

アンヒドロ糖と環状エーテルの開環重合による 糖含有コポリマーの合成

Synthesis of Block-Type Copolymers Containing Saccharide by Ring-Opening Polymerization
of Bicyclic Ethers with Anhydro Sugars

奥 山 光 作*・瓜 生 敏 之*

Kohsaku OKUYAMA and Toshiyuki URYU

1. は じ め に

多糖およびオリゴ糖は現在多様な興味を持たれている物質であり、細胞を形作るのみならず抗原抗体反応等の生体反応に重要な役割を有していることが知られ、その作用基序なども徐々に解明されつつある。天然に存在する糖は多くの場合きちんとした立体規則性を持っておりそれが機能の発現に重要な役割を有する。多糖を取ってみても 1,4- β 結合でグルコースがつながったセルロースや 1,4- α 結合でグルコースがつながったアミロースのように多量に存在する物から、茸に多く含まれるレンチナンのように非常に量が少なく高価なもの、またオリゴ糖を含む物では糖タンパクのように生理活性に非常に重要な働きをするが極端に量が少ない物まで多種多様に存在する。化学合成によるポリマーやオリゴマーの合成はその作用機構の解明のみならず、薬剤等のより有用な物質への修飾に役立つ。各種の保護基や合成法を工夫することで一次構造だけではなくもっと立体的な構造が整ったポリマーやオリゴマーの合成が可能となりつつある。

アンヒドロ糖のカチオン開環重合はモノマーの保護基や重合触媒、重合温度等の重合条件を検討することによりポリマーの立体構造を制御できる優れた方法であることが報告されている¹⁾。我々は 1981 年に 1,4-アンヒドロ-2,3-O-ベンジリデン- α -D-リボピラノース (ABRP) を SbCl_5 や TaCl_5 の様なカチオン触媒を用いることによりピラノース環が 1,4- β 結合でつながったセルロース型の合成ポリマーが得られる事を報告した²⁾。セルロースの人工合成は 1991 年に小林四郎らにより酵素セルラーゼを用いることにより行われ³⁾、純化学的な合成方法では 1996 年に中坪文明らによりグルコースのオルトエステル体の開環重合により得られている⁴⁾。また、我々は ABRP と 1,4-アンヒドロ-2,3-

ビス-O-(tert-ブチルジメチルシリル)- α -D-リボピラノース (ADSR) を同時に存在させ 1 ステップでカチオン開環共重合を行うと、ADSR 単独では 1,5- α 結合のリボフラナン型のポリマーが生成するのに対し、1,4- β 結合が誘導されたセルロース型のポリマーが得られる事を報告している⁵⁾。このアンヒドロ糖のカチオン開環共重合においては重合条件とモノマーを選択することにより他方のモノマーの開環のリンケージをコントロールできている。これらの方法で得られるポリマーの分子量分布はモノマーと重合条件により比較的狭いものが存在しリビング的な重合性を有する成長末端の存在が予想される。そこでアンヒドロ糖の重合時において第一段階のポリマーが生成した後に次のモノマーを添加することによりブロック型の糖を含むポリマーの合成が期待できる。最近アンヒドロ糖同志のブロック型のポリマーの合成を報告した。今報告ではアンヒドロ糖のカチオン開環重合のリビング的な重合性の確認と、天然には全く存在しないタイプの多糖合成による新しい機能の可能性を求める方法として、カチオン開環重合性を有する双環型エーテルとアンヒドロ糖とのブロック型のポリマーの合成を行った。双環型エーテルとして 7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン (OBH) の誘導体を選んだ。OBH の 2 位に各種のフェニル基やアルキル基を導入したモノマーを開環重合させて得られるポリ(trans-4-オキサシクロヘキサン) は高い分子間でのパッキング性により液晶性を示す⁷⁾。多糖とのブロックコポリマー化は多糖部位が親水性ポリマーであるのに対し、ポリエーテル部位は疎水性でありまた液晶におけるメソゲンとしての機能を有する。多糖の保護基を外すことにより水酸基が導入され、これを官能基として利用することにより新たな生理活性などの機能の付与が期待される。

*東京大学生産技術研究所 第 4 部

研 究 速 報

2. 実 験

2.1 モノマーの合成

1,4-アンヒドロ- α -D-リボピラノースを α -D-ピラノースを真空熱分解により収率8%で得、1,1-ジメトキシメチルベンゼンと THF 中で p-トルエンスルホン酸を用い縮合させ ABRP を得た。シリカゲルカラムにより生成した後再結晶を行った。syn-ABRP; 収率41%, m.p. 117.2-117.8°C.

1,4-シクロヘキサジオールを酸化アルミニウムを用い脱水閉環し 7OBH を収率41%で得、N-プロモコハク酸イミドを用い照射下直接7OBHの2位を臭素化した(収率9%)。フェニルマグネシウムブロミドとビス(1,3-ジフェニルフォスフィノプロパン)ニッケル(II)クロリドを触媒としてカップリングを行い収率34%(±)-exo-2-フェニル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン((±)-POBH)を合成した(b.p. 94.5-95.0°C / 2.3 mmHg)。

2.2 重合および共重合

各モノマーの重合および共重合はルイス酸触媒を用い高真空下で所定条件下行った。重合後メタノールにより反応を停止させクロロホルムに溶解し炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、メタノールからの再沈を繰り返し精製した。

3. 結果と考察

3.1 各モノマーの単独での開環重合

syn-ABRP のカチオン開環重合を $SbCl_5$ を触媒として $-20^\circ C$ で行った(表1)。得られたポリマーは全て81%以上と高い収率であった。また、 ^{13}C NMR より調べた結果、ポリマーの結合は99%以上1,4 β 結合でありセルロース型のリボピラナンが生成した。成長反応の重合末端には $SbCl_5^-$ アニオンが配位したオキソニウムカチオンが存在しこれにモノマーが攻撃することにより選択的に開裂し、1,4 β 結合で結合したポリマーが得られたのであろう。 $SbCl_5$ を5 mol% 用いた場合重合時間3 h で数平均分子量 M_n が11000のポリマーが得られた。 $SbCl_5$ を10 mol% 用

いた場合2 h で M_n 7300 のものが得られ、24 h までは分子量が増加し11000に達したが、72 h で5300、122 h では3700と低下した。図1にポリ(ABRP)の重合時間によるGPC曲線の変化を示した。24 h までは高分子量側にシフトして行くが、それ以上の重合時間では低分子側に移動していくと共にピークの形がブロードになっていくことが分かった。これは生成したポリ(ABRP)がルイス酸である $SbCl_5$ で結合が切れる分解反応も同時に起こるためと考えられる。

脂環型のポリエーテルをあたえる POBH の重合結果を表2に示した。触媒として $SbCl_5$ を用いた場合ポリマーが生成し、モノマー濃度が2 mol/l では70 h と長時間反応させることにより M_n 9400 のポリマーが得られた。また、モノマー濃度を上げることにより収率が48%から62%へと向上した。触媒濃度を上げることにより3 h で収率24%と低いながら M_n 12000 のポリマーが得られた。重合後未反応のモノマーの(+)-体と(-)-体の組成を HPLC により調べたところ比率は1:1でモノマーの光学的な選択は行われなかった。

3.2 ブロック型コポリマーの合成

最初に ABRP と POBH を同時に仕込み1ステップでの重合を行った。その結果を表3に示した。重合速度の遅い POBH は ABRP の2倍モルで仕込んだにもかかわらずコポ

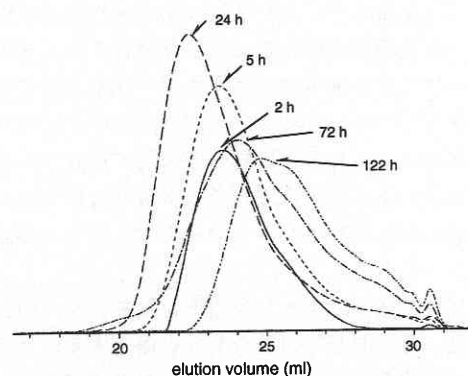


Figure 1 GPC chromatogram of poly(ABRP): reaction time (a) 2 h (No. 2), (b) 5 h (No. 3), (c) 24 h (No. 4), (d) 72 h (No. 5), and (e) 122 h (No. 6).

Table 1 Cationic Ring-Opening Polymerization of ABRP^a

No.	amt of ABRP		[ABRP] ₀	time	yield	$10^{-4}M_n^b$	stereoregularity		
	g (mmol)	mol%					1,4- β	1,5- α	
1	0.22	(1)	5	1	3	0.20 (90)	1.1	>99	<1
2	0.11	(0.5)	10	1	2	0.078 (81)	0.73	>99	<1
3	0.11	(0.5)	10	1	5	0.10 (89)	0.98	>99	<1
4	0.11	(0.5)	10	1	24	0.10 (91)	1.1	>99	<1
5	0.11	(0.5)	10	1	72	0.093 (85)	0.53	>99	<1
6	0.11	(0.5)	10	1	122	0.077 (81)	0.37	>99	<1

^aConditions: catalyst: $SbCl_5$, solvent: CH_2Cl_2 , temperature, $-20^\circ C$. ^bDetermined by GPC. ^cCalculated from the ^{13}C NMR spectrum.

Table 2 Cationic Ring-Opening Polymerization of (±)-POBH^a

No.	amt of POBH		[POBH] ₀	time	yield	$10^{-4}M_n^b$	stereoselectivity		
	g (mmol)	mol%					(+)-form	(-)-form	
7	0.17	(1)	5	2	70	0.083 (48)	0.94	50	50
8	0.17	(1)	5	3.3	70	0.11 (62)	0.79	50	50
9	0.087	(0.5)	10	3.3	3	0.028 (24)	1.2	50	50

^aConditions: catalyst: $SbCl_5$, solvent: CH_2Cl_2 , temperature, $-20^\circ C$. ^bDetermined by GPC. ^cDetermined by HPLC.

りマー中には 11% しか導入されなかった。コポリマー中の POBH ユニットの POBH ホモポリマーとは異なったケミカルシフトを取っており、(±)-POBH を光学分割したのち重合を行い得た (+)-POBH のホモポリマーとも異なっている (図 2)。(+)-POBH のホモポリマーのスペクトルはシクロヘキサン環の 6 本のピークが観察される立体規則性のポリマーである。このポリマーは 1,4-trans 型に結合しフェニル基がエカトリアル位にある事、またラセミ体モノマーから得られたポリマーはモノマーの光学的な選択が得られた条件では起こらないため (+)-体と (-)-体がランダムに重合しそのため複雑な NMR スペクトルが得られる⁷⁾。得られたコポリマーのスペクトルは POBH の重合速度の遅さと ABRP の重合性の良さにより、優先的に ABRP が重合しその中に POBH ユニットが挿入された形のポリマーが生成し、重合率が低い条件では POBH ユニット

Table 3 One-Step Copolymerization of ABRP with POBH^a

No.	amt of monomer feed		cat.	time	yield	10 ⁴ M _n		11	amt of stereoregularity	
	kind	g				(mmol)	mol%		h	g
10	ABRP+POBH	0.11+0.17	(0.5+1)	3	2	0.071	0.39	11	>99(1,4-β)	50((+)-form)

^aConditions: catalyst: SbCl₅, solvent: CH₂Cl₂ 2mol/l; temperature, -20°C. ^bDetermined by GPC. ^cCalculated from the ¹H NMR spectra. ^dCalculated from the ¹³C NMR spectra. ^eDetermined by HPLC.

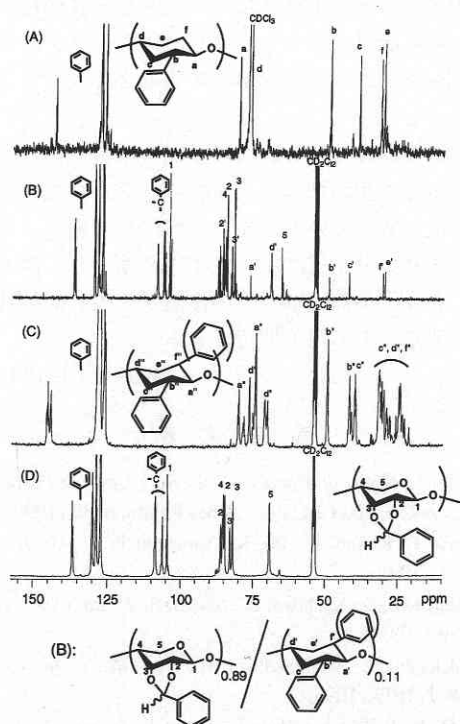


Figure 2 100 MHz ¹³C NMR spectrum of (A) poly((+)-POBH) (CDCl₃ as solvent), (B) poly((ABRP)_{0.89} / POBH_{0.11}) (No. 10), (C) poly((±)-POBH) (No.9) and (D) poly(ABRP) (No. 4) (CD₂Cl₂ as solvent).

が繋がったポリマーが生成しないことに依ると推定される。

各モノマーの単独重合と 1 ステップでの重合を元にブロック型コポリマーの合成を試みた。重合は第一段階で最初のモノマーを所定時間反応させた後、次のモノマーおよび溶媒を高真空下で添加することにより行った。ABRP の重合反応の成長末端には重合性を有するオキソニウムカチオンが存在すると推定され、これにカチオン開環重合性を有する POBH を添加することによりブロック型のコポリマーが合成できるものと考えた。その結果を表 4 に示した。POBH の重合のためには高いモノマー濃度が望ましいが第一段階で ABRP を重合した場合 ABRP の反応溶媒への溶解性からモノマー濃度を 2 mol/l 以上に上げることができなかった。単独重合の結果より POBH ユニットを多く導入するには触媒濃度を高くし、長時間反応させることが望ましい。SbCl₅ を 10 mol % 用い第二段階の重合を 120 h 反応させることで POBH ユニットを 58 mol % 含むコポリマーが合成できた。しかしながら、長時間反応させると分子量が低下した。これは多糖のユニットが分解したためと推定される。ABRP の単独重合では重合時間が 24 h までは分子量が増大したため、ブロックコポリマーの合成時その程度の重合時間に留めないと POBH の重合による分子量の増加と多糖の分解による分子量の低下の判定が難しくなる。そこで第一段階の ABRP の重合時間を 2 h にし、第二段階の POBH の重合時間を 22 h にして重合を行った (No. 13)。得られたポリマーの GPC 曲線を第一段階重合時のプレポリマーと対応する時間 ABRP を重合させた ABRP ホモポリマーと共に図 3 に示した。重合時間 2 h のプレポリマーは収率 81% で分子量は 7300 であったが、POBH を添加したものの分子量は 14000 と大きく高分子量側にシフトしている。第一段階と第二段階の重合時間反応させた ABRP ポリマー (収率 91%) の分子量 11000 と比較しても大きく、ブロック型のポリマーが生成していることを指示している。このコポリマーの POBH ユニットの含有率は 17% であった。

17 mol % POBH を含むコポリマー (No. 13) の ¹³C NMR

Table 4 Synthesis of Block-Type Copolymer of ABRP with POBH or POBH with ABRP^a

No.	1st step polymerization				2nd step polymerization				yield	10 ⁴ M _n	unit in copolymer, mol%	amt. of POBH stereoregularity of ABRP unit in copolymer, % ^c			
	kind	g	(mmol)	mol%	kind	g	(mmol)	mol%					h	g	
11	ABRP	0.22	(1)	5	2	3	POBH	0.17	(1)	2	24	0.23	1.5	>1	>99(1,4-β)
12	0.22	(1)	5	2	3	0.17	(1)	2	72	0.25	1.1	7	>99(1,4-β)		
13	0.11	(0.5)	10	1	2	0.17	(1)	2	22	0.12	1.4	17	>99(1,4-β)		
14	0.11	(0.5)	10	1	2	0.17	(1)	2	70	0.13	0.67	37	>99(1,4-β)		
15	0.11	(0.5)	10	1	2	0.17	(1)	2	120	0.11	0.73	58	>99(1,4-β)		
16	POBH	0.17	(1)	5	2	70	ABRP	0.22	(1)	2	3	0.29	0.81	57	>99(1,4-β)
17	POBH	0.087	(0.5)	10	1	3	ABRP	0.22	(1)	2	1	0.15	0.81	20	>99(1,4-β)

^aConditions: catalyst: SbCl₅, solvent: CH₂Cl₂; temperature, -20°C. ^bDetermined by GPC. ^cCalculated from the ¹H NMR spectrum. ^dDetermined by ¹³C NMR.

研 究 速 報

を 図 4 に 示 した。ブ ロ ッ ク コ ポ リ マー の ス ペ ク ト ル は 1 ス テ ッ プ で 重 合 し た 場 合 と 異 な り、各 ホ モ ポ リ マー の ス ペ ク ト ル を 足 し た も の と な っ た。得 ら れ た コ ポ リ マー の POBH ユ ニ ッ ト は POBH モ ノ マー が 連 続 し て 重 合 し、ABRP ユ ニ ッ ト は ABRP が 連 続 し て 重 合 し て い る こ と を 示 し て お り、

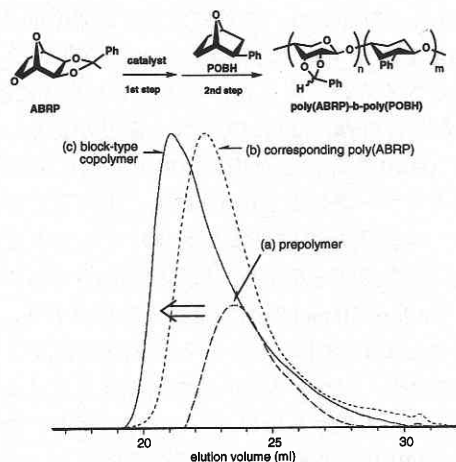


Figure 3 GPC chromatogram of poly (ABRP)_{0.83}-b-poly (POBH)_{0.17} prepolymer and poly (ABRP) on corresponding polymerization time: (a) prepolymer (No. 2); (b) corresponding poly(ABRP) (No. 4); (c) block-type copolymer (No. 13).

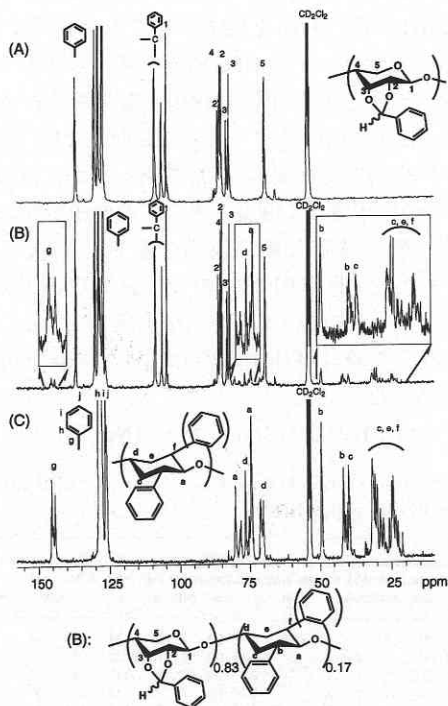


Figure 4 100 MHz ¹³C NMR spectrum of (A) poly (ABRP) (No. 4), (B) poly(ABRP)_{0.83}-b-poly(POBH)_{0.17} (No.13) and (C) poly(POBH) (No.9) (CD₂Cl₂ as solvent).

ABRP ユ ニ ッ ト は 1, 4-β 結 合 で、POBH ユ ニ ッ ト は 1, 4-trans 結 合 で 重 合 し て い る。ま た、NMR お よ び 未 反 応 の モ ノ マー か ら 分 析 し 立 体 規 則 性 を 持 つ ポ リ (ABRP) の 重 合 場 場 で の POBH の 光 学 的 な モ ノ マー の 選 択 が 期 待 さ れ た が 選 択 は 起 こ っ て い な い。NMR の 結 果 と 合 わ せ て GPC の 一 つ の ピーク が 高 分 子 側 へ シ フ ト し て い る こ と か ら ABRP プレポリマーへ POBH が 結 合 し 重 合 し た ブ ロ ッ ク 型 の ポ リ マー が 生 成 し た も の と 推 定 さ れ る。

4. ま と め

重 合 末 端 の 開 始 種 の 連 鎖 移 動 が 生 じ な い ア ン ヒ ド ロ 糖 (ABRP) を 先 に 重 合 さ せ、そ の 後 に 別 の 重 合 性 の モ ノ マー (POBH) を 加 え る こ と に よ り 天 然 に も 存 在 し な い 全 く 新 し い タ イ プ の ブ ロ ッ ク 型 の 糖 含 有 の ポ リ マー を 得 る こ と が でき た。用 い る モ ノ マー を 変 え る こ と に よ り 異 な っ た ユ ニ ッ ト を 有 す る コ ポ リ マー を 得 る こ と が 可 能 である。例 え ば、1, 6-ア ン ヒ ド ロ-2, 3, 4-O-ト リ ベ ン ジ ル-α-D-グ ル コース を PF5 を 触 媒 と し て 重 合 し た 場 合 1, 5-α 結 合 の フ ラ ノース 環 を 有 す る 立 体 規 則 性 の ポ リ マー が 合 成 でき る が、こ れ に POBH を ブ ロ ッ ク 共 重 合 さ せ る こ と も 可 能 であ ろ う。ま た、POBH に 変 え プ ロ ピ レ ン オ キ シ ド の よ う な 環 状 エー テ ル に 変 え る こ と に よ り フ レ キ シ ブ ル な 鎖 状 の 枝 を 末 端 に 作 る こ と も 可 能 であ ろ う し、ラ ク ト ン や ラ ク タ ム に 変 え る こ と に よ り ポ リ エ ス テ ル や ポ リ ア ミ ド を 導 入 でき る 可 能 性 が あ る。

ブ ロ ッ ク 共 重 合 で 得 ら れ た ポ リ マー は 親 水 性 の 多 糖 ブ ロ ッ ク と 疎 水 性 の 脂 環 型 エー テ ル ブ ロ ッ ク か ら な り 界 面 活 性 剤 型 の 構 造 を 取 っ て い る。ま た、硫 酸 化 多 糖 お よ び 硫 酸 化 ア ル キ ル オ リ ゴ 糖 が 抗 エ イ ズ ウ イ ル ス 薬 と し て 働 く こ と が 知 ら れ て お り、多 糖 ブ ロ ッ ク の 保 護 基 を 外 し 硫 酸 化 す る こ と に よ り 薬 剤 へ の 応 用 も 期 待 でき る。

(1998 年 1 月 13 日 受 理)

参 考 文 献

- 1) Uryu, T., *Model of Biopolymers by Ring-Opening Polymerization*; Penczek, S. Ed.; CRC Press: Boca Ration, p133 (1990).
- 2) Uryu, T., Kitano, K., Ito, K., Yamanouchi, J., *Macromolecules*, **14**, 1 (1991).
- 3) Kobayashi, S., Kashiwa, K., Shoda, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3079 (1991).
- 4) Nakatsubo, F., Kamitakahara, H., Hori, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7, 1677 (1996).
- 5) Yoshida, T., Wu, C., Song, L., Uryu, T., Kaneko, Y., Mimura, T., Nakashima, H., Yamamoto, N., *Macromolecules*, **27**, 16, 4422 (1994).
- 6) 奥山光作, 瓜生敏之, *高分子学会予稿集*, **43**, 403 (1994).
- 7) 奥山光作, 瓜生敏之, *高分子学会予稿集*, **45**, 1096 (1996).