

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02009/113428

発行日 平成23年7月21日(2011.7.21)

(43) 国際公開日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 67/08 (2006.01)	C O 7 C 67/08	4H006
C07C 69/612 (2006.01)	C O 7 C 69/612	4H039
C07C 57/30 (2006.01)	C O 7 C 57/30	
C07C 51/493 (2006.01)	C O 7 C 51/493	
C07C 57/58 (2006.01)	C O 7 C 57/58	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2010-502778 (P2010-502778)	(71) 出願人 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
(21) 国際出願番号 PCT/JP2009/054012	
(22) 国際出願日 平成21年3月4日(2009.3.4)	
(31) 優先権主張番号 特願2008-61512 (P2008-61512)	(74) 代理人 100106002 弁理士 正林 真之
(32) 優先日 平成20年3月11日(2008.3.11)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(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
(31) 優先権主張番号 特願2008-87223 (P2008-87223)	(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
(32) 優先日 平成20年3月28日(2008.3.28)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	
(31) 優先権主張番号 特願2008-260902 (P2008-260902)	Fターム(参考) 4H006 AA02 AC48 AC83 BA52 BJ50 BM30 BM71 BM72 BP30 BP60 BR60 BS10 KA06 4H039 CA66 CD30 CE10
(32) 優先日 平成20年10月7日(2008.10.7)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性エステル₁の製造方法及び光学活性カルボン酸₁の製造方法

(57) 【要約】

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方法を提供する。

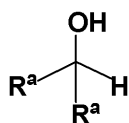
ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを、安息香酸無水物又はその誘導体とテトラミソール、ベンゾテトラミソール等の触媒との存在下で反応させ、ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することにより、光学活性エステルを製造するとともに光学活性カルボン酸を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式 (c) ~ (f) のいずれかで表される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 1】

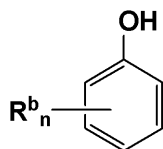


(a)

10

(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 2】

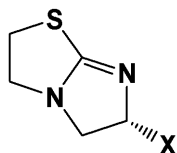


(b)

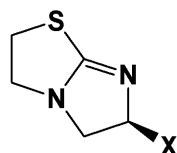
20

(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。)

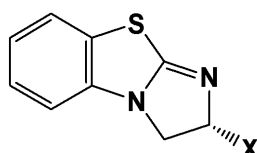
【化 3】



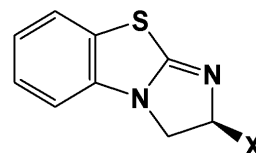
(c)



(d)



(e)

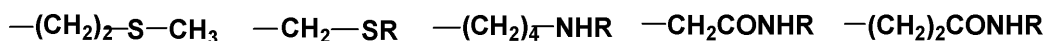
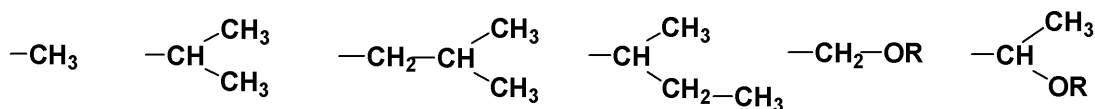


(f)

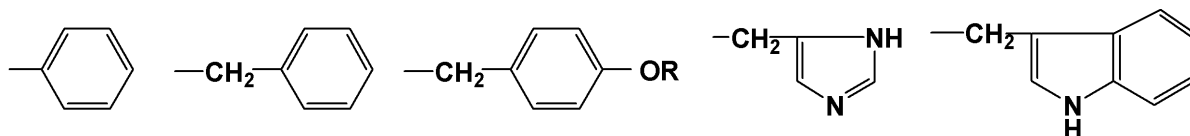
30

(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

【化 4】



40



のいずれかを示し、 R は保護基を示す。)

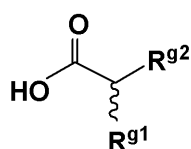
【請求項 2】

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 1 記載の光

50

学活性エステルの製造方法。

【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 3】

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 2 記載の光学活性エステルの製造方法。

10

【請求項 4】

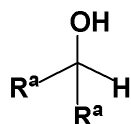
前記式 (b) 中、 R^b がナフチル基であり、フェノールの 2, 6 位に置換していることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか記載の光学活性エステルの製造方法。

【請求項 5】

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、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式 (c) ~ (f) のいずれかで表される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】

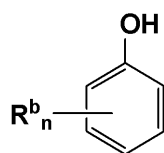


(a)

(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。)

30

【化 7】

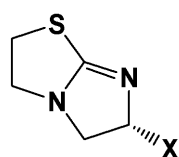


(b)

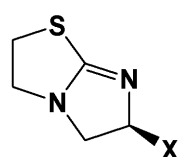
(式 (b) 中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は 1 ~ 5 の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。)

40

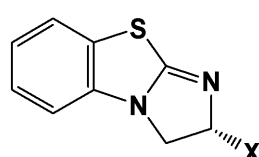
【化 8】



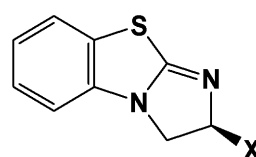
(c)



(d)



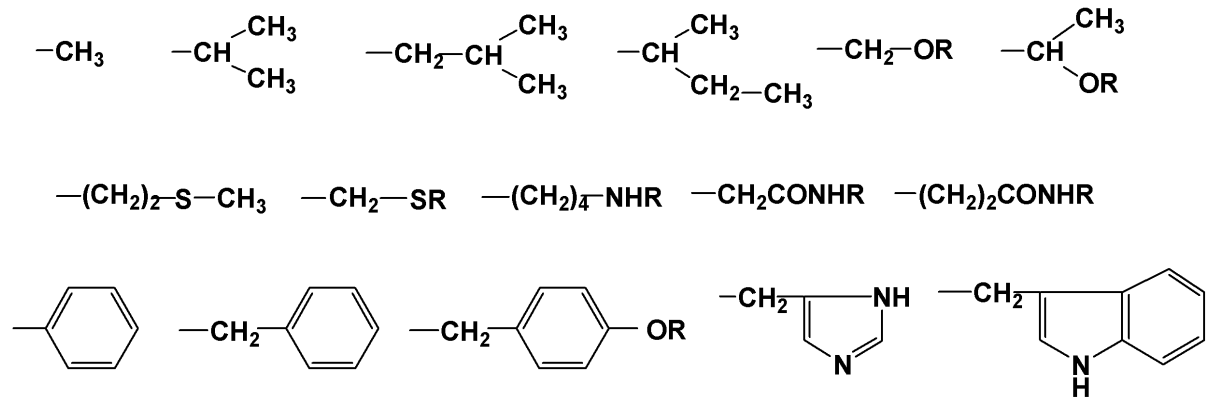
(e)



(f)

(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

【化 9】



10

のいずれかを示し、Rは保護基を示す。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性エステル製造方法及び光学活性カルボン酸製造方法に関し、より詳細には、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方法に関する。

20

【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。そこで、本発明者らは、テトラミソール又はベンゾテトラミソールを触媒として用い、安息香酸無水物又はその誘導体の存在下でラセミの2級ベンジル性アルコールと遊離のカルボン酸とを反応させて光学活性エステル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)。

30

【0004】

一方、光学活性カルボン酸製造方法としては、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等を参照)。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。

40

【非特許文献1】Birman, V. B.; Li, X.; Org. Lett.; 2006, 7, p. 1351-1354

【非特許文献2】Birman, V. B.; Guo, L.; Org. Lett.; 2006, 21, p. 4859-4861

【非特許文献3】Shiina, I.; Nakata, K.; Tetrahedron Lett.; 2007, 48, p. 8314-8317

【特許文献1】特開平9-143101号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 5 】

ところで、上述した光学活性エステル製造方法では、ラセミのアルコールのうち一方のエナンチオマーが選択的にエステル化されて光学活性エステルとなる結果、他方のエナンチオマーは光学活性アルコールとして残る。そこで、ラセミのカルボン酸とアルコールとを反応させ、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ができれば、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ことができると考えられるが、従来このような製造方法は実現されていなかった。

【 0 0 0 6 】

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方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

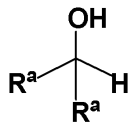
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた。その結果、ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを特定の条件下で反応させることにより上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。より具体的には、本発明は以下のとおりである。

【 0 0 0 8 】

(1) 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、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式 (c) ~ (f) のいずれかで表される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。

20

【化 1】

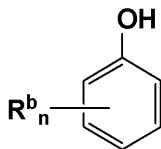


(a)

30

(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 2】

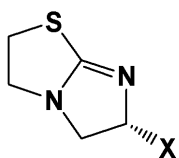


(b)

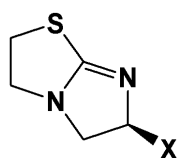
40

(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いてもよい。)

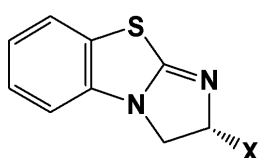
【化3】



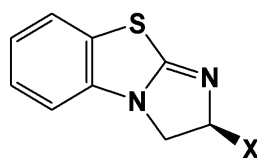
(c)



(d)



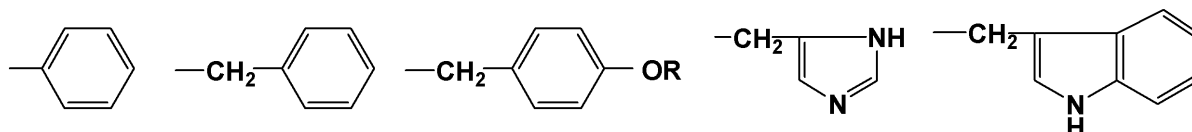
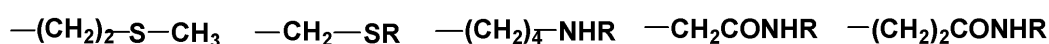
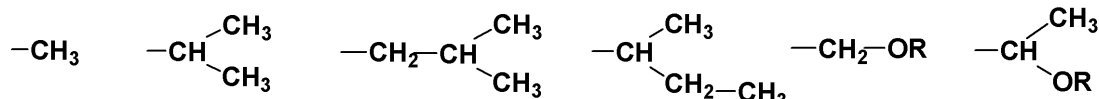
(e)



(f)

(式(c)~(f)中、Xは下記の置換基

【化4】



10

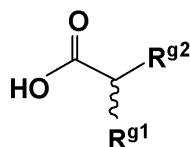
20

のいずれかを示し、Rは保護基を示す。)

【0009】

(2) 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(1)記載の光学活性エステルの製造方法。

【化5】



(g)

30

(式(g)中、R^{g1}、R^{g2}は互いに異なる有機基を示す。)

【0010】

(3) 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(2)記載の光学活性エステルの製造方法。

【0011】

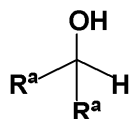
(4) 前記式(b)中、R^bがナフチル基であり、フェノールの2,6位に置換していることを特徴とする(1)から(3)のいずれか記載の光学活性エステルの製造方法。

40

【0012】

(5) 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、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式(c)~(f)のいずれかで表される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。

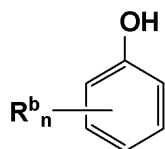
【化 6】



(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。)

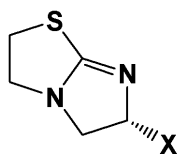
【化 7】



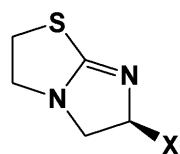
(b)

(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。)

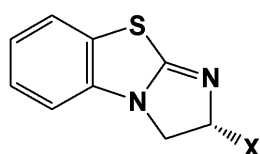
【化 8】



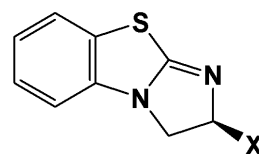
(c)



(d)



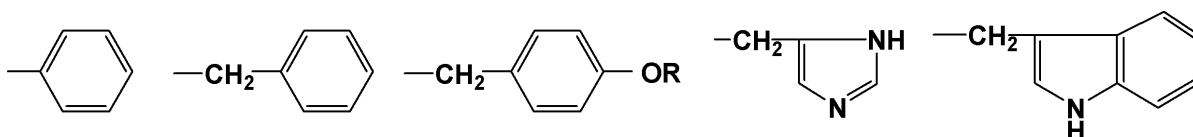
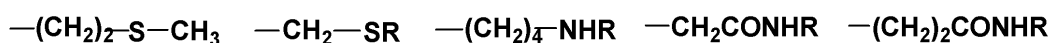
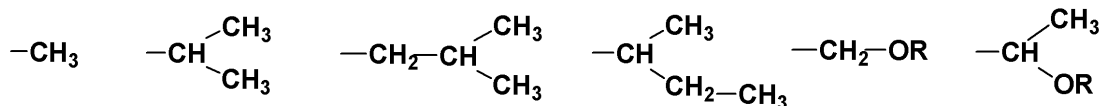
(e)



(f)

(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

【化 9】



のいずれかを示し、 R は保護基を示す。)

【発明の効果】

【0013】

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形態】

【0014】

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、安息香酸無水物又はその誘導体と特定の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。

10

20

30

40

50

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。

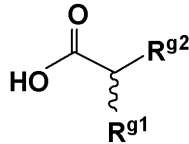
【0015】

[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。

【0016】

【化10】



(g)

【0017】

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。

【0018】

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、ヘテロアリール基等が結合していればよい。

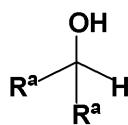
【0019】

[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。

【0020】

【化11】



(a)

【0021】

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。 R^a としては特に、2-トリル基、1-ナフチル基、9-フェナントリル基が好ましい。このようなアルコールを用いることで、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を製造することができる。

【0022】

10

20

30

40

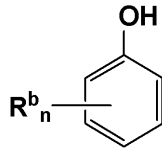
50

[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。

【0023】

【化12】



(b)

10

【0024】

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。このようなフェノール誘導体の中でも、フェノールの2,6位がナフチル基によって置換されたものが好ましい。

【0025】

[安息香酸無水物又はその誘導体]

本発明の製造方法で用いられる安息香酸無水物又はその誘導体は、脱水縮合剤として作用する。安息香酸無水物の誘導体としては、フェニル基にアルキル基、アルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基等の電子供与性基が結合した安息香酸から得られるものが好ましく、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置換の安息香酸から得られるものがより好ましい。

20

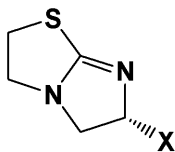
【0026】

[触媒]

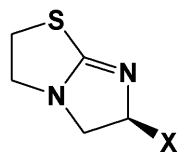
本発明の製造方法で用いられる触媒は、下記式(c)~(f)のいずれかで表される。

【0027】

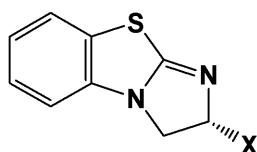
【化13】



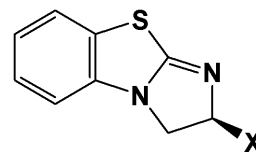
(c)



(d)



(e)



(f)

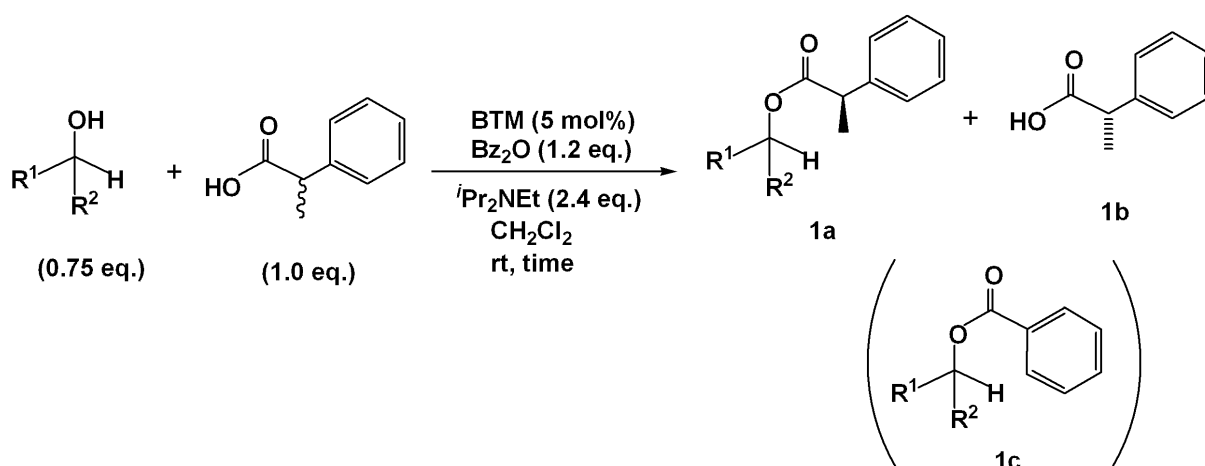
30

【0028】

上記式(c)~(f)中、Xは下記の置換基のいずれかを示す。Rはアルキル基、アシル基、シリル基等の保護基である。

【0029】

【化 15】



10

【0035】

上記反応式に示すように、1.2当量の安息香酸無水物(Bz₂O)及び1.0当量のラセミ2-フェニルプロピオン酸を含むジクロロメタン溶液に対し、2.4当量のジイソプロピルエチルアミン、カルボン酸に対して5モル%のベンゾテトラミソール(BTM)、及び0.75当量のアルコールを室温で順番に加え、反応混合液を室温で所定時間攪拌した後、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又はジクロロメタンで3~4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で分取することにより、対応する光学活性エステル及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に1M塩酸を加え、pHを約2に調整した後、ジエチルエーテル又はジクロロメタンで4回抽出した。上記と同様の後処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた。結果を表1に示す。

20

【0036】

なお、エナンチオ過剰率eeはキラルカラムによるHPLC分析法により決定した。また、反応速度比sは、Kaganらの方法(Top. Stereochem., 1988, 18, p. 249-330)に従い、 $s = [\ln(1-C)(1-\text{生成物の}ee)] / [\ln(1-C)(1+\text{生成物の}ee)]$ として算出した。

30

【0037】

【表1】

No.	R ¹	R ²	時間	1aの収率/ % (1a/1c)	1bの収率/ %	ee/% 1a/1b	s
1	Ph	H	12h	40(8/1)	60	33/23	2
2	c-Hex		3d	39(23/1)	31	0/3	1
3	Ph	Ph	12h	42(99/1)	37	33/19	2
4	2-MeC ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	6h	32(85/1)	39	89/34	24
5	Bn	Bn	16h	12(>99/1)	5	3/0.03	1
6	1-Nap	1-Nap	4h	40(46/1)	6	82/52	17
7	2-Nap	2-Nap	11h	51(>99/1)	1	26/37	2
8	9-Phe	9-Phe	40m	31(>99/1)	33	84/28	15

40

【0038】

表1から分かるように、アルコールとして1, 1-ジ(2-トリル)メタノール、1, 1-ジフェニルメタノール、1, 1-ジ(1-ナフチル)メタノール、1, 1-ジ(2-

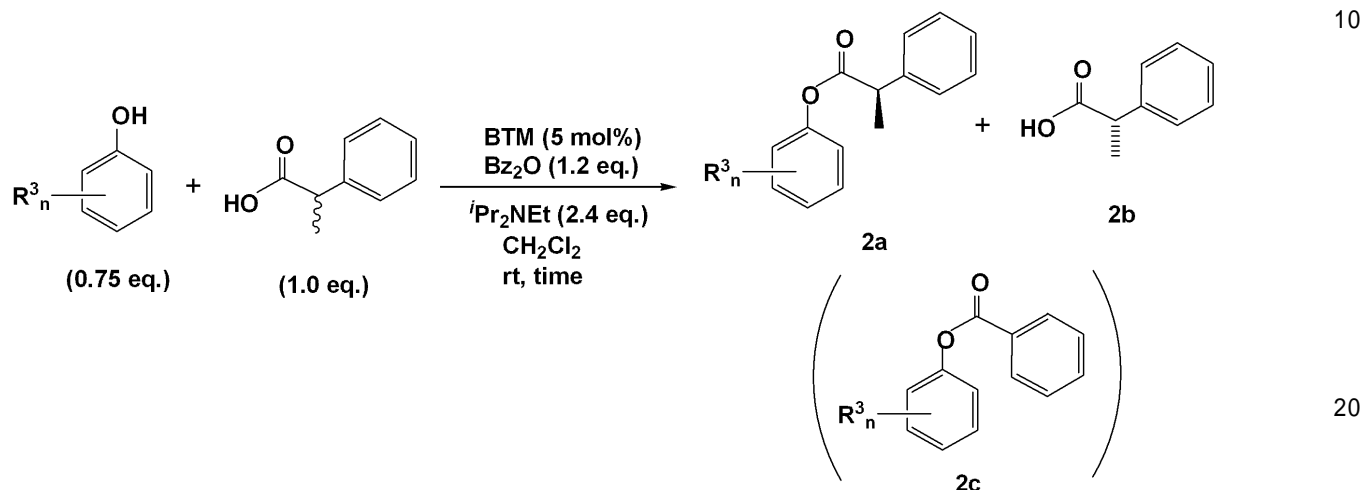
50

ナフチル)メタノール、又は1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノールを用いた場合(実験例3,4,6~8)、特に1,1-ジ(2-トリル)メタノール、1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール、又は1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノールを用いた場合には、他のアルコールを用いた場合(実験例1,2,5)よりも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。

【0039】

[試験例2:各種フェノール誘導体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16】



【0040】

上記反応式に示すように、1.2当量の安息香酸無水物(Bz₂O)及び1.0当量のラセミ2-フェニルプロピオン酸を含むジクロロメタン溶液に対し、2.4当量のジイソプロピルエチルアミン、カルボン酸に対して5モル%のベンゾテトラミソール(BTM)、及び0.75当量のフェノール誘導体を室温で順番に加え、反応混合液を室温で所定時間攪拌した後、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、水層をジクロロメタンで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で分取することにより、対応する光学活性エステル及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に1M塩酸を加え、pHを約2に調整した後、ジクロロメタンで4回抽出した。上記と同様の後処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた。結果を表2に示す。

30

【0041】

【表2】

No.	R ³ _n	時間	2aの収率/% (2a/2c)	2bの収率/%	ee/% 2a/2b	s
9	2-Me	9h	48(3.4/1)	11	15/11	2
10	2-MeO	9d	60(6.3/1)	9	16/17	2
11	2-(2'-C ₆ H ₄ OH)	13h	17(3.6/1)	21	41/19	3
12	2,6-Me ₂	12h	12(0.6/1)	5	45/9	3
13	2,6-Ph ₂	15h	19(0.8/1)	36	58/8	4
14	2,6-(1-Nap) ₂	8h	14(1.2/1)	31	77/15	9
15	2,6-(2-Nap) ₂	3h	29(0.7/1)	43	64/23	6

40

【0042】

表2から分かるように、フェノール誘導体として2,6-ジ(1-ナフチル)フェノール又は2,6-ジ(2-ナフチル)フェノールを用いた場合(実験例14,15)には、他のフェノール誘導体を用いた場合(実験例9~13)よりもエナンチオ過剰率ee及び

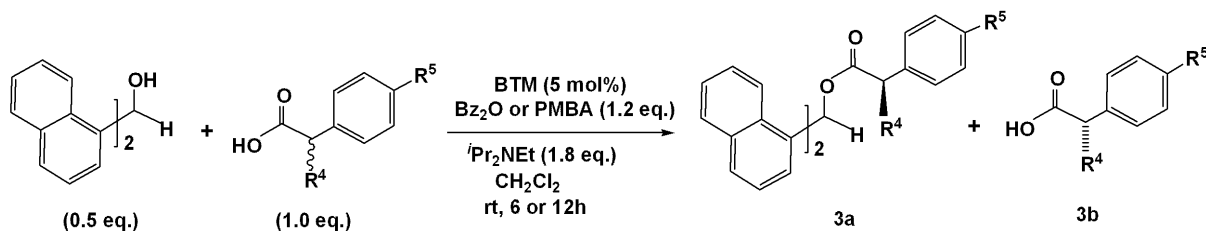
50

反応速度比 s が高く、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。

【0043】

[試験例3：1, 1-ジ(1-ナフチル)メタノール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17】



10

【0044】

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。

【0045】

【表3】

No.	R ⁴	R ⁵	酸無水物	時間	3 a の 収率/%	3 b の 収率/%	ee/% 3a/3b	s
16	Me	H	PMBA	12h	36	39	91/52	36
17	Me	H	Bz ₂ O	6h	45	29	89/48	27
18	Me	Me	PMBA	12h	37	31	83/45	17
19	Me	Me	Bz ₂ O	6h	30	23	85/28	16
20	Me	OMe	PMBA	12h	44	35	86/47	21
21	Me	OMe	Bz ₂ O	6h	49	29	84/65	22
22	Me	Cl	PMBA	12h	48	33	83/46	17
23	Me	Cl	Bz ₂ O	6h	52	26	83/27	14
24	Et	H	PMBA	12h	45	40	67/40	7.5
25	Et	H	Bz ₂ O	6h	46	29	39/30	3.0
26	CH ₂ Ph	H	PMBA	12h	55	37	58/41	5.5
27	CH ₂ Ph	H	Bz ₂ O	6h	48	28	73/43	10

20

30

【0046】

表3から分かるように、アルコールとして1, 1-ジ(1-ナフチル)メタノールを用いた場合には、エナンチオ過剰率 ee 及び反応速度比 s が高く、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。

【0047】

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。

40

【0048】

実験例16

p-メトキシ安息香酸無水物 (103.0 mg, 0.360 mmol) 及びラセミ2-フェニルプロピオン酸 (45.1 mg, 0.300 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (1.5 mL) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (94.0 μL, 0.540 mmol)、ベンゾテトラミソール (3.8 mg, 0.015 mmol)、及び1, 1-ジ(1-ナフチル)メタノール (42.8 mg, 0.151 mmol) を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

50

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で分取することにより、対応する光学活性エステル（45.0 mg, 36%, 91% ee）及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に1 M塩酸を加え、pHを約2に調整した後、ジエチルエーテルで4回抽出した。上記と同様の後処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた（17.5 mg, 39%, 52% ee）。

【0049】

<ジ(1-ナフチル)メチル (R)-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): $t_R = 13.8$ min (4.4%), $t_R = 18.3$ min (95.6%);

10

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);

20

^{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.

【0050】

<(S)-2-フェニルプロピオン酸>

30

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 39.6$ min (24.1%), $t_R = 43.4$ min (75.9%);

^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).

【0051】

実験例18

<ジ(1-ナフチル)メチル (R)-2-(4-トリル)プロパノエート>

40

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.75 mL/min): $t_R = 9.5$ min (7.6%), $t_R = 13.4$ min (92.4%);

IR (neat): 3051, 1733, 1598, 1512, 801, 777, 732 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.27 (s, 1H, 1'-H), 7.98-7.91 (m, 1H, Ph), 7.83-7.76 (m, 1H, Ph), 7.72 (t, J = 8.2 Hz, 2H, Ph), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ph), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ph), 7.44-7.36 (m, 1H, Ph), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.22-7.14 (m, 2H, Ph), 7.13-7.01 (m, 4H, Ph), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph), 6.92

50

(d, J = 7.5 Hz, 1H, Ph), 3.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 2.25 (s, 3H, Me), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-H);
¹³C 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.

【0052】

10

<(S)-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 = 43.2 min (23.0%), t_R = 46.7 min (77.0%);

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

【0053】

実験例 20

20

<ジ(1-ナフチル)メチル (R)-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 = 10.5 min (7.2%), t_R = 12.8 min (85.6%);

IR (neat): 3059, 1733, 1608, 1512, 783, 733 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): 8.26 (s, 1H, 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);

30

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.

【0054】

40

<(S)-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 = 34.7 min (17.5%), t_R = 36.4 min (82.5%);

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).

【0055】

実験例 22

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

50

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 17.1$ min (8.4%), $t_R = 19.3$ min (91.6%);

IR (neat): 3052, 1737, 1599, 1510, 837, 777 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 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), 6.93 (dd, $J = 7.0, 3.0$ Hz, 1H, Ph), 3.73 (qd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 1.45 - 1.41 (m, 3H, 3-H);

10

^{13}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.

【0056】

20

<(S)-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): $t_R = 31.7$ min (21.4%), $t_R = 34.0$ min (78.6%);

^1H 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).

【0057】

実験例 24

<ジ(1-ナフチル)メチル (R)-2-フェニルブタノエート>

30

HPLC of 2-phenylbutan-1-ol derived from the title compound (CHIRALPAK AS-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.75 mL/min): $t_R = 16.0$ min (16.4%), $t_R = 17.4$ min (83.6%);

IR (neat): 3034, 1734, 1599, 1510, 779, 679 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.28 (s, 1H, 1'-H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph), 7.82 - 7.76 (m, 1H, Ph), 7.71 (dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 2H, Ph), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph), 7.43 - 7.34 (m, 2H, Ph), 7.33 - 7.26 (m, 1H, Ph), 7.20 - 7.11 (m, 7H, Ph), 7.10 - 7.02 (m, 2H, Ph), 6.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, Ph), 3.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.13 - 2.02 (m, 1H, 3-H), 1.78 - 1.67 (m, 1H, 3-H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4-H);

40

^{13}C NMR (CDCl_3): 173.0, 138.5, 134.8, 134.5, 133.8, 133.6, 131.2, 130.8, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.2, 126.7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.2, 125.0, 133.5, 123.3, 71.0, 53.5, 26.1, 12.2;

50

HR MS: calcd for $C_{31}H_{26}O_2Na$ ($M + Na^+$) 453.1825, found 453.1834.

【0058】

<(S)-2-フェニルブタン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 20.0$ min (30.0%), $t_R = 22.8$ min (70.0%);

1H NMR (CDCl₃): 10.28 (br s, 1H, COOH), 7.31 - 7.14 (m, 5H, Ph), 3.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.13 - 1.93 (m, 1H, 3-H), 1.82 - 1.62 (m, 1H, 3-H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 4-H).

10

【0059】

実験例 26

<ジ(1-ナフチル)メチル (R)-2,3-ジフェニルプロパノエート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.75 mL/min): $t_R = 12.3$ min (13.5%), $t_R = 23.1$ min (86.5%);

IR (neat): 3033, 1736, 1600, 1511, 780, 678 cm^{-1} ;

1H NMR (CDCl₃): 8.15 (s, 1H, 1'-H), 7.78 - 7.56 (m, 5H, Ph), 7.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph), 7.38 - 7.14 (m, 11H, Ph), 7.13 - 6.94 (m, 5H, Ph), 6.76 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ph), 7.06 (d, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Ph), 3.94 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.40 (dd, $J = 13.7, 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.92 (dd, $J = 13.7, 5.5$ Hz, 1H, 3-H);

20

^{13}C NMR (CDCl₃): 172.4, 139.0, 138.2, 134.35, 134.30, 133.7, 133.6, 131.0, 130.8, 129.0, 128.9, 128.68, 128.63, 128.57, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 126.7, 126.33, 126.31, 126.0, 125.7, 125.6, 125.20, 124.97, 123.4, 123.3, 71.4, 53.6, 39.2;

30

HR MS: calcd for $C_{36}H_{28}O_2Na$ ($M + Na^+$) 515.1982, found 515.1963.

【0060】

<(S)-2,3-ジフェニルプロピオン酸>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane/TFA = 1/10/0.01, flow rate = 0.75 mL/min): $t_R = 12.5$ min (21.9%), $t_R = 15.5$ min (78.1%);

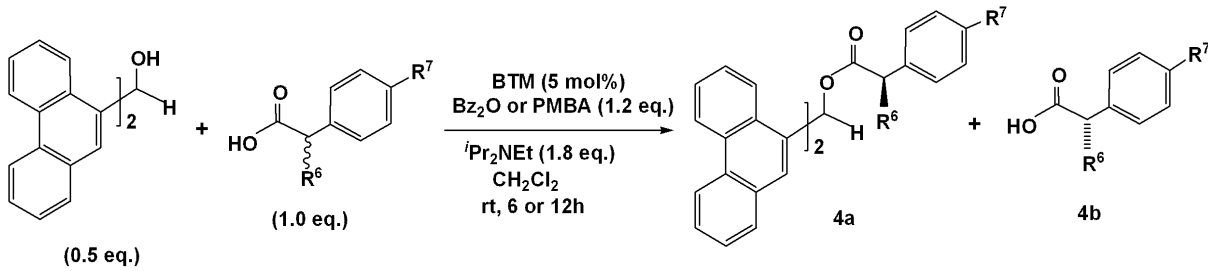
1H NMR (CDCl₃): 10.35 (br s, 1H, COOH), 7.28 - 6.98 (m, 10H, Ph), 3.78 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.33 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.96 (dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 1H, 3-H).

40

【0061】

[試験例 4: 1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノール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 1 8】



【 0 0 6 2】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールと各種ラセミのカル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 4 に示す。

【 0 0 6 3】

【表 4】

No.	R ⁶	R ⁷	酸無水物	時間	4 a の 収率/%	4 b の 収率/%	ee/% 4a/4b	s
28	Me	H	PMBA	12h	42	42	91/52	37
29	Me	H	Bz ₂ O	6h	42	33	89/48	27
30	Me	Me	PMBA	12h	41	44	85/44	19
31	Me	Me	Bz ₂ O	6h	42	19	87/54	24
32	Me	OMe	PMBA	12h	39	42	82/49	16
33	Me	OMe	Bz ₂ O	6h	36	25	78/48	13
34	Me	Cl	PMBA	12h	47	43	80/57	16
35	Me	Cl	Bz ₂ O	6h	53	24	80/54	15
36	Et	H	PMBA	12h	25	63	76/16	8.5
37	Et	H	Bz ₂ O	6h	28	27	87/15	17
38	CH ₂ Ph	H	PMBA	12h	40	52	86/42	21
39	CH ₂ Ph	H	Bz ₂ O	6h	47	30	87/56	25

【 0 0 6 4】

表 4 から分かるように、アルコールとして 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールを用いた場合には、エナンチオ過剰率 ee 及び反応速度比 s が高く、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。

【 0 0 6 5】

以下、表 4 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。

【 0 0 6 6】

実験例 2 8

p - メトキシ安息香酸無水物 (6 8 . 7 m g , 0 . 2 4 0 m m o l) 及びラセミ 2 - フェニルプロピオン酸 (3 0 . 0 m g , 0 . 2 0 0 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (2 . 0 m L) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (6 2 . 7 μ L , 0 . 3 6 0 m m o l) 、ベンゾテトラミソール (2 . 5 m g , 0 . 0 1 0 m m o l) 、及び 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノール (3 8 . 4 m g , 0 . 1 0 0 m m o l) を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、水層をジクロロメタンで 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で分取することにより、対応する光学活性エステル (4 3 . 3 m g , 4 2 % , 9 1 % e e) 及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に 1 M 塩酸を加え、pH を約 2 に調整した後、ジクロロメタンで 4 回抽出した。上記と同様の後

10

20

30

40

50

処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた(12.4 mg, 42%, 52% ee)。

【0067】

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2-フェニルプロパノート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 30.0$ min (95.6%), $t_R = 34.2$ min (4.4%);

IR (KBr): 3064, 1731, 1495, 1451, 1163, 749, 726 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.82 - 8.59 (m, 4H, Ph), 8.42 (s, 1H, 1'-H), 8.20 - 8.11 (m, 1H, Ph), 7.84 - 7.25 (m, 18H, Ph), 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 173.5, 140.1, 132.9, 132.7, 131.1, 131.0, 130.9, 130.7, 130.6, 130.5, 130.2, 129.8, 129.1, 128.8, 127.9, 127.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.5, 126.4, 126.2, 124.2, 123.9, 123.4, 123.1, 122.4, 122.4, 71.0, 45.7, 18.1.

10

【0068】

実験例30

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2-(4-トリル)プロパノート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min): $t_R = 26.7$ min (93.3%), $t_R = 40.4$ min (6.7%);

IR (KBr): 3068, 1732, 1451, 1154, 750, 726 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.81 - 8.53 (m, 4H, Ph), 8.42 (s, 1H, 1'-H), 8.25 - 8.10 (m, 1H, Ph), 7.83 - 7.05 (m, 17H, Ph), 3.85 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, 2-H), 2.40 (s, 3H, Me), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 173.6, 137.2, 137.0, 132.9, 132.7, 131.1, 131.1, 130.9, 130.7, 130.5, 130.2, 129.8, 129.5, 129.1, 129.1, 128.3, 128.0, 127.8, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.6, 126.4, 126.4, 126.2, 124.3, 124.0, 123.4, 123.1, 122.4, 122.4, 70.8, 45.3, 21.1, 18.0.

20

30

【0069】

実験例32

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2-(4-メトキシフェニル)プロパノート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 22.6$ min (9.0%), $t_R = 26.3$ min (91.0%);

IR (KBr): 3075, 1733, 1511, 1451, 1248, 1032, 750, 726 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): 8.84 - 8.64 (m, 4H, Ph), 8.40 (s, 1H, 1'-H), 8.18 - 8.12 (m, 1H, Ph), 7.80 - 7.35 (m, 12H, Ph), 7.30 - 7.19 (m, 3H, Ph), 6.88 - 6.82 (m, 2H, Ph), 3.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3-H);

40

50

^{13}C NMR (CDCl₃): 173.0, 158.9, 133.0, 132.8, 132.2, 131.1, 131.0, 130.7, 130.6, 130.5, 130.3, 129.9, 129.1, 129.1, 129.0, 127.9, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.5, 126.4, 126.3, 124.3, 124.0, 123.4, 123.1, 122.5, 122.4, 114.2, 70.9, 55.3, 44.9, 18.1.

【0070】

実験例 34

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2-(4-クロロフェニル)プロパノエート>

10

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 37.4 min (10.1%), t_R = 46.4 min (89.8%);

IR (KBr): 3067, 1735, 1493, 1451, 1151, 750, 726 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl₃): 8.87 - 8.63 (m, 4H, Ph), 8.40 (s, 1H, 1'-H), 8.17 - 8.09 (m, 1H, Ph), 7.80 - 7.20 (m, 17H, Ph), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl₃): 173.0, 138.5, 133.3, 132.6, 132.5, 131.0, 130.9, 130.9, 130.6, 130.6, 130.4, 130.1, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.3, 127.9, 127.3, 127.1, 126.9, 126.7, 126.5, 126.2, 124.1, 123.8, 123.4, 123.2, 122.4, 122.4, 71.1, 45.1, 17.9.

20

【0071】

実験例 36

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2-フェニルブタノエート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 23.4 min (93.5%), t_R = 29.6 min (6.5%);

30

IR (KBr): 3057, 1727, 1450, 1359, 1154, 755, 727 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl₃): 8.84 - 8.53 (m, 4H, Ph), 8.32 (s, 1H, 1'-H), 8.11 - 7.98 (m, 1H, Ph), 7.76 - 7.14 (m, 18H, Ph), 3.60 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, 2-H), 2.22 - 2.04 (m, 1H, 3-H), 1.84 - 1.63 (m, 1H, 3-H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 4-H).

【0072】

実験例 38

<ジ(9-フェナントリル)メチル (R)-2,3-ジフェニルプロパノエート>

40

HPLC of 2,3-diphenylpropan-1-ol derived from the title compound (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 14.7 min (93.4%), t_R = 18.7 min (6.6%);

IR (KBr): 3064, 1723, 1495, 1451, 1145, 748, 726 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl₃): 8.79 - 8.55 (m, 4H, Ph), 8.29 (s, 1H, 1'-H), 7.90 - 7.80 (m, 1H, Ph), 7.71 - 7.10 (m, 23H, Ph), 4.10 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 3.

50

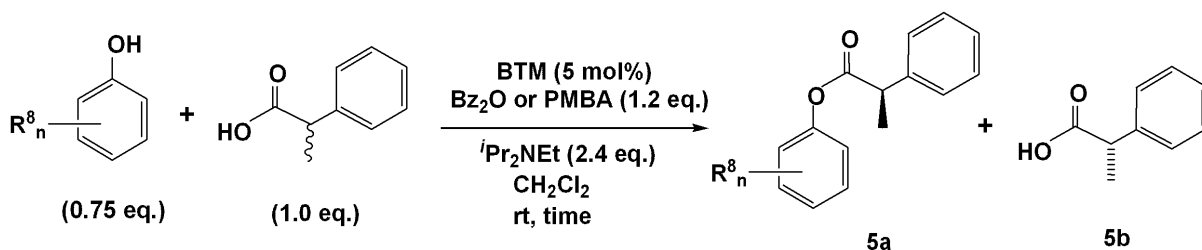
5.4 (dd, $J = 13.9, 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 172.3, 139.1, 138.4, 132.6, 132.5, 131.0, 131.0, 130.8, 130.6, 130.6, 130.4, 130.1, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.9, 126.6, 126.5, 126.4, 126.4, 126.1, 124.3, 123.9, 123.3, 123.3, 123.1, 122.4, 122.3, 71.3, 53.7, 39.3.

【0073】

[試験例5: 2, 6-ジ(1-ナフチル)フェノール又は2, 6-ジ(2-ナフチル)フェノール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19】



10

20

【0074】

上記反応式に示すように、2, 6-ジ(1-ナフチル)フェノール又は2, 6-ジ(2-ナフチル)フェノールとラセミ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5に示す。

【0075】

【表5】

No.	R^n	酸無水物	時間	5aの 収率/%	5bの 収率/%	ee/% 5a/5b	s
40	2,6-(1-Nap) ₂	PMBA	4h	21	58	86/18	16
41	2,6-(1-Nap) ₂	Bz ₂ O	8h	14	31	77/15	9
42	2,6-(2-Nap) ₂	PMBA	3h	15	71	67/11	6
43	2,6-(2-Nap) ₂	Bz ₂ O	3h	29	43	64/23	6

30

【0076】

表5から分かるように、フェノール誘導体として2, 6-ジ(1-ナフチル)フェノール又は2, 6-ジ(2-ナフチル)フェノールを用いた場合、特に、フェノール誘導体として2, 6-ジ(1-ナフチル)フェノールを用い、酸無水物としてp-メトキシ安息香酸無水物を用いた場合(実験例40)には、エナンチオ過剰率ee及び反応速度比sが高く、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。

【0077】

以下、表5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。

【0078】

実験例40

p-メトキシ安息香酸無水物(103.1mg, 0.360mmol)及びラセミ2-フェニルプロピオン酸(45.0mg, 0.300mmol)を含むジクロロメタン溶液(1.5mL)に対し、ジイソプロピルエチルアミン(130.0μL, 0.720mmol)、ベンゾテトラミソール(3.8mg, 0.015mmol)、及び2, 6-ジ(1-ナフチル)フェノール(77.9mg, 0.225mmol)を室温で順番に加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニア水で反応を停止した。有機

40

50

層を分取した後、水層をジクロロメタンで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で分取することにより、対応する光学活性エステル(29.8 mg, 21%, 86% ee)及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に1 M塩酸を加え、pHを約2に調整した後、ジクロロメタンで4回抽出した。上記と同様の後処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた(26.2 mg, 58%, 18% ee)。

【0079】

<2,6-ジ(1-ナフチル)フェニル (R)-2-フェニルプロパノート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.3 mL/min): $t_R = 29.6 \text{ min}$ (93.0%), $t_R = 33.6 \text{ min}$ (7.0%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 7.92 - 7.65 (m, 6H, Ph), 7.55 - 7.29 (m, 11H, Ph), 7.02 - 6.69 (m, 3H, Ph), 6.27 - 6.10 (m, 2H, Ph), 2.75 (qd, $J = 7.2, 6.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 0.39 (dq, $J = 8.7, 7.2 \text{ Hz}$, 3H, 3-H).

【0080】

実験例42

p-メトキシ安息香酸無水物(103.1 mg, 0.360 mmol)及びラセミ2-フェニルプロピオン酸(45.0 mg, 0.300 mmol)を含むジクロロメタン溶液(1.5 mL)に対し、ジイソプロピルエチルアミン(130.0 μL , 0.720 mmol)、ベンゾテトラミソール(3.8 mg, 0.015 mmol)、及び2,6-ジ(2-ナフチル)フェノール(77.9 mg, 0.225 mmol)を室温で順番に加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した後、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、水層をジクロロメタンで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で分取することにより、対応する光学活性エステル(21.7 mg, 15%, 67% ee)及び未反応の光学活性カルボン酸の一部を得た。水層に1 M塩酸を加え、pHを約2に調整した後、ジクロロメタンで4回抽出した。上記と同様の後処理を行い、未反応の光学活性カルボン酸をさらに回収し、先に得られた光学活性カルボン酸と合わせた(31.5 mg, 71%, 11% ee)。

【0081】

<2,6-ジ(2-ナフチル)フェニル (R)-2-フェニルプロパノート>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 1.0 mL/min): $t_R = 21.3 \text{ min}$ (16.3%), $t_R = 23.9 \text{ min}$ (83.7%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 7.93 - 7.65 (m, 8H, Ph), 7.56 - 7.39 (m, 8H, Ph), 7.25 (s, 1H, Ph), 6.95 - 6.85 (m, 1H, Ph), 6.79 - 6.70 (m, 2H, Ph), 6.67 - 6.58 (m, 2H, Ph), 3.35 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 0.95 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, 3-H).

【0082】

[試験例6: イブプロフェ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(イブプロフェンの光学分割)]

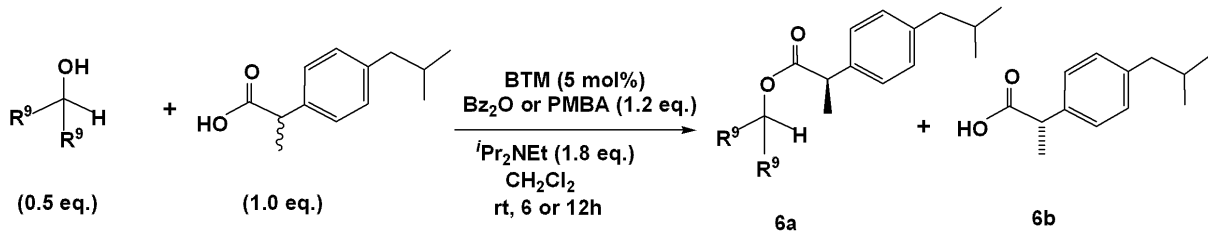
10

20

30

40

【化 2 0】



【 0 0 8 3】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール又は 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールとラセミのイブプロフェンとを反応させ、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 6 に示す。

【 0 0 8 4】

【表 6】

No.	R ⁹	酸無水物	時間	6 a の 収率/%	6 b の 収率/%	ee/% 6a/6b	s
44	1-Nap	PMBA	12h	39	33	92/36	34
45	1-Nap	Bz ₂ O	6h	43	26	89/55	30
46	9-Phen	PMBA	12h	39	30	89/49	27
47	9-Phen	Bz ₂ O	6h	36	33	90/42	27

【 0 0 8 5】

表 6 から分かるように、アルコールとして 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールを用いた場合と 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールを用いた場合とのいずれも、高いエナンチオ選択率でイブプロフェンを光学分割し、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。

【 0 0 8 6】

以下、表 6 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。

【 0 0 8 7】

実験例 4 4

p - メトキシ安息香酸無水物 (6 8 . 9 m g , 0 . 2 4 1 m m o l) 及びラセミのイブプロフェン (4 1 . 2 m g , 0 . 2 0 0 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (1 . 0 m L) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (6 2 . 7 μ L , 0 . 3 6 0 m m o l) 、ベンゾテトラミソール (2 . 5 m g , 0 . 0 1 0 m m o l) 、及び 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (2 8 . 4 m g , 0 . 1 0 0 m m o l) を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で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 (3 6 . 9 m g , 3 9 % , 9 2 % e e) 及び未反応の光学活性イブプロフェン (1 3 . 6 m g , 3 3 % , 3 6 % e e) を得た。

【 0 0 8 8】

< (R) - 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 . 1 min (4 . 1 %) , t_R = 1 0 . 7 min (9 5 . 9 %) ;

IR (neat) : 3 0 3 6 , 1 7 3 5 , 1 5 9 9 , 1 5 1 2 , 7 8 2 , 6 7 9 c m⁻¹ ;

¹H NMR (CDCl₃) : 8 . 2 9 (s , 1 H , 1 " - H) , 8 . 0 2 - 7 . 9 3

(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}C NMR (CDCl₃): 173.7, 140.6, 137.2, 134.9, 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 C₃₄H₃₂O₂Na (M + Na⁺) 495.2295, found 495.2276.

【0089】

<(S)-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 (77.5%), t_R = 28.5 min (22.5%);

^1H NMR (CDCl₃): 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).

【0090】

実験例 46

<(R)-イブプロフェンジ(9-フェナントリル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 18.4 min (5.6%), t_R = 24.9 min (94.4%);

IR (KBr): 3068, 1732, 1451, 1155, 750, 726 cm⁻¹;

^1H NMR (CDCl₃): 8.83 - 8.60 (m, 4H, Ph), 8.40 (s, 1H, 1''-H), 8.18 - 8.09 (m, 1H, Ph), 7.82 - 7.04 (m, 17H, Ph), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 2.61 - 2.45 (m, 2H, 1'-H), 2.00 - 1.81 (m, 1H, 2'-H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H, 3'-H);

^{13}C NMR (CDCl₃): 173.7, 133.0, 132.7, 131.1, 131.0, 130.9, 130.6, 130.6, 130.4, 130.2, 129.8, 129.5, 129.1, 127.9, 127.5, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 124.3, 123.9, 123.3, 123.1, 122.4, 122.4, 70.8, 45.3, 45.1, 30.2, 22.5, 22.4, 18.2.

【0091】

[試験例 7: ケトプロフェ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(ケトプロフェンの光学分割)]

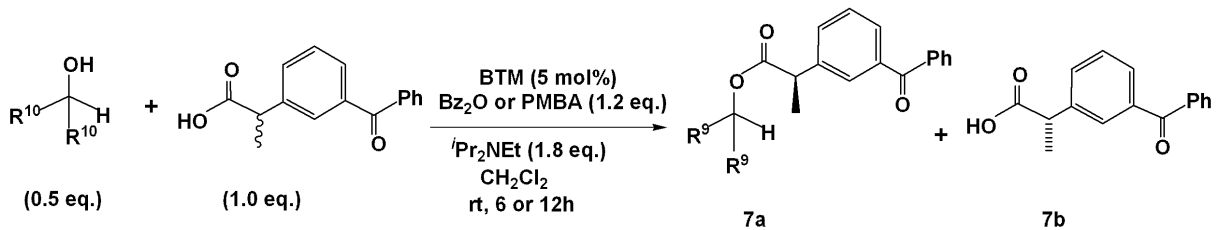
10

20

30

40

【化 2 1】



【0092】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール又は 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールとラセミのケトプロフェンとを反応させ、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 7 に示す。

10

【0093】

【表 7】

No.	R ¹⁰	酸無水物	時間	7 a の 収率/%	7 b の 収率/%	ee/% 7a/7b	s
48	1-Nap	PMBA	12h	55	36	77/58	14
49	1-Nap	Bz ₂ O	6h	55	27	80/50	15
50	9-Phen	PMBA	12h	53	43	72/60	11
51	9-Phen	Bz ₂ O	6h	49	19	75/43	11

20

【0094】

表 7 から分かるように、アルコールとして 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールを用いた場合と 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールを用いた場合とのいずれも、高いエナンチオ選択率でケトプロフェンを光学分割し、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 7 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。

【0096】

実験例 4 9

安息香酸無水物 (5 4 . 2 m g , 0 . 2 4 0 m m o l) 及びラセミのケトプロフェン (5 0 . 8 m g , 0 . 2 0 0 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (2 . 0 m L) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (6 2 . 7 μ L , 0 . 3 6 0 m m o l) 、ベンゾテトラミソール (2 . 5 m g , 0 . 0 1 0 m m o l) 、及び 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (2 8 . 4 m g , 0 . 1 0 0 m m o l) を室温で順番に加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した後、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で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 (5 6 . 8 m g , 5 5 % , 8 0 % e e) 及び未反応の光学活性ケトプロフェン (1 3 . 8 m g , 2 7 % , 5 0 % e e) を得た。

40

【0097】

< (R) - 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 = 1 . 0 mL / min) : t_R = 1 6 . 7 min (1 0 . 1 %) , t_R = 4 6 . 3 min (8 9 . 9 %) ;

IR (neat) : 3 0 3 5 , 1 7 3 5 , 1 6 6 0 , 1 5 9 9 , 1 5 1 1 , 7 8 0 , 6 8 0 c m⁻¹ ;

¹H NMR (CDCl₃) : 8 . 2 8 (s , 1 H , 1' - H) , 7 . 9 3 - 7 . 8 5

50

(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);

¹³C NMR (CDCl₃): 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, 128.91, 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 C₃₇H₂₈O₃Na (M + Na⁺) 543.1931, found 543.1910.

【0098】

<(S)-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 = 15.0 min (20.0%), t_R = 17.7 min (80.0%);

¹H NMR (CDCl₃): 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).

【0099】

実験例 51

<(R)-ケトプロフェン ジ(9-フェナントリル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 34.6 min (86.0%), t_R = 45.7 min (14.0%);

IR (neat): 3060, 1733, 1658, 1159, 754, 721 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): 8.84 - 8.60 (m, 4H, Ph), 8.42 (s, 1H, 1'-H), 8.16 - 8.06 (m, 1H, Ph), 7.82 - 7.32 (m, 20H, Ph), 7.28 - 7.32 (m, 2H, Ph), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 1H, 2-H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-H);

¹³C NMR (CDCl₃): 196.3, 173.1, 140.2, 138.0, 137.4, 134.6, 134.5, 133.9, 133.7, 132.4, 131.6, 131.2, 131.0, 130.0, 129.6, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.7, 126.5, 126.1, 125.9, 125.8, 125.4, 125.2, 125.0, 123.3, 71.5, 45.6, 18.0.

【0100】

[試験例 8: 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)]

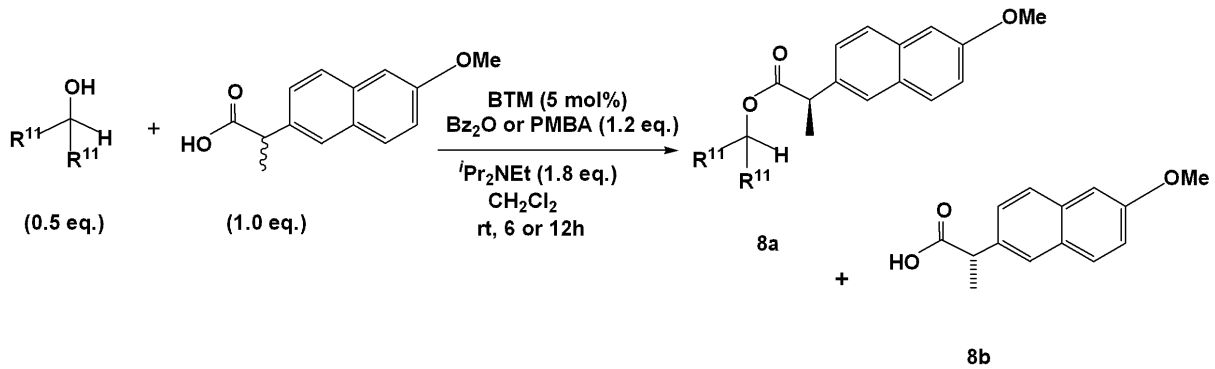
10

20

30

40

【化 2 2】



10

【0101】

上記反応式に示すように、1,1-ジ(1-ナフチル)メタノール又は1,1-ジ(9-フェナントリル)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8に示す。

【0102】

【表 8】

No.	R ¹¹	酸無水物	時間	8aの 収率/%	8bの 収率/%	ee/% 8a/8b	s
52	1-Nap	PMBA	12h	53	37	77/62	15
53	1-Nap	Bz ₂ O	6h	52	36	79/62	16
54	9-Phen	PMBA	12h	49	42	87/61	26
55	9-Phen	Bz ₂ O	6h	50	27	88/61	30

20

【0103】

表8から分かるように、アルコールとして1,1-ジ(1-ナフチル)メタノールを用いた場合と1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノールを用いた場合とのいずれも、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。

【0104】

以下、表8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。

30

【0105】

実験例 55

安息香酸無水物(54.3mg, 0.240mmol)及びラセミのナプロキセン(46.1mg, 0.200mmol)を含むジクロロメタン溶液(2.0mL)に対し、ジイソプロピルエチルアミン(62.7μL, 0.360mmol)、ベンゾテトラミソール(2.5mg, 0.010mmol)、及び1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノール(38.4mg, 0.100mmol)を室温で順番に加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した後、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、水層をジクロロメタンで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で分取することにより、対応する光学活性ナプロキセンエステル(59.7mg, 50%, 88% ee)及び未反応の光学活性ナプロキセン(12.6mg, 27%, 61% ee)を得た。

40

【0106】

<(R)-ナプロキセン ジ(9-フェナントリル)メチルエステル>

HPLC(CHIRALCEL OD-H, i-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 0.75mL/min): t_R = 23.7min(94.1%), t_R = 41.1min(5.9%);

50

IR (KBr) : 3063, 1731, 1605, 1265, 1028, 749, 727 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : 8.84 - 8.50 (m, 4H, Ph), 8.43 (s, 1H, 1'-H), 8.25 - 8.12 (m, 1H, Ph), 7.80 - 7.08 (m, 18H, Ph), 6.83 - 6.75 (m, 1H, Ph), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.96 (s, 3H, OMe), 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : 173.5, 157.9, 135.2, 134.0, 132.9, 132.6, 131.0, 130.9, 130.6, 130.6, 130.3, 130.2, 129.8, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 127.4, 127.3, 127.2, 126.8, 126.6, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 124.2, 123.9, 123.4, 123.1, 122.4, 122.2, 119.0, 105.6, 71.0, 55.4, 45.7, 18.0 .

10

【0107】

<(S)-ナプロキセン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/10/0.01, flow rate = 1.0 mL/min) : $t_R = 13.8$ min (18.9%), $t_R = 15.8$ min (81.1%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : 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) .

20

【0108】

実験例 53

<(R)-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) : $t_R = 13.7$ min (10.6%), $t_R = 17.4$ min (89.4%) ;

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

30

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

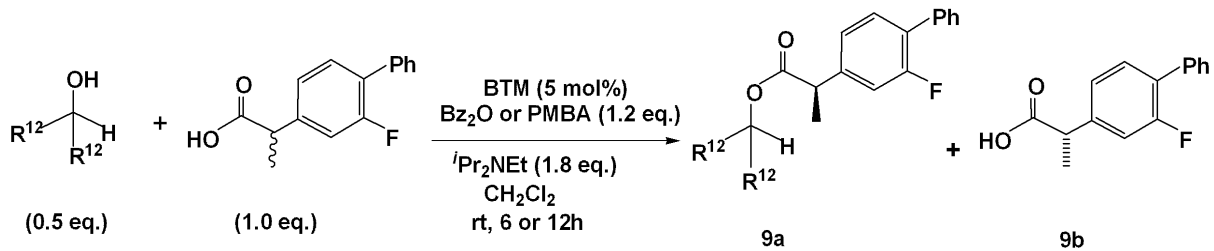
40

HR MS : calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 519.1931, found 519.1932 .

【0109】

[試験例 9 : フルルビプロフェ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 (フルルビプロフェンの光学分割)]

【化 2 3】



【0 1 1 0】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール又は 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールとラセミのフルルピプロフェンとを反応させ、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 9 に示す。

【0 1 1 1】

【表 9】

No.	R ^{1 2}	酸無水物	時間	9 a の 収率/%	9 b の 収率/%	ee/% 9a/9b	s
56	1-Nap	PMBA	12h	53	34	83/37	15
57	1-Nap	Bz ₂ O	6h	53	25	83/8	12
58	9-Phen	PMBA	12h	48	32	81/64	18
59	9-Phen	Bz ₂ O	6h	41	28	88/44	23

【0 1 1 2】

表 9 から分かるように、アルコールとして 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールを用いた場合と 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールを用いた場合とのいずれも、高いエナンチオ選択率でフルルピプロフェンを光学分割し、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。

【0 1 1 3】

以下、表 9 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。

【0 1 1 4】

実験例 5 9

安息香酸無水物 (5 4 . 3 m g , 0 . 2 4 0 m m o l) 及びラセミのフルルピプロフェン (4 8 . 9 m g , 0 . 2 0 0 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (2 . 0 m L) に対し、ジイソプロプロピルエチルアミン (6 2 . 7 μ L , 0 . 3 6 0 m m o l) 、ベンゾテトラミソール (2 . 5 m g , 0 . 0 1 0 m m o l) 、及び 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノール (3 8 . 4 m g , 0 . 1 0 0 m m o l) を室温で順番に加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した後、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、水層をジクロロメタンで 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で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 (5 0 . 4 m g , 4 1 % , 8 8 % e e) 及び未反応の光学活性フルルピプロフェン (1 3 . 4 m g , 2 8 % , 4 4 % e e) を得た。

【0 1 1 5】

< (R) - フルルピプロフェン ジ (9 - フェナントリル) メチルエステル >

HPLC (CHIRALPAK AD - H , i - PrOH / hexane = 1 / 9 , flow rate = 0 . 5 mL / min) : t_R = 1 4 . 9 min (6 . 3 %) , t_R = 1 6 . 9 min (9 3 . 7 %) ;

IR (KBr) : 3 0 6 2 , 1 7 3 6 , 1 4 5 0 , 1 4 1 6 , 1 1 6 6 , 1 1 4 6 , 7 4 9 , 7 2 6 c m⁻¹ ;

¹H NMR (CDCl₃) : 8 . 8 4 - 8 . 6 2 (m , 4 H , Ph) , 8 . 4 2 (s

, 1 H, 1' - H), 8.17 - 8.08 (m, 1 H, Ph), 7.80 - 7.32 (m, 19 H, Ph), 7.20 - 7.11 (m, 2 H, Ph), 3.95 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, 2 - H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, 3 - H);

¹³C NMR (CDCl₃): 172.9, 160.7, 158.8, 141.4, 141.3, 135.5, 132.7, 132.6, 131.0, 131.0, 130.9, 130.7, 130.6, 130.5, 130.1, 129.8, 129.1, 129.0, 129.0, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 126.7, 126.7, 126.5, 126.4, 124.2, 123.9, 123.9, 123.9, 123.4, 123.2, 122.5, 122.4, 115.7, 115.5, 71.3, 45.2, 17.8.

10

【0116】

<(S)-フルルビプロフェン>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/TFA = 1/50/0.05, flow rate = 1.0 mL/min): t_R = 24.9 min (18.2%), t_R = 35.0 min (81.8%);

¹H NMR (CDCl₃): 9.45 (br s, 1 H, COOH), 7.57 - 7.49 (m, 2 H, Ph), 7.48 - 7.33 (m, 4 H, Ph), 7.22 - 7.11 (m, 2 H, Ph), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, 2 - H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, 3 - H).

20

【0117】

実験例 57

<(R)-フルルビプロフェン 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 = 9.8 min (8.3%), t_R = 16.9 min (91.7%);

IR (neat): 3035, 1734, 1599, 1513, 783, 679 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): 8.29 (s, 1 H, 1' - H), 7.95 - 7.86 (m, 1 H, Ph), 7.80 - 7.72 (m, 1 H, Ph), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ph), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ph), 7.46 - 7.04 (m, 12 H, Ph), 7.01 - 6.90 (m, 3 H, Ph), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, 2 - H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, 3 - H);

30

¹³C NMR (CDCl₃): 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;

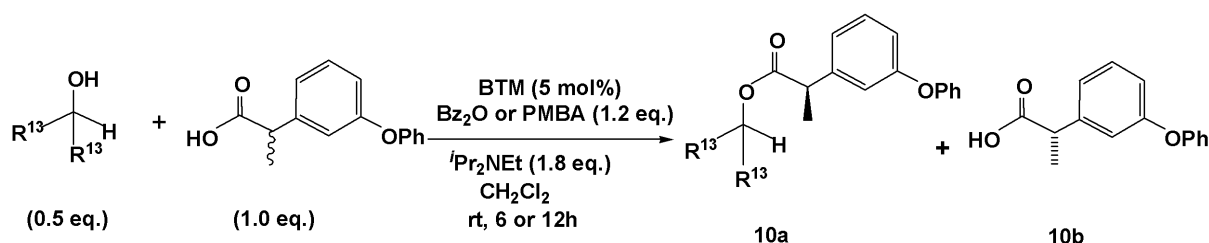
HR MS: calcd for C₃₆H₂₇O₂FNa (M + Na⁺) 533.1887, found 533.1865.

40

【0118】

[試験例 10: フェノプロフェ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 (フェノプロフェンの光学分割)]

【化 2 4】



【 0 1 1 9】

上記反応式に示すように、1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール又は 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールとラセミのフェノプロフェンとを反応させ、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 0 に示す。

10

【 0 1 2 0】

【表 1 0】

No.	R ¹³	酸無水物	時間	1 0 a の 収率/%	1 0 b の 収率/%	ee/% 10a/10b	s
60	1-Nap	PMBA	12h	46	42	82/53	17
61	1-Nap	Bz ₂ O	6h	46	34	84/40	16
62	9-Phen	PMBA	12h	47	39	78/60	15
63	9-Phen	Bz ₂ O	6h	54	36	78/50	14

20

【 0 1 2 1】

表 1 0 から分かるように、アルコールとして 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノールを用いた場合と 1, 1 - ジ (9 - フェナントリル) メタノールを用いた場合とのいずれも、高いエナンチオ選択率でフェノプロフェンを光学分割し、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。

【 0 1 2 2】

以下、表 1 0 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。

【 0 1 2 3】

実験例 6 0

p - メトキシ安息香酸無水物 (6 8 . 7 m g , 0 . 2 4 0 m m o l) 、ラセミのフェノプロフェン (4 8 . 2 m g , 0 . 1 9 9 m m o l) 、及び 1, 1 - ジ (ナフチル) メタノール (2 8 . 2 m g , 0 . 0 9 9 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (1 . 0 m L) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (6 2 . 7 μ L , 0 . 3 6 0 m m o l) 及びベンゾテトラミソール (2 . 5 m g , 0 . 0 1 0 m m o l) を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で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 (4 6 . 8 m g , 4 6 % , 8 2 % e e) 及び未反応の光学活性フェノプロフェン (2 0 . 2 m g , 4 2 % , 5 3 % e e) を得た。

40

【 0 1 2 4】

< (R) - 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 / 5 0 , flow rate = 1 . 0 mL / min) : t_R = 2 0 . 4 min (8 . 9 %) , t_R = 2 3 . 9 min (9 1 . 1 %) ;

IR (neat) : 3 0 3 6 , 1 7 3 5 , 1 5 8 5 , 1 4 8 4 , 7 8 1 , 6 7 9 c m⁻¹ ;

¹H NMR (CDCl₃) : 8 . 2 8 (s , 1 H , 1' - H) , 7 . 9 2 (d , J =

50

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);

¹³C NMR (CDCl₃): 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 C₃₆H₂₈O₃Na (M + Na⁺) 531.1931, found 531.1948.

【0125】

<(S)-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 (CDCl₃): 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).

【0126】

実験例 62

<(R)-フェノプロフェン ジ(1-フェナントリル)メチルエステル>

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min): t_R = 17.9 min (88.9%), t_R = 20.8 min (11.1%);

Mp: 189 - 190 (CHCl₃/hexane);

IR (KBr): 3070, 1736, 1584, 1486, 1232, 751, 726 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): 8.85 - 8.60 (m, 4H, Ph), 8.40 (s, 1H, 1'-H), 8.20 - 8.05 (m, 1H, Ph), 7.82 - 6.72 (m, 22H, Ph), 7.20 - 7.11 (m, 2H, Ph), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3-H);

¹³C NMR (CDCl₃): 173.1, 157.6, 156.8, 142.0, 132.8, 132.7, 131.1, 131.1, 130.9, 130.7, 130.7, 130.5, 130.2, 130.0, 129.8, 129.6, 129.1, 129.1, 127.8, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 126.7, 126.7, 126.6, 126.5, 126.5, 124.2, 124.0, 123.4, 123.3, 123.2, 122.6, 122.5, 122.4, 118.9, 118.3, 117.5, 71.2, 45.6, 17.9;

HR MS: calcd for C₄₄H₃₂O₃Na (M + Na⁺) 631.2244, found 631.2254.

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2009/054012
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C67/08(2006.01)i, C07C51/493(2006.01)i, C07C57/30(2006.01)i, C07C69/612(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n 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) C07C67/08, C07C51/493, C07C57/30, C07C69/612, C07B57/00 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 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2008/140074 A1 (Tokyo University of Science), 20 November, 2008 (20.11.08) (Family: none)	1-5
P,X	Ken'ya TANAKA et al., "Chikan Ansoku Kosan Musuibutsuho o Mochiita Samazama na Racemi Dai 2 Kyu Benzyl Alcohol-rui no Sokudoronteki Kogaku Bunkatsu", Dai 94 Kai Symposium on Organic Synthesis, Japan, 30 October, 2008 (30.10.08), pages 14 to 15	1-5
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 April, 2009 (24.04.09)		Date of mailing of the international search report 12 May, 2009 (12.05.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/054012

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Ken'ya TANAKA et al., "Chikan Ansoku Kosan Musuibutsu o Dassui Shukugozai to suru Racemi Carboxylic Acid Oyobi Alcohol no Sokudoronteki Bunkatsu", Dai 93 Kai Symposium on Organic Synthesis, Japan, 30 May, 2008 (30.05.08), pages 1 to 4	1-5
A	SHIINA, I. et al., The first asymmetric esterification of free carboxylic acids with racemic alcohols using benzoic anhydrides and tetramisole derivatives: an applicayion to the kinetic resolution of secondary benzylic alcohols, Tetrahedron Letters, 2007, Vol.48, p.8314-8317	1-5
A	BIRMAN, V.B. et al., Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols Catalyzed by Benzotetramisole, Organic Letters, 2006, Vol.8, No.21, p.4859-4861	1-5

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2009/054012									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C67/08(2006.01)i, C07C51/493(2006.01)i, C07C57/30(2006.01)i, C07C69/612(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n											
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. C07C67/08, C07C51/493, C07C57/30, C07C69/612, C07B57/00											
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>1971-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2009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	1971-2009年	日本国実用新案登録公報	1996-2009年	日本国登録実用新案公報	1994-2009年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2009年										
日本国実用新案登録公報	1996-2009年										
日本国登録実用新案公報	1994-2009年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)											
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									
P, A	WO 2008/140074 A1 (学校法人東京理科大学) 2008. 11. 20, (ファミリーなし)	1-5									
P, X	中田健也 等, 置換安息香酸無水物法を用いた様々なラセミ第2級ベンジルアルコール類の速度論的光学分割, 第94回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2008年10月30日, 第14-15頁	1-5									
<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		の日の後に公表された文献									
「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		「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									
「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		「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									
「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)		「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									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 24. 04. 2009		国際調査報告の発送日 12. 05. 2009									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 松澤 優子	4H 3036								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 5 4 0 1 2
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
P, X	中田健也 等, 置換安息香酸無水物を脱水縮合剤とするラセミカルボン酸およびア ルコールの速度論的光学分割, 第93回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2008年5月30日, 第1-4頁	1-5
A	SHIINA, I. et al., The first asymmetric esterification of free carboxylic acids with racemic alcohols using benzoic anhydrides and tetramisole derivatives: an applicayion to the kinetic resolution of secondary benzylic alcohols, Tetrahedron Letters, 2007, Vol. 48, p. 8314-8317	1-5
A	BIRMAN, V. B. et al., Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols Catalyzed by Benzotetramisole, Organic Letters, 2006, Vol. 8, No. 21, p. 4859-4861	1-5

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 59/64 (2006.01)	C 0 7 C 59/64	
C 0 7 C 59/84 (2006.01)	C 0 7 C 59/84	
C 0 7 C 57/40 (2006.01)	C 0 7 C 57/40	
C 0 7 C 69/65 (2006.01)	C 0 7 C 69/65	
C 0 7 C 69/734 (2006.01)	C 0 7 C 69/734	B
C 0 7 C 69/738 (2006.01)	C 0 7 C 69/738	Z
C 0 7 C 59/68 (2006.01)	C 0 7 C 69/734	Z
C 0 7 B 57/00 (2006.01)	C 0 7 C 59/68	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 4 6
	C 0 7 B 57/00	3 4 0
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(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。