

固定状態におけるらせん構造制御を基軸とした 新形態スイッチングキラル固定相の開発

Development of the epochal “switching chiral stationary phases” based on the helicity control in the solid states

金沢大学理工研究域物質化学系 助教 井改 知幸

Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Tomoyuki Ikai

1. はじめに

生体は光学活性化合物の集合体であるため、鏡像異性体に対して異なる生理活性を示す。特に、キラルな医薬品の場合、鏡像異性体の一方が本来の薬理作用を示し、もう一方が副作用・競合阻害などを引き起こす例が少なくない。したがって、医薬・農薬・食品などのキラルな生理活性化合物を扱う分野においては、“高純度の光学活性化合物を効率的に取得する手段”が必要不可欠となる。この手段の一つである“高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による光学分割”は、大量分取・微量分析の両方に利用可能な方法として発展してきており、様々なHPLC用キラル固定相が報告されている。これまでに、セルロースやアミロース等の“多糖”を適切に化学修飾した誘導体が優れた光学分割能を発現するキラル固定相になることが見いだされている^[1]。

キラル固定相を用いた光学分割では、先に溶出する異性体が高い光学純度を示す。このため、純粋な光学活性化合物を効率的に取得するには、望みの鏡像異性体が先に溶出するような分離条件を選択する必要がある。溶出順序を調節する最も確実な手段として、キラリティーだけが異なる2種類の固定相を使い分ける方法が挙げられる。しかし、申請者がこれまで扱ってきた多糖系キラル固定相のように、“天然に一方の鏡像異性体しか存在しない化合物”をキラル源に用いる場合、逆のキラリティーを有する固定相を創製することは不可能である。

一方、ポリアセチレンは代表的な動的らせん

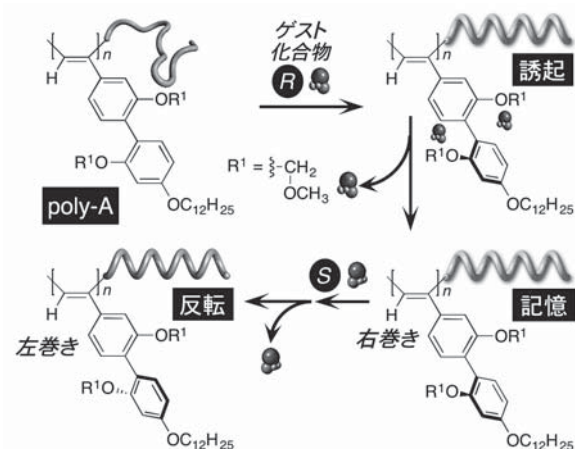


Figure 1. Helicity control of poly-A.

高分子であり^[2]、「側鎖に導入した官能基」と「光学活性なゲスト化合物」との相互作用により、一方向巻きらせん構造を自在に誘起できることが見出されている^[3]。また、これらの高分子は、ゲスト分子のキラリティーを反映した特徴的な誘起円二色性（CD）を発現することから、キラリティーセンシング材料として有用であることが報告されている^[4]。

我々は最近、動的軸性キラルな性質を有するビフェニル基をポリアセチレンの側鎖に導入した不斉識別材料 poly-A を開発した (Fig. 1)^[5]。このポリマーは、上述のポリアセチレン誘導体と同様に光学活性ゲスト化合物のキラリティーに応答して、一方向巻きらせん構造を“誘起”できる。興味深いことに、poly-A に誘起された一方向巻きらせん構造は、ゲスト化合物を除去した後でも、ほぼ 100% の効率で“記憶”できるという極めて特異な現象を見出した。さら

に、逆のキラリティーを有するゲスト化合物を加えることで、らせん構造が“反転”することも明らかにしている。

本研究では、ビフェニル基を側鎖に導入したポリアセチレンに潜在する“らせん構造の誘起・記憶・反転能力”を巧みに組み合わせることで、1つのカラムで不斉選択性の反転が可能な新材料“スイッチングキラル固定相”の開発を行った。

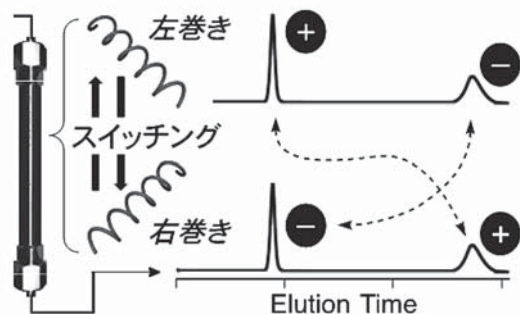


Figure 2. Conceptual diagram of switching chiral stationary phase.

2. 実験方法

Fig. 3のスキームに従って4-クロロレゾルシノールを出発原料に用いた6段階の反応を行うことにより、ビフェニルユニットを有するアセチレンモノマー (A) を合成した。ロジウム触媒を用いてAを重合することで、ポリ(ビフェニルイルアセチレン)誘導体 poly-A の合成を行った。重合反応は定量的に進行し、数平均分子量が50万程度のポリマーを高収率で得ることができた。平均分子量はゲル浸透クロマトグラフィーによりポリスチレン換算で算出した。得られた poly-A を用いて、固体状態におけるらせん構造制御及びスイッチングキラル固定相の調製を行った。らせん構造解析はCDスペクトル測定により行い、キラル固定相の光学分割能はUV吸収および旋光度検出器付HPLCを用いて評価した。

3. 実験結果

3.1 固体状態におけるらせん構造制御

石英ガラス板に作製した poly-A のスピンキャストフィルム上に、poly-A が不溶な光学

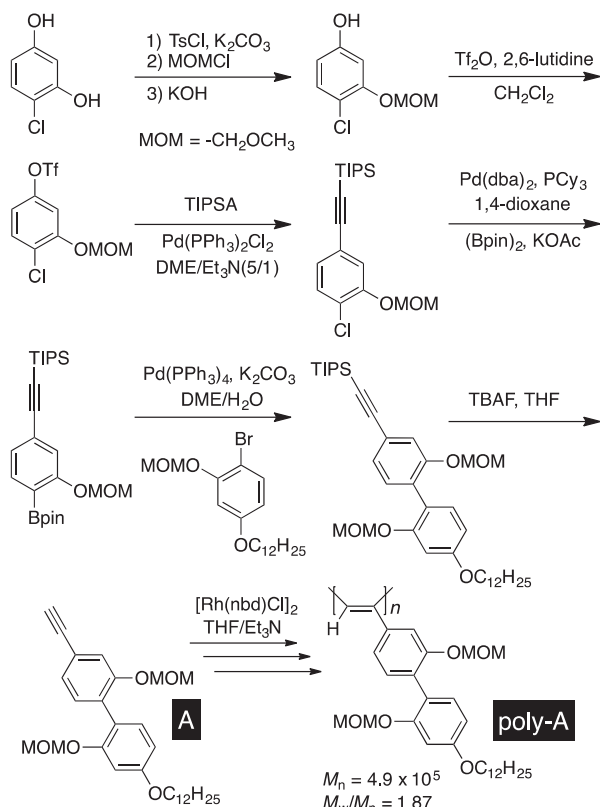


Figure 3. Synthetic scheme of poly-A.

活性アルコール (*R*)-**1** を滴下し、もう一枚の石英ガラス板で挟み込んだ。このように調製した poly-A フィルムの CD スペクトル測定を行ったところ、ポリマー主鎖の吸収領域に一方向巻きのらせん構造形成に基づくと思われる誘起 CD が観測された (Fig. 4)。誘起 CD の強度は経時変化を示し、3時間程度でほぼ一定値に達した。また、逆の絶対配置の (*S*)-**1** を用いた場合には、完全に鏡像関係の CD スペクトルが得られた。CD 強度が飽和値に達したフィルムを MeOH で洗浄して **1** を完全に除去した後、ヘキサンに溶解し CD スペクトルを測定したところ、ポリマー主鎖の吸収領域に明確な CD が観測された。また、そのパターンと強度は過剰量の (*R*)-**1** 存在下、ヘキサン中で誘起される CD とほぼ同じであった。これらの結果から、固体状態でも溶液中と同様に poly-A に一方向巻きのらせん構造が誘起され、自動的に記憶として保持可能であることが明らかになった。

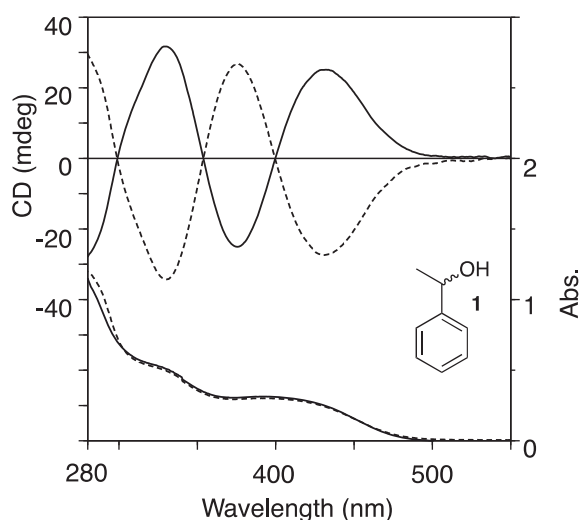


Figure 4. CD and absorption spectra of poly-A film with (*R*)-**1** (dashed line) or (*S*)-**1** (solid line) after 6 h at room temperature (ca. 25 °C).

3.2 スイッチングキラル固定相への応用

Poly-A を担持した大孔径シリカゲル (粒径: 7 μm , 孔径: 100 nm) をスラリー法によりステンレスカラム (25 cm x 0.20 cm (i.d.)) に充填した。シリカゲル表面上の poly-A に一方向巻のらせん構造を誘起するために、カラム内を (*R*)-**1** で満たし、50 °C で 10 分間静置した。その後、カラムをメタノールで置換して光学活性ゲストを除去することでキラル固定相 (CSP-poly-A (*R*)) を調製し、光学分割能の評価を行った。メタノール–水 (75/25, v/v) 混合溶媒を溶離液に用い、ラセミ化合物 **2** の光学分割を試みた。その結果、Fig. 5a に示すように鏡像異性体をほぼ完全に分割可能であり、(+)-体が先に溶出することが分かった (保持係数 (k_1) = 3.66 (+), 分離係数 (α) = 1.10)。

続いて、上述のカラムに先ほどとは逆の絶対配置の光学活性ゲスト (*S*)-**1** を充填し、アニーリングすることで

CSP-poly-A (*S*) を調製した。CSP-poly-A (*S*) を用いて **2** の分割を行った結果を Fig. 5b に示す。カラムを (*S*)-**1** で処理することで、鏡像異性体の溶出順序が逆転し、(-)-体が先に溶出していることが分かる。これらの結果は、「シリカゲル表面における poly-A のらせん構造反

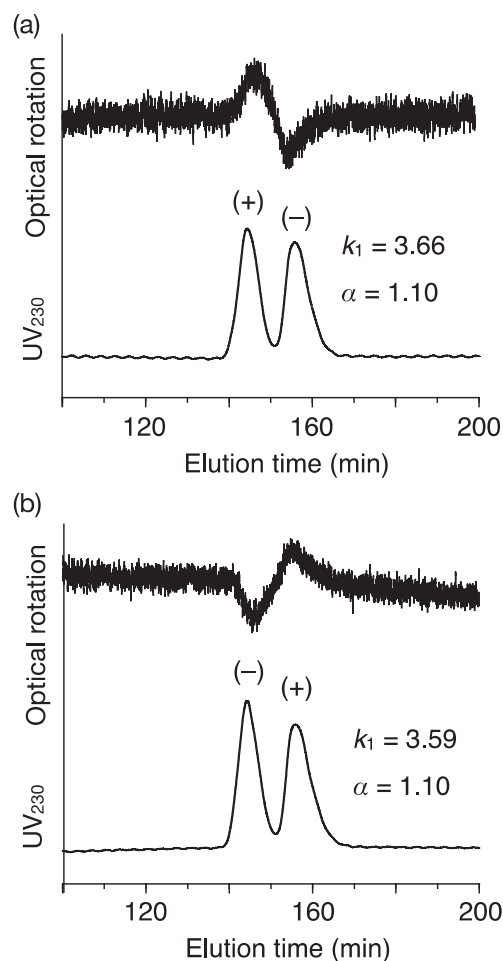
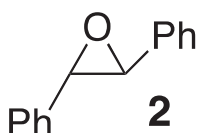


Figure 5. Chromatograms for the resolution of **2** on (a) CSP-poly-A (*R*) and (b) CSP-poly-A (*S*). Column: 25 x 0.20 cm (i.d.). Flow rate: 0.025 mL/min. Eluent: MeOH–H₂O (75:25, v/v). Temperature: 0 °C.

転」に起因して、固定相のキラリティーが切り替わったことを意味している。紛れもなく新材料「スイッチングキラル固定相」の誕生である。

3.3 側鎖構造の最適化

Poly-A は、ヘキサンに可溶であるため上述のキラル固定相は水系溶離液を用いる逆相クロマトグラフィーでしか使用することができない。キラル HPLC で一般的に用いられる順相クロマトグラフィーでも使用できるようにするためには、固定相の耐溶剤性を高めなければならない。また、poly-A はラセミ化合物と積極的に相互作用できる部位を有していないため、極性な官能基をポリマー中に導入することで光

-2- プロパノール (97/3, v/v) 混合溶媒を溶離液に使用した順相クロマトグラフィーで評価を行った。CSP-poly-B (R) は、“水酸基を2つ有する軸不斉化合物 **3-6**”の光学分割が可能であり、中でも水酸基が立体的に込み合った環境にある **4** に対して優れた不斉識別能 ($\alpha = 2.00$) を示すことが明らかとなった。一方、**6** の水酸基の一つをメトキシ基に置換した **7**、二つともメトキシ基に置換した **8** については光学分割することができず ($\alpha = 1.00$)、水酸基数の現象とともに k_1 値が小さくなることが分かった。これらの結果は、poly-B 側鎖に導入したカルバメート基が水素結合を介してラセミ化合物と有効に相互作用していることを示唆している。また、軸不斉を持たないキラル化合物 **9, 10** に対しても、 α 値は小さいながらも不斉識別能を示すことが分かった。

最後に、固定相のらせんキラリティーを切り替えるために CSP-poly-B (R) を (S)-**1** で処理し、CSP-poly-B (S) の調製を行った。得られた固定相で **3-10** の分割を試みた結果、 α 値をほぼ維持したまま溶出順序を逆転できることが分かった。

4. まとめ

本研究により、ビフェニルユニットを側鎖に有するポリアセチレン誘導体のらせん構造を固体状態で自在に制御できることが明らかとなった。さらに、らせん構造の誘起・記憶・反転現象を示す poly-A の特徴を利用して、不斉選択性の反転が可能なる“スイッチングキラル固定相”の開発に成功した。また、側鎖の構造修飾により逆相・順相の両モードで使用可能なスイッチングキラル固定相を調製することができた。側鎖にカルバメート基を導入した poly-B 用いた場合、軸不斉を有する化合物に対して特異的に不斉識別能を示すことを見出した。

光学分割分野に新概念を提供するスイッチングキラル固定相を開発できたことで、「光学活性化合物の取得」、「鏡像異性体の組成分析」を格段に効率化することができる。本材料は、生理活性化合物を扱う分野のみならず、円偏光発

光材料・強誘電性液晶などのキラリティーを有する機能材料開発を大いに活性化できる可能性を秘めている。今後、ポリマー構造を最適化することにより、スイッチングキラル固定相のさらなる高性能化を目指していく。

謝辞

本研究は金沢大学大学院自然科学研究科の下村昂平氏、佐藤公氏、前田勝浩准教授、加納重義教授、名古屋大学大学院物質制御工学専攻の八島栄次教授との共同研究です。また、本研究を援助して頂いた公益財団法人 京都技術科学センターに感謝致します。

参考文献

- [1] Ikai, T.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6077–6101.
- [2] Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211.
- [3] Yashima, E.; Maeda, K.; Okamoto, Y. *Nature* **1999**, *399*, 449–451.
- [4] Yashima, E.; Maeda, K. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3–12.
- [5] Shimomura, K.; Maeda, K.; Ikai, T.; Kanho, S.; Yashima, E. *Polym. Prepr. Jpn.* **2011**, *60*, 2649.

研究成果発表

- 1) 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、シンポジウム モレキュラー・キラリティー アジア 2012 PP-16
- 2) 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、第 61 回高分子学会年次大会 3C13
- 3) Kouhei Shimomura, Katsuhiko Maeda, Tomoyuki Ikai, Shigeyoshi Kanoh, Eiji Yashima, The 24th International Symposium on Chirality (Chirality 2012), P-81, Junw 10–13 (2012).
- 4) Tomoyuki Ikai, Kouhei Shimomura, Katsuhiko Maeda, Shigeyoshi Kanoh,

Eiji Yashima, The 5th Symposium on Molecular Chirality of Chinese Chemical Society & International Chiral Meeting, OP-08, August 1-4 (2012).

- 5) 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、第 61 回高分子討論会 3Pd008
- 6) 佐藤公、井改知幸、前田勝浩、加納重義、平成 24 年度北陸地区高分子若手研究会

P09

- 7) 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、第 61 回高分子学会北陸支部研究発表会 C05
- 8) 井改知幸、第 1 回 革新的キラルマテリアルの創製を目指したキラルナノテクノロジーの研究拠点形成シンポジウム