

一対のエナンチオマーの双方を活用した高効率光学分割法の開発

Development of a Highly Efficient Chiral Separation Method Utilizing a Pair of Enantiomers

助成年度 令和6年度研究助成
助成番号 MZR2024001
研究期間 2024/04/01 ~ 2025/03/31
代表研究者 鈴木 望 (Nozomu Suzuki)
神戸大学 工学研究科 応用化学専攻

キーワード 光学分割, キラリティー, キャピラリー電気泳動

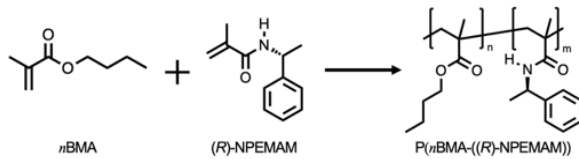
1. 研究の背景と目的

キラル化合物は、その立体化学的な性質から、医薬品、甘味料、香料、除草剤、殺虫剤、液晶材料、非線形光学材料など幅広い用途に用いられる。医薬品の分野では、サリドマイドのように右手型 (*R*体) は薬効を示すが、左手型 (*S*体) は毒性を示す例があるため、*R*体と *S*体を分取・定量するための光学分割法が重要である。

光学分割法としては、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や、キャピラリー電気泳動法 (CE) にキラル (擬似) 固定相を用いる方法が知られている。特に CE は微量の化合物を分離・定量するのに優れた分析手法であるが、その光学分割材料は、キラルな両親媒性分子やシクロデキストリンなど水に分子を分散させる親水部と分析対象を保持する疎水部を併せ持つ低分子化合物に限られてきた。当研究室では、凸部に硫酸基などの親水部を有し、凹部に疎水性のポリマーを担持したゴルフボール状粒子の作製に成功しており、キラルな疎水性ポリマーを凹部に担持させること

で CE のキラル擬似固定相に応用することができると期待される。ゴルフボール状粒子をキラル擬似固定相に用いれば、幅広い化学骨格のキラルポリマーを利用できるため、汎用的な光学分割材料となることが予想される。

従来の光学分割材料には、主に生物由来のキラルな多糖類やオリゴ糖などが用られている。しかし、多糖類やオリゴ糖は、一対の左右のエナンチオマーのうち、一方しか自然界から得ることができず、分離剤に双方のエナンチオマーを利用できないため、分離効率が悪い。本研究では一対のエナンチオマーの双方が利用可能な糖類以外の材料を採用し、更にそれぞれに異なる物性を付与することで、これまで実現できなかった高効率な分離法を目指す。本研究では、ゴルフボール状粒子の凹部の疎水性ポリマーにメタクリル酸ブチルメタクリル酸ブチル (*t*BMA) と *R*体と *S*体双方が入手可能な *N*-(1-フェニルエチル)メタクリルアミド (NPEMAM) の共重合体を用いることで、新規光学分割剤の創出を試みた (Scheme 1)。



Scheme 1. Copolymerization of *n*BMA and (*R*)-NPEMAM.

2. 研究の内容・方法

(1) 縮合反応による(*R*)-NPEMAMの合成

三角フラスコに(*R*)-1-フェニルエチルアミン 6.40 g, メタクリル酸 5.46 g, トリエチルアミン, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC-HCl) 12.15 g, 4-ジメチルアミノピリジン(DMAP) 0.40 g, ジクロロメタン 200 mL を加え, 室温にて約 16 h 撹拌した。反応後, 飽和クエン酸水溶液, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて 3 回抽出を行うことにより, 精製した。

(2) 沈殿重合による(*R*)-NPEMAMの重合性の検証

既報の文献²⁾を参考に, ガラス管に(*R*)-NPEMAM 0.5 g, アゾビスイソブチロニトリル(AIBN) 8.7 g, メタノール 2.09 g を加え, 窒素雰囲気下で封緘し, 60°C, 60 rpm で 24 h 重合した。

(3) 分散共重合による共重合性の検証

ガラス管に所定量の(*R*)-NPEMAM, *n*BMA, AIBN, ポリビニルピロリドン K-30 (PVP), メタノール, 水を加え, 窒素雰囲気下で封管し, 60°C, 80 cycle per min にて 24 h 震盪した (Table 1)。重合後に得られた粒子は冷やしたメタノールと水の混合媒体 (1/1, v/v) を用いて遠心分離 3 回行うことにより精製した。

Table 1. Preparation of P(*n*BMA-((*R*)-NPEMAM)) particles by dispersion polymerization.

Ingredients		<i>n</i> BMA/(<i>R</i>)-NPEMAM (mol%/mol%)		
		10/90	20/80	30/70
<i>n</i> BMA	(g)	0.125	0.125	0.125
(<i>R</i>)-NPEMAM	(g)	0.0185	0.0416	0.0713
AIBN	(mg)	1.5	1.5	1.5
PVP	(g)	0.025	0.025	0.025
Methanol	(g)	4	4	4
Water	(g)	1	1	1

^{a)} In sealed glass tubes; N₂; 60°C; 24 h; 80 cycles/min

(3) PS_{PVP} 粒子の作製

セパラブルフラスコにスチレン 100 g, AIBN 1 g, PVP 20 g, メタノールを加え, 窒素雰囲気下, 60°C, 120 rpm で 24 h 撹拌した。重合後に得られた粒子はメタノール及びエタノールを用いて遠心分離をそれぞれ 3 回ずつ行うことにより精製した。

(4) PS_{PVP/APS} 粒子の作製

既報の文献³⁾を参考に, セパラブルフラスコに PS_{PVP} 粒子 24 g, スチレン 12 g, 過硫酸アンモニウム (APS) 0.8 g, エタノール 173.6 g, 水 26.4 g を加え, 窒素雰囲気下, 65°C, 120 rpm で 24 h 撹拌した。重合後に得られた粒子はメタノールを用いて遠心分離を 3 回行うことにより精製した。

(5) PS_{PVP/PSAPS}/P(*n*BMA-((*R*)-NPEMAM)) 粒子の作製

ガラス管に PS_{PVP/APS} 粒子 0.25 g, (*R*)-NPEMAM 0.0416 g, *n*BMA 0.125 g, ドデカン 0.25 g, 2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル) (V-70) 3.0 g, PVP 0.020 g, メタノール 4 g, 水 1 g を加え, 窒素雰囲気下で封管し, 40°C, 60 cycle/min にて 24 h 重合した。重合後に得られた粒子は冷やしたエタノールとメタノールを用いてそれぞれ 2 回ずつ遠心分離を行うことにより精製した。

(6) 物性評価

測定には Nanalysis 社製の卓上型核磁気共鳴装置 NMReady 60e-MK (60MHz), 株式会社日立ハイテック製示差走査熱量計測定装置 (DSC) 7000X, 日本電子株式会社製電界放出型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) JSM-IT500HR 及び JEM-1230, 大塚電子(株)製ゼータ電位・粒径測定システム ELSZ-1M をそれぞれ用いた。粒子の粒径分布測定には三谷商事(株)製画像処理ソフトウェア Win roof を用い, 200 個の粒子の直径を測定した。

3. 研究の成果

(1) (*R*)-NPEMAM の合成

合成後, (*R*)-NPEMAM は白い粉末として得られ, 収

率は 86.8%であった。精製物および原料である (*R*)-1-フェニルエチルアミン、メタクリル酸の $^1\text{H-NMR}$ によるスペクトル結果を Figure 1 に示す。精製物のスペクトルにおいて、メタクリル酸のカルボン酸由来のピーク (H^g) が消滅しており、(*R*)-1-フェニルエチルアミンのアミノ基由来のピーク (H^b) が低磁場側にシフトしていることから、(*R*)-NPEMAM が得られていることを確認した。

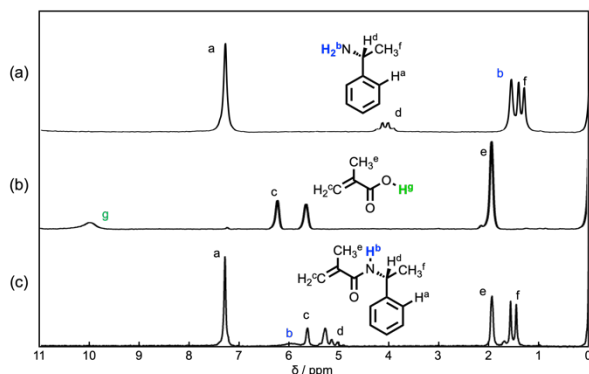


Figure 1. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) spectra of (*R*)-1-phenylethylamine (a), methacrylic acid (b) and (*R*)-NPEMAM (c).

(2) $\text{P}((\text{R})\text{-NPEMAM})$, $\text{P}(\text{rBMA}-((\text{R})\text{-NPEMAM}))$ のガラス転移温度の測定

Figure 2 には、Table 2 に示す条件で作製した $\text{P}((\text{R})\text{-NPEMAM})$ の DSC によるガラス転移温度の測定結果を示した。 $\text{P}((\text{R})\text{-NPEMAM})$ のガラス転移温度 (T_g) が 117.5°C であることが明らかになった。次に、Fig. 3 には、Table 3 に示す条件で作製した $\text{P}(\text{rBMA}-((\text{R})\text{-NPEMAM}))$ の DSC によるガラス転移温度の測定結果を示した。各ポリマーの T_g は Fox の式⁴⁾から算出される値とおおよそ一致しており、(*R*)-NPEMAM を増やすに従い、 T_g が上昇している。以上のことから、*r*BMA と (*R*)-NPEMAM はランダムに共重合していることを確認した。

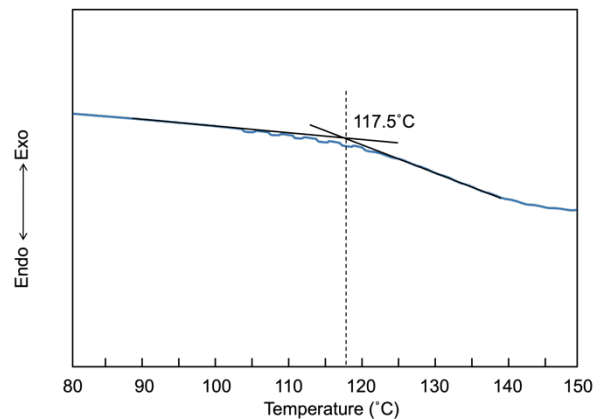


Figure 2. DSC 2nd heating curve of $\text{P}((\text{R})\text{-NPEMAM})$.

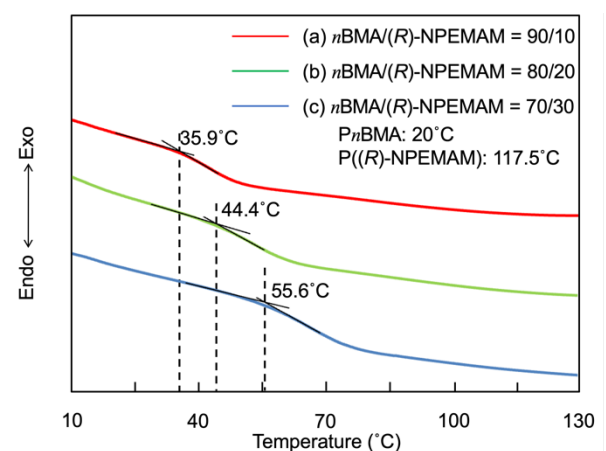


Figure 3. DSC 2nd heating curves of $\text{P}(\text{rBMA}-((\text{R})\text{-NPEMAM}))$ particles prepared by dispersion copolymerization at various ratios of *r*BMA/(*R*)-NPEMAM (mol%/mol%): (a) 90/10; (b) 80/20; (c) 70/30.

(3) 分散重合による PS_{PVP} 真球状粒子の作製

Figure 4a には、分散重合によって得られた PS_{PVP} 粒子の SEM 写真を示す。SEM 写真から、粒径約 $1.50\ \mu\text{m}$ 、 ϕ 値 2.85% の PS_{PVP} 粒子が作製されたことを確認した。ゼータ電位は、 $-1.1\ \text{mV}$ であった。

(4) PS_{PVP} 粒子をシードとしたシード分散重合による $\text{PS}_{\text{PVP}}/\text{PS}_{\text{APS}}$ 真球状粒子の作製

PS_{PVP} をシード粒子として APS を開始剤とした PS のシード分散重合によって $\text{PS}_{\text{PVP}}/\text{PS}_{\text{APS}}$ 粒子を得た (Figure 4b)。SEM 写真から、粒径約 $1.62\ \mu\text{m}$ 、 ϕ 値 2.68% の単分散な PS_{APS} 粒子が作製されたことを確認した。また、ゼータ電位は $-40.02\ \text{mV}$ であり、粒子表面に硫酸基を有していることが示唆さ

れた。

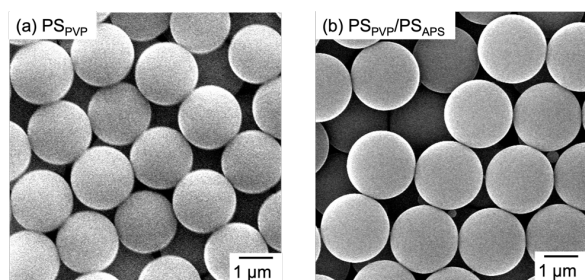


Figure 4. SEM images of PS_{PVP} seed particles prepared by dispersion polymerization (a) and PS_{PVP}/PS_{APS} composite particles prepared by seeded dispersion polymerization (b).

(5) PS_{PVP}/PS_{APS}/P(*r*BMA-((*R*)-NPEMAM)) ゴルフボール状粒子の作製

Figure 5a には PS_{PVP}/PS_{APS}/P(*r*BMA-((*R*)-NPEMAM)) 粒子の SEM 写真を示す。粒子は、凹部を有するゴルフボール状の形状を有していた。この粒子の断面の TEM 写真を Figure 5b に示す。PS 相を四酸化ルテニウムにより染色している（黒く見えるのが PS 相、白く見えるのが PBMA 相）。TEM 写真より、窪み部分に PBMA 相が存在していることが確認された。(*R*)-NPEMAM と BMA が共重合することが確認されていることも踏まえると、窪み部分にキラルポリマーが存在することが示唆される。

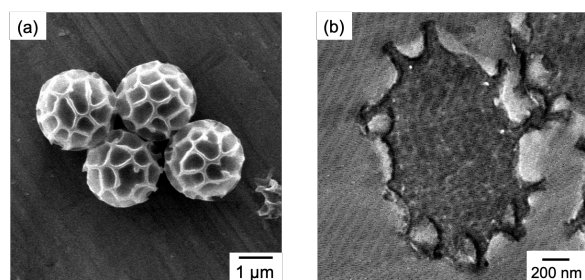


Figure 5. SEM image of PS_{PVP}/PS_{APS}/P(*r*BMA-((*R*)-NPEMAM)) particles prepared by seeded dispersion copolymerization of (*r*BMA:(*R*)-NPEMAM=80:20 (mol%/mol%)) (a) and TEM image of ultrathin cross section of PS_{PVP}/PS_{APS}/P(*r*BMA-((*R*)-NPEMAM)) composite particles after staining with RuO₄ (b).

4. 結び

本研究では、ゴルフボール状粒子を用いた新規な光学分割剤の作製とその応用可能性を示した。

本研究で開発された粒子は凹部にキラルなポリマーを担持させる汎用性の高い光学分割材料の作製が可能となった。

5. 今後の研究方向性・課題

今後は、作製した光学分割材料を実際に CE に利用し、その分離能を評価する。

一対のエナンチオマーの双方を CE の擬似固定相に活用した光学分割を達成するためには、(1) *R*体と *S*体、それぞれを光学分割剤とすることと、(2) それぞれの分割剤に異なる電荷を付与することが必要になる。本研究では、*R*体を担持した負電荷の粒子作製に成功したため、今後は、同様の手法で *S*体を担持した電荷を持たない粒子を作製する。電氣的に中性の粒子を作製するには、PEG鎖を側鎖に有するメタクリル樹脂などをシェルに用い、P(*r*BMA-((*S*)-NPEMAM) 共重合体を窪み部分に担持させれば良い。

6. 参考文献

- 1) T. Morishita, I. Maitani, T. Michiura, N. Suzuki, T. Suzuki, K. Akamatsu, H. Minami, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **16**, 64058 (2024).
- 2) K. Morioka, Y. Isobe, S. Habaue, Y. Okamoto, *Polym J*, **37**, 302 (2005).
- 3) D.H. Kim, J.H. Jeong, H.-C. Woo, M.H. Kim, *Chem. Eng. J*, **420**, 127628 (2021).
- 4) 東 信行, 松本 章一, 西野 孝, 高分子科学-合成から物性まで-, 講談社(2016), p. 198.

7. 論文・発表

1. N. Suzuki, T. Suzuki, H. Minami Theoretical Insights into the Racemization Kinetics of Helical Foldamers: Extended Chain Inhibits Propagation of Helical Reversal from One End to Another. ChemRxiv (2025), doi:10.26434/chemrxiv-2025-bxmvx-v5.

2. N. Suzuki, D. Taura, Y. Furuta, Chiral Amplification of Dynamic Helical Polymers through 1:1 Host-Guest Interactions: Theoretical Models for Majority Rule and Sergeants and Soldiers Effects, ChemRxiv (2025), doi:10.26434/chemrxiv-2025-s5ndl.

3. ○林 宏紀, 中村 光希, 森下 卓寛, 鈴木 登代子, 南秀人, 鈴木 望, “キラルな高分子を凹部に有するゴルフボール状粒子の合成” 第 71 回高分子研究発表会, 神戸, 2025 年 7 月 17 日 (発表予定)

8. その他

特になし