

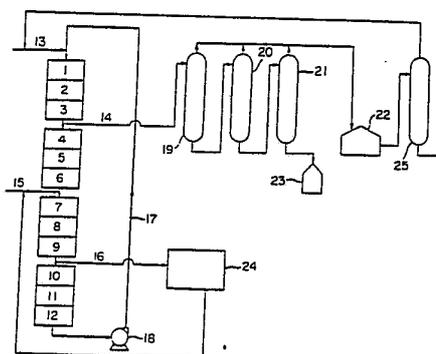


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07B 57/00	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/04022  (43) 国際公開日 1993年3月4日 (04.03.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01024 (22) 国際出願日 1992年8月10日 (10.08.92)  (30) 優先権データ 特願平3/210565 1991年8月22日 (22.08.91) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒590 大阪府堺市鉄砲町1番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 根河雅一 (NEGAWA, Masakazu) [JP/JP] 〒671-12 兵庫県姫路市網干区北新在家3丁目10番8号 Hyogo, (JP) 庄司文彦 (SHOJI, Fumihiko) [JP/JP] 〒671-12 兵庫県姫路市網干区新在家940 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)  (81) 指定国 DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), KR, SE (欧州特許), US.		
添付公開書類	国際調査報告書	

(54) Title : RECOVERY OF OPTICAL ISOMER AND SOLVENT IN OPTICAL RESOLUTION, REUSE OF SOLVENT BY RECYCLING, AND REUSE OF OPTICAL ISOMER

(54) 発明の名称 光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法、溶媒の循環使用方法、および光学異性体の再利用方法



## (57) Abstract

A method of recovering and reusing a solvent and an optical isomer, characterized by providing a packed bed, which is disposed in the passage for circulating a solvent and packed with a packing material for optical resolution, with a port for feeding an eluent, a port for withdrawing an extract containing an optical isomer which is readily adsorbed by the packing material, a port for feeding a liquid containing a mixture of optical isomers, and a port for withdrawing a raffinate containing an optical isomer which is difficultly adsorbed by the packing material, in this order; employing a pseudo-moving-bed system wherein these ports are sequentially moved in the direction of liquid flow in the packed bed; recovering the solvent and the optical isomer from the obtained extract and/or raffinate; and returning the recovered solvent to the passage for circulating a solvent, or alternatively if the solvent is not recovered, heating the extract or raffinate to racemize an undesired optical isomer and reusing the solvent containing the racemate for the separation of the optical isomers according to the pseudo-moving-bed system.

(57) 要約

溶媒循環通路中に配置され、内部に光学分割用充填剤を収容してなる充填床に、脱離液導入口、充填剤に吸着容易な光学異性体を含有するエクストラクト抜き出し口、光学異性体混合物含有液導入口、および充填剤に吸着困難な光学異性体を含有するラフィネート抜き出し口をこの順に設け、これらを充填床内の流体の流通方向に逐次移動する疑似移動床方式を用い、得られるエクストラクトおよび／またはラフィネートから溶媒と光学異性体とを回収し、回収した溶媒を溶媒循環通路に返還し、あるいは溶媒を回収しない場合はエクストラクトまたはラフィネートを加熱することにより、所望しない光学異性体をラセミ体とし、得られるラセミ体含有の溶媒液を疑似移動床方式による光学異性体の分離に再使用することを特徴とする、溶媒と光学異性体の、回収、再利用方法。

情報としての用途のみ

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

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コートジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソウイェト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

## 明 細 書

光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法、溶媒の循環使用方法、および光学異性体の再利用方法

### 産業上の利用分野

本発明は光学異性体と溶媒との回収方法、溶媒の循環使用方法および光学異性体の再利用方法に関し、さらに詳しくは、光学異性体を効率よく分離し得ると共に光学分割に使用された溶媒を効率よく回収することのできる光学異性体と溶媒との回収方法、本発明の回収方法により回収された溶媒を再使用することにより溶媒の有効利用を図った溶媒の循環使用方法、および光学分割により得られた所望の光学異性体を廃棄することなく再利用し、光学分割の効率を一層高めることのできる光学異性体の再利用方法に関する。

### 従来技術

よく知られているように、化学的には同じ化合物であっても、その光学異性体は、通常、生体に対する作用を異にする。したがって、医薬、製薬、生化学関連産業などの分野においては、単位当たりの薬効向上や副作用による薬害の防止を目的として、光学的に純粋な化合物を調製することが極めて重要な課題になっている。このような光学異性体の混合物を分離、すなわち光学分割するためには、従来ではジアステレオマー法、結晶化法、酵素法、分離膜法等があるが、これらの方法では光学分割される化合物の種類は限られている場合が多く、一般的には不向きである。また、クロマトグラフィー法を利用して光学分割をすることもできるが、現在知られている方法では回分方式であ

るので、非連続で非定常の操作を余儀なくされ、大量処理をするには適していない。また、このクロマトグラフィー法では、同時に大量の溶離液が必要であり、溶出液中の目的物濃度が低いので回収に多大なエネルギーと複雑な工程とを必要とするという欠点があった。

本発明の目的は、光学異性体を含有する大量の混合物から光学異性体それぞれと溶媒とを効率よく分離することのできる新規な方法を提供することにある。また、本発明の他の目的は光学異性体を含有する大量の混合物から光学異性体それぞれと溶媒とを効率よく分離すると共に回収された溶媒を再使用方法を提供することにある。

#### 本発明の開示

前記課題を解決するための発明は、内部に光学分割用充填剤を収容し、かつ前端と後端とが流体通路で結合されて無端状になっていて液体が一方向に循環している充填床に、光学異性体混合物含有液および脱離液を導入し、同時に充填床から分離された一方の光学異性体を含有する液と他方の光学異性体を含有する液を抜き出すことからなり、充填床には、脱離液導入口、吸着されやすい光学異性体を含有する液（エクストラクト）の抜き出し口、光学異性体混合物含有液導入口、吸着されにくい光学異性体を含有する液（ラフィネート）の抜き出し口を液体の流れ方向に沿ってこの順序で配置し、かつこれらを床内の流体の流れ方向にそれらの位置を間欠的に逐次移動することによりなる擬似移動床方式を用いて得られる前記エクストラクトおよび／またはラフィネートから溶媒を光学異性体とを回収することを特徴とする光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法である。

さらに発明は、前記光学分割用充填剤の粒径が1～100 $\mu$ mである、前記記載の光学異性体と溶媒との回収方法であり、

発明は、擬似移動床方式を用いて得られるエクストラクトおよび／またはラフィネートから蒸発器および／または蒸留器により溶媒を分離する、前記記載の光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法であり、

発明は、前記蒸発器および／または蒸留器が減圧系である、前記記載の光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法であり、

発明は、前記記載の方法により回収された溶媒を流体通路中に返還することを特徴とする溶媒の循環使用方法であり、

発明は、回収された前記溶媒の純度が98%以上である前記記載の溶媒の循環使用方法であり、

発明は、前記記載のエクストラクトまたはラフィネート中の対掌体である光学異性体をラセミ化し、得られる光学異性体混合物含有液を光学異性体混合物含有液導入口に返還する光学異性体の再利用方法である。

#### 図面の簡単な説明

図1は本発明の方法を実施する一例装置を示す説明図である。

図2は本発明の方法を実施する他の装置を示す説明図である。

1～12：単位充填床

13：脱離液供給ライン

14：エクストラクト抜き出しライン

15：光学異性体混合物含有液供給ライン

16：ラフィネート抜き出しライン

17：リサイクルライン

18：循環ポンプ

19：第1流下型薄膜蒸発器

- 2 0 : 第 2 流下型薄膜蒸発器
- 2 1 : 強制型薄膜蒸発器
- 2 2 : 回収槽
- 2 3 : 貯留槽
- 2 4 : ラセミ化槽
- 2 5 : 蒸留装置

以下において、本発明をさらに具体的に詳述する。

#### A. 擬似移動床

擬似移動床方式においては、例えば図 1 に示すように、液体を循環させる液体通路中に、複数の（例えば 12 基あるいは 8 基の）単位充填床に区分されると共に各単位充填床が直列に配列された擬似移動床が使用される。液体通路中では一方向に液体が循環する。なお、擬似移動床における単位充填床の数については上記数に限定されるものではなく、実施スケールや反応工学的見地等から任意に選定することができる。

この擬似移動床には、液体の流通方向に沿って、脱離液導入口、充填剤に吸着容易な光学異性体を含有する液（エクストラクト）を抜き出すエクストラクト抜き出し口、光学異性体混合物含有液導入口および充填剤に吸着困難な光学異性体を含有する液（ラフィネート）を抜き出すラフィネート抜き出し口がこの順に設けられると共に、これらを充填床内の流体の流通方向にそれらの位置を間欠的に逐次移動することができるようになっている。

擬似移動床方式自体は、例えば特公昭 4 2 - 1 5 6 8 1 号公報に記載されているように、公知である。ただし、従来における擬似移動床方式は、果糖の製造法、マルトースの分離法、補酵素の回収法などに

利用されているだけであり、擬似移動床方式を用いて光学異性体を分離する方法は従来において全く知られていない。

図1に示す擬似移動床では、3基の単位充填床毎に脱離液導入口、エクストラクト抜き出し口、光学異性体混合物含有液導入口およびラフィネート抜き出し口が設けられている。これらの導入口および抜き出し口を間欠的に逐次移動するには、例えばロータリーバルブ等が使用される。

#### －光学分割用充填剤の種類等－

また、各単位充填床には、光学分割能を有する充填剤が収容される。この充填剤としては、光学活性な高分子化合物、および光学分割能を有する低分子化合物を利用した光学分割用充填剤を挙げることができる。前記光学活性な高分子化合物としては、例えば多糖誘導体（セルロースやアミロースのエステルあるいはカルバメート等）、ポリアクリレート誘導体、あるいはポリアミド誘導体をシリカゲルに担持させた充填剤、またはシリカゲルを使用せずに前記ポリマーそのものを粒状にした充填剤を挙げることができる。また、光学分割能を有する低分子化合物としては、例えばクラウンエーテルあるいはその誘導体やシクロデキストリンあるいはその誘導体を挙げることができる。これら低分子化合物は、通常シリカゲル等の担体に担持して使用される。

光学分割用充填剤は市販品を使用することもでき、例えばそれぞれダイセル化学工業（株）製のCHIRALCEL OB（登録商標）、CHIRALCEL OD（登録商標）、CROWNRAC CR(+)（登録商標）、CHIRALCEL CA-1（登録商標）、CHIRALCEL OA（登録商標）、CHIRALCEL OB（登録商標）、CHIRALCEL OK（登録商標）、CHIRALCEL OJ（登録商標）、CHIRALCEL OC（登録商標）、CHIRALCEL OF（登録商標）、CHIRALCEL OG（登録商標）

標)、CHIRALPAK WH(登録商標)、CHIRALPAK WM(登録商標)、CHIRALPAK WE(登録商標)、CHIRALPAK OT(+)(登録商標)、CHIRALPAK OP(+)(登録商標)、CHIRALPAK AS(登録商標)、CHIRALPAK AD(登録商標)等を好適例として挙げる事ができる。

－充填剤の粒径－

前記充填剤の平均粒径は、分割しようとする光学異性体の種類、擬似移動床内に流通する溶媒の体積流通速度等に応じて様々に変化するのであるが、通常1～100 $\mu$ m、好ましくは5～75 $\mu$ mである。もっとも、擬似移動床内での圧損を小さく抑制するのであれば、15～75 $\mu$ mに充填剤の平均粒径を調整しておくのが望ましい。充填剤の平均粒径が上記範囲内にあると擬似移動床における圧損を少なくすることができ、例えば10 kgf/cm<sup>2</sup>以下に抑制することもできる。一方、充填剤の平均粒径が大きくなればなるほど吸着理論段数は低下する。したがって、実用的な吸着理論段数が達成されることだけを考慮するならば、前記充填剤の平均粒径は、通常1～50 $\mu$ mである。

－脱離液－

脱離液導入口に供給される脱離液としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン等の炭化水素類などの有機溶媒、例えば硫酸銅水溶液や過塩素酸塩水溶液等の塩を含有する水溶液を挙げる事ができる。いずれの脱離液が好ましいかは、光学分割しようとする化合物の種類に応じて適宜に決定される。

－光学分割される光学異性体－

光学異性体混合物含有液導入口に導入される光学異性体混合物としては、特に制限がなく、例えば医薬、農薬、食品、飼料、香料等の分野で使用される各種の化合物例えば医薬品のサリドマイド、有機リン

系の農薬であるE P N、化学調味料であるグルタミン酸モノナトリウム塩、香料であるメントール等を挙げることができ、さらには光学活性なアルコール類、光学活性なエステル類等々を挙げることができる。

－擬似移動床方式における工程－

本発明における擬似流動床方式による光学異性体の吸着分離は、基本工程として、以下に示す吸着工程、濃縮工程、脱着工程および脱離液回収工程を連続的に循環して行われることにより実現される。

#### (1) 吸着工程

光学異性体混合物が充填剤と接触し、充填剤に吸着容易な光学異性体（強吸着成分）が吸着され、吸着困難な他の光学異性体（弱吸着成分）がラフィネート分として脱離液と共に回収される。

#### (2) 濃縮工程

強吸着成分を吸着した充填剤は後述するエクストラクトの一部と接触し、充填剤上に残存している弱吸着成分が追い出され、強吸着成分が濃縮される。

#### (3) 脱着工程

濃縮された強吸着成分を含む充填剤は脱離液と接触させられ、強吸着成分が充填剤から追い出され、脱離液を伴ってエクストラクト分として擬似移動床から排出される。

#### (4) 脱離液回収工程

実質的に脱離液のみを吸着した充填剤は、ラフィネート分の一部と接触し、充填剤に含まれる脱離液の一部が脱離液回収分として回収される。

図面を参照して更に詳述すると以下の通りである。

図1において1～12で示すのは、充填剤の収容された単位充填床

であり、相互に液体通路で連結されている。13で示されるのは脱離液供給ライン、14で示されるのはエクストラクト抜き出しライン、15で示されるのは光学異性体混合物含有液供給ライン、16で示されるのはラフィネート抜き出しライン、17で示されるのはリサイクルライン、18で示されるのは循環ポンプである。

図1に示される単位充填床1～12と各ライン13～16の配置状態では、単位充填床1～3により脱着工程、単位充填床4～6により濃縮工程、単位充填床7～9により吸着工程、単位充填床10～12により脱離液回収工程がそれぞれ行われる。

かかる擬似移動床では、一定時間間隔毎に例えばバルブ操作により脱離液供給ライン、光学異性体混合物含有液供給ラインおよび各抜き出しラインを溶媒の流通方向に単位充填床1基分だけ移動させる。

したがって、第2段階では、単位充填床2～4により脱着工程、単位充填床5～7により濃縮工程、単位充填床8～10により吸着工程、単位充填床11～1により脱離液回収工程がそれぞれ行われるようになる。このような動作を順次に行うことにより、各工程が単位充填床1基ずつずれていき、光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率よく達成される。

上記した擬似移動床方式により抜き出されたエクストラクトには90%以上、具体的には例えば95%以上、あるいは98%以上もの高い光学純度で光学異性体を溶媒中に含有し、ラフィネートにおいても前記と同様の高い光学純度で他の光学異性体を溶媒中に含有している。

－ 擬似移動床の他の態様 －

本発明の方法で使用される擬似移動床は前記図1に示されるものに限定されず、図2に示す擬似移動床を使用することもできる。

図 2 に示される単位充填床 1～8 と各ライン 13～16 の配置の状態では、単位充填床 1 で脱離回収工程、単位充填床 2～5 で吸着工程、単位充填床 6～7 で濃縮工程、単位移動床 8 では脱着工程がそれぞれ実行される。

このような擬似移動床では、一定時間間隔毎にバルブ操作することにより各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に単位充填床 1 基分だけそれぞれ移動させる。したがって、次の単位充填床の配置状態では、単位充填床 2 で脱離液供給工程、単位充填床 3～6 で吸着工程、単位充填床 7～8 で濃縮工程、単位充填床 1 で脱着工程がそれぞれ実行される。このような工程を順次に行うことによって光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率良く達成される。

#### B. 溶媒回収

本発明においては、上述した擬似移動床方式を利用して得られたエクストラクトおよびラフィネートのいずれか、またはその両方が、溶媒回収工程に供される。

エクストラクトおよび／またはラフィネートからの溶媒の回収および光学異性体の分離は、蒸発器および／または蒸留器を利用して行うことができる。蒸発器および蒸留器は減圧系の装置を使用するのが好ましい。減圧系の蒸発器は、酸化を防止することができることと蒸発温度を低くすることができることとにより、加熱により光学異性体を変質させずにこれを分離することができて好都合である。

蒸発器としては、薄膜式の蒸発器を好適に使用することができ、具体的には強制型薄膜蒸発器、上昇薄膜型蒸発器、流下型薄膜蒸発器、攪拌液膜蒸発器等を使用することができる。これら各種の蒸発器はその 1 基を単独で使用することもできるし、またその 2 基以上の、同種

または異種の装置を組み合わせて使用することもできる。蒸留器としては、分子蒸留装置が好ましく、具体的には、回分式分子蒸留装置、流下薄膜式分子蒸留装置および遠心薄膜式分子蒸留装置等を挙げることができる。これらの減圧系の分子蒸留装置はその1基を単独で使用することもできるし、またその2基以上の、同種または異種の装置を組み合わせて使用することもできる。

本発明の方法においては、擬似移動床から抜き出したエクストラクトおよび／またはラフィネートを、流下型薄膜蒸発器と強制型薄膜蒸発器との二種または三種を組み合わせた分離装置で、分離するのが好ましい。これら二種または三種の装置を組み合わせることにより、これら装置内での滞留時間を短縮してラセミ化を防止することができるという利点があるからである。なお2基以上の同種装置を直列に結合しても良く、さらに分子蒸留装置を組み合わせることも好ましい。

具体的には、図1に示すように、エクストラクトを第1の流下型薄膜蒸発器19で約30～50%まで濃縮し、次いでこの濃縮物を第2流下型薄膜蒸発器20により約40～70%まで濃縮し、更にこの濃縮物を強制型薄膜蒸発器21で約60～99%まで濃縮する。

蒸発器により回収された溶媒は、通常一旦回収槽に貯留される。図1においては、22で示されるのが回収された溶媒を一時貯留する回収槽である。蒸発器により濃縮された光学異性体含有濃縮液は、一旦貯留槽に蓄えられる。図1において23で示されるのはその貯留槽である。

一方、ラフィネートには、エクストラクトに含まれる光学異性体の対掌体である他の光学異性体と溶媒とを含有している。このラフィネートからの溶媒の回収も前記エクストラクトから溶媒を回収するのと

同様に行うことができる。

#### C. 溶媒の再利用

本発明の方法では、以上のようにして回収された溶媒は、脱離液としてリサイクルされる。また、光学異性体混合物含有液を調製するために再使用することもできる。この場合、再使用する溶媒の純度は、98%以上であれば良い。そのためには蒸留装置を使用するのが好ましい。図1においては、回収槽22に貯留された溶媒は、蒸留装置25により必要な純度にその濃度が高められる。前述した純度を維持することができる、擬似移動床方式による、光学異性体の分離を効率的に行うことができる。

#### D. 光学異性体の再利用

本発明の方法では、エクストラクトまたはラフィネート中に含有されている、目的としない対掌体である光学異性体を加熱又は薬品添加等によりラセミ体に変換し、得られるラセミ体含有の溶媒液を、要すればその濃度調整をしてから光学異性体混合物含有液供給ラインに返還することも好ましい。この場合、エクストラクトまたはラフィネートを直接にラセミ化しても良いし、エクストラクトまたはラフィネートから溶媒を回収した後に得られる光学異性体含有の溶液を処理してラセミ化を行っても良いし、得られるラセミ体を新たに溶媒に溶解することによりラセミ体含有の溶媒液を形成するようにしても良い。ここで、光学異性体のラセミ化は、加熱により行うことができるし、また酵素を使用して行うこともでき、いずれにしても従来から公知のラセミ化手段を適宜に採用することができる。いずれのラセミ化手段を採用するにせよ、その条件は光学異性体の種類に応じて適宜に決定される。

図 1 においては、ラフィネートはラセミ化槽 2 4 で加熱され、得られるラセミ体含有の溶媒液が光学異性体混合物含有液供給ライン 1 5 に返還される。

このように、所望の光学異性体を例えばエクストラクトとして分離する一方、所望しない光学異性体を含有するラフィネートを加熱することによりラセミ体を形成し、これを再利用することにより、所望する光学異性体を更に効率良く分離することができるようになる。なお、図面を用いた本発明の説明においては、エクストラクト中に所望する光学異性体が含まれているものとしたが、場合によってはラフィネート中に所望する光学異性体が含まれていることもあり、そのような場合には、エクストラクトに関する上記説明においてエクストラクトをラフィネートに読み替えることにより、容易にその内容を理解することができる。

本発明によると、光学異性体の混合物を連続的に効率よく分離することができると共に使用された溶媒を回収することができる。回収された溶媒は擬似移動床を循環する溶媒に再使用されるので、溶媒の浪費がなく、また脱離液の使用量も少ないので、溶媒に関して効率の良い閉鎖系にすることができる。また、擬似移動床に収容される光学分割用充填剤の平均粒径を 1 ~ 100  $\mu$  m にすることにより吸着効率が向上する。また、擬似移動床方式で分離したラフィネートあるいはエクストラクト中に含有される対掌体である光学異性体をラセミ化処理によりラセミ体含有の溶媒液に変換することができ、その溶媒液を光学異性体混合物含有供給液として再利用するので、高い収率で所望の光学異性体を分離することができる。

## 実施例

次に本発明の実施例を示す。なお、本発明は以下に示す実施例の内容に限定されない。

### (実施例 1)

単位充填床として内径が 2 cm、長さが 50 cm であるカラムを 12 本連結して、各カラム中に光学異性体分割用充填剤（ダイセル化学工業（株）製、CHIRALCEL OB、粒径 20  $\mu$  m）を充填した、図 1 に示すような擬似移動床装置を使用した。この擬似移動床装置においては、単位充填床の 3 本ずつを組にして、吸着工程、濃縮工程、脱着工程および脱離液回収工程を実施することができるように配管した。光学異性体混合物含有液として、1, 3-ブタンジオールジアセテートを 6 ml / 分（異性体合計濃度 1,000 mg / ml）で供給した。また、脱離液として、ヘキサン / イソプロパノール（容積比：9 / 1）の混合液を 27.9 ml / 分で供給した。溶媒循環通路を循環する溶媒は脱離液と同じにした。

この擬似移動床装置におけるエクストラクト抜き出し口から、強吸着性の光学異性体を濃度 103.7 mg / ml、光学純度 98% e. e. で含有するエクストラクトを 26.6 ml / 分の割合で得た。

一方、この擬似移動床装置におけるラフィネート抜き出し口から、弱吸着性の他の光学異性体を濃度 411.4 mg / ml、光学純度 98% e. e. で含有するラフィネートを 7.3 ml / 分の割合で得た。

上記エクストラクトを常圧で 70°C という条件の第 1 流下型薄膜蒸発器に供給し、この第 1 流下型薄膜蒸発器で得られた濃縮液を更に 50 Torr で 43°C という条件の第 2 流下型薄膜蒸発器に供給し、この第 2 流下型薄膜蒸発器で得られた濃縮液を更に 50 Torr で 10°C という条件の強制型

薄膜蒸発器に供給することにより、この強制型薄膜蒸発器から強吸着性の光学異性体を濃度98%以上で含有する濃縮液を得た。各蒸発器で回収された溶媒は貯留槽に貯留された。

一方、上記ラフィネートを加熱槽にて90℃に5時間加熱することによりラセミ体含有の溶媒液を得た。

貯留槽に蓄えられた溶媒は擬似移動床装置における循環溶媒に再使用され、加熱槽中のラセミ体含有の溶媒液を光学異性体混合物含有供給液ラインに返還した。

以上の方法により最終的には仕込まれたラセミ体の83%以上が強吸着性の光学異性体として光学純度98% e. e. で得ることができた。

(比較例1)

前記実施例1と同一の充填剤を用いて同じ原料を単一カラムにて回分方式で分離処理をし、処理能力、脱離液の使用率を比較した。その結果を表1に示す。

表 1

	擬似移動床方式	回分方式
単位時間、単位充填剤当たりの処理量 (mg/ml-bed・min)	2.4	0.084
脱離液使用率 (mg/ml-処理物)	0.0093	2.0

この表1により、擬似移動床方式を採用する方が回分方式と比べて処理能力、脱離液の使用量共に優れていることが分かる。

(実施例2)

単位充填床として内径が3cm、長さが100cmであるカラムを用いた

外は前記実施例 1 と同様の装置群を使用し、充填剤として平均粒径が 30~50 $\mu$ m である CHIRALCEL 0B を用いて  $\alpha$ -フェニルエチルアルコールを 6 ml/分 (異性体合計濃度 1,000mg/ml) で供給し、脱離液としてヘキサン/イソプロパノール (容積比; 9/1) の混合溶液を 61.4 ml/分で供給した。溶媒循環通路を循環する溶媒は脱離液と同じにした。

この擬似移動床装置におけるエクストラクト抜き出し口から、強吸着性の光学異性体を濃度 28.6mg/ml、光学純度 98% e. e. で含有するエクストラクトを 58.5ml/分の割合で得た。

一方、この擬似移動床装置におけるラフィネート抜き出し口から、弱吸着性の他の光学異性体を濃度 336mg/ml、光学純度 98% e. e. で含有するラフィネートを 8.9ml/分の割合で得た。

前記エクストラクトを前記実施例 1 におけるのと同様に処理することによって、強吸着性の光学異性体を濃度 98重量% 以上で含有する濃縮液を得た。各蒸発器および分子蒸留装置により回収された溶媒は貯留槽に貯留された。

貯留槽に蓄えられた溶媒は擬似移動床装置における循環溶媒に再使用され、ラフィネートは前記実施例 1 と同様に処理されて、得られるラセミ体含有の溶媒液が光学異性体混合物含有供給液ラインに返還された。

#### (比較例 2)

前記実施例 2 と同じ充填剤を用いて同じ原料を単一カラムにて回分方式で分離処理をし、処理能力、脱離液の使用率を比較した。その結果を表 2 に示す。

表 2

	擬似移動床方式	回分方式
単位時間、単位充填剤 当たりの処理量 (mg/ml-bed・min)	0.53	0.014
脱離液使用率 (mg/ml-処理物)	0.02	4.5

## (実施例 3)

単位充填床として内径が 2 cm、長さが 15cm であるカラムを 8 本連結して、各カラム中に光学異性体分割用充填剤（ダイセル化学工業（株）製、CHIRALCEL OB、粒径 45  $\mu$ m）を充填した、図 2 に示すような擬似移動床装置を使用した。この擬似移動床装置に、光学異性体混合物含有液として  $\alpha$ -フェニルエチルアルコールのラセミ体 4,200ppm を含む混合溶液を 5.9ml/分で供給した。また、脱離液として、ヘキサン/イソプロパノール（容積比：90/10）の混合液を 24.2ml/分で供給した。溶媒循環通路を循環する溶媒は脱離液と同じにした。25°C で一定時間、間隔 3 分毎に 8 方ロータリーバルブの自動切替操作により、各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に単位充填床 1 基分だけ、それぞれ移動させて連続的に処理した。

この擬似移動床装置におけるエクストラクト抜き出し口から、強吸着性の光学異性体〔(R) - (+) -  $\alpha$ -フェニルエチルアルコール〕を濃度 613.4ppm がかつ、光学純度 99.9% e. e. 以上で含むエクストラクトを 20.2ml/分の割合で得た。

一方、この擬似移動床装置におけるラフィネート抜き出し口から、弱吸着性の他の光学異性体を濃度 1251.5ppm で、かつ光学純度 99.9%

e. e. 以上で含むラフィネートを 9.7ml/分の割合で得た。

なお、この擬似移動床装置における圧損は  $7.9\text{kg/cm}^2$  であった。

前記エクストラクトを前記実施例 1 におけるのと同じ溶媒回収装置群に供給することにより、強吸着性の光学異性体を濃度 98 重量% で含有する濃縮液および純度 99 重量% 以上の溶媒を得た。回収された溶媒は貯留槽に貯留された。

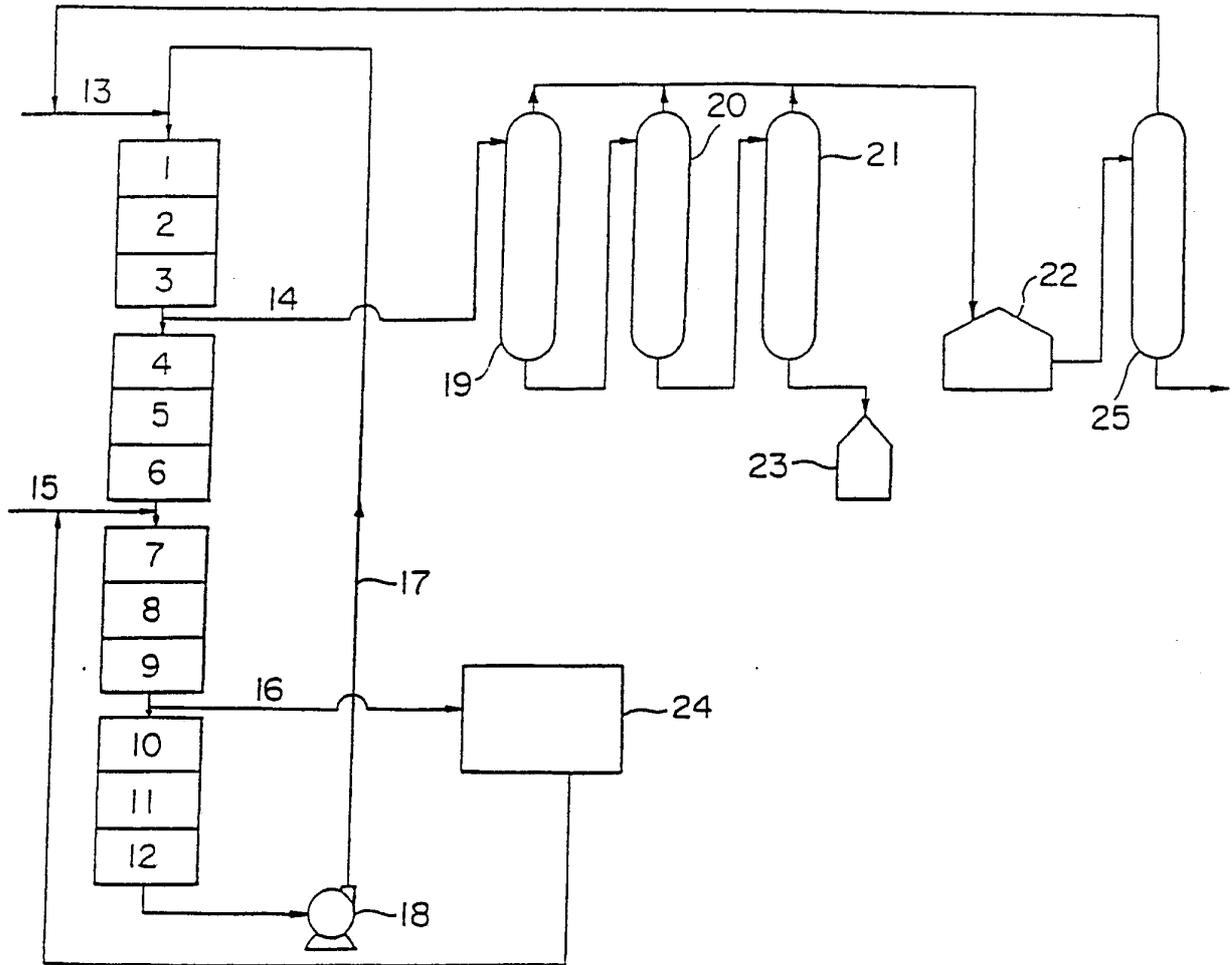
貯留槽に蓄えられた溶媒は擬似移動床装置における液体流路に再使用され、また、ラフィネートは加熱によりラセミ体含有の溶媒液に変換され、光学異性体混合物含有供給液ラインに返還された。

## 請求の範囲

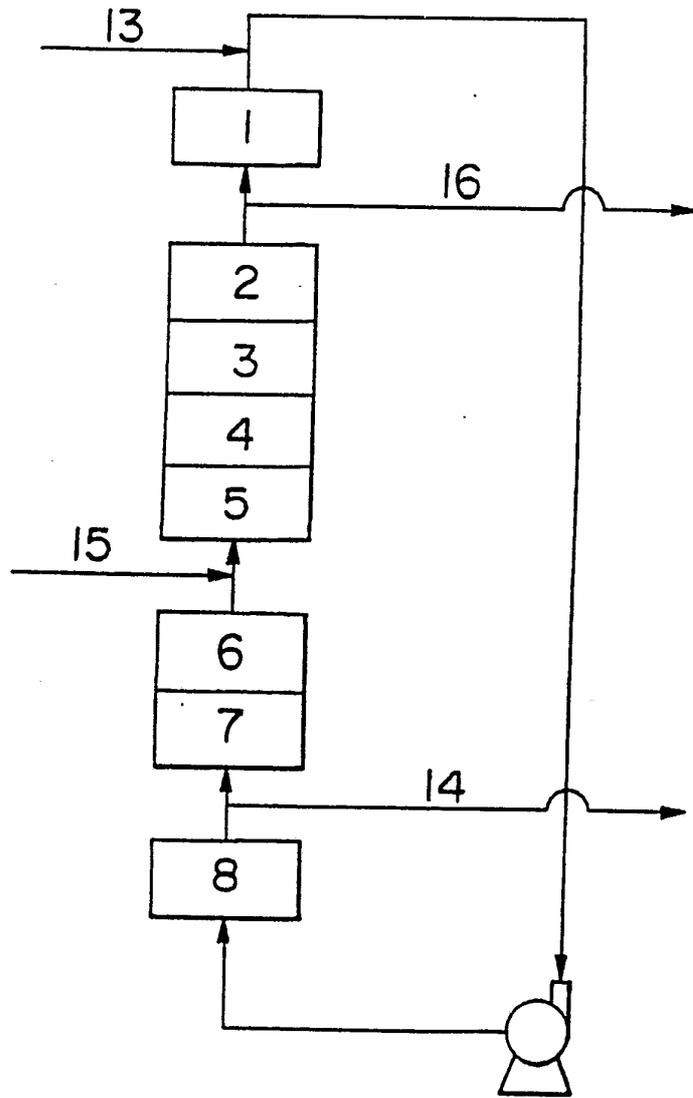
1. 内部に光学分割用充填剤を収容し、かつ前端と後端とが流体通路で結合されて無端状になっていて液体が一方向に循環している充填床に、光学異性体混合物含有液および脱離液を導入し、同時に充填床から分離された一方の光学異性体を含有する液と他方の光学異性体を含有する液を抜き出すことからなり、充填床には、脱離液導入口、吸着されやすい光学異性体を含有する液（エクストラクト）の抜き出し口、光学異性体混合物含有液導入口、吸着されにくい光学異性体を含有する液（ラフィネート）の抜き出し口を液体の流れ方向に沿ってこの順序で配置し、かつこれらを床内の流体の流れ方向にそれらの位置を間欠的に逐次移動することによりなる擬似移動床方式を用いて得られる前記エクストラクトおよび／またはラフィネートから溶媒と光学異性体とを回収することを特徴とする光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法。
2. 前記光学分割用充填剤の粒径が1～100 $\mu$ mである前記請求項1に記載の光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法。
3. 前記請求項1に記載の擬似移動床方式を用いて得られるエクストラクトおよび／またはラフィネートから蒸発器および／または蒸留器により溶媒を分離する前記請求項1に記載の光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法。
4. 前記蒸発器および／または蒸留器が減圧系である前記請求項3に記載の光学分割における光学異性体と溶媒との回収方法。
5. 前記請求項1に記載の方法により回収された溶媒を請求項1における流体通路中に返還することを特徴とする溶媒の循環使用方法。

6. 回収された前記溶媒の純度が98%以上である前記請求項5に記載の溶媒の循環使用方法。
7. 前記請求項1に記載のエクストラクトまたはラフィネート中の対掌体である光学異性体をラセミ化し、得られる光学異性体混合物含有液を光学異性体混合物含有液導入口に返還する光学異性体の再利用方法。

☒ 1



☒ 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01024

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>5</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl <sup>5</sup> C07B57/00				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07B57/00, C07C29/74-29/94, 67/48-67/62			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>				
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	JP, A, 53-76165 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), July 6, 1978 (06. 07. 78), Claim (Family: none)	1-7		
A	JP, A, 61-122226 (Laporte Industries Ltd.), June 10, 1986 (10. 06. 86), Claim & GB, A, 2167052 & DE, A1, 3540283 & EP, A, 182170 & FR, A1, 2573326 & US, A, 4622214	1-7		
A	JP, B1, 42-15681 (Universal Oil Products Co.), August 29, 1967 (29. 08. 67), Claim (Family: none)	1-7		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report		
October 16, 1992 (16. 10. 92)		November 2, 1992 (02. 11. 92)		
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer		
Japanese Patent Office				

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/01024

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>5</sup> C07B57/00		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07B57/00 C07C29/74-29/94, 67/48-67/62	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
A	JP, A, 53-76165 (田辺製薬株式会社), 6. 7月, 1978 (06. 07. 78), 特許請求の範囲, (ファミリーなし)	1-7
A	JP, A, 61-122226 (レポート・インダストリーズ・ リミテッド), 10. 6月, 1986 (10. 06. 86), 特許請求の範囲, &GB, A, 2167052 &DE, A1, 3540283&EP, A, 182170 &FR, A1, 2573326&US, A, 4622214	1-7
A	JP, B1, 42-15681 (ユニヴァーサル・オイル・プロダ クツ・コムパニー), 29. 8月, 1967 (29. 08. 67), 特許請求の範囲, (ファミリーなし)	1-7
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日                  若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献                  (理由を付す)                  「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の                  日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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                  「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
16. 10. 92	02. 11. 92	
国際調査機関	権限のある職員	4 日 7 4 1 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	西川和子