

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-508887

(P2024-508887A)

(43)公表日 令和6年2月28日(2024.2.28)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 8 G 63/08 (2006.01)	C 0 8 G 63/08	Z B P 4 J 0 2 9
C 0 8 G 63/82 (2006.01)	C 0 8 G 63/82	4 J 2 0 0
C 0 8 L 101/16 (2006.01)	C 0 8 L 101/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全31頁)

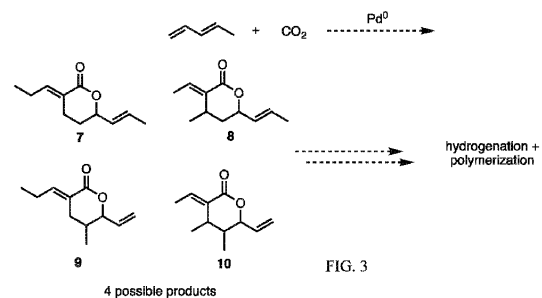
(21)出願番号	特願2023-553229(P2023-553229)	(71)出願人	305023366
(86)(22)出願日	令和4年3月3日(2022.3.3)		リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ
(85)翻訳文提出日	令和5年10月18日(2023.10.18)		オブ ミネソタ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/018713		アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 4 5 5 ,
(87)国際公開番号	WO2022/187490		ミネアポリス, オーク ストリート エス
(87)国際公開日	令和4年9月9日(2022.9.9)		イー 2 0 0 , マクナマラ アラムナイ
(31)優先権主張番号	63/156,135		センター 6 0 0
(32)優先日	令和3年3月3日(2021.3.3)	(74)代理人	110002572
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士法人平木国際特許事務所
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	トンクス, イアン エー.
			アメリカ合衆国 5 5 4 0 1 ミネソタ州
			, ミネアポリス, エヌ サード ストリー
			ト 7 4 8 , ユニット 2 0 7
		(72)発明者	ラパニャーニ, ラケーレ マリア
			アメリカ合衆国 5 5 4 5 4 ミネソタ州
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生物由来ポリマースキャホールドへの二酸化炭素の組込み

(57)【要約】

ラク톤を開環重合して、様々な骨格構造を有する生物由来ポリエステルを生成する方法が本明細書において提供される。

【選択図】図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリエステルを合成する方法であって、

第1の1,3-ジエン、第2の1,3-ジエン、及び二酸化炭素のテロマー化によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、並びに

触媒の存在下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合して、ポリエステルの生成すること

を含む、方法。

【請求項 2】

第1の1,3-ジエンと第2の1,3-ジエンが同じである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

第1の1,3-ジエン及び第2の1,3-ジエンが独立してブタジエン、イソプレン、又はピペリレンである、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

水素化ラク톤が部分的に水素化される、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

ポリエステルがペンダントオレフィンを含む、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

ペンダントオレフィンを介してポリエステルの架橋して、修飾ポリエステルの生成することをさらに含む、請求項5に記載の方法。

20

【請求項 7】

ペンダントオレフィンを介してポリマーを架橋することが、ペンダントオレフィンを多価メルカプトカップリング剤と反応させることを含む、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項 9】

チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することが、カルボン酸でポリエステルの官能化することを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することが、第三級アミンでポリエステルの官能化することを含む、請求項8に記載の方法。

30

【請求項 11】

アミンを四級化して、抗菌性を有する修飾ポリエステルの生成することをさらに含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

触媒が酸触媒又は有機触媒である、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

触媒が、リン酸ジフェニル、ナトリウムメトキシド、トリアザビシクロデセン、ビストリフルイミド、メタンスルホン酸、及びジアザビシクロウンデセンのうちの1つ以上を含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 14】

重合が約0℃～約166℃の温度で起こる、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

ラク톤を合成することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

ラク톤を合成することが、大気から二酸化炭素を取り込むことを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

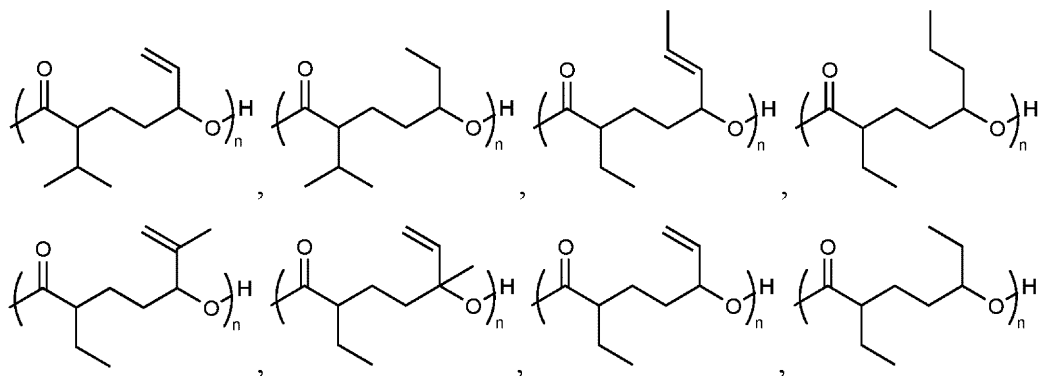
請求項1に記載のポリエステル。

50

【請求項 18】

以下の構造：

【化 1】



10

[式中、nは整数である]

のうちの1つで表される、請求項17に記載のポリエステル。

【請求項 19】

nが約2～約200の範囲内である、請求項17に記載のポリエステル。

【請求項 20】

請求項6に記載の修飾ポリエステル。

20

【請求項 21】

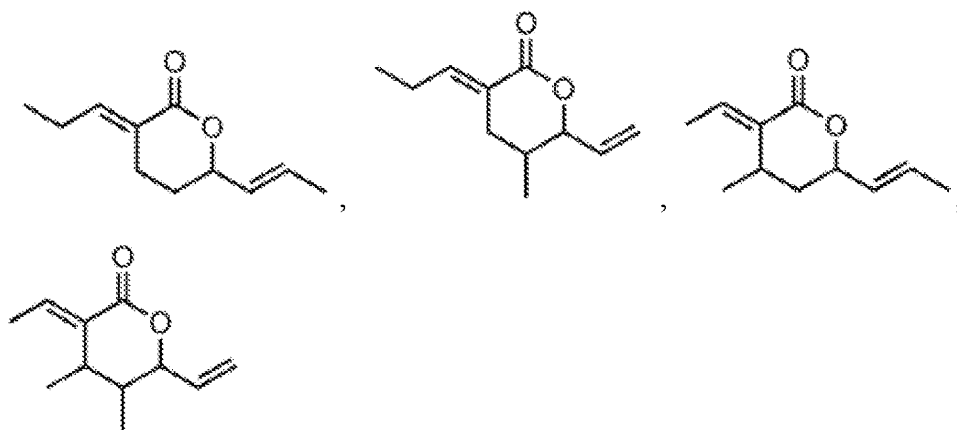
ラク톤を合成する方法であって、

ピペリレンを二酸化炭素とテロマー化して、ラク톤を生成することを含む、方法。

【請求項 22】

ラク톤が以下の構造：

【化 2】



30

のうちの1つで表される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

請求項21に記載のラク톤。

【請求項 24】

ポリエステルを合成する方法であって、

請求項21に記載の方法によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、及び

触媒の存在下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合して、ポリエステルの生成することを含む、方法。

50

【請求項 25】

請求項24に記載のポリエステル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年3月3日に出願された「INCORPORATION OF CARBON DIOXIDE INTO BIODERIVED POLYMER SCAFFOLDS」と題する米国特許出願第63/156,135号に基づく利益を主張するものであり、当該出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

連邦政府の資金支援による研究又は開発

本発明は、米国科学財団の一部であるCenter for Sustainable Polymersにより与えられた契約CHE-1901635の下、部分的に米国政府支援で行われた。米国政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、ラク톤を開環重合して、様々な骨格構造を有する生物由来ポリエステルを生成することに関する。

【背景技術】

【0004】

20

二酸化炭素は安価で豊富であり、廃棄物として広く行きわたっているため、持続可能な化学原料として魅力的である。CO₂と高エネルギーモノマーとの共重合の例はあるが、CO₂とオレフィンとの直接共重合は報告されていない。CO₂のポリエステルへの直接転化が難題であることを考慮すると、安価な重合性中間体へのCO₂の転化を含む代替戦略が極めて重要である。CO₂及びオレフィンのみから誘導され、新規原料の利用を拡大する明確なポリエステルが必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、加水分解的に切断可能なエステル結合を有する生分解性ポリマーを合成するための再生可能原料(例えば、大気からの二酸化炭素、ブタンジオールからのブタジエン、及びゴムからのイソプレン)の使用を記載する。ポリマーは、ペンダントアルキル基に少なくとも部分的に起因して、非晶質/エラストマー挙動を示し得る。本明細書に記載される反応は、二酸化炭素とオレフィンとの重合に典型的に伴う障壁を回避して、最も広く使用されるポリマークラスの1種であるポリエステルを作製するのに役立つ。機構は、二酸化炭素と1,3-ジエン(例えば、ブタジエン及びイソプレンのうちの1つ又は両方)から合成された中間体のラクトンモノマーの開環重合を含み、これにより、生物由来骨格を有し、生分解性の可能性があるポリエステルを入手することが可能になる。これらの材料を合成するために再生可能原料を使用することは、プラスチック廃棄物を減らすのに役立ち得る。得られるポリエステルは、様々な用途、例えば薬物送達及び持続可能な熱可塑性エラストマーの弾性のあるミッドブロック(midblock)に使用することができる。

30

40

【0006】

開示される本発明の概念は、添付された特許請求の範囲において規定されるものを含むが、本発明の概念は、以下の実施形態によっても規定され得ることを理解すべきである。

【0007】

添付された特許請求の範囲の実施形態及び下記の実施形態に加え、以下の番号付けされた実施形態も革新的なものである。

【0008】

実施形態1は、ポリエステルを合成する方法であって、第1の1,3-ジエン、第2の1,3-ジエン、及び二酸化炭素のテロマー化によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、並びに触媒の存在下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合し

50

て、ポリエステルを生成することを含む、方法である。実施形態1は、本明細書に記載される技術的利点のうちの1つ以上を提供することができる。

【0009】

実施形態2は、第1の1,3-ジエンと第2の1,3-ジエンが同じである、実施形態1に記載の方法である。

【0010】

実施形態3は、第1の1,3-ジエン及び第2の1,3-ジエンが独立してブタジエン、イソプレン、又はビペリレンである、実施形態1又は2に記載の方法である。

【0011】

実施形態4は、水素化ラクトンが部分的に水素化される、実施形態1から3のいずれか1つに記載の方法である。

10

【0012】

実施形態5は、ポリエステルがペンダントオレフィンを含む、実施形態1から4のいずれか1つに記載の方法である。

【0013】

実施形態6は、ペンダントオレフィンを介してポリエステルの架橋して、修飾ポリエステルを生成することをさらに含む、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法である。

【0014】

実施形態7は、ペンダントオレフィンを介してポリマーを架橋することが、ペンダントオレフィンを多価メルカプトカップリング剤と反応させることを含む、実施形態6に記載の方法である。

20

【0015】

実施形態8は、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することをさらに含む、実施形態5に記載の方法である。

【0016】

実施形態9は、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することが、カルボン酸でポリエステルの官能化することを含む、実施形態8に記載の方法である。

【0017】

実施形態10は、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することが、第三級アミンでポリエステルの官能化することを含む、実施形態8に記載の方法である。

30

【0018】

実施形態11は、アミンを四級化して、抗菌性を有する修飾ポリエステルの生成することをさらに含む、実施形態10に記載の方法である。

【0019】

実施形態12は、触媒が酸触媒又は有機触媒である、実施形態1から11のいずれか1つに記載の方法である。

【0020】

実施形態13は、触媒が、リン酸ジフェニル、ナトリウムメトキシド、トリアザビシクロデセン、ビストリフルイミド、メタンスルホン酸、及びジアザビシクロウンデセンのうちの1つ以上を含む、実施形態1から12のいずれか1つに記載の方法である。

40

【0021】

実施形態14は、重合が約0℃～約166℃の温度で起こる、実施形態1から13のいずれか1つに記載の方法である。

【0022】

実施形態15は、ラクトンを合成することをさらに含む、実施形態1から14のいずれか1つに記載の方法である。

【0023】

実施形態16は、ラクトンを合成することが、大気から二酸化炭素を取り込むことを含む、実施形態15に記載の方法である。

50

【 0 0 2 4 】

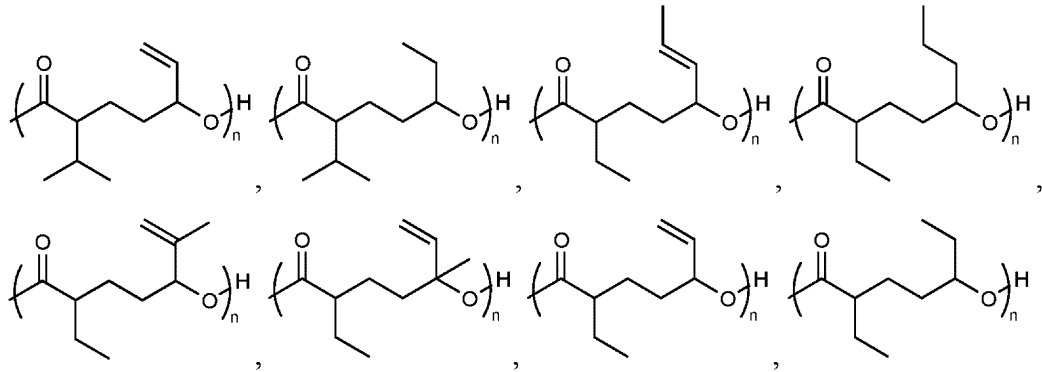
実施形態17は、実施形態1から16のいずれか1つに記載のポリエステルである。

【 0 0 2 5 】

実施形態18は、以下の構造：

【 0 0 2 6 】

【化1】



10

[式中、nは整数である]

のうちの1つで表される、実施形態17に記載のポリエステルである。

【 0 0 2 7 】

20

実施形態19は、nが約2～約200の範囲内である、実施形態18に記載のポリエステルである。

【 0 0 2 8 】

実施形態20は、実施形態6から16のいずれか1つに記載の修飾ポリエステルである。

【 0 0 2 9 】

実施形態21は、ラク톤を合成する方法であって、ピペリレンを二酸化炭素とテロマー化して、ラク톤を生成することを含む、方法である。

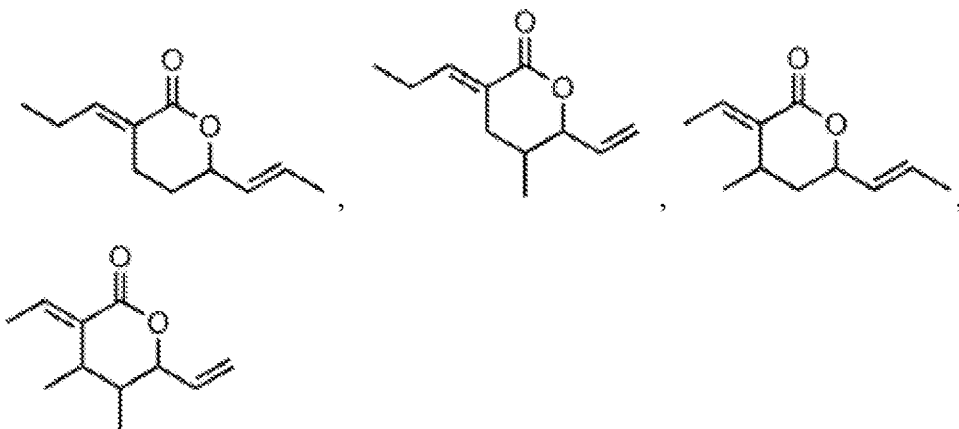
【 0 0 3 0 】

実施形態22は、ラク톤が以下の構造：

【 0 0 3 1 】

30

【化2】



40

のうちの1つで表される、実施形態21に記載の方法である。

【 0 0 3 2 】

実施形態23は、実施形態21又は22に記載のラク톤である。

【 0 0 3 3 】

実施形態24は、ポリエステルを合成する方法であって、実施形態21に記載の方法によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、及び触媒の存在

50

下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合して、ポリエステルを生成することを含む、方法である。

【0034】

本発明の主題の1つ以上の実施形態の詳細は、添付の図面及び本明細書において記載する。主題の他の特徴、態様、及び利点は、本明細書、図面、及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】二酸化炭素と1,3-ジエン(例えば、ブタジエン及びイソプレン)をパラジウム触媒でテロマー化してラクトンモノマーを生成し、続いてラクトンモノマーを有機又は酸触媒で開環重合して、様々な骨格構造を有する生物由来の生分解性ポリエステル、例えばさらに官能化することができるペンダントオレフィンを有するポリエステルを生成する反応経路を示す図である。

10

【図2】ブタジエン/ピペリレン/ CO_2 の共テロマー化を含む、ポリマーの反応経路を示す図である。

【図3】ピペリレンと CO_2 のテロマー化を示す図である。

【図4】リン酸ジフェニルで触媒した図1に示す重合での CDCl_3 中の ^1H NMRスペクトルである。

【図5】図1のポリマーP-1へのカルボン酸基の付加の反応経路を示す図である。

【図6】図1のポリマーP-1への第四級アミンの付加を示す図である。

20

【図7A】図1のポリマーP-1の光開始架橋を示す図である。

【図7B】多価メルカプトカップリング剤を使用した図1のポリマーP-1の架橋を示す図である。

【図8】3-エチル-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(EtVP)、1mol%のフェニルプロパノール(PPA)開始剤、及び5mol%の触媒を含む、様々な触媒を使用した72時間にわたる反応の重合結果を示す図である。

【図9A】ポリ(3-エチル-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン)(ポリ(EtVP))のサイズ排除クロマトグラフィー示差屈折率のグラフである。

【図9B】ポリ(EtVP)の熱重量分析のグラフである。

【図9C】ポリ(EtVP)の示差走査熱量測定(示差走査熱量測定)のグラフである。

30

【図10A】ポリ(3,6-ジエチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン)(ポリ(DEP))のサイズ排除クロマトグラフィー示差屈折率のグラフである。

【図10B】ポリ(DEP)の熱重量分析のグラフである。

【図10C】ポリ(DEP)の示差走査熱量測定(示差走査熱量測定)のグラフである。

【図11】EtVP及びDEPでの $R^*\ln(n_m/n_0)$ 対 $1000/T$ (ファンツホッフ解析)のグラフであり、 n_m は平衡状態でのモノマーのモル数であり、 n_0 はモノマーの初期モル数である。

【図12A】5mol%の1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)触媒を用いたEtVP重合の速度論的プロットである。

【図12B】5mol%のジケトピロロピロール(DPP)触媒を用いたEtVP重合の速度論的プロットである。

40

【図12C】10mol%のNaOMe触媒を用いたEtVP重合の速度論的プロットである。

【図12D】重ね合わせた全3つのEtVP重合の速度論的プロットである。

【図13A】ポリ(EtVP-b-PLA)のサイズ排除クロマトグラフィー示差屈折率のグラフであり、PLAはポリ乳酸である。

【図13B】ポリ(EtVP-b-PLA)の熱重量分析のグラフである。

【図13C】ポリ(EtVP-b-PLA)の示差走査熱量測定(示差走査熱量測定)のグラフである。

【図14A】臭化ベンジルでのポリ(EtVP-DAT)の四級化の熱重量分析のグラフであり、DATは2-ジエチルアミノエタンチオールである。

【図14B】臭化ベンジルでのポリ(EtVP-DAT)の四級化の示差走査熱量測定(示差走査熱量測定)のグラフ

50

である。

【図15A】ポリ(EtVP-BMP)のサイズ排除クロマトグラフィー示差屈折率のグラフであり、BMPはブチル-3-メルカプトプロピオネートである。

【図15B】ポリ(EtVP-BMP)の熱重量分析のグラフである。

【図15C】ポリ(EtVP-BMP)の示差走査熱量測定グラフである。

【図16A】0.1M NaOH中でのポリ(EtVP)の分解のグラフである。

【図16B】0.1M HCl中でのポリ(EtVP)の分解のグラフである。

【図16C】0.01Mリン酸緩衝生理食塩水中でのポリ(EtVP)の分解のグラフである。

【図17A】ポリ(EtVP)の加水分解のグラフである。

【図17B】水性好気性条件下でのポリ(EtVP)の生分解を示す、CO₂呼吸測定データのグラフである。

10

【図18】ポリ(EtVP)の様々な重合後修飾を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本明細書において、ポリエステルを合成する方法を提供する。一部の実施形態において、方法は、第1の1,3-ジエン、第2の1,3-ジエン、及び二酸化炭素のテロマー化によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、並びに触媒の存在下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合して、ポリエステルを生成することを含む。

【0037】

一部の実施形態において、第1の1,3-ジエンと第2の1,3-ジエンは同じである。一部の実施形態において、第1の1,3-ジエンと第2の1,3-ジエンは異なる。一部の実施形態において、第1の1,3-ジエンと第2の1,3-ジエンは独立してブタジエン、イソプレン、又はビペリレンである。

20

【0038】

一部の実施形態において、水素化ラク톤は部分的に水素化される。例えば、部分水素化ラク톤は、3-エチル-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(EtVP)である。一部の実施形態において、水素化ラク톤は完全に水素化される。例えば、完全水素化ラク톤は、3,6-ジエチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(DEP)である。

【0039】

一部の実施形態において、ポリエステルはペンダントオレフィンを含む。例えば、ポリエステルはポリ(EtVP)である。一部の実施形態において、ペンダントオレフィンはポリエステルを架橋するのに使用される。一部の実施形態において、ペンダントオレフィンはポリエステルを修飾するのに使用される。

30

【0040】

一部の実施形態において、方法は、ペンダントオレフィンを介してポリエステルを架橋して、修飾ポリエステルを生成することをさらに含む。一部の実施形態において、ペンダントオレフィンを介してポリマーを架橋することは、ペンダントオレフィンを多価メルカプトカップリング剤と反応させることを含む。

【0041】

一部の実施形態において、方法は、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することをさらに含む。一部の実施形態において、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することは、カルボン酸でポリエステルを官能化することを含む。一部の実施形態において、チオール-エンクリック反応でペンダントオレフィンを修飾することは、第三級アミンでポリエステルを官能化することを含む。

40

【0042】

一部の実施形態において、方法は、アミンを四級化して、抗菌性を有する修飾ポリエステルを生成することをさらに含む。

【0043】

一部の実施形態において、触媒は酸触媒又は有機触媒である。一部の実施形態において、触媒は酸触媒である。一部の実施形態において、触媒は有機触媒である。一部の実施形

50

態において、触媒は、リン酸ジフェニル、ナトリウムメトキシド、トリアザビシクロデセン、ビストリフルイミド、メタンスルホン酸、及びジアザビシクロウンデセンのうちの1つ以上を含む。一部の実施形態において、触媒はトリアザビシクロデセンを含む。一部の実施形態において、触媒はジアザビシクロウンデセンを含む。

【0044】

一部の実施形態において、重合は、約0℃～約166℃、又は約0℃～約100℃、又は約0℃～約80℃、又は約10℃～約50℃、又はおよそ室温の温度で起こる。一部の実施形態において、重合は室温で起こる。

【0045】

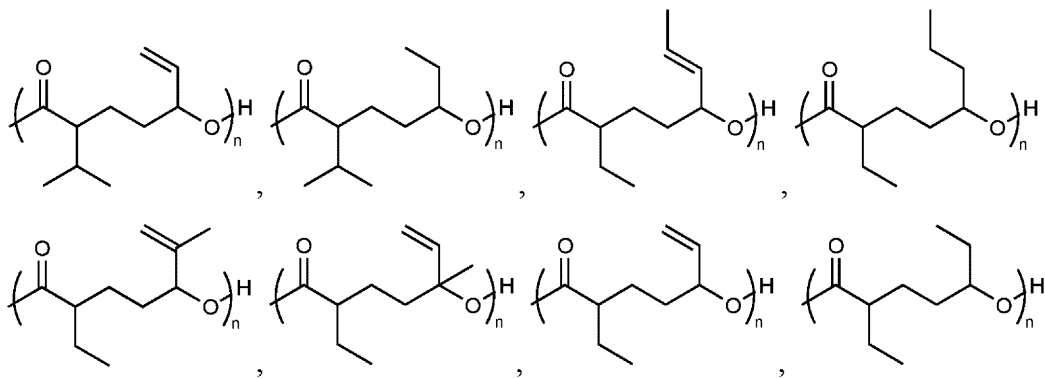
一部の実施形態において、方法はラク톤を合成することをさらに含む。一部の実施形態において、ラク톤を合成することは、大気から二酸化炭素を取り込むことを含む。

【0046】

一部の実施形態において、ポリエステルは以下の構造：

【0047】

【化3】



[式中、nは整数である]

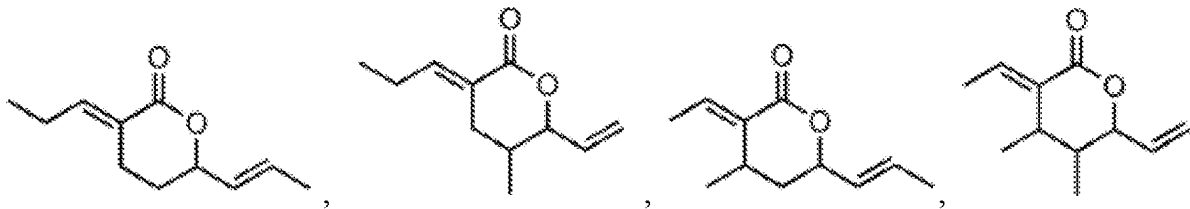
のうちの1つで表される。一部の実施形態において、nは、約2～約200、又は約10～約200、又は約50～200、又は約100～約200の範囲内の整数である。

【0048】

本明細書において、ラク톤を合成する方法も提供する。方法は、ピペリレンを二酸化炭素とテロマー化して、ラク톤を生成することを含む。一部の実施形態において、ラク톤は以下の構造：

【0049】

【化4】



のうちの1つで表される。

【0050】

本明細書において、ポリエステルを合成する方法であって、上で開示されたラク톤を合成する方法によって形成されたラク톤を水素化して、水素化ラク톤を生成すること、及び触媒の存在下、開環プロセスで水素化ラク톤を重合して、ポリエステルの生成を含む、方法も提供される。

【0051】

図1は、二酸化炭素と1,3-ジエン(例えば、ブタジエン及びイソプレン)をパラジウム触

10

20

30

40

50

媒でテロマー化して、ラクトンモノマーを合成する反応経路を示している。メチル基Mを有する2つのイソプレン分子が二酸化炭素と反応して1を生成する場合、得られるラクトンはメチル基M1及びM2を含む。イソプレン分子及びブタジエン分子が二酸化炭素と反応して1を生成する場合、得られるラクトンはメチル基M1及びM2のうちの1つを含む。2つのブタジエン分子が二酸化炭素と反応して1を生成する場合、得られるラクトンはメチル基M1及びM2を含まない。

【0052】

一実施例において、ブタジエンとCO₂のテロマー化を300mL Parr反応器で行った。Pd(dba)₂及びP(o-OMePh)₃のアセトニトリル中の溶液を反応器に装入し、その後、新たに凝縮させたブタジエンを添加した。次に反応器を密閉し、窒素で3回パージし、450 psiのCO₂を装入した。これを80℃で約22時間攪拌し、次に容器を室温に冷却し、開放した。得られた黄色液体をシリカで濾過し、次に減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー及び蒸留を行ってラクトンを精製した。

10

【0053】

ラクトン1を水素化して(例えば、トリクロロシラン(Cl₃SiH)及びヘキサメチルホスホロアミド(HMPA)中で)、選択的に水素化されたモノマー2を生成する。

【0054】

一実施例において、ラクトン1の水素化をシュレンクラインで行った。まず、ラクトン1及びHMPAを乾燥DCM中に溶解した。次に反応混合物を0℃に冷却し、Cl₃SiHをゆっくり添加した。これを終夜攪拌し、次に反応を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチして、酢酸エチルで希釈した。これをセライトで濾過し、次に分液漏斗に移し、水で3回及び塩水で1回洗浄し、次に有機相を減圧下で濃縮した。

20

【0055】

次に、ラクトンモノマーを続いて有機又は酸触媒で開環重合して、生物由来の生分解性ポリエステルを生成する。一部の実施において、選択的に水素化されたモノマー2を酸触媒又は有機触媒の存在下で開環重合して、ポリエステルP-1を生成する。ポリエステルP-1はペンダントオレフィンを含み、ペンダントオレフィンは修飾ポリエステルを生成するためのさらなる反応、例えば官能化(例えば、チオール-エンクリック反応で)及び架橋(例えば、多価メルカプトカップリング剤と)のためのものとして行うことができる。官能化及び架橋は、特定の特性を有する修飾ポリエステルを生成するように選択することができる。一部の実施において、ラクトン1をさらに水素化して(例えば、炭素担持パラジウムの存在下で水素ガスを用いて)、完全水素化モノマー3を生成する。モノマー3を酸触媒又は有機触媒の存在下で開環重合して、ポリエステルP-2を生成することができる。

30

【0056】

開環重合用の好適な触媒としては、リン酸ジフェニル、ナトリウムメトキシド、トリアザビシクロデセン、ビストリフルイミド、メタンスルホン酸、及びジアザビシクロウンデセンが挙げられる。

【0057】

ラクトンへのピペリレンの組込み

図1に関して記載した反応と同様の反応で、他の1,3-ジエンを使用してラクトンモノマーを合成することができる。好適なジエンの例としては、ピペリレン、1,3-ヘキサジエン、及びミルセンが挙げられる。図2に示すように、ピペリレンをラクトンモノマーに、ゆえに得られるポリエステルに組み込むことができる。ピペリレンメチル基はM1として識別されている。それぞれ選択的に及び完全に水素化されたラクトンモノマー5及び6を、図1の選択的に及び完全に水素化されたラクトンモノマー2及び3に関して記載した反応と同様の反応で形成する。図3は、ピペリレンとCO₂をテロマー化してラクトンモノマー7~10を生成することを示しており、これらは図1に関して記載した反応と同様の反応で水素化及び重合することができる。

40

【実施例】

【0058】

50

材料及び方法

溶媒及び試薬は、Sigma-Aldrich、STREM、Oakwood Chemicals、Matheson、及びAirgasより購入し、別途の注記がない限り、さらなる精製なしで使用した。重水素化クロロホルム(CDCl_3)はCambridge Isotope Laboratoriesから購入し、さらなる精製なしで使用した。全ての重合は、別途の明記がない限り、窒素充填したグローブボックス(VAC)で行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、40gのシリカRediSep(登録商標)順相シリカフラッシュカラムを用いてTeledyne ISCO Combiflash Next Gen 300+(登録商標)で行った。高分解能エレクトロスプレー質量分析(ESI-MS)は、Bruker BioTOF II ESI/TOF-MSを使用し、内部質量標準としてPEG 200を用いて、全ての単離した試料で行った。サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)は、Wyatt OPTILAB T-rEX屈折率検出器を装着し、直列に接続した3つのWaters Styragelカラム(HR6、HR4、HR1、ポリ(スチレン-ジビニルベンゼン)の $5\mu\text{m}$ 粒子)を備えたAgilent 1260 Infinity LCシステムを使用し、 25°C 、流量 $1\text{mL}/\text{分}$ でテトラヒドロフラン(THF)中で行った。モル質量及び分散度の決定は、ポリスチレン標準に対する較正により行った。熱重量分析(TGA)は、TA Instruments Q500において、窒素雰囲気下、加熱速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ で行った。示差走査熱量測定(DSC)分析は、TA Instruments Discovery DSCにおいて、密封したアルミニウムT-zeroパンを使用して行った。走査は別途の注記がない限り、窒素雰囲気下、加熱/冷却速度 $5^\circ\text{C}/\text{分}$ で行った。 ^1H NMR及び ^{13}C NMRスペクトルは、Bruker Avance III HD 400MHz及びBruker Avance III 500MHz分光計で記録した。全てのポリマーの ^1H NMRスペクトルは別途の注記がない限り、緩和遅延時間10秒で実行した。化学シフトはテトラメチルシラン(TMS)を基準にして報告する。OECD-301B生分解試験はSitu Biosciencesが行った。

10

20

【0059】

[実施例1]

3-エチリデン-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(EVP)の合成

Sharifら ChemCatChem 2017、9、542-546から改変した手順。ブタジエンと CO_2 のテロマー化を300mLオートクレーブで行った。反応器に $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (163.3mg、0.284mmol、0.0005当量)及び $\text{P}(\text{o}-\text{OMePh})_3$ (300.57mg、0.853mmol、0.0015当量)のアセトニトリル(130mL)中の溶液並びに攪拌子を装入し、その後これに、新たに凝縮させたブタジエン(50mL、568.5mmol、1当量)を添加した。次に反応器を密閉し、およそ-10又は- 20°C に冷却し、窒素で2回パージし、室温まで温め、450psiの CO_2 を装入した。次に反応器を 80°C に加熱し、22時間攪拌した。反応器を氷浴で冷却し、開放した。得られた液体をシリカで濾過し、次に減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5:1 ヘキサン:酢酸エチル)及び蒸留を行って、透明液体11.05g(収率25.5%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.11 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.23-5.38 (dd, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.64-2.39 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.26, 141.16, 135.87, 125.98, 116.89, 78.94, 27.64, 21.99, 14.12.

30

【0060】

[実施例2]

3-エチル-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(EtVP)の合成

Sugiuraら、Chem. Commun. 2008、2、4309-4311から改変した手順。火力乾燥した500mLシュレンクフラスコにEVP(4.52g、27.2mmol、1当量)及びヘキサメチルホスホリアミド(HMPA)(1.05mL、5.94mmol、0.2当量)を加え、無水ジクロロメタン(DCM)(Pure Process Technology溶媒精製システムの活性アルミナカラムに通すことにより乾燥)(60mL、0.5M)に溶解した。次に反応混合物を 0°C に冷却し、 Cl_3SiH (6mL、59.4mmol、2当量)を滴下添加した。反応混合物を4~16時間攪拌し、次に反応を飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)でゆっくりクエンチし、酢酸エチル(100mL)で希釈した。これをセライトで濾過し、次に分液漏斗に移した。有機相を H_2O で3回及び塩水で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して、液体3.93g(収率86%)

40

50

を得た。必要であれば真空蒸留を行って、残留するブタジエンダイマー(EVP合成由来)を除去した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.81 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.10-1.46 (m, 6H), 1.00-0.95 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.69, 173.36, 136.62, 136.09, 117.01, 116.70, 81.10, 78.29, 42.02, 40.37, 28.91, 27.13, 24.94, 24.61, 24.13, 22.51, 11.53, 11.19. ESI-HRMS (m/z): $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ の計算値, 177.0886; 実測値, 177.0885 (差0.0001).

【0061】

[実施例3]

3,6-ジエチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(DEP)の合成

Mango及びLenz、Die Makromol. Chemie 1973、163、13-36から改変した手順。攪拌子及び還流凝縮器を備えた250mLの三口フラスコにEtVP(4.0g、25.6mmol、1当量)、その後におキシレン(75mL、0.34M)を加えた。これを150℃に加熱し、還流開始時にp-トルエンスルホンヒドラジド(9.7g、52mmol、2当量)を加えた。4時間後、溶液はオレンジ色になった。次に溶液を冷却し、セライトを詰めた微細フリットで真空濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、次に真空蒸留によってさらに精製して、液体3.12g(収率77%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20-4.13 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.08-1.37 (m, 8H), 0.98-0.91 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.79, 173.93, 82.60, 79.34, 42.14, 39.73, 29.18, 28.32, 26.28, 24.90, 23.89, 22.92, 11.63, 11.09, 9.61, 9.27.

【0062】

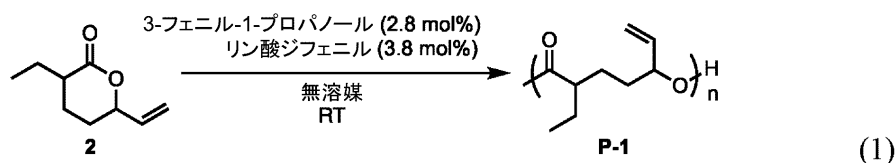
[実施例4]

3-エチル-6-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(EtVP)からのポリエステルの合成

N_2 グローブボックス内で、攪拌子を備えた1ドラムバイアルにラクトン2(203.6mg、1.32mmol)を加えた。その後、これにリン酸ジフェニル(12.3mg、0.05mmol)及び3-フェニル-1-プロパノール(5 μL 、0.037mmol)を加えた。密閉したバイアルをグローブボックスから取り出し、室温で55日間攪拌し、NMR用の一定分量を4、11、23、及び37日目に取り出した。55日目にトリエチルアミン数滴を用いて重合をクエンチし、次にトルエンを使用して材料を新しいバイアルに移した。減圧下で濃縮後、粘性のある無色油状物質170mgが得られた。 ^1H NMRにより転化率は84.7%と決定され、末端基分析により M_n はおおよそ4,000g/molと計算された。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 5.92-5.83 (m, 1H, モノマー), 5.77-5.67 (m, 1H, ポリマー), 5.34 (dt, 1H, モノマー), 5.26-5.14 (m, 1H, モノマー及びポリマー), 4.86-4.73 (m, 1H, モノマー), 2.69 (t, 2H, 開始剤), 2.44-2.34 (m, 1H, モノマー), 2.27 (広幅m, 1H, ポリマー), 2.05-1.41 (m, 6H, モノマー及びポリマー), 1.01-0.96 (m, 3H, モノマー), 0.88 (t, 3H, ポリマー). 図4はDPP触媒反応1についての CDCl_3 中の ^1H NMRスペクトルを示す。

【0063】

【化5】



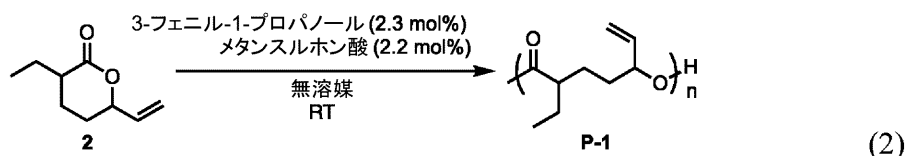
【0064】

空气中で、攪拌子を備えた1ドラムバイアルにラクトン2(206.8mg、1.341mmol)を加えた。その後、これにメタンスルホン酸(2 μL 、0.031mmol)及び3-フェニル-1-プロパノール(4 μL 、0.029mmol)を加えた。バイアルを室温で36日間攪拌し、NMR用の一定分量を1、5、9、及び20日目に取り出した。36日目にトリエチルアミン数滴を用

いて重合をクエンチし、次に過剰のトルエンを使用して材料を新しいバイアルに移した。減圧下で濃縮後、粘性のあるわずかに黄色の油状物質160mgが得られた。 ^1H NMRにより転化率は82%と決定され、末端基分析により M_n はおおよそ2,600g/molと計算された。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 5.92-5.82 (m, 1H, モノマー), 5.77-5.69 (m, 1H, ポリマー), 5.34 (dt, 1H, モノマー), 5.25-5.14 (m, 1H, モノマー及びポリマー), 4.86-4.73 (m, 1H, モノマー), 2.69 (t, 2H, 開始剤), 2.44-2.34 (m, 1H, モノマー), 2.27 (広幅m, 1H, ポリマー), 2.09-1.41 (m, 6H, モノマー及びポリマー), 1.01-0.96 (m, 3H, モノマー), 0.89 (t, 3H, ポリマー)

【0065】

【化6】

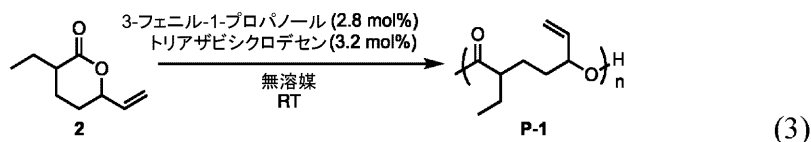


【0066】

N_2 グローブボックス内で、撹拌子を備えた1ドラムバイアルにラクトン2(204.7mg、1.327mmol)を加えた。その後、これに1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(6mg、0.043mmol)及び3-フェニル-1-プロパノール(5 μL 、0.037mmol)を加えた。密閉したバイアルをグローブボックスから取り出し、室温で51日間撹拌し、NMR用の一定分量を3、6、12、20、及び34日目に取り出した。51日目にトルエン中の6M酢酸数滴を用いて重合をクエンチし、次に過剰のトルエンを使用して材料を新しいバイアルに移した。減圧下で濃縮後、粘性のある無色油状物質190mgが得られた。 ^1H NMRにより転化率は85%と決定され、末端基分析により M_n はおおよそ3,500g/molと計算された。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 5.92-5.83 (m, 1H, モノマー), 5.77-5.67 (m, 1H, ポリマー), 5.34 (dt, 1H, モノマー), 5.26-5.14 (m, 1H, モノマー及びポリマー), 4.86-4.73 (m, 1H, モノマー), 2.69 (t, 2H, 開始剤), 2.44-2.34 (m, 1H, モノマー), 2.27 (広幅m, 1H, ポリマー), 2.06-1.41 (m, 6H, モノマー及びポリマー), 1.01-0.96 (m, 3H, モノマー), 0.89 (t, 3H, ポリマー).

【0067】

【化7】



【0068】

触媒作用のための温度範囲:選択的に水素化されたブタジエン/ CO_2 由来ラクトンの重合についてファントホッフ解析を行うことにより、熱力学的パラメータについての情報が得られた。この解析により、 ΔH_p は-3.07kcal/molと決定され、 ΔS_p は-7cal/K $\cdot$ molと決定された。これらの値を用い、 ΔH_p を ΔS_p で割ることによって天井温度(平衡状態で重合が起こらない温度)を計算した。この重合では天井温度は166 $^{\circ}\text{C}$ であり、これはポリ(δ -デカラクトン)とポリ(δ -ヘキサラクトン)の天井温度の間にある。平衡温度(モノマー転化率が50%に達する温度)も計算したところ、この重合では94 $^{\circ}\text{C}$ である。良好な(>80~90%)転化率に到達させるため、重合をその天井温度/平衡温度よりもかなり下(例えば、5 $^{\circ}\text{C}$ という低さ)で行うことができる。

【0069】

この重合が行われた最も低い温度は、開始剤/触媒としてナトリウムメトキシドを用いた5 $^{\circ}\text{C}$ である。重合を50日後にクエンチし、得られた材料は転化率84.6%及びおおよそ3,

10

20

30

40

50

750 g/molの M_n に達したことが ^1H NMRによって示された。

【0070】

[実施例5]

重合後修飾

重合後修飾にはチオール-エンクリック化学を使用することができる。使用するチオールに応じてポリマーに異なる特性及び用途を与えることができる。この種の多用性は、特に生物由来モノマーから魅力的な特徴である。以下の実施例は、ポリマーP-1の特性及びゆえに用途を制御するのに使用することのできる多くのペンダント基のうちの2つである。

【0071】

図5に示すように、カルボン酸はポリマーP-1と反応して、溶液のpHに少なくとも部分的に基づいて、得られるポリマーの水溶性を増加させることができる。この反応を有利に使用して、生物医学用途の、又は水中環境で分解するためのポリエステルを生成することができる。

【0072】

図6に示されるポリマーP-1の別の修飾は、第三級アミン部分を有するチオールの付加と、その後のアミンの四級化であり、得られる第四級アミンは得られるポリエステルに抗菌性を与える。アミン官能基の割合は、細菌の細胞膜と相互作用できる、水に不溶のポリマーを生成するように調節することができる。

【0073】

このタイプの重合後修飾の追跡において、1-ブタンチオール、DMPA、及びUV光を使用してラクトン2で試験反応を行った。30分後、 ^1H NMRでペンダントアルケンのピークが消え、この反応がこのポリマーの修飾に応用される可能性を有することを示した。

【0074】

架橋はペンダントアルケンを利用する別の修飾である。図7Aに示すように、DMPAとUV光の組合せを使用して、そのオレフィンを直接介したポリマーP-1の架橋を開始することができる。さらに、図7Bに示すように、チオール-エンクリック化学を使用して、多価メルカプトカップリング剤のトリ(エチレングリコール)ジチオール及びトリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)(TMPT)を用いてネットワークを形成することができる。使用するTMPTの量を増加し、さらにネットワークを金属イオンで錯体化することにより、 T_g 値が増加した。

【0075】

[実施例6]

EtVP重合のための触媒スクリーニング

N_2 グローブボックス内で、攪拌子を備えた1ドラムバイアルに3-フェニル-1-プロパノール(2.7 mg、0.02 mmol、0.01当量)、EtVP(300 mg、1.95 mmol、1当量)、及び所望の触媒(0.1 mmol、0.05 eq)を加えた。グローブボックス内で室温で3日間、重合物を攪拌した。この時点で ^1H NMRスペクトルを CDCl_3 中に取り、5.86 ppmのモノマーのピークを5.72 ppmのポリマーのピークと比較することによって転化率を決定し、5.72 ppmのピーク及び2.68 ppmの開始剤のピークを使用して末端基分析を行った。図8を参照のこと。

【0076】

これらの結果に基づき、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)がEtVPに対する良好な開環重合(ROP)触媒であると決定された。0.5%のPPA開始剤を用いて室温で高モル質量のポリ(EtVP)(13.6 kg/mol、 $D=1.36$)を合成することができる。ポリ(EtVP)のガラス転移温度(T_g)は -38.8°C であり、これによりポリ(EtVP)は熱可塑性エラストマー中の軟質ブロックとして好適な可能性がある。この値は同等の一置換 δ -ラクトン(例えば、 δ -ヘキサラクトン及び δ -ヘプタラクトン)よりもおよそ 10°C 高く、おそらく追加の置換基から鎖回転が妨害されることによる。

【0077】

10

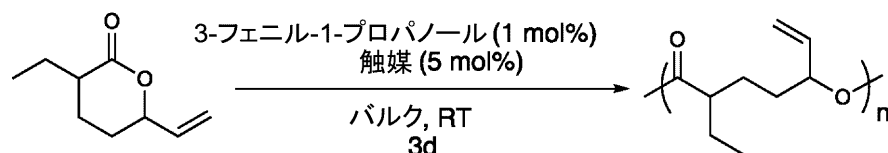
20

30

40

50

【化 8】



【0078】

[実施例7]

EtVP重合のための代替手順

N₂グローブボックス内で、攪拌子を備えた20mLシンチレーションバイアルに1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(0.05当量)を加え、その後、EtVP(典型的に1、2、又は5g、1当量)及び3-フェニル-1-プロパノール(0.005当量)を加えた。グローブボックス内で室温で2又は3日間、重合物を攪拌した。この時点で¹H NMRを取って、およそ80%の転化が起こったことを確認し、次にバイアルをグローブボックスから取り出し、触媒を過剰の安息香酸でクエンチした。精製法A:混合物を最小限のCHCl₃に溶解した後、-78℃で激しく攪拌しているヘキサン中にゆっくりピペットで移した。ヘキサンをデカンテーションで除き、次にポリマーをCHCl₃に溶解し、水で1回及び塩水で2回洗浄した。次に有機相を減圧下、80℃で少なくとも6時間濃縮した。精製法B:重合混合物をMeCNに溶解した後、シリカプラグで真空濾過し、減圧下で濃縮し、次に真空蒸留して残留モノマーを除去した。反応は転化率78%及び10,700g/molのM_n(末端基分析により測定)に至り、速度論的分析により、重合の初期速度は対応するDPP触媒重合よりも有意に速い(k_{obs}=1.4M/h)ことが明らかとなった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.67 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 1H), 2.69 (t, 2H, 開始剤), 2.27 (広幅m, 1H), 0.89 (t, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.12, 136.42, 117.19, 74.53, 74.04, 47.09, 32.05, 27.58, 25.50, 11.84. 図9A~9Cを参照のこと。

【0079】

[実施例8]

DEP重合のための一般的手順

半水素化EtVPを用いて成功したことにより、ROPの候補としてDEPを評価するに至った。条件をEtVPのROP条件からわずかに改変(1%のベンジルアルコール/5%のTBD/-15℃)すると、2日後のDEPの転化率わずか18%となった。しかしながら、触媒及び条件をさらに探索及び最適化すると、NaOMe/1-シクロヘキシル-3-フェニル尿素触媒系がDEPのROPに効果的であり、室温で1日後に転化率70%に至る(M_n=9.7kg/mol、D=1.27)という発見につながった。

【0080】

N₂グローブボックス内で、攪拌子を備えた1ドラムシンチレーションバイアルにNaOMe(6mg、0.11mmol、0.03当量)、1-シクロヘキシル-3-フェニル尿素(7.2mg、0.03mmol、0.01当量)、及びDEP(507.2mg、3.25mmol、1当量)を加えた。グローブボックス内で室温でおよそ1日間、反応混合物を攪拌し、この時点でこれをボックスから取り出し、過剰の安息香酸でクエンチした。混合物を最小限のCHCl₃に溶解した後、-46℃のメタノール中で2回沈殿させた。メタノールをデカンテーションで除き、次にポリ(DEP)を真空下、80℃で16時間乾燥させて、ポリ(DEP)94.1mg(収率18.6%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.85-4.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.23 (広幅s, 1H), 1.68-1.37 (m, 8H), 0.87 (重複t, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.68, 75.17, 74.69, 47.82, 47.47, 47.38, 47.06, 31.64, 31.49, 31.20, 27.93, 27.52, 26.98, 25.67, 25.63, 25.56, 11.84, 9.65, 9.53. 図10A~10Cを参照のこと。

【0081】

10

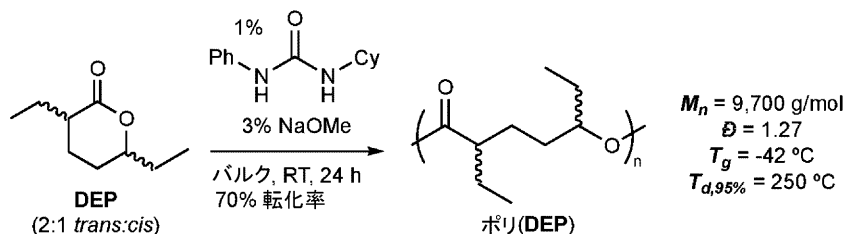
20

30

40

50

【化 9】



【0082】

10

[実施例9]

EtVP重合の熱力学及び速度論の測定

熱力学: N_2 グローブボックス内で、攪拌子を備えた1ドラムシンチレーションバイアルにトリアザビシクロデセン(TBD)(11.3mg、0.08mmol、0.05当量)、EtVP(250mg、1.6mmol、1当量)、及び3-フェニル-1-プロパノール(12mg、0.05mmol、0.05当量)を加えた。バイアルをグローブボックスから取り出した後、様々な温度(25~100°C)の湯浴に入れ、各温度で反復試験を行った。ある期間の日数にわたり重合を ^1H NMRによってモニターし、転化率が各時点の間で一定である(3%以内)と見出されたときに反応が平衡であると決定した。5.86ppmのモノマーのピークを5.72ppmのポリマーのピークと比較することによって転化率を決定した。関連の熱力学的パラメータは、Olsen、Odelius、及びAlbertsson、Biomacromolecules 2016、17、699-709に概説された方法を使用して決定した。DEPの重合の熱力学的パラメータは、10%のNaOMe及び5%の1-シクロヘキシル-3-フェニル尿素を使用して類似の手法で(DEP 200mgのスケールにて)見出した。図11を参照のこと。

20

【0083】

EtVPのTBD触媒重合のファントホッフ解析により、熱力学パラメータの $\Delta H_p = -2.26 \pm 0.23 \text{ kcal/mol}$ 及び $\Delta S_p = -5.48 \pm 0.70 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$ がわかり、結果として天井温度(T_c)は138°C(表1)であった。同様に、DEPの1-シクロヘキシル-3-フェニル尿素触媒での重合のファントホッフ解析により、 $\Delta H_p = -2.82 \pm 0.23 \text{ kcal/mol}$ 及び $\Delta S_p = -7.34 \pm 0.68 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$ がわかり、結果として天井温度(T_c)は110°Cであった。これらの低い T_c 値により、容易な化学リサイクル(下記参照)の可能性が開かれる。これらの値の非置換ポリ(δ -バレロラクトン)($\Delta H_p = -2.92 \text{ kcal/mol}$ 、 $\Delta S_p = -2.27 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$)及びポリ(δ -ヘキサラクトン)($\Delta H_p = -3.3 \text{ kcal/mol}$ 、 $\Delta S_p = -5.5 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$)との比較。EtVPとDEPの重合結果を組み合わせると、速度論的に実行しやすい重合を生じさせるための適切な触媒の選択は未だ予測できないが、二置換バレロラクトンのROPが熱力学的に可能であることが示される。

30

【0084】

速度論: N_2 グローブボックス内で、攪拌子を備えた20mLシンチレーションバイアルにTBD(33.3mg、0.24mmol、0.05当量)、EtVP(733mg、4.8mmol、1当量)、及び3-フェニル-1-プロパノール(6.2mg、0.05mmol、0.01当量)を加えた。10分間隔で1時間まで一定分量を取り出して、 CDCl_3 中で安息香酸でクエンチし、その後は、80、100、120、及び150分にとった。モノマー濃度を時間に対してプロットし、直線領域の傾きを k_{obs} として見出した。DPP及びNaOMeを用いた重合は、それぞれ5%及び10%で行った。図12A~図12Dを参照のこと。

40

【0085】

[実施例10]

TBD触媒でのEtVPのエピマー化

オートカラムによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、trans:cisの比 5:1でジアステレオマーを富化させたEtVPを得た。25g固体充填カートリッジを備えたカラムに蒸留したEtVP(500mg、3.2mmol)を入れ、重ねた2本の40g RediSep(登録

50

商標)順相シリカフラッシュカラムに通した。ヘキサン対イソプロピルアルコールが95:5の混合物の溶離液により、40mL/分でおおよそ5カラム容量後に最も幅広いEtVPピークが得られることがわかった。EtVPは波長200nmで最もはっきりと見えた。カラム後、EtVPピークの後半(試験管15より)を初めの半分から分離し、比5.5:1のジアステレオマーとして単離した。

【0086】

N₂グローブボックス内で、撹拌子を備えた1ドラムバイアルにTBD(8.5mg、0.06mmol、0.05当量)、5.5:1でジアステレオマーを富化させたEtVP(196mg、1.3mmol、1当量)、及び3-フェニル-1-プロパノール(1.5mg、0.01mmol、0.01当量)を加えた。20、40、80、120、240、及び1440分において一定分量を取り出し、NMRスペクトルを取った。20分以内にモノマーは熱力学的なtrans:cisの比 2:1にエピマー化して戻った。

10

【0087】

[実施例11]

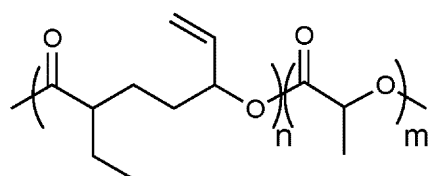
L-ラクチドを用いたポリ(EtVP)の鎖延長の一般的手順

N₂を満たしたグローブボックスに、20mLシンチレーションバイアル中の単離したポリ(EtVP)(210.9mg、9kg/mol)を入れた。次にL-ラクチド(198.4mg、1.4mmol、1当量)、無水DCM(0.9mL)、及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)(3.8mg、0.02mmol、ラクチドに対して0.02当量)を加え、重合物を室温で1時間撹拌した。次に触媒を過剰の安息香酸でクエンチした。-46℃で激しく撹拌しているMeOH中に重合溶液をゆっくりピペットで移し、真空濾過した。DCMを用いて沈殿をフリットから洗い落とし、次に減圧下、80℃で終夜濃縮して、ポリマー116.6mg(収率28.5%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76-5.68 (m, 1H), 5.25-5.13 (重複d及びq, 4H), 2.25 (広幅m, 1H), 1.66-1.48 (m, 9H), 0.87 (t, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.88, 169.66, 136.36, 117.28, 74.47, 73.99, 69.08, 47.36, 47.04, 32.15, 31.98, 27.52, 27.21, 25.57, 25.44, 16.71, 11.77. 図13A~13C及び図18を参照のこと。

20

【0088】

【化10】



30

【0089】

[実施例12]

ポリ(EtVP)の2-ジエチルアミノエタントールでのチオール-エン官能化

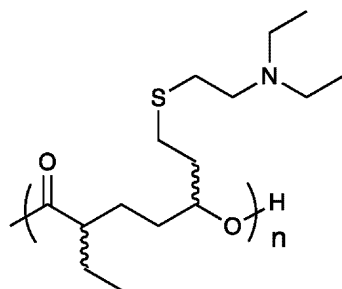
CHCl₃を用いて、ポリ(EtVP)(228.1mg、9kg/mol、1当量)及び2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(37.5mg、0.15mmol、0.1当量)を2ドラムバイアルに移し、次にCHCl₃を蒸発させた。次に2-ジエチルアミノエタントール・HCl(472.5mg、3.3mmol、2.3当量)及び撹拌子をバイアルに加えた。次に3時間20分の撹拌及び9Wの385~400nmのUV光への曝露を開始した。反応混合物をCHCl₃に溶解し、飽和NaHCO₃で2回洗浄した。有機層を濃縮し、最小限のCHCl₃に溶解し、次に1:1のH₂O:MeOH中で3回沈殿させた。沈殿を真空下、40℃で終夜乾燥させて、ポリマー69.9mg(収率16.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96-4.90 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 10H), 2.20 (広幅m, 1H), 1.81 (広幅m, 2H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.03-0.99 (重複t, 6H), 0.88 (t, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 176.60, 79.50, 74.13, 53.94, 47.96, 35.33, 33.03, 29.50, 29.09, 28.86, 26.59, 12.56, 11.93. 図18を参照のこと。

40

50

【0090】

【化11】



10

【0091】

[実施例13]

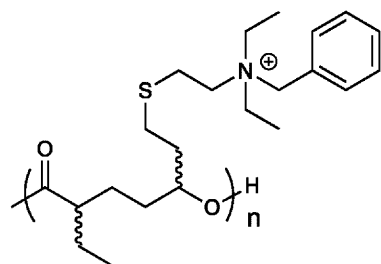
ポリ(EtVP-DAT)の臭化ベンジルでの四級化

1ドラムバイアルにポリ(EtVP-DAT)(279.6mg、1当量)を加え、その後、臭化ベンジル(0.44mL、3.7mmol、3.8当量)を加えた。これを室温で19時間攪拌し、その後、反応混合物をヘキサン中で3回沈殿させた。沈殿を真空下、100℃で終夜乾燥させて、サクサクとした固体材料144.8mg(収率19.7%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.50 (m, 5H), 5.03 (広幅m, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 3.61-3.37 (m, 6H), 3.11 (広幅t, 2H), 2.71 (広幅t, 2H), 2.34 (広幅m, 1H), 1.93 (広幅m, 2H), 1.64-1.45 (m, 12H), 0.93 (広幅t, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 177.02, 133.89, 131.89, 130.46, 128.74, 128.53, 79.63, 73.94, 62.51, 58.25, 57.90, 54.59, 35.02, 32.85, 31.42, 29.14, 28.66, 26.70, 26.35, 24.90, 12.42, 9.43, 8.78. 図14A及び14Bを参照のこと。

20

【0092】

【化12】



30

【0093】

[実施例14]

ポリ(EtVP)のブチル-3-メルカプトプロピオネートでのチオール-エン官能化

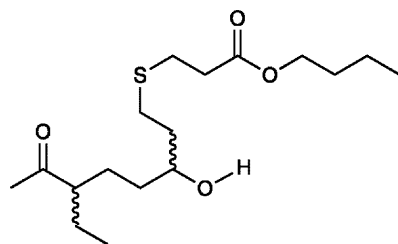
CHCl₃を用いて、ポリ(EtVP)(99mg、9.5kg/mol、1当量)及び2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(45.2mg、0.18mmol、0.27当量)を2ドラムバイアルに移し、次にCHCl₃を蒸発させて薄膜を調製した。ブチル-3-メルカプトプロピオネート(0.22mL、1.4mmol、2.1当量)及び攪拌子を同じバイアルに加えた。5時間20分の攪拌及び9Wの385~400nmのUV光への曝露を開始した。反応混合物を最小限のCHCl₃に溶解し、次に0℃で激しく攪拌しているヘキサン中にピペットで移した。デカンテーション後、ポリマーを追加のヘキサンで2~3回洗浄し、次に真空下、80℃で数時間乾燥させて、92.6mgのポリマー(収率45.6%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96-4.91 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.21 (広幅s, 1H), 1.81 (広幅s, 2H), 1.64-1.32 (m, 10H), 0.94-0.86 (重複t, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.46, 172.00, 73.02, 64.69, 47.08, 34.88, 34.18, 32.18, 30.75, 28.07, 27.11, 25.53, 19.25, 13.84, 11.84. 図15A~15C及び図18を参照のこと。

40

50

【0094】

【化13】



10

【0095】

[実施例15]

ポリ(EtVP)の架橋の一般的手順

20mLシンチレーションバイアルにポリ(EtVP)(およそ280mg、7.3kg/mol、1当量)、2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(5.7mg、0.02mmol、2重量%)、及びトリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)(0.03、0.02、又は0.01当量)を加え、その後、混合物を均質化するのに使用したCHCl₃を加え、次に蒸発させた。混合物を9Wの385~400nmのUV光に10分間曝した。およそ50mgの各網状材料をさらなる特性評価のために取っておき、残りを4つの試料に分け、2つを膨潤実験用、2つをゲル分率実験用にした。図18を参照のこと。

20

【0096】

膨潤を測定するため、材料を水2mLに72時間浸し、その後、濾過して秤量した。膨潤率は以下の式を使用して決定し、式中、W_sは膨潤したポリマーの重量であり、W_dは乾燥ポリマーの重量である(Dasguptaら、Mol. Pharm. 2015、12、3479-3489)。

【0097】

【数1】

$$\%S = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

30

【0098】

ゲル分率を測定するため、材料をCHCl₃ 2mLに48時間浸し、その後、濾過して秤量した。ゲル分率は以下の式を使用して決定し、式中、W_{d1}は初期の乾燥ポリマーの重量であり、W_{d2}はCHCl₃に浸した後の重量である。

【0099】

【数2】

$$\text{ゲル含有率}\% = \frac{W_{d2}}{W_{d1}} \times 100$$

40

【0100】

[実施例16]

ポリ(EtVP)の加水分解

異なる6個の20mLシンチレーションバイアルにおよそ100mgのポリ(EtVP)(11kg/mol)を入れた。各バイアルに10mLの0.1M NaOH、0.1M HCl、又は0.01Mリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えた。NaOH及びHClを含むバイアルは50℃で攪拌し、PBSを含むバイアルは37℃で攪拌して生物学的条件の模擬実験をした。示された各時点において溶液をデカンテーションし、残ったポリマーを水で3回洗浄し、次に真空中で一定重量になるまで乾燥させた。図16A~図16Cを参照のこと。

【0101】

50

[実施例17]

ポリ(EtVP)のモノマーへの化学リサイクル

単純な真空蒸留装置を備えた5mL梨型フラスコにポリ(EtVP)(1.0g、9kg/mol、1当量)及びSn(Oct)₂(80.5mg、0.20mmol、0.03当量)を加えた。これを真空下に置き、165℃に加熱し、1時間40分後、純粋な0.84gのEtVP(回収率84%)を得た。留出物の¹H NMRスペクトルはEtVPのスペクトルと一致した。

【0102】

[実施例18]

混合ポリマー原料を用いたポリ(EtVP)の化学リサイクル

攪拌子を備えた25mL丸底フラスコに、ポリスチレン、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリプロピレン、ポリ(塩化ビニル)、ナイロン、高密度ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリ(EtVP)(0.75g、9.8kg/mol)、及びSn(Oct)₂(106mg、0.26mmol、およそ3重量%)を加えた(表1を参照のこと)。丸底フラスコに短経路真空蒸留装置を備え付け、次に油浴中で165℃に加熱した。6時間後に、EtVP、ラクチド、カプロラクトン、及びSn(Oct)₂を含有した0.24gの透明な留出物を得た。

【0103】

【表1】

表1

ポリマー	初期質量 (mg)	重量%
ポリ(EtVP)	752	14
ポリスチレン	511	9.5
ポリ(エチレンテレフタレート)	515	9.6
ポリ(塩化ビニル)	519	9.7
高密度ポリエチレン	514	9.6
	121	2.3
ポリプロピレン	517	9.6
ナイロン	498	9.3
ポリカーボネート	409	7.6
ポリ乳酸	502	9.4
ポリ(ε-カプロラクトン)	510	9.5

【0104】

材料の全体的な持続可能性を考慮する際、化学リサイクル性は重要な特徴である。真空蒸留装置を使用して、単離ポリマーを3%のSn(Oct)₂に165℃で曝し、これより84%の純粋なモノマーを2時間未満で得た。混合ポリマー原料からのポリ(EtVP)の化学リサイクルも試み、ポリ(EtVP)を多くの汎用ポリマー製品から分離することに成功したが、大方予想通りにラクチド及びε-カプロラクトンと共蒸留され、これらもエステル交換反応を受けやすい。さらに、塩基性(0.1M NaOH)及び酸性(0.1M HCl)溶液中50℃で、並びに0.01Mリン酸緩衝生理食塩水溶液(PBS)中37℃で経時の質量損失をモニターすることによってポリ(EtVP)の加水分解可能性を測定した(図17A)。ポリマーは、塩基性溶液中で13週の期間にわたってほぼ完全に分解し、対してHClとPBS溶液の両方では同じ量の時間で約4%の損失のみであった。最後に、OECD-301BB(易生分解性)プロトコル(OECD (1992)、Test No. 301: Ready Biodegradability、OECD Guidelines for the Testing of Chemicals、セクション3、OECD Publishing、Paris)に従って、このポリマーの生分解試験を好気性水性環境で行った。この試験により、固有の生分解性の要件が満たされたことが示され、ポリ(EtVP)は60日の期間内で除去された67.4%の理論CO₂に達した(図17B)。これらの試験により、CO₂由来ポリエステル、例えばポリ(EtVP)が持続可能な閉ループリサイクルの可能性を有し、同時に、リサイクルが可能でない事例では環境中で分解可能でもあることが示された。

【 0 1 0 5 】

本発明は多くの特定の実施形態の詳細を含むが、これらは主題の範囲又は特許請求され得るものの範囲を限定するものとして解釈されるべきではなく、むしろ特定の実施形態に特有であり得る特徴の説明として解釈されるべきである。別個の実施形態の文脈で本発明に記載されているある特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて実施することもできる。反対に、単一の実施形態の文脈で記載されている様々な特徴は、複数の実施形態で別々に又は任意の好適なサブコンビネーションで実施することもできる。さらに、前に記載した特徴をある特定の組合せで作用するものとして記載し、さらにはそのように最初に特許請求することがあるが、特許請求する組合せからの1つ以上の特徴は、一部の場
合において組合せから削除することができ、特許請求する組合せは、サブコンビネーション又はサブコンビネーションの変形を対象とすることがある。

【 0 1 0 6 】

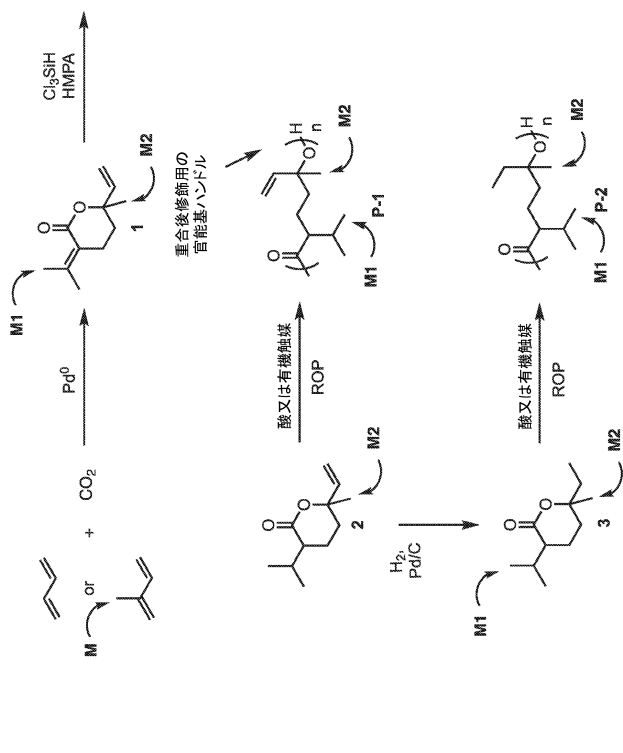
主題の特定の実施形態を記載した。記載された実施形態の他の実施形態、改変、及び変更は、当業者には明らかなように、以下の特許請求の範囲内である。図面又は特許請求の範囲において操作が特定の順序で示されているが、これは望ましい結果を達成するためにそのような操作が示された特定の順序で若しくは連続した順序で行われること、又は全ての例示された操作が行われることを要求するものとして理解すべきではない(一部の操作は任意選択と考えることができる)。

【 0 1 0 7 】

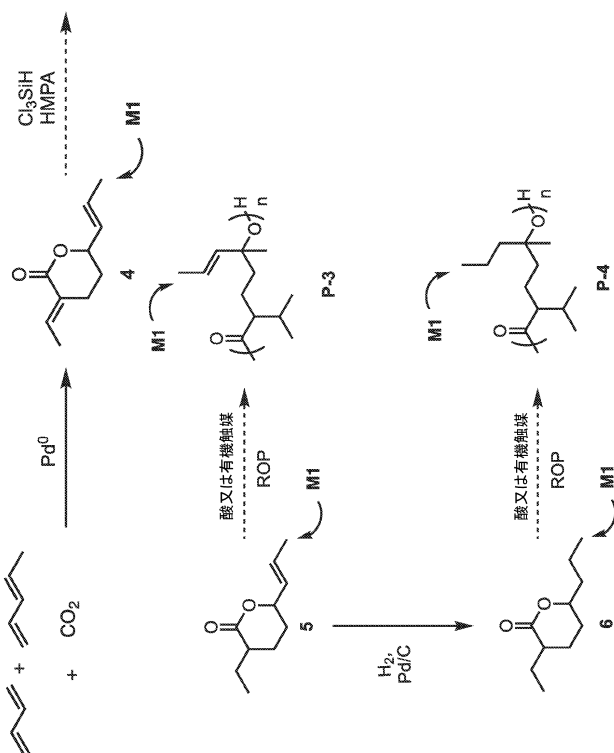
したがって、前に記載された実施例の実施形態は、本発明を規定も束縛もしない。本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、他の変化、置換、及び改変も可能である。

【図面】

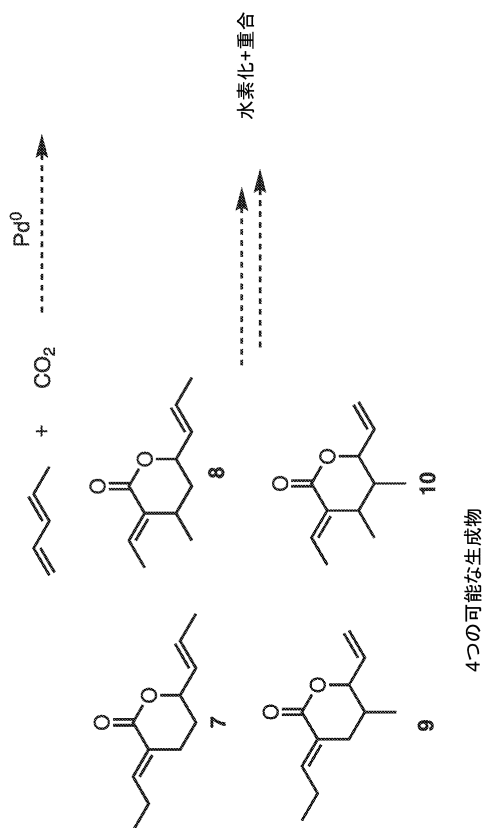
【図 1】



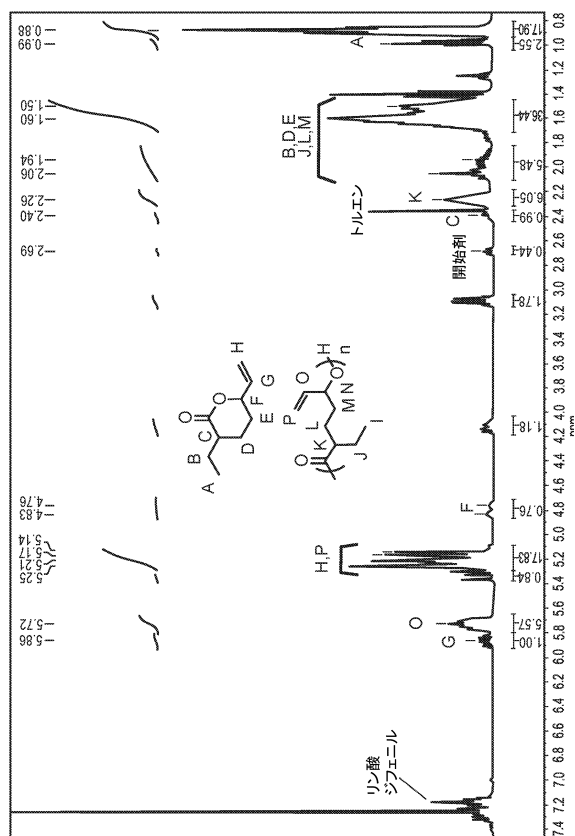
【圖 2】



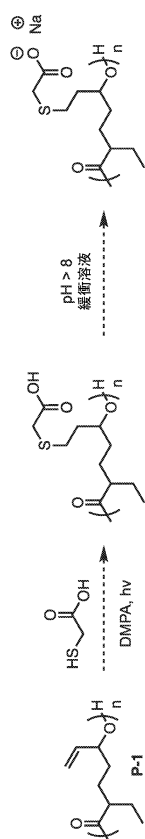
【圖 3】



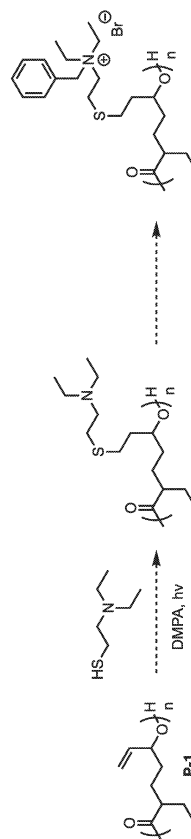
【圖 4】



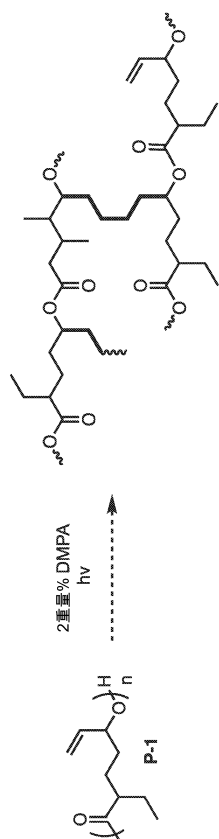
【図 5】



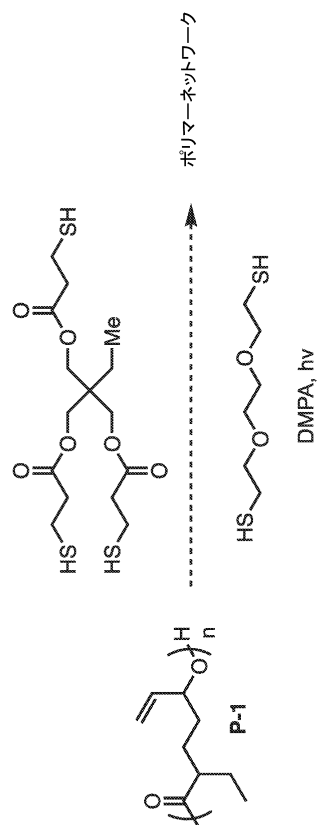
【図 6】



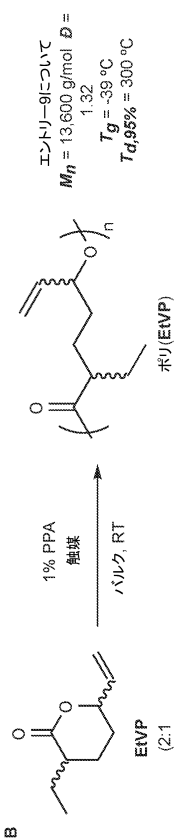
【図 7 A】



【図 7 B】



【圖 8】

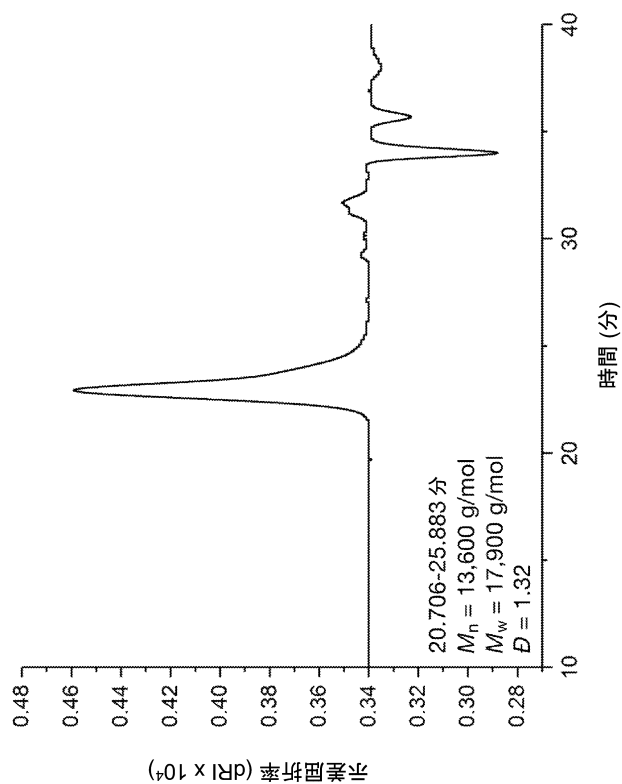


エントリー	触媒	転化率 (%)	M _{n, EGA} (g/mol)	初期速度 (M/h)
1	TBD	78	10,700	1.44
2	NaOMe ^a	72	1,400	11.5
3	DPP	40	7,800	0.029
4	MSA	66	8,600	-
5	HNTf ₂	- ^b	-	-
6	サリチル酸	0	-	-
7	DBU/安息香酸	0	-	-
8	Sn(Oct) ₂	11	900	-
9	TBD ^c	80	14,400	-

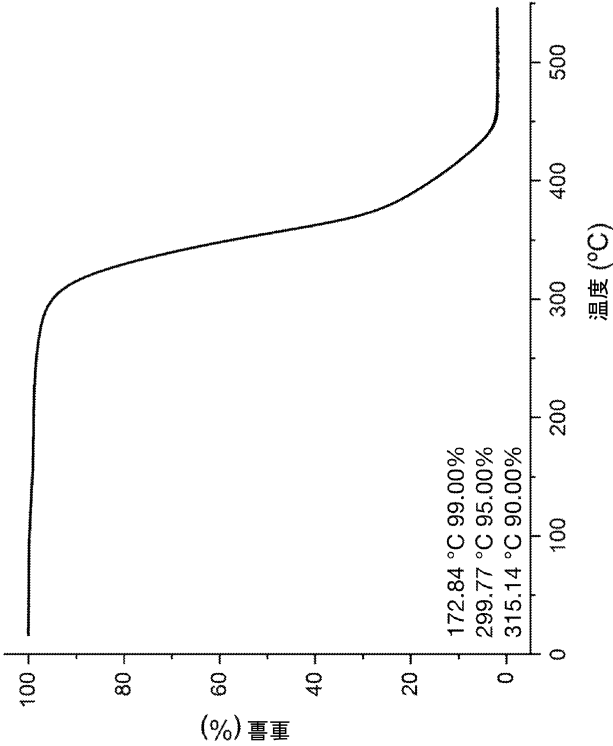
^a 10% NaOMe. ^b HNTf₂は一部のモノマーの分解を生じた。

0.5% PPA 開始剤

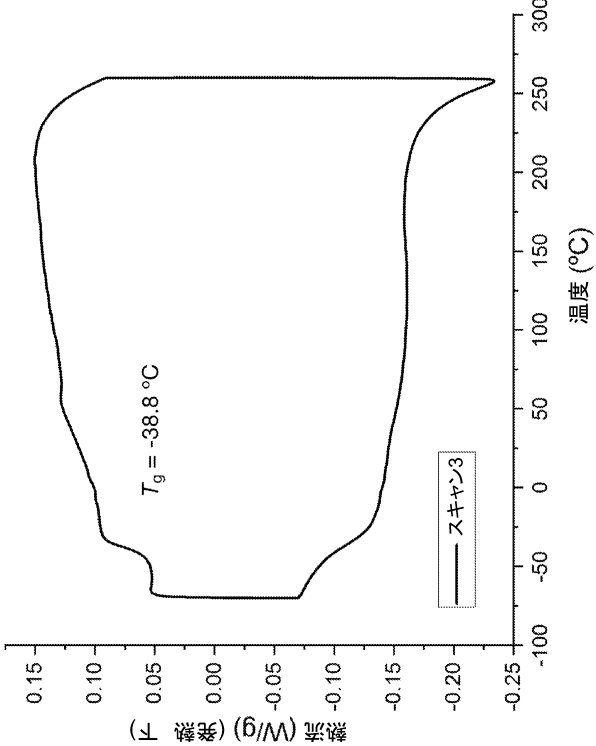
【図 9 A】



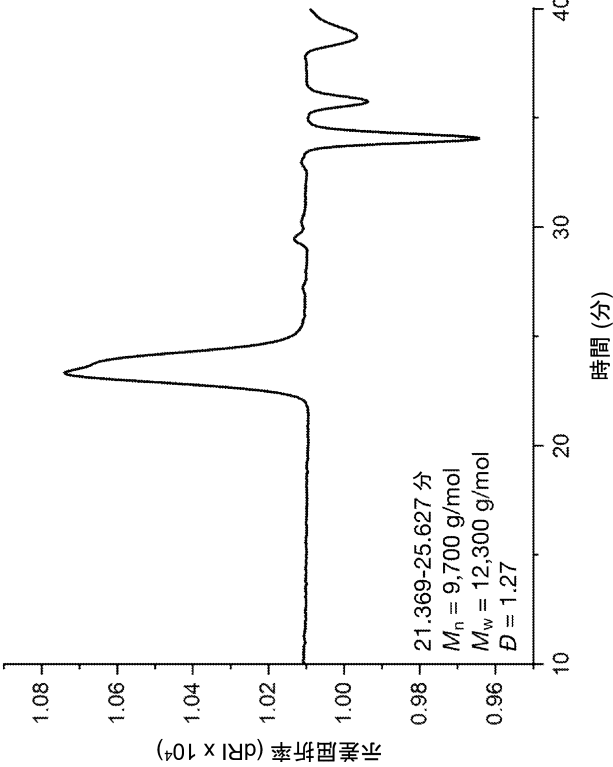
【図 9 B】



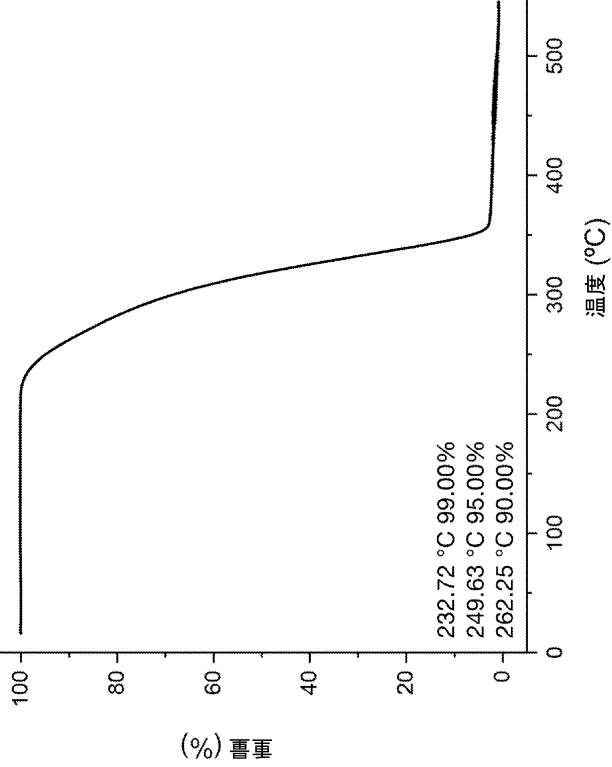
【図 9 C】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

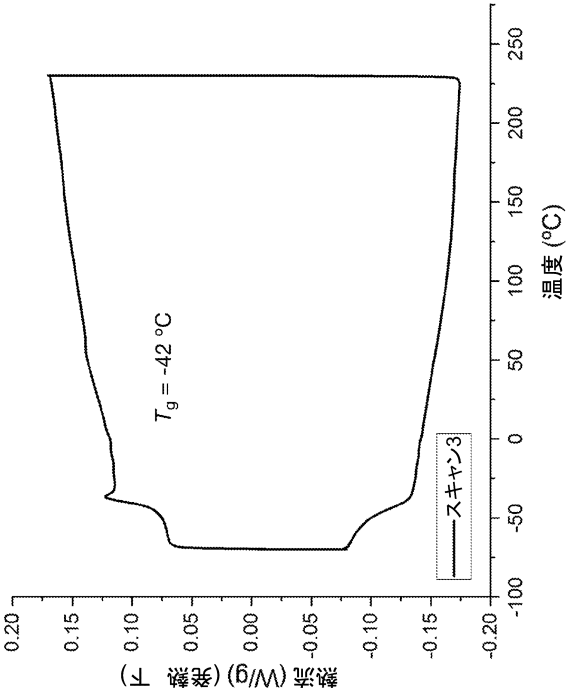
20

30

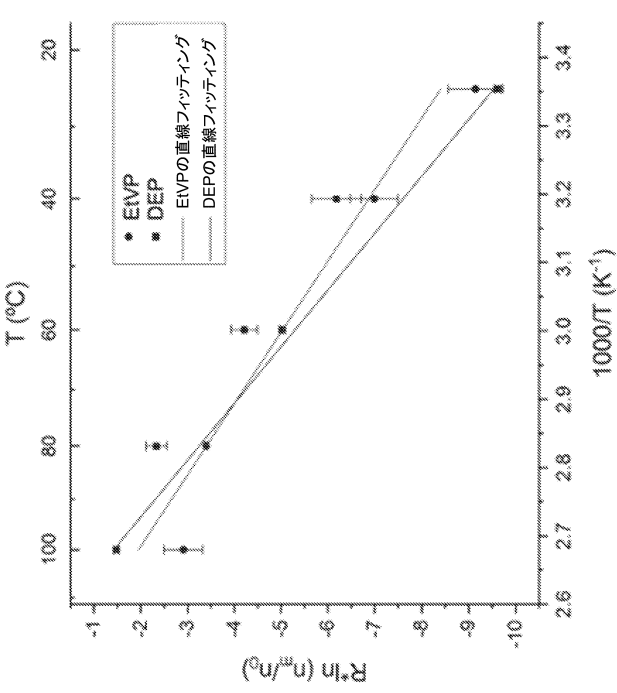
40

50

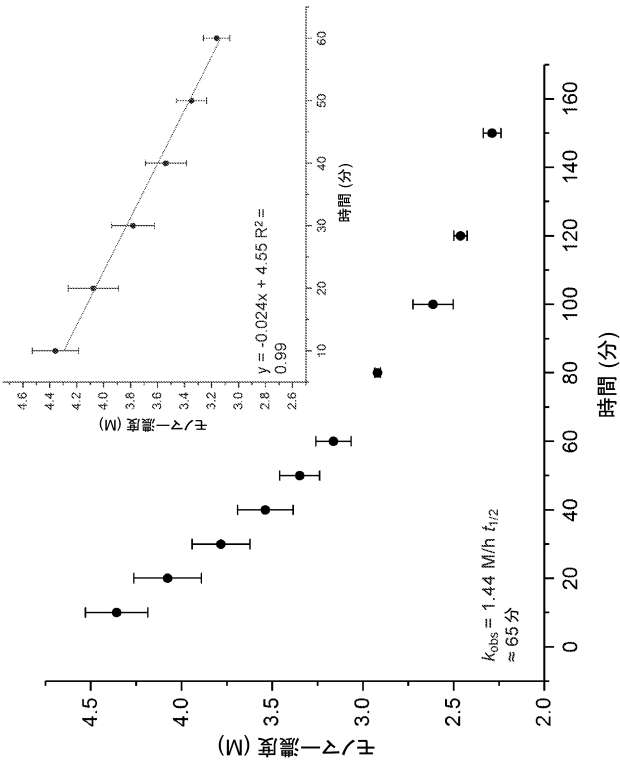
【図 1 0 C】



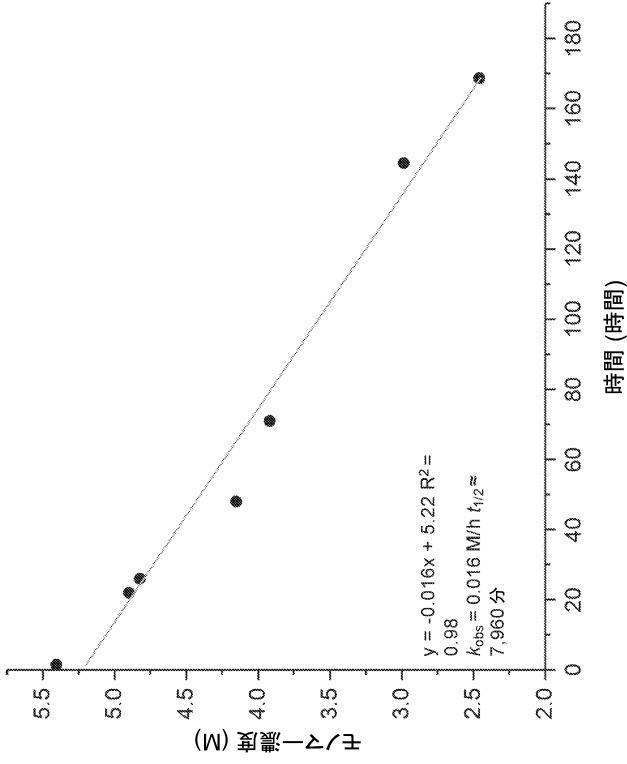
【図 1 1】



【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



10

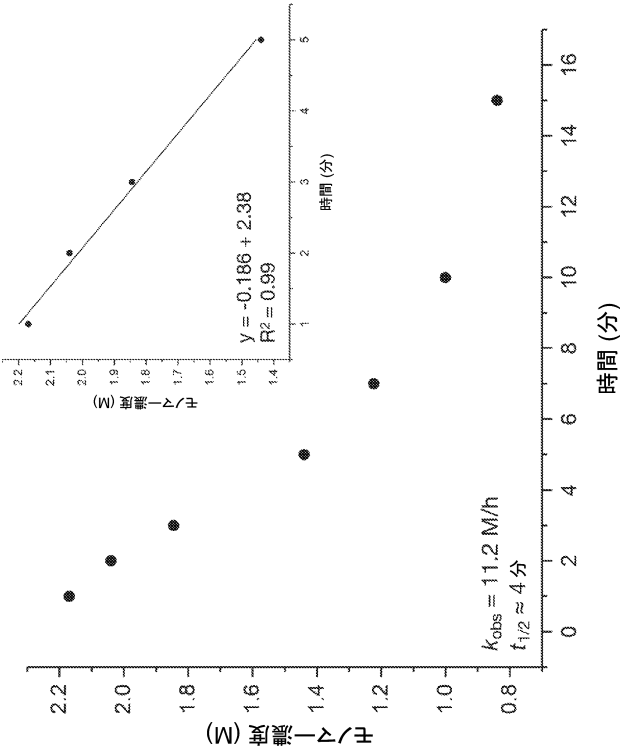
20

30

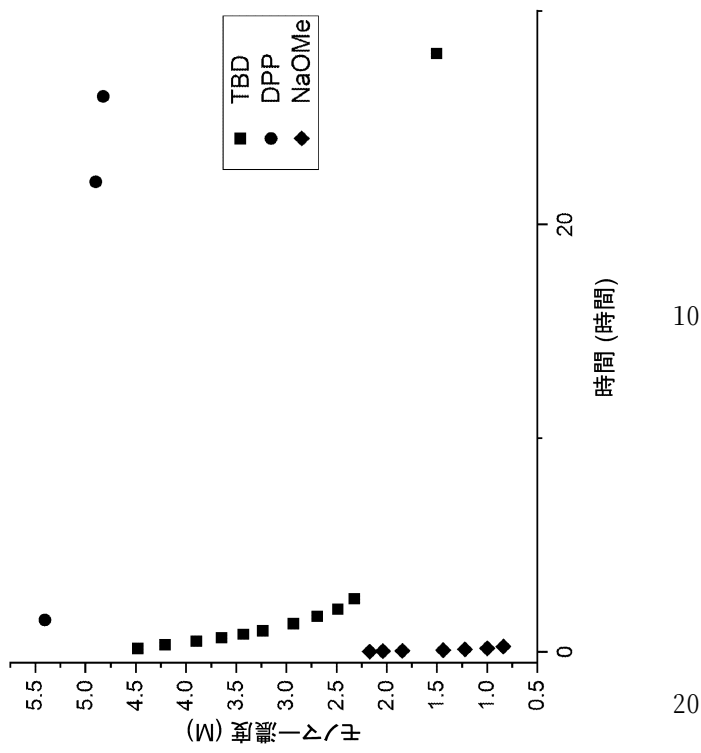
40

50

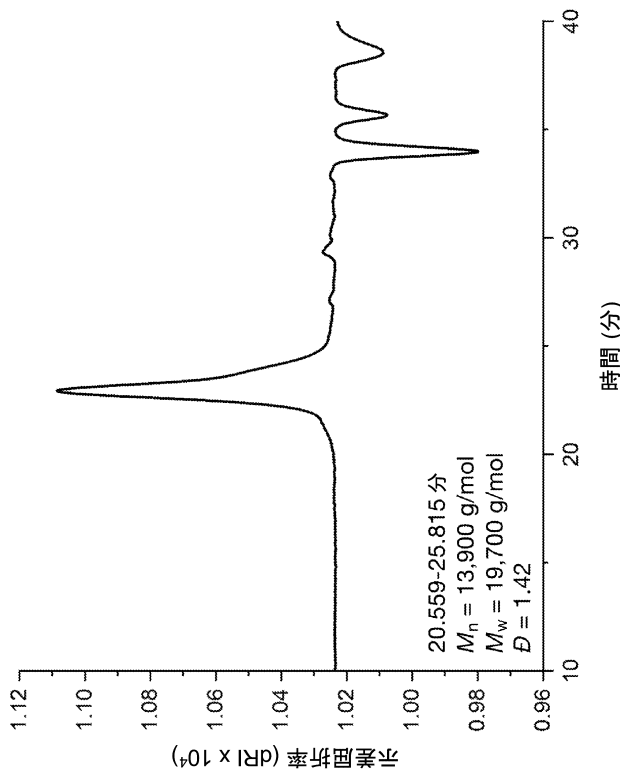
【図 1 2 C】



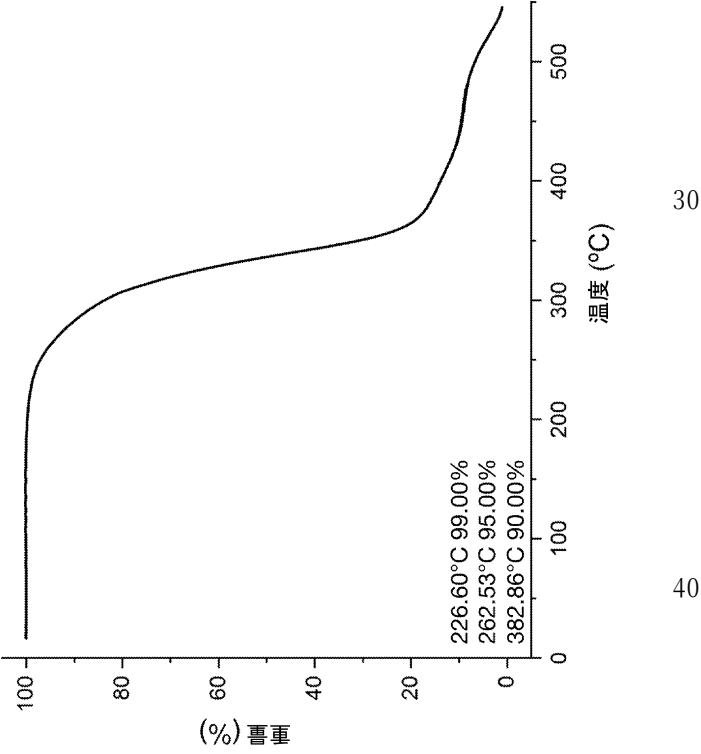
【図 1 2 D】



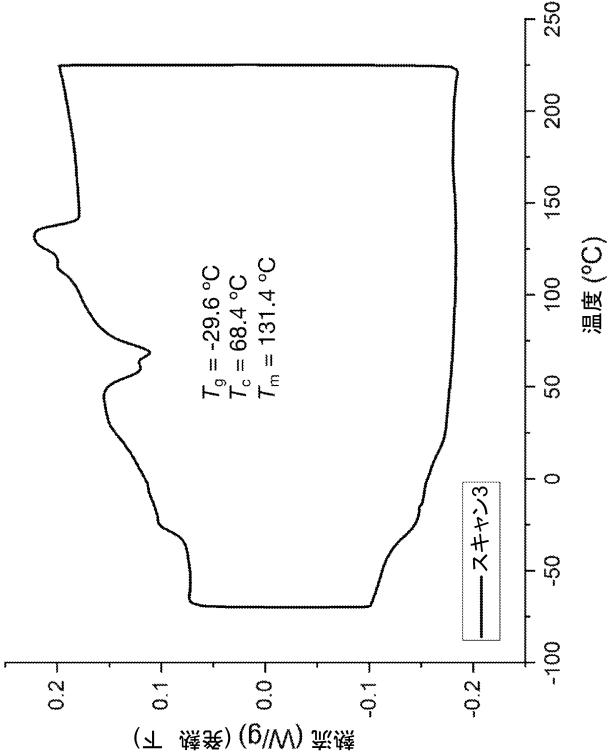
【図 1 3 A】



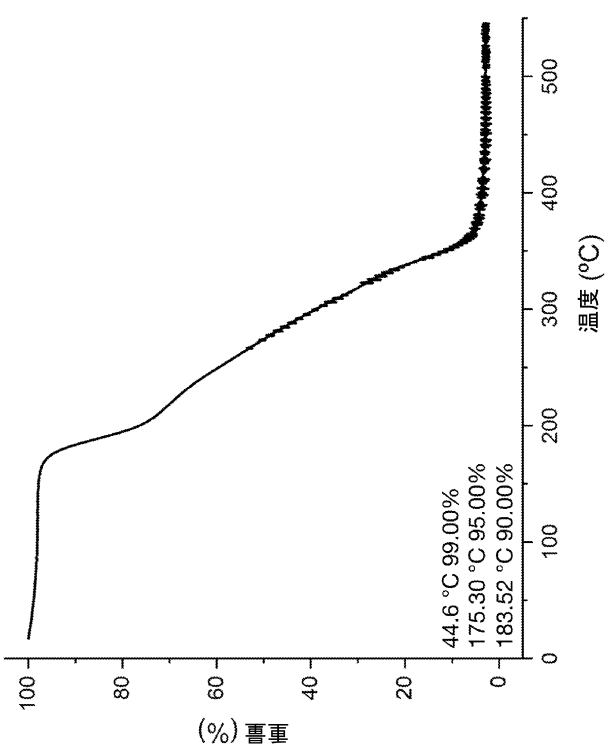
【図 1 3 B】



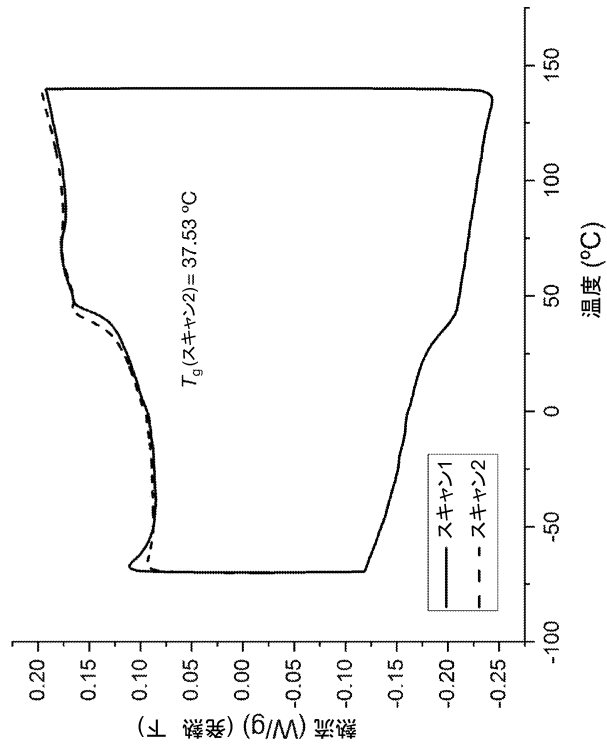
【図 1 3 C】



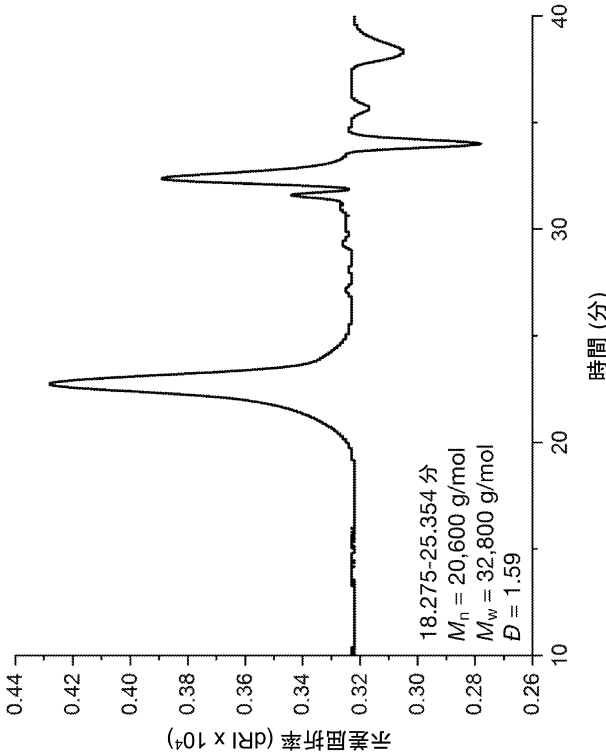
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 5 A】



10

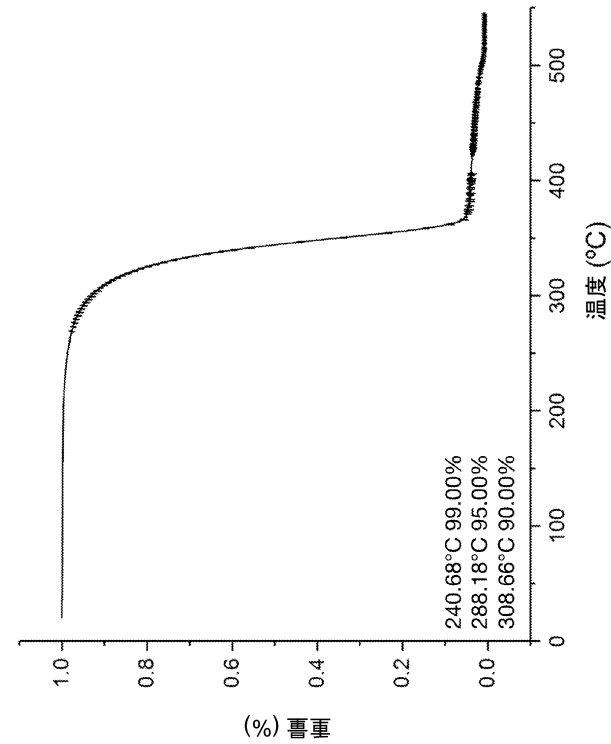
20

30

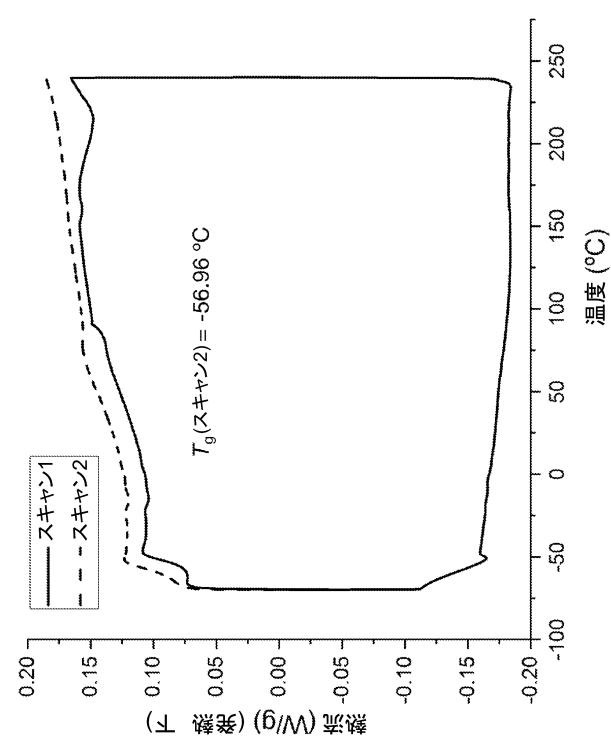
40

50

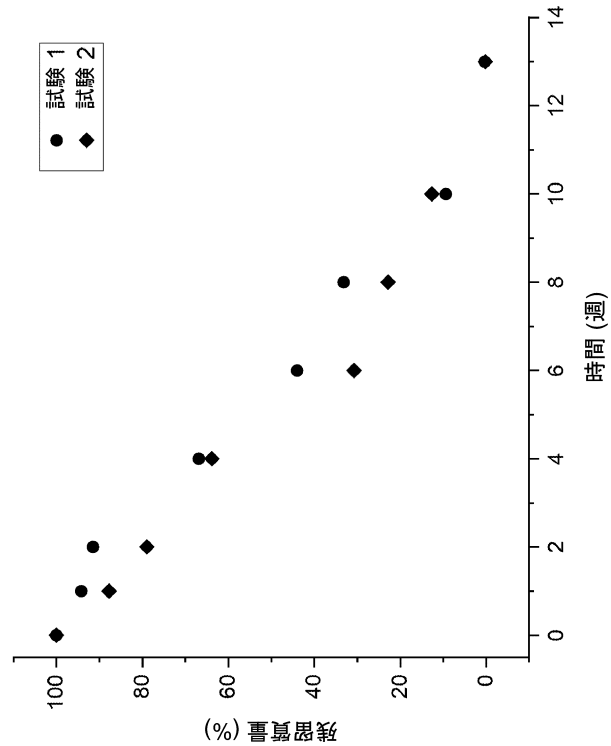
【図 1 5 B】



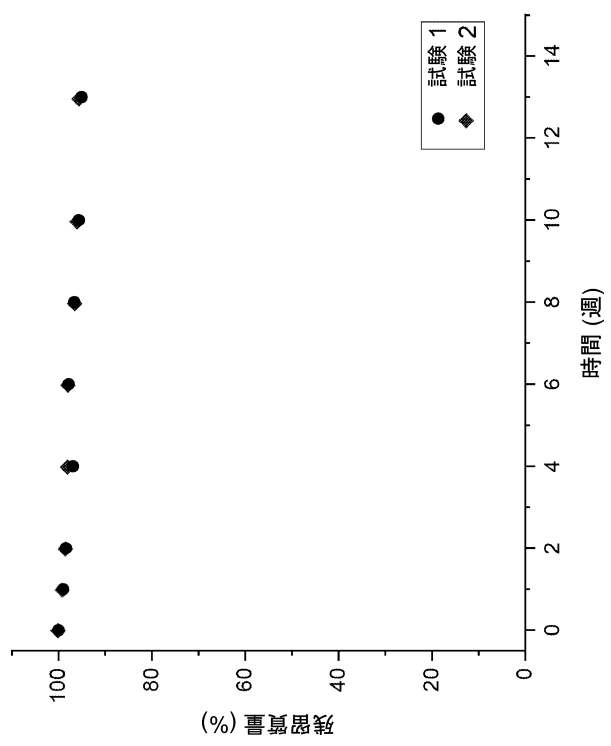
【図 1 5 C】



【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



10

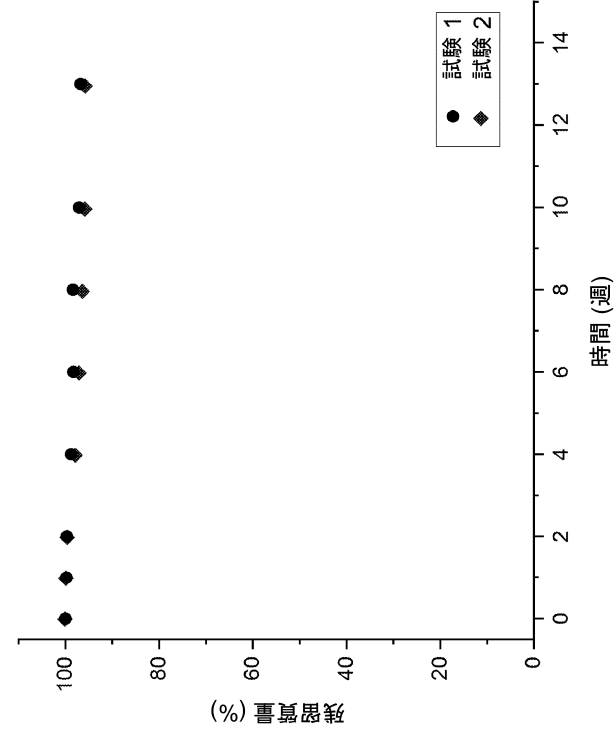
20

30

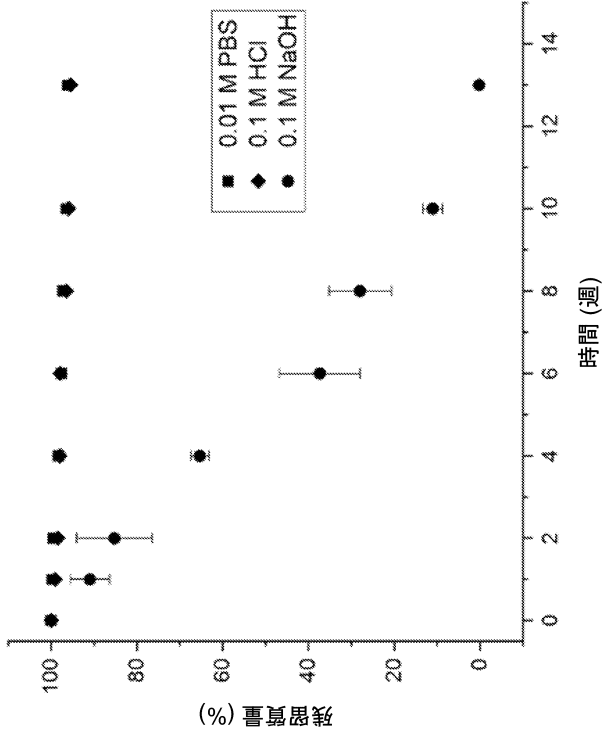
40

50

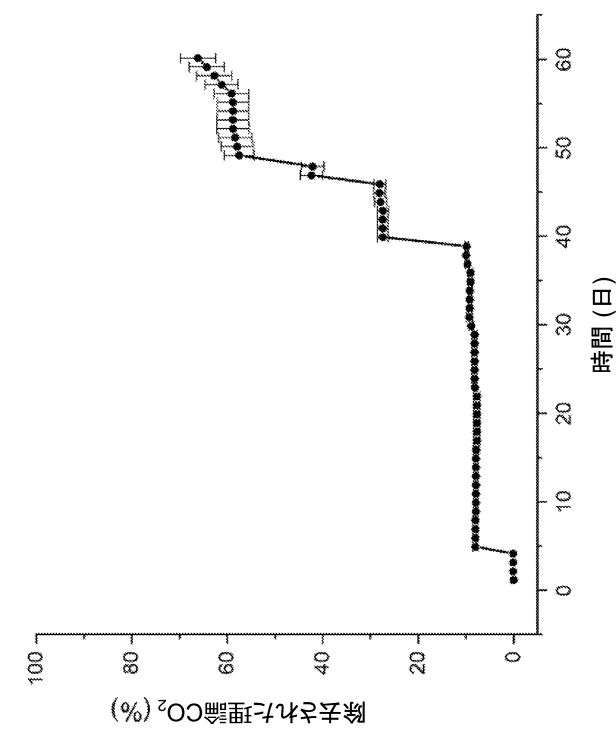
【図 1 6 C】



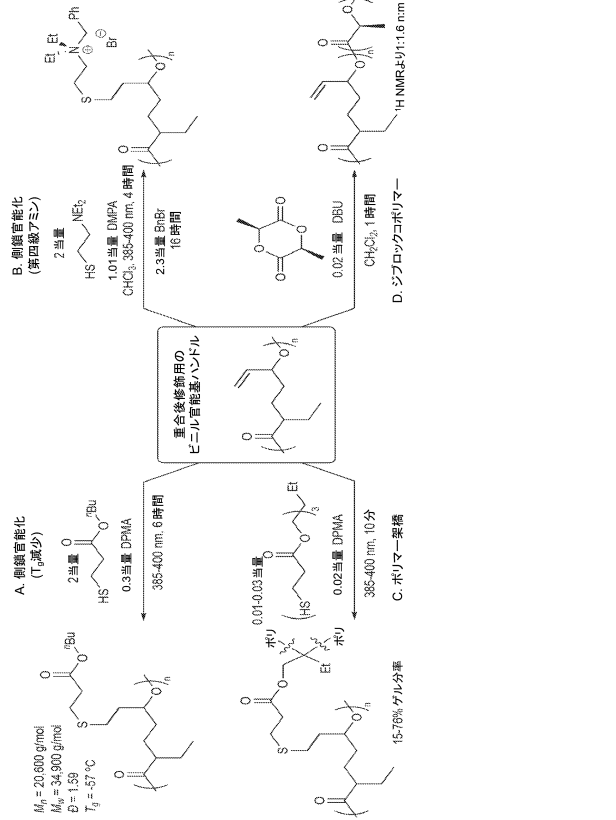
【図 1 7 A】



【図 1 7 B】



【図 1 8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/18713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C08G 63/08; C07D 309/36; C07D 309/32 (2022.01)

CPC - C08G 63/08; C07D 309/36; C07D 309/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0127343 A1 (QATAR FOUNDATION FOR EDUCATION, SCIENCE AND COMMUNITY DEVELOPMENT et al.) 02 May 2019 (02.05.2019) para [0015]-[0022], [0055]	21-23
Y		24-25
Y	US 2018/0100041 A1 (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA) 12 April 2018 (12.04.2018) para [0006], [0013], [0046], [0092]-[0093], Fig.1B	1-20, 24-25
Y	WO 2018/231082 A2 (QATAR FOUNDATION) 20 December 2018 (20.12.2018) para [0014]-[0024]	1-20
Y	US 2020/0360861 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 19 November 2020 (19.11.2020) para [0128], [0645]	9-11
A	US 2018/0118880 A1 (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 03 May 2018 (03.05.2018) Entire Document	1-25
A	NAKANO et al. 'Copolymerization of carbon dioxide and butadiene via a lactone intermediate', Nature Chemistry, 2014, pages 1-4; DOI:10.1038/nchem.1882 Entire Document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2022

Date of mailing of the international search report

MAY 12 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
 P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
 A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
 TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

，ミネアポリス，エス ワシントン アベニュー 1800，アパートメント 323

Fターム (参考) 4J029 AA02 AB04 AC01 AD01 AD05 EG00 EG08 JB131 JC121 JC131
JC361 JC431 KB25 KE03
4J200 AA01 AA02 AA07 BA17 CA01 EA02