

氏 名	あお き ふみ こ 青 黄 史 子
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 586 号
学位授与の日付	平 成 10 年 5 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	低分子系キラル固定相を用いるHPLCによる光学分割に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 中川 照 眞 教授 富岡 清 教授 井 深 俊 郎

論 文 内 容 の 要 旨

低分子系キラル固定相を用いたHPLCは広範囲の光学異性体の分離に有用である。しかし、これまでの研究においては分離対象となる化合物を誘導体化した例が多く、実用性に問題点があった。また昨今、医薬や食品の分野において誘導化せず直接に光学分割する必要性が高まっている。著者は、新たな水素結合・電荷移動型および配位子交換型の低分子系キラル固定相を合成し、極めて広範囲の化合物の直接光学分割を達成し、これらの固定相の光学認識について数々の興味ある知見を得た。

1. N-3,5-ジニトロフェニル基を有するアミド誘導体および尿素誘導体をキラル固定相に用いるHPLCによるカルボン酸光学異性体の直接分離

電子受容体である3,5-ジニトロフェニル基を有するアミド型および尿素型固定相を合成し、これらが種々のカルボン酸およびアミノ酸誘導体、オキシン酸誘導体の光学異性体に対して優れた分離性能を示すことを明らかにした。また移動相組成によって分離度が増減し、逆相モードだけでなく順相モードにおいても分離が得られることを示した。これらのエナンチオ選択性にはアミノ酸部位の構造、および不斉炭素に直結する尿素結合が影響を与えていることが示唆された。

2. (S) および (R)-1-(α -ナフチル) エチルアミンとアミノ酸の尿素誘導体を固定相に用いるHPLCによる光学異性体の分離

電子供与体であるナフチル基を有する尿素誘導体を固定相に用いて順相モードにおける光学認識能について検討し、これらの尿素誘導体型固定相が広範囲の化合物の光学異性体の直接分離に極めて優れた性能を示すことを明らかにした。

3. キラルなアミンと (S)-バリンの尿素誘導体を固定相に用いるHPLCによる光学異性体の分離

数種のキラルなアミンと (S)-バリンの尿素誘導体を化学結合させた固定相を合成して (S) または (R)-1-(α -ナフチル) エチルアミンと (S)-バリンの尿素誘導体を含む固定相と比較し、これらの固定相が (S) または (R)-1-(α -ナフチル) エチルアミンの尿素誘導体を含む固定相ほどの光学分割能は示さないが、数種の化合物の光学異性体分離において特徴のある分離能を有することを明らかにした。これらの固定相においてはその立体的構造がキラル認識のための相互作用の形成において重要な役割を果たしていることが示唆された。

4. (S)-グルタミン酸の尿素誘導体を固定相に用いるHPLCによる光学異性体の分離

逆相モードでの応用を目的として、フリーのカルボキシル基を有する (S) および (R)-1-(α -ナフチル) エチルアミンと (S)-グルタミン酸の尿素誘導体からなる固定相を合成し、順相モードだけでなく逆相モードにおいてもアミン、アミノアルコールの光学分割を達成した。また固定相に含まれるフリーのカルボキシル基がアミン、アミノアルコールの保持および分離挙動に大きな影響を与えていること、また立体構造によって分離挙動が異なることが示唆された。

5. (R,R)-酒石酸モノアミドの銅 (II) 錯体をキラル固定相に用いるHPLCによる光学異性体の分離

4種の (R,R)-酒石酸モノアミドを合成し、これらの配位子をODSカラムに吸着させることにより、配位子交換HPLCに

よって多くのアミノ酸、オキシ酸、アミノアルコールの光学分割を達成した。特に1-(α -ナフチル) エチルアミンを含むキラル配位子は優れたエナンチオ選択性を示し、アミド基の窒素とナフチル基に直結した不斉炭素を持つ1-(α -ナフチル)エチルアミン部位が、エナンチオ選択性の向上に寄与していることが示唆された。

6. 配位子交換HPLCによる光学異性体の分離における多様な錯体形成

キラルなアミノアルコールのシフ塩基の銅(II)錯体を配位子交換型のキラル固定相として用い、配位子交換HPLCによってアミノアルコール、アミン等、広範囲の化合物の光学分割を達成した。またキラルなアミノ酸およびオキシ酸の誘導体の銅(II)錯体を固定相に用いて種々のカルボン酸やアミンの光学分割が達成された。これらの結果から、キラル配位子交換HPLCにおいては多様な銅(II)錯体が形成され、銅(II)錯体を形成できるような広範囲の化合物が、固定相として、また光学異性体分離の対象試料として利用される可能性が示唆された。

7. 二機能型キラル選択子を用いるHPLCによる光学異性体の分離

(R,R)-酒石酸のモノアミドについて、水素結合・電荷移動型固定相としての挙動を調べ、これらが水素結合・電荷移動と配位子交換の両方の機能を持った有用な二機能型キラル選択子であることを明らかにした。

以上、本研究により開発された低分子系キラル固定相は極めて実用的であり、医薬品や液晶の開発をはじめとする広汎な分野の発展に貢献するものである。また、本研究で明らかにされた分離特性に関する研究成果は、今後の不斉識別の分子機構解明の研究に資するものである。

論文審査の結果の要旨

低分子系キラル固定相を用いたHPLCは広範囲の光学異性体の分離に有用である。しかし、これまでの研究においては分離対象となる化合物を誘導体化した例が多く、実用性に問題点があった。また昨今、医薬や食品の分野において誘導化せず直接に光学分割する必要性が高まっている。著者は、新たに水素結合・電荷移動型および配位子交換型の低分子系キラル固定相を合成し、極めて広範囲の化合物の直接光学分割を達成し、これらの固定相の光学認識について多くの興味ある知見を得た。

著者は電子受容体である3,5-ジニトロフェニル基を有するアミド型および尿素型固定相を合成し、これらが種々のカルボン酸およびアミノ酸誘導体の光学異性体に対して、逆相モードにおいて優れた分離性能を示すことを明らかにした。また電子供与体であるナフチル基を有する(S)および(R)-1-(α -ナフチル)エチルアミンとアミノ酸の尿素誘導体を固定相に用いて順相モードにおける光学認識能について検討し、これらの固定相がエステル、アルコール、アミンなど広範囲の化合物の光学異性体の直接分離に極めて優れた性能を示すことを明らかにした。これらのエナンチオ選択的相互作用の形成においては、固定相の立体的構造が重要な役割を果たしていることが示唆された。

さらに著者は遊離のカルボキシル基を有する(S)または(R)-1-(α -ナフチル)エチルアミンと(S)-グルタミン酸の尿素誘導体からなる固定相を合成し、順相モードだけでなく逆相モードにおいてもアミン、アミノアルコールの光学分割に応用できることを示した。

次に著者は4種の(R,R)-酒石酸モノアミドを合成し、配位子交換HPLCによって多くのアミノ酸、オキシ酸、アミノアルコールの光学分割を達成した。特に1-(α -ナフチル)エチルアミンを含むキラル配位子は優れたエナンチオ選択性を示した。

また、キラルなアミノアルコールのシフ塩基の銅(II)錯体を配位子交換型のキラル固定相として用い、アミノアルコール、アミン等の化合物の光学分割を達成した。さらにキラルなアミノ酸およびオキシ酸の誘導体の銅(II)錯体を固定相に用いて、種々のカルボン酸やアミンの光学分割に成功した。これらの結果から、キラル配位子交換HPLCにおいては、銅(II)錯体を形成できるような広範囲の化合物が、固定相として、また光学異性体分離の対象試料として利用されることを明らかにした。

さらに著者は、(R,R)-酒石酸のモノアミドについて水素結合・電荷移動型固定相としての挙動を調べ、これらが水素結合・電荷移動と配位子交換の両方の機能を持った有用な二機能型キラル選択子であることを明らかにした。

以上、本研究により開発された低分子系キラル固定相は極めて実用的であり、医薬品や液晶の開発をはじめとする広汎な

分野の発展に貢献するものである。また、本研究で明らかにされた分離特性に関する研究成果は、今後の不斉識別の分子機構解明の研究に資するものであると考えられる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに平成10年4月21日論文内容とそれに関連した事項につき諮問を行った結果優秀と認定した。