光学分割能をもつ高分子

岡本 佳男

Yoshio Okamoto, 大阪大学基礎工学部

1. はじめに

天然高分子のうち、多糖類、タンパク質、核酸などはいずれも光学活性（キラル）であり、それぞれ特有のコンホメーションをとって極めて高度の機能を発揮している。このような光学活性高分子の集合体である生体は、光学異性体（鏡像体）に対して高い識別能を示す。例えば、われわれの舌は優れたキラルセンサーであり、L-グルタミン酸ナトリウムに対してはうま味を感じるが、D体は苦く感じる。また、医薬品などの生理活性物質の活性が、鏡像体間で著しく異なることになる。1958年に発売された催眠薬であるサリドマイド〔1〕は、世界中で10,000人以上の奇形児が生まれるという薬禍をもたらししたが、Blaschke ら¹⁾ が液

体クロマトグラフィーでラセミ体を光学分割し、両鏡像体の催奇性を調べたところ、(S)-(−)体のみが催奇性を示し、(R)-(+)体は奇形を起こさないことが明らかになった。この結果は、医薬、農薬などについては鏡像体間の生理活性を明確にしておくことがいかに重要であるかを示すものである。現在使用されている医薬品の約半数は、不斉中心を有するものであり、そのうちの約半数は天然由来のもので、残りの約半数はラセミ体として用いられている。これらのラセミの医薬品については、光学活性体の入手が困難なために、鏡像体間の生理活性の相違が不明なものが多数存在する。これらについて両鏡像体の生理活性の差異を明らかにすることは興味深いことであるが、今後開発される医薬品については両鏡像体の生理活性を明確に

することは必須になると予想される。それには、まず光学純度の高い両鏡像体の入手を容易にする必要がある。光学分割はそのための主要手段として、パストゥール以来いくつかの方法が研究、開発されてきた。しかし、これまでの手法の多くは、かなりの試行錯誤を伴い、また得られた光学活性体の純度の決定も困難なことが多い。

一方、1980年代に入り高速液体クロマトグラフィー(HPLC)が急速に発展し、これに適した光学分割用の充てん剤の開発が活発に行なわれるようになった²⁾。そのうちいくつかは実用化され、かなりのラセミ体がこの方法で簡単に光学分割できるようになりつつある。光学分割用の充てん剤は、低分子系と高分子系の二つに大別することができる。前者はキラルな低分子化合物を支持体（ほとんどの場合シリカゲル）に固定したものであり、後者は橋かけゲルあるいはHPLC用のシリカゲルに高分子を吸着または化学結合させたものである。低分子の充てん剤の分割能は、キラルな低分子化合物の不斉識別能から予測あるいは理解できるが、高分子系については、その分割能が高分子の高次構造に大きく依存するので、予測が困難なことが多い。しかし、それだけに高分子系については予期せぬ光学分割能が発現する可能性があり興味深い。本稿では、天然高分子の光学分割能をHPLC用固定相としての観点から解説したい。

岡本佳男 大阪大学基礎工学部
(560 豊中市待兼山町1-1)
助教授・理博
昭和39年阪大理学部卒、44年
阪大大学院博士課程修了。44
年阪大基礎工学部助手、45~47
年ミシガン大博士研究員、58
年より助教授。
＜趣味＞スポーツ

2. 多糖とその誘導体

セルロース [2], デンプン (アミロース [3]) などは最も入手しやすい多糖である。中でもセルロースは年間生産量が約 1,000 億 t に達する。セルロースの利

[2]

[3]

用は極めて多岐にわたっており、キラリティーの利用についても、1950 年前後にペーパークロマト用の吸着剤としてアミノ酸に対する光学分割能が確認されている。また、最近微結晶性のセルロース (Avicel) を液体クロマト用の固定相に用いると、時間がかかるがトリプトファン、メチオニンなどのアミノ酸の完全分割が可能なが報告されている。しかし、セルロースのみでは、耐圧性に乏しいので、実用性の高い充てん剤を得ることは困難と思われる。パレイショデンプンも同様の手法で用いると、ビフェニル誘導体を完全に分割することができる。

Hesse と Hagel³⁾ は、1973 年に上述の微結晶性セルロースを不均一な条件でアセチル化し、“Microcrystalline Cellulose Triacetate (MCT)” とよばれる固定相を得た。MCT は芳香環を有する化合物に興味深い分割能を示すことがわかったが、その後数年間はあまり利用されなかった。しかし、1980 年前後に Mannschreck ら⁴⁾ が、多くのラセミ体の分割に有用であることを示してから、ヨーロッパを中心に広く用いられるようになり、最近、カラムが市販されるに及んでいる。Hesse らは MCT の高い分割能は、その結晶構造 (I 型) によると考え、MCT をいったん溶媒に溶かし、再沈殿させて得られる三酢酸セルロース (II 型) は、極めて低い光学分割能しか示さないと報告している³⁾。

しかし、最近 II 型の三酢酸セルロースも興味深い光学分割能を示すことがダイセルで見いだされ⁵⁾、さらにこれをシリカゲルに吸着させると実用性の高い充てん剤が得られることが明らかとなった^{5)~7)}。図 1 に見られるように、MCT とシリカゲル担持三酢酸セルロースは、全く異なった不斉識別能を示す。すなわち、トレガー塩基の分割において、MCT は (−) 体を先に溶出させるのに対し、シリカゲル担持三酢酸セルロースは (+) 体を先に溶出する。これらの 2 種の固定相については分割能の詳細な比較が行なわれている^{8),9)}。MCT の方が優れた分割能を示すことが多いが、担持型の充てん剤は容易に高段数のカラムを与え

カラム: 25×0.46 cm, 溶離液: 70% エタノール (0.5 ml・min^{−1})

図 1 MCT (A) および担持型三酢酸セルロース (B) によるトレガー塩基の光学分割

る。

他のセルロースエステルの光学分割能もシリカゲルに吸着させると容易に評価することができる^{5)~7)}。多くのエステルの光学分割能が検討され、そのうちで、トリベンゾエートとトリシナメートが実用性の高い充てん剤を与える。また、トリベンゾエートのフェニル基のメタ位にメチル基を有する誘導体は他のベンゾエート誘導体より優れた光学分割能を示す¹⁰⁾。

セルロースとフェニルイソシアナート (Ph-NCO) との反応で得られる、セルローストリフェニルカルバメート (CTPC) およびその誘導体 [4] は極めて興味深い不斉識別能を示し、シリカゲルに吸着させると有用な充てん剤となる^{5),11),12)}。筆者らは、CTPC のフェ

[4]

ニル基上に種々の置換基を有する約 20 種の誘導体を合成し、その光学分割能を調べた¹²⁾。パラ位に CH₃O, C₂H₅, CH₃, H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ を導入した誘導体の分割能は、置換基に強く依存し、ラセミ体の多くは、C₂H₅, CH₃ またはハロゲンを含む誘導体で最もよく光学分割され、CH₃O, NO₂ のよう

にヘテロ元素を含む誘導体は低い光学分割能しか示さなかった。すなわち、置換基としては、電子供与性のアルキルまたは吸引性のハロゲンがよい。これは、CTPC 誘導体の光学分割能が、カルバメート基 (NHCOO) の極性、特に水素結合形成能に強く依存するためであり、電子供与性基を有する誘導体では CO と、電子吸引性基を有する誘導体では NH との相互作用が強くなると考えられる。また、CH₃O、NO₂ を有する誘導体では、キラルなグルコースから遠くはなれたこれらの置換基上でのラセミ体の吸着が起こることになり、不斉識別能が低下する。

これらの結果から、ジメチルおよびジクロロ誘導体はさらに優れた光学分割能を示すと予想される。若干の例外があるが¹³⁾、実際、多くのラセミ体が 3,4 または 3,5 誘導体で最もよく光学分割された。しかし、2,6-二置換体はほとんど分割能を示さない。

CTPC は液晶を形成することが知られている¹⁴⁾。これまで述べたほとんどの CTPC 誘導体も液晶を形成し、シリカゲル上では高い規則構造をとっている可能性が高い。しかし、2,6-二置換体は、液晶形成能に乏しく、シリカゲル上でかなり不規則な構造をとっているものと思われる。このような不規則構造は、不斉識別能の異なる多数の吸着サイトを生じることになり、そのため充てん剤の分離効率の低下をきたすことになる¹⁵⁾。

CTPC 誘導体のうち、3,5-ジメチル誘導体は特に優れた充てん剤を与え、β-ブロッカー (図 2)¹⁶⁾ をはじめ、極性物質の分割⁷⁾ に有用なだけでなく、ポルフィリン誘導体¹⁸⁾ などの極性の比較的小さい化合物に対しても優れた分割能を示す。4-クロロ¹⁹⁾ および 3,5-ジクロロ²⁰⁾ 誘導体もエステルなどに対して極めて優れた光学分割能を示すが、これらの誘導体はジメチル誘導体に比べて溶解性が高いため、カラムの耐久性に若干問題がある。なお、CTPC 誘導体をシリカゲルに化学結合させ、その耐久性を向上させることは可能である²¹⁾。

セルロース以外の多糖、アミロース、キトサン、キシラン、カードラン、デキストラン、イヌリンなどのフェニルカルバメート誘導体も、それぞれ特徴のある光学分割能を示す¹¹⁾。シクロアミロースの一種である β-シクロデキストリンのフェニルカルバメート誘導体の光学分割能は、アミローストリフェニルカルバメ

カラム: 25×0.46 cm, 溶離液: ヘキサン-2-プロパノール-ジエチルアミン (80:20:0.1) (0.5 ml・min⁻¹)

図 2 セルローストリス (3,5-ジメチルフェニルカルバメート) による alprenolol の光学分割

ートのそれに比べてかなり低い¹¹⁾。アミロース特有の高次構造が、光学分割能に寄与している可能性が高い。

3. タンパク質

羊毛や絹などのタンパク質をキラル固定相に用いる光学分割についても古くから検討されているが、顕著な光学分割能は報告されていなかった。しかし、最近、牛血清アルブミン (分子量 69,000)²²⁾ および血漿タンパク質の一種である α₁-酸性糖タンパク質 (分子量 44,000)²³⁾ をシリカゲルに固定すると、有用な充てん剤になることが見いだされ、カラムが市販されるようになった。緩衝液を溶離液として、特に後者のカラムで多くの医薬品の分割が行なわれている²⁴⁾。種々のアミノ酸からなるこれらのタンパク質のどのようなサイトが不斉識別に働いているのかは、極めて興味深い、非常に限られたサイトが有効に働いていると思われる。そのため有効吸着サイトの密度は低く、したがってこれらのカラムは分取には不向きなのが欠点である。

ポリ-α-アミノ酸はタンパク質モデルとして詳細に調べられており、らせん構造をとることが知られている。木庭ら²⁵⁾ は、ポリスチレンゲルにポリ (N-ベンジル-L-グルタミン) をグラフトさせ、これを固定相に用いてラセミ体の光学分割を行ない、らせん構造が不斉識別に重要であることを見いだした。今後、優れた光学分割能を有するポリアミノ酸の合成が期待できる。なお、これに関連して光学活性な合成ポリアミドも有望な固定相になることが西郷、長谷川ら²⁶⁾ によって報告されている。また、DNA のらせんも興味深

い不斉識別を行なうことが最近報告されている²⁷⁾。

4. おわりに

以上、天然高分子の光学分割能を、液体クロマト用の充てん剤の立場から述べた。キラル HPLC 法による光学分割は、極めて簡便であり、既に分割のための重要な位置を占めつつある。その中で多糖誘導体は最も入手が容易な光学活性高分子として、今後予想される大規模な分取クロマト用の有望なキラル固定相となり得ると思われる。なお、天然高分子を含め、高分子系の固定相で、これまで高い光学分割能を示すことが確認されているものは、規則的な高次構造を有するものがほとんどであることを最後に付け加えたい。

文 献

- 1) G. Blaschke: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 13 (1980)
- 2) 岡本佳男, 有合化, **42**, 995 (1984); 山岸和雄, 渡加裕三, 有合化, **44**, 476 (1986); Y. Okamoto, *CHEMTECH*, **1987**, 176
- 3) G. Hesse, R. Hagel: *Chromatographia*, **6**, 277 (1973); *ibid.*, **9**, 62 (1976)
- 4) A. Mannschreck, H. Koller, R. Wernicke: *Kontakte*, **1**, 40 (1985)
- 5) A. Ichida, T. Shibata, I. Okamoto, Y. Yuki, H. Namikoshi, Y. Toga: *Chromatographia*, **19**, 280 (1984)
- 6) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Yamamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1984**, 739
- 7) T. Shibata, I. Okamoto, K. Ishii: *J. Liq. Chromatogr.*, **21**, 223 (1986)
- 8) E. Francotte, R.M. Wolf, D. Lohmann, R. Muller: *J. Chromatogr.*, **347**, 25 (1985)
- 9) K.-H. Rimböck, M.A. Cuyekeng, A. Mannschreck: *Chromatographia*, **21**, 223 (1986)
- 10) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada: *J. Chromatogr.*, **389**, 95 (1987)
- 11) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5337 (1984)
- 12) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada: *J. Chromatogr.*, **363**, 173 (1986)
- 13) Y. Okamoto, R. Aburatani, M. Kawashima, K. Hatada, N. Okamura: *Chem. Lett.*, **1986**, 1767
- 14) U. Vogt, P. Zugenmaier, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 759 (1983)
- 15) Y. Okamoto, H. Sakamoto, K. Hatada, M. Irie: *Chem. Lett.*, **1986**, 983
- 16) Y. Okamoto, M. Kawashima, R. Aburatani, K. Hatada, T. Nishiyama, M. Masuda: *Chem. Lett.*, **1986**, 1237
- 17) K. Yamamoto, H. Yumioka, Y. Okamoto, H. Chikamatsu: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 168
- 18) H. Ogoshi, K. Saita, K. Sakurai, T. Watanabe, H. Toi, Y. Okamoto: *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6365 (1986)
- 19) J. Daub, L. Jakob, J. Salbeck, Y. Okamoto: *Chimia*, **39**, 393 (1985); Y. Okamoto, D. Dirnberger, T. Burgemister, G. Dannhardt, W. Wiegbe: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **319**, 1122 (1986)
- 20) 岡本佳男, 八島栄次, 中野 環, 畑田耕一: *Polymer Preprints, Japan*, **35**, 1604, 1608 (1986)
- 21) Y. Okamoto, R. Aburatani, S. Miura, K. Hatada: *J. Liq. Chromatogr.*, in press
- 22) S. Allenmark, B. Bomgren: *J. Chromatogr.*, **264**, 63 (1983)
- 23) J. Hermansson: *J. Chromatogr.*, **269**, 71 (1983)
- 24) G. Schill, I.W. Wainer, S.I. A. Barkan: *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 641 (1986)
- 25) 木庭秀明, 土井由佳: *Polymer Preprints, Japan*, **35**, 650, 651 (1986)
- 26) K. Saigo, Y. Chen, N. Yonezawa, K. Tachibana, T. Kanoe, M. Hasegawa: *Chem. Lett.*, **1985**, 1981; K. Saigo, Y. Chen, N. Kubota, K. Tachibana, N. Yonezawa, M. Hasegawa: *ibid.*, **1986**, 515
- 27) J.K. Barton, J.M. Goldberg, C.V. Kumar, N.J. Turro: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2081 (1986)

カット=セルローストリフェニルカルバメート

ポリマーサイエンス

新書版 150 頁 1,300 円 講談社

入門高分子材料設計

A5 210 頁, 2,200 円 共立出版

入門高分子特性解析

A5 278 頁 3,500 円 共立出版

入門高分子物性

A5 178 頁 2,400 円 共立出版

入門高分子材料

A5 176 頁 2,400 円 共立出版

高分子学会編集の図書

高分子学会 出版委員会

☎ 03-543-3771

高分子科学の基礎

A5, 350 頁 3,200 円 東京化学同人

高分子科学実験法

A5 263 頁 2,200 円 東京化学同人

高分子科学演習

A5 235 頁 2,400 円 東京化学同人

目でみる高分子

A4 459 頁 29,000 円 培風館

高分子データハンドブック

B5 1,391 頁 98,000 円 培風館