

称号及び氏名 博士(理学) 高林 亮

学位授与の日付 2025年3月31日

論文名

Studies on Continuous Production of Well-defined Polymers using Flow Reaction
Technology

(フロー合成技術を用いた精密重合ポリマーの連続生産に関する研究)

論文審査委員 主査 福山 高英

副査 神川 憲

副査 大橋 理人

Studies on Continuous Production of Well-defined Polymers using Flow Reaction Technology

(フロー合成技術を用いた精密重合ポリマーの連続生産に関する研究)

学位論文の要旨

理学系研究科分子科学専攻

高林 亮

多分散度 (D 、 $D = M_w$ (重量平均分子量) / M_n (数平均分子量)) が小さく、分子量分布が狭い精密重合 (制御重合) ポリマーの合成および応用は、その発見移行多岐にわたり研究されている。分子量分布が広い (多分散度 D が大きい) ポリマーと比べ、このような精密重合ポリマーは特異な性質を示すため、工業的応用にも多くの注目を集めている¹⁾。図1に、従来の重合手段であるフリーラジカル重合と精密重合のメカニズムを比較した模式図および、それらにおけるゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) の結果を示した。フリーラジカル重合では、成長ポリマーの末端が高い反応性を有するラジカルであるため、再結合や不均化などの連鎖停止反応が頻繁に発生し分子量分布が広がる (高い D 値)。一方で、精密重合では、成長ポリマー末端がコントロールされているため、分子量分布が狭い (低い D 値) ポリマーが得られる。精密重合においては、分子量分布を狭くしつつ目標とする分子量のポリマーを合成できることに加え、ブロックポリマー、グラフトポリマー、星型ポリマーといった複雑な構造を有するポリマーの合成も可能である。例えば、ジブロックコポリマーは、接着剤、エラストマー、界面活性剤、顔料分散剤など、多岐にわたる化学産業の用途で既に実用化されている²⁾。精密重合として、原子移動ラジカル重合 (ATRP)、ニトロキシドを介するラジカル重合 (NMP)、可逆的付加-開裂連鎖移動重合 (RAFT)、ヨウ素移動ラジカル重合 (ITP)、

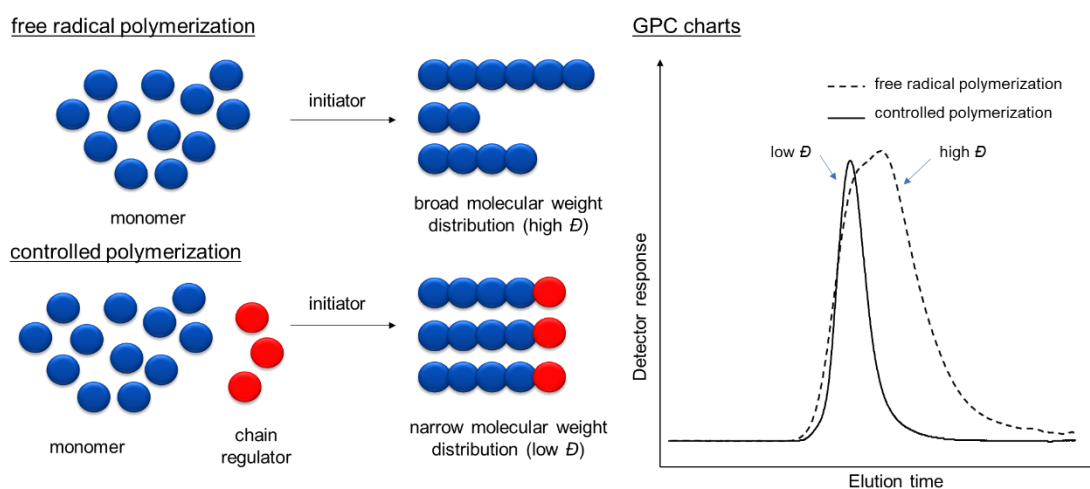


図1 フリーラジカル重合と精密重合の反応メカニズムの比較 (左) と GPC チャート模式図 (右)

有機テルル化合物を用いるラジカル重合 (TERP) といったリビングラジカル重合 (LRP, または RDRP) が広く利用されている³⁾。また、カチオン重合およびアニオン重合、グループトランスファー重合 (GTP) などの非ラジカル系の重合手法もまた精密重合ポリマー合成に有用である⁴⁾。

フロー反応技術は、従来のバッチ反応技術に比べて様々な利点を有するため、有機合成分野での応用が拡大している⁵⁾。i) 迅速かつ均一な混合、ii) 正確な反応温度制御、iii) 正確な反応時間の制御、といった点がフローリアクターの特徴として挙げられる。当初は、フローリアクターの経路がポリマーにより詰まる可能性が懸念されていたが、現在ではフローリアクターでのポリマーの合成例も多く報告されている⁶⁾。例えば、吉田らは、フローリアクターを用いたブチルアクリートのフリーラジカル重合において、バッチで得られる $D=10.3$ に対し、低い $D=3.16$ を達成できることを報告した (図2)。著者らは、フローリアクターにおける正確な反応温度制御がこの差に寄与していると考察している⁷⁾。合成面での利点に加え、フローリアクターにはコンパクトなリアクターサイズ、スケールアップの容易性、安全かつオンデマンド生産が可能といった生産面でのメリットもある。このような特徴により、持続可能な開発目標 (SDG) の達成を目指す中で、フロー反応技術は製薬業界や化学業界においてますます注目を集めている⁸⁾。

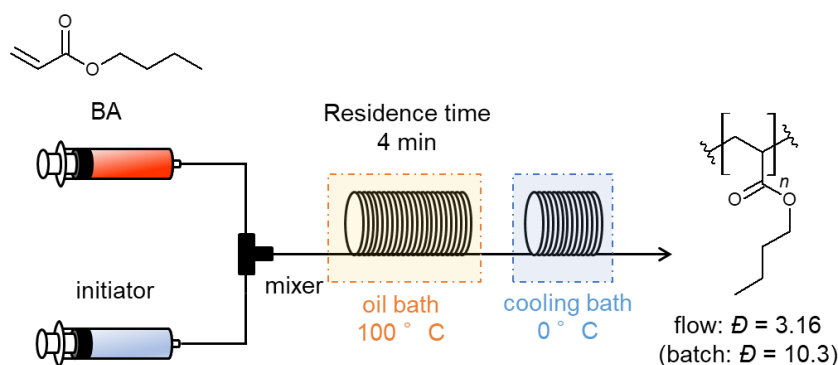


図2 吉田らにより報告されたフローリアクターでのブチルアクリレートのフリーラジカル重合

フローリアクターを用いた精密重合の報告例は多くあり、バッチに比べて穏和な反応条件、反応時間の短縮、反応制御の向上といった利点が示されている⁹⁾。例えば、著者の所属する研究グループでは、フローリアクター中で NMP において、ブチルアクリレートとスチレンからなるジブロック共重合体を低い D で得られたことを報告している (図3)¹⁰⁾。また、バッチでは低温を必要とするアニオン重合を、フローリアクター中で行うことにより、室温で実行可能にする例も報告されている¹¹⁾。他にも、フローリアクターの高い表面積対容積比により効率的な光照射を利用した、非常に高速な光 RAFT 重合が報告されている¹²⁾。このように、フローリアクターを用いた精密重合ポリマーに関する研究は多数存在するが、フローリアクターの利点をさらに活用する余地がまだ多くあると考えられる。本論文では、化学工業での実用化も視野に入れ、精密重合ポリマーを製造するためのフローリアクターの様々な活用方法を検討した。

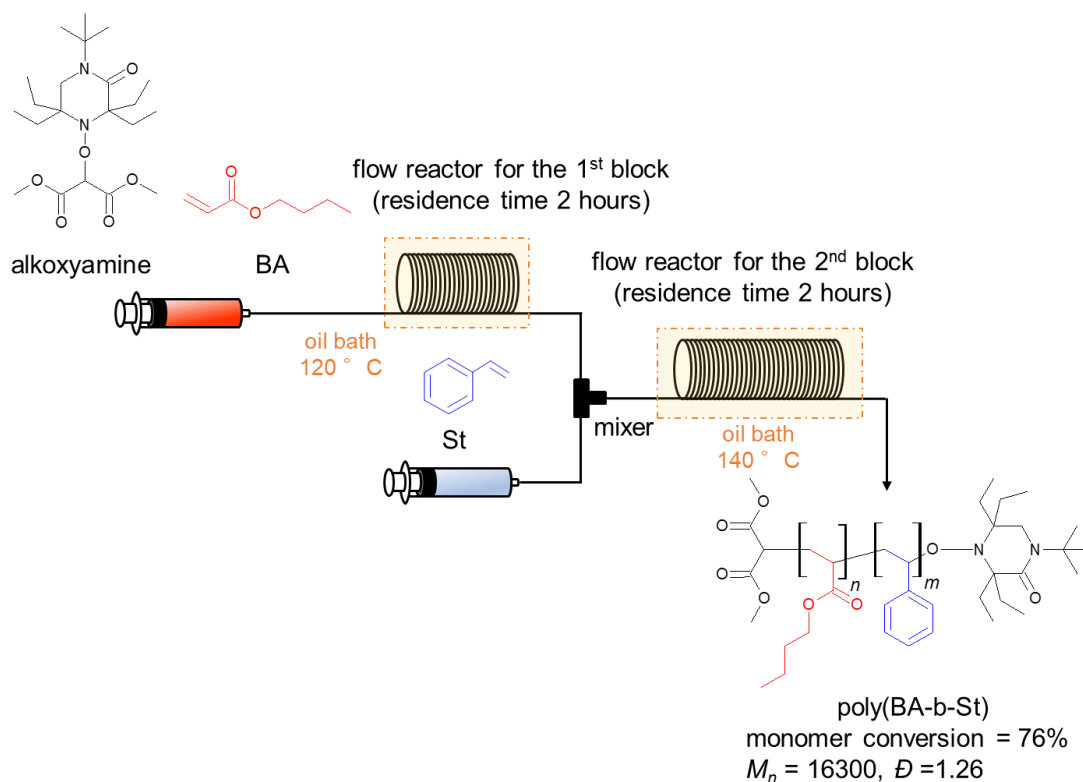


図3 フローリアクター中での NMP による poly (ブチルアクリレート-b-スチレン) の合成例

1. フローリアクター中での添加剤を用いた **BlocBuilder MA** によるスチレンおよびブチルアクリレートのニトロキシドを介するラジカル重合 (NMP)

ATRP や RAFT などの他のリビングラジカル重合と比較してフロー重合での報告例が少ない、ニトロキシドを介するラジカル重合 (NMP) について検討した。フローリアクターでの NMP に関する我々の先行研究では、得られた poly (ブチルアクリレート-b-スチレン) の D は 1.26 と低かったものの、モノマーのポリマーへのコンバージョンは 76% と改善の余地があった (図 3)。工業的応用を考慮すると、モノマーの除去プロセスや廃棄を回避するために、より高いモノマー変換率が望まれる。本研究では、工業的に入手可能なアルコキシアミン「BlocBuilder MA」を使用し、かつ他のアルコキシアミンについて NMP の反応を促進することが報告されている添加剤を併用することで、 D の上昇を抑制しつつモノマーコンバージョンの向上を目指した。結果として、アセトールやマロノニトリルが BlocBuilder MA による NMP のモノマー変換率向上に有効であり、その向上効果はバッチリアクターよりもフローリアクターで顕著であることが判明した。また、連続したフローリアクターにおいて poly (ブチルアクリレート-b-スチレン) を合成し、モノマー変換率 93%、 D 値 1.56 を達成した (図 4)。

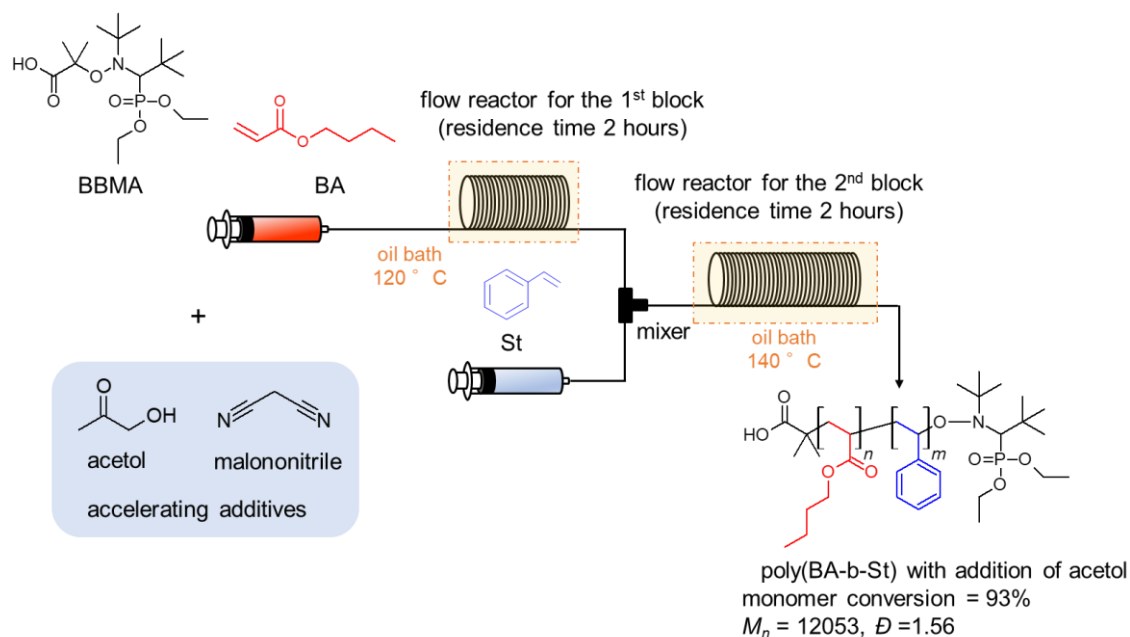


図4 添加剤を使用した、フローリアクター中での NMP による poly (ブチルアクリレート-b-スチレン) の合成結果

2. フローリアクターを用いた、固体不均一触媒による poly(*n*-ブチルメタクリレート-b-*tert*-ブチルメタクリレート)の *tert*-ブチルエステルの脱保護による酸性ジブロックコポリマーの合成

カルボキシル基などの酸性官能基を持つモノマーはリビングラジカル重合を用いて重合されることが一般的であるが、穏和な反応条件などのメリットから保護基を用いた上でのグループトランスファー重合 (GTP) を用いても報告例がある¹³⁾。固体不均一触媒は、使用後の分離が容易で再利用性が高いなどの環境に配慮した特性を有しているため近年注目を浴びている¹⁴⁾。*tert*-ブチルエステルを有するジブロックコポリマーを GTP により合成し、固体不均一触媒を用い *tert*-ブチルエステルの脱保護を行ったことが報告されている¹⁵⁾。フローリアクターの適用により、*tert*-ブチルエステルの迅速な脱保護プロセスが可能となることを期待し、様々な固体不均一触媒の検討を行った。充填された固体不均一触媒「Amberlyst 35 DRY」を用いたフロー条件下で、poly(*n*-ブチルメタクリレート-b-*tert*-ブチルメタクリレート)の選択的脱保護を実施し、15 分の反応時間で poly(*n*-ブチルメタクリレート-b-メタクリル酸)を生成できることを実証した (図5)。

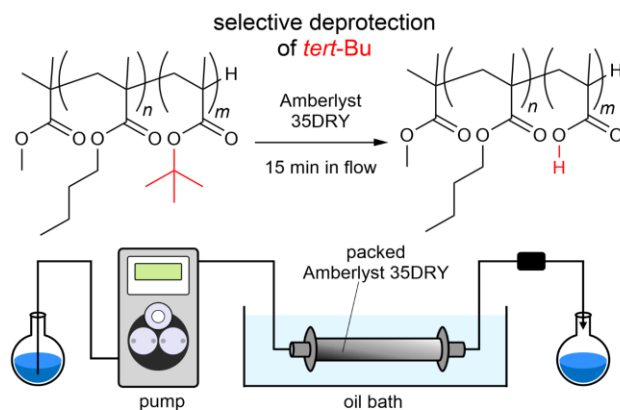


図5 フローリアクターで固体不均一触媒によるポリマー中の *tert*-ブチルエステルの脱保護

3. アルゴンドロップレット中での精密重合ポリマーの連続生産

フローリアクター中でのリビングラジカル重合において、バッチと比較して高い D が観察される場合があり、これはフローリアクター内で発生する層流に起因するとされている¹⁶⁾。フローリアクターの管内において、径中央部では内壁との摩擦の影響が小さいため、流体の流れが比較的速い。一方、内壁付近では摩擦の影響が大きく、流体の流れが遅くなる。このような流速の差異がフローリアクター内の流体のリテンションタイムを不均一にし、結果として得られるポリマーの分子量分布が広がる原因となる(図6)。この層流の影響を軽減するために、不活性ガスまたは液体を用いた液滴フローが効果的であると報告されているが、長時間での連続生産の検証をした例は多くない¹⁷⁾。本研究では、精密重合におけるアルゴンによるドロップレットフローの有効性を検証し、完全連続フローとドロップレットフローを長時間の連続生産で比較した。

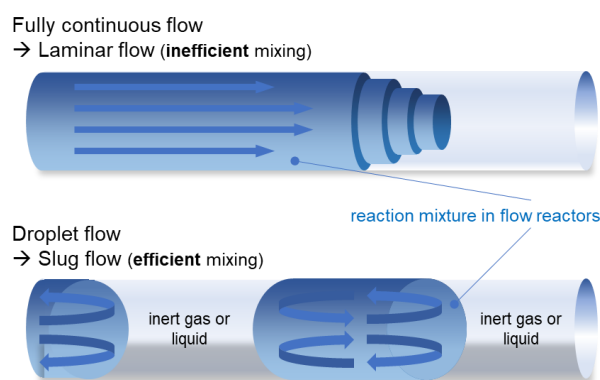


図6 フローリアクター中での連続フロー(上)とドロップレットフロー(下)

4. 結論

以上、本研究ではフローリアクターを用いた精密重合ポリマーの製造について様々な検討を行った。第1章ではニトロキシドを介するラジカル重合(NMP)によるモノマー変換率の高いポリ poly (ブチルアクリレート-*b*-スチレン)の合成におけるフローリアクターの活用例を示した。一方、第2章ではフローリアクターに充填された固体不均一触媒を用い、精密重合ポリマー中の *tert*-ブチルエステル脱保護により poly (*n*-ブチルメタクリレート-*b*-メタクリル酸)を合成した。本研究で実証された合成手法は、反応制御の高度化および反応時間の短縮を実現するだけでなく、連続生産技術としての工業的実用可能性も示唆している。精密重合ポリマーは、化学産業において多岐にわたる更なる応用が期待されており、その製造プロセスの最適化は今後さらに重要性を増すものと考えられる。本研究成果はフロー合成技術を活用した精密重合ポリマー合成の進展に貢献し、フロー合成技術の更なる実用化および化学工業での使用につながることを期待される。

引用文献

- (1) (a) Corrigan, N.; Jung, K.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Matyjaszewski, K.; Boyer, C. *Prog. Polym. Sci.* **2020**, *III*, 101311. (b) Grubbs, R. B.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **2017**, *50* (18), 6979–6997.
- (2) (a) Sajjad, H.; Tolman, W. B.; Reineke, T. M. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2020**, *2* (7), 2719–2728. (b) Feng, J.; Wang, Z.; Tang, P.; Liu, L.; Chen, S.; Jiang, F. *Polymer (Guildf.)* **2023**, *264*, 125543. (c) Somuncuoğlu, B.;

- Lee, Y. L.; Constantinou, A. P.; Poussin, D. L. M.; Georgiou, T. K. *Eur. Polym. J.* **2021**, *154*, 110537. (d) North, S. M.; Armes, S. P. *Green Chem.* **2021**, *23* (3), 1248–1258.
- (3) for ATRP (a) Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2012**, *45* (10), 4015–4039. for NMP (b) Grubbs, R. B. *Polym. Rev. (Phila. Pa)* **2011**, *51* (2), 104–137. for RAFT (c) Perrier, S. *Macromolecules* **2017**, *50* (19), 7433–7447. for ITP (d) David, G.; Boyer, C.; Tonnar, J.; Ameduri, B.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. **2006**, *106* (9), 3936–3962. for TERP (e) Yamago, S. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2006**, *44* (1), 1–12.
- (4) for cationic polymerization (a) Aoshima, S.; Kanaoka, S. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5245–5287. (b) for anionic polymerization (b) Hirao, A.; Goseki, R.; Ishizone, T. *Macromolecules* **2014**, *47* (6), 1883–1905. for GTP, Webster, O. W. In *Advances in Polymer Science*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 1–34.
- (5) (a) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (1), 17–57. (b) Jiao, J.; Nie, W.; Yu, T.; Yang, F.; Zhang, Q.; Aihemaiti, F.; Yang, T.; Liu, X.; Wang, J.; Li, P. *Chemistry* **2021**, *27* (15), 4817–4838.
- (6) (a) Nagaki, A.; Yoshida, J.-I. In *Advances in Polymer Science*; Springer International Publishing: Cham, 2012; pp 1–50. (b) Reis, M. H.; Leibfarth, F. A.; Pitet, L. M. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9* (1), 123–133.
- (7) Iwasaki, T.; Yoshida, J.-I. *Macromolecules* **2005**, *38* (4), 1159–1163.
- (8) (a) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2015**, *54* (23), 6688–6728. (b) Baumann, M.; Moody, T. S.; Smyth, M.; Wharry, S. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (10), 1802–1813.
- (9) (a) Müller, M.; Cunningham, M. F.; Hutchinson, R. A. *Macromol. React. Eng.* **2008**, *2* (1), 31–36. (b) Diehl, C.; Laurino, P.; Azzouz, N.; Seeberger, P. H. *Macromolecules* **2010**, *43* (24), 10311–10314. (c) Nagaki, A.; Tomida, Y.; Yoshida, J.-I. *Macromolecules* **2008**, *41* (17), 6322–6330.
- (10) Ryu, I.; Studer, A.; Fukuyama, T.; Kajihara, Y. *Synthesis (Mass.)* **2012**, *44* (16), 2555–2559.
- (11) Iida, K.; Chastek, T. Q.; Beers, K. L.; Cavicchi, K. A.; Chun, J.; Fasolka, M. J. *Lab Chip* **2009**, *9* (2), 339–345.
- (12) Lauterbach, F.; Rubens, M.; Abetz, V.; Junkers, T. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2018**, *57* (43), 14260–14264.
- (13) (a) Kwon; Choi; Kim; Choi. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13* (5), 479–482. (b) Rannard, S. P.; Billingham, N. C.; Armes, S. P.; Mykytiuk, J. *Eur. Polym. J.* **1993**, *29* (2–3), 407–414.
- (14) (a) Argyle, M.; Bartholomew, C. *Catalysts* **2015**, *5* (1), 145–269. (b) Masuda, K.; Ichitsuka, T.; Koumura, N.; Sato, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2018**, *74* (15), 1705–1730.
- (15) Uemura Y, Tanaka H, Oe N. Method for producing block copolymer, and block copolymer obtained using same. WO Pat, 2015;2015041146.
- (16) (a) Hornung, C. H.; Guerrero-Sanchez, C.; Brasholz, M.; Saubern, S.; Chiefari, J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (3), 593–601. (b) Russum, J. P.; Jones, C. W.; Schork, F. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25* (11), 1064–1068.
- (17) (a) Corrigan, N.; Zhernakov, L.; Hashim, M. H.; Xu, J.; Boyer, C. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4* (7), 1216–1228. (b) Reis, M. H.; Varner, T. P.; Leibfarth, F. A. *Macromolecules* **2019**, *52* (9), 3551–3557.

論文リスト

1. Accelerated *Nitroxide*-Mediated Polymerization of Styrene and Butyl Acrylate Initiated by BlocBuilder MA

Using Flow Reactors.

Takabayashi, R.; Feser, S.; Yonehara, H.; Ryu, I.; Fukuyama, T. *Polym. Chem.* **2023**, *14* (39), 4515–4520.

2. Deprotection of the *Tert*-Butyl Ester of Poly(*n*-Butyl Methacrylate-*b-Tert*-Butyl Methacrylate) under Flow Conditions by Heterogeneous Catalysts Leading to Acidic Diblock Copolymers.

Takabayashi, R.; Feser, S.; Yonehara, H.; Hyodo, M.; Ryu, I.; Fukuyama, T. *Polym. J.* **2025**, *57* (2), 215-224.

学位論文審査結果の要旨

本論文では、精密重合ポリマーを合成するためにフローリアクターの様々な活用方法を検討している。論文の主な内容は以下の通りである。

(1) フローリアクターでのニトロキシドを介するラジカル重合 (NMP) に関する我々の先行研究では、得られた poly (ブチルアクリレート-*b*-スチレン) の D (Poly dispersity Index) 値は 1.26 と低かったものの、ポリマーへのモノマーコンバージョンは 76%と改善の余地があった。本研究では、フローリアクター中にて工業的に入手可能なアルコキシアミン「BlocBuilder MA (BB MA)」を用いたブチルアクリレートの重合において、NMP を促進させる添加剤を併用することで、 D 値の上昇を抑制しつつモノマーコンバージョンが向上することを見出している。また、連続したフローリアクターにおいて poly (ブチルアクリレート-*b*-スチレン) を合成し、 D 値 1.56、高いモノマーモノマーコンバージョン 93%を達成している。

(2) 固体不均一触媒は、使用後の分離が容易で再利用性が高いなどの環境に配慮した特性を有しており、フローリアクター中での充填カラムを用いることでその利点をさらに高めることができると期待されている。バッチリアクターを用いた固体不均一触媒によるポリマー中の *tert*-ブチルエステルの脱保護には数時間を要することが既に報告されているが、本研究ではフローリアクターの適用により迅速な脱保護プロセスが可能となることを見出している。充填された固体不均一触媒「AmberLyst 35 DRY」を用いたフロー条件下で、poly(*n*-ブチルメタクリレート-*b-tert*-ブチルメタクリレート)の選択的脱保護を実施し、15 分の反応時間で poly (*n*-ブチルメタクリレート-*b*-メタクリル酸)を生成できることを示した。

(3) フローリアクター中でのリビングラジカル重合において、バッチと比較して高い D が観察される場合があり、これはフローリアクター内で発生する層流に起因するとされている。この層流の影響を軽減するために、メチルメタクリレート (MMA) のグループトランスファー重合 (GTP) におけるアルゴンによるドロップレットフローの有効性を検証した。

以上のように本論文では、精密重合ポリマーを合成するためにフローリアクターの様々な活用方法を検討している。いずれの反応もフローリアクターの精密重合ポリマー合成の成功例を示しており、学位論文審査委員会では本成果が学位論文として十分な内容を有しているものと判断した。

学位論文審査委員会

主査 福山 高英
神川 憲
大橋 理人