The University of Osaka Institutional Knowledge Archive

Title	Optical Resolution by HPLC Using Cellulose and Amylose Derivatives
Author(s)	油谷, 亮
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37047
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【64】

氏名・(本籍)	油(あぶら) 谷(たに) 亮(りょう)
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 9212 号
学位授与の日付	平成2年3月24日
学位授与の要件	基礎工学研究科化学系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Optical Resolution by HPLC Using Cellulose and Amylose Derivatives (セルロース及びアミロース誘導体を用いた高速液体クロマトグラフィーによる光学分割)
論文審査委員	(主査) 教授 畑田 耕一 (副査) 教授 近松 啓明　教授 村橋 俊一　助教授 岡本 佳男

論文内容の要旨

ラセミ混合物を分割し，光学活性体を得る研究は，立体化学や医学，薬学の分野で最も重要な課題のひとつである。本論文は，セルロースやアミロースなどの多糖の誘導体を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用固定相に用いた光学分割について，以下の研究をまとめたものである。

1章ではセルローストリベンゾエート（CTB）誘導体のフェニル基上に種々の置換基を導入し，それらの光学分割能を調べた結果について述べた。置換基の種類と位置によってベンゾエート誘導体の光学分割能は大きく変化した。この変化は，置換基がエステル部に及ぼす誘起効果のためであると推定した。

2章では，セルローストリスフェニルカルバメート（CTPC）誘導体のフェニル基の3，5位に種々の置換基を導入し，それらによる光学分割の結果について述べた。これらの分割能も，置換基の誘起効果により変化した。また，セルロース以外に，アミロース，キトサン，キシランの誘導体の光学分割能についても調べた。このうち，アミロースの3，5－ジメチルフェニルカルバメート誘導体が特に高い光学分割能を示し，医薬品を含む多くのラセミ体に対して有効であった。

3章では，CTB，CTPC誘導体以外のセルロース誘導体の光学分割能を評価した。CTB，CTPC誘導体を起える分割能は達成できなかったが，これらの結果から，極性の高い置換基は不斉中心の近傍になければならないことがわかった。

これらの誘導体の光学分割の機構について知見を得るため，セルロースやアミロースのオリゴマーのフェニルカルバメート誘導体を合成し，その光学分割能について検討した。このうちセルロース誘導体の場合，オリゴマーとセルロース間で，光学分割能はかなり異なっていた。これらの誘導体のCDスペクトルの強度がかなり異なっていることから，光学分割能は，高次構造の影響を受けているものと推察された。

以上を４章で述べた。

５章では，光学分割の機構について詳細な知見を得るために，ＣＴＰＣ誘導体と３種類のカルボニル化合物の（Ｒ）体，（Ｓ）体との相互作用をそれぞれ検討した結果を述べた。ラセミ体の最も重要な吸着サイトは，ＣＴＰＣ誘導体のウレタン結合である。このウレタン結合のＮＨプロトンにカルボニル化合物を水素結合により吸着させ，ＣＴＰＣ誘導体とカルボニル化合物との間のファンデルワールス力による相互作用を計算した。３種類のカルボニル化合物とも，ＨＰＬＣによる光学分割でより遅く溶出する鏡像異性体がより吸着しやすいという結果が得られた。

これらのＣＴＰＣ誘導体とラセミ体の混合物のフイルムを作製し，そのＣＤスペクトルを測定すると，本来ポリマーによる吸収が存在しない長波長側にピークが観測され，その吸収位置から添加したラセミ体が与えるピークだった。この長波長側に観測されたピークの強度は，ＨＰＬＣで添加したラセミ体の光学分割を行なった時の分離係数が大きいときほど強く，そのパターンは，より吸着する鏡像異性体のパターンであった。この現象は，ＣＴＰＣ誘導体の吸着サイトは，鏡像異性体の一方のみをより強く吸着することを示している。以上を６章で述べた。

７章では，これらの多糖誘導体を用いたカルボン酸の光学分割について述べた。通常用いるヘキサン－２－プロパノール系の溶離液では，カルボン酸は溶出しないが，この溶離液に適当な酸を１％程度加えることにより，これまで直接分割が困難だったカルボン酸が分割できることを明らかにした。添加する酸としては，ギ酸やトリフルオロ酢酸のようなより強い酸が効果的であった。固定相であるＣＴＰＣ誘導体に吸着したカルボン酸をスムーズに脱着するために，適当な強さの酸が溶離液中に必要であることがわかった。

最後に８章では，これらの多糖誘導体の固定相による種々の医薬品類の光学分割について述べた。β－ブロッカー類，ジヒドロピリジン系化合物をはじめ，広範な化合物の分割に利用できることを示した。

論文の審査結果の要旨

本論文は，セルロース，アミロースなどの多糖のフェニルカルバメートやベンゾエート誘導体を高速液体クロマトグラフィーの固定相に用いる光学分割を行い，固定相の構造と分割能の関連を調べ，分割の機構を明らかにしたものであり，８章からなっている。

先ず，セルローストリベンゾエートおよびトリスフェニルカルバメートのフェニル基上の置換基の性質と固定相の光学分割能の関係を調べ，ベンゾエート固定相の吸着サイトとして重要なのはカルボニル基であるが，フェニルカルバメートの場合はアミノ基とカルボニル基の両者であることを明らかにした。

次いで，上記のベンゾエート，フェニルカルバメートを含む多くのセルロース誘導体の結晶性と光学分割能との関連，ならびに，セルロース，アミロースのオリゴマーおよびアミロースの環状オリゴマーに相当するシクロデキストリンの3,5－ジメチルフェニルカルバメートのＣＤスペクトルと分割能との関連から，固定相ポリマーの高次構造すなわち吸着サイトの配列の規則性が光学分割能と密接に関係しているこ

とを示した。

さらに，分割の機構についてより詳細な知見を得るために，セルローストリスフェニルカルバメートのアミノ基に数種のカルボニル化合物の（R）体および（S）体が吸着した場合のファンデルワールス力による相互作用を計算し，より吸着し易いと考えられる鏡像体が実際のクロマトグラフィーでもあとで溶出してくることを明らかにした。一方，この固定相に光学分割可能なラセミ体を混合した膜を作製しそのＣＤスペクトルを測定すると誘起ＣＤスペクトルが観測され，その強度はラセミ体の光学分割の際の分離係数に比例することを見出した。これは固定相の吸着サイトが鏡像異性体の一方のみをより強く吸着することを示すものである。

一方，これまで困難であったカルボン酸の光学分割が，溶離液中にギ酸，三弗化酢酸などの強い酸を１％程度加えることにより可能になることを見出し，アミノ酸のベンジルオキシカルボニル誘導体をはじめ多くのカルボン酸の分割に成功した。

以上の結果は，セルロースおよびアミロース誘導体の種々のラセミ混合物に対する光学分割能を詳細に調べることにより，従来殆ど研究の行われていなかったクロマトグラフィーの吸着サイトにおける分子認識の機構を解明するとともに多くの重要な医薬関連化合物の分割を可能にするなど実用的にも価値の高いもので，学位論文として価値あるものと認められる。