

对映异构体光学拆分法的进展

苏镜娱 郑义森

(中山大学化学系, 广州)

在客观物质世界里, 有光学活性的物质一般都有两个对立面, 即互成镜像的对映异构体。药理作用的受体学说表明, 结构上特异性的药物与生物受体的相互作用如果发生于三个点, 则对映异构体会产生不同的生物活性。例如: D-(-)-异丙基肾上腺素作为支气管舒张剂, 比 L-(+)-体强得多; L-(-)-抗坏血酸有抗坏血活性, 但 (+)-体无此性质; 消炎痛(indomethacin)衍生物的 S-(+)-异构体有抗炎作用, 但 R-(-)-异构体则没有; 一般而言, D-构型的肽无生物活性。药物的构型与药理作用的关系很密切, 然而人工合成品往往是外消旋体。虽然人们力图运用不对称合成直接制备光活性化合物, 但目前大多数情况下, 还不可能只获得某种单旋体。因此, 拆分的课题在理论上和生产实践上都有重要意义。

经典的拆分法是“间接法”, 即用手性试剂通过共价键形成非对映异构衍生物, 或通过离子键形成非对映异构盐, 利用溶解度不同而分离。这种方法发展最早, 使用广泛, 适用于混晶及消旋化合物。目前, 国内大部分对映异构的药物都藉此法拆分。例如, 合成肺结核药乙胺丁醇的中间体氨基丁醇用 D-(+)-酒石酸拆分; DL-2-(6-甲氧基-2-萘基)-丙酸用葡辛胺或脱氢枞胺醋酸盐拆分制成消炎解热镇痛药萘普生; 用 (+)-2-甲基苯乙胺拆分外消旋棉酚等。

近来各种拆分方法层出不穷。综观这些方法, 从原理上划分, 可归纳为三种: (1) 利用物理性质——溶解度、吸附力等的差异, 例如结晶法、层析法等; (2) 利用反应速度差异的动力学拆分法; (3) 利用酶的高度特异性的催化反应的酶拆分法。本文着重总结有制备意义的各种用手性固定相的高效液相色谱法(HPLC), 以及适用于生产的优先结晶法和酶拆分法的发展近况。

层析拆分法

应用手性试剂与外消旋体形成非对映异构体, 再用正相或反相色谱拆分, 分离后的衍生物(或盐)通过化学转变和盐的分解, 常可得满意的结果。例如有抗炎作用的(±)Etodolac(1)与(-)-萘醇作用生成非对映异构酯, 再经高效液相色谱(HPLC)进行分离⁽¹⁾。按此类方法拆分的, 近期尚有不少例子^(2~7)。

近来, 人们对直接层析法很感兴趣。“直接层析法”是不先制成非对映衍生物而用光活性物质作固定相, 或用含光活性物质的溶液作移动相直接拆分外消旋体。对映体与手性固定相形成非对映的络合物。这种特异的络合是可逆的, 由于络合物的稳定性不同, 能以不同的速度洗脱出来。较老的方法是用纤维素、淀粉等天然高分子的填充柱。然而在技术的高度化之前以直接层析法拆分成功的例子不多。

近代直接层析法是应用高效率化的柱和高性能化的仪器系统。图 1 示柱的拆分效率的概念⁽⁸⁾。

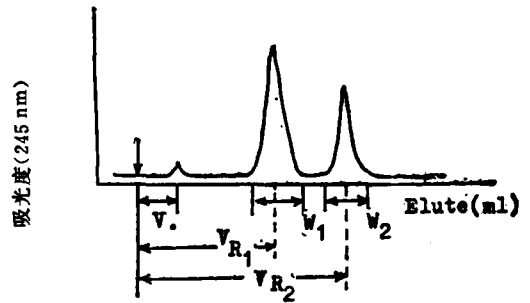
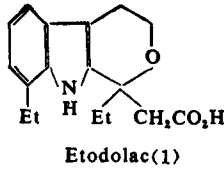
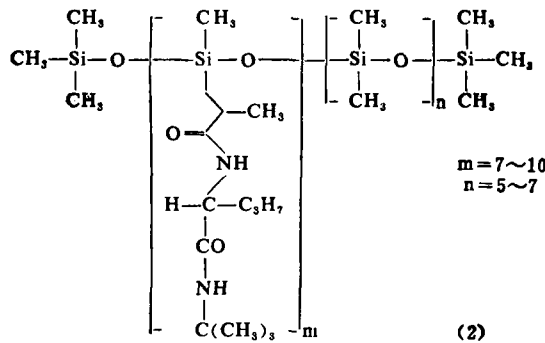


图 1 拆分效率示意图
 V_0 —死体积 V_{R1} , V_{R2} —保留体积 W_1 , W_2 —峰宽

$(V_R/V_0) - 1$ 为保留系数 k' ，对映体的分离系数 α 为其 k' 值之比； α 值越大，分离效率越高，用较低效率的柱也能分开。 α 与非对映体间的自由能差有关， $\Delta\Delta G = -RT \ln \alpha$ 。低效率柱给出宽阔的峰，而高效率柱出尖窄的峰，能识别 α 值小的对映体。

(一) 气相色谱(GC)法

用手性固定相的 GC 法灵敏度高，已有许多文献报道。例如用含 L-缬氨酸的手性固定相 Chirasil-Val 拆分十八种羟基酸及其酯，得满意的结果⁽⁹⁾。Ernst Bayer⁽¹⁰⁾介绍了一些新型的气相色谱手性固定相，是以极性的硅氧烷为骨架，每隔一定的距离接上氨基酸或肽而形成的“手性聚硅氧烷结构”。例如在聚硅氧烷上接上一个 L-缬氨酸，在缬氨酸下面再接一个叔胺(2)，这样制成的固定相当 $m=7\sim 10$ 时，分离效果很好。与质谱联用可检测 30 pg 的 L-多巴。合成药物多巴(二羟基苯丙氨酸)的色谱图出现六个峰，其中 D-和 L-多巴、D-和 L-酪氨酸、D-和 L-苯丙氨酸都得到分离；用该固定相检测排毒药物 D-青霉素胺中具毒性的 L-体，灵敏度高，仅 0.1% L-体即可检出。若用测定旋光度法来鉴别其纯度，在 D-体中有 2% L-体时才能观察到旋光度的变化。此外，用该类固定相还可研究反应中发生的消旋化情况；区别一个物质在水解前后对映体成份的含量等等。



Öi 等⁽¹¹⁾用光活性的西佛碱的铜(II)络合物在 GC 上拆分了乳酸的各种酯。Schurig 等⁽¹²⁾用含锰(II)的手性试剂，配合 GC 法拆分十四个外消旋烷基取代环醚和许多天然存在的具螺环缩酮结构的昆虫引诱剂。环醚一般被认为不具合适的用于拆分的官能团的，所以这种锰化合物可称为广谱试剂。但 Schurig 方法由于络合试剂的热稳定性差，因此柱温低，出峰时间长，是其不足之处。

(二) 高效液相色谱(HPLC)法

手性固定相应用于 HPLC 法被誉为立体化学分析法的革命。从分析观点看，高效的手

性 HPLC 柱可测定少到 ng 量样品的对映体的光学纯度；同时还可测定绝对构型。从制备观点看，一条大的手性柱可分离几克量的对映体。加上过程的自动化，日处理量可达数百克。近年来新发展的手性固定相有：

(1) 手性电荷转移络合物

直接层析法拆分的效果取决于选择一个合适的手性固定相。一般认为，区分一个手性实体的手征性至少同时有三个接触点，而且其中至少有一个与立体化学相关。Pirkle^(13,14)制备了固定相(3)，用以拆分亚砷、内酯、醇、胺、氨基酸、羟基酸和硫醇等的 3,5-二硝基苯甲酰(DNB)衍生物。在此，除了两个氢键作用外，还有两个芳环之间的电荷转移作用作为第三接触点。图 2 示三点接触的可能模式。

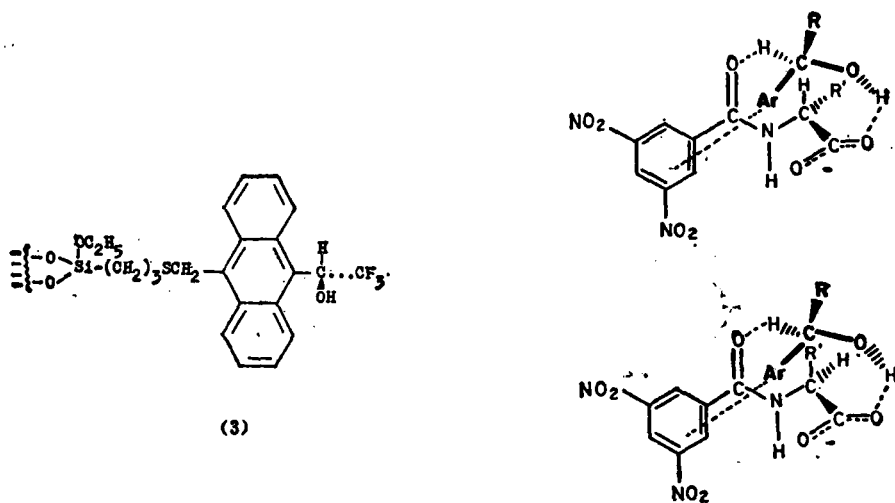


图 2 α -氨基酸 DNB 衍生物与手性固定相的三点接触的示意图

将 D-苯甘氨酸的 DNB 衍生物通过离子键结合于硅胶上(4)⁽¹⁵⁾，这种高效柱子的分离效能更佳，可分离 α 在 1.05 以上的对映体。此固定相用来拆分芳基烷基仲醇类、双- β -萘酚、亚砷、内酰胺、乙内酰胺等。

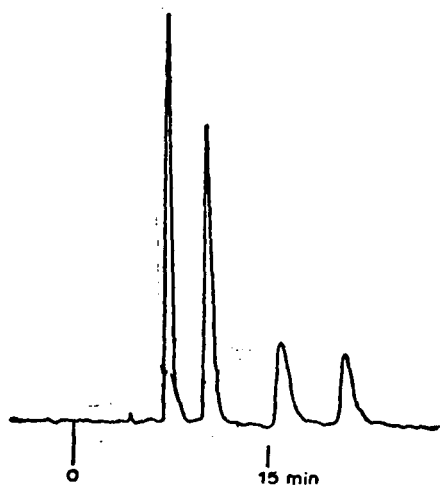
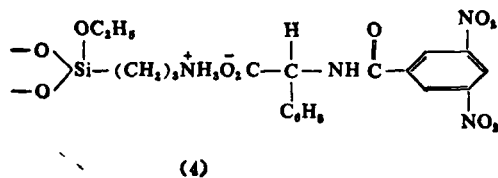
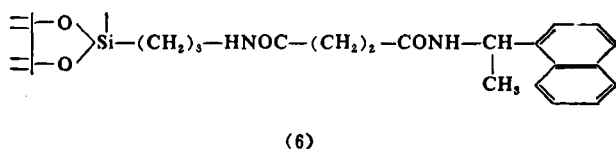
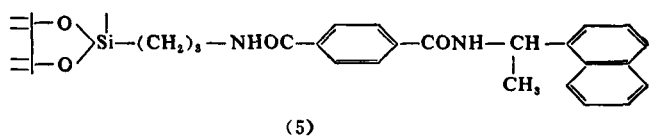


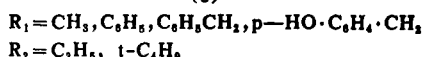
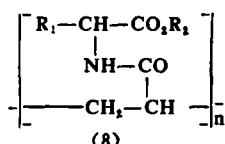
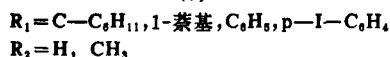
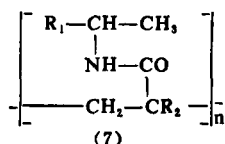
图 3 亮氨酸及丙氨酸的正丁酰胺 DNB 衍生物色谱图用 5% 异丙酸一己烷，顺序为：D-亮，L-亮，D-丙，L-丙

Ôi 等⁽¹⁶⁾合成了两种新的手性固定相(5)和(6), 并用 HPLC 法成功地拆分外消旋胺、氨基酸的 DNB 及羧酸的 N-3,5-二硝基苯胺的酰胺衍生物。若不制成衍生物, 则分离效果甚差, 证明电荷转移作用在拆分过程中的贡献。

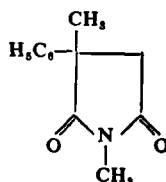
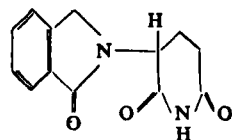


(2) 手性聚丙烯酰胺衍生物

含手性碳的聚丙烯酰胺衍生物(7)及(8)是合成的高识别力的固定相。Blaschke⁽¹⁷⁾认为这些聚合物在聚合时产生了一部分规整的构造, 形成不对称空间, 所以对对映异构体有识别能力。抗癫痫药物甲妥因用(8)类拆分剂效果很好, 可获得光学纯的单旋体; 但用(7)类则不佳。酰胺哌啶酮(9)刚相反, 它在(7)类固定相中层析获得光学纯(OP)100%的产物。经拆分后研究获知, R-(+)-体是治头痛的镇静剂, 而其 S-(-)-异构体则能使鼠胎致畸。这两类



功能聚合物还用于拆分利尿药氯噻酮、催眠药甲乙哌啶酮、苯乙哌啶酮、精神病药苯骞二氧杂萘酮等。综观上述六例, 其分子中的酰胺氮原子上均含有氢原子。如果内酰胺的氮原子上没有氢原子(例如甲琥胺(10))则不能与固定相形成氢键, 故拆分效果甚差。



(3) 手性聚甲基丙烯酸酯

新近发展的光活性聚甲基丙烯酸三苯甲基酯(PTrMA)(11)引起人们很大的兴趣^(18~20), 其手征性是由于聚合链的螺旋性而产生。将可溶性的较低分子量的(+)-PTrMA 涂布于大孔硅胶表面, 用这种固定相成功地拆分了各种反式-二取代环状化合物、3-苯氧苄基除虫菊酸酯(12)的4个异构体(图4)、阿拉伯糖的和木糖的四苯甲酸酯(13)、(14)以及 $Co(acac)_3$ 、 $Cr(acac)_3$ 等的络合物^(21~23)。

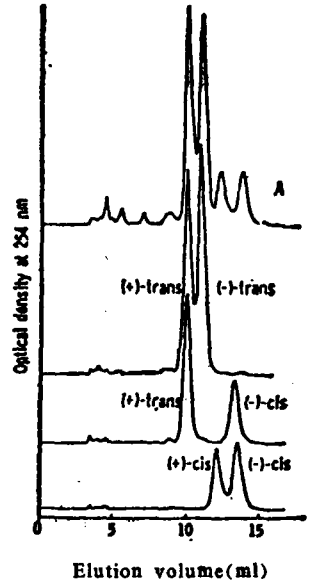
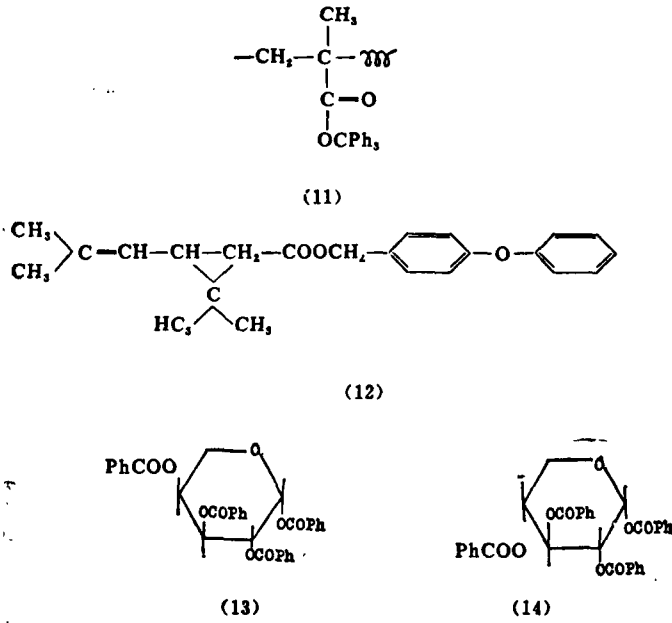


图 4 (+)-PTTrMA 涂布大孔硅胶柱分离 (+)-苯氧羰基除虫菊酸酯(12)的 4 个异构体

(4) 主-客络合物

手性冠醚键合的聚合物是另一种类型的手性固定相。手性联萘衍生的光活性冠醚由于绕联萘的轴的旋转受阻而具有稳定的构型。将这种冠醚共价结合于交联聚苯乙烯上所得的功能聚合物有高度的立体构造选择性，故有高度的不对称识别能力。用以拆分伯烷基铵盐、 α -氨基酸及其甲酯的过氧酸盐，有极高的识别力， α 值高达 20⁽²⁴⁾。RR 构型的宿主与 D 构型客体氨基酸络合时，较大的基团占据着空阻较小的空间，所以络合较稳定。这种手性冠醚的衍生物也可以键合于硅胶上，用以拆分对-羟基苯甘氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸乙酯的盐， α 值达 6.4。这种层析法只适用于分离手性中心直接连于铵盐上的对映体。而这类手性固定相难以制备是其缺点。

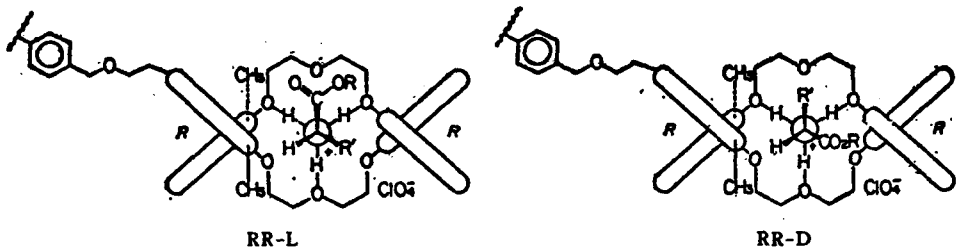


图 5 固定相表面的主客络合物

(5) 氢键缔合

与上述的高选择性柱相反，为了适用于广泛的对映体结构，Hara 等⁽²⁵⁾采用低效率的氢键缔合的固定相。酰胺是普通的极性基团，能作为氢键的给予体或接受体，而绕酰胺键的旋转受阻则提供了溶质分子结合的固定方向。用手性二酰胺键合的硅胶固定相可拆分 N-酰化- α -氨基酸酯、酰胺同系物和各种二肽衍生物。应用 N-甲酰-L-缬氨酸丙基硅化硅胶 (FVA-硅胶) 和 N-乙酰-L-缬氨酸丙基硅化硅胶 (AVA-硅胶) 分离 DL- α -氨基酸及二肽衍生物的部分结果见表 1。在用 L- α -氨基酸组成的固定相中，D- α -氨基酸及 D,D-二肽衍生物的保

留系数较大。

表 1 某些 DL- α -氨基酸及二肽衍生物的拆分

对 映 体	FVA-硅胶 R_s	AVA-硅胶 R_s
N-酰化-亮氨酸甲酯	0.79	0.71
N-酰化-缬氨酸甲酯	0.63	0.55
2-亮-亮氨酸甲酯	0.84	0.46
2-苯丙-苯丙氨基甲酯	0.70	

(6) 金属络合物^(26~28)

这类手性固定相研究得较多。将 L-脯氨酸 (或 L-羟脯氨酸) 结合于聚合物上, 再与 Cu(II) 离子络合。这样形成的金属络合物的中心原子上结合着两个 L-脯氨酸配位体。被拆分的 DL-氨基酸在层析过程中竞争交换其中一个配位体而形成非对映络合物。非对映络合物的稳定性取决于 D-和 L-氨基酸的构型。含 L-氨基酸的亲合力常较高, 所以 L-氨基酸的保留系数较大。

表 2 某些 DL-氨基酸的分离系数

对 映 体	分离系数	对 映 体	分离系数
脯氨酸	4.10	胺氨酸	2.46
组氨酸	2.70	丝氨酸	1.09
羟脯氨酸	3.85	苯丙氨酸	1.63
缬氨酸	1.29	蛋氨酸	1.04

结 晶 法

(一) 优先结晶法 (亦称种晶法)

工业上大量生产光活性物质的两种方法是优先结晶法和发酵法。优先结晶法适用于拆分混晶。此法优点是不需手性拆分剂, 收率较高。目前至少有两种药物是用优先结晶法生产的, 这就是 L-多巴、L- α -甲基多巴⁽²⁹⁾及 (-)-薄荷醇⁽³⁰⁾。

DL-多巴及 DL- α -甲基多巴是在其前体 N-乙酰 DL-3-(3,4-甲二氧基-苯基)-丙氨酸, (N-Ac-DL-MAPA) 及 N-乙酰 DL-3-(3,4-甲二氧基-苯基)-2-甲基丙氨酸, (N-Ac-DL-MDPMA) 阶段进行拆分的。其正丁胺盐或胍盐 (N-Ac-DL-MDPMA-Hz), 均能从水中迅速结晶。表 3 以胍盐为例说明优先结晶法。

表 3 DL-N-Ac-DMPMA-Hz 的连续拆分

	加 入 量		溶液中的组成		拆离的结晶	
	外消旋体 (g)	单旋体 (g)	外消旋体 (g)	单旋体 (g)	得 率 (g)	光学纯度 (%)
1 (L)	16.50	2.00	16.50	2.00	3.96	100
2 (D)	4.00		16.59	1.91	4.03	97.5
3 (L)	4.08		16.53	1.97	4.11	96.8
4 (D)	4.24		16.54	1.96	4.05	98.2
平均	4.11		16.54	1.96	4.04	98.1

氯霉素的前体 DL-苏-氨基醇也曾用种晶法拆分⁽³¹⁾。DL-苏-氨基醇和 1/10 量的 D-(一)-氨基醇溶于 80°C 热水中, 冷却至 20°C, 得 D-(一)-氨基醇晶体。母液再加热至 80°C, 添加 DL-氨基醇, 使其溶解, 冷却至 20°C, 得 L-(+)-氨基醇。这样分批连续溶解, 可以交替得到 D-和 L-单旋体, 光学纯度 (OP) 达 94.8%。

α -甲基苄胺是常用的碱性拆分剂。野平⁽³²⁾介绍了选择适于与该胺成盐的酸的方法。其方法是将单旋体、对映异构体分别与某一有机酸成盐, 然后分别测定单旋体盐 (E) 和外消旋体盐 (R) 的熔点、溶解度及 IR 等。如果衍生物盐满足下列条件: IR; $E \equiv R$; 熔点: $E > R$; 溶解度: $E < R$, 则该酸是适用的。应用此法从 9 种有机酸中挑选出桂皮酸和顺-1,2-环己基二羧酸。实践证明这是正确的。仅 1980~1983 年间, 日本就以此法拆分 α -甲基苄胺桂皮酸盐, 得 (+)-体 20 吨, 投放市场。最近, 按此法拆分的尚有不少例子^(33~37)。

(二) 逆向结晶法⁽³⁸⁾

逆向结晶法是在外消旋体中加入一种手性外加物, 这种外加物与其中的一种单旋体在立体化学上是相似的。由于手性外加物能立体选择地吸附在这一单旋体的结晶表面上, 使其结晶速度大大下降 (n 个数量级), 从而造成另一种单旋体优先结晶。

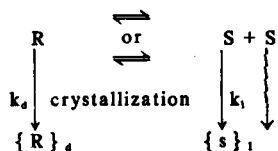


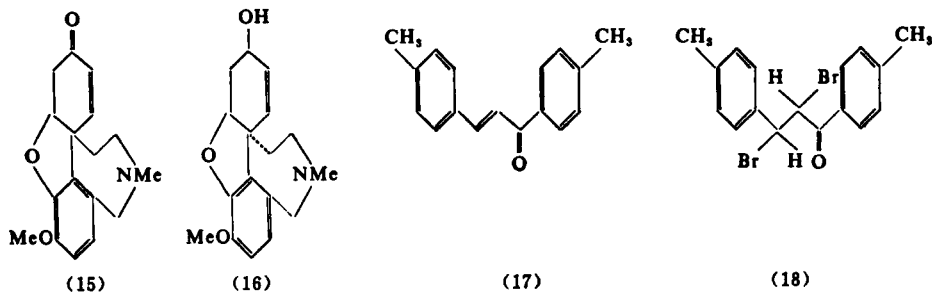
图 6 逆向结晶法拆分混晶的过程

S' = impurity stereochemically similar to S.

In the absence of S' , $k_a = k_i$;

in the presence of S' , $k_a \gg k_i$.

这是一个新颖而巧妙的方法。可有效地拆分混晶。例如拆分有抑制箭毒类作用的 (\pm) narwedine (15) 中, 加入手性外加物 (一) 加兰他敏 (galanthamine) (16) 得到 (+) narwedine; p,p'-二甲查尔酮(17) 中加入 (d)-二溴-p,p'-二甲查尔酮* (18) 得 (l)-p, p'-二甲查尔酮; DL-组氨酸酸盐中加入 L-色氨酸和 L-苯丙氨酸, 可获得 D-组氨酸; DL-天门冬氨酸铜 (II) 盐中加入 L-麸氨酸及 L-丙氨酸, 可得 D-天门冬氨酸铜 (II) 盐。



(三) 诱导不对称转化—优先结晶法⁽³⁹⁾

诱导不对称转化是在对映体中加入等量的光活性拆分剂使其在溶液中形成非对映体对。如果非对映体对的一个由于光活性拆分剂的存在而诱导发生构型转化, 则当这个转化过程达到平衡时, 溶液中将含有不等量的非对映异构体。此时若急冷, 便析出含有不等量的两种非

* 结晶的手征性任意指定为 d 和 l

对映异构体的结晶。另一种情况：若其中的一个非对映异构体能慢慢地优先结晶，则上述平衡不断地被破坏，同时不断地发生构型转化，最终整个不对称物以一种非对映异构体析离。但这种理想情况是不多见的。这两种过程可用图 7 表示。拆分对映体，所得单旋体的产率理论上不超过 50%，而用上述方法往往能得很高产率的某一单旋体。L-赖氨酸的前体 α -氨基- ϵ -己内酰胺 (ACL) 的拆分是个典型的例子⁽⁴⁰⁾。由此获得几乎 100% 光学纯的 L-ACL。

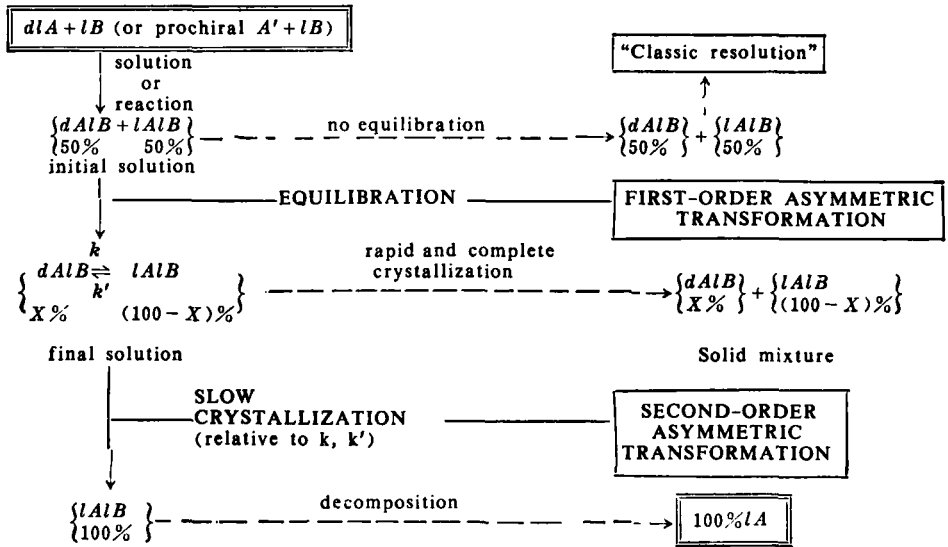


图 7. 两种诱导不对称转化过程

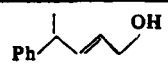
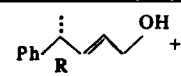
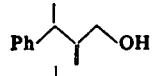
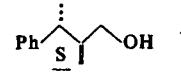
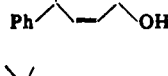

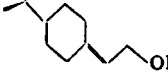
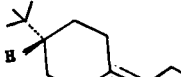

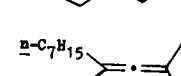
动力学拆分

一对对映体与光活性试剂能以不同的速度反应，在未反应物中反应慢的一个占优势，容易与反应产物分离，这就是动力学拆分。显然，反应的立体选择性越强，拆分效果越好。过去大多数工作是利用不对称还原拆分酮类；不对称硼氢化拆分烯烃；不对称酯化拆分仲醇、氨基酸及胺等。

近有报道^(41,42)利用不对称环氧化拆分烯丙醇类。(±)-仲羟基烯丙醇在 $Ti(Q-i-Pr)_4$ 及光活性酒石酸二异丙酯 (DIPT) 催化下，用过氧化叔丁醇进行环氧化。由于对映体的环氧化速度不同，可达到拆分的目的。(±)-2,6-庚二烯-4-醇用 L-(+)-DIPT- $Ti(O-i-Pr)_4$ -t-BuOOH 环氧化，S-对映体反应速度比 R-对映体快。当反应进行过半时（例如转化率 60%）使反应停止，可获高光学纯度 R-对映体。反之，若用 D-(-)-DIPT，则获得 S-对映体。应用这种拆分法制备了一些天然产物和药物：例如，用 (+)-DIPT 催化，拆分 RS-反-马鞭草烯醇，获得高光学纯度的 S-对映体。2-甲基-6-次甲基-2,7-庚二烯-4-醇 (ipsdienol) 的一对对映体分别对不同的蠹虫有性引诱作用。用此法分别获得高光学纯度的 R-或 S-体 (>99% ee) 提供生物测定的试样。用 (+)-DIPT 获 R-对映体，用 (-)-DIPT 得 S-对映体。

此动力学拆分法还适用于伯羟基烯丙醇、轴手性的烯丙醇等。表 4 是用 (+)-DIPT 催化的部分结果。

表 4. 独特的动力学拆分

对 映 体	回收的底物的对映体过量%	回 收 的 底 物
	6	 + 6.3 (C 1.57)
	>96	 + 98.0 (C 3.2)
	80	 + 113.0 (C 3.7)
	70	 + 6.5 (C 2.94)
	40	 + 32.5 (C 5.7)

酶 拆 分 法

酶与一般的化学催化剂不同，它显出非常严格的底物特异性。酶拆分法，主要是利用酶能选择外消旋体中的一个进行酶解，而对另一个的反应十分缓慢。目前主要用于制取 L-氨基酸，也就是把 DL-氨基酸的酯、酰胺或酰化氨基酸进行不对称水解。所生成的 L-氨基酸与 N-酰化 D-氨基酸的溶解度有差别，容易分离。由此可制得光学纯度好、收率高的 L-氨基酸。

酶拆分法有间歇法、固定化法^(43,44)、膜法⁽⁴⁵⁾等。间歇法是在底物的水溶液中加入酶进行反应，然后或浓缩或用离子交换树脂等方法分离而得 L-氨基酸。剩下的 N-酰化-D-氨基酸通过加热或用无水醋酸处理，可以消旋化。但在加热或加酸条件下，会使酶失去活性，这是间歇法的缺点。鉴于使用水溶液酶和分批间歇式反应以及最后的分离、精制操作之麻烦，回收率低，所以发展了固定化酶法。这是酶的经济再利用和连续反应的好方法，已工业化。

酶的固定化法大致可分为三大类：(1) 载体结合法。将酶通过物理吸附或离子键或共价键结合于不溶于水的载体上；(2) 交联法。利用有两个以上官能团的戊二醛类试剂和酶分子相互交联；(3) 包埋法。将酶包入凝胶的格子中或以半透明膜复包成为微粒胶囊。应用丝状菌的氨基酸酰化酶在价格、活性、底物特异性各方面都有优点。氨基酸酰化酶以固定在 DEAE-葡聚糖凝胶上为佳。优点是制备容易，活性高，稳定性好。适于连续生产各种 L-氨基酸，例如苯丙氨酸、蛋氨酸、缬氨酸和丙氨酸等。利用这种固定化酶比通常的酶法生产成本可降低 40%。

以合成尼龙的副产物环己烯为原料，合成得 DL- α -氨基- ϵ -己内酰胺。将 L- α -氨基- ϵ -己内酰胺水解酶和细菌的 α -氨基- ϵ -己内酰胺消旋酶两者固定在 DEAE-葡聚糖凝胶上，使水解与消旋化同时进行，最终可把 DL- α -氨基- ϵ -己内酰胺全部转化为 L-赖氨酸。此法 1978 年已工业化。

合成氨基酸的前体乙内酰胺，水解便得 DL-氨基酸。若用有光学特异性的酶，就获得有光活性的氨基酸。例如，用含有 L-海因酶的产氨黄杆菌 (*Flarobacterium aminogenes*)

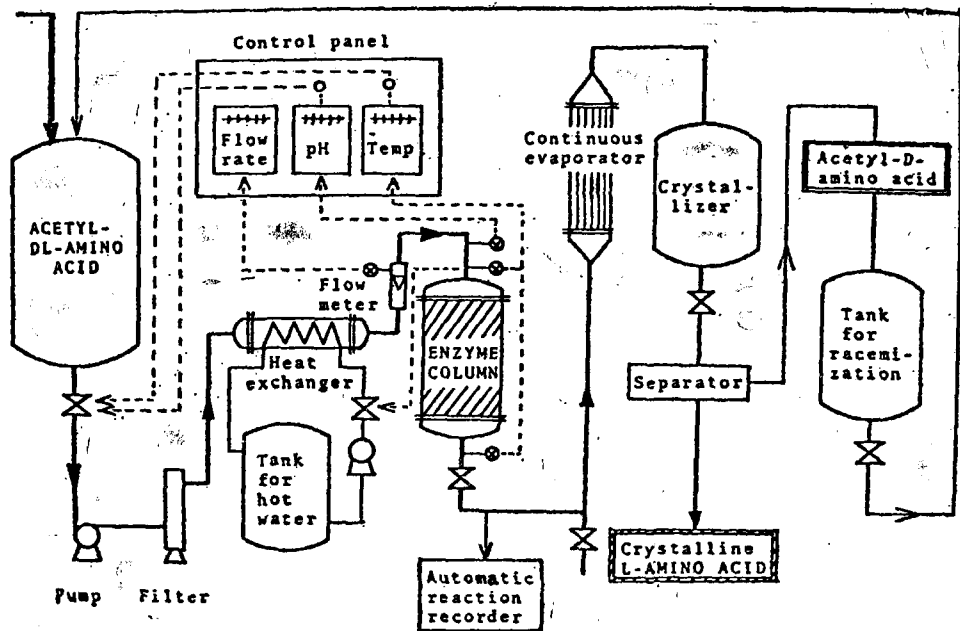
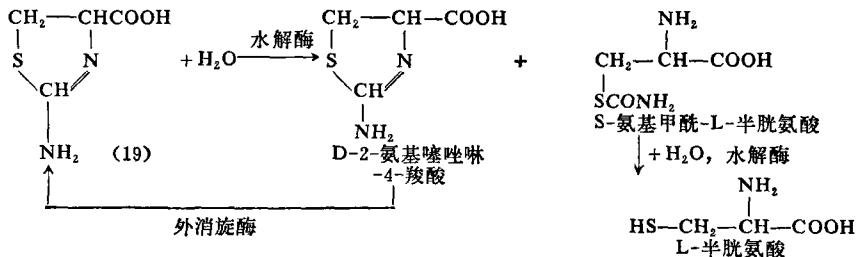


图 8 用固定化氨基酰化酶连续生产 L-氨基酸的流程

得到 L-色氨酸及 L-苯丙氨酸；用含有 D-海因酶的恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*) 可得 D-p-羟基苯甘氨酸。用固定化的 *P.putida* 水解 DL-5-苯基乙内酰脲，可得 D-苯甘氨酸，水解 DL-5-羟基-苯基乙内酰脲可制造 D-p-羟基苯甘氨酸。

DL-2-氨基- Δ^2 -噻唑啉-4-羧酸 (19) 为合成 DL-半胱氨酸的前体，水解可得半胱氨酸。Sano 等发现嗜噻唑啉假单胞菌 (*Pseudomonas thiazolinophilum*) 中同时含有这三种高活性的水解及消旋酶。



有机酸可用酯解酶拆分。例如，用光硬化性聚氨基甲酸酯树脂固定的小红酵母 (*Rhodofurula minute*) 的菌体可将 (±)-薄荷醇丁二酸单酯水解，获得 (-)-薄荷醇。由于作为底物的 (±)-薄荷醇酯不溶于水，不能用通常的酯解酶法。如果在有机溶剂中用游离菌体，则酶的活性会急剧下降或丧失。但在以水饱和的正庚烷的二相系统中用固定化酯解酶能顺利地反应。在此，固定化酶充分显示其优越性。

对映异构体的拆分在药物生产及理论上均有极其重要的意义。经典的形成非对映异构盐法虽仍占有一定地位，但优先结晶法及固定化酶法日益受到重视，是目前生产光活性物质的重要方法。优先结晶法的优点是不需手性拆分剂，收率较高；固定化酶法的优点是便于酶的再利用和生产的连续化。另一方面，“直接”层析法近年来获得迅速发展，出现了各种类型的手性固定相。由于高效率的柱加上仪器系统的高性能化，拆分效果非常好，在分析上和实验

室规模合成上具有其实用价值。

参 考 文 献

1. Demerson CA, et al. *J Med Chem* 1983; **26**:1778.
2. Just G, et al. *Tetrahedron Lett* 1982; **23**:2285.
3. Mintus M, et al. *Tetrahedron* 1981; **37**:867.
4. Thalén A and Nylander B. *Acta Pharm Suec* 1982; **19**:247.
5. Goto J, et al. *Chem Pharm Bull* 1982; **30**:4597.
6. Pirkle WH and Simmons KA. *J Org Chem* 1983; **48**:2520.
7. Voegtle F, et al. *Chem Ber* 1983; **116**:3112.
8. 原昭二. クロマトグラフィーを用いる直接光学分割. 化学 1982; (増刊): 157.
9. Koppenhoeger B, et al. *J Chromatogr* 1983; **260**:63.
10. 拜尔教授讲学报告汇编(中国科学院化学研究所主编). 分离对映体用的新型气相色谱固定相. 1979:20.
11. Ôi N, et al. *J Chromatogr* 1980; **202**:305.
12. Schurig V, Weber R. *Ibid* 1981; **217**:51.
13. Pirkle WH, et al. *Ibid* 1980; **192**:143.
14. Pirkle WH, Schreiner JL. *J Org Chem* 1981; **46**:2935, 4988.
15. Pirkle WH, Finn JM. *Ibid* 1982; **47**:4037.
16. Ôi N, et al. *J Chromatogr* 1983; **257**:111.
17. Blaschke G. *Angew Chem Int Ed Engl* 1980; **19**:13.
18. Yuki H, et al. *J Am Chem Soc* 1980; **102**:6356.
19. Okamoto Y, et al. *Chem Lett* 1981; (7):835.
20. 岡本佳男. 光学活性ポリマーによる分割. 化学 1982; (増刊):190.
21. Okamoto Y, et al. *J Am Chem Soc* 1981; **103**:6971.
22. Kawada Y, et al. *Tetrahedron Lett* 1983; **24**:791.
23. Tajiri A, et al. *Angew Chem* 1983; **95**:911.
24. Sogah GDY, Cram DJ. *J Am Chem Soc* 1979; **101**:3035.
25. Hara S, Dobashi A. *J Chromatogr* 1979; **188**:543.
26. Yamskov IA, et al. *Ibid* 1981; **217**:539.
27. Zolotarev YA, Myasoedov NF. *Ibid* 1983; **264**:377.
28. Watanabe N. *Ibid* 1983; **260**:75.
29. Yamada S, et al. *J Org Chem* 1975; **40**:3360.
30. Fleisher J, et al. *Ger Offen* 2109456; *CA* 1972; **77**:152393 h.
31. Amiard G, et al. *US Patent* 2734919; *CA* 1956; **50**:16857 b.
32. 野平博之. 自然分晶の条件と実用例. 化学 1982; (増刊):165.
33. Collet A, et al. *Chem Rev* 1980; **80**:215.
34. Brienne MJ, et al. *Synthesis* 1983; (9):704.
35. Shiraiwa T, et al. *Nippon Kagaku Kaishi* 1983; (7):1070; *CA* 1984; **100**:7090 W.
36. Chibata I, et al. *Eur Pat Appl Ep* 1983; **70**:114; *CA* 1983; **99**:6039 K.
37. Nohira H. *Jpn Kokai Tokkyo Koho Jp* 58:180463; *CA* 1984; **100**:121616 X.
38. Addadi L, et al. *J Am Chem Soc* 1982; **104**:4610.
39. Jacques J, et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. 1st ed. New York: John Wiley and Sons, 1981:369~77.
40. Boyle WJ, et al. *J Org Chem* 1979; **44**:4841.
41. Sharpless KB, et al. *Pure Appl Chem* 1983; **55**:589.
42. Martin VS, et al. *J Am Chem Soc* 1981; **103**:6237.
43. 千畑一郎, 土佐哲也. 固定化生体触媒による工業的分割. 化学 1982; (増刊):175.
44. Chibata I. *Basic Life Sci* 1983; **25**:465.
45. 北原俊夫. DL-アミノ酸の光学分割. 化学工学 1983; **47**:227.