

溶出順序を自在に反転できるキラル固定相の開発

Development of chiral stationary phases capable of reversible switching of the elution order

ユーザー氏名 : 前田勝浩 Katsuhiko Maeda, 下村昂平 Kohei Shimomura, 井改知幸 Tomoyuki Ikai, 石立涼馬 Ryoma Ishidate, 加納重義 Shigeyoshi Kanoh (金沢大学 Kanazawa University)

実施機関担当者 : 八島栄次 Eiji Yashima (名古屋大学 Nagoya University)

▶ Key Words Helical polymer, Chiral stationary phase, Switching

概要 / Overview

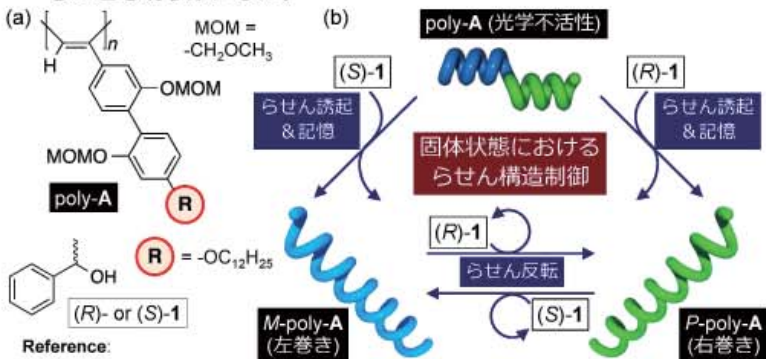
固体状態でらせんの巻き方向を反転させることが可能なポリアセチレン誘導体の合成に成功し、本特性を利用してエナンチオマーの溶出順序を自在に反転（スイッチング）できる高速液体クロマトグラフィー（HPLC）用のキラル固定相の開発に世界で初めて成功した。さらに、「側鎖構造の化学修飾」および「化学結合による担体への固定化」によって、多種多様なキラル化合物を光学分割可能な高性能かつ高い耐久性を兼ね備えた実用的なキラルカラムの創製が可能であることを実証した。溶出順序を自在に反転できる本カラムは、キラル化合物の大量分取に特に最適であり、産業分野への応用が期待できる。

We developed an unprecedented switchable chiral column for HPLC, in which the elution order of enantiomers is switched at will, on the basis of reversible switching and subsequent memory of macromolecular helicity in polyacetylenes by sequential treatment with chiral alcohols in the solid state. In addition, modification of the pendants and immobilization onto silica support provided highly efficient and durable columns capable of resolving various racemates. The elution order switchable chiral column is particularly suitable for preparative resolution and their practical application in industrial fields has been expected.

固体状態でのらせん構造制御とその応用

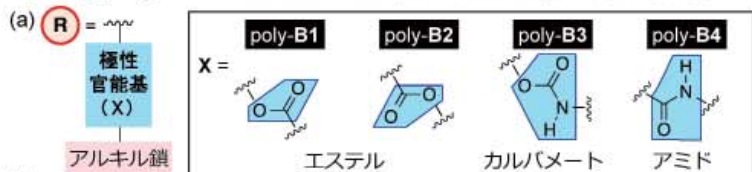
Helicity control in the solid state and its application

- ポリアセチレンの側鎖にビフェニル基を導入した新規ポリアセチレン (poly-A) を合成し (図1a)、固体状態で光学活性アルコール (1) と相互作用させることによって、ポリマー主鎖に一方巻きらせん構造が誘起されるだけでなく、一旦誘起されたらせん構造が光学活性アルコールを除去した後も記憶として保持されることを見出した (図1b)。さらに、対掌体で処理することで、らせんが反転することも明らかにした。



Reference: Nat. Chem. 2014, 6, 429.

図1. (a) ポリアセチレン誘導体 (poly-A) と光学活性アルコール ((R)- or (S)-1) の構造. (b) Poly-A への一方巻きらせん構造の誘起・記憶・反転の模式図.



Reference: Chem. Lett. 2015, 44, 946.

カラムの分離能向上 & 多様なキラリティーを識別可能

図3. (a) 極性官能基を導入した poly-B の構造. (b) Poly-B により光学分割可能なラセミ化合物の構造.

- Poly-A をシリカゲルに担持した HPLC 用の固定相を調製し、(S)-1 または (R)-1 を含む溶液をカラム内に通液する簡便な前処理により、ポリマーのらせんの巻き方向（左巻きと右巻き）を自在に制御することが可能となり、エナンチオマーの溶出順序を目的に応じて、反転させることに成功した (図2)。

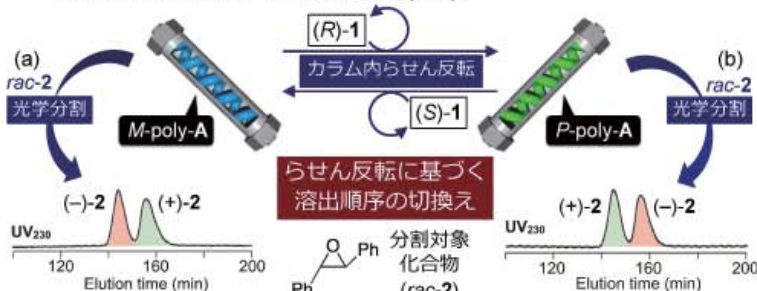


図2. (a) (S)-1 または (b) (R)-1 を用いて一方巻きらせん構造を反転・記憶した poly-A による rac-2 の光学分割結果.

分子設計に基づいたカラム性能の向上

Improvement in column performance by molecular design

- 水素結合を介した相互作用が期待できる極性官能基 (X) を側鎖に導入した poly-B が、多種多様なキラル化合物に対して極めて高い光学分割能を有することを明らかにした (図3)。
- ポリマーをシリカゲル担体上に化学結合を介して固定化することにより、カラムの耐久性が飛躍的に向上し、溶出順序の反転が繰り返し可能な実用性の高い「化学結合型キラルカラム」の開発に成功した。

産業分野への波及効果 Ripple effect in industrial fields

キラルカラムを用いた HPLC による光学分割により市場に供されている医薬品の売上高は約 6,000 億円にも達しており (2008 年)、今後さらに増えることが予想される。目的とする高付加価値キラル化合物群の迅速な分離と供給には、溶出順序の制御が極めて重要であるが、これを可能にするキラル材料・技術はこれまでに皆無であった。固体状態でらせんの向きを自在に制御可能な本キラルカラムにより、キラル物質の格段に効率的な分離と創製プロセスの開発が可能となり、キラル生理活性物質を扱う産業分野への多大な貢献が期待できる。