

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410129

研究課題名(和文) 単糖連結型ビフェニル基含有 共役高分子を活用するスイッチングキラル固定相の創成

研究課題名(英文) Chiral stationary phases consisting of p-conjugated polymers bearing glucose-linked biphenyl units: Reversible switching of recognition abilities based on coil-to-helix transition

研究代表者

井改 知幸 (Ikai, Tomoyuki)

金沢大学・物質化学系・准教授

研究者番号：90402495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：天然物エラジタンニンの構造から着想を得て“糖骨格により軸不斉が制御されたビフェニル基含有ジエチニル化合物”を設計し、“相互作用部位を有するジハロゲン化アリール”と重合することで、新規 共役高分子を合成した。得られた高分子の主鎖骨格が、溶液状態のみならず固体状態においても、可逆的にらせん-ランダムコイル転移可能であることを見出した。さらに、当該高分子を高速液体クロマトグラフィー用キラル固定相へ応用したところ、「主鎖コンホメーションの違いを反映して、全く異なる不斉識別能を有するキラル固定相二状態間のカラム内スイッチングが可能であること」を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：An optically active p-conjugated polymer (poly-1) consisting of alternating thieno[3,4-b]thiophene and glucose-linked biphenyl units was synthesized. We found that poly-1 undergoes a conformational transition between random-coil and helix in both solution and the solid state in response to the external solvent environment. Coated-type chiral stationary phases (CSPs) were prepared from both the random-coil and helical poly-1, and the influence of the polymer backbone structure on chiral recognition ability was evaluated. The two CSPs showed complementary resolution abilities. In addition, an immobilized-type CSP with universal solvent durability was also prepared using an alkyne-appended poly-1 analogue and an azide-functionalized silica gel. The resulting CSP displayed repeatable switching of the chiral recognition ability based on a coil-to-helix transition of the polymer backbone by alternate column treatment with common organic solvents, such as chloroform and acetonitrile.

研究分野：機能性高分子

キーワード：共役高分子 スイッチング キラリティー グルコース 高次構造 光学分割 コンホメーション 軸不斉

1. 研究開始当初の背景

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場合が少なくない。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 用キラル固定相が開発されている。

一方、生活基盤の多くを枯渇が懸念される化石資源に依存している現在、バイオマス資源を有効利用し、機能材料としての応用を推進することは、持続的発展可能な社会を実現するために必要不可欠な研究課題となっている。グルコースは、豊富に存在するバイオマス資源というだけでなく、複数の不斉炭素の絶対配置が精密に制御されたキラル資源と捉えることもできる。これまでに、グルコースを構成単糖とする多糖類系ポリマーが優れた不斉認識材料になり得ることが見出されている。しかし、グルコース骨格を機能材料として応用展開する研究は限定的であり、その構造的特徴を活かした新材料開発が望まれる。我々はこれまでに、“グルコース連結型ビフェニルユニット(GLB ユニット)”を主鎖に含有する π 共役高分子が溶媒環境に依存して、らせん-ランダムコイル転移することを見出している。

2. 研究の目的

本研究では“GLB ユニット”及び“チエノチオフェン(TT)ユニット”を含有する新規 π 共役高分子を合成し、TT ユニットの側鎖構造が“キロプティカル特性”および“キラル固定相(CSP)へ応用した際の不斉認識能”に及ぼす影響について詳細に検討した。さらに、「カラム内らせん-ランダムコイル転移に基づく不斉識別能スイッチング」についても検討を行った。

3. 研究の方法

出発原料に 9,10-フェナントレンキノンをを用いた七段階の反応により合成した「GLB ユニット含有ジエチニル化合物 GLB-1」と「ジヨードチエノチオフェン(TT-1)」の菌頭カップリングを行い、数平均分子量が 1 万程度の新規 π 共役高分子 poly-1 を得た(Fig. 1)。得られた poly-1 を用い、「溶液及び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 CD 検出器付 HPLC を用いて評価した。

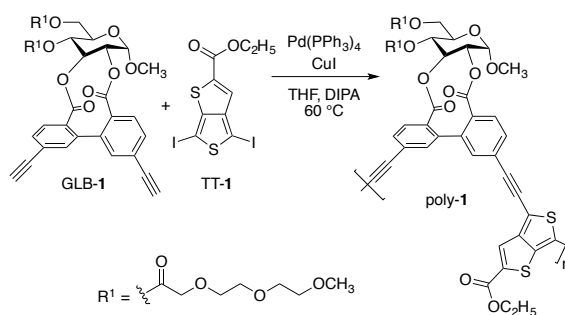


Figure 1. Synthesis of poly-1.

4. 研究成果

(1) GLB-1 と TT-1 の共重合により得られた poly-1 の円二色性 (CD) スペクトルをクロロホルム及びクロロホルム/アセトニトリル混合溶媒中で測定したところ、 π 共役主鎖骨格に由来する吸収領域 (400–550 nm) に明確なコットン効果が観測された (Fig. 2)。また、アセトニトリルの割合を高めるに連れて、吸収スペクトルにおける淡色効果及び CD 強度の著しい増大が見られた。ポリマー濃度を 0.01–1.0 mM の範囲で変化させても CD 及び吸収スペクトルにほとんど変化が見られないことから、溶媒の違いによるスペクトル変化が、ポリマーの会合によるものではなく、一分子内のコンホメーション変化に起因するものと推察される。分子力学計算(Fig. 3)や低分子モデル化合物とのキロプティカル特性の比較に基づき、poly-1 のコンホメーションは、クロロホルム溶液中ではランダムコイル、含アセトニトリル溶液中ではらせん様の高次構造を形成するものと考えられる。

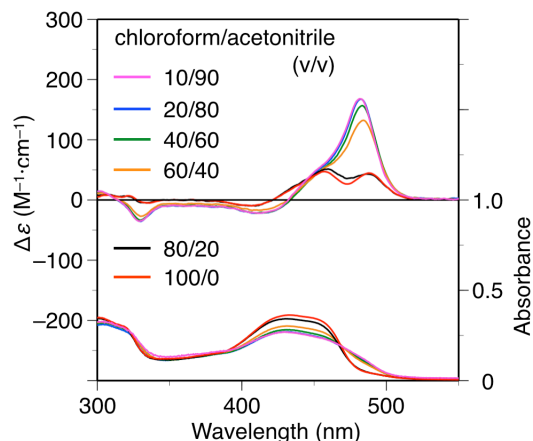


Figure 2. CD and absorption spectra of poly-1 in chloroform/acetonitrile (100/0–10/90, v/v) at 25 °C. [Glucose unit] = 1.0×10^{-4} M.

(2) らせん構造またはランダムコイル構造 (以下、接頭辞として *hel*-または *ran*-を付す) を有する poly-1 からそれぞれキラル固定相を調製し、ラセミ化合物 2-11 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 hexane

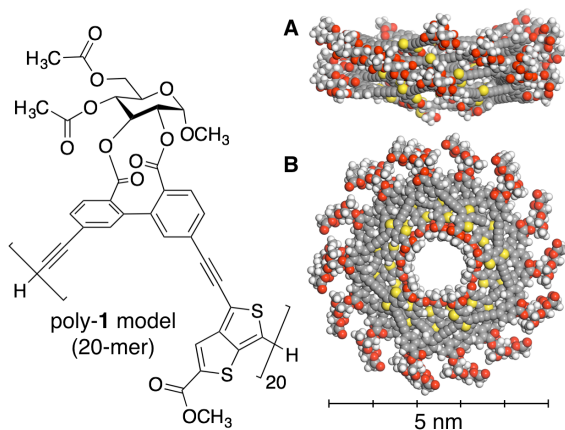
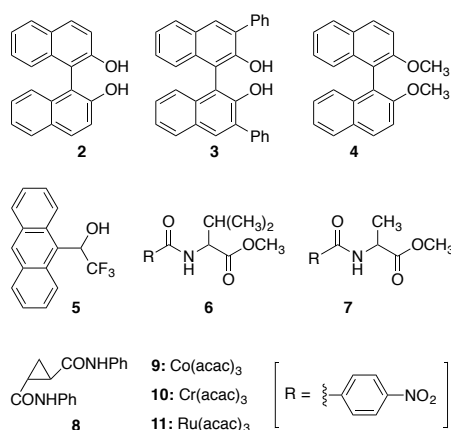


Figure 3. Side view (A) and top view (B) of a possible left-handed helical structure of poly-1 model (20-mer). The structure is shown using the space-filling model.

1/2-propanol (90/10, v/v) 混合溶媒を用いて評価を行った。表中の値は保持係数(k_1)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CD符号(検出波長: 254 nm)を示している。poly-1 がらせん構造を形成する場合(*hel-poly-1*)、七種類のラセミ化合物の光学分割が可能であり、特に、キラルな金属錯体(9-11)に対して、 α 値が1.5を超える良好な不斉識別能を示した。また、対応するランダムコイル構造のポリマー(*ran-poly-1*)は、*hel-poly-1* では分割不可能であった 8 に対して明確な不斉識別能を示すことが分かった。以上の結果から、豊富なバイオマス資源である「グルコース」のキラルITYを巧みに利用することで、主鎖コンホメーションの違いを反映した特徴的な不斉識別能を示すキラル固定相が開発可能であることが明らかとなった。



(3) 上述のキラル固定相はシリカゲル担体上への物理吸着によって調製されているため、不斉識別能のスイッチングをカラム内で行うことで、ポリマーがシリカゲルから剥離し、キラルカラムとしての能力が失われるという問題を有していた。そこで、キラル固定相の耐久性向上を目指し、「架橋部位として側

Table 1 Resolutions of racemates on *ran*- and *hel*-poly-1-coated CSPs

Racemates	<i>ran</i> -poly-1		<i>hel</i> -poly-1	
	k_1	α	k_1	α
2	7.57 (+)	ca. 1	6.87 (+)	1.04
3	17.2 (-)	1.16	12.2 (-)	1.18
4	2.32 (+)	ca. 1	2.36 (-)	ca. 1
5	2.68	1.0	2.62	1.0
6	2.98	1.04	2.83	1.07
7	5.59	1.03	4.77	1.05
8	0.92 (-)	1.12	0.93	1.0
9	0.94 (+)	ca. 1	1.11 (+)	1.56
10	1.09 (-)	ca. 1	1.23 (-)	1.52
11	0.98 (-)	ca. 1	1.90 (-)	1.56

Column: 25 × 0.20 cm (i.d.). Eluent: hexane/2-propanol (90/10, v/v). Flow rate: 0.2 mL min⁻¹. Room temperature. The signs in parentheses represent the Cotton effect signs of the first-eluted enantiomers at 254 nm. The amount of poly-1 coated on silica gel was estimated to be 13 wt% relative to the packing material.

鎖の一部にエチニル基を導入した poly-1H」の、表面修飾シリカゲル上への固定化を試みた。「グルコース連結型ビフェニルユニットを有するジエチニル化合物 GLB-1, GLB-Si 及び TT-1」の菌頭・荻原クロスカップリングを利用した三元共重合を、パラジウム触媒を用いて行った。その後、フッ化カリウムによるシリル基の脱保護処理を行うことで poly-1H を得た(Fig. 4)。さらに、銅触媒を用いたヒュスゲン環化付加反応を利用し、アジド基を表面に修飾したシリカゲル上への poly-1H の固定化を行ったところ(Fig. 5)、シリカゲルに対して 3 wt%相当のポリマーが固定化できることが分かった。

得られたシリカゲルをステンレスカラムに充填後、固定化されたポリマーのコンホメーションをランダムコイル構造に制御するために、カラム内をクロロホルム(溶液中、poly-1 がランダムコイル構造を形成しうる溶媒)で満たし、室温で3日間静置した。このように調製した固定化型キラル固定相の光学分割能を、4種類のラセミ化合物(8-11)を用いて評価した結果を Table 2 にまとめた。Poly-1 のクロロホルム溶液から調製した従来の吸着型の結果と同様に、本固定化型固定相はジアミド化合物 8 のみ光学分割可能であり、金属錯体 9-11 に対して明確な不斉識別能を示さないことが分かった。続いて、コンホメーション変化に伴う不斉識別能のスイッチングについて検討を行った。アセトニトリル(溶液中、poly-1 がらせん構造を形成しうる

溶媒) でカラム内を処理した後(25 °C, 3 日間)、再度、光学分割能の評価を行った。その結果、**8** に対する不斉識別能が低下する一方、キラルな金属錯体 **9-11** の光学分割が可能となり、対応する吸着型固定相の分割挙動と一致することが明らかとなった。以上の結果は、「シリカゲル上に固定化されたポリマーのコンホメーションが、溶媒環境の違いに応答してらせん-ランダムコイル転移可能であること」及び、「汎用有機溶媒でカラム内を処理するだけで、全く異なる不斉識別能を有するキラル固定相二状態間のスイッチングが可能であること」を明確に示している。さらに、本カラムを再度クロロホルムで処理することで、初期状態の能力に戻せることも確認している。らせんコンホメーション状態の固定化型固定相の光学分割能が吸着型と比べて低下した要因として、架橋構造を導入することで主鎖の運動性が低下し、らせん構造を効率的に誘起できなかつたことが考えられる。「固定化条件」及び「カラム内でらせん構造を誘起する条件」を精査することで、光学分割能がさらに向上するものと考えている。

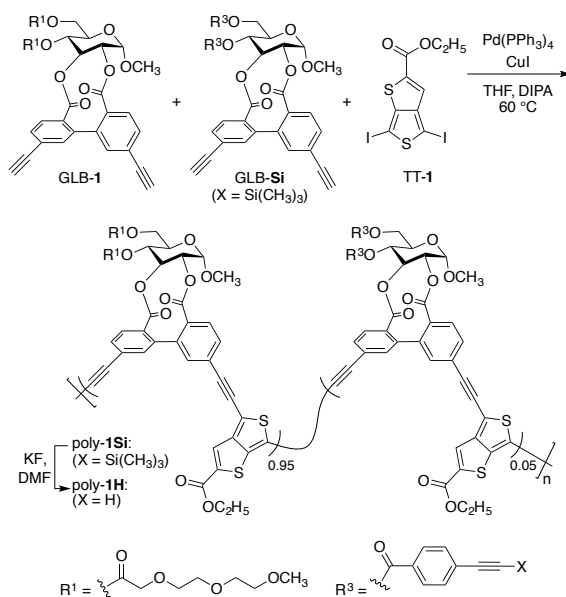


Figure 4. Synthesis of poly-1H.

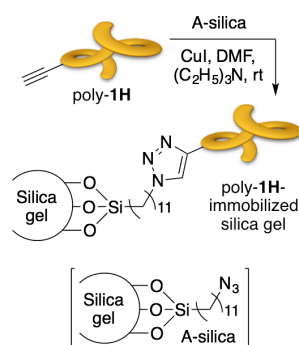


Figure 5. Immobilization of poly-1H on silica gel.

Table 2 Reversible switching of the resolution ability of the poly-1H-immobilized CSP

Impregnating solvents	Chloroform		Acetonitrile	
	k_1	α	k_1	α
8	0.82 (-)	1.13	1.01 (-)	ca. 1
9	0.86 (+)	ca. 1	1.14 (+)	1.08
10	0.68 (-)	ca. 1	0.83 (-)	1.16
11	0.97 (-)	ca. 1	1.20 (-)	1.24

Column: 25 × 0.20 cm (i.d.). Eluent: hexane/2-propanol (98/2, v/v). Flow rate: 0.1 mL min⁻¹. Temperature: 5 °C. The signs in parentheses represent the Cotton effect signs of the first-eluted enantiomers at 254 nm.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Ikai, T.; Shimizu, S.; Kudo, T.; Maeda, K.; Kanoh, S. Helical Folding of π -Conjugated Polymers Bearing Glucose-Linked Biphenyl Units in the Main Chain: Application to Circularly Polarized Luminescence Materials. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press, 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1246/bcsj.20170122>
- ② Ikai, T.; Suzuki, D.; Shinohara, K.-i.; Maeda, K.; Kanoh, S. A Cellulose-Based Chiral Fluorescent Sensor for Aromatic Nitro Compounds with Central, Axial and Planar Chirality. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 2257–2265, 査読有
DOI: 10.1039/C7PY00285H
- ③ Ikai, T. The Dawn of Chiral Material Development Using Saccharide-Based Helical Polymers. *Polym. J.* **2017**, *49*, 355–362, 査読有
DOI: 10.1038/pj.2016.123
- ④ Ikai, T.; Kojima, Y.; Shinohara, K.-i.; Maeda, K.; Kanoh, S. Cellulose Derivatives Bearing Pyrene-Based π -Conjugated Pendants with Circularly Polarized Luminescence in Molecularly Dispersed State. *Polymer* **2017**, *117*, 220–224, 査読有
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.04.032>
- ⑤ Ikai, T.; Shimizu, S.; Awata, S.; Kudo, T.; Yamada, T.; Maeda, K.; Kanoh, S. Synthesis and Chiroptical Properties of a π -Conjugated Polymer Containing Glucose-Linked Biphenyl Units in the Main Chain Capable of Folding into a Helical Conformation. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 7522–7529, 査読有
DOI: 10.1039/C6PY01759B
- ⑥ Ikai, T.; Suzuki, D.; Kojima, Y.; Yun, C.;

- Maeda, K.; Kanoh, S. Chiral Fluorescent Sensors Based on Cellulose Derivatives Bearing Terthienyl Pendants. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4793-4801, 査読有
DOI: 10.1039/C6PY00967K
- ⑦ Ikai, T.; Wada, Y.; Takagi, Y.; Shinohara, K.-i. Impact of a Minority Enantiomer on the Polymerization of Alanine-Based Isocyanides with an Oligothiophene Pendant. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 7057-7067, 査読有
DOI: 10.1039/C6PY01351A
- ⑧ Ikai, T.; Yun, C.; Kojima, Y.; Suzuki, D.; Maeda, K.; Kanoh, S. Development of Amylose- and β -Cyclodextrin-Based Chiral Fluorescent Sensors Bearing Terthienyl Pendants. *Molecules* **2016**, *21*, 1518-1529, 査読有
DOI: 10.3390/molecules21111518
- ⑨ Ikai, T.; Yamada, T. Synthesis of Novel Glucose-Based Polymers and Their Applications as Chiral Stationary Phases for High Performance Liquid Chromatography. *Chin. J. Chromatogr.* **2016**, *34*, 4-9, 査読有
DOI: 10.3724/sp.j.1123.2015.10037
- ⑩ Ikai, T.; Takagi, Y.; Shinohara, K.-i.; Maeda, K.; Kanoh, S. Synthesis of Polyisocyanides Bearing Oligothiophene Pendants: Higher-Order Structural Control through Pendant Framework Design. *Polym J* **2015**, *47*, 625-630, 査読有
DOI: 10.1038/pj.2015.42

[学会発表] (計 7 件)

- ① 井改知幸、天然物を出発原料に用いたキラル材料開発、平成 28 年度北陸地区高分子若手研究会、2016 年 11 月 11 日、テクノポート福井 (福井県坂井市)
- ② 栗田聖矢、清水祥、工藤知哉、井改知幸、前田勝浩、加納重義、グルコース連結型ビフェニルユニットを主鎖に含有する新規 π 共役高分子の合成とキラル固定相への応用、第 65 回高分子学会年次大会、2016 年 5 月 27 日、神戸国際会議場・展示場 (兵庫県神戸市)
- ③ 井改知幸、清水祥、栗田聖矢、工藤知哉、前田勝浩、加納重義、 π -Conjugated Polymers Containing Glucose-Linked Biphenyl Units、超分子による革新的マテリアル開発の拠点形成国際シンポジウム、2016 年 3 月 10 日、しいのき迎賓館 (石川県金沢市)
- ④ 井改知幸、清水祥、栗田聖矢、工藤知哉、前田勝浩、加納重義、グルコース連結型ビフェニルユニットを含有する共役らせんポリマーの合成と機能性キラル材料への応用、第 25 回日本 MRS 年次大会、2015 年 12 月 8 日、横浜情報文化センター (神奈川県横浜市)
- ⑤ 清水祥、工藤知哉、井改知幸、前田勝浩、加納重義、グルコース連結型ビフェニルユニットを含有する新規 π 共役高分子の合成とその円偏光発光特性、第 64 回高分子学会北陸支部研究発表会、2015 年 11 月 14 日、石川ハイテク交流センター (石川県能美市)
- ⑥ 井改知幸、清水祥、工藤知哉、前田勝浩、加納重義、単糖連結型ビフェニルユニットを含有する新規 π 共役高分子の合成とそのらせんキラリティー制御、シンポジウム モレキュラー・キラリティー 2015、2015 年 6 月 12 日、早稲田大学 (東京都新宿区)
- ⑦ 清水祥、工藤知哉、山田貴之、井改知幸、前田勝浩、加納重義、グルコース連結型ビフェニルユニットを含有する新規 π 共役高分子の合成とそのキロプティカル特性、第 64 回高分子学会年次大会、2015 年 5 月 27 日、札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

[その他]

ホームページ等

http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab5/saito/gao_fen_zi_he_cheng_yan_jiu_shi.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・准教授
研究者番号：90402495