

(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
2014 年 12 月 11 日(11.12.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/196542 A1

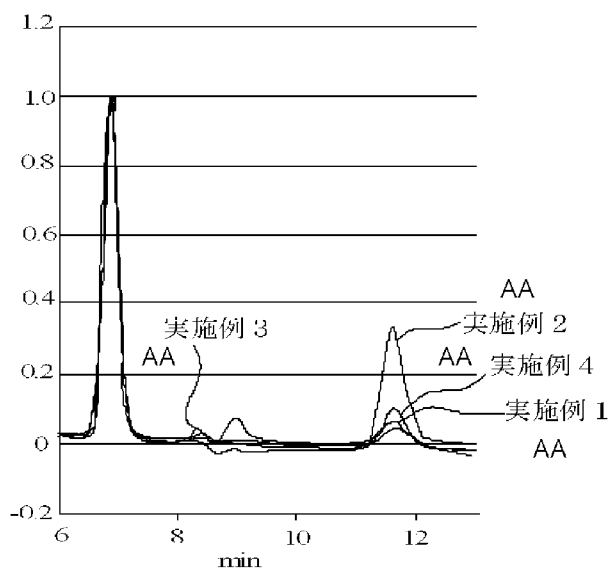
- (51) 国際特許分類:
C07B 53/00 (2006.01) C07C 205/48 (2006.01)
B01J 31/06 (2006.01) C08F 2/12 (2006.01)
B01J 37/00 (2006.01) C08F 20/18 (2006.01)
C07C 201/12 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/064770
- (22) 国際出願日: 2014 年 6 月 3 日(03.06.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-119029 2013 年 6 月 5 日(05.06.2013) JP
特願 2014-003090 2014 年 1 月 10 日(10.01.2014) JP
- (71) 出願人: デクセリアルズ株式会社 (DEXERIALS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1410032 東京都品川区大崎一丁目 1 番 2 号 ゲートシティ大崎イーストタワー 8 階 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 金谷 紘希 (KANAYA Hiroki); 〒1410032 東京都品川区大崎一丁目 1 番 2 号 ゲートシティ大崎イーストタワー 8 階 デクセリアルズ株式会社内 Tokyo (JP). 野村 麻美子 (NOMURA Mamiko); 〒1410032 東京都品川区大崎一丁目 1 番 2 号 ゲートシティ大崎イーストタワー 8 階 デクセリアルズ株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人 田治米国際特許事務所 (TAJIME & TAJIME); 〒2140034 神奈川県川崎市多摩区三田 1-26-28 ニューウェル生田ビル 201 号室 Kanagawa (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE COMPOUND PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: 光学活性化合物の製造方法



AA Example

(57) Abstract: In the present invention, in an optically active compound production method that uses a column reactor, the column reactor is produced by filling asymmetric catalyst particles in a column for the column reactor, and a compound to be reacted is introduced into the column reactor so that the compound comes into contact with the asymmetric catalyst particles, thereby converting the compound to be reacted into an optically active compound. It is preferable for the asymmetric catalyst particles to be resin particles which are prepared from a monomer composition containing an unsaturated bond-containing proline derivative monomer and a radical polymerization initiator and which act as a catalyst for an enamine mechanism reaction, such as an aldol reaction or Mannich reaction. Particularly preferred asymmetric catalyst particles are resin particles prepared using a microchannel method in which a monomer composition is discharged into a continuous phase, thereby forming liquid droplets of the monomer composition in the continuous phase, and these liquid droplets are then heated so as to subject the unsaturated bond-containing proline derivative monomer to radical polymerization.

(57) 要約:

[続葉有]



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

カラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法においては、カラムリアクタ用のカラムに、不斉触媒粒子を充填してカラムリアクタを作成し、該カラムリアクタ中に反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換する。不斉触媒粒子としては、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応又はマンニッヒ反応等のエナミン機構反応の触媒となる樹脂粒子が好ましい。特に好ましい不斉触媒粒子は、モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャネル法で調製された樹脂粒子である。

明 細 書

発明の名称：光学活性化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、カラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] プロリン (proline) とその誘導体は、有機合成における有機分子触媒としての作用が見出されている。特に、光学活性なプロリン骨格が容易に入手可能であること、金属を使用しないこと、使用環境が限定されないこと等のメリットを有する。その触媒活性としては、医薬品原料等の合成に有用な反応であるアルドール反応やマンニッヒ反応を始めとするエナミン機構で進行する反応や、マイケル反応、ディールスアルダー反応などにおいて、高収率・高エナンチオ選択的なものである（非特許文献1）。このプロリン誘導体について、プロリン誘導体を用いた固相触媒も知られている。例えば、プロリン (proline) 構造を分子中に有するアクリレート誘導体モノマーと、スチレンやジビニルベンゼン等の不飽和化合物と、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を懸濁重合させて得た樹脂粒子を不斉固相触媒粒子として利用し、それを、 α 水素を有するカルボニル化合物を溶解した溶液がチャージされた反応容器中に投入し、反応混合液を均一に混合しながら加熱することでバッチ式で不斉アルドール反応生成物を得ることが提案されている（非特許文献2）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：ACC. Chem. Res. 2004, 37, 580-591

非特許文献2：ORGANIC LETTERS, 2009, vol.11, No.14, 2968-2971

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、非特許文献2の不斉触媒粒子を用いるバッチ式の不斉アル

ドール反応等では、バッチ容積(スケール)やバッチ形状によって、攪拌速度、反応時間、反応温度等を個別に制御する必要があり、また、反応生成物を触媒から分離する際にも煩雑な分離操作が必要となるという問題があった。

[0005] 本発明の目的は、以上の従来の技術の問題点を解決することであり、スケールにとらわれない有機合成に容易に対応でき、しかも、反応生成物を触媒から煩雑な分離操作を要せずに分離できるように、固相触媒である不斉触媒粒子を用いて光学活性化合物を製造することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、不斉触媒粒子をカラムリアクタ用のカラムに充填することによりカラムリアクタを作成し、そのカラムリアクタに反応用化合物を導入して不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換することにより本発明の目的を達成できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0007] 即ち、本発明は、カラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

カラムリアクタ用のカラムに、不斉触媒粒子を充填してカラムリアクタを作成し、

該カラムリアクタ中に反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換することを特徴とする製造方法を提供する。

[0008] また、本発明は、カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタであって、不斉触媒粒子が、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、エナミン機構で進行する反応（例えば、アルドール反応）の触媒となる樹脂粒子であるカラムリアクタを提供する。

[0009] 更に、本発明は、カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子を充填することを特徴とするカラムリアクタの製造方法であって、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含

有するモノマー組成物から調製された、エナミン機構で進行する反応の触媒となる樹脂粒子を使用する製造方法を提供する。

発明の効果

[0010] 本発明の光学活性化合物の製造方法によれば、固相触媒である不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタに反応用化合物を導入して不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換するので、スケールにとらわれない有機合成に容易に反応でき、しかも、生成した光学活性化合物を不斉触媒粒子から煩雑な分離操作を要せずに分離できる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例1～4の生成物のHPLC（高速液体クロマトグラフィ）チャートである。

発明を実施するための形態

[0012] カラムリアクタを用いる本発明の光学活性化合物の製造方法は、以下の工程（a）及び（b）を有する。以下、工程毎に説明する。

[0013] <工程（a）>

まず、カラムリアクタ用のカラムに、後述する不斉触媒粒子を充填してカラムリアクタを作成する。カラムリアクタ用のカラムとしては、ガラスカラム、アルミナ等のセラミックカラム、ステンレス等の金属カラム等が挙げられる。HPLC用のカラムを転用することもできる。通常、これらのカラムの一端には反応液を導入するための導入口が、他端には反応液を排出するための排出口が設けられている。

[0014] このようなカラムのサイズは、取扱性と発明の効果という観点から、通常、内径4.6～200mm、長さ10～10000mmである。

[0015] 不斉触媒粒子をカラムに充填する場合、公知の充填手法を採用することができる。例えば、発明の効果を得るという観点から、不斉触媒粒子をエタノール等の溶媒に分散させ、得られた分散液をカラムに0.1～500ml／分の流速で、圧力が最大10～200MPaとなるように充填することが挙げられる。

[0016] 不斉触媒粒子の粒径としては、粒径が小さくなると不斉触媒粒子の単位質量当たりの表面積が増大し、反応場が増大するので、反応用化合物と不斉触媒粒子との接触頻度を増大させることができる。粒径を大きくすると、カラムリアクタへの液体の圧入が容易になる。従って、好ましくはフロー式粒子像撮像分析法で測定した場合に0.5～50 μm 、より好ましくは1～10 μm である。

[0017] <工程 (b) >

次に、カラムリアクタ中に反応用化合物を導入して不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換する。この場合、反応用化合物を溶媒に溶解した反応溶液をカラムリアクタに、常法に従って、例えば、HPLCのシステムを利用して圧入すればよい。圧入の際の溶媒としては、反応用化合物の種類などに応じて適宜選択することができる。例えば、発明の効果を得るという観点から、水とアセトニトリルの混合溶媒（好ましくは100：0～20：80（容量%））を挙げることができる。圧としては、好ましくは10～200 MPa、流速としては好ましくは0.1～500 ml／分、圧入時間としては好ましくは0.5～250時間を挙げることができる。

[0018] 生成した光学活性化合物は、カラムリアクタの排出口から溶媒と共に押し出されてくるので、容量や時間を決めて分取することが好ましい。必要に応じて、分取物を酢酸エチルなどのような有機溶媒で抽出し、抽出物を濃縮し、濃縮物を、例えば、発明の効果を得るという観点から、ヘキサン：イソプロピルアルコール（99.9：0.1～70：30（容量%））等の混合溶媒を用いて、流速0.1～5 ml／分という条件でHPLCを使用して光活性化合物の反応率を分析することができる。このような分析の結果、本発明の光学活性化合物の製造方法によれば、エナンチオ過剰率を、好ましくは50～100% e. e. 以上とすることができる。

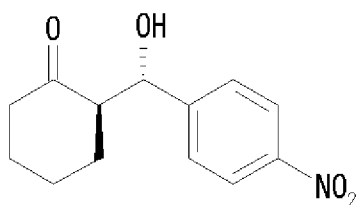
[0019] 反応用化合物としては、不斉触媒粒子が触媒となる反応等に応じて選択する。例えば、不斉触媒粒子がアルドール反応の触媒となる場合には、反応用

化合物は、 α 位水素を有するカルボニル化合物と、アルデヒド類又はケトン類とを含有する。アルデヒド類又はケトン類そのものが α 位水素を有するカルボニル化合物に該当する場合もある。他方、 α 位水素を有するカルボニル化合物と反応するアルデヒド類又はケトン類は、 α 位水素を有していなくてもよい。

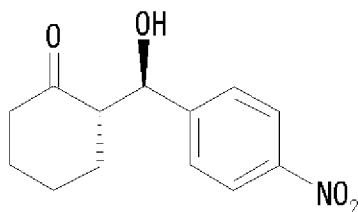
[0020] 本発明で利用できるアルデヒド類としては、エタナール、プロパナール、ブチラール、ペンタナール（バレルアルデヒド）、ヘキサナール等の非環式アルデヒド類、シクロヘキシルカルボアルデヒドなどの脂環式アルデヒド類、ベンズアルデヒド、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドなどの芳香族アルデヒド類等が挙げられる。また、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルブチルケトン、ヒドロキシアセトン等の非環式ケトン類、シクロペンタノン、シクロヘキサノンなどの脂環式ケトン類等を挙げることができる。

[0021] アルドール反応のための反応用化合物に関し、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンを選択し、それと反応させるアルデヒド類として4-ニトロベンズアルデヒドを選択した場合には、光学活性化合物として、2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンを取得することができる。この化合物は不斉炭素を分子内に二個有する。従って、この化合物には以下の四つの異性体（Anti-1, Anti-2, Syn（2種））が存在する。これら異性体の生成比のコントロールは、不斉触媒粒子の種類の選択により行うことができる。

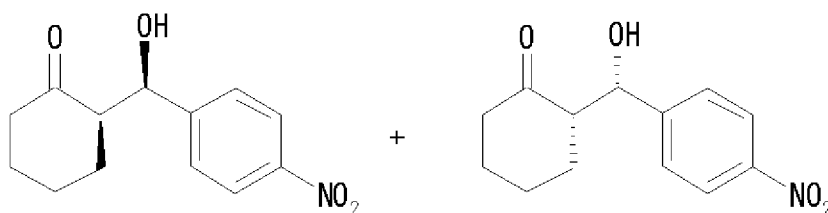
[0022]



Anti-1



Anti-2



Syn 2種

[0023] 同様に、シクロヘキサノンと3-ニトロベンズアルデヒドとを選択した場合には、光学活性化合物として、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンを取得することができ、また、シクロヘキサノンと4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドとを選択した場合には、光学活性化合物として、2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンを取得することができる。これらの化合物には、それぞれ四つの異性体(Anti-1, Anti-2, Syn(2種))が存在する。これら異性体の生成比のコントロールは、不斉触媒粒子の種類により行うことができる。

[0024] また、不斉触媒粒子がマンニッヒ反応の触媒となる場合には、反応用化合物は、 α 水素を有するカルボニル化合物(例えば、アルデヒド類、ケトン類)と、 α 水素を持たないカルボニル化合物(例えば、ホルムアルデヒド)と、第一級もしくは第二級アミン化合物とを含有する。これらから得られる光学活性化合物は、 β -アミノカルボニル化合物である。

[0025] なお、本発明の製造方法において、カラム長、カラム径または双方を伸張させたり、展開溶媒の種類を変更させたりすることにより、生成した光学活性化合物をカラムリアクタ中で更に光学分割することが可能となる。具体的には、カラム長もしくはカラム径または双方を伸張させることにより、光学分割に利用される触媒量が増加することで、生成物と触媒間での相互作用の発生回数が増加するので反応生成物の光学分割が可能となり、また、反応率も向上させることができる。また、反応用化合物を溶解した溶媒に代えて他の展開溶媒に変更することにより、展開溶媒、生成物、触媒間での相互作用が変化し、光学異性体間での保持時間に差が生じるので、反応生成物の光学分割が可能となる。

[0026] (不斉触媒粒子)

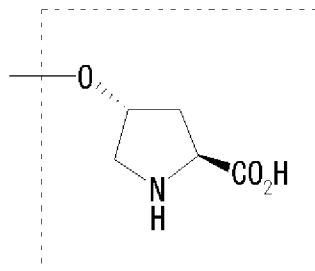
不斉触媒粒子としては、不斉源を有するモノマー（例えば、BINAP(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)）を含むモノマー組成物を公知の手法で懸濁重合させて得たものや、多孔質ポリマーや多孔質セラミックスの孔部分に不斉源となる有機化合物（例えば、BINAP(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)）を保持させたもの等が挙げられる。中でも好ましい不斉触媒粒子としては、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から通常懸濁重合により調製された、アルドール反応やマンニッヒ反応の触媒となる樹脂粒子を挙げることができる。特に好ましい不斉触媒粒子としては、前述のモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャネル法で調製されたものが挙げられる。マイクロチャネル法については後述する。

[0027] なお、このモノマー組成物には、必要に応じ、単価又は多価不飽和化合物モノマーを含有させることができる。単価不飽和化合物モノマーを含有させた場合には、モノマー組成物の低粘度化という効果が得られ、また多価不飽和化合物モノマーを含有させた場合には、粒子の高硬度化という効果が得ら

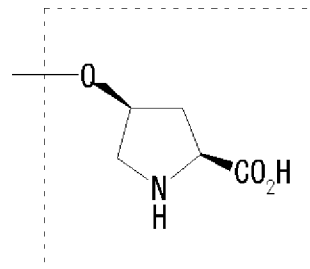
れる。

[0028] モノマー組成物を構成する不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーは、ラジカル重合後にも不斉源となるプロリン構造（以下の構造式（A）～（D））を有するものであり、ラジカル重合して触媒粒子の樹脂マトリックスの一部を構成するものである。このような不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしては、以下に例示するものを挙げることができる。

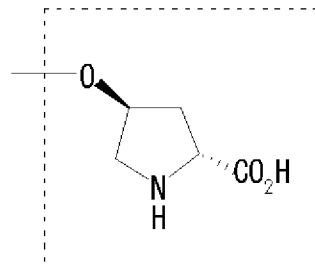
[0029]



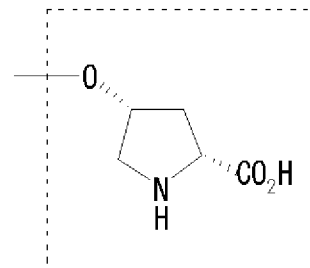
(A)



(B)



(C)



(D)

[0030] 0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline

0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline

0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline

0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-h

ydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline

O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline

O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline

O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline

O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline

O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline

O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-L-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-D-proline

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-D-proline

[0031] 中でも、原料入手や合成の容易性等の観点からN-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline等を好ましく使用することができる。これらの化合物は、前述の非特許文献1、2やJ.Org. Chem., 2010, 75(5), pp1620-1629、Eur. J.Org. Chem.,

2007, pp4688-4698等を参照して調製することができる。

- [0032] モノマー組成物は、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーに加えて、必要に応じ、単価不飽和化合物モノマー又は多価不飽和化合物モノマーを含有することができる。不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマー100質量部に対し、単価不飽和化合物モノマー又は多価不飽和化合物モノマーの配合量は、好ましくは100~10000質量部、より好ましくは300~1900質量部である。
- [0033] 単価不飽和化合物モノマーとしては、オレフィン、モノビニル芳香族、単官能（メタ）アクリレート（ここで、（メタ）アクリレートにはアクリレートとメタクリレートとが包含される）等を挙げることができる。
- [0034] オレフィンとしては、エチレン、プロピレン、ブテン、長鎖の α -オレフィン等を挙げることができる。モノビニル芳香族としては、スチレン、メチルスチレン、エチルスチレン等の核アルキル置換モノビニル芳香族化合物、 α -メチルスチレン等の α -アルキル置換モノビニル芳香族化合物、 β -アルキル置換スチレン、アルコキシ置換スチレン、インデン誘導体及びアセナフチレン誘導体等を挙げることができる。
- [0035] 単官能（メタ）アクリレートとしては、メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、*n*-プロピル（メタ）アクリレート、*i*-プロピル（メタ）アクリレート、*n*-ブチル（メタ）アクリレート、*i*-ブチル（メタ）アクリレート、*t*-ブチル（メタ）アクリレート、2-メチルブチル（メタ）アクリレート、*n*-ペンチル（メタ）アクリレート、*n*-ヘキシル（メタ）アクリレート、*n*-ヘプチル（メタ）アクリレート、2-メチルヘキシル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、2-ブチルヘキシル（メタ）アクリレート、イソオクチル（メタ）アクリレート、イソペンチル（メタ）アクリレート、イソノニル（メタ）アクリレート、イソデシル（メタ）アクリレート、シクロヘキシル（メタ）アクリレート、ベンジル（メタ）アクリレート、フェノキシ（メタ）アクリレート、*n*-ノニル（メタ）アクリレート、*n*-デシル（メタ）アクリレート、ラウ

リル（メタ）アクリレート、ヘキサデシル（メタ）アクリレート、ステアリル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。

[0036] 多価不飽和化合物モノマーとしては、多価オレフィン、多価ビニル芳香族、多官能（メタ）アクリレートなどを挙げることができる。

[0037] 多価オレフィンとしては、イソプレン、1, 5-ヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエンなどを挙げることができる。

[0038] 多価ビニル芳香族としては、m-ジビニルベンゼン、p-ジビニルベンゼン、1, 2-ジイソプロペニルベンゼン、1, 3-ジイソプロペニルベンゼン、1, 4-ジイソプロペニルベンゼン、1, 3-ジビニルナフタレン、1, 8-ジビニルナフタレン、1, 4-ジビニルナフタレン、1, 5-ジビニルナフタレン、2, 3-ジビニルナフタレン、2, 7-ジビニルナフタレン、2, 6-ジビニルナフタレン、4, 4'-ジビニルビフェニル、4, 3'-ジビニルビフェニル、4, 2'-ジビニルビフェニル、3, 2'-ジビニルビフェニル、3, 3'-ジビニルビフェニル、2, 2'-ジビニルビフェニル、2, 4-ジビニルビフェニル、1, 2-ジビニル-3, 4-ジメチルベンゼン、1, 3-ジビニル-4, 5, 8-トリブチルナフタレン、2, 2'-ジビニル-4-エチル-4'-プロピルビフェニルなどのジビニル芳香族、1, 2, 4-トリビニルベンゼン、1, 3, 5-トリビニルベンゼン、1, 2, 4-トリイソプロペニルベンゼン、1, 3, 5-トリイソプロペニルベンゼン、1, 3, 5-トリビニルナフタレン、3, 5, 4'-トリビニルビフェニルなどのトリビニル芳香族等（トリブチルを挙げることができる）。

[0039] 多官能（メタ）アクリレートとしては、ビスフェノールF-EO変性ジ（メタ）アクリレート、ビスフェノールA-EO変性ジ（メタ）アクリレート、ポリプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコール（メタ）アクリレート、トリシクロデカンジメチロールジ（メタ）アクリレート、ジシクロペンタジエン（メタ）アクリレートなどの二官能（メタ）アクリレート、トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレート、トリ

メチロールプロパンPO変性（メタ）アクリレート、イソシアヌル酸EO変性トリ（メタ）アクリレートなどの三官能（メタ）アクリレート、ジペンタエリスリトールペンタ（メタ）アクリレート、ペンタエリスリトールヘキサ（メタ）アクリレート、ペンタエリスリトールテトラ（メタ）アクリレート、ジトリメチロールプロパンテトラアクリレートなどの四官能以上の（メタ）アクリレート等を挙げることができる。その他に、多官能ウレタン（メタ）アクリレートも使用することができる。具体的には、M1100、M1200、M1210、M1600（以上、東亜合成（株））、AH-600、AT-600（以上、共栄社化学（株））等が挙げられる。

[0040] 以上説明した単価不飽和化合物モノマー又は多価不飽和化合物モノマーの中でも、酸塩基耐性、溶媒耐性、粒子硬度と粘度の点から好ましくはジビニルベンゼンを好ましく使用することができる。

[0041] モノマー組成物を構成するラジカル重合開始剤は、加熱によりラジカルを発生する化合物であり、アゾ系化合物や有機過酸化物が挙げられる。アゾ系化合物としてはアゾビスアルカノニトリル等を挙げることができる。また、有機過酸化物としては、ジアシルパーオキサイド、パーオキシジカーボネート、パーオキシエステル、パーオキシケタール、ジアルキルパーオキサイド、ハイドロパーオキサイド等が挙げられる。これらの中からラジカル重合開始剤を選び出す際の重要な指標として「分解温度」が挙げられる。この温度が低いほど、モノマー組成物の低温速硬化性が向上する傾向がある。なお、本明細書においてラジカル重合開始剤の分解温度とは、具体的には10時間半減期温度を意味する。

[0042] 本発明において使用できるラジカル重合開始剤の具体例としては、アゾビスイソブチロニトリル（分解温度 65℃）、ジイソブチリル（分解温度 32.7℃）、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルパーオキシ-2-エチルヘキサノエート（分解温度 65.3℃）、ジラウロイルパーオキサイド（分解温度 61.6℃）、ジ（3, 5, 5-トリメチルヘキサノイル）パーオキサイド（分解温度 59.4℃）、t-ブチルパーオキシピバレート（分解

温度 54.6℃)、*t*-ヘキシルパーオキシピバレート (分解温度 53.2℃)、*t*-ブチルパーオキシネオヘプタノエート (分解温度 50.6℃)、*t*-ブチルパーオキシネオデカノエート (分解温度 40.7℃)、*t*-ヘキシルパーオキシネオデカノエート (分解温度 44.5℃)、ジ(2-エチルヘキシル)パーオキシジカーボネート (分解温度 43.6℃)、ジ(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)パーオキシジカーボネート (分解温度 40.8℃)、1,1,3,3-テトラメチルブチルパーオキシネオデカノエート (分解温度 40.7℃)、ジ-*sec*-ブチルパーオキシジカーボネート (分解温度 40.5℃)、ジ-*n*-プロピルパーオキシジカーボネート (分解温度 40.3℃)、クミルパーオキシネオデカノエート (分解温度 36.5℃)、ジ(4-メチルベンゾイル)パーオキサイド (分解温度 70.6℃)、ジ(3-メチルベンゾイル)パーオキサイド (分解温度 73.1℃)、ジベンゾイルパーオキサイド (分解温度 73.6℃)、1,1-ジ(*t*-ブチルパーオキシ)-2-メチルシクロヘキサン (分解温度 83.2℃)、1,1-ジ(*t*-ヘキシルパーオキシ)シクロヘキサン (分解温度 87.1℃)、1,1-ジ(*t*-ブチルパーオキシ)シクロヘキサン (分解温度 90.7℃)、*t*-ヘキシルパーオキシベンゾエート (分解温度 99.4℃)、*t*-ブチルパーオキシベンゾエート (分解温度 104.7℃)、メチルエチルケトンパーオキサイド (分解温度 15~35℃)、シクロヘキサノンパーオキサイド、メチルシクロヘキサノンパーオキサイド、*t*-ブチルヒドロパーオキサイド、*t*-アミルヒドロパーオキサイド (分解温度 258℃)、*t*-ヘキシルヒドロパーオキサイド (分解温度 116.4℃)、*t*-オクチルヒドロパーオキサイド (分解温度 150℃)、2,5-ジメチル-2,5-ジヒドロパーオキシヘキサン (分解温度 118℃)、クメンヒドロパーオキサイド (分解温度 157.9℃)、ジイソプロピルベンゼンモノヒドロパーオキサイド、ジイソプロピルベンゼンジヒドロパーオキサイド (分解温度 不明)、パラメンタンヒドロパーオキサイド (分解温度 128.0℃)等を挙げることができる。これらは、2種以上を併用することができる。また、分解温度

の高い、フェニル環を有する過酸化物を使用することにより、生成ポリマーの凝集力を向上させることができる。

[0043] モノマー組成物中のラジカル重合開始剤の配合量は、十分な硬化を実現し、且つ重合度の低減を避けて機械的強度の低下を防止するために、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと必要に応じ配合される単価不飽和化合物モノマーと多価不飽和化合物モノマーとの合計 100 質量部に対し、好ましくは 1～40 質量部、より好ましくは 1～20 質量部である。

[0044] なお、モノマー組成物には、必要に応じて、非重合性ポリマー、有機フィラー、無機フィラー、顔料などを配合してもよい。

[0045] (マイクロチャネル法)

前述したように、特に好ましい不斉触媒粒子としては、前述のモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャネル法で調製されたものが挙げられる。このマイクロチャネル法は、以下の工程 (イ) 及び (ロ) を有する。以下、工程毎に説明する。

[0046] <工程 (イ)>

まず、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を、マイクロチャネルから連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成する。この状態は通常、液／液エマルジョンである。ここで、マイクロチャネルからモノマー組成物を連続相に吐出するために、マイクロチャネルを備えた公知のマイクロリアクタ (特許第 2975943 号、同 2981547 号、同 3616909 号等参照) を使用することができる。また、市販のマイクロリアクタ装置も使用することができる。これらのマイクロリアクタ装置に適用可能なマイクロチャネルとしては、特に制限はなく、例えば、マイクロシリンジや、ガラス基板にエッチングにより溝を形成したマイクロチャネルチップ等を使用することができる。

- [0047] また、マイクロチャネルの溝巾、溝深さ、溝長、溝内壁材料、吐出圧力、連続相を構成する分散媒種類、分散剤等を適宜選択することにより、モノマー組成物の液滴の大きさを調整することができる。通常、液滴の大きさは1～100 μm である。この大きさが最終的な不斉触媒粒子の大きさとなる。
- [0048] 連続相は、モノマー組成物の液滴の分散媒として機能するものであり、通常、イオン交換水等の水に分散剤を溶解させたものである。分散剤としては、公知のカチオン性、アニオン性、ノニオン性、両性界面活性剤の中から、モノマー組成物の構成成分の種類や液滴の径などに応じて適宜選択することができる。
- [0049] アニオン性界面活性剤の例としては、石鹼（脂肪酸ナトリウム）、モノアルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、モノアルキルリン酸塩等が挙げられる。カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルベンジルジメチルアンモニウム塩等が挙げられる。両性界面活性剤の例としては、アルキルジメチルアミノオキシド、アルキルカルボキシベタイン等が挙げられる。ノニオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、脂肪酸ソルビタンエステル、アルキルポリグルコシド、脂肪酸ジエタノールアミド、アルキルモノグリセリルエーテル等が挙げられる。
- [0050] このような界面活性剤の連続相中の含有量は、一般的に0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%である。
- [0051] 連続相には、必要に応じて、モノマー組成物の液滴並びにその重合物である不斉触媒粒子の分散状態の安定化のために、安定化剤を添加することもできる。例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、でんぷん、ゼラチン等の水溶性高分子、リン酸三カルシウム等の難水溶性無機塩等を含有させることができる。
- [0052] その他、連続相には、キレート剤（グリシン、アラニン、エチレンジアミ

ン四酢酸ナトリウム等)、pH緩衝剤(トリポリリン酸ナトリウム、テトラポリリン酸カリウム等)、増感剤、粘度調製剤等の公知の添加剤を含有させてもよい。

[0053] <工程(ロ)>

次に、連続相中のモノマー組成物の液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させる。モノマー組成物の液滴の加熱をマイクロ波照射により行うことができる。マイクロ波照射エネルギーの出力等を変化させることにより、モノマー組成物の液滴の加熱温度をコントロールすることができ、それにより不斉触媒粒子の機械的特性レベルを調整することができる。この理由は、マイクロ波照射による加熱の場合、重合及び解重合のそれぞれが生じていることが認められるが、加熱温度の上昇に連れて重合の方が解重合よりも優勢となり、モノマー組成物の配合組成を変えることなく、重合物の機械的特性、例えば、圧縮強度(粒子の硬さ)を変化させることができる(換言すればコントロールすることができる)。なお、マイクロ波照射装置としては、市販の装置を使用することができる。

[0054] マイクロチャネル法により得られた不斉触媒粒子は、通常、連続相中に懸濁しており、濾過、遠心分離等により単離することができる。このような不斉触媒粒子の平均粒径、50%粒径、標準偏差は、市販の粒径測定装置により測定することができる。発明の効果を得るという観点から、好ましい平均粒径は0.5~50 μm であり、好ましい50%粒径は0.5~50 μm であり、好ましい標準偏差は 5×10^{-4} ~10 μm であり、好ましいCV値(=標準偏差/平均粒径 $\times 100$)は0.1~20%である。

[0055] <カラムリアクタ>

前述したように、カラムリアクタは、カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子を充填したものである。本発明の「光学活性化合物の製造方法」に特に好ましく適用されるカラムリアクタは、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応やマンニッヒ反応等のエナミン

機構反応の触媒となる樹脂粒子を使用したものであり、特に、不斉触媒粒子として、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものを使用したものである。ここで、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしては、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、もしくはN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンを好ましく使用でき、また、モノマー組成物に、更に単価又は多価不飽和化合物モノマー、好ましくはジビニルベンゼンを含有させることが好ましい。以上説明したカラムリアクタも本発明の一態様であり、その製造方法も本発明の一態様である。

[0056] 即ち、このカラムリアクタの製造方法は、既に説明したカラムリアクタ用カラムに、同じく既に説明した不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、エナミン機構で進行する反応の触媒となる樹脂粒子を不斉触媒粒子として充填することを特徴とするものである。特に、不斉触媒粒子として、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものを使用することが好ましい。

実施例

[0057] 以下、本発明を実施例により具体的に説明する。

[0058] 実施例 1

(マイクロチャネル法による不斉触媒粒子の調製)

分散相として、非特許文献 1、2 や J. Org. Chem., 2010, 75(5), pp1620-1629 を参照して合成した *N*-tert-ブチロキシカルボニル-*O*-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-*trans*-4-ヒドロキシ-*L*-プロリン 10 質量部と、ジラウロイルパーオキサイド（パーロイル L、日油（株））1 質量部と、ジビニルベンゼン 90 質量部と、イソオクタン 10 質量部からなるモノマー組成物を用意した。また、連続相として、イオン交換水に界面活性剤（SSL、花王（株））を 1 質量% の割合で溶解させた水溶液（連続相液）を用意した。

[0059] 用意した分散相と連続相とを、マイクロチャネル（幅 $5\ \mu\text{m}$ 、深さ $1\ \mu\text{m}$ 、長さ $100\ \mu\text{m}$ ）を備えたマイクロリアクタ（（株）イーピーテック）に適用し、分散相を連続相中に押し出し、平均粒径 $3\ \mu\text{m}$ のモノマー組成物の液滴を形成した。得られた混合物を混合しながら、イオン交換水と界面活性剤（SSL、花王（株））とを添加し、モノマー組成物の液滴濃度が 4 質量%、界面活性剤濃度が 1 質量% となるスラリーを調製した。

[0060] 得られたスラリーを $90\sim 100^\circ\text{C}$ で 7 時間加熱攪拌した後、フィルタ上に濾取し、真空乾燥することで、重合と脱保護が完了した不斉触媒粒子を得た。この不斉触媒粒子の粒径をフロー式粒子像分析装置（FPIA-3000、Sysmex（株））を用いて測定したところ、平均粒径が $2.839\ \mu\text{m}$ 、50% 粒径が $2.841\ \mu\text{m}$ 、標準偏差が $0.12\ \mu\text{m}$ 、CV 値が 4.23% であった。

[0061] （カラムリアクタの作成）

得られた不斉触媒粒子に当質量のエタノールを混合した混合物を超音波分散処理し、得られた分散液を、流速 $1.0\ \text{mL}/\text{分}$ でステンレススチールカラム（外径 $1\ \frac{1}{4}$ インチ、内径 $4.6\ \text{mm}$ 、長さ $150\ \text{mm}$ 、Cat-No. 6010-11053、ジーエルサイエンス（株））に充填することにより、光学活性化合物を製造するためのカラムリアクタを得た。このとき、最大 $30\ \text{MPa}$ の圧力が加わった。

[0062] （光学活性化合物の製造）

得られたカラムリアクタを移動相（水：アセトニトリル：シクロヘキサノン＝83容量%：15容量%：2容量%）で置換し、そのカラムリアクタに2.9質量%に調製した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.4 ml/分、圧力10.7 MPaで注入し、2時間展開した。カラムリアクタから排出された反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を濃縮することにより2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンの異性体混合物を得た。この2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンの異性体混合物を、HPLC（LC-20A、（株）島津製作所（カラム：（株）ダイセルのCHIRALPAK AD-H、移動相：ヘキサノン-イソプロピルアルコール混合溶媒（85容量%：15容量%）））で分析したところ、エナンチオ過剰率は77% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は16%であった。

[0063] 実施例2

光学活性化合物の製造の際に、2.9質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.1 ml/分、圧力2.7 MPaで注入し、5時間展開したこと以外、実施例1と同様に2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は74% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は50%であった。

[0064] 実施例3

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.4 ml/分、圧力10.7 MPaで注入し、2時間展開したこと以外、実施例1と同様に2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は50% e. e. であった。また、アルデヒド

基準の反応率は27%であった。

[0065] 実施例4

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.2ml/分、圧力5.3MPaで注入し、4時間展開したこと以外、実施例1と同様に2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は87%e.e.であった。また、アルデヒド基準の反応率は28%であった。

[0066] （実施例のまとめ）

表1に、実施例1～4におけるカラムリアクタの反応条件、生成物である2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンの異性体（Anti-1、Anti-2、Syn（2種））のHPLCチャート（図1参照）における相対強度、反応率、エナンチオ過剰率を示す。また、図1にHPLCチャートを示す。

[0067] [表1]

			実施例			
			1	2	3	4
カラムリアクタ 条件	4-ニトロベンズ アルデヒド濃度	[質量%]	2.9	2.9	13.7	13.7
	流速	[ml/min]	0.4	0.1	0.4	0.2
	圧	[Mpa]	10.7	2.7	10.7	5.3
	時間	[hr]	2	5	2	4
HPLC結果	Anti-1	9.09 min	15293	56380	25769	9722
	Anti-2	11.83 min	121272	385412	77160	143608
	反応率	[%]	16	50	27	28
	エナンチオ過剰率	[% e.e.]	77	74	50	87

[0068] 実施例1～4の結果から、不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタに反応化合物を導入して不斉触媒粒子に接触させると、それにより反応化合物を光学活性化合物に変換できることがわかる。また、流速を遅くすると、反応率が上昇することがわかる。また、エナンチオ過剰率も上昇させること

ができる。

[0069] 実施例 5

(マイクロチャネル法による不斉触媒粒子の調製)

分散相として、非特許文献 1、2 や J. Org. Chem., 2010, 75(5), pp1620-1629 を参照して合成した *N*-tert-ブチロキシカルボニル-*O*-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン 10 質量部と、ジラウロイルパーオキサイド (パーロイル L、日油 (株)) 1 質量部と、ジビニルベンゼン 90 質量部と、イソオクタン 30 質量部からなるモノマー組成物を用意した。また、連続相として、イオン交換水に界面活性剤 (SSL、花王 (株)) を 1 質量% の割合で溶解させた水溶液 (連続相液) を用意した。

[0070] 用意した分散相と連続相とを、マイクロチャネル (幅 5 μm 、深さ 1 μm 、長さ 100 μm) を備えたマイクロリアクタ ((株) イーピーテック) に適用し、分散相を連続相中に押し出し、平均粒径 3 μm のモノマー組成物の液滴を形成した。得られた混合物を混合しながら、イオン交換水と界面活性剤 (SSL、花王 (株)) とを添加し、モノマー組成物の液滴濃度が 4 質量%、界面活性剤濃度が 1 質量% となるスラリーを調製した。

[0071] 得られたスラリーを 90~100℃ で 7 時間加熱攪拌した後、フィルタ上に濾取し、真空乾燥することで、重合と脱保護が完了した不斉触媒粒子を得た。この不斉触媒粒子の粒径をフロー式粒子像分析装置 (FPIA-3000、Sysmex (株)) を用いて測定したところ、平均粒径が 2.839 μm 、50% 粒径が 2.834 μm 、標準偏差が 0.159 μm 、CV 値 5.63% であった。

[0072] (カラムリアクタの作成)

得られた不斉触媒粒子に質量で 2 倍のエタノールを混合した混合物を超音波分散処理し、得られた分散液を、流速 1.0 ml/分 でステンレススチールカラム (外径 1/4 インチ、内径 4.6 mm、長さ 150 mm、Cat-No. 6010-11053、ジーエルサイエンス (株)) に充填すること

により、光学活性化合物を製造するためのカラムリアクタを得た。このとき、最大 27.6 MPa の圧力が加わった。

[0073] (光学活性化合物の製造)

得られたカラムリアクタを移動相（水：アセトニトリル：シクロヘキサノン＝74容量%：24容量%：2容量%）で置換し、そのカラムリアクタに13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.2 ml/分、圧力4.7 MPaで注入し、5時間展開した。カラムリアクタから排出された反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を濃縮することにより2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンの異性体混合物を得た。この2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンの異性体混合物を、HPLC（LC-20A、（株）島津製作所（カラム：（株）ダイセルのCHIRALPAK AD-H、移動相：ヘキサノン-イソプロピルアルコール混合溶媒（85容量%：15容量%）））で分析したところ、エナンチオ過剰率は96% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は7%であった。

[0074] 実施例6

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.1 ml/分、圧力2.5 MPaで注入し、12時間展開したこと以外、実施例5と同様にして2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は97% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は13%であった。

[0075] 実施例7

不斉触媒粒子の製造の際に、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-（2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル）-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンに代えてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-

(4-ビニルベンジル) - t r a n s - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンを使用すること以外、実施例5と同様に不斉触媒粒子を得た。この不斉触媒粒子の粒径をフロー式粒子像分析装置 (F P I A - 3 0 0 0 、 S y s m e x (株)) を用いて測定したところ、平均粒径が $2.764\ \mu\text{m}$ 、50%粒径が $2.739\ \mu\text{m}$ 、標準偏差が $0.129\ \mu\text{m}$ 、CV値4.74%であった。

[0076] 得られた不斉触媒粒子を用いて、実施例5と同様にして光学活性化合物を製造するためのカラムリアクタを得た。このとき、最大25.7 MPaの圧力が加わった。

[0077] 得られたカラムリアクタを用いて光学活性化合物を製造する際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド (東京化成工業 (株)) のシクロヘキサノン溶液を、流速0.2 ml / 分、圧力4.9 MPaで注入し、3.5時間展開したこと以外、実施例5と同様にして2- (ヒドロキシ (4-ニトロフェニル) メチル) シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は97% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は12%であった。

[0078] 実施例8

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド (東京化成工業 (株)) のシクロヘキサノン溶液を、流速0.1 ml / 分、圧力2.4 MPaで注入し、8時間展開したこと以外、実施例7と同様にして2- (ヒドロキシ (4-ニトロフェニル) メチル) シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は98% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は22%であった。

[0079] 実施例9

カラムリアクタ作製の際に、外径3 / 8インチ、内径7.6 mm、長さ300 mmのステンレススチールカラム (Cat-No. 6010-11076、ジーエルサイエンス (株)) を使用すること以外、実施例7と同様に光学活性化合物を製造するためのカラムリアクタを得た。このとき、最大17

、4 MPaの圧力が加わった。

[0080] 得られたカラムリアクタを用いて光学活性化合物を製造する際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速0.2 ml/分、圧力2.8 MPaで注入し、24時間展開したこと以外、実施例5と同様にして2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は93% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は43%であった。

[0081] 実施例10

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速1.0 ml/分、圧力12.9 MPaで注入し、4時間展開したこと以外、実施例9と同様にして2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ、エナンチオ過剰率は96% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は13%であった。

[0082] 実施例11

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量%に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液に代えて、13.7質量%に調整した3-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速1.0 ml/分、圧力13 MPaで注入し、5時間展開したこと以外、実施例9と同様に2-（ヒドロキシ（3-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ（但し、移動相のヘキサノ-イソプロピルアルコール混合溶媒として90容量%：10容量%のものを使用）、エナンチオ過剰率は92% e. e. であった。また、アルデヒド基準の反応率は6%であった。

[0083] 実施例12

光学活性化合物の製造の際に、13.7質量％に調整した4-ニトロベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液に代えて、13.7質量％に調整した4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド（東京化成工業（株））のシクロヘキサノン溶液を、流速1.0ml／分、圧力13.7MPaで注入し、5時間展開したこと以外、実施例9と同様に2-（ヒドロキシ（4-トリフルオロメチルフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンを得た。この化合物を、実施例1と同様にHPLCで分析したところ（但し、移動相のヘキサノン-イソプロピルアルコール混合溶媒として95容量％：5容量％のものを使用し、カラムとして（株）ダイセルのCHIRALPAK OD-Hを使用）、エナンチオ過剰率は95％e.e.であった。また、アルデヒド基準の反応率は24％であった。

[0084] なお、実施例1～12における不斉触媒粒子原料、カラムリアクタ作製条件、光学活性化合物製造条件（カラムリアクタ反応条件）、及び光学活性化合物の分析条件・結果の一覧を表2に示す。

[0085]

[表2]

		実施例											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
不斉触媒粒子 組成	N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスガンノイル)-trans-4-ヒドロシレート	10	←	←	←								
	N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスガンノイル)-cis-4-ヒドロシレート					10	←						
	N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ヒモベンジル)trans-4-ヒドロシレート							10	←	←	←	←	←
	ジヒモベンゼンイソカタン	90	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	シラクロイルハートキヤット	1	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	平均粒径 [μm]	2,839	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	50%粒度 [μm]	2,841	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	標準偏差 [μm]	0.12	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	CV値 [%]	4.23	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	使用装置: FPIA-3000, Sysmex社												
粒径分析	外径 [inch]	1/4	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	内径 [mm]	4.6	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	長さ [mm]	150	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	種類	EIOH	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	分散液	[ml/min]	1	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	流速	[ml/min]	30	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	最大圧	[Mpa]	2.9	2.8	13.7	←	←	←	←	←	←	←	←
	4-ニトロベンズアルデヒド	[wt%]	2.9	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	3-ニトロベンズアルデヒド	[wt%]	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
	4-ニトロベンズアルデヒド	[wt%]	83:15:02	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
移動相	水:アセトニール:クロロヘキサン												
	流速	[ml/min]	0.4	0.1	0.4	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	1.0	1.0
	圧	[Mpa]	10.7	2.7	10.7	5.3	4.7	2.5	4.9	2.4	2.8	12.9	13
	条件	[hr]	2	5	2	4	5	12	3.5	8	24	4	5
	時間		AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H	AD-H
	分析対象	分折に使用したカラム											
	光学活性化合物分析条件												
	溶媒 (ヘキサントリフルオロエチルアルコール)	[Vol%]	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15	85:15
	流速	[ml/min]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	HPLC条件	% e.e.]	77	74	50	87	96	97	97	98	93	96	92

[0086] 表2から分かるように、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2

ーメタクリロイルオキシエチルスクシノイル) - *c i s* - 4 - ヒドロキシ -
D - プロリン、もしくは *N* - *t e r t* - ブチロキシカルボニル - O - (4 -
ビニルベンジル) - *t r a n s* - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンを使用した
実施例 5 ~ 12 のエナンチオ過剰率は、*N* - *t e r t* - ブチロキシカルボニル - O - (2 -
メタクリロイルオキシエチルスクシノイル) - *t r a n s* -
4 - ヒドロキシ - L - プロリンを使用した実施例 1 ~ 4 のエナンチオ過剰率
よりも高いものであった。

[0087] また、実施例 5 と 6 との対比、実施例 7 と 8 との対比から、光学活性化合物の製造の際の移動相の流速を遅くすると反応率が大きく向上することがわかる。逆に、実施例 9 と 10 の対比から、光学活性化合物の製造の際の移動相の流速を速くすると反応率が低下することがわかる。

[0088] なお、以下の態様 < 1 > ~ < 25 > も本発明に包含される。

[0089] < 1 >

カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーを含むモノマー組成物から調製された樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換することを特徴とする製造方法。

[0090] < 2 >

不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとして不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子である < 1 > の製造方法。

[0091] < 3 >

不斉触媒粒子が、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和

結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャンネル法で調製された樹脂粒子である<1>又は<2>の製造方法。

[0092] <4>

不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、

0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、

0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、

0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、

0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、

0-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

0-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、

0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、

又は

N-tert-butyloxycarbonyl-0-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-D-proline

である<1>~<3>のいずれかの製造方法。

[0093] <5>

不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、N-tert-ブチロキシカルボニル-0-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-0-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-0-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンである<1>~<3>のいずれかの製造方法。

[0094] <6>

該モノマー組成物が、更に単価又は多価不飽和化合物モノマーを含有する<1>~<4>のいずれかの製造方法。

[0095] <7>

該モノマー組成物が、更に多価不飽和化合物モノマーとしてジビニルベンゼンを含有する<1>~<5>のいずれかの製造方法。

[0096] <8>

反応用化合物が、 α 位水素を有するカルボニル化合物を含有する<1>~<7>のいずれかの製造方法。

[0097] <9>

反応用化合物が、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する<1>~<7>のいずれかの製造方法。

[0098] <10>

光学活性化合物が、2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンである<9>の製造方法。

[0099] <11>

該反応用化合物から変換された光学活性化合物が、該カラムリアクタ中で更に光学分割を受ける<1>~<10>のいずれかの製造方法。

[0100] <12>

カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、 α 位水素を有するカルボニル化合物を含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換することを特徴とする製造方法。

[0101] <13>

カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアク

タを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンに変換することを特徴とする製造方法。

[0102] <14>

カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製され

た、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンに変換し、該カラムリアクタ中で更に光学分割をする製造方法。

[0103] <15> カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャネル法で調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサ

ン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサ-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサ-1-オンに変換し、該カラムリアクタ中で更に光学分割をする製造方法。

[0104] <16>

カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタであって、不斉触媒粒子が、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることのできる樹脂粒子であるカラムリアクタ。

[0105] <17>

不斉触媒粒子が、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものである<16>のカラムリアクタ。

[0106] <18>

不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、
O-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
O-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、
O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-h

ydroxy-L-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
 O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、
 O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、
 又は
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-D-proline
 である< 16 >又は< 17 >のカラムリアクタ。

[0107] < 19 >

不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-

4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンである<16>~<18>のいずれかのカラムリアクタ。

[0108] <20>

該モノマー組成物が、更に単価又は多価不飽和化合物モノマーを含有する<16>~<19>のいずれかのカラムリアクタ。

[0109] <21>

該モノマー組成物が、更に多価不飽和化合物モノマーとしてジビニルベンゼンを含有する<16>~<19>のいずれかのカラムリアクタ。

[0110] <22>

カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタであって、不斉触媒粒子が、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であるカラムリアクタ。

[0111] <23>

カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子を充填することを特徴とするカラムリアクタの製造方法であって、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応触媒となることができる樹脂粒子を使用する製造方法。

[0112] < 2 4 >

不斉触媒粒子として、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものを使用する< 2 3 >の製造方法。

[0113] < 2 5 >

カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子を充填することを特徴とするカラムリアクタの製造方法であって、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製された、アルドール反応触媒となることができる樹脂粒子を使用する製造方法。

産業上の利用可能性

[0114] 本発明の製造方法によれば、スケールにとらわれない有機合成に容易に対応でき、しかも、反応生成物を触媒から煩雑な分離操作を要せずに分離できるように、不斉触媒粒子を用いて光学活性化合物を製造できる。

請求の範囲

- [請求項1] カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、
- 該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーを含むモノマー組成物から調製された樹脂粒子であり、
- 該カラムリアクタ中に反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物に変換することを特徴とする製造方法。
- [請求項2] 不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとして不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることが出来る樹脂粒子である請求項1記載の製造方法。
- [請求項3] 不斉触媒粒子が、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャンネル法で調製された樹脂粒子である請求項1又は2記載の製造方法。
- [請求項4] 不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、
- 0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
- 0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
- 0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
- 0-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
- 0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline
- 、
- 0-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
- N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
- N-tert-butyloxycarbonyl-0-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
- N-tert-butyloxycarbonyl-0-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proli

ne、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline

、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、

O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline

、

O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline

、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-D-proline、又は

N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-D-proline

である請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

[請求項5] 不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンである請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

[請求項6] 該モノマー組成物が、更に単価又は多価不飽和化合物モノマーを含有する請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。

[請求項7] 該モノマー組成物が、更に多価不飽和化合物モノマーとしてジビニルベンゼンを含有する請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。

[請求項8] 反応用化合物が、 α 位水素を有するカルボニル化合物を含有する請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

[請求項9] 反応用化合物が、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

[請求項10] 光学活性化合物が、2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンである請求項9記載の製造方法。

[請求項11] 該反應用化合物から変換された光学活性化合物が、該カラムリアクタ中で更に光学分割を受ける請求項1～10のいずれかに記載の製造方法。

[請求項12] カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることのできる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、 α 位水素を有するカルボニル化合物を含有する反應用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反應用化合物を光学活性化合物に変換することを特徴とする製造方法。

[請求項13] カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の

触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(ヒドロキシ(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オンに変換することを特徴とする製造方法。

[請求項14]

カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-(ヒドロキシ(4-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン、2-(ヒドロキシ(3-ニトロフェニル)メチル)シクロヘキサノン-1-オン又は2-(

ヒドロキシ（４－トリフルオロメチルフェニル）メチル）シクロヘキサノンに変換し、該カラムリアクタ中で更に光学分割をする製造方法。

[請求項15] カラムリアクタ用のカラムに不斉触媒粒子が充填されてなるカラムリアクタを用いる光学活性化合物の製造方法であって、

該不斉触媒粒子が、不斉源を有するモノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-（2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル）-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-（2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル）-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-（4-ビニルベンジル）-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、更にラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させるというマイクロチャネル法で調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であり、

該カラムリアクタ中に、4-ニトロベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド又は4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと、 α 位水素を有するカルボニル化合物としてシクロヘキサノンとを含有する反応用化合物を導入して該不斉触媒粒子に接触させ、それにより反応用化合物を光学活性化合物として2-（ヒドロキシ（4-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オン、2-（ヒドロキシ（3-ニトロフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オン又は2-（ヒドロキシ（4-トリフルオロメチルフェニル）メチル）シクロヘキサノン-1-オンに変換し、該カラムリアクタ中で更に光学分割をする製造方法。

[請求項16] カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子が充填されたカラムリア

クタであって、不斉触媒粒子が、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であるカラムリアクタ。

[請求項17] 不斉触媒粒子が、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものである請求項16記載のカラムリアクタ。

[請求項18] 不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、
O-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
O-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline
、
O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-L-proline
、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-L-proline、
N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-L-proline、
O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、

O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-trans-4-hydroxy-D-proline
 、
 O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-trans-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-acryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-trans-4-hydroxy-D-proli
 ne、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-methacryloyl-cis-4-hydroxy-D-proline
 、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-tr
 ans-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(2-methacryloyloxyethylsuccinoyl)-ci
 s-4-hydroxy-D-proline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-L-pr
 oline、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-L-prol
 ine、
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-trans-4-hydroxy-D-pr
 oline、又は
 N-tert-butyloxycarbonyl-O-(4-vinylbenzyl)-cis-4-hydroxy-D-prol
 ine

である請求項 16 又は 17 記載のカラムリアクタ。

[請求項19] 不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーが、N-tert-ブ
 チロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシ
 ノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-ter

t-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンである請求項16~18のいずれかに記載のカラムリアクタ。

[請求項20] 該モノマー組成物が、更に単価又は多価不飽和化合物モノマーを含有する請求項16~19のいずれかに記載のカラムリアクタ。

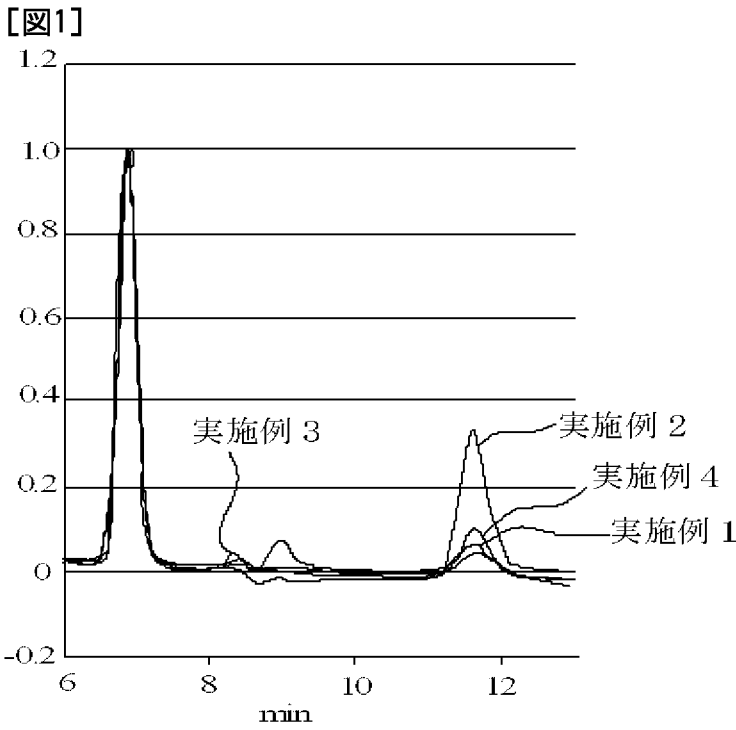
[請求項21] 該モノマー組成物が、更に多価不飽和化合物モノマーとしてジビニルベンゼンを含有する請求項16~19のいずれかに記載のカラムリアクタ。

[請求項22] カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子が充填されたカラムリアクタであって、不斉触媒粒子が、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製された、アルドール反応の触媒となることができる樹脂粒子であるカラムリアクタ。

[請求項23] カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子を充填することを特徴とするカラムリアクタの製造方法であって、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物から調製された、アルドール反応触媒となることができる樹脂粒子を使用する製造方法。

[請求項24] 不斉触媒粒子として、マイクロチャネル法に従って、該モノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製されたものを使用する請求項23記載の製造方法。

[請求項25] カラムリアクタ用カラムに、不斉触媒粒子を充填することを特徴とするカラムリアクタの製造方法であって、不斉触媒粒子として、不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーとしてN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン、N-tert-ブチロキシカルボニル-O-(2-メタクリロイルオキシエチルスクシノイル)-cis-4-ヒドロキシー-D-プロリン、又はN-tert-ブチロキシカルボニル-O-(4-ビニルベンジル)-trans-4-ヒドロキシー-L-プロリンと、ラジカル重合開始剤とを含有するモノマー組成物を連続相に吐出し、それにより連続相中にモノマー組成物の液滴を形成させ、その後、その液滴を加熱して不飽和結合を有するプロリン誘導体モノマーをラジカル重合させることにより調製された、アルドール反応触媒となることができる樹脂粒子を使用する製造方法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07B53/00(2006.01)i, B01J31/06(2006.01)i, B01J37/00(2006.01)i, C07C201/12(2006.01)i, C07C205/48(2006.01)i, C08F2/12(2006.01)i, C08F20/18(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07B53/00, B01J31/06, B01J37/00, C07C201/12, C07C205/48, C08F2/12, C08F20/18, C07B61/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2008-501689 A (Brandeis University), 24 January 2008 (24.01.2008), paragraphs [0518] to [0521], [0781]; fig. 9 & US 2007/0112199 A1 & EP 1758899 A1	1, 8, 9, 11 1-25
Y	KRISTENSEN, T. E. et al., ORGANIC LETTERS, 11(14), 2009, p.2968-2971	1-25
Y	JP 2002-513734 A (President and Fellows of Harvard College), 14 May 2002 (14.05.2002), paragraphs [0139] to [0142] & US 2003/0187249 A1 & EP 1073613 A1	1-25

☒ 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
15 August, 2014 (15.08.14)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2014 (02.09.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064770

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-95974 A (Degussa AG.), 02 April 2002 (02.04.2002), paragraphs [0011] to [0016] & US 2002/0038042 A1 & EP 1166870 A2	1-25
Y A	JP 2009-534179 A (Velocys, Inc.), 24 September 2009 (24.09.2009), claims; paragraphs [0073], [0074], [0083], [0187], [0223], [0289] & US 2007/0256736 A1 & EP 2024078 A1	3-25 1,2
A	JP 2004-528174 A (Degussa AG.), 16 September 2004 (16.09.2004), claims; paragraphs [0010], [0025] & US 2003/0058462 A1 & EP 1363779 A1	1-25
A	JP 2010-248093 A (Osaka Prefecture University), 04 November 2010 (04.11.2010), claims; examples (Family: none)	1-25
A	JP 2002-275118 A (Central Glass Co., Ltd.), 25 September 2002 (25.09.2002), claims; examples (Family: none)	1-25
A	WO 2008/013009 A1 (National University Corporation Hokkaido University), 31 January 2008 (31.01.2008), entire text & US 2009/0227743 A1 & EP 2045014 A1	1-25
P,X P,A	JP 2013-184973 A (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.), 19 September 2013 (19.09.2013), entire text (Family: none)	1,6-8,11 2-5,9,10, 12-25

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07B53/00(2006.01)i, B01J31/06(2006.01)i, B01J37/00(2006.01)i, C07C201/12(2006.01)i, C07C205/48(2006.01)i, C08F2/12(2006.01)i, C08F20/18(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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. C07B53/00, B01J31/06, B01J37/00, C07C201/12, C07C205/48, C08F2/12, C08F20/18, C07B61/00

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

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 Y	JP 2008-501689 A (ブランデイス ユニヴァーシティー) 2008.01.24, 段落【0 5 1 8】～【0 5 2 1】、【0 7 8 1】、【図 9】 & US 2007/0112199 A1 & EP 1758899 A1	1, 8, 9, 11 1-25
Y	KRISTENSEN, T. E. et al., ORGANIC LETTERS, 11(14), 2009, p. 2968-2971	1-25
Y	JP 2002-513734 A (プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ・ハーバード・カレッジ) 2002.05.14, 段落【0 1 3 9】～【0 1 4 2】	1-25

☒ 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

1 5 . 0 8 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 2 . 0 9 . 2 0 1 4

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）

品川 陽子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

3 5 5 4

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 請求項の番号
	& US 2003/0187249 A1 & EP 1073613 A1	
Y	JP 2002-95974 A (デグサ アクチエンゲゼルシャフト) 2002. 04. 02, 段落【0011】～【0016】 & US 2002/0038042 A1 & EP 1166870 A2	1-25
Y A	JP 2009-534179 A (ヴェロシス、インク.) 2009. 09. 24, 特許請求の範囲、段落【0073】、【0074】、【0083】、【0187】、【0223】、【0289】 & US 2007/0256736 A1 & EP 2024078 A1	3-25 1, 2
A	JP 2004-528174 A (デグサ アクチエンゲゼルシャフト) 2004. 09. 16, 特許請求の範囲、段落【0010】、【0025】 & US 2003/0058462 A1 & EP 1363779 A1	1-25
A	JP 2010-248093 A (公立大学法人大阪府立大学) 2010. 11. 04, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-25
A	JP 2002-275118 A (セントラル硝子株式会社) 2002. 09. 25, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-25
A	WO 2008/013009 A1 (国立大学法人北海道大学) 2008. 01. 31, 全文 & US 2009/0227743 A1 & EP 2045014 A1	1-25
PX PA	JP 2013-184973 A (東京化成工業株式会社) 2013. 09. 19, 全文 (ファミリーなし)	1, 6-8, 11 2-5, 9, 10, 12-25