論文特集「分子認識とその応用」

(日本化学会誌, 1987, (3), p. 435~440)

© 1987 The Chemical Society of Japan

光学活性ポリ(メタクリル酸トリフェニルメチル)を化学結合した シリカゲルの調製と高速液体クロマトグラフィーに よる光学分割への応用

(1986年8月15日受理)

岡本佳男*・毛利晴彦・中村雅昭・畑田耕一

光学活性なポリ(メタクリル酸トリフェニルメチル)(PTrMA)を3種の異なる方法で大孔径シリカゲルに化学結合させ、高速液体クロマトグラフィー用のキラルな充填剤を調製した。その結果、メタクリル酸トリフェニルメチルとメタクリル酸 3-(トリメトキシシリル)プロピルとのブロック共重合体を用いると最も多量のPTrMAをシリカゲルに化学結合できることが明らかになった。メタノールを溶離液に用いた場合の種々のラセミ体に対する光学分割能は、従来までのPTrMA担持型充填剤と類似していた。また、この化学結合型充填剤ではPTrMAが溶解するテトラヒドロフランやクロロホルムといった溶離液も使用可能であった。クロロホルムを溶離液に用いて、(±)-PTrMAを(+)体と(-)体に部分的に光学分割することができた。また、ラジカル重合で得られたポリ(メタクリル酸ジフェニル-2-ピリジルメチル)も光学分割でき、このポリマーがらせん構造を有していることがわかった。

化学結合型充填剤はGPC用の充填剤としての性質も有していた。分子量数千から百万までの単分散ポリスチレンを分析すると、分子量の対数値と溶出時間との間により直線関係が得られた。

1 緒 言

かさ高いエステル基を有するメタクリル酸トリフェニルメチル(TrMA)をキラルな陰イオン開始剤を用いて、トルエン中、低温で重合させると光学活性なポリマー(PTrMA)が得られる^{1)~3)}。その旋光性はポリマー鎖の一方巻きのかせん構造に起因しており、PTrMAはこのタイプの光学活性ビニルポリマーの初めての例である。

光学活性 PTrMA は高い不斉識別能を示し⁴⁾、これを大孔径シリカゲルに担持させ高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用の

キラルな充填剤とすると種々のラセミ体の分割が可能である⁵⁾⁶⁾。溶離液には極性の高いメタノール、メタノール-水などが有効であることが多いが、少量の2-プロパノールを含むヘキサンも使用できる⁷⁾。しかし、芳香族炭化水素、ハロゲン化溶剤やテトラヒドロフラン(THF)はPTrMAを溶かすので使用できない。多くの高分子化合物はメタノールやヘキサンにはまったく溶解せず、クロロホルムやTHFに溶解することが多いので、PTrMA担持型充填剤は高分子の分析にはあまり適当でない。

本研究では、カラムの使用範囲を広げるために光学活性 PTrMA を大孔径シリカゲルに化学結合させた充填剤を調製し、その性能を従来までの担持型充填剤と比較した。また、クロロホルムやTHFを溶離液とする高分子化合物の分割に用いた。

2 実 験

2.1 試 薬

TrMA, トルエン, (S,S)-(+)-2,3-ジメトキシ-1,4-ビス(ジメチルアミノ)ブタン(DDB), N,N'-ジフェニルエチレンジアミン(DPEDA)は既報にしたがって合成あるいは精製した¹⁾²⁾。メタクリル酸 3-(トリメトキシシリル)プロピル(TSiPMA)は、市販品(東京化成)を水素化カルシウム上から真空蒸留したものをを用いた。

2.2 光学活性 PTrMA の合成

PTrMA は図1にしたがって合成した。重合はガラス封管中、

- 大阪大学基礎工学部合成化学科, 560 豊中市待兼山町
- 1) Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4769(1979); Y. Okamoto, K. Suzuki, H. Yuki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **18**, 3043(1980).
 - 2) Y. Okamoto, H. Shohi, H. Yuki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **21**, 601(1983).
 - 3) S. Kanoh, H. Suda, N. Kawaguchi, M. Motoi, *Makromol. Chem.*, **187**, 53(1986).
 - 4) H. Yuki, Y. Okamoto, I. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6356(1980); Y. Okamoto, I. Okamoto, H. Yuki, *Chem. Lett.*, 1981, 835.
 - 5) Y. Okamoto, S. Honda, I. Okamoto, H. Yuki, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6971(1981).
 - 6) Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 369(1986) and references cited therein.

- 7) Y. Okamoto, S. Honda, K. Hatada, H. Yuki, *J. Chromatogr.*, **350**, 127(1985).

Fig. 1 Preparation of optically active poly(triphenylmethyl methacrylate)s

乾燥窒素下で行なった。TrMA (3.00 g, 9.14 mmol) のトルエン (60 ml) 溶液を -78°C に冷却し、(2S, 3S)-(+)-DDB と DPEDA のモノリチウムアミド (DPEDA-Li) との錯体 ($[\text{DDB}]/[\text{Li}]=1.2$, $\text{Li}=0.46$ mmol) を加えた。2時間後、少量のメタノールで重合を停止し、生成物を多量のメタノール中に沈殿させて単離した。収率 100%。これをベンゼン-ヘキサン (1/1) で分別してオリゴマーを除き、不溶部としてポリマー (PTrMA-N) を得た。収率 88%, $[\alpha]_D^{25} +354^\circ$ (THF 中)。これを PMMA に誘導して、GPC から求めた重合度は 45 であった。

一方、上述と同一条件で行なったリビングな重合系 (-78°C) に、TSiPMA (0.46 ml, 1.94 mmol) を注射器で加えブロック共重合を行なった。39 時間後、少量のメタノールで重合を停止し、生成物をベンゼン-ヘキサン (1/1) 中に沈殿させた。ポリマー (PTrMA-Si) を遠心分離し、メタノールで洗浄したのち、真空乾燥した。全仕込みモノマーに対する収率は 87% であった。 $[\alpha]_D^{25} +312^\circ$ (THF 中)。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (100 MHz, CDCl_3 中) のフェニル基 (5.5~8.5 ppm) とメトキシ基 (3.56 ppm) シグナルの強度比から、このブロック共重合体の組成比は $[\text{TrMA}]/[\text{TSiPMA}]=45/6$ と求められた。

分析値 C 81.6%, H 6.55%, N 0.29%

$[\text{TrMA}]/[\text{TSiPMA}]=45/6$ としての

計算値 C 80.8%, H 6.33%, N 0.17%

2.3 化学結合型充填剤の調製

充填剤は図 2 に示した 3 法 (A, B, C) で調製した。PTrMA を結合させる大孔径シリカゲルには Li Chrospher SI-1000 (Merck 社, 粒径 10 μm , 孔径 100 nm) を使用した。反応はすべて窒素下で行ない、トルエンはナトリウムで乾燥したものを、THF は水素化リチウムアルミニウム上から真空蒸留したものをを用いた。

2.3.1 A 法: 既報⁵⁾と同様の方法により、(3-アミノプロピル)トリエトキシシランで表面処理したシリカゲル (Si-NH_2) (3.5

g) をトルエン (10 ml) に浸し、トルエン-2,4-ジイソシアナート (1 ml) とピリジン (0.5 ml) を加え、 70°C で 3 時間加熱した。生成物を汙別しトルエンで洗浄したのち、これに THF (10 ml) に溶解した PTrMA-N (600 mg) を加え 12 時間還流した。生成物 (PTrMA-Si-A) を汙別して THF とベンゼンで順次洗浄し、これを充填剤として用いた。

分析値 C 7.15%, H 0.16%, N 0.49%

2.3.2 B 法: PTrMA-N (600 mg) の THF 溶液 (10 ml) にトルエン-2,4-ジイソシアナート (0.5 ml) を加え 40°C で 2 時間加熱した。つぎに Si-NH_2 (3.5 g) を加え 2 時間室温に放置し、さらに 2 時間還流した。生成物 (PTrMA-Si-B) を汙別し THF とベンゼンで順次洗浄した。

分析値 C 5.37%, H 0.51%, N 0.45%

2.3.3 C 法: シリカゲル (3.5 g) に THF (15 ml) に溶かした PTrMA-Si (400 mg) とピリジン (0.1 ml) を加え、12 時間還流した。生成物 (PTrMA-Si-C) を汙別して THF とベンゼンで順次洗浄した。

分析値 C 8.72%, H 0.75%

得られたすべての化学結合型充填剤の IR スペクトルには、すべて、ポリマーのカルボニル基に由来する吸収が 1730 cm^{-1} に認められた。

また、担持型の充填剤を既報⁵⁾と同様の方法で調製した。

2.4 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

それぞれの充填剤はスラリー法によりステンレススチール製カラム (0.46 (内径) $\times$ 25 cm) に充填した。充填カラムのアセトンに対する理論段数は、溶離液にメタノールを用いた場合 3000~8000 であった。HPLC は、日本分光製 TRIOTAR-II クロマトグラフ, UVIDEK-100-III UV 検出器 (セル長 0.1 cm) と DIP-181 C 旋光検出器 (セル 0.2 (内径) $\times$ 5 cm) を用いて行なった。カラムのデッドボリューム (v_0) は水を用いて求めた。

3 結果および考察

3.1 化学結合型充填剤の調製法

化学結合した PTrMA のシリカゲルに対する重量比を元素分

8) Y. Okamoto, I. Okamoto, H. Yuki, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **19**, 451 (1981).

Fig. 2 Preparation of PTrMA-chemically bonded silica gels

Fig. 3 Optical resolution of [1] and [2] on optically active PTrMA using methanol (0.5 ml/min) as eluent at 15°C

(a) : (-)-PTrMA-Si-A
 (b) : (+)-PTrMA-coated silica gel

析値から求めたところ, PTrMA-Si-A 0.05, PTrMA-Si-B 0.03, PTrMA-Si-C 0.10~0.11 であった。これらの結果からシリカゲルに対して PTrMA を多く結合させるには C 法がよいことがわかった。A 法では Si-NH₂ に対してトルエン-2,4-ジイルジイソシアナートを大過剰使用しているが, これを少なくすると Si-NH₂ 間の橋かけが起こり, よい結果が得られなかった。また, シリカゲルに粒径 10 μm で孔径が 400 nm と 30 nm のものを用いて A 法で充填剤を調製したところ, 400 nm の場合にはシリカゲルに対する PTrMA の重量比が 0.01, 30 nm の場合には 0.04 となった。したがって, 100 nm の場合にもっとも多量の PTrMA がシリカゲルに結合できたことになる。

3.2 クロマトグラフィー

PTrMA 化学結合型充填剤の光学分割能は, 多くのラセミ体

に対し PTrMA 担持型充填剤と類似していた。図 3 には, 2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル [1] と 2,2'-ジメチル-1,1'-ビナフチル [2] の (-)-PTrMA-Si-A と (+)-PTrMA 担持型充填剤による光学分割のクロマトグラムを示した。両充填剤のシリカゲルに対する PTrMA の重量比は, それぞれ 0.05, 0.20 である。どちらのラセミ体に対しても容量比 $k'_1 (= (V_1 - V_0)/V_0)$ と $k'_2 (= (V_2 - V_0)/V_0)$ は (-)-PTrMA-Si-A の方が (+)-PTrMA 担持型充填剤より小さくなっている。これは前者の方がシリカゲル上のポリマー量ははるかに少ないことによる。また, 分離係数 $\alpha (= k'_2/k'_1)$ はラセミ体 [1] に対してはどちらの充填剤もほぼ同程度の値を示したが, ラセミ体 [2] に関しては (-)-PTrMA-Si-A が 2.46, (+)-PTrMA 担持型充填剤が 1.48 と異なる値を示した。以前, PTrMA 担持型充填剤では, ある種のラセ

Fig. 4 Optical resolution of (±)-PTrMA on (-)-PTrMA-Si-A detected by UV (a) and polarimeter (b)

Eluent: CHCl_3 (0.2 ml/min), Temperature: 20°C , Column: 0.46 (id) $\times$ 25 cm

ミ体に対しシリカゲルと PTrMA の比が変わると分離係数が変化することを報告し、その理由を考察した⁷⁾。また、[2] は (+)-PTrMA ゲルのみからなる充填剤ではほとんど分割されないことを述べた⁵⁾。これらの結果は、[2] はシリカゲル上の PTrMA の量が少ないときによりよく識別されることを示している。

PTrMA 化学結合型充填剤の特徴の一つは、クロロホルムや THF などの溶離液が使用できることである。そこで、PTrMA 化学結合型充填剤を用いてポリマーの分析を行なった。ブチルチウムのみによる重合で得られた光学不活性な (±)-PTrMA を、溶離液にクロロホルムを用いて (-)-PTrMA-Si-A で光学分割した結果を図 4 に示す。旋光検出器によるクロマトグラムから部分的な光学分割が起っていることがわかった。充填剤と同じ旋光性の (-)-ポリマーは、充填剤のポリマーと相互作用が強く後から溶出した。旋光検出器の (+)-ピークの強度は (-) のピークの強度より大きい、これは (-)-ポリマーの一部がきわめて強力に充填剤の (-)-PTrMA に吸着し、容易に溶出しないことによる⁹⁾。

同様の光学分割は、ポリ(メタクリル酸ジフェニル-2-ピリジルメチル)⁹⁾ (PD 2 PyMA) などのトリアリールメチル基を有するポリメタクリル酸エステルでも可能であった。

図 5 に、AIBN によりラジカル重合した PD 2 PyMA を、(-)-PTrMA-Si-A で光学分割した結果を示す。旋光検出器によるクロマトグラムから、(+)-ポリマーが主として溶出していることがわかる。逆に (+)-PTrMA-Si-A を用いて分析すると (-)-

Fig. 5 Resolution of poly(diphenyl-2-pyridylmethyl methacrylate) on (-)-PTrMA-Si-A detected by UV (a) and polarimeter (b)

Eluent: CHCl_3 (0.2 ml/min), Temperature: 20°C , Column: 0.46 (id) $\times$ 25 cm

Fig. 6 Gel permeation chromatographic separation of polystyrenes on PTrMA-Si-C

Eluent: CHCl_3 (1.0 ml/min), Temperature: 20°C , Column: 0.72 (id) $\times$ 50 cm

ポリマーが溶出してくる。このことから、この PD 2 PyMA は (+)-体とし (-)-体の混合体であり、そのうち PTrMA と反対のらせん構造を有するものが優先的に溶出し、他方は PTrMA-Si-A に強く吸着すると考えられる。この PD 2 PyMA のトリアクタチンシターは I=86%, H=11%, S=3% であり、ラジカル

9) Y. Okamoto, M. Ishikura, H. Yuki, *Polym. J.*, 15, 851(1983); Y. Okamoto, H. Mohri, M. Ishikura, K. Hatada, H. Yuki, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, 74, 125(1986).

重合で得られたビニルポリマーの中でイソタクチシティーがもっとも高い例の一つである⁹⁾。このようなラジカル重合で得られた PD 2 PyMA は、左右のらせん構造をもつポリマーをかなり含んでいるものと考えられる。この結果は、ラジカル重合でも安定ならせん構造を有するポリマーが生成していることを実証した最初の例であると思われる。

以上のように、PTrMA 化学結合型充填剤は、このようならせん構造を有するポリマーの分割に有用であり、ポリマーの生成機構を考察するうえで役立つと考えられる。

PTrMA 化学結合型充填剤は GPC 用充填剤としての性質も有している。図 6 には、種々の分子量をもつ単分散ポリスチレンを、溶離液にクロロホルムを用いて PTrMA-Si-C で分離した結果を示した。分子量数千から百万までの間で、分子量の対数値と溶出時間との間により直線関係が得られた。したがって PTrMA に吸着しないポリマーについては、GPC カラムとして使用することができる。

ラセミの (RS)-メタクリル酸 1-フェニルエチルをキラルな (-)-スパルテイソ-シクロヘキシルマグネシウムクロリド錯体を用いて、トルエン中、 -78°C で重合させるときわめて高い不斉選択重合が起こる¹⁰⁾。このさい、(S)-モノマーが優先的に重合するので、未反応モノマーは (R)-体に富むことになり、重合率 60% の時点でほぼ 100% の光学純度を有する。著者らは、この未反応 (R)-モノマーは、最初に生成した (S)-体のポリマーに連続して重合するのではなく、まったく新しい活性種で重合を開始し、別のポリマー鎖を形成すると考えた¹¹⁾。そこで、上述の不斉選択重合において 100% 収率で得られたポリマーを、(-)-PTrMA-Si-A を用いて分析した。その結果を図 7 に示す。ポリマーは (+)-体と (-)-体の混合体であることが明確に確認できる。(+)PTrMA-Si-A を用いても図 7 とほぼ同様に (-)-ポリマーが先に溶出することにより、ここでは GPC 効果が主として分離に働いていると考えられる。また、この結果から、最初に重

Fig. 7 Resolution of poly(1-phenylethyl methacrylate) on (-)-PTrMA-Si-A detected by UV (a) and polarimeter (b)

Eluent: CHCl_3 (0.2 ml/min), Temperature: 20°C
Column: 0.46 (id) $\times$ 25 cm

合した (S)-モノマーからなるポリマー分子の方が、重合の後半に生成する (R)-モノマーからなるポリマー分子より若干分子量が大きいことが明らかになった。

2,2'-ジメチル-1,1'-ビナフチルを提供して下さった名古屋大学理学部野依良治教授に謝意を表します。

(1984年7月, 第30回高分子研究発表会(神戸)において一部発表)

10) Y. Okamoto, K. Suzuki, T. Kitayama, H. Yuki, H. Kageyama, K. Miki, N. Tanaka, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4618(1982).

11) Y. Okamoto, K. Ohta, H. Yuki, *Macromolecules*, **11**, 724(1978).

**Special Articles on
Molecular Recognition and Its Application**

**Preparation of Optically Active Poly(triphenylmethyl methacrylate)
Chemically Bonded to Silica Gel and Its Application for Optical
Resolution by HPLC**

Yoshio OKAMOTO*, Haruhiko MOHRI, Masaaki NAKAMURA
and Koichi HATADA

*Department of Chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University,
Machikaneyama-cho, Toyonaka-shi 560 Japan*

Optically active poly(triphenylmethyl methacrylate) (PTrMA) was chemically bonded to silica gel by three different methods and used as a chiral stationary phase for high-performance liquid chromatography. The most effective bonding was attained with a block copolymer of triphenylmethyl methacrylate and 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate. Chiral recognition of PTrMA-bonded-silica-gel was similar to that of PTrMA-coated silica gel which we developed previously, except for the difference caused by the different amount of polymer. The PTrMA-bonded silica gel was stable when tetrahydrofuran or chloroform was used. This made it possible to resolve ($\pm$)-PTrMA and poly(diphenyl-2-pyridylmethyl methacrylate) into optical isomers. The stationary phase was also usable for gel permeation chromatography.