「機能性膜の新しい展開」特集

光学分割膜

八 島 栄 次・岡 本 佳 男

1. はじめに

医薬として用いられているキラルな生理活性物質の中には、光学異性体間で異なる生理活性、副作用を示すものがあり、今後開発される医薬品については光学異性体間の生理活性、体内における動態の相違を明確にすることは必須になろうとしている¹⁾。こうした社会的背景のもと、純粋な光学活性体をいかに入手するかは、医薬品などのキラルな生理活性物質および強誘電性液晶などの機能性材料を対象とする研究において重要な課題である。

光学活性体を得る手段の一つとして、不斉合成、光学分割が考えられるが、今日の合成技術をもってしても必要な光学活性化合物を純粋に合成することは容易ではなく、また、これまでの光学分割法は、通常多大の労力と時間を要するうえに、分割可能な化合物も限られている。従って、簡便で適用範囲の広い光学分割法の開発が是非とも必要である。光学分割の手法の中には、クロマトグラフィーおよび膜による分割が含まれている。このうち、特に、HPLC (High Performance Liquid Chromatography) による光学分割は分析化学、有機化学、薬学、医学など多方面で非常に注目されており、分取、微量分析の両方に活発に利用されている。これら HPLC による光学分割については、既にいくつかの成書、総説で詳しく述べられているのでここでは述べない²⁻⁶⁾。一方、膜による光学分割は、その簡便さ、大量分離の容易さなど、これまでの分離法を凌駕するポテンシャルを秘めているが、光学活性低分子キャリアーを用いた液膜による光学分割を除き、まだ研究例は少ない。しかし、ここ 2、3 年の間に、新しい展開が見られる。本稿では、キラル低分子液膜および高分子固体膜を用いて光学異性体の分離を行った例について、最近の研究例をまとめて述べる。

2. 光学分割膜

光学異性体を分離するには、キラル部位がそれぞれの光学異性体を不斉認識し、一方の異性体と選択的に相互作用する必要がある。HPLC による分離では、キラル固定相とそれぞれの光学異性体との相互作用エネルギーの差に相当する $\Delta \Delta G$ が 0.11 kcal/mol (0.46 kJ/mol) と極めて小さなエネルギー差であっても完全に分離することが可能である (分離係数 $\alpha = 1.2$ に相当)。HPLC では、一回の吸脱着で分割される程度は小さいが、それが繰り返行なわれることによりわずかのエネルギー差でも完全分割が達成され、光学純度がほぼ 100% の両方の光学異性体を得ることができる。これは、これから述べる膜による分離と大きく異なる点である。膜による分離では、HPLC の場合の様に、カラムの段数 (効率) で分離の向上を計ることは困難であり、極めて特異的な不斉識別が要求されると思われる。光学分割膜は、低分子からなる液膜と高分子固体膜からなるものに大別できる。

2.1 キラル低分子液膜による光学分割

光学活性な低分子をキャリアーに用いた液膜による光学分割は、Cram のクラウンエーテル (1) によるアミノ酸誘導体の分割⁷⁾をはじめ、これまでに数多く報告されている。図 1 に代表的なキラル低分子液膜による光学分割の例を示す。環状化合物を用いたものが多いが、この中で、特に、キラルなクラウンエーテル (2) をポリマー中に含浸させた液膜は種々のアミノ酸の膜分離に有効である⁸⁾。また、このクラウンエーテルは HPLC 用の固定相としても有用である。天然由来の直鎖状イオノファア (7) も金属錯体の分離に有効である¹³⁾。いずれの場合も、かなり高い選択性 ($\alpha > 10$) が達成されている。 $\alpha = 10$ の場合、 $\Delta \Delta G$ は 1.4 kcal/mol (5.7

八島 栄次氏

岡本 佳男氏

Chiral Membranes for Enantioseparation

著者紹介 EJI YASHIMA and YOSHIO OKAMOTO

Department of Applied Chemistry, School of Engineering, Nagoya University

名古屋大学工学部応用化学科

八島氏は講師、工学博士。岡本氏は教授、理学博士

著者らは、機能性高分子の合成・応用や高分子合成反応の精密制御、光学分割などを御専門とされている。岡本氏は高分子学会賞や繊維学会賞 (技術賞) を受賞されるなど、この分野での第一人者として御活躍中である。

本稿では光学異性体の分離法の一つである膜法について現状と今後の可能性について述べて頂いた。

図1 低分子キラル化合物を用いた液膜による光学分割。図中の α は光学異性体の輸送速度の比。括弧内は選択的に輸送された光学異性体の絶対配置を表す。

kJ/mol) にもなるが、それでも初期に輸送される化合物の光学純度 (e.e.) は80%程度であり、一回の操作で光学的に純粋なものを得るのは困難である。低分子キャリアを用いる液膜では、不斉識別機構をNMRやX線解析といった手法で比較的容易に推測できる利点がある⁴⁾。しかし、次に述べる高分子固体膜と比べ、取り扱いが容易ではなく、かなり限られたラセミ体しか分割できないなどの欠点があり、通常の液膜法での実用化は容易ではない。

Pirkleらは、HPLC用キラル固定相として有効である天然アミノ酸由来のロイシン誘導体(8)をキラルセレクターに使い、図2に示すような中空糸(Hollow-fiber)モジュールシステムを開発し、ラセミのアミノ酸誘導体(9)の連続的光学分割を行なってい

る¹⁵⁾。8と4級アンモニウム塩(相関移動剤)のヘキサン溶液をモジュール(1および2)内を循環させ、ラセミ体9の緩衝液が循環するモジュール1で一方の異性体を選択的に取り込ませ、緩衝液のみが循環するモジュール2で取り込んだ異性体を放出し、光学活性体の濃縮に成功している。初期に取り込まれた9の光学純度は90%を越えている。

分離ではないが、同様の手法で、リパーゼのような加水分解酵素を中空糸に担持したシステムを用いると、ラセミのアミノ酸エステルから、光学的にほぼ純粋な加水分解を受けたL-アミノ酸と未反応のD-アミノ酸エステルの両方を、同時に連続的に得ることができる。こういった中空糸を用いたシステムは実用化されつつあり、年間100 kg以上の光学活性体を生産できることになっている¹⁶⁾。

2.2 キラル高分子固体膜による光学分割

高分子膜による光学分割は、固体膜として取り扱える容易性だけでなく、耐久性、連続性などの点で低分子液膜と比べ、実用的な面からも興味深い。しかし、技術的にも方法論的にも未知の分野であり、また研究例は少ない¹⁷⁾。図3にキラル高分子固体膜を用いてラセミのト

リプトファン(Trp:10)の光学分割を行った例を示す。

丸山、緒方らは側鎖に液晶性残基を導入した、 α -ヘリックス構造を有するポリ(L-グルタマート)をキラル成分とする高分子膜(12)を用いて、Trpやチロシン(Tyr)がほぼ完全に分割できることを見い出している^{19,20)}。また、最近、青木、及川らもポリペプチド(13)²¹⁾、ポリアセチレン誘導体(14-16)²²⁻²⁷⁾、オリゴシロキサン誘導体(17)^{28,29)}からなる高分子膜がTrpなどのラセミ体の膜分離に有効であることを報告している。

11, 13の膜ではL体が、それ以外の膜ではD体が選択的に透過し、L体の透過は極めて遅い。これらの膜は、通常水系で長時間(1週間~1ヶ月以上)の透過時間を必要とするため、菌など外部からの影響に対して特に注意を払う必要がある³⁰⁾。14や17の膜は、マンデル酸や1-フェニルエタノール、2-ブタノールのようなシンプルなアルコールにも不斉選択透過性を示す^{29,31)}。また、14の膜をバーベバレーション、エバポミエーションに応用し、1,3-ブタンジオールや2-ブタノールの分割にも利用している³²⁾。

不斉選択透過の機構については、まだ十分明らかにはなっていないが、不斉吸着実験の結果より、吸着力が選

図3 高分子キラル分離膜を用いたトリプトファンの光学分割。図中の α は光学異性体の透過速度の比。括弧内は選択的に透過したトリプトファンの絶対配置を表す。

択的透過の駆動力となっている場合(15, 17)と拡散過程で分離が行われている場合(14)のおおよそ二つの機構が提案されている³¹⁾。

HPLC用キラル固定相として高い不斉識別能を示すセルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)(CTPC)(18)の膜を用いると、有機溶媒中、電荷を持たないラセミ体の分割に利用できる³³⁾。通常の、液-液分離では、溶媒として用いるヘキサン-2-プロパノールに膜が膨潤するため分離は困難であるが、膜の両面が液に触れないように、一方の側からラセミ体を透過させた後、膜の逆側からそれを抽出する操作を繰り返すと、鬱病、狭心症などの治療に使われている医薬品である β

18: CTPC

19

-ブロッカーの一つである、オクスプレノロール(19)を光学分割できる。19は、ラセミ体として投与されているが、(S)体の方が(R)体より薬効が数十倍高いことが知られている。膜分離では、S体が優先的に透過し(初期の透過物50%e.e.)、約30時間後、仕込みの38%の19が透過した時点で供給側はR体が23%e.e.にまで過剰に濃縮された³³⁾。

CTPC膜のように不斉吸着能が極めて高い高分子膜は、透過膜としてだけでなく、次に示すような“キラルベルト”として用いるとラセミ体の連続的光学分割に直接利用できる³⁴⁾。CTPCを市販のリボン状レーヨンにコーティングし、これを図4に示したような装置に取付け、モーターを用いて回転させ、ヘキサンと2-プロパノール(9/1)に溶かしたラセミ溶液(1)にくぐらせ、一方の光学異性体、この場合は(S)体を選択的に吸着させる。さらに、(2)の不斉脱着溶媒にくぐらせ、(R)体を選択的に脱着させる。そして、脱着溶媒(3)にくぐらせ、ベルトに不斉吸着した(S)体を脱着させる。最後にすすぎ溶媒(4)でベルトを洗浄する。これをモーターを用いて自動的に行なうことにより、連続的にオクスプレノロールを光学分割することができた。図4に分割結果の一例を示す。

(1)に100 mg/100 mlの19の溶液を入れ、ベルトを1時間に64 cmの速さで回転させたところ、2時間後、脱着溶媒(3)で得られた19の光学純度は、薬効の高い

図4 キラルベルトによるオクスプレノロール(19)の連続的光学分割

表1 光応答性多糖誘導体膜による不斉選択吸着

trans			cis		
20	21	22	20	21	22
19		51%ee(-)			23%ee(-)
23	24%ee(-)	33%ee(-)	9.4%ee(-)	6.5%ee(-)	

(S)体が過剰で、68%e.e.(約7 mg)に達した。6時間後、(1)に残存した19は、逆の(+)-R体が26%e.e.と過剰に濃縮された。(1)の19の濃度を倍にしても、得られる19の光学純度はそれほど低下しなかった³⁴⁾。本手法は、多量のラセミ体を短時間に、連続的、自動的に分離することができるシステムに改良でき、工業的規模の分離への応用も期待される。また、前項で述べた、中空糸モジュールを用いたシステムにも応用可能であると思われる。

側鎖に光応答性のアゾベンゼン残基を有する多糖フェニルカルバメート誘導体膜(20, 21, 22)は、光または熱といった外部からの刺激に対して応答し、不斉吸着能が変化する興味深い挙動を示す³⁵⁾。これらの膜を用いて、19およびトランススチルベンオキシド(23)の不

斉吸着能を調べた結果を表1に示す。シス体よりトランス体の方が高い不斉吸着能を示した。これは、トランス体では、多糖が規則的な高次構造を形成しているのに対して、シス体では、それが乱れるためと推定される。

この様に、多糖フェニルカルバメート誘導体は固体膜として、また、HPLC用キラル固定相として高い不斉識別能を示すことが見出されているが、その不斉識別機構については、まだ、十分明らかになっていない。しかし、最近、フェニル基上にトリメチルシリル基³⁶⁾、メチル基とフルオロ基³⁷⁾を有するセルロースやアミロースフェニルカルバメート誘導体が高い不斉識別能を示しかつ、いくつかの誘導体がクロロホルムに溶解することを見いだしたので、多糖誘導体としては初めて、溶液中での分子レベルでの不斉識別機構に関する議論が可能になった³⁶⁾。トランススチルベンオキシド(23)、トレガー塩基、ベンゾイン、ピナフトールや様々な2級アルコール(2-butanol, 2-pentanol, 2-octanol)などをCDCl₃中、不斉識別でき、多糖フェニルカルバメート誘導体が、高分子キラルシフト試薬としても有効であることがわかった。今後、二次元NMR等を用いることによって、さらに詳しい不斉識別機構の解明が進むと思われる。

る。

また、セルローストリスフェニルカルバメートと23との相互作用エネルギーを分子力場計算で見積もったところ、クロマトグラフィーの結果を支持する計算結果が得られ、コンピュータシミュレーションもまた、不斉識別機構を議論するうえで有用であることが最近明らかになった³⁸⁾。

3. おわりに

以上、光学分割膜についての、最近の研究を中心に解説した。キラル高分子固体膜については、まだ研究が始まったばかりであり、その機構解明と新規な光学活性高分子のデザインを並行して行なうことにより、実用レベルの光学分割膜が開発されることを期待したい。

文 献

1. 宮崎浩, 山中宏, 季刊化学総説, No. 6 「光学異性体の分離」, pp 16, 学会出版センター (1989).
2. 季刊化学総説, No. 6 「光学異性体の分離」, 5 章 学会出版センター (1989).
3. S. G. Allenmark (小田順一 監訳), 廣川化学シリーズ52, 「クロマトグラフィーによる鏡像異性体の分離」, 廣川書店 (1990).
4. W. H. Pirkle and T. S. Pochapsky, *Chem. Rev.*, **89**, 347 (1989).
5. 岡本佳男, 海田由里子, 有合化, **51**, 41 (1993).
6. 岡本佳男, 表面, **30**, 97 (1992).
7. M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson, and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4941 (1979).
8. 山口智彦, 化学と工業, **42**, 255 (1989).
9. M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, and Y. Okamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 787 (1983).
10. K. Yamamoto, T. Kitsuki, and Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1269 (1986).
11. D. W. Armstrong and H. L. Jin, *Anal. Chem.*, **59**, 2237 (1987).
12. W. Bussmann, J.-M. Lehn, U. Oesch, P. Plumere, and W. Sim, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 657 (1981).
13. P. S. K. Chia, L. F. Lindoy, G. W. Walker, and G. W. Everett, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2533 (1991).
14. W. H. Pirkle and E. M. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4113 (1989).
15. W. H. Pirkle and W. E. Bowen, *Tetrahedron, Asym.*, **5**, 773 (1994).
16. S. C. Stinson, *Chem. & Engin. News*, September 28, 46 (1992).
17. 八島栄次, 岡本佳男, 表面, **38**, 48 (1995).
18. 石原一彦, 鈴木七美, 松井清英, 日化誌, 446 (1987).
19. A. Maruyama, N. Adachi, T. Takatsuki, M. Torii, K. Sanui, and N. Ogata, *Macromolecules*, **23**, 2748 (1990).
20. 丸山厚, 化学と工業, **43**, 227 (1990); 緒方直哉, 化学と工業, **44**, 1276 (1991).
21. T. Aoki, S. Tomizawa, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 589 (1993).
22. T. Aoki, K. Shinohara, and E. Oikawa, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **13**, 565 (1992); *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 2604 (1993).
23. T. Aoki, K. Shinohara, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 588 (1993).
24. T. Aoki, M. Kokai, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 2601 (1993).
25. 青木茂樹, 小海正之, 及川栄蔵, 日化年次大会予稿集, 889 (1992).
26. T. Aoki, M. Kokai, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 590 (1993).
27. T. Aoki, M. Kokai, K. Shinohara, and E. Oikawa, *Chem. Lett.*, 2009 (1993).
28. 青木茂樹, 丸山明, 篠原健一, 及川栄蔵, 支部合同新潟地方大会予稿集, 74 (1993).
29. T. Aoki, A. Maruyama, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **43**, 2277 (1994).
30. K. Ishikawa, T. Aoki, K. Sanui, N. Ogata, and A. Maruyama, *Polym. Prep. Jpn.*, **41**, 2670 (1992).
31. 及川栄蔵, 青木茂樹, 化学と工業, **47**, 977 (1994).
32. T. Aoki, K. Shinohara, M. Kokai, and E. Oikawa, *Polym. Prep. Jpn.*, **43**, 2279 (1994).
33. E. Yashima, J. Noguchi, and Y. Okamoto, *J. Applied Polym. Sci.*, **54**, 1087 (1994).
34. J. Noguchi, E. Yashima, and Y. Okamoto, *Polym. Prep. Jpn.*, **43**, 961 (1994).
35. J. Noguchi, E. Yashima, and Y. Okamoto, *Polym. Prep. Jpn.*, **42**, 2523 (1993).
36. E. Yashima, M. Yamada, and Y. Okamoto, *Chem. Lett.*, 579 (1994).
37. E. Yashima, M. Yamada, T. Yamamoto, and Y. Okamoto, *Polym. Prep. Jpn.*, **43**, 2281 (1994).
38. E. Yashima, M. Yamada, Y. Kaida, and Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A*, in press.

(平成 6 年12月21日受理)