

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-33457
(P2020-33457A)

(43) 公開日 令和2年3月5日(2020.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO8G 69/08 (2006.01)	CO8G 69/08	4J001
CO7D 241/08 (2006.01)	CO7D 241/08	CSP

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2018-161109 (P2018-161109)</p> <p>(22) 出願日 平成30年8月30日 (2018. 8. 30)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2018-155222 (P2018-155222)</p> <p>(32) 優先日 平成30年8月22日 (2018. 8. 22)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)</p> <p>(出願人による申告) 平成24年度、国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業「バイオスーパーエンジニアリングプラスチックの合成および有機電子材料への展開」委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願</p>	<p>(71) 出願人 304024430 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学 石川県能美市旭台一丁目1番地</p> <p>(74) 代理人 100141472 弁理士 赤松 善弘</p> <p>(72) 発明者 金子 達雄 石川県能美市旭台一丁目1番地 国立大学 法人北陸先端科学技術大学院大学内</p> <p>(72) 発明者 高田 健司 石川県能美市旭台一丁目1番地 国立大学 法人北陸先端科学技術大学院大学内</p> <p>(72) 発明者 イン コウエイ 石川県能美市旭台一丁目1番地 国立大学 法人北陸先端科学技術大学院大学内</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 ポリアミド

(57) 【要約】

【課題】耐熱性に優れるとともに成形性にも優れたポリアミド、当該ポリアミドを製造する際の製造中間体として有用な化合物を提供する。

【解決手段】式(III):



で表わされる単位を有することを特徴とするポリアミド、ならびに当該ポリアミドの製造中間体として有用な3-(4-ニトロベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(NADKP)および3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)。

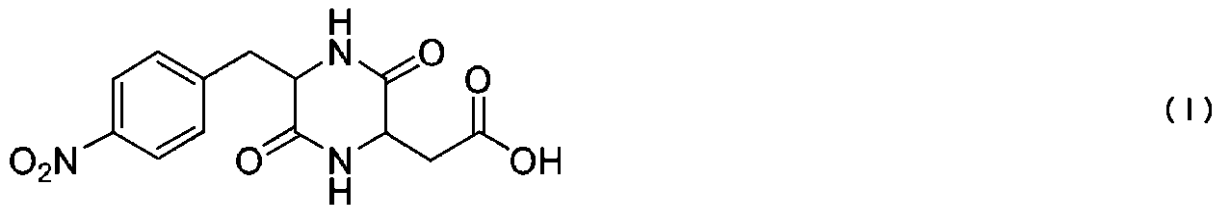
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



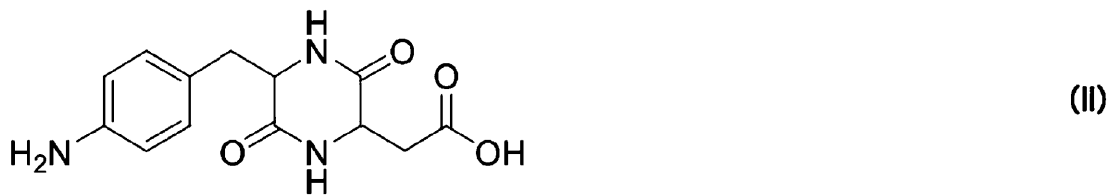
10

で表わされる 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸。

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



20

で表わされる 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸。

【請求項 3】

式 (III) :

【化 3】



30

で表わされる単位を有することを特徴とするポリアミド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、ポリアミドに関する。さらに詳しくは、本発明は、ポリアミドならびに当該ポリアミドの製造中間体として有用な 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸および 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸に関する。

【0002】

本発明のポリアミドは、主鎖にペプチド結合 2 個を有することから、強い水素結合性を有するので、例えば、機械的強度、透明性、屈折率などを改良する目的で使用される高分子添加剤として、種々の粒子形状を有する粒子を容易に調製することができるので、例えば、ドラッグデリバリーシステムに使用されるマイクロカプセルなどの生体用材料、高密度充填剤などとして、また水や水性溶媒などに対する溶解性に優れているので所定形状に

50

容易に成形することができ、耐熱性に優れているので、例えば、既存のポリアミドの代替ポリマーなどとして使用することが期待される。

【背景技術】

【0003】

物理的性質および化学的性質に優れているポリアミドとして、ジケトピペラジンをジオール化合物に変換した後、当該ジオール化合物を重合させることによって調製されたポリアミドが知られている（例えば、特許文献1参照）。

【0004】

しかし、前記ポリアミドは、ジケトピペラジンに由来の主鎖を有するが、ジオール化合物に基づく構造を有することから、耐熱性に優れているとはいえない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2016/050798号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、耐熱性に優れるとともに成形性にも優れたポリアミド、当該ポリアミドの製造中間体として有用な化合物を提供することを課題とする。

20

【課題を解決するための手段】

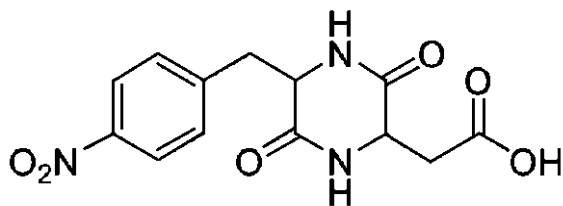
【0007】

本発明は、

(1) 式(I)：

【0008】

【化1】



(I) 30

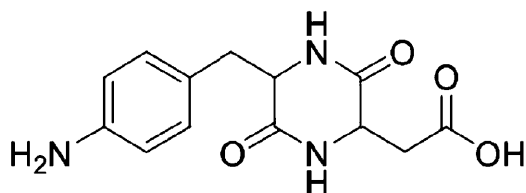
【0009】

で表わされる3-(4-ニトロベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸、

(2) 式(II)：

【0010】

【化2】



(II) 40

【0011】

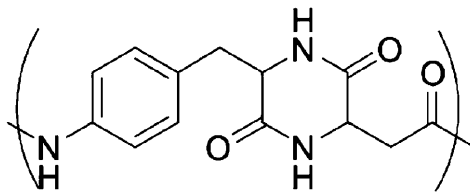
で表わされる3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸、および

(3) 式(III)：

【0012】

50

【化 3】



(III)

【0013】

10

で表わされる単位を有することを特徴とするポリアミドに関する。

【発明の効果】

【0014】

本発明によれば、耐熱性に優れるとともに成形性にも優れたポリアミド、当該ポリアミドの製造中間体として有用な 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸および 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

20

【図 1】実施例 1 で得られた 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

【図 2】実施例 1 で得られた 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを示すグラフである。

【図 3】実施例 2 で得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

【図 4】実施例 2 で得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを示すグラフである。

【図 5】実施例 3 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

30

【図 6】実施例 3 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを示すグラフである。

【図 7】実施例 4 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) ホモポリマー (ポリアミド A) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

【図 8】実施例 4 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) ホモポリマー (ポリアミド A) のゲルパーミエーションクロマトグラフィー (G P C) のチャートである。

40

【図 9】実施例 5 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) - L - フェニルアラニンコポリマー (ポリアミド B) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

【図 10】実施例 5 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) - L - フェニルアラニンコポリマー (ポリアミド B) のゲルパーミエーションクロマトグラフィー (G P C) のチャートである。

【図 11】実施例 6 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - コハク酸 - エチレンジアミンコポリマー (ポリアミド C) の ^1H - N M R スペクトルを示すグラフである。

【図 12】実施例 6 で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン

50

- 6 - コハク酸 - エチレンジアミンコポリマー (ポリアミド C) のゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) のチャートである。

【図 13】実施例 7 で得られた (3 - (4 - (N - コハクアミノ) ベンジル) - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸ポリマー (ポリアミド D) の¹H - NMR スペクトルを示すグラフである。

【図 14】実施例 7 で得られた (3 - (4 - (N - コハクアミノ) ベンジル) - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸ポリマー (ポリアミド D) のゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) のチャートである。

【図 15】(a) はポリアミド A の熱重量分析の結果を示すグラフ、(b) はポリアミド B の熱重量分析の結果を示すグラフ、(c) はポリアミド C の熱重量分析の結果を示すグラフ、(d) はポリアミド D の熱重量分析の結果を示すグラフである。

10

【図 16】実験例 3 において、(a) は溶媒として水を用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(b) は溶媒としてクロロホルムを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(c) は溶媒としてトルエンを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(d) は溶媒としてアセトンを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真である。

【図 17】実験例 3 において、溶媒としてアセトン、トルエンおよびアセトンを順に用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

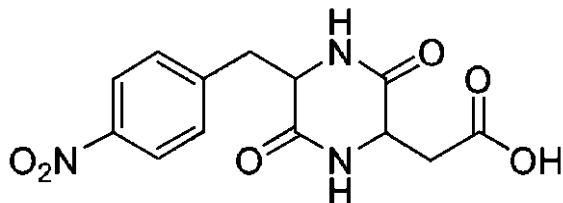
(3 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) の調製)

20

本発明の式 (I) :

【0017】

【化 4】



(I)

30

【0018】

で表わされる 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) は、例えば、原料として 3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) を用いることによって調製することができる。

【0019】

3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) は、アスパルテームを環化反応させることによって容易に調製することができる。より具体的には、3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) は、例えば、アスパルテームをジメチルスルホキシドなどの有機溶媒に溶解させ、3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) が十分に生成するまでアスパルテームを 40 ~ 90 程度の温度で環化反応させることによって調製することができる。生成した 3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) は、アスパルテームの環化反応終了後の反応溶液から溶媒抽出によって回収することができる。回収された 3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) は、必要により、貧溶媒で洗浄し、乾燥させてもよい。

40

【0020】

3 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) は、例えば、3 - ベンジル - 2, 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) の硫酸溶液に硝酸と濃硫酸との混合溶液を滴下し、0 ~ 10 程度の温度で 3 - ベンジル - 2, 5 -

50

ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (ADKP) と硝酸とを反応させることによって調製することができる。反応終了後、得られた反応溶液を氷水中に滴下し、当該反応溶液の pH が 5 となるように水酸化ナトリウム水溶液で中和することが好ましい。

【0021】

生成した 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) は、前記反応溶液から酢酸エチルなどの抽出溶媒で抽出し、生成した有機層および水層のうち有機層を回収し、回収された有機層から溶媒を除去することによって回収することができる。得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) は、必要により、減圧乾燥などの方法によって乾燥させてもよい。

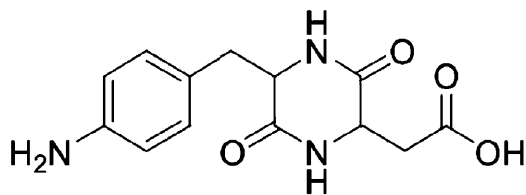
【0022】

[3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) の調製]

式 (II) :

【0023】

【化5】



(II)

10

20

【0024】

で表わされる 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) は、3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) を還元させることによって調製することができる。より具体的には、3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) は、例えば、3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) の水溶液を調製し、当該水溶液にニッケル、ラネーニッケル、白金、パラジウムなどの貴金属触媒または当該貴金属触媒を活性炭、アルミナなどの担体に担持させた触媒を添加し、水素ガス雰囲気中で 20 ~ 70 程度の温度にて 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) を還元させることによって調製することができる。

30

【0025】

3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (NADKP) を還元させることによって得られた反応溶液を濾過することにより、触媒を除去することができる。当該濾過によって得られた濾液から溶媒を除去することにより、3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) を回収することができる。回収された 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) は、必要により、減圧乾燥などの方法によって乾燥させてもよい。

40

【0026】

前記で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (AADKP) は、本発明のポリアミドの原料モノマーとして用いることができる。

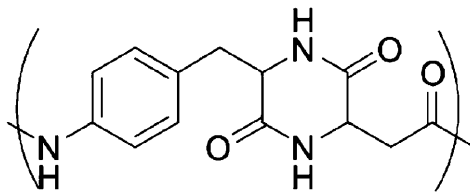
【0027】

[ポリアミドの調製]

本発明のポリアミドは、式 (III) :

【0028】

【化6】



(III)

【0029】

で表わされる単位を有することを特徴とする。

10

【0030】

本発明のポリアミドは、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)を含有するモノマー成分を重合させることによって調製することができる。

【0031】

モノマー成分は、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)のみで構成されていてもよく、本発明の目的を阻害しない範囲内でアミノ基およびカルボキシル基を有する他のモノマーが含まれていてもよい。他のモノマーとしては、例えば、L-フェニレンアラニンなどの必須アミノ酸、m-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸、4-カルボキシ-4'-アミノビフェニル、6-アミノナフトエ酸などの芳香族アミノ酸、-アミノプロパン酸、-アミノブタン酸などの-アミノ脂肪酸などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。これらの他のモノマーは、それぞれ単独で用いてもよく、2種類以上を併用してもよい。

20

【0032】

モノマー成分は、溶液重合法または塊状重合法によって重合させることができる。これらの方法のなかでは、ポリアミドを効率よく製造する観点から溶液重合法が好ましい。

【0033】

3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)を溶液重合法によって重合させる際には有機溶媒が用いられる。

30

【0034】

有機溶媒としては、例えば、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系有機溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、オクタノールなどのアルコール系有機溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン系有機溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル、乳酸エチルなどのエステル系有機溶媒；エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテルなどのエーテル系有機溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素化合物系有機溶媒などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。これらの有機溶媒のなかでは、ポリアミドを効率よく製造する観点から、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系有機溶媒が好ましい。

40

【0035】

有機溶媒の量は、特に限定されないが、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)を効率よく重合させる観点から、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)100質量部あたり、100~300mL程度であることが好ましい。

【0036】

モノマー成分には、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)のカルボキシル基を活性させる観点から、縮合剤として亜リン酸トリフ

50

ェニルとピリジンとを添加するか、または亜リン酸トリフェニルとピリジンとからなる錯体を含むことが好ましい。モノマー成分の全量1モルあたりの縮合剤の量は、3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)のカルボキシル基の活性化率が一定ではないことから一概には決定することができないが、通常、1~2モル程度であることが好ましい。

【0037】

モノマー成分の重合温度は、ポリアミドを効率よく製造する観点から、80~120程度であることが好ましい。モノマー成分を重合させる際の雰囲気は、特に限定されず、空気、窒素ガスなどの不活性ガスなどであってもよいが、空気中に含まれている酸素による影響を受けないようにする観点から、不活性ガスであることが好ましい。また、モノマー成分を重合させる際の雰囲気は、常圧であってもよく、必要により減圧または加圧であってもよい。

10

【0038】

モノマー成分の重合反応時間は、反応温度などの重合条件などによって異なるので一概には決定することができないが、通常、12~60時間程度である。

【0039】

以上のようにしてモノマー成分を重合させることにより、ポリアミドを得ることができる。生成したポリアミドが式(III)で表わされる繰返し単位を有することは、例えば、¹H-核磁気共鳴(NMR)スペクトル、¹³C-核磁気共鳴(NMR)スペクトル、赤外吸収(IR)スペクトル、フーリエ変換赤外分光(FT-IR)スペクトルなどにより、生成したポリアミドを分析することによって容易に確認することができる。

20

【0040】

ポリアミドの数平均分子量および重量平均分子量は、耐熱性、機械的強度、およびポリアミドの溶解性を向上させる観点から、好ましくは5000~30万、より好ましくは6000~10万、さらに好ましくは7000~5万である。ポリアミドの数平均分子量は、例えば、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)などによって容易に測定することができる。

【0041】

なお、前記ポリアミドには、本発明の目的を阻害しない範囲内で、当該ポリアミド以外の他のポリマーが含まれていてもよい。

30

【0042】

本発明のポリアミドは、例えば、水、食塩水、塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、酢酸ジメチル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどのポリアミドに対する良溶媒に溶解させた溶液として用いることができる。本発明のポリアミドを良溶媒に溶解させた溶液は、例えば、キャストイングなどの方法により、フィルムなどの所定の形状に容易に成形することができる。

【0043】

また、本発明のポリアミドは、粒子の形態で用いることができる。ポリアミド粒子は、例えば、ポリアミドに対して貧溶媒である有機溶媒中に分散させ、得られた分散体を基板上に塗布または滴下し、当該分散体を乾燥させることによって得ることができる。ポリアミドに対して貧溶媒である有機溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、シリコン油、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサンなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。

40

【0044】

本発明のポリアミドは、貧溶媒として使用される有機溶媒の種類を変更することにより、球状をはじめ、異方形、不定形などの形状を有する粒子を調製することができる。したがって、本発明のポリアミドは、その用途に応じた粒子形態に調製することができるという利点を有する。例えば、本発明のポリアミドを用い、貧溶媒として使用される有機溶媒の種類を選択することにより、薬物輸送用粒子に適した球状を有する粒子を調製することができることから、例えば、ドラッグデリバリーシステムに使用されるマイクロカプセル

50

などの生体用材料、高密度充填剤などの用途に使用することができる。

【0045】

ポリアミド粒子の粒子径は、当該ポリアミドの用途などによって異なるので一概には決定することができないが、通常、0.5～50 μm程度である。

【0046】

以上のようにして得られる本発明のポリアミドは、粉末化させやすく、耐薬品性、耐熱性などに優れていることから、これらの性質が要求される用途、例えば、耐熱性フィラー、ドラッグデリバリーシステムに使用される生体用材料などの用途に使用することが期待される。

【実施例】

10

【0047】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明は、かかる実施例のみに限定されるものではない。

【0048】

なお、以下の各実施例および比較例で得られた化合物の物性は、以下の方法に基づいて調べた。

【0049】

〔¹H-NMR〕

ブルカー(BRUKER)社製、商品名：AVANCE III HD NMR Spectrometer 400 MHzを用い、サンプル10 mgをジメチルスルホキシド0.6 mLに溶解させて得られた溶液をガラス製サンプルチューブに移し、25℃で積算回数16にて核磁気共鳴(¹H-NMR)を測定した。

20

【0050】

〔フーリエ変換赤外分光(FT-IR)分析〕

パーキン・エルマー(Perkin Elmer)社製、商品名：Spectrum 100 (ATR法)を用い、4000～4000 cm⁻¹の測定波数で積算回数8回にてフーリエ変換赤外分光を測定した。

【0051】

〔重量平均分子量、数平均分子量および分子量分散度〕

ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)により、以下の測定条件下で重量平均分子量および数平均分子量を測定し、分子量分散度を求めた。

30

(測定条件)

・送液ポンプユニット：日本分光(株)製、品番：PU-2080

・カラムオープン：ジーエルサイエンス(株)製、品番：CO631A、設定温度：40

・紫外可視検出器：日本分光(株)製、品番：UV-2075

・示差屈折計：日本分光(株)製、品番：RI-2031

・カラム：ショウデックス(Shodex)社製、品番：SB-806MHQ、2本

・標準物質：ポリスチレンスタンダード(分子量：1390、2780、6940、18300、51200、124000、266000、659000、1390000、2700000)

40

・移動相：0.01 mol/LのLiBrのN,N-ジメチルスルホキシド溶液(溶液の流速：1.0 mL/min)

【0052】

実施例1〔3-ベンジル-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(ADKP)の調製〕

アスパルテーム5.86 g(20.0 mmol)をジメチルスルホキシド20 mLに添加し、得られた溶液を80℃で8時間攪拌することにより、アスパルテームを環化させて3-ベンジル-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(ADKP)を含有する反応溶液を得た。

【0053】

前記で得られた反応溶液をアセトン300 mLとn-ヘキサン300 mLとの混合溶媒

50

に滴下することにより、3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) を白色の固体として析出させて回収した。前記で得られた白色の固体を減圧下 (約 1 ~ 1 0 k P a) で 1 0 0 の温度で乾燥させることにより、3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) 4 . 6 1 g (1 7 . 6 m m o l) を得た (収率 : 8 8 %) 。

【 0 0 5 4 】

前記で得られた 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) の ¹H - N M R を図 1 に示す。また、前記で得られた 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを図 2 に示す。

10

【 0 0 5 5 】

実施例 2 [3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) の調製]

実施例 1 と同様にして得られた 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) 1 . 3 0 g (4 . 9 6 m m o l) を濃硫酸 3 0 m L に 0 で溶解させ、得られた溶液に硝酸 1 m L と濃硫酸 4 m L との混合溶媒を滴下し、3 - ベンジル - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A D K P) と硝酸とを 5 分間反応させた。反応終了後、得られた反応溶液を氷水 3 0 0 m L に滴下し、当該反応溶液の p H が 5 となるように 0 . 1 m o l / L の水酸化ナトリウム水溶液を添加した。

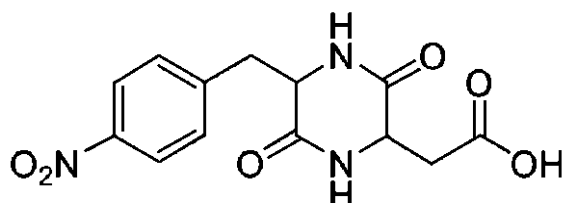
20

【 0 0 5 6 】

次に、前記反応溶液を酢酸エチル 2 0 0 m L で 3 回抽出し、有機層を回収し、当該有機層から溶媒を除去し、得られた固体を減圧下 (約 1 ~ 1 0 k P a) で 1 0 0 の温度で乾燥させることにより、式 (I) :

【 0 0 5 7 】

【 化 7 】



(I)

30

【 0 0 5 8 】

で表わされる 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) 1 . 1 1 g (3 . 6 1 m o l) を得た (収率 : 7 3 %) 。

【 0 0 5 9 】

前記で得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) の ¹H - N M R を図 3 に示す。また、前記で得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを図 4 に示す。

40

【 0 0 6 0 】

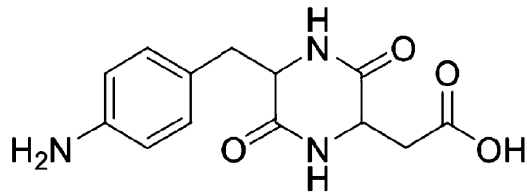
実施例 3 [3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) の調製]

実施例 2 と同様にして得られた 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (N A D K P) 0 . 5 0 g (1 . 6 3 m m o l) を蒸留水 2 0 m L に溶解させ、得られた水溶液に 5 % パラジウム - 活性炭素 0 . 1 1 g を添加し、水素気流下で 5 0 の温度で 6 時間攪拌することにより、反応を行なった。反応終了後、得られた反応溶液を濾過し、得られた濾液に含まれている溶媒を除去し、減圧下 (約 1 ~ 1 0 k P a) で 1 0 0 の温度で乾燥させることにより、式 (II) :

【 0 0 6 1 】

50

【化 8】



(II)

【0062】

で表わされる 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) 0 . 4 0 g (1 . 4 4 m o l) を得た (収率 : 8 8 %) 。 10

【0063】

前記で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) の ^1H - NMR を図 5 に示す。また、前記で得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) のフーリエ変換赤外分光 (F T - I R) スペクトルを図 6 に示す。

【0064】

実施例 4 [ポリアミド A の調製]

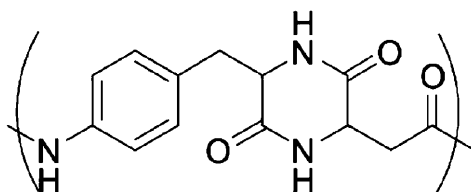
実施例 2 と同様にして得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) 5 5 . 0 m g (0 . 2 m m o l) 、 亜リン酸トリフェニル 4 0 μL (0 . 1 5 m m o l) およびピリジン 5 0 μL (0 . 6 m m o l) を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 0 0 μL に添加し、窒素気流下で溶解させ、得られた溶液を 1 0 0 の温度で 4 8 時間加熱することによって反応させた。反応終了後、得られた反応溶液をアセトン中に滴下し、析出した固体を回収し、減圧下 (約 1 ~ 1 0 k P a) で 1 0 0 の温度で乾燥させることにより、ポリアミド A を得た。 20

【0065】

前記で得られたポリアミド A の ^1H - NMR を図 7 に示す。また、前記で得られたポリアミド A のゲルパーミエーションクロマトグラフィー (G P C) のチャートを図 8 に示す。これらの結果から、前記で得られたポリアミド A は、式 (III) : 30

【0066】

【化 9】



(III)

【0067】

で表わされる繰返し単位を有する 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) ホモポリマーであり、数平均分子量 (M_n) が 1 6 4 0 0 であり、重量平均分子量 (M_w) が 1 9 3 0 0 であり、分子量分散度 (M_w / M_n) が 1 . 1 8 であることが確認された。 40

【0068】

実施例 5 [ポリアミド B の調製]

実施例 2 と同様にして得られた 3 - (4 - アミノベンジル) - 2 , 5 - ジケトピペラジン - 6 - 酢酸 (A A D K P) 2 7 . 7 m g (0 . 1 m m o l) 、 L - フェニルアラニン 1 6 . 5 m g (0 . 1 m m o l) 、 亜リン酸トリフェニル 4 0 μL (0 . 1 5 m m o l) およびピリジン 5 0 μL (0 . 6 m m o l) を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 0 0 μL に添 50

加し、窒素気流下で溶解させ、得られた溶液を100の温度で48時間加熱することによって反応させた。反応終了後、得られた反応溶液をアセトン中に滴下し、析出した固体を回収し、減圧下(約1~10kPa)で100の温度で乾燥させることにより、ポリアミドBを得た。

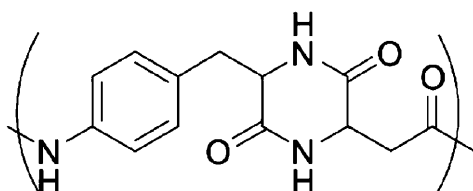
【0069】

前記で得られたポリアミドBの¹H-NMRを図9に示す。また、前記で得られたポリアミドBのゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)のチャートを図10に示す。これらの結果から、前記で得られたポリアミドBは、式(III)：

【0070】

【化10】

10



(III)

【0071】

で表わされる単位を含む繰返し単位を有する3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)-L-フェニルアラニンコポリマーであり、数平均分子量(Mn)が13600であり、重量平均分子量(Mw)が17600であり、分子量分散度(Mw/Mn)が1.29であることが確認された。

20

【0072】

実施例6〔ポリアミドCの調製〕

実施例2と同様にして得られた3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)27.7mg(0.1mmol)、コハク酸11.8mg(0.1mmol)、エチレンジアミン6μL(0.1mmol)、亜リン酸トリフェニル40μL(0.15mmol)およびピリジン50μL(0.6mmol)をN-メチル-2-ピロリドン100μLに添加し、窒素気流下で溶解させ、得られた溶液を100の温度で48時間加熱することによって反応させた。反応終了後、得られた反応溶液をアセトン中に滴下し、析出した固体を回収し、減圧下(約1~10kPa)で100の温度で乾燥させることにより、ポリアミドCを得た。

30

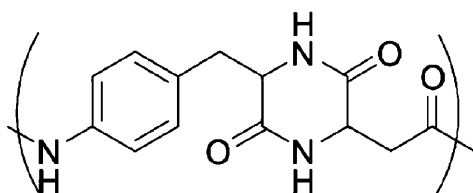
【0073】

前記で得られたポリアミドCの¹H-NMRを図11に示す。また、前記で得られたポリアミドCのゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)のチャートを図12に示す。これらの結果から、前記で得られたポリアミドCは、式(III)：

【0074】

【化11】

40



(III)

【0075】

で表わされる単位を含む繰返し単位を有する3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-コハク酸-エチレンジアミンコポリマーであり、数平均分子量(Mn

50

)が13600であり、重量平均分子量(Mw)が15900であり、分子量分散度(Mw/Mn)が1.17であることが確認された。

【0076】

実施例7〔ポリアミドDの調製〕

実施例2と同様にして得られた3-(4-アミノベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸(AADKP)27.7mg(0.1mmol)およびコハク酸無水物10.0mg(0.01mmol)をN-メチル-2-ピロリドン100 μ Lに溶解させ、得られた溶液に超音波を3時間かけることにより、反応させた。反応終了後、得られた反応溶液をアセトン中に滴下し、析出した固体を回収し、減圧下(約1~10kPa)で100の温度で乾燥させることにより、ポリアミドDを得た。

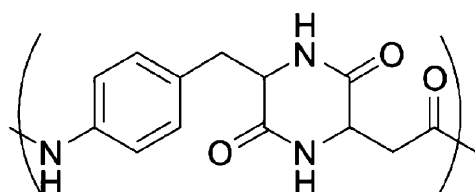
10

【0077】

前記で得られたポリアミドDの¹H-NMRを図13に示す。また、前記で得られたポリアミドDのゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)のチャートを図14に示す。これらの結果から、前記で得られたポリアミドDは、式(III):

【0078】

【化12】



(III)

20

【0079】

で表わされる単位を含む繰返し単位を有する(3-(4-(N-コハクアミノ)ベンジル)-2,5-ジケトピペラジン-6-酢酸ポリマーであり、数平均分子量(Mn)が14600であり、重量平均分子量(Mw)が19800であり、分子量分散度(Mw/Mn)が1.36であることが確認された。

【0080】

30

実験例1

実施例4で得られたポリアミドA10mgおよび表1に示す各種溶媒1mLを混合し、室温下で攪拌することにより、混合物を得た。前記で得られた混合物を用いてポリアミドの溶解性を目視にて調べ、以下の評価基準に基づいて溶解性を評価した。

【0081】

〔評価基準〕

：室温下で約16時間放置したときにポリアミドが溶解している。

○：室温下で約16時間放置したときにポリアミドが溶解していなかったが、混合物を80に加熱することにより、ポリアミドが容易に溶解する。

×：混合物を80に加熱してもポリアミドが溶解しない。

40

【0082】

【表 1】

実験番号	溶媒の種類	溶解性
1	水	◎
2	食塩水	◎
3	濃塩酸	◎
4	水酸化ナトリウム水溶液	◎
5	酢酸ジメチル	◎
6	ジメチルスルホキシド	◎
7	ジメチルホルムアミド	◎
8	N-メチル-2-ピロリドン	◎
9	メタノール	◎
10	エタノール	○
11	エチルアセトン	○
12	ジオキサン	○
13	クロロホルム	×
14	ジクロロメタン	×
15	テトラヒドロフラン	×
16	シリコーン油	×
17	アセトン	×
18	ベンゼン	×
19	トルエン	×
20	n-ヘキサン	×
21	植物油	×

10

20

30

【0083】

表 1 に示された結果から、本発明のポリアミドは、水または水性溶媒に容易に溶解することから、良溶媒としてこれらの溶媒を用い、当該溶媒に溶解させて得られた溶液をキャストリングなどの方法によってフィルムなどの所定形状に容易に成形することができる。また、本発明のポリアミドは、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系有機溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどの有機塩素系溶媒、n-ヘキサン、アセトン、テトラヒドロフランなどの有機溶媒に対して不溶であることから、これらの不溶性有機溶媒（貧溶媒）に対する耐溶媒性に優れているので、当該不溶性有機溶媒と接触して使用される用途に用いることができるものと考えられる。

40

【0084】

実験例 2

前記で得られたポリアミド A ~ D の耐熱性を以下の方法に基づいて調べた。その結果を図 15 に示す。図 15 において、(a) はポリアミド A の熱重量分析の結果を示すグラフ、(b) はポリアミド B の熱重量分析の結果を示すグラフ、(c) はポリアミド C の熱重量分析の結果を示すグラフ、(d) はポリアミド D の熱重量分析の結果を示すグラフである。

【0085】

図 15 に示された結果から、ポリアミド A ~ D は、いずれも、約 250 以上の耐熱性を有しており、それらのなかでもポリアミド A は、約 300 以上の耐熱性を有することがわかる。

50

【0086】

〔ポリアミドの耐熱性の測定方法〕

ポリアミドの耐熱性は、示差熱 - 熱重量同時測定装置〔(株)日立製作所製、品番：STA7200〕、サンプル5mgおよびプラチナパンを用い、窒素雰囲気下（窒素ガス流量：200mL/min）でリファレンスをブランク（サンプルなし）とし、測定前に25から200まで昇温速度20/minで加熱し、200で20分間保持した後、200から25まで降温速度20/minで冷却し、25で20分間保持し、その間に熱重量分析を行なった。

【0087】

実験例3

前記で得られたポリアミドAを溶媒中に室温下では分散させることにより、分散体を得た。前記で得られた分散体をシリンジに取り、その約5mLをガラスプレート上に滴下して室温下で乾燥させた。得られた乾燥物の電子顕微鏡写真を図16に示す。

【0088】

図16において、(a)は溶媒として水を用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(b)は溶媒としてクロロホルムを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(c)は溶媒としてトルエンを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真、(d)は溶媒としてアセトンを用いたときの乾燥物の電子顕微鏡写真である。

【0089】

また、前記で得られたポリアミドAを室温下でアセトン中に分散させ、得られた分散体にトルエンを添加してポリアミドAを分散させた後、得られた分散体にさらにアセトンを添加してポリアミドAを分散させることにより、分散体を得た。前記で得られた分散体をシリンジに取り、その約5mLをガラスプレート上に滴下して室温下で乾燥させた。得られた乾燥物の電子顕微鏡写真を図17の電子顕微鏡写真に示す。

【0090】

図16および図17に示された結果から、本発明のポリアミドを用い、貧溶媒の有機溶媒の種類を変更することにより、球状をはじめ、異方形、不定形などの種々の形状を有するポリアミド粒子を容易に調製することができることがわかる。

【産業上の利用可能性】

【0091】

本発明のポリアミドは、主鎖にペプチド結合2個を有することから、強い水素結合性を有するので、例えば、機械的強度、透明性、屈折率などを改良する目的で使用される高分子添加剤として使用することが期待される。

【0092】

また、分散媒として使用される有機溶媒の種類を変更することにより、本発明のポリアミドの粒子形態を適宜制御することができ、薬物輸送用粒子に適した球状粒子を調製することができることから、例えば、ドラッグデリバリーシステムに使用されるマイクロカプセルなどの生体用材料、高密度充填剤などの用途に使用することが期待される。

【0093】

さらに、本発明のポリアミドは、水や水性溶媒などに対する溶解性に優れているので成形型を用いて所定形状に容易に成形することができるとともに、耐熱性にも優れているので、例えば、既存のポリアミドの代替ポリマーなどとして使用することが期待されるものである。

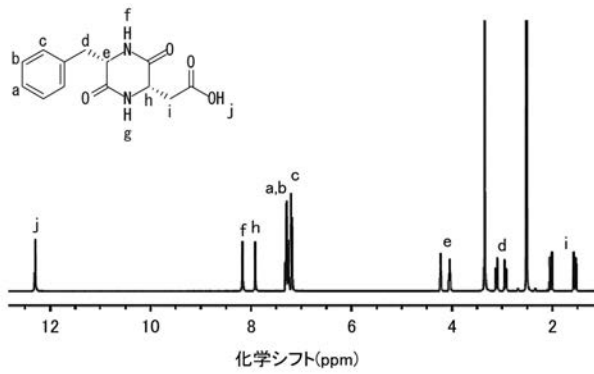
10

20

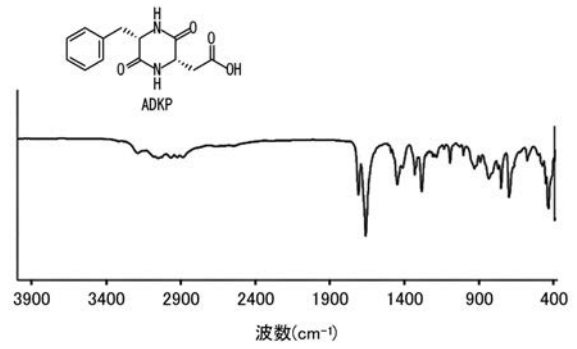
30

40

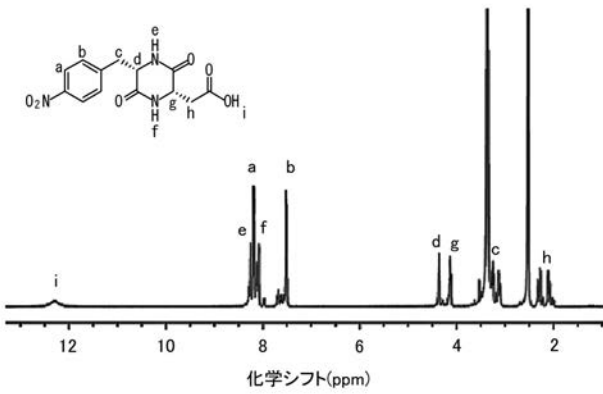
【 図 1 】



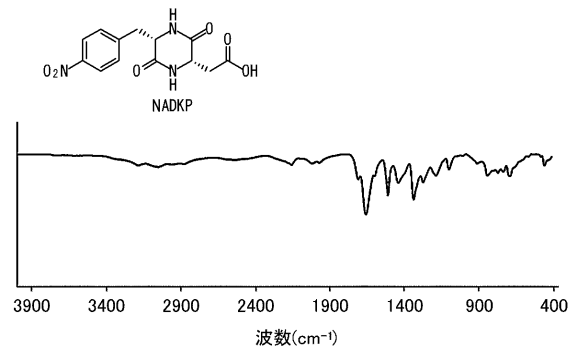
【 図 2 】



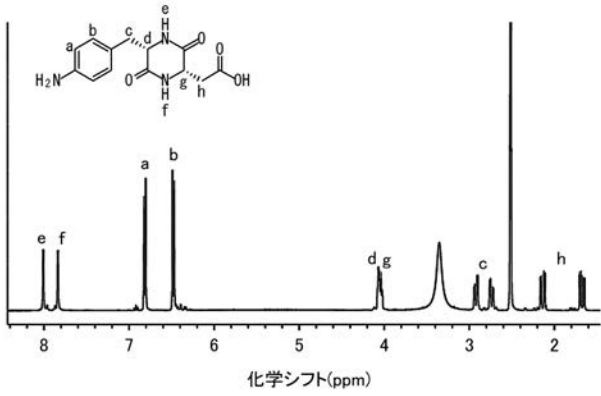
【 図 3 】



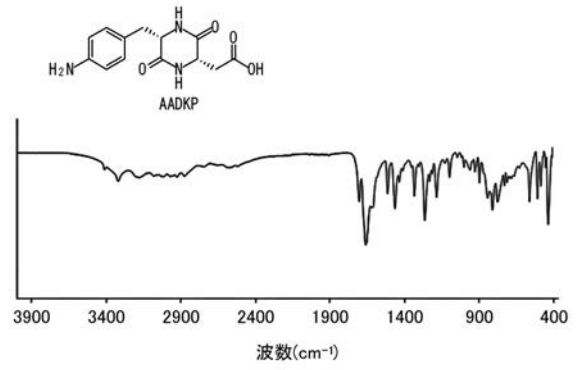
【 図 4 】



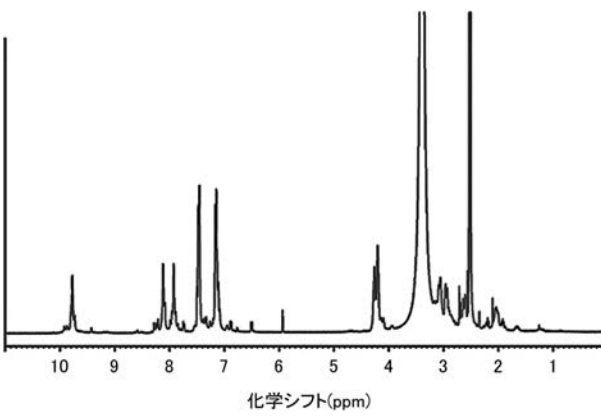
【 図 5 】



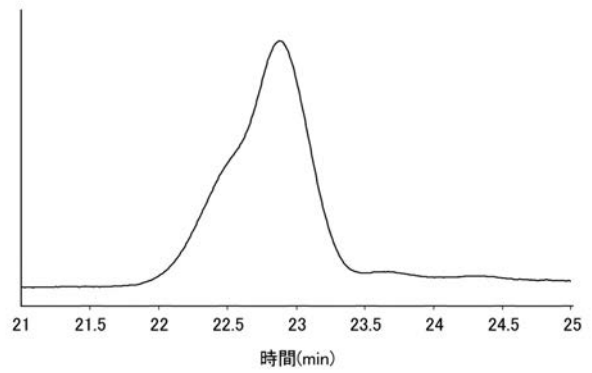
【 図 6 】



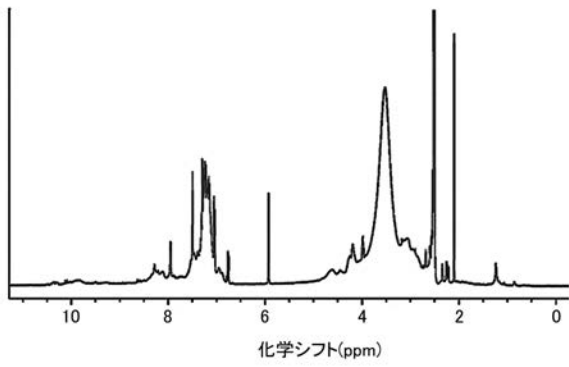
【 図 7 】



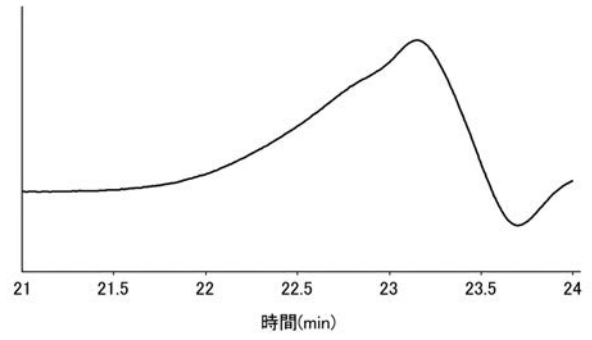
【 図 8 】



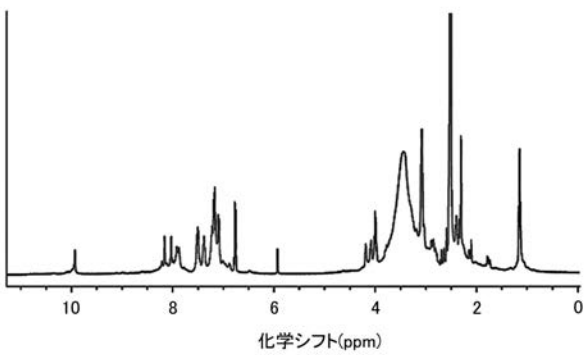
【 図 9 】



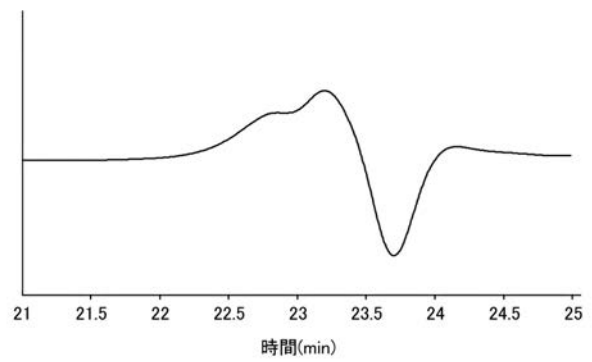
【 図 1 0 】



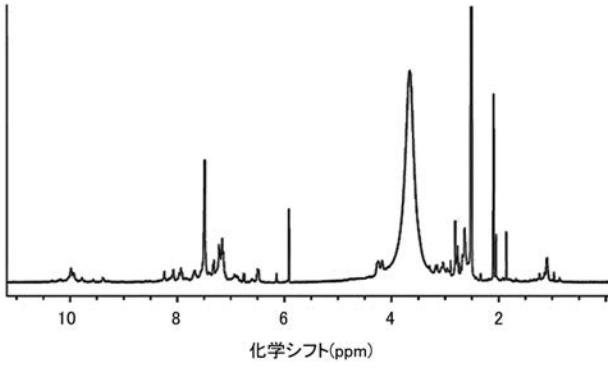
【 図 1 1 】



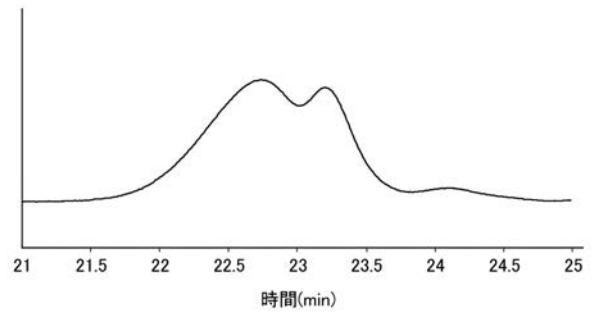
【 図 1 2 】



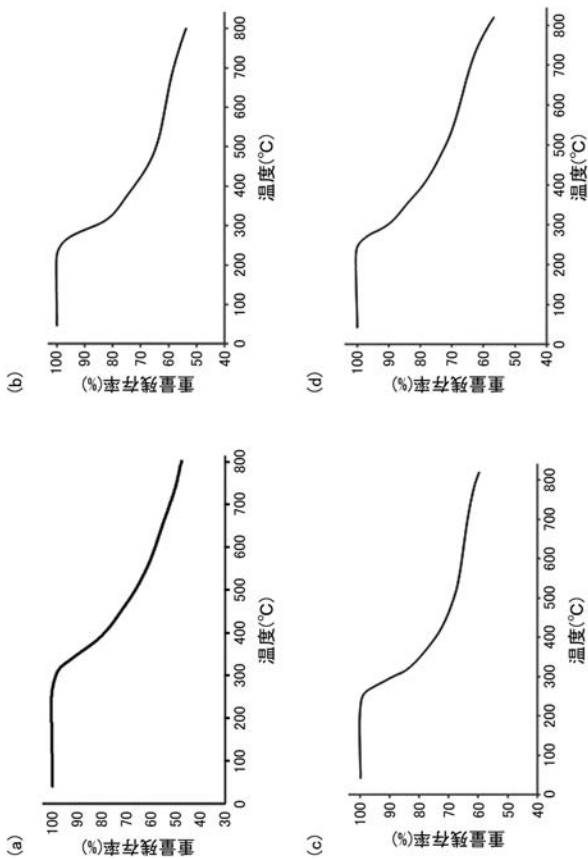
【 図 1 3 】



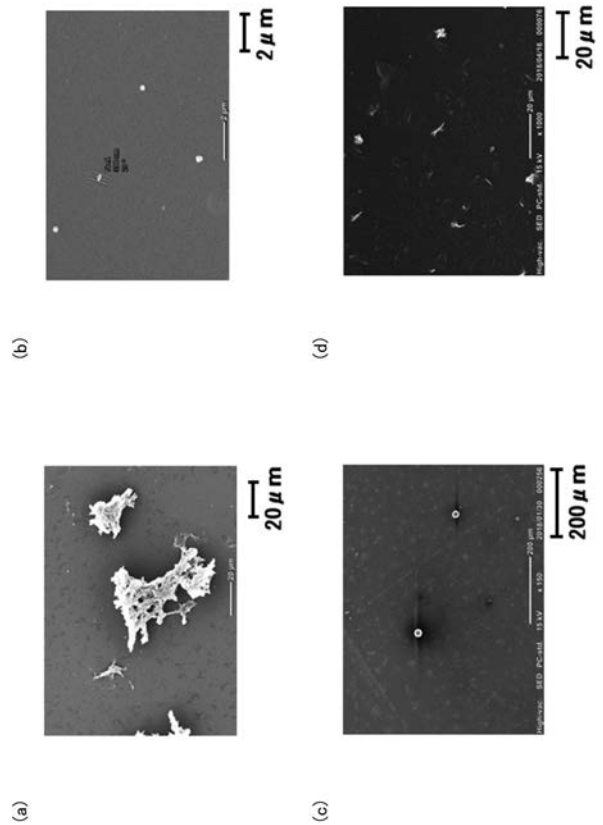
【 図 1 4 】



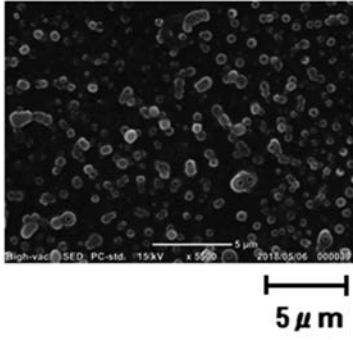
【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 17 】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4J001 DA01 DB01 DB04 DC14 DC25 EA26 EA34 EB06 EC05 EE65D
EE76D FA03 FB03 FC03 GA13 JB01 JB03 JB18 JB34