

博士論文要録

キラルなクラウンエーテルを用いた光学活性認識用
シリカゲルの開発—アミノ化合物への応用—

町田 佳男

学位授与：名古屋市立大学（1998年10月5日）

不斉中心を持つ有機化合物では、光学異性体間で生理活性が異なることは良く知られている。例えば抗菌剤のペニシリン G、抗パーキンソン病薬のドーパ、女性ホルモンのエストロンはいずれも活性を示すのは一方の対掌体のみである。更に特異な例としてプロポキシフェンが挙げられる。プロポキシフェンでは *d* 体には鎮痛作用が、*l* 体には鎮がい(咳)作用があることから、対掌体それぞれが別の医薬品として開発され市販されている。最近では光学異性体は一種の不純物としてとらえられており、光学活性医薬品の品質、すなわち光学純度の確保は医薬品の安全性及び有効性を保証する上で不可欠となっている。

序論では、光学活性化合物の分析を目的とした様々な高速液体クロマトグラフ (HPLC) 用キラルカラム (市販品) について総括し、その中でもクラウンエーテルをセクターとしたキラルカラム (CSP) Crownpak CR(+) がアミノ酸の光学分割に有用で、幅広い分野で利用されていることを述べた。しかし、本カラムはダイナミックコーティング法により調製されているため、溶媒等により不斉源であるクラウンエーテルが脱離されやすい欠点がある。すなわち、使用溶媒に制限があり、疎水性の高いアミノ化合物には適用できない場合が多かった。

本研究では光学活性なクラウンエーテルの高い不斉選択性に注目し、(1) 光学活性なクラウンエーテルを化学結合によりシリカゲル上に固定化し、有機溶媒の使用に制限のない CSP の開発、及び (2) 既存の Crownpak CR(+) 使用における適用可能な移動相条件下でのアミノ化合物の迅速光学分割について検討を行った。

第 1 章では、光学活性なクラウンエーテル [(+)-18-クラウン-6 テトラカルボン酸 (18C6H₄)] を利用し、それを化学結合によりシリカゲルに固定化した CSP の開発について報告した。合成した CSP は、スパーサー等の異なる 3 種類 (CSP-18C6I, II, III) で、これらの光学認識能を種々のアミノ化合物を用いて検証した。その結果、3 種類ともアミノ酸、アミノアルコールを含むアミノ化合物に対して、良好な光学認識能を示し、本研究の目的にかなうものであった。

第 2 章では、開発した CSPs の光学認識機構について検討を行った。まず、アミノ化合物に 18C6H₄ を加えるときに起こる変化を NMR を用いて追跡した。更に、*R*-1-ナフチルエチルアミン (*R*-1-NEA) と 18C6H₄ から得られた共結晶を単離し、この共結晶の X 線結晶構造解析を行った。

HPLC、NMR 及び X 線結晶構造解析より得られた結果には以下のように相関性が認められた。(1) CSP-18C6I はアミノ化合物に対して良好な光学認識能を示し、中でも 1-NEA は大きな分離係数 ($\alpha = 1.44$) で光学分割され、*S* 体より *R* 体が強く保持された。(2) NMR によるセクター (18C6H₄) の光学認識能に関する検討では 1-NEA と 18C6H₄ の複合体の化学量論比は Job plot から 1:1 であることが分かり、見掛けの結合定数の大きさは *S* 体 < *R* 体となり、その保持の順と一致した。(3) X 線結晶構造解析における検討では *R* 体のみが 18C6H₄ と共結晶化した。また、その共結晶は 1:1 で得られ、これらも先の知見と一致した。

第 3 章では、Crownpak CR(+) において、使用制限内の溶媒量での迅速分析が可能ならば、実用的な意味で価値が高いと考え、Crownpak CR(+) を用いた迅速分析法の開発について移動相修飾法による検討を行った。その結果、 β -シクロデキストリン (β -CD) を移動相に添加することにより、疎水性の高い芳香族アミノ化合物を分離係数及び分離度を損なうことなく、迅速に光学分割することができることを明らかにした。これは、CD がその空洞内に疎水性である試料化合物を取り込むことにより、CSP と試料との相互作用を低減させたことによると考えられる。この包接効果は芳香族化合物に対して β 型がより大であったため、 β -CD が有効であったと推定された。別に、種々の陽イオン種及び陰イオン種を移動相に添加する検討を行った。その結果、陽イオン種はクラウンエーテルの空洞に取り込まれ、固定相のクラウンエーテルとアミノ化合物との相互作用を阻害し、アミノ化合物の溶出を早める作用を示すことが分かった。特に 18-クラウン-6 型のクラウンエーテルの空洞の内径と大きさがよく適合するカリウムイオンが検討に用いた中では最も有効であることが判明した。以上より、 β -CD あるいはカリウムイオンを添加することにより、疎水性の高いアミノ化合物の光学分割が既存の CSP カラム Crownpak CR(+) で達成できることを示した。

結論では、本研究を通して得られた知見は、光学活性医

現連絡先の機関 田辺製薬(株)製品技術研究所分析化学研究部: 532-8505 大阪府大阪市淀川区加島 3-16-89

学会受付 1999年10月22日

薬品の光学分割を的確かつ迅速に行うための CSP の開発への指針を与え、特に新規医薬品開発に寄与するものであるとの結論を述べた。

公表論文

- 1) Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura, H. Nakai, T. Sato: *J. Chromatogr. A*, **805**, 85 (1998).
- 2) Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura: *J. Chromatogr. A*, **810**, 33 (1998).
- 3) Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura: *Chirality*, **11**, 173 (1999).
- 4) Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura: *J. Chromatogr. A*, **830**, 311 (1999).
- 5) Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura: *Chromatographia*, **49**, 621 (1999).

☆

Digest of Doctoral Dissertation

Development of novel chiral stationary phases derived from 18C6H₄ and a mobile-phase additive used in Crownpak CR(+) for the enantiomer separation of hydrophobic amino compounds

Yoshio MACHIDA

Analytical Chemistry Department, Product & Technology Development Laboratory,
Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8505
(Awarded by Nagoya City University, dated October 5, 1998)

Enantiomers often differ in pharmacological activity. Usually, only one of the various isomers fully contributes to therapeutic action, and the others do not. The separation of enantiomers is a subject of great interest because the antipode of a chiral drug is regarded as being an impurity from the viewpoint of quality control. Recently, chromatographic techniques, especially high-performance liquid chromatography with chiral stationary phases (CSPs), have been extensively used to achieve direct enantiomer separation. Various kinds of CSPs are commercially available. In this study, (1) the author designed and prepared novel CSPs (CSP-18C6I, II, III) which immobilized chiral crown ether ((+)-18-crown-6 tetracarboxylic acid). Then, the CSPs (18C6 series) were applied to the enantiomeric separation of amino acids, aminoalcohols and some hydrophobic amino compounds, which were then enantioseparated successfully. (2) Studies of the chiral-recognition mechanism of 18C6H₄ using NMR and crystalline X-rays were performed and explained. (3) A modification (the addition of metal cations or cyclodextrin) of the mobile phase used in Crownpak CR(+), where hydrophobic chiral crown ether was dynamically coated on an ODS column, was investigated. A fast analysis of hydrophobic amino compounds was accomplished using this method.

(Received October 22, 1999)

Keywords enantiomer separation; chiral crown ether; chiral stationary phase; HPLC; NMR; crystalline X-ray.