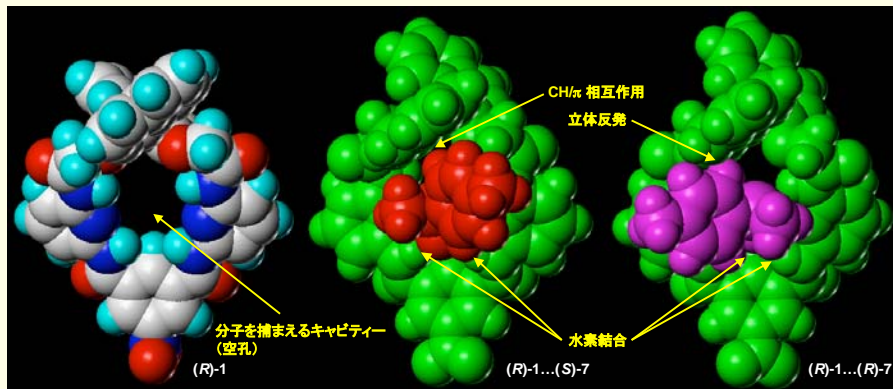
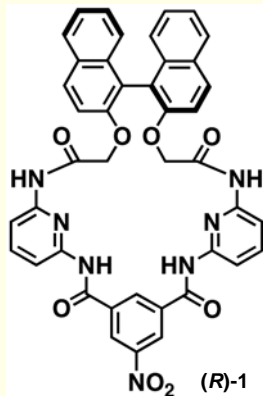


医薬品分析の高速化を可能にする光学活性大環状化合物

岡山大学・大学院自然科学研究科・機能分子化学専攻・物質反応化学講座
依馬 正・谷田大輔・酒井貴志

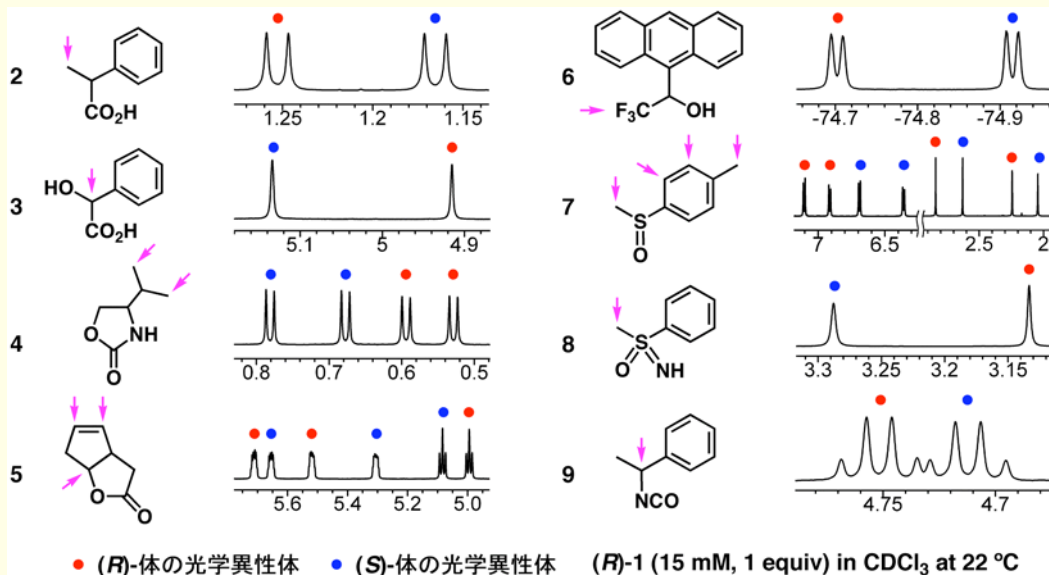
【研究の背景】

「光学異性体」と呼ばれる二種類の成分は、組成や融点などの物理化学的性質が全く同じであるため、合成や分析を行う際には特別の工夫を必要とする。二種類の光学異性体は、多くの場合、異なる生物活性や薬理活性を示す。極端な場合は、一方が薬となり、他方は毒となる。サリドマイド事件は、薬（鎮静催眠作用）となる光学異性体と毒（奇形作用）となる光学異性体が等量混ざった（ラセミ）状態で処方されたために起きた薬害である。したがって、望みの光学異性体のみを合成する技術と光学異性体純度を分析する技術の開発が社会的に強く求められている。私たちは、医薬品をはじめとする種々の化合物の光学異性体純度を簡便かつ迅速に分析できる試薬を開発したので、ここに紹介させて頂く。

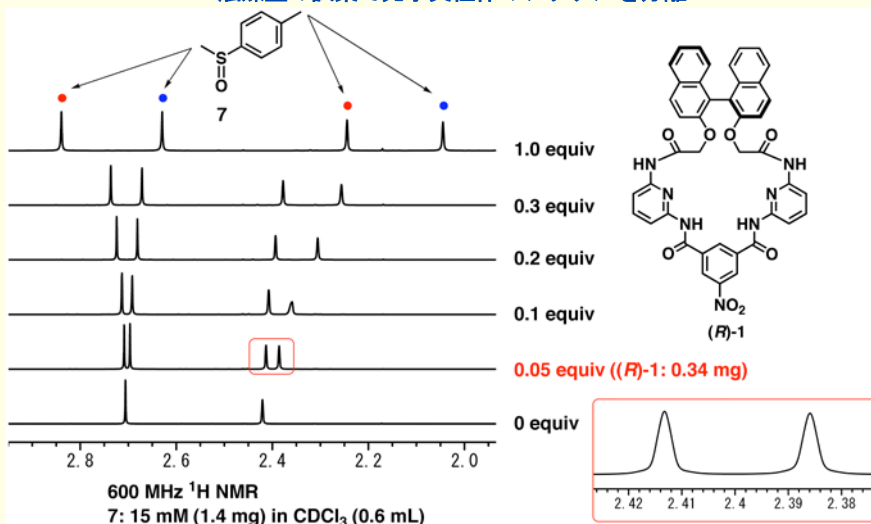


【分子設計のコンセプト】

新たに開発した試薬を上に表示する。1は水素結合供与部位と受容部位を共に有するため、種々の化合物と水素結合できる。すなわち、高い汎用性が期待できる。ニトロ基はアミド結合における水素結合力を向上するために導入した。NMRにおける光学異性体の識別効果を上げるために、不斉源として磁気異方性の高いピナフルを採用した。また、大環状化することにより水素結合点における溶媒和を最小限に抑え、キャビティー内の分子補正能を向上させた。光学異性体の識別能は、分子軌道計算によっても予測された(右上図)。



触媒量の試薬で光学異性体のシグナルを分離



【結果の概要】

上に示す8つのスペクトルは、鋭いシグナルと著しいシグナル分離幅によって特徴付けられる。とくに3～8では0.15 ppm以上の分離幅が得られており、(R)-体と(S)-体の光学異性体が十分に識別されている。7の場合、全ての4つのシグナルが完全に分離しており、その内の一つは最大の分離幅(0.55 ppm)を示している。このように多様な化合物の分析が可能となり、本試薬の汎用性が実証された。

試薬1の量を減少させていったところ、僅か5 mol% (0.34 mg)でも両光学異性体のシグナルを分離できた(左図)。溶媒の量も少量でよく、環境に優しいグリーンな方法である。

また、ここには示していないが、不斉反応の反応混合物のNMRサンプルに1を直接混ぜるだけで光学純度を決定できる例も見出された。

このように、1は前例のない優れた特徴を示し、医薬品などの開発・分析を高速化するのに役立つ。

多重水素結合型大環状化合物をキラルセクターとする光学分割カラム

岡山大学・大学院自然科学研究科・機能分子化学専攻・物質反応化学講座

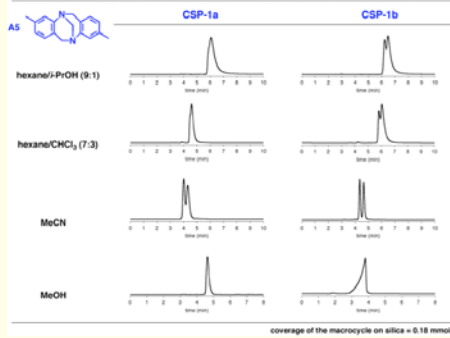
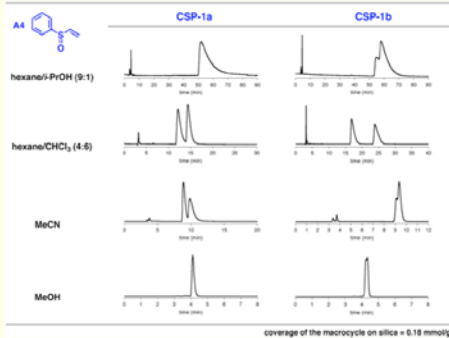
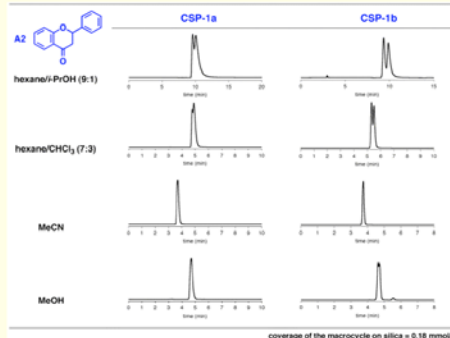
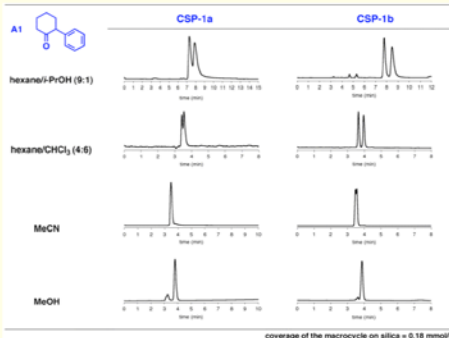
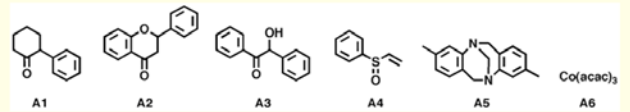
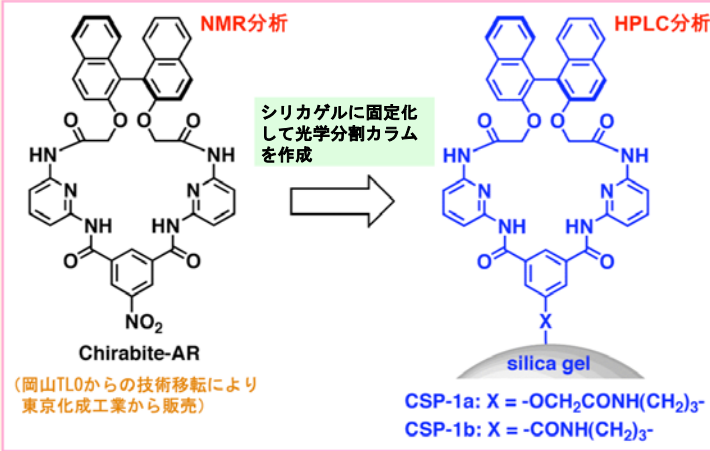
依馬 正・谷田大輔・杉田京子・酒井貴志

ダイセル化学工業・CPIカンパニー・ライフサイエンス開発センター

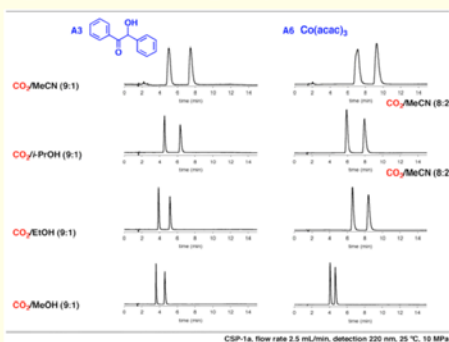
宮澤賢一郎・大西 敦

【研究の背景と目的】

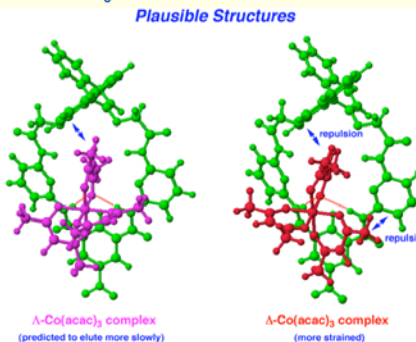
高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた分析は、医薬品ならびに医薬中間体の光学純度を決定するための標準的な手段である。通常、キラルな分離剤でコーティングもしくは化学修飾したシリカゲルをステンレス製耐圧カラムに充填することにより作成した光学分割カラムをHPLC装置に取り付けて分析する。一方、私たちはこれまでに、医薬品をはじめとする種々の化合物の光学純度をNMRにて分析できる大環状型試薬「Chirabite-AR」を開発している。今回、その大環状化合物をシリカゲルに固定化することによりHPLC用のキラルセクターとして使えるかどうか調査したので報告する。リンカーの種類を変えた2種類のキラル固定相CSP-1aとCSP-1bを調製し、A1～A6に対する光学分割能をHPLCにて調査した。



超臨界二酸化炭素を移動相とする分割例



Co(acac)₃に対する不斉認識の推定機構



Co(acac)₃でも効率よく分割できたことは予想外であったため、錯体構造の分子力学計算を行った。その結果、Δ-体とΔ'-体のどちらもacac配位子のメチル基が大環状化合物のキャビティーを貫通すると、水素結合が2つ形成し得ることが判明した。さらに、両錯体の熱力学的安定性には差があることも確認できた。Δ'-体との錯体においては、キラルセクターのビナフチル基とピリジン部分において立体反発が同時に働いているため不安定化している。Co(acac)₃のエナンチオマーが入手できないため確認していないが、より不安定なΔ'-体の方が速く溶出していると予想している。

【結果の概要】

キラル大環状化合物をシリカゲルに固定化し、それを用いて光学分割カラムをつくり、上に示す6つの化合物をHPLC分析したところ、うまく光学分割された。全体的に、移動相(展開溶媒)の極性が低いほど分割効率が高くなる傾向が認められ、不斉認識において水素結合が必須であることを示唆している。水素結合能に影響を及ぼし得るリンカーの種類も重要であり、CSP-1bの方がCSP-1aより好結果を与えた。さらに、超臨界二酸化炭素を移動相として用いることもできた。この場合、10分以内に測定が完了していることから、環境調和性に加えて高速分析にも適した次世代型光学分割カラムのプロトタイプを試作に成功したと考えている。

特願2008-021027 クロマトグラフィー用光学異性体分離剤及びその製造方法

Ema, T.; Tanida, D.; Sugita, K.; Sakai, T.; Miyazawa, K.; Ohnishi, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2365.