(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年3月7日(07.03.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/048438 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 231/24 (2006.01) *C07C 259/06* (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01) *C07D 335/16* (2006.01)
C07C 233/11 (2006.01) *C09K 3/00* (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01) *B01D 15/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/030673

(22) 国際出願日： 2023年8月25日(25.08.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-139583 2022年9月1日(01.09.2022) JP

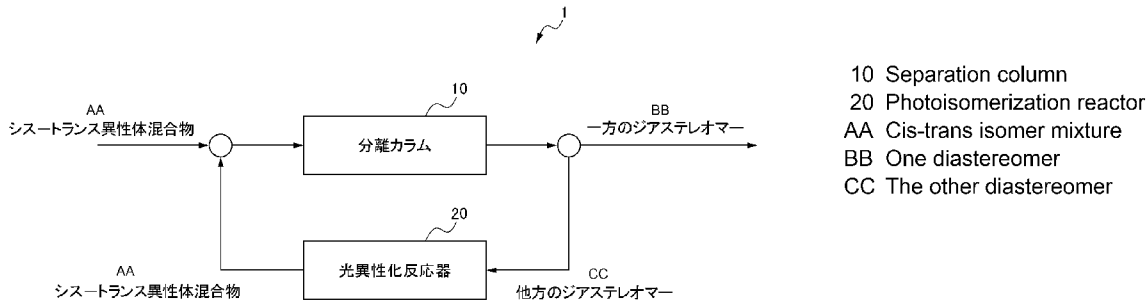
(71) 出願人: 学校法人東京理科大学(**TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE FOUNDATION**) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 Tokyo (JP). 岩崎電気株式会社(**IWASAKI ELECTRIC CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1030004 東京都中央区東日本橋１－１－７ Tokyo (JP). 株式会社ワイエムシィ(**YMC. CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒6008106 京都府京都市下京区五条通烏丸西入醒醐町２８４番地 ＹＭＣ烏丸五条ビル Kyoto (JP).

(72) 発明者: 高橋 秀依 (**TAKAHASHI Hideyo**); 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 牧野 宏章(**MAKINO Kosho**); 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 須賀 真悠子(**SUGA Mayuko**); 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 金丸 国夫(**KANEMARU Kunio**); 〒3618505 埼玉県行田市壱里山町１－１ 岩崎電気株式会社 埼玉製作所内 Saitama (JP). 黒田 典孝(**KURODA Noritaka**); 〒6008106 京都府京都市下京区五条通烏丸西入醒醐町２８４番地 ＹＭＣ烏丸五条ビル 株式会社ワイエムシィ内 Kyoto (JP). 武藤 英吾(**MUTO Eigo**); 〒6008106 京都府京都市下京区五条通烏

(54) **Title:** DIASTEREOMER PREPARATION METHOD, AND SOLID-PHASE PHOTOSENSITIZER

(54) 発明の名称： ジアステレオマー調製方法及び固相光増感剤

[図1]



10 Separation column
20 Photoisomerization reactor
AA Cis-trans isomer mixture
BB One diastereomer
CC The other diastereomer

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing: a diastereomer preparation method whereby it becomes possible to produce a desired diastereomer from a diastereomer mixture with high efficiency; and a solid-phase photosensitizer which is used in the diastereomer preparation method. The solution for the problem is a diastereomer preparation method in which one diastereomer among cis-trans isomers is selectively prepared utilizing recycle HPLC, the method comprising: a step A that is a separation step for introducing a cis-trans isomer mixture into the separation column to selectively collect one diastereomer; a step B that is a photoisomerization reaction step for irradiating a solution containing the other diastereomer which is obtained after the step A or C with light in the presence of a photosensitizer in a photoisomerization reactor to induce a photoisomerization reaction; and a step C that is a step for introducing a cis-trans isomer mixture produced in the step B into a separation column to selectively collect the one diastereomer.

WO 2024/048438 A1

［続葉有］

丸西入醍醐町２８４番地 ＹＭＣ烏丸五条ビル 株式会社ワイエムシィ内 Kyoto (JP). 城間 涼 (SHIROMA Ryo); 〒6008106 京都府京都市下京区五条通烏丸西入醍醐町２８４番地 ＹＭＣ烏丸五条ビル 株式会社ワイエムシィ内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 正林 真之, 外(SHOBAYASHI Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内１－７－１２ サピアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：ジアステレオマー混合物から所望のジアステレオマーを高収率に得ることが可能なジアステレオマー調製方法、及びそのジアステレオマー調製方法に用いられる固相光増感剤を提供することを課題とする。その解決手段は、リサイクルＨＰＬＣを利用して、シストートランス異性体のうち一方のジアステレオマーを選択的に調製するジアステレオマー調製方法であって、工程Ａ：シストートランス異性体混合物を前記分離カラムに導入し、一方のジアステレオマーを分取する分離工程、工程Ｂ：工程Ａ又は工程Ｃの後の他方のジアステレオマーを含む溶液に光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起する光異性化反応工程、及び工程Ｃ：工程Ｂで生成したシストートランス異性体混合物を分離カラムに導入し、一方のジアステレオマーを分取する工程を含むジアステレオマー調製方法である。

明　細　書

発明の名称 ： ジアステレオマー調製方法及び固相光増感剤

技術分野

[0001]　本発明は、ジアステレオマー調製方法及び固相光増感剤に関する。

背景技術

[0002]　従来、異性体同士は、それぞれ異なる性質を有することが知られている。例えば、カルボニル化合物のオレフィン化反応で生じるアルケンのジアステレオマー（シス－トランス異性体におけるＥ体及びＺ体）は異なる物性を有している。そして、例えば、アルケン骨格を有する医薬品では、臨床試験や医薬品の製造段階で片方の異性体を高純度で得ることが望まれている。

[0003]　このような背景から、一方のジアステレオマーを選択的に調製する合成方法が種々提案されている（例えば、非特許文献１、２参照）。

[0004]　しかし、一方のジアステレオマーのみを選択的に調製することは不可能に近い。また、クロマトグラフィー法によるジアステレオマーの分離も行われているが、分取した残りのジアステレオマーが無駄になっていた。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ｙ．　Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　２０１５，　１３７，ｐｐ．５１９９－５２０３

非特許文献2：江澤　哲也，外６名，“ジアステレオ収束的な（３＋２）環化付加型反応の開発”，[online]，２０２１年６月１０日，理化学研究所，［令和4年8月19日検索］，インターネット＜ＵＲＬ：https://www.riken.jp/press/2021/20210610_3/index.html＞

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006]　本発明は、ジアステレオマー混合物から所望のジアステレオマーを高収率に得ることが可能なジアステレオマー調製方法、及びそのジアステレオマー

調製方法に用いられる固相光増感剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決するための具体的な手段には、以下の実施態様が含まれる。

＜１＞ シス－トランス異性体を分離する分離カラムと、光異性化反応を誘起する光異性化反応器とを連続的に循環可能なリサイクルＨＰＬＣを利用して、シス－トランス異性体のうち一方のジアステレオマーを選択的に調製するジアステレオマー調製方法であって、

工程Ａ：シス－トランス異性体混合物を前記分離カラムに導入し、前記一方のジアステレオマーを分取する分離工程、

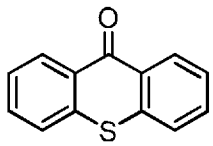
工程Ｂ：前記工程Ａ又は工程Ｃの後の他方のジアステレオマーを含む溶液に前記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起する光異性化反応工程、及び

工程Ｃ：前記工程Ｂで生成したシス－トランス異性体混合物を前記分離カラムに導入し、前記一方のジアステレオマーを分取する工程

を含み、

前記光増感剤が下記式（１）で表されるチオキサントン骨格を含む、ジアステレオマー調製方法。

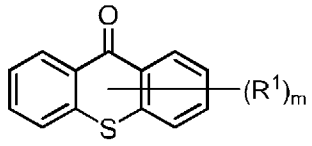
[化1]



(1)

[0008] ＜２＞ 前記光増感剤が、下記式（２）で表される構造がリンカーを介して前記光異性化反応器内の担体に共有結合により固相化された固相光増感剤である、＜１＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[化2]



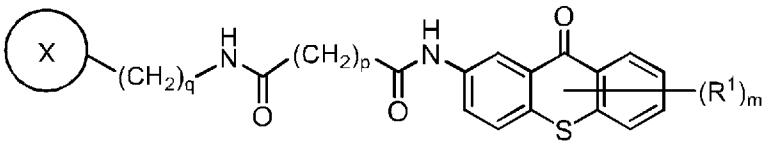
(2)

［式（２）中、Ｒ１は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ１はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。］

[0009] ＜３＞　前記リンカーは、アルキレン基、アリーレン基、－ＮＲ－Ｃ（Ｏ）－基（Ｒは、独立して、水素原子、アルキル基、又は置換アルキル基を示す。）、又はこれらの組合せを含む官能基を有する、＜２＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[0010] ＜４＞　前記固相光増感剤が下記式（３）で表される構造を有する、＜３＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[化3]

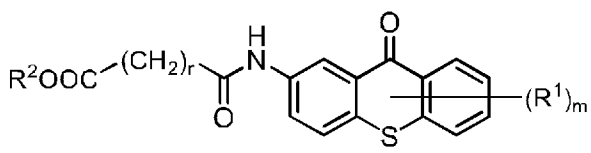


(3)

［式（３）中、Ｒ１及びｍは、前記式（２）と同義である。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

[0011] ＜５＞　前記光増感剤が下記式（４）で表される、＜１＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[化4]



(4)

［式（４）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｒは１～７の整数を示す。Ｒ[2]は、水素原子又は炭素原子数１～４のアルキル基を示す。］

[0012] ＜６＞　前記工程Ａの前段に以下の工程Ｄを有する、＜１＞に記載のジアステレオマー調製方法。

工程Ｄ：シス－トランス異性体のうち、前記他方のジアステレオマーのみを含む溶液に前記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起することでシス－トランス異性体混合物を生成する光異性化反応工程

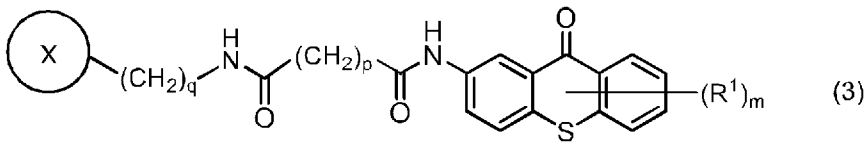
[0013] ＜７＞　前記担体の材料は、シリカ、ガラス、或いはポリマー材料、或いはこれらの複合材料である、＜２＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[0014] ＜８＞　前記シス－トランス異性体は、分子内にアミド基を有するアルケンのシス－トランス異性体である＜１＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[0015] ＜９＞　前記分子内にアミド基を有するアルケンは、ワインレブアミドである＜８＞に記載のジアステレオマー調製方法。

[0016] ＜１０＞　下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤。

[化5]



(3)

［式（３）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

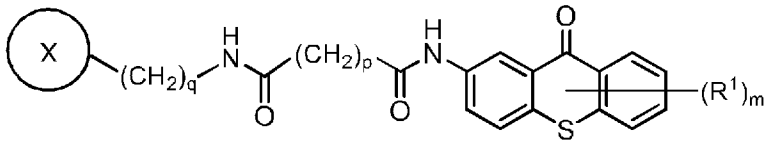
[0017] ＜１１＞　下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤の製造方法で

あって、

下記式（５）で表される化合物を、下記式（６）で表されるジカルボン酸又はその無水物と反応させて、下記式（７）で表される化合物を得る工程、及び

下記式（８）で表される構造を有する担体を、下記式（７）で表される化合物と反応させて、下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤を得る工程を含む、固相光増感剤の製造方法。

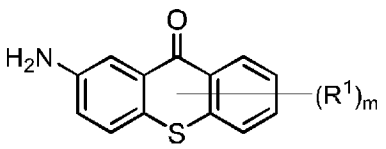
[化6]



(3)

［式（３）中、Ｒ１は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ１はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

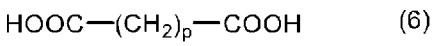
[化7]



(5)

［式（５）中、Ｒ１及びｍは、前記式（３）と同義である。］

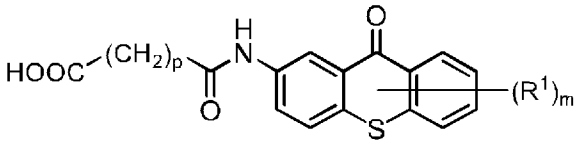
[化8]



(6)

［式（６）中、ｐは、前記式（３）と同義である。］

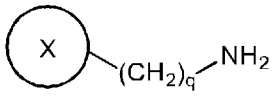
[化9]



(7)

［式（７）中、Ｒ[1]、ｍ、及びｐは、前記式（３）と同義である。］

[化10]

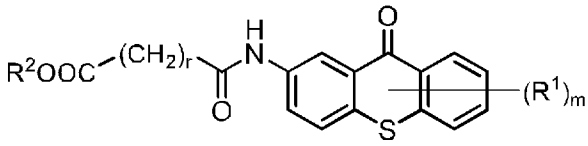


(8)

［式（８）中、ｑ及びＸは、前記式（３）と同義である。］

[0018] ＜１２＞　下記式（４）で表される化合物。

[化11]



(4)

［式（４）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｒは１～７の整数を示す。Ｒ[2]は、水素原子又は炭素原子数１～４のアルキル基を示す。］

発明の効果

[0019] 本発明によれば、ジアステレオマー混合物から所望のジアステレオマーを高収率に得ることが可能なジアステレオマー調製方法、及びそのジアステレオマー調製方法に用いられる固相光増感剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]本実施形態に係るリサイクルＨＰＬＣの概略構成の一例を示す図である。

[図2]光増感剤であるチオキサントンを単独で用いた場合と、チオキサントンを担体に共有結合させて得られる固相光増感剤を用いた場合とで、それぞれ光異性化反応を進行させた場合の、他方のジアステレオマーの存在比の時間変化を示す図である。

[図3]光増感剤であるチオキサントンを単独で用いた場合と、チオキサントンを担体に共有結合させて得られる固相光増感剤を用いた場合とで、浸出試験を行った場合の、他方のジアステレオマーの存在比の時間変化を示す図である。

[図4]本実施形態に係るジアステレオマー調製システムによる異性体検出強度の時間変化を示す図である。

発明を実施するための形態

[0021] ＜ジアステレオマー調製方法＞

本実施形態に係るジアステレオマー調製方法は、シス－トランス異性体を分離する分離カラムと、光異性化反応を誘起する光異性化反応器とを連続的に循環可能なリサイクルＨＰＬＣを利用して、シス－トランス異性体のうち一方のジアステレオマーを選択的に調製するジアステレオマー調製方法であって、下記の工程Ａ～工程Ｃを含む。

工程Ａ：シス－トランス異性体混合物を上記分離カラムに導入し、一方のジアステレオマーを分取する分離工程、

工程Ｂ：工程Ａ又は工程Ｃの後の他方のジアステレオマーを含む溶液に上記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起する光異性化反応工程、及び

工程Ｃ：工程Ｂで生成したシス－トランス異性体混合物を上記分離カラムに導入し、一方のジアステレオマーを分取する工程。

[0022] 本実施形態に係るジアステレオマー調製方法は、上記の工程Ａ～工程Ｃに加えて、上記の工程Ａの前段に下記の工程Ｄを有していてもよい。

工程Ｄ：シス－トランス異性体のうち、上記他方のジアステレオマーのみを含む溶液に上記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性

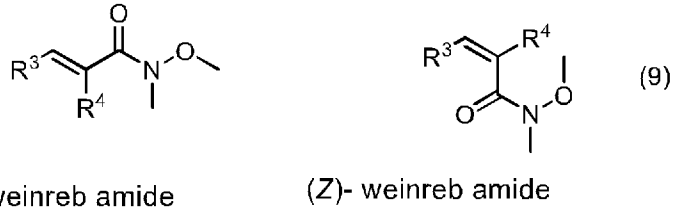
化反応を誘起することでシス－トランス異性体混合物を生成する光異性化反応工程

[0023]（シス－トランス異性体混合物）

シス－トランス異性体混合物としては、化学構造中の原子、結合、或いは面を基準として、ＩＵＰＡＣで定められるＥ体及びＺ体のシス－トランス異性体が存在する化合物であれば特に制限されない。

[0024] 好適なシス－トランス異性体混合物としては、例えば、分子内にアミド基を有するアルケンが挙げられる。分子内にアミド基を有するアルケンとしては、例えば、下記式（９）に示すワインレブアミド、及び下記式（１０）に示すシンナムアミド等が挙げられる。なお、シス－トランス異性体混合物は上記に限定されない。

[0025] [化12]

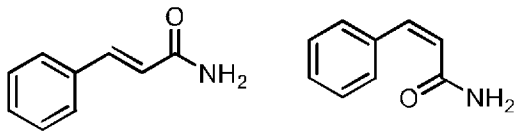


(9)

(*E*)- weinreb amide (*Z*)- weinreb amide

［式（９）中、Ｒ^{3}は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を示す。Ｒ^{4}は、水素原子又はアルキル基を示す。］

[0026] [化13]



(10)

(*E*)- cinnamamide (*Z*)- cinnamamide

[0027] 上記式（９）中、R^3で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0028] 上記式（９）中、R^3又はR^4で示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチル基、ｎ－ヘキシル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数１～２０の直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基が挙げられる。

[0029] 上記式（９）中、R^3で示されるアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、１，３－ブタジエニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等の炭素原子数２～２０の直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル基が挙げられる。

[0030] 上記式（９）中、R^3で示されるアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の炭素数２～２０の直鎖状又は分岐鎖状のアルキニル基が挙げられる。

[0031] 上記式（９）中、R^3で示されるアリール基としては、例えば、炭素数６～２０の単環式又は多環式芳香族炭化水素基が挙げられる。アリール基の具体例としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピレニル基等が挙げられる。

[0032] 上記式（９）中、R^3で示されるヘテロアリール基としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含む、環構成炭素数２～９の単環式又は多環式芳香族複素環基が挙げられる。ヘテロアリール基の具体例としては、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラヒドロキノリル基、キ

ノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、ピロロピリジル基、イミダゾピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピリドピラジル基、プリニル基、プテリジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、チアゾロピリジル基等が挙げられる。

[0033] 上記式（９）中、R^3で示されるアリールアルキル基としては、例えば、上記のアリール基で置換された炭素数１～６のアルキル基が挙げられる。アリールアルキル基の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、１－フェニルエチル基、２－フェニルプロパン－２－イル基等が挙げられる。

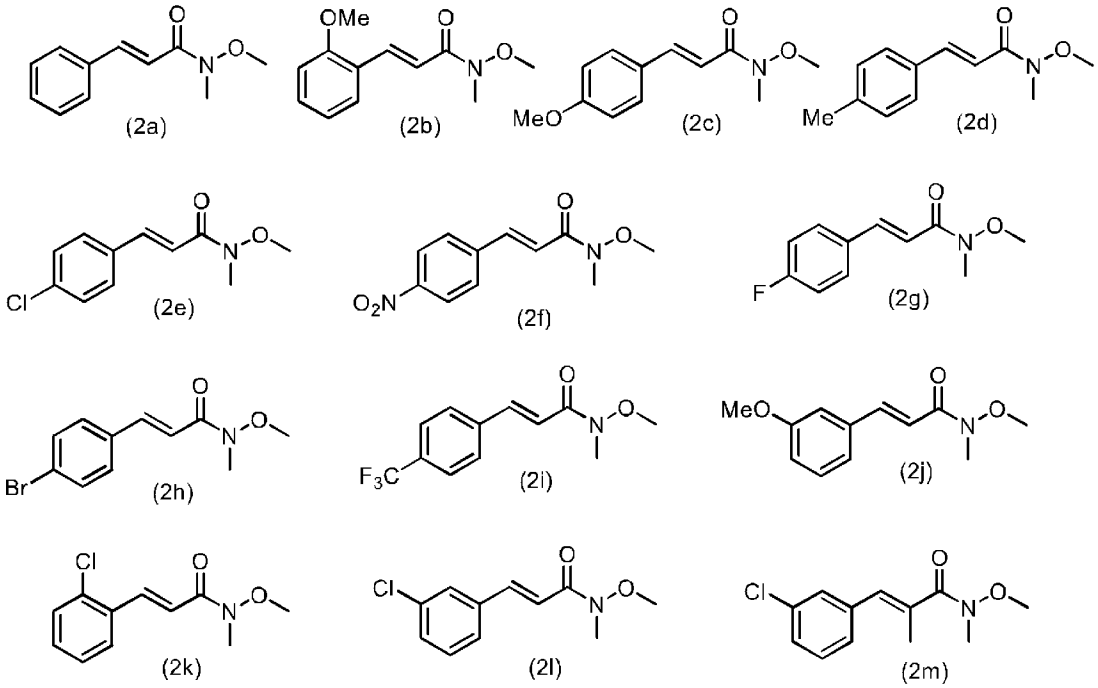
[0034] 上記式（９）中、R^3で示されるヘテロアリールアルキル基としては、例えば、上記のヘテロアリール基で置換された炭素数１～６のアルキル基が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基の具体例としては、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、イミダゾリルメチル基、イミダゾリルエチル基、ピラゾリルメチル基、ピラゾリルエチル基、ピラジニルメチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルメチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルメチル基、ピリミジニルエチル基、オキサゾリルメチル基、オキサゾリルエチル基、チアゾリルメチル基、チアゾリルエチル基等が挙げられる。

[0035] 上記のアリール基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、又はヘテロアリールアルキル基が有していてもよい置換基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、ニトロキシ基、メルカプト基、シアネート基、チオシアネート基、イソチオシアネート基、スルホ基、スルファミノ基、スルフィノ基、スルファモイル基、ホスホ基、ホスホノ

基、ボロニル基、シアノ基等が挙げられる。置換基の数は特に制限されない。

[0036] 上記式（９）で表されるワインレブアミドの具体例を下記に示す。ただし、本実施形態におけるワインレブアミドは、これらの例に限定されない。なお、便宜上、Ｅ体のみを下記に示すが、本実施形態に係るシス－トランス異性体混合物には、下記の物質のＺ体も含まれる。

[0037] [化14]



[0038] （工程Ａ）

工程Ａでは、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によって、分離カラムを用いて、シス－トランス異性体混合物を一方のジアステレオマーと他方のジアステレオマーとに分離する。

[0039] シス－トランス異性体混合物は、Ｚ体及びＥ体が含まれていれば特に制限されない。シス－トランス異性体混合物の異性体過剰率（一方のジアステレオマーの割合（％）－他方のジアステレオマーの割合（％））は、０％～２５％であってもよく、０～１０％であってもよく、０～５％であってもよい。

[0040] シス－トランス異性体を分離する分離カラムは特に制限されず、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）に用いられる任意の分離カラムを採用することができる。例えば、シラノール基を利用した順相系カラムを採用することが好ましい。

[0041]（工程Ｂ）

工程Ｂでは、工程Ａ又は後述する工程Ｃにて得られた他方のジアステレオマーに光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起することで、該ジアステレオマーからシス－トランス異性体混合物を生成する。後述するように、他方のジアステレオマーに特定の波長を有する光を照射することにより、光異性化反応が誘起される。

[0042] 光の照射対象となる他方のジアステレオマーは、溶媒に溶解した状態である。即ち、工程Ａにおいて溶出する、他方のジアステレオマーを含む溶出液に対して光を照射することができる。

[0043] 工程Ｂにおいて、他方のジアステレオマーを含む溶液は、溶媒を含んでいてもよい。上記溶媒としては、特に限定されないが、例えば、メタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、イソプロパノール（ｉＰＡ）、ジエチルエーテル（Et_2O）、酢酸エチル（ＡｃＯＥｔ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、からなる群より選択される１種又は２種以上の溶媒が挙げられる。上記の溶媒は、２種以上が混合されていてもよく、水（H_2O）又はヘキサン（Ｈｅｘ）と混合されていてもよい。

[0044] 工程Ｂにおける、他方のジアステレオマーを溶解する上記の溶媒としては、メタノール（ＭｅＯＨ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、エタノール（ＥｔＯＨ）からなる群より選択される１種又は２種以上の溶媒であることが好ましく、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）とメタノール（ＭｅＯＨ）との混合溶媒（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨの混合比（体積比）が１：１～９：１の混合溶媒）、又はメタノール（ＭｅＯＨ）を

用いることがより好ましい。上記の溶媒を用いることで、工程Ｂにおける光異性化反応の反応速度を向上させることができる。

[0045] 工程Ｂにおいて照射する光の波長は、シス－トランス異性体混合物及び光増感剤の種類等によって適宜調整することが好ましく、例えば２００ｎｍ～４５０ｎｍであってもよく、２００ｎｍ～４００ｎｍであってもよく、２５４ｎｍ～３６５ｎｍであってもよい。光の照射時間は、シス－トランス異性体混合物の種類、照射する光の波長等によって異なるが、一般的には５分間～２時間の光照射で十分に光異性化反応を誘起することができる。

[0046] （工程Ｃ）

工程Ｃでは、工程Ｂにて得られたシス－トランス異性体混合物を一方のジアステレオマーと他方のジアステレオマーとに分離する。シス－トランス異性体混合物の異性体過剰率（一方のジアステレオマーの割合（％）－他方のジアステレオマーの割合（％））は、０％～２５％であってもよく、０～１０％であってもよく、０～５％であってもよい。

[0047] 工程Ｃにおける分離方法は、工程Ａと同一の分離カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー法が採用される。

[0048] 以上の工程Ｂ及び工程Ｃを経ることで、工程Ａのみを実施する場合に比べて、所望のジアステレオマーの収率を大幅に向上させることができる。必要に応じて上記の工程Ｂ及び工程Ｃを繰り返すことにより、所望のジアステレオマーの収率をより向上させることも可能である。

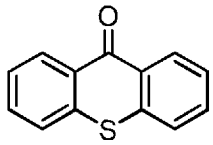
[0049] （工程Ｄ）

工程Ｄは、工程Ａの前段で行われる。工程Ｄでは、Ｚ体及びＥ体のうち他方のジアステレオマーのみを出発物質とする場合に、上記他方のジアステレオマーのみを含む溶液に上記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起することでシス－トランス異性体混合物を生成する。光の照射対象となる他方のジアステレオマーは、溶媒に溶解した状態である。工程Ｄにおいて照射する光の照射条件は、工程Ｂと同様である。

[0050] ［光増感剤］

工程Ｂでは、光増感剤の存在下で光を照射することにより、光異性化反応の効率をより高めることが可能となる。光増感剤は、下記式（１）で表されるチオキサントン骨格を含む。

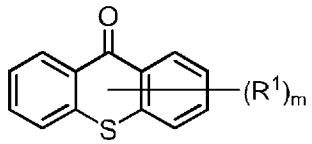
[0051] [化15]



(1)

[0052] 光増感剤は、シリカゲル等の担体に共有結合によって固相化された固相光増感剤であることが好ましい。固相光増感剤を用いることにより、工程Ｂにて得られたシス－トランス異性体混合物と光増感剤とを分離することが容易になる。固相光増感剤は、下記式（２）で表される構造がリンカーを介してシリカゲル等の担体に共有結合によって固相化されたものであることが好ましい。

[0053] [化16]



(2)

［式（２）中、Ｒ^{1}は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ^{1}はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。］

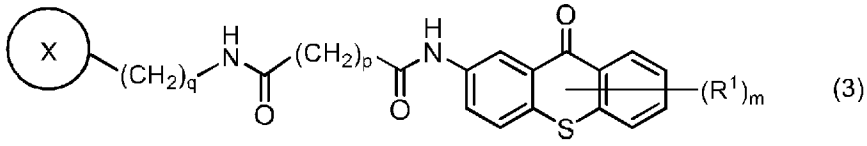
[0054] 上記式（２）中、Ｒ^{1}で示されるアルキル基としては、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。上記式（２）中、Ｒ^{1}で示されるアルコキシカルボニル基としては、例えば、炭素原子数１～３の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル部分を有する基が挙げられる。

[0055] 光増感剤は、リンカーを介して上記担体に共有結合により固相化されていることにより、反応系に光増感剤が漏出することを好ましく抑制できる。リ

ンカーは、アルキレン基、アリーレン基、－ＮＲ－Ｃ（Ｏ）－基（Ｒは、独立して、水素原子、アルキル基、又は置換アルキル基を示す。）、又はこれらの組合せを含む官能基を有することが好ましい。

[0056] 固相光増感剤は、例えば、下記式（３）で表される構造を有する。

[0057] [化17]



(3)

［式（３）中、Ｒ[1]及びｍは、上記式（２）と同義である。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

[0058] 上記式（３）において、ｐは１～８の整数であることが好ましく、１～６の整数であることがより好ましい。ｑは２～８の整数であることが好ましく、２～６の整数であることがより好ましい。

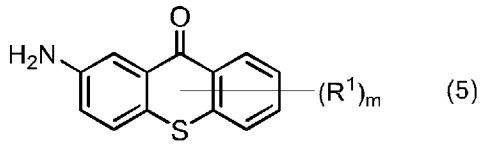
[0059] 光増感剤が固相化される担体としては、ケイ素、ガラス、或いはポリマー材料等の任意の材料で構成された担体を採用することができる。上記担体は、上記材料の複合材料であってもよい。上記担体としては、例えば、シリカゲルが挙げられる。担体の粒径は６０～１００μｍであることが好ましい。

[0060] ＜固相光増感剤の製造方法＞

上記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤の製造方法は、下記式（５）で表される化合物を、下記式（６）で表されるジカルボン酸又はその無水物と反応させて、下記式（７）で表される化合物を得る工程、及び下記式（８）で表される構造を有する担体を、下記式（７）で表される化合物と反応させて、上記式（３）で表される構造を有する固相化光増感剤を得る工程を含む。

[0061]

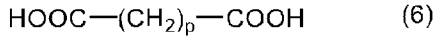
[化18]



(5)

[式（５）中、Ｒ１及びｍは、上記式（３）と同義である。]

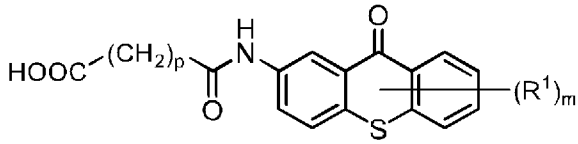
[0062] [化19]



(6)

[式（６）中、ｐは、上記式（３）と同義である。]

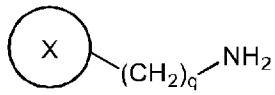
[0063] [化20]



(7)

[式（７）中、Ｒ１、ｍ、及びｐは、上記式（３）と同義である。]

[0064] [化21]



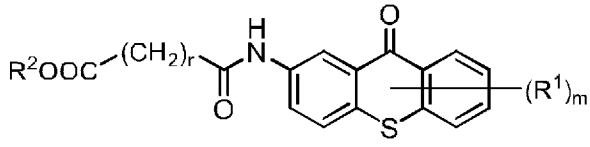
(8)

[式（８）中、ｑ及びＸは、上記式（３）と同義である。]

[0065] ＜その他の光増感剤＞

上記以外に、本実施形態に係るジアステレオマー調製方法に適用できる光増感剤として、下記式（４）で表される化合物が挙げられる。下記式（４）で表される化合物は、担体に固相化されたものであってもよい。

[0066] [化22]



(4)

［式（４）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｒは１～７の整数を示す。Ｒ[2]は、水素原子又は炭素原子数１～４のアルキル基を示す。］

[0067] ＜リサイクルＨＰＬＣ＞

本実施形態に係るリサイクルＨＰＬＣは、上述したジアステレオマー調製方法に用いられるリサイクルＨＰＬＣであって、シス－トランス異性体混合物を一方のジアステレオマーと他方のジアステレオマーとに分離する分離カラムと、分離カラムにて得られた他方のジアステレオマーに光を照射し、該ジアステレオマーの光異性化反応を誘起する光異性化反応器と、を備える。

[0068] 本実施形態に係るリサイクルＨＰＬＣの概略構成の一例を図１に示す。図１に示すとおり、リサイクルＨＰＬＣ１は、分離カラム１０と、光異性化反応器２０と、を備える。

[0069] 分離カラム１０は、シス－トランス異性体混合物を一方のジアステレオマー（例えば、Ｚ体）と、他方のジアステレオマー（例えば、Ｅ体）とに分離する。分離カラム１０は、高速液体クロマトグラフィー法に用いられる任意の分離カラムを採用することができる。

[0070] 光異性化反応器２０は、分離カラム１０にて得られた他方のジアステレオマー（例えば、Ｅ体）に光増感剤の存在下で光を照射し、該ジアステレオマーの光異性化反応を誘起させて、シス－トランス異性体混合物を生成する。光異性化反応器２０の光源は、他方のジアステレオマーの光異性化反応を誘起させるために必要な波長の光が照射される限り、特に制限されない。光源の具体例としては、高圧水銀ランプ、低圧水銀ランプ、キセノンランプ、ＬＥＤランプ等が挙げられる。なお、光源と他方のジアステレオマーとの間に光源からの光を吸収する材料、又は光源からの光の波長を変化させる材料が介在している場合には、光の吸収又は光の波長の変化を考慮した上で、光を照射することが好ましい。光異性化反応器２０は、得られたシス－トランス

異性体混合物を再び分離カラム１０に送る。

[0071] 光異性化反応器２０は、例えば、ガラスカラム等の光透過性を有する流路に上述の固相光増感剤が充填され、上記流路を流通する他方のジアステレオマー（例えば、Ｅ体）に対して光源から光を照射する。上記流路には、固相光増感剤以外に、光透過性粒子が充填されていてもよい。これにより、上記流路の中心部にまで光源から照射される光を十分に行き渡らせることができる。また、固相光増感剤の使用量を低減することができると共に、固相光増感剤の漏出リスクも低減することができる。光透過性粒子としては、特に制限されないが、ガラスビーズ、不定形ガラス粉末、樹脂ビーズ等が挙げられる。光透過性粒子のメディアン径（Ｄ５０）は、例えば１０～１００μｍ程度のものを採用できる。上記流路に対して充填される固相光増感剤と光透過性粒子との質量割合は、固相光増感剤と光透過性粒子との合計質量に対して、固相光増感剤の質量割合が１～５０質量％であることが好ましく、５～２５質量％であることがより好ましく、５～１０質量％であることがさらに好ましい。

[0072] このように、リサイクルＨＰＬＣ１によれば、分離カラム１０及び光異性化反応器２０において光学分割及び光ラセミ化を繰り返すことで、所望のジアステレオマーの収率を大幅に向上させることができる。また、循環式のシステムであるリサイクルＨＰＬＣ１を採用することで、溶媒の再利用が可能となり、かつ、ジアステレオマーの分離及び光異性化反応を繰り返すことが容易になる。

実施例

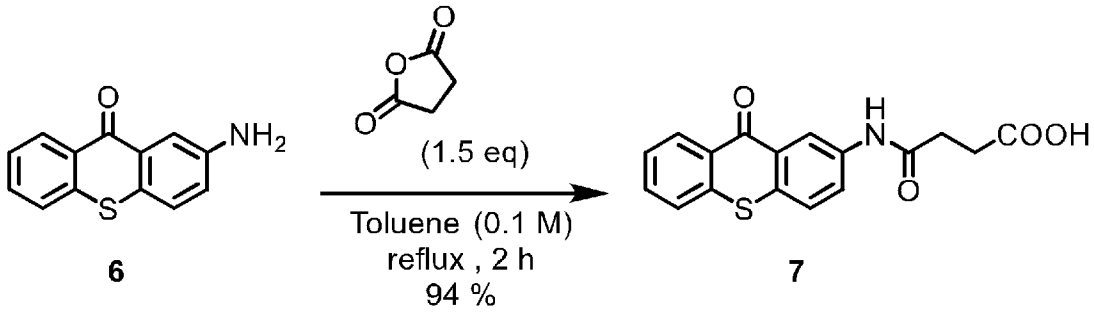
[0073] 以下、実施例によって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって制限されるものではない。

[0074] ＜固相化したチオキサントンの調製＞

（１）４－オキソ－４－［（９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテ－２－ニル）アミノ］ブタン酸（下記式：７）の合成

[0075]

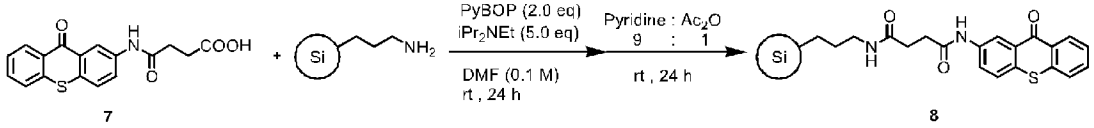
[化23]



[0076] １００ｍＬナスフラスコに４－アミノチオキサントン（上記式：６）５４４ｍｇ（２．４ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ）とコハク酸３６０ｍｇ（３．６ｍｍｏｌ，１．５ｅｑ）を加え、アルゴン気流下でトルエン（２４ｍＬ，０．１Ｍ）に溶解し、２時間加熱還流した。室温に戻し、トルエンで洗浄し、目的化合物（上記式：７）を黄色固体としてろ取した（収量７３８ｍｇ、収率９４％）。

[0077] （２）４－オキソ－４－［（９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテ－２－ニル）アミノ］ブタン酸の固相化：固相化したチオキサントン（下記式：８）の合成

[0078] [化24]



[0079] ５０ｍＬナスフラスコに３－アミノプロピルシリカゲル１ｇ（０．６－１．３ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ）、４－オキソ－４－［（９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテ－２－ニル）アミノ］ブタン酸（上記式：７）４２６ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ）、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩１．３５ｇ（２．６ｍｍｏｌ，２．０ｅｑ）、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン１．１ｍＬ（６．５ｍｍｏｌ，５．０ｅｑ）をＤＭＦ（１３ｍＬ，０．１Ｍ）に溶解し、室温で

２４時間攪拌した。その後固相をろ取し、ジクロロメタンとアセトニトリルで充分洗浄した後に乾燥させた。乾燥後、固相をピリジン：無水酢酸＝９：１の混合溶媒１０ｍＬに加え、室温で２４時間攪拌する。その後固相をろ取し、ジクロロメタンで充分洗浄した後に乾燥させた。乾燥後、共有結合型固相光増感剤（上記式：８）が黄色固体として得られた。

[0080]（光異性化反応試験）

図２は、光増感剤であるチオキサントンを担体に固相化せずに用いた場合（５ｍｏｌ％　Ｔｈｉｏｘａｎｔｈｏｎｅ）と、上記調製した固相化したチオキサントンを用いた場合とで、それぞれ光異性化反応を進行させた場合の、他方のジアステレオマーの存在比の時間変化を示す図である。光異性化反応の対象としては（Ｅ）－シンナムアミドを用い、照射光は４０５ｎｍとした。図２に示すように、固相化したチオキサントンを用いることで、チオキサントンを担体に固相化せずに用いた場合よりも好ましく光異性化反応を進行させることができる結果が明らかである。

[0081]（漏出試験）

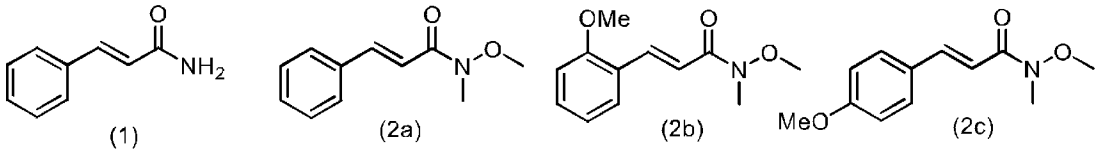
図３は、光増感剤であるチオキサントンを担体に固相化せずに用いた場合（５ｍｏｌ％　Ｔｈｉｏｘａｎｔｈｏｎｅ）と、光増感剤を用いない場合（Ｎｏ　Ｃａｔａｌｙｓｔ）と、上記調製した固相化したチオキサントンを用いた場合とで、光増感剤を溶媒中で一定時間攪拌し、そのろ液（光増感剤を除去した溶媒）に（Ｅ）－シンナムアミドを添加し、光を照射して異性化が起こるか、即ち光増感剤が系外に流出しているか否かを確認した試験結果を示す図である。図３に示すように、固相化したチオキサントンを用いることで、光増感剤が系外に流出しない結果が明らかである。

[0082]（必要紫外線照射量の算出）

上記により調製した固相化したチオキサントンを用いて、必要紫外線照射量（Ｊ／ｃｍ^2）の算出を行った。算出は、それぞれ５ｍｏｌ％の光増感剤の存在下で、それぞれ下記式に示すＥ体のジアステレオマー（溶媒：アセトニトリル　０．０１Ｍ）に対して４０５ｎｍ（ＬＥＤ）の光を照射し、Ｅ体の

ジアステレオマーの存在比が５５％（Ｚ体のジアステレオマーの存在比が４５％）に達するまでに要した光量（Ｊ／ｃｍ^2）として算出した。結果を表１に示した。

[0083] [化25]



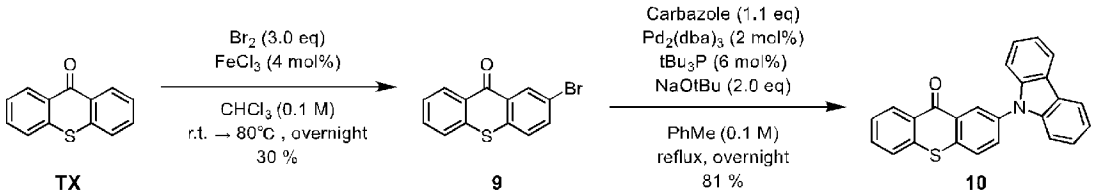
[0084] [表1]

必要紫外線照射量 (J/cm^2)	
(1)	16.638
(2a)	16.638
(2b)	24.871
(2c)	12.222

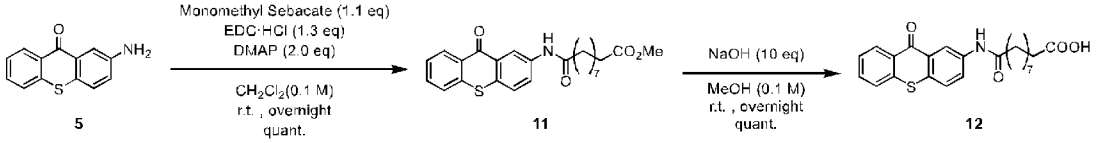
[0085] ＜参考例：光増感剤の調製＞

上記固相化したチオキサントンと同様に、下記式にてそれぞれ担体に固相化されていない状態の光増感剤を調製した。

[0086] [化26]



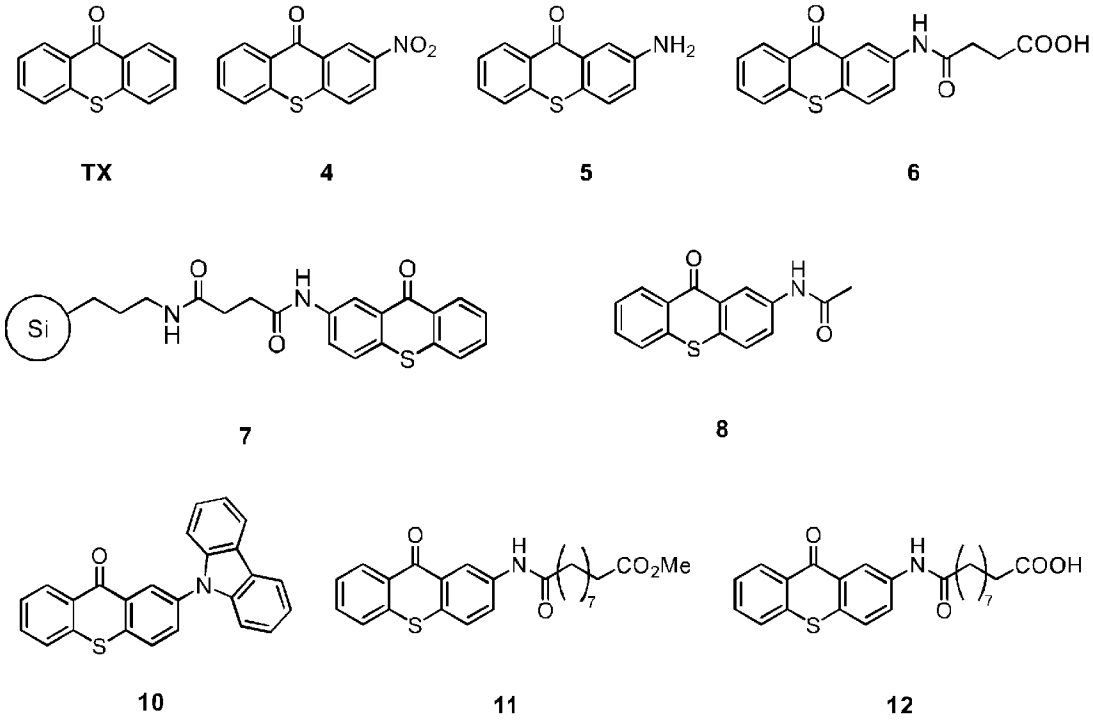
[0087] [化27]



[0088]（必要紫外線照射量の算出）

上記により調製した下記式の光増感剤をそれぞれ用いて、必要紫外線照射量（Ｊ／ｃｍ^2）の算出を行った。算出は、それぞれ５ｍｏｌ％の光増感剤の存在下で、（Ｅ）－シンナムアミド（溶媒：アセトニトリル　０．０１Ｍ）に対して４０５ｎｍ（ＬＥＤ）の光を照射し、（Ｅ）－シンナムアミドの存在比が５５％（（Ｚ）－シンナムアミドの存在比が４５％）に達するまでに要した光量（Ｊ／ｃｍ^2）として算出した。結果を表２に示した。

[0089] [化28]



[0090]

[表2]

	必要紫外線照射量 (J/cm^2)
TX	12.372
4	6.805
5	150.033
6	4.385
7	4.379
8	4.131
10	7.854
11	3.459
12	6.688

[0091] 表２に示すように、チオキサントン（ＴＸ）よりも、リンカーを結合させた６や固相光増感剤である７の方が、必要紫外線照射量が少ない結果が明らかである。また、チオキサントンがアミド結合を有することで必要紫外線照射量が低減される結果が明らかである。

[0092] ＜実施例１：リサイクルＨＰＬＣを利用したシンナムアミドの選択的調製＞

フジガラスビーズ（ＦＧＢ－２００）５．７ｇと、上記調製した固相化したチオキサントンである共有結合型光増感剤３００ｍｇを総量６ｇ、９５：５の存在比となるよう混合し、ガラスカラム［ＹＭＣ製、ＥＣＯＰＬＵＳ（φ５ｍｍ）］に全長２１０ｍｍとなるよう充填した。Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＨＰＬＣ Ｆｏｒｔｅにガラスカラムを接続し、縦方向にガラスカラムを立てて流速１．０ｍＬ／ｍｉｎ、溶媒アセトニトリル１００％で通液した。その後、ガラスカラムをＹＭＣ－Ｐａｃｋ ＳＩＬ－０６（２５０×２０．０ｍｍＩ．Ｄ．Ｓ－５μｍ，６ｎｍ）と連結した。ガラスカラムを光異性化反応器（岩崎電気製作）に設置し、流速４．７ｍＬ／ｍｉｎ、溶媒アセトニトリル１００％にて通液した。

[0093] 続いて、（Ｅ）－シンナムアミド１０ｍｇ（０．０６７９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル１ｍＬに溶かした試料を調製した。光異性化反応器付属の冷却用送風装置の電源を入れ、４０５ｎｍの光を照射するため、直流安定化電源を電流値１．０Ａにて点灯した後、試料を全量投入した。投入後、五分経過時点で照射を終了した。検出された（Ｚ）－シンナムアミドのピークを分取し、（Ｅ）－シンナムアミドのリサイクルを開始すると同時に再度光照射を開始した。リサイクル終了から五分経過時点で照射を終了した。この工程を６回繰り返した。Ｚ体及びＥ体のピーク強度とリサイクル開始からの経過時間との関係を図４のグラフに示した。

[0094] 固相化したチオキサントンの存在下でリサイクルＨＰＬＣにより（Ｅ）－シンナムアミドの異性化を進行させることで、（Ｚ）－シンナムアミドが収率９５％、Ｚ／Ｅ比＝９９：１の純度で得られ、光異性化反応が効率的に進行していることが確認された。

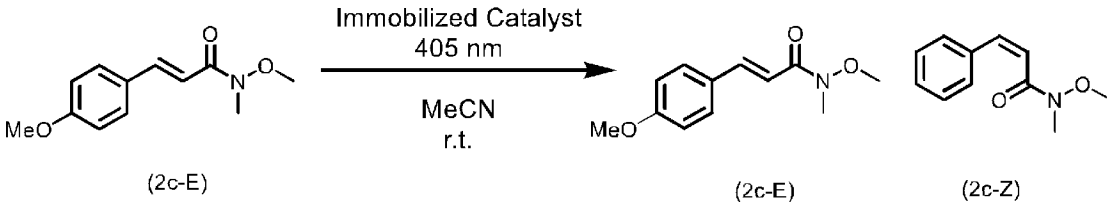
[0095] ＜実施例２：リサイクルＨＰＬＣを利用した（２Ｅ）－Ｎ－メトキシ－３－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル２－プロペンアミドの選択的調製＞

実施例１と同様に、上記調製した固相化したチオキサントンを用いてリサイクルＨＰＬＣを設定した。

[0096] 続いて、下記式に示す（２ｃ－Ｅ）：（２Ｅ）－Ｎ－メトキシ－３－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル２－プロペンアミド１０ｍｇ（０．０６７９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル１ｍＬに溶かした試料を調製した。光異性化反応器付属の冷却用送風装置の電源を入れ、４０５ｎｍの光を照射するため、直流安定化電源を電流値１．０Ａにて点灯した後、試料を全量投入した。投入後、五分経過時点で照射を終了した。検出された下記式に示す（２ｃ－Ｚ）：（２Ｚ）－Ｎ－メトキシ－３－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル２－プロペンアミドのピークを分取し、（２ｃ－Ｅ）のリサイクルを開始すると同時に再度光照射を開始した。リサイクル終了から五分経過時点で照射を終了した。この工程を６回繰り返した。

[0097]

[化29]



[0098] 固相化したチオキサントンの存在下でリサイクルＨＰＬＣにより上記式における（２ｃ－Ｅ）の異性化を進行させることで、上記式における（２ｃ－Ｚ）が収率６０％、Ｚ／Ｅ比＝＞９９：１の純度で得られ、光異性化反応が効率的に進行していることが確認された。

[0099] ＜工程Ｂにおける溶媒と反応速度との関係＞

（Ｅ）－シンナムアミド（３．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を、以下の表３及び表４に示す各溶媒（０．０１Ｍ）に溶解した溶液とした。上記溶液に対し、光増感剤であるチオキサントン（５ｍｏｌ％）の存在下で、４０５ｎｍ（ＬＥＤ、１８．１ｍＷ／ｃｍ^2）の光を照射し、（Ｅ）－シンナムアミドの存在比が５０％（（Ｚ）－シンナムアミドの存在比が５０％）に達するまでに要した時間（$t_{1/2}$（ｓ））を算出した。また、この際の速度定数（k_2（$M^{-1}S^{-1}$）を求めた。結果を表３及び表４に示した。なお、表３及び表４に示す溶媒の略号の意味は、上記実施形態に示した略号の意味と同一であり、溶媒の比率は、混合比率（体積比）を意味する。

[0100]

[表3]

エントリー	溶媒	時間$t_{1/2}$ (s)	速度定数k_2 ($M^{-1}S^{-1}$)
1	MeCN	960	0.72
2	CH_2Cl_2	560	1.24
3	MeOH	251	2.76
4	CH_2Cl_2 : MeOH = 9 : 1	280	2.47
5	CH_2Cl_2 : MeOH = 4 : 1	306	2.26
6	CH_2Cl_2 : MeOH = 2 : 1	173	3.99
7	CH_2Cl_2 : MeOH = 1 : 1	268	2.58
8	CH_2Cl_2 : MeOH = 1 : 2	563	1.23
9	CH_2Cl_2 : MeOH = 1 : 4	617	1.12
10	CH_2Cl_2 : MeOH = 1 : 9	636	1.09

[0101]

[表4]

エントリー	溶媒	時間$t_{1/2}$ (s)	速度定数k_2 ($M^{-1}S^{-1}$)
11	AcOEt	1946	0.36
12	THF	1500	0.46
13	iPA	807	0.86
14	EtOH	657	1.06
15	DMSO	363	1.91
16	Et_2O	3971	0.17
17	DMF	725	0.96
18	EtOH: Hex = 5 : 1	643	1.08
19	iPA : Hex = 5 : 1	804	0.86
20	MeOH: Hex = 5 : 1	354	1.96
21	MeOH:H_2O=5:1	541	1.27
22	EtOH:H_2O=5:1	531	1.31
23	AcOEt:Hex=5:1	2707	0.26
24	Et_2O:Hex=5:1	1472	0.47

[0102] 表３及び表４に示す結果から、工程Ｂにおける溶液に含まれる溶媒として、メタノール（ＭｅＯＨ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、エタノール（ＥｔＯＨ）からなる群より選択される１種又は２種以上の溶媒を用いることで、光異性化反応の反応速度を向上させることができることが明らかである。また、上記の観点から、上記溶媒は、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）とメタノール（ＭｅＯＨ）との混合溶媒（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨの混合比（体積比）が１：１～９：１の混合溶媒）、又はメタノール（ＭｅＯＨ）であることがより好ましいことが明らかである。

符号の説明

[0103] １　リサイクルＨＰＬＣ、１０　分離カラム、２０　光異性化反応器

請求の範囲

[請求項1] シス－トランス異性体を分離する分離カラムと、光異性化反応を誘起する光異性化反応器とを連続的に循環可能なリサイクルＨＰＬＣを利用して、シス－トランス異性体のうち一方のジアステレオマーを選択的に調製するジアステレオマー調製方法であって、

工程Ａ：シス－トランス異性体混合物を前記分離カラムに導入し、前記一方のジアステレオマーを分取する分離工程、

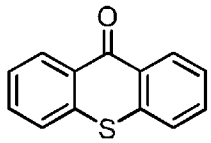
工程Ｂ：前記工程Ａ又は工程Ｃの後の他方のジアステレオマーを含む溶液に前記光異性化反応器内で光増感剤の存在下で光を照射し光異性化反応を誘起する光異性化反応工程、及び

工程Ｃ：前記工程Ｂで生成したシス－トランス異性体混合物を前記分離カラムに導入し、前記一方のジアステレオマーを分取する工程

を含み、

前記光増感剤が下記式（１）で表されるチオキサントン骨格を含む、ジアステレオマー調製方法。

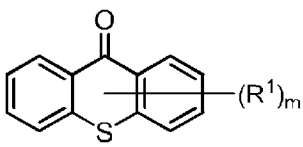
[化1]



(1)

[請求項2] 前記光増感剤が、下記式（２）で表される構造がリンカーを介して前記光異性化反応器内の担体に共有結合により固相化された固相光増感剤である、請求項１に記載のジアステレオマー調製方法。

[化2]



(2)

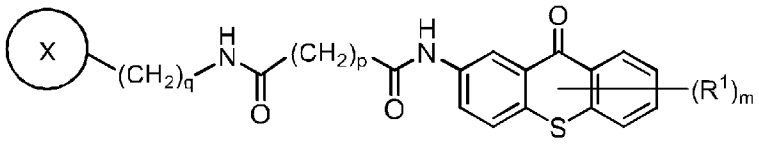
[式（２）中、Ｒ１は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ

基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。］

［請求項3］　前記リンカーは、アルキレン基、アリーレン基、－ＮＲ－Ｃ（Ｏ）－基（Ｒは、独立して、水素原子、アルキル基、又は置換アルキル基を示す。）、又はこれらの組合せを含む官能基を有する、請求項２に記載のジアステレオマー調製方法。

［請求項4］　前記固相光増感剤が下記式（３）で表される構造を有する、請求項３に記載のジアステレオマー調製方法。

［化3］

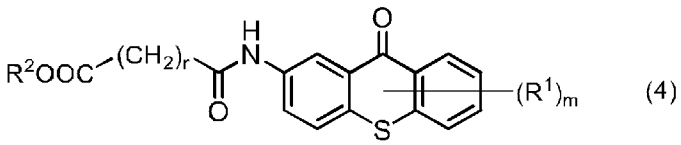


(3)

［式（３）中、Ｒ[1]及びｍは、前記式（２）と同義である。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

［請求項5］　前記光増感剤が下記式（４）で表される、請求項１に記載のジアステレオマー調製方法。

［化4］



(4)

［式（４）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｒは１～７の整数を示す。Ｒ[2]は、水素原子又は炭素原子数１～４のアルキル基を示す。］

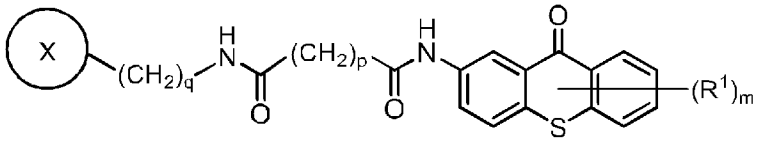
[請求項6] 前記担体の材料は、シリカ、ガラス、ポリマー材料、或いはこれらの複合材料である、請求項２に記載のジアステレオマー調製方法。

[請求項7] 前記シス－トランス異性体は、分子内にアミド基を有するアルケンのシス－トランス異性体である請求項１に記載のジアステレオマー調製方法。

[請求項8] 前記分子内にアミド基を有するアルケンは、ワインレブアミドである請求項７に記載のジアステレオマー調製方法。

[請求項9] 下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤。

[化5]



(3)

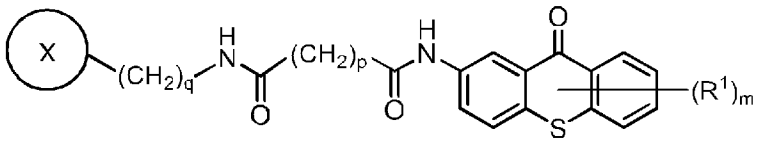
［式（３）中、Ｒ[1]は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ[1]はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。］

[請求項10] 下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤の製造方法であって、

下記式（５）で表される化合物を、下記式（６）で表されるジカルボン酸又はその無水物と反応させて、下記式（７）で表される化合物を得る工程、及び

下記式（８）で表される構造を有する担体を、下記式（７）で表される化合物と反応させて、下記式（３）で表される構造を有する固相光増感剤を得る工程を含む、固相光増感剤の製造方法。

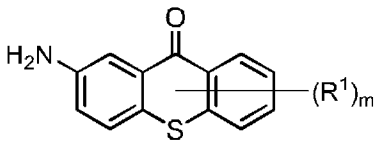
[化6]



(3)

[式（３）中、Ｒ１は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ１はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｐは１～１０の整数を示し、ｑは２～１０の整数を示す。Ｘは、担体を示す。]

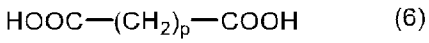
[化7]



(5)

[式（５）中、Ｒ１及びｍは、前記式（３）と同義である。]

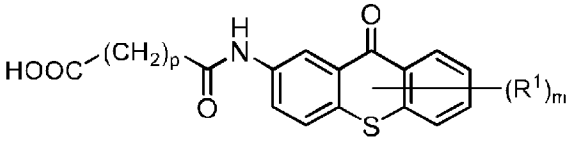
[化8]



(6)

[式（６）中、ｐは、前記式（３）と同義である。]

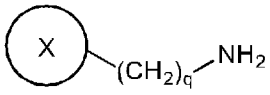
[化9]



(7)

[式（７）中、Ｒ１、ｍ、及びｐは、前記式（３）と同義である。]

[化10]

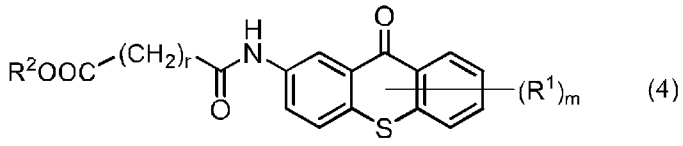


(8)

［式（８）中、ｑ及びＸは、前記式（３）と同義である。］

［請求項11］　下記式（４）で表される化合物。

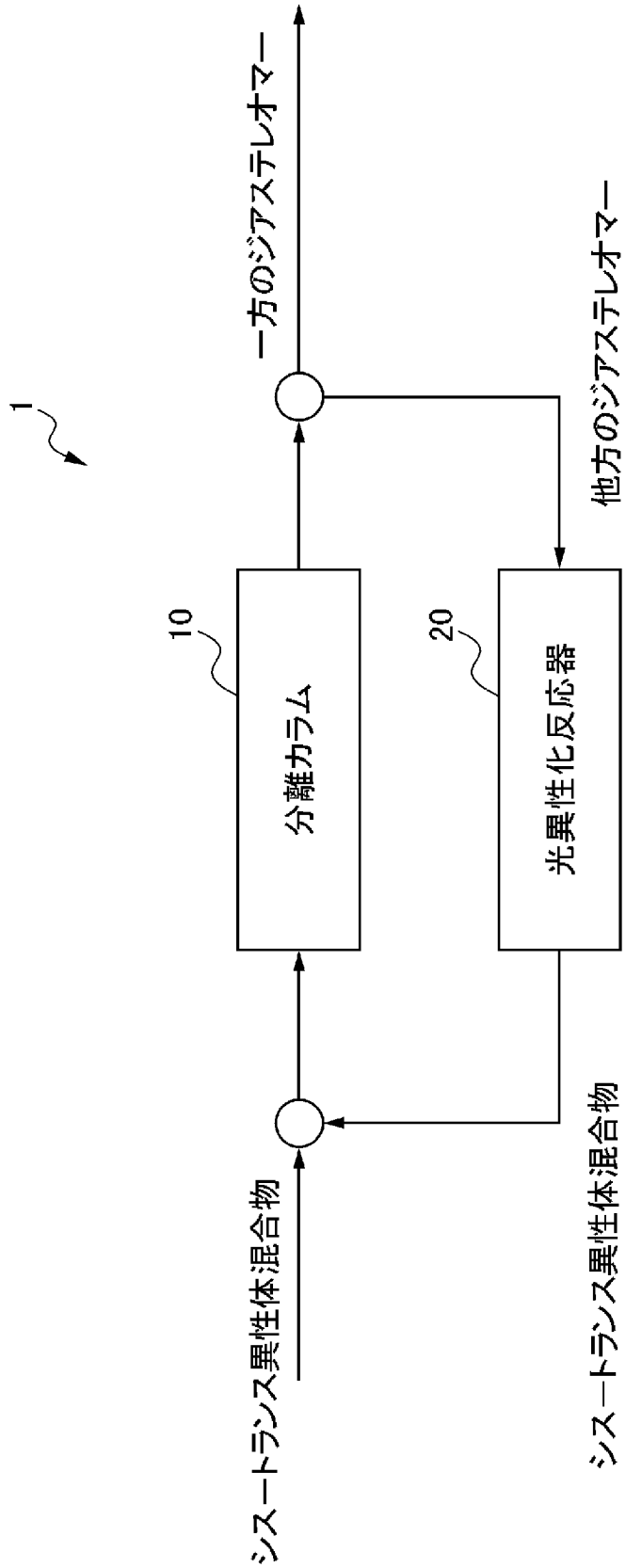
［化11］



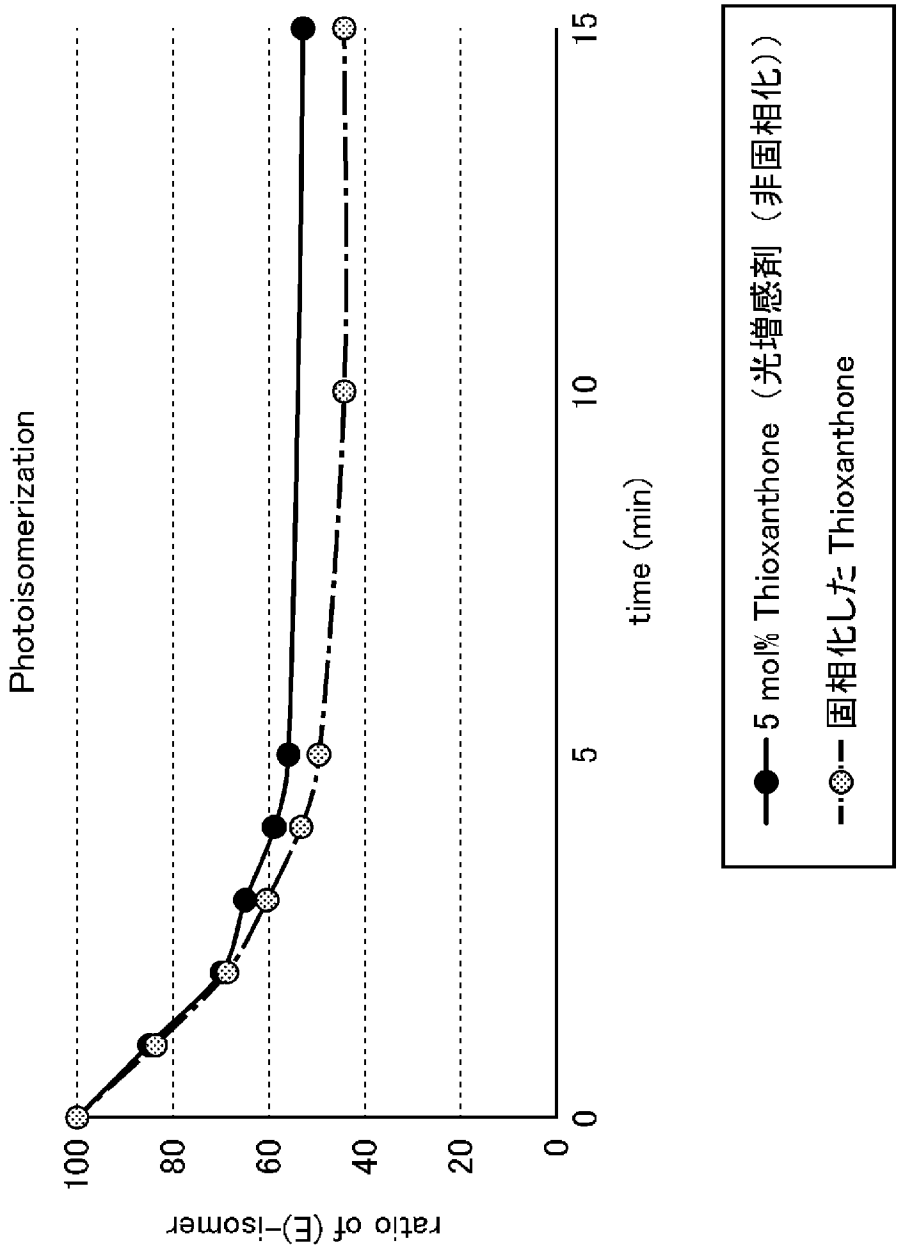
（4）

［式（４）中、Ｒ１は、炭素原子数２～３のアルキル基、ヒドロキシ基、又はアルコキシカルボニル基を示し、ｍは０～５の整数を示し、ｍが２～５の整数である場合、複数存在するＲ１はそれぞれ互いに同一であっても異なっていてもよい。ｒは１～７の整数を示す。Ｒ２は、水素原子又は炭素原子数１～４のアルキル基を示す。］

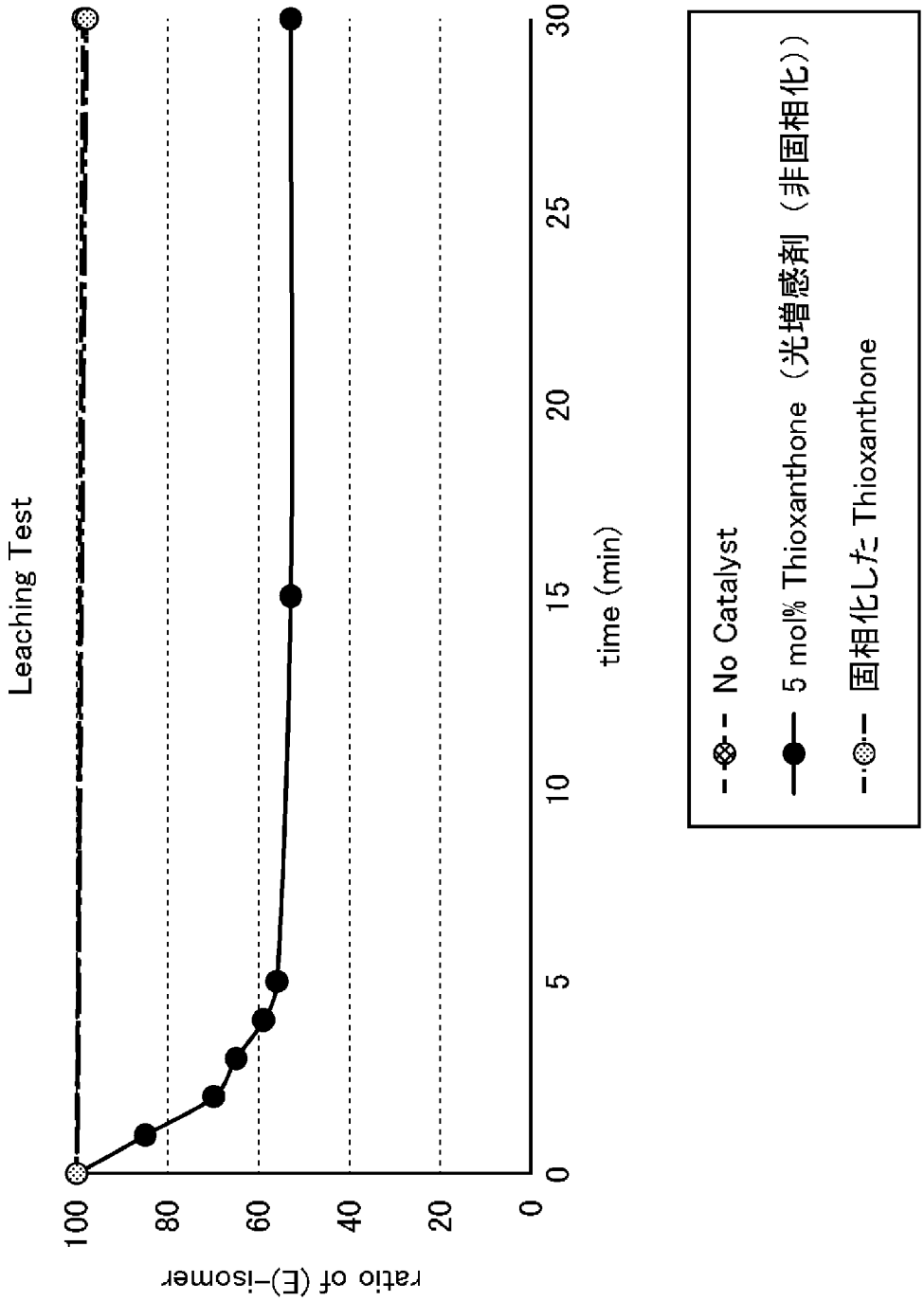
[図1]


1
一方のジアステレオマー
他方のジアステレオマー
10
分離カラム
20
光異性化反応器
シストートランス異性体混合物
シストートランス異性体混合物

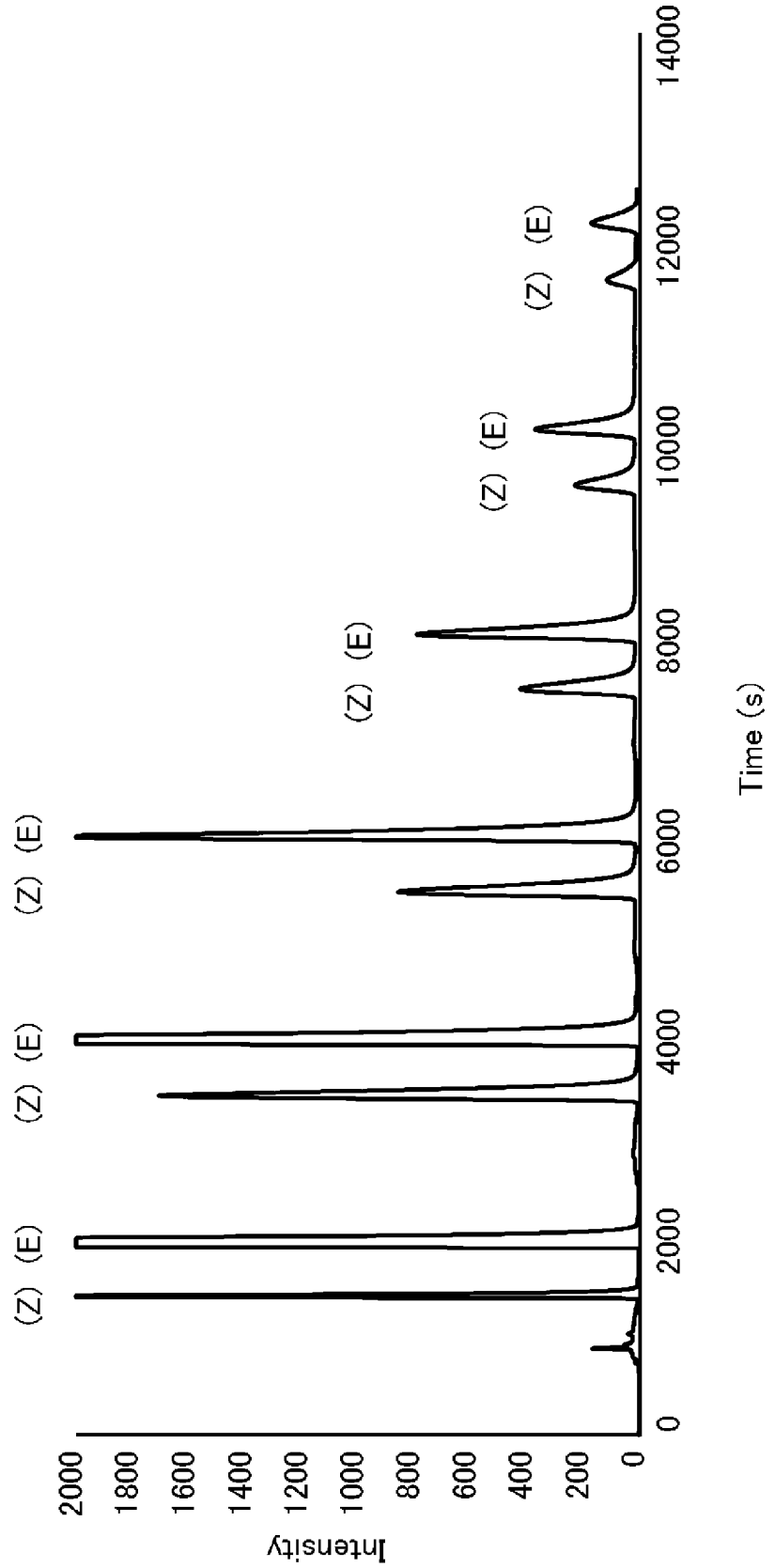
[図2]


Photoisomerization
ratio of (E)-isomer
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
time (min)
5 mol% Thioxanthone （光増感剤（非固相化））
固相化した Thioxanthone

[図3]


Leaching Test
ratio of (E)-isomer
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
time (min)
No Catalyst
5 mol% Thioxanthone （光増感剤 （非固相化））
固相化した Thioxanthone

[図4]


(Z) (E)
(Z) (E)
(Z) (E)
(Z) (E)
(Z) (E)
(Z) (E)
Intensity
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
Time (s)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/030673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 231/24(2006.01)i; ***C07C 231/12***(2006.01)i; ***C07C 233/11***(2006.01)i; ***C07C 235/34***(2006.01)i; ***C07C 259/06***(2006.01)i; ***C07D 335/16***(2006.01)i; ***C09K 3/00***(2006.01)i; *B01D 15/14*(2006.01)n
FI: C07C231/24; C07C231/12; C07C233/11; C07C235/34; C07C259/06; C07D335/16 CSP; C09K3/00 T; B01D15/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C231/24; C07C231/12; C07C233/11; C07C235/34; C07C259/06; C07D335/16; C09K3/00; B01D15/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-509199 A (GRUENENTHAL GMBH) 27 March 2008 (2008-03-27) claims, paragraph [0024]	1-3, 6-7
A	claims, paragraph [0024]	4-5, 8-11
Y	MONI, Lisa et al., A Through Study on the Photoisomerization of Ferulic Acid Derivatives, European Journal of Organic Chemistry, 2021, no. 11, pp. 1737-1749 p. 1739, column of Photoisomerization	1-3, 6-8
A	p. 1739, column of Photoisomerization	4-5, 9-11
Y	WO 2021/039800 A1 (TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE FOUNDATION) 04 March 2021 (2021-03-04) claims, paragraph [0060], examples, fig. 1	1-3, 6-8
A	claims, paragraph [0060], examples, fig. 1	4-5, 9-11
Y	JP 2020-200265 A (DAIKIN INDUSTRIES, LTD.) 17 December 2020 (2020-12-17) claims, paragraphs [0062]-[0065], fig. 2	1-3, 6-8
A	claims, paragraphs [0062]-[0065], fig. 2	4-5, 9-11

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 October 2023	**24 October 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2015-229753 A (DAINIPPON PRINTING CO., LTD.) 21 December 2015 (2015-12-21) claims, paragraphs [0102], [0103], [0117]	1-3, 6-8
A	claims, paragraphs [0102], [0103], [0117]	4-5, 9-11
A	JP 2015-51930 A (KAGOME CO., LTD.) 19 March 2015 (2015-03-19) claims, examples	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/030673

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2008-509199 A	27 March 2008	US 2007/0208083 A1 claims, paragraph [0032]	
		WO 2006/018406 A1	
		EP 1778622 A1	
		DE 102004039373 A	
		CA 2576274 A1	
		AT 455091 T	
		PT 1778622 E	
		SI 1778622 T	
		ES 2339685 T	
		DK 1778622 T	
		HR 20100202 T	
		HR P20100202 T	
		CY 1109975 T	
		PL 1778622 T	
WO 2021/039800 A1	04 March 2021	US 2022/0306593 A1 claims, paragraph [0065], examples, fig. 1	
		EP 4015044 A1	
JP 2020-200265 A	17 December 2020	US 2022/0089513 A1 claims, paragraphs [0062]-[0065], fig. 2	
		WO 2020/250949 A1	
		EP 3981754 A1	
		CN 113966321 A	
JP 2015-229753 A	21 December 2015	(Family: none)	
JP 2015-51930 A	19 March 2015	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/030673

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07C 231/24(2006.01)i; C07C 231/12(2006.01)i; C07C 233/11(2006.01)i; C07C 235/34(2006.01)i; C07C 259/06(2006.01)i; C07D 335/16(2006.01)i; C09K 3/00(2006.01)i; B01D 15/14(2006.01)n
FI: C07C231/24; C07C231/12; C07C233/11; C07C235/34; C07C259/06; C07D335/16 CSP; C09K3/00 T; B01D15/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07C231/24; C07C231/12; C07C233/11; C07C235/34; C07C259/06; C07D335/16; C09K3/00; B01D15/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2008-509199 A (グリューネンタール・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 27.03.2008 (2008-03-27) 特許請求の範囲, [0024]	1-3, 6-7
A	特許請求の範囲, [0024]	4-5, 8-11
Y	MONI, Lisa et al., A Through Study on the Photoisomerization of Ferulic Acid Derivatives, European Journal of Organic Chemistry, 2021, No. 11, pp. 1737-1749 1739頁のPhotoisomerizationの項	1-3, 6-8
A	1739頁のPhotoisomerizationの項	4-5, 9-11
Y	WO 2021/039800 A1 (学校法人東京理科大学) 04.03.2021 (2021-03-04) 請求の範囲, [0060], 実施例, 図１	1-3, 6-8
A	請求の範囲, [0060], 実施例, 図１	4-5, 9-11
Y	JP 2020-200265 A (ダイキン工業株式会社) 17.12.2020 (2020-12-17) 特許請求の範囲, [0062]-[0065], 図２	1-3, 6-8
A	特許請求の範囲, [0062]-[0065], 図２	4-5, 9-11

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.10.2023	24.10.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
阿久津　江梨子 4H 5808

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/030673

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2015-229753 A (大日本印刷株式会社) 21.12.2015 (2015-12-21) 特許請求の範囲, [0102]-[0103], [0117]	1-3, 6-8
A	特許請求の範囲, [0102]-[0103], [0117]	4-5, 9-11
A	JP 2015-51930 A (カゴメ株式会社) 19.03.2015 (2015-03-19) 特許請求の範囲, 実施例	1-11

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/030673

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2008-509199 A	27.03.2008	US 2007/0208083 A1 特許請求の範囲，[0032] WO 2006/018406 A1 EP 1778622 A1 DE 102004039373 A CA 2576274 A1 AT 455091 T PT 1778622 E SI 1778622 T ES 2339685 T DK 1778622 T HR 20100202 T HR P20100202 T CY 1109975 T PL 1778622 T	
WO 2021/039800 A1	04.03.2021	US 2022/0306593 A1 請求の範囲，[0065]，実施例，図１ EP 4015044 A1	
JP 2020-200265 A	17.12.2020	US 2022/0089513 A1 請求の範囲，[0062]-[0065]，図２ WO 2020/250949 A1 EP 3981754 A1 CN 113966321 A	
JP 2015-229753 A	21.12.2015	（ファミリーなし）	
JP 2015-51930 A	19.03.2015	（ファミリーなし）	