

修士論文 2024年3月

Synthesis of polyurethane dendrimers and dendrons

反復的付加反応プロセスによる
ポリウレタンデンドロンとデンドリマーの合成

through iterative addition reactions



高知工科大学
大学院

KOCHI UNIVERSITY OF
TECHNOLOGY

工学研究科

GRADUATE SCHOOL OF ENGINEERING

稲山 舜也

Shunya Inayama

目次

Chapter 1. 序論

1. 導入	1
2. デンドリマー	2
2-1. デンドロリマーの合成と構造	2
2-2. デンドリマーの応用	2
2-2-1. ドラッグデリバリーシステム	3
2-2-2. 光捕集アンテナ機能	3
2-2-3. 内部空間を利用したクラスター形成	4
3. デンドリマーの効率的な合成	5
3-1. デンドリマーの合成法	5
3-2. デンドリマーの迅速な合成	5
3-2-1. チオール-エン反応	6
3-2-2. アジド-アルキン環化付加反応	7
4. ポリウレタン型デンドリマー	7
4-1. ポリウレタン	6
4-2. 樹状ポリウレタン	7
5. 本研究のアウトライン	7
6. 参考文献	7

Chapter 2. 反復的付加反応プロセスによる新規ポリウレタン型デンドロンの合成と集合体観察

1. 導入	9
2. 結果と考察	9
2-1. ポリウレタン型デンドロンの合成	9
2-2. DSC 測定	11
2-3. 集合体観察	11
3. 総括	11
4. 実験項	12

4-1. 化学薬品	12
4-2. 測定装置	12
4-3. ポリウレタン型デンドロンの合成	12
5. 付録	13
6. 参考文献	14

Chapter 3. 反復的付加反応プロセスによるポリウレタン型デンドリマーの合成と接着物性

1. 導入	15
2. 結果と考察	16
2-1. ポリウレタン型デンドリマーの合成	16
2-2. SEC 測定	17
2-3. DSC 測定	17
2-4. SEM 観察	17
2-5. せん断引張強度試験	18
3. 総括	18
4. 実験項	18
4-1. 化学薬品	18
4-2. 測定装置	18
4-3. ポリウレタン型デンドリマーの合成	18
5. 付録	20
6. 参考文献	20

Chapter 4. 総括

Chapter 1. 序論

概要: 精密な分岐構造と単一分子量な dendroliマーは、その分子内部であるコアから分子末端である表面に至るまでその様々な構造的特徴による機能が期待できる。その合成は、コアから分岐構造を表面に向かって合成するダイバージェント法と、デンドロンといわれる枝分かれ構造を合成した後にコアを合成するコンバージェント法に大別できる。この種々の合成法について、効率的かつ経済的で環境負荷の削減に向けたシステムティックな合成法の確立がこれまでに数多く行われてきた。中でも、クリック反応を活用した dendroliマー合成は、効率的かつ困難な精製法を必要としないといった点で注目すべき方法である。トリアゾールやアミド、エステルを構成単位に有する dendroliマーはシステムティックに合成されてきた例であり、この構成単位は dendroliマーやデンドロンの物性を豊かにしてきた。一方、付加反応をはじめ様々な効率的反応によって形成可能なウレタンは、有用である利用によって柔軟性や摩耗性に優れた材料の創出に寄与する産業・学術的分野において重要な官能基であるため、デンドリマーやデンドロンの構成構造として興味深い。このウレタン構造で構築された dendroliマーの研究はこれまでに数多く報告されているにもかかわらず、これらの効率的な高世代 dendroliマーの合成に関する報告は確認されていない。本章では、種々の官能基で構築された dendroliマー物性や利用方法からそれらの効率的な合成法について解説した後、ウレタン dendroliマーの例から合成と物性を示す。それにより、ウレタン dendroliマーの効率的な合成法の確立に対する研究的重要性を示す。

1. 導入

デンドリマーは規則的な分岐構造を持ち、単一分子量な高分子である。その分子構造はコアと呼ばれる中心を持ち、その中心から規則的な分岐構造を持つ。その分岐した回数は世代数と言い表し、世代数の増加に伴い末端数は指数関数的に増加する。有機反応によって合成されることから、世代数の制御が可能であり、デンドリマー表面に配置される末端数の選択を可能にする。デンドリマーの分子密度はコアから外側に広がるほど高くなるといわれているため、コア-シェル型構造と呼ばれる。従って、その精密な合成に基づき、分子包摂機能や分子集合体形成制御、末端選択的な機能性官能基の配置による表面機能化といった利点は、様々な機能性高分子の実現において一線を画す有用性を示している。たとえば、コアに近い内部構造は親和性に基づいた選択的機能性分子包摂を可能にし、外部の刺激などによってその機能性分子を放出する“分子カプセル”としての利用を可能にする²⁻⁷⁾。その内部構造を利用することで、ドラッグデリバリーシステムの実現や金属ナノクラスターの精密合成など、多岐にわたる応用に期待が寄せられている。

デンドリマーの合成は、コアから分岐構造の合成を繰り返し行い成長させるダイバージェント法⁸⁾と、あらかじめ分岐構造単位であるデンドロンを合成した後にコアを形成するコンバージェント法⁹⁾の2種の合成法に大別することができる。それぞれにおいて様々な合成手法が確立され、産業や学術分野などその研究範囲は幅広い。デンドリマーやデンドロンの精密な構造構築には、保護基を巧みに用いた合成戦略が特に練られてきた。これによって、様々な構成単位からなる dendroliマーとデンドロンの合成が実現された。

しかし、これらの合成法は、脱保護に伴う多数の合成ステップの必要性やクロマトグラフィーなどによる精製が行われているため、効率の悪さに加え、経済性の低さや環境負荷の大きさが課題として挙げられる。それに加え、ダイバージェント法やコンバージェント法による dendroliマー合成は、末端反応点の

増加に伴って、立体障害による反応率低下が課題であり、反応が完全に進行しないことによる構造欠陥の生成などが、その合成を一般的に困難にさせている。したがって、デンドリマーやデンドロンの効率的かつ経済的で環境負荷の削減に向けたシステムティックな合成法の確立は、様々な分野に応用することや量産といった観点から強く求められている。

以上の合成課題における解決策として、クリック反応の利用が挙げられる⁹⁻¹⁶⁾。クリック反応は、高い化学選択性と高い効率、一部には精製が簡便なケースがあるといった特徴を有する有機反応法である。副反応を抑制できる点もこのクリック反応の利点であり、高分子の結合や官能基導入において精密な合成に寄与してきた歴史がある。付加反応であるため副生成物が形式的には排出されない“原子利用効率”の高い合成法であり、多段階合成において非常に有効である。デンドリマーは、高次構造を構築するにあたり、世代数増加に伴う合成ステップ数の増加を伴うため、ステップ毎に要する精製は、より簡便であることが望ましい。従って、これらのクリック反応は dendroliマーとデンドロン合成に有用なツールである。

銅触媒下アジド-アルキン環化付加 (CuAAC) 反応やチオールエン付加反応といった様々なクリック反応の利用は、この効率的な dendroliマー合成を実現する。これらの反応法は、高い選択性と変換率、副反応の抑制により、高世代 dendroliマーの合成が可能になる。それぞれのクリック反応は、求核置換反応などと組み合わせられる2つ以上の反応の繰り返しプロセスに組み込まれる。基質構造を変更するのみで、デンドリマーやデンドロンの内部機能を水溶性や疎水性を調整することができる。末端にクリック反応を用いることも、その表面に機能性官能基を導入する上で非常に有効である。

ポリアミドアミン型 [Poly(amidoamine), PAMAM] dendroliマーやポリエステル型 dendroliマーなど、様々な構成単位から成る dendroliマーがこれまでに合成し、市販されてきた。特に PAMAM dendroliマーは末端基構造によって、その応用の幅は多岐にわたっている。ポリウレタン型 dendroliマーも合成され

ており、イソシアネート化学を活用した合成戦略により達成されている¹⁷⁻¹⁹。これらの構成単位の自由な選択も、合成手法を確立する上で重要な課題の1つである。しかし、ポリウレタン型 dendrimer の合成研究では、システマティックな合成法は確立されていない。

本章では、dendrimer の物性やその機能性、さらに効率的な合成について述べる。また、ポリウレタン型 dendrimer の合成やその有用性についても触れ、効率的な dendrimer の合成法と物質的重要性を述べる。

2. dendrimer

2-1. dendrimer の合成と構造

dendrimer は、高分子のひとつとして確立してから約 40 年もの間、世界各国で数多く報告がなされており、産業的にも学術的にも高い注目を集める高分子である。1978 年に F. Vögtle によって、その始祖となる分岐状高分子が提唱され²⁰、1985 年に Tomalia らによって、コアから完全に対照的な構造を持つ分岐状高分子が初めて報告された²¹。この dendrimer の名前は、ギリシャ語の dendri- (樹木状) に由来し、コアから規則的な分岐構造を持った樹状高分子を指す (Figure 1)。dendrimer はコアから規則的な分岐構造と多数の末端基を有することなどから、単分子の内部や表面構造を制御することができ、そのナノ構造や物性を柔軟に調整することを可能にする。また、dendrimer はその合成手法から、高分子量ながらも単一の分子量を有する単分散性といった特徴を持つ。これらの制御された内部空間を利用することによって、薬剤を包摂したドラッグデリバリーシステム (DDS)^{2, 4, 6} としての利用や、遺伝子運搬体 (人工ベクター) としての利用など、その応用は幅広く、今後もますます期待が寄せられる高分子である。

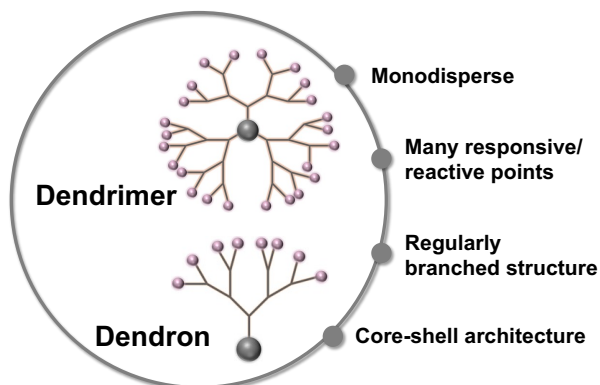


Figure 1. Properties of dendrimers and dendrons.

dendrimer は、分岐回数を世代数で言い表し、Tomalia らが報告した第 7 世代 dendrimer の分子量は 50 kDa にも及ぶ²¹。dendrimer の合成方法には、コアから表面にかけて放射状に合成するダイバージェント法と、dendron からコアに向けて収束的に合成するコンバージェント法の 2 種類に大別することができる (Figure 2)。ダイバージェント法は、コアと呼ばれる中心の反応点から、その末端に対して規則的な分岐構造を形成していく合成手法となる。Tomalia らが初めて報告し、かつ現在も広く活用されている PAMAM dendrimer は、このダイバージェント法より合成される dendrimer である。2 官能モノマーを用いることや、脱保護といった過程を重ねて行うことで、高世代で高分子量な dendrimer の構築を可能にした。大きな課題としては、世代数の増加に伴い、構造の欠陥が生じる可能性が高くなることである。世代数の増加に伴い、dendrimer の末端基数は指数関数的に増加していく。この末端基数の増加により dendrimer 表面が立体的に混み合うことが、反応点と

基質との反応性を妨げており、このダイバージェント法における大きな合成課題である。

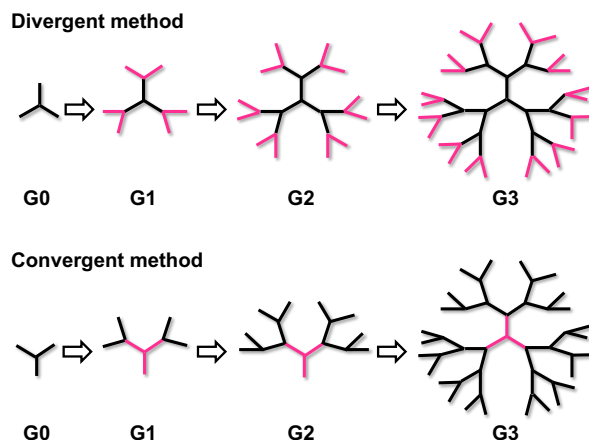


Figure 2. Divergent and convergent methods for dendrimers.

ダイバージェント法の立体障害に関する合成課題に対して、Fréchet らが報告したコンバージェント法は、この構造欠陥を生じるリスクを低減する合成手法である²²。コンバージェント法は、ダイバージェント法とは異なり、表面の末端構造から中心にかけて収束的に合成が進行する手法である。この収束的合成手法の特徴は、反応点の数が世代数ごとに一定であることである。このことから、ダイバージェント法と比較して、構造欠陥を生じない dendrimer の構築に有利に働く。コンバージェント法の不利な点は、100 kDa のような超高分子量 dendrimer の合成には不向きであるということである。これは、dendron ユニットと、反応点との立体障害が反応の進行を妨げることが理由として挙げられる。

dendrimer は、内部と表面で性質を制御することが可能であることも特徴の 1 つである。dendrimer における内部構造には様々な種類がこれまでに報告されており、PAMAM dendrimer といったポリアミドやケイ素を骨格に持つポリシラン dendrimer など豊富に存在する。内部構造は dendrimer の物性を支配する重要な要素の一つであり、目的に応じて柔軟に選択する必要がある。dendrimer の構造選択性に基づき、応用の幅が広がる。

2-2. dendrimer の応用

dendrimer は、その内部構造、および表面に多数位置する末端官能基を活用した様々な応用へ展開されている。dendrimer 内部に薬剤を包摂し、薬剤が望まない箇所への作用、つまり副作用を伴うことなく患部へ薬剤を輸送することで、薬剤の効用を最大限化する DDS もその 1 例である。dendrimer の末端に、生体適合性の高い Polyethylene glycol (PEG) を修飾することで、dendrimer に水溶性等を付与し、生体内への投入を実現することで、内部に薬剤を保持した dendrimer を投入する表面基として期待できる。この dendron 部分は、薬剤を分子間相互作用によって保持しているため、混合するのみで汎用性の高い材料を創出する点も強みの 1 つである。dendron の表面に末端基が多数位置していることや、その内部構造等を合成手法によって分子レベルで設計できる点は、直鎖状高分子と比較した際の大きな特徴的違いであり利点である。dendrimer は、その構造的特徴から、通常球形をとる。球状というこのコンパクトな形状は、末端に多数の官能基を外側に配置することを可能となるといった特徴を有する。従って、dendrimer はこれまでに、上記に挙げた DDS 以外にも、診断用途における検

出用化合物やリガンド、イメージング剤といった多量の応用がなされている高分子材料である。

2-2-1. ドラッグデリバリーシステム

dendrimer は、コアと呼ばれる中心部分から放射状に分岐した構造を有する樹状高分子である。規則的な分岐構造を有することから、その末端基数は世代数の増加に伴い指数関数的に増加する。高世代 dendrimer など、多数の官能基を末端に配置した化合物の創出をするといった点に期待が持てる。この dendrimer の特異的な構造的特徴を活用した応用例に、DDS が挙げられる。標的とする患部に、薬物が他の箇所には作用することなく運搬され作用することで、その薬物は最大限の効果を発揮する。しかしながら、薬物自体が目的とする患部のみに運搬されることはないため、その運搬体 (キャリア) の存在が必要となる。このキャリアとして、ミセルやリポソームを形成する高分子が薬物のキャリアとして研究されてきた²¹⁾。これらのキャリアは、直鎖状の場合その溶液状態ではランダムコイルの形状をとることが多く、その形状の制御に難があるため、薬物の運搬速度を検討する上で障害となることが示唆されている。 dendrimer をキャリアとして活用する観点では、その内部構造や末端基を制御することが可能であること、さらに単一分子量を有し理論上球状をとることから、 dendrimer は溶液中、安定した分散度の狭いキャリアとして作用することが期待される (Figure 3)。

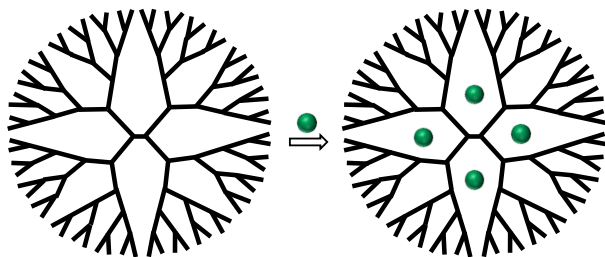


Figure 3. Scheme of DDS using dendrimer.

1999年、Lance J. Twyman らは、DDS のための水溶性 dendrimer を合成した⁴⁾。一般的に疎水性を示す薬物を、高分子内部に担持し体内に輸送するキャリアとして、 dendrimer を採用している。Tomalia らが報告した PAMAM dendrimer の合成法をもとに、下記の水 2 種類の溶性 dendrimer を合成した (Figure 4)。得られた dendrimer に対して、中性 pH では基本的に不溶 (2.9 mg/mL) の安息香酸との複合体の形成を行なった。結果、得られた混合物はリン酸緩衝水 (pH7) を添加すると、安息香酸/dendrimer 複合体溶液を作成した。この複合体の形成能について、非水溶性の基質 (抗真菌性、抗菌性) を対象に実験を行なった。得られた複合体は、pH2 の条件下では不安定であることが明らかとなった。これは、 dendrimer 中の窒素がプロトン化されることによって、基質の担持が困難になることが原因として挙げられた。

dendrimer の表面に生体活性を示す分子を修飾するといった応用利用なども検討されている。1999年に、Fréchet らはポリエーテル型 dendrimer の表面に、葉酸を修飾した dendrimer を合成し、末端に機能性分子が位置した薬物キャリアとしての利用を図った⁷⁾。これは、生体活性を示す分子を多数保持した dendrimer が、抗体-抗原結合、または糖鎖と細胞表面の受容体との、部位特異的な特性を有する dendrimer を得るためである。筆者らは、ポリエーテル型 dendrimer 末端のヒドラジンに対して葉酸分子を直接縮合させることで、 dendrimer の表面修飾を行なった (Scheme 1)。第2世代 dendrimer の反応点16箇所に対しては、葉酸は12.6修飾する結果となった。これは、嵩高い葉酸分子による表面の立体障害が大きく作用し、反応の進行に対して障壁となったことが示唆された。

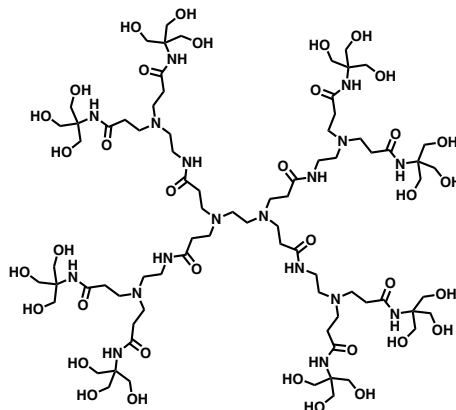
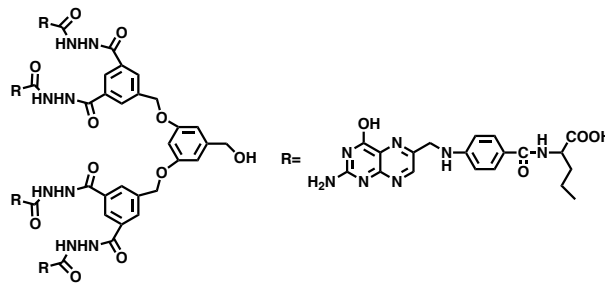


Figure 4. Structures of water soluble G1 dendrimers using a modified PAMAM synthesis.

樹状高分子に対して低分子を包摂するカプセル化については、1980年代ごろから盛んに行われてきた。1995年、Meijer らは直径約5 nm までの低分子を、物理的に保持する dendrimer ティックボックスを報告した³⁾。筆者らは、末端に64個のアミンが位置する柔軟なポリ (プロピレンイミン) 型 dendrimer と、L-フェニルアラニン誘導体から成る樹状構造を構築した。ゲスト分子は、末端の嵩高い置換基の立体的障壁によって、 dendrimer の内部空間に捕捉される。ローズベンガルと4-ニトロ安息香酸といった2種類のゲスト分子を用いてボックス内へのカプセル化を行い、透析によって余分なゲスト分子を除く操作で、サイズの異なるゲスト分子を包摂した。これらの包摂されたゲスト分子は、UV スペクトルより推定された。ゲスト分子の放出は、まずシェルを部分的に穿孔することで、低分子から放出された。続いて、このシェルを取り除くことで、より大きな分子を放出する。この物理的なカプセル化によって、サイズで選択的な樹状構造の構築を図った。

2-2-2. 光捕集アンテナ機能

光捕集アンテナ機能を示す dendrimer は、芳香環から成る dendron 部位から中心コアに向かって、 dendron 部分で吸収した広範囲の光エネルギーを伝達する (Figure 5)。1997年、相田卓三らの研究グループは、アゾベンゼンをコアにしたアシルエーテル型 dendrimer を合成し、エネルギーの小さな赤外線、コアのアゾベンゼンが光異性化を起こすことを明らかにした²²⁾。アゾベンゼンは、紫外線で光異性化が起きる。従って、この dendron 部分が効率的に赤外線を吸収し、コア部分へ向かう分子内エネルギー移動によって、光異性化を誘起している。また、赤外線照射による異性化は、 dendrimer のサイズに大きく作用されることも明らかとなった。この赤外線照射による異性化は、低世代 dendrimer や、片側のみに dendro



Folate-[G-1]-OH conjugate
Figure 4. Structure of Folate-[G-1]-OH dendron.

ンが修飾された、空間的にアゾベンゼン部分が隔離されていないケースでは異性化を示さなかったことから、アゾベンゼンの空間的隔離が異性化の必須条件であることを明らかにした。これらの結果は、低エネルギー光子を利用した化学変換の可能性を示唆した。

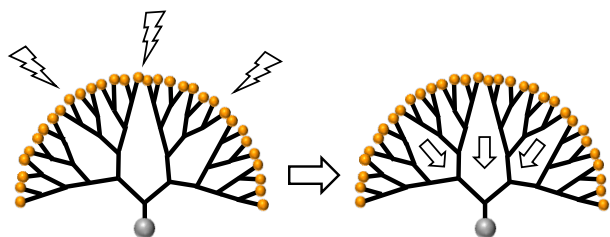


Figure 5. Photon harvesting behavior of dendrimer.

1999年、Frechetらは dendrimer の末端からコアへのエネルギー移動を利用した光学活性デバイスへの応用に関する報告を行なった²³⁾。複数の鎖末端と中心との間に長距離の相互作用を導入することによって、この dendrimer のコアにエネルギーが伝播する。表面に位置する発色団と焦点色素は、この高分子の吸収全体に寄与するので、個々の吸収はそれぞれの吸収範囲を含む。従って、全体として高分子の吸収はブロードとなり、焦点単体吸収よりも、より広い吸収範囲をカバーすることとなる。また、これらのブロードな吸収は、エネルギー移動によって中心のレーザー色素に集中し、狭い発光に変換される。筆者らは、ドナー性末端発色団として、レーザー色素であるクマリン2を選択し、アクセプター性焦点色素としてクマリン343を採用した。これらの発色団は、以下のドナー分子の発光がアクセプター分子の吸収帯を重なっているため周辺クマリン2分子が大きなストークスシフトを示す、多数の周辺発色団の自己消光する可能性を下げていることなど、エネルギー移動の基本条件を満たす。結果、吸収されたエネルギーは、高効率に焦点色素の励起に用いられ、単一の発光スペクトルに変換されることを明らかにした。高世代 (G=3, 4) では、直接励起と増感励起を比較すると、焦点色素にエネルギーが空間的に集中するため、正味の蛍光増幅が生じることを示した。

山本ら共同研究グループは、第1-3世代の炭素架橋オリゴ(フェニレンビニレン) (COPV2) をコアに有するカルバゾール dendrimer が、マイクロ結晶を形成することを報告した²⁴⁾。これらの dendrimer は光捕集アンテナとして働き、偏光のない光を吸収し COPV2 コアへそのエネルギーを伝え、偏光した光を発振

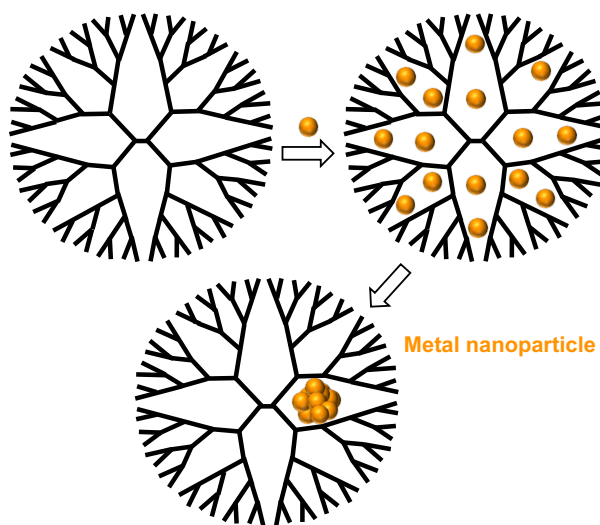


Figure 7. Forming metal nanoparticles using dendrimer.

する。これらの結晶はレーザー共振器として働き、この発振閾値は結晶の形態と COPV2 の配向と強く連動した。

2-2-3. 内部空間を利用したクラスター形成

小さな金属クラスターは、ユニークな物理、電気、光学、磁気、化学的特徴を有する材料を創出する上で、非常に注目されてきた²⁵⁾。材料サイズをナノスケールで形成する研究は、機能性材料を創出する上で非常に重要である。材料をナノスケールまで小さくすることで、表面性の増大に伴う高機能化が望めるといった、貴金属などの希少な金属原子を効率的に活用することを可能にするといった点で、環境負荷の低減など次世代材料の構築に重要な手法の1つとなっている。このナノスケールまで材料を小さくする手法の1つに、構造制御された dendrimer の内部空間を利用し、原子数やサイズを制御した金属クラスターの形成が挙げられる (Figure 7)。

金属クラスターの原子あたりの触媒効率、そのクラスターサイズの減少に伴い増加する。この金属クラスターのサイズ制御には、クラスターの核形成や成長の最適化、またその成長停止や単分散なミセルや多孔膜内での球成長などが挙げられる。Crooksらは、1998年に銅ナノクラスターの作成に PAMAM dendrimer を用いる手法を報告した²⁶⁾。銅イオンを修飾した異なる配位子の吸収スペクトルが示された。水が配位した $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ は、810 nm に d-d 遷移に由来する弱いブロードなピークが現れた。これに対し、 dendrimer で修飾したサンプルでは、605 nm 付近にピークが見られ、さらに 300 nm に強い配

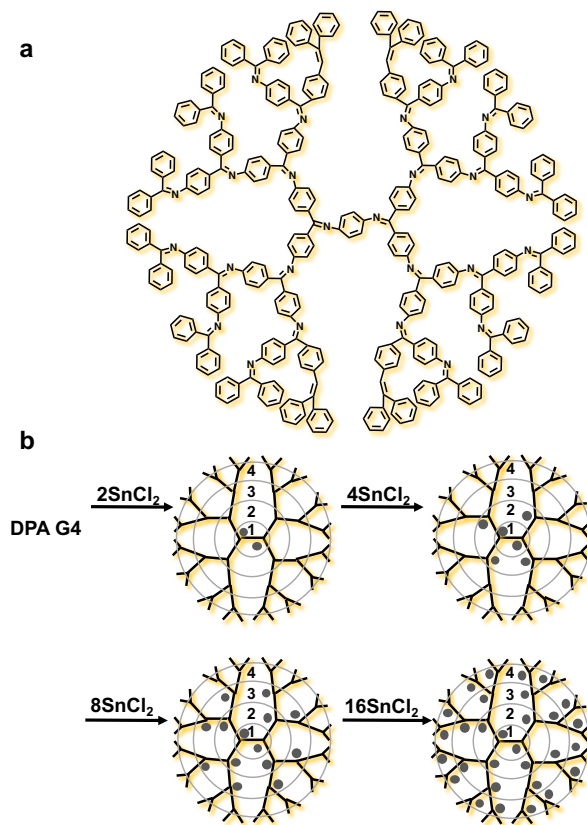


Figure 9. (a) Chemical structure of the dendritic polyphenylazomethine G4 (DPA G4) (b) Schematic representation of stepwise complexation of DPA G4 with SnCl_4 . DPA G4 complexed with a, 2, b, 6, c, 14, and d, 30 equivalents of SnCl_4 . This complexation thermodynamically proceeds in a stepwise fashion from the core imines to the terminal ones of DPA G4 based on the electron gradients. Similar stepwise complexation was also confirmed in DPA G2 and G3 (see Figs 2 and 3 in Supplementary Information). Copyright 2002 Macmillan Magazines Ltd.

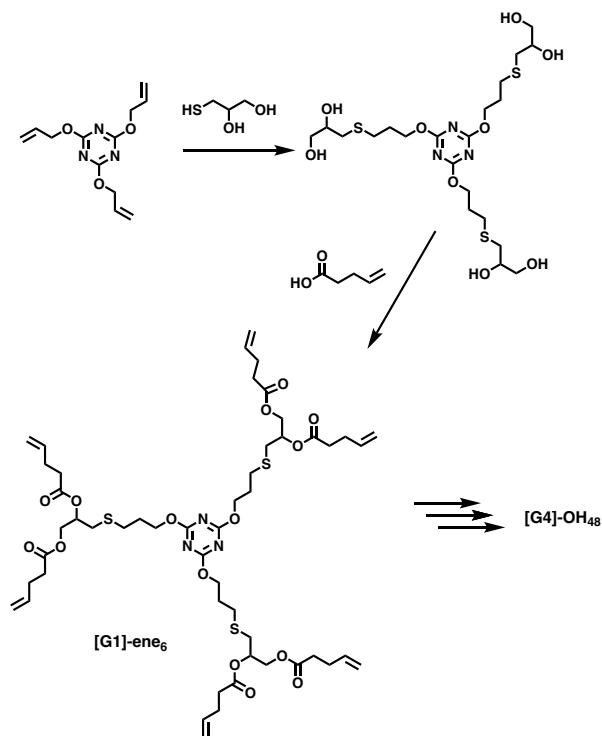
位子-金属電荷移動 (LMCT) が見られた。さらに、分光光度滴定から世代数ごとに担持する銅イオン数は、アミン 4 つあたり 1 つの銅イオンを保持していることが示唆された。筆者らは、CPK モデルより、この dendrimer に担持された銅イオンは、末端 16 対の 3 級アミンに担持されていると考えた。これらの結果は、dendrimer の化学構造とサイズを制御することで、異なるサイズの金属クラスターの作成を可能にする手法を示した。

山元らは、スズイオンがポリフェニルアゾメチン (DPA) のイミン基へ段階的に錯体形成することを報告した²⁷⁾。この結果は、イミン基の電子密度の勾配が影響している (Figure 9)。電子密度の勾配から、中心コアのイミンが強い塩基性を示すことによって、酸性の金属錯体はコアから順に錯体形成を開始する。これらの反応は、コア付近での錯体形成が完了後、続いて周辺イミンの錯体形成が進行する。UV-vis スペクトル測定より、塩化スズの添加量によって等吸収点が 4 つ変化したことから、これらの錯体形成はランダムではなく、段階的に進行していることを明らかにした。さらに、筆者らは、コアに電子吸引基を導入することで、コア部分が最後に錯体形成をする錯体形成パターンの変化も観察した。

3. dendrimer の効率的な合成

3-1. dendrimer の合成法

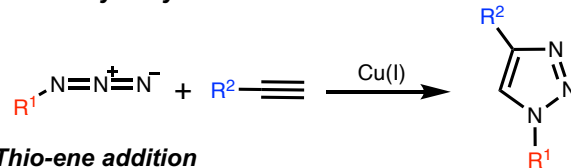
dendrimer は、中心から放射状に規則的な分岐を繰り返した対称性を示す高分子である。前述したように、この dendrimer は、1985 年に Tmalia らによって初めて提唱されて以来、PAMAM といったアミド基からなる dendrimer の他、エステルやケイ素からなる様々な dendrimer が合成されてきた。PAMAM dendrimer は、開始点となるコアから、段階的にビルディングブロックを構築していくダイバージェント法から合成される。PAMAM dendrimer の繰り返し単位は、以下の (a) アミン官能基にアクリル酸エステルを用いたマイケル付加反応を行う (b) 得られたエステル部分 (例としてエチレンジアミン)



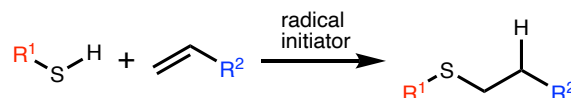
Scheme 4. Synthesis of polyester dendrimers through thiol-ene reaction. Copyright 2008 American Chemical Society.

でアミド化する。これら一連の反応を繰り返す行うことで、規則的な分岐構造の構築を行なっていく。1990 年、このダイバージェント法に対して Frechet らは、ポリエーテル樹状フラグメントを、その表面から内側にかけて段階的に合成するコンバージェント法を提唱した。このコンバージェント法によるポリエーテル dendrimer の合成法は以下の通りである。(a) 3,5-ジヒドロキシベンジルアルコールの 2 つのフェニル基に対して、臭化ベンジルを結合させる。(b) 生成したベンジルアルコールを、対

Azide-alkyne cycladdition



Thio-ene addition

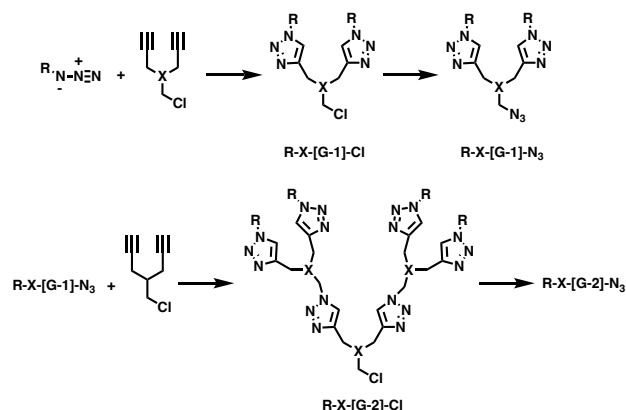


Scheme 3. Click reactions for constructing dendrimers.

応する臭化物に変換した後、モノマーを添加する。以上がコンバージェント法の合成ステップとなる。この合成法は、成長分子単一の箇所のみで反応が進行し、構造欠陥の抑制に効果的である。ここでは、dendrimer の迅速かつ効率的な合成法について述べる。

3-2. dendrimer の迅速な合成

dendrimer の従来の合成における、ダイバージェント法やコンバージェント法は、一般的に脱保護や活性化などといった過程を必要とする。従って、これまでにより少ない合成ステップでの合成や簡便な生成操作からなる dendrimer の構築が数多く報告されてきた。dendrimer の迅速かつ効率的な合成として、クリックケミストリーを用いた合成法が挙げられる。Sharpless らは有機合成における新しいコンセプトとしてクリック反応を提唱した²⁹⁾。温和な条件で反応が進行し、かつ副生成物を伴わないことや高い化学選択性を有するといった特徴を持つ。高世代 dendrimer の構築には、多段階の合成ステップが求められることから、クリック反応の導入は dendrimer 合成において非常に有効な手法である。



Scheme 5. Convergent approach toward triazole dendrimers. a) CuSO4 (5 mol %), sodium ascorbate (10 mol%), H2O/tBuOH (1:1); b) 1.5 equiv. NaN3, CH3COCH3/H2O (4:1), 60°C, 1–3 h. Copyright 2004 Willy-VCH.

3-2-1. チオール-エン反応

チオール-エン反応は、高い化学選択性と反応性、さらにクロマトグラフィーを必要としないといった特徴を持つ。チオール-エン反応は、これらの dendrimer 合成に数多く用いられている。Heidecke らは、グリコ dendrimer 合成において、チオール-エンラジカル付加反応を採用している²⁸⁾。筆者らは、まずテトラエンに対して AIBN を開始剤として、2-mercaptoethanol とのチオール-エンラジカル付加反応を行い、末端を高効率的に変換することを見出した。Hawker らは、チオール-エン付加反応と用いて、ポリエステル dendrimer の効率的な合成を達成した^{12, 15, 16)}。筆者らは、末端に 3 つのアルケンが位置する トリアゾールをコアに、 α -チオグリセロールを AB₂-モノマーとして dendrimer 合成を行なった (Scheme 4)。2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを光開始剤として、無溶媒下 30 分の UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$) 照射で反応を行なった。続く、4-無水ペンタ-4-エン酸を用いたエステル化によって、末端をアルケンに変換した。この 1 連の分岐と変換反応を段階的に交互に繰り返すことによって、最終的に末端に水酸基が 48 個位置する第 4 世代 dendrimer を合成した。当反応は、副生成物の発生を伴わないことや定量的に反応が進行することを明らかにした。チオール-エン反応は、様々な精密高分子を合成する上での有用な手法であるということを示した。

3-2-2. アジド-アルキン環化付加反応

銅触媒下アジド-アルキン環化付加 (CuAAC) は、アジドとアルキンの組み合わせからなる、クリック反応の代表的な例の 1 つである。迅速に反応が進行することや副生成物の発生を伴わない、高選択的で高収率な反応である。1961 年に、Huisgen らは高温下で 1,3-双極子環化付加反応が進行し、トリアゾール環を形成することを発見した。2002 年に、Sharpless や Meldas らのグループは、それぞれ銅塩によって、CuAAC がより迅速に、かつ安全に進行することを見出した²⁹⁾。2004 年、Fréchet らは、CuAAC を利用した トリアゾール含 dendrimer の合成についての報告を行なった¹⁵⁾。CuAAC からなる合成では、水中でも反応が進行することや、酸素からの保護を必要としないといった強みがある。筆者らは、外側から内側へかけて合成を進めるコンバージョン法を用いて dendrimer 合成を行なった。(a) AB₂ モノマーと鎖末端ユニットを、硫酸銅 (2-5 mol%) とアスコルビン酸ナトリウム (5-10 mol%) を *tert*-ブチルアルコール: 水 = 1 : 1 中、室温で反応を行なった。(b) アセトン/水中、1.5 等量アジドナトリウムとの反応によって、一級塩素を対応するアジドへ変換した。上記の合成ステップを段階的に繰り返すことによって、最終的に第 4 世代 トリアゾール含 dendrimer の合成を達成した。当反応も、副生成物の発生を伴うことなく、かつ定量的に反応が進行することが明らかとなった。ここでは、クリック反応を用いた dendrimer 合成は、高い化学選択性と収率、さらに副生成物の発生を伴わないといった、多段階合成を要する高世代 dendrimer の合成において、非常に有用な手法であることを示した。

4. ポリウレタン型 dendrimer

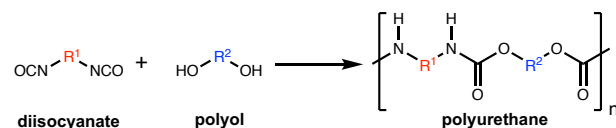
4-1. ポリウレタン

ポリウレタン (PU) は、産業的に広く浸透し利用されている高分子であり、産業または学術分野においても非常に重要な材料である³⁰⁾。ポリウレタンは、一般的にポリオールとポリイソシアネートとの重付加反応より得られる。ポリウレタンにおけるウレタン基の水素結合は、弾性や柔軟性に優れたソフト材料の創出に寄与している。

ポリウレタンは、1937 年にドイツのオットー・バイエルとその同僚たちが、E.I. デュボンのカロサーによるアミド (ナイロン) の研究に対し、アミドにはない特性を有する材料開発の過程で

発見された。当初の研究では、脂肪族イソシアネートとジアミンから、不溶で親水性のポリウレタンを合成した。さらに、脂肪族イソシアネートとグリコールとの反応から、当時興味深い特性を示す新規材料の開発が行われた。デュボンや ICI は、その物質が望ましい弾性を示すことを認識した。1940 年から PU の産業スケールでの製造が開始されたが、第 2 次世界大戦の深刻な影響を受け、1952 年まで、目立った弾性を示す PU の発展は遅れていた。その後、1960 年ごろより、各社で PU 新規材料の開発が進み、PU コーティング材料など、現在 PU は様々な場面で利用されている。

ポリウレタンは、ウレタンを持つ高分子であるが、工業的には、イソシアネートと活性水素を持つ化合物との反応で得られる高分子を指す。イソシアネートとアミノとの反応ではウレアを形成し、水との反応では、カルバミン酸との反応を経て、アミノと炭酸ガスを生成する。従って、ポリウレタンは、ポリウレアなどの高分子も広義として包括する。ポリウレタンは、フォームや弾性繊維、塗料や接着剤など広く用いられている高分

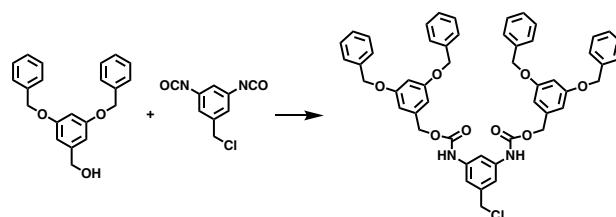


Scheme 6. Synthesis of polyurethane.

子である。ポリウレタン材料のその多くは、フォームとしての利用が大半を占め、イソシアネートと水との反応によってポリウレタンフォームは形成される。この反応では、まず不安定なカルバミン酸が形成しその後自発的にアミンと二酸化炭素に分解される。形成したアミンは、さらに加えたイソシアネートと反応しウレアを与え、結果として二酸化炭素は発泡剤として作用する。柔軟な PU フォームは、家具のクッションやマットレス、車の発泡成形シートや液体金属フィルターなど、その他数多くの技術的応用が、ここ 70 年間に確立されてきた。

4-2. 樹状ポリウレタン

dendrimer は、直鎖状高分子にはない、完全に制御された分岐構造や対称構造の美しさなどから、産業的にも学術的にも広く注目を浴びる高分子である。高分岐高分子の 1 種にハイパーブランチポリマーが挙げられる。ハイパーブランチポリマーは、dendrimer とは異なり、規則的な分岐構造を持たず、広い分子量分布を示す。しかしながら、dendrimer と比較して、簡便に合成が達成できる点や dendrimer と近い物性を持つことなどから、ハイパーブランチポリマーは、産業的にも学術的にも重要な位置付けとなっている。1993 年、Fréchet らは保護基の導入によるイソシアネートを用いたポリ(エーテル-ウレタン)型 dendrimer の合成を報告した¹⁸⁾。イソシアネートは



Scheme 7. Synthesis of poly(ether-urethane) dendrons through convergent method.

反応性が非常に高いため、精密合成には緻密な合成戦略が求められる。Fréchet らが提唱した合成法は、現在もポリウレタン型 dendrimer の構築に有効な手法である (Scheme 7)。当手法は、3,5-ジイソシアネートクロリドと 3,5-ジヒドロキシベンジルアルコールを AB₂ モノマーとして用いて、1 段階の合成ステップで第 2 世代 dendron を合成した。得られた dendron は、続く dendrimer 合成のためのビルディングブロックとし

て用いられた。Moellerらは、開環反応とピウレット基形成を基にした、収縮的な脂肪族ポリウレタンデンドロンの合成を報告した¹⁹⁾。初めに、NCO基を有するヘキサメチレンジイソシアネートウレトジオンと単官能アルコールとの反応からジウレタンを合成した。続いて、アミノアルコールの添加によってピウレットを形成し、ウレトジオン構造の開環反応を行い、ポリウレタンデンドリマーを合成した。

樹状ポリウレタンの応用研究分野は多岐にわたる。Moellerらは、コンバージョン法からなる、長鎖アルキル基を有する単分散樹状ポリウレタンの合成を報告した¹⁹⁾。この樹状ポリウレタンは200℃までの熱安定性を示し、標的とした基板に対して吸着し疎水性の付与に寄与した。また、樹状ポリウレタンは高分子フィルムに対する添加剤などへの利用も有効である³¹⁾。産業分野では、高極性なポリエステルやポリアミドといったフィルム材料やポリエチレンやポリプロピレンなどの非極性フィルムなどへの接着にも応用されている。樹状ポリウレタンは、接着剤や添加剤、塗料など様々な分野にアプローチ可能な材料である。

5. 本研究のアウトライン

ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エンラジカル付加反応を交互に繰り返す段階的付加反応プロセスによって、高効率なポリウレタン型デンドリマーの構築を試みた。**Chapter 2**では、アントラセンを末端に有する第1-5世代ポリウレタンデンドロン合成と機能性について述べ、**Chapter 3**では、ビスフェニルプロパンをコアにした第1-5世代ポリウレタンデンドリマーの合成とその接着試験結果を示し、ポリウレタン型デンドロン、デンドリマーの合成手法の確立を示す。

6. 参考文献

- (1) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym. J.* **1985**, Vol. 17, No. 1, 117-132.
- (2) Chauhan, A. S. Dendrimers for drug delivery. *Molecules*. **2018**, 23, 938.
- (3) Pistolis, G.; Malliaris, A.; Tsiourvas, D.; Paleos, C. M. Poly(propyleneimine) Dendrimers as pH-Sensitive Controlled-Release Systems. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, No. 5, 1440-1444.
- (4) Twyman, L. J.; Beezer, A. E.; Esfand, R.; Hardy, M. J.; Mitchell, J. C. The Synthesis of Water Soluble Dendrimers, and their Application as Possible Drug Delivery Systems. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1743-1746.
- (5) Johan, F. G. A. J.; Meijer, E. W. The Dendritic Box: Shape-Selective Liberation of Encapsulated Guests. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4417-4418.
- (6) Haba, K.; Popkov, M.; Shamis, M.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; Shabat, D. Single-Trigged Trimeric Prodrugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 716-720.
- (7) Kono, K.; Liu, M.; Fréchet, J. M. J.; Design of Dendritic Macromolecules Containing Folate or Methotrexate Residues. *Bioconjugate* **1999**, 10, 1115-1121.
- (8) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. Preparation of Polymers with Controlled Molecular Architecture. A New Convergent Approach to Dendritic Macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 21, 7638-7647.
- (9) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1540-1573.

- (10) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
- (11) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
- (12) Killops, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene "Click" Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5062-5064.
- (13) Carlmark, A.; Hawker, C.; Hult, A.; Malkoch, M. New Methodologies in the Construction of Dendritic Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 352-362.
- (14) Walter, M. V.; Malkoch, M. Simplifying the Synthesis of Dendrimers: Accelerated Approaches. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4593-4609.
- (15) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928-3932.
- (16) Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, N. J.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. Multivalent, Bifunctional Dendrimers Prepared by Click Chemistry. *Chem. Commun.* **2005**, 5775-5777.
- (17) Bruchmann, B. Dendritic Polymers Based on Urethane Chemistry—Syntheses and Applications. *Macromol. Mater. Eng.* **2007**, 292, 981-992.
- (18) Spindler, R.; Fréchet, J. M. J.; Two-step Approach Towards the Accelerated Synthesis of Dendritic Macromolecules. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1993**, 913-918.
- (19) Reemers, S.; Mourran, A.; Keul, H.; Moeller, M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, 44, 1372-1386.
- (20) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. Cascade"-and "Nonskid-Chain-Like" Syntheses of Molecular Cavity Topologies. *Synthesis* **1978**, 1978, 155-158.
- (21) Farokhzad, O. C.; Langer R. Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. *ACS Nano.* **2009**, 3, 1, 16-20.
- (22) Jiang, D. L.; Aida, T. Photoisomerization in Dendrimers by Harvesting of Low-Energy Photons. *Nature*, **1997**, 388, 454-456.
- (23) Gilat, L. S.; Adronov, A.; Fréchet, J. M. J. Light Harvesting and Energy Transfer in Novel Convergent Constructed Dendrimers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 111, 1519-1524.
- (24) Iwai, K.; Yamagishi, H.; Herzberger, C.; Sato, Y.; Tsuji, H.; Albrecht, K.; Yamamoto, K.; Sasaki, F.; Sato, H.; Asaihambi, A.; Lorke, A.; Yamamoto, Y. Single-Crystalline Optical Microcavities from Luminescent Dendrimers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12674-12679.
- (25) Yamamoto, K.; Imaoka, T.; Tanabe, M.; Kambe, T. New Horizon of Nanoparticle and Cluster Catalysis with Dendrimers. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 1397-1437.
- (26) Zhao, M.; Sun, L.; Crooks, R. M. Preparation of Cu Nanoclusters within Dendrimer Templates. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4877-4878.

- (27) Yamamoto, K.; Higuchi, M.; Shiki, S.; Tsuruta, M.; Chiba, H. Stepwise Radial Complexation of Imine Groups in Phenylazomethine Dendrimers. *Nature* **2002**, 415, 509-511.
- (28) Heidecke, C. D.; Lindhorst, T. K. Iterative Synthesis of Spaced Glycodendrons as Oligomannoside Mimetics and Evaluation of Their Antiadhesive Properties. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9056-9067.
- (29) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(i)-Catalyzed Regioselective TMLigation of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, Vol. 41, 14, 2596-2599.
- (30) Engels, H. W.; Pirkl, H. G.; Albers, R.; Albach, R. W.; Krause, J.; Hoffmann, A.; Casselmann, H.; Dormish, J. Polyurethanes: Versatile Materials and Sustainable Problem Solvers for Today's Challenges. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9422-9441.
- (31) Chattopadhyay, D. K.; Raju, K. V. S. N. Structural Engineering of Polyurethane Coatings for High Performance Applications. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 352-418.

Chapter 2. 反復的付加反応プロセスによる新規ポリウレタン型デンドロンの合成と集合体観察

概要: デンドリマーやデンドロンは、産業や学術的分野で幅広く応用、研究されている高分子である。しかしながら、デンドリマーの合成には保護基の導入といった多数の合成ステップを必要とする場合が多く、合成の難しさが課題となっている。ここでは、ポリウレタンを構成単位にもつポリウレタン型デンドロンの簡便で効率的な合成について述べる。ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン付加反応を交互に繰り返す段階的交互付加反応プロセスによって、第1-5世代デンドロンを合成した。各反応は、 ^1H NMR 測定と SEC 測定から定量的に進行したことを示した。末端に長鎖アルキルが位置するデンドロンは、DSC 測定や SEM 観察結果より、世代数の増加に伴う物性の変化を示した。本合成法は2種の付加反応のみからなるため、高い原子利用効率からなる点は、保護基の導入をもとに構築する従来のポリウレタン型デンドリマーやデンドロン合成とは異なる手法である。

1. 導入

デンドリマーやデンドロンは、規則的な分岐構造で単分散な高分子であり、直鎖状高分子にはない低分散性とコンパクトな形状、分子サイズ制御可能な特徴などから、産業や学術的分野など幅広く利用、研究されてきた高分子である。その規則的な分岐構造を利用することで、内部に機能性分子を包摂した分子カプセルとしての利用^{2,3)}や、多数の末端基からエネルギーを収集しコアに集中させるエネルギー捕集機能^{4,5)}など、様々な機能性分子としての利用が検討されてきた。デンドリマーやデンドロンの規則的な分岐構造に由来する、内部分子の物理的な包摂⁶⁾や、末端に意図した数の官能基や機能性部位を配置できる点などは、デンドリマーやデンドロンを用いる上での大きな特徴的利点である。DDS や光捕集、デンドリマー内部で行う金属ナノクラスター形成⁹⁾など、デンドリマーは利用の幅は多岐にわたる。

ポリアミドやポリシランやポリエステル型デンドリマーなど、様々な構成単位からなるデンドリマーがこれまでに合成されおり、中でも我々はウレタンを構成単位に有するポリウレタン型デンドリマーに注目した⁷⁾。ポリウレタンにおけるそのウレタン基による水素結合は、弾性や摩耗性に優れたソフトな材料の創出に寄与する。ポリウレタンは、フォームや塗料、繊維など幅広い分野で利用されている^{8,9)}。

ポリウレタン型デンドリマーを用いることで、末端に機能性分子を修飾した安定性の高い分子を創出すること¹⁰⁾や、ある特定の刺激をトリガーに、自己分解する高分子として用いる¹¹⁾など、精密な構造とポリウレタンの安定性を活用した応用にも期待がされている。しかしながら、ポリウレタンを骨格にしたデンドリマーの合成は、基質であるイソシアネートの反応性の高さから、保護基の導入や副反応の抑制といった緻密な合成戦略を必要とする。デンドリマーには、その課題の1つに合成ステップ数の多さやそれに伴う精製といった、合成にかかるコストや難しさが課題として挙げられる。これらの解決策として、クリック反応を利用した効率的なデンドリマー合成がこれまでに数多く報告されている¹²⁾。チオール-エン反応やアジド-アルキン反応といったクリック反応は、温和な条件と高い化学選択性、さらに簡単な精製で合成を行える点などが特徴として挙げられ、

デンドリマー合成におけるコストや難易度などの面に対して有効な合成方法であると言える。

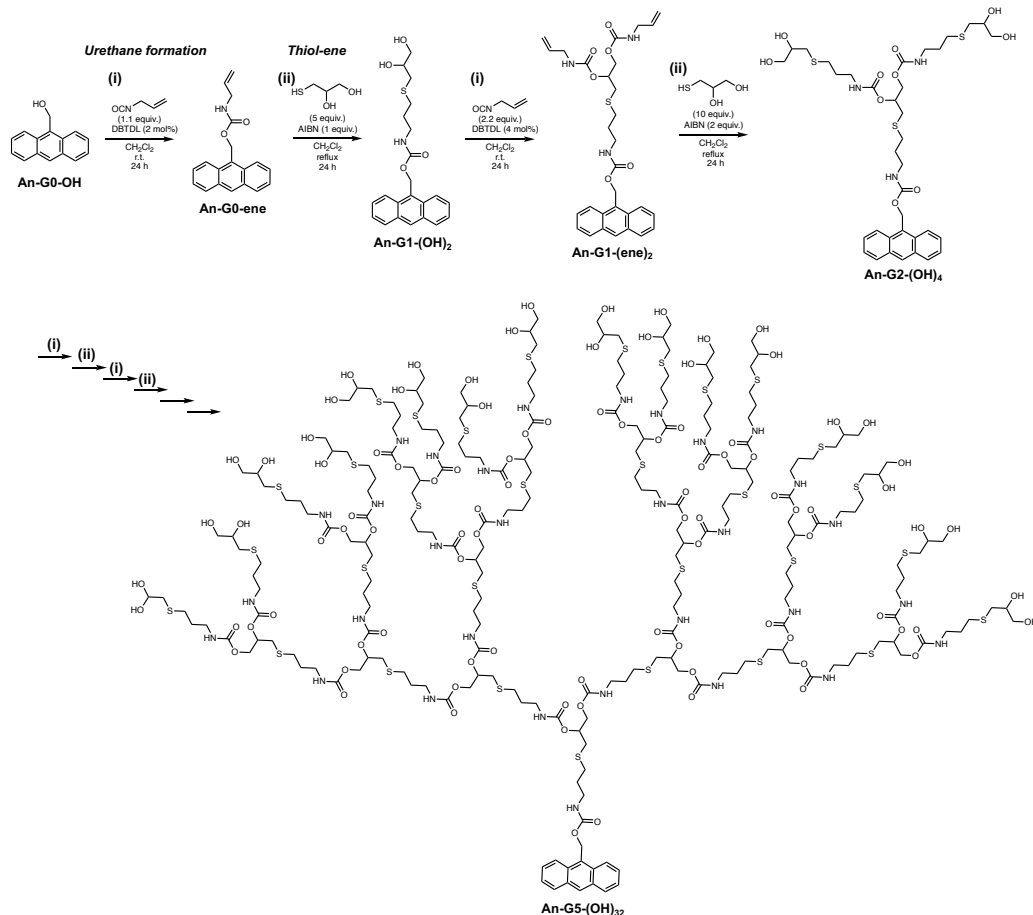
近年、我々はウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン反応を交互に繰り返す段階的付加反応プロセスより、ウレタン基数を制御したポリウレタンの精密合成を報告した¹³⁾。本手法は、各反応が定量的に進行することや、再沈殿のみからなる精製で単離する点、また付加反応のみからなる合成法であるため、高い原子利用効率を維持する点などが利点である。当論文では、主鎖長を制御することによって、ウレタン基数に依存した物性変化も明らかにした。基質を変更するのみで、直鎖状ポリウレタンやブロック-コポリウレタン、ミクトアームスターポリウレタンなど、様々なトポロジカルポリウレタンの合成も達成した。

ここでは、ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン反応を交互に繰り返す段階的付加反応プロセスからなる、第1-5世代ポリウレタン型デンドロンの合成について述べる。従来の、保護基の導入やクロマトグラフィーによる精製を必要としない、付加反応のみからなる新規ポリウレタン型デンドロンの合成法である。本合成手法は、再沈殿のみからなる精製で目的物を単離し、かつ以前と同様に付加反応のみからなる系であるため、高い原子利用効率を維持する。 ^1H NMR 測定や SEC 測定を用いて反応の進行や不純物の有無を調査した。得られたデンドロンの集合体観察では、世代数ごとに異なる集合形態を示し、分子構造の制御から精密な集合体形成の制御を可能にすることを示した。

2. 結果と考察

2-1. ポリウレタン型デンドロンの合成

本合成手法は、開始点からビルディングブロックを順に構築するダイバージェント法から成る。ポリウレタン型デンドロンの合成の開始点には、9-ヒドロキシメチルアントラセンを用いた。アントラセンは、キャラクタリゼーションの容易化や光物性、さらに集合体形成における末端基の寄与に関する情報を得るのに有効であると考え導入した。また、それぞれの末端には、アルケンやヒドロキシ、さらに長鎖アルキルを配置し、末端基



Scheme 1. Synthesis of urethane dendrons through iterative addition reactions.

変換によるポリウレタン型デンドロンの物性変化の調査に用いた。

まず初めに、9-ヒドロキシメチルアントラセン **An-G0-(OH)** とアリルイソシアネート **ene** との付加反応を行い、ウレタン基形成反応をおこなった (**Scheme 1**)。触媒にジブチルチン ジアウレート (DBTDL) を用いて、ジクロロメタンに溶解させ室温で反応を行った。24時間後、反応を停止し、析出した固体をジクロロメタンに溶解させ、*n*-ヘキサンへの再沈殿操作より、未反応のイソシアネートと DBTDL の除去を行い、目的物である **An-G0-ene** を収率 83% で得た。続いて、合成した **An-G0-ene** と α -チオグリセロールとのチオール-エン反応を行い、末端への分岐点の導入を行った。**An-G0-ene** をジクロロメタンに溶解させ、 α -チオグリセロール (**OH**)₂ と AIBN をそれぞれ加え、環流加熱を行った。24時間後、ジクロロメタンを減圧留去し、得られた固体をアセトンに溶解させ、蒸留水への再沈殿操作より未反応の α -チオグリセロールを除去した。さらに、沈殿物をアセトンに溶解させ、*n*-ヘキサンへの再沈殿操作より、未反応の AIBN の除去を行い、目的物である **An-G1-(OH)**₂ を収率 86% で得た。上記のイソシアネートを用いたウレタン基形成反応 (i) とチオール-エン反応による分岐点の導入反応 (ii) を繰り返し段階的に行い、末端に水酸基が位置する第 5 世代ポリウレタン型デンドロン **An-G5-(OH)**₃₂ までの合成を達成した。各段階で得られる化合物は、¹H NMR 測定と SEC 測定より、それぞれ定量的に反応が進行していることが示唆された (**Supporting information**)。さらに、末端に水酸基が位置するデンドロンそれぞれに対して、長鎖アルキルを有するオクタデシルイソシアネートを用いたウレタン基形成反応を行い、立体的に嵩高い基質を用いた反応性を調べた。第 1-5 各世代において、末端に長鎖アルキルを導入

することが可能であることが、¹H NMR 測定と SEC 測定より示唆された (**Figure 1**)。ダイバージェント法は、世代数の増加に伴い末端基数が指数関数的に増加するため、構造欠陥を生じやすいことが特徴として挙げられるのに対して、本反応では、完全に反応が進行する様子を確認した。SEC 測定より第 4、5 世代の溶出ピークが重なっていることが分かった。これは、THF

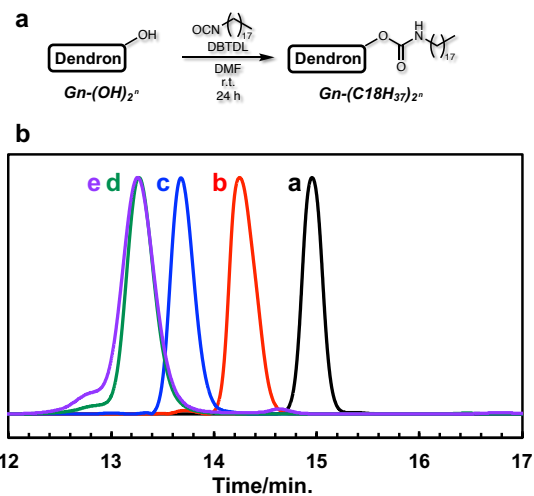


Figure 1. (a) Synthetic scheme of dendrons having long chain alkyl terminal. (b) SEC traces of urethane dendrons: (a) **An-G1-(C₁₈H₃₇)₂**, (b) **An-G2-(C₁₈H₃₇)₄**, (c) **An-G3-(C₁₈H₃₇)₈**, (d) **An-G4-(C₁₈H₃₇)₁₆**, (e) **An-G5-(C₁₈H₃₇)₃₂**.

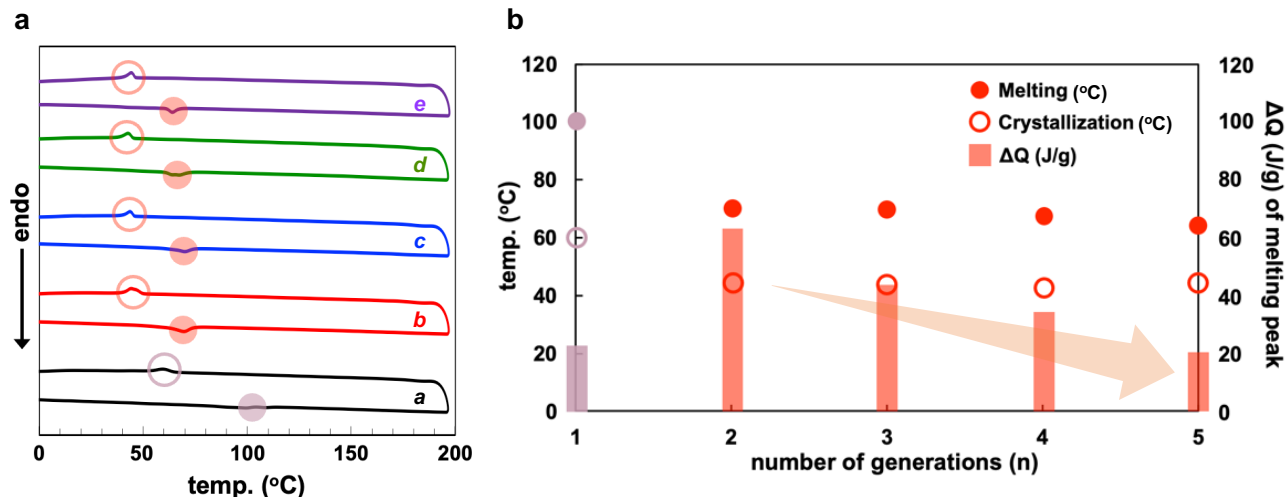


Figure 2. (a) DSC traces of urethane dendrons: (a) An-G1-(C₁₈H₃₇)₂, (b) An-G2-(C₁₈H₃₇)₄, (c) An-G3-(C₁₈H₃₇)₈, (d) An-G4-(C₁₈H₃₇)₁₆, (e) An-G5-(C₁₈H₃₇)₃₂. (b) ΔQ (J/g) of melting peaks of urethane dendrons.

中において、世代数の増加に伴い、ポリスチレンスタンダードと比較して、より球状の形態をとる傾向にあることが分かる。従って、分子量の増加に対して、流体半径が縮小することによるピークの重複であると考えた。

2-2. DSC 測定

合成した dendron の熱物性を、示差走査熱量系 (DSC) 測定より調査を行った。Figure 2 に末端に長鎖アルキルが位置する第 1-5 世代 dendron の測定結果を示す。各測定は 0-200 °C の範囲で、20 °C/min. での温度変化で行った。測定結果より、第 1 世代では、100 と 108 °C で溶解し、約 59 °C で結晶化することが明らかとなった。これは、アントラセンや長鎖アルキルに由来する溶解と結晶化であると考えている。これに対して、第 2-5 世代 dendron では、共通して 64-70 °C の付近で溶解し、約 42-44 °C で結晶化することが明らかとなった。これらは、そ

れぞれ分子間で働く水素結合に由来する溶解、結晶化現象であると考えている。各世代の溶解熱量を示す。注目すべきは、第 2-5 世代に共通する溶解ピークの熱量が、世代数の増加に伴い減少していることが明らかになった点である。第 2 世代では約 70 (J/g) であったのに対して、第 3, 4, 5 世代ではそれぞれ約 50, 40, 20 (J/g) と順に熱量が減少している。これは、分子間で作用する水素結合が、世代数の増加に伴い末端アルキル等の嵩高い置換基による立体障害などによって、その相互作用が妨げられることなどが原因として挙げられる。

2-3. 集合体観察

末端に長鎖アルキルが位置する dendron の集合体に関して、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いた観察を行った (Figure 3)。凝集体は、クロロホルム / アセトニトリルを用いた沈殿操作より得た。比較として、第 0 世代 dendron も観察対象に用いた。第 0 世代 dendron では、幅約 500 nm 以下のソフトなファイバーを形成することが分かった。これは、末端に位置するアントラセン間の π-π スタッキングや、長鎖アルキル間の分子間力などの相互作用の寄与によって、規則的な配列制御によるファイバー形成であると考えている。また、第 1 世代 dendron では、幅約 1.0 μm の剛直なファイバーを形成していることが明らかとなった。これも、同様に末端アントラセンや長鎖アルキルなどの分子間相互作用によって、規則的な配列に基づく凝集体形成を示したと考えている。これに対して、第 2 世代 dendron では、ファイバー状の凝集体は観察されず、不定形の凝集体を形成していることが分かった。また、第 3 世代 dendron ではこの不定形に加えて、直径約 1.0 μm 程度の球状の凝集体を形成していることが明らかとなった。第 4 世代の凝集体は、そのほとんどが球状であり、第 5 世代では、幅約 500 nm のよりサイズの小さな球状凝集体を形成した。これは、世代数の増加に伴い、その柔らかな骨格に基づくアモルファスな凝集挙動や、世代数増加に伴う立体的な反発によって、球体 1 つに対する凝集数の減少などが原因として考えられる。段階的な dendron の構築によって、世代数ごとのより詳細な凝集体形成の過程を調査した。

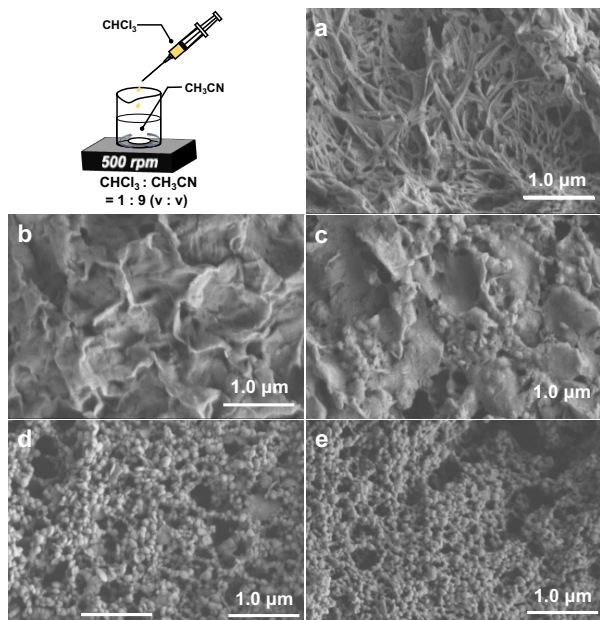


Figure 3. SEM images of urethane dendrons: (a) An-G1-(C₁₈H₃₇)₄, (b) An-G2-(C₁₈H₃₇)₈, (c) An-G3-(C₁₈H₃₇)₈, (d) An-G4-(C₁₈H₃₇)₁₆, (e) An-G5-(C₁₈H₃₇)₃₂.

3. 総括

ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン反応を交互に繰り返す段階的交互付加反応プロセスによって、第 1-5 世代 dendron の精密合成を達成した。注目すべきは、本合成過

程において、構造の欠陥を伴うことなく反応が定量的に進行する点である。また、再沈殿のみからなる本手法は、ポリウレタン型デンドロンを簡便に合成する上で有用な手法であると言える。合成したデンドロンは、DSC 測定や SEM 観察より、分子構造や世代数に由来した明瞭な物性変化を示した。本合成手法は、基質を変えるのみで様々な官能基の導入に貢献することなどから、ポリウレタン骨格をベースにした、機能性ポリウレタン型デンドロンへのアクセスを可能にするだろう。

4. 実験項

4-1. 化学薬品

9-(hydroxymethyl)anthracene (TCI co.)、allyl isocyanate (Sigma-Aldrich)、dibutyltin dilaurate (TCI co.)、2,2'-azobis(isobutyronitrile) (TCI co.)、2-mercaptoethanol (TCI co.)、octadecyl isocyanate (Sigma-Aldrich) はそのまま使用した。溶媒は購入したものをそのまま使用した。精製水はイオン交換法(ヤマト科学株式会社のピュアライン WL200)にて精製して得た。イオン交換樹脂カートリッジは、活性炭入り 2L イオン交換樹脂(CPC-P)を用いた。採水は、導電率 0.06×10^{-4} S/m で行った。

4-2. 測定装置

^1H NMR、 ^{13}C NMR の測定には BRUKER Ascend 400 と JEOL ECZ400S を使用した。TMS を含む重クロロホルムを溶媒に用い、重クロロホルムを内部標準に用いて測定した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI-TOF/MS)の測定には BRUKER autoflex speed を使用した。マトリックスにジスラノール (10 mg / mL, 50 μL)、カチオン化剤にトリフルオロ酢酸ナトリウム (1 mg / mL, 50 μL) を用い、高分子 (1 mg / mL, 50 μL) の THF 溶液をプレートに滴下し、アンギオテンシン II (ヒトをキャリブントに用いて測定を行なった。示差走査熱量測定 (DSC) は、SHIMADZU DSC-60A Plus を使用した。アルミニウムパンに試料を入れ、密封し測定を行った。ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)は、TOSOH HLC- 8420GPC EcoSEC Elite を使用した。標準サンプルにポリスチレン、移動相に THF を用いて、40 °C で測定した。検出は RI と UV で行った。

4-3. ウレタン型デンドロンの合成

ウレタンデンドロンの合成は以下の手順に従って行った。

An-Gn-(ene) $_{2^n}$ ($n = 0-4$): 反応容器中に An-Gn-(OH) $_{2^n}$ ($n=1-5$)、アリル イソシアネート (1.1-17.6 equiv.)、ジクロロメタンまたは *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、ジブチルチン ジアウレート (2.0-32 mol%) をそれぞれ加えて室温で攪拌した。ヘキサンへの再沈殿を行い、吸引濾過またはデカンテーションを行い目的物を得た。

An-G0-ene Yellow solid (3638 mg, 12.5 mmol, 83%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.91-5.75 (br, 1H), 5.22-5.09 (m, 2H), 4.84-4.63 (br, 1H), 3.94-3.76 (br, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.6, 135.4, 134.5, 131.6, 131.2, 129.1, 126.9, 126.6, 125.2, 124.2, 116.1, 115.9, 59.4, 43.7, 43.2. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 314.12, found: 314.46.

An-G1-(ene) $_2$ Yellow solid (3032 mg, 5.36 mmol, quant.) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.92-5.72 (m, 2H), 5.23-5.06 (m, 5H), 5.02-4.92 (br, 2H), 4.91-4.68 (br, 1H), 4.41-4.14 (m, 2H), 3.82-3.62 (br, 4H), 3.39-3.21 (br, 2H), 2.76-2.47 (br, 4H), 1.88-1.72 (br, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 157.0, 156.0, 155.7, 134.6, 134.5, 131.7, 131.3, 129.2, 129.2, 127.1, 126.7, 125.3, 124.4, 116.3, 116.3, 116.0, 72.0, 64.9, 59.5, 43.7, 40.2, 32.9, 30.0, 29.7. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 588.21, found: 588.29.

An-G2-(ene) $_4$ Yellow solid (3923 mg, 3.52 mmol, 98%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.90-5.73 (m, 3H), 5.37-5.09 (m, 10H), 5.05-4.77 (br, 4H), 4.30-4.01 (br, 5H), 3.96-3.63 (br, 8H), 3.41-3.05 (br, 6H), 2.75-2.41 (br, 11H), 1.85-1.58 (br, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158.3, 157.0, 156.7, 156.4, 156.1, 156.0, 155.8, 135.7, 134.6, 134.5, 131.6, 131.2, 129.1, 127.0, 126.7, 125.2, 124.3, 116.2, 115.7, 71.8, 69.4, 67.8, 64.8, 59.3, 43.6, 43.1, 40.2, 40.0, 35.8, 32.8, 29.9, 29.9, 29.6, 29.5. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{52}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{S}_3$: 1136.41, found: 1136.58.

An-G3-(ene) $_8$ Yellow oil (5065 mg, 2.29 mmol, quant.) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.89-5.72 (m, 9H), 5.60-5.30 (br, 5H), 5.26-5.08 (m, 26H), 5.05-4.88 (br, 8H), 4.36-4.06 (br, 14H), 3.85-3.62 (br, 18H), 3.35-3.07 (br, 14H), 2.77-2.41 (br, 26H), 1.84-1.58 (br, 13H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 157.1, 156.7, 156.5, 156.2, 155.9, 134.6, 131.7, 131.3, 129.2, 129.1, 126.8, 125.3, 124.3, 116.3, 71.9, 69.5, 67.9, 64.9, 43.7, 40.0, 32.9, 30.1, 30.0, 29.7, 22.7, 14.2. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{96}\text{H}_{143}\text{N}_{15}\text{O}_{30}\text{S}_7$: 2232.81, found: 2233.16.

An-G4-(ene) $_{16}$ Yellow oil (5065 mg, 2.29 mmol, quant.) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.88-5.77 (m, 25H), 5.72-5.37 (br, 10H), 5.27-5.08 (m, 72H), 5.05-4.74 (br, 23H), 4.38-4.03 (br, 34H), 3.84-3.65 (br, 52H), 3.34-3.04 (br, 32H), 2.80-2.42 (br, 64H), 1.87-1.62 (br, 31H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158.3, 157.0, 156.4, 156.2, 155.9, 135.7, 134.6, 131.6, 131.2, 129.1, 129.1, 126.7, 135.2, 124.3, 116.2, 115.6, 71.9, 64.8, 43.6, 43.1, 40.1, 32.8, 29.9, 29.6.

An-Gn-(OH) $_{2^n}$ ($n = 1-5$): 反応容器中に An-Gn-(ene) $_{2^n}$ ($n=0-4$)、 α -チオグリセロール (3.0-48 equiv.)、ジクロロメタンまたは *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、AIBN (1.0-16 equiv.) をそれぞれ加えて、遮光下で 24 時間還流加熱を行った。室温まで放冷後、減圧濃縮を行い、アセトン、または THF に溶解後、イオン交換水に滴下し、析出した固体または粘体を吸引濾過やデカンテーションより得た。十分に減圧乾燥を行った後、再度アセトンや THF に溶解させ、*n*-ヘキサンに滴下した。析出した固体または粘体を吸引ろ過、デカンテーションすることで、目的物 **An-Gn-(OH) $_{2^n}$** ($n = 1-5$)を得た。

An-G1-(OH) $_2$ Yellow solid (3434 mg, 8.60 mmol, 86%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.67 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.13-6.99 (br, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.58-4.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.6-3.48 (br, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.14-3.01 (br, 1H), 2.66-2.37 (br, 6H), 1.67-1.56 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 156.3, 130.9, 130.5, 128.9, 128.6, 127.4, 126.5, 125.3, 124.2, 71.3, 64.6, 57.7, 35.2, 29.6, 29.3. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$: 422.14, found: 422.32.

An-G2-(OH) $_4$ Yellow solid (3434 mg, 8.60 mmol, 86%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37-7.17 (br, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.91-4.80 (br, 1H), 4.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.25-4.12 (br, 1H), 4.06-4.02 (br, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 5H), 2.73-2.40 (m, 15H), 1.66-1.60 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.2, 155.7, 155.4, 130.8, 130.3, 128.7, 128.3, 127.3, 126.4, 125.0, 124.0, 71.3, 70.8, 64.5, 63.8, 57.8, 35.3, 31.9, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_3$: 804.26, found: 804.39.

An-G3-(OH) $_8$ Yellow oil (3742 mg, 2.42 mmol, 64%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.10

Figure S42. MALDI-TOF/MS data of **An-G2-(C₁₈H₃₇)₄**.
Figure S43. MALDI-TOF/MS data of **An-G3-(C₁₈H₃₇)₈**.
Figure S44. DSC traces of urethane dendrons having hydroxy terminal.

6. 参考文献

(1) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.

(2) Johan, F. G. A. J.; Meijer, E. W. The Dendritic Box: Shape-Selective Liberation of Encapsulated Guests. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4417-4418.

(3) Twyman, L. J.; Beezer, A. E.; Esfand, R.; Hardy, M. J.; Mitchell, J. C. The Synthesis of Water Soluble Dendrimers, and their Application as Possible Drug Delivery Systems. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1743-1746.

(4) Jiang, D. L.; Aida, T. Photoisomerization in Dendrimers by Harvesting of Low-Energy Photons. *Nature* **1997**, *388*, 454-456.

(5) Gilat, L. S.; Adronov, A.; Fréchet, J. M. J. Light Harvesting and Energy Transfer in Novel Convergent Constructed Dendrimers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 1519-1524.

(6) (a) Zhao, M.; Sun, L.; Crooks, R. M. Preparation of Cu Nanoclusters within Dendrimer Templates. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4877-4878. (b) Yamamoto, K.; Imaoka, T.; Tanabe, M.; Kambe, T. New Horizon of Nanoparticle and Cluster Catalysis with Dendrimers. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1397-1437.

(7) Feast W. J.; Rannard S. P.; Stoddart A. Selective Convergent Synthesis of Aliphatic Polyurethane Dendrimers. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9704-9706.

(8) Engels, H. W.; Pirkl, H. G.; Albers, R.; Albach, R. W.; Krause, J.; Hoffmann, A.; Casselmann, H.; Dormish, J. Polyurethanes: Versatile Materials and Sustainable Problem Solvers for Today's Challenges. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9422-9441.

(9) Chattopadhyay, D. K.; Raju, K. V. S. N. Structural engineering of Polyurethane Coatings for High Performance Applications. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 352-418.

(10) Ali B. M.; Velavan B.; Sudhandiran G.; Sridevi J.; Nasar A. S. Radical Dendrimers: Synthesis, Anti-Tumor Activity and Enhanced Cytoprotective Performance of TEMPO Free Radical Functionalized Polyurethane Dendrimers. *Eur. Polym. J.* **2020**, *122*, 109354.

(11) Shi, Q.; Zhou X.; Xu J.; Zhang J.; Wang N.; Zhang G.; Hu J.; Liu S. Dendritic Quaternary-Encoded Oligourethanes for Data Encryption. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, 1519-1524. 62, e202214695.

(12) (a) Killups, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene "Click" Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062-5064. (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932. (c) Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, N. J.; Vestberg,

R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Folkin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. Multivalent, Bifunctional Dendrimers Prepared by Click Chemistry. *Chem. Commun.* **2005**, 5775-5777.

(13) Haruka Y.; Inayama S.; Nakabayashi M.; Hayashi S. Systematic Order-Made Synthesis of Sequence-Defined Polyurethanes with Length, Types, and Topologies. *ACS Macro Lett.* **2023**, *12*, 1264-1271.

Chapter 3. 反復的付加反応プロセスによるポリウレタン型デンドリマーの合成と接着物性

概要: デンドリマーは、産業や学問の分野などで広く注目されている高分子である。直鎖状ポリマーにはないその特異な性質は、新規の材料を創出する上で重要であり注目を集めている。ここではウレタンを形成する求核付加反応とチオールエン付加反応を交互に繰り返す反復的付加反応プロセスより、効率的なポリウレタン型デンドリマー合成を行なった。ここでは、第 1-5 世代ポリウレタン型デンドリマーまでの合成法について示した。この 2 種類の付加反応からなる本合成法によって得られた新規ポリウレタン材料の接着特性についても評価を行った。

1. 導入

デンドリマーは、医療や工業、学術の分野において幅広く利用され、注目されているポリマーである。デンドリティックポリマーの 1 種であるデンドリマーは、放射状に規則的な分岐構造を有し、単一の分子量という特徴を持ったポリマーである。その規則的な分岐構造と単一分子量をもつデンドリマーのその特徴は、直鎖状ポリマーにはない物性を示す。また、末端に多数の望む官能基を配列できるといった構造的特徴は新規材料の創出に大変有効であり、現在も盛んに研究が行われている。

デンドリマーは、一般的にコアから放射状に組み立てるダイバージェント法と、デンドロンと呼ばれる側鎖を先に合成する、表面からコアに向かって組み立てるコンバージェント法²⁾に大別される。このデンドリマー合成における課題の 1 つに、合成の難しさが挙げられる。デンドリマーは、分岐回数を世代数で言い表し、この世代数の増加に伴い構造の欠陥が生じやすくなるという傾向がある。これは、高世代デンドリマーでは、末端に官能基が密集することによる立体障害の増大によって、反応が完結しないということが原因として考えられる。また、それぞれの反応には、保護基の導入などに伴う合成回数の多さや、それに伴う多数の精製など、合成には難易度の他に、時間やコストがかかるといった課題がある。この課題の解決策の 1 つに、クリック反応の導入が挙げられる^{3, 4)}。クリック反応は、その高い化学選択性や副反応の制御といった、高い合成効率を実現する上で有効な手法である。このクリック反応をデンドリマー合成に適用する研究例は、これまでに数多く報告されており、デンドリマーのより簡便な合成条件の確立にとっても重要な手法である^{5, 6)}。

デンドリマーにおける合成の簡易化や合成効率を高めることは、デンドリマーを用いた新規材料の創出において重要である。課題の 1 つである精密合成の困難さは、工業化等における大きな障壁となるからである。合成の鍵となるクリック反応を用いて、ポリエステルデンドリマーの効率的な合成など、簡便な合成操作からなるデンドリマーの合成方法の検討は、これまでに数多くなされてきた。クリック反応を用いた方法では、保護基の導入や、カラムクロマトグラフィーといった面倒な精製手法を伴わないことや、温和な条件で反応が進行することなど、その高い反応性と簡便な精製手法が利点として挙げられる。当手法を用いることで、構造欠陥を伴わないより高世代のデンドリマーの精密合成が達成されてきた。このデンドリマーの構成単位には、エステルやアミド、ケイ素⁷⁾といった様々な官能基を有したデンドリマーの効率的な合成が検討されてき

た。これらの構成単位は、そのデンドリマーにおける物性を支配する重要なパラメーターである。ポリアミドデンドリマー (PAMAM) は、生体親和性の高いデンドリマー合成において重要なデンドリマーであり、最も広く利用されている⁸⁾。このデンドリマーの物性に寄与する構成単位として、我々はウレタン基の導入を検討した。このウレタン基からなるポリウレタンは、産業や学術の分野などにおける材料として、広く用いられている重要ポリマー材料である⁹⁾。ポリウレタンにおけるウレタン基によるその水素結合は、柔軟性や摩耗性に優れた材料の創出に寄与している。ポリウレタンからなるデンドリマーは、その安定性などから、有用な材料の創出に貢献するとして、このウレタン基からなるデンドリマーの合成検討も、これまでにいくつか報告されている⁹⁾。ポリウレタンデンドリマーの合成に関して、クルチウス反応や開環反応など、様々な合成手法がこれまでに検討されてきた。これらのポリウレタンデンドリマーの合成法における課題として、用いるイソシアネートの反応性の高さに起因する副反応や、合成過程における保護基の導入など、生成プロセスが多いといった合成の困難さが同様に挙げられる。これらの課題に対して、我々はウレタン基を形成する求核付加反応とチオールエンラジカル付加反応の 2 種類の付加反応を選択し、高い原子利用率と収率で実現するポリウレタンデンドリマーの合成を検討した。以前、我々の研究室では、このウレタン基形成反応とチオールエンラジカル付加反応を交互に繰り返す段階的交互付加反応プロセスを用いることで単分散ポリウレタンの合成を達成した¹⁰⁾。ポリウレタンは、主に重付加反応から合成されることなどから、その分子量分布の制御には難がある。従って、単分散ポリウレタンの合成が課題として残っているが、これらの 2 種の付加反応を選択することで、ウレタン基数を制御した、分子量-物性相関の研究を行ってきた。これらの結果から、本手法は構造欠陥を抑制した、効率的なポリウレタンデンドリマーの合成に展開できると考えた。

本手法を用いることで、高世代ポリウレタンデンドリマーの精密合成が望めると共に、用いるイソシアネートやチオールを変更するのみで、デンドリマーの内部構造や末端を自由に選択することも可能になるだろう。この規則的な分岐構造を有するポリウレタンデンドリマーを始め、環状や楕円などといった、様々なトポロジカルポリウレタンへの展開も検討している。

本報告では反復的付加反応プロセスによる、ポリウレタンデンドリマーの精密合成について述べる。デンドリマーのコアには、ビスフェニルプロパンを選択した。まず初めに、コアに対して、末端にアシル基を有するイソシアネートとのウレタン基

を形成する求核付加反応を行った。続く、2 官能チオールとのチオールエンラジカル付加反応を行い、分岐構造を導入した。それぞれ再沈殿のみによる精製操作によって、目的化合物を単離した。この 2 種類の付加反応を交互に繰り返し行うことで、第 5 世代 dendromer までの合成を達成した。

2. 結果と考察

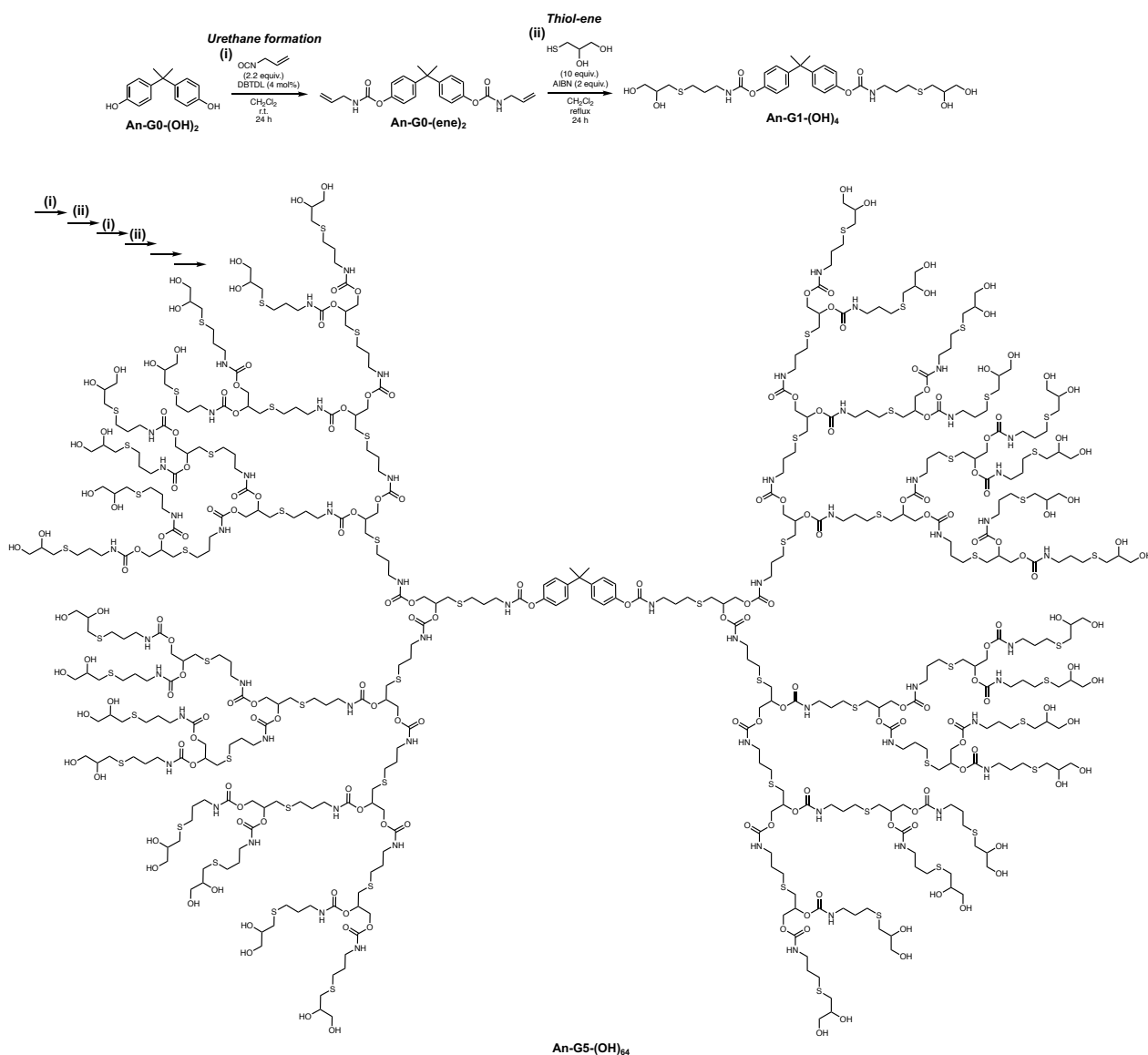
2-1. ポリウレタン型 dendromer の合成

dendromer 型ポリウレタンの精密合成について、Scheme 1 に示す。本手法における dendromer の合成は、コアから放射状に dendron を形成していくダイバージェント法より進めた。コアには、2 官能化合物であり、かつ $^1\text{H NMR}$ 測定における同定の容易さや、SEC 測定における UV 検出を可能にすることなどを目的にビスフェニルプロパンを選択した。

まず初めに、2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン **BPP-G0-(OH)₂** に対して、ウレタンを形成する求核付加反応を行った。**BPP-G0-(OH)₂** をアルゴン雰囲気下、ジクロロメタンに溶解させた。末端ヒドロキシそれぞれに対して、アリルイソシアネート、ジブチルチンジアウレートをそれぞれ加え室温で 24 時間撹拌した。ジクロロメタン溶液を過剰量の *n*-ヘキサンへ再

沈殿操作を行うことによって、未反応のアリルイソシアネートと残存するジブチルチンジアウレートを完全に除去し、目的生成物である **BPP-G0-(ene)₂** を 100% の変換率で、収率 95% で得た。続いて、**BPP-G0-(ene)₂** に対して、分岐点を導入するチオールエンラジカル付加反応を行なった。**BPP-G0-(ene)₂** をジクロロメタンに溶解させ、反応点それぞれに対して、 α -チオグリセロール、アズビスイソブチロニトリルをそれぞれ加え、アルゴン雰囲気下とし、45 °C で還流加熱を行った。24 時間後、溶媒を減圧留去し、得られた固体をアセトンに溶解させ、過剰量の蒸留水への再沈殿操作から、未反応の α -チオグリセロールを除去した。吸引濾過を行い、得られた沈殿物を再度アセトンに溶解させ、過剰量の *n*-ヘキサンへの再沈殿操作より、アズビスイソブチロニトリルの残留物を除去した。当チオールエンラジカル付加反応も 100% の変換率で進行し、末端に水酸基が位置する第 1 世代 dendromer **BPP-G1-(OH)₄** を収率 98% で得た。

第 2 世代 dendromer の合成は下記の実験手順より行った。**BPP-G1-(OH)₄** をアルゴン雰囲気下、DMF に溶解させた。反応点それぞれに対して、同様にアリルイソシアネート、ジブチルチンジアウレートをそれぞれ加え、室温で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、調整したアセトン溶液を *n*-ヘキサンへ滴下



Scheme 1. Synthesis of polyurethane dendrimers through iterative addition reactions.

し、デカンテーションより **BPP-G1-(ene)₄** を粘性固体で、収率 95% で得た。合成した **BPP-G1-(ene)₄** をジクロロメタンに溶解させ、反応点それぞれに対して、同様に α -チオグリセロール、アズビスイソプロチロニトリルをそれぞれ加え、アルゴンを用いてバブリングを行い、45 °C で還流加熱を行った。蒸留水、*n*-ヘキサンへの再沈殿操作より、第 2 世代 dendrimer **BPP-G2-(OH)₈** 収率 84% で合成した。それぞれの付加反応も、変換率 100% で進行した。

それぞれの付加反応の 100% の変換や化合物の構造は、¹H NMR 測定および SEC 測定より行った。¹H NMR 測定では、重クロホルムと重ジメチルスルホキシドを、それぞれ適切に選択し行った。コアである 2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン **BPP-G0-(OH)₂** の芳香族のシグナルは 6.99-6.11 (ppm) である。求核付加反応後、そのシグナルは (7.21-7.01 ppm) へ完全な低磁場シフトし、末端アシル基のシグナル (5.95-5.86, 5.28-4.99 ppm) の発現が確認された。得られた **BPP-G0-(ene)₂** の SEC 測定によるピークの多分散度 ($M_w/M_n < 1.02$) などからも、反応が完全に進行していることが明らかとなった。**BPP-G0-(ene)₂** と α -チオグリセロールとのチオールエンラジカル付加反応において、反応後、¹H NMR 測定より末端アシル基のシグナルの完全な消失と、新たに末端水酸基のシグナルの発現 (3.53-3.49 ppm) から、末端が分岐した **BPP-G1-(OH)₄** の合成を達成した。**BPP-G1-(OH)₄** も同様に、SEC 測定によるピークの多分散度 ($M_w/M_n < 1.02$) を示し、反応の完全な進行を明らかにした。第 2 世代 dendrimer への合成でも同様に、¹H NMR 測定において末端水酸基である α -メチレン、 α -メチンプロトンシグナルの完全な低磁場シフトなどから、末端がアシル基に変換された **BPP-G1-(ene)₄** の合成を達成した。また、**BPP-G1-(ene)₄** と α -チオグリセロールとのチオールエンラジカル付加反応では、末端アシル基のシグナルの消失と、新たに α -メチレン、 α -メチンプロトンシグナルの発現から、**BPP-G2-(OH)₈** の合成を明らかにした。

第 2 世代以降の、第 3-5 世代 dendrimer の合成も、同様のウレタン基を形成する求核付加反応とチオールエンラジカル付加反応を交互に繰り返す段階的交互付加反応プロセスより合成を進めた。ウレタン基形成反応では、**G2-(ene)₈**、**G3-(ene)₁₆**、**G4-(ene)₃₂** それぞれ収率 88%、91%、90% と高い収率を維持し、100% の末端変換率での合成を達成した。精製は再沈殿操作より行い、未反応のアリルイソシアネートと残存するジブチルチンジアラウレート完全に除去した。チオールエン付加反応では、**G3-(OH)₁₆**、**G4-(OH)₃₂**、**G5-(OH)₆₄** それぞれ収率 74%、65%、85% で単離し、同様に 100% の変換率で反応は進行した。また、すべての化合物は SEC 測定でも反応の進行を確認している (Supporting information)。**BPP-G5-(OH)₆₄** における SEC 測定では、そのピークの多分散度 ($M_w/M_n > 1.02$) に広がる傾向が現れた。これは、THF 中で多数の水素結合によって、異なる数で凝集することで、幅広い分子量分布を示したと考察している。得られた末端に水酸基が位置する **BPP-Gn-(OH)_{2 \times 2ⁿ}** それぞれの世代に対して、さらに長鎖アルキル基を有するオクタデシルイソシアネートとの求核付加反応を行い、嵩高い基質を用いた際の、その反応率の変化を調査した。**BPP-Gn-(OH)_{2 \times 2ⁿ}** をアルゴン雰囲気下、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解させた。反応点それぞれに対してオクタデシルイソシアネート (3.0 等量)、ジブチルチンジアラウレート (2 mol%) をそれぞれ加え、室温 (25 °C) で攪拌した。溶媒を減圧留去し、クロロホルムに分散させ、吸引濾過後、真空乾燥を行い、未反応のオクタデシルイソシアネートを除去した。得られたクロロホルム溶液を *n*-ヘキサンに滴下し、残留したジブチルチンジアラウレートを除去した。それぞれの ¹H NMR 測定より、前駆体の末端に位置するメチレン、メチンプロトンシグナルの完全な低磁場シフトから、第 1-5 世代も共通して定量的に反応が進行することが示唆された (G1 : 99% , G2 : 41% , G3 : 77% , G4 : 49% , G5 : 69%) 。

注目すべきは、構造欠陥を伴うことなく反応が進行するその反応性の高さである。世代数の増加に伴い、表面に位置する反応点の数は指数関数的に増加するため、その立体障害によって構造欠陥が生じやすいことが、従来のダイバジェント法における課題の 1 つである。本手法は、第 5 世代であっても求核付加反応およびチオールエンラジカル付加反応それぞれで、100% の末端変換率を維持し反応が進行していくという利点が示唆された。

2-2. SEC 測定

同様の求核付加反応より得られた、末端にアルキル鎖が位置する dendrimer の SEC 測定によるピークは、非常に狭い多分散度 ($M_w/M_n < 1.02$) を各世代で示した。これらの結果から、得られたアルキル鎖末端 dendrimer は、完全に反応が進行し、単分散であることが示された。これらの SEC 測定には、ポリスチレンを標準物質として用いている。

合成した dendrimer は、MALDI-TOF/MS 測定からその単分散であることを調べた。ジスラノールをマトリックスに使用し測定を行った。第 1, 2 世代の dendrimer における測定では、理論値と良い一致を示す測定値が得られた。第 3-5 世代 dendrimer における MALDI-TOF/MS 測定では、世代数の増加に伴い、明瞭なピークを観測することが困難であった。

2-3. DSC 測定

合成した末端アルキル鎖が位置するポリウレタン dendrimer の熱物性を、示差走査熱量計 (DSC) を用いて調べた。0 °C - 200 °C の温度範囲で、昇温速度 20 °C / min. で測定を行った。第 1-5 世代に共通して、その吸熱ピークは 67-71 °C の温度帯に現れることが明らかとなった。また、その発熱ピークは 42-44 °C の温度帯で現れることが分かった。これらのピークは、各世代それぞれの分子間で働く水素結合が原因であると考察している。また、この吸熱ピークの熱量は、世代数の増加に伴い減少していくことが明らかとなった。これは、末端アルキル鎖が指数関数的増加し、分子間で働く水素結合の形成が困難になることが要因であると考えている。

2-4. SEM 観察

さらに、ポリウレタン dendrimer の凝集体形成について、走査型電子顕微鏡を用いて観察を行った (Figure 2)。クロロホルムに溶解させたポリウレタン dendrimer (1.0×10^{-3} M) 溶液を、500 rpm で攪拌しているアセトニトリル ($v : v = 1 : 9$) に滴下

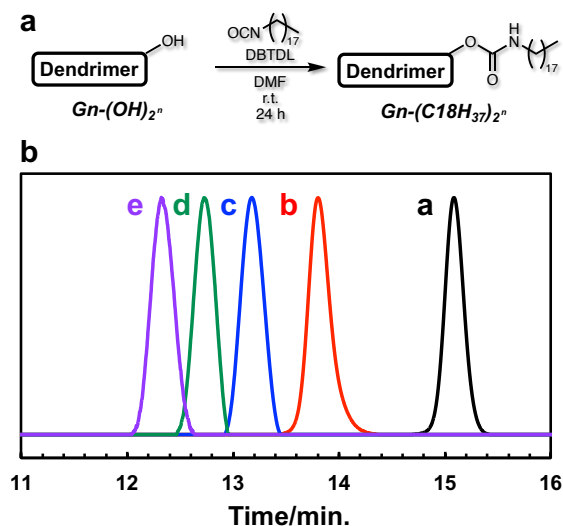


Figure 1. (a) Scheme of dendrimers having long chain alkyl terminal. (b) SEC traces of urethane dendrimers: (a) **BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄**, (b) **BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈**, (c) **BPP-G3-(C₁₈H₃₇)₁₆**, (d) **BPP-G4-(C₁₈H₃₇)₃₂**, (e) **BPP-G5-(C₁₈H₃₇)₆₄**.

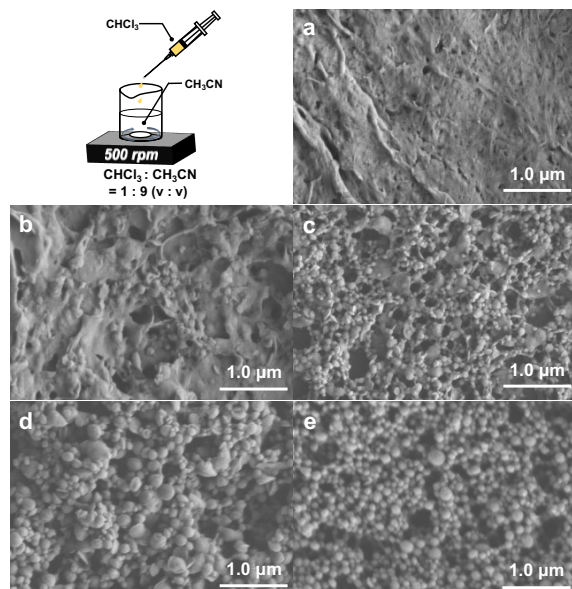


Figure 2. SEM images of urethane dendrimers: (a) BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄, (b) BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈, (c) BPP-G3-(C₁₈H₃₇)₁₆, (d) BPP-G4-(C₁₈H₃₇)₃₂, (e) BPP-G5-(C₁₈H₃₇)₆₄.

した。5分後、攪拌を終了し、1時間静置した。形成した凝集体をシリコン基板の上にドロップキャストし、溶媒が完全に揮発したサンプルを観察対象とした。第1世代では、荒いシートに似た不定形の凝集体が得られ、第2世代では、この荒いシートに加えて直径約100 nm程度の球状の凝集体が得られた。第3世代では、その多くが球状の凝集体を形成し、第4、5世代ではそのほとんどが球状の凝集体を形成することが明らかとなった。アモルファスな高分子の固体状態において、その球状凝集体の直径は、全体として完全に統一されていないものの、世代数の増加に伴い緩やかに減少する傾向にあることが明らかとなった。これは、分子サイズの増加に伴いよりアモルファス部分の影響によって、より安定な球状に凝集することが影響していると考えている。

2-5. せん断引張強度試験

合成した末端に水酸基が位置する dendrimer を用いたガラス基板への接着特性評価を、卓上引張試験機を用いて調べた。ガラス表面の水酸基に対して、dendrimer 末端の水酸基が相互作用することによって、世代数による末端数や形状に基づく性質の違いを評価した。1 mg をガラス基板に配置し、接着した後、温度可変ヒートガンを用いて 80 °C で 90 秒間加熱した。加熱温度や時間は、固体で得られる第1世代 BPP-G1-(OH)₄ の融点などを基準に採用した。測定に使用したサンプルスケールに

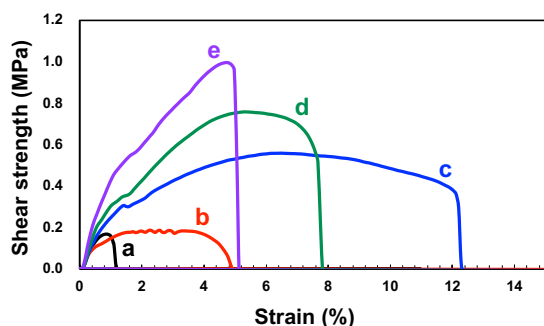


Figure 3. Stress-Strain curves of urethane dendrimer having hydroxy terminal: (a) BPP-G1-(OH)₄, (b) BPP-G2-(OH)₈, (c) BPP-G3-(OH)₁₆, (d) BPP-G4-(OH)₃₂, (e) BPP-G5-(OH)₆₄.

において、得られた塗布膜は高い透明性を有していることが明らかとなった。せん断強度試験の結果、第1-2世代 dendrimer では、他の世代と比較してガラスに対する接着強度は低いことが明らかとなった。これは、末端に位置する水酸基数が少ないことや、低世代であるため立体的な混み合いが小さく、末端に水酸基がガラス基板方向に配向しにくい傾向にあるなどといった点などが、この強度の低さに起因しているのではないかと考えている。これに対して、第3-5世代 dendrimer では、ガラス基板に対して第1, 2世代 dendrimer と比較して高い接着能を示すことが分かった。これは、世代数の増加に伴う表面の立体障害によって、末端の運動性が低下し、末端水酸基が表面に配列することで、ガラス表面との相互作用に優位に働くことが原因として考えられた。また、第3-5世代と比較すると、世代数の増加に伴いそのせん断強度は増加傾向にあることが分かった。この増加傾向は、世代数の増加に伴う末端水酸基数の増加や、立体障害によるガラス表面への配向性の変化などが原因として挙げられる。また、ステンレス基板を用いた金属間の接着試験では、第1-5世代それぞれで良好な接着を示さなかった。従って、末端ヒドロキシ dendrimer が、末端構造に依存した接着特性を有していることが示唆された。ここでは、合成した dendrimer の世代数に依存した接着特性の違いの評価を行った。

3. 総括

本研究は、ウレタン基を形成する求核付加反応とチオールエンラジカル付加反応を交互に繰り返す段階的交互付加反応プロセスより、ポリウレタン dendrimer の効率的な合成法を見出した。本手法は、付加反応のみで進行することから、高い原子利用効率を維持して反応が進行し、従来の dendrimer 合成と比較してよりクリーンな合成手法であると言える。また、本手法は以前の我々の研究結果より、様々な基質に対応する汎用性の高い合成法であるため、今回用いた基質以外を使用した、構成単位や表面官能基の異なるポリウレタン dendrimer の合成への展開などにも期待が持てる。

4. 実験項

4-1. 化学薬品

9-(hydroxymethyl)anthracene (TCI co.), allyl isocyanate (Sigma-Aldrich), dibutyltin dilaurate (TCI co.), 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (TCI co.), 2-mercaptoethanol (TCI co.), octadecyl isocyanate (Sigma-Aldrich) はそのまま使用した。溶媒は購入したものをそのまま使用した。精製水はイオン交換法(ヤマト科学株式会社のピュアライン WL200)にて精製して得た。イオン交換樹脂カートリッジは、活性炭入り 2 L イオン交換樹脂(CPC-P)を用いた。採水は、導電率 0.06×10^{-4} S/m で行った。

4-2. 測定装置

¹H NMR, ¹³C NMR の測定には BRUKER Ascend 400 と JEOL ECZ400S を使用した。TMS を含む重クロロホルムを溶媒に用い、重クロロホルムを内部標準に用いて測定した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI-TOF/MS)の測定には BRUKER autoflex speed を使用した。マトリックスにジスラノール (10 mg / mL, 50 μL)、カチオン化剤にトリフルオロ酢酸ナトリウム (1 mg / mL, 50 μL) を用い、高分子 (1 mg / mL, 50 μL) の THF 溶液をプレートに滴下し、アンギオテンシン II (ヒト) をキャリブントに用いて測定を行なった。示差走査熱量測定(DSC)は、SHIMADZU DSC-60A Plus を使用した。アルミニウムパンに試料を入れ、密封し測定を行った。ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)は、TOSOH HLC- 8420GPC EcoSEC Elite を使用した。標準サンプルにポリスチレン、移動相に THF を用いて、40 °C で測定した。検出は RI と UV で行った。せん断引張

強度試験には、卓上型引張圧縮試験機 MCT シリーズを使用した。ガラス面への接着時に Anesty heat gun を使用した。

4.3. ポリウレタン型 dendrimer の合成

ウレタン dendrimer の合成は以下の手順に従って行った。

BPP-Gn-(ene)₂ × 2ⁿ (n = 0-4): 反応容器中に **BPP-Gn-(OH)₂ × 2ⁿ** (n = 0-4)、アリルイソシアネート (2.2-35.2 equiv.)、ジクロロメタンまたは *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、ジブチルチンジアウレート (4.0-64 mol%) をそれぞれ加えて室温で攪拌した。24 時間後、減圧濃縮を行い、ヘキサンへの再沈殿を行い、吸引濾過またはデカンテーションより目的物を得た。

BPP-G0-(ene)₂ Colorless solid (3266 mg, 8.28 mmol, 95%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.95-5.86 (m, 2H), 5.28-5.17 (m, 4H), 5.11-4.99 (br, 2H), 3.90-3.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.65 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.7, 149.2, 147.6, 134.3, 127.9, 121.1, 116.7, 43.9, 42.6, 31.2. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for [M+Na]⁺ C₂₃H₂₆N₂O₄: 417.18, found: 417.50.

BPP-G1-(ene)₄ Colorless solid (3911 mg, 4.15 mmol, 95%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.85-5.78 (m, 4H), 5.56-5.39 (br, 1H), 5.20-5.05 (m, 9H), 5.03-4.80 (br, 4H), 4.35-4.21 (m, 4H), 3.81-3.67 (br, 9H), 3.44-3.26 (br, 4H), 2.78-2.59 (m, 7H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.64 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158.3, 156.8, 156.2, 155.9, 155.1, 149.3, 149.3, 147.6, 135.8, 134.7, 134.6, 127.9, 121.2, 116.4, 115.9, 72.0, 69.6, 68.0, 65.0, 43.8, 43.4, 42.7, 40.4, 40.3, 36.1, 33.0, 31.8, 30.2, 30.0, 29.9, 29.6. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for [M+Na]⁺ C₄₅H₆₂N₆O₁₂S₂: 965.38, found: 965.84.

BPP-G2-(ene)₈ Colorless oil (4348 mg, 2.13 mmol, 88%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.92-5.73 (m, 7H), 5.36-5.26 (br, 1H), 5.21-5.10 (m, 17H), 5.05-4.90 (br, 8H), 4.48-4.09 (br, 11H), 3.87-3.72 (br, 15H), 3.44-3.17 (br, 11H), 2.80-2.55 (m, 20H), 1.92-1.71 (m, 10H), 1.65 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158.2, 156.4, 156.1, 155.8, 155.1, 149.2, 147.5, 135.7, 134.6, 134.6, 127.7, 121.1, 116.2, 115.7, 71.9, 69.4, 67.8, 64.9, 43.7, 43.2, 42.5, 40.2, 40.1, 35.9, 32.8, 31.5, 31.0, 29.9, 29.6. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for [M+Na]⁺ C₈₉H₁₃₄N₁₄O₂₈S₆: 2061.77, found: 2062.79.

BPP-G3-(ene)₁₆ Colorless oil (4379 mg, 1.03 mmol, 91%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.00 (8.8 Hz, 4H), 5.91-5.78 (m, 14H), 5.64-5.32 (br, 5H), 5.21-5.10 (m, 36H), 5.02-4.93 (br, 11H), 4.33-4.09 (br, 24H), 3.82-3.68 (br, 28H), 3.35-3.14 (br, 23H), 2.78-2.53 (br, 47H), 1.93-1.69 (br, 30H), 1.65 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156.8, 156.5, 156.2, 155.9, 155.2, 149.2, 147.5, 134.7, 127.8, 121.1, 116.2, 71.9, 69.5, 64.9, 43.7, 42.5, 40.1, 35.9, 32.9, 30.0, 29.7.

BPP-G4-(ene)₃₂ Colorless oil (4400 mg, 0.51 mmol, 94%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.85-5.76 (m, 27H), 5.73-5.42 (br, 21H), 5.37-5.07 (br, 82H), 4.99-4.90 (br, 24H), 4.38-4.10 (br, 49H), 3.86-3.65 (br, 54H), 3.30-3.09 (br, 48), 2.79-2.44 (br, 98), 1.86-1.76 (br, 47H), 1.62 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156.4, 156.1, 155.8, 155.2, 148.9, 147.3, 135.7, 134.5, 134.5, 127.6, 121.1, 116.1, 115.4, 71.6, 64.9, 64.6, 44.1, 43.4, 42.9, 42.4, 40.3, 39.8, 35.5, 32.5, 29.7, 29.4.

BPP-Gn-(OH)₂ × 2ⁿ (n = 1-5): 反応容器中に **BPP-Gn-(ene)₂ × 2ⁿ** (n = 0-4)、α-チオグリセロール (6.0-96 equiv.)、ジクロロメタンまたは *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、AIBN (2.0-32 equiv.) をそれぞれ加えて、遮光下で 24 時間還流加熱を行った。室温まで放冷後、減圧濃縮を行い、アセトン、または THF に溶解後、イオン交換水に滴下し、析出した固体または粘体を吸引濾過やデカンテーションより得た。十分に減圧乾燥を行った後、

再度アセトンや THF に溶解させ、*n*-ヘキサンに滴下した。析出した固体または粘体を吸引ろ過、デカンテーションすることで、目的物 **BPP-Gn-(OH)₂ × 2ⁿ** (n = 1-5) を得た。

BPP-G1-(OH)₄ Colorless solid (3044 mg, 4.98 mmol, 98%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.64-7.43 (br, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.13-3.05 (br, 3H), 2.59-2.38 (m, 8H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.57 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.3, 148.3, 146.5, 127.0, 120.9, 71.3, 64.5, 41.7, 35.3, 30.4, 29.3. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for [M+Na]⁺ C₂₉H₄₂N₂O₈S₂: 633.23, found: 633.36.

BPP-G2-(OH)₈ Colorless oil (4608 mg, 3.35 mmol, 84%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.60-7.50 (br, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.09-6.87 (br, 6H), 4.93-4.83 (br, 2H), 4.56-4.47 (br, 3H), 4.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.99-3.90 (br, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.37 (t, *J* = 5.2 Hz, 7H), 3.08-3.03 (m, 6H), 2.78-2.43 (m, 29H), 1.66 (s, 7H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 156.2, 155.9, 155.6, 154.5, 148.9, 146.7, 127.2, 121.2, 119.5, 71.4, 70.9, 68.5, 68.0, 67.0, 66.6, 64.6, 63.9, 41.8, 35.2, 31.8, 30.6, 29.5, 29.3, 29.0, 25.1, 24.5. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for [M+Na]⁺ C₅₇H₉₄N₆O₂₀S₆: 1397.47, found: 1397.92.

BPP-G3-(OH)₁₆ Colorless oil (3900 mg, 1.34 mmol, 74%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.66-7.49 (br, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.15-7.00 (br, 6H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.01-4.77 (br, 5H), 4.67-4.25 (br, 10H), 4.16-3.87 (m, 9H), 3.82-3.66 (br, 1H), 3.61-3.47 (m, 7H), 3.36-3.35 (br, 13H), 3.31-3.18 (br, 12H), 3.15-3.02 (m, 20H), 2.76-2.41 (m, 44H), 1.79-1.58 (br, 27H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 155.7, 155.4, 154.3, 148.8, 146.5, 127.0, 120.9, 71.4, 70.8, 68.4, 66.6, 64.5, 63.8, 41.7, 35.3, 31.9, 30.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1.

BPP-G4-(OH)₃₂ Colorless oil (3584 mg, 0.60 mmol, 65%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.65-7.51 (br, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.15-7.00 (br, 12H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.00-4.75 (br, 9H), 4.60-4.55 (br, 9H), 4.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 10H), 4.28-3.87 (br, 18H), 3.76-3.72 (br, 1H), 3.61-3.52 (m, 14H), 3.36-3.34 (br, 20H), 3.06-3.02 (br, 30H), 2.76-2.41 (m, 78H), 1.79-1.58 (br, 49H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 156.3, 155.9, 155.6, 154.5, 148.9, 146.7, 127.3, 121.3, 119.6, 71.4, 70.9, 68.6, 68.0, 66.7, 64.6, 64.0, 41.9, 35.3, 35.1, 31.8, 31.0, 30.7, 30.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 24.5.

BPP-G5-(OH)₆₄ Colorless oil (4600 mg, 0.38 mmol, 85%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.62-7.52 (br, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.15-7.01 (br, 23H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.95-6.55 (br, 4H), 4.99-4.75 (br, 16H), 4.60-4.48 (m, 16H), 4.41-4.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 16H), 4.28-3.97 (br, 29H), 3.61-3.49 (m, 19H), 3.35 (t, *J* = 5.2 Hz, 33H), 3.24-3.20 (br, 12H), 3.06-3.02 (m, 54H), 2.77-2.41 (m, 128H), 1.72-1.58 (br, 61H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 155.9, 155.5, 154.4, 148.9, 146.6, 127.2, 121.2, 71.5, 71.1, 71.0, 68.6, 67.8, 67.0, 66.7, 64.6, 64.0, 46.3, 41.8, 35.4, 33.7, 32.0, 30.8, 30.6, 29.6, 29.4, 29.3, 24.4.

BPP-Gn-(C₁₈H₃₇)₂ × 2ⁿ (n = 1-5): 反応容器中に **BPP-Gn-(OH)₂ × 2ⁿ** (n = 1-5)、オクタデシルイソシアネート (12.0-192 equiv.)、*N, N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、ジブチルチンジアウレート (8.00-128 mol%) をそれぞれ加えて室温で攪拌した。24 時間後、減圧濃縮を行い、クロロホルムに溶解させ、吸引濾過を行った。得られる濾液を減圧濃縮し、再度クロロホルムに溶解させ、*n*-ヘキサンへの再沈殿を行うことで、目的物 **BPP-Gn-(C₁₈H₃₇)₂ × 2ⁿ** (n = 1-5) を得た。

BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄ Colorless solid (99 mg, 5.5 × 10⁻² mmol, 69%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.51-5.35 (br, 1H), 5.13-4.96 (br, 2H), 4.88-4.64 (br, 3H), 4.39-4.14 (br, 4H), 3.44-3.27 (br, 4H), 3.23-3.06 (m, 8H), 2.81-2.60 (m, 8H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.57-1.42 (br, 9H), 1.38-

1.17 (br, 126H), 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.2, 155.9, 155.0, 149.2, 147.5, 127.8, 121.1, 71.7, 64.7, 42.6, 41.4, 40.3, 33.1, 32.1, 31.0, 30.1, 29.7, 29.5, 26.9, 22.7, 14.2. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{105}\text{H}_{190}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$: 1814.38, found : 1814.86.

BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈ Colorless solid (46 mg, 1.0×10^{-2} mmol, 41%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.68-5.49 (br, 1H), 5.36-5.14 (br, 2H), 5.13-4.69 (br, 11H), 4.41-4.13 (br, 12H), 3.50-3.05 (br, 28H), 2.84-2.55 (br, 22H), 1.94-1.73 (br, 10H), 1.65 (s, 6H), 1.38-1.18 (247H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 24H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.4, 156.3, 156.1, 156.0, 155.1, 149.3, 147.7, 147.5, 127.8, 121.1, 71.8, 64.8, 42.6, 41.4, 40.1, 32.9, 32.1, 31.2, 30.1, 29.9, 29.5, 27.0, 22.8, 14.2. MALDI/TOF-Reflectron calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{209}\text{H}_{390}\text{N}_{14}\text{O}_{28}\text{S}_6$: 3759.77, found : 3760.58.

BPP-G3-(C₁₈H₃₇)₁₆ Colorless solid (1.2×10^2 mg, 1.5×10^{-2} mmol, 77%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 5.26-4.82 (br, 21H), 4.48-4.02 (br, 27H), 3.44-2.97 (br, 66H), 2.80-2.43 (br, 49H), 1.84-1.75 (br, 16H), 1.57-1.40 (br, 26H), 1.36-1.17 (br, 506H), 0.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 49H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.4, 156.3, 156.1, 156.0, 155.1, 149.2, 147.4, 127.7, 121.1, 71.7, 64.7, 42.5, 41.4, 40.1, 32.9, 32.0, 31.1, 30.1, 29.8, 29.4, 26.9, 22.7, 14.1.

BPP-G4-(C₁₈H₃₇)₃₂ Colorless solid (75 mg, 4.9 μmol , 49%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.70-5.32 (br, 14H), 5.15-4.82 (br, 43H), 4.43-4.11 (br, 56H), 3.35-3.04 (br, 117H), 2.82-2.51 (br, 108H), 1.88-1.71 (br, 52H), 1.38-1.23 (br, 910H), 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 87H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.5, 156.3, 156.1, 156.0, 127.8, 121.1, 71.8, 64.8, 41.4, 40.2, 32.9, 32.2, 30.2, 29.9, 29.8, 29.5, 29.5, 27.0.

BPP-G5-(C₁₈H₃₇)₆₄ Colorless solid (1.8×10^2 mg, 5.7 μmol , 69%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.73-5.33 (br, 41H), 5.16-4.81 (br, 102H), 4.40-4.07 (br, 111H), 3.32-3.02 (br, 240H), 2.81-2.49 (br, 219H), 1.90-1.70 (br, 110), 1.41-1.11 (br, $1.84 \times 10^3\text{H}$), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 183H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.4, 156.3, 156.1, 156.0, 127.8, 121.1, 71.8, 64.8, 41.4, 40.2, 32.9, 32.1, 30.2, 30.0, 29.8, 29.8, 29.5, 27.0, 22.8, 14.2.

5. 付録

Figure S1. ^1H NMR spectrum of **BPP-G0-(ene)₂** in CDCl_3 .
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G0-(ene)₂** in CDCl_3 .
Figure S3. ^1H NMR spectrum of **BPP-G1-(OH)₄** in DMSO-d_6 .
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G1-(OH)₄** in DMSO-d_6 .
Figure S5. ^1H NMR spectrum of **BPP-G1-(ene)₄** in CDCl_3 .
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G1-(ene)₄** in CDCl_3 .
Figure S7. ^1H NMR spectrum of **BPP-G2-(OH)₈** in DMSO-d_6 .
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G2-(OH)₈** in DMSO-d_6 .
Figure S9. ^1H NMR spectrum of **BPP-G2-(ene)₈** in CDCl_3 .
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G2-(ene)₈** in CDCl_3 .
Figure S11. ^1H NMR spectrum of **BPP-G3-(OH)₁₆** in DMSO-d_6 .
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G3-(OH)₁₆** in DMSO-d_6 .
Figure S13. ^1H NMR spectrum of **BPP-G3-(ene)₁₆** in CDCl_3 .
Figure S14. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G3-(ene)₁₆** in CDCl_3 .
Figure S15. ^1H NMR spectrum of **BPP-G4-(OH)₃₂** in DMSO-d_6 .
Figure S16. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G4-(OH)₃₂** in DMSO-d_6 .
Figure S17. ^1H NMR spectrum of **BPP-G4-(ene)₃₂** in CDCl_3 .
Figure S18. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G4-(ene)₃₂** in CDCl_3 .
Figure S19. ^1H NMR spectrum of **BPP-G5-(OH)₆₄** in DMSO-d_6 .
Figure S20. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G5-(OH)₆₄** in DMSO-d_6 .
Figure S21. ^1H NMR spectrum of **BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄** in CDCl_3 .
Figure S22. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄** in CDCl_3 .
Figure S23. ^1H NMR spectrum of **BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈** in CDCl_3 .
Figure S24. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈** in CDCl_3 .
Figure S25. ^1H NMR spectrum of **BPP-G3-(C₁₈H₃₇)₁₆** in CDCl_3 .
Figure S26. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G3-(C₁₈H₃₇)₁₆** in CDCl_3 .
Figure S27. ^1H NMR spectrum of **BPP-G4-(C₁₈H₃₇)₃₂** in CDCl_3 .

Figure S28. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G4-(C₁₈H₃₇)₃₂** in CDCl_3 .

Figure S29. ^1H NMR spectrum of **BPP-G5-(C₁₈H₃₇)₆₄** in CDCl_3 .

Figure S30. ^{13}C NMR spectrum of **BPP-G5-(C₁₈H₃₇)₆₄** in CDCl_3 .

Figure S31. SEC traces of urethane dendrimers having allyl terminal.

Table S1. SEC results of urethane dendrimers having allyl terminal.

Figure S32. SEC traces of urethane dendrimers having hydroxy terminal.

Table S2. SEC results of urethane dendrimers having hydroxy terminal.

Figure S33. SEC traces of urethane dendrimers having alkyl terminal.

Table S3. SEC results of urethane dendrimers having alkyl terminal.

Figure S34. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G0-(ene)₂**.

Figure S35. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G1-(OH)₄**.

Figure S36. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G1-(ene)₄**.

Figure S37. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G2-(OH)₈**.

Figure S38. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G2-(ene)₈**.

Figure S39. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G1-(C₁₈H₃₇)₄**.

Figure S40. MALDI-TOF/MS data of **BPP-G2-(C₁₈H₃₇)₈**.

Figure S41. DSC traces of urethane dendrimers having hydroxy terminal.

6. 参考文献

(1) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym. J.* **1985**, *Vol. 17*, No. 1, 117-132.

(2) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. Preparation of Polymers with Controlled Molecular Architecture. A New Convergent Approach to Dendritic Macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647.

(3) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

(4) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540-1573.

(5) Killops, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene "Click" Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062-5064.

(6) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932.

(7) Galán M.; Rodríguez J. S.; Jiménez J. L.; Relloso M.; Maly M.; Mata F. J. de la.; Muñoz-F. M. A.; Gómez R. Synthesis of New Anionic Carbosilane Dendrimers via Thiol-ene Chemistry and Their Antiviral Behaviour. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3222-3237.

(8) Engels, H. W.; Pirkh, H. G.; Albers, R.; Albach, R. W.; Krause, J.; Hoffmann, A.; Casselmann, H.; Dormish, J. Polyurethanes: Versatile Materials and Sustainable Problem Solvers for Today's Challenges. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9422-9441.

(9) (a) Feast W. J.; Rannard S. P.; Stoddart A. Selective Convergent Synthesis of Aliphatic Polyurethane Dendrimers. *Macromolecules.* **2003**, *36*, 9704-9706. (b) Ali B. M.; Velavan B.; Sudhandiran G.; Sridevi J.; Nasar A. S. Radical Dendrimers: Synthesis, Anti-Tumor Activity and Enhanced Cytoprotective Performance of TEMPO Free Radical Functionalized Polyurethane Dendrimers. *Eur. Poly. J.* **2020**, *122*, 109354.

(10) Haruka Y.; Inayama S.; Nakabayashi M.; Hayashi S. Systematic Order-Made Synthesis of Sequence-Defined Polyurethanes with Length, Types, and Topologies. *ACS Macro Lett.* **2023**, *12*, 1264-1271.

Chapter 4. 総括

デンドリマーは、規則的な分岐構造と単一の分子量からなる特徴から、DDSをはじめとした医療分野に限らず、塗料や添加剤といったソフト材料、さらに高効率な光捕集を実現するエレクトロニクス材料などへの応用など、精密な分岐構造を活用することで、次世代の機能性材料の開発における重要な高分子である。このデンドリマーの合成の迅速な合成法の開発などから、より簡便に高世代デンドリマーを構築する手法が数多く報告されている。Tomalia や Fréchet らが報告したダイバージェント、コンバージェント法は、今でも盛んに利用されている合成手法であり、これらの合成法の発展が新規デンドリマー材料開発における重要な因子となるであろう。本論文では、ポリウレタン型デンドロン、デンドリマーの効率的かつ簡便な合成手法を報告した。また、世代数ごとの熱物性や凝集体形成、さらに引張せん断接着強度試験などから、合成したポリウレタン型デンドロン、デンドリマーの物性と機能性を調査し、合成手法の詳細と研究重要性を示した。

Chapter 1 では、デンドリマーの産業や学術的分野において重要な高分子であることを示した。規則的な分岐構造は、DDS といった薬物担持に限らず、光捕集アンテナ機能やナノクラスターを作成する反応場としての利用など、デンドリマーを応用し研究する研究重要性を示した。また、デンドリマー分野の課題である合成の簡便化において、クリック反応を活用した合成手法の確立に関する報告例を挙げた。一般的に高コストなデンドリマー合成に対して有効な手法の確立は、デンドリマー材料の開発に非常に関して重要であり、その 1 例を示すことでその合成簡略化の指針を示した。デンドリマーにおける様々な構成単位の 1 つであるポリウレタンの応用に関する研究例やその歴史を挙げ、ポリウレタンの幅広い応用に基づく研究重要性を示すことで、ウレタンを構成単位に有するポリウレタン型デンドリマーの研究的重要性を示した。

Chapter 2 では、付加反応のみからなる第 1-5 世代ポリウレタン型デンドロンの効率的な合成法について検討した。ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン反応の 2 種の付加反応からなる段階的交互付加反応プロセスによって、構造の欠陥を伴うことなく反応が定量的に進行することを明らかにした。アントラセンを末端に配置することで、DSC 測定における熱物性および SEM 観察における凝集体形成において、世代数ごとに異なる明瞭な変化を観測することに成功した。選択した 2 種の付加反応の段階的な合成ステップによって、高世代ポリウレタン型デンドロンの精密合成法の確立を図った。

Chapter 3 では、ポリウレタン型デンドロン合成に基づく、ポリウレタン型デンドリマーの合成とその接着特性について述べた。**Chapter 2** で示した段階的交互付加反応プロセスによって、ビスフェニルプロパンをコアにした第 1-5 世代ウレタンデンドリマーの合成を達成した。本デンドリマーもデンドロンと同様に、世代数ごとに異なる明瞭な熱物性と凝集体形成を示した。末端に水酸基が位置する第 1-5 世代デンドリマーでは、引張せん断接着試験において、選択した基盤に対して世代数ごと

に異なる接着強度と特性を示した。本章では、ウレタン基を形成する求核付加反応とチオール-エン反応の 2 種の付加反応からなる段階的交互付加反応プロセスは、ポリウレタン型デンドリ

マーへの合成展開が可能である点と、接着剤といった機能性分子として応用する可能性を示した。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、指導教官として終始多大なご指導を賜った、高知工科大学理工学群林正太郎准教授に深謝いたします。並びに、同学群松尾匠助教には、本研究を遂行するにあたり、測定に携わってくださいました。感謝申し上げます同研究室の学生の方々には、多大なるご協力やご助言をいただきました。ここに感謝の意を表します。