

原 昭二 教授 研究業績抄

原名誉教授紫綬褒章受賞を祝う会





目次

- 一。 研究教育業績の概要
- 二。 Personal History and Career as a Research Scientist
- 三。 略歴
- 四。 最終講義より
- 五。 分子の部品づくりから集合体の科学を目指して I
- 六。 Research Articles
- 断章

Editorial

J. Liquid Chromatography

序文、焦点、書評、ヘルプ、あとがき	化学増刊
総説 クロマトグラフィー小史	化学総説
発刊のことば	有機化学における物理的方法
研究室から「有機合成のシステム化」	ファルマシア
オピニオン「情報と薬学」	ファルマシア
紹介「電子メール年会を終わって」	ファルマシア

原 昭二教授の研究・教育業績の概要

原先生は東京大学薬学部を卒業後、大学院課程を終了し、東京薬科大学講師、教授として三十余年にわたる教育、研究に従事され、合わせて四十年以上の間、「薬化学」の領域で多くの業績を挙げて来られました。研究面では有機化学、分析化学、物理化学、分子科学、情報化学などの基礎薬学の領域で、分子構造、有機合成、分離分析、分子間会合と相互作用、分子設計と合成設計、あるいは研究法のシステム化などに関わる新しい研究課題を探索し、積極的に新領域を開拓されました。

研究業績

原先生の研究は常に先端科学、先端技術を志向し、不斉分子認識系の開発、分子認識機構の解明、クロマトグラフィ-を核とする分離科学の基礎研究、新分離法の技術開発、連続フロー合成・分析、そのコンピュータによる制御、合成経路設計システムの開発など、広汎な領域にわたっておられます。また初期の研究として微量元素分析法に関する技術開発、天然物化学領域におけるサラマンダーアルカロイド、アコニットアルカロイド、ミカン科アルカロイドの構造および合成研究、含窒素、含酸素ステロイドの合成研究、あるいは薬物の生体内動態・代謝の研究などが挙げられます。これらはいずれも先導的な内容を持ち、その後協力者たちによりそれぞれ展開され、それらの成果に基づいて原先生を始めとして、本講座の出身者である本学渡部 烈教授、岡 希太郎教授が日本薬学会奨励賞、土橋 朗教授が日本分析化学会奨励賞を、また東京都臨床医学総合研究所室長宮木美知子先生が高松宮賞を受賞されています。

公表されたオリジナル研究論文は二百件にのぼり、主要な論文は、日本薬学会のほか、アメリカ化学会などの学術誌に発表され、国際的にも高い評価を受けておられます。先生は頻繁にアメリカ、欧州など、海外から招聘され、国際会議の組織委員の指名を受けるなど、研究発表を含めて海外への出張は三十回以上に及んでおられます。また原先生のクロマトグラフィ-に関する技術開発に対して国際賞「ツエットメダル」が授与されています。

先生は研究課題に関わる多数の総説、専門書の著述、編集に当り、国内外で出版され、その数はあわせて百点にのぼります。また国外の学術論文誌の地区編集委員、編集委員としても活動され、現在国際誌六誌の編集に携わっておられており、こうした領域においては今後も御活躍されることと推察されます。

学会のほか、アメリカ化学会、日本化学会をはじめ、多数の学会誌、学術誌の審査委員を担当している。

学会活動

原先生が関係されている学会での活動は、薬学のみならず、化学、合成化学、分析化学、情報科学など広範囲の基礎領域にわたり、日本薬学会のほか、日本化学会、日本分析化学会、有機合成化学協会、情報知識学会などの理事、評議員、学会誌編集委員、審査委員、学会賞選考委員などを歴任されました。

日本薬学会においては、企画・運営委員会委員、役員選出委員会委員長、また日本薬学会副会頭、第 111 年会組織委員長などの役職に就き、学会の発展に貢献され、特に 111 年会では電子メールによる講演申込みの受付けをはじめて採用され、プログラムの編集の迅速化に成功され、原先生ならではの従来の型式を打ち破る快挙を成し遂げられました。平成四、五年には日本薬学会主催、関連六学協会の協賛による新しいシンポジウム「モレキュラー・キラリティー」の実行委員長を務められました。

また文部省学術審議会専門委員（科学研究費分科会）、科学技術庁「反応規則知識則知識ベースシステム委員会」の評価委員などを務められました。

教育業績

大学教育においては、担当課目である「薬化学」の講義、実習に、最新の理論、技術を導入し、立体化学、電子論、電磁波スペクトルなどの事項を昭和三十年のはじめに講義に採り入れ、また化学をベ－スとする科学技術分野において、今日では不可欠の研究法となっている「クロマトグラフィ－」の基礎研究と技術開発に携り、これらの課題において先駆的な役割を果たされました。

ワークショップ、セミナーの講師として、当時ほとんど知られていなかったクロマトグラフィ－の基礎と応用を紹介し、解説書を作成、多数の理工系専門技術者の教育に当たられ、自身の研究を展開するのみならず、後進の教育にも貢献されました。

東京薬科大学においては、管理面では評議員、学生部長などに就き、学生委員会、情報システム化委員会、学内報委員会などの委員長を務めておられます。原先生は教授に就任以来三十余年にわたり、この間一万人を越える学生の教育、研究指導を担当されました。



M.S. SWETT
1872-1919

AWARDED
TO

Shoji Kura





Shoji Hara

Emeritus Professor

Tokyo College of Pharmacy

Tokyo, JAPAN.

PROFESSOR SHOJI HARA, PERSONAL HISTORY AND CAREER AS A RESEARCH SCIENTIST

Active in the field of chromatography for some 30 years, Shoji Hara made outstanding contributions to the clarification of retention and its mechanism including the chiral recognition mechanism in chromatography, in particular liquid-solid chromatography. He was honored by TSWETT-Medal in 1986 for his accomplishments in a career devoted to the chromatographic research.

Shoji Hara was born in Shiki, Saitama near Tokyo in Japan and received a B.S. degree in the pharmaceutical sciences in 1950 from the University of Tokyo, Tokyo. His career apparently had its origins from his experience as a graduate student at the University of Tokyo. He worked in the laboratory of the late Eiji Ochiai, a prominent professor in organic chemistry and an expert in the field of heterocyclic chemistry, and received a Ph.D degree in 1960. On graduation, he was invited to join the division of organic chemistry, Tokyo College of Pharmacy where he spent all his professorial career.

Hara became interested in chromatography in the early 1950s. During the early part of his career, he was engaged in synthetic research on various natural products such as steroids and alkaloids and introduced column LC as an efficient purification technique to routine organic synthesis and thin-layer chromatography (TLC) as a valuable pilot technique. He established a preparatory procedure of fine silica gel for LC and TLC in the late 1950s, followed by the development of particles characterized by small and specific diameter leading to high performance LC in the 1960s. Hara was honored in 1964 by the Award of the Pharmaceutical Society of Japan for his theoretical and technical improvements in chromatography to promote research in the field of applied chemistry associated with biomedical and pharmaceutical

sciences.

In the first half of his professorial career, he also worked out the total synthesis of all azasteroids in salamander venom and made illuminating contributions to the elucidation of structures of salamander alkaloids and revised proposed structures on the basis of synthetic studies. It should be pointed out that this synthetic research required very pains-taking endeavor, But such work has been greatly facilitated through the sophisticated purification techniques he established.

In the second half, much of his research was focused on the clarification of retention characteristics related to molecular structures of solutes to improve solvent optimization and on the optical resolution of enantiomers by LC. Hara established a quantitative correlation between molecular structure and retention indices in LC over a period of about 20 years. Extensive chromatographic data accumulated using more than 300 naturally occurring substances including steroids, terpenoids, alkaloids, peptides, and nucleotides led to determination of the mathematical relationship between retention and solvent composition in LC. Separation procedures using these retention characteristics has found wide acceptance by analytical chemists in solvent optimization for a given solute mixture.

The recognition of molecular chirality by chromatography has given rise to a novel type of separation with chiral selector molecules carrying the intended binding affinity for enantiomeric selected molecules. Hara was a pioneer in this field and demonstrated several noteworthy problem-solving strategies for enantiomer separation by LC since 1979. He demonstrated the resolving power of hydrogen-bond association, whose driving force is the action of bidentate hydrogen bonds on optically active tartramide and amino acid diamides. This was done by three different methods to introduce this association into chromatographic phase systems: chiral stationary phases (CSPs), chiral mobile phase additives, and injection of enantiomerically enriched mixtures. The first could separate many different enantiomers as a practical analytical tool and the last, possibly an exceptional means by which an additional enantiomer itself exceeding racemic composition can act as the chiral selector. Hara's molecular design on CSP's has been also extended to gas chromatographic enantiomer separation.

The strategy for maximizing the separability of enantiomers and structures and thermodynamic features of diastereomeric hydrogen-bond associates were demonstrated by Hara. He was one of very few researchers who accepted the challenge to propose chiral recognition models consistent with chromatographic data. He found that enantiomer separation is also possible in aqueous media when hydrogen bonding functionality was within a hydrophobic environment such as the liquid-solid interface in CSP's and micellar interior core. His attention is now being directed to the hydrophobic features of interfacial phase and micellar hydrophobic core related to enantiomer separation.

He is author and coauthor of more than 200 original papers and review articles, mainly on chromatography and has authored or coedited 30 books on organic and analytical chemistry. He has been invited to appear on the editorial boards of a number of international journals.

Hara retired in March, 1992 from Tokyo College of Pharmacy on completion of thirty five years service and has been appointed an emeritus professor of the college. In April, he was nominated as director of the "Dynamic System Design Institute" in Tokyo, an organization for scientific research and technological development. Through his participation in various research projects, he will continue to make important academic contributions.

原 昭二教授の略歴

昭和2年1月5日 原 林三、こう の長男として、埼玉県志木市に生れる

現住所 〒353 埼玉県志木市本町2丁目4-43

1．学歴

昭和14年3月 埼玉県志木町立志木小学校卒業

昭和19年3月 埼玉県立浦和中学校卒業

昭和19年4月 浦和高等学校入学

昭和22年3月 浦和高等学校卒業

昭和22年4月 東京大学医学部薬学科入学

昭和25年3月 東京大学医学部薬学科卒業

昭和25年3月 薬剤師免許を取得

昭和25年4月 東京大学大学院入学

昭和30年3月 東京大学大学院修了

昭和35年3月 東京大学より薬学博士の学位を取得

2．職歴

昭和33年4月 東京薬科大学講師

昭和35年4月 東京薬科大学教授

平成 4年4月 東京薬科大学名誉教授

3．表彰・受賞

昭和39年度 日本薬学会奨励賞

1986年 ツエット国際賞、クロマトグラフィー・メダル

4．学会会員

日本薬学会

日本化学会

日本分析化学会

有機合成化学協会

情報知識学会

American Chemical Society

5．学会活動

日本薬学会関係

日本薬学会役員等選挙管理委員会委員（昭和38年）

同 役員等選挙管理委員会委員長（昭和39年）

日本薬学会薬学研究長期計画委員会委員（昭和41-43年）

同 運営計画委員会委員（昭和42-44年）

同 関東支部幹事（昭和46-50年）

日本薬学会副会頭（平成2年）

日本薬学会第111年会組織委員会委員長（平成2年）

日本薬学会シンポジウム委員（平成3、4年）

日本薬学会シンポジウム「モレキュラ・キラリティー」実行委員長（平成 3、4 年）

日本薬学会情報図書委員会委員（平成 3、4 年）

日本化学会関係

日本化学会関東支部幹事（昭和 54 年）

同 関東支部代議員（昭和 54－57 年）

同 学術賞・I 考委員会委員（昭和 58、59 年）

日本分析化学会関係

日本分析化学会常議員（昭和 39、62 年）

同 関東支部幹事（昭和 40、41、43、44 年）

同 常任幹事（昭和 42 年）

有機合成化学協会関係

同 理事（昭和 43、44 年）

同 協会誌出版専門委員（昭和 43－45 年）

同 評議員（昭和 45、46 年）

同 協会賞表彰選考委員（昭和 45、46 年）

同 関東支部常任幹事（昭和 61、62 年）

6 . 学会誌、国際学術誌編集、Editorial Board

Chemical and Pharmaceutical Bulletin（昭和 40－52、日本薬学会）

薬学雑誌（昭和 40－52、同）

分析化学（昭和 45、四 46 42－四 43、有機合成化学協会）

J. High Resolut. Chromatogr. (Huethig, Heidelberg, 1978-)

J. Liquid Chromatogr. (Marcel Dekker, New York, 1978-)

Computer Applications in the Laboratory ; Intelligent Instruments and Computers
(Huethig, Heidelberg, 1983-88)

J. Biomedical Chromatogr. (Wiley, London, 1986-)

J. Supercritical Fluids (Polymer Research Associates, Cincinnati, 1987-)

J. Planar Chromatogr. (Huethig, Heidelberg, 1988-)

J. Chromatogr., Symposium Volume (Elsevier, Amsterdam, 1991-)

7 . 国際会議組織委員

8th, 10th and 12th Column Liquid Chromatogr. (New York 1984, San Francisco 1986 and Washington 1988)

18th and 23rd Advances in Chromatogr. (Tokyo 1982 and Chiba 1986)

2nd and 4th Instrumental TLC (Interlaken 1982 and Selvino 1987)

International Symposium on Supercritical Fluids (Nice 1988)

2nd International Symposium on Chiral Discrimination (Rome 1991)

3rd International Symposium on Chiral Discrimination (Tuebingen 1992)

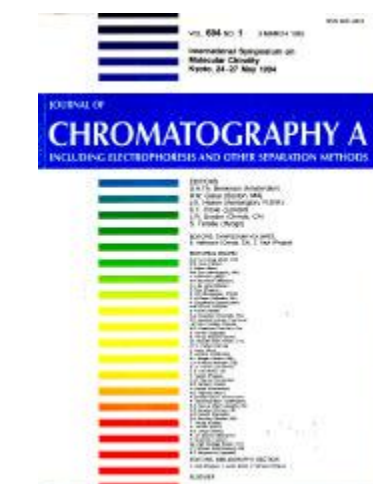
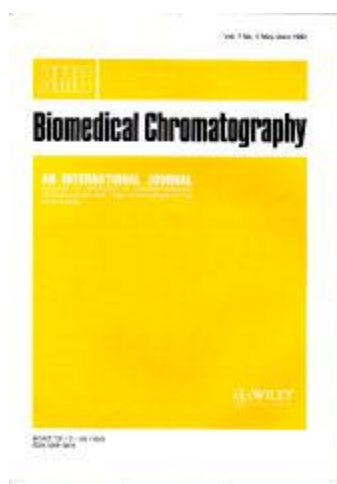
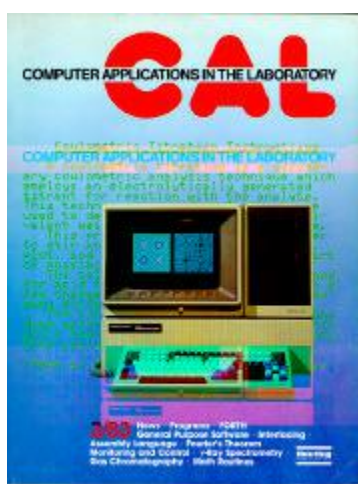
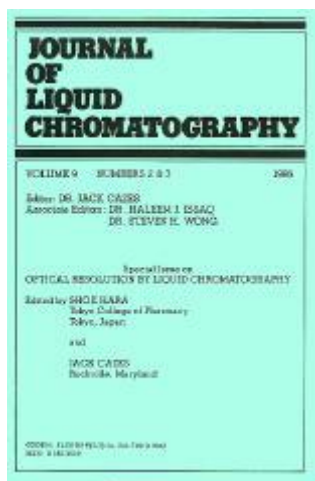
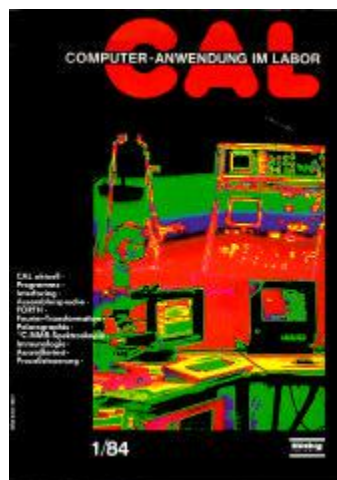
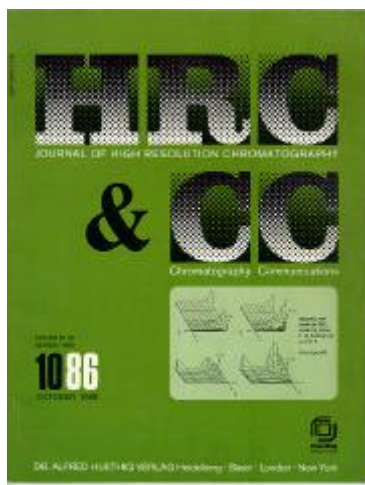
4th International Symposium on Chiral Discrimination (Montreal 1993)

8 . 海外招聘、海外出張

1. *4th International Symposium: Identification of Substances by Paper and Thin-Layer Chromatography* (1969, Villa Farconietti, Frascati, Italy)
2. *15th International Symposium on Separation Methods: Column Chromatography* (1969, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Lausanne, Switzerland)
3. *7th International Symposium on the Chemistry of Natural Products* (1970, Riga, USSR)
4. *Annual Meeting of the German Chemical Society* (1971, Karlsruhe, Germany)
5. *8th International Symposium on the Chemistry of Natural Products* (1972, Indian Medical Association Auditorium, New Delhi, India)
6. *3rd International Symposium on Biomedical Applications of Chromatography* (1972, Carlsbad, Czechoslovakia)
7. *22th IUPAC Congress* (1973, The Congress Centre Hamburg, Hamburg, Germany)
8. *9th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products* (1974, Carleton University, Ottawa, Canada)
9. *5th International Congress of Heterocyclic Chemistry* (1975, University of Ljubljana, Yugoslavia)
10. *International Symposium on Advances in Chromatography* (1976, Houston, Texas, USA)
11. *International Symposium on Microchemical Techniques* (1977, Davos, Switzerland)
12. *3rd International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1977, Salzburg, Austria)
13. *9th International Symposium on Chromatography and Electrophoresis* (1978, Palazzo dei Congressi, Riva del Garda, Italy)
14. *6th International Symposium on Biomedical Applications of Chromatography* (1978, Castle Hluboka, Hluboka, Czechoslovakia)
15. *11th International Symposium on Chemistry of Natural Products* (1978, Golden Sands, Bulgaria)
16. *Invited Lecture at the opening ceremony* (1978, Institut fuer Chromatography, Bad Duerkheim, Germany)
17. *14th International Symposium Advances in Chromatography* (1979, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Lausanne, Switzerland)
18. *5th International Liquid Chromatography Symposium* (1980, RAI-Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands)
19. *13th International Symposium on Chromatography* (1980, Palais des Festivals et des Congres, Cannes, France)
20. *12th IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products* (1980, Tenerife, Canary Islands, Spain)
21. *5th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1981, Avignon,

France)

22. *US/Japan Seminar on Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry* (1981, Stanford University, San Francisco, CA, USA)
23. *16th International Symposium Advances in Chromatography* (1981, Barcelona, Spain)
24. *8th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1984, New York, N.Y., USA)
25. *9th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1985, Edinburgh, UK)
26. *The A.J.P. Martin Honorary Symposium* (1985, Urbino, Italy)
27. *10th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1986, San Francisco, CA, USA)
28. *US/Japan Joint Meeting: Pharmaceutical Sciences* (1987, Honolulu, Hawaii, USA)
29. *12th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1988, Washington, USA)
30. *International Symposium on Supercritical Fluids* (1988, Nice, France)
31. *13th International Symposium on Column Liquid Chromatography* (1989, Stockholm, Sweden)
32. *200th Annual Meeting of American Chemical Society* (1990, Washington, USA)
33. *2nd International Symposium on Chiral Discrimination* (1991, Rome, Italy).
34. *3rd International Symposium on Chiral Discrimination* (Tuebingen 1992)
35. *4th International Symposium on Chiral Discrimination* (Montreal 1993)



報文目録抜粋

研究報告（欧文）抜粋

分子不斉識別に関する研究

1. S. Hara, A. Dobashi: Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers on Normal-Phase Chiral Amide Bonded-Silica Gel, *J. Chromatogr.*, 186, 543 (1979)
2. S. Hara, A. Dobashi: Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers on Chiral Amide Bonded-Silica Gel Normal Phase Separation of Racemic α -Amino Acid Derivatives by N-Formyl-L-Valyl-Aminopropyl-silanized Silica Phase, *J. High Resln. Chromatogr.*, 2, 531 (1979)
3. S. Hara, A. Dobashi: Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers on Chiral Amide Bonded-Silica Gel Normal Phase Separation of Racemic α -Amino Acid Derivatives by N-Acetyl-L-Valyl-Aminopropyl-silanized Silica Phase, *J. Liq. Chromatogr.*, 2, 883 (1979)
4. S. Hara, A. Dobashi: Liquid Chromatographic Resolution of Racemic Amino Acid and Dipeptide Derivatives on Chiral Diamide-Bonded Silica Gel, *Peptide Chemistry*, 1979, 133 (1979)
5. A. Dobashi, K. Oka, S. Hara: Optical Resolution of the D- and L-Amino Acid Family by Liquid-Solid Chromatography, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7122 (1980)
6. S. Hara, A. Dobashi, M. Eguchi: Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomeric α -Amino Acid Derivatives Employing a Chiral Diamide Phase, *ACS Symp. Ser.*, 185, 266 (1982)
7. A. Dobashi, S. Hara: Chiral Recognition of Amino Acid Enantiomers Applying Association Models of Amino Acid Derivatives Forming Intermolecular Hydrogen Bonds, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1509 (1983)
8. A. Dobashi, S. Hara: Chiroselective Complexation Based on Hydrogen Bonds for the Resolution of D- and L-Amino Acid Derivatives by Silica Gel Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 267, 11 (1983)
9. A. Dobashi, S. Hara: Optical Resolution of D- and L-Amino Acid Derivatives by Silica Gel Liquid Chromatography with Chiral Additive N-Acetyl-L-valine tert-Butylamide, *Anal. Chem.*, 55, 1805 (1983)
10. Y. Dobashi, A. Dobashi, S. Hara: Chiral Recognition Conducted by Tartaric Acid Derivatives in Nonaqueous Media, *Tetrahedron Lett.*, 25, 329 (1984)
11. Y. Dobashi, S. Hara: Extended Scope of Chiral Recognition Applying Hydrogen Bond Associations in Nonaqueous Media: (R,R)-N,N'-Di-isopropyltartramide (DIP-TA) as a Widely Applicable Resolving Agent, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3406 (1985)
12. Y. Dobashi, S. Hara: Direct Resolution of Enantiomers by Liquid Chromatography with the Nobel Chiral Stationary Phase Derived from (R,R)-Tartramide, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4217 (1985)
13. A. Dobashi, S. Hara: Chiral Recognition Mechanisms in the Enantioselectivity of Chiral Hydrogen Bonding Additives in Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 349, 143 (1985)
14. A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyama, S. Hara: Self-Induced Non-equivalence in the Association of D- and L-Amino Acid Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 307 (1986)
15. A. Dobashi, Y. Dobashi, S. Hara: Enantioselectivity of Hydrogen-Bond Association in Liquid-Solid Chromatography, *J. Liq. Chromatogr.*, 9, 243 (1986)
16. S. Hara, A. Dobashi, K. Kinoshita, T. Hondo, M. Saito, M. Senda: Carbon Dioxide Supercritical Fluid Chromatography on a Chiral Diamide Stationary Phase for

- the Resolution of D- and L-Amino Acid Derivatives, *J. Chromatogr.*, 371, 153 (1986)
17. Y. Dobashi, S. Hara: A Chiral Stationary Phase Derived from (R,R)-Tartramide with Broadened Scope of Application to the Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers, *J. Org. Chem.*, 52, 2490 (1987)
 18. A. Dobashi, Y. Motoyama, K. Kinoshita, S. Hara, N. Fukasaku: Self-Induced Chiral Recognition in the Association of Enantiomeric Mixtures on Silica Gel Chromatography, *Anal. Chem.*, 59, 2209 (1987)
 19. Y. Dobashi, S. Hara, Y. Iitaka: Dual Hydrogen Bond Association of (R,R)-N,N'-Diisopropyltartramide with (S,S)-9,10-Dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene-9,10-diol, *J. Org. Chem.*, 53, 3894 (1988)
 20. A. Dobashi, Y. Dobashi, K. Kinoshita, S. Hara: Extended Scope of Enantiomer Resolution with Chiral Diamide Phases in Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, 60, 1985 (1988)
 21. A. Dobashi, Y. Dobashi, T. Ono, S. Hara, M. Saito, S. Higashide, Y. Yamauchi: Enantiomer Resolution of D- and L-Amino Acid Derivatives by Supercritical Fluid Chromatography on Novel Chiral Diamide Phases with Carbon Dioxide, *J. Chromatogr.*, 461, 121 (1989)
 22. A. Dobashi, T. Ono, S. Hara, J. Yamaguchi: Optical Resolution of Enantiomers with Chiral Mixed Micelles by Electrokinetic Chromatography, *Anal. Chem.*, 61, 1984 (1989)
 23. A. Dobashi, T. Ono, S. Hara, J. Yamaguchi: Enantioselective Hydrophobic Entanglement of Enantiomeric Solutes with Chiral Functionalized Micelles by Electrokinetic Chromatography, *J. Chromatogr.*, 480, 413 (1989)
 24. K. Nakamura, S. Hara, Y. Dobashi: Chiral Polysiloxanes Derived from (R,R)-Tartramide for the Gas Chromatographic Separation of Enantiomers, *Anal. Chem.*, 61, 2121 (1989)
 25. K. Nakamura, T. Saeki, M. Matsuo, S. Hara, Y. Dobashi: Direct Resolution of Enantiomeric Diols by Capillary Gas Chromatography on a Chiral Polysiloxane Derived from (R,R)-Tartramide, *Anal. Chem.*, 62, 539 (1990)
 26. Y. Dobashi, A. Dobashi, H. Ochiai, S. Hara: New, Rational Molecular Design for Chiral Recognition Involving Application of Dual Hydrogen Bond Association, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6121 (1990)
 27. Y. Dobashi, K. Nakamura, T. Saeki, M. Matsuo, S. Hara, A. Dobashi: New Chiral Polysiloxane Derived from (R,R)-Tartramide for Enantiomer Resolution by Capillary Gas Chromatography, *J. Org. Chem.*, 56, 3299 (1991)

クロマトグラフィ - の技術開発、分離機構に関する研究

28. K. Takeda, S. Hara, A. Wada, N. Matsumoto: A Systematic, Simultaneous Analysis of Steroid Sapogenins by Thin-Layer Chromatography, *J. Chromatogr.*, 11, 562 (1963)
29. S. Hara, M. Takeuchi: A Systematic Analysis of Bile Acids and their Derivatives by Thin-Layer Chromatography, *J. Chromatogr.*, 11, 565 (1963)
30. S. Hara, M. Takeuchi: Systematic Analysis of Steroid Hormones by Thin Layer Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 1183 (1963)
31. S. Hara, M. Takeuchi, M. Tachibana, G. Chihara: Thin-Layer Chromatography and Densitometry of Bile Components, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 483 (1964)
32. S. Hara, Y. Tanaka, M. Takeuchi: Densitometric Analysis of Thin Layer Chromatogram, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 626 (1964)
33. S. Hara, T. Watabe, Y. Ike: Direct Analysis of Corticosteroids by Gas Chromatography as Trimethylsilyl Ethers of Methyloximes, *Chem. Pharm. Bull.*, 14,

1311 (1966)

34. S. Hara, M. Miyaki: Systematic Relationship between Steroid Structure and Mobility in Adsorption Liquid Phase Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1032 (1967)
35. S. Hara, K. Mibe: Thin-layer Chromatography of Steroidal Pharmaceuticals (1), *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1036 (1967)
36. S. Hara, T. Watabe, Y. Ike, N. Ikekawa: Molecular Structure of C18 and C19 Steroid Derivatives and Retention Times in Gas Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1041 (1967)
37. S. Hara, K. Mibe: Thin-layer Chromatography of Steroidal Pharmaceuticals (2), *Anal. Chem.*, 40, 1605 (1968)
38. S. Hara, S. Yamazaki, H. Ichikawa: Ascending Continuous Flow Development on the Thin-layer Chromatography using Sandwich Type Chamber, *Chem. & Ind. (London)*, 1969, 1657
39. S. Hara, K. Mibe: An Apparatus for Continuous Flow Development in Thin-layer Chromatography, *J. Chromatogr.*, 66, 75 (1972)
40. S. Hara, K. Mibe: The Solvent Selectivity of the Mobile Phase in Thin-Layer Chromatography in Relation to the Mobility and the Structure of Steroidal Pharmaceuticals, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 2850 (1975)
41. S. Hara: Use of Thin-Layer Chromatographic Systems in High-Performance Liquid Chromatographic Separations, *J. Chromatogr.*, 137, 41 (1977)
42. S. Hara, S. Hayashi: Correlation of Retention Behaviour of Steroidal Pharmaceuticals in Polar and Bonded Reversed-Phase Liquid Column Chromatography, *J. Chromatogr.*, 142, 689 (1977)
43. S. Hara, Y. Fujii, M. Hirasawa, S. Miyamoto: Systematic Design of Binary Solvent Systems for Liquid-Solid Chromatography via Retention Behaviour of Mono- and Di-Functional Steroids on Silica Gel Columns, *J. Chromatogr.*, 149, 143 (1978)
44. S. Hara, M. Nakahata: A Direct Fractionation Procedure for the Isolation of Synthetic Products Utilizing Normal and Reversed Phase Liquid Chromatography, *J. Liq. Chromatogr.*, 1, 43 (1978)
45. S. Hara, M. Hirasawa, S. Miyamoto, A. Ohsawa: Design of Equi Eluotropic Solvent Systems for Silica Gel Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 169, 117 (1979)
46. S. Hara, N. Yamauchi, C. Nakae, S. Sakai: Solvent System Optimization in the Separation of Indole Alkaloids by Silica Gel Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, 52, 33 (1980)
47. S. Hara, A. Ohsawa, J. Endo, Y. Sashida, H. Itokawa: Liquid Chromatographic Resolution of the Unsaturated Sesquiterpene Alcohol Isomers Using Silica Gel-Binary Solvent Systems, *Anal. Chem.*, 52, 428 (1980)
48. S. Hara, A. Ohsawa: Design of Binary Solvent Systems for Liquid-Solid Chromatography on Silica Gel Columns Using Mono- and Di-functional Steroids as Solutes, *J. Chromatogr.*, 200, 85 (1980)
49. K. Oka, S. Hara: Linear Relationship between the Logarithm of the Equilibrium Constants and the Logarithm of the Liquid Chromatographic Separation Factors for Tautomers Obtained in Different Solvents, *J. Chromatogr.*, 202, 187 (1980)
50. S. Hara, N. Fukasaku, T. Watanabe, A. Ohta: Direct Fractionation Procedure for Hydrogen Peroxide-Acetic Acid Oxidation Products from Aromatic Amines by Reversed-Phase Liquid Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 1641 (1980)
51. S. Hara, S. Miyamoto: Correlation Between the Retention Behaviour of Mono- and Difunctional Solutes in Binary Solvent-Silica Gel Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, 53, 1365 (1981)

52. K. Oka, Y. Dobashi, T. Ohkuma, S. Hara: Liquid Column Switching Extraction and Chromatography for Programmed Flow Preparation, *J.Chromatogr.*, 217, 387 (1981)
53. S. Hara, A. Ohsawa, A. Dobashi: Design of Binary Solvent Systems for Separation of Protected Oligo-Peptides in Silica Gel Liquid Chromatography, *J. Liq. Chromatogr.*, 4, 409 (1981)
54. S. Hara, Y. Dobashi, K. Oka: Silica Gel Liquid-Liquid Chromatography Using Aqueous Binary Phase Systems, *J. Chromatogr.*, 239, 677(1982)
55. S. Hara, K. Kunihiro, H. Yamaguchi, E. Soczewinski: Ternary Solvent System Design for Liquid-Solid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 239, 687 (1982)
56. M. Morita, S. Mihashi, H. Itokawa, S. Hara: Silver Nitrate Impregnation of Preparative Silica Gel Columns for Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, 55, 413 (1983)
57. K. Oka, K. Minagawa, S. Hara, M. Noguchi, Y. Matsuoka, M. Kono, S. Irimajiri: On-Line Extraction, Evaporation, and Injection for Liquid Chromatographic Determination of Serum Corticosteroids, *Anal.Chem.*, 56, 24 (1984)
58. S. Hara, T. Ohkuma: Role of Mobile Phase Components for Multi-Functional Solutes in Silica Gel Liquid-Solid Chromatography, *J.Chromatogr.*, 316, 389 (1984)
59. S. Hara, S. Ohnishi: Relative Strength of Solvents for Silica, Amino- and Cyano-alkyl Bonded Silica Columns in Normal-Phase Liquid Chromatography, *J. Liq. Chromatogr.*, 7, 59 (1984)
60. S. Hara, S. Ohnishi: Characterization of Amino-, Cyano-alkyl Bonded Silica Gel Columns in Normal-Phase Liquid Chromatography by Using Steroids, *J. Liq. Chromatogr.*, 7, 69 (1984)
61. T. Ohkuma, S. Hara: Mobile Phase Optimization for Multi-Functional Solutes in Liquid-Solid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 323, 227(1985)
62. K. Oka, T. Ijitsu, K. Minagawa, S. Hara, M. Noguchi: Efficient Chromatographic Fractionation of Steroids in Human Serum through Regulation of Liquid-Liquid Distribution Ratios, *J. Chromatogr.*, 339, 253 (1985)
63. S. Hara, N. Yamauchi, K. Yamakawa, K. Nishitani: Retention Behavior of Terpenoid Lactone in Silica Gel Liquid-Solid Chromatography, *Anal. Chem.*, 57, 1780 (1985)
64. T. Ohkuma, S. Hara: Tail-Producing Slow Adsorption-Desorption Process in Liquid-Solid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 400, 47 (1987)
65. S. Hara, T. Ando, Y. Nakayama: Retention Behavior of Fat-Soluble Vitamins in Silica Gel-Binary Solvent Systems, *J. Liq. Chromatogr.*, 12, 729 (1989)
66. T. Ando, Y. Nakayama, S. Hara: Retention Behavior of Fat-Soluble Vitamins in Amino- and Cyano-Propyl Bonded Silica Gel and Binary Solvent Systems, *J. Liq. Chromatogr.*, 12, 739 (1989)
67. S. Hara, T. Uchimaru, Y. Hoshi, G. Szepesi: High Resolution Functions in Analytical and Preparative Overpressured-layer Chromatography Separations, *J. Planar Chromatogr.*, 2, 430 (1989)

天然物などの合成研究、その他

68. E. Ochiai, T. Okamoto, S. Hara, S. Sakai, M. Natsume: Ueber die Konstitution des Alkylphenanthrens vom Schmp. 89-90, eines Dehydrierungsprodukts des Anhydroignavinols bzw. Hypognavinols, *Chem.Pharm. Bull.*, 6, 327 (1958)
69. S. Hara, Y. Tokushige: Synthesis of Alkylphenanthrenes. V., *Chem.Pharm. Bull.*, 8, 976 (1960)

70. S. Hara, N. Matsumoto, M. Takeuchi: Baeyer-Villiger Reaction of 3-Oxosteroids, *Chem. & Ind. (London)*, 1962, 2086
71. S. Hara: Baeyer-Villiger Reaction of 2-Oxo-A-norsteroids, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 1531 (1964)
72. S. Hara, K. Oka: Synthesis and Characters of 1-Substituted A-Norsteroids, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 1057
73. S. Hara, K. Oka: A Total Synthesis of Samandarone, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1041 (1967)
74. S. Hara, K. Oka, Y. Ike: Quantitative Resolution of Syn and Anti Isomers of Steroidal α , β -Unsaturated Oximes and O-methyloximes, *Chem. & Ind. (London)*, 1967, 832
75. K. Oka, S. Hara: Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Syn and Anti Isomers of Steroidal 3-Ketoximes, *Chem. & Ind. (London)*, 1968, 911
76. K. Oka, S. Hara: Synthesis of A-azasteroids by the Use of Specific Beckmann Rearrangement, *Chem. & Ind. (London)*, 1969, 168
77. K. Oka, S. Hara: Dieckmann Condensation for Preparation of A-Nor-steroids, *Chem. Commun.*, 1669, 368
78. K. Oka, S. Hara: The Synthesis of Samane (Desoxysamanine) and 17 α -Hydroxysamane, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1189
79. K. Oka, S. Hara: The Total Synthesis of Samanine, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1193
80. K. Oka, S. Hara: Stereoselective Synthesis of Samandarine Nucleus, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1987
81. K. Oka, Y. Ike, S. Hara: The Skeletal Synthesis of the Early Proposed Cycloneosamandione I., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4543
82. K. Oka, Y. Ike, S. Hara: The Skeletal Synthesis of the Early Proposed Cycloneosamandione II., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4547
83. T. Watabe, S. Yagishita, S. Hara: 16-Oxygenated 17-Methyl-5-androstanes, *J. Med. Chem.*, 13, 311 (1970)
84. T. Watabe, S. Yagishita, S. Hara: 16-Oxygenation of 17-Methyl-testosterone in Rabbits, *Biochem. Pharmacol.*, 19, 1485 (1970)
85. T. Watabe, S. Yagishita, S. Hara: Stereoselective Reduction of 17 α -Methyltestosterone Double Bond In Vivo, *Biochem. Pharmacol.*, 19, 2585 (1970)
86. T. Watabe, K. Kiyonaga, K. Akamatsu, S. Hara: Stereoselective Hydrolysis of 2,3-Epoxysteroids by Hepatic Microsomal Epoxide Hydrolase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 43, 1252 (1971)
87. T. Watabe, K. Kiyonaga, S. Hara: Studies on Enzymatic Hydrolysis of Aziridines, *Biochem. Pharmacol.*, 20, 1700 (1971)
88. K. Oka, S. Hara: New Synthetic Reaction with Thionyl Chloride. Oxidation of Active Methyl Compounds to Thioacyl Chlorides, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2783
89. K. Oka, S. Hara: Conversion of α -Chlorosulfonyl Chloride to Ketones via α -Chlorosulfenamides. Use of Thionyl Chloride for Oxidation of Active Methylene Compounds, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 695
90. K. Oka, S. Hara: Denial of the Proposed Structure of Salamander Alkaloids, Cycloneosamandarine. Total Synthesis of Cycloneosamandione and Supposed Cycloneosamandaridine, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3859 (1977)
91. K. Oka, S. Hara: Use of Thionyl Chloride for Imination of Active Methylene Compounds. Conversion of α -Chlorosulfonyl Chlorides to Imines via Thiocarbonyl S-Imides, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2939
92. K. Oka, S. Hara: An Unusual Reaction of Thionyl Chloride with Amides and Easi-

ly Enolizable Ketones, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3059

93. K. Oka, S. Hara: Regiospecific Beckmann Rearrangement of 3-Oxo-4-ene Steroid Oximes, *J. Org. Chem.*, 43, 3790 (1978)

94. K. Oka, S. Hara: Synthesis of γ -Lactone Ring Fused to Steroidal Ring D of Salamander Alkaloids, *J. Org. Chem.*, 43, 4408 (1978)

95. K. Oka, S. Hara: Another Pathway of the Reaction of Thionyl Chloride with Active Methylene Compounds. Reaction of Anthrone with Thionyl Chloride, *J. Org. Chem.*, 43, 4533 (1978)

96. S. Hara, N. Fukasaku: Direct Fractionation Procedure, an Improved Technique for the Quantitative Isolation of Highly Purified Chromate (VI). Oxidation Products by Utilizing Porous Styrene-Divinylbenzene Copolymer Gel-Liquid Chromatography, *J. Org. Chem.*, 44, 893 (1979)

97. K. Oka, A. Dobashi, S. Hara: Effects of Strong π -Electron Accepting Substituents on Structure Preference for Thiocarbonyl Ylide or Thiirane, *Tetrahedron Lett.*, 21, 3579 (1980)

98. K. Oka, A. Dobashi, S. Hara: New Molecular Rearrangement of 1,3-Oxathioles via Thiocarbonyl Ylides, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2757(1981)

99. S. Hara, T. Okugawa, T. Ohkuma, M. Eguchi, K. Oka: Programmed Flow Preparation of DNA-Oligomers, *Nucleic Acid Research, Symp. Ser.*, 11,85 (1982)

100. T. Uchimaru, M. Eguchi, S. Hara: The Micro-computer-assisted Systematization of Liquid Phase Peptide Synthesis, *Peptide Chemistry*, 1984, 37

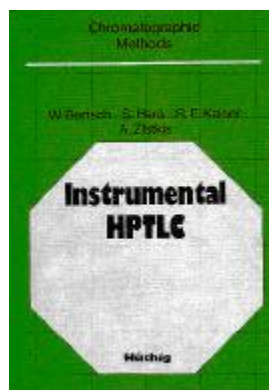
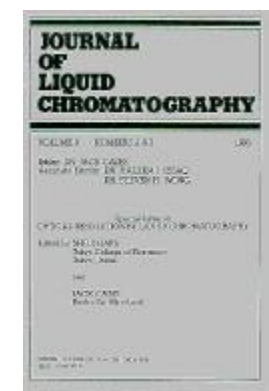
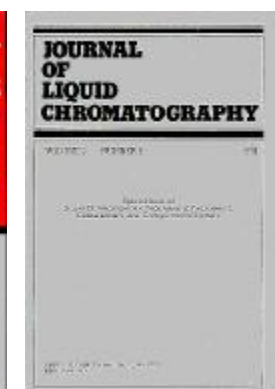
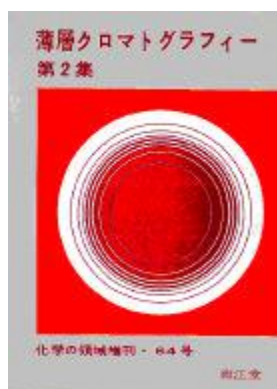
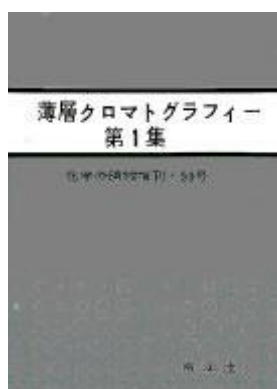
特許、実用新案抜粋

- 1) 原 昭二：薄層クロマトグラフィ - 用吸着剤，特許出願，昭 37-35743 (1962), 公告，昭 47-20278 (1972)
- 2) 発明者：原 昭二，出願人：東洋濾紙，薄層クロマトグラフ用展開装置，特許出願，昭 43-70078 (1968), 公告，昭 46-31799 (1971); U.S. Patent: 3,629,098 (1971); Deut. Patent, 1,956,451 (1971); P. Francaise, 2,067,796 (1971)
- 3) 原 昭二：液相カラムクロマトグラフ，特許出願，昭 43-90957 (1968), 公告，昭 47-4600 (1972)
- 4) 発明者：原 昭二，出願人：草野科学器械，高速液体クロマトグラフ用高压ガラスカラム，特許出願，昭 53-143338 (1978), 公開，昭 55-70738 (1980); U.S. Patent: 4,289,620 (1981); Deut. P, 29 45 180.7 (1980)
- 5) 考案者：原 昭二，実用新案権者：草野科学器械，耐压ガ・宴 X 管への高压流体送入用連結栓，実用新案登録願，昭 56-043776 (1981), 公告，昭 61-003453 (1986)
- 6) 発明者：原 昭二，土橋 朗，出願人：原 昭二，グラフトされたクロマトグラフ固定相または充填剤およびその製造法，特許出願，昭 54-76940 (1979), 公開，昭 56-1350 (1981)
- 7) 発明者：原 昭二，土橋保夫，出願人：ダイセル化学工業，無機担体表面の修飾作用を有するシラン化合物、その製造法およびその使用，特許出願，昭 60-28,991 (1985), 公開，昭 61-61,187,655 [86,187,655] (1986)
- 8) 発明者：原 昭二，土橋 朗，出願人：原昭二，ミセル様ポリマ - の製造方法，特許出願，平 2-274740 (1990), 公開，平 4-149205 (1992); 発明者：原 昭二，土橋 朗，出願人：原 昭二，ミセル様ポリマ - ，特許出願，平 2-274741(1990), 公開，平 4-149206(1992)

総説、編著書、翻訳抜粋

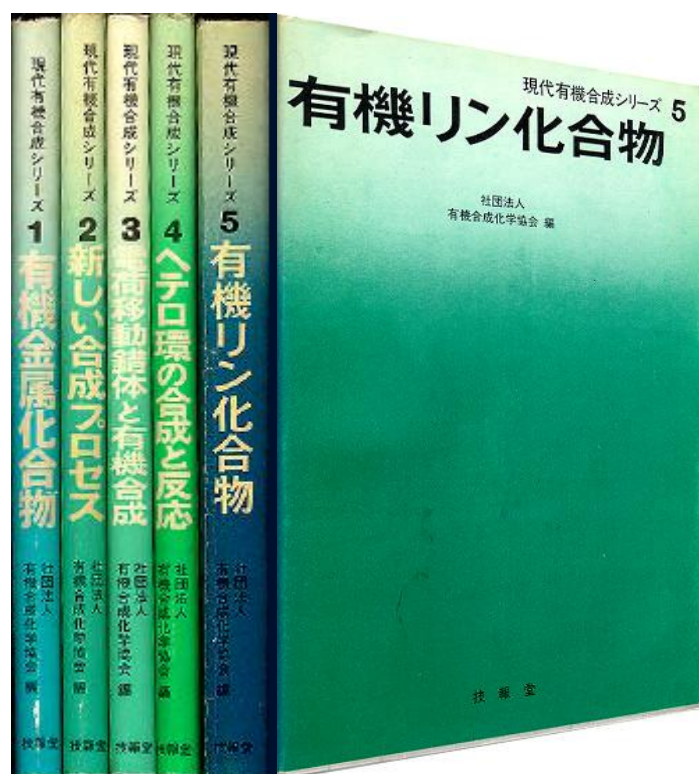
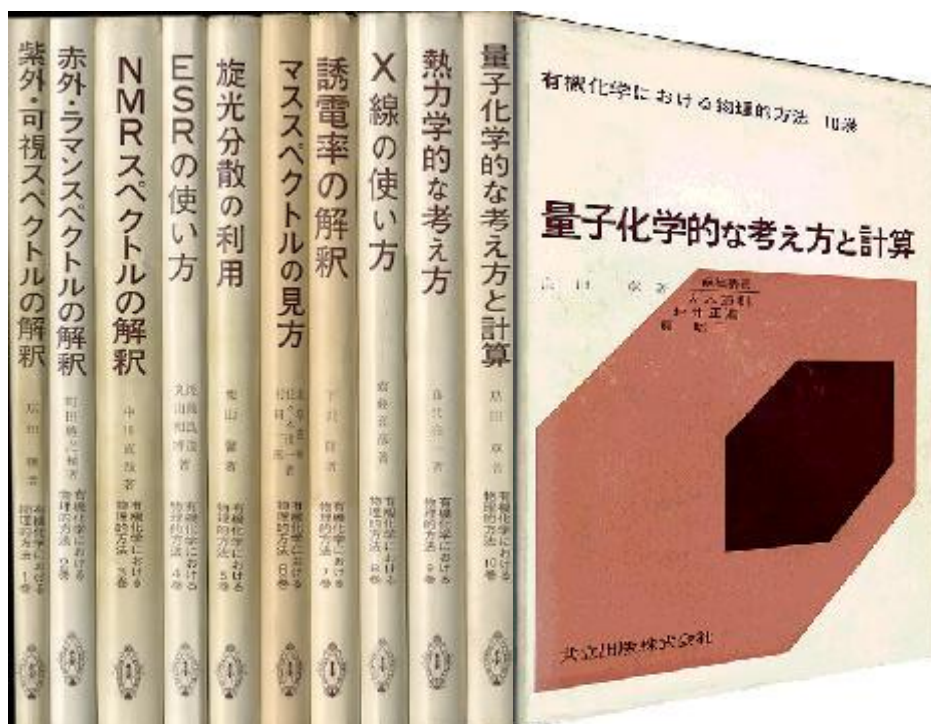
総説、解説

1. 原 昭二：薄層クロマトグラフィ - 解説、「薬局」 13, 1373 (1962)
2. 原 昭二：薄層クロマトグラフィ - の展望、「分析化学」 12, 199 (1963)
3. 原 昭二：液・固クロマトグラフィ - における溶媒強度と溶媒の選択性、「化学の領域」 31, 199 (1977)
4. 岡 希太郎、原 昭二：動物毒・サラマンダ - アルカロイドの合成研究「有機合成化学協会誌」 37, 25 (1979)
5. 土橋 朗、原 昭二：クロマトグラフィ - を用いる光学異性体の直接分割、「化学の領域増刊」 132, 171 (1981)
6. 土橋 朗、原 昭二：光学分割 - クロマトグラフィ - による直接法、「ぶんせき」 633 (1981)
7. 原 昭二：クロマトグラフィ - を用いる直接光学分割、「化学増刊」 97, 157 (1982)
8. 土橋 朗、原 昭二：直接光学分割 - 水素結合による分子会合の適用、「化学増刊」 97, 183 (1982)
9. 原 昭二、土橋保夫、土橋 朗：段理論に基づく液 - 液分配過程のシミュレーション、「化学の領域」 36, 752 (1982)
10. 江口政尚、原 昭二：ペプチド合成の設計、「化学の領域」 36, 761 (1982)
11. 原・@昭二：TLCの新しい展開、「現代化学」 48 (1983)
12. 原 昭二：有機合成のシステム化、「ファルマシア」 19, 887 (1983)
13. 内丸忠文、原 昭二：マイクロコンピュータを用いる有機合成のシステム化、「有機合成化学協会誌」 42, 701 (1984)
14. 原 昭二：高性能薄層クロマトグラフィ -、「ぶんせき」 543 (1985)
15. 原 昭二、土橋 朗、土橋保夫：自己会合により誘導される不斉識別とその展開、「有機合成化学協会誌」 44, 858 (1986)
16. 土橋 朗、原 昭二：低分子化合物を不斉源とする液体クロマトグラフィ -、「化学総説」 6,154 (1989)
17. 原 昭二、土橋 朗：D,L-アミノ酸の光学分割、「化学増刊」 117, 101 (1990)
18. 原 昭二：分子不斉を識別するメカを追う、「月刊薬事」 32, 49 (1990)
19. 原 昭二：クロマトグラフィ - の発展小史、「化学総説」 9, 1 (1990)
20. 土橋 朗、原 昭二：新しい分子認識に基づく分離、「化学総説」 9, 25 (1990)
21. 土橋 朗、原 昭二：自己会合に基づいた光学分割、「化学増刊」 132, 27 (1993)
22. 原 昭二：ねじれの相補性を使う、「化学増刊」 132, 49 (1993)
23. 土橋 朗、原 昭二：疎水的な界面相の働きを探る、「化学増刊」 132, 109 (1993)



編著書、翻訳

1. 石川正幸、原 昭二、古谷 力、中沢泰男編：薄層クロマトグラフィ - ・基礎と応用、南山堂、1963
2. 原 昭二、田中 治、滝谷昭司編：薄層クロマトグラフィ - 、Ⅰ,Ⅱ集、「化学の領域増刊」、南江堂、1964
3. 原 昭二：有機液相クロマトグラフィ - 分析、日本分析化学会編基礎分析化学講座 22, 共立出版、1965
4. 大木道則、坪井正道、原 昭二編：有機化学における物理的方法、10 巻、共立出版、1965
5. 有機合成化学協会、大田、石川、佐藤、膳、原、正木、吉田編：現代有機合成シリ - ズ、5 巻、技報堂、1969
6. ボ - ビットほか著、原 昭二訳：入門クロマトグラフィ - 、東京化学同人、1971
7. 原 昭二、辻 章夫編：最新液体クロマトグラフィ - ・基礎と応用、南山堂、1978
8. カイザ - ほか著、原 昭二訳：高性能薄層ク・鴻}トグラフィ - 、講談社、1980
9. S. Hara, J. Cazes (ed.): Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers, Diastereomers, and Configurational Isomers, *J. Liquid Chromatogr.*, Special Issue, Marcel Dekker, New York (1979)
10. W. Bertsch, S. Hara, R.E. Kaiser, A. Zlatkis (ed.): Instrumental HPTLC, Huethig, Heidelberg (1980)
11. ガイス著、原 昭二訳：液体クロマトグラフィ - の最適化、講談社、1980
12. 原 昭二、中嶋暉躬、広部雅昭編：バイオメディカルクロマトグラフィ - 、Ⅰ,Ⅱ集、「化学の領域増刊」、南江堂、1981
13. 原 昭二、森 定雄、花井俊彦編：クロマトグラフィ - 分離システム、丸善、1981
14. S. Hara, J. Cazes (ed.): Optical Resolution by Liquid Chromatography, *J. Liquid Chromatogr.*, Special Issue, Marcel Dekker, New York (1986)
15. ボ - ビットほか著、原 昭二訳：入門クロマトグラフィ - 、改定版、東京化学同人、1988
16. 原 昭二、古賀憲司、首藤紘一編：モレキュラ - ・キラリティ - 、「化学増刊 123 号」、化学同人、1993



最終講義から

平成四年三月一日

——分子の部品づくりから集合体の科学を目指して——

定年・退職にさいして「最終講義」の機会が与えられ、本日このように多くの方々にお集まり戴きましたことは、私にとって誠に幸せなことでございます。御多忙中にも拘らずお集まり下さり、これから「最終講義」を御聴講下さいます皆様の御好意に謹んで御礼申し上げます。恩師、津田恭介先生には遠路にも拘らず御臨席を賜り、恐縮至極に存じます。またただいまは学長、山川民夫先生から過分な御紹介を頂戴致しました。衷心厚く御礼申し上げます。限られた時間でございますが、この機会に、約四十年にわたるわたくしの研究の道筋と足取りのあらましを辿らせて戴きたいと存じます。

まず初期の研究を回顧したのち、東京薬科大学に奉職してから今日までの主要な研究について述べたいと思います。

これらは勿論わたくし一人の業績に帰すべきものではなく、多くの協力者の支援による成果でございます。それらに対してその都度謝辞を述べるべきですが、与えられた時間内にわたくしの辿った道程を手短かにお話し申し上げたく、省略させて戴く場合もあるかと存じます。関係各位のお許しを得たくお願い申し上げます。

一。初期の研究

当時は「東京帝国大学医学部薬学科」と申しておりましたが、その学部最終の4年次（一九四九年）、卒業実習教室として「薬化学教室」に所属、有機化学の学徒としてそのスタートをきりました。当時助手をしておられた岩井一成博士（九州大学で津田先生の助教授をつとめられたのち三共に移り、薬学会の要職を歴任されています）から懇切な実験法の手解きを受け、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー分離の実際を教えて戴きました。のちに岩井博士の学位論文となった「芳香異項環状化合物の置換反応」のお手伝いをしながら研究生活に入りました。

卒業後の一年間は、炭素、水素、窒素などの有機元素分析に携わりました。微量元素分析は落合英二先生がドイツで学んだ技術を土台として、津田恭介先生がわが国ではじめて実用化されたもので、「薬化学教室」は薬学科の中央元素分析室の管理を担当していました。そのころ他の大学、学部、企業の研究機関ではほとんど実施されておらず、数少ない貴重な施設でした。申すまでもなく、元素分析は有機化学の研究の土台をなすものですが、忍耐を要する仕事なので、これに携わる研究者を求めることがむずかしく、人手不足の状況にありました。

含窒素・含酸素ステロイドの合成研究

翌年、落合先生のおすすめに、含窒素・含酸素ステロイドの合成研究に取り掛かりました。ス

テロイド骨格にヘテロ原子を導入することによって、新たな生物活性の発現を期待するとともに、「薬化学教室」のメインの研究テーマとなっていたアコニットアルカロイドの構造研究で、その脂環状部分の構造を決めるために何等かの手掛かりを得ようという意向もあったように思われます。これらの研究を基礎として、わたくしはそののちステロイド骨格をもったサラマンダー毒成分の合成研究に取り組みました。

アコニット・アルカロイドの構造研究

当時の「薬化学教室」では、落合先生とその後継者となられた岡本敏彦先生が植物毒成分として著名なトリカブト成分の構造研究を、また一方では助教教授であった津田先生が動物起源の毒成分として重要なフグ毒の研究を活発に行なっておられました。わたくしは、那須地方でのトリカブト根の採集に参加し、その後これらの成分から得られる分解物の構造を決定するため合成研究に加わりました。

二。東京薬科大学女子部に奉職して

ミカン科アルカロイドの構造研究

以上の仕事の中で、わたくしは当時上野桜木町に所在していた東京薬科大学女子部に奉職し（一九五八年）、それまでの研究テーマであったヘテロ原子を含むステロイドの合成研究を展開することに致しました。また当時女子部長をされていた寺阪正信先生（のちに学長）の「ミカン科アルカロイド」の構造研究のお手伝いすることになり、フロキノリン骨格に結合したイソプロピル・カルビノール部分を酸化して主成分のオリキシンの構造を決定しました。

サラマンド・アルカロイドの合成、構造研究

わたくしどもの教室の主要な目標を生理活性をもった天然物の合成と定め、ステロイド骨格をもったサラマンドー毒成分を標的とする研究を開始しましたが、一九六五年、東京薬大に大学院修士課程が設置され、その学生第一号として岡 希太郎君（現東京薬大教授、臨床薬理学を担当）が当教室の研究チームに加わりましたので、この課題に全力で取り組む態勢がようやく整いました。以来岡君がこのグループの中核となって主アルカロイドの合成に成功し、さらに副成分の推定構造式の誤りを訂正して、最終的にはこの一群のアルカロイドの全構造を決定しました。

これら天然物の単離、合成研究では、混合物の分離がしばしば大きな課題となりました。分離過程ではもっぱら「クロマトグラフィー」を使用しておりましたが、その操作がきわめて煩わしく、多大の時間を要することを痛感しました。そこで「クロマトグラフィー」を迅速化し、高性能化するための基礎的研究にも取り組むことにいたしました。

薄層クロマトグラフィーの開発

当時アメリカでは吸着剤をステイックに塗布したクロマトグラフィーが試みられ、ドイツではガラス板に薄膜を塗布する技術が注目されていましたが、クロマトグラフィーの基礎理論に基づいて、一九六二年平均粒子径5ミクロンの粉体の製造法を開発し、海外からの技術、資材の輸入に依存すること無く、薄層クロマトグラフィー（TLC）を実用化し、当時としては分離操作時間当りでもっとも大きな理論段を実現しました。さらに関連技術の開発、ステロイドの同定・確認への適用を通して、それまで煩雑で正確さを欠いていた薬物の確認法および純度の検定法を革新しました。これらの研究には、助手をされていた宮木美知子（現東京都臨床医学総合研究所室長）、松本惟江、金子展子さんほか、多くの学生諸君の協力を得ました。

TLCは優れた確認同定法として各方面から注目され、一九六三年から六五年にかけて、工業技術院工業試験所、日本分析化学界の各支部、日本公定書協会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、厚生省などによる「薄層クロマトグラフィ講習会」がつつぎに開催されましたので、実技を含めてそれらの講師をつとめ、また解説書の作成に当たりました。

TLCは分離能が優れ、しかも分離操作が迅速であることに注目して、これを有機合成反応の制御に応用することを計画しました。反応物から微量の試料を採取、TLCを用いて時時刻々変化する生成物を追跡する手法です。特に小さいTLCプレートを用いる簡易法は、有機合成で有効に利用し得ると思いましたが、朝比奈菊雄先生（当時東京薬大教授、のちに新潟薬大大学長）の指導を得て、十六ミリ映画のAV教材を製作、学生実習に採り入れ、またひろく学界にも普及することに努めました。現在では合成化学の実験で日常的にあまねく使用され、無くてはならないものとなっていますが、わたくしどもの研究室がTLCの簡易法を開発して、反応の追跡に適用したパイオニアとなりました。

非プロトン溶媒を用いたTLCによって、カルボニル基をオキシムに誘導する反応を追跡し、 α,β および α,γ 異性体を定量的に分割、それらの速やかな平衡化過程を解明しました。またオキシムの転位によってアミドに誘導する位置選択的な新合成法を開発しました。前記のサラマンダー毒の合成においては、TLCを合成各段階の反応の追跡に使い、反応条件を速やかに最適化して、この毒成分の持つ特有のオキサゾリジン骨格を的確に構築することに成功しました。

薬物代謝研究法の開拓

1964年、九大薬学部の大学院博士課程を卒業したばかりの渡部 烈君（現東京薬大教授）が当教室の研究陣に加わりましたが、彼は薬物代謝を専攻としてきたので、ステロイドの生体内代謝の研究をはじめることになりました。薬物代謝過程の迅速かつ精密な解析のため、はじめてTLCをパイロ

ットとして用い、またTLCおよびガスクロマトグラフィー（GC）の保持値を系統的に計測することによって構造と相關する保持値のデータベースを作成、それを用いて尿中に排出される代謝物の構造を確認しました。その結果、酸化、還元機構を明らかにすることができ、また薬物代謝酵素の粗抽出物を用いて二重結合の酸化、エポキシドの開裂などの分子機構を解明、分離技術を基本とした薬物代謝研究法を開拓しました。

分離過程を基盤とする立体化学的研究

TLCの最適分離条件を決めるための作業は煩雑で、試行錯誤によることが少なくないので、この過程をシステム化し、機能化することはきわめて重要なことと思われます。そこで仕事としてはきわめて地味ですが、分離機構の解明、分子間相互作用の考察を通してその目標に迫ることにしました。多数の標準試料を用いて系統的に移動率を計測し、試料分子の構造との相関、特に立体化学的な構造との相関を追及しました。

三。東京薬科大学の八王子新キャンパスに移転してから

高性能液体クロマトグラフィーの技術開発

TLCの操作は不連続で、計測される保持値の再現性に欠け、分取・精製、定量法として適合しないことが指摘されてきましたので、これと相補的な形式をもつ液体カラムクロマトグラフィー（LC）に注目し、高効率化するための技術開発に取り組みました。すでに一九六六年、充填剤の粒子径を選別して分離効率を高める方法を開発しましたが、この製品（ワコ・ゲルC、和光純薬工業）は合成中間体の精製に適した吸着剤として、今日に至るまで、大学、企業の多くの研究室で利用されてきま

した。さらに均一な粉体の製造およびこれを緻密に充填する方法を探り、一九七〇年代の終わりに新しい耐圧シールの設計、スラリー充填によって高効率耐圧カラムを調製しました。このとき充填のために一万気圧という高圧を使ったのですが、このような高圧の実験はじめての経験でした。このカラムによりLCCを高効率化し、現在HPLCと呼ばれているシステムを独自に構築することができました。以下の研究は、その応用として展開したものです。

保持値と分子構造との相関

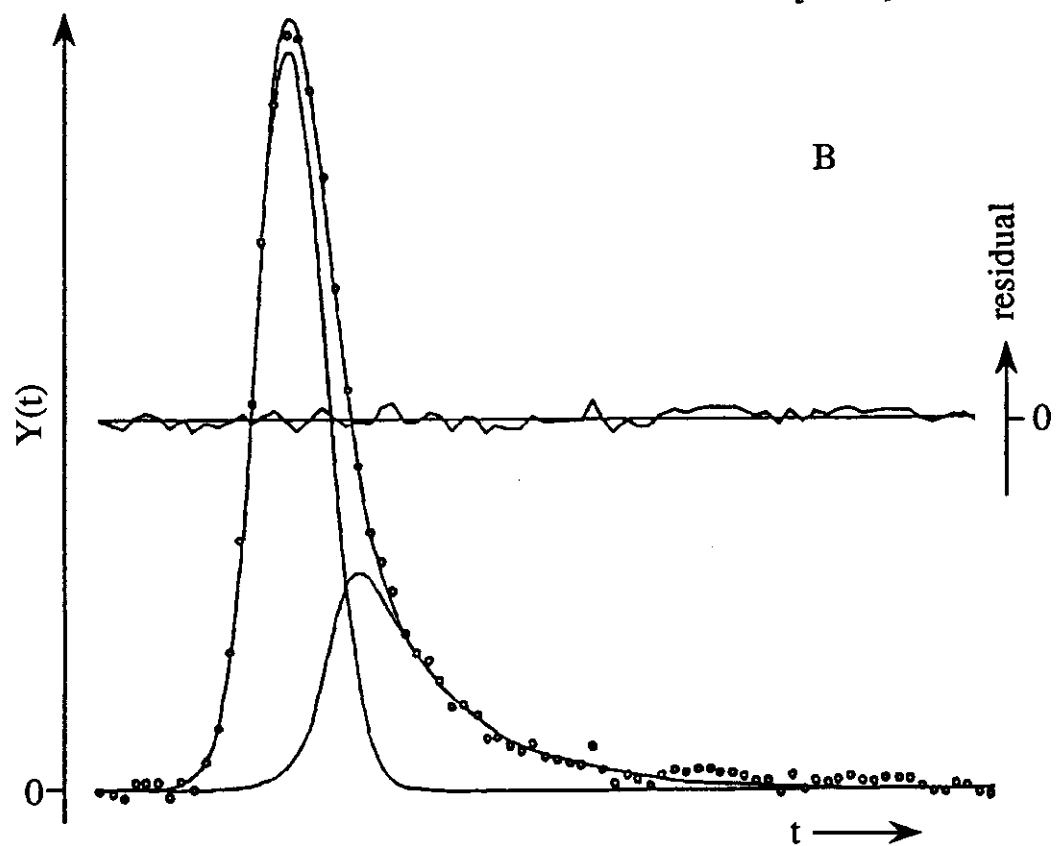
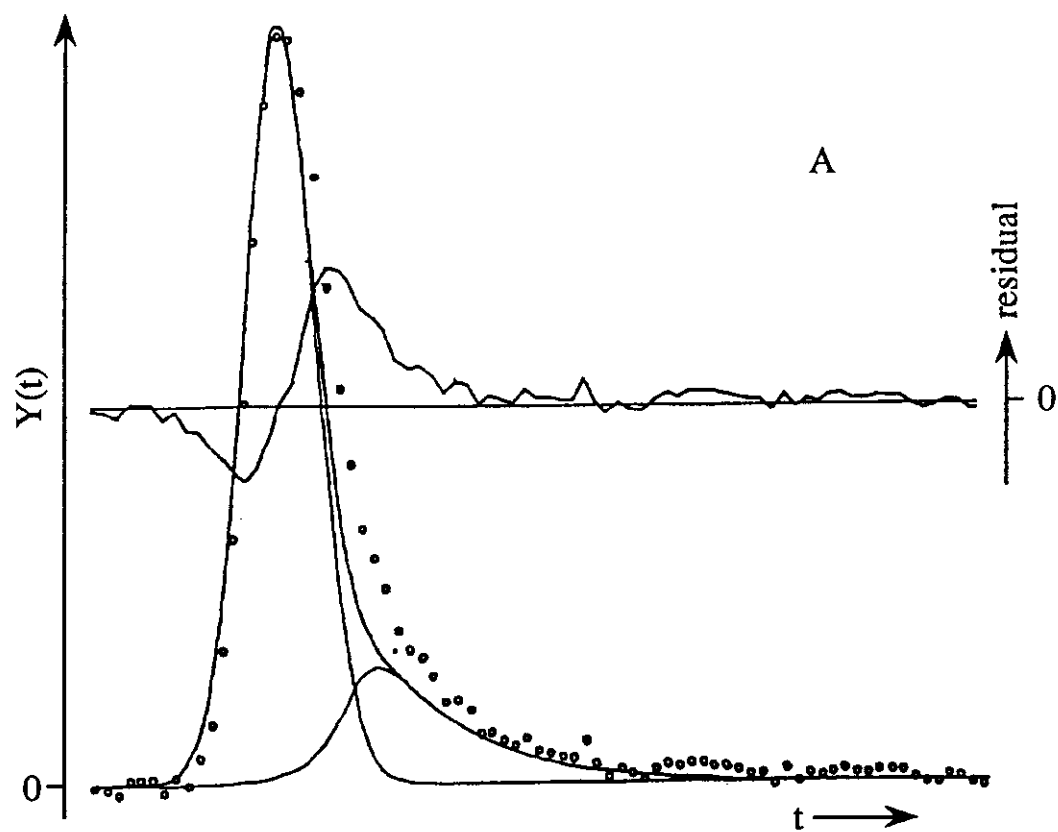
混合物の試料の分離条件を最適化する過程は煩雑なので、これをシステム化し、試料の分子構造に基づいて保持の挙動を推定することを計画しました。系統的に保持データを計測、保持値と溶離液の組成との規則的な関係を証明し、この規則性を基礎として保持の分子機構の解明に取り組みました。多くの学生諸君の協力により、試料の保持値を予測し、分離条件を最適化するシステムを開発しました。

ピーク形による動的過程の解析

コンピュータを用い、ピーク形を精密に解析して動的過程を明らかにし、クロマトグラフィー分離を理論的に追及しました。主として大熊俊一君（当時助手）の辛抱強い研究の成果です。

分離過程を含む自動化

合成は通常不連続なバッチ操作で行なわれ、特にその分離精製は手間の掛かる仕事です。そこでこのプロセスをシステム化して効率化することを計画、フロー型の自動システムを設計しました。またCoryyの論理的な合成設計の手法にならない、近年進歩の著しいマイクロコンピュータを用いた合成設



溶出曲線に理想的なゴーシャンピークを当てはめた残査（テーリング部分）の解析（遅い吸着・脱着過程を確認し、添加剤としてシリカゲル順相クロマトグラフィーでは、微量の水によってテーリングを防止できることを実証、未発表）。

計プログラム、“SYNTECH”を開発しました。このシステムは当時助手をされていた内丸忠文君（現物質工学工業研究所主任研究員）の手で構築されましたが、その後内丸君は科学技術庁に移り、彼によって科学技術庁のプロジェクト、CASINOに引き継がれ、システムの高度化が進められています。

モレキュラー・キラリティーの研究

高効率分離技術の開発の過程について述べたさい、現在HPLCと呼ばれ、ひろく普及している方法を独自に開発したと申し上げましたが、理論段で表わしますと、古典的なLCが数十ないし数百段であつたのに対して、近代的なHPLCで扱う理論段数は数千ないし数万段に達します。それまで一対の光学異性体（対掌体）のクロマトグラフィーを用いる分離分割は困難な課題でしたが、土橋朗君（当時大学院学生）はわれわれのもつ高効率カラムの調製法、充填剤の化学修飾技術によって、一九七八年光学活性なクロマトグラフィー用の固定相を調整し、キラリティーの新しい識別法を開拓しました。本研究課題は、以来ほぼ一〇年間にわたり、主として土橋朗君（現教授）らによって推進されてきました。

以上、研究の道筋を駆け足で辿ってきましたが、つぎにそれらの研究の中から、三つの話題を採り挙げ、もう少し詳しくお話したいと思います。

四。アコニット・アルカロイドの構造研究における分解物の合成

トリカブトに毒成分は植物起源のものとして代表的で、古くから医薬として取り上げられてきましたが、有毒成分の単離、構造の解明は未解決のままでした。落合先生、岡本先生のアコニット・アルカロイドの研究グループの有力なメンバーであつた坂井進一郎君（当時研究生、現在千葉大学教授）

はいくつかの新成分を単離しましたが、その構造を決定するためセレン脱水素反応を行ない、分解物として、構造未知のトリアルキルフェナントレンを得ました。アルキル基の位置を決定するため、その合成を夏目充隆博士（当時大学院学生、現在乙卯研究所長）が担当し、数年にわたって多数の誘導体を合成しました。しかし、いずれも天然由来のものに一致せず、同定することができないで難航していました。夏目博士が留学のため渡米することになりましたので、途中でその仕事をわたくしが引き継ぎ、その時点でもっとも可能性が高いと考えられたn-プロピルジメチル誘導体の合成に取り組みました。一九五八年三月、合成を完了しましたが、その誘導体は果たして天然物の分解産物と一致し、アコニット成分の橋架け構造がはじめて証明されました。当時はモルフィンを除いて橋架け構造をもったものは知られておらず、したがってこの成果は、まさに難航をきわめていたトリカブト成分の構造解明の突破口を開くものとなりました。実・ロにその後つぎつぎと毒成分の構造が解明されました（主要な成分の構造を37ページに示します）。合成が完了した当日、坂井君とわたくしが天然由来と人工合成の両試料、および混ぜた試料をそれぞれキャピラリーに填め、岡本先生の立会いのもとで混融を行ないましたが、その折りの張りつめた雰囲気はいまでも鮮明に思い出します。天然物由来の試料のフェナントレンは混融のたびに失なわれ、残されていたのはわづかにもう一回の混融試験をするに足りる結晶の一片だけだったのです。落合先生がドイツ語で書かれた薬学雑誌の速報（58ページ）には、その標題に「融点 88-89° のアルキルフェナントレンの構造」についてとあります。標的化合物の合成が完了するたびに、われわれの関心のすべては合成品の融点に向けられ、分解物との融点の一致を願望していましたので、この標題は、ようやく完遂した喜びを率直に反映しています。その後わたくしはさらにもう二つの分解物であるトリアルキルフェナントレンの合成に成功し、これら三つのフェナントレン誘導体の合成によって、橋架け位置を確定することができました。NMRなどの物理的な手法はまだ知られておらず、その当時、分解物の合成は構造決定のために決定的な役割

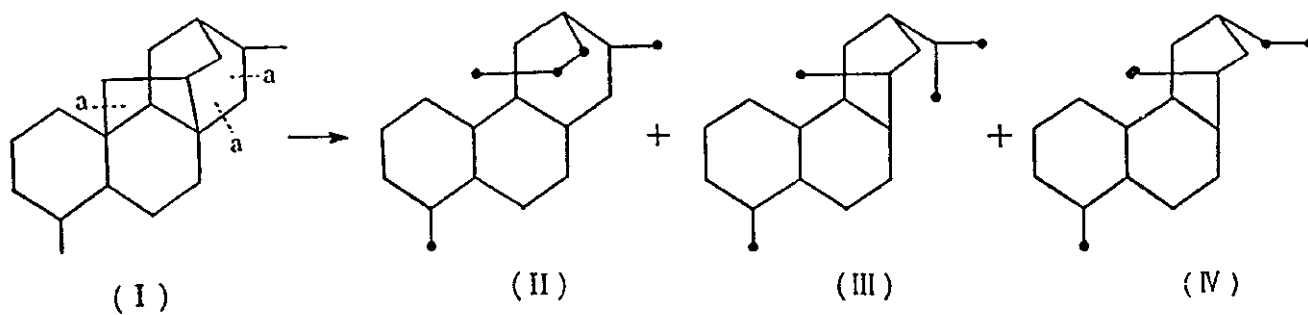


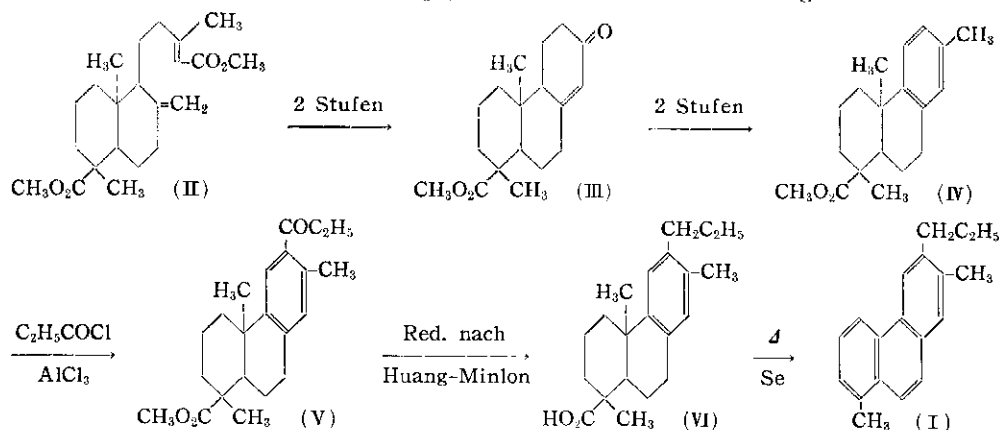
Chart 1.

from Chem. Pharm. Bull.,8,976(1960).合成された三つのトリアルキルフェナントレン II, III, IV から決められたイグナビン、ヒポグナビンの橋架け構造 I (a は解裂する結合を示す)。

**Über die Konstitution des Alkylphenanthrens vom Schmp. 89~90°, eines
Dehydrierungsprodukts des Anhydroignavinols bzw. Hypognavinols**

Bei der Selen-Dehydrierung des Anhydroignavinols¹⁾ sowie des Hypognavinols²⁾ wurde ein Alkylphenanthren, C₁₉H₂₀, vom Schmp. 89~90° (A) in geringer Menge erhalten, welches noch als das Pikrat vom Schmp. 142~144° und das Trinitrobenzolat vom Schmp. 156~158° charakterisiert wurde. Die vergleichende Untersuchung seines UV- und IR-Spektrums mit denjenigen verschiedener Alkylphenanthrene, die meistens von neu hergestellt wurden,³⁻⁵⁾ haben gezeigt, dass (A) höchstwahrscheinlich ein 1,6,7-trialkylphenanthren darstellt.⁶⁾ Zum Vergleich wurden dabei 1,7-Dimethyl-6-isopropyl- und 1,6-Dimethyl-7-isopropylphenanthren neu hergestellt.⁵⁾ Sie waren aber mit (A) nicht identisch. Die dabei angefangene und Umstände halber lange unterbrochene Synthese des 1,7-Dimethyl-6-propylphenanthrens (I) wurde nun durchgeführt und festgestellt, dass das letztere mit (A) tatsächlich identisch ist.

Die Synthese von (I) wurde ganz analog wie bei der Synthese des entsprechenden 6-Isopropylderivates⁵⁾ nach unten angegebenen Reaktionsstufen ausgeführt.



Ausgehend von Agathendisäure-dimethylester (II) und über das ungesättigte Cykloketon (III)⁷⁾ wurde der Methyltrienester (IV) nach Ruzicka, *et al.*⁸⁾ dargestellt. (IV) wurde nun durch die Friedel-Crafts'sche Reaktion mit Propionylchlorid in *sym*-Tetrachloräthan-Lösung in ein Propionylderivat (V) übergeführt. Es bildet Prismen vom Schmp. 94~95° (Ber. für C₂₂H₃₀O₃: C, 77.15; H, 8.83. Gef.: C, 77.17; H, 9.38). U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 255(4.04), 290(3.20). Dass die Propionylgruppe in (V) auf die 6-Stellung eintrat, konnte man ganz analog wie bei der Acetylierung⁵⁾ aus der vergleichenden Betrachtung seines UV-Spektrums mit demjenigen des *o*- und *o,o'*-alkylierten Acetophenons feststellen. Das UV-Spektrum von (V) ist nämlich mit demjenigen eines *o,o'*-disubstituierten Arylalkylketons nicht vereinbar. Die Stellung 8 ist also ausgeschlossen, 5 ist sterisch

- 1) E. Ochiai, T. Okamoto, T. Sugawara, S. Sakai: Dieses Bulletin, **2**, 388(1954).
- 2) S. Sakai: Yakugaku Zasshi, **76**, 1054(1956).
- 3) E. Ochiai, T. Okamoto, M. Sekijima, M. Nishikawa: Dieses Bulletin, **5**, 48(1957).
- 4) E. Ochiai, T. Okamoto, M. Natsume: *Ibid.*, **2**, 108(1957).
- 5) E. Ochiai, M. Natsume: *Ibid.*, **5**, 53(1957).
- 6) E. Ochiai, T. Okamoto, S. Sakai, M. Natsume: *Ibid.*, **5**, 113(1957).
- 7) Herrn Dr. K. Kitahonoki der Shionogi A.G. in Osaka danken wir verbindlichst, der dieses Präparat als Ausgangsmaterial zur Verfügung gestellt hat.
- 8) L. Ruzicka, E. Bernold, A. Tallichet: Helv. Chim. Acta, **24**, 223(1941).

sehr gehindert und die einzige mögliche Stellung ist nur 6.

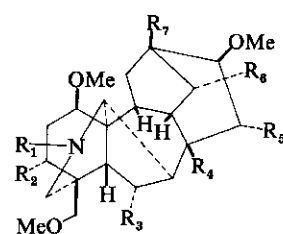
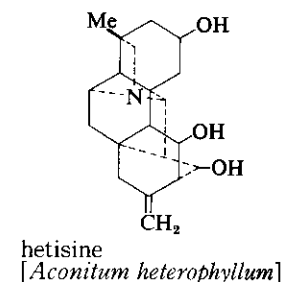
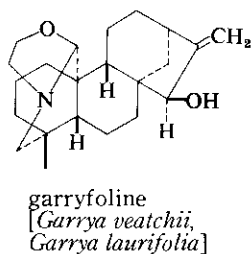
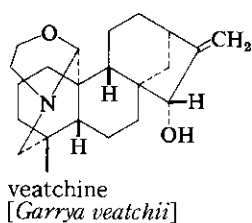
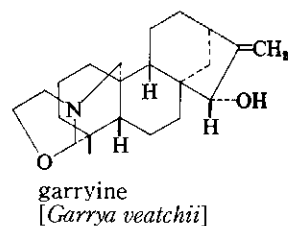
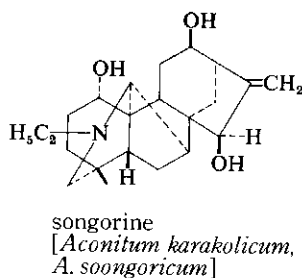
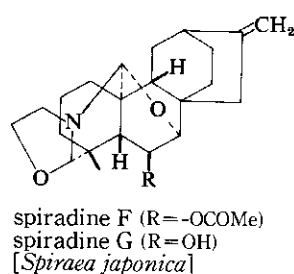
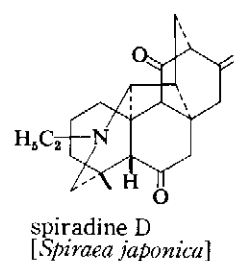
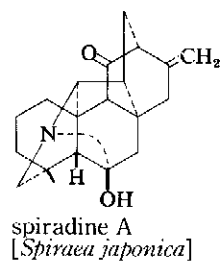
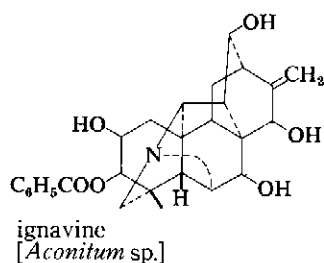
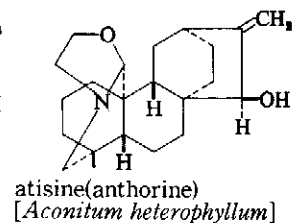
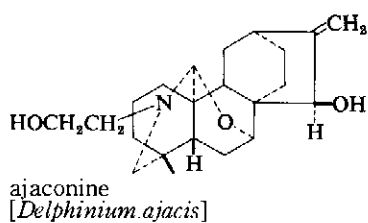
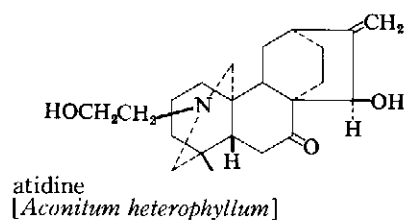
(IV) wurde dann durch die Wolff-Kichner'sche Reduktion nach Huang-Minlon in das 6-Propylderivat (VI) übergeführt. Das rohe kristallinische saurige Reduktionsprodukt, aus dessen UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 271, 280 m μ) das Verschwinden der Carbonylgruppe gesichert wurde, wurde sofort der Selen-Dehydrierung unterworfen. Das Dehydrierungsprodukt wurde dann über das Trinitrobenzolat (Nadeln, Schmp. 159~160°. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_3$: C, 65.07; H, 5.02. Gef.: C, 65.35; H, 5.30) gereinigt und man konnte 1,7-Dimethyl-6-propylphenanthren (I) in ziemlich guter Ausbeute erhalten. Das letztere bildet Blätter vom Schmp. 89~90° (U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 259(4.81), 281(4.16), 290(4.09), 302.5(4.21), 319(2.64), 334(2.70), 351(2.51); I. R.: 11.40, 12.46, 13.25 μ). Sowohl der freie Kohlenwasserstoff wie sein Trinitrobenzolat wurde durch direkten Vergleich mit dem entsprechenden Präparat von (A) identifiziert. Die IR-Spektren beider Kohlenwasserstoffe stimmten auch miteinander völlig überein.

Pharmazeutische Fakultät
Universität Tokyo
Hongo, Tokyo.

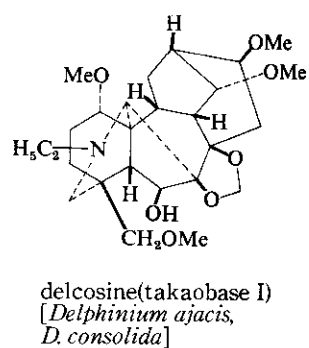
Eiji Ochiai (落合 英二)
Toshihiko Okamoto (岡本 敏彦)
Shoji Hara (原 昭二)
Shin-ichiro Sakai (坂井進一郎)
Mitsutaka Natsume (夏目 充隆)

10. Mai, 1958

7.20 ジテルペンアルカロイド



aconitine ($R_1 = -C_2H_5$, $R_2 = R_5 = R_7 = OH$,
 $R_3 = -OMe$, $R_4 = -OCOMe$, $R_6 = -OCOC_6H_5$)
[*Aconitum* sp.]
delphinine ($R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = H$, $R_3 = -OMe$,
 $R_4 = -OCOMe$, $R_6 = -OCOC_6H_5$, $R_7 = OH$)
[*Delphinium staphisagria*]
mesaconitine ($R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_7 = OH$,
 $R_3 = -OMe$, $R_4 = -OCOMe$, $R_6 = -OCOC_6H_5$)
[*Aconitum japonicum*]
talatisamine (talatizamine)
($R_1 = -C_2H_5$, $R_2 = R_3 = R_5 = R_7 = H$, $R_4 = OH$,
 $R_6 = OH$)
[*Aconitum talassicum*]



を果たしていました。

五。サラマンダー・アルカロイドの合成研究

アルプス地方に棲息するサラマンダーの分泌物に毒成分が含まれることは、古くから知られていましたが、ドイツのダルムシュタット工科大学のシェップ教授および協力者のハーベルメール博士は、一群のサラマンダー・アルカロイドを単離し、その主成分「サマングリン」の構造をX線結晶解析により提示しました。これが窒素、酸素を含むステロイドであることから、その合成研究に取り掛かりました。構造を確証するためだけではなく、この成分が特異的な部分構造として、橋架け状のオキサゾリジン環をもっていたので、合成化学的にもチャレンジングな課題と思われるからです。先程申し上げたように、新進気鋭の岡君がこれに取り組み、すでに全合成が完了していた天然ステロイドを原料として用い、A環の1位に酸素を導入したのち、2位には窒素原子を入れ、一方3位炭素をホルミル基として、一挙に閉環する巧みな合成経路を考えました。最近この一群のアルカロイドの総説

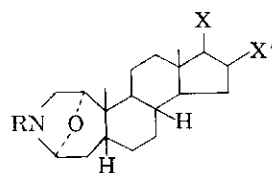
(J.W. Daly and T.F. Spande "Amphibian Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, and Biology from Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives - Volume 4 Edited by S.W. Pelletier) が書かれ、その中にわれわれの合成経路が詳しく紹介されていますので、その一部を引用させて戴きます(41, 43ページ)。2位に水酸基をもつ位置異性体を中間体として合成しましたが、その後別途の経路を開発した方々もこれを標的化合物とし、この中間体が鍵化合物となりましたので、総説の著者らによって、この化合物に Hara-Oka Alkaloid の名が与えられています。

サラマンダーアルカロイドの副成分として単離されたシクロネオサマンジオンの構造もハーベルメール博士らにより、X線結晶解析から構造が決められ、16位炭素鎖が天然のステロイドとは逆の立体配置をもつとされていました。非天然型のものはほかに知られていないことから、合成により確

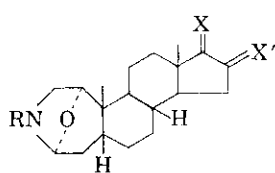
A Total Synthesis of Samandarone

Sir:

Salamander alkaloids were found in the toxic secretion of the alpine salamander by Zalesky in 1866.¹ Samandarine was isolated as a main component of these alkaloids, and its structure has been suggested by Schöpf and his colleagues to be Ia through chemical, optical, and X-ray crystallographic studies.¹⁻³ The characteristic skeleton of samandarine is common to four other alkaloids, *i.e.*, samandarone (IIa),² samandaridine,⁴ O-acetylsamandarine,⁵ and samandesone,⁶ which differ from each other only in the D-ring substituent. We wish to record the total synthesis of samandarone, which will be a general intermediate for the preparation of structurally similar alkaloids.

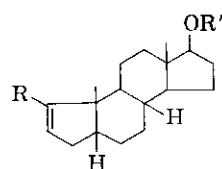


- Ia, R = X = H; X' = OH
 b, R = PhCH₂; X = OH;
 X' = H
 c, R = X' = H; X = OH

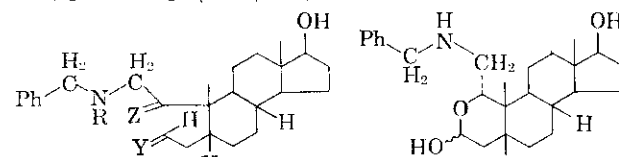
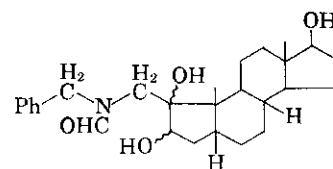


- IIa, R = H; X = H₂; X' = O
 b, R = PhCO; X = H₂; X' = O
 c, R = PhCH₂; X = O; X' = H₂
 d, R = H; X = O; X' = H₂
 e, R = CHO; X = O; X' = H₂
 f, R = CHO; X = O; X' = CHOH
 g, R = CHO; X = O;
 X' = CHO-*i*-Pr
 h, R = CHO; X = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{O} \end{smallmatrix}$;
 X' = CHO-*i*-Pr
 i, R = CHO; X = H₂; X' = CHOAc

1-Formyl-A-nor-5 β -androst-1-en-17 β -ol (IIIa) was prepared from testosterone as described in a previous paper.⁷ The benzylamino Schiff base of IIIa was re-



- IIIa, R = CHO; R' = H
 b, R = PhCH₂NHCH₂; R' = H
 c, R = PhCH₂N(CHO)CH₂; R' = CHO



- Va, R = CHO; Y = O; Z = O
 b, R = CHO; Y = $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$; Z = O
 c, R = CHO; Y = $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$; Z = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{OH} \end{smallmatrix}$
 d, R = H; Y = $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$; Z = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{OH} \end{smallmatrix}$

duced with sodium borohydride to give the unsaturated amine IIIb.⁸ After protection of the amino group as the formamide IIIc (mp 130–132°),⁹ the double bond was oxygenated with osmium tetroxide in diethyl ether-pyridine to afford the *cis*-glycol IV, which formed a crystalline acetone (mp 248–250°). The glycol IV was cleaved by lead tetraacetate to give the seco-aldehyde Va (δ 9.60 (triplet, CHO), 8.33 (singlet, N-CHO), 7.30 (5 aromatic H), 4.39 and 4.07 (unresolved multiplet N(CH₂)₂, respectively), 2.42 (unresolved

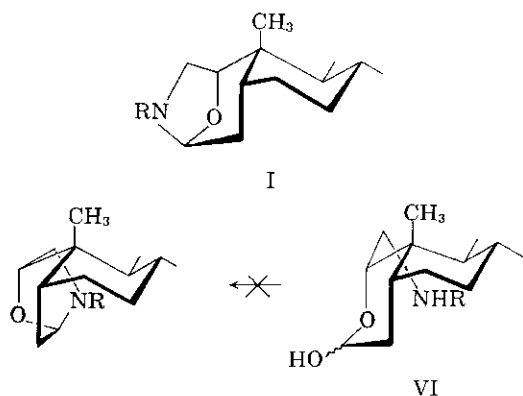
(1) The review of these alkaloids is in C. Schöpf, *Experientia*, **17**, 285 (1961), and G. Habermehl, *Naturwissenschaften*, **53**, 123 (1966).
 (2) E. Wölfel, C. Schöpf, G. Weitz, and G. Habermehl, *Chem. Ber.*, **94**, 2361 (1961).
 (3) G. Habermehl, *ibid.*, **96**, 143 (1963).
 (4) G. Habermehl, *ibid.*, **96**, 840 (1963).
 (5) G. Habermehl, *Ann.*, **679**, 164 (1964).

(6) G. Habermehl, *Chem. Ber.*, **99**, 1439 (1966).
 (7) S. Hara and K. Oka, *Tetrahedron Letters*, 1057 (1966).
 (8) Infrared spectra for all reported compounds were taken with KBr tablets and are consistent with assigned structures.
 (9) Satisfactory analytical data were obtained for crystalline compounds.

multiplet, CH_2CHO),¹⁰ in 50% over-all yield based on IIIa. The selective protection of the formyl group of Va as the ethylene acetal Vb was confirmed by the absorption band at 1721 cm^{-1} of the remaining keto group at C-1. Reduction of Vb with sodium borohydride gave the amide alcohol Vc (mp $170\text{--}172^\circ$) which showed a single spot on silica gel tlc, but the resonances of the 19 protons¹⁰ of Vc (δ 0.86 and 0.85) clearly indicated the presence of two isomers, the 1α and 1β epimeric alcohols, in equal amounts. Saponification of the formamide Vc with 6% sodium hydroxide in aqueous ethanol led to the epimeric α -amino alcohols Vd, in 68% over-all yield based on Va.

Hydrolysis of the ethylene acetal Vd with 75% acetic acid at 100° afforded material showing two spots on a silica gel tlc (R_f 0.9 and 0.5, methanol-benzene saturated with aqueous ammonia, 1:5). Purification of the crude products by passing through a silica gel column gave two compounds in 45 and 38% yields. The former (Ib) was eluted and showed a single peak by vpc¹¹ (retention time 15.3 min, column temperature 245°), but the latter (VI) was not eluted. The infrared spectrum of Ib showed the characteristic absorption bands of the oxazolidine ring at 845 and 831 cm^{-1} ^{12,13} and bands due to ether between 1200 and 1100 cm^{-1} . These facts indicate that the intramolecular bicyclization between aldehyde and α -amino alcohol had been effected simultaneously with the removal of the protecting group. On the other hand, the second compound (VI) showed no oxazolidine absorption but C-O-C bands at 1159 and 1119 cm^{-1} probably due to the intramolecular hemiacetal and was not bicyclized.

Removal of the benzyl group from Ib was achieved by catalytic hydrogenation producing quantitatively Ic (mp $191\text{--}193^\circ$; retention time 4.1 min, column temperature 235°). The proton resonances¹⁰ at δ 5.00 (unresolved multiplet, HC(N)O), 4.10 (triplet, C_4H), and 2.96 (unresolved multiplet, NCH_2), and the two intense infrared absorptions at 852 and 834 cm^{-1} , are very similar to those of the natural products.^{12,14} Furthermore, since kinetic and thermodynamic factors demand that the orientation of the oxygen atom at C-1 of actually bicyclized compound be α , it is reasonable



(10) Nmr spectra were recorded on a Japan Electron Optics Laboratories JC-60 spectrometer using deuteriochloroform as the solvent and TMS as the internal standard.

(11) Shimadzu GC-1C gas chromatograph provided with a glass column ($0.16 \times 72\text{ in.}$) was used; liquid phase, 1.5% SE-30; carrier gas, N_2 , 30 cc/min.

(12) G. Habermehl, *Chem. Ber.*, **96**, 2029 (1963).

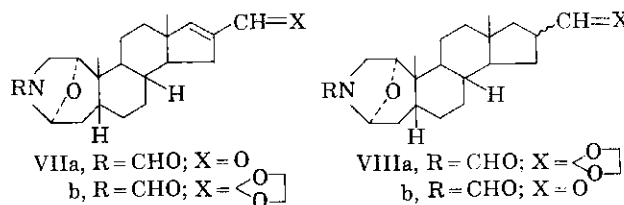
(13) R. Partch, *Tetrahedron Letters*, 1361 (1966).

(14) G. Habermehl and S. Göttlicher, *Chem. Ber.*, **98**, 1 (1965).

to presume that Ib and c have the identical pentacyclic nucleus of the natural products. On the contrary, the side chain at C-1 of the compound VI must be α oriented.

For the transformation of the oxygen function at C-17 to C-16, without affecting the oxazolidine ring system, we applied the following reactions to Ib.

Oxidation of Ib with Jones reagent gave the 17-keto compound IIc (mp $>330^\circ$), which was debenzylated to yield IId (mp $198\text{--}199^\circ$). The formamide IIe (mp $165\text{--}166^\circ$) prepared from IId was formylated at the 16 position with ethyl formate to give IIf (mp $216\text{--}218^\circ$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 268 m μ ($\log \epsilon$ 3.93); $\lambda_{\text{max}}^{0.01\text{N KOH-EtOH}}$ 307 m μ ($\log \epsilon$ 4.30)), which was treated with isopropyl alcohol and *p*-toluenesulfonic acid to give the enol ether IIg (mp $218\text{--}220^\circ$).



Reduction of IIg with sodium borohydride led to the 17-hydroxyl derivative IIh, which was treated with dilute hydrochloric acid to give an unsaturated aldehyde VIIa (mp $192\text{--}194^\circ$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240 m μ ($\log \epsilon$ 4.14)). Catalytic hydrogenation of the ethylene acetal VIIb prepared from VIIa gave the dihydro derivative VIIIa, which was hydrolyzed to VIIb (mp $200\text{--}201^\circ$; 2740 and 1727 cm^{-1} (CHO)) in 25% over-all yield based on Ib.

Enol acetylation of VIIb (20 mg) was accomplished by heating in isopropenyl acetate containing sulfuric acid to give III, which was subjected to ozonolysis and then hydrolyzed to cleave the formamide group with hydrochloric acid. The crude product was treated with benzoyl chloride and, after chromatography, 3.5 mg of the N-benzoate IIb (mp $258\text{--}259^\circ$) was obtained. This material is identical with the samandarone N-benzoate¹⁵ prepared from natural samandarone with respect to infrared, tlc, and mixture melting point test.

Finally, hydrolysis of IIb gave 1.5 mg of samandarone (IIa; mp $182\text{--}185^\circ$, natural, $185\text{--}187^\circ$), which is also identical with the natural product with respect to infrared, tlc, and vpc (retention time 11.8 min, column temperature 215°).

Thus the first total synthesis of the salamander alkaloids was complete. In view of the established conversion of samandarone to samandarine and samandaridine,⁴ the total syntheses of samandarine and samandaridine were also complete.

Acknowledgments. We are grateful to Dr. C. Schöpf and Dr. G. Habermehl for supplying an authentic sample of samandarone. We wish to thank the Ministry of Education in Japan for financial support (Grant-in-Aid for Scientific Research), Dr. A. Tahara of the Institute of Physical and Chemical Research for measurement of nmr spectra, and Kowa Co. for a generous gift of testosterone.

(15) C. Schöpf and W. Braun, *Ann.*, **514**, 69 (1934).

Shoji Hara, Kitaro Oka

Division of Organic Chemistry

Tokyo College of Pharmacy, Taito-ku, Tokyo, Japan

Received August 19, 1966

Amphibian Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, and Biology

John W. Daly and Thomas F. Spande
*Laboratory of Bioorganic Chemistry
National Institute of Arthritis, Diabetes,
and Digestive and Kidney Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20892*

CONTENTS

1. INTRODUCTION	4
2. BATRACHOTOXINS	5
2.1. Structures	5
2.2. Syntheses	14
2.3. Biological Activity	22
2.3.1. Toxicity	22
2.3.2. Pharmacological Activity	23
2.3.3. Structure and Activity	28
2.3.4. Binding of a Radioactive Batrachotoxin Analog	30
2.3.5. Summary	35
2.4. Addendum	35
3. HISTRIONICOTOXINS	36
3.1. Structures	36
3.2. Syntheses	45
3.2.1. Spiro Intermediates	47
3.2.2. Cycloaddition Reactions	60
3.2.3. An Intramolecular Ene Reaction	62
3.2.4. Acyliminium Ion Cyclization	63
3.2.5. Intramolecular Mannich Reactions	69
3.2.6. Intramolecular Michael Additions	70
3.2.7. Stereoselective <i>cis</i> -Enyne Syntheses	77
3.2.8. Histrionicotoxin	80
3.2.9. Chemical Modifications of Natural Histrionicotoxins	82

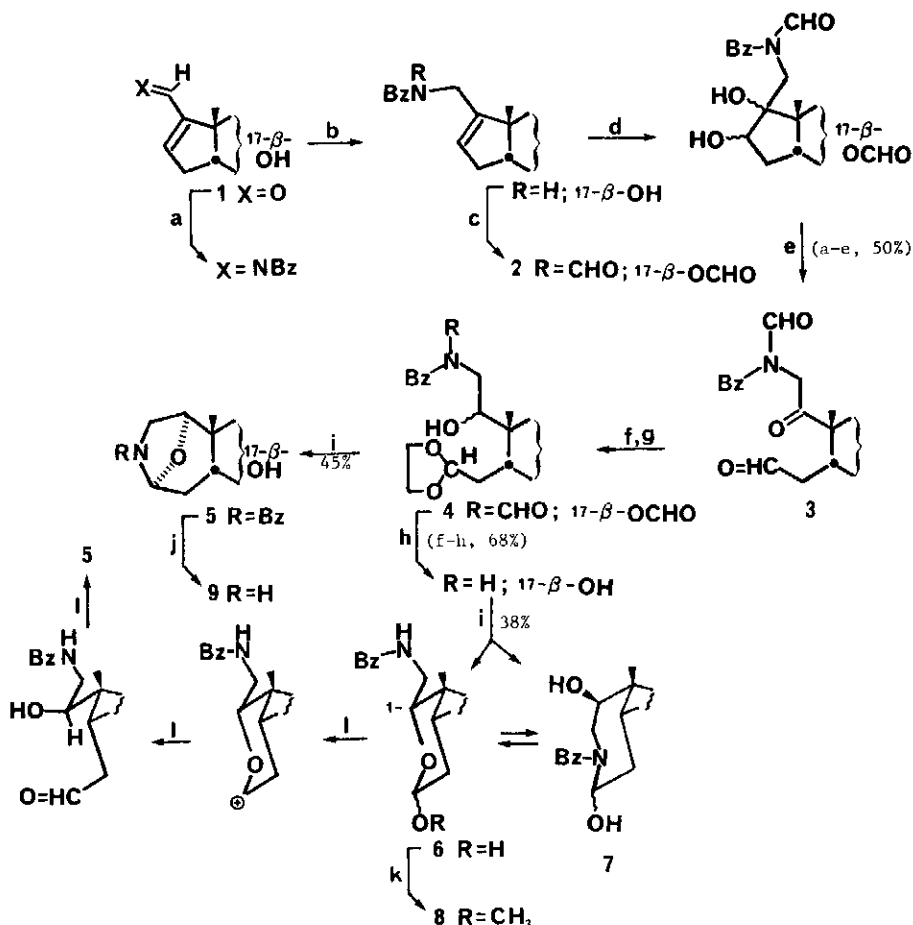
[482,499]. The spectra of the oxazolidine-containing salamander alkaloids are dominated by base peaks at m/z 85 and m/z 86 (C_4H_7NO and C_4H_8NO). Samandarine, samandarone, and *O*-acetylsamandarine have elution temperatures of 220°, 223°, and 243°, respectively, on gas chromatography under conditions (see Fig. 3) used for dendrobatid alkaloids [unpublished results].

Samandarine alkaloids occur in the two species that make up the genus *Salamandra*, namely *S. atra* and *S. salamandra* [478,496]. The Chemical Abstract citation [493] to a samandarine alkaloid as a "toxic constituent in *Cryptobranchus maximus*" is apparently incorrect [S. Hara, personal communication]. Other salamandrid genera, namely *Taricha*, *Notophthalmus*, *Triturus*, and *Cynops*, contain tetrodotoxin. Samandarines were not detected in European newts of the genus *Triturus* [500]. Alkaloids were detected from skin of the Australian myobatrachid frog, *Pseudophryne corroboree*, and it was tentatively suggested, based primarily on chromatographic properties, that such alkaloids were of the samandarine class [501]. Recently, a pumiliotoxin **267D** ($C_{16}H_{29}NO_2$) and allopumiliotoxin **323B** ($C_{19}H_{33}NO_5$) were identified in extracts from a related species, *Pseudophryne semimarmorata* [261].

8.2. Syntheses

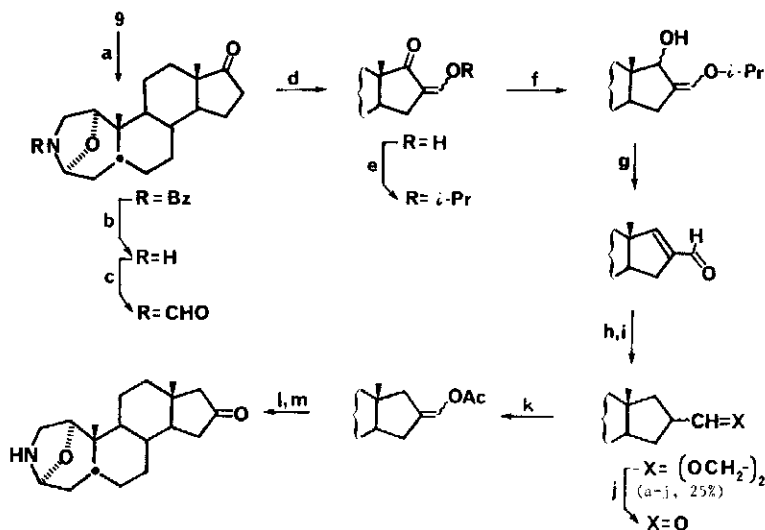
The salamander alkaloids can be classified into three main types on the basis of their A-ring structures. All feature a common 3-aza-A-homo-5 β -androstane structure, but can be segregated into: (1) those containing an additional 1 α -4 α oxido bridge (oxazolidines, or 6-aza-8-oxabicyclo[3.2.1]octanes) as represented by samandarine itself; (2) those in which a carbinolamine has been formed by intramolecular addition of the 3-aza atom to a C(19)-aldehyde or a 6-ketone as represented, respectively, by cycloneosamandione and isocycloneosamandaridine; and (3) the unmodified aza steroid, as exemplified by samanine. Syntheses are discussed in this order with an additional section devoted to miscellaneous interconversions involving the D-ring. All syntheses discussed are partial in that natural chiral starting materials are employed. In all cases where optical rotary dispersion spectra have been examined, the salamander alkaloids have been shown to have the same absolute configuration as the synthetically derived substance. Most of the synthetic operations will be seen to involve the A-ring with some attention also given to the D-ring where the chief synthetic requirement is the transposition of the usual 17-oxy steroid substituent to the C(16)-position shared by most salamander alkaloids.

8.2.1. Samandarone and the Hara-Oka Alkaloid. Samandarone, the first of the salamander alkaloids to be synthesized, was prepared in 1967 by Hara and Oka [493,502] according to Schemes 93 and 94. Commencing with 1-formyl-A-nor-5 β -androst-1-en-17 β -ol (**1**) prepared from testosterone by a



Scheme 93. The synthesis of the Hara-Oka alkaloid [494,502]. (a) BzNH₂; (b) NaBH₄; (c) formylation; (d) OsO₄/Et₂O-Py; (e) Pb(OAc)₄; (f) (CH₂OH)₂, H⁺; (g) NaBH₄; (h) NaOH/aq. EtOH; (i) 75% HOAc, 100°; (j) H₂/Pd-C; (k) MeOH, HCl; (l) 20% HCl/aq. Me₂CO.

multistep sequence, they reduced the derived benzylamine Schiff's base and formylated it to obtain 2. The A-Ring was then cleaved (*d,e*) to the keto aldehyde 3, the aldehyde group selectively ketalized, and the keto group reduced to provide 4 as a 1:1 mixture of epimers. After deformylation and ketal hydrolysis, the desired oxazolidine 5 resulted in 45% yield accompanied by a 1:1 mixture (38%) of the isomeric hemiacetal 6 and carbinolamine 7, having C(1)-stereochemistries, precluding the second cyclization step essential for oxazolidine formation. When the equilibrium mixture of 6 and 7 was treated with methanolic HCl, a single product, the acetal 8, resulted



Scheme 94. Conversion of the Hara-Oka alkaloid to samandarone [494]. (a) $\text{CrO}_3/\text{Me}_2\text{CO}$, aq. H_2SO_4 ; (b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$; (c) formylation; (d) EtOCH=O , NaOEt ; (e) $i\text{-PrOH/TsOH}$; (f) NaBH_4 ; (g) dilute HCl ; (h) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, H^+ ; (i) H_2/Pt ; (j) H^+ ; (k) MeC(OAc)=CH_2 , H^+ ; (l) O_3 ; (m) HCl (cleaves N-CHO).

[494]. Quite surprisingly, when the acetal is hydrolyzed (*l*), the oxazolidine **5** results, evidently by a Walden inversion at C(1), producing, thereby, an aminoalcohol of the proper configuration for oxazolidine formation [502]. After hydrogenolytic *N*-debenzylation (*j*), the Hara-Oka alkaloid, **9**, was obtained. Conversion of **9** to samandarone required 13 steps outlined in Scheme 94, whereby the C(17)-oxygen function is shifted to C(16). This synthesis also constitutes a formal synthesis of samandarine and samandaridine, since those alkaloids can be chemically derived from samandarone (Section 8.2.5).

Shimizu [503] in 1972, observing that Hara and Oka's synthesis relies on a laborious multistep preparation of the starting material, applied a procedure from the corynantheine synthesis of Autrey and Scullard to form the oxazolidine ring of samandarine from a more accessible starting material (Scheme 95). The 17β -hydroxy- 5β -androstan-3-one hydroxymethylene derivative **10** is converted to the 2-methylthio ketone **11** with methyl *p*-toluene thiosulfate (*a*) and acetylation, then to the oxime mixture **12**, which is subjected to Beckmann cleavage to yield the seco thioenol ether nitrile **13** as a mixture of diastereomers [503,504]. After desulfurization (*e*) and stereospecific epoxidation (*f*), the oxide is regiospecifically opened with azide to yield **15**, which on reduction with borohydride affords, in one step, the oxazolidine **9** presumably via either the amidine **16** or the imino ether **17**. During the reduction, the 17β -acetate is cleaved, yielding the Hara-Oka alkaloid **9** directly. Since this had been earlier converted to samandarone by Hara and

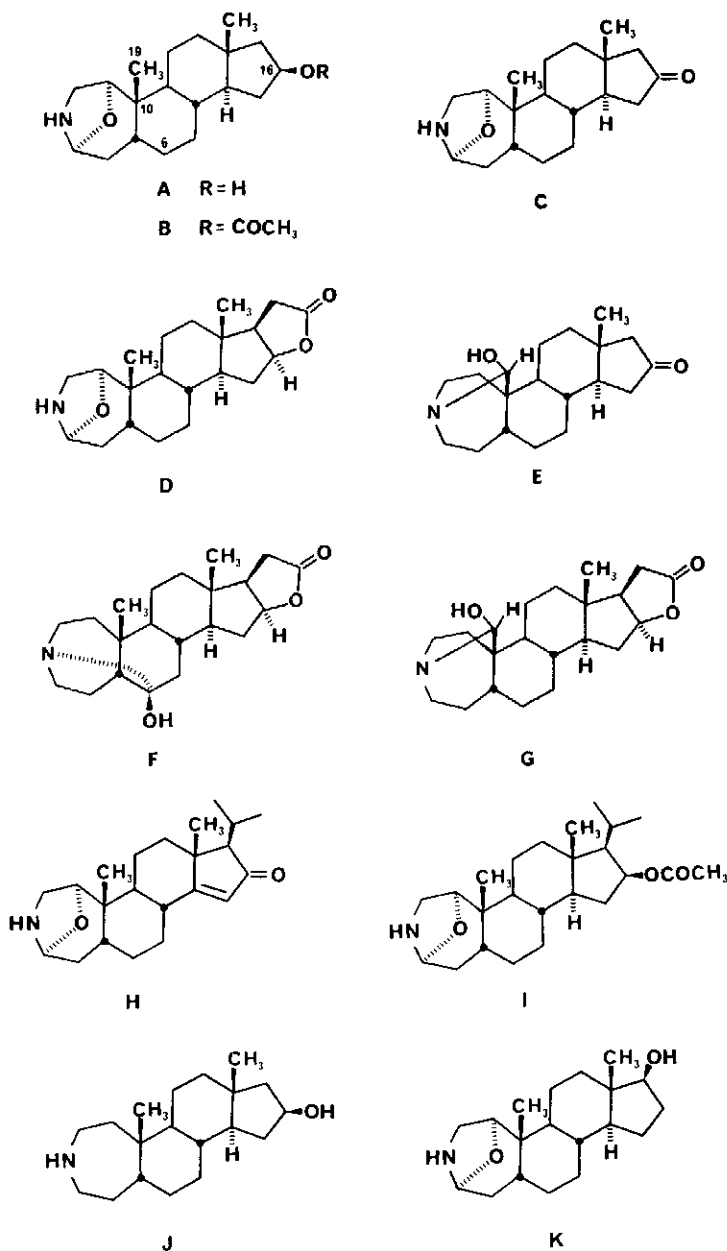


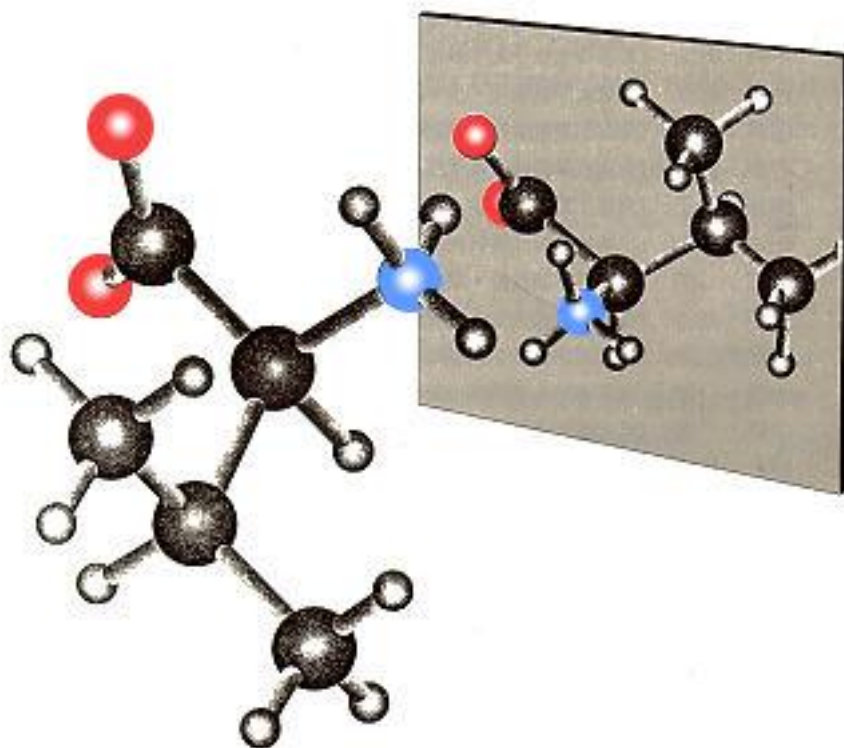
Figure 14. Structures of (A) samandarine; (B) *O*-acetylsamandarine; (C) samandarone; (D) samandaridine; (E) cycloneosamandione; (F) isocycloneosamandarine; (G) synthetic cycloneosamandaridine (not detected in nature); (H) samandenone; (I) samandinine; (J) samanine; and (K) Hara-Oka alkaloid (not detected in nature, see text).

認することを計画し、多工程を経てその合成を達成しました。しかし天然物とは一致せず、一方天然のステロイド型の配置をもつものを合成したところ、シクロネオサマンチオンと一致、X線結晶解析による立体構造は誤りであることが明らかになりました。別に微量成分であるサマニンをも合成しましたので、この一群のアルカロイドの全合成と構造の確証はすべてわれわれの手で行われたことになります（全アルカロイドの確定した構造式をホームページに示します）。主アルカロイドのサマンドリンの合成は著名なメルク・インデックスに記載され、われわれが合成した記録が残されていることを、大変誇らしく思っております。

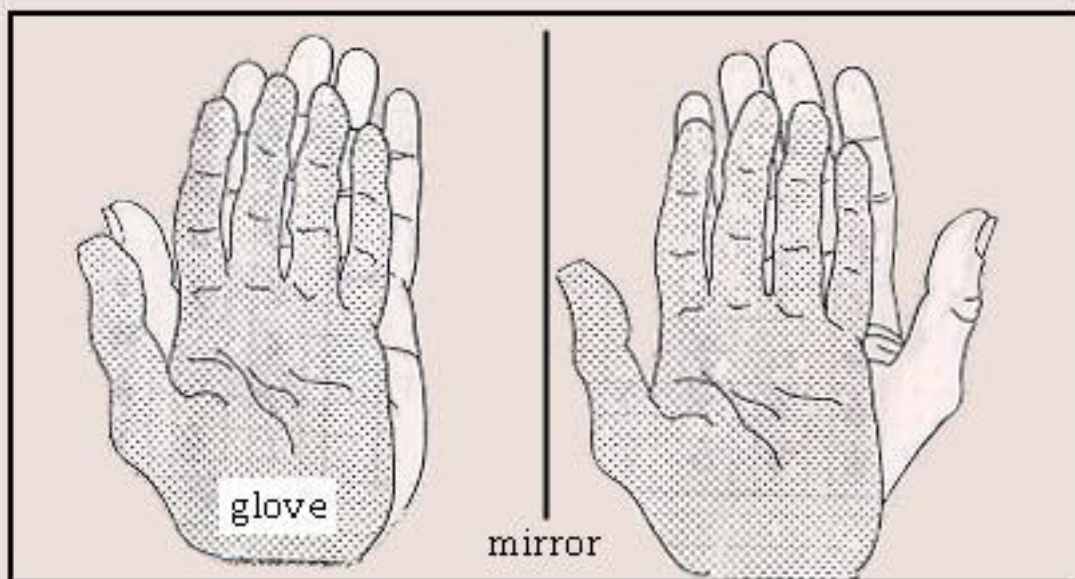
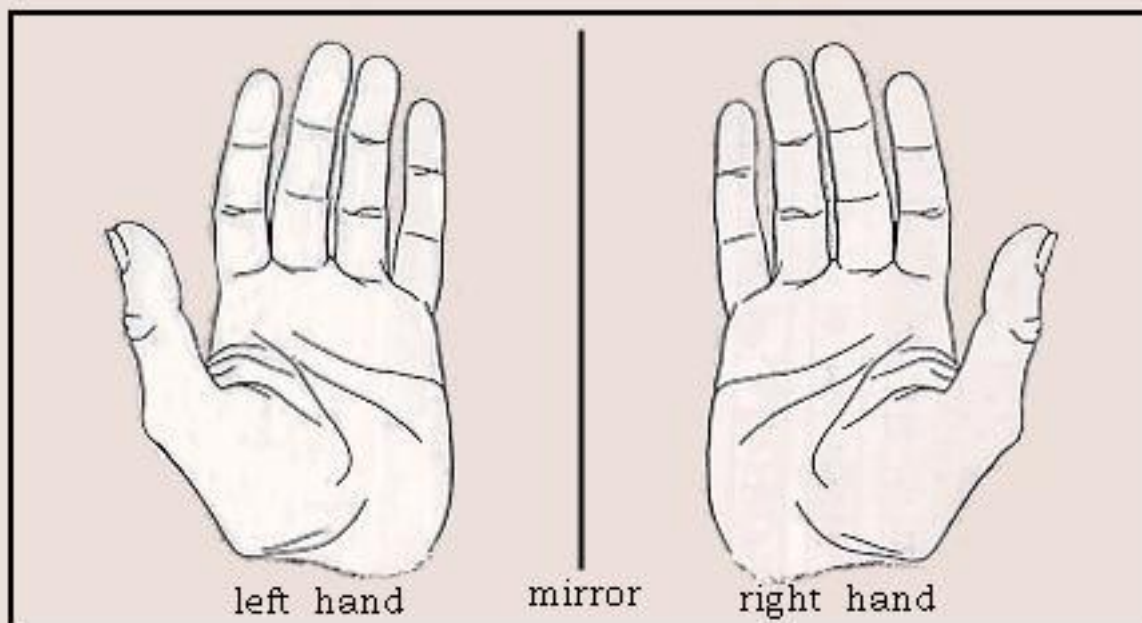
六・一 クロマトグラフィーを用いる光学分割法とは・・・

掌（てのひら）の関係、すなわち “キラリティ” をもつ一対の分子が知られ、これらを対掌体（エナンチオマー）と呼んでいます。鏡像体ということもあり、それぞれの溶液が “光学活性” で、左右逆向きの旋光度を与えます。医薬品をはじめ、農薬、食品、香料などを取扱う諸分野で、“キラル” な化合物への関心が最近急速に高まってきました。よく知られているように、グルタミン酸のL体には旨味がありますが、D体には旨味はなく、酸味をもつのみです。そのため純粋なL体のみが供給されています。ところが医薬品では、天然起源のものを除き、合成品の多くがラセミ体（対掌体・・・の混合物）として供給されてきました。近年これを “光学分割” することが可能になり、それぞれの対掌体は互いに異なる薬理作用をもつことが実際に確認され、ラセミ体として販売されている合成医薬品の再検討、立体異性薬物の規制をどうするかが重要な課題となってきました。

対掌体を識別し、分割するにはどうするか。その原理について考えてみましょう。例えば、右手袋をもって両方の掌に合わせるとき、すっぽりはまるものは “右” の分子で、はまりにくいものは “左” の分子ということになります。手袋はキラルで、これをセレクターといい、捉えられる一対の掌に



L—バリンを鏡に写すと。



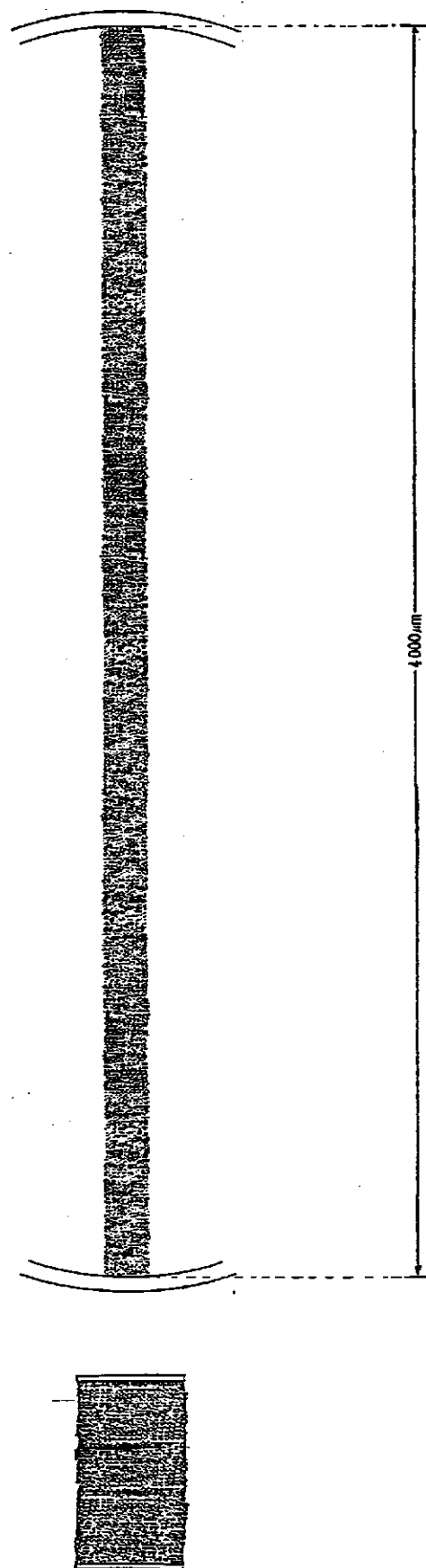
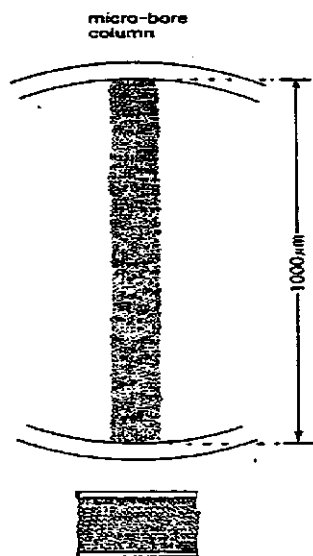
セクターの左手袋がセクタンドの掌を識別する。

当たる試料はセレクトアンドで、そのとき形成される動的な会合体は“ジアステレオマー”（立体異性体）となります。ジアステレオマーの会合体は、特別の場合を除き、熱力学的な安定性が異なります。しかしその差異は一般にきわめて小さいものと考えられます。われわれは、一九七九年水素結合を分子間力とする対掌体選択的な会合モデルを設計し、低分子のセレクトターをLCCの充填剤に化学結合し、結合型固定相を調製、セレクトアンドを系統的に分割する新しい方法を開拓しました。

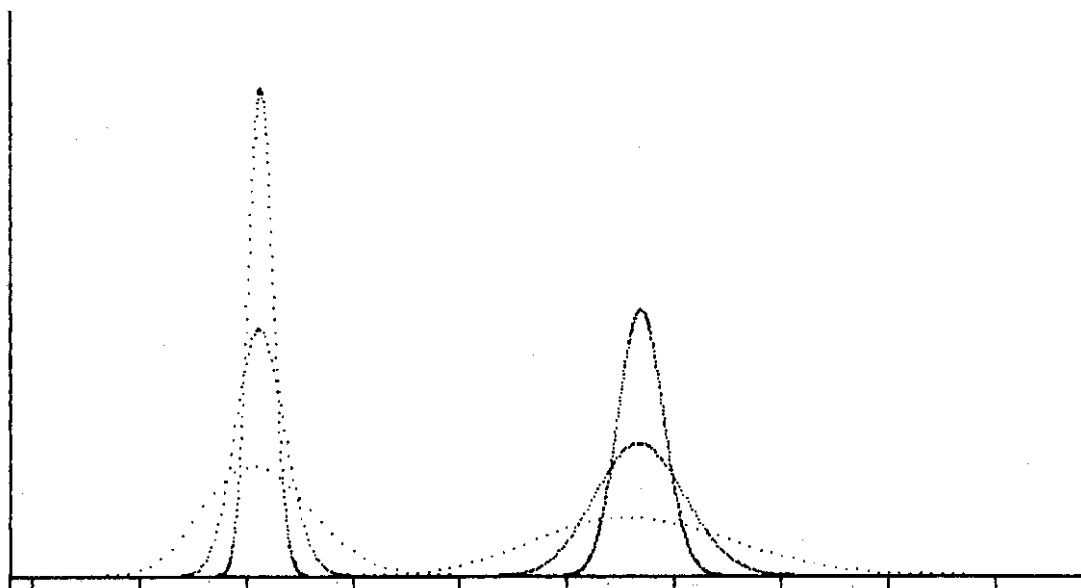
さて「LCC」は、筒に固体の粒子を詰め（これをカラムといいます）、液体のキャリアを流し、その中に溶解した混合物を分離する方法ですが、もし固体表面をセレクトターによって修飾し、キラルにしておくか、あるいはキャリアの中にセレクトターを溶かしておくと、キャリア中のセレクトアンドは、カラムを通過するさいに、動的な“ジアステレオマー”会合体を形成して分割されるのです。このような原理を用いた研究はかなり以前から行われていたのですが、ある種類の金属錯体を除いては不成功におわっていたのです。

ではその突破口はどのようにして開かれたのでしょうか。当時の状況を振り返ってみたいと思います。さきにも触れたように、古典的なLCCの分離は重力流下法で行われていましたので、充填剤の粒子径が大きく、粒度分布も大で、そのため充填カラムの分離効率は、現在日常的に使われている高効率カラム（理論段として10cm当り約一万段）と較べると著しく低く、10cm当り数十段に過ぎなかったのです。われわれの研究室では、長年にわたるLCCを高効率化する研究によって、独自の技術で約10ミクロンの粒子径をもったシリカゲルをつくりました。これらにキラルな分子を結合することにより、高圧下で、スラリー充填法を用いてキラルな高効率カラムをつくったのです。今日ではひろく知られているHPLCの核心をなす高効率カラムにキラルなセレクトターを取り入れたものですが、このカラムを用いる新しいキラリティーの計測法が実用化されることになりました。

一九八〇年以降、水素結合を主たる分子間力とするキラルカラムが各国でつぎつぎに開発され、従



1mm の断面に粒径 $10\mu\text{m}$ の充填材を詰めたものを示す。日常的に使用されるカラムは内径 4mm である。(名古屋工大・津田孝雄博士の原画から)。



二つの溶質の二相分布のシミュレーション（カラムからの溶出曲線は仕切りが小さいほどシャープなピークとなり、分離能が高められる）。

Column packing procedure

Columns were packed using a high-pressure slurry packing apparatus equipped with a constant-pressure pump (Model DSTV-122G, Haskel Eng. and Supply Co., Burbank, Calif., U.S.A.) shown schematically Fig. 1. This pump can deliver a maximum pressure of 20,000 p.s.i. The slurry reservoir was constructed of stainless-steel tubing and was 50 cm in length with I.D. 10 mm (Chemco Co., Osaka, Japan). To 2.1 g of grafted silica dried over phosphorus pentoxide was added a solution that contained 5 ml of tetrachloromethane, 10 ml of chloroform and 10 ml of dioxan and which had been degassed in an ultrasonic bath for 3 min. Slurry Solvent B conc (Macherey, Nagel & Co., Düren G.F.R.) was added for stabilization and the slurry was further homogenized in an ultrasonic bath for 3 min. A solution consisting of chloroform and methanol (1:1, 200 ml) was used to pressurize the slurry. This solution was introduced to the bottom of the slurry reservoir. The slurry was transferred to a reservoir. The chromatographic column (precision-bore stainless-steel tubing of length 20 cm and I.D. 4 mm) was attached to the slurry reservoir. The slurry packing apparatus was initially pressurized to 6000 p.s.i. with the valve closed. The valve was opened, and the slurry was forced from the reservoir into the column. After half of the slurry solvent had been eluted, the pressure was increased to 8000 p.s.i. Just before the solvent reservoir became empty, *n*-hexane was added and 200 ml of *n*-hexane were passed through the column at 8000 p.s.i. in order to remove the slurry solvent from the packed column. Then the pump was shut off and column pressure relieved.

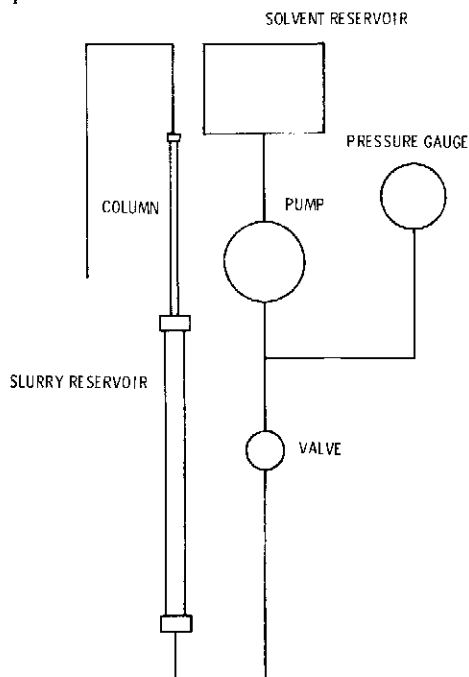


Fig. 1. High-pressure slurry packing apparatus.

微粒子の充填剤をスラリーとしてカラム管に均一に、そして緻密に
 填める（高効率カラムをつくるための核心技術）。

来の旋光度に変わる光学純度の精密計測法として確立されました。

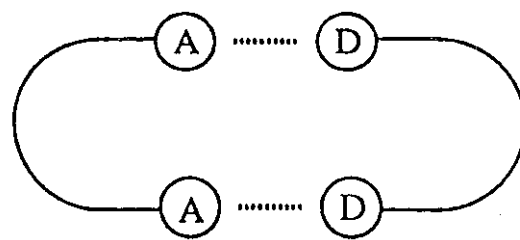
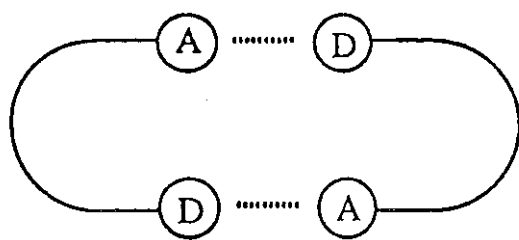
六・二 水素結合を分子間力とするキラル識別系の設計

一対のセレクタンドの識別には、セレクターによるジアステレオマ・相互作用が基本となりますが、土橋 朗君は、まず高压スラリー充填に取り組んで高効率カラムをつくる技術を確立したのち、水素結合により二点が接触するモデルを設計して、セレクターを結合したキラルな高効率カラムを調製しました。このモデルの会合分子は水素結合のドナーまたはアクセプターとなる二つの官能基をもち、同一の分子が双方の官能基をもつものは互いに逆に配向しますが、それぞれの分子が二つのドナーかアクセプターのみをもつて配向するもう一つの形式も考えられます。

この会合モデルにしたがい、セレクターとしてN・アシル・ α ・アミノ酸エステルまたはアミドをLCCの固定相または移動相に組み込み、対掌体の試料を注入しました。その結果上記のモデルのセレクタンドに相当するラセミ体は二つのピークとして検出され、直接光学分割されることを確認しました。それまでクロマトグラフィーを用いる分割では、誘導体化試薬によってジアステレオマーに交換することが必須であったのです（間接法）。われわれが使用したもう一つのセレクターは酒石酸のエステルまたはアミドです。酒石酸には分子内に対称軸があり、上下を逆向きにしてもその会合のサイトは全く同じ位置に配置される（ C_2 軸対称）ので、セレクタンドを捉え、動的な会合体を形成するために有利な構造をもっています。

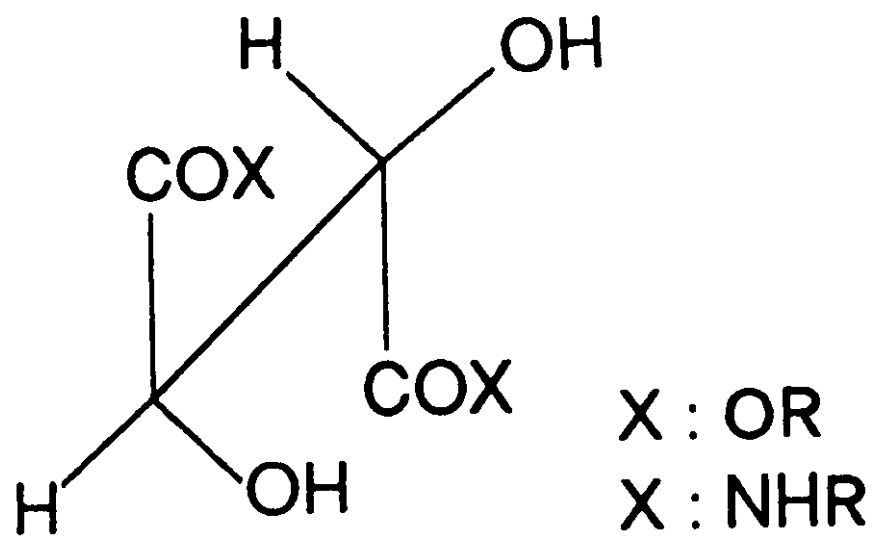
このように、「水素結合」を主たる分子間力として、LCCによる直接光学分割に成功したのですが、われわれ自身もこの結果を大きな驚きをもって受け止めました。といいますのは、非キラルな溶媒分子の非キラルな相互作用が大きく、対掌体選択的な水素結合を妨げるので、液体をメディアとするLCCによる識別は困難であり、実用化は無理であるという考え方がそれまで支配的であったから

Bidentate Hydrogen Bond Association Models



A: Acceptor D: donor

二本の水素結合を用いる会合モデル
(Aはアクセプター、Dはドナー)。

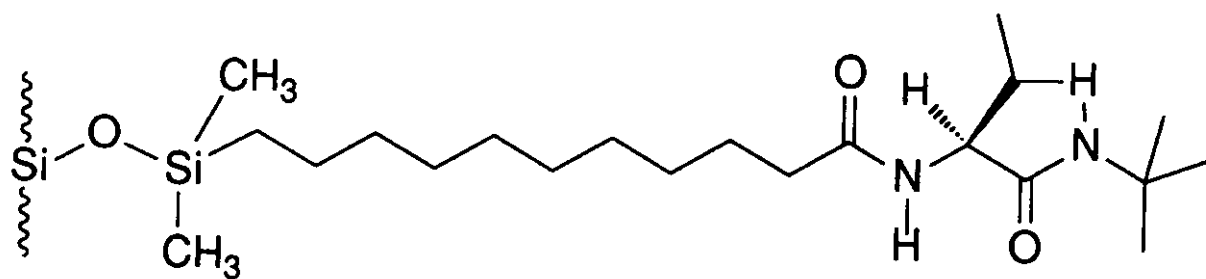


C_2 軸対称。酒石酸ジアルキルエステルとジアルキルアミド。

です。そのころはもっぱら π - π 相互作用が注目され、水素結合を用いる場合でも、それとの複合が必須とされていました。また対掌体を識別するために、三点の接触が不可欠とされていたのです。

セレクターを結合した固定相 (Chiral Stationary Phase, CSP) は実用性が高く、ラセミ体を分割して多量の試料を分取する場合にも使えます。分取には大きな選択性をもつものが有利です。そこで CSP の選択性を増大させることを試みました。セレクタンドは、充填剤の表面に結合されたセレクターと会合して対掌体選択的に保持されますが、一方セレクターおよびセレクタンドは、シリカゲル表面に残存するシラノール基とは対掌体非選択的な相互作用を生じ、その選択性 (α) を大きくするためには、非選択的な相互作用をできるだけ小さくすることが必要になります。そこでセレクターとの結合に長いアルキル鎖のスピーサーを用い、残存するシラノール基をトリメチルシリル化によりブロックしました。その結果、アミノ酸ジアミドおよび酒石酸ジアミドで修飾した CSP は、二点のサイトをもつ多種類のセレクタンド、例えば α -および β -オキシカルボニル化合物、 β -アミノアルコール、 γ -ジオール類、 α -アミノ酸、アミン、カルピノールの誘導体のほか、サリドマイドなどの多くの鎮痛剤を含むグルタリミド誘導体、バルビツール酸誘導体など広い範囲のセレクタンドに対して分割能を示しました。

一方高圧下で温度を上昇させると、液体より粘度が小さく、また気体より密度が大きな「超臨界流体 Supercritical Fluid」となります。とくに二酸化炭素は有機溶媒とは異なつて・無害であり、臨界温度が摂氏三十一度、臨界圧力が七三気圧で、超臨界流体の取扱いが容易であることから、これをキャリアとして使用するクロマトグラフィー (超臨界流体クロマトグラフィー、SFC) が実用化されており、LCC より高速で、分取にも有利な方法として注目されています。そこでアミノ酸アミド、酒石酸アミドを結合した CSP を用いる SFC を試み、SFC による光学分割にはじめて成功しました。分割時間は数十秒ないし数分に過ぎず、いちじるしく高速です。またガスクロマトグラフィー (GC) の



選択性を増大させた固定相 1。

キラル固定相として、酒石酸アミドを含むシリコンポリマーを合成しました。セレクターとの結合に長鎖のアルキル基を用いることによって大きな選択性を得ることができ、分割のスコープをいちじるしく拡大して、GCによつて最小のジオールであるプロパンジオールを分割しました。

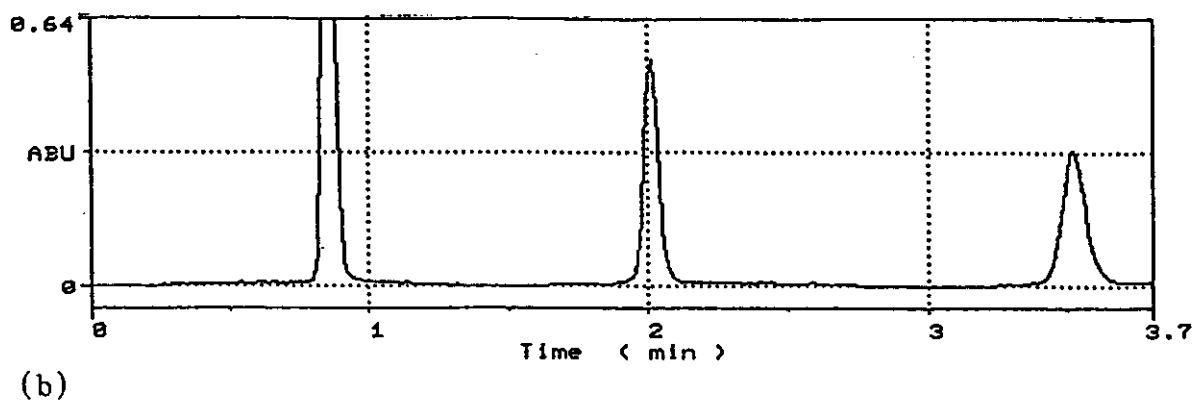
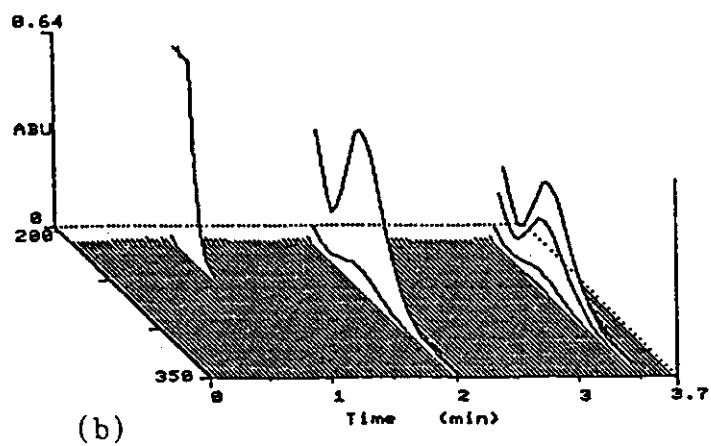
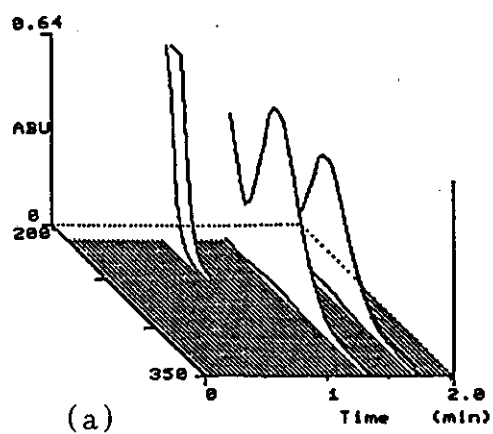
六・三 キラル識別のメカニズムを探索

以上述べた二種類のシステムの分割機構の解明にアプローチするため、つぎのような研究を行ないました。

クロマトグラフィーによつて光学分割する原理の解明には、固定相の固体表面の現象を解析することからはじめなければならないのですが、現状では、これを直接解析する手段はほとんど無いといつてよいのです。そこで溶媒中でセレクターとセレクタンドとの会合を追及することに致しました。とはいつても、溶液中における異分子間の相互作用の研究についても、規格化され、また確立された方法があるわけではないのです。混合物の溶液には、それぞれの分子同志の会合（“自己会合”と呼ばれる）も含まれ、多種多様な寡量体、多量体が形成されます。さらに溶媒分子との相互作用は無視できません。単一の試料を溶かした稀薄溶液についてスペクトルを測・関^々、分子構造を決定する、すでに日常化された解析法のようなわけにはいきかないのです。したがつて混合物溶液の動的な会合構造を解明しようとする研究はきわめて少ないのです。

対掌体の非等量混合物とその自己会合について考える

一対の対掌体が混在するとき、それらの分子の間には同一対掌体間の“ホモキラル”な会合体と、異なる対掌体間の“ヘテロキラル”な会合体を生じます。溶液中の分子間相互作用は、固体の中に閉じ込められたときと較べると小さく、また生成する会合体は速やかな交換過程におかれるため、会合



L-バリン誘導体を結合したカラムにより DL-ロイシン誘導体を二酸化炭素の
“ 超臨界流体 ” を用いて分割する。

New Chiral Polysiloxane Derived from (*R,R*)-Tartramide for Enantiomer Resolution by Capillary Gas Chromatography

Yasuo Dobashi,² Kouji Nakamura,^{*1} Takafumi Saeki,¹ Masaaki Matsuo,¹ Shoji Hara,² and Akira Dobashi²

Analytical Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 16-89, Kashima 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan, and Tokyo College of Pharmacy 1432-1, Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-03, Japan

Received June 20, 1990

The synthesis was conducted of a polysiloxane in which the (*R,R*)-tartramide derivative as a chiral selector was attached to the polysiloxane backbone via 11 methylene units. Capillary gas chromatography using this polysiloxane as a chiral stationary phase was found to be capable of recognizing the molecular chirality of broad categories of volatile enantiomers containing 1,2-diols, 1-methoxy-2-alkanols, dialkyl tartrates, methyloximes of 2-hydroxy ketones, *N,N'*-bis(perfluoroacyl)-1,2- and -1,3-diamines, *N*-alkylamides of 2- and 3-halo carboxylic acids, and *N*-alkylamides of 2- and 3-hydroxy carboxylic acids. The mode of complexation responsible for the observed enantioselection was ascribed to dual hydrogen bonding between the (*R,R*)-tartramide moiety of the polysiloxane and solute enantiomers to be resolved. Dual hydrogen bonding between (*R,R*)-tartramide and some enantiomers is discussed on the basis of the differences in ¹H NMR chemical shifts observed for the enantiomeric pair in a CDCl₃ solution containing (*R,R*)-*N,N'*-diisopropyltartramide.

Introduction

As a part of our program for the design and synthesis of chiral selectors capable of forming transient diastereomers differing in stability with target enantiomers, examination was made of (*R,R*)-*N,N'*-dialkyltartramides as such selectors that function mainly through dual hydrogen bonding.³ The following combinations of complementary bonding sites lead to the formation of dual hydrogen bonds, where A and D denote an acceptor and a donor in



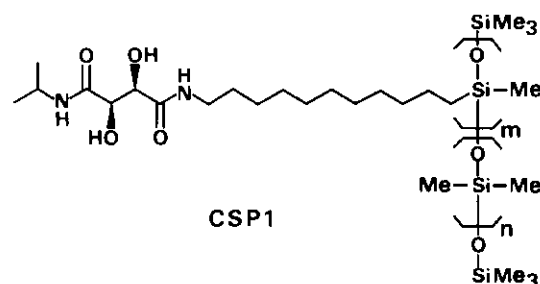
hydrogen bonding. Three types of dual hydrogen bond sites (acceptor-acceptor, donor-donor, and acceptor-donor) are possible for many categories of enantiomers, although the steric environment surrounding a set of bonding sites is a variable.

In our previous study, the chiral recognition of various types of enantiomers possessing at least two sites for hydrogen bonding was found to be possible by liquid chromatography using a chiral stationary phase (CSP) derived from the (*R,R*)-*N,N'*-dialkyltartramide^{3b,4} Such enantiomers contained *O*-phenylcarbamoyl 2-hydroxy carbonyl derivatives (esters and ketones), 3-hydroxy carbonyl derivatives (esters, ketones, and *N*-alkylamides), *N*-phenylcarbamoyl derivatives of primary amines, amino esters, and 2-amino alcohols, glutarimides, barbiturates, 2-hydroxy ketoximes, 1,1'-bi-2-naphthol, [(2-hydroxyphenyl)phenyl]carbinol, (2-pyridylphenyl)carbinol, and 1,2-diols.

Chiral recognition on a CSP is based on stability differences in transient diastereomers between the chiral selector of the CSP and solute enantiomers via intermolecular force. It thus follows that the (*R,R*)-*N,N'*-dialkyltartramide forms energetically different diastereomers

with these categories of enantiomers most likely through dual hydrogen bonding. It is important to note that the tartramide derivative provides dual hydrogen bond sites complementary to those of the versatile enantiomers listed previously. One factor responsible for this flexibility of the tartramide molecule for dual hydrogen bond formation may possibly be conformational change involving the formation and/or scission of intramolecular hydrogen bond(s) at the time of complexation. Such conformational reorganization is regarded as "induced fit" in a small molecular system.

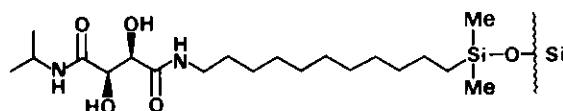
Efforts are presently being made to verify this hypothesis through determination of the structure of the complex giving rise to observed enantioselection and also develop new systems for chiral recognition incorporating the (*R,R*)-*N,N'*-dialkyltartramide as a chiral selector. For the latter purpose, examination was made of the enantioselectivity of (*R,R*)-*N,N'*-dialkyltartramide in a gas chromatographic system using a capillary column. Capillary gas chromatography using a CSP is highly effective and sensitive for determining enantiomer excess. Recently, we designed and synthesized CSP 1 in which the (*R,R*)-tartramide moiety was attached to polysiloxane as the matrix through a long alkyl chain comprised of 11 methylene units. Enantiomer resolution of underivatized 1,2-diols by capillary gas chromatography using CSP 1 was shown to be an outstanding application of this phase.⁵ In this paper, the synthetic details of CSP 1 and extended applications to gas chromatographic resolution of enantiomers are presented.



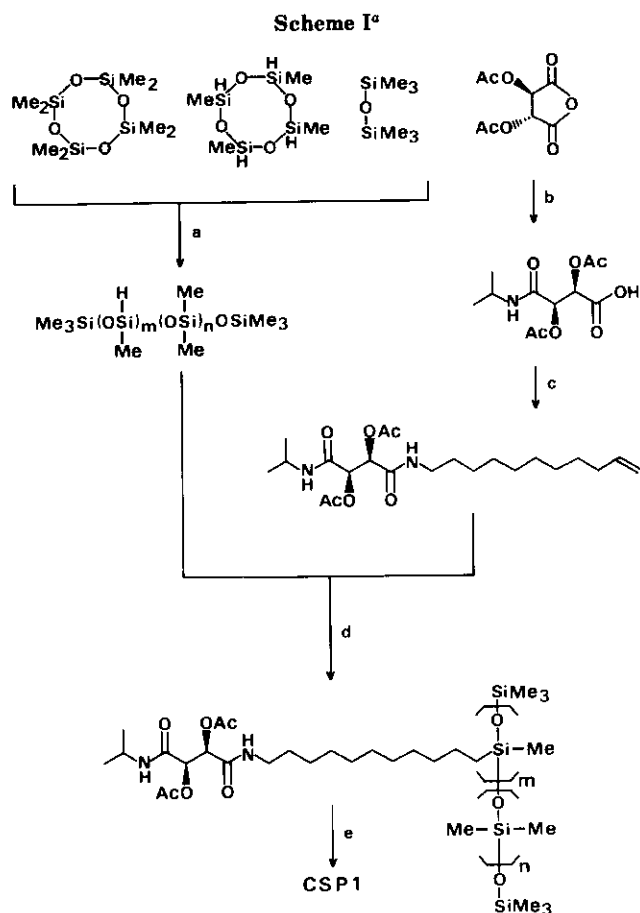
CSP 1

Prior to our work, many kinds of CSPs for gas chromatography were already developed.⁶ Some of them are

(1) Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
(2) Tokyo College of Pharmacy.
(3) (a) Dobashi, Y.; Hara, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3406. (b) Dobashi, Y.; Hara, S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2490.
(4) The structure of a silica-based CSP used in ref 3b is as follows:



(5) (a) Nakamura, K.; Saeki, T.; Matsuo, M.; Hara, S.; Dobashi, Y. *Anal. Chem.* 1990, 62, 539. For the prototype of CSP 1, see: (b) Nakamura, K.; Hara, S.; Dobashi, Y. *Anal. Chem.* 1989, 61, 2121.



^aKey: (a) cat. $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; (b) $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$; (c) *N*-(ethoxycarbonyl)-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline, 10-undecenylamine; (d) cat. H_2PtCl_6 ; (e) NH_3 .

of practical use. There are, however, no CSPs capable of resolving all volatile enantiomers of interest in many branches of chemistry. Therefore, it should be still worthwhile to expand and extend the scope of gas chromatographic chiral recognition through development of a new type of CSP.

Results and Discussion

Synthesis and Characterization of CSP 1. Our synthetic route for preparing CSP 1 is shown in Scheme I. The polysiloxane structure as the backbone of the CSP was prepared by the acid-catalyzed ring-opening copolymerization of octamethylcyclotetrasiloxane, 1,3,5,7-tetramethylcyclotetrasiloxane, and hexamethyldisiloxane.⁷ The polyhydromethylsiloxane thus obtained was found to contain dimethylsiloxane and hydromethylsiloxane units

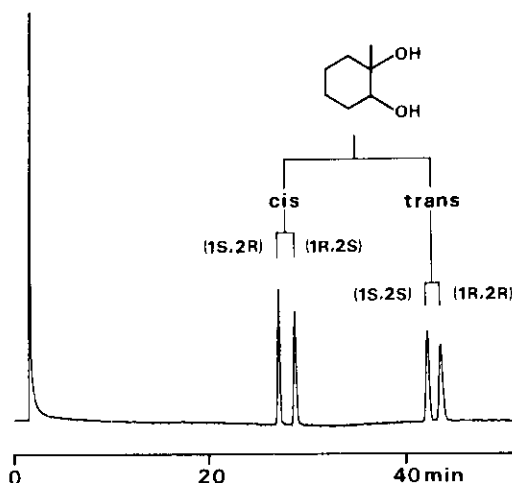


Figure 1. Resolution of the four stereoisomers of 1-methyl-1,2-cyclohexanediol on CSP 1: column temperature, 85 °C isothermal; carrier gas, 0.9 kg/cm² He.

in a ratio of 10:1, on the basis of relative signal intensities of corresponding protons in the ¹H NMR spectrum of the material. Analysis using gel permeation chromatography (GPC) indicated the average molecular weight of this polymer to be ca. 5×10^4 .

Synthesis of the tartramide unit to be incorporated into the polysiloxane was a straightforward process consisting of aminolysis of diacetyltartaric anhydride by isopropylamine and subsequent condensation of the resulting half-amide with 10-undecenylamine using *N*-(ethoxycarbonyl)-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline.⁸ The hydrosilylation reaction of the alkenyl derivative of diacetyltartramide with the previous polyhydromethylsiloxane catalyzed by chloroplatinic acid produced a linkage between the chiral selector and siloxane matrix. GPC of the crude product to remove small molecular weight material such as the catalyst and excess alkenyl derivative afforded pure diacetyl CSP 1. Strong absorptions observed at 1760, 1650, 1540 cm⁻¹ in IR spectrum of this polymer indicated a incorporation of the tartramide unit into the matrix. CSP 1 was obtained as a slightly brownish gum by ammonolysis of the diacetyl polymer. The complete removal of acetyl groups was confirmed by the IR spectrum of CSP 1. This CSP was found to contain 0.68 mmol/g of the tartramide moiety based on the elemental analysis of nitrogen.

Gas Chromatographic Resolution of Enantiomers Using CSP 1. The chiral recognition of a broad range of enantiomers was successfully conducted on CSP 1. In Table I are given gas chromatographic data for the resolution of these enantiomers. The degree of chiral recognition is indicated by the separation factor.⁹ This parameter reflects the ratio of association constants between the (*R,R*)-tartramide moiety and a pair of solute enantiomers. Separation factors for the enantiomeric pair in this study ranged from 1.01 to 1.10. *R_s* values¹⁰ indicate the degree of peak separation. Complete base line separation is possible at an *R_s* value of more than 1.5. Even in separation at a value of 1.0, overlap between two peaks

(6) For reviews of gas chromatographic chiral recognition, see: (a) Schurig, V. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 1, p 59. (b) Koppenhoefer, B.; Bayer, E. In "The Science of Chromatography"; Bruner, F., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1985; Vol. 32, p 59; *J. Chromatogr. Libr.* 1985, 32, 1. (c) Gil-Av, E. In "The Science of Chromatography"; Bruner, F., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1985; Vol. 32, p 111; *J. Chromatogr. Libr.* 1985, 32, 111. (d) Koenig, W. A. "The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography"; Huethig: Heidelberg, 1987. For recent works, see: (e) Nowotny, H.-P.; Schmalzing, D.; Wistuba, D.; Schurig, V. *J. High Resolut. Chromatogr.* 1989, 12, 383. (f) Koenig, W. A.; Krebber, R. *J. High Resolut. Chromatogr.* 1989, 12, 641. (g) Watabe, K.; Charles, R.; Gil-Av, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 192. (h) Schurig, V.; Ossig, J.; Link, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 194. (i) Schurig, V.; Nowotny, H.-P.; Schmalzing, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 736. (j) Armstrong, D. W.; Li, W.; Chang, C.-D.; Pitha, J. *Anal. Chem.* 1990, 62, 914.

(7) Bradshaw, J. S.; Aggarwal, S. K.; Rouse, C. A.; Tarbet, B. J.; Markides, K. E.; Lee, M. L. *J. Chromatogr.* 1987, 405, 169.

(8) Belleau, B.; Malek, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1651.

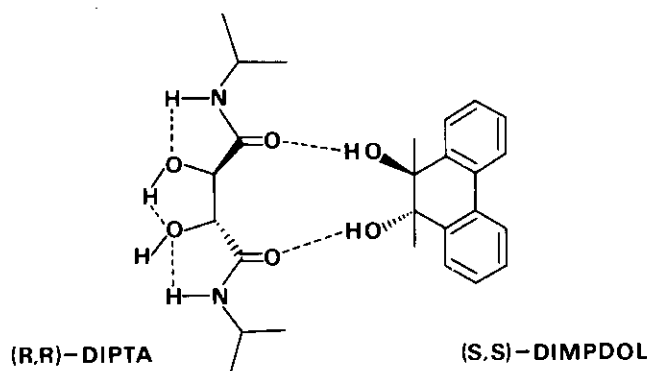
(9) The separation factor (α) is defined by the following equation: $\alpha = k'_2/k'_1$, where k'_1 and k'_2 are the capacity factor (see the following text) of the lesser retained enantiomer and that of the more retained enantiomer, respectively. The capacity factor (k') is defined by the following equation: $k' = (\text{retention time} - \text{dead time})/(\text{dead time})$.

(10) This parameter is defined as *R_s* (resolution) = $2 \times (\text{distance of two peak positions})/(\text{sum of the band widths of the two peaks at their bases})$.

is only 2% of each. In our system, chiral recognition with a separation factor of only 1.02 can be detected as peak separation with *R_s* of approximately 1.0.

Structurally diverse 1,2-diols are included in the scope of chiral recognition on CSP 1. CSP 1 was highly sensitive to differences in the stereochemistry of two carbons bearing hydroxyls of 1,2-diols. For example, all stereoisomers of 1-methyl-1,2-cyclohexanediol were resolved, thus giving the four distinct peaks shown in Figure 1.

In the previous study using (*R,R*)-*N,N'*-diisopropyltartramide (DIPTA) as a chiral mobile-phase additive in silica gel liquid chromatography,^{3a} the *gauche* relationship between two hydroxyls was found to be required for 1,2-diols to bring about enantioselectivity in the complexation with (*R,R*)-DIPTA. Recognition of the molecular chirality of 1,2-diols by (*R,R*)-DIPTA may thus possibly be based on dual hydrogen bonding between *gauche* hydroxyls of 1,2-diols and (*R,R*)-DIPTA, although the bonding site in (*R,R*)-DIPTA was obscure. Recently, dual hydrogen bonding of 1,2-diol and (*R,R*)-tartramide derivatives was actually observed in an X-ray crystal structure of a complex consisting of (*R,R*)-DIPTA and (*S,S*)-9,10-dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene-9,10-diol (DIMPOL).¹¹ (*S,S*)-DIMPOL interacts more strongly with CSP derived from the (*R,R*)-DIPTA analogue than its enantiomer,^{3b,4} thus showing the complex of (*S,S*)-DIMPOL and (*R,R*)-DIPTA to be more stable than the corresponding diastereomer. The results of an ¹H NMR study were also compatible with the *S,S* selectivity of (*R,R*)-DIPTA toward DIMPOL through dual hydrogen bonds with two hydroxyls of DIMPOL.¹¹ The structure equivalent to this complex is the following:

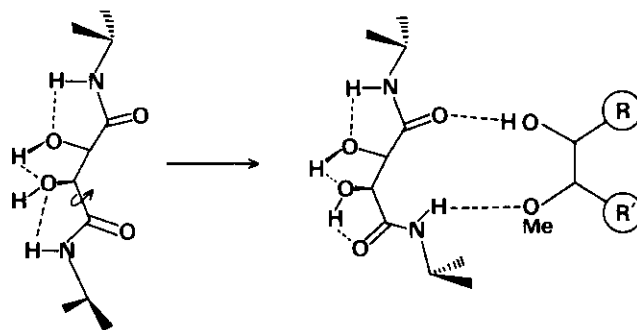


In the crystal structure, the relationship between two hydroxyls of (*S,S*)-DIMPOL, that between two hydroxyls of (*R,R*)-DIPTA, and that between two amide units of (*R,R*)-DIPTA was of the *gauche*, *gauche*, and *anti* type, respectively. An intramolecular hydrogen bond between two hydroxyls of (*R,R*)-DIPTA in the figure could not actually be observed in the crystal structure, but is assumed to be formed in solution. The *gauche* relationship between two hydroxyls of (*R,R*)-DIPTA makes intramolecular hydrogen bonding possible. Most importantly, such bond formation should be energetically favored. The previous mode of dual hydrogen bonding is considered the probable cause of the enantioselection of 1,2-diols by (*R,R*)-tartramide in solution, and this would also apply to the present gas chromatographic system.

Enantiomers of a series of dialkyl tartrates were well-resolved on CSP 1. These derivatives are closely related to 1,2-diols. Accordingly, the mode of dual hydrogen bonding observed in the DIMPOL-DIPTA system may also be responsible for the enantioselection of dialkyl

tartrates. The ¹H NMR study conducted here indicated the hydroxyls of dialkyl tartrates to participate in the formation of transient diastereomers with (*R,R*)-DIPTA. Resonance for the two hydroxyl protons in 0.03 M CDCl₃ solution of racemic dibenzyl tartrate (DBnT)¹² at 27 °C appeared at δ 3.158 as a doublet (*J* = 7.5 Hz). The addition of (*R,R*)-DIPTA to the solution caused a shift difference in the resonance for the two hydroxyl protons of DBnT (a doublet (*J* = 7.5 Hz) at δ 3.436 for (*S,S*)-DBnT, a doublet (*J* = 7.5 Hz) at δ 3.396 for (*R,R*)-DBnT, 0.10 M in (*R,R*)-DIPTA). There is a possibility that the ester functionality of the tartrates may be essential to enantioselective complexation with (*R,R*)-tartramide owing to its hydrogen bond ability. However, the role of the ester functionality in the complexation could not be determined in this study.

In addition to that of 1,2-diols, enantioselection of the monomethyl ethers of these derivatives was also possible on CSP 1. Dual hydrogen bonds involving methoxyls as acceptors were possibly operative as the mode of complexation responsible for the enantioselection of these 1-methoxy-2-alkanols. Support for this possibility is provided by the fact that monofunctional secondary alcohols such as 2-butanol and 2-hexanol could not be resolved into enantiomers on CSP 1 throughout the region examined. To form dual hydrogen bonds with 1-methoxy-2-alkanols, two bonding sites of (*R,R*)-tartramide should involve at least one hydrogen bond donor. Such bonding sites of (*R,R*)-tartramide can be made through minor modification of the conformer in the complex with (*S,S*)-DIMPOL, as follows:



Other dual hydrogen bond sites complementary to those of 1-methoxy-2-alkanols are possible in (*R,R*)-tartramide molecule. However, the conformer of the (*R,R*)-tartramide equivalent to that shown in the figure was noted in the X-ray crystal structure of self-associated (*R,R*)-DIPTA.¹³ Difference in the mode of dual hydrogen bonding was reflected in enantioselection on CSP 1. For example, CSP 1 was insensitive to the chirality of *trans*-1,2-cyclopentanediol, while enantiomers of the monomethyl ether of this diol could be resolved with a separation factor of 1.051 on CSP 1.

Other classes of enantiomers were derivatized so as to possess the proper functionality to bring about the enantioselective hydrogen bonding with the present chiral selector. The derivatization also ensured the volatility of solute enantiomers required for gas chromatography. Such achiral derivatization effecting the chiral recognition is summarized as follows.

(12) Enantiomers of dibenzyl tartrate were resolved on CSP derived from the (*R,R*)-tartramide⁴ with a separation factor of 1.5 when 10% (v/v) 2-propanol in *n*-hexane was used as the mobile-phase solvent at 20 °C. The most retained enantiomer of dibenzyl tartrate showed a capacity factor of 5.26 and the *S,S* configuration.

(13) Dobashi, Y.; Dobashi, A.; Hara, S.; Iitaka, Y. Manuscript in preparation.

(11) Dobashi, Y.; Hara, S.; Iitaka, Y. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3894.

Table I. Gas Chromatographic Resolution of Enantiomers on CSP 1

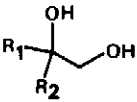
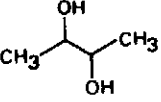
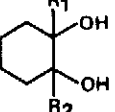
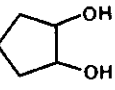
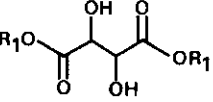
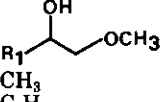
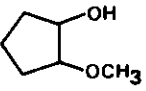
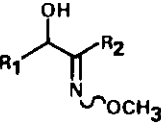
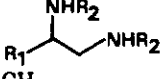
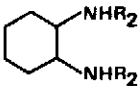
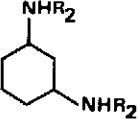
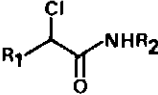
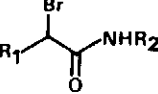
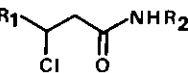
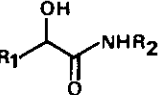
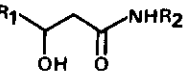
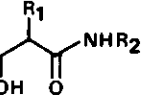
R ₁	R ₂	rel config	k' ^a	α ^a	Rs ^b	most retained enantiomer	column temp (°C)
1,2-Diols							
							
CH ₃	H		8.00	1.084	1.73	<i>R</i>	65
C ₂ H ₅	H		13.10	1.039	1.72	<i>R</i>	70
(CH ₃) ₂ CH	H		21.03	1.031	1.63	<i>R</i>	70
(CH ₃) ₃ C	H		27.28	1.047	2.40		70
C ₂ H ₅	CH ₃		12.76	1.019	0.90		70
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃		22.36	1.039	1.75		70
(CH ₃) ₃ C	CH ₃		30.32	1.000			70
C ₃ H ₇	H		27.99	1.029	1.05		70
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H		44.12	1.016	0.76		70
(CH ₃) ₃ CCH ₂	H		51.80	1.030	1.24		70
C ₃ H ₇	CH ₃		26.26	1.028	1.17		70
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃		36.72	1.032	1.71		70
(CH ₃) ₃ CCH ₂	CH ₃		53.45	1.022	1.01		70
		threo	7.32	1.053	1.25	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	65
							
H	H	trans	31.56	1.073	3.73	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	85
CH ₃	H	cis	18.49	1.064	3.45	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	85
CH ₃	H	trans	29.47	1.034	1.91	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	85
CH ₃	CH ₃	trans	16.81	1.051	2.75	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	85
		trans	18.37	1.000			90
Dialkyl Tartrates							
							
CH ₃			13.15	1.040	1.82	<i>S,S</i>	120
C ₂ H ₅			22.44	1.038	1.78	<i>S,S</i>	120
(CH ₃) ₂ CH			25.54	1.034	1.88	<i>S,S</i>	120
Methoxy Alcohols							
							
CH ₃			1.84	1.043	1.12	<i>R</i>	35
C ₂ H ₅			4.34	1.044	1.59	<i>R</i>	35
		trans	12.55	1.051	2.21		55
Methyloximes of 2-Hydroxy Ketones							
							
CH ₃	CH ₃	syn	5.87	1.026	1.18		50
CH ₃	CH ₃	anti	9.31	1.000			50
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	syn	16.40	1.027	1.52		50
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	anti	25.94	1.000			50
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	syn	62.12	1.026	1.62		50
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	anti	98.86	1.000			50
<i>N,N'</i> -Bis(perfluoroacyl) Diamines							
							
CH ₃	CF ₃ CO		12.72	1.028	1.39		140
CH ₃	C ₂ F ₅ CO		9.25	1.033	1.51		140
CH ₃	C ₃ F ₇ CO		11.81	1.031	1.45		140

Table I (Continued)

R_1	R_2	rel config	k'_1 ^a	α ^a	R_s ^b	most retained enantiomer	column temp (°C)
	CF ₃ CO	trans	21.94	1.079	4.49	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	150
	C ₂ F ₅ CO	trans	16.21	1.090	4.72	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	150
	C ₃ H ₇ CO	trans	19.54	1.098	5.19	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	150
	CF ₃ CO	trans	24.75	1.014	0.82		150
	C ₂ F ₅ CO	trans	13.19	1.015	0.81		150
	C ₃ F ₇ CO	trans	16.97	1.012	0.65		150
<i>N</i> -Alkyl-2-halo Carboxamides							
	CH ₃		9.73	1.036	1.08	<i>R</i>	55
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	10.18	1.019	0.90	<i>R</i>	55
	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	8.27	1.015	0.82	<i>R</i>	55
	C ₂ H ₅	CH ₃	18.75	1.034	1.54		55
	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	20.08	1.020	1.15		55
	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C	16.42	1.015	0.93		55
	CH ₃	CH ₃	7.71	1.023	1.26	<i>R</i>	80
	C ₂ H ₅	CH ₃	13.08	1.022	1.32	<i>R</i>	80
	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	16.91	1.022	1.33	<i>R</i>	80
	C ₃ H ₇	CH ₃	24.85	1.023	1.48	<i>R</i>	80
<i>N</i> -Alkyl-3-halo Carboxamides							
	CH ₃	CH ₃	32.98	1.021	1.29		80
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	30.60	1.025	1.50		80
	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	21.07	1.026	1.63		80
<i>N</i> -Alkyl-2-hydroxy Carboxamides							
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	14.83	1.026	0.91	<i>R</i>	110
	CH ₃	CH ₃	14.88	1.028	1.10	<i>R</i>	110
	C ₂ H ₅	CH ₃	22.68	1.032	1.28	<i>R</i>	110
	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	26.59	1.036	1.67	<i>R</i>	110
	C ₃ H ₇	CH ₃	40.89	1.031	1.33		110
<i>N</i> -Alkyl-3-hydroxy Carboxamides							
	CH ₃	CH ₃	20.17	1.021	0.98	<i>R</i>	115
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	19.12	1.029	1.40	<i>R</i>	115
	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	13.91	1.031	1.40	<i>R</i>	115
	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C	21.05	1.035	1.82		115
	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C	25.87	1.039	2.19		115
	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	14.90	1.043	2.01	<i>R</i>	115
	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C	23.64	1.059	2.73		115
	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C	29.05	1.072	3.57		115

^a See ref 9. ^b See ref 10.

2-Hydroxy ketones were converted to methyloximes, giving syn and anti diastereomers, of which only the enantiomers of syn-oximes could be resolved.

For the derivatization of enantiomeric 1,2-diamines, perfluoroacylation was conducted. The enantiomers of *trans*-1,3-diaminocyclohexane were also resolvable on CSP 1 following the perfluoroacylation, though the extent of enantioselection was modest.

For their chiral recognition on CSP 1, 2- and 3-halo carboxylic acids as well as 2- and 3-hydroxy carboxylic acids were converted to the corresponding *N*-alkylamides. Increase in the steric bulkiness of *N*-alkyl substituents enhanced the enantioselection of the 3-halo carboxamides on CSP 1, while the reverse effect was noted for the *N*-alkyl substituents of 2-halo carboxamide. The same tendency was also observed for the enantiomer resolution of the corresponding hydroxy carboxamides.

All the above derivatized enantiomers possess at least two hydrogen bond sites: a hydroxyl and methoxyl pair in syn-methyloximes of 2-hydroxy ketones, two amide units in *N,N'*-diacyldiamines, a halogen and amide unit pair of halo carboxamides, and a hydroxyl and amide unit pair of hydroxy carboxamides. Each pair of hydrogen bond sites can be orientated in the same direction within reasonable conformational change. The chiral recognition of these derivatives may thus be assumed to be based on dual hydrogen bonding with the (*R,R*)-tartramide.

Of the enantiomers derivatized to render them sensitive to CSP 1, complexation between a *N*-*tert*-butylamide derivative of 3-hydroxy carboxylic acid and (*R,R*)-DIPTA was investigated by using ¹H NMR spectroscopy. The enantiomers of *N*-*tert*-butyl-2-hydroxy-3-phenylpropanamide (TBHP) were resolved with a separation factor of 1.20 by liquid chromatography using a CSP derived from (*R,R*)-DIPTA analogue.^{3b,4} (*S*)-TBHP exhibited greater retentivity on this CSP, consequently giving rise to a more stable diastereomer with the (*R,R*)-tartramide. The same sense of enantioselectivity toward *N*-*tert*-butyl-3-hydroxybutanamide was observed in the present gas chromatographic system, although the absolute configuration of this carboxamide was denoted as *R* in adherence to the priority rule.¹⁴

The resonance of the hydroxy proton and that of the amide proton in 0.08 M CDCl₃ solution at 27 °C were observed at δ 4.343 as a doublet (*J* = 3.0 Hz) and at δ 5.485 as a relatively broad singlet, respectively. These signals shifted downfield and split into a pair of doublets at δ 4.732 and 4.781 and a pair of singlets at δ 5.863 and 5.961 with essentially the same intensity when the solution was 0.18 M (*R,R*)-DIPTA. The coupling constants of these doublets did not change significantly. Both a doublet and singlet appearing downfield relative to their counterparts were assigned to the corresponding resonance of (*S*)-TBHP on the basis of the correlation of the relative intensity of the signals with the enantiomeric composition of TBHP.

The downfield shift noted for hydroxyl and amide protons of TBHP following the addition of (*R,R*)-DIPTA reflected hydrogen bonding of (*R,R*)-DIPTA with hydroxyls and/or amide units of TBHP, although it was difficult to determine whether these bonding sites function as acceptors or receptors. The shift differences observed

for both protons of the hydroxyls and amide units of TBHP enantiomers strongly indicated these groups to be involved simultaneously in the formation of transient diastereomers with (*R,R*)-DIPTA. Thus, dual hydrogen bonding of (*R,R*)-tartramide with the hydroxyls and amide units of 3-hydroxy carboxamides appears quite likely to be the mode of enantioselective complexation.

In conclusion, we have developed a new polysiloxane derived from the (*R,R*)-tartramide as a CSP for capillary gas chromatography. The present gas chromatographic system proved to have a wide range of application to enantiomer resolution. Several categories of enantiomers resolvable on CSP 1 were beyond the limits of the CSP derived from the (*R,R*)-tartramide in liquid chromatography.^{3b} The enantioselection in this system thus provides more detailed information on the structures of enantiomers capable of undergoing enantioselective hydrogen bonding with (*R,R*)-tartramides. One factor making possible the high performance of CSP 1 may be the use of a nonpolar long alkyl chain as a spacer between the chiral selector and polysiloxane backbone. This approach is relatively common in design for achieving higher enantioselectivity on silica-based CSPs in normal-phase liquid chromatography.^{3b,15} Clarification of the effects of spacer length on enantioselectivity in a gas chromatographic system and the mechanism of molecular recognition based on complexation with (*R,R*)-tartramide is presently being pursued.

Experimental Section

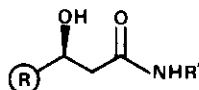
General Procedures. Melting points were determined on a micro hot plate melting point apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured on a Bruker AM-500 or JEOL FX-100 spectrometer. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane. As the internal standard, tetramethylsilane or residual solvent was used. ¹H NMR spectra were evaluated as first-order spectra. The abbreviations br, s, d, t, q and qn refer to broad, singlet, doublet, triplet, quartet, and quintet, respectively. IR spectra were obtained on a Hitachi 260-30 or Perkin-Elmer FTIR 1710 spectrometer. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-360 polarimeter. Microelemental analysis was conducted by the Microanalytical Center of Tokyo College of Pharmacy. Thermogravimetric analysis was conducted using a Shimadzu TGA-50 instrument under an atmosphere of nitrogen.

Gas chromatography was conducted with a Shimadzu GC-14A equipped with a split injector and flame ionization detector. Helium was used as the carrier gas. The inlet pressure of the capillary column was 0.9 kg/cm², and the split ratio was 1:60. The temperature of the injection port was maintained at 200 °C. Chromatographic signals were recorded and processed by a Shimadzu C-R4AX data processor. Preparative high-performance liquid chromatography (HPLC) was carried out with use of the column of a 115 × 22 (i.d.) mm glass tube packed with ca. 30 g of 10-μm irregularly shaped silica gel (Kusano CIG column Kusano Kagakukikai CO., Tokyo). GPC was performed by HPLC techniques using a Shodex GPC-A-80M column. Molecular weight of the polymers was estimated from a calibration curve obtained with polystyrene standards of different molecular weight (6200, 18 600, 42 200, 77 500).

Materials. Solvents for chromatography and extraction were reagent grade and used as received. Chloroform was distilled from diphosphorus pentoxide; tetrahydrofuran was distilled from benzophenone ketyl; dichloromethane and 2-propanol were distilled from calcium hydride.

Polyhydromethylsiloxane.⁷ To a stirred mixture of octamethylcyclotetrasiloxane (1.0 mL, 3.223 mmol), 1,3,5,7-tetramethylcyclotetrasiloxane (0.12 mL, 0.474 mmol), and hexa-

(14) The absolute configuration of the enantiomers of *N*-alkyl-3-hydroxy carboxamides forming the more stable transient diastereomer with (*R,R*)-tartramide is the following:



(15) (a) Pirkle, W. H.; Hyun, M. H.; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3043. (b) Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.; Mahler, G. S.; Corey, D. E.; Reno, D. S.; Alessi, D. M.; *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4991. (c) Feibush, B.; Figueroa, A.; Charles, R.; Onan, K. D.; Feibush, P.; Karger, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3310.

methylidisiloxane (0.003 mL, 0.014 mmol) was added trifluoromethanesulfonic acid (0.005 mL, 0.057 mmol) at room temperature under an atmosphere of argon. The reaction was continued for 18 h and then quenched by the addition of hexamethyldisilazane (0.005 mL, 0.024 mmol). The resulting mixture was diluted with *n*-pentane (10 mL). To the stirred solution was added dropwise methanol (10 mL). The lower layer thus separated was partitioned four times between *n*-pentane (10 mL) and methanol (10 mL) as described previously, and the solvent was evaporated. The desired polymer (1.0 g) was obtained as a colorless viscous oil: IR (thin film) 2970, 2160 (SiH), 1410, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 0.059 (s), 0.083 (s), 0.145 (d, $J = 1.5$ Hz, CH_3SiH), 4.682 (q, $J = 1.5$ Hz, CH_3SiH). The ratios of intensity of the methyl signals appearing at δ 0.059, 0.083, and 0.145 were 94:31:6.5, respectively. The ratio of the total intensity of these methyl signals to that of SiH signals was 67:1.

(*R,R*)-*N*-Isopropylidiacetyltartaric Acid Monoamide. This compound was prepared by aminolysis of (*R,R*)-diacetyltartaric anhydride¹⁶ with isopropylamine according to the method described in our previous work:^{3b} mp 176–177 °C dec; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.0^\circ$ (c 2.27, ethanol); IR (KBr) 3338 (NH), 2977, 2952 (OH), 1760 and 1747 (shoulder) (acetyl and carboxyl C=O), 1641 (amide C=O), 1562 (amide) cm^{-1} ; ^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 - $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ (10:1 v/v) δ 1.143 and 1.163 (d each, 6 H in total, $J = 6.6$ Hz each, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.125 (s, 3 H, CH_3CO), 2.179 (s, 3 H, CH_3CO), 4.063 (d septet, 1 H, $J = 8.0$, 6.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.609 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz, CH_3COOCH), 5.682 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz, CH_3COOCH), 6.602 (br d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, NH), 11.516 (br s, 1 H, OH); ^{13}C NMR (25 MHz, CDCl_3 - $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ (10:1 v/v) δ 20.37, 20.71, 22.32, 22.46, 41.52, 71.49, 72.17, 164.85, 168.26, 169.00, 169.33. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}$: C, 48.00; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 48.13; H, 6.23; N, 4.99.

(*R,R*)-*N*-(10-Undecenyl)-*N'*-isopropylidiacetyltartramide.¹⁷ To a mixture of the finely powdered (*R,R*)-*N*-isopropylidiacetyltartaric acid monoamide (475.2 mg, 1.726 mmol) and *N*-(ethoxycarbonyl)-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline⁸ (432.9 mg, 1.751 mmol) was added tetrahydrofuran (10 mL) at room temperature under an atmosphere of argon. Stirring was continued at this temperature for 50 min. The solution was then cooled in an ice bath followed by the addition of 10-undecenylamine^{3b} (283.8 mg, 1.676 mmol) in tetrahydrofuran (5.4 mL) over 5 min. The solution was stirred for 25 min and allowed to warm to room temperature. After the solution had been stirred at this temperature for 30 min, ethyl acetate (50 mL) and 1 N hydrochloric acid (10 mL) were added. The organic layer thus separated was washed with 1 N hydrochloric acid (10 mL $\times$ 2), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL), water (10 mL), and brine (10 mL $\times$ 2) successively and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC with 30% (v/v) acetone in *n*-hexane as the eluent. The pure diamide (469.3 mg, 67% based on the half-amide) was obtained as a white solid: mp 150–151 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.9^\circ$ (c 2.14, ethanol); IR (KBr) 3285 (NH), 3079, 2977, 2929, 2856, 1758 (acetyl C=O), 1653 (amide C=O), 1550 (amide) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.145 and 1.162 (d each, 6 H in total, $J = 6.6$ Hz each, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.274 (br s, $W_{1/2} = 9.1$ Hz, 10 H,

$(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5(\text{CH}_2)_2$),¹⁸ 1.396 (br qn, 2 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$),¹⁹ 1.489 (br qn, 2 H, $J = 7.0$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.036 (q with further coupling, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$),²⁰ 2.159 and 2.161 (s each, 6 H in total, $\text{CH}_3\text{CO} \times 2$), 3.195 (ddt, 1 H, $J = 13.2$, 6.7, 6.7 Hz, $\text{NHC}(\text{H})\text{H}$), 3.285 (ddt, 1 H, $J = 13.2$, 6.7, 6.7 Hz, $\text{NHC}(\text{H})\text{H}$), 4.046 (d septet, 1 H, $J = 7.9$, 6.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.929 (ddt, 1 H, $J = 10.2$, 2.1, 1.1 Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{H}$), 4.990 (ddt, 1 H, $J = 17.0$, 2.1, 1.5 Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{H}$), 5.544 (d, 1 H, $J = 3.8$ Hz, CH_3COOCH), 5.583 (d, 1 H, $J = 3.8$ Hz, CH_3COOCH), 5.808 (ddt, 1 H, $J = 17.0$, 10.2, 6.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.943 (br d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, NHCH), 6.156 (br t, 1 H, $J = 6.7$ Hz, NHCH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.57, 20.60, 22.29, 22.44, 26.77, 28.86, 29.04, 29.19, 29.32, 29.36, 29.41, 33.73, 39.58, 41.65, 72.40, 114.10, 139.12, 165.16, 165.97, 169.16, 169.17. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Found: C, 61.80; H, 8.99; N, 6.52.

Diacetyl CSP 1. To a solution of (*R,R*)-*N*-(10-undecenyl)-*N'*-isopropylidiacetyltartramide (340 mg, 0.80 mmol) and polyhydromethylpolysiloxane (370 mg) in chloroform (15 mL) was added 0.1 M chloroplatinic acid in 2-propanol (0.1 mL) at room temperature under an atmosphere of argon. After the mixture had been stirred for 15 h at 80 °C, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to GPC with tetrahydrofuran as the eluent, yielding a gumlike material (480 mg): IR (thin film) 3280 (NH), 2960, 2930, 1760 and 1750 (shoulder) (acetyl C=O), 1650 (amide C=O), 1540 (amide), 1260 cm^{-1} .

CSP 1. To a solution of (*R,R*)-diacetyl polymer (280 mg) in a mixture of chloroform and methanol (1:1 (v/v), 20 mL) was added 28% (v/v) aqueous ammonia (1.0 mL) at room temperature. After the mixture had been stirred at this temperature for 1.5 h, the volatiles were removed under reduced pressure to give CSP 1 (200 mg) as a gumlike material. Thermal stability was assessed by thermogravimetric analysis. CSP 1 exhibited no loss of weight up to 240 °C: IR (thin film) 3400 and 3300 (OH and NH), 2960, 2920, 1650 (shoulder) and 1630 (amide C=O), 1540 (amide), 1260 cm^{-1} . Anal. Found: C, 38.86; H 8.36; N, 1.89.

Column Preparation. A fused-silica capillary tube (25 m $\times$ 0.25 mm i.d.) was washed with dichloromethane, dried by passage of helium gas, and coated with a 0.3% (w/v) solution of CSP 1 in dichloromethane by the static method.²¹ The resulting column was conditioned by passage of helium gas while the temperature was gradually raised to 150 °C.

Acknowledgment. We gratefully acknowledge Dr. H. Fujioka (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University) for helpful discussion on the preparation of (1*R*,2*R*)- and (1*R*,2*S*)-1-methyl-1,2-cyclohexanediol. We thank Mr. N. Sato (this college) for his technical assistance. We also thank Mrs. T. Sakuma (this college) for NMR measurements and Mr. H. Fukaya (this college) for the elemental analyses. This research was partly supported by grants from the Ministry of Education of Japan (Grant-in-Aid No. 02771667 and No. 02771687).

(18) A shoulder peak was observed at δ 1.287.

(19) The assignment was based on the results of decoupling experiments.

(20) The dd-coupling pattern ($J = 1.1$, 1.5 Hz) was observed for the outer two peaks of the quartet.

(21) Grob, K. "Making and manipulating capillary columns for gas chromatography"; Huethig: Heidelberg, 1986.

(16) Shriner, R. L.; Furrow, C. L., Jr. *Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1963; Collect. Vol. 4, p 242.

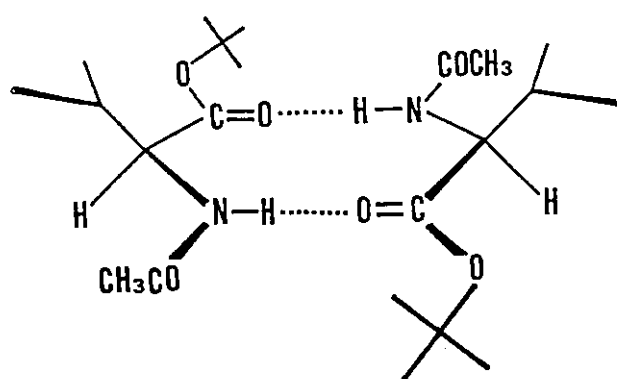
(17) In our previous study,^{3b} this compound was prepared using di-*N*-succinimidyl oxalate and characterized insufficiently.

種をとらえることがむずかしいのですが、“左”と“左”、“右”と“右”の分子の“ホモキラル”な会合と、“左”と“右”の分子の“ヘテロキラル”な会合は“ジアステレオメリック”で、したがって会合体の安定性には自ずから差異を生じます。

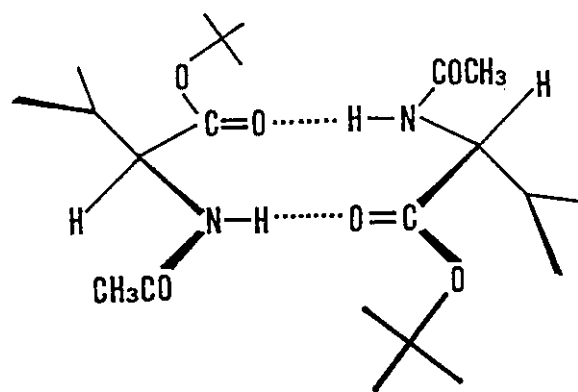
もし両者が非等量の混合物（非ラセミ混合物）であって、“左”に相当する分子が“右”のそれより多いとき、“左”分子が“右”分子をとらえて形成するヘテロキラルな会合種は、“右”分子同士からつくられるホモキラルな会合種より数のうえで優勢となります。このような混合物の溶液をNMRで観測するとき、ホモキラルな会合・解離とヘテロキラルなそれとが溶液中ですみやかに平衡し、しかもジアステレオメリックな会合種の観測核が磁氣的に非等価であれば、それぞれの対掌体に対応する二つのシグナルを与えると考えられます。実際にわれわれがセレクトターとして用いたZ・アセチルバリン¹⁰・ブチルエステル対掌体の非等量混合物を四塩化炭素に溶解し、低温度でNMRを測定すると、アミドプロトンに帰属されるシグナルは混合比と等しい積分比で分裂し、自己誘導による“磁氣的非等価性”が観測されました。土橋 朗君はさらに化学シフトの溶液濃度依存性を系統的に測定し、優勢な動的会合体として、二つのエステルカルボニル基の炭素とアミド水素との二本の水素結合をもった二量体構造を浮かび上がらせました。しかもホモ会合体がヘテロ会合体より熱力学的に安定であることを明らかにしました。このような磁氣的非等価を観測した例はこれまで無かったわけではありませんが、本研究のように動的会合構造、安定性の差異を一貫して解明した例はありません。

非ラセミ混合物がカラムを通過するとき

ホモキラルな会合種がヘテロキラルなそれより安定であるとき、対掌体の混合物をクロマトグラフィーのカラムに注入すると、安定なホモキラルな会合種はより強い自己会合で結ばれているため、あたかも“団体行動”をとるかのようにかラムを通過します。したがって“左”分子をより多く含む混

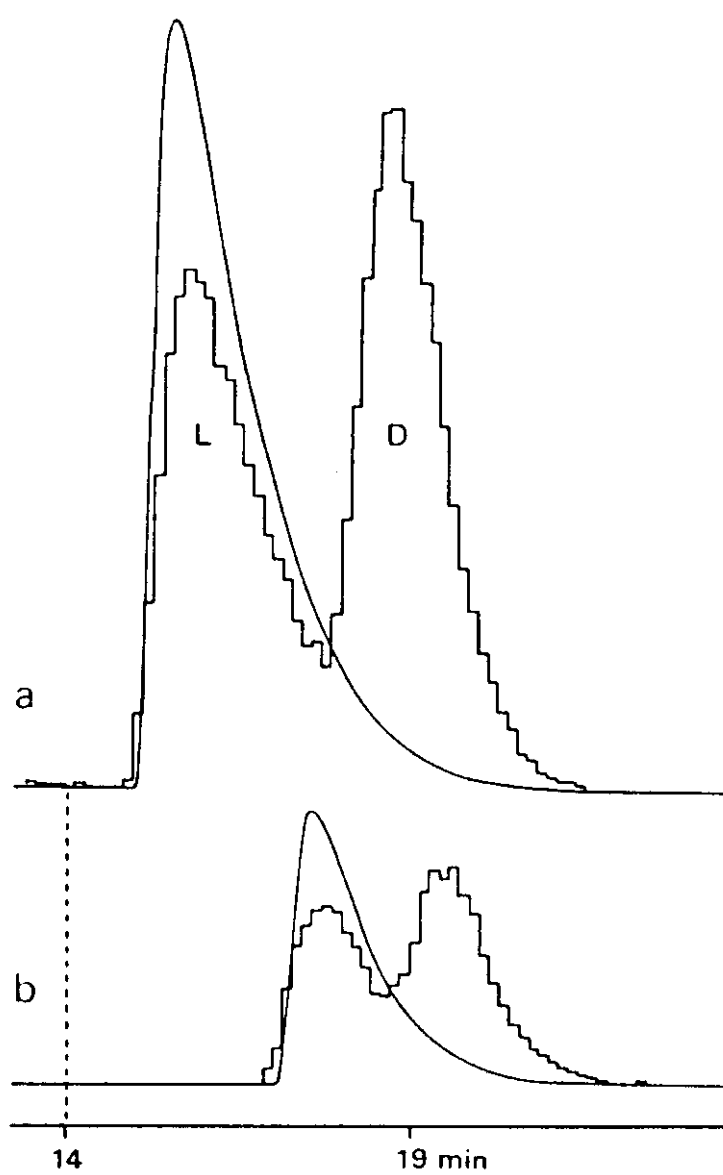


L—L



L—D

ホモおよびヘテロキラルな動的会合体の構造。



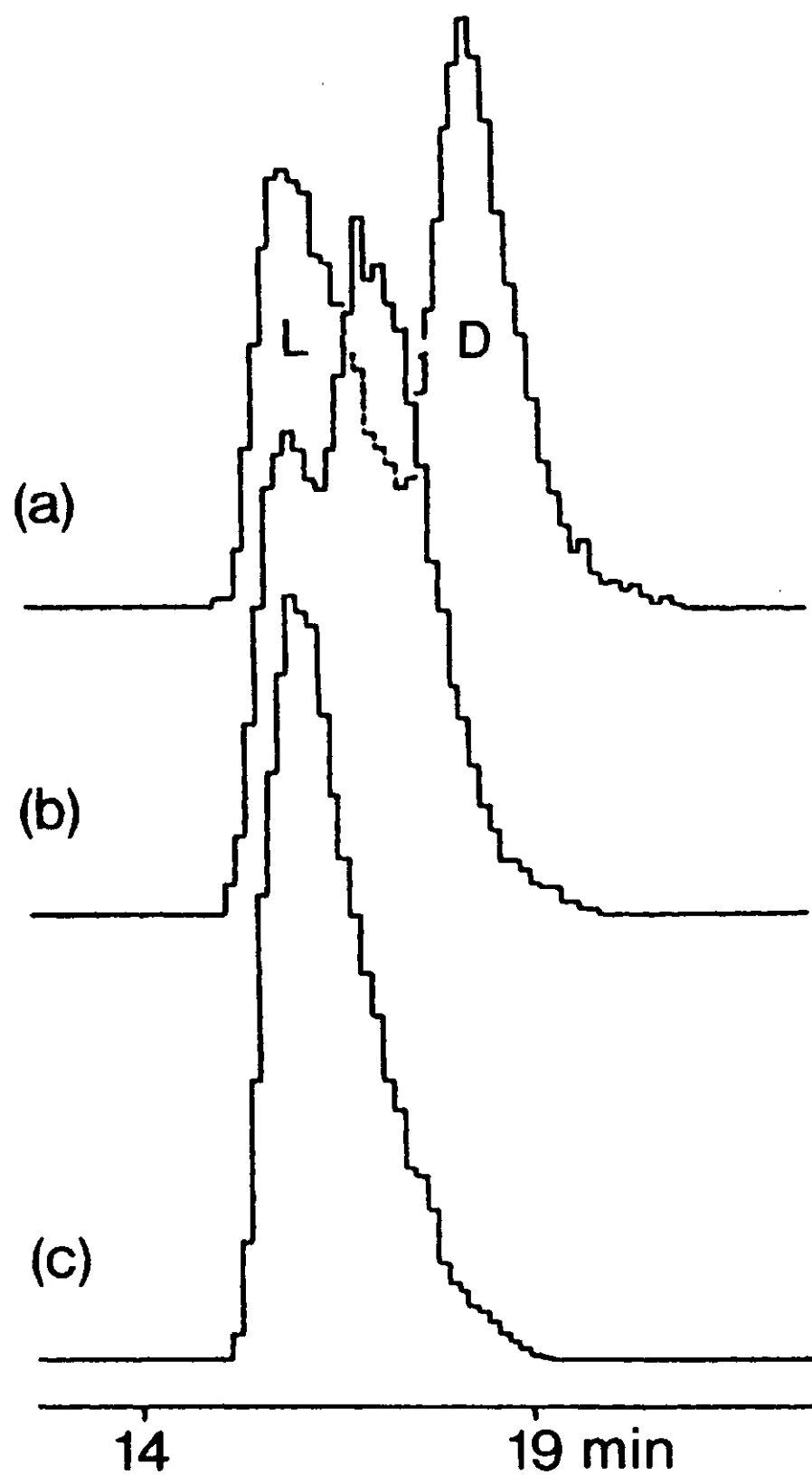
^{14}C で評識したラセミ体を同一のキラル化合物で希釈した試料を非キラルなカラムを用いて分割した例。

合物の試料では、カラムが非キラルであっても、“左”分子をさきに溶出し、光学分割を生じるのです。この筋書きは十分理にかなっていますが、なんとなく奇異に感じる方があるかもしれません。われわれはラジオアイソトープで標識したラセミ体のN・アセチルバリン¹⁾とブチルエステルを用い、これを非標識のL体で希釈した試料をシリカゲルカラムに注入して、非ラセミ混合物が非キラルなカラムで分割される過程を詳細に解析しました。同様な原理によって、非等量の対掌体混合物は、特別にセレクターを加えない非キラルな通常のカラムによっても、またそのまま蒸留することによっても光学分割されることがあります。

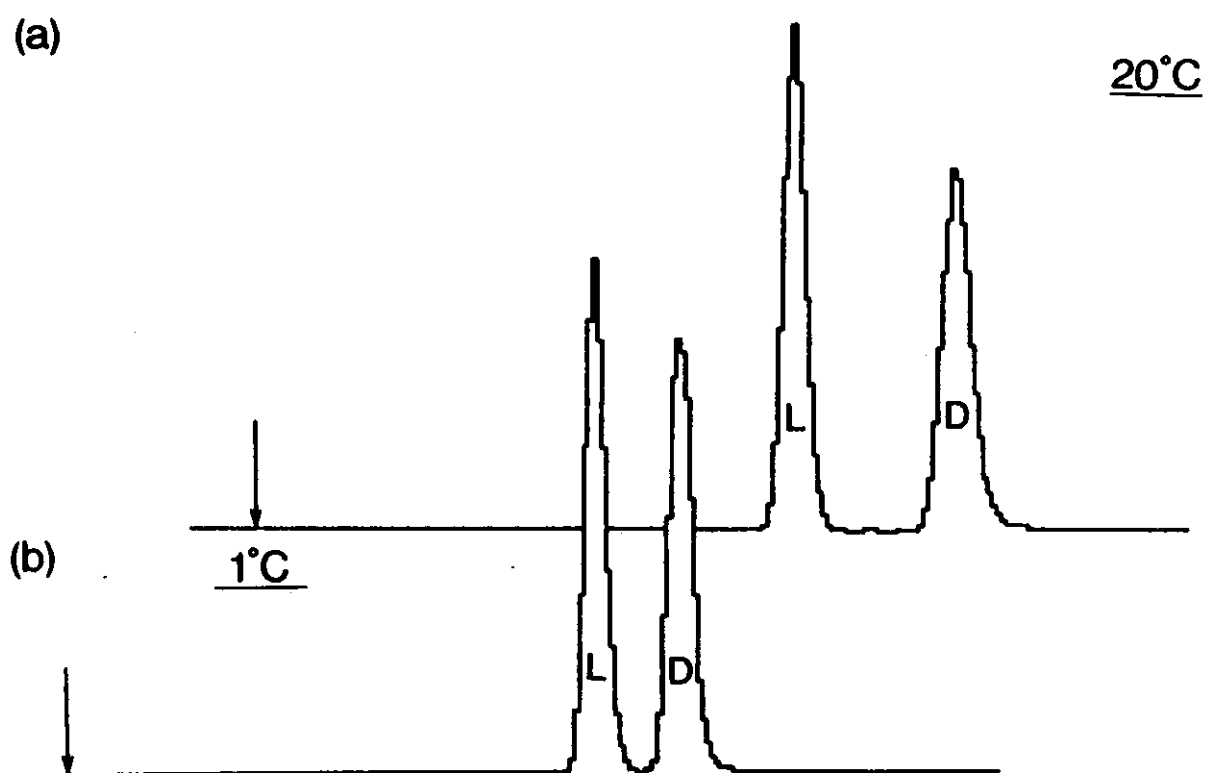
セレクターとセレクタンドとを混合した場合、一对のエナンチオマーがセレクタンドから受ける影響はそれぞれ異なっていますので、例えば非極性溶媒の溶液中のNMRで、キラルな環境に基づいた磁気的非等価が観測される可能性があります。土橋 朗君はセレクターを加えることによってセレクタンドに含まれる核の化学シフトのシフトを観測し、また同様にセレクターを加えつつ溶液中のIRを測定し、それらの解析によって、会合のサイト、溶液中の優先的な会合構造を明らかにしました。

この溶液中の挙動から、充填剤表面のセレクターがセレクタンドを捉える機構をつぎのように推定しました。すなわちジアミド1（セレクター）は、溶質2（セレクタンド）が接近するとき、C7の分子内水素結合を開き、分子間でC7-C5の会合体を形成します。一方ジアミド分子の背後では分子内水素結合（C5）が形成され、会合部位であるアミド基の会合方向を特定して、セレクターとセレクタンドとの相補的な分子間結合に導くのです。この分子識別機構は、酵素などの生体高分子の認識機構として提示されている“induced fit”（酵素がその基質の構造に適合するよう形を変えること）をもっとも小さい分子レベルで証明したものと云えます。

セレクターとしての酒石酸ジアミドとセレクタンドとの会合についても、その会合のサイトを明示し、不斉識別機構を説明することができました。



対掌体の混合物の比率をラセミ体に近づけると生ずるピークの融合。



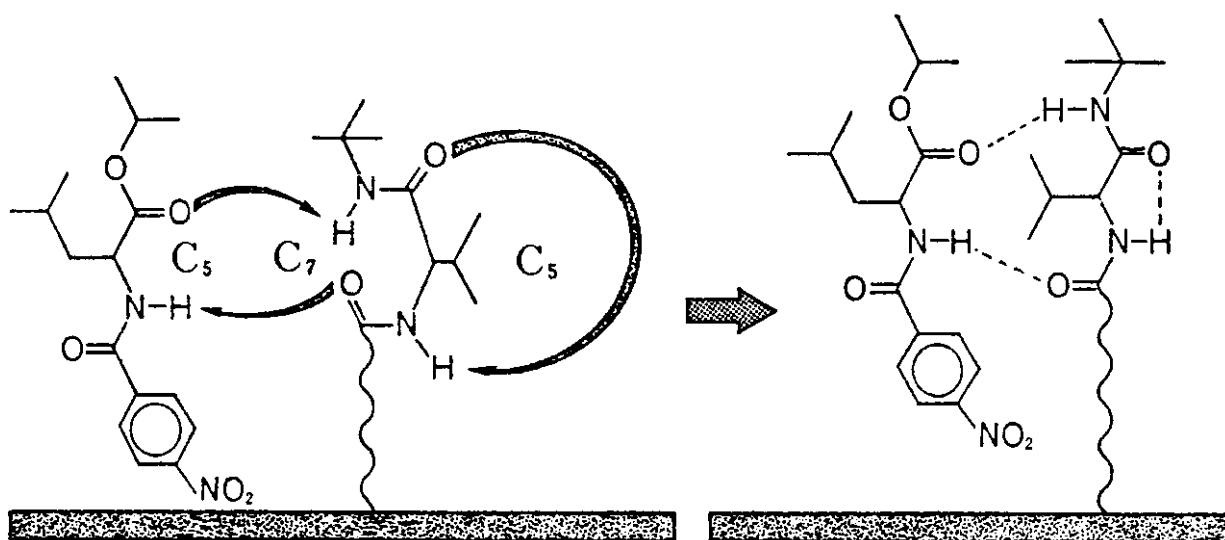
^{14}C で評識したラセミ体を同一のキラル化合物を添加した溶離液と非キラルなカラムを用いて分割した例。

よく知られているように、異分子から成る共結晶が得られれば、結晶中の分子の充填様式をX線回折により明らかにすることができ、溶液中の優先的会合構造を解くための有力な示唆が与えられます。しかしX線回折の試料として使用できる共結晶を得ることは実際には大変難しいのです。土橋保夫君（現東薬大教授）は α -D-酒石酸ジアミドについて、セレクタンドとしての（-）-ジメチルジヒドロフェナントレン・ジオールとの共結晶の調製を試み、ついに成功してX線結晶解析により充填構造を解明しました。X線結晶解析は飯高洋一先生（現在西東京科学技術大学教授）にお願いし、また先生から結晶学について多くのことを教えていただきました。この結晶解析像から、セレクターのアミドカルボニル基とセレクタンドの二つの水酸基との二点の水素結合が明確に証明されたばかりでなく、同時にセレクタンドの絶対構造も決定することができました。ジメチルジヒドロフェナントレン・ジオールは三級の水酸基をもち、その絶対構造を決める化学的、物理的手段はほかには皆無です。

一方セレクター、セレクタンドおよびそれらの混合物の溶液のNMR、IRの計測、解析からも、結晶中と同様に、セレクターのアミドカルボニル基とセレクタンドの二つの水酸基との二点の水素結合が確認され、溶液中の優先的会合構造が明らかになりました。

また酒石酸ジアミドには分子内水素結合が認められますので、これらの知見から、セレクターとしての酒石酸ジアミドが溶液中でセレクタンドを捉え、対掌体を識別する過程を推定することができました。すなわち、二つの水酸基が分子内で水素結合し、会合部位の背後でアミドカルボニル基の向きを調節し、分子内誘導によりキラルな溶質（セレクタンド）に適合するということです。CSPの対掌体識別過程もほぼ同様なプロセスによるものと推定されます。

この分子機構は、アミノ酸ジアミドⅠの場合と同様に、生体高分子の認識の原理として知られるinduced fitによることが確かめられました。

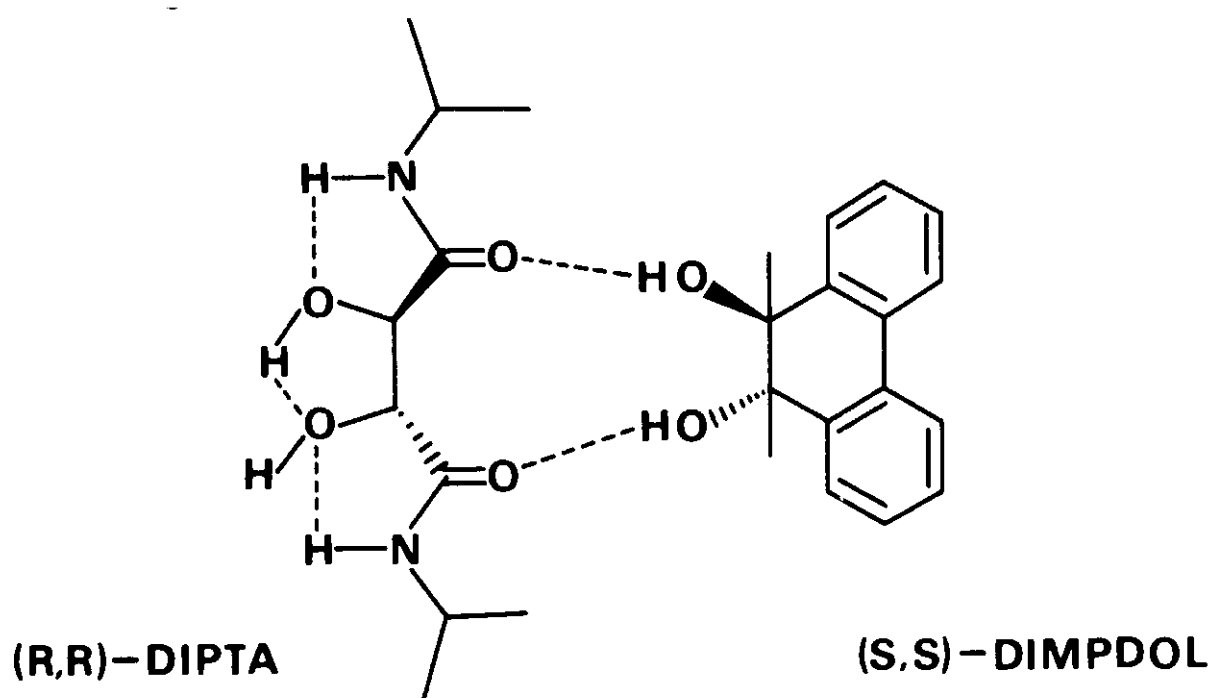


固体表面に組み込まれたセクター分子がセレクトANDを捉え、キラリティーを識別する分子機構。

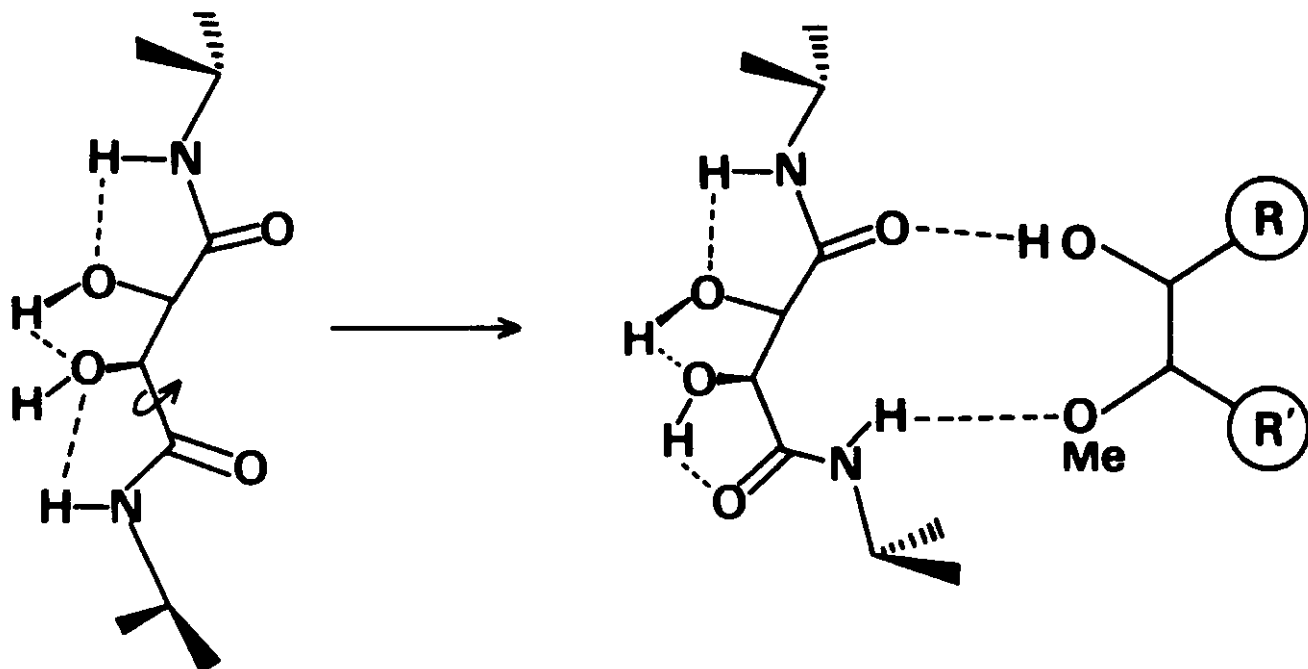
六・四 対掌体選択性をもった疎水相の構築

表面にアルキル基をブラシ状に植えた固体は、水性のメディアでその界面に疎水相を生ずることが知られています。この疎水相は逆相モードのHPLCに組み込まれ、今日ではもつとも実用性の高い方法として広く利用されています。われわれはこれにセレクターを導入して識別能をもつキラルな疎水相の構築を試みました。

CSPの不斉選択性を強化するため、充填剤の表面で起こる非不斉選択的相互作用をできるだけ小さくすることが必要なので、長鎖アルキル基をスパーサーとして用い、充填剤表面に残存するシラノール基をキャッピングしたのですが、この長鎖メチレン基のスパーサーはセレクターを露出させ、また水性のメディアでは、界面に疎水相の形成が期待できません。そこでN末端にメチレンーO単位および五単位を含むアルケンを導入したアミノ酸ジアミドをそれぞれハイドロシリル化によりシラン試薬



酒石酸ジアミドとジメチルジヒドロフェントレン・ジオールとの
共結晶中の水素結合。



1,2—ジオールのメチルエーテル誘導体との会合のモード
(AA—DD の会合モードから AD—DA のモードに変わる)。

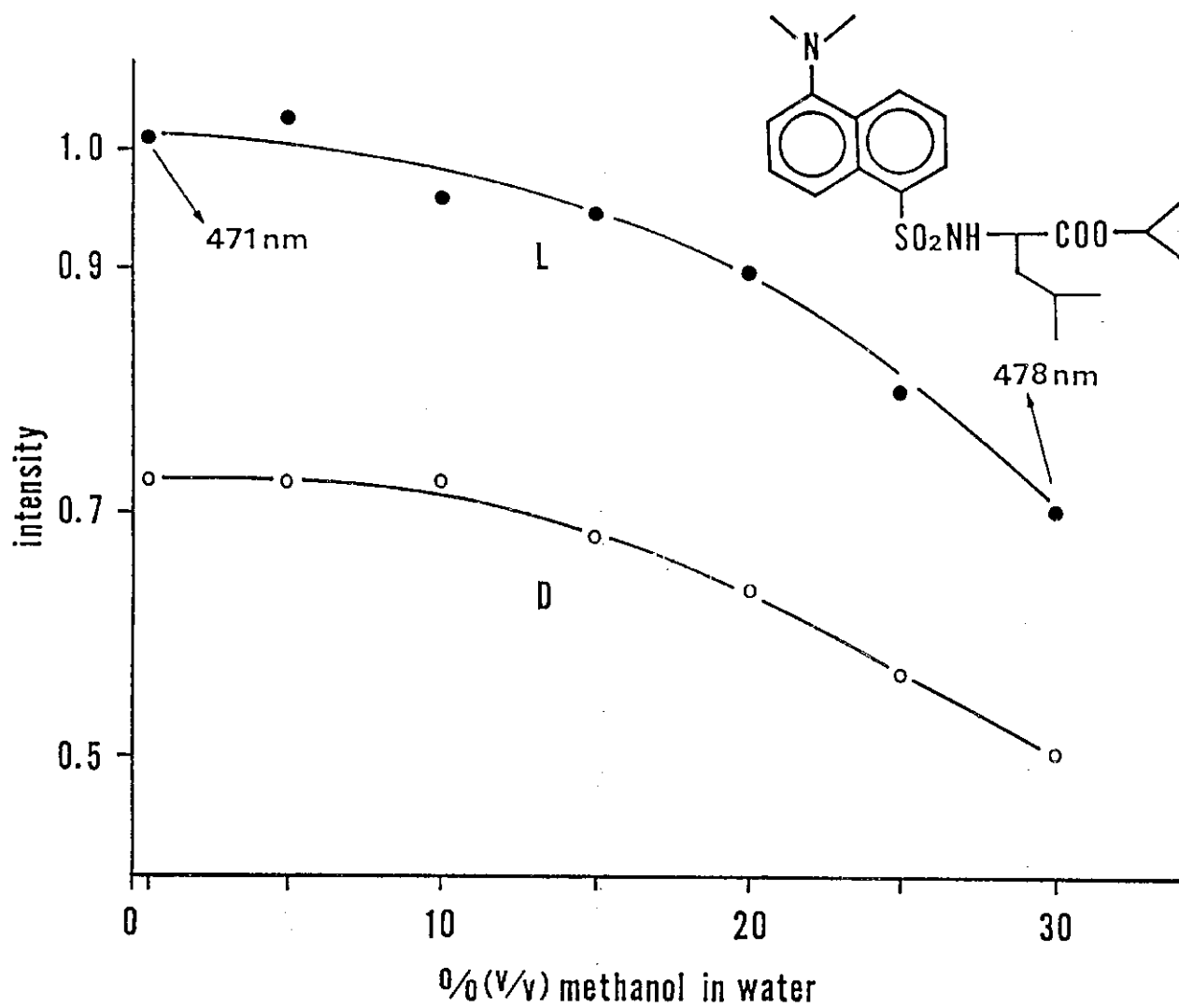
に誘導し、シリカ表面のシラノール基と結合することにより、それぞれCSP1、2を調製しました。

充填剤の界面の微視的な極性は、ピレンを探索子とする蛍光の測定により計測されています。そこでこの手法を用いてCSP1の界面相の極性を測定し、水・メタノール中の極性はオクタデシルシリルシリカ(ODS)充填剤と同等で、疎水的な界面相を生ずることを明らかにしました。一方C4単位のスパーサーをもつCSP2はそれより小さい極性をもっています。

この疎水的な界面相が対掌体選択性をもつことを確認するため、ダンシル・ α ミノ酸イソプロピエステル(DNAIP)をつくり、CSP1への取り込みについて検討しました。ダンシル体の蛍光吸収の極大(λ_{max})は取り込まれた環境の極性を反映することが知られ、極性の低い環境で λ_{max} は短波長側にシフトします。ダンシル体の水中での λ_{max} はおよそ555 nmですが、充填剤表面に分配すると、その λ_{max} は、メタノール含量が1%(v/v)のとき471 nmで、30%(v/v)に増すと長波長側(480 nm)にシフトします。したがって、ダンシル基は疎水的な界面相に分配していると考えられます。またメタノール含量が1%(v/v)のとき、D型の溶質DANSの吸収強度はL型のその70%となり、CSP1の界面相に取り込まれた両対掌体は、ジアステレオマー錯体を生ずることが確認され、対掌体選択性をもった疎水相の構築にはじめて成功しました。

逆相LCを用いる光学分割

クロマトグラフィーを用いる直接光学分割では、可逆的なジアステレオマー錯体化が利用され、カラム内でおこる分子会合は、その分離挙動に反映されます。実際にCSP1に充填したカラムを用い、アシルアミノ酸エステル2が分割されました。CSP1、および2のカラム、ロ・ヘキサン・n・プロパノールを溶離液とする「順相」モードの分割では、D型の溶質がL型のものより先に溶出され、ヘテロキラルなD・L会合体はホモキラルなL・L会合体より熱力学的に不安定であることが証



水—メタノールの濃度と蛍光吸収の極大。

明されました。またCSP2の選択性はCSP1より小さく、スパーサーの効果が認められました。一方CSP1のカラムを用い、水-メタノールを溶離液とする「逆相」モードでも予想されたように分割が達成され、その対掌体選択的な保持挙動は、順相モードの挙動と対応することから、疎水相で生ずるキラル識別に関わるジアステレオマー錯体は、同一の動的構造をもつことが示唆されました。

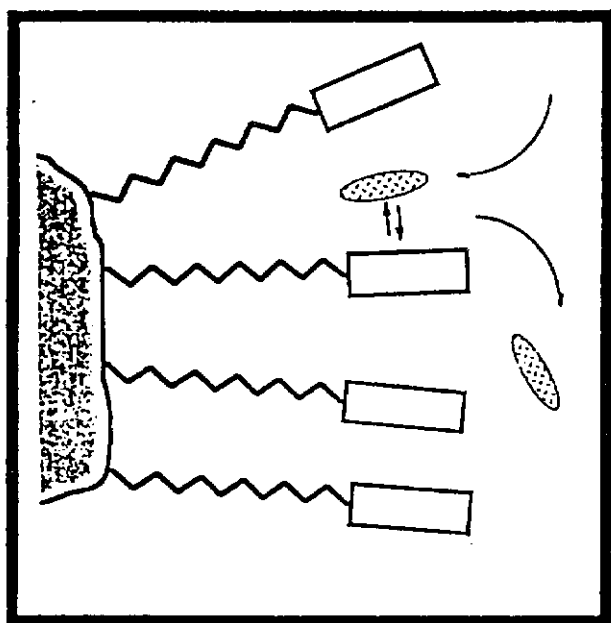
六・五 キラルな界面活性剤の合成

つぎにこの会合系を疎水性のコアに導入した新しい識別系について述べたいと思います。疎水性の相互作用は、酵素と基質とのバインディングや生体内脂質二重膜の形成でみられ、水中における分子会合に寄与します。また疎水的な空間では、水素結合などの種々の結合力が機能しています。界面活性剤は水相で自己会合によってミセルを生成し、非極性のアルキル基から形成されたコアに、基質を取り込むための自由度の高い疎水空間をつくりだしますので、この疎水性のコアにキラルな水素結合のサイトを組み込むことによって、キラル識別が可能になると考えられます。

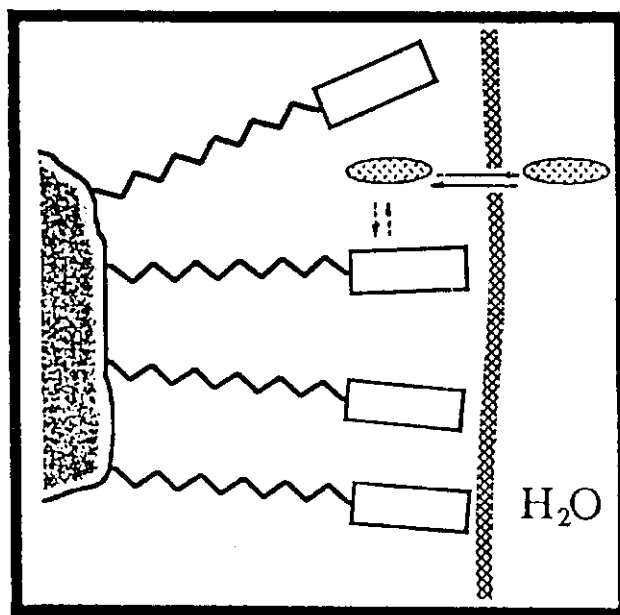
キラルな界面活性剤として、アニオン型のN-アシルアミノ酸()、カチオン型のアミノ酸ジアミド誘導体()を合成し、ミセルを形成させ、動電クロマトグラフィー(EKC、ミセル電気泳動)を用いて識別機能を確認しました。

キラルな界面活性剤の合成

アニオン型界面活性剤()は、一つのアミド単位を水素結合のサイトとして、L-アミノ酸のアシル化により調製しました。カチオン型()のものは第四級アンモニウム塩を頭部とし、アルキル鎖の中間にL-アミノ酸ジアミド構造を導入して合成しました。N末端アミド基に結合する長鎖のアシル基 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}]$ には $n = 10$ または $n = 12$ 、C末端アミドと極性頭部をつなぐポリメチレン基 $(\text{CH}_2)_m$ には

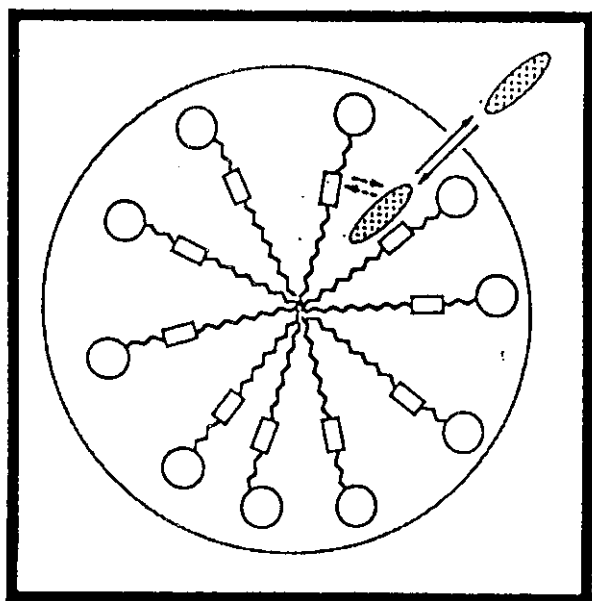


silica

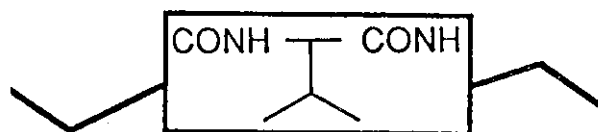


interfacial phase

界面の模式図：順相および逆相モード。



micelle



疎水性のコアに水素結合のサイトとしてキラルなジアミドを組み込んだミセル。

$m=3$ または m を用いました (IIa, IIb)。

六・六 キラリティーをもつミセルの機能

新たに合成した界面活性剤のミセルの形成を確認し、その臨界ミセル濃度(CMC)を測定するため、ピレンを蛍光プローブとして、 383 nm () および 373 nm の吸収帯 () の吸光度を測定しました。吸光度の λ 比は、ピレンの存在する環境の微視的極性を反映することが知られており、この値は、ヘキサンの 1.63 から水中の 0.51 の範囲に分布しています。バリン、アラニンから誘導されたアニオン型界面活性剤 (Ia, Ib) の λ 比は水相で $1.20 \sim 1.15$ を与え、イソプロピル基をもつバリン誘導体はメチル基をもつアラニン誘導体より大きく、CMCは小さくなり、ミセルのコアの疎水性は増大することが分かりました。バリンから誘導されたカチオン型の界面活性剤 IIIa と IIIb は炭素数が等しく、吸光度 λ 比は水相 $1.28 \sim 1.03$ を与えますが、極性の頭部からアミドまでの距離が異なり、ジアミド部分が頭部からより離れた IIIc の CMC は IIIa よりいちじるしく大となり、疎水的な集合が妨げられることが判明しました。

ミセルのキラリ識別機能

これらのミセルを用いた動電クロマトグラフィー (EK C) によって光学分割を試みました。EK C はイオン型界面活性剤から成るミセル溶液を用い、電荷をもたない溶質を電気泳動により分離する手法で、ミセル相とバルク水相間の溶質対掌体の分配挙動により保持が決まり、対掌体選択性を評価することができます。

アラニン、バリン、ロイシン、フェニ・泣アラニンなどの N -ベンゾイル、ニトロベンゾイル、

3,5-ジニトロベンゾイル誘導体のイソプロピルエステルは、アミド単位を含む界面活性剤 Ia, Ib

を用いたEKCによって分割され、またジアミドを含む界面活性剤 ρ を用いたときにも、 I_{dD} によるときと同様に分割されました。一方 ρ および ρ' のミセルを用いるとき、遊離のN-アシルアミノ酸も分割されました。

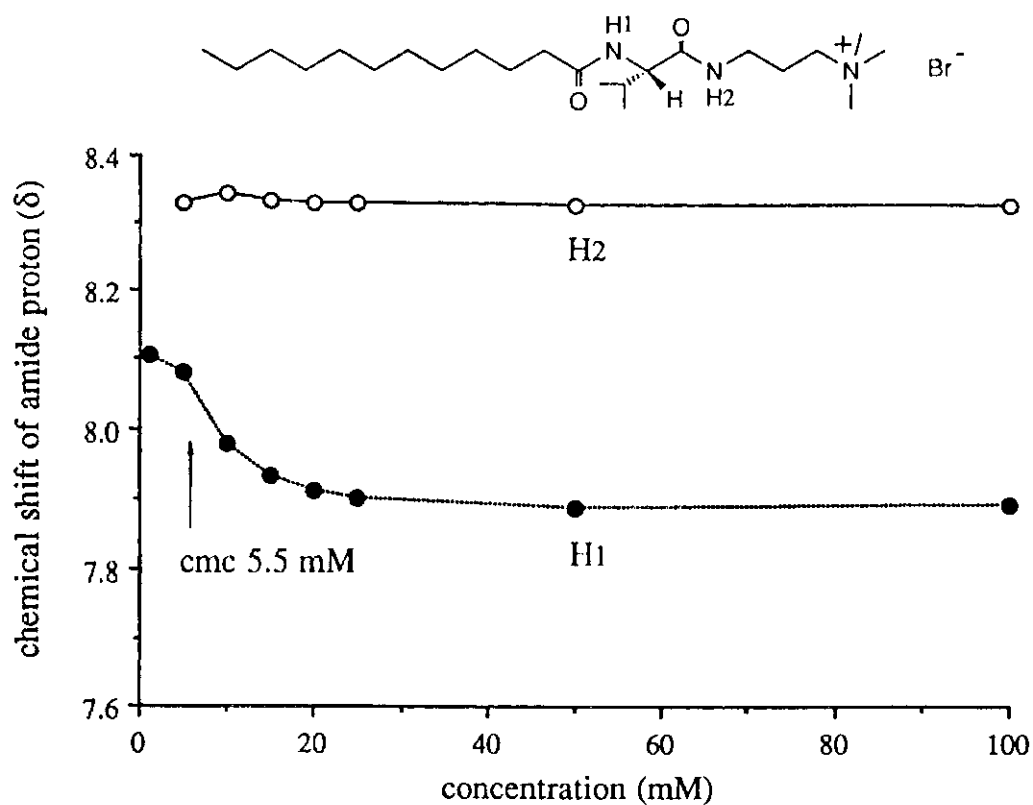
セレクタンドはアミノ酸誘導体の側鎖の疎水性にしたがって溶出しますが、L型のアミノ酸誘導体はD型のものより強く保持され、キラルなミセルはホモキラルな対掌体とより安定な会合体を形成することが判明しました。溶質に含まれるアシル基の構造は選択性に影響を与え、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル誘導体の順に増大しました。エステルのアシル基については、メチル、エチル、isoプロピル、tert-ブチル基の順に対掌体選択性が増大しました。

疎水性のコアにおかれたアミドの環境

界面活性剤はCMC以上の濃度で集合してミセルを形成しますが、ミセルのスターン層の近傍におかれたキラルな部位は、外部からの水にさらされる可能性があり、分子間の会合をより微視的に解析することが必要です。そこで10%の重水-軽水溶液に溶し、プロトン-NMRを用いて界面活性剤に含まれるNHプロトンのケミカルシフトを測定し、その濃度依存性によってミセル内部のアミド部分の環境の変化を追跡しました。

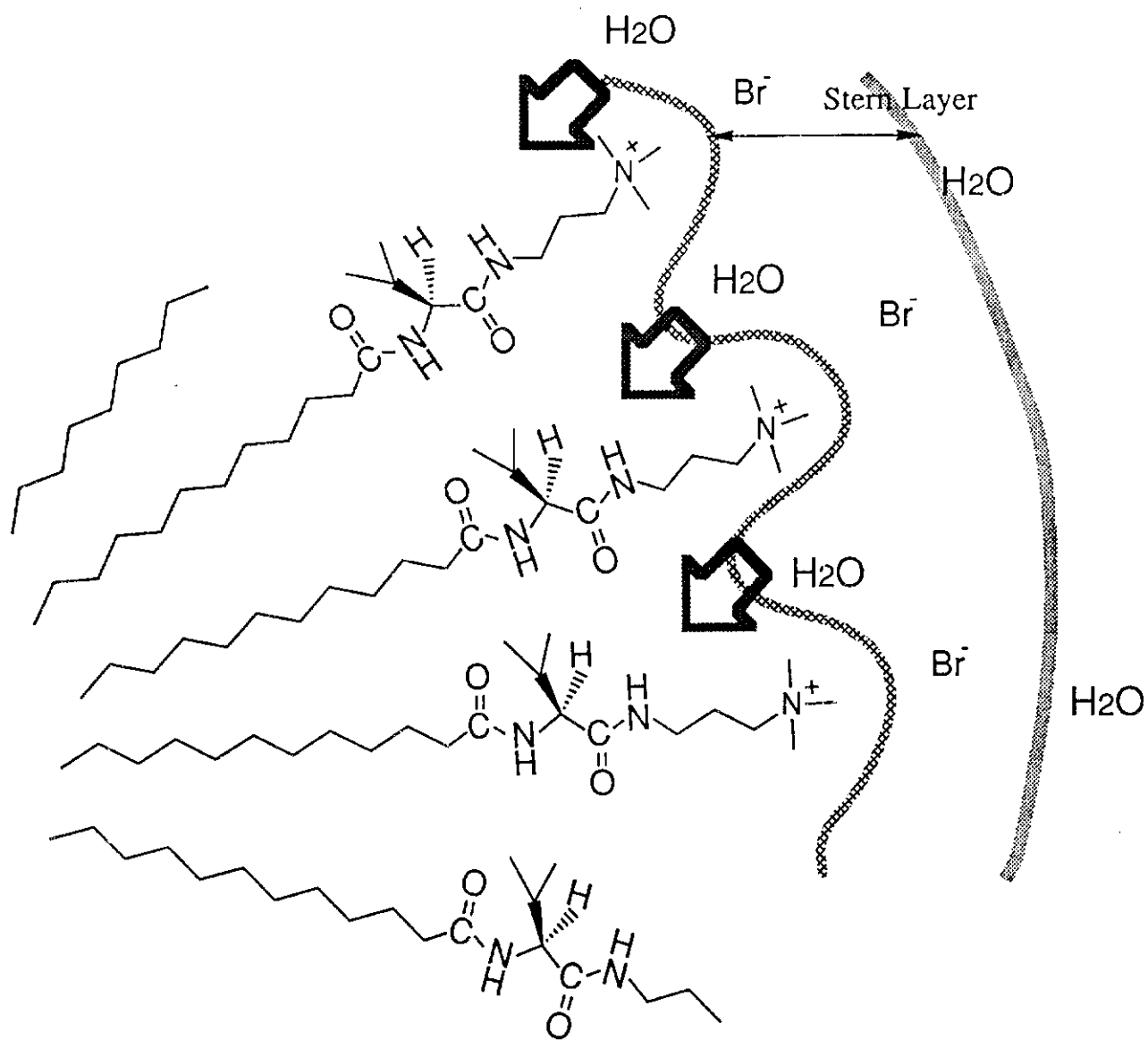
アニオン型界面活性剤 Ia, Ib のアミド水素の化学シフトは、CMCを越えると高磁場側にシフトし、アミド水素がミセルの形成によって水から遮蔽され、ミセル内部では水素結合部位として機能することが示唆されました。

カチオン型界面活性剤 ρ 、 ρ' では、C末端アミド水素の化学シフトがほとんど濃度依存性をもたないのに対して、N末端アミド水素は、CMCを越えるとき高磁場側にシフトしました (ρ の化学シフトの濃度依存性を図1に示します)。極性の頭部から ρ のC末端アミドまでの距離は、アニオ



Concentration dependence of chemical shifts of *N*-terminal (H1) and *C*-terminal (H2) amide protons on DVAPTAB (20% D₂O-H₂O containing 0.2% *tert*-butyl alcohol (internal standard))

N 末端プロトン (H₁) と C 末端アミドプロトン (H₂) の
 化学シフトの濃度依存性
 (20%重水および *tert*-ブチルアルコールを内部標準として含む水を用いる)



キラルな構造性をもって集合したミセルとバルク水相。

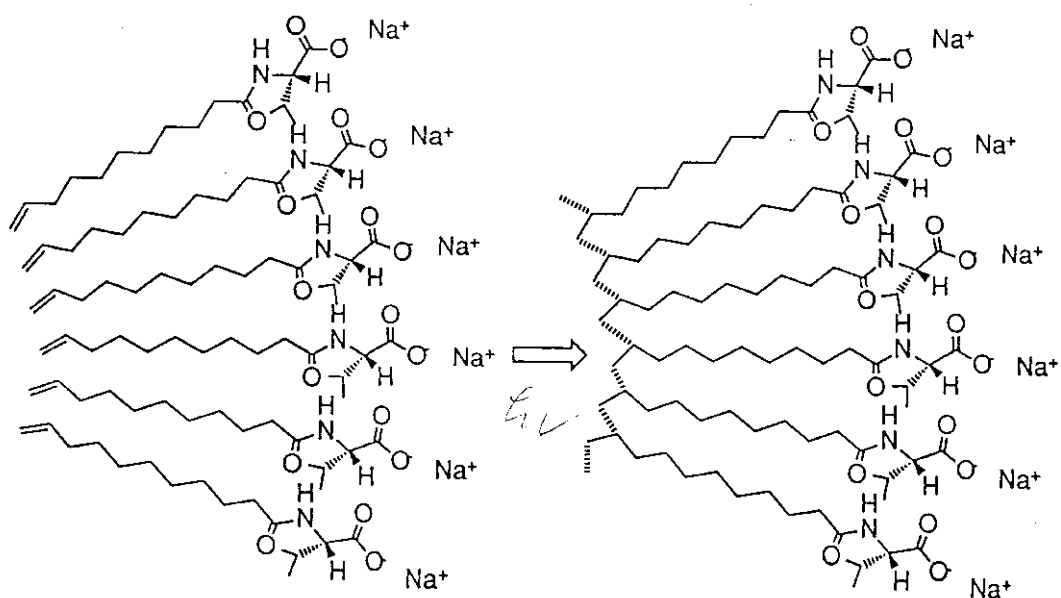
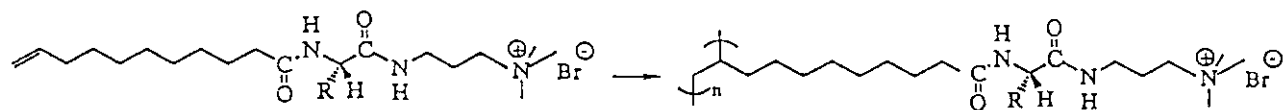
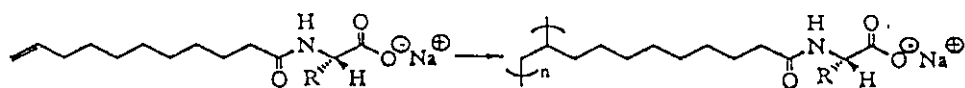
ン型 Ia の N 末端アミドとほぼ等しいにもかかわらず、C 末端アミドはミセル形成後もバルク水相から遮蔽されないことが判明しました。一方 N 末端のアミド水素はアニオン型の Ia_{OP} と同様に、ミセルの形成によって水から遮蔽され、ミセル内部で水素結合部位として機能すると考えられます (δ がキラルな構造性をもって集合し、形成されたミセルの模式図を示します)。なお σ はバリンアミドをミセルのより深い位置に組み込んだものですが、CMC 値は ρ より大で、疎水性の低いミセルコアを形成します。

六・七 水溶性多岐ポリマーの合成と機能

ミセルは界面活性剤の集合体で、バルク水相との間には早い交換過程が存在し、生成と崩壊の平衡におかれます。このような平衡が疎水的なコアの内部でおこるキラル識別に与える影響は、界面活性剤を重合させ、安定な単一の分子種に導くことにより明らかになります。そこでアニオン、およびカチオン型の界面活性剤 Ia,IIa の類縁体として、アルキル鎖の ω 位に二重結合をもつ Ia₂, ρ を合成し、これらを水相で重合することを試みました。

ビニル誘導体 Ia₂, ρ のミセル形成をピレンの取り込みにより確認し、ミセルの集合数を大きくするため塩化ナトリウムを添加した水溶液 (0.3 M 溶液) に UV (1840Å, 120 W) を照射しました。ビニル水素および炭素の NMR により重合過程を追跡したところ、光重合反応は約 20 時間で完結しました。プルランを標準物質としてゲル浸透クロマトグラフィーにより求めた M_n 重合体の平均分子量 (プルラン換算値・ M_w) は 11,500 (M_w/M_n 1.06)、 ρ 重合体のそれは 7,900 (M_w/M_n 1.08) です。

これらの重合体のキラル識別能を評価した結果、アシルアミノ酸エステル対掌体に対して、対応する非重合ミセルとほぼ同様の分割能をもつことが分かりました。アルキル鎖の先端を結合したため、そのコアの中心に溶質を取り込むことができない高分子重合体においても識別が可能であることが証



surfactant 3

polymerized 3

二重結合をもつキラルな界面活性剤とその重合体。

明され、基質の取り込みと分子識別がスタン層近傍の秩序をもつて配列した部分に負うことが明らかになりました。

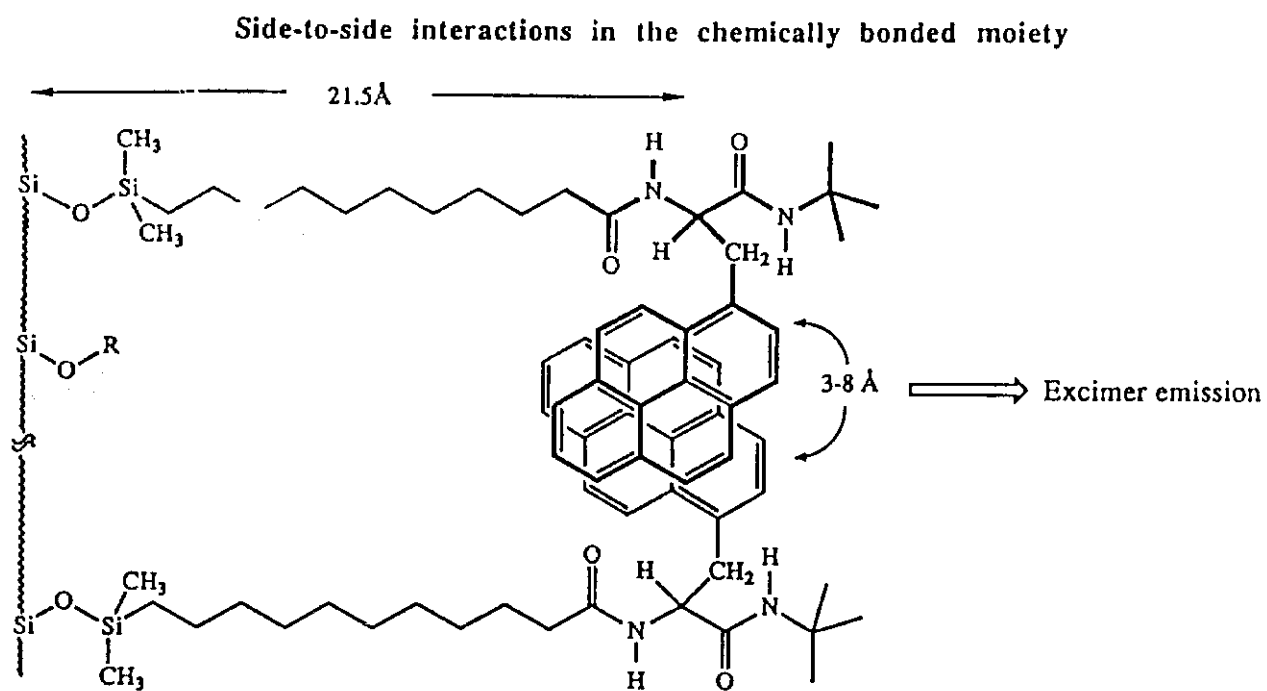
以上のように、キラルなアミドでないし二個を含む界面活性剤を合成してミセルを形成させ、その疎水相に取り込まれた対掌体が分割されることをEKCによって証明し、また界面活性剤のアミド水素をプロープとするNMRスペクトルの計測により、組み込まれたアミドが水から遮蔽され、水素結合がミセルのコアにつくり出された疎水的な環境で機能することを確認しました。セレクターとしてのアミノ酸の側鎖が不斉識別に寄与し、ミセル内部にキラルな障壁をつくり出すことが明らかになり、さらにミセル様の水溶性多分岐ポリマーの合成により、分子集合体としてのミセルの機能を単一の分子に与えることに成功しました。

六・八 疎水性界面相の中の修飾残基の集合を探索

蛍光プロープを固体の表面に結合して

これまでアミノ酸ジアミドを結合した固定相でつくられる疎水性をもった界面相の機能についてみてきましたが、その界面をつくる修飾残基がどのようにに集合、凝集しているかは不明でした。そこでピレニルメチル基をもつピレニルアラニンから新たなアミノ酸ジアミド型固定相²を合成しました。シリカゲルに結合された修飾残基は水系溶媒中で凝縮してバルク水相と接触する表面積を減少させて疎水的な環境をつくり出しますが、この凝集によって残基中のピレニルメチル基が接近し、エキシマーの形成が観測できると考えられます。

残基間の距離と蛍光スペクトル



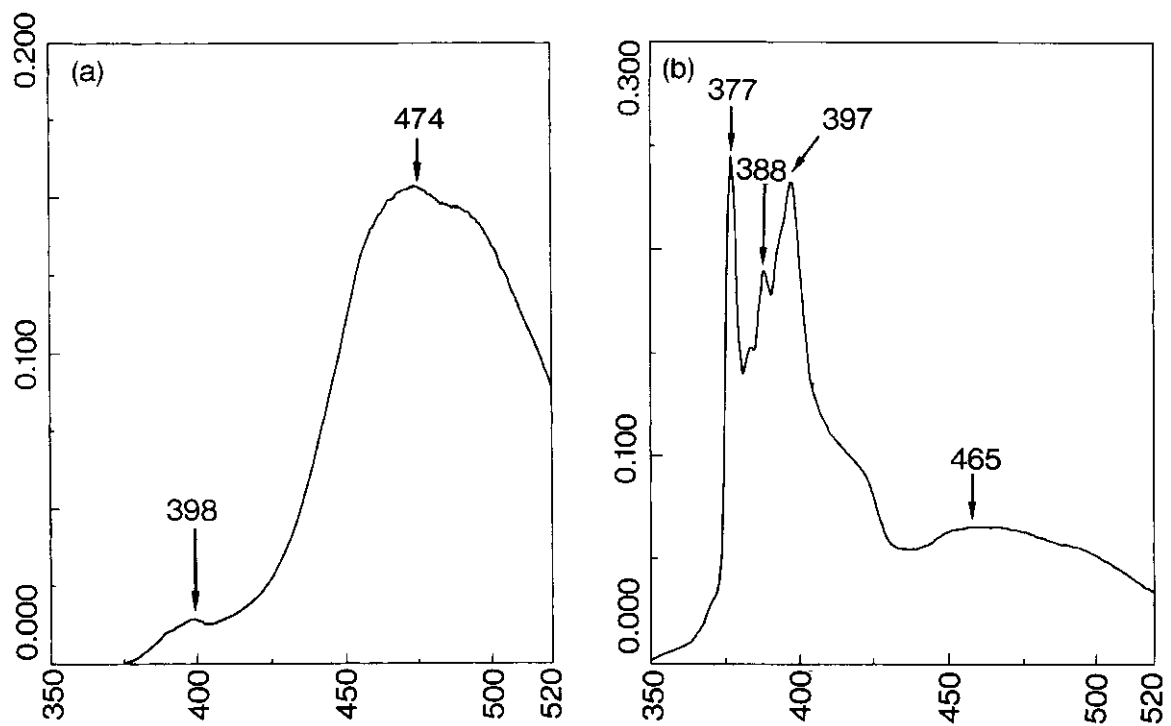
ピレニルメチル基を側鎖にもつアミノ酸から合成した新しいジアミド型固定相。

固定相 2 の残基のもつとも伸びたコンホーメーションを考えると、ピレニルメチル基の結合する炭素までの長さは支持体表面から約 21.5 Å となり、一方シリカゲルの表面積と修飾したシリカゲルの元素分析値から残基間の距離は 10.6 Å と算出されるので、ピレニルメチル基同士は接近してエキシマーを形成することが予想されます。ピレンはその芳香環平面が 3 × 8 Å に接近すると励起状態の分子と基底状態の分子の間に二量体を形成しますが、この二量体は励起体、エキシマーと呼ばれ、 λ_{em} から 560nm 付近に単量体の蛍光とは異なった幅広の蛍光スペクトルを与えます。

固定相 2 を石英のセルに充填して、蛍光スペクトルを測定しますと、 ν バンド (398nm) と 470nm 付近に極大蛍光波長をもつ強い幅広のバンドを与え、予想したように、固定相 2 の表面には強い残基間の相互作用が認められ、ピレニルメチル基の間でエキシマーが形成されたことを示しました。固定相 2 の蛍光スペクトルでエキシマーと単量体の蛍光強度、すなわち 470 nm と 398 nm の蛍光強度の比 ($I_{\text{exi}} / I_{\text{mono}}$) を残基間の相互作用の指標とすると、その値は THF、アセトニトリル、メタノールの順に大きくなり、メタノール中でもつとも強いことがわかりました ($I_{\text{exi}} / I_{\text{mono}} = 8.4$)。メタノール系では水を 70% まで増してもその比はほとんど変化せず (8.7)、界面相に分配しにくい溶媒ほど、修飾残基間に強い凝集をもたらすと考えられます。一方、ヘキサン中では固定相 2 の $I_{\text{exi}} / I_{\text{mono}}$ は 1.5 で、最小値を与え、ヘキサン中では固定相の残基は伸び、残基間の相互作用は抑制されていることが分かります。

修飾残基を稀釈するとき

固定相 2 の残基の間をもつとはなせば、その相互作用は弱められるはずです。そこでピレニルメチル基をもつ残基を 10 倍量のエイコサニル基で稀釈した固定相 3 を合成し、固定相 2 と同様に蛍光スペクトルを測定しました。



(a)ピレニルアラニンジアミドを結合したシリカゲル（固定相 2）の蛍光スペクトル、(b)固定相 2 のピレニルアラニンジアミド残基を 10 倍（モル比）のエイコサニル基で希釈した固定相 3 の蛍光スペクトル。

固定相 3 ではエイコサニル基によって表面が稀釈され、残基間の距離は約 35.9 Å となり、微細な構造をもった蛍光バンドのほかエキシマーの蛍光バンドを与えました。固定相 3 は各溶媒中の水を増やすほど、エキシマーと単量体の蛍光強度の比が減少し、このことは固定相残基の局所的な凝集によって説明できます。つまり、水の増加によってピレニルメチル基をもつ残基が周辺の多数のエイコサニル基と局所的に凝集するため、ピレニルメチル間の接近はむしろ阻害され、単量体に対応した蛍光バンドの蛍光強度が強められたものと考えられます。

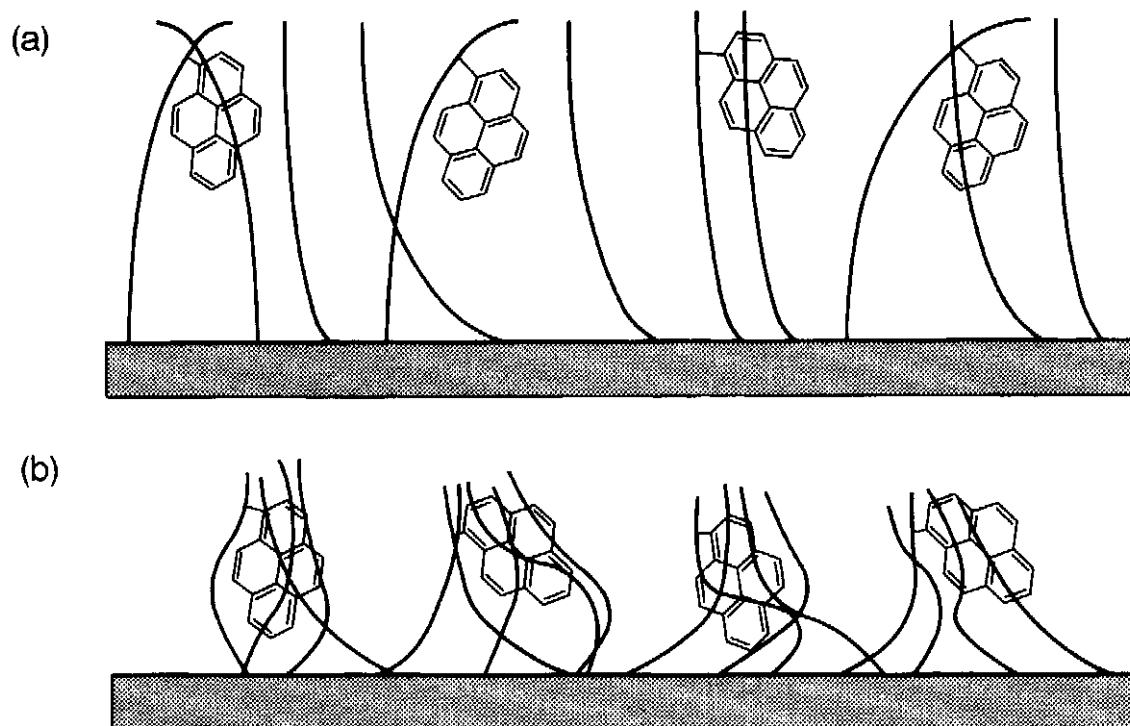
すでに述べたように、水系のキャリアを用いるクロマトグラフィーでは、固定相界面の疎水的な相互作用が溶質の保持の鍵であり、新しい分離システムを設計するために、界面を形作る修飾残基の「集合」を解き明かすことが必要になります。また動電クロマトグラフィーで保持と分離をコントロールするため、ミセルを形成する両親媒性をもった界面活性剤分子の「集合」が解明されねばなりません。

申すまでもなく、生体の単位をなす細胞は膜で仕切られ、細胞膜は脂質分子の二重層から成り立っています。石鹼のように疎水性の尾と親水性の頭をもった脂質分子の集合体であって、その疎水領域を通して膜に埋め込まれた蛋白質分子などが、細胞の内と外との物質の異動、情報の伝達に関わることが分子レベルで解明されつつあり、今日の「生物化学」は疎水的相互作用、分子の集合体をベースとして、分子レベルで生体の機能に迫りつつあるように思われます。

おわりに

分子の部品づくりから集合体の科学を目指して、「有機合成」から「生命科学」への道

以上述べてきましたように、わたくしは有機化学の研究室に入って合成を学び、いわば分子の「部品」をつくることから出発しました。また長年にわたり、多くの学生諸君に対して薬学の基礎知識と



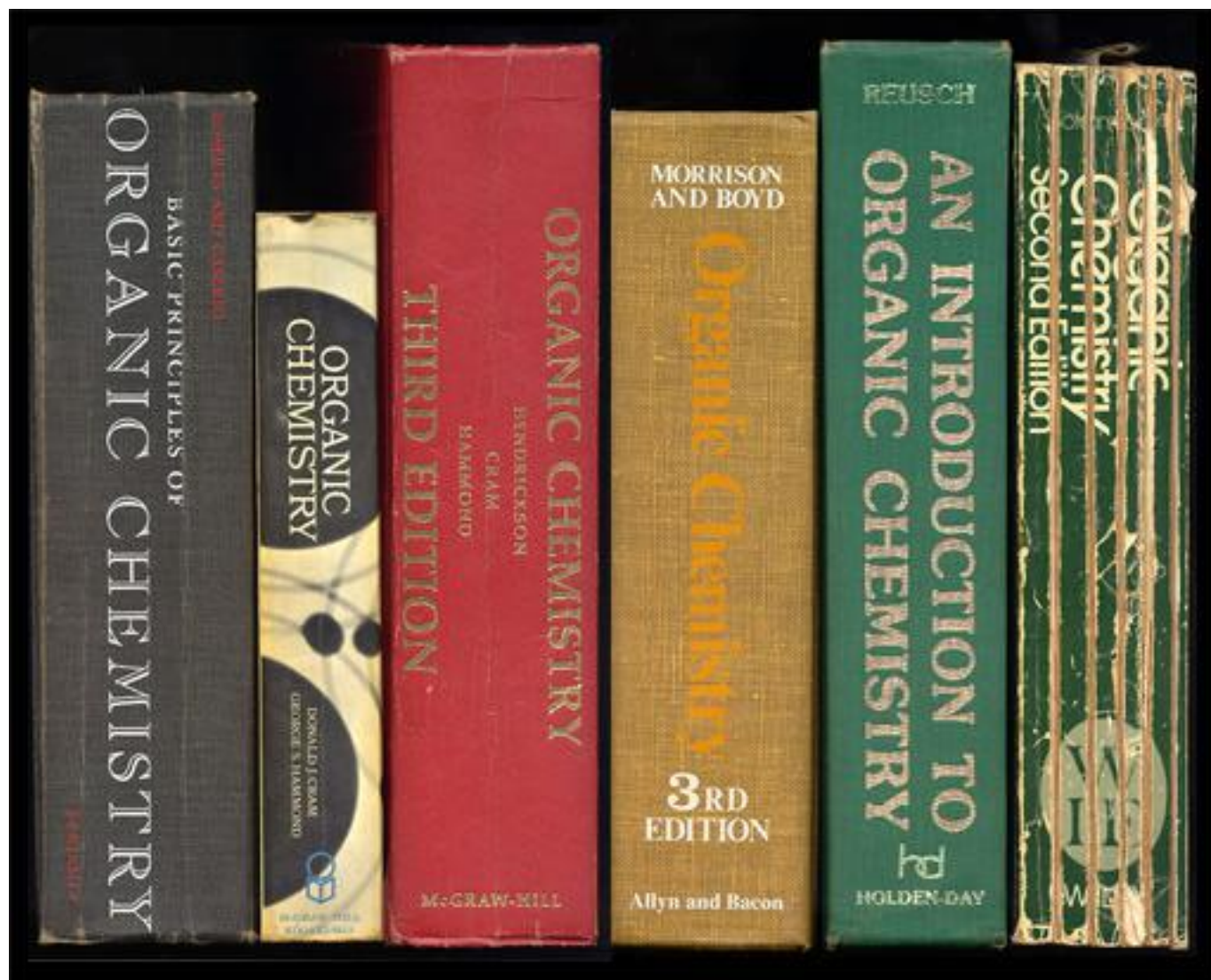
固定相 3 の界面相の構造、

(a)水を含まない溶媒中での固定相 3、(b)水を含む溶媒中での固定相 3。

なる「有機化学」の教育を担当し、もっぱら部品づくりの話をしてきました。研究、教育に対してつねに最新のものを取り入れるよう努め、全力を尽くしてきましたつもりです。しかし、今日、いま、これからの有機化学は新たな方向を目指すべきではないかという思いに取り付かれています。これまでの「有機化学」では、個別の分子の性質を知り、それらを作り、確かめることを課題としてきました。一方分子間の相互作用について、例えば「疎水結合」について触れてはいますが、その説明はきわめて簡潔です。反応のためのメディアとしては有機溶媒のみを考え、水相を考慮することはほとんどありませんでした。それに対して「生物化学」のテキストでは、メディアとしての「水」、疎水性相互作用が詳しく記述され、その解説が第一ページからはじまるものがあり、有機化学のテキストとの大きなギャップを痛感します。

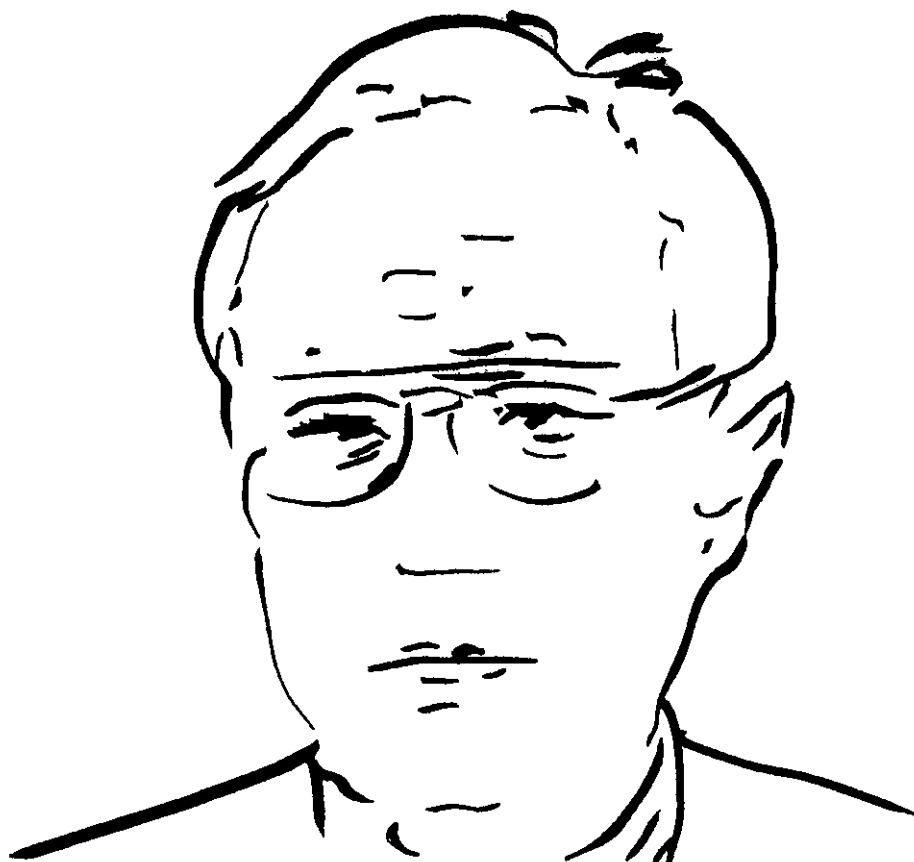
目下のわたくしの最大の関心は、個々の有機分子から、分子会合、錯体化に移りつつあります。従来蛋白質を受容体とする低分子基質との会合については大きな関心が寄せられていましたが、低分子間の会合、分子の集合についての追及、機能性の解明への関心は特別の場合を除いて小さかったのではなかったかと思っています。水と油との境界、界面、疎水の空間の成り立ちを知り、そしてこれらのメディアで機能する分子のふるまい、分子情報の伝達の仕組みをもっと知りたいという思いに駆られています。そのためには分子のかたちを三次元でとらえることが是非必要であり、分子の表示について格段の進歩を遂げつつあるコンピュータグラフィクスの世界は魅力的です。分子の電子状態の計算、記述も規格化され、分子会合について動く表示もわれわれの至近にきたようです。

これからの「有機化学」の研究、教育が「分子科学」の基礎に立った新しい道を歩みはじめることを念願しています。機能分子の「デザイン」、薬学の「ソフトウェア」が薬学徒に大きなたのしみを与える日が間近に迫っているのではないでしょう。



1964 年出版のロバーツ、クラム・ハモンド（第 2 版は好学社の学生版）を経て、ヘンドリクソン・クラム・ハモンドの第 3 版、モリソン・ボイドの初版、2、3 版、ロイシュ、ソロモンと、「有機化学」の教科書はもっぱらアメリカから輸入され、それらの分厚い翻訳書が薬学教育のテキストとして使われてきた。

断章



National
Panasonic

5/28

National  似顔絵ロボット

ロボットが見たプロフィール

有機化学における物理的方法

編集委員 / 大木 道則 / 坪井 正道 / 原 昭二

《全10巻》

内容見本

共立出版株式会社

理論から応用まで 最近の方法を平易に解説

有機化学・薬学・生化学
合成化学関係者の必読書

1 卷	紫外・可視スペクトルの解釈	第1回配本 4月下旬
2 卷	赤外・ラマンスペクトルの解釈	第4回配本
3 卷	NMR スペクトルの解釈	続 刊
4 卷	E S R の 使 い 方	第2回配本 5月下旬
5 卷	旋光分散の利用	第5回配本
6 卷	マススペクトルの見方	第3回配本 6月下旬
7 卷	誘電率の解釈	続 刊
8 卷	X 線 の 使 い 方	続 刊
9 卷	熱力学的な考え方	続 刊
10 卷	量子化学的な考え方と計算	続 刊

4月より毎月1巻宛刊行

〔各巻〕A5判・9ポ横組・上製本
120～150頁 定価 400～600円

共立出版株式会社

仮営業所：東京都文京区後楽一丁目四番地
振替東京57035番・電話東京(813)6741代表

● 発刊のこ と ば

自然科学の発展は、たえず在来の方法のもつ限界を打開する新しい技術の開発によってもたらされた。最近有機化学に導入された種々の物理的方法——IR, NMR, ESR, マススペクトル……などは、従来の研究法、化学教育を変貌させ、必要欠くべからざるものとなった。とくに複雑な天然有機化合物の構造決定などにおいては、まったく欠くことのできない手法となっており、1964年4月京都で開催された「天然有機化合物国際会議」の講演における物理的方法の駆使とその見事な成果は、これなくしては現代の有機化学を語れないことを認識せしめたのである。もちろん反応機構、合成化学から生化学にいたる領域においても、これらの手法が古典的な方法にとって変わりつつあることはいうまでもない。

一方物理的方法についての内外の参考書は、必ずしも有機化学を専攻するものの利用しやすいように書かれておらず、しばしば原理や測定技術にかたより、ときには理論にかたより難解で有機化学者にはなじみにくく、有機化学方面への応用例にも欠けている。

本講座はこのような現況から有機化学、生化学などを専攻する学生、研究者の立場になって企画したものである。

● 本講座の 主な特色

1. 理論的な基礎を明快、平易に解説し、広い応用が可能な具体的知識を得ることができるよう配慮されている。
2. 測定技術、機器そのものの技術的な解説と実際の操作法についての記述は簡潔にして冗長を避け、最新の応用実例多数を収め、これを解析することによって、それぞれの方法を「いかに利用し」またその結果を「いかに解釈するか」という点に主眼をおいて記述し、もっぱら理解を容易ならしむよう編集されている。
3. 各巻は内容が独立しているので、個別に読んでも理解できるとともに相互の重複を避けているが、関連すれば一層理解しやすいようにまとめられている。
4. 執筆者はそれぞれの方法の「かなめ」を体得し応用している第一線の権威者研究者であり、記述の正確かつ斬新な点は比類がない。

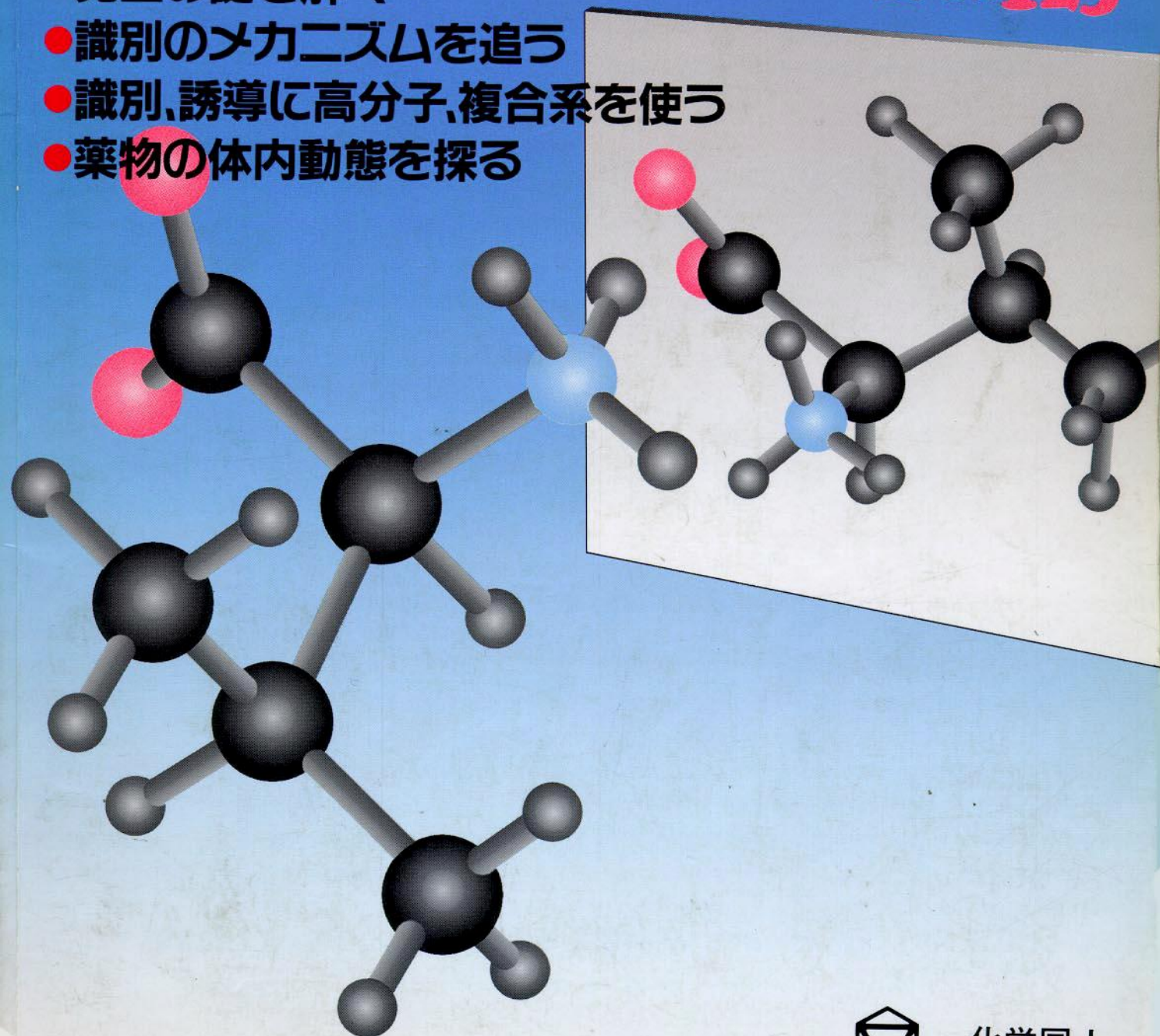
モレキュラー・キラリティー

高次機能分子の開拓と創薬への展開をめざして

原 昭二・古賀憲司・首藤紘一 編

- 発生の謎を解く
- 識別のメカニズムを追う
- 識別、誘導に高分子、複合系を使う
- 薬物の体内動態を探る

化学増刊 **123**



化学同人

分子には“右向き”のものと“左向き”のものがある。よく知られているように、その発見の物語は19世紀のはじめにさかのぼる。ジャン・バプチスト・ビオーが有機化合物の“旋光性”を見だし、またルイ・パスツールははじめて酒石酸を“光学分割”した。

空間に原子がどう並ぶかという課題は、「立体化学」として追究され、「キラリティー」はそのかなめとして取り扱われてきた。分子の左右を“掌(て)”になぞらえ、そのギリシャ語から左右の分子を“キラル”な分子と呼ぶようになり、キラル分子を選択的に合成する「不斉合成」と、ラセミ体を純対掌体に「光学分割」する研究は、多くの化学者を魅了しつつ、膨大な成果を生み出した。近年光学活性をもつ合成中間体が広く供給されるようになり、またキラリティーの計測法も著しく精密化された。キラルな分子をプローブ(探索子)として「分子認識」機構の解明に迫ろうとする新しい研究領域が開かれ、キラルな分子をつくって、これを扱う、いわば“静的な”研究態勢は、いまやキラル分子のふるまいと、それらの相互作用に注目した“動的な”ものに移行しつつある。

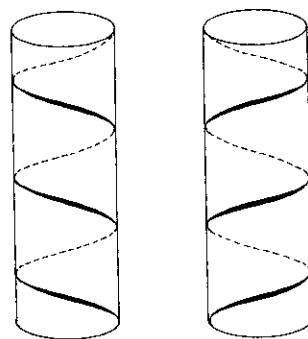
「モレキュラー・キラリティー」を指標とする分子機能の開拓への関心は、急速に高まっている。医薬品においては、一対の対掌体の薬効、毒性の差異が明らかにされたため、その開発、製造の過程で、キラリティーは避けることのできない問題となっている。体内における代謝のプロセスを解明して薬物の動態を捉え、さらに医薬の創製に展開することも試みられている。

本書のねらいは、この新しい潮流を一つの“かたち”としてまとめ、紹介することにある。内容が広い領域にわたっているので、執筆者には、できるだけ焦点をしばって平易に解説されるようお願いし、またストーリー性をもたせるよう、編集上で工夫をこらした。読者がその“流れ”に乗って興味深く読み進まれ、最新の知識を統合して、新たな視点を得られることを期待するものである。

編集者の依頼を快く承諾され、御執筆下さった諸先生に厚く御礼申し上げますとともに、企画、編集に当たって、貴重な御示唆を賜わったお茶の水女子大学名誉教授 立花太郎先生、東京大学名誉教授 飯高洋一先生、第IV部の編集について御助言を下さった東京大学薬学部 広部雅昭教授、千葉大学薬学部 佐藤哲男教授、東京大学医学部 太田 茂助教授に深甚の謝意を表したい。また本書の完成は、化学同人編集部 稲見国男氏の熱意と御努力に負うもので、ここから厚く御礼申し上げます。

ZかSか？ 右か左か？ らせんの巻き方

キラリティーと縁の深い「らせん」について、右巻きか、左巻きかを議論するとき、その取扱いは十分な注意が必要です。取り違いをしやすいからです。分子の「らせん」を直接目で見ることではできませんでしたが、1970年代に立花太郎先生(お茶の水女子大学名誉教授)は、キラルな長鎖脂肪酸分子のらせん状集合体を電子顕微鏡で観察し、平面として写る写真の影付けした部分を手掛りとして、「らせん」の右と左を決められました。もしネガフィルムの裏と表を取り違え、上下についての確認を怠ると、結果は逆になってしまいます。先生はらせんのZ字、S字の斜線に注目され、Z字のものを右巻き(DNAの二重らせんは右巻き)、S字のものを左巻きとするきわめて明快な決め方を提唱されています。分子の「集合」の追究は現代的な課



左巻き

右巻き

らせんの右巻きと左巻き

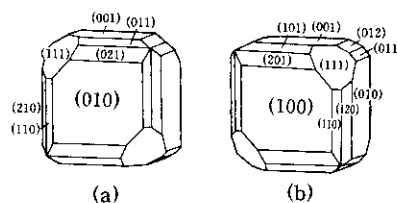
題であり、先生の分子の不斉集合に関する研究はその先駆けというべきでしょう(「分子集合体のらせんにおける右と左」, 化学と工業, 27 (No.10), 740 (1974)).

塩素酸ナトリウムのキラルな結晶のかたち

NaClO_3 はすみやかに結晶させると正六面体(8個の頂点をもつ)のものが得られる。しかしゆっくり結晶させると、4個の頂点に(111)型の面ができ、稜には(210)型などの面が副次的に形成される。またチオ硫酸ナトリウムを加えて(111)型の面の成長を促進すると、正四面体の結晶となる。

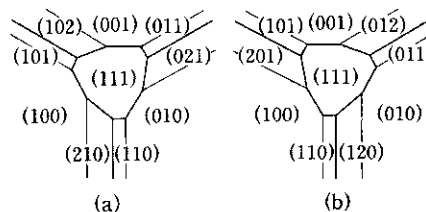
正六面体も正四面体も回反軸をもっているが、ゆっくり結晶させた塩素酸ナトリウムの結晶では、四つの(111)型の面および(210)型の面

などによって左右像を生ずる(C.W. Bunn 著, 笹田義夫 訳, 「化学結晶学—X線構造解析入門」, 培風館(1970), p. 31).



(a)

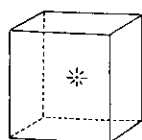
(b)



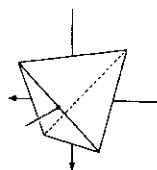
(a)

(b)

左手系と右手系の塩素酸ナトリウム結晶の形
(塩素酸ナトリウムの点群対称—23)



正六面体



正四面体

マーティン・ガードナー 著
坪井忠二・藤井昭彦・小島 弘 訳

新版「自然界における左と右」を読んで

原書: Martin Gardner, The New Ambidextrous Universe
紀伊國屋書店 1992年, A5判・500頁・定価3500円

本書は「左」と「右」というテーマの科学読み物です。原書の初版には「左と右とパリティ-非保存」という副題がついていましたが、改訂された新版では、「対称性と非対称性、鏡の反射像からスーパースtringまで」となっており、その内容がより広い領域へと拡張されました。訳書の初版、および今度の新版の訳文の滑らかさはともに抜群で、豊富な話題に魅了されながら、実に楽しく読み進むことができます。

まず鏡に写るすがたの話から始まり、われわれの周囲にある左右の問題が次々と登場してきます。立体の世界から、サイコロの目の書き入れ方、手品、絵画、音楽、さらに“つる”と貝殻の巻き方、ひとのからだについては左利き、右利き、結晶や分子の話へと進み、生命の起源に遡ってゆきます。そして物質界から宇宙へ、

なんといってもその圧巻は、パリティ(偶奇性)の非保存に関する記述です。核物理学の重大な発見とされるパリティの“破れ”を読み物にしてみせる著者の力量は、驚嘆すべき見事さというべきでしょう。新版では、ニュートリノと反ニュートリノ、物質と反物質、時間と反時間の対称性などが追加されています。

専門家には不満な箇所が少なくないかもしれませんが、事実われわれにとって、「分子の左右」についての記述には、物足りなさを感じる部分があります。しかしこれほどの広大な領域にわたった内容をカバーし、難解な事項を読み物としてわれわれにプレゼントされた著者に対して、敬意を表さずにはられません。是非、一読をお薦めします。(原 昭二)

編集後記

1975年12月、ストックホルムでノーベル賞を受賞するさいに、Prof. Vladimir Prelogは、Chirality in Chemistryと題して講演しました。講演要旨が*Science*, 193, 17(1976)に記録されています。その中に、スイスの画家Hans Erniが「キラリティー」をテーマとして描いた絵が掲載されています。この絵の女性の左右の手には、対掌性をもった四面体がそれぞれ組み合わせられ、ヒューマン・インテリジェンスとサイエンスを象徴したものとの説明があります。本書の各章に掲げたカットは、このコンセプトにしたがって図案化したものです。

左向きか、右向きかについて考えることは「キラリティー」の基本ですが、左と右、そして対称性のもつ意味と、それが物理学、生物学、化学、結晶学の発展に果たした役割はきわめて大きなものがあります。「自然界における左と右」の著者ガードナーは、もし地球から他の惑星に左と右を伝えるとき(そのコミュニケーションが抱える問題を「オズマの問題」といっています)、そのための的確な方法はおそらくないであろうと述べています。重力に結び付けることによって上下を伝えることは容易であっても、左右について伝えることは難しいのです。左と右の問題は広大で、また深遠なのです。

われわれの科学の知識はたえず膨らみつづけています。しかしその外縁ははっきりせず、かならずしも明瞭ではありません。つねに原点に立ち返り、その知識を見直し、統合しながら確実なものとしてゆくことは、科学者に課せられた命題と考えます。この使命を果たそうとした編集者の努力が少しでも実り、読者のお役に立てることを願っています。

「基本事項」を読むための手引き

Q なぜ「結晶」を取り上げるのですか。

A キラルな分子の機能を解き明かすためには、それ自身のふるまいだけでなく、他のキラル分子との相互作用、「会合」について追究しなければなりません。分子錯体の“かたち”はその要となります。原子、分子がきちんと並んで充填された「結晶」では、構成単位となる原子、分子の“すがた”や“ならび方”をX線結晶回折によって精密に解析することができます。一方、自由度がより大きな溶液中では、ダイナミックに変化する分子のかたちや会合の全貌を捉えるための確実な手段がありません。しかし、結晶中の分子の“すがた”や“ならび方”に似た要素が少なくないため、結晶の情報を参考にして、その手掛かりを得ることができるのです。

Q なぜ「対称」を論ずるのですか。

A 結晶学では「対称性」のコンセプトがきわめて重要です。「対称要素」によって“結晶点群”、“空間群”が導かれ、その中で「左右像」をつくる可能性をもった一群が規定されます。「対称」を理解することによって「キラリティ」の本質が捉えられるのです。

Q 「回転軸」と「回反軸」について、また「並進操作」についてわかりやすく説明して下さい。

A 図形を重ね合わせるとき、その操作の一つとして、図形、たとえば161ページの図1の左側のように、爪のみえる右掌うらを平面に垂直な軸で回します。その軸を「回転軸」といい、この図は4回転軸を示します。また回転と同時に、軸上の一点で反転させ、図2の左側のように、右掌うらを爪のみえない左掌(たなごころ)に移す操作を「回反」、この軸を「回反軸」といいます。また平行に移動して重ねる操作を「並進操作」と考えて下さい。

Q 「結晶点群」、「結晶系」を説明して下さい。

A 結晶中の原子、分子は、上記のような対称要素が単独または複数個組み合わせあって互いに

関係づけられ、配列されています。しかもそれらは規則的な繰り返しをもって並んでいます。本文162ページの図3の上段のI、II a, II b, …では、結晶で実際に存在しうる N 回の回転軸、 $\bar{N}$ 回の回反軸とそれに組み合わせられる対称要素を、組合せ方とともに分類してありますが、組合せの数は32に限定されます。対称要素の組合せは、対称操作の一つの群をつくる集まりとしてまとめられ、「点群」と呼ばれます。この図には32個の結晶点群と二種の20面体群(図の右側の二列)が含まれ、 N を大きくして無限大とすると、最下列に示す立体となります。

Q 結晶の「絶対構造」という概念はどう理解したらよいのでしょうか。

A 結晶を形づくる分子、その他の構成単位は、左向きか、または右向きにねじれて配列することがあります。このとき構成する成分はキラルでなくてもよいのです。たとえば“左”と“右”の水晶は、アキラルな SiO_2 のねじれた配列によって構成され、互いに重なり合うことがない左右像をもっています。

Q 「異常分散」を使う「絶対配置」の決め方のポイントは…

A 分子が左向きか、右向きかを決めるには、まず通常のX線回折で立体構造を明らかにしますが、このときには左右どちらかの配置を仮定しておきます。次に正しい配置を決めるため、いろいろな原子同士の上下を結晶中で区別することが必要になります。その方法は、西川正治博士によって発見されました(1928年)。上と下に置かれた二つの異なる原子のうち、その一つで散乱のタイミングが遅れて“異常分散”するX線を選ぶとき、通常のX線とはわずかに異なる回折像が得られます。これを手掛かりとして、二つの原子の上下の関係を知らることができ、最終的には“絶対配置”を明らかにすることができるのです。

**International Symposium on
Molecular Chirality
Kyoto, 24-27 May 1994**

JOURNAL OF

CHROMATOGRAPHY A

INCLUDING ELECTROPHORESIS AND OTHER SEPARATION METHODS

EDITORS

U.A.Th. Brinkman (Amsterdam)
R.W. Giese (Boston, MA)
J.K. Haken (Kensington, N.S.W.)
C.F. Poole (London)
L.R. Snyder (Orinda, CA)
S. Terabe (Hyogo)

EDITORS, SYMPOSIUM VOLUMES,

E. Heftmann (Orinda, CA), Z. Deyl (Prague)

EDITORIAL BOARD

D.W. Armstrong (Rolla, MO)
W.A. Aue (Halifax)
P. Bocek (Brno)
P.W. Carr (Minneapolis, MN)
J. Crommen (Liège)
V.A. Davankov (Moscow)
G.J. de Jong (Weesp)
Z. Deyl (Prague)
S. Dilli (Kensington, N.S.W.)
Z. El Rassi (Stillwater, OK)
H. Engelhardt (Saarbrücken)
M.B. Evans (Hatfield)
S. Fanali (Rome)
G.A. Guiochon (Knoxville, TN)
P.R. Haddad (Hobart, Tasmania)
I.M. Hais (Hradec Králové)
W.S. Hancock (Palo Alto, CA)
S. Hjertén (Uppsala)
S. Honda (Higashi-Osaka)
Cs. Horváth (New Haven, CT)
J.F.K. Huber (Vienna)
J. Janák (Brno)
P. Jandera (Pardubice)
B.L. Karger (Boston, MA)
J.J. Kirkland (Newport, DE)
E. sz. Kováts (Lausanne)
C.S. Lee (Ames, IA)
K. Macek (Prague)
A.J.P. Martin (Cambridge)
E.D. Morgan (Keele)
H. Poppe (Amsterdam)
P.G. Righetti (Milan)
P. Schoenmakers (Amsterdam)
R. Schwarzenbach (Dübendorf)
R.E. Shoup (West Lafayette, IN)
R.P. Singhal (Wichita, KS)
A.M. Siouffi (Marseille)
D.J. Strydom (Boston, MA)
T. Takagi (Osaka)
N. Tanaka (Kyoto)
K.K. Unger (Mainz)
P. van Zoonen (Bilthoven)
R. Verpoorte (Leiden)
Gy. Vigh (College Station, TX)
J.T. Watson (East Lansing, MI)
B.D. Westerlund (Uppsala)

EDITORS, BIBLIOGRAPHY SECTION

Z. Deyl (Prague), J. Janák (Brno), V. Schwarz (Prague)

ELSEVIER



ELSEVIER

Journal of Chromatography A, 694 (1995) 1–2

JOURNAL OF
CHROMATOGRAPHY A

Foreword

The word “chiral” comes from the Greek word *cheir*, which means “hand”. A pair of isomers representing mutual reflections are said to have handedness. They are optically active and are called “enantiomers”. A mixture of equal parts of enantiomers, called a “racemate”, obtained by some ordinary chemical reaction (in a non-chiral environment) from non-chiral precursors is optically inactive, because the rotation caused by a molecule of one enantiomer is neatly cancelled by the opposite rotation caused by a molecule of its antipode. In “asymmetric synthesis” a non-chiral compound can be converted into a chiral compound by the introduction of a chiral molecule.

The enantiomer ratio in the products of an asymmetric synthesis can be determined by measuring the optical rotation with a polarimeter and reference to optically pure standard material, but this is not sufficiently accurate. Chromatographic techniques based on chiral stationary phases have been developed, and this new methodology provides a high degree of accuracy for the measurement of “enantiomeric excess”. Efforts have been directed towards finding new types of chiral stationary phases, based on stereochemical considerations and on the technical evolution of high-performance liquid chromatography. Systematic studies on chiral stationary phases for liquid chromatography began in 1979. A molecular design derived from hydrogen bond interactions, which is now widely used for chiral separations by liquid chromatography, gave the first successful results. Since then, extensive research soon established the superiority of the

method of determining optical purity directly. Liquid chromatography is now accepted not only as a useful analytical method but also as an essential technology for preparative chiral separations.

Direct optical resolution by chromatography is associated with diastereomeric interactions between selector and selectand molecules. Thus, molecular complexes dynamically formed in chromatographic columns serve to produce a means for expressing the enantioselectivity of a system. In this respect, mechanistic considerations are indispensable for developing new chiral recognition systems. In recent years, capillary zone electrophoresis and micellar electrokinetic chromatography with chiral additives have become most important technologies for chiral separations. It should be stressed that the elucidation of chiral recognition phenomena is of cardinal interest in stereochemistry. The probing of chiral molecules is finding extensive use in studies of supramolecular chemistry.

The *Symposium on Molecular Chirality* was organized to integrate knowledge recently developed by using novel technologies, in particular chromatographic methods, for optical resolution and to exploit new functions of chiral molecules. The meeting was initiated in 1992 in Tokyo by the Pharmaceutical Society of Japan to promote progress in the pharmaceutical sciences dealing with chiral drugs. It was held under the auspices of the Chemical Society of Japan and six additional scientific societies in Japan. In continuation of the second meeting, which took place in Tokyo in 1993, the third one was

expanded to an international scale and was held in Kyoto from 24 to 27 May 1994.

The *International Symposium on Molecular Chirality* opened with a session entitled: "International regulatory issues for chiral drugs". During the meeting, three plenary lectures and twenty-eight keynote lectures were presented by internationally recognized scientists. The scientific program included over 60 poster presentations. The contributions covered a wide range of scientific topics as follows: Generation of molecular chirality, Chiral discrimination and chiral separation, Crystal, surface and interfacial chirality, Functions of chiral compounds in chemistry, Dynamic aspects of chiral compounds in bio-systems, Drug metabolism, Pharmacokinetics and toxicokinetics, Stereochemical drug regulation and Industrial applications of molecular chirality.

More than 400 registered delegates attended. The symposium was preceded by a workshop for younger active scientists, entitled "Supramolecular Chemistry Basics for Probing Molecular Chirality". A social program was organized which brought the participants together in the evenings and gave them an opportunity to exchange information and ideas.

Kyoto was founded in 794 A.D. as *Heian-kyo—the Capital of Peace*. In 1994 the city celebrated its 1200th anniversary. Kyoto, the ancient capital

of Japan, nestles among picturesque mountains and calm streams. There are hundreds of temples and shrines in Kyoto. With its innumerable cultural treasures and traditional crafts, Kyoto has always attracted both domestic and foreign visitors. The climate in May is mild and warm. We believe that the participants staying there had a pleasant time, enjoying both the historic traditions and the cultural atmosphere.

This proceedings volume collects review articles and original contributions presented at the symposium. We hope that the articles contributed to this issue will serve to promulgate the state of the art in this fast-growing area of research and to stimulate further progress in this new frontier of science. We look forward to the *4th National Meeting on Molecular Chirality*, to be held in May 1995 in Tokyo.

We would like to thank the international advisory boards and organizing committees for their kind suggestions and generous help. Special recognition is due to Dr. Erich Heftmann of the *Journal of Chromatography A* for serving as Editor of this volume.

Tokyo, Japan

Kyoto, Japan

Hyogo, Japan

Shoji Hara

Terumichi Nakagawa

Shigeru Terabe

CODEN KKSOEC

季刊 化学総説

No. 9, 1990

KIKAN KAGAKU SOSETSU

クロマトグラフィーの新展開

日本化学会編



学会出版センター

1 クロマトグラフィーの発展小史

原 昭 二

分離、精製は、化学実験の操作のうちで最も重要なものの一つである。試料のマトリックス中の目的成分を分離、確認し、さらにこれを単離するため、各種の「クロマトグラフィー」が開発され、その普及、利用によって、科学、技術の大きな発展がもたらされた。

クロマトグラフィーの特徴は、その基礎となる分子間力と形式の多様性にあるといえよう。水素結合、イオン結合、疎水性相互作用などが利用され、適用される対象はきわめて広く、有機、無機化合物全般が含まれる。溶液または気体として流動性をもつ試料にはすべて利用でき、しかも痕跡量の分析から、工業的なスケールの分取、調製に至るまで適用される。

メカニクス、エレクトロニクスの進歩によって機器化され、高性能化された現代のクロマトグラフィーは、精密な計測法として、分析化学の領域で主要な座を占めるに至っている。また生体成分を分離する方法として、近年のバイオテクノロジーの急展開を強力に支援している。

1 「クロマトグラフィー分離」の展開

Tswett は、吸着剤を「カラム」につめ、溶媒を流して色素混合物を分離する方法を創始し(1906年)、ギリシャ語の chroma(色)と graphein(書く、記録する)から、この方法を「クロマトグラフィー」と命名した¹⁻³⁾。1930年代になって、植物色素の分離手段としてその威力が確認され、「吸着」カラムクロマトグラフィーは分離法の中で確固たる地位を占めるようになった。吸着剤にはアルミナが用いられたが、後にシリカゲルが広く利用され、今日に至っている。

一方1950年代の終り、微粉状のシリカゲルをガラス板上に固着させた「薄層」クロマトグラフィー(TLC)が実用化された⁴⁾。この方法はきわめて簡便で、しかも高分離能をもっている。そこで1960年代には、有機合成、天然物化学の分野に広く採用され、分離、確認法として急速に普及した。合成反応を追跡し、反応条件を最適化する手段はそれまでほとんどなかったことを考えると、TLCの貢献がいかに大きかったかがわかる。その後もこれらの領域では、カラム中の試料を展開し、溶出するときには重力流下法が、また薄層の展開には毛管力が用いられ、創始された当時とはほぼ変らぬ形式のまま、現在でも最新の方法とともに実行されている。

吸着クロマトグラフィーにおいては、溶離液となる有機溶媒の選択性への効果を調整し、分離、精製過程を効率化することができる。そこでこの効果を組織的に評価し、分解能の向上に結びつける試みが長い間続けられてきた。一方、長時間を要する重力流下法からの脱却を目指して、吸

着剤やカラムの改良, および高圧液送ポンプの開発が行われ, 1970年代の終わりには, 高圧, 高速の送液に耐える充填剤が開発された. カラムの「効率」は向上し, 液体クロマトグラフィー (LC) の高性能化への飛躍が始まった.

2 クロマトグラフィーの理論の構築

以上述べた「吸着」クロマトグラフィーとは異なり, 2相間の「分配」平衡を基礎とするクロマトグラフィーが Martin および Synges により創始された(1941年). 彼らは, シリカゲルの表面に担持された液体の固定相と, これと混じり合わない液体の移動相との間に溶質の分配平衡が成り立ち, 混合物試料中の成分は, 2液相の分配係数の相違によってカラム中の移動速度に差を生ずると考え, 蒸留塔の理論として知られていた「段理論」(plate theory)を導入した. この理論に基づいて, 実際に有機溶媒相を移動相, 水相を固定相とする液-液分配型のペーパークロマトグラフィー(PC, 1944年)が考案され, さらに1952年, Martin と James によって, 気相を移動相, 液相を固定相とする気-液分配型のガスクロマトグラフィー(GC)が開発された. PCは再現性が優れ, アミノ酸など親水性の化合物の分離, 確認に利用され, 一方GCは迅速性, 定量性を備え, 揮発性の化合物の分離に広く使用されるようになった.

GCの進展の過程では, 常に理論が先行し, クロマトグラフィー過程における試料の分布が「段理論」に基づいて考察された. カラムを連続した段と考えるとき, クロマトグラフィー分離を考察するための基本的なパラメーターとして, ピーク形, 理論段, 理論段高さ, 分離度(ピークの分解能)などが定義される. これらのパラメーターは, クロマトグラムから読み取られる保持値, 分離係数(2つの成分の保持値の比), ピーク幅などから算出される.

クロマトグラフィーにはダイナミックな過程が含まれている. カラム内には一定方向に「流れ」があり, 試料はこれに乗って移動する. 一方それと同時にあらゆる方向に試料の「拡散」が起る. しかも, 試料を含む移動相と固定相の間では相平衡が達成される. GCでは固定相液体中における拡散も重要な要素となる. こうした過程を数学的に記述するため, クロマトグラフィーに「速度論」の手法を適用し, ピークの広がり, 流れ, 拡散および物質移動の3つの主要な因子によってとらえようとする研究が行われた⁵⁾. 実際に得られるクロマトグラムを解釈するため, その他の補正因子も考慮され, 可能な限り実験結果に合致するように絞り込んでゆく. こうした努力によって, 理論的な基礎も固められた⁶⁾. Van Deemter により提案された理論段高さ⁷⁾と流速との関係式は, この考え方を簡潔に表現したもので, クロマトグラフィーの進展にきわめて大きな役割を果たした.

1957年 Golay は, 充填カラムをキャピラリーの束とみなし, 独創的な形式をもつ高効率カラムを発明した. 彼は同一の理論段高さをもつキャピラリーカラムの気体抵抗が, 充填カラムの 10^{-2} 倍にすぎないことを確かめ, 固定相液体の薄膜で内面をコーティングした45mのステンレス鋼製キャピラリーを用いてその実用性を確証した. その後高品質のキャピラリーがつくられるようになり, また固定相としてシリコンゴム, ポリエチレングリコールなど多数の液体高分子がテストされ, その評価, 規格化が進められた. さらにこれを内壁にコートしたもの, 化学結合したものも製品化された.

3 クロマトグラフィーの機器化の過程

GC の装置は、過去 30 年にわたり、エレクトロニクス技術の急成長の恩恵をこうむりつつ、機器化の道を歩んできた。検出器として、水素炎イオン化検出器 (FID) その他が開発されたが、とくに FID の応答は炭素数、試料量に対して直線的であり、有機化合物に対して汎用性が高く、高感度をもち、定量性も高い。また、GC の検出器として質量分析計が登場した。質量分析計は微量の試料を取扱い、有機化合物の構造と確認に関する有力な情報を提供する。

GC の進展は、液体を移動相とするカラムクロマトグラフィーの機器化にも影響を与えずにはおかなかった。LC の機器化の一番手はアミノ酸分析計である。

1935 年 Adams, Holmes により合成イオン交換体が調製され、これをクロマトグラフィーの担体として使用する研究が始まった。「イオン交換」クロマトグラフィーは核分裂生成物の一斉分離のほか、有機化合物、とくにタンパク質の加水分解生成物中のアミノ酸の分離分析に利用されるようになった。1951 年, Moor, Stein は、イオン交換カラムの LC に、フラクショソコレクター、ニンヒドリンとの反応による発色系を組込み、 α -アミノ酸の一斉分離、定量システムを完成した。さらに記録計を加え、溶離液を連続的に検出する機構により自動化した。ここに LC の機器化の道が開かれた。

古典的なカラム LC は、マニュアル操作で実行され、長時間を要したが、これを全般的に機器化し、高速化する努力が積み重ねられ、その結果高速送液に適合する高効率カラムと、有機溶媒を高圧下に送液するポンプなどが開発され、1970 年代になってようやく突破口が開かれた^{7,8)}。

微小なガラス球の表面にシリカゲル層を固着した「ペリキュラー型」の充填剤が調製され、高速送液が実現した。その後スラリー充填の技術の進歩によって、粒径約 10 μm の全多孔性シリカゲルを用いた効率の高いカラムが標準化された。化学結合により修飾された多種類のシリカゲル充填剤が開発され、とくにオクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) を用い、水-メタノールまたは水-アセトニトリルを溶離液とするシステムは、広汎な溶質への適用が可能なが判明し、従来の有機溶媒を溶離液とする順相系(吸着系)に対して「逆相」系のモードが確立された。

この方法ははじめ「高速」、あるいは「高圧」液体クロマトグラフィーと呼ばれたが、現在では「高性能液体クロマトグラフィー」(HPLC) という名称が定着し、注入器、フローセルを装備した紫外線検出器を組込んだ標準システムは、まさに燎原の火の如き勢いで普及した。

4 生体高分子のクロマトグラフィー分離の進展

生体に含まれる高分子成分のうち、タンパク質は多彩な機能をもち、その分離、精製はきわめて重要な課題とされてきた。タンパク質のイオン性に注目すると、「イオン交換」モードのクロマトグラフィーの適用が可能となるが、一方、新たに分子サイズによる「立体排除」モードのクロマトグラフィーが考案された。

1959 年, Flodin, Porath は、水相で膨潤する架橋デキストランゲルを開発し、これを用いて低分子物質をふるい分ける「ゲル濾過」クロマトグラフィーを創始した。このゲルを充填したカ

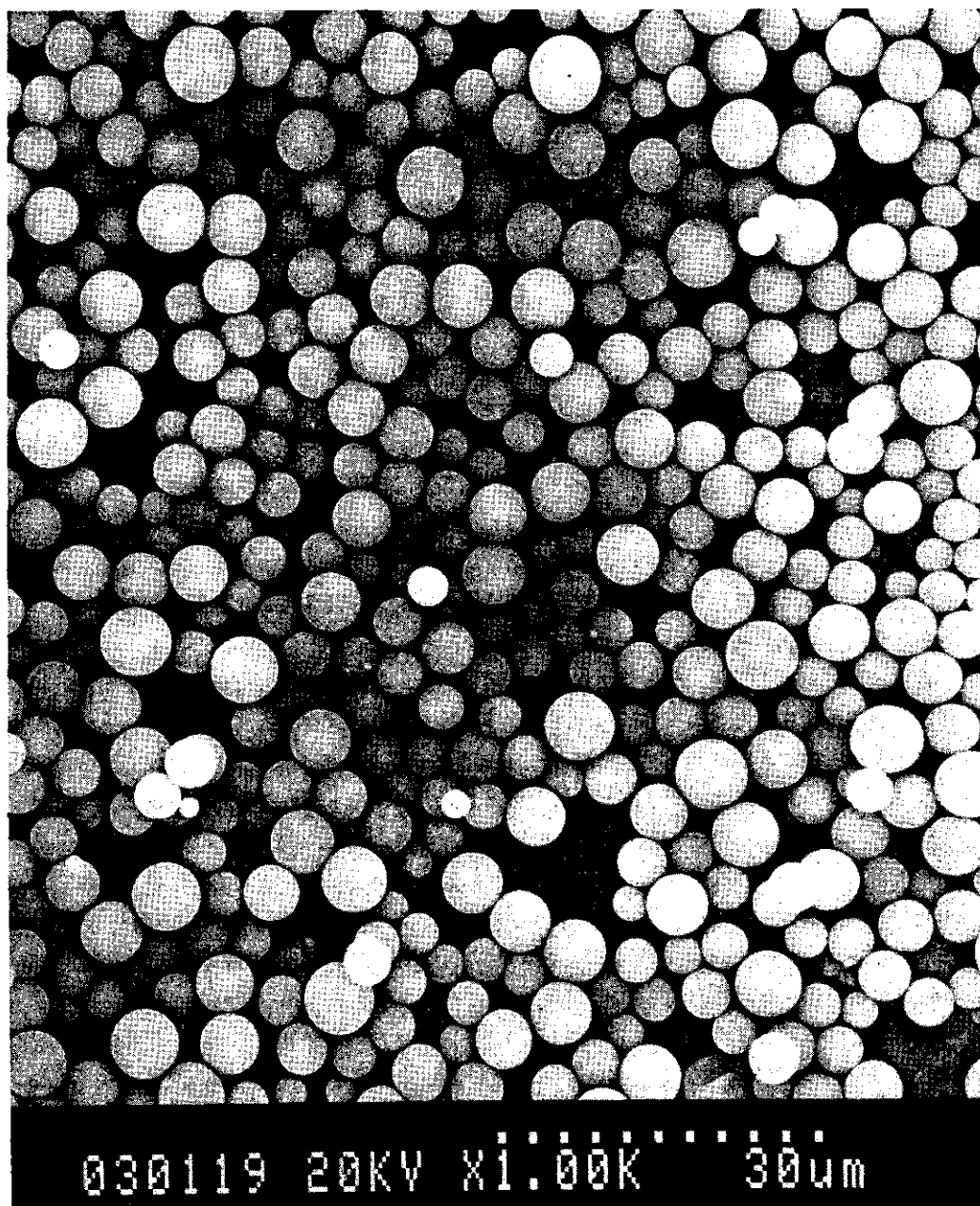
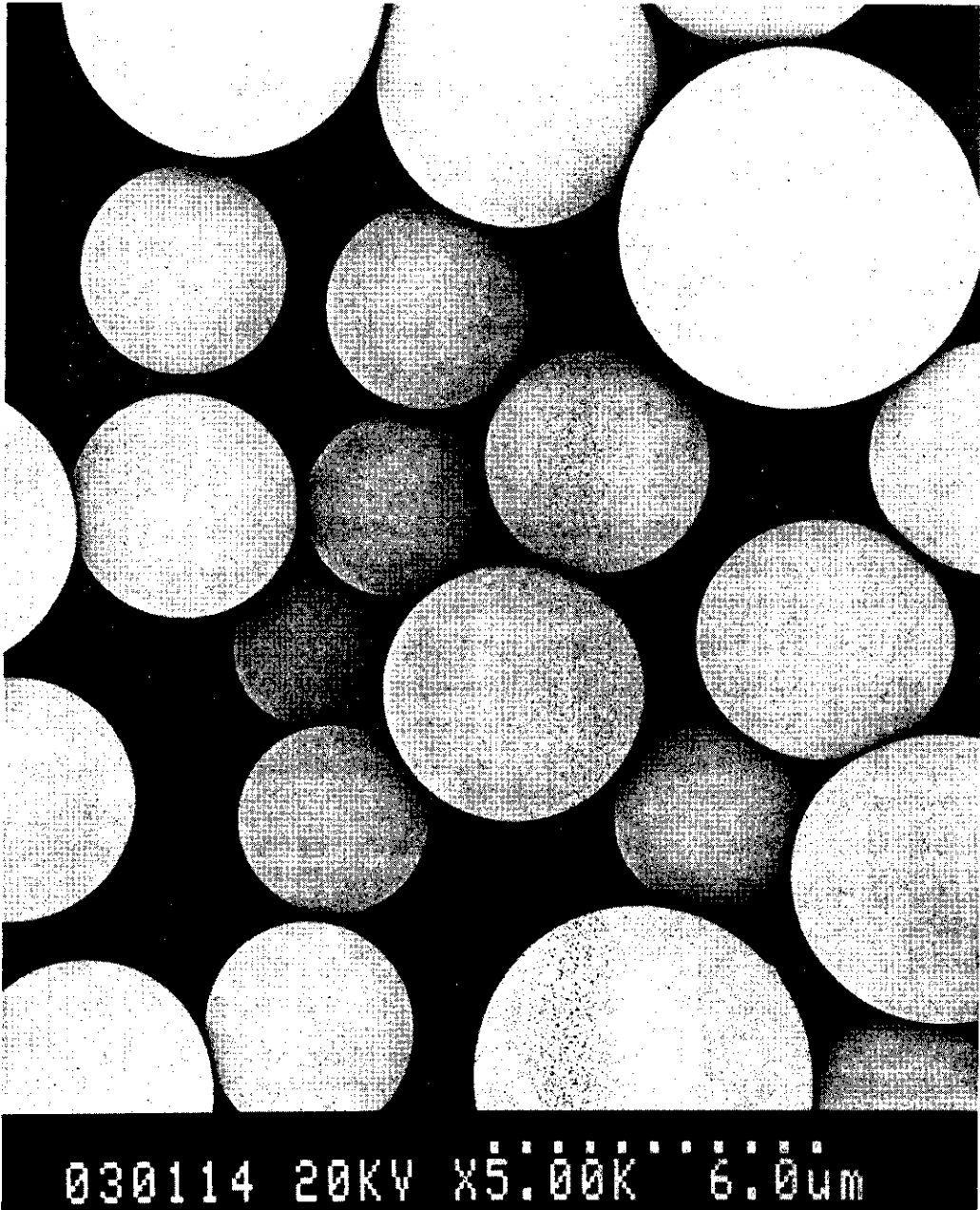


図 1 「高分解能」クロマトグラフィーの心臓部としての「カラム」の充填物

ラムによって高分子量のタンパク質の分離、精製が達成され、「分子ふるい」の原理による分離、精製法が有効であることが証明された。この新しいモードは、有機溶媒を移動相とする分離にも適用可能と考えられる。実際にポリスチレン樹脂などの充填剤を用いる、非水系の「ゲル浸透」クロマトグラフィーが開発され、合成高分子の分離、分析に应用されるようになっていく。

また、タンパク質を分離する有力な方法として、クロマトグラフィーに 関 係 の 深 い「電気泳動」法をあげることができる。この方法はコロイド粒子の荷電状態を知る方法として古くから使



——シリカゲル充填剤（“Inertsil”，粒子径 5 μm ，ガスクロ工業）の電子顕微鏡写真。

用されてきたが、Tiselius は、その装置を精密な測定機器に改良し、これを用いる血漿タンパク質の分離法を開発した。当時単一と考えられていたグロブリンは混合物であることがわかり、電気泳動を用いる測定法は、病気の診断にも利用されるようになった。

クロマトグラフィー、電気泳動のメディアとしてのゲルの研究は、さらに「アフィニティークロマトグラフィー」の担体の開発へと展開された。この方法は、特異的に会合する一対の生体高分子の一方をゲル上に固定し、これを充填したカラムを用い、他方の成分を試料のマトリックス

から分離するもので、生体高分子の精製、分離法として広く利用されている。

5 クロマトグラフィーの進歩における「技術」と「科学」

以上述べたように、クロマトグラフィーは多くの新技術の導入によって改良されてきた。その例として、現在利用されている高分解能のクロマトグラフィーの心臓部にあたるカラムを取上げてみよう。近年、充填剤表面のポアをコントロールし、粒度分布が小さい均質の微粒子充填剤を製造する技術が進歩した。とくにシリカゲルは高圧に耐え、シラノール基の化学修飾によって多様な選択性が得られることから、最も重要な基体として利用される。一方、合成樹脂の基体としてポリスチレン、ポリビニルアルコール系などのポーラスポリマーの改良も進み、新規のものとしてグラファイトカーボンが注目されている。

キャピラリーカラムについても、最初に使われたステンレス鋼のものでみられたピークテーリングは、ガラス、さらに熔融シリカキャピラリーの開発によって改良され、また熔融シリカはもろい材質をもっているが、合成樹脂膜をかぶせることによって取扱いやすいものとなった。キャピラリーを用いる電気泳動の高性能化、さらにミセル動電クロマトグラフィーの出現は、熔融シリカキャピラリーの技術開発を背景とするものといえよう。

試料の検出にはいっそうの高感度、高選択性が求められ、HPLCにおいて、電気化学検出器のほか、蛍光、レーザー光、化学発光、各種のセンサーによる検出器などが実用化されつつある。イオンを対象とする分離技術が格段と向上し、「イオンクロマトグラフィー」と呼ばれる方法が普及した。HPLC-MS（質量分析計）ではインターフェースの技術開発が鍵となっていたが、最近製品化が相次いでいる。

超臨界流体を用いる抽出、クロマトグラフィーも、高圧技術、温度制御などの技術の進歩に支援され、実用化に向かっている。

クロマトグラフィー分離の過程では「保持値」が計測され、2つの試料の保持値の比は、その相システムにおける「選択性」として取扱われる。保持値は移動相と固定相とに分配する試料の質量比で、補正した保持値の対数は、試料が両相に存在する際の標準自由エネルギーの差 (ΔG°) に比例する。このことは、熱力学的な考察により証明されているが、試料が同族体の場合、保持値の対数は炭素数に、またオリゴマー、ポリマーでは、その重合度に比例することが実験的にも確認され、炭素1個またはモノマー1個分に相当する標準自由エネルギー (ΔG°) が算出された。また、保持値の対数と絶対温度の逆数との間には直線関係が認められる。

GC で計測される保持値の対数と分子構造との相関においては、部分構造に対応する指数（インクレメント）が算出され、その加成性が確かめられている。逆相系の LC では、保持値の対数と疎水性定数との間に直線関係が認められ、疎水性定数は薬物の「構造活性相関」に直接関連づけられる。

LC における試料の保持機構として、吸着剤表面の活性点に吸着される溶媒分子と溶質分子との吸脱着による交換平衡モデルが提案され、保持値と溶媒組成の両対数の間に直線関係が成立することが証明されている。

移動相に対しイオンを添加し、カラム中で試料とイオン対を形成させ、また界面活性剤を添加し

てミセルを形成させ、分離する手法などが利用される。分子間の特異的な相互作用に基づく動的会合平衡を分離系に組込むことによって、分子構造に関する精密な情報が得られつつある。

LCの固定相にリガンドを導入することにより、その保持および分離挙動から、試料との可逆的な会合構造を推定し、リガンドと試料との会合平衡や、会合種の熱力学的安定性の差異を明らかにし、溶液中の動的会合構造に関する情報を得ることも可能になる。すでにキラルなリガンドを用いて化学結合型固定相を調製し、このカラムにおけるキラルな溶質の保持、分離挙動から不斉識別機構を明らかにすることが試みられている。リガンドを探索子として用い、分子認識機構の解明に迫ることも可能になるであろう。固定相の界面の微細な構造を分子レベルで検討する手段としても期待される。新しいリガンドの分子設計、クロマトグラフィー系の保持挙動の追究などは分子科学の進歩に貢献するところが少なくないと思われる。

以上、クロマトグラフィーの発展の跡を追ってきた。多くの専門領域の技術者、科学者がさらにこれを高度化し、クロマトグラフィーを縦横に活用することによって、新しい知見が次々と見いだされることを期待するものである。

文 献

- 1) L.S. Ettre and A. Zlatkis(eds.), "75 Years of Chromatography—A Historical Dialogue", Elsevier Scientific Publ. Co., Amsterdam (1979).
クロマトグラフィーの理論と実際の進歩に関わった56人のクロマトグラファー自身が語る歴史の一こまを集めたもの。
本章を作成する際、歴史的な事実に関しては、もっぱら本書に準拠して記述した。なお、その他多くの参考書、文献を参考にしたが、とくに重要と思われる書物のみを引用文献として掲げることとした。
- 2) 吉野諭吉, 野村祐次郎, 化学の原典 II期, 6, "分析化学", 日本化学会編, 学会出版センター(1988), p.145.
- 3) E. Heftmann (ed.): "Chromatography", Reinhold Publ. Corp., New York (1961); Elsevier Sci. Publ. Co., Amsterdam (1983).
- 4) E. Stahl (ed.), "Dünnschicht-Chromatographie", Springer-Verlag, Berlin(1962); English translation, "Thin-Layer Chromatography—A Laboratory Handbook", Academic Press, Inc., Publishers, New York (1965).
- 5) J.C. Giddings, Dynamics of Chromatography, Marcel Dekker, Inc., New York (1967).
- 6) A.I.M. Keulemans, "Gas Chromatography", Reinhold Publ. Corp., New York (1957); 2nd ed. (1959), 佐藤秀之訳, "ガスクロマトグラフィー", 丸善 (1962).
- 7) J.J. Kirkland(ed.), "Modern Practice of Liquid Chromatography", John Wiley and Sons, Inc., New York (1971); 平田義正, 鴈野重威訳, "高速液体クロマトグラフィー", 講談社, 東京 (1972).
- 8) L.R. Snyder and J.J. Kirkland, "Introduction to Modern Liquid Chromatography", John Wiley and Sons, Inc., New York (1974); 小島次雄, 春木達郎ほか訳, "高速液体クロマトグラフィー", 東京化学同人, 東京 (1977).

有機合成のシステム化

東京薬科大学教授 原 昭二
SHOJI HARA

1. はじめに

有機合成の研究では、しばしば複雑な分子構造をもつ天然物の合成や、汎用性の高い新しい素反応・高選択的な反応の開発が挑戦に値するテーマとして選ばれる。しかし実際の合成における各段階は試行錯誤を経て遂行され、煩雑なマニュアルの実験操作を伴うので、実験室では多大な労力が費やされる。有機合成において鋭い直感と豊かな経験が尊重されるのは、この困難な過程を機能化することを希求するからにほかならない。そして彼らが有効であったことは、合成化学者の業績に実際に貢献してきたことから明らかである。

このような研究の進め方はエクスプロラトリ(探索的)であり、筆者にとってもきわめて魅力的なものである。ひるがえって最近の宇宙工学、電子工学、医工学、遺伝子工学などにおける科学技術の急速な展開に目を向けてみよう。これらの科学技術は明確な目的によって開発が進められ、必要とする手段をシステムティックに構成する、すなわちノーマティブ(規範的)な態度を基本としている。現在では各領域の科学技術は互に関わり合っており、せまい領域だけの進歩を考えることは困難になってきている。また科学技術は社会への影響などを考慮しつつ評価(テクノロジー・アセスメント)がなされねばならない。

薬学において有機合成を学ぶ筆者にとって、合成のプロセスや合成された化合物に由来する生態系の破壊・汚染や薬害についての問題は、特に深刻である。まず目的を先行させ、われわれのもつ技術を厳密に点検することが如何に大切かを痛感せざるを得ない。そこで余りに探

索的であるより規範的な態度で研究に取り組みたいと思う。新規化合物を合成するためには手段を選ばずという過去の姿勢を改め、筆者が有機合成のシステム化に取り組むことになったのはこのような考え方による。クリーンでシステムティックな合成法の確立という目標に対して、現在までに得られた結果はきわめてささやかなものであるが、報告して諸賢の忌憚のない御批判を戴きたいと思う。

2. コンピュータを用いる合成設計

最近の大規模集積回路(LSI)の開発を核心とするエレクトロニクス技術の進歩は著しい。コンピュータは高性能化され、しかもわれわれにとって身近な存在となってきた。コンピュータを用いることにより複雑な数値計算とその処理は短時間で実行され、計算結果や実験データなどを磁気テープ、ディスク(パーソナル用の5インチのフロッピー・ディスクに25万字が書ける)に書き込み、修正や保存ができる。さらにインターフェイスを介して各種の測定機器からデータを受け取り処理することも可能である。

このような特性を合成化学に取り入れるため、コンピュータのもつ演算・処理能力を用いて、合成経路の設計、実験操作のシステム化、フロー型合成装置の設計とその制御を試みた(図1)。

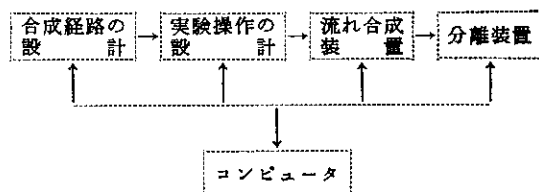


図1. プログラム流れ合成システム

3. ペプチドの合成経路の設計

モデルとしてペプチド合成を選び、液相法による合成システムの設計を検討した。ペプチドの合成法として固相法が開発され、すでに自動化も達成されている。しか

プロフィール

昭25年 東京大学薬学部卒。昭35年 東京薬科大学教授(薬化学)。薬博。

ひとこと

分離プロセスの高効率化は、薬学領域の研究において重要な課題の一つである。われわれの有機合成のシステム化においても、その技術開発が鍵になっている。

に古典的な液相法による合成はフレキシブルで実用的な方法であり、依然として多くの化学実験室で利用されている。

長鎖のペプチドの合成設計においては、アミノ酸を1個ずつ縮合させてゆくステップワイズエロンゲーションと、フラグメント同志を縮合する方法があり、両法をどのように組み合わせるかが問題となる。さらにペプチドの保護・脱保護を含めた合成計画は、ターゲットとなるペプチドの合成の成否に多大な影響を及ぼす。そこで標的ペプチドの1次構造を入力し、対話によって合成経路を設計・出力するマイクロコンピュータのプログラムを作製した（プログラムについては江口，原：化学の領域36, 761 (1982) を参照）。このプログラムは共通要素を捜す部分と合成経路を設計する部分とから成り立つ。

共通の合成要素を捜すプログラム

生体成分として見出されるペプチドは普通天然型のアミノ酸20種類から構成され、同一の分子中に共通のブロックをもつことがある。これを利用すれば合成経路が短縮できる。そこで共通フラグメントを捜すプログラムを作成した。このプログラムを部分的に修正すれば、DNA分子中から共通要素を捜し、合成を効率化するためのプログラムに変換できる。ペプチドの単位アミノ酸の数に較べて、DNAを構成するモノヌクレオチドの数は少なく、4種類に過ぎないので、多くの共通フラグメントが見出される。例えばソマトスタチンのDNAの化学合成で、共通要素を最大限に利用すれば縮合反応が34回で行なわれ、一つずつつなげる方法に較べて21回も省略できる。

合成経路設計のプログラム

ペプチド合成における保護・脱保護反応は規格化されている。したがって文献にしたがい一覧表を作製し、これをプログラムに書き込むことにした。このプログラムは前記のそれによって自動的に起動され、目的とするペプチドの構成アミノ酸や保護基の種類・個数が読み取られ、保護基の除去条件を基にして、可能な脱保護条件がCRTに表示される。その中の一つを選ぶと、つぎにその条件で除去が可能な保護基のついたペプチドが表示され、順次それらの中から一つ選択することによって合成経路が設計されてゆく。保護基が付けられた後さらに保護する必要があるか、それともフラグメントにするかを対話によって決める。切断する場合、CRTにペプチド結合の番号が表示されるので、切断する結合の番号を入力すると切断されたフラグメントが出力される。この手順を最終原料である保護アミノ酸に至るまで行なって経路を設計する。すでに合成が達成されているβ-エンド

ルフィオンなどについてシミュレートし、このプログラムの実行で標的ペプチドの合成設計が的確に行なえることが示された。

いままでに開発された保護基の数は少なくなく、現在も研究が進行しその数は増加しつつある。しかし、新しい保護基や脱保護条件をプログラムに追加することによって、ペプチド合成の研究の進歩に対応できるであろう。合成経路が設計された後、メモリ上にペプチドフラグメントが一定の配列で記憶されているので、他のソフトウェアとの結合が可能になる。そこで各種のアミノ酸の保護・脱保護などの実験操作を書き込んだデータベースを作製し、これを連結することを検討した。

4. 実験操作のシステム化

合成の実験における操作は煩雑であるが、試薬の混合、反応、分離プロセスをフローチャート化すればわかり易くなる。またこれを合成装置に連結することも可能になると思われる。そこで簡易言語を用いてフローチャートをプリントするプログラムを作り、実際の合成実験に適用することを試みた。このプログラムは、入力された簡易言語を表1のルールに従ってフローチャート化するのであり、入力したデータを保存し、また修正するためのサブルーチンから構成される。またこのプログラムには演算機能があり、原料の量を任意に選ぶことによって他の試薬の量が計算される。また標準化された試験データを書き込み、ノート代りのパーソナルデータベースとして使用できる。

合成の実験では、反応後粗生成物中から如何にして純粋な目的物質を取り出すかに多くの労力が費やされる。分離プロセスをシステム化することは合成の全工程を効率化するために欠かせない事項である。そこで合成反応のいわゆる“後処理”をシステム化するため、抽出・ク

表1. フローチャート作製のプログラム

簡易言語	フローチャート	意 味
mat	-----	試薬などの原料物質・生成物
add	<-----	試薬などの添加
do	[-----]	操作の指示
sep	┌-----┐ └-----┘	混合物成分の分離
rem		操作の条件などの指示
val		計算の指示

ロマトグラフィー分離についてシミュレートし、分離を最適化する方法について検討した。その詳細については別の機会に紹介したい。

5. 流れ合成装置の設計と制御

溶液中の反応は、反応工程としての試薬の計量、混合、攪拌、分離工程としての抽出、蒸留、再結晶、さらに溶液の移送などから成り立ち、いずれも手動、非連続で実施されている。これらの操作は煩雑である。一方システム工学においては「フロー」であることが必要である。そこでこれらの実験装置をそれぞれ“流れ”化するという新しい観点に立って見直し、実験室規模の合成装置を設計した(原, 岡, 土橋, 大熊: 薬誌, 102, 107 (1982); K. Oka, Y. Dobashi, T. Ohkuma, S. Hara: *J. Chromatogr.*, 217, 387 (1981))。

装置は反応、抽出、分離精製の各部から構成され、反応槽は試薬の注入、攪拌、温度制御などを行なえるように設計された。抽出には新たに考案した液滴抽出装置を用い、有機溶媒による抽出、粗分画を行なう。抽出溶媒を飽和食塩水の管を通し、さらに硫酸ナトリウムのカラムを通して脱水する。加圧送液された溶液を圧力変換のためのインターフェイスにより減圧とし、静止型のエバポレーターの中で蒸発させる。残渣を注入溶媒に溶解し、分取型 HPLC 装置にスイッチする。これらの各部分は耐圧ガラス管、PTFE 管から成り、流路の切り換えには耐圧バルブを使用した。従来のガラス製の実験器具はわずかな加圧にも耐えないので、液体の加圧移送が困難である。そこで耐圧性のガラス-PTFE 管連結法(USP, 4, 289, 620)を開発し、これを部品として使用することにした。この装置は内部の流れが監視でき、そのため反応過程の調節が容易であり、また密閉式なので実験室の空気の汚染が少ない。

この流れ合成装置を自動化するにはシーケンサにより制御すればよい。多チャンネルのシーケンサとしてマイクロコンピュータを利用することによって可能と考えられる。そこで合成装置とマイクロコンピュータを結ぶインターフェイスとその制御プログラムを作製した。このインターフェイスを用いることにより、コンピュータの I/O ポートからの出力信号を増幅してリレーを作動させ、電源の断続と電動バルブによるラインの切り換えができるようになった。さらに時間、スイッチの断続、バルブ切り換えなどを表わす簡易言語によって、指定した時間にそれらの操作を行ない、合成装置のコンピュータによる制御が可能になった。データの入力ミスから生ずる誤動作は流れ合成に重大な障害を生ずる。そこで check の指令によって入力されたデータの文法が正しい

かどうかなどが点検され、エラーメッセージの表示によって、訂正すべき箇所が指示される。コンピュータで制御されるシステムでは、ソフトウェアによってフィードバックを含めた判断ができ、将来センサを組み込むなどの改良によってシステムの高度化が期待できる。

以上述べたシステム(プログラム流れ合成 programmed flow preparation PFP システム)によりいくつかの標的化合物の合成の実行を試みた。

6. PFP の実行例

モデル化合物として鎮痛作用をもつエンケファリンを選んで PFP システムに適用した。エンケファリンはペントペプチドで、その同族体も多数合成されており、合成そのものは難しい課題とは言えない。PFP システムをテストするための一例とお考え戴きたい。

流れ合成装置への適用が容易な保護・縮合のための試薬として、Boc 化では Boc-S 試薬、縮合剤には DPPA を選び、対話によって合成経路を設計した。各工程のモデル実験を行ない、実験操作をフローチャート化、さらに分離プロセスを最適化したのち、コンピュータの制御により流れ合成を行なった。各部分は自動化され、好収率でエンケファリンの保護体を合成した。

第2の応用として DNA のオリゴマの合成を行ない、トリエステル法を用いて4種のスクレオシドを保護、脱保護、リン酸化し、また縮合により保護ダイマなどを合成した(S. Hara, T. Okugawa, T. Ohkuma, M. Eguchi, K. Oka: *Nucleic Acids Research, Symp. Series*, 11, 85 (1982))。DNA ポリマの合成のため固相法が開発され、自動化されつつあるが、固相法に適用する出発物質として保護スクレオチドが必要であること、また固相法では大量の調製ができないことから、液相法も依然として相補的に利用されている。4種のモノマ、16種のダイマの保護体の最適化された調製法を5インチのディスク1枚に書き込むことができた。

7. 今後の課題

以上述べたペプチド、DNA オリゴマの合成への適用は合成のシステム化のモデルであり、より一般的な合成システムに展開しなければならない。その一つのステップとしてステロイド、アルカロイドを標的化合物とする合成設計を試みつつある。なおコンピュータを用いる合成設計はすでに Corey 教授により行なわれ、その設計思想は“synthon”や“retrosynthesis”などの用語とともに合成化学者に受けつがれている。当時は大型コンピュータを使用し、Corey 教授の Synthesis Analysis は大きなプロジェクトであった。しかしコンピュータのマイクロ化と普及により、われわれは現在実験室で日常

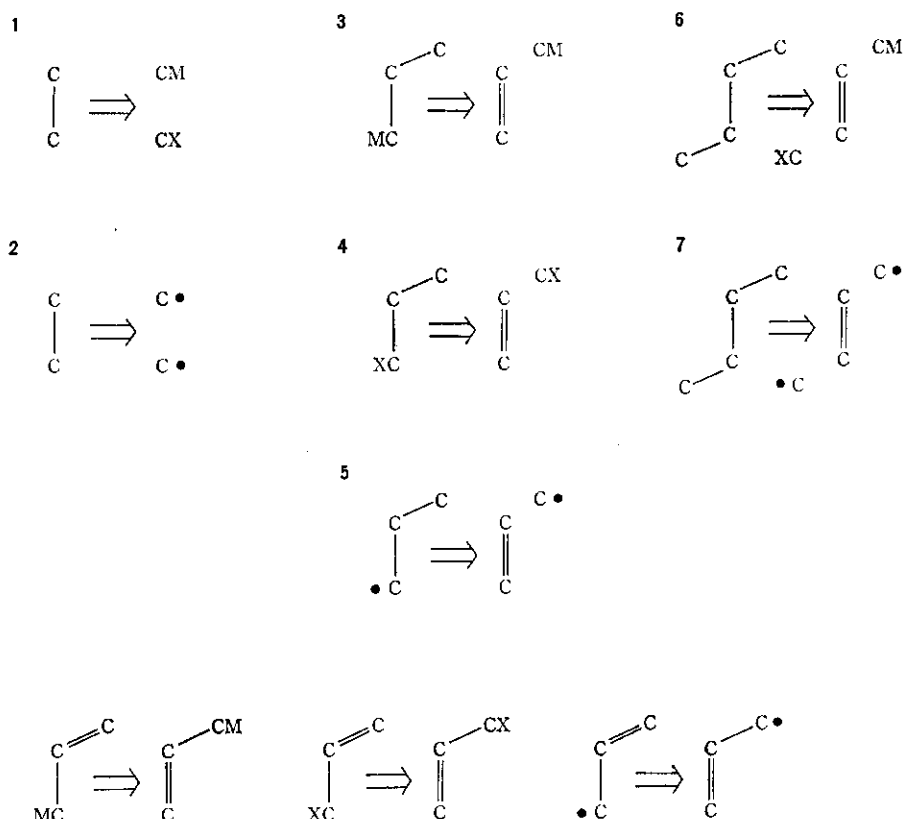


図2. DIL に用いられる反応のパターン

M : electropositive substituent
X : electronegative substituent
• : radical

的にコンピュータを利用できるようになっている。そこでパーソナルコンピュータによって合成設計を試み、パーソナルなデータベースを作製し、自分の実験結果をファイルできる。すべてを自前で試みることも楽しいことであり、また独自のシステムを設計する意義も少ないのではないだろうか。

われわれは炭素骨格の構築のため、シクロアルカンをモデルとして任意の結合を開裂 (DIL, dislocation) し、可能な前駆体を出力するプログラムを作製した。DILには求核試薬、親電子試薬を用いるイオン反応とラジカルのカップリング反応が含まれ (図2)、対話型式によって骨格合成の経路を選び、また官能基の変換 (FGI,

functional group interconversion) を行なって標的化合物の合成経路を設計する。また酸素、窒素などのヘテロ原子を追加し、ヘテロ環化合物への適用も可能になった。この合成設計プログラムは論理的に可能な前駆体を網羅的に出力するが、従来見落されていた合成経路を見出したり、新しい型の反応の開発が示唆される可能性もあるように思われる。

システムの高度化のために筆者らのなすべきことはまだ多い。現在筆者が最も強く望むこと、それはこの方向の研究に共鳴される方々を見出し、連帯によって有機合成のシステムの精密化を計ることである。御助言を戴ければ幸いである。

情報化と薬学

現代は情報化の時代といわれている。通信にはじまって、制御、情報処理を進展させた「情報技術」は、加速度的な成長を遂げた。一方情報理論と計算機械の構築を柱として新しい学問が芽生え、これらは体系化されて「情報科学」が誕生した。

情報科学は生物体をも対象とし、生体一つの制御系と考えると、そのメカニズムを迫るようになった。生体の情報システムは複雑、多様であるが、そのうちもっとも基本的なものとして遺伝情報が挙げられる。周知のように、その伝達機構の大筋は、分子レベルで明快に説明される。しかし神経の伝達における情報の応答とその処理、大脳の知識システムなどについては、それらがきわめて高度のものであるため、解明がいちじるしく遅れており、目下その途上にあるといつてよい。

このように生体系を“情報システム”に擬えると、系内に投与され、機能する薬物は、“情報を担う分子”と見做すことができよう。事実最近の薬学の重要な研究テーマとして、「生体膜と薬物の相互作用」、「生体における情報の伝達、応答」が掲げられている。以前から薬物の作用機構を論ずる場合、“レセプター”、“イオンチャンネル”などの術語が頻繁に用いられてきたが、これらは必ずしも具体的な“分子のかたち”を意味していたわけではない。しかし今日では、実際に機能するたんぱく質、酵素を精製、単離し、精密な高次の構造を論ずるようになり、分子のすがたを互いに“認識”し、分子間の会合を通して情報が伝達されるプロセスが明らかにされつつある。

薬物と生体との相互作用は、われらの学ぶ薬学のまさに核心をなす研究課題であるが、モデル系を設計、構築して分子または分子種間の会合構造を追及し、会合部位を正確に確認する基礎研究も進展しつつある。薬学の基礎をなす有機化学の分野でも、分子間の動的会合、分子認識への関心は高い。キラルな分子の会合現象の追究は、生体自身がキラルな分子から成り立ち、多くの薬物がキラルであることから、薬学の広汎な領域への貢献が期待される。

薬物の創製は薬学の究極的な目標であるが、上記の薬物受容体と整合するモデルを設計し、その合成により新しい薬物を開発する手法が、きわめて有力なものとして注目される。量子力学、分子動力学による計算を用いるシミュレーションも、実用化に向っている。これらの過程では、いうまでもなくコンピュータの利用は必須であり、薬学の基礎、応用の広い分野で、そのハードウェア、ソフトウェアの支援が不可欠になってきた。コンピュータの処理能力はますます強力なものとなり、集積された情報はデータベース化され、さらに統合されて知識化に向っている。情報化から知識化への流れは、“人工知能”を志向するものである。標的化合物の合成経路をコンピュータの支援により探索する研究も注目されている。コンピュータの利用により、ラボラトリー・オートメーションが実用化される日も遠くはないと思われる。

薬学の“情報化”の成果が、他の領域の科学技術にもインパクトを与えることを念願するものである。

原 昭 二

SHOJI HARA

東京薬科大学教授

紹介

電子メール化年会を終って

原 昭二
Snoji HARA

前年度(札幌)の年会が開催地の事情で8月末に繰り下げられたため、111年会(東京)との間隔がいちじるしく短くなり、研究発表の数が減って、年会が低調になるのではないかと心配された。その対策として、一般講演の申込締切をできるだけ遅らせる方法が検討され、「電子メール(Eメール)」が導入された。

図形、イメージを送る「ファックス」とは異なり、「Eメール」は文字情報を取り扱う。会員がワードプロセッサを用いて入力した文書を電話回線により送信すると、使用した機種が異なっても、ホストコンピュータのディスク上で文書が統合され、これをそのまま「プログラム」、「講演要旨集」の編集、出版に使用することができる。印刷されるまで文字が再入力されることは無くなり、したがって文字の校正が不要となる。

Eメールは最近急速に普及し、社会的にも認知されつつあるが、コンピュータの信号を変換する「モデム」と通信ソフトが入要となるので、会員の負担が大きくなるという理由で、その採用は好ましくないとの意見も出た。一方、モデムは文献検索システムとしてすでにひろく使用されており、またEメールが特許出願に使用されるとの情報(12月1日、われわれのホストと同日にオープンした)もあるので、その導入に踏み切った次第である。ただし、可能な限り慎重な態度でのぞむことにした。すなわち従来の郵送による方法を第1段階として残し、2段がまえて、新方式を採用した。

Eメールを講演要旨の送付に使用する場合には技術的な検討も必要であるが、さいわい年会の「応用コンピュータ部会」(その前身は「視聴覚教育部会」)で、数年にわたりEメールを話題として取り上げ、関係者有志で「電子掲示板」を実際に運営

ファルマシア

してきたので、その経験を生かしてシステムを構築した。

準備が整い、予定通り12月1日、受付用のシステムがオープンした。はじめは問い合わせが多く、応募は1日数件にとどまる状況であったが、締切日が近付くと急増し、申込は1日数百件に達した。心配された通信のノイズによる“文字化け”も起らず、ほぼ完全な文書としてアクセスできた。

Eメールによる申込みは、各部会にわたって、第1次の郵送によるそれを上回り、1,400件にも達した。アクセスされたインデックス(演題、所属、演者名)の部分について、あらかじめ郵送による申込原稿から作成したものを合併し、プログラム編成会議を経て、「プログラム」の原稿を、パーソナルコンピュータのディスク上で作成(電子編集)した。これを電子出版のプロセスに移し、印刷、製本業者の手に委ねた。

このシステムの採用により、作業期間の短縮のほか、いくつものメリットがもたらされた。たとえば編集の過程で、数万件にのぼる著者およびキーワードがデータベース化されたこと、*1)プログラム、講演要旨集の印刷において、講演の演題などがオフセット印刷から活字による印字に変わり、読み易くなったことなどがあげられる。

年会の運営、準備の過程では、その他の作業でも、多数の関係者がつくる多様な文書を取扱う。そこで、組織委員会内部でも「電子掲示板」を利用し、諸文書、住所録、宛名などを統合、データベース化することに努めた。

今後この方式を継続すべきかについては、論議も必要となろう。しかし将来、出版のみならず、年会運営の多くの作業が「電子化」に向かうことは必至のことと思われる。Eメールによる年会の講演申込方式は、ペーパーレスを志向している。このシステムが、試行錯誤を経て改良され、定着することを念ずるものである。

*1) パーソナルコンピュータ用の検索システムおよびデータディスク2枚を、実費(NEC PC-9801用、送料とも2,000円)で頒布している。

問合先：東京薬科大学情報薬学研究室、渡辺徳弘、TEL (0426) 76-5111、内線 876