

光学活性固定相を用いるガスクロマトグラフィーによる α -アルキルフェニル酢酸光学異性体の分離*

大井 尚文[®]，堀場 正雄，北原 一**

(1979 年 3 月 15 日受理)

8 種の α -アルキルフェニル酢酸の光学異性体をイソプロピルアミド又は *tert*-ブチルアミドとし，光学活性固定相 OA-300 {*N,N'*-[2,4-(6-エトキシ-1,3,5-トリアジン)ジイル]-ビス-(*L*-バリル-*L*-バリル-*L*-バリンイソプロピルエステル)} を用いるガスクロマトグラフィーにより分離を試みた。その結果，分離係数は 1.027~1.047，分離度は 1.28~1.98 でいずれも良好な分離が得られ α -アルキルフェニル酢酸類の光学純度の定量が可能とみなされる。

又，光学異性体の溶出順序に関し (+) 異性体が (-) 異性体より先に溶出することを認めた。絶対配置の見地からすれば *S*-異性体が *R*-異性体より速く溶出されるという規則性が存すると結論でき， α -アルキルフェニル酢酸光学異性体におけるジアステレオメリックな分子間相互作用について興味ある情報を与える。

1 緒 言

最近， α -アルキルフェニル酢酸のエステル類には優れた殺虫効力を示す化合物があり，かつその殺虫活性はカルボン酸の α 位の不斉炭素原子に基づく絶対配置と密接な関係のあることが見いだされ¹⁾²⁾， α -アルキルフェニル酢酸光学異性体の分析並びにその絶対配置の決定が大きい課題となった。

カルボン酸の光学異性体の分析法としてガスクロマトグラフィーは有用な方法であり，例えばピレスロイド系殺虫剤の重要な酸成分である菊酸やシクロロ菊酸の場合には光学活性アルコール又は光学活性アミンと反応させてジアステレオマーに誘導した後，光学非活性な固定相を用いるガスクロマトグラフィーによって分離し光学純度が求められている^{3)~5)}。

このようなジアステレオマー法に比べ，光学活性固定相を用いて光学異性体を分離するガスクロマトグラフィーは光学純度の高い反応試薬を必要としないなどの長所を有しており，アミノ酸やアミンの分離においては多くの成果があげられてきた⁶⁾⁷⁾，がカルボン酸については最

近まで報告がなかった。これは *N*-アシル誘導体として分離するアミノ酸やアミンの場合と異なり，カルボン酸をアミド誘導体として分離するときイミノ基が不斉炭素原子に直結していないので分離が困難なためと思われる。

しかし最近に至り，Weinstein ら⁸⁾ は *N*-ラウロイル-*S*- α -(1-ナフチル)エチルアミンなどを固定相として α -メチル及び α -フェニルカルボン酸アミドの光学異性体が分離可能なことを認め，又 Frank ら⁹⁾ は乳酸の光学異性体をシクロヘキシルアミドとして分離することに成功した。

著者ら¹⁰⁾は先にアミノ酸やアミンの光学異性体の分離に有効で，かつ熱安定性に優れた数種の新しい *S*-トリアジン系光学活性固定相を見いだしたが，その中で使用可能温度の上限の最も高い OA-300 {*N,N'*-[2,4-(6-エトキシ-1,3,5-トリアジン)ジイル]-ビス-(*L*-バリル-*L*-バリル-*L*-バリンイソプロピルエステル)} を固定相に用い，数種の α -アルキルフェニル酢酸光学異性体の分離を試みたところ好結果を得た。又，その際各カルボン酸光学異性体の絶対配置とガスクロマトグラフィーにおける溶出順序との間に規則的な関係のあることを認めたので併せて報告する。

2 実 験

2.1 試 料

α -メチルフェニル酢酸(I) のラセミ体は市販試薬 (Al-

* 光学異性体の分析に関する研究 (第6報)。前報は大井尚文，堀場正雄，北原 一：分化，28，482 (1979)

** 住友化学工業株式会社生物科学研究所：兵庫県宝塚市高司 4-2-1

drich 製), α -エチルフェニル酢酸(II) 及び α -イソプロピル-4-*tert*-ブチルフェニル酢酸(V) のラセミ体は文献¹¹⁾記載の方法に準じて著者らの研究所で合成されたもの、又これらの各光学異性体は文献¹¹⁾記載の方法に準じて著者らの研究所で分割されたものを用いた。 α -イソプロピルフェニル酢酸(III), α -イソプロピル-4-メチルフェニル酢酸(IV), α -イソプロピル-4-クロロフェニル酢酸(VI), α -イソプロピル-4-メトキシフェニル酢酸(VII), α -イソプロピル-4-ブロモフェニル酢酸(VIII) の各ラセミ体及び光学異性体は Miyakado ら¹¹⁾ が用いたものと同じである。

ガスクロマトグラフィーの試料としては、これらのカルボン酸をヘキサン又はジメチルホルムアミドの存在下で塩化チオニルを作用させて酸クロリドとした後、イソプロピルアミン又は *tert*-ブチルアミンを反応させて酸アミド体として使用した。

2.2 ガスクロマトグラフィー

使用した装置並びにカラムは既報¹²⁾と同じである。キャリアーガスにはヘリウム(流量 0.8 ml/min)を用いた。

3 結果と考察

得られた結果をまとめて Table 1 に示す。又、実際のガスクロマトグラムの例として Fig. 1 に化合物 (I) の分離を示す。

これらのカルボン酸における分離係数(α)は 1.027~1.047, 又分離度(R)は 1.28~1.98 で、いずれも良好な分離が得られた。光学活性固定相として用いた

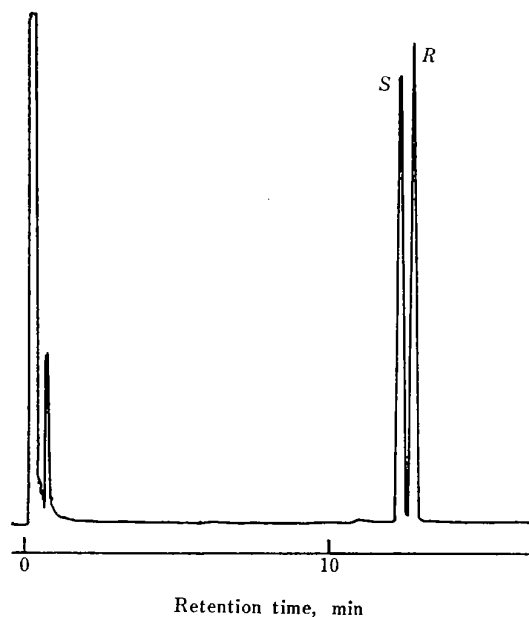


Fig. 1 Gas chromatogram of racemic α -methylphenylacetic acid isopropylamide

Conditions are same as in Table 1.

OA-300 はもともと不斉炭素原子に直結するイミノ基を有するアミノ酸やアミンの光学異性体の分離を目的として作られたものである¹⁰⁾が、カルボン酸アミド光学異性体のように不斉炭素の α 位の炭素に結合したイミノ基を有する化合物の場合にも優れた分離性能を有することは注目される。OA-300 は又熱安定性が良好なので 180°C とかなり高いカラム温度で用いることができ、そのため試料の溶出時間は比較的短く、例えば化合物 (I) の場合 15 分以内で分離が行われた。このときの α 値は 1.037 で文献⁹⁾における *N*-ラウロイル-*S*- α -(1-ナフチ

Table 1 Gas chromatographic separation of the enantiomers of α -alkylphenylacetic acid isopropylamides^{a)}

Compound	Peak I			Peak II			Separation factor (α)	Resolution (R)
	Retention time ^{b)} (min)	Sign of rotation	Absolute configuration ^{c)}	Retention time ^{b)} (min)	Sign of rotation	Absolute configuration ^{c)}		
I α -Methylphenylacetic acid	11.8	+	<i>S</i>	12.2	—	<i>R</i>	1.037	1.51
II α -Ethylphenylacetic acid	15.5	+	<i>S</i>	16.0	—	<i>R</i>	1.033	1.28
III α -Isopropylphenylacetic acid	17.0	+	<i>S</i>	17.6	—	<i>R</i>	1.035	1.33
IV α -Isopropyl-4-methylphenylacetic acid	23.3	+	<i>S</i>	24.2	—	<i>R</i>	1.039	1.37
V α -Isopropyl-4- <i>tert</i> -butylphenylacetic acid	44.9	+	<i>S</i> ^{d)}	47.0	—	<i>R</i> ^{d)}	1.047	1.98
VI α -Isopropyl-4-chlorophenylacetic acid	48.9	+	<i>S</i>	50.6	—	<i>R</i>	1.034	1.84
VII α -Isopropyl-4-methoxyphenylacetic acid	58.2	+	<i>S</i>	60.1	—	<i>R</i>	1.033	1.46
VIII α -Isopropyl-4-bromophenylacetic acid ^{e)}	47.6	+	<i>S</i>	48.9	—	<i>R</i>	1.027	1.38

a) Column a glass capillary column, 40 m \times 0.25 mm i.d. coated with OA-300[*N,N'*-[2,4-(6-ethoxy-1,3,5-triazine)diyl]bis(L-valyl-L-valyl-L-valine isopropyl ester)]. Carrier gas: helium 0.8 ml/min, column temperature: 180°C; b) Time from solvent peak; c) Ref. 11), 14), 15); d) Assignment was made by extrapolation; e) Resolved in the form of *tert*-butylamide

ル)エチルアミンを固定相とした際の化合物(I)の $tert$ -ブチルアミド体の α 値1.051(ただしカラム温度は130°C)よりも小さいが, 文献⁸⁾の場合にはカラム長さが400ftと長いこともあり溶出時間に300分以上を要しているのに比べるとはるかに短時間で分離でき実用的に優れているといえる。

化合物(VI)は殺虫剤として極めて有用な“Sumicidin®”²⁾の酸成分として重要なカルボン酸であり, その α 値は1.034でそれほど大きくはないが, R 値は1.84であり光学異性体の定量が可能とみなされる。実際に分析条件に関し詳細に検討した結果, 日常分析法として簡便な定量法を確立することができた¹³⁾。

一方, Table 1において α -アルキルフェニル酢酸の光学異性体の旋光度の方向とガスクロマトグラフィーにおける溶出順序との関係をみると, 化合物(I)~(VIII)のすべてに共通して(+)異性体が(-)異性体より先に溶出するのが注目される。しかもこれらのカルボン酸の絶対配置については化合物(V)に関し未報告である以外はいずれも(+)異性体が S 配置であることが知られている^{11)~15)}ので, 結局, S 配置の光学異性体が R 異性体より先に溶出するといえる。このような規則性から絶対配置が未報告である化合物(V)においても先に溶出する(+)異性体が S 配置を有するものと推定することができる。

この溶出順序は著者ら¹²⁾が同じOA-300を用いるアリルアルキルアミン光学異性体の分離において報告した溶出順序(R 異性体が S 異性体より先)とは逆であるが, Weinsteinら⁸⁾が N -ラウロイル- S - α -(1-ナフチル)エチルアミンを固定相として化合物(I)及び(II)を分離した際に得た溶出順序と一致する。

光学異性体の絶対配置の帰属を定めるためガスクロマトグラフィーにおける溶出順序との関係を利用する方法が有力であることはよく知られており, ジアステレオマーに誘導した後, 光学非活性な固定相を用いて分離する方法¹⁶⁾¹⁷⁾と光学活性固定相を用いて分離する方法¹⁸⁾¹⁹⁾がある。

α -アルキルフェニル酢酸の場合, Halpernら¹⁶⁾¹⁷⁾は S (+)-2-メチルアミノ-1-フェニルプロパンとのジアステレオマーとし, SS 型が SR 型より先に溶出するという規則性を認め, N -TFA-プロリルアミノ酸エステルや N -TFA-プロリルアミドなどにおける溶出順序とは逆であると報告しているが, この結果は著者らが今回OA-300を用いる分離によって得た結果と対応しており興味深い。

結論として新しい光学活性固定相OA-300を用いる

ガスクロマトグラフィーにおいて α -アルキルフェニル酢酸アミドの光学異性体は良好な分離を示し, α -アルキルフェニル酢酸の光学純度の定量が可能とみなされるときに, その溶出順序に関し S 異性体が R 異性体より先に溶出するという規則性が認められ, これらの光学異性体におけるジアステレオメリックな分子間相互作用について興味ある情報が得られたといえる。

終わりに, 試料を提供していただいた吉岡宏輔, 宮門正和の両氏に厚く感謝します。

文 献

- 1) N. Ohno, K. Fujimoto, Y. Okuno, T. Mizutani, M. Hirano, N. Itaya, T. Honda, H. Yoshioka: *Agric. Biol. Chem.* (Tokyo), **38**, 881 (1974); *Pestic. Sci.*, **7**, 241 (1976).
- 2) 大野信夫, 板谷信重, 平野雅親, 大野 勲, 明田耕一, 吉岡宏輔: 日本農薬学会誌, **2**, 533(1977).
- 3) A. Murano: *Agric. Biol. Chem.* (Tokyo), **36**, 2203 (1972).
- 4) F. E. Rickett: *Analyst* (London), **98**, 687 (1973).
- 5) M. Horiba, A. Kobayashi, A. Murano: *Agric. Biol. Chem.* (Tokyo), **41**, 581 (1977).
- 6) C. H. Lochmüller, R. W. Souter: *J. Chromatogr.*, **113**, 283 (1975).
- 7) 大井尚文: “ガスクロマトグラフィー最近の進歩”, 武内次夫, 柘植 新編, 化学の領域増刊, 120号, p. 39 (1978), (南江堂).
- 8) S. Weinstein, B. Feibush, E. Gil-Av: *J. Chromatogr.*, **126**, 97 (1976).
- 9) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer: *Angew. Chem.*, **90**, 396 (1978); *J. Chromatogr.*, **146**, 197 (1978).
- 10) 大井尚文, 森口宏一, 松田万里, 島田博雄, 広明修: 分化, **27**, 637(1978). 大井尚文, 竹田 宏, 島田博雄, 広明 修: 同上, **28**, 69 (1979). 大井尚文, 広明 修, 島田博雄: 同上, **28**, 125 (1979).
- 11) M. Miyakado, N. Ohno, Y. Okuno, M. Hirano, K. Fujimoto, H. Yoshioka: *Agric. Biol. Chem.* (Tokyo), **39**, 267 (1975).
- 12) 大井尚文, 堀場正雄, 北原 一: 分化, **28**, 482(1979).
- 13) M. Horiba, H. Kitahara, K. Takahashi, S. Yamamoto, A. Murano, N. Ôi: manuscript in preparation.
- 14) C. Aaron, D. Dull, J. L. Schmiegel, D. Jaeger, Y. Ohashi, H. S. Mosher: *J. Org. Chem.*, **32**, 2797 (1967).
- 15) J. Jacques, C. Gros, S. Boureier: “Absolute Configurations of 6000 Selected Compounds with One Asymmetric Carbon Atom” in “Stereochemistry Fundamentals and Methods”, Edited by H. B. Kagan, Vol. **4**, p. 68 (1977), (Georg. Thieme Publishers, Stuttgart).
- 16) J. W. Westley, B. Halpern: “Gas Chromatography 1966”, Edited by A. B. Littlewood, p. 119 (1967), (Institute of Petroleum, London).
- 17) B. Halpern, J. W. Westley: *Chem. Commun.*, **1967**, 237.
- 18) B. Feibush, E. Gil-Av, T. Tamari: *J. Chem.*

Soc., Perkin Trans. 2, **1972**, 1197.

- 19) H. Rubinstein, B. Feibush, E. Gil-Av : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 2094.

☆

Gas chromatographic separation of α -alkylphenylacetic acid enantiomers with a chiral stationary phase. Naobumi OI, Masao HORIBA and Hajimu KITAHARA (Institute for Biological Science, Sumitomo Chemical Co., Ltd., 4-2-1, Takatsukasa, Takarazuka-shi, Hyogo)

The gas chromatographic separation of enantiomers of various α -alkylphenylacetic acids { α -methylphenylacetic acid(I), α -ethylphenylacetic acid(II), α -isopropylphenylacetic acid(III), α -isopropyl-4-methylphenylacetic acid(IV), α -isopropyl-4-*tert*-butylphenylacetic acid(V), α -isopropyl-4-chlorophenylacetic acid(VI), α -isopropyl-4-methoxyphenylacetic acid(VII) and α -isopropyl-4-bromophenylacetic acid(VIII)} in the form of isopropylamide and *tert*-butylamide with an optically active stationary phase has been studied. These α -alkylphenylacetic acid alkylamides were resolved into their antipodes with separation factors ranging from 1.027 to 1.047 on a 40 m glass capillary column coated with *N,N'*-[2,4-(6-ethoxy-1,3,5-triazine)diyl] bis(L-valyl-L-valyl-L-valine isopropyl ester). Rather high column temperature serves for the rapid elution. For example, the racemic α -methylphenylacetic acid isopropylamide has been separated within 15 min

at 180°C. The separation factor for (VI), which is important compound as the acid moiety of a useful synthetic insecticide "SUMICIDIN®", is not so large, but it is sufficient for the determination of the optical purity that its resolution value is 1.84. It is noticed that the order of emergence observed on this phase is (+)-isomer before (–)-isomer in these carboxylic acids consistently. From the point of view of the absolute configuration it is concluded that the *S*-isomer emerges earlier than the *R*-isomer in every carboxylic acid with the exception of (V) of which absolute configuration is not yet determined, since the (+)-isomers of (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) and (VIII) are known to have the *S*-configuration. According to such regularity, it can be easily deduced that the (+)-isomer of (V) has also the *S*-configuration. We consider that this fact gives the interesting information on the diastereomeric intermolecular interactions of α -alkylphenylacetic acid enantiomers.

(Received Mar. 15, 1979)

Keywords

Absolute configuration

α -Alkylphenylacetic acid

Enantiomer separation

Gas chromatography

Optically active stationary phase

トリチルエーテル誘導体とする脂肪族アルコールの 高速液体クロマトグラフィー

鈴木 義仁[®] , 谷 和 江^{*}

(1979 年 3 月 26 日受理)

高速液体クロマトグラフィーに紫外 (UV) 検出器を用いる場合、一般に、紫外部に強い吸収帯を持たない化合物に対して紫外吸収の強い発色団を導入する誘導体化の方法がとられる。更に、微量分析を可能にするためにもこの誘導体化の方法は重要である。本報は、脂肪族アルコール類について、この誘導体化を容易にかつ定量的に行う方法を検討した。脂肪族アルコールをビリジン溶液中でトリチルクロリドと反応させトリチルエーテルとした。ガスクロマトグラフィーと高速液体クロマトグラフィーを用いて、誘導体化前後での組成変化がないことを認めた。又、水-メタノール、メタノール-2,2,4-トリメチルペンタンの溶媒組成で逆相カラムにより、各々の誘導体は明確に分離した。

1 緒 言

高速液体クロマトグラフィー(以下 HLC と略記)によ

* 山梨大学工学部：山梨県甲府市武田 4-3-11

る分離の研究は目覚ましい発展を遂げつつある。それは、主として検出器を含めて装置の改良・進歩と高性能カラムとによるものである。更に、HLC によって微量分析を可能にするためには、試料の前処理をも含めて誘