

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年11月15日 (15.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/129659 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 30/88 (2006.01) C08B 15/06 (2006.01)

B01J 20/24 (2006.01) C08B 33/00 (2006.01)

愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/059372

(74) 代理人: 川口 嘉之, 外(KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋 3 丁目 4 番 1 0 号 アクロポリス 2 1 ビル 6 階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2007 年 5 月 2 日 (02.05.2007)

(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2006-130194 2006 年 5 月 9 日 (09.05.2006) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 Aichi (JP). ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5300001 大阪府大阪市北区梅田三丁目 4 番 5 号 毎日インテシオ Osaka (JP).

(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, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡本 佳男 (OKAMOTO, Yoshio) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 山本 智代 (YAMAMOTO, Chiyo) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 井改 知幸 (IKAI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 上垣外 正己 (KAMIGAITO, Masami) [JP/JP]; 〒4648601

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FILLER FOR OPTICAL ISOMER SEPARATION

(54) 発明の名称: 光学異性体分離用充填剤

(57) Abstract: Disclosed is a polymer compound derivative obtained by modifying a part of a hydroxyl group or amino group in a polymer compound having a hydroxyl group or an amino group with a compound represented by the following general formula (I). A-X-Si(Y)_nR_{3-n} (I) In the formula (I), A represents a reactive group reactive with a hydroxyl group or an amino group; X represents an optionally branched alkylene group having 1-18 carbon atoms or an optionally substituted arylene group; Y represents a reactive group which forms a siloxane bond by reacting with a silanol group; R represents an optionally branched alkyl group having 1-18 carbon atoms or an optionally substituted aryl group; and n represents an integer of 1-3.(57) 要約: 水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が下記一般式 (I) で表された化合物で修飾されてなる、高分子化合物誘導体。A-X-Si(Y)_nR_{3-n} (I) 式中、A は水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、X は炭素数 1 ~ 18 の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Y はシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、R は炭素数 1 ~ 18 の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリール基を示し、n は 1 ~ 3 の整数を示す。

WO 2007/129659 A1

明 細 書

光学異性体分離用充填剤

技術分野

[0001] 本発明は、光学異性体分離用充填剤に用いられる高分子化合物誘導体、該高分子化合物誘導体の製造方法に関し、さらに該高分子化合物誘導体を用いた光学異性体分離用充填剤に関する。

背景技術

[0002] 従来より、クロマトグラフィーによる光学分割は、分析化学、有機化学、医学、薬学など多方面で非常に注目されており、多くのキラル固定相が世界中で報告されている。特に光学活性高分子であるセルロースやアミロースを化学的に修飾したエステル誘導体やカルバメート誘導体等は、キラル固定相として高い光学分割能を有し、これを用いたクロマトグラフィー用充填剤が広く知られている。これらの高分子化合物誘導体を用いたクロマトグラフィー用充填剤は、カラムへの充填率を高め、ハンドリングを容易にし、機械的強度を高める等の目的から、シリカゲル等の担体に担持させた状態で使用されている。

[0003] 例えば特許文献1には、芳香族環を含むセルロース誘導体をシリカ等の担体に担持させたクロマトグラフィー用の充填剤が記載されている。また、特許文献2には、アミロース等の多糖のカルバメート誘導体をシリカ等の担体に担持させたクロマトグラフィー用充填剤が記載されている。

[0004] しかし、上記従来の多糖誘導体等の高分子化合物を用いたクロマトグラフィー用充填剤は、高分子化合物が担体に対して物理的な吸着によって担持されているだけであるため、溶出溶媒の種類によっては高分子化合物がその溶出溶媒に溶解し、使用不能となることもある。

特に、光学異性体の大量分取のためには、分離前の原料を高濃度に溶出溶媒に溶解させる必要があり、そうしたことが可能な溶出溶媒は、一般に多糖誘導体等の高分子化合物の溶解度も大きいため、問題となっていた。

[0005] また、多糖誘導体等の高分子化合物の機械的強度も小さいため、特にHPLC用と

して用いた場合には、その圧力に耐えられないことも問題となっていた。

これらの不具合を防止するため、多糖誘導体等の高分子化合物を担体の表面に化学結合させ、溶出溶媒による高分子化合物の溶出を防ぐとともに、その機械的強度を高めることも試みられている。

[0006] 例えば特許文献3には、光学活性である高分子化合物をシリカゲルに化学結合させたクロマトグラフィー用充填剤が開示されている。

[0007] しかし、上記特許文献3に記載のクロマトグラフィー用の充填剤では、シリカ等の担体の表面に化学結合したわずかな高分子化合物のみが光学分割に寄与しているに過ぎず、より高い分離能を達成するため、改良の余地があった。

[0008] 上記課題を克服するため、特許文献4及び5には、シリカ等の担体を用いず、多糖誘導体を紛体やビーズの形状で光学異性体分離用充填剤として用いる旨が記載されている。しかしながら、特許文献4に記載の発明では、ビーズ化後、14時間をかけて架橋反応を行っており、光学異性体分離用充填剤の製造工程において工程時間の短縮化の余地があった。また、特許文献5に記載の発明については、多糖誘導体をビーズ化するのみで架橋反応を行っていないため、機械的強度の点で改良の余地があった。

[0009] 非特許文献1には、光学異性体の分離に用いられるセルロース誘導体が開示され、シリカマトリックス上に該セルロース誘導体を化学的に結合させるためのスペーサーとしてシランカップリング剤を用いる方法が記載されている。しかしながら非特許文献1には光学異性体分離用充填剤として用いられるビーズについては記載されていない。

特許文献1:特開昭60-142930号公報

特許文献2:特開昭60-226831号公報

特許文献3:特開昭60-196663号公報

特許文献4:国際公開第2004/086029A1号パンフレット

特許文献5:特許第3181349号公報

非特許文献1:J. Chromatogr. A, 1010 (2003)185-194

発明の開示

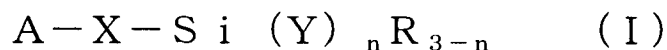
発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明は、シリル基を有する化合物が効率的かつ制御的に導入された高分子化合物誘導体を提供し、耐溶剤性、光学異性体の分割能力および分取能力に優れ、機械的強度が制御可能な光学異性体分離用充填剤を提供する。さらに本発明は、製造工程が短縮化された光学異性体分離用充填剤の製造方法を提供する。

課題の解決手段

- [0011] 本発明は上記実情に鑑みてなされたものであり、本発明者は鋭意研究の結果、光学異性体分離用充填剤の原料である高分子化合物にシリル基を有する化合物を効率的かつ制御的に導入して高分子化合物誘導体とし、該高分子化合物誘導体を用いることで、光学異性体の分割能力及び分取能力に優れ、さらに耐溶剤性に優れる光学異性体分離用充填剤を提供でき、且つ、該光学異性体分離用充填剤の製造工程を短縮化することができ、さらに該光学異性体分離用充填剤の機械的強度が調整可能となることを見出した。
- [0012] 本発明において、光学異性体の分離には、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が修飾されている高分子化合物誘導体が用いられる。本発明は、上記水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が下記一般式(I)で表わされた化合物によって修飾されてなる高分子化合物誘導体を提供する。

- [0013] [化1]



- [0014] 式中、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、Xは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Yはシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、Rは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリール基を示し、nは1～3の整数を示す。
- [0015] また本発明は、溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基を、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾する第1修飾

工程と、

上記第1修飾工程において、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾されていない前記高分子化合物の水酸基又はアミノ基を上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾する第2修飾工程とを含む、高分子化合物誘導体の製造方法を提供する。

[0016] また本発明は、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が下記一般式(I)で表わされた化合物によって修飾されてなる高分子化合物誘導体からなるビーズを提供する。

[0017] また本発明は、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が上記一般式(I)で表わされた化合物によって修飾された高分子化合物誘導体を有機溶媒に溶解して高分子化合物誘導体溶液を作製する工程と、該高分子化合物誘導体溶液を界面活性剤水溶液又はプロトン供与性溶媒に攪拌しながら滴下する工程とを含む、ビーズの製造方法を提供する。

[0018] さらに本発明は、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が上記一般式(I)で表わされた化合物によって修飾された高分子化合物誘導体を含む光学異性体分離用充填剤を提供する。

[0019] [発明の効果]

本発明による上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾された高分子化合物誘導体は機能材料として極めて有用であり、特に光学異性体の分離に有効である。

本発明の上記高分子化合物誘導体の製造方法では、水酸基またはアミノ基を有する高分子化合物の水酸基またはアミノ基を、上記一般式(I)で表わされた化合物で効率的かつ制御的に修飾することができ、生産性に優れる。

さらに、本発明の高分子化合物誘導体から調製した架橋ビーズを充填した光学異性体分離カラムは光学分割能に優れる。

また、本発明のビーズを充填した光学異性体分離カラムは光学異性体の分取能力に優れる。

また、本発明によるビーズではシロキサン結合を介して架橋反応を起こさせているため、耐溶剤性にも優れる。

本発明では上記高分子化合物誘導体をビーズ化と架橋反応を同時に起こさせているため、光学異性体分離用充填剤の製造工程を短縮化することができる。

また、上記一般式(I)で表わされた化合物の導入量を変化させると、上記ビーズの機械的強度を変えることが可能である。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]実施例1及び2のそれぞれで得られた高分子化合物誘導体(セルロース誘導体)の構造を示す図である。

[図2]実施例及び比較例で得られたビーズの走査型電子顕微鏡による二次電子像(写真)である。

[図3]実施例及び比較例で光学分割される化合物の構造式を示す図である。構造式下部に記載の数値は表1に記載のラセミ体の種類を示す数値に対応する。

[図4]実施例1で得られた、80℃、DMSO-d₆におけるアルコキシシリル基を含有するセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの¹H NMRスペクトルを示す図である。

[図5]実施例2で得られた、80℃、DMSO-d₆におけるアルコキシシリル基を含有するセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの¹H NMRスペクトルを示す図である。

[図6]比較例1で得られた、80℃、DMSO-d₆におけるセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの¹H NMRスペクトルを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

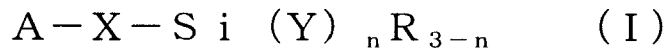
[0021] 以下、本発明について説明する。

[0022] <1>本発明の高分子化合物誘導体

本発明の高分子化合物誘導体は、光学異性体の分離に用いられるビーズの製造に限られず、ガスクロマトグラフィー、キャピラリークロマトグラフィー等の分離カラムの製造に用いられる光学異性体分離用充填剤の製造にも使用可能である。

[0023] 本発明の高分子化合物誘導体は、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が、下記一般式(I)で表わされた化合物で修飾されてなることを特徴とする。

[0024] [化2]



[0025] 式中、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、Xは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Yはシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、Rは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリアル基を示し、nは1～3の整数を示す。

[0026] 本発明の高分子化合物誘導体の製造に用いられる上記高分子化合物としては、光学活性な有機高分子化合物であることが好ましく、多糖であることがより好ましい。本発明で用いる多糖としては、天然多糖類、合成多糖類及び天然物変性多糖類のいずれも問わず、キラリティーを有するものであれば好ましく用いることができる。そのなかでも結合様式が規則正しいものは、より光学異性体の分離能力を高めることが可能となり、好適である。

[0027] 上記多糖として、 β -1, 4-グルカン(セルロース)、 α -1, 4-グルカン(アミロース、アミロペクチン)、 α -1, 6-グルカン(デキストラン)、 β -1, 6-グルカン(プスツラン)、 β -1, 3-グルカン(カードラン、シゾフィラン)、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 2-グルカン(Crown Gall多糖)、 β -1, 4-ガラクトタン、 β -1, 4-マンナン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 2-フラクトタン(イヌリン)、 β -2, 6-フラクトタン(レバン)、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 3-キシラン、 β -1, 4-キトサン、 β -1, 4-N-アセチルキトサン(キチン)、プルラン、アガロース、アルギン酸、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン等が例示でき、アミロースを含有する澱粉等も含まれる。

この中で、好ましいものは、高純度の多糖を容易に得ることのできるセルロース、アミロース、 β -1, 4-キトサン、キチン、 β -1, 4-マンナン、 β -1, 4-キシラン、イヌリン、カードランなどであり、さらに好ましくは、セルロース、アミロースである。

多糖の数平均重合度(1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)は、好ましくは5以上、より好ましくは10以上であり、特に上限はないが、1000以

下であることが取り扱いの容易さの点で好ましく、より好ましくは5～1000、更に好ましくは10～1000、特に好ましくは10～500である。

[0028] 本発明において、高分子化合物誘導体とは、水酸基またはアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基が修飾されている高分子化合物を意味する。高分子化合物誘導体の製造に原料として用いられる高分子化合物が多糖である場合には、上記高分子化合物誘導体は多糖誘導体である。

[0029] 上記一般式(I)において、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基であり、クロロカルボニル基、カルボキシ基、イソシアナート基、グリシジル基又はチオシアナート基等が好ましい。Xは炭素数1～18の分岐を有しても、ヘテロ原子が導入されていても良いアルキレン基又は置換基を有しても良いアリーレン基であり、炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基が好ましく、特に、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等が好ましい。また、Yは、シラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基であり、炭素数1～12のアルコキシ基、又はハロゲン等であることが好ましく、特にメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等であることが好ましい。nは1～3の整数である。

上記一般式(I)で表された化合物としては、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン、3-イソシアナートプロピルトリメトキシシラン、3-イソシアナートプロピルジエトキシメチルシラン、2-イソシアナートエチルトリエトキシシラン、4-イソシアナートフェニルトリエトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリエトキシシラン又は3-チオシアナートプロピルトリエトキシシラン等が例示でき、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン、3-イソシアナートプロピルトリメトキシシランが好ましい。

[0030] 上記高分子化合物誘導体において、上記一般式(I)で表された化合物は上記水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部に導入される。

上記一般式(I)で表された化合物の上記水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基への導入位置は、特に限定されない。

また、上記「一部」とは、上記一般式(I)で表された化合物の、水酸基又はアミノ基

を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基への導入率として表すことが可能である。該導入率は、1. 0～35%が好ましく、1. 5～20%がより好ましく、2. 0～10%が特に好ましい。この理由については、上記一般式(I)で表された化合物の導入率が1. 0%よりも小さいと高分子化合物誘導体及びビーズの収率が低下するために好ましくなく、35%を超えると光学分割能が低下するために好ましくないためである。

[0031] また、上記導入率(%)は以下のように定義される。すなわち、本発明の高分子化合物誘導体の製造に用いられる高分子化合物が水酸基のみを有する場合には、該高分子化合物の総水酸基数に対する上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾された水酸基数の比率に100を乗じた数値であり、上記高分子化合物がアミノ基のみを有する場合には総アミノ基数に対する上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾されたアミノ基数の比率に100を乗じた数値であり、上記高分子化合物が水酸基とアミノ基を有する場合には総水酸基数と総アミノ基数の合計に対する水酸基又はアミノ基を修飾する化合物で修飾された水酸基数とアミノ基数の合計の比率に100を乗じた数値を導入率とする。また、本発明では、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物の導入率についても、上記と同様の定義が適用される。

[0032] 上記高分子化合物誘導体は、上記一般式(I)で表された化合物で修飾された水酸基又はアミノ基以外の水酸基又はアミノ基の少なくとも一部が、更に、光学異性体に作用する官能基を有する化合物で修飾されていることが好ましい。

上記官能基は、分離対象の光学異性体を含有する試料中の光学異性体に作用する官能基である。光学異性体に対する官能基の作用は、分離対象の光学異性体の種類に応じて官能基の種類が異なるので一概には言えないが、上記高分子化合物誘導体による上記光学異性体の光学分割を行うのに十分な程度の作用であれば特に限定されない。上記官能基としては、置換基を有していても良い芳香族基を含む基や、環状構造を有する脂肪族基等が挙げられる。上記芳香族基は、複素環や縮合環を含むことも可能である。上記芳香族基が有していても良い置換基としては、例えば炭素数8程度までのアルキル基、ハロゲン、アミノ基、アルコキシル基等が挙げられる。上記官能基は、分離対象の上記光学異性体の種類に応じて選択される。

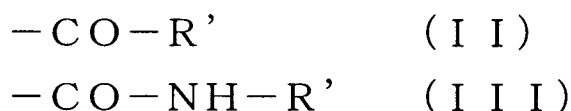
また、光学異性体に作用する官能基を有する化合物は、上記一般式(I)で表され

た化合物で修飾された水酸基又はアミノ基以外の水酸基又はアミノ基の少なくとも一部に、水酸基の場合は、ウレタン結合、エステル結合又はエーテル結合を介して、アミノ基の場合は尿素結合又はアミド結合を介して導入されていることが好ましい。特に、水酸基はウレタン結合、アミノ基は尿素結合を介して導入されていることが好ましい。従って、上記光学異性体に作用する官能基を有する化合物は、上記高分子化合物の水酸基又はアミノ基と反応し得る官能基をも有する化合物である。上記水酸基又はアミノ基と反応し得る官能基を有する化合物としては、イソシアン酸誘導体、カルボン酸、酸ハライド、アルコール或いはその他反応性を有する化合物であれば、如何なるものでもよい。

尚、上記官能基を有する化合物の導入率や高分子化合物における導入位置は特に限定されず、官能基の種類や高分子化合物の種類等に応じて適宜選択される。

[0033] 上記光学異性体に作用する官能基を有する化合物が、下記一般式(II)又は(III)で表わされた原子団を含む化合物であることが特に好ましい。

[0034] [化3]



[0035] 式中、R'はヘテロ原子を含んでもよい脂肪族又は芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、又は炭素数1～12のヘテロ原子を含んでもよい炭化水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ及びジ(炭素数1～8のアルキル)アミノ基からなる群から選ばれた1つ以上の基によって置換されていてもよい。

[0036] 上記R'で示される1価の芳香族炭化水素基を例示するならば、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、インダニル、フリル、チオニル、ピリル、ベンゾフリル、ベンズチオニル、インジル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル及びイソキノリニル等の基が挙げられる。またR'で示される1価の芳香族炭化水素基の置換基としては、例えば炭素数1～12のアルキル、炭素数1～12のアルコキシ、炭素数1～12のアルキルチオ、シアノ、ハロゲン、炭素数1～8のアシル、炭素数1～8のアシルオキシ、ヒドロキシ、炭素数1～12のアルコキシカルボニル、ニトロ、アミノおよびジ(炭

素数1～8のアルキル)アミノなどの基が挙げられる。また、上記R'で示される脂肪族炭化水素基としては、3員環よりも大きな、より好ましくは5員環よりも大きな脂肪族環状化合物又は橋架け構造を有した脂肪族環状化合物が望ましい。その中でも好ましいのは、シクロヘキシ、シクロペンチル、ノルボルニルまたはシクロアダマンチルペンチル等の基が挙げられる。

[0037] 本発明では、上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾されている水酸基以外の水酸基又はアミノ基が、フェニルイソシアナート、トルイルイソシアナート、ナフチルエチルイソシアナート、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート、3, 5-ジクロロフェニルイソシアナート、4-クロロフェニルイソシアナート、3, 5-ジニトロフェニルイソシアナート、1-フェニルエチルイソシアナートを含む群から選択される1種以上で修飾されていることが好ましく、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナートで修飾されていることが特に好ましい。

[0038] 本発明の高分子化合物誘導体において、上記一般式(I)で表された化合物の導入率と上記官能基を有する化合物の導入率との合計は、90～100%が好ましく、97～100%がより好ましく、100%が特に好ましい。

[0039] <2> 本発明の高分子化合物誘導体の製造方法

本発明の高分子化合物誘導体は、次のようにして製造することができる。すなわち、本発明の高分子化合物誘導体の第一の製造方法は、少なくとも、溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物を、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基を修飾する第1修飾工程と、

上記第1修飾工程において、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾されていない上記高分子化合物の水酸基又はアミノ基を上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾する第2修飾工程とを含む。

上記第1修飾工程及び第2修飾工程は、第1修飾工程、第2修飾工程の順番に実施することが、上記一般式(I)で表された化合物を、上記高分子化合物に効率的かつ制御的に導入するために好ましい。

[0040] 尚、上記製造方法は溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物を得る

ために、該高分子化合物の溶解工程を更に含んでも良い。上記溶解工程では、高分子化合物を溶解させるために公知の方法を用いることができ、溶媒等に難溶な高分子化合物を溶解させる場合には、高分子化合物を膨潤する膨潤工程を含むことが好ましい。また、溶解された高分子化合物が市販されている場合には、溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物を購入して用いても良い。

[0041] 上記膨潤工程で高分子化合物を膨潤させる溶媒としてはアミド系溶媒が好ましく用いられ、N, N-ジメチルアセトアミド／塩化リチウム、N-メチル-2-ピロリドン／塩化リチウム又は1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン／塩化リチウム等の混合溶液が例示でき、N, N-ジメチルアセトアミド／塩化リチウム混合溶液が特に好ましく用いられる。

[0042] 上記溶解工程は、窒素雰囲気下で実施することが好ましい。また、上記高分子が多糖である場合、その溶解化条件としては、20～100℃、1～24時間が例示できるが、当業者であれば用いる高分子化合物によって該条件は適宜調整することができる。

[0043] 上記第1修飾工程は、溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基を、少なくとも光学異性体に作用する官能基と水酸基又はアミノ基と反応し得る官能基とを有する化合物で修飾する工程である。この修飾は、公知の方法を用いることが可能である。特に、高分子化合物の水酸基又はアミノ基の60～100モル%相当量の光学異性体に作用する官能基を有する化合物を用いて、ジメチルアセトアミド／塩化リチウム／ピリジン混合溶液中で、80～100℃、1～24時間、窒素雰囲気下で、高分子化合物の水酸基又はアミノ基の修飾を行うことが官能基の導入率を制御する点から好ましい。特に、反応温度と反応時間、光学異性体に作用する官能基を有する化合物の添加量は上記官能基の導入率を調整する上で重要である。

なお、本発明における高分子化合物誘導体における、少なくとも光学異性体に作用する官能基と水酸基又はアミノ基と反応し得る官能基とを有する化合物の導入位置は、特に限定されるものではない。

[0044] 上記第二修飾工程は、上記第1修飾工程において、少なくとも光学異性体に作用

する官能基と水酸基又はアミノ基と反応し得る官能基とを有する化合物で水酸基又はアミノ基が修飾されていない高分子化合物の水酸基又はアミノ基を上記一般式(I)で表わされる化合物で修飾する工程である。この修飾は、公知の方法を用いることが可能である。特に、高分子化合物の修飾前の水酸基又はアミノ基の1～10モル%相当量の上記一般式(I)で表わされた化合物を用いて、ジメチルアセトアミド／塩化リチウム／ピリジン混合溶媒中で、80～100℃、1～24時間、窒素雰囲気下で修飾を行うことが、上記一般式(I)で表わされる化合物の導入率を制御する点から好ましい。このうち、上記一般式(I)で表わされた化合物の添加量は、上記一般式(I)で表わされた化合物の導入率を制御する点から特に重要である。

なお、本発明における高分子化合物誘導体における、上記一般式(I)で表わされる化合物の導入位置は、特に限定されるものではない。上記、第2修飾工程終了時に未反応の水酸基又はアミノ基が存在する場合は、第一修飾工程で使用した官能基を有する化合物と反応させる。

[0045] また、本発明に用いられる高分子化合物誘導体の製造方法は、少なくとも、溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部に保護基を導入する保護基導入工程と、該保護基が導入された高分子化合物に残存する水酸基又はアミノ基を、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾する第1修飾工程と、導入された保護基を脱離させて水酸基を再生させる脱離工程と、再生された該水酸基を上記一般式(I)で表された化合物で修飾する第2修飾工程とを含む方法であってもよい。上記保護基導入工程及び脱離工程を含む製造方法では、高分子化合物の水酸基又はアミノ基の特定の位置を上記一般式(I)で表された化合物で修飾することが可能である。

[0046] 上記保護基導入工程及び脱離工程を含む製造方法では、保護基導入工程において導入される保護基は、修飾工程において水酸基又はアミノ基を修飾する化合物よりも容易に水酸基又はアミノ基から脱離させることが可能な基であれば特に限定されない。保護基を導入するための化合物は、保護や修飾の対象となる水酸基又はアミノ基の反応性や前記化合物の水酸基又はアミノ基に対する反応性に基づいて決定することができ、例えばトリフェニルメチル基(トリチル基)、ジフェニルメチル基、トシル

基、メシル基、トリメチルシリル基、ジメチル(tert-ブチル)シリル基等を有する化合物であり、好適には、トリチル基、トリメチルシリル基を有する化合物が用いられる。

水酸基又はアミノ基への保護基の導入、修飾する化合物による水酸基又はアミノ基の修飾は、水酸基又はアミノ基と反応させる化合物の種類に応じた公知の適当な反応によって行うことができる。また脱離工程における前記保護基の水酸基又はアミノ基からの脱離は、特に限定されず、例えば酸やアルカリによる加水分解等の公知の方法によって行うことができる。

[0047] 上記第一の製造方法によれば、保護基をわざわざ導入する必要がなく、工程数を減らすことができる。このため、製造コストの低廉化を図ることができる。また、上記第二の製造工程によれば、高分子化合物の所定の水酸基の位置に、上記一般式(I)で表わされた化合物を確実に導入することが可能となる。

[0048] なお、本発明の上記第一の製造方法を用いると、第1修飾工程において上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物により修飾されていない高分子化合物誘導体の水酸基又はアミノ基の所定量を、第2修飾工程において上記一般式(I)で表わされた化合物により修飾できる。従って、上記式(I)で表された化合物の水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物への導入率は、第2修飾工程において上記一般式(I)で表された化合物の量を調整することで制御が可能である。

[0049] 本発明の高分子化合物誘導体において、上記一般式(I)で表わされた化合物の導入率を求める際には、 ^1H NMRを用いる以下の2つの方法が好ましく用いられる。反応が完結している場合には、各方法により求めた上記一般式(I)で表わされた化合物の導入率は一致した値を示す。本発明では下記(2)の方法を用いた。

(1) 上記一般式(I)で表わされた化合物を導入する前の高分子化合物誘導体の元素分析値から、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物の高分子化合物誘導体における導入率を求める。その後、上記一般式(I)で表わされた化合物を導入した高分子化合物誘導体の上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物の官能基のプロトンと、上記一般式(I)で表わされた化合物のケイ素に直接結合している官能基のプロトンの比から、高分子化合物誘導体におけるシリル基の導入率を算出し、これを高分子化合物誘導体における上記一般式(I)で表わされた化合物の導

入率とする。

(2)修飾工程の終了後、本発明の高分子化合物誘導体の水酸基又はアミノ基が修飾基により完全に修飾されていると仮定して、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物の官能基のプロトンと、上記一般式(I)で表わされた化合物のケイ素に直接結合している官能基のプロトンの比を求め、高分子化合物誘導体における上記一般式(I)で表わされた化合物の導入率を計算する。

[0050] ここで、非特許文献1には、3-(トリエトキシシリル)プロピルイソシアナートを原料として用いた多糖誘導体を使用した光学異性体分離用充填剤が記載されている。該多糖誘導体の製造方法については、ピリジンにセルロース、修飾基を含む化合物、3-(トリエトキシシリル)プロピルイソシアナートを溶解させ、90℃で10時間反応させるものであり、該多糖誘導体においては、3-(トリエトキシシリル)プロピルイソシアナートはシリカとの結合のスペーサーとして使用されている。そして、¹H NMRを用いた実験結果によれば、該多糖誘導体におけるプロピルトリエトキシシランに由来するシグナルは極めて小さい旨が記載されている。

[0051] 一般に、フェニル基を有するイソシアナートと、フェニル基を有さないイソシアナートとでは、フェニル基を有するイソシアナートの反応性の方が格段に高いことが知られている。上記非特許文献1に記載の製造方法では、3-(トリエトキシシリル)プロピルイソシアナートとフェニルイソシアナートとを共に反応させているため、多糖の水酸基とフェニル基を有するイソシアナートとが優先的に反応したと考えられる。このことから、上記¹H NMRを用いた実験結果において、多糖誘導体におけるプロピルトリエトキシシランに由来するシグナルが極めて小さくなったと考えられ、よって、該多糖誘導体にはプロピルトリエトキシシランがほとんど導入されていないと考えられる。

さらに非特許文献1に記載の方法では、原料として用いたセルロースが均一に溶媒に溶解されておらず、このことも該セルロース誘導体にプロピルトリエトキシシランがほとんど導入されなかったことの要因であると考えられる。

[0052] <3>本発明のビーズ

本発明は、上記高分子化合物誘導体からなるビーズを提供する。本発明におけるビーズとは、ほぼ球状又は球状の形状の粒子であり、例えば20個程度の粒子の最

長直径と最短直径とを測定したときに、最長直径と最短直径との比の平均値が1.0～5.0、好ましくは1.0～2.0、より好ましくは1.0～1.3となる形状を有する。本発明において、ビーズの粒子形状や粒径は、例えば走査型電子顕微鏡(SEM)で撮影された画像から求めることが可能である。

上記本発明によるビーズは、有機溶媒に溶解している上記一般式(I)で表わされた化合物で修飾された多糖誘導体等の高分子化合物誘導体を、十分に攪拌している界面活性剤水溶液やメタノール等のプロトン供与性溶媒を含む溶媒に徐々に加えて架橋反応を起こさせて、不溶部を単離して得られる。ここで用いられる有機溶媒は、多糖誘導体等の高分子化合物誘導体が溶解するものであればいかなるものであってもよいが、特に疎水性のものが好ましい。また、親水性のものであっても、疎水性の溶媒と混合して使用することが可能である。本発明によるビーズは、上記のような方法以外に、上記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾されている高分子化合物誘導体とテトラエトキシシラン、トリエトキシメチルシラン等のアルコキシシランを有機溶媒に溶解させ、該溶液を十分に攪拌している界面活性剤水溶液やメタノール等のプロトン供与性溶媒を含む溶媒に徐々に加えて、不溶部を単離して得ることも可能である。

[0053] 本発明におけるビーズの粒径は、通常1～500 μm 、好ましくは5～300 μm 、特に好ましくは5～100 μm である。このような粒径の範囲であれば、カラム等に充填したときの充填率を高めることができ、ひいては、光学異性体の分離能力を高いものとすることができる。また、本願におけるビーズは多孔性のものであり、平均細孔径は10～10000 Å、好ましくは50～5000 Åである。このような平均細孔径の範囲であれば、光学異性体を含む溶液が細孔内に十分に浸透し、光学異性体の分離能力を高めることができ、好ましい。

[0054] 上記記載の方法により得られるビーズの粒径は、上記記載の方法において、界面活性剤水溶液又はプロトン供与性溶媒を含む溶媒の攪拌速度を800～3000rpm、好ましくは1000～1500rpmの範囲に設定し、有機溶媒と界面活性剤水溶液又はプロトン供与性溶媒を含む溶媒の量の比率、多糖誘導体等の高分子化合物誘導体の濃度、有機溶媒の界面活性剤水溶液又はプロトン供与性溶媒を含む溶媒への添

加速度、攪拌容器及び攪拌羽根の形状を変えることにより調製することができる。

[0055] 本発明のビーズは、HPLC用に限られるものではなく、超臨界流体クロマトグラフィー等の耐高圧性を要する光学異性体分離用充填剤としても用いることができる。本発明の多糖類誘導体等の高分子化合物誘導体を用いたビーズは、その形成時にシロキサン結合を介した架橋反応が起こっているため、耐溶剤性が向上している。該ビーズを公知の方法により光学異性体分離用充填剤として充填した光学異性体分離カラムでは、担体を全く使用しておらず、光学異性体の分離に直接的に寄与するビーズから成り立っているため、一度に光学分割できる量も多くなる。そのため、該光学異性体分離カラムは光学異性体の分取能力に優れている。また、本発明によるビーズではシロキサン結合を介した架橋反応が起こり、光学分割能の低下を招く反応性基の生成が抑制されているために、本発明のビーズを光学異性体分離用充填剤として用いた光学異性体分離カラムは光学分割能に優れている。さらに、ビーズ調製後に、クロロトリメチルシランやクロロトリエチルシランなどのシランカップリング剤を用いて、高分子化合物誘導体に導入された上記一般式(I)で表わされた化合物中の未反応のアルコキシ基をトリアルキルシロキシ基に変換することで、光学分割能の低下をさらに抑えることも可能である。

また、上記の通りビーズの架橋反応は、ビーズの形成と同時に起こっているため、ビーズ形成後に架橋反応を起こさせる必要がなく、製造工程が大幅に短縮されている。必要に応じて、ビーズ調製後にビーズを酸などで適切に処理することで、高分子化合物誘導体に導入された上記一般式(I)で表わされた化合物中の未反応のY同士の架橋反応を促進させ、耐溶剤性と機械的強度をさらに高めることも可能である。

さらに、本発明の高分子化合物誘導体における上記一般式(I)で表わされた化合物の導入率を調整することや、テトラエトキシシラン、トリエトキシメチルシランなどのアルコキシシランをビーズ形成時に添加することにより、上記ビーズの機械的強度を調整することが可能となるため、その用途はHPLC用の光学異性体分離用充填剤に限られるものではなく、超臨界流体クロマトグラフィー等の耐高圧性を要する用途にも適用可能となる。

[0056] <4> 本発明の高分子化合物誘導体を含む光学異性体分離用充填剤

本発明の多糖類誘導体等の高分子化合物誘導体は、光学異性体分離用充填剤として上述の操作を経ることにより得られるビーズの作製に用いるのみならず、他の公知の担体等を用いて公知の方法により作製される光学異性体分離用充填剤の製造にも用いることができる。

例えば、下記に記載する担体に担持させる方法によって光学異性体分離用のカラムに充填することができる。

[0057] ここでいう担持とは、担体上に多糖誘導体等の高分子化合物誘導体が固定化されていることであり、その方法は多糖誘導体と担体との間の物理的な吸着、担体との間の化学結合、多糖誘導体等の高分子化合物誘導体同士の化学結合、第三成分の化学結合、多糖誘導体等の高分子化合物誘導体への光照射、ラジカル反応などいかなる方法でも良い。さらにここでいう担体とは、多孔質有機担体又は多孔質無機担体があげられ、好ましくは多孔質無機担体である。特に好ましい担体としてシリカゲルがあげられ、その表面は残存シラノールの影響を排除するために表面処理が施されていることが好ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題ない。

[0058] 本発明の高分子化合物誘導体を用いた光学異性体分離用充填剤は、ガスクロマトグラフィー、電気泳動用、特にキャピラリーエレクトロクロマトグラフィー用(CEC用)、CZE(キャピラリーゾーン電気泳動)法、MEKC(ミセル動電クロマト)法のキャピラリーカラムの充填剤としても使用することができる。

以下、本発明を具体化した実施例を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例

[0059] <実施例1>

(1-1) 一部水酸基を残したセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの合成
乾燥させたセルロース10.0g(61.8mmol)に脱水N, N-ジメチルアセトアミド300mlと塩化リチウム25.0gを加え、膨潤させた後、攪拌し、セルロースを均一に溶解させた。得られた溶解物にピリジン150mlと3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート29.4g(200mmol)を加え90℃で26時間反応させた。反応溶液をメタノールに滴下し、不溶物として回収した後、真空乾燥を行い部分的に修飾されたセルロース3, 5

ージメチルフェニルカルバメート誘導体－Aを27.9g得た。下記の分析により3, 5ージメチルフェニルイソシアナートの導入率が89.0%であることを確認した。

[0060] (1ー2) アルコキシシリル基を有するセルロース3, 5ージメチルフェニルカルバメートの合成

乾燥させた誘導体－A 2.00g (3.59mmol) にピリジン30ml と3ーイソシアナートプロピルトリエトキシシラン1.34g (5.42mmol) を加え、80℃で72時間反応させた。

ピリジン可溶部をメタノール中に滴下し、不溶部として回収した後、真空乾燥を行いアルコキシシリル基を導入したセルロース3, 5ージメチルフェニルカルバメート誘導体－B 2.04gを得た。

[0061] (1ー3) セルロース誘導体における3ーイソシアナートプロピルトリエトキシシランの導入率の測定

^1H NMRスペクトル (400 MHz、Gemini－2000 (Varian社製)、 DMSO-d_6 中、80℃) から求めた、シリル基を導入したセルロース誘導体の3, 5ージメチルフェニル基のフェニル基のプロトンと、3ートリエトキシシリルプロピル基のケイ素に直接結合しているメチレンプロトンの比から、高分子化合物誘導体におけるシリル基の導入率を算出し、これを高分子化合物誘導体における3ーイソシアナートプロピルトリエトキシシランの導入率とした。図4に当該誘導体－Bの ^1H NMRスペクトルを示す。該 ^1H NMRスペクトルから、フェニル基のプロトン由来のシグナルが6.0～7.0ppm付近に、シリル基に結合したメチレンのプロトン由来のシグナルが0.5ppm付近に出ていることが分かる。 ^1H NMRの結果から、3, 5ージメチルフェニルイソシアナートと3ーイソシアナートプロピルトリエトキシシランの導入率がそれぞれ89.0%、11.0%であることが確認された。

[0062] (1ー4) セルロース誘導体ビーズの調製

誘導体－B 250mgをテトラヒドロフラン／1ーヘプタノール (2／1、v／v) 混合溶媒30mlに溶かした。この溶液を、80℃の水浴で加熱した0.2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液500mlヘディスパーザーでシャフト回転数1100rpmで攪拌しながら滴下した。

テトラヒドロフランを留去し、生成したビーズを吸引ろ過で回収し、水とメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥を行い、ビーズB-1 188mgを得た。この操作を繰り返したものを、20 μ mのフィルターで分別することで、粒径3~10 μ m程度のビーズを回収した。ビーズの調製には、6枚羽根型ディスパーザーシャフトと、1リットルビーカーを用いた。

乾燥させたビーズB-1 600mgをエタノール／水／トリメチルクロロシラン(6ml／1.5ml／0.4ml)に分散させ、110℃のオイルバスで沸騰させながら10分間反応を行い残されたシラノール基を処理した。得られた架橋ビーズ500mgをテトラヒドロフランで洗浄したところ、セルロース誘導体が0.36mg溶け出してきた。このことから、99%以上のセルロース誘導体がビーズ内に固定化されていることが分かった。テトラヒドロフランで洗浄後の架橋ビーズをビーズB-2とする。

得られたビーズについて走査型電子顕微鏡(SEM)(JSM-5600、JEOL社製)による観察を行った結果、テトラヒドロフランに含浸処理後でもビーズの大きさや表面の状態に変化が見られないことがわかった。ビーズB-2のテトラヒドロフランで洗浄前後のSEM画像を図2に示す。

[0063] (1-5) カラムへの充填

得られたビーズB-2を粒径分別後、長さ25cm、内径0.2cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法により充填しカラム-1を得た。

カラム-1中に含まれるビーズの質量は、0.28gであり、カラム-1の理論段数(N)はN=1200であった。なお、充填前後のビーズのSEM観察では、充填時の加圧によるビーズの変形などは見られなかった。

[0064] (1-6) 光学分割能の評価

上記の操作で得られたカラム-1(カラム温度:約20℃)を用いて、10種類のラセミ体(図3)の光学分割を行った。HPLCは製品名PU-980、日本分光社製のものを用いた。溶離液にはヘキサン／2-プロパノール=95／5を用いて、流速は0.2ml/minとし、UV検出器(波長:254nm、製品名:UV-970、日本分光社製)と旋光検出器(製品名:OR-990、日本分光社製)を用いてピークの検出、同定を行った。なお、理論段数Nはベンゼンのピークから、また溶離液がカラムを素通りする時間 t_0

は1, 3, 5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。なお、光学分割能の評価に用いたHPLC及び検出器等の条件については、下記の実施例及び比較例においても上記と同じ条件を用いた。

カラム-1の光学分割結果を表1に示す。表中の値は容量比 k_1' と分離係数 α で、かつこの中の符号は先に溶出したエナンチオマーの旋光性である。

なお、容量比 k_1' 、分離係数 α は下式で定義される。以下の実施例及び比較例においても同じ式を用いて容量比及び分離係数を算出した。

[0065] [数1]

容量比 k_1'

$$k_1' = [(対掌体の保持時間) - (t_0)] / t_0$$

[数2]

分離係数 α

$$\alpha = (\text{より強く保持される対掌体の容量比}) / (\text{より弱く保持される対掌体の容量比})$$

[0066] <実施例2>

(2-1) 6位の一部に水酸基を残したセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの合成

乾燥させたセルロース10.0g(61.8mmol)に脱水N, N-ジメチルアセトアミド300mlと塩化リチウム18.1gを加え、膨潤させた後、攪拌し、セルロースを均一に溶解させた。ピリジン150mlとトリチルクロリド5.20g(18.7mmol)を加え80℃で24時間反応させた。その後、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート37.0g(250mmol)を加え80℃で24時間反応させた。反応溶液をメタノールに滴下し、得られた不溶物を1% HCl/メタノール1000ml中で24時間攪拌して脱保護を行い、6位を水酸基に戻した。メタノールで洗浄後、真空乾燥を行い、6位の一部に水酸基を残したセルロース誘導体-C 30.0g(5.15mmol)を得た。

[0067] (2-2) アルコキシシリル基を有するセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの合成

乾燥させた誘導体-C 10.0g(17.2mmol)にピリジン100mlと3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン4.71g(19.0mmol)を加え、85℃で24時間反応させた

。ピリジン可溶部をメタノール中に滴下し、不溶部として回収した後、真空乾燥を行いアルコキシシリル基を導入したセルロース3, 5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体-D 5. 18gを得た。実施例1と同様の手順で行った¹H NMRの結果から、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナートと3-イソシアナートプロピルトリエトキシシランの導入率はそれぞれ95. 3%、4. 7%であることが確認された(図5)。

[0068] (2-3) セルロース誘導体ビーズの調製

誘導体-D 375mgをテトラヒドロフラン/1-ヘプタノール(4/1, v/v)混合溶媒30mlに溶かした。この溶液を、80℃の水浴で加熱した0. 2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液500mlヘディスパーザーでシャフト回転数1100rpmで攪拌しながら滴下した。

テトラヒドロフランを留去し、生成したビーズを吸引ろ過で回収し、水とメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥を行い、ビーズD-1 310mgを得た。この操作を繰り返したものを、20 μmのフィルターで分別することで、粒径3~10 μm程度のビーズを回収した。ビーズの調製には、6枚羽根型ディスパーザーシャフトと、1リットルビーカーを用いている。

得られたビーズについて走査型電子顕微鏡(SEM)による観察を行った結果、テトラヒドロフランに含浸処理後でもビーズの大きさや表面の状態に変化が見られないことがわかった。ビーズD-2のテトラヒドロフランで洗浄前後のSEM画像を図2に示す。

[0069] (2-4) カラムへの充填

テトラヒドロフランで洗浄する前のビーズD-2を粒径分別後、長さ25cm、内径0. 2cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法により充填しカラム-2を得た。

カラム-2の理論段数(N)はN=450であった。

[0070] (2-5) 光学分割能の評価

上記の操作で得られたカラム-2を用いて、9種類のラセミ体(図3)の光学分割を行った。溶離液にはヘキサン/2-プロパノール=90/10を用いて、流速は0. 2ml/minとし、UV検出器と旋光検出器を用いてピークの検出、同定を行った。なお、理論段数Nはベンゼンのピークから、また溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 は1, 3

, 5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。

カラム-2の光学分割結果を表1に示す。表中の値は容量比 k_1' と分離係数 α で、かつこの中の符号は先に溶出したエナンチオマーの旋光性である。

[0071] <比較例1>

アルコキシシリル基を有するセルロース 3, 5-ジメチルフェニルカルバメートの合成
非特許文献1の記載を参考にして以下のように合成を行った。

乾燥させたセルロース 2.40 g (14.8 mmol)に、脱水ピリジン90 mlを加え、さらに3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート9.0ml (58.5 mmol)と3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン0.9 ml (3.68 mmol)を加え90℃で10時間反応させた。反応系はずっと不均一であり、10時間後には粘度の高い溶液と成った。反応溶液をメタノール中に滴下し、不溶部として回収した後、真空乾燥を行い誘導体-E 6.30 gを得たが誘導体-Eの大半(約62%)はTHFに不溶なゲルであった。誘導体-EのTHF可溶部を¹H NMRにより分析したところ、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナートと3-イソシアナートプロピルトリエトキシシランの導入率がそれぞれ99.3%、0.7%となり、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシランはほとんど導入できなかった(図6)。また、THF可溶部とTHF不溶部を完全に分離することは極めて困難であり、純粋な誘導体を単離することはできなかった。

[0072] <比較例2>

(2-1)アルコキシシリル基を有さないセルロース誘導体ビーズの調製

実施例1で得られた誘導体-A 375mgをテトラヒドロフラン/1-ヘプタノール(2/1, v/v)混合溶媒45mlに溶かした。この溶液を、80℃の水浴で加熱した0.2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液500mlヘディスパーザーでシャフト回転数1100rpmで攪拌しながら滴下した。テトラヒドロフランを留去し、生成したビーズを吸引ろ過で回収し、水とメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥を行い、ビーズA-1 335mgを得た。この操作を繰り返したものを、20 μ mのフィルターで分別することで、粒径3~10 μ m程度のビーズを回収した。ビーズの調製には、6枚羽根型ディスパーザーシャフトと、1リットルビーカーを用いた。

[0073] (2-2)ビーズのジイソシアナートによる架橋

乾燥させたビーズA-1 600mg (1.08mmol) に窒素雰囲気下でトルエン6mlと4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート44mg (0.18mmol) を加え80℃で36時間反応させた。その後、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート730mg (4.96mmol) を加え80℃で33時間反応させ、さらにtert-ブチルアルコール3mlを加え9時間攪拌した。上澄みの液体IRを測定してイソシアナートの存在がなくなったことを確認した後、ろ過によりビーズを回収した。イソシアナートとtert-ブチルアルコールから生成した尿素を取り除くため、得られたビーズを、温めたメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥して592mgのビーズA-2を得た。

得られたビーズについて走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察を行った結果、テトラヒドロフランで洗浄後、ビーズの形状を保っていないことが分かった。そのため、テトラヒドロフランで洗浄前のビーズを次の比較例2-3の充填剤に用いた。ビーズA-2のテトラヒドロフランで洗浄前後のSEM画像を図2に示す。

[0074] (2-3) ビーズのカラムへの充填

テトラヒドロフランで洗浄前のビーズA-2を粒径分別した後に、長さ25cm、内径0.2cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法により充填しカラム-3を得た。カラム-3の理論段数(N)は $N=1100$ であった。

[0075] (2-4) 光学分割能の評価

上記の操作で得られたカラム-3を用いて、10種類のラセミ体(図3)の光学分割を行った。溶離液にはヘキサン/2-プロパノール=95/5を用いて、流速は0.2ml/minとし、UV検出器と旋光検出器を用いてピークの検出、同定を行った。なお、理論段数Nはベンゼンのピークから、また溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 は1, 3, 5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。

カラム-3の光学分割結果を表1に示す。

[0076] <比較例3>

(3-1) アルコキシシリル基を有さないセルロース誘導体ビーズの調製

実施例2で得られた誘導体-C 750mgをテトラヒドロフラン/1-ヘプタノール(4/1, v/v) 混合溶媒45mlに溶かした。この溶液を、80℃の水浴で加熱した0.2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液500mlヘディスパーザーでシャフト回転数1100rpmで

攪拌しながら滴下した。滴下後も80℃を保ち、テトラヒドロフランを留去し、生成したビーズを吸引ろ過で回収し、水とメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥を行い、ビーズC-1を得た。この操作を繰り返したものを、20 μ mのフィルターで分別することで、粒径3～10 μ m程度のビーズを回収した。ビーズの調製には、6枚羽根型ディスペンザースhaftと、1リットルビーカーを用いている。

[0077] (3-2) ビーズのジイソシアナートによる架橋

乾燥させたビーズC-1 2.10g (3.61mmol)に窒素雰囲気下でトルエン21mlと4, 4'-ジベンジルジイソシアナート175mg (0.66mmol)を加え80℃で36時間反応させた。その後、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート730mg (4.96mmol)を加え80℃で24時間反応させた。反応溶液の半分を反応系から抜き取り、ろ過により回収した。この時、過剰のイソシアナートとメタノールから生成した尿素を取り除くため、吸引しながら温めたメタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥して1.18gのビーズC-2を得た。

得られたビーズについて走査型電子顕微鏡(SEM)による観察を行った結果、テトラヒドロフランで洗浄後、ビーズの形状を保っていないことが分かった。そのため、テトラヒドロフランで洗浄前のビーズを次の比較例3-3の充填剤に用いた。ビーズC-2のテトラヒドロフランで洗浄前後のSEM画像を図2に示す。

[0078] (3-3) ビーズのカラムへの充填

テトラヒドロフランで洗浄前のビーズC-2を粒径分別した後に、長さ25cm、内径0.2cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法により充填しカラム-4を得た。カラム-4の理論段数(N)は $N=580$ であった。

[0079] (3-4) 光学分割能の評価

上記の操作で得られたカラム-4を用いて、9種類のラセミ体(図3)の光学分割を行った。溶離液にはヘキサン/2-プロパノール=90/10を用いて、流速は0.1ml/minとし、UV検出器と旋光検出器を用いてピークの検出、同定を行った。なお、理論段数Nはベンゼンのピークから、また溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 は1, 3, 5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。カラム-4の光学分割結果を表1に示す。

[0080] [表1]

＜表1＞ カラム1～4の光学分割能

racemates	カラム-1 ^a		カラム-2 ^b		カラム-3 ^a		カラム-4 ^b	
	kl'	α	kl'	α	kl'	α	kl'	α
1	7.61 (-)	1.30	5.97 (-)	1.23	6.02 (-)	1.23	4.30 (-)	1.21
2	5.42 (+)	1.58	5.13 (+)	1.37	6.02 (+)	1.09	3.69 (+)	1.26
3	4.01 (-)	1.17	3.49 (-)	1.76	3.34 (-)	1.99	2.63 (-)	1.74
4	11.49 (+)	1.20			9.48 (+)	1.19	5.63 (+)	1.19
5	16.40 (-)	3.90	7.96 (-)	3.22	13.08 (-)	2.80	5.38 (-)	2.89
6	21.19 (+)	1.26	13.59 (+)	1.37	16.15 (+)	1.43	9.08 (+)	1.38
7	9.26 (-)	1.13	7.44 (-)	1.26	7.83 (-)	1.29	5.57 (-)	1.23
8	5.10 (+)	1.26	2.35 (+)	1.27	4.01 (+)	1.27		
9	20.00 (-)	2.20	10.84 (-)	2.50	24.13 (-)	3.16	7.69 (-)	2.57
10	20.75	1.00	6.63 (+)	1.52	10.01 (+)	1.91	4.12 (+)	1.83

a) 溶離液：ヘキサン／2-プロパノール（95／5）

b) 溶離液：ヘキサン／2-プロパノール（90／10）

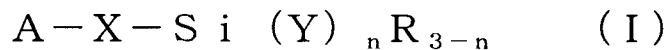
カラム：25×0.20cm (i. d.)、流速：0.2ml/min

[0081] 本願は、2006年5月9日出願の特願2006-130194号の特許出願に基づく優先権を主張してなされたものであり、上記特許出願は参照により本明細書に援用される。

請求の範囲

- [1] 水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基の一部が下記一般式(I)で表された化合物で修飾されてなる、高分子化合物誘導体。

[化1]



(式中、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、Xは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Yはシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、Rは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリアル基を示し、nは1～3の整数を示す。)

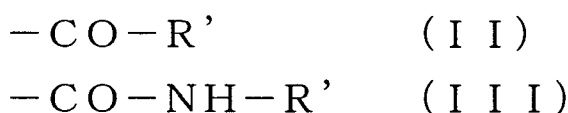
- [2] 前記高分子化合物が、光学活性な有機高分子化合物である、請求項1に記載の高分子化合物誘導体。
- [3] 前記光学活性な有機高分子化合物が多糖である、請求項2に記載の高分子化合物誘導体。
- [4] 前記多糖がセルロースまたはアミロースである、請求項3に記載の高分子化合物誘導体。
- [5] 前記一般式(I)で表される化合物が、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン、3-イソシアナートプロピルトリメトキシシラン、3-イソシアナートプロピルジエトキシメチルシラン、2-イソシアナートエチルトリエトキシシラン、4-イソシアナートフェニルトリエトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリエトキシシラン又は3-チオシアナートプロピルトリエトキシシランである、請求項1～4のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体。
- [6] 前記一般式(I)で表される化合物の、水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基への導入率が1.0～35%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体。
- [7] 前記一般式(I)で表わされた化合物で修飾された水酸基又はアミノ基以外の水酸基又はアミノ基の少なくとも一部が、更に、光学異性体に作用する官能基を有する化合

物で修飾されてなる、請求項1～6のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体。

- [8] 前記一般式(I)で表わされた化合物で修飾された水酸基又はアミノ基以外の水酸基又はアミノ基の少なくとも一部に、前記光学異性体に作用する官能基を有する化合物が、ウレタン結合、尿素結合、エステル結合又はエーテル結合を介して導入されてなる、請求項7に記載の高分子化合物誘導体。

- [9] 前記光学異性体に作用する官能基を有する化合物が、下記一般式(II)又は(III)で表わされた原子団を含む化合物である、請求項7に記載の高分子化合物誘導体。

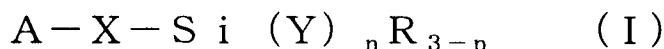
[化2]



(式中、R'はヘテロ原子を含んでもよい脂肪族又は芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、又は炭素数1～12のヘテロ原子を含んでもよい炭化水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ及びジ(炭素数1～8のアルキル)アミノ基からなる群から選ばれた1つ以上の基によって置換されていてもよい。)

- [10] 前記光学異性体に作用する官能基を有する化合物が、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナートである、請求項9に記載の高分子化合物誘導体。
- [11] 溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基を、下記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾する第1修飾工程と、前記第1修飾工程において、下記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾されていない前記高分子化合物の水酸基又はアミノ基を下記一般式(I)で表わされた化合物で修飾する第2修飾工程とを含む製造方法により製造された高分子化合物誘導体。

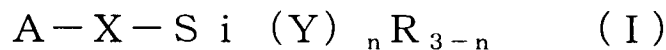
[化3]



(式中、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、Xは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Yは

シラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、Rは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリール基を示し、nは1～3の整数を示す。）

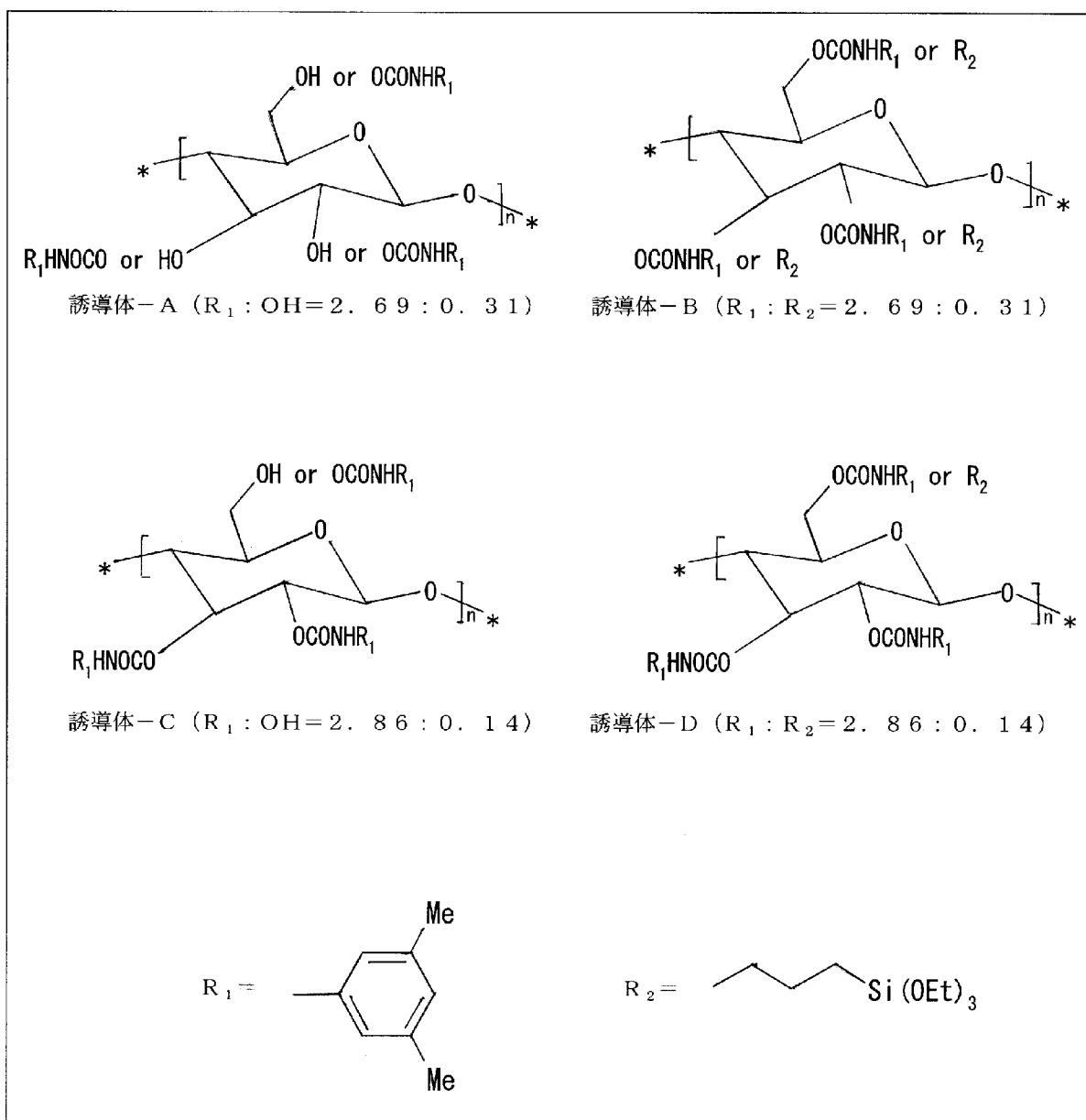
- [12] 溶解された水酸基又はアミノ基を有する高分子化合物の水酸基又はアミノ基を、下記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾する第1修飾工程と、前記第1修飾工程において、下記一般式(I)で表わされた化合物以外の化合物で修飾されていない前記高分子化合物の水酸基又はアミノ基を下記一般式(I)で表わされた化合物で修飾する第2修飾工程とを含む、高分子化合物誘導体の製造方法。
- [化4]



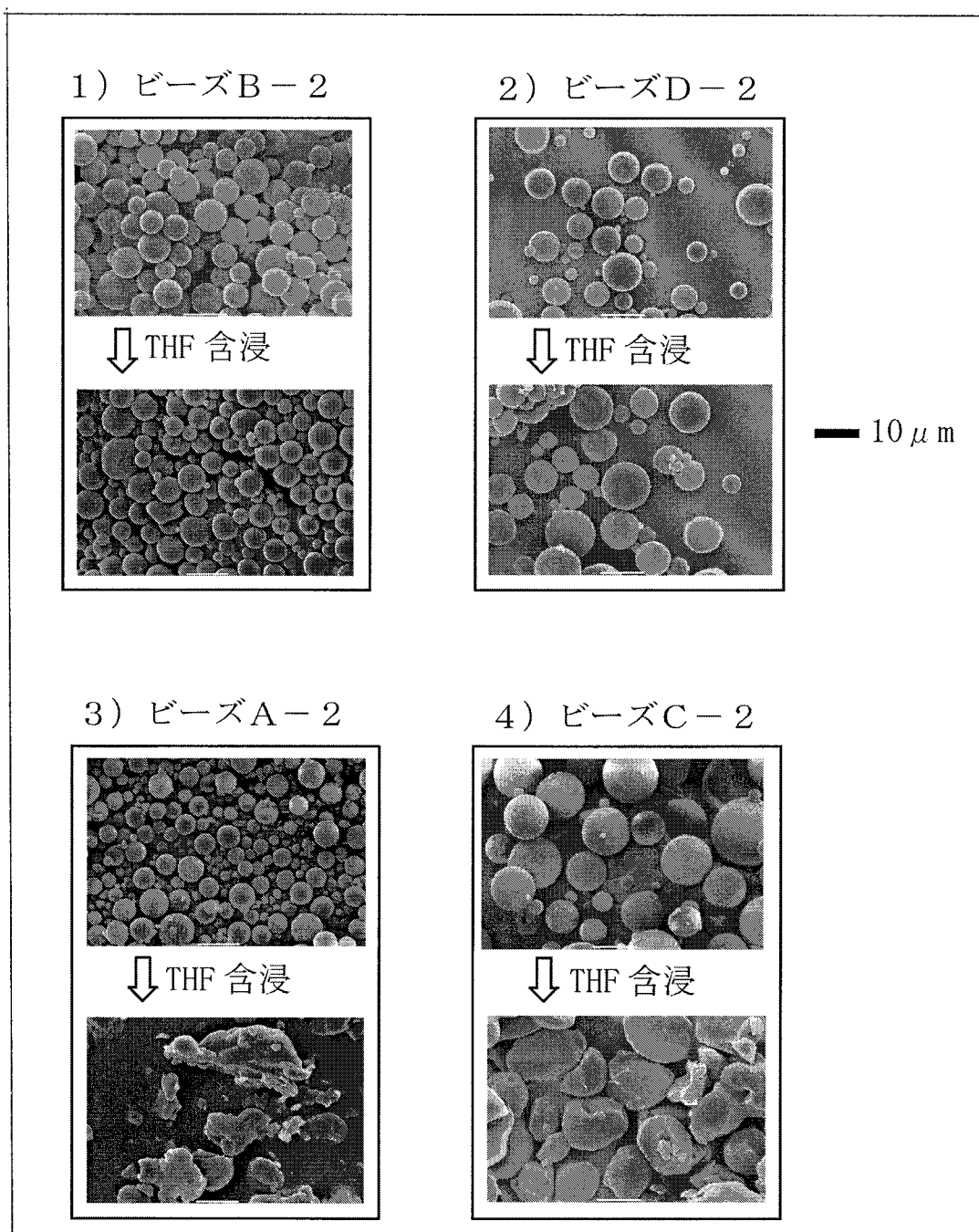
(式中、Aは水酸基又はアミノ基と反応する反応性基を示し、Xは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキレン基または置換基を有しても良いアリーレン基を示し、Yはシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する反応性基を示し、Rは炭素数1～18の分岐を有しても良いアルキル基または置換基を有しても良いアリール基を示し、nは1～3の整数を示す。)

- [13] 請求項1～11のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体からなるビーズ。
- [14] 請求項1～11のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体を有機溶媒に溶解して高分子化合物誘導体溶液を作製する工程と、該高分子化合物誘導体溶液を界面活性剤水溶液又はプロトン供与性溶媒に攪拌しながら滴下する工程とを含む、ビーズの製造方法。
- [15] 請求項1～11のいずれか一項に記載の高分子化合物誘導体を含む光学異性体分離用充填剤。

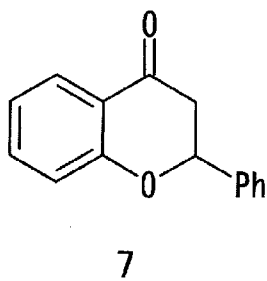
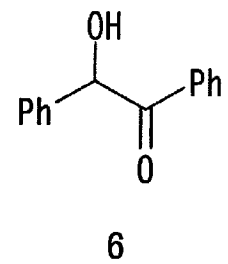
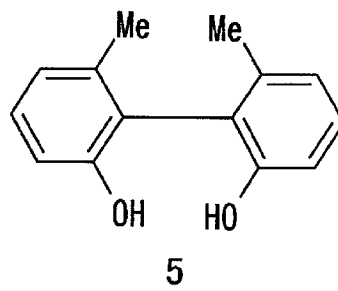
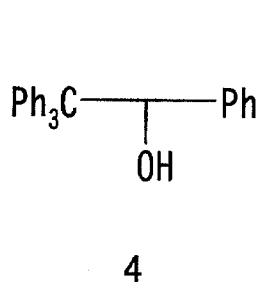
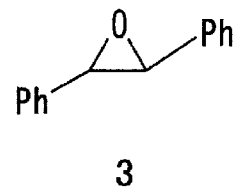
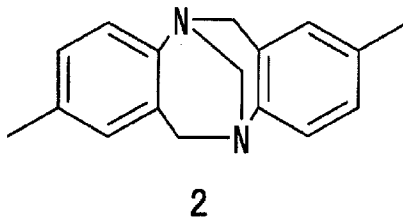
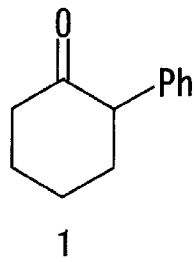
[図1]



[図2]

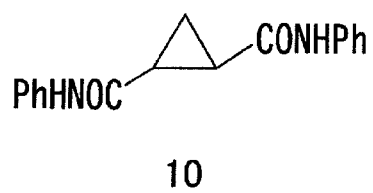
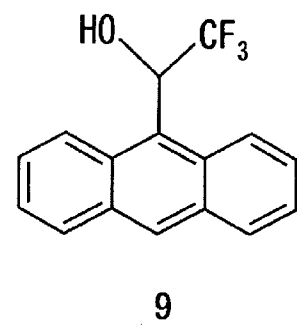


[図3]

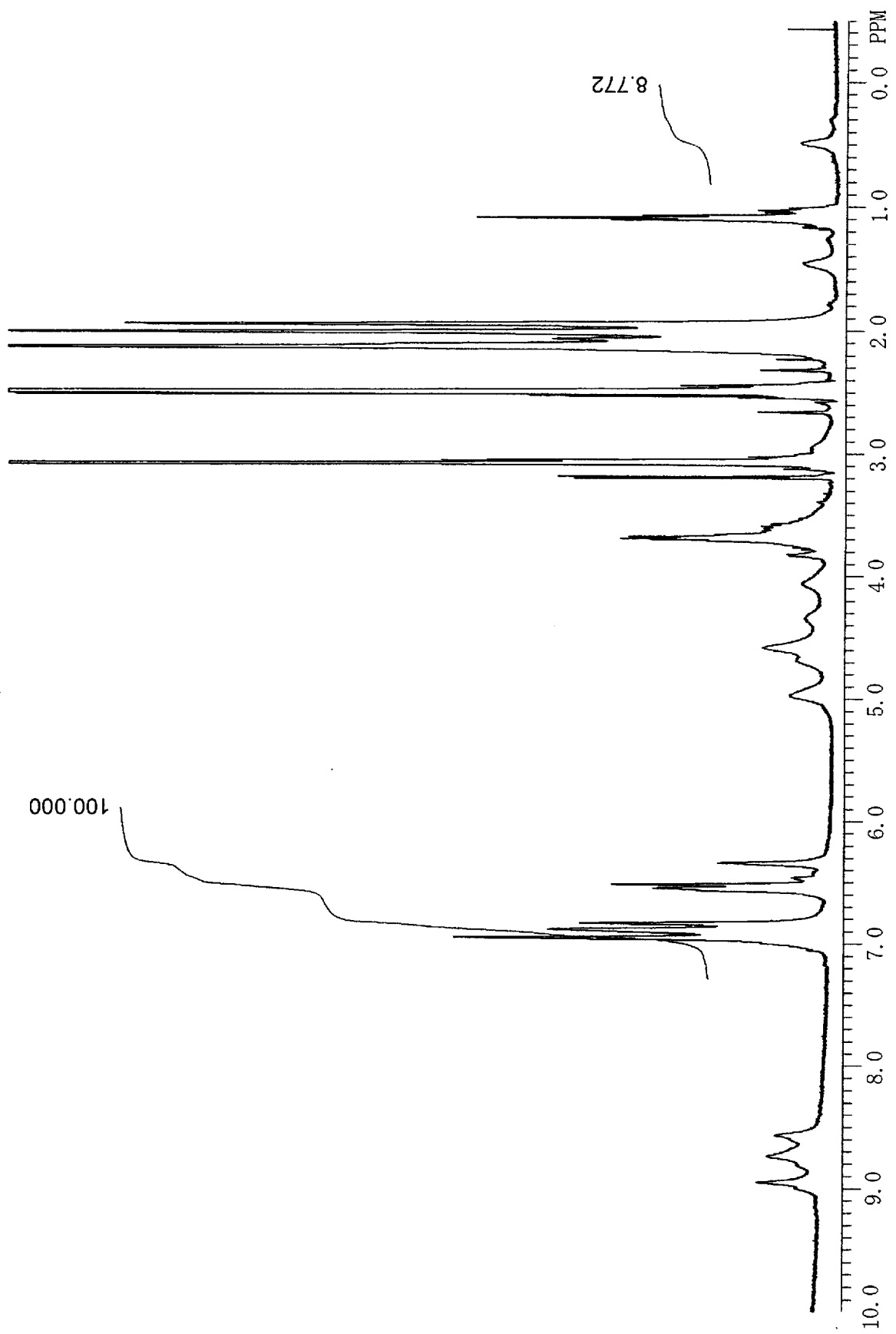


Co (acac) 3

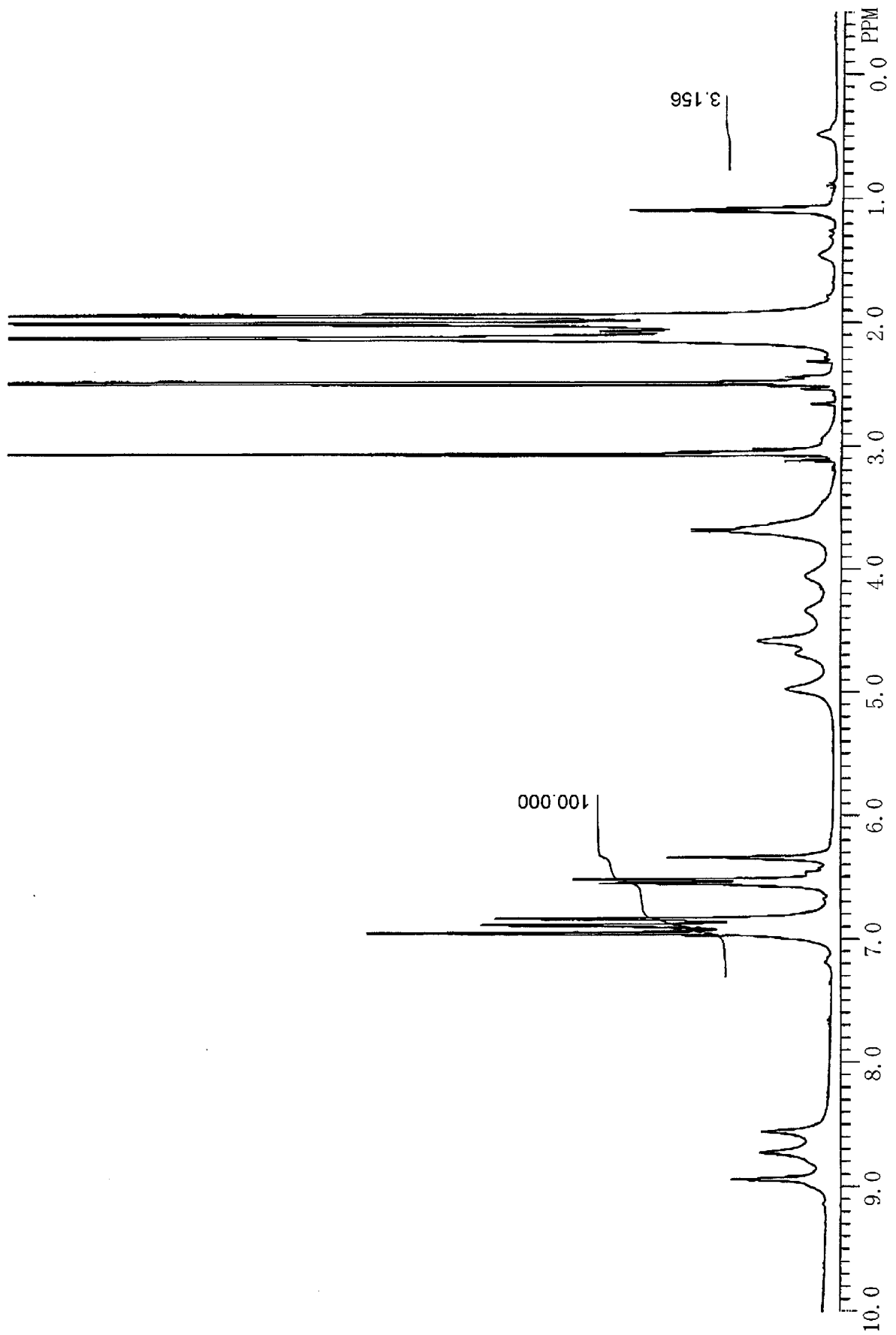
8



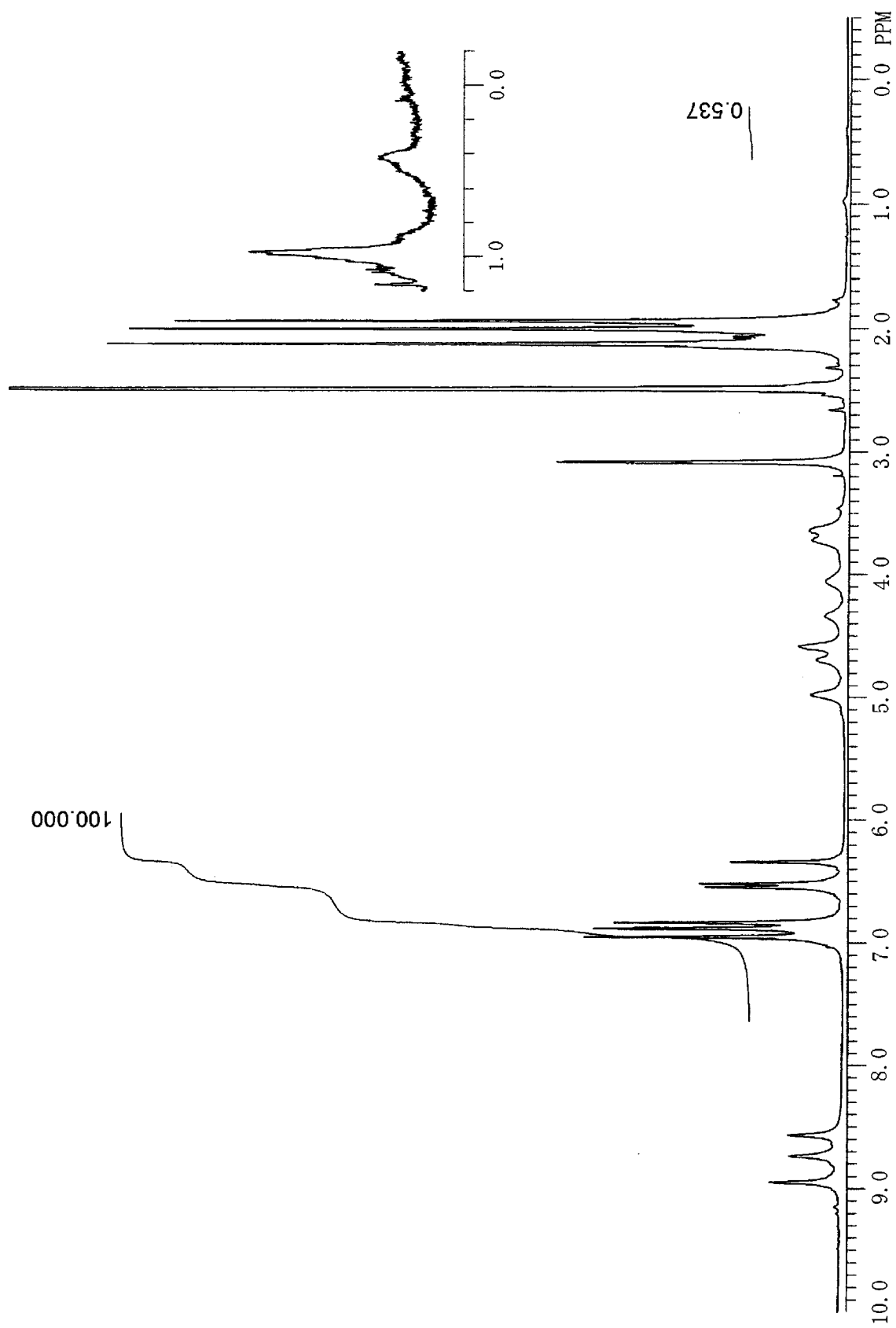
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N30/88(2006.01)i, B01J20/24(2006.01)i, C08B15/06(2006.01)i, C08B33/00(2006.01)i

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)

G01N30/88, B01J20/24, C08B15/06, C08B33/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAPLUS (STN), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/095018 A1 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 04 November, 2004 (04.11.04), Full text & US 2006/0189796 A1 & EP 1632286 A	1-15
A	JP 2004-163110 A (President of Nagoya University), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text (Family: none)	1-15
A	JP 2002-323483 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 08 November, 2002 (08.11.02), Full text (Family: none)	1-15

☒ 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
23 July, 2007 (23.07.07)

Date of mailing of the international search report
07 August, 2007 (07.08.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059372

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-315668 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 10 November, 2005 (10.11.05), Full text (Family: none)	1-15
A	JP 2005-017268 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 2005 (20.01.05), Full text & US 2004/0262229 A1 & EP 1500430 A	1-15
A	JP 2002-241317 A (Hirotaka IHARA), 28 August, 2002 (28.08.02), Full text (Family: none)	1-15
A	G.Gubitz, and W.Lellenz, "Separation of the Optical Isomers of Amino Acids by Ligand-Exchange Chromatography Using Chemically Bonded Chiral Phases", Journal of Chromatography, 1981.01.09, Vol.203, P.377-384	1-15
A	Gerald Gubitz, Burkhard Vollmann, Giuseppe Cannazza, and Martin G. Schmid, "Chiral Resolution of Dipeptides by Ligand Exchange Chromatography on Chemically Bonded Chiral Phases", J.Liq.Chrom.& Rel.Technol., 1996, Vol.19, No.17&18, P.2933-2942	1-15
A	Laureano Oliveros, Cristina Minguillon, Bernard Desmazieres, and Paul-Louis Desbene, "Chiral-bonded silica gel stationary phases obtained from chiral silanes for high-performance liquid chromatography. Comparison of performance with that of stationary phases obtained from r-aminopropylsilica gel.", Journal of Chromatography, 1992.07.31, Vol.606, P.9-17	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N30/88(2006.01)i, B01J20/24(2006.01)i, C08B15/06(2006.01)i, C08B33/00(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. G01N30/88, B01J20/24, C08B15/06, C08B33/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 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)

CAplus(STN), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

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 請求の範囲の番号
A	WO 2004/095018 A1 (ダイセル化学工業株式会社), 2004.11.04, 全文 & US 2006/0189796 A1 & EP 1632286 A	1-15
A	JP 2004-163110 A (名古屋大学長), 2004.06.10, 全文 (ファミリーなし)	1-15

☒ 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矛盾するものではなく、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

2 3 . 0 7 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河野 隆一郎

2 J

3 7 0 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
A	JP 2002-323483 A (ダイセル化学工業株式会社), 2002. 11. 08, 全文 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2005-315668 A (ダイセル化学工業株式会社), 2005. 11. 10, 全文 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2005-017268 A (ダイセル化学工業株式会社), 2005. 01. 20, 全文 & US 2004/0262229 A1 & EP 1500430 A	1-15
A	JP 2002-241317 A (伊原 博隆), 2002. 08. 28, 全文 (ファミリーなし)	1-15
A	G. Gubitz, and W. Lellenz, "Separation of the Optical Isomers of Amino Acids by Ligand-Exchange Chromatography Using Chemically Bonded Chiral Phases", Journal of Chromatography, 1981. 01. 09, Vol. 203, P. 377-384	1-15
A	Gerald Gubitz, Burkhard Vollmann, Giuseppe Cannazza, and Martin G. Schmid, "Chiral Resolution of Dipeptides by Ligand Exchange Chromatography on Chemically Bonded Chiral Phases", J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 1996, Vol. 19, No. 17&18, P. 2933-2942	1-15
A	Laureano Oliveros, Cristina Minguillon, Bernard Desmazieres, and Paul-Louis Desbene, "Chiral-bonded silica gel stationary phases obtained from chiral silanes for high-performance liquid chromatography. Comparison of performance with that of stationary phases obtained from r-aminopropylsilica gel.", Journal of Chromatography, 1992. 07. 31, Vol. 606, P. 9-17	1-15