

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	脂肪族ニトリルN-オキシドの新合成と 無触媒クリック反応に関する研究
Title(English)	A novel synthesis of aliphatic nitrile N-oxide and their catalyst-free click reaction
著者(和文)	筒場豊和
Author(English)	Toyokazu Tsutsuba
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10450号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:高田 十志和,柿本 雅明,手塚 育志,石曾根 隆,大塚 英幸
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10450号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成 28 年度 博士論文

脂肪族ニトリル *N*-オキシドの新合成と  
無触媒クリック反応に関する研究

指導教員 高田 十志和 教授

東京工業大学 大学院理工学研究科

有機・高分子物質専攻

筒場 豊和

# 目次

## 第1章 緒論

1. クリックケミストリー	-1-
2. ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成、構造、及び反応性	-8-
3. クリック反応による高分子連結	-16-
4. 本研究の目的と概要	-21-
参考文献	-23-

## 第2章 ニトロアルカンを経由した安定ニトリル *N*-オキシドの合成、構造、及び反応性

第1節 緒言	-26-
第2節 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成	-28-
第3節 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル <i>N</i> -オキシドの特性評価	
第1項 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル <i>N</i> -オキシドの安定性、構造	-36-
第2項 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル <i>N</i> -オキシドの反応性評価	-41-
第4節 結論	-44-
第5節 実験	-45-
参考文献	-56-

## 第3章 末端官能基化による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成とクリック反応による高分子連結

第1節 緒言	-58-
第2節 高分子末端官能基化による高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成	-60-
第3節 ニトリル <i>N</i> -オキシドのクリック反応による高分子連結	
第1項 高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドを用いたジブロックコポリマーの合成	-66-
第2項 高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドを用いたスターポリマーの合成	-71-
第4節 結論	-75-
第5節 実験	-76-
参考文献	-83-

## 第4章 ニトロアルカン開始剤を用いたリビング重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成とクリック反応による高分子連結

第1節 緒言	-85-
第2節 リビング開環重合による高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成と高分子連結	
第1項 リビング開環重合による高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成	-88-
第2項 <b>PLA-CNO</b> を用いた高分子連結によるグラフトコポリマーの合成	-100-
第3節 リビングラジカル重合による高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成と高分子連結	
第1項 ATRP による高分子ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成	-102-
第2項 <b>PS-CNO</b> を用いた高分子連結によるジブロックコポリマーの合成	-106-

第4節	リビングラジカル重合による高分子多官能ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成 と高分子連結	
第1項	フリーラジカル重合及び ATRP による 高分子多官能ニトリル <i>N</i> -オキシドの合成	-108-
第2項	共重合体多官能ニトリル <i>N</i> -オキシドを用いた高分子連結による グラフトコポリマーの合成	-113-
第5節	結論	-115-
第6節	実験	-116-
	参考文献	-129-
<b>第5章</b>	<b>総括</b>	-130-
	測定機器および試薬・溶媒	-134-
	スペクトルチャート	-136-
	研究業績	-178-
	謝辞	

# 第 1 章

## 緒論

## 1. クリックケミストリー

高度な構造秩序と明確な特性を備え、洗練された分子骨格からなる超分子、高分子、生体分子等の構築には強力で信頼性の高いプロトコルが求められる。しかし、複雑な機能性分子の合成に用いられる反応の中には、反応性の高い試薬を厳密な条件下で注意深く取り扱わなくてはならないものも多く、複雑な分子を簡便に合成できる反応系を開発することは、合成分野の更なる発展に大きく貢献するものである<sup>1)</sup>。

Sharpless らは先述の要求を満たす反応のいくつかを列挙し、これを利用する化学をクリックケミストリー(Click chemistry)と命名した(Figure 1-1)<sup>2)</sup>。クリック反応に類する反応群は以下の特徴を持つ。

- (a) 非常に高い基質適用範囲を持つ
- (b) 目的生成物を高収率で与える(副生成物は生じないか、生じてもごくわずか)
- (c) クロマトグラフィー法によらず簡便な方法で不純物を除去できる
- (d) 水、または酸素に対する化学的安定性を持つ
- (e) 温和な条件(無溶媒または水中)で効率よく進行する
- (f) 生成物が位置特異性を有する
- (g) 出発原料及び試薬が容易に入手可能である
- (h) 他の有機反応とオルソゴナル性を示す
- (i) 大きな発熱により反応が完了する



Figure 1-1. The concept of click reaction.

こうした特徴を満たす反応の具体例として以下のものが挙げられる(Figure 1-2)<sup>3),4)</sup>。

- (A) Diels-Alder 反応や Huisgen 環化付加反応のような不飽和結合への付加環化反応。
- (B) 求核置換反応、特に、エポキシド、アジリジンのような歪んだ複素環の開環反応。
- (C) オキシムエーテル、ウレア、ヘテロ芳香環、ヒドラゾンおよびアミドの形成などの非 Aldol 型カルボニル反応。
- (D) エポキシ化、ジヒドロキシル化、アジリジン化などの酸化反応による炭素-炭素多重結合への付加反応。チオール-エンフリーラジカル付加、Michael 付加も含む。

上記の反応はいずれも低分子、高分子を問わず広く用いられている。次項以降は高分子同士の連結(高分子連結)にとりわけ利用されている(i)チオール-エン反応、(ii)Diels-Alder 反応、(iii)1,3-双極子付加環化反応に焦点を当てて概説する。

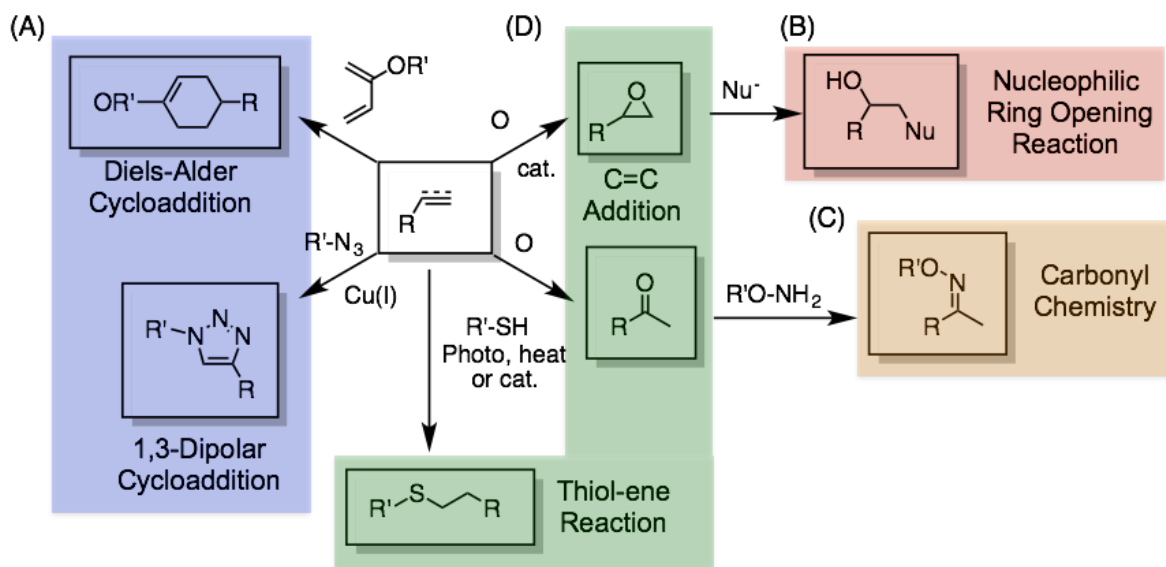
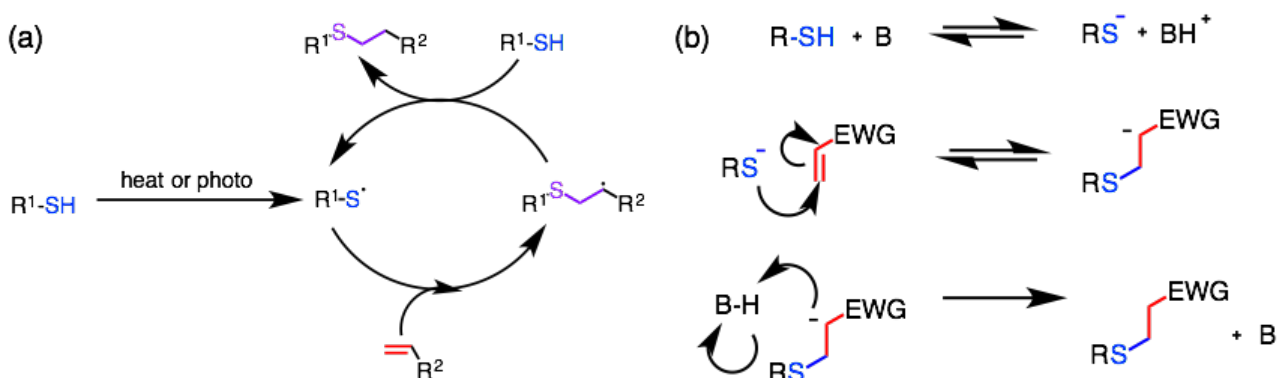


Figure 1-2. Typical examples of click reactions

## 1-1. 高分子連結に用いられるクリック反応

(i) チオール-エン反応<sup>5)-7)</sup>

チオール-エン反応は、反応系の調製が容易、反応が迅速且つ高収率で目的物が得られることからクリック反応の1つとされている。チオール-エン反応は基質によって反応機構が2つ考えられる。**Scheme 1-1 (a)**に示す光や熱によりチオールからチルラジカルが発生しアルケンへと付加するものと、**(b)**に示す塩基性条件下で脱プロトン化したチオラートアニオンが、電子不足なオレフィンに対して Michael 付加反応するものが報告されている。この反応は非常に有用であるものの、チオールの高反応性が故に化学選択性に劣った問題がある。また、チオール特有の悪臭や反応後の化合物の着色等も問題となる。

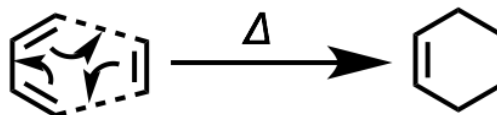


Scheme 1-1. Mechanism of thiol-ene click reaction; (a) radical addition reaction, (b) Michael addition to electron deficient C=C bond

(ii) Diels-Alder 反応<sup>8),9)</sup>

Diels-Alder 反応(DA 反応)は 1928 年に報告されて以来、その有用性と反応性から有機化学において最も魅力的な反応の1つである。この反応はクリックケミストリーの定義に当てはまる特徴を多く有しており、特に反応の活性化エネルギーが低く温和な条件下で生成物が得られること、金属などの触媒を必要としないことが特徴として挙げられる。故に高分子合成や生体関連の分野で広く用いられている。

DA 反応は、一般的に電子豊富なジエンと電子不足のジエノフィルとの[4+2]環化付加反応により、Scheme 1-2 に示すような安定なシクロヘキセン付加体を形成する。この反応では 2 つの  $\pi$  電子の軌道性相互作用により 1 段階で環化が進行し、共役ジエンの最高被占軌道 (HOMO) とジエノフィルの最低空軌道 (LUMO) の間の電子要請が反応性に大きく影響する。



Scheme 1-2. Diels-Alder cycloaddition of ethylene and butadiene

以下に代表的な DA 反応の例を挙げる。フランやアントラセンをジエノフィルとした一般的な DA 反応 (Figure 1-3. a, b)に加えて、ヘテロ原子を含むもの(c)や電子不足なジエンと電子豊富なジエノフィルを用いた逆電子要請型のもの(d)も報告されており、基質適用性も非常に高い。

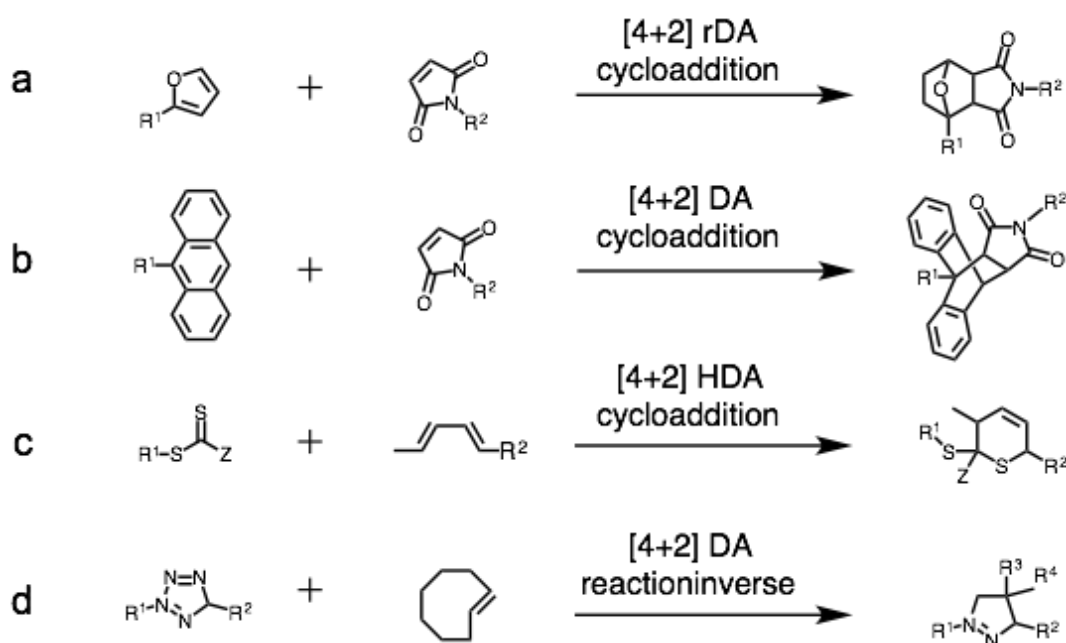
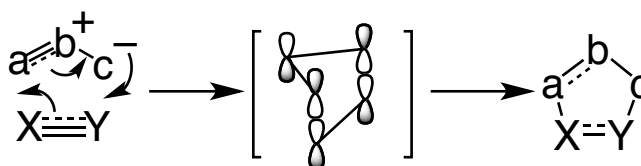


Figure 1-3. Well-known Diels-Alder reactions in polymer and material science

DA 反応はクリック反応として非常に有用であるが、この反応はレトロ DA のような逆反応が起こる動的共有結合にも位置付けられており、反応条件や使用する基質の検討が必要な場合がある。また、反応によっては多数の位置異性体や立体異性体を生ずるという問題もある。しかしながら、軌道相互作用により協奏的に結合を形成する反応群は高い基質選択性とオルソゴナリティーを有しており、これは次項で述べる 1,3-双極子付加環化反応においても重要な概念である。

(iii) 1,3-双極子付加環化反応<sup>9),10)</sup>

1,3-双極子付加環化反応は 1,3-双極子と呼ばれる官能基群と対応する不飽和結合の親双電子(ジポーラロファイル)との反応により 5 員複素環化合物を形成する(Scheme 1-3)。これまで報告されている 1,3-双極子を Figure 1-3 に示す。1960 年代に Huisgen らによってその合成法等がまとめられ、以降数多くの 1,3-双極子による反応が報告されている。

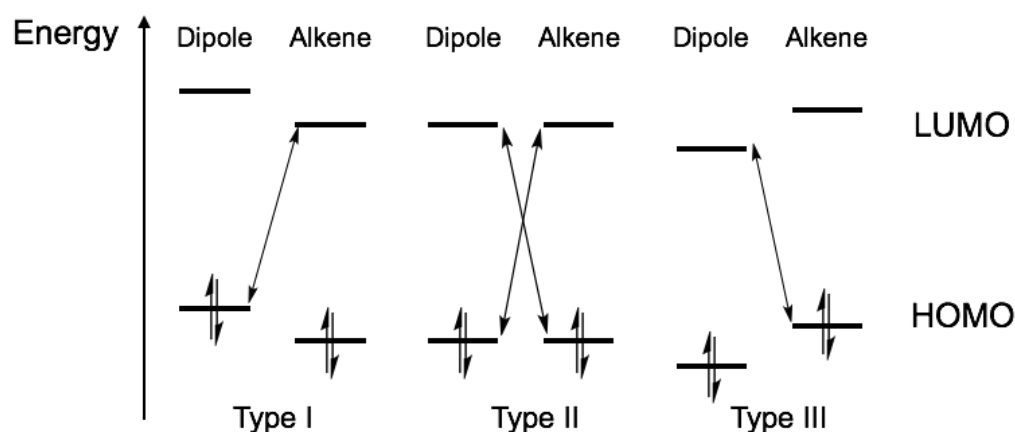


Scheme 1-3. Mechanism of 1,3-dipolar cycloaddition

<i>Allyl anion type</i>				<i>Propargyl/allenyl anion type</i>	
<b>Nitrogen in the middle</b>		<b>Oxygen in the middle</b>		<b>Nitrilium Betaines</b>	<b>Diazonium Betaines</b>
<b>Nitrones</b>	<b>Azimines</b>	<b>Carbonyl Ylides</b>	<b>Nitrosimines</b>	<b>Nitrile N-Oxides</b>	<b>Diazoalkanes</b>
<b>Azomethine Imines</b>	<b>Azoxy Compounds</b>	<b>Carbonyl Imines</b>	<b>Nitrosioxides</b>	<b>Nitrile Imines</b>	<b>Azides</b>
<b>Azomethine Ylides</b>	<b>Nitro Compounds</b>	<b>Carbonyl Oxides</b>	<b>Ozone</b>	<b>Nitrile Ylides</b>	<b>Nitrous Oxide</b>

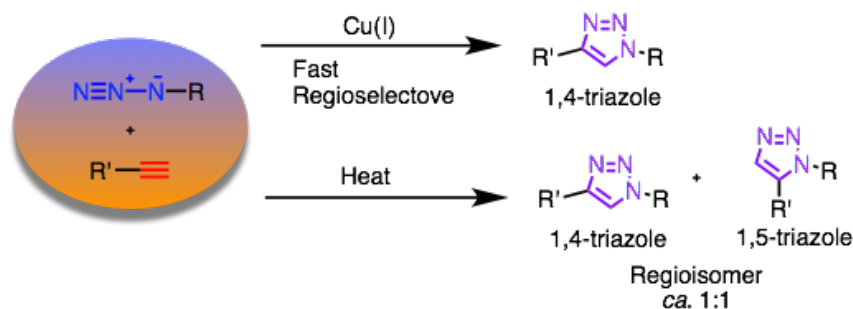
Figure 1-3. Classification of 1,3-dipoles

1,3-双極子付加環化反応は 1,3-双極子の  $4\pi$  電子とジポーラロファイルの  $2\pi$  電子による  $4+2$  付加環化反応であり、その反応性は 1,3-双極子とジポーラロファイルの HOMO、LUMO のエネルギーギャップにより決まる。1971 年、Sustmann らは 1,3-双極子をより詳細に 3 つに分類している (Figure 1-4)<sup>11-13)</sup>。Type I は 1,3-双極子の HOMO とジポーラロファイルの LUMO の軌道で反応が進行し、Type III はその逆である。これに対し Type II の 1,3-双極子はジポーラロファイルの電子要請により、HOMO、LUMO のいずれもが反応に関与することが可能である。Type I はアゾメチンイリドやアゾメチンイミン、Type II にはアジドやニトリル *N*-オキシド、ニトリルイミン、Type III ではオゾン等が含まれる。



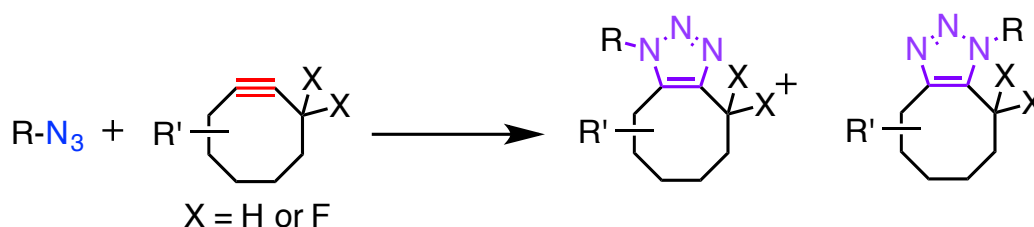
**Figure 1-4.** Sustman's classification of 1,3-dipolar cycloaddition reactions on the basis of the FMOs; Type I, a  $\text{HOMO}_{\text{dipole}}\text{-LUMO}_{\text{alkene}}$  interaction: Type II, interaction of both  $\text{HOMO}_{\text{dipole}}\text{-LUMO}_{\text{alkene}}$  and  $\text{LUMO}_{\text{dipole}}\text{-HOMO}_{\text{alkene}}$ : Type III, a  $\text{LUMO}_{\text{dipole}}\text{-HOMO}_{\text{alkene}}$  interaction

クリックケミストリーとして最も注目されている反応として、アルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応がある<sup>3)</sup>。この反応は銅触媒の存在下、両者を混合するだけで 1,4-付加型のトリアゾールを形成するものであり、Huisgen 反応、もしくは Cu-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition (CuAAC) と呼ばれる<sup>14)</sup>。銅触媒を加えない場合でも加熱により反応は進行するが、生成物は 1,5-付加体と 1,4-付加体の位置異性体が混合物で得られる(**Figure 1-5**)。アルキンとアジドは他の官能基とはほとんど反応せず、多くの有機溶媒中や水中でも反応が行える。また反応の原子効率率は 100% であることからクリックケミストリーにおいて中心的な反応となっている。



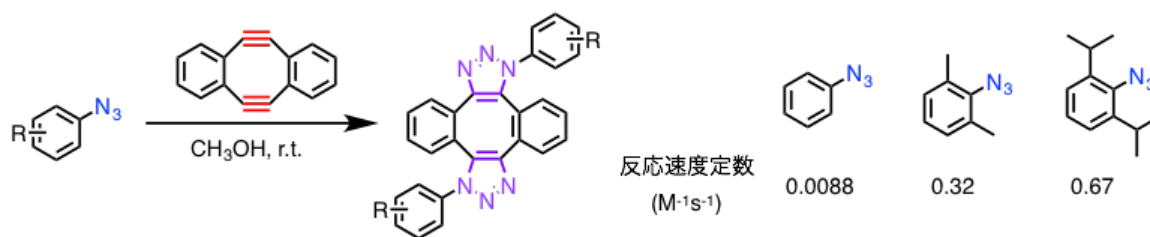
**Figure 1-5.** Regioselective CuAAC click reaction

銅触媒の存在は反応の加速や位置異性体の制御に必要となるが、使用された触媒の残存は生化学、電子材料等への応用に大きな弊害を引き起こす場合がある。このために金属を用いないメタルフリーの反応条件が開発されている。例えば歪んだシクロオクチンは銅触媒を必要とせずに穏和な条件で 1,3-双極子付加環化反応が進行する。この反応は Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition を略して SPAAC と呼ばれる。Bertozzi らは、さらにフッ素基を導入しアルキン部位の LUMO を下げることで反応性の向上に成功している(**Scheme 1-4**)<sup>15)</sup>。この他にも、Larock らはアライン当価体を用いた無触媒クリック反応を報告しており、この場合はアラインのアルキンの歪みがその反応性を高めている<sup>16)</sup>



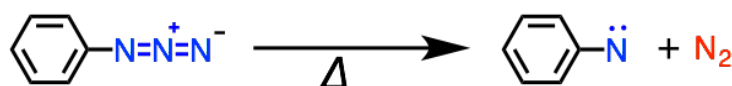
**Scheme 1-4.** Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC) using strained cyclooctynes

また Hosoya らは、この歪んだジインに対して二種類のアジドを使い分けることで二つの異なるセグメントを連結するダブルクリック反応を達成しており、その過程で環境の異なるアジドが特異な反応性を示すことを見出した(**Scheme 1-5**)<sup>17)</sup>。様々な芳香族アジドを反応させたところ、置換基を持たないフェニルアジドに比べて、その両オルト位に置換基を有するものはより高い反応性を示した。これは嵩高い置換基を導入することでアジド基がフェニル基と共平面から大きくねじれた構造をとるようになり、より小さいエネルギーで遷移状態まで歪むことができるようになったためだと考えられる。この反応性の変化は理論計算における HOMO-LUMO のエネルギー差から説明することができず、1,3 双極子付加環化反応において電子的効果以外の環境がその反応性に大きく影響を与えることを示した例でもある。



Scheme 1-5. SPAAC of cyclooctatetraene with phenyl azides with different bulkiness

アルキンとアジドを用いた一連のクリック反応はその高反応性、汎用性に加えて、上述した官能基特有の興味深い反応選択性を有しており、基礎研究から応用まで広く研究されている。しかしながら、ほとんどの基質に対しては銅触媒の使用が必要であり、その生成物中への残存は大きな問題である。特に、高分子の反応においてはその除去は容易ではなく、触媒の残存が生成ポリマーの物性に大きく影響することもある。また、Scheme 1-6 に示すようにアジドはその爆発性により合成や保存などの取り扱いにおいて本質的に危険が伴う<sup>18)</sup>。さらに、アジドはアルキンに対して非常に高い官能基選択性を示すものの、その特性と引き換えに官能基許容性が低いという問題がある。つまり、CuAAC を用いて化学修飾を行う場合、その基質をアルキンないしアジド化する必要があり、ゴムや繊維などの汎用高分子を直接修飾することは不可能である。



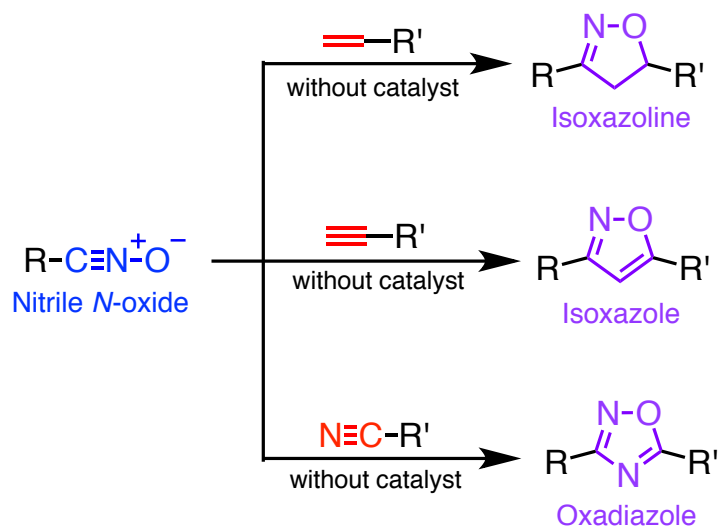
Scheme 1-6. Thermal decomposition of azide

これまで示したクリック反応に類するものはいずれも多くの利点を有しているが、逆反応や触媒の残存などの点で課題が残る。アジドと同じく 1,3-双極子の一種であるニトリル *N*-オキシドはこうした課題を解決する可能性を秘めた官能基である<sup>19)</sup>。次項ではニトリル *N*-オキシドを用いた 1,3-双極子付加環化反応について、その基本的な性質とともに述べる

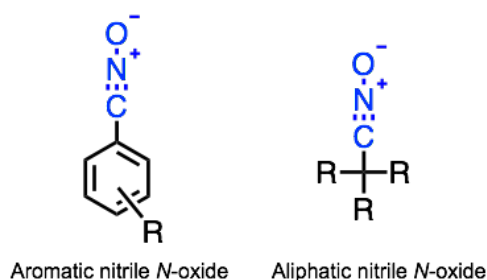
## 2. ニトリル *N*-オキシドの合成、構造、及び反応性

### 2-1. ニトリル *N*-オキシドの 1,3-双極子付加環化反応

ニトリル *N*-オキシドは Figure 1-4 に示す Type II に分類される 1,3 双極子である。この官能基群は反応相手のジポーラロファイルの電子要請に合わせて HOMO と LUMO が反応に関与することが可能であり、電子豊富及び電子不足な不飽和結合のいずれとも無触媒で反応する。Figure 1-6 に示すアルキンやアルケン、ニトリルだけでなく、フラレーン<sup>20)</sup>やポリフィリン<sup>21)</sup>といった  $\pi$  共役系分子とも [3+2] 付加反応を起こすことが報告されており、非常に高い官能基許容性を有していると言える。特にアルケン、アルキンとの反応においては化学的に安定な炭素-炭素結合が形成され、生成物の安定性も非常に高い。また官能基としてのニトリル *N*-オキシドはアジドと異なり毒性や爆発性がなく、反応剤として取り扱いやすい。さらにニトリル *N*-オキシドは反応系に溶媒を用いずとも対応するジポーラロファイルと加熱混合するだけで反応が進行するという特性も有している。

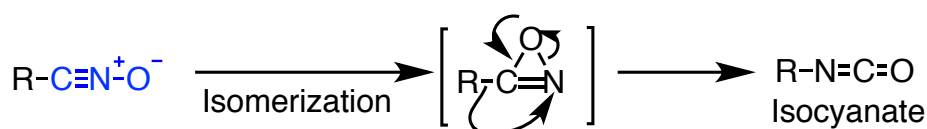
Figure 1-6. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile *N*-oxide

ニトリル *N*-オキシドの構造や反応性は以前から報告されており、その特性はクリック反応として非常に有用であるにも関わらず、CuAAC ほど積極的に用いられてこなかった。これは、ニトリル *N*-オキシドの化学的不安定さによるところが大きい。ニトリル *N*-オキシドの構造は官能基が芳香族に結合したものと脂肪族炭素に結合したもので大きく大別され、その合成法や安定性が大きく異なる (Figure 1-7)。以下ニトリル *N*-オキシドの代表的な副反応について述べる。

Figure 1-7. Structures of aromatic and aliphatic nitrile *N*-oxides

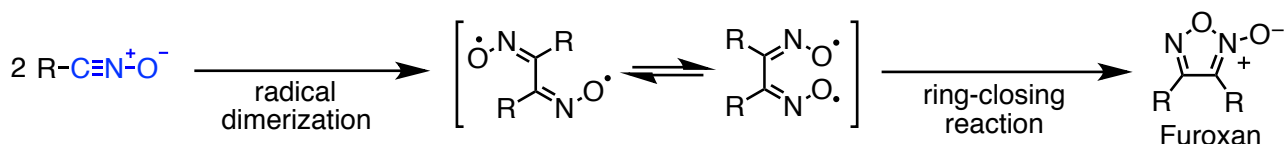
## (1)異性化反応

Grundmann と Koch らは、ニトリル *N*-オキシドが熱により分子内異性化を起こし、イソシアネートへと変換されることを報告している (Scheme 1-7)<sup>22)</sup>。この異性化速度は R 基の構造に大きく依存し、脂肪族ニトリル *N*-オキシドにおいてはこの分子内異性化が大きく抑制されることが示唆されている。

Scheme 1-7. Thermal-isomerization of nitrile *N*-oxide to isocyanate

## (2)二量化反応

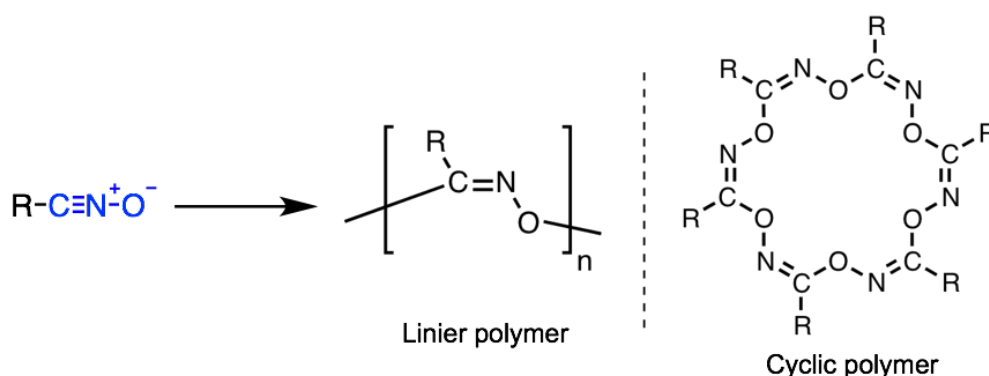
ニトリル *N*-オキシドはそれ自身が二量化しフロキサンを形成することも報告されている<sup>23)</sup>。ニトリル *N*-オキシドの二量化は、まずラジカル二量化反応によりビラジカル中間体を生成し、その後分子内環化するという機構で進行すると考えられている (Scheme 1-8)。



**Scheme 1-8.** Mechanism of furoxan formation via the dimerization nitrile *N*-oxides

### (3) 重合反応

De Sarlo らはニトリル *N*-オキッドが単独で付加重合を起こした珍しい例を報告している(Scheme 1-9)<sup>24)</sup>。この反応は、ニトリル *N*-オキッドに隣接する置換基が脂肪族のものに限られる。重合はメチルアミンやピリジン等の塩基によって開始され、生成ポリマー中には環状化合物の存在も示唆されている。

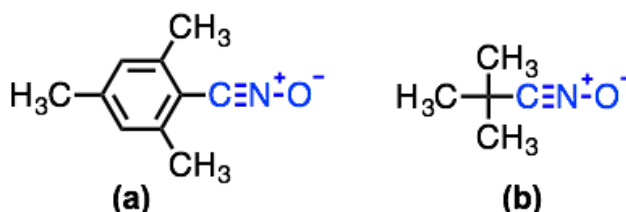


**Scheme 1-9.** Oligomerization reaction of nitrile *N*-oxides. R = Me, 1-Pr, 1-Hexyl, Cyclohexyl, Bz

こうした背景から、本来不安定なニトリル *N*-オキッドを反応させる場合は、その前駆体とジポーラロファイルを含む、系中で徐々にニトリル *N*-オキッドを発生させる方法が一般的である。ニトリル *N*-オキッドのこれらの3つの自己反応の進行しやすさは、反応条件およびニトリル *N*-オキッド基に隣接する置換基に依存する。ニトリル *N*-オキッドを単離して使用するには、その構造を適切にデザインし、上記の副反応をいかに抑制するかが鍵となる。

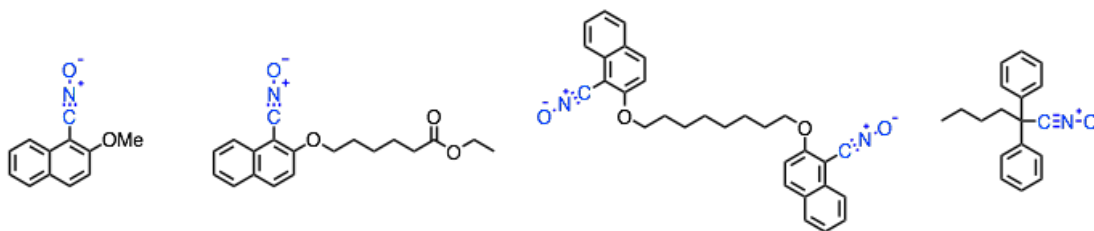
### 2-2. 安定ニトリル *N*-オキッド

Grundmann らや Beltrame らは、芳香環のオルト位に嵩高い置換基を導入することで速度論的に安定化された安定芳香族ニトリル *N*-オキッドの合成及び単離に成功した(Figure 1-8 (a))<sup>25),26)</sup>。これらの安定ニトリル *N*-オキッドは不安定なものと同様に比較的穏和な条件で不飽和結合と付加環化反応を起こすことが確認されており、上述の副反応の抑制と高い反応性の維持の両立を達成している。また、ニトリル *N*-オキッドが4級炭素中心に隣接している安定脂肪族ニトリル *N*-オキッド(b)においてもニトリル *N*-オキッドの自己二量化反応は抑制され、単離可能となることが Zinner らによって報告されている<sup>27)</sup>。



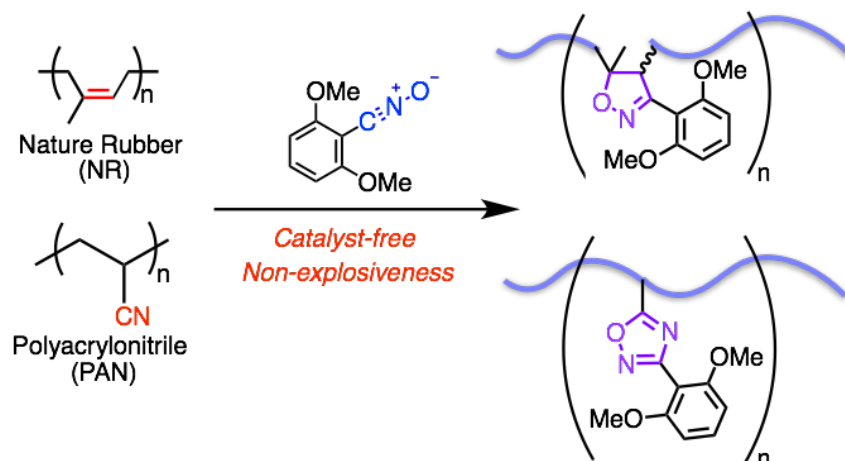
**Figure 1-8.** Kinetically stabilized (a) aromatic and (b) aliphatic nitrile *N*-oxide

Takata らはこれまでにニトリル *N*-オキシド反応剤として様々な安定ニトリル *N*-オキシドを合成し、高分子の修飾反応<sup>28),29)</sup>や二官能ニトリル *N*-オキシドによる重合反応<sup>30)–33)</sup>、架橋反応<sup>34)</sup>に用いている(**Figure 1-9**)。特に近年合成された脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドは芳香族のものよりもイソシアネートへの異性化が遅く、より安定であることが見出されている。



**Figure 1-9.** Kinetically stabilized aromatic and aliphatic nitrile *N*-oxides reported by Takata *et al*

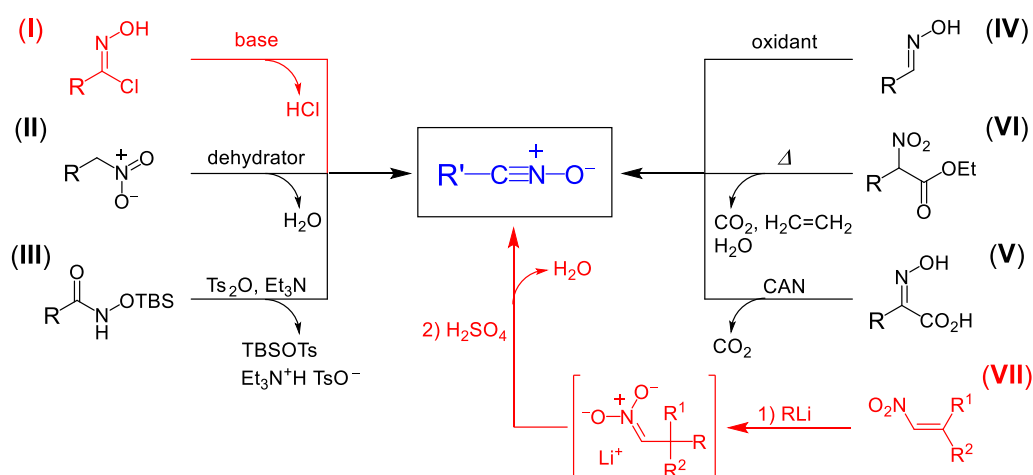
典型的なニトリル *N*-オキシド反応剤の応用として、高田らはニトリル *N*-オキシドが末端アルケンだけでなく内部アルケンやニトリルとも反応することを利用し、無触媒で天然ゴム(NR)やニトリルゴム(NBR)、ポリアクリロニトリル(PAN)などの修飾反応が可能であることを報告している(**Scheme 1-10**)<sup>28)</sup>。また Takata らはこれらの高分子修飾が無溶媒固相条件でも進行し、溶媒を用いた場合よりも反応性が向上するという結果を得ている。この方法では溶液中でニトリル *N*-オキシドの調製を必要としないため、無触媒、無溶媒反応が可能というニトリル *N*-オキシドの特性を生かした系であると言える。



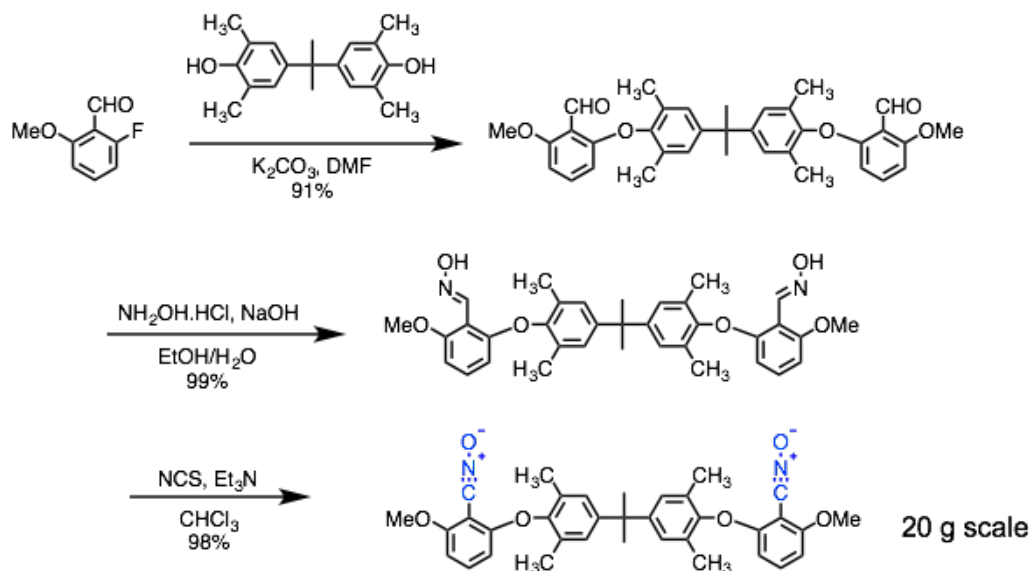
**Scheme 1-10.** Modification of polymers with unsaturated bonds using stable nitrile *N*-oxide under catalyst-free condition

### 2-3. 安定ニトリル *N*-オキシドの合成

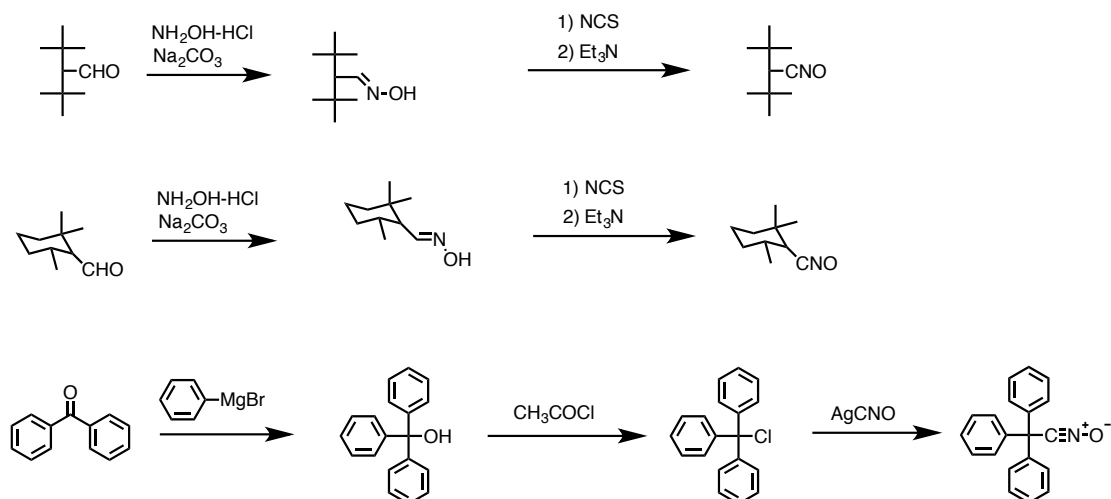
ニトリル *N*-オキシドは様々な方法で発生させることができる(**Scheme 1-11**)。1937年に Quilico らは、クロロオキシムとアセト酢酸エチルのナトリウム塩を混合することでニトリル *N*-オキシドを発生させている<sup>35)</sup>。さらに Huisgen らは、クロロオキシム溶液中にトリエチルアミンを加えるという合成法を報告している(I)<sup>36)</sup>。この方法は芳香族ニトリル *N*-オキシドの合成において広く用いられており、原料となるオキシムは芳香族アルデヒドから簡便に合成することができる。他にもニトロアルカンを脱水する方法(II)<sup>37),38)</sup>、*O*-シリル化ヒドロオキサム酸を脱水する方法(III)<sup>39)</sup>やオキシムを酸化する方法(IV)<sup>40)</sup>など様々なニトリル *N*-オキシド発生法が報告されている。

Scheme 1-11. Various generation method of nitrile *N*-oxide

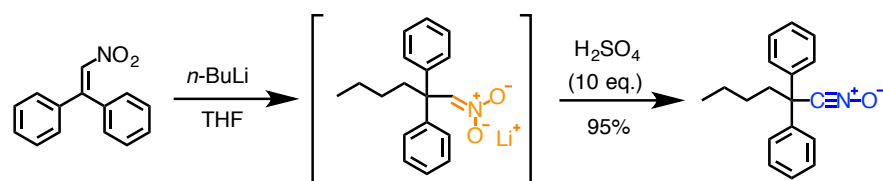
Takata らは、この合成法に従って、オルト二置換の芳香族アルデヒドからオキシム化、ニトリル *N*-オキシド化を経て全収率 88% で二官能芳香族安定ニトリル *N*-オキシドを合成している (Scheme 1-12)<sup>31)</sup>。この合成法では高収率で大量合成が可能であるが、イソシアネートへの異性化に加え、生成したニトリル *N*-オキシドを安定化させるには原料のベンズアルデヒドの両オルト位に置換基が導入されていなければならないため、合成可能な構造が大きく制限されてしまうという問題があった。

Scheme 1-12. Synthesis of a bi-functional aromatic stable nitrile *N*-oxide

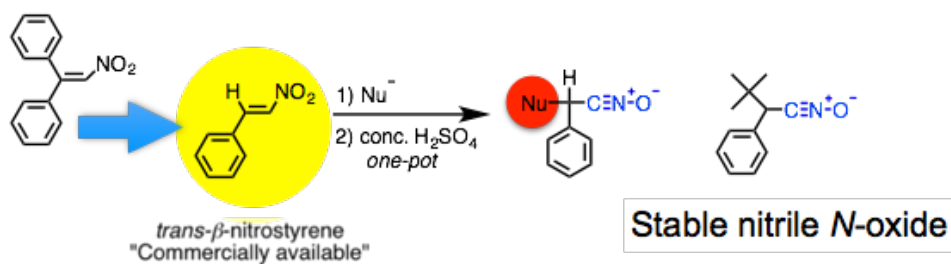
脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの合成例もこれまで少なからず報告されている (Scheme 1-13)。しかしながら、これらはニトリル *N*-オキシドの合成検討の中で副次的に生まれたものであり、その反応性や安定性に対する詳細な調査はなされていなかった。また、これらのニトリル *N*-オキシドの前駆体の構造は非常に限られており、一般化に耐えうるものではなかった<sup>41)–43)</sup>。

Scheme 1-13. Synthesis of stable aliphatic nitrile *N*-oxide

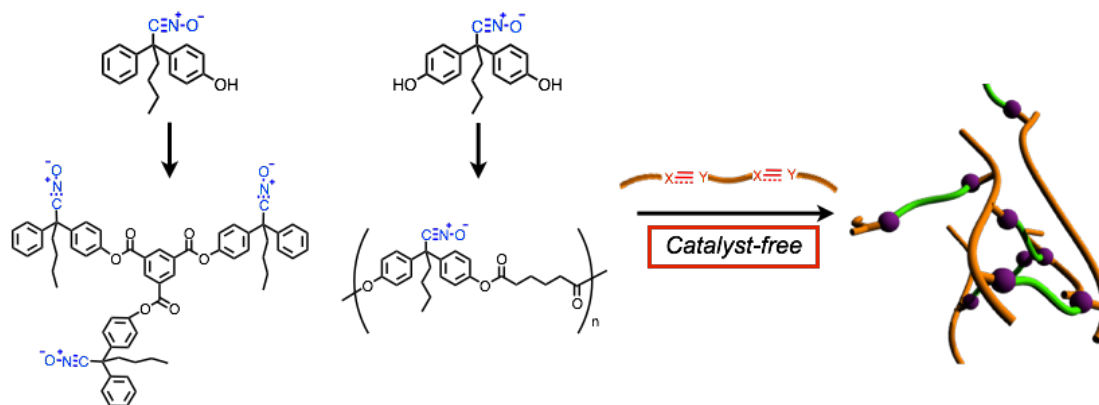
これに対し Yao らは **Scheme 1-11** (VI) に示すように、*n*-ブチルリチウムの 1,1-ジフェニルニトロエテンへの Michael 付加と、それに続く濃硫酸を用いた脱水反応による脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドのワンポット合成を報告している<sup>44)</sup>。また Takata らは過剰の濃硫酸を用いて収率を高め、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドを合成する手法として一般化した(**Scheme 1-14**)<sup>45)</sup>。

Scheme 1-14. One-pot synthesis of stable aliphatic nitrile *N*-oxide from 1,1-diphenylnitroethene

加えて Takata らは求核剤やニトロオレフィンの構造を変えることで、反応性の高い脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの合成を検討している(**Scheme 1-15**)<sup>46)</sup>。1,1-ジフェニルニトロエテンの代わりにトランス-β-ニトロスチレンを用いて、3級炭素に結合した脂肪族ニトリル *N*-オキシドを得ている。しかし、直鎖状アルキル鎖を有するカルボアニオンを用いた場合にはニトリル *N*-オキシドを安定に単離することができず、嵩高い *t*-Bu 基を有しているもののみが単離可能であった。この結果は安定ニトリル *N*-オキシドの合成においてニトリル *N*-オキシド近傍の嵩高さが反応性と安定性に大きく寄与していることを如実に表している。

Scheme 1-15. Synthesis of stable aliphatic nitrile *N*-oxide from *trans*-β-nitrostyrene

安定ニトリル *N*-オキシドの官能基化も報告されている。Takata らは水酸基を有するニトリル *N*-オキシドをエステル化、エーテル化によって集積させることにより、二官能だけではなく三官能、高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成に初めて成功し、天然ゴムのような不飽和結合を有する高分子の架橋反応に有効に働くことを見出している(Scheme 1-16)<sup>47)</sup>。この系ではニトリル *N*-オキシドに別の反応性官能基を導入することで、合成可能な構造の種類を大きく拡張することに成功しているが、水酸基を有するニトリル *N*-オキシドの調整には 1,1'-ジフェニルニトロエテン誘導体の合成に加えて官能基の保護、脱保護という多段階のステップが必要であるという課題が残っている。

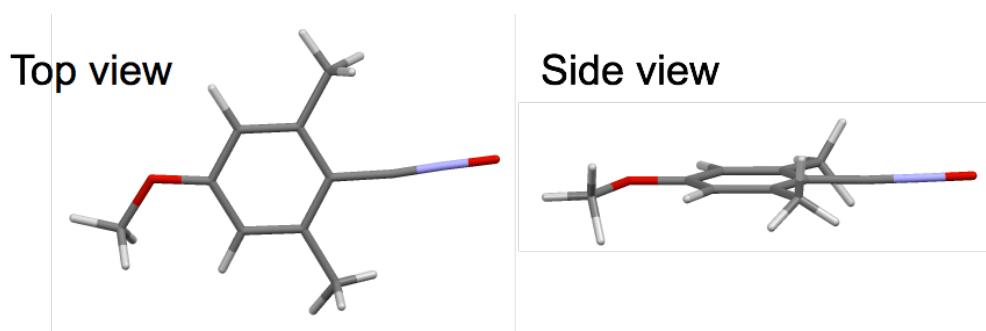


**Scheme 1-16.** Synthesis of tri- and multi-functional stable aliphatic nitrile *N*-oxides and their catalyst-free cross-linking reaction of unsaturated bond-containing polymer

このように、脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドはワンポット合成が可能であるものの、その安定性を確保しつつ多様な構造のニトリル *N*-オキシドを簡便に合成する手法の開発は不十分である。これまでの報告では Michael 付加のドナーがアルキルリチウムやアルキル Grignard のようなカルボアニオンに限定されており、合成法の有用性を狭める原因となっている。

#### 2-4. 安定ニトリル *N*-オキシドの構造

これまで安定芳香族ニトリル *N*-オキシドの単結晶 X 線構造解析が数例報告されている<sup>48)-50)</sup>。1967 年、Shiro らは両オルト位にメチル基を有する芳香族安定ニトリル *N*-オキシドを合成し、単結晶 X 線構造解析を行った<sup>48)</sup>。Figure 1-10 に示す結晶構造から、ニトリル *N*-オキシド基は芳香環やジメチル基と共平面上に存在することがわかった。しかしながら、この構造においてニトリル *N*-オキシド基は両オルト位のメチル基の立体障害を大きく受けるはずであり、溶液中では異なるコンフォメーションをとる可能性がある。



**Figure 1-10.** X-ray structure of aromatic stable nitrile *N*-oxide.

Koyama、Takata らは、ニトリル *N*-オキシド基の炭素を  $^{13}\text{C}$  でラベルした芳香族安定ニトリル *N*-オキシドを合成し、その  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルと UV-vis スペクトルの温度可変測定から、溶液中におけるニトリル *N*-オキシド基のコンフォメーション変化について議論している<sup>51)</sup>。 $^{13}\text{C}$  NMR においてそのピークのシフトから  $^{13}\text{C}$ -N 結合の化学環境が加熱前後で大きく変化していることを明らかにしている。また、UV-vis スペクトルでは 300 nm の吸収スペクトルが加熱により濃色効果を示すことから、有効共役長が増加していることが示唆された。これらの結果により、Figure 1-11 に示すようにニトリル *N*-オキシドは溶液中で低温において芳香環から折れ曲がった構造を有しており、高温になると共平面に存在する構造を有している。低温において反応しやすい折れ曲がったコンフォメーションを持つことは、前述した Hosoya らの嵩高い置換基を導入した芳香族アジドの反応性の結果と一致している<sup>17)</sup>。

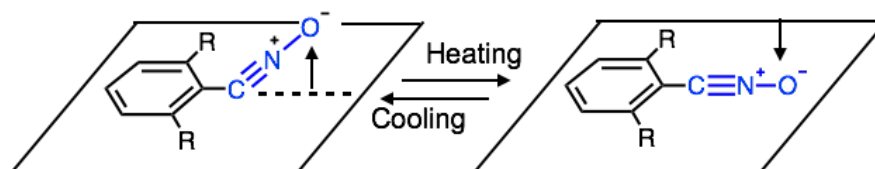
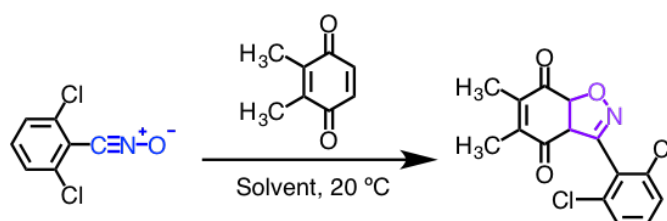


Figure 1-11. Temperature-dependent conformation of nitrile *N*-oxide moiety in solution state

## 2-5. 安定ニトリル *N*-オキシドの反応性

安定ニトリル *N*-オキシドの反応性についてもいくつかの報告がある。ここでは、ニトリル *N*-オキシドの反応速度定数を算出し、フロンティア軌道理論(FMO 理論)から評価している研究を紹介する。

Shiraishi らは、様々な溶媒中で安定芳香族ニトリル *N*-オキシドの 1,3-双極子付加環化反応を検討し、エタノール・水の混合溶媒中において反応性の増大を確認した(Scheme 1-17)<sup>52)</sup>。これは、溶媒の極性によりニトリル *N*-オキシドの LUMO が下がり反応が加速したためだと考えられる。しかしながら炭化水素溶媒中においてもわずかな反応性の増大が見られたことから、この系においては前述の効果の他に疎溶媒効果により化合物が凝集して反応が加速したという二つの異なる可能性を示唆している。



Ethanol/H<sub>2</sub>O = 60/40,  $k \times 10^3 = 55.5$  (M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

Ethanol,  $k \times 10^3 = 14.6$  (M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

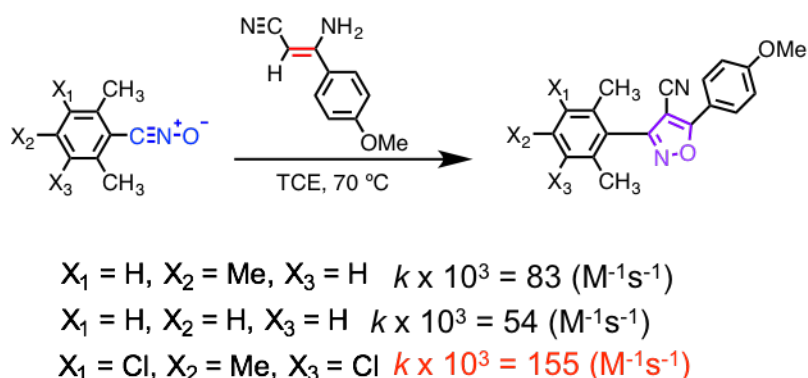
Chloroform,  $k \times 10^3 = 3.9$  (M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

Cyclohexane,  $k \times 10^3 = 17.0$  (M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

Scheme 1-17. Solvent effect on reactivity of stable nitrile *N*-oxide

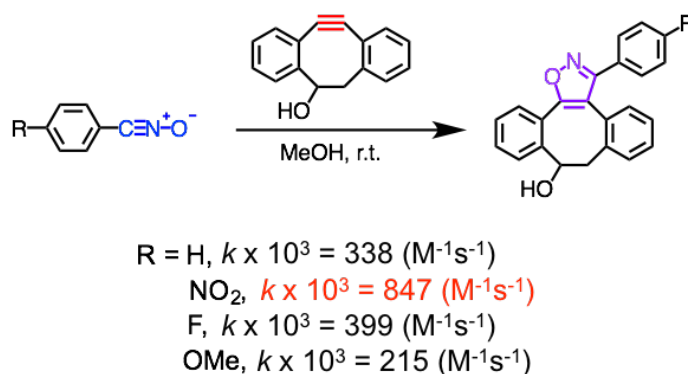
Gelli らは、芳香族安定ニトリル *N*-オキシドに様々な置換基を導入し、付加反応における電子的効果を検討した。Scheme 1-18 の条件でアルケン及びニトリルを有する化合物との付加反応を行ったところ、NH<sub>3</sub> の脱離とともにイソオキサゾール環が形成し、Cl 基が二つ置換したもので反応性が大きく増大した<sup>53)</sup>。これは、Cl 基の電子求引性によりニトリル *N*-オキシドの LUMO が下がり、アルケンの HOMO とエネルギー差が小さくなったためだと考えられる。一方、電子供与基を導入した場合にはニトリル *N*-オキシドがニトリルと反応した環化物の生成比が増えた。これは、ニトリル *N*-オキシドの HOMO のエネルギーが上がったこと

でニトリルの LUMO とのエネルギー差がニトリル *N*-オキシドの LUMO とニトリルの HOMO との差より小さくなったためである。よってこの研究は、ニトリル *N*-オキシドが Type II の双極子であることをよく表している。



**Scheme 1-18.** Substituent effect on reactivity of stable nitrile *N*-oxides

安定ニトリル *N*-オキシドの反応ではないものの、Boons らは歪んだアルキンに対するニトリル *N*-オキシドの反応性を検討している(Scheme 1-19)<sup>54)</sup>。この場合においても、電子求引性のニトロ基で反応性が増大し、電子供与基のメトキシ基で反応性が減少するという結果が得られた。このように、ニトリル *N*-オキシドは歪んだアルキンとも効率的に反応し、またその反応性にはニトリル *N*-オキシドの HOMO、LUMO が大きく関与していることを示している。



**Scheme 1-19.** Substituent effect on reactivity of *p*-substituted aromatic nitrile *N*-oxides

本節ではニトリル *N*-オキシドの基本的な反応と合成法、構造、反応性について概説した。数あるクリック反応の中でも無触媒、無溶媒で反応できるという点は、高分子合成、とりわけ無触媒の大量合成や固相合成に有用である。またニトリル *N*-オキシドの反応性はその構造に大きく左右され、芳香族ニトリル *N*-オキシドにおいてはその構造や反応性に関する詳しい検討がなされているのに対し、脂肪族ニトリル *N*-オキシドではその合成法が数例報告されたのみである。この原因は、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成法がまだ限られていることに他ならない。もし安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドを容易に合成、官能基化することができれば、その構造や反応性の新たな知見が得られるだけでなく、高分子連結へ応用の足がかりになると期待される。

次節では、近年の高分子連結に用いられているクリック反応の例と、その分野における現在のニトリル *N*-オキシドの位置付けについて述べる。


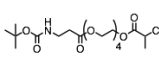


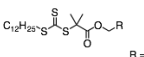
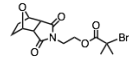
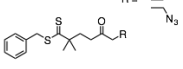


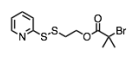

### 3. クリック反応による高分子連結

高分子反応では多くの場合、その反応性の低さのため高効率で反応を進行させることが難しいが、クリック反応は効率も良く用い易い反応である。よって、今日において様々な機能の発現を志向した特殊構造高分子がクリック反応を駆使して合成されている。特に、反応性が低下すると思われる高分子鎖連結においても、クリック反応を用いれば比較的効率良く合成できる。

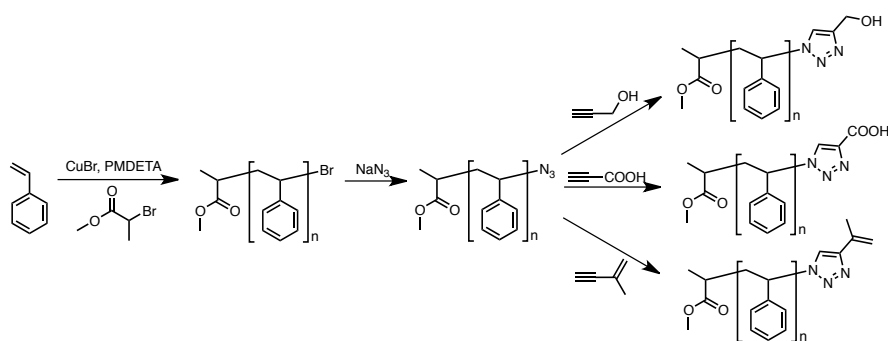
#### 3-1. 高分子クリック反応剤の合成

クリック反応による高分子鎖連結のためには、まず対応する官能基を高分子末端に導入する必要がある。この方法については 2009 年に Hawker らが体系的に報告している (Table 1-1)<sup>55)</sup>。一つ目の方法は、リビング重合開始剤への官能基の導入である。この方法の利点は、リビングラジカル重合である原子移動ラジカル重合 (ATRP) や可逆的付加開裂連鎖移動 (RAFT) 重合等を用いることで生成した全てのポリマー鎖の末端官能基化が可能であることである。こうした官能基としては、ポリマーが成長した後にそのままクリック反応に使えるものや、重合後にさらに修飾を必要とするものなどがあるが、いずれも精密な重合系を乱さない官能基の組み合わせを選択する必要がある。

**Table 1-1.** Examples of polymer terminal functional groups for polymer click reaction using a variety of controlled polymerization techniques

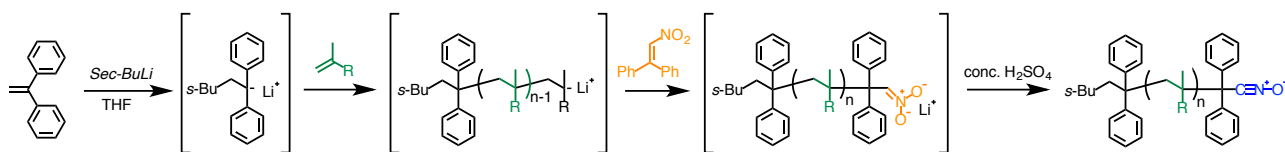
Initiator structure	Polymerization method	Decomposition or modification required	Click reaction	Initiator structure	Polymerization method	Decomposition or modification required	Click reaction
	ATRP	No	CuAAC		ATRP	Yes	Oxime
	NMP	Yes	CuAAC		ATRP	No	D.A.
	RAFT	No	CuAAC		ATRP	No	D.A.
	RAFT	No	CuAAC		RAFT	Yes	Thiol-ene
	ROP	No	CuAAC		ATRP	No	Pyridyl disulfide
	ROP	No	CuAAC				

二つ目の方法はポリマー成長末端への高分子反応による官能基の導入である。この方法の利点は、従来のリビング重合系を用いてポリマーを合成した後に、任意の官能基を導入することができるという点にある。しかしながら官能基の導入もまた高分子反応であるため、この反応には高転化率の反応と過剰量の反応試薬の使用が必須である。これに対し、Lutz らは非常に有用な成果を報告している<sup>56)</sup>。ATRP によって得られたポリマーはその停止末端に Br 基を有しているため、このポリマーを DMF 中でアジ化ナトリウムと反応させることにより、停止末端を Br 基からアジド基に容易に変換される (Scheme 1-20)。このアジド化された高分子末端は CuAAC によってさらに官能基化することができるだけでなく、開始末端に異なる官能基を導入できるため、高分子クリック反応剤の合成における ATRP の有用性を示している。



**Scheme 1-20.** Synthesis of end-functionalized polystyrenes by a combination of ATRP and CuAAC

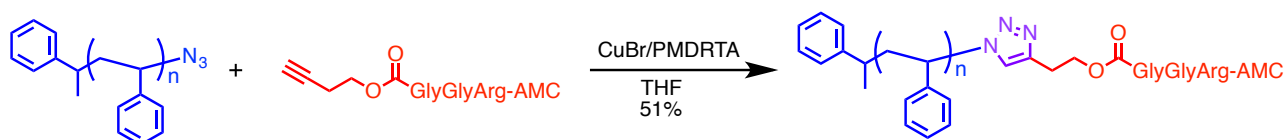
ニトリル *N*-オキシド基についても高分子末端への導入法が報告されている。Takata らは、ビニルモノマーのリビングアニオン重合を行い、そのアニオン成長末端を 1,1-ジフェニルニトロエテンに Michael 付加させた後に濃硫酸を加えることで高分子ニトリル *N*-オキシドのワンポット合成が可能であることを報告している (Scheme 1-21)<sup>45)</sup>。また、Michael 付加のアクセプターを *trans*- $\beta$ -ニトロスチレンに代えることで、より低温で反応する高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤が得られる<sup>57)</sup>。しかしながら、この反応では非常に精密なリビングアニオン重合を行わなければならない、高分子末端を定量的にニトリル *N*-オキシド化するには水などの不十物で活性末端が失活しないような厳密な試薬の精製と反応系が求められる。



**Scheme 1-21.** Synthetic pathways polymer nitrile *N*-oxide via the living anionic polymerization

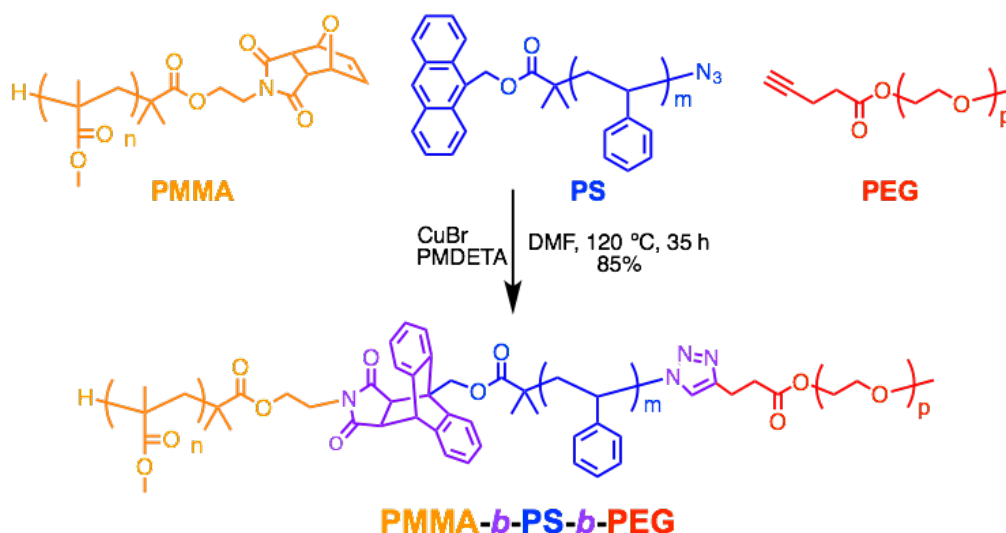
### 3-2. クリック反応剤を用いた高分子連結

Cornelissen、Rutjes らは、ATRP によって調整した末端にアジド基を有するポリスチレンと末端にアルキンを有するペプチドとのクリック反応によりジブロックコポリマーを合成している (Scheme 1-22)<sup>58)</sup>。クリック反応を用いれば、こうした異なるセグメントの高分子同士を簡便に連結可能である。



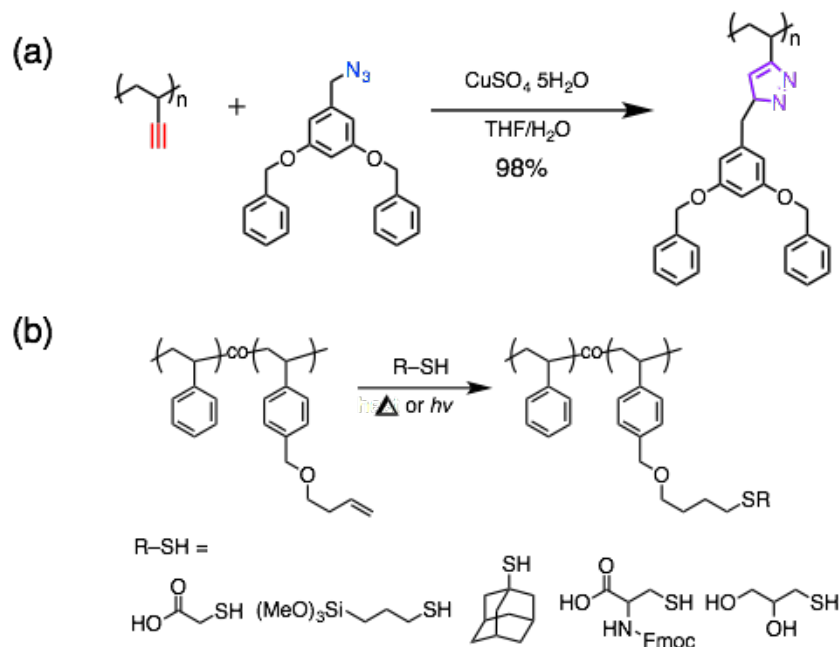
**Scheme 1-22.** Preparation of polymer-peptide conjugate PS-GlyGlyArg-AMC, from alkyne and azide functionalized polymers

Tunca、Hizal らは、フランで保護されたマレイミドとアントラセンの Diels-Alder 反応と、アルキン、アジドの CuAAC を組み合わせることにより、ポリメタクリル酸メチル、ポリスチレン、ポリエチレンオキシドからなる ABC トリブロックコポリマーのワンポット合成を達成している (Scheme 1-23)<sup>59)</sup>。得られたブロックポリマーの分子量分布は 1.1 と非常に狭く、このようにワンポットで精密な構造のブロックコポリマーが得られるのは、高分子連結に用いたクリック反応が高い官能基選択性を有しているためである。



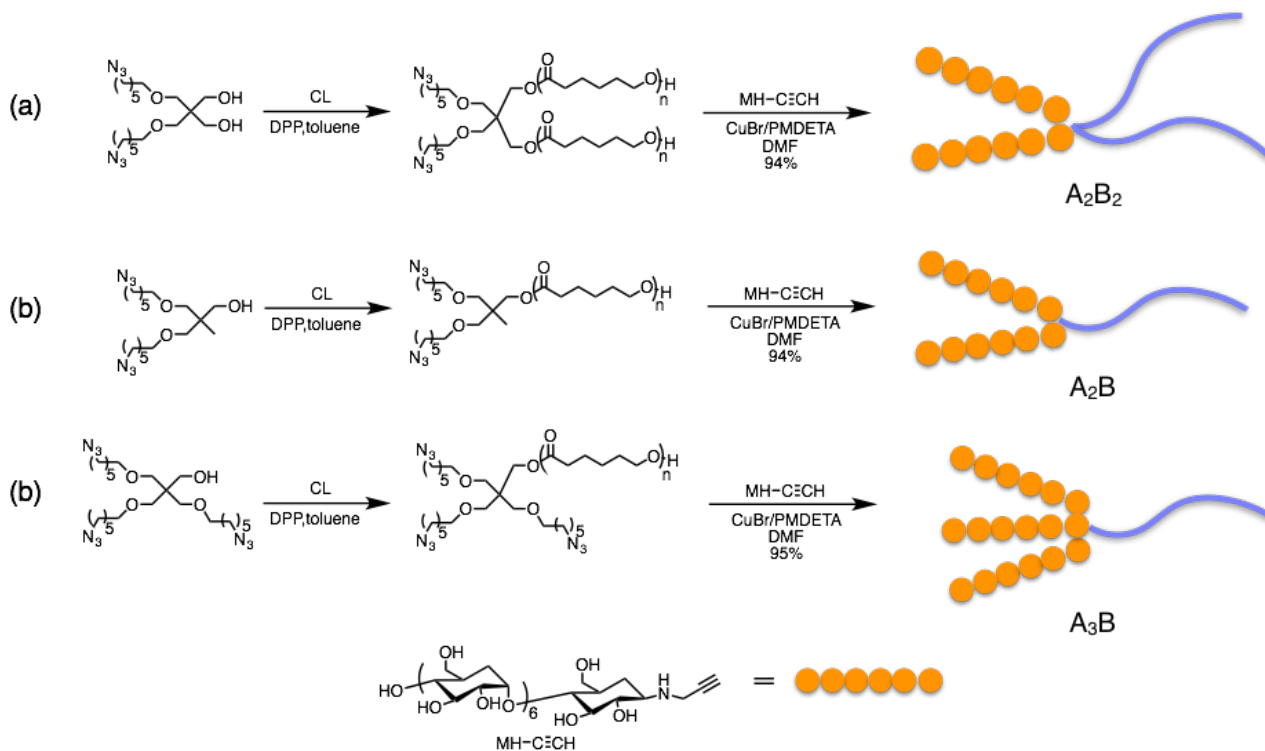
**Scheme 1-23.** Synthesis of ABC triblock copolymer by the combination of CuAAC and Diels–Alder click reactions

Frechet らは、CuAAC によりデンドロン化部位を有するグラフトポリマーの合成を検討した(Scheme 1-24 (a))<sup>60)</sup>。アジド基を有するデンドロンとポリエチレンに導入されたアルキンのとのクリック反応は効率的に進行し、非常に高収率でグラフトポリマーが得られている。また Hawker らは、チオール-エン反応によるグラフトポリマー合成を報告している(Scheme 1-24 (b))<sup>61)</sup>。反応は光照射または熱条件で行われており、高分子反応にも関わらず様々な官能基を導入することに成功している。このように、グラフトポリマーの合成においてもクリック反応は広く利用されている。



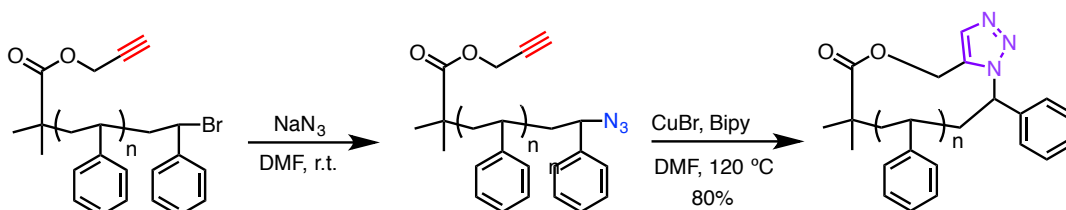
**Scheme 1-24.** (a) Synthesis of first generation dendronized liner polymer using CuAAC, (b) Synthesis of functional polystyrenes via thiol-ene reaction using various thiols

Kakuchi らは、**Scheme 1-25** に示すアルキンを有するマルトヘプタオースと末端にアジドを導入した分岐型ポリカプロラク톤の CuAAC により腕鎖の数が異なるブロックコポリマー及びブロックスターポリマーを合成している<sup>62)</sup>。3 官能の高分子末端であっても効率的に反応が進行し、スターポリマーが高収率で得られている。さらに Kakuchi らは D 体及び L 体のラクチドの開環重合によってそれぞれの末端がエチニル基とアジド基の光学活性ポリラクチドを合成し、CuAAC によるステレオブロックコポリマー及びステレオブロックスターポリマーの合成に成功している<sup>63)</sup>。このように、アジドやアルキンを有するポリマーの構造や組み合わせを変えることにより多様な特殊構造高分子の合成が可能になる。



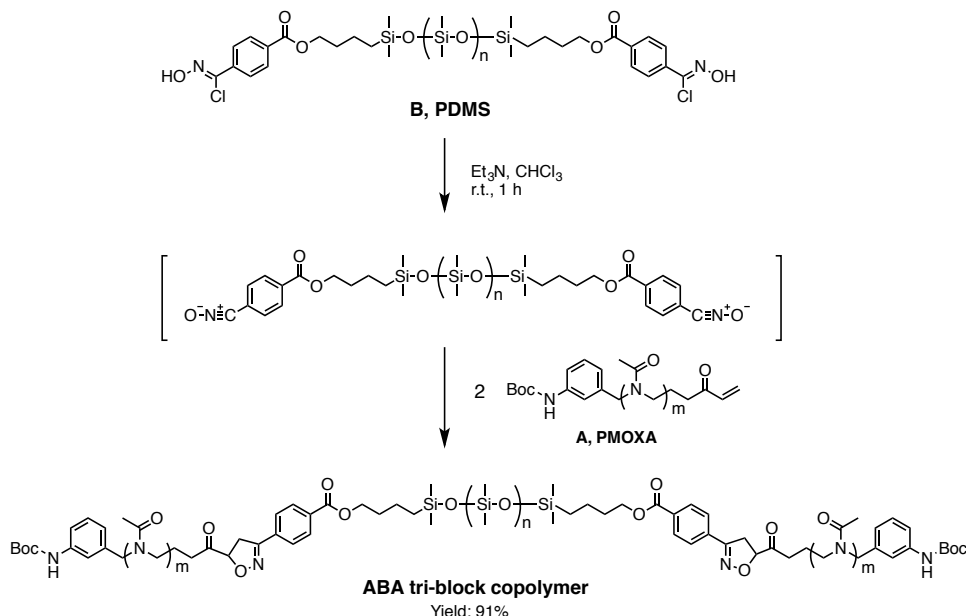
**Scheme 1-25.** Synthesis of (a)  $A_2B_2$ -, (b)  $A_2B$ -, and (c)  $A_3B$ -Type miktoarm star polymers consisting of maltoheptaose (MH) and polycaprolactone (PCL) units

Grayson らはクリック反応の高反応性を利用し、効率的な環状ポリマーの合成を達成している(**Scheme 1-26**)<sup>64)</sup>。通常低濃度で行われる環状ポリマーの合成において、環を形成させる際に反応性の高いクリック反応は非常に有効である。また、CuAAC では銅触媒を加えない限り反応は効率的に進行しないため、末端に反応性官能基であるアジドとアルキンを導入した段階で安定にポリマーを単離可能であることもこの系の利点である。この合成法は主鎖構造を選ばず、末端にアジドとアルキンを導入したポリエステルなどを用いた場合でも環状ポリマーが効率的に得られている<sup>65)</sup>。



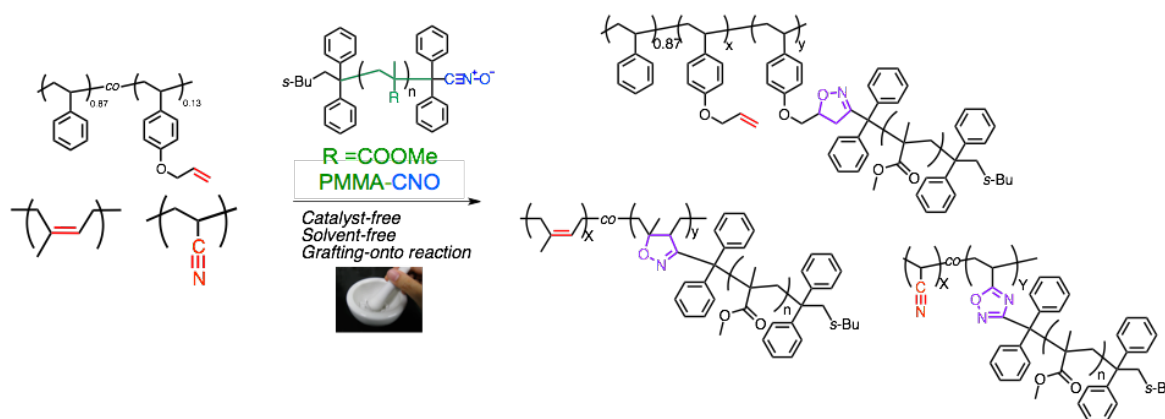
**Scheme 1-26.** Synthesis of styrene-based cyclic polymer via CuAAC

ニトリル *N*-オキシドを用いた高分子連結もいくつか報告されている。Isaacman らは **Scheme 1-27** に示すように、ポリジメチルシロキサン両末端にハロオキシム基を導入し、系中でニトリル *N*-オキシドを発生させることで、ポリメチルイソオキサゾリンとの ABA トリブロックコポリマーを合成している<sup>66)</sup>。この系では、高分子末端へのニトリル *N*-オキシド基の導入に成功しているが、二官能高分子ニトリル *N*-オキシドを安定に単離することができないため、その適用範囲は狭い。



**Scheme 1-27.** Synthesis of ABA triblock copolymer via the 1,3-dipole cycloaddition of nitrile *N*-oxide

また前項で述べたように Takata らは、近傍に嵩高い置換基を有する高分子ニトリル *N*-オキシドを用いた汎用高分子の修飾を報告している(**Scheme 1-28**)。この高分子ニトリル *N*-オキシドは十分な安定性と反応性を兼ね備えており、無触媒かつ無溶媒で NR や PAN と反応させることでグラフトポリマーが高収率で得られる<sup>45),57)</sup>。



**Scheme 1-28.** Synthesis of graft copolymers using polymer nitrile *N*-oxide

以上述べてきたように、その高い反応性と選択性に加えて、反応する官能基の導入の容易さといった観点から、CuAAC や DA 反応が高分子連結の反応に良く用いられてきた。一方で、数ある高分子クリック反応剤群の中でも、高分子ニトリル *N*-オキシドは近年ようやく合成可能になったばかりであり、未だに高分子連結への展開は限られているため、高分子連結におけるその有用性を明らかにすることは重要である。

## 4. 本研究の目的と概要

クリック反応と定義される高効率な反応系は数多く存在するが、一つの反応系をクリックケミストリーとして高分子連結のような応用の域まで昇華するにはその反応が潜在的に有する高反応性、高選択性のみならず、反応に必要な官能基の化学的安定性や、官能基の簡便な合成法及び他の構造へ導入法等の確立が重要になる。これまで概観してきたように、現在高分子連結に用いられているクリック反応はこれらの要求を概ね満たしている。よって、副反応等の問題の多い反応系においても、それらを改善することができれば高分子連結等へ展開することも可能になると考えられる。

いくつかのクリック反応の中でもニトリル *N*-オキシドは以下のような特徴を有している。(i) 触媒や添加剤を加えずともニトリル *N*-オキシドとジポーラロファイルを混合するだけで反応すること、(ii) 官能基自身に毒性や爆発性、悪臭などがなく、(iii) 炭素-炭素結合を形成する環化反応であり、化学的に安定な連結点を形成可能なこと、(iv) アルケン、アルキンだけではなく、その他の様々なジポーラロファイルと反応が可能であり、反応性や位置選択性を両者の電子状態によって制御できること、(v) 逆反応がないこと、などである。ニトリル *N*-オキシドをクリック反応剤として利用するにあたり、自己二量化などの副反応が大きな問題となるが、近傍に嵩高い置換基を導入することでそれらの副反応の抑制が可能であり、脂肪族ニトリル *N*-オキシドに至ってはその分子内異性化も大きく抑えられている。こうした「安定ニトリル *N*-オキシド」は上記の特性に加えて、(vi) 溶媒を加えずとも反応が進行すること、(vii) 生成系は目的物だけであることが利点として挙げられる。こうした特性は高分子合成、特にその大量合成や工業的にも有用な無触媒、無溶媒系において特に威力を発揮する。しかしながら、これまで高分子反応、とりわけ高分子連結において安定ニトリル *N*-オキシドがあまり用いられてこなかったのは、その簡便な合成法及び高分子への導入法の検討が不十分であるためと考えられる。特に、脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドはその合成法も限られており、その反応性や構造についても解明されていない部分が多く、効率的な合成法の探求は今なお残る重要な課題である。

そこで本研究では、これらの課題を解決し、合成可能な脂肪安定族ニトリル *N*-オキシドのライブラリーを増やすとともに、無触媒クリック反応による効率的な高分子鎖連結を達成することにより、高分子合成における脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの有用性を示すことを目的とした(Figure 1-13)。

本論文は全 5 章で構成されており、本章を第 1 章とする。

2 章では、脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドライブラリーを増やすことを目的に、ニトロアルカンを経由した合成法に着目し、様々な求核剤を用いた脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの合成と、得られた安定ニトリル *N*-オキシドの詳細な構造や反応性について述べる。

3 章では、2 章で確立した合成法を基に、高分子末端をニトリル *N*-オキシドへ変換することで高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤を合成し、不飽和結合を有する化合物との無触媒、無溶媒条件下での高分子連結を検討した結果について述べる。

4 章では、ニトロアルカン構造を有するリビング重合開始剤を合成し、開始点にニトリル *N*-オキシド基を有する高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤を合成した結果、並びにニトロアルカン構造を有する重合性モノマーを用いて、重合後にニトリル *N*-オキシド化することで高分子多官能ニトリル *N*-オキシドを合成した結果についても述べる。さらに、本章でも得られた高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤を用いた無触媒高分子連結について検討及び結果も併せて述べる。

第 5 章では各章で得られた結果を総括し、将来を展望する。

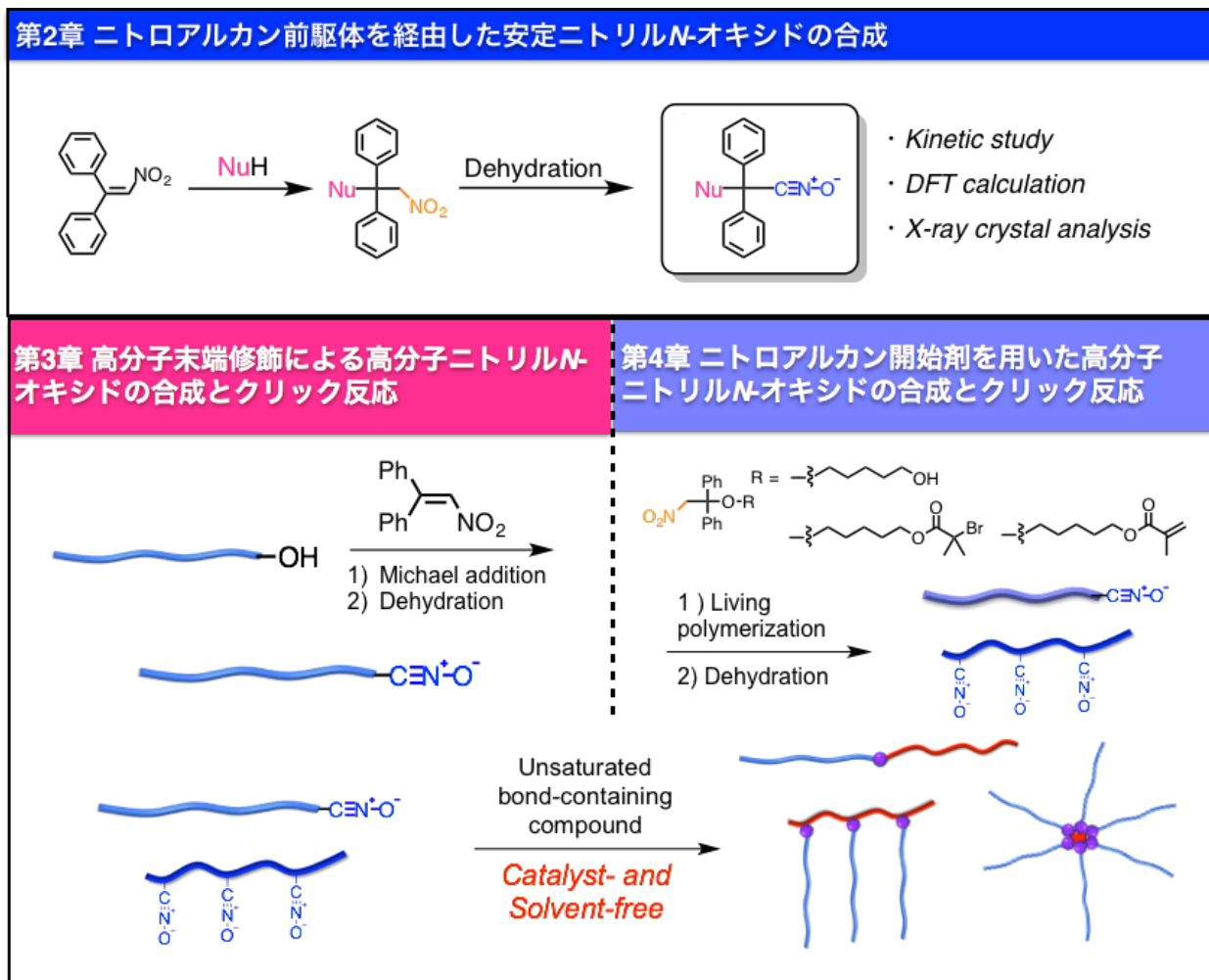


Figure 1-13. Outline of the present work

## 参考文献

- 1) Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Science* **2005**, *309*, 1200–1205.
- 2) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- 3) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208.
- 4) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262.
- 5) Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 743–750.
- 6) Hoyle, C. E.; Lee, T. Y.; Roper, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 5301–5305.
- 7) Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355–1401.
- 8) Tasdelen, M. A. *Polym. Chem.*, **2011**, *2*, 2133–2138.
- 9) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–632.
- 10) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909.
- 11) Sustmann, R.; Trill, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 838–840.
- 12) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *34*, 2717–2720.
- 13) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569–593.
- 14) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291–2297.
- 15) L. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P.V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16793.
- 16) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- 17) Yoshida, S.; Shiraishi, A.; Kanno, K.; Matsushita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Hosoya, T. *Sci. Rep.* **2011**, *1*, 82.
- 18) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.
- 19) Feuer, H. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd ed.; John Wiley & Sons Inc.: Hoboken, NJ, **2008**; pp 1–128.
- 20) Ros, T. D.; Prato, M.; Novello, F.; Maggini, M.; Amicic, M. D.; Michellic, C. D. *Chem. Commun.* **1997**, 59–60.
- 21) Ebrahim, M. M.; Moreau, M.; O. Senge, M. O. *Heterocycles* **2011**, *83*, 627–630.
- 22) Grundmann, C.; Kochs, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1970**, *9*, 635–636.
- 23) Quilico, A. *Experientia* **1970**, *26*, 1169–1183.
- 24) De Sarlo, F.; Guarna, A. B., A.; Mascagni, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1980**, *110*, 341–344.
- 25) Grundmann, C.; Datta, S. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2016–2018.
- 26) Beltrame, P.; Veglio, C.; Simonetta, M. J. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 867–873.
- 27) Zinner, G.; Guenther, H. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 440.
- 28) Koyama, Y.; Miura, K.; Cheawchan, S.; Seo, A.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10304–10306.
- 29) Jang, K.; Miura, K.; Koyama, Y.; Takata, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3088–3091.
- 30) Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 918–919.
- 31) Lee, Y. G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 7709–7717.
- 32) Lee, Y. G.; Yonekawa, M.; Koyama, Y.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 420–421.
- 33) Lee, Y. G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4070–4080.
- 34) Koyama, Y.; Seo, A.; Takata, T. *Nippon Gomu Kyokaishi* **2011**, *84*, 111–116.
- 35) Quilico, A.; Fusco, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1937**, *67*, 589–603.
- 36) Huisgen, R.; Mack, W.; Anneser, E.; Herbig, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- 37) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
- 38) Yan, M.-C.; Liu, J. Y.; Lin, W.-W.; Kao, K.-K.; Liu, J.-T.; Jang, J.-J.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12493–12514.
- 39) 田中誠次, 幸本重男, 山本忠, 山田和俊, 日本化学会誌 **1992**, 420.
- 40) Muri, D.; Bode, J. W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 539–541.
- 41) Martin, S. F.; Dupre, B. *Tetrahedron. Lett.* **1983**, *24*, 1337–1340.
- 42) Grundmann, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 476–478.
- 43) Gibbs, L. W.; Wedegaertner, D. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7320–7322.
- 44) Yao, C.-F.; Kao, K.-H.; Liu, J.-T.; Chu, C.-M.; Wang, Y.; Chen, W.-C.; Lin, Y.-M.; Lin, W.-W.; Yan, M.-C.; Liu, J.-Y.; Chuang, M.-C.; Shiue, J.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 791–822.
- 45) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7723–7725.
- 46) 王 晨綱, 東京工業大学 平成26年度博士論文.
- 47) 文字山峻輔, 東京工業大学 平成27年度修士論文.

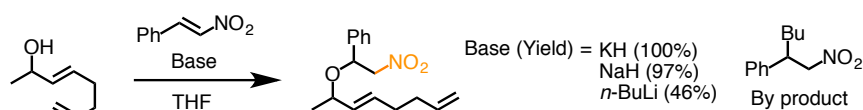
- 48) Shiro, M.; Yamakawa, M.; Kubota, T.; Koyama, H. *Chem. Commun.* **1968**, 22, 1409–1410.
- 49) Shiro, M.; Yamakawa, M.; Kubota, T. *Acta Crystallogr.* **1979**, B35, 712–716.
- 50) Stoyanovich, F. M.; Krayushkin, M. M.; Mamaeva, O. O. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, 123, 39–44.
- 51) Koyama, Y.; Lee, Y.-G.; Kuroki, S.; Takata, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7038–7042
- 52) Inoue, Y.; Araki, K.; Shiraishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 3079–3083.
- 53) Gelli, G.; Cadoni, E.; Deriu, A. *J. Chem. Soc. Parkin. Trans.* **1990**, 2, 245–249.
- 54) Sanders, B. C.; Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbuu, N. E.; Arumugam, S.; Guo, J.; Boltje, T. J.; Popik, V. V.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 949–957
- 55) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nyström, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5620–5686.
- 56) Lutz, J. F.; Börner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, 26, 514–518.
- 57) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Uchida, S.; Takata, T. *ACS Macro Lett.* **2014**, 3, 286–290.
- 58) Dirks, A. J.; Berkel, S. S.; Hatzakis, N. S.; Opsteen, J. A.; Delft, F. L.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Nolte, R. J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 4172–4174.
- 59) Durmaz, H.; Dag, A.; Altintas, O.; Erdogan, T.; Hizal G.; Tunca, U. *Macromolecules* **2007**, 40, 191–198.
- 60) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15020–15021.
- 61) Campos, L. M.; Killops, K. L.; Sakai, R.; Paulusse, J. M. J.; Damiron, D.; Drockenmuller, E.; Messmore, B. W.; Hawker, C. J. *Macromolecules* **2008**, 41, 7063–7070.
- 62) Isono, T.; Miyachi, K.; Satoh, Y.; Nakamura, R.; Zhang, Y.; Otsuka, I.; Tajima, K.; Kakuchi, T.; Borsali, R.; Satoh, T. *Macromolecules* **2016**, 49, 4178–4194.
- 63) Isono, T.; Kondo, Y.; Otsuka, I.; Nishiyama, Y.; Borsali, R.; Kakuchi, T.; Satoh, T. *Macromolecules* **2013**, 46, 8509–8518
- 64) Laurent, B. A.; Grayson, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4238–4239.
- 65) Hoskins, J. N.; Grayson, S. M. *Macromolecules* **2009**, 42, 6406–6413.
- 66) Isaacman, M. J.; Cui, W.; Theogarajan, L. S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, 52, 3134–3141.

## 第2章

ニトロアルカンを経由した安定ニトリル *N*-オキシド  
の合成、構造、及び反応性

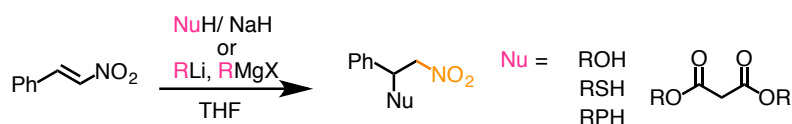
## 第1節 緒言

ニトリル *N*-オキシドの発生法としては、第1章に示したようにハロオキシムにトリエチルアミンなどの塩基を作用させる方法と、ニトロアルカンを脱水する方法がよく用いられている。特に、ニトロアルカンは脂肪族ニトリル *N*-オキシドを得る上で有用な前駆体となりうる。向山らがフェニルイソシアネート、トリエチルアミンにより、ニトロアルカンの脱水反応が進行し脂肪族ニトリル *N*-オキシドが得られることを報告して以降<sup>1)</sup>、ニトロアルカンを経由するニトリル *N*-オキシドの合成法はイソオキサゾリンやイソオキサゾールの合成に広く利用されてきた<sup>2)-7)</sup>。ニトロアルカンは主に求核剤をドナー、ニトロオレフィンにアクセプターとした共役付加反応によって合成される。Kurthらは、様々な塩基を用いてアルコールのトランス- $\beta$ -ニトロスチレンへの共役付加を検討したところ、*n*-ブチルリチウムよりも、KH や NaH のような塩基を用いた場合に収率良く反応が進行することを明らかとした(Scheme 2-1)<sup>8)</sup>。*n*-ブチルリチウムを用いた場合に収率が低下した理由は、アルコールのプロトンを引き抜く塩基としてではなく、求核剤としてニトロオレフィンに直接共役付加してしまったためである。



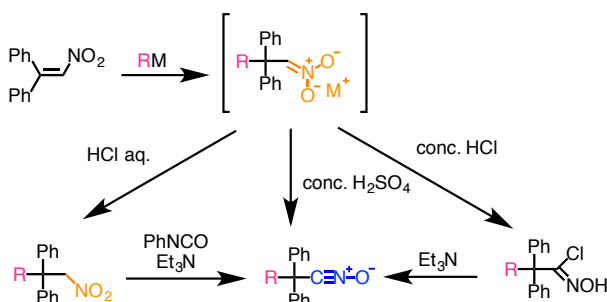
Scheme 2-1. Effect of base for synthesis of a nitroalkane conjugate addition of an alcohol to  $\beta$ -nitrostyrene

YaoらはScheme 2-2のようにニトロオレフィンへの共役付加反応の際にブチルリチウムに加えてエノラート、Grignard試薬のようなカルボアニオンや、チオールやホスファイトのようなヘテロ原子求核剤を用いた場合でも収率良くニトロアルカンが得られることを報告している<sup>9)</sup>。



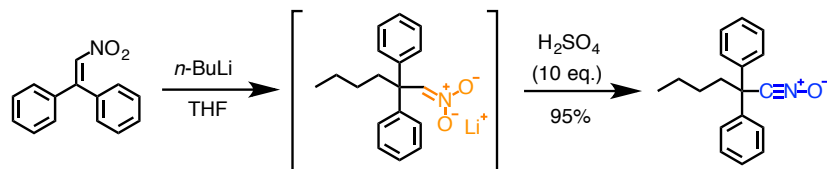
Scheme 2-2. Synthesis of nitroalkane using various nucleophiles

さらにYaoらは、共役付加後の反応停止する際に加える試薬によって異なる生成物が得られることを報告している(Scheme 2-3)<sup>10),11)</sup>。共役付加後の中間体であるニトラートに対して希塩酸を用いた場合はニトロアルカン、濃塩酸ではハロオキシムが得られたのに対し、濃硫酸を用いた場合にはワンポットで脱水反応が進行し、ニトリル *N*-オキシドが得られている。しかも、二つのフェニル基を有する1,1-ジフェニルニトロエテンをアクセプターとした場合のみ、脂肪族ニトリル *N*-オキシドの単離が可能であった。これは、共役付加後に生成した4級炭素上に結合した二つのフェニル基がニトリル *N*-オキシドを速度論的に安定化させていることを示唆している。



Scheme 2-3. Reaction of intermediary nitrate

Takata らはこの系で濃硫酸を過剰量に加えることで、ワンポットで脂肪族ニトリル *N*-オキシドを主生成物として得られるように改良した(Scheme 2-4)。単離した脂肪族ニトリル *N*-オキシドの安定性評価を行うことで、これが、「安定ニトリル *N*-オキシド」となることを見出した<sup>12)</sup>。さらに、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドが末端アルケンだけではなく内部アルケン、ニトリルとも効率的に反応することを速度論的解析等により確認した。



Scheme 2-4. One-pot synthesis of stable aliphatic nitrile *N*-oxide using diphenylnitroethene

また Takata らはニトリル *N*-オキシド基が直結した炭素が 3 級炭素の場合には求核剤の嵩高さに関わらず不安定になることを示した。またメチルリチウムのようなアルキル鎖の短い構造では 4 級炭素でも半減期が減少するという結果を得た(Figure 2-1)。このことから、脂肪族ニトリル *N*-オキシドを十分に安定化させるには、(i) 4 級炭素上に 2 つのフェニル基を導入すること、(ii) 4 級炭素上に結合したもう一つの置換基をメチル基よりも長いアルキル基を用いること、が必要である。例外的に、嵩高い *t*-Bu 基が 3 級炭素上に結合したニトリル *N*-オキシドは概ね安定であり単離が可能である<sup>13)</sup>。

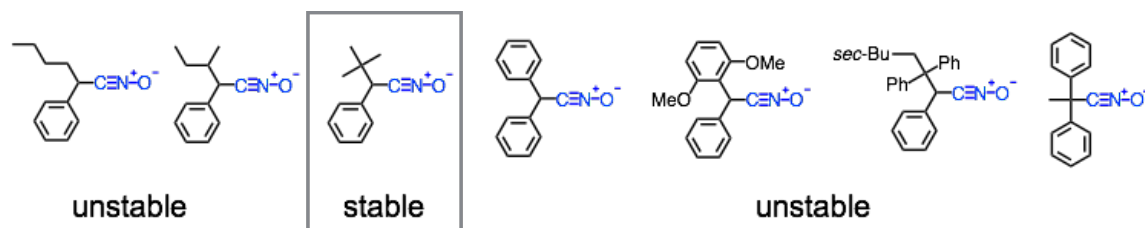


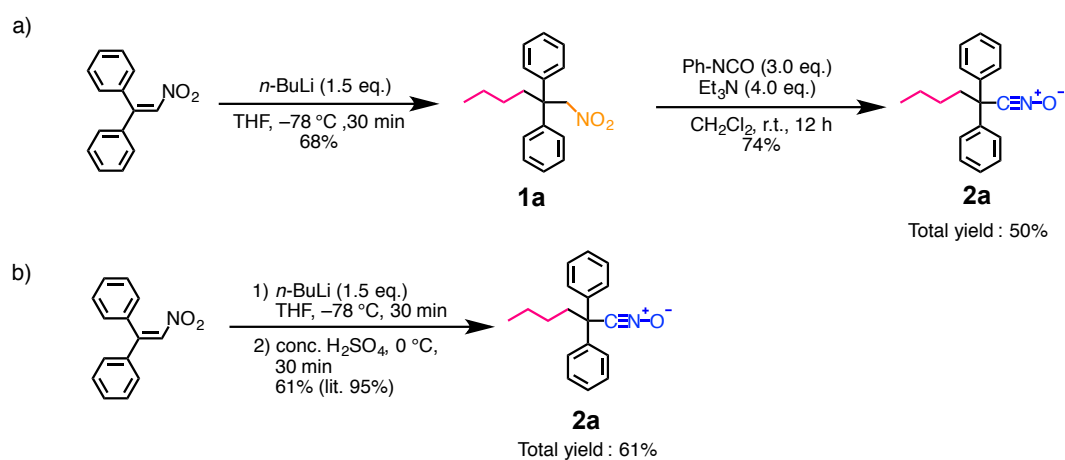
Figure 2-1. Structure and stability of aliphatic nitrile *N*-oxides

この合成法は安定ニトリル *N*-オキシドがワンポットで得られるという利点があるものの、求核剤は炭素求核剤に限られており、機能性官能基の導入は困難であった。唯一官能基化が可能なのは二つのフェニル基であるが、この部分の修飾はベンゾフェノンから行わねばならず、保護、脱保護のステップが必要となることが課題である。

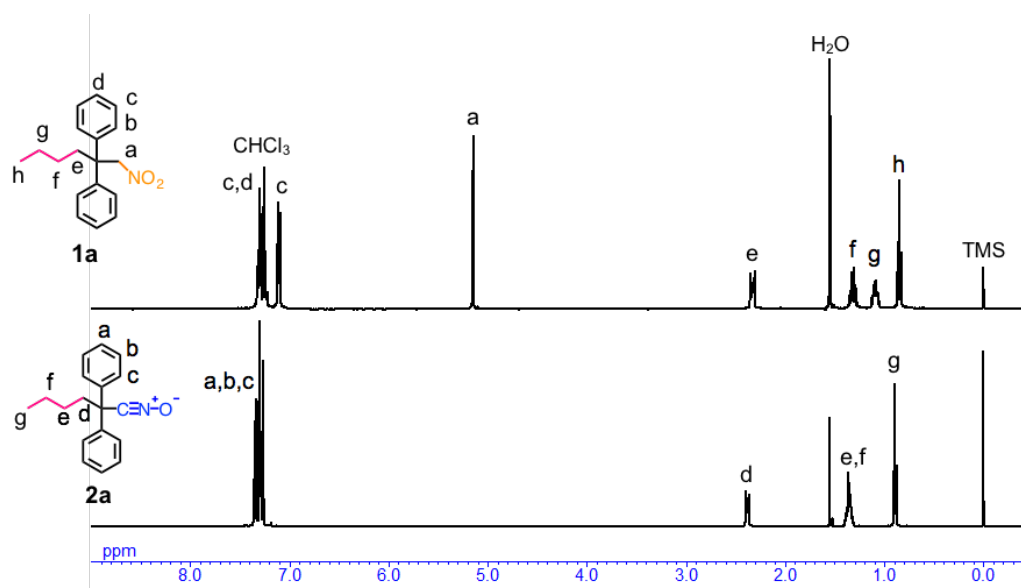
一方、上述のように、ニトロアルカンは様々な求核剤から合成でき、嵩高い 2 つのフェニル基を導入することも容易である。よって本章では、ニトリル *N*-オキシドの前駆体としてニトロアルカンに着目し、アルコールなどのヘテロ原子求核剤の構造を導入した安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成について述べる。また得られた安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの構造や反応性について精査した。ここで得られたヘテロ原子(O,N 等)含有求核剤からニトリル *N*-オキシドを合成する手法は、高分子系への展開の足がかりになると考えられる。

第2節 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成

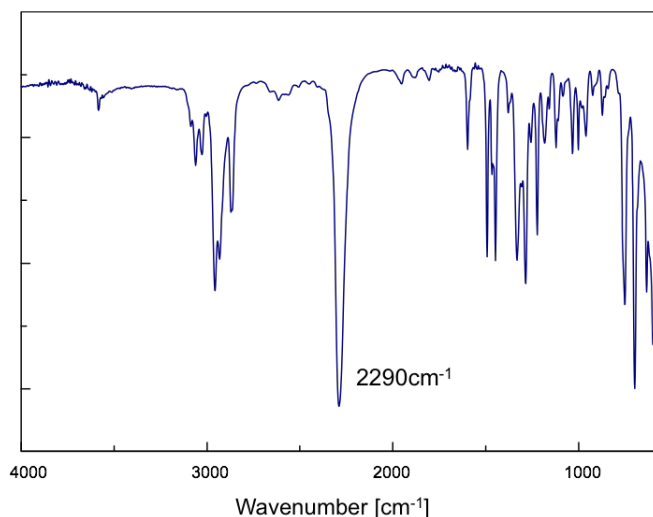
ヘテロ原子含有安定ニトリル *N*-オキシドを合成する前にニトロアルカン構造から安定ニトリル *N*-オキシドが合成可能か確認するため、**Scheme 2-5** に従って既にワンポット合成が報告されている安定ニトリル *N*-オキシドのニトロアルカンの合成と、それに続くニトリル *N*-オキシド化を検討した。既報と同様の条件でニトロオレフィンである 1,1'-ジフェニルニトロエテンに対して *n*-ブチルリチウムを共役付加させ、濃硫酸ではなく酢酸で処理することでニトロアルカン **1a** を得た。さらにフェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させることで、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシド **2a** を全収率 50% で得た。構造の同定は  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、IR、FAB-MS 測定により行った。特に **1a** の  $^1\text{H}$  NMR ではニトロアルカンに特徴的なニトロ基の隣の活性メチレンに起因するピークが 5.0 ppm 付近に観測されたのに対して、**2a** のピークが消失したことから、ニトリル *N*-オキシドへの変換が定量的に進行していることが確認された。また **2a** の IR 測定では  $2300\text{ cm}^{-1}$  付近にニトリル *N*-オキシドに特徴的な吸収が観測されたことから、ニトリル *N*-オキシドが生成していることを確認した。**Figure 2-2** に **1a** 及び **2a** の  $^1\text{H}$  NMR、**Figure 2-3** に **2a** の IR スペクトルを示す。



**Scheme 2-5.** Synthesis of **2a** via the (a) stepwise synthesis and (b) one-pot synthesis

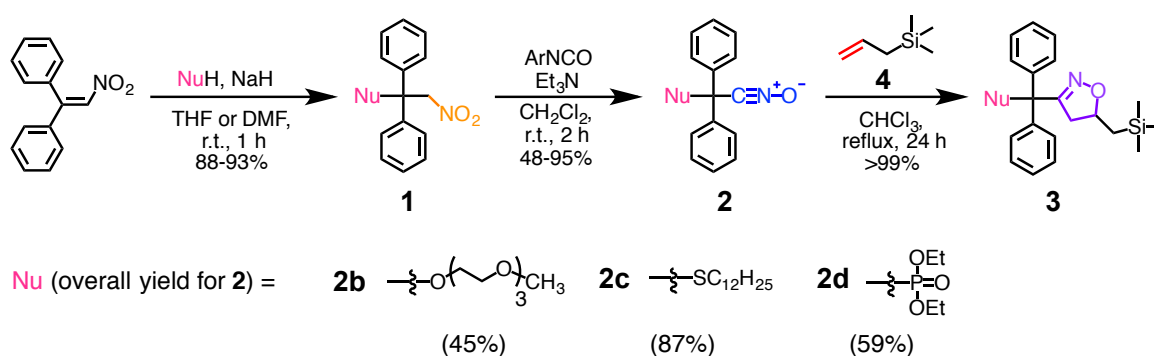


**Figure 2-2.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **1a** and **2a** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

Figure 2-3. FT-IR spectrum of **2a** (NaCl)

ワンポット法と単離収率を比較すると、ニトロアルカンを経由した方法では全収率が低下しているが、1段階目の共役付加はワンポット合成と同様の収率で進行しており、これは共役付加の求核剤の反応性に依存すると考えられる。また単離収率の低下は多段階合成の際の精製によるロスも原因の1つである。しかしながら、ニトロアルカンを経由しても安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドが得られることが確認されたため、この方法を用いてヘテロ原子求核剤から合成を検討することとした。

これまで報告されている安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成は、1,1-ジフェニルニトロエテンもしくはトランス- $\beta$ -ニトロスチレンに Grignard 試薬やアルキルリチウムを付加反応させ炭素-炭素結合を形成させるもののみであった。Scheme 2-6 に従い、トリエチレングリコールのアルコキシドを用いてニトリル *N*-オキシド **2b** の合成を行ったところ、目的物が全収率 45% で得られた。構造の同定は  $^1\text{H}$  NMR (Figure 2-4)、 $^{13}\text{C}$  NMR (Figure 2-5)、IR (Figure 2-6)、FAB-MS 測定により行った。 $^1\text{H}$  NMR ではニトロアルカンに起因するピークが完全に消失し、全てのピークが明確に帰属された。 $^{13}\text{C}$  NMR ではニトリル *N*-オキシドの  $\text{-C}\equiv\text{N-O}$  に起因するピークを除き明確に帰属が可能であった。この炭素のピークは非常に観測することが難しく、 $^{13}\text{C}$  でラベル化した芳香族ニトリル *N*-オキシドでは 35 ppm に観測されることが報告されている<sup>14)</sup>。その他、IR からニトリルオキシド由来のピークが見られたことから、ヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドの生成を確認した。

Scheme 2-6. Synthesis of **2b-2d**

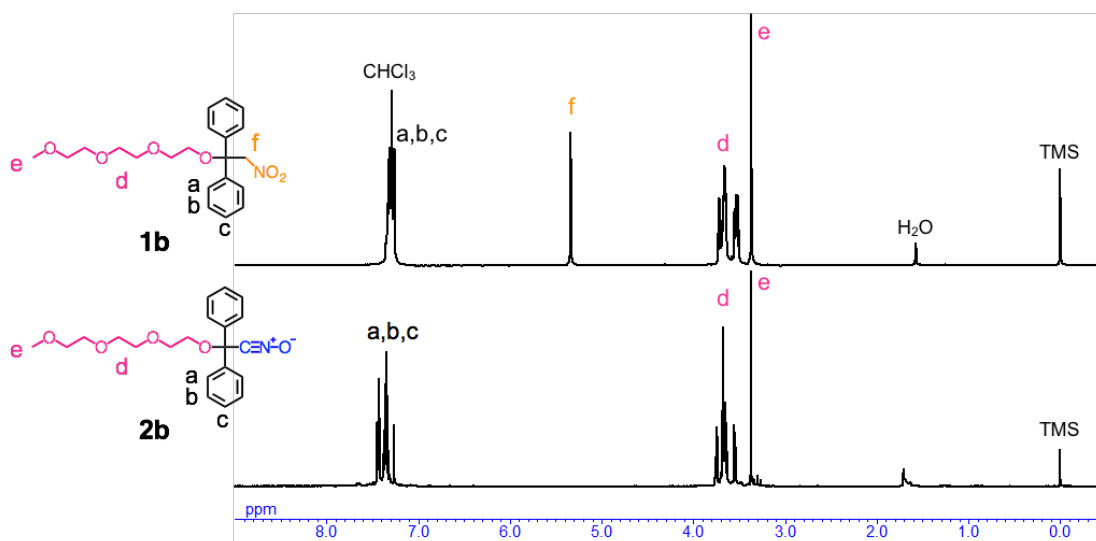


Figure 2-4.  $^1\text{H}$  NMR spectra of **1b** and **2b** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

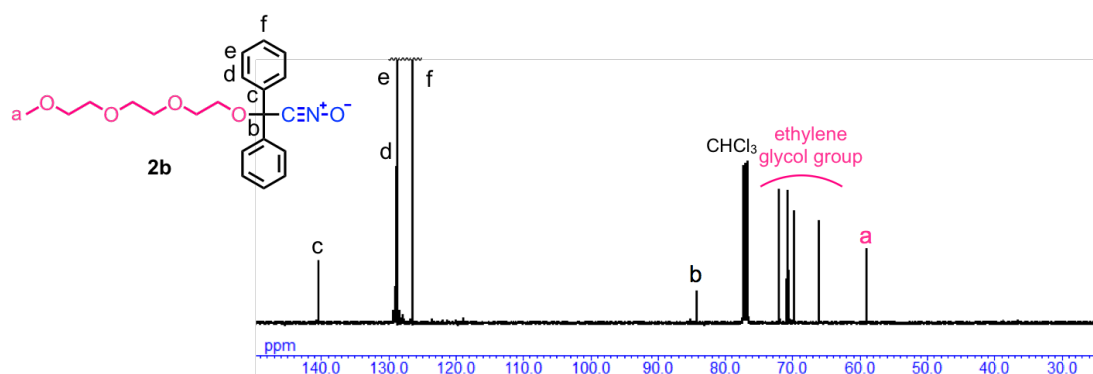


Figure 2-5.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2b** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

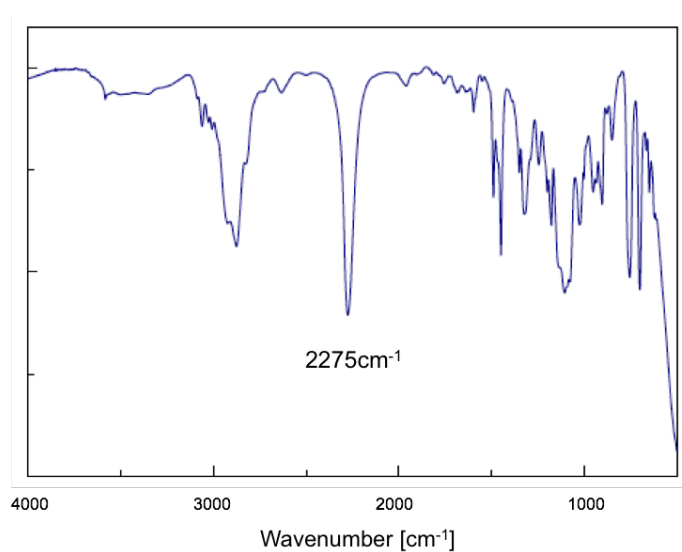
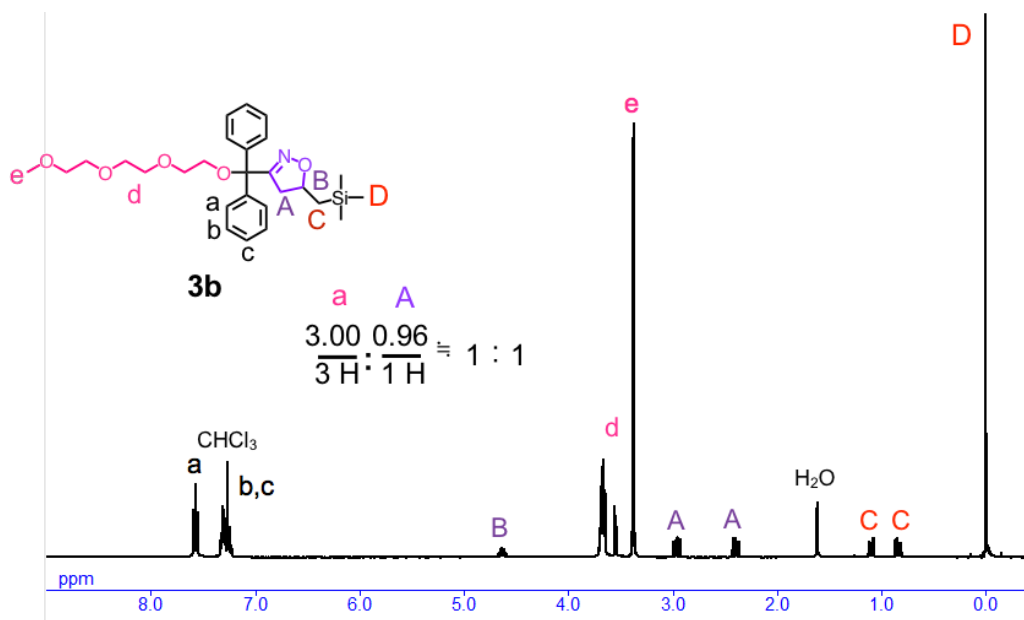


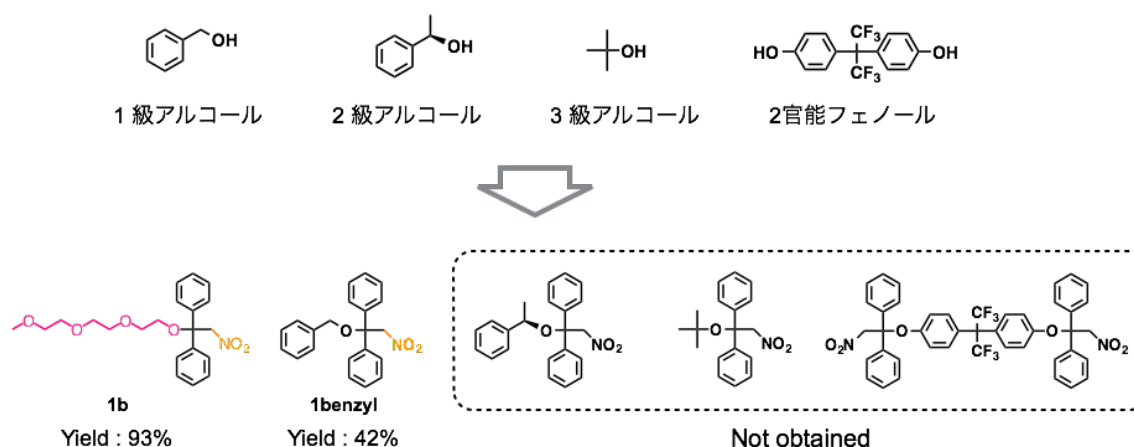
Figure 2-6. FT-IR spectrum of **2b** (NaCl)

この結果に加え、低分子のアルケンとの反応によりニトリル *N*-オキシドをイソオキサゾリンに誘導し、その生成を確認した。**Scheme 2-2** の条件で **2b** とジポーラロファイルであるアリルトリメチルシラン **4** との1,3 双極子付加環化反応を行ったところ、イソオキサゾリン環化体 **3b** が定量的に得られた。生成したイソオキサゾリン環のメチン基プロトンとトリエチレングリコールのメチル基の積分比が理論値と一致したことからニトリル *N*-オキシドの生成を確認した。**Figure 2-7** に  $^1\text{H}$  NMR を示す。



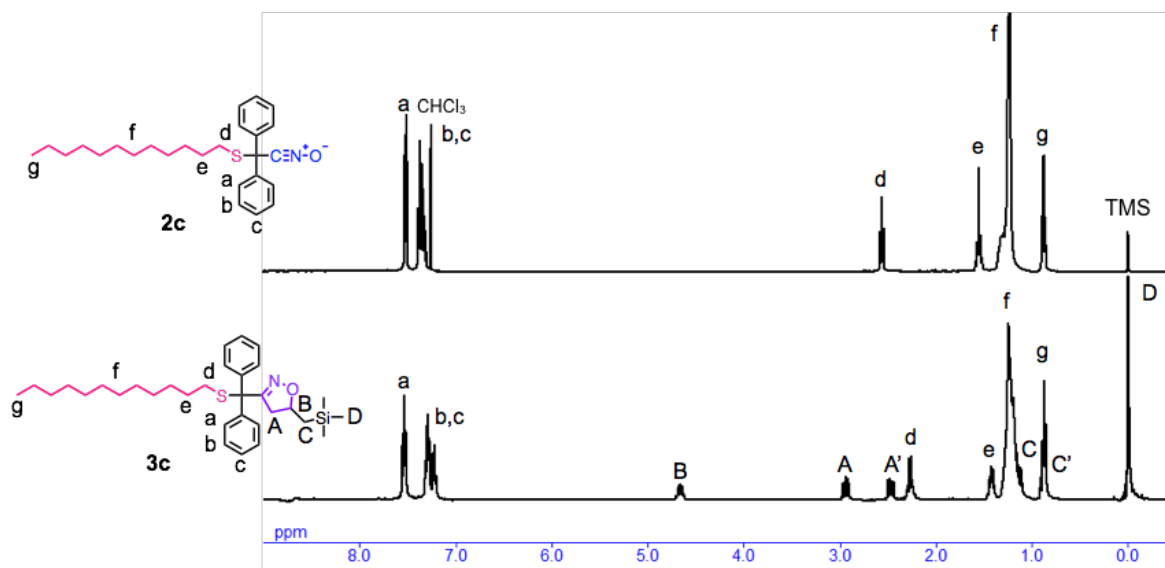
**Figure 2-7.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **3b** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

アルコキシドを用いたニトロアルカンの合成法を確立したため、その他のアルコールからニトロアルカン合成を検討した(**Figure 2-8**)。 **Scheme 2-2** と同様の条件で下に示すアルコール及びフェノールを用いて合成を行ったところ、検討の結果 2 級、3 級アルコール、フェノールからは対応するニトロアルカンは得られなかった。これは反応後の  $^1\text{H}$  NMR でニトロアルカンのメチレン基に起因する特徴的なピークが見られなかったことから判断した。また 1 級アルコールであるベンジルアルコールを用いた場合には単離収率が大きく低下した。このことから、ニトロアルカンの合成には求核性や求核剤の高高さが影響することが示唆された。**Scheme 2-2** に示す以外の求核剤の種類を増やすには、その求核剤に適した反応条件を検討する必要がある。

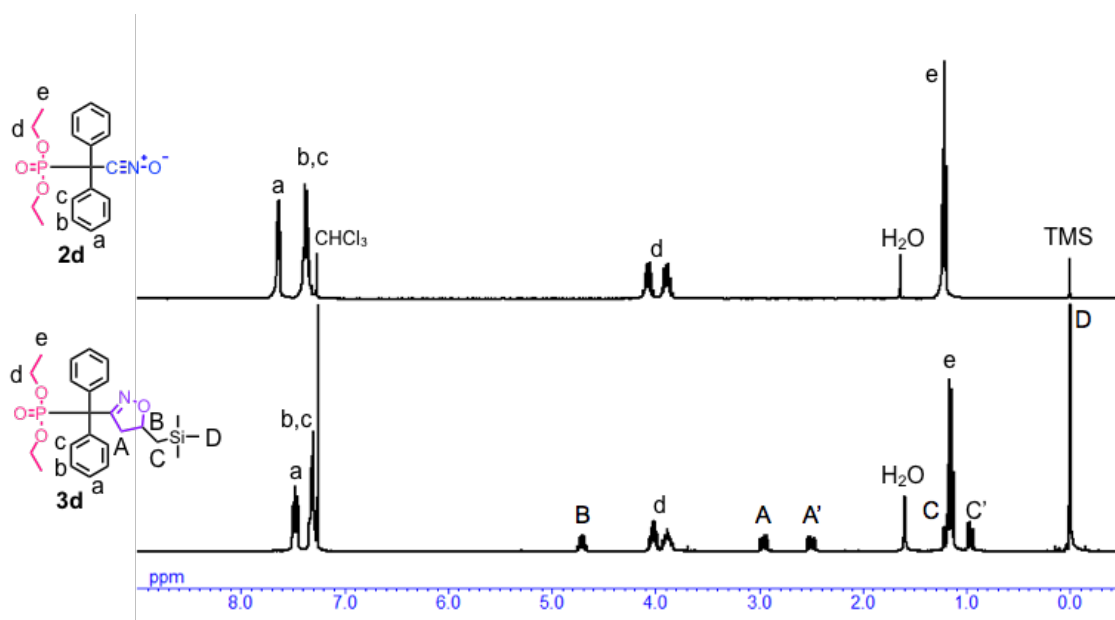


**Figure 2-8.** The effect of alcohol for the synthesis of nitroalkanes via the conjugate addition

続いて異なる求核剤を用いた安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した。**Scheme 2-2** に示す条件でドデカンチオール及びジエチルホスファイトを求核剤として用いた場合、**2c**、**2d** が収率良く得られた。IRからは **2b** と多少波数が異なるものの同様の領域にニトリル *N*-オキシドに起因する吸収が観測された。さらに **4** との環化反応より定量的に **3c**、**3d** が得られることを確認した。このように、アルコールだけではなく反応性の高いチオールやホスファイトからでも安定ニトリル *N*-オキシドが得られることが明らかとなった。**Figure 2-9** に **2c** 及び **3c**、**Figure 2-10** に **2d** 及び **3d** の  $^1\text{H}$  NMR を示す。

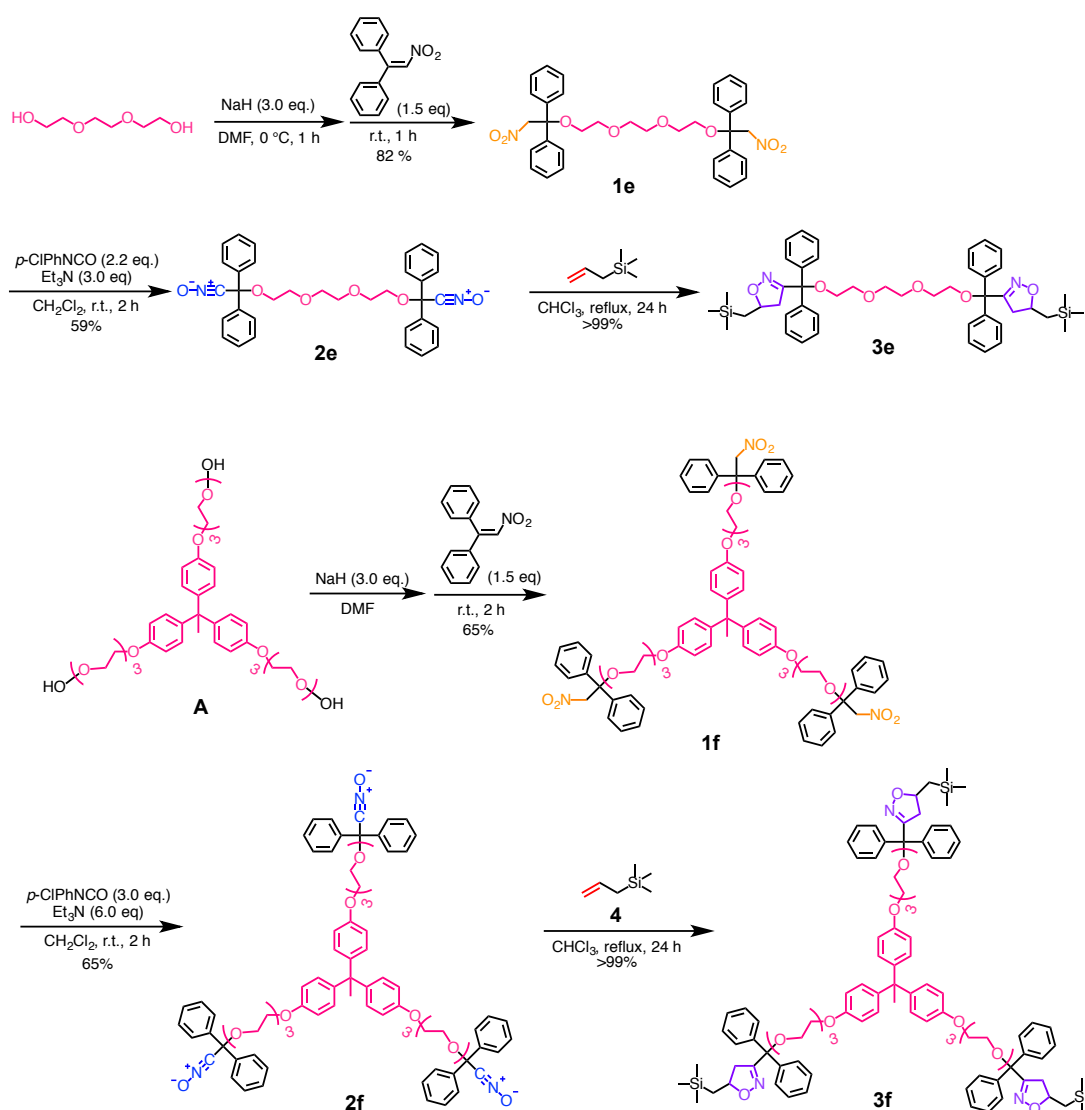


**Figure 2-9.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2c** and **3c** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)



**Figure 2-10.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2d** and **3d** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

この合成法は共役付加反応とフェニルイソシアネートによるニトリル *N*-オキシド化が高い転化率で進行するため、複数のニトリル *N*-オキシド基を有する多官能ニトリル *N*-オキシドの合成にも有用だと期待される。Takata らは水酸基を持つ安定ニトリル *N*-オキシドを集積化させることでこの合成に成功し、天然ゴムの架橋反応を検討している<sup>15)</sup>。水酸基含有ニトリル *N*-オキシドはビルディングブロックとして有用であるが、合成ステップが多いことやリンカーの構造がエステル、エーテル結合に限られているなどの課題が残る。そこで **Scheme 2-7** に従い多官能アルコールからニトロアルカンを経由して2官能及び3官能ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した。2官能、3官能のいずれの場合も共役付加が進行しニトロアルカン **1e**、**1f** が収率良く得られた。さらに *p*-クロロフェニルイソシアネート、トリエチルアミンでニトリル *N*-オキシド化することで多官能ニトリル *N*-オキシド **2e**、**2f** が得られた。**2f** と **4** のクリック反応により得られた **3f** の <sup>1</sup>H NMR を **Figure 2-11** に示す。これらの化合物は **4** とのクリック反応により対応する数のニトリル *N*-オキシドが導入されていることを確認した。3官能のものについては当初の期待通り、既報のものと比較して合成ステップの簡略化と収率の向上に成功した(**Scheme 2-8**)。



**Scheme 2-7.** Synthesis of (a) **2e** and (b) **2f**

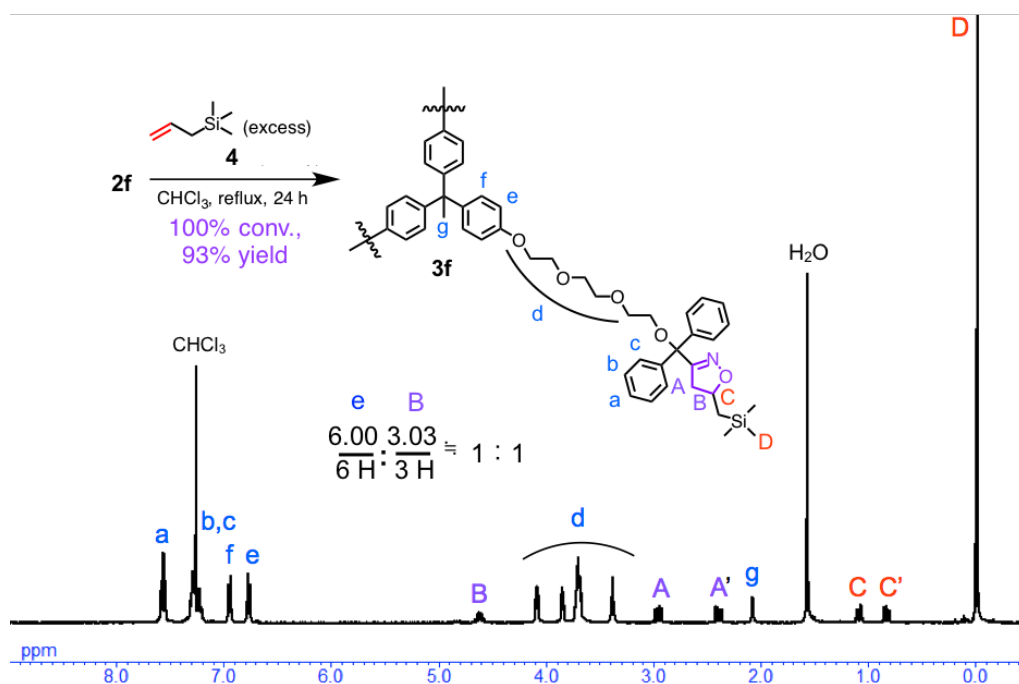
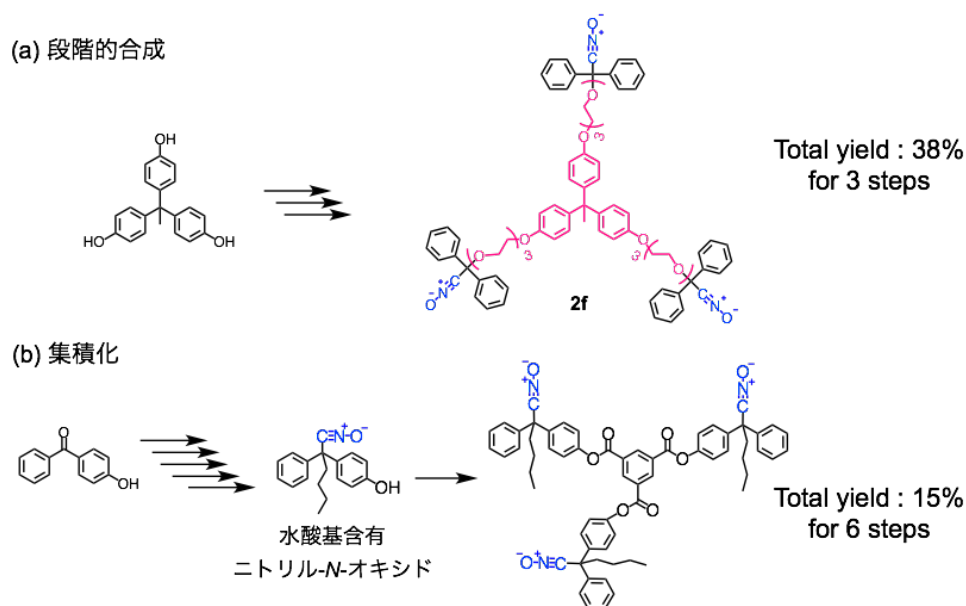


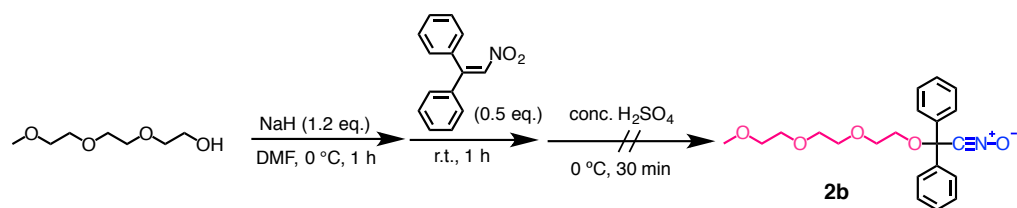
Figure 2-11.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **3f** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



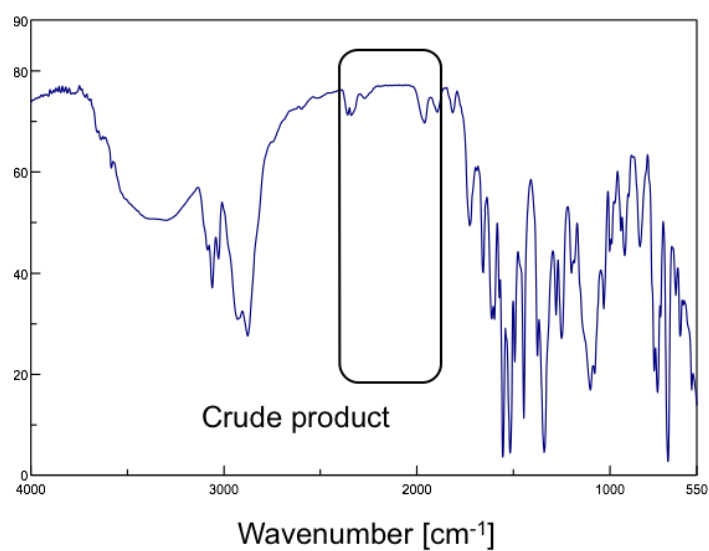
Scheme 2-8. Synthesis of trifunctional nitrile *N*-oxide via the (a) stepwise synthesis or (b) integrational synthesis of hydroxy group-containing nitrile *N*-oxides

最後にヘテロ原子含有安定ニトリル *N*-オキシドのワンポット合成を試みた。上述したように求核剤の構造にかかわらず、この反応では同様の不安定なニトラート塩を経由すると考えられる。そこで、ヘテロ原子求核剤を用いた共役付加反応に続く濃硫酸による脱水反応を検討した(Scheme 2-9)。反応溶液に 0 °C で濃硫酸を加え 30 分攪拌し、分液操作を行った後に粗生成物の IR、 $^1\text{H}$  NMR 測定を行った。IR ではニトリル *N*-オキシドに起因する吸収は見られなかった(Figure 2-12)。 $^1\text{H}$  NMR からはニトロアルカンに起因するピークが見られたことから、最初のステップの共役付加反応は進行していることがわかる。このことから本条件では、系中の過剰量の塩基により濃硫酸が中和され効率的に脱水反応が進行しなかったと考えられる。

このように、従来のワンポット方法ではヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドを得るにはさらなる条件の検討が必要であり、特に厳密な条件が不要という観点からは、ニトロアルカンを単離することの有用性が示されたと言える。



**Scheme 2-9.** One-pot synthesis of **2b** via the dehydration using  $\text{H}_2\text{SO}_4$

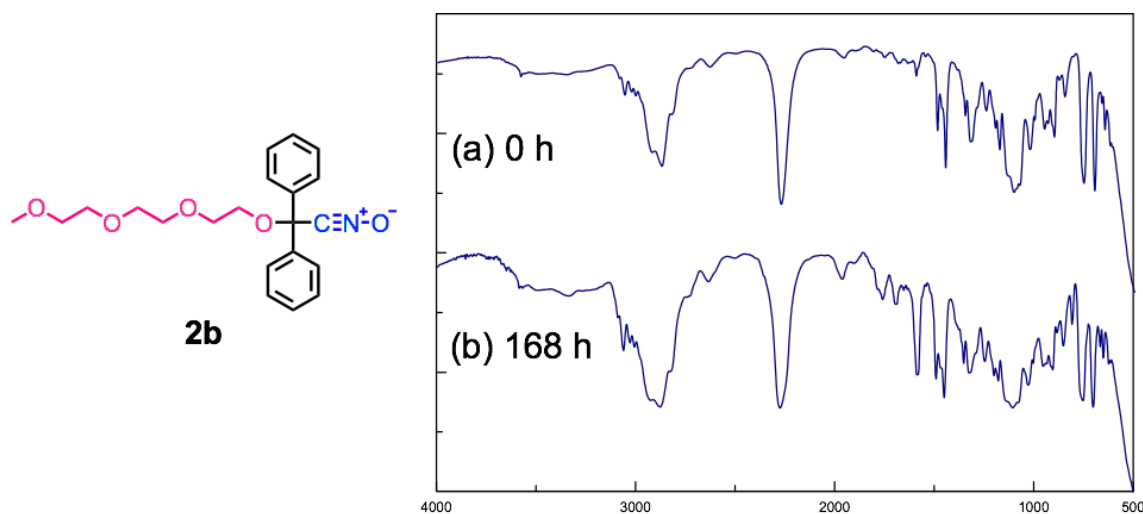


**Figure 2-12.** FT-IR spectrum of crude product (NaCl)

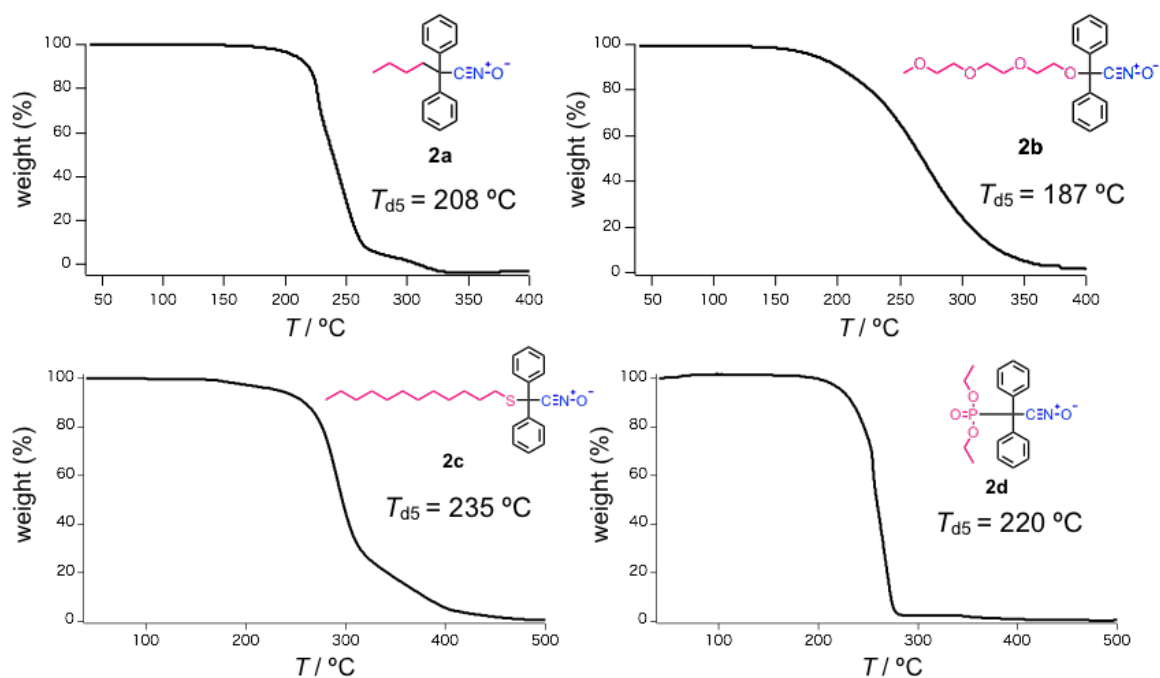
### 第3節 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの特性評価

#### 第1項 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの安定性、構造

第2節で得られたヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドをクリック反応剤として用いるためには、その安定性や構造を調査する必要がある。そこで、まずヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドの室温における安定性を評価した。**2b** を 4°C で静置したところ、IR において 168 時間後もニトリル *N*-オキシドの吸収が減少していなかった(**Figure 2-13**)。このことから、ヘテロ原子が導入されたニトリル *N*-オキシドは高い 2 つのフェニル基により炭素が結合したものと同様の十分な安定性を有していると言える。また TGA による熱分解実験では、4 級炭素上に炭素が結合した **2a** と比較すると **2b** は僅かに 5% 重量減少温度が低下したものの、いずれのニトリル *N*-オキシドも 100 °C 以上の高温で反応が可能であることがわかった(**Figure 2-14**)。

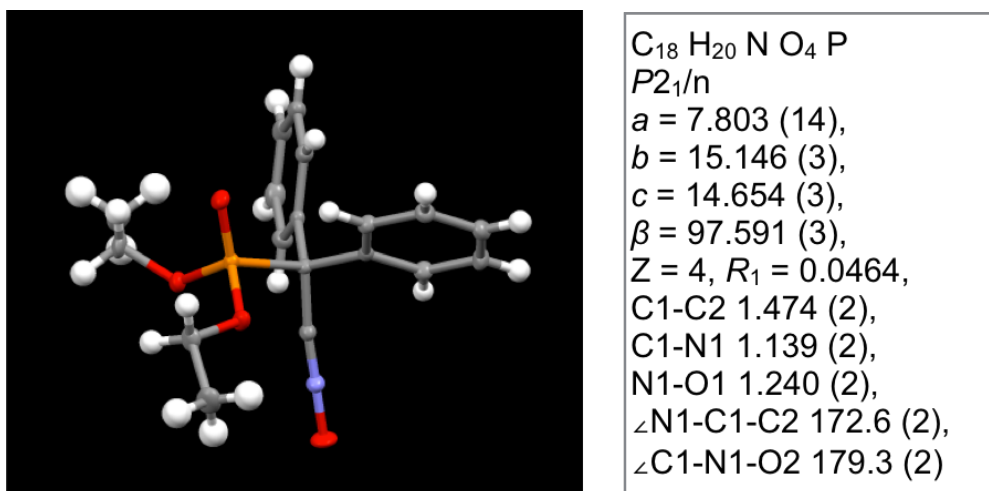


**Figure 2-13.** FT-IR spectra of (a) **2b** and (b) **2b** after standing at 4°C for 168 h (NaCl)



**Figure 2-14.** TGA charts of **2a–2d** (rate: 10 °C min<sup>-1</sup> under N<sub>2</sub>)

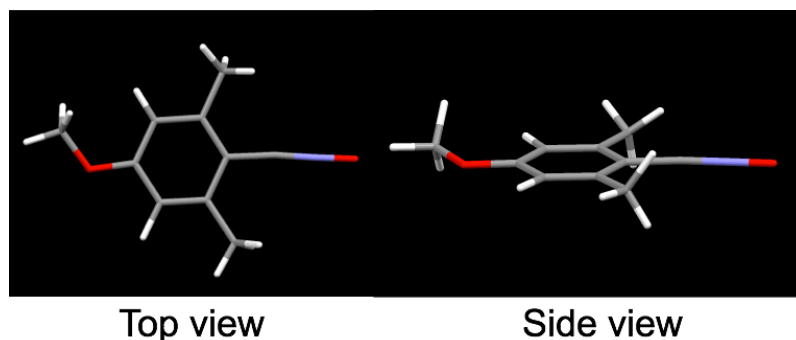
また、本検討で得られたヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドの中でも、リン酸エステルが結合した **2d** はこれまで報告されている脂肪族ニトリル *N*-オキシドとは異なり高い結晶性を有していた。比較的結晶性の高い芳香族ニトリル *N*-オキシドの単結晶 X 線構造解析は既に報告されているが、脂肪族ニトリル *N*-オキシドのものは一般的に結晶性が低く主に得られる化合物は粘性体であり、その結晶構造は明らかにされていなかった。そこで **2d** の単結晶 X 線構造解析を行った(Figure 2-15)。



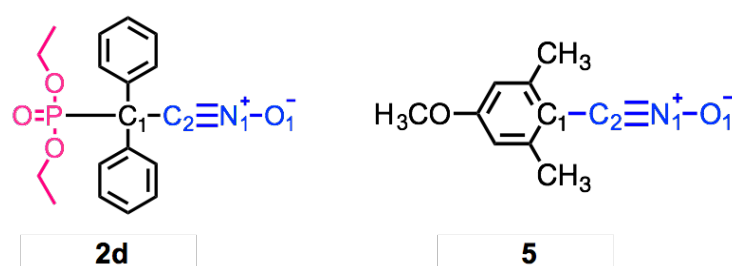
**Figure 2-15.** X-ray crystal structure of **2d**. The molecular structure is drawn in ball and stick representation (gray: carbon; white: hydrogen; red: oxygen; orange: phosphorus)

この単結晶 X 線解析の結果より、以下の点が示唆された。

- (1) 4 級炭素上の 2 つのフェニル基は互いの反発を避けるようにねじれて配置していることがわかった。この 4 級炭素の結合角はいずれも  $sp^3$  混成軌道の結合角である  $109.5^\circ$  に近く、ニトリル *N*-オキシド基は他の分子内の置換基と相互作用することなく、特に折れ曲がった構造をとらずに配置していることがわかった。また P 原子を含む結合はニトリル *N*-オキシド基に対して折れ曲がった構造をとっていた。これらの結果は後述する **2d** の構造を簡略化した **2d'** の DFT 計算による最安定配座と概ね一致していた。
- (2) 脂肪族ニトリル *N*-オキシドである **2d** と、Shiro らによって報告されている芳香族安定ニトリル *N*-オキシド **5** の構造を比較した(Figure 2-16, Table 2-1)<sup>16)</sup>。その結果、ニトリル *N*-オキシド基はどちらも概ね直線的に配置していることがわかり、芳香族ニトリル *N*-オキシドに比べて大きな変化はなかった。しかしながらその結合長を比較したところ、脂肪族ニトリル *N*-オキシドでは  $C_2-C_1$  が長く、 $C_2-N_1$  がより短くなり、芳香族のものでは逆になるという結果が得られた。これはニトリル *N*-オキシドが結合している炭素の混成軌道に関係しており、脂肪族ニトリル *N*-オキシドでは結合しているのが  $sp^3$  炭素であるのに対し、芳香族のものではベンゼン環の炭素の  $sp^2$  混成軌道の影響によりその結合が短くなり、その分  $C_2-N_1$  の結合が伸びたのではないかと考えられる。このように、今回新たに得られた脂肪族ニトリル *N*-オキシドとこれまで報告されている芳香族ニトリル *N*-オキシドを比較することで、ニトリル *N*-オキシド近傍の構造によりその多重結合性が変化することが明らかとなった。



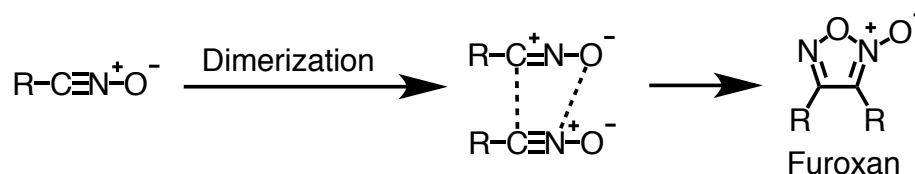
**Figure 2-16.** X-ray crystal structure of **5**. The molecular structure is drawn in tube representation (gray: carbon; white: hydrogen; red: oxygen; orange)



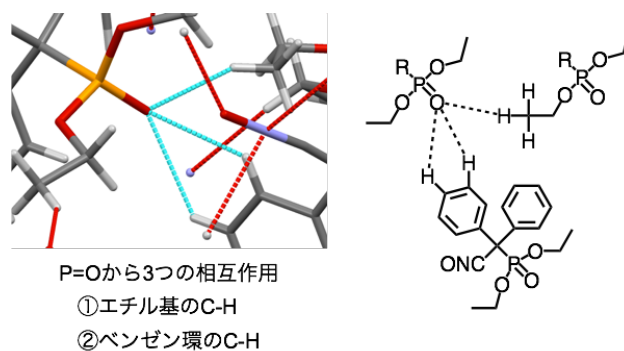
**Table 2-1.** Bond lengths and angles of **2d**, together with the data of **5** reported by Shiro and coworkers<sup>16)</sup>

Code	Bond length (Å)			Bond angle (degrees)	
	C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	N <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>
<b>2d</b>	1.474	1.139	1.240	172.6	179.3
<b>5</b>	1.435	1.147	1.249	173.8	178.3

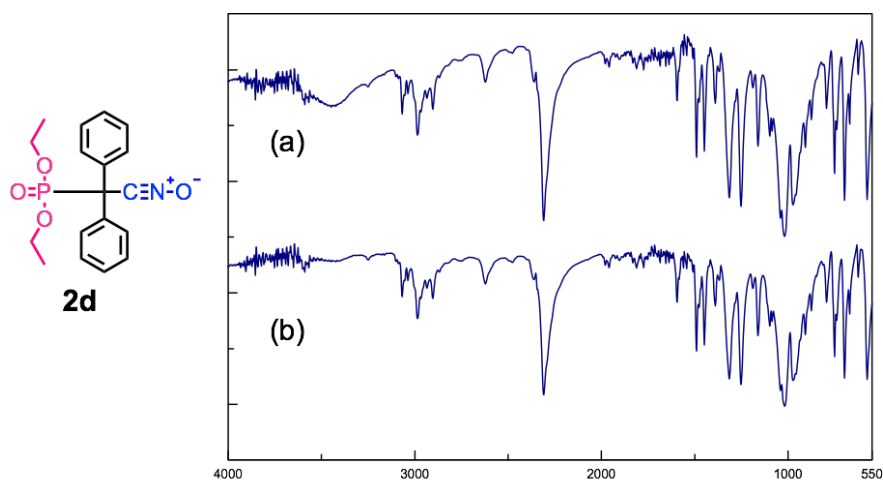
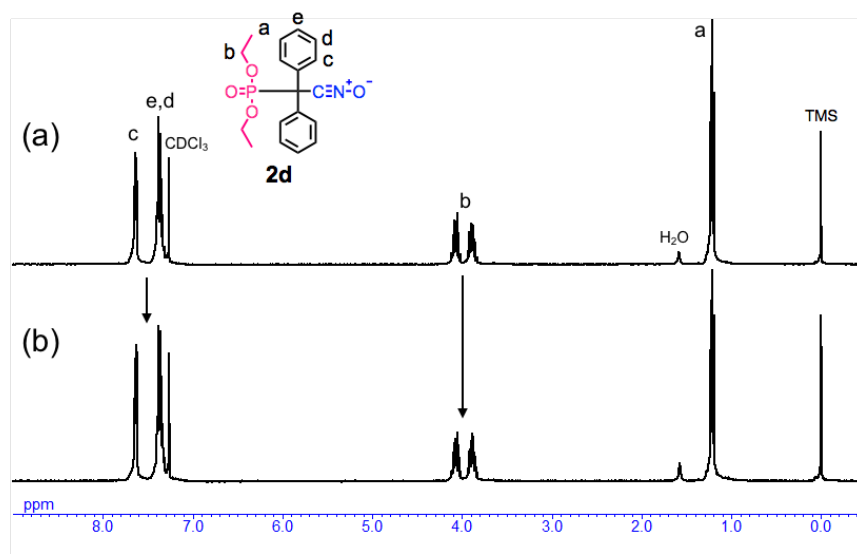
- (3) **2d** のパッキング構造の一部を **Figure 2-17** に示す。芳香族ニトリル *N*-オキシドである **5** はその構造に由来したベンゼン環の平面性及びベンゼン環やメチル基の CH- $\pi$  相互作用を積極的に利用し結晶化している。これに対し、**2d** は P=O がメチル基の C-H 及びベンゼン環の C-H と相互作用しており、これがパッキングしにくい **2d** をうまく結晶化させているのではないかと考えられる。この結果から、脂肪族ニトリル *N*-オキシドと芳香族のものでは、分子を結晶化させる駆動力が異なることが示唆される。またニトリル *N*-オキシド基はそれ自身が電荷を有しているため、両者において他の置換基との相互作用が見受けられる。加えてこのパッキング構造では 2 分子のニトリル *N*-オキシド基が隣接する位置に存在していることが確認され、ニトリル *N*-オキシド基の酸素の原子間距離が 3.82 Å と非常に近かった。本来ニトリル *N*-オキシドは容易に二量化が進行しフロキサンを与えるためこの構造は一見不安定に見える。しかしフロキサンの形成では **Scheme 2-9** に示すようにニトリル *N*-オキシド基が同一方向から相互作用しなければならぬため、むしろこの配置はフロキサンの結合を促進しないものであるとも言える。



**Scheme 2-10.** Formation of furoxan

Figure 2-17. The part of packing structure of **2d**

- (4) **2d** の結晶中のニトリル *N*-オキシドが安定か確かめるために、**2d** を融点で一度融解させた後に冷却して再度融点測定を行ったところ、融点は一度目と同様の温度に観測された。また Figure 2-18 に示す IR 測定において同程度の強度でニトリル *N*-オキシドの吸収が観測され、Figure 2-19 の融解前後の  $^1\text{H}$  NMR においても全てのピークが融解前と同様に明確に帰属されたことから、結晶状態で2分子のニトリル *N*-オキシド基が近接しているにもかかわらず安定であることがわかった。

Figure 2-18. FT-IR spectra of (a) **2d** and (b) **2d** after melting at 130 °C (KBr)Figure 2-19.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) **2d** and (b) **2d** after melting at 130 °C (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

ここまで安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの単結晶 X 線解析の結果を考察し、その結晶構造を明らかにした。また第1章で示したようにニトリル *N*-オキシドはその不安定さから結晶構造の報告が非常に少なく、芳香族ニトリル *N*-オキシドでは3報<sup>16)–18)</sup>、脂肪族に関してはこれまで報告がなかった。そのため今回の単結晶 X 線構造解析の結果は、今後のニトリル *N*-オキシドの設計や合成、さらには反応の挙動に繋がる重要な知見であり、非常に意義深いものである。

緒言で示したこれまで Takata らによって合成されていた脂肪族ニトリル *N*-オキシドの構造 (Figure 2-20)<sup>13)</sup> について考えると (i)、(ii) が不安定なのは3級炭素上の水素の配置している側からもう一分子のニトリル *N*-オキシドが近づきやすいからだと考えられる。しかし (iii) においてはその部分を *t*-Bu 基の嵩高いメチルが覆っているため、他分子の接近を防いでいる。(iv)、(v) においては二つのフェニル基を有してはいるが、*t*-Bu 基よりもニトリル *N*-オキシドの同士が近づきやすいと考えられる。(vi) で見られるように離れた位置の置換基はそもそもニトリル *N*-オキシドの接近を抑制することができない。この知見と計算化学による最安定構造を合わせることで、ニトリル *N*-オキシドの安定性を予想した分子設計が可能になり、さらに多様な置換基を導入できるようになると期待できる。

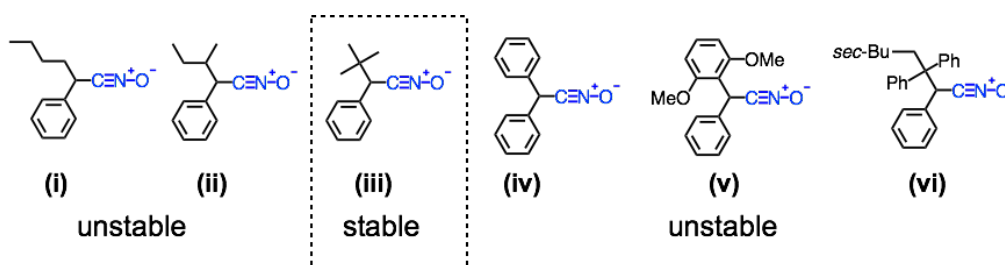
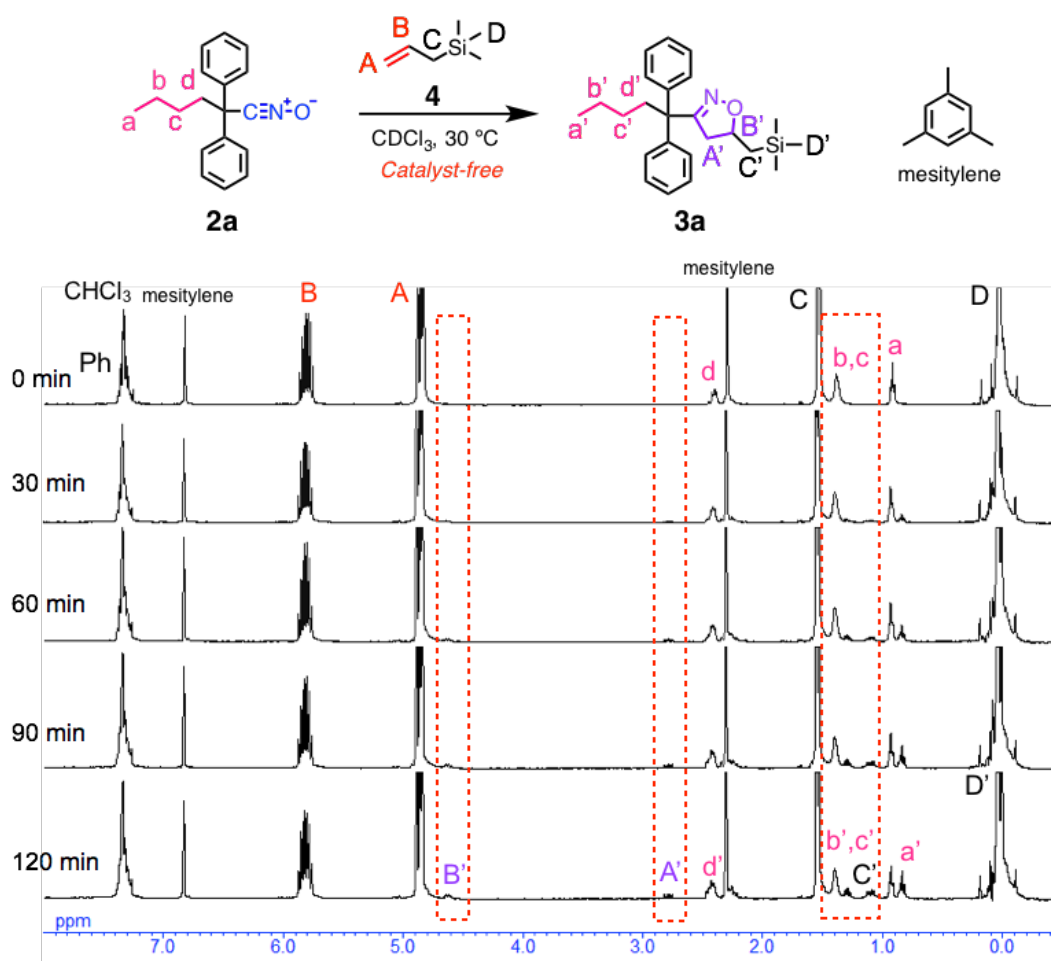


Figure 2-20. The structures of stable and unstable aliphatic nitrile *N*-oxides

第2項 ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの反応性評価

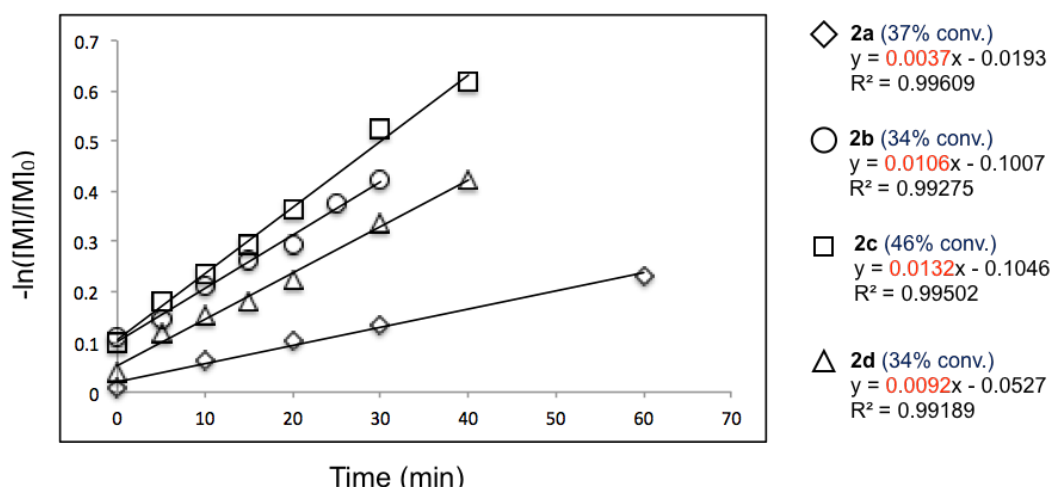
1,3-双極子付加環化反応の反応性はフロンティア軌道理論(FMO 理論)で考えることができる<sup>18)</sup>。この反応では、ジポーラロファイルとのフロンティア軌道の密度が最大となる位置同士で結合が生成する。すなわち1,3 双極子であるニトリル *N*-オキシドとジポーラロファイルの FMO がその反応性に大きく関与すると考えられる。ニトリル *N*-オキシドはその反応性故にすぐに副反応を起こし失活するため、系中でニトリル *N*-オキシドを発生させて反応に用いる方法が一般的であった。しかしながらこの方法ではニトリル *N*-オキシドの生成と不飽和結合との反応が並行して起きるため、その反応性の検討は困難であった。この課題は安定ニトリル *N*-オキシドの合成によって解決されており、ベンゼン環上に電子求引基ないし電子供与基を導入することで反応性が変化することが報告されている<sup>19),20)</sup>。しかしながら、脂肪族のものでは同様の検討はなされておらず、この理由は体系的な反応性を評価可能な安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成が未だに達成されていなかったからである。そこで本研究で培ったヘテロ原子求核剤を用いて得られたによるニトリル *N*-オキシドを利用することで、その反応性における新たな知見が得られると考えた。

まず **2a-2d** の反応速度定数を求めた。アリルトリメチルシランを過剰に加えることで反応を擬一次状態とし、NMR チューブ内 30 °C で反応させた(**Figure 2-21**)。内標準物質としてメシチレンを加え、それを基準として反応によって生成するイソキサゾリン環の A' のプロトンの積分値からある時間におけるニトリル *N*-オキシドの濃度を求め、それぞれの反応速度定数を算出した(**Figure 2-22**)。



**Figure 2-21.** Time-dependent  $^1\text{H}$  NMR spectra of a mixture of **2a** and allyltrimethylsilane **4** to give **3a** at 30 °C in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

今回合成したヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシド **2b–2d** は、いずれも炭素が結合した **2a** より転化率が高くなり、反応速度定数はさらに大きい値を示した。特に硫黄原子の結合した **2c** では反応性が最も高くなっていることが確認された。この結果はヘテロ原子の効果により、その反応性が変化したことを示している。



**Figure 2-22.** Pseudo-first-order kinetic plots for the cycloaddition of stable nitrile *N*-oxide **2a–2d** to allyltrimethylsilane **4** in CDCl<sub>3</sub> at 30 °C

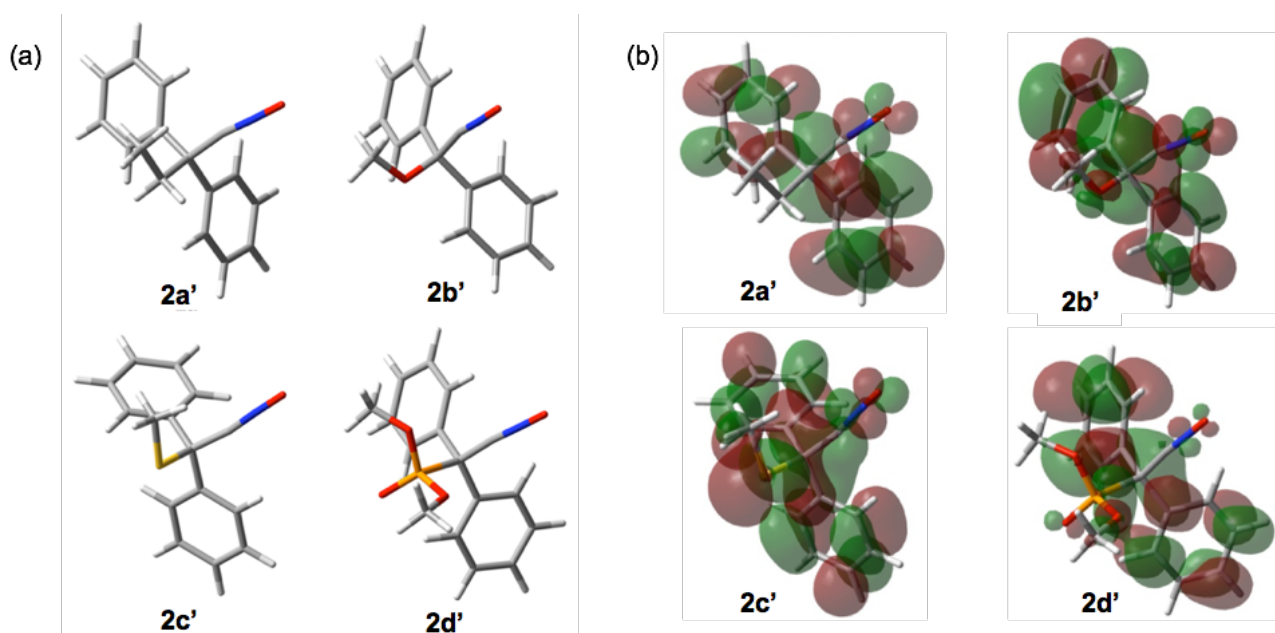
この結果についてさらに考察を深めるため、FMO 理論による解析を行った。速度論解析によって得られた反応速度定数と DFT 計算による HOMO-LUMO のエネルギー差とまとめた結果を **Table 2-2** に示す。それぞれの安定ニトリル *N*-オキシドと **4** の DFT 計算を行い、その最安定配座の HOMO、LUMO のエネルギー差を比較した。DFT 計算は計算時間の短縮のためアルキル鎖を除き構造を簡略化した **2a'–2d'** で行った。加えて **Figure 2-23 (a)** には DFT 計算によるニトリル *N*-オキシドの最安定構造を示す。注目すべき点は、いずれの化合物においてもフェニル基とニトリル *N*-オキシド基の相対位置は、結合しているヘテロ原子に大きく依存しないことであり、反応性の差は主に立体効果ではなく電子効果に依存することが示唆される。

**Table 2-2.** Rate constant (*k*), calculated HOMO and LUMO energies, and band gap energy difference between **2** and **4**

	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>
$k \times 10^5$ (s <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	6.20	17.7	22.0	15.4
LUMO (eV) <sup>b</sup>	-0.34	-0.60	-0.82	-0.62
HOMO (eV) <sup>b</sup>	-6.46	-6.35	-6.52	-6.53
<b>2</b> <sub>LUMO</sub> - <b>4</b> <sub>HOMO</sub> (eV) <sup>c</sup>	5.97	5.71	5.49	5.70
<b>4</b> <sub>LUMO</sub> - <b>2</b> <sub>HOMO</sub> (eV) <sup>c</sup>	7.20	7.09	6.23	7.27

(a) *k* was measured in the reaction with an excess amount of **4** in CDCl<sub>3</sub> at 30 °C. (b) HOMO and LUMO levels were evaluated via DFT calculations (B3LYP/6-31G\*) in Gaussian 09 using **2a'–2d'**, which were simplified structures of **2a–2d** (For more details, see experimental procedure). (c) **4**<sub>HOMO</sub> = -6.32 eV and **4**<sub>LUMO</sub> = 0.74 eV were used as the calculated value at same level of theory.

ニトリル *N*-オキシドは反応相手のジポーラロファイルの電子要請に合わせてその HOMO、LUMO いずれかが反応に寄与するため、アリルトリメチルシランとの反応ではエネルギーギャップのより狭いニトリル *N*-オキシドの LUMO とアリルトリメチルシランの HOMO が反応に関与していると考えられる。これは、**2a–2d** の反応においていずれも単一の位置異性体である 1,4-付加体が得られているという結果からも支持されている。これに加えて、この結果から、実験的に得られた **2a–2d** と **4** の擬一次状態における反応速度定数  $k$  と、DFT 計算により得られた **2a'–2d'** の LUMO と **4** の HOMO のエネルギー差  $2_{\text{LUMO}}-4_{\text{HOMO}}$  は良好に相関している。つまり、安定ニトリル *N*-オキシドの LUMO のエネルギーレベルが減少するにつれてその反応が加速することがわかった。この理由は、4 級炭素上に結合したヘテロ原子との相対的な電気陰性度や分極率に起因すると考えられる。また **Figure 2-23 (b)** に示した DFT 計算によるニトリル *N*-オキシドの最安定構造の LUMO の軌道では、炭素が結合した **2a'** に比べて、ヘテロ原子が結合した **2b'–2d'** ではその原子まで非局在化しており、その軌道が安定化されたことで LUMO が下がったことが示唆される。



**Figure 2-23.** (a) Optimized structure and (b) LUMO of **2a'–2d'** calculated from the B3LYP/6–31G\* levels. The molecular structure is drawn in tube representation (gray: carbon; white: hydrogen; red: oxygen; blue: nitrogen; yellow: sulfur; and orange: phosphorus)

これらの実験的及び計算結果は、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの反応性が、近傍の置換基に大きく影響を受けることを示している。またこのヘテロ原子を含む構造は本論文の 3 章以降に記述する高分子ニトリル-*N*-オキシドにも導入されており、これらの基質は立体効果、高分子効果による安定性と電子的効果による高い反応性を有するクリック反応剤であると言える。

## 第 4 節 結論

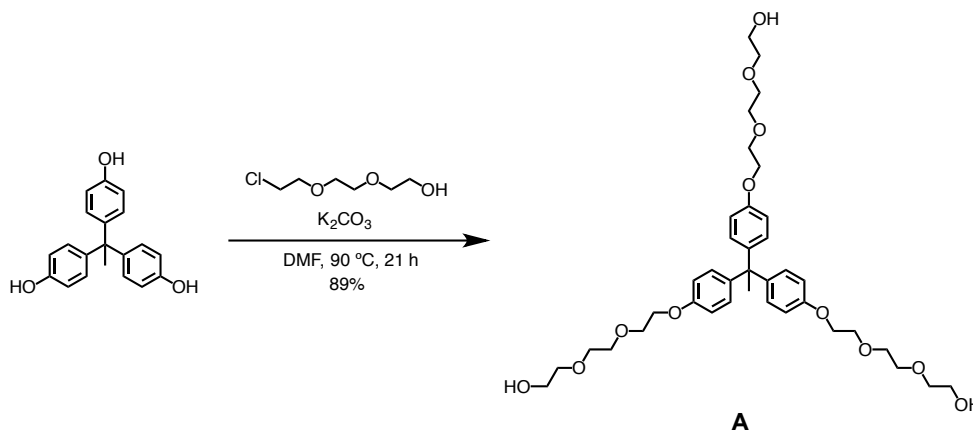
ニトロアルカンを前駆体とした安定ニトリル *N*-オキシドの合成と、その構造、反応性の評価について述べた。その結果は次の 3 点にまとめられる。

- (1) ヘテロ原子求核剤を用いたジフェニルニトロエテンへの共役付加反応後に、酸で反応を停止することで対応するニトロアルカンが収率良く得られた。続いて、向山法に倣いフェニルイソシアネート、トリエチルアミンで脱水反応を行うことでヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドが得られた。この合成ではアルコキシドだけではなく、チオラートやホスファイトも求核剤として用いることが可能であった。また、段階的な手法によりニトロアルカン、ニトリル *N*-オキシドを明確に単離できるようになり、二官能やこれまで合成の困難であった三官能ニトリル *N*-オキシドが収率良く得られた。特に、ニトリル *N*-オキシド化は定量的に進行したことから、この系は反応性に乏しい高分子系にも適用可能であると期待される。
- (2) ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドは保存及び加熱条件に耐えうる十分な安定性を有していた。またリン原子が結合したニトリル *N*-オキシドでは単結晶 X 線結晶構造解析によりその結晶構造が決定された。脂肪族ニトリル *N*-オキシドの単結晶 X 線結晶構造解析は本論文が最初の例であり、その結晶構造に関する知見は今後の脂肪族ニトリル *N*-オキシドの合成や反応性を検討する上で有用であると考えられる。
- (3) ヘテロ原子含有安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドは炭素が結合したものと比べて 1,3-双極子付加環化反応の反応性が増大した。この結果は DFT 計算によって算出された HOMO-LUMO のエネルギー差からも支持され、計算値は実験的に得られた反応速度定数と良い相関を示した。脂肪族ニトリル *N*-オキシドの反応性は 4 級炭素上に結合した置換基の影響を受けることが示され、合成に用いる求核剤によって反応性が変化することが示された。

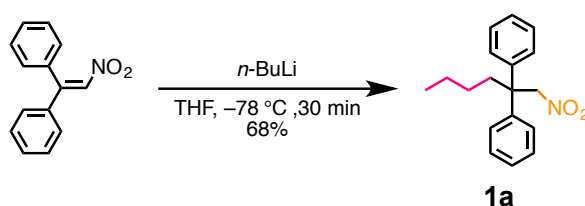
以上のように、ニトロアルカンを前駆体とした安定ニトリル *N*-オキシドの合成により、合成可能な安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの構造を大きく拡張することに成功し、応用の可能性も広がったと言える。本章で得られた知見は、従来合成が困難であった官能基化された安定ニトリル *N*-オキシドの合成に新規かつ有用な手法を提示することとなった。本論文においても、この合成法を活用し 3 章、4 章に記述する高分子ニトリル *N*-オキシドの合成を行っている。

## 第5節 実験

## Triol A



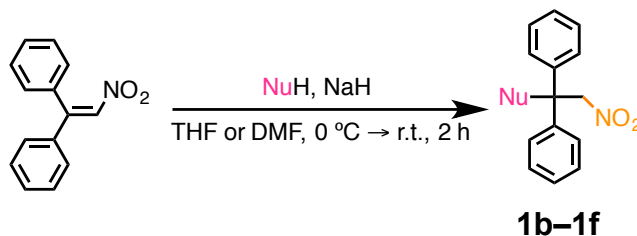
1,1,1-Tris(4-hydroxyphenyl)ethane (6.1 g, 20 mmol),  $K_2CO_3$  (33 g, 240 mmol) and 2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethanol (15 g, 90 mmol) were dissolved in DMF (90 mL) and the mixture was stirred at 90 °C for 12 h. Solvent was removed by evaporation and the mixture was diluted with dichloromethane and washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol: 95/5) to obtain **A** in 89% yield (13 g) as a colorless liquid;  $^1H$  NMR (400 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 6.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 4.13–4.10 (m, 6H, Ph-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.87–3.84 (m, 6H, Ph-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.74–3.68 (m, 18H, -O-CH<sub>2</sub>-), 3.63–3.60 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-OH), 2.38–2.36 (br, 3H, -OH), 2.10 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.6, 142.0, 129.5, 113.7, 72.5, 70.8, 70.3, 69.7, 67.2, 61.7, 50.5, 30.7 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $C_{38}H_{55}O_{12}$   $[M+H]^+$ , 703.3694; found, 703.3667.

**1a**

1,1-Diphenylnitroethene (4.5 g, 20 mmol) was dissolved in THF (200 mL) under argon atmosphere. *n*-Butyllithium (2.6 M in hexane, 12 mL, 30 mmol) was added into the solution and the mixture was stirred for 30 min at  $-78$  °C. To the reaction mixture was added small amount of acetic acid and the mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 10/1) to obtain **1a** in 68% yield (3.8 g) as a colorless viscous liquid;  $^1H$  NMR (400 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32–7.22 (m, 10H, Ph-H), 7.11–7.09 (m, 4H, Ph-H), 5.15 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 2.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, Ph<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-), 1.35–1.29 (m, 2H, -

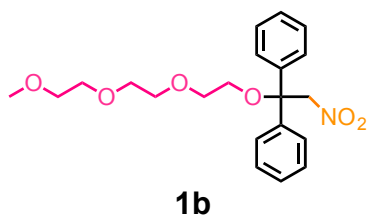
$\text{CH}_2^-$ ), 1.11–1.31 (m, 2H,  $-\text{CH}_2^-$ ), 0.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.1, 128.3, 127.5, 126.9, 82.7, 50.6, 36.5, 26.2, 23.0, 13.9 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ , 283.1572; found, 283.1572.

Typical experimental procedure for the synthesis of **1b–1f**

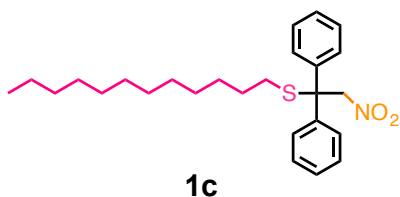


Sodium hydride was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry THF or DMF was added followed by the dropwise addition of the corresponding nucleophile at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a solution of 1,1-diphenylnitroethene. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was cooled to 0 °C and quenched by a small amount of acetic acid. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography to obtain nitroalkane **1b–1f**. The yield of **1b–1d** was calculated based on the amount of 1,1-diphenylnitroethene, while that of **1e** and **1f** was calculated based on diol and triol units, respectively.

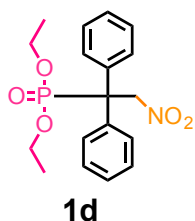
**1b**



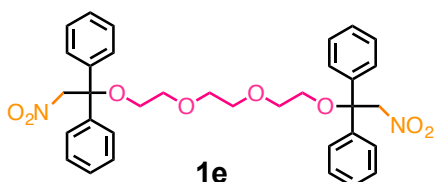
Sodium hydride (0.21 g, 8.6 mmol), triethylene glycol monomethyl ether (0.59 g, 7.2 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (1.4 g, 3.6 mmol) and dry THF (15 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 2/1) to obtain **1b** in 93% yield (1.1 g) as a colorless viscous liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ), 3.72 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 3.68–3.64 (m, 6H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 3.53–3.50 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{O}-$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.0, 128.4, 128.1, 126.7, 81.6, 80.1, 71.9, 70.7, 70.6, 70.5, 70.0, 62.8, 59.0 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 390.1917; found, 390.1919.

**1c**

Sodium hydride (0.21 g, 8.6 mmol), 1-dodecanethiol (0.84 g, 7.2 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (1.4 g, 4.2 mmol) and dry THF (20 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/dichloromethane: 2/1) to obtain **1c** in 92% yield (1.7 g) as a colorless liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.26 (m, 10H, Ph-H), 5.32 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ), 2.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 1.36–1.10 (m, 20H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.9, 128.4, 128.1, 127.7, 83.3, 58.5, 31.9, 30.0, 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.8, 28.4, 22.6, 14.0 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$ , 427.2545; found, 427.2542.

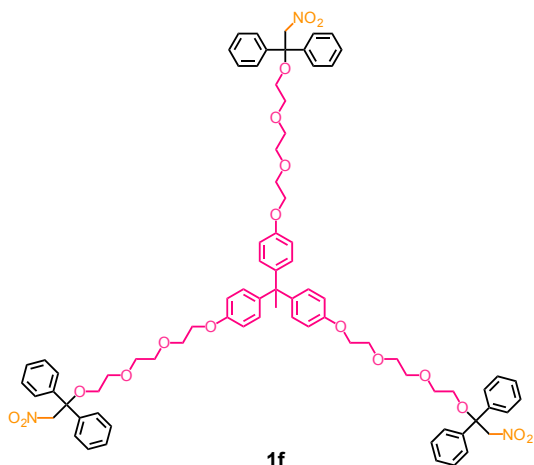
**1d**

Sodium hydride (0.83 g, 35 mmol), diethyl phosphite (2.0 g, 15 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (2.7 g, 12 mmol) and dry THF (80 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/1) to obtain **1d** in 88% yield (4.2 g) as a white solid: mp 75.3–76.1 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55–7.52 (m, 4H, Ph-H), 7.36–7.30 (m, 6H, Ph-H), 5.15 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 8.8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ), 3.92–3.70 (m, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 1.15 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.2 ( $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 129.8 ( $^3J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 128.1, 127.8, 78.8 (m), 63.8 (m), 55.1 ( $^1J_{\text{CP}} = 135$  Hz), 16.2 (m) ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 364.1314; found, 364.1312.

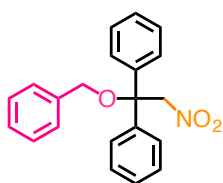
**1e**

Sodium hydride (0.43 g, 18 mmol), triethylene glycol (0.75 g, 5.0 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (2.7 g, 12 mmol) and dry DMF (30 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/2) to obtain **1e** in 82% yield (2.5 g) as a yellow viscosity liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.25 (m, 20H, Ph-H), 5.32 (s, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ), 3.72 (t, 4H,  $J = 5.7$  Hz,  $-\text{C}-\text{O}-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.65 (s, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}-$ ), 3.51 (t, 4H,  $J = 5.7$  Hz,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1, 128.4, 128.1, 126.8, 81.7, 80.1, 70.7, 70.1, 62.9 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 601.2550; found, 601.2550.

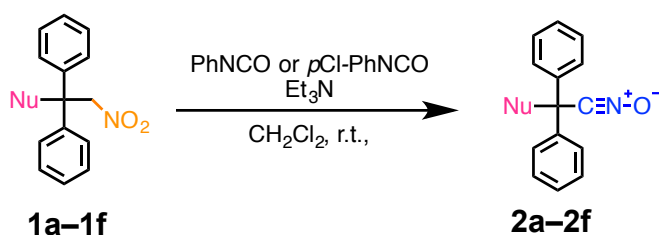
**1f**

Sodium hydride (1.1 g, 45 mmol), **A** (3.5 g 5.0 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (10 g, 23 mmol) and dry DMF (60 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/1) to obtain **1f** in 65% yield (4.5 g) as a yellow viscosity liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.24 (m, 30H, Ph-H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 5.32 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$ ), 4.10–4.06 (m, 6H, Ph-O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.85–3.82 (m, 6H, Ph-O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.74–3.67 (m, 18H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.53–3.50 (m, 6H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}-\text{C}-$ ), 2.10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7, 141.9, 141.1, 129.5, 128.3, 128.0, 126.7, 113.7, 81.6, 80.1, 70.8, 70.7, 70.1, 69.7, 67.3, 62.9, 50.5 30.7 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{80}\text{H}_{88}\text{N}_3\text{O}_{18}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1378.6063; found, 1378.6066.

**1benzyl****1benzyl**

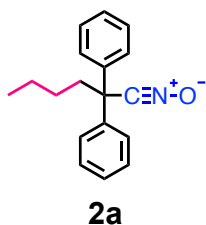
Sodium hydride (0.21 g, 8.6 mmol), benzylalcohol (0.78 g 7.2 mmol), 1,1-diphenylnitroethene (0.68 g, 3.0 mmol) and dry DMF (10 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 7/1) to obtain **1benzyl** in 42% yield (0.85 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 10H, Ph-H), 5.46 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$ ), 4.45 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ) ppm;

Typical experimental procedure for the synthesis of **2a–2f**



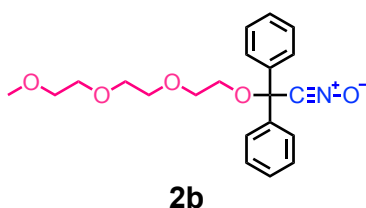
To a solution of nitroalkane **1a–1f** and triethylamine in dry dichloromethane was added phenyl isocyanate derivatives at room temperature under argon atmosphere. After the consumption of **1a–1f**, generated phenylurea derivative was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was purified by a silica gel column chromatography or preparative GPC to obtain stable nitrile *N*-oxide **2a–2f**.

**2a**

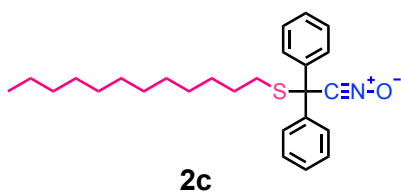


**1a** (1.8 g, 6.2 mmol), triethylamine (2.5 g, 25 mmol), phenylisocyanate (2.2 g, 18 mmol) and dry dichloromethane (60 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/10) to obtain **2a** in 74% yield (1.2 g) as a colorless viscous liquid. Chemical data have been reported by previous literature.<sup>12)</sup>

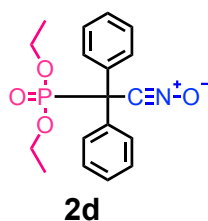
**2b**



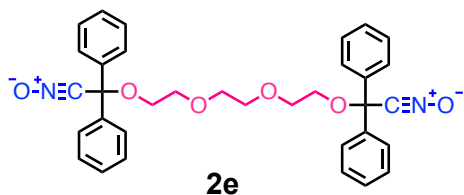
**1b** (1.1 g, 2.8 mmol), triethylamine (0.82 g, 8.1 mmol), phenylisocyanate (0.64 g, 5.4 mmol) and dry dichloromethane (20 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 4/1) and preparative GPC (CHCl<sub>3</sub>) to obtain **2b** in 48% yield (0.48 g) as a colorless viscous liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44–7.42 (m, 4H, Ph-H), 7.38–7.32 (m, 6H, Ph-H), 3.75 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, –C–O–CH<sub>2</sub>), 3.68–3.64 (m, 6H, –O–CH<sub>2</sub>–), 3.55–3.53 (m, 4H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–O–CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>–O–) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.4, 128.9, 128.7, 126.4, 84.2, 71.9, 70.8, 70.7, 70.6, 69.8, 66.0, 59.0 ppm; IR (NaCl): ν 2275 (CNO) cm<sup>-1</sup>; FAB-HRMS (*m/z*) calc'd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 390.1917; found, 390.1919.

**2c**

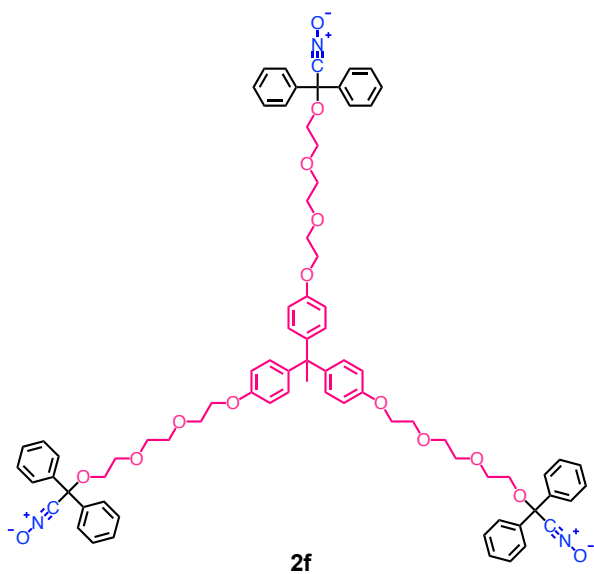
**1c** (1.2 g, 2.5 mmol), triethylamine (0.82 g, 8.1 mmol), phenylisocyanate (0.64 g, 5.4 mmol) and dry dichloromethane (20 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 4/1) to obtain **2c** in 95% yield (1.1 g) as a colorless liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55–7.51 (m, 4H, Ph-H), 7.55–7.51 (m, 4H, Ph-H), 2.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 1.58–1.54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.26–1.11 (m, 18H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 128.8, 128.6, 127.4, 57.2, 32.7, 31.9, 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 28.1, 22.7, 14.1 ppm; IR (NaCl):  $\nu$  2288 (CNO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410.2508; found, 410.2522.

**2d**

**1d** (0.91 g, 2.5 mmol), triethylamine (0.76 g, 8.0 mmol), phenylisocyanate (0.60 g, 5.0 mmol) and dry dichloromethane (20 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane) to obtain **2d** in 67% yield (1.1 g) as a white solid: mp 122.4–123.3 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72–7.68 (m, 4H, Ph-H), 7.42–7.38 (m, 6H, Ph-H), 4.21–3.28 (m, 4H, O- $\text{CH}_2-$ ), 1.21 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.7 ( $^2J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz), 128.7, 128.5 ( $^3J_{\text{CP}} = 1.6$  Hz), 128.4, 64.6 ( $^2J_{\text{CP}} = 7.5$  Hz), 53.4 ( $^1J_{\text{CP}} = 142$  Hz), 16.2 ( $^3J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.7 (s,  $\text{P}=\text{O}$ ) ppm; IR (NaCl):  $\nu$  2309 (CNO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 346.1208; found, 346.1206. Recrystallization of **2d** from tetrahydrofuran led to the formation of single crystal. Crystal data of **2d**:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ ,  $M_w = 345.33$ , colorless crystal,  $0.42 \times 0.40 \times 0.24$  mm, monoclinic, space group  $P2_1/n$  (#14),  $Z = 4$ ,  $a = 7.8028(14)$  Å,  $b = 15.146(3)$  Å,  $c = 14.654(3)$  Å,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 97.591(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$ ,  $V = 1716.6(5)$  Å<sup>3</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.336$  g  $\text{cm}^{-3}$ ,  $\mu = 0.1814$  mm<sup>-1</sup>,  $T = 123$  K,  $F(000) = 728$ ; 13478 reflections measured, of which 3892 were unique ( $R_{\text{int}} = 0.0430$ ). 237 refined parameters, final  $R1 = 0.0464$  for reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $wR2 = 0.1106$  (all data),  $\text{GOF} = 1.000$ . Final largest diffraction peak and hole: 0.94 and  $-0.36$  e Å<sup>-3</sup>. CCDC deposition number: CCDC-1514228.

**2e**

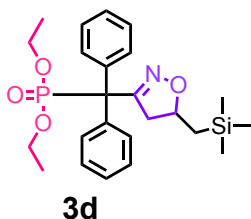
**1e** (2.0 g, 3.3 mmol), triethylamine (20 g, 20 mmol), *p*-chlorophenylisocyanate (2.1 g, 14 mmol) and dry dichloromethane (80 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/3) to obtain **2e** in 59% yield (1.1 g) as a colorless viscous liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43–7.41 (m, 8H, Ph–H), 7.36–7.30 (m, 12H, Ph–H), 3.75 (t, 4H,  $J = 5.0$  Hz, –C–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 3.68 (s, 4H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–), 3.63 (t, 4H,  $J = 5.0$  Hz, –C–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.3, 128.9, 126.6, 126.4, 84.2, 70.8, 69.9, 66.0 ppm; IR (NaCl):  $\nu$  2275 (CNO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 565.2339; found, 565.2356.

**2f**

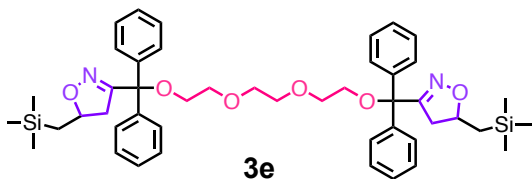
**1f** (4.4 g 3.2 mmol), triethylamine (5.5 g, 54 mmol), *p*-chlorophenylisocyanate (4.4 g, 29 mmol) and dry dichloromethane (100 mL) were used for preparation. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 1/1) to obtain **2f** in 65% yield (2.7 g) as a yellow viscosity liquid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43–7.42 (m, 12H, Ph–H), 7.36–7.30 (m, 18H, Ph–H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph–H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph–H), 4.10–4.08 (m, 6H, Ph–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 3.87–3.84 (m, 6H, Ph–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 3.78–3.69 (m, 18H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 3.67–3.64 (m, 6H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–C–), 2.10 (s, 3H, –CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7, 141.9, 140.3, 129.5, 128.9, 128.7, 126.4, 113.6, 84.2, 70.8 (2C), 69.8 (2C), 67.2, 66.0, 50.5, 30.7 ppm; IR (NaCl):  $\nu$  2275 (CNO)  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{80}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{15}$   $[\text{M}]^+$ , 1321.5668; found, 1323.5711.



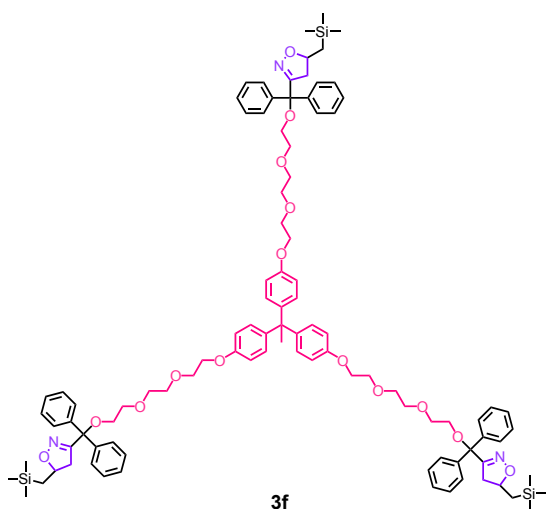
$[M+H]^+$ , 524.3382; found, 524.3372.

**3d**

**2d** (0.13 g, 0.38 mmol) and **4** (0.43 g, 3.8 mmol) were used for reaction. The reaction mixture was dried to give **3d** in >99% yield (0.17 g);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.45 (m, 4H, Ph-H), 7.33–7.31 (m, 6H, Ph-H), 4.78–4.69 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 4.18–3.98 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.96–3.80 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.98–2.92 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.52–2.48 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 1.25–1.16 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 1.18 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99–0.92 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9 ( $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 137.7 ( $^2J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz), 137.6 ( $^2J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz), 130.3 ( $^3J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 130.1 ( $^3J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 127.9, 127.4, 79.7, 63.4 ( $^2J_{\text{CP}} = 7.4$  Hz), 63.2 ( $^2J_{\text{CP}} = 7.4$  Hz), 58.6, 40.6 ( $^1J_{\text{CP}} = 138$  Hz), 44.4, 23.9, 16.0 ( $^3J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz), -1.16 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{PSi}$   $[M+H]^+$ , 460.2073; found, 460.2072.

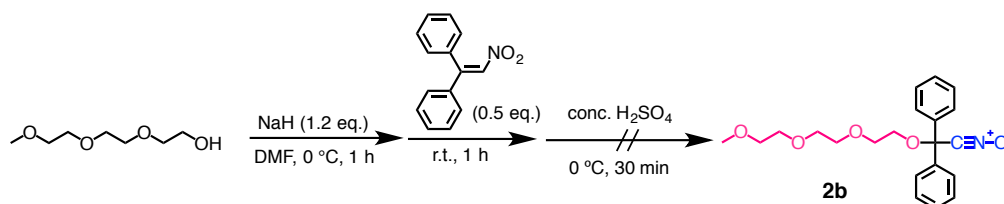
**3e**

**2e** (28 mg, 0.05 mmol) and **4** (0.17 g, 1.5 mmol) were used for reaction. The reaction mixture was dried to give **3e** in >99% yield (39 mg);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.54 (m, 8H, Ph-H), 7.31–7.21 (m, 12H, Ph-H), 4.63–4.57 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 3.68 (t, 4H,  $J = 4.9$  Hz,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.65 (s, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.37 (t, 4H,  $J = 4.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 2.97–2.90 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.40–2.34 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 1.10–1.05 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.84–0.79 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 141.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 82.9, 79.2, 70.8, 70.5, 64.2, 42.8, 24.0, -1.15 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{64}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_3$   $[M+H]^+$ , 794.4068; found, 793.4039.

**3f**

**2f** (66 mg, 0.05 mmol) and **4** (0.17 g, 1.5 mmol) were used for reaction. The reaction mixture was dried to give **3f** in >99% yield (83 mg);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.54 (m, 12H, Ph-H), 7.33–7.20 (m, 18H, Ph-H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ph-H), 4.65–4.60 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 4.10–4.06 (m, 6H,  $-\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.85–3.82 (m, 6H,  $-\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.74–3.67 (m, 18H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.64–3.63 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-$ ), 3.00–2.93 (m, 3H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.42–2.36 (m, 3H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11–1.06 (m, 3H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.86–0.80 (m, 3H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 27H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 156.7, 141.5, 126.7, 129.6, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 113.7, 83.0, 79.2, 70.9, 70.8, 70.5, 69.8, 67.3, 64.0, 50.6, 42.9, 24.0, -1.05 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $\text{C}_{98}\text{H}_{123}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{Si}_3$   $[\text{M}]^+$ , 1665.8286; found, 1665.8194.

### One-pot synthesis of **2b**



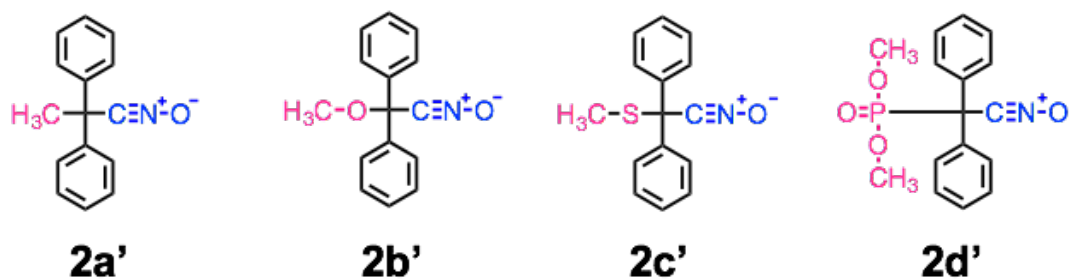
Sodium hydride (0.3 g, 13 mmol) was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry THF (15 mL) was added followed by the dropwise addition of the solution of triethylene glycol monomethyl ether (0.98 g, 6.0 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a solution of 1,1-diphenylnitroethene (1.1 g, 5.0 mmol) in dry THF (10 mL). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction was cold to 0 °C and quenched by a  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.9 g, 50 mmol). The mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. **2b** was not obtained.

### Kinetics of cycloaddition using stable nitrile *N*-oxides

Stable nitrile *N*-oxide **2a–2d** and excess amount of allyltrimethylsilane **4** were dissolved in  $\text{CDCl}_3$  at 30 °C. The proceeding of reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR using a mesitylene as a standard. Rate constant of reaction was calculated by pseudo-first-order kinetic plot.

DFT calculation

The density functional theory (DFT) calculation was carried out using Gaussian 09. The structure of **2a–2d** were simplified to save CPU time. The long-alkyl and ethylene oxide chains were replaced to methyl groups as shown below (**2a'–2d'**). The geometry optimization and vibrational frequency calculations in vacuo were performed with B3LYP/6-31G\* level. The theoretical and observation IR absorption of CNO were shown in Table S2-1. The difference of theoretical and observed IR absorption of CNO ( $\Delta_{\text{theo-obs}}$ ) increased accompanied with increasing of the rate constants of 1,3-dipolar cycloaddition with allyltrimethylsilane, although the reason is not clear at present.



**Table S2-1.** Theoretical and observed IR absorption of CNO of **2a'–2d'**

compound	theoretical (cm <sup>-1</sup> )	observed (cm <sup>-1</sup> )	$\Delta_{\text{theo-obs}}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>2a'</b>	2427	2290	137
<b>2b'</b>	2440	2275	165
<b>2c'</b>	2455	2288	167
<b>2e'</b>	2425	2309	116

## 参考文献

- 1) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
- 2) Duffy, J. L.; Kurth, J. A.; Kurth, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1259–1260.
- 3) Yao, C.-F.; Kao, K.-H.; Liu, J.-T.; Chu, C.-M.; Wang, Y.; Chen, W.-C.; Lin, Y.-M.; Lin, W.-W.; Yan, M.-C.; Liu, J.-Y.; Chuang, M.-C.; Shiue, J.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 791–822.
- 4) Lin, W.-W.; Jang, Y.-J.; Wang, Y.; Liu, J.-T.; Hu, S.-R.; Wang, L.-Y.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1984–1991.
- 5) Kamimura, A.; Yoshida, T.; Uno, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11081–11085.
- 6) Huang, K. S.-L.; Lee, E. H.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 499–503.
- 7) Ramachandiran, K.; Karthikeyan, K.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3006–3009.
- 8) Duffy, J. L.; Kurth, J. A.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1259–1260.
- 9) Kao, K. H.; Yang, C. S.; Liu, J. T.; Lin, W. W.; Fang, H. Y.; Yao, C.-F.; Chen, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13997–14014.
- 10) Yan, M.-C.; Liu, J. Y.; Lin, W.-W.; Kao, K.-K.; Liu, J.-T.; Jang, J.-J.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12493–12514.
- 11) Yao, C.-F.; Yang, C.-S.; Fang, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6419–6420.
- 12) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7723–7725.
- 13) 王 晨綱, 東京工業大学 平成26年度博士論文.
- 14) Koyama, Y.; Lee, Y.-G.; Kuroki, S.; Takata, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7038–7042.
- 15) 文字山峻輔, 東京工業大学 平成27年度修士論文.
- 16) Shiro, M.; Yamakawa, M.; Kubota, T.; Koyama, H. *Chem. Commun.* **1968**, 1409–1410.
- 17) Shiro, M.; Yamakawa, M.; Kubota, T. *Acta Crystallogr.* **1979**, *B35*, 712–716.
- 18) Stoyanovich, F. M.; Krayushkin, M. M.; Mamaeva, O. O. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 39–44.
- 19) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *34*, 2717–2720.
- 20) Inoue, Y.; Araki, K.; Shiraishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3079–3083.
- 21) Gelli, G.; Cadoni, E.; Deriu, A.; *J. Chem. Soc. Parkin. Trans.* **1990**, *2*, 245–249.

## 第 3 章

末端官能基化による  
高分子ニトリル *N*-オキシドの合成と  
クリック反応による高分子連結

## 第1節 緒言

ポリエチレングリコール(PEG)は両親媒(水溶性)を示す代表的なポリマーであり、生物学や材料科学の分野で広く利用されている。PEGは化学的に安定であり、非毒性かつ非免疫原性を持つために生体適合性が高く、生物学的にも有用な高分子である<sup>1)-3)</sup>。タンパク質など他の高分子にPEG構造を導入することをPEG化(pegylation)と呼び、連結した化合物に有機溶媒と水の両方に対する溶解性を高める<sup>4),5)</sup>。高分子材料としては、疎水性のセグメントと組み合わせることで溶液中ではミセルやベシクル、固体中ではマイクロ相分離構造を誘発するため、これまでにPEGを親水性ビルディングブロックとした多数のブロックポリマー及びグラフトポリマーが合成されている<sup>6)-9)</sup>。

PEG化における最大の課題は、その対象へのPEG構造の導入法である。特に生物学においては高分子量のペプチドに対して反応媒体が水であるため、水中でも効率的に進行する反応が必須である。そのためPEG化にはクリック反応が頻繁に用いられる。例えば、CuAACに用いるアジド基を有するPEG、D.A.反応に用いるマレイミド構造を有するもの、チオール-エン反応が可能なチオール基を有するものが報告されている<sup>10),11)</sup>。

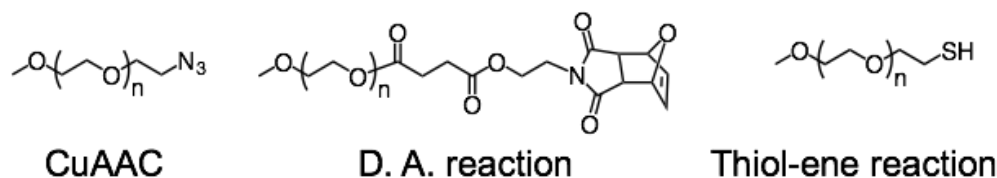
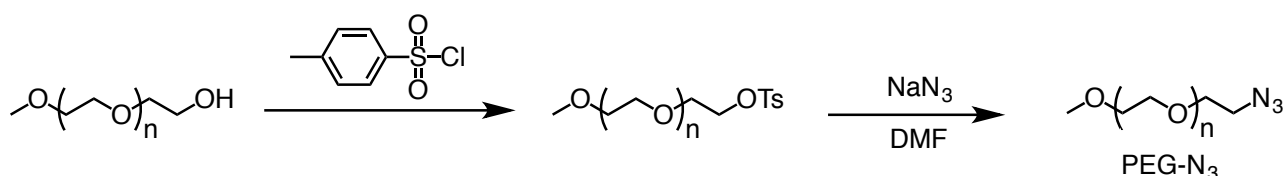


Figure 3-1. Typical structures of functionalized PEG for click reactions

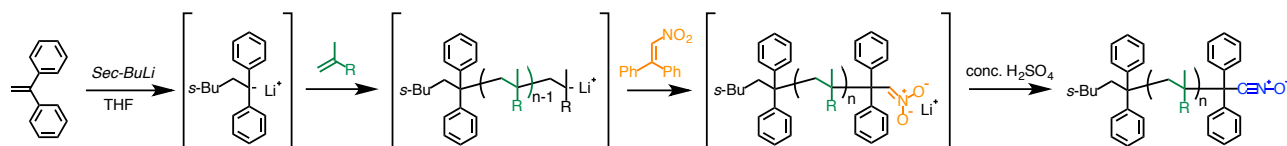
クリック反応の中でもアルキンとアジドを用いたCuAACは高分子に対するPEGセグメントの連結法としてよく用いられる<sup>12)-14)</sup>。しかし、反応の促進に銅触媒を必要とするため、一価の銅種から生じる活性酸素の毒性が問題となる生体系での使用は大きな制約を受ける。一方で、銅触媒を必要としない歪んだアルキンとアジドのクリック反応(SPAAC)が報告されて以来、生体系へ応用可能な分子ツールとして広く利用されている。有機アジド化合物は、アジ化ナトリウムとハロゲン化アルキル類との $S_N2$ 反応や、トリフルオロメタンスルホニルアジドと一級アミン類による合成が一般的である<sup>15),16)</sup>。PEGへのアジド基の導入には、PEGトシラートとアジ化ナトリウムの $S_N2$ 反応が一般的に用いられており(Scheme 3-1)、PEG- $N_3$ を用いた多様な特殊構造高分子が合成されている。



Scheme 3-1. Synthesis of PEG- $N_3$

しかしながら第1章で示したように、CuAACはアジドの爆発性や銅の生成物への残留は解決すべき課題の1つである。銅フリーのSPAACも非常に有用であるものの、適用可能なアルキンの構造には制限がある。本章で扱うニトリル *N*-オキシドは無触媒で反応が可能であるだけでなく、反応媒体を選ばずに反応が進行する。加えて様々な不飽和結合と反応が可能であるため、修飾する対象の化合物の構造にも多様性がある。これらの性質は高分子連結、とりわけ高分子のPEG化に非常に有用であり、PEG構造を有する高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤の合成は意義深いと言える。

安定に単離することが可能な高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤の合成に関して、Takata らはリビングアニオン重合の活性末端をニトロオレフィン化合物へ Michael 付加させ、過剰量の濃硫酸で脱水することでビニルモノマーに由来する主鎖構造の高分子ニトリル *N*-オキシドをワンポットで合成している (Scheme 3-2)<sup>17)</sup>。これは第2章で説明しているブチルリチウムを用いたニトリル *N*-オキシドのワンポット合成を踏襲しており、この合成法のポイントは重合活性種を直接ニトリル *N*-オキシド部位の合成に用いていることである。しかしながら、精密さが求められるリビングアニオン重合において生成した高分子の全ての末端を官能基化するためには、厳密に精製された試薬と正確なハンドリングが求められる。また、スチレン等の芳香族含有モノマー単一からなる安定高分子ニトリル *N*-オキシドの合成は未だに達成されておらず、これらの課題を解決するには新たな高分子末端へのニトリル *N*-オキシド基の導入法の開発が必要である。



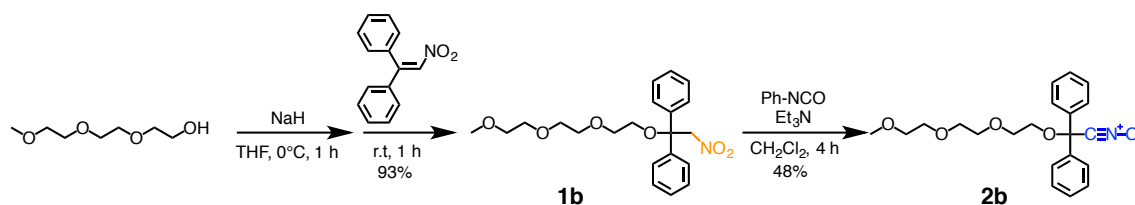
**Scheme 3-2.** Synthetic pathway polymer nitrile *N*-oxide via the living anionic polymerization

クリック反応剤としてのニトリル *N*-オキシドの性質は PEG 化の要求に非常に適合しているが、これまでニトリル *N*-オキシドの高分子への導入法がリビングアニオン重合に限られていたためその適用は困難であった。しかしながら、第2章で確立したヘテロ原子含有ニトリル *N*-オキシドの合成では、ニトロアルカンを経由する段階的な合成法によりヘテロ原子求核剤を用いることが可能である。このニトロオレフィンに対する共役付加は非常に高収率で進行するため、高分子末端のような反応性の低い求核種でもニトロアルカンの合成が可能であると考えられ、高分子末端を直接修飾する高分子ニトリル *N*-オキシドの合成法に適した系であると考えられる。このような合成が達成されれば、例えば PEG だけではなく末端に求核種を有するあらゆる高分子に適用可能になると期待できる。また、ここで得られた高分子ニトリル *N*-オキシドを用いたクリック反応による高分子連結を検討することで、そのクリック反応剤としての有用性が示されると考えられる。特に無触媒反応で特殊構造高分子が得られれば、ニトリル *N*-オキシドの特性を活かした高効率な分子連結として非常に興味深い。

このような背景、期待を踏まえ、本章では高分子末端官能基化による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成を目的として研究を行った。また、無触媒クリック高分子連結によるジブロックコポリマーやスターポリマーの合成についても検討した。

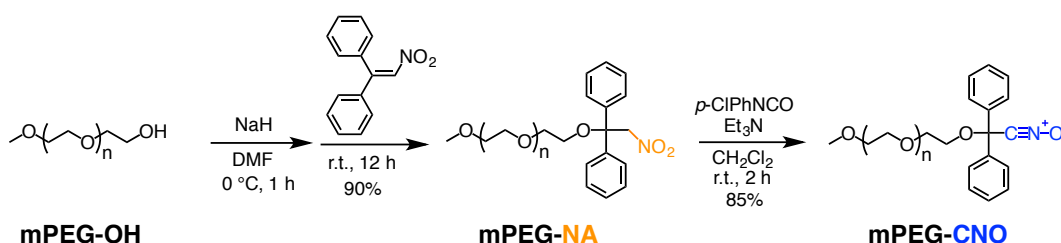
## 第2節 高分子末端官能基化による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成

高分子末端を修飾するには高収率の反応が必須である。第2章のニトロアルカン合成とそれに続く脱水反応によるニトリル *N*-オキシド合成では、一段階目のヘテロ原子を求核剤とした1,1-ジフェニルニトロエテンに対する共役付加、中でも **1b** においては単離収率 93%でニトロアルカンが得られており、アルコキシドは共役付加のドナーとして有用であることが示されている(Scheme 3-3)。そこでまず、この反応を高分子の末端に適用することとした。



Scheme 3-3. Synthesis of **2b**

ニトロアルカンの合成及びニトリル *N*-オキシド化の変換の条件は第2章の条件を参考にした。末端に水酸基を一つ有するポリエチレングリコールモノメチルエーテル(mPEG-OH) ( $M_n$  2000)と過剰量の NaH、1,1-ジフェニルニトロエテンを用いて共役付加反応を行った。酢酸で反応を停止し、分液操作、ジエチルエーテルを用いた再沈殿によって精製することで末端にニトロアルカン構造を有する mPEG-NA を得た。さらにこのニトロアルカンに *p*-クロロフェニルイソシアネート、トリエチルアミンを用いた脱水反応を行うことでニトリル *N*-オキシド化が進行し、再沈殿、分取 GPC により過剰の試薬を除くことで PEG を主鎖構造に持つ高分子ニトリル *N*-オキシド(mPEG-CNO)を高収率で得た(Scheme 3-4)。構造は  $^1\text{H}$  NMR、GPC、IR、MALDI-TOF MS によって確認した。



Scheme 3-4. Synthesis of mPEG-CNO

Figure 3-2 (a)に示す  $^1\text{H}$  NMR からはモデル反応となりえるトリエチレングリコールを用いた場合(**1b**)と同様の化学シフトにニトロアルカンに起因するピーク  $\delta$  が確認された。またニトリル *N*-オキシド化後 (Figure 3-2 (b))にはこのピークは完全に消失したことから反応の進行を確認した。Figure 3-3 に示す IR からは、**2a** と場合と同様の領域にニトリル *N*-オキシドに起因する吸収が見られた。また mPEG-CNO は **2b** と比較して相対的にニトリル *N*-オキシドの吸収が小さくなったが、これは高分子の末端に一つだけニトリル *N*-オキシド基が導入されているためだと考えられる。

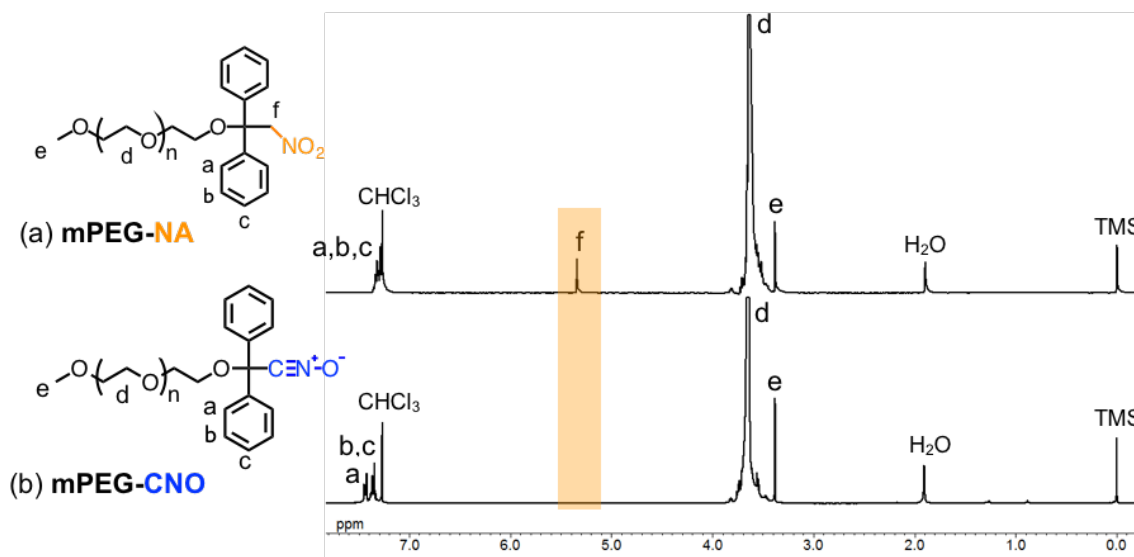


Figure 3-2.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) mPEG-NA and (b) mPEG-CNO (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

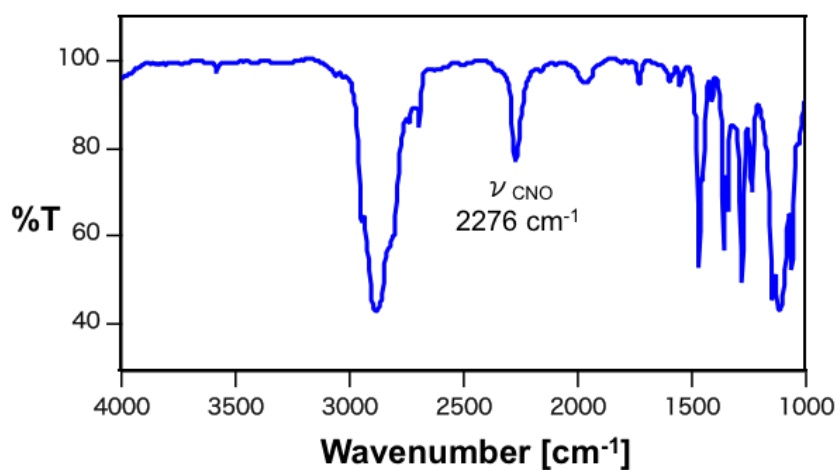
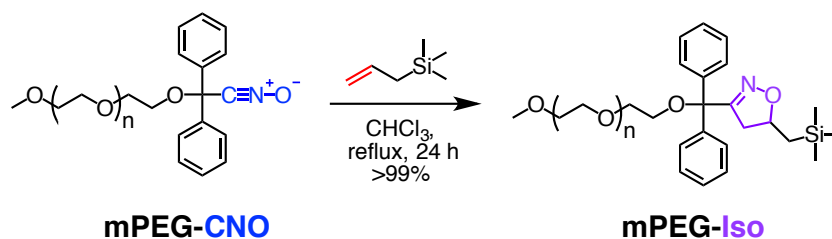


Figure 3-3. FT-IR spectrum of mPEG-CNO (NaCl)

また **2a** の場合と同様に高分子末端へのニトリル *N*-オキシドの導入を確認するため、アリルトリメチルシランとクリック反応を検討した(Scheme 3-5)。付加反応後に生成したイソオキサゾリン環が $^1\text{H}$  NMRにより確認され(Figure 3-4)、付加したトリメチルシランのトリメチルシリル基とフェニル基の積分比が理論値と一致したことからニトリル *N*-オキシドの高分子末端への導入が確認された。



Scheme 3-5. Model reaction of mPEG-CNO

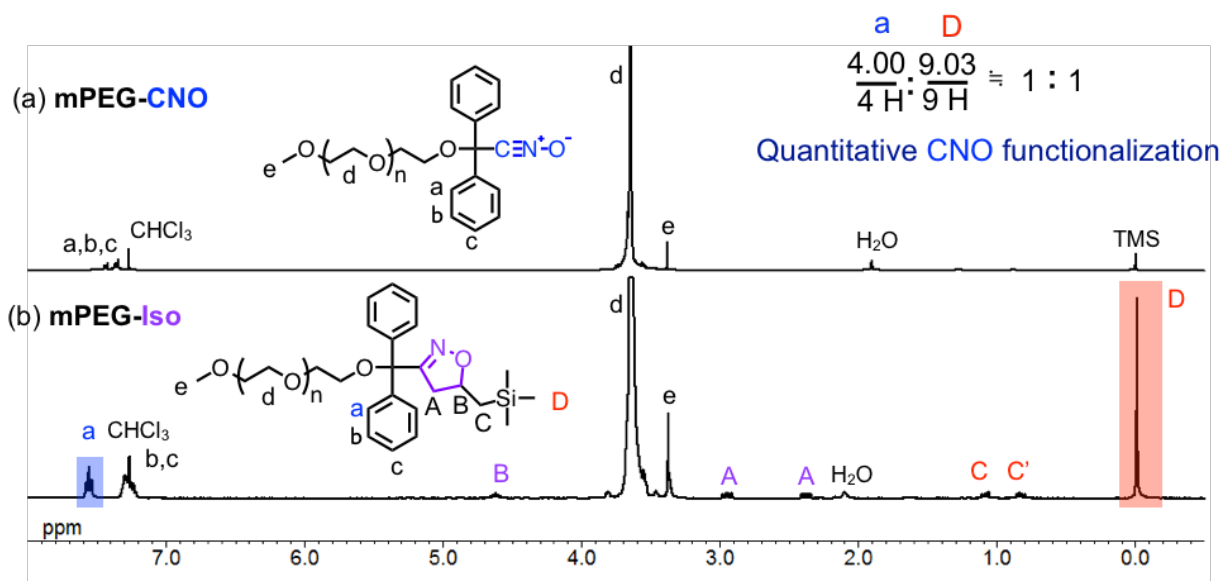


Figure 3-4.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) mPEG-CNO and (b) mPEG-Iso (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

この結果は MALDI-TOF MS から支持された(Figure 3-5)。各ポリマーの MALDI-TOF MS 測定の結果、高分子末端への共役付加によるニトロアルカンの導入、脱水反応によるニトリル *N*-オキシド化及びアリルトリメチルシランの付加反応に起因するピークシフトが観測された。また、得られたピークは理論値と一致しただけでは無く、全て単一の繰り返し単位を持っており、帰属不能なピークなども見られないことから末端が官能基化された高分子ニトリル *N*-オキシドが得られたことがわかった(Figure 3-6)。

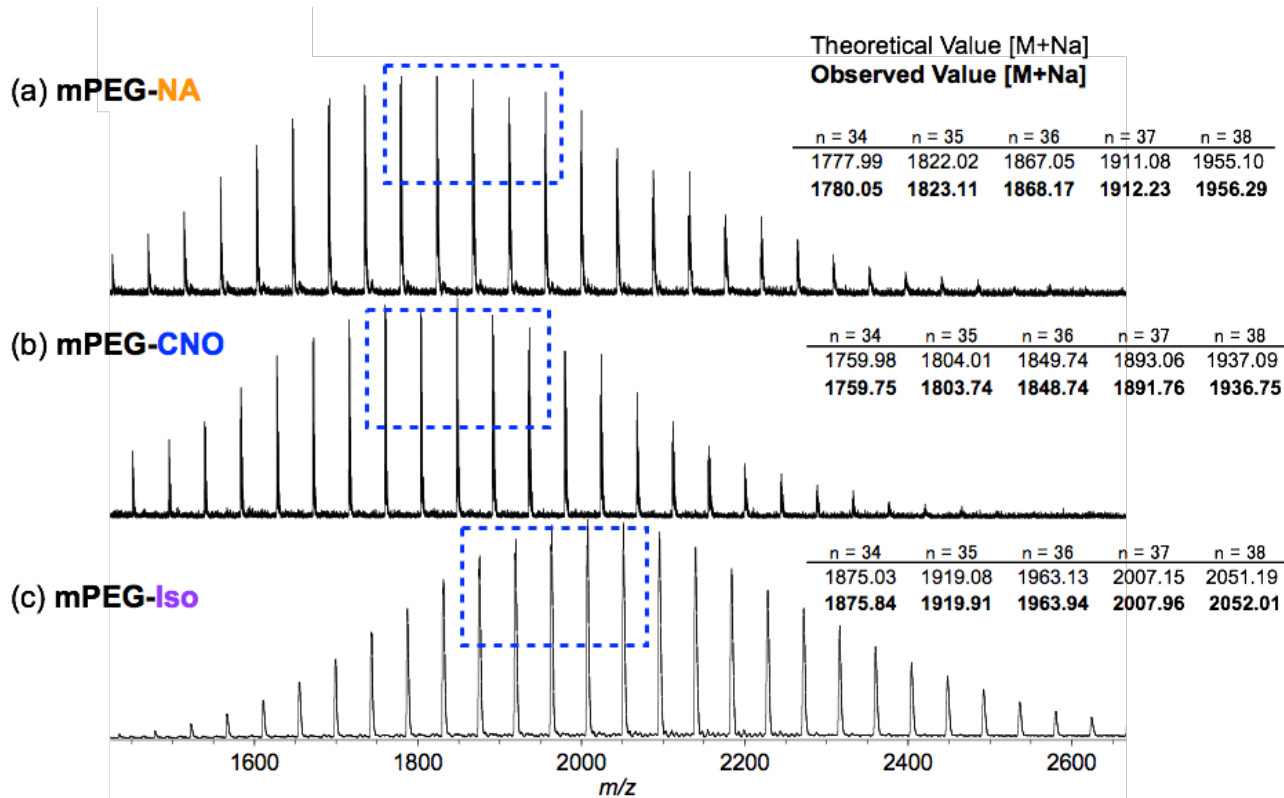


Figure 3-5. MALDI-TOF MS spectra of (a) mPEG-NA, (b) mPEG-CNO, and (c) mPEG-Iso

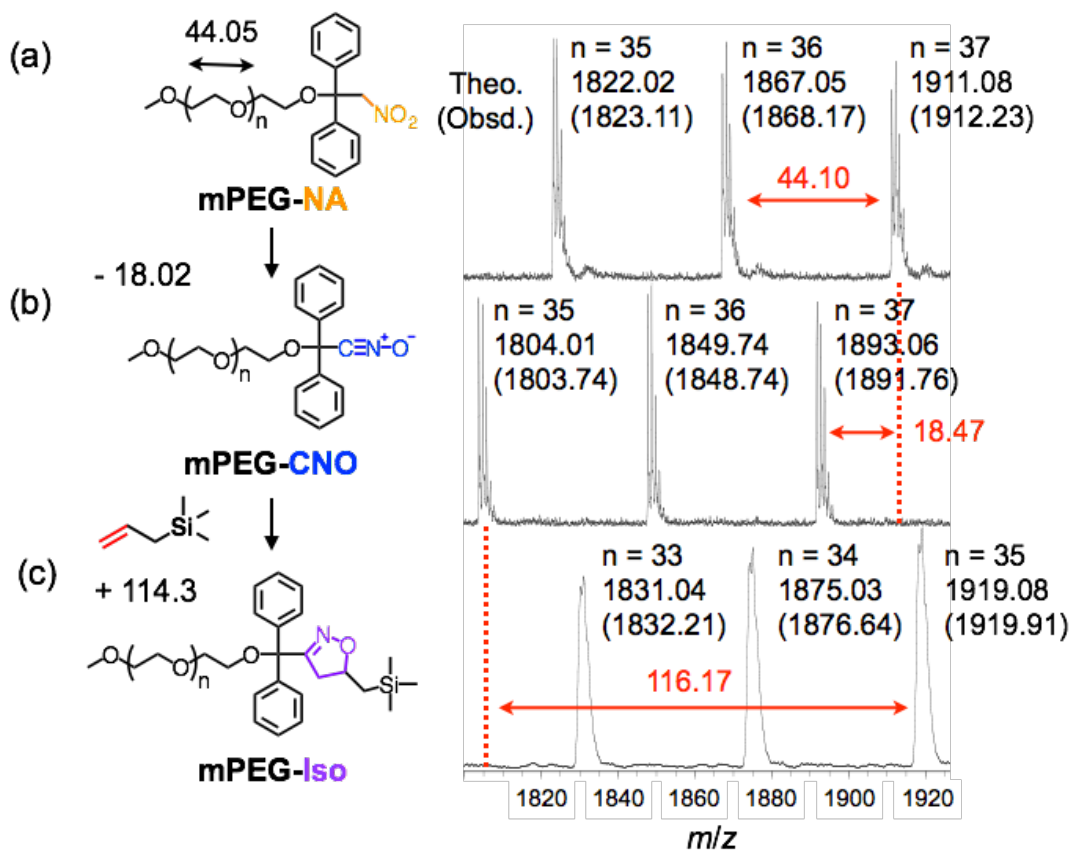


Figure 3-6. Partial MALDI-TOF MS spectra of (a) mPEG-NA, (b) mPEG-CNO, and (c) mPEG-Iso

次に、mPEG-OH、mPEG-CNOのTGA、DSC測定を行った。TGA測定では、原料のmPEG-OHに比べて熱分解温度が減少した。これは導入されたニトリル *N*-オキソ基を含む末端構造に由来すると考えられる (Figure 3-7)。DSC測定から原料よりもわずかに低い温度に融解ピークが見られた (Figure 3-8)。またGPC測定からは各反応においても原料のmPEG-OHをトレースした単峰性のピークが見られたことから、主鎖の分解などの副反応無く目的物が得られたと考えられる (Figure 3-9)。

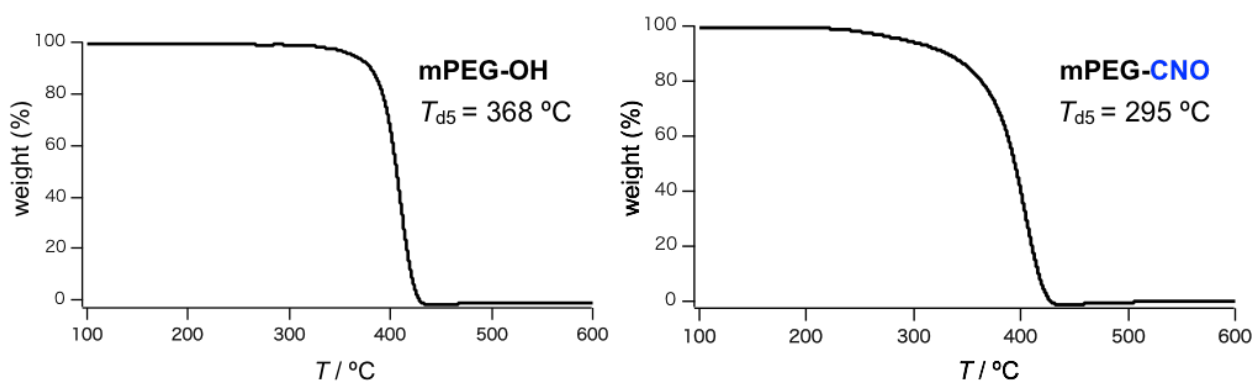


Figure 3-7. TGA ( $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , under  $\text{N}_2$ ) charts of (a) mPEG-OH and (b) mPEG-CNO

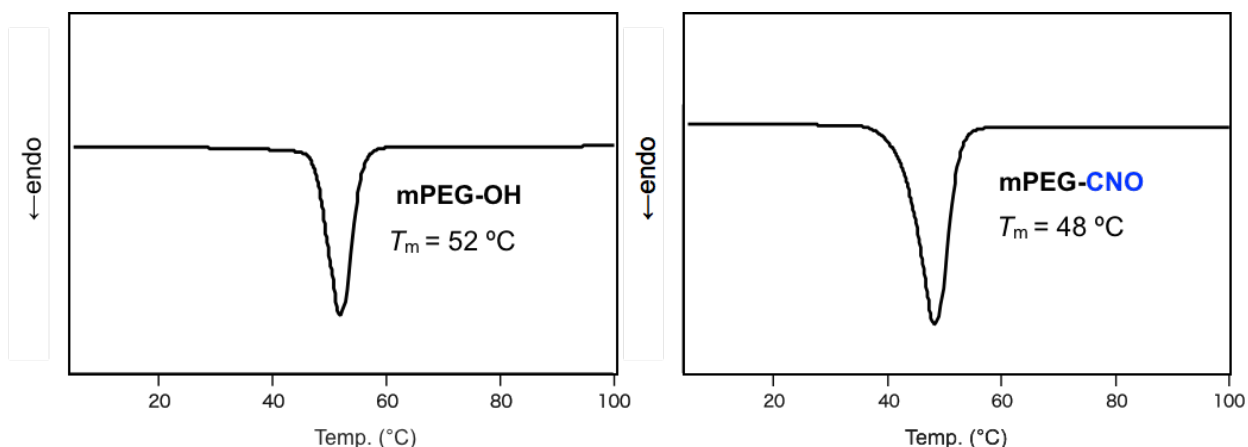


Figure 3-8. DSC ( $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , 2nd heating under  $\text{N}_2$ ) charts of (a) mPEG-OH and (b) mPEG-CNO

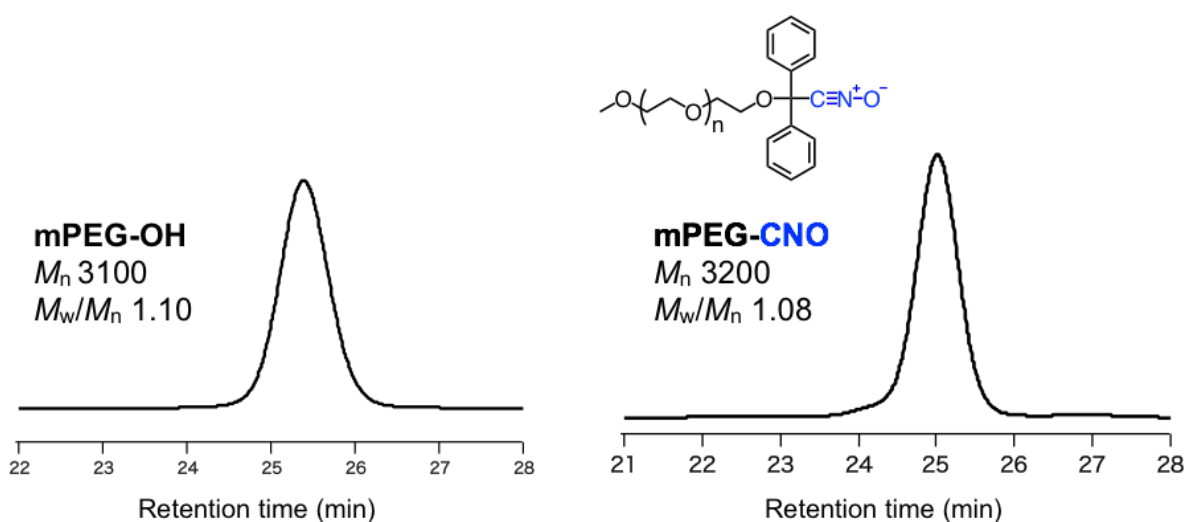


Figure 3-9. GPC charts of mPEG-OH and mPEG-CNO  
(PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0\text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

続いて、高分子ニトリル *N*-オキシドの安定性を評価した。mPEG-CNO を  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  で静置したところ、およそ 4 か月後においても IR ではニトリル *N*-オキシドの吸収が同程度の強度で残存しており、分解によるイソシアネート等の新たな吸収も見られなかった(Figure 3-10)。また Figure 3-11 の  $^1\text{H NMR}$  では合成した直後と同様のスペクトルを示したことから、mPEG-CNO は低温において 4 か月という長期にわたって安定であるということがわかった。このようにヘテロ原子から合成した高分子ニトリル *N*-オキシドもこれまでのものと同様にその高分子鎖の嵩高さにより安定化されており、ニトリル *N*-オキシドの状態でも長期保存が可能である。またこの合成では前駆体のニトロアルカンが非常に安定であるため、ニトロアルカン状態のまま保存し、使用の際に適宜ニトリル *N*-オキシド化するという手法も有効である。

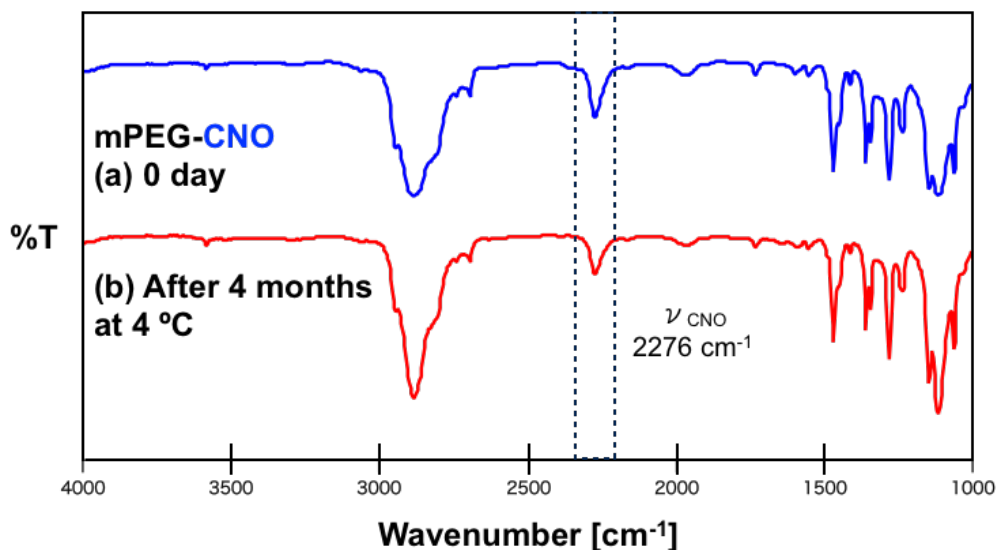


Figure 3-10. FT-IR spectra of (a) mPEG-CNO and (b) mPEG-CNO after standing at 4 °C for 4 months (NaCl)

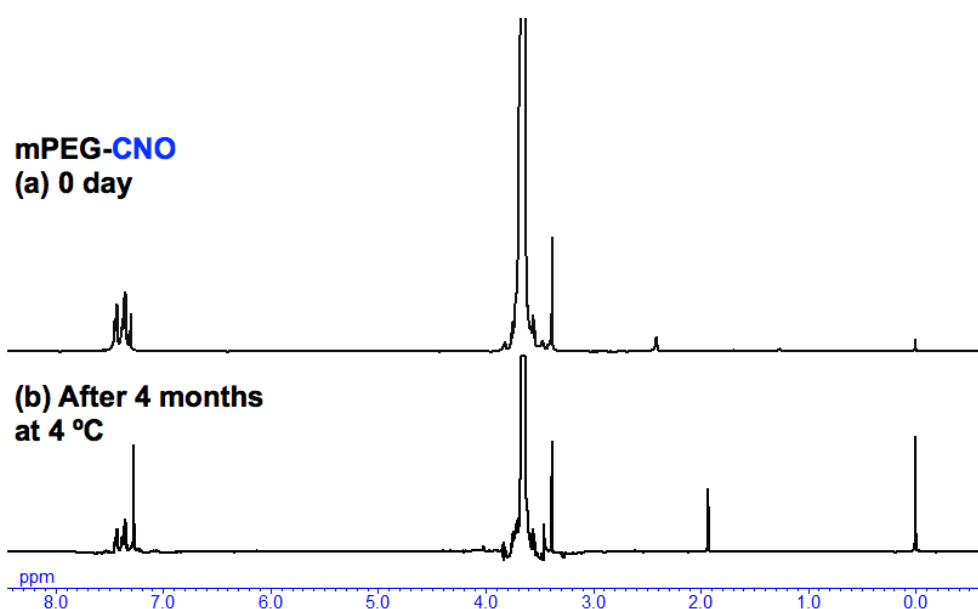


Figure 3-11.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) mPEG-CNO and (b) mPEG-CNO after standing at 4 °C for 4 months (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

また当初の検討では mPEG-CNO の精製に分取 GPC を用いていたが、これはシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いることも可能であった。粗生成物をジエチルエーテルで再沈殿した後、酢酸エチル/クロロホルム(1/1)で流出させ、クロロホルム/メタノール(1/1)へと変化させながら流出させることで mPEG-CNO を得た。 $^1\text{H}$  NMR、GPC から低分子が除けていることを確認した。この方法では出発物質であるポリエチレングリコールモノメチルエーテル( $M_n$  2000) 10 g から mPEG-CNO を 9 g 程度が得られ、大量合成も容易であった。この操作の簡便さも本手法を用いる利点であると言える。

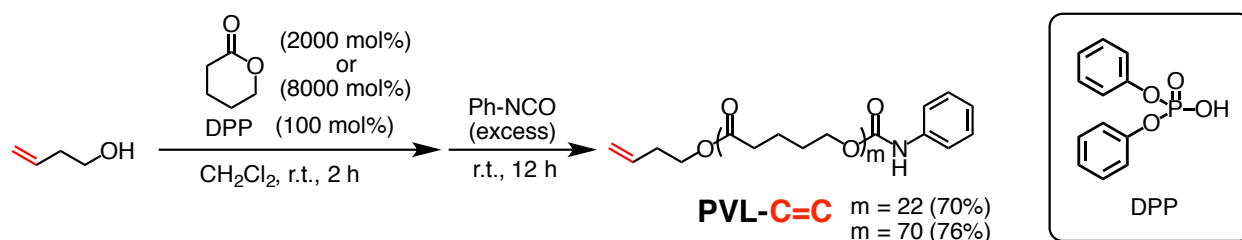
ここまで示したように、高分子末端水酸基を起点とし、ビニルモノマー以外の主鎖に高極性、両親媒性の PEG 鎖を有する構造明確な高分子ニトリル *N*-オキシドの合成を達成した。この高分子ニトリル *N*-オキシドはその高い反応性から、高分子同士の連結も可能となると期待される。次節では高分子同士の連結による簡便なブロック、スターポリマーの合成を検討した。

### 第3節 ニトリル *N*-オキシドのクリック反応による高分子連結

#### 第1項 高分子ニトリル *N*-オキシドを用いたジブロックコポリマーの合成

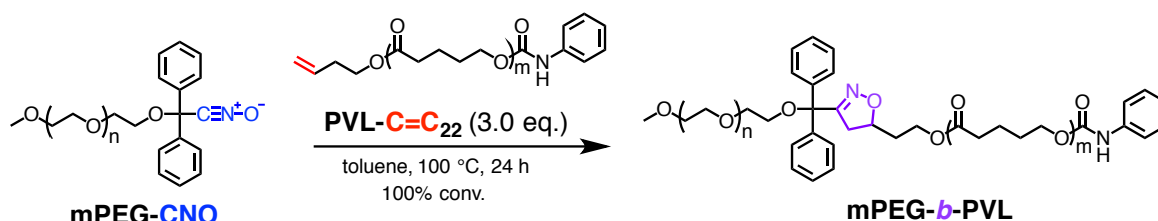
高分子ニトリル *N*-オキシドはその有用性から多様な特殊構造高分子の合成に適用可能であると考えられるが、これまで反応点が複数存在する汎用高分子のグラフト化に用いられたのみであり<sup>17)</sup>、反応性が低い高分子末端同士の反応や立体的に込み入っている基質への高分子鎖の集積は検討されていない。そこで第2節で得られた **mPEG-CNO** を用いた特殊構造高分子の合成を検討することで、その有用性を見出すこととした。

まず、ジブロックコポリマーの合成を検討した。反応相手の末端に C=C 基を有するポリマーはポリ(バレロラクトン)(PVL)を選択した。PEG と PVL のブロックコポリマーは親水性-疎水性の組み合わせの高分子であり、水中でミセルを形成するなど簡単な構造ながら興味深い性質を有している<sup>18)</sup>。加えて PVL は Kakuchi らによって簡便なリング開環重合が報告されており、開始剤であるアルコールの構造を適宜変えることで高分子末端の官能基化が可能である<sup>19)</sup>。本検討ではまず C=C 基を有するアルコールである 3-ブテン-1-オールを開始剤として PVL を合成した(**Scheme 3-6**)。ジクロロメタン中、リン酸ジフェニルを触媒とすることで末端に C=C 基を有する **PVL-C=C** が収率良く得られ、さらに主鎖の分解を防ぐためにフェニルイソシアネートによる末端封鎖反応を行った。<sup>1</sup>H NMR から末端の C=C 基の構造を確認し、分子量の異なる単峰性のポリマーが得られたことを確認した; **PVL-C=C<sub>22</sub>**  $M_{n(\text{GPC})} = 2500$ ,  $DP_m = 22$ ,  $M_w/M_n = 1.32$ ; **PVL-C=C<sub>70</sub>**  $M_{n(\text{GPC})} = 6600$ ,  $DP_m = 70$ ,  $M_w/M_n = 1.15$ 。



**Scheme 3-6.** Synthesis of **PVL-C=C**

続けて **Scheme 3-7** に従い **mPEG-CNO** と 3 等量の分子量の低い末端 C=C 基の **PVL-C=C<sub>22</sub>** からブロックコポリマー **mPEG-*b*-PVL** の合成を試みた。反応後の GPC では高分子両側にピークが移動し、さらに粗生成物の <sup>1</sup>H NMR でイソオキサゾリングと PEG の末端のメチル基 a のピークの積分値が理論値と一致したことで、**mPEG-CNO** が定量的に反応したことを確認した(**Figure 3-12**)。この粗生成物をジエチルエーテルに再沈殿し、得られたブロックポリマーの GPC のピークは単峰性であった(**Figure 3-13**)。しかし <sup>1</sup>H NMR から C=C 基由来のピークが見られ、前駆体の **PVL-C=C<sub>22</sub>** がわずかに残っていることがわかった。おそらく合成した PVL の分子量分布が広いことが原因で原料の高分子側の PVL が完全に除けていないと考えられる。再沈殿溶媒をいくつか検討したが C=C 基のピークは減少せず生成物の量が減るばかりであった。



**Scheme 3-7.** Synthesis of **mPEG-*b*-PVL** using **mPEG-CNO** and **PVL-C=C<sub>22</sub>**

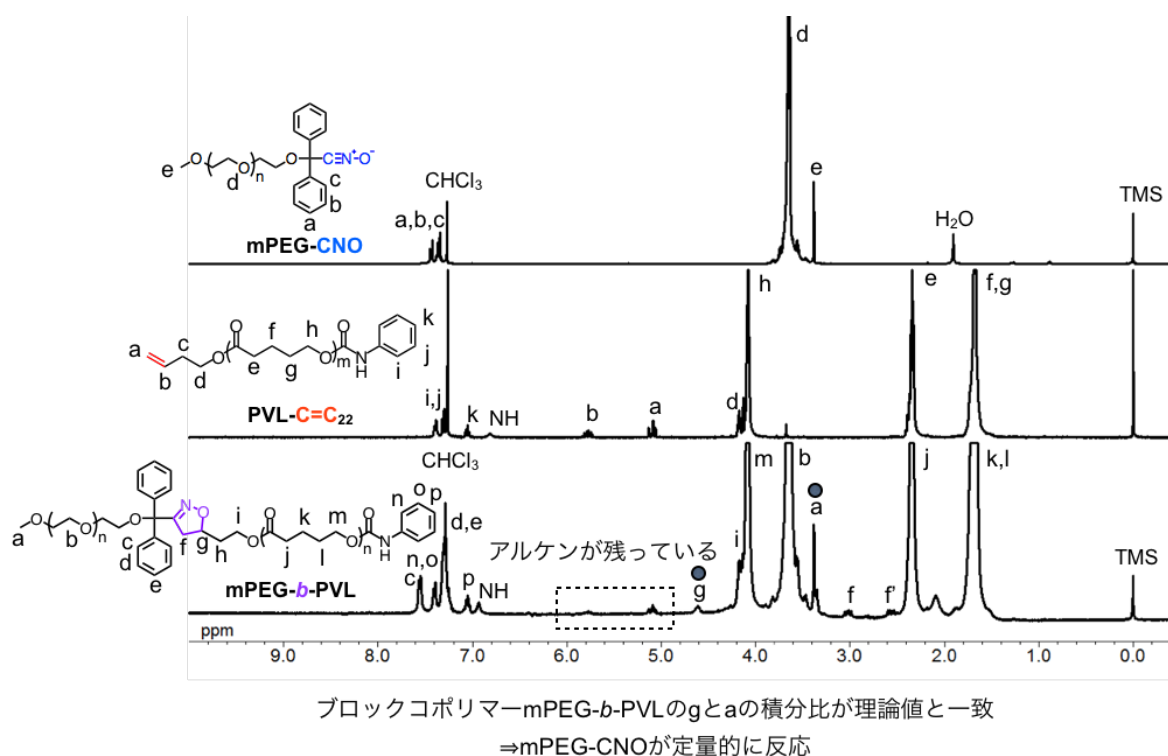


Figure 3-12.  $^1\text{H}$  NMR spectra of mPEG-CNO, PVL-C=C<sub>22</sub> and mPEG-*b*-PVL (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)

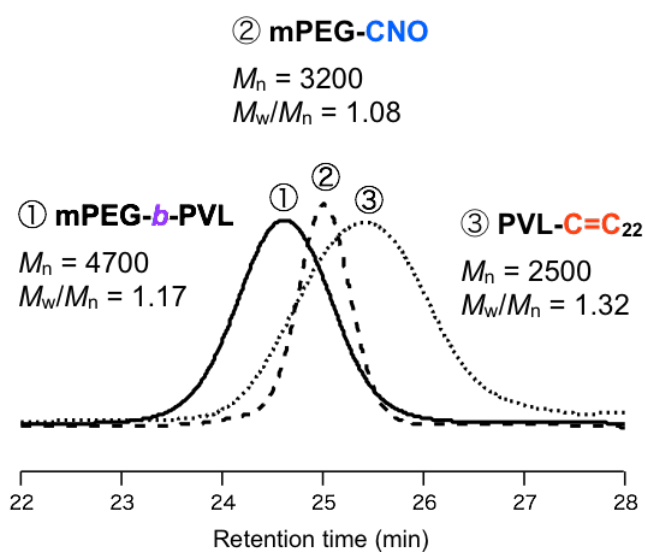
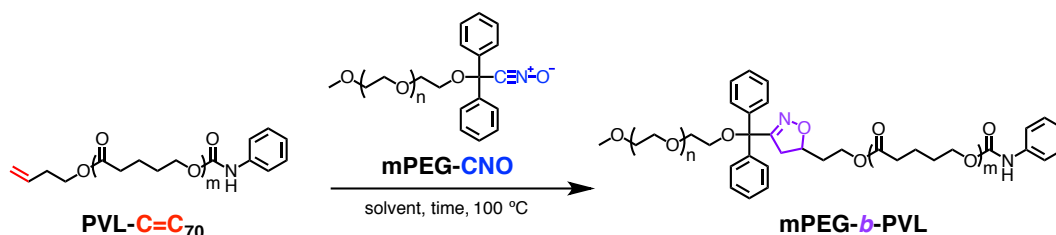


Figure 3-13. GPC charts of mPEG-CNO, PVL-C=C<sub>22</sub> and mPEG-*b*-PVL (PS standard, eluent, CHCl<sub>3</sub>; flow rate, 1.0 mLmin<sup>-1</sup>, detected by RI)

IR のニトリル *N*-オキソ基の吸収の消失から mPEG-CNO は全て消費していると考えられるが、再沈殿でジブロックコポリマーを単離は困難であることがわかった。次に生成したジブロックコポリマーと mPEG-CNO を分離しやすくするため、前述よりも分子量が高い PVL-C=C<sub>77</sub> と当量以上の mPEG-CNO をトルエン中 100 °C、または無溶媒で反応させた (Scheme 3-8)。得られた結果を Table 3-1 に示す。

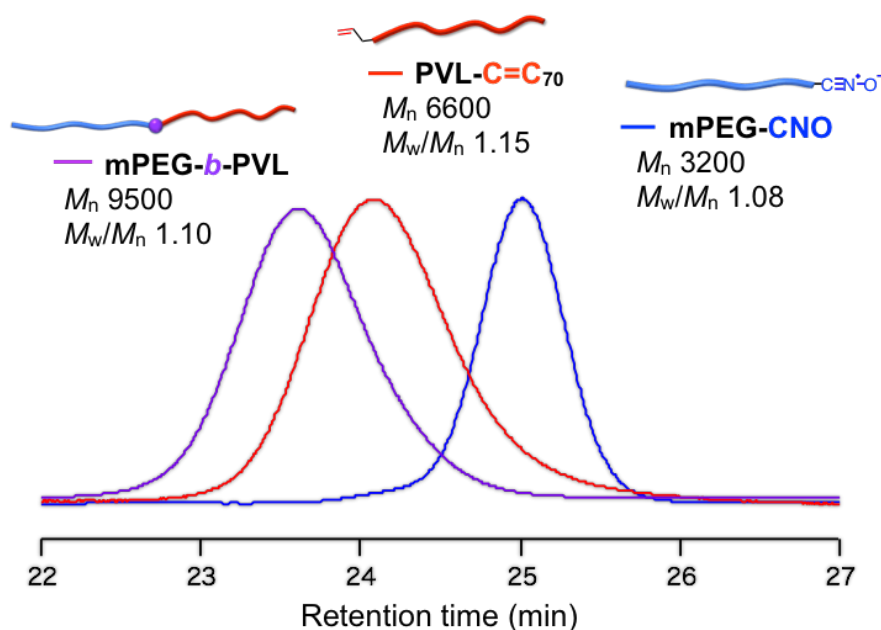
Scheme 3-8. Synthesis of mPEG-*b*-PVL using mPEG-CNO and PVL-C=C<sub>70</sub>Table 3-1. Synthesis of mPEG-*b*-PVL using mPEG-CNO with PVL-C=C<sub>70</sub>

Run <sup>a)</sup>	Solvent	mPEG-CNO (eq.)	Reaction time (min)	Conv. <sup>b)</sup> (%)
1	toluene	3.0	1440	>99 (88%) <sup>c)</sup>
2	toluene	3.0	60	>99
3	toluene	3.0	30	94
4	toluene	3.0	10	81
5	toluene	2.0	120	>99
6	toluene	2.0	60	92
7	toluene	1.5	1440	92
8	toluene	1.0	1440	88
9 <sup>d)</sup>	toluene	3.0	10	74
10	chlorobenzene	3.0	10	83
11	DMF	3.0	10	78
12 <sup>e)</sup>	- <sup>d)</sup>	3.0	1440	>99 (89%) <sup>c)</sup>
13 <sup>e)</sup>	- <sup>d)</sup>	3.0	10	>99

a) Reaction conditions: the reaction was carried out at 100 °C, [PVL-C=C<sub>70</sub>] = 0.025 M. b) Determined by <sup>1</sup>H NMR. c) Isolated yield. d) [PVL-C=C<sub>70</sub>] = 2.5 mM. e) Solvent-free condition.

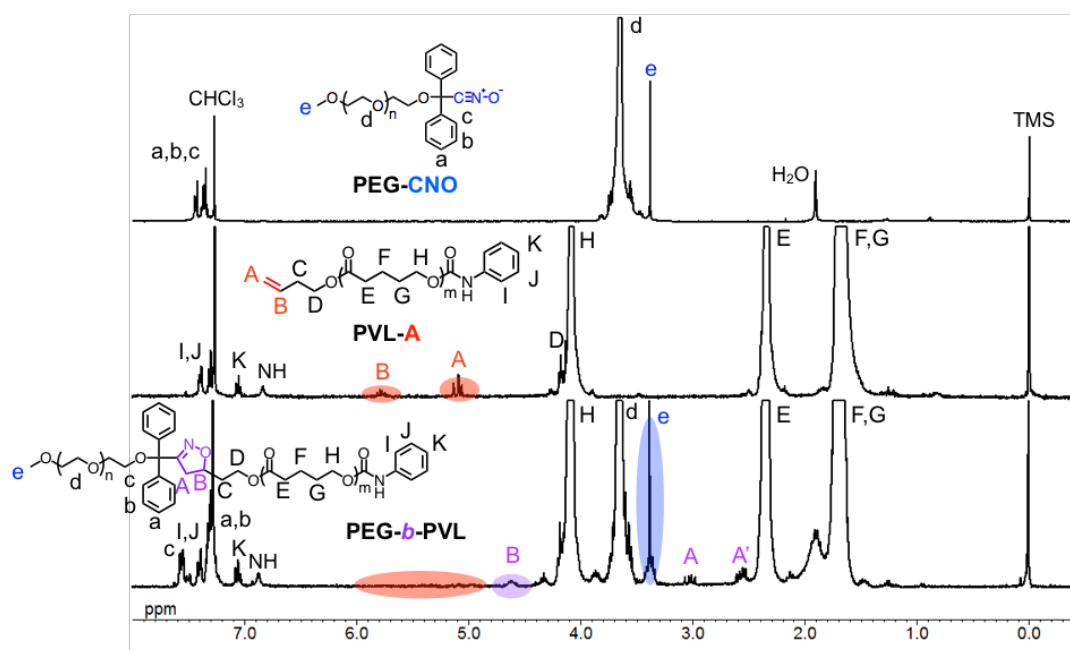
まず、mPEG-CNO を 3 当量用いてトルエン中で 24 時間反応を行った (Table 1, Run 1)。これをジエチルエーテルに数回再沈殿することで過剰量の PEG を除き、高収率で目的のジブロックコポリマー (mPEG-*b*-PVL) を得た。次に反応温度、mPEG-CNO の当量をそのままに反応時間を短くしたところ、加熱から 10 分後において転化率は 80% に達し、60 分後には反応が完了していることがわかった (Runs 2–4)。続いて mPEG-CNO を 2 当量に減らしたところ、先程までより反応の完結には時間を要した (Runs 5 and 6)。さらに 1.5、1 当量に減らした Run 7、8 では 24 時間後においても反応が完結しなかった。この原因は反応後期にアルケンの濃度が大きく低下したことに加え、ニトリル *N*-オキシドが失活したためと推測される。この結果を裏付けるように、アルケンの濃度を下げた Run 9 では転化率が低下した。またこの反応はトルエンだけではなくハロゲン系溶媒のクロロベンゼン、高極性溶媒である DMF 中においても同様に進行し、高分子の溶解性等に応じて様々な溶媒が使用可能であることがわかった (Runs 10 and 11)。最後に無溶媒条件での反応を行った (Runs 12 and 13)。驚くべきことに mPEG-CNO を 3 当量用いると反応はわずか 10 分で完結し、最も効率良く反応が進行した。この時、二つのポリマーはその融点以上で加熱しているため融解している状態であり ( $T_m$ ; mPEG-CNO = 48 °C, PVL-C=C<sub>70</sub> = 52 °C)、高分子自身がメディアとなることでより高濃度で反応が進行したものと考えられる。このように無溶媒条件にて反応が加速する効果は既報<sup>20)</sup>の高分子ニトリル *N*-オキシドを用いたグラフトポリマー合成でも確認されており、高分子連結におけるニトリル *N*-オキシドの大きなアドバンテージであると言える。

生成ポリマーの GPC では前述した結果と同様に分子量の増加に伴い高分子両側にピークが移動した。また再沈殿により精製した **mPEG-*b*-PVL** は単峰性のピークを示したことから、ニトリル *N*-オキシドとアルケンを有する二つのポリマーが連結されていると考えられる(**Figure 3-14**)。



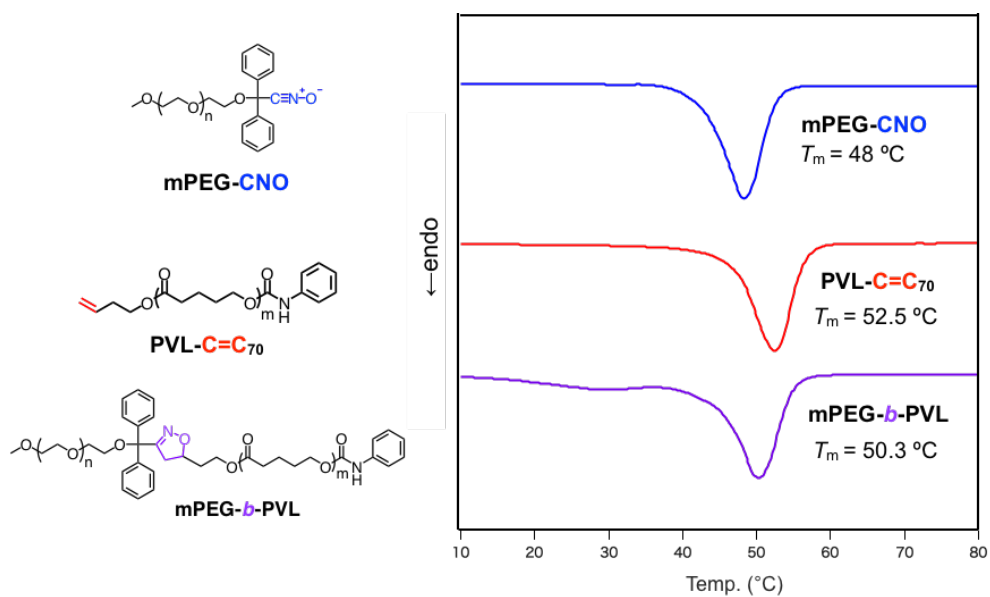
**Figure 3-14.** GPC charts of **mPEG-CNO**, **PVL-C=C<sub>70</sub>** and **mPEG-*b*-PVL** (PS standard, eluent, CHCl<sub>3</sub>; flow rate, 1.0 mL/min, detected by RI)

<sup>1</sup>H NMR では **PVL-C=C<sub>70</sub>** の C=C 基のピークが消失し、新たに連結点であるイソオキサゾリン環に由来するピークが見られたことから **mPEG-*b*-PVL** の生成を確認した(**Figure 3-15**)。またイソオキサゾリン環のメチン基のピーク B と PEG 末端のメトキシ基 e の積分比が理論値と概ね一致したことから、PEG と PVL が 1:1 で連結されていると考えられる。



**Figure 3-15.** <sup>1</sup>H NMR spectra of **mPEG-CNO**, **PVL-C=C<sub>70</sub>** and **mPEG-*b*-PVL** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)

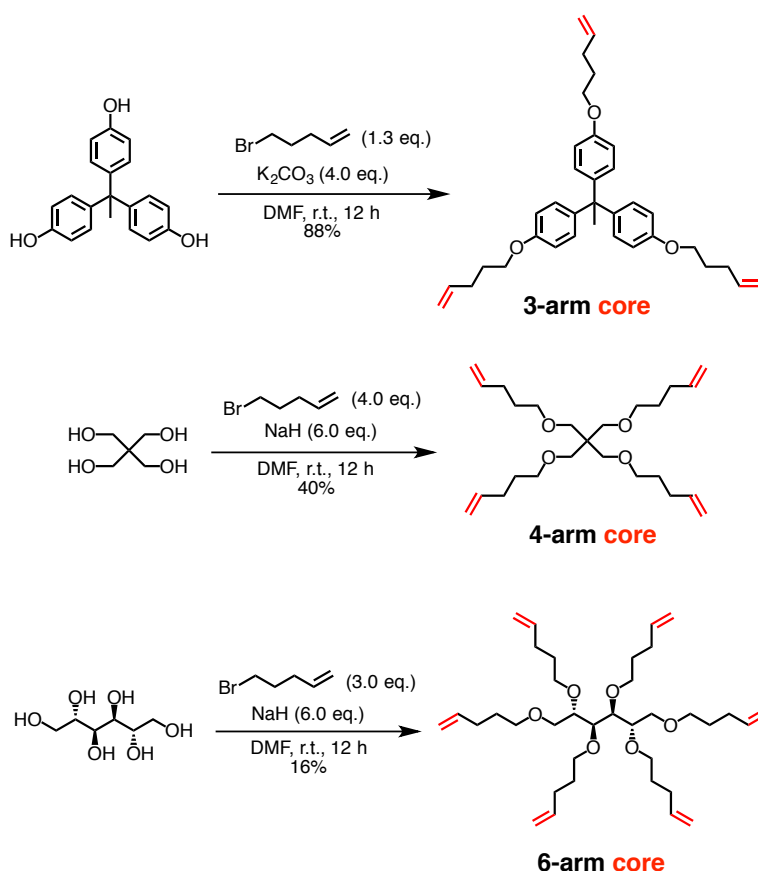
さらに、各ポリマーの DSC 測定の結果を **Figure 3-16** に示す。PEG と PVL のセグメントが連結された **mPEG-*b*-PVL** は、各ホモポリマーの  $T_m$  とは異なる 1 つの  $T_m$  ピークを示した。これは報告されている同様の分子量の PEG と PVL のブロックコポリマーに見られる挙動と同様である<sup>21)</sup>。



**Figure 3-16.** DSC ( $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , 2nd heating under  $\text{N}_2$ ) charts of **mPEG-CNO**, **PVL-C=C<sub>70</sub>** and **mPEG-*b*-PVL**

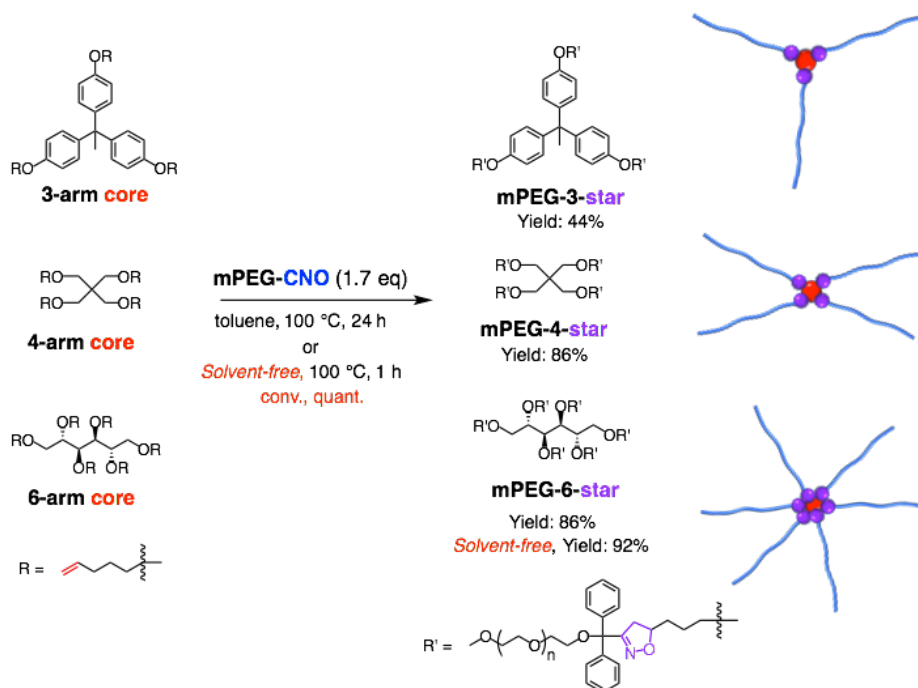
第2項 高分子ニトリル *N*-オキシドを用いたスターポリマーの合成

次に **mPEG-CNO** によるスターポリマーの合成を検討した。スターポリマーの合成法はコアとなる分子に重合開始種となる官能基を導入してリビング重合を行う方法(コアファースト法)と、リビング重合によって末端官能基化された高分子鎖をコア分子に連結させる方法(アームファースト法)の二つに大別される。前者は分子設計が容易且つ広く用いられている手法ではあるが、ラジカル等の重合活性種がコア分子周辺に隣接し高濃度な状態となるため副反応を併発しやすくなり、腕鎖の長さや本数の明確な制御が難しいという課題もある。後者は長さの決まったポリマーを用いることで、より構造明確なスターポリマーが得られるが、立体障害の大きい高分子を一つのコア分子に集積させるのは容易ではないため、これまであまり用いられてこなかった。一方で、高分子ニトリル *N*-オキシドは高分子連結において高い反応性を示したことから、アームファースト法でのスターポリマー合成に有用であると期待される。そこで、まずコアとなる多官能アルケンを合成した(Scheme 3-9)。



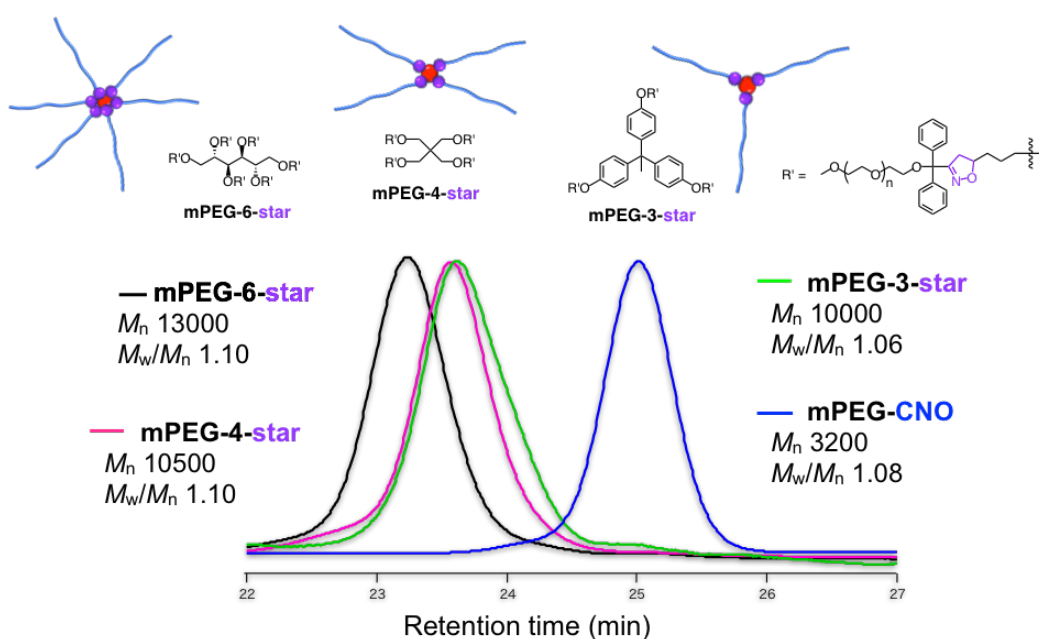
Scheme 3-9. Synthesis of multi-arm core

続いて **mPEG-CNO** と多官能アルケンのコアを用いてスターポリマーの合成を検討した(Scheme 3-10)。コアの C=C 基の数に対して 1.7 当量の **mPEG-CNO** をトルエン中 100 °C で反応させた。反応後溶媒を留去し、ジエチルエーテルに再沈殿させることで過剰な **mPEG-CNO** を除いた。<sup>1</sup>H NMR からはいずれのコアにおいてもコアの C=C 基に由来するピークの完全な消失が確認された。すなわち、全ての C=C 基に対して **mPEG-CNO** が連結し、スターポリマーが生成していることを示している。特に興味深いのは、6 官能のアルケンに対しても高転化率で反応が進行していることである。本来このような合成では反応が進むにつれ反応点周辺は嵩高くなり、反応性は大きく低下すると考えられる。しかしこの系では効率的に反応が進行しており、ニトリル *N*-オキシドが非常に高い反応性を有していることがわかる。



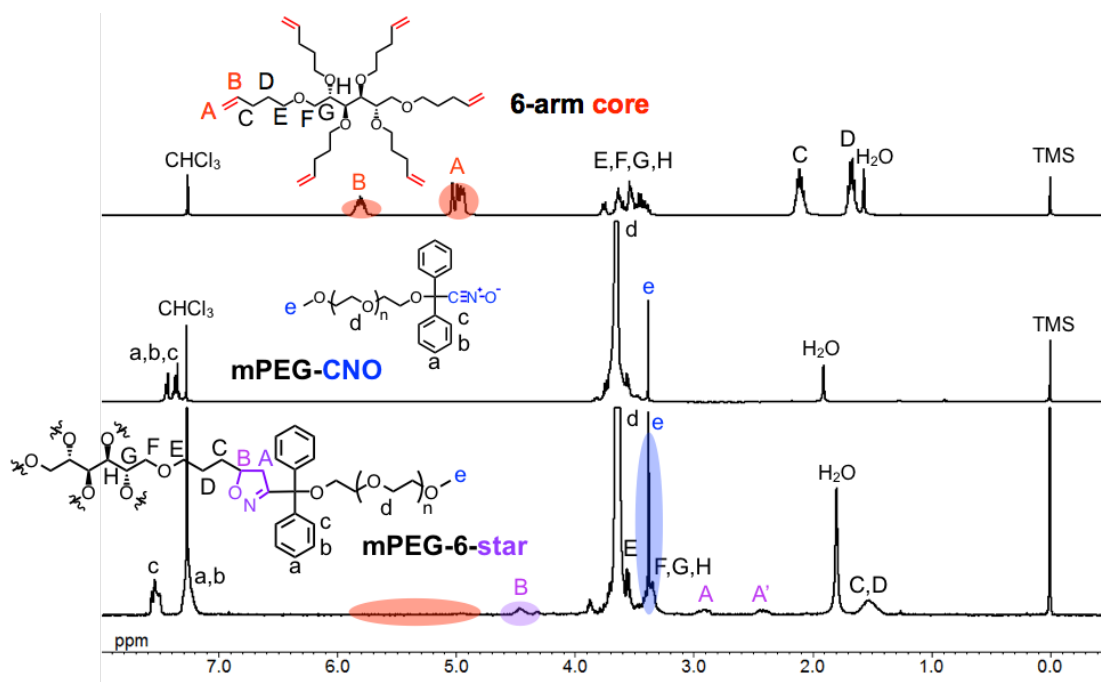
Scheme 3-10. Synthesis of multi-arm star polymer

合成した各スターポリマーのGPCチャートを **Figure 3-17** を示す。3,4 官能の **mPEG-3-star**、**mPEG-4-star** では大きな違いは見られないものの、腕鎖の本数によって分子量の増加が確認された。この二つに違いが見られなかった理由は、コアの構造に由来すると考えられる **mPEG-6-star** については腕鎖が多いため大きく分子量が増加している。また生成したスターポリマーはいずれも単峰性で分布が狭いため、副反応なく反応が進行していると考えられる。3 官能の場合のみ単離収率が低いのは、**mPEG-CNO** と **mPEG-3-arm** に分子量の差が少ないため、再沈殿で原料を除去しようとする際にスターポリマーを失ってしまったためである。



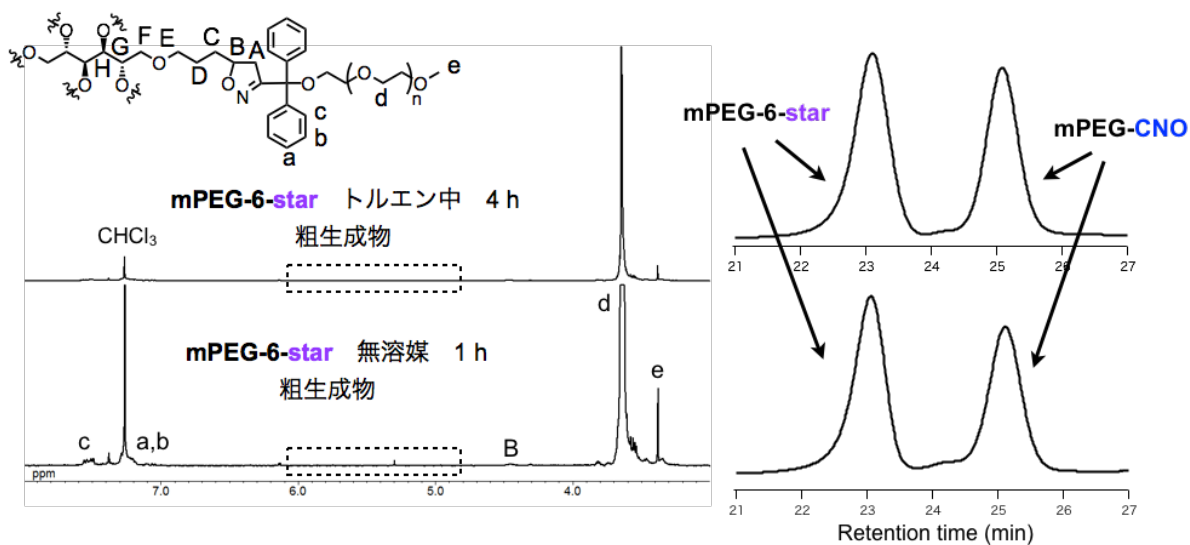
**Figure 3-17.** GPC Charts of **mPEG-CNO**, **mPEG-3-star**, **mPEG-4-star** and **mPEG-6-star** (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

一例として **mPEG-6-star** の  $^1\text{H}$  NMR を **Figure 3-18** に示す。ジブロックポリマーの場合と同様に  $\text{C}=\text{C}$  基の消失に加えて反応後に生成するイソオキサゾリン環のピークが観測され、その積分比は理論値と一致した。



**Figure 3-18.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **6-arm core**, **mPEG-CNO**, and **mPEG-6-star** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)

また **mPEG-6-star** においてもその反応性を溶媒条件、無溶媒条件で調査した。 $^1\text{H}$  NMR で反応を追跡して  $\text{C}=\text{C}$  基が消失したところで反応を止めた。その結果、無触媒では 4 時間後に  $\text{C}=\text{C}$  基のピークが消失したが、無溶媒では 1 時間後にピークは消失し、転化率は 100% に達するという驚くべき結果を示した (**Figure 3-19**)。反応後の GPC のピークも同様に高分子量側に移動したことから、実際には 6 官能という複雑な反応点を有するコアを用いた場合でも非常に短時間でスターポリマーが生成しており、特に無溶媒条件でその効率が高くなることがわかり、単離収率も 92% と非常に高い値を示した。



**Figure 3-19.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectra and GPC Charts of **mPEG-6-star** after reaction (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

第3節の実験から、**mPEG-CNO** を用いることで、非常に高効率でジブロックポリマーやスターポリマーといった特殊構造高分子が合成できることが示された。特筆すべきことに、無溶媒条件ではいずれの反応においてもその反応性が大きく向上しており、ニトリル *N*-オキシドによる高分子連結の有用性を示すことができたと言える。

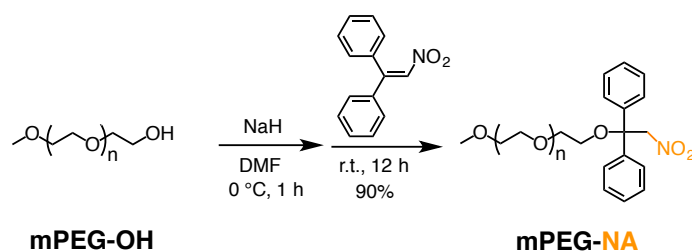
## 第4節 結論

本章では第2章で報告した脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの合成法を基に、主鎖が PEG の高分子ニトリル *N*-オキシド **mPEG-CNO** の合成、並びにこれを用いたジブロックコポリマー、スターポリマーの高効率な合成について述べた。これらの結果は次の5点にまとめられる。

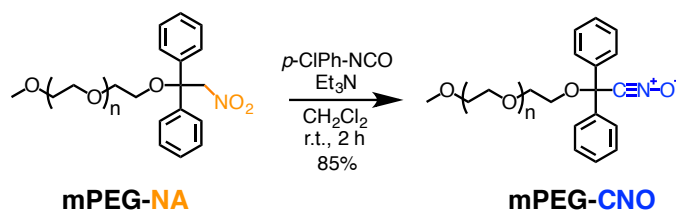
- (1) 高分子ニトリル *N*-オキシドの合成における全ての段階において反応は収率良く進行し、主鎖構造の分解、ニトリル *N*-オキシドの二量化などを起こすことなく目的の高分子ニトリル *N*-オキシドが高収率で得られた。この結果は共役付加反応もさることながら、フェニルイソシアネート、トリエチルアミンによる脱水反応が効率的に進行したことを示唆している。
- (2) アリルトリメチルシランとのモデル反応により、高分子末端へのニトリル *N*-オキシド基の導入と、その高い反応性を確認した。またその際にもニトリル *N*-オキシドの二量化は進行せず、C=C 基と優先して反応が進行した。
- (3) **mPEG-CNO** と末端に C=C 基を有するポリバレロラクトン **PVLC=C<sub>70</sub>** との反応によりジブロックコポリマーが得られた。反応の進行は C=C 基の積分比から見積もることができ、**mPEG-CNO** を過剰に加えることで C=C 基は全て消費されジブロックコポリマーが効率良く得られた。尚、過剰の **mPEG-CNO** は再沈殿という簡便な操作で除くことが可能であった。
- (4) **mPEG-CNO** と複数の C=C 基を有するコアとの反応により対応する腕鎖のスターポリマーが得られた。**mPEG-CNO** を小過剰に加えることでコアの C=C 基は全て消費され、スターポリマーが効率良く得られた。3、4 官能だけではなく 6 官能でも効率的に反応が進行し、**mPEG-CNO** の高い反応性が示された。
- (5) (3)、(4)の反応はいずれも無溶媒条件でも進行した。また、無溶媒条件では溶媒中よりも反応はより迅速に進行する一方、溶媒中と同様に副反応無く構造明確な高分子が得られた。これは、各高分子鎖の融点以上の温度で反応させることで、融解した二つのポリマーがより高濃度で反応したためだと考えられる。

以上の結果から、以下に示す結論が得られる。第2章で述べたニトロアルカンを経由する安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの新合成法は、構造明確な高分子ニトリル *N*-オキシドの合成に適用可能であった。この手法は、リビングアニオン重合以外の新しい高分子安定ニトリル *N*-オキシドの合成法である。本法は末端に求核種を持つポリマーであれば基本的に主鎖構造を選ばない合成法であり、今後は市販の高分子への導入や両末端に求核種を持つ高分子へ導入も可能になると期待される。特に、今回得られた PEG 由来の主鎖構造を持つニトリル *N*-オキシドは、不飽和結合を持つ化合物に親水性を付与することが可能であり、ニトリル *N*-オキシドの高反応性と相まって PEG 化剤として有効に機能すると考えられる。これは **mPEG-CNO** がジブロックコポリマー、スターポリマーの合成に用いることができた点からも示唆される。今回の検討は、高分子ニトリル *N*-オキシドが反応性の低い反応点に対しても効率良く反応することを示しており、今後の高分子ニトリル *N*-オキシドを用いた分子連結のモデル反応として位置付けられる。無溶媒、無触媒で反応するという点は高分子連結において非常に大きな利点であり、実用化やグリーンケミストリーの観点からも意義深い。

## 第5節 実験

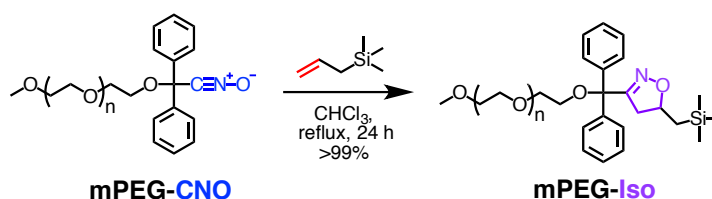
• Synthesis of **mPEG-NA**

Sodium hydride (0.65 g, 27 mmol) was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry DMF (40 mL) was added, followed by the dropwise addition of the solution of poly(ethylene glycol) monomethyl ether ( $M_{n(\text{SEC})}$  3100 g/mol, PDI 1.10) (10 g, 5.0 mmol) in dry DMF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a solution of 1,1-diphenylnitroethene (3.4 g, 15 mmol) in dry DMF (10 mL). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was cooled to 0 °C and quenched by a small amount of acetic acid. The mixture was diluted in dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified by pouring into large amount of Et<sub>2</sub>O (0.50 L) at 0 °C. The precipitate was separated by filtration and dried *in vacuo* to obtain **mPEG-NA** (11 g, 90%) as a white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.26 (m, 10H, Ar), 5.34 (s, 2H, –CH<sub>2</sub>–NO<sub>2</sub>), 3.66–3.58 (m, 4H × n, (–OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–)<sub>n</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O–) ppm;  $M_{n(\text{SEC})}$  3500 g/mol, PDI 1.05.

• Synthesis of **mPEG-CNO**

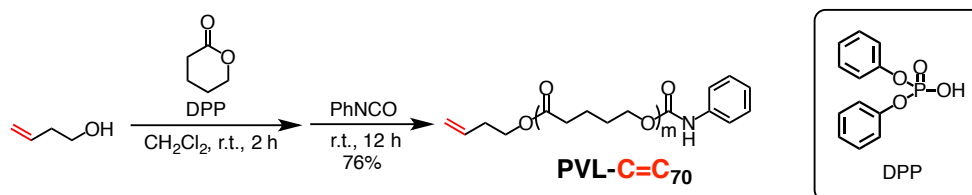
To a solution of **mPEG-NA** (1.1 g, 0.50 mmol) and triethylamine (0.76 g, 7.5 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) was added *p*-chlorophenylisocyanate (0.77 g, 5.0 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **mPEG-NA**, generated 1,3-bis(4-chlorophenyl)urea was removed by filtration and the residue was evaporated. It was purified by pouring into large amount of Et<sub>2</sub>O (0.10 L) at 0 °C. The precipitate was separated by filtration and further purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate: 1/1 → chloroform/methanol: 9/1) to obtain **mPEG-CNO** (0.93 g, 85%) as a white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40–7.37 (m, 4H, Ar), 7.35–7.32 (m, 6H, Ar), 3.66–3.58 (m, 4H × n, (–OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–)<sub>n</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O–) ppm; IR (NaCl): ν 2883, 2276 (CNO), 1968, 1731, 1467, 1359, 1280, 1118, 1060, 946, 842 cm<sup>-1</sup>;  $M_{n(\text{SEC})}$  3200 g/mol, PDI 1.08;  $T_m$  48.2 °C;  $T_{d5}$  296 °C.

• The reaction of **mPEG-CNO** with allyltrimethylsilane



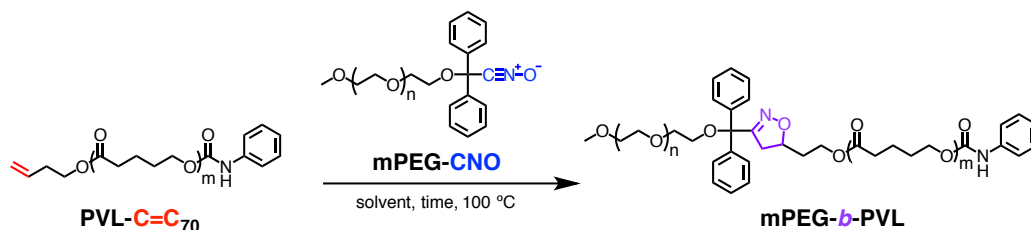
**mPEG-CNO** (0.11 g, 50  $\mu\text{mol}$ ) and allyltrimethylsilane (57 mg, 0.5 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (5.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **mPEG-Iso** in >99% yield (0.14 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59–7.54 (m, 4H, Ar), 7.30–7.22 (m, 6H, Ar), 4.64–4.60 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 3.67–3.59 (m,  $4\text{H} \times n$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.96–2.94 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.41–2.34 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 1.11–1.07 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{TMS}$ ), 0.85–0.80 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm;  $M_{\text{n(SEC)}}$  3300 g/mol, PDI 1.10.

• Synthesis of **PVL-C=C**



Diphenylphosphate (0.13 g, 0.50 mmol) was added to a solution of 3-buten-1-ol (36 mg, 0.50 mmol) and  $\delta$ -valeroactone (0.40 g, 40 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), the mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then phenylisocyanate (0.60 g, 5.0 mmol) was added to the mixture and further mixture was stirred for 12 h at same temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/hexane = 1/9 (v/v) and collected the precipitate to obtain **PVL-C=C<sub>70</sub>** (3.0 g, 76%) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.37 (m, 2H, Ar), 7.32–7.28 (m, 2H, Ar), 7.10–7.03 (m, 1H, Ar), 6.85 (m, NH), 5.82–5.74 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 5.13–5.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 4.19–4.16 (m, 2H,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.14–4.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 4.11–4.08 (m,  $2\text{H} \times m$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-)_m$ ), 2.57–2.44 (m,  $2\text{H} \times m$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-)_m$ ), 1.73–1.68 (m,  $4\text{H} \times m$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-)_m$ ) ppm;  $\text{DP}_{\text{m(NMR)}}$  70,  $M_{\text{n(SEC)}}$  6600 g/mol, PDI 1.15;  $T_{\text{m}}$  52.5  $^\circ\text{C}$ ;  $T_{\text{d5}}$  313  $^\circ\text{C}$ .

• Synthesis of diblock copolymer **mPEG-*b*-PVL** using **mPEG-CNO**



• Catalyst-free condition (Table 1, Runs 1–8)

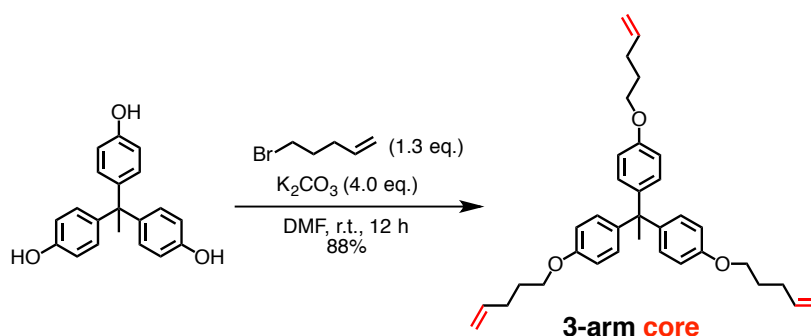
A solution of **mPEG-CNO** (0.33 g, 0.15 mmol) and **PVL-C=C<sub>70</sub>** (0.36 g, 0.05 mmol) in toluene (2.0 mL) was stirred at 100 °C for several hours. Solvent was removed by evaporation. The residue was poured into Et<sub>2</sub>O (80 mL) at room temperature and the precipitate was collected to obtain **mPEG-*b*-PVL** (0.42 g, 88%) as a white solid;  $M_{n(\text{SEC})}$  9500 g/mol, PDI 1.10.

• Catalyst- and solvent-free condition (Table 1, Runs 9 and 10)

**mPEG-CNO** (0.33 g, 0.15 mmol) and **PVL-C=C<sub>70</sub>** (0.36 g, 0.05 mmol) were stirred at 100 °C for several hours. The resulting mixture was poured into Et<sub>2</sub>O at room temperature and collected the precipitate to obtain **mPEG-*b*-PVL** (0.42 g, 89%) as a white solid;  $M_{n(\text{SEC})}$  10000 g/mol, PDI 1.13.

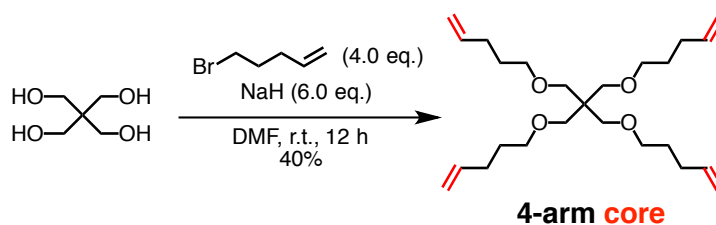
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56–7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.49–7.47 (m, 3H, Ar-H), 7.44–7.24 (m, 6H, Ar-H), 7.10–7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.85 (m, NH), 4.62–4.59 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH(CH)(CH<sub>2</sub>)-O-), 4.10–4.06 (m, 2H × m, (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-)<sub>m</sub>), 3.66–3.60 (m, 4H × n, (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub>), 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 3.04–2.98 (m, 1H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-CH(CH<sub>2</sub>)-O-), 2.59–2.52 (m, 1H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-CH(CH<sub>2</sub>)-O-), 2.54–2.39 (m, 2H × m, (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-)<sub>m</sub>), 1.68–1.65 (m, 4H × m, (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-)<sub>m</sub>) ppm; IR (NaCl): ν 2956, 2875, 2100, 1729, 1602, 1540, 1473, 1457, 1421, 1403, 1382, 1326, 1259, 1193, 1172, 1106, 1066, 1045, 952, 916, 852, 806, 744, 701 cm<sup>-1</sup>;  $T_m$  50.3 °C;  $T_{d5}$  286 °C.

• Synthesis of 3-arm core



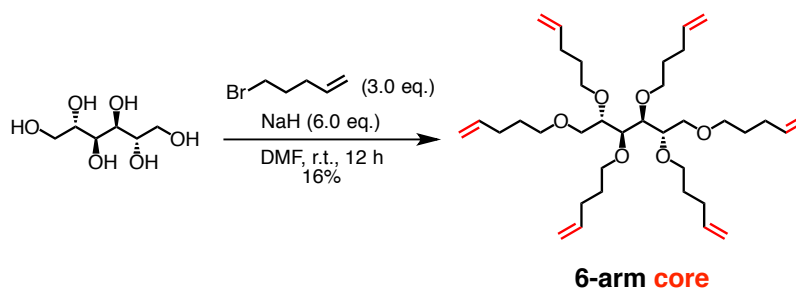
1,1,1-Tris(4-hydroxyphenyl)ethane (1.5 g, 5.0 mmol),  $K_2CO_3$  (8.3 g, 60 mmol) and 5-bromo-1-pentene (3.0 g, 20 mmol) were dissolved in DMF (20 mL) and the mixture was stirred at 90 °C for 12 h. Solvent was removed by evaporation and the residue was diluted in dichloromethane and washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 3/1) to obtain **3-arm core** in 88% yield (2.3 g) as a colorless liquid;  $^1H$  NMR (400 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ar), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H, Ar), 5.88–5.80 (m, 3H,  $CH_2=CH-$ ), 5.09–4.97 (m, 6H,  $CH_2=CH-$ ), 4.10–3.94 (t,  $J = 6.5$  Hz, 6H,  $-Ph-O-CH_2-CH_2-$ ), 2.25–2.20 (m, 6H,  $-Ph-O-CH_2-CH_2-$ ), 2.10 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 19.0–1.83 (m, 6H,  $-CH_2-CH_2=CH_2$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  157.0, 141.7, 137.9, 129.6, 115.1, 113.6, 67.0, 50.5, 30.8, 30.1 28.5 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $C_{35}H_{42}O_3$   $[M]^+$ , 510.3134; found, 510.3137.

• Synthesis of 4-arm core



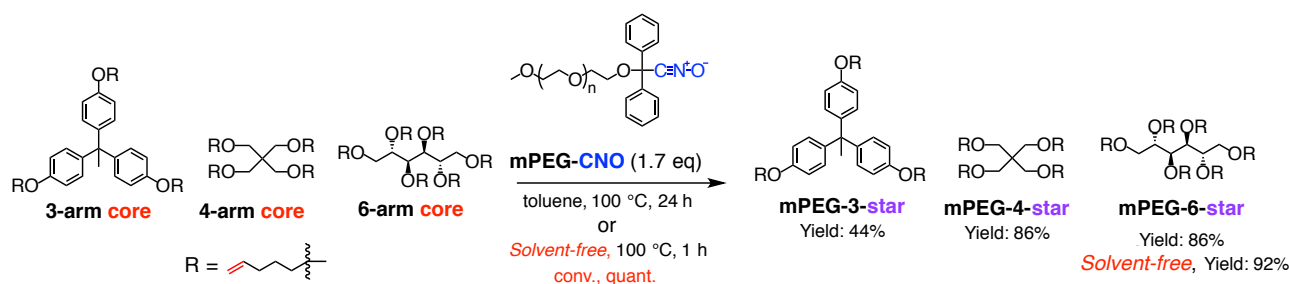
Sodium hydride (3.8 g, 0.16 mol) was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry DMF (45 mL) was added, followed by the dropwise addition of pentaerythritol (1.4 g, 10 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a 5-bromo-1-pentene (7.8 g, 52 mmol). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was cooled to 0 °C and quenched by a small amount of methanol. The mixture was diluted in dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 10/1) to obtain **4-arm core** in 40% yield (1.6 g) as a colorless liquid;  $^1H$  NMR (400 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.86–5.78 (m, 4H,  $CH_2=CH-$ ), 5.04–4.94 (m, 8H,  $CH_2=CH-$ ), 3.40–3.37 (m, 16H,  $-CH_2-O-CH_2-$ ), 2.13–2.07 (m, 8H,  $-O-CH_2-CH_2-$ ), 1.67–1.59 (m, 8H,  $-CH_2-CH_2=CH_2$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.6, 114.4, 70.6, 69.7, 45.4, 30.4 28.9 ppm; FAB-HRMS ( $m/z$ ) calc'd for  $C_{25}H_{45}O_4$   $[M+H]^+$ , 409.3318; found, 409.3311.

• Synthesis of 6-arm core

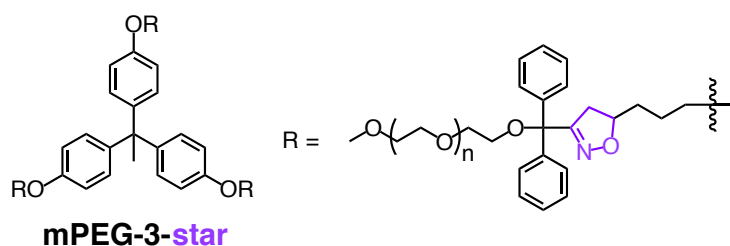


Sodium hydride (9.1 g, 0.38 mol) was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry DMF (45 mL) was added, followed by the dropwise addition of D-mannitol (1.5 g, 8.0 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a 5-bromo-1-pentene (21 g, 0.14 mol). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was cooled to 0 °C and quenched by a small amount of methanol. The mixture was diluted in dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 10/1) and preparative GPC (CHCl<sub>3</sub>) to obtain **6-arm core** in 16% yield (0.76 g) as a colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85–5.76 (m, 6H, CH<sub>2</sub>=CH–), 5.03–4.93 (m, 12H, CH<sub>2</sub>=CH–), 3.77–3.59 (m, 16H, –CH<sub>2</sub>–O–CH<sub>2</sub>– and –CH–O–CH<sub>2</sub>–), 3.44–3.37 (m, 4H, –O–CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>–CH<sub>2</sub>–O–), 2.13–2.06 (m, 12H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 1.71–1.63 (m, 12H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 114.6, 79.0, 78.9, 70.7, 69.6, 68.9, 30.4 29.5, 29.3, 28.9 ppm; FAB-HRMS (*m/z*) calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>63</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 591.4625; found, 591.4628.

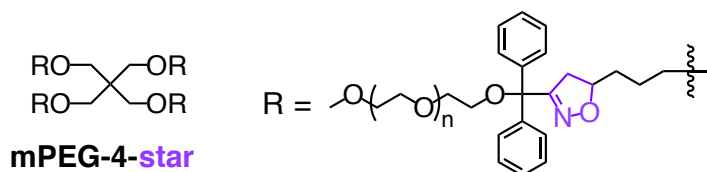
• Typical experimental procedure for the synthesis of star polymer using mPEG-CNO



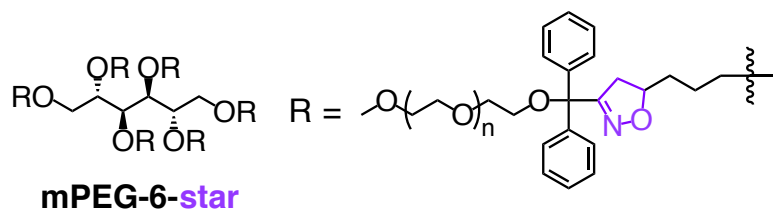
A solution of **mPEG-CNO** and **3, 4, or 6-arm core** in toluene was stirred at 100 °C for 24 h. Solvent was removed by evaporation. The residue was poured into Et<sub>2</sub>O (80 mL) at room temperature and the precipitate was collected to obtain **mPEG-3, 4, or 6-star**.

• **mPEG-3-star**

**mPEG-CNO** (0.11 g, 50  $\mu\text{mol}$ ), **3-arm core** (5.1 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) and toluene (6.0 mL) were used for reaction. The precipitate was dried to give **mPEG-3-star** in 44% yield (92 mg) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.53 (m, 12H, Ar), 7.31–7.19 (m, 18H, Ar), 6.93 (d, 6H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 6.71 (d, 6H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 4.60–4.56 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 4.10–3.94 (m, 6H,  $-\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.67–3.60 (m,  $4\text{H} \times n$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ ), 3.38 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.03–2.96 (m, 3H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 2.50–2.35 (m, 3H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 2.07 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.80–1.59 (m, 12H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ );  $M_{\text{n(SEC)}}$  10000 g/mol, PDI 1.06; IR (NaCl):  $\nu$  2883, 1965, 1731, 1606, 1508, 1467, 1359, 1344, 1280, 1243, 1145, 1112, 1060, 960, 946, 842, 754, 705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $T_g$   $-20.4$   $^\circ\text{C}$ ;  $T_m$   $45.9$   $^\circ\text{C}$ ;  $T_{\text{d5}}$   $266$   $^\circ\text{C}$ .

• **mPEG-4-star**

**mPEG-CNO** (0.45 g, 0.20 mmol), **4-arm core** (12 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) and toluene (10 mL) were used for reaction. The precipitate was dried to give **mPEG-4-star** in 86% yield (0.24 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57–7.52 (m, 16H, Ar), 7.32–7.18 (m, 24H, Ar), 4.52–4.42 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 3.67–3.60 (m,  $4\text{H} \times n$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ ), 3.40–3.30 (m, 16H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.98–2.85 (m, 8H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 2.50–2.35 (m, 8H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 1.58–1.44 (m, 16H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ );  $M_{\text{n(SEC)}}$  10500 g/mol, PDI 1.09; IR (NaCl):  $\nu$  2883, 1970, 1737, 1600, 1467, 1359, 1344, 1280, 1238, 1149, 1116, 1062, 960, 948, 842, 757, 703  $\text{cm}^{-1}$ ;  $T_g$   $-26.2$   $^\circ\text{C}$ ;  $T_m$   $45.2$   $^\circ\text{C}$ ;  $T_{\text{d5}}$   $265$   $^\circ\text{C}$ .

• **mPEG-6-star**

• Catalyst-free condition (Table 2, Runs 3 and 4)

**mPEG-CNO** (0.45 g, 0.20 mmol), **6-arm core** (12 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) and toluene (10 mL) were used for reaction. The precipitate was dried to give **mPEG-6-star** in 86% yield (0.24 g) as a white solid.

• Catalyst- and solvent-free condition (Table 2, Run 5)

**mPEG-CNO** (0.45 g, 0.20 mmol), **6-arm core** (12 mg, 0.02  $\mu\text{mol}$ ) were used for reaction. The precipitate was dried to give **mPEG-6-star** in 92% yield (0.27 g) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57–7.51 (m, 24H, Ar), 7.32–7.18 (m, 36H, Ar), 4.52–4.41 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-)\text{O}-$ ), 3.67–3.60 (m,  $4\text{H} \times n$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ ), 3.40–3.30 (m, 16 H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.98–2.85 (m, 6H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{O}-$ ), 2.50–2.35 (m, 6H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{O}-$ ), 1.62–1.40 (m, 24H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); IR (NaCl):  $\nu$  2883, 1965, 1727, 1594, 1466, 1359, 1344, 1280, 1240, 1145, 1110, 1058, 962, 948, 842, 757, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $M_{n(\text{SEC})}$  13000 g/mol, PDI 1.10;  $T_g$  -35.2  $^\circ\text{C}$ ;  $T_m$  43.6  $^\circ\text{C}$ ;  $T_{d5}$  276  $^\circ\text{C}$ .

## 参考文献

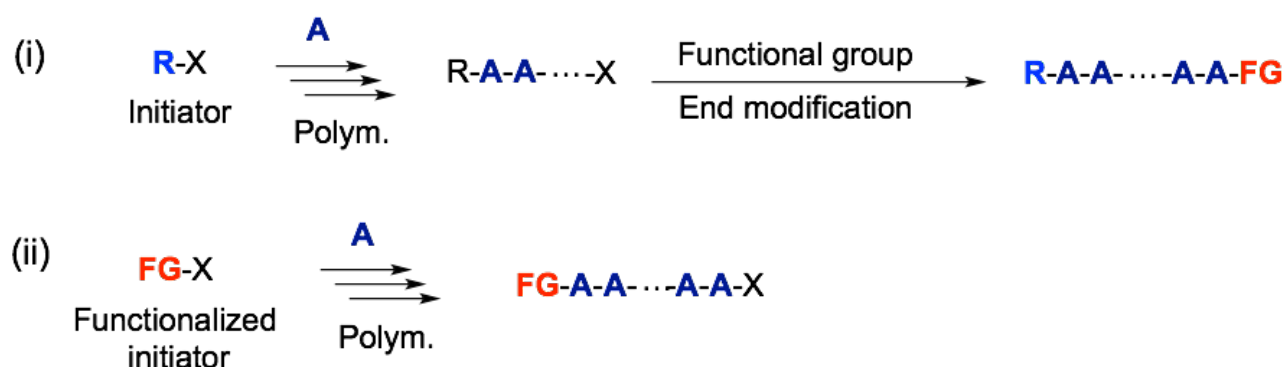
- 1) Afsaneh, L.; Samuel, J.; Kwon, G. S. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 169–190.
- 2) Sang, Y. H.; Park, T. G. *J. Controlled Release* **2001**, *70*, 63–70.
- 3) Hagan, S. A.; Coombes, A. G. A.; Garnett, M. C.; Dunn, S. E.; Davies, M. C.; Illum, L.; Davis, S. S. *Langmuir* **1996**, *12*, 2153–2161.
- 4) Roberts, M. J.; Bentley, M. D.; Harris, J. M. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 459–476.
- 5) Otsuka, H.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 403–419.
- 6) Bogdanov, B.; Vidts, A.; Schacht, E. *Macromolecules* **1999**, *32*, 726–731.
- 7) Bogdanov, B.; Vidts, A.; Bulcke, A. V. D.; Verbeeck, R.; Schacht, E. *Polymer* **1998**, *39*, 1631–1636.
- 8) Du, J. Z.; Tang, L. Y.; Song, W. J.; Shi, Y.; Wang, J. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 2169–2174.
- 9) Haag, R.; Kratz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1198–1215.
- 10) Dag, A.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 302–313.
- 11) Durmaz, H.; Colakoglu, B.; Tunca, U.; Hizal, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 1667–1675.
- 12) Altintas, O.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5699–5707.
- 13) Malkoch, M.; Vestberg, R.; Gupta, N.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Mason, A. F.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.* **2006**, *26*, 2774–2776.
- 14) Parrish, B.; Breitenkamp, R. B.; Emrick, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7404–7410.
- 15) Garanti, L.; Molteni, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1133–1135.
- 16) Semple, J. E.; Sullivan, B.; Vojkovsky, T.; Sill, K. N. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2016**, *54*, 2888–2895.
- 17) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7723–7725.
- 18) Tsuji, H.; Echizen, Y.; Nishimura, Y. *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91*, 1128–1137.
- 19) Makiguchi, K.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2011**, *44*, 1999–2005.
- 20) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Uchida, S.; Takata, T. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 286–290.
- 21) Lee, H.; Zeng, F.; Dunne, M.; Allen, C. *Biomacromolecules*, **2005**, *6*, 3119–3128.

## 第4章

ニトロアルカン開始剤を用いたリビング重合による  
高分子ニトリル *N*-オキシドの合成と  
クリック反応による高分子連結

## 第1節 緒言

高分子の末端等特定の位置に選択的に反応性の官能基を導入できれば、それを用いたグラフトポリマーの合成やマクロ開始剤の後重合によるブロックコポリマーの合成、他高分子との連結など様々な応用が可能である。高分子に反応性の官能基を導入するにはリビング重合が積極的に用いられており、(i) 重合後に生成する末端を修飾する方法、(ii) 重合開始剤の構造に反応性官能基を導入して重合を行う方法、に大別される (Scheme 4-1)<sup>1)</sup>。(i)の方法はリビング重合を行った後に末端を修飾するため重合系自体に大きな制約は無いものの、高分子の末端を修飾するため過剰の試薬を必要とする場合がある。重合活性種を直接修飾する場合は活性種の安定性が重要となり、官能基の定量的な導入には重合の精密な制御が要求される。(ii)の方法は開始剤に導入した反応性官能基が失活しないようリビング重合を組み合わせる必要があるが、基本的に成長したポリマーは開始剤由来の末端を必ず有しているため、官能基の導入法としては効果的であると言える。



Scheme 4-1. Two different methods for polymer end-functionalization via the living polymerization

中でもリビングラジカル重合の一つである原子移動ラジカル重合(ATRP)は様々な汎用ビニルモノマーを重合可能であり、その官能基化も容易なため、マクロ開始剤などの合成によく用いられている<sup>2-4)</sup>。ATRPにおいては前述の方法の(i)に相当する停止末端のプロモ基へのラジカル付加反応や、Lutz らが報告しているアジ化ナトリウムを用いたアジド基への変換が多く見受けられる<sup>5-7)</sup>。これは ATRP の成長末端のラジカルが高い反応性を有しており、そのまま付加反応に使用できることに由来する。また ATRP が加熱を要するため、特に分解性のアジド基の場合は前もって官能基を導入するのが難しくなる。(ii)の開始剤のハロアルカンに熱に安定であるアルキンやマレイミドを導入した系も報告されており、官能基の特性に合わせて様々な方法が適用可能であると言える(Figure 4-1)<sup>8-10)</sup>。

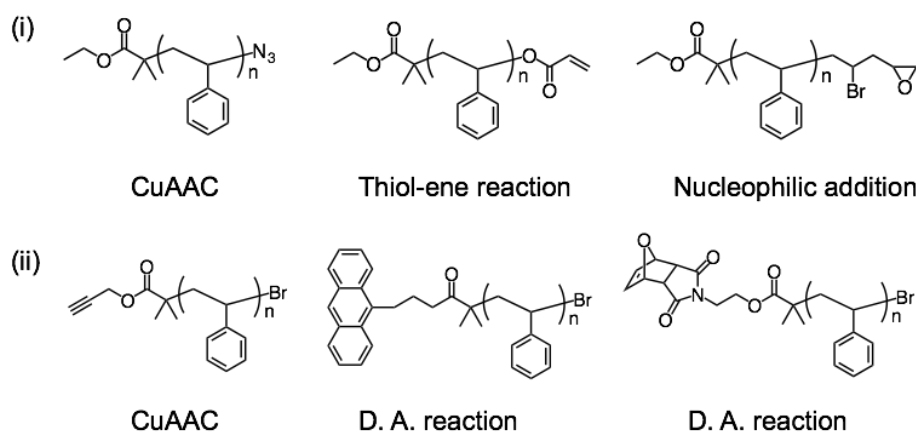
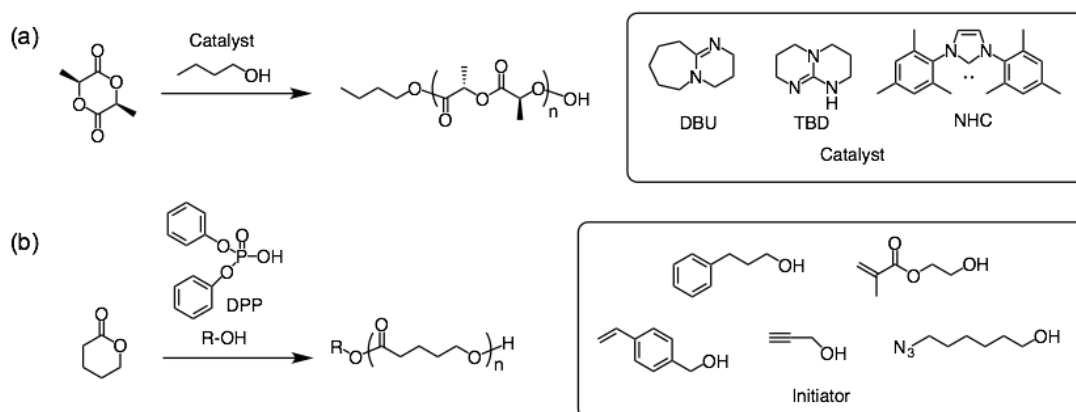


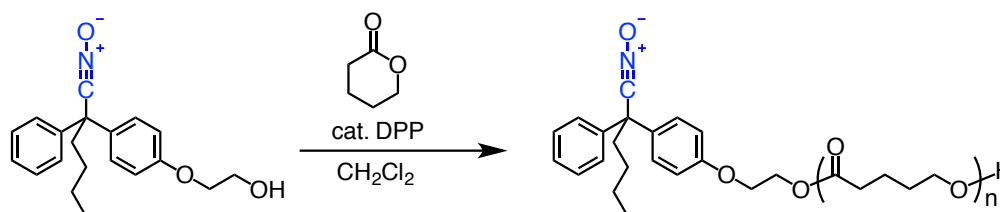
Figure 4-1. Polymer click agents via (i) end modification and (ii) use of functionalized initiators

ATRP の例で示したように、開始剤に導入した官能基を保持するには、保護基の導入や温和な条件のリビング重合系が必要である。近年、有機分子触媒を用いた温和な条件での精密重合系が報告されており、これらは開始末端に官能基を持つ高分子を合成する非常に有用な重合系と考えられる。脂肪族ポリエステルは、優れた材料特性と容易な分解性を持ち、マイクロエレクトロニクスやドラッグデリバリーシステムに至るまで幅広い用途に利用される高分子である<sup>11)</sup>。しかしながら、それらの用途には分子量、分子量分布の制御だけではなく、材料に応用するには金属を用いない重合系が必要である。Waymouth らは *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)によりラクチドの開環重合(ROP)が可能であることを見出した。これ以降、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)のような強塩基や NHC カルベンを用いた環状エステルの効率的な ROP が達成されている(**Scheme 4-2 (a)**)<sup>12)-15)</sup>。これらは分子量の制御が容易であるだけでなく、室温以下で重合が可能で官能基耐性が高いため、アジド等の 1,3-双極子との共存が可能であった。一方、Kakuchi らはジフェニルリン酸(DPP)のような弱酸もまたラクトンを効率的にリビング開環重合することを報告している(**Scheme 4-2 (b)**)<sup>16)-18)</sup>。



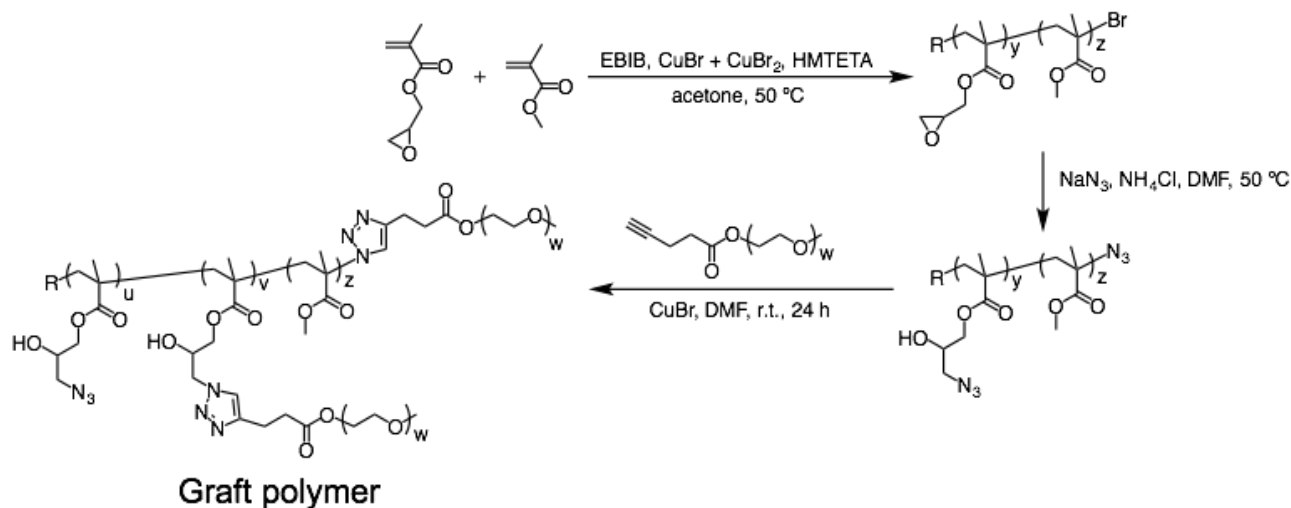
**Scheme 4-2.** ROP of lactones using (a) base catalysts and (b) an acid catalyst and various initiators

Takata らが最初に報告した高分子ニトリル *N*-オキsidは、(i)のようにリビングアニオン重合の活性末端アニオンを Michael 付加させた後、濃硫酸による脱水反応によって合成されるが<sup>19),20)</sup>、不安定な活性種に加え2段階の反応のためにその末端を収率良く反応させるのは難しい。これを受けて Takata らは水酸基を有するニトリル *N*-オキsidからラクトンの開環重合による高分子末端ニトリル *N*-オキsidの合成を検討している(**Scheme 4-3**)<sup>21)</sup>。DPP を触媒に用いた本反応では、ニトリル *N*-オキsidの構造を損なうことなくポリバレロラクトンが得られた。このように、高分子ニトリル *N*-オキsidの合成において上述した(ii)の方法は有用であるが、水酸基含有ニトリル *N*-オキsidの合成に多くのステップを要することや、加熱条件が必要な重合系には適用しにくいという課題が残る。



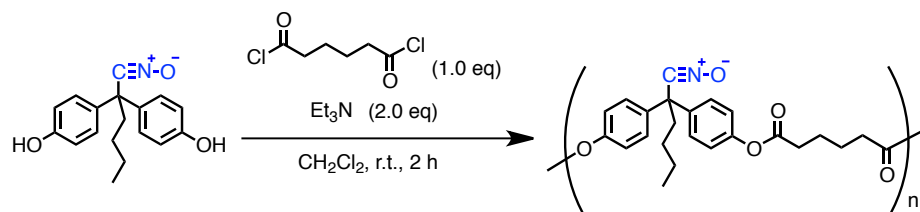
**Scheme 4-3.** Synthesis of polyvalerolactone-based nitrile *N*-oxide via ROP catalyzed by DPP

また、高分子への多数の反応性官能基の導入は機能性化合物を集積させる手法として有用である。多くの化合物を集積する場合、その反応性が徐々に低下するため、ここでもクリック反応が良く用いられる<sup>22),23)</sup>。例えば CuAAC によるグラフトポリマーの合成がその例として挙げられる。この際、ほとんどの例が幹となるポリマーにアルキンを導入している。これは前述の重合における問題に加えて、毒性、爆発性があるアジド基が集積するのを避けるためである。例外として、Matyjaszewski らは高分子側鎖のエポキシドをアジド化し、PEG のグラフト化を検討している(Scheme 4-4)<sup>24)</sup>。この系では、ATRP の後にエポキシ基をアジド基に変換することで、その分解を防いでいる。



**Scheme 4-4.** Synthesis of multi-functional azides and brush copolymer by grafting-onto method using CuAAC

一方、Takata らは安定ニトリル *N*-オキシドの合成法を活かし、分子内に複数のニトリル *N*-オキシド基を有する多官能ニトリル *N*-オキシドの合成に成功している。具体的には、第2章で示したように水酸基を有する安定ニトリル *N*-オキシドを合成し、多官能の酸クロリドと反応させることで2官能、3官能ないし高分子多官能ニトリル *N*-オキシドを収率良く得ている(Scheme 4-5)<sup>21)</sup>。高分子多官能ニトリル *N*-オキシドでは、末端にアシル基を有する高分子と反応させることで無触媒でのグラフトコポリマー合成にも成功している。しかしながら、この多官能ニトリル *N*-オキシドは合成のステップが多く、ニトリル *N*-オキシドを失活させずに高分子量体を得るには重合条件の更なる検討が必要という課題もあった。



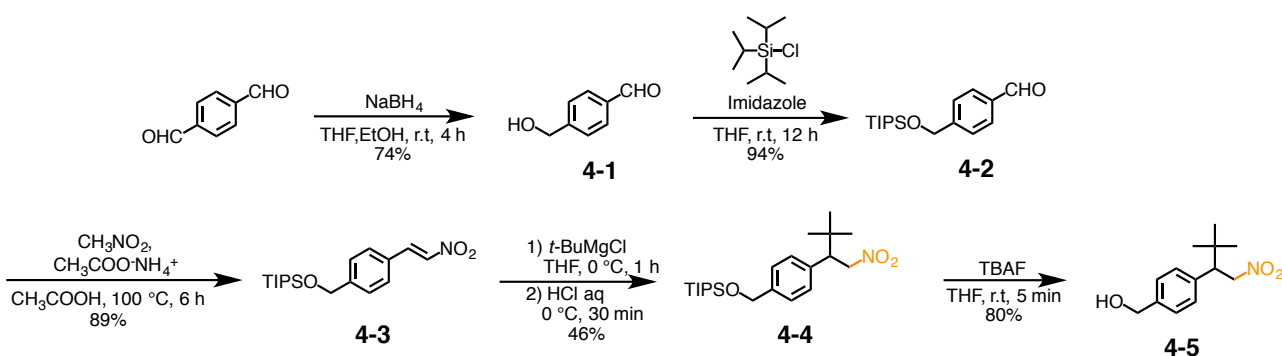
**Scheme 4-5.** Synthesis of multi-functional polymer nitrile *N*-oxide via the polycondensation

そこで本章では、2章、3章で得られた知見をもとに、重合開始剤の構造にニトロアルカンを組み込むことで、3章とは異なる方法での高分子ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した。また、ニトロアルカンモノマー構造に組み込むことで高反応性部位を多数主鎖に有する高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成も併せて検討した。そして、得られた高分子ニトリル *N*-オキシド反応剤と C=C 基を有するポリマーとの高分子連結を行った。

## 第2節 リビング開環重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成と高分子連結

### 第1項 リビング開環重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成

緒言で示したように、ラク톤のリビング開環重合の開始種となる水酸基を有するニトロアルカンの合成を検討した。まず、Takata らが既に報告している  $\beta$ -ニトロスチレンとグリニャール試薬の反応によるニトリル *N*-オキシドのワンポット合成<sup>26)</sup>を参考に、まず水酸基の保護し、グリニャールの Michael 付加後に脱保護することでニトロアルカンに水酸基を導入した(Scheme 4-6)が、多段階の合成ステップを要した。合成した 4-5 の <sup>1</sup>H NMR を Figure 4-2 に示す。



Scheme 4-6. Synthesis of 4-5

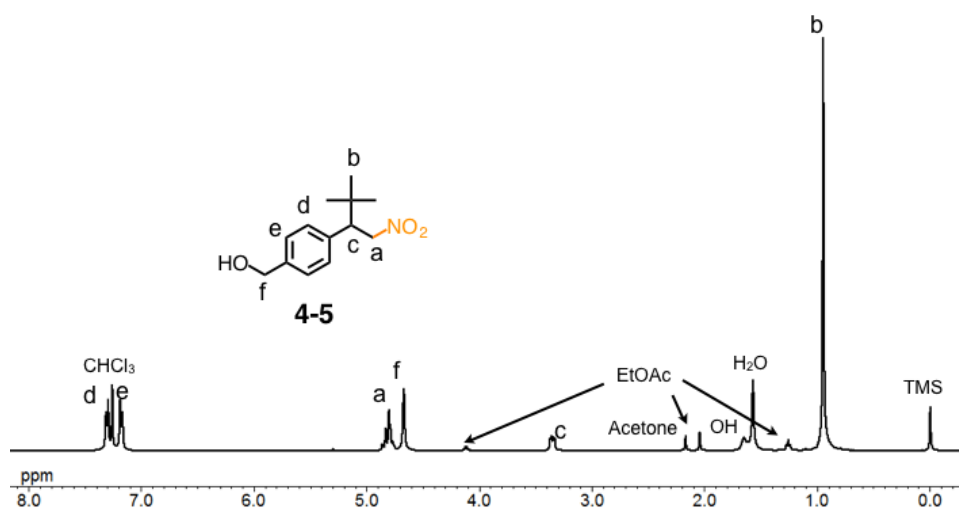


Figure 4-2. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-5 (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

続いて Kakuchi らの報告<sup>16)</sup>に倣い、Scheme 4-7 に示す条件で 4-5 を開始剤として用いた末端にニトロアルカンを有するポリ(バレロラク톤)PVL-NA を合成した。続いて、フェニルイソシアネートとトリエチルアミンを用いて末端変換反応を検討した。反応後の IR からニトリル *N*-オキシドに起因するピークが見られ、その生成が確認された(PVL-CNO)。

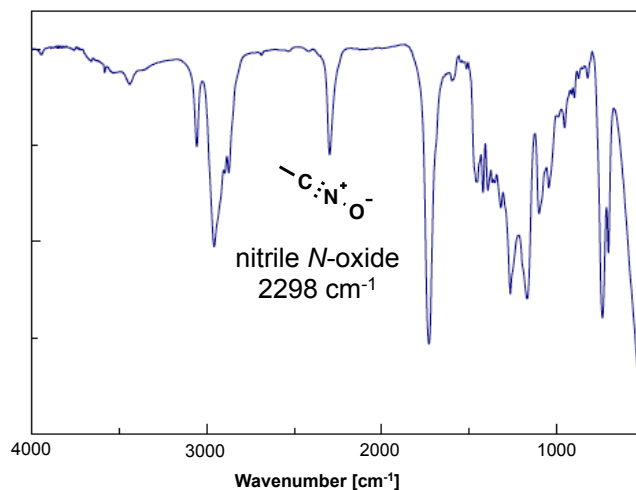
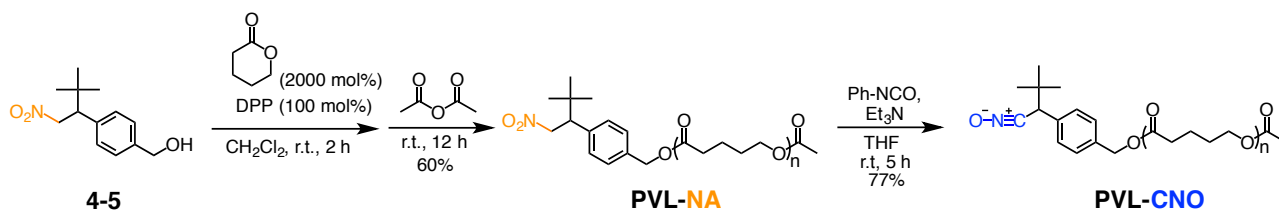
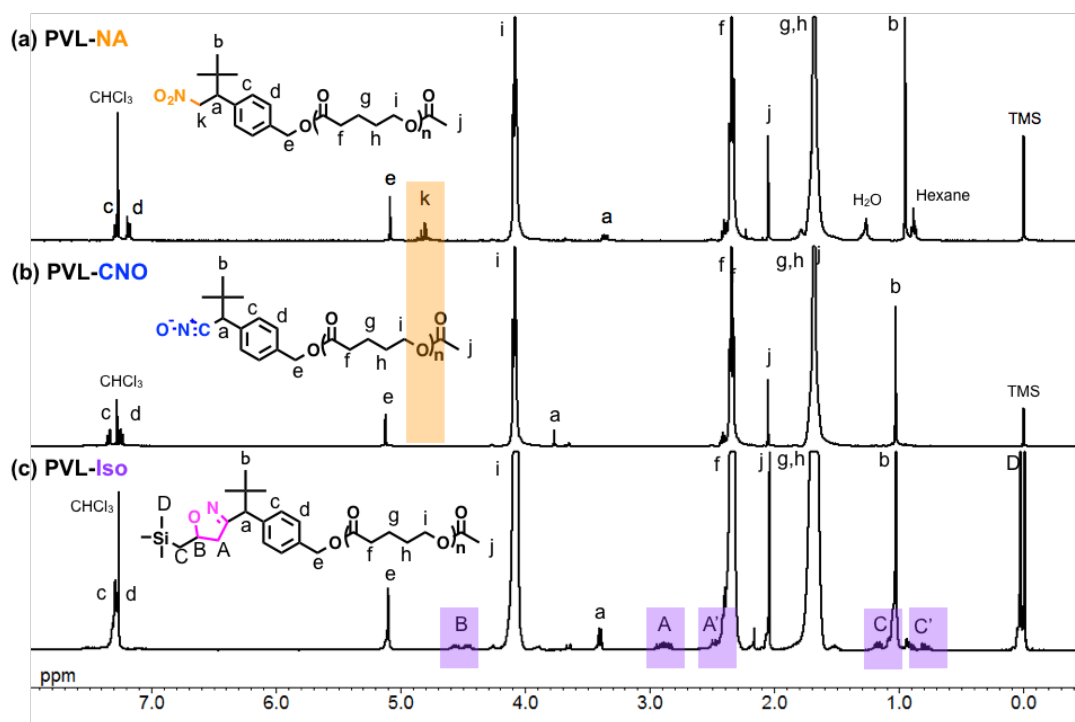
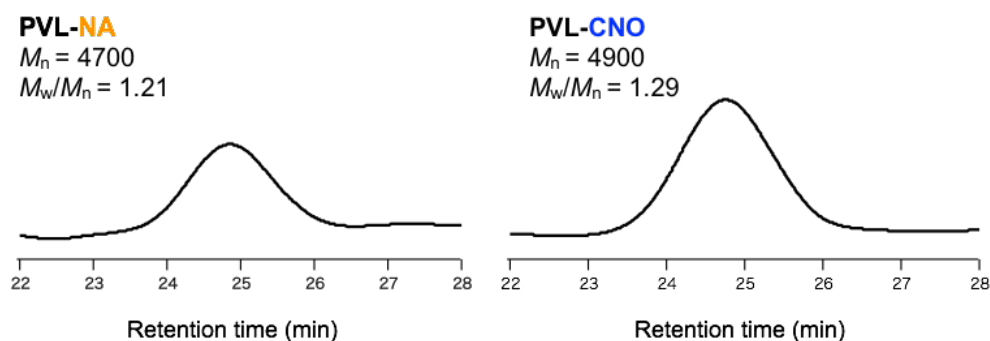


Figure 4-3. FT-IR spectrum of PVL-CNO (NaCl)

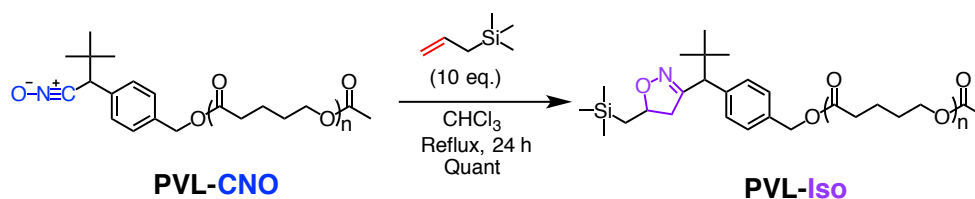
DPP を用いた温なリビング開環重合により、ニトロアルカン構造を損なうことなくポリマーが得られたことが  $^1\text{H}$  NMR から確認された。またフェニルイソシアネート、トリエチルアミンを用いたニトリル *N*-オキシド化においてはニトロアルカンに起因する *k* のピークが消失したことから、反応の進行を確認した。

Figure 4-4.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) PVL-NA, (b) PVL-CNO, and (c) PVL-Iso (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

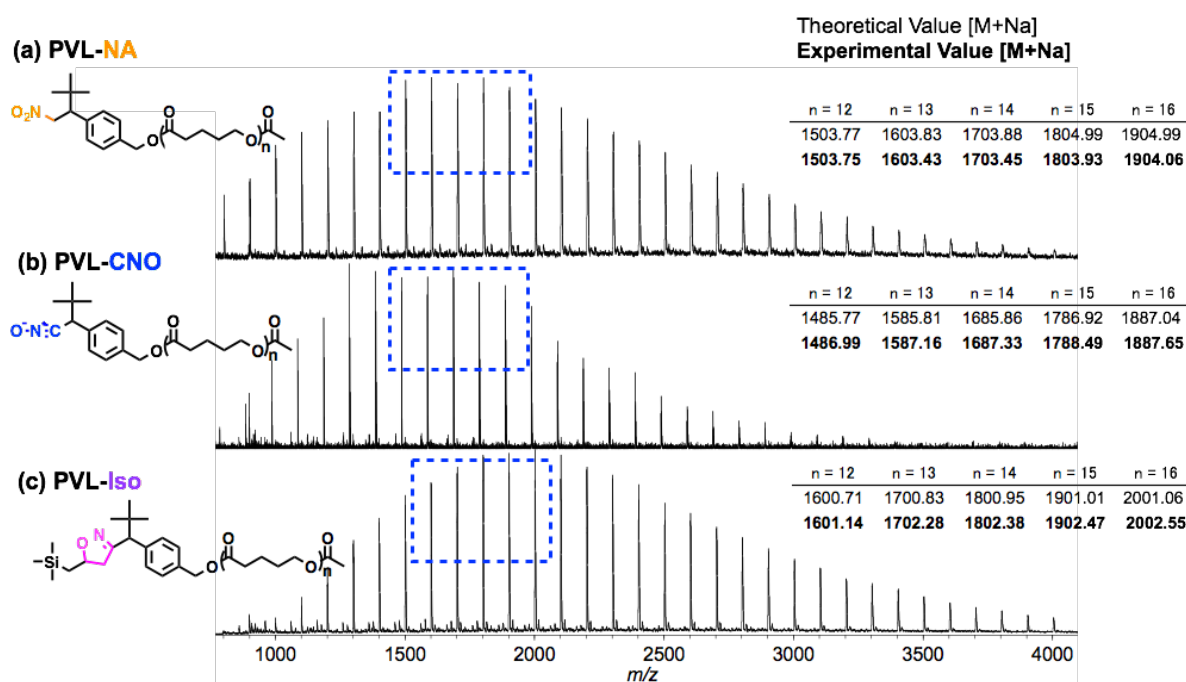
**PVL-CNO** の GPC ではリビング重合によって得られた **PVL-NA** のピークを維持している分子量分布の狭い単峰性のピークが見られた(**Figure 4-5**)。またニトリル *N*-オキシド基の導入を確認するためにアリルトリメチルシランと反応させたところ(**Scheme 4-8**)、クリック反応が進行しトリメチルシリル基や生成したイソオキサゾリン環と開始剤に起因するピークの積分比が良く一致した(**Figure 4-4**)。また MALDI-TOF MS 測定の結果、全てのポリマーにおいて末端構造を含めたピークが理論値と一致した。また全て単一の繰り返し単位を持っており、帰属不能なピークなども見られないことから末端が官能基化されていることを確認した。



**Figure 4-5.** GPC charts of **PVL-NA** and **PVL-CNO** (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

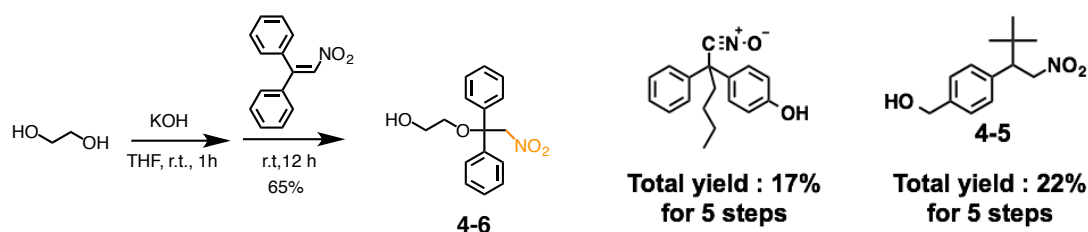


**Scheme 4-8.** Synthesis of **PVL-Iso**



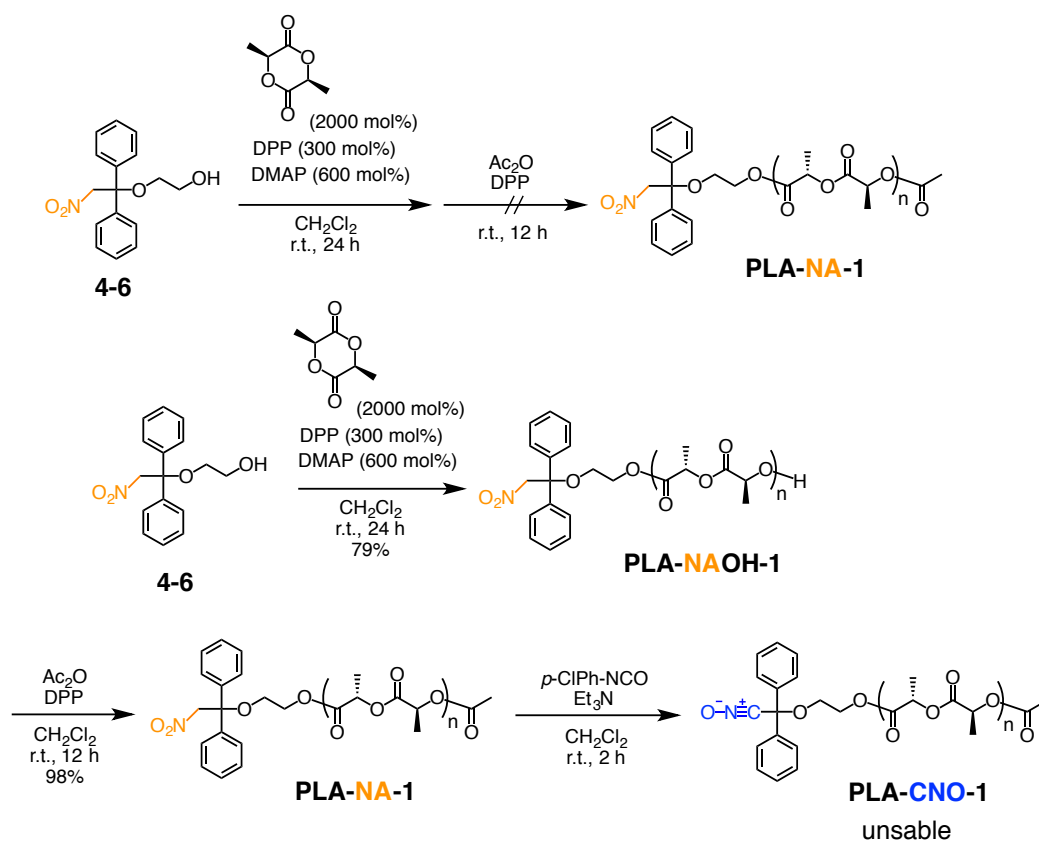
**Figure 4-6.** MALDI-TOF MS spectra of (a) **PVL-NA**, (b) **PVL-CNO**, and (c) **PVL-Iso** (marix: dithranol)

以上の結果より、DPP を用いたリビング開環重合においてニトロアルカンは安定に存在し、高分子末端でも定量的にニトリル *N*-オキシド化が進行することがわかった。しかしながら、反応性基を有するニトリル *N*-オキシドの合成にはいずれもステップ数が多く合成において課題が残る。そこで反応性基を持つニトロアルカンのより簡便な合成法を検討した。**Scheme 4-9** に従ってエチレングリコールを過剰に用いることで水酸基を一つだけ共役付加させることで水酸基を有するニトロアルカンを合成した。この合成法では、水酸基含有ニトロアルカンがジフェニルニトロエテンからわずか 1 ステップで合成可能であり、これまでのベンゼン環上に水酸基を導入する方法よりも効率的な手法と言える。



**Scheme 4-9.** Synthesis of 4-6

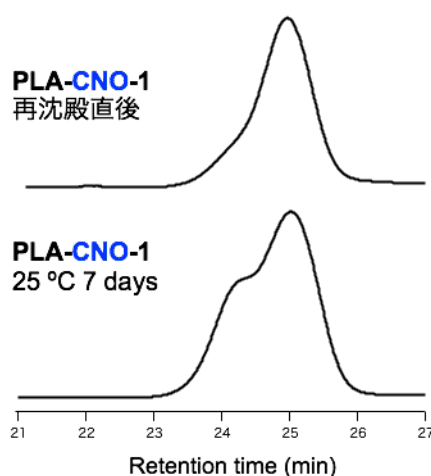
この開始剤を用いてラクトンと同様の環状エステルであるポリラクチドの合成を試みた。ポリラクチドは生分解性を持つだけではなく、モノマーの持つ不斉によってポリマーの結晶性が異なるという材料的にも興味深い高分子である。Kakuchi らが、DPP に DMAP を共存させるラクチドの重合系を報告していたので、これを参考にした<sup>27)</sup>。乾燥ジクロロメタン中、DPP、DMAP を触媒とすることで、ポリラクチドの末端にニトロアルカンを導入し、さらに主鎖の分解を防ぐために末端封鎖反応を検討した(**Scheme 4-10**)。いくつかの条件で重合を検討したところ、以下のような結果が得られた。



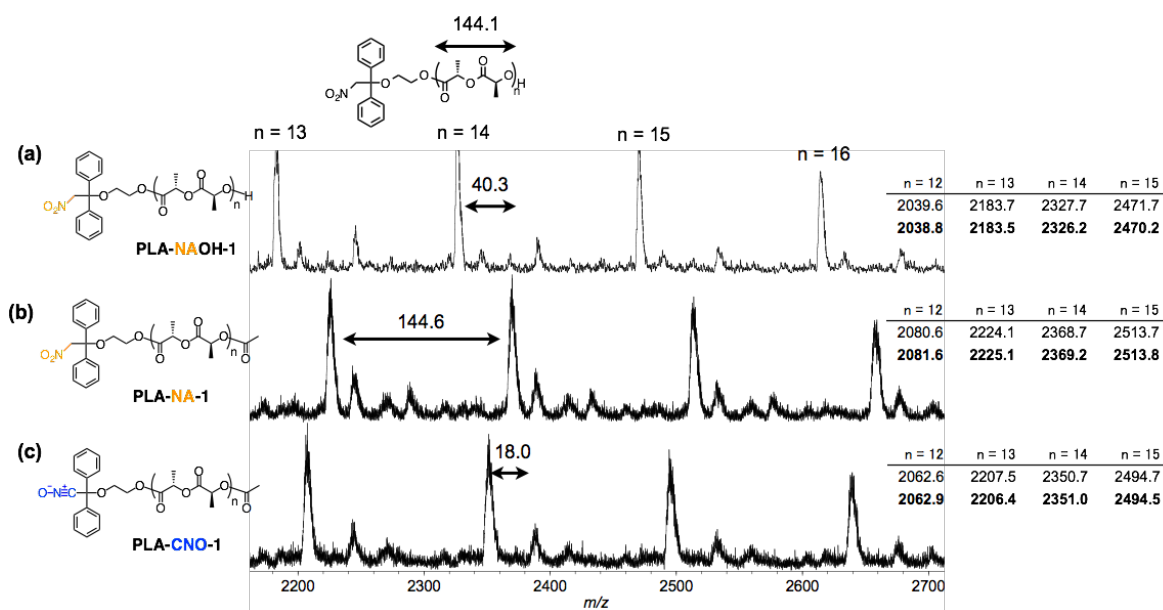
**Scheme 4-10.** Synthesis of the PLA-CNO-1 via the ROP with acid catalyst

(A)の反応で $^1\text{H NMR}$ により重合の進行は確認できていたので、**Scheme 4-7**と同様にワンポットで水酸基末端を無水酢酸でエステル化しようと試みたが、末端の水酸基はエンドキャップされたもののニトロアルカンのメチレンピークが消失した。ニトリル *N*-オキシド化されている可能性も考えたが、IRを測定してもそれに由来するピークは見られなかった。

(B)重合後のポリマーを精製し、DMAP等の触媒を除いてからジフェニルリン酸、無水酢酸により末端封鎖反応を行ったところニトロアルカンのピークが消失することなく**PLA-NA-1**が得られた。これを *p*-クロロフェニルイソシアネートで処理することで $^1\text{H NMR}$ からニトロアルカンに起因するピークが消失したことからニトリル *N*-オキシド化が進行していると考えたが、得られた**PLA-CNO-1**は室温で静置するとGPCにおいての高分子両側に大きく肩が見られた(**Figure 4-7**)。またMALDI-TOF MSスペクトルからはニトリル *N*-オキシドの末端に起因するピークが見られたものの、重合反応の段階から繰り返し単位の異なるサブピークが見られた(**Figure 4-8**)。

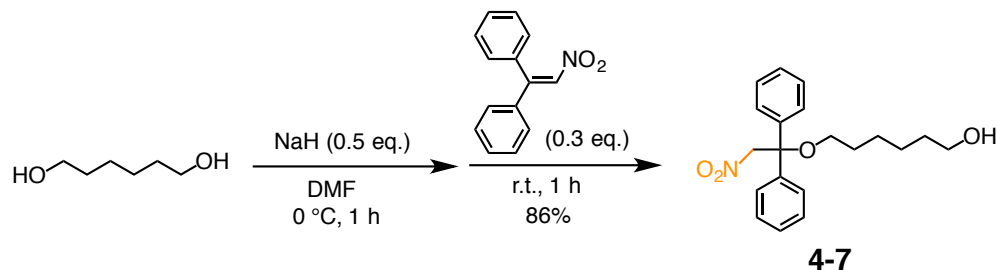


**Figure 4-7.** GPC charts of **PVL-NA** and **PVL-CNO** (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

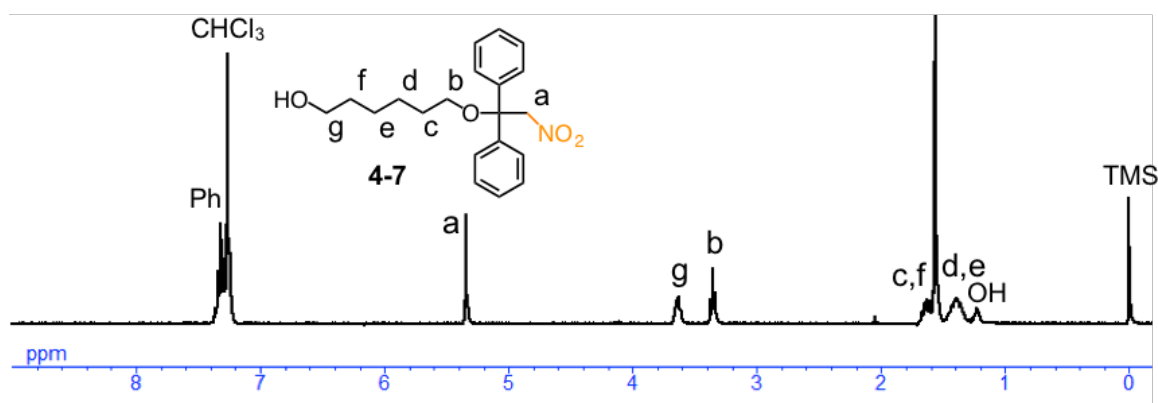


**Figure 4-8.** MALDI-TOF MS spectra of (a) **PLA-NAOH-1**, (b) **PLA-NA-1**, and (c) **PLA-CNO-1** (matrix: dithranol)

これらの結果から生成した **PLA-CNO-1** は不安定であることがわかった。この原因として塩基性の DMAP の残存や開始剤の構造などが問題だと考えられる。特に参考にした論文ではニトロ基や2つのフェニル基が結合した4級炭素を持つ構造の開始剤は使用していなかった。そこで次にアルキル鎖を伸ばしたニトロアルカンを合成した。**Scheme 4-11** に従い、アルキル鎖の長い1,6-ヘキサンジオールを用いてニトロアルカン **4-7** を合成した。**Figure 4-9** に  $^1\text{H}$  NMR を示す。

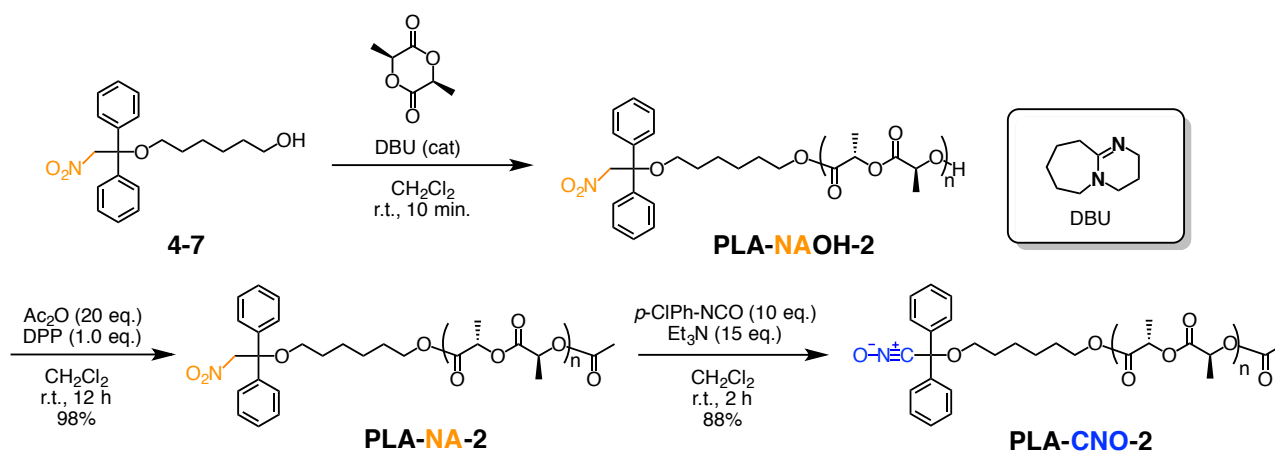


**Scheme 4-11.** Synthesis of **4-7**



**Figure 4-9.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **4-7** (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

続いて **4-7** を用いて **Scheme 4-6** と同様の DPP/DMAP を触媒とした条件でラクチドの重合を検討した。さらに水酸基末端を無水酢酸でエステル化し、*p*-フェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させることでニトリル *N*-オキシド化した。 $^1\text{H}$  NMR からニトロアルカンのピークが消失し、IR よりニトリル *N*-オキシドに起因する吸収を確認したが、GPC 測定から前回と同様に得られた高分子ニトリル *N*-オキシドは不安定であった。そこで次に触媒を変更することとした。開始剤であるニトロアルカンの  $\alpha$  位の水素はニトロ基の電子求引性のために酸性度が高く、塩基によって容易にプロトンの引き抜きが起こる(ニトリル *N*-オキシド化の際にもトリエチルアミンでプロトンを引き抜いて反応が進行する)。よってこれまでは合成に塩基を用いることを避けてきた。しかしこの系では酸触媒による重合が制御できなかったため、塩基による重合を検討した<sup>14),15)</sup>。**Scheme 4-12** に従い **4-7** を開始剤、DBU を触媒として L-ラクチドを重合した。室温で10分間反応させた後、安息香酸を加えて反応を停止しヘキサン/エタノールに再沈殿することで収率良く **PLA-NAOH-2** が得られた。 $^1\text{H}$  NMR から算出した生成ポリマーの重合度は仕込み比によって比較的良く一致し、GPC 測定の結果分子量分布は非常に狭かった。また MALDI-TOF MS からは、これまでの検討とは異なり全て単一の繰り返し単位を持っており、帰属不能なピークなども見られなかった。



Scheme 4-12. Synthesis of PLA-CNO-2 via the ROP with base catalyst

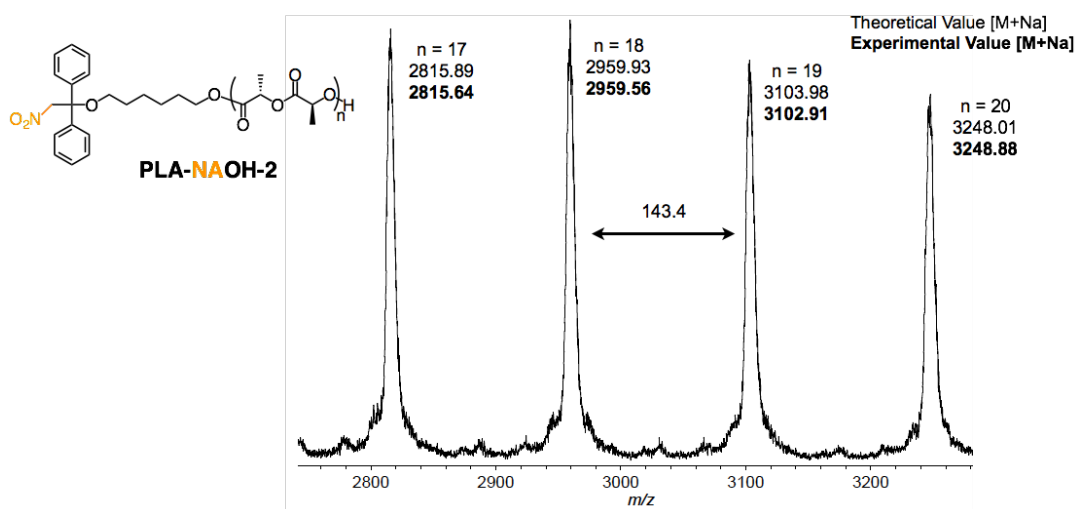
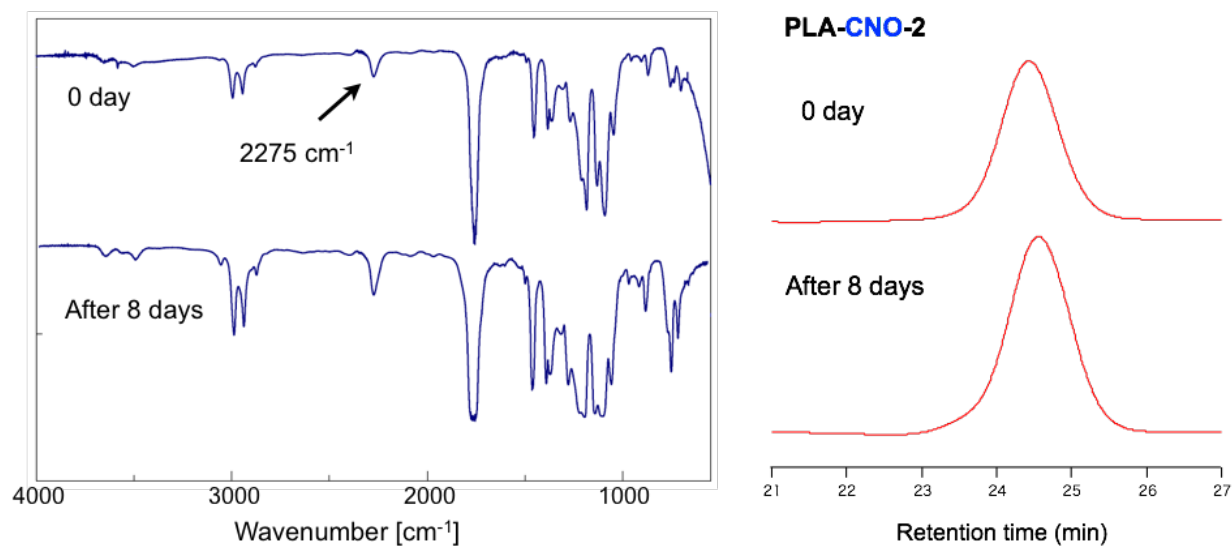
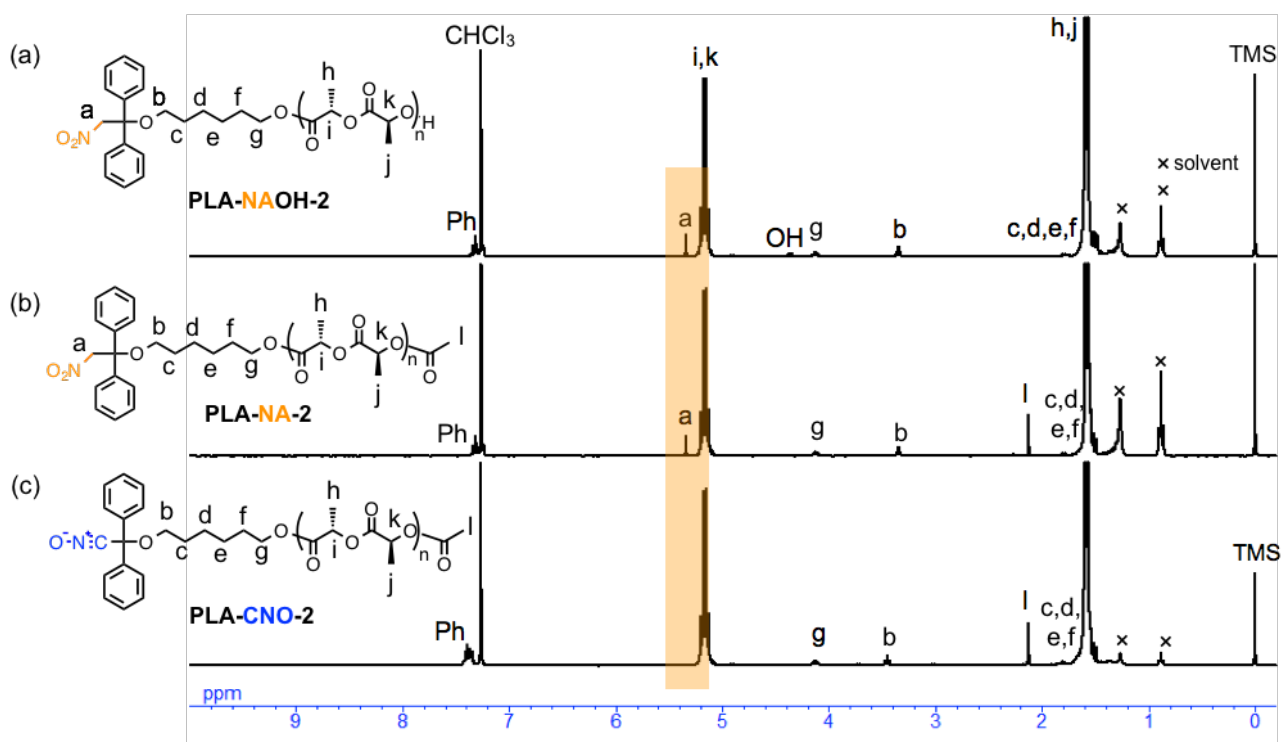


Figure 4-10. MALDI-TOF MS spectrum of PLA-NAOH-2 (marix: dithranol)

次に得られた PLA-NAOH-2 の水酸基末端を無水酢酸でエステル化することで PLA-NA-2 を合成し、さらに *p*-フェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させることでニトリル *N*-オキシド化した。反応後の IR からニトリル *N*-オキシドに起因する吸収が見られた(Figure 4-11)。これを先程と同様に室温で保存したところ、8 日後でも GPC のピークに変化はなく、IR でもニトリル *N*-オキシドの吸収は減少していなかった。よって副反応を起こすことなく生成したニトリル *N*-オキシドは安定であることが示唆された。Figure 4-12 には各ポリマーの  $^1\text{H}$  NMR を示す。PLA-NAOH-2 では開始剤のニトロアルカン由来のピークを確認し、無水酢酸による末端封鎖した PLA-NA-2 でもこのピークは安定に存在していた。そして続くニトリル *N*-オキシド化後ではこのピークが消失したことから、完全に反応が進行していると考えられる(PLA-CNO-2)。



**Figure 4-11.** FT-IR spectra and GPC charts of **PLA-CNO-2** (NaCl) and (PS standard, eluent, CHCl<sub>3</sub>; flow rate, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, detected by RI)



**Figure 4-12.** <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) **PLA-NAOH-2**, (b) **PLA-NA-2** and (c) **PLA-CNO-2** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

PLA-CNO-2 とアリルトリメチルシランと反応では、イソオキサゾリン環化体 **PLA-Iso** が定量的に得られた。<sup>1</sup>H NMR (Figure 4-13)ではイソオキサゾリン環の生成を確認し、その積分比は理論値と一致した。また MALDI-TOF MS (Figure 4-14)からは **PLA-Iso** においてアルケンが付加した末端構造に由来する単一の繰り返し単位を持ったピークが観測された。以上の結果より、ニトリル *N*-オキドが定量的にポリラクチド末端に導入されていることがわかった。

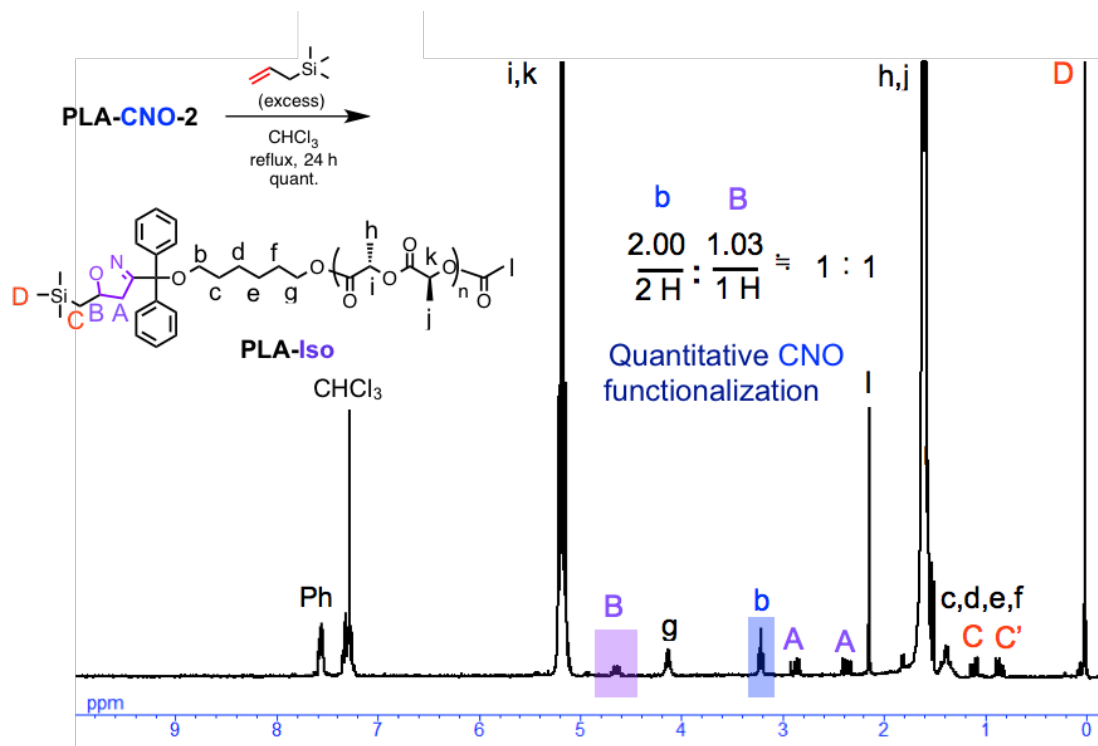


Figure 4-13. <sup>1</sup>H NMR spectrum of **PLA-Iso** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

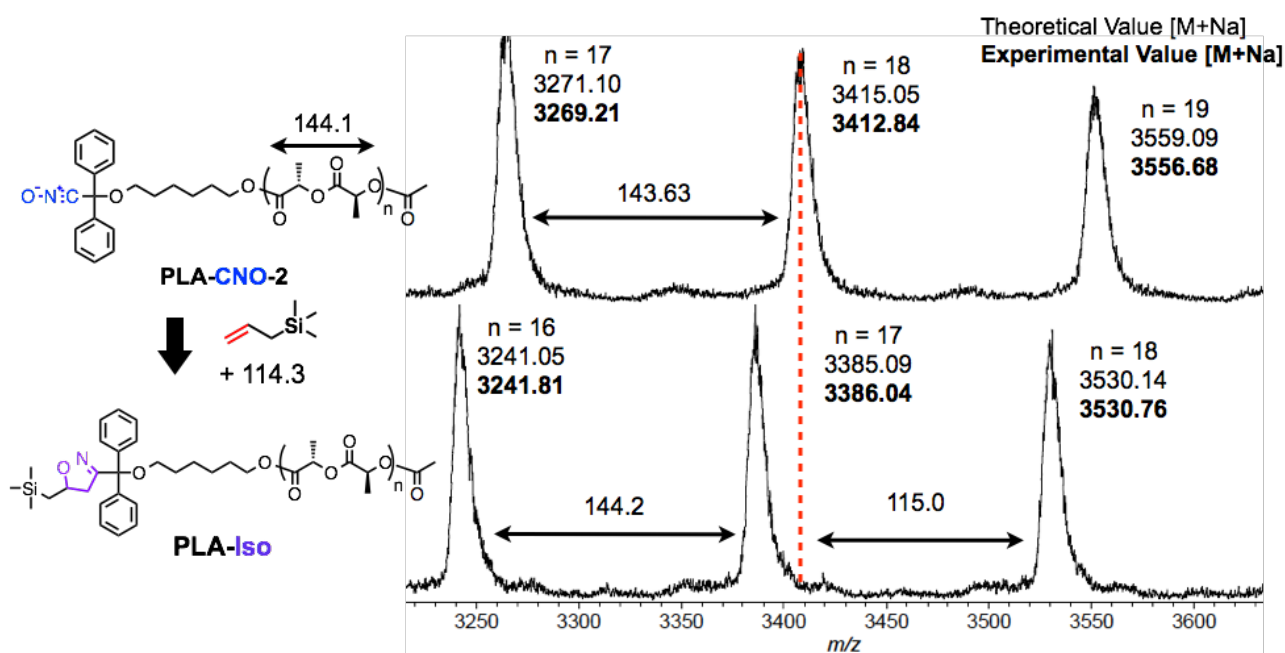


Figure 4-14. MALDI-TOF MS spectra of **PLA-CNO-2** and **PLA-Iso** (matrix: dithranol)

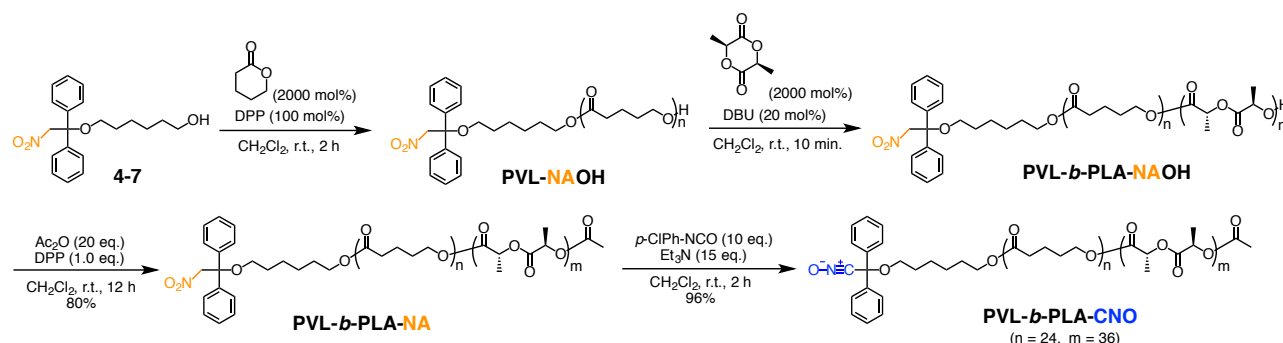
この塩基性触媒による開環重合では非常に短時間で高収率に分子量分布の狭い **PLA-NAOH-2** が得られた。これはモノマーと開始剤の仕込み比を変えた場合でも同様であり、重合度の制御も容易であった(**Table 4-1**)。このようにリビング重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成では、その分子量を制御できることも大きな利点であり、重合度 100 以上のポリラクチドにおいても末端にニトリル *N*-オキシドの前駆体であるニトロアルカン部位を導入することが可能であった。

**Table 4-1.** Polymerization of L(-)-lactide using nitroalkane initiator

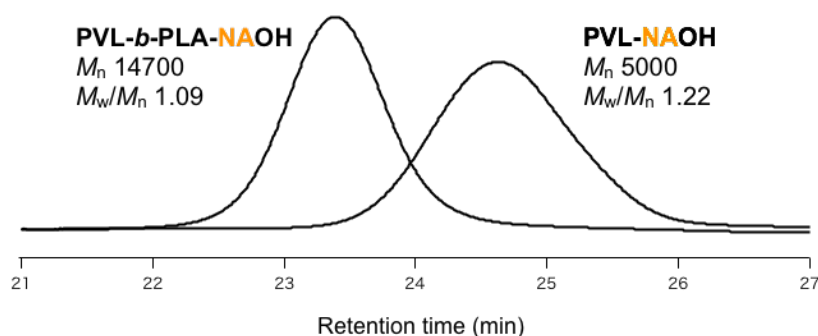
Run <sup>a)</sup>	[M] / [Initiator] / [Cat]	$M_{n,Theo}$	$M_{n,NMR}$ <sup>b)</sup>	$M_{n,SEC}$ <sup>c)</sup>	$M_w/M_n$ <sup>c)</sup>	Yield <sup>d)</sup> (%)
1	20/1/0.2	3200	3800	6500	1.12	98
2	60/1/0.6	9000	11800	13800	1.06	94
3	100/1/1.0	15000	17000	18900	1.04	97
4	200/1/2.0	29000	25100	20400	1.03	81

a) Reaction condition; in dry  $CH_2Cl_2$  at room temperature for 10 min., [M] = 0.05 M. b) Determined by  $^1H$  NMR. c) Determined by GPC ( $CHCl_3$ , PS standard). d) Hexane/EtOH = 1/1 (v/v) insoluble part.

続いてブロックコポリマー型の高分子ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した。得られた高分子ニトリル *N*-オキシドを用いれば、トリブロックコポリマーを簡便に合成できるだけでなく、ブロックコポリマー構造を高分子の側鎖や基盤表面などに導入できるため非常に有用である。そこで、ここまで示した2つの開環重合を基に、ブロックコポリマーの合成を検討した(**Scheme 4-13**)。水酸基を有するニトロアルカンから DPP によって  $\delta$ -バレロラク톤を開環重合し、再沈殿によって触媒を除いた後に DBU によって L-ラクチドを開環重合した。2段階目のラクチドの重合では仕込み比よりも分子量が伸びたものの、分子量、分子量分布の制御されたジブロックコポリマーが得られたことが GPC から確認された(**Figure 4-15**)。



**Scheme 4-13.** Synthesis of **PVL-*b*-PLA-CNO**



**Figure 4-15.** GPC charts of **PVL-NAOH** and **PVL-*b*-PLA-NAOH** (PS standard, eluent,  $CHCl_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mLmin}^{-1}$ , detected by RI)

次に **PVL-*b*-PLA-NAOH** と無水酢酸、DPP を反応させ水酸基末端をエステル化し、さらに *p*-フェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させニトリル *N*-オキシド化することでブロック共重合高分子ニトリル *N*-オキシドである **PVL-*b*-PLA-CNO** を合成した。Figure 4-16 の  $^1\text{H}$  NMR からは PVL と PLA の各セグメントのピークが確認され、そこから算出された共重合比は  $n = 24$ ,  $m = 36$  であった。またこれまでと同様にニトロアルカンのピークの消失が見られたことから、ニトリル *N*-オキシドの生成を確認した。

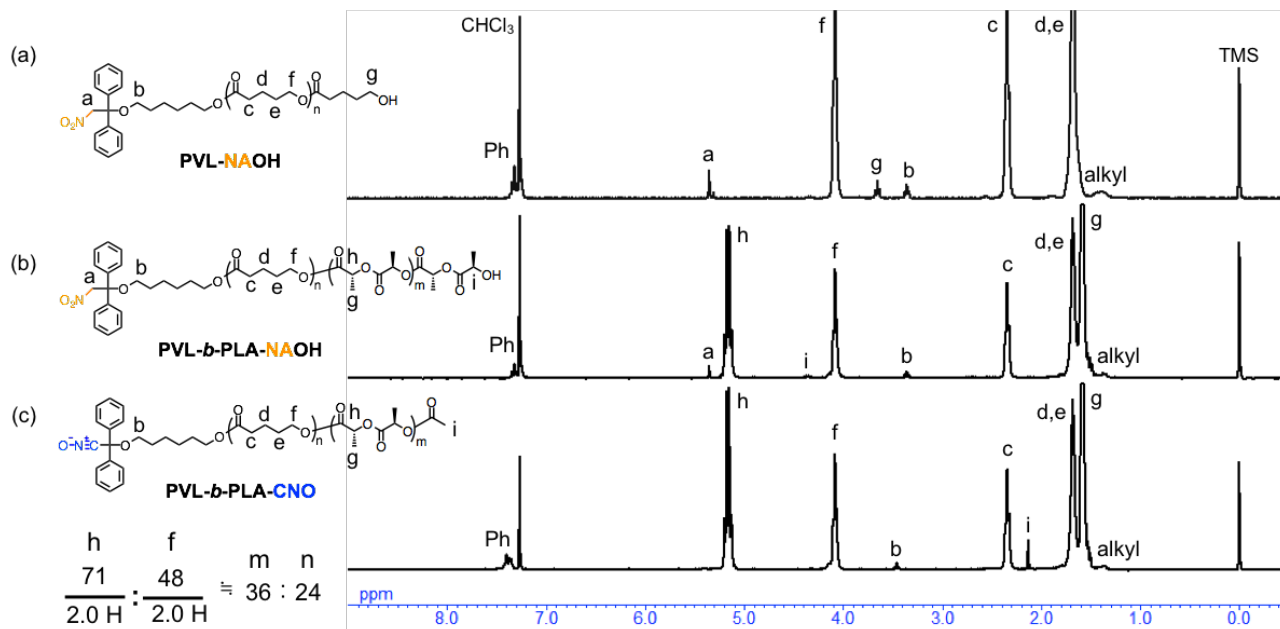


Figure 4-16.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) **PVL-NAOH**, (b) **PVL-*b*-PLA-NAOH**, and (c) **PVL-*b*-PLA-CNO** (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

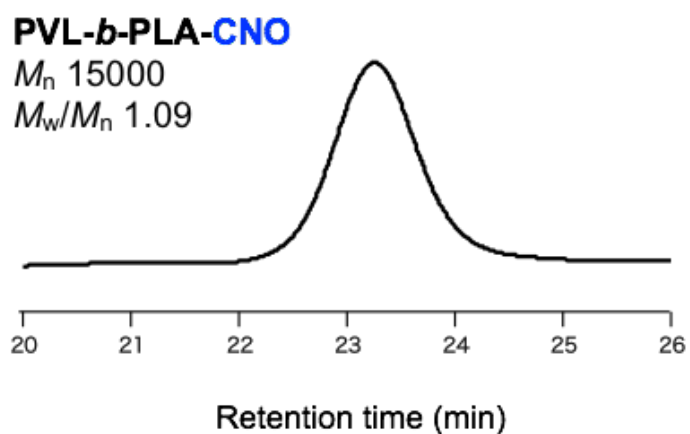
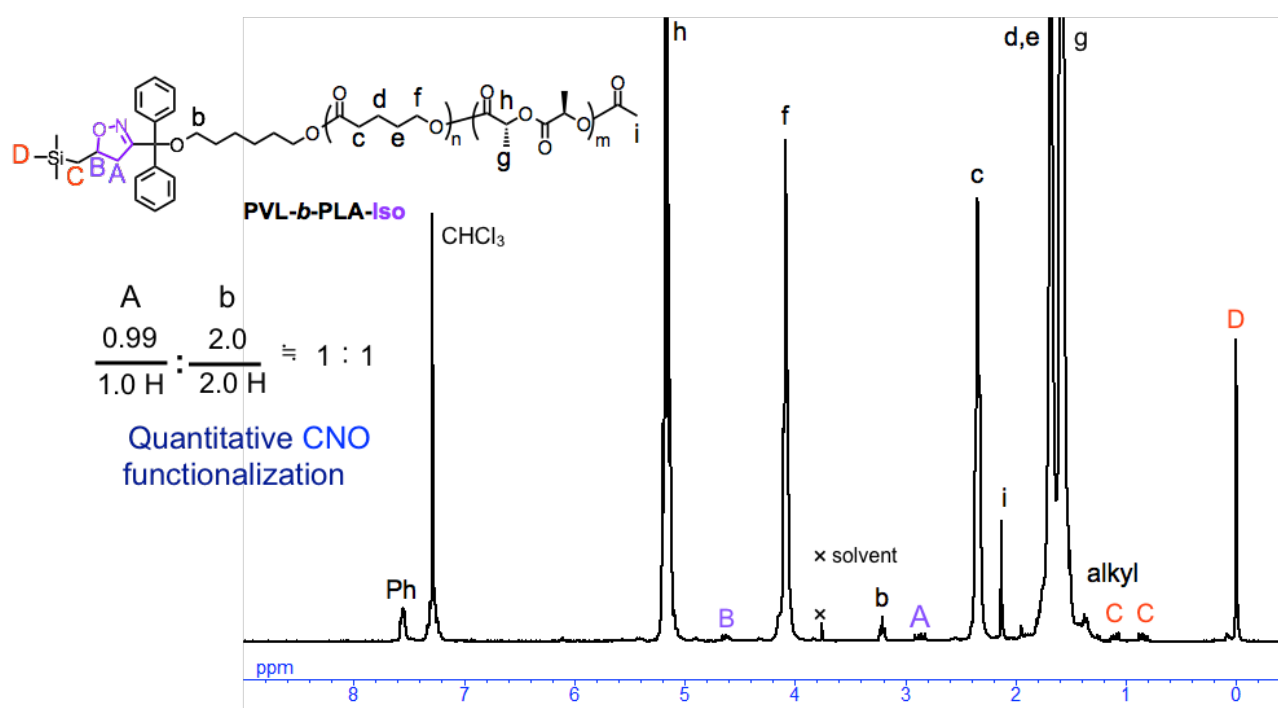
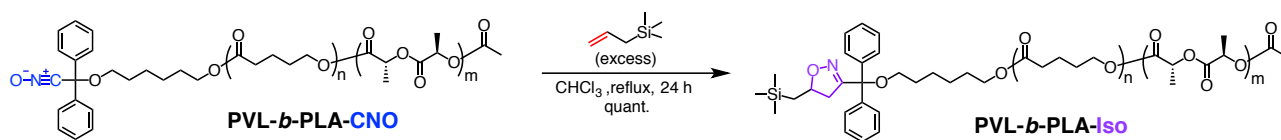


Figure 4-17. GPC chart of **PVL-*b*-PLA-CNO** (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mLmin}^{-1}$ , detected by RI)

合成した **PVL-*b*-PLA-CNO** の官能基化率を評価した。アリルトリメチルシランと反応させることにより、イソキサゾリン環化体 **PVL-*b*-PLA-Iso** を定量的に得た。<sup>1</sup>H NMR でイソキサゾリン環と開始剤由来の積分比が理論値と一致したことからニトリル *N*-オキシドの十分な反応性と、ポリマーの末端に定量的にニトリル *N*-オキシドが導入されていることを確認した。今回は定量性の確認にとどまったが、例えば末端に C=C 基を有するポリマーとの反応により簡便に ABC トリブロックポリマーの合成が可能である。

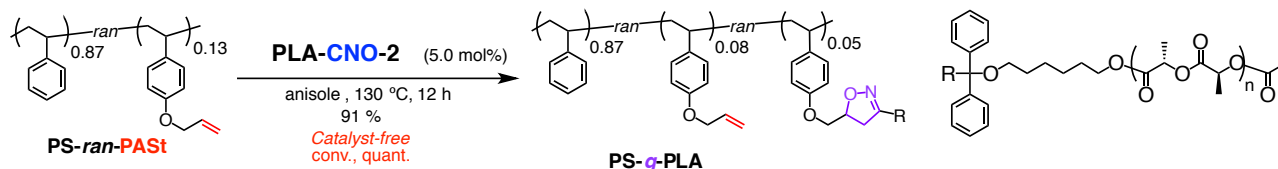


**Figure 4-18.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of **PVL-*b*-PLA-Iso** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

今回の検討で、酸、塩基性の有機触媒を用いることでニトロアルカン部位の副反応が起きることなく重合が制御できることがわかった。特に塩基性触媒を用いた場合には、反応が10分と短い上、ニトロアルカンに対して塩基であるDBUの量が少ないために副反応は起きなかったと考えられる。塩基触媒による重合が可能になったということは、環状エステル、環状カーボネートの開環重合が酸触媒よりも容易に起こるという点から非常に意義があり、高分子ニトリル *N*-オキシド合成に適用可能なモノマー構造がさらに増えたと考えられる。

## 第2項 PLA-CNO を用いた高分子連結によるグラフトコポリマーの合成

高分子ニトリル *N*-オキsidである **PLA-CNO-2** ( $M_n$  3500,  $M_w/M_n$  1.12) を用いた汎用高分子の物性変換を指向し、**PLA-CNO-2** によるグラフトコポリマーの合成を検討した(Scheme 4-15)。グラフト化させる **PS-*ran*-PA** は Takata らが合成したものをそのまま用いた<sup>20)</sup>。

Scheme 4-15. Synthesis of **PS-*g*-PLA**

粗生成物の  $^1\text{H}$  NMR から、**PLA-CNO-2** は定量的に反応しており、再沈殿の後に非常に高収率でグラフトコポリマーが得られた。Figure 4-19 に示す  $^1\text{H}$  NMR から環化に伴うイソオキサゾリンのピークが新たに観測され、付加反応の進行が確認された。Figure 4-20 の GPC 測定からはグラフト化の分子量増加に伴うピークの移動と、枝ポリマーである **PLA-CNO-2** の消失を確認した。また DSC 測定では **PLA-CNO-2** と比較して  $T_g$  の変化が見られたが、PLA の融解ピークは測定温度範囲内(-100–150 °C)では明確に見られなかった。今回の仕込み比では PLA の分子量が少なく導入率も少ないため、PLA がドメインを作ることができなかったものと考えられる。

$^1\text{H}$  NMR、GPC の結果より、開環重合によって得られた高分子ニトリル *N*-オキsidを用いた汎用高分子の高效率な修飾に成功した。次節では、異なるリビング重合によって高分子ニトリル *N*-オキsidの合成を検討する。

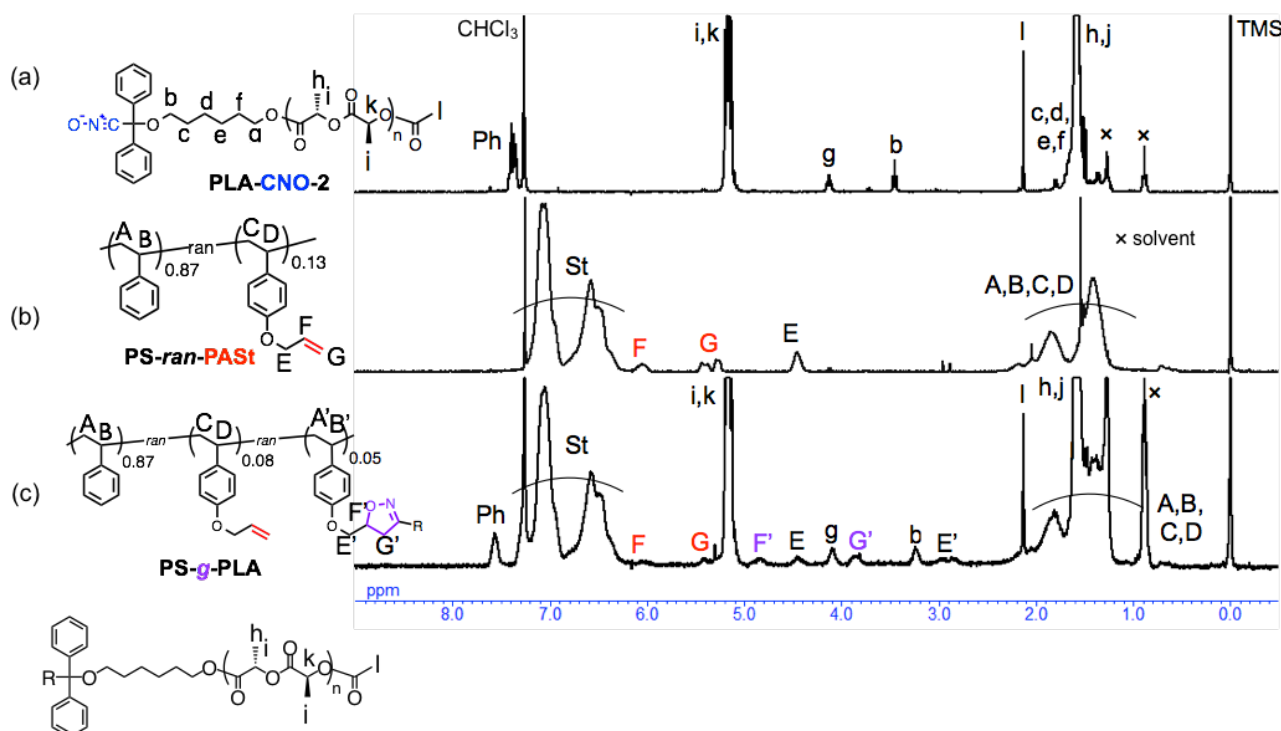
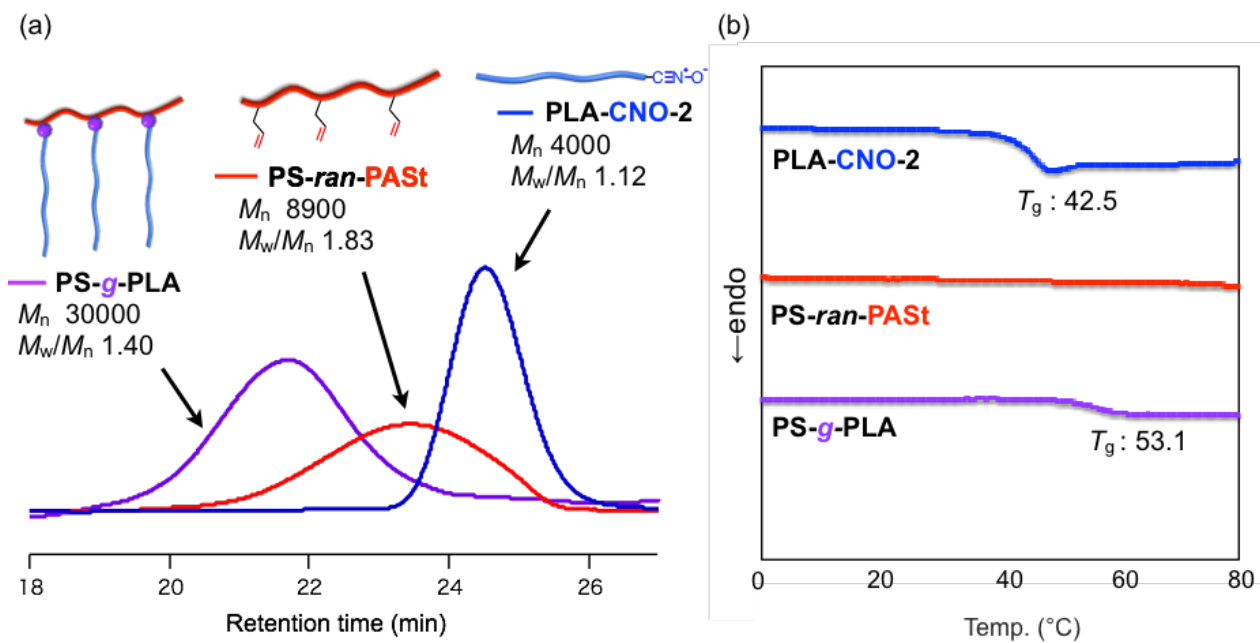


Figure 4-19.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) **PLA-CNO-2**, (b) **PS-*ran*-PAS** and (c) **PS-*g*-PLA** (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



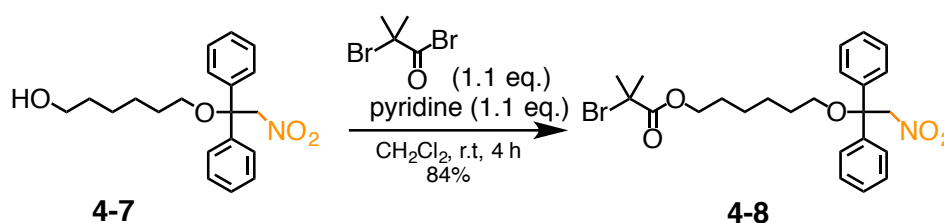
**Figure 4-20.** (a) GPC charts (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI) and (b) DSC charts ( $10 \text{ }^\circ\text{C / min}$ , 2nd heating under  $\text{N}_2$ ) of **PLA-CNO-2**, **PS-ran-PA** and **PS-g-PLA**

### 第3節 リビングラジカル重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成と高分子連結

#### 第1項 ATRP による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成

前節では水酸基を有するニトロアルカンを開始剤とすることで、環状エステルのリビング開環重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成は達成した。続いてリビングラジカル重合の一種である ATRP に着目した。これまで何度か述べたように、Takata らはリビングアニオン重合を用いて高分子ニトリル *N*-オキシドを合成している。リビングアニオン重合は多種作用なビニルモノマーに適用可能であるが、その重合はモノマーの官能基に敏感であり、またその構造の制御には精密な操作が求められる。一方、ATRP は様々なビニルモノマーの精密重合が可能であるだけでなく、官能基耐性も非常に高いといった利点がある。

そこでまず、ATRP によって高分子末端にニトロアルカンを導入するため、水酸基を有するニトロアルカンを用いて ATRP 開始剤 **4-8** を合成した(Scheme 4-16)。合成には塩基としてピリジンを用いたが、ニトロアルカンは反応するなく収率よく目的物が得られた。このニトロアルカンを用いることで、1,1-ジフェニルニトロエテンから2段階で ATRP 開始剤に誘導することができた。Figure 4-21 に  $^1\text{H}$  NMR を示す。



Scheme 4-16. Synthesis of **4-8**

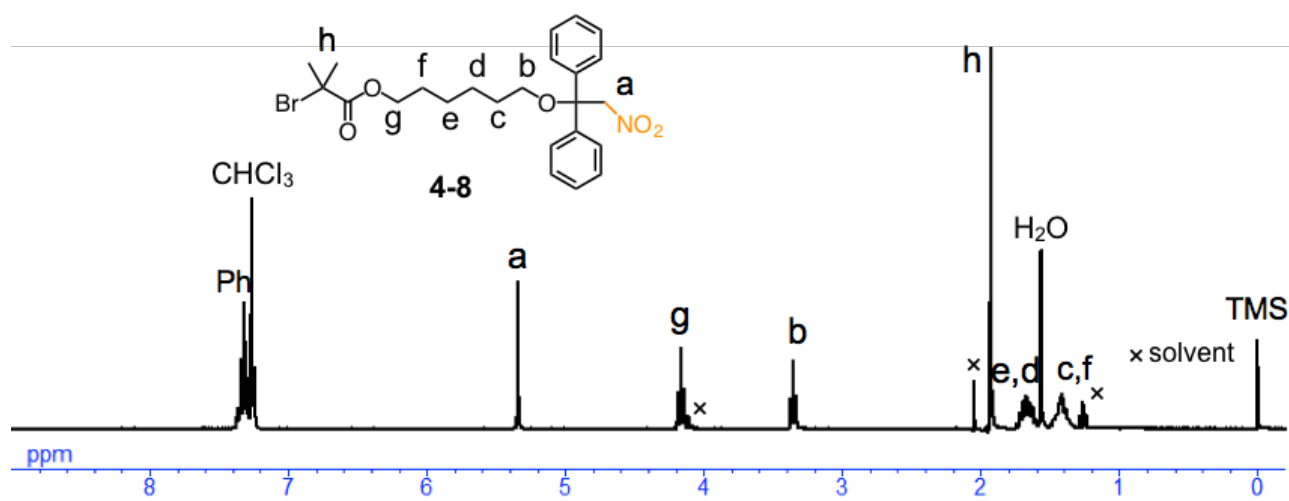
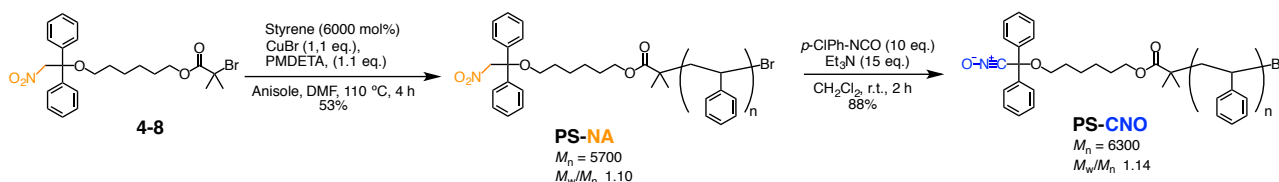


Figure 4-21.  $^1\text{H}$  NMR spectra of **4-8** (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

この開始剤を用いて、汎用モノマーであるスチレンの重合を検討した(Scheme 4-17)。一価の銅としてCuBr、配位子 PMDETA にアニソールを溶媒として ATRP を行ったところ、分子量分布の非常に狭いポリマーが得られた(Table 4-2)。バルク重合ではなく溶媒を用いたのは、開始剤がスチレンに溶解しにくいため、均一に重合を行うのが困難であったためである。続いてモノマー-開始剤比を変えて同様に重合を行った(Run 2)。転化率を上げていないため収率が低く目的の分子量までは達していないものの、分子量の制御も可能だと期待される。



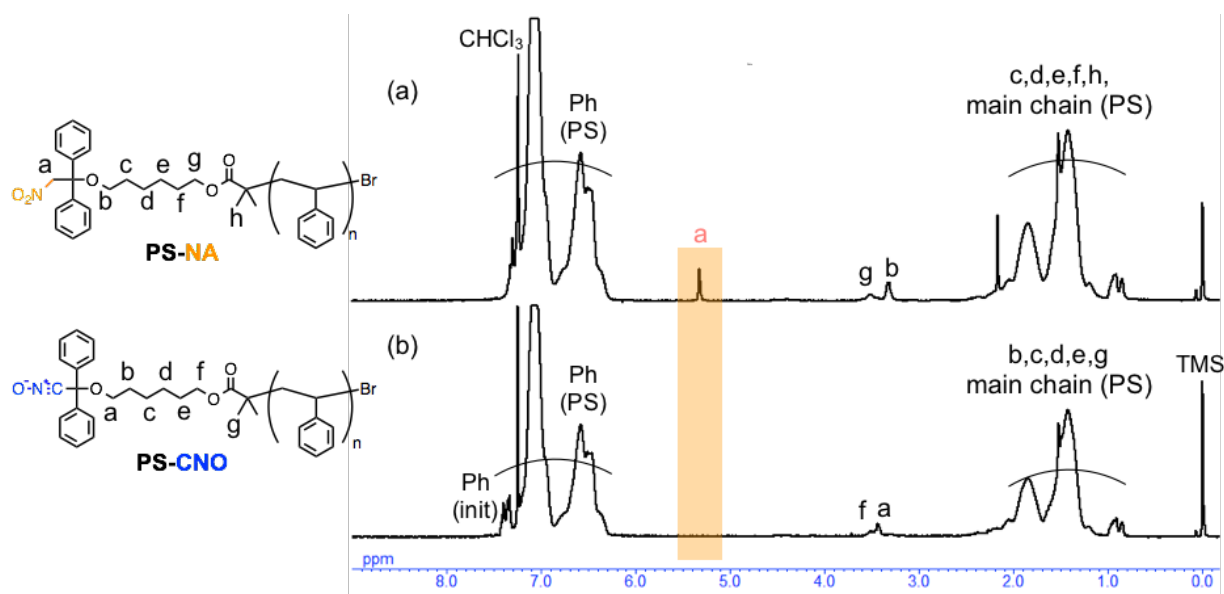
Scheme 4-17. Synthesis of PS-CNO

Table 4-2. ATRP of styrene using 4-8.

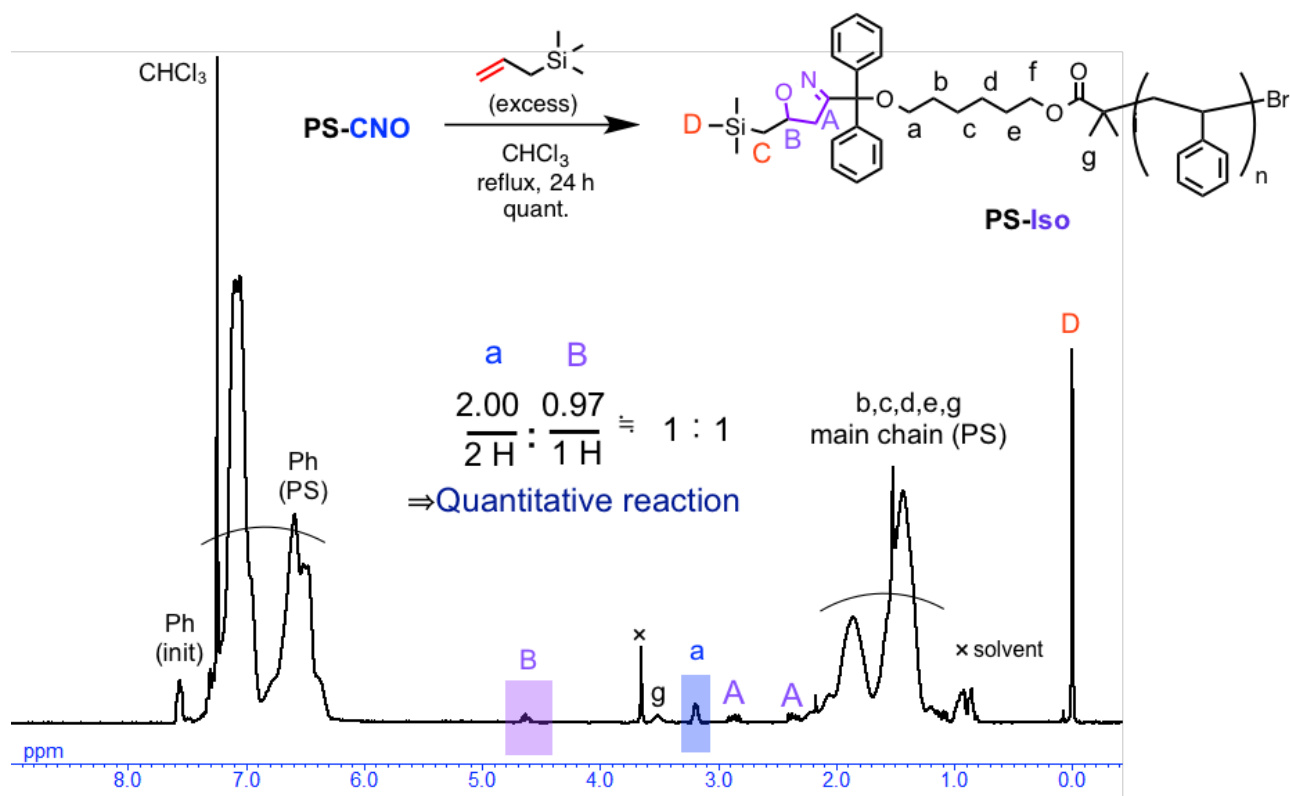
Run <sup>a)</sup>	[M] / [I]	$M_{n,Theo}$	$M_{n,NMR}^b)$	$M_{n,SEC}^c)$	$M_w/M_n^c)$	Yield <sup>d)</sup> (%)
1	60	6700	5700	5700	1.10	53
2	120	13000	7900	7600	1.14	33

a) Reaction condition; in anisole at 110 °C for 4 h, [M] = 0.05 M, [I] / [Cu] / [PMDETA] = 1 / 1.1 / 1.1. (b) Determined by  $^1H$  NMR. (c) Determined by GPC ( $CHCl_3$ , PS standard). (d) Hexane/EtOH = 1/1 (v/v) insoluble part.

また  $^1H$  NMR からは開始剤由来のニトロアルカンのピークが確認された(Figure 4-22 (a))。得られたポリマーのうち分子量の低い Run 1 のサンプルをこれまでと同様に *p*-クロロフェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させることでニトリル *N*-オキシド化した。ニトロアルカンのピークが消失し、IR からはニトリル *N*-オキシドの特徴的な  $2275\text{ cm}^{-1}$  付近の吸収が見られたことから、高分子ニトリル *N*-オキシド PS-CNO の生成を確認した(Figure 4-22 (b))に示す。

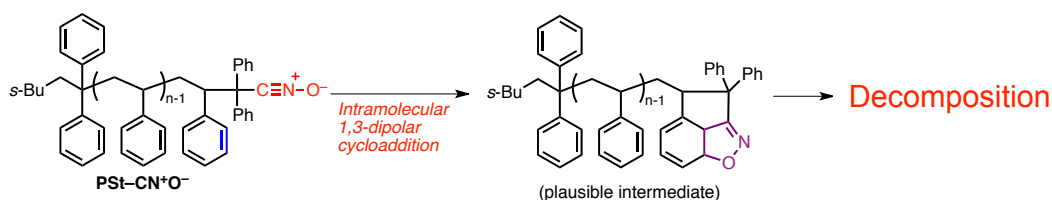
Figure 4-22.  $^1H$  NMR spectra of (a) PS-NA and (b) PS-CNO (300 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )

次に合成したポリスチレン末端ニトリル *N*-オキド **PS-CNO** の官能基化率を評価した。アリルトリメチルシランと反応させることにより、イソオキサゾリン環化体 **PS-Iso** を定量的に得た。<sup>1</sup>H NMR でイソオキサゾリン環と開始剤由来の積分比が理論値と一致したことからニトリル *N*-オキドの十分な反応性と、ポリスチレンの末端に定量的にニトリル *N*-オキドが導入されていることを確認した(**Figure 4-23**)。



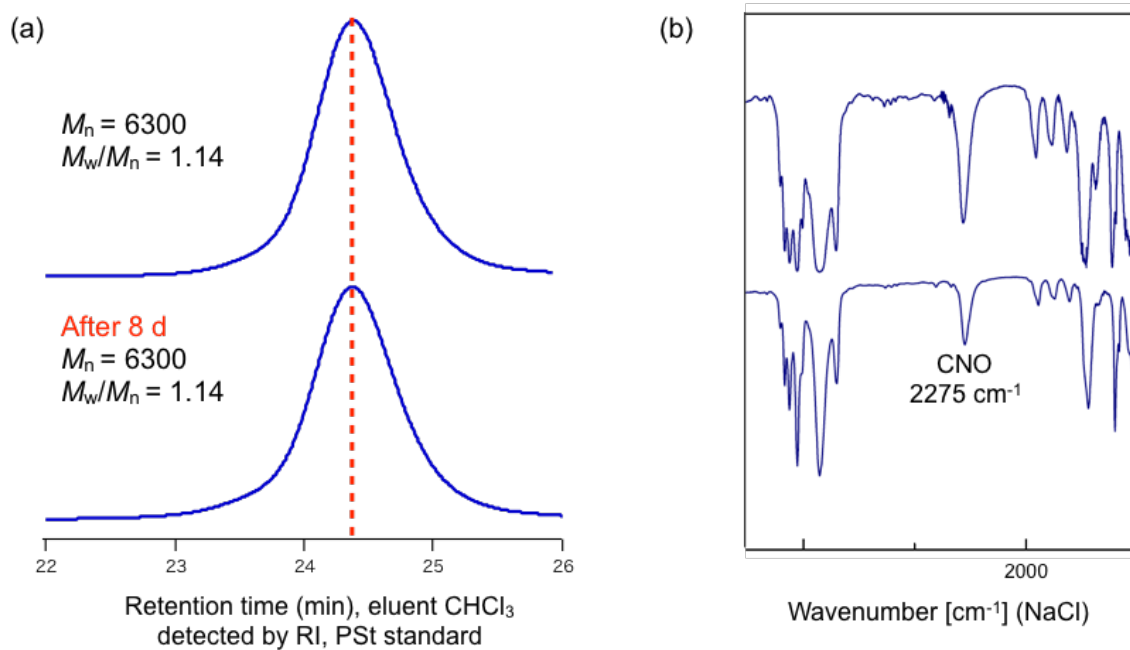
**Figure 4-23.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of **PS-Iso** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

Takata らはリビングアニオン重合により主鎖がポリスチレン構造の高分子ニトリル *N*-オキドの合成を検討しているが、これはニトリル *N*-オキド生成後にすぐに失活してしまい単離することができないことを報告している(**Figure 4-24**)。この原因は、末端のニトリル *N*-オキドとその隣の芳香環が5員環形成可能な位置にあるため、芳香環をジポーラロファイルとして認識して付加環化が進行するためであると述べている。一方今回合成した **PS-CNO** はニトリル *N*-オキド部位がポリスチレンとは十分な距離があるため、先程示したような副反応は起こらないと考えられる。そこで今回合成した **PS-CNO** の固体状態の安定性を評価した



**Figure 4-24.** Decomposition of polymer nitrile *N*-oxide via the intramolecular cycloaddition

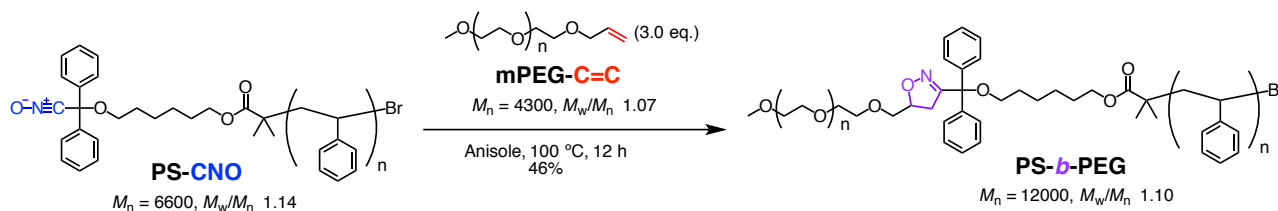
ニトリル *N*-オキシド安定性を確認するため、**PS-CNO** を 25 °C で静置し、GPC、IR 測定を行った(**Figure 4-25**)。8 日後の GPC 測定ではそのピークに大きな変化がないことから、ニトリル *N*-オキシドと他の高分子鎖との分子間反応に伴う分子量の増加は起きていないと考えられる。また IR からニトリル *N*-オキシドの吸収が同程度の強度で残っていたことから、生成したニトリル *N*-オキシドは安定であることが確認された。これはアルキルのスペーサーを介してニトリル *N*-オキシド部位がポリスチレン主鎖から離れており、付加反応しやすい配座を取らないためであると考えられる。



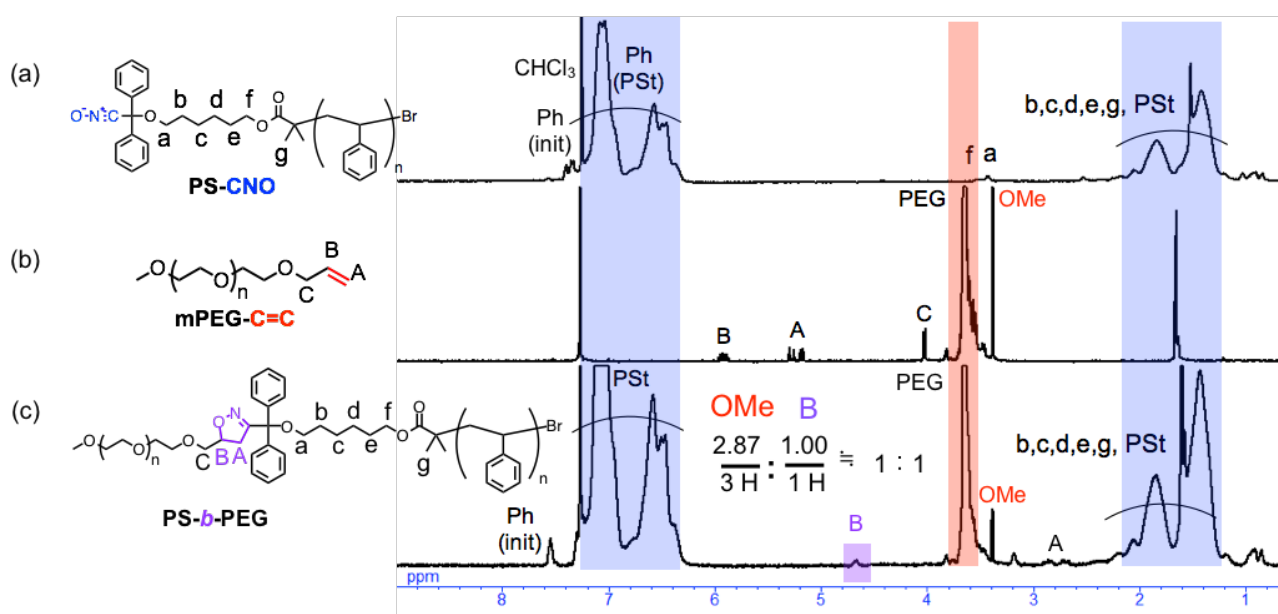
**Figure 4-25.** (a) GPC chart (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI ) and (b) FT-IR spectra (NaCl) of **PS-CNO** after 8 days

## 第2項 PS-CNO を用いた高分子連結によるジブロックコポリマーの合成

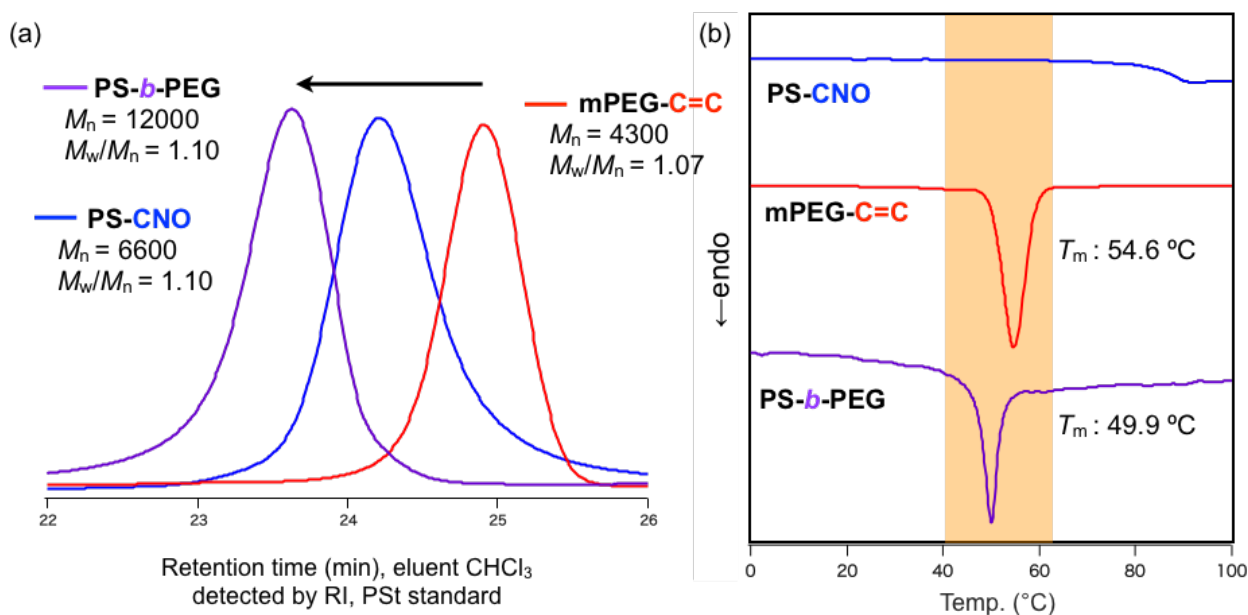
ポリスチレンとポリエチレングリコールのジブロックコポリマーは疎水性-親水性の組み合わせにより相分離構造を形成する。そこで今回得られた **PS-CNO** を用いて PEG とのジブロックコポリマーを合成することとした(**Scheme 4-18**)。 **PS-CNO** のニトリル *N*-オキシド基に対して別途合成した末端に C=C 基を有するポリエチレングリコールを無触媒、アニソール中で 100 °C で反応させた。溶媒を留去した粗生成物の IR 測定からはニトリル *N*-オキシドのピークが消失していたことから反応の進行を確認した。過剰の PEG を除くためにジエチルエーテルへの再沈殿を行ったが、原料を完全に除くことができなかつたため、分取 GPC により精製した。



反応前の各ポリマーと精製後の **PS-*b*-PEG** の <sup>1</sup>H NMR を **Figure 4-26** に示す。ポリスチレン、PEG のセグメント由来のピークがそれぞれ観測され、PEG 末端のメチル基と付加反応によって生成したイソオキサゾリン環のメチン基の積分値が理論値と概ね一致したことから、ジブロックコポリマーの合成を確認した。



GPC 測定ではこれまでと同様に反応に伴うピークトップの移動が観測され、生成したジブロックコポリマーが狭い分子量分布を保ったままであったことから、構造明確なジブロックコポリマーが得られたと考えられる(Figure 4-27(a))。また PS-*b*-PEG の DSC 測定ではポリスチレン由来のガラス転移温度に起因するピークは見られなかったものの、連結したセグメントである PEG の融解ピークが観測されたことから生成ポリマーが PEG 部位を有していることを確認した(Figure 4-27(b))。ジブロックコポリマーの GPC から原料の PEG が含まれているとは考えにくく、分子量の増加はポリスチレンと PEG という異なる高分子鎖同士の連結であるという強力な証拠となりうる。

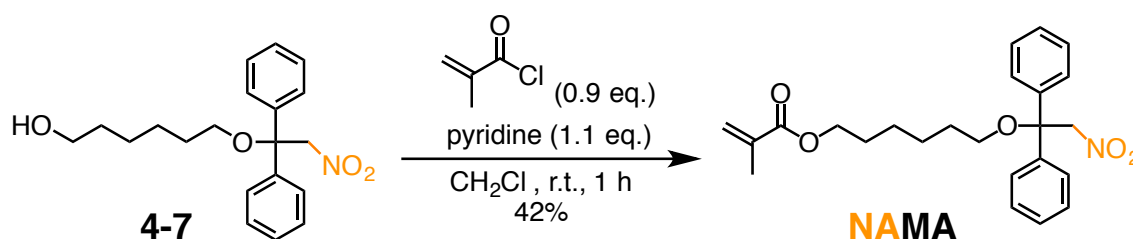


**Figure 4-27.** (a) GPC charts (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI) and (b) DSC charts ( $10 \text{ }^\circ\text{C / min}$ , 2nd heating under  $\text{N}_2$ ) of PS-CNO, mPEG-C=C and PS-*b*-PEG

## 第4節 リビングラジカル重合による高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成と高分子連結

### 第1項 フリーラジカル重合及び ATRP による高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成

本節では第2節で合成した水酸基を有するニトロアルカンに重合官能基であるメタクリロイル基を導入し、付加重合による高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した。Scheme 4-19 に従い水酸基ニトロアルカンとメタクリル酸クロリドを反応させることでメタクリロイルモノマー **NAMA** を得た。メタクリル酸クロリドの等量を増やすとビニル基由来の不純物ピークが見られ、それらはシリカゲルカラムで除くことができなかった。水酸基よりも仕込み量を減らしたところそれらのピークは減少した。反応時間や温度を検討することでさらなる収率は向上が可能だと考えられる。**NAMA** の  $^1\text{H}$  NMR を Figure 4-28 に示す。



Scheme 4-19. Synthesis of **NAMA**

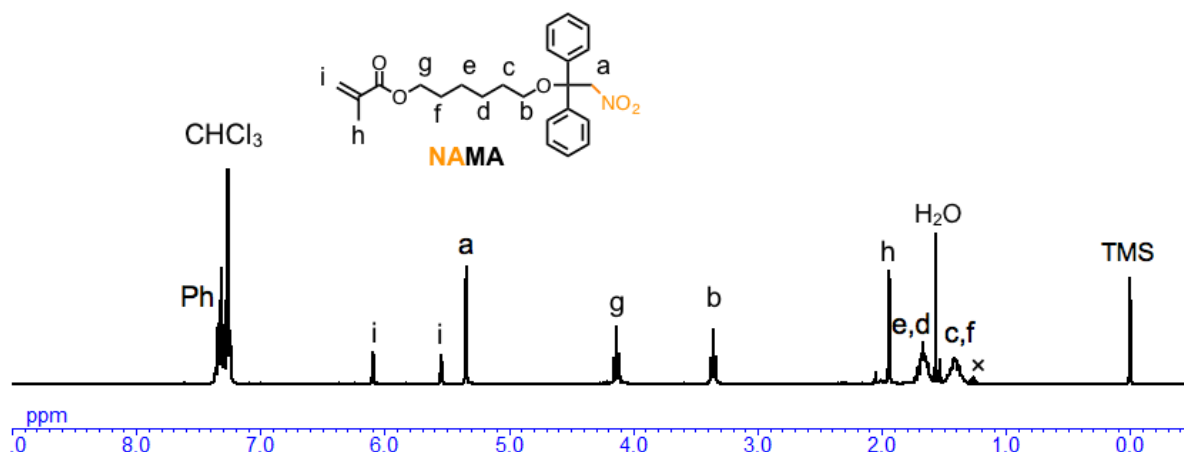
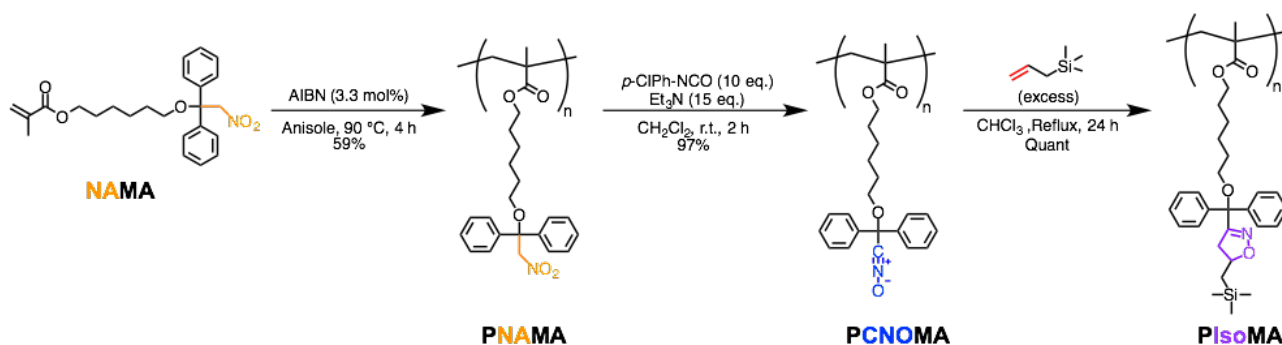
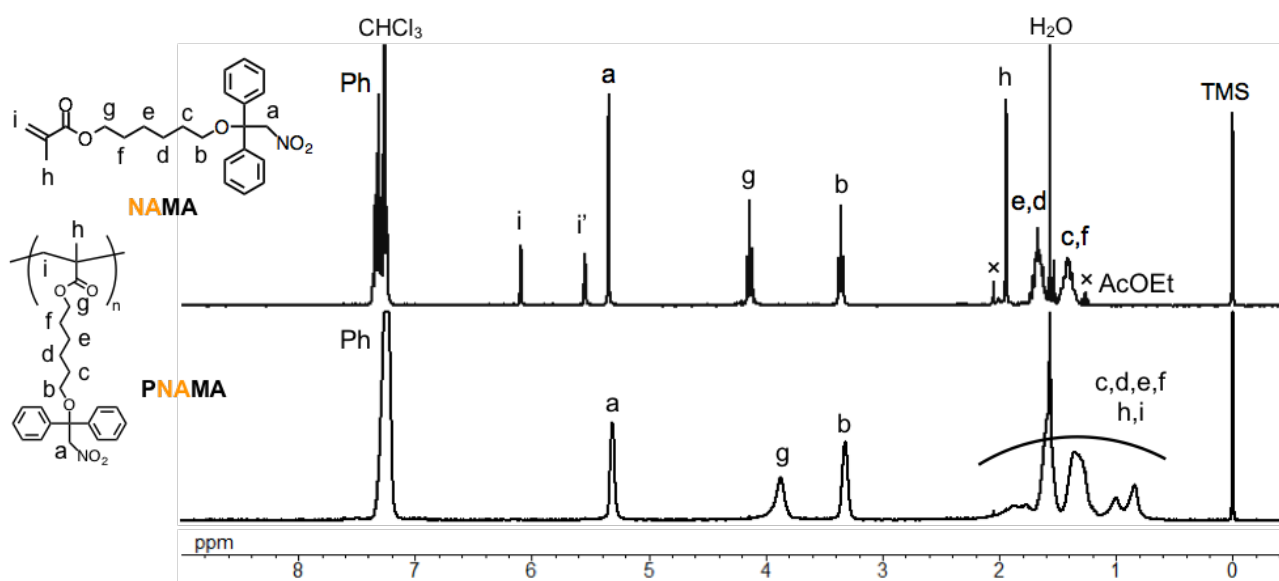


Figure 4-28.  $^1\text{H}$  NMR spectra of **NAMA**. (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

重合法の選択にあたって、アニオン重合では開始剤の塩基性故にニトロアルカンの  $\alpha$  位メチレンが引き抜かれてしまう可能性がある。そこでまず、簡便なフリーラジカル重合を検討した。AIBN を開始剤とし、これらとモノマーを混合したアニソール溶液を数回凍結脱気した後、アルゴン雰囲気下で加熱攪拌した (Scheme 4-20)。反応後ヘキサン/エタノールに数回再沈殿し、遠心分離で回収することで **PNAMA** を得た。生成ポリマーの GPC 測定から高分子量体の生成を確認し、 $^1\text{H}$  NMR ではニトロアルカンのピーク **a** の積分値と C-O 結合のメチレン **b** の積分値が理論値と一致することから、重合後もニトロアルカン部位が存在していることがわかった (Figure 4-29)。



Scheme 4-20. Synthesis of PCNOMA.

Figure 4-29.  $^1\text{H}$  NMR spectra **NAMA** and **PNAMA** (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ).

この結果は大きな意味があり、フリーラジカル重合のような高濃度のラジカル系においてもニトロアルカンは反応せずに残っていることがわかった。これは先述のラジカル濃度の低い ATRP のようなリビングラジカル重合でも同様だと考えられる。得られたポリマーをモノマーユニットに対して 10 等量の *p*-クロロフェニルイソシアネート、トリエチルアミンと反応させたところ、系中でウレアの析出があり  $^1\text{H}$  NMR からはニトロアルカンのピークの消失を確認した。ろ過とヘキサン/エタノールへの再沈殿を繰り返しある程度のイソシアネート、ウレアを除き、この状態で IR 測定を行ったところ、ニトリル *N*-オキシドに起因するピークが見られた(**Figure 4-30**)。高分子末端ニトリル *N*-オキシドと比較するとポリマーの吸収に対してその吸収強度が非常に強く、側鎖に多くのニトリル *N*-オキシドが存在することが示唆される。

一方で側鎖間に多数のニトリル *N*-オキシドが存在するこのポリマーは不安定であると思われるが、このピークは 0 °C で 8 日間静置したあとも大きく減少していなかった。よって安定性は大きく損なわれていないと考えられる。

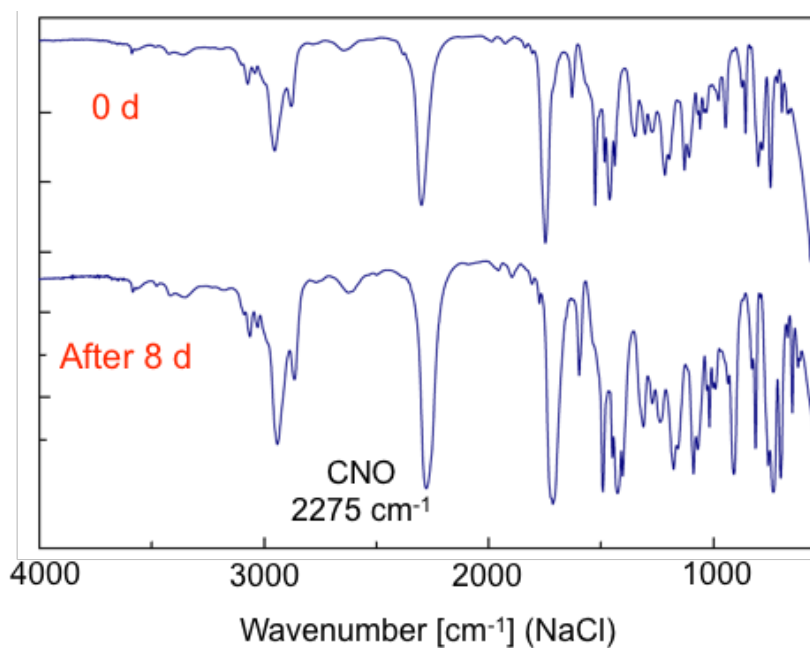


Figure 4-30. IR spectra of PCNOMA after 8 days at 0 °C (NaCl).

さらに再沈殿を繰り返し、精製した PCNOMA の反応性を評価した。アリルトリメチルシランと反応させることにより、イソキサゾリン環化体 **PisoMA** を定量的に得た(Scheme 4-20)。 $^1\text{H}$  NMR ではイソキサゾリン環とメチレンの積分比が理論値と一致したことから、ニトロアルカンの前駆体として高分子側鎖にニトリル *N*-オキドが定量的に導入されていることが示唆された(Figure 4-31)。また GPC からは反応後に大きなピークの波形の変化はなく、高分子同士の分子間反応も起きていないと考えられる(Figure 4-32)。

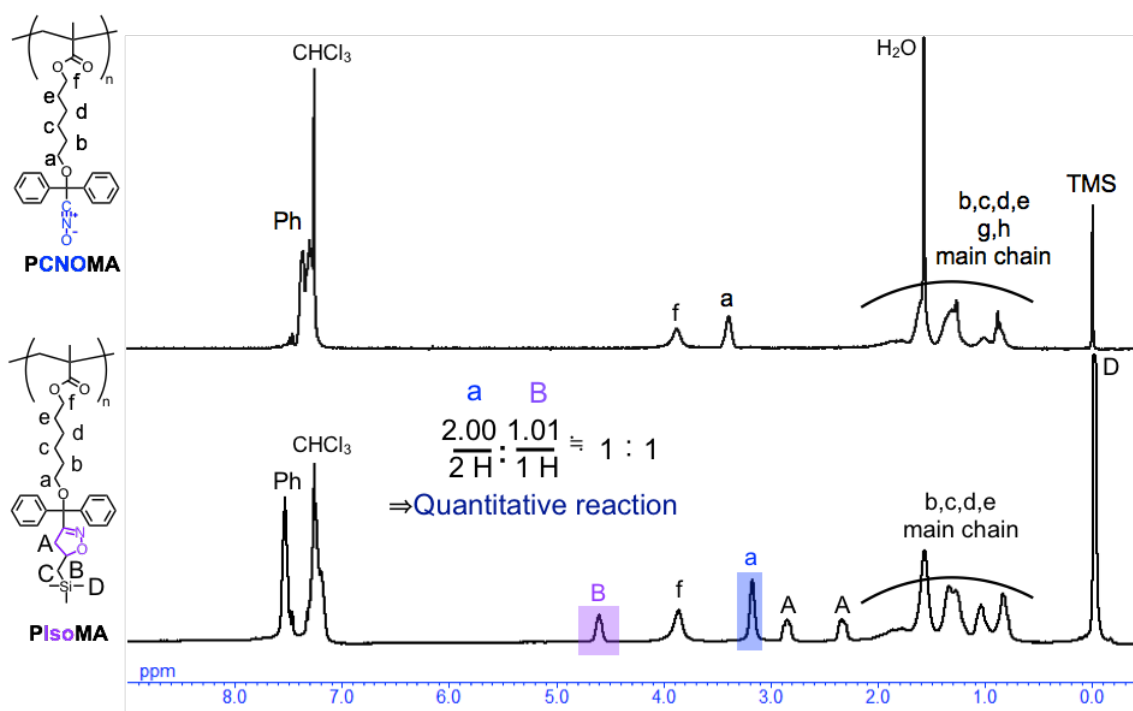
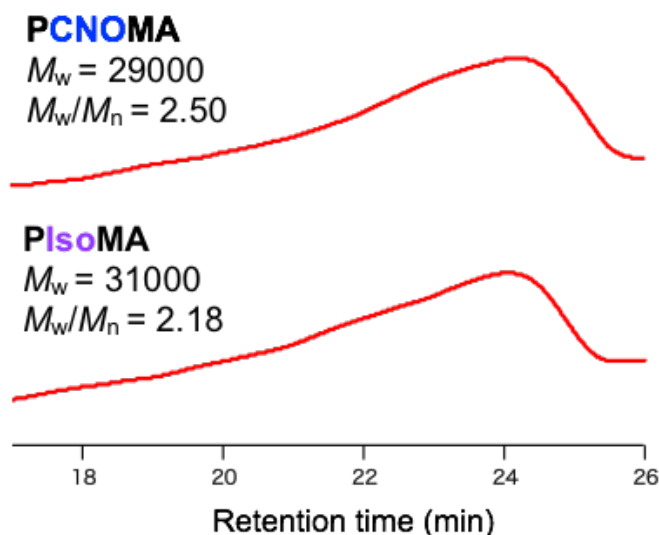
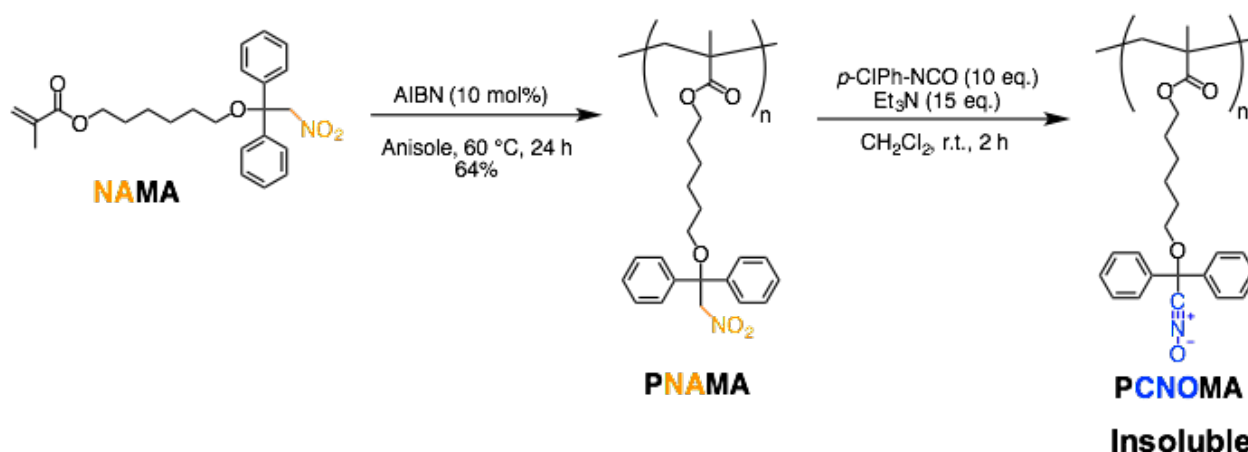


Figure 4-31.  $^1\text{H}$  NMR spectra PCNOMA and PisoMA (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ).



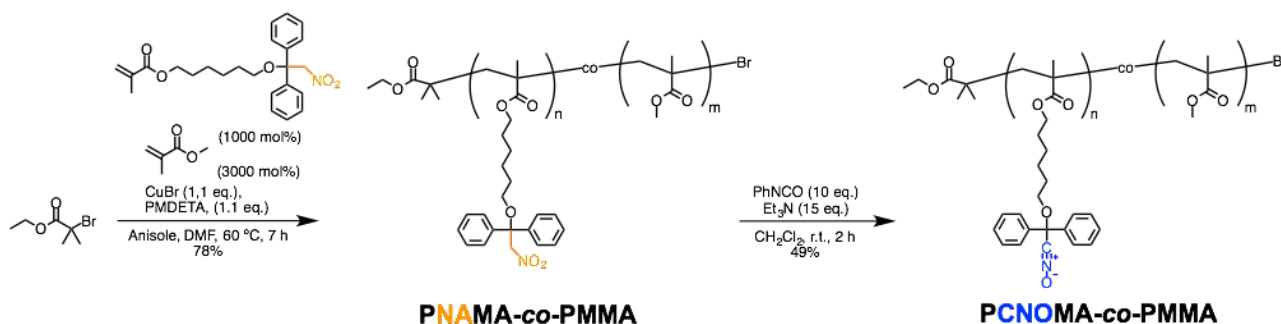
**Figure 4-32.** GPC of **PCNOMA** and **PIsOMA**  
(PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

GPC からわかる通り、生成ポリマーは高分子量側のピークがリーディングを起こしており、これはモノマーが熱重合していることを示唆している。そこで反応温度を  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  にして重合を検討した(Scheme 4-21)。すると前回よりも分子量の大きいポリマーが得られリーディングも抑えられたものの、ニトリル *N*-オキシド化したところでピークの形状が大きく変化し、クロロホルムに不溶なポリマーが多く得られた。よって前述の結果を再現することはできなかった。この原因として、生成した側鎖の多数のニトリル *N*-オキシドの二量化や、フリーラジカル重合の不均化によってポリマー内に生成した多くの不飽和結合との反応などが考えられるが、詳細はわかっていない。そこで、考えられうる副反応を抑制するためにニトリル *N*-オキシドの含有率を減らし、ポリマーの停止末端を制御するために ATRP によるランダム共重合を検討することとした。

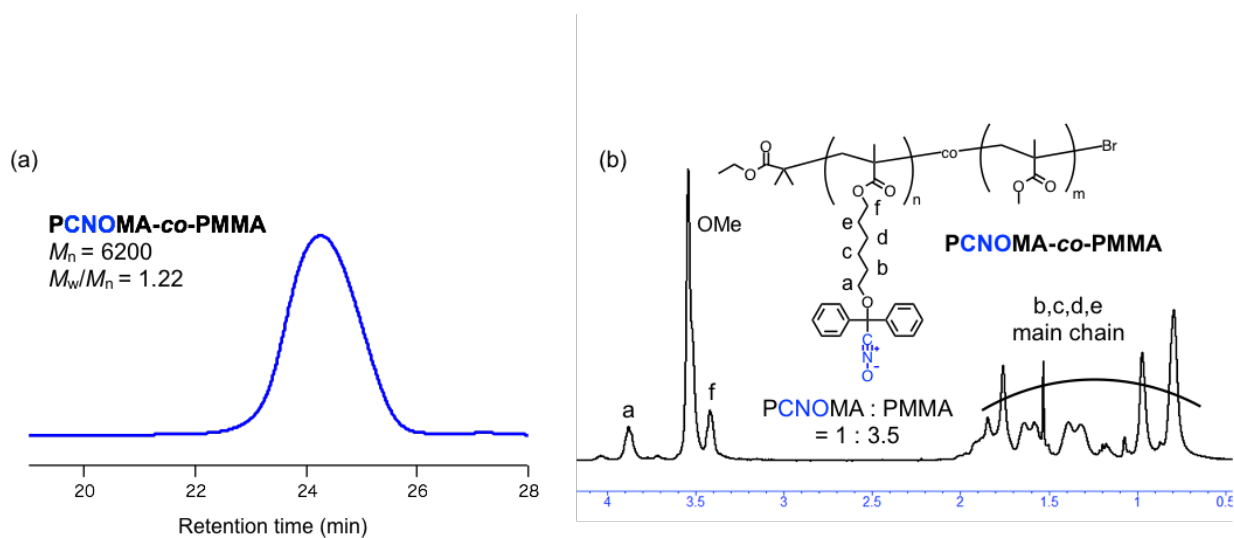


**Scheme 4-21.** Synthesis of **PCNOMA**.

ATRP による共重合体多官能ニトリル *N*-オキシドの合成を検討した(Scheme 4-22)。ATRP によりニトロアルカンを有するモノマー **NAMA** と、メタクリル酸メチル **MMA** をランダム共重合した。仕込み比 **NAMA:MMA** = 1:3 で 2-ブロモイソ酪酸エチルを開始剤として 7 時間重合することで共重合体 **PNAMA-co-PMMA** を得た。

Scheme 4-22. Synthesis of **PCNOMA-co-PMMA**.

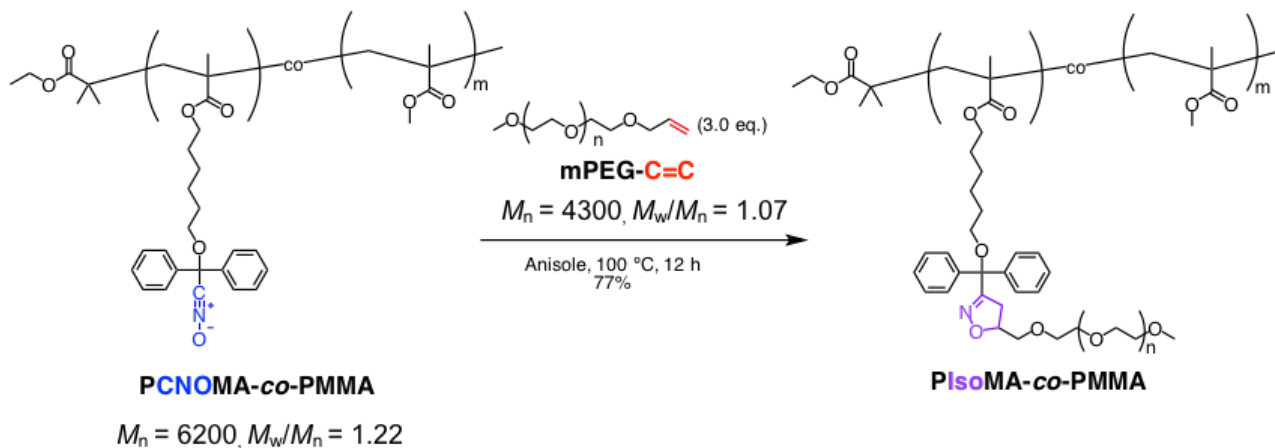
重合は問題なく進行し、フリーラジカル重合で見られたリーディングは確認されず単峰性で分子量分布の比較的狭いポリマーが得られた。次にこれまでと同様に脱水反応によりニトリル *N*-オキシド化した。副生したウレアを除くために再沈殿を数回繰り返したためポリマーの収率は低下したが、反応後に不溶化は見られず、**Figure 4-33(a)**の GPC からは単峰性のピークを保ったままであったことから、構造明確な共重合体多官能ニトリル *N*-オキシドが得られたと考えられる。また **Figure 4-33(b)**の  $^1\text{H}$  NMR から算出された共重合比は NAMA:MMA = 1:3.5 であり仕込み比に近い組成のポリマーが得られた。このニトリル *N*-オキシド化は高分子鎖中のニトロアルカンを定量的に反応させることができるため、NAMA の共重合比によって高分子鎖中のニトリル *N*-オキシド基の導入量を制御することが可能である。



**Figure 4-33.** (a) GPC chart (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI) and (b)  $^1\text{H}$  NMR spectrum (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) of **PCNOMA-co-PMMA**.

## 第2項 共重合体多官能ニトリル *N*-オキsidを用いた高分子連結によるグラフトコポリマーの合成

多官能ニトリル *N*-オキsidは他分子を集積に有用である。そこで、**PCNO-co-PMMA** と前述した **mPRG-C=C** を用いてグラフトコポリマーの合成を検討した(Scheme 4-22)。



Scheme 4-22. Synthesis of **PCNOMA-co-PMMA**.

まず、高分子鎖中のニトリル *N*-オキsid基に対して 1.5 等量の **mPEG-C=C** を反応させたところ、粗生成物の IR 測定ではニトリル *N*-オキsidのピークが消失していたことから反応の進行を確認した。しかしながら GPC 測定では分子量分布が反応前と比較して大きく広がった。これは加熱により副反応が進行してしまったためだと考えられる。そこでアルケンと優先的に反応させるため、**mPEG-C=C** の仕込み量を 3 等量に増やすと生成ポリマーの分子量分布は多少狭くなり、僅かにリーディングが見られるのみとなった。3 等量の **mPEG-C=C** と反応させた粗生成物をジエチルエーテルに再沈殿させることで過剰の PEG を除き、GPC 測定を行ったところ、GPC 測定では反応に伴うピークトップの高分子量側への移動が確認された、(Figure 4-34)。DSC 測定では生成ポリマーから PEG の融解ピークが見られたことから、反応後のポリマーが PEG 部位を有していることが確認された(Figure 4-35)。

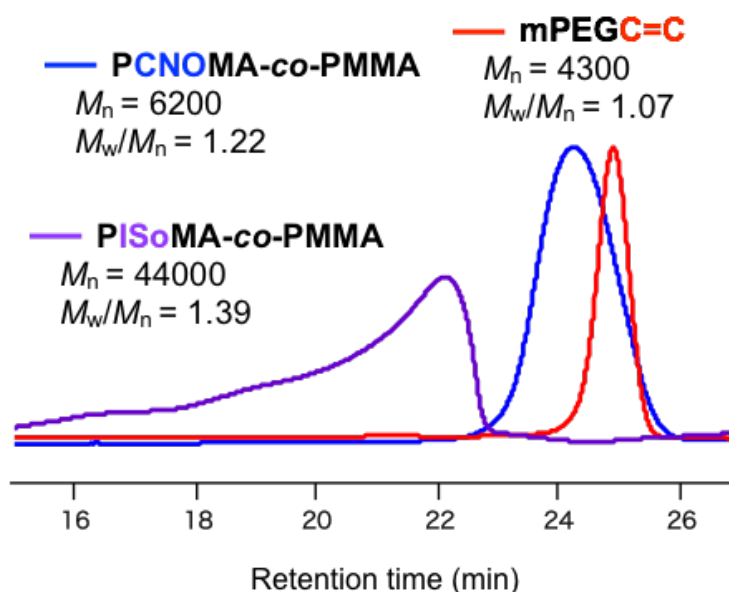


Figure 4-34. GPC chart of **PCNOMA-co-PMMA** and **mPEG-C=C** and **PISoMA-co-PMMA**. (PS standard, eluent,  $\text{CHCl}_3$ ; flow rate,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , detected by RI)

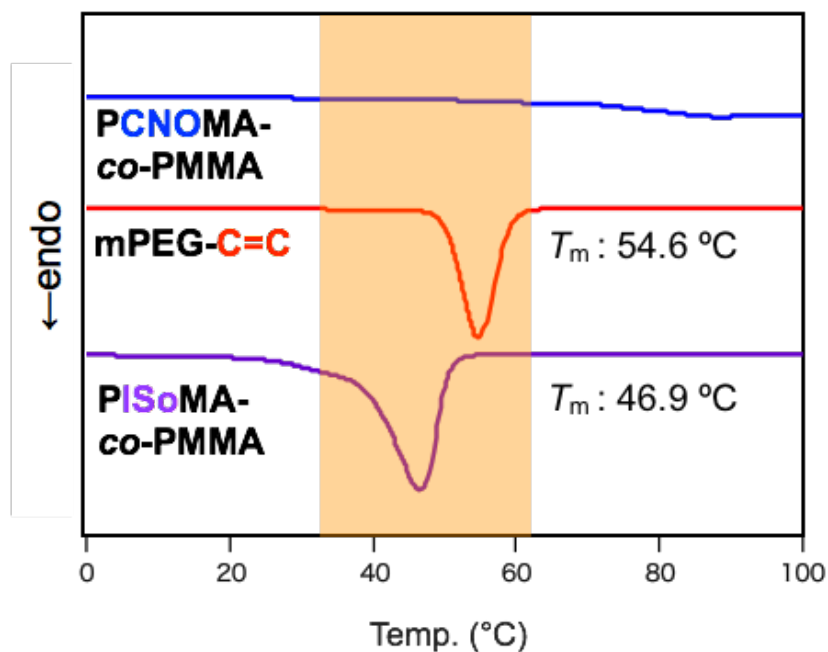


Figure 4-35. DSC chart of PCNOMA-co-PMMA and mPEG-C=C and PISOMA-co-PMMA. (10 °C /min, 2nd heating under N<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR では主鎖のメタクリレート構造と PEG の主鎖由来のピークが観測され、PEG 末端のメチル基と付加反応によって生成したイソオキサゾリン環のフェニル基の積分比が理論値と概ね一致したことから、グラフトコポリマーの合成を確認した(Figure 4-35)。また <sup>1</sup>H NMR から算出されたグラフト化率は 84% であり、残りのニトリル *N*-オキシドは分子内もしくは分子間の自己量化に使われていると考えられる。

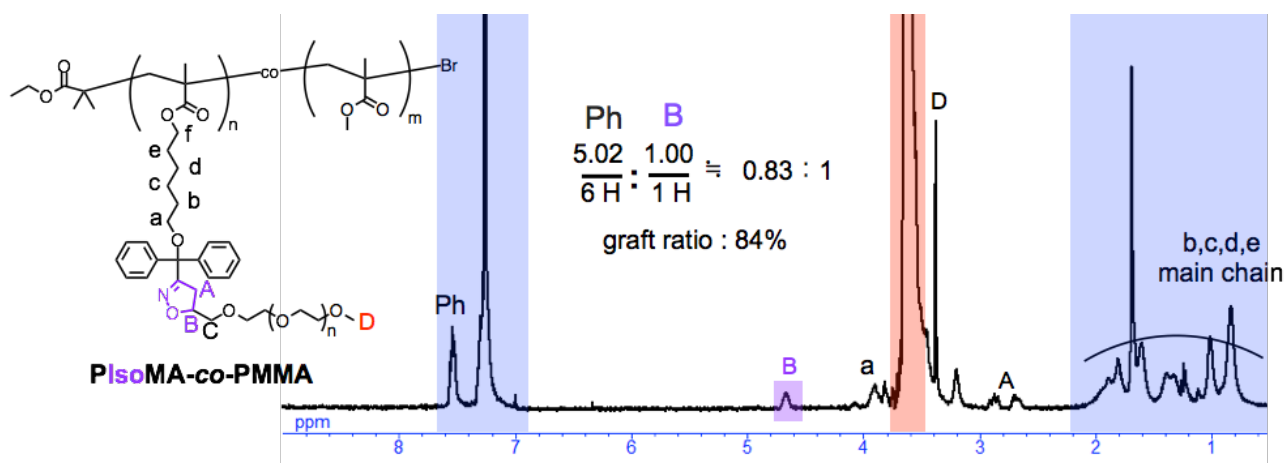


Figure 4-36. <sup>1</sup>H NMR spectrum of PISOMA-co-PMMA (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>).

これまでの検討により、副反応を含みながらも共重合体多官能ニトリル *N*-オキシドによるグラフトコポリマーの合成に成功した。合成法や反応条件にはまだ課題が残るものの、反応させるアルケン の仕込み比を増やし、ニトリル *N*-オキシドの共重合比を減らすことでさらに副反応を抑制できると考えられる。

## 第5節 結論

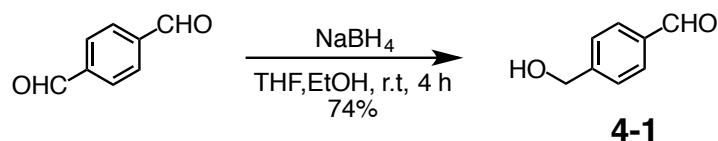
本章では、リビング重合開始基、または重合性官能基を有するニトロアルカンを合成し、リビング重合した後高分子反応によりニトリル *N*-オキシドに変換することで、新規高分子ニトリル *N*-オキシドを合成した。この検討により得られた結果は、以下の4点にまとめられる。

- (1) 水酸基を有するニトロアルカンを開始剤とし、有機触媒を用いたラクトンのリビング開環重合とそれに続く脱水反応を行うことで、ポリバレロラクトンやポリラクチドのような脂肪族ポリエステルを主鎖構造に有する高分子ニトリル *N*-オキシドの合成に成功した。酸触媒、塩基触媒を用いた場合でも重合後に開始末端のニトロアルカン構造が維持されており、本重合系においてニトロアルカンは安定であることがわかった。
- (2) ハロアルカン構造を有するニトロアルカンを開始剤とした ATRP とそれに続く脱水反応により、ポリスチレンを主鎖構造に有する高分子ニトリル *N*-オキシドの合成に成功した。このニトリル *N*-オキシド基含有ポリスチレンは分子内反応を起こすことなく安定に単離することが可能であった。また、スチレンの ATRP はラジカル条件下、高温の反応が必要とされるが、本条件においてもニトロアルカン構造は安定であった。
- (3) メタクリレート構造を有するニトロアルカンをモノマーとして高分子多官能ニトリル-*N*-オキシドの合成に成功した。フリーラジカル重合で得られた高分子多官能ニトリル *N*-オキシドでは副反応が示唆されたものの、重合においてニトロアルカン構造は安定であった。一方、ATRP を用いて MMA と共重合することで分子量の制御された共重合体多官能ニトリル *N*-オキシドが得られた。
- (4) 得られた高分子ニトリル *N*-オキシドを用いた無触媒クリック反応により、対応するジブロックコポリマー、グラフトコポリマーが収率良く得られた。この結果は、合成した高分子ニトリル *N*-オキシドが特殊構造高分子の連結に適用できることを示している。

これらの結果から以下に示す結論が得られる。本章で示したニトロアルカン含有開始剤やモノマーを重合した後ニトリル *N*-オキシド化するという手法は、高分子の末端や側鎖に確実にその構造を導入できること、適切な重合反応の選択によりニトロアルカン構造が重合後も安定に維持されていること、高分子末端においても定量的にニトリル *N*-オキシド化が可能であるといった観点から非常に有用であると言える。また本手法における高分子ニトリル *N*-オキシドは、既存の ROP 及び ATRP が適用可能な多くの主鎖構造を適用できるため、そのライブラリーを大きく広げることができると期待できる。この手法は、高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの合成にも適用でき、高分子側鎖の多数のニトロアルカン構造を効率良くニトリル *N*-オキシド化することができる一方、共重合によってニトリル *N*-オキシド基の含有量の調節も可能である。これらの結果より、ニトロアルカンはニトリル *N*-オキシドよりも安定で様々な反応条件に耐えうる優れた前駆体であることが示された。また高分子ニトリル *N*-オキシドによる高分子連結は、ジブロックコポリマーだけではなくグラフト化にも適用可能であり、3章の結果と併せて分子連結におけるニトリル *N*-オキシドの有用性を示していると言える。

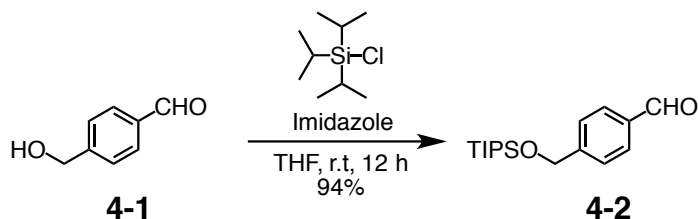
## 第 6 節 実験

## • Synthesis of 4-1



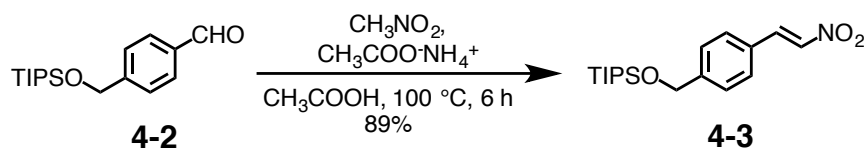
To a solution of terephthalaldehyde (5.2 g, 40 mmol) in THF (100 mL) and methanol (60 mL) was cooled to 0 °C prior to the addition of sodium borohydride (0.38 g, 9.8 mmol) portion wise. The resulting solution was stirred at room temperature for 4 h. Ethyl acetate and water was added, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 3/1) to obtain **4-1** in 74% yield (4.0 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.0 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ), 7.88 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 4.81 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{CH}_2}$ -OH), 1.83 (br, 1H,  $-\text{OH}$ ) ppm.

## Synthesis of 4-2



To a solution of **4-1** (4.0 g, 30 mmol), and pyridine (4.1 g, 60 mmol) in dry THF (60 mL) was cooled to 0 °C and TIPSCl (8.5 g, 44 mmol) was added dropwise. After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was cold to 0 °C and quenched by ammonium chloride aq. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 20/1) to obtain **4-2** in 94% yield (8.1 g) as a colorless liquid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.0 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 4.88 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{CH}_2}$ -O-Si-), 1.59–1.28 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 18H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

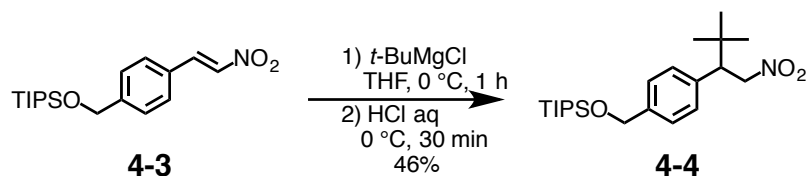
## Synthesis of 4-3



**4-2** (8.1 g, 28 mmol) and ammonium acetate (2.2 g, 28 mmol) were dissolved in nitromethane (50 mL) and acetic acid (50 mL) and the mixture was stirred at 100 °C for 6 h. Then, the mixture poured into dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 20/1) to obtain **4-3** in 89% yield (8.3 g) as a yellow

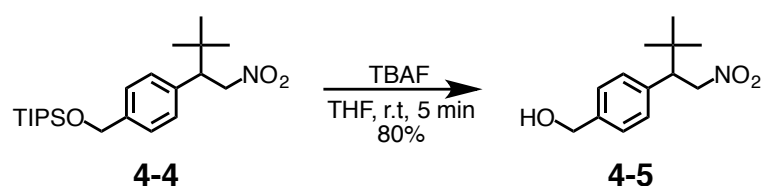
solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, 2H,  $J = 14$  Hz, 1H,  $\text{NO}_2\text{CH}=\text{C}-$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 14$  Hz,  $\text{NO}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph-H), 4.88 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -OSi-), 1.59–1.28 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 18H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

#### Synthesis of 4-4



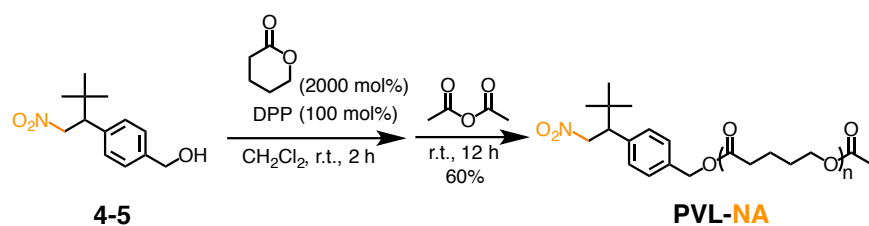
**4-4** (3.4 g, 10 mmol) was dissolved in dry THF (100 mL) under argon atmosphere. *t*-Butylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 8.0 mL, 16 mmol) was added into the solution and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. To the reaction mixture was added HCl aq and the mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 20/1) to obtain **4-5** in 46% yield (1.8 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (m, 4H, Ph-H), 4.82–4.76 (m, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}-$ ), 3.33–3.27 (m, 1H, Bu- $\text{CH}_2-$ ), 1.59–1.28 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 18H,  $-\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu-C) ppm.

#### Synthesis of 4-5



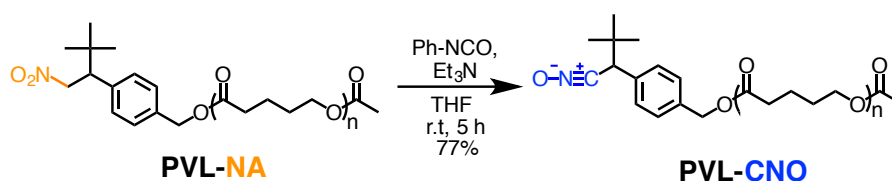
**4-5** (0.79 g, 2.0 mmol) was dissolved in dry THF (20 mL). Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 3.0 mL, 3.0 mmol) was added dropwise. After stirring at room temperature for 5 min, the mixture poured into  $\text{Et}_2\text{O}$ , washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 5/1) to obtain **4-5** in 80% yield (0.38 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 7.12 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 4.86–4.79 (m, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 4.76 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -OH), 3.33–3.27 (m, 1H, Bu- $\text{CH}_2-$ ), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-C) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.0, 136.9, 129.3, 126.8, 77.1, 65.0, 54.1, 33.7 27.9 ppm.

#### Synthesis of PVL-NA



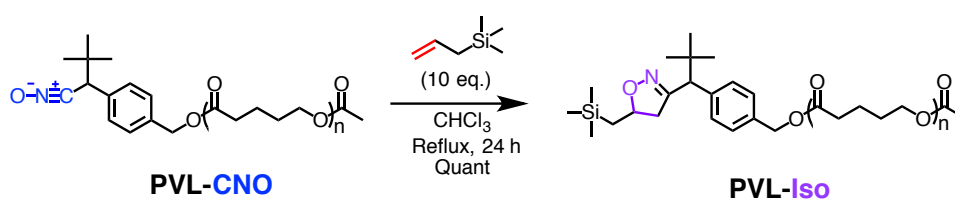
Diphenylphosphate (0.25 g, 1.0 mmol) was added to a solution of **4-5** (0.24 g, 1.0 mmol) and  $\delta$ -valeroactone (2.0 g, 20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), the mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then  $\text{Ac}_2\text{O}$  0.60 g (5.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 12 h at same temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PVL-NA** (1.4 g, 60%) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 7.12 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 5.08 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -O-), 4.83–4.79 (m, 2H,  $\text{NO}_2$ - $\text{CH}_2$ -), 4.10–4.07 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.36–3.34 (m, 1H, Bu- $\text{CH}$ -), 2.36–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.05 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.67 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 0.92 (s, 9H,  $t$ -Bu-C) ppm.

#### Synthesis of **PVL-CNO**



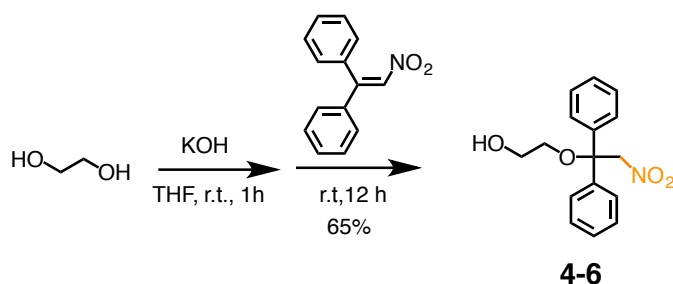
To a solution of **PVL-NA** (1.2 g, 0.50 mmol) and triethylamine 0.45 g (4.5 mmol) in dry THF (5.0 mL) was added phenylisocyanate 0.31 g (3.0 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PVL-NA**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate and purified by preparative GPC ( $\text{CHCl}_3$ ) to obtain **PLA-CNO** in 77% yield (0.94 g) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 2600 g/ mol,  $M_w/ M_n$ , 1.23 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 7.23 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 5.11 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -O-), 4.11–4.06 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.76 (s, 1H, Bu- $\text{CH}$ -), 2.42–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.70–1.66 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 1.02 (s, 9H,  $t$ -Bu-C) ppm.

#### Synthesis of **PVL-Iso**



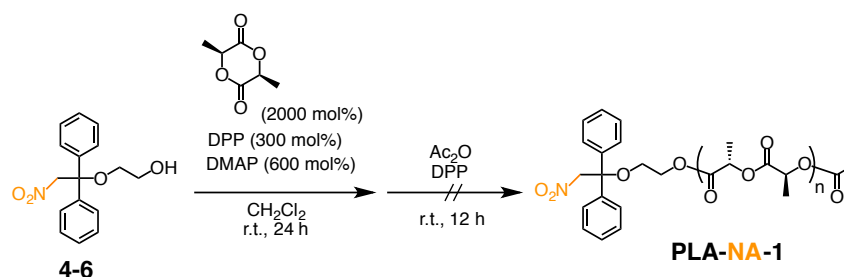
**PVL-CNO** (0.13 g, 0.05 mmol) and allyltrimethylsilane (57 mg, 0.5 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (5.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **PVL-Iso** in >99% yield (0.14 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31–7.26 (m, 4H, Ph-H), 5.11–5.09 (m, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -O-), 4.57–4.44 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 4.11–4.06 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.41–3.39 (m, 1H, Bu- $\text{CH}$ -), 2.98–2.82 (m, 1H,  $-\text{CH}_\Delta\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.40–2.32 (m, 1H,  $-\text{CH}_\Delta\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.42–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.70–1.66 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 1.02 (s, 9H,  $t$ -Bu-C), 1.21–1.02 (m, 1H,  $-\text{CH}_\Delta\text{H}_\text{B}-\text{TMS}$ ), 0.97–0.76 (m, 1H,  $-\text{CH}_\Delta\text{H}_\text{B}-\text{TMS}$ ), 0.05–0.00 (m, 27H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)$ ) ppm.

## • Synthesis of 4-6



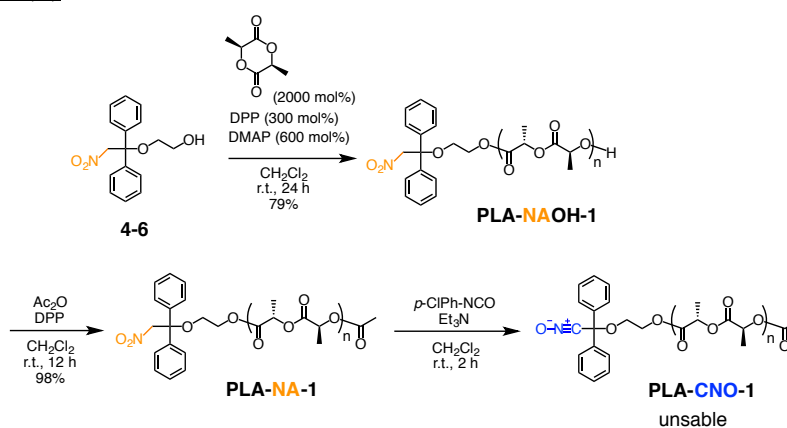
KOH (0.67 g, 12 mmol) and ethylene glycol (12 mL) were dissolved in THF (12 mL). Then a solution of 1,1-diphenylnitroethene (1.4 g, 6.0 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature, then poured into Et<sub>2</sub>O, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 3/1) to obtain **4-6** in 65% yield (1.1 g) as a colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.36 (s, 2H, NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.82 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-), 2.36(br, 1H, OH) ppm.

## Synthesis of PLA-NA-1(A)



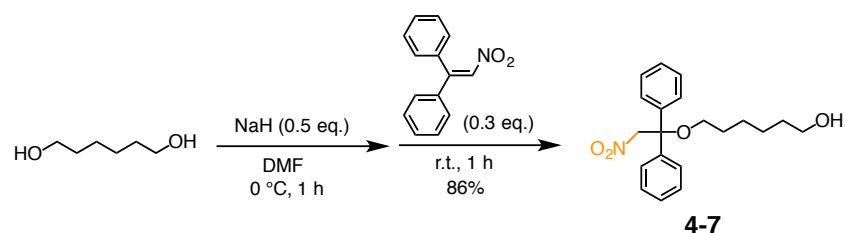
Diphenylphosphate (0.66 g, 3.0 mmol) and *N,N*-dimethyl-aminopyridine (0.73 g, 6.0 mmol) were added to a solution of **4-6** (0.29 g, 0.5 mmol) and L-lactide (4.3 g, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Then Ac<sub>2</sub>O 0.60 g (5.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 12 h at same temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate, disappearance of initiator peaks was observed by <sup>1</sup>H NMR.

## Synthesis of PLA-CNO-1(B)



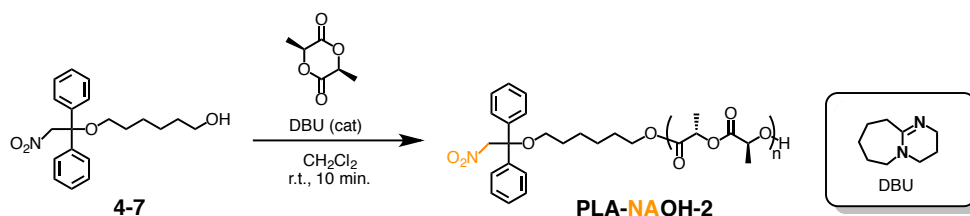
Diphenylphosphate (0.66 g, 3.0 mmol) and *N,N*-dimethyl-aminopyridine (0.73 g, 6.0 mmol) were added to a solution of **4-6** (0.29 g, 0.5 mmol) and L-lactide (4.3 g, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), the mixture was stirred for 24 h at room temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate, the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then Ac<sub>2</sub>O 0.60 g (5.0 mmol) and diphenylphosphate (0.66 g, 3.0 mmol) were added, and the mixture was stirred for 12 h at same temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate. obtained polymer showed two different peaks in MALDI-TOF MS and obtained polymer was unstable.

#### • Synthesis of **4-7**



Sodium hydride (1.5 g, 60 mmol) was washed with hexane. After the remaining hexane was removed by evaporation, dry DMF (40 mL) was added followed by the dropwise addition of the solution of 1,6-hexanediol (7.1 g, 60 mmol) in dry DMF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and added to a solution of 1,1-diphenylnitroethene (4.5 g, 60 mmol) in dry DMF (10 mL). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was cold to 0 °C and quenched by a small amount of acetic acid. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1.0 M HCl aq. and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 3/1) to obtain **4-7** in 86% yield (5.9 g) as a colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.34 (s, 2H, NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.36 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-), 1.67–1.36 (m, 4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-), 2.36(br, 1H, OH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.7, 128.4, 128.0, 126.6, 81.2, 79.9, 62.9(C2), 32.8, 29.6, 25.9, 25.5 ppm; FAB-HRMS (*m/z*) calc'd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 344.1862; found, 344.1869.

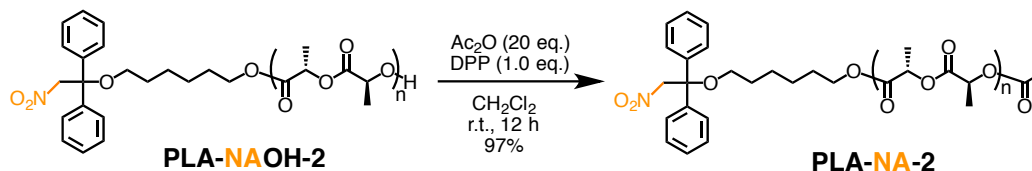
#### Synthesis of **PLA-NAOH-2**



1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (15 mg, 0.10 mmol) was added to a solution of **4-7** (0.17 g, 0.50 mmol) and L-lactide (1.4 g, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), the mixture was stirred for 10 min at room temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PLA-NAOH-2** (1.4 g, 98%) as a white solid; *M<sub>n</sub>*<sub>GPC</sub>, 6500 g/ mol, *M<sub>w</sub>*/ *M<sub>n</sub>*, 1.12 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.36 (s, 2H, NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 5.26–5.13 (m,

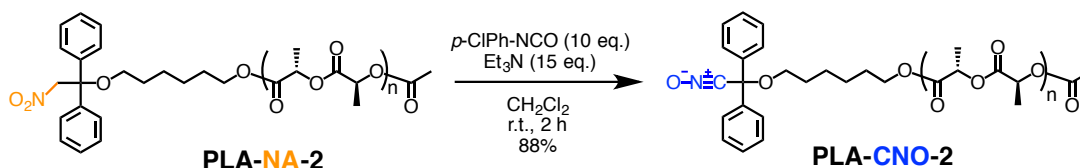
$-\text{OCH}-$  (PLA)), 4.14–4.10 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.65 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.36 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)), 1.67–1.36 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) ppm.

#### Synthesis of PLA-NA-2



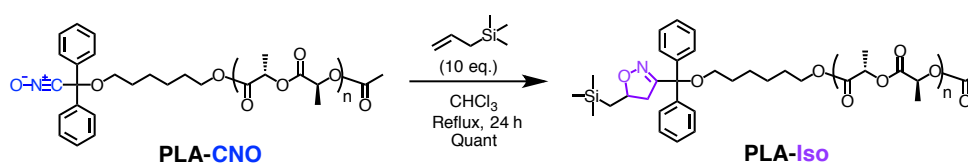
**PLA-NAOH-2** (1.5 g, 0.50 mmol),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.5 g, 15 mmol) and diphenyl phosphate (0.33 g, 1.5 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) and the mixture was stirred for 12 h. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PLA-NA-2** in 97% yield (0.14 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.24 (m, 10H, Ph- $\text{H}$ ), 5.34 (s, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 5.20–5.09 (m,  $-\text{OCH}-$  (PLA)), 4.13–4.10 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.36 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)), 1.67–1.36 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) ppm.

#### Synthesis of PLA-CNO-2



To a solution of **PLA-NA-2** (0.75 g, 0.20 mmol) and triethylamine 0.30 g (3.0 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added *p*-chlorophenylisocyanate 0.31 g (2.0 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PLA-NA-2**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 2/8 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PLA-CNO-1** in 88% yield (0.66 g) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 4000 g/ mol,  $M_w/ M_n$ , 1.12 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.26 (m, 10H, Ph- $\text{H}$ ), 5.22–5.11 (m,  $-\text{OCH}-$  (PLA)), 4.12–4.10 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.45 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.13 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)), 1.67–1.36 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) ppm.

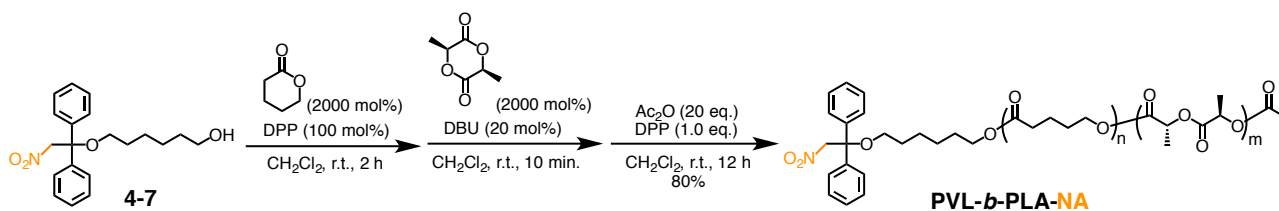
#### Synthesis of PLA-Iso



**PLA-CNO-1** (0.17 g, 0.05 mmol) and allyltrimethylsilane (57 mg, 0.5 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (5.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of

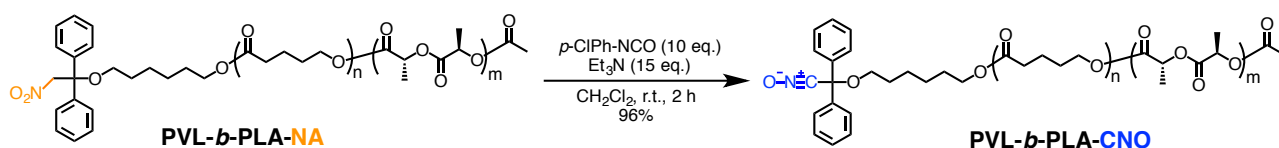
allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **PLA-Iso** in >99% yield (0.18 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57–7.53 (m, 4H, Ph-H), 7.30–7.24 (m, 6H, Ph-H), 5.22–5.11 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PLA)), 4.63–4.59 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 4.12–4.10 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.22–3.18 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.91–2.82 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.40–2.30 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.13 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)), 1.67–1.36 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ), 1.13–1.06 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.86–0.80 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

### Synthesis of **PLA-*b*-PLA-NA**

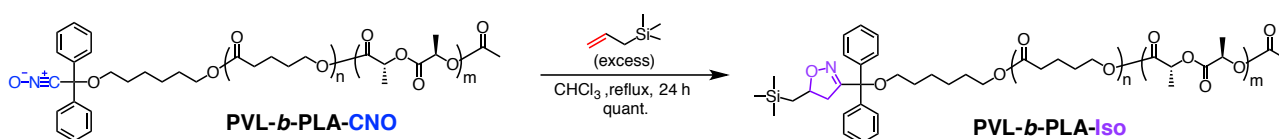


Diphenylphosphate (0.38 g, 1.5 mmol) was added to a solution of **4-7** (0.51 g, 1.5 mmol) and  $\delta$ -valeroactone (3.0 g, 30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate. Subsequently, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (45 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of residue and L-lactide (4.3 g, 30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), the mixture was stirred for 10 min at room temperature. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate. Resulting polymer,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (7.7 g, 75 mmol) and diphenyl phosphate (1.9 g, 7.5 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and the mixture was stirred for 12 h. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/ 9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PVL-*b*-PLA-NA-** in 80% yield (6.3 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.24 (m, 10H, Ph-H), 5.35 (s, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 5.20–5.10 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PLA)), 4.39–4.30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.10–4.07 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.38–3.35 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.36–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.13 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.67 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)) ppm.

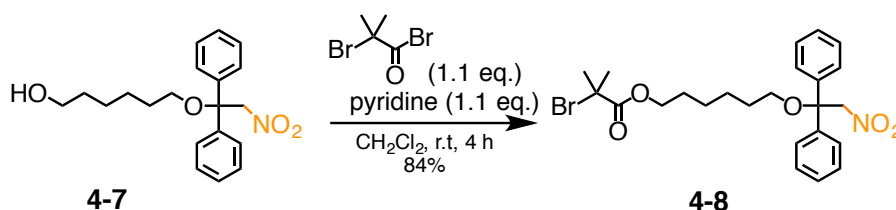
### Synthesis of **PLA-*b*-PLA-CNO**



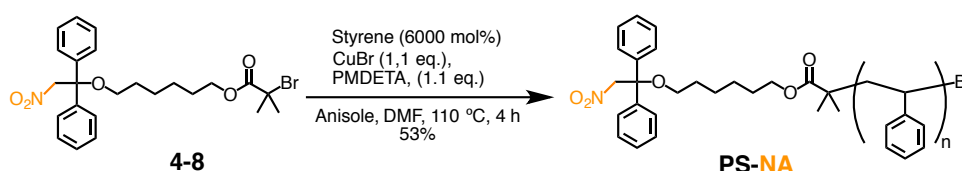
To a solution of **PVL-*b*-PLA-NA** (5.0 g, 0.61 mmol) and triethylamine 1.9 g (18 mmol) in dry dichloromethane (60 mL) was added *p*-chlorophenylisocyanate 1.9 g (12 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PVL-*b*-PLA-NA**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 2/ 8 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PVL-*b*-PLA-CNO** in 96% yield (4.8 g) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 15000 g/ mol,  $M_w/ M_n$ , 1.09 (estimated by GPC based on PS standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.27 (m, 10H, Ph-H), 5.20–5.10 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PLA)), 4.10–4.07 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.38–3.35 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.36–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.13 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.67 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)) ppm.

Synthesis of **PLA-*b*-PLA-Iso**

**PVL-*b*-PLA-CNO** (0.17 g, 0.05 mmol) and allyltrimethylsilane (57 mg, 0.5 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (5.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **PVL-*b*-PLA-Iso** in >99% yield (0.18 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57–7.53 (m, 4H, Ph-H), 7.30–7.24 (m, 6H, Ph-H), 5.20–5.10 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PLA)), 4.63–4.59 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 4.10–4.07 (m,  $-\text{OCH}_2-$  (PVL)), 3.23–3.18 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 2.91–2.82 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{H}_B-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.39–2.29 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{H}_B-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.36–2.32 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PVL)), 2.13 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.71–1.67 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (PVL)), 1.71–1.50 (m,  $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (PLA)) 1.67–1.36 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ), 1.13–1.06 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.86–0.80 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{H}_B-\text{TMS}$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

Synthesis of **4-8**

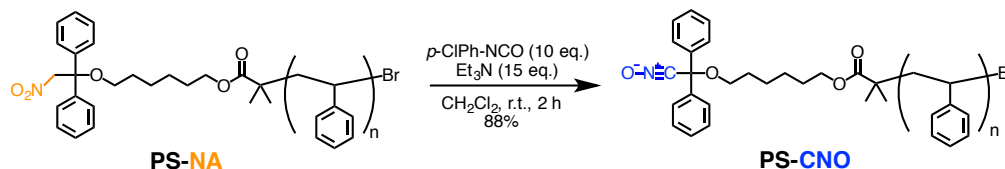
To a solution of **4-7** (1.4 g, 4.0 mmol) and pyridine 0.35 g (4.8 mmol) in dry dichloromethane (3.0 mL) was added 2-bromoisobutyryl bromide (0.98 g (4.0 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. The resulting solution was extracted by dichloromethane, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate: 3/1) to obtain **4-8** in 86% yield (2.0 g) as a colorless liquid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.34 (s, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 4.19–4.11 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.38–3.33 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 1.93 (s, 6H,  $-\text{C}=\text{O}(\text{CH}_3)_2-$ ), 1.67–1.36 (m, 8H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 141.7, 128.4, 128.0, 126.6, 81.3, 79.8, 77.1, 66.1, 62.3, 56.0, 48.9, 30.8, 29.5, 28.3, 25.7, 25.6 ppm.

Synthesis of **PS-NA**

Styrene (1.6 g, 15 mmol), **4-8** (0.12 g, 0.25 mmol), CuBr (43 mg, 0.30 mmol) and DMF (0.20 mL) were dissolved in anisole (2.0 mL) in a Schlenk tube. This was followed by degassing via three freeze–pump–thaw cycles. Then, PMDETA (52 mg, 0.30 mmol) was added to the reaction mixture, and stirred at 110 °C for 4 h under argon atmosphere. The mixture was diluted with THF, passed through a basic alumina column to remove the catalyst, the crude was poured

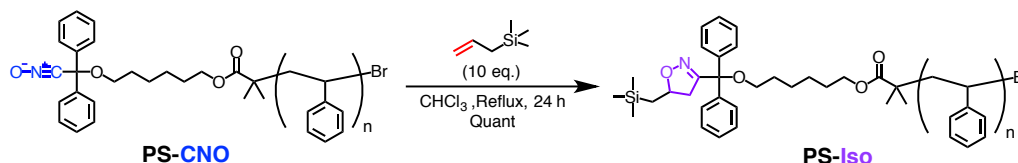
into ethanol/ hexane = 1/9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PS-NA** in 53% yield (0.83 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30–6.90 (m, Ph-H (PS)), 6.88–6.29 (m, Ph-H (PS)), 5.32 (s, 2H,  $\text{NO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.51 (s, 1H, Ph-CH-Br), 3.34–3.32 (m, 2H,  $-\text{C-CH}_2\text{-}$ ), 2.30–0.80 (m,  $-\text{CH}_2\text{-CH-}$  (PS)) ppm.

#### Synthesis of **PS-CNO**



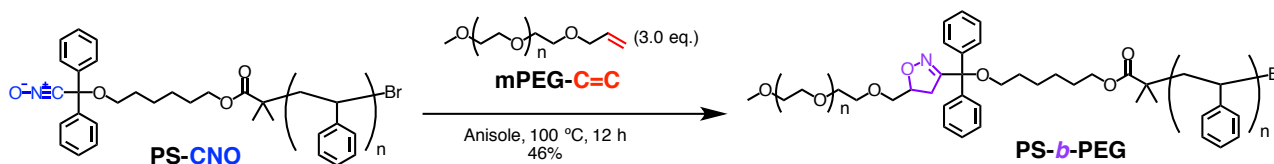
To a solution of **PS-NA** (0.44 g, 0.08 mmol) and triethylamine 0.12 g (1.2 mmol) in dry dichloromethane (1.0 mL) was added *p*-chlorophenylisocyanate 0.12 g (0.8 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PS-NA**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 1/9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PS-CNO** in 88% yield (0.39 g) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 6300 g/ mol,  $M_w/ M_n$ , 1.14 (estimated by GPC based on PS standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30–6.90 (m, Ph-H (PS)), 6.88–6.29 (m, Ph-H (PS)), 3.54 (s, 1H, Ph-CH-Br), 3.47–3.40 (m, 2H,  $-\text{C-CH}_2\text{-}$ ), 2.30–0.80 (m,  $-\text{CH}_2\text{-CH-}$  (PS)) ppm.

#### Synthesis of **PS-Iso**



**PS-CNO** (0.16 g, 0.03 mmol) and allyltrimethylsilane (35 mg, 0.30 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **PS-Iso** in >99% yield (0.17 g) as a white solid;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.54 (m, 4H, Ph-H), 7.30–6.90 (m, Ph-H (PS)), 6.88–6.29 (m, Ph-H (PS)), 4.65–4.60 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{TMS})\text{-O-}$ ), 3.51 (s, 1H, Ph-CH-Br), 3.20–3.18 (m, 2H,  $-\text{C-CH}_2\text{-}$ ), 2.90–2.81 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{TMS})\text{-O-}$ ), 2.40–2.30 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{TMS})\text{-O-}$ ), 2.30–0.80 (m,  $-\text{CH}_2\text{-CH-}$  (PS)) 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

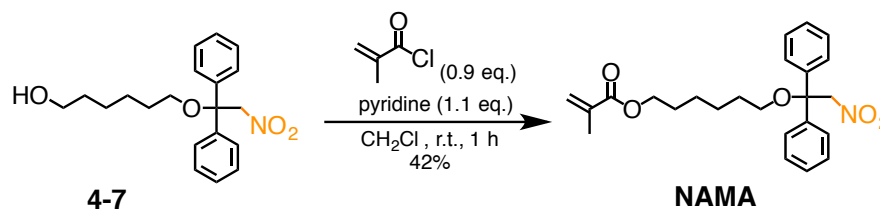
#### Synthesis of **PS-b-PEG**



To a solution of **PS-CNO** (0.11 g, 15  $\mu$  mol) and **mPEG-C=C** 92 mg (45  $\mu$  mmol) in anisole (2.0 mL) was stirred at 100 °C for 12 h. Solvent was removed by evaporation, the resulting mixture was poured into methanol and collected the

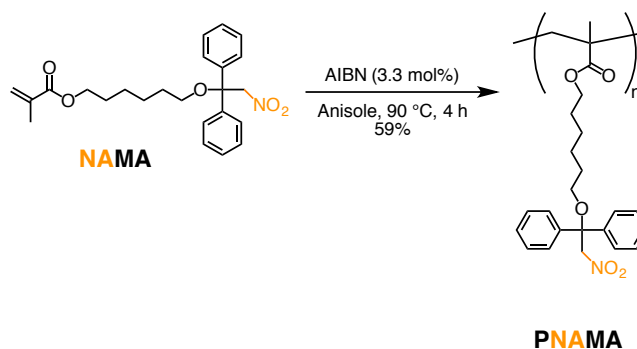
precipitate and purified by preparative GPC ( $\text{CHCl}_3$ ) to obtain **PS-*b*-PEG** (64 mg, 46%) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 12000 g/mol,  $M_w/M_n$ , 1.10 (estimated by GPC based on PS standards, eluent: chloroform);  $T_m$  49.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.54 (m, 4H, Ph-H), 7.30–6.90 (m, Ph-H (PS)), 6.88–6.29 (m, Ph-H (PS)), 4.65–4.60 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{O}-$ ), 3.67–3.62 (m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  (PEG)), 3.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}-$  (PEG)), 3.20–3.18 (m, 2H,  $-\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 2.90–2.81 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ ), 2.40–2.30 (m, 1H,  $-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ ), 2.30–0.80 (m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$  (PS) ppm.

### Synthesis of NAMA



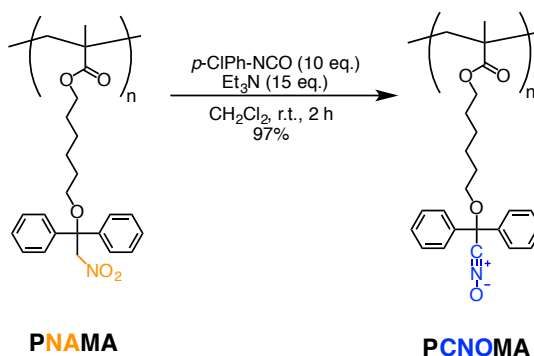
To a solution of **4-7** (2.1 g, 6.0 mmol) and pyridine 0.48 g (6.6 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) was added methacryloyl chloride (0.56 g (5.4 mmol)) at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The resulting solution was extracted by  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The crude was purified by a silica gel column chromatography (eluent: hexane/ chloroform: 3/1) to obtain **NAMA** in 42% yield (1.0 g) as a colorless liquid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.24 (m, 10H,  $-\text{Ph}-\text{H}$ ), 6.09 (s, 1H,  $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CCH}_3-$ ), 5.54 (s, 1H,  $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CCH}_3-$ ), 5.34 (s, 2H,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 4.13 (t, 2H,  $J = 4.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.35 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67–1.36 (m, 8H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 141.6, 136.4, 128.3, 127.9, 126.6, 125.2, 81.3, 79.8, 65.4, 64.7, 62.9, 29.6, 28.5, 25.8, 18.3 ppm.

### Synthesis of PNAMA



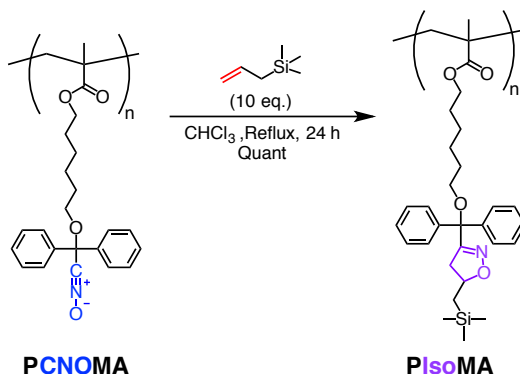
**NAMA** (0.50 g, 1.2 mmol) and **AIBN** (6.0 mg, 36  $\mu$  mol) dissolved in Anisole (2.0 mL) in a Schlenk tube. This was followed by degassing via three freeze–pump–thaw cycles. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 4 h under argon atmosphere. The resulting mixture was poured into ethanol/ hexane = 1/9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PSt-NA** in 59% yield (0.29 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26–7.24 (m, Ph-H), 5.36–5.32 (s,  $\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.91–3.87 (m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.35–3.31 (m,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 2.10–1.59 (m,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) 1.37–0.86 (m,  $-\text{CH}_2-\text{CCH}_3-$ ) ppm.

### Synthesis of **PCNOMA**



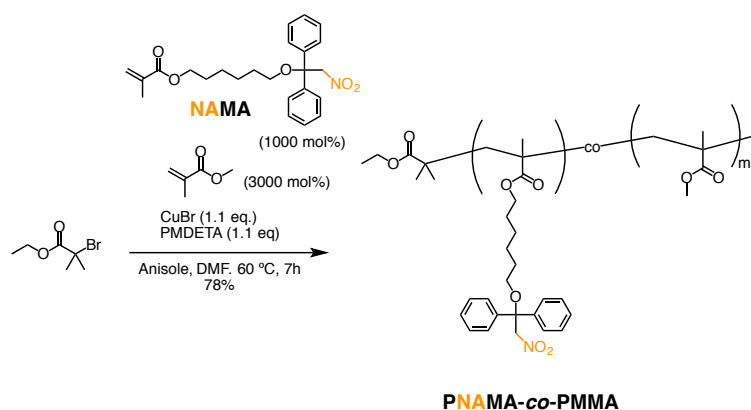
To a solution of **PNAMA** (0.18 g, 0.45 mmol, (monomer unit)) and triethylamine 0.68 g (6.8 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added *p*-chlorophenylisocyanate 0.68 g (4.5 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PNAMA**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 2/8 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PCNOMA** in 97% yield (0.17 g) as a white solid;  $M_{w, \text{GPC}}$ , 29000 g/ mol,  $M_w/ M_n$ , 2.50 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.29 (m, Ph–H), 3.92–3.88 (m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.43–3.39 (m,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 2.10–1.45 (m,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) 1.34–0.86 (m,  $-\text{CH}_2-\text{CCH}_3-$ ) ppm.

### Synthesis of **PIsoMA**



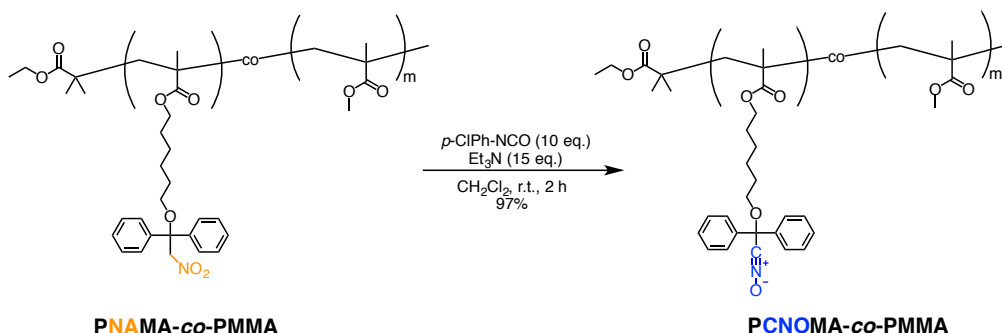
**PCNOMA** (36 mg, 91  $\mu$  mol, (monomer unit)) and allyltrimethylsilane (0.1 g, 0.91 mmol) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (2.0 mL) and the reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, solvent and excess amount of allyltrimethylsilane were removed under reduced pressure to give the **PIsoMA** in >99% yield (40 mg) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59–7.54 (m, Ph–H), 7.29–7.25 (m, Ph–H), 4.65–4.60 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 3.92–3.87 (m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.23–3.18 (m,  $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 2.90–2.81 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.40–2.31 (m, 1H,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})-\text{O}-$ ), 2.10–1.45 (m,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ) 1.34–0.86 (m,  $-\text{CH}_2-\text{CCH}_3-$ ), 0.00 (s, 9H,  $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

### Synthesis of **PNAMA-co-PMMA**



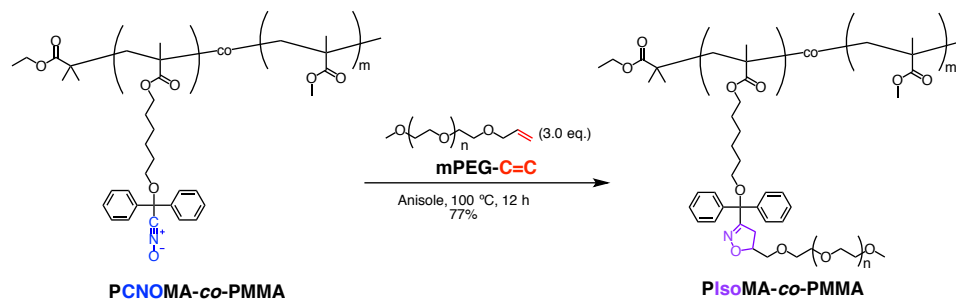
**MANA** (0.41 g, 1.0 mmol), **MMA** (0.60 g, 1.0 mmol), CuBr (35 mg, 0.24 mmol), ethyl 2-bromoisobutyrate (39 mg, 2.0 mmol) and (50  $\mu$  L) were dissolved in anisole (1.6 mL) in a Schlenk tube. This was followed by degassing via three freeze–pump–thaw cycles. Then, PMDETA (45 mg, 0.24 mmol) was added to the reaction mixture, and stirred at 60 °C for 7 h under argon atmosphere. The mixture was diluted with THF, passed through a basic alumina column to remove the catalyst, the crude was poured into ethanol/ hexane = 1/9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PNAMA-co-PMMA** in 78% yield (1.1 g) as a white solid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.27 (m, Ph–H), 5.38–5.34 (s,  $\text{NO}_2\text{--CH}_2\text{--}$ ), 3.95–3.91 (m,  $\text{--CH}_2\text{--O--}$ ), 3.52–3.47 (m,  $\text{--O--CH}_3$ ), 3.38–3.34 (m,  $\text{--C--O--CH}_2\text{--}$ ), 2.10–1.59 (m,  $\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--}$ ) 1.37–0.86 (m,  $\text{--CH}_2\text{--CCH}_3\text{--}$ ) ppm.

### Synthesis of **PCNOMA-co-PMMA**



To a solution of **PNAMA-co-PMMA** (0.73 g, 0.45 mmol, (monomer unit)) and triethylamine 1.4 g (14 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) was added phenylisocyanate 1.1 g (9.4 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under argon atmosphere. After the consumption of **PNAMA-co-PMMA**, generated phenylurea was removed by filtration and solvent was removed by evaporation. The crude was poured into ethanol/ hexane = 1/9 (v/ v) and collected the precipitate to obtain **PCNOMA-co-PMMA** in 49% yield (0.36 g) as a white solid;  $M_{w,\text{GPC}}$ , 6200 g/mol,  $M_w/M_n$ , 1.22 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.37 (m, Ph–H), 3.95–3.91 (m,  $\text{--CH}_2\text{--O--}$ ), 3.61–3.56 (m,  $\text{--O--CH}_3$ ), 3.49–3.43 (m,  $\text{--C--O--CH}_2\text{--}$ ), 2.10–1.59 (m,  $\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--}$ ) 1.37–0.86 (m,  $\text{--CH}_2\text{--CCH}_3\text{--}$ ) ppm.

### Synthesis of **PIsoMA-co-PMMA**



To a solution of **PCNOMA-co-PMMA** (50 mg, 0.60 mmol (monomer unit)) and **mPEG-C=C** 0.20 g (95  $\mu$  mmol) in toluene (3.0 mL) was stirred at 100 °C for 24 h. Solvent was removed by evaporation, the resulting mixture was poured into Et<sub>2</sub>O and collected the precipitate to obtain **PIsoMA-co-PMMA** (0.14 g, 77%) as a white solid;  $M_{n,\text{GPC}}$ , 44000 g/mol,  $M_w/M_n$ , 1.39 (estimated by GPC based on PSt standards, eluent: chloroform);  $T_m$  46.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56–7.51 (m, Ph-H), 7.29–7.24 (m, Ph-H), 4.70–4.63 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>)-O-), 3.95–3.91 (m, -CH<sub>2</sub>-O-), 3.67–3.62 (m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- (PEG)), 3.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O- (PEG)), 3.52–3.47 (m, -O-CH<sub>3</sub>), 3.38–3.34 (m, -C-O-CH<sub>2</sub>-), 2.10–1.59 (m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-) 1.37–0.86 (m, -CH<sub>2</sub>-CCH<sub>3</sub>-) ppm.

## 参考文献

- 1) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nyström, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686.
- 2) Ashford, E. L.; Naldi, V.; Dell, R. O.; Billingham, N. C.; Arme, S. P. *Chem. Commun.* **1999**, 1285–1286.
- 3) Yamamoto, S.; Pietrasik, S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7013–7020.
- 4) Meng, T.; Gao, X.; Zhang, J.; Yuan, J.; Zhang, Y.; He, J. *Polymer* **2000**, *50*, 447–454.
- 5) Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015–4039.
- 6) Matyjaszewski, K.; Tsarevsky, N. V. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 276–288.
- 7) Lutz, J. F.; Börner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 514–518.
- 8) Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3558–3561.
- 9) Durmaz, H.; Dag, A.; Hizal, A.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7091–7100.
- 10) Durmaz, H.; Karatas, F.; Tunca, U.; Hizal, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 3947–3957.
- 11) Tsuji, H.; Echizen, Y.; Nishimura, Y. *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91*, 1128–1137.
- 12) Kamber, N. E.; Jeong, W.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840.
- 13) Jeong, W.; Shin, E. J.; Culkun, D. A.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4884–4891.
- 14) Kamber, N. E.; Jeong, W.; Gonzalez, S.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1634–1639.
- 15) Brown, H. A.; Crisci, A. G. D.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1113–1115.
- 16) Makiguchi, K.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2011**, *44*, 1999–2005.
- 17) Saito, T.; Aizawa, Y.; Tajima, K.; Isono, T.; Satoh, T. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4374–4384.
- 18) Makiguchi, K.; Kikuchi, S.; Yanai, K.; Ogasawara, Y.; Sato, S.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 1047–1054.
- 19) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7723–7725.
- 20) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Uchida, S.; Takata, T. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 286–290.
- 21) 文字山峻輔. 東京工業大学 平成27年度修士論文.
- 22) Parrish, B.; Breitenkamp, R. B.; Emrick, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7404–7410.
- 23) Mynar, J. L.; Choi, T. L.; Yoshida, M.; Kim, V.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, 5169–5171.
- 24) Tsarevsky, N. V.; Bencherif, S. A.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 4439–4445.
- 25) Monjiyama, S.; Sogawa, H.; Nakazono, K.; Takata, T.; Kanabra, T.; Noguchi, T. *95<sup>th</sup> Annual Meeting of the Chemical Society of Japan*, 3 B1-05
- 26) 王 晨綱, 東京工業大学 平成26年度博士論文.

## 第5章

### 総括

本論文は、ニトロアルカンを前駆体とした新規安定高分子ニトリル *N*-オキシドの合成及び特性評価と、無触媒クリック反応による特殊構造高分子の合成を行った結果について述べたものである(Figure 5-1)。本章では各章で得られた結果を総括し、今後の展望について記述する。

第1章「緒論」では、高分子連結に用いられるクリック反応やその応用、ニトリル *N*-オキシドの合成、構造、反応について調査し、本研究の意義、目的について記述した。安定ニトリル *N*-オキシドの中でもより安定な脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドは、クリック反応剤として高い可能性を秘めているが、その合成例が少なく高分子系への応用がなされていないことに言及し、新合成法の開発が不可欠であることを述べた。

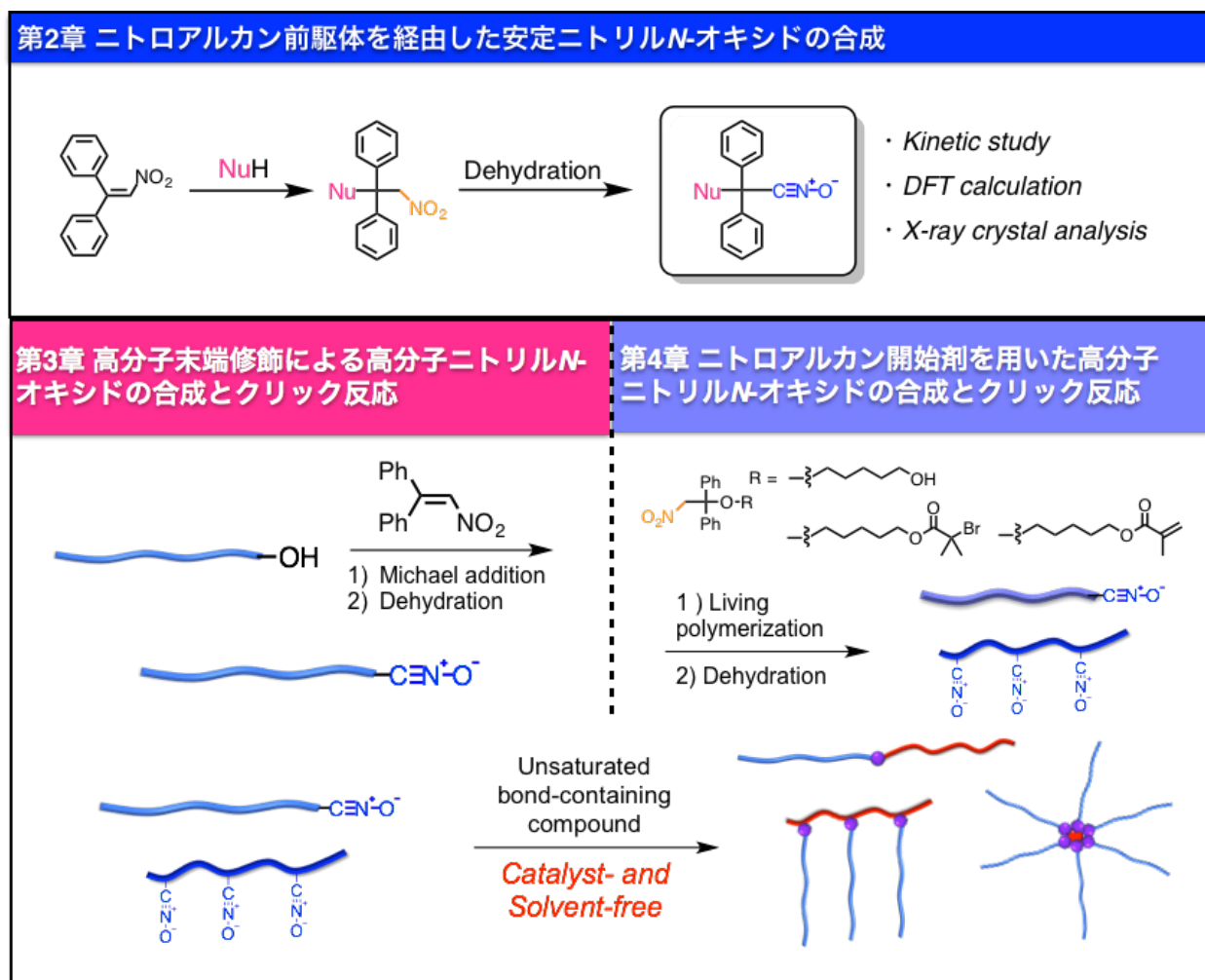
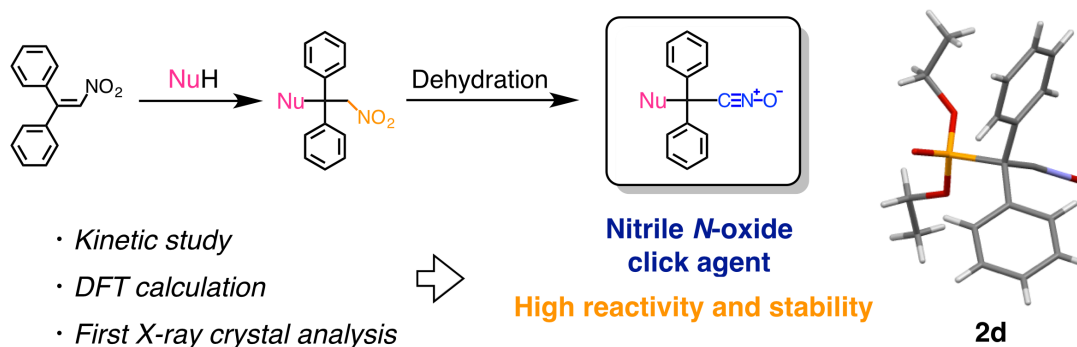


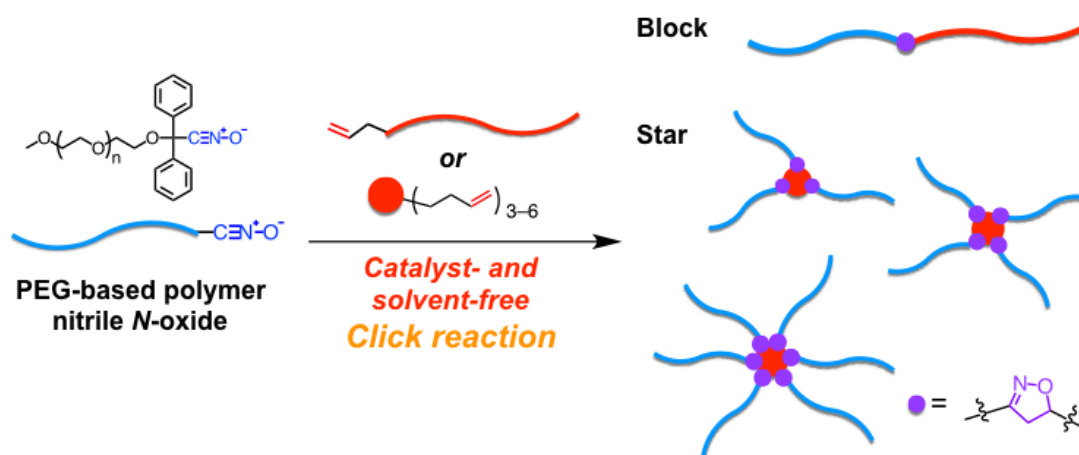
Figure 5-1. Outline of this work

第2章「ニトロアルカンを経由した安定ニトリル *N*-オキシドの合成、構造、及び反応性」では、ニトロエテンへの求核剤の共役付加によるニトロアルカンの合成と、続く脱水反応による二段階のプロセスを用いた脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドの新合成法を開発したことについて述べた(Figure 5-2)。この方法により、従来のカルボアニオン求核材だけではなくアルコキシドやチオラートを求核剤として使用できるようになり、合成可能な安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの構造を大きく拡張することに成功した。高収率の共役付加と脱水反応を組み合わせることにより、多官能ニトリル *N*-オキシドの合成も達成した。また、脂肪族ニトリル *N*-オキシドでは初めての単結晶 X 線構造解析に成功し、その構造特性を明らかにした。ヘテロ原子含有安定ニトリル *N*-オキシドは炭素が結合したものよりも高い反応性を示し、この結果はニトリル *N*-オキシドとジポラロファイルの DFT 計算により得られた HOMO と LUMO のエネルギーギャップと良い相関を示した。本章で得られた知見は、安定脂肪族ニトリル *N*-オキシドの分子設計の幅を広げたという点で意義がある。



**Figure 5-2.** Schematic illustration of the synthesis of novel aliphatic stable nitrile *N*-oxides.

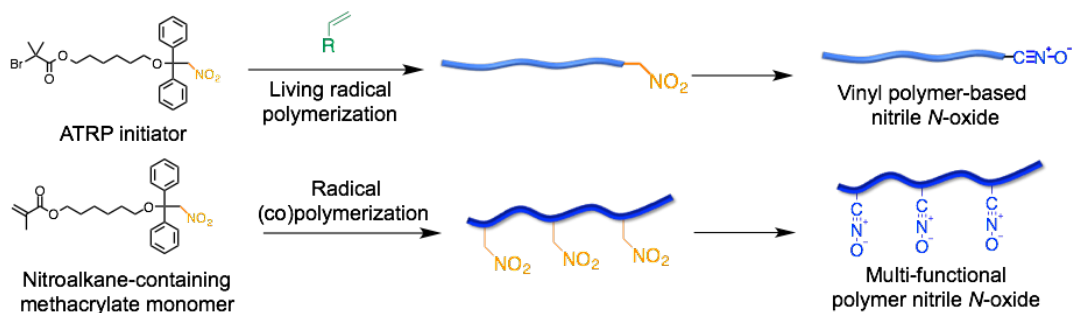
第3章「末端官能基化による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成とクリック反応による高分子連結」では、第2章で得られた知見を元に、末端の変換により高分子ニトリル *N*-オキシドを合成した結果について述べた (Figure 5-3)。第2章で確立した反応は高分子末端でも効率よく進行し、非常に高収率で主鎖に PEG 部位を有する高分子ニトリル *N*-オキシドが得られた。この検討により、高極性、親水性のセグメントを有する高分子ニトリル *N*-オキシドの合成に初めて成功し、不飽和結合を有する様々な化合物の PEG 化 (PEGylation) に適用できると期待される。C=C 基を有するポリマー及びコア分子との無触媒 (無溶媒) クリック反応では、対応するブロックコポリマーやスターポリマーが高収率で得られた。特に、6本の腕鎖をもつスターポリマーが効率よく得られたことは、ニトリル *N*-オキシドのクリック反応剤としての高い反応性を示唆するものである。また、無溶媒条件では反応がより早く完結すること、ポリマーを加熱混合するだけで特殊構造高分子が得られる点は特筆すべきである。



**Figure 5-3.** Schematic illustration of synthesis and efficient polymer linking of polymer nitrile *N*-oxide.

第4章「ニトロアルカン開始剤を用いたリビング重合による高分子ニトリル *N*-オキシドの合成とクリック反応による高分子連結」では、ニトロアルカン構造をもつ重合開始剤 (もしくはモノマー) を用いた重合反応とそれに続くニトリルオキシド化による高分子ニトリル *N*-オキシド合成について記述した (Figure 5-4)。水酸基を有するニトロアルカン開始剤を合成し、ラク톤の有機分子触媒を用いたリビング開環重合によってポリエステル型の高分子ニトリル *N*-オキシドが良好な収率で得られた。また、重合後にニトリル *N*-オキシド化する手法を用いてビニルモノマー主鎖の高分子ニトリル *N*-オキシドや高分子多官能ニトリル *N*-オキシドの

合成も行った。これらの結果は、ニトロアルカンが各種重合条件において安定に存在し、ニトリル *N*-オキシドの前駆体として有用であることを示している。また本手法は、脱水反応の試薬との副反応に注意すれば、リビング重合が許容するモノマー構造由来の高分子ニトリル *N*-オキシドが得られる点で非常に意義深く、今後のクリック反応剤としての発展が期待される。加えて、合成した高分子ニトリル *N*-オキシドは無触媒クリック反応により高効率なブロックコポリマー、グラフトコポリマー合成への応用が可能である。



**Figure 5-4.** Schematic illustration of synthesis of polymer nitrile *N*-oxides via the living polymerization.

上述の結果から明らかなように、本研究では、「ニトロアルカン構造を前駆体とした新規安定ニトリル *N*-オキシドの合成」および「新規安定高分子ニトリル *N*-オキシドのクリック反応による特殊構造高分子の合成」により、本論文の目的である脂肪族安定ニトリル *N*-オキシドのライブラリーの拡張と高分子連結における有用性を示すことができた。本論文の結果は今後の安定ニトリル *N*-オキシド合成における構造の多様化に大きく貢献するものと考えられ、近年研究が盛んなロタキサンのようなインターロック分子へのニトリル *N*-オキシドの導入も可能になると考えられる。その独特な性質を活かした化学、材料科学研究の今後の発展を期待する。

## 測定機器及び試薬・溶媒

本論文で使用した溶媒・試薬・測定機器を以下に示す。

### 測定機器

#### NMR スペクトル

日本電子 JNM GSX 400 分光計

Bruker DPX spectrometer 300

#### IR スペクトル

日本分光 FT/IR-460 plus フーリエ変換赤外分光光度計

#### MS スペクトル

Shimadzu AXIMA-CFR mass spectrometer

日本電子 JMS-700 (東京工業大学資源科学研究所)

HR-MS は東京工業大学資源科学研究所に依頼した。

#### 分取 GPC

日本分析工業、リサイクル分取 HPLC LC-918

(分析用カラム)

日本分光、Megapack-Gel 201C

日本分析工業、JAIGEL-1H

日本分光、Megapack-Gel 201C(Guard Column)

#### GPC

JASCO, UV-1570

JASCO, RI-1530

TSK gel G2000 HXL

TSK guard Column HXL-H

#### 融点測定装置

Stuart Scientific, MELTING POINT APPARATUS SMP3

#### TGA

Shimadzu TGA-50

#### DSC

Shimadzu DSC-60

### 試薬・溶媒

ジクロロメタン：一級ジクロロメタン(和光純薬工業)を MS4A で脱水して用いた。

δ-バレロラクトン：市販品(東京化成工業株式会社)を蒸留して用いた。

フェニルイソシアネート：市販品(東京化成工業株式会社)を蒸留して用いた。

2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)：市販品(東京化成工業株式会社)を再結晶して用いた。

メチルメタクリレート：市販品(東京化成工業株式会社)をアルミナカラムに通して用いた。

スチレン：市販品(和光純薬工業)をアルミナカラムに通して用いた。

アニソール：市販品(和光純薬工業)を MS4A で脱水して用いた。

1.1-ジフェニルニトロエテン：既報に従いベンゾフェノンイミンから合成した<sup>1)</sup>。  
その他の試薬については市販のものをそのまま使用した。

#### 参考文献

- 1) Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7723–7725.

# スペクトルチャート

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, MALDI-TOF MS

## 第 2 章

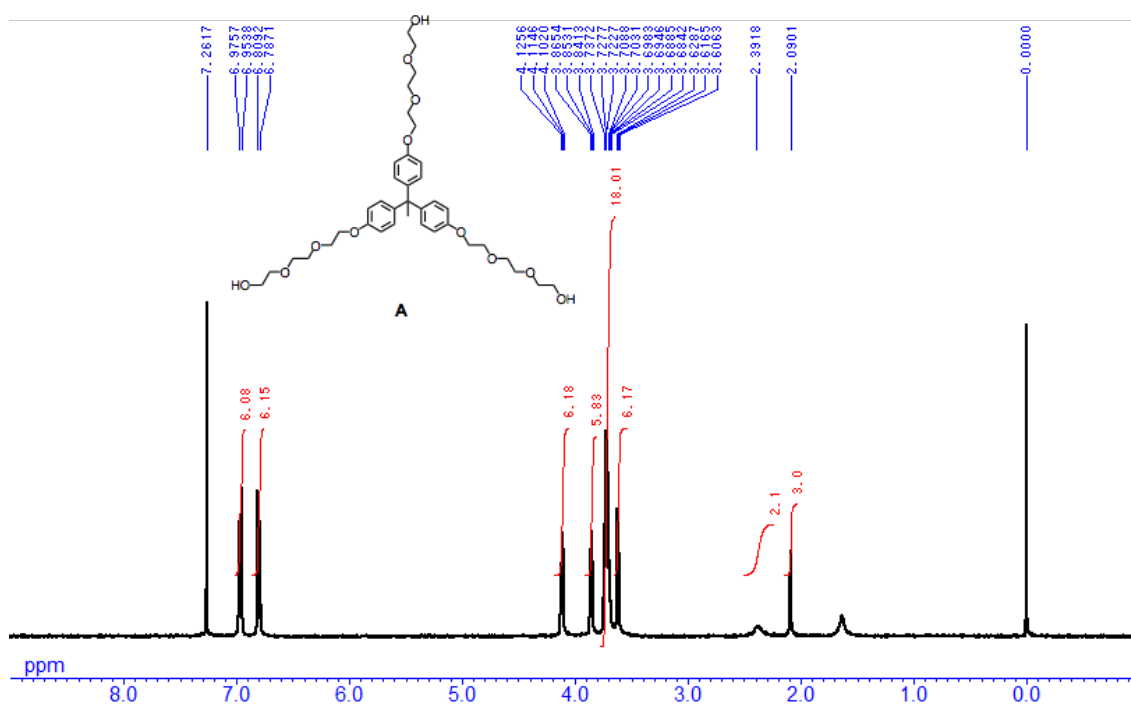


Figure S2-1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of A (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

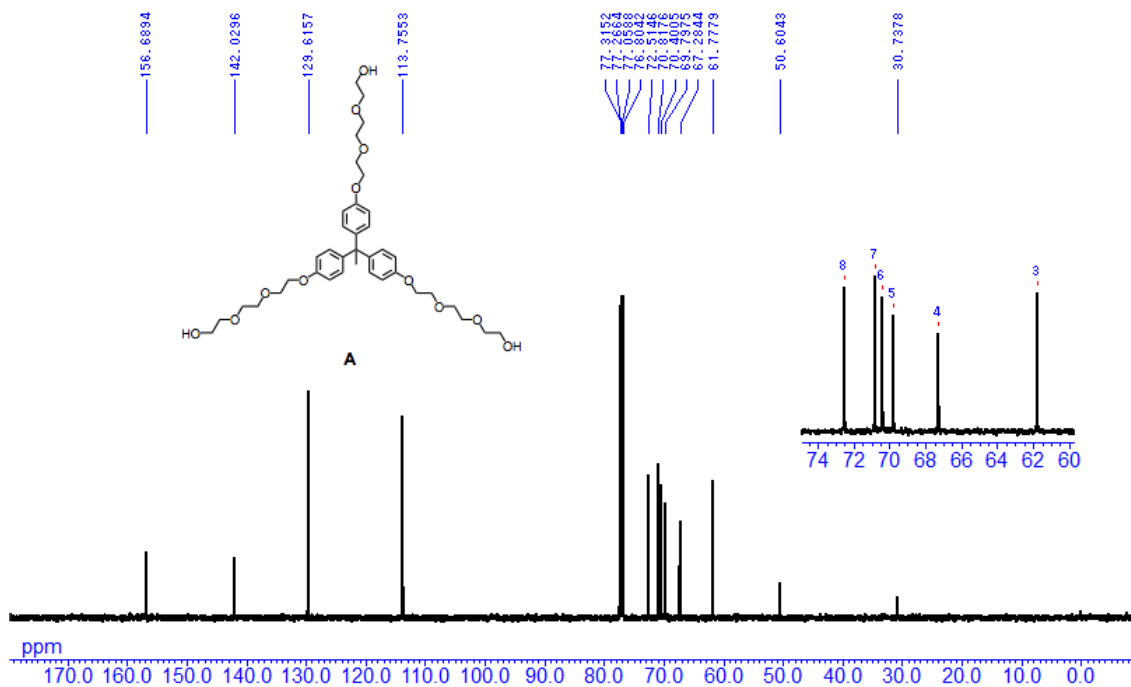


Figure S2-2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of A (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

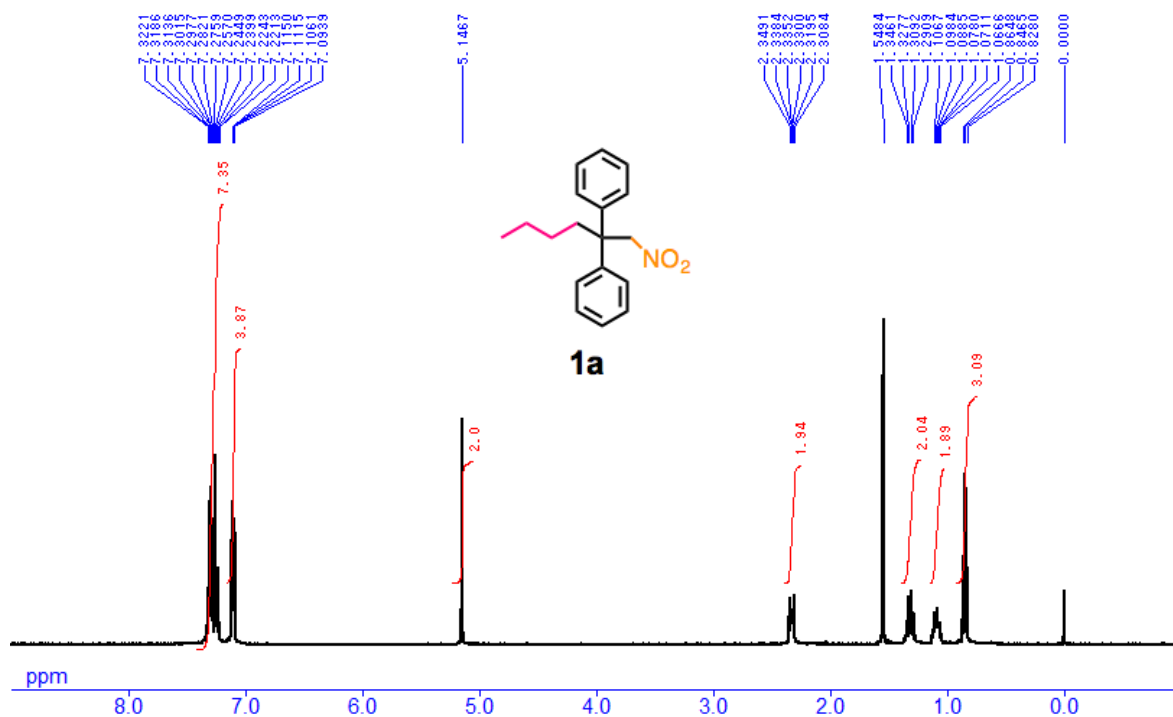


Figure S2-3. <sup>1</sup>H NMR spectrum of **1a** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

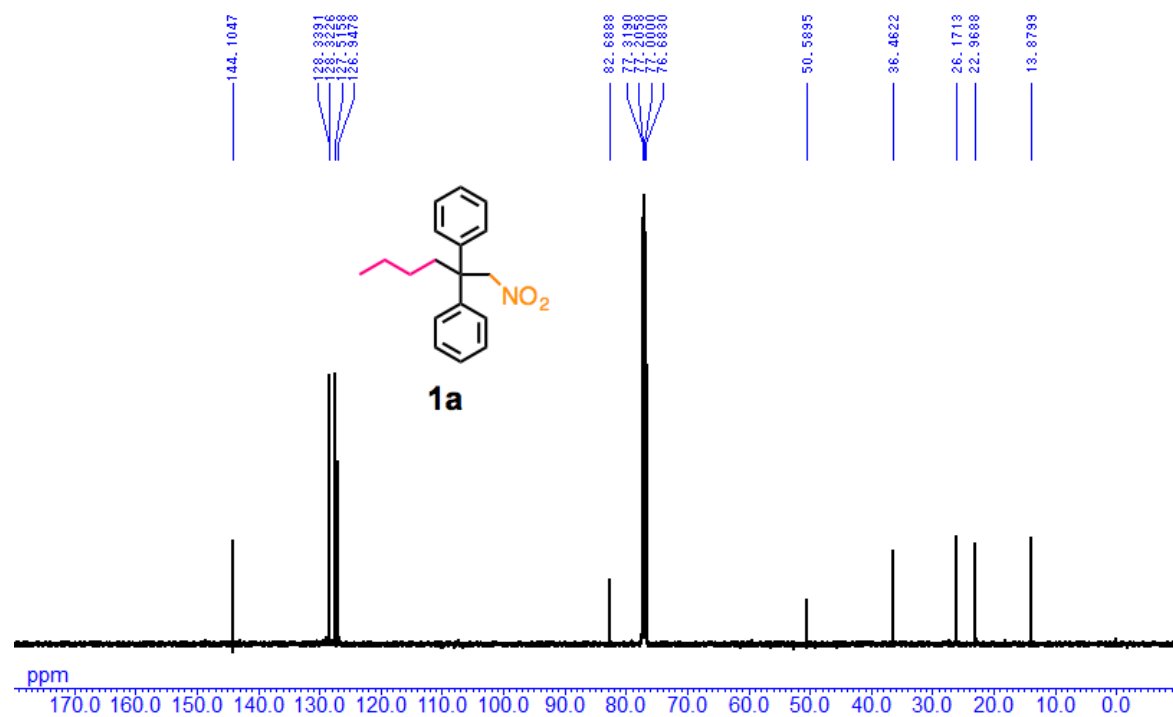
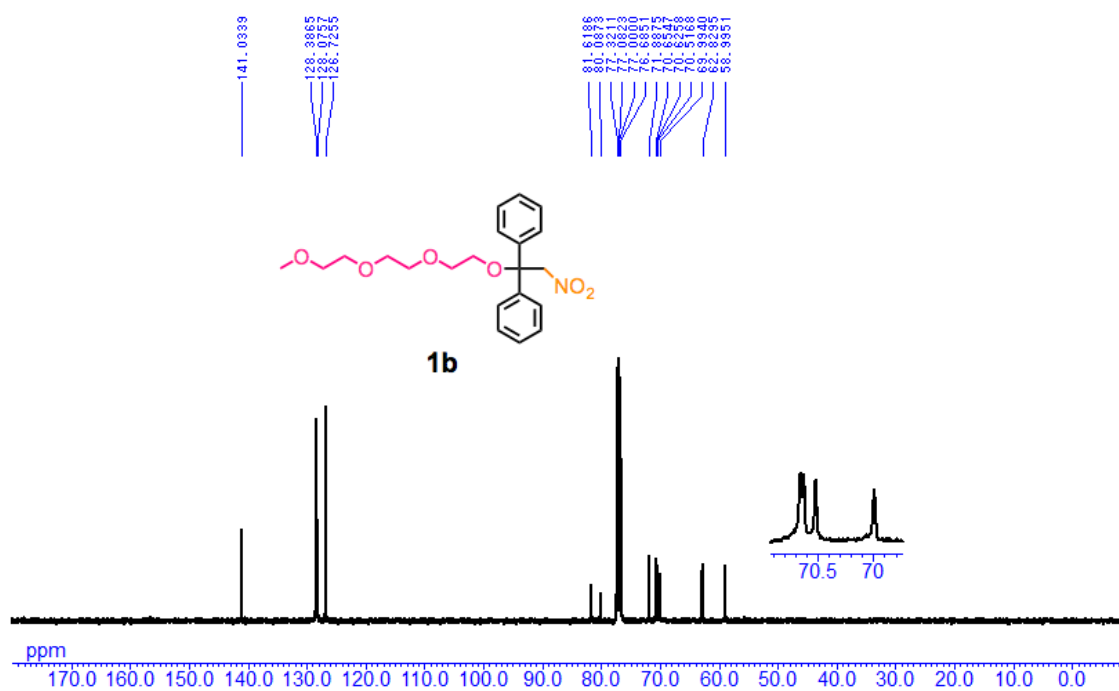
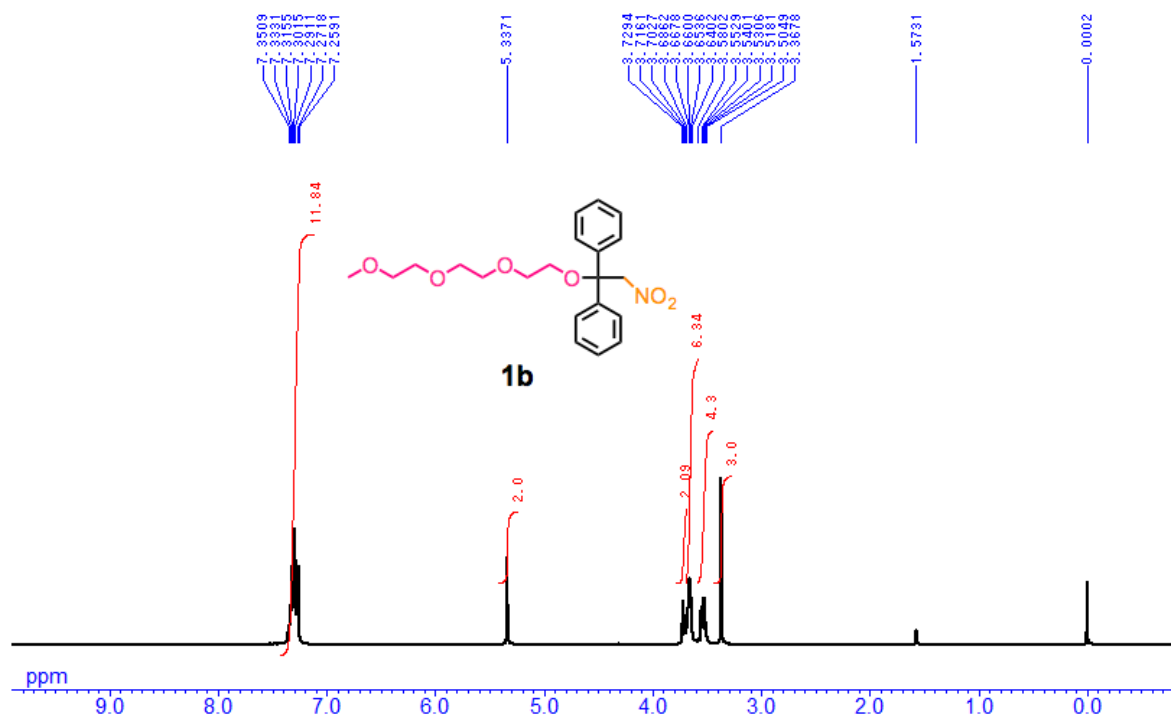


Figure S2-4. <sup>13</sup>C NMR spectrum of **1a** (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)



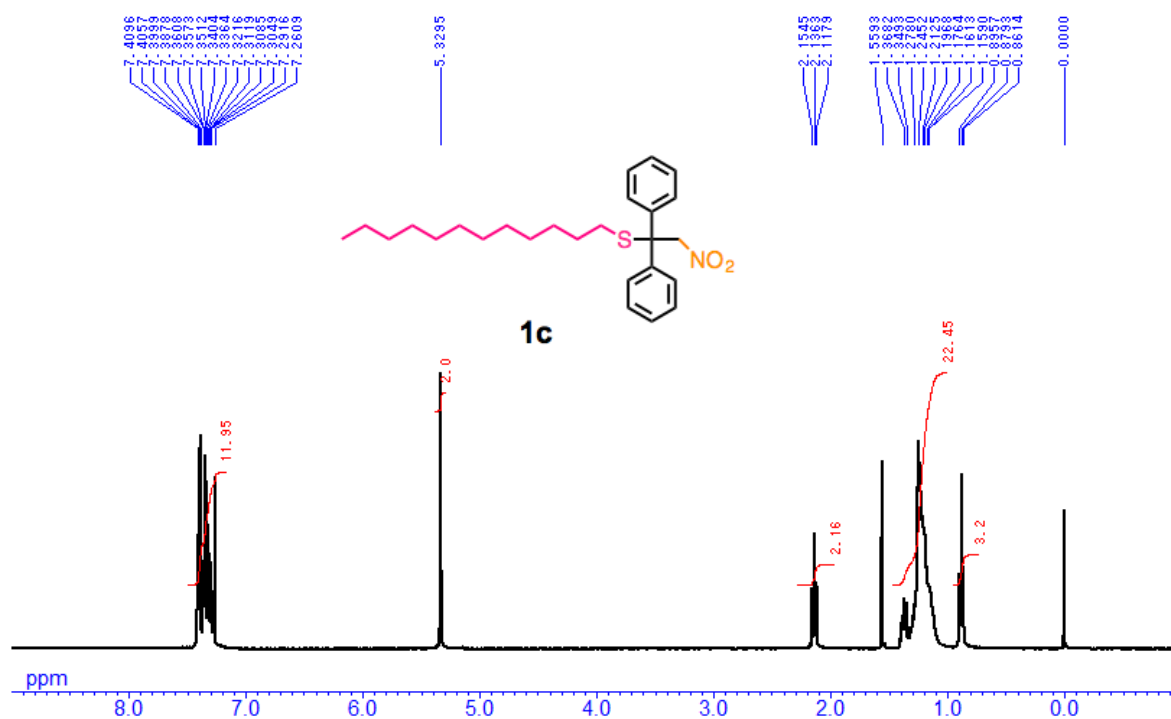


Figure S2-7. <sup>1</sup>H NMR spectrum of **1c** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

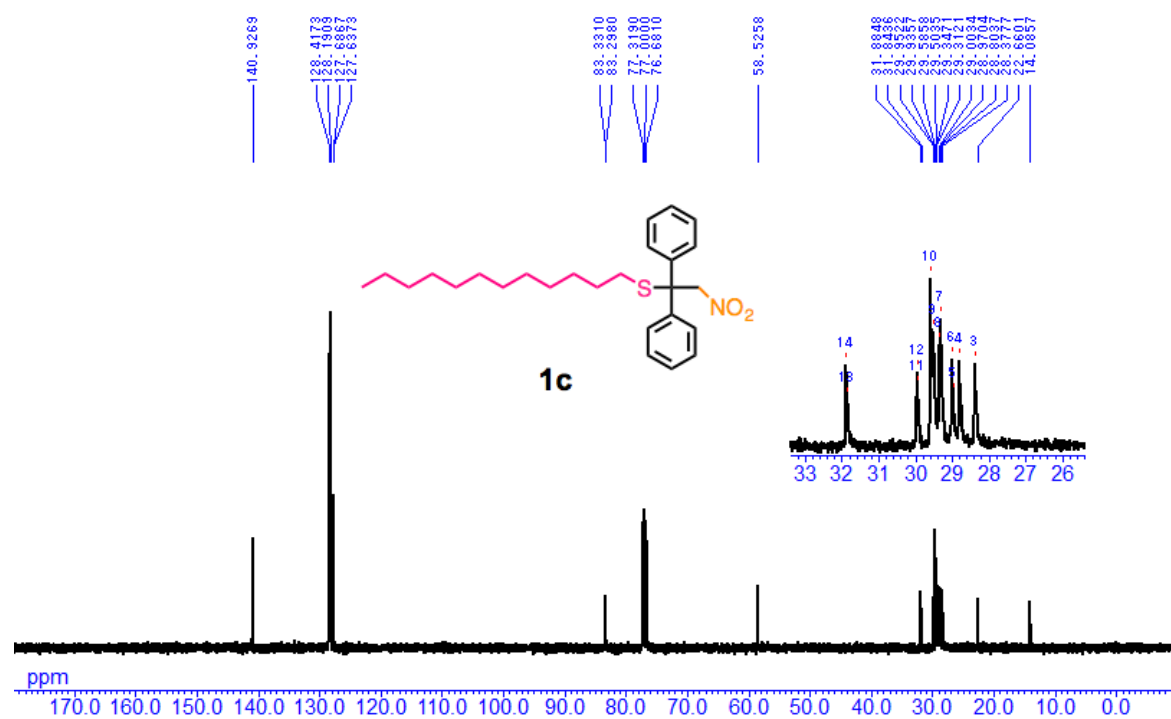


Figure S2-8. <sup>13</sup>C NMR spectrum of **1c** (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

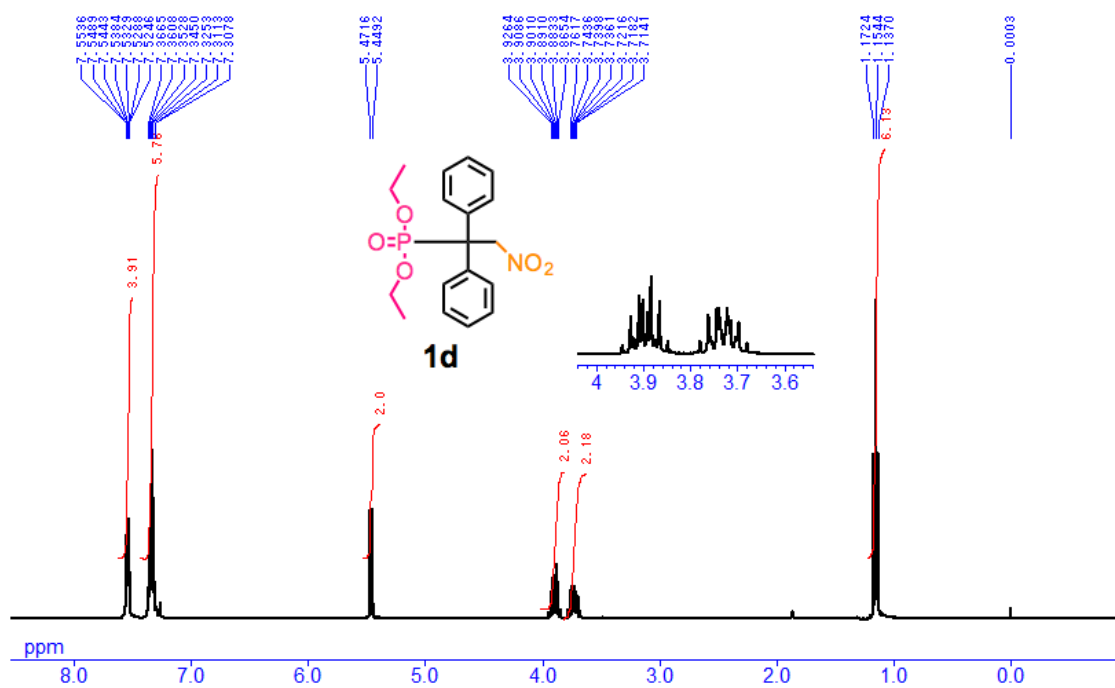


Figure S2-9.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1d** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

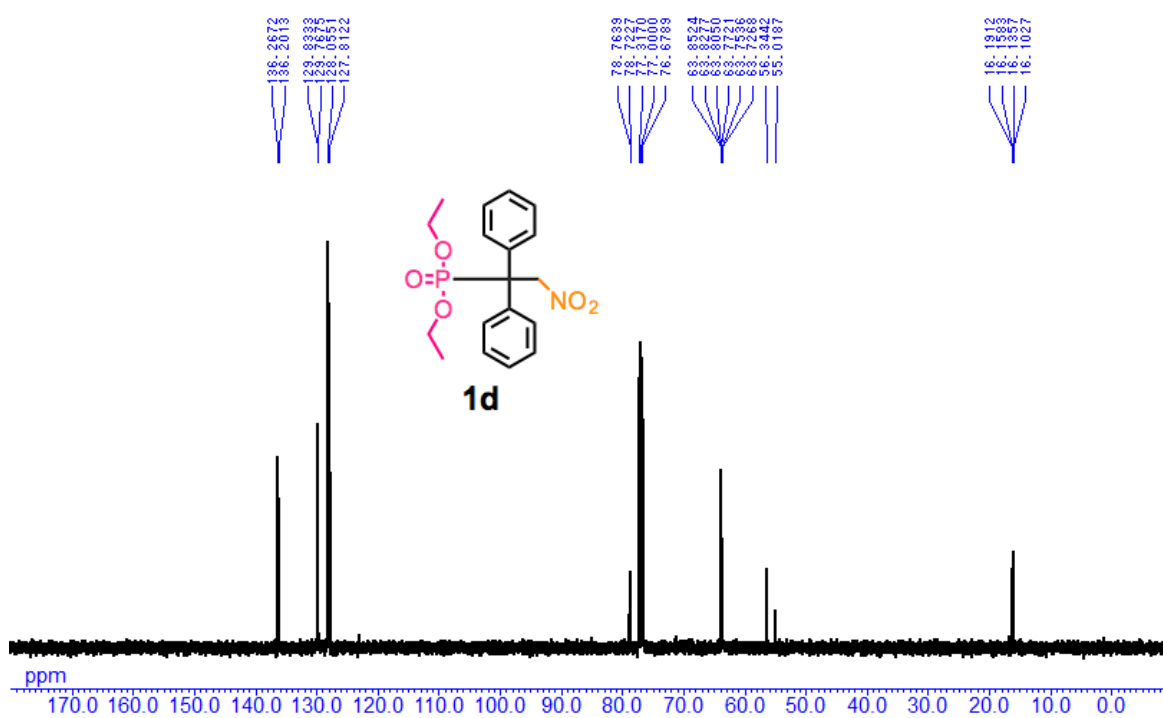


Figure S2-10.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **1d** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



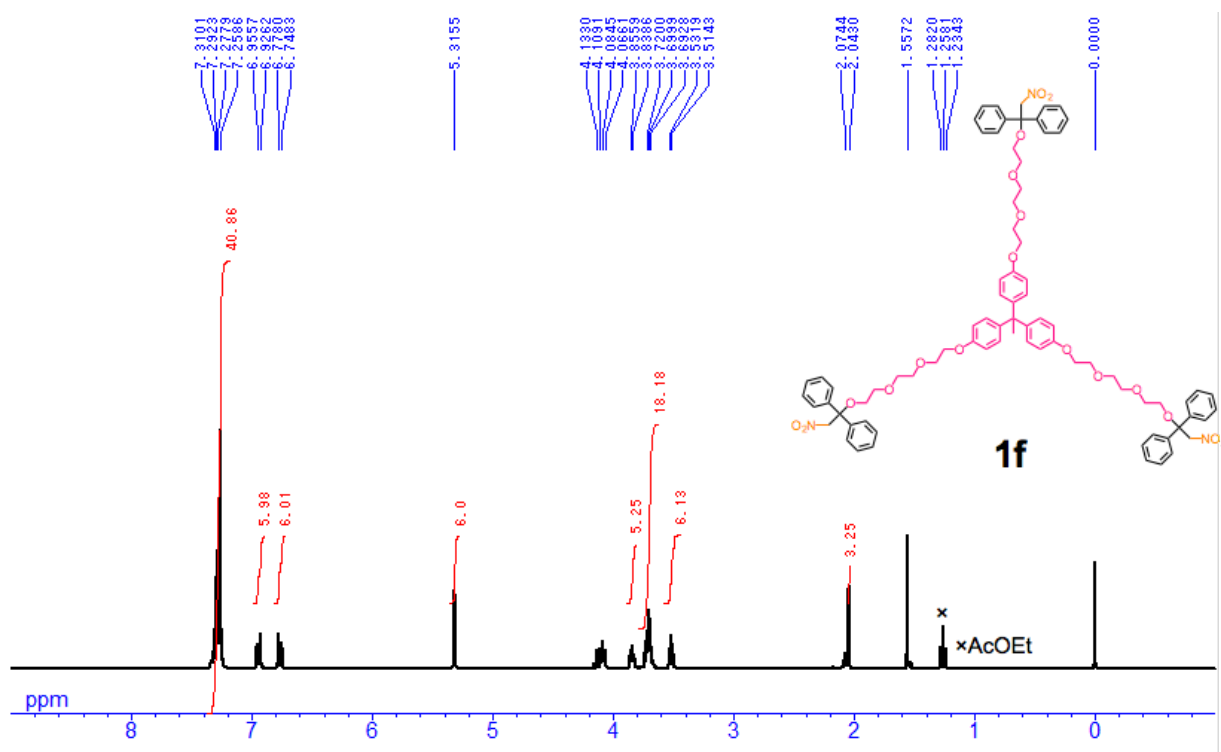


Figure S2-13.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1f** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

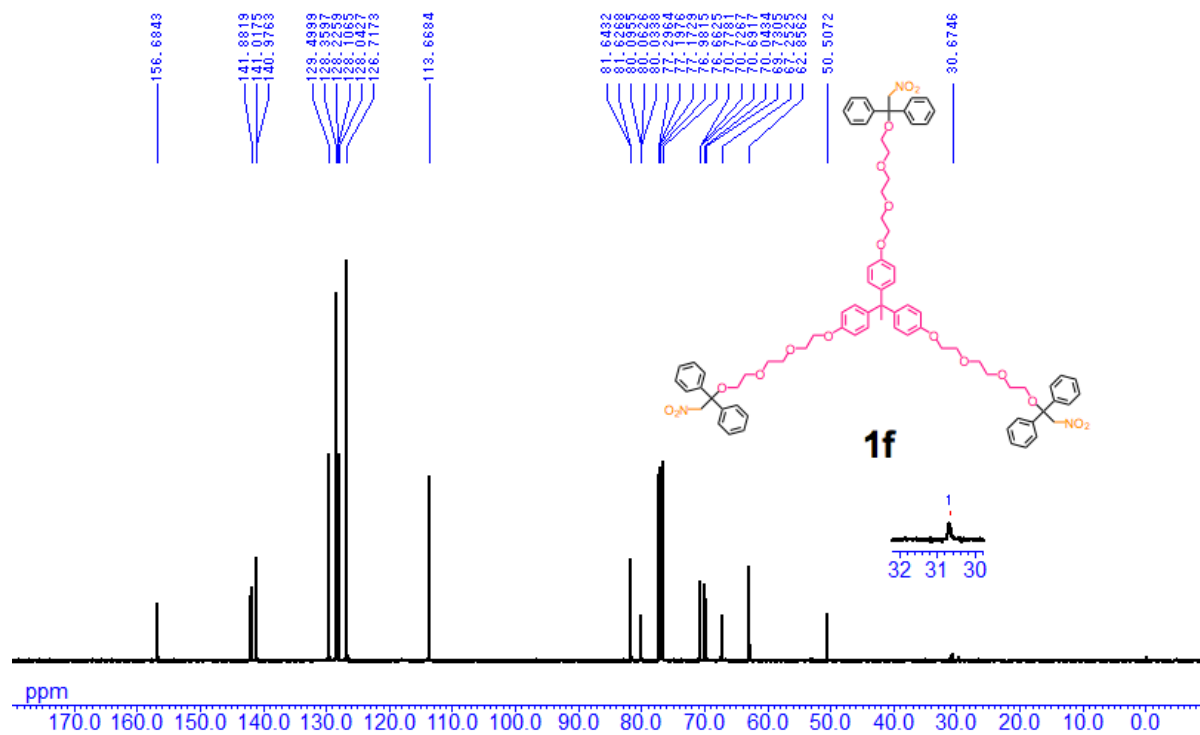


Figure S2-14.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **1f** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

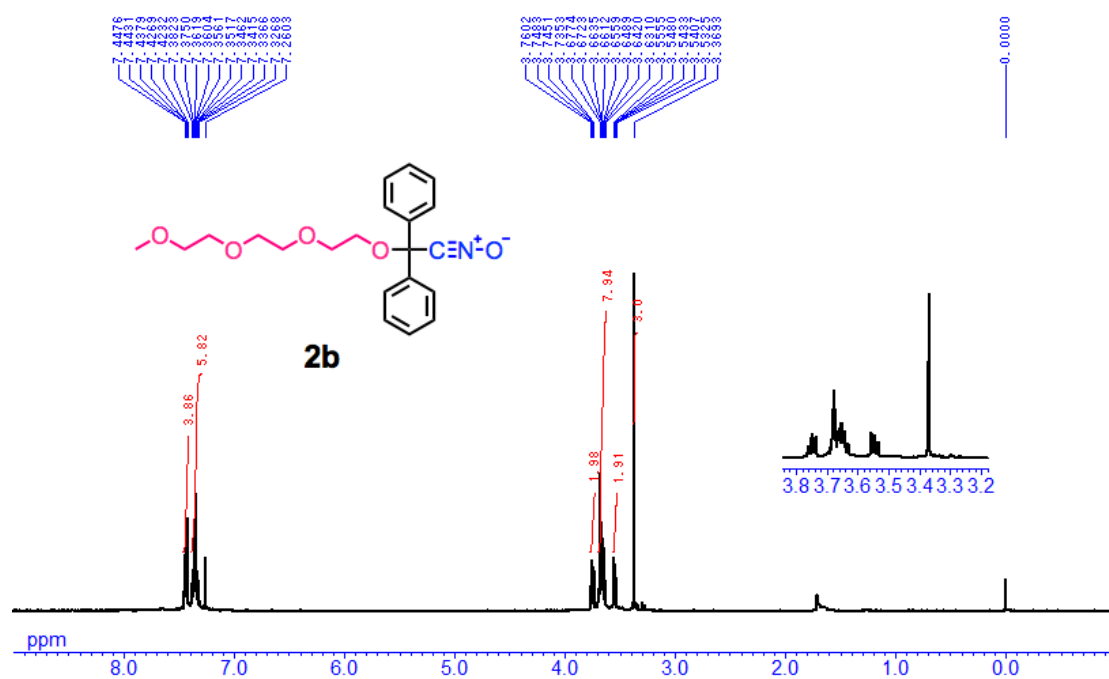


Figure S2-15.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2b** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

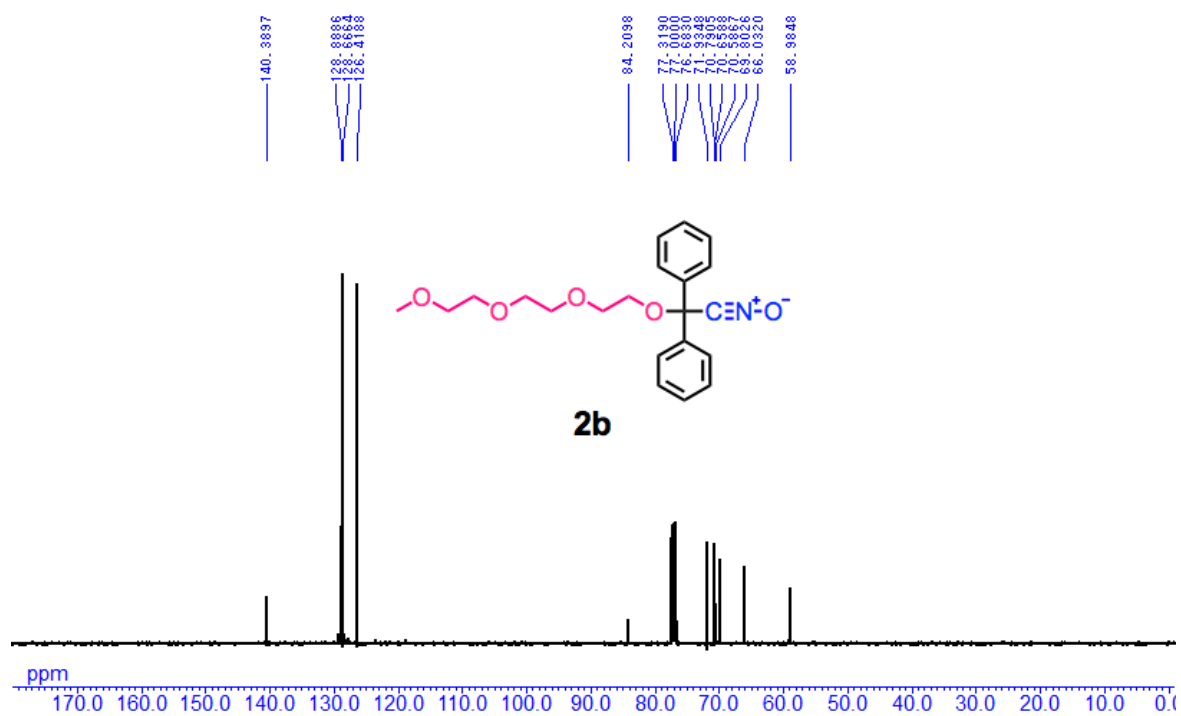


Figure S2-16.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2b** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

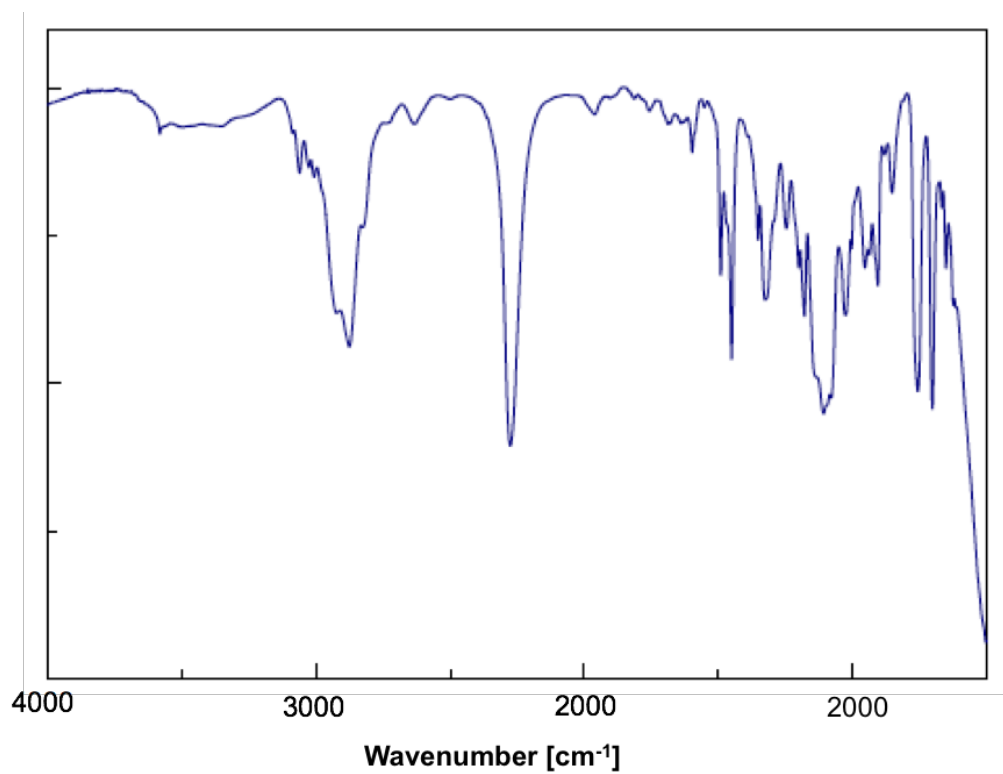


Figure S2-17. FT-IR spectrum of **2b** (NaCl)

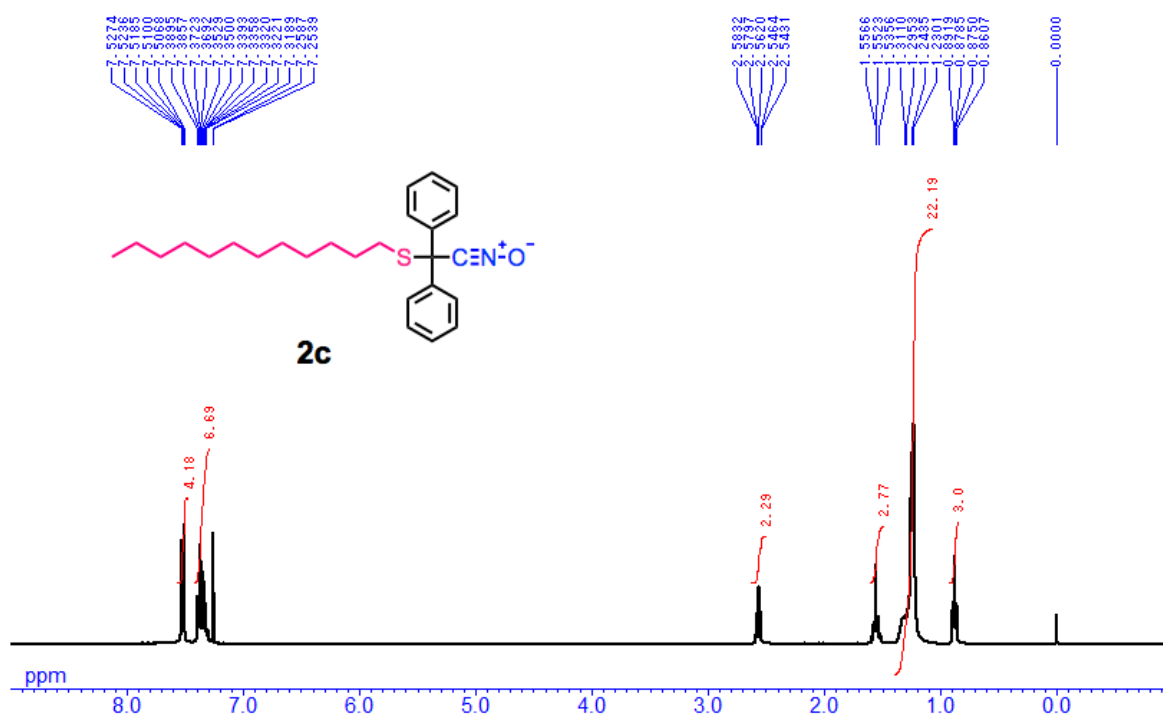


Figure S2-18.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2c** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

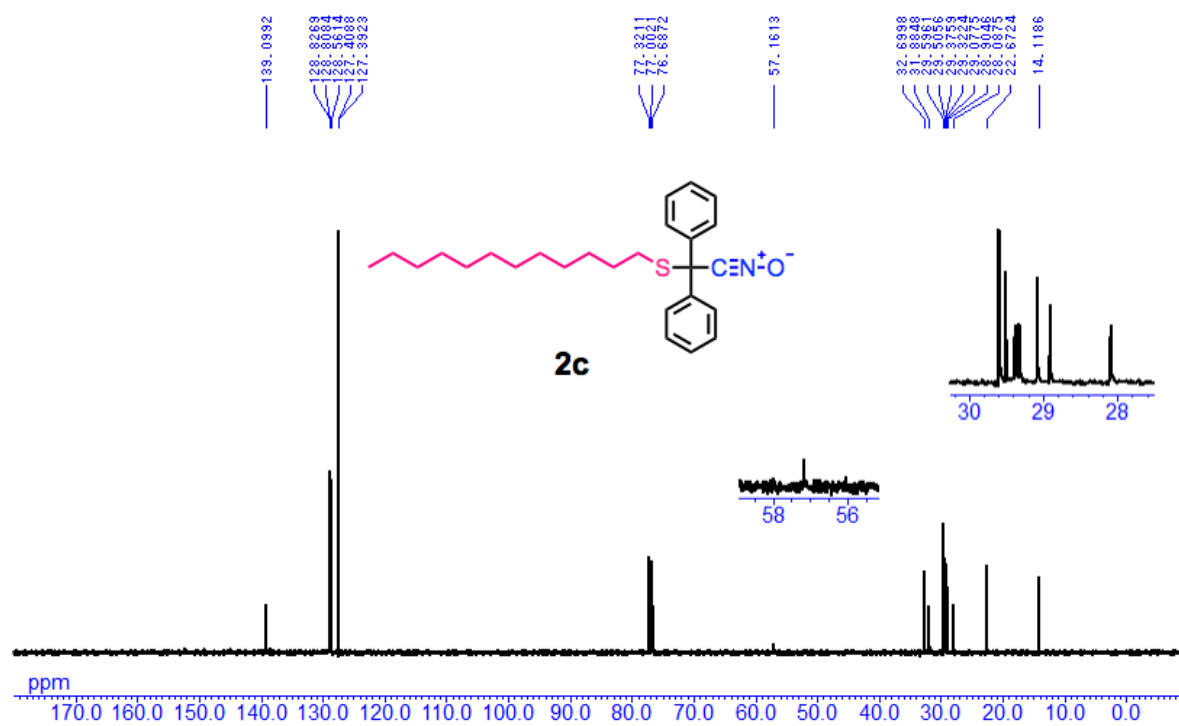


Figure S2-19.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2c** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

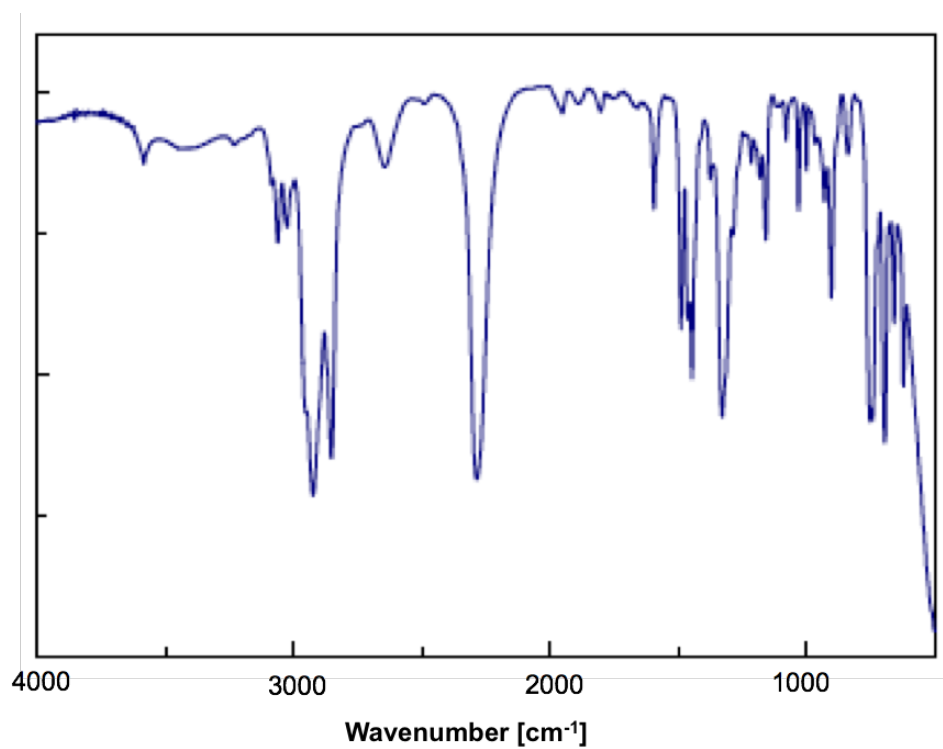


Figure S2-20. FT-IR spectrum of **2c** (NaCl)

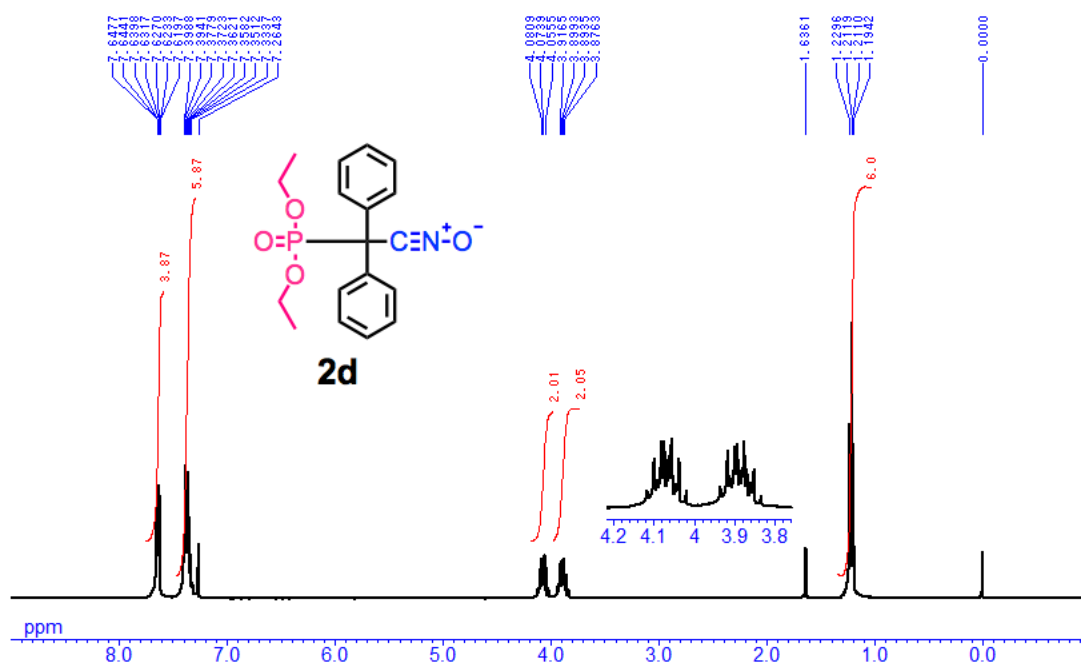
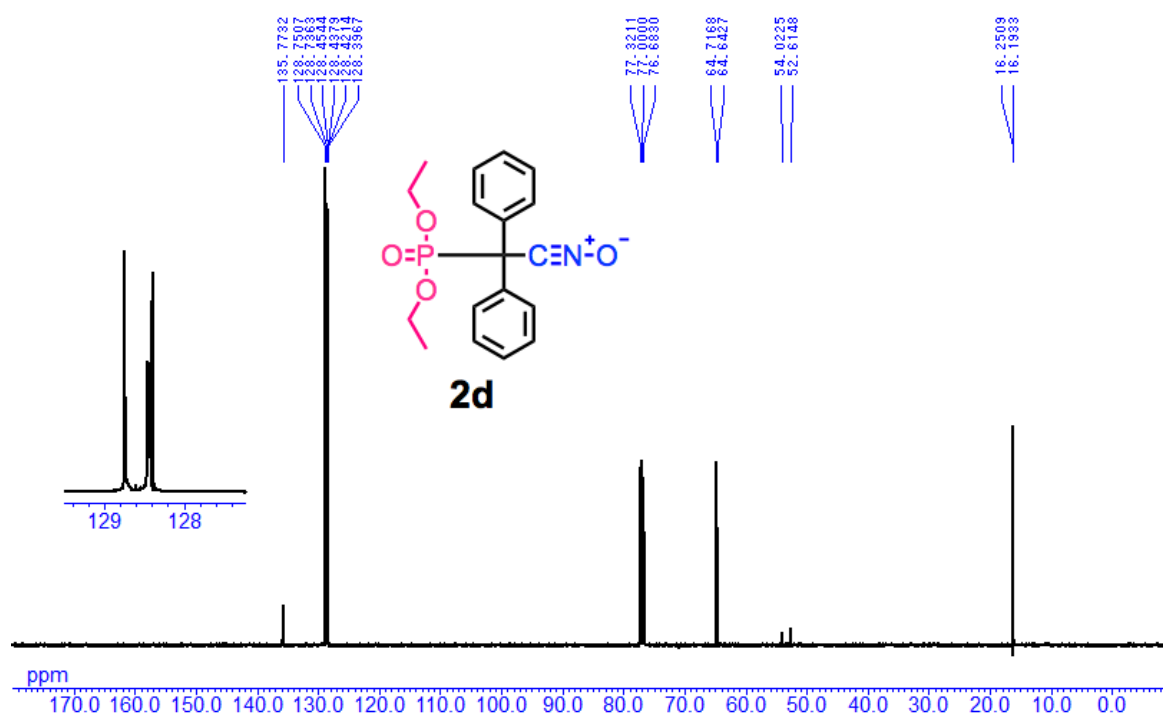


Figure S2-21. <sup>1</sup>H NMR spectrum of **2d** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)



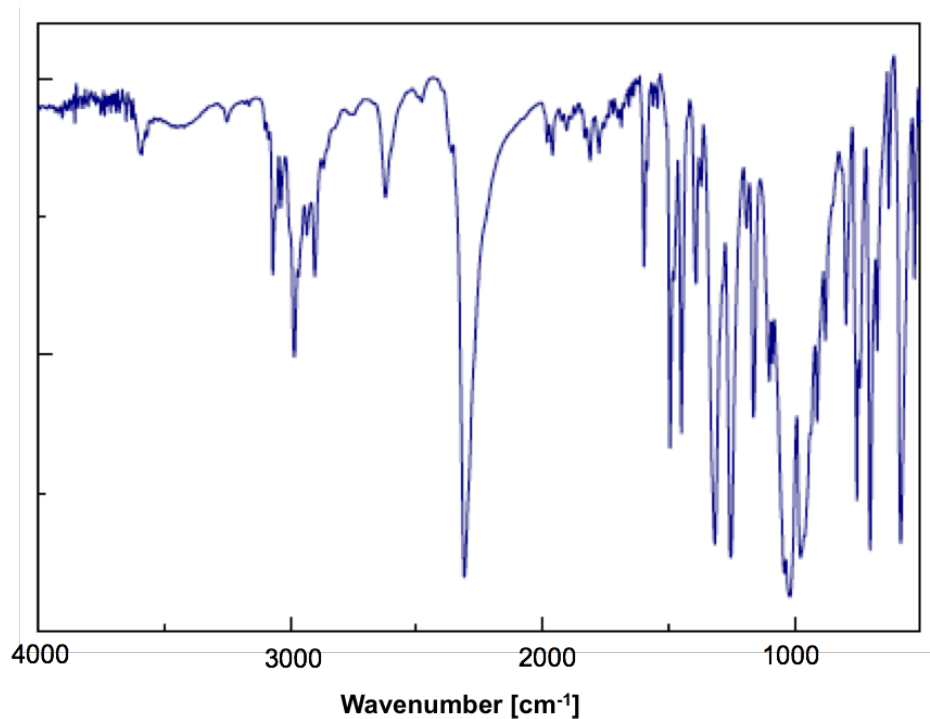


Figure S2-23. FT-IR spectrum of **2d** (NaCl)

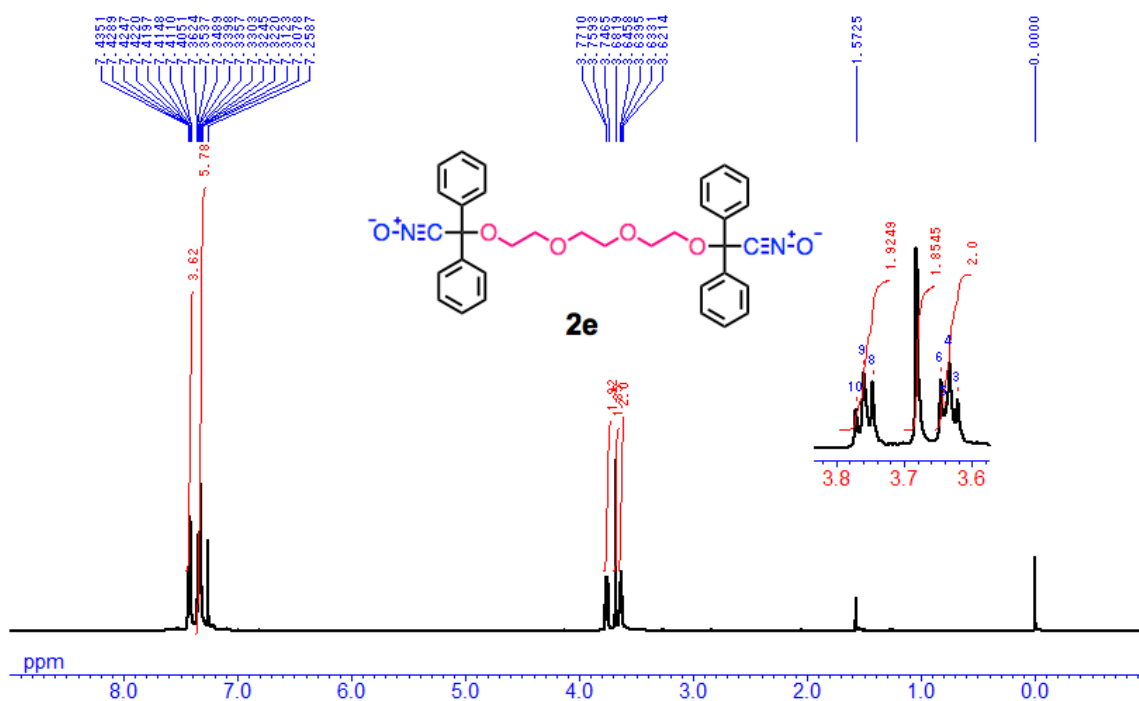
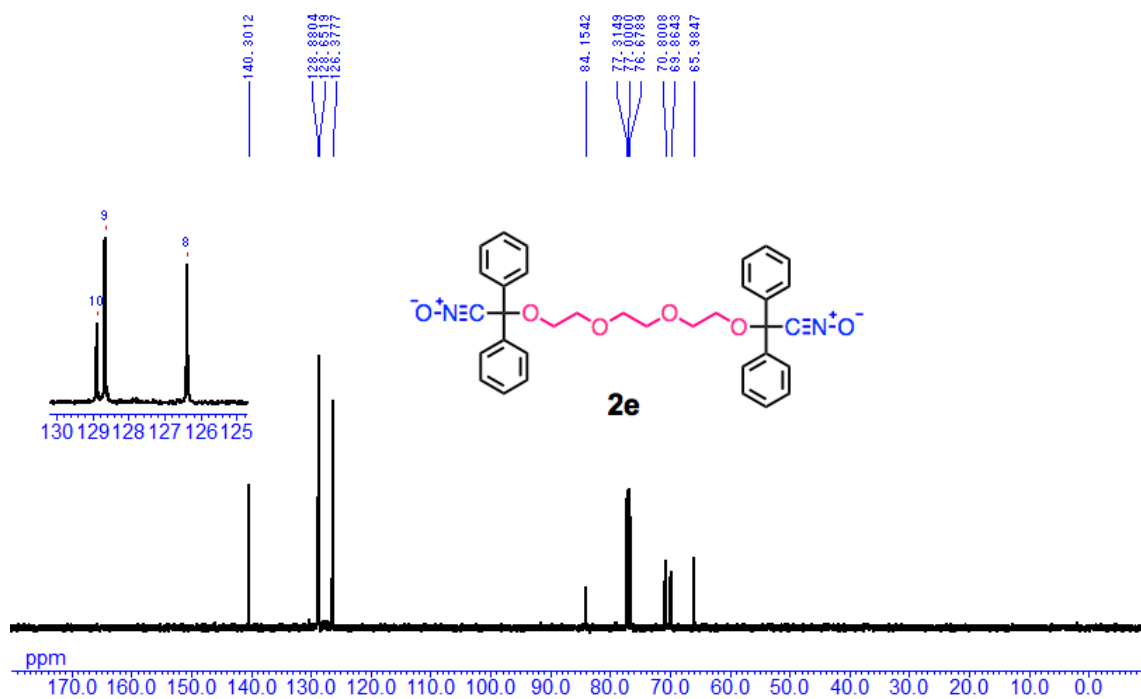
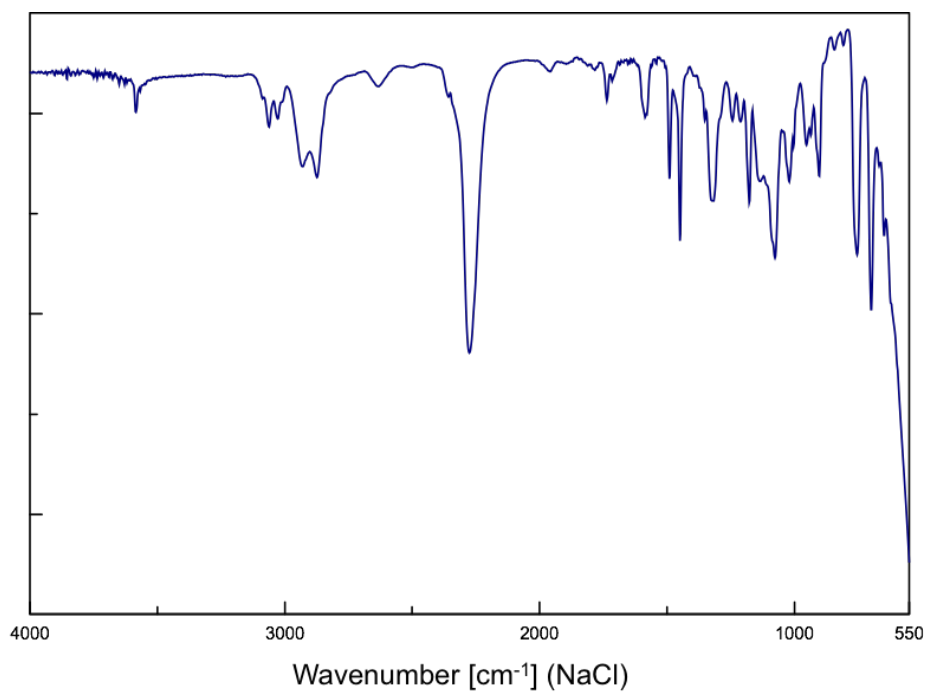


Figure S2-24.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2e** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figure S2-25.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2e** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figure S2-26.** FT-IR spectrum of **2e** (NaCl)

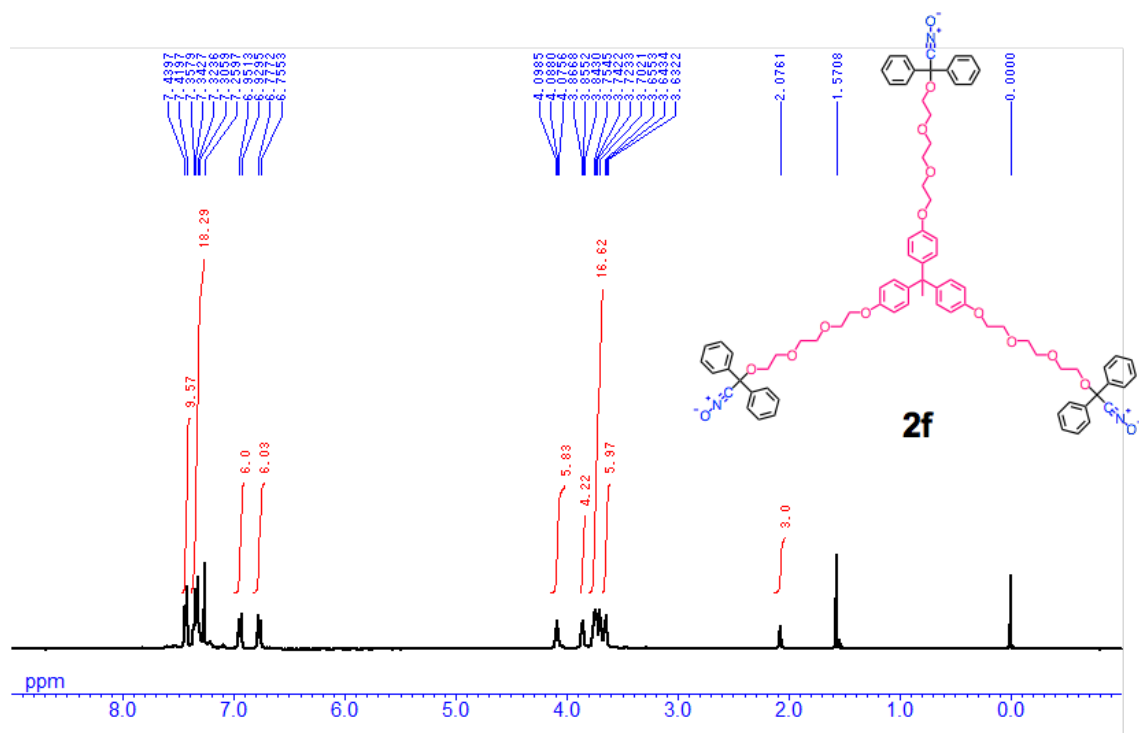


Figure S2-27.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2f** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

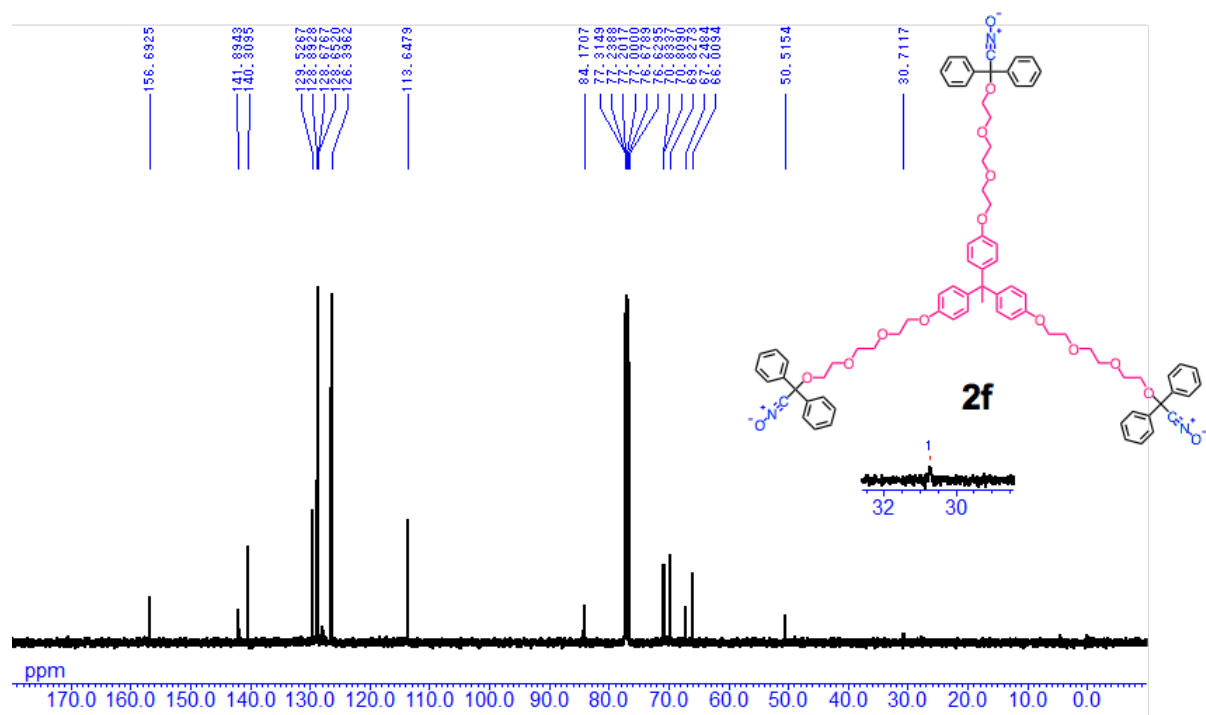


Figure S2-28.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2f** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

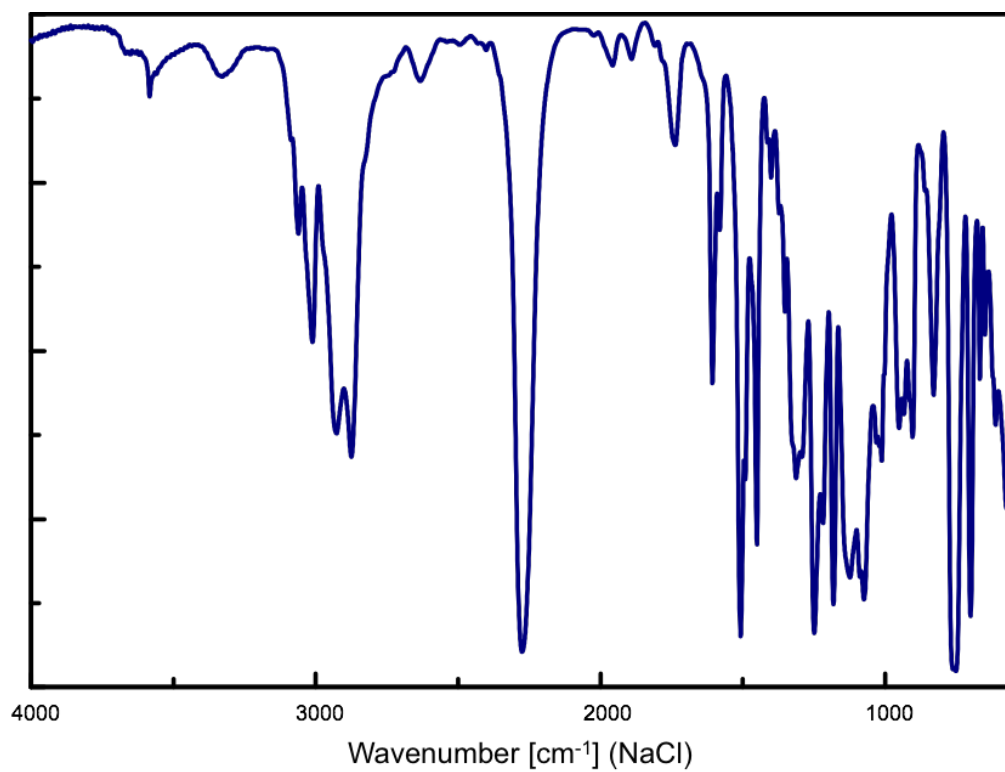


Figure S2-29. FT-IR spectrum of **2f** (NaCl)

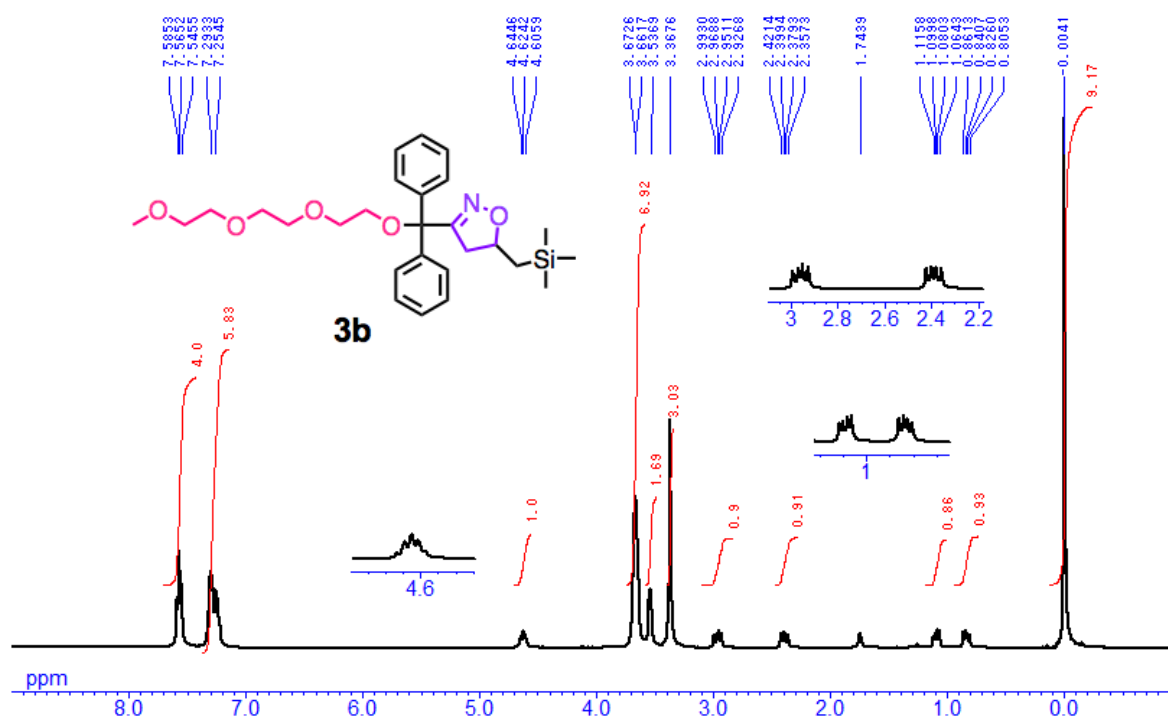


Figure S2-30. <sup>1</sup>H NMR spectrum of **3b** (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

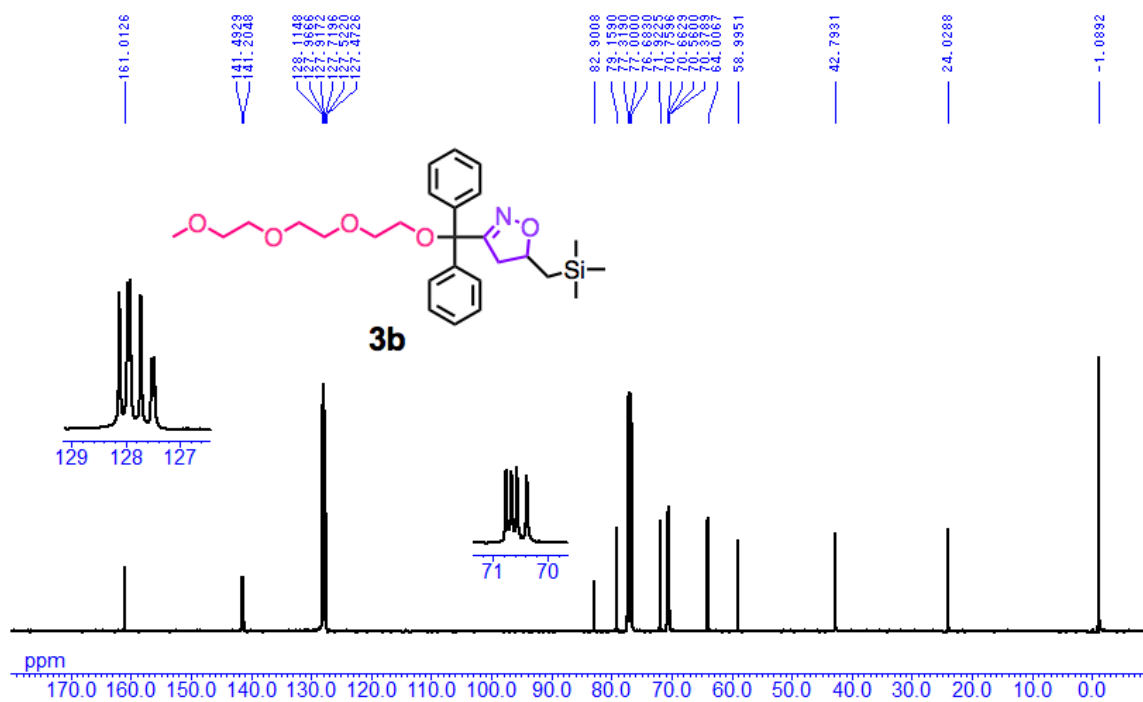


Figure S2-31.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **3b** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

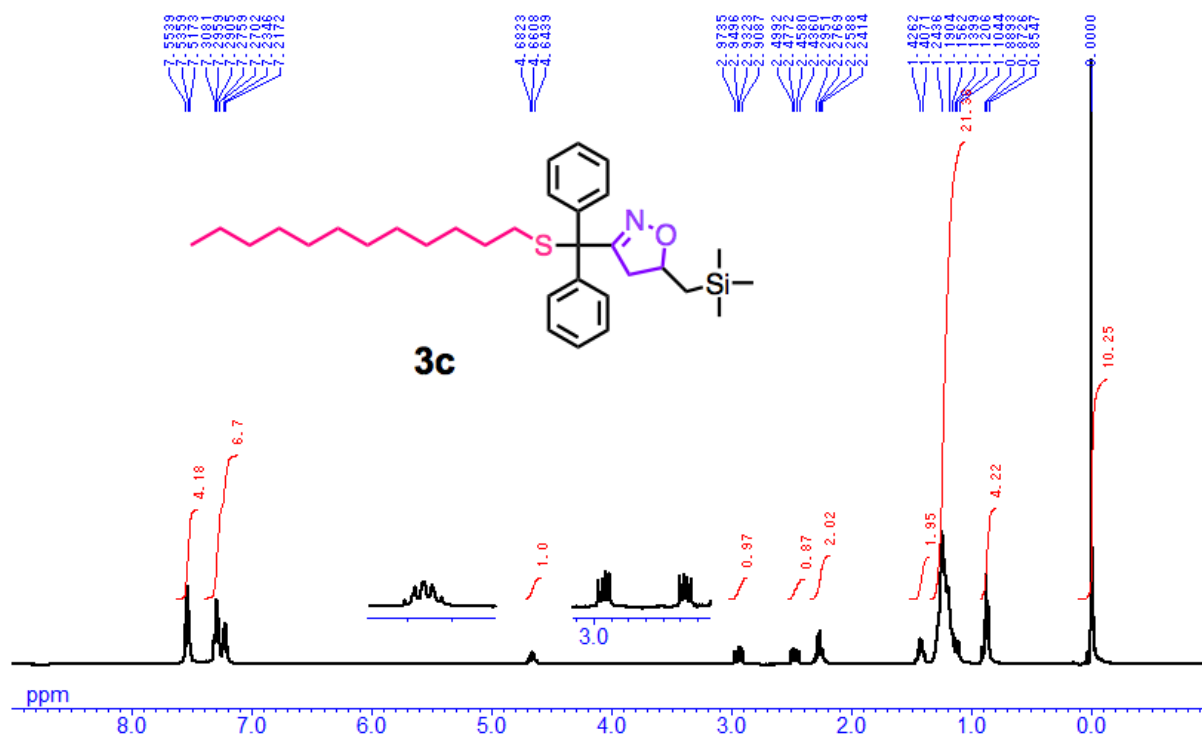


Figure S2-32.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **3c** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

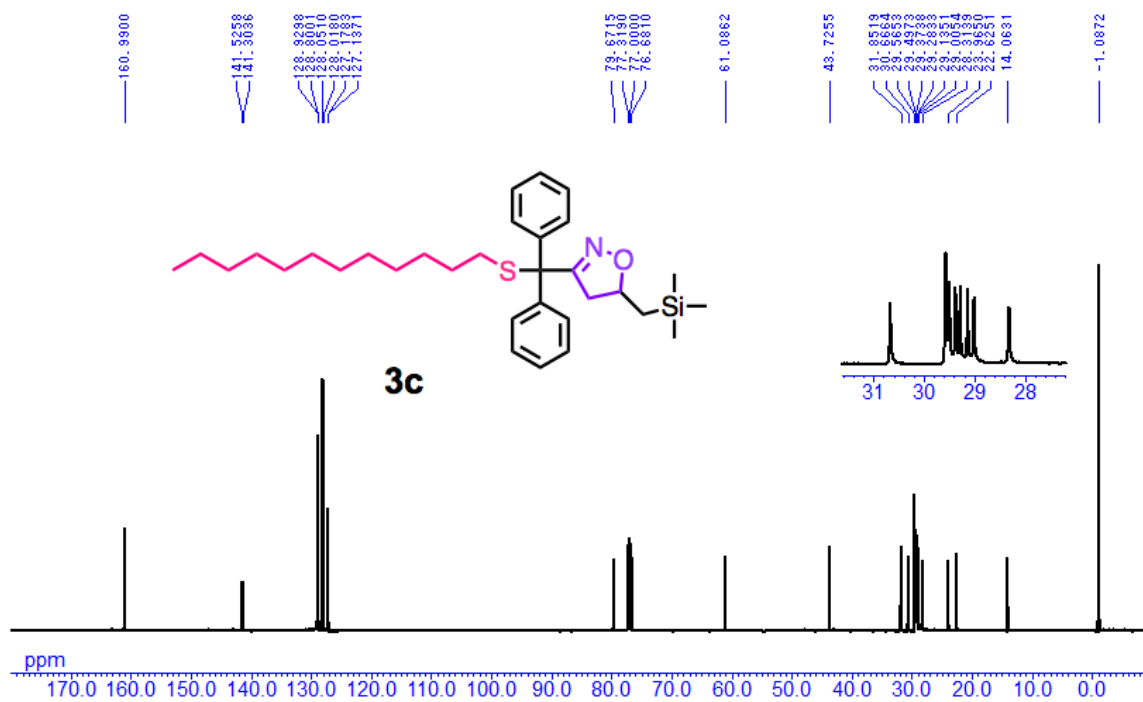


Figure S2-33.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **3c** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

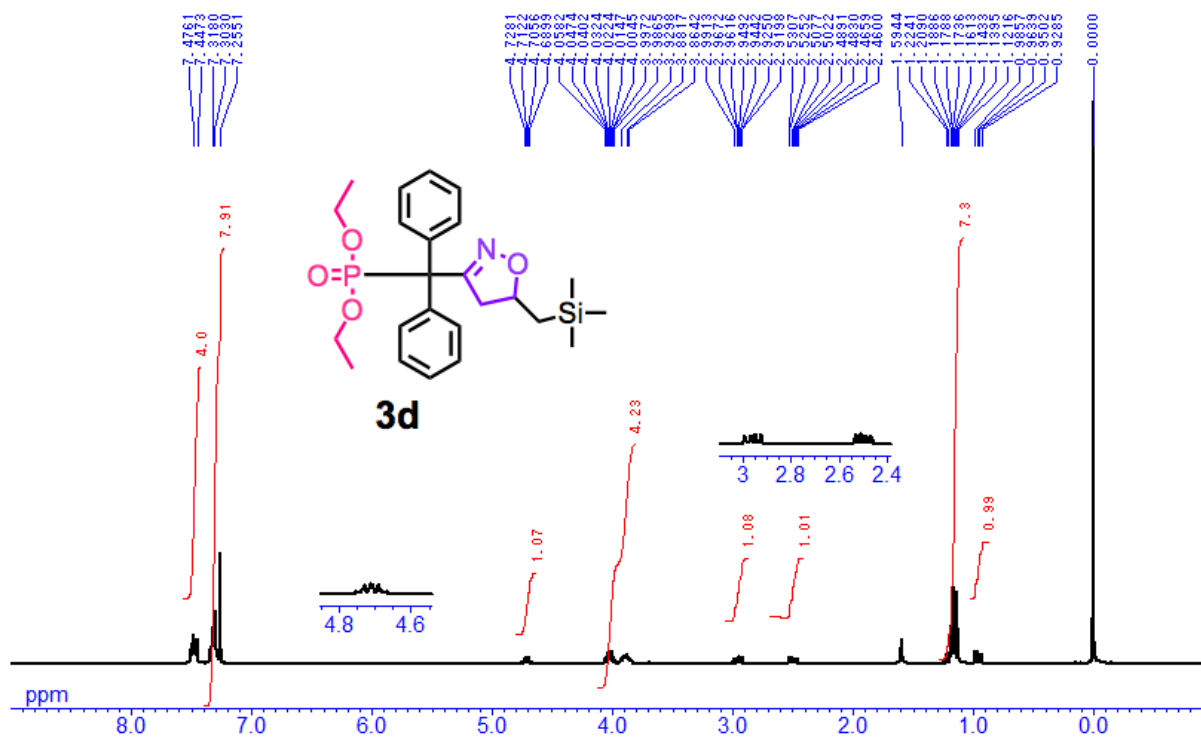
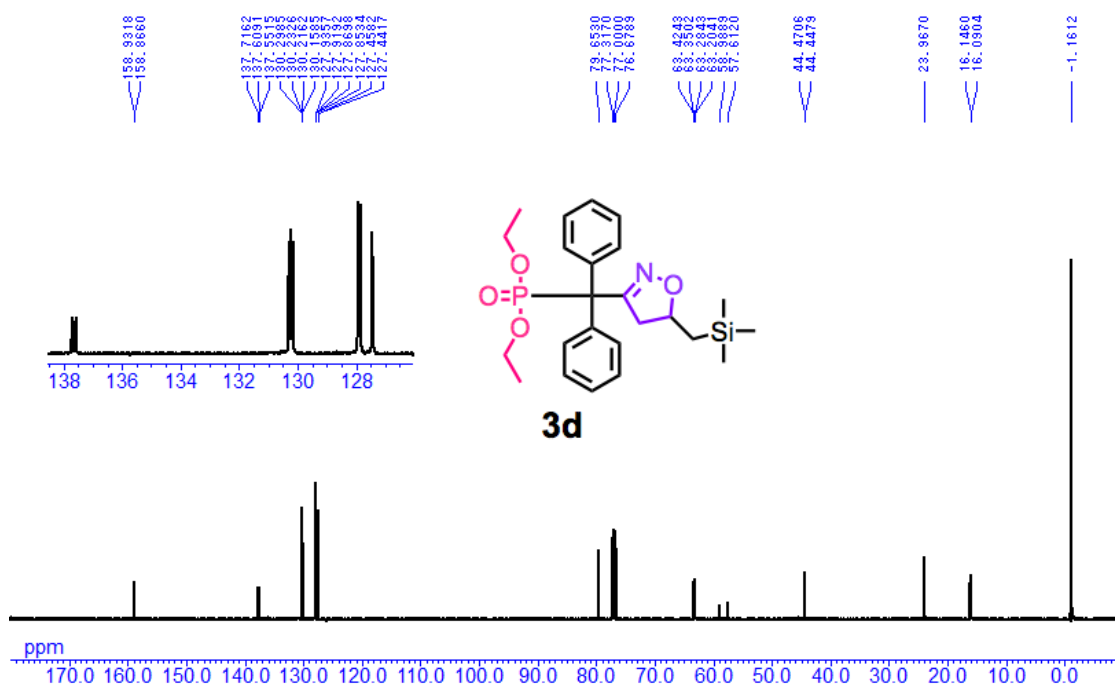


Figure S2-34.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **3d** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )





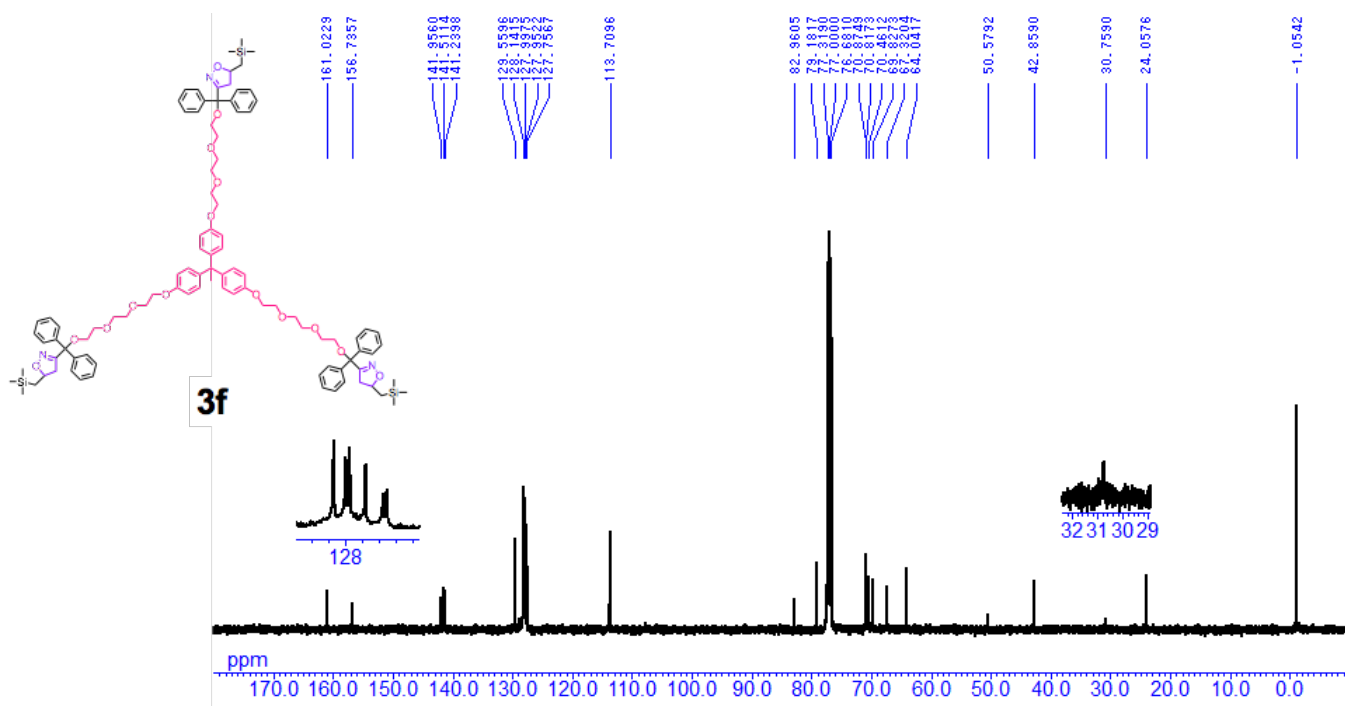
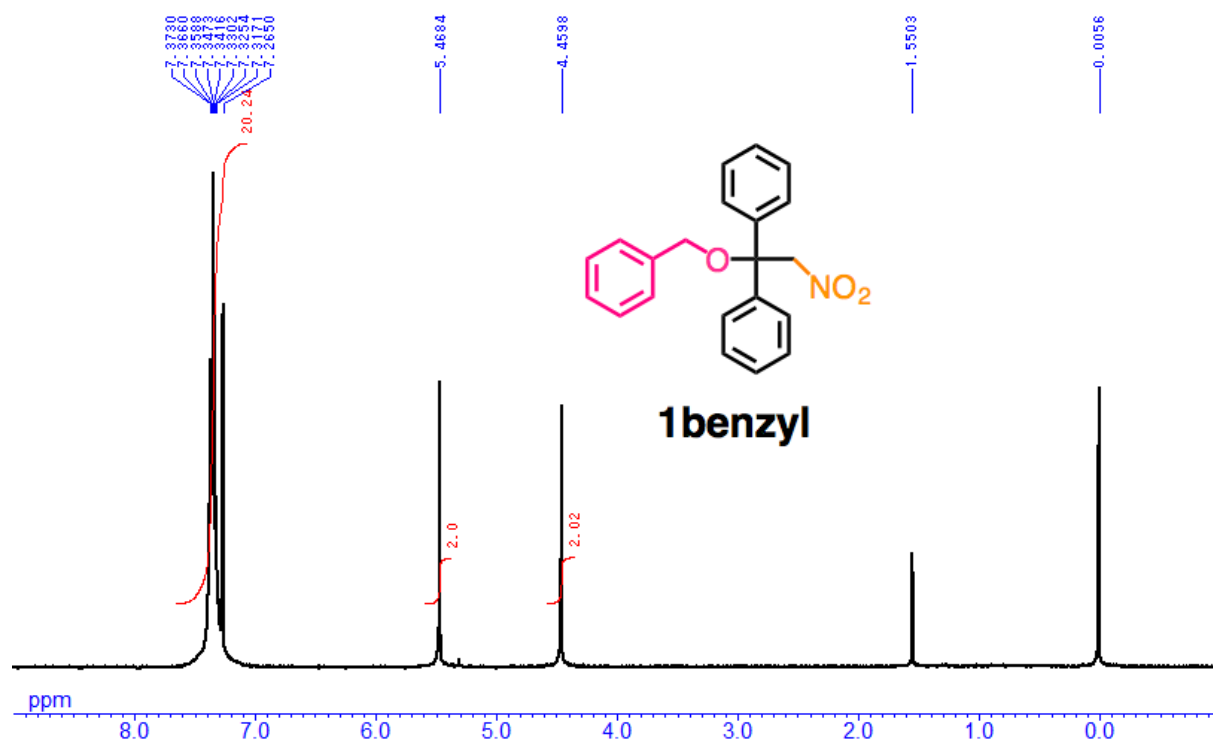


Figure S2-39.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **3f** (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



### 第 3 章

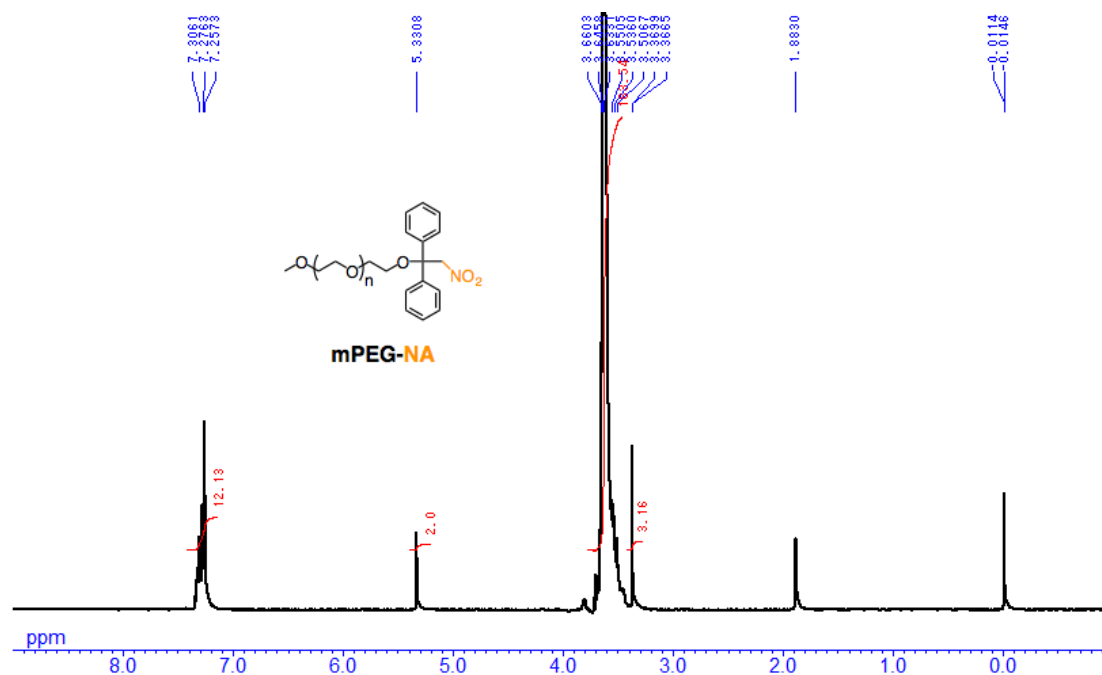


Figure S3-1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of mPEG-NA (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

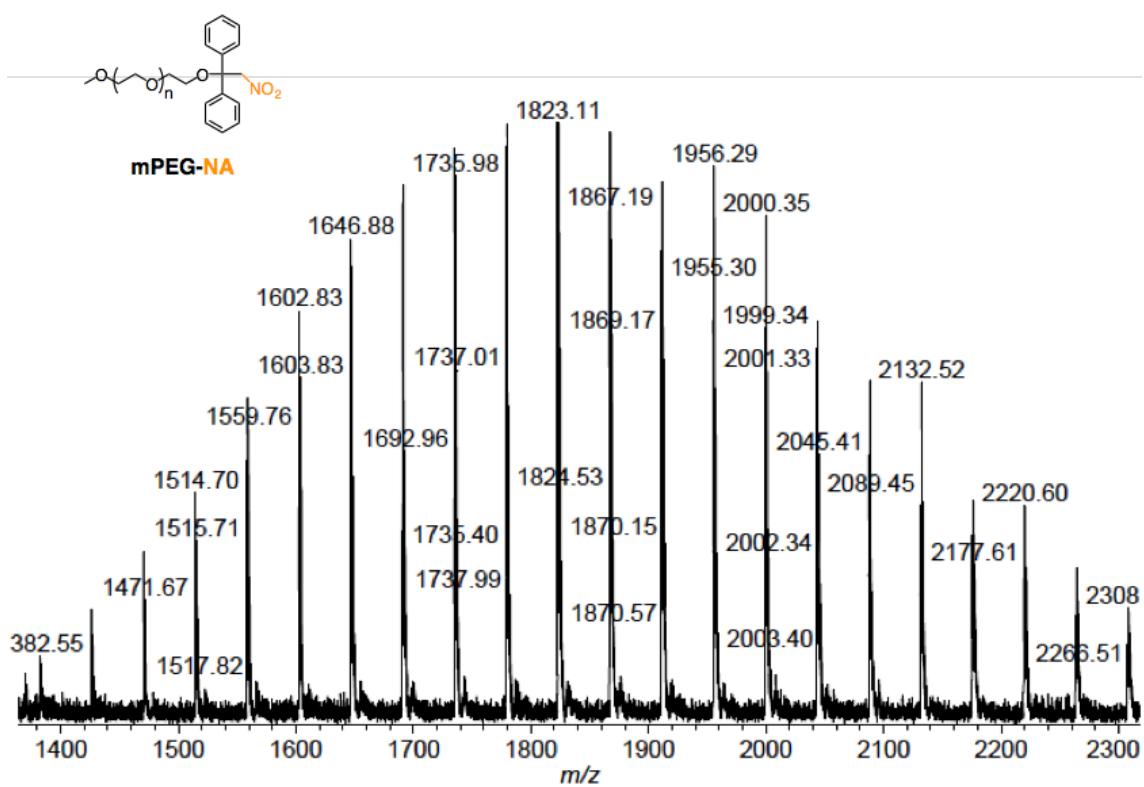


Figure S3-2. MALDI-TOF MS spectrum of mPEG-NA (marix: dithranol)

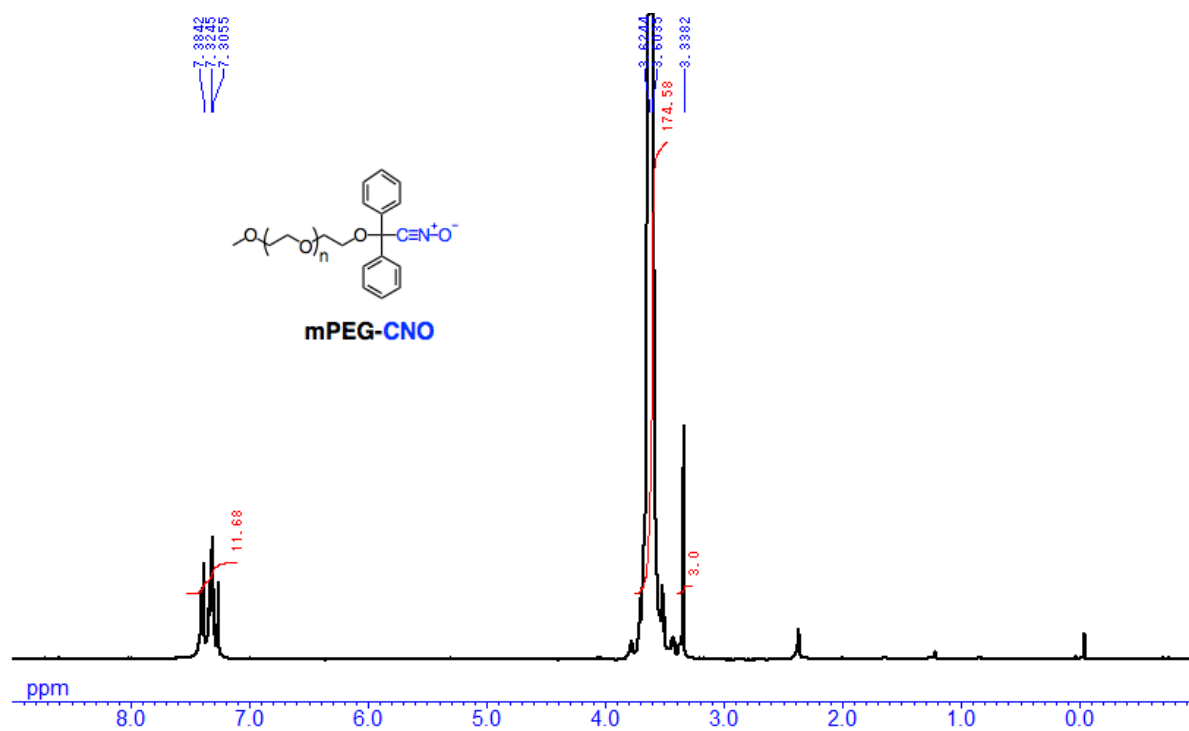


Figure S3-3.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of mPEG-CNO (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

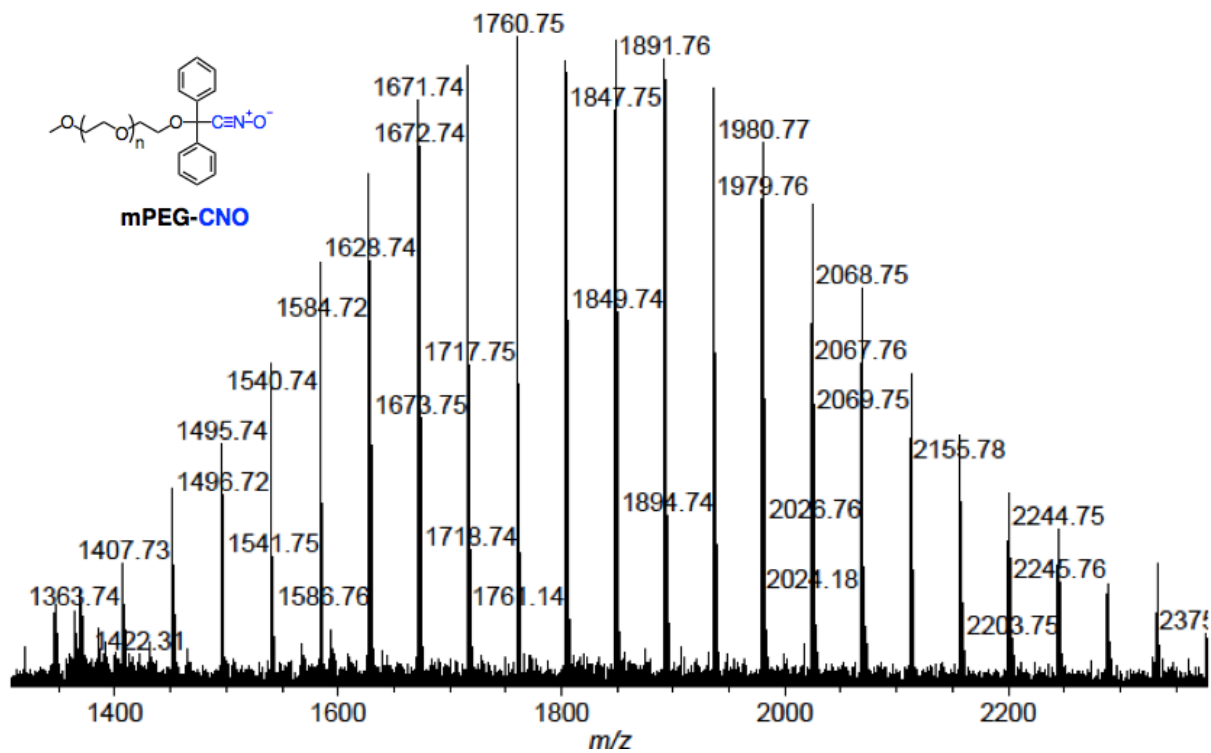


Figure S3-4. MALDI-TOF MS spectrum of mPEG-NA (marix: dithranol)



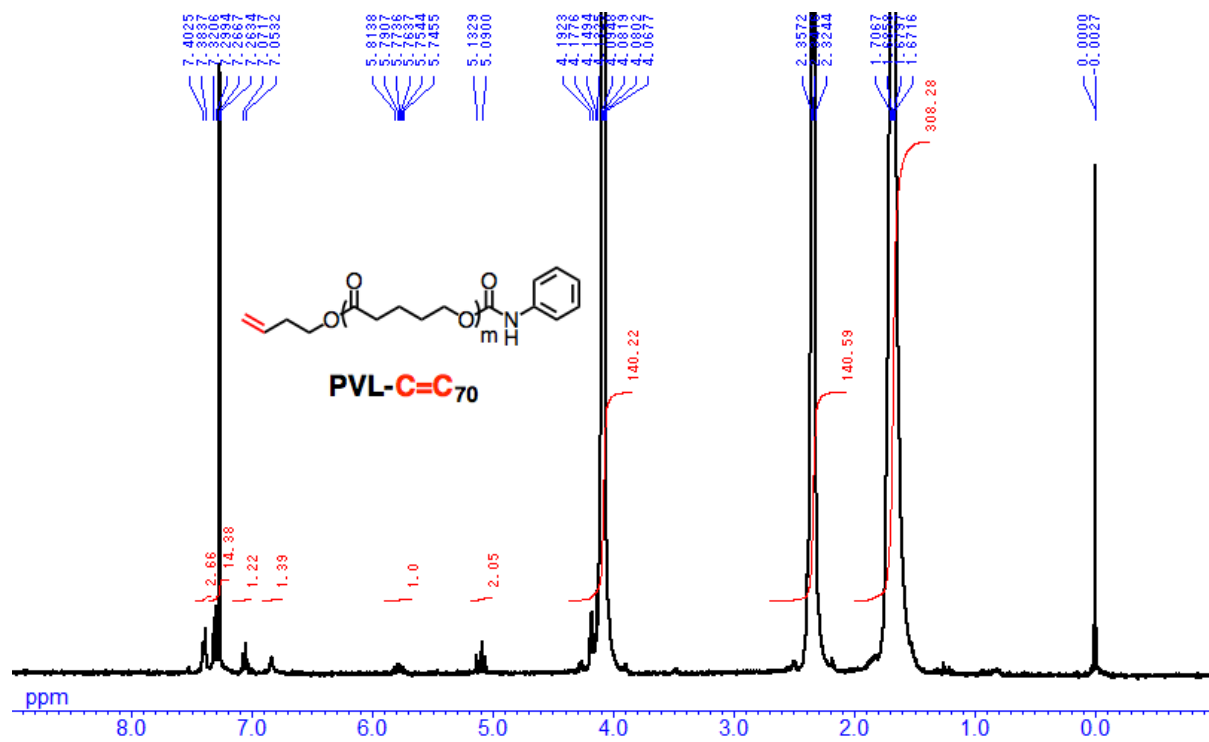


Figure S3-7. <sup>1</sup>H NMR spectrum of PVL-C=C<sub>70</sub> (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

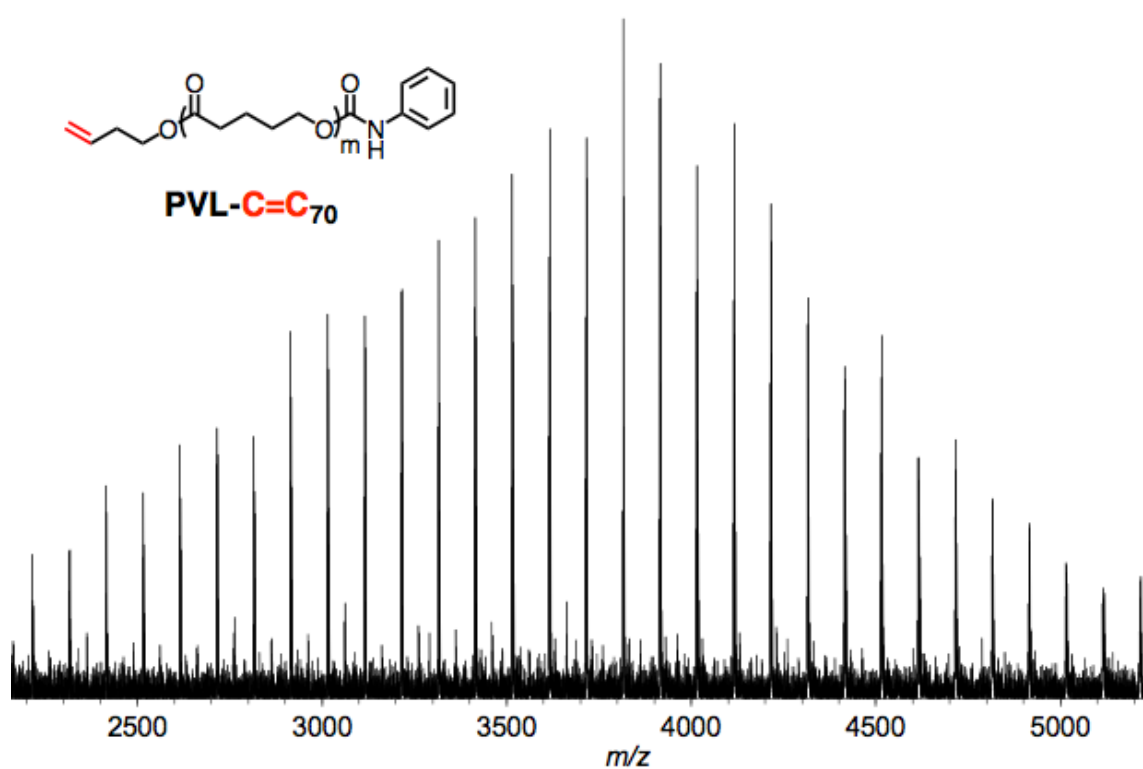


Figure S3-8. MALDI-TOF MS spectrum of PVL-C=C<sub>70</sub> (marix: dithranol)

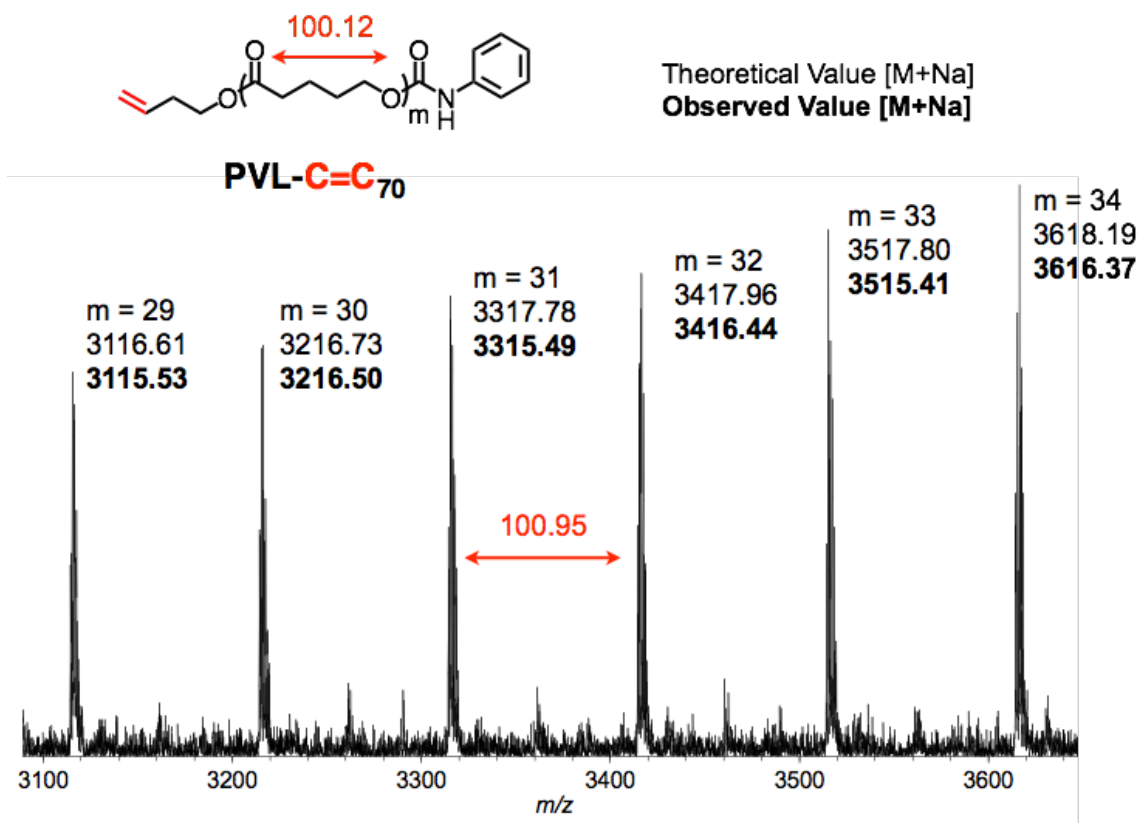


Figure S3-9. MALDI-TOF MS spectrum of PVL-C=C<sub>70</sub> (marix: dithranol)

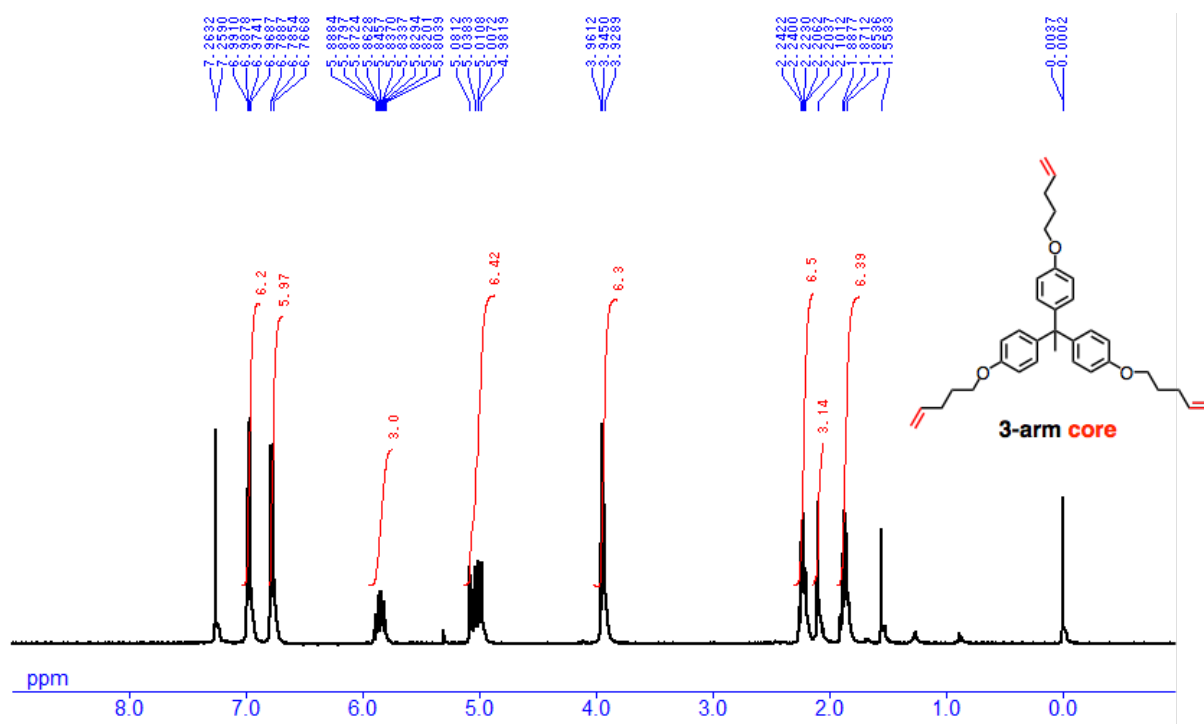


Figure S3-10. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 3-arm core (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

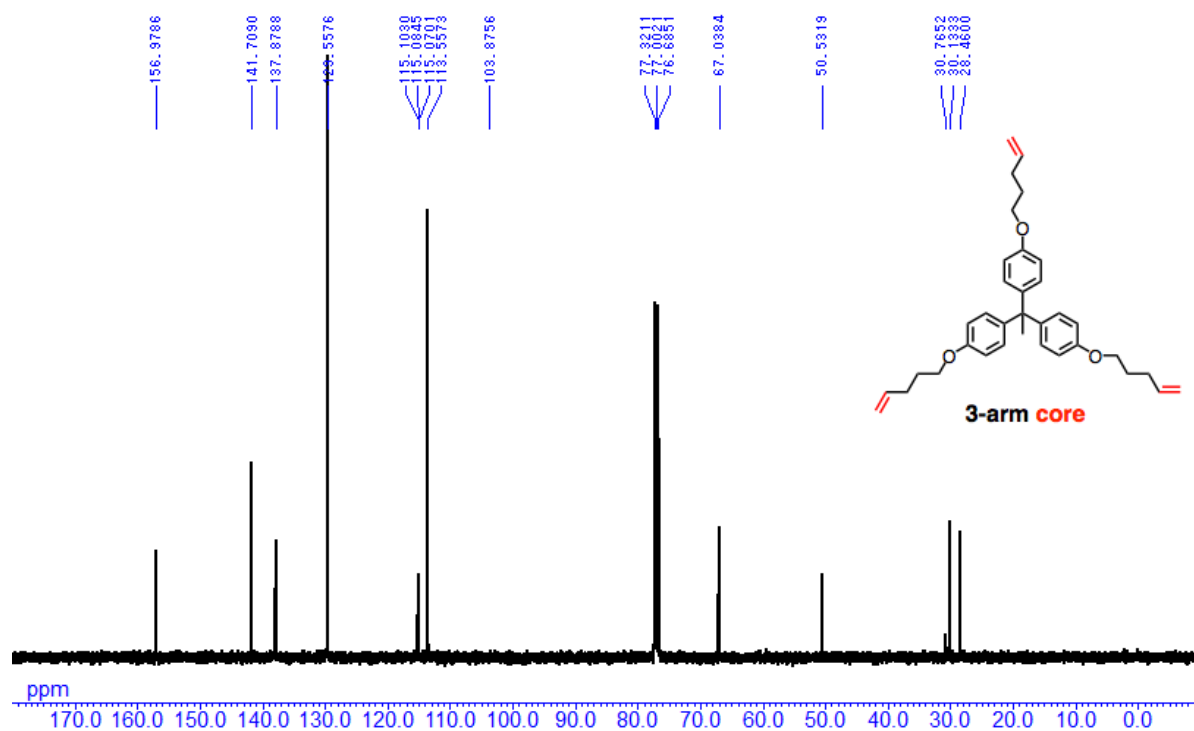


Figure S3-11.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 3-arm core (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

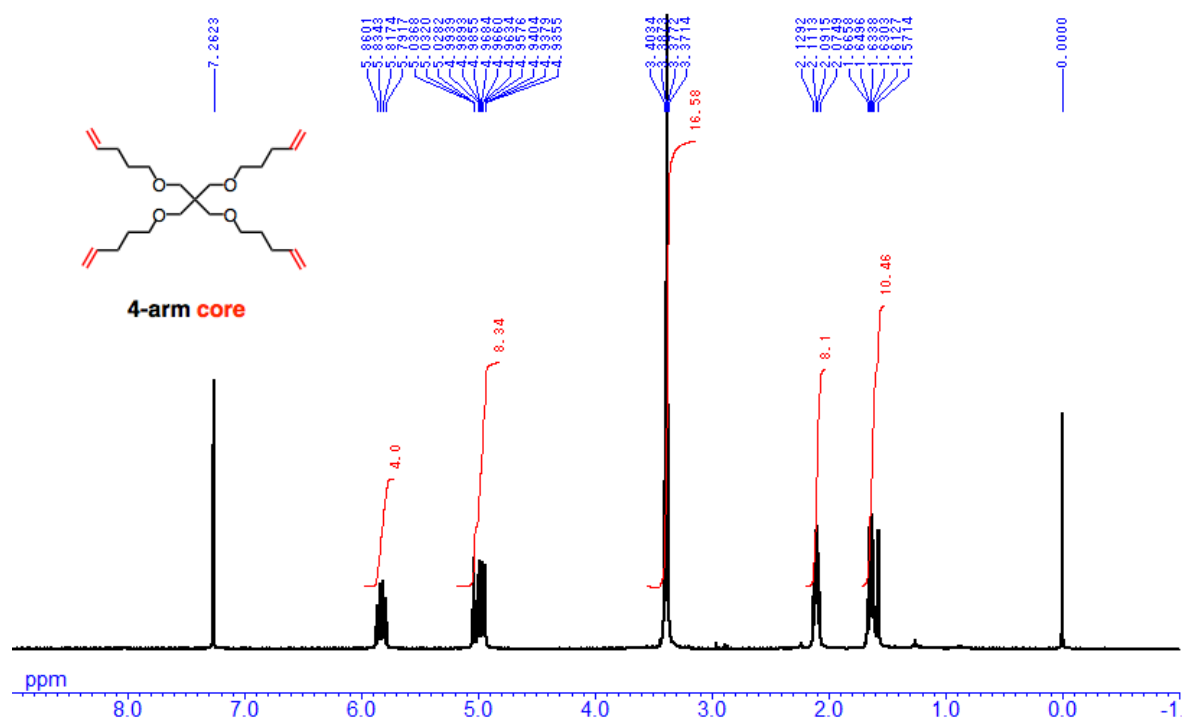


Figure S3-12.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-arm core (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

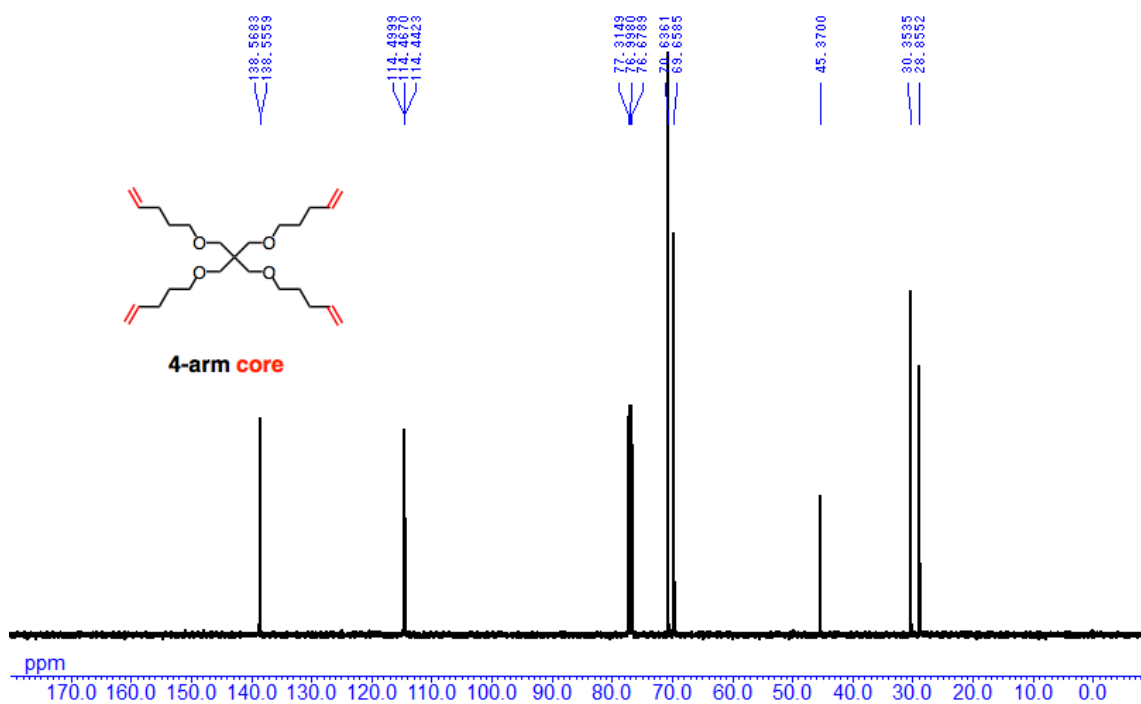


Figure S3-13. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-arm core (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

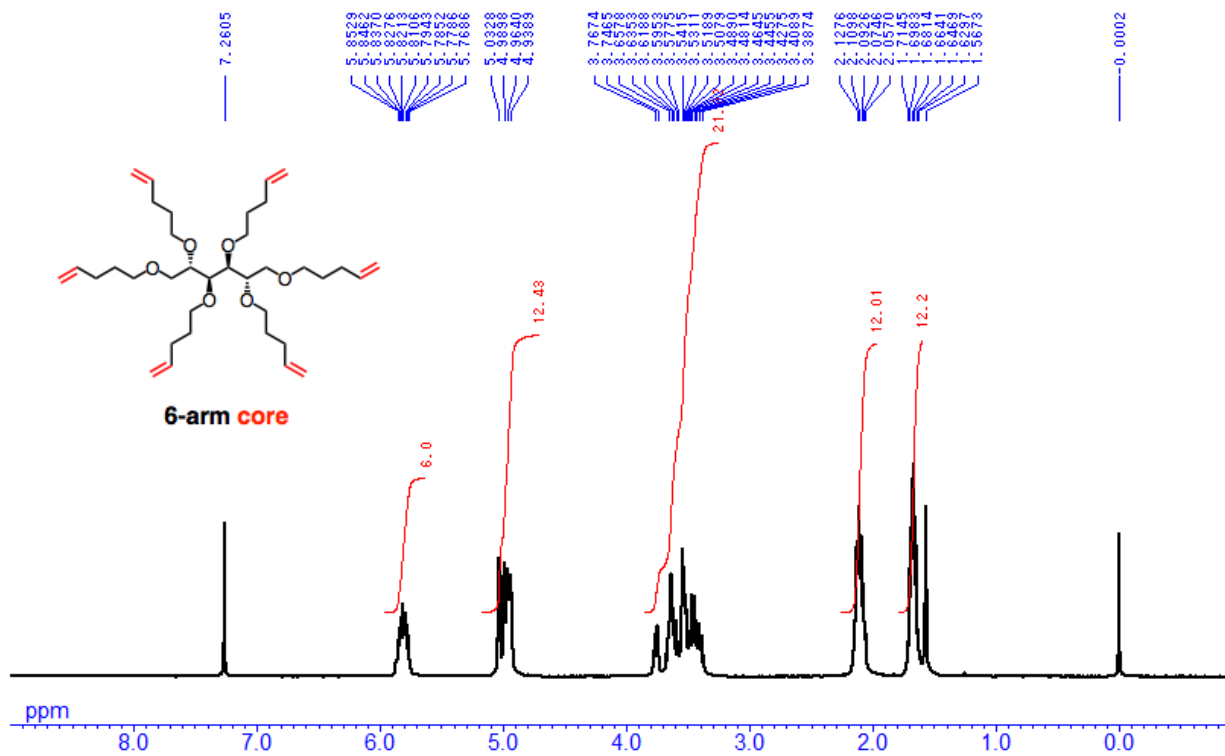


Figure S3-14. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 6-arm core (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)



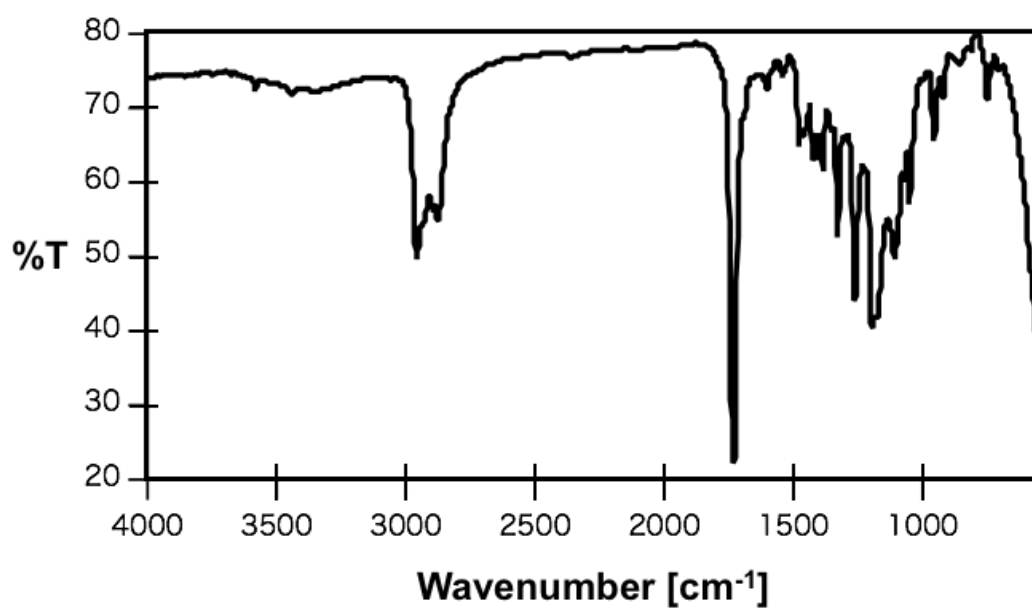


Figure S3-17. FT-IR spectrum of mPEG-*b*-PVL (NaCl)

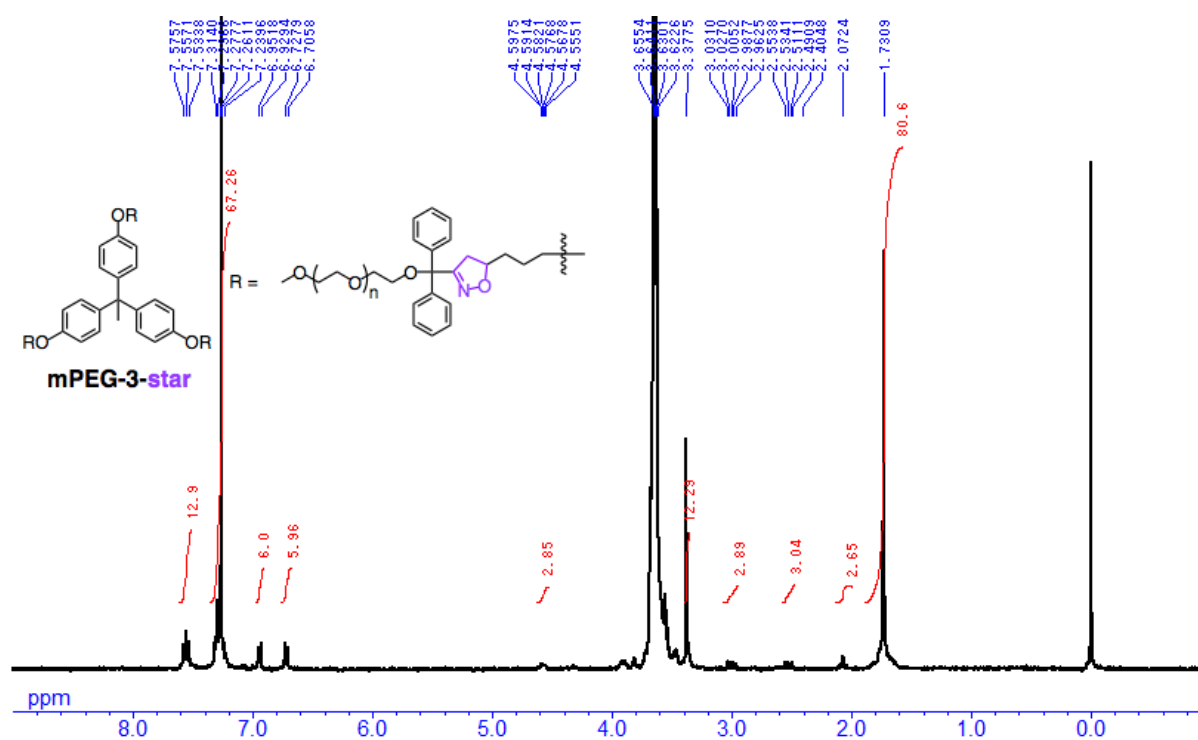


Figure S3-18. <sup>1</sup>H NMR spectrum of mPEG-3 star (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

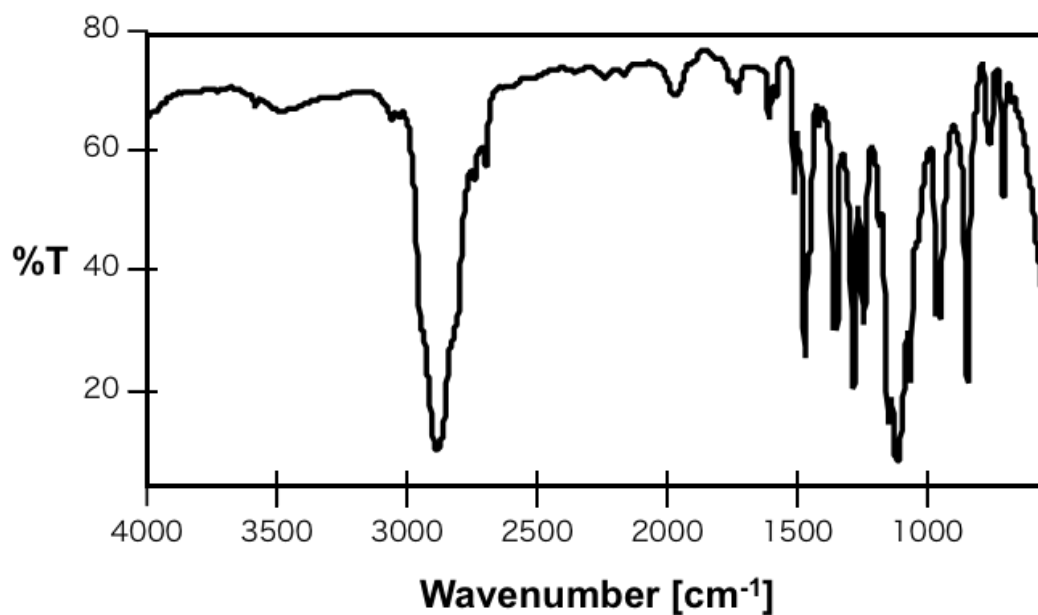


Figure S3-19. FT-IR spectrum of mPEG-3 star (NaCl)

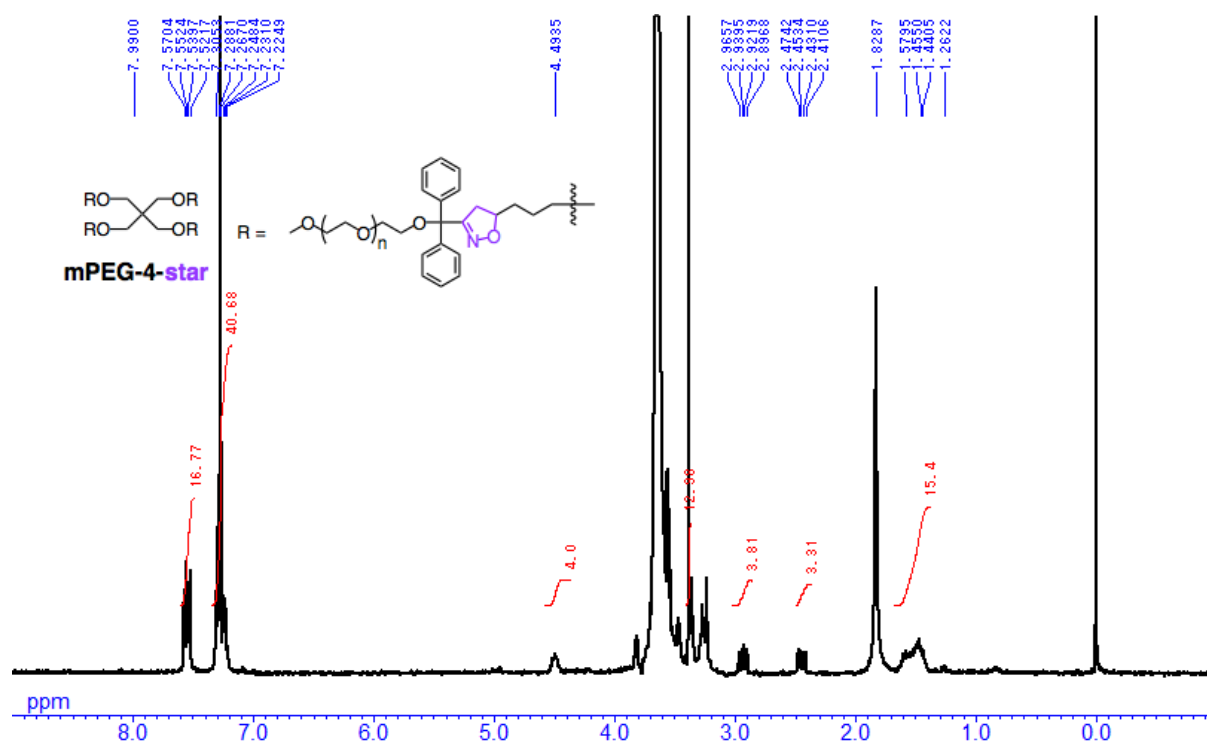


Figure S3-20. <sup>1</sup>H NMR spectrum of mPEG-4 star (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

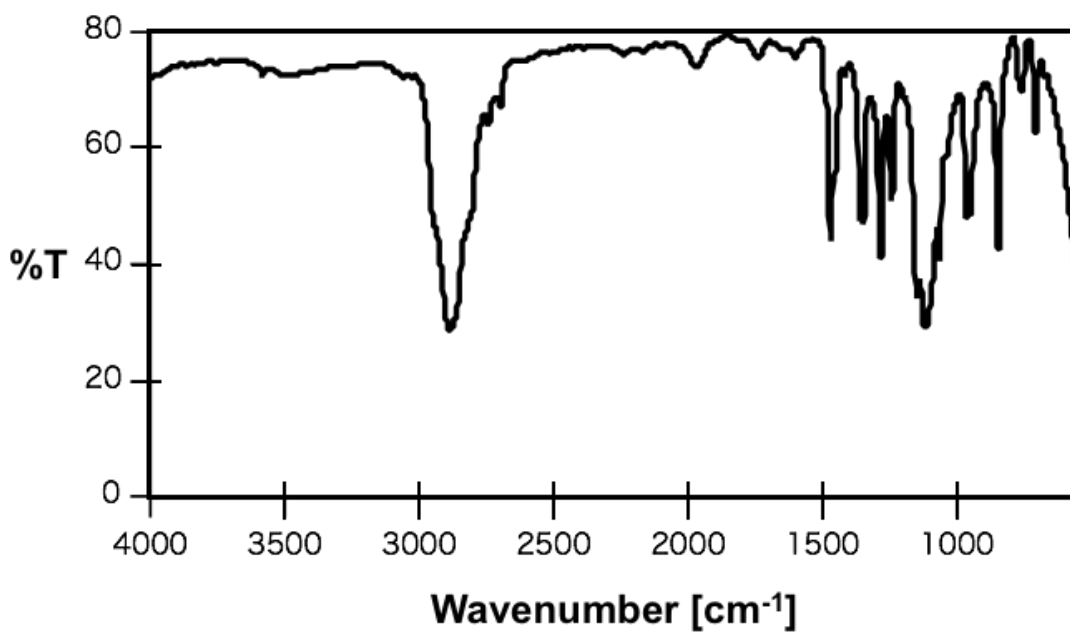


Figure S3-21. FT-IR spectrum of mPEG-4 star (NaCl)

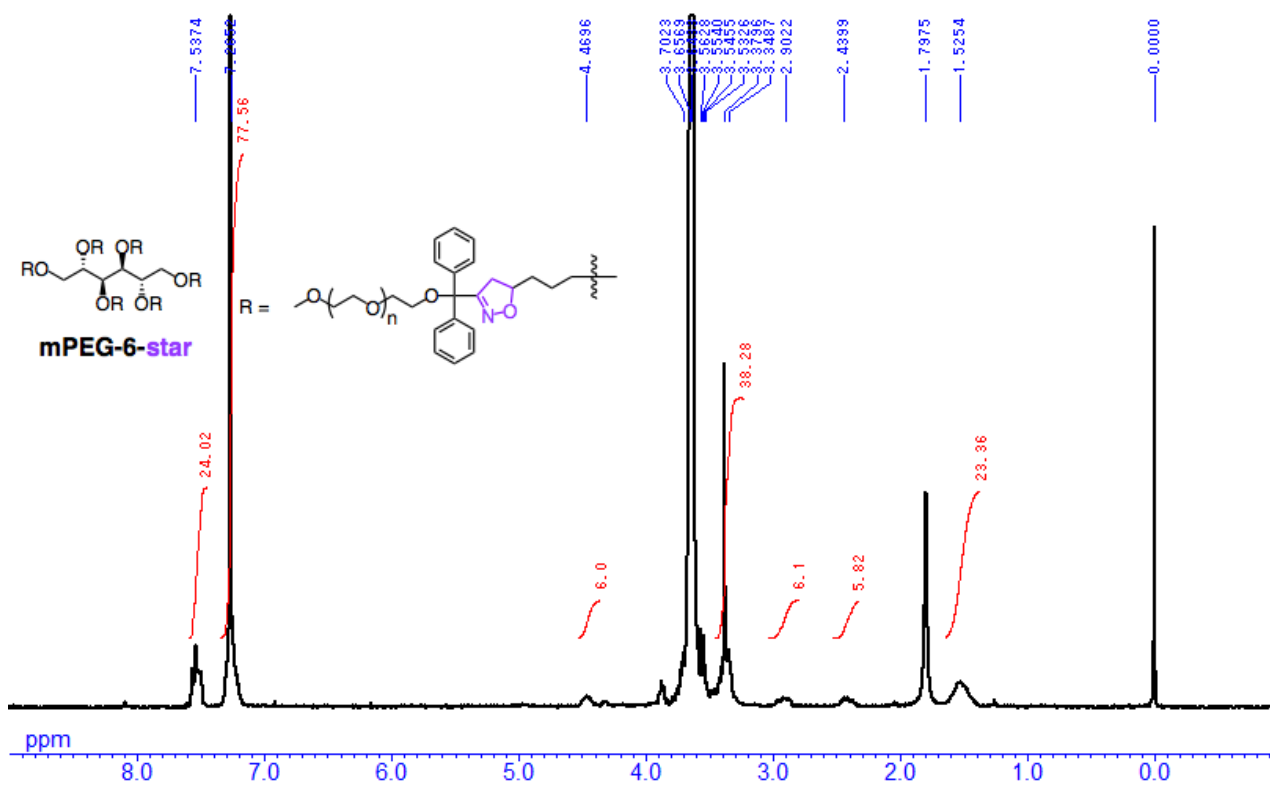
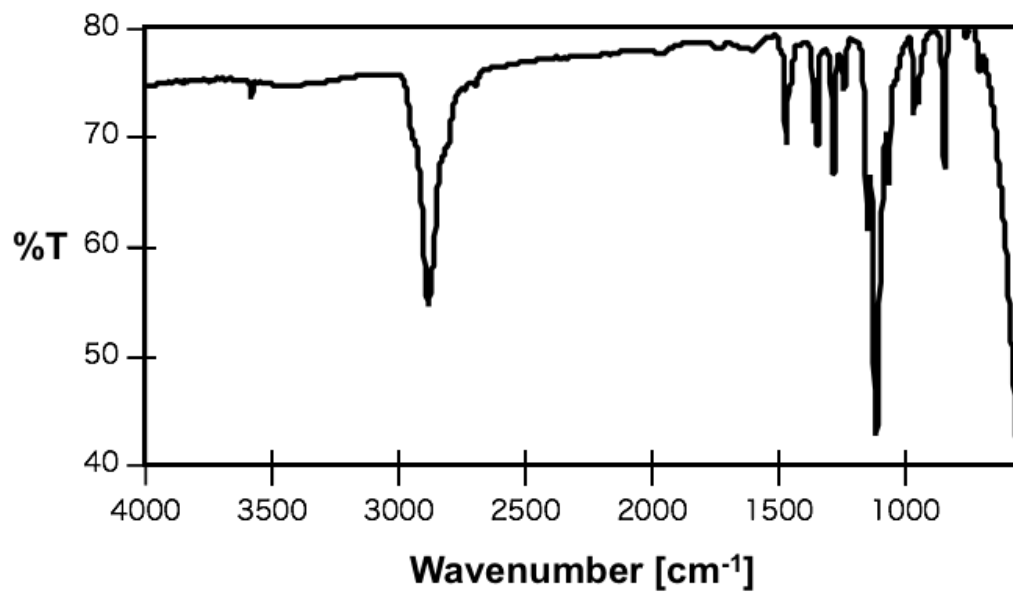


Figure S3-22. <sup>1</sup>H NMR spectrum of mPEG-6 star (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)



**Figure S3-23.** FT-IR spectrum of **mPEG-6 star** (NaCl)

## 第 4 章

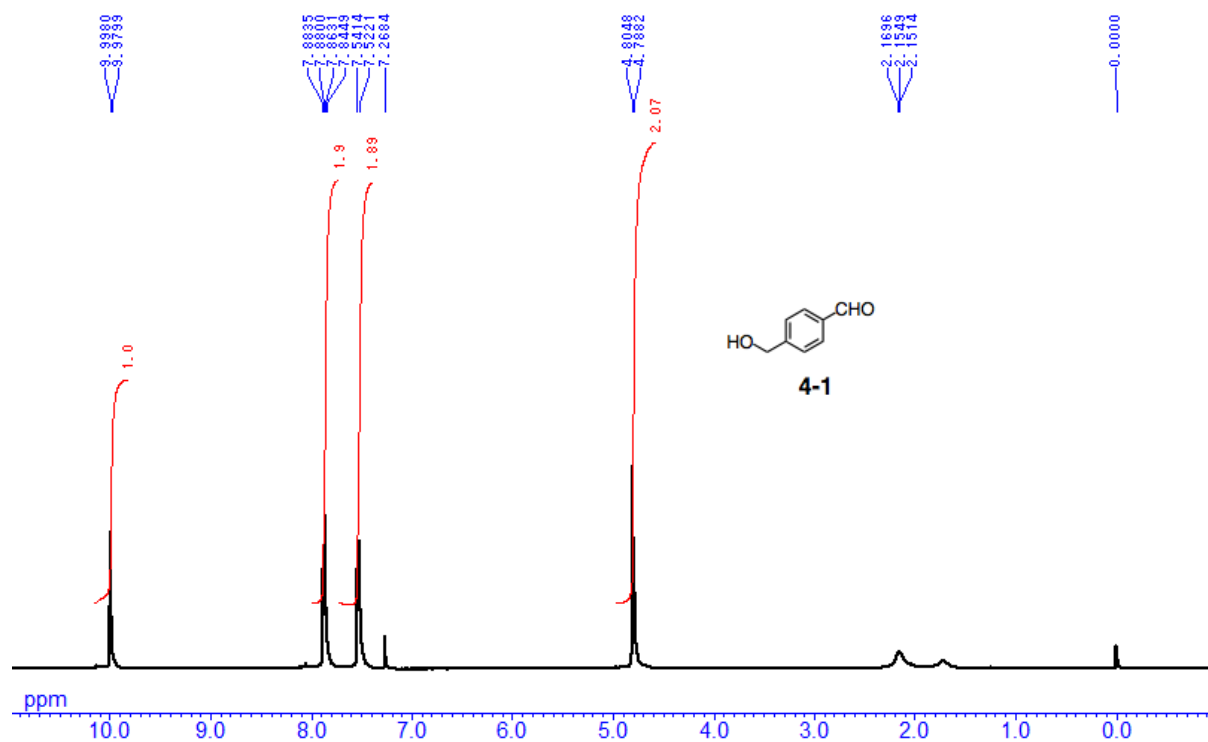


Figure S4-1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-1 (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

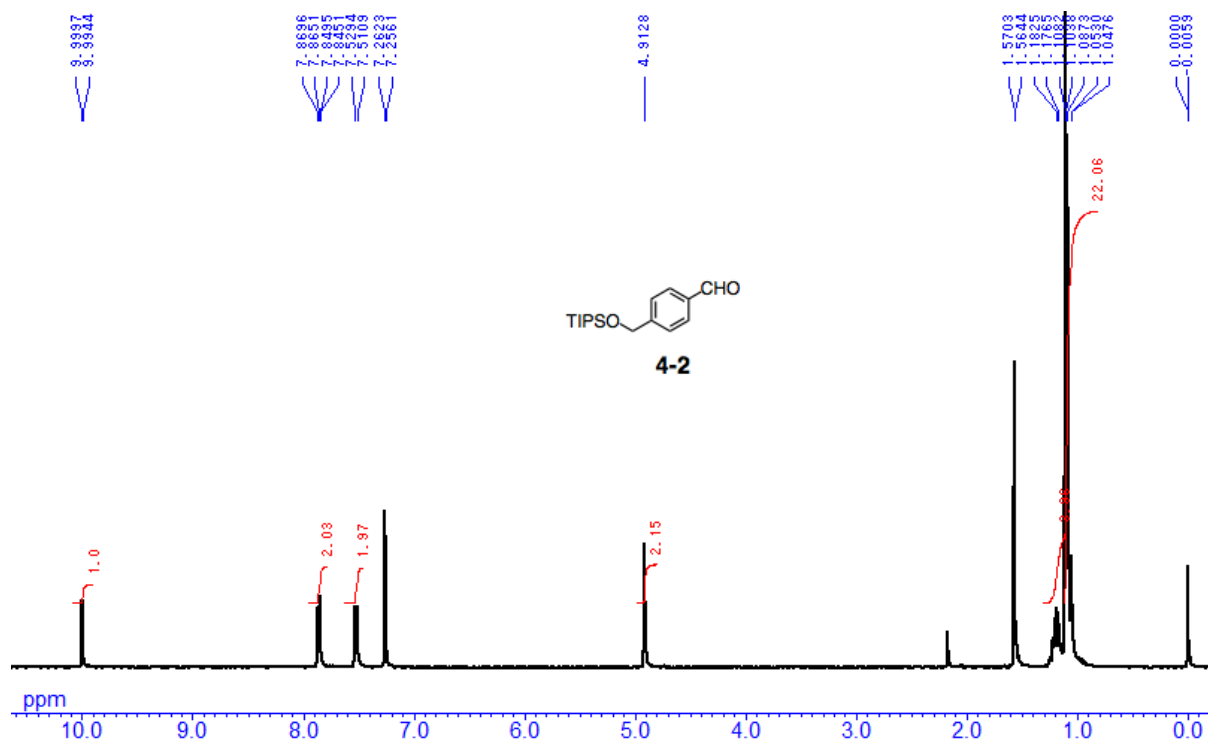


Figure S4-2.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-2 (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )



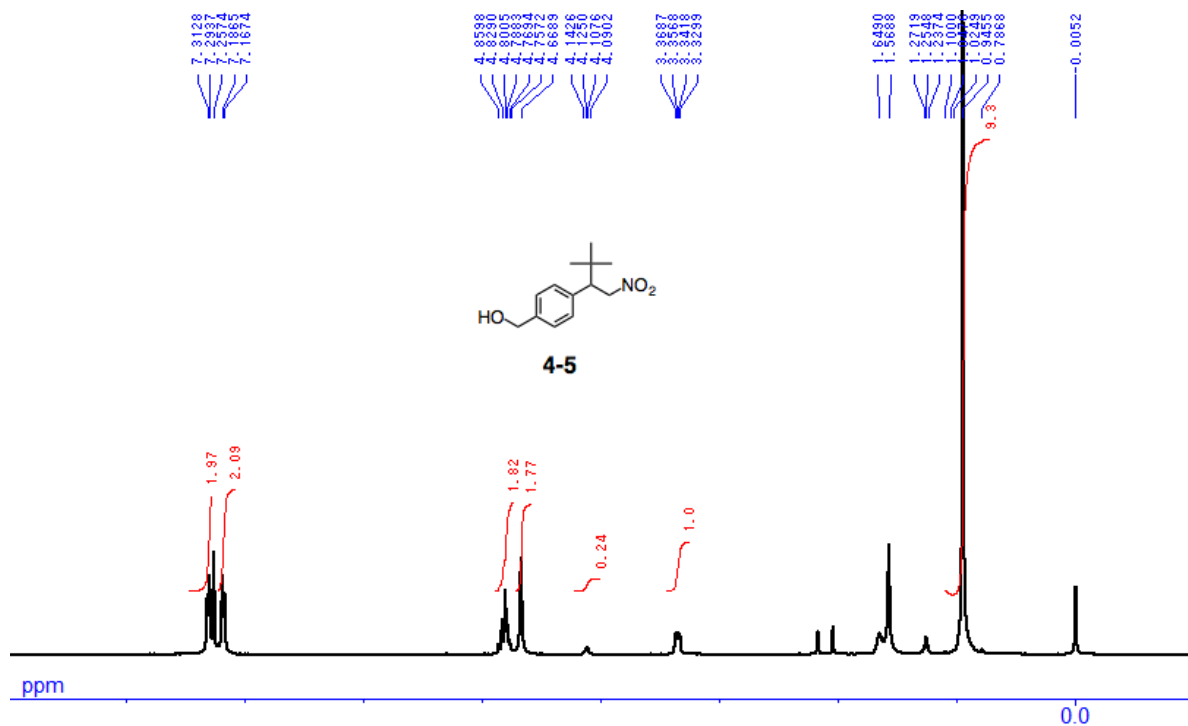


Figure S4-5.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-5 (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

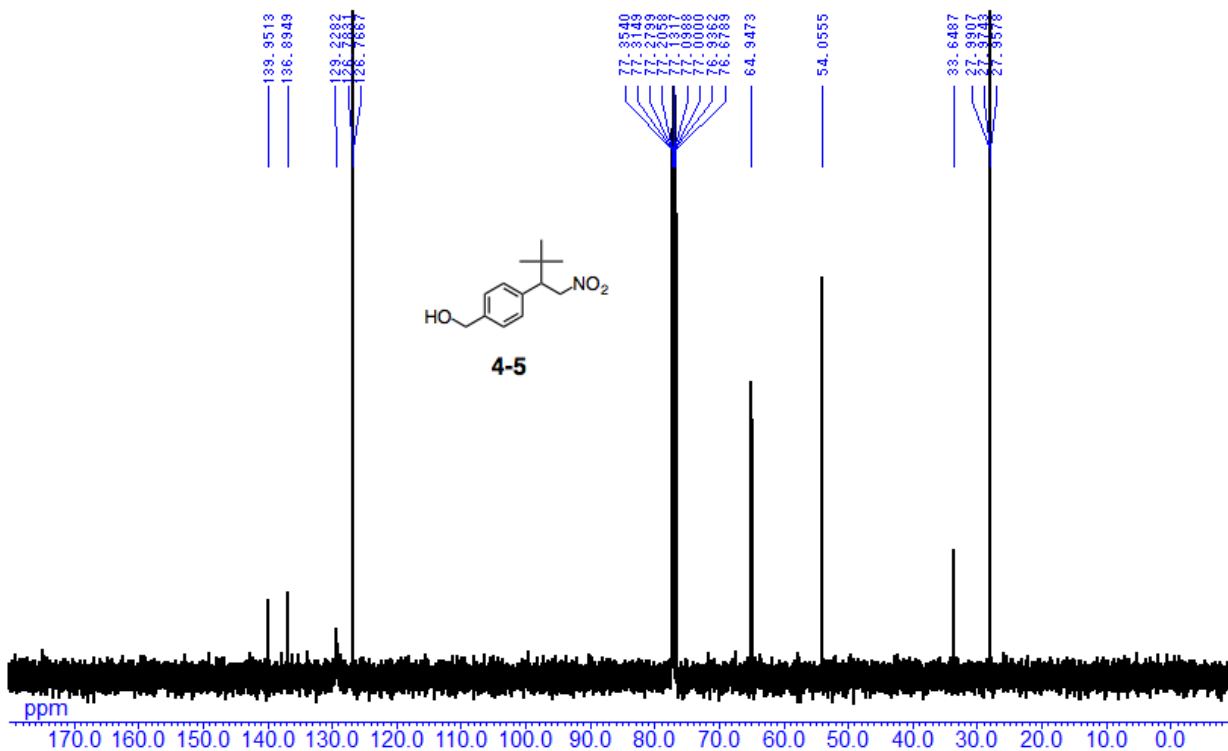


Figure S4-6.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4-5 (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

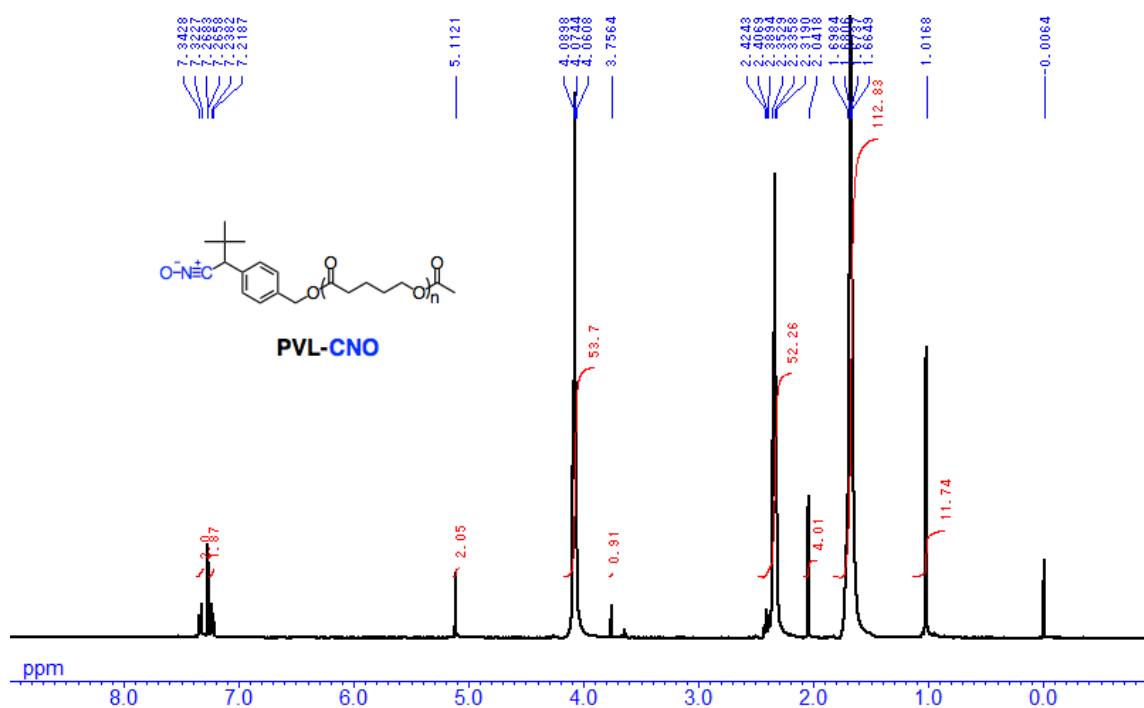


Figure S4-7.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of PVL-CNO (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

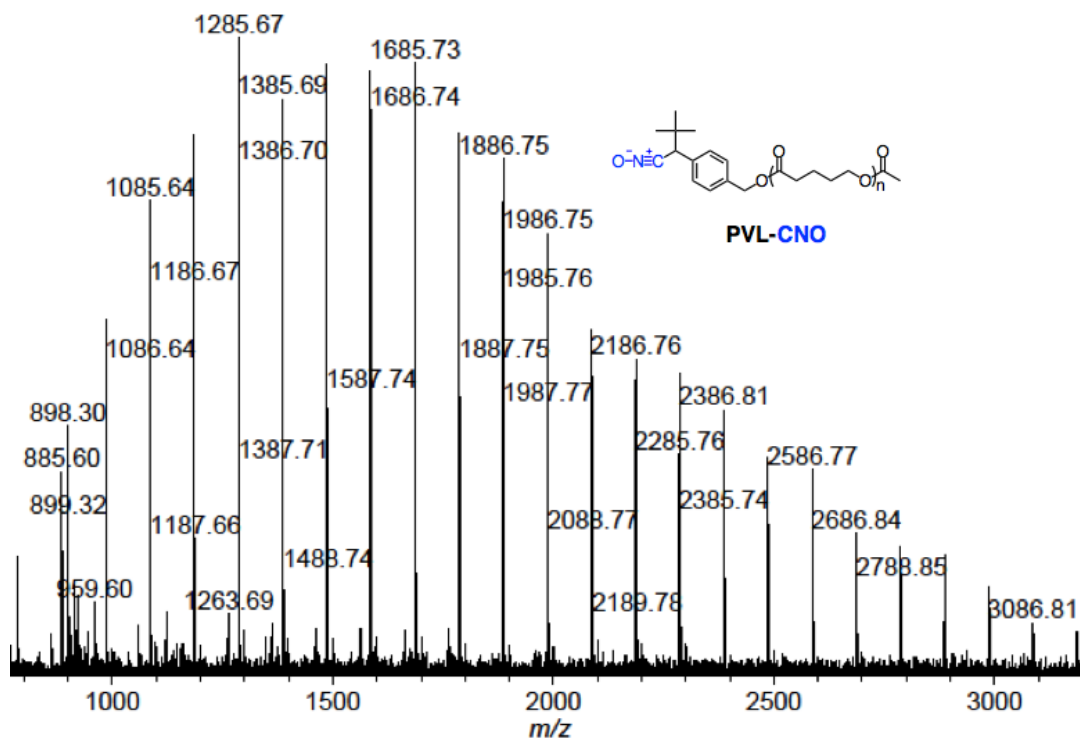


Figure S4-8. MALDI-TOF MS spectrum of PVL-CNO (marix: dithranol)

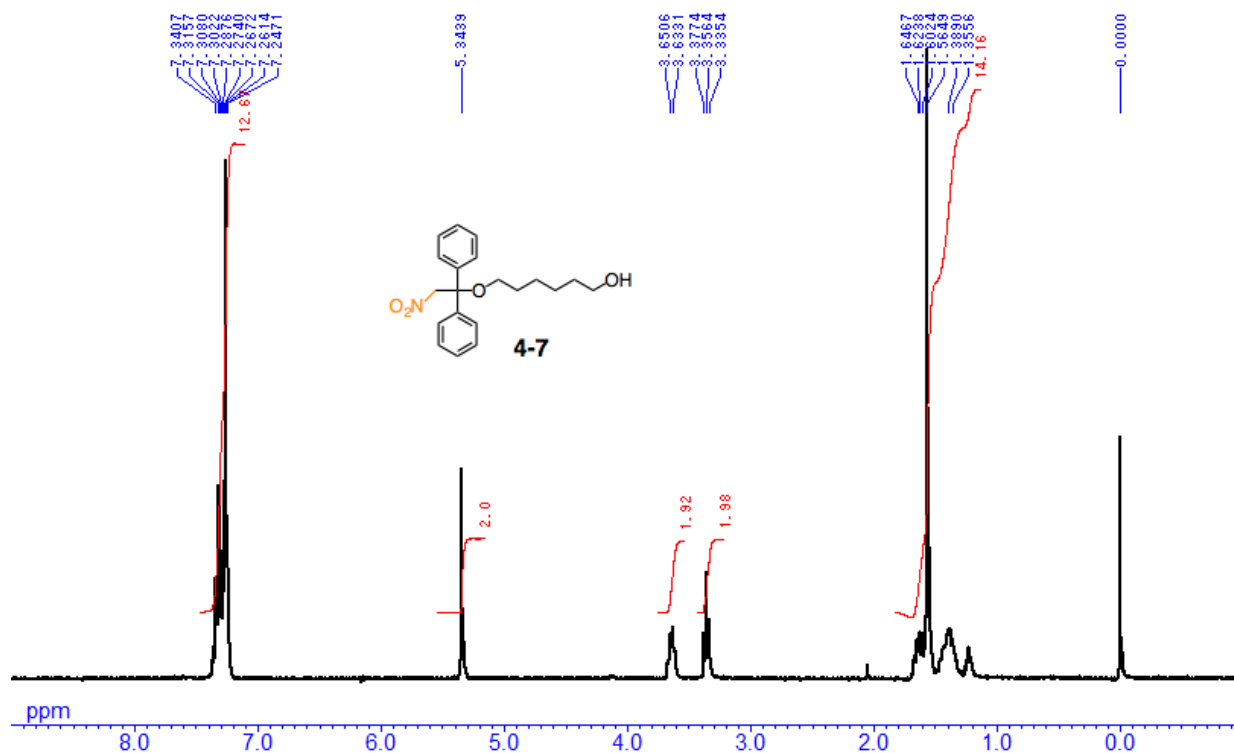


Figure S4-9. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-7 (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

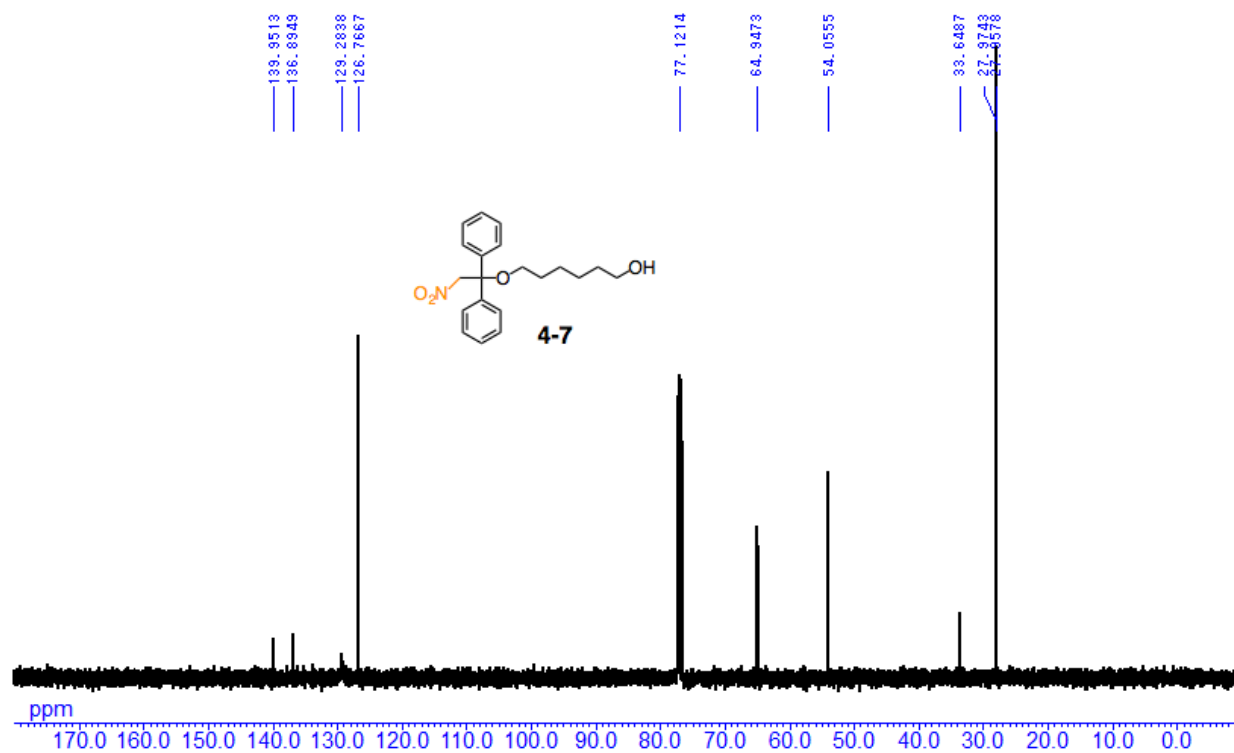


Figure S4-10. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-7 (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

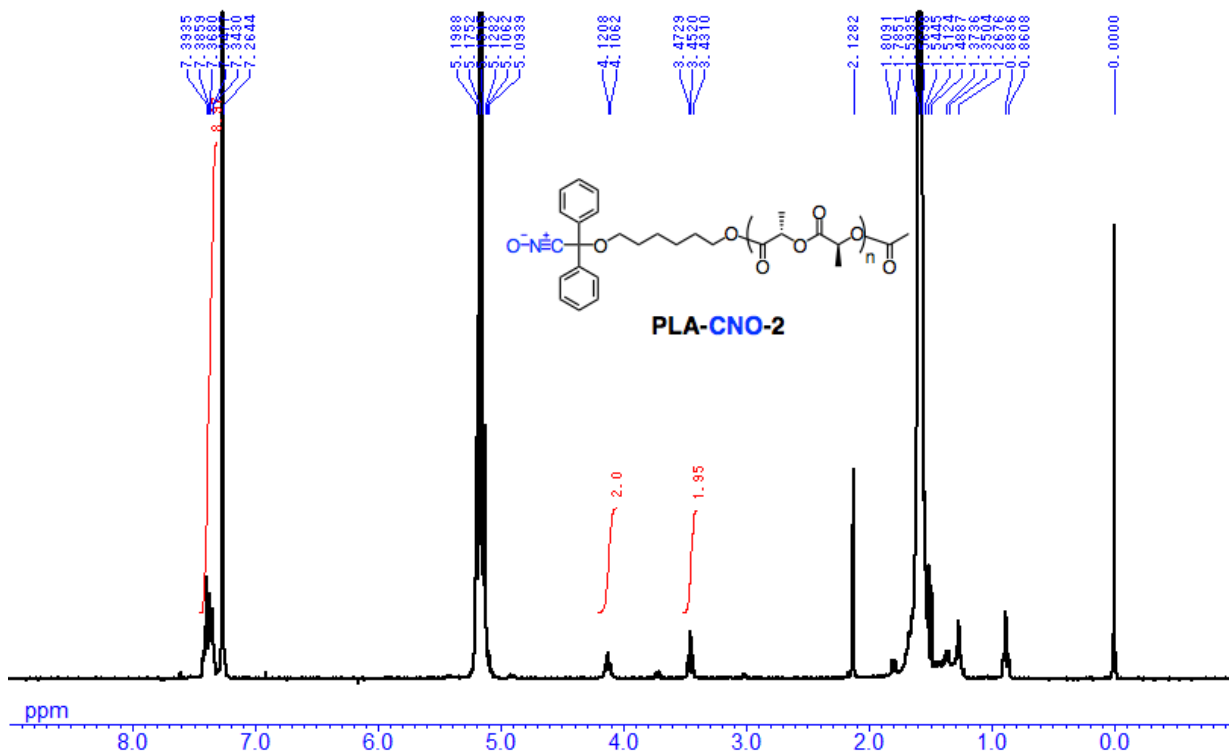


Figure S4-11.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **PLA-CNO-2** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

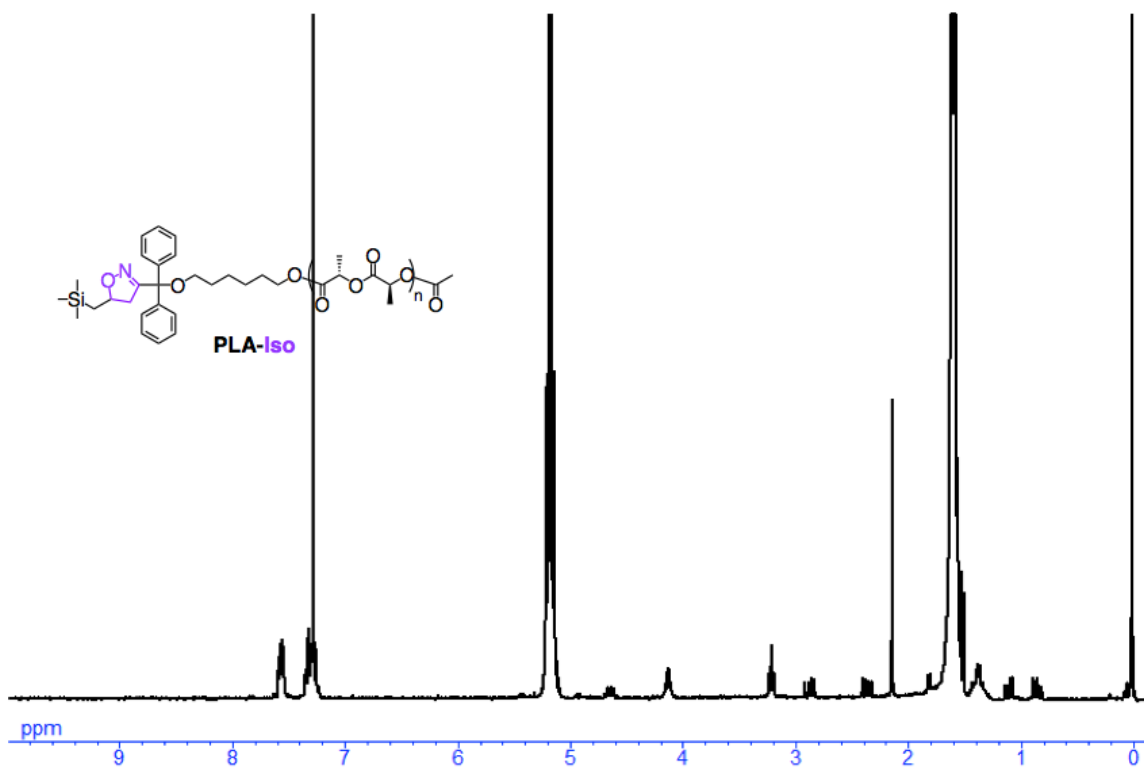


Figure S4-12.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **PLA-Iso** (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

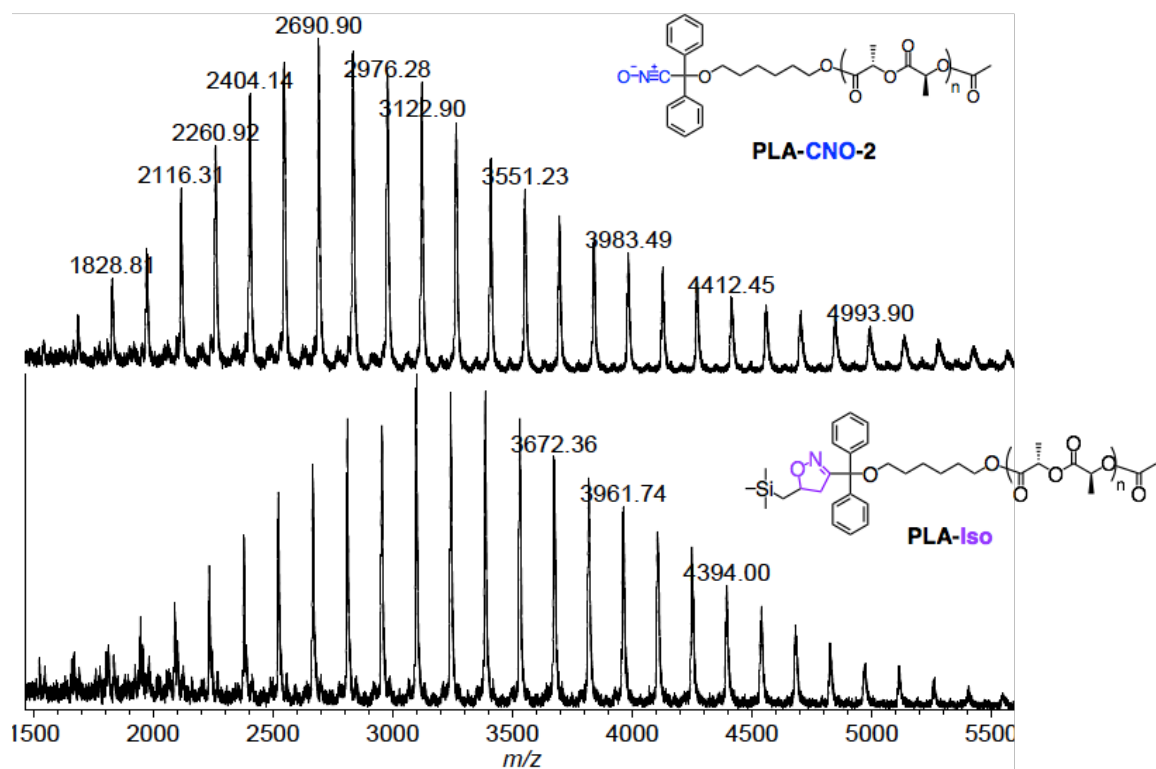


Figure S4-13. MALDI-TOF MS spectra of PLA-CNO and PLA-Iso (marix: dithranol)

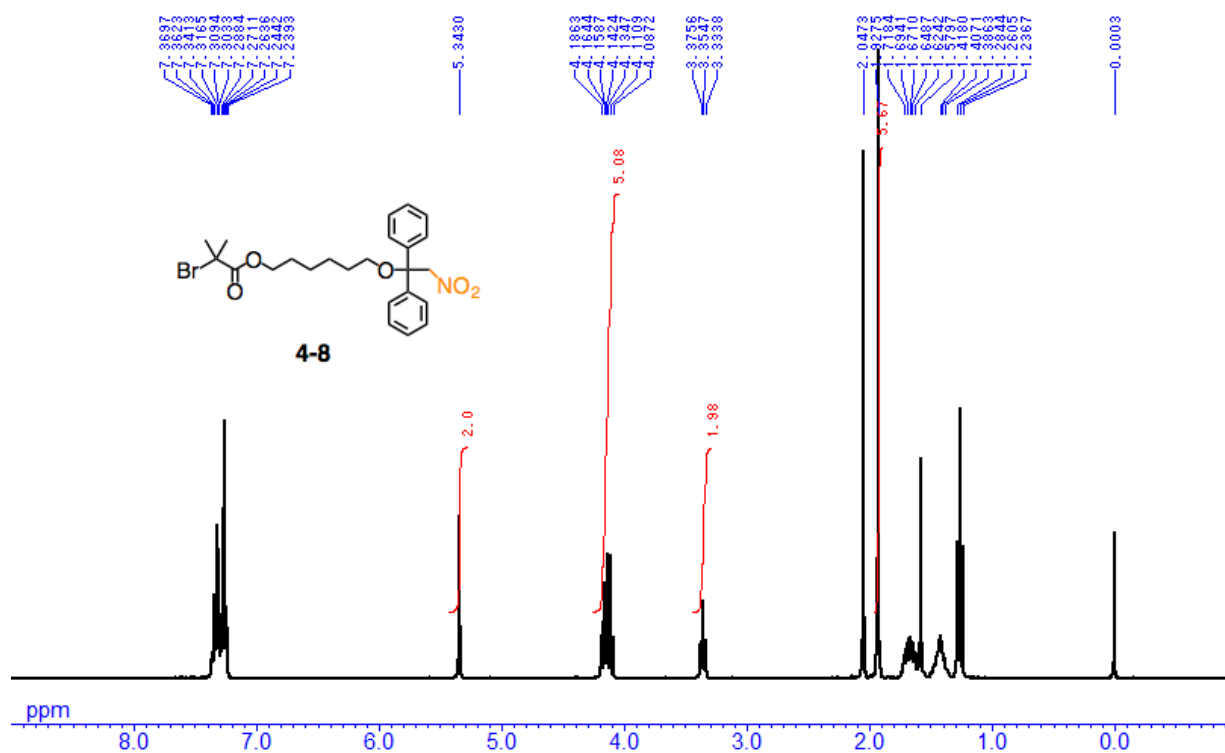


Figure S4-14. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-8 (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

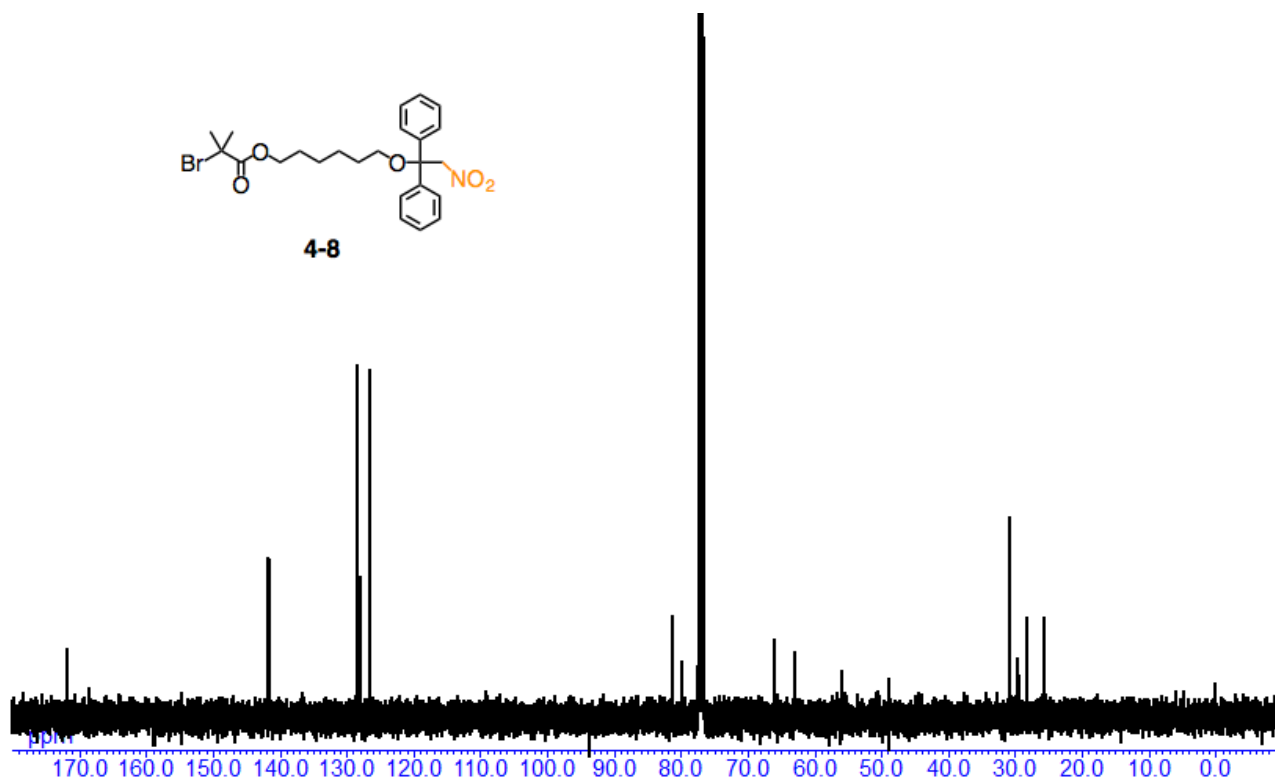


Figure S4-15. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-8 (100 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

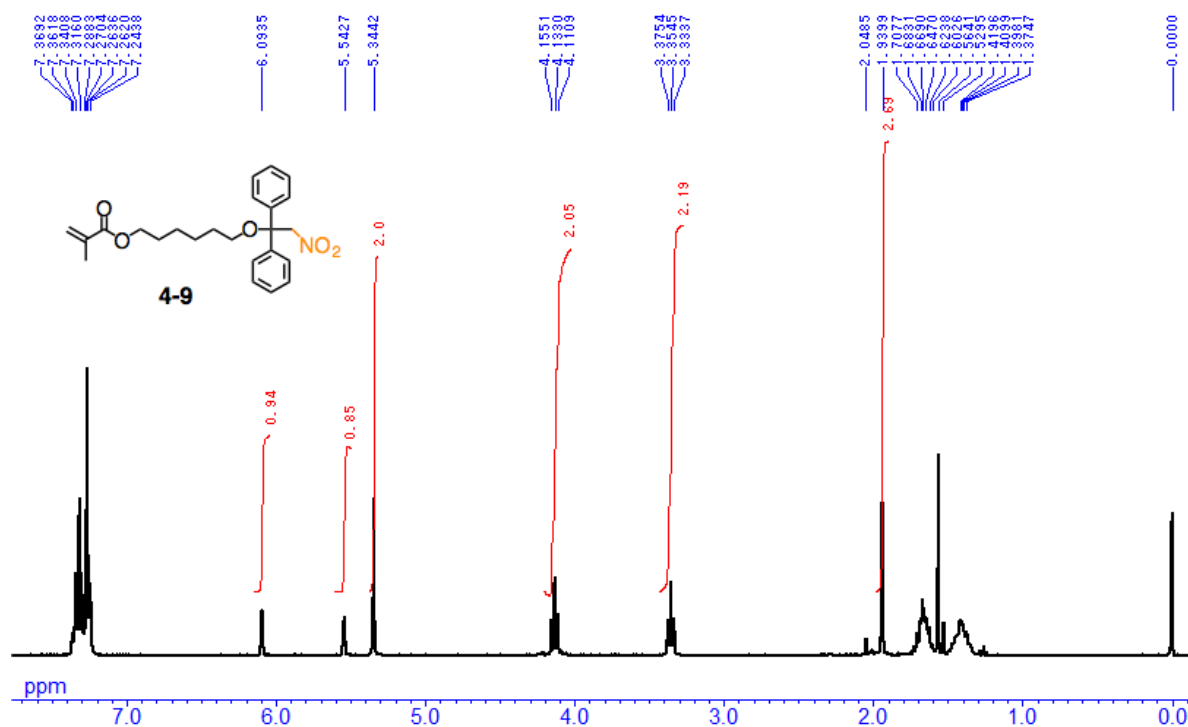


Figure S4-16. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-9 (400 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)

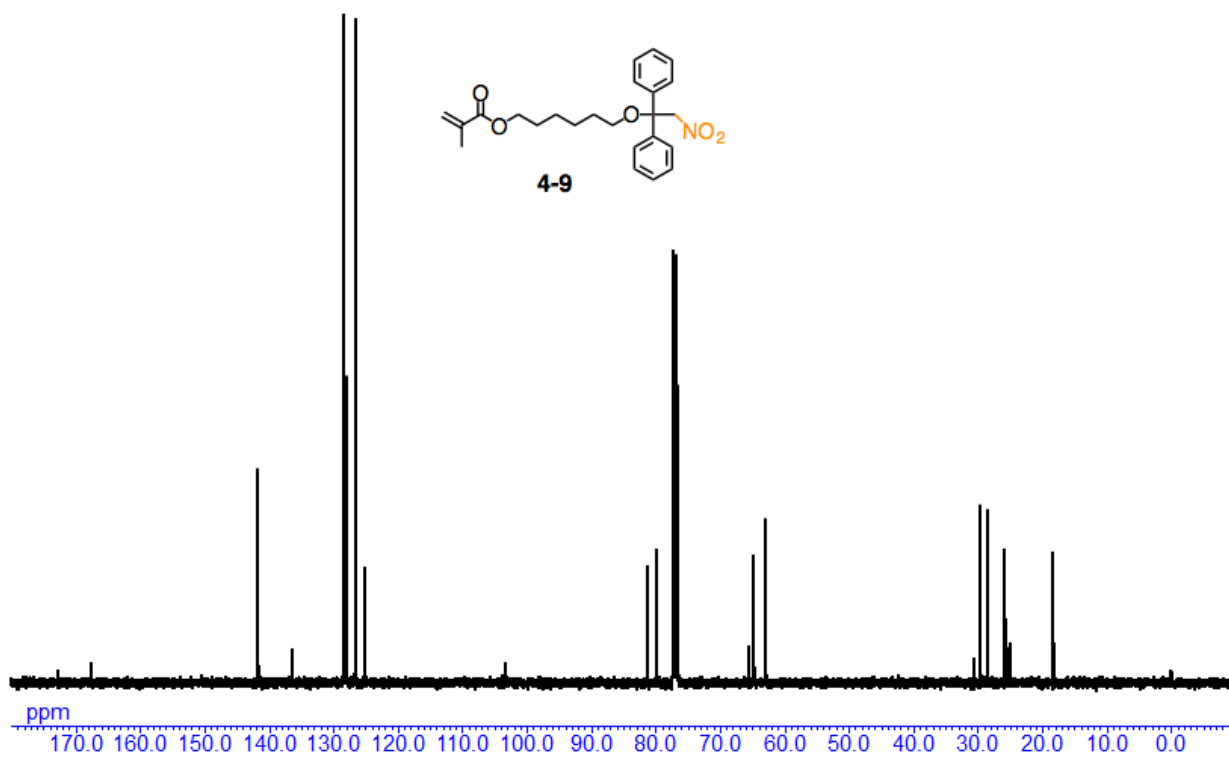


Figure S4-17.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4-9 (100 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )

## 研究業績

### 1. 発表論文

- 1) T. Tsutsuba, H. Sogawa, S. Kuwata and T. Takata 'Kinetically Stabilized Aliphatic Nitrile *N*-Oxides as Click Agents: Synthesis, Structure, and Reactivity', *Chem. Lett.* **2016**, *46*, 315–318. (査読有り、editor's choice)
- 2) T. Tsutsuba, H. Sogawa and T. Takata 'Preparation of a Highly Reactive Polymer Click Reagent, PEG Nitrile *N*-Oxide, and its Application to Block and Star Polymer Synthesis', *Polym. Chem.* **2017**, *in press*. (査読有り)
- 3) T. Tsutsuba, H. Sogawa and T. Takata 'Efficient Synthesis of Polyester-based Polymer Nitrile *N*-Oxide using initiators containing nitroalkane', *in preparation*
- 4) T. Tsutsuba, H. Sogawa and T. Takata 'Synthesis of Polymer Terminal and Multi-Functional Polymer Nitrile *N*-Oxide via the ATRP', *in preparation*

### 本論文に直接関係しない発表論文

- 5) L. Liu, T. Namikoshi, Y. Zang, T. Aoki, S. Hadano, Y. Abe, I. Wasuzu, T. Tsutsuba, M. Teraguchi and T. Kaneko, 'Top-Down Preparation of Self-Supporting Supramolecular Polymeric Membranes Using Highly Selective Photocyclic Aromatization of Cis-Cisoid Helical Poly(phenylacetylene)s in the Membrane State', *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 602–605. (査読有り)
- 6) Y. Zang, K. Nakao, H. Yotsuyanagi, T. Aoki, T. Namikoshi, T. Tsutsuba, M. Teraguchi and T. Kaneko, 'Living-like helix-sense-selective polymerization of an achiral substituted acetylene having bulky substituents', *Polymer*, **2013**, *54*, 1729–1733. (査読有り)
- 7) M. Miyata, T. Namikoshi, Takeshi; L. Liu, Y. Zang, T. Aoki, Y. Abe, Y. Oniyama, T. Tsutsuba, M. Teraguchi and T. Kaneko 'Flexible self-supporting supramolecular polymeric membranes consisting of 1,3,5-trisubstituted benzene derivatives synthesized by highly selective photocyclic aromatization of helical poly(phenylacetylene)s in the membrane state', *Polymer*, **2013**, *54*, 4431–4435. (査読有り)

### 2. 特許

- 1) 特願 2014-047771、「CNO 基（またはその前駆体）を有するモノマー、開始剤」神原將，野口剛，高田十志和，曾川洋光，文字山俊輔，筒場豊和。
- 2) 特願 2016-046367、「ニトリルオキシド化合物」高田十志和，曾川洋光，筒場豊和，高松将平，野口剛，神原將，磯村優仁。

### 3. 学会発表

#### 【国際学会ポスター発表】

1) "A Novel Synthetic Method of Polymer Nitrile *N*-oxide and Application to Catalyst-free Polymer Linking"  
○T. Tsutsuba, H. Sogawa, and T. Takata; Pacifichem, Poster-MACR-668, Nov. 17-22, 2015, Hawaii, Honolulu.

#### 【国内学会口頭発表】

2) ニトロアルカン前駆体による高分子ニトリルオキシドの新合成法

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 95 回春季年会 3B1-33 日本大学 千葉 2015/3/25

3) 高分子ニトリルオキシドを用いた効率的無触媒高分子連結法

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 95 回春季年会 3B1-04 日本大学 千葉 2015/3/25

4) Synthesis of Polymer Nitrile *N*-Oxides and Application of Catalyst-free Polymer Linking

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 64 回高分子学会年次大会 3M-16 札幌コンベンションセンター 北海道 2015/5/28

5) Synthesis of Polymer Nitrile *N*-Oxides directed toward Efficient Catalyst-free Polymer Linking

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 96 回春季年会 2B5-42 同志社大学 京都 2016/3/25

6) Synthesis of Kinetically Stabilized Nitrile *N*-oxides from Nitroalkane Precursors and Effect of Substituent on the Reactivity

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 96 回春季年会 2F6-52 同志社大学 京都 2016/3/25

7) ラジカル重合による高分子ニトリル-*N*-オキシドの合成とクリック反応

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 65 回高分子学会年次大会 1C10 神戸国際会議場・展示場 神戸 2016/5/25

8) 高分子ニトリル-*N*-オキシドを用いた効率的な無触媒、無溶媒高分子連結

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 65 回高分子討論会 2D09 神奈川大学 神奈川 2016/9/15

9) Synthesis of Polymer Nitrile *N*-Oxides Directed to Fabrication of Sophisticated Polymer Architecture

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 97 回春季年会 慶応大学 東京 (予定)

#### 【国内学会ポスター発表】

10) 高分子ニトリル-*N*-オキシドを用いる無触媒、無溶媒高分子連結

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 64 回高分子討論会 1Pe001 東北大学 宮城 2015/9/15

11) 多官能ニトリル-*N*-オキシドを用いた高分子の無触媒修飾及び架橋

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 65 回ネットワークポリマー講演討論会 ポ-23 新潟大学 2015/10/7

12) 高分子ニトリル-*N*-オキシドを用いる無触媒・無溶媒でのブロック及びスターポリマーの合成

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 5 回 CSJ 化学フェスタ P2-099 タワーホール船堀 東京 2015/10/13

13) 高分子末端ニトリル-*N*-オキシドの合成と効率的な無触媒、無溶媒高分子連結

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 帝人 21 世紀フォーラム P-16 大崎ブライトコアホール 東京 2016/1/30

14) 高分子ニトリル-*N*-オキシドの無触媒、無溶媒のクリック反応による効率的高分子連結

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 4 回東京 2 3 区地区懇話会 上智大学 2016/3/11

15) 新規クリック反応剤ニトリル-*N*-オキシドの反応性に及ぼす構造効果

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 27 回基礎有機化学討論会 2P149 広島国際会議場 2016/9/2

16) 二官能性脂肪族ニトリル-*N*-オキシドによる無触媒クリック重合

○筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 第 66 回高分子学会年次大会 幕張メッセ 千葉 (予定)

#### 発表者ではない学会発表

17) アミノ酸含有ニトリル-*N*-オキシドの合成と効率的無触媒 1,3-双極子付加環化反応

○高松将平・筒場豊和・曾川洋光・高田十志和; 日本化学会第 96 回春季年会 2B5-41 同志社大学 京都 2016/3/25

18) アミノ酸含有ニトリル-*N*-オキシドの合成とクリック反応

○曾川洋光・高松将平・筒場豊和・高田十志和; 第 65 回高分子学会年次大会 1C11 神戸国際会議場・展示場 神戸 2016/5/25

19) ニトロアルカン構造を有する重合開始剤を活用した高分子ニトリル-*N*-オキシドの合成と無触媒高分子連結

○曾川洋光・筒場豊和・高松将平・高田十志和; 第 65 回高分子討論会 3C13 神奈川大学 神奈川 2016/9/16

20) ニトリル-*N*-オキシド連結材を用いたネットワークポリマー合成

○曾川洋光・筒場豊和・谷美紗子・高田十志和; 第 66 回ネットワークポリマー講演討論会 ポ-03 千葉大学 2016/10/19

21) Synthesis and Catalyst-free Click Reaction of Nitrile *N*-Oxide-functionalized Polymers

○H. Sogawa, T. Tsutsuba, S. akamatsu, The 11th SPSJ International Polymer Conference, Poster-15B19, Nov. 13-16, 2016, Japan, Hukuoka.

#### 4. 受賞

- 1) 第7回日経テクニクス 藤森工業 **優秀賞**  
岩崎耀・筒場豊和・文字山俊輔・赤江要祐・岩瀬卓也

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻、討論して頂きました東京工業大理工学研究科 教授 高田十志和先生に厚く感謝致します。

本博士論文審査にあたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻、討論して頂きました東京工業大理工学研究科 教授 柿本雅明先生、手塚育志先生、石曾根隆先生、及び大塚英幸先生に厚く感謝致します。

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻、討論して頂きました東京工業大理工学研究科助教 曾川洋光先生、同特任助教 中藪和子先生、青木大輔先生、山本浩司先生、および塚本匡先生に厚く感謝致します。

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻、討論して頂きました東京工業大学理工学研究科 講師 打田聖先生に厚く感謝致します。

本研究の単結晶 X 線構造解析にあたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻、討論して頂きました東京工業大理工学研究科 准教授 桑田繁樹先生に厚く感謝致します。

本研究の質量分析にあたり、多くの分析をして頂きました東京工業大学すずかけ台分析支援センター 石川薫代氏に厚く感謝致します。

本研究において多くの御指導、御助言と御協力を頂き、また公私ともに面倒を見てくださった東京工業大学理工学研究科 高田研究室の卒業生、在校生の皆様に深く感謝致します。

最後に両親に深く感謝致します。