

Title	Studies on Chiral Stationary Phases for Optical Resolution by High-Performance Liquid Chromatography
Author(s)	渡加, 裕三
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44617">https://hdl.handle.net/11094/44617</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名	とが ゆうぞう 渡 加 裕 三
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 18890 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Studies on Chiral Stationary Phases for Optical Resolution by High-Performance Liquid Chromatography (光学分割用液体クロマトグラフィーカラム充填剤の研究開発)
論文審査委員	(主査) 教授 柳田 祥三  (副査) 教授 井上 佳久 教授 伊東 一良 教授 高井 義造 教授 横山 正明 教授 宮田 幹二 教授 青野 正和 教授 金谷 茂則 教授 福住 俊一

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、光学分割用液体クロマトグラフィー (HPLC) カラム充填剤の開発を目的とし、制御された分子の高次構造を有する多糖誘導体、ポリトリフェニルメチルメタクリレート、金属を介して配位子交換を利用したアミノ酸あるいはアミノアルコール、光学活性なクラウンエーテルなど、合計 16 種類のカラム充填剤が広範囲に亘るラセミ体を光学分割することを見出し、その光学分割機構と分割特性、および分取への応用について論じたものであり、以下の五章から構成されている。

緒言では、論文の概要を記載し、第一章では、研究開発の背景について述べ、実用化された 16 種類のカラム充填剤についてどこにブレークスルーがあったのかその概要を説明し、この研究は大阪大学基礎工学部結城研究室 (1980 年当時) との共同研究で進められたことを述べている。

第二章では、光学分割用カラム充填剤の研究開発の具体的な内容について説明をし、第一に、光学分割用多糖誘導体については、天然の光学活性な多糖を詳細に検討し、セルロースおよびアミロース骨格を構成する D-ピラノース環上の 3 個の水酸基と反応して得られる 4 種類のエステル誘導体、そして 6 種類のカルバメート誘導体が広範囲なラセミ体に対し最も優れた光学分割能を示すことを明らかにし、光学分割機構と実用的な分割特性について体系的に論じている。さらに、研究開発された 2 種類の光学分割用トリフェニルメチルメタクリレートカラム充填剤について、それらの化学構造と光学分割特性を明らかにした。また、研究開発された 3 種類の配位子交換型アミノ酸光学分割用カラム充填剤について、それらの化学構造と光学分割機構および特性について明らかにした。さらにまた、研究開発された光学分割用光学活性クラウンエーテル系カラム充填剤について、その化学構造と光学分割機構および分割特性について明らかにしている。

第三章では、HPLC による光学異性体の分取に関する研究開発について説明した。単カラムを用いた分取手法について、光学分割能に及ぼす温度、移動相の溶媒の種類や組成、一回当たりのラセミ体の注入量などの影響について述べ、得られた結果を用いて大口径カラムの後に小口径のカラムを直列に繋ぐことによって、カラム内での移動相に存在する光学異性体の分散をより効果的に維持しながら、単カラム一個の場合に比べ、ラセミ体一回の注入量も増加させることが可能となり、移動相の線速も増大することから、光学純度が 99.9%e.e. 以上の光学活性体をより経済的に

大量に得られることを明らかにしている。さらに、擬似移動床（SMB）法による工業化スケールの分取手法の開発経緯について説明し、年産数トンレベルの光学異性体の分取技術がすでに確立され、カラム充填剤としては、その格段に優れた光学分割能および耐久性などから本研究開発によって得られた多糖誘導体が世界の大手製薬メーカーで多用されうること明らかにしている。

第四章では、本研究開発で得られた光学分割用カラム充填剤を製品とする光学異性体分離事業の拡大と実績について論じている。

第五章では、本研究開発で得られた知見が、科学技術の進歩や産業の発展に貢献した事例について論じている。

## 論文審査の結果の要旨

究極の分離ともいわれるラセミ体の光学分割については、これまで優先晶出法やジアステレオマー法、酵素および発酵法などがあるが、本研究開発において、実用的な 16 種類の光学分割用液体クロマトグラフィーカラム充填剤を開発し、広範囲に亘るラセミ体の直接的な光学分割を可能にしている。得られた成果を要約すると以下の通りである。

(1) 天然に存在する多糖からセルロースおよびアミロースを選択し、そのエステルおよびカルバメート誘導体を合成し、それらを詳細に検討することによって 10 種類の光学分割用カラム充填剤を開発し、医薬など複雑な化学構造をした化合物の直接的な光学分割を可能にしている。

(2) その他、光学活性なポリトリフェニルメチルメタクリレート系カラム充填剤、配位子交換型アミノ酸あるいはエタノールアミン系カラム充填剤、光学活性なクラウンエーテル系カラム充填剤などを開発し、光学分割されるラセミ体の領域を拡大している。

(3) 得られたカラム充填剤を用いて、HPLC 法による分取手法を開発し、単カラムおよび SMB 法による大量の光学活性体の生産を可能にしている。

以上のように、本論文も実用的な 16 種類の光学分割用カラム充填剤の開発に成功し、その成果はすでに世界で広く実用化されており、市場占有率は 80%に達している。現在、開発されつつある医薬のほとんどが光学活性体といわれ、今後益々それらへの適用が進むものと期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。