

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5219204号
(P5219204)

(45) 発行日 平成25年6月26日(2013.6.26)

(24) 登録日 平成25年3月15日(2013.3.15)

(51) Int.Cl.

F I

B01J 31/02 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)

B01J 31/02 103Z
 C07D 513/04 338
 C07B 53/00 B
 C07C 67/08 CSP
 C07C 69/612

請求項の数 6 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-274345 (P2008-274345)
 (22) 出願日 平成20年10月24日(2008.10.24)
 (65) 公開番号 特開2010-99610 (P2010-99610A)
 (43) 公開日 平成22年5月6日(2010.5.6)
 審査請求日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(73) 特許権者 803000115
 学校法人東京理科大学
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (72) 発明者 椎名 勇
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内
 (72) 発明者 中田 健也
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内

審査官 田澤 俊樹

最終頁に続く

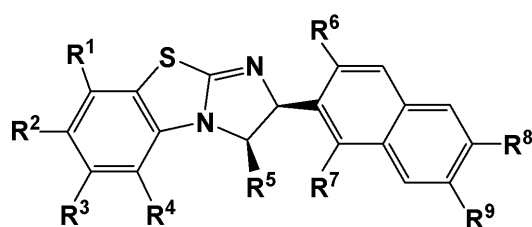
(54) 【発明の名称】 新規不斉触媒、並びに光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

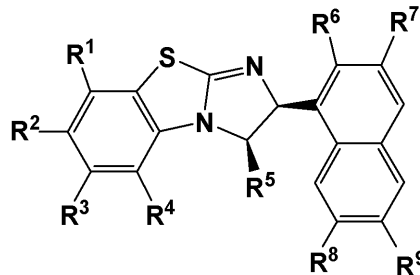
【請求項1】

下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである新規不斉触媒。

【化1】



(I)



(II)

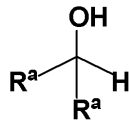
(式(I)、(II)中、R¹~R⁴はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、R⁵は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示し、R⁶~R⁹はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリーロキシ基、アリールチオ基、カルボキシル基、チオカルボキシル基、カルバモイル基、ア

ミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ジアリーールアミノ基、アルキルアリーールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【請求項2】

ラセミのカルボン酸と、下記式(a)で表されるアルコール又は下記式(b)で表されるフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである不斉触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とする光学活性エステル製造方法。

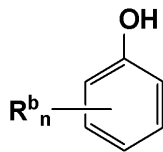
【化2】



(a)

(式(a)中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。)

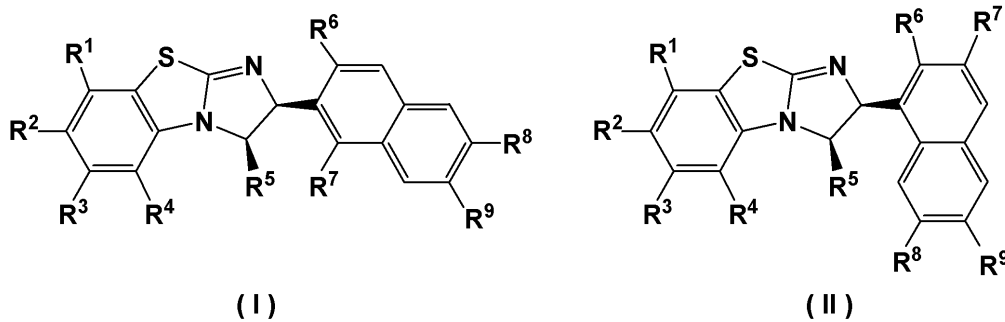
【化3】



(b)

(式(b)中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は1~5の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。)

【化4】



(I)

(II)

(式(I)、(II)中、 $R^1 \sim R^4$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリーール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、 R^5 は水素原子、アルキル基、又はアリーール基を示し、 $R^6 \sim R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリーール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリーールオキシ基、アリーールチオ基、カルボキシ基、チオカルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ジアリーールアミノ基、アルキルアリーールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【請求項3】

前記ラセミのカルボン酸が下記式(g)で表されることを特徴とする請求項2記載の光学活性エステル製造方法。

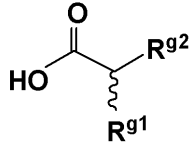
10

20

30

40

【化5】



(g)

(式(g)中、 R^{g1} 、 R^{g2} は互いに異なる有機基を示す。)

【請求項4】

前記式(g)中、不斉炭素と結合する R^{g1} 及び R^{g2} の炭素原子の一方は、多重結合により他の原子と結合していることを特徴とする請求項3記載の光学活性エステルの製造方法。

10

【請求項5】

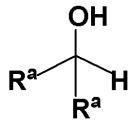
前記式(b)中、 R^b がナフチル基であり、フェノールの2,6位に置換していることを特徴とする請求項2から4のいずれか記載の光学活性エステルの製造方法。

【請求項6】

ラセミのカルボン酸と、下記式(a)で表されるアルコール又は下記式(b)で表されるフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである不斉触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とする光学活性カルボン酸の製造方法。

20

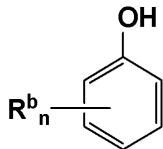
【化6】



(a)

(式(a)中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。)

【化7】

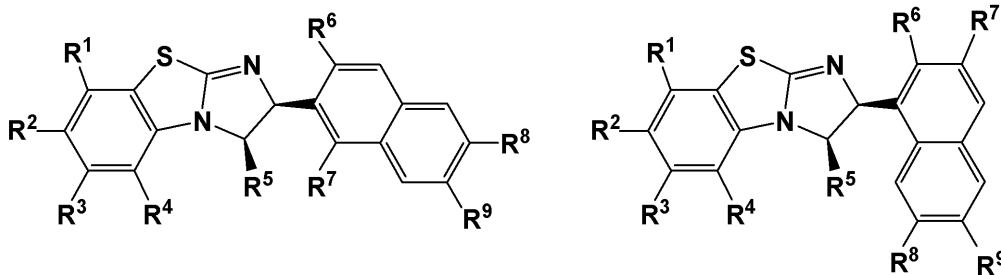


(b)

(式(b)中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は1~5の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。)

30

【化8】



(I)

(II)

(式(I)、(II)中、 R^1 ~ R^4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキ

40

50

ル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、R⁵は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示し、R⁶～R⁹はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、カルボキシル基、チオカルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性化合物の製造に好適な新規不斉触媒、並びにその不斉触媒を用いた光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

光学活性エステルや光学活性カルボン酸は、医薬品、生理活性物質の中間体、天然物合成の中間体等として、様々な分野に使用されている。

【0003】

従来、光学活性エステルの製造方法としては、テトラミソール(tetramisole)又はベンゾテトラミソール(benzotetramisole)を不斉触媒として用い、酸無水物の存在下でラセミの2級ベンジル性アルコールから製造する方法が知られている(非特許文献1を参照)。また、ベンゾテトラミソールを不斉触媒として用い、酸無水物の存在下でラセミのプロパルギル性アルコールから光学活性エステルを製造する方法も知られている(非特許文献2を参照)。しかしながら、これらの製造方法では、酸無水物の構造が極めて限定されているなど、基質一般性に乏しいという問題があった。

【0004】

また、光学活性カルボン酸の製造方法としては、光学活性アミンを分割剤として用い、ラセミのカルボン酸と分割剤とのジアステレオマー塩を晶析分割する方法が知られている(特許文献1を参照)。しかしながら、この製造方法は基質特異性が高く、カルボン酸の構造に適した光学活性アミンの同定や再結晶溶媒の選択が困難であるという問題があった。また、数回に及ぶ分割を繰り返すことになるため、操作が煩雑であった。

【0005】

そこで、本発明者らは、ベンゾテトラミソールを不斉触媒として用い、安息香酸無水物又はその誘導体の存在下でラセミのカルボン酸とアルコールとを反応させ、光学活性エステルを製造するとともに光学活性カルボン酸を製造する方法を既に提案している(非特許文献3を参照)。

【非特許文献1】Birman, V. B.; Li, X.; Org. Lett.; 2006, Vol. 8, No. 7, p. 1351-1354

【非特許文献2】Birman, V. B.; Guo, L.; Org. Lett.; 2006, Vol. 8, No. 21, p. 4859-4861

【特許文献1】特開平9-143101号公報

【非特許文献3】日本化学会講演予稿集, 2008, Vol. 88, No. 2, p. 1311

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、非特許文献3のようにベンゾテトラミソールを不斉触媒とした場合には、エナンチオ選択性が十分とは言えず、さらなる改良が望まれていた。

【0007】

本発明は、このような課題に鑑みてなされたものであり、ラセミのカルボン酸から光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を高エナンチオ選択的に製造することが可能な新規

10

20

30

40

50

不斉触媒、並びにその不斉触媒を用いた光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

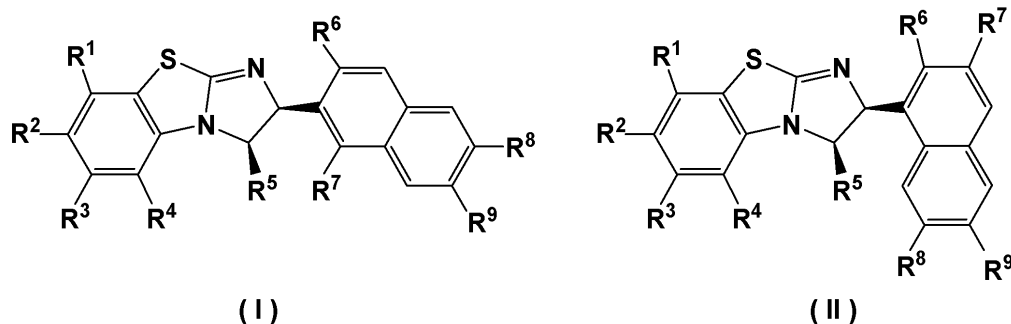
【0008】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、以下のような本発明を完成するに至った。

【0009】

[1] 下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである新規不斉触媒。

【化1】

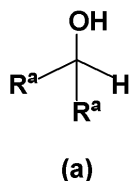


(式(I)、(II)中、 $R^1 \sim R^4$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、 R^5 は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示し、 $R^6 \sim R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、カルボキシ基、チオカルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【0010】

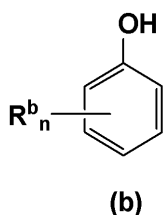
[2] ラセミのカルボン酸と、下記式(a)で表されるアルコール又は下記式(b)で表されるフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである不斉触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とする光学活性エステルの製造方法。

【化2】



(式(a)中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。)

【化3】



(式(b)中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は1~5の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、

10

20

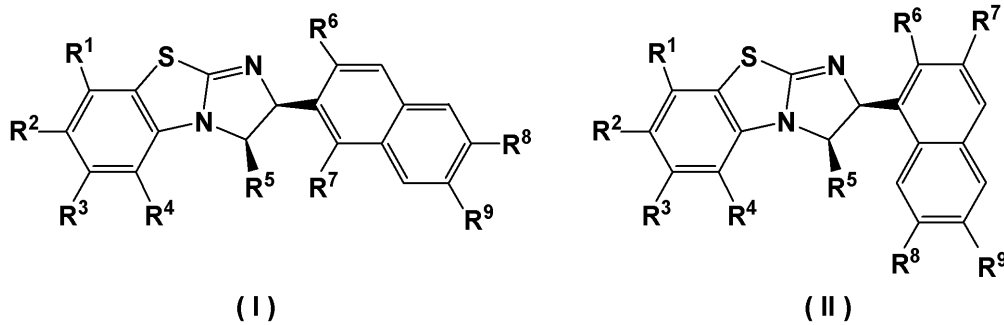
30

40

50

それらは同一であっても異なってもよい。))

【化4】



10

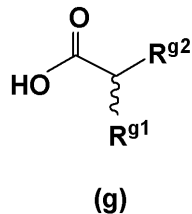
(式(I)、(II)中、 $R^1 \sim R^4$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、 R^5 は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示し、 $R^6 \sim R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、カルボキシル基、チオカルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【0011】

20

[3] 前記ラセミのカルボン酸が下記式(g)で表されることを特徴とする請求項2記載の光学活性エステルの製造方法。

【化5】



(式(g)中、 R^{g1} 、 R^{g2} は互いに異なる有機基を示す。)

30

【0012】

[4] 前記式(g)中、不斉炭素と結合する R^{g1} 及び R^{g2} の炭素原子の一方は、多重結合により他の原子と結合していることを特徴とする請求項3記載の光学活性エステルの製造方法。

【0013】

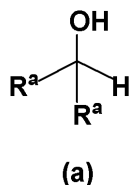
[5] 前記式(b)中、 R^b がナフチル基であり、フェノールの2, 6位に置換していることを特徴とする請求項2から4のいずれか記載の光学活性エステルの製造方法。

【0014】

[6] ラセミのカルボン酸と、下記式(a)で表されるアルコール又は下記式(b)で表されるフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と下記式(I)若しくは(II)で表される化合物又はそのエナンチオマーである不斉触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とする光学活性カルボン酸の製造方法。

40

【化6】

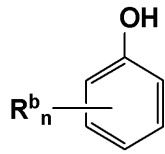


(式(a)中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基

50

、又はフェナントリル基を示す。)

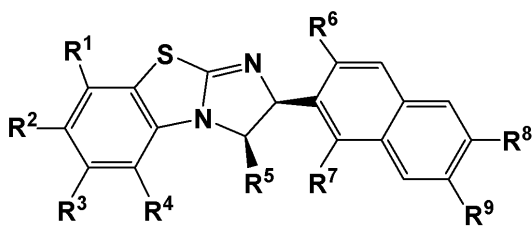
【化 7】



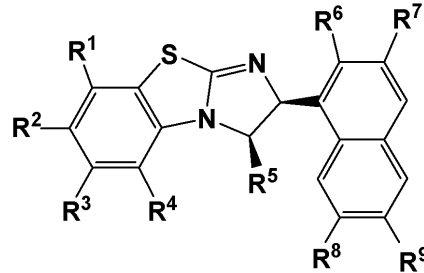
(b)

(式 (b) 中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は 1 ~ 5 の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。)

【化 8】



(I)



(II)

(式 (I)、(II) 中、 $R^1 \sim R^4$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示し、 R^5 は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示し、 $R^6 \sim R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、カルボキシル基、チオカルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。)

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、ラセミのカルボン酸の一方のエナンチオマーを高選択的にエステル化して光学活性エステルを製造するとともに、他方のエナンチオマーである光学活性カルボン酸を製造することができる。

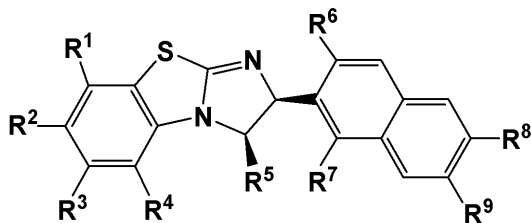
【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

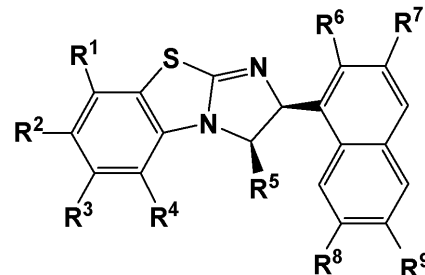
新規不斉触媒

本発明に係る新規不斉触媒(以下、単に「不斉触媒」という。)は、下記式 (I) 若しくは (II) で表される化合物又はそのエナンチオマーである。

【化 9】



(I)



(II)

【0017】

10

20

30

40

50

上記式 (I)、(I I) 中、 $R^1 \sim R^4$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシロキシ基、又はニトロ基を示す。

また、 R^5 は水素原子、アルキル基、又はアリール基を示す。

また、 $R^6 \sim R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシロキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、カルボキシル基、チオカルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又はスルホ基を示す。

10

【 0 0 1 8 】

$R^1 \sim R^9$ のうち、置換基又は他の置換基の一部として用いられる「アルキル基」は、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよい。アルキル基の炭素数に特に制限はないが、好ましくは炭素数 1 ~ 20、より好ましくは炭素数 1 ~ 6 である。

また、置換基又は他の置換基の一部として用いられる「アリール基」は、芳香族炭化水素基を示し、2 以上の環が縮合していてもよい。アリール基の炭素数に特に制限はないが、好ましくは炭素数 5 ~ 14、より好ましくは炭素数 6 ~ 10 である。

また、置換基又は他の置換基の一部として用いられる「アシル基」は、カルボン酸から水酸基を除いた基を示す。アシル基の炭素数に特に制限はないが、好ましくは炭素数 1 ~ 20、より好ましくは炭素数 1 ~ 6 である。

20

【 0 0 1 9 】

上記式 (I) 若しくは (I I) で表される化合物又はそのエナンチオマーの中でも、 $R^1 \sim R^9$ が全て水素原子であるものが好ましい。

【 0 0 2 0 】

この不斉触媒は、例えば、2 - プロモナフタレン又は 1 - プロモナフタレン、2 - (トリイソプロピルシロキシ) アセトアルデヒド、2 - クロロベンゾチアゾール等を用いて、後述の実施例のようにして合成することができる。

【 0 0 2 1 】

この不斉触媒は、ラセミのカルボン酸から光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を製造する際に特に好適に用いることができる。すなわち、ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と上記の不斉触媒との存在下で反応させ、ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することにより、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を、高収率かつ高エナンチオ選択的に製造することができる。

30

また、この不斉触媒は、ラセミの 2 級アルコールから光学活性エステル及び光学活性 2 級アルコールを製造する際にも好適にも用いることができる。すなわち、ラセミの 2 級アルコールと特定のカルボン酸とを、カルボン酸無水物と上記の不斉触媒との存在下で反応させ、ラセミの 2 級アルコールのうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することにより、光学活性エステル及び光学活性 2 級アルコールを、高収率かつ高エナンチオ選択的に製造することができる。

40

【 0 0 2 2 】

光学活性エステルの製造方法及び光学活性カルボン酸の製造方法

本発明に係る光学活性エステルの製造方法及び光学活性カルボン酸の製造方法は、ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを、カルボン酸無水物と本発明に係る不斉触媒との存在下で反応させ、ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とするものである。

本発明の製造方法で得られる光学活性エステル及び光学活性カルボン酸は、それぞれラセミのカルボン酸の異なるエナンチオマーに対応する。したがって、本発明に係る光学活性エステルの製造方法及び光学活性カルボン酸の製造方法は、ラセミのカルボン酸の光学分割方法と理解することもできる。

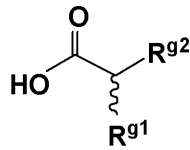
50

【 0 0 2 3 】

[ラセミのカルボン酸]

本発明の製造方法で用いられるラセミのカルボン酸は、特に限定されるものではないが、下記式 (g) のようにカルボキシル基の 位に不斉炭素を有するものが好ましい。

【化 1 0】



(g)

10

【 0 0 2 4 】

上記式 (g) 中、 R^{g1} 、 R^{g2} は互いに異なる有機基を示す。有機基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルケニル基、アルコキシアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、アルキルアリール基、アルキルヘテロアリール基、アルコキシアリール基、アルコキシヘテロアリール基等が挙げられる。この有機基は、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基、ハロゲン原子等によって任意に置換されていてもよい。

20

【 0 0 2 5 】

また、 R^{g1} 、 R^{g2} は、不斉炭素と結合する R^{g1} 及び R^{g2} の炭素原子の一方が多重結合により他の原子と結合し、他方が単結合により他の原子と結合していることが好ましい。これによりエナンチオ選択率を向上させることができる。不斉炭素と結合する炭素原子が多重結合により他の原子と結合するためには、不斉炭素にアルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボニル基、シアノ基等が結合していればよい。

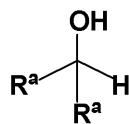
【 0 0 2 6 】

[アルコール]

本発明の製造方法で用いられるアルコールは、下記式 (a) で表される。

30

【化 1 1】



(a)

【 0 0 2 7 】

上記式 (a) 中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。 R^a の置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。このようなアルコールを用いることで、高エナンチオ選択的に光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を製造することができる。

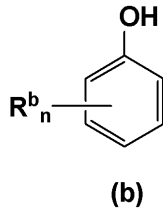
40

【 0 0 2 8 】

[フェノール誘導体]

本発明の製造方法で用いられるフェノール誘導体は、下記式 (b) で表される。

【化 1 2】



【 0 0 2 9 】

上記式 (b) 中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、ナフチル基が好ましい。 R^b の置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。 n は 1 ~ 5 の整数であり、 $n = 2$ が好ましい。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

10

【 0 0 3 0 】

[カルボン酸無水物]

本発明の製造方法で用いられるカルボン酸無水物は、脱水縮合剤として作用する。カルボン酸無水物としては、安息香酸、フェニル基にアルキル基、アルコキシ基、アミノ基、アルコキシアルキル基等の電子供与性基が結合した安息香酸、又は位が 4 級炭素である多置換カルボン酸から得られるものが好ましく、安息香酸、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又はアルコキシ基が結合した 1 ~ 3 置換の安息香酸、ピバル酸、2 - メチル - 2 - フェニルプロピオン酸、又は 2, 2 - ジフェニルプロピオン酸から得られるものがより好ましい。

20

【 0 0 3 1 】

[反応条件等]

光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造は、溶媒中に、ラセミのカルボン酸、アルコール又はフェノール誘導体、カルボン酸無水物、及び本発明に係る不斉触媒を添加することによって行われる。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロベンゼン等が挙げられる。また、反応進行に伴って生成するカルボン酸無水物由来の酸を中和するため、反応系内に塩基を添加することが好ましい。この塩基としては、求核性を有さない有機塩基 (トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン) が好ましい。

溶媒中への添加順序は任意であるが、ラセミのカルボン酸とカルボン酸無水物とを含む溶液中に、塩基、アルコール又はフェノール誘導体、不斉触媒を順次加えることが好ましい。

30

【 0 0 3 2 】

それぞれの添加量は、特に限定されるものではないが、ラセミのカルボン酸に対して、アルコール又はフェノール誘導体が 0.5 ~ 1.0 当量、カルボン酸無水物が 0.5 ~ 1.5 当量、塩基が 1.0 ~ 3.0 当量、不斉触媒が 0.1 ~ 10 モル% であることが好ましい。

反応温度は -23 ~ 30 が好ましく、反応時間は 10 分間 ~ 48 時間が好ましい。

【実施例】

【 0 0 3 3 】

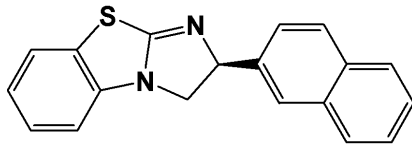
以下、本発明の実施例を説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

40

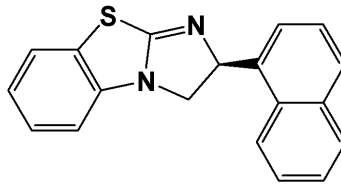
【 0 0 3 4 】

以下の実施例では、次の 4 種類の不斉触媒を用いた。このうち、(S) - - N p - B T M 及び (S) - - N p - B T M は、それぞれ下記の合成例 1、合成例 2 のようにして製造した。また、(S) - i - P r - B T M 及び (-) - B T M は、非特許文献 1 に記載の方法に従って、対応するアミノ酸から合成した。

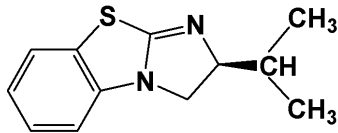
【化13】



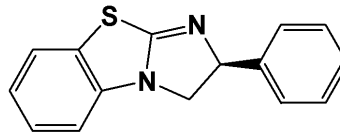
(S)- β-Np-BTM



(S)- α-Np-BTM



(S)- i-Pr-BTM



(-)-BTM

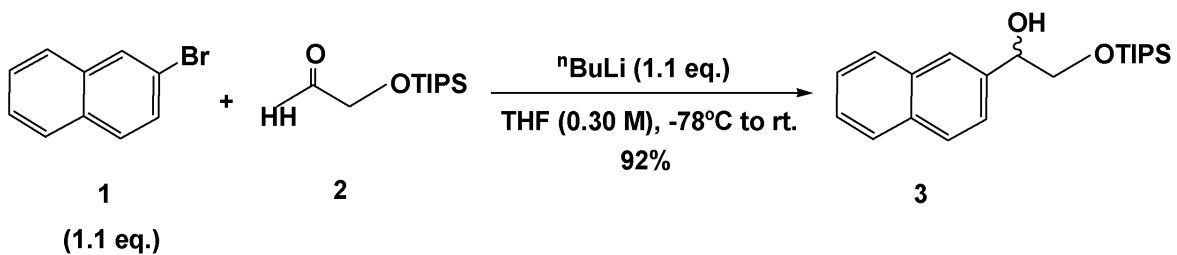
10

【0035】

[合成例1: (S)-β-Np-BTMの製造]

<ステップ1>

【化14】



20

【0036】

2-プロモナフタレン(1)(3.032g, 14.64mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に対し、n-ブチルリチウム(2.64M, 5.63mL, 14.86mmol)を-78で加えた。反応混合液を-78で1時間攪拌した後に、2-(トリイソプロピルシロキシ)アセトアルデヒド(2)(2.881g, 13.31mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を-78で加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した後、0で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルを加えて有機層を分取した後、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1)を用いて分取することにより、対応するアルコール(3)(4.217g, 91.9%)が得られた。アルコール(3)の物性値は以下のとおりである。

30

【0037】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:

7.79 - 7.69 (m, 4H, Np),

7.42 - 7.32 (m, 3H, Np),

4.88 - 4.81 (m, 1H, 1-H),

3.84 (dd, $J = 9.8, 3.7\text{ Hz}$, 1H, 2-H),3.61 (dd, $J = 9.8, 9.8\text{ Hz}$, 1H, 2-H),

3.14 (s, 1H, OH),

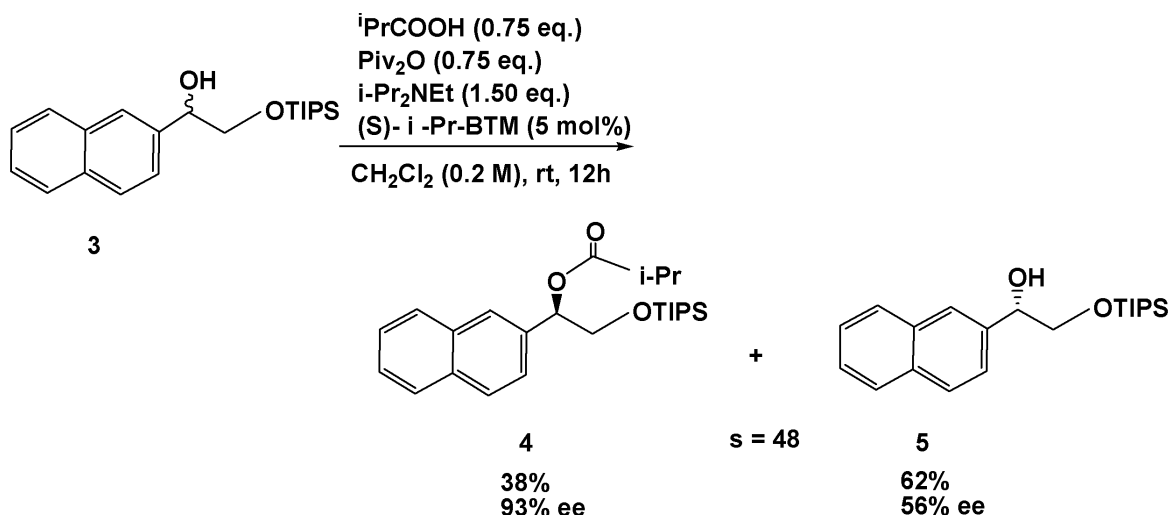
1.08 - 0.94 (m, 21H, TIPS).

40

【0038】

<ステップ2>

【化15】



10

【0039】

ラセミの2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(2-ナフチル)エタノール(3)
 (51.7 mg, 0.150 mmol)のジクロロメタン溶液(0.50 mL)に対し、
 イソ酪酸(10.4 μL , 0.112 mmol)、ピバル酸無水物(22.8 μL , 0.
 112 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(39.2 μL , 0.225 mmol)
 、及び不斉触媒である(S)-i-Pr-BTM(1.6 mg, 7.3 μmol)のジク
 ロロメタン溶液(0.25 mL)をそれぞれ室温で順番に加えた。反応混合液を室温で1
 2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。有機層を分
 取した後、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層ク
 ロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=9/1)を用いて分取することによ
 り、対応する光学活性エステル(4)(23.6 mg, 38%, 93% ee)及び未反
 応の光学活性アルコール(5)(32.0 mg, 62%, 56% ee)が得られた。反応
 速度比sは47.6であった。光学活性エステル(4)の物性値は以下のとおりである。

20

【0040】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):
 7.91 - 7.76 (m, 4H, Np),
 7.56 - 7.43 (m, 3H, Np),
 6.03 (dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz, 1H, 1-H),
 4.06 (dd, $J = 10.3, 7.5$ Hz, 1H, 2-H),
 3.96 (dd, $J = 10.3, 7.5$ Hz, 1H, 2'-H),
 2.67 (se, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2''-H),
 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3'-H),
 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3''-H),
 1.13 - 0.98 (m, 21H, TIPS).

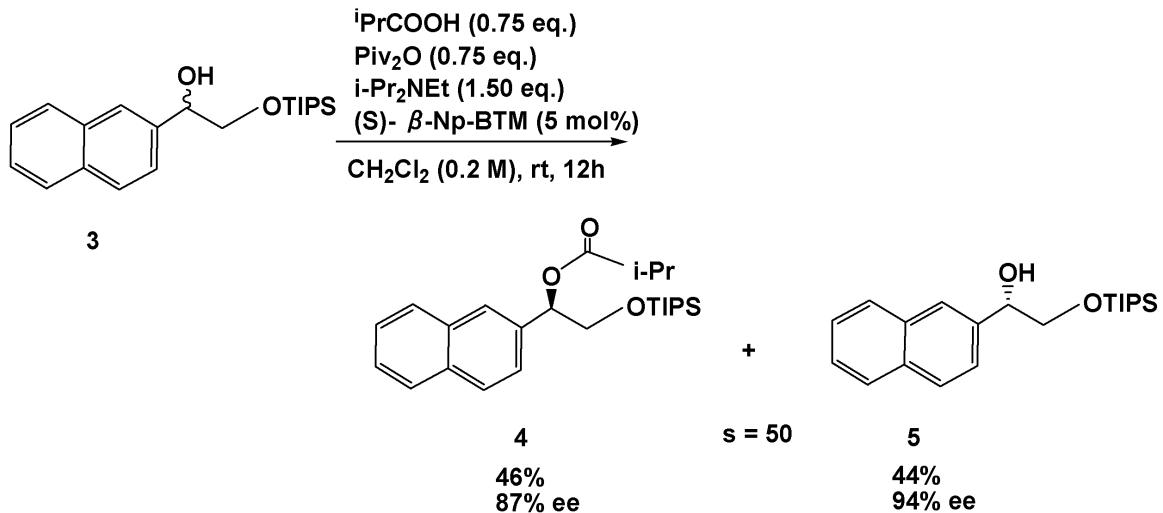
30

40

【0041】

<ステップ2(別法)>

【化16】



10

【0042】

ラセミの2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(2-ナフチル)エタノール(3) (51.7 mg, 0.150 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.75 mL) に対し、イソ酪酸 (10.4 μL , 0.112 mmol)、ピバル酸無水物 (22.8 μL , 0.112 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (39.2 μL , 0.225 mmol)、及び不斉触媒である (S)- β -Np-BTM (2.4 mg, 7.9 μmol) をそれぞれ室温で順番に加えた。反応混合液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル(4) (28.9 mg, 46%, 87% ee) 及び未反応の光学活性アルコール(5) (22.7 mg, 44%, 94% ee) が得られた。反応速度比 s は 49.8 であった。

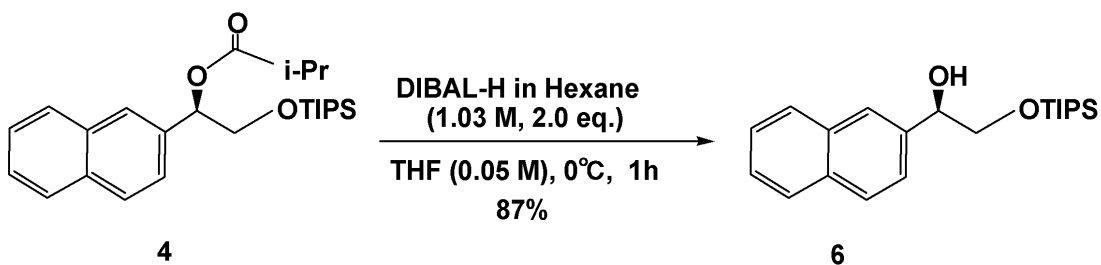
20

【0043】

<ステップ3>

30

【化17】



【0044】

光学活性な2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(2-ナフチル)エチル 2-メチルイソプロピオネート (27.3 mg, 0.0658 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.3 mL) に対し、水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.03 M, 0.128 mL, 0.132 mmol) を0 で加えた。反応混合液を0 で1時間攪拌した後、水を加え反応を停止した。反応混合液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて室温に昇温し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) を用いて分取することにより、対応する光学活性アルコール(6) (19.7 mg, 87%) が得られた。光学活性アルコール(6)の物性値は以下のとおりである。

40

【0045】

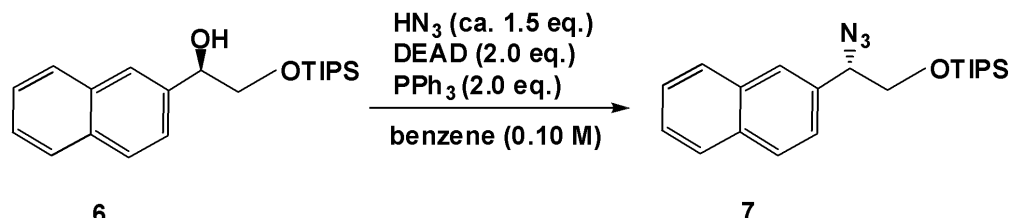
50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):
 7.79 - 7.69 (m, 4H, Np),
 7.42 - 7.32 (m, 3H, Np),
 4.88 - 4.81 (m, 1H, 1-H),
 3.84 (dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, 1H, 2-H),
 3.61 (dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 1H, 2-H),
 3.14 (s, 1H, OH),
 1.08 - 0.94 (m, 21H, TIPS).

【0046】

<ステップ4>

【化18】



【0047】

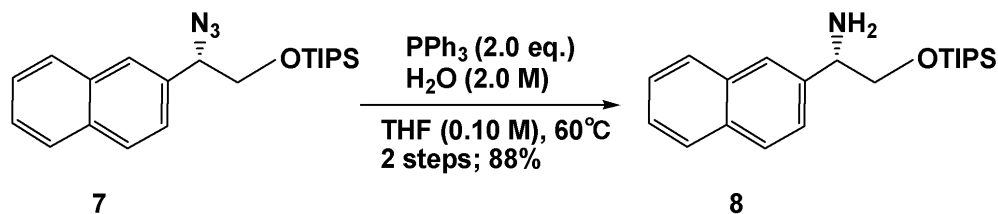
アジ化ナトリウム (1.500 g, 23.07 mmol) を水 (3.67 mL) に溶解し、室温でベンゼン (20 mL) を加えた。反応混合液に 0 で濃硫酸 (3.0 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した後、無水硫酸ナトリウムを加えて有機層を乾燥した。反応混合液を室温で静置し、この上澄み液をアジ化水素酸ベンゼン溶液 (1.15 M) としてアジ化反応に用いた。

光学活性な 2 - (トリイソプロピルシロキシ) - 1 - (2 - ナフチル) エタノール (6) (1.951 g, 5.662 mmol) のベンゼン溶液 (56.6 mL) に対し、トリフェニルホスフィン (2.670 g, 11.32 mmol)、アジ化水素酸ベンゼン溶液 (1.15 M、7.4 mL, 8.510 mmol)、及びジエチルアゾジカルボキシレート (約 2.2 M、5.15 mL, 11.33 mmol) を室温で続けて加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1) を用いて分取することにより、対応するアジ化物 (7) の粗製体を得られた。

【0048】

<ステップ5>

【化19】



【0049】

粗製体の 2 - (トリイソプロピルシロキシ) - 1 - (2 - ナフチル) - 1 - アジ化エタン (7) のテトラヒドロフラン溶液 (56.6 mL) に対し、トリフェニルホスフィン (1.782 g, 6.794 mmol)、及び水 (1.8 mL) を室温で加えた。反応混合液を 60 で 2 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合液に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、次いで溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) を用いて分取することにより、対応する光学活性アミン (8) (1.703 g, 87.6%) が得られた。光学活性アミン (8) の物性値は以下のとおりである。

【0050】

10

20

30

40

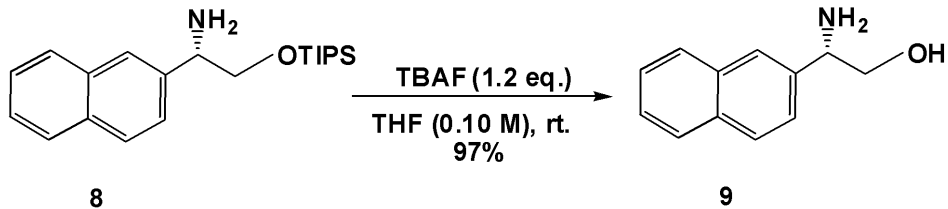
50

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:
 7.87 - 7.77 (m, 4H, Np),
 7.53 - 7.42 (m, 3H, Np),
 4.29 (dd, $J = 8.6, 3.7\text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 3.90 (dd, $J = 9.6, 3.7\text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.69 (dd, $J = 9.6, 8.6\text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 1.85 (br s, 2H, NH_2),
 1.17 - 1.02 (m, 21H, TIPS).

【0051】

<ステップ6>

【化20】



【0052】

光学活性な2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(2-ナフチル)エチルアミン(8)(1.703g, 4.957mmol)のテトラヒドロフラン溶液(49.6mL)に対し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M、5.95mL, 5.95mmol)を0で加えた。反応混合液を室温で1.5時間撹拌した後、水を加えて反応を停止した。反応混合液に炭酸カリウムを加えて水層のpHを8以上に調整し、次いでジエチルエーテルを加えて有機層を分取した後、水層をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:アンモニア水抽出によりアンモニアを飽和させたクロロホルム/メタノール=17/1)を用いて分取することにより、対応する光学活性アミノアルコール(9)(896.2mg, 96.5%)が得られた。光学活性アミノアルコール(9)の物性値は以下のとおりである。

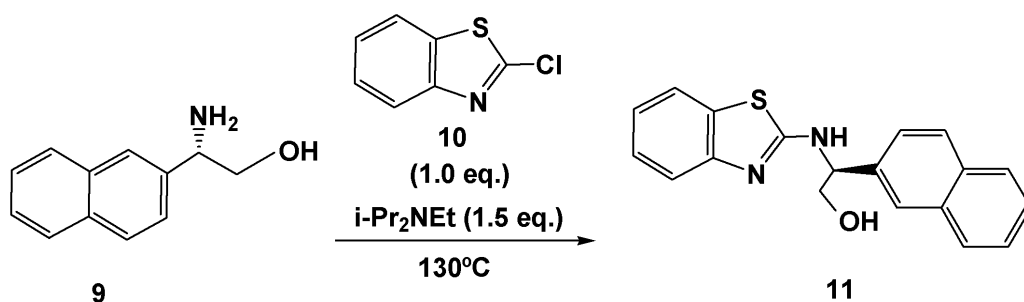
【0053】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:
 7.86 - 7.75 (m, 4H, Np),
 7.51 - 7.40 (m, 3H, Np),
 4.21 (dd, $J = 8.2, 4.3\text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.83 (dd, $J = 10.8, 4.3\text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 3.65 (dd, $J = 10.8, 8.2\text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 2.04 (br s, 3H, NH_2, OH)

【0054】

<ステップ7>

【化21】



【0055】

10

20

30

40

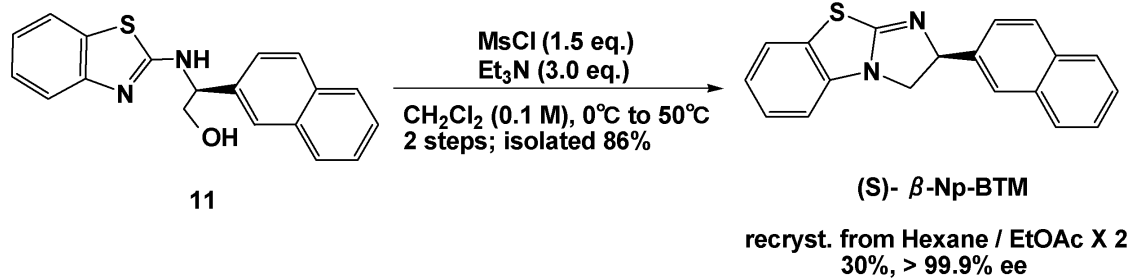
50

オートクレーブ中、光学活性な 2 - アミノ - 2 - (2 - ナフチル) エタノール (9) (835.4 mg, 4.462 mmol) に対し、2 - クロロベンゾチアゾール (10) (756.8 mg, 4.461 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.166 mL, 6.694 mmol) を室温で加えた。反応混合液を密栓し、130 で 48 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合液をメタノール及びジクロロメタンで希釈し、ナス型フラスコに移した後、減圧濃縮することにより、対応する 2 - アミノベンゾチアゾール (11) の粗製体が得られた。

【 0056 】

<ステップ 8 >

【化 22】



10

【 0057 】

粗製体の 2 - (2 - ベンゾチアゾイルアミノ) - 2 - (2 - ナフチル) エタノール (11) のジクロロメタン溶液 (44.6 mL) に対し、トリエチルアミン (1.86 mL, 13.3 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.518 mL, 6.69 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 10 分間攪拌した後、室温に昇温した。反応混合液を室温で 5 分間攪拌した後、メタノール (0.278 mL) 及びトリエチルアミン (6.70 mL, 48.1 mmol) を加えた。反応混合液を 55 で 24 時間攪拌した後、室温に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M) を加えて反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 から開始し、途中で 2 / 1 に変更) を用いて分取することにより、対応する光学活性な不斉触媒 ((S) - - Np - B T M) (1.16 g, 85.9%) が得られた。

20

ヘキサン / 酢酸エチル混合溶媒より再結晶を行うことにより、光学的にほぼ純粋な不斉触媒 ((S) - - Np - B T M) (99.6% ee, 599 mg) が得られた。(S) - - Np - B T M の物性値は以下のとおりである。

【 0058 】

¹H NMR (CDCl₃) :

7.90 - 7.80 (m, 4 H, Np) ,

7.52 - 7.43 (m, 3 H, Np) ,

7.33 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1 H, Ar) ,

7.19 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H, Ar) ,

6.98 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H, Ar) ,

6.68 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1 H, Ar) ,

5.85 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1 H, 1 - H) ,

4.35 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1 H, 2 - H) ,

3.78 (dd, J = 8.9, 8.1 Hz, 1 H, 2 - H) .

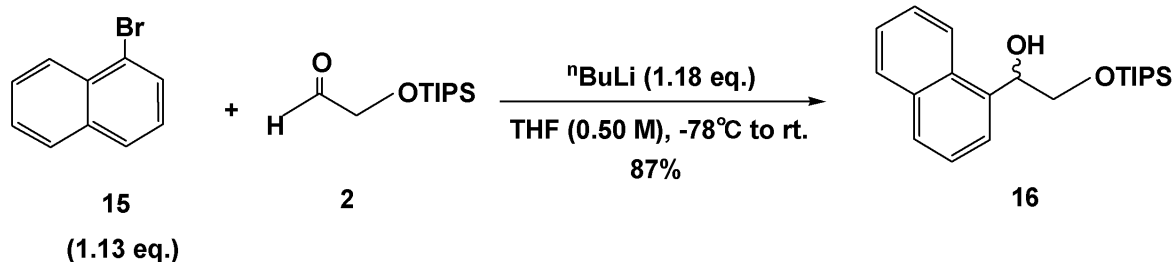
40

【 0059 】

[合成例 2 : (S) - - Np - B T M の製造]

<ステップ 1 >

【化23】



【0060】

1-ブロモナフタレン(15)(1.700 mL, 12.15 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(17 mL)に対し、n-ブチルリチウム(2.64 M、4.8 mL, 12.67 mmol)を-78で加えた。反応混合液を-78で1時間撹拌した後に2-(トリイソプロピルシロキシ)アセトアルデヒド(2)(2.326 g, 10.75 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)を-78で加えた。反応混合液を室温で11時間撹拌した後、0で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルを加えて有機層を分取した後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=40/1)を用いて分取することにより、対応するアルコール(16)(3.228 g, 87.1%)が得られた。アルコール(16)の物性値は以下のとおりである。

【0061】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:

8.07 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, Np),

7.88 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, Np),

7.80 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, Np),

7.67 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, Np),

7.55 - 7.44 (m, 3H, Np),

5.60 (dd, $J = 8.9, 3.4 \text{ Hz}$, 1H, 1-H),

4.10 (ddd, $J = 9.9, 3.4, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H),

3.69 (td, $J = 8.9, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H),

3.29 (br s, 1H, OH),

1.17 - 1.06 (m, 21H, TIPS).

【0062】

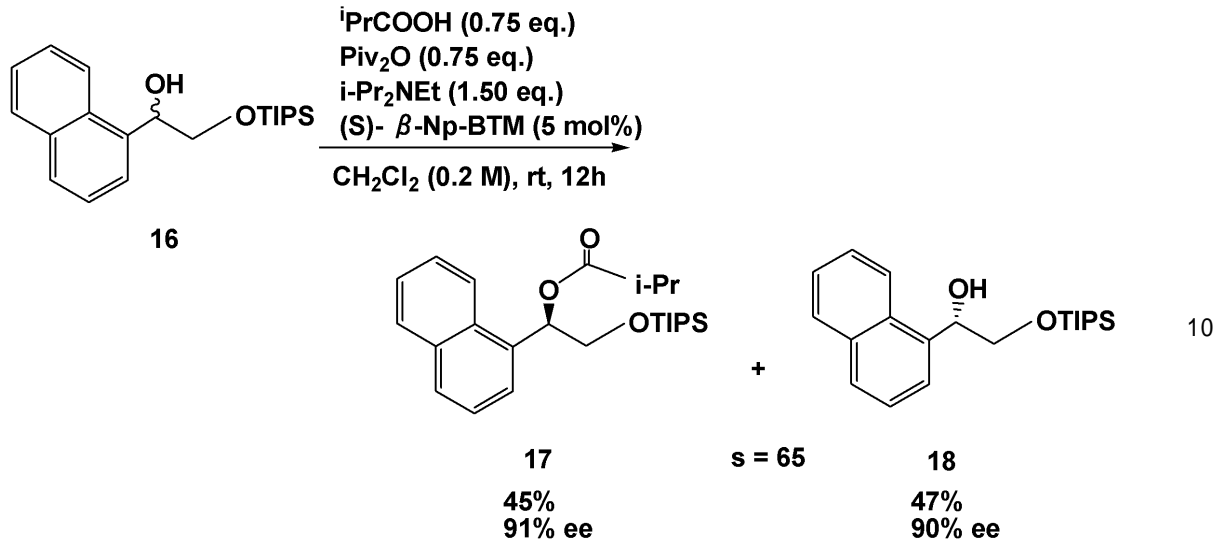
<ステップ2>

10

20

30

【化24】



【0063】

ラセミの2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール(16)(51.6 mg, 0.150 mmol)のジクロロメタン溶液(0.75 mL)に対し、イソ酪酸(10.4 μL, 0.112 mmol)、ピバル酸無水物(22.8 μL, 0.112 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(39.2 μL, 0.225 mmol)、及び不斉触媒である(S)-β-Np-BTM(2.4 mg, 7.9 μmol)をそれぞれ室温で順番に加えた。反応混合液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル(17)(27.7 mg, 45%, 91% ee)及び未反応の光学活性アルコール(18)(24.1 mg, 47%, 90% ee)が得られた。反応速度比sは64.5であった。光学活性エステル(17)の物性値は以下のとおりである。

【0064】

¹H NMR (CDCl₃):
 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Np),
 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Np),
 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Np),
 7.67 - 7.42 (m, 4H, Np),
 6.70 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H, 1-H),
 4.10 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H, 2-H),
 4.04 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H, 2-H),
 2.69 (se, J = 7.0 Hz, 1H, 2'-H),
 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3'-H),
 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3'-H).

【0065】

<ステップ3>

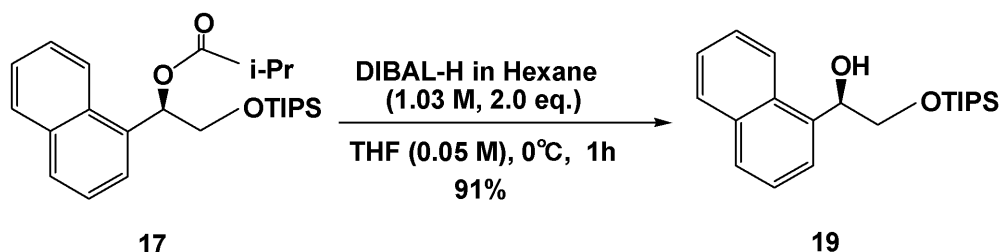
10

20

30

40

【化25】



【0066】

光学活性な2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(1-ナフチル)エチル 2-メチルプロピオネート(17)(27.5 mg, 0.0663 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.3 mL)に対し、水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.03 M, 0.129 mL, 0.133 mmol)を0 で加えた。反応混合液を0 で1時間攪拌した後、水を加えて反応を停止した。反応混合液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて室温に昇温し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)を用いて分取することにより、対応する光学活性アルコール(19)(20.8 mg, 91%)が得られた。光学活性アルコール(19)の物性値は以下のとおりである。

【0067】

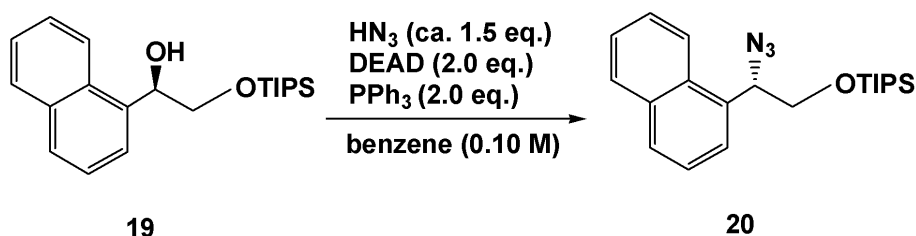
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:

8.07 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.88 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.80 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.67 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.55 - 7.44 (m, 3H, Np),
 5.60 (dd, $J = 8.9, 3.4\text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 4.10 (ddd, $J = 9.9, 3.4, 0.9\text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.69 (td, $J = 8.9, 0.9\text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.29 (br s, 1H, OH),
 1.17 - 1.06 (m, 21H, TIPS).

【0068】

<ステップ4>

【化26】



【0069】

アジ化ナトリウム(500 mg, 7.691 mmol)を水(1.2 mL)に溶解し、室温でベンゼン(7 mL)を加えた。反応混合液に0 で濃硫酸(1.0 mL)を加え、室温で10分間攪拌した後、無水硫酸ナトリウムを加えて有機層を乾燥した。反応混合液を室温で静置し、この上澄み液をアジ化水素酸ベンゼン溶液(1.15 M)としてアジ化反応に用いた。

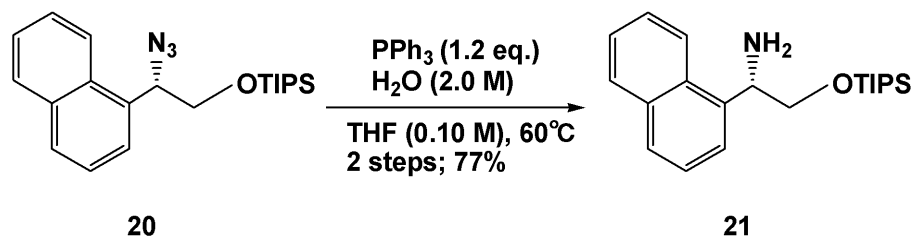
光学活性な2-(トリイソプロピルシロキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール(19)(937.8 mg, 2.722 mmol)のベンゼン溶液(27.2 mL)に対し、トリフェニルホスフィン(1.428 g, 5.444 mmol)、アジ化水素酸ベンゼン

溶液 (1.15 M, 3.55 mL, 4.083 mmol)、及びジエチルアゾジカルボキシレート (約 2.2 M, 2.47 mL, 5.434 mmol) を室温で続けて加えた。反応混合液を室温で 1.5 時間攪拌した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) を用いて分取することにより、対応するアジ化物 (20) の粗製体が得られた。

【0070】

<ステップ5>

【化27】



10

【0071】

粗製体の 2 - (トリイソプロピルシロキシ) - 1 - (1 - ナフチル) - 1 - アジ化エタン (20) のテトラヒドロフラン溶液 (13.6 mL) に対し、トリフェニルホスフィン (1.071 g, 4.083 mmol) 及び水 (1.4 mL) を室温に加えた。反応混合液を 60 で 1 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合液に無水硫酸ナトリウムを加え乾燥し、次いで溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) を用いて分取することにより、対応する光学活性アミン (21) (720.1 mg, 77.0%) が得られた。光学活性アミン (21) の物性値は以下のとおりである。

20

【0072】

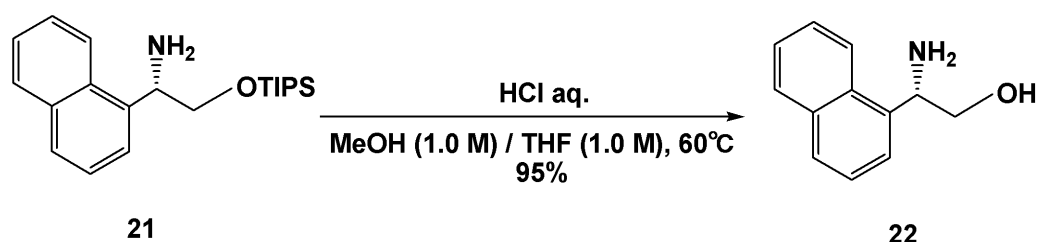
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$:
 8.18 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.88 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.82 - 7.75 (m, 2H, Np),
 7.56 - 7.45 (m, 3H, Np),
 5.00 (dd, $J = 8.6, 3.4 \text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 4.61 (ddd, $J = 9.8, 3.4, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.73 (td, $J = 8.0, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 1.92 (br s, 2H, NH₂),
 1.17 - 1.03 (m, 21H, TIPS).

30

【0073】

<ステップ6>

【化28】



40

【0074】

光学活性な 2 - (トリイソプロピルシロキシ) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (21) (708.5 mg, 2.062 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.1 mL) に対し、メタノール (2.1 mL) 及び 4 規定塩酸 (4 mL) を室温に加えた。反応混合液を 60 で 2 時間攪拌した後、0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を

50

停止した。反応混合液に炭酸カリウムを加えて水層の pH を 8 以上に調整し、次いでジエチルエーテルを加えて有機層を分取した後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：アンモニア水抽出によりアンモニアを飽和させたクロロホルム/メタノール = 17 / 1）を用いて分取することにより、対応する光学活性アミノアルコール（22）（367.3 mg, 95.1%）が得られた。光学活性アミノアルコール（22）の物性値は以下のとおりである。

【0075】

^1H NMR (CDCl_3):

8.12 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.91 - 7.85 (m, 1H, Np),
 7.78 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.60 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, Np),
 7.57 - 7.44 (m, 3H, Np),
 4.92 (dd, $J = 8.1, 3.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H),
 3.96 (dd, $J = 11.0, 3.9 \text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 3.68 (dd, $J = 11.0, 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 1-H),
 2.14 (br s, 3H, NH_2 , OH).

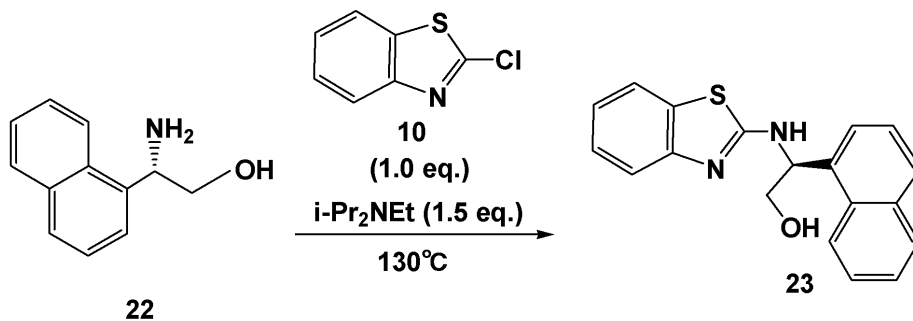
10

【0076】

<ステップ7>

20

【化29】



30

【0077】

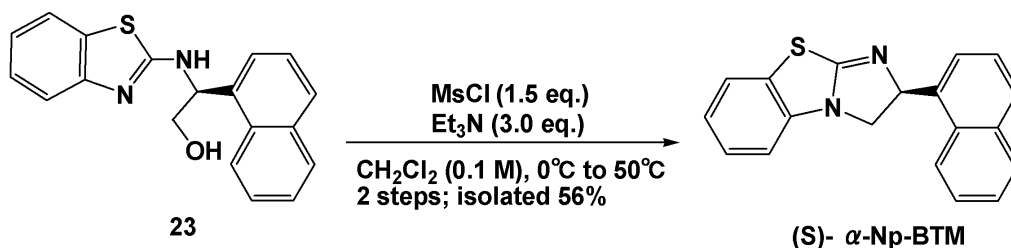
オートクレーブ中、光学活性な 2 - アミノ - 2 - (1 - ナフチル) エタノール (22) (199.5 mg, 1.065 mmol) に対し、2 - クロロベンゾチアゾール (10) (180.7 mg, 1.065 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.278 mL, 1.60 mmol) を室温で加えた。反応混合液を密栓し、130 で 48 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合液をメタノール及びジクロロメタンで希釈し、ナス型フラスコに移した後、減圧濃縮することにより、対応する 2 - アミノベンゾチアゾール (23) の粗製体を得られた。

【0078】

<ステップ8>

40

【化30】



(S)- α -Np-BTM
 recryst. from Hexane / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/1$
 31%, 99.7% ee

50

【 0 0 7 9 】

粗製体の 2 - (2 - ベンゾチアゾイルアミノ) - 2 - (1 - ナフチル) エタノール (2 3) のジクロロメタン溶液 (1 0 . 7 m L) に対し、トリエチルアミン (0 . 4 2 4 m L , 3 . 2 0 m m o l) 及びメタンスルホニルクロリド (0 . 1 2 4 m L , 1 . 6 0 m m o l) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 . 5 時間攪拌した後、メタノール (0 . 0 7 m L) 及びトリエチルアミン (1 . 6 0 m L , 1 1 . 5 m m o l) を加えた。反応混合液を 5 5 で 1 6 時間攪拌した後、室温に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 0 M) を加えて反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) を用いて分取することにより、対応する光学活性な不斉触媒 ((S) - - N p - B T M) (1 8 1 . 7 m g , 5 6 . 4 %) が得られた。

10

ヘキサン / ジクロロメタン混合溶媒 (3 / 1) より再結晶を行うことにより、光学純度の高い不斉触媒 ((S) - - N p - B T M) (9 9 . 7 % e e , 1 0 0 . 5 m g) が得られた。(S) - - N p - B T M の物性値は以下のとおりである。

【 0 0 8 0 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) :

7 . 9 8 - 7 . 8 9 (m , 2 H , N p) ,

7 . 8 0 (d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$, 1 H , N p) ,

7 . 7 0 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H , N p) ,

20

7 . 6 2 - 7 . 4 5 (m , 2 H , N p) ,

7 . 3 2 (d d , $J = 7 . 8 , 1 . 0 \text{ Hz}$, 1 H , A r) ,

7 . 1 6 (t d , $J = 7 . 8 , 1 . 0 \text{ Hz}$, 1 H , A r) ,

6 . 9 7 (t d , $J = 7 . 8 , 1 . 0 \text{ Hz}$, 1 H , A r) ,

6 . 6 2 (d d , $J = 7 . 8 , 1 . 0 \text{ Hz}$, 1 H , A r) ,

6 . 4 2 (d d , $J = 1 0 . 4 , 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H , 1 - H) ,

4 . 5 3 (d d , $J = 1 5 . 0 , 8 . 7 \text{ Hz}$, 1 H , 2 - H) ,

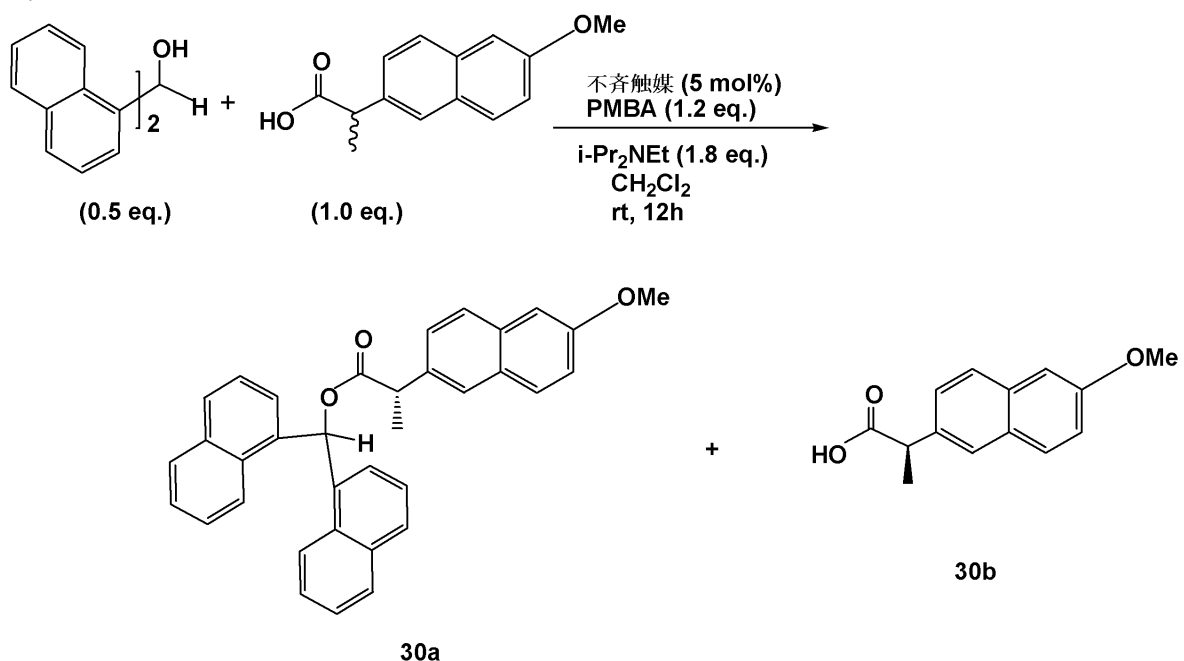
3 . 6 3 (d d , $J = 8 . 7 , 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H , 2 - H) .

【 0 0 8 1 】

[試験例 1 : ナプロキセンを用いた光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造 (ナプロキセンの光学分割)]

30

【 化 3 1 】



40

【 0 0 8 2 】

50

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールとラセミのナプロキセンとを反応させ、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得た。結果を表 1 に示す。

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

No.	不斉触媒	30aの 収率/%	30bの 収率/%	ee/ 30a/30b	s
1	(S)- β -Np-BTM	49	51	93/74	61
2	(S)- α -Np-BTM	43	48	88/44	25
3	(-)-BTM	48	40	76/59	13

10

【 0 0 8 4 】

表 1 から分かるように、不斉触媒として (S) - β - N p - B T M を用いた場合と (S) - α - N p - B T M を用いた場合とのいずれも、 (-) - B T M を用いた場合よりも高いエナンチオ選択率でナプロキセンを光学分割し、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得ることができた。特に、不斉触媒として (S) - β - N p - B T M を用いた場合には、反応速度比 s が顕著に大きく、収率も良好であった。

【 0 0 8 5 】

以下、表 1 における光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法及び同定結果を示す。

20

【 0 0 8 6 】

エントリー 1

ラセミのナプロキセン (45.8 mg, 0.199 mmol)、PMBA (68.5 mg, 0.239 mmol)、及び 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (28.4 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S) - β - N p - B T M (2.9 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィ (展開溶媒 : ベンゼン / ヘキサン = 70 / 30) を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル (49.1 mg, 49%, 93% ee) を得た。高極性区画を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル / ギ酸 = 80 / 20 / 2) を用いて展開し、未反応の光学活性カルボン酸 (23.4 mg, 51%, 74% ee) を得た。反応速度比 s は 60.9 であった。

30

【 0 0 8 7 】

< (S) - ナプロキセン ジ (1 - ナフチル) メチルエステル >

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH / hexane = 1 / 9, flow rate = 1.0 mL / min) : t_R = 11.4 min (96.5%), t_R = 14.6 min (3.5%);

40

IR (neat) : 3034, 1733, 1604, 1508, 782, 679 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : 8.29 (s, 1H, 1'-H), 8.00 - 7.90 (m, 1H, Ph), 7.82 - 6.96 (m, 17H, Ph), 6.95 - 6.81 (m, 2H, Ph), 3.86 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl_3) : 173.6, 157.6, 135.1, 134.7, 134.5, 133.8, 133.7, 133.6, 131.2, 130.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 126.7, 126.5, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6,

50

125.3, 125.2, 125.0, 123.4, 123.3, 118.9, 105.5, 71.2, 55.2, 45.5, 18.3;

HR MS: calcd for $C_{35}H_{28}O_3Na (M+Na^+)$ 519.1931, found 519.1932.

【0088】

<(R)-ナプロキセン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/10/0.01, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 13.0$ min (86.9%), $t_R = 15.2$ min (13.1%);

1H NMR (CDCl₃): 9.42 (br s, 1H, COOH), 7.68 - 7.55 (m, 3H, Ph), 7.33 - 7.28 (m, 1H, Ph), 7.13 - 6.99 (m, 2H, Ph), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H).

【0089】

エントリー 2

ラセミのナプロキセン (46.0 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.9 mg, 0.241 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.5 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び 1-ナフチルベンゾテトラミソール (2.9 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン) を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル (42.3 mg, 43%, 88% ee) を得た。高極性区画を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開し、未反応の光学活性カルボン酸 (22.1 mg, 48%, 44% ee) を得た。反応速度比 s は 24.9 であった。

【0090】

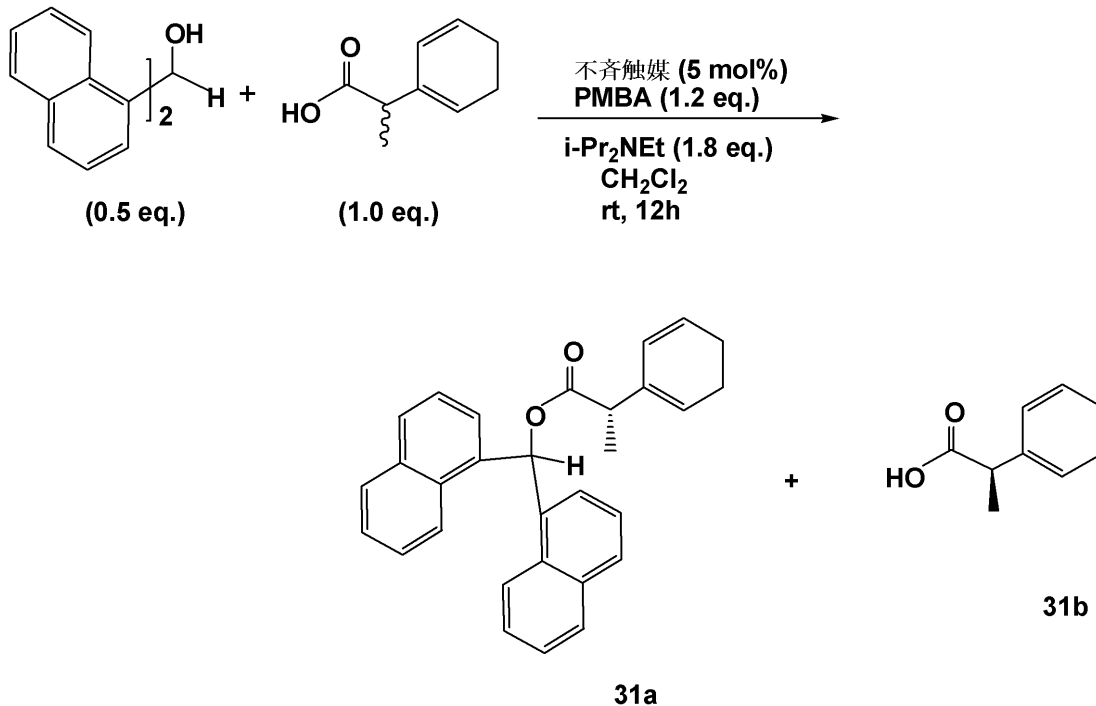
エントリー 3

ラセミのナプロキセン (46.1 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.8 mg, 0.240 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.4 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (-)-BTM (2.7 mg, 0.011 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン) を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル (47.7 mg, 48%, 76% ee) を得た。高極性区画を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開し、未反応の光学活性カルボン酸 (18.4 mg, 40%, 59% ee) を得た。反応速度比 s は 13.4 であった。

【0091】

[試験例 2: 2-フェニルプロピオン酸を用いた光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造 (2-フェニルプロピオン酸の光学分割)]

【化 3 2】



10

20

【0092】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールとラセミの 2 - フェニルプロピオン酸とを反応させ、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得た。結果を表 2 に示す。

【0093】

【表 2】

No.	不斉触媒	31a の 収率/%	31b の 収率/%	ee/% 31a/31b	s
4	(S)-β-Np-BTM	41	35	91/55	38
5	(S)-α-Np-BTM	28	57	85/26	16
6	(-)-BTM	35	41	87/40	21

30

【0094】

表 2 から分かるように、不斉触媒として (S) - β - N p - B T M を用いた場合には、(-) - B T M を用いた場合よりも高いエナンチオ選択率でナプロキセンを光学分割し、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得ることができた。また、不斉触媒として (S) - α - N p - B T M を用いた場合も、高いエナンチオ選択率でナプロキセンを光学分割し、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得ることができた。

【0095】

以下、表 2 における光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法及び同定結果を示す。

40

【0096】

エントリー 4

ラセミの 2 - フェニルプロピオン酸 (30.0 mg , 0.200 mmol)、PMBA (68.6 mg , 0.240 mmol)、及び 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (28.4 mg , 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μL , 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S) - β - N p - B T M (3.0 mg , 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/ヘキサン = 70/30）を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル（34.2 mg, 41%, 91% ee）及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/酢酸エチル = 10/1）を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製した。

一方、水層に1 M塩酸を加え、pHを約2に調整後、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製し、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収した。先に得られたカルボン酸と合わせ、光学活性カルボン酸（10.4 mg, 35%, 55% ee）を得た。反応速度比は38.2であった。

【0097】

<ジ(1-ナフチル)メチル (S)-2-フェニルプロパノエート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 14.0$ min (95.7%), $t_R = 18.4$ min (4.3%);

Mp: 128 (i-PrOH/hexane);

IR (KBr): 3067, 1728, 1600, 1509, 776, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.29 (s, 1H, 1'-H), 7.99 - 7.94 (m, 1H, Ph), 7.84 - 7.79 (m, 1H, Ph), 7.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Ph), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ph), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ph), 7.45 - 7.38 (m, 2H, Ph), 7.35 - 7.31 (m, 1H, Ph), 7.23 - 7.14 (m, 7H, Ph), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ph), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ph), 3.77 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 173.5, 140.0, 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.64, 128.57, 127.8, 127.2, 126.7, 126.4, 126.3, 125.9, 125.6, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.1, 45.6, 18.2;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 439.1669, found 439.1668.

【0098】

<(R)-2-フェニルプロピオン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 34.9$ min (77.4%), $t_R = 37.7$ min (22.6%);

^1H NMR (CDCl_3): 10.95 (br s, 1H, COOH), 7.30 - 7.16 (m, 5H, Ph), 3.67 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H).

【0099】

エントリー5

ラセミの2-フェニルプロピオン酸（30.0 mg, 0.200 mmol）、PMBA（68.7 mg, 0.240 mmol）、及び1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール（28.4 mg, 0.100 mmol）のジクロロメタン溶液（1.0 mL）に対し、ジイソプロピルエチルアミン（62.7 μL , 0.360 mmol）及び不斉触媒である(S)-*Np*-BTM（2.9 mg, 0.010 mmol）を室温で順番に加えた。反応

混合液を12時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/ヘキサン = 70/30）を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル（23.3 mg, 28%, 85% ee）及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/酢酸エチル = 10/1）を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製した。

一方、水層に1M塩酸を加え、pHを約2に調整後、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製し、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収した。先に得られたカルボン酸と合わせ、光学活性カルボン酸（17.0 mg, 57%, 26% ee）を得た。反応速度比 s は 1.6 であった。

【0100】

エントリー 6

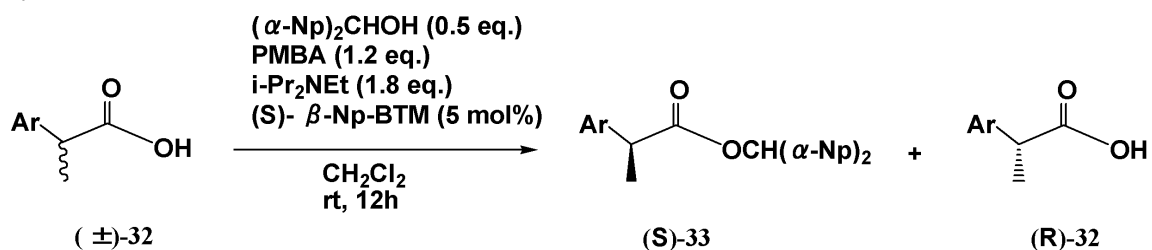
ラセミの2-フェニルプロピオン酸（30.0 mg, 0.200 mmol）、PMBA（68.7 mg, 0.240 mmol）、及び1,1-ジ（1-ナフチル）メタノール（28.4 mg, 0.100 mmol）のジクロロメタン溶液（1.0 mL）に対し、ジイソプロピルエチルアミン（62.7 μ L, 0.360 mmol）及び不斉触媒である（-）-BTM（2.5 mg, 0.010 mmol）を室温で順番に加えた。反応混合液を12時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/ヘキサン = 70/30）を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル（29.5 mg, 35%, 87% ee）及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ベンゼン/酢酸エチル = 10/1）を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製した。

一方、水層に1M塩酸を加え、pHを約2に調整後、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2）を用いて展開して精製し、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収した。先に得られたカルボン酸と合わせ、光学活性カルボン酸（12.4 mg, 41%, 40% ee）を得た。反応速度比 s は 2.1.1 であった。

【0101】

[試験例 3 : 不斉触媒として (S) - Np - BTM を用いた光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造]

【化 3 3】



【0102】

上記反応式に示すように、1,1-ジ（1-ナフチル）メタノールと各種ラセミのカル

10

20

30

40

50

ボン酸とを反応させ、光学活性エステル及び光学活性カルボン酸を得た。結果を表3に示す。なお、エントリー10～13で用いたカルボン酸は、それぞれイブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェンと称される。

【0103】

【表3】

No.	Ar	33の 収率/%	32の 収率/%	ee/% 33/32	s
7	4-MeC ₆ H ₄	44	28	91/64	41
8	4-MeOC ₆ H ₄	46	30	85/68	25
9	4-ClC ₆ H ₄	51	33	86/37	19
10	4- ⁱ BuC ₆ H ₄	42	41	92/66	45
11	3-BzC ₆ H ₄	51	37	78/48	13
12	3-PhOC ₆ H ₄	46	42	86/59	25
13	3-F-4-PhC ₆ H ₃	48	41	85/45	19

【0104】

表3から分かるように、不斉触媒として(S)-*np*-BTMを用いた場合には、エナンチオ過剰率 ee 及び反応速度比 s が大きく、高いエナンチオ選択率で光学活性エステル及び光学活性カルボン酸が得られた。

【0105】

以下、表3における光学活性エステル及び光学活性カルボン酸の製造方法及び同定結果を示す。

【0106】

エントリー7

ラセミの2-(4-トリル)プロピオン酸(32.8mg, 0.200mmol)、PMBA(68.6mg, 0.240mmol)、及び1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール(28.2mg, 0.099mmol)のジクロロメタン溶液(1.0mL)に対し、ジソプロピルエチルアミン(62.7 μ L, 0.360mmol)及び不斉触媒である(S)-*np*-BTM(3.1mg, 0.010mmol)を室温で順番に加えた。反応混合液を12時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン/ヘキサン=70/30)を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル(37.6mg, 44%, 91% ee)及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン/酢酸エチル=10/1)を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸=80/20/2)を用いて展開し、未反応の光学活性カルボン酸(9.2mg, 28%, 64% ee)を得た。反応速度比 s は41.3であった。

【0107】

<ジ(1-ナフチル)メチル (S)-2-(4-トリル)プロパノエート>
HPLC(CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane=1/9, flow rate=0.75mL/min): t_R =10.2min(95.6%), t_R =14.5min(4.4%);
IR(neat): 3051, 1733, 1598, 1512, 801, 777, 732 cm^{-1} ;
¹H NMR(CDCl₃): 8.27(s, 1H, 1'-H), 7.98-7.91(m, 1H, Ph), 7.83-7.76(m, 1H, Ph), 7.72(t, J=8.2Hz, 2H, Ph), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H, Ph), 7.62(d, J=8.6Hz, 1H, Ph), 7.44-7.36(m, 1H, Ph), 7.31(t

, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, Ph), 7.22 - 7.14 (m, 2 H, Ph), 7.13 - 7.01 (m, 4 H, Ph), 6.97 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H, Ph), 6.92 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, Ph), 3.72 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 2.25 (s, 3 H, Me), 1.42 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl₃): 173.7, 137.0, 136.7, 134.9, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.6, 126.7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.1, 45.2, 21.0, 18.2;

HR MS: calcd for C₃₁H₂₆O₂Na (M+Na⁺) 453.1825, found 453.1816.

【0108】

<(R)-2-(4-トリル)プロピオン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 36.4 \text{ min}$ (81.8%), $t_R = 39.8 \text{ min}$ (18.2%);

^1H NMR (CDCl₃): 10.63 (br s, 1 H, COOH), 7.13 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H, Ph), 7.07 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H, Ph), 3.63 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 2.26 (s, 3 H, Me), 1.42 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, 3-H).

【0109】

エントリー 8

ラセミの2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (36.1 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.5 mg, 0.239 mmol)、及び1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.5 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μL , 0.360 mmol) 及び不斉触媒である(S)-Np-BTM (3.1 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を12時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン) を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル (41.6 mg, 46%, 85% ee) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製した。

一方、水層に1M塩酸を加え、pHを約2に調整後、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製し、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収した。先に得られたカルボン酸と合わせ、光学活性カルボン酸 (10.8 mg, 30%, 68% ee) を得た。反応速度比sは24.7であった。

【0110】

<ジ(1-ナフチル)メチル (S)-2-(4-メトキシフェニル)プロパノエート>
HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 11.6 \text{ min}$ (92.4%), $t_R = 14.2 \text{ min}$ (7.6%);

IR (neat): 3059, 1733, 1608, 1512, 783, 733 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl₃): 8.26 (s, 1 H, 1'-H), 7.97 - 7.89

(m, 1H, Ph), 7.85 - 7.58 (m, 5H, Ph), 7.46 - 7.04 (m, 8H, Ph), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ph), 6.75 - 6.67 (m, 2H, Ph), 3.78 - 3.68 (m, 4H, 2-H, OMe), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-H);

¹³C NMR (CDCl₃): 173.7, 158.7, 134.8, 134.6, 133.8, 133.6, 132.1, 131.2, 130.9, 129.1, 128.83, 128.76, 128.7, 128.6, 128.3, 126.7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 113.9, 71.0, 55.3, 44.8, 18.2;

HR MS: calcd for C₃₁H₂₆O₂Na (M+Na⁺) 469.1774, found 469.1754.

【0111】

<(R)-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 34.6 min (84.0%), t_R = 37.5 min (16.0%);

¹H NMR (CDCl₃): 10.99 (br s, 1H, COOH), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H).

【0112】

エントリー 9

ラセミの2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(36.9 mg, 0.200 mmol)、PMBA(68.8 mg, 0.240 mmol)、及び1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール(28.5 mg, 0.100 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)に対し、ジイソプロピルエチルアミン(62.7 μL, 0.360 mmol)及び不斉触媒である(S)-Np-BTM(2.9 mg, 0.010 mmol)を室温で順番に加えた。反応混合液を12時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン/ヘキサン=70/30)を用いて分取することにより、対応する光学活性エステル(45.9 mg, 51%, 86% ee)及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン/酢酸エチル=10/1)を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸=80/20/2)を用いて展開して精製し、未反応の光学活性カルボン酸(12.2 mg, 33%, 37% ee)を得た。反応速度比sは19.2であった。

【0113】

<ジ(1-ナフチル)メチル (S)-2-(4-クロロフェニル)プロパノエート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/20, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 23.4 min (93.0%), t_R = 27.5 min (7.0%);

IR (neat): 3052, 1737, 1599, 1510, 837, 777 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 1'-H), 7.90 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H, Ph), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.75 (t, J = 8.5 Hz, 2H, Ph), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ph), 7.62 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H, Ph), 7.45 - 7.32 (m, 3H, Ph), 7.26 - 7.04 (m, 8H, Ph), 6.9

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.73 (qd, $J = 8.5$, 1.5 Hz, 1H, 2-H), 1.45 - 1.41 (m, 3H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 173.1, 138.4, 134.5, 134.4, 133.8, 133.7, 133.0, 131.1, 130.8, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.3, 125.2, 124.5, 123.3, 123.2, 71.4, 45.0, 18.0;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{ClNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 473.1279, found 473.1284.

【0114】

<(R)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 0.75 mL/min): $t_R = 26.6$ min (68.4%), $t_R = 29.1$ min (31.6%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.15 (br s, 1H, COOH), 7.39 - 7.09 (m, 4H, Ph), 3.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3-H).

【0115】

エントリー 10

ラセミのイブプロフェン (41.2 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.9 mg, 0.241 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.3 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μL , 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S)-*N*p-BTM (2.8 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ヘキサン = 70/30) を用いて分取することにより、対応する光学活性イブプロフェンエステル (39.7 mg, 42%, 92% ee) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製し、未反応の光学活性イブプロフェン (16.8 mg, 41%, 66% ee) を得た。反応速度比 *s* は 44.6 であった。

【0116】

<(S)-イブプロフェン ジ(1-ナフチル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 6.4$ min (95.8%), $t_R = 11.6$ min (4.2%);

IR (neat): 3036, 1735, 1599, 1512, 782, 679 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.29 (s, 1H, 1''-H), 8.02 - 7.93 (m, 1H, Ph), 7.85 - 7.60 (m, 5H, Ph), 7.47 - 7.26 (m, 3H, Ph), 7.24 - 7.02 (m, 6H, Ph), 7.00 - 6.88 (m, 3H, Ph), 3.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 1'-H), 1.78 (qq, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H, 2'-H), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 3'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 173.7, 140.6, 137.2, 134.9,

10

20

30

40

50

134.7, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 127.5, 126.7, 126.3, 125.8, 125.6, 125.2, 125.0, 123.5, 123.4, 70.9, 45.3, 45.0, 30.2, 22.4, 18.1;

HR MS: calcd for $C_{34}H_{32}O_2Na$ ($M+Na^+$) 495.2295, found 495.2276.

【0117】

<(R)-イブプロフェン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane/TFA = 1/100/0.1, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 26.3 min (17.1%), t_R = 28.5 min (82.9%);

1H NMR ($CDCl_3$): 10.30 (br s, 1H, COOH), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph), 3.63 (q, J = 7.3 Hz, 1H, 2-H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H, 1'-H), 1.77 (qq, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H, 2'-H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 6H, 3'-H).

【0118】

エントリー 11

ラセミのケトプロフェン (50.8 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.8 mg, 0.240 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.4 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S)-*S*-Np-BTM (2.8 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ヘキサン = 70/30) を用いて分取することにより、対応する光学活性ケトプロフェンエステル (53.3 mg, 51%, 78% ee) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製し、未反応の光学活性ケトプロフェン (18.8 mg, 37%, 48% ee) を得た。反応速度比 *s* は 13.3 であった。

【0119】

<(S)-ケトプロフェン ジ(1-ナフチル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 0.75 mL/min): t_R = 18.9 min (89.2%), t_R = 50.9 min (10.8%);

IR (neat): 3035, 1735, 1660, 1599, 1511, 780, 680 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): 8.28 (s, 1H, 1'-H), 7.93 - 7.85 (m, 1H, Ph), 7.82 - 7.54 (m, 6H, Ph), 7.52 - 7.44 (m, 2H, Ph), 7.44 - 7.06 (m, 13H, Ph), 6.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H, Ph), 3.81 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 2-H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 196.3, 173.0, 140.1, 137.8, 137.3, 134.5, 134.4, 133.8, 133.7, 132.4, 131.6, 131.1, 130.8, 129.9, 129.5, 129.2, 128.93, 1

10

20

30

40

50

28.91, 128.86, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 125.0, 123.2, 71.4, 45.5, 17.9;

HR MS: calcd for $C_{37}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$) 543.1931, found 543.1910.

【0120】

<(R)-ケトプロフェン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane/TFA = 1/10/0.01, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 14.0 min (74.1%), t_R = 17.0 min (25.9%);

1H NMR ($CDCl_3$): 10.67 (br s, 1H, COOH), 7.85 - 7.76 (m, 3H, Ph), 7.69 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, Ph), 7.63 - 7.54 (m, 2H, Ph), 7.52 - 7.42 (m, 3H, Ph), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H).

【0121】

エントリー 12

ラセミのフェノプロフェン (48.3 mg, 0.199 mmol)、PMBA (68.7 mg, 0.240 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.4 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S)-Np-BTM (2.9 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ヘキサン = 70/30) を用いて分取することにより、対応する光学活性フェノプロフェンエステル (46.8 mg, 46%, 86% ee) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製し、未反応の光学活性フェノプロフェン (20.3 mg, 42%, 59% ee) を得た。反応速度比 s は 24.6 であった。

【0122】

<(S)-フェノプロフェン ジ(1-ナフチル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 20.4 min (8.9%), t_R = 23.9 min (91.1%);

IR (neat): 3036, 1735, 1585, 1484, 781, 679 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): 8.28 (s, 1H, 1'-H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ph), 7.82 - 7.62 (m, 5H, Ph), 7.43 - 7.30 (m, 3H, Ph), 7.27 - 7.09 (m, 7H, Ph), 6.98 - 6.91 (m, 3H, Ph), 6.86 - 6.83 (m, 1H, Ph), 6.82 - 6.73 (m, 3H, Ph), 3.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 173.1, 157.3, 157.0, 141.9, 134.7, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.3, 125.2,

125.1, 123.4, 123.3, 123.1, 122.6, 118.7, 118.4, 117.6, 71.2, 45.5, 17.9;

HR MS: calcd for $C_{36}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$) 531.1931, found 531.1948.

【0123】

<(R)-フェノプロフェン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 26.0 min (23.4%), t_R = 30.9 min (76.6%);

1H NMR ($CDCl_3$): 11.8 (br s, 1H, COOH), 7.24 - 7.10 (m, 3H, Ph), 7.00 - 6.85 (m, 5H, Ph), 6.76 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H, Ph), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H).

【0124】

エントリー 13

ラセミのフルルピプロフェン (48.9 mg, 0.200 mmol)、PMBA (68.7 mg, 0.240 mmol)、及び 1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール (28.3 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (62.7 μ L, 0.360 mmol) 及び不斉触媒である (S)-Np-BTM (2.9 mg, 0.010 mmol) を室温で順番に加えた。反応混合液を 12 時間室温で撹拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機層を分取した後、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。有機層を混合した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過した後に減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ヘキサン = 70/30) を用いて分取することにより、対応する光学活性フルルピプロフェンエステル (49.0 mg, 48%, 85% ee) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部がそれぞれ得られた。高極性区画中のカルボン酸を再度シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/酢酸エチル = 10/1) を用いて展開し、相当部分を再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 = 80/20/2) を用いて展開して精製し、未反応の光学活性フルルピプロフェン (20.0 mg, 41%, 45% ee) を得た。反応速度比 s は 18.8 であった。

【0125】

<(S)-フルルピプロフェン ジ(1-ナフチル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.75 mL/min): t_R = 9.4 min (92.4%), t_R = 15.2 min (7.6%);

IR (neat): 3035, 1734, 1599, 1513, 783, 679 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): 8.29 (s, 1H, 1'-H), 7.95 - 7.86 (m, 1H, Ph), 7.80 - 7.72 (m, 1H, Ph), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph), 7.46 - 7.04 (m, 12H, Ph), 7.01 - 6.90 (m, 3H, Ph), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 173.5, 140.0, 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.64, 128.57, 127.8, 127.2, 126.7, 126.4, 126.3, 125.9, 125.6, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.1, 45.6, 18.2;

HR MS: calcd for $C_{36}H_{27}O_2FNa$ ($M+Na^+$) 533.1887, found 533.1865.

【 0 1 2 6 】

< (R) - フルルピプロフェン >

HPLC (CHIRALPAK AD - H , i - PrOH / hexane / TFA = 1 / 50 / 0.05 , flow rate = 1.0 mL / min) : $t_R = 21.8 \text{ min}$ (72.5%) , $t_R = 31.3 \text{ min}$ (27.5%) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9.45 (br s , 1H , COOH) , 7.57 - 7.49 (m , 2H , Ph) , 7.48 - 7.33 (m , 4H , Ph) , 7.22 - 7.11 (m , 2H , Ph) , 3.80 (q , $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H , 2 - H) , 1.56 (d , $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H , 3 - H) .

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C	69/734 (2006.01)	C 0 7 C	69/734 Z
C 0 7 C	51/353 (2006.01)	C 0 7 C	51/353
C 0 7 C	57/30 (2006.01)	C 0 7 C	57/30
C 0 7 C	57/58 (2006.01)	C 0 7 C	57/58
C 0 7 C	59/68 (2006.01)	C 0 7 C	59/68
C 0 7 C	57/38 (2006.01)	C 0 7 C	57/38
C 0 7 B	61/00 (2006.01)	C 0 7 B	61/00 3 0 0

- (56)参考文献 特開平09-143101(JP,A)
 国際公開第2006/022020(WO,A1)
 特開2008-230936(JP,A)
 Isamu Shiina et al., "The first asymmetric esterification of free carboxylic acids with racemic alcohols using benzoic anhydrides and tetramisole derivatives: an application to the kinetic resolution of secondary benzylic alcohols", Tetrahedron Letters, 2007年, Vol.48, p.8314-8317
 中田健也 他, "安息香酸無水物を脱水縮合剤とする置換カルボン酸の速度論的光学分割(1)", 日本化学会講演予稿集, 2008年 3月12日, Vol.88, No.2, p.1311左上
 椎名勇 他, "安息香酸無水物を脱水縮合剤とする置換カルボン酸の速度論的光学分割(2)", 日本化学会講演予稿集, 2008年 3月12日, Vol.88, No.2, p.1311右上
 Vladimir B.Birman et al., "Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols Catalyzed by Benzotetramisole", Organic Letters, 2006年, Vol.8, No.21, p.4859-4861
 Vladimir B.Birman et al., "Benzotetramisole: A Remarkably Enantioselective Acyl Transfer Catalyst", Organic Letters, 2006年, Vol.8, No.7, p.1351-1354

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B 0 1 J 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4
 C 0 7 D 5 1 3 / 0 0 - 5 1 3 / 2 2
 C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4
 C 0 7 B 5 3 / 0 0 - 6 1 / 0 0