

(17) 光学活性ポリマーの合成と新規光学分割剤の開発

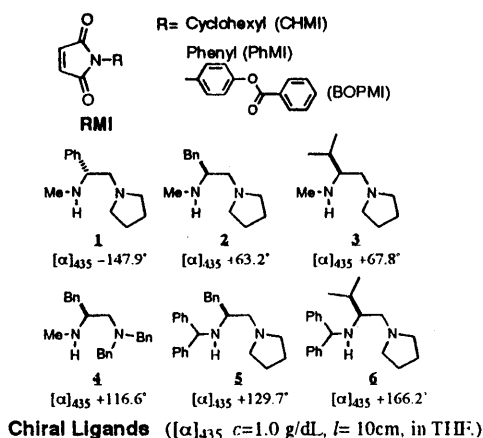
研究代表者 工学部 大石 勉

研究目的

生体はタンパク質、核酸、多糖などの光学活性高分子の集合体であり、光学異性体に対して異なる生理活性を示すことが多い。特に不斉中心を有する光学活性医薬品の場合、光学異性体の一方が本来の薬理作用を示し、他方が副作用などを引き起こす場合が少なくない。しかし、現在使用されている合成光学活性医薬品の多くはラセミ体として用いられており、シングルエナンチオマーは、僅か5%にすぎない。この原因として不斉合成や光学分割により目的の光学活性体を多量に、且つ純粋に得ることが困難であったり、特に製造コストの問題に因ることが多い。キラル固定相を用いた高速液体クロマトグラフ(HPLC)による光学分割が最も汎用性が高いが、現在の充填剤は、ラセミ体の分割能、耐久性、耐熱性、使用できる溶媒、価格等問題点がある。N-置換マレイミドモノマー(RMI)の重合性に関する研究はこれ迄に多くなされており、得られたポリマーは非常に剛直で堅いポリマーで、耐熱性に優れている。この研究では、より高い旋光性を有する光学活性マレイミドポリマー(poly(RMI))を合成し、より優れたラセミ体の光学分割充填剤の開発を目的とする。

研究成果

本研究では下に示す光学活性リガンドを用い、アキラルなRMIすなわち、N-シクロヘキシルマレイミド(CHMI)、N-フェニルマレイミド(PhMI)およびN-(*p*-ベンゾイルオキシ)フェニルマレイミド(BOPMI)の不斉アニオン重合を行った。立体配置や嵩高さの異なるリガンドを用いることにより、得られるポリマーの旋光性に与えるリガンドの影響を検討した。



得られたポリマーについて比旋光度 ($[\alpha]_{435}^{25}$)、円二色性(CD)スペクトル、GPC測定、 ^{13}C NMRスペクトルから旋光性、構造に関する検討を行った。

重合条件及び結果をTableに示す。得られたポリマーは全て光学活性であり、その $[\alpha]_{435}^{25}$ は用いた有機金属により大きく異なった。つまり、アルキルリチウム(フルオレニルリチウム(FILi), *n*-BuLi)では $-16.7^\circ \sim +19.0^\circ$ 、 Et_2Zn では $-155.3^\circ \sim +102.8^\circ$ である。また、 $[\alpha]_{435}^{25}$ の符号はリガンドの絶対配置に依存しており、R体のリガンドを用いると正の $[\alpha]_{435}^{25}$ を有し、反対にS体のリガンドでは負の5を有するポリマーが得られた。ここで、有機金属に*n*-BuLiを用いた場合のみ、ポリマーの開始末端にリガンド由来の光学活性基が結合している。従って、ポリマーの旋光性は末端不斉の影響も考慮する必要がある。

Table Anionic Polymerizations of RMI with Organometal Complexes in Toluene (10mL) at 0°C ^a

run	RMI	Cat. ^b	Time (h)	Yield ^c (%)	\bar{M}_n^d $\times 10^{-3}$	\bar{M}_w / \bar{M}_n^d	$[\alpha]_{435}^{25}$ (deg.) ^e
1	CHMI	1/FILi	24	80.3	2.92	1.81	6.9
2	CHMI	1/ <i>n</i> BuLi	24	79.1	3.55	2.54	19.0
3	CHMI	1/ Et_2Zn	24	38.0	3.96	1.25	102.8
4	CHMI	2/FILi	24	84.6	2.89	1.58	-16.7
5	CHMI	2/ Et_2Zn	48	49.0	2.61	1.51	-19.9
6	CHMI	3/FILi	24	87.8	3.52	2.02	-3.9
7	CHMI	3/ Et_2Zn	48	51.0	4.23	1.44	-103.6
8	CHMI	4/FILi	24	87.8	2.42	3.03	9.1
9	CHMI	4/ Et_2Zn	48	67.8	2.11	1.29	-83.8
10	CHMI	5/FILi	24	70.8	2.33	1.83	-8.2
11	CHMI	5/ Et_2Zn	48	78.2	2.01	2.13	-155.3
12	CHMI	6/FILi	24	85.3	3.89	2.31	-2.1
13	CHMI	6/ Et_2Zn	48	93.9	4.58	1.91	-115.0
14	PhMI	6/FILi	24	59.6	1.56	1.86	-2.1
15	PhMI	6/ Et_2Zn	48	80.9	1.76	1.55	-41.4

a) RMI=0.5 g, [RMI]/[Cat.]=10/1. b) [FILi]/[Ligand]=1.0/1.2, [Et_2Zn]/[Ligand]=1.0/1.0. c) MeOH-insoluble. d) By GPC. e) $c=1.0$ g/dL, $l=10$ cm, THF.

Figure 1にpoly(CHMI)と用いたリガンドのCD、UVスペクトルを示す。ポリマーのCDパターンとリガンドのそれとが異なっていることから、ポリマーの旋光性はリガンドによるものではなく、主鎖に不斉が誘起されたためであることが明らかとなった。*n*-BuLiを用いた場合にもFILiを用いた場合と同様のCDパターンが得られた。また、240-260nm付近のコットン効果の正負はポリマーの有する $[\alpha]_{435}^{25}$ の符号と対応しており、負の $[\alpha]_{435}^{25}$ を持つポリマーは負のコットン効果を、正の $[\alpha]_{435}^{25}$ では正のコットン効果を示した。UVスペクトルにおいて、FILiを用いたポリマーにはフルオレニル基由来のピークが260-270nm付近に確認され、 ^1H NMRスペクトルからも開始末端にフルオレニル基が結合する重合機構を支持する結果が得られた。

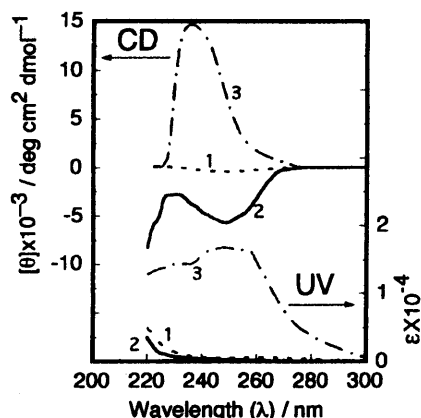


Figure 1. CD and UV spectra for poly (CHMI) :
 (1) obtained with Ligand 5/FILii (Table run 10),
 (2) obtained with Ligand 5/Et₂Pn (Table run 11), and (3)
 Ligand5

Figure 2 に poly (CHMI) の UV 検出器 (UV) と旋光検出器 (α_{Hg}) による GPC 曲線を示す。ポリマーの分子量は(1)、(2)で異なるが、UV 及び α_{Hg} による GPC 曲線はそれぞれ対応していることから、末端基の不斉ではなく主鎖の不斉により旋光度を有するポリマーが得られたことが支持された。また、*n*-BuLi を用いた場合にも両曲線 (UV, α_{Hg}) は等しい分子量領域で対応しており、末端の光学活性基の影響は無視できると考えられる。

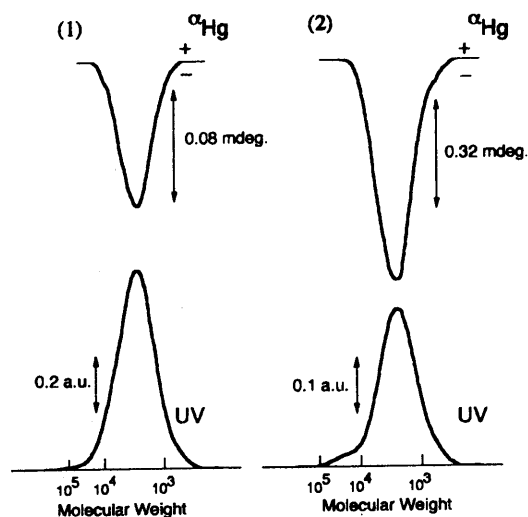


Figure 2. GPC curves of poly (CHMI). The top chromatogram was obtained by polarimetric detection (α_{Hg}) and the bottom by UV detection (254nm) :

- (1) obtained with ligand 5/FILi (Table run 10),
 (2) obtained with ligand 5/Et₂Zn (Table run 11).

poly (RMI) の主鎖構造に関する情報を得るため ¹³C NMR 測定を行った結果 *threo*-diisotactic 構造が認められ、主鎖への不斉誘起が示された。isotactic 構造のみの場合完全な螺旋構造をとると考えられるが、*threo*-disyndiotactic 構造も含んでいるため螺旋構造は形成していなかった。つまり、ポリマーの旋光性は主鎖の (S, S)、(R, R) 配置の“差”によると考えられる。励起キラルITY法による光学

活性 (BOPMI) ポリマーの主鎖構造や、絶対配置の明らかなスクシニミドについての $[\alpha]_{435}^{25}$ と立体構造の関係から、poly (RMI) の旋光性は主鎖の立体配置に影響され、(+)-ポリマーは (S, S) 配置(時計回り)、(-)-ポリマーは (R, R) 配置(反時計回り)の構造を過剰に含む可能性が示唆された。

産業技術への貢献

ラセミ体の光学分割は液体クロマトグラフ (LC) 法を用いると容易に μg の分析からトンスケールでの分取まで用途に応じた幅広い応用が可能である。今回合成した光学活性マレイミドポリマーは非常に剛直で堅く、耐熱性に優れており、これまでにない高い比旋光度を有する。これらの性質を利用して、ラセミ体分割用カラム充填剤や光学分割用分離膜として応用することができ、医薬、医療分野への波及効果は非常に大きい。

研究発表

- 1) K. Onimura, T. Oishi, H. Tsutsumi : Asymmetric Polymerization of N-Substituted Maleimides with Organolithium-Bisoxazolines Complex; Polym. Bull., Vol. 39, pp. 437-444 (1997).
- 2) T. Oishi, K. Onimura, Y. Isobe, H. Tsutsumi : 「ASYMMETRIC ANIONIC POLYMERIZATION OF MALEIMIDES BEARING N-BULKY SUBSTITUENT GROUPS」; 9th International Symposium on Chiral Discrimination, Abstracts (p.96, PP2-26), 1997. 10.27-30.
- 3) 堀本 歴、鬼村謙二郎、堤 宏守、大石 勉 : 「光学活性ジアミン-有機金属錯体を用いた N-シクロヘキシルマレイミドの不斉アニオン重合」; 日本化学会九州支部・同中国四国支部合同大会講演要旨集 (p.162, 1K04), 1997.11.1-2.

グループメンバー

氏名	所属	職(学年)
大石 勉	工・応用化学	教授
鬼村謙二郎	工・応用化学	助手
栗栖 洋	理工・応用化学	M2
堀本 歴	理工・応用化学	M2
森 康雄	理工・応用化学	M2
李金容王景	理工・応用化学	M2
磯部 行夫	理工・応用化学	M1
藤井 克行	理工・応用化学	M1

連絡先

TEL : 0836-35-9427 FAX : 0836-35-9933
 E-mail : oishi@po.cc.yamaguchi-u.ac.jp