

神奈川工科大学

生物有機科学研究所

研究報告

第 1 号

2020 年度

目次

- Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の同定とがん細胞に対する
アポトーシス誘導機構の解明
応用バイオ科学科 飯田泰広
- 「キノリチジン骨格を有する生物活性天然物アナギリン類縁体の合成研究」
応用バイオ科学科 野田毅
- 新規含窒素ヘテロ環合成法の開発と応用
応用化学科 山口淳一
応用バイオ科学科 野田毅
応用化学科 森川浩
- テルペン類を原料とするバイオマス由来高分子の合成法の開発と高機能化(3)
応用化学科 森川浩、竹本稔
基礎教養教育センター 藤村陽
長崎大学工学研究科 本九町卓

Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の同定とがん細胞に対する アポトーシス誘導機構の解明

研究者名：所属学科 応用バイオ科学科 氏名 飯田泰広

1. 研究の目的

がん細胞に高発現する Survivin はアポトーシス阻害因子 IAP (Inhibitor of Apoptosis) の 1 つであり、他の補助因子と結合することによりアポトーシス抑制機能を発揮している。したがって、これらの結合を阻害すればがん細胞にアポトーシスを誘導できると考えられる。

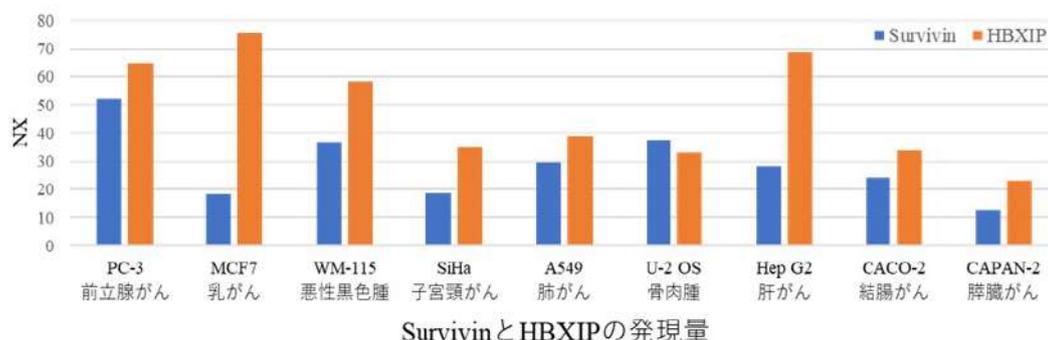
申請者は補助因子として HBXIP (Hepatitis B virus X-interacting protein) に着目し、生薬エキスのスクリーニングによる Survivin と HBXIP の複合体形成阻害物質の探索に取り組んだ結果、8 種の候補が得られ、それらがアポトーシスを誘導する物質を含んでいる可能性を見出している。本研究では、この生理活性を有する物質を単離し構造解析を行うとともに、アポトーシス誘導機構の解明を目指す。構造決定された生理活性物質は新規抗がん剤のリード化合物となる可能性があり、さらに Survivin と補助因子の結合阻害によるアポトーシス誘導メカニズムの解明が、新たながん治療法の開発に貢献することが期待される。

本研究の最終的な目的は、「Survivin と HBXIP の結合を阻害する物質はどのような構造か、また、Survivin と HBXIP の結合領域がどこであり、得られた阻害物質がどのように阻害しているのか。その物質が細胞内でのアポトーシス誘導にどのように関わっているのか」、を明らかにすることである。

Survivin は細胞分裂制御とアポトーシス抑制の機能をもつタンパク質であり、胎生期の胚組織には発現が認められるが、正常な成体では細胞再生や修復に関与する組織以外では発現していない。しかしながら、悪性腫瘍では造血組織を含め大部分のがん組織で高発現しており、その発現量のがんの悪性度や予後と相関し、抗がん剤耐性機構にも関与している可能性が示唆されている。そのため Survivin はがん治療の標的分子として注目されている。アポトーシスのシグナル経路には、内因性経路 (Intrinsic pathway) と外因経路 (Extrinsic pathway) があり、いずれもタンパク質分解酵素 Caspase がカスケード的に活性化することにより細胞死を誘導する。Survivin は直接 Caspase には結合せず、他の補助因子と結合し複合体を形成することによって Caspase9 の活性化を阻害し、アポトーシスを抑制している。そこで申請者は、Survivin と補助因子の 1 つである HBXIP の結合を阻害すれば、がん細胞にアポトーシスを誘導することができると考えた。

この HBXIP は申請者らがデータベース (Human Protein Atlas) を参考に調査したところ、肺がんやすい臓がん、前立腺がんなどをはじめとして化学療法に耐性を示す難治性の腫瘍

においても多く発現していることが確認された（下図）。



すでに酵母ツーハイブリッド (Y2H) 法を用いた Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質のスクリーニングシステムを構築し、これまでに 250 種以上の生薬エキスを対象に探索を行った結果、8 種の候補が得られた。しかしながら、この作用をもつ生薬成分の精製、同定には至っていない。この生理活性物質の単離・構造決定を行うことは、難治性のがんに対する新たなリード化合物を獲得する可能性を有していると考えている。また、Survivin が正常細胞にはほとんど発現していないことから、がん細胞に対し選択的に作用する薬剤となることが期待され、また、survivin と複合体を形成するタンパク質は IAP ファミリーの有する BIR ドメインであることが報告されているが、HBXIP は当該ドメインを持っておらず、また、機能がほとんど知られていないため、本研究で取り組むアポトーシス誘導機構の解明は、がん化に伴うアポトーシス耐性機序の新たな知見を得ることに貢献できると考えられる。

2. 研究の必要性及び従来の研究

本研究の目的は、生薬スクリーニングから得られた Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の構造解析およびがん細胞に対するアポトーシス誘導機構の解明である。複合体形成阻害物質の探索のため、これまでに Y2H 法を利用したスクリーニングシステムを開発したが、この手法は申請者独自のものであり現在特許出願中である。このシステムを Survivin の他の補助因子 XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) についても構築すれば、同様のスクリーニング系を樹立することも可能となる。

Survivin を標的とした抗がん剤の研究としては Survivin 自体の発現抑制剤に関するものが多いが、Survivin はアポトーシス抑制のほかに細胞分裂制御といった重要な生理的機能をもつため、発現自体を抑制すると予期せぬ副作用が生じる危険性がある。これに対して申請者の着目する Survivin-HBXIP 複合体はアポトーシス抑制のみに働くと考えられるので、本研究により両者の結合を阻害する物質の単離・構造決定を行えば、より副作用の少ない薬剤のリード化合物となる可能性が高い。

3. 期待される効果

Survivin と IAP ファミリーのタンパク質の複合体がアポトーシス誘導を阻害する機構は詳細に調べられているが、本研究で扱う HBXIP は IAP ファミリーには属しておらず (Survivin と結合する BIR ドメインも有していない)、その機能やドメインのどの部位が結合しているのかが全く分かっていない。本研究により結合情報ならびに結合阻害剤によるアポトーシス誘導機構が明らかとなれば、Survivin と補助因子の結合を解除する分子標的薬の設計や、抑制を解除してがん細胞にアポトーシスを誘導する治療法の開発など、新たな展開が期待できる。

4. 研究の経過及び結果・評価

1) Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の構造解析、2) Survivin と HBXIP のサブクローニング、3) メラノーマと肺がん細胞へのアポトーシス誘導能評価

当初の予定は 1) と 2) であったが、コロナ禍で実験頻度が下がることを考慮して、待ち時間を有効に利用できる細胞培養とアポトーシス評価を前倒して導入することとした。

1) Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の候補として Y2H 法を用いた生薬エキスクリーニングにより得られた 8 種のうち、特に阻害効果の高かった遠志から有効成分を抽出し、抽出物の β -galactosidase 活性評価を行った。分液抽出と各種クロマトグラフィーにより成分を単離・精製し、GC-MS で解析した結果、図 1 に示すように 2 種類の化合物 (カジレンかカウレン) のいずれかである可能性が示唆された。この単離・精製や構造解析は 2 年計画であり、2021 年度も継続して行う予定である。

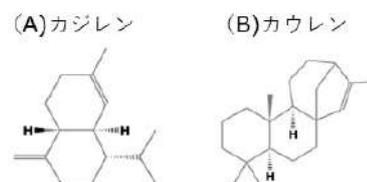


図1 遠志に含まれるsurvivin-HBXIP 複合体形成阻害物質

2) Survivin と HBXIP がそれぞれどの部位で結合しているのかは全く分かっていないため、MD によりその結合の動態の予測を試みる。ただし、HBXIP のドメインの役割やその構造情報が少ないため、的確に行えないと考えている。そのため、それぞれの遺伝子を Y2H 用ベクターにサブクローニングし、サブクローニングしたものの同士の結合を評価することで結合を限定していくこととする。実際の結合の評価は 21 年度であり、20 年度はベクターの構築を行う予定であり、survivin に関してベクターを構築することができた。

3) スクリーニングで評価された生薬抽出産物はあくまでも酵母を用いた複合体結合阻害であるため、実際にアポトーシスを誘導できるかは未知数である。そのため、メラノーマ細胞と肺癌細胞（A549細胞）を用いて評価を行った。図2に、メラノーマ細胞での結果を示す。アポトーシスしてDNAが断片化している細胞はTUNEL染色によって染色される。また、PIは死細胞を染色する。通常の細胞（ControlおよびDMSO添加の細胞）ではアポトーシスを確認できなかったことに対して、本スクリーニングで評価した生薬を作用させることによって、アポトーシスを誘導することを確認できた。また、同様にA549細胞でも評価を試み、アポトーシスを誘導することが確認できた。

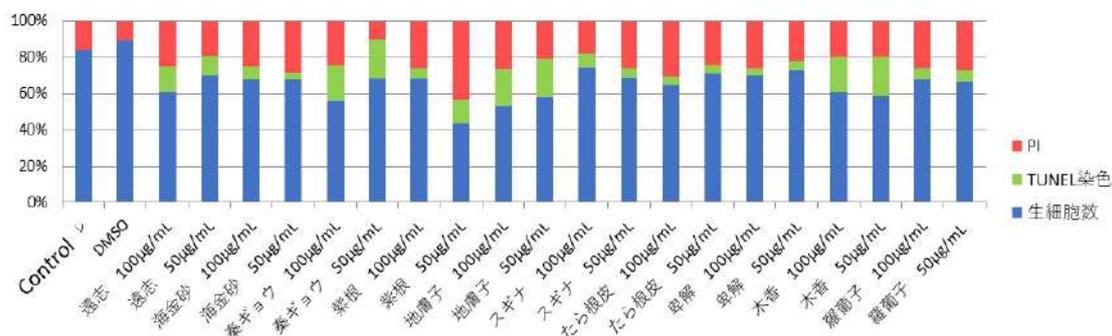


図2 メラノーマ細胞に対するアポトーシス誘導能評価

5. 今後の計画

Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質の構造解析に関して、引き続き取り組み、化合物の分離を行い、単離した化合物に対して GC-MS や NMR を用いて構造解析を行う。また、Survivin-HBXIP 複合体形成阻害物質のがん細胞株に対するアポトーシス誘導の検証を目的とし、肺癌細胞株 A549 での評価の継続と、すい臓がん細胞株 MIAPaCa-2 でのアポトーシス誘導能の評価を行う。更に、Survivin と HBXIP の結合領域の特定に取り組む予定である。

6. 研究成果の発表

学会発表および論文発表を行う予定である。

「キノリチジン骨格を有する生物活性天然物アナジリン類縁体の合成研究」

神奈川県立大学・応用バイオ科学部・応用バイオ科学科 野田 毅

1. 研究の目的

天然物が有する興味ある骨格に基づく生物活性を有する多様な構造を有する新規化合物の創製を目的としている。天然物の中でも多様な生物活性を有し、医薬品などにも利用されているアルカロイドを基本骨格に持つ構造上多様性のある分子をターゲットとしている。アルカロイドに分類される顕著な生物活性を有する天然物は、その生物活性とともに構造上の多様性により興味を持たれ、合成研究が盛んにおこなわれている。アルカロイドの多くの化合物が、そのまま医薬品に応用されているだけでなく、その基本骨格が医薬品の部分構造として利用されているなど、社会へ貢献できる化合物群である。既に、当研究室で開発された2置換-3-アミノピペリジンの合成法を利用して、ヘテロ環の中で医薬品の部分構造としてよく見いだされるキノリチジン構造を有するアルカロイドの基本骨格の合成を検討した。キノリチジンアルカロイドは単純な置換キノリチジンであるルピニンから多環性の化合物まで多岐にわたっており、さまざまな生物活性を示す化合物群である (Figure 1)。本研究では、4環性骨格を有するスパルテイン (Sparteine)、アナジリン (Anagryne) を対象とした合成研究を進めた。

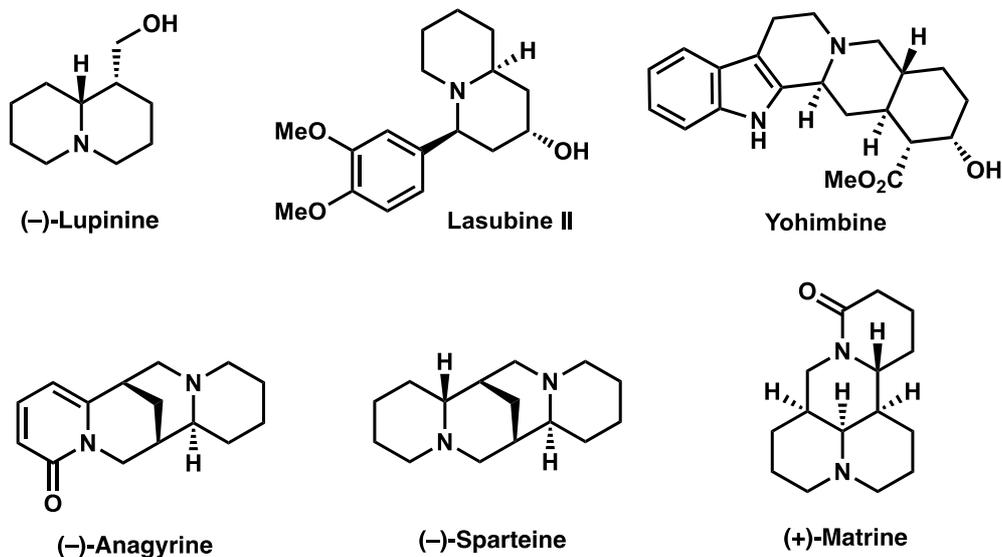
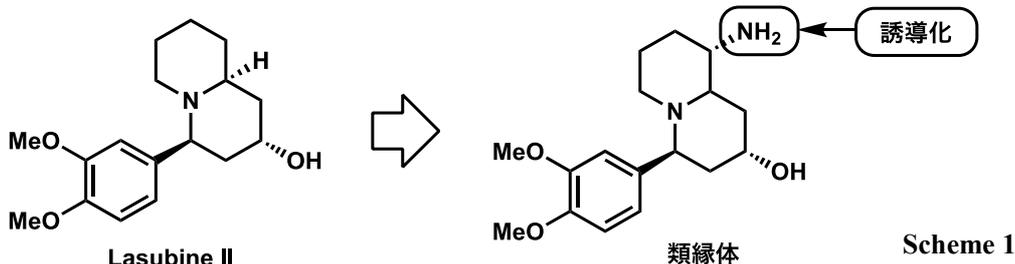


Figure 1

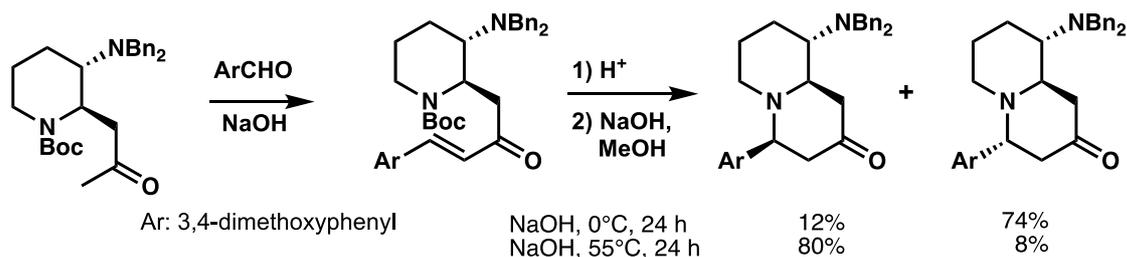
2. 研究方法と結果

ラスビン (Lasubine II) 類縁体の合成

スパルテイン (Sparteine)、アナジリン (Anagryne) の合成を進める前に、キノリチジン骨格をも



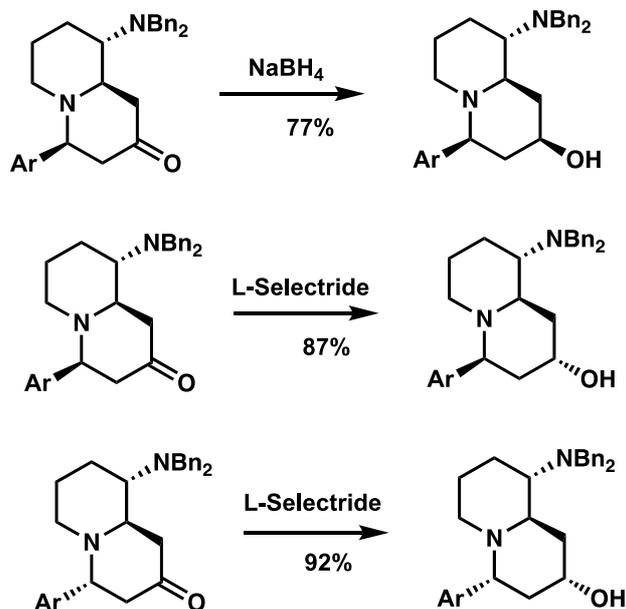
ラスビン (**Lasubine II**) の骨格を持ち、さらに誘導体化が可能なアミノ基を持つ類縁体 (**Scheme 1**) の合成を行い、以下の結果を得ている。



2置換-3-アミノピペリジン **1** と芳香族アルデヒド(ArCHO) の縮合により合成した **2** を脱 Boc 化、塩基処理し、キノリチジン **3a**, **3b** を合成した。低温では **3b** が、加熱すると **3a** が過剰に生成することがわかった。

Scheme 2

ケトン **3a** は、 NaBH_4 で還元すると Ar 反対の面から還元試薬の攻撃が起き、Ar とシスの関係にあるアルコール **4aa** が生成した。一方、嵩高い還元剤である L-Selectride を用いると、Ar と同じ面つまりエクアトリアル攻撃が起き、Ar とトランスの関係にあるアルコール **4ab** が生成した。**3b** では、L-Selectride を用いると、Ar の立体障害を避けるように攻撃が起き、Ar とトランスの関係にあるアルコール **4b** が生成した。これらの知見に基づき、アナジリン (**Anagryne**) の骨格を持つ類縁体 **A**,

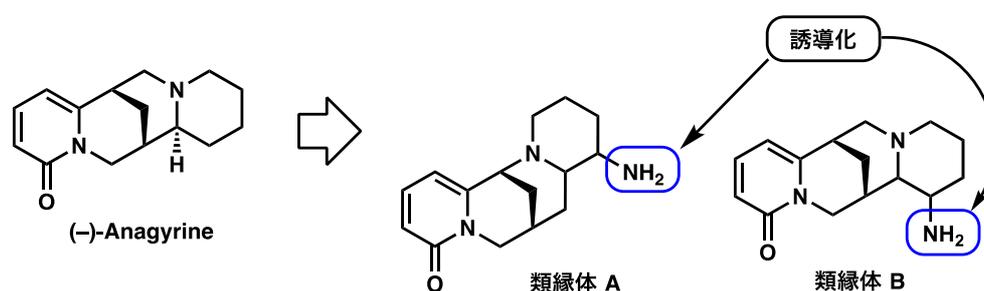


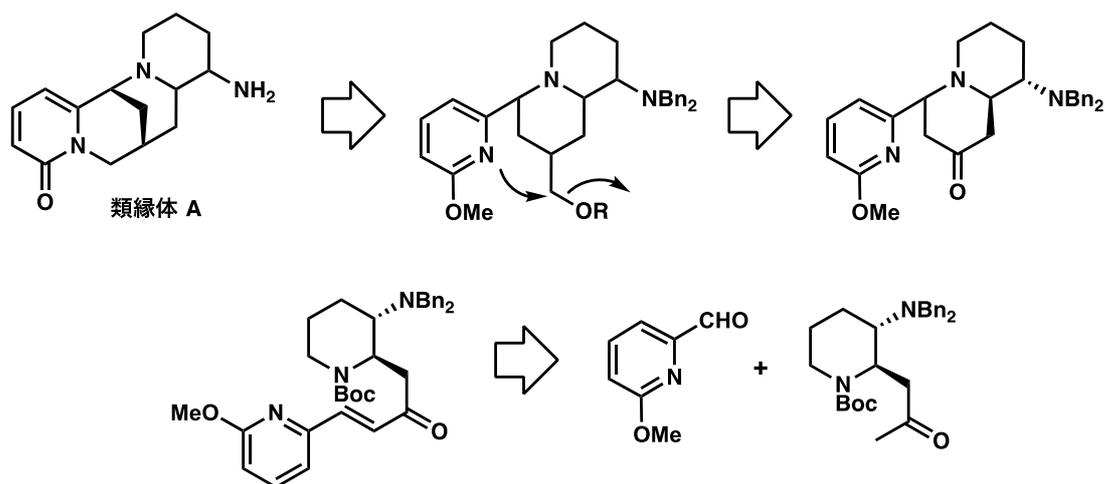
Scheme 3

B の合成研究を行った。いずれの類縁体も、キノリチジン骨格を持つ4環性ヘテロ環であり、誘導体化を容易にするアミノ基を有している。類縁体 **A** の合成計画を示す。

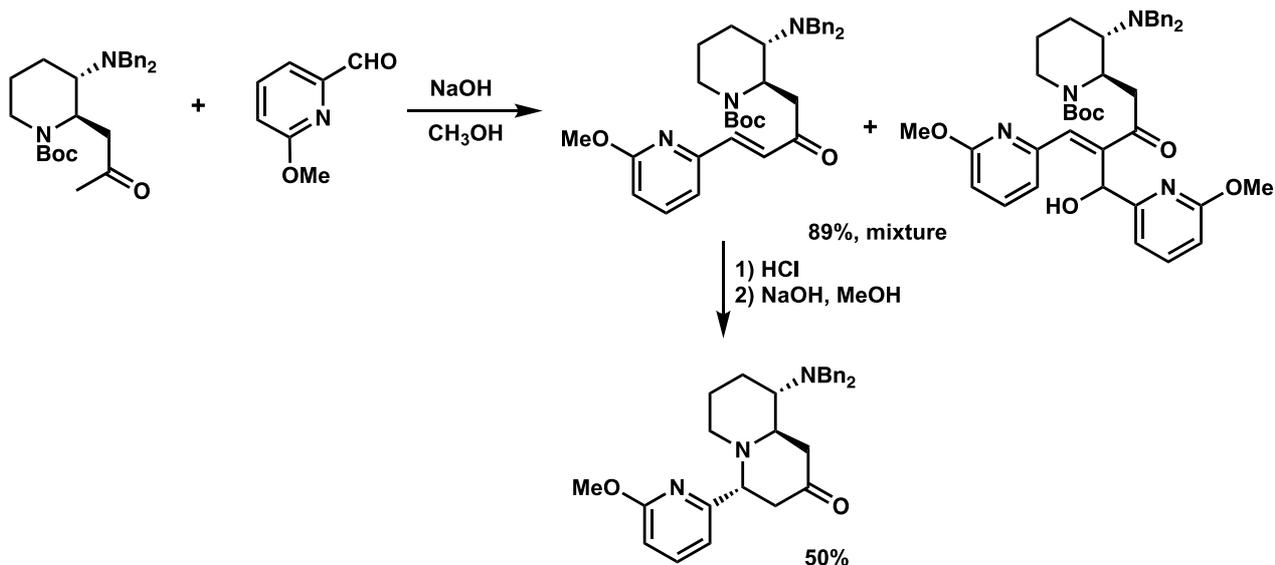
アナジリン (**Anagryne**) が持つ4環性骨格はピペリジン環を有するピペリジン **5** の分子内環化により合成する。**5** は、ケトン **6** のヒドロキシメチル化により、**6** はラスビン類縁体合成と同様に、**1** とアルデヒド **8** の縮合反応により生じる7の環化により合成することとした。

Scheme 3

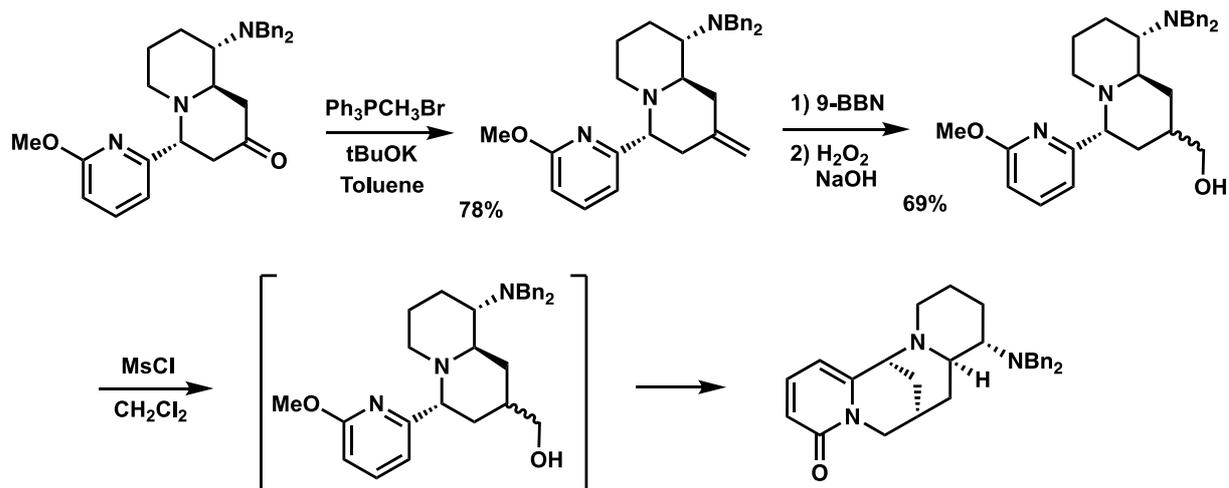




ケトン **1** と 2 当量の **8** をメタノール中 NaOH で処理したところ、目的とする縮合体 **7** が得られた。しかしながら、アルデヒドがもう 1 分子縮合した **7a** が副生した。この 2 つの化合物の分離が困難だったため、混合物のまま、Boc 基を外し、アルカリ条件に置いたところ、0℃でも加熱条件でも同一の異性体を得られた。その立体構造は、**3a**, **3b** の ¹H-NMR スペクトルの比較により、**3b** と同じ立体構造つまり **6** が生成したと判断した。



ケトン **6** は Wittig 試薬 ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$) をトルエン中 t-BuOK で処理して得られる試薬との反応により、エキソメチレン **9** が 76% で得られた。**9** を 9-BBN を用いたヒドロボレーション/酸化によりアルコール **10** とした。**10** の立体構造は決定できていない。目的とするピリジン環とシスの関係にある化合物ができていれば、最終段階の 4 環性骨格が形成すると考えられるため、立体構造を未決定のまま、次の反応を進めた。**10** を MsCl で処理してメシル化したところ、**11** を経由して生成したと考えられる **12** と同じ分子量を持つ化合物が質量分析計で確認された。詳細は、検討中である。



Scheme 4

5. 今後の計画

Anagryne 類縁体 A に向けた合成について問題となる収率の向上、生成物の立体構造などを明らかにする。また、類縁体 B の合成も合わせて検討する。

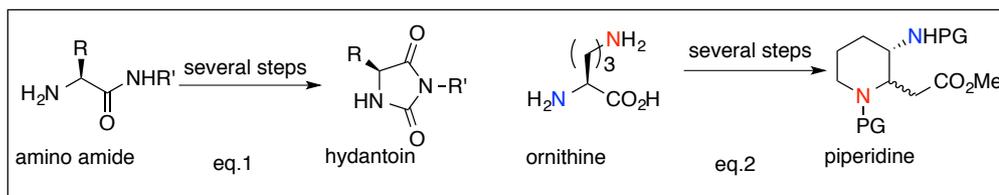
新規含窒素ヘテロ環合成法の開発と応用

応用化学科 山口 淳一
応用バイオ科学科 野田 毅
応用化学科 森川 浩

1. 研究の目的

申請者らは個別に、新しい含窒素ヘテロ環合成の新しい手法を開発している。すなわち、含窒素五員環である光学活性多置換ヒダントインを光学活性アミノ酸アミドから合成する手法を開発している (山口)

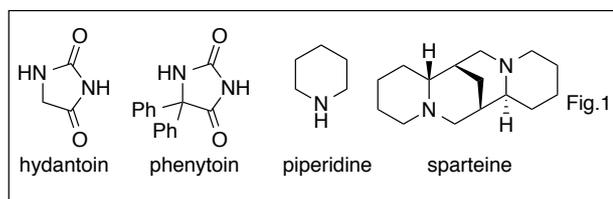
(eq.1)。一方窒素六員環化合物である光学活性ピペリジン化合物をアミノ酸の一種であるオルニチン



から合成する新手法を開発している (野田・森川) (eq. 2)。原料となるそれぞれ合成した新規化合物を足がかりとし、新しい光学活性含窒素ヘテロ環のさらなる合成を行っている。今回検討する手法は、すでに報告された手法とは異なるものを模索するものであり、新規性は申し分ない内容であるといえる。

2. 研究の必要性及び従来の研究

窒素原子を環内に含む化合物は生物活性を示すものがあり、創薬の世界において多くの化合物が医薬品候補化合物として合成されている。その中でも五員環 (ピロリジンあるいはイミダゾリン)、六員環 (ピペリジン) 各誘導体は生物活性を示すもの



が多く、その構造をベースに生物活性化合物をデザインされることが多い。例えば、イミダゾリン骨格を基本としたヒダントイン(hydantoin)は中枢神経系に作用することが知られており、誘導体であるフェニトイン(phenytoin)は抗てんかん薬の第一選択薬である(Fig.1)。その他、エトトインなど多くの誘導体が知られ抗てんかん薬として知られる。一方、ピペリジン(piperidine)環が形式的に 2 つ縮環しているスパルテイン(sparteine)は天然から単離され、ナトリウムチャネル阻害作用を示す化合物として知られている。このように含窒素ヘテロ環類は医薬品の基本骨格をなすものも多く、現在も新しい化合物の合成が世界中で行われている。新しい化合物を合成するためには、新しい合成手法の開発が不可欠である。今回研究の柱として、申請者らが合成に成功しているヒダントイン、ピペリジン誘導体をベースとして、新しい「合成手法を開発」することに主眼を置いている。

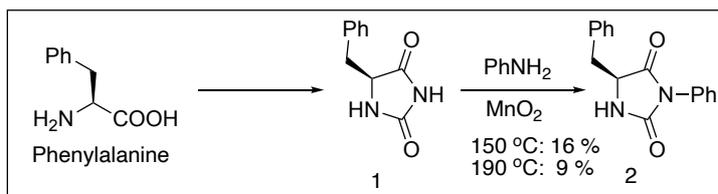
3. 期待される効果

新規化合物を合成するための多くの化合物合成に適用可能な新規合成方法を開発するのが今回の目的である。新しい反応条件下にて反応が進行するだけでなく、簡便さ、シンプルな反応系を求めていく。本研究で開発した合成法を用いて、新しい化合物群の合成も検討していくことによって、ヘテロ環合成化学の新規合成法を開発することができる。

4. 研究の経過及び結果・評価

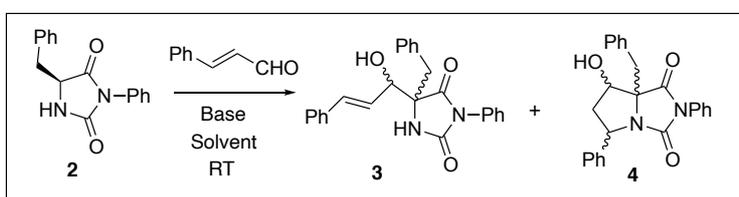
1) ヒダントイン 3 位への置換基導入法の検討

当研究室で検討するヒダントイン類は、その 3 位に置換基を有する化合物群を用いている。スクシンイミドの窒素原子に置換基を導入する簡便な手法が報告されている。¹⁾ そこで今回、その手法をヒダントイン 3 位の誘導化に適用できないか検討した。すなわち、3 位が無置換のヒダントイン 1 に二酸化マンガ触媒下、アニリン存在下加熱する手法である(下式)。すなわち、フェニルアラニンから変換した 1 をアニリン中二酸化マンガンを加え加熱しながら反応を行った。その結果、反応は進行するものの 2 の収率は低く、本反応システムによる 2 の合成は断念した。



2) ヒダントイン 5 位への導入法の検討

これまで、乾燥 DMF 溶媒中炭酸カリウム (1.2 当量) 存在下、シナムアルデヒドを 24 時間作用したところ、ヒダントインの 5 位のみで反応した 3 および 1 位にて共役付加後環化した 4 をそれぞれ与えることを見いだしている(表, Run 1)。今回溶媒を DMSO(ジメチルスルホキシド)に換え反



応について検討した(式、表)。その結果、DMSO に換えたところ 4 の化合物のみを確認したのみで 3 は確認できなかった(Run 3)。さらに塩基の存在が必要なこと、塩基として炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム用いた場合は反応は進行しないことが今回明らかとなった(Runs 2, 4, and 5)。このことから、現時点では溶媒として DMF が良い結果を与えると結論づけた。

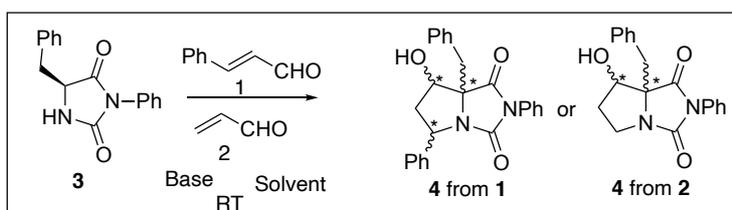
Run	Solvent	Base	Yield/%	
			3	4
1	dry-DMF	K ₂ CO ₃	20	39
2	DMSO	none	-	-
3	DMSO	K ₂ CO ₃	-	53
4	DMSO	NaHCO ₃	-	-
5	DMSO	Cs ₂ CO ₃	-	-

5. 今後の計画

2 点の検討を必要と考えた。

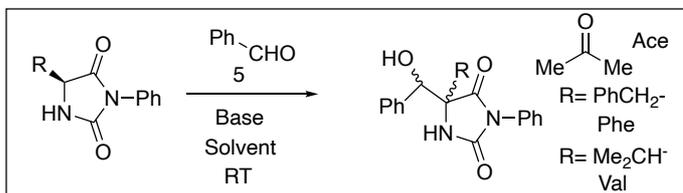
✓ ヒダントイン 1 位および 5 位への導入による 2 環性ヘテロ環合成の検討

ヒダントイン類 3 に α , β -不飽和アルデヒドを作用すると、ヒダントインの 1 位が共役付加した後、5 位がカルボニル基に続いて付加した 2 環性のヒダントインを与えることを見いだしている。現在、シナムアルデヒド 1 を用いた反応を検討しているが、不斉炭素が 3 箇所あり目的物 4 の分離および立体化学の解析に手間取っている。今回、アルデヒドをアクロレイン 2 に変更し不斉炭素を減らすことにより、目的物の分離および立体化学の解析を容易に行える反応システムに変更し進めることとする(右式)。



✓ ヒダントイン 5 位への選択的導入法の検討

ヒダントインの5位はカルボニルの α 位に相当する炭素原子であり、弱いながらも酸性を示す水素原子が存在する。所属研究室では、 α , β -不飽和アルデヒドに代わりベンズアルデヒド5を作用するとヒダントイン5位のみが反応し、アルデヒドが付加した化合物6のみを与えることを見いだしている。今回、本反応の適用範囲について検討する。すなわち、各種アルデヒドやアセトン(Ace)に代表されるケトンを検討する予定である(下図)。さらに、5位の置換基Rの種類も代えることによる置換基効果も検討課題である。Rはヒダントイン合成時にアミノ酸を代えることにより種々の置換基とすることが可能である。例えば、フェニルアラニン(Phe)からはベンジル基、バリン(Val)からはイソプロピル基などに換えることが可能である。



6. 研究成果の発表

今回は成果の発表を行う事ができなかった

テルペン類を原料とするバイオマス由来高分子の 合成法の開発と高機能化 (3)

応用化学科 ○森川 浩、竹本 稔
基礎教養教育センター 藤村 陽
長崎大学工学研究科 本九町 卓

1. 研究の目的

一般に、石油由来の高分子に比べて、バイオマス由来高分子の製造コストは高い。したがって、バイオマス由来高分子には付加価値をつけることが必要となる。リモネンなどのテルペン類は、特徴のある化学構造や反応性官能基を有することから化学修飾が可能で、この付加価値要求に合致する。

本計画では、リモネン誘導体を利用した高分子の新規合成法（重合法）の開発を行う。この合成法の開発により、付加価値を持ちうる高分子の創製が可能となる。

2. 研究の必要性及び従来の研究

天然資源を原料とした高分子の創製は、循環型社会構築の観点から社会的要請の大きなテーマである。本計画では、リモネン誘導体（図1）に着目した。リモネンは、可食原料でなく、かんきつ類から大量にでる廃棄物のため、利用可能な天然資源として有望である。一方、リモネン誘導体を原料とした高分子（図1, ポリリモネンカーボネート P-LC）が、近年に新規合成され、工業用・一般用に使われるビスフェノール A ポリカーボネートに匹敵する機械的・熱的・光学的性質を有することが見出された。このため、P-LC の合成や基礎物性について、近年、活発に研究され始めた。

しかし、P-LC の合成法は制限が多く、さらには特殊な金属触媒を必要とするために、合成可能な高分子の種類・構造の制約も生じる、すなわち P-LC 単体からの進展が乏しい。このことは、P-LC の機能化（水溶性、分解性や耐熱性など）に大きな制限をかけている。関連して、リモネン誘導体を原料とした高分子は、限られた数しか報告されていない。これは、リモネン誘導体の反応部位（主に二重結合部位に由来）近傍の置換基が多く、立体障害も高いことから、工夫された合成技術と適切な着眼点が必要であるためである。

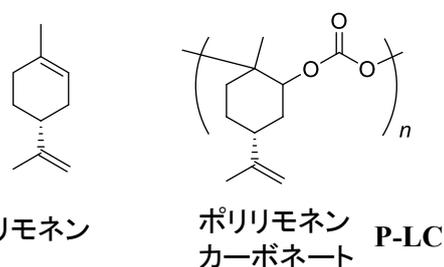


図1. リモネン誘導体及び高分子の構造

3. 期待される効果

パリ協定に見られるように、持続可能な社会の構築は喫緊の課題である。そのため、材料の

分野では、天然資源であるバイオマスを利用した高分子の開拓が、炭素循環の点から強く求められている。さらには、バイオマスを原料とした高分子材料の多くは、部分構造を含めて縮合系高分子であることから分解性を有することが多く（その程度は化学構造に因って変化する）、海へのマイクロプラスチックの残存などの環境汚染を解決しうる可能性がある。

本実験ではリモネンカーボナート 2A-LM5CC を用いて、比較的簡易な条件で P-LC の合成を試みた（図 2）。

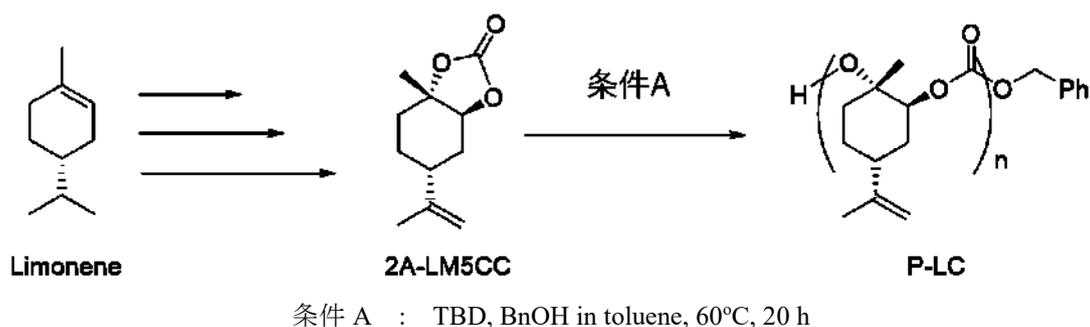


図 2. 本研究の合成ルート

4. 研究の経過及び結果・評価

図 2 に示すように、モノマー 2A-LM5CC の開環重合を行った。反応条件の代表例として、触媒として 1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン TBD を 5 mol% (モノマーに対して)、開始剤としてベンジルアルコール BnOH を 5 mol% (モノマーに対して)、溶媒としてトルエン PhMe 0.5 mL を加え、60 °C 下で 20 時間加熱した。

所定時間後、一部採取した反応液を希釈して $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) を測定し、モノマーの反応率を見積もった。また、反応液に CHCl_3 と酢酸を加え、体積比として約 30 倍量の MeOH に注いで再沈殿させ、白色固体 P-LC を得た。収率 56% であった。さらに、液体クロマトグラフィーを用い、得られた P-LC の分子量を求めた。

この手法を用いて、TBD や BnOH の添加量を変えた実験を行った。抜粋した反応結果の代表例を表 1 に示す。

表 1. 重合結果^a

run	TBD	BnOH	反応率%	収率%	Mn	Mw/Mn
	(mol%)	(mol%)				
1	5	5	94	56	2693	1.71
2	10	10	99	39	2556	1.61
3	2	2	84	38	2431	1.55

^a 反応条件 = 5 M PhMe, 60°C, 20 h

BnOH なしで、かつ TBD のみ用いると、2A-LM5CC の反応率が 48% に大きく下がることが分かった（データ未記載）。この値は、表 1 の 94% (run1) と比較でき、大きく低下していることが分かる。生成物の ¹H NMR を解析した結果、いずれの反応条件でも、反応液を酢酸でクエンチすることによって、生成物の末端から TBD が取り除かれることが分かった（NMR データは未記載）。また、分子量が大きくなることを期待して、TBD と BnOH のいずれも 2 mol% に少なくして開環重合を行った（表 1, run3）。しかし、分子量はあまり大きくなり、反応率はやや低下した。

今年度は反応溶媒としてトルエンを積極的に用いた。無溶媒時（昨年度までの実験結果）と比べ反応率と収率が上昇したことが分かった（下表 2）。無溶媒では、反応液が固まってしまうのに対して、トルエン溶液では攪拌可能なほど粘度が低いためであると推察できる。

表 2 本重合反応におけるトルエン溶媒の有無の違い（単位%）

トルエン溶媒	2A-LM5CC の反応率 (%)	P-LC の収率 (%)
あり (5M)	94	56
なし (bulk 条件)	79	36

(TBD=BnOH=5mol%使用, 反応条件は 60°C, 20h)

5. 今後の計画

反応条件の検討がまだ十分でないため、条件を変えて更なる重合反応を行う。特に、重点的に行う項目を下記に記す。

- 再沈殿の工夫 → 現在、メタノール溶媒。
エーテル・ヘキサン混合系を使う。*反応率は高いのに、収率が低い
- TBD や BnOH を 30~50 mol% と多めに用い、開環重合を実施
- 反応条件を 40 時間に延長したケースの実施（特に、TBD = BnOH = 2mol%）
- TBD のみ用いた開環重合の実施（代表例のみ） 反応率の検討
- BnOH のみで重合しないことの確認
- シクロヘキサンカーボナートの開環重合の結果（既報あり）との比較
- シクロヘキサンカーボナートと本モノマー（2A-LM5CC）との共重合：代表例

6. 研究成果の発表

タイトル「リモニンジオールと炭酸ジメチルとの反応挙動の評価」

著者 森川浩・原澤慎樹・藤村陽・本九町卓

雑誌名等 神奈川工科大学研究報告 B 理工学編, 第 45 号, p.67-70, 2021 年