

氏 名	おお 井 しょう いち 大 井 秀 一		
授 与 学 位	博 士 (工 学)		
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 27 日		
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項		
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 応用化学専攻		
学 位 論 文 題 目	クロマトグラフィーによる不斉識別に関する研究		
指 導 教 官	東北大学教授 宮野壮太郎		
論 文 審 査 委 員	東北大学教授 宮野壮太郎	東北大学教授 宇田 尚	
	東北大学教授 四ツ柳隆夫	東北大学教授 井上 祥雄	

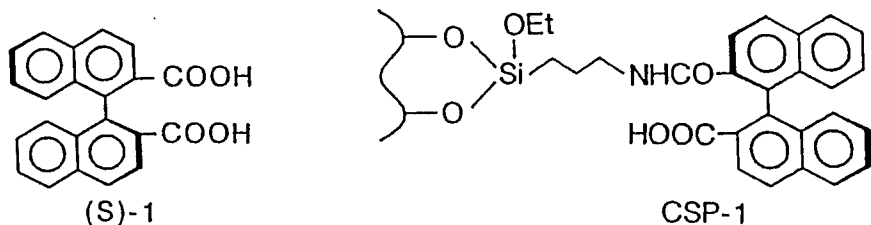
論 文 内 容 要 旨

第 1 章 緒 論

光学異性体は、医薬、農業における生理活性とも関わりが深く、光学活性体を分離することがますます重要となってきた。その有力な手段の一つとして光学活性な固定相を用いたクロマトグラフィー（高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、ガスクロマトグラフィー（GLC）等）による光学異性体の直接光学分割が注目されている。この方法による光学異性体の分離は、固定相に光学活性な化合物を導入し、試料の光学異性体との間の相互作用にジアステレオメリックな差を持たせることにより達成できる。この場合、光学異性体を識別する能力は用いる固定相にいかにより優れた不斉識別素子を導入するかにかかっており、数多くの不斉固定相が考案されてきたが、いずれも万能ではなく、分離可能な光学異性体の種類が限定されている場合が少なくない。本研究では、軸不斉ピナフル誘導体を不斉識別素子として用い、広い適応範囲と大きな分離能を有するクロマトグラフィー用の光学活性固定相の開発と、その分離機構の解明を目的とした。

第 2 章 軸不斉を有する光学活性固定相を用いた HPLC による不斉識別

HPLC 用の充填剤であるシリカゲルにピナフル骨格を導入する方法として、カルボキシル基を有するピナフルカルボン酸を合成し、これと表面にアミノ基を有するアミノ基結合型シリカゲルとをアミド結合により化学結合させることにより光学活性固定相を調製した。種々のピナフルカルボン酸を用いて光学活性固定相を調製し、その分離能を検討した結果、(S)-1,1'-ピナフル-2,



2'-ジカルボン酸 ((S)-1) を用いた CSP-1 が最も優れた分離能を示した。CSP-1 は、ヘキサン系の有機溶媒を溶離液として、アミノ酸エステル、アミン類の 3,5-ジニトロベンゾイル誘導体、アルコール類の 3,5-ジニトロフェニルカーバメート誘導体、カルボン酸類の 3,5-ジニトロアニリド誘導体、ビナフトール類、ピアリールカルボン酸アミド類を良好に分離した。特に、アルコール類、カルボン酸類に対しては優れた分離能を示した。

第 3 章 不斉識別機構に関する考察

CSP-1 のモデル化合物である 1 のモノオクチルアミドと、試料の 1-フェニルエチルアルコール-3,5-ジニトロフェニルカーバメート誘導体を混合した場合の溶液中における ^1H NMR による各プロトンの化学シフト変化から、固定相と試料は、アミド結合とウレタン結合が双極子相互作用を、芳香環同士が π 電子相互作用をしているということが推測された。また、試料誘導体の π アクセプター性が強くなるほど保持、分離の度合いが大きくなることから、 π 電子相互作用が不斉識別において重要であることも明らかとなった。

これらの結果から推測した CSP-1 によるアルコール-3,5-ジニトロフェニルカーバメート誘導体の不斉識別モデルを図 1 に示す。試料は、CSP-1 の向こう側にある下側に張り出したナフタレン環

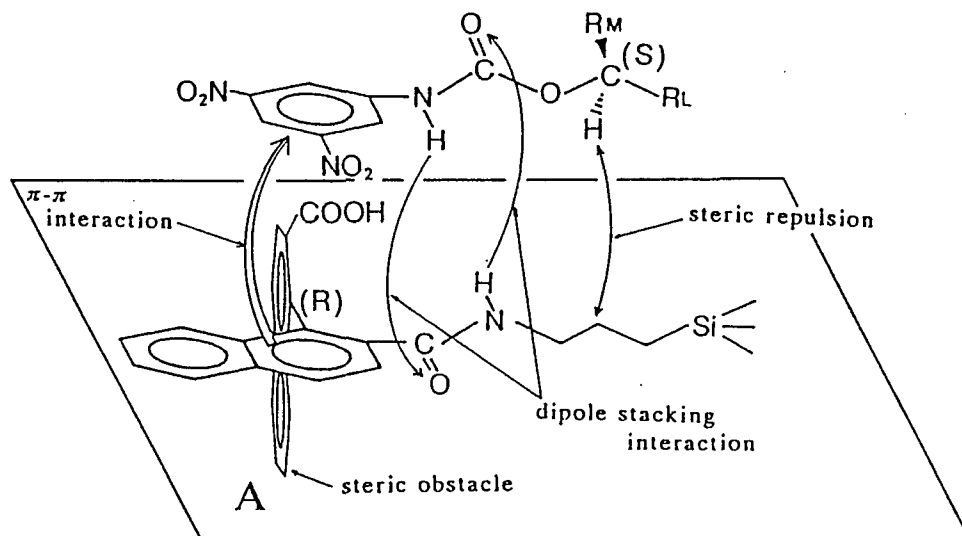
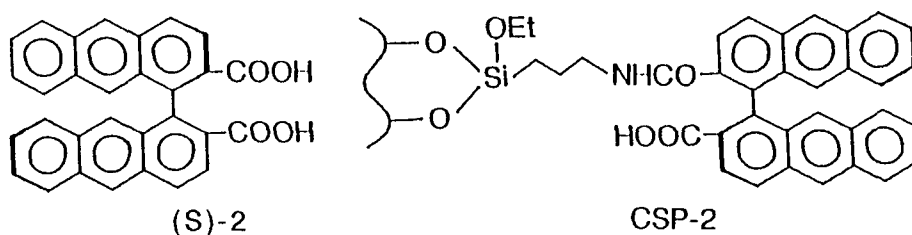


図 1 CSP-1 の不斉識別モデル

の立体障害により（図中のAの部分）図の上側から接近し、より小さなメチン水素が固定相の側にあるS体の方がより安定な会合体を形成し、後から溶出してくるものと考えている。

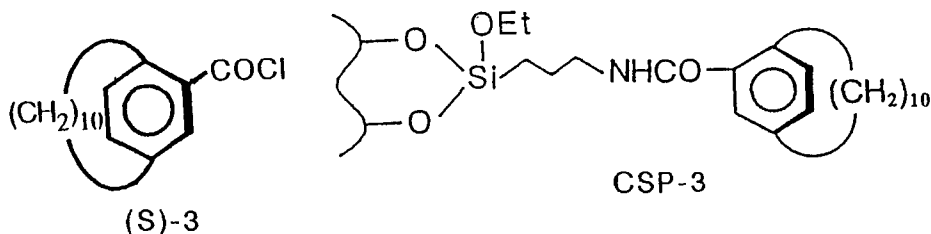
次に、このモデルを基にさらに不斉識別能の高い光学活性固定相の設計を行った。図1を見ると、試料が固定相の上側からのみ接近することにより、不斉識別が行われるということが分かる。すなわち、図のAの部分の立体障害をより大きくして試料の下側からの接近をできるだけ抑えることが、より高い不斉識別能を得るために重要であると考えた。また、 π アクセプター性の試料に対し、固定相の π ドナー性を大きくして π 電子相互作用を強めることも重要であると考えられる。このような要求を満たす不斉源として、1,1'-ビアンスリル-2,2'-ジカルボン酸 (2) を選んだ。というのは、2はAの部分にもう一つベンゼン環が縮合しており、より大きな立体障害となること、そして、 π ドナー性もナフタレン環に比べ、大きくなると考えたからである。そこで、(R)-2をCSP-1と同様に、アミド結合によりシリカゲルに結合させたCSP-2を調製した。



CSP-2は、CSP-1で分析したほとんど全ての試料に対して分離能が大きく向上しており、はじめに予期していた通りの結果を示した。また、CSP-2の傾向は、CSP-1のそれと非常に類似しており、CSP-2の不斉識別モデルがCSP-1のそれとほぼ同様のものであることを示している。これらのことから、先に示した不斉識別モデルが妥当なものであるということが示された。

第4章 面不斉を有する光学活性固定相を用いたHPLCによる不斉識別

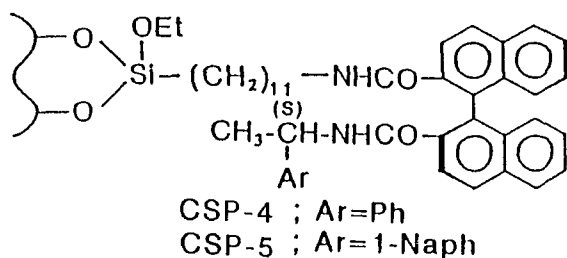
ビナフチル骨格における不斉識別モデルにおいて、試料が会合面の一方からのみ接近することにより識別が行われるということは第3章で述べたが、この考えが正しければ、会合面であるベンゼン環の一方がアルキル鎖で遮蔽された面不斉化合物であるパラシクロファン類を用いても試料は図の上からのみ接近するため分離が行われるものと考えられる。そこで、(S)-[10]パラシクロファン-13-カルボン酸 ((S)-3) をアミノ基結合型シリカゲルと反応させて、面不斉を有する光学活性固定相CSP-3を調製した。



CSP-3は、分離の度合こそさほど大きくなかったものの、CSP-1と同様に広範囲の光学異性体を分離した。このことから、芳香環とアミド結合からなる会合面を持ち、その一方の面を何らかの形で遮蔽してやれば不斉識別が行われるということが実証された。また、CSP-3は、パラシクロシアン類を不斉識別素子として用いた初めての例である。

第5章 軸不斉と炭素中心不斉を有する HPLC 用光学活性固定相

CSP-1の性能を高める別の方法として、ピナフチル骨格にタイプの異なるもう一つの不斉、炭素中心不斉を導入し、適応範囲の拡大を試みた。炭素中心不斉の導入は、CSP-1のカルボキシル基を光学活性な1-アリアルエチルカルバモイル基とすることにより行なった。

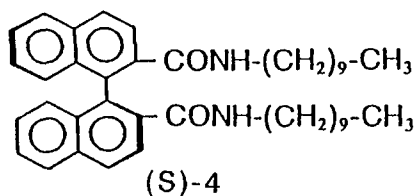


CSP-4はアリアル基としてフェニル基、CSP-5は1-ナチフル基を有している。これらの固定相は、CSP-1でやや分離能に不満の残ったアミノ酸やアミン類に対する分離能が大幅に改善され、かつ、アルコールやカルボン酸、ピアリアル類に対する分離能もCSP-1同様に優れており当初の目的であった適応範囲の拡大が達成された。特にアリアル基として1-ナチフル基を有するCSP-5は分離能が大きく向上した。分離能の拡大が達成された理由としてはアルコール類、カルボン酸類に対しては、元来これらに対して不斉識別能の高かった固定相のピナフチル部分が有効に働き、また、アミノ酸やアミン類に対しては新たに導入されたアリアルエチルアミド部分が有効に働き、それらが相捕的に作用しているためであると考えられる。

第6章 軸不斉を有する光学活性固定相を用いた GLC による不斉識別

キャピラリーカラムを用いたGLCは、HPLC同様優れた分析手段である。そこで、HPCL用の光学活性固定相において、優れた識別能を示した1のデシルアミド誘導体((S)-4)をGLC用の光学活性固定相に応用した。

(S)-4は、アミノ酸、アミン、アミノアルコール、アルコール類を簡単な誘導体とすることによ



り、また γ -ラクトン類は誘導化することなしに良好に分離した。また、(S)-4 は GLC 用の光学活性固定相に軸不斉化合物を応用した初めての例である。光学分割のための相互作用としては、試料と (S)-4 のアミド基間の立体選択的な水素結合、あるいは双極子相互作用が重要な役割を果たしているものと考えている。

第 7 章 光学活性固定相に用いた不斉化合物の合成

本研究において開発した光学活性固定相の中でも、優れた性能を有するものは 1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジカルボン酸 (1)、及びその誘導体を不斉源として用いたものであるが、従来までの 1 の合成法は実用的とはいえない。そこで、アルコキシナフトエ酸エステルへのナフチルグリニャール試薬の求核置換反応をビナフチル骨格の形成に用いた簡便かつ実用的な 1 の合成法を開発した (図 2)。

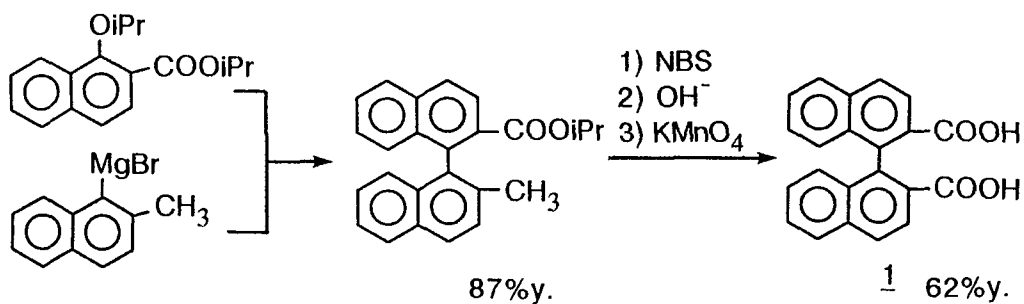


図 2 1 の合成

また、[10] パラシクロファン-13-カルボン酸 (3) は光学分割法を開発し、絶対配置の帰属を X 線結晶構造解析により行った。

第 8 章 総 括

本研究の内容を総括した。

審査結果の要旨

光学活性化化合物は生命現象とも係わりが深いばかりでなく、近年、高機能性材料としても多くの興味を持たれている。このような背景から、光学活性化化合物の光学純度と立体配置を簡便かつ迅速に決定する必要性が増している。これらの要求に対して、不斉固定相 (CSP) を備えたクロマトグラフィーによる光学異性体の直接分離は最も有効な手段と期待されている。本論文は、従来、ほとんど未踏の分野であった軸性、および面性分子不斉化合物を不斉識別素子として CSP に応用し、優れた分離能を有する CSP を開発するとともに、これらによる不斉識別機構を解明したもので、全編 8 章からなる。

第 1 章は緒論である。

第 2 章では、種々の軸不斉 1,1'-ビナフチル誘導体を用いて高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用 CSP を調製しその分離能を検討した。とくに、1,1'-ビナフチル-2,2'-ジカルボン酸をアミド結合を介してシリカゲルに固定した CSP が多くの光学異性体に対して優れた分離能を有することを見いだした。

第 3 章では、上記 CSP による光学異性体の立体識別機構を検討した。モデル化合物の核磁気共鳴吸収スペクトルなどの結果から、CSP と溶質との間に働く π - π 相互作用、アミド結合による双極子相互作用、等が重要であることを明らかにした。また、提案した立体識別モデルに基づき設計した 1,1'-ビアントラセン型 CSP がより優れた分離能を有することを実証した。

第 4 章では、上記立体識別モデルから、面性分子不斉化合物も CSP として不斉識別機能を有することを予言し、実際にパラシクロファンカルボン酸をアミド結合で固定した CSP を調製し、光学異性体の分離を行った。これは、面不斉化合物を CSP に用いた初めての例である。

第 5 章では、上記軸不斉 1,1'-ビナフチル誘導体にさらに炭素中心性不斉アミドを導入することにより、容易に調製でき、かつ、広範な光学異性体を分離できる実用的な汎用 CSP を開拓した。

第 6 章では、上記 HPLC による光学異性体分離の知見に基づき、軸不斉 1,1'-ビナフチル誘導体をガスクロマトグラフィー用 CSP に初めて適用し、アミノ酸、アミン、アルコール、ラクトンなどが良好に分離できることを示した。

第 7 章では、本研究の CSP に用いた光学活性ビナフチル類、およびシクロファン類の新規調製法を記した。

第 8 章は総括である。

以上要するに本論文は、クロマトグラフィーによる光学異性体の直接光学分割のための優れた不斉固定相を開拓するとともに、不斉識別モデルを提案したもので、有機合成化学、有機分析化学ならびにその工業の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として合格と認める。