

第 72 回高分子学会年次大会 に参加して

南 悠 斗

Haruto MINAMI

物質化学専攻修士課程 1 年

1. はじめに

2023 年 5 月 24 日から 26 日の 3 日間、群馬県高崎市にある G メッセ群馬で開催された「第 72 回高分子学会年次大会」に参加し、「側鎖に活性ウレタン構造を有するポリリシンの合成とその側鎖誘導」という題目でポスター発表を行った。

2. 研究内容

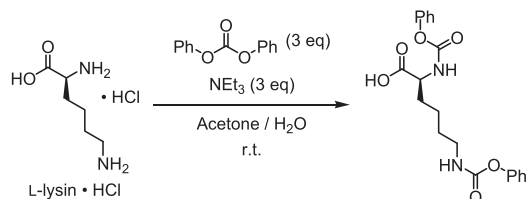
2.1 研究背景

ポリペプチドは生体適合性などの優れた特徴を持つことから、ドラッグデリバリーシステムや再生医療などの分野で利用されている高分子材料である^[1]。一般にポリペプチドの合成にはアミノ酸 *N*-カルボン酸無水物 (NCA) の開環重合が用いられているが、NCA は容易に加水分解してしまうため取り扱いが難しい。また、NCA の合成には毒性の高いホスゲンやその誘導体が必要であるため環境や安全面での問題となっていた。これまでに我々は、ホスゲンフリーなポリペプチド合成法として、二酸化炭素から合成可能なジフェニルカーボナート (DPC) と α -アミノ酸の反応によって得られる活性ウレタン誘導体の重縮合によりポリペプチドが得られることを報告している^[2]。本研究では、L-リシンに着目し、DPC との反応を行うことにより分子内に二つの活性ウレタン構造を有する L-リシン誘導体の合成と重合挙動及び得られるポリマーの側鎖反応について検討した^[3]。

2.2 結果・考察

L-リシンの塩酸塩と DPC を反応させることで、 N_α および N_ϵ のアミノ基にフェノキシカルボニル構

造が導入された化合物 1 が収率 78% で得られた。



Scheme 1 Synthesis of compound 1

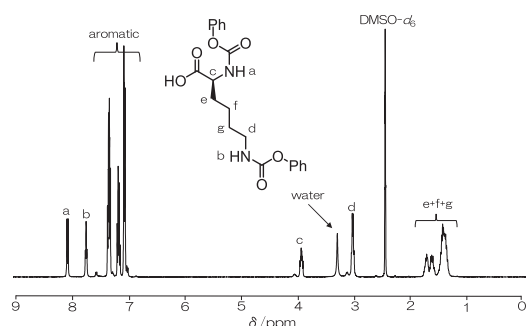
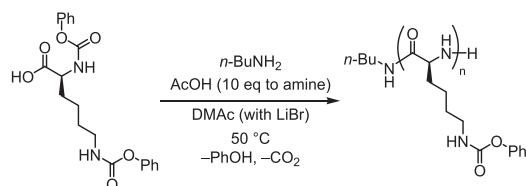


Figure 1 ^1H NMR spectrum of compound 1 measured in $\text{DMSO}-d_6$ at room temperature

次に、得られた 1 に対し *n*-ブチルアミンを開始剤として作用させることにより、側鎖に活性ウレタン構造を有するポリペプチド 2 が得られた。開始剤量 ($[\text{モノマー}]/[\text{開始剤}] = 10 - 100$) を変更することでポリマーの分子量が制御可能であり、さらに酢酸の添加により高度な分子量制御が達成できた ($M_n = 2500 - 23500$, $M_w/M_n = 1.33 - 2.01$)。また、 ^1H NMR スペクトルの結果から、本重合では α 位の活性ウレタン部位が選択的に反応することが示唆された。



Scheme 2 Synthesis of polypeptide 2

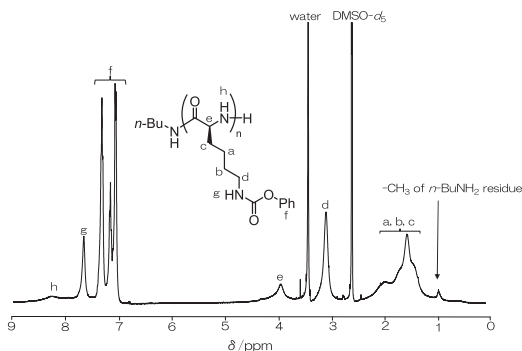
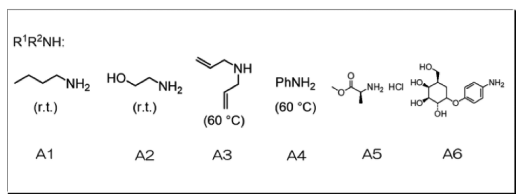
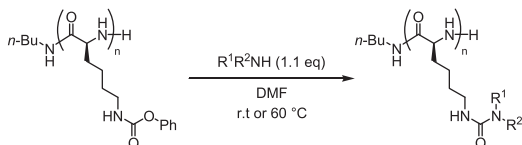


Figure 2 ^1H NMR spectrum of compound **2** measured in $\text{DMSO}-d_6$ at room temperature

側鎖に活性ウレタン構造を有するポリペプチド**2**はアミンとの側鎖反応を行うことで、ウレア構造を有するポリペプチド**3**へと変換可能であった。この側鎖反応には一級アミンや二級アミンおよび芳香族アミンが適用可能であり、定量的に活性ウレタン構造がウレア構造へ変換されることが明らかとなった。本手法は側鎖に多様なウレア構造を有するポリリシンの合成法として有用であると考えられる。



Scheme 3 Synthesis of poly-peptide **3**

Table 1 Post-polymerization modification of poly-Lys (NPC) using various amines

entry	amine	polymer	time (h)	base	conv. (%) ^a	yield (%) ^c	M_n (M_w/M_n) ^d
1	A1	poly-Lys(A1)	0.5 (r.t.)	-	>99	93	14500 (1.41)
2	A2	poly-Lys(A2)	0.5 (r.t.)	-	>99	90	n.d. *
3	A3	poly-Lys(A3)	24 (60 °C)	-	>99	85	10500 (1.39)
4	A4	poly-Lys(A4)	24 (60 °C)	DMAP (10 mol%)	>99	89	12000 (1.40)
5	A5	poly-Lys(A5)	45 (60 °C)	Et ₃ N (150 mol%)	97	89	11000 (1.38)
6	A6	poly-Lys(A6)	30 (60 °C)	DMAP (10 mol%)	>99	91	n.d. *

^a Conc = [NPC-Lys(NPC)]₀ = 0.1 M in DMF; poly-Lys(NPC) (M_n = 12500, M_w/M_n = 1.38) was used.

^b Calculated by ^1H NMR spectra.

^c Diethyl ether-insoluble parts (for entry 4-6, product was washed by water to remove DMAP).

^d Estimated by SEC (eluent: DMF solution of LiBr (10 mM), calibrated by polystyrene standards).

3. おわりに

80 分間という限られた時間の中ではあったが、企業の方や他大学の先生方や学生を含む 10 名以上の方とディスカッションをすることができた。様々な視点から指摘をいただき、今後の研究に大きなプラスとなった。今回の経験を活かし、今後も研究活動に注力していきたい。

参考文献

- [1] T. J. Deming, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, 32, 858.
- [2] T. Endo, A. Sudo, *Polym. Int.*, 2020, 69, 219.
- [3] H. Acubult, S. Ando, S. Yamada, T. Endo, *J. Polym. Chem. Part A: Polym. Chem.*, 2018, 56, 2522.