総 合 論 文

多糖誘導体をキラル固定相に用いる液体クロマトグラフィーによる光学分割

岡 本 佳 男*・海 田 由 里 子*

Optical Resolution by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Using Polysaccharide Derivatives as Chiral Stationary Phases

Yoshio OKAMOTO* and Yuriko KAIDA*

Polysaccharides such as cellulose and amylose are the most accessible optically active polymers. The polysaccharides themselves show rather low chiral recognition, but their derivatives show high chiral recognition and afford useful chiral stationary phases (CSPs) for HPLC. In this review, optical resolution by cellulose esters, especially benzoates, and by various phenylcarbamates of cellulose and amylose is discussed. Chiral recognition abilities of aralkylcarbamates of cellulose and amylose are also evaluated.

Key words : Optical resolution ; HPLC ; Chiral stationary phase ; Cellulose tribenzoate ; Cellulose tris(phenylcarbamate) ; Amylose tris(phenylcarbamate) ; Cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate).

1. はじめに

光学活性化合物の取得と微量分析は、医薬・農薬などの生理活性物質や、強誘電性液晶などの機能材料の開発においてきわめて重要になっており、盛んに研究されている。クロマトグラフィー、とくに高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による光学分割は、ここ10年の間に急速に発展し、簡便かつ実用的な分離・分析手段として注目を集めている。HPLCによる光学分割では、キラル固定相(CSP)の開発が重要なポイントとなり、さまざまなキラル固定相が開発され、そのうち約100種類は、市販されている¹⁾。キラル固定相は、大きく低分子系キラル固定相と、高分子系キラル固定相の二種類にわけられる²⁾。低分子系キラル固定相は、光学活性な低分子化合物をシリカゲルの表面に結合させたもので、その光学分割能は、もとの低分子化合物の不斉識別能によりほとんど決まる。一方、高分子系キラル固定相の不斉識別能は、

高分子の高次構造に依存するので、モノマー単位から光学分割能を予測するのは難しい。しかし、それだけ予期せぬ光学分割能が発現することもある。ここでは、著者らがこれまでに研究してきた高分子系キラル固定相の中から、もっとも広範囲なラセミ化合物の分割に利用できる多糖のセルロース(1)、アミロース(2)誘導体を用いたキラル固定相を中心に解説する。

2. セルロースエステル

セルロース(1, R=H)やアミロース(2, R=H)は、もっとも入手が容易な天然に存在する光学活性高分子である。これらは、そのままである程度の光学分割能を示すが^{3, 4)}、実用的なCSPにはならない。しかし、適当な誘導体に導くと高い不斉識別能を示す有用なCSPになる。

Hesse と Hagel は、1973年に天然の結晶性セルロース

* *名古屋大学工学部応用化学科 ( )

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Nagoya University ( )

を不均一な条件化でアセチル化して得られた微結晶性セルローストリアセテート(MCT, 1, $R=CH_3CO$)が、興味深い光学分割能を示すことを見出した⁵⁾。この不斉識別能は、天然のセルロースの結晶構造に由来し、MCTを一旦溶媒に溶かしてからシリカゲルに吸着すると、もとのMCTとは異なった光学分割能を示し^{6,7)}、トレガー塩基(3)などの光学異性体の溶出順序が逆転する。これは、セルロース誘導体の構造が変化したためと考えられる⁸⁾。このように、高分子を用いた固定相では、その高次構造により光学分割能が大きく変化する。図1にMCTで光学分割可能な化合物をまとめた。芳香環を有する化合物がよく分割される^{9,10)}。ラセミ体は、おそらくMCTの形成する不斉なキャビティーに取り込まれ、識別されるのであろう。

種々の他のセルロースエステルの光学分割能が評価されているが⁶⁾、その中で、セルローストリベンゾエートおよびその誘導体(CTB, 4)は大孔径シリカゲルに吸着

させると高い光学分割能を示す HPLC 用キラル固定相となる^{6,7,11)}。

ベンゾエート誘導体(4)の光学分割能は、フェニル基上に導入した置換基の影響を強く受ける¹¹⁾。4のもっとも重要な吸着点は、エステルのカルボニル基であり、この極性がフェニル基上の置換基に影響されることが主因

Fig. 1 Compounds resolved on MCT.

であると思われる。カルボニル基を有するラセミ体とは双極子-双極子相互作用を通じて、また、水酸基やアミノ基を有するラセミ体とは水素結合を通じて相互作用すると考えられる^{12,13)}。導入する置換基としては、アルキル基のような電子供与性のものが、ハロゲンのような電子吸引性のものより優れており、とくに、3および4-メチルベンゾエート誘導体は、多くのラセミ体の光学分割に有用である。ここでも、充填剤の調製法によって光学分割能に違いが見られる⁸⁾。これは、光学分割能が、ベンゾエート誘導体がシリカゲル表面上でとる高次構造に依存するためである。図2に4($X=H$)で、1,3-ジアセトキシブタン(5)

を光学分割したときのクロマトグラムを示した。充填剤を4のジクロロメタン溶液から調製したときには、分割能を示さなかったが(図2a)、ジクロロメタン-ニトロベンゼン(10:1)溶液から調製すると、分割能を示すようになった(図2b)⁸⁾。

図3にセルローストリス(4-メチルベンゾエート)(4: $X=CH_3$)で光学分割できる化合物をまとめた¹⁴⁻²⁴⁾。多くの医薬品の分割が可能である。

なお、最近、セルローストリス(4-メチルベンゾエート)のゲルも HPLC 用キラル固定相として有用であることが報告されている²⁵⁾。

Fig. 2 Optical resolution of 1,3-diacetoxybutane (5) on cellulose tribenzoate (4: $X=H$) coated on silica gel a) with CH_2Cl_2 only, b) with a 10:1 mixture of CH_2Cl_2 -nitrobenzene. (Hexane-2-propanol (90:10), 0.5 ml/min)⁸⁾.

Fig. 3 Compounds resolved on cellulose tris(4-methylbenzoate)(4 : X=CH₃)

3. セルロースフェニルカルバメート

セルロースと置換フェニルイソシアナートとの反応で容易にセルロースフェニルカルバメート誘導体(CTPC)が得られる²⁶⁻²⁸⁾。図4に、セルローストリスフェニルカルバメート(11)で、トレガー塩基(3)を光学分割したときのクロマトグラムを示した。(+)体が先に溶出しており、容量比 $k'_1 = (t_1 - t_0)/t_0 = 1.12$, $k'_2 = (t_2 - t_0)/t_0 = 1.53$ となり、分離係数 $\alpha = (k'_2/k'_1) = 1.37$, 分離度

$Rs = 2(t_2 - t_1)/(W_1 + W_2) = 1.73$ となった。ここで、分離係数は、固定相の光学分割能を評価する値で、この値が大きければ大きいほど固定相は、高い光学分割能を示すことになる。通常の HPLC カラムでは、 α が 1.2 以上であれば、ピークの裾まで切れた完全分割が達成されることが多い。また、 $\alpha = 1.2$ のとき、それぞれのエナンチオマーとキラル固定相との相互作用のエネルギー差

Fig. 4 Optical resolution of Tröger base (3) on cellulose trisphenylcarbamate (11). (Hexane-2-propanol (90 : 10), 0.5 ml/min, 25°C).

は $\Delta\Delta G (=RT \ln \alpha) = 0.11 \text{ kcal/mol}$ に過ぎず、わずかなエネルギー差で完全分割が達成される。一度の相互作用で識別される度合いは小さいが、これが規則的に繰り返されることにより分離が行われる。この繰り返しの効率に行うには、高分子が規則的な構造を取る必要がある。

これらの誘導体の光学分割能も、フェニル基上の置換基に影響される²⁷⁾。表1に、4位にさまざまな置換基を導入したセルロースフェニルカルバメート誘導体(6~16)のラセミ体(3, 27~34)に対する不斉識別能(α)を示した。無置換のものより、置換基として、電子供与性のアルキル基、または、電子吸引性のハロゲンを導入したものがよく、とくに、*tert*-ブチル基を導入したもの(7)²⁸⁾が高い光学分割能を示す。しかし、メトキシ(6)やニトロ基(16)のようにヘテロ原子を有するものはよくない。CTPC のもっとも重要な吸着点は側鎖のカルバメート基の部分で、この極性がフェニル基上の置換基の影響を強く受ける。例えば、フェニル基上にメチル基などの電子供与性の置換基を導入すると、カルボニル基の極性が、また、クロロ基などの電子吸引性の置換基を導入すると、NH 基の極性がそれぞれ高くなる。このことは、これらの誘導体の NH プロトンの化学シフト値が、フェニル基

上の置換基の電子吸引性が大きくなると低磁場シフトすることからもうかがえる²⁷⁾。また、アセトンの溶出時間は、表1の左から右へと長くなり、セルロース誘導体と、より強く相互作用する。アセトンは、図5に示すようにカルバメートのNHと水素結合するのであろう。ラセミ体が効果的に光学分割されるためには、図5に示すようにこの側鎖のカルバメート基と主として、水素結合を通じて相互作用する必要があると思われる。例えば、水酸基を持つラセミ体は、カルバメート基のカルボニル基と、また、カルボニル基を有するラセミ体はアミノ基とそれぞれ相互作用する。しかし、フェニル基上にメトキシ基やニトロ基がある場合は、ラセミ体が多糖骨格から離れたこれらの置換基と相互作用することになり、光学分割能が低下する。したがって、メトキシ基をエトキシ、イソプロポキシ基とかさ高くすると、ラセミ体とエーテル酸素との相互作用が妨げられ、光学分割能は向上する²⁹⁾。

表2にセルロースフェニルカルバメートのさまざまなメチル置換体(8, 17~22)の光学分割能を示した。置換基を導入する位置としては、3と4位がよい。これらの、セルロースフェニルカルバメート誘導体は、濃厚溶液に

Fig. 5 Schematic interaction of racemates with carbamate moieties.

Table 1 Separation factors (α) on cellulose phenylcarbamates.

	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	CH ₃ O	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	H	Br	Cl	F	CF ₃	NO ₂
3	~1(+)	1.74(+)	1.48(+)	1.11(+)	1.17(+)	1.37(+)	1.19(+)	1.16(+)	1.14(+)	1.23(+)	~1(-)
27	1.35(-)	1.75(-)	1.52(-)	1.57(-)	1.59(-)	1.45(-)	1.29(-)	1.29(-)	1.26(-)	1.30(-)	~1(+)
28	1.34(+)	1.27(+)	1.55(+)	1.55(+)	1.43(+)	1.46(+)	1.70(+)	1.68(+)	1.38(+)	1.61(+)	1.33(+)
29	1.00	2.24(-)	1.35(-)	2.12(-)	2.14(-)	1.45(-)	1.17(-)	1.44(-)	~1(-)	1.22(-)	~1(+)
30	1.15(-)	1.50(-)	1.30(-)	1.33(-)	1.39(-)	1.65(-)	1.21(-)	1.20(-)	1.17(-)	2.04(-)	~1(+)
31	1.00	1.36(+)	1.37(+)	1.59(+)	1.47(+)	1.22(+)	1.95(+)	1.95(+)	1.64(+)	1.48(+)	1.00
32	~1(+)	1.45(+)	1.16(+)	1.22(+)	1.23(+)	1.10(+)	1.13(+)	1.12(+)	1.13(+)	1.14(+)	1.00
33	~1(+)	2.50(+)	1.75(+)	1.76(+)	2.46(+)	1.24(+)	1.79(+)	1.46(+)	1.53(+)	2.06(+)	~1(+)
34	1.13(-)	1.22(-)	1.20(-)	1.19(-)	1.15(-)	1.17(-)	1.17(-)	1.16(-)	1.12(-)	1.18(-)	~1(-)

Eluent : hexane-2-propanol (90:10), 0.5 ml/min, 25°C

Table 2 Separation factors (α) on cellulose methyl-substituted phenylcarbamates.

	8	17	18	19	20	21	22
	4-CH ₃	3-CH ₃	2-CH ₃	3,4-(CH ₃) ₂	3,5-(CH ₃) ₂	2,6-(CH ₃) ₂	3,4,5-(CH ₃) ₃
3	1.48(+)	1.45(+)	~1(+)	1.49(+)	1.32(+)	~1(+)	1.48(+)
27	1.52(-)	1.56(-)	1.10(-)	2.13(-)	2.59(-)	1.17(+)	1.77(-)
28	1.55(+)	1.28(+)	1.35(+)	1.13(+)	1.68(+)	~1(-)	1.36(-)
29	1.35(-)	~1(-)	~1(-)	2.39(+)	3.17(+)	1.36(+)	1.22(+)
30	1.30(-)	2.63(-)	~1(+)	1.87(-)	1.83(-)	1.34(-)	2.09(-)
31	1.37(+)	1.45(+)	~1(+)	~1(+)	1.34(+)	~1(-)	~1(+)
32	1.16(+)	1.14(+)	~1(-)	1.42(-)	1.41(-)	~1(-)	1.21(-)
33	1.75(+)	1.29(+)	~1(+)	1.32(+)	~1(+)	~1(-)	~1(+)
34	1.20(-)	1.17(-)	~1(-)	1.20(-)	1.15(-)	~1(+)	1.08(-)

Eluent : hexane-2-propanol (90 : 10), 0.5 ml/min, 25°C.

すると液晶になる³⁰⁾。このことは、これらの誘導体がシリカゲルの表面上で規則正しく配列していることを示唆している。一方、2位に置換基を導入した誘導体は、低い光学分割能しか示さず、あまり液晶性も示さない。2位に置換基を導入すると、その立体障害のために側鎖の配列が乱れ、多糖誘導体が規則的な立体構造をとれないのであろう。このように、多糖誘導体が、規則的な構造をとることは、高い光学分割能の発現のために重要である。

セルローストリスフェニルカルバメート誘導体の中では、3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体(20)がきわめて高い光学分割能を示す。この誘導体は、ヘキサン-2-プロパノール系の溶離液への溶解性も低く、実用的なキラルカラムを与える。著者らは、これまでにこのカラムを用いて、509個のラセミ体の光学分割を試みているが、そのうち229がほぼ完全に分割され、86が裾の重なる部分分割であった。約62%が分割できたことに

なる。これらのフェニルカルバメート誘導体のカラムでは、非常に広範囲にわたる化合物が分割可能であり、図6にそれらをまとめた³¹⁻¹¹⁸⁾。

また、これらのカラムは、これまで主にヘキサン-2-プロパノールの混合溶媒を溶離液に用いていたが、最近では、水-アセトニトリル系の混合溶媒を溶離液に用いた逆相系での使用例も報告されている¹¹⁹⁾。プロブナロール(35 : Ar = 1-Naph-

$$\text{ArOCH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$$
 thyl)などの医薬品が、
 HClO₄を添加した水-アセ

トニトリル系の溶離液を用いて分割されている。このような、逆相系での光学分割では、ラセミ体と固定相のフェニル基どうしの π - π 相互作用が重要であると思われる。

また、表3に、セルロースのさまざまな3,5-二置換体(20, 23~25)の光学分割能を示した¹²⁰⁾。これらの中で、ジクロロ誘導体(23)は、高い光学分割能を示すが、ポリマーの溶離液に対する溶解性が高いのが難点である。こ

Table 3 Optical resolution on cellulose 3,5-disubstituted phenylcarbamate derivatives.

	20(3,5-(CH ₃) ₂)		23(3,5-Cl ₂)		24(3,5-F ₂)		25(3,5-(CF ₃) ₂)	
	k' ₁	α	k' ₁	α	k' ₁	α	k' ₁	α
3	0.97(+)	1.32	0.87(+)	1.65	0.88(+)	1.73	0.31(+)	~1
27	2.13(-)	2.59	0.28(-)	1.38	0.34(-)	1.27	0.65(-)	1.42
28	0.74(-)	1.68	0.56(+)	1.84	0.51(+)	1.81	0.25(+)	1.54
29	0.83(+)	2.17	0.59(+)	1.41	0.68(+)	1.63	0.20(-)	~1
30	2.36(-)	1.83	1.62(+)	1.11	1.70(+)	1.05	0.79(+)	~1
31	1.37(+)	1.34	0.40(+)	1.29	0.44(+)	~1	0.09(+)	~1
32	1.47(-)	1.41	1.55(-)	1.20	2.01(-)	1.18	0.51(-)	~1
33	0.42(+)	~1	0.76(+)	1.82	1.72(+)	2.36	0.34(+)	1.47
34	1.17(-)	1.15	2.65(-)	1.26	3.62(-)	1.21	1.66(-)	1.09

Eluent : hexane-2-propanol (90 : 10), 0.5 ml/min, 25°C

1. Axially and planar dissymmetric compounds

2. Metal containing compounds

3. Compounds possessing chiral sulfur or phosphorus atom

4. Hydrocarbon, halide and cyano compounds

5. Ketone

6. Amine and its derivatives

Fig. 6 Compounds resolved on commercial phenylcarbamate columns (see Table 4)

第 51 卷第 1 号 (1993)

の点を改善するために、ポリマーをシリカゲルの表面に化学結合することが試みられている¹²¹⁾。しかし、水酸基の10%以上をシリカゲルに化学結合すると、光学分割能は著しく低下する。ジトリフルオロメチル誘導体(25)は、低い光学分割能しか示さなかった。ラセミ体の溶出時間も短く、かさ高いジトリフルオロメチル基のために、ラセミ体と、セルロースの側鎖のカルバメート基との吸着が妨げられていると思われる。

これらのセルロース誘導体の正確な構造を決定することは、光学分割の機構を解明するうえで、非常に重要である。現在のところ、正確な構造は明らかになってはいないが、セルローストリスフェニルカルバメート(11)のX線解析が、Zugenmaier らにより行われており、図7に示すような3/2らせん構造をとっていることが提唱されている¹²²⁾。キラルならせん状の溝が主鎖に添って存在しており、この溝にラセミ体が入ることができれば、不斉識別が行われると考えられる。なお、効率の良い識別が行われるには、このらせんが規則性の高いものでなければならぬと思われる。

このほかに、4位にアゾ基を有するセルロースのフェ

Fig. 7 Structure of cellulose trisphenylcarbamate (11)¹²²⁾. Top: along the chain axis; bottom: perpendicular to the chain axis.

ニルカルバメート誘導体(26)も合成されている¹²³⁾。特定の波長の光により、アゾ基の構造がシスまたは、トランスへと変化し、光学分割能も変化することが見い出されている。

4. アミロースフェニルカルバメート

アミロースフェニルカルバメート誘導体(36~38)につ

いてもセルロースと同様の検討を行っている³⁶⁾。アミロースの場合もトリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体(36)が最も優れた光学分割能を示す。アミロース誘導体の不斉識別能は、セルロースのそれとは大きく異なっており、これらは全般に相補的な関係にある。ラセミ体の吸着点としては、セルロースと同じく側鎖のカルバメート基が重要である。

36を用いて、388個のラセミ体の光学分割を行っているが、111個が完全に分割され、102個が部分分割された。セルロースとアミロースの3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体(20, 36)を用いると、509個のラセミ体のうち186個がセルロース誘導体のみで分割され、84個がアミロース誘導体のみで分割され、129個が両方で分割された。全体で、399個(78%)がいずれかのカラムを用いることで光学分割可能であるといえる。また、36で分割された化合物も、図6に合わせて示した。アミローストリスフェニルカルバメート(37)についても、X線解析が行われており、セルロースとは異なり、4/1らせん構造をとっていることが提唱されている¹²⁴⁾。セルロースとアミロース誘導体の光学分割能の違いは、グルコース残基の立体配置の相異に加えて、この高次構造の違いにも起因しているのであろう。

5. その他の多糖のフェニルカルバメート誘導体

セルロース、アミロース以外の多糖(キシラン(39)、カードラン(40)、キトサン(41)、デキストラン(42)、イヌリン(43))のフェニルカルバメート誘導体についてもその光学分割能を調べている²⁷⁾。これらの多糖誘導体の中では、キシラン誘導体が高い光学分割能を示した。キシランビス(3,5-ジクロロフェニルカルバメート)は、カルシウム拮抗薬であるニカルジピン(44)などのジヒドロ

ピリジン誘導体を光学分割することが可能であった⁸⁵⁾。

6. オリゴ糖の3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体

セルロースのオリゴマーであるセロオリゴ糖(45)および、アミロースのオリゴマーのマルトオリゴ糖(46)、および α -, β -, γ -シクロデキストリン(47)の3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体の光学分割能についても検討を行っている¹²⁵⁾。これらの光学分割能をセルロースまたはアミロース誘導体の光学分割能と比較することは、ポリマーの高次構造が、光学分割能に与える影響を調べるうえで重要である。セロオリゴ糖誘導体は、セルロース誘導体とは全く異なる光学分割能を示した。これは、セルロースとセルロースのオリゴマーの立体構造が大きく異なることに起因している。一方、マルトオリゴ糖の誘導体は、 $n=2$ の誘導体は全く光学分割能を示さなかったが、その他の誘導体は、アミロース誘導体と類似の光学分割能を示した。CD スペクトルから、アミロースとマルトオリゴ糖誘導体の立体構造が類似していることが推察された。シクロデキストリン誘導体の光学分割能は、アミロース誘導体のものとは、全く異なっていた。

β -シクロデキストリンを用いたキラル固定相について盛んに研究がされており、 β -シクロデキストリンのフェニルカルバメート誘導体をシリカゲルに化学結合したキラルカラムが市販されている^{126,127)}。最近、著者らにより、 β -シクロデキストリンの3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体をジフェニルメタンジイソシアナートをスペーサーに用いてシリカゲル上に化学結合させたキラル固定相が興味深い光学分割能を示すことが見出された¹²⁸⁾。シクロデキストリンの2, または3位の水酸基をシリカゲルに結合させたものの方が、6位の水酸基をシリカゲルに結合させたものより高い光学分割能を示す。

7. アラルキルカルバメート誘導体

セルロースのメチル、イソプロピルなどのアルキルカ

ルバメート誘導体は低い光学分割能しか示さないが、セルロース、アミロースのアラルキルカルバメート誘導体は、興味深い光学分割能を示す^{37,129)}。セルロースのベンジル(48)、1-フェニルエチル(49)、1-フェニルプロピル(50)、2-メチル-1-フェニルプロピル(51)、ジフェニルメチル(52)カルバメート誘導体の中では、49, 50が、高い光学分割能を示した。また、アミロース誘導体においても同様の結果が得られた。これは、1-フェニルエチルおよび1-フェニルプロピル基のみが多糖誘導体が規則正しい構造を保持するのに適当な大きさを有しているためと思われる。

セルロース、アミロースの1-フェニルエチルカルバメート誘導体(49, 54)については、そのキラルティーが

光学分割能に及ぼす影響についても検討している³⁷⁾。セルロースの場合は、(R)誘導体が、アミロースの場合は、(S)誘導体がそれぞれ高い光学分割能を示した。¹H-NMR, および CD スペクトルより、側鎖に導入する1-フェニルエチル基のキラリティーが、多糖骨格の構造に大きな影響を与えていることが推察された。また、セルロースの(R), (RS)誘導体が液晶性を示すのに対し、(S)誘導体は液晶性を示さない。このことより、

Fig. 8 Compounds resolved on amylose tris ((S)-1-phenylethylcarbamate) (54-(S)).

49-(R), (RS)誘導体は、49-(S)誘導体に比べ規則的な構造を取っていると推察される。この構造の違いが光学分割能の違いの原因となっていると思われる。

これらの1-フェニルエチルカルバメート誘導体のなかで、とくに、アミロース(S)誘導体(54-(S))は、高い光学分割能を示し、多糖のフェニルカルバメート誘導体では分割が不可能ないくつかのラセミ体を完全分割することが可能であった(図8)。また、1-フェニルエチル基のフェニル基上に置換基を導入した誘導体(53, 55: X = CH₃, Cl)の光学分割能についても調べている¹²⁹⁾。置換基の種類と導入する位置により光学分割能には違いが見られた。

8. おわりに

以上、セルロース、アミロース等の多糖のエステル、カルバメート誘導体をキラル固定相に用いた光学分割について述べてきた。これらのキラル固定相のうち、市販されているものを表4にまとめた。また、これらの市販されているカラムを用いて分割可能なラセミ体の例は図6にまとめている。面、軸不斉の化合物から、金属を含む化合物、不斉な硫黄、リンを有する化合物、ハロゲン化合物、炭化水素、ケトン、アミンおよびその誘導体、酸およびその誘導体、アルコール、ウレタン、エーテル等の低分子化合物からオリゴマーまで非常に広範囲の化合物が分割可能である。最近では、大型カラムを用いた分取システムも開発されており¹³⁰⁾、キラルカラムを用いた光学分割はラセミ体の分析のみならず、光学活性体の

Table 4 Chiral columns on market

Polysaccharide derivatives	Trade name	Source
Microcrystalline cellulose triacetate	CHIRALCEL CA-1	Daicel
	Cellulose Triacetate	Merck
	Cellulose Cel-AC-40 XF	Macherey-Nagel
Cellulose triacetate (coated on silica gel)	CHIRALCEL OA	Daicel
Cellulose tribenzoate (coated on silica gel)	CHIRALCEL OB	Daicel
Cellulose trisphenylcarbamate (coated on silica gel)	CHIRALCEL OC	Daicel
Cellulose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate) (coated on silica gel)	CHIRALCEL OD	Daicel
Cellulose tris (4-chlorophenylcarbamate) (coated on silica gel)	CHIRALCEL OF	Daicel
Cellulose tris (4-methylphenylcarbamate) (coated on silica gel)	CHIRALCEL OG	Daicel
Cellulose tris(4-methylbenzoate)(coated on silica gel)	CHIRALCEL OJ	Daicel
Cellulose tricinnamate coated on silica gel)	CHIRALCEL OK	Daicel
Amylose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate) (coated on silica gel)	CHIRALPAK AD	Daicel
Amylose tris ((S)-1-phenylethylcarbamate) (coated on silica gel)	CHIRALPAK AS	Daicel

大量入手法としても今後ますます重要になると思われる。また、セルロースの3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体の膜を用いた光学分割についても有為な結果が得られている¹³⁾。

なお、さらに優れた誘導体を合成するには、これらの誘導体の光学分割の機構の解明と、位置特異的に異なる置換基を導入する手法の確立が是非とも必要であり、今後の重要な研究課題である。

本研究を進めるにあたり、貴重な助言を賜った大阪大学基礎工学部畑田耕一教授、ダイセル化学工業(株)総合研究所の研究員諸氏に深謝いたします。また、貴重なサンプルを提供してくださった方々、熱心に研究実験を遂行してくださった大阪大学基礎工学部ならびに名古屋大学工学部の学生諸君にお礼申し上げます。本研究は、文部省科学研究費、ダイセル化学工業奨学金、倉田奨学金、三菱財団研究助成金、チバ・ガイギー科学振興財団助成金の援助によるものであり、記して感謝いたします。

(平成4年8月31日受理)

文 献

- 1) S. Ahuja, "Chiral Separations by Liquid Chromatography", S. Ahuja ed., ACS Symposium Series 471, p.1 (1991)
- 2) 岡本佳男, 季刊化学総説, No.6. 「光学異性体の分離」, p.132 (1989)
- 3) S. Yuasa, A. Shimada, K. Kameyama, M. Yasui, K. Adzuma, *J. Chromatogr. Sci.*, **18**, 311 (1980); T. Fukuhara, M. Isoyama, A. Shimada, M. Itoh, S. Yuasa, *J. Chromatogr.*, **387**, 562 (1987)
- 4) G. Gubitz, W. Jellenz, D. Schomleber, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **3**, 31 (1980)
- 5) G. Hesse R. Hagel, *Chromatographia*, **6**, 227 (1973); G. Hesse, R. Hagel, *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 916
- 6) A. Ichida, T. Shibata, I. Okamoto, Y. Yuki, H. Namikoshi, Y. Toga, *Chromatographia*, **19**, 280 (1984); T. Shibata, I. Okamoto, K. Ishii, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 313 (1986)
- 7) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Yamamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1984**, 739
- 8) T. Shibata, T. Sei, H. Nishimura, K. Deguchi, *Chromatographia*, **24**, 552 (1987)
- 9) A. Mannschreck, H. Koller, R. Wernicke, *Kontakte*, **1**, 40 (1985)
- 10) A. Hussenius, R. Isaksson, O. Matsson, *J. Chromatogr.*, **405**, 155 (1987)
- 11) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, *ibid.*, **389**, 95 (1987)
- 12) I.W. Wainer, M.C. Alembik, *J. Chromatogr.*, **358**, 85 (1986); I.W. Wainer, M.C. Alembik, E. Smith, *ibid.*, **388**, 65 (1987)
- 13) I.W. Wainer, R.M. Stiffin, T. Shibata, *J. Chromatogr.*, **411**, 139 (1987)
- 14) Y. Aboul-Enein, M.R. Islam, *J. Chromatogr. Sci.*, **1990**, 28
- 15) P. Camilleri, C.A. Dyke, S.J. Paknoham, L.A. Senior, *J. Chromatogr.*, **498**, 414 (1990)
- 16) M. Mori, S. Nukui, M. Shibasaki, *Chem. Lett.*, **1991**, 1797
- 17) P.A. Soons, M.C.M. Roosemalen, D.D. Breimer, *J. Chromatogr.*, **528**, 343 (1990)
- 18) M. Okamoto, H. Nakazawa, *J. Chromatogr.*, **568**, 147 (1991)
- 19) S. Eto, H. Noda, A. Noda, *ibid.*, **568**, 157 (1991)
- 20) F.A. Maris, P.J.M. Vervoort, H. Hindriks, *ibid.*, **547**, 45 (1991)
- 21) E.J. Corey, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4026 (1991)
- 22) M. Murata, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6763 (1991)
- 23) U. Nagai, V. Pavone, *Heterocycles*, **28**, 589 (1989)
- 24) (株)ダイセル化学工業データ集
- 25) E. Francotte, R.M. Wolf, *Chirality*, **3**, 43 (1991); E. Francotte, R.W. Lang, T. Winkler, *ibid.*, **3**, 177 (1991)
- 26) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5357 (1984)
- 27) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatogr.*, **363**, 173 (1986)
- 28) Y. Okamoto, K. Hatano, R. Aburatani, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1989**, 715
- 29) 大橋俊昭, 海田由里子, 八島栄次, 岡本佳男, 高分子学会予稿集, **41**, 701 (1992)
- 30) U. Vogt, P. Zugenmaier, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 759 (1983)
- 31) J. Daub, L. Jakob, J. Salbeck, Y. Okamoto, *Chimica*, **39**, 393 (1985)
- 32) 岡本佳男ら, 未発表データ
- 33) H. Hopf, W. Grahn, D.G. Barret, A. Gerdes, J. Hilmer, J. Hucker, Y. Okamoto, Y. Kaida, *Chem. Ber.*, **123**, 841 (1990)
- 34) S.E. Biali, B. Kahr, Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1917 (1988)
- 35) K. Yamamoto, K. Watanabe, H. Chikamatsu, Y. Okamoto, Y. Yoshida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 807
- 36) Y. Okamoto, R. Aburatani, T. Fukumoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1987**, 1857
- 37) Y. Okamoto, Y. Kaida, H. Hayashida, K. Hatada, *ibid.*, **1990**, 902
- 38) M. Yoshifuji, K. Toyota, Y. Okamoto, T. Asakura, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2311 (1990)

- 39) H. Ogoshi, K. Saita, K. Sakurai, T. Watanabe, H. Toi, Y. Aoyama, Y. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6365 (1986); Y. Aoyama, K. Saita, H. Toi, H. Ogoshi, Y. Okamoto, *ibid.*, **28**, 4853 (1987)
- 40) H. Kubo, T. Aida, S. Inoue, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1015
- 41) K. Konishi, K. Oda, K. Nishida, T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1313 (1992)
- 42) Y. Yamazaki, N. Morohashi, K. Hosono, *J. Chromatogr.*, **542**, 129 (1991)
- 43) J.A. Ransder, C.M. Garner, J.A. Gladysz, *Organometallics*, **10**, 1631 (1991)
- 44) H. Kobayashi, H. Matsuzawa, Y. Kaizu, A. Ichida, *Inorg. Chem.*, **26**, 4318 (1987)
- 45) M. Uemura, T. Minami, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6383 (1989)
- 46) K. Nakamura, K. Ishihara, A. Ohno, M. Uemura, H. Nishimura, Y. Hayashi, *ibid.*, **31**, 3603 (1990)
- 47) I.W. Wainer, M.C. Alembic, C.R. Johnson, *J. Chromatogr.*, **361**, 374 (1986)
- 48) M. Ueji, C. Tomizawa, *J. Pesticide Sci.*, **11**, 447 (1986)
- 49) P. Erlandsson, R. Isaksson, R. Lorentzon, P. Lindberg, *J. Chromatogr.*, **532**, 305 (1990)
- 50) R. Masurel, I.W. Wainer, *ibid.*, **490**, 133 (1989)
- 51) S. Kanoh, N. Tamura, M. Motoi, H. Suda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2308 (1987)
- 52) M. Uchida, M. Sumida, M. Hirano, *J. Pesticide Sci.*, **11**, 573 (1986)
- 53) S. Kobayashi, I. Shiina, J. Izumi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 373
- 54) 鶴田峯生, 塩月宣子, 松本 隆, 大江孝範, *薬学雑誌*, **109**, 26 (1989)
- 55) I. Railton, *J. Chromatogr.*, **346**, 321 (1986)
- 56) F. Toda, K. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1426
- 57) A. Toshimitsu, C. Hirose, S. Tanimoto, *Chem. Lett.*, **1992**, 239
- 58) M. Krause, R. Galens, *J. Chromatogr.*, **514**, 147 (1990)
- 59) Y. Okamoto, R. Aburatani, M. Kawashima, M. Hatada, N. Okamura, *Chem. Lett.*, **1986**, 1767
- 60) Y. Kaida, Y. Okamoto, *Chem. Lett.*, **1992**, 85
- 61) L. Miller, C. Weyker, *J. Chromatogr.*, **511**, 97 (1990); *ibid.*, **484**, 337 (1989)
- 62) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.*, **11**, 2147 (1988)
- 63) G. Perrone, M. Farina, *J. Chromatogr.*, **520**, 373 (1990)
- 64) A.L. Margolin, *Chemtech*, **21**, 160 (1991)
- 65) S. Sakuraba, K. Achiwa, *Synlett*, **1991**, 689
- 66) D.T. Witte, J. Bosman, R.A. DeZeeuw, J.H. DeBoer, D.A. Doonbos, *J. Chromatogr.*, **558**, 333 (1991)
- 67) K. Inoguchi, T. Morimoto, K. Achiwa, *J. Organomet. Chem.*, **370**, 9 (1989)
- 68) T.B.K. Lee, G.K. Wong, *J. Chromatogr.*, **523**, 317 (1990)
- 69) M. Rudolph, *J. Chromatogr.*, **535**, 161 (1990); M. Rudolf, P. Volk, G. Schniedel, *ibid.*, **535**, 263 (1990)
- 70) K. Tagahara, J. Koyama, T. Okatani, Y. Suzuta, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 5166 (1986)
- 71) R. Noyori, M. Ohta, Y. Hisao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7117 (1986)
- 72) K. Yamamoto, H. Yumioka, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 168
- 73) T. Mukaiyama, H. Asanuma, I. Hachiya, T. Harada, *Chem. Lett.*, **1991**, 1209
- 74) Y. Okamoto, Y. Kaida, R. Aburatani, K. Hatada, *J. Chromatogr.*, **477**, 367 (1989)
- 75) S.-H. Wu, S.-L. Lin, S.-Y. Lai, T.-H. Chou, *ibid.*, **514**, 325 (1990)
- 76) Y. Okamoto, M. Kawashima, R. Aburatani, K. Hatada, T. Nishiyama, M. Masuda, *Chem. Lett.*, **1986**, 1237
- 77) H.Y. Aboul-Erein, M.R. Islam, *Anal. Lett.*, **23**, 973 (1990)
- 78) M.S. Ching, M.S. Lennard, A. Gregory, G.T. Tucker, D.R. Rutledge, C. Garrick, *J. Chromatogr.*, **497**, 313 (1989)
- 79) C.R. Lee, J.-P. Porziemsky, M.-C. Aubert, A.M. Krstulovic, *J. Chromatogr.*, **539**, 55 (1991)
- 80) A.M. Krstulovic, M.H. Fouchet, J.T. Burke, G. Gillet, A. Durand, *ibid.*, **452**, 477 (1988)
- 81) H.Y. Aboul-Erein, M.R. Islam, *Chirality*, **1**, 301 (1990)
- 82) H.Y. Aboul-Erein, M.R. Islam, *J. Chromatogr.*, **511**, 109 (1990)
- 83) C. Hartmann, O. Krauss, H. Spahn, E. Mutschler, *ibid.*, **496**, 387 (1989)
- 84) Y. Okamoto, D. Dirnberger, T. Burgemeister, G. Dannhardt, W. Wiegerebe, *Arch. Pharm.*, **319**, 1122 (1986)
- 85) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, M. Honda, N. Inotsume, M. Nakano, *J. Chromatogr.*, **513**, 375 (1990)
- 86) H. Ebike, Y. Terao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5805 (1991)
- 87) T. Kaneko, Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1511
- 88) Y. Okamoto, T. Senoh, H. Nakane, K. Hatada, *Chirality*, **1**, 216 (1989)
- 89) Y. Kaida, Y. Okamoto, *ibid.*, **4**, 122 (1992)

- 90) F. Toda, K. Tanaka, M. Yagi, *Tetrahedron*, **43**, 1495 (1987)
- 91) T. Yamada, H. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1987**, 295
- 92) F. Toda, M. Yagi, S. Soda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1413
- 93) X.-L. Lu, S.K. Yang, *J. Chromatogr.*, **535**, 229 (1990)
- 94) M. Lienne, M. Caude, R. Rosset, A. Tambute, *ibid.*, **448**, 55 (1988)
- 95) Y. Okamoto, R. Aburatani, Y. Kaida, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1988**, 1125
- 96) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, *J. Chromatogr.*, **448**, 454 (1988)
- 97) Y. Okamoto, R. Aburatani, Y. Kaida, K. Hatada, N. Inotsume, M. Nakano, *Chirality*, **1**, 239 (1989)
- 98) S.-H. Wu, S.-Y. Lai, S.-L. Lin, F.-Y. Chu, K.-T. Wang, *Chirality*, **3**, 67 (1991)
- 99) P. Pappas, B.C. Pappas, Y. Okamoto, H. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **54**, 4404 (1988)
- 100) J.H. Kennedy, L.O. Weigel, *Chirality*, **4**, 132 (1992)
- 101) D.M. McDaniel, B.G. Snider, *J. Chromatogr.*, **404**, 123 (1987)
- 102) M. Murata, S. Ikoma, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2329 (1990)
- 103) Y. Okamoto, Z.-K. Cao, R. Aburatani, K. Hatada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3999 (1987)
- 104) S. Tazuke, Y. Miyamoto, T. Ikeda, K. Tachibana, *Chem. Lett.*, **1986**, 953
- 105) S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 375 (1986)
- 106) T. Ozawa, Tsukuba Univ. Private Communication
- 107) S. Ozaki, M. Kohno, H. Nakahira, M. Bunya, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, **1988**, 77
- 108) Y. Terao, K. Tsuji, M. Murata, A. Achiwa, T. Nishino, N. Watanabe, K. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1653 (1989)
- 109) E.J. Corey, J.O. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1906 (1992)
- 110) A. Kunath, E. Höft, H.-J. Hamann, J. Wagner, *J. Chromatogr.*, **588**, 177 (1991)
- 111) K. Tsuji, Y. Terao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6189 (1989)
- 112) M. Tanahashi, M. Karina, T. Higuchi, *Proceedings of Fourth International Symposium on Wood and Pulp Chemistry*, **108**, 7117 (1986)
- 113) A. Ichihara, M. Nonaka, S. Sakamura, R. Sato, A. Tajimi, *Chem. Lett.*, **1988**, 27
- 114) M.G. Quaglla, N. Desideri, E. Bossi, I. Sestili, C. Conti, *Chirality*, **4**, 65 (1992)
- 115) K. Yoshikawa, K. Inoguchi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Heterocycles*, **31** (1990)
- 116) T. Nakano, Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1318 (1992)
- 117) T. Nakano, Y. Okamoto, K. Hatada, in preparation
- 118) K. Ute, K. Oka, Y. Okamoto, K. Hatada, F.-Xi, O. Vogl, *Polym. J.*, **12**, 1419 (1991)
- 119) K. Ikeda, T. Hamasaki, H. Kohno, T. Ogawa, T. Matsumoto, J. Sakai, *Chem. Lett.*, **1989**, 1089
- 120) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 955 (1990)
- 121) Y. Okamoto, R. Aburatani, S. Miura, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.*, **10**, 1613 (1987)
- 122) U. Vogt, P. Zugenmaier, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **89**, 1217 (1985)
- 123) Y. Okamoto, H. Sakamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1986**, 983
- 124) U. Vogt, P. Zugenmaier, personal commun
- 125) R. Aburatani, Y. Okamoto, K. Hatada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3606 (1990)
- 126) D.W. Armstrong, C.D. Chang, S.-H. Lee, *J. Chromatogr.*, **539**, 83 (1991)
- 127) D.W. Armstrong, A.M. Stalcup, M.L. Hilton, J.D. Duncun, J.R. Faulkner Jr., S.-C. Chang, *Anal. Chem.*, **62**, 1601 (1990); D.W. Armstrong, A.M. Stalcup, C.-D. Chang, *J. Chromatogr.*, **540**, 113 (1991)
- 128) T. Hargitai, Y. Kaida, Y. Okamoto, *J. Chromatogr.*, in press
- 129) 岡本佳男, 海田由里子, 広瀬勝男, 畑田耕一, 高分子学会予稿集, **39**, 2992 (1990)
- 130) 岡本一郎, 市田昭人, 柴田 徹, 森 恭三, 岡本佳男, 日化誌, **1992**, 133; M. Negawa, F. Shoji, *J. Chromatogr.*, **590**, 113 (1992)
- 131) E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *Chem. Lett.*, **1992**, 1959