

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750100

研究課題名(和文) ビフェニル基含有らせん高分子を用いた不斉選択性の反転が可能なキラル固定相の創製

研究課題名(英文) Development of chiral stationary phases capable of switchable enantioseparations based on helical polymers bearing biphenyl pendants

研究代表者

井改 知幸 (Ikai, Tomoyuki)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：90402495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、らせん構造の反転現象を利用して、キラルカラムの不斉選択性を切換え可能なキラル固定相の開発を行った。ビフェニルユニットを側鎖に導入したポリアセチレン誘導体のらせん構造を固体状態で制御できることを見出した。さらに、らせん構造の誘起・記憶・反転現象を利用して、不斉選択性を切り替え可能なキラル固定相の開発に成功した。水素結合を介してラセミ化合物と積極的に相互作用可能なエステル基やカルバメート基を側鎖に導入することで、キラルな金属錯体や軸不斉化合物を光学分割できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed poly(biphenylacetylene)s, which have a dynamic axial chirality and forms a preferred-handed helical conformation upon complexation with optically active compounds. The induced macromolecular helicity and axial chirality are memorized automatically and, further, are switchable in the solid state. This remarkable feature allowed us to develop a chiral packing material for the separation of enantiomers in which the elution order, or enantioselectivity, can be switched at will. In addition, we have synthesized poly(biphenylacetylene)s bearing ester and carbamate groups as an interaction site and found that these polymers exhibited a high enantioselectivities against racemates, such as chiral metal complexes and axially chiral compounds.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：光学分割 機能性高分子 ポリアセチレン 不斉選択性 高次構造制御

1. 研究開始当初の背景

生体は光学活性物質の集合体であり、鏡像異性体に対して異なる生理活性を示す。したがって、医薬・農薬・食品・香料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。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・微量分析の両方の目的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。

一方、ポリアセチレンは代表的な動的らせん高分子であり、「側鎖に導入した官能基」と「光学活性ゲスト化合物」との非共有結合的な相互作用により、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。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(Figure 1)。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、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、ほぼ完全に“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、溶液中でらせん構造が“反転”することも明らかにしている。

2. 研究の目的

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”を組み合わせることで、1つのカラムで不斉選択性を切換え可能なキラル固定相用の新材料開発を行った。

3. 研究の方法

出発原料に 4-クロロレゾルシノールを用いた六段階の反応を行うことで、ビフェニルユニットを導入した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 の重合を行うことで、数平均分子量が 50 万程度のポリ(ビフェニルイルアセチレン)誘導体 poly-a を合成した。得られた poly-a を用い、「固体状態でのらせん構造制御」及び「キラル固定相の調製」を行った。らせん構造解析は円二色性(CD)スペクトル測定により、キラル固定相の不斉識別能は吸収および旋光度検出器付 HPLC を用いて評価した。

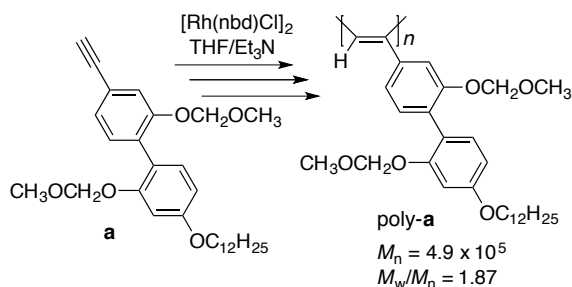


Figure 1. Synthesis of poly-a.

4. 研究成果

(1) 石英板上に作製した poly-a のスピンキャストフィルムに、光学活性アルコール(R)-1を滴下し、もう一枚の石英板で挟み込んだ。このように調製した poly-a フィルムの CD スペクトルを測定したところ、ポリマー主鎖の吸収領域に一方向巻きらせん構造の形成に基づくと思われる誘起 CD が観測された(Figure 2)。誘起 CD 強度は時間と共に増大し、3 時間程度で飽和値に達した。また、逆の絶対配置の(S)-1 を用いた場合には、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、1 を完全に除去した後、ヘキサンに溶解させ 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)-または(S)-1 存在下、ヘキサン中で誘起される値とほぼ同強度であった。これらの結果は、固体状態においても溶液中と同様に一方向巻き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を示している。

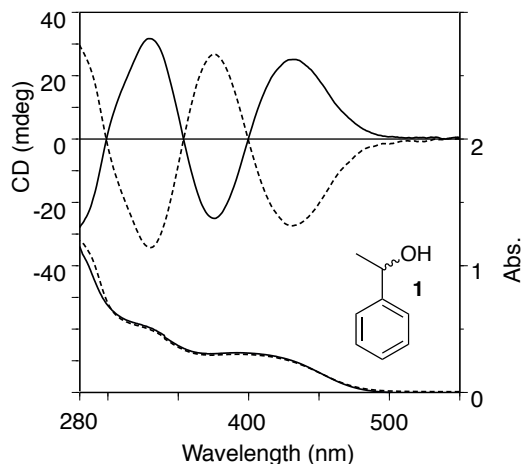
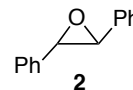


Figure 2. CD and absorption spectra of poly-a film with (R)-1 (solid line) or (S)-1 (dashed line) after 6 h at room temperature (ca. 25 °C).

(2) Poly-a を担持したシリカゲルをステンレスカラムに充填し、カラム内を(R)-1で処理することでキラル固定相を調製し、ラセミ化合物 2 に体する不斉識別能を評価した。その結果、鏡像異性体をほぼ完全に分割可能であり、(+)-(R,R)-体が先に溶出することが分かった(Figure 3a)。続いて、上述のカラムを先ほどの対掌体(S)-1で処理し、再度 2 の分割を行った結果、鏡像異性体の溶出順序が逆転し、(-)-(S,S)-体が先に溶出することが分かった(Figure 3b)。以上のように、らせん構造の誘起・記憶・反転現象を利用して、不斉選択性の自在な切換えを可能にした HPLC 用キラル固定相の開発に世界で初めて成功した。



(3) Poly-a は、ヘキサンに可溶であるため上述

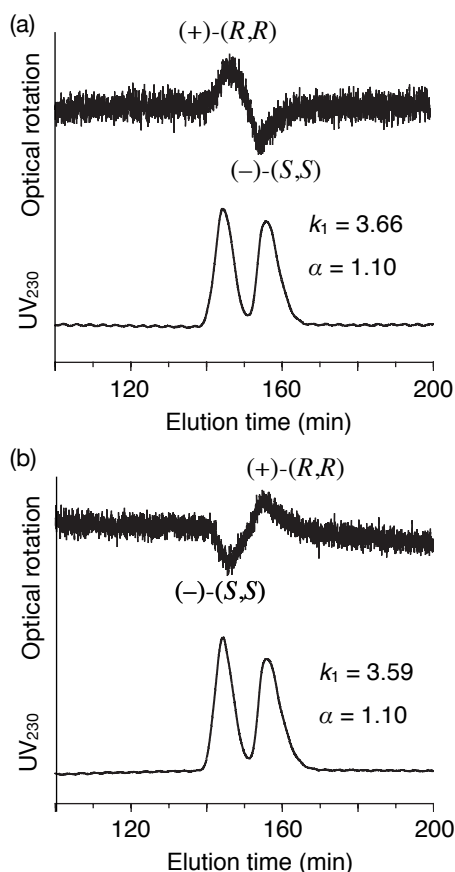


Figure 3. Chromatograms for the resolution of **2** on (a) poly-a-based CSP induced by (*R*)-**1** and (b) poly-a-based CSP induced by (*S*)-**1**. Column: 25 x 0.20 cm (i.d.). Flow rate: 0.025 mL/min. Eluent: MeOH-H₂O (75:25, v/v). Temperature: 0 °C.

のキラル固定相は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。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、ヘキサンに対する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学分割能の向上が期待できる。そこで、ポリ(ビフェニルイリルアセチレン)型キラル固定相の高性能化を目指して、ビフェニル側鎖の4'位にエステル基やカルバメート基を導入した poly-b-poly-d を新たに合成し、光学分割材料への応用について検討を行った。

Poly-a と同様の方法で合成した

poly-b-poly-d はいずれもヘキサンに不溶であることが分かった。光学活性アルコール (*S*)-**1** 及び(*R*)-**1** 存在下、poly-b の CD スペクトル測定をトルエン中で行ったところ、ポリマー主鎖の共役二重結合領域に一方向巻きに片寄せらせん構造に由来する誘起 CD が観測された。また、光学活性アルコールを除去した後も、誘起 CD の強度はほとんど低下しなかった。Poly-c 及び poly-d においても同様の結果が見られたことから、ビフェニル基の4'位に極性官能基を導入しても、poly-a と同様に一方向巻きらせん構造の誘起・記憶が可能であることが分かった。

(4) 光学活性アルコール(*R*)-**1** を使用して一方向巻きらせん構造を記憶した poly-b-poly-d をキラル固定相に用いて、ラセミ化合物 **3-13** に対する光学分割能の評価を行った (Table 1)。この際、側鎖の極性官能基がラセミ化合物と有効に相互作用するように、順相系溶離液としてヘキサン-2-プロパノール(97/3, v/v)混合溶媒を用いて評価を行った。Table 中の値は保持係数(k_f)及び分離係数(α)であり、括弧内の符号は先に溶出したエナンチオマーの旋光性を示している。エステル基を導入した poly-b では、6 種類のラセミ体の光学分割が可能であった。特に、**11-13** のような「キラルな金属錯体」に対して α 値が 1.2 程度と良好な光学分割能を示した。一方、poly-b とはエステル結合の向きが異なる poly-c を用いたところ、poly-b では分割できなかった **5** 及び **9** に対して不斉識別能を発現したが、「金属錯体や軸不斉化合物」に対する光学分割能が著しく低下することが分かった。カルバメート基を有する poly-d では、「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 **3** 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。また、**6** の水酸基の一つをメトキシ基に置換した **7** 及び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、さらに水酸基

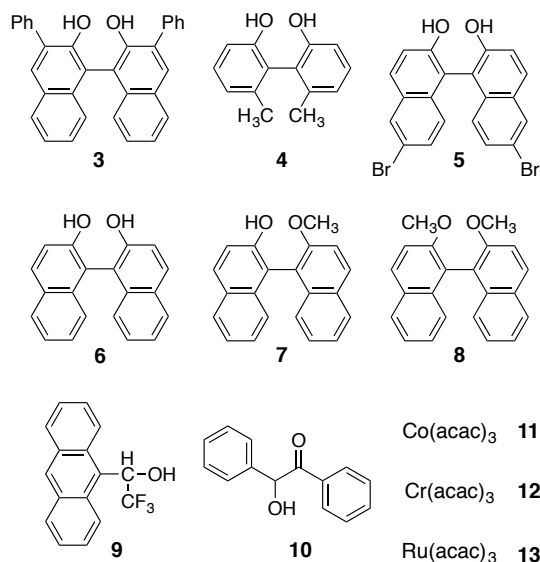
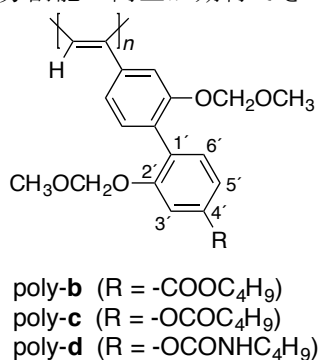


Table 1. Resolution results of racemates **3–13** on poly-**b**–poly-**d**-based CSPs

数の減少と共に k_1 値が小さくなることが分かった。この結果は、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。

らせん構造の誘起・記憶現象を利用して調製した上記ポリ(ビフェニルアセチレン)系 CSP は、側鎖に光学活性基を有していないため、ポリマー主鎖が形成する一方向巻きのらせん構造に沿って規則的に配列した側鎖のカルバメート基やエステル基が形成する不斉空間が光学分割能の発現に重要な役割を果たしているものと考えられる。

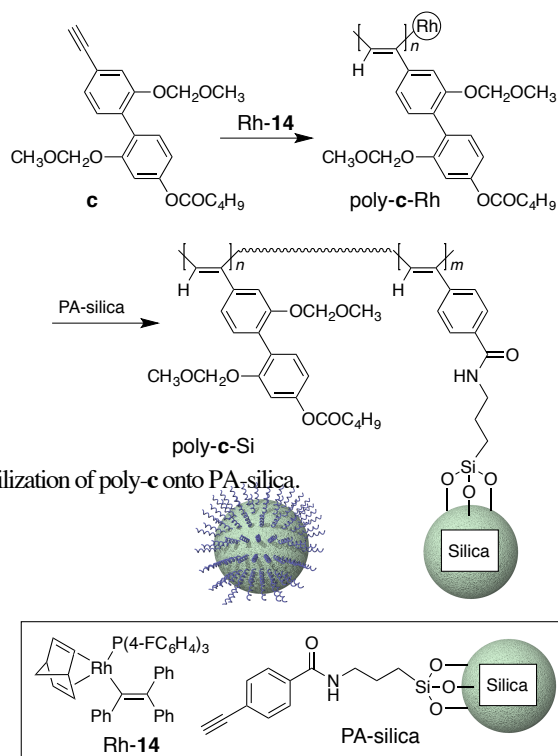
	poly- b		poly- c		poly- d	
	k_1	α	k_1	α	k_1	α
3	6.80 (-)	1.08	4.13 (-)	1.28	3.09 (-)	1.20
4	1.04 (+)	1.0	1.04	1.0	1.79 (-)	1.11
5	8.34	1.0	5.72 (-)	1.19	11.7 (-)	1.08
6	4.50 (-)	1.15	3.83	1.0	6.46 (-)	1.13
7	2.61	1.07	2.73	1.0	3.55	1.0
8	1.02	1.0	1.34	1.0	1.15	1.0
9	1.95	1.0	2.23 (+)	1.08	5.87	1.0
10	1.09	1.0	0.67	1.0	3.54 (+)	~1
11	1.21 (-)	1.18	1.49	1.0	4.30 (+)	~1
12	1.01 (-)	1.28	1.28	1.0	8.14	1.0
13	1.41	1.31	1.81	1.0	—	—

Column: 25 x 0.20 (i.d.) cm; Eluent: hexane–2-propanol (97:3, v/v); Flow rate: 0.2 ml/min. The signs in parentheses represent the optical rotation of the first-eluted enantiomers.

(5) Rh-**14** を用いたアセチレンの重合はリビング的に進行することが知られている。Rh-**14** を用いて **c** の重合を開始し ($[c]/[Rh-14]=600$)、定量的にモノマーが消費された後、フェニルアセチレンユニットを導入したシリカゲル(PA-silica)を加えることで、ポリアセチレン末端をシリカゲルに固定化した poly-**c**-Si を調製した(Figure 4)。熱重量分析の結果から、シリカゲル表面に poly-**c** 成分が 6% 固定化できていることが確認された。

Poly-**c**-Si 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、カラム内を(R)-**1** で満たし、60 °C で3時間静置した。その後、カラムをメタノールで置換して(R)-**1** を除去することでキラル固定相を調製し、光学分割能の評価を行った。前項②と同条件でラセミ化合物 **3** に対する不斉識別能を調べたところ、 α 値は 1.14 であった。従来のコーティング型充填剤 ($\alpha=1.28$) と比較して、光学分割能が大きく低下していることから、本固定化法では一方向巻きらせん構造を効率的に誘起することが困難であることが示唆さ

れた。今後、より実用的な固定化型充填剤を開発するために、最適な固定化方法を探索する必要がある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Shimomura K., Ikai T., Kanoh S., Yashima E., Maeda K., Switchable Enantioseparation Based on Macromolecular Memory of a Helical Polyacetylene in the Solid State, *Nat. Chem.*, **6**, 429-434 (2014), 査読有
DOI: doi:10.1038/nchem.1916

〔学会発表〕 (計 11 件)

- 井改知幸、石立涼馬、佐藤公、下村昂平、前田勝浩、加納重義、八島栄次、様々な極性基を側鎖に導入したポリ(ビフェニルアセチレン)誘導体の合成と光学分割材料への応用、日本化学会第 94 春季年会(2014)、2014 年 3 月 28 日、名古屋
- 佐藤公、下村昂平、井改知幸、前田勝浩、加納重義、八島栄次、カルバメート基を側鎖に有するポリ(ビフェニルアセチレン)誘導体の合成と光学分割材料への応用、第 62 回高分子討論会、2013 年 9 月 12 日、金沢
- Tomoyuki Ikai, Kouhei Shimomura, Katsuhiko Maeda, Shigeyoshi Kanoh, Eiji Yashima, Helicity Induction in Poly(biphenylacetylene)s and Their Application to Chiral Stationary Phases for HPLC, 3rd International Symposium on

- Chirality, 2013年7月12日、中国、哈爾濱
- ④ 佐藤公、下村昂平、井改知幸、前田勝浩、加納重義、八島栄次、アルキルカルバメート基を側鎖に有するポリ(ビフェニルイルアセチレン)誘導体へのらせん誘起と光学分割材料への応用、第20回記念シンポジウム モレキュラー・キラリティー2013、2013年5月10日、京都
- ⑤ 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、側鎖に動的軸性キラルなビフェニル基を有するポリアセチレン誘導体へのらせん誘起とそのキラリティー識別への応用、日本化学会第93春季年会(2013)、2013年3月23日、草津
- ⑥ 井改知幸、ポリ(ビフェニルイルアセチレン)誘導体を用いた不斉選択性の反転が可能なキラル固定相の開発、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、2013年3月8日、金沢
- ⑦ 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、側鎖にビフェニル基を有するポリアセチレン誘導体へのらせん誘起とその光学分割への応用、第61回高分子学会北陸支部研究発表会、2012年11月17日、福井
- ⑧ 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、側鎖にビフェニル基を有するポリアセチレン誘導体へのらせん誘起と記憶、第61回高分子討論会、2012年9月19日、名古屋
- ⑨ Tomoyuki Ikai, Kouhei Shimomura, Katsuhiko Maeda, Shigeyoshi Kanoh, Eiji Yashima, Helicity Control of Polyacetylene Derivative Bearing Biphenyl Pendants and Its Application to Chiral Stationary Phases for HPLC, The 5th Symposium on Molecular Chirality of Chinese Chemical Society & International Chiral Meeting, 2012年8月3日、中国、長家界
- ⑩ 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、側鎖にビフェニル基を有するポリアセチレン誘導体への固相状態でのキラリティー誘起、第61回高分子学会年次大会、2012年5月29日、横浜
- ⑪ 下村昂平、前田勝浩、井改知幸、加納重義、八島栄次、側鎖に動的キラルユニットを導入したポリアセチレン誘導体へのらせん誘起と記憶、シンポジウム モレキュラー・キラリティー アジア 2012、2012年5月17日、福岡

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：不斉選択性の切り替えが可能なクロマトグラフィー用充填剤

発明者：前田勝浩、井改知幸、下村昂平

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2012-109971

出願年月日：24年5月11日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab5/lab5.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井改 知幸 (IKAI, Tomoyuki)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：90402495