不斉識別機能→光学分割のチャンピオンは

Enantiomer Resolving Ability of Chiral Polymers

1. はじめに

1848年にL. Pasteurは、ラセミの酒石酸のアンモニウム塩が結晶化する際に光学異性体（鏡像体）は別々に結晶化し、その形が異なることを見だし、それを選別することによりはじめて光学分割をなしとげた。その後、いくつかの異なる手法で光学分割が可能であることが明らかになり、今日では光学分割は、(1) 結晶化による手法、(2) 酵素などの光学異性体に対する反応速度の違いを利用する手法、(3) キラルな固定相を用いるクロマトグラフィーによる手法、に大別される¹⁾。1985年ごろまではジアステレオマー塩としての結晶化がもっともよく行われた光学分割法であり、これまでに10,000件に近い分割例が報告されている。一方、ガスおよび液体クロマトグラフィーによる光学分割は近年著しく進展し、今や主要な光学分割法になっている。クロマトグラフィーの鍵を握るのはキラル固定相であり、ここでは光学活性な高分子をキラル固定相に用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による光学分割を中心に取り上げる。なお、100種類近くのキラル固定相が市販されているが²⁾、もっともよく使用されているのは後で述べる多糖誘導体である。

2. 光学分割能の評価

HPLCによる光学分割の結果の評価にはいくつかの切り口がある。不斉識別の大きさによる評価、分割できるラセミ体の種類の多さによる評価、分取の観点からの評価などである。これらのうち、分離機能材料の観点からもっとも重要でかつ定量的な評価が容易なのは不斉識別能（分離係数 α ）である。

HPLC用のキラルカラムに注入したラセミ体試料の光学異性体が t_1 および t_2 分で溶出し、またカラムにまったく保持しない物質の溶出時間を t_0 とすると、 α は $(t_2 - t_0)/(t_1 - t_0)$ で求まる。 α は、クロマトグラフィーのピークの形状に依存しない値であり、その値が1では不斉識別能がなく、1より大きければ大きいほど識別能がよいことになる。

3. 高分子キラル固定相

図1に比較的大きな α 値が見いだされている高分子系キラル固定相の例を示した。1~3のように合成高分子からなるものと、タンパク質(4)、セルロース(5)やアミロース(6)などの天然高分子由来の高分子からなるものがある³⁾。一般に高分子系のキラル固定相が高い不斉識別能を示すには、規則的な高次構造、とくにキラルならせん構造をとることが望ましい。分離係数 α は当然のことながらラセミ体に依存し、ラセミ体を特定しない限り識別能の優劣は付け難いが、 α 値が5を超えることはまれである。表1に大きな α 値が見いだされている例を示した。らせん高分子である2による7の分割で $\alpha=13$ が、またアミロース誘導体による8の分割で $\alpha=8.3$ が見いだされているが、筆者らは最近セルローストリス(3,5-ジクロロフェニルカルバメート)による9の分割で $\alpha=112$ を見いだしており、これが高分子系キラル固定相を用いるHPLCにおけるもっとも大きな α 値であると思われる。加水分解触媒と組み合わせれば非常に大きな不斉選択性を有する触媒が開発できる可能性がある。

図1 高分子系キラル固定相

4. 光学分割の確率とカラム選択

光学分割の対象となるラセミ体はさまざまであるが、1種類のキラル固定相でどの程度の確率で光学分割できるかは、実用上重要である。この確率が明らかになっているカラムは限られているが、もっともよく使用されているキラルカラムのひとつである Chiralcel OD (5, R=CONH-(3,5-ジメチルフェニル))と Chiralpak AD (6, R=CONH-(3,5-ジメチルフェニル))については、前者が510種類のラセミ体に対して62%、後者が380のラセミ体に対して54%の確率で光学分割でき、この2種類で78%のラセミ体が分割可能である⁷⁾。1種類の物質でキラル化合物の50%以上を光学分割できるのは驚きである。現在これ以上の確率を示すキラル固定相はないと思われる。

このことは、旋光度とNMR測定以外になかった鏡像体の純度の決定法に大きな変化をもたらしている。1996年に“Tetrahedron Asymmetry”誌には349報の論文が鏡像体の純度を報告している。その決定法の内訳は、HPLC

岡本 佳男

Yoshio OKAMOTO

名古屋大学大学院工学研究科・教授、理博

表 1 大きな α 値が見いだされている HPLC による分割例

キラル固定相	ラセミ体	α 値	文献
2		13	4)
6 $\left(R = \text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \right)$		8.3	5)
5 $\left(R = \text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2 \right)$		112	6)

(36%), NMR (32%), GC (22%), 旋光度 (11%) である。HPLC は主要な鏡像体の純度の決定法になっている。使用されているキラル固定相は 5, 6 の誘導体が 71% を占め、その有用性がうかがえる⁷⁾。

5. おわりに

近年光学活性な化合物に対する関心が高くなっている。その最大の理由は、医薬品をはじめとするキラルな生理活性物質が光学異性体間で生体に対して異なる作用をすることにある。ここ数年毎年“*Chemical & Engineering News*”誌⁸⁾で取り上げられているように、キラルな合成医薬品の多くはこれまでラセミ体として用いられてきたが、これから開発されるものについては、より有効な一方の光学活性体になると予測されている。そのためキラル化合物の微量分析と分取はますます重要になると思われる。多糖誘導体の高い不斉識別能の本質はいまだに解明されていない。その解明はさらに優れたキラル固定相の設計につながる。一方、高分子膜による光学分割も非常に魅力的な手法であり、非常に高い選択透過が行われることが報告されているが、透過速度がきわめて小さく実用化のめどは立っていない⁹⁾。また、その不斉識別機構の詳細は明らかでない。

文 献

- 1) 日本化学会編：季刊化学総説 No. 6, 「光学異性体の分離」, 学会出版センター (1989)
- 2) S. Ahuja: “Chiral Separations by Liquid Chromatography”, (S. Ahuja, ed.), ACS Symposium Series, No. 471 (1991), p. 1

- 3) Y. Okamoto, E. Yashima: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1020 (1998)
- 4) Y. Okamoto, S. Honda, H. Yuki, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Nozoe: *Chem. Lett.*, 1149 (1984)
- 5) E. Yashima, E. Kasashima, Y. Okamoto: *Chirality*, **9**, 63 (1997)
- 6) B. Chankvetadze, C. Yamamoto, Y. Okamoto: unpublished data
- 7) E. Yashima, C. Yamamoto, Y. Okamoto: *Synlett*, 344 (1998)
- 8) *Chemical & Engineering News*, October 11, 101 (1999)
- 9) 青木俊樹, 金子隆司, 及川栄蔵: 膜, **22**, 126 (1997)

高分子チャンピオンデータ

反論コーナー

掲載のチャンピオンデータは、執筆者が現時点で知りうる範囲での記述によるものであり、必ずしも最高の記録であるとは限りません。数値についての疑念や、上回る数値の主張、また測定の評価法についての異論や質問を歓迎いたします。

編集委員会