

第173回液体クロマトグラフィー研究懇談会例会

日 時: 2003年11月10日(月) 13時~17時

会場: [東京理科大学野田校舎 薬学部1445教室\(14号館4階\)](#) [アクセス](#)  
[千葉県野田市山崎2641、電話:04-7121-1501、交通:東武野田線「運河」駅下車]  
【**ご注意: 今回の会場は従来の理科大神楽坂校舎(飯田橋)ではありません。**】  
薬学部校舎へは、理工学部校舎を通り抜ける必要があります(徒歩7-8分)。  
最寄り駅からのアクセスは[Yahoo路線](#)でお調べ下さい。

---

**講演主題: HPLCによるキラル分離の現状 —分析、分取**

**講演**

1. 講演主題概説 (13:00~13:05)

(株)住化分析センター 西岡 亮太

2.  $\alpha$ -メチルプロピオン酸誘導体の立体選択的タウリン抱合【[講演概要](#)】 (13:05~13:35)

(明治薬科大学) 毛利 公則

3. キラル分離を活用した生体内D-アミノ酸およびD-乳酸の分析研究【[講演概要](#)】 (13:35~14:05)

(静岡県立大学薬学部) 福島 健

4. キラル誘導体化法とその実用性【[講演概要](#)】 (14:05~14:35)

(北里大学薬学部) 二村 典行

5. キラル液体クロマトグラフィーのあゆみ【[講演概要](#)】 (14:35~15:05)

(キラルクロマトグラフィー研究所) 大井 尚文

6. 電気化学検出セミマイクロHPLCによる血中トログリタゾン光学異性体の高感度分離定量【[講演概要](#)】 (15:15~15:35)

(三共(株)) 〇宮下 尚人・鈴木 信幸・河崎 孝男  
(東京薬科大学) 小谷 明・楠 文代

7. 当社におけるキラル分析開発体制の紹介【[講演概要](#)】 (15:35~15:55)

(住友化学工業(株)有機合成研究所) 山本 隆裕

8. 超臨界流体クロマト法による光学活性体の生産【[講演概要](#)】 (15:55~16:15)

(ダイセル化学工業(株)CPIカンパニー) 亦部 章弘

9. 水やヘキサンを使わないハイスループットキラル分取【[講演概要](#)】 (16:15~16:35)

(東京化成工業(株)) 井上 剛史

10. マルチカラム連続クロマトグラフィーによる光学分割分取【講演概要】 (16:35～16:55)

((株)資生堂クロマト開発室)小川 隆

11. 低分子系キラル固定相を用いた脂肪族化合物の光学異性体分離【講演概要】 (16:55～17:15)

((株)住化分析センター)○西岡 亮太・実原 由紀

12. 新しいキラル分離手法開発の可能性 (17:15～17:45)

(東京理科大学薬学部)中村 洋

---

#### 参加費 (含講演資料集代)

LC研究懇談会会員:1,000円、会員外:3,000円、学生:500円(当日受付にてお支払い下さい)。

---

#### 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を開催します(薬学部食堂を予定)。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:03-3490-3351、FAX:03-3490-3572]

# 第172回液体クロマトグラフィー研究懇談会例会

## $\alpha$ -メチルプロピオン酸誘導体の立体選択的タウリン抱合

(明治薬科大学)毛利 公則

$\alpha$ -メチルプロピオン酸誘導体は、体内でR体からS体にキラル変換され、抗炎症作用を示す。その抱合体にはグルクロン酸抱合体とタウリン抱合体が知られている。前者では主にS体が抱合され、後者ではR体投与後のみに、R体のタウリン抱合体とS体のタウリン抱合体が報告されている。S体を投与しても、タウリン抱合体はできない。タウリン抱合には、基質差と種差が認められる。

本懇談会では、ラットにおけるin vivoおよびin vitroにおける $\alpha$ -メチルプロピオン酸誘導体(benoxaprofenおよびibuprofen)のタウリン抱合の立体選択性について調べた最近の我々の知見について述べる。

## キラル分離を活用した生体内D-アミノ酸およびD-乳酸の分析研究

(静岡県立大学・薬)福島 健

D-アミノ酸やD-乳酸などの光学活性分子は、ヒトを含めた哺乳類の生体内にも存在し、これらの生理的な機能が次第に明らかにされつつある。

本懇談会では、生体内に微量で存在するD-アミノ酸やD-乳酸を定量するために、これらの生体分子を蛍光誘導体化し、キラルカラムを活用したHPLCによる高感度分析法の開発例について紹介し、併せて、最近得られた、これらの分析法の臨床応用例についても述べる。また、これら以外の光学活性分子の高感度定量に、キラルカラムを活用した分析例についても幾つか紹介する予定である。

## キラル誘導体化法とその実用性

(北里大学・薬)二村 典行

LCによるキラル分離では、専らキラル固定相を利用する方法が活用されているが、キラル誘導体化法やキラル移動相法も目的によっては十二分の実用性を発揮する場面が少なくない。本講演ではキラル誘導体化法を自動化することにより、より高い実用性を備えたキラル分離法について、特にアミノ酸光学対掌体の分析に関する知見を紹介する。

## キラル液体クロマトグラフィーのあゆみ

(キラルクロマトグラフィー研究所)大井 尚文

液体クロマトグラフィーによるキラル分離は、1900年代の前半から、主としてキラルな天然高分子を用いて試みられていたが、その後、種々のキラルな低分子および高分子化合物を固定相または移動相として利用する研究が進み、液体クロマトグラフィー技術の向上もあって目覚ましく発展し、今日ではキラル分離のための不可欠で重要な手法となった。キラル液体クロマトグラフィーのあゆみを固定相の進歩を中心にする。

## 6. 電気化学検出セミクロHPLCによる血中トログリタゾン光学異性体の高感度分離定量

(三共)○宮下 尚人、鈴木 信幸、河崎 孝男  
(東京薬科大学)小谷 明、楠 文代

医薬品分析に広く用いられているHPLC-UV検出法に比べ、HPLC-電気化学検出法は感度、選択性に優れている。さらに内径1.0 mmの逆相キラルカラムを用いてセミクロ化を行い、高感度かつ高選択的なトログリタゾンの4種光学異性体分析方法を開発した。本法による各異性体の検出限界は1.2 fmolとUV検出法に比べ1000倍以上高感度で

あった。講演では、本法の生体試料への応用例としてトログリタゾン経口投与後のラット血中光学異性体濃度の測定について紹介する。

### 当社におけるキラル分析開発体制の紹介

(住友化学工業 有機合成研究所)山本 隆裕

演者の所属する研究所では、不斉化技術を重要テクノロジーと位置づけ、農薬や医薬品、その中間体を対象に、不斉合成、光学分割および酵素反応等の研究を実施している。これらのニーズに応えるため、分析部門では、キラル分析法を昨年約60件開発したが、その件数は年々増加傾向にある。本講演では、「高感度、高精度かつ簡単なキラル分析法が一刻も早く欲しい」という合成部門の要求に応えるための、分析部門での各種の取り組み内容や実績について紹介する。

### 超臨界流体クロマト法による光学活性体の生産

(ダイセル化学工業 CPIカンパニー)亦部 章弘

超臨界流体クロマト(SFC)法が最初に提案されて以来、実に40年が経過した。その間、多くの技術的、設備的問題が解決され、また、応用分野についても広く開拓されて来た。SFC法はHPLC法に比べ、より迅速に、より広範囲の化合物に対応できる可能性を秘めている。したがって、新薬開発のプロセスで重要視される「開発スピード」を向上させるための大きな武器として、近年、特に欧米の製薬企業から注目を集めている。

当社では、1997年に米国子会社にてSFC法による光学異性体分離技術の開発に着手し、本年、日本国内においても少量分取装置を稼働させた。本会においては、これらの実績をベースに、SFC法による分離、分取の特徴や利点などについて紹介する。

### 水やヘキサンを使わないハイスループットキラル分取

(東京化成工業)井上 剛史

キラル分取においては、分取後の溶媒留去などを考慮した移動相選択が重要となる。そのため、留去し難い水や、引火性や毒性の心配の有るヘキサンなどは、できれば使いたくない。グリコペプチドをシリカゲルに化学結合した充填剤CHIROBIOTIC(キロボイオティック)を用いるキラル分析・分取では、水を用いる逆相やヘキサンを用いる順相といった分離モードを使わず、メタノールのみを溶媒として使用し、そこに微量の揮発性塩を加える極性イオン相モードを用いる。分析に最適な移動相条件が、そのまま分取にも最適条件となる。講演では、実際的な分取例やハイスループット化の具体例について紹介する。

### マルチカラム連続クロマトグラフィーによる光学分割分取

(資生堂 クロマト開発室)小川 隆

近年、とりわけ医薬品の分野において光学活性体の利用についての関心が高まっている。医薬品で扱う光学活性体は高純度が要求されるため、光学活性体を担持した充填剤を用いた液体クロマトグラフィーによる光学分割法が、光学活性体を工業規模で生産する手段として、注目されている。現在、光学分割用充填剤は100種以上市販されているが、その多くは分取に適していると言いがたい。その点、弊社製充填剤Ceramospher Chiral RU-1, Ceramospher Chiral RU-2 (RU-2と略す。), Chiral CD-Ph (CD-Phと略す)は、いずれも ◆ 試料負荷能力が高い。

◆ 多数の化合物の光学分割が可能で光学分割能力が高い。

◆ 幅広い温度範囲で温度安定性である。

ことから、光学分取に適した充填剤であると言える。

また、クロマトグラフィー法の中で、マルチカラム連続クロマトグラフィー法とりわけVaricol法がもっとも効率の高い分取システムであることが知られている。そこで、弊社充填剤 RU-2, CD-Phを用いたVaricol法による光学分割分取の検討を行った結果、極めて高い生産性を示

した。懇談会では、生産性について詳細なデータを発表する。

## 低分子系キラル固定相を用いた脂肪族化合物の光学異性体 分離

(住化分析センター)○西岡 亮太、実原 由紀

現在、様々なキラル固定相が市販され、多くの光学異性体化合物の分離例が報告されているが、一般に、ベンゼン環を持たない脂肪族化合物を誘導体化せずに直接光学分割することは難しい。その理由は、主に、キラル固定相と試料との主要な相互作用の1つである $\pi$ - $\pi$ 相互作用が発現しにくいと考えられる。脂肪族化合物の光学分割のニーズが大きくなっていることから、今回、ホストゲスト型並びに配位子交換型のキラル固定相を用いて、種々の脂肪族化合物の光学分割を試み、更に、各固定相間での分離性能を比較検討したので報告する。

## 総括:新しいキラル分離手法開発の可能性

(東京理科大学薬学部)中村 洋

準備中