膜による光学分割

緒 方 直 哉

千歳科学技術大学光科学部 ☎ 066-8655 北海道千歳市美々 758-65
(上智大学理工学部化学科 (講演時))

Optical Resolution by Polymeric Membranes

Naoya Ogata

Department of Photonics Materials Research, Chitose Institute of Science
and Technology
758-65 Bibi, Chitose, Hokkaido 066-8655, Japan

Optical resolution by polymeric membranes is described in terms of molecular designs of membrane materials and permeation behaviors of optically active substrates through various polymeric membranes. Two types of polymeric membranes for optical resolution were characterized. Polymers having optically active bulky groups were reported to separate various optical isomers through chiral interactions within solid membranes. On the other hands, polymers having chiral helix in main chains are also efficient to separate optical isomers. Such polymers derived from poly(L-glutamate)s and poly(pyrrole)dextrane sulfate composite membranes were reported to apply for optical resolution.

Key words : Optical resolution / Membranes / Chiral interactions / Poly(L-glutamate) / poly(pyrrole)

I. はじめに

光学異性体は一般に物理的・化学的性質はほとんど同じであるために通常の分離手段、たとえば蒸留、再結晶などの方法によっては分離することは困難である。ところが光学異性体の生理的あるいは薬理的活性は異性体間では大きく異なり、一方の異性体は生体にとって有用であるのに対して他方の異性体は生体にとっては有害物質となることが多い。動物のタンパク質を構成するアミノ酸では全てがL体から成っていて、D体はタンパ

ク質の構成成分とはならない。また、薬理物質におけるサリドマイドの例に見られる通り、一方の異性体は人体に対して有効であるのに対して他方の異性体は催奇性を有し、世界的にサリドマイド児の誕生の悲劇をもたらしたことはまだ記憶に新しい。サリドマイドの悲劇は光学異性体の完全分割を行わずにラセミ体を薬として用いたことにある。サリドマイドの化学構造を次式に示した(281頁)。

従って生理あるいは薬理活性を有する化合物、すなわち農医薬においてはラセミ体の光学分割は

極めて重要な意味を持ってくる。特に農薬のように大量に生産する場合には合成によって生じたラセミ体をどのようにして効率良く光学分割を行うかは生産コスト上非常に重要な課題である。

一般に光学分割を行う方法としてはジアステレオマーの再結晶法、吸着分離法、酵素法などがあるが、分析的手段としてはクロマトグラフ法がよく用いられている。クロマトグラフ法は吸着剤に対する僅かな吸着—脱着の速度差をカラム上で拡大することによって光学異性体の分割がなされるが、分割容量はカラムの大きさに依存するから大量分割には適していないし、連続的分離を行うのはエンジニアリング的工夫が必要である。従って、工業的に大量に光学分割を行う新しい技術が強く求められている。

元来、生体の細胞膜は細胞にとって必要な成分だけを取り込み、不要物を排出する点では極めて特異的な分離を行っている。細胞膜が行っている分離は単に分子の大きさだけで分別する、いわばろ過的機能だけではなく細胞以外の濃度差に逆行して物質の移動を行う、能動輸送や、蛇が蛙を飲みこむように大きな物質を細胞内に取り込むような促進輸送など特異的な物質輸送を行っている。細胞膜は分子の形や大きさを見分ける分子認識の面では極めて特異的な機能を有する。細胞膜の構造はリン脂質とタンパク質の複合膜であるが、合成膜においても細胞膜と同じような分子認識機能は持たせられないだろうか。膜による分離は一般的にエネルギー効率が良いが、膜を介して光学分割が可能になれば、工業的に大量に光学分割を行うことができる。もし、一方の光学異性体は膜を通過するのに対して、他方の光学異性体は膜を通

ることができない場合にはラセミ体の完全光学分割が可能になる。

ここでは合成膜による光学分割を行う場合の膜材の分子設計の考え方、実際の膜による光学分割の実例について紹介したい。

II. 光学分割膜の設計

光学異性体は対掌体であるから、薄い膜をへだてて一方の光学異性体は膜を通過するのに対して、他方の光学異性体は膜を通らないようにして光学分割を行うためには、左右対掌体である光学異性体の分子の形を見分ける分子認識の機能が必要となる。すなわち、酵素反応における酵素と基質との関係が鍵と鍵穴にたとえられるように、一方の光学異性体と特異的な相互作用を示すような構造を膜中に導入しなければならない。クロマトグラフにおいては僅かな吸脱着の差であってもカラム中を流下する際にこの差を拡大することができるが、膜の場合には一方の光学異性体だけが通過できるようにしなければならない。このために膜材の合成に当たっては分子設計の考え方が極めて重要である。

光学異性体との特異的相互作用（キラル相互作用）としては基本的に次に示した二つの考え方がある。

- (1)かさ高い光学活性基の導入
- (2)らせん構造を有する高分子鎖の導入

さらに、光学異性体の分割における溶媒が水である場合と、極性の小さな有機溶媒の場合には膜材の基本的構造を親水性とするのか、疎水性とするのかを考慮する必要がある。たとえば、溶媒に水を用いる場合には水に溶けた基質がキラル相互作用を十分に発揮できるような親水性膜材を基本構造とすることが重要である。アミノ酸の光学分割においては水を溶媒とするから、たとえばらせん構造によってキラル相互作用を持たせる場合にはらせん構造を取る高分子鎖の近傍を基質が通過できるような親水性ドメインをらせん高分子鎖の周囲に配置する必要がある。一方で膜材自体が水で膨潤するとキラル相互作用が小さくなるために膨

Fig. 1 Molecular designs for optical resolution by polymeric membranes

Fig. 2 Permeation behaviors of Trp by (+)-poly(DSP) membrane

潤しないような疎水的ドメインの導入も必要となる。このような分子設計の例を Fig. 1 に概念的に示した。

膜による光学分割は膜を介した濃度差による浸透圧に基づいた自然拡散では透過速度がかなり小さくなる。従って圧力をかけて限外ろ過の手法を用いると透過速度は大きくなるが、逆にキラル相互作用は弱くなるために、膜自体に架橋構造を持たせて膜の機械的強度を増し、しかも充分に相互作用を持たせるためにキラル基の濃度分布を大きくする必要がある。このような分子設計に基づいた光学分割の例について次に述べる。

III. 膜による光学分割

1. かさ高い光学活性基を有する固体膜

かさ高い光学活性基を側鎖に有する高分子膜は高分子鎖の近傍に自由体積空間が大きく、しかも側鎖の光学活性基によるキラル相互作用も大きいことが予想される。たとえば次に示した (−)-β-ピネンから得られたシリル基を有するアセチレン誘導体である (−)-1-(ジメチル (10-ピナニル) シリル-1-プロピンのポリマー、(+)-ポリ (DP-SP) は側鎖にかさ高いピナニル基を有し、しかもその存在によって主鎖にも不斉性が誘起されて、らせん構造を取ることが明らかにされた¹⁾。

このポリマーをキャストすることによって得た固体膜を用いてトリプトファン (Trp) のラセミ体水溶液を透過させると Fig. 2 に示したように D 体が L 体に比べて優先的に透過する。この膜は Trp に限らず Table 1 に示したように種々の

Table 1. Optical resolution of various racemates by (+)-poly(DPSP)membrane

No.	Racemate ^{a)} (ΣF^b)	Method ^{c)}	Solvnt	Conc. wt%	$\times 10^7 P^d$ g $\cdot$ m/m ² $\cdot$ h	%ee ^{e)}
1	1,3-BD(-0.865)	EV ^{g)}	non	neat	13500	5.0
2	1,3-BD(-0.865)	EV ^{h)}	non	neat	9210	17
3 ^{f)}	1,3-BD(-0.865)	PV	CH ₃ OH	3.0	1150	18
4	DAC-1,3-BD(0.879)	EV ⁱ⁾	non	neat	4500	15
5	2-BuOH(0.740)	EV ^{j)}	non	neat	4240	9.3
6	2-BuOH(0.740)	EV ^{k)}	non	neat	40300	2.7
7	2-BuOH(0.740)	PV	H ₂ O	3.0	8370	45
8	PhT-2-BuOH(1.98)	EV ^{l)}	non	neat	1410	2.4
9	PhT-2-BuOH(1.98)	PV	CH ₃ OH	3.0	7240	4.7
10	Phn(1.43)	EV ^{m)}	non	neat	3470	0.0

^{a)} Trp : tryptophan, Phe : Phenylalanine, Val : valine, Man : mandelic acid, 1,3-BD : 1,3-butanediol, DAC-1,3-BD : 1,3-diacetoxybutane, PhT-2-BuOH : 4-phenylthio-2-butanol, Phn : 2-phenethylalcohol.

^{b)} The hydrophobic fragmental constant.

^{c)} CP : concentration-driven permeation, EV : evapomeation, PV : pervaporation.

^{d)} Permeation rate.

^{e)} Enantiomeric of the permeate when a racemate feed was supplied.

^{f)} In the presence of NaN₃.

^{g)} Feed : 10 mmHg.

^{h)} Feed : 50 mmHg at 100°C.

ⁱ⁾ Feed : 20 mmHg.

^{j)} Feed : 10 mmHg.

^{k)} Feed : 30 mmHg.

^{l)} Feed 5 mmHg.

^{m)} Feed : 15 mmHg at 100°C

化合物のラセミ体に対しても光学分割能を示すことが明らかにされた¹⁾. この光学分割の機構は緻密な膜中の高分子間隔を基質が透過する場合に、かさ高いキラルなピナリル基とキラル相互作用を持つことによって D-Trp が L-Trp にくらべて優先的に透過するような立体配置を取ることに基づく と推定される.

一方, (+)-ポリ (DPSP) 膜は硬くてやや脆いために柔かい構造でかさ高い光学活性基を有する次に示したポリノルボナジェン構造を有する (-)-ポリ (PNBD) が合成され, それから得られた固体膜による光学分割が試みられた¹⁾.

Fig. 3 Optical resolution of propranolol by (-)-poly(PNBD)membrane
● : R-Prop, ○ : S-Prop

Fig. 3 に示したように医薬品であるプロプラノロールのラセミ体をこの膜によって光学分割を行うと, S-体 に比べて R-体 のほうが優先的に透過して, 高い選択性を示すことが明らかにされた. しかし, この膜は緻密な構造ではないために分割

Fig. 4 Permeation behaviors Trp by poly(A-L)Ala)gel membrane (室温, Trp concentration=0.1 mM)

対象は分子サイズの大きいものに限られる。

主鎖にらせん構造を取ることが知られているポリ-(L)-グルタメートの側鎖に光学活性アミノ酸を導入した高分子ゲル膜が次に示したように架橋剤を用いて合成された。

この膜を用いてトリプトファン (Trp) の透過挙動を調べたところ, Fig. 4 に示したように透過初期の 2 時間以内では D だけが透過し, L 体は透過しなかったが, それ以後は D 体, L 体共に同じ速度で透過する。これは高分子ゲル膜中の光学活性基への L-Trp の選択的吸着が起こるが, 吸着点が飽和に達すると L-Trp も D-Trp と同様に透過が起こるためと考えられる²⁾。

ポリ-L-グルタメートにかさ高い光学活性基である L-メントールを導入した膜では Trp の光学分割は起こらなかった。ゲル膜では一般に高分子鎖の自由体積空間が大きいために充分なキラル相互作用を持たせることが困難である。一方, ポリ(メチルメタクリレート)の側鎖にオリゴアミノ酸を導入した高分子膜では, 側鎖のオリゴアミノ

Fig. 5 High ordered structure of NON 6 PLG membrane (rod indicates helical structure of poly(L-glutamate))

酸が基質によって高次構造を変え, 分子識別が可能となる。いわゆる分子プリント法による光学分割も提唱されている³⁾。

2. らせん構造を有する高分子膜

ポリ-L-グルタメートは安定ならせん構造を有することが知られているが, この側鎖に親水基と疎水基を有する両親媒性基を導入した, ポリ(4-ヘキサエトキシ-1-ノナベンゼン)-L-グルタメート (NON 6 PLG) を前述の光学分割膜の分子設計の考え方に基づいて合成した。この NON 6 PLG の構造を次に示した。

この NON 6 PLG 膜は Fig. 5 に示したような自己組織化された高次構造を有することが明らかにされ, らせん構造の側鎖に親水性のオリゴオキシエチレンによるドメインが形成され, キラル相

Fig. 6 Permeation behaviors of Trp by NON6 PLG membrane (Trp concentration=4.5 mM)

相互作用を強く発揮することが明らかにされた⁴⁾. NON 6 PLG は柔軟なポリマーで固体膜とするには機械的強度が低いために、多孔質のウルトラフィルターを支持膜としてキャストし、この膜を用いて Trp の透過挙動を調べた結果を Fig. 6 に示した. L-Trp は全く膜を透過しないのに対して、D-Trp は膜を透過し、温度を 1°, 34°C と変えても透過挙動は同じで、膜による Trp の完全光学分割が世界で初めて報告された⁴⁾.

NON 6 PLG 膜は機械的強度が小さいために加圧して透過速度を上げることが難しいので、次式に示したように側鎖の両親媒性基にアミド基を導入し水素結合による膜の力学的強度の向上をはかった.

Fig. 7 Permeation behaviors of Trp by NON2-(AM)-PLG membrane (Trp concentration=0.5 mM pH 2)

この NON_x-(AM)-PLG 膜で x=2 の NON 2-(AM)-PLG 膜を用いて Trp の光学分割を行ったところ、供給側に 5 kg/cm² の圧力をかけることで透過速度を 10 倍に上げることができ、しかも Trp の膜の透過挙動は Fig. 7 に示したように L 体にくらべて D 体が優先的に透過することが明らかにされた⁵⁾.

ポリ-L-グルタメートによる光学分割は主鎖のらせん構造に由来するものであることは L-グルタメートを D-グルタメートにすると Trp の透過挙動は反対となり、L-Trp が優位に透過することから明らかである. しかし、基質とのキラル相互作用を充分に発揮させるためには、らせん構造の近傍を基質が透過することが重要であり、このためにらせん構造の周辺に親水性ドメインを形成させることが必要である. 単にらせん構造を有するだけでは充分なキラル相互作用を発現できないことは、ポリ-L-グルタメートの側鎖に L-メントールを結合させた膜では光学分割能を示さないことから明らかである. また、ポリ-L-グルタメートの側鎖に柔らかいオリゴシロキサン鎖を導入した次の構造のポリマーから得た膜は加圧に耐える膜となるが、Trp の光学分割では L 体が優先的に透過するものの、充分な光学分割能力を示

さないことも高次構造の重要性を示している。

セルロース誘導体はクロマトグラフにおいて高い光学分割能を示すことが知られ、実際に光学分割用カラムとして実用化されている。セルロースは親水性の大きいキラル構造を有するグルコース単位から成り、グルコースの結合の仕方によって主鎖はらせん構造を取ることが知られている。しかし、セルロースはキャストする溶媒が一般になく、誘導体に変えてセロファン膜のように成膜することは可能であるが、膜の高次構造が十分に整っていないために基質の透過速度が大きく、十分なキラル相互作用を持たせることが難しい。そこでセルロース構造を有し、基質の透過速度を押さえてキラル相互作用を発現させるために、ポリ(ピロール)膜の中にデキストランを取り込ませることを試みた。

一般にポリ(ピロール)はピロールの酸化的重合によって得られるが、成膜が容易な方法にピロール水溶液を用いた電気化学的重合法が知られている。すなわち、ピロール水溶液に支持電解質を共存させて直流電流を流すと、正極上でピロールの酸化的重合が起こり、ポリ(ピロール)膜が容易に得られる。この場合、支持電解質のアニオンは対イオンとしてポリ(ピロール)の中に取り込まれて、複合膜を形成する。そこでデキストラン硫酸を支持電解質に用いてピロールの電解重合を行うと、デキストラン硫酸がポリ(ピロール)膜の中にほぼ1対1の割合で取り込まれる。その条件を次に示した。

Conditions

- Counter ion (0.5 wt%), Py (0.2M) solution
- Counter ions : DS (5,000 or 10,000) or β -CD
- polymerization time : 40 min
- current density : 0.5 mA/cm²

A) 100 Ω (Resistance of Pt-coated membrane surface)

B) 50 Ω (Resistance of Pt-coated membrane surface)

Fig. 8 Optical resolution of Trp composite membrane derived from poly(pyrrole and dextrane sulfate) (Trp concentration=50 mM)

ポリ(ピロール)膜はかなり緻密な構造で、単独の膜では十分な透過速度がえられないので、多孔質のフッ化ビニリデン膜の表面を薄く白金蒸着させ、この膜を正極に用いて電解重合すると、多孔質ポリ(ピロール)膜が得られる。この方法によって得られた多孔質のポリ(ピロール)/デキストラン硫酸の複合膜を用いて Trp の光学分割を試みた。分子量 5000 のデキストラン硫酸ナトリウム塩を支持電解質に用いてピロールの電解重

合を行ったところ、膜の表面抵抗が100 Ω の膜では Trp はほとんど透過しないのに対して、表面抵抗が50 Ω の膜では Fig. 8 に示したように L-Trp が D-Trp に対してかなり優位に透過することが明らかにされた。表面抵抗が小さい膜ではデキストラン硫酸の取り込み量がほぼピロールに対して1対1であるのに対して、取り込み量が小さいと表面抵抗が大きく、膜の構造が緻密すぎるために透過が起こらず、キラル相互作用を発現しなかったものと思われる。

III. おわりに

膜による物質分離はすでに逆浸透膜、限外ろ過膜などが実用化され、さらに近年では膜を用いた水／アルコールの分離、石油の精製などが盛んに研究が進められている。膜分離はエネルギー効率がよく、大量分離が可能であるために工業的分離法としては極めて魅力的な分離法である。

光学分割を膜によって行うことができれば、農薬、アミノ酸などのラセミ体の分離に非常に有

効な手段となる。光学分割膜においては基質の左右対掌体を識別する分子認識能を膜材に持たせることが必要であり、このために膜材の分子設計が基本となる。分離させる基質の種類に応じた膜材の設計が重要である。この点ではクロマトグラフの吸脱着による光学分割とはかなり違った設計思想が必要である。今後、この研究分野が一層充実することが強く望まれる。

文 献

- 1) 青木俊樹, 篠原健一, 金子隆司, 及川栄蔵, 有機合成化学協会誌 **54**, No. 6, 525 (1996).
 - 2) 桑田和美, 青木隆史, 讃井浩平, 緒方直哉, 日本膜学会第15年会講演要旨 (1993).
 - 3) J. Izumi, M. Yoshikawa and T. Kitao, 膜, **22** (3), 149 (1997).
 - 4) A. Maruyama, N. Adachi, T. Takatsuki, M. Torii, K. Sanui and N. Ogata, *Macromol.*, **23**, 2748 (1990).
 - 5) K. Ishikawa, R. Aoki, K. Sanui, N. Ogata, A. Maruyama, *Polymer Preprints, Japan*, **41**, 2670 (1992).
- (受付 1998年9月20日 掲載決定 9月24日)