



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101632016 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 25

(21) 申请号 200880006034. 4

(22) 申请日 2008. 02. 22

(30) 优先权数据

044672/2007 2007. 02. 23 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 08. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2008/053584 2008. 02. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02008/102920 JA 2008. 08. 28

(73) 专利权人 大赛璐化学工业株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 大西敦 矶部丰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 庞立志 孙秀武

(51) Int. Cl.

G01N 30/88 (2006. 01)

B01J 20/281 (2006. 01)

C07B 57/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 02/103349 A1, 2002. 12. 27, 说明书第 5 页第 1-5 行、第 9 页第 8 行-第 10 页第 4 行、表 1、权利要求书.

JP 特开 2005315668 A, 2005. 11. 10, 全文.

审查员 王毅

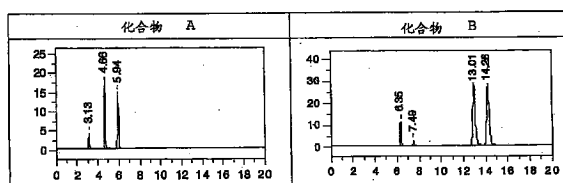
权利要求书1页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

光学异构体分离填料

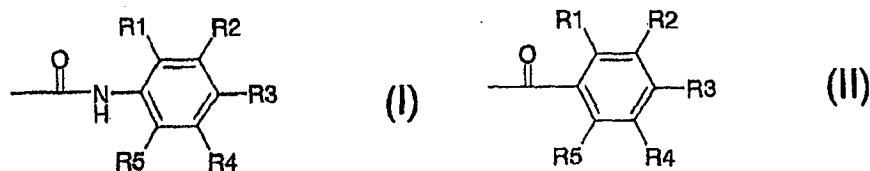
(57) 摘要

公开了具有不同于常规光学异构体分离填料的那些的分离能力/分离特性的光学异构体分离填料,其能够分离通过常规填料不能分离的光学异构体。具体公开了一种光学异构体分离填料,其中多糖衍生物化学结合到载体上。这种光学异构体分离填料的特征为填料中的卤素含量是 3.0-5.0%。



1. 一种光学异构体分离填料,其通过将多糖衍生物化学结合到载体上而获得,其中填料中的卤素含量是 3.0% -5.0%,其中多糖的羟基或氨基用由以下式 (I) 和 / 或以下式 (II) 表示的化合物来改性:

(Chem 1)



其中 R1-R5 中的至少一个是卤素原子,和剩余符号各自是氢原子,或具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基。

2. 根据权利要求 1 的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物是纤维素衍生物或直链淀粉衍生物。

3. 根据权利要求 2 的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物是以下之一:纤维素三 3,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 3,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4-氟苯基氨基甲酸酯、纤维素三 4-溴苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4-碘苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 4-氟苯基氨基甲酸酯、直链淀粉 4-溴苯基氨基甲酸酯衍生物和直链淀粉 4-碘苯基氨基甲酸酯衍生物。

4. 根据权利要求 1 的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物的质量与光学异构体分离填料的质量之比即所承载的多糖衍生物的百分比是 5% -35%。

光学异构体分离填料

技术领域

[0001] 本发明涉及耐溶剂性和分离能力极好的光学异构体分离填料,和更具体地说,涉及光学异构体分离填料,其中多糖衍生物化学结合至载体,光学异构体分离填料具有以下性能:填料中的卤素含量是 3.0% -5.0%。背景技术

[0002] 近年来,光学活性的化合物的重要性已经显著地在例如药物、农药、食品、香料和液晶领域中增加。特别地,在药物领域中,以下事实已经是已知的:光学异构体中的仅仅一种可以显示出药理效果,在光学异构体的药理效果之间可能存在程度差异,或者药理效果本身可能彼此不同。由于这样的情况,尽可能廉价和稳定地确保所需要的光学活性化合物已经是重要的问题。

[0003] 在上述需要下,通过高效液相色谱 (HPLC) 分离光学异构体的技术被预计是一种廉价且稳定地确保仅仅所需要的光学活性化合物的方法。迄今已知的是多糖衍生物各自具有极好的分离光学异构体的能力(例如,专利文件 1 和 2)。

[0004] 包括多糖衍生物的光学异构体分离填料具有以下特性:每一种填料可分离许多光学异构体,并且在通用性能方面是极好的。然而,并非全部世上存在的光学异构体可以借助于一种光学异构体分离填料来分离,因此,已经开发了如下所述的这样的填料和光学异构体分离填料,具有分离能力的填料,通过该分离能力,不能被现有填料分离的光学异构体可以被分离,和具有不同于现有填料的那些的分离性能的光学异构体分离填料。

[0005] 作为一种提供具有不同于现有填料的那些的分离能力和分离性能的这样的填料的方法,已经进行了用具有特性结构的化合物来改性多糖的羟基或氨基。例如,已经开发了一种填料,其使用多糖的被卤素取代的芳族氨基甲酸酯衍生物,通过用芳族化合物改性多糖的羟基或氨基而获得(所述芳族化合物的一部分被作为活性成分的卤素取代),并且已经显示出该填料具有不同于多糖的未被卤素取代的芳族氨基甲酸酯衍生物的那些的分离特性(专利文件 3)。

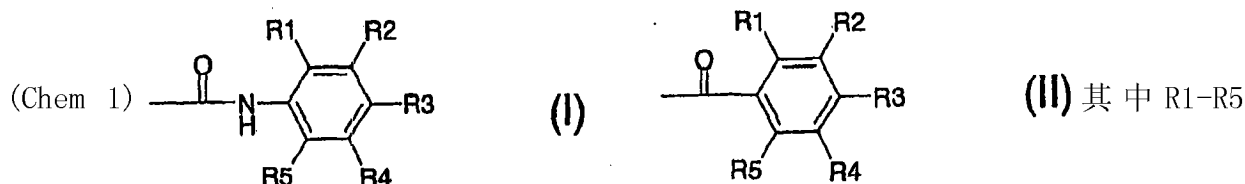
[0006] 另外,已经进行了以下方法:通过将多糖衍生物化学结合到载体,或者通过交联由载体携带的多糖衍生物的分子而开发了能够甚至使用溶解多糖衍生物的溶剂作为流动相的耐溶剂的填料,从而填料可以适用于另外宽范围的分离条件,并且可以分离使用现有的光学异构体分离填料不能分离的光学异构体。鉴于以上所述,已经开发了各种耐溶剂的填料。将多糖衍生物化学结合到载体的这样的方法的实例包括:包括使载体物理携带多糖衍生物并且用光辐照所得物来化学固定多糖衍生物的方法(专利文件 4);包括将多糖衍生物的还原末端(reducing terminal)化学结合到载体的方法(专利文件 5);和包括将可聚合基团引入多糖衍生物和载体中的每一个并且在具有可聚合的基团的第三组分的存在下使多糖衍生物和载体共聚合从而将多糖衍生物和载体化学结合的方法(专利文件 6)。

[0007] 如上所述,具有各种分离能力和分离特性的光学异构体分离填料已经被开发。然而,事实依然是仍然存在即使使用那些各种光学异构体分离器仍不能分离的光学异构体,因此,着眼于能够分离这样的光学异构体,已经需要进一步开发具有不同于常规产品的那些的分离能力和分离特性的光学异构体分离填料。专利文件 1:JP60-142930A 专利文

件 2 :JP63-178101A 专利文件 3 :JP61-233633A 专利文件 4 :JP 11-510193A 专利文件 5 :JP07-138301A 专利文件 6 :JP2002-148247A 发明内容本发明所要解决的问题

[0008] 本发明的目标是提供一种耐溶剂的光学异构体分离填料,其具有不同于现有的光学异构体分离器的那些独特的分离性能。解决该问题的手段

[0009] 即,本发明是如下的。1. 一种光学异构体分离填料,其通过将多糖衍生物化学结合到载体上而获得,其中填料中的卤素含量是 3.0% -5.0%。2. 根据项目 1 的光学异构体分离填料,其中多糖的羟基或氨基用由以下式 (I) 和 / 或以下式 (II) 表示的化合物来改性:



中的至少一个是卤素原子,和剩余符号各自是氢原子,或具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基。3. 根据项目 2 的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物是纤维素衍生物或直链淀粉衍生物。4. 根据项目 3 的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物是以下之一:纤维素三 3,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 3,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4-氟苯基氨基甲酸酯、纤维素三 4-溴苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4-碘苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,4-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,5-二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 4-氟苯基氨基甲酸酯、直链淀粉 4-溴苯基氨基甲酸酯衍生物和直链淀粉 4-碘苯基氨基甲酸酯衍生物。5. 根据项目 1-4 中任一项的光学异构体分离填料,其中多糖衍生物的质量与填料的质量之比(所承载的多糖衍生物的百分比)是 5-35%。本发明的技术效果

[0010] 本发明的耐溶剂的光学异构体分离填料具有不同于常规产品的那些独特的分离能力和分离性能,并且可以分离使用现有的光学异构体分离填料不能分离的光学异构体。另外,本发明的耐溶剂的光学异构体分离填料适用于各种分离条件;例如,填料可以使用溶解多糖衍生物的溶剂,通常不能用作流动相的溶剂,并且进一步地可以使用甚至作为流动相的溶解多糖衍生物的酸性或碱性溶剂。因此,填料可以能够分离通常难于分离的光学异构体。附图说明

[0011] 图 1 是实施例 1 和 2 中的每一个中的分离色谱。图 2 是实施例 2 中获得的色谱。图 3 是对比例 1 中获得的色谱。图 4 是对比例 2 中获得的色谱。图 5 是对比例 3 中获得的色谱。图 6 是对比例 4 中获得的色谱。具体实施方式

[0012] 以下,历述本发明的实施方案。市售可得的装置可被用作 HPLC 装置。

[0013] 作为本发明中所用的多糖衍生物的原料的多糖可以是任何合成多糖、天然多糖或改性天然多糖,只要多糖是光学活性的。然而,多糖优选地具有高度调节的结合图案(bonding pattern)。

[0014] 多糖可以包括,例如,β-1,4-葡聚糖(纤维素),α-1,4-葡聚糖(直链淀粉,支链淀粉),α-1,6-葡聚糖(右旋糖酐),β-1,6-葡聚糖(石脐素),β-1,3-葡聚糖(如 cardran 和裂桐菌素),α-1,3-葡聚糖,β-1,2-葡聚糖(冠瘿(Crown Gall)多糖),β-1,

4- 半乳聚糖, β -1,4- 甘露聚糖, α -1,6- 甘露聚糖, β -1,2- 果聚糖 (菊粉), β -2,6- 果聚糖 (果聚糖), β -1,4- 木聚糖, β -1,3- 木聚糖, β -1,4- 壳聚糖, α -1,4-N- 乙酰壳聚糖 (壳多糖), 茁霉多糖 (pullulan), 琼脂糖, 海藻酸, α - 环糊精, β - 环糊精, γ - 环糊精, 和 nigerin, 以及各自包含直链淀粉的淀粉。

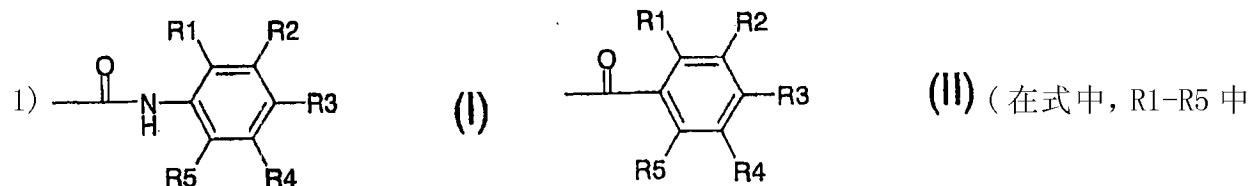
[0015] 在那些之中, 优选的是纤维素, 直链淀粉, β -1,4- 木聚糖, β -1,4- 壳聚糖, 壳多糖, β -1,4- 甘露聚糖, 菊粉, cardran, α - 环糊精, β - 环糊精, 和 γ - 环糊精, 和特别优选的是纤维素和直链淀粉, 其中具有高纯度的多糖的每一个可以容易地获得。

[0016] 多糖的数均聚合度 (一个分子中所含的吡喃糖或呋喃糖环的平均数) 是 5 或以上, 优选地 10 或以上。没有特别的上限, 数均分子度 (molecular degree) 优选是 1,000 或以下, 从容易处理的观点来看, 更优选地 5-1,000, 仍更优选地 10-1,000, 特别优选地 10-500。

[0017] 用于本发明中的多糖衍生物是这样获得的, 向多糖的羟基或氨基结合具有能与羟基或氨基反应的官能团和用于通过已知的方法借助于酯键、尿烷 (urethane) 键、醚键、脲键, 或类似物分离光学异构体的官能团的化合物 (改性基团) 来使多糖衍生 (改性)。

[0018] 不限制其中改性基团具有的具有能与多糖的羟基或氨基反应的官能团的这样的化合物, 只要该化合物是异氰酸衍生物、羧酸、酯、酰基卤、酰胺化合物、卤素化合物、醛、醇或具有离去基团的任何其它化合物; 可以使用属于其中任一项的脂族、脂环族、芳族或杂芳族化合物。这样的化合物具有至少一个卤素原子。

[0019] 在这样的各自用具有用于分离光学异构体的官能团的化合物来改性的多糖衍生物中, 通过用由以下式 (I) 或 (II) 表示的化合物改性多糖的羟基或氨基获得的多糖的氨基甲酸酯衍生物或酯衍生物是特别优选的。 (Chem



的至少一个是卤素原子, 和剩余符号各自是氢原子, 或具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基。)

[0020] 应当注意的是, 本发明的多糖衍生物可以通过用仅仅一种由上述通式 (I) 或 (II) 表示的化合物改性多糖的羟基获得, 或者可以通过用多种各自由上述通式 (I) 或 (II) 表示的化合物改性羟基获得。

[0021] 在各自通过用由上述通式 (I) 或 (II) 表示的化合物改性多糖的羟基或氨基获得的多糖衍生物中, 其中 R1-R5 之一是卤素原子和剩余符号各自是氢原子的多糖衍生物是优选的, 和其中 R1-R5 中的两个各自是卤素原子和剩余符号各自是氢原子的多糖衍生物是更优选的。在这样的多糖衍生物中, 更优选的一种是, 具体地说, 例如, 纤维素三 3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,4- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 3,4- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 2,5- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4- 氟苯基氨基甲酸酯、纤维素三 4- 溴苯基氨基甲酸酯衍生物、纤维素三 4- 碘苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,4- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 3,4- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 2,5- 二氯苯基氨基甲酸酯衍生物、直链淀粉 4- 氟苯基氨基甲酸酯、直链淀粉 4- 溴苯基氨基甲酸酯衍生物或直链淀粉 4- 碘苯基氨基甲

酸酯衍生物。

[0022] 被引入用于本发明的多糖衍生物的改性基团的比例优选是 3% -100%、更优选地 15% -100% 或特别优选地 30% -100%。这里,引入比值的定义如下所述。也就是说,当用于本发明的多糖仅仅具有羟基时,通过各自用改性基团改性的羟基的数目与羟基的总数的比值乘以 100 获得的值为引入比值。当上述多糖仅仅具有氨基时,通过各自用改性基团改性的氨基的数目与氨基的总数的比值乘以 100 获得的值为引入比值。当上述多糖具有羟基和氨基时,通过改性基团被引入其每个的羟基的数目和改性基团被引入其每个的氨基的数目的总和与羟基的总数和氨基的总数的总和的比值乘以 100 获得的值为引入比值。

[0023] 在本发明中,作为携带多糖衍生物的载体,多孔有机载体和多孔无机载体被举例说明,优选的是多孔无机载体。聚合物物质,例如由聚苯乙烯、聚丙烯酰胺或聚丙烯酸酯构成,适当地用作多孔有机载体,而二氧化硅、氧化铝、氧化锆、二氧化钛、氧化镁、玻璃、高岭土、钛的氧化物、硅酸盐、羟基磷灰石或类似物适当地用作多孔无机载体。二氧化硅凝胶是特别优选的载体,二氧化硅凝胶各自具有 0.1 μm -10 μm 或优选地 1 μm -300 μm 的粒径,和具有 10 埃-100 μm 或优选地 50 埃-50,000 埃的平均孔径。二氧化硅凝胶的表面,其令人想望地进行处理以便可以消除剩余硅烷醇的影响,但是即使当表面根本没有进行处理时,也没有出现问题。

[0024] 本发明的光学异构体分离填料是使用涂布到作为原料的载体上的多糖衍生物并且具有在本身中形成的如下所述这样的化学结合的填料,或者通过化学结合多糖或多糖衍生物和二氧化硅凝胶获得的填料:载体和涂布的多糖衍生物之间的化学结合、在载体上的多糖衍生物之间的化学结合、使用第三组分的化学结合或由例如通过例如用光、放射线如 γ 射线或电磁波如微波辐照载体上的多糖衍生物引起的反应或使用自由基引发剂等的自由基反应形成的化学结合。

[0025] 例如,如[专利文件 5](日本专利申请公开号 Hei 7-138301)所述,以下方法适用于作为化学结合载体和多糖衍生物的特定的方法:在具有还原末端(reducing terminal)的多糖的还原末端(reducing terminal)已经化学结合至表面处理的载体后,多糖被衍生,以便可以获得目标光学异构体分离填料。

[0026] 例如,如日本专利申请公开号 Hei 8-059702 的实施例所述,以下方法适用于作为彼此化学结合涂布到载体上的多糖衍生物的特定的方法:多糖衍生物被涂布到载体上,其中其表面被钝化,多糖衍生物的分子用交联剂如多官能异氰酸酯衍生物进行交联。

[0027] 例如,如[专利文件 6](日本专利申请公开号 2002-148247)的实施例所述,以下方法适用于作为用第三组分将涂布到载体上的多糖衍生物化学结合到载体的方法:可聚合的基团如乙烯基引入其中的可聚合的多糖衍生物和可聚合的基团如乙烯基同样引入其中的可聚合的载体在具有乙烯基等的第三组分(可聚合的单体)的存在下共聚合。

[0028] 例如,如[专利文件 4](日本专利翻译公开号 Hei11-510193)的实施例所述,以下方法适用于作为通过用光辐照将涂布到载体上的多糖衍生物化学结合到载体的方法:在多糖衍生物已经涂布到载体上以后,所得物用来自浸入式水银灯的光辐照,以便多糖衍生物可以与载体光化学交联。

[0029] 例如,如日本专利申请公开号 2004-167343 中所述,以下方法适用于作为通过用放射线如 γ 射线或电磁波如微波辐照将涂布到载体上的多糖衍生物化学结合到多糖衍生

物和 / 或载体的方法 : 在多糖衍生物已经涂布到表面处理的载体上以后, 所得物用 γ 射线辐照, 以便多糖衍生物可以化学结合至多糖衍生物和 / 或载体。

[0030] 或者, 例如, 以下方法也适用于作为将涂布到载体上的多糖衍生物化学结合至载体上的方法 : 将通过将烷氧基甲硅烷基引入多糖的一部分羟基或氨基获得的多糖衍生物涂布到载体上, 和在适当的溶剂中用烷氧基甲硅烷基形成交联, 以便多糖衍生物可以化学结合至载体。

[0031] 在其中如上所述多糖衍生物化学结合到载体上的光学异构体分离填料中, 在载体上的多糖衍生物的担载的多糖衍生物的百分比 (%) (在 100 质量份的光学异构体分离填料中的多糖衍生物的数量 (质量份) 的比值) 为优选地 1-50%, 更优选地 5-35%, 或特别优选地 5-20%。

[0032] 在上述所获的根据本发明的光学异构体分离填料中的卤素含量是优选地 3.0% -5.0%, 或更优选地 3.4% -4.5%。具有小于 3.0% 的卤素含量的填料未必有利于分离光学异构体。另外, 具有大于 5.0% 的卤素含量的填料包括以下缺点 : 待获得的色谱峰值的理论板数降低, 所以观察到分离效率的降低。

[0033] 具有在本发明中限定的特定范围的卤素含量的光学异构体分离填料, 可以通过调节例如在多糖衍生物中的改性基团的引入比例和在载体上的多糖衍生物的担载的多糖衍生物的百分比而获得。实施例

[0034] 实施例如下所示 ; 不用说, 本发明的范围不局限于这些实施例。应当注意的是, 每一实施例中的卤素含量是通过燃烧离子色谱法测量的 (燃烧条件 : 管式炉燃烧温度 : 1,000-1,100°C, 燃烧管 : 石英玻璃管, 吸收溶液 : 过氧化氢的水溶液, 离子色谱分析 : 分离柱 : 通用阴离子分析柱 (如由 Dionex 公司制造的 AS-12), 检测器 : 电导检测器, 流动相 : 碱性水溶液如 3.0mM 的 K_2CO_3 和 0.3mM 的 $KHCO_3$ 的水溶液)。

[0035] 实施例 1 纤维素三 (3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯) 是根据已知的方法生产的 (如描述于 [专利文件 3] (日本专利申请公开号 Sho 61-233633) 的合成实施例 1 中的方法, 变化之处在于使用 3,5- 二氯苯基异氰酸酯而不是 3,4- 二氯苯基异氰酸酯), 将这样获得的 3.0g 的纤维素三 (3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯) 溶解在 30ml 的四氢呋喃 (THF) 中。将纤维素三 (3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯) 的 THF 溶液均匀地涂布到 15g 的二氧化硅凝胶, 其中其表面用氨基硅烷处理 (二氧化硅凝胶相同于 [专利文件 4] (日本专利翻译公开号 Hei 11-510193) 的实施例 1 中使用的那种)。然后, 通过蒸馏除去 THF。

[0036] 通过上述步骤通过用多糖衍生物涂布载体获得的 10g 的物质被悬浮在混合溶剂中, 并且以和 [专利文件 4] (日本专利翻译公开号 Hei 11-510193) 的实施例 1 中的同样的方式搅拌悬浮液。用来自浸入式水银灯 (Philips, HPK-125kW, 涂布有石英) 的光辐照悬浮液 10 分钟。悬浮液被过滤并且用甲醇洗涤, 由此获得光学异构体分离填料, 其中多糖衍生物化学结合到载体上。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0037] 实施例 2 将 5.0g (30.8mmol) 的纤维素溶解在 150ml 的氯化锂 /N, N- 二甲基乙酰胺溶液中。75ml 的吡啶和 14.4g (76.6mmol) 的 3,5- 二氯苯基异氰酸酯被添加到该溶液, 并且混合物在 80°C 下进行反应 6 小时。然后, 0.61g (2.5mmol) 的 3- 异氰酸酯丙基三乙氧基硅烷被添加到混合物中, 全部物质进行反应达另外的 16 小时。然后, 14.5g (76.6mmol) 的 3,5- 二氯苯基异氰酸酯被添加到所得的混合物中, 全部物质进行反应达另外的 7 小时。将

吡啶-可溶部分滴到甲醇中,并且回收不溶部分。然后,在真空中干燥该部分,其中获得了具有被引入其部分中的烷氧基甲硅烷基的纤维素衍生物。¹H NMR 结果显示 3,5-二氯苯基异氰酸酯的引入比值是 98.2%,而烷氧基甲硅烷基的引入比值是 1.8%。

[0038] 将 2.5g 的所得的纤维素衍生物溶解在 20ml 的四氢呋喃 (THF) 中,和将烷氧基甲硅烷基引入的纤维素三 (3,5-二氯苯基氨基甲酸酯) 的 THF 溶液均匀地涂布到 7.5g 的二氧化硅凝胶,其中其表面用氨基硅烷处理 (二氧化硅凝胶相同于 [专利文件 4] (日本专利翻译公开号 Hei 11-510193) 的实施例 1 中使用的那种)。然后,通过蒸馏除去 THF。

[0039] 通过上述步骤通过用多糖衍生物涂布载体获得的 6.0g 的物质被分散在乙醇 / 水 / 三甲基氯硅烷 (55mL/14mL/0.9mL) 中,使混合物进行反应 10 分钟,同时在 110°C 在油浴中沸腾,以便多糖衍生物可以固定在二氧化硅凝胶上。将所得物用甲醇洗涤并且在真空中干燥,由此获得光学异构体分离填料,其中纤维素氨基甲酸酯衍生物被固定。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0040] 对比例 1 将通过与实施例 1 的相同方法生产的 1.0g 的纤维素三 (3,5-二氯苯基氨基甲酸酯) 溶解在 8.0ml 的四氢呋喃 (THF) 中。将纤维素三 (3,5-二氯苯基氨基甲酸酯) 的 THF 溶液均匀地涂布到 10g 的二氧化硅凝胶,其中其表面用氨基硅烷处理。然后,通过蒸馏除去 THF。

[0041] 将通过上述步骤通过用多糖衍生物涂布载体获得的 10g 的物质悬浮在混合溶剂中,以和实施例 1 中同样的方式搅拌该混合物。用来自浸入式水银灯 (Philips, HPK-125kW, 涂布有石英) 的光辐照悬浮液 8.0 分钟。悬浮液被过滤并且用甲醇洗涤,由此获得光学异构体分离填料,其中多糖衍生物化学结合到载体上。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0042] 对比例 2 参考实施例 1 中所述的方法合成其中纤维素化学结合至载体的 10g 的物质, [专利文件 5] (日本专利申请公开号 Hei 7-138301) 的 (第 0071-0075 段);条件是其中纤维素化学结合到载体的物质是在该情况中的纤维素的负载量设置为所述专利文件中所描述的负载量的两倍的情况下获得的。5g 的所得的纤维素结合的二氧化硅凝胶被悬浮在 N,N-二甲基乙酰胺和吡啶的混合溶剂中。15g 的 3,5-二氯苯基异氰酸酯被添加到悬浮液,在 80°C 使混合物进行反应 48 小时。所得的悬浮液被过滤并且用甲醇洗涤,由此获得光学异构体分离填料,其中多糖衍生物化学结合到载体上。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0043] 对比例 3 通过实施例 2 的方法获得的烷氧基甲硅烷基引入其中的 1.0g 的纤维素氨基甲酸酯衍生物被溶解在 7.0ml 的四氢呋喃 (THF) 中。将烷氧基甲硅烷基引入的纤维素三 (3,5-二氯苯基氨基甲酸酯) 的 THF 溶液均匀地涂布到 9.0g 的二氧化硅凝胶,其中其表面用氨基硅烷处理 (二氧化硅凝胶相同于 [专利文件 4] (日本专利翻译公开号 Hei11-510193) 的实施例 1 中使用的那种)。然后,通过蒸馏除去 THF。

[0044] 通过上述步骤通过用多糖衍生物涂布载体获得的 6.0g 的物质被分散在乙醇 / 水 / 三甲基氯硅烷 (55mL/14mL/0.9mL) 中,使混合物进行反应 10 分钟,同时在 110°C 在油浴中沸腾,以便多糖衍生物可以固定在二氧化硅凝胶上。将所得物用甲醇洗涤并且在真空中干燥,由此获得光学异构体分离填料,其中纤维素氨基甲酸酯衍生物被固定。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0045] 对比例 4 将 5.0g (30.8mmol) 的纤维素溶解在 100ml 的氯化锂 /N, N- 二甲基乙酰胺溶液中。53ml 的吡啶和 17.8g (86.4mmol) 的 3,5- 二氯苯基异氰酸酯被添加到该溶液, 并且混合物在 80℃ 下进行反应 6 小时。然后, 0.96g (3.9mmol) 的 3- 异氰酸酯丙基三乙氧基硅烷被添加到混合物中, 全部物质进行反应达另外的 16 小时。然后, 13.2g (64.2mmol) 的 3,5- 二氯苯基异氰酸酯被添加到所得的混合物中, 全部物质进行反应达另外的 7 小时。将吡啶 - 可溶部分滴到甲醇中, 并且回收不溶部分。然后, 在真空中干燥该部分, 其中获得了具有被引入其部分中的烷氧基甲硅烷基的纤维素氨基甲酸酯衍生物。

[0046] ^1H NMR 结果显示 3,5- 二氯苯基异氰酸酯的引入比值是 97.6%, 而烷氧基甲硅烷基的引入比值是 2.4%。将 3.5g 的所得的纤维素氨基甲酸酯衍生物溶解在 30ml 的四氢呋喃 (THF) 中, 和将烷氧基甲硅烷基引入的纤维素三 (3,5- 二氯苯基氨基甲酸酯) 的 THF 溶液均匀地涂布到 6.5g 的二氧化硅凝胶, 其中其表面用氨基硅烷处理 (二氧化硅凝胶相同于 [专利文件 4] (日本专利翻译公开号 Hei 11-510193) 的实施例 1 中使用的那种)。然后, 通过蒸馏除去 THF。

[0047] 通过上述步骤通过用多糖衍生物涂布载体获得的 5g 的物质被分散在乙醇 / 水 / 三甲基氯硅烷 (55mL/14mL/0.9mL) 中, 使混合物进行反应 10 分钟, 同时在 110℃ 在油浴中沸腾, 以便多糖衍生物可以固定在二氧化硅凝胶上。将所得物用甲醇洗涤并且在真空中干燥, 由此获得光学异构体分离填料, 其中纤维素氨基甲酸酯衍生物被固定。表 1 显示了在所得填料已经用 THF 洗涤后的含氯量。

[0048] 表 1

	含氯量
实施例 1	3.4%
实施例 2	4.5%
对比例 1	2.6%
对比例 2	5.2%
对比例 3	1.5%
对比例 4	6.8%

[0049] 应用实施例在实施例 1 和 2 中生产的光学异构体分离填料分别被装入不锈钢柱 (直径为 0.46mm 和长度 25cm, 通过浆料法) 中, 使用高效液相色谱 (HPLC) 装置进行以下外消旋物的分析测试 (化合物 A 和 B)。表 2 显示了结果。另外, 图 1-6 举例说明了在应用实施例中的相应的色谱。应当注意的是, 通过 HPLC 的分析的条件如下: 流动相: 90/10 (体积比) 的己烷 / 2- 丙醇, 流速: 1.0mL/min, 柱温: 25℃, 检测波长: 254nm。

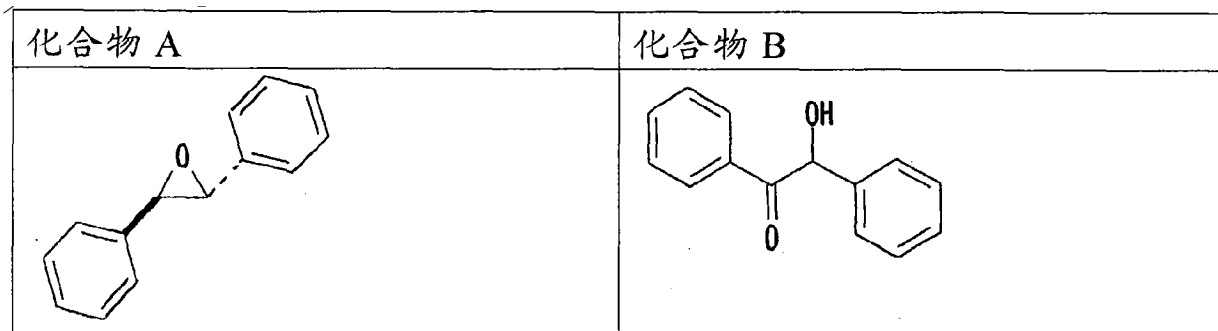
[0050] 在表中, α 是分离因子, 并且根据由 k_1' 和 k_2' 表示的容量比值来确定。容量比值由以下公式 (1) 和 (2) 确定, 其中 t_0 是其中三叔丁基苯通过柱的时间, t_1 和 t_2 各自是洗脱被分离的光学异构体所需要的时间 (在第一和第二峰中的每一处的洗脱时间) (其中 $t_1 < t_2$) 另外, 分离因子 α 通过使用容量比值由以下公式 (3) 确定。

[0051] $k_1' = (t_1 - t_0)/t_1$ (1) $k_2' = (t_2 - t_0)/t_0$ (2) $\alpha = k_2' / k_1'$ (3)

[0052] 进一步地,表中的 R_s 是第一峰和第二峰的分辨率,并且由以下公式 (4) 确定。

[0053] $R_s = 2(t_2 - t_1)/W_1 + W_2$ (4) 在公式中, W_1 是基线上的第一峰的峰宽, W_2 是基线上的第二峰的峰宽。

[0054] (Chem 2)



[0055] 表 2

	化合物 A			化合物 B		
	α 值	R_s 值	分离结果	α 值	R_s 值	分离结果
实施例1	1.84	7.47	基线分离	1.13	2.90	基线分离
实施例2	1.77	6.01	基线分离	1.13	2.39	基线分离
对比例1	1.71	2.98	基线分离	1.08	1.15	部分分离
对比例2	1.67	5.49	基线分离	1.04	0.70	部分分离
对比例3	1.72	2.26	基线分离	1.13	1.61	部分分离
对比例4	1.67	7.89	基线分离	1.05	0.95	部分分离

工业实用性本发明的光学异构体分离填料具有与现有光学异构体分离器的那些可比或高于它们的耐溶剂性和光学分辨能力。进一步地,对于若干种的光学异构体,填料显示出高于现有光学异构体分离填料的那些的光学分辨能力。因此,填料可以分离通常不能分辨的光学异构体,并且填料可以用于各自分离的光学异构体,例如,在开发新药中。

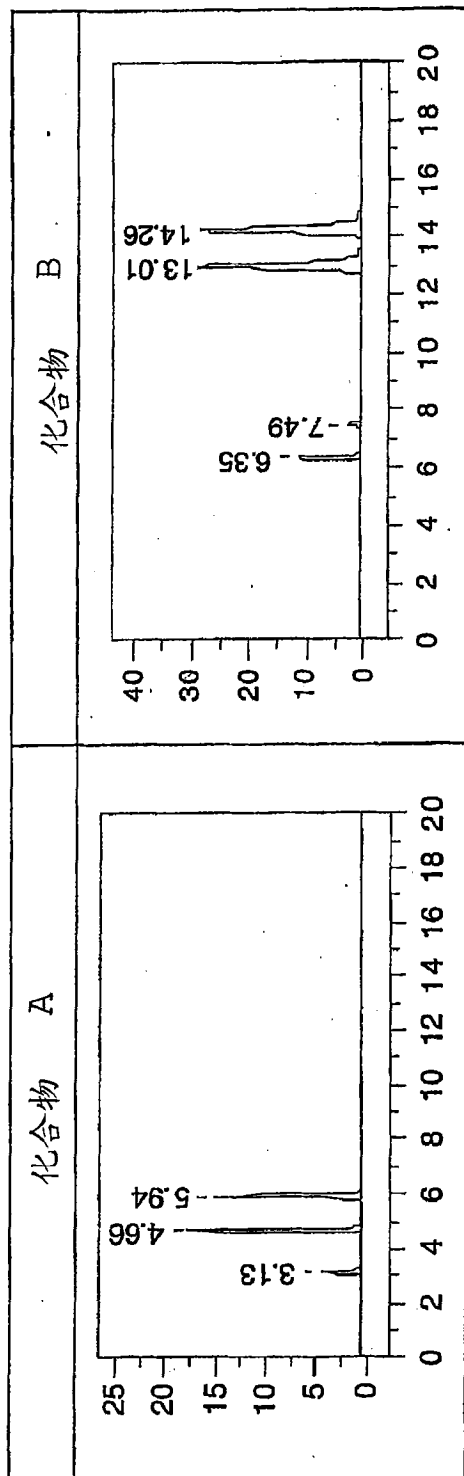


图 1

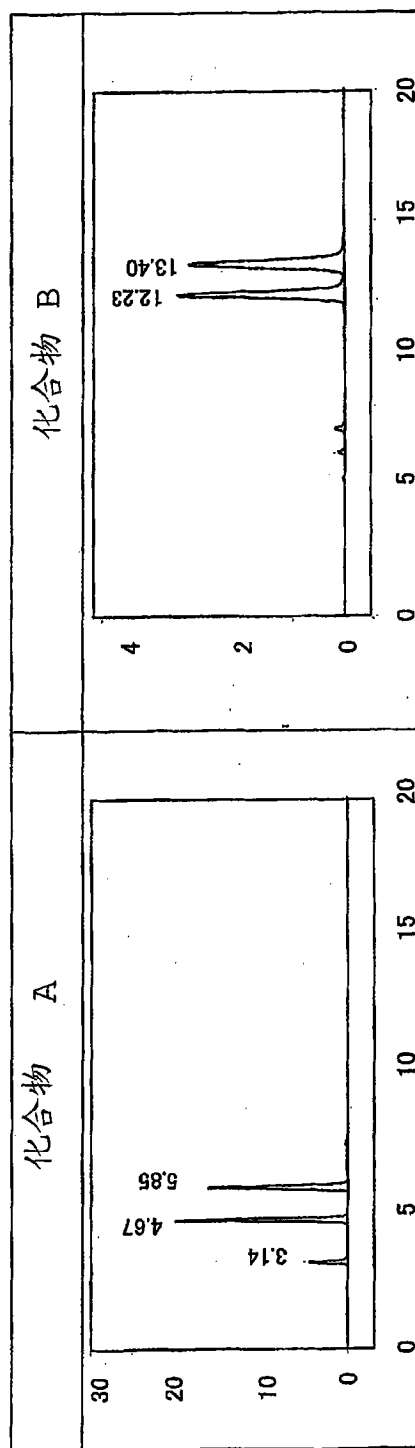


图 2

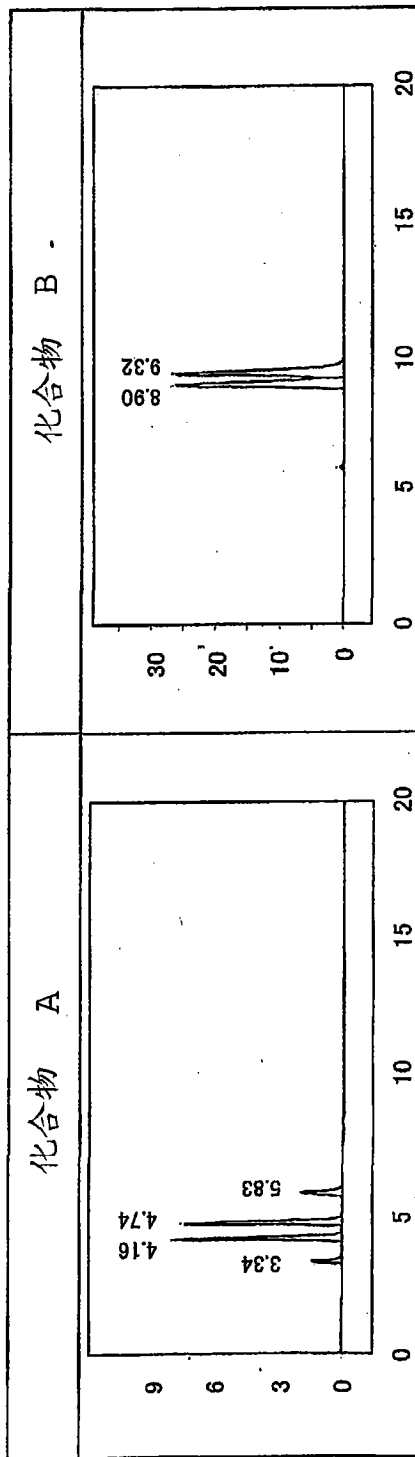


图 3

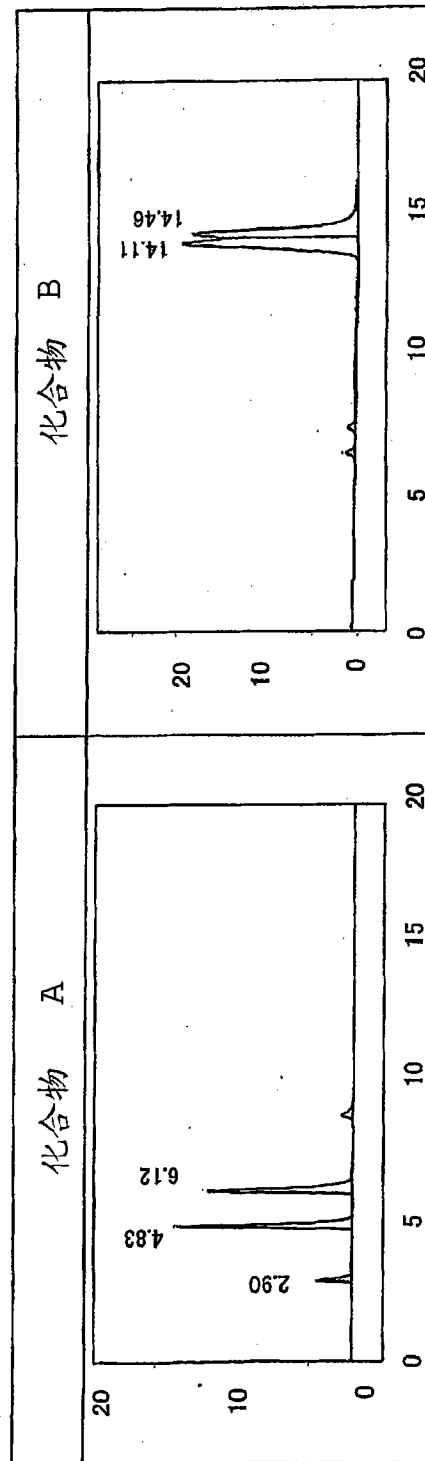


图 4

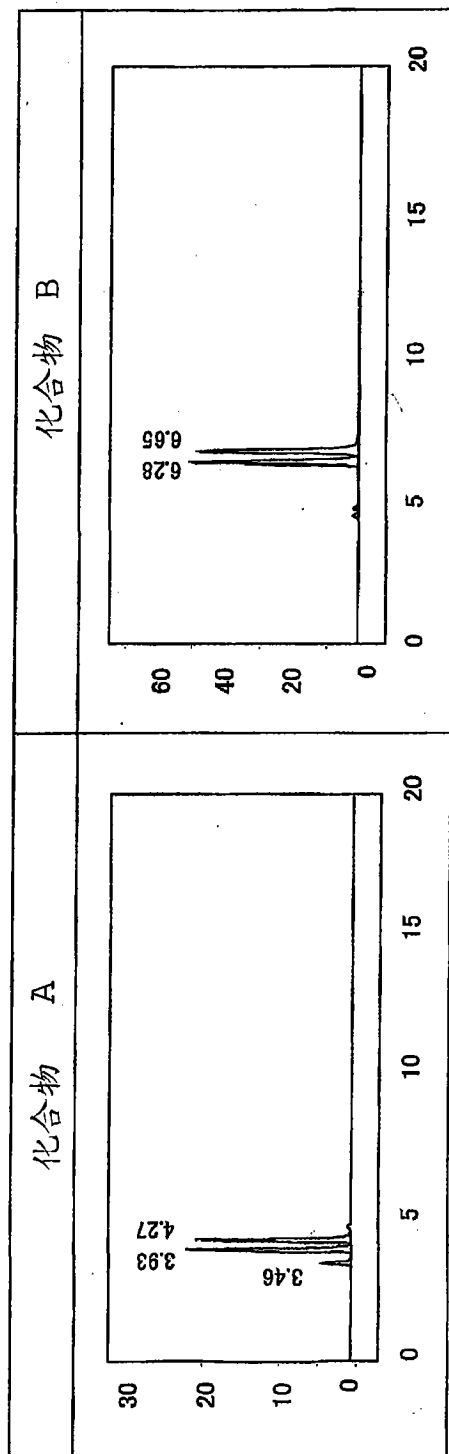


图 5

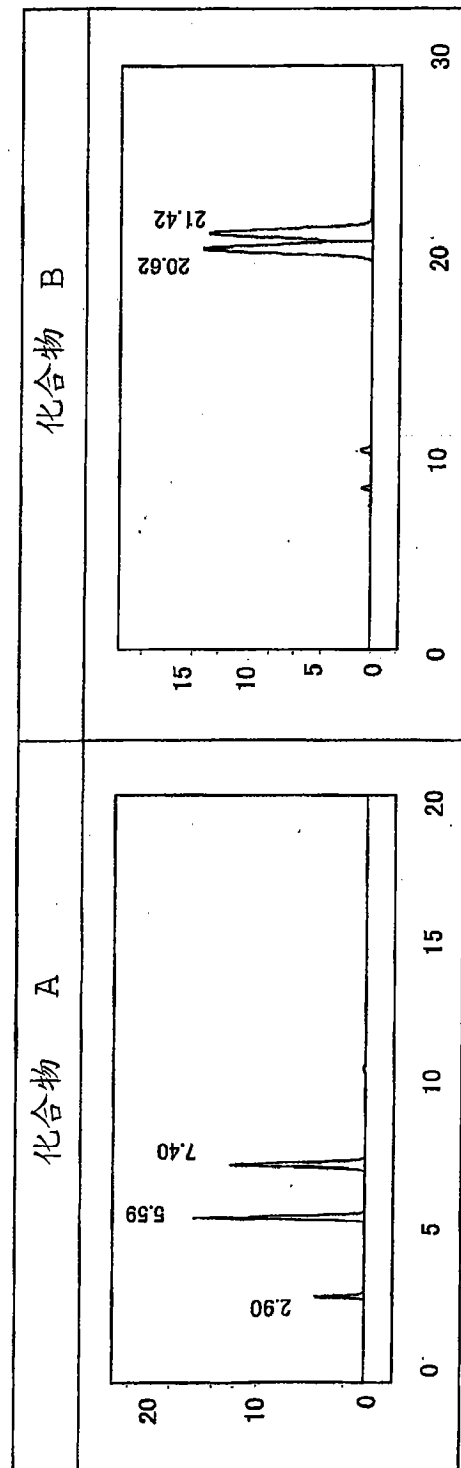


图 9