

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07B 57/00, 63/00, B01J 20/22, G01N 30/48 // B01D 15/08, C07C 33/46, 29/74, 49/657, 49/83, 45/79, C07D 311/32, 487/08	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/00463 (43) 国際公開日 1995年1月5日 (05.01.95)									
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00992 (22) 国際出願日 1994年6月21日 (21. 06. 94) (30) 優先権データ <table border="0"><tr><td>特願平5/149956</td><td>1993年6月22日 (22. 06. 93)</td><td>JP</td></tr><tr><td>特願平6/134183</td><td>1994年6月16日 (16. 06. 94)</td><td>JP</td></tr><tr><td>特願平6/137214</td><td>1994年6月20日 (20. 06. 94)</td><td>JP</td></tr></table> (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒590 大阪府堺市鉄砲町1番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村上達史 (MURAKAMI, Tatsushi) [JP/JP] 〒671-15 兵庫県揖保郡太子町沖代198番地の1 Hyogo, (JP) 市田昭人 (ICHIDA, Akito) [JP/JP] 〒672 兵庫県姫路市白浜町字佐崎北3-272 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		特願平5/149956	1993年6月22日 (22. 06. 93)	JP	特願平6/134183	1994年6月16日 (16. 06. 94)	JP	特願平6/137214	1994年6月20日 (20. 06. 94)	JP	添付公開書類 国際調査報告書
特願平5/149956	1993年6月22日 (22. 06. 93)	JP									
特願平6/134183	1994年6月16日 (16. 06. 94)	JP									
特願平6/137214	1994年6月20日 (20. 06. 94)	JP									
(54) Title : OPTICAL ISOMER SEPARATING AGENT AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 光学異性体用分離剤およびその製造法 (57) Abstract A polysaccharide derivative is immobilized on a carrier such as silicagel by cross-linking only the derivatives with each other by using a polyfunctional cross-linking agent. The optical isomer separating agent thus obtained is excellent in solvent resistance and is most suitable for use in optical resolution.											

(57) 要約

シリカゲル等の担体上で、多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させることにより、多糖誘導体を担体に固定化する。その方法によって製造された光学異性体用分離剤は、耐溶剤性に優れ、光学分割用分離剤として最適である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コートジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明細書

光学異性体用分離剤およびその製造法

発明の分野

本発明は、光学異性体用分離剤およびその製造法に関し、特に、担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させることによって得られる、ラセミ体の光学分割剤として有用な分離剤およびそれを製造する方法に関する。

関連技術の記述

シリカゲルに多糖誘導体を担持させてなる充填剤は、ラセミ体の光学異性体用分離剤として有用であることは知られている（Y. OKAMOTO, M. KAWASHIMA and K. HATADA, J. Am. Chem. Soc., 106, p.5357, 1984）。しかしながら、そのような分離剤は、シリカゲルに多糖誘導体を単なるコーティングのみにより担持させてなるものであるため、耐溶剤性が悪い。それゆえ、その分離剤を液体クロマトグラフィー用充填剤として用いるとき、使用できない溶離液がある。

従って、多糖誘導体を担体に担持してなる分離剤であって、耐溶剤性の良好なものが求められている。

発明の概要

本発明者らは、多糖誘導体のもつ優れた性質を損なわずに、上記欠点を克服した分離剤について鋭意研究し、その結果、本発明に到達した。

即ち本発明は、担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させ、それによって多糖誘導体を担体に固定化してなることを特徴とする光学異性体用分離剤、担体上で、多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させることを特徴とする、本発明の光学異性体用分離剤の製造法、クロマトグラフィーの充填剤という、本発明の光学異性体用分離剤の用途、および、本発明の光学異性体用分離剤を用いて、光学異性体混合物を互いに分離することからなる光学異性体混合物の分離方法を提供するものである。

発明の詳細な説明

本発明における多糖は、光学活性でありさえすれば、合成多糖、天然多糖、天然物変成多糖のいずれかを問わず、いかなるものでも良いが、結合様式の規則性の高いものが好ましい。多糖の例には、 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（ブスツラン）、 β -1, 3-グルカン（例えばカードラン、シゾフィラン等）、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 2-グルカン（Crown Gall多糖）、 β -1, 4-ガラクトン、 β -1, 4-マンナン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 2-フラクタン（イヌリン）、 β -2, 6-フラクタン（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、アルギン酸があり、加えて、アミロースを含有する澱粉なども、多糖に含まれる。これらの中で、高純度のもの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、カードラン等が好ましく、特に、セルロース、アミロースが好ましい。

多糖の数平均重合度（一分子中に含まれるピラノース或いはフラノース環の平均数）は5以上であり、好ましくは10以上である。多糖の数平均重合度に特に上限はないが、それが500以下であることが、取り扱いの容易さにおいて好ましい。

本発明に用いられる多糖誘導体の例として、上記のような多糖を、その多糖の水酸基と反応し得る官能基を有する化合物と従来公知の方法で反応させて得られる、原料多糖の水酸基の一部が、エステル結合またはウレタン結合となった化合物が挙げられる。

ここで、水酸基と反応し得る官能基を有する化合物の例としては、イソシアン酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシド、アルデヒド、アルコール、およびその他の脱離基を有する化合物があげられ、それらは、脂肪族化合物、脂環族化合物、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物のいずれであってもよい。

本発明において、架橋反応に供せられる多糖誘導体として特に好ましいものは、セルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体であって、未反応の水酸基を、グルコースユニット当たり0.1個以上もつもの、および、グルコースユニット当たり0.1個以上の反応性官能基を、セルロースまたはアミロースをそのエステルあるいはカルバメート誘導体とするために導入した基内にもつもの等である。ここで、反応性官能基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシル基、ビニル基が挙げられる。

本発明に用いられる担体の例としては、その表面を、架橋剤と反応しないように不活性化処理した多孔質有機担体および多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等の高分子物質からなるものであり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカゲル、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩等である。特に好ましい担体はシリカゲルであり、その粒径は、 $1\mu\text{m}\sim 10\text{mm}$ 、好ましくは $1\sim 1000\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $1\sim 300\mu\text{m}$ であり、その平均孔径は、 $10\text{\AA}\sim 100\mu\text{m}$ 、好ましくは $50\sim 50000\text{\AA}$ である。シリカゲルの表面の不活性化処理は、従来公知の方法で実施できる。

本発明において、多糖誘導体同士のみを架橋せしめる為に用いられる多官能の架橋剤としては、例えば、多官能イソシアナート誘導体、ジカルボン酸の酸塩化物誘導体、ジエポキシ誘導体、ジビニル誘導体が挙げられる。これらの架橋剤は、脂肪族系化合物であっても芳香族系化合物であってもよい。多官能の架橋剤として、特にジイソシアナート誘導体が好ましい。

本発明においては、セルロースまたはアミロースの6位の水酸基同士を選択的に架橋させてなる多糖誘導体架橋物からなるものが特に好ましい。

多糖誘導体の架橋率は、 $1\sim 20\%$ が好ましい。ここで、架橋率とは、多糖誘導体中の未反応の水酸基または反応性官能基と、多官能の架橋剤の官能基とが1対1に反応するとした際、もとの多糖のもつ全水酸基に対する、架橋反応に寄与した未反応の水酸基および／または反応性官能基の割合である。

多糖誘導体中の水酸基同士、反応性官能基同士あるいは水酸基と反応性官能基

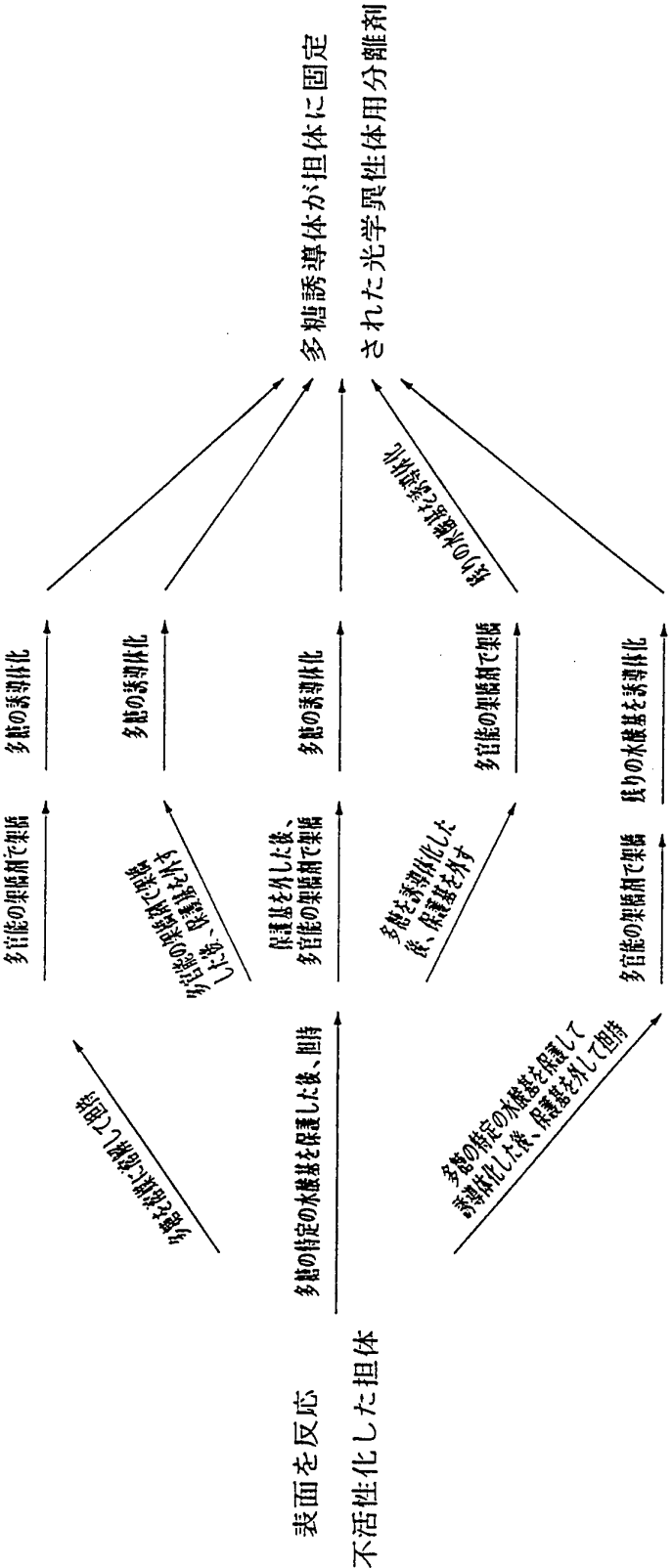
を架橋するには、多糖誘導体を、前もってその表面を不活性化処理した担体に担持（固定）させておかねばならない。固定の方法の例として、多糖誘導体の溶液の担体へのコーティングが挙げられる。なお、担体に固定する多糖誘導体の量は、担体の重量を基準にして1～100重量％が好ましく、5～60重量％が特に好ましい。

本発明の分離剤を製造する方法の一例を以下に示す。

セルロースをトリチルクロライドと反応させ、6-オトリチルセルロースとする。得られたトリチルセルロースを、水酸基と反応し得る官能基を有する化合物と従来公知の方法で反応させ、トリチルセルロースの水酸基と、水酸基と反応し得る官能基を有する化合物のその官能基とをエステル結合またはウレタン結合させる。得られたセルロース誘導体を塩酸などの酸で処理し、そのトリチル基を外し、本発明に係るセルロース誘導体とする。得られた本発明に係るセルロース誘導体を溶媒に溶解させ、得られた溶液を、その表面を不活性化してなるシリカゲルにコーティングし、セルロース誘導体でコーティングされたシリカゲルとする。乾燥不活性溶媒中で、セルロース誘導体でコーティングされたシリカゲルのセルロース誘導体を、多官能イソシアナート誘導体と反応させ、セルロース誘導体同士を架橋させる。このようにして、シリカゲルにセルロース誘導体を固定化させてなる本発明の分離剤を得ることができる。

本発明において、担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させて、多糖誘導体を担体に固定化する方法としては、多糖誘導体の、原料多糖に由来する水酸基部分で架橋する方法と、多糖をその誘導体とする際に導入した基が有する反応性官能基部分で架橋する方法があるが、前者には、下記反応式に示す方法が含まれる。

多糖の水酸基部分で架橋する場合



多糖をその誘導体とする際に導入した基が有する反応性官能基部分で架橋する場合は、上記反応式に示されたそれぞれの方法に、反応性官能基をもった置換基の導入のステップを入れれば良い。即ち、架橋前に多糖を誘導体化する際、多糖の水酸基と反応する官能基に加え、他の反応性官能基を有する化合物を、多糖または特定の水酸基が保護された多糖誘導体に反応させれば良い。

このような方法で得られる本発明の分離剤は、多官能架橋剤を用いて多糖誘導体同士を互いに架橋させることによって得られた多糖誘導体架橋物内に、担体を包含し、担体が、多糖誘導体架橋物から逸脱しない構造となっているものである。

本発明の光学異性体用分離剤は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーに用いられるのが一般的であるが、特に液体クロマトグラフィーに適用するのが好ましい。即ち、本発明の光学異性体用分離剤は、各種クロマトグラフィーにおいて、充填剤として用いられる。

本発明の光学異性体用分離剤を用いれば、光学異性体混合物を互いに分離することができる。

本発明の分離剤は、耐溶剤性に優れ、光学分割用分離剤として最適である。

実施例

以下、本発明を実施例を参照して詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例だけに限定されるものではない。

実施例 1

① シリカゲルの表面の不活性化処理

多孔質シリカゲル（ダイソー S P - 1 0 0 0）を、従来公知の方法でアミノプロピルシラン処理（A P S 処理）した。塩化メチレン 1 0 0 0 m l 中、室温で、得られた A P S - シリカゲル 2 0 0 g を、3, 5 - ジメチルフェニルイソシアナート 1 5 m l と 1. 5 時間反応させた。得られた生成物を、グラスフィルターで濾別し、塩化メチレン／メタノール（2／1）混合物、塩化メチレン、エタノール、アセトン、n - ヘキサンで順次洗浄し、乾燥して、その表面を不活性化処理したシリカゲルを得た。

7

②セルロース誘導体〔セルロースの6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体〕の合成

窒素雰囲気下、グルコース単位当たり約0.9～1個のトリチル基を有するトリチルセルロース4.0gを乾燥ピリジンに溶かし、得られた溶液に、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート10mlを加えた。窒素雰囲気下、得られた混合物を、100℃で25時間加熱攪拌し、得られた反応混合物を、メタノール700mlに注ぎ込んだ。析出した固体をガラスフィルターで濾取し、エタノール、n-ヘキサンで順次洗浄し、乾燥した。次に、その固体を、濃塩酸入りのメタノールに入れ、得られた混合物を攪拌し、反応生成物からトリチル基を外した。固体をガラスフィルターで濾取し、エタノール、n-ヘキサンで順次洗浄し、乾燥し、セルロースの6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体を得た。

③セルロース誘導体が担持されたシリカゲルの調製

上記②で得たセルロース誘導体1.5gをテトラヒドロフランに溶解した。得られた溶液を上記①で得たシリカゲル5.7gに均一に振りかけ、溶媒を留去してセルロース誘導体をシリカゲルに担持させた。得られた生成物を、メタノール、エタノール、n-ヘキサンで順次洗浄してから乾燥し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た。

④セルロース誘導体同士のみの架橋反応によるシリカゲルへの固定化

上記③で得たセルロース誘導体が担持されたシリカゲル6.7gへ、金属ナトリウムで乾燥したトルエン（以下、乾燥トルエンと称す）35mlを加え、さらにジフェニルメタンジイソシアナート110mgを加えた。得られた混合物を110℃で6時間加熱攪拌した。反応終了後、生成物をガラスフィルターで濾取し、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-ヘキサンで順次洗浄した後乾燥して、セルロース誘導体をシリカゲルに固定化してなる分離剤を得た。

⑤シリカゲルに固定化されたセルロース誘導体中の未反応の水酸基の修飾

上記④で得た分離剤へ、乾燥トルエン25ml、乾燥ピリジン15mlを加え、さらに3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート0.5mlを加えた。得られた混合物を110℃で15時間加熱攪拌した。反応終了後、生成物をガラスフィル

8

ターで濾取し、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、*n*-ヘキサンで順次洗浄し、乾燥して、シリカゲルに固定化されたセルロース誘導体の未反応の水酸基をカルバモイル化した。

シリカゲルへのセルロース誘導体の担持量は、約19%（セルロースのグルコース単位が有する水酸基3個のうち2.5個がカルバモイル化したものが、シリカゲルに担持しているとして計算）であった。

比較例1

（多糖誘導体同士および多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させることによって、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤の調製）

グルコース単位当たり約0.9~1個のトリチル基を有するトリチルセルロース1.8gをテトラヒドロフランに溶かした。得られた溶液を、アミノプロピルシラン処理をしたシリカゲル（ダイソー製）6.0gに均一に振りかけ、溶媒を留去して、トリチルセルロースをシリカゲルに担持した。このシリカゲルに、メタノール75ml、濃塩酸0.75mlを注ぎ、得られた混合物を一晩室温に放置して、セルロースからトリチル基を除去した。生成物を濾取し、メタノールで洗浄した。これに、メタノール75ml、トリエチルアミン0.75mlを注ぎ、得られた混合物を5分間攪拌した。生成物を濾取し、メタノールで洗浄してから乾燥した。

窒素雰囲気下、前記の如く得られたセルロースを吸着させてなるシリカゲル3.4gへ、乾燥トルエン6.5mlに4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート49.3mgを溶かしたものを加え、さらに乾燥ピリジン2.5mlを加えた。得られた混合物を60℃で加熱攪拌した。5時間後、乾燥ピリジン20mlと3,5-ジメチルフェニルイソシアナート0.75mlをそれに加え、その後、110℃に加熱した。18時間後、得られた反応混合物をガラスフィルターで濾過し、濾取物をテトラヒドロフランで洗浄し、それが乾く前にメタノール、エタノール、*n*-ヘキサンで順次洗浄し、乾燥して、多糖誘導体同士および多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させて、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤を得た。

シリカゲルへのセルロース誘導体の担持量は、約18%（セルロースのグルコ

ース単位が有する水酸基 3 個のうち 2. 5 個がカルバモイル化したものが、シリカゲルに担持しているとして計算) であった。

比較例 2

(セルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲルにコーティングしてなる分離剤の調製)

窒素雰囲気下で、セルロース (重合度約 300) 3. 5 kg をピリジン 56 リットルに加え、これにセルロースに対して大過剰の 3, 5-ジメチルフェニルイソシアン酸 (23. 1 kg) を 100℃ で加えた。得られた混合物を 105℃ で攪拌し、12 時間反応させた。次いで、この反応液を冷却し、そこにメタノール 3 リットルを加えた。得られた混合物をメタノール 160 リットル中に投入した。生じた沈澱物を濾過により回収後、乾燥し、セルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 11. 8 kg を得た (収率 88%)。

得られたセルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 720 g をアセトン 4. 7 リットルに溶解し、得られた溶液を 3-アミノプロピルシラン処理したシリカゲル (ダイソー SP-1000) 2880 g に攪拌しながら滴下した。得られた混合物を完全に混合した後、溶媒を留去して、分離剤 3580 g を得た。

応用例 1

実施例 1 で調製した、多糖誘導体をシリカゲルに固定した分離剤を充填剤として用い、長さ 25 cm、内径 0. 46 cm のステンレススチール製のカラムに、スラリー充填法で充填し、光学分割用カラムを作製した。

このカラムをそのまま、あるいは各種有機溶媒で洗浄した後用い、表 1 に示す各種ラセミ体の光学分割を行った。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) には、日本分光製の JASCO 875-UV を使用した。溶離液の流速は 1. 0 ml / 分、温度は 25℃ の条件下で実験を行った。

結果を表 1 に示す。

なお、表中で表される用語の定義は次の通りである。

$$\text{容積比 (k}') = \frac{(\text{対掌体の保持時間}) - (\text{デッドタイム})}{(\text{デッドタイム})}$$

$$\text{分離係数 } (\alpha) = \frac{\text{より強く吸着される対掌体の容量比}}{\text{より弱く吸着される対掌体の容量比}}$$

$$\text{分離度 (Rs)} = \frac{2 \times \left[\begin{array}{l} \text{より強く吸着される対掌体と} \\ \text{より弱く吸着される対掌体の} \\ \text{両ピーク間の距離} \end{array} \right]}{\text{両ピークのバンド幅の合計}}$$

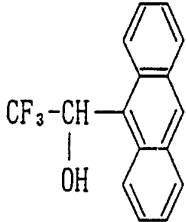
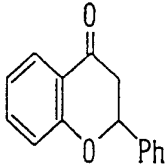
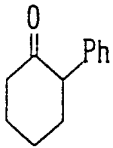
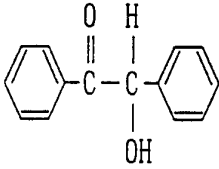
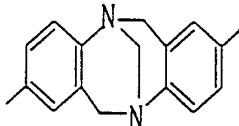
応用例 2

比較例 1 で調製した分離剤を充填剤として用い、長さ 10 cm、内径 0.46 cm のステンレススチール製のカラムに、スラリー充填法で充填してカラムを作製した。

得られたカラムを、各種有機溶媒で洗浄した後、それを用いて表 1 に示す各種ラセミ体の光学分割を行った。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) には、日本分光製の JASCO 875-UV を使用した。溶離液の流速は 0.4 ml / 分、温度は 25 °C の条件下で実験を行った。

結果を表 1 に示す。

表 1

ラセミ化合物	作製直後の実施例 1 のカラム ¹⁾			洗浄後の実施例 1 のカラム ²⁾			洗浄後の比較例 1 のカラム ³⁾		
	k ₁ '	α	Rs	k ₁ '	α	Rs	k ₁ '	α	Rs
 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=C3C=CC(=C2)C=C3C)C(O)C(F)(F)F</chem>	1.40	2.19	7.83	1.31	2.06	6.86	1.99	1.55	2.85
 <chem>c1ccc2c(c1)oc(cc2)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	1.01	1.15	1.27	0.99	1.13	1.14	1.37	分割せず	
 <chem>O=C1CCCCC1C2=CC=CC=C2</chem>	0.81	1.25	1.90	0.81	1.25	1.87	1.00	1.14	0.71
 <chem>OCC(c1ccccc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	1.84	1.17	1.73	1.82	1.16	1.63	2.57	分割せず	
 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C2)CCN3C=CC=CC=C3</chem>	0.60	1.53	2.85	0.57	1.61	3.21	1.06	1.30	1.29

注)

- 1) 実施例 1 で作製したカラム

溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 9 / 1 (v / v)

- 2) 実施例 1 で作製したカラムを、THF、アセトン、メタノールで、流速

1. 0 ml / 分で各 30 分間洗浄したもの

溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 9 / 1 (v / v)

- 3) 比較例 1 で作製したカラムを THF、アセトンで、流速 1. 0 ml / 分で各 30 分間洗浄したもの

溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 9 / 1 (v / v)

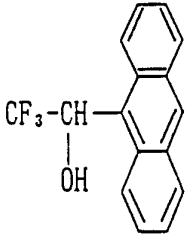
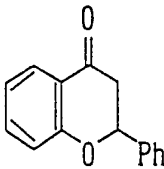
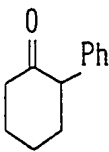
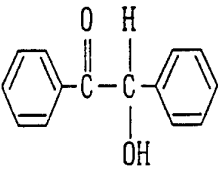
応用例 3

比較例 2 で調製した分離剤を充填剤として用い、長さ 25 cm、内径 0. 46 cm のステンレススチール製のカラムに、スラリー充填法で充填し、光学分割用カラムを 2 本作製した。

一方のカラムについては、そのまま表 2 に示す各種ラセミ体の光学分割実験に供し、表 2 の結果を得た。溶離液は、ヘキサン/イソプロパノール (9 / 1 (v / v)) 混合物、溶離液流速は 1. 0 ml / 分、温度は 25 °C の条件下で実施した。

他方のカラムについては、ヘキサン/イソプロパノール/テトラヒドロフラン混合物 4 種 (混合比 (容量比) = 9 / 1 / 1、9 / 1 / 2、9 / 1 / 4、9 / 1 / 8) とメタノールで、順次、各 30 分間洗浄してから、表 2 に示す各種ラセミ体の光学分割実験に供し、表 2 の結果を得た。溶離液は、ヘキサン/イソプロパノール (9 / 1 (v / v)) 混合物、溶離液流速は 1. 0 ml / 分、温度は 25 °C の条件下で実施した。

表 2

ラセミ化合物	洗浄前の比較例 2 のカラム			洗浄後の比較例 2 のカラム		
	k_1'	α	R_s	k_1'	α	R_s
 <chem>CC(C)(O)C1=CC=CC=C1</chem>	1.75	3.55	13.01	1.09	3.04	2.93
 <chem>c1ccc2c(c1)oc(cc2)C3=CC=CC=C3</chem>	1.38	1.48	3.62	0.79	1.40	1.03
 <chem>O=C1CCCCC1C2=CC=CC=C2</chem>	1.20	1.13	1.08	0.78	分割せず	
 <chem>CC(C)(O)C1=CC=CC=C1</chem>	2.28	1.65	6.36	1.34	1.57	1.62

14

請求の範囲

1. 担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させ、それによって多糖誘導体を担体に固定化してなることを特徴とする光学異性体用分離剤。
2. 担体が、表面が不活性化された粒径 $1\ \mu\text{m} \sim 10\ \text{mm}$ 、孔径 $10 \sim 100\ \mu\text{m}$ のシリカゲルである請求項1記載の光学異性体用分離剤。
3. 架橋させる前の多糖誘導体が、未反応の水酸基をグルコースユニット当たり0.1個以上もつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項1記載の光学異性体用分離剤。
4. 架橋させる前の多糖誘導体が、セルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体であって、グルコースユニット当たり0.1個以上の反応性官能基を、セルロースまたはアミロースをそのエステルあるいはカルバメート誘導体とするために導入した基内にもつものである請求項1記載の光学異性体用分離剤。
5. クロマトグラフィーに用いられる請求項1記載の光学異性体用分離剤。
6. 担体上で、多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させることを特徴とする請求項1記載の光学異性体用分離剤の製造法。
7. 架橋させる前の多糖誘導体が、未反応の水酸基をグルコースユニット当たり0.1個以上もつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項6記載の光学異性体用分離剤の製造法。
8. 架橋させる前の多糖誘導体が、セルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体であって、グルコースユニット当たり0.1個以上の反応性官能基を、セルロースまたはアミロースをそのエステルあるいはカルバメート誘導体とするために導入した基内にもつものである請求項6記載の光学異性体用分離剤の製造法。
9. 多官能の架橋剤が、ジイソシアナート誘導体、ジカルボン酸の酸塩化物誘導体、ジエポキシ誘導体またはジビニル誘導体である請求項6記載の光学異性体用分離剤の製造法。

15

10. セルロースまたはアミロースの6位の水酸基同士を選択的に架橋させる請求項6記載の光学異性体用分離剤の製造法。

11. クロマトグラフィーの充填剤という、請求項1記載の光学異性体用分離剤の用途。

12. 請求項1記載の光学異性体用分離剤を用いて、光学異性体混合物を互いに分離することからなる光学異性体混合物の分離方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07B57/00, 63/00, B01J20/22, G01N30/48 // B01D15/08,
C07C33/46, 29/74, 49/657, 49/83, 45/79, C07D311/32, 487/08
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. Cl⁵ C07B57/00, 63/00, B01J20/22, G01N30/48, B01D15/08,
C07C33/46, 29/74, 49/657, 49/83, 45/79, C07D311/32, 487/08

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 61-181960 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), August 14, 1986 (14. 08. 86), Claim, line 7, lower left column to line 17, lower right column, page 2, lines 1 to 3, upper left column, page 3, (Family: none)	1-12
A	JP, A, 63-250327 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), October 18, 1988 (18. 10. 88), Claim, (Family: none)	1-12
A	JP, A, 4-314710 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), November 5, 1992 (05. 11. 92), Claim, (Family: none)	1-12

☐ 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 document 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

August 17, 1994 (17. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

September 6, 1994 (06. 09. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07B57/00, 63/00, B01J20/22, G01N30/48 // B01D15/08, C07C33/46, 29/74, 49/657, 49/83, 45/79, C07D311/32, 487/08		
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))		
Int. Cl. ⁸ C07B57/00, 63/00, B01J20/22, G01N30/48, B01D15/08, C07C33/46, 29/74, 49/657, 49/83, 45/79, C07D311/32, 487/08		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
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
X	JP, A, 61-181960 (ダイセル化学工業株式会社), 14. 8月. 1986 (14. 08. 86), 特許請求の範囲. 第2頁左下欄第7行-同頁右下欄第17行, 第3頁左上欄第1行-同頁同欄第3行 (ファミリーなし)	1-12
A	JP, A, 63-250327 (ダイセル化学工業株式会社), 18. 10月. 1988 (18. 10. 88), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12
☒ 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」 先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日	
17. 08. 94	06.09.94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 西川 和子 ㊞	4 H 7 4 1 9
電話番号 03-3581-1101 内線		3444

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, A, 4-314710 (ダイセル化学工業株式会社), 5. 11月. 1992 (05. 11. 92), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12