

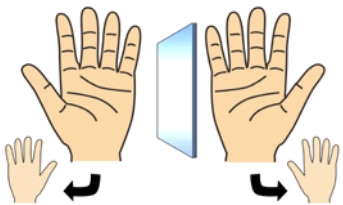
キラリテュー入門 その一

chirality は、三次元の図形や物体で、その「鏡像」と重ね合わせることができない性質で、キラリテューをもつものはキララル (chiral) であるという。

英語風の発音で、カイラリテイ、カイラルともいう。ギリシャ語で「手」を意味する *χειρ* (cheir) が語源で、手はキララルなものの一例である。右手とその鏡像となる左手は、互いに重ね合わせられない(右手の掌と左手の甲を向かい合わせたとき、重なり合わないこと)。

エナンチオモルフとは・・・

キララルな図形とその鏡像(例えば、右手に対する左手を)に対して、両者は、互いにエナンチオモルフ (enantiomorphs) である、という。ギリシャ語で、「反対」を意味する *εναντιος* (enantios) が語源で、「対掌性」と訳されているが、「対掌」とは、右と左の掌(手のひら)の対を意味している。日本語の文章中では、「対称性」(キラリテューは、鏡像対称性の欠如なので、「対称性」



とは逆の意味になってしまう) と紛らわしいので、「掌性」という訳語を使うことが推奨される。

アキララルとは・・・

一方、キラリテューが無いこと、原形がその鏡像と重ね合わせられることを achiral という。

また、キラリテュー／chirality は、図形や物体を越えて、より広い概念、領域、例えば「現象」についてまで拡張されて論議される。

「モレキュラーキラリテュー」

キラリテューは、古くから、物質を扱う化学の領域で、重要な課題として論議されてきた。

molecular chirality 「分子のキラリテュー」はその核心となり、有機合成化学の研究テーマとして、「キラリテュー」への関心は極めて高い。また、キラリテューは、フリーラジカル、遊離基などにも適用され、結晶構造のキラリテューも論議されてきた。

鏡像体の発見から・・・

時は十九世紀の初頭に遡る。フランスの生化学者・細菌学者として知られるルイ・パスツール Louis Pasteur は、酒石酸の塩から二種類の形の結晶を得て、それらが互いに鏡像に相当することを見出した。鏡像体(エナンチオマー enantiomer)の新登場である。

後年、オランダの化学者、ヤコブス・ヘンリクス・ファント・ホッフ van 't Hoff によって、詳細な追試が行われ、炭素原子が立体的な正四面体構造を取ること、不斉炭素原子(4個の互いに異なる原子、又は原子団が結合した炭素原子)によることが提唱された。

三次元構造を考える・・・

化学物質の立体的な構造は、物性に極めて大きな影響を及ぼすので、分子の三次元構造を明らかにするための方法論、物性論などを含めた立体化学(stereo chemistry)は、化学の基本的かつ重要な学問領域となつて展開された。立体化学は、分子の三次元的な構造のこと、あるいはそれを明らかにするための方法論や、それに由来する物性論などを含む。化学物質の立体的な構造は、その物性に極めて大きな影響を及ぼすので、立体化学は化学

のなかでも最も基本的かつ重要な項目である。

光学異性体とは・・・

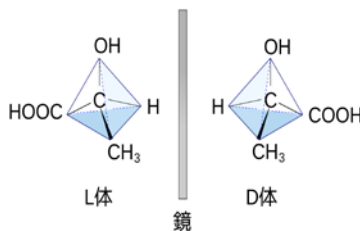
"optical isomer" の訳語に当たる。鏡像体(エナンチオマー)が発見されたころ、キラル化合物の溶液中の「旋光性」がキーンとして認識されていたため、立体異性体の種類を表すために、好んで使われた。しかし、キラリティーと旋光性との相関を考慮することが無用となったので、混乱を避けるため、IUPAC(化学の国際連合)も、使用することを推奨していない。

キラル化合物がもつ「旋光性」とは・・・

「偏光」がある物質中を通過した際に回転する現象である。偏光は、電場及び磁場が特定な方向方向にのみ振動する光で、偏光を含む面を偏光面といい、キラル化合物の溶液は、偏光面を回転する性質をもっている。左に回すものを左旋性、右に回すものを右旋性という。

ラセニ体(racemate)とは・・・

キラルな二つの鏡像体が等量存在するため、旋光性を相互に打ち消した状態の化合物のこと。但し、ラセニ混合物(racemic mixture)を表わすときに限らず、水素結合などの分子間力によって会合した、ラセニ化合物(racemic compound)を表わす場合とがある。旋光度の符号が相殺された、等量の鏡像体混合物、或いは、化合物として定義された。



鏡像体の例として

乳酸 lactic acid の立体構造

IUPAC 命名法の D / L 表記による

キラルな分子について・・・

キラルな分子として比較的簡単な2-ブタノールを例にとつて考えてみよう。これまでのように平面的に書いてしまうと、2-ブタノールがキラルであるかどうかは分からないが、炭素が四面体形であることを考えて図1のように、三次元の構造式を書いてみると、二種類の鏡像異性体、エナンチオマーがあることが分かる。

2-ブタノールを例として・・・

図1に示した二つの構造体、RとSの双方を隔てて、それらの間に鏡面を置くと、鏡に映った鏡像の関係になつており、互いに重ね合わせることはできない。従つて、これらは異性体であり、このような関係にある異性体がエナンチオマーである。

エナンチオマーの関係をつくるキラルな分子の特徴は何かと問われたとき、中心になる四面体形炭素（スター印で示している）に結合している四つのグループが何れも異なることである、と答える。

4個の異なるグループと結合している炭素をキラル中心（キラ

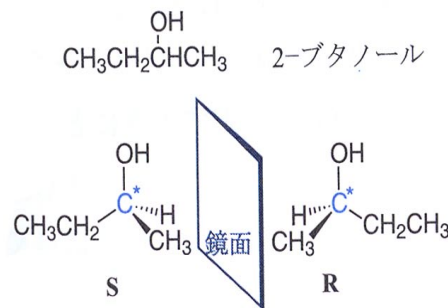


図1 2-ブタノールのエナンチオマー

絶対配置表示法のRS表記で示す

炭素、立体中心あるいは不斉中心とも）と云い、キラル中心を1個もつ分子には必ず一組のエナンチオマーがある。2-ブタノールでは2位の炭素がキラル中心であり、H, CH3, C2H5, OHが結合している。

もし、四面体形の炭素に結合するグループの二個が同一であれば、その分子は鏡像と重ね合わせることができる。従つて、アキラルとなる。

2-プロパノールを例として・・・

例えば、2-プロパノールを、図1と同様に較べてみよう。図2に示すRはSの鏡像となるが、この鏡像RをC-O結合を軸にして60°回転すると、もとの分子Sと重なることが分かる。図2の、2-プロパノールは、H-C-Oで作る面に関して対称である。

図2のアキラルな分子は、対称面をもっているのに対して、図1の、キラルな分子、2-ブタノールは、その分子内に対称面をもたない。

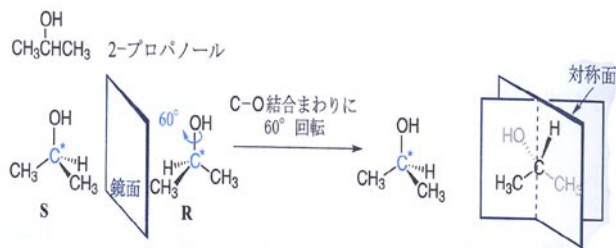


図2 2-プロパノールの鏡像関係と分子内の対称面

自己触媒的な結晶の成長とは・・・

生体を構成するタンパク質は、二十種類の α -アミノ酸をユニットとして構成される。 α -アミノ酸は、カルボキシル基が結合している炭素(α 炭素)にアミノ基を結合し、 $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ という構造をもつ。 R が水素のグリシン以外の α -アミノ酸は、 α -炭素へのアミノ基やカルボキシル基などの結合様式が立体的に二つ可能なので、キラリティーをもち、それぞれは、所謂光学異性体として区別される。

生体のタンパク質は、 α -アミノ酸のポリマーで、基本的には、DL標記で、L型とされる α -アミノ酸のみが構成成分となっているが、一方のキララな α -アミノ酸のみに局限されたのは何故だろう。天然に創製されたのは、両者の等量混合物、ラセミ体だつたに違いない、とすれば、極めて難しい課題には違いないが、ラセミ体が分割されたプロセスを追うべきではなからうか。我々が、原始の世界に戻って議論するという、重大な、そしてチャレンジングなテーマに違いないのではなからうか。

大橋裕二(東京工業大学教授)が執筆されたレビュー(原昭二・古賀憲司・首藤紘編「モレキュラー・キラリティー」, 25頁)を紹介しながら、この課題を紐解くことにしたい。なお、以下の記述では、DL標記とともに、現代の立体化学で使われる、R, S標記にも目を向け、対比しつつ考察することにしたい。

Leiserowitzの貴重な実験・・・

図1には、グリシン結晶に吸着する α -アミノ酸の結晶成長を示す。

イスラエルのライザロヴィッツらは、キラリティーをもたないグリシンの結晶が成長するとき、溶液中に少量のラセミ体の α -アミノ酸が存在すると、結晶の表の面(b軸からみて+)面)には(R)体の α -アミノ酸が吸着され、裏の面(-a面)では(S)体の α -アミノ酸が吸着されることを観測した(1985)。

この手法を用いて、ライザロヴィッツらは、驚くべきことに、 α -アミノ酸の(R)体と(S)体を分離できることを実験的に証明した。

この結果は、 α -アミノ酸のラセミ体の自己触媒的な分晶の過程を、分子レベルで見付けた、画期的な実験結果である(1988)。

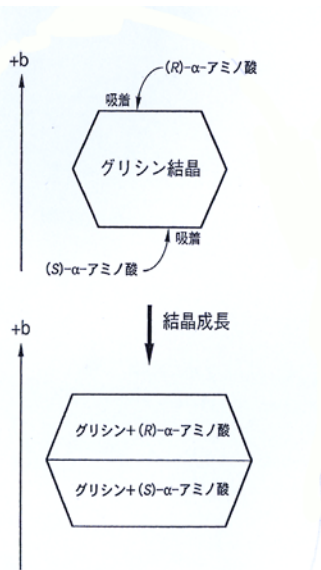


図1 グリシン結晶に吸着する α -アミノ酸(+b)面には(R)体が、(-b)面には(S)体が選択的に吸着される。

グリシン結晶の成長とアミノ酸の立体選択的な吸着

図2に示すように、(R)体のアミノ酸を含んだ飽和グリシン溶液に、(+b)面を溶液側に向けてグリシン結晶を浮かべておくと、結晶の成長に伴って(+b)面には(R)体のアミノ酸が吸着される。その結果、グリシン結晶は+α芳香には成長できないで、その方向に垂直な(+α)面が成長して薄い板状になる。一方(+α)面を空気側に向けると、(-b)面には(R)体のアミノ酸は吸着しないので、α芳香に成長したピラミッド形のグリシン結晶ができる。グリシンの結晶構造を解析すると、(+α)面ではカルボン酸とアミノ基の部分で水素結合のネットワークをつくっている。(R)体のアミノ酸は、この水素結合のネットワークを乱さずに吸着される。しかし、+α方向に残基が向くため、この方向の成長

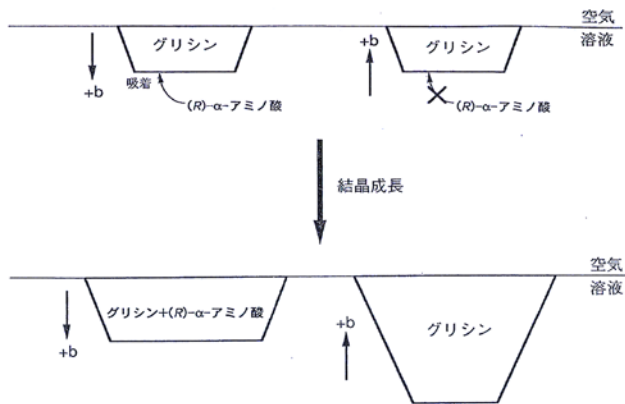


図2 (R)-α-アミノ酸を含むグリシン溶液中でのグリシン結晶の成長 (R)体を吸着する(+b)面は成長が阻害されて結晶が板状になるが、(-b)面は成長してピラミッド形結晶になる。

は抑えられる。一方、(S)体のアミノ酸はこの水素結合のネットワークを乱さずに吸着されることはできない、そのため、+α方向の成長を妨げない。このような過程を動力学的な要因という。

キラルなアミノ酸の吸着によるグリシン結晶の配向の決定

アミノ酸の吸着による結晶成長の阻害は、空気/溶液界面に浮かぶ結晶の配向をも制御することが見付けられた。たとえばグリシンに対して3%の濃度の(S)・セリンを含む水溶液では(+b)面を水溶液に向けた結晶しか得られない。ところで、α・アミノ酸が疎水性だと、その結晶配向を決める能力は親水性のアミノ酸よりもずっと強い。たとえば、疎水性アミノ酸(R)・ロイシンと親水性アミノ酸(S)・セリンを、グリシンに対して1%と15%と、圧倒的に(S)・セリンを多く含む溶液からグリシンを結晶化させても、結晶はすべて(-b)面が溶液方向に向き、(S)・セリンの効果は現われない。このことは何らかの「疎水性効果」を示している。しかし、あらかじめグリシン結晶をつくり、疎水性と親水性のアミノ酸による結晶配向を決める能力を比較してみると、疎水性アミノ酸がとくに有利だということは見られない。したがって、疎水性効果は結晶成長の過程ではなく、結晶核生成の段階で重要な役割を果たしていることが明らかである。そこでこの溶液の表面張力を測定すると、疎水性アミノ酸は界面近くに集まっていることが分る。界面近くではそのアミノ酸の

結晶と同じ配列をしていると仮定すると、その結晶構造の親水基部分の配列はグリシン結晶の配列とそっくりなので、この界面の疎水性アミノ酸の構造が核となつてグリシン結晶が成長すると予想される。すると、疎水基が空気側を向く配向にグリシン結晶は成長することになり、疎水性効果が説明できる。

疎水性効果によるアミノ酸の光学分割

疎水性効果を利用すると、光学分割された少量の疎水性アミノ酸を用いて結晶の配向を決定し、親水性アミノ酸の光学分割が可能になる。親水性アミノ酸として(S)・ロイシン、親水性アミノ酸としてp-ヒドロキシフェニルグリシン、グルタミン酸、メチオニンのラセミ体を含んだ溶液から析出した結晶の組成をHPLCで調べた(図3)。(S)・ロイシンのために、親水性アミ

ノ酸の(R)体のみが選択的に結晶中に取り込まれており、(S)体は痕跡もみられない。確かにアミノ酸は光学分割されている。

キラリティーの自発的増幅の機構

キラルな疎水性アミノ酸が少量存在すると、溶液中の親水性アミノ酸の分割が可能であることから考えて、自然界での(R)体と(S)体の疎水性アミノ酸のバランスが崩れるとその後は自発的にアミノ酸が分割されると予想される。

(R)体と(S)体の比率がどの程度になると、グリシン結晶の向きがすべて同じになり、結晶に取り込まれるアミノ酸のキラリティーが同じになるかを調べた。ロイシンの場合は図4に示すように、ロイシンの濃度がグリシンに対して15%では(S)体と(R)体の比は9以上(S)体の過剰

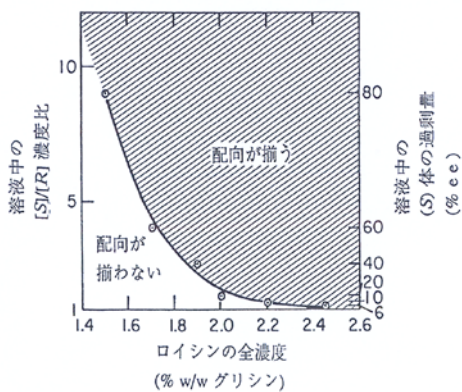


図4 (S)-ロイシンが(R)-ロイシンより多く含まれるグリシン溶液から析出する結晶の配向斜線部分ではすべての結晶で(+b)面が溶液側を向く。ロイシンの全濃度が高ければ、(S)と(R)の差がわずかでも結晶の向きは一方に片寄る。

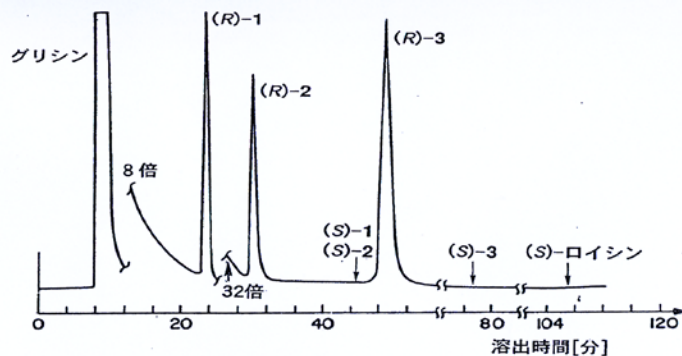


図3 疎水性の(S)-ロイシンと親水性の(rac)-p-ヒドロキシフェニルグリシン(1)、(rac)-グルタミン酸(2)、(rac)-メチオニン(3)を含んだグリシン溶液から成長した結晶の溶出図(R)体のみが結晶中に含まれている。

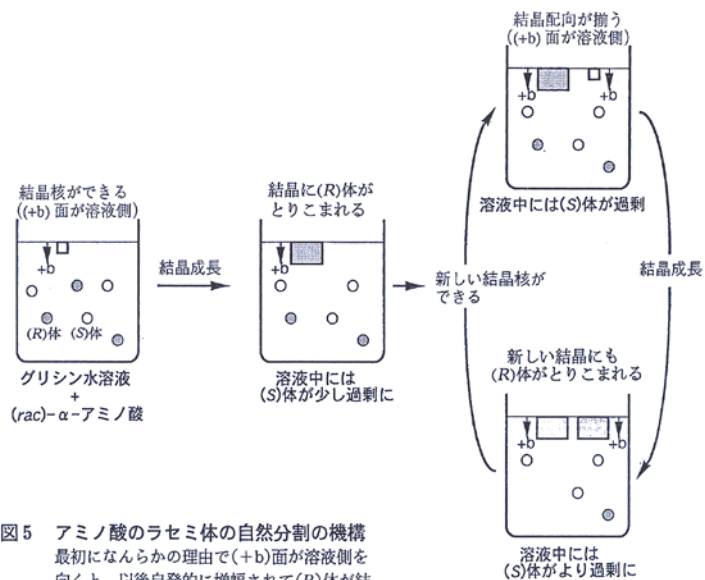
率が80%)ではないとグリシン結晶の向きはすべて同じにならないが、濃度が2.4%程度になると、わずか6%の過剰率でも結晶の向きはすべて一方に片寄ることがわかった。もし自然界でなんらかの理由で(R)体・(S)体のバランスに6%程度のずれが生じると、アミノ酸が自発的に分割される可能性のあることを示している。

このような実験事実から、ライザロウィッツらは、図5のような前生物時代でのアミノ酸の自然分割の機構を提案した、グリシンのようなアキラルな分子が結晶化するとき、もし何らかの外的な要因で結晶の配向が、たとえば(±)を溶液側に決められ

ると、結晶の成長に伴って(R)体が結晶中に取り込まれ、溶液中には(S)体がわずかに過剰になる。溶液中で(S)体が過剰になると、新しい結晶核は(±)を溶液側に向けやすくなり、(R)体が吸着し、(S)体が溶液中で過剰になる。これが繰り返されることにより、(R)体は結晶中に、(S)体は溶液中にと完全に分離され、アミノ酸の光学分割が引き起こされるであろう。

このモデルで、グリシンでなくても前生物時代に豊富に存在したさまざまな鉱物結晶の表面でも同様に起こり得たのではないかと推測される。最初になぜ結晶の向きが一方に決められたか、またどの程度スケールで起こったのかという点は未解決であるが、それ以後の過程は実験に基づいた推論であり、一つの仮説として考慮すべきであろう。

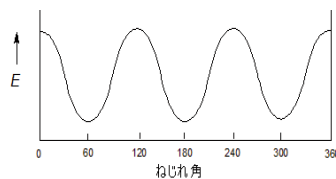
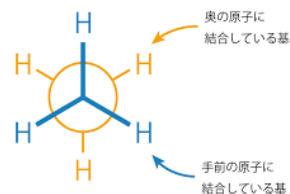
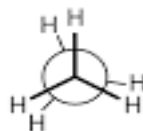
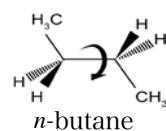
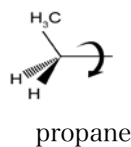
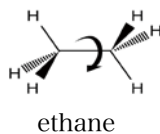
その後、彼はこのモデルを拡張し、溶液の界面にアミノ酸の残基部分を長いアルキル鎖で置き換えた分子のラングミュアープロジェット膜(Langmuir-Blodgett film)、(LB)膜は、水面上に形成された単分子膜を固体基板上に移したもので、創始されたのは1930年代に遡る。ラングミュアーとその協力者の名前を冠している。プロジェットエレクトロニクス等への応用を目指した、人工的な分子集合体の作製法として最近再び注目されている)をつくって、グリシン結晶の成長軸と成長過程を検討を重ね、モデルの確かさを示した。結晶のキラリティーの本質に迫る、ライザロウィッツらの仕事は着実に進行している。



分子不斉の発現ー分子をねじるー

前項では、分子のキラリティーを選別する過程を、実験的に裏付けるプロセスについて紹介した。つづく本項では、ファント・ホッフによって導入された、正四面体構造をもった炭素原子が二つ、三つ、さらに四つへと連結されたときに発生する、新たな分子不斉について考察し、「立体化学」の構築へと進むことにしたい。

二個の炭素原子が結合すると、エタン、三つでプロパンとなり、さらに、四つでは、*n*-ブタンになる。それぞれの中央部分の炭素・炭素結合を結合軸として、分子をねじることが可能になり、ねじられた分子のそれぞれにキラリティーが発生する。新たに導入された「コンフォメーション」のコンセプトが、その基底をなす。



ねじれ角と

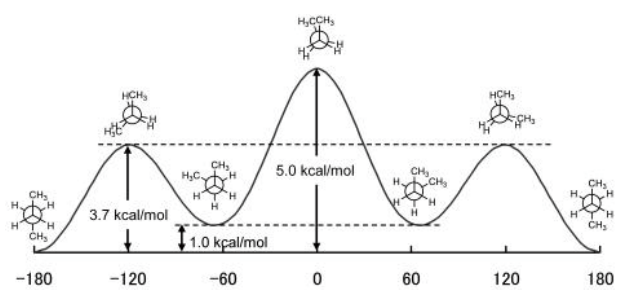
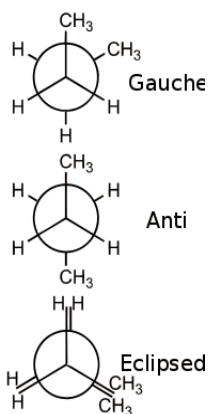
ポテンシャルエネルギー（位置エネルギー）

コンフォメーション、Conformation は、「立体配座」と訳されている…

単結合についての回転や、弧電子対をもつ原子の立体反転によって、相互に変換が可能な、空間的な原子の配置を、コンフォメーションという。一方、不斉炭素についての立体的な反転、二重結合についての回転のように、通常の条件では相互に変換が不可能な、空間的な原子の配置は、

Configuration（「立体配置」と訳されている）で、立体配置異性体へ

変換には、結合の切断が必須であるのに対して、配座異性体では、エネルギー障壁が低いときには、常温で、ほぼ自由に回転する。



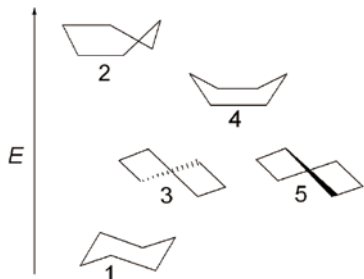
ねじれ角とポテンシャルエネルギー（位置エネルギー）

n-ブタンの中央の炭素ー炭素結合を通して回転すると、下図のように、両端のメチル基は、近付き、また遠離^{とよば}つてゆく。この図は、Newman 投影図といい、メチル基が相互に 60 度を Gauche、180 度を Anti、0 度を Eclipsed と呼んで区別する。

シクロヘキサンの立体配座

シクロヘキサン (cyclohexane) には、椅子型と舟型、半椅子型、ねじれ舟型などの立体配座があるが、椅子型が最も安定なコンフォメーションである。ただし、置換されたシクロヘキサン環の場合には、置換基のかさ高さ (立体障害) によっては、他の配座の方が安定になることもある。

上図は、(1) 椅子型、(2) 半椅子型、(3)、(5) ねじれ舟型、(4) 舟型を示し、縦軸は、位置エネルギー (ポテンシャルエネルギー / potential energy) で、1 が最も安定である。



シクロヘキサンあるいはシクロヘキサン型構造を持つ環状化合物の椅子型立体配座では、置換基は環平面と平行方向の置換基と、垂直方向の置換基とに区別される。前者をエクアトリアル (equatorial; シクロヘキサン構造式で青線で示す)、後者をアキシアル (axial; シクロヘキサン構造式で赤線で示す) と呼ぶ。エクアトリアルには「赤道方向の」という意味

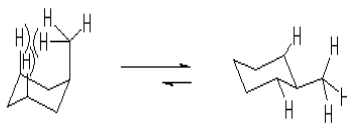
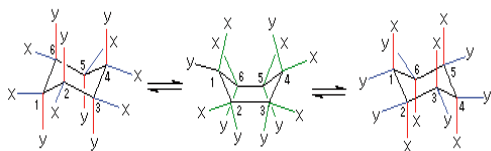
味があり、アキシアルは「極、軸位」を表わす。

環を形成する各結合軸で自由回転すると、シクロヘキサンの二つの椅子型の立体配座は、舟型の立体配座を經由して互いに入れ替わる (環反転)。この立体配座の入れ替わりによって、アキシアルはエクアトリアルに、エクアトリアルはアキシアルに向きを変える。このとき、置換基同士の距離は、エクアトリアル型に比べてアキシアル型の方が接近しているため、かさ高い置換基の場合は立体配座の安定性に影響を与え、置換基がアキシアル型を避け、エクアトリアル型をとる立体配座が優位になる (立体障害)。

キラリティーの発現・・・

あずまやいさお
東屋功らは、コンフォメーションの変化がとれないなどの、ごく少数の分子を除けば、ねじることによって、分子の不斉、キラリティーが発生する、という新鮮な見解を発表した。丁度、「モレキュラー・キラリティー シンポジウム」がスタートした 1989 年のことである。

東屋は、このシンポジウムで、「芳香族アミドのキラリティー」と題する研究成果を発表した。対掌体が溶液から優先晶出する過程を、多彩な物理的手法を駆使して解明し、分子を捻ってキラリティーを発現する道筋を辿る、先見性をもった重要な論文だった。



その概略を紹介するに当たっては、結晶や溶液などで見られる定常的な光学活性に限定されず、溶液中で、又、結晶化の過程で、コンフォメーションの変化に基づいてキラリティーが発生する、という論議からスタートすることにした。

分子不斉の発生（分子をねじる）

生体が生理活性物質（生体の化学的反応を制御する物質）を受け入れる受容体（レセプター receptor）の空間がキラルであることは周知の事実である。したがって、キラルな生理活性物質とは異なり、その対掌体は、まったく異なる物質として認識され、同種の作用は発現しないのである。

一方、通常はアキラルと考えられる薬物分子でも、配座による分子不斉が発生して、キラルなコンフォマーを含むときには、一方の対掌体のみが、有効なコンフォマーとして、レセプターなどと結合する。分子はねじれることでこれに対応し、その作用を発現するのである。謂わば、キラルな生理活性物質への変容である。

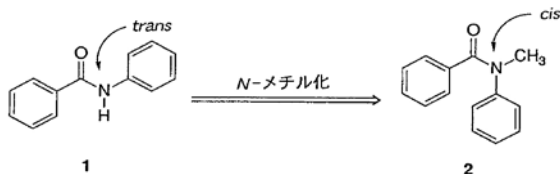
アミドの立体化学に注目

三次元に広がる機能性分子をデザインする場合には、いくつかのフラグメントを適切な空間に配置する必要がある。アミド結合は、分子を構築する際の部分構造の連結基（リンキンググループ）として、もつともよく使われる構成要素の一つである。このような分子の構築にアミド結合が多用される理由

として、生体になじみの深い官能基であること、合成が容易で生成物が非常に安定であることが挙げられる。アミド結合はその立体異性化に 10-20kcal/mol の障壁を有し、99% 炭素の反転や二重結合の反転よりはるかに小さく、柔軟で、また多くの単結合の回転のように自由度がない。アミドの立体化学は、このような特徴をもっているようだ。東屋功らは、次のような、これまでは注目されていなかった立体化学に着目した。

N-メチル化が鍵になる・・・

ベンズアニリド (benzanilide, 1) は結晶中および溶液中、そのアミド結合がトランス体で存在する。これに対しそのN-メチル体であるN-メチルベンズアニリド (N-methylbenzanilide, 2) では、結晶中でのアミド結合がシス、溶液中でも99%シス体が優先し、そのコンフォメーションは劇的に変化する。2個のフラグメントを π - π に配置するリンキンググループは二重結合や特定の環構造以外には置換基の立体障害の利用などに限られているため、N-メチルアミドは、シス型をもった分子の構築に有用である。また、脂肪族アミドでもこの傾向をもつ。又、芳香族ウレアも、二つの二級アミド窒素をメチル化することによって、同じようなコンフォメーションの変化を引き起こす。

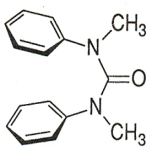


N,N-ジメチル-*N,N*-ジフェニルウレア (*N,N*-dimethyl-*N,N*-diphenylurea, 3) は、結晶お

よび溶液中で二つのベンゼン環が互いに面を向き合うスタック構造をとる。芳香族アミド、芳香族ウレアのこのような立体的性質は、これら基本単位を分子骨格として官能基による修飾をほどこした際にも普遍的に保持され、さまざまな分子構造の構築に応用することができる。

光学活性なベンゾアミド誘導体をつくる・・・

東屋らは、*o*-ビス (*N*-ベンゾイル-*N*-メチルアミノ) ベンゼン (*o*-bis (*N*-benzoyl-*N*-methylamino) benzene, 4) が酢酸エチルから結晶化し、光学活性の結晶として自然



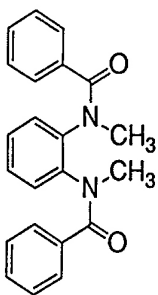
3

分晶することを発見した。一つのフラスコに含まれる結晶は、すべて同一の対掌体となり、絶対的な不斉の生成が起こる。この分子は不斉中心をもたないが、*Ar-N*結合の回転によって分子不斉を生ずる。一般的には、固定されていない分子 (コンフォメーションに自由度のある分子) の結晶においては、一对の、分子不斉をもつコンフォマーが1:1で存在する。これに対し、4の結晶中では、単位格子中の四つの分子がすべて同一方向に巻いており、一方の対掌体のみがみられる。各々の対掌体からなる結晶の生成は、対称的な二種の CD スペクトルを示す結晶がそれぞれ存在することからも分かる。又、

このような不斉の発生には再結晶の条件が大きく影響することが解った。

自然分晶とは・・・

ラセミ体が結晶化する際に、両エナンチオマーが別々に結晶化することを云い、この現象をはじめて見いだしたのは、すでに前記 (12ページ) したように Pasteur で、1848年、彼は、ラセミ酒石酸アンモニウムナトリウムをゆつくりと結晶化させると、一对の鏡像関係にある半面像をもつ



4

結晶が生成することを見出した。そして、ルーペでこの半面像を見分けながらピンセットで分け、両エナンチオマーを別々に取り出すことに成功した。この実験によって、自然分晶という現象を初めて明らかにしたばかりでなく、光学分割という結果をはじめて世に示した。

自然分晶すれば、半面像を手掛かりに両エナンチオマーに光学分割できることから、光学分割法として魅力的である。しかし多くの場合、半面像を目で確認できるほどの大きさに結晶を成長させることは困難である。そこで、自然分晶するラセミ体の過飽和溶液に一方のエナンチオマー結晶を少量接種して、これと同じエナンチオマーのみを晶出させる優先晶出法 (接種法) が、Pasteur の門下生 Genez によって考案され、光学分割の操作性は飛躍的に向上した。この優先晶出法による光学

分割は工業的にも重要であり、過去にはラセミグルタミン酸ナトリウムの光学分割が大規模に行われた（「味の素」が商品化される）。

不斉合成とは・・・

通常の有機化学反応によって、不斉炭素原子をもつ化合物を合成すると、光学活性は示さず、ラセミ体得られる。しかし、光学活性体の影響（触媒を使って）のもとで合成を行なうとき、光学活性の物質を合成することができる。このような合成を、不斉合成 asymmetric synthesis という。

自然界に存在する有機化合物の多くは光学活性体（実像と鏡像の関係にある鏡像異性体—対掌体）で、生物を構成するアミノ酸や糖質化合物はすべてキラールである。生体に作用する医薬品などでは、対掌体間で生理作用が異なる場合が多く、一方の鏡像異性体のみを合成することが強く望まれる。

生体内では、酵素が重要な役割を果たして、光学活性体が合成される。一方、フラスコの中で二方の光学活性体を合成するためには、酵素に代わり、人工的に創製された触媒が必要になる。

不斉合成触媒として開発されたのは

「軸不斉 axial chirality」をもつ触媒で、野依良治らは、この触媒を創製して、2001年、ノーベル化学賞を受賞した。その核心となったのは、

BINAP ((2*S*,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) バイナップ、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを不斉配位とするものである。ルテニウム、ロジウム、パラジウムなどの遷移金属を中心とするBINAP錯体によって、エナンチオ選択的な触媒反応が可能になった。

野依良治とともにBINAPを開発した高谷秀正は、ノーベル賞の受賞の前に故人となり、無念であるが、榮譽を担うことはできなかった。

野依らは、Rh-BINAPを用いて、(一)メントールの不斉合成に成功する。(一)メントールは広く使われている香料・医薬品で、その立体選択的な化学合成は、高砂香料工業で工業化された。施設の構築には、同社の経営陣と、金属工学専攻、大塚斉之助の活躍が大きな力となった。

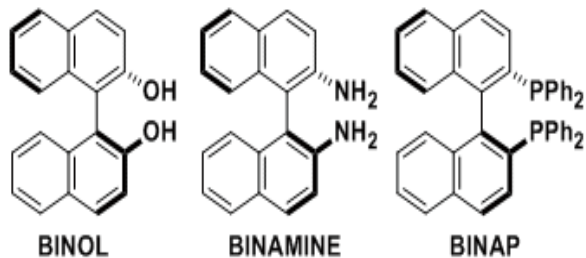
不斉合成で広く利用されるようになった、重要な不斉配位子、BINAPの構造は、不斉中心原子を含まないが、ナフチル基が2個単結合で繋がれた1,1'-ビナフチル構造に由来する「軸不斉」(軸によって、ビフェニルを基本とする回転が制限されるなどの不斉で、詳しくは、次ページ参照)をもつ。2個のナフチル基のπ平面は剛直なので、ジフェニルホスフィノ基とペリ位(近くの位置)の水素の立体障害が効いて、ナフチル基間の単結合の回転が制限されるためである。BINAPでは2個のナフチル基のπ平面が成す角度はほぼ90°に固定され、2種のエナンチオマー(アトロプ異性体ともいわれる)が存在する。

有機合成において BINAP のキラルな構造は高いエナンチオ選択的な反応を可能にし、ルテニウムやロジウム、またパラジウムのような遷移金属を中心とする BINAP 錯体によるエナンチオ選択的な触媒反応として有用である。例えば、Rh-BINAP や Ru-BINAP によって触媒された不斉水素化は、野依良治らによって開発された。

「軸不斉」とは・・・

キラリティー軸（置換基の組がその鏡像と重ね合わせることができない空間的配置に固定されている軸）をもつ、キラリティーの特別な形式の一つ。アリール・アリール結合の回転が制限されているアトロプ異性 atropisomerism（単結合の回転が束縛され、立体的な歪みなどによる異性）を含む、最も良く知られているのはビアリール化合物である。

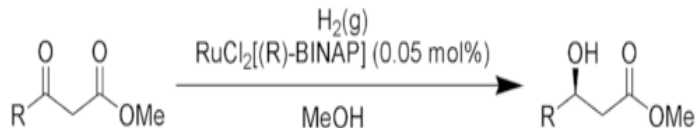
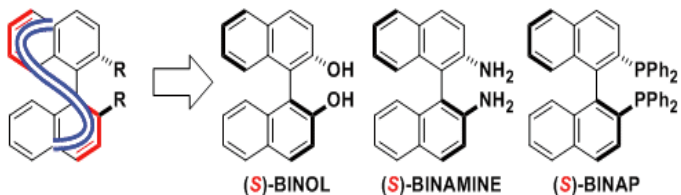
左図は、軸不斉をもつ代表的な異性体で、優れた不斉補助基・配位子として知られている。水酸基をもつ BINOL(1,1'-bi-2-naphthol)、水酸基をアミノ基に変えた BINAMINE、ジフェニルホスフィンに変えたものは、アトロプ異性体 (atropisomerism 回転しないという意味をもつ異性体) として、野依が先導した BINAP である。



これらの化合物には、不斉炭素が無い。それにも拘らず、鏡像異性体（エナンチオマー）が存在する。このような異性現象が起こるのは、ナフチル基を連結する単結合の回転が立体障害によって抑制されるためと考えられる。

これらの化合物は、どちらが R 体で、どちらが S 体なのであるか。以下、化学のポータルサイト (portal site ポータル＝大門を意味しており、ウェブを利用し易くするためのサイト) として知られる Chem-Station から、簡単な見分け方を紹介する。

化合物の R/S 表記は、正式には、Cahn-Ingold-Prelog 則という帰属法で決められているが、構造式で書いたときに手前に出ている部分（太線）—これが S 字の配置をしているもの＝S 体（下図）で、そうでないものが R 体である。



クロマトグラフィーで分割する・・・

有機化学の反応では、不斉炭素原子をもつ対掌体の当量混合物、ラセミ体が得られるので、既述したように、不斉合成 asymmetric synthesis という手法が志向され、有機合成に携わる研究者の双肩に掛かっていた。この領域での評価は高く、多くのノーベル受賞者を輩出した。

しかし、情勢は大きな変革を遂げる。つくることの背後に控えていた、分離する技術の思いも寄らない展開である。「超臨界流体クロマトグラフィー supercritical fluid chromatography SFC」という。

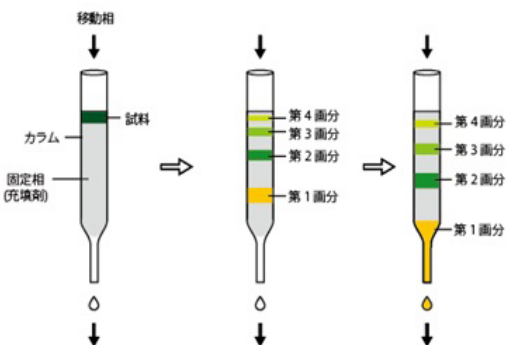
クロマトグラフィー (chromatography) の移動相として、液体でも無い、しかも気体でも無い、「超臨界臨界点」(詳しくは、後述する)以上の温度・圧力下においた状態におかれた物質を使う手法である。キラル分割プロセスの研究途上に開発された固定相を用い、移動相として、新たに、超臨界流体を用いることによって、超臨界流体クロマトグラフィーが実用化され、思いも掛けず、キラル分割の超高速化(時間単位から分、秒単位へ)と、試料として受容される混合物量の工業化レベルへの進化が齎されたのである。

超臨界流体クロマトグラフィーについて解説する前に、では、「クロマトグラフィー」とは、どんな手法なのか、初心に戻って、入門編から解説することにした。先ずその歴史から。

クロマトグラフィー入門

「クロマトグラフィー」は、ロシアの植物学者ミハイル・ツヴェットによって、混合物中の物質の吸着力・疎水性・電荷・質量・大きさなどの違いを利用して、混合物を分離・精製する技法として発明された、と云われている。クロマトグラフィーは色(ギリシャ語で chroma)を分けるといった意味合いをもっているが、ツヴェットがクロマトグラフィーで植物色素を分離したとき、色素別に分かれて帯ができたことに由来する。

「カラムクロマトグラフィー」は、ガラス管にシリカゲルなどの吸着剤を詰め、上から試料の混合物、展開液を流すと、試料中の各成分が吸着力差異に縊って分離される、という実験手法である。シリカゲルを吸着剤(担体)、移動相として、揮発性が大きな溶剤、例えばミヘキサンを使う吸着・液体クロマトグラフィーでは、回収して循環型のシステムとして使えるので、分離されたフラクションから試料を採取することも容易になる。



カラムクロマトグラフィーの実験手法

出典 <https://brain.vicollia.jp/2018/09/29/chromatography/>

固定相・移動相とは・・・

クロマトグラフィーは、固定相（または担体）と呼ばれる物質の表面あるいは内部を、移動相と呼ばれる物質が通過する過程で分離されてゆく。固定相には固体または液体が用いられ、固体のものは SC (solid chromatography)、液体のものは LC (liquid chromatography) と呼ばれる。移動相には気体、液体、超臨界流体の三種類があり、それぞれ、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、超臨界流体クロマトグラフィーと呼ぶ。

クロマトグラフィー分離の原理として挙げられるのは、分配、吸着、分子排斥、イオン交換などで、多種類のクロマトグラフィー担体があるが、これらの分離原理を単独で示すものではなく、多かれ少なかれ、これらの分離作用を併せもつ。したがって、最も特徴的な、主たる分離作用をもつてクロマトグラフィーの種類を区分することが普通である。アフィニティークロマトグラフィーは、分子生物学的反応である抗原抗体反応あるいは酵素または受容体の基質特異性を分離に用いている。

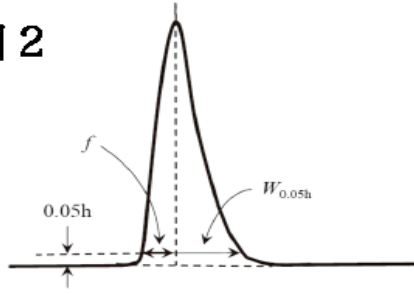
生物学的な要素に基づいた、アフィニティークロマトグラフィー affinity chromatography は、酵素と基質、抗体と抗原のような特異的相互作用を利用して化学物質や酵素、抗体の分離を行なう。酵素は特定の基質を、抗体も特定の抗原を認識して結合するため、それらを吸着させて他の成分と分離することが可能である。例えば、クロマトグラフィーの充填剤の表面に、ある酵素の基質となる移動相を流すことで、特定の酵素タンパク質だけを効率よく得ることができる。

クロマトグラム

クロマトグラフィーを適用した混合物の分離結果は、カラムを使って流下させた場合、各成分の濃度変化を記録して、時系列に現れる様をチャートに残す。これを「クロマトグラム」と云う。

ピークの移動速度として観測されるが、カラムクロマトグラフィーが機械化された高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、あるいはガスクロマトグラフィー (GC) では、時間軸に対して、検出器の応答をプロットしたもので、ピークの出現時間は「保持時間 retention time」と呼ばれる。また検出器で定量的に検出する場合は、ピーク面積から相対量を決定することができるので、クロマトグラフィーで分離された各成分の同定・定量を行うことができる。

図 2



$W_{0.05h}$: ピークのベースラインからピーク高さの1/20の高さにおけるピーク幅

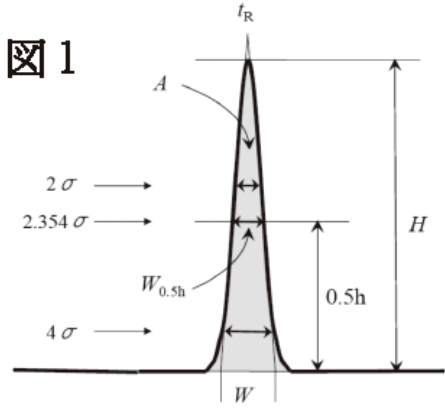
f : $W_{0.05h}$ のピーク幅をピーク頂点から横軸へ下ろした垂線で2分したピーク立ち上がり側の距離

$$S = \frac{W_{0.05h}}{2f} \dots (5)$$

参考資料 島津製作所 「理論段数とシメトリー係数のはなし」 <https://www.an.shimadzu.co.jp/nplc/support/hb/ctalk/85/85intro.htm>

シメトリー係数 (symmetry factor 'S') (テーリング係数とも呼ばれる) は、ピークの対称性の度合いを示す係数で、図2に基づいて、(5)式で与えられる。
 ク半値幅 $W_{0.5h} = 2.354 \sigma$ という関係があるの
 で、これらを (1) 式に代入すると (2) 式、(3)
 式が得られる。

図 1



σ : 標準偏差, W : ピーク幅, $W_{0.5h}$: ピーク半値幅, t_R : 保持時間, A : ピーク面積, H : ピーク高さ

$$N = \left(\frac{t_R}{\sigma} \right)^2 \dots (1)$$

$$16 \times \left(\frac{t_R}{W} \right)^2 \dots (2)$$

$$5.54 \times \left(\frac{t_R}{W_{0.5h}} \right)^2 \dots (3)$$

正規分布 (平均値の付近に集積するようなデータの確率分布、ガウス分布・・・ドイツの数学、物理学者、ガウスに因む) のピークでは、理論段数は (1) 式で与えられる。
 (1) 式で、 t_R は保持時間、 σ は標準偏差を示し、図1のようなガウス分布では、ピーク幅 $W = 4\sigma$ 、ピー

ラム効率を表す指標の一つで、段理論における、「段」の数を云い、一般に数値が大きいほど鋭いピークとなつて、効率の優れたカラムと判断される。

カラムの性能を表す指標として、理論段数、シメトリー係数が使われる。

新手法として出現した、「薄層クロマトグラフィー」・・・ (TLC Thin-Layer Chromatography)

ガラス製の展開槽（コップでもよい）とTLCプレート（シリカゲルを水と固着材のギブスを練り合わせ、小ガラス板を挿入して、引き上げる、という自作も可）および試薬があれば、実験室の片隅でも実行できる。予備実験の手法として、高価な装置が不要なこともTLCの大きなメリットである。有機合成化学に携わる人々の間で歓迎され、合成反応の進行を監視する、不可欠のプロセスとして定着した。

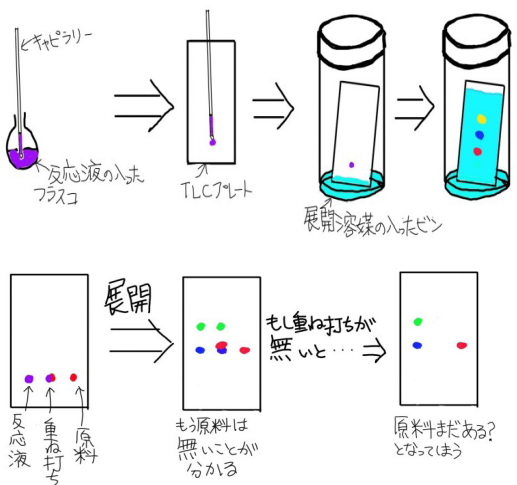
それまでの実験台は、反応温度は、一方的に、沸騰する水浴と決め、反応に使うフラスコに合成原料や試薬を投入し、後は、お任せで、何時間かを経て、生成物を有機溶剤による抽出を試みる。反応時間はたっぷりあったので、その間は、グラウンドでキャッチボール、ということもあった。ところが、反応時間が経過する間に、TLCプレートで、反応液中の成分が変化することを監視する、ということになると、もう、実験台から寸時も離れることはできなくなる。

反応液をキャピラリーで採取、TLCプレートの下部に滴下する。反応液と原料と、両者重ね打ちとする。原料は残っているか。生成物は二つ、或いはいくつもか、を、展開溶剤の入ったガラス瓶（蓋付き）の展開槽に入れて溶剤に浸ける。

「薄層クロマトグラフィー」は、1985年ころ、ドイツのE. Stahlと、試薬メーカーの「メルク」によって規格化されたのであるが、それより以前、私の友人、東京大学薬学部生薬学教室の古谷力は、漢方薬、生薬成分の概略を調べるために、ガラス管に表面にシリカゲルを塗る手法を、日常的に活用していた。このことを、有機合成に携わる我々は知らなかった。

一方、規格化された「薄層クロマトグラフィー」は、間もなくアメリカに渡り、留学中の石川正幸が、これを持ち帰ったのが、機縁となった。TLCプレートの規格ガラス板、シリカゲル吸着剤などと、これをガラス板に塗るアプリケータ、一式から成り、間もなく、分離されたスポット、または試薬を噴霧してのち、発色後の濃度を計測する濃度計、デンストメータが開発された。

石川、原、古谷、中沢編「薄層クロマトグラフィー 基礎と応用」（南山堂刊、昭和38年、1963）はベストセーラーになる。



薄層クロマトグラフィーの実験手法

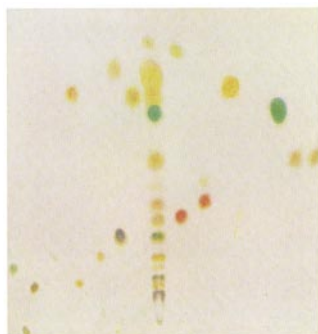
出典 <https://yunkki-gousei.com/>

com/2016/05/14/tlc

ステロイドホルモンのクロマトグラム



ステロイドを基本骨格とするホルモン、
男性ホルモン、女性ホルモン、副腎皮質
ホルモンなどを含む、



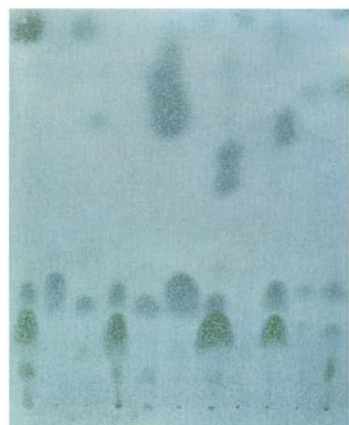
吸着剤 シリカゲル
発色試薬 濃硫酸、加熱



黄変米菌 *Penicillium islandicum*
の産生する色素のクロマトグラム

吸着剤 シリカゲル

発色試薬 濃硫酸、加熱



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

吸着剤 シリカゲル 展開剤 イソアミルアルコール/酢酸/水 発色
試薬 濃硫酸、加熱 1. ヒト 2. グリコデオキシコール酸、タウロ
ヘノデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸の純品の混合
物 3. コレステロール、グリココール酸、タウロリトコール酸、タウ
ロデオキシコール酸、ダウロコーツ酸の混合物 4. イヌ 5. ブタ 6.
クマ 7. ヒツジ 8. ウシ 9. カニクイザル 10. ヒト

各種動物胆汁のクロマトグラム

薄層クロマトグラフィー (TLC) のプレートは、ガラス板上にシリカゲル、アルミナなどを薄く張ったもので、200X200ミリなどの規格化された製品が数多く市販され、あまねく普及した。カラムクロマトグラフィーと同様に、シリカゲルの担体が使われることが多く、データーの相関性が高い。スポットの移動距離を溶媒の移動距離で割ったものをRf値 (retention factor value、Rf value [1]) と呼ぶ。Rf値は展開溶媒の組成のほか、展開温度、チャンバーの溶媒蒸気の飽和度、スポット量などを管理すれば再現性があるので、サンプルの同定にも使用される。

カラムクロマトグラフィーとTLCは相関性が高く、Rf値の順番で化合物が流出し、TLCによって、カラムの保持時間を推測できる。薄層クロマトグラフィーは二方向から重ねて展開することができ、展開溶媒を変えた二次元展開は、複雑な混合物の試料を分離する手法となる。また、TLCでは、多様な噴霧試薬を使うことができ、紫外線を照射するなど、検出方法は多彩である。

TLCが導入された初期、混合物の成分を見事に視覚化して、色素別に分かれた帯をつくる、という、クロマトグラフィーの原点に沿って、複雑な天然の混合物試料が次々と解析された。

次に掲げるのは、戦後の食糧難の時代に話題となった、人体に有毒な毒素を生成するカビが繁殖した黄変米の菌がつくる色素の分析例、人体に必須のステロイドホルモンの標準試料の分析例である。

規格化されたTLCプレートで、複雑な混合物試料が次々と解析され、色素別に分かれた帯をつくる、という、クロマトグラフィーの原点に沿って、有用なデータが取得された。

濾紙クロマトグラフィー (ペーパークロマトグラフィー paper chromatography) は・・・

イギリスの生化学者、マーティン A.J.P. Martin が、同僚のシンク Syngé とともに開発された分離法で、彼らはガスクロマトグラフィーをも開発し、1952年度のノーベル賞を受賞している。

濾紙 (フィルター) を用いるもので、濾紙の下端から数センチのところにキャピラリー (毛细管) でサンプルをスポットし、水やアルコール類などの溶媒を用いて展開する。そこに発色試薬を噴霧するなどして、スポットが見えるようにする。原理などは薄層クロマトグラフィー (TLC) と同じだが、展開に時間が掛かり (数時間)、現今では、殆んど使われなくなった。紙でできているので、分離したスポットの部分を切り抜いて抽出し、他の実験に使うということもでき、展開方法によって、上昇法、下降法、二次元展開、多重展開など様々な方法がある。

濾紙を構成するセルロース自身が吸着剤、担体として優れており、特に水を固定相とする分配クロマトグラフィーにおいて、親水性物質を容易確実に分離することができる。また、それ自身が溶剤のしみこむ毛管 (キャピラリー) を持ち、TLC法のガラス板に相当する支持体が不要で、プレート上

の固定相として独立している濾紙の機械的な特性、切り取りや折り曲げが可能な便利さがある。アミノ酸その他の親水性物質について、水を固定相とする分配クロマトグラフィーを行う場合には、性能や再現性が良好である。

ガスクロマトグラフィー (gas chromatography GC) は・・・

分離管内で、混合物をキャリアーガスにより展開させて分離する分離方法である。固定相に固体粒子を用いる場合を吸着クロマトグラフィー、液体を担体にコーティングした充填剤を分離管に詰めて用いる場合を分配クロマトグラフィー、または気液クロマトグラフィーと呼ぶ。広く用いられているのは後者で、1952年、A.J.P. Martin (マーチン) によって発明された。試料はキャリアーガスとともに分離管に送り込まれ、分離管を通る間に試料の吸着性または気相と液相の間の分配係数の差によって分離され、各成分はただちにピークとして記録される。得られたピークの保持時間から定数分析を、その面積から定量分析を行うことができる。検出器としては熱伝導度型、水素炎イオン化型、電子捕獲型などが用いられ、 $ms \sim 10^6$ の分析も可能である。気化し易い化合物の同定・定量に使用される。摂氏四百度までに気化する化合物 (気化した時に、その温度で分解しないこと)、気化した時に分解しても、定量的に分解物が発生する化合物 (熱分解 GC という) などに適用される。

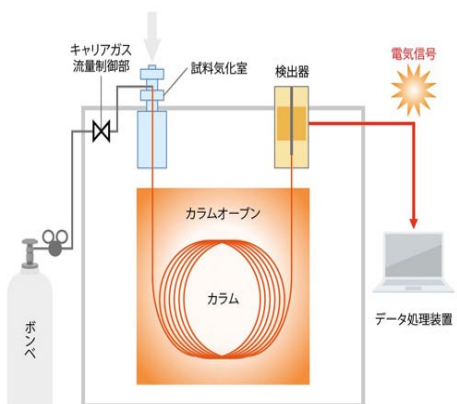
移動相、キャリアーガス、分離管

一般にヘリウム、窒素、アルゴンなどの不活性ガスが用いられる。検出器によっては、窒素を使用することもある。分離管の材料としては、ガラスやステンレスが一般的である。ガラスは割れやすく、温度追従性がやや低い欠点はあるが、化学的には安定性が高い利点をもつ。

キャピラリーカラムは、溶融石英の内径 1 mm 以下の管の内壁に固定相を塗布したもので、試料の保持時間は主に固定相の極性によるので、固定相の異なるカラム群の中から、対象とする試料混合物の分離が可能な極性をもつカラムを選択する。

検出器はカラム出口に設置され、サンプルの各成分を検知して電気信号に変換する。GCでは汎用目的にはTCD (Thermal Conductivity Detector 熱伝導度検出器)、もしくはFID (Flame Ionization Detector 水素炎イオン化検出器)が用いられる。また、

装置の構成



出典 島津製作所

<https://www.an.shimadzu.co.jp/gc/support/>

faq/fundamentals/gas_chromatography.htm

微量の窒素化合物や硫黄化合物のみを検出するような選択的な検出器もあり、残留農薬の検査などに使用されている。

高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography、HPLC) は・・・高速化、高性能化した「カラムクロマトグラフィー」である。カラムを流下する移動相の溶媒に、機械的な圧力を掛けて加速し、高流速でカラムに通し、分離された試料が、固定相に留まる時間を短縮し、分離能・検出感度を高くすることを特徴とする。

試料混合物の注入から検出・定量までを一体化して自動化し、再現性の高い分離・分析が行なえるようになった。鋭いピークとして検出され、分離能及び検出感度は刷新されて、旧来の液体クロマトグラフィーの機能は、その姿を代えた。移動相としては、カラムや装置に悪影響を与えない限り、広範囲の溶媒が使用され、また、一定組成の溶媒で分析物を溶出させる、アイソクラテック分析に限定されず、溶媒の組成に勾配を付けて(組成を連続的に変えて)溶出を行なうことも多い。これをグラジエント分析と云う。

機器の構成

送液ポンプ HPLCの心臓部とも言える部分で、安定した送液が出来るように設計さ、ポンプの前には、オンラインの脱気装置（デガッサー、degasser）が付いている場合が多い。また、プランジジャー（シリンドラー）を往復してピストンが構成される）の前後にチェックバルブが取り付けられて、移動相の逆流を防ぐ。

カラムは、高圧に耐えるステンレスのパイプで、充填材は微粒子化され、高い理論段数をもつ。

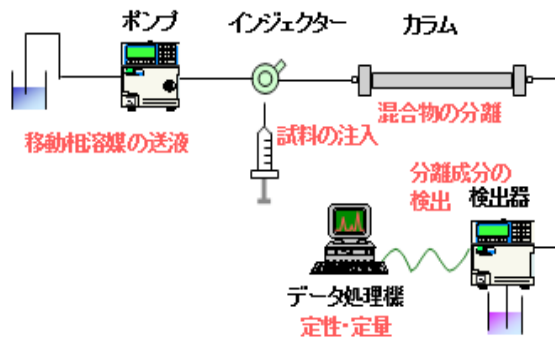
検出器は、初期のHPLCで、示差屈折率検出器 (RID Refractive Index Detector) が導入され、感度は低いですが、溶媒の種類を問わず、万能だったので、それが原動力となって、アメリカのウォータース社は、HPLCを初めて事業化した。その後、吸光度検出器 (UV/VIS 検出器)、蛍光検出器 (FLD) のほか、質量分析計 (MS)、水素炎イオン化検出器 (ED)、核磁気共鳴装置 (NMR) が導入され、接続された。

高速液体クロマトグラフィーで最初に使われたのは、順相クロマト

グラフィーモードだった。固定相には高極性のもの（シリカゲル）を、また、移動相には低極性のもの（例えばキサン、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶媒）が使用された。分析対象の試料は、より極性の高いほどより強く固定相と相互作用して溶出が遅くなる。また極性の高い物質の割合が多い移動相ほど溶出が早くなる。古典的なカラムクロマトグラフィーのモードをもち、その延長上に商品化されたのは、まさに良き戦略だった。さらに、ウォータース社は、新たに、逆相タイプのモードを商品として導入した。シリカゲル担体表面のシラノール基に、長鎖のアルキル基を結合したもので、疎水性の相違によって混合物試料を分離することが初めて可能になった。二つのモードが使える液体クロマトグラフィーは、スケールが拡大され、実験化学の領域で、有力なプレパラティブな手法として、欠くことはできなくなつた。

充填カラムの内部を可視化したい・・・

「カラムクロマトグラフィー」の進化は、高圧に耐えるステンレスカラムの導入であるが、内部は全く見えない。微細化した充填剤は、カラムの入り口から出口まで、一様な密度で配列しているのだろうか。不安は嵩じて、高価な市販のステンレスカラムの両端を切断してみることにした。果たして、出口付近は、入り口あたりより、ずっと貧困な事実が判明した。しからば、ガラスカラムを耐圧充



出典 <https://www.jasco.co.jp/jpn/technique/internet-seminar/hplc/hplc2.html>

填して、草野科学社の協力を得て、内部の可視化を試みた。
そのプロセスを追ってみよう。

「草野ガラスカラム (CIGカラム)」の開発

スタートしたのは、古典的な通常の「カラムクロマトグラフィー」だった。手動から機械化に目を向けると、溶離液の注入口と、出口との双方を繋ぐことで、それには、テフロン・パイプを使うことにする。注入口とガラスカラムとを接続するために、ガラスカラム管の上下を円錐状に窄めた、名付けて「コンカル・インレット・カラム CIG-Column (Conical Inlet Column)」をデザインした。

さらに、ガラス管、テフロン管の耐圧を二応約五十キロとして、製作と、高圧充填を「草野科学」が引き受けてくれた。

ガラスカラムをステンレス製の親パイプに包み込んで、微粒子のシリカゲル充填剤を高圧充填する機械の一部を写真で示した。カラム注入口を、ステンレス製の親カラムに取り付け(下図)、高圧充填するとともに、ガラスカラムを保護する(次頁

下図)
左の写真は、親標準色素の試料を分離した、可視化された



CIG-Columnのクロマトグラムである。試料は、
標準色素混合物。



広く世に流通しているステンレスカラムでは、粒子径が揃った高い品質、微粒子の充填剤が使われているが、高圧充填しても、入り口と出口では、甚だしい差があることは無視されていたのだが、一方、入り口と出口で、同等の密度をもって充填されて、高性能化された、「草野ガラスカラム (CIGカラム)」は、引けを取ることはなく、知る人ぞ知る、優力な海外の研究室でも使用された。

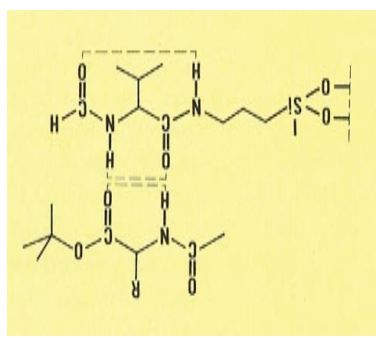
HPLCで光学分割するためには・・・

新しいコンセプトの充填剤を開発しなければならなかった。しかし、古典的なカラムクロマトグラフィーを日常的に使っていた有機化学、分析化学の研究者の意識は非常に堅固で、その開発に目を向けようという声は何処からも聞かれなかった。不斉合成の研究推進にはむち打って進もうとしても、HPLCで分割するという手法の開発には目もくれず、むしろ否定する有力な識者は多かった。

クロマトグラフィーの理論、基礎と応用を推進してきた本書の著者らは、分割するための新しい充填剤の開発を目指して試行を重ね、ついに、HPLCによる分割に成功して、道は開かれた。

その表面に、キラルな修飾を加えたシリカゲル充填剤を次々に開発した。そのポイントは、シリカゲル表面に長鎖のスペーサーを介して、キラル認識剤を結合すること、キラル認識を妨げるフリーのシラノール基の露出を嫌って、保護することであった。

新たに開発された、優れた分割能をもつ充填剤の分離機構は、キラル試料とのコンプレックスの形成と推定された。例えば、左図に示すように、シリカゲル充填剤の表面に導入されたアミノ酸のバリント、試料



錯体形成のキラル認識機構

のZ-アセチル-α-アミノ酸メチルエステルとの錯形成と考えられる。

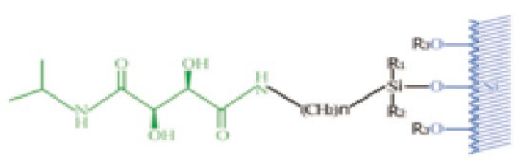
さらに、光学分割系 HPLC は、「超臨界流体クロマトグラフィー-SFC」を使って高速化され、プレパラティブな手法として、展開されたことは、本項の始め(30頁)に述べた。

超臨界流体と光学分割・・・

超臨界流体 supercritical fluid は、臨界点以上の温度・圧力下に置かれて、気体と液体の区別がつかない状態にあつて、気体の拡散性と、液体の溶解性をもち。

超臨界流体としてよく使用されるのは、水と二酸化炭素であるが、本項では、ラセミ体をはじめ、対掌体混合物を、超臨界流体二酸化炭素を移動相とするクロマトグラフィーに焦点を当て、キラル化学への貢献について考察することにした。

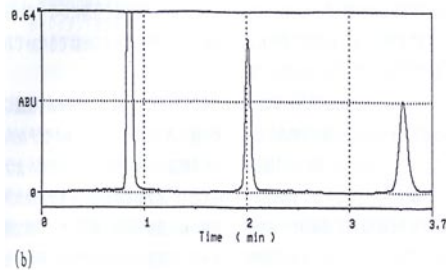
超臨界流体二酸化炭素は、様々な物質をよく溶解し、また目的物を溶解した超臨界二酸化炭素



- CSP1. R1=R2=CH3;R3=Si(CH3)3;n=1
- CSP2. R1=R2=CH3;R3=H;n=11
- CSP3. R1=OH;R2=O-Si;R3=H;n=3

キラル認識剤を結合した充填剤

SFC のクロマとグラム



L-バリン誘導体を結合したカラムで、DL-ロイシン誘導体を二酸化炭素の超臨界流体を用いて分割したクロマトグラム

かつて、合成化学の大きな目標は、光学活性の、キラリな生成物を、如何にして優先的に獲得するか、であった。古典的な合成化学が齎すものは、不斉炭素原子をもつ対掌体の当量混合物（ラセミ体）が得られるので、不斉合成 *asymmetric synthesis* という手法が、新鮮な研究分野として、志向された。この分野の業績は評価が高く、事実、多くのノーベル受賞者を輩出した。

一方、分離、分析化学の分野で、キラリな混合物を分離する志向は、遙かに遅れて到来した。高度な技術を追求する、新しい「クロマトグラフィー」の進展によって、ようやく対掌体の混合物を分離する手法が注目された。

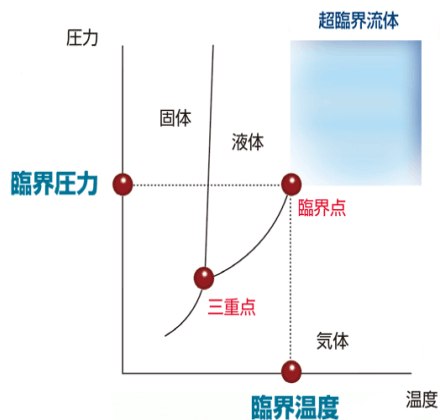
本項では、そのプロセスを追って、高速で、プレパラティブな、工業的なスケールのシステムが成立したプロセスを詳細に解説した。ここが現代のターミナルなのではあるまいか。

を臨界点以下にすると、二酸化炭素は気化するので、後には溶質のみが残る。気化した二酸化炭素は回収して再利用が可能である。一方、超臨界流体の水は酸化力がきわめて高いため、腐食し難い合金までも腐食して、使いづらいケースが多い。

1986年、原昭二らは、キラリな固定相を用いる、二酸化炭素の超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) によって、超高速のラセミ分割に成功した。つづいて、一分に満たない秒単位の光学分割に成功し、システムは、分取スケールへ、さらに工業的な規模へと拡大された。

日本分光工業は、超臨界流体技術の開発を開始し、オンライン紫外線検出器を発売して、二酸化炭素の超臨界流体をクロマトグラフィーの移動相として利用する、超臨界流体クロマトグラフィーを商品化した。

キラリ・ジアミドの固定相を用い、二酸化炭素の超臨界流体を移動相とするクロマトグラフィー分離システムで、少量の極性モディファイヤーとしてメタノールを加えた系のクロマトグラムを例示する。



CO2 の状態図

<p>・A アキラル 11</p> <p>achiral 11</p> <p>・B 2-ブタノール 14</p> <p>・C chirality 10</p> <p>chiral 10</p> <p>・E enantiomorphs 10</p> <p>enantiomers 10</p> <p>エナンテリオモルフ 10</p> <p>・M 右手 10</p> <p>モレキュラーキラリティー molecular chirality 11</p> <p>・N 乳酸 12</p> <p>・O optical isomer 13</p> <p>・P 2-プロパノール 15</p> <p>・R 立体化学 12</p> <p>ラセミ体 13</p>	<p>エナンテリオマー enantiomer 12</p> <p>・F ファント・ホッフ 12</p> <p>不斉炭素原 12</p> <p>不斉中心 14</p> <p>・H 左手 10</p> <p>偏光 13</p> <p>偏光面 13</p> <p>・K 化学国際連合 IUPAC 13</p> <p>racemate 13</p> <p>ラセミ混合物 13</p> <p>racemic mixture 13</p> <p>ラセミ化合物 14</p> <p>racemic compound 14</p> <p>R 14</p> <p>・S 掌性 11</p> <p>三次元構造 12</p> <p>stereo chemistry 12</p> <p>旋光性 13</p> <p>左旋性 13</p> <p>S 14</p>
<p>四面体形炭素 14</p> <p>・T 対掌性 10</p> <p>対称性 10</p> <p>・U 右旋性 13</p> <p>・V van- t Hgf 12</p>	<p>キラリティー 鏡像 10</p> <p>キララル 10</p> <p>カイラリティー 10</p> <p>カイラル 10</p> <p>鏡像体 12</p> <p>光学異性体 13</p> <p>キララル中心 14</p> <p>キララル炭素 14</p> <p>・L ルイ・パストゥール 12</p> <p>Louï Pasteur 12</p> <p>Lactic acid 12</p>

- 分子をねじる 24 28
- 1,1'-ビ-2-ナフトール 29
- 1,1-bi-2-naphthol 29
- ベンズアニリド 30
- benzanilide 30
- O-ユス(N-ベンゾイル-N-メチル
アミノ)ベンゼン 32
- o-bis(N-benzoyl-N-methylamino)
benzone 32
- BINAP 34
- バイナップ 34
- 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィ
ノ)-1,1'-ビナフチル 34
- 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-
binaphthyl 34
- 1,1'-ビナフチル構造 35
- BINAP 35
- シクロヘキサンの立体配座 26
- cyclohexane 26
- Conformation 25
- 動力学的な要因 19
- N,N'-ジメチル-N,N'-ジフェニル
ウレア 31
- N,N'-dimethyl-N,N'-diphenyl
urea 31
- Eclipsed 25
- エクアトリアルエカトリアル
- 分子不斉の発生 24 28
- asymmetric synthesis 34
- アミドの立体化学 29
- acetophenone 29
- アセトフェノン 29
- 東屋功 27
- アミノ酸の自然分割の機構 22
- アキシアル 26
- α-アミノ酸のポリマー 16
- α-アミノ酸の立体選択的な吸着 18
- 自己触媒的な結晶の成長 16
- 自己触媒的な分晶 17
- 自発的増幅の機構 21
- 受容体空間 28
- 軸不斉 35
- 環反転 27
- キラリティーの発現 27
- コンフォメーション 24
- 光学活性なベンズアミド誘導体 32
- Langmuir-Blodgett film 23
- LB膜 23
- ライザロヴィッツ 17
- Leisero-witzの実験 17
- 半椅子型 26
- 椅子型と舟型 26
- 自己触媒的な結晶の成長 16
- グリシン結晶の成長 18
- グリシン結晶の配向 19
- Gauche 25
- Gernez 33
- ねじれ舟型 26
- 野依良治 34
- 大橋裕二 16
- Pasteur 33
- 立体化学の構築 24
- N-メチルベンズアニリド 30
- N-methylbenzanilide 30
- (-)-メントール 35
- Newman 投影図 25
- nit 25
- ねじれ舟型 26
- 野依良治 34
- 大橋裕二 16
- Pasteur 33
- 立体化学の構築 24

立体配座 25
レセプター 28
receptor 28
ラセミ酒石酸アンモニウムナトリウム 33
リウム 33
ラセミグルタミン酸ナトリウムの光学分割 33
Rh-BINAP 35
・S
生体を構成するタンパク質 16
疎水性効果 19
疎水性効果による
アミノ酸の光学分割 20
生理活性物質を受け入れる
受容体 28

自然分晶 33
接種法 33
・T
高砂香料工業 35
・U
優先晶出法 33
chromatography 36
chromatography 37
chro_ma

index

超臨界液体 55
・D
段理論 40
・G
gas chromatography 47
GC 47
ガスクロマトグラフィー 47
ガウス分布 40
・H
薄層クロマトグラフィー 42
保持時間 39
・I
色 37

・J
充填カラムの可視化 50
ミハイル・ツヴェット 37
・K
カラムクロマトグラフィー 37
キラル認識機構 54
キラル認識充填剤 55
クロマトグラフィー 37
クロマトグラム 39
高速液体クロマトグラフィー 49
固定相 38
・L
LC 38
liquid chromatography 38
・M

Martin 46
マーティン 46
・N
二酸化酸素の状態図 56
二酸化酸素、超臨界流体 56
・P
ペーパークロマトグラフィー 46
paper chromatography 46
・R
理論段数 40
濾紙クロマトグラフィー 46
Rf値 44
retention factor value 44
・S

SC 38
solid chromatography 38
symmetry factor 41
supercritical fluid 55
正規分布 40
シンメトリー係数 41
・T
展開槽 42
theoretical plate number 40
TLC 42
Thin-layer chromatography 42