

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/168601

発行日 平成28年1月7日(2016.1.7)

(43) 国際公開日 平成25年11月14日(2013.11.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
CO8F 38/02 (2006.01)	CO8F 38/02	4D017
GO1N 30/88 (2006.01)	GO1N 30/88 2O1W	4G066
BO1J 20/281 (2006.01)	GO1N 30/88 2O1X	4J100
BO1D 15/08 (2006.01)	GO1N 30/88 1O1P	
	BO1J 20/26 L	
	審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く	

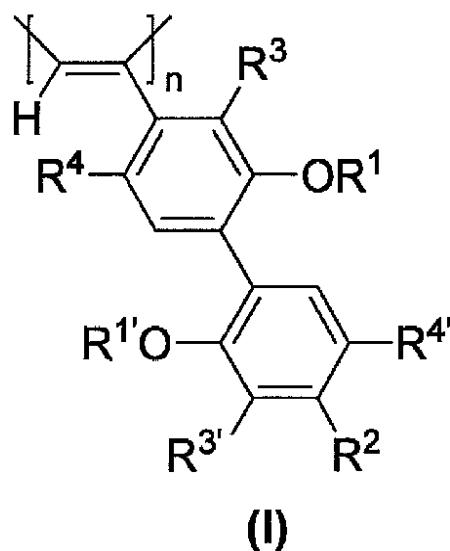
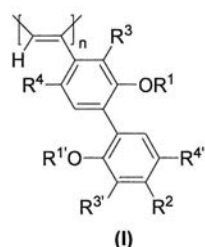
出願番号	特願2014-514681 (P2014-514681)	(71) 出願人	504160781 国立大学法人金沢大学 石川県金沢市角間町ヌ7番地
(21) 国際出願番号	PCT/JP2013/062351	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(22) 国際出願日	平成25年4月26日(2013.4.26)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(11) 特許番号	特許第5757602号 (P5757602)	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(45) 特許公報発行日	平成27年7月29日(2015.7.29)	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(31) 優先権主張番号	特願2012-109971 (P2012-109971)	(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀
(32) 優先日	平成24年5月11日(2012.5.11)	(74) 代理人	100163658 弁理士 小池 順造
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2012-166570 (P2012-166570)		
(32) 優先日	平成24年7月27日(2012.7.27)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不斉選択性の切り替えが可能なクロマトグラフィー用充填剤

(57) 【要約】

本発明は、下記式(I)：



[式中の各記号は、明細書に記載のとおりである。] で表される一方巻きのらせん状ポリアセチレン化合物及びその製造方法、該ポリアセチレン化合物からなる光学異性体分離剤、並びに該光学異性体分離剤を担体にコーティングしてなるキラルカラム用充填剤に関し、これらは優れた分離能を有し、且つ固体状態で効率良く、らせんの巻き方向を反転させることができるので、キラルカラムの不斉選択性の切り替えが可能で、簡便且つ安価に光学異性体を分離する実用的な方法を提供することができる。

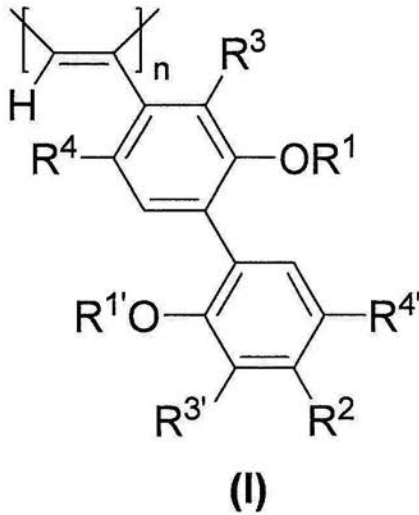
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物の製造方法であって、式 (I)

:

【化 1】



10

[式中、

20

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^5-O-R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^7-(O-R^8)_{n1}-$ (ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n1$ は、1 乃至 3 の整数を示す。)

) を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。) を示し；

R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCO R^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、 $OCON(R^{9'})$ ($R^{9'}$)、又は $CO_2 R^9$ (ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示し、 $R^{9'}$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 $R^{9''}$ は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。) を示し；

30

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n は、10 以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去する工程を含むことを特徴とする、製造方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の製造方法により得られる一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物を、請求項 1 で使用する低分子化合物の鏡像異性体又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該鏡像異性体又は異なる種類の光学活性低分子化合物を除去することにより、らせんの巻き方向を反転させる工程を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 3】

低分子化合物が、(R)-()-1-フェニルエチルアルコール又は(S)-()-1-フェニルエチルアルコールである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

低分子化合物の光学純度が、99% ee 以上である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

50

低分子化合物の光学純度が、40% ee 以上である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

R^1 及び $R^{1'}$ が共に $* - R^5 - O - R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す。) であり、 R^2 が OR^9 (ここで、 R^9 は、 C_{10-20} アルキル基を示す。) であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ が共に水素原子である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

R^1 及び $R^{1'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^2 がドデシルオキシ基である、請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 8】

R^1 及び $R^{1'}$ が共に $* - R^5 - O - R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す。) であり、 R^2 が $OC(ON(R^{9'}))(R^{9''})$ (ここで、 $R^{9'}$ は、水素原子を示し、 $R^{9''}$ は、 C_{1-6} アルキル基を示す。) であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ が共に水素原子である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

R^1 及び $R^{1'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^2 がブチルカルバモイルオキシ基である、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 10】

低分子化合物又はその鏡像異性体の除去が、メタノール洗浄により行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法により製造されることを特徴とする、一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のポリアセチレン化合物からなる光学異性体分離剤。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の光学異性体分離剤を担体に担持してなる充填剤。

30

【請求項 14】

担体がシリカゲルである、請求項 13 に記載の充填剤。

【請求項 15】

請求項 13 又は 14 に記載の充填剤を充填して調製されるキラルカラム。

【請求項 16】

光学異性体の混合物の純度測定用又は分離用として使用する、請求項 15 に記載のキラルカラム。

【請求項 17】

充填剤を光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することによる、請求項 13 又は 14 に記載の充填剤中のポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

40

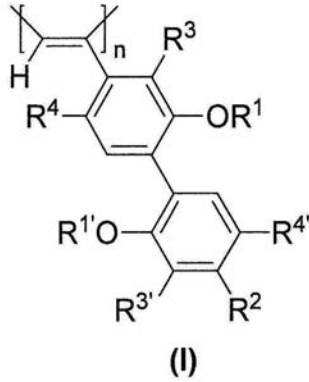
【請求項 18】

キラルカラムに光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液を満たし静置した後、該低分子化合物を除去することによる、請求項 15 又は 16 に記載のキラルカラムの充填剤中のポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

【請求項 19】

一方向巻きのらせん構造を有する式 (I) :

【化 2】



(II)

10

[式中、

R¹ 及び R^{1'} は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル - カルボニル基、置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ - カルボニル基、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルスルホニル基、又は * - R⁵ - O - R⁶ (ここで、* は、酸素原子との結合位置を示し、R⁵ は、C₁ - 4 アルキレン基又は - R⁷ - (O - R⁸)_{n1} - (ここで、R⁷ は、C₁ - 4 アルキレン基を示し、R⁸ は、C₁ - 4 アルキレン基を示し、n1 は、1 乃至 3 の整数を示す。) を示し、R⁶ は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基を示す。) を示し；
 R² は、OR⁹、SR⁹、NHCO R⁹、CONHR⁹、OCOR⁹、OCON(R^{9'}) (R^{9'})、又は CO₂R⁹ (ここで、R⁹ は、置換されていてもよい C₈ - 30 アルキル基を示し、R^{9'} は、水素原子又は置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基を示し、R^{9''} は、置換されていてもよい C₁ - 30 アルキル基を示す。) を示し；
 R³、R^{3'}、R⁴ 及び R^{4'} は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、又は置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基を示し；且つ

20

n は、10 以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することによる、該ポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

30

【請求項 20】

低分子化合物の光学純度が、99% ee 以上である、請求項 19 に記載の方法。

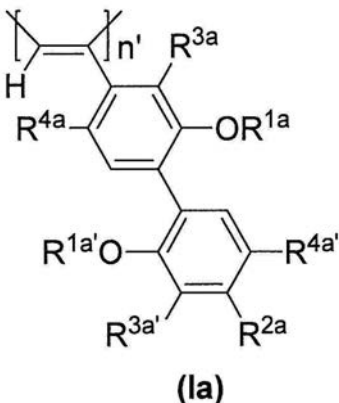
【請求項 21】

低分子化合物の光学純度が、40% ee 以上である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

式 (I a) :

【化 3】



(Ia)

40

[式中、

R^{1a} 及び R^{1a'} は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、

50

ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^{5a}-O-R^{6a}$ （ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^{5a} は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^{7a}-(O-R^{8a})_{n0}-$ （ここで、 R^{7a} は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^{8a} は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n0$ は、1乃至3の整数を示す。）を示し、 R^{6a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。）を示し；

R^{2a} は、 $OCON(R^{9a'}) (R^{9a''})$ （ここで、 $R^{9a'}$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 $R^{9a''}$ は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。）を示し；

R^{3a} 、 $R^{3a'}$ 、 R^{4a} 及び $R^{4a'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n' は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物。

【請求項23】

R^{1a} 及び $R^{1a'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^{2a} がブチルカルバモイルオキシ基である、請求項22に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロマトグラフィー法、特に液体クロマトグラフィーによる光学異性体の分離に用いられる光学異性体分離剤及びそれを担持させてなる充填剤に関し、特に固体状態で不斉選択性を自在に切り替え可能ならせん状ポリアセチレン化合物を担体にコーティングしてなる充填剤、及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

有機化合物には物理的、化学的性質、例えば沸点、融点、溶解度といった物性が全く同一であるが、生理活性に差がみられる光学異性体が多く存在する。医薬の技術分野では、生体内の特定の受容体との結合のし易さによる薬理活性の違いがよく研究されており、光学異性体間で薬効、毒性の点で顕著な差が見られる場合が多いことが広く知られている。このため薬物としてラセミ体を使用する場合には、それぞれの異性体について、吸収、分布、代謝、排泄動態を検討しておくことが望ましい旨、厚生省の医薬品製造指針にも記載されている。

【0003】

前述の通り、光学異性体の物理的、化学的性質は全く同一であるが故に、通常分離手段では分析が行えないため、広範な種類の有機化合物の光学異性体を簡便、且つ精度良く分析する技術の研究が精力的に行われてきた。それらの中でも、特に高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCと称することもある。）による光学分割法は、光学異性体分離機能を有する物質、すなわち、光学異性体分離剤そのもの、或いは光学異性体分離剤を適当な担体上に化学結合又はコーティングすることにより担持させたキラル固定相を使用して光学異性体を分離するものである。例えば、低分子化合物である光学活性なクラウンエーテル化合物を担体にコーティングした充填剤（特許文献1）、合成高分子である光学活性メタクリル酸トリフェニルメチルポリマーを担体にコーティングした充填剤（特許文献2）、多糖の誘導體である三酢酸セルロースを担体にコーティングした充填剤（特許文献3）、安息香酸セルロースを担体にコーティングした充填剤（特許文献4）、セルロースフェニルカルバメートを担体にコーティングした充填剤（特許文献5）、セルロースあるいはアミロース誘導體（非特許文献1）、タンパクであるオボムコイド（特許文献6）等が開発され、その高い光学分割能から商品化され、広く使用されている。

【0004】

10

20

30

40

50

キラル固定相を用いるHPLC(以下、キラルHPLCと称する場合もある。)による光学異性体の分離、分析及び分取において、両異性体のピークが接近している場合、後から溶出する異性体に、先に溶出する異性体が混入しやすいので、後から溶出する異性体については光学純度の高いものを得るのが困難な場合が多い。そこで、各異性体の溶出順序を逆転できれば、微量の異性体を先に溶出させることにより、後に溶出する異性体の光学純度を高めることが可能である。従って、光学分割能を完全に保ちつつ、溶出順序のみを逆転することができる鏡像異性体の関係にあるキラル固定相が自在に利用できれば、極めて有用である。

【0005】

しかし、光学異性体分離剤は、一般に非常に高価であると共に、使用する光学異性体分離剤の不斉炭素原子由来のキラリティー(低分子化合物の場合)又はコンホメーション由来のキラリティー(高分子化合物の場合)により不斉選択性が既に決められているため、不斉選択性を切り替えることは通常困難である。例えば、既にHPLC用キラル固定相として市販もされている高分子化合物(ポリメタクリル酸エステル誘導体)は、溶液中でもほどけることのない安定な一方向巻きのらせん構造を有するが、らせんの巻き方向は、光学活性な触媒や開始剤を用いることで重合反応の段階で決定づけられるので、不斉選択性の切り替えを行うことはできない(非特許文献2)。

【0006】

一方、溶液中で右巻きと左巻きのらせん反転が素早く起こる動的らせん高分子と呼ばれる一群のポリアセチレン化合物が知られている。具体的には、光学活性アミン存在下で該ポリアセチレン化合物に所望の巻き方向のらせんを自在に誘起することが可能であることが見出されている(非特許文献3)。そして、前記らせん構造複合体から光学活性化合物を除去し、アキラルな化合物と置き換えても一方向巻きのらせん構造(らせんのキラリティー)が記憶されることも報告されている(非特許文献4)。しかし、溶液中とは異なり動的平衡が起こりにくい固体状態で効率よく右巻きと左巻きのらせん構造を反転させ、それをアキラルな化合物による置き換えをすることなく記憶させることができるポリアセチレン化合物は見出されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開昭62-210053号公報

【特許文献2】特開昭57-150432号公報

【特許文献3】特開昭60-82858号公報

【特許文献4】特開昭60-40952号公報

【特許文献5】特開昭60-108751号公報

【特許文献6】特開昭63-307829号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Okamoto, Y., Kawashima, M. and Hatada, K. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 5357.

【非特許文献2】Nakano, T. and Okamoto, Y. Chem. Rev. 2001, 101, 4013.

【非特許文献3】Yashima, E., Matsushima, T. and Okamoto, Y. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 11596.

【非特許文献4】Yashima, E., Maeda, K. and Okamoto, Y. Nature, 1999, 399, 449.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

このような背景のもと、幅広い種類の有機化合物の光学異性体の混合物を簡便且つ安価に、精度良く分析することができるキラル固定相の開発がますます求められている。

【0010】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、光学異性体分離剤の不斉選択性を固体状態で自在に切り替えることができる新規かつ実用的ならせんのキラリティーを有するポリアセチレン化合物及びそれを担体にコーティングしてなる充填剤、並びに該ポリアセチレン化合物の不斉選択性を固体状態で切り替える実用的な方法を提供することである。

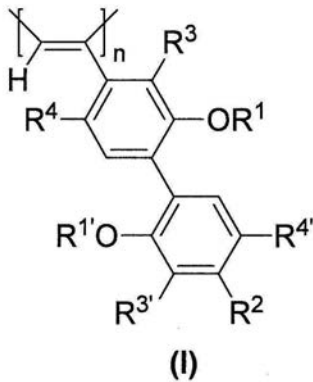
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、かかる状況下、鋭意検討を重ねた結果、下記の式(I)：

【0012】

【化1】



10

20

【0013】

[式中、

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^5-O-R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^7-(O-R^8)_{n1}-$ (ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n1$ は、1乃至3の整数を示す。))を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)

R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCO R^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、 $OCON(R^9')$ (R^9') 又は $CO_2 R^9$ (ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示し、 R^9' は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 R^9'' は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。))を示し；

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物(以下、「化合物(I)」又は「光学不活性な化合物(I)」と称する場合がある。)を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することにより、一方向巻きのらせん構造を誘起し、且つ記憶させることができることを見出すと共に、該ポリアセチレン化合物が有機化合物の光学異性体混合物の分離剤として有用であることを見出した。また、このようにして製造した一方向巻きのらせん状ポリアセチレン化合物を、先のらせんキラリティー誘起の際に使用した光学活性な低分子化合物の鏡像異性体又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させることにより、らせんの巻き方向を反転させることができることも初めて見出し、本発明を完成するに至った。

30

40

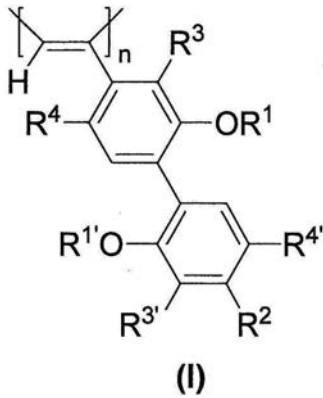
すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物の製造方法であって、式(I)：

【0014】

50

【化2】



10

【0015】

[式中、

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^5-O-R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^7-(O-R^8)_n$ (ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 n は、1乃至3の整数を示す。)

20

)を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)を示し；

R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCOR^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、 $OCON(R^{9'})$ ($R^{9'}$)、又は CO_2R^9 (ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示し、 $R^{9'}$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 $R^{9''}$ は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。)を示し；

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n は、10以上の整数を示す。]

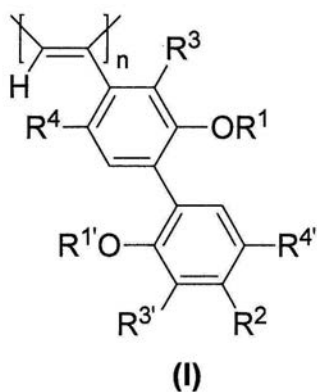
で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去する工程を含むことを特徴とする、製造方法

30

[2] 一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物の製造方法であって、式(I)：

【0016】

【化3】



40

【0017】

[式中、

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホル

50

ミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^5-O-R^6$ （ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^7-(O-R^8)_{n-1}$ （ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 n は、1乃至3の整数を示す。）を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。）を示し；
 R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCO R^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、又は CO_2R^9 （ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示す。）を示し；
 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ
 n は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去する工程を含むことを特徴とする、製造方法。

[3] 上記[1]又は[2]に記載の製造方法により得られる一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物を、上記[1]又は[2]で使用する低分子化合物の鏡像異性体又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該鏡像異性体を除去することにより、らせんの巻き方向を反転させる工程を更に含む、上記[1]又は[2]に記載の方法。

[4] 低分子化合物が、 $(R)-()-1$ -フェニルエチルアルコール又は $(S)-()-1$ -フェニルエチルアルコールである、上記[1]~[3]のいずれかに記載の方法。

[5] 低分子化合物の光学純度が、99% ee以上である、上記[1]~[4]のいずれかに記載の方法。

[6] 低分子化合物の光学純度が、40% ee以上である、上記[1]~[4]のいずれかに記載の方法。

[7] R^1 及び $R^{1'}$ が共に $*-R^5-O-R^6$ （ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す。）であり、 R^2 が OR^9 （ここで、 R^9 は、 C_{10-20} アルキル基を示す。）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ が共に水素原子である、上記[1]~[6]のいずれかに記載の方法。

[8] R^1 及び $R^{1'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^2 がドデシルオキシ基である、上記[7]に記載の方法。

[9] R^1 及び $R^{1'}$ が共に $*-R^5-O-R^6$ （ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す。）であり、 R^2 が $OCON(R^{9'})$ （ $R^{9''}$ ）（ここで、 $R^{9'}$ は、水素原子を示し、 $R^{9''}$ は、 C_{1-6} アルキル基を示す。）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ が共に水素原子である、上記[1]~[6]のいずれかに記載の方法。

[10] R^1 及び $R^{1'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^2 がブチルカルバモイルオキシ基である、上記[9]に記載の方法。

[11] 低分子化合物又はその鏡像異性体の除去が、メタノール洗浄により行われる、上記[1]~[10]のいずれかに記載の方法。

[12] 上記[1]~[11]のいずれかに記載の方法により製造されることを特徴とする、一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物。

[13] 上記[12]に記載のポリアセチレン化合物からなる光学異性体分離剤。

[14] 上記[13]に記載の光学異性体分離剤を担体にコーティングしてなる充填剤。

[15] 担体がシリカゲルである、上記[14]に記載の充填剤。

[16] 上記[14]又は[15]に記載の充填剤を充填して調製されるキラルカラム

10

20

30

40

50

。

[1 7] 光学異性体の混合物の純度測定用又は分離用として使用する、上記 [1 6] に記載のキラルカラム。

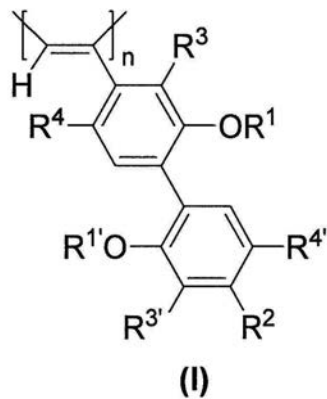
[1 8] 充填剤を光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することによる、上記 [1 4] 又は [1 5] に記載の充填剤中のポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

[1 9] キラルカラムに光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液を満たし静置した後、該低分子化合物を除去することによる、上記 [1 6] 又は [1 7] に記載のキラルカラムの充填剤中のポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

[2 0] 一方向巻きのらせん構造を有する式 (I) :

【 0 0 1 8 】

【化 4】



【 0 0 1 9 】

[式中、

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $* - R^5 - O - R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $- R^7 - (O - R^8)_{n1} -$ (ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n1$ は、1乃至3の整数を示す。)) を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。) を示し；

R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCOR^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、 $OCON(R^{9'})$ ($R^{9''}$)、又は CO_2R^9 (ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示し、 $R^{9'}$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 $R^{9''}$ は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。) を示し；

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することによる、該ポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

[2 1] 一方向巻きのらせん構造を有する式 (I) :

【 0 0 2 0 】

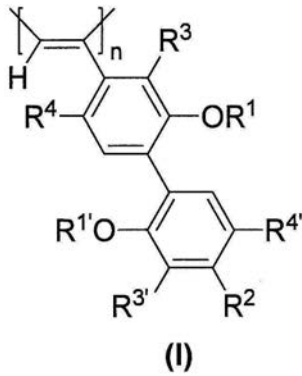
10

20

30

40

【化5】



10

【0021】

[式中、

R^1 及び $R^{1'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^5-O-R^6$ (ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^5 は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^7-(O-R^8)_{n1}-$ (ここで、 R^7 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^8 は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n1$ は、1乃至3の整数を示す。)

20

)を示し、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)を示し；

R^2 は、 OR^9 、 SR^9 、 $NHCOR^9$ 、 $CONHR^9$ 、 $OCOR^9$ 、又は CO_2R^9 (ここで、 R^9 は、置換されていてもよい C_{8-30} アルキル基を示す。)を示し；

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することによる、該ポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を反転させる方法。

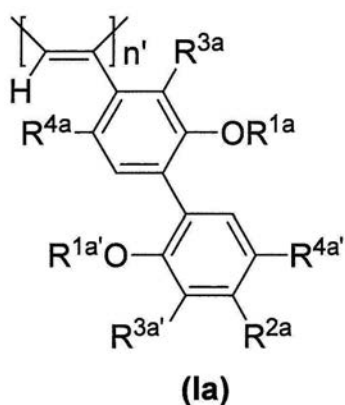
[22] 低分子化合物の光学純度が、99% ee以上である、上記[20]又は[21]に記載の方法。 30

[23] 低分子化合物の光学純度が、40% ee以上である、上記[20]又は[21]に記載の方法。

[24] 式(Ia)：

【0022】

【化6】



40

【0023】

[式中、

R^{1a} 及び $R^{1a'}$ は、独立してそれぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

50

ホルミル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $*-R^{5a}-O-R^{6a}$ （ここで、 $*$ は、酸素原子との結合位置を示し、 R^{5a} は、 C_{1-4} アルキレン基又は $-R^{7a}-(O-R^{8a})_{n0}-$ （ここで、 R^{7a} は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^{8a} は、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 $n0$ は、1乃至3の整数を示す。）を示し、 R^{6a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。）を示し；

R^{2a} は、 $OCON(R^{9a'}) (R^{9a''})$ （ここで、 $R^{9a'}$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 $R^{9a''}$ は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル基を示す。）を示し；

R^{3a} 、 $R^{3a'}$ 、 R^{4a} 及び $R^{4a'}$ は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；且つ

n' は、10以上の整数を示す。]

で表されるポリアセチレン化合物。

[25] R^{1a} 及び $R^{1a'}$ が共にメトキシメチル基であり、且つ R^{2a} がブチルカルバモイルオキシ基である、上記[24]に記載の化合物。

【発明の効果】

【0024】

本発明によれば、一方向巻きのらせん構造を有する化合物(I)（以下、「本発明の化合物(I)」と称する場合がある。）を簡便に合成することができる。また、本発明の化合物(I)は、優れた光学分割能を有し、且つ光学活性な低分子化合物の存在下、固体状態でらせんの向きを自由自在に反転させることができる。さらに、本発明の化合物(I)を担体に担持してなるキラルカラム用充填剤は、カラム充填後であっても充填剤中の化合物(I)のらせんの巻き方向を自在に反転させることができるため、光学分割能を完全に保ちながら、分離対象物の溶出順序のみを逆転させることができ、これにより高感度な微量分析や高純度の光学異性体の分取を簡便且つ安価に行うことができる。また、らせんの巻き方向を制御する（すなわち、らせんのキラリティーを誘起する）際に使用する光学活性な低分子化合物としては、必ずしも光学的に純粋（99% ee以上）な化合物を用いる必要はなく、低い光学純度（40% ee以上）の化合物を用いた場合にも、正の非線形現象（いわゆる、「不斉増幅現象」）が確認され、光学的に純粋な化合物を用いた場合と同程度の光学純度でらせんの巻き方向を制御することができるので、高い光学分割能を有するキラル固定相を簡便且つ安価に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1-1】実施例1で得られた化合物(I-1)の ^1H-NMR スペクトルの部分拡大図である。

【図1-2】実施例2で得られた化合物(I-2)の ^1H-NMR スペクトルの部分拡大図である。

【図2】(a)は、実施例3(1)において、(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール(0.8M)存在下で6時間経過後の化合物(I-1)(1.0mM)のCD及びUVスペクトルであり、(b)は、実施例3(2)において、(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールを完全に除去した後の化合物(I-1)(1.0mM)のCD及びUVスペクトルである。

【図3】実施例4(1)で得られた一方向巻きのらせん構造を記憶として保持した化合物(I-1)(1.0mM)の-10℃下、ヘキサン中でのCD及びUVスペクトルである。

【図4】実施例4(2)で得られた化合物(I-2)の薄膜状態におけるCD及びUVスペクトルである。

【図5】実施例5(ii-1)で得られたカラムAによるtrans-スチルベンオキシ

10

20

30

40

50

ドのラセミ体の約 0 下でのキラル分離クロマトグラム（流速：0.025 mL / 分、溶出溶媒：メタノール - 水（75 : 25, v / v））である。

【図 6】実施例 5 (i i - 2) で得られたカラム A' による 2, 2' - ジヒドロキシ - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニルのラセミ体のキラル分離クロマトグラム（流速：0.2 mL / 分、溶離液：ヘキサン / 2 - プロパノール（97 : 3））である。

【図 7】実施例 5 で得られたカラム B による trans - スチルベンオキシドのラセミ体の約 0 下でのキラル分離クロマトグラム（流速：0.025 mL / 分、溶出溶媒：メタノール - 水（75 : 25, v / v））である。

【図 8】(c) は、0 ~ 100 % ee の (S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコール存在下 ([(S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコール] / [化合物 (I - 1)] = 400)、ヘキサン溶液中、6 時間経過後の化合物 (I - 1) (1.0 mM) の CD スペクトルのピーク強度 () (縦軸) と (S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコールの光学純度 (横軸) との正の非線形効果を示す図であり、(d) は、0 ~ 100 % ee の (S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコール中、化合物 (I - 1) を固体状態で 50 下、10 分間静置した後に (S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコールを完全に除去した後のヘキサン溶液中における化合物 (I - 1) (1.0 mM) の CD スペクトルのピーク強度 () (縦軸) と (S) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコールの光学純度 (横軸) との正の非線形効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

以下に本発明の詳細を説明する。

【0027】

(定義)

【0028】

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0029】

本明細書中、「アルキル (基) 」とは、直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、「C₁₋₄ アルキル (基) 」とは、炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基であり、「C₁₋₆ アルキル (基) 」とは、炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基であり、これらの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチルが挙げられる。また、「C₁₋₃₀ アルキル (基) 」とは、炭素原子数 1 ~ 30 のアルキル基であり、「C₈₋₃₀ アルキル (基) 」とは、炭素原子数 8 ~ 30 のアルキル基であり、「C₁₀₋₂₀ アルキル (基) 」とは、炭素原子数 10 ~ 20 のアルキル基であり、炭素原子数 8 以上のアルキル基の例としては、例えば、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、エイコシルが挙げられる。

【0030】

本明細書中、「C₃₋₈ シクロアルキル (基) 」とは、炭素原子数 3 ~ 8 の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0031】

本明細書中、「C₁₋₆ アルコキシ (基) 」とは、直鎖または分岐鎖の炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、1 - エチルプロポキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、1, 1 - ジメチルブトキシ、2, 2 - ジメチルブトキシ、3, 3 - ジメチルブトキシ、2 - エチルブトキシ等が挙げられる。

【0032】

10

20

30

40

50

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～6のアルキル基が硫黄原子と結合した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

【0033】

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル-カルボニル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～6のアルキル基がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、メチル-カルボニル、エチル-カルボニル、プロピル-カルボニル、イソプロピル-カルボニル、ブチル-カルボニル、イソブチル-カルボニル、*sec*-ブチル-カルボニル、*tert*-ブチル-カルボニル、ペンチル-カルボニル、イソペンチル-カルボニル、ネオペンチル-カルボニル、1-エチルプロピル-カルボニル、ヘキシル-カルボニル、イソヘキシル-カルボニル、1,1-ジメチルブチル-カルボニル、2,2-ジメチルブチル-カルボニル、3,3-ジメチルブチル-カルボニル、2-エチルブチル-カルボニル等が挙げられる。

10

【0034】

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～6のアルキルオキシ基がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、メトキシ-カルボニル、エトキシ-カルボニル、プロポキシ-カルボニル、イソプロポキシ-カルボニル、ブトキシ-カルボニル、イソブトキシ-カルボニル、*sec*-ブトキシ-カルボニル、*tert*-ブトキシ-カルボニル、ペントキシ-カルボニル、イソペントキシ-カルボニル、ネオペントキシ-カルボニル、1-エチルプロポキシ-カルボニル、ヘキソキシ-カルボニル、イソヘキソキシ-カルボニル、1,1-ジメチルブトキシ-カルボニル、2,2-ジメチルブトキシ-カルボニル、3,3-ジメチルブトキシ-カルボニル、2-エチルブトキシ-カルボニル等が挙げられる。

20

【0035】

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～6のアルキル基がスルホニル基に結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、1,1-ジメチルブチルスルホニル、2,2-ジメチルブチルスルホニル、3,3-ジメチルブチルスルホニル、2-エチルブチルスルホニル等が挙げられる。

30

【0036】

本明細書中、「 C_{1-4} アルキレン(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～4のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、メチルエチレン等を挙げることができ、直鎖のものが好ましい例として挙げられる。

【0037】

本明細書中、「アリール基」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式(縮合)の炭化水素基を意味し、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基を示す。中でも C_{6-10} アリール基が好ましい。

40

【0038】

本明細書中、「 C_{6-10} アリール基」とは、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルを示し、フェニルが特に好ましい。

【0039】

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキル」とは、「 C_{1-4} アルキル基」に「 C_{6-10} アリール基」が置換した基を意味し、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェ

50

ニルエチル、(ナフチル - 1 - イル)メチル、(ナフチル - 2 - イル)メチル、1 - (ナフチル - 1 - イル)エチル、1 - (ナフチル - 2 - イル)エチル、2 - (ナフチル - 1 - イル)エチル、2 - (ナフチル - 2 - イル)エチル、ピフェニルメチル等が挙げられる。

【0040】

本明細書中、「 C_{6-10} アリアル-カルボニル基」とは、「 C_{6-10} アリアル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。中でも、ベンゾイル基が好ましい。

【0041】

本明細書中、「 C_{6-10} アリアルオキシ基」とは、「 C_{6-10} アリアル基」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等が挙げられる。中でも、フェノキシ基が好ましい。

10

【0042】

本明細書中、「 C_{6-10} アリアルチオ基」とは、「 C_{6-10} アリアル基」が硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等が挙げられる。中でも、フェニルチオ基が好ましい。

【0043】

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキルオキシ基」とは、「 C_{7-14} アラルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。中でも、ベンジルオキシ基が好ましい。

20

【0044】

本明細書中、「 C_{6-10} アリアルオキシ-カルボニル基」とは、「 C_{6-10} アリアルオキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。中でも、フェノキシカルボニル基が好ましい。

【0045】

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基」とは、「 C_{7-14} アラルキルオキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、ベンジルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル等が挙げられる。中でも、ベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

30

【0046】

本明細書中、「 C_{6-10} アリアルスルホニル基」とは、「 C_{6-10} アリアル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。中でも、フェニルスルホニル基が好ましい。

【0047】

本明細書中、「トリ C_{1-6} アルキルシリル基」とは、同一又は異なる3個の C_{1-6} アルキル基により置換されたシリル基を意味し、当該アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリスプロピルシリル基、又はtert-ブチルジメチルシリル基が好ましい。

40

【0048】

本明細書中、「保護されたアミノ基」とは、「保護基」で保護されたアミノ基を意味する。当該「保護基」としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons刊(1980)に記載のアミノ基の保護基を使用し得、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{6-10} アリアル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{7-14} アラルキル-カルボニル基、トリ C_{1-6} アルキルシリル基等の保護基が挙げられる。上記の保護基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はニトロ基により更に置換されていてもよい。当該アミノ基の保護基の

50

具体例としては、メチル、アセチル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0049】

本明細書中、「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基を有していてもよいことを意味し、該「置換基」としては、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)C₁₋₆アルキル、(5)C₃₋₈シクロアルキル、(6)C₁₋₆アルコキシ、(7)C₆₋₁₀アリール、(8)C₇₋₁₄アラルキル、(9)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(10)C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル、(11)C₁₋₆アルキルカルボニル、(12)C₆₋₁₀アリールカルボニル、(13)C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル、(14)C₁₋₆アルキルスルホニル、(15)C₆₋₁₀アリールスルホニル、(16)ホルミル、(17)アジド、(18)C₁₋₆アルキルチオ、(19)C₆₋₁₀アリールチオ、(20)C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル、(21)トリC₁₋₆アルキルシリル基、(22)保護されたアミノ基等が挙げられる。中でも、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アセチル、ホルミル、カルバモイル、アジド、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリスプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ等が好ましく、ハロゲン原子が特に好ましい。また、複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。

10

【0050】

本明細書中、「一方向巻きのらせん構造」とは、右巻き又は左巻きのいずれかに片寄せたらせん構造であればよく、好ましくは完全に右巻き又は左巻きのらせん構造である。

20

【0051】

本明細書中、「光学活性な低分子化合物」とは、光の平面偏光を回転させる性質、すなわち、旋光能を有する低分子化合物であり、不斉炭素原子を少なくとも1つ有する分子量が500以下の有機化合物を意味する。好ましくは、光学的に純粋な不斉炭素原子を1つ有する化合物であり、例えば、(R)-()-1-フェニルエチルアルコール、(S)-(+) -1-フェニルエチルアルコール、(R)-()-2-ブタノール、(S)-(+) -2-ブタノール等が挙げられる。中でも、(R)-()-1-フェニルエチルアルコール又は(S)-(+) -1-フェニルエチルアルコールが特に好ましい。該光学活性な低分子化合物としては、上記の通り、光学的に純粋な化合物を使用するのが好ましいが、後述するように、低い光学純度の化合物を用いた場合にも、正の非線形現象(いわゆる、「不斉増幅現象」)が確認され、光学的に純粋な化合物を用いた場合と同程度の光学純度でらせんのキラリティーを誘起することができる。従って、「光学活性な低分子化合物」には、光学的に純粋な化合物だけでなく、光学純度の低い化合物も包含される。該低分子化合物は、液体でも固体でもよく、好ましくは、液体である。

30

【0052】

本明細書中、「ee」とは、鏡像体過剰率(enantiomeric excess)の略称であり、キラルな化合物の光学純度を表す。「ee」は、多い方の鏡像体の物質量から少ない方の鏡像体の物質量を引き、全体の物質量で割った値に100を掛けて算出され、「%ee」で表される。

40

【0053】

本明細書中、「光学的に純粋な」とは、99% ee以上の光学純度を示す状態を表す。

【0054】

本明細書中、「鏡像異性体」とは、光学活性な低分子化合物中の全ての不斉炭素原子の立体配置が異なっている光学的対掌体を意味し、光学活性な低分子化合物と互いに右手と左手との関係にある1対の光学異性体を構成している。具体的には、例えば、光学活性な低分子化合物が(R)-()-1-フェニルエチルアルコールである場合の鏡像異性体は(S)-(+) -1-フェニルエチルアルコールである。

【0055】

50

本明細書中、「らせんの巻き方向を反転させる」とは、一方向巻きのらせんを、それとは逆方向巻きのらせんに反転させることを意味し、具体的には、例えば、右巻きのらせん構造を左巻きのらせん構造へと反転させることである。なお、らせんの巻き方向を完全に反転させることが望ましいが、「らせんの巻き方向を反転させる」とは、必ずしもらせんの巻き方向を完全に反転させる態様のみを意味するのではなく、逆方向巻きに片寄ったらせん構造（逆の符号の比旋光度を有する化合物へと変換されていけばよい。）へと変換させる態様も含まれる。

【0056】

本明細書中、「低分子化合物（の鏡像異性体）又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させ」とは、低分子化合物（の鏡像異性体）が液体の場合には、それ自体に含浸させることを意味し、低分子化合物（の鏡像異性体）が液体又は固体の場合には、該化合物を有機溶媒に溶解させた溶液に含浸させることを意味する。

10

【0057】

本明細書中、「光学異性体分離剤」とは、1つ以上の不斉炭素原子を有する低分子化合物の光学異性体の混合物を分離させる能力を有する物質であればよく、特に限定されない。

【0058】

本発明の光学異性体分離剤を用いて、光学活性化合物を光学分割する方法としては、特に限定されるものではないが、例えば、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、超臨界クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動等のクロマトグラフィー法及び膜分離による光学異性体分離等が挙げられる。

20

【0059】

本発明の光学異性体分離剤を、例えば、高速液体クロマトグラフィー用のカラム充填剤の固定相として使用する場合、溶離液としては、本発明の分離剤を溶解又はこれと反応する液体を除いて特に限定するものではなく、ヘキサン-イソプロパノール等を用いる順相系、アルコール-水等を用いる逆相系のいずれにおいても応用可能である。

【0060】

本発明において、式(I)で示される一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物自体を光学異性体分離剤として使用することもできるが、分離剤の耐圧能力の向上、溶媒置換による膨潤、収縮の防止、理論段数の向上等の目的のため、何らかの担体に担持させることが好ましい。

30

【0061】

本発明に用いられる担体としては、多孔質有機担体又は多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、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、ヒドロキシアパタイトなどである。特に好ましい担体はシリカゲルである。

【0062】

本発明の化合物(I)を担体に担持させる方法としては、物理的方法でも化学的方法でもよく、特に限定されない。物理的方法としては、本発明の化合物(I)と多孔質無機担体又は多孔質有機担体を接触させる方法が例示される。また、化学的方法としては、本発明の化合物(I)の製造時にそのポリマーの末端に官能基を付与し、多孔質無機担体又は多孔質有機担体の表面上の官能基と化学的に結合させる方法が挙げられる。

40

【0063】

本発明の化合物(I)の担持量としては、用いる担体の種類、物性により異なり、特に限定されるものではないが、担体の重量に対して、通常1~1000重量%の範囲である。また、化合物(I)を担体に担持させる場合、一方向巻きのらせん構造を有する化合物(I)を使用することが好ましいが、担持後でも固体状態で一方向巻きのらせんのキラリティーを誘起又は反転させることが可能であることから、かかる操作を行うのであれば、光学不活性な化合物(I)自体を予め担体に担持させておいてもよい。

50

【 0 0 6 4 】

本発明の充填剤は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、超臨界クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動などのクロマトグラフィー法及び膜分離による光学異性体分離に用いるのが一般的であるが、特に液体クロマトグラフィー法に応用するのが好ましい。

【 0 0 6 5 】

更に本発明の充填剤は、主として光学純度測定を目的に使用される高速液体クロマトグラフィーの分析用キラルカラム、数mg～数kgの光学活性体取得を目的とする単カラム方式の液体クロマトグラフィーの分取用キラルカラム、擬似移動床方式に代表される連続式液体クロマトグラフィーの分取用キラルカラム等に好ましく使用される。

10

【 0 0 6 6 】

本発明の光学異性体分離剤は、上記した液体クロマトグラフィーの充填剤用途のみに限らず、核磁気共鳴スペクトル(NMR)のシフト試薬等としても利用可能である。

【 0 0 6 7 】

本発明の光学異性体分離剤、又は該光学異性体分離剤を担持させてなる充填剤をキラル固定相として用いるキラルカラムにより分離することができる光学異性体の混合物としては、特に限定されないが、分子量が500以下の低分子化合物の光学異性体分離に好適に使用することができる。該低分子化合物としては、例えば、trans-スチルベンオキシド、トレガー塩基(Troeger's base)、モノ置換[2.2]パラシクロファン等が挙げられる。

20

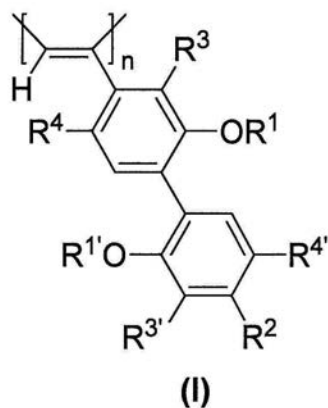
【 0 0 6 8 】

(化合物(I))

化合物(I)は、下記式(I)：

【 0 0 6 9 】

【化7】



30

【 0 0 7 0 】

[式中の各記号は、前記と同義である。]

で表されるポリアセチレン化合物である。

【 0 0 7 1 】

以下、化合物(I)の各基について説明する。

40

【 0 0 7 2 】

R¹及びR^{1'}は、独立してそれぞれ、置換されていてもよいC₁-6アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよいC₁-6アルキル-カルボニル基、置換されていてもよいC₁-6アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいC₁-6アルキルスルホニル基、及び*-R⁵-O-R⁶(ここで、*は、酸素原子との結合位置を示し、R⁵は、C₁-4アルキレン基又は-R⁷-(O-R⁸)_{n1}-(ここで、R⁷は、C₁-4アルキレン基を示し、R⁸は、C₁-4アルキレン基を示し、n1は、1乃至3の整数を示す。)を示し、R⁶は、置換されていてもよいC₁-6アルキル基を示す。)からなる群より選択される基である。

50

【0073】

R¹ 及び R^{1'} は、好ましくは、ともに * - R⁵ - O - R⁶ (ここで、* は、酸素原子との結合位置を示し、R⁵ は、C₁₋₄ アルキレン基を示し、R⁶ は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す。) であり、特に好ましくは、ともにメトキシメチル基である。

【0074】

R² は、OR⁹、SR⁹、NHCO R⁹、CONHR⁹、OCOR⁹、OCON(R^{9'}) (R^{9''}) 及び CO₂R⁹ (ここで、R⁹ は、置換されていてもよい C₈₋₃₀ アルキル基を示し、R^{9'} は、水素原子又は置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示し、R^{9''} は、置換されていてもよい C₁₋₃₀ アルキル基を示す。) からなる群より選択される基である。

10

【0075】

R² は、好ましくは、OR⁹、NHCO R⁹、CONHR⁹ 及び OCON(R^{9'}) (R^{9''}) (ここで、R⁹ は、置換されていてもよい C₁₀₋₂₀ アルキル基を示し、R^{9'} は、水素原子を示し、R^{9''} は、置換されていてもよい C₁₋₃₀ アルキル基を示す。) からなる群より選択される基であり、より好ましくは、OR⁹ (ここで、R⁹ は、置換されていてもよい C₁₀₋₂₀ アルキル基を示す。) 又は OCON(R^{9'}) (R^{9''}) (ここで、R^{9'} は、水素原子を示し、R^{9''} は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す。) であり、特に好ましくは、ドデシルオキシ基又は n-ブチルカルバモイルオキシ基である。

20

【0076】

R³、R^{3'}、R⁴ 及び R^{4'} は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、及び置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基からなる群より選択される基である。

【0077】

R³、R^{3'}、R⁴ 及び R^{4'} は、好ましくは、全て水素原子である。

【0078】

n は、10 以上の整数であり、好ましくは、100 以上 10000 以下の整数である。

【0079】

化合物 (I) としては、以下の化合物が好適である。

30

[化合物 (I-0)]

R¹ 及び R^{1'} が、ともに * - R⁵ - O - R⁶ (ここで、* は、酸素原子との結合位置を示し、R⁵ は、C₁₋₄ アルキレン基を示し、R⁶ は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す。) であり；

R² が、OR⁹、NHCO R⁹、及び CONHR⁹ (ここで、R⁹ は、置換されていてもよい C₁₀₋₂₀ アルキル基を示す。) からなる群より選択される基であり；

R³、R^{3'}、R⁴ 及び R^{4'} が、全て水素原子であり；並びに

n が、10 以上の整数である、化合物 (I)。

【0080】

[化合物 (I-0')]

40

R¹ 及び R^{1'} が、ともに * - R⁵ - O - R⁶ (ここで、* は、酸素原子との結合位置を示し、R⁵ は、C₁₋₄ アルキレン基を示し、R⁶ は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す。) であり；

R² が、OCON(R^{9'}) (R^{9''}) (ここで、R^{9'} は、水素原子を示し、R^{9''} は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す。) であり；

R³、R^{3'}、R⁴ 及び R^{4'} が、全て水素原子であり；並びに

n が、10 以上の整数である、化合物 (I)。

【0081】

特に好適な化合物 (I) は、以下の化合物である。

[化合物 (I-1)]

50

R¹ 及び R¹' が、ともにメトキシメチル基であり；
R² が、ドデシルオキシ基であり；
R³、R³'、R⁴ 及び R⁴' が、全て水素原子であり；並びに
n が、10 以上 10000 以下の整数である、化合物 (I)。

【0082】

[化合物 (I - 2)]

R¹ 及び R¹' が、ともにメトキシメチル基であり；
R² が、n - ブチルカルバモイルオキシ基であり；
R³、R³'、R⁴ 及び R⁴' が、全て水素原子であり；並びに
n が、10 以上 10000 以下の整数である、化合物 (I)。

10

【0083】

本発明に用いられる化合物 (I) の数平均重合度 (1 分子中に含まれるビフェニルエチレン単位の平均数) は、10 以上、好ましくは 100 以上であり、特に上限はないが、10000 以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

【0084】

本発明に用いられる化合物 (I) の立体規則性は、シス - トランソイドである。

【0085】

化合物 (I) には、上記式 (I) で表される化合物の他に、それらの塩 (酸や塩基との付加塩)、それらの水和物及び溶媒和物も包含される。

20

【0086】

(化合物 (I) の合成)

化合物 (I) の製造方法としては、特に限定されないが、例えば、以下の製造法 1 又は製造法 2 に示されるような反応を経て合成することができる。

【0087】

原料化合物は、特に述べない限り、市販品として容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0088】

なお、以下の反応式中の各工程で得られた化合物は、反応液のままか粗生成物として次の反応に用いることもできる。あるいは、該化合物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常分離手段により容易に精製することができる。

30

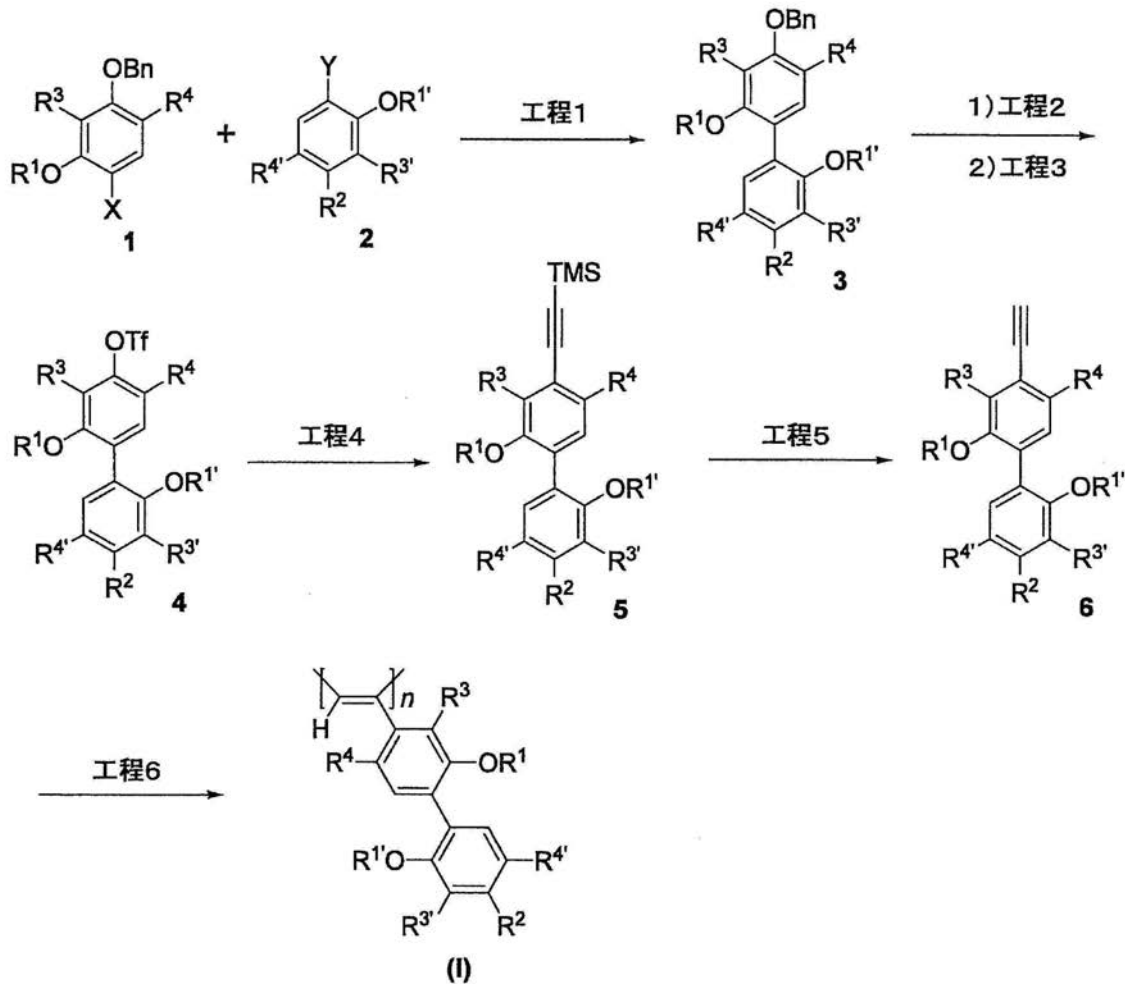
【0089】

化合物 (I) は、例えば、以下の工程により製造することができる。

(製造法 1)

【0090】

【化 8】



10

20

【0091】

[式中、Xは、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示し、Yは、ジヒドロキシボラン、トリアルキルスズ、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム等の活性基を示し、他の記号は、前記と同義である。]

30

【0092】

工程 1

当該工程は、鈴木 - 宮浦カップリング、根岸カップリング、熊田 - 玉尾カップリング、Stilléカップリング等の反応条件に従い、式 1 で表される化合物（以下、化合物 1 と略称する。）と式 2 で表される化合物（以下、化合物 2 と略称する。）とを縮合させることにより、式 3 で表される化合物（以下、化合物 3 と略称する。）を製造する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、金属触媒を用いて行われる。

【0093】

金属触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）等のパラジウム触媒；ニッケル（0）ジ（アセチルアセトナート）（ $\text{Ni}(\text{acac})_2$ ）等のニッケル触媒等の遷移金属触媒が挙げられ、中でもテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）が好ましい。

40

該金属触媒の使用量は、化合物 1（1 当量）に対して、通常 0.001 ~ 1 当量である。

【0094】

当該工程においては、必要に応じて塩基を添加してもよい。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化タリ

50

ウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムである。

該塩基の使用量は、化合物 1 (1 当量) に対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 0 9 5 】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、N , N - ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフランと水、D M E と水のような含水系若しくは二層系の溶媒等が挙げられ、中でもジエチルエーテル、D M E 等が特に好ましい。

10

【 0 0 9 6 】

反応温度は、通常 - 3 0 ~ 1 2 0 、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 0 9 7 】

工程 2

当該工程は、化合物 3 のベンジルオキシ基を加水素分解することによりヒドロキシ基へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、水素雰囲気下、金属触媒を用いて行われる。

【 0 0 9 8 】

20

金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒、酸化白金等の白金触媒が挙げられ、中でもパラジウム炭素が好ましい。

該金属触媒の使用量は、化合物 3 (1 当量) に対して、通常 0 . 0 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 0 9 9 】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、それらの混合溶媒等が挙げられ、中でも酢酸エチル、エタノールが好ましい。

【 0 1 0 0 】

30

工程 2 における水素雰囲気下とは、系内の水素圧が常圧、中圧、又は高圧のいずれを採用してもよいが、常圧又は中圧条件が好ましく、常圧がより好ましい。

【 0 1 0 1 】

反応温度は、通常 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 1 5 ~ 4 0 である。

反応時間は、通常 0 . 5 ~ 1 0 0 時間である。

【 0 1 0 2 】

工程 3

当該工程は、化合物 3 の脱ベンジル体のヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホン化することにより、化合物 4 へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン化剤を用いて行われる。

40

【 0 1 0 3 】

トリフルオロメタンスルホン化剤としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸ハロゲン化物が挙げられ、中でも、トリフルオロメタンスルホン酸無水物が好ましい。

該トリフルオロメタンスルホン化剤の使用量は、化合物 3 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 5 当量である。

【 0 1 0 4 】

塩基としては、例えば、2 , 6 - ルチジン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、中でも 2 , 6 - ルチジンが好ましい。

50

該塩基の使用量は、化合物 3 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 1 0 5 】

溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒類が挙げられ、中でもジクロロメタン、クロロホルム等が特に好ましい。

【 0 1 0 6 】

反応温度は、通常 - 7 8 ~ 6 0 、好ましくは - 7 8 ~ 4 0 である。

10

反応時間は、通常 0 . 5 ~ 2 4 時間である。

【 0 1 0 7 】

工程 4

当該工程は、化合物 4 のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (以下、トリフラートと称する場合もある。) を菌頭カップリング条件下でトリメチルシリルエチニル基に置換して、化合物 5 へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基存在下、金属触媒を用いて行われる。

【 0 1 0 8 】

金属触媒としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (P d (P P h ₃) ₄)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (P d ₂ (d b a) ₃)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (P d (P P h ₃) ₂ C l ₂)、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム (I I) ((C H ₃ C N) ₂ P d C l ₂) 等のパラジウム化合物が挙げられ、中でも、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) が好ましい。

20

該金属触媒の使用量は、化合物 4 (1 当量) に対して、通常 0 . 0 0 1 ~ 1 当量である。

【 0 1 0 9 】

塩基としては、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基やアンモニア等の無機塩基が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

30

該塩基は、溶媒として使用することもでき、該塩基の使用量は、化合物 4 (1 当量) に対して、通常 1 0 ~ 1 0 0 0 当量である。

【 0 1 1 0 】

当該工程においては、必要に応じてヨウ化銅や臭化銅等の銅化合物、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル等のホスフィン化合物等の添加物を添加してもよい。

【 0 1 1 1 】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランや 1 , 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリルやジメチルホルムアミド等の極性溶媒、又はベンゼン等の炭化水素溶媒が挙げられ、中でも、ジメチルホルムアミドが好ましい。

40

【 0 1 1 2 】

反応温度は、通常 - 1 0 ~ 1 5 0 、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常 0 . 5 ~ 2 4 時間である。

【 0 1 1 3 】

工程 5

当該工程は、化合物 5 のトリメチルシリル基を除去することにより、化合物 6 へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基を用いて行われる。

【 0 1 1 4 】

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が

50

挙げられ、中でも、炭酸カリウムが好ましい。

該塩基の使用量は、化合物 5 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 1 1 5 】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランとメタノール、DMEとメタノールのような混合溶媒等が挙げられ、中でもテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒が好ましい。

【 0 1 1 6 】

反応温度は、通常 - 1 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 0 ~ 4 0 である。

反応時間は、通常 0 . 5 ~ 2 4 時間である。

【 0 1 1 7 】

工程 6

当該工程は、化合物 6 を重合させることにより、化合物 (I) へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、窒素雰囲気下、塩基存在下で金属触媒を用いて行われる。

【 0 1 1 8 】

金属触媒としては、例えば、2, 5 - ノルボルナジエンロジウム (I) クロリド二量体 (ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2, 5 - ジエン - ロジウムクロリド (I) ダイマー : [R h (n b d) C l] ₂)、シクロオクタジエンロジウム (I) クロリド二量体等のロジウム / ジエン触媒が挙げられ、中でも [R h (n b d) C l] ₂ が好ましい。

該金属触媒の使用量は、化合物 6 (1 当量) に対して、通常 0 . 0 0 0 0 1 ~ 0 . 1 当量、好ましくは、0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 5 当量である。

【 0 1 1 9 】

塩基としては、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

該塩基は、共溶媒として使用することもでき、該塩基の使用量は、化合物 6 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 1 0 0 0 当量である。

【 0 1 2 0 】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒が挙げられ、中でもテトラヒドロフランが好ましい。

【 0 1 2 1 】

当該工程で使用される溶媒の量は、例えば、化合物 6 が 0 . 0 0 1 ~ 1 M 程度の濃度となる量が好ましい。特に 0 . 1 ~ 0 . 5 M 程度の濃度となる量が好ましい。

【 0 1 2 2 】

反応温度は、通常 - 1 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 0 ~ 4 0 である。

反応時間は、通常 0 . 5 ~ 2 4 時間である。

【 0 1 2 3 】

化合物 (I) (例えば、R² が、OR⁹、OCOR⁹、OCON (R⁹') (R⁹' ') (ここで、R⁹、R⁹' 及び R⁹' ' は、前記と同義である。) 等である化合物 (I)) は、以下の工程 (製造法 2) によっても製造することができる。なお、本明細書中、R² が、OCON (R⁹') (R⁹' ') (ここで、R⁹' 及び R⁹' ' は、前記と同義である。) である化合物 (I) は、化合物 (I a) とも称することもある新規化合物である。

(製造法 2)

【 0 1 2 4 】

10

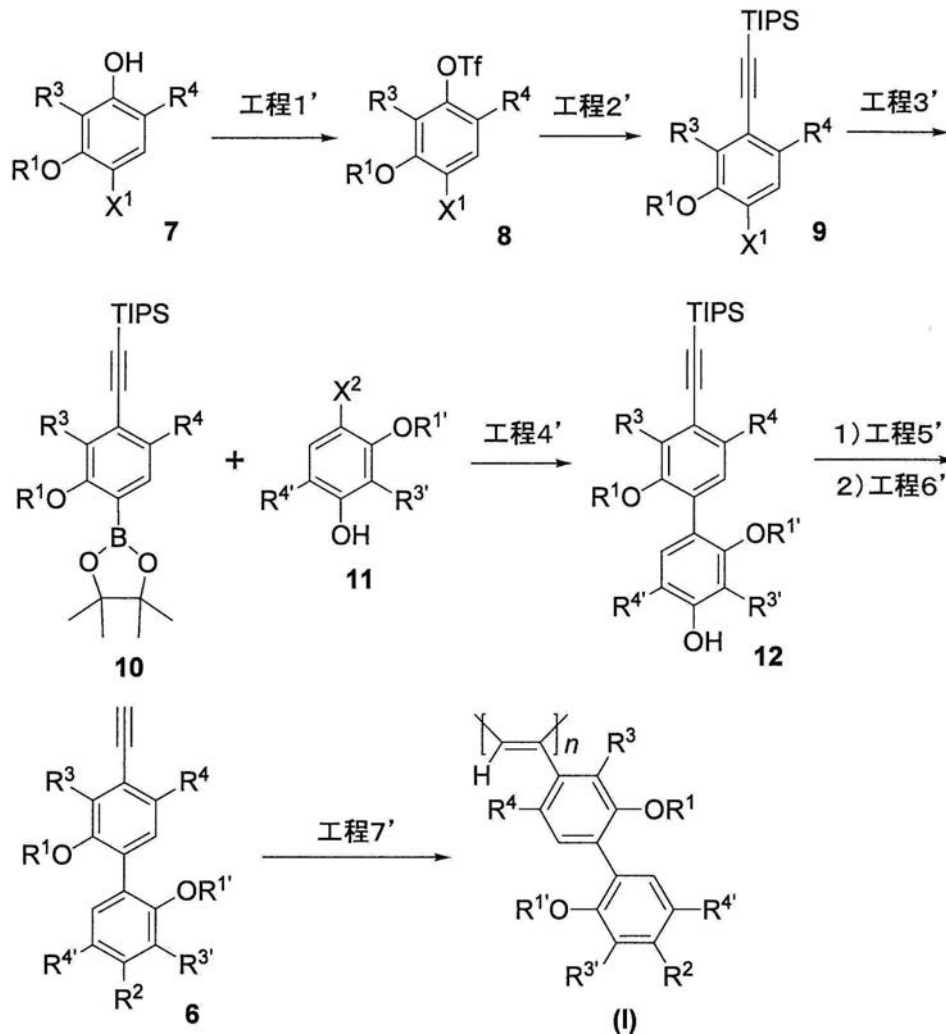
20

30

40

50

【化 9】



10

20

【 0 1 2 5 】

[式中、 X^1 及び X^2 は、ハロゲン原子を示し、他の記号は、前記と同義である。]

30

【 0 1 2 6 】

工程 1'

当該工程は、化合物 7 のヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホニル化することにより、化合物 8 へと変換する工程である。

本工程は、前記製造法 1 の工程 3 と同様の反応条件下で行うことができる。

【 0 1 2 7 】

工程 2'

当該工程は、化合物 8 のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を菌頭カップリング条件下でトリイソプロピルシリル (TIPS) エチニル基に置換して、化合物 9 へと変換する工程である。

40

本工程は、前記製造法 1 の工程 4 と同様の反応条件下で行うことができる。

【 0 1 2 8 】

工程 3'

当該工程は、化合物 9 の X^1 をボロン酸ピナコールエステル基に置換して、化合物 10 へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、窒素雰囲気下、ビス(ピナコラト)ジボロン及び塩基存在下で金属触媒を用いて行われる。

【 0 1 2 9 】

金属触媒としては、例えば、トリシクロヘキシルホスフィン (PCy_3) とビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) ($Pd(dba)_2$) の錯体等のパラジウム触媒

50

等が好ましい。

該金属触媒の使用量は、化合物 9 (1 当量) に対して、通常 0 . 0 0 1 ~ 1 当量である。

【 0 1 3 0 】

塩基としては、例えば、酢酸カリウムが好ましい。

該塩基の使用量は、化合物 9 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 1 3 1 】

溶媒としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒等が挙げられ、中でもジオキサン等が特に好ましい。

10

【 0 1 3 2 】

反応温度は、通常 - 3 0 ~ 1 2 0 、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 1 3 3 】

工程 4 '

当該工程は、鈴木 - 宮浦カップリングの反応条件に従い、化合物 1 0 と化合物 1 1 とを縮合させることにより、化合物 1 2 を製造する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、金属触媒を用いて行われる。

【 0 1 3 4 】

金属触媒としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (P d (P P h ₃) ₄)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (P d ₂ (d b a) ₃) 等のパラジウム触媒等のパラジウム触媒が挙げられ、中でもテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) が好ましい。

20

該金属触媒の使用量は、化合物 1 0 (1 当量) に対して、通常 0 . 0 0 1 ~ 1 当量である。

【 0 1 3 5 】

当該工程においては、必要に応じて塩基を添加してもよい。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化タリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムである。

30

該塩基の使用量は、化合物 1 0 (1 当量) に対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 1 3 6 】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール - ジメチルエーテル (D M E)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム (d i g l y m e)) 等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、N , N - ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフランと水、D M E と水のような含水系若しくは二層系の溶媒等が挙げられ、中でも D M E と水の混合溶媒が特に好ましい。

【 0 1 3 7 】

反応温度は、通常 - 3 0 ~ 1 2 0 、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

40

反応時間は、通常 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 1 3 8 】

工程 5 '

当該工程は、化合物 1 2 のトリイソプロピルシリル基を除去する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、フッ化物塩を用いて行われる。

【 0 1 3 9 】

フッ化物塩としては、例えば、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド (T B A F) 等が挙げられ、中でも、テトラブチルアンモニウムフルオリドが好ましい。

該フッ化物塩の使用量は、化合物 1 2 (1 当量) に対して、通常 1 ~ 1 0 当量である。

【 0 1 4 0 】

50

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル（DME）、ジエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム（diglyme））等のエーテル系溶媒が挙げられ、中でもテトラヒドロフランが好ましい。

【0141】

反応温度は、通常 - 10 ~ 100、好ましくは 0 ~ 40 である。

反応時間は、通常 0.5 ~ 24 時間である。

【0142】

工程 6'

当該工程は、化合物 12 の脱シリル体のヒドロキシ基を、塩基存在下でアルキル化、アシル化又はカルバモイル化することにより化合物 6 へと変換する工程である。

当該反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基存在下、アルキル化剤、アシル化剤又はカルバモイル化剤を用いて行われる。

【0143】

工程 7'

当該工程は、化合物 6 を重合させることにより、化合物（I）へと変換する工程である。

本工程は、前記製造法 1 の工程 6 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0144】

上記方法により得られる化合物（I）の立体規則性は、100%シス-トランソイドである。

【0145】

同位元素（例、²H、³H、¹⁴C）などで標識された化合物も、化合物（I）に包含される。

【0146】

（化合物（I）への固体状態での一方向巻きのらせんキラリティーの誘起方法とらせんキラリティー記憶の確認方法）

光学不活性な化合物（I）への固体状態での一方向巻きのらせんキラリティーの誘起は、例えば、以下の方法により行うことができる。

【0147】

化合物（I）を、光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に固体状態で含浸させた後、該低分子化合物を除去することにより行うことができる。

【0148】

当該低分子化合物としては、前記例示した化合物が挙げられ、中でも、（R）-（-）-1-フェニルエチルアルコール又は（S）-（+）-1-フェニルエチルアルコールが特に好適に使用される。当該低分子化合物は、液体でも固体でもよく、好ましくは、液体である。

【0149】

当該光学活性な低分子化合物としては、光学的に純粋な化合物（99% ee 以上）を使用するのが好ましいが、後述するように、低い光学純度（40% ee 以上）の化合物を用いても、正の非線形現象（いわゆる、「不斉増幅現象」）が確認され、光学的に純粋な化合物を用いた場合と同程度の光学純度でらせんのキラリティーを固体状態でも誘起することができるので、光学純度の低い化合物を使用することもできる。

【0150】

本発明の一方向巻きのらせんキラリティーの誘起方法としては、具体的には、当該低分子化合物を、化合物（I）を溶解しない有機溶媒に溶解させた溶液に、化合物（I）を含浸させることにより、化合物（I）に一方向巻きのらせんキラリティーを誘起する方法であるが、当該低分子化合物が液体の場合には、無溶媒で化合物（I）を直接含浸させることにより、一方向巻きのらせんキラリティーを誘起することもできる。

含浸させる時間は、使用する低分子化合物にもよるが、通常、数分間から 1 時間である

10

20

30

40

50

。

【0151】

化合物(I)を溶解しない有機溶媒としては、例えば、アセトン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル等が挙げられるが、中でも、アセトンが特に好ましい。

【0152】

一方向巻きのらせんキラリティーが誘起された化合物(I)を含む混合液から光学活性な低分子化合物を除去することにより、化合物(I)に一方向巻きのらせん構造が記憶された本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0153】

前記混合液からの光学活性な低分子化合物の除去は、例えば、混合液を濾過後、化合物(I)を溶解せず、且つ光学活性な低分子化合物を溶解する有機溶媒により1回以上(数回、好ましくは、2~5回)洗浄することにより行うことができる。また、洗浄後の洗液から溶媒を留去することにより、光学活性な低分子化合物を100%回収することが可能であり、回収された光学活性な低分子化合物は再利用することができる。

10

【0154】

前記洗浄のための有機溶媒としては、例えば、アセトン、メタノール、エタノール、2-プロパノールであり、好ましくは、メタノールである。

【0155】

化合物(I)に一方向巻きのらせんキラリティーが誘起されたか否か、及び当該キラリティーが記憶されたか否かは、CD及びUVスペクトルを測定することにより確認することができる。

20

【0156】

化合物(I)にどの程度の光学純度で一方向巻きのらせんキラリティーが誘起されたかどうか(らせんキラリティーの片寄りの程度)は、CDスペクトルのピーク強度()を測定することにより確認することができる。すなわち、ピーク強度が大きいほど、らせんの巻き方向が一方向に片寄っていることを示す。

【0157】

(一方向巻きのらせん構造を有する化合物(I)(本発明の化合物(I))のらせんの巻き方向を固体状態で反転させる方法)

30

本発明の化合物(I)のらせんの巻き方向を固体状態で反転させるには、前記した一方向巻きのらせんキラリティーの誘起方法と同様の方法により行うことができる。

【0158】

具体的には、前記一方向巻きのらせんキラリティーの誘起方法における光学不活性な化合物(I)に換えて、本発明の化合物(I)を用い、また、光学活性な低分子化合物に換えて、該光学活性な低分子化合物の鏡像異性体又は該光学活性な低分子化合物とは異なる種類の光学活性な低分子化合物(好ましくは、該光学活性な低分子化合物の鏡像異性体)を用いて行うことにより、逆の符号の比旋光度を示す本発明の化合物(I)へと変換することができる。

【0159】

40

固体状態での反転の際に使用する該光学活性な低分子化合物の鏡像異性体、又は該光学活性な低分子化合物とは異なる種類の光学活性な低分子化合物としては、光学的に純粋な化合物(99% ee以上)を使用するのが好ましいが、上記と同様に、低い光学純度の化合物を用いても、正の非線形現象(いわゆる、「不斉増幅現象」)が確認され、光学的に純粋な化合物を用いた場合と同程度の光学純度でらせんの巻き方向を反転させることができる。従って、該光学活性な低分子化合物の鏡像異性体、又は該光学活性な低分子化合物として、光学純度の低い化合物を使用することもできる。

【0160】

本発明の化合物(I)のらせんの巻き方向が反転されたか否かは、CDスペクトルを測定することにより確認することができる。

50

【0161】

化合物(I)のらせんの巻き方向の反転の程度(光学純度)は、反転処理後の化合物(I)のCDスペクトルのピーク強度()を測定することにより確認することができる。すなわち、ピーク強度が大きいほど、らせんの巻き方向の反転の程度(逆方向巻きのらせんへのシフト率)が高いことを示す。

【0162】

(本発明の化合物(I)を担持してなるキラルカラム用充填剤、及び該充填剤が充填された高速液体クロマトグラフィー用キラルカラムの製造方法)

本発明の化合物(I)は、それ自体を光学異性体分離剤として使用することもできるが、通常、多孔質有機担体又は多孔質無機担体等の担体に担持させることが好ましい。

10

【0163】

本発明に用いられる最も好ましい担体はシリカゲルであり、シリカゲルの粒径は0.1 μm ~ 300 μm 、好ましくは1 μm ~ 10 μm であり、平均孔径は10 ~ 100 μm 、好ましくは50 ~ 50000 である。

【0164】

本発明の化合物(I)のシリカゲルへの担持方法としては、最も簡便には、本発明の化合物(I)をヘキサンに溶解し、シリカゲルにコーティングして担持させる方法が挙げられる。

【0165】

本発明の化合物(I)のシリカゲルへの担持量は、熱重量分析を用いて確認することができる。

20

【0166】

本発明の化合物(I)が担持されたシリカゲルをスラリー法(溶媒としては、メタノールが好ましい。)によりカラムに充填することによりキラルカラムを調製することができる。

【0167】

本発明の一方巻きのらせんキラリティーの固体状態での誘起方法、及びらせんの巻き方向の固体状態での反転方法は、化合物(I)自体を光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に含浸させて行う態様のみならず、化合物(I)を担持させた充填剤を光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液に含浸させたり、或いは該充填剤を充填してなるカラムに光学活性な低分子化合物又はそれを含む溶液を満たして静置して行う態様も含まれる。

30

【実施例】

【0168】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらより何ら限定されるものではない。

【0169】

反応は、Merck 60 F254 シリカゲルプレート(厚さ0.25 mm)を用いて、薄層クロマトグラフィーによりモニターした。

^1H 及び ^{13}C -NMRスペクトルは、JEOL EX270、JEOL LA400、JEOL ECA500を用い、重クロロホルムを溶媒として測定した。 ^1H -NMRについてのデータは、化学シフト(ppm)、多重度(s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、quint = クインテット、m = マルチプレット、dd = ダブルダブルレット、dt = ダブルトリプレット、brs = ブロードシングレット)、カップリング定数(Hz)、積分及び割当てとして報告する。

40

フラッシュクロマトグラフィーは、関東化学株式会社(日本、東京)のシリカゲル60 Nを用いて行った。

平均分子量はゲル浸透クロマトグラフィー(日本分光製高速液体クロマトグラフィーポンプ PU-2080、日本分光製紫外可視検出器 UV-970、日本分光製カラムオープン CO-1560、Shodex製カラム KF-805L)によりポリスチレン

50

換算で算出した。

調製した本発明の化合物 (I) の分離能の測定には日本分光製高速液体クロマトグラフィーポンプ PU - 2080、日本分光製紫外可視検出器 MD - 910、日本分光製旋光検出器 OR - 990 を用いた。円二色性 (CD) 測定は日本分光製円二色性分散計 J - 725、紫外可視吸収測定は日本分光製紫外可視分光光度計 V - 570、赤外吸収測定は、日本分光製赤外分光光度計 FT / IR - 460 を用いて行った。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 ないし約 25 を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。% は、特に断らない限り重量 % を示す。

【0170】

実施例 1

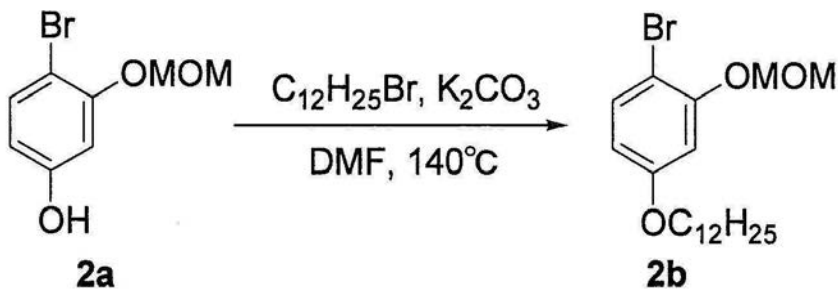
化合物 (I - 1) の合成

【0171】

(1) 1 - ブロモ - 4 - ドデシルオキシ - 2 - メトキシメトキシベンゼン (2b) の合成

【0172】

【化10】



【0173】

窒素雰囲気下、4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシフェノール (2a) (5.78 g, 24.4 mmol) を脱水 DMF (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (7.20 g, 52.1 mmol)、1 - ブロモドデカン (11.9 mL, 49.6 mmol) を加えた。その後、140 で 2 時間攪拌した。反応溶液をろ過した後、溶媒を減圧除去した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 50) で精製することにより、1 - ブロモ - 4 - ドデシルオキシ - 2 - メトキシメトキシベンゼン (2b) (7.63 g, 収率 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , rt) : 7.39 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.74 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.45 (dd, $J = 2.7, 8.7\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 5.23 (s, 2H, OCH_2O), 3.91 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 1.76 (quint, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 1.22 - 1.50 (m, 18H, 9 CH_2), 0.88 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

【0174】

(2) 4 - ドデシルオキシ - 2 - メトキシメトキシフェニルホウ酸 (2-1) の合成

【0175】

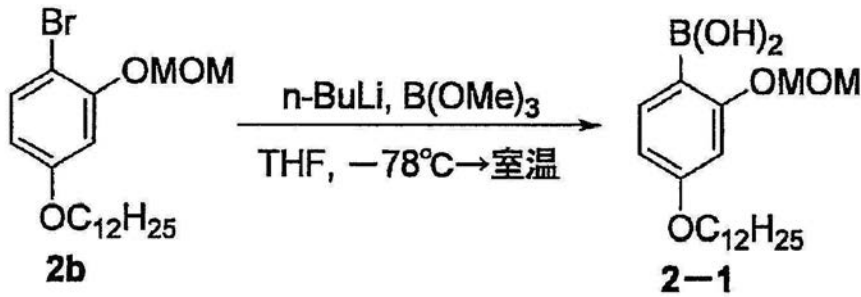
10

20

30

40

【化11】



【0176】

10

窒素雰囲気下、1-ブロモ-4-ドデシルオキシ-2-メトキシメトキシベンゼン(2b)(7.02g, 17.5mmol)を脱水THF(175mL)に溶解し、-78に冷却した。1.6M n-ブチルリチウム(n-BuLi)-ヘキサン溶液(13.1mL, 21.0mmol)を滴下し、-78で20分間撹拌した。トリメトキシボラン(4.13mL, 35.0mmol)を一度にすばやく加え、-78で30分間撹拌した後、室温で2時間撹拌した。その後、1N塩酸(18.5mL)を加え、30分間撹拌した。反応溶液を減圧除去した後、得られた粗生成物をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過後、濾液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し、シリカゲルに粗生成物を吸着させた。これをカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製することにより、4-ドデシルオキシ-2-メトキシメトキシフェニルボウ酸(2-1)(4.28g, 収率67%)を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , rt): 7.75(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.68(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.61(dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.49(s, 2H, OH), 5.27(s, 2H, OCH_2O), 3.97(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 3.51(s, 3H, OCH_3), 1.78(quint, $J=6.6\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 1.21-1.50(m, 18H, 9CH_2), 0.88(t, $J=6.3\text{Hz}$, 3H, CH_3).

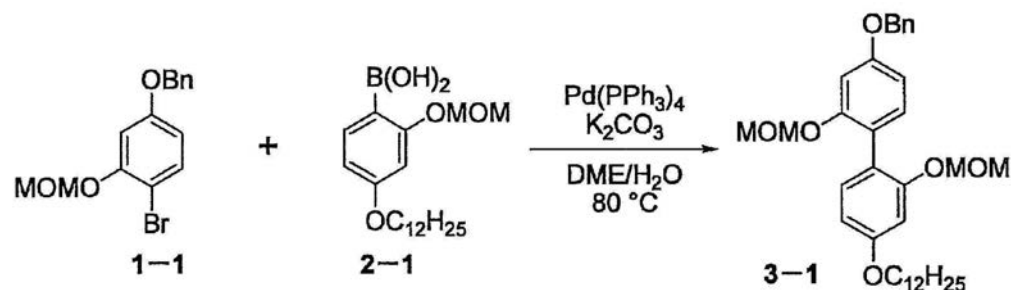
【0177】

30

(3) 4-ベンジルオキシ-4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル(3-1)合成

【0178】

【化12】



40

【0179】

窒素雰囲気下、4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-メトキシメトキシベンゼン(1-1)(3.35g, 10.4mmol)、4-ドデシルオキシ-2-メトキシメトキシフェニルボウ酸(2-1)(3.79g, 10.4mmol)をDME/水(3/1)(560mL)混合溶液に溶解し、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.20g, 1.04mmol)、炭酸カリウム(4.29g, 31.1mmol)を加え、遮光条件下、80で17時間撹拌した。反応溶媒を減圧除去した後、残渣をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残渣を

50

カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10）で精製することにより、4 - ベンジルオキシ - 4' - ドデシルオキシ - 2, 2' - ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル（3 - 1）（5.22 g, 収率 89%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , rt): 7.32 - 7.48 (m, 5 H, Ar - H), 7.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, Ar - H), 7.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.67 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.60 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1 H, Ar - H), 5.07 (s, 2 H, CH_2Bn), 5.05 (s, 2 H, OCH_2O), 5.04 (s, 2 H, OCH_2O), 3.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2CH_2), 3.35 (s, 6 H, OCH_3), 1.79 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2CH_2), 1.40 - 1.51 (m, 2 H, CH_2), 1.19 - 1.39 (m, 16 H, 8 CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3).

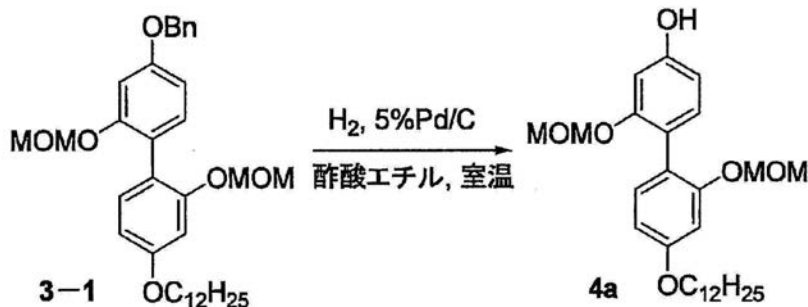
10

【0180】

(4) 4' - ドデシルオキシ - 2, 2' - ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル - 4 - オール（4a）の合成

【0181】

【化13】



20

【0182】

4 - ベンジルオキシ - 4' - ドデシルオキシ - 2, 2' - ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル（3 - 1）（1.50 g, 2.66 mmol）を酢酸エチル（25 mL）に溶解し、窒素置換した。その後、5%パラジウム炭素（200 mg）を加え、水素置換した後、室温で67時間撹拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素を除き、溶媒を減圧除去し、4' - ドデシルオキシ - 2, 2' - ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル - 4 - オール（4a）（1.31 g, 収率：定量的）を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , rt): 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.60 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 6.52 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1 H, Ar - H), 5.53 (brs, 1 H, OH), 5.05 (s, 2 H, OCH_2O), 5.04 (s, 2 H, OCH_2O), 3.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2CH_2), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 1.79 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2CH_2), 1.40 - 1.51 (m, 2 H, CH_2), 1.22 - 1.39 (m, 16 H, 8 CH_2), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3).

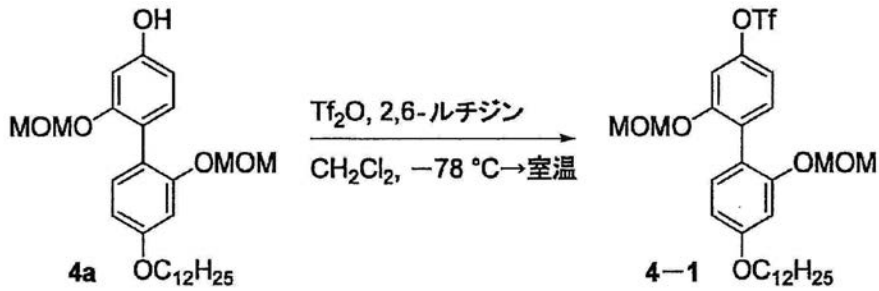
40

【0183】

(5) 4' - ドデシルオキシ - 2, 2' - ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネート（4 - 1）の合成

【0184】

【化14】



【0185】

10

窒素雰囲気下、4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-オール(4a)(4.26g, 8.98mmol)を脱水ジクロロメタン(880mL)に溶解し、-78℃に冷却し、10分間撹拌した。2,6-ルチジン(5.23mL, 44.9mmol)を加え、-78℃で10分間撹拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.62mL, 9.87mmol)をゆっくり滴下し、-78℃で1時間撹拌した。その後、室温で1時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10)で精製することにより、4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-イル トリフルオロメタンスルホネート(4-1)(5.10g, 収率94%)を無色透明油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , rt): 7.28 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.96 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.80 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.61 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.08 (s, 2H, OCH_2O), 5.06 (s, 2H, OCH_2O), 3.97 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (quint, $J=6.6\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 1.40-1.52 (m, 2H, CH_2), 1.22-1.34 (m, 16H, 8 CH_2), 0.88 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH_3).

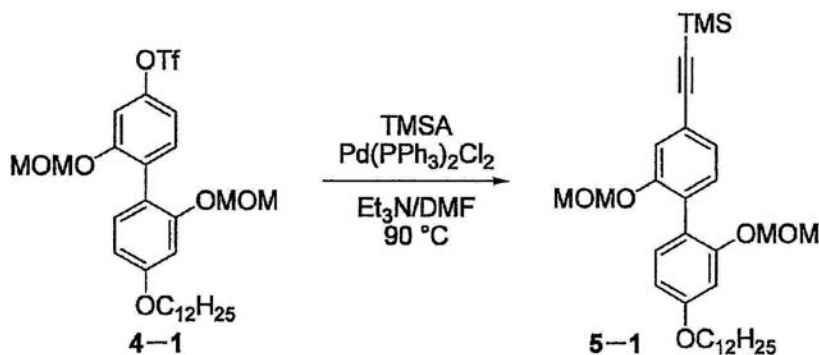
30

【0186】

(6){[4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-イル]エチニル}トリメチルシラン(5-1)の合成

【0187】

【化15】



40

【0188】

窒素雰囲気下、4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-イル トリフルオロメタンスルホネート(4-1)(5.09g, 8.39mmol)を脱水DMF/トリエチルアミン(Et_3N)(5/1)(144mL)混合溶媒

50

に溶解し、トリメチルシリルアセチレン (TMSA) (2.44 mL, 17.6 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (589 mg, 0.839 mmol) を加えた。その後、遮光条件下、90 °C で39時間撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え、1 N 塩酸、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:20) で精製することにより、{[4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-イル]エチニル}トリメチルシラン (5-1) (4.08 g, 収率88%) を無色透明油状物として得た。

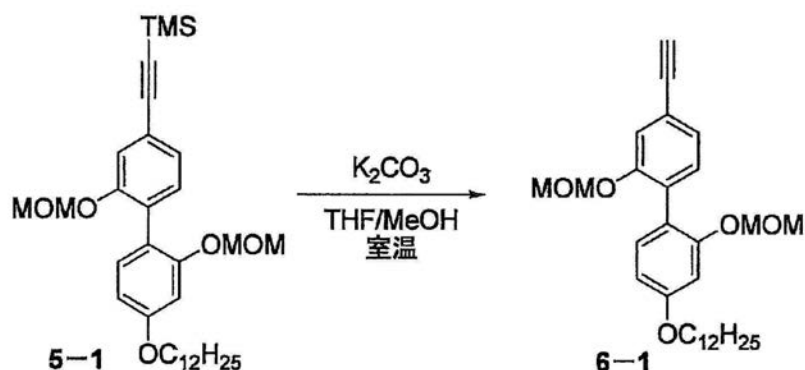
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, rt): 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.09 - 7.17 (m, 3H, Ar-H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.60 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.06 (s, 2H, OCH₂O), 5.03 (s, 2H, OCH₂O), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (quint, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.24 - 1.52 (m, 18H, 9CH₂), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.25 (s, 9H, TMS).

【0189】

(7) 4-ドデシルオキシ-4'-エチニル-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル (6-1)

【0190】

【化16】



【0191】

{[4'-ドデシルオキシ-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-イル]エチニル}トリメチルシラン (5-1) (2.71 g, 4.89 mmol) を THF/メタノール (3/1, v/v) (168 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.38 g, 24.5 mmol) を加え、室温で10時間撹拌した。反応溶液を濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた粗生成物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) で精製することにより、4-ドデシルオキシ-4'-エチニル-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル (6-1) (2.19 g, 収率93%) を白色固体として得た。

mp: 37.8 - 38.6 ;

IR (KBr, cm⁻¹): 3241 (CH), 2106 (C-C);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.19 (s, 2H, Ar-H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.06 (s, 2H, OCH₂O), 5.05 (s, 2H, OCH₂O), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (s, 1H, CH), 1.79 (quint, J = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.50 - 1.4

3 (m, 2H, CH₂), 1.24 - 1.39 (m, 16H, 8CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): 160.12, 155.83, 154.96, 131.89, 131.72, 130.29, 125.82, 121.99, 120.65, 119.23, 107.28, 102.94, 95.37 (2C), 83.81, 77.12, 68.23, 56.10 (2C), 32.07, 29.82, 29.79, 29.76, 29.75, 29.58, 29.51, 29.47, 26.24, 22.85, 14.27.

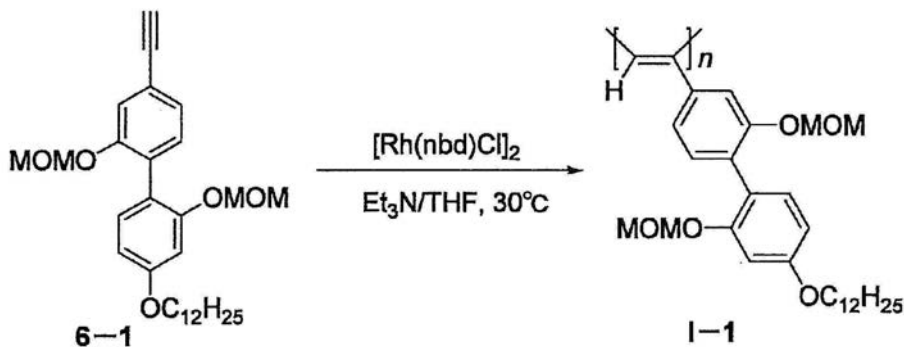
【0192】

(8) 化合物(6-1)の重合による化合物(I-1)の合成

10

【0193】

【化17】



20

【0194】

窒素雰囲気下、重合管に化合物(6-1)(300mg, 0.626mmol)を入れ、1時間真空乾燥させた。脱水THF(883μL)を加えてモノマーを溶解させた後、脱水トリエチルアミン(260μL)を加え、モノマー溶液を調製した([トリエチルアミン]/[モノマー]=3)。[Rh(nbd)Cl]₂(7.16mg, 0.0155mmol)を脱水THF(500μL)に溶解し、0.0311Mの触媒溶液を調製した。触媒溶液(100μL)をモノマー溶液に加えてすぐに攪拌し、重合を開始した([モノマー]=0.5M, [モノマー]/[Rh]=100)。30の恒温槽で3時間静置した後、大量のメタノールに再沈殿させ、遠心分離により不溶部の化合物(I-1)(298mg)を収率98%で回収した。得られた化合物(I-1)のSEC測定により求めたポリスチレン換算の数平均分子量M_nは4.9×10⁵であり分散度M_w/M_nは1.87であった。また、化合物(I-1)の¹H-NMRスペクトル(500MHz, CDCl₃中、50で測定)(図1-1)より、化合物(I-1)の立体規則性は、ほぼ100%シス-トランソイドであることが分かった。

30

【0195】

実施例2

化合物(I-2)の合成

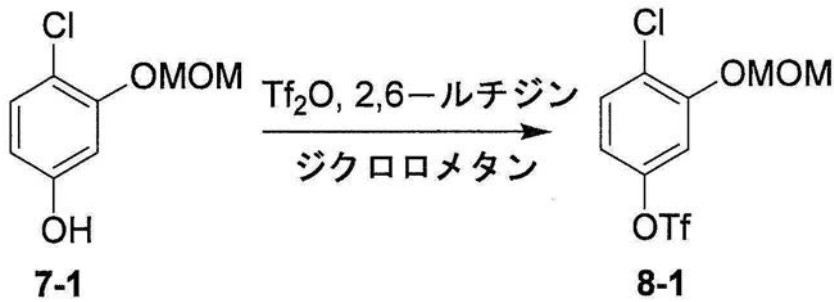
【0196】

40

(1) 4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル トリフルオロメタンスルホネート(8-1)の合成

【0197】

【化18】



【0198】

10

窒素雰囲気下、4-クロロ-3-メトキシメトキシフェノール(7-1)(11.4g, 60.0mmol)を脱水ジクロロメタン(200mL)に溶解し、0℃に冷却し、10分間攪拌した。2,6-ルチジン(35mL, 300mmol)を加え、0℃で10分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(11.1mL, 66.0mmol)をゆっくり滴下し、0℃で1時間攪拌した。その後、室温で1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:20)で精製することにより、4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル トリフルオロメタンスルホネート(8-1)(16.9g, 収率88%)を無色透明油状物として得た。

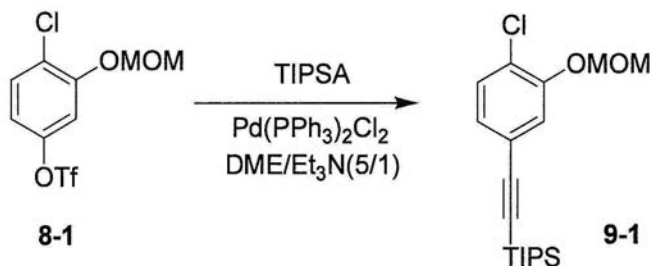
【0199】

20

(2) [(4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル)エチニル]トリイソプロピルシラン(9-1)の合成

【0200】

【化19】



30

【0201】

窒素雰囲気下、4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル トリフルオロメタンスルホネート(8-1)(16.9g, 53.0mmol)を脱水DMF/トリエチルアミン(Et₃N)(5/1)(420mL)混合溶媒に溶解し、トリメチルシリルアセチレン(TMSA)(18.4mL, 95.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.71g, 5.30mmol)を加えた。その後、遮光条件下、90℃で17時間攪拌した。反応溶液にヘキサンを加え、1N塩酸、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製することにより、[(4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル)エチニル]トリイソプロピルシラン(9-1)(18.3g, 収率98%)を無色透明油状物として得た。

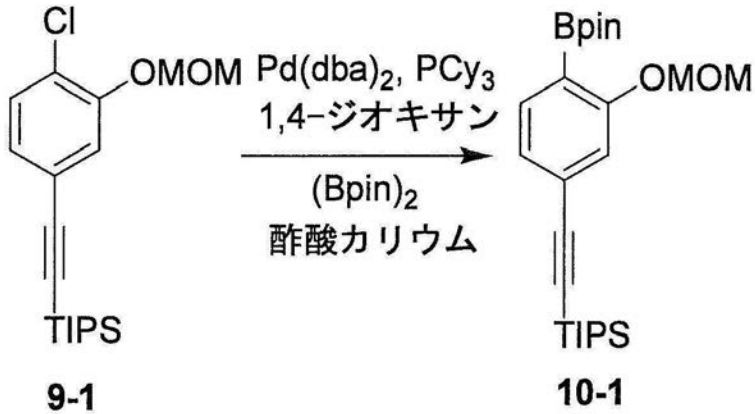
40

【0202】

(3) 4-(トリイソプロピルシリル)エチニル-2-メトキシメトキシフェニルボロン酸ピナコールエステル(10-1)の合成

【0203】

【化20】



10

【0204】

窒素雰囲気下、[(4-クロロ-3-メトキシメトキシフェニル)エチニル]トリイソプロピルシラン(9-1)(2.00g, 5.67mmol)、酢酸カリウム(0.83g, 8.50mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン((Bpin)₂)(1.58g, 6.24mmol)を脱水1,4-ジオキサン(38mL)に溶解した。トリシクロヘキシルホスフィン(PCy₃)(286mg, 1.02mmol)とビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(Pd(dba)₂)(0.25g, 0.43mmol)を溶解した1,4-ジオキサン溶液(30mL)を加え、80℃で13時間撹拌した。反応溶液をシリカゲルパッドで濾過することで、触媒を除去した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)で精製することにより、4-(トリイソプロピルシリル)エチニル-2-メトキシメトキシフェニルボロン酸ピナコールエステル(10-1)(2.03g, 収率93%)を淡黄色固体として得た。

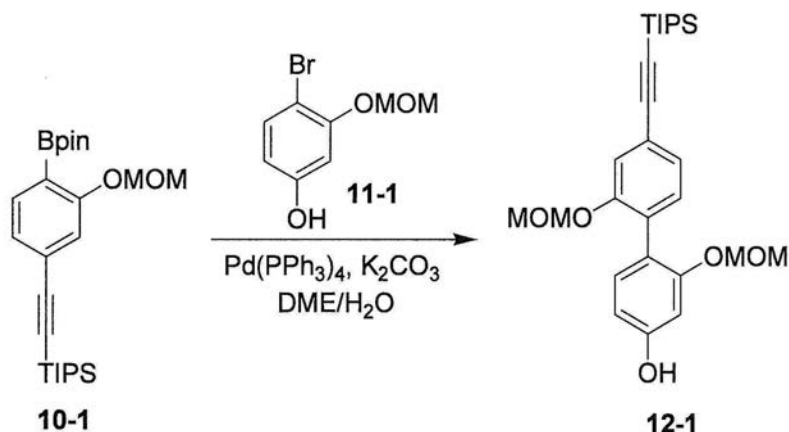
20

【0205】

(4) 4'-(トリイソプロピルシリル)エチニル-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)ビフェニル-4-オール(12-1)の合成

【0206】

【化21】



30

40

【0207】

窒素雰囲気下、4-(トリイソプロピルシリル)エチニル-2-メトキシメトキシフェニルボロン酸ピナコールエステル(10-1)(1.13g, 2.54mmol)、4-ブロモ-3-メトキシメトキシフェノール(11-1)(0.56g, 2.31mmol)をDME/水(3/1)(90mL)混合溶液に溶解し、Pd(PPh₃)₄(0.27g, 0.23mmol)、炭酸カリウム(0.99g, 6.9mmol)を加え、遮光条件下、80℃で6時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残渣

50

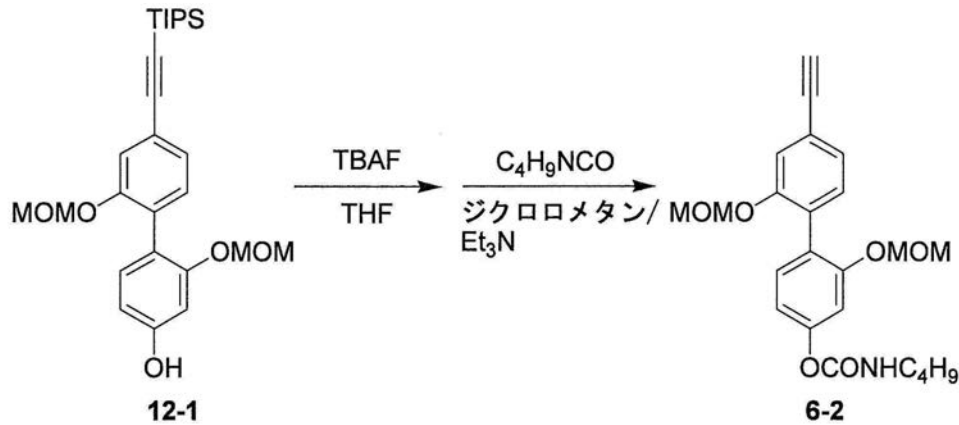
をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）で精製することにより、4'-（トリイソプロピルシリル）エチニル-2,2'-ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル-4-オール（12-1）（0.81 g, 収率75%）を淡黄色透明油状物として得た。

【0208】

（5）4-ブチルカルバモイルオキシ-4'-エチニル-2,2'-ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル（6-2）の合成の合成

【0209】

【化22】



10

20

【0210】

窒素雰囲気下、4'-（トリイソプロピルシリル）エチニル-2,2'-ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル-4-オール（12-1）（0.79 g, 1.7 mmol）を脱水THF（73 mL）に溶解し、1.0 Mテトラブチルアンモニウムフルオライド（TBAF）-THF溶液（2.03 mL, 2.03 mmol）を加え、0 で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を減圧留去した。得られた褐色透明油状物（0.73 g）を、窒素雰囲気下、脱水ジクロロメタン（30 mL）に溶解した。トリエチルアミン（3滴）、n-ブチルイソシアナート（0.32 mL, 2.79 mmol）を加え、室温で3時間撹拌した。反応溶媒を減圧除去した後、残渣をヘキサンで希釈し、1 N塩酸、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5）で精製することにより、4-ブチルカルバモイルオキシ-4'-エチニル-2,2'-ビス（メトキシメトキシ）ビフェニル（6-2）（0.42 g, 収率60%）を淡黄色透明油状物として得た。

30

IR (KBr, cm^{-1}): 3241 (C-H), 2106 (C-C), 1712 (C=O);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , rt): 7.35 (s, 1H, Ar-H), 7.21 - 7.16 (m, 3H, Ar-H), 7.02 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.86 (dd, $J = 8.5, 2.1 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 5.06 (s, 4H, OCH_2O), 5.00 (t, 1H, NH), 3.35 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 6H, OCH_3), 3.29 (dd, $J = 13.3, 6.9 \text{ Hz}$, 2H, NCH_2), 3.08 (s, 1H, C-C-H), 1.61 - 1.54 (m, 2H, CH_2), 1.41 (m, 2H, CH_2), 0.96 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , rt): 155.22, 154.70, 154.40, 151.37, 131.51, 131.30, 129.53, 125.60, 125.02, 122.22, 118.85, 114.80, 109.08, 95.09, 95.08, 83.52, 77.13, 55.95, 53.42, 40.95, 31.87, 19.89, 13.72.

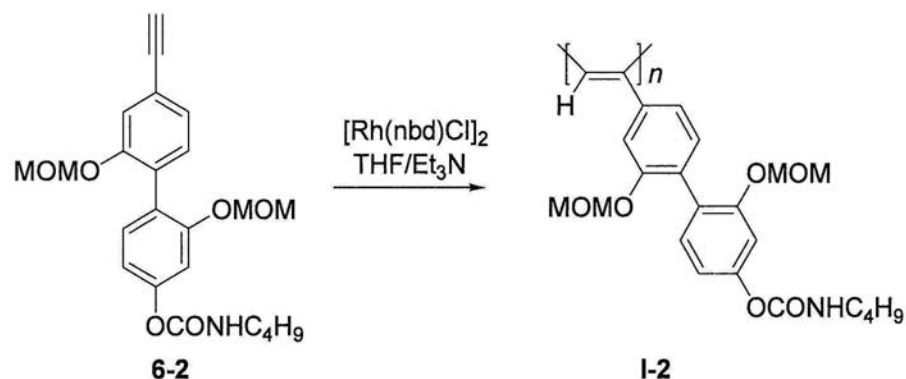
【0211】

50

(6) 化合物(6-2)の重合による化合物(I-2)の合成

【0212】

【化23】



10

【0213】

窒素雰囲気下、重合管に化合物(6-2)(350mg, 0.85mmol)を入れ、1時間真空乾燥させた。脱水THF(1.00mL)を加えてモノマーを溶解させた後、トリエチルアミン(0.35mL)を加え、モノマー溶液を調製した([トリエチルアミン]/[モノマー]=3)。[Rh(nbd)Cl]₂(1.95mg, 4.23μmol)を脱水THF(340μL)に溶解し、12.4mMの触媒溶液を調製した。触媒溶液をモノマー溶液に加えてすぐに攪拌し、重合を開始した([モノマー]=0.5M, [モノマー]/[Rh]=100)。30℃の恒温槽で3時間静置した後、大量のメタノールに再沈殿させ、遠心分離により不溶部の化合物(I-2)(301mg)を収率86%で回収した。得られた化合物(I-2)のSEC測定により求めたポリスチレン換算の数平均分子量M_nは1.2×10⁶であり分散度M_w/M_nは1.99であった。また、化合物(I-2)の¹H-NMRスペクトル(500MHz, CDCl₃中, 50℃で測定)(図1-2)より、化合物(I-2)の立体規則性は、ほぼ100%シス-トランソイドであることが分かった。

20

IR(KBr, cm⁻¹): 1720(C=O);

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃, 50℃): 6.93-6.84(br, 4H, Ar-H), 6.58(br, 1H, Ar-H), 6.40(br, 1H, Ar-H), 5.97(br, 1H, C=C-H), 5.23(br, 1H, NH), 4.74(br, 4H, OCH₂O), 3.20(br, 2H, NCH₂), 3.05(br, 6H, OCH₃), 1.52-1.30(br, 4H, 2CH₃), 0.88(t, 3H, CH₃).

30

【0214】

実施例3

光学不活性な化合物(I-1)への一方向巻きのらせんキラリティーの誘起と記憶

【0215】

(1) 光学不活性な化合物(I-1)へのらせんキラリティーの誘起

化合物(I-1)のヘキサン溶液に光学的に純粋なアルコール((S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール)を800当量添加し、当該溶液のCDおよびUVスペクトルを測定した(装置:日本分光(株)製JASCO J-725、V-570、セル長:0.1cm、測定温度:-10℃、試料(化合物(I-1))濃度:1.0mM)(図2の(a))。その結果、主鎖の吸収領域に明確なコットン効果が観測され、これにより化合物(I-1)に一方向巻きのらせん構造が誘起されたことが示唆された。

40

【0216】

(2) 化合物(I-1)に誘起されたらせんキラリティーの記憶

前記処理により一方向巻きのらせん構造が誘起された化合物(I-1)のヘキサン溶液を-10℃以下の低温下でメタノールに再沈殿し、光学的に純粋なアルコールとの混合溶液から化合物(I-1)のみを回収した。回収した化合物(I-1)を再びヘキサンに溶

50

解させ、CDおよびUVスペクトルを測定したところ、化合物(I-1)と光学的に純粋なアルコールとの混合溶液時と同様の誘起CDが観測された(図2の(b))。これにより、化合物(I-1)に誘起された一方向巻きのらせん構造は、光学的に純粋なアルコールの除去後も記憶として化合物(I-1)に保持されることが確認された。

【0217】

実施例4

(1) 光学不活性な化合物(I-1)への固体状態での一方向巻きのらせんキラリティーの誘起

【0218】

光学不活性な化合物(I-1)(1.0mg)を光学的に純粋なアルコール((S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール)/アセトン(1/1(v/v))混合溶液50μL中に50で10分間静置した。その後、数回メタノールで洗浄を行い、真空乾燥することで化合物(I-1)を回収した。回収した化合物(I-1)をヘキサンに溶解し、CDおよびUVスペクトルを測定した(図3)。その結果、固体状態でも光学的に純粋なアルコールのアセトン溶液に数分間浸すだけで溶液中と同様に、化合物(I-1)に一方向巻きのらせん構造が誘起されることが確認された。

10

【0219】

(2) 光学不活性な化合物(I-2)への固体状態での一方向巻きのらせんキラリティーの誘起

【0220】

光学不活性な化合物(I-2)(1.0mg)を溶解したTHF溶液を石英板上にスピコーティングし、減圧乾燥することで、化合物(I-2)の薄膜を調製した。薄膜上に(R)-(-)-1-フェニルエチルアルコールを1滴加え、もう一枚の石英板で挟み60で静置した。30分後、化合物(I-2)の薄膜状態におけるCDおよびUVスペクトルを測定した(図4)。その結果、(R)-(-)-1-フェニルエチルアルコールに30分間接触させるだけで、薄膜状態でも化合物(I-2)に一方向巻きのらせん構造が誘起されることが確認された。

20

【0221】

実施例5

キラルカラムの調製と不斉識別能評価

30

【0222】

(1) 光学分割用キラルカラムの調製

(i-1) 光学不活性な化合物(I-1)を担持させたカラムの調製

実施例1と同様の方法で合成した光学不活性な化合物(I-1)(480mg)をヘキサン(30mL)に溶解し、HPLC用のシリカゲル(ダイソー製:粒径3μm)に担持した(担持率:16wt%)。得られたポリマー担持ゲルをスラリー法(溶媒:メタノール)により長さ25cm、内径0.20cmのステンレスカラムに充填した。

(ii-1) 充填剤への一方向巻きのらせん構造誘起

前記(i-1)により調製したカラムに光学的に純粋な(R)-(-)-1-フェニルエチルアルコール/アセトン(1/1(v/v))を送液し、カラム内を満たした。50で10分間、25で10分間静置した後、メタノールを流し、カラム内をメタノール置換して、光学的に純粋な(R)-(-)-1-フェニルエチルアルコールを除去することによりカラムAを調製した。

40

【0223】

(i-2) 光学不活性な化合物(I-2)を担持させたシリカゲル充填剤の調製

実施例2と同様の方法で合成した光学不活性な化合物(I-2)(200mg)をTHF(6mL)に溶解し、HPLC用のシリカゲル(800mg、ダイソー製:粒径7μm)に担持した(担持率:20wt%)。

(ii-2) 充填剤への一方向巻きのらせん構造誘起

前記(i-2)により調製したポリマー担持シリカゲルを(R)-(-)-1-フェニ

50

ルエチルアルコールに浸漬し、60℃で静置した。30分後、充填剤をエタノールで洗浄し、(R)-(-)-1-フェニルエチルアルコールを除去した。得られたキラル充填剤をスラリー法(溶媒:ヘキサン)により長さ25cm、内径0.20cmのステンレスカラムに充填し、カラムA'を作製した。

【0224】

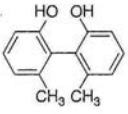
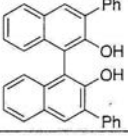
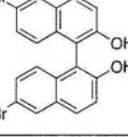
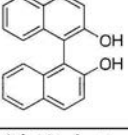
(2) HPLCによるキラルカラムの不斉識別能の確認

(i) 上記(1)(ii-1)の操作で調製されたカラムAを用いて、trans-スチルベンオキシドの光学分割をHPLCにより行った(カラム温度:約0℃)。溶離液にはメタノール/水=75/25(v/v)を用いて、流速は0.025mL/分とした。また、溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 はアセトンの溶出時間から求めた。その結果、 $k_1' = 3.66 (+)$ 、 $\alpha = 1.10$ と見積もられた(図5)。

(ii) 上記(1)(ii-2)の操作で得られたカラムA'を用いて、様々な化合物のラセミ体の光学分割をHPLCにより行った。その結果を表1にまとめて示した。図6に2,2'-ジヒドロキシ-6,6'-ジメチル-1,1'-ビフェニルの分割クロマトグラムを示した。溶離液にはヘキサン/2-プロパノール=97/3(v/v)を用いて、流速は0.2mL/分とした。また、溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 は1,3,5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。

【0225】

【表1】

No.	ラセミ体	溶離液	k_1^*	分離係数 (α)
1		ヘキサン/2-プロパノール = 97/3	1.79 (-**)	1.11
2		ヘキサン/2-プロパノール = 97/3	3.09 (n. d.)	2.00
3		ヘキサン/2-プロパノール = 97/3	11.74 (n. d.)	1.08
4		ヘキサン/2-プロパノール = 97/3	6.46 (-**)	1.13

* k_1 : 最初に溶出するエナンチオマーの保持係数

** 括弧内の符号は先に溶出するエナンチオマーの旋光性

【0226】

ここで保持係数 k_1 とは、最初に溶出するエナンチオマーが充填剤とどの程度強く相互作用しているかどうかを表す指標であり、具体的には、式: $k_1 = (t_1 - t_0) / t_0$ (式中、 t_1 :最初に溶出するエナンチオマーの溶出時間、 t_0 :充填剤と全く相互作用しない物質(1,3,5-トリ-tert-ブチルベンゼン)が溶出してくる時間)で表される式により算出される。また、分離係数 α とは、両エナンチオマーの保持係数の比を意味し、具体的には、式: $\alpha = k_2 / k_1$ (式中、 k_1 :先に溶出するエナンチオマーの保持係数、 k_2 :後から溶出するエナンチオマーの保持係数)で表される式により算出される。一般には、 α が1の場合、溶出時間が全く同じで分離されないことを意味し、 $\alpha > 1$ であれば、両エナンチオマーが分離可能であることを示し、一般に α が1.2以上であれば、ピークの裾まで完全に分離可能であることを示す。

【0227】

表1によれば、本発明の化合物(I-2)をHPLCカラムのキラル固定相として使用することにより、ピフェノール、ピナフトール等のキラル化合物のラセミ体を極めて効率良く分離できることが確認された。

【0228】

(3) 光学異性体の溶出順序の反転化

(i) 上記(1)(ii-1)の操作で調製されたカラムAに光学的に純粋な(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール/アセトン(1/1(v/v))を送液し、カラム内を満たした。50℃で10分間、25℃で10分間静置した後、メタノールを流し、カラム内をメタノール置換して、光学的に純粋な(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールを除去することによりカラムBを調製した。カラムBを用いて、trans-スチルベンオキシドの光学分割をHPLCにより行った(カラム温度:約0℃)。溶離液にはメタノール/水=75/25(v/v)を用いて、流速は0.025mL/分とした。また、溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 はアセトンの溶出時間から求めた。その結果、 $k_1' = 3.59(-)$ 、 $\alpha = 1.10$ と見積もられた(図7)。

10

(ii) 上記(1)(i-2)の操作で調製されたキラル充填剤を(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールに浸漬し、80℃で静置した。3時間後、充填剤をエタノールで洗浄し、(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールを除去した。得られたキラル充填剤をスラリー法(溶媒:ヘキサン)により長さ25cm、内径0.20cmのステンレスカラムに充填し、カラムB'を作製した。カラムB'を用いて、2,2'-ジヒドロキシ-6,6'-ジメチル-1,1'-ピフェニルの光学分割をHPLCにより行った。溶離液にはヘキサン/2-プロパノール=97/3(v/v)を用いて、流速は0.2mL/分とした。また、溶離液がカラムを素通りする時間 t_0 は1,3,5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。その結果、 $k_1 = 1.11(+)$ 、 $\alpha = 1.17$ と見積もられ、各光学異性体の溶出順序が逆転したことが確認された。

20

【0229】

図5及び図7のtrans-スチルベンオキシドの分割クロマトグラムから、各光学異性体の溶出順序が逆転したことが確認された。

【0230】

実施例6

30

低い光学純度の低分子化合物を用いる一方向巻きのらせんキラリティーの誘起と誘起されたらせんキラリティーの記憶(非線形効果の確認)

【0231】

(1) 光学不活性な化合物(I-1)のヘキサン溶液に光学純度の異なるアルコール((S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール)(10% ee、20% ee、40% ee、60% ee、80%、>99% ee)を400当量添加し(化合物(I-1)の濃度:1.0mM)、室温で6時間静置した後に、CDスペクトルを測定した(図8の(c))。

【0232】

(2) 光学不活性な化合物(I-1)(1.0mg)を光学純度の異なるアルコール((S)-(+)-1-フェニルエチルアルコール)(100μL)(20% ee、40% ee、60% ee、80%、>99% ee)中にそれぞれ浸漬し、50℃で10分間静置した。その後、数回メタノールで洗浄を行い、真空乾燥することで化合物(I-1)を回収した。回収した化合物(I-1)をヘキサンに溶解し、CDスペクトルを測定した(図8の(d))。

40

【0233】

その結果、図8の(c)、(d)で示されるように、溶液状態、固体状態のいずれの場合においても、化合物(I-1)のらせんキラリティーの誘起の際に、光学純度が40% ee以上の(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールを使用することにより、光学的に純粋な(S)-(+)-1-フェニルエチルアルコールを使用した場合と同程度のCDスペク

50

トルにおけるピーク強度()が観測された。このことから、化合物(I-1)のらせんのキラリティーの誘起において、正の非線形現象(いわゆる、「不斉増幅現象」)を確認することができた。

【産業上の利用可能性】

【0234】

本発明によれば、一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物を簡便に合成することができ、また、そのらせんの巻き方向も固体状態で自由自在に反転させることができる。また、該らせん構造を有するポリアセチレン化合物を担体に担持させた状態又はカラムに充填させた状態でも、該ポリアセチレン化合物のらせんの巻き方向を自在に反転させることができ、それにより分離対象物の溶出順序を容易に逆転させることができるとい
10

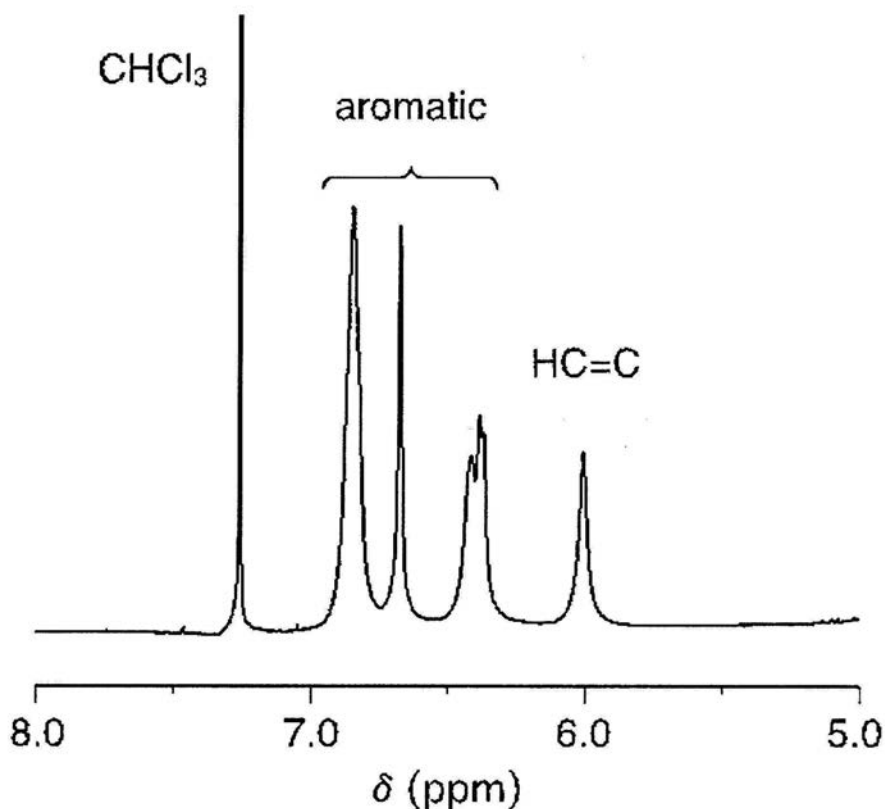
いう利点を有する。さらに、本発明によれば、らせんのキラリティーの誘起及び/又は反転の際に使用する光学活性な低分子化合物も容易に回収、再利用可能であるため、簡便かつ実用的な光学異性体の分離方法を提供することができる。そして、固体状態での、らせんのキラリティーの誘起及び/又は反転の際に、光学純度の低い低分子化合物を使用しても、光学的に純粋な低分子化合物を使用した場合と同程度の光学純度で一方向巻きのらせん構造を有するポリアセチレン化合物を得ることができるので、実用性に優れたキラル固定相の製造方法となり得る。

【0235】

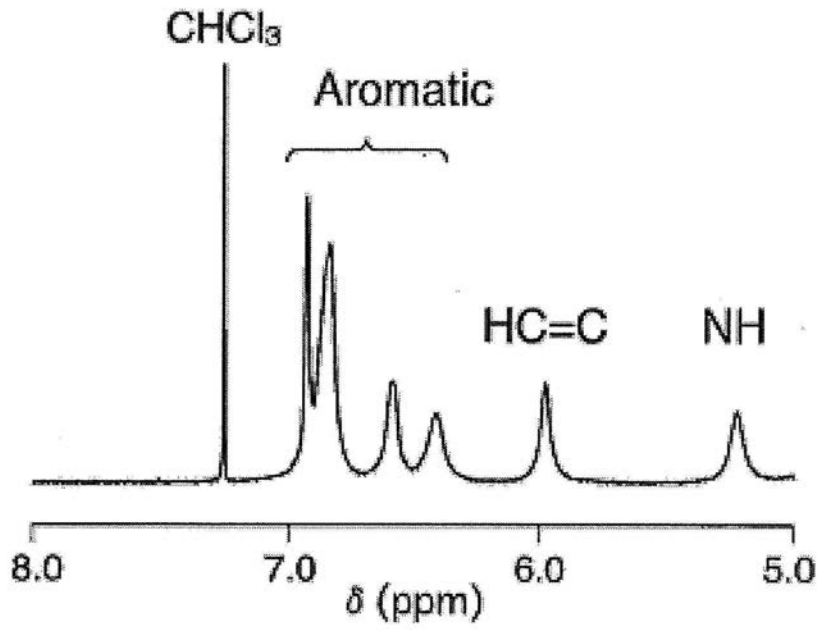
本出願は日本で出願された特願2012-109971(出願日:2012年5月11日)及び特願2012-166570(出願日:2012年7月27日)を基礎としてお
20

り、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

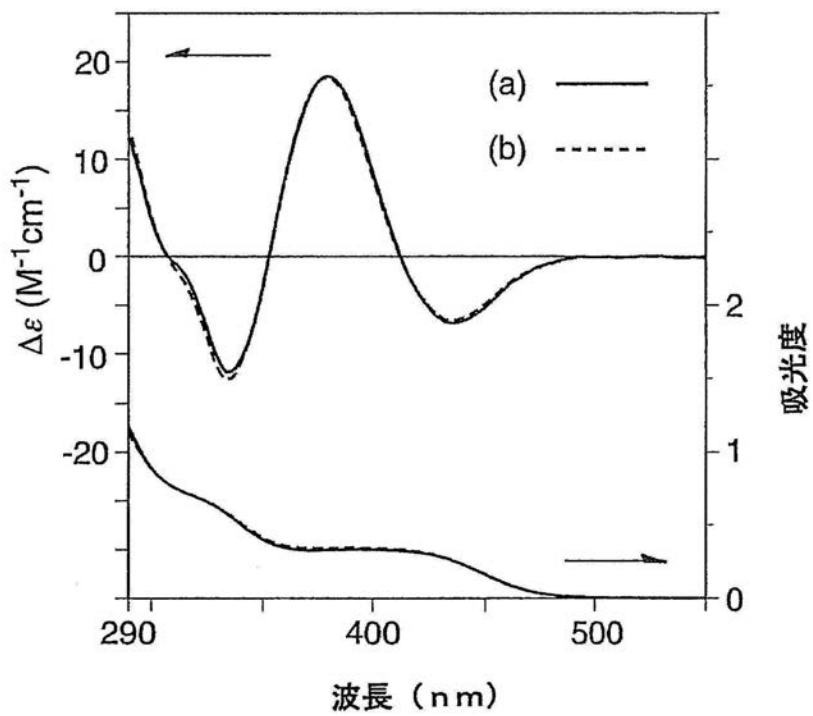
【図1-1】



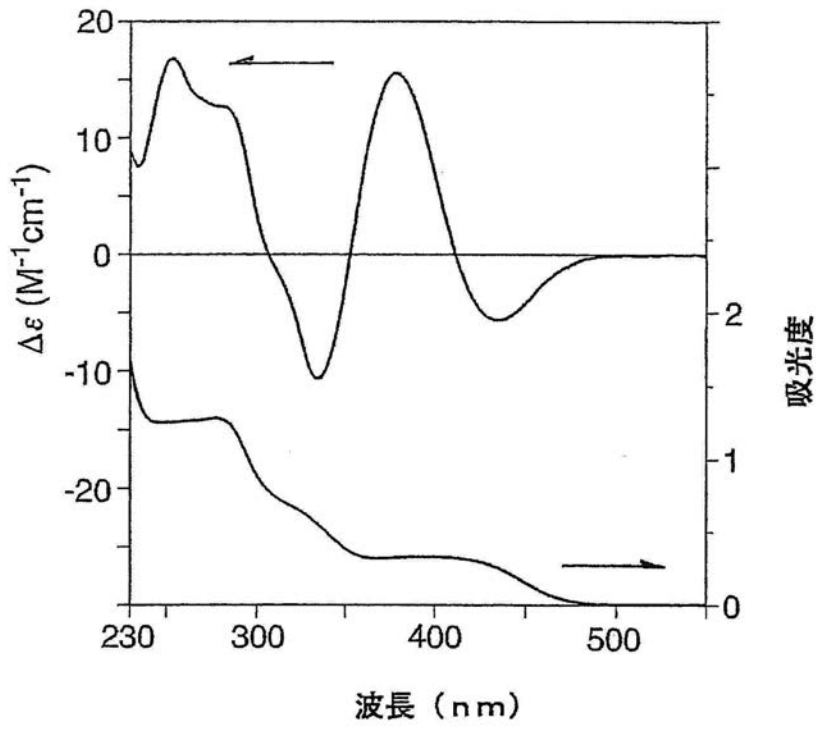
【 図 1 - 2 】



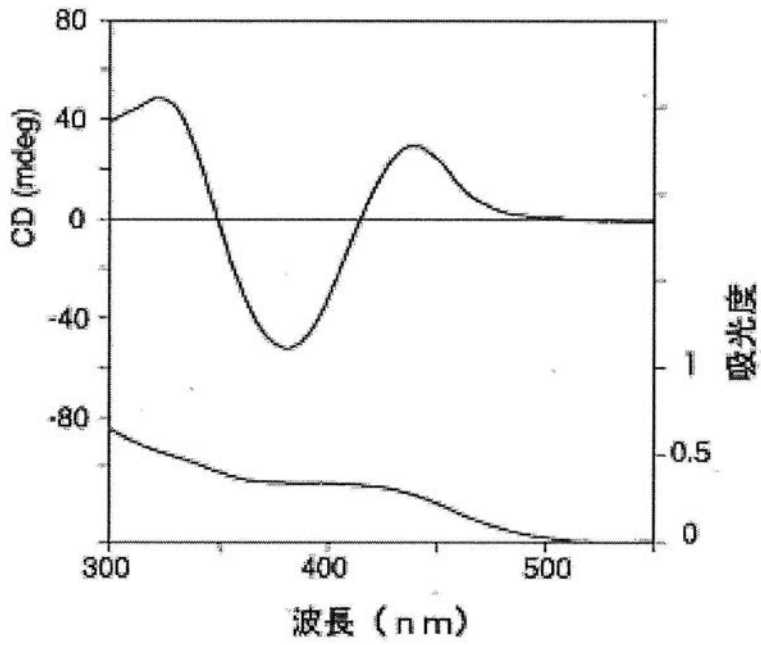
【 図 2 】



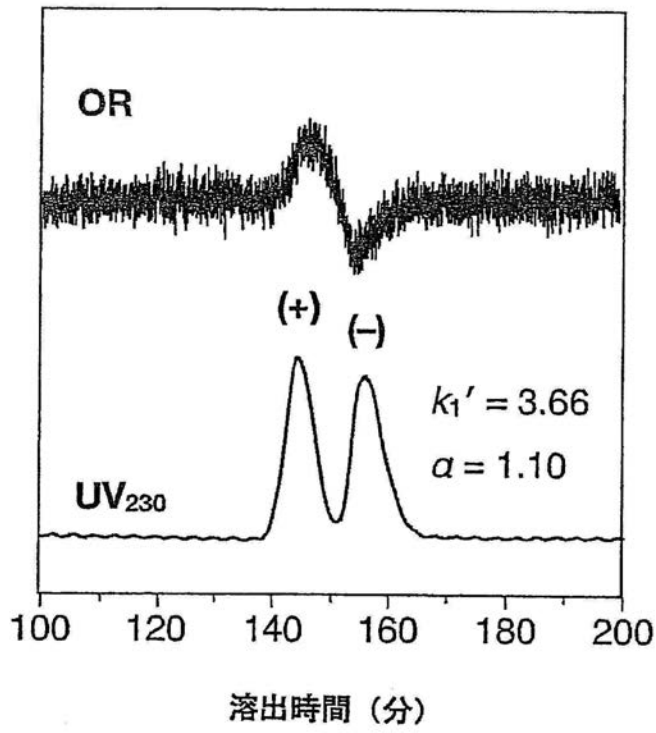
【 図 3 】



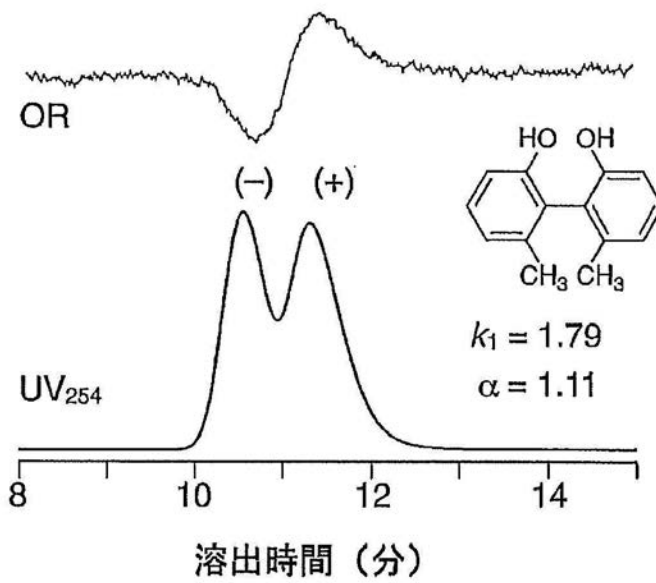
【 図 4 】



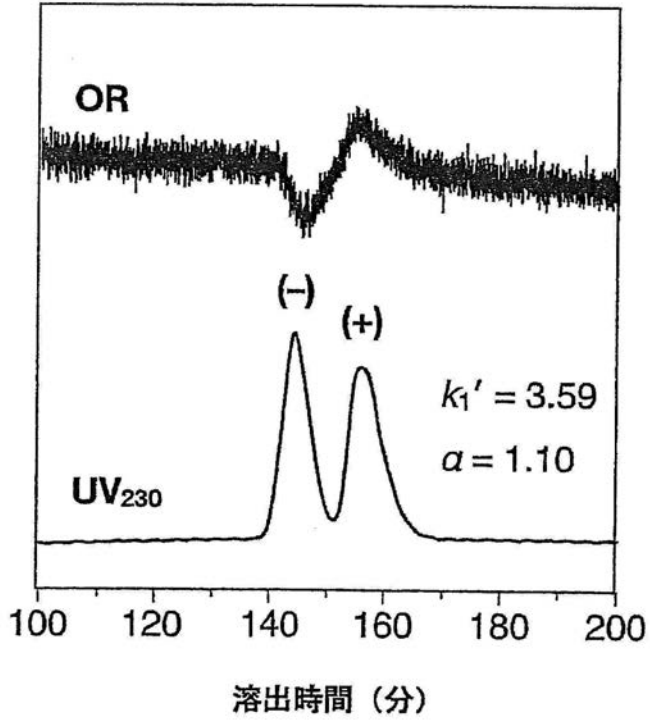
【 図 5 】



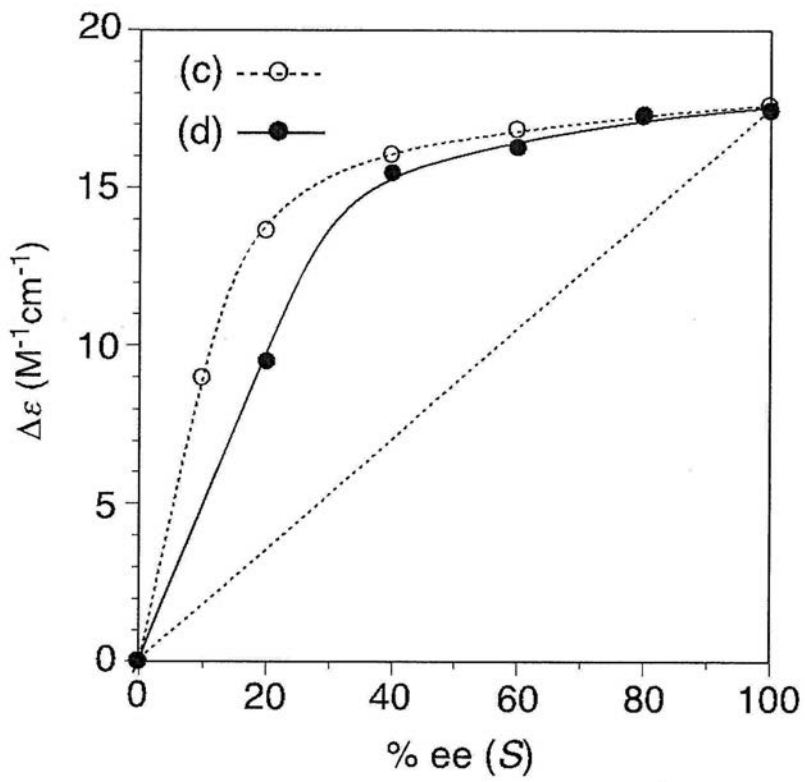
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/062351
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N30/88(2006.01)i, B01D15/08(2006.01)i, B01J20/26(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N30/88, B01D15/08, B01J20/26		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Katsuhiko Maeda et al, Effect of Polyelectrolyte Function on Helical Structures of Optically Active Poly(phenylacetylene) Derivatives Bearing Basic or Acidic Functional Pendant Groups, Macromolecules, 2011.09.28, 44, 8343-8349	1-23
A	Hisanari Onouchi et al, Helicity Induction on Poly(phenylacetylene)s Bearing Phosphonic Acid Pendants with Chiral Amines and Memory of the Macromolecular Helicity Assisted by Interaction with Achiral Amines in Dimethyl Sulfoxide, Macromolecules, 2004.06.29, 37, 5495-5503	1-23
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 05 July, 2013 (05.07.13)	Date of mailing of the international search report 23 July, 2013 (23.07.13)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/062351

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/139674 A1 (Japan Science and Technology Agency), 20 November 2008 (20.11.2008), claims & US 2011/0144262 A1 & EP 2145905 A1	1-23
A	WO 2010/126087 A1 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 04 November 2010 (04.11.2010), entire text & US 2012/0007011 A1 & EP 2426492 A1 & CN 102439438 A	1-23
A	JP 2004-536879 A (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.), 09 December 2004 (09.12.2004), claim 1 & US 2004/0235757 A1 & EP 1412317 A & WO 2003/011808 A1 & DE 60238683 D & IT RM20010464 A & CN 1537094 A & BR 211521 A & CA 2454532 A & HU 401604 A & PL 368412 A & AT 492526 T & DK 1412317 T & ES 2358097 T & PT 1412317 E & AU 2002326144 B & MX PA04000877 A & IT RM20010464 D0	1-23

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 2 3 5 1									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N30/88 (2006.01)i, B01D15/08 (2006.01)i, B01J20/26 (2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N30/88, B01D15/08, B01J20/26											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2013年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2013年	日本国実用新案登録公報	1996-2013年	日本国登録実用新案公報	1994-2013年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2013年										
日本国実用新案登録公報	1996-2013年										
日本国登録実用新案公報	1994-2013年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語) CAplus/REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	Katsuhiko Maeda et al, Effect of Polyelectrolyte Function on Helical Structures of Optically Active Poly(phenylacetylene) Derivatives Bearing Basic or Acidic Functional Pendant Groups, Macromolecules, 2011.09.28, 44, 8343-8349	1-23									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 05.07.2013		国際調査報告の発送日 23.07.2013									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 赤坂 祐樹	2 J 3 3 1 6								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3252								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2013/062351
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Hisanari Onouchi et al, Helicity Induction on Poly(phenylacetylene)s Bearing Phosphonic Acid Pendants with Chiral Amines and Memory of the Macromolecular Helicity Assisted by Interaction with Achiral Amines in Dimethyl Sulfoxide, <i>Macromolecules</i> , 2004.06.29, 37, 5495-5503	1-23
A	WO 2008/139674 A1 (独立行政法人科学技術振興機構) 2008.11.20, 特許請求の範囲 & US 2011/0144262 A1 & EP 2145905 A1	1-23
A	WO 2010/126087 A1 (ダイセル化学工業株式会社) 2010.11.04, 全文 & US 2012/0007011 A1 & EP 2426492 A1 & CN 102439438 A	1-23
A	JP 2004-536879 A (シグマータウ・インドウストリエ・ファルマチエウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ) 2004.12.09, 請求項1 & US 2004/0235757 A1 & EP 1412317 A & WO 2003/011808 A1 & DE 60238683 D & IT RM20010464 A & CN 1537094 A & BR 211521 A & CA 2454532 A & HU 401604 A & PL 368412 A & AT 492526 T & DK 1412317 T & ES 2358097 T & PT 1412317 E & AU 2002326144 B & MX PA04000877 A & IT RM20010464 D0	1-23

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

B 0 1 D 15/08

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

特許法第30条第2項適用申請有り 1 平成25年3月4日 金沢大学理工学域 物質化学類応用化学コース「卒業論文発表会要旨集 平成24年度」にて発表 2 平成25年3月4日 金沢大学理工学域 物質化学類応用化学コース 平成24年度 卒業論文発表会においてポスターにて発表

(出願人による申告)平成23年度 独立行政法人科学技術振興機構「研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラムフィージビリティスタディステージ探索タイプ」、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(74) 代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72) 発明者 前田 勝浩

石川県金沢市角間町又7番地 国立大学法人金沢大学内

(72) 発明者 井改 知幸

石川県金沢市角間町又7番地 国立大学法人金沢大学内

(72) 発明者 下村 昂平

愛知県名古屋市緑区大高町紺屋町27

Fターム(参考) 4D017 AA03 BA20 CA13 DA03

4G066 AA22C AB06D AC12B AC31B AC33B CA19 DA10 FA11 FA12

4J100 AT05P BA02P BA04P BA05P BA38P BC43P CA01 CA31 DA01 DA04

DA66 GD11 HA49 HC09 JA17

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。