

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5083990号
(P5083990)

(45) 発行日 平成24年11月28日(2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 30/88 (2006.01)
 GO 1 N 30/88 2 O 1 W
 GO 1 N 30/88 W
 GO 1 N 30/88 1 O 1 L
 GO 1 N 30/88 2 O 1 X

請求項の数 18 (全 58 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2009-551609 (P2009-551609)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成21年1月30日 (2009.1.30)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/JP2009/051616</p> <p>(87) 国際公開番号 W02009/096540</p> <p>(87) 国際公開日 平成21年8月6日 (2009.8.6)</p> <p>審査請求日 平成22年12月13日 (2010.12.13)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2008-21027 (P2008-21027)</p> <p>(32) 優先日 平成20年1月31日 (2008.1.31)</p> <p>(33) 優先権主張国 日本国 (JP)</p> <p>(出願人による申告) 平成18年度、独立行政法人科学技術振興機構、地域イノベーション創出総合支援事業重点地域研究開発推進プログラム「シーズ発掘試験」に係る委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願</p>	<p>(73) 特許権者 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号</p> <p>(73) 特許権者 000002901 株式会社ダイセル 大阪府大阪市北区梅田三丁目4番5号</p> <p>(74) 代理人 100100549 弁理士 川口 嘉之</p> <p>(74) 代理人 100090516 弁理士 松倉 秀実</p> <p>(74) 代理人 100126505 弁理士 佐貫 伸一</p> <p>(74) 代理人 100131392 弁理士 丹羽 武司</p>
---	---

最終頁に続く

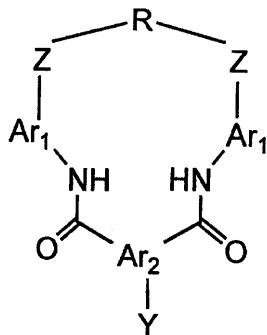
(54) 【発明の名称】 クロマトグラフィー用光学異性体分離剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記的一般式(1)で表される化合物を担体に化学的結合により担持させてなるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤。

【化1】



(1)

10

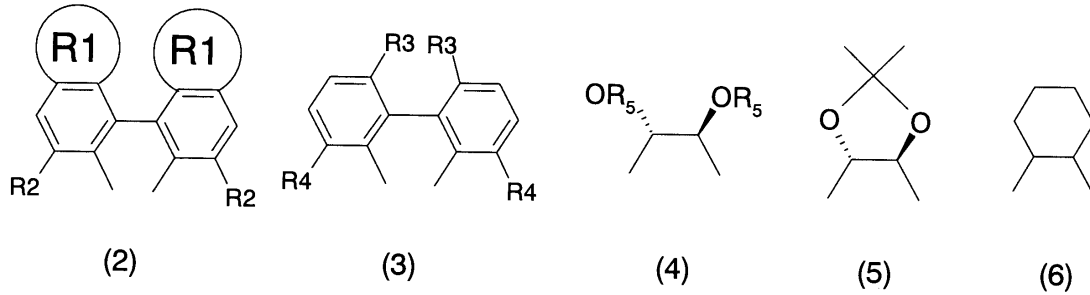
(一般式(1)中、Rは炭素数2~30の不斉構造を有する有機基を表し、Ar1は独立して水素結合受容性を有する二価の基又は炭素数3~10の芳香族基を表し、Ar2は炭素数3~14の芳香族基又は複素環基を表し、Zは独立して単結合又は二価の基を表し、Yは担体と化学的に結合する基を表す。)

【請求項2】

20

一般式(1)におけるRが、下記一般式(2)、一般式(3)、一般式(4)、構造式(5)、又は構造式(6)で表されることを特徴とする請求項1に記載の分離剤。

【化2】



10

(一般式(2)中、R1環は独立して芳香族環、脂肪族環、又はなしを表し、R2は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表し、一般式(3)中、R3は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、ニトロ基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表し、R4は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基、又はハロゲン原子を表し、一般式(4)中、R5は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖又は枝分かれのアルキル基、芳香族基又はエステル基を表す。

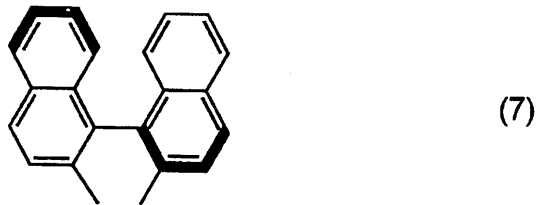
)

20

【請求項3】

一般式(1)におけるRが下記構造式(7)で表されることを特徴とする請求項2に記載の分離剤。

【化3】



30

(一般式(7)の絶対配置は(R)でも(S)でも良い。)

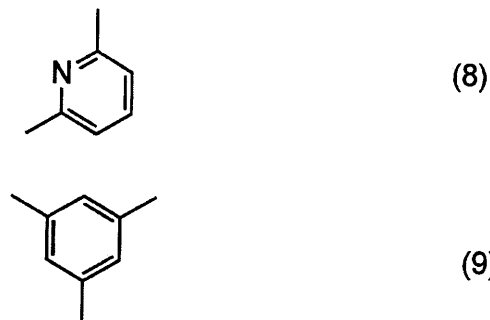
【請求項4】

前記水素結合受容性を有する二価の基が炭素数3~10の複素環基であることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載の分離剤。

【請求項5】

一般式(1)におけるAr1が下記構造式(8)で表され、Ar2が下記構造式(9)で表されることを特徴とする請求項1~4のいずれか一項に記載の分離剤。

【化4】



40

【請求項6】

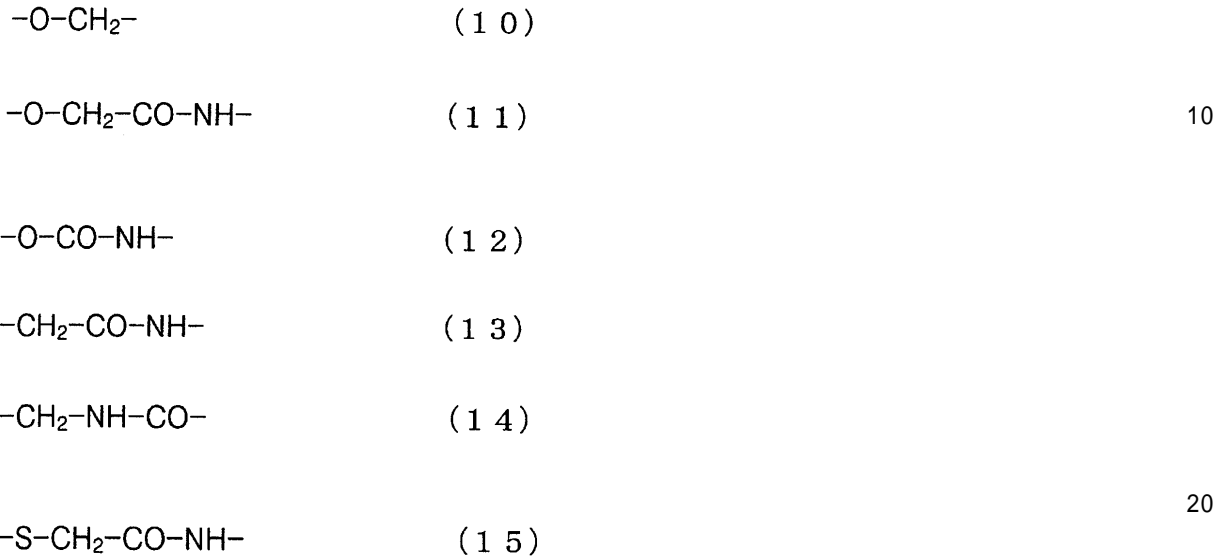
50

一般式(1)におけるZが酸素、窒素、及び硫黄の少なくとも一つを含む二価の有機基であることを特徴とする請求項1~5のいずれか一項に記載の分離剤。

【請求項7】

一般式(1)におけるZが下記構造式(10)~(15)で表されるいずれかであることを特徴とする請求項6に記載の分離剤。

【化5】



【請求項8】

前記担体がシリカゲルであることを特徴とする請求項1~7のいずれか一項に記載の分離剤。

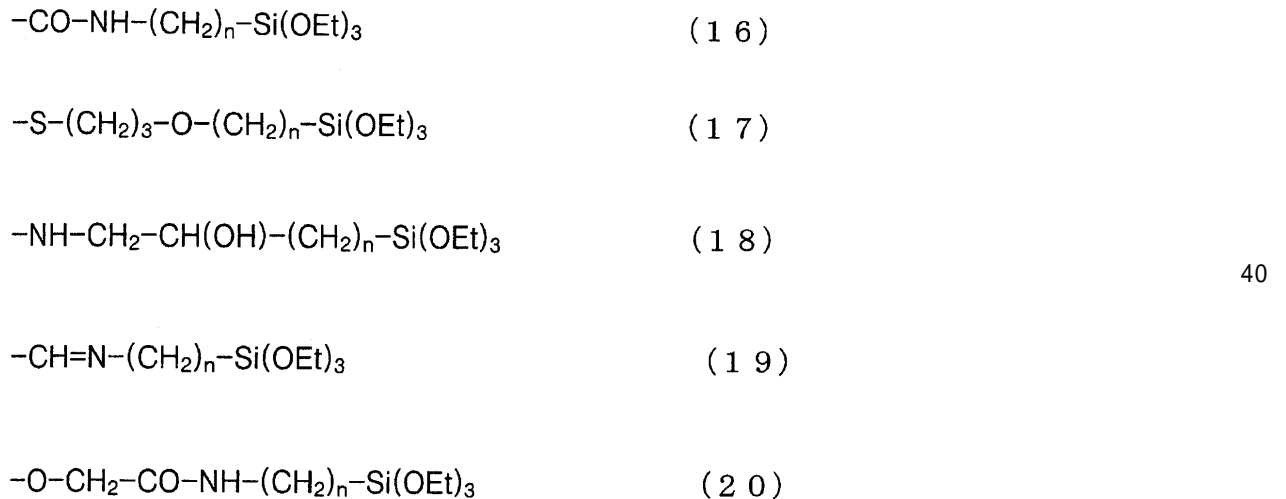
【請求項9】

一般式(1)におけるYがシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する基であることを特徴とする請求項8に記載の分離剤。

【請求項10】

一般式(1)におけるYが下記一般式(16)~(20)で表されるいずれかであることを特徴とする請求項9に記載の分離剤。

【化6】



(一般式(16)~(20)中、nは1~20の整数を表す。)

【請求項11】

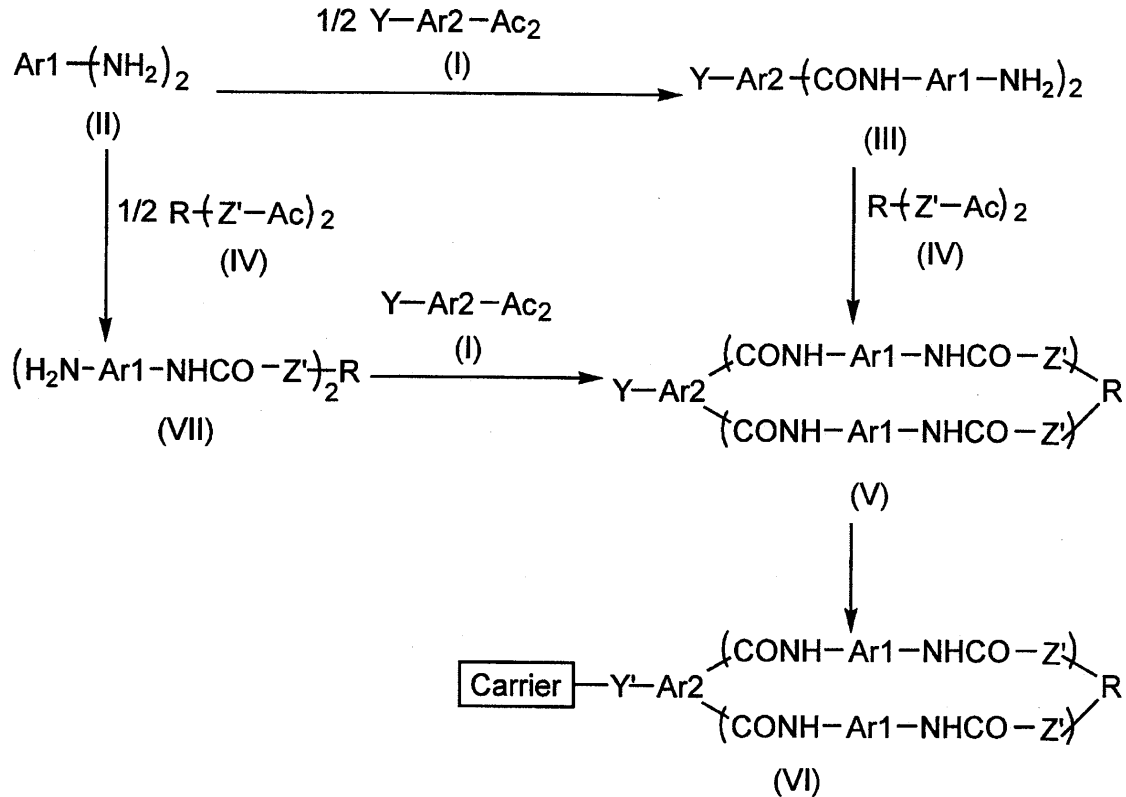
下記一般式(II)で表されるジアミン(II)の2当量と下記一般式(I)で表される酸化合物(I)又は下記一般式(IV)で表される酸化合物(IV)の1当量とを反応

させて、下記一般式 (I I I) で表されるジアミン (I I I) 又は下記一般式 (V I I) で表されるジアミン (V I I) を得る工程と、

ジアミン (I I I) 又は (V I I) と酸化合物 (I V) 又は (I) とを同当量で反応させて、下記一般式 (V) で表される環状アミド化合物 (V) を得る工程と、

環状アミド化合物 (V) の Y と担体とを、直接又は架橋基を介して反応させて、下記一般式 (V I) で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、クロマトグラフィー用光学異性体分離剤の製造方法。

【化 7】



(一般式 (I)、(I I I)、(V) 及び (V I) 中、Ar 2 は炭素数 3 ~ 10 の芳香族基又は複素環基を表し、Y は担体と化学的に結合する基又はその前駆構造の基を表し、一般式 (I I)、(I I I) 及び (V) ~ (V I I) 中、Ar 1 は独立して炭素数 3 ~ 10 の芳香族基又は複素環基を表し、

一般式 (I V) ~ (V I I) 中、R は炭素数 2 ~ 30 の不斉構造を有する有機基を表し、Z ' は独立して単結合又は二価の基を表し、

一般式 (V I) 中、Y ' は担体と化学的に結合している基を表し、

一般式 (I) 及び (I V) 中、Ac はカルボキシル基又は - C O C l を表す。)

【請求項 1 2】

前記一般式 (I I) で表されるジアミン (I I) の 2 当量と前記一般式 (I) で表される酸化合物 (I) の 1 当量とを反応させて、前記一般式 (I I I) で表されるジアミン (I I I) を得る工程と、

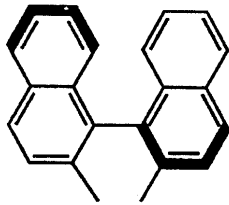
ジアミン (I I I) と酸化合物 (I V) とを同当量で反応させて、前記一般式 (V) で表される環状アミド化合物 (V) を得る工程と、

環状アミド化合物 (V) の Y と担体とを、直接又は架橋基を介して結合させて、前記一般式 (V I) で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、請求項 1 1 に記載の分離剤の製造方法。

【請求項 1 3】

前記 R が下記構造式 (7) で表されることを特徴とする請求項 1 1 又は 1 2 に記載の分離剤の製造方法。

【化 8】



(7)

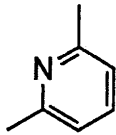
(一般式(7)の絶対配置は(R)でも(S)でも良い。)

【請求項14】

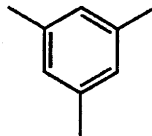
10

前記Ar1が下記構造式(8)で表され、前記Ar2が下記構造式(9)で表されることを特徴とする請求項11~13のいずれか一項に記載の分離剤の製造方法。

【化 9】



(8)



(9)

20

【請求項15】

前記Z'が-O-、-O-CH₂-、-CH₂-、又は-S-CH₂-であることを特徴とする請求項11~14のいずれか一項に記載の分離剤の製造方法。

【請求項16】

前記担体がシリカゲルであることを特徴とする請求項11~15のいずれか一項に記載の分離剤の製造方法。

【請求項17】

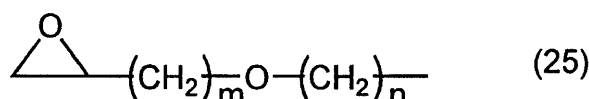
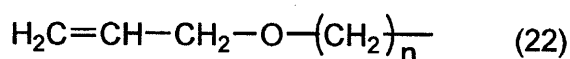
30

前記シリカゲルが前記架橋基となる基で表面修飾されていることを特徴とする請求項16に記載の分離剤の製造方法。

【請求項18】

前記架橋基となる基が下記一般式(21)~(25)で表されるいずれかであることを特徴とする請求項17に記載の分離剤の製造方法。

【化10】



10

(一般式(21)~(25)中、m及びnはそれぞれ1~20の整数を表す。)

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、キラル空洞内の多重水素結合を利用した不斉認識機能を有する光学活性大環状化合物を含むクロマトグラフィー用光学異性体分離剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

不斉炭素を有する化合物を含む医薬品、農薬や液晶材料が増加するにつれて、これらの化合物とその合成中間体の光学純度を正確に決定する必要性が生じている。光学純度の決定手段としては、キラル誘導体化試薬やキラルシフト試薬(又はキラル溶媒和試薬)を利用したNMR法と、キラル固定相を詰めたキラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法ならびにガスクロマトグラフィー法が知られている。

30

【0003】

中でもHPLC法は、幅広い化合物に対して信頼性の高い分析結果を示す方法として広く認知されている。しかもHPLC法は、キラル化合物の分析に加えて分取もできるという特徴を有している。HPLC法に用いられるキラル固定相には、一般に、シリカゲルの担体とそれに共有結合して担持されるキラルセクターとからなる固定相が知られている。このようなキラル固定相には、例えば環状アミド化合物が担体であるシリカゲルに共有結合によって結合してなる固定相が知られている(例えば、非特許文献1及び非特許文献2参照。)

【0004】

40

一方、前記NMR法に用いられるキラルシフト試薬には、例えばNMRスペクトルで不斉識別することができるキラルシフト性環状アミド化合物が報告されている(例えば、非特許文献3参照。)。しかしながら、特にキラルシフト性化合物に関しては、重クロロホルムなどの非プロトン性溶媒中でのみ識別能力が発揮され、アルコールなどのプロトン性重溶剤を共存させると識別能力が低下することが知られている。一方、クロマトグラフィー用識別剤はアルコールを含む、多様な溶剤が移動相として用いられるため、キラルシフト性化合物の不斉識別能力そのものが発揮されるとは考えられず、またそのような検討もほとんどなされていなかった。

【非特許文献1】D. W. Armstrong, Y. Tang, S. Chen, Y. Zhou, C. Bagwill, J.-R. Chen, Macrocyclic antibiotics as a new class of chiral selectors for liquid chroma

50

tography. Anal. Chem., 66(9), 1473-1484 (1994).

【非特許文献2】F. Gasparri, D. Misiti, M. Pierini, C. Villani, A chiral A2B2 macrocyclic minireceptor with extreme enantioselectivity. Org. Lett., 4(23), 3993-3996 (2002).

【非特許文献3】T. Ema, D. Tanida, T. Sakai, Versatile and practical macrocyclic reagent with multiple hydrogen-bonding sites for chiral discrimination in NMR. J. Am. Chem. Soc., 129(34), 10591-10596 (2007).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、キラルシフト性を有する環構造をキラルセクターとして有する新規なクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

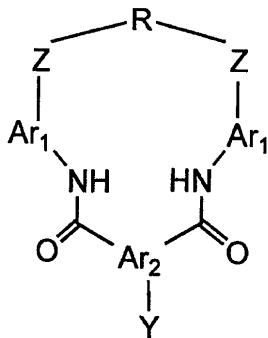
本発明は、前記キラルシフト性環状アミド化合物における不斉識別部位と水素結合供与部位と水素結合受容部位とを含む環状の不斉分子識別部位を担体に化学結合によって結合してなる組成物がクロマトグラフィーにおいて光学異性体の分離能を有することが見出されたことに基づく。

【0007】

すなわち本発明は、下記の一般式(1)で表される化合物を担体に化学的結合により担持させてなるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を提供する。

【0008】

【化1】



(1)

【0009】

一般式(1)中、Rは炭素数2~30の不斉構造を有する有機基を表し、Ar1は独立して水素結合受容性を有する二価の基又は炭素数3~10の芳香族基を表し、Ar2は炭素数3~14の芳香族基又は複素環基を表し、Zは独立して単結合又は二価の基を表し、Yは担体と化学的に結合する基を表す。

【0010】

また本発明は、一般式(1)におけるRが、下記一般式(2)、一般式(3)、一般式(4)、構造式(5)、又は構造式(6)で表されることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【0011】

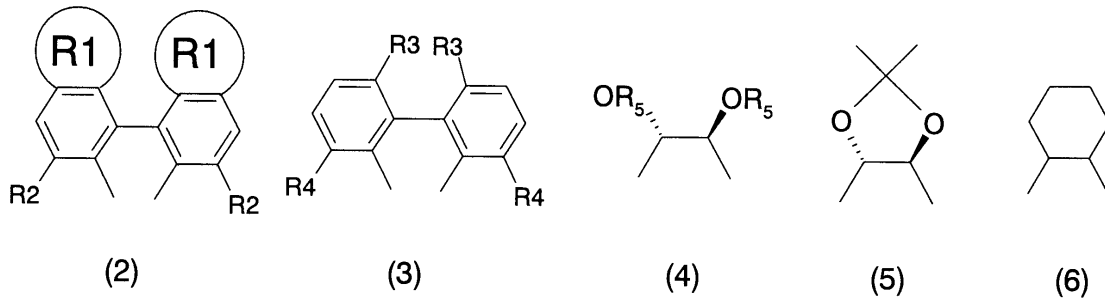
10

20

30

40

【化2】



10

【0012】

一般式(2)中、R1環は独立して芳香族環、脂肪族環、又はなしを表し、R2は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表し、一般式(3)中、R3は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、ニトロ基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表し、R4は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基、又はハロゲン原子を表し、一般式(4)中、R5は独立して水素原子、炭素数1~5の直鎖又は枝分かれのアルキル基、芳香族基又はエステル基を表す。

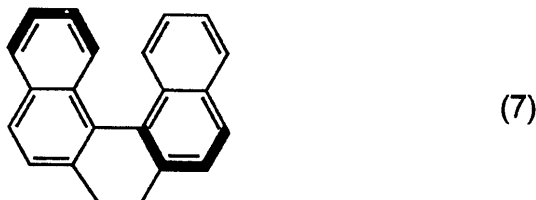
【0013】

また本発明は、一般式(1)におけるRが下記構造式(7)で表されることを特徴とする前記分離剤を提供する。なお、一般式(7)の絶対配置は(R)でも(S)でも良い。

20

【0014】

【化3】



30

【0015】

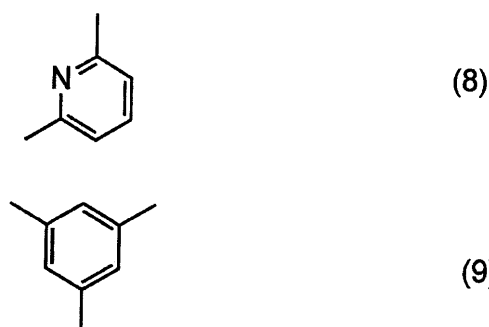
また本発明は、前記水素結合受容性を有する二価の基が炭素数3~10の複素環基であることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【0016】

また本発明は、一般式(1)におけるAr1が下記構造式(8)で表され、Ar2が下記構造式(9)で表されることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【0017】

【化4】



40

【0018】

また本発明は、一般式(1)におけるZが酸素、窒素、及び硫黄の少なくとも一つを含む二価の有機基であることを特徴とする前記分離剤を提供する。

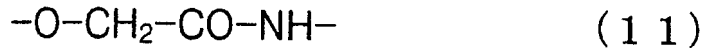
50

【 0 0 1 9 】

また本発明は、一般式(1)におけるZが下記構造式(10)~(15)で表されるいずれかであることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【 0 0 2 0 】

【化5】



10



20



【 0 0 2 1 】

また本発明は、前記担体がシリカゲルであることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【 0 0 2 2 】

また本発明は、一般式(1)におけるYがシラノール基と反応してシロキサン結合を形成する基であることを特徴とする前記分離剤を提供する。

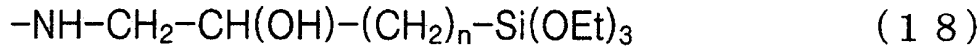
30

【 0 0 2 3 】

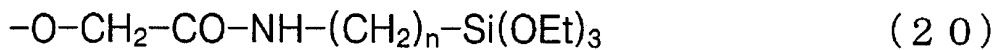
また本発明は、一般式(1)におけるYが下記一般式(16)~(20)で表されるいずれかであることを特徴とする前記分離剤を提供する。

【 0 0 2 4 】

【化6】



10



【0025】

20

一般式(16)~(20)中、nは1~20の整数を表す。

【0026】

また本発明は、下記一般式(II)で表されるジアミン(II)の2当量と下記一般式(I)で表される酸化合物(I)又は下記一般式(IV)で表される酸化合物(IV)の1当量とを反応させて、下記一般式(III)で表されるジアミン(III)又は下記一般式(VII)で表されるジアミン(VII)を得る工程と、

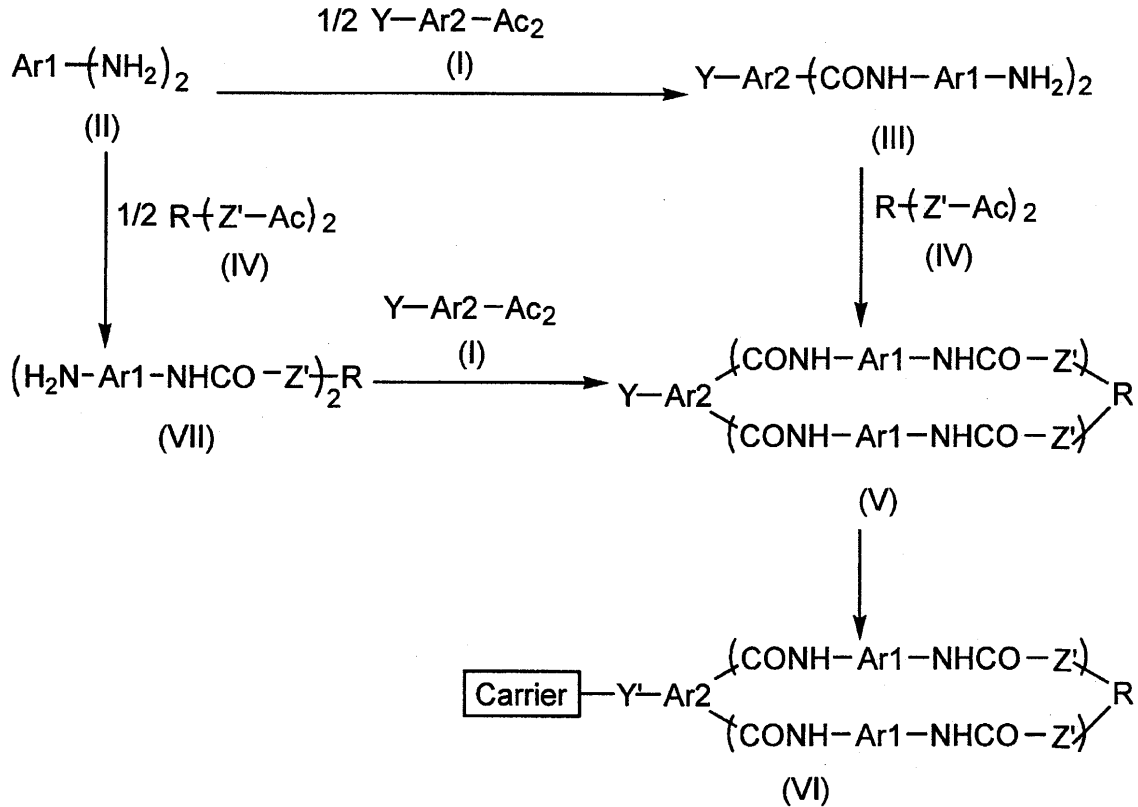
ジアミン(III)又は(VII)と酸化合物(IV)又は(I)とを同当量で反応させて、下記一般式(V)で表される環状アミド化合物(V)を得る工程と、

環状アミド化合物(V)のYと担体とを、直接又は架橋基を介して反応させて、下記一般式(VI)で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、クロマトグラフィー用光学異性体分離剤の製造方法を提供する。

30

【0027】

【化7】



10

20

【0028】

一般式(I)、(III)、(V)及び(VI)中、Ar2は炭素数3~10の芳香族基又は複素環基を表し、Yは担体と化学的に結合する基又はその前駆構造の基を表し、
 一般式(II)、(III)及び(V)~(VI)中、Ar1は独立して炭素数3~10の芳香族基又は複素環基を表し、
 一般式(IV)~(VI)中、Rは炭素数2~30の不斉構造を有する有機基を表し、
 Z'は独立して単結合又は二価の基を表し、
 一般式(VI)中、Y'は担体と化学的に結合している基を表し、
 一般式(I)及び(IV)中、Acはカルボキシル基又は-COClを表す。

30

【0029】

また本発明は、前記一般式(II)で表されるジアミン(II)の2当量と前記一般式(I)で表される酸化合物(I)の1当量とを反応させて、前記一般式(III)で表されるジアミン(III)を得る工程と、

ジアミン(III)と酸化合物(IV)とを同当量で反応させて、前記一般式(V)で表される環状アミド化合物(V)を得る工程と、

環状アミド化合物(V)のYと担体とを、架橋基を介して結合させて、前記一般式(VI)で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、前記方法を提供する。

40

【0030】

また本発明は、前記Rが前記構造式(7)(一般式(7)の絶対配置は(R)でも(S)でも良い。)で表されることを特徴とする前記方法を提供する。

【0031】

また本発明は、前記Ar1が前記構造式(8)で表され、前記Ar2が前記構造式(9)で表されることを特徴とする前記方法を提供する。

【0032】

また本発明は、前記Z'が-O-、-O-CH₂-、-CH₂-、又は-S-CH₂-であることを特徴とする前記方法を提供する。

50

【 0 0 3 3 】

また本発明は、前記担体がシリカゲルであることを特徴とする前記方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

また本発明は、前記シリカゲルが前記架橋基となる基で表面修飾されていることを特徴とする前記方法を提供する。

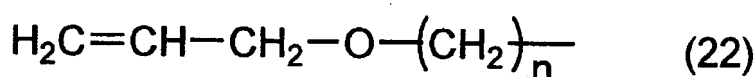
【 0 0 3 5 】

また本発明は、前記架橋基となる基が下記一般式(21)~(25)で表されるいずれかであることを特徴とする前記方法を提供する。

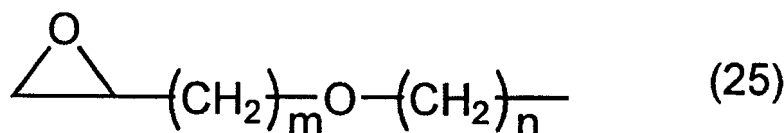
【 0 0 3 6 】

【化8】

10



20



30

【 0 0 3 7 】

一般式(21)~(25)中、m及びnはそれぞれ1~20の整数を表す。

【発明の効果】

【 0 0 3 8 】

本発明は、キラルシフト性を有する環構造をキラルセクターとして有する新規なクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 9 】

40

【図1】実施例3の評価1における評価サンプル1のクロマトグラムを示す図である。

【図2】実施例3の評価1における評価サンプル2のクロマトグラムを示す図である。

【図3】実施例3の評価1における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図4】実施例3の評価1における評価サンプル4のクロマトグラムを示す図である。

【図5】実施例3の評価1における評価サンプル5のクロマトグラムを示す図である。

【図6】実施例3の評価1における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である。

【図7】実施例3の評価1における評価サンプル7のクロマトグラムを示す図である。

【図8】実施例3の評価2における評価サンプル1のクロマトグラムを示す図である。

【図9】実施例3の評価2における評価サンプル2のクロマトグラムを示す図である。

【図10】実施例3の評価2における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

50

マトグラムを示す図である。

【図55】実施例5の評価1における評価サンプル6（移動相が CO_2/MeCN ）のクロマトグラムを示す図である。

【図56】実施例11の評価1における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図57】実施例11の評価1における評価サンプル4のクロマトグラムを示す図である。

【図58】実施例11の評価1における評価サンプル5のクロマトグラムを示す図である。

【図59】実施例11の評価1における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である 10

【図60】実施例11の評価2における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図61】実施例11の評価2における評価サンプル4のクロマトグラムを示す図である。

【図62】実施例11の評価2における評価サンプル5のクロマトグラムを示す図である。

【図63】実施例11の評価2における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である。

【図64】実施例11の評価2における評価サンプル8のクロマトグラムを示す図である 20

【図65】実施例11の評価3における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図66】実施例11の評価4における評価サンプル2のクロマトグラムを示す図である。

【図67】実施例11の評価4における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図68】実施例11の評価4における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である。

【図69】実施例11の評価4における評価サンプル8のクロマトグラムを示す図である 30

【図70】実施例12の評価1における評価サンプル1のクロマトグラムを示す図である。

【図71】実施例12の評価1における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図72】実施例12の評価1における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である。

【図73】実施例12の評価1における評価サンプル8のクロマトグラムを示す図である。

【図74】実施例13の評価1における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である 40

【図75】実施例13の評価1における評価サンプル6のクロマトグラムを示す図である。

【図76】実施例13の評価1における評価サンプル8のクロマトグラムを示す図である。

【図77】は実施例14の評価1における評価サンプル2のクロマトグラムを示す図である。

【図78】実施例14の評価1における評価サンプル3のクロマトグラムを示す図である。

【図79】実施例14の評価1における評価サンプル4のクロマトグラムを示す図である 50

。【図 8 0】実施例 1 4 の評価 1 における評価サンプル 5 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 1】実施例 1 4 の評価 1 における評価サンプル 6 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 2】実施例 1 4 の評価 1 における評価サンプル 8 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 3】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 1 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 4】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 2 のクロマトグラムを示す図である。

【図 8 5】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 3 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 6】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 4 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 7】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 5 のクロマトグラムを示す図である

。【図 8 8】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 6 のクロマトグラムを示す図である

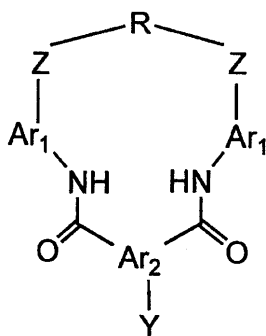
。【図 8 9】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 8 のクロマトグラムを示す図である

。【図 9 0】実施例 1 5 の評価 1 における評価サンプル 9 のクロマトグラムを示す図である

。【発明を実施するための最良の形態】

【0040】
本発明のクロマトグラフィー用光学異性体分離剤（以下、「分離剤」ともいう）は、下記一般式（1）で表される化合物を担体に化学的結合により担持させてなる。

【0041】
【化 9】

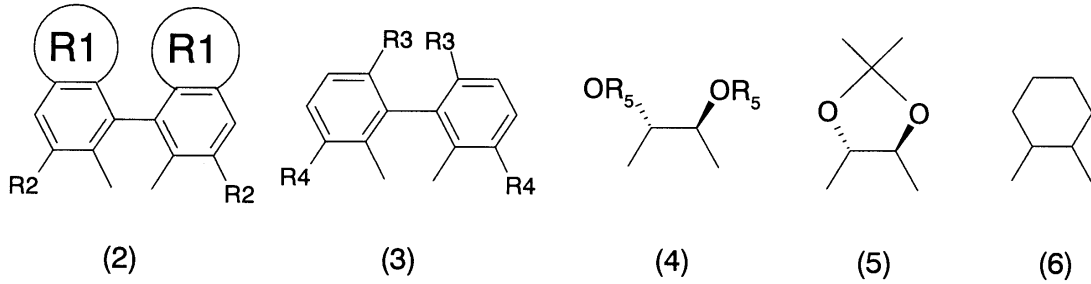


(1)

【0042】
前記 R は、炭素数 2 ~ 30 の不斉構造を有する有機基を表す。不斉構造は軸不斉構造のように基全体による構造であってもよいし、基中の不斉炭素による構造であってもよい。前記 R としては、例えば下記一般式（2）、一般式（3）、一般式（4）、構造式（5）、又は構造式（6）で表される基が挙げられる。

【0043】

【化10】



10

【0044】

前記 R 1 環は独立して芳香族環、脂肪族環、又はなしを表す。芳香族環を表す基としては、R 1 環が結合するベンゼン環と合わせて 2 ~ 4 のベンゼン環からなる縮合環を形成する基が挙げられ、例えば - C₄H₄ -、- C₈H₆ -、- C₁₂H₈ - が挙げられ、脂肪族環を表す基としては、例えば炭素数 4 ~ 8 のアルキレンであり、一部が不飽和となってもよい環状脂肪族化合物が挙げられ、R 1 環がない場合としては例えば水素原子が挙げられる。また前記 R 2 は、独立して水素原子、炭素数 1 ~ 5 の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表す。

【0045】

前記 R 3 は、独立して水素原子、炭素数 1 ~ 5 の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、ニトロ基、エステル基、芳香族基又はハロゲン原子を表し、R 4 は独立して水素原子、炭素数 1 ~ 5 の直鎖若しくは枝分かれのアルキル基、芳香族基、エステル基又はハロゲン原子を表す。

20

【0046】

前記 R 5 は、独立して水素原子、炭素数 1 ~ 5 の直鎖又は枝分かれのアルキル基、芳香族基又はエステル基を表す。

【0047】

前記エステル基としては、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含む有機酸と、炭素数 1 ~ 6 のアルコールとが縮合して生成する構造を含む一価の基が挙げられ、例えばメトキシカルボニル基及び tert - ブチルオキシカルボニル基が挙げられる。また前記芳香族基としては、炭素数 6 ~ 14 の芳香族環を含む一価の基が挙げられ、例えばフェニル基、ナフチル基、フェナントレニル基、及びビフェニル基が挙げられる。

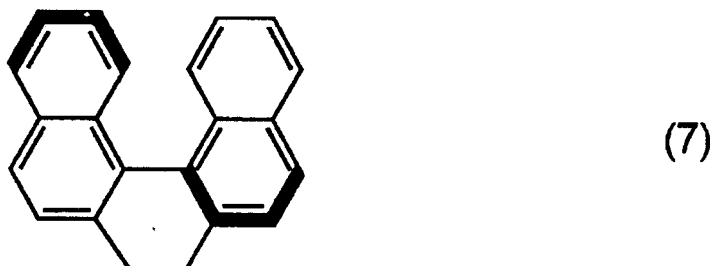
30

【0048】

前記 R としては、軸不斉構造に基づく適度な剛直性と柔軟性とを兼ね備えている観点から、下記構造式 (7) で表される基が好ましい。一般式 (7) で表される基の絶対配置は (R) でも (S) でも良い。更に一般式 (7) で表される基は、軸構造の角度を調整し、不斉識別能力を調整する観点から、3, 3' の位置に置換基を有していてもよい。

【0049】

【化11】



40

【0050】

前記 Ar 1 は、独立して水素結合受容性を有する二価の基又は炭素数 3 ~ 10 の水素結合受容性を有していてもよい芳香族基を表す。水素結合受容性を有さない Ar 1 としては

50

、例えばフェニレンのようなベンゼン環を含む二価の基が挙げられ、水素結合受容性を有する Ar 1 としては、水素結合受容性を発現する電気陰性度が比較的高い窒素、酸素、硫黄、リン、及びハロゲンを含む基が挙げられ、例えばケト基、ピリジン、ピリミジン、トリアジン、フラン、チオフェン、テトラヒドロピラン、チオピラン、及びキノリンのそれぞれの構造を含む二価の基が挙げられる。Ar 1 における前述した原子等の水素結合受容部位は一つでもよいし二つ以上でもよく、同じでもよいし、異なってもよい。また Ar 1 はアミノ基や水酸基等の一以上の水素結合供与部位をさらに有していてもよい。

【0051】

Ar 1 の大きさに応じて一般式(1)の環の大きさを変えることが可能であり、また Ar 1 の水素結合受容部位及び水素結合供与部位の位置や数に応じて、一般式(1)の環の水素結合性を変えることが可能であり、Ar 1 の構造により分離性能の調整が期待される。Ar 1 は、前述した原子等の水素結合受容部位が一般式(1)の環の内側に向けて配置されることが、前記環に包接された分離対象化合物と前記水素結合受容部位との間に水素結合を形成する観点から好ましく、前記水素結合受容部位となる原子、又は前記水素結合受容部位となる基が結合する炭素原子の隣の炭素原子が、一般式(1)のアミド基又は Z と結合することが好ましい。

10

【0052】

前記 Ar 2 は、炭素数 3 ~ 14 の、好ましくは炭素数 3 ~ 10 の芳香族基又は複素環基を表す。Ar 2 は Ar 1 と同様の観点から、水素結合供与部位及び水素結合受容部位の一方又は両方を有していてもよい。例えば Ar 2 は、Ar 1 と同様に、水素結合受容性を発現する電気陰性度が比較的高い窒素、酸素、硫黄、リン、及びハロゲンを含んでいてもよい。このような Ar 2 としては、例えばベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、ピリジン環、ピロール環、チオフェン環、フラン環を含む三価の基が挙げられる。

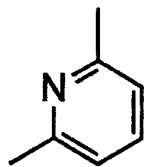
20

【0053】

前記 Ar 1 としては、下記構造式(8)で表される基が好ましく、前記 Ar 2 としては、下記構造式(9)で表される基が好ましい。

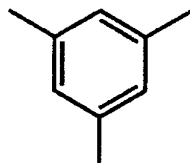
【0054】

【化12】



(8)

30



(9)

【0055】

前記 Z は、独立して単結合又は二価の基を表す。前記 Z は、水素結合供与部位及び水素結合受容部位の一方又は両方を含んでいてもよい。また前記 Z の直鎖部位を構成する原子数に応じて一般式(1)の環の大きさを変えることが可能であり、Z の構造により分離性能の調整が期待される。前記 Z の直鎖部位を構成する原子数は、1 ~ 8 であることが好ましく、2 ~ 6 であることがより好ましい。なお、Z が含んでいてもよい水素結合供与部位としては、例えばアミノ基、アミド基、カルバメート基、水酸基、ピペリジン構造を有する基、ピロリジン構造を有する基、アジリジン構造を有する基、及びピロール構造を有する基が挙げられる。Z が含んでいてもよい水素結合受容部位としては、例えば前記 Ar 1 の水素結合受容部位が挙げられる。

40

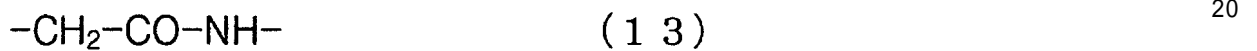
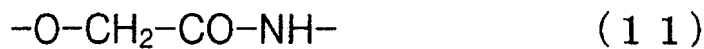
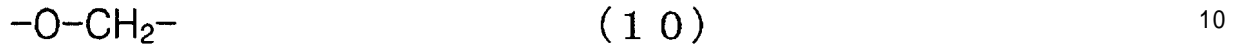
【0056】

50

前記二価の基としては、例えば酸素、窒素、及び硫黄の少なくとも一つを含む二価の有機基が挙げられる。前記二価の基は、酸素や硫黄等のヘテロ原子そのものであってもよいし、二価の炭化水素基を含んでいてもよい。この二価の炭化水素基は、任意の水素原子がフッ素等のハロゲン原子に置き換えられていてもよい。このようなZとしては、例えば下記構造式(10)~(15)で表される基、及び下記構造式(10)~(15)のアルキレン基の任意の水素がフッ素等のハロゲン原子に置き換えられた基が挙げられる。

【0057】

【化13】



【0058】

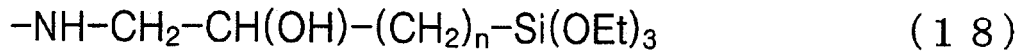
30

前記Yは、担体と化学的に結合する基を表す。Yは、担体に直接結合する基であってもよいし、他の基を介して担体に結合する基であってもよい。Yは、担体に対して共有結合する基であることが、本発明の分離剤の耐久性の向上の観点から好ましい。Yは担体の種類に応じて決めることができる。例えば担体がシリカゲルである場合には、Yとしては、シラノール基と反応してシロキサン結合を形成する基が用いられ、例えば下記一般式(16)~(20)で表される基が挙げられる。なお下記一般式(16)~(20)中、nは1~20の整数を表す。また、Yの一部を予めシリカ等の担体に結合しておき、後からアミド結合等の化学的結合で、担体に結合するYの一部とAr²に結合するYの一部とを結合してもよい。さらにYは、一般式(16)~(20)におけるエトキシが、メトキシ等の、炭素数が1~4程度の低級アルコキシ基に独立して置き換えられた基であってもよい。さらにYは、一般式(16)~(20)における3つのアルコキシ基のうちの1つ又は2つが、メチル基等の、炭素数が1~4程度の低級アルキル基に独立して置き換えられた基であってもよい。

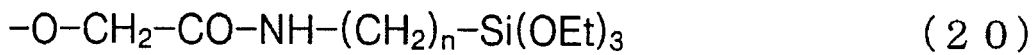
40

【0059】

【化 1 4】



10



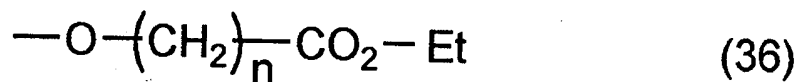
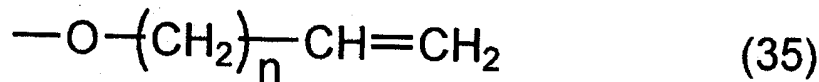
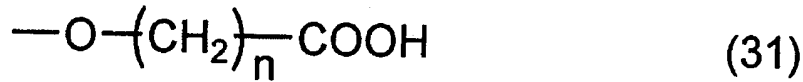
20

【0060】

また前記 Y は、表面が修飾された担体のように、担体に結合しているアミノ基、メルカプト基、又はグリシジル基に結合する基であってもよい。このような Y としては、例えば、水酸基、及び、下記式 (31) ~ (38) で表わされる基が挙げられる。これらの式において、n は 1 ~ 20 の整数を表し、X は塩素や臭素等のハロゲン原子を表す。

【0061】

【化 1 5】



【0062】

前記担体には、HPLCで通常使用される担体を用いることができる。このような担体としては、例えば多孔質有機担体及び多孔質無機担体が挙げられる。多孔質有機担体としては、例えばポリスチレン、ポリアクリルアミド、及びポリアクリレートが挙げられ、多孔質無機担体としては、例えばシリカゲル、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、及びヒドロキシアパタイトが挙げられる。前記担体としては、シリカゲルが好ましい。

【0063】

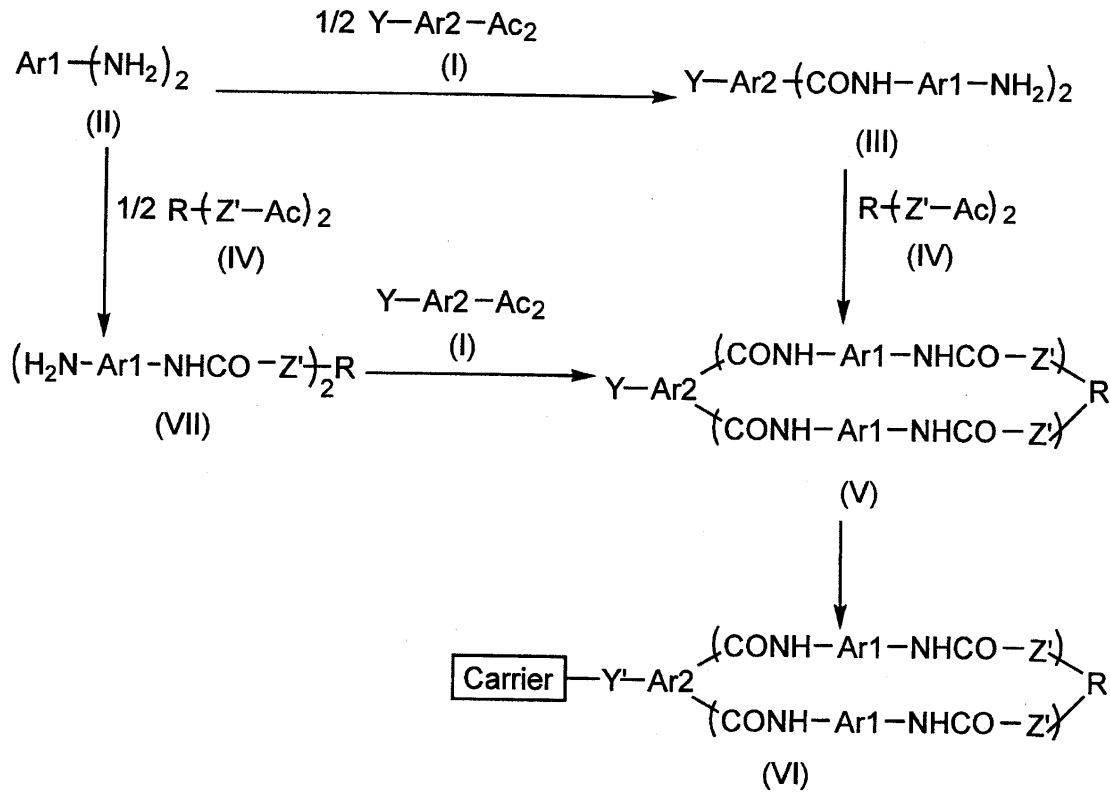
本発明の分離剤における一般式(1)の化合物由来の成分の含有量は、この化合物による不斉識別性能を十分に発現させる観点から、分離剤全体に対して1～99質量%であることが好ましく、5～50質量%であることがより好ましい。前記含有量は、例えば元素分析やIR等の通常の分析技術を利用して測定することができる。

【0064】

本発明の分離剤は、下記に示す合成経路で製造することができる。

【0065】

【化16】



10

20

【0066】

すなわち本発明の分離剤は、一般式(II)で表されるジアミン(II)の2当量と一般式(I)で表される酸化合物(I)の1当量とを反応させて、一般式(III)で表されるジアミン(III)を得る工程と、

ジアミン(III)と一般式(IV)で表される酸化合物(IV)とを同当量で反応させて、一般式(V)で表される環状アミド化合物(V)を得る工程と、

環状アミド化合物(V)のYと担体とを、直接又は架橋基を介して反応させて、一般式(VI)で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、方法Aによって製造することができる。

30

【0067】

又は本発明の分離剤は、ジアミン(II)の2当量と酸化合物(IV)の1当量とを反応させてジアミン(VII)を得る工程と、

ジアミン(VII)と酸化合物(I)とを同当量で反応させて環状アミド化合物(V)を得る工程と、

環状アミド化合物(V)のYと担体とを、直接又は架橋基を介して反応させて、一般式(VI)で表されるクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を得る工程とを含む、方法Bによって製造することができる。

40

【0068】

前記一般式(I)~(VII)中、Ar1、Ar2、R及びYは、前述した本発明の分離剤における前記一般式(1)中のAr1、Ar2、R及びYと同じである。

【0069】

前記一般式(VI)中、Y'は、担体と化学的に結合している基を表し、前記一般式(V)のYが担体と化学的に結合している基、又は前記一般式(V)のYが前記架橋基を介して担体と化学的に結合している基を表す。

【0070】

本発明の方法A及びBでは、前記Y及びY'として、水酸基、炭素数1~4のアルコキ

50

シ基、カルボキシル基、メルカプト基、アミノ基、アミド基、エステル基又はアルデヒド基を含む基を好ましくは用いることができる。

【0071】

前記一般式(I)~(VII)中、Z'は、独立して単結合又は二価の基を表し、一般式(V)~(VII)中の「-Z'-CONH-」が前記一般式(1)中のZに相当する。このようなZ'としては、例えば-O-、-O-CH₂-、-CH₂-、-S-CH₂-、及びこれらの基に前記水素結合供与部位及び前記水素結合受容部位の一方又は両方を含む基が挙げられる。

【0072】

前記担体には、本発明の分離剤における担体をそのまま、又は表面修飾して用いることができる。表面修飾とは、適当な基を担体表面に化学的に結合させることを言う。例えば担体として好ましいシリカゲルでは、適当な基をシリカゲル表面のシラノール基に化学的に結合させることを言う。

【0073】

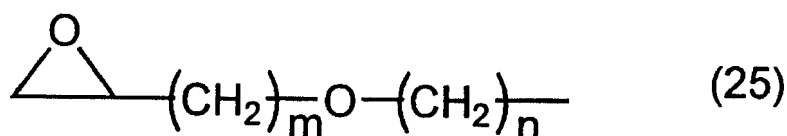
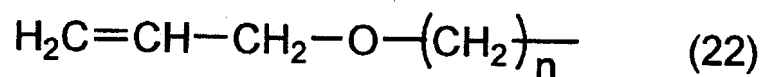
前記架橋基には、Y及び担体の両方に結合する基が用いられる。架橋基は、架橋の強度や前記方法A及びBにおける取り扱いの容易さの観点から、炭素数が1~25程度の二価の基であることが好ましい。架橋基は、担体に結合した後にYに結合する基であってもよいし、Yに予め結合した後に担体に結合する基であってもよいし、担体とYの両方に同時に結合する基であってもよいが、担体と環状アミド化合物(V)とをより容易に結合させる観点から、担体に結合した後にYに結合する基であること、すなわち担体シリカゲルが前記架橋基となる基で表面修飾されていること、が好ましい。

【0074】

このようなシリカゲルを表面修飾する架橋基となる基としては、例えば下記一般式(21)~(25)で表される基が挙げられる。なお、一般式(21)~(25)中、m及びnはそれぞれ1~20の整数を表す。

【0075】

【化17】



【0076】

10

20

30

40

50

前記一般式 (I) ~ (V I I) 中、A c はカルボキシル基又は - C O C l を表す。酸化合物 (I) 及び (I V) とジアミンとの反応は、A c がカルボキシル基である場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を併用して行うことができ、A c が酸クロリド (- C O C l) である場合にはそのまま用いて行うことができる。

【 0 0 7 7 】

例えば、前記製造 A 及び B におけるジアミン (I I) 、 (I I I) 、又は (V I I) と酸クロリド (I) 又は (I V) との反応は、酸クロリドとアミノ基とからアミド基を生成する通常の条件で行うことができる。この反応は、例えば - 7 8 ~ 1 1 5 、 0 . 1 ~ 5 0 時間の条件で行われる。また得られた生成物は、そのまま後段の反応に用いても良いが、再結晶やカラムクロマトグラフィー等の通常の精製技術によって精製することができ、このような精製によって得られる精製物を後段の反応に用いてもよい。

10

【 0 0 7 8 】

また、Y と担体との結合の際における環状アミド化合物 (V) の使用量は、得られる分離剤による光学異性体の分離に十分な量で担体に結合させる観点から、担体に対して 5 ~ 5 0 0 質量%であることが好ましく、1 0 ~ 1 0 0 質量%であることがより好ましい。

【 0 0 7 9 】

さらに、Y と担体との結合の際における前記架橋基の使用量は、得られる分離剤による光学異性体の分離に十分な量の環状アミド化合物 (V) を担体に結合させる観点から、担体に対して 5 ~ 5 0 0 質量%であることが好ましく、1 0 ~ 1 0 0 質量%であることがより好ましい。

20

【 0 0 8 0 】

また前記製造 A 及び B における環状アミド化合物 (V) と担体とを結合させる条件は、Y 、架橋剤、及び担体に応じて適宜決めることができる。例えば、担体がシリカゲルであり、架橋剤がトリアルコキシシラン系化合物である場合、担体と架橋剤との反応の条件としては、例えばトルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶剤中で、室温以上の加熱条件下、場合によっては促進剤としてアミン化合物を共存させ、また場合によっては副生するアルコールを除去しながら反応を行う、というような条件が挙げられる。

【 0 0 8 1 】

また架橋剤と Y との反応は、それぞれの構造に応じた条件で行うことができ、例えば炭素間二重結合へのチオール基の付加反応ではトルエン等の炭化水素溶剤中、ラジカル開始剤の存在下、1 0 0 以下の温度条件で行うことができ、酸とアミン等の脱水縮合反応では、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水縮合剤共存下、非プロトン性溶剤を用い、- 7 8 ~ 1 5 0 の範囲の条件で行うことができる。更に還元的アミノ化反応では、少量の酸の存在下、シアン化水素化ホウ素ナトリウムやボラン錯体を還元的に用い、非プロトン性溶剤を用い、- 7 8 ~ 1 5 0 の範囲の条件で行うことができる。グリシジル基を用いた反応でも、非プロトン性溶剤を用い、少量の三級アミン化合物などを促進剤に用いて - 7 8 ~ 1 5 0 の範囲の条件で行うことができる。

30

【 0 0 8 2 】

Y と担体との直接の結合、又は架橋剤による架橋基を介した Y と担体との結合により得られた分離剤 (V I) は、適当な溶剤で洗浄して分離剤に用いることができる。

40

【 0 0 8 3 】

本発明の分離剤は、この分離剤と適当な溶剤とのスラリーをカラム管に供給して分離剤を充填する通常の方法によってカラム管に充填され、得られたカラムを用いる光学異性体の公知の分離及び製造技術に用いることができる。このような光学異性体の公知の分離、製造技術としては、例えば高速液体クロマトグラフィー、超臨界流体クロマトグラフィー、及び擬似移動床式クロマトグラフィーが挙げられる。超臨界流体クロマトグラフィーとしては、例えば超臨界流体と溶剤との混合流体を移動相に用い、かつカラムを通過した移動相から超臨界流体を回収、再利用することができる特開 2 0 0 5 - 3 2 6 1 8 0 号公報で開示されている超臨界流体クロマトグラフィーが挙げられ、擬似移動床式クロマトグラ

50

フィーとしては、例えばカラムから排出された移動相から溶剤を回収、再利用することができる特開 2006-133160 号公報で開示されている擬似移動床式クロマトグラフィーが挙げられる。

【0084】

本発明の分離剤は、不斉識別部位である R と、水素結合供与部位であるアミド基を含む環構造が、この環構造が保たれた状態で担体に化学的に結合されてなり、クロマトグラフィーに用いたときに光学異性体を分離することができる。これは、分離対象の光学異性体の分布の粗密が形成されるクロマトグラフィーの条件下において、光学異性体を吸着し脱離する適度な親和性を前記環構造が有していることによると考えられる。

【0085】

また本発明の分離剤は、前記環構造が担体に化学的に結合されてなることから、光学異性体の分離能を有する前記環構造が担体上に独立して存在するので、前記環構造を担体上に高い密度で配置しても、それぞれの前記環構造の光学異性体の分離能が保たれ、前記環構造の量に応じた光学異性体の分離能の発揮が期待される。

【0086】

また本発明の分離剤は、前記環構造を構成する Ar1、Ar2、及び Z の構造や大きさによって、前記環構造の大きさ及び前記環構造中における水素結合供与部位や水素結合受容部位の位置を調整することが可能であり、分離対象の光学異性体に応じた環構造の設計により、特定の光学異性体に対して高い分離能を有する分離剤の形成が期待される。

【0087】

また本発明の分離剤は、Y を介して前記環構造と担体とが結合することから、前記環構造の光学異性体の分離能を十分に保ったまま前記環構造を担体と結合させることができる。

【実施例】

【0088】

本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例において、三つのシラノール基によってキラル固定相がシリカゲルと結合している形態、及びキラル固定相が単結合でシリカゲルと結合している形態を表示するが、これは、実施例のキラル固定相が 1 ~ 3 のシラノール基を介してシリカゲルと結合していることを表している。

【0089】

[実施例 1] キラル固定相 CSP - 1 の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相 CSP - 1 を調製した。

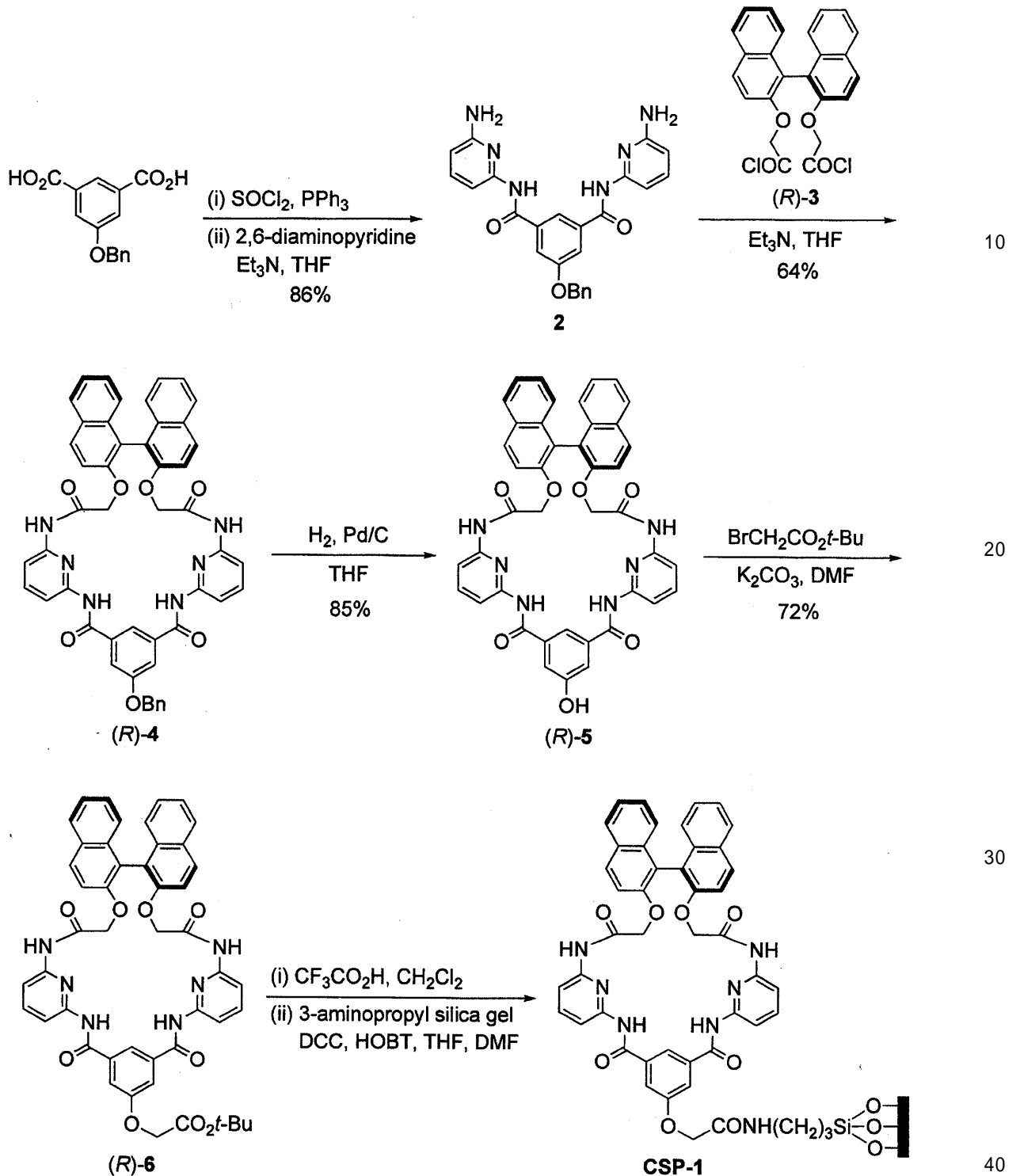
【0090】

10

20

30

【化18】



【0091】

[N,N'-Bis(6-amino-2-pyridinyl)-5-benzyloxy-1,3-benzenedicarboxamide (化合物2)の合成]

F. Diederich, G. Schurmann, I. Chao, Designed water-soluble macrocyclic esterases: from nonproductive to productive binding. *J. Org. Chem.*, 53(12), 2744-2757 (1988)に従って、5-ベンジルオキシイソフタル酸を合成した。

【0092】

M. Berger, F. P. Schmidtchen, Zwitterionic guanidinium compounds serve as electroneutral anion hosts. *J. Am. Chem. Soc.*, 121(43), 9986-9993 (1999)に従って、塩

化チオニル (45 mL) に 5 - ベンジルオキシイソフタル酸 (2.72 g、9.99 mmol) とトリフェニルホスフィン (29 mg、0.11 mmol) を加え、40 分間加熱還流した。蒸留により過剰の塩化チオニルを除くことにより、5 - ベンジルオキシイソフタル酸の酸クロリド (2.92 g、収率 95%) を白色固体として得た。

【0093】

2, 6 - ジアミノピリジン (10.3 g、94.0 mmol) とトリエチルアミン (2.6 mL、19 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (236 mL) に、5 - ベンジルオキシイソフタル酸の酸クロリド (2.91 g、9.40 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (94 mL) を室温、窒素雰囲気下で 1 時間かけて滴下した。得られた混合液を 5 時間半攪拌し、前記混合液から溶媒を減圧留去した。

10

【0094】

過剰の 2, 6 - ジアミノピリジンとトリエチルアミン塩酸塩を取り除くために残渣を水 (1 L) で洗って濾過し、再度水 (1 L) で洗い、固体の生成物を得た。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/テトラヒドロフラン (ヘキサン:テトラヒドロフラン (体積比) = 1:2)) で精製した。得られた精製物をテトラヒドロフラン/ヘキサンから再結晶することにより、化合物 2 (3.83 g、収率 90% (2 段階の収率 86%)) を淡褐色結晶として得た。得られた化合物 2 のスペクトルデータを以下に示す。

【0095】

スペクトルデータ

mp 180

20

¹H NMR (d₆-acetone, 600 MHz) 5.32 (s, 2H), 5.34 (br s, 4H), 6.34 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.36 (s, 2H)

¹³C NMR (d₆-acetone, 150 MHz) 70.9, 103.0, 104.9, 118.3, 119.3, 128.5, 128.8, 129.3, 137.4, 137.8, 140.0, 151.4, 159.4, 160.1, 165.2

IR (KBr) 3364, 3213, 3063, 1678, 1620, 1543, 1458, 1300, 1246, 1130, 1045, 791 cm⁻¹

HRMS (ESI-IT-TOF, MeCN) calcd for C₂₅H₂₃N₆O₃ 455.1826, found 455.1830 (M + H)

30

【0096】

[Chiral Macrocyclic (R) - 4 (化合物 (R) - 4) の合成]

T. Ema, D. Tanida, T. Sakai, Versatile and practical chiral shift reagent with hydrogen-bond donor/acceptor sites in a macrocyclic cavity. Org. Lett., 8(17), 3773-3775 (2006) に従って、酸クロリド (R) - 3 を合成した。酸クロリド (R) - 3 (785 mg、1.79 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (180 mL) と化合物 2 (654 mg、1.44 mmol) ならびにトリエチルアミン (0.4 mL、2.9 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (180 mL) を乾燥テトラヒドロフラン (120 mL) に室温下でそれぞれ同じ速度で 3 時間半かけて滴下した。得られた混合液をさらに 10 時間攪拌し、前記混合液からエバポレーターによって揮発性物質を取り除いた。得られた固体残渣を塩化メチレンに溶かし、この溶液を飽和重曹水 (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、固体の生成物を得た。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/テトラヒドロフラン (塩化メチレン:テトラヒドロフラン (体積比) = 20:1)) で精製した。得られた精製物を塩化メチレンから再結晶することにより、化合物 (R) - 4 (753 mg、収率 64%) を白色結晶として得た。得られた化合物 (R) - 4 のスペクトルデータを以下に示す。

40

【0097】

スペクトルデータ

mp 206

[]³⁰_D +220 (c 1.00, CHCl₃)

50

^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 4.27 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.49 (m, 11H), 7.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.909-7.911 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.86 (s, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 70.5, 73.0, 109.9, 110.2, 115.1, 119.0, 119.2, 123.0, 125.2, 125.6, 127.3, 127.5, 128.3, 128.4, 128.7, 130.9, 131.1, 133.4, 135.2, 135.8, 141.3, 148.5, 149.5, 154.1, 160.3, 163.3, 167.4

IR (KBr) 3387, 3055, 1697, 1589, 1512, 1450, 1312, 1242, 1211, 1150, 1049, 802 cm⁻¹

HRMS (ESI-IT-TOF, MeCN) calcd for C₄₉H₃₆N₆O₇Na 843.2538, found 843.2550 (M + Na)

【0098】

[Chiral Macrocycle (R) - 5 (化合物 (R) - 5) の合成]

化合物 (R) - 4 (910 mg, 1.11 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (42 mL) に 10% パラジウム炭素 (203 mg) を加え、室温、水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、得られた濾液から溶媒を留去し、固体の生成物を得た。得られた生成物をアセトンから再結晶することにより、化合物 (R) - 5 (687 mg, 収率 85%) を白色固体として得た。得られた化合物 (R) - 5 のスペクトルデータを以下に示す。

【0099】

スペクトルデータ

mp 233 (dec)

[]²⁹_D +262 (c 1.01, テトラヒドロフラン)

^1H NMR (d₆-acetone, 600 MHz, 40 °C) 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.44-7.51 (m, 6H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.65 (s, 2H)

^{13}C NMR (d₆-acetone, 150 MHz) 73.5, 109.6, 110.0, 117.5, 119.7, 120.0, 123.2, 126.1, 126.4, 127.8, 129.2, 131.6, 131.8, 134.5, 136.4, 141.7, 149.9, 151.5, 155.3, 159.4, 164.9, 167.8

IR (KBr) 3379, 3063, 1697, 1589, 1528, 1450, 1319, 1242, 1211, 1157, 1065, 802 cm⁻¹

HRMS (ESI-IT-TOF, MeCN) calcd for C₄₂H₃₀N₆O₇Na 753.2068, found 753.2065 (M + Na)

【0100】

[Chiral Macrocycle (R) - 6 (化合物 (R) - 6) の合成]

化合物 (R) - 5 (698 mg, 0.955 mmol) とプロモ酢酸 t-ブチルエステル (0.17 mL, 1.2 mmol) ならびに炭酸カリウム (147 mg, 1.06 mmol) を入れた乾燥ジメチルホルムアミド混合溶液 (3.3 mL) を窒素雰囲気下、80 °C で 17 時間半攪拌した。得られた反応混合物を濾過し、得られた濾液から溶媒を留去し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/テトラヒドロフラン (塩化メチレン:テトラヒドロフラン (体積比)) = 30:1) で精製することにより、化合物 (R) - 6 (578 mg, 収率 72%) を白色固体として得た。得られた化合物 (R) - 6 のスペクトルデータを以下に示す。

【0101】

スペクトルデータ

mp 244 (dec)

[]²⁵_D +211 (c 1.01, CHCl₃)

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 1.50 (s, 9H), 4.28 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 1.3, 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 1.3, 8.1 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.76 (s, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 28.0, 65.7, 72.9, 82.9, 109.9, 110.2, 115.8, 118.7, 119.1, 122.9, 125.2, 125.5, 127.2, 128.4, 130.9, 131.0, 133.4, 135.2, 141.3, 148.4, 149.4, 154.1, 159.5, 163.0, 167.2, 167.4

IR (KBr) 3391, 3059, 1686, 1585, 1520, 1454, 1315, 1242, 1157, 1080, 802 cm⁻¹

HRMS (ESI - IT - TOF, MeCN) calcd for C₄₈H₄₀N₆O₉Na 867.2749, found 867.2741 (M + Na)

【0102】

[Chiral Stationary Phase (CSP - 1) の調製]

化合物(R) - 6 (1.04 g, 1.23 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.9 mL, 25 mmol) と乾燥塩化メチレン (0.6 mL) の混合溶液に溶かして室温、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。得られた反応液から溶媒を留去後、真空乾燥して、化合物(R) - 6のt-ブチル基が水素に置き換わった化合物(R) - 6のカルボン酸を得た。110で4時間半真空乾燥した後に窒素下で放冷しておいたアミノプロピルシリカゲル (4.11 g) へ、化合物(R) - 6のカルボン酸 (1.56 g, 1.97 mmol) を溶かした乾燥ジメチルホルムアミド (12 mL) と乾燥テトラヒドロフラン (5.4 mL) の混合溶液、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 621 mg, 3.01 mmol) ならびに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT, 411 mg, 3.04 mmol) を加えた。得られたスラリーをメカニカルスターラーで室温下48時間攪拌後、DCC (619 mg, 3.00 mmol)、HOBT (411 mg, 3.04 mmol)、酢酸 (0.35 mL, 6.1 mmol) を前記スラリーに加えてさらに48時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、エタノール、熱エタノールの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、CSP - 1を白色粉末として得た。

【0103】

なおアミノプロピルシリカゲルには、Wakosil 5NH2 (和光純薬工業株式会社) を用いた。

【0104】

[実施例2] キラル固定相CSP - 2の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相CSP - 2を調製した。

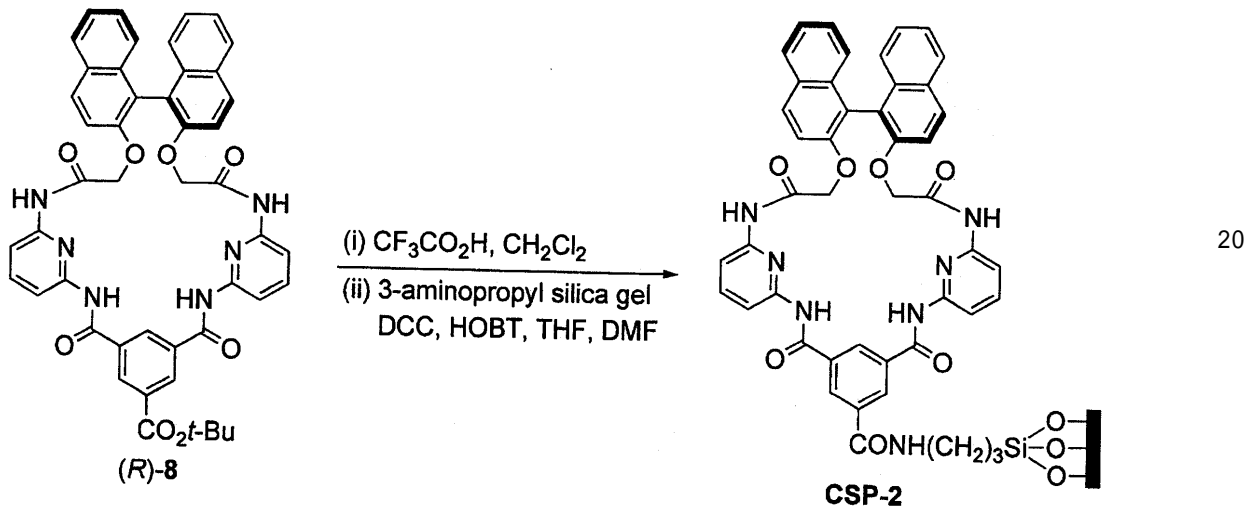
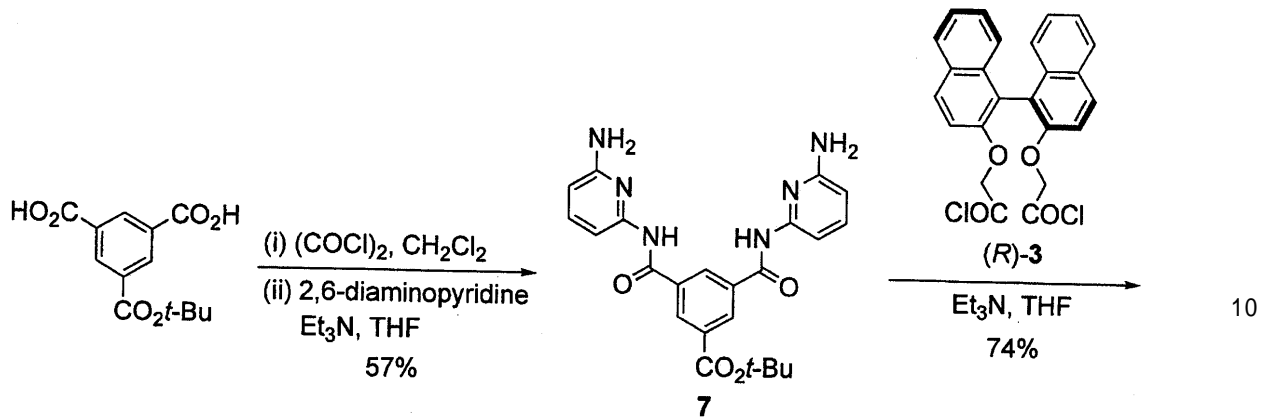
【0105】

10

20

30

【化19】



【0106】

[N,N'-Bis(6-amino-2-pyridinyl)-5-tert-butylisophthalic acid (化合物7)の合成]

H. M. P. Chen, D. Katsis, S. H. Chen, Deterministic synthesis and optical properties of glassy chiral-nematic liquid crystals. Chem. Mater., 15(13), 2534-2542 (2003)に従って、5-tert-ブチルオキシカルボニルイソフタル酸を合成した。5-tert-ブチルオキシカルボニルイソフタル酸(1.60g、6.01mmol)の乾燥塩化メチレンの懸濁液(60mL)に塩化オキサリル(2.0mL、23mmol)、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて室温下5時間攪拌した。得られた混合液からエバポレーターによって揮発性物質を取り除き、得られた固体を3時間真空乾燥した。得られた5-tert-ブチルオキシカルボニルイソフタル酸の酸クロリドはこれ以上精製せずに使用した。

【0107】

2,6-ジアミノピリジン(6.55g、60.1mmol)、トリエチルアミン(1.65mL、11.9mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(150mL)に5-tert-ブチルオキシカルボニルイソフタル酸の酸クロリド(1.82g、6.01mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(60mL)を室温、窒素雰囲気下で1時間かけて滴下した。得られた混合液を10時間半攪拌し、前記混合液から溶媒を減圧留去した。過剰の2,6-ジアミノピリジンとトリエチルアミン塩酸塩を取り除くために残渣を水(1.5L)で洗って濾過し、再度水(1.5L)で洗い、固体の生成物を得た。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/テトラヒドロフラン(ヘキサン:テトラヒドロフラン(体積比)=1:2))で精製した。得られた精製物をテトラヒドロフラン/ヘキサンから再結晶することにより、化合物7(1.55g、収率57%)を淡褐色結

晶として得た。得られた化合物7のスペクトルデータを以下に示す。

【0108】

スペクトルデータ

m p 138 (dec)

^1H NMR (d₆-acetone, 600 MHz) 1.64 (s, 9H), 5.35 (br s, 4H), 6.35 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.87 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 9.56 (s, 2H)

^{13}C NMR (d₆-acetone, 150 MHz) 28.2, 82.4, 103.0, 105.0, 130.7, 132.4, 133.8, 136.4, 140.0, 151.4, 159.5, 164.8, 164.9

IR (KBr) 3460, 3352, 3213, 3074, 1717, 1628, 1547, 1458, 1296, 1250, 1165, 795 cm⁻¹

HRMS (ESI-IT-TOF, MeCN) calcd for C₂₃H₂₅N₆O₄ 449.1932, found 449.1922 (M + H)

【0109】

[Chiral Macrocycle (R) - 8 (化合物(R) - 8)の合成]

酸クロリド(R) - 3 (785 mg, 1.79 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(180 mL)と化合物7 (647 mg, 1.44 mmol)ならびにトリエチルアミン(0.45 mL, 3.24 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(180 mL)を乾燥テトラヒドロフラン(120 mL)に室温下でそれぞれ同じ速度で4時間半かけて滴下した。得られた混合液をさらに11時間攪拌し、前記混合液からエバポレーターによって揮発性物質を取り除いた。得られた固体残渣を塩化メチレンに溶解して、得られた溶液を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/テトラヒドロフラン(塩化メチレン:テトラヒドロフラン(体積比)) = 30:1)で精製することにより、化合物(R) - 8 (864 mg, 収率74%)を白色固体として得た。得られた化合物8のスペクトルデータを以下に示す。

【0110】

スペクトルデータ

m p 266 (dec)

[] ²²D_D +182 (c 1.02, CHCl₃)

^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 1.63 (s, 9H), 4.28 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 1.1, 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 1.1, 8.0 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91-7.93 (m, 4H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.87 (d, J = 1.2 Hz, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 28.1, 72.7, 82.4, 110.0, 110.4, 118.9, 122.8, 125.1, 125.6, 126.7, 127.3, 128.4, 130.8, 131.0, 133.3, 133.4, 133.9, 134.5, 141.1, 148.2, 149.4, 153.9, 163.0, 163.7, 167.4

IR (KBr) 3395, 3055, 1701, 1585, 1508, 1454, 1292, 1246, 1157, 1080, 802, cm⁻¹

HRMS (ESI-IT-TOF, MeCN) calcd for C₄₇H₃₈N₆O₈Na 837.2643, found 837.2605 (M + Na)

【0111】

[Chiral Stationary Phase (CSP - 2)の調製]

化合物(R) - 8 (542 mg, 0.665 mmol)をトリフルオロ酢酸(1.1 mL, 14 mmol)と乾燥塩化メチレン(0.5 mL)の混合溶液に溶かして室温、窒素雰囲気下で4時間半攪拌した。得られた混合液から溶媒を留去後、得られた固体の生成物を真空乾燥して、化合物(R) - 8のt-ブチル基が水素に置き換わった化合物(R) - 8のカルボン酸を得た。150で4時間真空乾燥した後に窒素下で放冷しておいたアミノプロピルシリカゲル(2.99 g)へ、化合物(R) - 8のカルボン酸(1.11 g

、1.46 mmol) を溶かした乾燥ジメチルホルムアミド (3.5 mL) と乾燥テトラヒドロフラン (9.5 mL) の混合溶液、DCC (459 mg、2.23 mmol) ならびにHOBT (301 mg、2.23 mmol) を加えた。得られたスラリーをメカニカルスターラーで室温下48時間攪拌した後、DCC (463 mg、2.25 mmol)、HOBT (302 mg、2.23 mmol)、酢酸 (0.23 mL、4.0 mmol) を前記スラリーに加えてさらに24時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、エタノール、熱エタノールの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、CSP-2を白色粉末として得た。

【0112】

[実施例3]

[CSP-1を用いたHPLC用カラムの作製]

CSP-1 (3.5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、0.46 cm x 25 cm Lのステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、CSP-1が充填されてなるカラムを作製した。

【0113】

得られたカラムを用いて、四種の評価条件によってCSP-1の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには以下に示す化合物1~9のラセミ体を用いた。以下のキラル固定相の不斉識別能力の評価について、評価条件ごとに説明する。なお、以下の評価結果における保持係数 (k')、分離係数 (α) はそれぞれ下式で定義される。下記式において、デッドタイムはトリターシャリブチルベンゼンの溶出時間である。

保持係数；

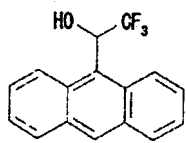
$$k' = [(\text{対掌体の保持時間}) - (\text{デッドタイム})] / \text{デッドタイム}$$

分離係数；

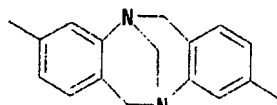
$$\alpha = (\text{より強く保持される対掌体の保持係数}) / (\text{より弱く保持される対掌体の保持係数})$$

【0114】

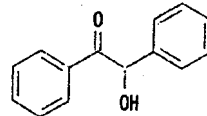
【化20】



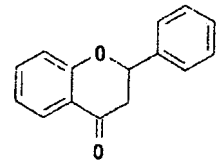
1



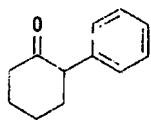
2



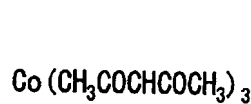
3



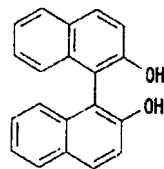
4



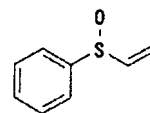
5



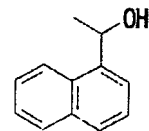
6



7



8



9

【0115】

[評価(1)]

下記条件でHPLCにて7種のサンプル(化合物番号: 1、2、3、4、5、6、7)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表1に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図1~7に示す。なお、表中、 t_0 はデッドタイム(min)、 t_1 はより弱く保持される対掌体の溶出時間(min)、 t_2 はより強く保持される対掌体の溶出時間(min)、 k_1' はより弱く保持される対掌体の保持係数、 k_2' はより強く保持される対掌体の保持係数を表す。

10

20

30

40

50

(評価条件1)

移動相：ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1 (v / v)

流速：1.0 mL / min .

温度：25

検出：UV 254 nm (サンプル5のみ225 nm)

【0116】

【表1】

表1

サンプル	1	2	3	4	5	6	7
t0	3.05						
t1	8.60	5.08	12.35	6.45	6.32	21.91	26.39
t2	8.95	5.27	19.07	6.69	6.67	32.65	27.72
k1'	1.82	0.67	3.05	1.11	1.07	6.18	7.65
k2'	1.93	0.73	5.25	1.19	1.19	9.70	8.09
α	1.06	1.09	1.72	1.07	1.11	1.57	1.06

10

【0117】

[評価(2)]

下記条件でHPLCにて7種の評価サンプル(化合物番号：1、2、3、4、5、6、8)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を下記表2に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図8～14に示す。

20

(評価条件2)

移動相：ヘキサン / クロロホルム混合溶液(組成比率(v/v)は表2中に記載)

流速：1.0 mL / min .

温度：25

検出：UV 254 nm (サンプル5のみ225 nm)

【0118】

【表2】

表2

サンプル	1	2	3	4	5	6	8
組成	8/2	95/5	85/15	95/5	9/1	95/5	8/2
t0	3.20						
t1	51.82	23.92	26.19	16.13	12.34	13.33	41.40
t2	53.70	25.44	41.83	16.79	13.64	17.25	51.27
k1'	15.19	6.48	7.18	4.04	2.86	3.17	11.94
k2'	15.78	6.95	12.07	4.25	3.26	4.39	15.02
α	1.04	1.07	1.68	1.05	1.14	1.39	1.26

30

40

【0119】

[評価(3)]

下記条件でHPLCにて2種の評価サンプル(化合物番号：3、8)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表3に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図15及び16に示す。

(評価条件3)

移動相：メタノール

流速：1.0 mL / min .

温度：25

検出：UV 254 nm

50

【 0 1 2 0 】

【表 3】

表 3

サンプル	3	8
t0	3.16	
t1	3.55	3.76
t2	3.77	3.87
k1'	0.12	0.19
k2'	0.19	0.22
α	1.56	1.18

10

【 0 1 2 1 】

[評価 (4)]

下記条件で H P L C にて 5 種の評価サンプル (化合物番号 : 2、3、6、8、9) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 4 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 17 ~ 21 に示す。

(評価条件 4)

移動相 : アセトニトリル

流速 : 1 . 0 m L / m i n .

温度 : 2 5

検出 : U V 2 5 4 n m

20

【 0 1 2 2 】

【表 4】

表 4

サンプル	2	3	6	8	9
t0	3.18				
t1	3.91	3.72	4.05	6.32	3.67
t2	4.13	4.43	4.59	6.90	3.81
k1'	0.23	0.17	0.27	0.99	0.15
k2'	0.30	0.39	0.44	1.17	0.20
α	1.30	2.31	1.62	1.18	1.29

30

【 0 1 2 3 】

[実施例 4]

[C S P - 2 を用いた H P L C 用カラムの作製]

C S P - 2 (3 . 5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、0 . 4 6 c m × 2 5 c m L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、C S P - 2 が充填されてなるカラムを作製した。

40

【 0 1 2 4 】

得られたカラムを用いて、四種の評価条件によって C S P - 2 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物 1 ~ 9 のラセミ体を用いた。以下のキラル固定相の不斉識別能力の評価について、評価条件ごとに説明する。

【 0 1 2 5 】

[評価 (1)]

下記条件で H P L C にて 9 種の評価サンプル (化合物番号 : 1、2、3、4、5、6、7、8、9) 用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 5 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 22 ~ 30 に示す。

(評価条件 1)

50

移動相：ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1 (v / v)

流速：1.0 mL / min .

温度：25

検出：UV 254 nm (サンプル 5 のみ 225 nm)

【 0 1 2 6 】

【 表 5 】

表 5

サンプル	1	2	3	4	5	6	7	8	9
t0	3.00								
t1	14.91	6.22	19.32	9.33	7.77	30.76	47.24	54.72	8.88
t2	15.82	6.48	32.84	9.87	8.47	51.68	53.86	57.85	9.13
k1'	3.97	1.07	5.44	2.11	1.59	9.25	7.62	17.24	1.96
k2'	4.27	1.16	9.95	2.29	1.82	16.23	8.73	18.28	2.04
α	1.08	1.08	1.83	1.09	1.15	1.75	1.14	1.06	1.04

10

【 0 1 2 7 】

[評価 (2)]

下記条件で HPLC にて 8 種の評価サンプル (化合物番号 : 2、3、4、5、6、7、8、9) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 6 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 3 1 ~ 3 8 に示す。

20

(評価条件 2)

移動相：ヘキサン / クロロホルム混合溶液 (組成比率 (v / v) は表中に記載)

流速：1.0 mL / min .

温度：25

検出：UV 254 nm (サンプル 5 のみ 225 nm)

【 0 1 2 8 】

【 表 6 】

表 6

サンプル	2	3	4	5	6	7	8	9
組成	7/3	7/3	7/3	4/6	7/3	4/6	4/6	7/3
t0	2.95							
t1	5.81	16.00	5.33	3.65	7.38	18.10	16.80	18.09
t2	6.03	34.67	5.50	3.96	10.34	19.35	23.81	19.25
k1'	0.97	4.42	0.81	0.24	1.50	5.14	4.69	5.13
k2'	1.04	10.75	0.86	0.34	2.51	5.56	7.07	5.53
α	1.08	2.43	1.07	1.44	1.67	1.08	1.51	1.08

30

40

【 0 1 2 9 】

[評価 (3)]

下記条件で HPLC にて 4 種の評価サンプル (化合物番号 : 3、4、6、8) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 7 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 3 9 ~ 4 2 に示す。

(評価条件 3)

移動相：メタノール

流速：1.0 mL / min .

温度：25

50

検出：UV 254 nm
 【0130】
 【表7】

表7

サンプル	3	4	6	8
t0	3.22			
t1	3.82	4.62	3.78	4.26
t2	4.24	4.71	3.89	4.34
k1'	0.19	0.43	0.17	0.32
k2'	0.32	0.46	0.21	0.35
α	1.70	1.06	1.20	1.08

10

【0131】

[評価(4)]

下記条件でHPLCにて5種の評価サンプル(化合物番号：2、3、5、6、8)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表8に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図43～47に示す。

(評価条件4)

移動相：アセトニトリル

流速：1.0 mL/min.

温度：25

検出：UV 254 nm (サンプル5のみ225 nm)

20

【0132】

【表8】

表8

サンプル	2	3	5	6	8
t0	3.17				
t1	4.35	3.95	3.48	4.40	9.09
t2	4.64	5.03	3.56	5.15	9.35
k1'	0.37	0.25	0.10	0.39	1.87
k2'	0.46	0.59	0.12	0.62	1.95
α	1.25	2.38	1.26	1.61	1.04

30

【0133】

[実施例5]

[超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)による光学異性体の分離]

実施例3により得られたカラムを用いて、以下の超臨界もしくは亜臨界評価条件下、CSP-1の不斉識別能力の評価を行った。評価用サンプルには、先述の化合物3及び6を用いた。以下の評価結果における保持係数(k')、分離係数()はそれぞれ先述と同じく定義づけられる。デッドタイムも先述と同じくトリターシャリブチルベンゼンの溶出時間である。

40

【0134】

[評価(1)]

下記4条件でSFCにて2種サンプル(化合物番号：3、6)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。サンプル3の評価結果を表9に、サンプル6の評価結果を表10に示す。また各評価サンプル、条件でのクロマトグラムを図48～図55に示す。なお、表中、

50

t₀はデッドタイム(m i n.), t₁はより弱く保持される対掌体の溶出時間(m i n.), t₂はより強く保持される対掌体の溶出時間(m i n.), k₁'はより弱く保持される対掌体の保持係数、k₂'はより強く保持される対掌体の保持係数を表す。また下記表中、C O₂は二酸化炭素、I P Aは2-プロパノール、M e C Nはアセトニトリル、E t O Hはエタノールを表す。

【0135】

(サンプル3の評価条件)

移動相の流速 : 2.5 mL / m i n .

温度 : 25

検出 : U V 2 2 0 n m

背圧 : 1 0 M P a

(サンプル6の評価条件)

移動相の流速 : 2.5 mL / m i n .

温度 : 25

検出 : U V 2 2 0 n m

背圧 : 1 0 M P a

【0136】

【表9】

表9

移動相 (v/v)	t ₀	t ₁	t ₂	k ₁ '	k ₂ '	α
CO ₂ /MeOH=90/10	1.40	3.58	4.58	1.56	2.27	1.46
CO ₂ /EtOH=90/10		3.88	5.16	1.78	2.69	1.52
CO ₂ /IPA =90/10		4.53	6.32	2.24	3.52	1.58
CO ₂ /MeCN=90/10		5.00	7.46	2.58	4.33	1.68

【0137】

【表10】

表10

移動相 (v/v)	t ₀	t ₁	t ₂	k ₁ '	k ₂ '	α
CO ₂ /MeOH=90/10	1.40	4.07	4.67	1.91	2.34	1.23
CO ₂ /EtOH=90/10		6.60	8.40	3.72	5.00	1.35
CO ₂ /IPA =80/20		5.91	7.93	3.22	4.67	1.46
CO ₂ /MeCN=80/20		7.13	9.27	4.09	5.62	1.38

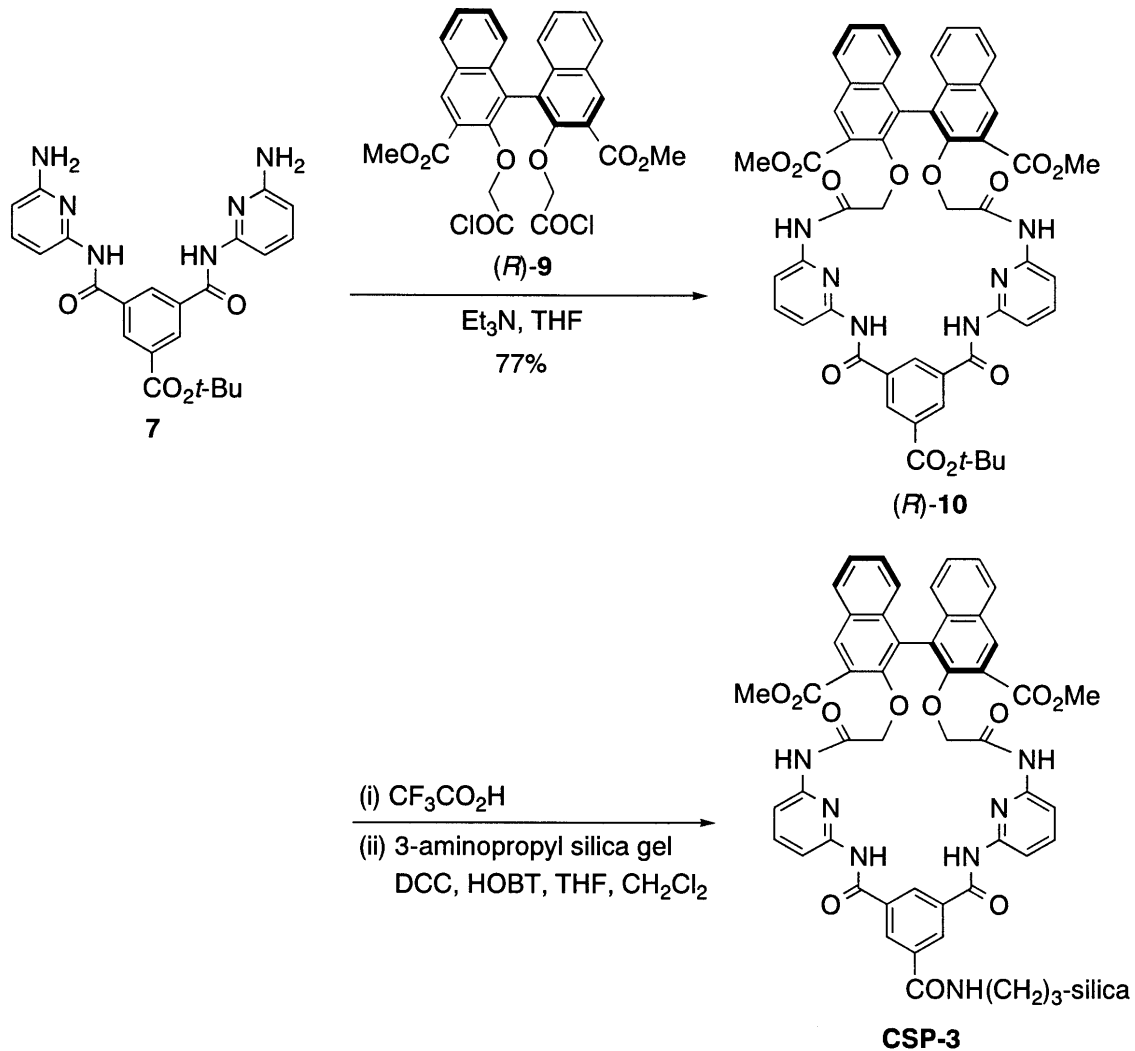
【0138】

[実施例6]キラル固定相C S P - 3の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相C S P - 3を調製した。

【0139】

【化 2 1】



10

20

【 0 1 4 0】

[Chiral Macrocyclic (R) - 1 0 (化合物 (R) - 1 0) の合成]

T. Ema, D. Tanida, K. Hamada, T. Sakai, Tuning the chiral cavity of macrocyclic receptor for chiral recognition and discrimination. *J. Org. Chem.*, 73(22), 9129-9132 (2008) に従って、酸クロリド (R) - 9 を合成した。酸クロリド (R) - 9 (594 mg、1.13 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (120 mL) と化合物 7 (408 mg、0.190 mmol) ならびにトリエチルアミン (0.26 mL、1.9 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (120 mL) とを、乾燥テトラヒドロフラン (70 mL) に室温下でそれぞれ同じ速度で 3 時間半かけて滴下した。得られた混合物をさらに 12 時間攪拌し、前記混合物からエバポレーターによって揮発性物質を取り除いた。得られた固体残渣を塩化メチレンに溶解し、この溶液を飽和重曹水 (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / テトラヒドロフラン (塩化メチレン : テトラヒドロフラン (体積比) (20 : 1)) で精製することにより、化合物 (R) - 10 (654 mg、収率 77%) を白色固体として得た。得られた化合物 (R) - 10 のスペクトルデータを以下に示す。

40

【 0 1 4 1】

スペクトルデータ

mp 266 (dec)

[$^{26}_D$] +145 (c 1.01, CHCl_3) ^1H NMR (CDCl_3 、600 MHz) 1.63 (s, 9H), 3.65 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H),

50

3.90 (s, 6H), 4.16 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 1.4, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (dt, J = 1.4, 8.1 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 9.03 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 28.1, 52.8, 73.1, 82.4, 109.6, 110.0, 122.8, 125.1, 126.5, 126.8, 126.9, 129.85, 129.94, 130.1, 133.3, 134.1, 134.8, 135.4, 135.5, 141.3, 148.8, 149.5, 151.9, 162.9, 163.8, 165.7, 166.7

IR (KBr) 3393, 2976, 1705, 1585, 1522, 1452, 1302, 1244, 1155, 1076, 800 cm⁻¹

【0142】

[Chiral Stationary Phase (CSP-3) の調製]

化合物(R)-10 (1.15 g、1.24 mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (3.1 mL、40 mmol) を室温、窒素雰囲気下で7時間半攪拌した。得られた混合液から溶媒を留去後、得られた固体の生成物を真空乾燥して、化合物(R)-10のt-ブチル基が水素に置き換わった、化合物(R)-10のカルボン酸を得た。150 で4時間真空乾燥した後に窒素下で放冷しておいた3-アミノプロピルシリカゲル(2.47 g)へ、化合物(R)-10のカルボン酸(1.08 g、1.24 mmol)を溶かした乾燥塩化メチレン(5 mL)と乾燥テトラヒドロフラン(6 mL)の混合溶液、DCC(405 mg、1.96 mmol)ならびにHOBt(257 mg、1.90 mmol)を加えた。得られたスラリーをメカニカルスターラーで室温下48時間攪拌後、DCC(407 mg、1.97 mmol)、HOBt(256 mg、1.89 mmol)、酢酸(0.20 mL、3.5 mmol)を前記スラリーに加えてさらに24時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、塩化メチレン、エタノール、熱エタノールの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、CSP-3を白色粉末として得た。

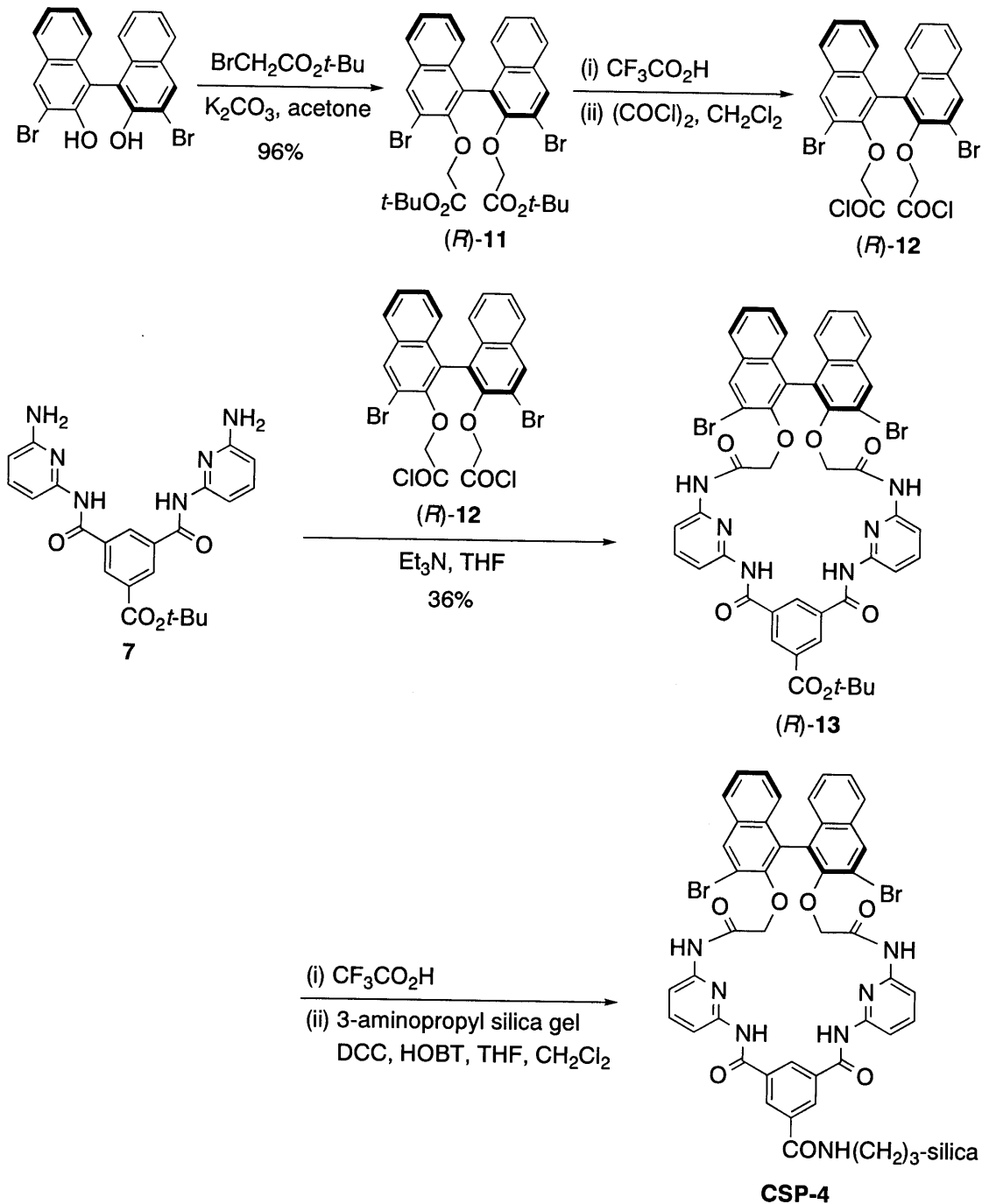
【0143】

[実施例7]キラル固定相CSP-4の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相CSP-4を調製した。

【0144】

【化22】



10

20

30

【0145】

[(R)-2,2'-Bis[(tert-butoxycarbonyl)methoxy]-3,3'-dibromo-1,1'-binaphthyl (化合物(R)-11) の合成]

(R)-3,3'-ジブromo-1,1'-ビ-2-ナフトール (433 mg、0.974 mmol) とブromo酢酸 t-ブチルエステル (0.35 mL、2.4 mmol) ならびに炭酸カリウム (337 mg、2.44 mmol) を入れたアセトン混合溶液 (15 mL) を12時間加熱還流した。得られた反応混合物を濾過し、得られた濾液から溶媒を留去し、固体の生成物を得た。得られた生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (ヘキサン:酢酸エチル (体積比)=5:1)) で精製することにより、化合物(R)-11 (628 mg、収率96%) を白色固体として得た。得られた化合物(R)-11のスペクトルデータを以下に示す。

【0146】

50

スペクトルデータ

mp 119

^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 1.27 (s, 18H), 4.16 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 27.8, 70.4, 81.5, 117.0, 125.7, 126.1, 126.5, 127.1, 131.6, 132.8, 133.0, 151.3, 167.1

IR (KBr) 3050, 2981, 1757, 1365, 1218, 1147, 1094, 1064, 1023, 748 cm⁻¹

【0147】

[Chiral Macrocycle (R) - 12 (化合物 (R) - 12) の合成]

10

化合物 (R) - 11 (4.24 g, 6.30 mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (13 mL, 170 mmol) を室温、窒素雰囲気下で13時間攪拌した。得られた混合液から溶媒を留去後、得られた固体の生成物を真空乾燥して、化合物 (R) - 11 の t - ブチル基が水素に置き換わった、化合物 (R) - 11 のカルボン酸を得た。前記カルボン酸 (2.70 g, 4.82 mmol) の乾燥塩化メチレン懸濁液 (270 mL) に塩化オキサリル (4.8 mL, 56 mmol)、乾燥ジメチルホルムアミド (3滴) を加えて室温下4時間攪拌した。得られた混合液からエバポレーターによって揮発性物質を取り除き、得られた固体を3時間真空乾燥した。得られた化合物 (R) - 11 の酸クロリド (R) - 12 は、これ以上精製せずに使用した。

【0148】

20

酸クロリド (R) - 12 (2.88 g, 4.82 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (150 mL) と化合物 7 (2.04 g, 4.55 mmol) ならびにトリエチルアミン (1.3 mL, 9.3 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (150 mL) を乾燥テトラヒドロフラン (200 mL) に室温下でそれぞれ同じ速度で5時間かけて滴下した。得られた混合液をさらに10時間攪拌し、前記混合液からエバポレーターによって揮発性物質を取り除いた。得られた固体残渣を塩化メチレンに溶解して、得られた溶液を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/テトラヒドロフラン (塩化メチレン:テトラヒドロフラン (体積比) = 20:1)) で精製することにより、化合物 (R) - 13 (1.62 g, 収率36%) を黄色固体として得た。得られた化合物 (R) - 13 のスペクトルデータを以下に示す。

30

【0149】

スペクトルデータ

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.63 (s, 9H), 3.75 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88-7.92 (m, 4H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.33 (s, 2H), 8.43 (br s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 8.98 (br s, 2H)

^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 28.0, 71.8, 82.3, 109.7, 109.9, 116.0, 125.3, 126.7, 127.08, 127.13, 127.7, 128.0, 131.9, 132.4, 133.2, 133.9, 134.0, 134.4, 141.2, 148.5, 149.59, 149.61, 163.3, 163.6, 165.9

40

【0150】

[Chiral Stationary Phase (CSP - 4) の調製]

化合物 (R) - 13 (1.51 g, 1.56 mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (3.5 mL, 45 mmol) を室温、窒素雰囲気下で15時間攪拌した。得られた混合液から溶媒を留去後、得られた固体の生成物を真空乾燥して、化合物 (R) - 13 の t - ブチル基が水素に置き換わった、化合物 (R) - 13 のカルボン酸を得た。150 で4時間真空乾燥した後に窒素下で放冷しておいた3 - アミノプロピルシリカゲル (2.96 g) へ、化合物 (R) - 13 のカルボン酸 (1.36 g, 1.48 mmol) を溶かした乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) と乾燥塩化メチレン (10 mL) の混合溶液、DCC

50

(463 mg、2.24 mmol) ならびに HOBt (303 mg、2.24 mmol) を加えた。得られたスラリーをメカニカルスターラーで室温、窒素雰囲気下で12時間攪拌後、DCC (448 mg、2.17 mmol)、HOBt (118 mg、0.871 mmol) を前記スラリーに加えてさらに25時間半攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、塩化メチレン、エタノール、熱エタノールの順序で洗浄し、真空乾燥することにより修飾シリカゲルを白色粉末として得た。得られたシリカゲル (3.30 g) の乾燥トルエンの懸濁液 (20 mL) に1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン (HMDS) (1.4 mL、6.7 mmol) を加えて、メカニカルスターラーで室温、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフランで洗浄し、真空乾燥することにより、CSP-4 を白色粉末として得た。

10

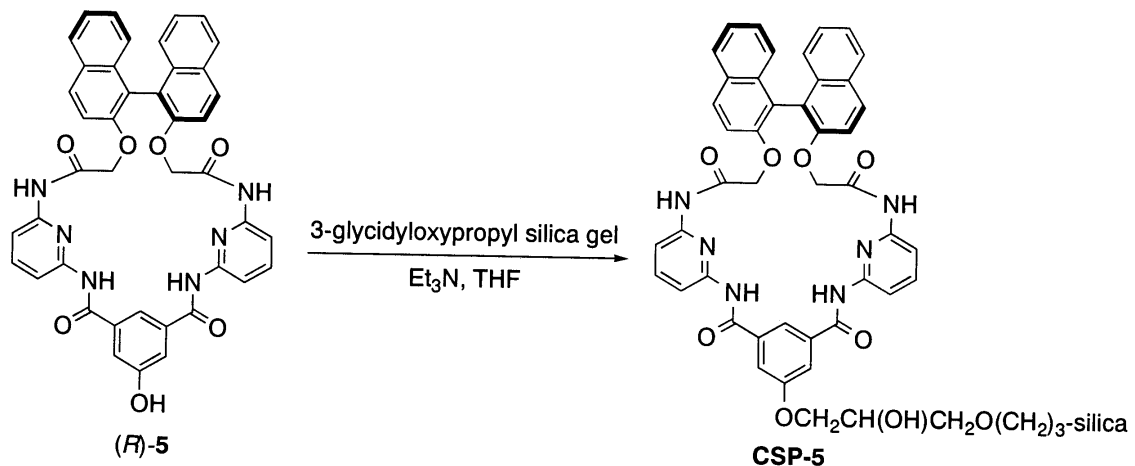
【0151】

[実施例8] キラル固定相 CSP-5 の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相 CSP-5 を調製した。

【0152】

【化23】



20

【0153】

[Chiral Stationary Phase (CSP-5) の調製]

室温で真空乾燥しておいた3-グリシジルオキシプロピルシリカゲル (2.95 g) の乾燥テトラヒドロフランの懸濁液 (20 mL) に化合物 (R)-5 (1.46 g、2.00 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL、2.0 mmol) を加えてメカニカルスターラーで窒素雰囲気下、43時間半加熱還流した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、アセトン、エタノール、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、修飾シリカゲルを白色粉末として得た。得られたシリカゲル (3.27 g) の乾燥トルエンの懸濁液 (20 mL) に HMDS (1.8 mL、8.5 mmol) を加えて、メカニカルスターラーで室温下2時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをトルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、CSP-5 を白色粉末として得た。

40

【0154】

なお3-グリシジルオキシプロピルシリカゲルには、定法により、市販品3-グリシジルオキシプロピル(ジメトキシ)メチルシラン(東京化成)とシリカゲル(和光純薬、Wakosil 5SIL)とをトルエン中で加熱を行うことにより得た3-グリシジルオキシプロピルシリカゲルを用いた。

【0155】

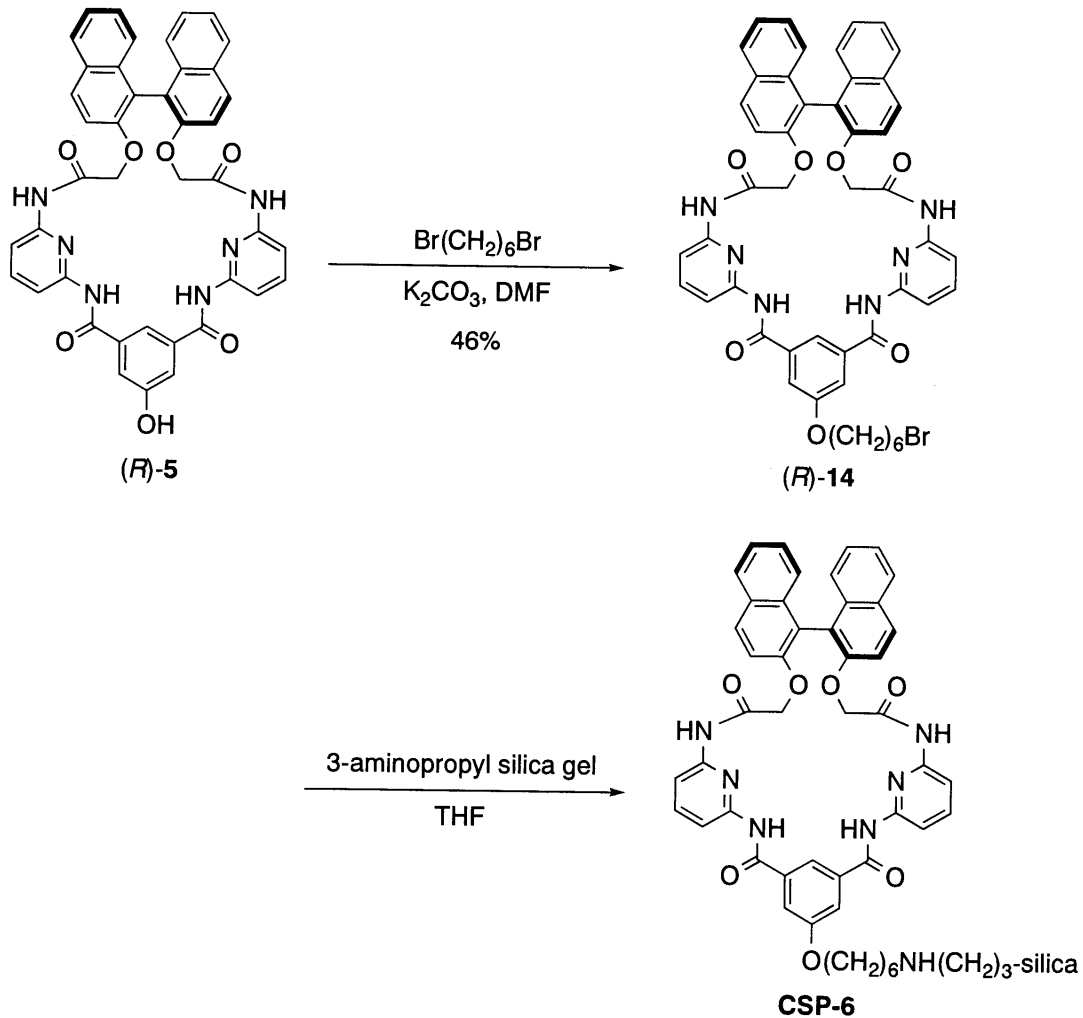
[実施例9] キラル固定相 CSP-6 の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相 CSP-6 を調製した。

【0156】

50

【化24】



10

20

【0157】

[Chiral Macrocyclic (R)-14 (化合物(R)-14) の合成]

化合物(R)-5 (2.19 g、3.00 mmol) と 1,6-ジブromoヘキサン (4.5 mL、30 mmol) ならびに炭酸カリウム (0.620 g、4.49 mmol) を入れた乾燥ジメチルホルムアミド混合溶液 (10 mL) を窒素雰囲気下、70 °C で 47 時間攪拌した。得られた反応混合物を濾過し、得られた濾液から溶媒を留去し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/テトラヒドロフラン (塩化メチレン:テトラヒドロフラン (体積比)) (30:1)) で精製することにより、化合物(R)-14 (1.23 g、収率 46%) を白色固体として得た。得られた化合物(R)-14 のスペクトルデータを以下に示す。

【0158】

スペクトルデータ

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 600 MHz) 1.53 (quint, $J = 3.5$ Hz, 4H), 1.84-1.93 (m, 4H), 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 1.2, 7.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (dt, $J = 1.2, 7.9$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 4H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.70 (br s, 2H), 8.78 (br s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 150 MHz) 25.1, 27.8, 28.8, 32.5, 33.7, 68.3, 72.9, 109.7, 110.0, 115.0, 118.4, 119.1, 122.8, 125.2, 125.5, 127.2, 128.3, 130.8, 130.9, 133.4, 134.9, 140.9, 148.3, 149.4, 154.0, 160.4, 163.3, 167.3

30

40

50

【 0 1 5 9 】

[Chiral Stationary Phase (C S P - 6) の調製]

室温で真空乾燥しておいた 3 - アミノプロピルシリカゲル (2 . 9 0 g) の乾燥テトラヒドロフランの懸濁液 (2 0 m L) に化合物 (R) - 1 4 (1 . 0 9 g 、 1 . 2 2 m m o l) を加えてメカニカルスターラーで窒素雰囲気下、4 2 時間加熱還流した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルを 5 0 % エタノール水溶液、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、修飾シリカゲルを白色粉末として得た。得られたシリカゲル (3 . 0 1 g) の乾燥トルエンの懸濁液 (2 0 m L) に H M D S (1 . 8 m L 、 8 . 5 m m o l) を加えて、メカニカルスターラーで室温下 2 時間半攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをトルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、C S P - 6 を白色粉末として得た。

10

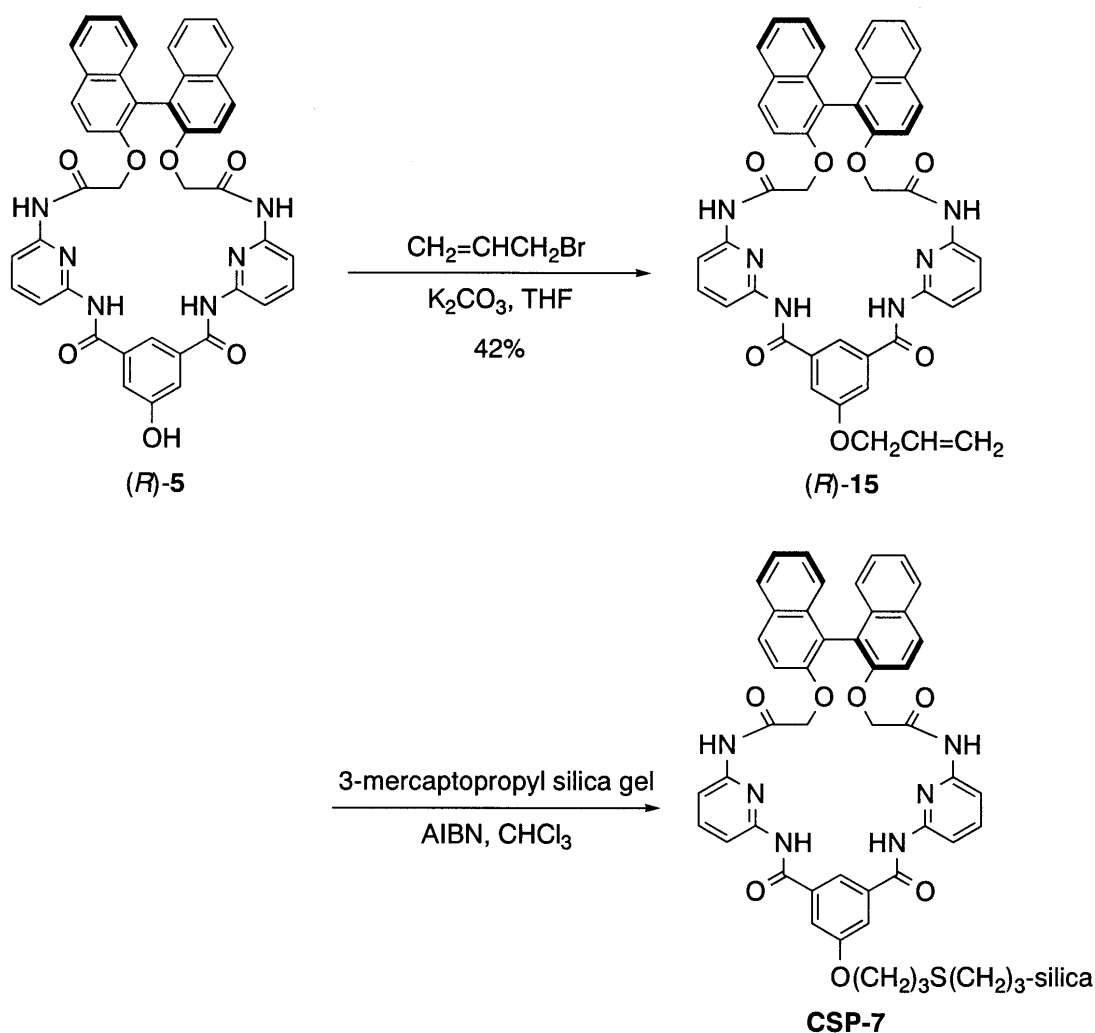
【 0 1 6 0 】

[実施例 1 0] キラル固定相 C S P - 7 の調製

以下に示す合成経路でキラル固定相 C S P - 7 を調製した。

【 0 1 6 1 】

【 化 2 5 】



20

30

40

【 0 1 6 2 】

[Chiral Macrocyclic (R) - 1 5 (化合物 (R) - 1 5) の合成]

化合物 (R) - 5 (1 . 8 0 g 、 2 . 4 6 m m o l) と臭化アリル (0 . 2 6 m L 、 3 . 0 m m o l) ならびに炭酸カリウム (0 . 5 1 0 g 、 3 . 6 9 m m o l) を入れた乾燥

50

テトラヒドロフラン混合溶液 (25 mL) を窒素雰囲気下、2 時間加熱還流した後、臭化アリル (0.26 mL、3.0 mmol) と乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) を前記反応混合物に加えてさらに 16 時間半加熱還流した。得られた反応混合物を濾過し、得られた濾液から溶媒を留去し、固体の生成物を得た。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/テトラヒドロフラン (塩化メチレン:テトラヒドロフラン (体積比) (20:1)) で精製することにより、化合物 (R) - 15 (0.791 g、収率 42%) を白色固体として得た。得られた化合物 (R) - 15 のスペクトルデータを以下に示す。

【0163】

スペクトルデータ

mp 258 (dec)

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 4.28 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.68 (td, J = 1.5, 5.0 Hz, 2H), 5.34 (qd, J = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 5.46 (qd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H), 6.02-6.10 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 1.0, 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 1.0, 8.0 Hz, 2H), 7.81-7.85 (m, 5H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.81 (br s, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 69.2, 73.1, 109.8, 110.2, 114.9, 118.4, 119.0, 119.2, 123.0, 125.2, 125.6, 127.3, 128.4, 130.9, 131.0, 132.2, 133.5, 135.2, 141.5, 148.4, 149.4, 154.1, 160.2, 163.2, 167.5

IR (KBr) 3393, 3063, 1684, 1585, 1508, 1456, 1313, 1244, 1157, 804 cm⁻¹

【0164】

[Chiral Stationary Phase (CSP - 7) の調製]

室温で真空乾燥しておいた 3 -メルカプトプロピルシリカゲル (3.00 g) の乾燥クロロホルムの懸濁液 (20 mL) に化合物 (R) - 15 (947 mg、1.23 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (71 mg、0.43 mmol) を加えてメカニカルスターラーで窒素雰囲気下、24 時間加熱還流した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをクロロホルム、メタノール、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、修飾シリカゲルを白色粉末として得た。得られたシリカゲル (3.29 g) の乾燥テトラヒドロフランの懸濁液 (20 mL) に HMDS (1.8 mL、8.5 mmol) を加えて、メカニカルスターラーで室温下 3 時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して得られるシリカゲルをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの順序で洗浄し、真空乾燥することにより、CSP - 7 を白色粉末として得た。

【0165】

なお 3 -メルカプトプロピルシリカゲルには、定法により、市販品 (3 -メルカプトプロピル)トリメトキシシラン (東京化成) とシリカゲル (和光純薬、Wakosil 5SIL) とをトルエン中で加熱を行うことにより得た 3 -メルカプトプロピルシリカゲルを用いた。

【0166】

[実施例 11]

[CSP - 3] を用いた HPLC 用カラムの作製

CSP - 3 (3.5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、0.46 cm × 25 cm L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、CSP - 3 が充填されてなるカラムを作製した。

【0167】

得られたカラムを用いて、四種の評価条件によって CSP - 3 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物 1 ~ 9 のラセミ体を用いた。以下のキラル固定相の不斉識別能力の評価について、評価条件ごとに説明する。

【0168】

[評価 (1)]

10

20

30

40

50

下記条件でHPLCにて4種の評価サンプル(化合物番号:3、4、5、6)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表11に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図56~59に示す。

(評価条件1)

移動相:ヘキサン/2-プロパノール=9/1 (v/v)

流速:1.0 mL/min.

温度:25

検出:UV254nm(サンプル5のみ225nm)

【0169】

【表11】

10

表11

サンプル	3	4	5	6
t0	3.02			
t1	20.95	9.59	7.28	23.42
t2	36.61	10.06	7.88	35.04
k1'	5.94	2.18	1.41	6.75
k2'	11.12	2.33	1.61	10.60
α	1.87	1.07	1.14	1.57

20

【0170】

[評価(2)]

下記条件でHPLCにて5種の評価サンプル(化合物番号:3、4、5、6、8)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表12に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図60~64に示す。

(評価条件2)

移動相:ヘキサン/クロロホルム混合用液(組成比率 (v/v)は表中に記載)

流速:1.0 mL/min.

温度:25

検出:UV254nm(サンプル5のみ225nm)

【0171】

【表12】

30

表12

サンプル	3	4	5	6	8
組成	7/3	7/3	7/3	4/6	7/3
t0	2.96				
t1	13.73	4.78	3.41	5.06	12.13
t2	27.32	4.90	3.55	6.10	14.36
k1'	3.64	0.61	0.15	0.71	3.10
k2'	8.23	0.66	0.20	1.06	3.85
α	2.26	1.07	1.31	1.50	1.24

40

【0172】

[評価(3)]

下記条件でHPLCにて1種の評価サンプル(化合物番号:3)を用いて不斉識別能力

50

の評価を実施した。評価結果を表 1 3 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 6 5 に示す。

(評価条件 3)

移動相：メタノール

流速：1.0 mL/min.

温度：25

検出：UV 254 nm

【0173】

【表13】

表 1 3

サンプル	3
t0	3.19
t1	3.84
t2	4.19
k1'	0.20
k2'	0.31
α	1.54

10

20

【0174】

[評価(4)]

下記条件で HPLC にて 4 種の評価サンプル (化合物番号：2、3、6、8) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 1 4 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 6 6 ~ 6 9 に示す。

(評価条件 4)

移動相：アセトニトリル

流速：1.0 mL/min.

温度：25

検出：UV 254 nm

【0175】

【表14】

表 1 4

サンプル	2	3	6	8
t0	3.18			
t1	4.00	4.16	4.22	8.86
t2	4.30	5.33	4.85	9.85
k1'	0.26	0.31	0.33	1.79
k2'	0.35	0.68	0.53	2.10
α	1.37	2.19	1.61	1.17

40

【0176】

[実施例12]

50

[C S P - 4] を用いた H P L C 用カラムの作製

C S P - 4 (3 . 5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、 0 . 4 6 c m × 2 5 c m L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、 C S P - 4 が充填されてなるカラムを作製した。

【 0 1 7 7 】

得られたカラムを用いて、下記の評価条件によって C S P - 4 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物 1 ~ 9 のラセミ体を用いた。

【 0 1 7 8 】

[評価 (1)]

下記条件で H P L C にて 4 種の評価サンプル (化合物番号 : 1 , 3 , 6 , 8) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 1 5 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 7 0 ~ 7 3 に示す。

(評価条件 1)

移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1 (v / v)

流速 : 0 . 4 m L / m i n .

温度 : 2 5

検出 : U V 2 5 4 n m

【 0 1 7 9 】

【 表 1 5 】

表 1 5

サンプル	1	3	6	8
t0	7.16			
t1	12.88	49.63	48.52	65.50
t2	13.60	107.68	91.57	113.78
k1'	0.80	5.93	5.78	8.15
k2'	0.90	14.04	11.79	14.89
α	1.13	2.37	2.04	1.83

【 0 1 8 0 】

[実施例 1 3]

[C S P - 5] を用いた H P L C 用カラムの作製

C S P - 5 (3 . 5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、 0 . 4 6 c m × 2 5 c m L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、 C S P - 5 が充填されてなるカラムを作製した。

【 0 1 8 1 】

得られたカラムを用いて、下記の評価条件によって C S P - 5 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物 1 ~ 9 のラセミ体を用いた。

【 0 1 8 2 】

[評価 (1)]

下記条件で H P L C にて 3 種の評価サンプル (化合物番号 : 3 , 6 , 8) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 1 6 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 7 4 ~ 7 6 に示す。

(評価条件 1)

移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1 (v / v)

流速 : 0 . 4 m L / m i n .

温度 : 2 5

検出 : U V 2 5 4 n m

【 0 1 8 3 】

【 表 1 6 】

表 1 6

サンプル	3	6	8
t0	7.85		
t1	42.54	45.05	75.15
t2	64.57	68.61	83.96
k1'	4.42	4.74	8.57
k2'	7.23	7.74	9.70
α	1.64	1.63	1.13

10

【 0 1 8 4 】

[実施例 1 4]

[C S P - 6] を用いた H P L C 用カラムの作製

C S P - 6 (3 . 5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、 0 . 4 6 c m × 2 5 c m L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、 C S P - 6 が充填されてなるカラムを作製した。

20

【 0 1 8 5 】

得られたカラムを用いて、下記の評価条件によって C S P - 6 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物 1 ~ 9 のラセミ体を用いた。

【 0 1 8 6 】

[評価 (1)]

下記条件で H P L C にて 6 種の評価サンプル (化合物番号 : 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 8) を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表 1 7 に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図 7 7 ~ 8 2 に示す。

(評価条件 1)

移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1 (v / v)

流速 : 1 . 0 m L / m i n .

温度 : 2 5

検出 : U V 2 5 4 n m (サンプル 5 のみ 2 2 5 n m)

30

【 0 1 8 7 】

【 表 1 7 】

表 1 7

サンプル	2	3	4	5	6	8
t0	3.15					
t1	5.17	15.56	6.65	5.74	13.23	21.80
t2	5.29	22.38	6.87	5.96	19.98	23.76
k1'	0.64	3.94	1.11	0.82	3.20	5.92
k2'	0.68	6.10	1.18	0.89	5.34	6.54
α	1.06	1.55	1.06	1.08	1.67	1.11

40

【 0 1 8 8 】

[実施例 1 5]

[C S P - 7] を用いた H P L C 用カラムの作製

C S P - 7 (3 . 5 g) をメタノールに分散し、得られたスラリーを用いて、 0 . 4

50

6 cm × 25 cm L のステンレス製カラムにスラリー方式のカラム充填を行い、CSP-7 が充填されてなるカラムを作製した。

【0189】

得られたカラムを用いて、下記の評価条件によってCSP-7 の不斉識別能力の評価を行った。評価用のサンプルには前記の化合物1～9のラセミ体を用いた。

【0190】

[評価(1)]

下記条件でHPLCにて8種の評価サンプル(化合物番号:1、2、3、4、5、6、8、9)を用いて不斉識別能力の評価を実施した。評価結果を表18に示す。また各評価サンプルのそれぞれのクロマトグラムを図83～90に示す。

(評価条件1)

移動相:ヘキサン/2-プロパノール=9/1 (v/v)

流速:1.0 mL/min.

温度:25

検出:UV254 nm (サンプル5のみ225 nm)

【0191】

【表18】

表18

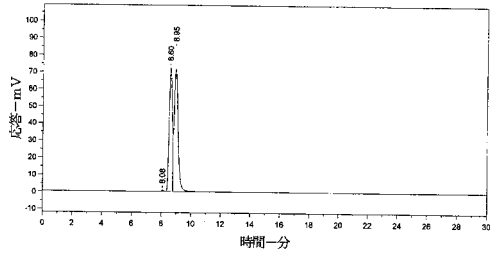
サンプル	1	2	3	4	5	6	8	9
t0	3.04							
t1	19.20	7.25	25.77	12.16	8.55	38.46	71.17	9.96
t2	20.70	7.95	54.25	13.16	9.67	63.09	77.38	10.33
k1'	5.32	1.38	7.48	3.00	1.81	11.65	22.41	2.28
k2'	5.81	1.62	16.85	3.33	2.18	19.75	24.45	2.40
α	1.09	1.17	2.25	1.11	1.20	1.70	1.09	1.05

【産業上の利用の可能性】

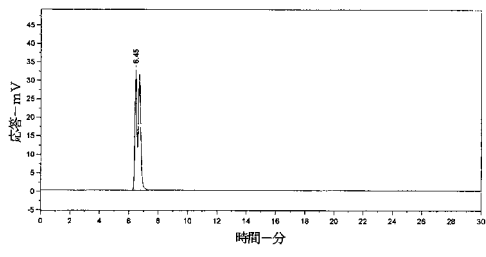
【0192】

本発明は、キラルシフト性を有する環構造をキラルセクターとして有する新規なクロマトグラフィー用光学異性体分離剤を提供することができる。本発明の分離剤は、前記環構造の量に応じた光学異性体の分離能の発揮が期待され、また分離対象の光学異性体に応じた環構造の設計により、特定の光学異性体に対して高い分離能を有する分離剤の形成が期待される。

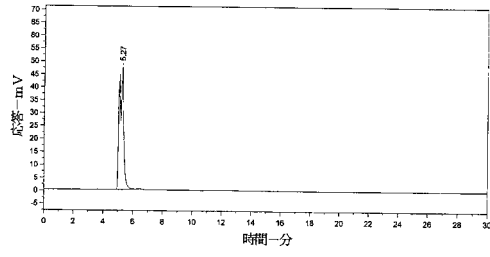
【 図 1 】



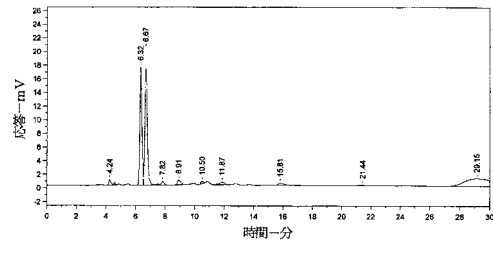
【 図 4 】



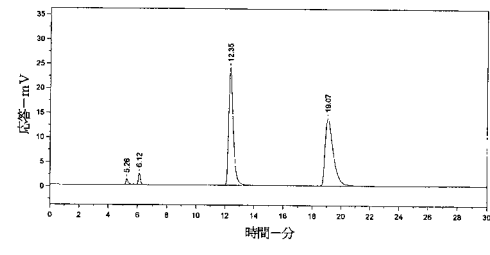
【 図 2 】



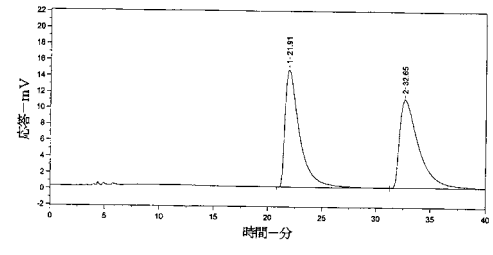
【 図 5 】



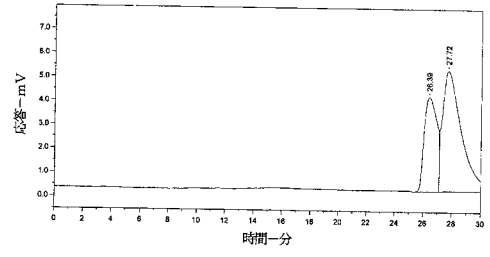
【 図 3 】



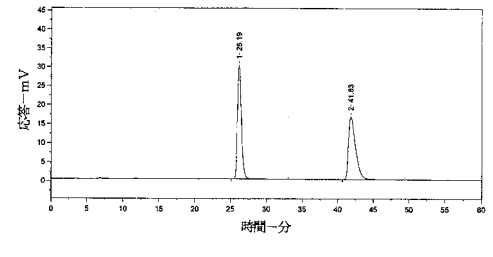
【 図 6 】



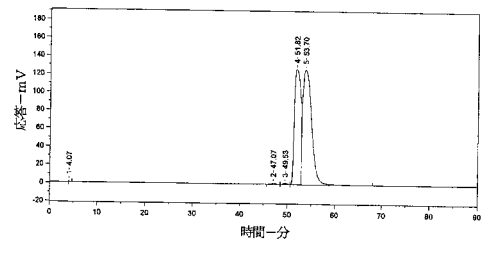
【 図 7 】



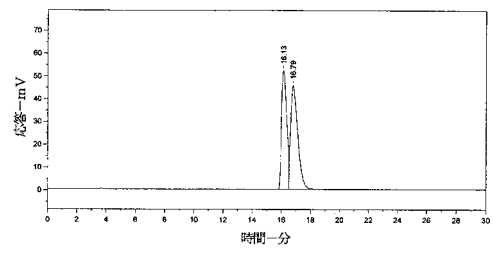
【 図 10 】



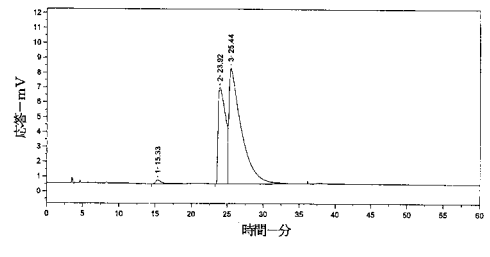
【 図 8 】



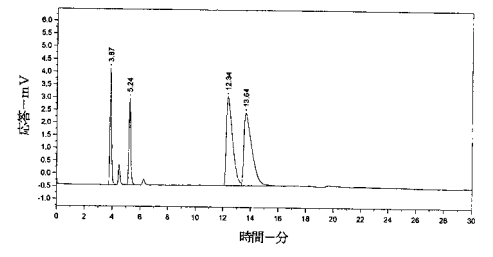
【 図 11 】



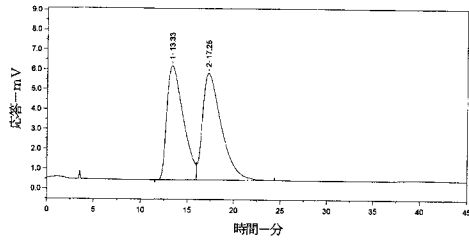
【 図 9 】



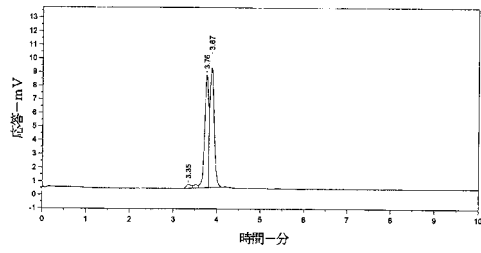
【 図 12 】



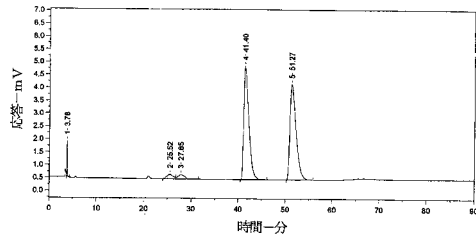
【 13 】



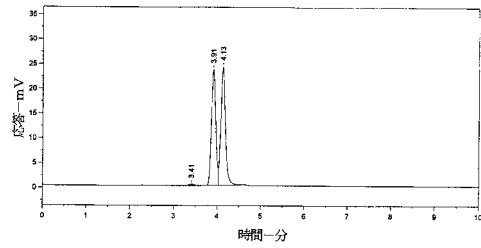
【 16 】



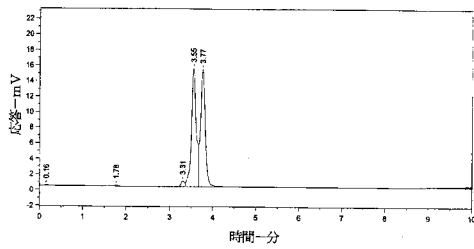
【 14 】



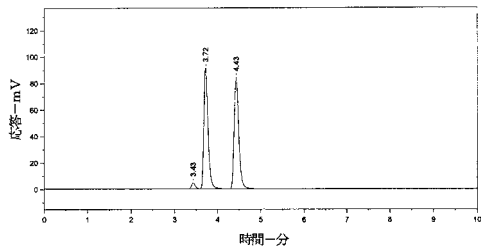
【 17 】



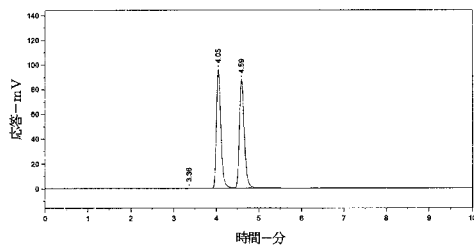
【 15 】



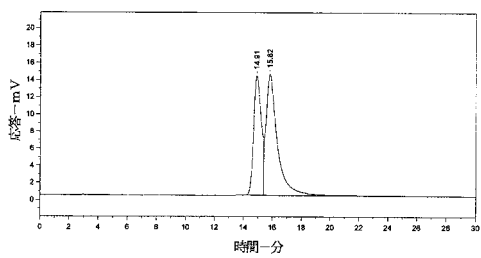
【 18 】



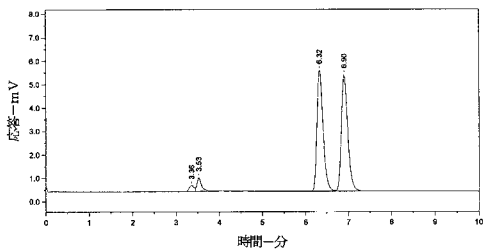
【 19 】



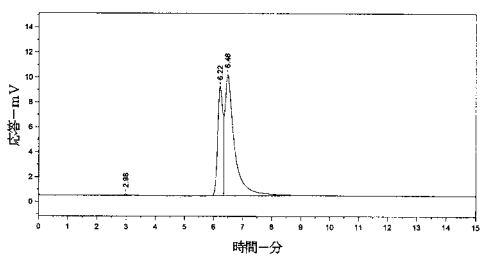
【 22 】



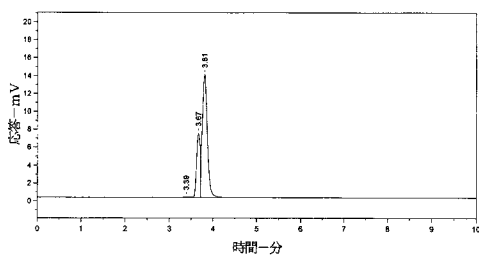
【 20 】



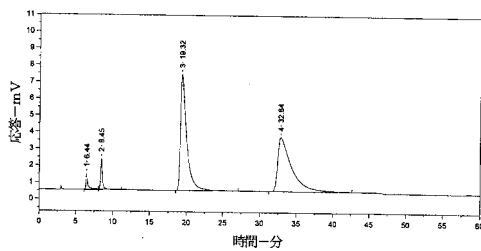
【 23 】



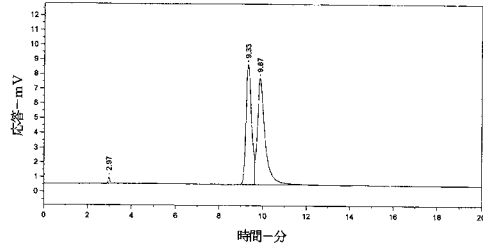
【 21 】



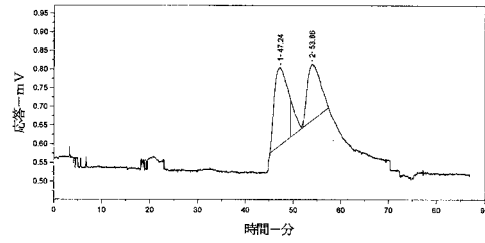
【 24 】



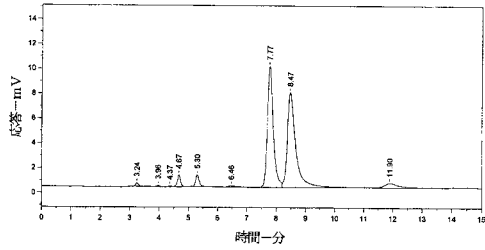
【 25 】



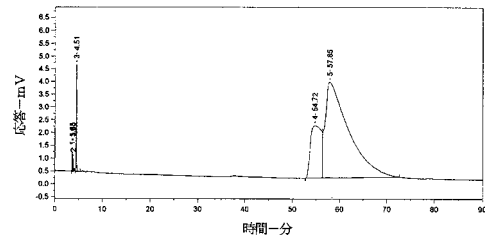
【 28 】



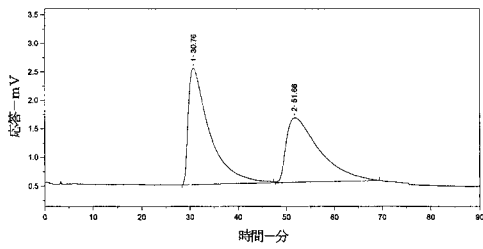
【 26 】



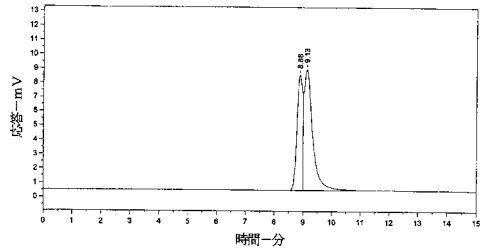
【 29 】



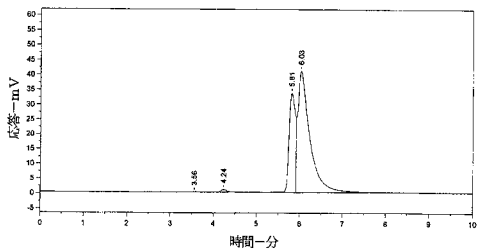
【 27 】



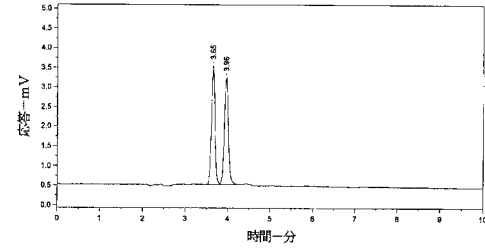
【 30 】



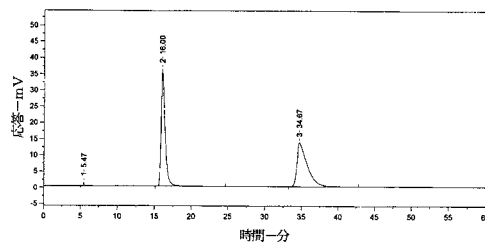
【 31 】



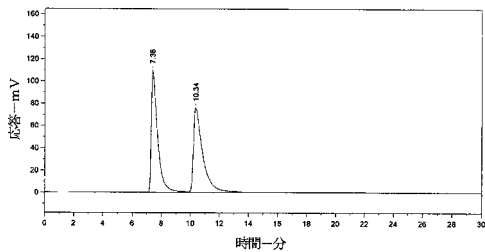
【 34 】



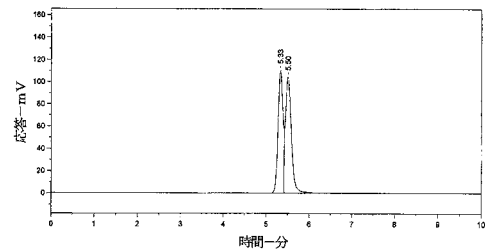
【 32 】



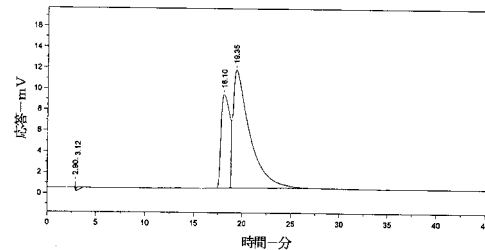
【 35 】



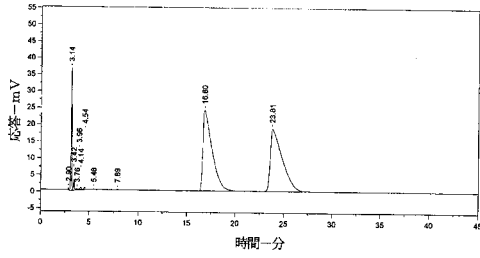
【 33 】



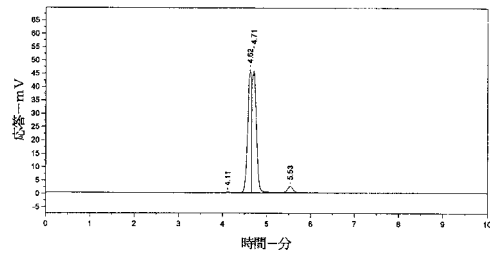
【 36 】



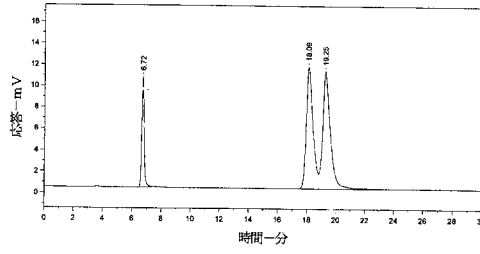
【 37 】



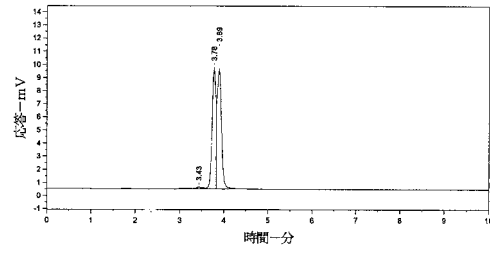
【 40 】



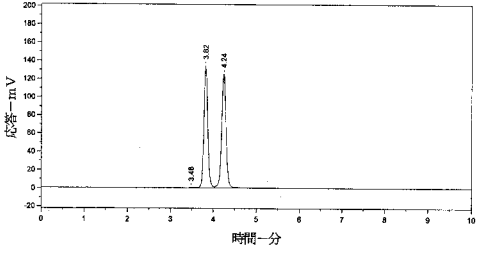
【 38 】



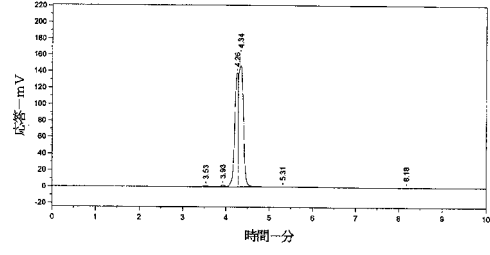
【 41 】



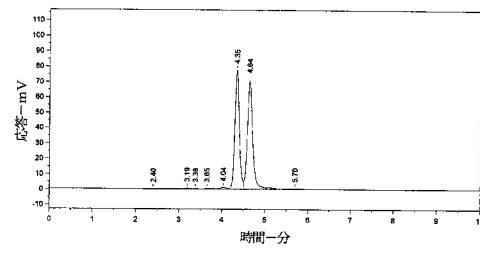
【 39 】



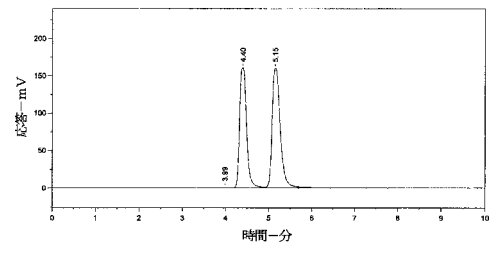
【 42 】



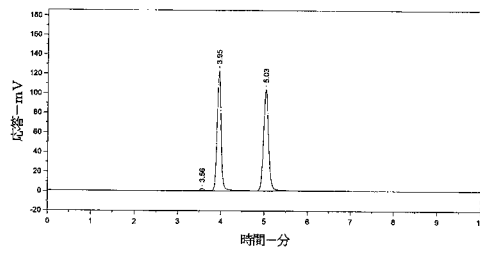
【 43 】



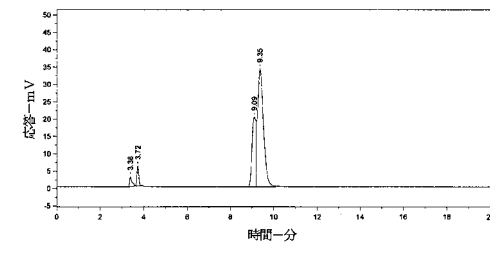
【 46 】



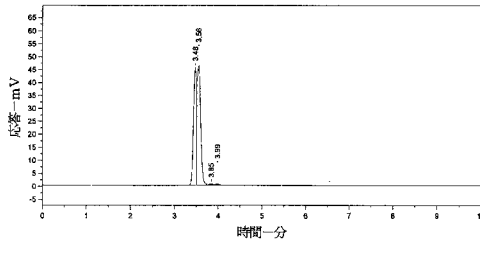
【 44 】



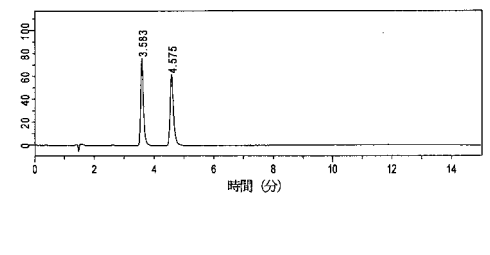
【 47 】



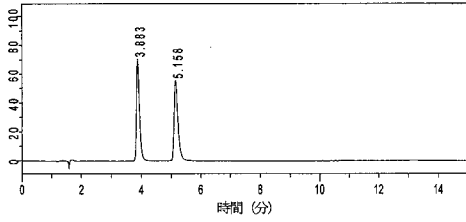
【 45 】



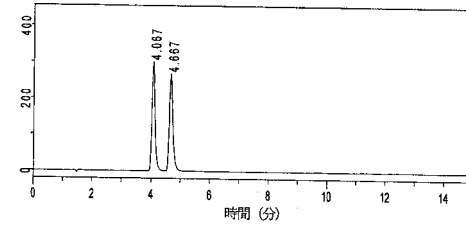
【 48 】



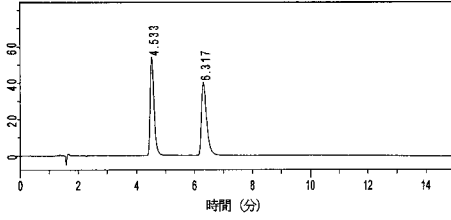
【 549 】



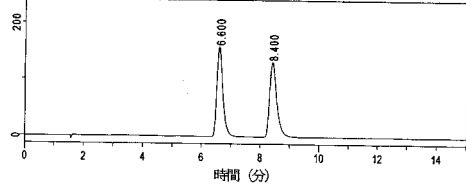
【 552 】



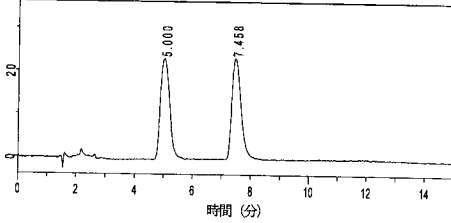
【 550 】



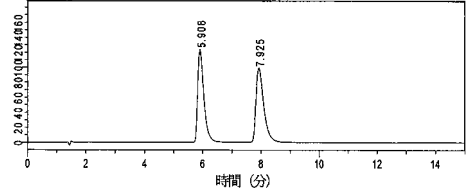
【 553 】



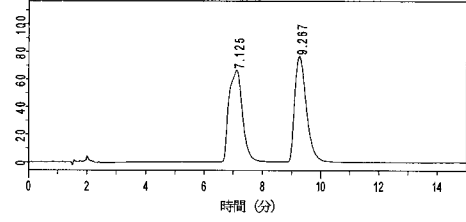
【 551 】



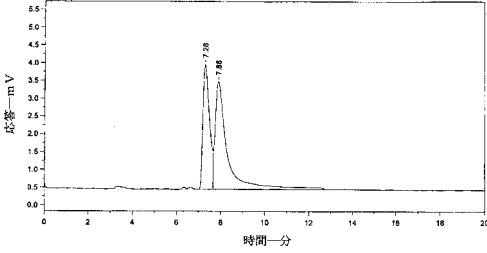
【 554 】



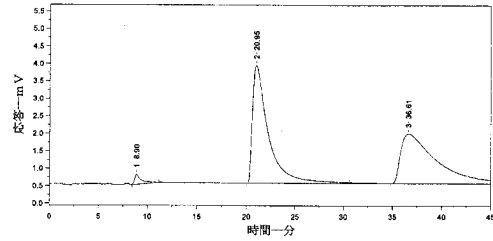
【 555 】



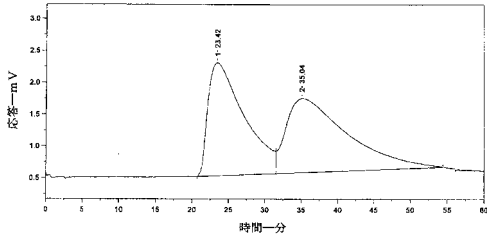
【 558 】



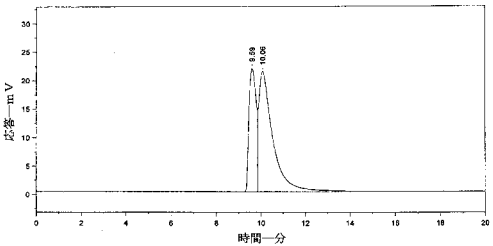
【 556 】



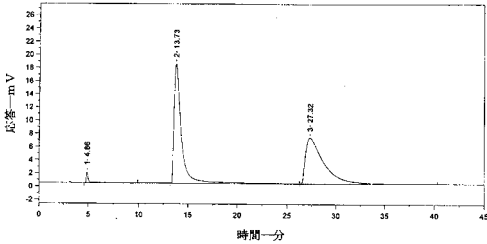
【 559 】



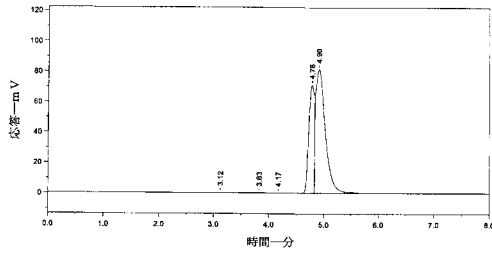
【 557 】



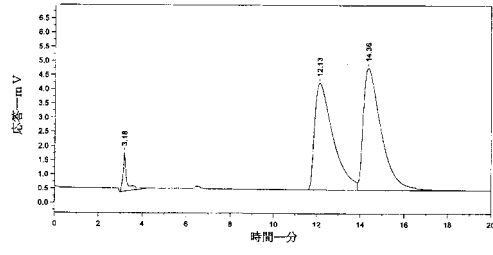
【 600 】



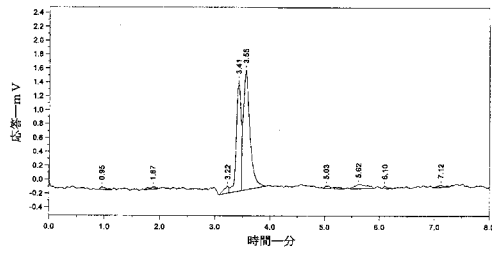
【 6 1 】



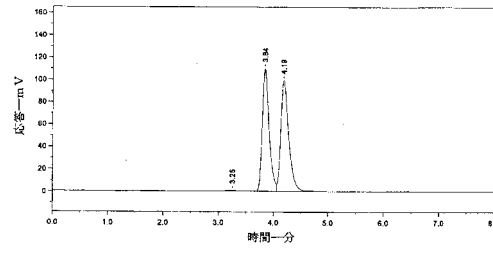
【 6 4 】



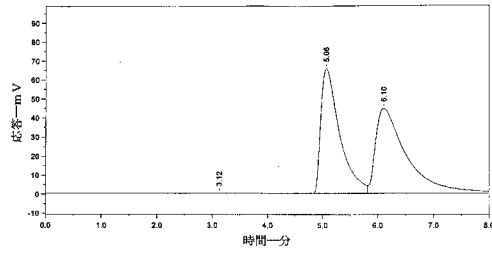
【 6 2 】



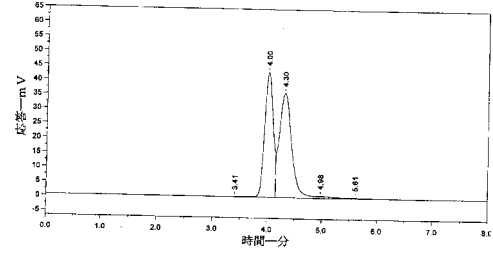
【 6 5 】



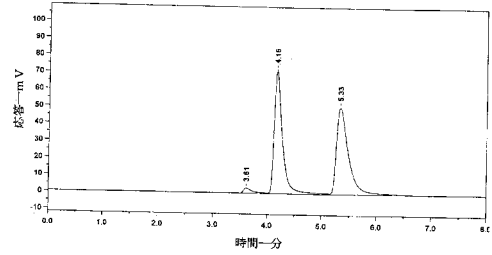
【 6 3 】



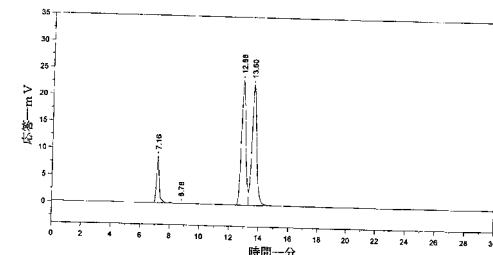
【 6 6 】



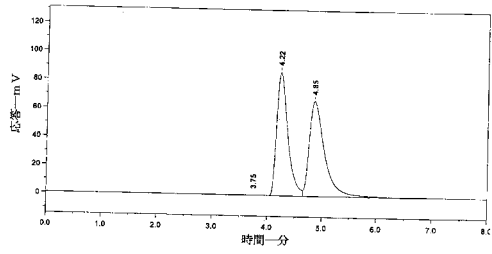
【 6 7 】



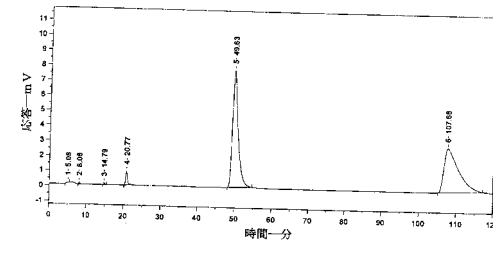
【 7 0 】



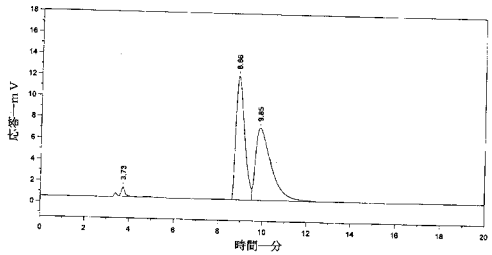
【 6 8 】



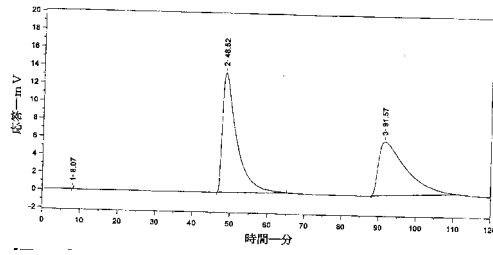
【 7 1 】



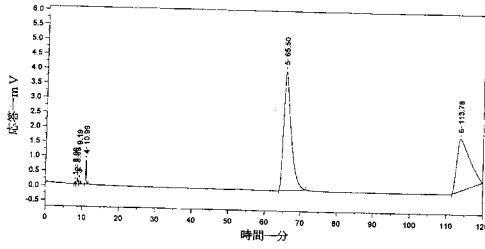
【 6 9 】



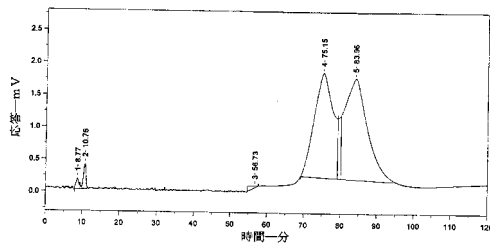
【 7 2 】



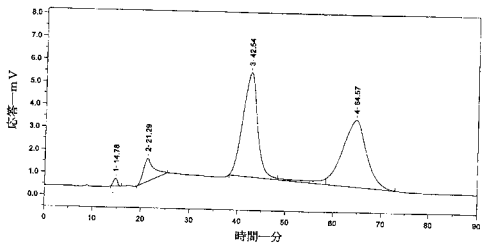
【 73 】



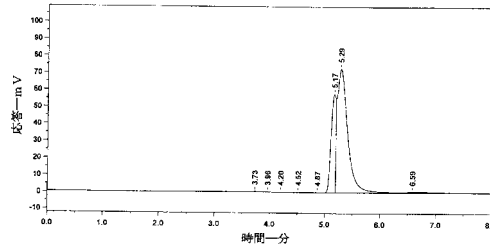
【 76 】



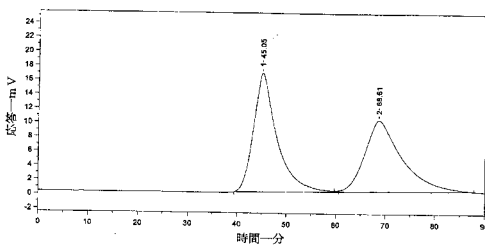
【 74 】



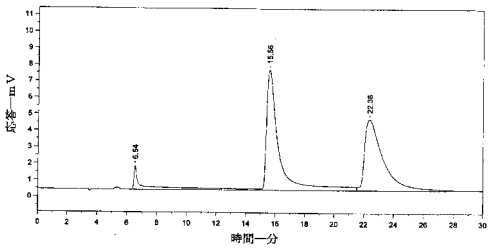
【 77 】



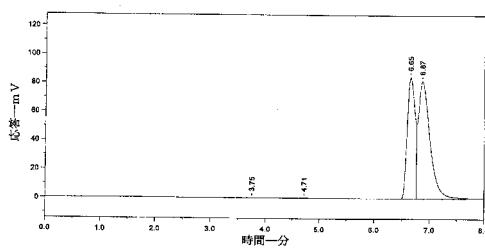
【 75 】



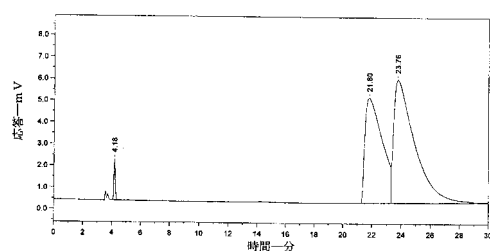
【 78 】



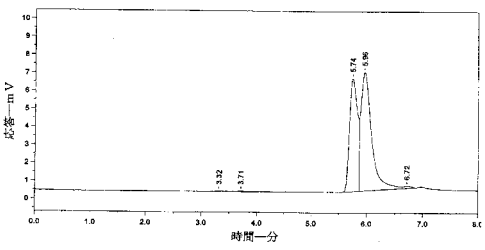
【 79 】



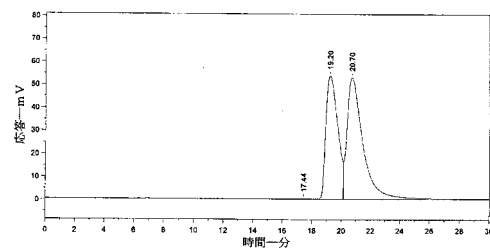
【 82 】



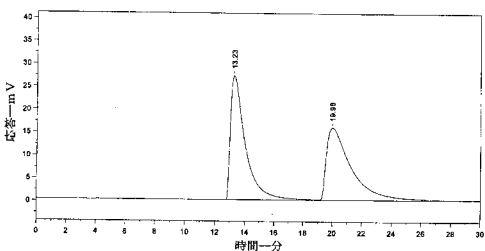
【 80 】



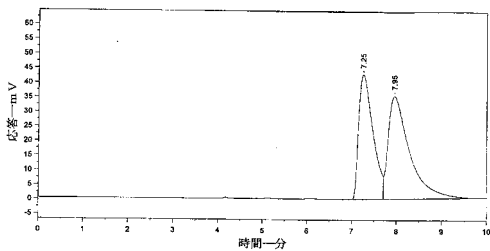
【 83 】




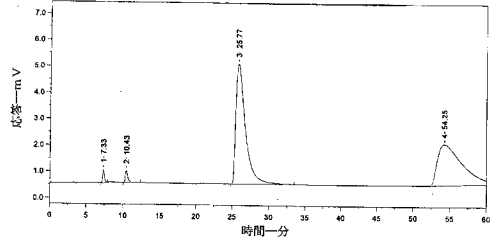
【 81 】




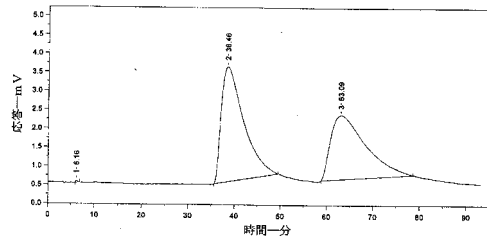
【 84 】




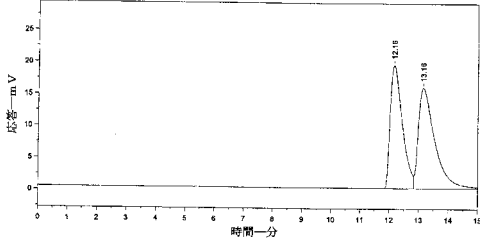
【 85】




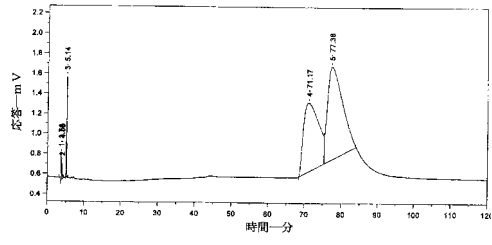
【 88】




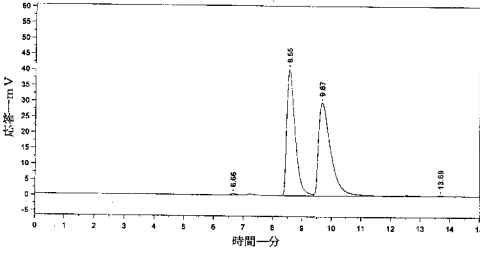
【 86】




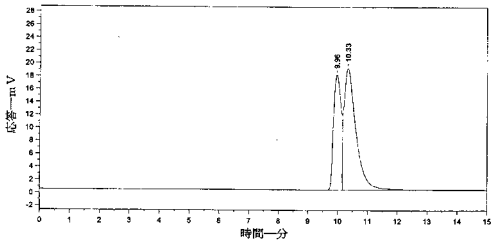
【 89】



【 87】



【 90】



フロントページの続き

- (72)発明者 依馬 正
日本国岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 酒井 貴志
日本国岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 谷田 大輔
日本国岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 杉田 京子
日本国岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 大西 敦
日本国兵庫県姫路市網干区新在家1239 ダイセル化学工業株式会社 総合研究所内
- (72)発明者 宮澤 賢一郎
日本国新潟県妙高市新工町1-1 ダイセル化学工業株式会社 新井工場内

審査官 柏木 一浩

- (56)参考文献 Tadashi Ema, Daisuke Tanida, and Takashi Sakai, Versatile and Practical Macrocyclic Reagent with Multiple Hydrogen-Bonding Sites for Chiral Discrimination in NMR, Journal of the American Chemical Society, 米国, 2007年 8月29日, Vol.129, No.34, P.10591-10596
- Daniel W. Armstrong, Yubing Tang, Shushi Chen, Yiwen Zhou, Christina Bagwill, and Jing-Ran Chen, Macrocyclic Antibiotics as a New Class of Chiral Selectors for Liquid Chromatography, Analytical Chemistry, 1994年 5月 1日, Vol.66, No.9, P.1473-1484
- 依馬 正, 谷田 大輔, 是永 敏伸, 酒井 貴志, 水素結合を駆動力とする実用性の高い大環状不斉識別試薬, 日本化学会第87春季年会 講演予稿集 II, 日本, 2007年 3月12日, P.1296
- 依馬 正, 谷田 大輔, 是永 敏伸, 酒井 貴志, ホストゲスト化学に基づいた汎用性の高いキラルシフト試薬: 合成と機能, 日本化学会第86春季年会 講演予稿集 II, 日本, 2006年 3月13日, P.930
- Francesco Gasparrini, Domenico Misiti, Marco Pierini, and Claudio Villani, A Chiral A2 B2 Macrocyclic Minireceptor with Extreme Enantioselectivity, Organic Letters, 2002年 11月14日, Vol.4, No.23, P.3993-3996

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

G01N 30/88
CA/REGISTRY(STN)
CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)