
第117回LC研究懇談会

日時:1997年4月22日(火) 13時~18時00分

会場:東京理科大学記念講堂(1号館、17階)

[東京都新宿区市谷田町3-21-6、電話:03-3260-4271、交通:JR総武線「飯田橋」駅下車 徒歩4分]

講演主題:光学分割とキラル分離カラムの現況

講演

1. 講演主題概説 (13:00~13:05)

(東京化成工業(株)クロマト事業部)川上 実

2. 今なぜ光学分割か (13:05~13:50)

(北里大学薬学部)二村 典行

3. キラルカラムの調製法と分離特性 (13:50~14:35)

(東京都立大学工学部)中釜 達郎

4. HPLCによるキラル分離における分子間相互作用 (14:35~15:20)

(YMC)大井 尚文

5. (15:30~17:10)

5-1 逆相条件下で用いる多糖誘導体系光学分割カラム

(ダイセル化学工業(株))井上 慶三

5-2 新規タンパク結合光学分割カラム(ULTRON ES-OGP)の基本特性

(信和化工(株))中村 千鶴

5-3 球状粘土鉱物を担体とした光学分割用充填剤の特性

((株)資生堂基盤技術研究所)小川 隆

5-4 大環状抗生物質結合型カラムの特性

(東京化成工業(株))井上 剛史

5-5 蛋白、酵素固定化カラムの応用評価

((株)住化分析センター)西岡 亮太

6. 光学分割とキラル分離の行く末 (17:10~)

(東京理科大薬学部)中村 洋

参加費(含講演資料集代)

LC研究懇談会会員:1,000円、分析化学会・共催学会会員:2,000円、その他:3,000円(当日受付にてお支払い下さい)、学生は無料。

共催学会等:日本化学会、日本食品衛生学会、日本薬学会

カタログ展示

1小間:5,000円(場所スペースは運営委員に一任させていただきます)

懇親会

講演終了後、講師を囲んで立食パーティー形式で開催いたします。会費:1,000円

申込方法

参加希望者は、別紙の参加申込書([ここをクリックして](#)現れるページをプリントアウトしてご使用下さい)にご記入のうえ、FAXにより又は郵便によりお申し込み下さい(定員をオーバーした場合のみご連絡します)。

申込先

郵便番号141 東京都品川区西五反田1-26-2 五反田サンハイツ304号
(社)日本分析化学会 液体クロマトグラフィー研究懇談会
[電話:03-5487-2790、FAX:03-3490-3572]

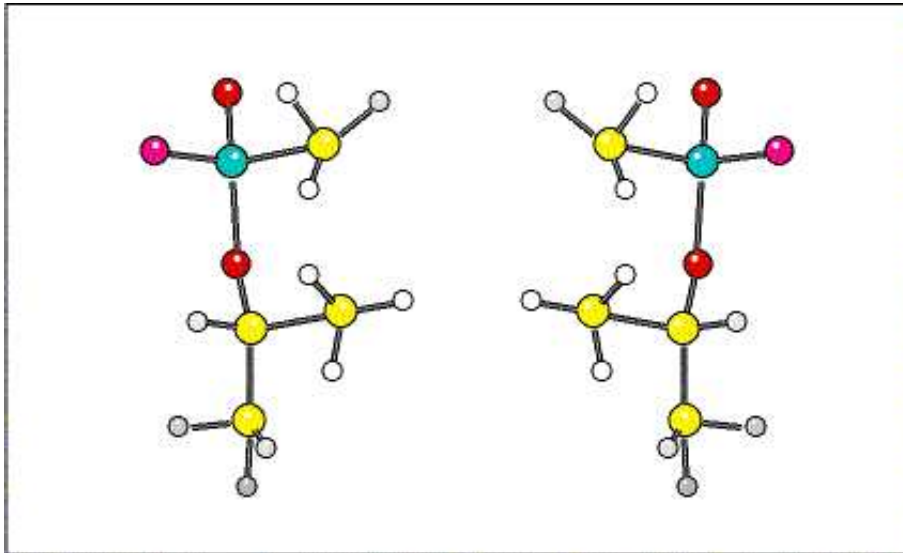
[LC研究懇談会情報ページへ戻る。](#)

今、なぜ、光学分割か

北里大学薬学部・二村 典行
e-mail: nimura@chiral.pharm.kitasato-u.ac.jp

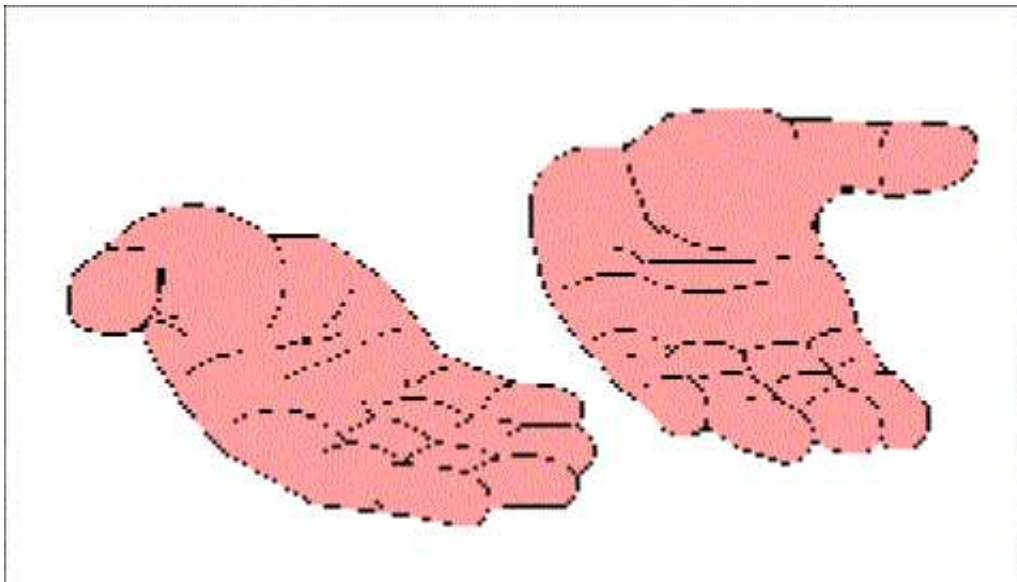
1. はじめに

「サリン」という忌まわしい化合物の構造式を描き立体化学的に観察すると、そこには「光学対掌体」と呼ばれる異性体が存在することに気が付く。下図に示したように、右側の「サリン」の化学構造を鏡に写したものが左側のやはり「サリン」の化学構造に相当する。



この両者はいかようにしても重ね合わせることが出来ない。何故ならば、それぞれの化学構造の中心に存在するリン原子の4つの結合手に総て異なった置換基が存在するからである。このリン原子のような立場を不斉中心と呼び、この左右（鏡面）対称の関係にある一対の化合物を「光学対掌体」と呼ぶ。そしてこの一対の光学対掌体のそれぞれが1:1の割合に混合した化合物を「ラセミ体」と呼ぶが、あの忌まわしい「サリン」はまさに「ラセミ体のサリン」であった。決して右側だけ、あるいは左側だけの「光学活性」なサリンではなかった（筈である）。

話は変わるが、我々の体を構成している様々な化合物の中にも多くの「光学対掌体」が存在することはご存知だろうと思う。アミノ酸、オキシ酸、糖、脂質、核酸等々、これらは総て光学対掌体が存在する化合物であるが、こちらの方は、右側だけ、あるいは左側だけの「光学活性」なアミノ酸、オキシ酸、糖、脂質、核酸なのである。従って我々の体は「光学活性」なのである。これは右手と左手のように外見上の我々の体にも反映されているようにも思える。



では、これらのいわゆる生体成分とサリンとではどこが違うのか。サリンは邪悪・卑劣な目的で実に粗雑に「化学合成」された化合物であり、生体成分は生物が有する極めて巧妙な機能を駆使して「生合成」された化合物である。生物が有する巧妙な生合成機能は極めて高い立体選択性を有しているが、これは生合成機能を発揮する本体である酵素タンパク質がL-アミノ酸のみで構成されているからに他ならない(糖タンパク質であればその糖部分はD-体のみである)。

2. 分子不斉の獲得と負債 太古の地球上では、メタン、アンモニア、水蒸気などが存在する無機的な雰囲気から現在存在するようなアミノ酸や糖が生成されたと言われている。この際生成されたアミノ酸や糖はラセミ体であったことが、Millerの装置での実験や、隕石の分析データなどから裏付けられている。その後、長い化学進化及び生物進化の過程で、何らかのセレクションが行われ、アミノ酸はL-体のみ、糖はD-体のみが生き延びることになり、結果として現存の高等生物はその生体構成成分としてL-アミノ酸とD-糖のみを有することになった。そして、前述したように我々動物は実に巧妙な選択性と恒常性を保ちながら生涯を全うできるのである。

ところが、我々高等生物がこの巧妙さを身につけているが故にある負債を抱えることになってしまった。つい先頃まで我々は、病気になっても天然物由来の医薬品を処方していたが、化学合成技術の飛躍的進歩に伴い、嫌でも化学合成医薬品を服さなければならなくなってきた。確かに医薬品合成技術は格段の進歩を遂げ、コンピュータ支援によるドラッグデザインの領域にも注目が集まっているが、光学活性体の合成技術は残念ながらまだ熟してはいない。例えば悪いが、「サリン」と同様ラセミ体の医薬品が堂々と販売・処方され、我々は日常的にこれらを服している。生体の高い立体選択性を考慮すれば光学対掌医薬品の一方のみが有効であり、この意味から厳密に言えば「50%不純物を含んだ医薬品」がまかり通っていることになる。更に、この「50%不純物」がとんでもない副作用を誘引している場合があることが、薬害「サリドマイド渦」で露呈され、これを機に様々な検討が加えられた結果、光学対掌体の一方を単純に「50%不純物」と片付けられない事実が次々に明らかにされている。従って、このような状況下において、合成化学の場における立体選択的な合成技術と共に、光学対掌体を分割する技術の必要性が大きくクローズアップされてきている。

3. クロマトグラフィーと光学分割

一对の光学対掌体を分割する、いわゆる「光学分割」の技術は、パストゥールが酒石酸ラセミ体に塩基性の光学活性化合物を加えると酒石酸の一方の対掌体のみが塩基性化合物と不溶性の塩を形成し析出することを見出して以来、その基本は大きく変わっていない。一对の光学対掌体のそれぞれは熱力学的に全く同じ性質を示すため、何か特定の立体選択的な場を与えない限りそれらの差を引き出すことは出来ない。パストゥールが偶然にもそして幸運にも最初に成功した(彼はこれに先立ってピンセットで酒石酸の結晶をより分けて光学分割に成功している超幸運な男なのだが、因みに彼の発した格言は「よく準備した者にのみ偶然は恩恵を与える」である。)方法は実に理に適っていたのである。(彼がこの一連の業績を残したのは、炭素に結合手が4つあることが示されるよりも以前のことであった。)

クロマトグラフィーにより光学対掌体を分割することを考慮した場合にも、この基本的な考え方は踏襲される。即ち、クロマトグラフィーに汎用されるシリカゲル(例えばODS化されていても)やアルミナやポリスチレンポリマーの粒子には立体選択的な場が存在しない。従って、そのままではどんなに長いカラムを調製しても(例えば理論段数が百万段でも)光学対掌体を分割することは永遠に不可能である。ではどうすればいいのだろうか。

一つの発想は、クロマトグラフィー担体に光学活性なコンポーネントを結合させる方法である。勿論、光学活性な部分構造を有する化合物を使って高分子ポリマービーズを調製する方法も考えられる。但し、ただ闇雲に光学活性なコンポーネントを導入するのではなく、導入されたコンポーネントと分割しようとしている光学対掌体は何らかの分子間相互作用を生じて一時的でも(ジアステレオメリックな)錯体形成をしなければならず、「ホスト-ゲスト」の考え方が意図される必要がある。このホスト-ゲスト相互作用には、水素結合、金属錯体形成、イオン結合、電荷移動錯体形成など、様々な非共有結合が配慮されるが、このような手法を総称してキラル(光学活性)固定相法と呼ぶ。

液体クロマトグラフィーでは、移動相溶媒に適当な光学活性化合物を添加し、通常の光学不活性なカラムを用いて光学分割を行う、キラル(光学活性)移動相法がある。この手法では、移動相に添加された光学活性化合物がカラム担体上に吸着濃縮されることにより、擬似的な光学活性固定相が形成されると考えるのが自然である。従って、この場合も目的対掌体と擬似的な光学活性固定相との間で生ずるとして意図される相互作用は光学活性固定相法とほぼ同様と考えてよい。

以上の2つの手法を直接光学分割(法)と位置付けた場合、間接光学分割(法)として捉えられる手法がある。これは、キラル誘導体化法と呼ばれる方法で、目的対掌体に対し適当な光学活性誘導体化試薬を反応させジアステレオマーに変換してから、通常の順相や逆相分離系に注入する方法である。この場合、一对の光学対掌体から誘導される一对のジアステレオマーはもはや熱力学的に異なった化合物であるため、通常の分離系でも比較的容易に分離される。当然、この誘導体化反応は目的光学対掌体の何れにも同様の反応性を示すことが確認されていなければならない

が、このことさえ克服されていけば、クロマトグラム上の情報は、誘導体化以前に存在した一对の光学対掌体の存在比を正確に反映していることになる。

以上のように大きく分類して3つの手法があるが、目的に応じてこれらを選択する必要がある。現在までに多くのキラル固定相が開発され入手可能なものも多く、かなり多くの光学対掌体が直接分割可能になっているが、解決しなければならない問題も多い。一つは、いくつかのカテゴリーのキラル固定相が市販されているが、自分の目的に合致したキラル固定相を見極める方策が充分でない点である。カラムメーカーの努力により、しっかりしたデータベースの構築が行われ、選択する際の手助けになっている例もあるが、トライ&エラー的な要素が残っているのも事実である。もう一つの問題は、キラル固定相の殆どが、同じ規模の通常の逆相(ODS)カラムなどに比べて分離性能が劣る(理論段数が低い)ことである。この原因には、固定相分子と溶質分子との相互作用が一義的でない(ODSカラムならばほぼ疎水性相互作用に集約されるが、キラル固定相の多くでは複数のタイプの相互作用が共存する)ことが考えられるため、ある程度宿命的なことであると思われる。このことは、分取を目的とするような場合には余り問題とはならないが、生体試料などの複雑なマトリックス中に存在する光学対掌体を精密分析する目的には問題となる。このような場合は現状では、通常の逆相分離とキラル固定相分離とをカラムスイッチングなどの手法でジョイントすることで解消することが現状では望ましいであろう。このような複雑なマトリックスの分析が目的となる場合には、キラル誘導体化法が威力を発揮する場合が多い。この方法では、本来高性能を発揮する逆相カラムの分離能をそのまま引き出すことが出来るため、比較的簡単な前処理を施すだけで複雑なマトリックス中の光学対掌体の存在比を知ることが出来る。

4. おわりに

医薬品と同様「サリン」の場合にも、もしも光学分割が可能でどちらか一方の対掌体のみをより分けることが可能であれば、毒性(殺傷能力)が大きく変化することが考えられるが、ことこの件に関しては口を閉ざした方がよかろう。さて、これまでの解説により、生体と化学物質との関連に「光学対掌(異性)」という要素があること、光学分割の必要性、そのためにはどうすればいいのか、といった事柄が大凡ご理解頂けたことと思う。

具体的なクロマトグラフィーでの光学分割法に関しては他の講演者の先生方のお話に譲ることとする。

[例会プログラムへ戻る](#)