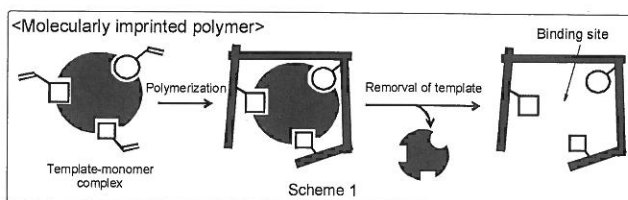


モレキュラーインプリンティングポリマーの不斉認識能評価と 新規ポリマー開発への展開に関する研究

分子機能薬学専攻 分子機能薬学講座 創薬基盤分子設計学分野 安山 卓郎

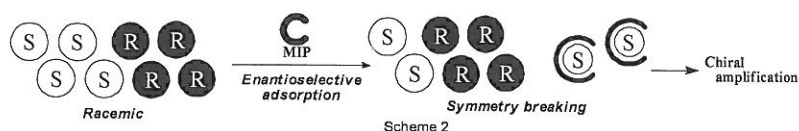
エナンチオ選択的不斉合成反応は化合物に高効率的に不斉点を導入できる優れた手法であるが、高い光学純度の触媒を必要とする。それに対し、低い光学純度の触媒を用いても高い不斉収率を惹起可能な不斉増幅反応を利用する事ができれば、簡便かつ低コストの不斉反応系の構築が可能となる。

著者は、この低い光学純度、すなわち、“わずかな不斉”を惹起する手法として、鑄型分子-機能性モノマー複合体を形成させ、これを保持したまま重合反



応を行って鑄型分子を取り込ませた高分子を合成後、鑄型分子を除去することで、鑄型分子認識部位を持つポリマーを得る、molecular imprinting (Scheme 1)に着目した。このようにして合成されたポリマー(molecularly imprinted polymer ; MIP)は、鑄型として用いた分子をある程度選択的に吸着できることが知られている。

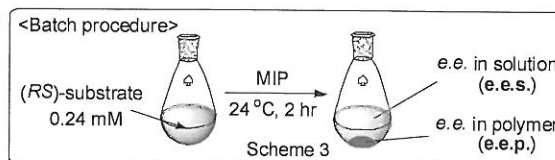
即ち、光学活性体の触媒を鑄型として合成した MIP をラセミ体の溶液に



作用させる事で、わずかな不斉を惹起する事(symmetry breaking)が出来れば、それにより引き起こされる不斉増幅現象により高選択的不斉合成を実現できると考えた。(Scheme 2)

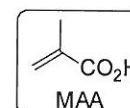
MIP によるエナンチオマーの識別はこれまでも報告されているが、その性能の評価は MIP を HPLC カラムの担体として α -value で比較した例が多く、その為、MIP の認識能や吸着能を始めとする各種性能に関して詳細に検討された例は知られていない。

そこで、MIP の評価法として Scheme 3 に示す、サンプル溶液中に MIP を懸濁させ、目的化合物の吸着を行う、batch procedure (バッチ法)を用い、MIP によるエナンチオマーの識別についてその条件を含め詳細に検討する事とした。本手法では、吸着量と選択性を独立に評価することが可能であり、MIP の性能に影響を与える因子が、“どのように影響するのか”という点についても明らかにすることができる。



本研究においては、MIP による S 体吸着量(S_{ad})と R 体吸着量(R_{ad})、並びに、『polymer 内に取り込まれた化合物の e.e.(e.e.p.)』、『溶液中の化合物の e.e.(e.e.s.)』をそれぞれ測定もしくは算出し、これらを MIP の性能比較の指標として利用した。

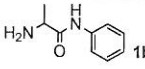
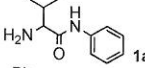
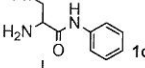
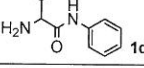
尚、本研究では、機能性モノマーとして methacrylic acid (MAA)を用いた。



1) (*S*)-valine anilide (**1a**) imprinted polymer (IP-1) についての検討

極めて高い両エナンチオマーの分離性能(α -value)を有する事が報告されている(*S*)-**1a** を鋳型分子とした MIP(IP-1)を合成すると共に、化合物群 **1a-d** を基質とした、バッチ法による再評価を行い、基質のアミノ酸 α 位置換基部分の違いは吸着量に大きく影響するものの、吸着時のエナンチオ選択性にはほとんど影響を与えない事を明らかにした。(Table 1)

Table 1 Enantioselective adsorption of IP-1

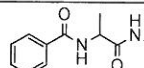
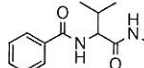
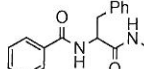
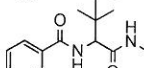
Entry	Substrate	S _{ad} (%)	R _{ad} (%)	e.e.p. (%)	e.e.s. (%)
1	 1b	36	25	18	8
2	 1a	45	30	20	12
3	 1c	22	15	20	4
4	 1d	38	26	18	9

a) Conditions: 0.24 mM, CH₂Cl₂, IP-1 (3 eq), 24 °C.

2) (*S*)-Bz-valine anilide (**2a**) imprinted polymer (IP-20) についての検討

1a のアミノ基を benzoyl 基で保護した (*S*)-**2a** を鋳型分子として MIP を新規に合成した。(*S*)-**2a** は(*S*)-**1a** とは異なり、MAA と酸-塩基相互作用のような強い相互作用はできないが、合成した MIP (IP-20)においては、(*S*)-**1a** を鋳型として合成した MIP と同等の高い選択性(e.e.p.)を示す事が明らかとなった。更に、本 MIP でも基質のアミノ酸 α 位置換基の違いによる影響を調査したところ、

Table 2 Enantioselective adsorption of IP-20

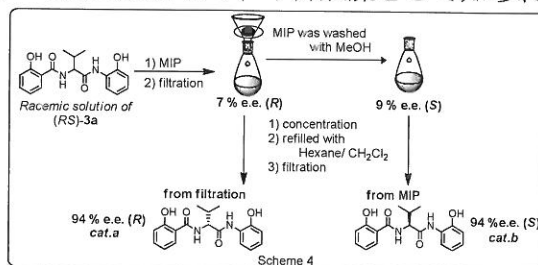
Entry	Substrate	S _{ad} (%)	R _{ad} (%)	e.e.p. (%)	e.e.s. (%)
1	 2b	36	25	18	8
2	 2a	45	30	20	12
3	 2c	22	15	20	4
4	 2d	38	26	18	9

a) Conditions: 0.24 mM, CH₂Cl₂/c-Hex = 1/1, IP-20 (5 eq), 24 °C.

1a-d と同様、やはり鋳型分子の類縁体 **2b-d** に関してもエナンチオマーを十分に識別できる事が明らかとなった。(Table 2)

3) Application

MIP の分子認識能を利用した不斉合成反応系への応用例として、不斉触媒として知られている化合物 **3a** のラセミ体溶液に(*S*)-**2a** を鋳型分子とした MIP(IP-20)を添加した。その結果、MIP によって(*S*)-**3a** の選択的吸着が起こり、溶液中に不斉が惹起され、これをきっかけとしてキラル触媒の純化、並びに、エナンチオ選択的反応の実現が可能となった。(Scheme 4)



以上、MIP のバッチ法による性能評価により、これまで全く明らかにされていなかった MIP によるエナンチオマー識別に関する重要な情報を得ると共に、MIP の利用により間接的ながらラセミ体を触媒とした不斉合成を示す事に成功した。これら新知見は MIP の有機合成への利用・展開に新たな道筋を拓くものである。