

(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
2020年12月17日(17.12.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/251003 A1

(51) 国際特許分類:

B01D 15/42 (2006.01) **G01N 30/26** (2006.01)
B01J 20/281 (2006.01) **G01N 30/88** (2006.01)
B01J 20/29 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/023153

(22) 国際出願日: 2020年6月12日(12.06.2020)

(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 2019-110811 2019年6月14日(14.06.2019) JP
特願 2019-219615 2019年12月4日(04.12.2019) JP

(71) 出願人: 株式会社ダイセル (**DAICEL CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 柴田 徹(**SHIBATA, Toru**); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 新蔵 聡(**SHINKURA, Satoshi**); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 大西 敦(**OHNISHI, Atsushi**); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人秀和特許事務所 (**IP FIRM SHUWA**); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目4番10号 アクロポリス21ビル8階 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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))

(54) **Title:** AMINE SEPARATION METHOD USING LIQUID CHROMATOGRAPHY

(54) 発明の名称: 液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法

(57) **Abstract:** An amine separation method using liquid chromatography, according to the present invention, wherein a separating agent, in which a ligand having a crown ether-like cyclic structure is supported on a carrier, is used as a stationary phase, and a mobile phase containing an aqueous solution of one or more salts of hydrophobic anions selected from the group consisting of salts of chaotropic anions and salts of hydrophobic organic acids is used.

(57) 要約: クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤を固定相として用い、カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する移動相を用いる、液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法。



WO 2020/251003 A1

明 細 書

発明の名称：液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法 技術分野

[0001] 本開示は、液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法に関する。

背景技術

[0002] ク라운エーテル様環状構造を有する分離剤は、液体クロマトグラフィーの固定相として、1級アミノ基を有する化合物及びその類似物質の分離に広く用いられている。特に、クラウンエーテル様環状構造がキラル構造に結合した分離剤は、エナンチオマーの分離に有用であることが知られている。

[0003] 特許文献1及び特許文献2には、優れた光学異性体用分離剤として、クラウンエーテル様環状構造がS体又はR体のビナフチル構造に結合した分離剤が開示されている。これらの分離剤は、以下のようにして分離能を発揮するものと考えられている。即ち、1級アミンがプロトン化して生じた1級アンモニウム基 ($-NH_3^+$) が、該1級アンモニウム基の3つの水素原子とクラウンエーテル様環状構造の酸素原子との水素結合によりクラウンエーテル様環状構造に包摂され、分離剤に保持される結果、分離が可能となると考えられる。そのため、このような固定相を用いる場合、高い分離能を得るために、強酸性の移動相が好適に用いられることが知られている。例えば、特許文献2には、過塩素酸水溶液又はトリフルオロ酢酸水溶液とメタノール、アセトニトリル等の有機溶媒と混合してなる移動相が開示されている。このように、強酸性の移動相は強酸を含有するものであり、強酸の中でも、過塩素酸が最も良好にアミンを保持し、分離能を向上させる酸であることが知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平2-69472号公報

特許文献2：国際公開第2012/050124号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、過塩素酸は単に強酸であるだけではなく、強い酸化剤でもあり、そのため取り扱いを誤れば爆発事故につながったり、液体クロマトグラフィー装置の金属部分を腐食させるなどの問題があった。また、過塩素酸に代えて他の強酸を移動相に添加した場合、アミンに対する保持力を確保できず、アミンを良好に分離できないという問題があった。

[0006] そこで、本開示は、クラウンエーテル様環状構造を有する分離剤を用いた液体クロマトグラフィーにおいて、移動相に多量の過塩素酸を添加することなく、かつ、アミンの良好な保持及び分離を実現し得る方法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] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、クラウンエーテル様環状構造を有する分離剤を用いた液体クロマトグラフィーにおいて、移動相として疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する溶液を用いることで、上記課題を解決できることを見出した。すなわち、本開示の要旨は、以下の通りである。

[0008] [1]

クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤を固定相として用い、

カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する移動相を用いる、液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法。

[2]

前記疎水性陰イオンの塩が、カオトロピック陰イオンの塩である、[1]に記載の分離方法。

[3]

前記カオトロピック陰イオンが、 PF_6^- 、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 CF_3SO_3^-

$-$ 、 FSO_3^- 、 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ 、 PCl_6^- 、 SbCl_6^- 、 CF_3CO_2^- 、 $\text{CCl}_3\text{CO}_2^-$ 、 NO_3^- 及び ClO_3^- からなる群より選択される１種以上である、〔２〕に記載の分離方法。

〔４〕

前記疎水性陰イオンの塩が、疎水性有機酸の塩である、〔１〕に記載の分離方法。

〔５〕

前記疎水性有機酸が、硫酸エステル基、スルホン酸基及びリン酸基からなる群より選択される１種以上の酸基と炭素数４～１８のアルキル基とを有する疎水性有機酸である、〔４〕に記載の分離方法。

〔６〕

前記疎水性有機酸が、炭素数４～１８のアルカンスルホン酸である、〔４〕又は〔５〕に記載の分離方法。

〔７〕

前記水溶液のｐＨが、１．０以上８．０以下である、〔１〕～〔６〕の何れかに記載の分離方法。

〔８〕

前記移動相が、疎水性有機酸及び過塩素酸以外の酸を含む、〔１〕～〔７〕の何れかに記載の分離方法。

〔９〕

前記酸が、ギ酸である、〔８〕に記載の分離方法。

〔１０〕

前記アミンが、１級アミンである、〔１〕～〔９〕の何れかに記載の分離方法。

発明の効果

〔０００９〕 本開示によれば、クラウンエーテル様環状構造を有する分離剤を用いた液体クロマトグラフィーにおいて、移動相に多量の過塩素酸を添加することなく、かつ、アミンの良好な保持及び分離を実現し得る方法を提供することが

できる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例1におけるd l -トリプトファンの液体クロマトグラムである。

[図2]比較例1におけるd l -トリプトファンの液体クロマトグラムである。

[図3]比較例2におけるd l -トリプトファンの液体クロマトグラムである。

[図4]実施例2におけるアニリン類縁体混合物の液体クロマトグラムである。

[図5]実施例3におけるアニリン類縁体混合物の液体クロマトグラムである。

[図6]比較例3におけるアニリン類縁体混合物の液体クロマトグラムである。

[図7]実施例4におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図8]実施例5におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図9]実施例6におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図10]実施例7におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図11]実施例8におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図12]比較例4におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図13]実施例9におけるアニリン類縁体混合物の液体クロマトグラムである。

[図14]実施例10におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図15]実施例11におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図16]実施例12におけるd l -1-フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

[図17]比較例5におけるd l - 1 - フェニルエチルアミンの液体クロマトグラムである。

発明を実施するための形態

[0011] 以下に、本開示について具体的な実施態様を挙げて説明するが、各実施態様における各構成及びそれらの組み合わせ等は、一例であって、本開示の主旨から逸脱しない範囲内で、適宜、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。本開示は、実施態様によって限定されることはなく、クレームの範囲によってのみ限定される。

また、本明細書に開示される各々の態様は、本明細書に開示される他のいかなる特徴とも組み合わせることができる。

[0012] <1. 分離方法>

本開示の一実施態様である分離方法は、液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法であって、固定相としてクラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤を用い、移動相としてカオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する溶液を用いる。本実施態様に係る分離方法は、アミンの分離手段が上述した固定相及び移動相を用いた液体クロマトグラフィーであればよく、分離されたアミンの同定、定量等のその他の構成を適宜有してもよい。

[0013] <2. アミン>

本実施態様に係る分離方法では、固定相としてクラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤を使用し、アミンを分離する。本実施態様に係る分離方法によれば、複数のアミンの混合物を各アミンに分離したり、アミンと非アミンとを含む混合物からアミンを分離することができる。本実施態様に係る分離方法は、前者の中でも、構造が互いに類似するアミンの混合物を各アミンに分離することに特に有効である。

[0014] アミンは、特に限定されず、1級アミン、2級アミン及び／又は3級アミンであってよい。具体的なアミンとしては、アラニン、システイン、グルタ

ミン酸、メチオニン、ロイシン、チロシン、トリプトファン等のアミノ酸；前記アミノ酸のエステル等の誘導体；ジメチルアミノエタノール、プロパノールアミン、メチオニノール、ノルエフェドリン等のアミノアルコール；フェニルエチルアミン、アニリン、メチルアニリン、ジフェニルアミン等のアミノ基含有炭化水素；等が挙げられる。

[0015] 本実施態様に係る分離方法は、1級アミンを含む混合物から所望の1級アミンを分離することに適している。1級アミンは、固定相が有するクラウンエーテル様環状構造により、良好に分離し得るからである。

また、本実施態様に係る分離方法によれば、高い分離能を示すことから、構造が互いに類似するために分離が難しいアミンの混合物を各アミンに分離することもできる。構造が互いに類似するアミンの混合物としては、連鎖異性体の混合物、位置異性体の混合物、幾何異性体の混合物、類縁体の混合物等が挙げられる。さらに、クラウンエーテル様環状構造が光学活性体である場合には、エナンチオマーの混合物を各エナンチオマーに分離するのに有効である。これらの混合物の分離としては、具体的には、後述する実施例に示されるように、アニリン、2-メチルアニリン、3-メチルアニリン及び4-メチルアニリンからなるアニリン類縁体の混合物の分離；トリプトファンの分離；等が挙げられる。本実施態様に係る分離方法は、光学活性なクラウンエーテル様環状構造を有するリガンドを用いることにより、アミノ基を含む化合物のエナンチオマーの混合物を分離できる点で、有用性が高い。

[0016] <3. 移動相>

本実施態様では、液体クロマトグラフィーに用いる移動相は、カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する。これにより、移動相に過塩素酸を添加することなくアミンが分離剤に保持され、所望のアミンを分離することができる。

以下、移動相に含まれる成分について説明するが、移動相は、本開示の効果を損なわない範囲で、これらの成分以外の任意成分を含有していてもよい。

。

[0017] (3-1. 疎水性陰イオンの塩の水溶液)

本実施態様における疎水性陰イオンの塩は、カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の塩である。即ち、本実施態様において、「疎水性陰イオン」とは、カオトロピック陰イオンのような水和しにくい（すなわち、水和エネルギーが小さい）陰イオン又はアルキル基のような疎水性有機基を有する疎水性有機酸イオンを意味する。疎水性陰イオンは、水和エネルギーが小さく、疎水性が高いことにより、本開示の効果を奏するものと推測される。

疎水性陰イオンの塩の水溶液は、カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩の両者を含んでもよいが、何れか一方を含んでいることが好ましい。

[0018] (3-1-1. カオトロピック陰イオンの塩)

カオトロピック陰イオンは、水の凝集構造を崩すことによって、有機物を水に溶解易くするイオンであると理解されている。また、カオトロピック陰イオンは、ホフマイスター系列において、有機物を塩析する傾向の小さい陰イオンであると理解されている。そして、カオトロピック陰イオンそれ自体は、水和エネルギーの小さい陰イオンである。

カオトロピック陰イオンの塩がアミンの分離に寄与する理由については、本発明者らは、以下のように推測している。即ち、分離対象であるアミンのアミノ基がプロトン化して生じたアンモニウム基が、クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドに包接されると、アンモニウム基とイオンペアをなすカオトロピック陰イオンは、脱水和すると考えられる。そして、水和エネルギーの小さいカオトロピック陰イオンは、容易に脱水和する結果、アンモニウム基が良好に包接されるため、アンモニウム基の保持に有利に働くものと考えられる。

[0019] 具体的なカオトロピック陰イオンとしては、例えば PF_6^- （ヘキサフルオロリン酸イオン）、 BF_4^- （テトラフルオロホウ酸イオン）、 ClO_4^- （過

塩素酸イオン)、 CF_3SO_3^- (トリフルオロメタンスルホン酸イオン)、 FSO_3^- (フルオロスルホン酸イオン)、 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ (ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミドイオン)、 PCl_6^- (ヘキサクロロリン酸イオン)、 SbCl_6^- (ヘキサクロロアンチモン酸イオン)、 CF_3CO_2^- (トリフルオロ酢酸イオン)、 $\text{CCl}_3\text{CO}_2^-$ (トリクロロ酢酸イオン)、 NO_3^- (硝酸イオン)、 ClO_3^- (塩素酸イオン) 等が挙げられる。これらのうち、カオトロピック陰イオンは、 PF_6^- 、 BF_4^- 、 ClO_4^- 及び／又は CF_3SO_3^- であることが好ましく、 PF_6^- 及び／又は BF_4^- であることがより好ましい。これらは、アミンの保持力を向上させることができるからである。

[0020] カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンは、形成する塩の溶解性が高く、かつ、分離及び検出を阻害しない限り、特に限定されない。これは、陽イオン種の保持時間及び分離能に与える影響が、カオトロピック陰イオンに比して大幅に小さいからである。換言すると、カオトロピック陰イオンの塩において、保持時間及び分離能との関連性が高いイオンは、陽イオンというよりはむしろカオトロピック陰イオンであるといえる。従って、カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンは、上述したカオトロピック陰イオンと塩を形成する周知の陽イオンから適宜選択すればよい。このような陽イオンとしては、例えば、 Li^+ (リチウムイオン)、 Na^+ (ナトリウムイオン)、 K^+ (カリウムイオン)、 Rb^+ (ルビジウムイオン)、 Cs^+ (セシウムイオン) 等の第1族金属イオン； Mg^{2+} (マグネシウムイオン)、 Ca^{2+} (カルシウムイオン)、 Sr^{2+} (ストロンチウムイオン)、 Ba^{2+} (バリウムイオン) 等の第2族金属イオン； NH_4^+ (アンモニウムイオン)、 Me_3HN^+ (トリメチルアンモニウムイオン)、 Et_3HN^+ (トリエチルアンモニウムイオン)、 Me_4N^+ (テトラメチルアンモニウムイオン)、 Et_4N^+ (テトラエチルアンモニウムイオン)、 Bu_4N^+ (テトラブチルアンモニウムイオン)、 Me_3S^+ (トリメチルスルホニウムイオン) 等のオニウムイオン；等が挙げられる。これらのうち、カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンは、 NH_4^+ 、 Me_4N^+ 、 Et_4N^+ 、 Bu_4N^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、

Mg^{2+} 及び／又は Ca^{2+} であることが好ましく、 NH_4^+ 、 Me_4N^+ 、 Et_4N^+ 、 Bu_4N^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 及び／又は K^+ であることがより好ましい。また、入手容易性及び分離能の観点から、カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンは、 Na^+ であることがさらに好ましい。

[0021] カオトロピック陰イオンの塩の具体例としては、過塩素酸リチウム、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸アンモニウム、過塩素酸テトラメチルアンモニウム、ヘキサフルオロリン酸リチウム、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム、ヘキサフルオロリン酸カリウム、テトラフルオロホウ酸リチウム、テトラフルオロホウ酸ナトリウム、テトラフルオロホウ酸カリウム等が挙げられる。これらのうち、カオトロピック陰イオンの塩は、過塩素酸リチウム、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸アンモニウム、過塩素酸テトラメチルアンモニウム、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム、ヘキサフルオロリン酸カリウム、トリフルオロ酢酸アンモニウム及び／又はテトラフルオロホウ酸ナトリウムであることが好ましく、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸アンモニウム、過塩素酸テトラメチルアンモニウム、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム及び／又はヘキサフルオロリン酸カリウムであることがより好ましい。これらは、アミンの保持力を向上させることができるからである。

なお、本実施態様における移動相に含有されるカオトロピック陰イオンの塩は、1種類であってもよく、2種以上であってもよい。

[0022] カオトロピック陰イオンの塩の水溶液におけるカオトロピック陰イオンの濃度は、特に限定されないが、通常1 mM以上、好ましくは5 mM以上、より好ましくは8 mM以上、さらに好ましくは10 mM以上であり、また、通常200 mM以下、好ましくは150 mM以下、より好ましくは100 mM以下、さらに好ましくは50 mM以下、特に好ましくは40 mM以下である。種類にもよるが、カオトロピック陰イオンの濃度が高すぎるとアミンの保持が弱まる場合があるところ、上記範囲内とすることにより、アミンを良好に保持することができる。ただし、カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンの種類によっては、カオトロピック陰イオンの濃度が上記濃度範囲

より高濃度であっても、アミンの保持力を確保することができる。このような陽イオンとしては、例えば4級アンモニウムイオン、スルホニウムイオン等が挙げられる。

なお、カオトロピック陰イオンは、種類によって保持時間、分離性能等の効果に差を生じる。効果が比較的低いカオトロピック陰イオンを採用する場合は、水溶液中の濃度を高くすることで効果を高めることができる。上記濃度範囲からわかるように、カオトロピック陰イオンは、高濃度とする必要がないため、液体クロマトグラフィー装置の劣化を抑制して長期にわたって装置を使用することができる点で、経済的にも有利である。

[0023] (3-1-2. 疎水性有機酸の塩)

疎水性有機酸イオンの塩がアミンの分離に寄与する理由については、本発明者らは、以下のように推測している。即ち、分離対象であるアミンのアミノ基がプロトン化して生じたアンモニウム基が、クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドに包接されると、アンモニウム基とイオンペアをなす疎水性有機酸イオンは、何らかの段階で脱水和すると考えられる。そして、おそらく疎水基の影響で水和エネルギーの小さい疎水性有機酸イオンは、容易に脱水和する結果、アンモニウム基が安定的に包接されるため、アンモニウム基の保持に有利に働くものと考えられる。

[0024] 疎水性有機酸は、酸基と疎水性有機基とを有する限り、特に限定されない。

酸基としては、例えばスルホン酸基 ($-SO_3H$)、硫酸エステル基 ($-OSO_3H$)、リン酸基 ($-OP(O)(OH)_2$)、ホスホン酸基 ($-P(O)(OH)_2$) 等が挙げられる。酸基は、スルホン酸基及び／又は硫酸エステル基であることが好ましく、スルホン酸基であることがより好ましい。

疎水性有機酸が有する酸基の数は、1であってよく、2以上であってもよい。疎水性有機酸が2以上の酸基を有する場合、複数の酸基は互いに同一でも異なってもよいが、同一であることが好ましい。

[0025] 本実施態様における疎水性有機基としては、炭素数4～18のアルキル基

(以下、単に「アルキル基」又は「アルキル」と称する場合がある。)が挙げられる。アルキル基は、直鎖状アルキル基、分岐状アルキル基及び環状アルキル基の何れであってもよい。炭素数4～18のアルキル基は、アルキル鎖が長いほどアミンに対する保持力が高いため、所望の保持時間、試料の分離の容易性に応じて適宜選択すればよい。アルキル基の炭素数は、好ましくは6以上、より好ましくは8以上、さらに好ましくは10以上であり、また、好ましくは16以下、より好ましくは14以下である。アルキル基の炭素数をかかるとする範囲内とすると、アミンの保持時間が十分な長さとなる、液体クロマトグラムのピークがシャープに現れる、移動相の脱気の際に移動相の泡立ちが生じにくい、水又は有機溶媒含有量の低い溶媒に溶解しやすい等の利点がある。なお、炭素数4～18のアルキル基は、無置換であってもよく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子で置換されていてもよい。

疎水性有機酸が有する炭素数4～18のアルキル基の数は、1であってよく、2以上であってもよい。疎水性有機酸が炭素数4～18のアルキル基を2以上有する場合、複数のアルキル基は互いに同一でも異なってもよく、上述した炭素数は1つのアルキル基の炭素数を指すものとする。

[0026] 上述した酸基と疎水性有機基とを有する疎水性有機酸としては、例えばアルカンスルホン酸、アルキル硫酸、りん酸アルキル、アルキルホスホン酸等が挙げられる。

アルカンスルホン酸としては、ブタンスルホン酸、ペンタンスルホン酸、ヘキサンスルホン酸、ヘプタンスルホン酸、オクタンスルホン酸、ノナンスルホン酸、デカンスルホン酸、ウンデカンスルホン酸、ドデカンスルホン酸、トリデカンスルホン酸、テトラデカンスルホン酸、ペンタデカンスルホン酸、ヘキサデカンスルホン酸、ヘプタデカンスルホン酸、オクタデカンスルホン酸等が挙げられる。これらのうち、アルカンスルホン酸は、ヘキサンスルホン酸、ヘプタンスルホン酸、オクタンスルホン酸、ノナンスルホン酸及び／又はデカンスルホン酸であることが好ましい。

アルキル硫酸としては、ブチル硫酸、ペンチル硫酸、ヘキシル硫酸、ヘプチル硫酸、オクチル硫酸、ノニル硫酸、デシル硫酸、ウンデシル硫酸、ドデシル硫酸、トリデシル硫酸、テトラデシル硫酸、ペンタデシル硫酸、ヘキサデシル硫酸、ヘプタデシル硫酸、オクタデシル硫酸等が挙げられる。

りん酸アルキルとしては、りん酸モノブチル、りん酸ジブチル、りん酸モノペンチル、りん酸ジペンチル、りん酸モノヘキシル、りん酸ジヘキシル、りん酸モノヘプチル、りん酸ジヘプチル、りん酸モノオクチル、りん酸ジオクチル、りん酸モノノニル、りん酸ジノニル、りん酸モノデシル、りん酸ジデシル、りん酸モノウンデシル、りん酸ジウンデシル、りん酸モノドデシル、りん酸ジドデシル、りん酸モノトリデシル、りん酸ジトリデシル、りん酸モノテトラデシル、りん酸ジテトラデシル、りん酸モノペンタデシル、りん酸ジペンタデシル、りん酸モノヘキサデシル、りん酸ジヘキサデシル、りん酸モノヘプタデシル、りん酸ジヘプタデシル、りん酸モノオクタデシル、りん酸ジオクタデシル等が挙げられる。

アルキルホスホン酸としては、ブチルホスホン酸、ペンチルホスホン酸、ヘキシルホスホン酸、ヘプチルホスホン酸、オクチルホスホン酸、ノニルホスホン酸、デシルホスホン酸、ウンデシルホスホン酸、ドデシルホスホン酸、トリデシルホスホン酸、テトラデシルホスホン酸、ペンタデシルホスホン酸、ヘキサデシルホスホン酸、ヘプタデシルホスホン酸、オクタデシルホスホン酸等が挙げられる。

本実施態様において、疎水性有機酸は、アルカンスルホン酸及び／又はアルキル硫酸であることが好ましくアルカンスルホン酸であることがより好ましい。

[0027] なお、疎水性有機酸は、酸基及び疎水性有機基のみからなってもよいが、液体クロマトグラフィーにおける成分の検出に悪影響を及ぼさないその他の原子団、例えばフェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；ドデセニル基、オレイル基等のアルケニル基；等の基を有していてもよい。

[0028] 疎水性有機酸と塩を形成する陽イオンは、カオトロピック陰イオンと塩を

形成する陽イオンの説明で述べたのと同様の理由から、形成する塩の溶解性が高く、かつ、分離及び検出を阻害しない限り、特に限定されない。このような陽イオンとしては、カオトロピック陰イオンと塩を形成する陽イオンと同様の陽イオンが挙げられる。疎水性有機酸と塩を形成する陽イオンは、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 等の第1族金属イオンであることが好ましく、 Li^+ 、 Na^+ 及び／又は K^+ であることがより好ましい。また、入手容易性及び分離能の観点から、疎水性有機酸と塩を形成する陽イオンは、 Na^+ であることがさらに好ましい。

[0029] 疎水性有機酸の塩は、好ましくはブタンスルホン酸ナトリウム、ペンタンスルホン酸ナトリウム、ヘキサンスルホン酸ナトリウム、ヘプタンスルホン酸ナトリウム、オクタンスルホン酸ナトリウム、ノナンスルホン酸ナトリウム、デカンスルホン酸ナトリウム、ウンデカンスルホン酸ナトリウム、ドデカンスルホン酸ナトリウム、トリデカンスルホン酸ナトリウム、テトラデカンスルホン酸ナトリウム、ペンタデカンスルホン酸ナトリウム、ヘキサデカンスルホン酸ナトリウム、ヘプタデカンスルホン酸ナトリウム、オクタデカンスルホン酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、ペンチル硫酸ナトリウム、ヘキシル硫酸ナトリウム、ヘプチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ノニル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、ウンデシル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、トリデシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ペンタデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム及び／又はオクタデシル硫酸ナトリウムであり、より好ましくはヘキサンスルホン酸ナトリウム、ヘプタンスルホン酸ナトリウム、オクタンスルホン酸ナトリウム、ノナンスルホン酸ナトリウム、デカンスルホン酸ナトリウム、ウンデカンスルホン酸ナトリウム、ドデカンスルホン酸ナトリウム、トリデカンスルホン酸ナトリウム、テトラデカンスルホン酸ナトリウム、ペンタデカンスルホン酸ナトリウム、ヘキサデカンスルホン酸ナトリウム、ヘプタデカンスルホン酸ナトリウム及び／又はオクタデカンスルホン酸ナトリウムであり、さらに好ましくはヘキサンスルホ

ン酸ナトリウム、オクタンスルホン酸ナトリウム及び／又はデカンスルホン酸ナトリウムである。

なお、本実施態様における移動相に含有される疎水性有機酸の塩は、１種類であってもよく、２種以上であってもよい。

[0030] 疎水性有機酸の塩の水溶液における疎水性有機酸イオンの濃度は、特に限定されないが、疎水性有機酸が酸基を１つ有する場合、通常１ｍＭ以上、好ましくは５ｍＭ以上、より好ましくは８ｍＭ以上、さらに好ましくは１０ｍＭ以上であり、また、通常２００ｍＭ以下、好ましくは１５０ｍＭ以下、より好ましくは１００ｍＭ以下、さらに好ましくは５０ｍＭ以下、特に好ましくは４０ｍＭ以下である。なお、疎水性有機酸が酸基を２以上有する場合、疎水性有機酸イオンの通常の濃度及び好ましい濃度は、上述の濃度を酸基数で除した値となる。

上述したように、疎水性有機酸とは主にアルキル基を有する疎水性有機酸であるところ、一般にアルキル基の炭素数が大きいほど同じモル濃度でも保持を強める効果が高いが、炭素数が大きいと高濃度においてはミセルを形成しやすくなり、アミンの保持力が低下する場合がある。そのため、疎水性有機酸の塩の水溶液における疎水性有機酸イオンの濃度を上記範囲内とすることにより、アミンを良好に保持することができる。

疎水性有機酸イオンは、種類、特にアルキル基の炭素数（アルキル鎖の長さ）によって保持時間、分離性能等の効果に差を生じる。疎水性有機酸の塩を用いる場合、同じ濃度なら保持の強さが炭素数と相関するため、疎水性有機酸の種類を選定しやすい利点がある。効果が比較的低い疎水性有機酸イオンを採用する場合は、水溶液中の濃度を高くすることで効果を高めることができる。上記濃度範囲からわかるように、疎水性有機酸イオンは、高濃度とする必要がないため、液体クロマトグラフィー装置の劣化を抑制して長期にわたって装置を使用することができる点で、経済的にも有利である。

[0031] （３－２．疎水性陰イオンの塩の水溶液のｐＨ）

ｐＨが保持時間及び分離能に与える影響としては、アミノ基のプロトン化

が挙げられる。そして、アミンは、その構造や官能基によってプロトン化の容易さが異なり、従って、プロトン化に必要なpHも異なる。そのため、各種アミンは、それぞれ保持時間及び分離能に適したpHも異なる。

例えば、カルボキシル基のような酸基を有しない脂肪族アミンを分離対象とした場合、中性～弱酸性の条件下でもアミノ基がプロトン化し得るため、中性～弱酸性の比較的高いpH条件下でも良好な分離が可能となる。この場合、クロマトグラフィー装置の腐食を抑制し、装置の長期にわたる使用が可能となるという利点がある。芳香族アミンは、脂肪族アミンと比較すると塩基性度が低く、プロトン化されにくいいため、一般的に、芳香族アミンの分離には、脂肪族アミンよりもやや低いpHで行われることが好ましい（詳細は後述）。なお、移動相が、疎水性陰イオンの塩の水溶液に加え、後述する有機溶媒を含有する場合は、有機溶媒を含まない場合と比較して、移動相のpHはより中性に近くなり、温和な条件での分離がなされる。

また、例えばアミノ酸を分離対象とした場合、弱酸性～強酸性の比較的低いpH条件下でカルボキシル基の解離（イオン化）を抑えることにより、良好な分離を実現し易い。

なお、本願明細書において、「中性～弱酸性」とは、pH（25℃）が、2.0以上8.0以下であることを意味する。また、「弱酸性～強酸性」とは、pHが1.0以上4.0以下であることを意味する。

[0032] 移動相に含まれる疎水性陰イオンの塩の水溶液のpHは、アミンの構造及び／又は官能基の他、後述する有機溶媒の種類及び量、アミンを含む試料等にもよるが、通常8.0以下、好ましくは6.0以下、より好ましくは4.0以下であり、また、通常1.0以上、好ましくは2.0以上、より好ましくは2.5以上、さらに好ましくは3.0以上である。

なお、疎水性陰イオンの塩の水溶液のpHの調整は、移動相に後述する酸を添加することにより行うことができる。

[0033] 上述したように、アミンの構造及び／又は官能基によってプロトン化に必要なpHも異なる。以下、アミンの種類に応じて疎水性陰イオンの塩の水溶

液の好適な pH の範囲が 1.0 以上 8.0 以下の間で変動する場合について、具体例を挙げながら説明する。

- [0034] 例えばアミンが芳香族アミン（アミノ基が芳香族炭素原子に結合したアミン）である場合、芳香族アミンは弱塩基でありプロトン化されにくいいため、疎水性陰イオンの塩の水溶液の pH はやや低いことが好ましい。芳香族アミンの分離に採用される疎水性陰イオンの塩の水溶液の具体的な pH は、6.0 以下、5.0 以下、4.0 以下、3.5 以下又は 3.0 以下であってよく、また、1.0 以上、2.0 以上又は 2.5 以上であってよい。芳香族アミンが有する官能基にもよるが、疎水性陰イオンの塩の水溶液の pH は、4.0 以下であることが好ましい。
- [0035] 一方、アミンが脂肪族アミン（アミノ基が脂肪族炭素原子に結合したアミン）である場合、芳香族アミンよりもプロトン化され易いため、疎水性陰イオンの塩の水溶液の pH は芳香族アミンの場合と同程度又それ以上でもプロトン化が進み、分離が可能となる。従って、脂肪族アミンの分離に採用される疎水性陰イオンの塩の水溶液の具体的な pH は、8.0 以下、7.0 以下、6.0 以下又は 5.0 以下であってよく、また、1.0 以上、2.0 以上、2.5 以上、3.0 以上又は 3.5 以上であってよい。
- [0036] また、アミンがアミノ基以外の官能基としてカルボキシル基を有するアミノ酸の各エナンチオマーである場合、アミノ酸のエナンチオマーの分離に採用される疎水性陰イオンの塩の水溶液の具体的な pH は、4.0 以下、3.5 以下、3.0 以下、2.6 以下又は 2.0 未満であってよく、1.0 以上、1.5 以上又は 1.8 以上であってよい。カルボキシル基の解離を抑えることで、分離能が向上する傾向があるため、疎水性陰イオンの塩の水溶液の pH は、カルボキシル基を有しない上述の芳香族アミン及び脂肪族アミンよりも低い値であることが好ましい。より具体的には、疎水性陰イオンの塩の水溶液の pH は、好ましくは 3.0 以下、より好ましくは 2.6 以下、さらに好ましくは 2.0 未満、また、好ましくは 1.0 以上、より好ましくは 1.5 以上である。

[0037] (3-3. 酸)

試料の有するアミノ基の性質（特に塩基性度）、該アミノ基以外の官能基、不純物、分離に供する試料の量等によっては、アミンの保持に影響を与えることがある。そのような場合には、疎水性陰イオンの塩の水溶液に、さらに酸を含有させることで前述のpHに調整することができる。

例えば、カルボキシル基のような酸基を有しないアミンを分離対象とした場合、中性～弱酸性の条件下でもアミノ基がプロトン化し得るため、疎水性陰イオンの塩の水溶液に酸を添加しないか、或いは弱酸の添加でも良好な分離が可能である。

また、例えば、アミノ酸又はそのエナンチオマーを分離対象とした場合、カルボキシル基の解離を抑えることが望ましいため、弱酸性～強酸性で良好な分離が可能である。かかる場合には、疎水性陰イオンの塩の水溶液に強酸を添加することでpHを調整すればよい。

なお、本明細書において、単に「酸」、「強酸」又は「有機酸」と言及する場合は、疎水性有機酸ではなく、本項目の酸を指すものとする。

[0038] 酸としては、上述した疎水性有機酸及び過塩素酸以外の酸であって、かつ、分離を阻害しない限り特に限定されず、有機酸及び無機酸から1種以上を適宜選択することができる。

有機酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、乳酸、炭素数3以下の各種スルホン酸等が挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等を挙げられる。これらのうち、酸は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸及び／又は炭素数3以下の各種スルホン酸であることが好ましい。疎水性陰イオンの塩の水溶液を弱酸性～強酸性に調整する場合、酸は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸及び／又は炭素数3以下の各種スルホン酸であることが好ましい。また、疎水性陰イオンの塩の水溶液を中性～弱酸性に調整する場合、酸は、ギ酸であることが好ましい。これらの酸は、過塩素酸と比較して取り扱いが容易である。

[0039] 疎水性陰イオンの塩を含有せず、溶媒以外の成分として上記酸のみを含有し、pHが1.0以上の移動相は、後述する比較例2に示されるように、アミンの保持時間が短く、良好な分離を実現することができない。これに対して、疎水性陰イオンの塩と上記酸とが共存する本実施態様における移動相を用いることにより、後述する各実施例に示されるように、アミンの良好な保持及び分離が可能である。また、過塩素酸を多量に含有させる必要がないため、移動相の調製及び取扱いが容易であり、装置の腐食を低減することもできる。

なお、上記説明は、本実施態様における移動相に過塩素酸が一切含まれないことを意図するものではなく、移動相に過塩素酸が含まれる態様であってもよい。

[0040] (3-4. 有機溶媒)

移動相は、疎水性陰イオンの塩の水溶液に加え、有機溶媒を含んでいてもよく、有機溶媒を含んでいなくてもよい。移動相が有機溶媒を含有しない場合、長い保持時間及び適切な分離能を得やすいという利点があり、好ましい。また、移動相が有機溶媒を含有する場合、アミンの保持時間が長くなりすぎず、液体クロマトグラムのピークがシャープになりやすいという利点があり、好ましい。

移動相における有機溶媒の含有量及び種類は、疎水性陰イオンの塩の水溶液との混和性が良好であり、かつ、疎水性陰イオンの塩及び試料を必要濃度で溶解できる限り特に限定されず、分離対象、保持の強さ、所望のピーク形状等に応じて、各種有機溶媒から1種以上を適宜選択することができる。

[0041] このような有機溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル；DMSO、スルフォラン、HMPA、DMF、DMAC、NMP、ホルムアミド等の比較的極性の高い溶媒；等が挙げられる。これらの有機溶媒は1種類に限ら

れず、2種以上を組み合わせた混合有機溶媒であってもよい。

[0042] 本実施態様において、有機溶媒は、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン又はアセトニトリルであることが好ましい。これらの有機溶媒は、疎水性陰イオンの塩の溶解性が高いからである。また、本実施態様において、有機溶媒は、メタノール又はアセトニトリルであることも好ましい。これらの有機溶媒は、粘度が小さいことによりカラム圧の上昇を抑制でき、かつ、実質的に紫外線吸収を持たないことによりUV検出法に適しているからである。

[0043] 疎水性陰イオンの塩及び必要に応じて酸を含む水溶液と有機溶媒との混合比率は、疎水性陰イオンの塩及び試料の溶解性、並びに水溶液と有機溶媒との混和性が良好であり、かつ、検出への悪影響がない限り、特に限定されない。従って、水溶液と有機溶媒とが、体積比5：95～100：0の範囲内で、保持時間及び分離能を向上させるために適した比を選択すればよい。

[0044] (3-5. 移動相の調製)

移動相は、疎水性陰イオンの塩、水、有機溶媒、及び必要に応じて酸を混合することで調製することができる。混合の順番は特に限定されないが、移動相が有機溶媒を含む場合、疎水性陰イオンの塩を移動相中に溶解した状態で存在させるため、予め疎水性陰イオンの塩を水に溶解して水溶液を調製し、その後さらに有機溶媒と混合することで移動相を調製することが好ましい。

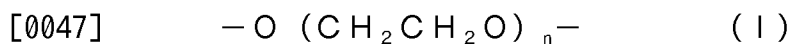
[0045] <4. 固定相>

本実施態様における固定相は、クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤である。

[0046] (4-1. リガンド)

本明細書において、リガンドとは、担体に担持され、かつ、分離対象に対して物理的な親和性、及び必要に応じて不斉認識能を示す化合物を意味する。本実施態様におけるリガンドは、クラウンエーテル様環状構造を有する。

即ち、リガンドは、式（Ⅰ）で表されるクラウンエーテル骨格が、脂肪族、脂環式、又は芳香族炭化水素に化学的に結合されることで大環状ポリエーテル構造を形成した化合物である。

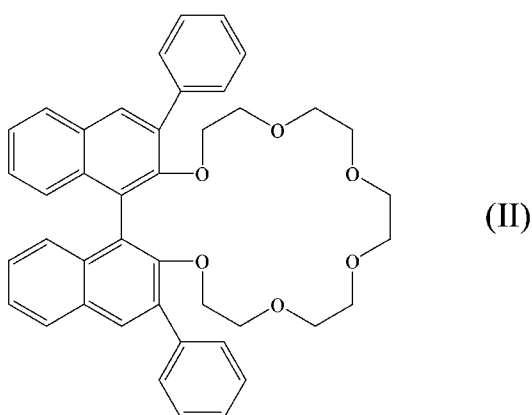


式中、 n は、アミンのアミノ基及びクラウンエーテル骨格が結合する炭化水素に応じて、4～6の整数から適宜選択することができる。例えば、後述する式（ⅠⅠ）又は（ⅠⅠⅠ）で表されるリガンドは、 n が5であり、1級アンモニウム基を包摂するのに適したサイズのクラウンエーテル様環状構造を有するため、1級アミンの分離に好適に用いられる。

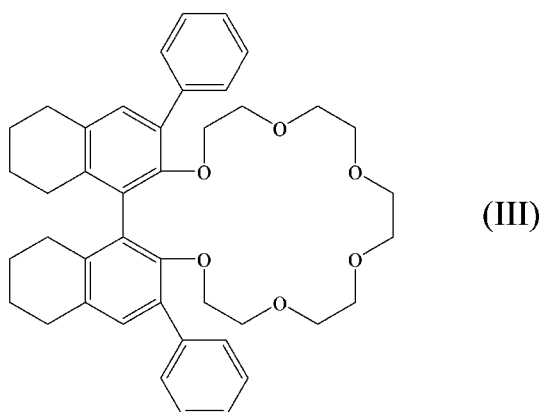
また、繰り返し単位中のエチレン基の水素原子は、各種官能基により置換されていてもよいが、置換されていないことが好ましい。

[0048] 本実施態様においてエナンチオマーの分離を行う場合、リガンドとしては、クラウンエーテル様環状構造がホモキラルな構造に結合した化合物を用いる。このようなリガンドとしては、例えば、特開平2-69472号公報及び国際公開第2012/050124号に記載の式（ⅠⅠ）で表されるリガンド、特開2014-169259号公報に記載の式（ⅠⅠⅠ）で表されるリガンド等が挙げられる。また、式（ⅠⅠ）中の1, 1'-ビナフチル構造の3位及び3'位のフェニル基が、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基等のアルキル基；置換芳香族基；複素環基；等に置き換わったリガンド（Peng Wu, et.al., Chin. J. Chem., 2017, 35, 1037-1042）も採用することができる。

[0049] [化1]



[0050] [化2]



[0051] リガンドは、担体に担持した状態で分離剤として使用される。担持の態様は、公知の態様を採用することができ、例えば共有結合等の化学結合によりリガンドが担体に担持される態様を好適に採用することができる。具体的な担持方法としては、リガンド、リガンドの原料又はリガンドの中間体に反応性基を導入し、この置換基と担体表面に存在する反応性基とを反応させる方法が挙げられる。なお、担体表面に存在する反応性基とは、未処理の担体の表面に存在する基であってもよく、担体を表面処理剤、例えば3-アミノプロピルトリエトキシシラン、3-グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン等のシランカップリング剤で表面処理することにより担体表面に導入された基であってもよい。

[0052] (4-2. 担体)

担体としては、リガンドを共有結合等の化学結合によって固定することができる限り、特に制限されない。このような担体は、無機担体であってもよく、有機担体であってもよいが、無機担体であることが好ましい。無機担体としては、例えばシリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイト等が挙げられる。有機担体としては、例えばポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリサッカライド等が挙げられる。これらの有機担体は、架橋剤によって架橋されることで不溶化していることが好ましい。

[0053] 担体の形状は、特に制限されず、例えば粒子、及びカラム管に液密に収容

される多孔性の円柱体（モノリス）等が挙げられる。また、担体としてキャピラリーの内壁を挙げることもできる。

[0054] 本実施態様において、担体は、分離能向上の観点から、多孔体であることが好ましく、BET比表面積が $100 \sim 600 \text{ m}^2/\text{g}$ の多孔体であるであることがより好ましい。また、該多孔体は、分離能向上の観点から、水銀圧入法によって測定される細孔径が $60 \sim 300 \text{ \AA}$ であることが好ましい。

また、本実施態様において、担体は、シリカゲルであることが好ましい。シリカゲルは、前述した特性、即ち分離能に優れ、また硬くて丈夫だからである。シリカゲルとして、全多孔性のものに加え、いわゆるコア-シェル型のものを用いてもよい。

実施例

[0055] 以下、本開示を実施例によりさらに具体的に説明するが、本開示はその要旨を逸脱しない限り、下記の実施例に限定されるものではない。

[0056] <実施例1：d l-トリプトファンの分離>

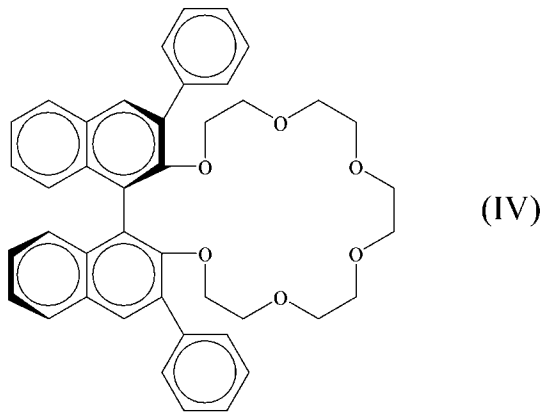
20 mm o l / L 過塩素酸リチウム水溶液100 mLに88%ギ酸0.15 gを溶解し、カオトロピック陰イオンの塩の水溶液を得た。得られたカオトロピック陰イオンの塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで移動相Aを調製した。移動相Aの組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpH（25℃）を表1に示す。なお、pHは、pHメーター（HORIBA社製）により測定した。以下の実施例でも同様である。

次いで、下記式（I V）で表されるクラウンエーテル様環状構造を有するリガンドがシリカゲルに担持された分離剤の充填されたカラム（株式会社ダイセル製；CROWNPAK CR-I（-）；内径3 mm；長さ150 mm）を液体クロマトグラフ（島津製作所製；LC7高速液体クロマトグラフ）に取り付けた。

続いて、移動相Aを用い、上記液体クロマトグラフにより下記分離条件にて試料を分離した。その際、UV検出器により波長254 nmでピークの検

出及び同定を行った。

[0057] [化3]



[0058] (分離条件)

試料：0.1 mg/mL d-トリプトファン水溶液；1.0 μ L

流速：0.43 mL/min

温度：30°C

[0059] 得られたクロマトグラムを図1に示す。図1中、保持時間2.1分付近及び2.9分付近に、それぞれ、l-トリプトファン及びd-トリプトファンに由来するピークが観察された。

[0060] <比較例1：d-トリプトファンの分離>

20 mmol/L 過塩素酸水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで移動相Bを調製した。移動相Bの組成及び過塩素酸水溶液のpH（25°C）を表1に示す。

移動相として移動相Bを用いた以外は、実施例1と同様にして試料の分離を行った。

[0061] 得られたクロマトグラムを図2に示す。図2中、保持時間2.3分付近及び3.4分付近に、それぞれ、l-トリプトファン及びd-トリプトファンに由来するピークが観察された。

[0062] <比較例2：d-トリプトファンの分離>

水1Lにギ酸1.31gを溶解し、ギ酸水溶液を得た。得られたギ酸水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで移動相Cを調製

した。移動相Cの組成及びギ酸水溶液のpH（25℃）を表1に示す。

移動相として移動相Cを用いた以外は、実施例1と同様にして試料の分離を行った。

[0063] 得られたクロマトグラムを図3に示す。図3中、保持時間1.9分付近に、d-トリプトファン（エナンチオマー混合物）に由来するピークが観察された。

[0064] 比較例1は、pH1.79の過塩素酸水溶液を含む移動相を用いた従来例であり、d-トリプトファンが各エナンチオマーに分離していることが確認された。

比較例2は、比較例1の過塩素酸水溶液と同濃度のギ酸水溶液を含有する移動相を用いた実験例である。カオトロピック陰イオンの塩を含有しないpH2.64のギ酸水溶液を含有する移動相を用いても、d-トリプトファンを各エナンチオマーに分離できないことがわかった。

一方、比較例2と同濃度のギ酸に加え、過塩素酸リチウムを含むpH2.60の水溶液を含有する移動相を用いた実施例1では、d-トリプトファンが各エナンチオマーに分離されることが確認された。即ち、移動相に含まれるカオトロピック陰イオンの塩が、良好な分離に寄与することが示された。

[0065] <実施例2：アニリン類縁体混合物の分離>

カオトロピック陰イオンの塩の水溶液である20mmol/Lヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで移動相Dを調製した。移動相Dの組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpH（25℃）を表1に示す。

移動相として移動相Dを用い、試料としてアニリン、2-メチルアニリン、3-メチルアニリン及び4-メチルアニリンの混合物（各化合物の1mg/L水溶液及び1M塩酸水溶液を、それぞれ等量ずつ混合した試料）1μLを用いた以外は、実施例1と同様にして試料の分離を行った。

[0066] 得られたクロマトグラムを図4に示す。図4中、保持時間5.1分付近、

5. 5 分付近、7. 4 分付近及び 8. 9 分付近に、それぞれ、アニリン、2-メチルアニリン、3-メチルアニリン及び 4-メチルアニリンに由来するピークが観察された。

[0067] <実施例 3：アニリン類縁体混合物の分離>

20 mmol/L ヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液 1 L にギ酸 1.31 g を溶解し、カオトロピック陰イオンの塩の水溶液を得た。得られたカオトロピック陰イオンの塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比 70 : 30 で混合することで移動相 E を調製した。移動相 E の組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液の pH (25℃) を表 1 に示す。

移動相として移動相 E を用いた以外は、実施例 2 と同様にして試料の分離を行った。

[0068] 得られたクロマトグラムを図 5 に示す。図 5 中、保持時間 4. 6 分付近、7. 3 分付近、11. 8 分付近及び 13. 7 分付近に、それぞれ、2-メチルアニリン、アニリン、3-メチルアニリン及び 4-メチルアニリンに由来するピークが観察された。

[0069] <比較例 3：アニリン類縁体混合物の分離>

移動相として移動相 B を用いた以外は、実施例 2 と同様にして試料の分離を行った。

[0070] 得られたクロマトグラムを図 6 に示す。図 6 中、保持時間 2. 6 分付近、3. 8 分付近、5. 4 分付近及び 6. 2 分付近に、それぞれ、2-メチルアニリン、アニリン、3-メチルアニリン及び 4-メチルアニリンに由来するピークが観察された。

[0071] 比較例 3 は、pH 1. 79 の過塩素酸水溶液を含む移動相を用いた従来例であり、アニリン類縁体の混合物が分離することが確認された。

実施例 2 では、酸を含有しない pH 4. 31 のヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液を含有する移動相を用いた実験例であり、移動相に過塩素酸を添加することなくアニリン類縁体の混合物を良好に分離できることがわかった。

実施例3は、ギ酸を含有するpH2.57のヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液を含有する移動相を用いた実験例である。実施例3では、比較例3及び実施例2よりも各アニリン類縁体の保持時間が長いことが確認された。即ち、カオトロピック陰イオンの塩及び酸を含有する移動相を用いることで、アニリン類縁体の混合物が非常に良好に分離することが示された。

[0072] <実施例4：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

移動相として移動相D用い、試料としてd,l-1-フェニルエチルアミン（0.1質量%アセトニトリル溶液）1 μ Lを用いた以外は、実施例1と同様にして試料の分離を行った。

[0073] 得られたクロマトグラムを図7に示す。図7中、保持時間5.1分付近及び7.4分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。なお、保持時間6.0分付近のピークは、不純物に由来するピークである。

[0074] <実施例5：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

移動相として移動相Eを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離を行った。

[0075] 得られたクロマトグラムを図8に示す。図8中、保持時間5.8分付近及び8.6分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。なお、保持時間6.7分付近のピークは、不純物に由来するピークである。

[0076] <実施例6：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

20mmol/L テトラフルオロホウ酸ナトリウム水溶液1Lにギ酸1.31gを溶解し、カオトロピック陰イオンの塩の水溶液を得た。得られたカオトロピック陰イオンの塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比70:30で混合することで移動相Fを調製した。移動相Fの組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpH（25℃）を表1に示す。

移動相として移動相Fを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離を行った。

[0077] 得られたクロマトグラムを図9に示す。図9中、保持時間2.3分付近及び2.7分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。なお、保持時間5.6分付近のピークは、不純物に由来するピークである。

[0078] <実施例7：d l - 1-フェニルエチルアミンの分離>

80 mmol/L トリフルオロ酢酸アンモニウム水溶液1 Lにギ酸1.31 gを溶解し、カオトロピック陰イオンの塩の水溶液を得た。得られたカオトロピック陰イオンの塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比70 : 30で混合することで移動相Gを調製した。移動相Gの組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpH (25℃)を表1に示す。

移動相として移動相Gを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離を行った。

[0079] 得られたクロマトグラムを図10に示す。図10中、保持時間2.9分付近及び3.6分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。

[0080] <実施例8：d l - 1-フェニルエチルアミンの分離>

カオトロピック陰イオンの塩の水溶液である20 mmol/L 過塩素酸リチウム水溶液とアセトニトリルとを体積比70 : 30で混合することで移動相Hを調製した。移動相Hの組成及びカオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpH (25℃)を表1に示す。

移動相として移動相Hを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離を行った。

[0081] 得られたクロマトグラムを図11に示す。図11中、保持時間3.2分付近及び4.2分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。なお、保持時間5.7分付近のピークは、不純物に由来するピークである。

[0082] <比較例4：d l - 1-フェニルエチルアミンの分離>

移動相として移動相Bを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離

を行った。

[0083] 得られたクロマトグラムを図12に示す。図12中、保持時間3.1分付近及び4.1分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。なお、保持時間5.6分付近のピークは、不純物に由来するピークである。

[0084] 比較例4は、pH1.79の過塩素酸水溶液を含む移動相を用いた従来例であり、d,l-1-フェニルエチルアミンが各エナンチオマーに分離することが確認された。

実施例4では、酸を含有しないpH4.31のヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液を含有する移動相を用いた実験例であり、移動相に過塩素酸を添加することなくd,l-1-フェニルエチルアミンを良好に各エナンチオマーに分離できることがわかった。

実施例5は、ギ酸を含有するpH2.57のヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液を含有する移動相を用いた実験例であり、比較例4及び実施例4よりもd,l-1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーの保持時間が長いことが確認された。即ち、カオトロピック陰イオンの塩及び酸を含有する移動相を用いることで、d,l-1-フェニルエチルアミンがクラウンエーテル様環状構造に良好に保持され、良好に各エナンチオマーに分離することが示された。

実施例6は、実施例5とはカオトロピック陰イオンの塩の種類が異なり、pHが同程度の実験例である。実施例6においても、d,l-1-フェニルエチルアミンを良好に各エナンチオマーに分離できることが確認された。

また、カオトロピック陰イオンとしてヘキサフルオロリン酸アニオンを用いると、テトラフルオロホウ酸アニオンを用いた場合よりも保持時間が長く、より分離能に優れることがわかった。

実施例7は、カオトロピック陰イオンの塩を、ヘキサフルオロリン酸イオン（実施例4、5）及びテトラフルオロホウ酸イオン（実施例6）と比較してカオトロピック性の低いトリフルオロ酢酸イオンの塩とした実験例である

。カオトロピック性の低いカオトロピック陰イオンであっても、濃度を高くすることにより、実施例4～6と同等の分離性能を示すことが確認された。

実施例8は、カオトロピック陰イオンの塩の水溶液のpHを高くした実験例である。pHが7.29と高い値であっても、d l - 1 - フェニルエチルアミンを各エナンチオマーに良好に分離できることがわかった。

[0085] [表1]

表1

		水溶液					有機溶媒	水溶液： 有機溶媒 (体積比)
		カオトロピック 陰イオンの塩	カオトロピック 陰イオン濃度 (mmol/L)	酸	酸濃度 (mmol/L)	pH		
移動相 A	実施例 1	LiClO ₄	20	HCO ₂ H	29	2.60	アセト ニトリル	70:30
移動相 B	比較例 1,3,4	-	-	HClO ₄	20	1.79	アセト ニトリル	70:30
移動相 C	比較例 2	-	-	HCO ₂ H	29	2.64	アセト ニトリル	70:30
移動相 D	実施例 2,4	KPF ₆	20	-	-	4.31	アセト ニトリル	70:30
移動相 E	実施例 3,5	KPF ₆	20	HCO ₂ H	29	2.57	アセト ニトリル	70:30
移動相 F	実施例 6	NaBF ₄	20	HCO ₂ H	29	2.60	アセト ニトリル	70:30
移動相 G	実施例 7	CF ₃ CO ₂ NH ₄	80	HCO ₂ H	29	2.65	アセト ニトリル	70:30
移動相 H	実施例 8	LiClO ₄	20	-	-	7.29	アセト ニトリル	70:30

[0086] <実施例9：アニリン類縁体混合物の分離>

ギ酸濃度30mmol/L及びオクタンスルホン酸ナトリウム濃度20mmol/Lである疎水性有機酸の塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比7

0 : 30で混合することで移動相Iを調製した。移動相Iの組成及び疎水性有機酸の塩の水溶液のpH (25℃)を表2に示す。

移動相として移動相Iを用い、試料としてアニリン、2-メチルアニリン、3-メチルアニリン及び4-メチルアニリンの混合物（各化合物濃度0.02~0.03質量%のアセトニトリル溶液）1μLを用いた以外は、実施例1と同様にして試料の分離を行った。

[0087] 得られたクロマトグラムを図13に示す。図13中、保持時間3.5分付近、4.5分付近、6.5分付近及び7.3分付近に、それぞれ、2-メチルアニリン、アニリン、3-メチルアニリン及び4-メチルアニリンに由来するピークが観察された。

[0088] 実施例9は、実施例3とは疎水性陰イオンの塩が異なり、pHが同程度の実験例である。疎水性陰イオンの塩として疎水性有機酸の塩であるオクタンスルホン酸ナトリウムを用いた実施例9では、疎水性陰イオンの塩としてヘキサフルオロリン酸カリウムを用いた実施例3よりも保持時間が短かったものの、移動相に過塩素酸を添加することなくアニリン類縁体の混合物を良好に分離できることがわかった。また、実施例9では、実施例3よりも液体クロマトグラムのピークがシャープであった。即ち、移動相に含まれる疎水性有機酸の塩が、良好な分離に寄与することが示された。

[0089] <実施例10：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

移動相として移動相Iを用いた以外は、実施例4と同様にして試料の分離を行った。

得られたクロマトグラムを図14に示す。図14中、保持時間3.9分付近及び5.1分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。

[0090] <実施例11：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

ギ酸濃度30mmol/L及びデカンスルホン酸ナトリウム濃度20mmol/Lである疎水性有機酸の塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比70 : 30で混合することで移動相Jを調製した。移動相Jの組成を表2に示す

。

移動相として移動相Jを用いた以外は、実施例10と同様にして試料の分離を行った。

[0091] 得られたクロマトグラムを図15に示す。図15中、保持時間6.3分付近及び8.6分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。

[0092] <実施例12：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

ギ酸濃度30mmol/L及びヘキサンスルホン酸ナトリウム濃度20mmol/Lである疎水性有機酸の塩の水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで移動相Kを調製した。移動相Kの組成を表2に示す。

移動相として移動相Kを用いた以外は、実施例10と同様にして試料の分離を行った。

[0093] 得られたクロマトグラムを図16に示す。図16中、保持時間2.5分付近及び2.9分付近に、それぞれ、1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。

[0094] 実施例10、11及び12は、それぞれ、炭素数8、10及び6のアルカンスルホン酸ナトリウム水溶液とともにギ酸を含有する移動相を用いた実験例であり、何れの実施例においても、移動相に過塩素酸を添加することなくd,l-1-フェニルエチルアミンを良好に各エナンチオマーに分離できることが示された。

また、これらの実施例より、疎水性有機基の炭素数大きいほどd,l-1-フェニルエチルアミンの各エナンチオマーの保持時間が長く、疎水性有機基の炭素数が小さいほど液体クロマトグラムのピークがシャープになる傾向があることがわかった。

[0095] <比較例5：d,l-1-フェニルエチルアミンの分離>

ギ酸濃度30mmol/L及びメタンスルホン酸ナトリウム濃度20mmol/Lの水溶液とアセトニトリルとを体積比70：30で混合することで

移動相Lを調製した。移動相Lの組成を表2に示す。

移動相として移動相Lを用いた以外は、実施例10と同様にして試料の分離を行った。

[0096] 得られたクロマトグラムを図17に示す。図17中、保持時間1.6分付近及び1.9分付近に、それぞれ、d l - 1 - フェニルエチルアミンの各エナンチオマーに由来するピークが観察された。

[0097] 比較例5は、炭素数6～10のアルカンスルホン酸ナトリウムに代えて、メタンスルホン酸ナトリウムを用いた以外は、実施例10～12と同様の条件にてd l - 1 - フェニルエチルアミンの分離を行った実験例である。メタンスルホン酸は、炭素数1のアルカンスルホン酸であり、疎水性が十分でなく、本開示における疎水性有機酸には該当しない。メタンスルホン酸ナトリウムを用いた比較例5では、d l - 1 - フェニルエチルアミンの保持時間が短く、アミンの保持力を向上させる効果が得られないことが確認された。また、比較例5では、液体クロマトグラムにおいて、d l - 1 - フェニルエチルアミンの各エナンチオマーのピークが重なっていた。即ち、過塩素酸を含有しない移動相にメタンスルホン酸を添加したとしても、キラルなアミンをエナンチオマー毎に分離できないことが確認された。

[0098]

[表2]

表2

		疎水性有機酸の塩の水溶液					有機溶媒	水溶液： 有機溶媒 (体積比)
		疎水性 有機酸の塩	疎水性有機酸 の塩の濃度 (mmol/L)	酸	酸濃度 (mmol/L)	pH		
移動 相 I	実施例 9、10	オクタン スルホン酸Na	20	HCO ₂ H	30	2.86	アセト ニトリル	70:30
移動 相 J	実施例 11	デカン スルホン酸Na	20	HCO ₂ H	30	— ^{*2}	アセト ニトリル	70:30
移動 相 K	実施例 12	ヘキサン スルホン酸Na	20	HCO ₂ H	30	— ^{*2}	アセト ニトリル	70:30
移動 相 L	比較例 5	メタン スルホン酸Na ^{*1}	20	HCO ₂ H	30	— ^{*2}	アセト ニトリル	70:30

*1: メタンスルホン酸は、炭素数1のアルカンスルホン酸であって、疎水性が十分でないため、メタンスルホン酸Naは、本開示における「疎水性有機酸の塩」には該当しない。

*2: 同程度のギ酸濃度である移動相 I と同様、pHは約2.86であると推測される。

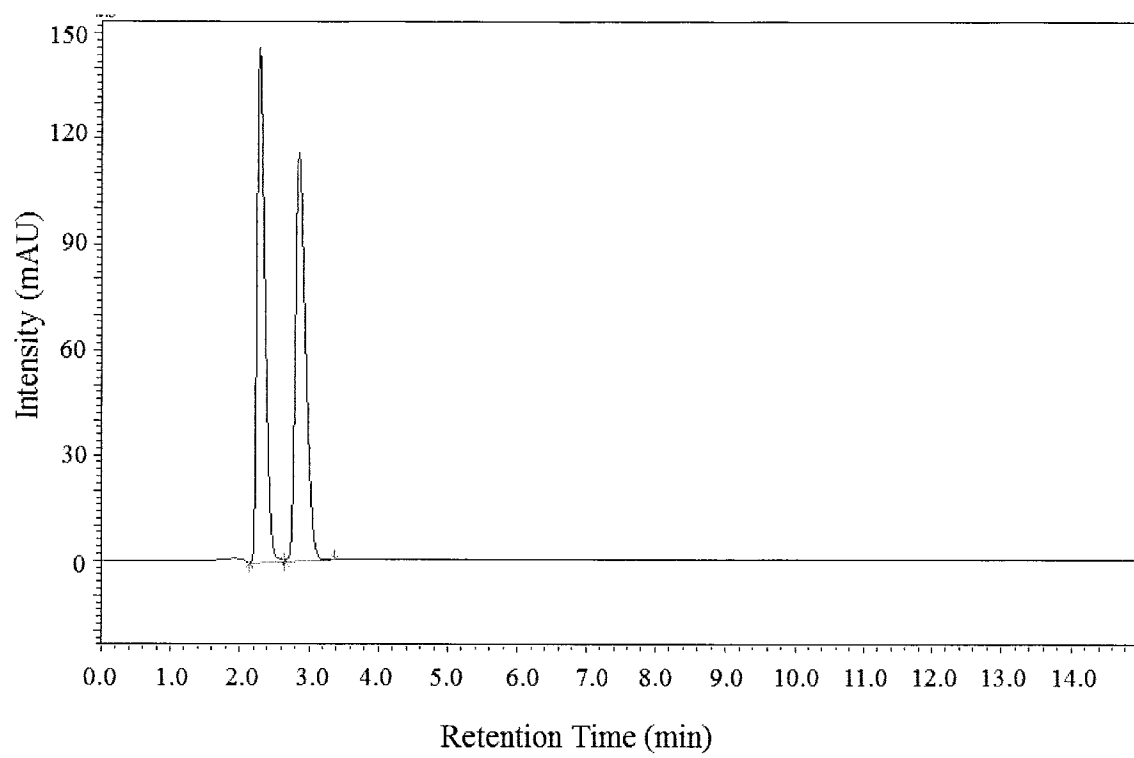
産業上の利用可能性

[0099] 本開示の少なくとも幾つかの実施態様に係る分離方法によれば、移動相に多量の過塩素酸を添加する必要なく、液体クロマトグラフィーによりアミンを分離することができる。従って、かかる分離方法は、各種液体クロマトグラフィーによる分析、精製等を行う有機化学、医学、薬学等の分野において広く利用することができる。

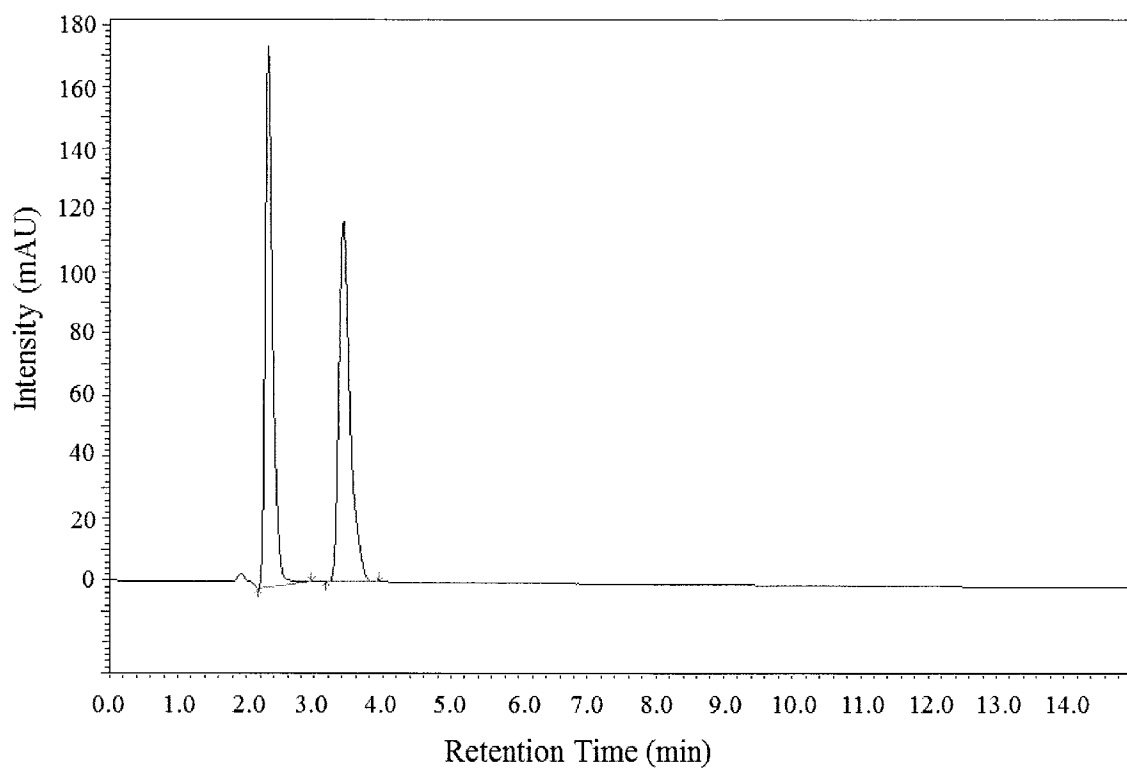
請求の範囲

- [請求項1] クラウンエーテル様環状構造を有するリガンドが担体に担持された分離剤を固定相として用い、
- カオトロピック陰イオンの塩及び疎水性有機酸の塩からなる群より選択される1種以上の疎水性陰イオンの塩の水溶液を含有する移動相を用いる、液体クロマトグラフィーによるアミンの分離方法。
- [請求項2] 前記疎水性陰イオンの塩が、カオトロピック陰イオンの塩である、請求項1に記載の分離方法。
- [請求項3] 前記カオトロピック陰イオンが、 PF_6^- 、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 CF_3SO_3^- 、 FSO_3^- 、 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ 、 PCl_6^- 、 SbCl_6^- 、 CF_3CO_2^- 、 $\text{CCl}_3\text{CO}_2^-$ 、 NO_3^- 及び ClO_3^- からなる群より選択される1種以上である、請求項2に記載の分離方法。
- [請求項4] 前記疎水性陰イオンの塩が、疎水性有機酸の塩である、請求項1に記載の分離方法。
- [請求項5] 前記疎水性有機酸が、硫酸エステル基、スルホン酸基及びリン酸基からなる群より選択される1種以上の酸基と炭素数4～18のアルキル基とを有する疎水性有機酸である、請求項4に記載の分離方法。
- [請求項6] 前記疎水性有機酸が、炭素数4～18のアルカンスルホン酸である、請求項4又は5に記載の分離方法。
- [請求項7] 前記水溶液のpHが、1.0以上8.0以下である、請求項1～6の何れか1項に記載の分離方法。
- [請求項8] 前記移動相が、疎水性有機酸及び過塩素酸以外の酸を含む、請求項1～7の何れか1項に記載の分離方法。
- [請求項9] 前記酸が、ギ酸である、請求項8に記載の分離方法。
- [請求項10] 前記アミンが、1級アミンである、請求項1～9の何れか1項に記載の分離方法。

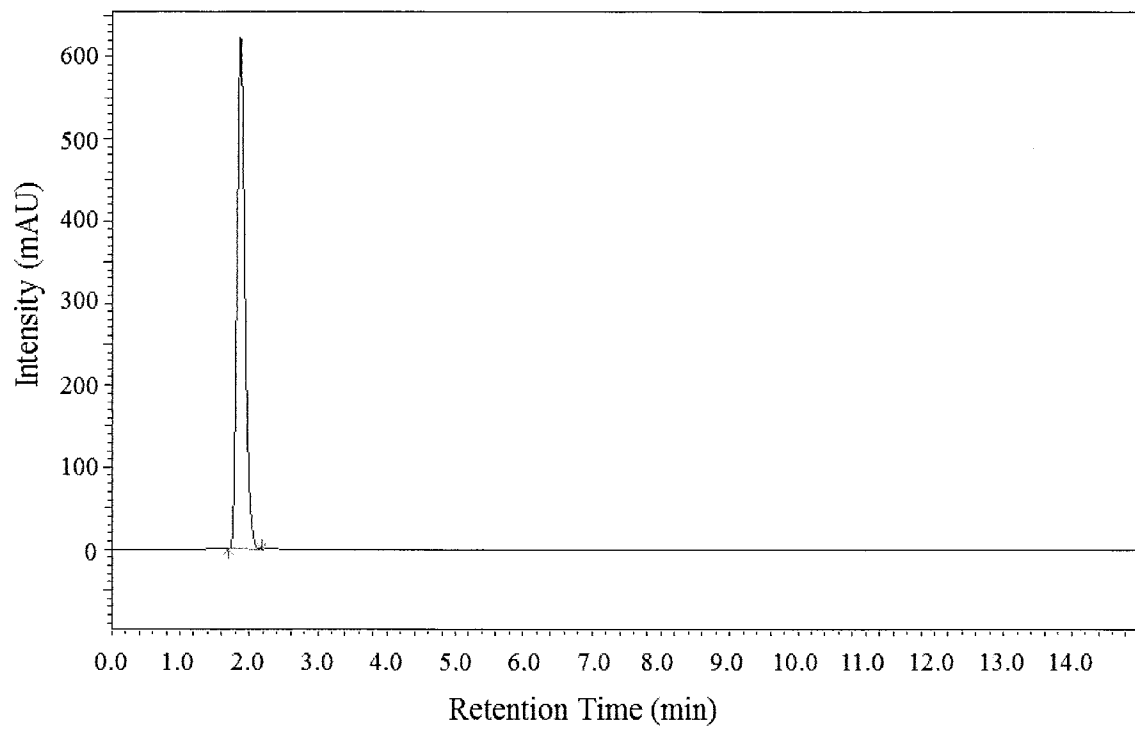
[図1]



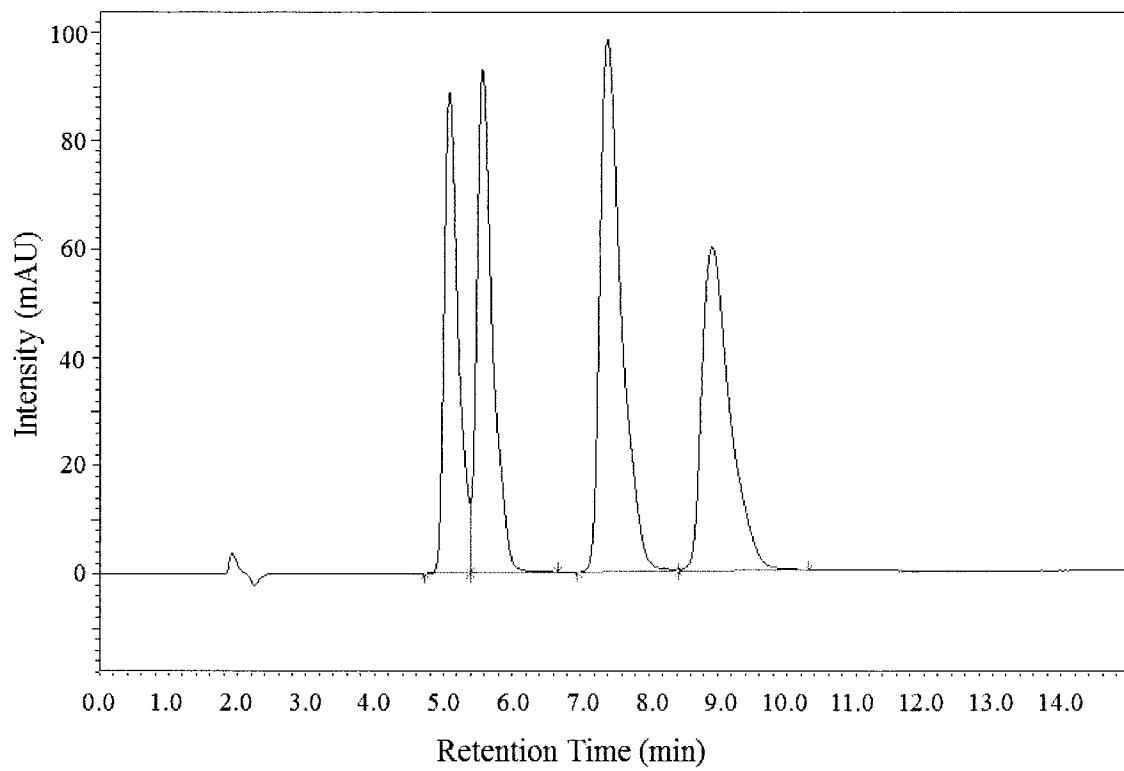
[図2]



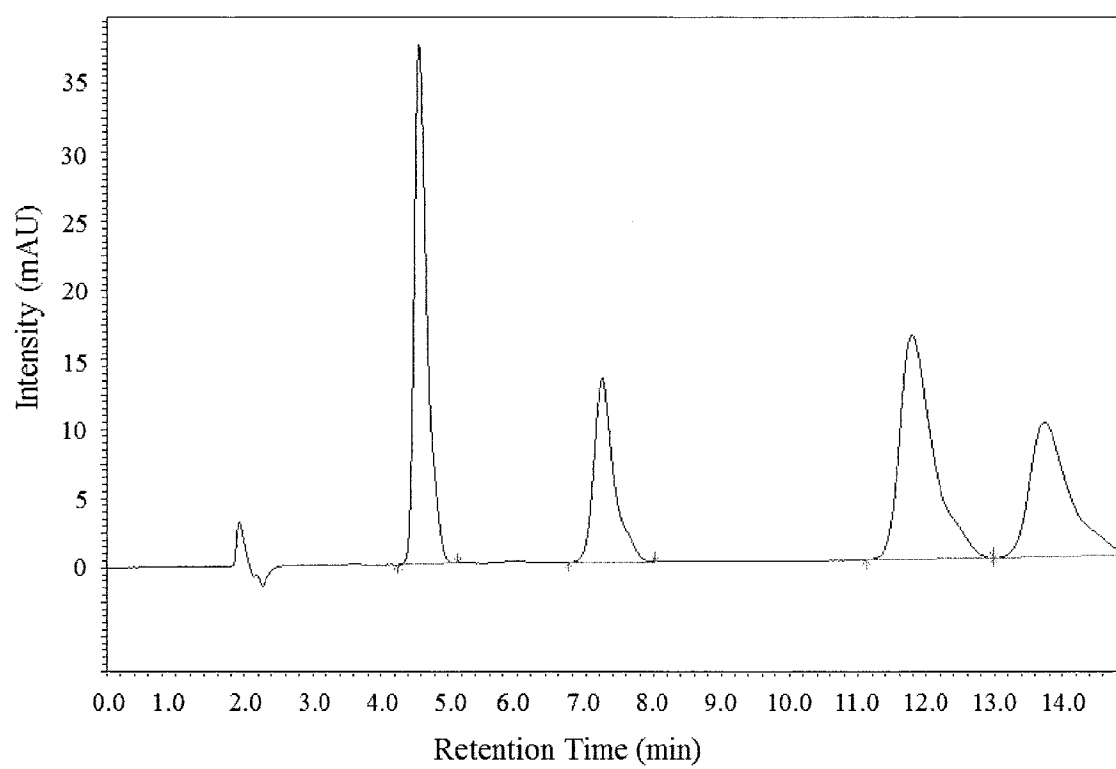
[図3]



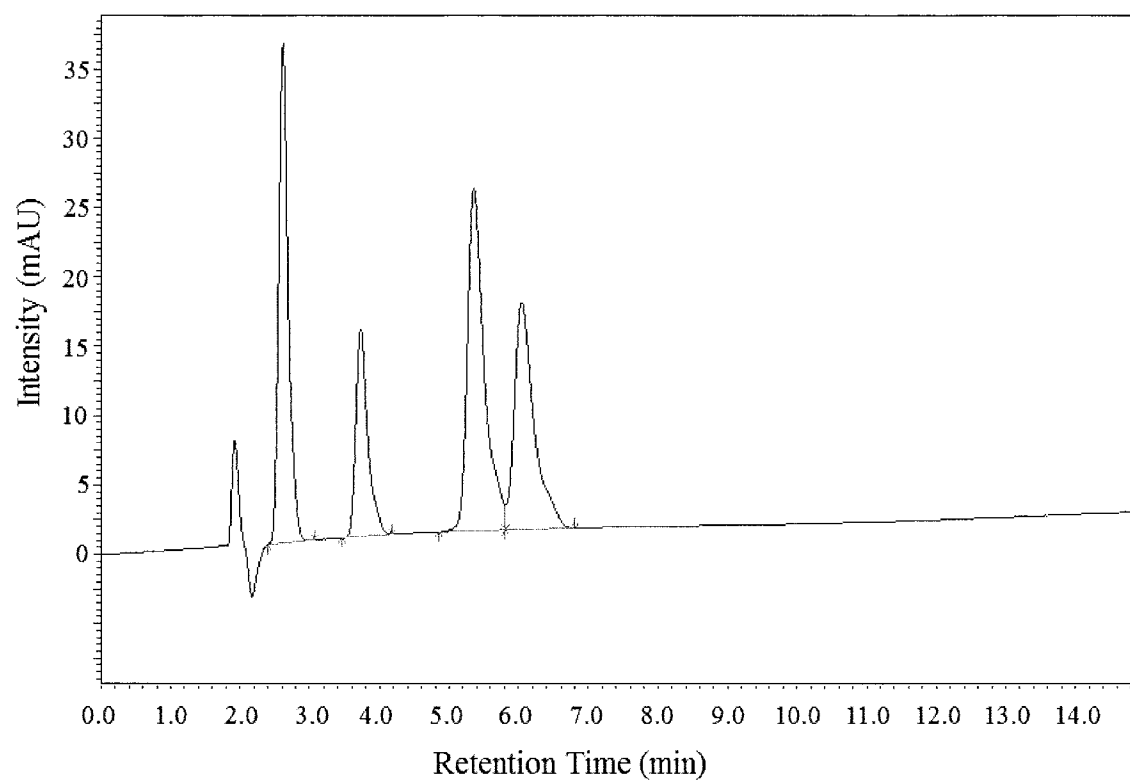
[図4]



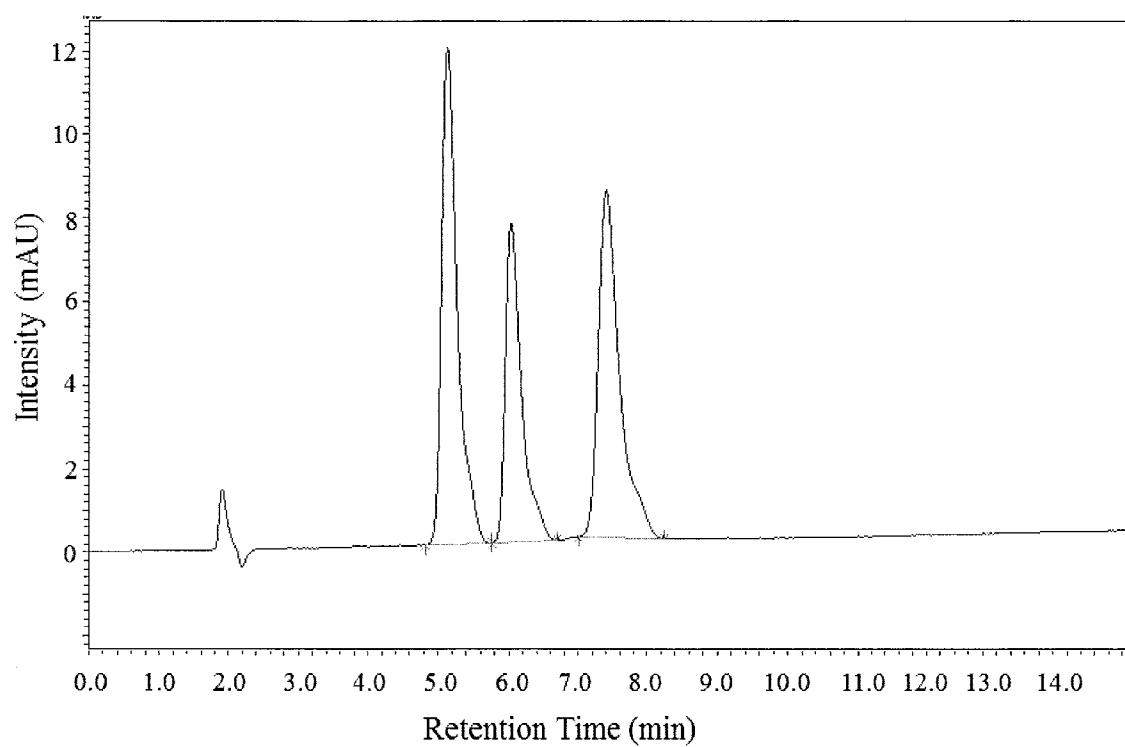
[図5]



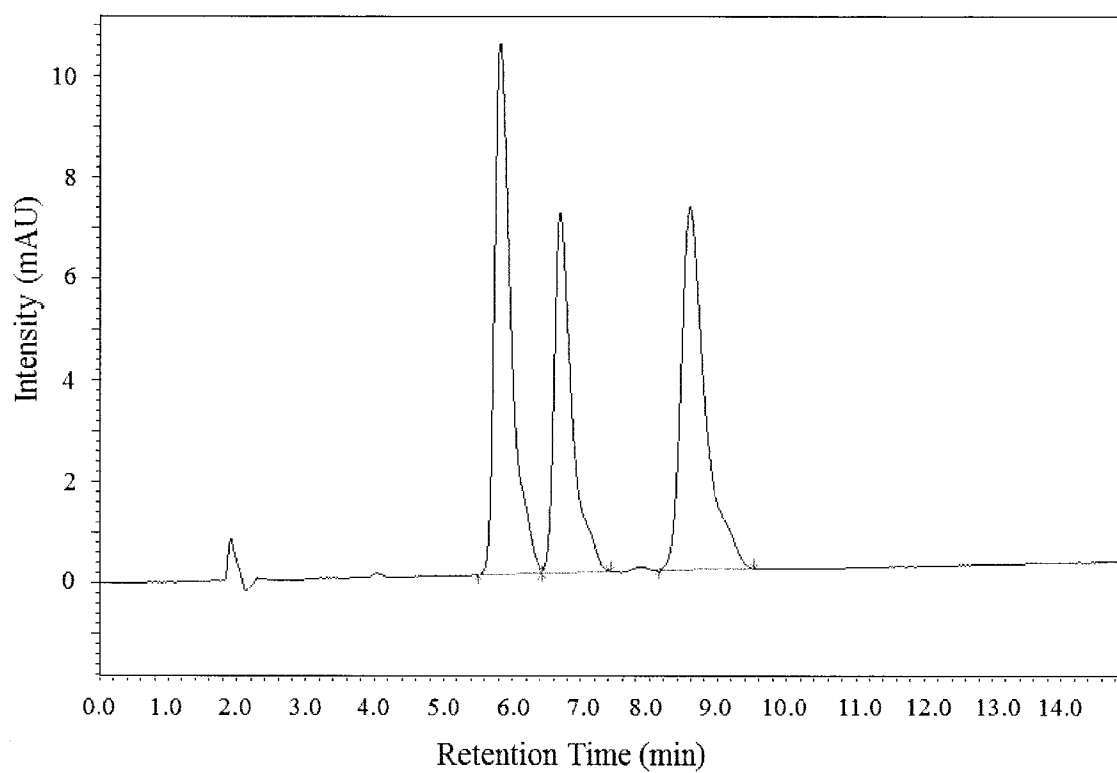
[図6]



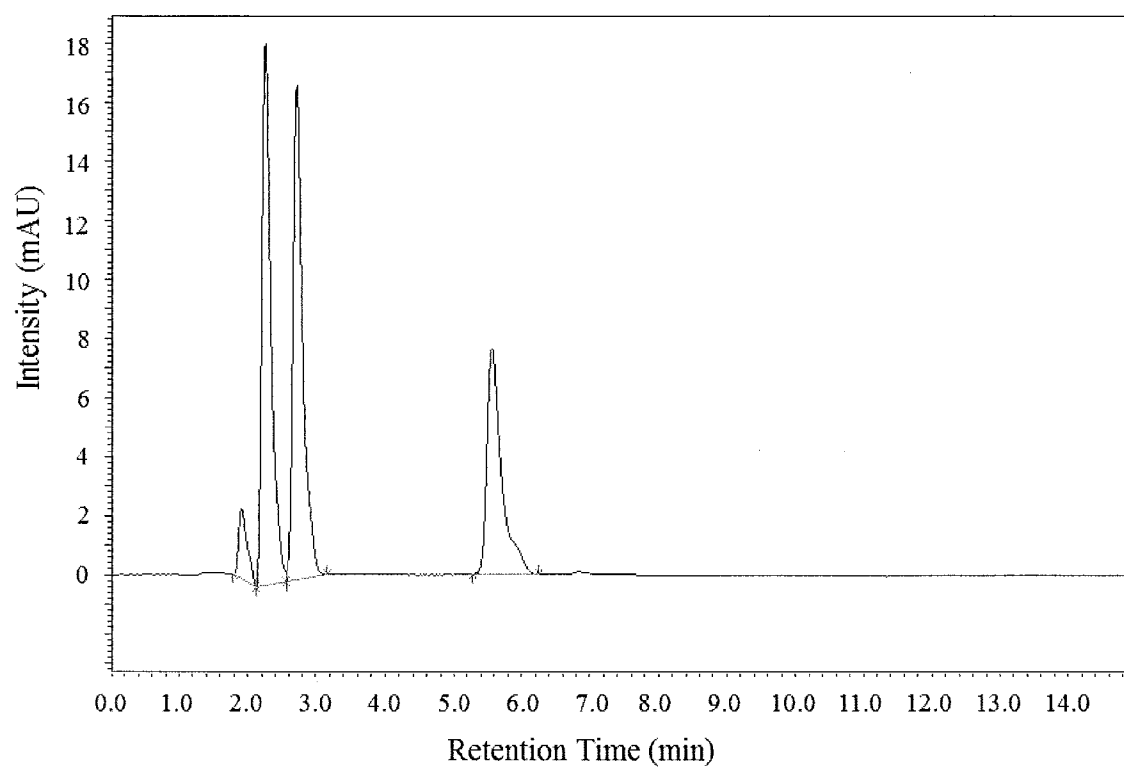
[図7]



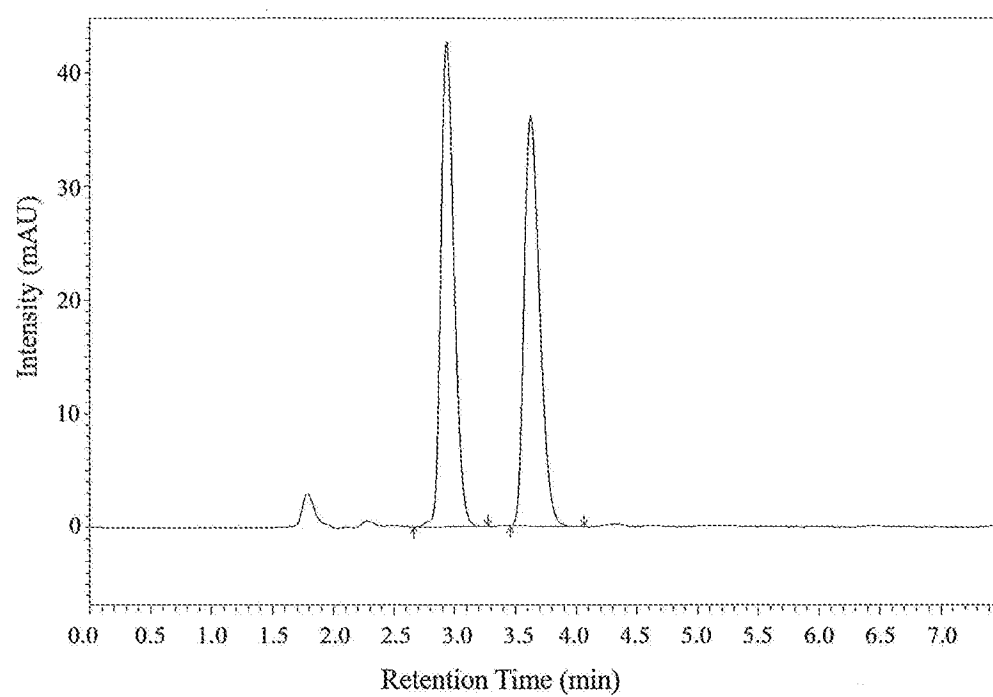
[図8]



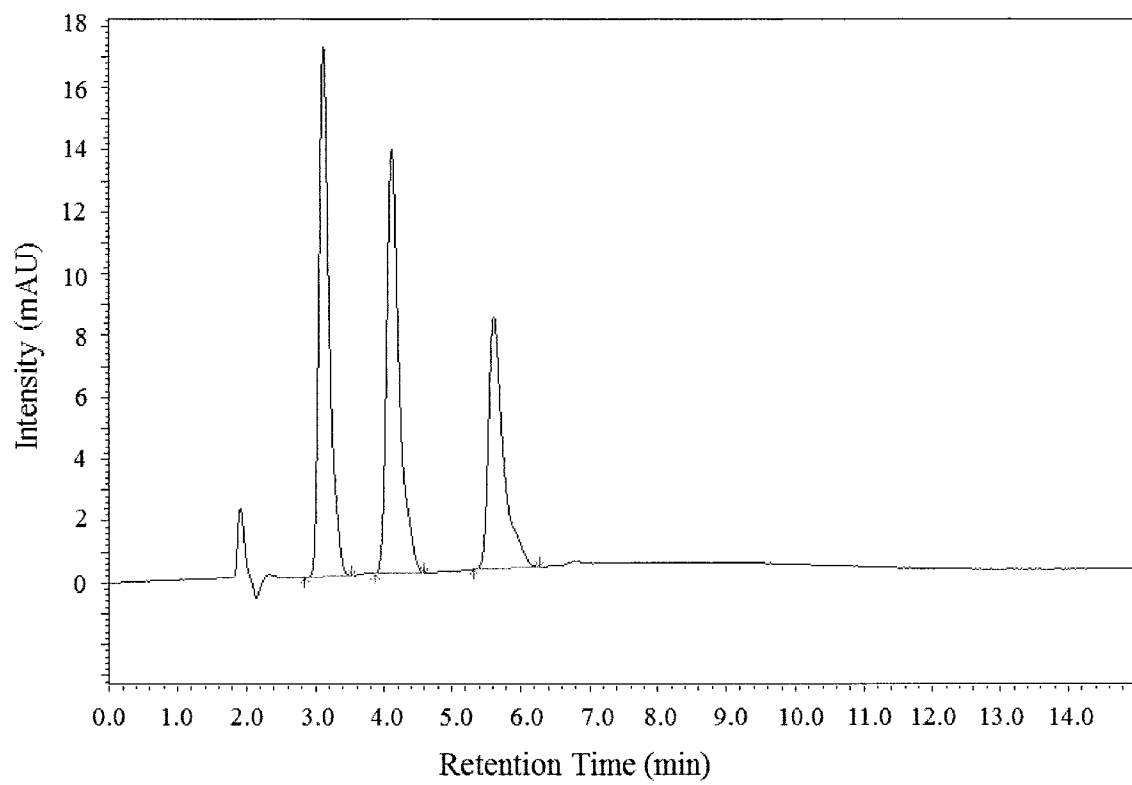
[図9]



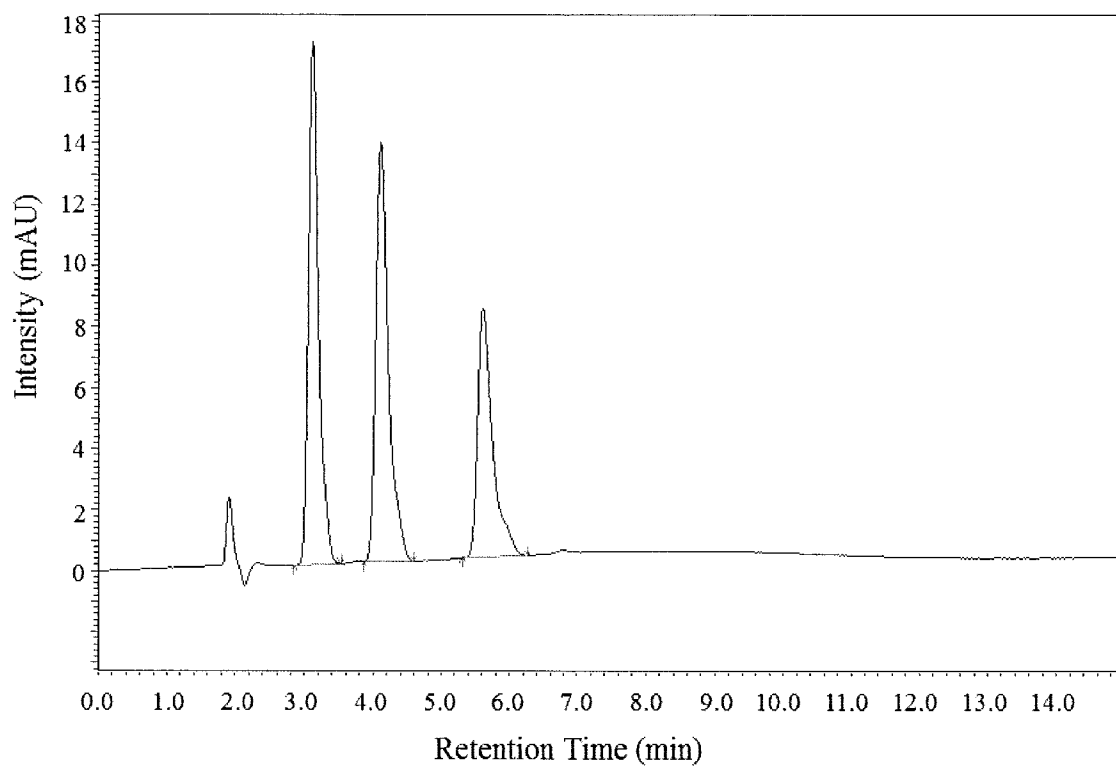
[図10]



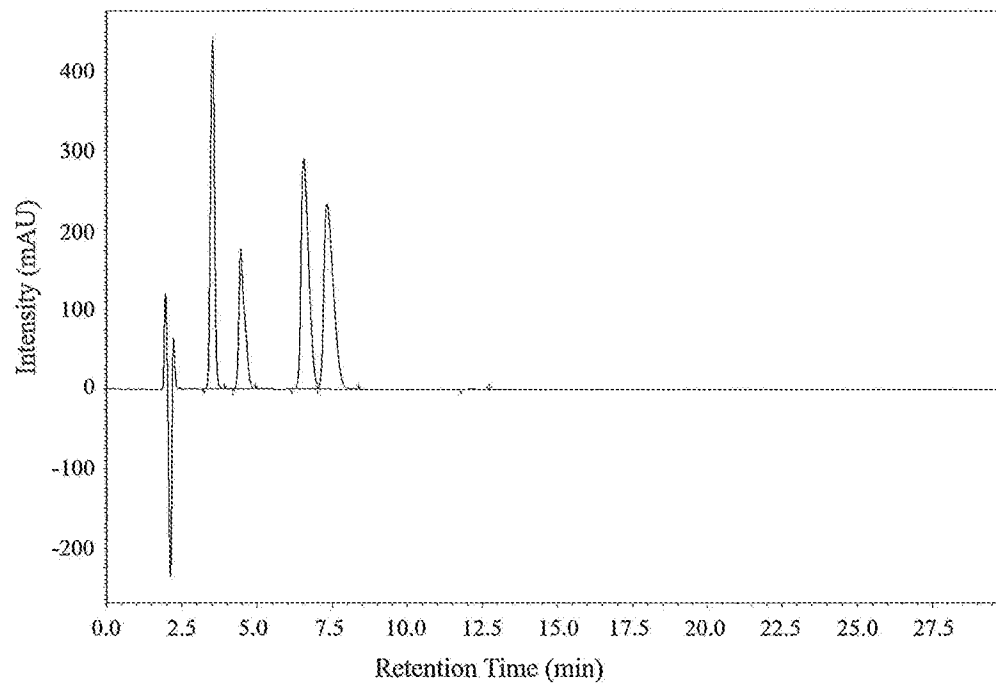
[図11]



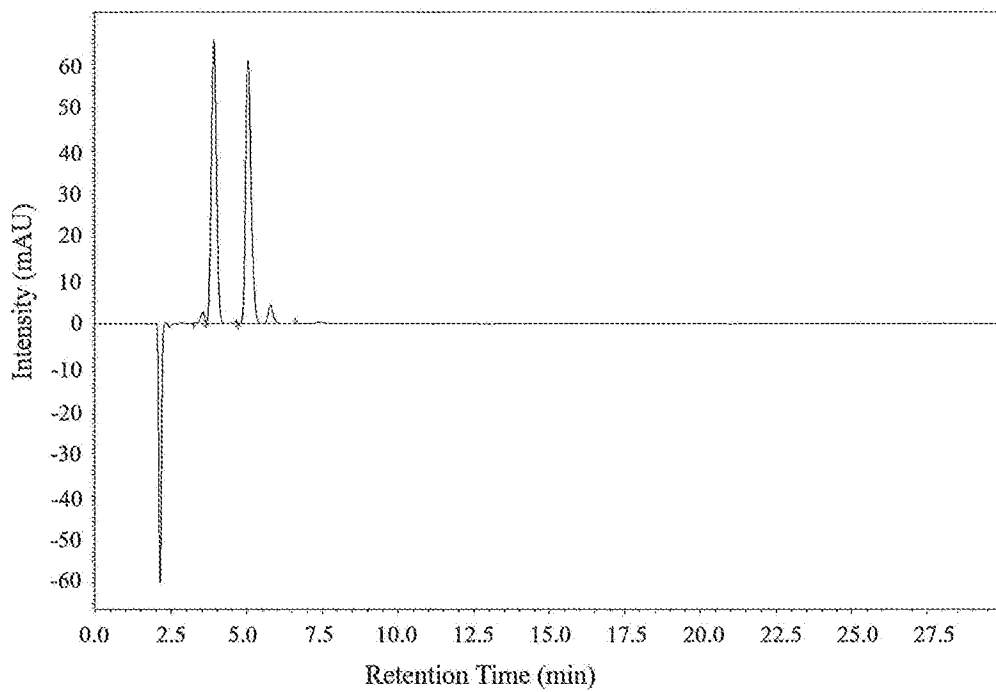
[図12]



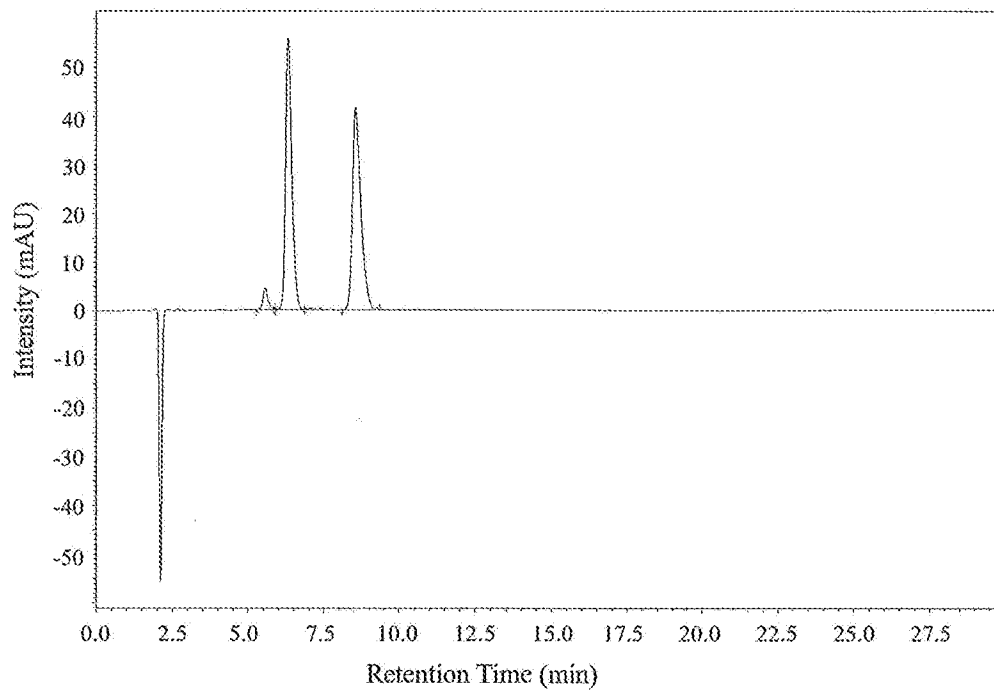
[図13]



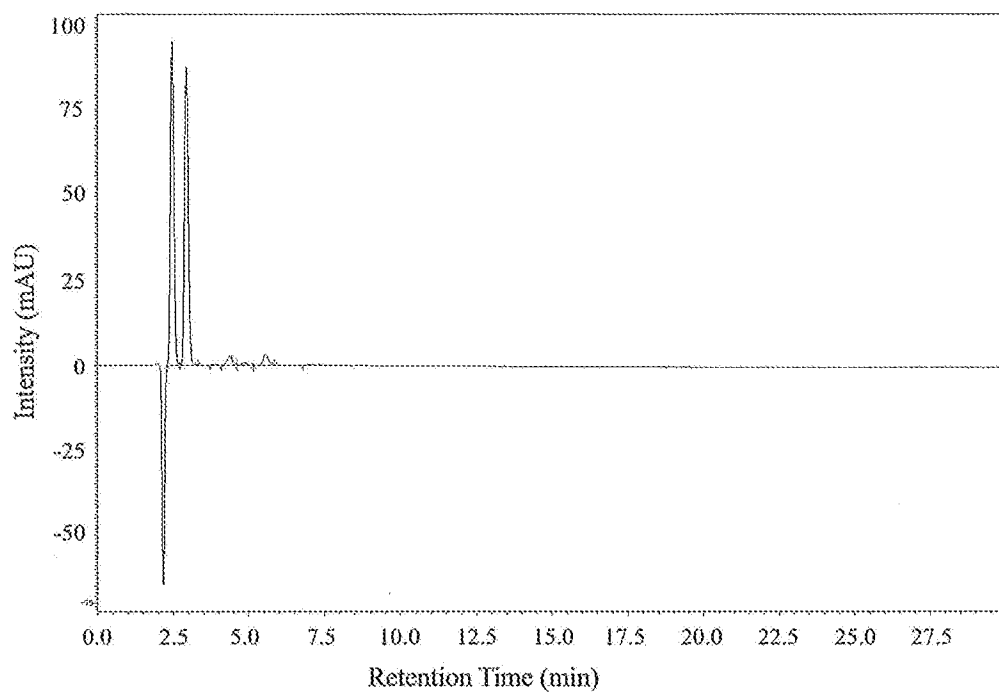
[図14]



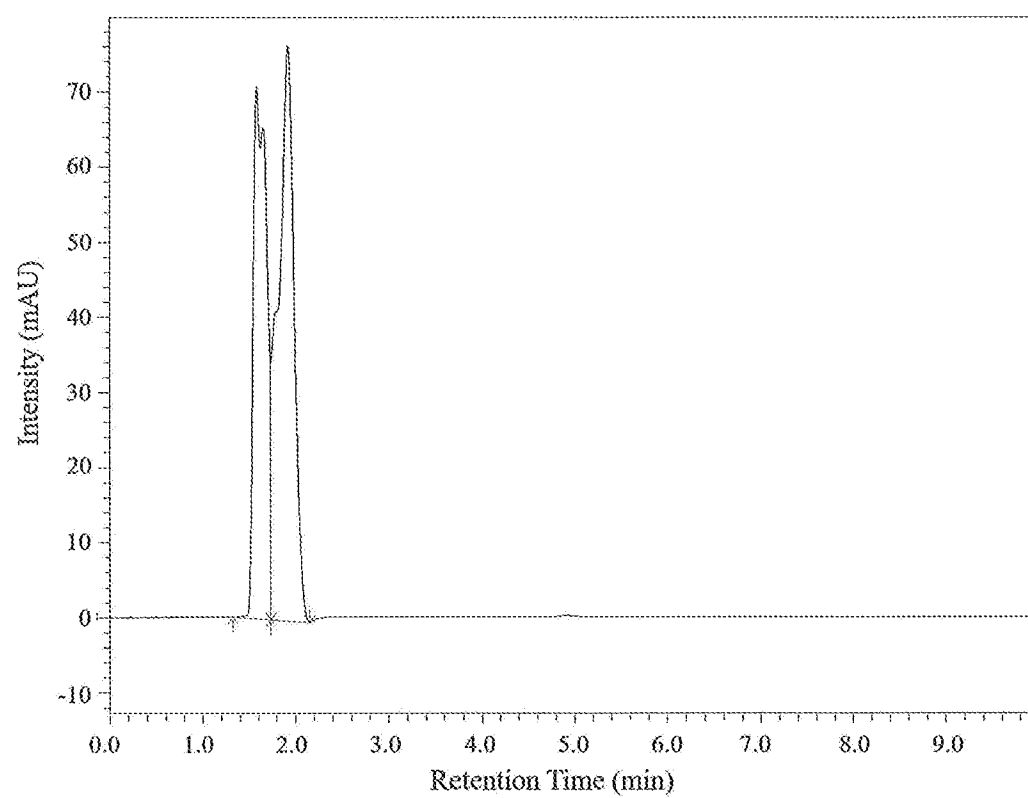
[図15]



[図16]



[図17]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/023153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. B01D15/42 (2006.01) i, B01J20/281 (2006.01) i, B01J20/29 (2006.01) i, G01N30/26 (2006.01) i, C01N30/88 (2006.01) i
FI: G01N30/26 A, B01J20/22 D, B01D15/42, B01J20/29, G01N30/88 C, B01J20/281 X
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)

Int. Cl. B01D15/42, B01J20/281, B01J20/29, G01N30/26, G01N30/88

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 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2006-516928 A (IBC ADVANCED TECHNOLOGIES, INC.) 13 July 2006, claim 1, paragraphs [0086]-[0089]	1-3, 7, 10 4-6, 8-9
X A	JP 2003-535819 A (IBC ADVANCED TECHNOLOGIES, INC.) 02 December 2003, claim 1, paragraphs [0068]-[0074]	1-3, 7, 10 4-6, 8-9
A	WO 2012/050124 A1 (DAICEL CORP.) 19 April 2012, claim 1, paragraphs [0072]-[0081]	1-10
A	JUNG, Hee et al., Liquid Chromatographic Chiral Separations by Crown Ether-Based Chiral Stationary Phases, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2007, vol. 30, pp. 853-875, tables	1-10



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
17.07.2020

Date of mailing of the international search report
04.08.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/023153

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2006-516928 A	13.07.2006	US 2004/0132998 A1 claim 1, examples 5, 6	
JP 2003-535819 A	02.12.2003	WO 2004/026247 A2 US 2002/0019491 A1 claim 1, paragraphs [0090]-[0104]	
WO 2012/050124 A1	19.04.2012	WO 2001/068729 A1 US 9145430 B2 claim 1, column 12, line 27 to column 15, line 38 EP 2629091 A1 CN 103154723 A KR 10-2013-0111563 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） B01D 15/42(2006.01)i; B01J 20/281(2006.01)i; B01J 20/29(2006.01)i; G01N 30/26(2006.01)i; G01N 30/88(2006.01)i FI: G01N30/26 A; B01J20/22 D; B01D15/42; B01J20/29; G01N30/88 C; B01J20/281 X		
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）） B01D15/42; B01J20/281; B01J20/29; G01N30/26; G01N30/88 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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で利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)		
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
X	JP 2006-516928 A (アイビージー アドバンスト テクノロジーズ インコーポレイ テッド) 13.07.2006 (2006-07-13) [請求項1], [0086]-[0089]	1-3, 7, 10
A		4-6, 8-9
X	JP 2003-535819 A (アイビージー アドバンスト テクノロジーズ インコーポレイ テッド) 02.12.2003 (2003-12-02) [請求項1], [0068]-[0074]	1-3, 7, 10
A		4-6, 8-9
A	WO 2012/050124 A1 (株式会社ダイセル) 19.04.2012 (2012-04-19) [請求項1], [[0072]-[0081]]	1-10
A	JUNG, Hee et al., Liquid Chromatographic Chiral Separations by Crown Ether- Based Chiral Stationary Phases, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2007, Vol.30, pp.853-875 Tables	1-10
☐ 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、一般的な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 17.07.2020		国際調査報告の発送日 04.08.2020
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） 大瀧 真理 2J 9812 電話番号 03-3581-1101 内線 3252

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/JP2020/023153

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2006-516928	A	13.07.2006	US	2004/0132998	A1	
				claim1, Examples5-6			
				WO	2004/026247	A2	
JP	2003-535819	A	02.12.2003	US	2002/0019491	A1	
				claim1, [0090]-[0104]			
				WO	2001/068729	A1	
WO	2012/050124	A1	19.04.2012	US	9145430	B2	
				claim1, column12 line27- column15 line38			
				EP	2629091	A1	
				CN	103154723	A	
				KR	10-2013-0111563	A	