なる MeOH, DMSO, DMF, DMAc の 4 種類の重合溶媒を用いて重合を行い、得られたゲルの膨潤結果とあわせて Table 3 にまとめた。

Table 3. 重合溶媒による影響の調査

run	St- cPAA (11), mg (mmol)	NIPAAm, mg (mmol)	[NIPAAm] / [St- cPAA]	Solvent,	% Swelling (MeOH)
1	32	230	100	MeOH	3,100
2	32	230	100	DMSO	5,600
3	32	230	100	DMF	7,500
4	32	230	100	DMAc	8,200

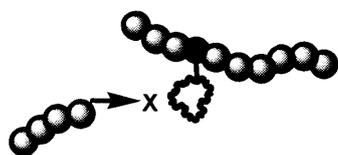
Conditions: BPO = 0.8 mg, DMA = 0.4 L, Solvent = 150 L, Temp = rt, Time = 10 h.

得られたゲルの膨潤度は DMAc, DMF, DMSO, MeOH を用いた順で小さくなったことから、MeOH, DMSO, DMF, DMAc の順で架橋密度が高いゲルが得られたことが分かる。

同一の架橋剤比で重合させたにもかかわらず、架橋密度に差が見られた理由としては、ポリアクリル酸からなる St- cPAA (11) は下記の図に示すようにポリアクリル酸の貧溶媒中、良溶媒中でコンホメーションの変化を起こすと考えられる。すなわち、成長主鎖が環状部位を糸通しする確率が、使用する溶媒によって変化し、結果として架橋密度に差を与えたのではないかと考えられる。

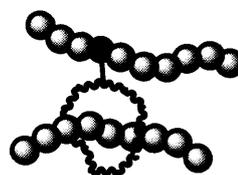
実際、ポリアクリル酸の溶解度は DMAc < DMF < DMSO < MeOH の順で大きくなるため、得られたゲルの架橋密度が DMAc < DMF < DMSO < MeOH の順で高くなることは合理的に説明できる。

poor solvent for poly acrylic acid



Low cross linking density

good solvent for poly acrylic acid



high cross linking density

~~~~~ : poly acrylic acid      ● : NIPAAm

### 3-9-2 種々の pH の水溶液中での PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度測定

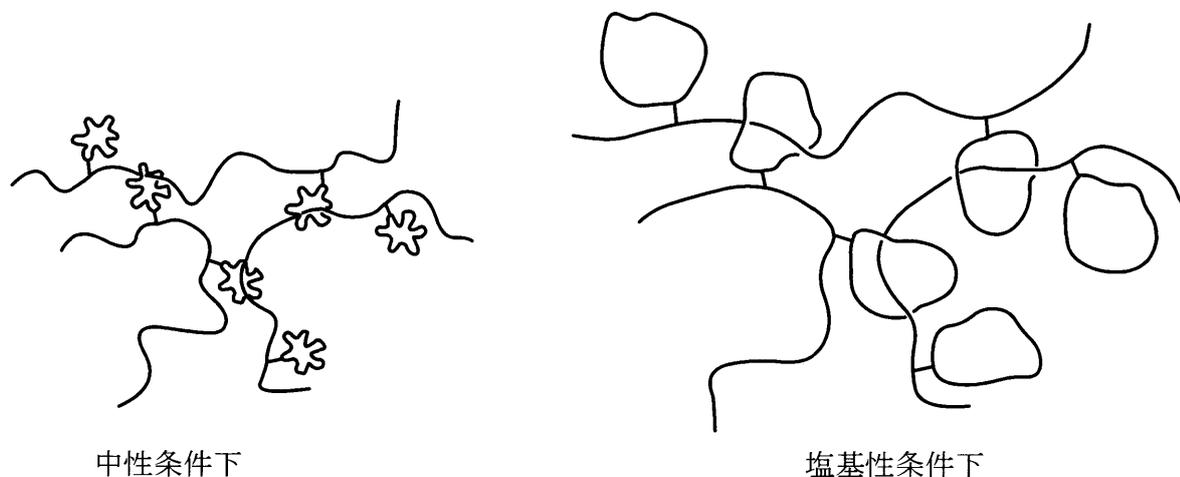
PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の水溶液中での膨潤特性を調査するため、pH 7、pH 9、pH 10 それぞれの緩衝溶液に乾燥させた PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel を浸して 48 時間放置した。各 pH での平行膨潤度を測定し Table 4 にまとめた。

Table 4 PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度 pH 依存性

| [NIPAAm] / [St-cPAA] | pH 7<br>Swelling (%) | pH 9<br>Swelling (%) | pH 10<br>Swelling (%) |
|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 50                   | 930                  | 4,100                | 4,200                 |

上記の結果から PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度に pH 依存性があることが分かる。塩基性条件下でのみ良好な膨潤特性が観測され、中性条件下での膨潤度は塩基性時に比べ 1/4 程度と低いものであった。また、中性条件下ではゲル内にわずかな白濁も観測された。

このような現象の理由として、ポリアクリル酸は中性条件下の水溶液には溶解度が低く、下記に示すように環状部位のコンホメーションは縮まっていると考えられる。一方、塩基性条件下でポリアクリル酸は良好に溶解すること、さらに主鎖中に生じたカルボキシレートアニオン間の静電的な反発によって、環状部位が広がったコンホメーションをとり、架橋点の移動が容易になるので、大きな体積膨潤が可能になるのではないかと考えられる。また、中性条件下で観測されたゲル内の白濁は溶解性の低いポリアクリル酸部位の凝集が起こっていると考えられる。すなわち架橋点が凝集することになるため、膨潤が制限されたのだと説明することができる。



3-10 St-*c*PEG を用いた NIPAAm の機械的架橋形成 (PNIPAAm-co-(St-*c*PEG) Gel の合成)3-10-1 NIPAAm と St-*c*PEG の共重合による機械的架橋形成 (Scheme 25)

架橋剤としてポリエチレングリコールに基づく環状マクロモノマー St - *c*PEG (29) (Mn ≃ 2300、DP ≃ 45) を用いた NIPAAm 架橋形成反応を行った。

Table 5. NIPAAm と St-*c*PEG (29) の共重合結果

| run | St - <i>c</i> PEG (29)<br>mg (mmol) | NIPAAm<br>mg (mmol) | [NIPAAm] / [St - <i>c</i> PAA] | appearance               |
|-----|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 1   | 0                                   | 110                 | 0                              | completely dissolve      |
| 2   | 8                                   | 110                 | 300 / 1                        | most of polymer dissolve |
| 3   | 23                                  | 110                 | 100 / 1                        | gelation                 |
| 4   | 46                                  | 110                 | 50 / 1                         | gelation                 |
| 5   | 77                                  | 110                 | 30 / 1                         | gelation                 |
| 6   | 115                                 | 110                 | 20 / 1                         | gelation                 |

Conditions: BPO = 0.8 mg, Dimethylaminobenzene = 0.4 μL, DMSO = 150 L, Temp = rt, Time = 10 h.

run 1~6 では NIPAAm の繰り返し単位が 100 ユニットに対して 1 つ以上の St - *c*PEG (29) を添加して共重合する条件で、有機溶媒に不溶なゲルが得られた。

ここで run 3~6 で得られたゲルの架橋構造が、NIPAAm 成長鎖末端が St - *c*PEG (29) の環状部位へ糸通しすることで起こる機械的架橋であることを証明するため、以降の実験 (3-10-2) を行った。

3-10-2 *c*PEG 存在下での NIPAAm の重合 (3-10-1 の対照実験) (Scheme 26)

PEG に基づく環状分子 *c*PEG (36) (Mn ≃ 2,300、DP ≃ 45) 存在下で NIPAAm の重合を行った。結果を Table 6 に示す。

Table 6. *c*PEG (11) 存在下での NIPAAm の重合結果

| run | <i>c</i> PAA (16)<br>mg (mmol) | NIPAAm<br>mg (mmol) | [NIPAAm] / [St - <i>c</i> PAA] | appearance          |
|-----|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1   | 44 (0.02)                      | 230 (2.0)           | 100                            | completely dissolve |

Conditions: BPO = 0.8 mg, DMA = 0.4 L, DMSO = 150 L, Temp = rt, Time = 10 h.

重合性部位を持たない環状分子 *c*PEG (36) を用いた場合には、ゲル化が観測されなかった。このことから、3-10-1 で得られたゲルの架橋構造は、環状部位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いことが証明された。

## 3-1-1 PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤特性の調査

PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の水溶液中での膨潤特性を調査するため、pH 7、pH 9、pH 10 それぞれの緩衝溶液に乾燥させた PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel を浸して 48 時間放置し、各 pH での平行膨潤度を測定した。PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤特性とまとめて Table 7 に示した。

Table 4 PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel の膨潤度 pH 依存性

| [NIPAAm] / [St-cPEG] | pH 7<br>Swelling (%) | pH 9<br>Swelling (%) | pH 10<br>Swelling (%) |
|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 50                   | 4,300                | 4,200                | 4,100                 |
| 100                  | 9,000                | 8,900                | 8,800                 |
| [NIPAAm] / [St-cPAA] |                      |                      |                       |
| 50                   | 930                  | 4,100                | 4,200                 |

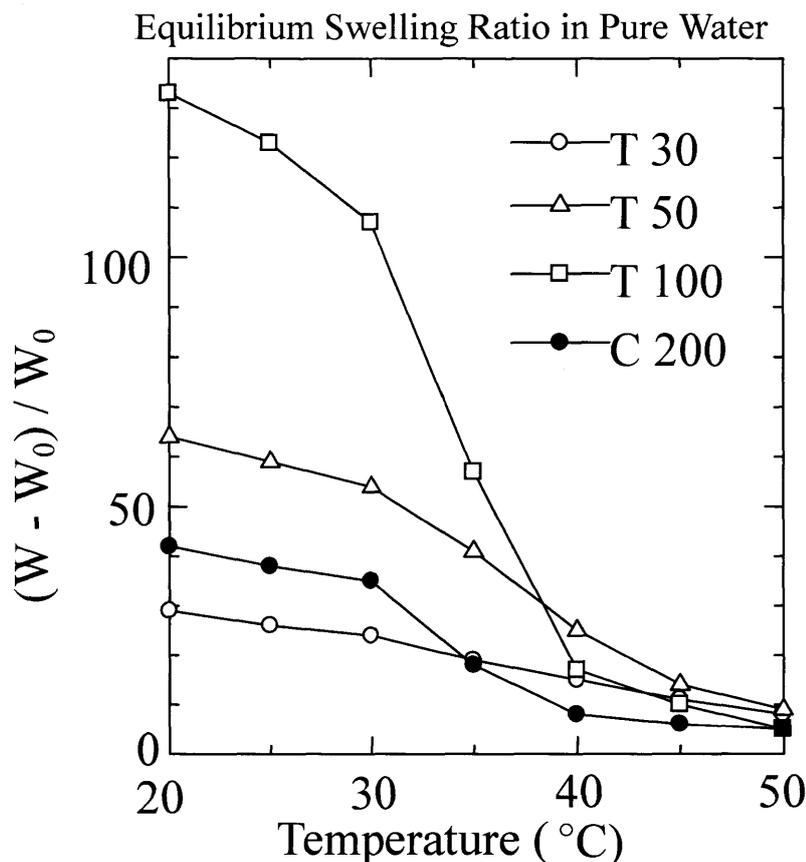
[NIPAAm] / [St-cPAA] = 50 は 3-9-2 の結果

上記の結果から PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の膨潤度には pH 依存性がないことが分かる。3-9-2 の中性条件下で膨潤度が小さくなった PNIPAAm-co-(St-cPAA) Gel との違いは明らかである。

ポリエチレングリコールの溶解度は各 pH で変化することがないため、環状部位のコンホメーションも pH に依存せず、常に広がった状態を維持すると考えられる。そのため、高分子鎖の自由度が保たれ、いずれの pH でも大きな体積膨潤が可能になったのではないかと考えられる。

### 3-1-2 PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の温度と膨潤体積の関係性調査

2-10-1 で得られた PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel の各温度における平衡膨潤度を以下に示す。



図中のプロット T は機械的架橋ゲルを示す。数字は環状マクロモノマー 1 ユニットに対する NIPAAm ユニット数を示す。(数字が小さいほど高架橋密度)

C は比較として用いた化学架橋 NIPAAm ゲルを示し、架橋密度は架橋剤比 1 ユニットに対して NIPAAm ユニットが 200 のものを使用した。

PNIPAAm-co-(St-cPEG) Gel について、架橋密度が低い T100 の場合に重量比で 15 倍を超える体積変化が観測された。このことは、架橋点が移動可能なことにより、高分子鎖の構造変化が大きくなることに起因していると思われる。また、架橋密度の高い T30 では化学架橋ゲルと比べて、体積収縮の挙動が緩慢化していること、さらに、収縮の変化量も減少していることが分かる。このことは、架橋密度を増加させることで、PNIPAAm ゲル中に占める PEG の重量比が大きくなるため、親水性の PEG 部位がイソプロピル基の会合を阻害していると考えられる。

PNIPAAm ゲル中に占める PEG の重量比を抑える方法としては、環状部位の小さいマクロモノマーを用いることで、同じモル数の環状マクロモノマーを添加しても、PEG の重量比自

体は小さくすることが可能であると考えられる。また、共重合中に糸通しがより起こりやすい重合条件（重合溶媒 etc.）を検討することで、環状マクロモノマーの架橋剤効率を高めることも有効であると考えられる。

今後は、PNIPAAm ゲル中の PEG 重量比を抑える方法の確立と、その得られたゲルの膨潤、収縮の動力学を調査していく予定である。

# 第4章

## 総括

## 総括

1. ポリアクリル酸に基づく環状マクロモノマーを新規に合成し、NIPAAm と共重合することで、機械的架橋に基づく PNIPAAm ゲルを調製することに成功した。
2. 共重合溶媒を変えることにより、得られるゲルの架橋密度が異なることが分かった。環状マクロモノマーの良溶媒を用いることで、環状部位のコンホメーションが広がり、より糸通しが起こりやすくなることが示唆された。
3. 得られたゲルを種々の pH の水溶液中で膨潤させたところ、中性条件下で膨潤度が低くなる現象が観測された。これは、中性の水溶液中ではポリアクリル酸の溶解度が低いため、ポリアクリル酸で形成される環状部位が縮まったコンホメーションをとることで架橋点の移動が制限されていると考えられる。また、架橋点となる環状部位同士の会合も起こるため、高分子鎖の運動性そのものが制限されていることも考えられる。
4. pH 依存性のない膨潤特性を有する PNIPAAm ゲルを得るため、中性条件下でも良好な溶解性を示すポリエチレングリコールに基づく環状マクロモノマーを新たに合成した。そして得られた環状マクロモノマーと NIPAAm との共重合により機械的架橋 PNIPAAm ゲルを調製した。
5. 得られたゲルはどの pH の水溶液にも良好な膨潤性を示した。この場合、架橋点である環状部位はポリエチレングリコールで形成されている。そのため、環状部位のコンホメーションは pH に依存することなく、常に広がった状態を維持すると考えられる。すなわち、高分子鎖の自由度がいずれの pH の水溶液中でも保つことができるため、pH 依存性のない体積膨潤が可能になったと考えられる。また、得られたゲルは温度によって大きな体積変化を示すことが分かった。
6. 今後は、得られた PNIPAAm ゲルの膨潤収縮の速度、相転移挙動などの詳細な調査を行っていくことで、移動架橋の特異な性質を見出すことができるのではないかと考えられる。

## 参考文献

- 1) T.Okano, et al., *Macromolecules*, **28**, 7717 (1995)
- 2) A. Zeda, Y. Avny and A. Zilkha, *Eur. Polymer. J.* **35**, 1159 (1999)
- 3) K. Ito, R. Hayakawa and Y. Okumura, *Polymer Preprints*, **49**, 2207 (2000)
- 4) 日々野 知美, 平成 13 年度卒業論文
- 5) 森本 浩巨, 平成 17 年度修士論文
- 6) Scott T. Hill and Michael Mokotoff, *J. Org. Chem.*, **49**, 1441 (1984)
- 7) Glenn J. McGarvey and Marshall W. Stepanian, *Tetrahedron Letters*, **37**, 5461 (1996)
- 8) Richard H. Wiley, and Patrick H. hobson, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2429 (1949)
- 9) A. Winnik, et al., *Macromolecules*, **34**, 696 (2001)
- 10) Philippe Teyssie, et al., *Macromolecules*, **25**, 5578 (1992)
- 11) David Attwood, and Antony D'Eanuele, *Bioconjugate Chem.*, **18**, 937 (2007)
- 12) M. Kubo, T. Hayashi, H.Kobayashi, T. Itoh, *Macromolecules*, **37**, 2726 (2004)
- 13) K. Kohei, O. Atsutoshi, U. Takeshi, and N. Jun, *Polymer Journal*, **19**, 375 (1987)
- 14) Evgeny N. Vulfson, et al., *Macromolecules*, **33**, 5098 (2000)
- 15) M. Tadayo, F. Eiichi, *Chemistry Letters*, 159 (1980)
- 16) John Shavel Jr., and Ralph E. Giles, *J. Med. Chem.*, **17**, 1112 (1974)
- 17) Francois Diederich, Gregor Schuermann, and Ito Chao, *J. Org. Chem.*, **53**, 2744 (1988)