



| | |
|--------------|--|
| Title | トリアゾール系化合物のシクロデキストリンによる光学異性体分離機構に関する研究 |
| Author(s) | 古田, リツ子 |
| Citation | 大阪大学, 1995, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/39479 |
| 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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | 古 田 リ ッ 子 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (薬 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 2 1 4 5 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 7 年 1 1 月 7 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学 位 論 文 名 | トリアゾール系化合物のシクロデキストリンによる光学異性体分離機構に関する研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 西 原 力 (副査) 教 授 那 須 正 夫 教 授 大 森 秀 信 教 授 藤 原 英 明 |

論 文 内 容 の 要 旨

生理活性物質にはキラルなものが多く、それらは各対掌体間で作用が異なることが多い。したがって、キラルな医薬品や農薬の薬効、安全性、体内動態、安定性、品質等について研究し、意味のあるデータを取得するためにはキラリティを考慮する必要がある、当然信頼性の高い立体選択的分析法が必要不可欠となる。しかし、現在のところ、ある化合物の光学異性体分析法が必要となった場合には、種々の方法を試行錯誤的に検討していくというアプローチが未だに一般的であり、ある化合物に対して有効な分離法を理論的に予測することは困難な状況である。そこで、光学異性体分析手法の理論的選択を可能にすることを最終的な目的とし、まずその基礎となる分離機構の解明に関する研究を実施した。手法としてはシクロデキストリン (CD) 結合カラムを用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ならびに CD を添加したミセル動電クロマトグラフィー (MEKC) を用い、対象化合物としては不斉炭素 1 個を有するトリアゾール系の類似化合物、植物生長調節剤ウニコナゾールと農業用殺菌剤ジニコナゾールを用いた。

はじめに、CD を化学結合によりシリカゲルに固定化し充填したカラムを用いた HPLC について検討を行った。CD の構造、移動相に添加する有機溶媒の種類と量、移動相の pH ならびにカラム温度など、各種分離条件が不斉識別能にどのような影響を及ぼすかについて詳細に検討した。更に、ウニコナゾールおよびジニコナゾールの類縁化合物を用いて溶質の構造が不斉識別に及ぼす影響について検討を加えた。また、HPLC の分離系をモデル化し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル法を利用して溶質と CD の相互作用に関し解析を行った。その結果、溶質の光学異性体分離に対し、使用する CD のサイズ、移動相に添加する有機溶媒の種類ならびにカラム温度が大きく影響することがわかり、ウニコナゾールおよびジニコナゾールの CD による光学異性体分離においては、溶質と CD との包接化合物の生成がそのファクターとなることが確認された。また類縁化合物を用いた溶質の構造に関する検討結果から、溶質分子のベンゼン環の置換基およびアルキル基の構造の相違が光学異性体分離に大きく影響し、これらの部位が包接に際し、重要な役割を果たしていると推測された。更に溶質と CD の分離系モデルの NMR スペクトル測定結果からも前述の推測が支持され、溶質分子中の複数の部位が同時に CD キャビティに取り込まれてキャビティとのフィット性に寄与する新たな一例を見出すことができた。したがって、光学異性体分離手段として CD を選択する場合には、通常被包接部位として考えられている

芳香環のサイズだけでなく、分子中の他の疎水性基についても考慮する必要があることが明らかとなった。

次にCDを添加したMEKCについて同様の検討を行った。すなわち、CDの構造および濃度、分離溶液の組成を初めとする各種泳動条件、分離溶液に添加する有機溶媒の種類、さらに溶質の構造が不斉識別に及ぼす影響について検討を行った。その結果、泳動条件ではCDの構造および濃度、分離溶液中の有機溶媒の種類の影響が大きいことがわかり、本法においても溶質のベンゼン環がCDに包接され、そのときジアステレオメリックな包接化合物を形成することにより光学異性体が分離されることが確認された。また、ウニコナゾールとジニコナゾールの類縁化合物の光学異性体分離挙動ならびにNMRスペクトル法による溶質-CD間相互作用に関する検討結果から、溶質のベンゼン環が被包接部位であると推測された。

また、HPLCとMEKCで立体選択性に相違が認められたが、NMRスペクトル法を利用した検討により、これは、MEKCの分離溶液中に存在するSDSモノマーが包接化合物形成の際に影響を及ぼすことによると推察された。

以上の検討から得られた知見より、HPLCならびにMEKCの二法における γ -CDとジニコナゾールの包接モデルを考案した。さらに、今回の検討結果を基にCDを用いたこれら二法を他の化合物の光学異性体分離に適用する際の指針をまとめた。

本研究のように同一の化合物に関し、HPLC、MEKCの二法について詳細に比較し、両法の分離機構あるいは立体選択性の相違を考察した報告例はこれまでにない。また、今回得られた知見から、CDによる不斉識別に関しては溶質とCDキャビティの立体的な相補性が主なファクターとなることが明らかとなったが、その際、分離溶液中に共存する有機溶媒など、他の分子の影響も大きいことが示された。現在、クロマトグラフィーにおける不斉識別の機構を計算機化学により明らかにしようとする試みが行われており、将来光学異性体分離手法の選択の手段として期待される。本研究は、その際考慮すべきファクターを選択する上で重要な知見を提供することができたと考ええる。

論文審査の結果の要旨

古田リツ子君は、サイクロデキストリン(CD)による光学異性体分離機構について2種類のトリアゾール系化合物(ウニコナゾール、ジニコナゾール)を用いて検討した。

まず、液体クロマトグラフィー(HPLC)による光学異性体分離に対するCDのサイズ、移動相の種類と混合比、カラム温度などの影響を明らかにし、分離最適条件を求めると共に、化合物がCDと包接化合物を形成することを示した。化合物の構造類似体を用いた検討結果から、化合物とCDの包接モデルを提出し、 $^1\text{H-NMR}$ による解析によりそれを証明した。次いで、ミセル動電クロマトグラフィー(MEKC)による分離系についてもHPLCと同様の検討を用い、分離にアセトニトリルに代えて2-メチル-2-プロパノールの添加が光学異性体分離に有用であり、ドデシル硫酸ナトリウムもCDのキャビティに取り込まれ、化合物とCDの包接化合物形成に影響し、HPLCとは異なった立体選択性を示すことを明らかにした。さらに、以上の知見からHPLCとMEKCによりCDを用いて光学異性体分離を行う際の指針を示した。

これらの研究は同一の化合物を用いてHPLCとMEKCの二法について光学異性体分離機構および立体選択性の相違を初めて検討した例であり、CDによる不斉識別において化合物とCDキャビティの立体的な相補性が主因子となることを明らかにすると共に、光学異性体分離手法の選択に関して重要な知見を与えるものであることから、学術的に高く評価でき、博士(薬学)学位論文として十分価値あるものと認められる。