

光学活性ポリマレイミドの合成と光学異性体分離剤としての応用

柳 瀬 学
河 畑 時
宮 田 卓 也
香 川 巧

Synthesis and Application of Optically Active Polymaleimide Derivatives as Chiral Stationary Phases

Manabu YANASE
Kouji KAWABATA
Takuya MIYATA
Takumi KAGAWA

Optical resolution by high performance liquid chromatography (HPLC) using a chiral column is a very useful method to prepare chiral compounds and determine their optical purity. *N*-substituted polymaleimides obtained by anionic asymmetric polymerization of maleimide monomers are known to show chiral discriminating abilities when used as stationary phases coated on macroporous silica gel. According to previous studies, however, the chiral discriminating abilities of polymaleimides were restricted to compounds having an axial asymmetry. In this study, we have designed a novel type of polymaleimide derivatives having a chiral substituent on the nitrogen atoms with the aim of extending their application ranges. Thus, a series of optically active *N*-substituted polymaleimides were synthesized and their chiral discriminating abilities were examined, leading to several new polymers which showed excellent discriminating abilities as compared with the reported ones.

1. はじめに

光学活性化合物の薬理活性は、光学異性体の一方において顕著に発現することが多く、キラルな医薬品の場合、光学異性体の一方が本来の薬理作用を示し、他方が副作用、拮抗阻害などを引き起こす場合が少なくない。したがって、キラルな医薬品は、両方の光学異性体について個別に体内動態の違いを明確にする必要があり、ICHの品質ガイドラインQ6A¹⁾により光学異性体の薬理活性の評価は必須となっている。このため、キラル医薬品の合成において、その中間体の光学分割、光学純度分析の重要性がますます高まっている。

光学活性体の分離・分析技術の中でも、液体クロマトグラフィー法は適応範囲が広く、分取、分析の両方に利用できる極めて有力な方法である。分析の分野では高速液体クロマトグラフィー（HPLC）用のキラルカラムが数多く市販され、光学純度決定に用いられている。また分取分野においても、光学活性化合物の需要の増大から注目を集めており、最近では、擬似移動床法による工業的な分取も行われる状況になっている²⁾。

液体クロマトグラフィー法では、光学活性な部位又は環境を導入したキラル固定相との相互作用力が、光学異性体間で異なることを利用して分離が行われる。

キラル固定相としては、分子内に不斉炭素をもつ光学活性な化合物やポリマーを、多孔性物質に物理的若しくは化学的に吸着、担持させたものが用いられており、特に光学活性ポリマーを利用している例が数多く報告されている³⁾。具体的にはタンパク質⁴⁾や多糖類及びその誘導体等⁵⁾の天然高分子を利用した例が大半を占めるが、合成高分子⁶⁾としては、光学活性ポリメタクリル酸誘導体⁷⁾が知られている。例としてFig. 1に示す、光学活性ポリメタクリル酸トリフェニルメチルエステル (Poly(TrMA)) は、主鎖が一方向巻きらせん構造をもつため、分子全体として光学活性を示し、らせん構造により構築された不斉環境により、光学異性を認識すると考えられている。

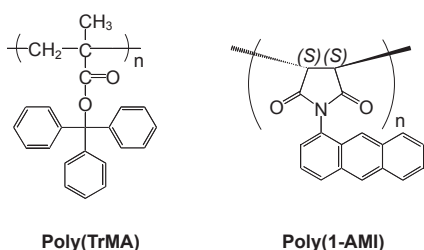


Fig. 1 Optically active polymers with a helical structure

しかし、Poly(TrMA)の不斉識別能が、主に軸不斉をもつ芳香族炭化水素のみに限定されるように、天然物由来のタンパク質や多糖類及びその誘導体においても分離可能なラセミ化合物がそれぞれの分離剤ごとに限定されるため、未だ十分な分離が得られないラセミ化合物が数多く存在する。さらに分取の分野においては多種多様な光学活性化合物が分離可能で、生産性向上のため目的化合物をさらによく分ける、すなわちより大きな分離係数(値)をもった、光学異性体分離剤の開発が望まれている。

今回我々は、新規な光学異性体分離剤の開発を行うに当たり、不斉アニオン重合によって得られる*N*-置換光学活性ポリマレイミド⁸⁾に着目した。Fig. 1に示すPoly(1-AMI)は、マレイミド骨格からなる主鎖がキラルならせん構造を形成し、Poly(TrMA)と同様に、主にBINOL等の軸不斉化合物についてのみ、不斉識別能があることが知られている⁹⁾。そこで我々は、光学活性ポリマレイミドの形成する不斉空間をより精密に設計し、幅広い光学活性化合物に対して不斉認識能を発現する新規光学活性ポリマレイミドの創生を目指した。

本研究では種々の新規光学活性ポリマレイミドを合成し、得られたポリマーの不斉識別能の検証を行った

結果、非常に優れた光学分離能を有する光学活性ポリマレイミドが見出されたので、本稿でその詳細について報告する。また分離メカニズムの考察についても報告する。

2. 実験

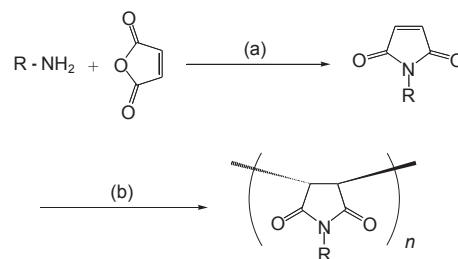
[1] 光学活性ポリマーの調製

(1) モノマー合成

モノマー合成はベンゼンを溶媒とし、各種光学活性アミンと無水マレイン酸を、ヘキサメチルジシラザン(HMDS)及び塩化亜鉛の存在下、加熱還流条件下で反応させることを行った¹⁰⁾(Fig. 2)。反応終了後、カラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=9/1、*v/v*)で精製し、重合反応に用いた。

(2) ポリマー調製

不斉アニオン重合は、溶媒としてトルエンを用い、アニオンを発生させる触媒にジエチル亜鉛、不斉配位子に(-)-Sparteineを用いて行った(Fig. 2)。重合条件としては、モノマー濃度:100mg/ml、触媒濃度:Et₂Zn/monomer = 10mmol%、[(-)-Sparteine]/[Et₂Zn] = 1.2 (mol/mol)、温度:-10と設定した。また得られたポリマーはメタノールへの再沈殿により精製した。旋光度の測定はHORIBA製SEPA-300を使用し(C=1.0g/dl、*l*=10cm、solvent:CHCl₃)、平均分子量の測定はゲルパーミエーションクロマトグラフィー(東ソー製高速GPCシステム)によりRIで検出を行い、標準ポリスチレン換算で算出した。



(a)HMDS, ZnCl₂, Benzene. (b)Et₂Zn, (-)-Sparteine, Toluene.

Fig. 2 Synthetic route to optically active *N*-substituted Polymaleimides

[2] 充填剤及び評価用カラムの調製

(1) 充填剤の調製

評価用充填剤の調製は、光学活性ポリマレイミド誘導体をCHCl₃に溶解させ、シリカゲル(粒径5μm、細孔径10nm)を加え、蒸発・乾固させ、担持するこ

とにより行った。光学活性ポリマレイミド誘導体の担持量は、シリカゲルに対し10wt%に設定した。

(2) カラム調製

4.6mm × 250mmLのステンレス製カラムに光学活性ポリマレイミド誘導体を担持した充填剤を充填し、評価用カラムの作製を行った。充填溶媒は2-プロパノールとし、高圧ポンプを用い、圧力14.8MPaで充填を行った。リザーバーカラムはステンレス製7.8mm × 600mmL、カートリッジはステンレス製4.6mm × 35mmLのものを用いた。

[3] 分離性能評価

分離性能評価は、評価化合物としてFig. 3に示す化合物のラセミ体8種を選定し、それぞれの化合物についてHPLCによるクロマトグラムの測定を行い、分離係数()の値及び分離可能化合物数を比較することで行った。測定装置はポンプ(東ソー製CCPM-)、オートサンプラー(東ソー製AS-8020)、カラムオープン(東ソー製CO-8020)、検出器(UV:東ソー製UV-8020、RI:東ソー製RI-8020)により構成し、測定条件は溶離液:nヘキサン/2-プロパノール=9/1(v/v)、流速:1.0ml/min、サンプル注入量:10μl(サンプル濃度:1mg/ml)、測定温度:40に設定した。尚、分離係数()の算出は以下の式に従った。

k_1 : 最初に溶出するエナンチオマーの保持係数

$$k_1 = (t_1 - t_0) / t_0$$

k_2 : 2番目に溶出するエナンチオマーの保持係数

$$k_2 = (t_2 - t_0) / t_0$$

: 分離係数

$$= k_2 / k_1$$

尚、 t_0 は1,3,5-トリ-*tert*-ブチルベンゼンの値を使用した。

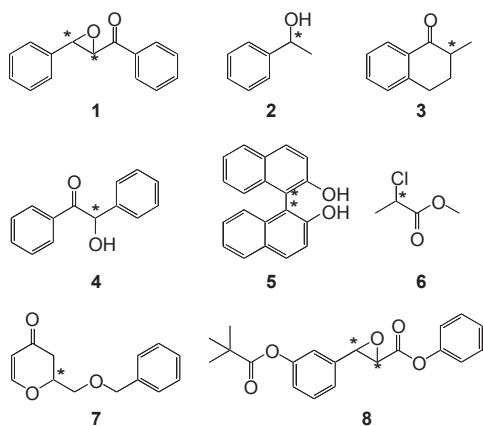


Fig. 3 Structure of primary evaluation racemates

3. 結果と考察

[1] 新規光学活性ポリマレイミドの設計

(1) 設計思想

Fig. 1に示した、Poly(TrMA)やPoly(1-AMI)は、前述のように主に軸不斉をもつ芳香族含有化合物に分離能が限定されることが知られている。これはこれらの光学活性ポリマーでは側鎖の置換基がアキラルな芳香環であり、主鎖のキラルならせん構造を利用し、主に - 相互作用を駆動力として分離しているためと考えられる。

そこで我々はマレイミド骨格の窒素原子上に、不斉点を有する置換基を導入した光学活性ポリマレイミドについて検討を行うことにした。キラルならせん構造に不斉炭素を有する置換基を配置することで、規則正しく配列させた不斉な環境を構築し、 - 相互作用以外の駆動力によって、従来の面不斉をもつ化合物だけではなく、幅広い光学異性体に対し分離が可能となるのではないかと考えた。

この考え方に基づいて、次のようなポリマー設計を行った。イメージとしてはFig. 4に示すように、大きさの異なる部位の R^L と R^S をポリマー側鎖に規則的に配列させることで、分離化合物との相互作用部位において、らせんによる不斉と置換基による不斉が共同的に作用することによる高い不斉識別能の発現を期待した。

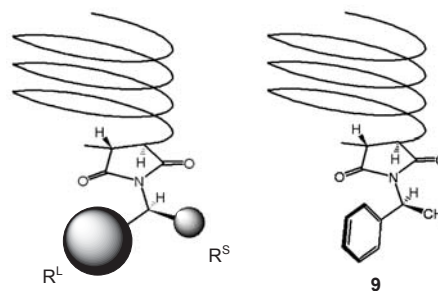


Fig. 4 Design of optically active polymaleimides having a chiral substituent on N-atom

(2) 光学異性体分離能の検証

設計に基づいた具体例として、まず合成が容易である R^L に相当する部位がフェニル基、 R^S としてメチル基をもつFig. 4及びFig. 5に示す、9⁽¹⁾を合成し、光学異性体分離能について検討を行った。

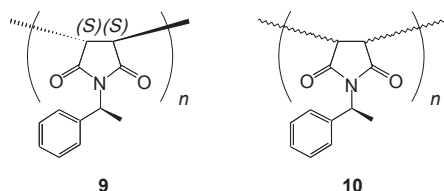


Fig. 5 *N*-substituted polymaleimides compound 9 was prepared by asymmetric polymerization and 10 by radical polymerization

分離能評価の結果、従来のアントリル基をもつ Poly(1-AMI)では不斉識別能がなかった、面不斉をもつ化合物以外の光学活性化合物に対して高い不斉識別能を発現した (Table 1)。特にカルボニル基をもつ化合物に良い分離が見られることから、これはカルボニル基の窒素原子への静電的配位といった、 π -相互作用のみによらない新しいメカニズムで分離が行われたものと考えられる。比較の為、ラジカル重合で得られる、ランダムな構造をもつ10について同様の検討を行ったが、全く不斉識別能は発現しなかった。

また9及び10についてそれぞれX線回析の測定を行った結果、10に比べ9では、 $2\theta = 10 \sim 25^\circ$ の領域に鋭い回析線が観測され、結晶性が高いことが示唆された (Fig. 6)。これは不斉アニオン重合によって合成された9ではマレイミドユニットが規則的に配列していることによるものと考えられる。

以上の実験結果より、設計の通り、9においては、らせん構造に不斉な置換基を規則正しく配列することで各種光学活性体が分離可能となったものと考えられる。

[2] 新規光学活性ポリマレイミドの探索

(1) 新規光学活性ポリマレイミドの合成

前述の検討結果より、キラルならせん構造を有する光学活性ポリマレイミドの窒素原子上に不斉点を有する置換基を導入することが、各種光学異性体の分離に

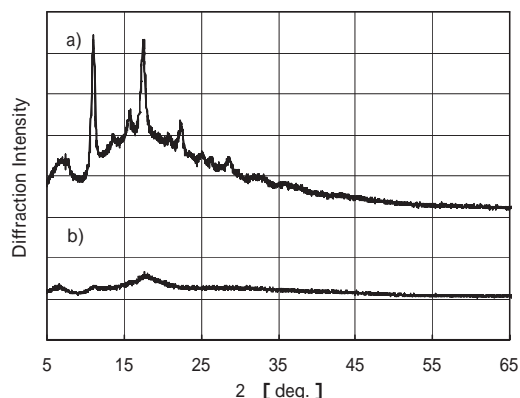


Fig. 6 X-ray diffraction diagrams for (a) 9 and (b) 10

において非常に効果的であることが明らかとなった。そこで、さらに高い光学異性体分離能を有する高性能ポリマーの探索を目指し、様々な置換基を導入した各種ポリマレイミドを合成し、評価を行なった。

合成した各種光学活性ポリマレイミドをFig. 7に示す。R^Lに相当する部位の検討として、フェニル基上に置換基を有する11a-11d、及びR^Lが脂肪族炭化水素である12a⁽¹²⁾-12cを合成した。またR^Sに相当する部位の検討としては、9のメチル基をエチル基に替えた11e⁽¹³⁾を合成した。また異なる側鎖形状のもととして窒素原子上に環状炭化水素を導入した、13a⁽¹⁴⁾、13b、14⁽¹⁵⁾の合成も行った。合成した各種光学活性ポリマレイミドのポリマーデータをTable 2に示した。

(2) 光学異性体分離能評価

合成したそれぞれの光学活性ポリマレイミドについて、光学異性体分離能の評価を行った。その結果、R^Lがフェニル基の場合、環上に何らかの置換基を導入すると、むしろ分離性能に低下が見られ、置換基をもたない9がもっとも良い分離能を示すことが分かった。またR^Sの効果としては9に比べ11eでは分離性能に低下が見られた。これは置換基がメチル基からエチル基に高くなることにより、R^LとR^Sの立体的なサイズの

Table 1 Separation factor (α)^a on 9^b and 10^c

	1		2		3		4 racemates		5		6		7		8	
	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'	k_1'	k_2'
9	5.51	6.55	ca. 0	ca. 1	0.90	1.16	0.79	2.02	ca. 0	ca. 1	0.87	1.22	8.05	1.32	2.99	2.93
10	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1

(a) Separation factor (α) = k_2'/k_1' . First-eluted enantiomer capacity factor (k_1') = $(t_1 - t_0)/t_0$. Second-eluted enantiomer capacity factor (k_2') = $(t_2 - t_0)/t_0$. t_1 and t_2 are retention time of the first-eluted and second-eluted enantiomer, respectively. Tri-*tert*-butylbenzene was used as the non-retained compound to estimate the dead time (t_0). Separation factors were evaluated with the column of macroporous silica gel (particle size: 5 μ m, pore size: 10nm) coated by each polymaleimide. Conditions; Column size: 4.6mm I.D. \times 250mm L, Flow rate: 1.0ml/min, Eluent: *n*-hexane/2-propanol = 9/1 (v/v). (b) 9 was prepared by asymmetric polymerization with chiral anionic initiator. (c) 10 was prepared by radical polymerization with AIBN as an initiator.

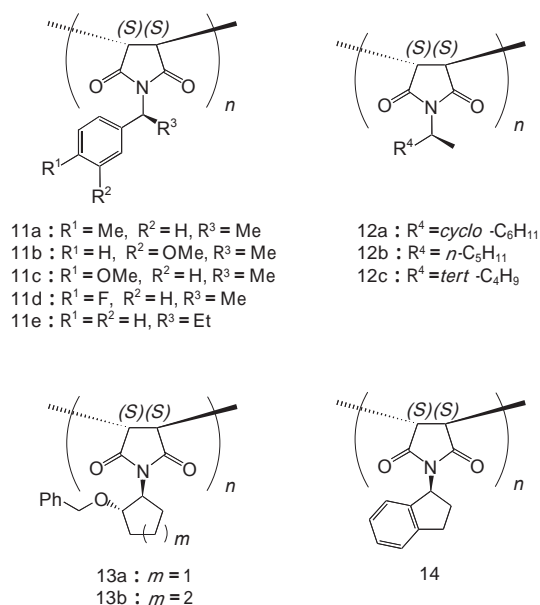


Fig. 7 List of N-substituted polymaleimides prepared by asymmetric polymerization

差が縮小するため、分離能が低下したものと考えられる。

一方R^Lに相当する部位が脂肪族炭化水素の場合、12cでは全く光学異性体分離能を示さず、12bと比較しても12aがもっとも良い分離能を示し、シクロヘキシル基が最も効果的であることが分かった。これは *tert*-ブチル基では立体障害が高すぎるため、分離化合物が相互作用点に近づけないことによるものと考えられ、直鎖のペンチル基ではR^LとR^Sの立体的なサイズ

Table 2 Polymerization^a of N-substituted maleimides

	Time [h]	Yield ^b [%]	M _n ^c × 10 ⁻⁴	M _w /M _n	[F ₄₃₅ ^d [deg.]
9	69	93.4	2.1	10.8	+265.4
10	24	93.0	0.6	4.0	-104.0
11a	168	87.9	3.5	16.6	-41.3
11b	143	88.7	0.7	9.8	+280.8
11c	383	83.1	0.8	9.8	-102.7
11d	168	72.6	1.0	41.2	+232.0
11e	259	97.2	0.2	16.3	+73.9
12a	305	91.9	1.7	4.8	+100.9
12b	336	68.0	2.3	7.5	-51.8
12c	568	70.1	2.1	2.5	+97.1
13a	305	83.9	1.9	10.1	+152.4
13b	358	85.9	3.4	2.6	+86.8
14	168	82.6	0.5	2.5	-42.9

(a) Conditions ; 9, 11a-14 : [monomer] = 100mg/ml in toluene. Initiator : [(-)-Sparteine]/[Et₂Zn] = 1.2(mol/mol), Initiator ratio (Et₂Zn/monomer) = 10mmol%. temperatures : -10 . 10 : [monomer] = 0.5g/ml in Tolene. Initiator ratio (AIBN/monomer) = 10mmol%. temperatures : 60 (b) MeOH-insoluble part. (c) By GPC. (d) C = 1.0g/dl, l = 10cm, solvent : CHCl₃.

に差が生じなかったものと考えられる。また窒素原子上に環状炭化水素を導入した、13a、13b、14の比較では、13aがもっとも良い分離能を示し、2位にオキシベンジル基の入ったシクロペンチル環が非常に効果的であることが分かった。一方、同位置に同じ置換基の入ったシクロヘキシル環では分離能が低かったことから、シクロペンチル環の場合、窒素原子の隣にマレ

Table 3 Discriminating abilities^a of optically active N-substituted polymaleimides

	1		2		3		4		5		6		7		8	
	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '	k ₁ '	k ₂ '
11a	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1
11b	3.06	8.31	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	0.62	2.08	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	0.96	4.13
11c	5.64	1.65	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	0.73	1.67	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1
11d	9.36	3.83	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	6.01	1.27	2.72	2.35
11e	3.37	2.14	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	3.73	1.19	ca. 0	ca. 1
12a	1.12	6.06	ca. 0	ca. 1	0.36	1.18	0.31	1.37	ca. 0	ca. 1	0.34	1.08	1.53	1.18	0.43	3.09
12b	0.08	5.72	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1
12c	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1
13a	3.44	9.02	ca. 0	ca. 1	0.72	1.17	0.56	2.31	0.55	1.1	0.31	1.33	4.29	1.13	0.98	5.42
13b	0.73	1.93	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1
14	11.88	2.6	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	1.08	1.96	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1	ca. 0	ca. 1

a) Discriminating ability was evaluated with the column of macroporous silica gel (particle size : 5 μm, pore size : 10nm) coated with the respective polymaleimides. Conditions ; Column size : 4.6mm I.D. × 250mm L, Flow rate : 1.0ml/min., Eluent : *n*-hexane/2-propanol = 9/1 (v/v).

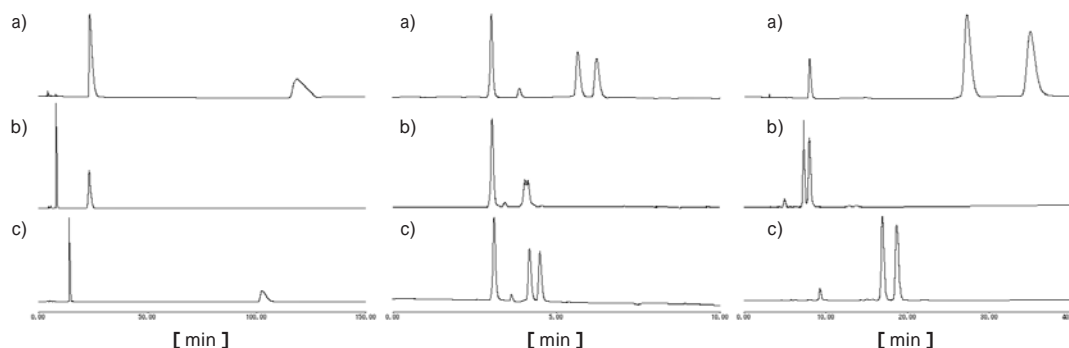


Fig. 8 HPLC chromatograms of racemates () 1, () 6 and () 7 separated on a column of macroporous silica gel coated with *N*-substituted polymaleimides
Silica gel ; particlesize : 5 μ m, pore size ; 10nm. *N*-substituted polymaleimides : (a) 9, (b) 12a and (c) 13a.
Conditions ; Column size : 4.6mmI.D. \times 250mmL, Flow rate : 1.0ml/min, Eluent : *n*-hexane/2-propanol = 9/1(v/v)

イミド環の面に対して垂直に近い形で剛直な、不斉面を形成するため高い不斉識別能が発現したものと推測する。

以上の検討結果より、9、12a、13aの3種のポリマレイミドが非常に良好な不斉識別能を示すことが明らかとなった。これら3種を用いたHPLCカラムによるラセミ化合物の分離例をFig. 8に示した。傾向として12aは9に比べ分離化合物に対する保持力が弱く、13aは9と12aの中間程度の吸着力を有していた。このことから、これら3種のポリマーを光学異性体分離剤に用いることにより様々な極性をもつ、異なるタイプの光学異性体の分離に適用できるものと期待される。またこれら3種の光学異性体分離剤は、特にカルボニル基をもつ化合物に対して、大きな分離係数()の値を示し、従来の市販品と比較しても、同等かそれ以上の分離性能を有することが明らかとなった。

[3] 分離メカニズムの考察

(1) 推定分離メカニズム

分離のメカニズムについては、次のような考察を行った。

カルボニル基を有する化合物の場合、分離化合物のカルボニル基がマレイミドの窒素原子に静電的に配位することにより分離していると考えられる。つまりカルボニル基が窒素原子に接近した際に、分子形状がポリマーの空孔形状に合わない場合、立体反発のため、捕捉されにくく先に溶出し、空孔の形状に会うものは捕捉されやすいため溶出が遅いと考えられる。

(2) 推定包接構造

この推定メカニズムを基に、9と化合物1を例にし、相互作用構造の計算を行った。計算にはCACHe Ver. 5.0を用いた。計算の結果、9のポリマー構造にはマレ

イミドユニット間にベンゼン環に蓋をされる形で、直径6.91 \AA の、空孔が形成されていることが分かった。この空孔に実際の分離において、吸着され易い化合物1の(2*S*, 3*R*)体を近づけ最適化計算を行ったところ、ポリマー主鎖に構造変化を与えることなく、また推測したようにカルボニル基が窒素原子に近い位置で安定な相互作用構造をとれることが明らかとなった。計算構造をFig. 9に示す。一方、9と化合物1のラセミ体を混合し¹H-NMRの測定を行ったところ、化合物1の α -プロトンに1:1の積分比で低磁場シフトが観測された(Fig. 10)。これは吸着され易い(2*S*, 3*R*)体のみがポリマー内部に包接されていることを示すものであるが、Fig. 9に示す計算の構造においても、化合物1の α -プロトンが9のポリマー側鎖のベンゼン環の反遮蔽

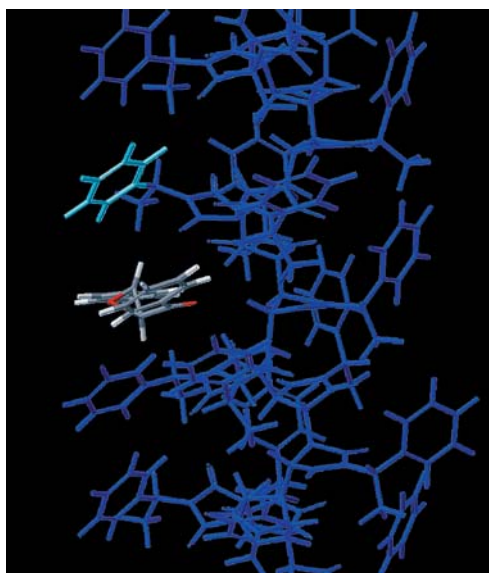


Fig. 9 Probable binding structure between 1 and 9, calculated by CACHe5.0 (MOPAC2002 PM5)

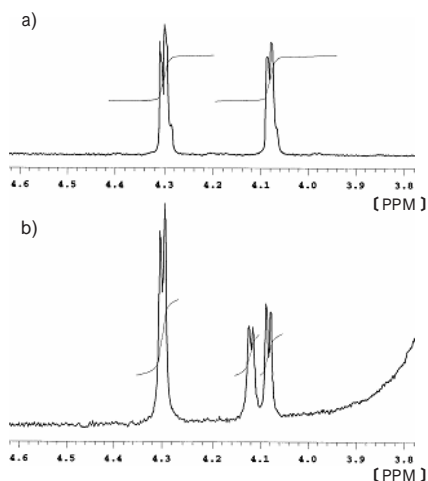


Fig.10 $^1\text{H-NMR}$ spectra of (a) racemate 1 and (b)mixture of racemate 1 and 9 in CDCl_3

領域に位置しており、実験データからも計算による構造が支持された。

[4] 光学活性ポリマレイミドを用いた光学異性体分離剤の分離可能化合物の調査

本研究によって開発された光学活性ポリマレイミド (9、12a、13a) を用いた光学異性体分離剤は、現在のところ、計67種の光学異性体が分離可能であることが見出されている。分離可能化合物の一例をFig. 11に示す。

4.まとめ

本研究によって、光学活性ポリマレイミドの窒素原子上に不斉点を有する置換基が存在することが、光学異性体分離能において非常に有効であることが明らかとなった。そして、各種置換基の検討を行った結果、非常に高い分離性能を有する光学活性ポリマレイミド (9、12a、13a) を見出した。またこれらの光学活性ポリマレイミドによる分離は、カルボニル基の窒素原子への静電的な配位を駆動力とする、従来には無かった新しいメカニズムで進行するものと推定している。

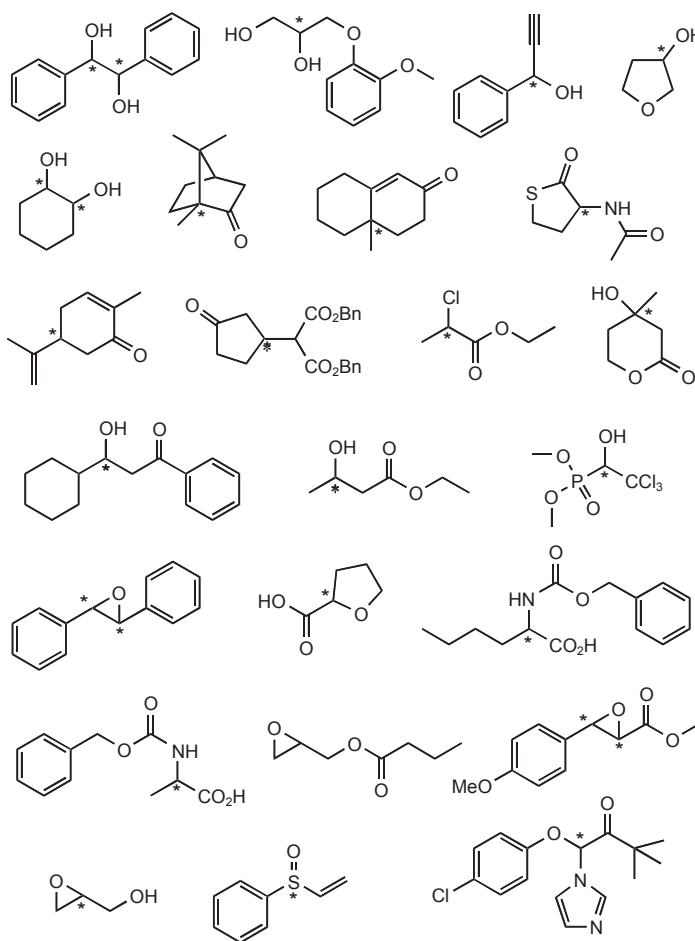


Fig.11 Example of racemates separated on the columns of macroporous silica gel coated with 9, 12a and 13a

今後は、9、12a、13aについて、分離可能化合物の範囲を広げ、実用化への検討を行っていく予定である。

参考文献

- 1) ICHガイドラインQ6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン」
- 2) *Pharm. Tech. Japan.*, 12, 43(1996)
- 3) For reviews: a) E. Yashima, *J. Chromatogr. A*, 906, 105(2001); b) Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1020(1998); c) E. Yashima, C. Yamamoto, and Y. Okamoto, *Synlett.*, 344(1998); d) E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 3289(1995); e) Y. Okamoto, T. Nakano *Chem. Rev.* 94, 349(1994); f) A. Ishikawa, T. Shibata, *J. Liq. Chromatogr.*, 16, 859(1993)
- 4) a) S. Allenmark, B. Bomgrem, *J. Chromatogr.*, 264, 63(1983); b) J. Hermansson, *J. Chromatogr.*, 269, 71(1983); c) T. Miwa, M. Ichikawa, M. Tsuno, T. Hatori, T. Miyakawa, M. Kayano, Y. Miyake, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 682(1987); d) G. Schill, I.W. Wainer, S.A. Barkan, *J. Liq. Chromatogr.*, 9, 641(1986)
- 5) a) S. Yuasa, A. Shimada, K. Kameyama, M. Yasui, K. Adzuma, *J. Chromatogr. Sci.*, 18, 311(1980); b) H. Hess, G. Burger, H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 17, 612(1978); c) A. Hussenius, R. Isaksson, O. Matsson, *J. Chromatogr.*, 405, 155(1987); d) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Yamamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, 739(1984); e) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 5337(1984); f) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatogr.*, 363, 173(1986); g) Y. Okamoto, R. Aburatani, T. Fukumoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, 1857(1987)
- 6) a) G. Blaschke, W. Broker, W. Frankel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 25, 830(1986); b) H. Kuniwa, Y. Doi, T. Nishikaji, N. Ogata, *Macromol. Chem.*, 188, 1841(1987); c) K. Saigo, Y. Chen, N. Yonezawa, K. Tachibana, T. Kanoe, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, 1891(1985); d) K. Saigo, Y. Chen, N. Kubota, K. Tachibana, N. Yonezawa, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, 515(1986); e) G. Blaschke, *J. Liq. Chromatogr.*, 9, 341(1986)
- 7) a) T. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 4763(1979); b) Y. Okamoto, S. Honda, I. Okamoto, H. Yuki, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6971(1981); c) Y. Okamoto and K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.*, 9, 369(1986)
- 8) a) T. Oishi, H. Yamasaki, M. Fuzimoto, *Polym. J.*, 23, 795(1991); b) Y. Okamoto, T. Nakano, H. Kobayashi, H. Hatada, *Polym. Bull.*, 25, 5(1991); c) W. Liu, C. Chen, Y. Chen, and F. Xi, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, 34, 327(1997); d) T. Oishi, K. Onimura, Y. Isobe, H. Ynagihara, H. Tsutsumi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 38, 310(2000); e) T. Oishi, K. Onimura, Y. Isobe, H. Tsutsumi, *Chem. Lett.*, 673(1999)
- 9) Y. Isobe, K. Onimura, H. Tsutsumi, T. Oishi, *Polym. J.*, 34, 18(2002)
- 10) a) P.Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru, Y. Ueno, *J. Org. Chem.*, 62, 2652(1997); b) P.Y. Reddy, S. Kondo, S. Fujita, T. Toru, *Synthesis.*, 999(1998)
- 11) a) Y. Isobe, K. Onimura, H. Tsutsumi, T. Oishi, *Polym. J.*, 32, 1052(2000); b) H. Zhou, K. Onimura, H. Tsutsumi, T. Oishi, *Polym. J.*, 33, 227(2001); c) 特許公開2002 - 88121号公報「光学活性ポリ(N-メチルベンジルマレイミド)及びその製造」
- 12) a) K. Onimura, Y. Zhang, M. Yagyu, T. Oishi, *J. Polym. Sci, Part A: Polym Chem.*, 42, 4682(2004) b) 特許公開2003 - 64054号公報「光学活性マレイミド誘導体、光学活性ポリマレイミド誘導体、その製造方法、その光学活性ポリマレイミド誘導体からなる分離剤及びそれを用いた光学活性化合物の分離方法」
- 13) 特許公開2004 - 294219号公報「光学活性マレイミド誘導体、光学活性ポリマレイミド誘導体、その製造方法、その光学活性ポリマレイミド誘導体からなる分離剤及びそれを用いた光学活性化合物の分離方法」
- 14) 特許公開2004 - 346011号公報「光学活性マレイミド誘導体、光学活性ポリマレイミド誘導体、その製造方法、その光学活性ポリマレイミド誘導体からなる分離剤及びそれを用いた光学活性化合物の分離方法」
- 15) 特許公開2005 - 179209号公報「光学活性マレイミド誘導体、光学活性ポリマレイミド誘導体、その製造方法、その光学活性ポリマレイミド誘導体からなる分離剤及びそれを用いた光学活性化合物の分離方法」

著者
氏名 柳 瀬 学
Manabu YANASE
入社 平成13年4月1日
所属 南陽研究所
有機研究分野
キラル合成グループ

著者
氏名 河 畑 光 時
Kouji KAWABATA
入社 昭和55年3月17日
所属 南陽研究所
有機研究分野
キラル合成グループ

著者
氏名 宮 田 卓 也
Takuya MIYATA
入社 平成12年4月1日
所属 南陽研究所
有機研究分野
キラル合成グループ

著者
氏名 香 川 巧
Takumi KAGAWA
入社 昭和58年4月4日
所属 南陽研究所
有機研究分野
キラル合成グループ
グループリーダー