

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5435656号
(P5435656)

(45) 発行日 平成26年3月5日(2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月20日(2013.12.20)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 C 67/08 (2006.01) C O 7 C 67/08
C O 7 C 69/612 (2006.01) C O 7 C 69/612
C O 7 C 57/30 (2006.01) C O 7 C 57/30
C O 7 C 51/493 (2006.01) C O 7 C 51/493
C O 7 C 57/58 (2006.01) C O 7 C 57/58

請求項の数 5 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-502778 (P2010-502778)
(86) (22) 出願日 平成21年3月4日(2009.3.4)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2009/054012
(87) 国際公開番号 W02009/113428
(87) 国際公開日 平成21年9月17日(2009.9.17)
審査請求日 平成24年3月2日(2012.3.2)
(31) 優先権主張番号 特願2008-61512 (P2008-61512)
(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)
(31) 優先権主張番号 特願2008-87223 (P2008-87223)
(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)
(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)

(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 堀 洋樹

最終頁に続く

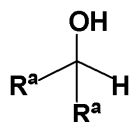
(54) 【発明の名称】 光学活性エステルの製造方法及び光学活性カルボン酸の製造方法

(57) 【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。

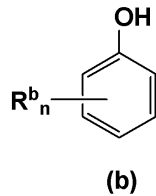
【化1】



(a)

(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。)

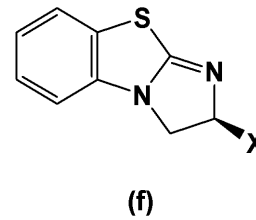
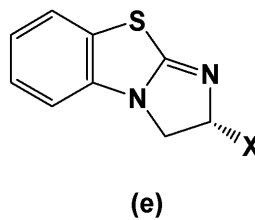
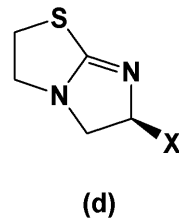
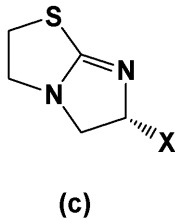
【化 2】



(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。)

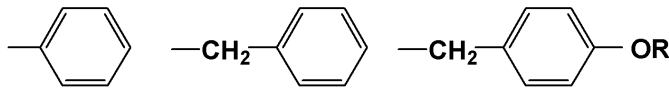
10

【化 3】



(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

【化 4】



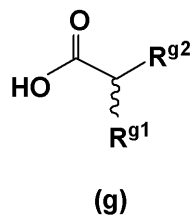
20

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 記載の光学活性エステル₁の製造方法。

【化 5】



30

(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₁の製造方法。

40

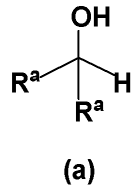
【請求項 4】

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₁の製造方法。

【請求項 5】

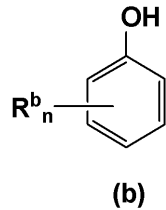
ラセミのカルボン酸と、下記式 (a) で表されるアルコール又は下記式 (b) で表されるフェノール誘導体とを、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式 (c) ~ (f) のいずれかで表される触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化し、エステル化されていない他方のエナンチオマーとして光学活性カルボン酸を得ることを特徴とする光学活性カルボン酸の製造方法。

【化6】



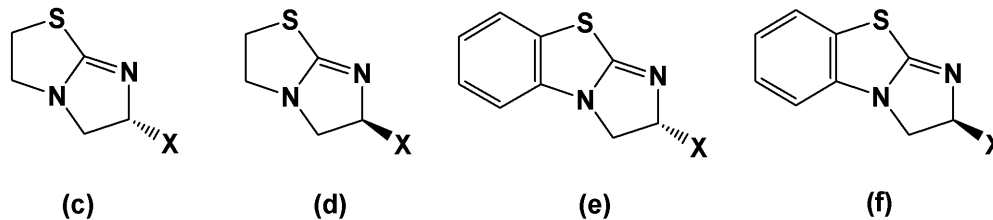
(式(a)中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。)

【化7】



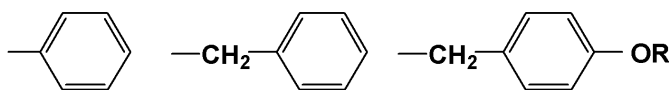
(式(b)中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は1~5の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。)

【化8】



(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。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、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。

【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

10

20

30

40

50

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）。

【0004】

一方、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。

【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】Shina, 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】

【0005】

ところで、上述した光学活性エステルの製造方法では、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。

【0006】

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。

【課題を解決するための手段】

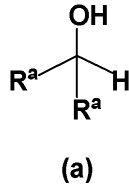
【0007】

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。

【0008】

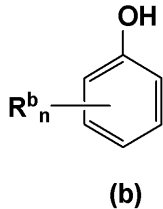
(1) ラセミのカルボン酸と、下記式(a)で表されるアルコール又は下記式(b)で表されるフェノール誘導体とを、安息香酸無水物又はその誘導体と下記式(c)~(f)のいずれかで表される触媒との存在下で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化することを特徴とする光学活性エステルの製造方法。

【化 1】



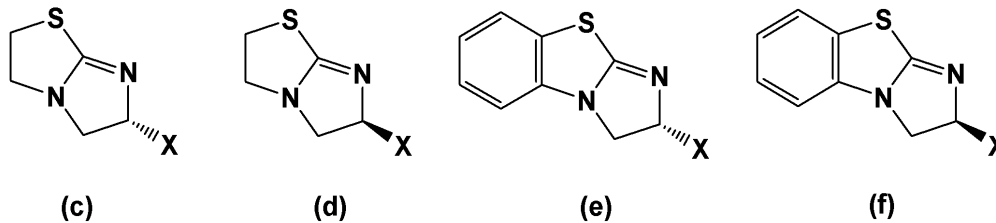
(式 (a) 中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。)

【化 2】



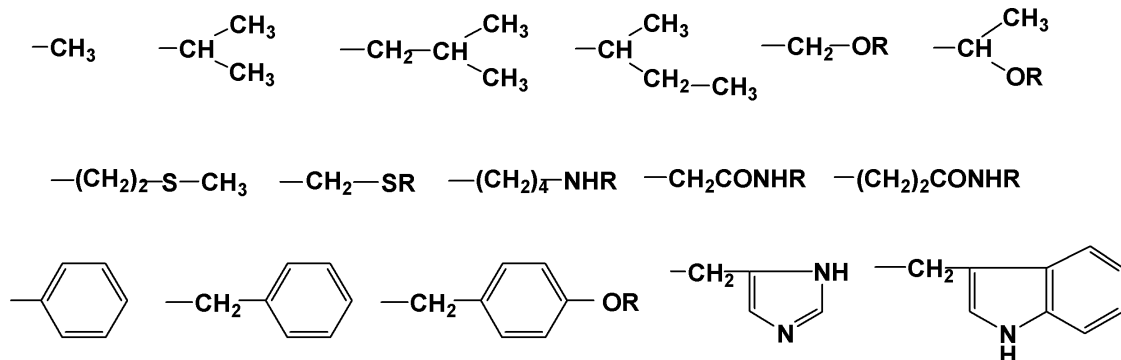
(式 (b) 中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、 n は 1 ~ 5 の整数を示す。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。)

【化 3】



(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

【化 4】

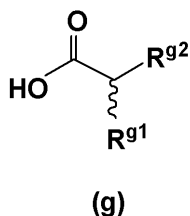


のいずれかを示し、 R は保護基を示す。)

【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】



10

20

30

40

50

(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。

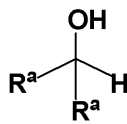
【0011】

(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。

【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。

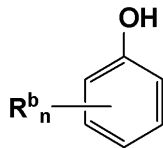
【化6】



(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。)

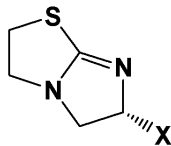
【化7】



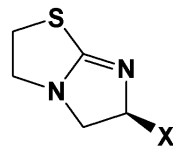
(b)

(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。)

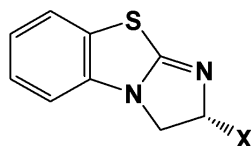
【化8】



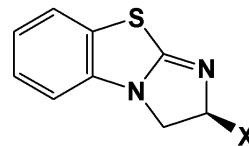
(c)



(d)



(e)



(f)

(式 (c) ~ (f) 中、 X は下記の置換基

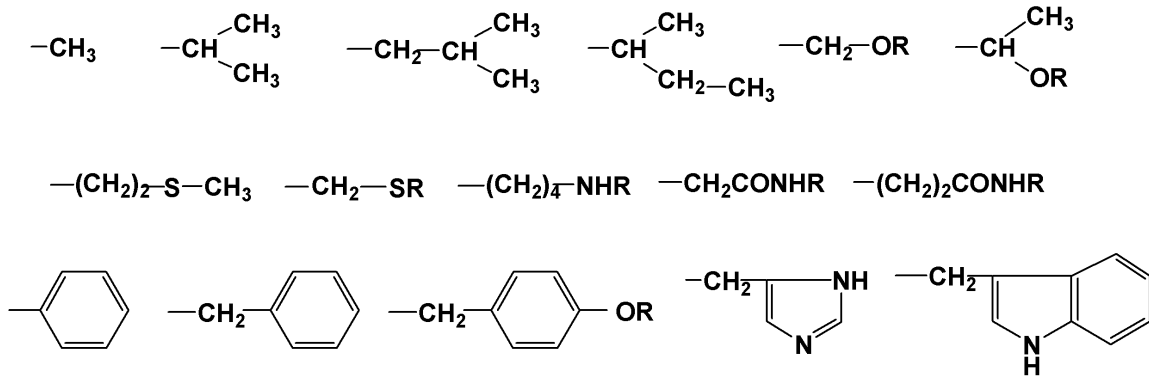
10

20

30

40

【化9】



10

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。

20

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】

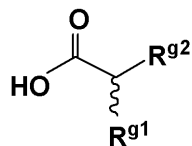
[ラセミのカルボン酸]

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。

30

【0016】

【化10】



(g)

【0017】

上記式(g)中、 $\text{R}^{\text{g}1}$ 、 $\text{R}^{\text{g}2}$ 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。

40

【0018】

また、 $\text{R}^{\text{g}1}$ 、 $\text{R}^{\text{g}2}$ は、不斉炭素と結合する $\text{R}^{\text{g}1}$ 及び $\text{R}^{\text{g}2}$ の炭素原子の一方が多

50

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。

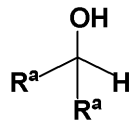
【0019】

[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)

10

【0021】

上記式(a)中、 R^a は置換基を有し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。

20

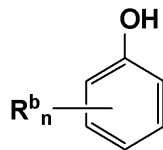
【0022】

[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)

30

【0024】

上記式(b)中、 R^b は置換基を有し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。

40

【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。

【0026】

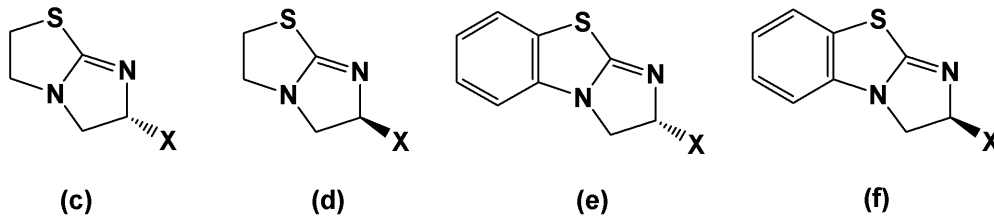
[触媒]

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。

50

【0027】

【化13】



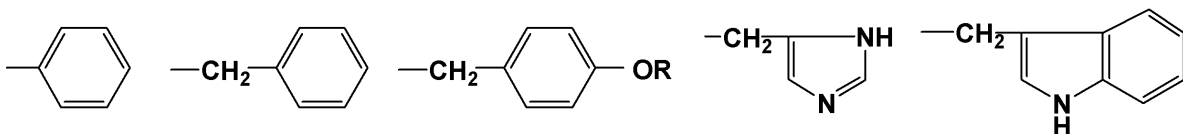
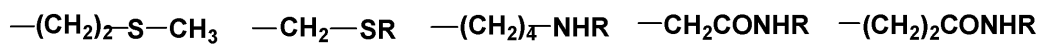
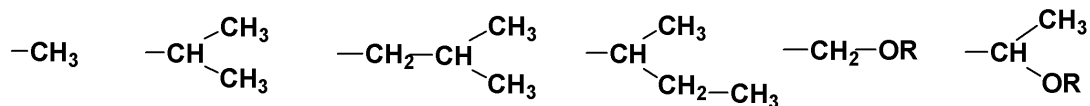
【0028】

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。

10

【0029】

【化14】



20

【0030】

上記式(c)～(f)で表される触媒のうち、上記式(d)で表され、Xがフェニル基である触媒はテトラミソールと称され、上記式(e)で表され、Xがフェニル基である触媒はベンゾテトラミソールと称される。これらの触媒は、市販品として入手することもでき、Xで表される置換基を側鎖として有するアミノ酸を用いて合成することもできる。

【0031】

30

[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、安息香酸無水物又はその誘導体、及び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安息香酸無水物又はその誘導体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、ジイ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安息香酸無水物又はその誘導体とを含む溶液中に、塩基、触媒、アルコール又はフェノール誘導体を順次加えることが好ましい。

40

【0032】

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、安息香酸無水物又はその誘導体が0.5～1.5当量、塩基が1.0～3.0当量、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】

【0033】

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

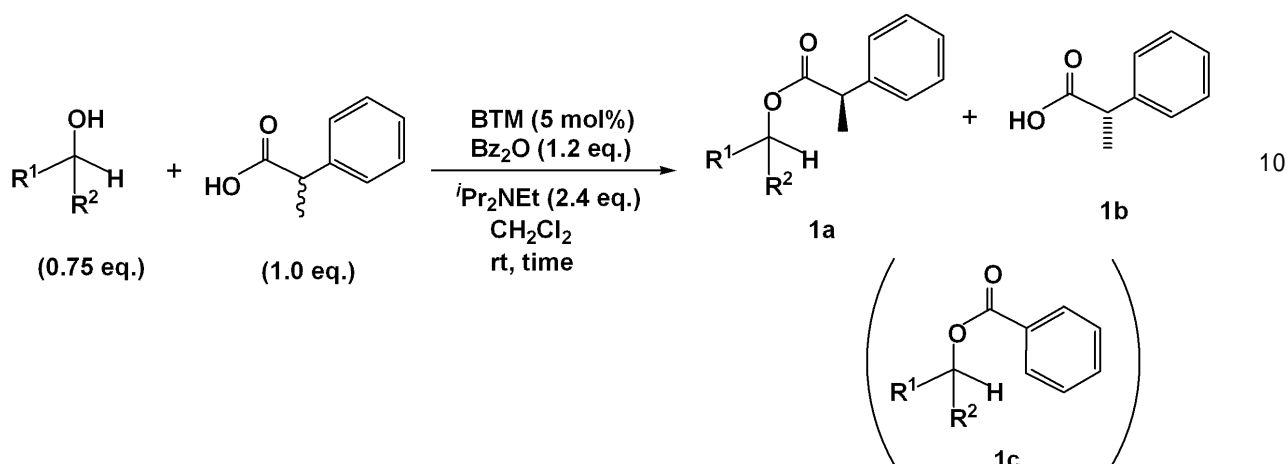
50

ではない。

【 0 0 3 4 】

[試験例 1 : 各種アルコ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 5 】



【 0 0 3 5 】

上記反応式に示すように、1.2当量の安息香酸無水物 (Bz_2O) 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

20
30

【 0 0 3 6 】

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、 $s = [\ln(1-C)(1-生成物の ee)] / [\ln(1-C)(1+生成物の ee)]$ として算出した。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

No.	R ¹	R ²	時間	1 a の収率/ % (1a/1c)	1 b 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

【 0 0 3 8 】

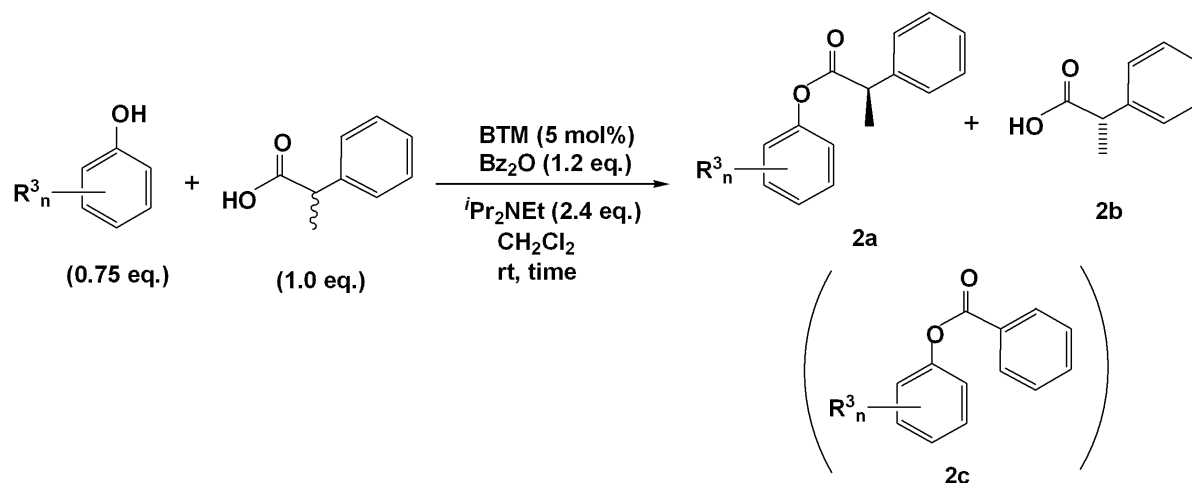
50

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 - 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。

【 0 0 3 9 】

[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 1 6 】



【 0 0 4 0 】

上記反応式に示すように、1.2 当量の安息香酸無水物 (B z ₂ O) 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 (B T M)、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 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。結果を表 2 に示す。

【 0 0 4 1 】

【 表 2 】

No.	R ³ _n	時間	2 a の収率/% (2a/2c)	2 b 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

【 0 0 4 2 】

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

10

20

30

40

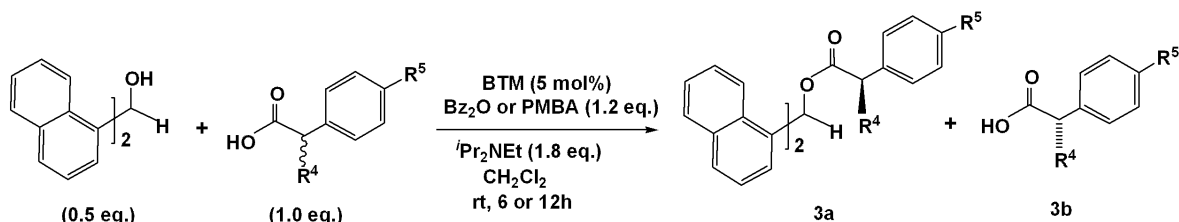
50

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 1 4 , 1 5) には、他のフェノール誘導体を用いた場合 (実験例 9 ~ 1 3) よりもエナンチオ過剰率 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 4 3 】

[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 1 7 】



【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

【 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

【 0 0 4 6 】

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。

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

実験例 1 6

p - メトキシ安息香酸無水物 (1 0 3 . 0 m g , 0 . 3 6 0 m m o l) 及びラセミ 2 - フェニルプロピオン酸 (4 5 . 1 m g , 0 . 3 0 0 m m o l) を含むジクロロメタン溶液 (1 . 5 m L) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (9 4 . 0 μ L , 0 . 5 4 0 m m o l) 、ベンゾテトラミソール (3 . 8 m g , 0 . 0 1 5 m m o l) 、及び 1 , 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (4 2 . 8 m g , 0 . 1 5 1 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1M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%);

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.

【0050】

<(S)-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): $t_R = 39.6$ 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)プロパノート>

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 (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.

10

【0052】

<(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).

20

【0053】

実験例 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.

40

【0054】

<(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

50

<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>
 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);
 ^{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.

10

20

【0056】

<(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>
 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);
 ^{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,

30

40

50

123.3, 71.0, 53.5, 26.1, 12.2;
 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 ($CDCl_3$): 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} ;

20

1H NMR ($CDCl_3$): 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);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 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%);

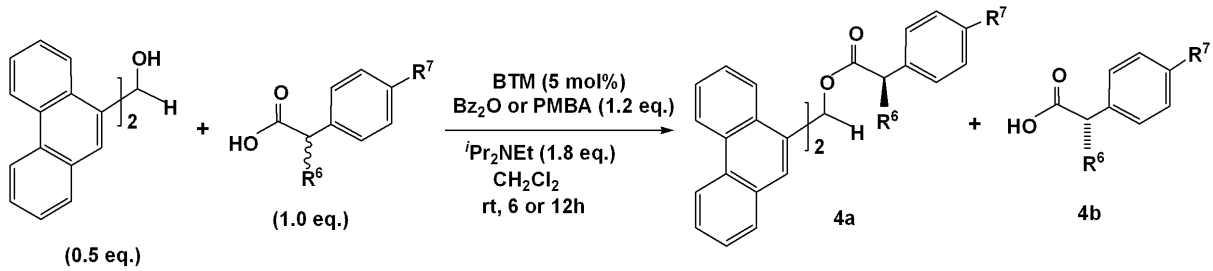
40

1H NMR ($CDCl_3$): 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).

【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18】



【0062】

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ック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。

【0063】

【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

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

実験例28

p-メトキシ安息香酸無水物(68.7 mg, 0.240 mmol)及びラセミック2-フェニルプロピオン酸(30.0 mg, 0.200 mmol)を含む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 μL, 0.360 mmol)、ベンゾテトラミソール(2.5 mg, 0.010 mmol)、及び1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノール(38.4 mg, 0.100 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(43.3 mg, 42%, 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-フェニルプロパノエート>

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.

【0068】

実験例30

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

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.

【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)プロパノエート>

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);

^{13}C NMR (CDCl_3): 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>

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 (CDCl_3): 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 (CDCl_3): 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.

【0071】

実験例36

<ジ(9-フェナントリル)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 = 0.5 mL/min): t_R = 23.4 min (93.5%), t_R = 29.6 min (6.5%);

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

^1H NMR (CDCl_3): 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>

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 (CDCl_3): 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.

10

20

30

40

50

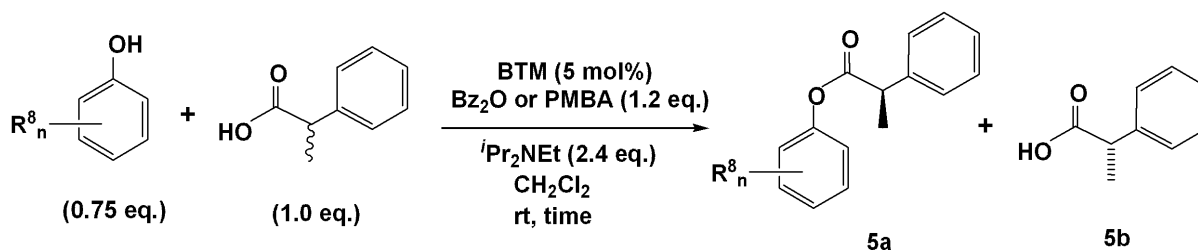
5.4 (dd, $J = 13.9, 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz, 1H, 3-H);

^{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, 123.1, 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】



【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

【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

10

20

30

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-フェニルプロパノエート>

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

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 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-フェニルプロパノエート>

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

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

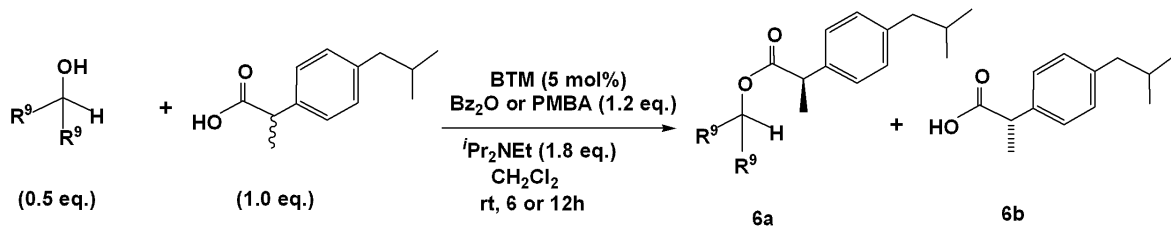
10

20

30

40

【化20】



【0083】

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。

【0084】

【表6】

No.	R ⁹	酸無水物	時間	6aの 収率/%	6b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

【0085】

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。

【0086】

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。

【0087】

実験例44

p-メトキシ安息香酸無水物(68.9mg, 0.241mmol)及びラセミのイブプロフェン(41.2mg, 0.200mmol)を含むジクロロメタン溶液(1.0mL)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(1-ナフチル)メタノール(28.4mg, 0.100mmol)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(36.9mg, 39%, 92% ee)及び未反応の光学活性イブプロフェン(13.6mg, 33%, 36% ee)を得た。

【0088】

<(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 = 1.0mL/min): t_R = 6.1min(4.1%), t_R = 10.7min(95.9%);

IR(neat): 3036, 1735, 1599, 1512, 782, 679 cm⁻¹;

¹H NMR(CDC1₃): 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

10

20

30

40

50

, 3 H, Ph), 7.24 - 7.02 (m, 6 H, Ph), 7.00 - 6.88 (m, 3 H, Ph), 3.74 (q, J = 7.1 Hz, 1 H, 2 - H), 2.38 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, 1' - H), 1.78 (qq, J = 6.6, 6.6 Hz, 1 H, 2' - H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, 3 - H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6 H, 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, 1 H, COOH), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, Ph), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, Ph), 3.63 (q, J = 7.3 Hz, 1 H, 2 - H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, 1' - H), 1.77 (qq, J = 6.5, 6.5 Hz, 1 H, 2' - H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, 3 - H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, 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, 4 H, Ph), 8.40 (s, 1 H, 1" - H), 8.18 - 8.09 (m, 1 H, Ph), 7.82 - 7.04 (m, 17 H, Ph), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, 2 - H), 2.61 - 2.45 (m, 2 H, 1' - H), 2.00 - 1.81 (m, 1 H, 2' - H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, 3 - H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6 H, 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)]

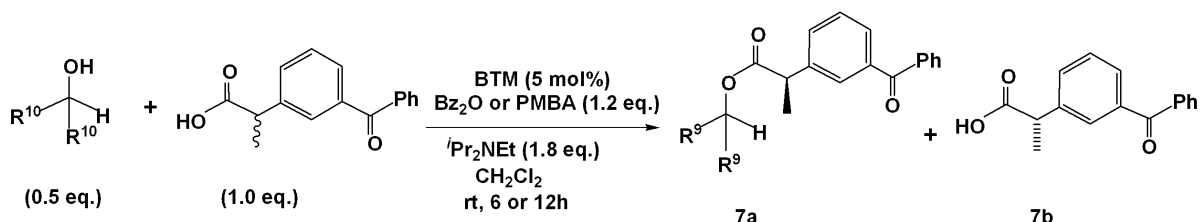
10

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 49

安息香酸無水物 (54.2 mg, 0.240 mmol) 及びラセミのケトプロフェン (50.8 mg, 0.200 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に対し、ジイソプロピルピルエチルアミン (62.7 μL, 0.360 mmol)、ベンゾテトラミソール (2.5 mg, 0.010 mmol)、及び 1, 1 - ジ (1 - ナフチル) メタノール (28.4 mg, 0.100 mmol) 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、飽和塩化アンモニウム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 (56.8 mg, 55%, 80% ee) 及び未反応の光学活性ケトプロフェン (13.8 mg, 27%, 50% ee) を得た。

30

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 = 16.7 min (10.1%), t_R = 46.3 min (89.9%);

IR (neat) : 3035, 1735, 1660, 1599, 1511, 780, 680 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) : 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

50

, 2 H, Ph), 7.44 - 7.06 (m, 13 H, Ph), 6.95 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, Ph), 3.81 (q, J = 7.1 Hz, 1 H, 2 - H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, 3 - H);

^{13}C 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.

10

【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, 1 H, COOH), 7.85 - 7.76 (m, 3 H, Ph), 7.69 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H, Ph), 7.63 - 7.54 (m, 2 H, Ph), 7.52 - 7.42 (m, 3 H, Ph), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, 2 - H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, 3 - H).

20

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

30

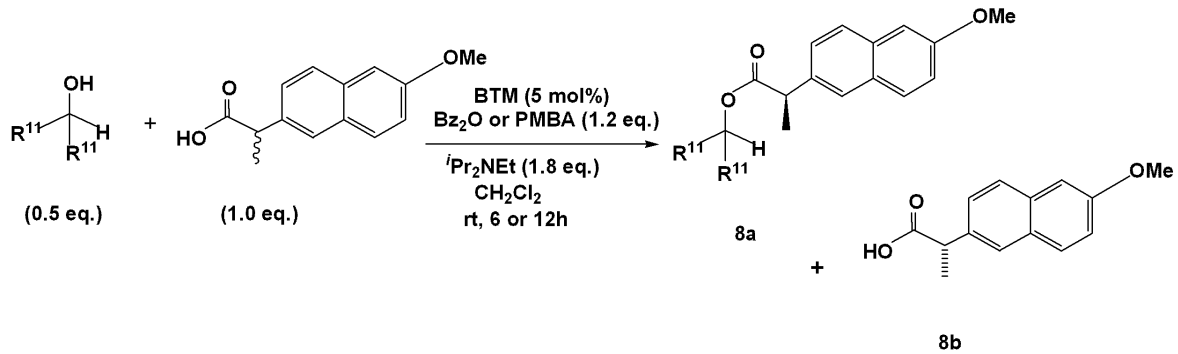
^{13}C NMR (CDCl₃): 196.3, 173.1, 140.2, 138.0, 137.4, 134.6, 134.5, 133.9, 133.7, 132.4, 131.6, 131.2, 131.0, 130.0, 129.6, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.7, 126.5, 126.1, 125.9, 125.8, 125.4, 125.2, 125.0, 123.3, 71.5, 45.6, 18.0.

【0100】

40

[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)]

【化 2 2】



10

【0 1 0 1】

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。

【0 1 0 2】

【表 8】

No.	R ¹¹	酸無水物	時間	8 a の 収率/%	8 b 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

【0 1 0 3】

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。

【0 1 0 4】

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。

【0 1 0 5】

実験例 5 5

安息香酸無水物 (5 4 . 3 m g , 0 . 2 4 0 m m o l) 及びラセミのナプロキセン (4 6 . 1 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、対応する光学活性ナプロキセンエステル (5 9 . 7 m g , 5 0 % , 8 8 % e e) 及び未反応の光学活性ナプロキセン (1 2 . 6 m g , 2 7 % , 6 1 % e e) を得た。

40

【0 1 0 6】

< (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 . 7 5 m L / m i n) : t_R = 2 3 . 7 m i n (9 4 . 1 %) , t_R = 4 1 . 1 m i n (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 .

【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) .

【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} ;

^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 ;

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)]

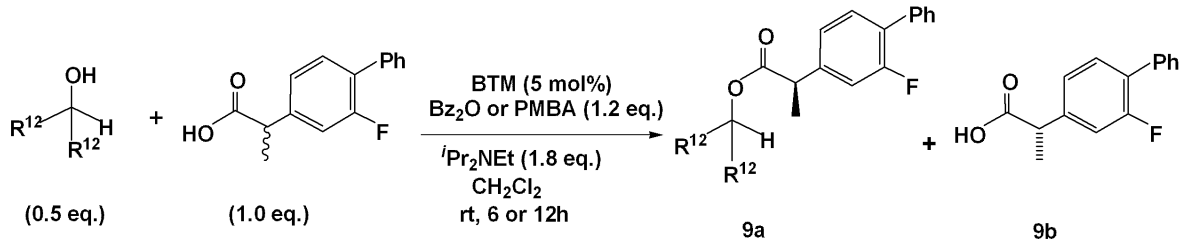
10

20

30

40

【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ビ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 ¹²	酸無水物	時間	9aの 収率/%	9b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ビ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(54.3 mg, 0.240 mmol)及びラセミのフルルビプロフェン(48.9 mg, 0.200 mmol)を含む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 µL, 0.360 mmol)、ベンゾトトラミソール(2.5 mg, 0.010 mmol)、及び1,1-ジ(9-フェナントリル)メタノール(38.4 mg, 0.100 mmol)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ビプロフェンエステル(50.4 mg, 41%, 88% ee)及び未反応の光学活性フルルビプロフェン(13.4 mg, 28%, 44% ee)を得た。

【 0 1 1 5 】

<(R)-フルルビプロフェンジ(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 = 14.9 min(6.3%), t_R = 16.9 min(93.7%);
 IR(KBr): 3062, 1736, 1450, 1416, 1166, 1146, 749, 726 cm⁻¹;
¹H NMR(CDC1₃): 8.84 - 8.62(m, 4H, Ph), 8.42(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;

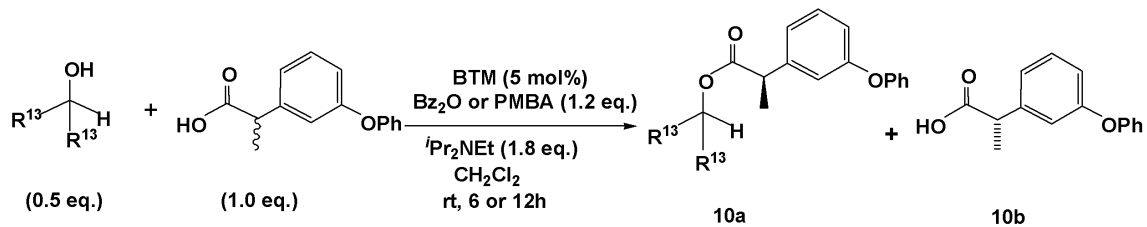
HR MS: calcd for C₃₆H₂₇O₂FNa (M + Na⁺) 533.1887, found 533.1865.

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。

【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

【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。

【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 =

10

20

30

40

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);

^{13}C 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);

^{13}C 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

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
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 69/734 (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

(56) 参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 4 0 0 7 4 (W O , A 1)

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 9 4 回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2 0 0 8 年 1 0 月 3 0 日, 第 1 4 - 1 5 頁

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 9 3 回有機合成シンポジウム講演要旨集, 2 0 0 8 年 5 月 3 0 日, 第 1 - 4 頁

SHIINA, I. et al., The first asymmetric esterification of free carboxylic acids with racemic alcohols using benzoic anhydride, Tetrahedron Letters, 2 0 0 7 年, Vol.48, p.8314-8317

BIRMAN, V.B. et al., Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols Catalyzed by Benzotetramisole, Organic Letters, 2 0 0 6 年, Vol.8, No.21, p.4859-4861

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)