

第8回 有機化合物の反応 (5)

小分子が高分子になるには：重合と固相合成法

ラジカル反応

第3回で説明したように、結合解離エネルギーを超えるほどの高エネルギーの紫外線を分子に照射すると、原子間で共有結合が保持されずに原子状態に戻る結果、その分解物には不対電子が生じる。このような不対電子をもつ原子や分子をラジカルとよぶ。ラジカルは、第6回 P.1 で説明したように、紫外線照射に限らず加熱²でも（結合解離エネルギーを超えれば）発生する（図8-1）。

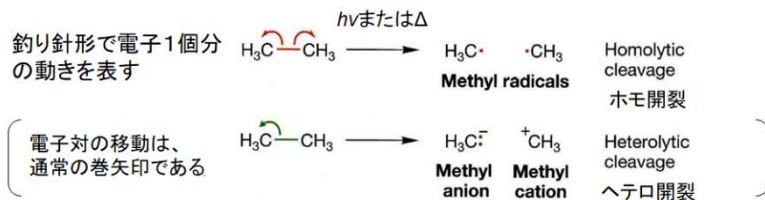


図8-1 ラジカルが生じるホモ開裂（釣り針型巻き矢印）と、陰イオンと陽イオンが生じるヘテロ開裂（両翼型巻き矢印）の表記の違い。

ラジカルは、不対電子が占める軌道が閉殻するように、つまり新たに共有結合をつくることで安定化するため、それ自身が不安定で短寿命である。ただし、カルボカチオン（第4回で説明した）と同様に、超共役によって周囲の置換基のエネルギー準位を下げるように安定化されたり、共鳴によって安定化されたりする（図8-2）³。

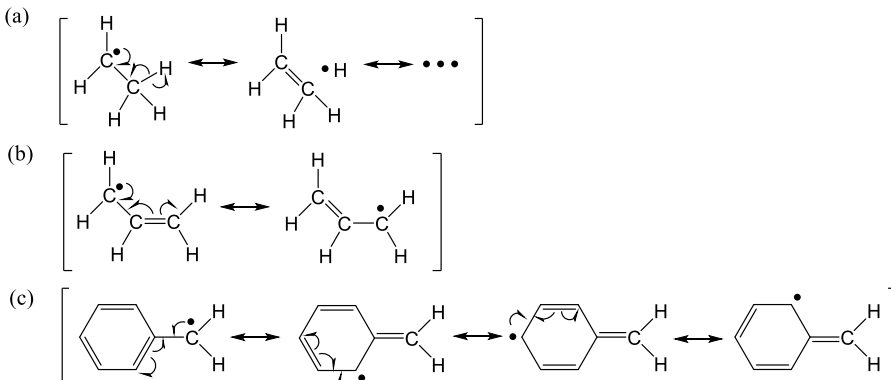


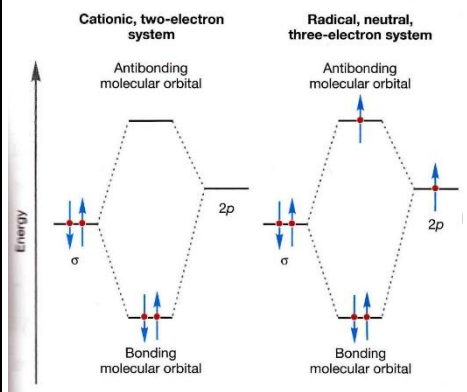
図8-2 反応中間体としての炭素ラジカルの安定化。(a)エチルラジカルの超共役、(b)アリルラジカルの共鳴、(c)ベンジルラジカルの共鳴。

特に、図8-2(c)のようにベンジルラジカルはベンゼン環の共鳴によって著しく安定化され、ベンゼン環のオルト・パラ位の炭素原子も反応活性となる。トリチルラジカルはさらに安定であり、その2量体は溶液中でトリチルラジカルと平衡をなすことが知られている（図8-3）。合成当初、この2量体はヘキサフェニルエタンという化合物と報告されたが、フェニル基どうしの立体障害が極めて大きいことから構造同定を詳細に検討する研究が進められ、より安定な構造である、一方のトリチルラジカルのベンゼン環のパラ位にもう一方のトリチル基が結合した2量体であると後に結論付けられた。

¹ 分子量の大きい生体構成分子は、油脂、多糖、タンパク質、DNAとRNAいずれも、基質特異性と反応特異性のある酵素のおかげで、繰り返し単位数（つまり重合度）やモノマーの配列構造がよく制御されている。これは、いわゆるプラスチックのような合成ポリマーの合成様式とは異なる。今回は、合成ポリマーと生体ポリマーの合成を比較しながら、これらの反応の特徴を説明する。

² 高度に重合した炭化水素鎖のネットワークである石油を精製したり、有用な有機分子へ変換したりするために、石油化学工業では低沸点の化合物を得る。このとき、採掘した石油を加熱して分解する（クラッキングとよぶ）。この分解は主にラジカルが生じる反応で開始される。

³ カルボカチオンに比べると、炭素ラジカルの反応中間体としての安定化は弱い。この理由は、炭素ラジカルでは、2p軌道と隣接するC-H結合のσ結合とが重ね合うことで生じる反結合性軌道を1個の電子がすでに占めてしまうためである。



ジョーンズ有機化学第5版(上), 東京化学同人(2015)

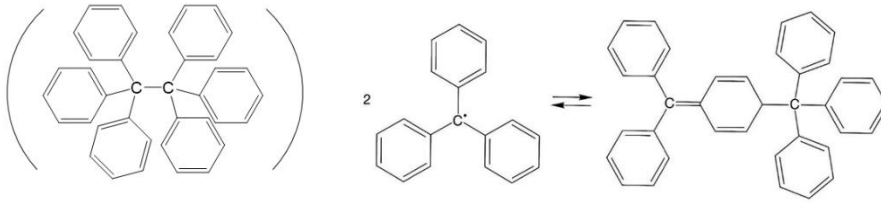


図 8-3 トリチルラジカルの 2 量体の可逆反応。

C—C 結合と比較すると、O—O 結合はその結合解離エネルギーが小さい⁴ために、容易にホモ開裂する。中でも、アシルパーオキシド化合物 (R—CO—OO—CO—R') は、2 つのカルボキシラジカル (共鳴で安定化) へとホモ開裂し、加熱されれば、さらに脱炭酸反応が進行することで、有機ラジカル R· を生じる。生じた二酸化炭素がガスとして系外に移動することから、この反応は逆反応が抑えられて、不安定なラジカルを生成する方へ平衡が偏る (図 8-4)。同様の効果は、アゾ化合物 (R—N=N—R') から有機ラジカルを生成する時にも、窒素ガスが系外に移動することで検証されている。

⁴ 結合解離エネルギーは次の通り。

C—C 結合 ~348 kJ mol⁻¹

O—O 結合 ~139 kJ mol⁻¹

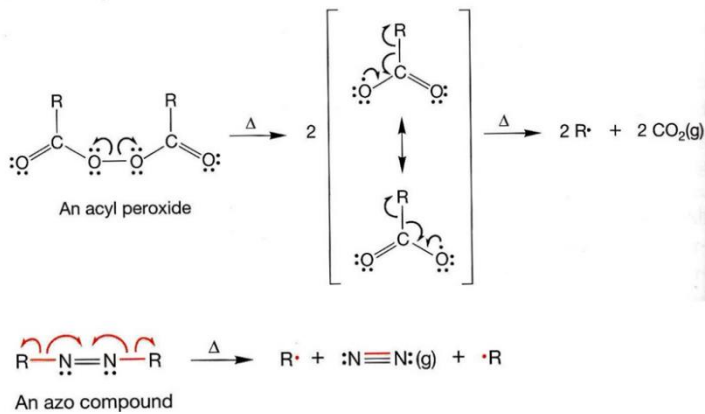


図 8-5 アシルパーオキシド化合物やアゾ化合物の加熱による炭素ラジカルの生成。

炭化水素にラジカルが生じると、第 6 回で説明したような水素原子の引き抜き反応 (図 8-6) だけでなく、ラジカルとなる C 原子に隣接する C—H 結合で H 原子引き抜きが起きることで C=C 結合が生成する不均化反応 (図 8-7)、末端でない C 原子のラジカルが生じるとそれに隣接する C—C 結合がホモ開裂して C=C 結合が生じる β 開裂反応 (図 8-8)、そして、C 原子ラジカルどうしの二量化反応 (図 8-9) が起こることが知られている。

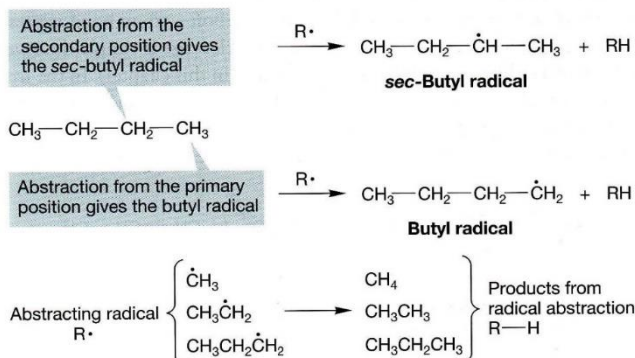


図 8-6 ラジカルによる水素原子引き抜き反応

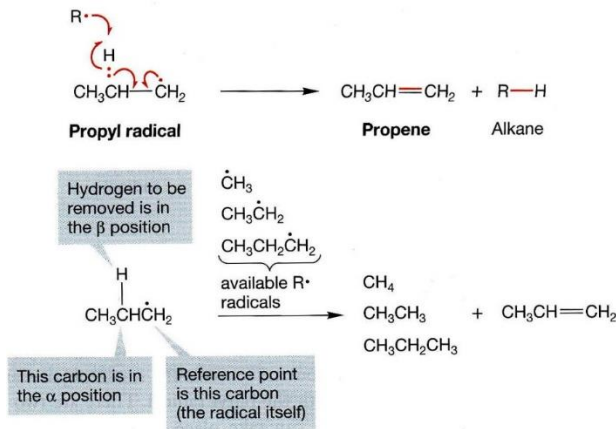


図 8-7 ラジカルによる不均化反応

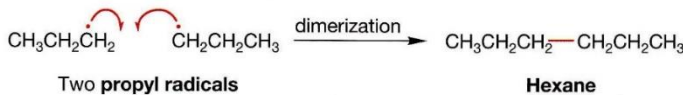

 図 8-8 β 開裂反応


図 8-9 二量化反応

また、ハロゲン化水素やハロゲンも、ラジカルによって活性化され、自身もハロゲンラジカルとなり、炭化水素と反応することができる。例えば、ハロゲン化水素から開始剤のラジカルにより H 原子が引き抜かれるとハロゲンラジカルが生じる。ハロゲンラジカルが C=C 結合と反応すると、生じた炭素ラジカルが別のハロゲン化水素から水素原子を引き抜く。その結果、C=C 結合にハロゲン化水素が付加した化合物が得られる (図 8-10)。

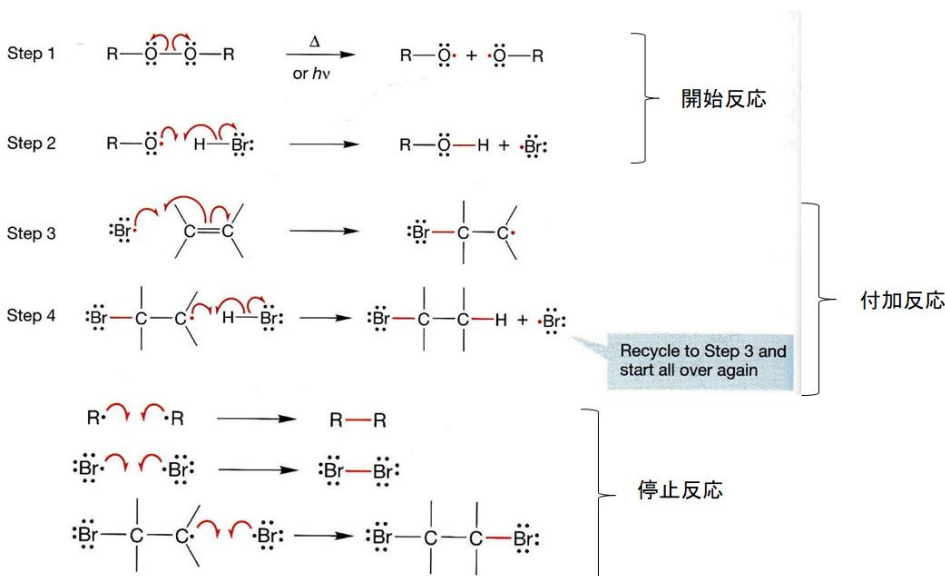


図 8-10 C=C 結合へのハロゲン化水素のラジカル付加反応

このとき、第 4 回で説明した C=C 結合のハロゲン化水素による付加反応と比較すると、生成物の主生成物と副生成物の関係が逆転することに注意しよう。この理由は、ラジカル付加反応では C=C 結合に攻撃するラジカ

ルは原子径の大きなハロゲンラジカルであるため、C=C 結合の周囲の置換基が多い側へは反応が遅くなり、置換基が少ない側への反応が速く、その結果さらに反応中間体である炭素ラジカルが超共役で安定化するためである。したがって、置換基が少なく結合した C 原子にハロゲン原子が結合した付加物が主生成物となる (図 8-11)。

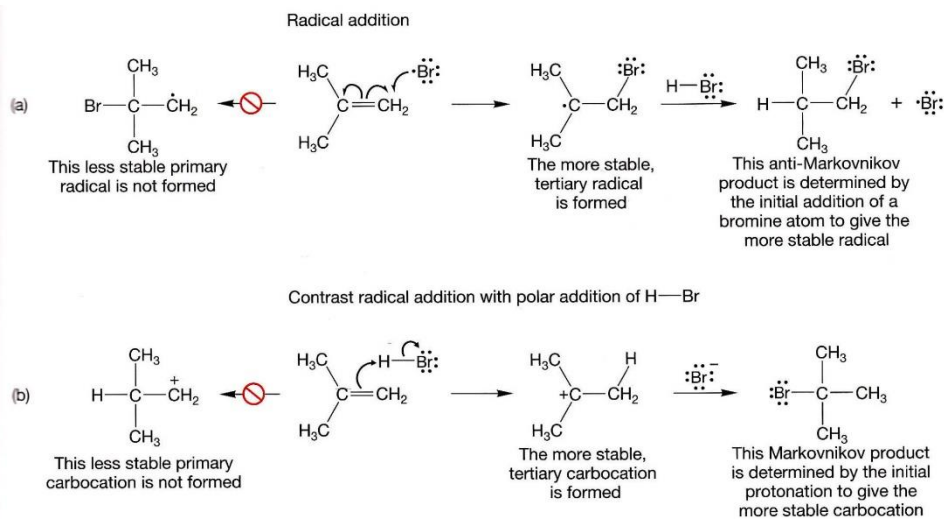


図 8-11 ハロゲン化水素の C=C 結合とのラジカル付加反応(a)と通常の付加反応(b)との違い。

ハロゲン分子に直接紫外光を照射することでも、ホモ開裂によってハロゲンラジカルが生じる。ハロゲンラジカルが炭化水素から H 原子を引き抜き、炭素ラジカルがハロゲン分子からハロゲンを引き抜くことで、置換反応が進行する。メタンの塩素による光ラジカル置換反応 (図 8-12) では、CH₃Cl だけでなく、さらに反応が進行して、CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄ も生成することが明らかになっている。

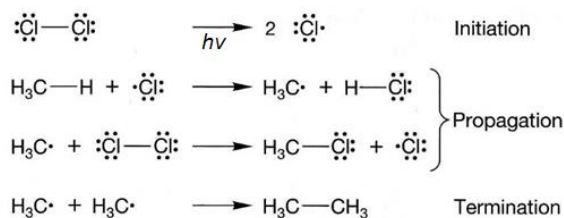


図 8-12 塩素によるメタンの光ラジカル置換反応。

ブタン CH₃CH₂CH₂CH₃ の塩素による光ラジカル置換反応では、水素原子を引き抜かれた炭素ラジカルの超共役の安定性によって、2-クロロブタンが主生成物となり、1-クロロブタンが副生成物となる。一置換体どうしのみで比較すると、図 8-13 のように常温付近で主生成物の副生成物に対する比はおよそ 2.6 (=72.2/27.8) であり、H 原子 1 個あたりの置換反応の反応選択性は、メチル基—CH₃ の H 原子 6 個に対してメチレン基—CH₂—のそれが 4 個であるので、3.9 倍(=2.6×(6/4))の差があるといえる。

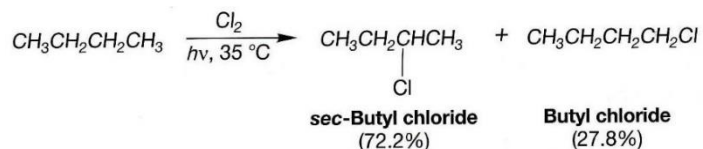


図 8-13 ブタンの塩素による光ラジカル置換反応。

ただし、生長反応中の炭素ラジカルが添加剤や溶媒の分子と H 原子引き抜き反応などすることで、自身は成長を停止するだけでなく、あらたなラジカルが別の単量体の開始剤になる連鎖移動反応 (図 8-16), β 開裂反応 (図 8-8), 転位反応 (図 8-17) も引き起こされることから、通常のラジカル付加重合では、高分子の分子量や構造が大きくばらつくことが知られている。

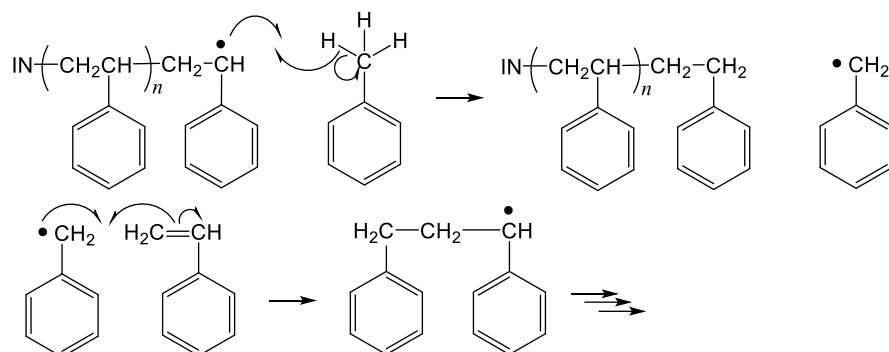


図 8-16 スチレンのラジカル付加重合の際に起こる連鎖移動反応 (溶媒のトルエン $C_6H_5-CH_3$ がラジカルとなり新たな開始剤となるケース)。高分子の分子量が小さくなり、その分布もばらついてしまう要因となる。

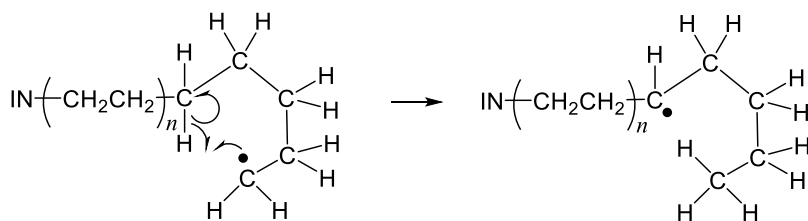


図 8-17 エチレンのラジカル付加重合の際に起こる転位反応の一例である 1,5-水素転位反応 (またはバックバイティング反応ともよばれる)⁸。転位反応で生じた炭素ラジカルが新たなラジカル付加重合の開始点となって主鎖に分岐が生じる要因になる。

ラジカル付加重合で生じる高分子では、分子量や分岐構造がばらつくだけでなく、分子量が同じ高分子でも、繰り返し単位どうしの結合のパターンで構造異性体が生じることがある (立体規則性またはタクティシティとよぶ)。これは、ビニル基の $C=C$ 結合が $C-C$ 結合となるときに不斉炭素原子があらわれるためである⁹。不斉炭素原子周囲の立体配置がどの不斉炭素原子でも同一である高分子をアイソタクチック (またはイソタクチック) 高分子とよぶ。鏡像異性の関係にある立体配置が交互に結合した高分子をシンジオタクチック高分子とよぶ。ランダムな立体配座のものが結合した高分子をアタクチック高分子とよぶ。通常は、アタクチック高分子が得られるが適切な触媒を用いてラジカル付加重合を進行させると、アイソタクチックもしくはシンジオタクチック高分子が得られる。アイソタクチック高分子とシンジオタクチック高分子とは一般に 1H NMR (第 4 回) で区別がつく。その理由は、主鎖のメチレン基 $-CH_2-$ の 2 個の H 原子をみると、前者では等価ではなくそれぞれ周囲にある置換基の影響で化学シフトが異なるが、後者では等価となり化学シフトは同一のものとなるためである (図 8-18)。

↑
よって、ビニル基の方の π 結合と開始剤との反応が速く進行する。

⁸ 出典:

高橋, 高分子, **22**, 520-525 (1973)

⁹ 高分子なので、正確な Cahn-Ingold-Prelog 則 (第 2 回) を適用することはできないことに注意する。

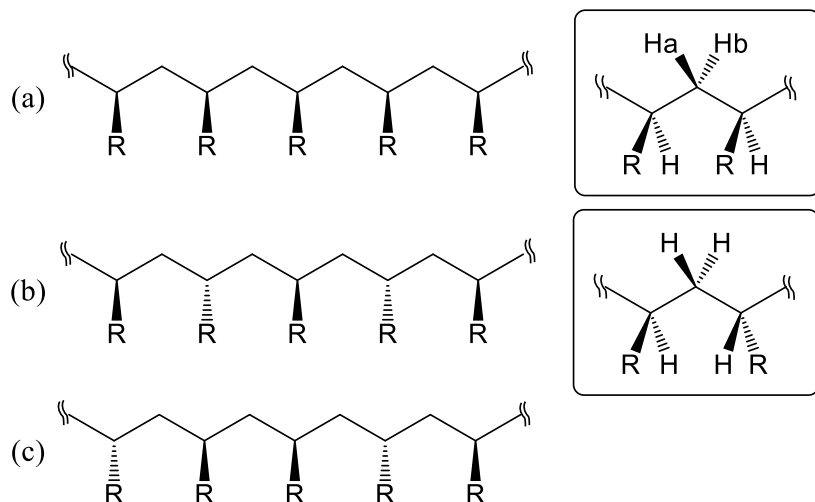


図 8-18 ラジカル付加重合によって生成した高分子の立体規則性（囲みはメチレンと周囲の拡大図）。(a)アイソタクチック高分子，(b)シンジオタクチック高分子，(c)アタクチック高分子。

一方で、高分子を分解して単量体を得る反応を解重合とよぶ。通常のリジカル付加重合で得られた高分子では、(i) 主鎖が分岐したり切断されたりして単量体の繰り返し単位が部分的に失われている、(ii) 切断のためにラジカルを生じても迅速に再結合してしまう、といった理由で、再度単量体へ分解して回収することが困難である。しかし、直鎖のポリメタクリル酸メチル $[\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOCH}_3)]_n-$ を、 150°C 以上で加熱すると、単量体であるメタクリル酸メチル $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOCH}_3)$ を得られることが知られている。これは、炭素ラジカルと周囲置換基が超共役で安定化するため（第 4 回 P.3）、ポリメタクリル酸メチルの一部でホモ開裂が引き起こされて炭素ラジカルが生じ、 β 開裂反応が起きてビニル基 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ をもつ単量体が順次生じるためである（図 8-19）。解重合活性な人工ポリマーは、これまで脆性の観点からあまり研究されてこなかったが、環境問題対策やカーボンニュートラルの具体的方策が求められる現代では、ポリマー再生利用を促進・波及できるものとして大きく注目されている。

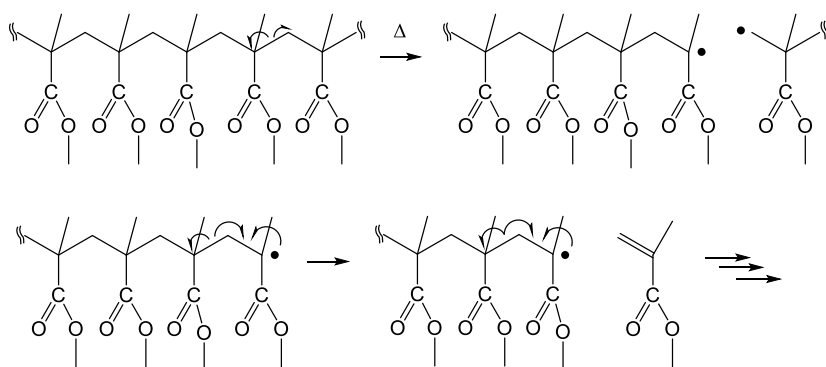


図 8-19 ポリメタクリル酸メチルの解重合。

リビング重合

ラジカル付加重合は、生成する高分子の分子量や構造が均一ではないことが特徴である。これは、生成する高分子でできた樹脂固体や溶融体の物理・化学的性質があいまいになる原因となり、高次機能材料の開発の観点からは望ましいとは言えないことがある。そこで近年、反応活性な重合点である高分子の末端（炭素ラジカル）を“ゆるくキャップする”ことで、

停止反応や連鎖移動反応などを抑制しながら付加重合を精密に制御できる方法が開発された。これをリビング重合とよぶ (図 8-20)。

(a) リビング重合-付加重合の精密制御

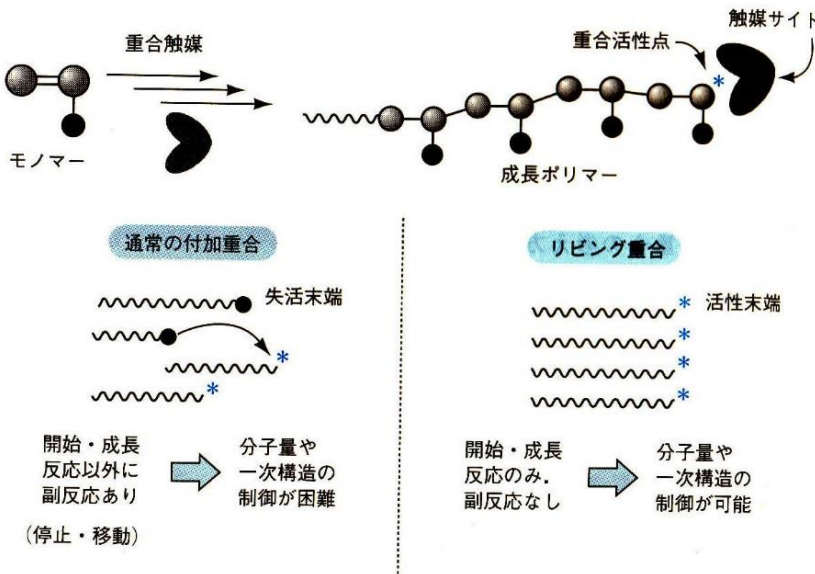
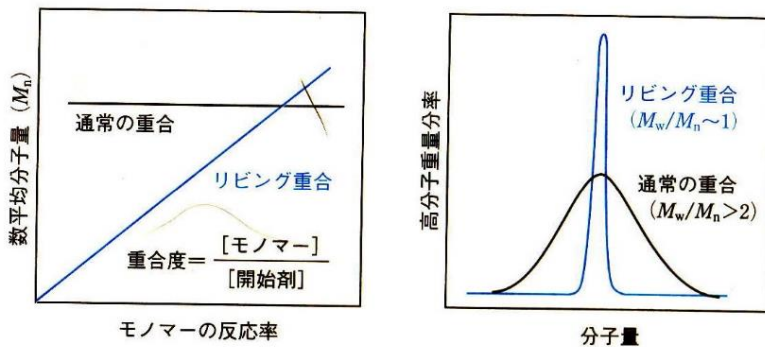


図 8-20 通常の付加重合とリビング重合の比較¹⁰。

リビング重合は、高分子の分子量が揃うことから、反応液中でモノマーが多く反応すればするほど数平均分子量は増大する (通常の重合では開始・生長反応以外に副反応が起こるために数平均分子量はモノマーの反応率にあまり依存しない)。その結果、分子量の分布は極めて幅の狭いものとなる (図 8-21)。また、副反応なく生成物の活性末端を制御できるため、リビング重合は 2 種以上の高分子を混合することで、ブロックポリマーや星型ポリマーなどの一次構造も合成できる点で、極めて有用である。

(b) 分子量制御



(c) 一次構造制御

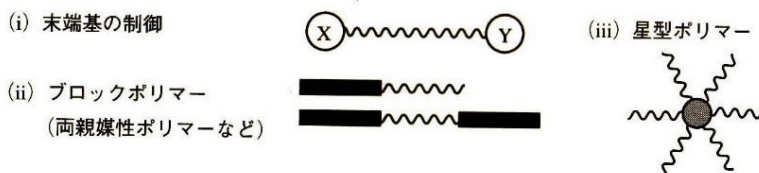


図 8-21 リビング重合による分子量制御と一次構造制御¹⁰。

ラジカル付加重合における“ゆるいキャップ”の好例は、安定なラジカル分子である。例えば、ニトロキシド $\text{N-O}\cdot$ を含むラジカル分子は、スチレンのラジカル付加重合のリビング重合によく用いられる (図 8-22)。

¹⁰ 出典：

※「成長反応」は本講義ノートで「生長反応」と同義で用いられている。

高分子学会編, 基礎高分子科学, 東京化学同人, (2020)

¹¹ 高分子の分子量分布のひろがり, 数平均分子量 M_n と重量平均分子量 M_w を用いて算出することが通例となっている。数平均分子量 M_n は, ポリマーの全重量を, ポリマーを構成する全高分子の分子量で割ったものであり,

$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i} = \frac{1}{\sum (w_i / M_i)}$$

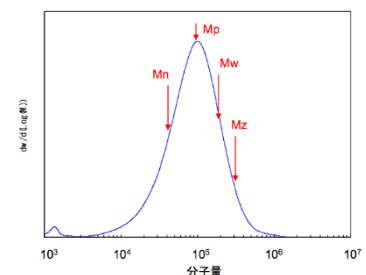
(n_i : 分子量 M_i をもつ高分子の本数, w_i : 分子量 M_i をもつ高分子の重量分率) と表される。つまり, 平均して高分子 1 本あたりの分子量を示す。重量平均分子量 M_w は, 分子量 M_i をもつ高分子にその質量を重みとして乗じて平均したものであり,

$$M_w = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i} = \sum w_i M_i$$

と表される。極端に分子量の大きい高分子と小さい高分子が混ざっている場合, 分子量の大きな高分子の影響がより強く表れる。これらの値は, サイズ排除クロマトグラフィー (またはゲル浸透クロマトグラフィーとよぶ) という分離分析の溶出曲線から算出される。このクロマトグラフィーは分子量の大きいものほどが速く溶出され, 標準物質の混合物との比較から, 試料の分子量分布を測定できる。理想的なポリマーは, 一定数の高分子が同時に生長し, モノマーの付加が完全にランダムに起こることから, 高分子の分子量分布はポアソン分布となる。このとき, 高分子の重合度 DP を用いて

$$\frac{M_w}{M_n} = \frac{1 + DP}{DP}$$

と表せるので, $\frac{M_w}{M_n}$ が分子量分布の広がり (分散度とよぶ) となる。



<http://www.tosoh-arc.co.jp/techrepo/files/tarc00297/t1001y.html>

(最終閲覧日 2023 年 6 月 8 日)

開始剤が加熱によりラジカルとなってスチレンと反応すると、炭素ラジカルとニトロキッドが反応して生成物（ドーマント種とよぶ）を与える。しかし、ニトロキッドそのものが安定なラジカル分子なので、可逆的に解離して炭素ラジカルも与えられる（活性種とよぶ）。解離反応は吸熱的なので、反応液を高温に保持すれば¹¹、連鎖移動反応などを抑制しつつも生長反応を継続できるように活性種を与え、常温に戻すと、解離反応は抑え込まれ、ニトロキッドが末端に結合した、つまり“キャップされた”ドーマント種を得ることができる。

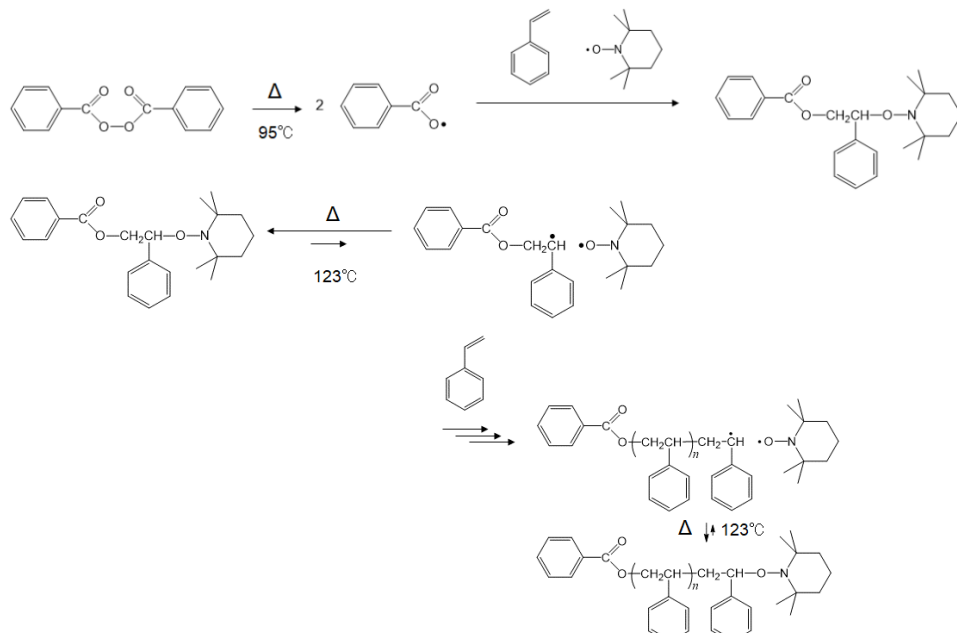


図 8-22 ニトロキッドによるリビングラジカル付加重合の例。

リビングラジカル付加重合に用いる“ゆるいキャップ”（重合触媒とよぶ）として遷移金属錯体も報告されている（図 8-23）。典型例である Cu(I)イオンと 2,2'-ビピリジンの四面体型錯体 $[\text{Cu}(\text{Bipy})_2]\text{Cl}$ は、塩化アルキル RCl と酸化還元反応して、自身は Cu(II)イオンの平面四角形型錯体 $[\text{Cu}(\text{Bipy})_2]\text{Cl}_2$ となり、炭素ラジカル $\text{R}\cdot$ を与える¹²。塩化物イオンを介して、 $\text{R}\cdot$ とこの錯体は会合体を形成しているため、ゆるいキャップとしてふるまう。この反応は、原子移動ラジカル重合 (Atom Transfer Radical Polymerization ; ATRP) とよばれる。

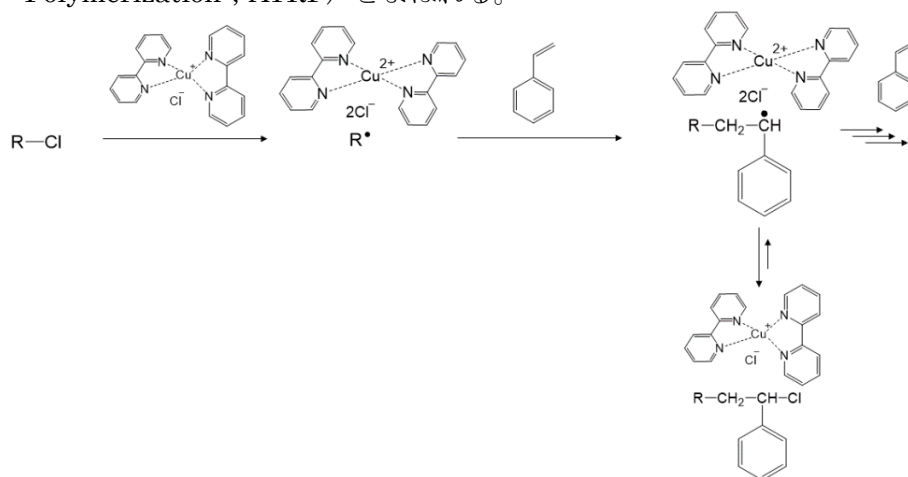


図 8-23 銅錯体によるリビングラジカル付加重合（原子移動ラジカル重合）の例。

¹¹ 可逆反応では、化学平衡の反応進行度は、系の温度で調整される。これはルシャトリエの原理とよばれる。詳しくは豊田『物性化学ノート 2024』（第 1 回）を参照。

¹² 銅イオンの八面体型錯体と平面四角形型錯体の安定性については、豊田『物性化学ノート 2024』（第 10 回）を参照。

また、ジチオカルボン酸エステルなど連鎖移動反応に活性な試薬を用いることでリビングラジカル付加重合を実現できる。この反応を可逆的付加-分裂連鎖移動重合（Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer 重合；RAFT 重合）とよぶ。図 8-16 で説明したように、連鎖移動反応はラジカル付加重合において分子量を短く不揃いにする要因となるが、ジチオカルボン酸エステルは共鳴によってラジカルを安定化することができ、S 原子の 3s,3p 軌道は軌道半径が大きいことから（第 5 回 P.4），“ゆるいキャップ”としてはたらく（図 8-24）。

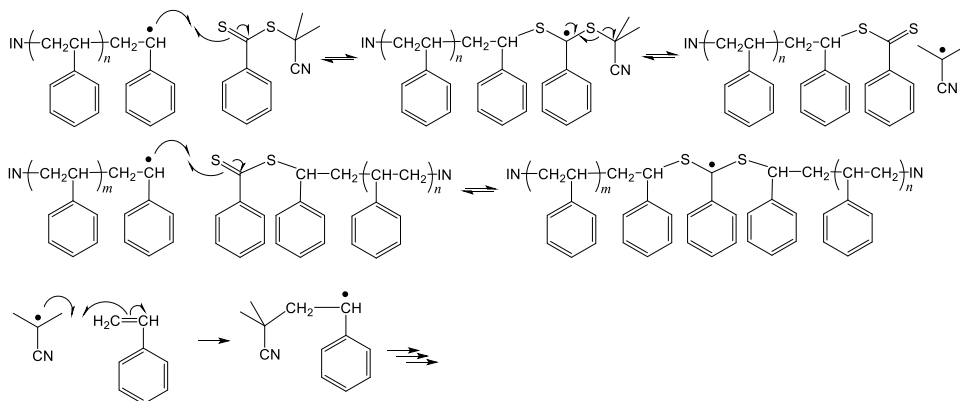


図 8-24 ジチオカルボン酸エステルによるリビングラジカル付加重合(可逆的付加-分裂連鎖移動重合)の例。

第 4 回 P.10 で説明したように、単量体のビニル基からカルボカチオンを生じさせると、単量体濃度が高ければ、重合が進行する。これをカチオン重合とよぶ。カチオン重合においても、副反応を抑制できるリビングカチオン重合が報告されており、その代表的な反応では、ヨウ化水素 HI とヨウ素 I₂ の混合物が用いられる（図 8-25）。この場合、ヨウ化水素と C=C 結合とが付加反応してドーメント種を与える。そして、ドーメント種はヨウ素と反応することで活性種であるカルボカチオンと I₃⁻を生じ、生長反応が進むようになる。

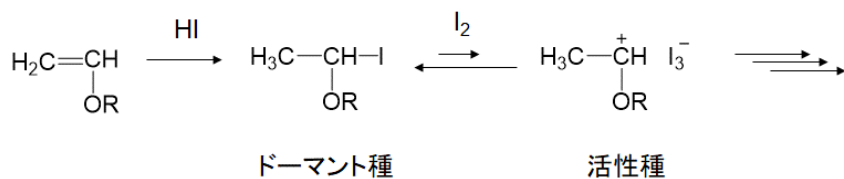


図 8-25 ヨウ化水素とヨウ素によるリビングカチオン重合の例。

また、反応中間体として炭素陰イオン（炭素アニオンとよぶ）が生じる生長反応で高分子が生成するアニオン重合でも、リビング重合が開発されている。これの一例として、開始剤として有機リチウムを、ドーメント種の形成には塩化リチウムを用いる反応が知られている（図 8-26）。有機リチウム試薬は、炭素陰イオンとなって求核的に単量体のビニル基と付加反応する。この反応の際、立体障害の小さいビニル基末端の C 原子が速く反応し、π 結合が開裂する。置換基が結合している C 原子があらたに炭素アニオンとなる。この炭素アニオンに対して、Li⁺イオンが静電相互作用によって近接しているが，“キャップ”となるほどは強く結合しない。ここに塩化リチウムが共存すると、塩化リチウムがこの炭素アニオンと Li⁺イオンと局所的に複塩を形成することで“ゆるいキャップ”としてはたらくようになり、ドーメント種が形成される。

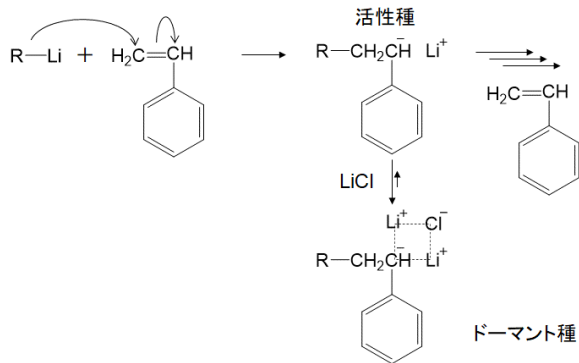


図 8-26 有機リチウム試薬と塩化リチウムによるリビングアニオン重合の例。

単体が環状化合物で、開始剤によって開環し、順次単体が開環しながら重合する反応を開環重合とよぶ。生長種によって、ラジカル開環重合、カチオン開環重合、アニオン開環重合などがある。開環に伴う連鎖反応で生長することから、連鎖移動反応や停止反応を抑制できれば、リビング重合とすることも可能である。例えば、超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸¹³のエステルを開始剤とするテトラヒドロフランのカチオン開環重合は、末端のカルボカチオンに対して陰イオンであるトリフルオロメタンスルホネートが重合触媒となることで、リビング重合となることが知られている (図 8-27)。

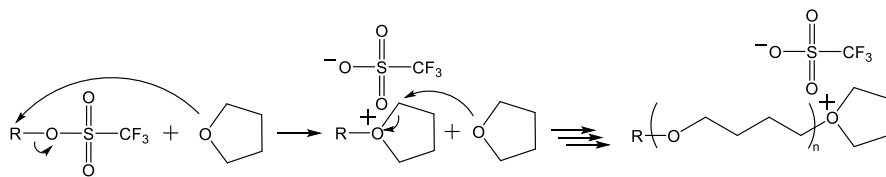


図 8-27 テトラヒドロフランのリビングカチオン開環重合の例。

重縮合と縮合的連鎖重合

分子間で、小分子の生成を伴う縮合反応を繰り返して進行する重合を重縮合とよぶ。重縮合 (ならびに付加縮合、重付加¹⁴) は、上記で説明した単体が生長反応で次々と重合する様式 (連鎖重合とよぶ) とは異なり、単体どうし、単体が数個だけ縮合したもの (オリゴマーとよぶ) どうし、高分子どうしの縮合反応までもが反応液中でランダムに起こる (逐次重合とよぶ)。単体は、縮合に活性な官能基を 2 個以上もち、それら官能基は重合度に関係なく反応できるため、 m 量体 + n 量体 $\rightleftharpoons (m+n)$ 量体 という可逆反応が進行することが重縮合の特徴である (よって、解重合についても、逐次重合体の高分子から単体を得やすい)。

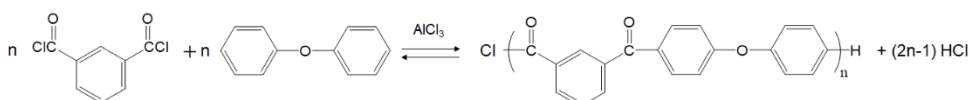
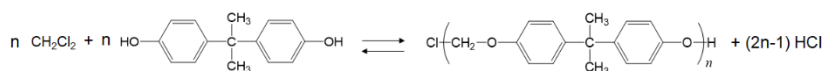
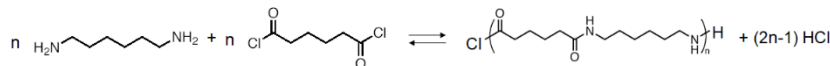
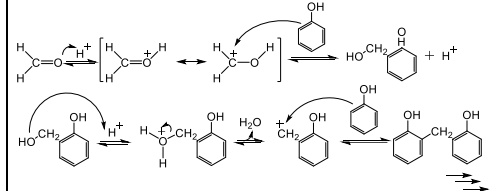


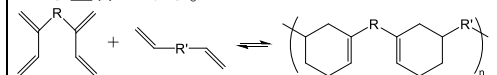
図 8-28 重縮合の例。上段 (ナイロン 66 の合成¹⁵) や下段では、生じた高分子の末端にある酸塩化物は、水と反応してカルボキシ基となる。

¹³ 電気陰性度の大きな F 原子の誘起効果によって、 H^+ が解離したトリフルオロメタンスルホネートは著しく安定化されることから、トリフルオロメタンスルホン酸は硫酸 ($\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{HSO}_4^- + \text{H}^+$ の pK_a は -3) よりもはるかに強い酸である ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} \rightleftharpoons \text{CF}_3\text{SO}_3^- + \text{H}^+$ の pK_a は -14)。 pK_a については、豊田『物性化学ノート 2024』(第 8 回) を参照。

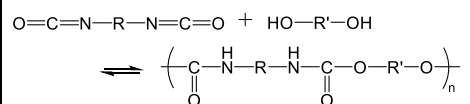
¹⁴ 小分子の生成を伴わない付加反応のちに縮合反応する重合を付加縮合とよび、重縮合とは区別する。付加縮合の好例は、ホルムアルデヒドとフェノールによるフェノール樹脂の合成である。



また、小分子の生成を伴わない付加反応のみを繰り返す重合を重付加とよぶ。重付加の好例は、[4+2]付加環化反応 (ディールス・アルダー反応 (第 3 回 P.15)) による重合である。



また、代表的な実用例はポリウレタンの合成である。なお、高温多湿な環境ではエステル結合だけでなく、ウレタン結合 -OC(=O)NH- も十数年かけて徐々に分解する (水と反応し CO_2 を生じて開裂する) ので、ポリウレタン製の運動服や運動靴などのビンテージには注意しよう。



秋葉, 日本接着学会誌, 40, 241-252 (2004)

¹⁵ 酸塩化物は、第 7 回 P.12 で説明したようにエステル結合の形成に有用であり、同様の反応機構でアミド結合の形成にも有用である。

重縮合も、通常の変鎖重合と同じく、生成する高分子の分子量は均一でない。分子量分布は1~2の範囲で、2に近い値となる¹⁶。しかし近年、リビング重合の概念をもとに、縮合反応で重合した高分子の分子量と分子量分布の制御に成功した例が報告されるようになった。横澤の研究グループは、単量体に異なる2つの官能基を導入することとし、反応液中に単量体だけ存在する場合には、その官能基間では縮合反応が進行しないものを選択した。実際には、*p*-アミノ安息香酸フェニルエステルを単量体とし、フッ化セシウムを反応液に添加することで、プロトン移動反応により窒素陰イオンをもつ反応中間体を得る(図8-29)。この反応中間体は、窒素陰イオンの強い電子供与性によって共鳴安定化するために、それ自身では縮合反応しない。しかし、電子吸引性であるニトロ基が結合した*p*-ニトロ安息香酸フェニルエステルが共存すると、この反応中間体がC=O結合のC原子に求核攻撃することでアミド結合を形成する(つまり、*p*-ニトロ安息香酸フェニルエステルが開始剤となる)。このアミドフェニルエステルは、アミド結合が弱い電子供与性であるため、窒素陰イオンをもつ反応中間体とエステル部位とで反応して、アミド結合を順次形成できる。これにより、単量体とフッ素イオンを反応液に加えれば加えるほど、分子量を増大させることができ、分子量分布も1.1であった。この反応は、反応機構から、逐次重合の重縮合ではなく変鎖重合に分類され、縮合的変鎖重合とよばれる。

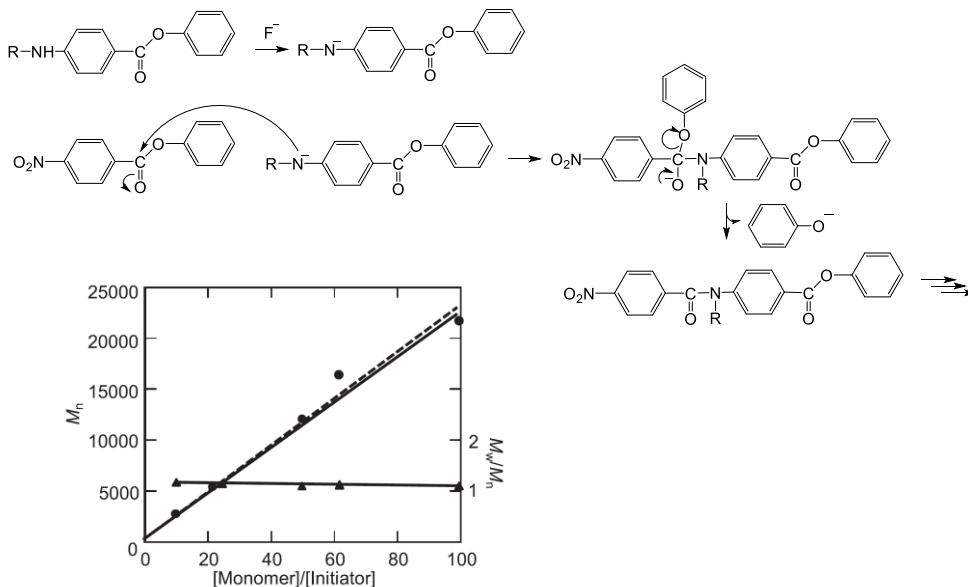


Fig.1 M_n and M_w/M_n values of the polymer obtained with CsF/18-crown-6 ether in the presence of initiator in THF at 25°C as a function of the feed ratio of the monomer to initiator.

図8-29 *p*-アミノ安息香酸フェニルエステルの縮合的変鎖重合。

DNA・RNAの合成

生体ポリマーも、異なる2つの官能基が導入された単量体が縮合的変鎖重合することで得られる。酵素がその重合触媒という位置づけとなる。例えばDNAやRNAの場合、デオキシアデノシン三リン酸(dATP)やアデノシン三リン酸(ATP)などの単量体はそれぞれ、DNAポリメラーゼまたはRNAポリメラーゼ、および、単量体の核酸塩基と相補的に水素結合できるDNAの存在下で、縮合的変鎖重合(二リン酸が小分子として生じる)が進行する(図8-30)。

¹⁶ 重縮合で得られる高分子の分子量分布は次のように導出される。

2種の単量体(AA, BB)の重縮合において、繰り返し単位を*n*個もつ高分子(BB-AA-BB-AA...)を見出す確率を考える。これは、官能基Aが(*n*-1)回連続して反応し、末端に官能基Aをもつ高分子を見出す確率に等しい。各時間間隔で官能基Aが反応する確率を*p*とすると、未反応の官能基Aを見出す確率は1-*p*となる。よって、全高分子中で重合度*n*の高分子を見出す確率は*p*^{*n*-1}(1-*p*)となる。この反応液にある高分子の全数を*N*とすると、重合度*n*の高分子の数*N_n*は、

$$N_n = N p^{n-1} (1-p)$$

であり、重合度*n*のモル分率は

$$N_n/N = p^{n-1} (1-p)$$

である。この反応液に最初に存在した分子の数を*N₀*とすると、 $N = N_0(1-p)$ で、

$$N_n = N_0 p^{n-1} (1-p)^2$$

が得られる。よって、数平均重合度*X_n*は

$$\sum N_n = \frac{N_0(1-p)^2(1-p^n)}{1-p}$$

$$\sim N_0(1-p) \quad (\because 0 < p < 1 \text{ より } p^n \sim 0)$$

$$\sum n N_n = N_0(1-p)^2 \left\{ \frac{1-p^n}{(1-p)^2} - \frac{np^n}{1-p} \right\} \sim N_0$$

$$(\because 0 < p < 1 \text{ より } p^n \sim 0, np^n \sim 0)$$

$$\therefore X_n = \frac{\sum n N_n}{\sum N_n} \sim \frac{1}{1-p}$$

と求まる(*n* ≫ 1である。 $\sum n N_n$ を*S_n*とおけば、 $S_n - p S_n$ が等比数列の和となる)。次に、重合度*n*の高分子の重量分率*W_n*を考える。繰り返し単位の重量を*W*として、末端の官能基の分子量は無視すると、反応液に含まれる全体の重量は*N₀W*であり、重合度*n*の高分子の重量は*nN_nW*となる。ゆえに重量分率は

$$W_n = n N_n W / N_0 W = n p^{n-1} (1-p)^2$$

となる。よって、重量平均重合度*X_w*は

$$X_w = \sum n W_n = \sum n^2 p^{n-1} (1-p)^2$$

$$= (1-p)^2 \left\{ \frac{1+p-2p^n}{(1-p)^3} - \frac{(2n-1)p^n}{(1-p)^2} - \frac{n^2 p^n}{1-p} \right\}$$

$$\sim \frac{1+p}{1-p} \quad (\because 0 < p < 1, n \gg 1)$$

である。平均分子量の比は平均重合度の比でもあるから、分子量分布の分散度は、

$$\frac{M_w}{M_n} = \frac{X_w}{X_n} \sim 1+p$$

と求まり、1~2の範囲となる。

東原, 上田, ネットワークポリマー, 30, 261 (2009).

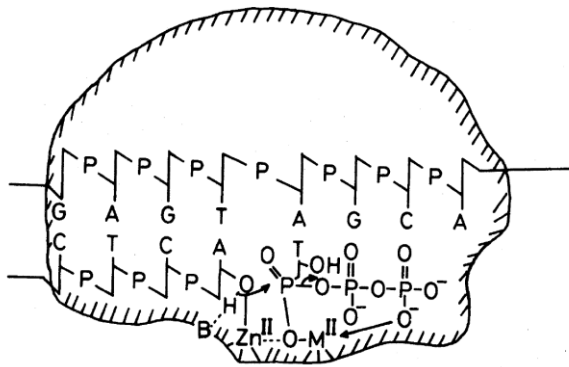


図 8-30 相補的配列の DNA と酵素 (ポリメラーゼ) 存在下で進行する DNA や RNA 単量体の縮合的連鎖重合の模式図¹⁷。リボースの 3'位の C 原子に結合しているヒドロキシ基が酵素中の亜鉛(II)錯体で結合して、反応性の高い O-Zn 結合ができている (H 原子は塩基部位に結合されている)。あらたに取り込まれた単量体のリボースに結合したリン酸の O 原子が Mg(II)錯体に結合すると、先の O-H 結合の O 原子の非共有電子対 (HOMO) とリン酸の P-O 結合の σ^* 軌道 (LUMO) とで重なり合い、付加して、そして二リン酸が脱離する。

一方、イミダゾールでリン酸アミドとした単量体であるデオキシアデノシン-5'-ホスホイミダゾリドやアデノシン-5'-ホスホイミダゾリドなどを用いると、酵素が無くとも、非水条件下でそれぞれ DNA オリゴマーや RNA オリゴマーを得ることができる (図 8-31)¹⁸。これは、イミダゾリドの P-O 結合の σ^* 軌道に、リボースのヒドロキシ基の O 原子の非共有電子対が反応することで、C-O⁺(-H)-P 結合が生じ、イミダゾリル陰イオンが脱離して、プロトン移動反応によってイミダゾールとリン酸ジエステルが生じるという反応機構で理解されている。ただし、RNA の場合は、リボースの 3'位と 2'位の両方の C 原子にヒドロキシ基があるため、反応の選択性を制御する必要がある (DNA や RNA の主鎖は 3'-5'のリン酸ジエステル結合で形成されることに注意する)。

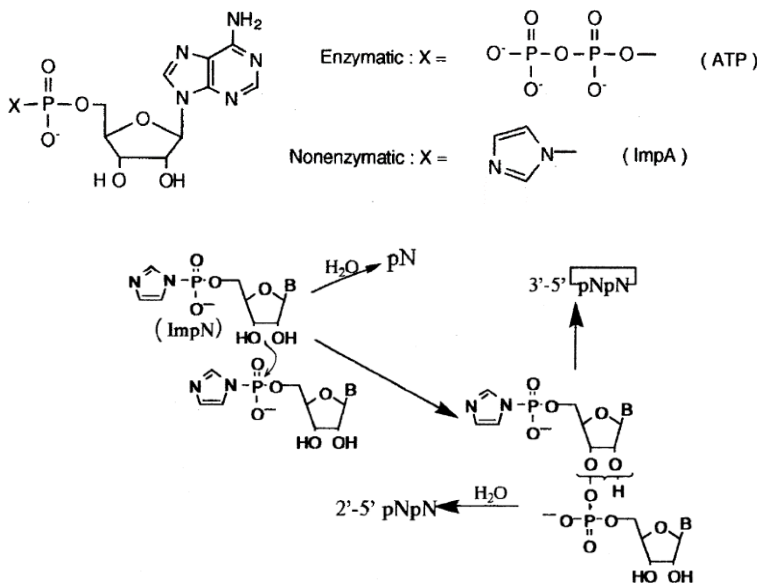


図 8-31 アデノシン-5'-ホスホイミダゾリドの縮合的連鎖重合の様子¹⁷。

¹⁷ 出典:

沢井, 篠塚, 有機合成化学, 50, 24-34 (1992)

相補的配列の高分子を RNA とした DNA の縮合的連鎖反応の触媒となる酵素は逆転写酵素とよばれる (レトロウイルスなどがもっている)。

¹⁸ リン酸の活性化のために、イミダゾールではなく、カルボジイミド (第 7 回 P.10) を用いることもある。

高分子としての DNA や RNA の配列構造の制御は、通常では、上記のような縮合的連鎖重合では実現しにくい（第 9 回で後述する）。そこで、望みの分子量と配列構造をもつ高分子を合成するために開発されたのが固相合成法¹⁹である。固相合成法は、重合を用いるのではなく、単量体と生長させたい高分子との等モルでの化学反応を繰り返す。まず、樹脂でできた多孔性のマイクロファイア（ポリスチレンビーズやシリカビーズなど）の表面に 1 個目の単量体を縮合する。この単量体は 2 種以上の官能基をもっており、マイクロファイア表面と反応させる官能基以外は保護しておく。次に、マイクロファイア表面に縮合反応させた後、その単量体を脱保護して、2 個目の単量体を縮合させる。3 個目の単量体でも同様に繰り返す。このように縮合反応と脱保護を繰り返すには、脱保護した保護基を反応液から分離・除去したり、あらたに別種の単量体を添加して反応させたりする必要があるので、反応器に高分子側を残しやすいマイクロファイアを利用する（ろ過操作で済む）。縮合反応と脱保護を繰り返した後に、最後、マイクロファイア表面から高分子を切り出すための反応を行って、高分子を回収する。DNA や RNA のポリマー、ポリペプチド²⁰の合成法として固相合成法は現在多用されている。

DNA や RNA の固相合成法で反応させる単量体としては、酸化数が 3 である P 原子を含む亜リン酸およびリボースの 5' の C 原子のヒドロキシ基とともに保護したホスホロアミダイトがよく用いられる。以下に DNA の固相合成法の手順の一例を説明する。RNA の固相合成法では、マイクロファイア表面へ縮合させる 1 個目の単量体ならびに 2 個目以降の単量体が異なる（リボースの 2' の C 原子のヒドロキシ基を保護）だけである。

手順 1: スチレン, *p*-アセトキシスチレン, *p*-スチレンスルホン酸ナトリウム²¹ およびジビニルベンゼンを有機溶媒とともに水に懸濁して、懸濁共重合によって多孔性マイクロファイアを得る。マイクロファイアをよく洗浄した後に水酸化ナトリウムを加えて *p*-アセトキシスチレン由来のエステルを加水分解する。その後、1 個目の単量体として 5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-チミジン-3'-スクシナートを添加してヒドロキシ基と脱水縮合²²する（図 8-32）。

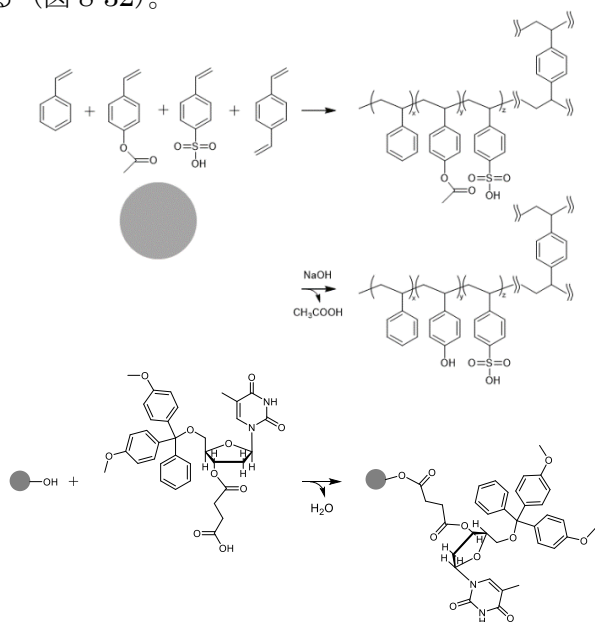


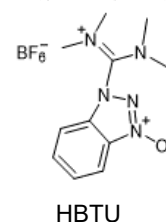
図 8-32 懸濁共重合で得られるマイクロファイアに 1 個目の単量体を縮合する反応。

¹⁹ 固相反応と間違えやすいので注意しよう。固相反応では、2 種以上の固体を粉末として混合して固相のまま反応させる。反応種の活量が圧力や温度に応じて変化するのが特徴である。豊田『物性化学ノート 2024』（第 1 回）を参照。

²⁰ 単量体の数が多くなり重縮合した分子鎖が長くなるほど、各反応の収率によって指数関数的に生成物量は減少する。よって、分子量が 10000 程度の DNA や RNA やペプチドを合成できても、それ以上に長い高分子を合成することは難しい。

²¹ *p*-スルホン酸ナトリウムを加えている理由は、懸濁共重合の際に、反応液を相分離させずにエマルション液滴を安定化するとともに、エマルション液滴内に水が浸潤することで、樹脂のマイクロファイアを多孔質化するためである。なお、マイクロファイアそのものは市販されているので、通常、DNA や RNA の固相合成法は単量体の縮合から始める。

²² マイクロファイア表面にあるフェノール性ヒドロキシ基とスクシナートとの脱水縮合に際して、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシド ヘキサフルオロホスファート HBTU などの縮合剤と、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を用いることが多い（反応機構は後述する）。



手順 2: 4, 4'-ジメトキシトリチル基をトリクロロ酢酸など酸の存在下で加水分解して脱保護する (図 8-33)²³。

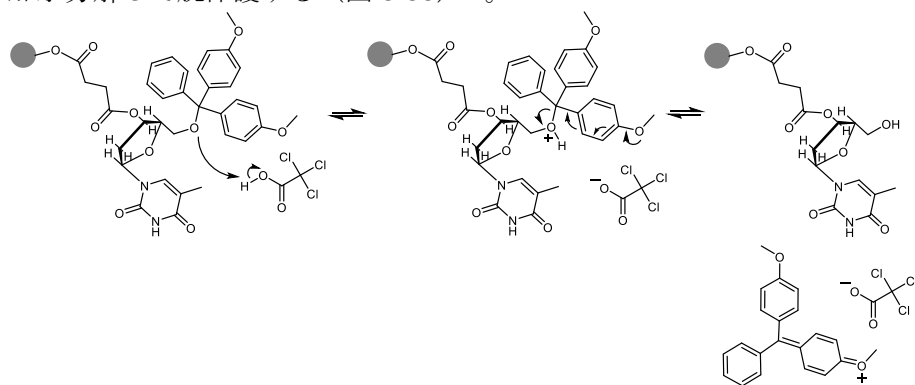


図 8-33 4, 4'-ジメトキシトリチル基の脱保護。4, 4'-トリメトキシトリチル基は、解離した後、共鳴安定化した陽イオンとなる。

手順 3: 2 個目の単量体となるホスホロアミダイト試薬を縮合剤 (例えばテトラゾール) とともに添加する²³。まず、酸であるテトラゾールからのプロトン移動反応によって、ジイソプロピルアミノ基がプロトン化する。次にテトラゾールの HOMO が N-P 結合の σ^* 軌道 (LUMO) と軌道を重ね合わせることであらたに付加し、ジイソプロピルアミンが脱離する。その後、1 個目の単量体の 5' の C 原子に結合しているヒドロキシ基の O 原子の非共有電子対が P 原子に求核攻撃して、テトラゾールが脱離することで縮合反応が完了する (図 8-34)。

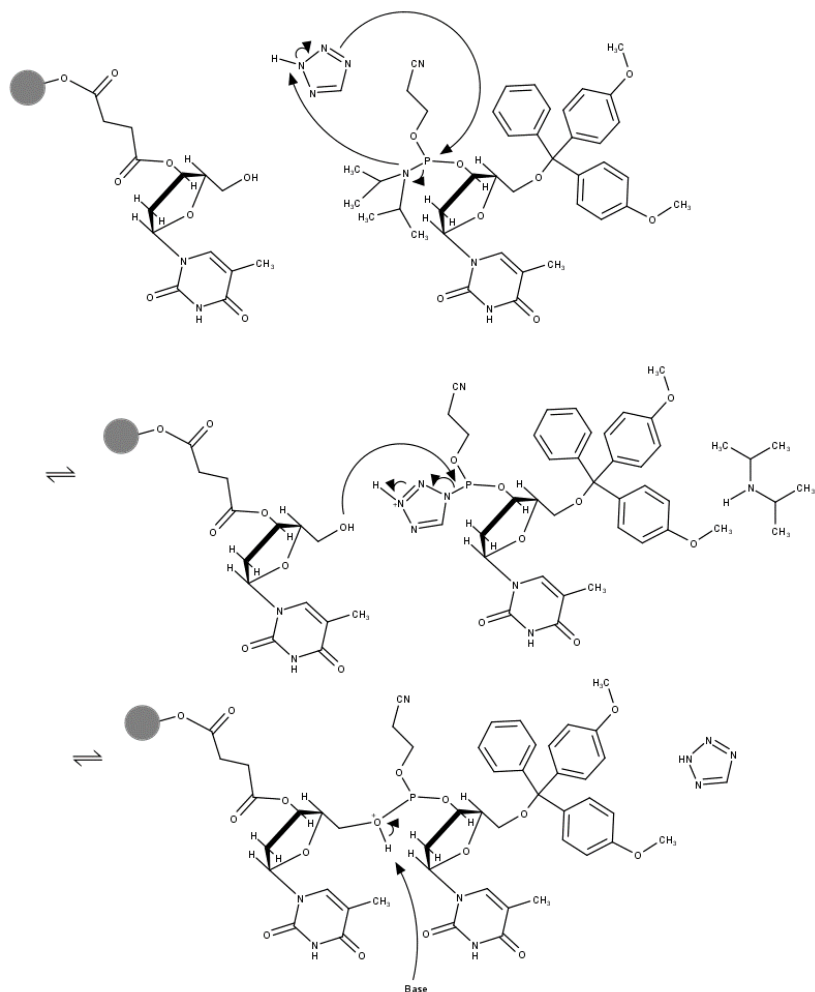
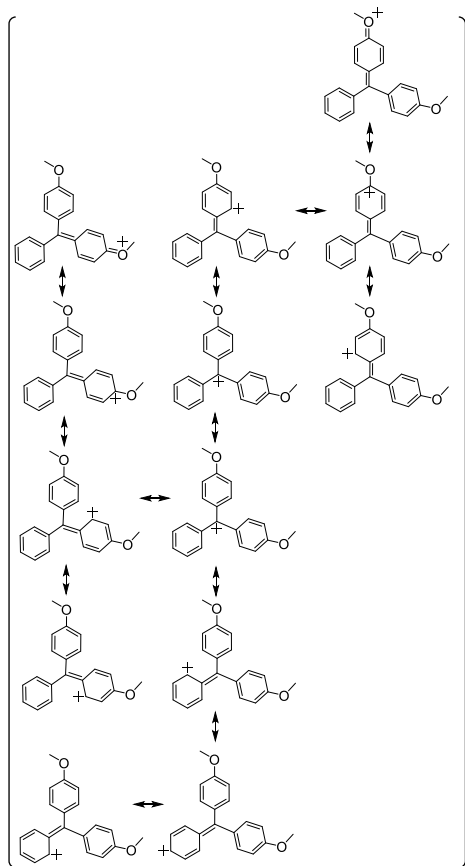


図 8-34 ホスホロアミダイト試薬の縮合反応。

²³ 出典:

<https://atdbio.com/nucleic-acids-book/Solid-phase-oligonucleotide-synthesis>

(最終閲覧日 2023 年 6 月 23 日)



²³ チミンとウリジン以外の、アデニン、グアニン、シトシンのホスホロアミダイト試薬はいずれも核酸塩基のアミノ基を保護しておく (市販されている)。また、RNA のホスホロアミダイト試薬はリボースの 2' の C 原子のヒドロキシ基も保護してある。

手順 4：未反応のヒドロキシ基に対しては保護する必要があるため、(第 7 回 P.11 で説明した) 無水酢酸を添加してエステル化する (図 8-35)。

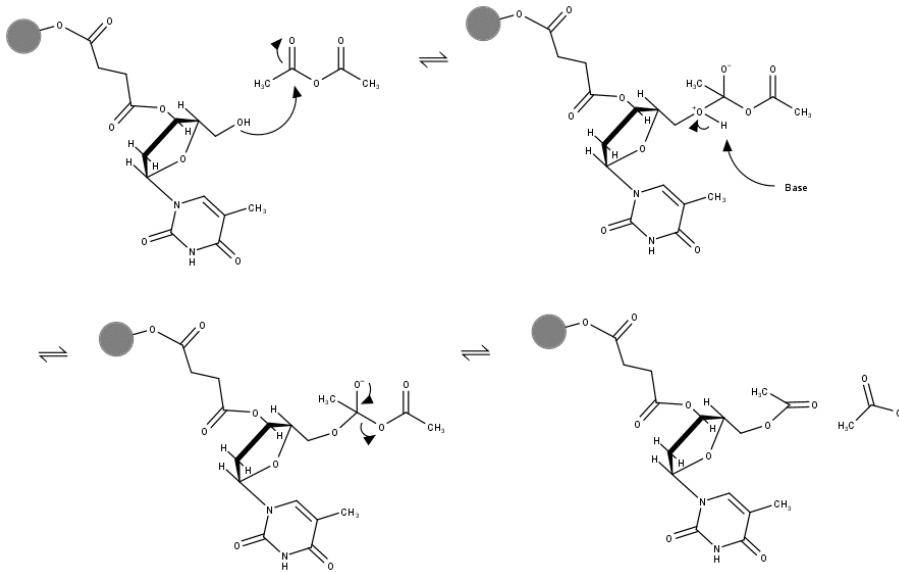


図 8-35 無水酢酸による未反応ヒドロキシ基の保護。

手順 5：ヨウ素 I_2 を水とピリジンの存在下で作用させて、亜リン酸エステルを酸化してリン酸エステルに変換する (図 8-36)。これは、亜リン酸エステルの P 原子とヨウ素がまず結合して P の酸化数が +4 となり、 I^- イオンが解離する。そこに、水の O 原子の非共有電子対がさらに P 原子と結合し、P-I 結合が切断される。ピリジン (弱い塩基) は $\text{P-O}^+\text{H}_2$ のオキソニウムイオンとプロトン移動反応してピリジニウムイオンとなり、さらに、P 原子は酸化数を +5 となり P=O 結合 (もっとも安定な二重結合) を形成するため、別のピリジンとプロトン移動反応する (図 8-37)。その結果、2 つのヨウ化ピリジニウムが生じ、リン酸ジエステルができる。

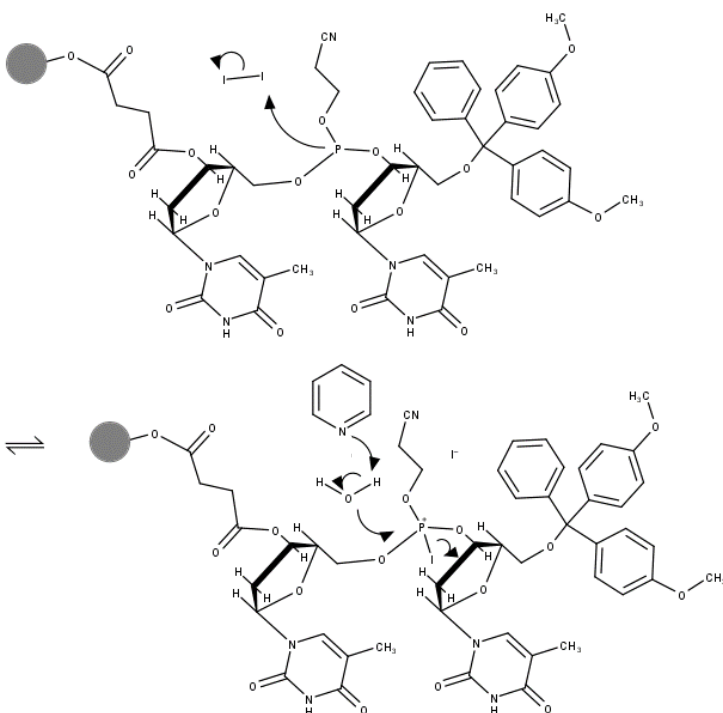


図 8-36 亜リン酸エステルの酸化の第一段階と第二段階。

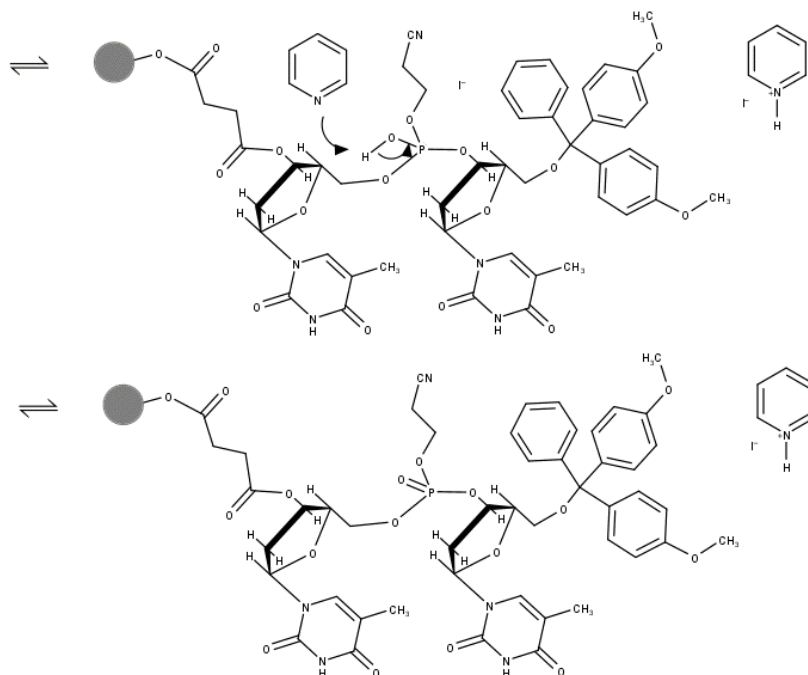


図 8-37 亜リン酸エステルの酸化の第三段階。

手順 6：2 個目の単量体に結合した 4, 4'-ジメトキシトリチル基を手順 2 と同様に脱保護する。その後、3 個目以降の単量体を用いて、同様に脱保護・縮合・未反応基の保護・酸化を繰り返す。

手順 7：濃アンモニア水を用いることで、ミクロスフィア表面からの切り出し（アンモニアによる加溶媒分解；加安分解ともいう）、リン酸エステルの脱保護（脱離反応）、未反応ヒドロキシ基の脱保護（エステルの加安分解）、および核酸塩基の脱保護（アミドの加安分解）を同時に行う（図 8-38）。

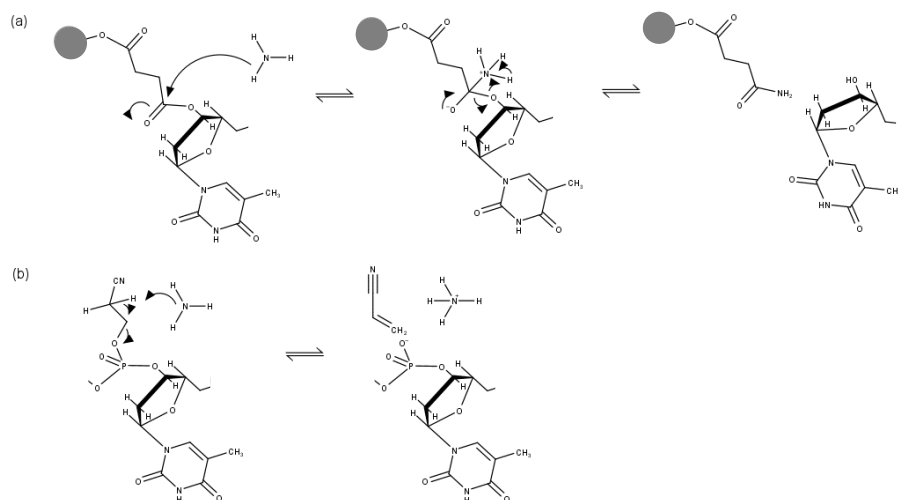


図 8-38 濃アンモニア水による DNA 高分子のミクロスフィア表面から切り出し(a)と脱保護(b)。

【発展】ポリペプチドの合成

これまで説明してきたように、DNA や RNA の高分子を単量体のみから水中で得ることは容易ではない。高い分子量の DNA や RNA の高分子を特定の配列構造をもつように高度な制御のもとで合成させるには、反応サイトが巧妙に周囲の水から隔離されたナノ空間をもつように進化をと

げたポリメラーゼが必須といえるだろう²⁴。一方、ポリメラーゼのようなタンパク質そのものは、アミノ酸が縮重合したポリペプチドであり、アミノ酸は水中でも加熱だけで縮重合することで、分子量の大きなペプチド（オリゴペプチド～ポリペプチド）を与える。例えば、^{フォックス}Foxと原田の研究グループは、アミノ酸混合物の水溶液を密閉容器で約170°Cに加熱した際に、水溶液中で数 μm の微粒子が形成されることを見出し、プロテノイド・ミクロスフィアとよんだ²⁵。また、柳川の研究グループは、数種類のアミノ酸の混合物を、2価金属イオンを含む水溶液に溶解し、約105°Cで長時間（4週間ほど）加熱することで、膜構造をもったマイクロメートルサイズの微粒子が形成されることを見出し、マリグラヌールとよんだ²⁶。その上で、これらの微粒子形成が生命起源に大きく貢献するものと主張した。小林も、特定の配列構造の高分子が機能を発揮するのではなく、多様な構造をもった高分子が集合化して微粒子となり機能発現することで生命起源に貢献したと提案しており（ガラクタワールド説とよぶ）²⁷、^{ダイソン}Dysonはそうした微粒子がさらに肥大分裂を繰り返す中で複製能が獲得されたとする仮説（ゴミ袋ワールド説とよぶ²⁸）をたて、原始生命体が増殖する際に許容されるエラー率を理論的に導いている。

高分子の構造の多様化を考える上で、より大きな分子量のポリペプチドを得ることは重要である。これには、アミノ酸にある2つの官能基であるカルボキシ基とアミノ基を活性化する必要があり、有力な工夫の一つが、 α -アミノ酸-N-カルボン酸無水物（NCAとよぶ）の縮合を伴う開環重合を用いる方法である。 α -アミノ酸にホスゲン COCl_2 を非水条件下で反応させるとNCAを得ることができる²⁹。NCAに塩基を求核剤として加えると、NCAは開環して二酸化炭素を生じながら連鎖重合が進行することでポリペプチドが生成する（図8-38）。

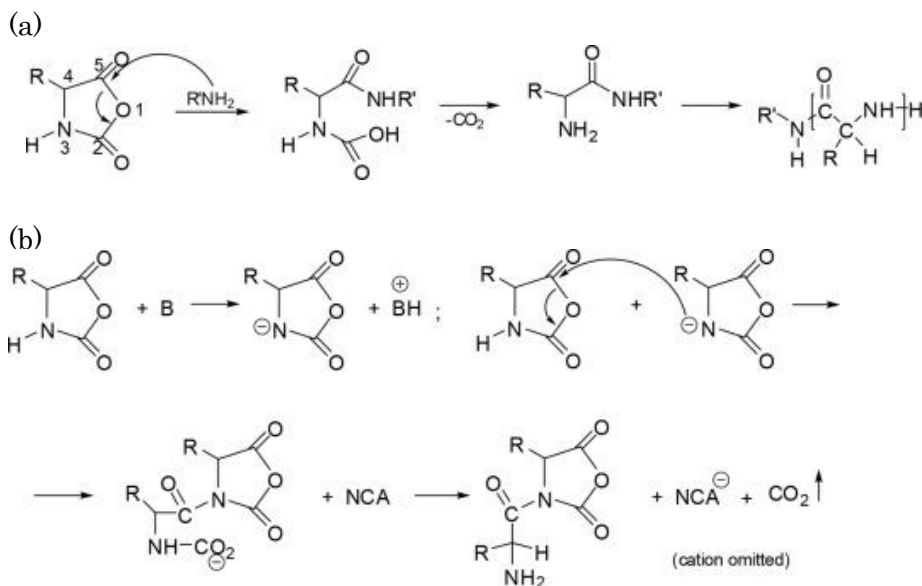


図8-38 NCAの縮合を伴う開環重合³⁰。(a)求核剤にアミン類を用いた場合、カルボニル基と付加してカルバミンが反応中間体として得られ、脱炭酸反応により、再度アミンとなるので、次のNCAと反応する。(b)求核剤としてアルコキシドなど強い塩基を用いた場合、アミンがアミド陰イオンとなり、これが開始剤としてカルボニル基と反応し、その後、脱炭酸反応する。これにより、末端は求核剤ではなくNCAとなる。

²⁴ 第9回で後述するが、DNAとRNAは水素結合により相補的な核酸塩基の配列をもつことで、半保存的複製という自触媒反応が可能な分子であり、その点で、ポリメラーゼのような重合触媒がなくとも、他の縮合的連鎖重合の高分子とは一線を画す。

²⁵ 出典：

原田馨，宇宙における生命，講談社，1984，142.

²⁶ 出典：

柳川弘志，化学1991，46，616.

²⁷ 出典：

小林憲正，地球外生命-アストロバイオロジーで探る生命の起源と未来2021，中公新書.

²⁸ 出典：

ダイソン（大島，木原 訳），生命の起源，1989，共立出版.

F.J. Dyson, *J Mol Evol*, 18, 344-350 (1982).

²⁹ ホスゲンそのものは猛毒の気体であり、取り扱いには細心の注意を要する。アミノ基またはカルボキシ基と縮合し、さらにもう一方と縮合する（反応機構は、第7回P.12,13で説明した、酸塩化物の縮合反応と同じである）。

³⁰ 出典：

S. Penczek, J.B. Pretula, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, 2016

しかし、グリシン以外の α -アミノ酸には鏡像異性体が存在するため、NCA の開環重合で立体選択性を制御することは難しい。また、数種類の NCA の共重合から得られるポリペプチドの配列構造の精密制御も試みられているが、実用的なものは報告されていない³¹。第7回で説明したネイティブ・ケミカル・ライゲーション法は、水中でおだやかな条件でも進行するものの、ポリペプチドにチオール-SH をもつアミノ酸（システインなど）を含めることが必須条件となってしまう。これに対して、^{メリフィールド}Merrifield が開発したポリペプチド合成法を基盤とする固相合成法は、現在、天然の α -アミノ酸だけでなく、その鏡像異性体、 β -アミノ酸、人工アミノ酸などもポリペプチドとして得ることができるために、世界的に普及している。

メリフィールドのペプチド固相合成法では、アミノ基が表面にでている多孔性マイクロスフィアを用いる（図 8-39）。縮合剤と弱い塩基の存在下で、カルボキシ基を 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc 基とよぶ）で保護したアミノ酸をマイクロスフィアに縮合させる³²。その後、強い塩基（ピペリジンなど）で Fmoc 基を脱保護する³³。次々と、Fmoc で保護されたアミノ酸（側鎖にあたる官能基も保護しておく）を縮合させては脱保護する反応を繰り返した後に、末端のアミノ基を無水酢酸で保護した上で、トリフルオロ酢酸での加水分解でマイクロスフィア表面から切り出しを行う。

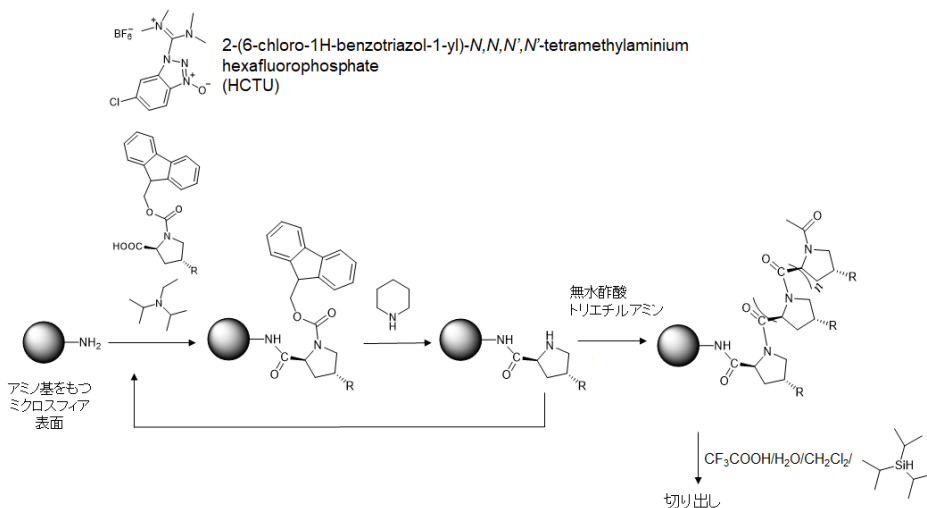
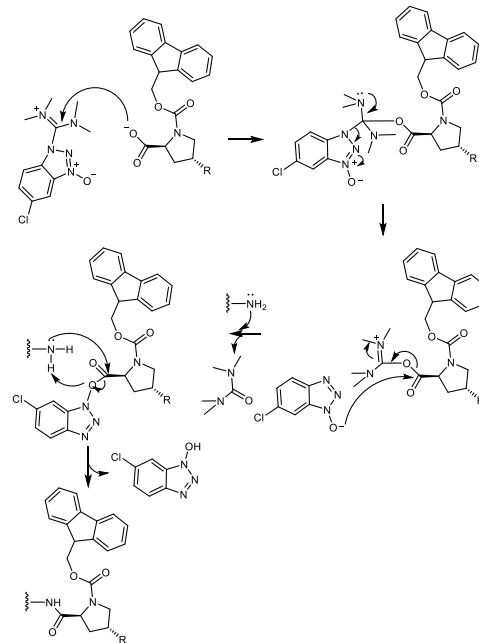


図 8-39 メリフィールドのペプチド固相合成法。

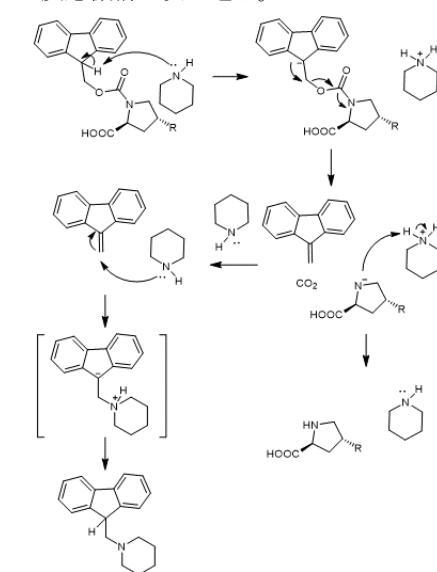
³¹ レイス酸を用いた方法では、精密に配列構造を制御してオリゴペプチドを合成できる例が、最近、山本の研究グループから報告されるようになった。

T. Hattori, H. Yamamoto, *Chem. Sci.*, 14, 5795-5801 (2023).

³² 反応機構は次の通り。



³³ 反応機構は次の通り。

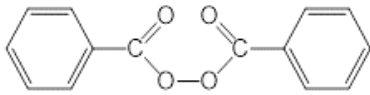


(紫外吸収があるので脱保護のモニタリングができる)

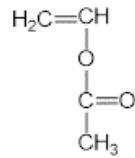
演習問題
[8-1]

次の開始剤とモノマーの組み合わせでの重合によって得られるポリマーの構造式を示せ。ただし、開始反応と生長反応のみが起きているリビング重合としてよい。活性種として、末端の構造も明示すること。

(i) 開始剤



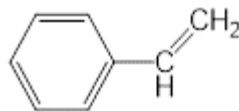
モノマー



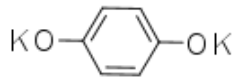
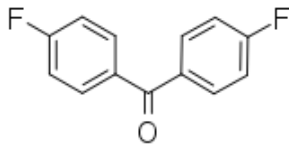
(ii) 開始剤

 C_4H_9Li

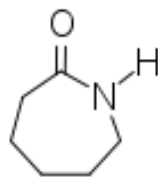
モノマー


[8-2]

次の2種のモノマーを重縮合して得られるポリマーの構造式を示せ。末端の構造は省略してよい。

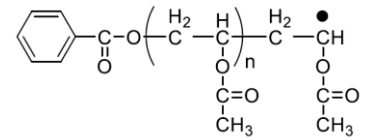

[8-3]

ナトリウムエトキシド C_2H_5ONa を開始剤として ϵ -カプロラクタム（下図）をアニオン開環重合して得られるポリマー（ナイロン6）の構造式を示せ。末端の構造も明示すること。また、この反応機構を説明せよ。電子対の移動は巻き矢印で示すこと。

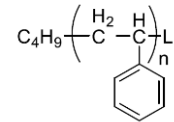


[8-1]の略解：

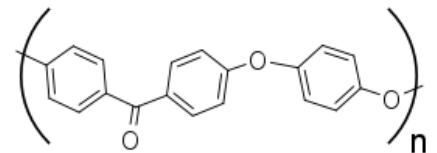
(i)



(ii)



[8-2]の略解：



[8-3]の略解：

