

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年7月16日 (16.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/087959 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 37/50 (2006.01) C07C 37/11 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01) C07C 39/15 (2006.01)
C07C 37/00 (2006.01) C07C 39/367 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/000012
- (22) 国際出願日: 2009年1月6日 (06.01.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2008-001275 2008年1月8日 (08.01.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008165 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤芳和 (ITO, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田

3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 久保田靖 (KUBOTA, Yasushi) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 井上勉 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).

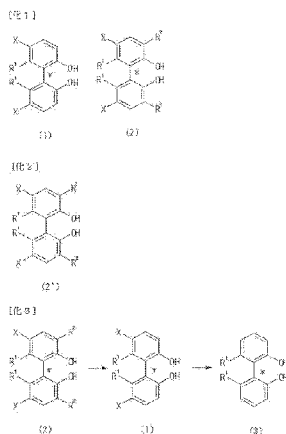
(74) 代理人: 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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.

[続葉有]

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE 2,2'-BIPHENOL DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 光学活性 2, 2' -ビフェノール誘導体及びその製造方法



(57) Abstract: Disclosed are an optically active 2,2'-biphenol derivative and a method which enables simple and efficient production of the compound. Specifically disclosed are an optically active biphenol derivative represented by Formula (1) or (2); a method for optical resolution of a biphenol derivative represented by Formula (2'); a method for producing an optically active biphenol derivative (1) comprising a step of reacting a biphenol derivative (2) with a Brφ nsted acid; and a method for producing an optically active biphenol derivative (2) comprising a step of reacting an optically active biphenol derivative (1) or an optically active biphenol derivative (2) with a Lewis acid. In the Formulae, R¹ represents a primary or secondary alkyl group having 1-10 carbon atoms or the like; * represents an axial asymmetry center; X represents a halogen atom; and R² represents a tertiary alkyl group having 4-6 carbon atoms.

[続葉有]

WO 2009/087959 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約: 本発明は、光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体、及びこの化合物を簡便かつ効率よく製造することができる製造方法を提供する。具体的には、本発明は、下記式 (1)、(2) で示される光学活性ビフェノール誘導体、式 (2') で示されるビフェノール誘導体の光学分割方法、ビフェノール誘導体 (2) をプレステッド酸と反応させる工程を有する光学活性ビフェノール誘導体 (1) の製造方法、及び光学活性ビフェノール誘導体 (1) 又は光学活性ビフェノール誘導体 (2) を、ルイス酸と反応させる工程を有する光学活性ビフェノール誘導体 (3) の製造方法を提供する。下記式中、 R^1 は炭素数 1~10 の 1 級もしくは 2 級アルキル基等を表し、* は軸不斉中心を表し、X はハロゲン原子を表し、 R^2 は炭素数 4~6 の 3 級アルキル基を表す。

明 細 書

光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体及びその製造方法に関し、さらに詳しくは、医薬・農薬原体やこれらの製造中間体等の製造に関わる分野において、高い利用価値を有する光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体及びその製造方法に関する。

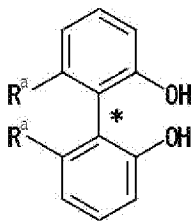
本願は、2008年1月8日に、日本に出願された特願2008-001275号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体は、医薬・農薬を中心とする各種ファインケミカルの不斉合成用配位子の合成中間体として重要な化合物である。

このような 2, 2'-ビフェノール誘導体として、例えば、下記式 (A)

[0003] [化1]



(A)

[0004] (式中、R^aは置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、*は軸不斉中心を表す。)で示される6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体が知られている。

[0005] 前記式 (A) で示される光学活性 2, 2'-ビフェノール誘導体を得る方法としては、メソ体のビフェニル類を光学活性化合物に変換した後、光学活性 2, 2'-ビフェノールに誘導する方法や、ラセミ体の 2, 2'-ビフェ

ノール類をジアステレオマー混合物に変換したのち、光学分割する方法が知られている。

[0006] メソ体あるいはラセミ体のビフェノール類の製造法としては、置換レゾルシノールあるいは置換フェノール類をヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム(フェロシアン酸カリウム)、ジ-*t*-ブチルパーオキシド、塩化第二鉄、あるいは酸素等による酸化的オルトカップリング法が一般的に用いられる。

[0007] メソ体のビフェニル類を光学活性化合物に変換した後、光学活性な2, 2'-ビフェノールに誘導する方法としては、非特許文献1に、2, 2', 6, 6'-テトラヒドロビフェニルを光学活性メントンのアセタール誘導体に変換した後、光学活性な6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノールに誘導する方法が報告されている。

[0008] ラセミ体の2, 2'-ビフェノール類をジアステレオマー混合物に変換したのち、光学分割する方法としては、例えば、ラセミ体の6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール類のリン酸誘導体を光学活性メントールと反応させてエステル化したのち、光学分割する方法(特許文献1)や、ラセミ体の6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール類の一方の光学異性体だけを選択的に光学活性シクロヘキサンジアミンと結晶化させる方法(特許文献2)等が知られている。

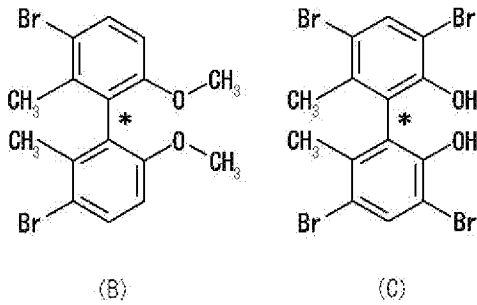
[0009] しかし、非特許文献1及び特許文献1に記載された方法は、多段階の合成ルートを要するため操作が煩雑であり、特許文献2の方法は反応収率が低いという問題がある。

[0010] また、ラセミ体の3, 3', 6, 6'-テトラアルキル-5, 5'-ジハロゲン-2, 2'-ビフェノールの合成方法(特許文献3)が知られているが、光学異性体の製造方法についての記載はない。

一方、下式(B)、(C)

[0011]

[化2]



[0012] (式中、*は前記と同じ意味を表す。)で示される光学活性2, 2'-ビフェノール誘導体は、不斉相間移動触媒の前駆体として有用である。

しかしながら、いずれの化合物も、前記式(A)で示される光学活性6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビフェノールから合成されるため(非特許文献2)、前記と同様に製造法に課題があった。

[0013] 特許文献1: : 特開2004-189696号公報

特許文献2: : 特開平10-45648号公報

特許文献3: : 特表2005-510551号公報

非特許文献1: : SYNLETT, 1995, No. 3, 283-284

非特許文献2: : Organic Process Research & Development, Vol. 11, pp628-632, 2007.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、上述した従来技術の実情に鑑みてなされたものであり、光学活性6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体を簡便かつ効率よく製造することができる製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、

(A) 下記式(2')で示される6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲン-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の光学異性体混合物に、光学活性ジアミン化合物を作用させることで、下記式(2')で示される

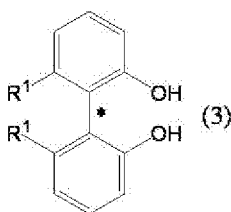
6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の一方の光学異性体のみが、前記光学活性ジアミン化合物と塩を形成して結晶性成績物として単離でき、単離した塩から、光学活性な下記式(2)で示される6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体を効率よく得ることができ、さらにルイス酸と反応させることによって、下記式(3)で示される6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体が効率よく得られること、

(B) 得られた下記式(2)で示される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体は、ブレンステッド酸と反応させることによって、下記式(1)で示される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体を効率よく得ることができ、さらにルイス酸と反応させることによって、下記式(3)で示される6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体が効率よく得られること、及び、

(C) 下記式(2')で示される6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体は、下記式(4)で表される5-置換-4-ハロゲノ-2-置換-フェノール誘導体と、銅塩及び有機塩基、又はオキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体を反応させることで、効率よく得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0016] かくして本発明の第1によれば、下記式(3)

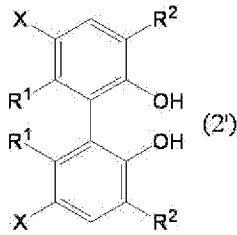
[0017] [化3]



[0018] (式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基を表し、*は軸不斉中心を表す。)で表される6, 6'-ジ置換-2

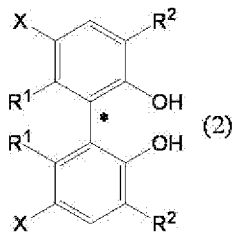
、2'-ビフェノール誘導体の製造方法であって、式(2')

[0019] [化4]



[0020] (式中、R¹は、前記と同じ意味を表し、R²は炭素数4～6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体と光学活性ジアミンを作用させて得られる塩を分離し、次いで、該塩を中和することにより、式(2)

[0021] [化5]

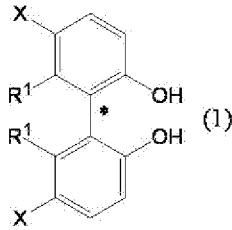


(式中、R¹、R²、X、及び*は、前記と同じ意味を表す。)で表される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体を得、さらに式(2)で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする式(3)で表される化合物の製造方法が提供される。

[0022] 本発明の第2によれば、前記式(3)で表される6,6'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体の製造方法であって、前記式(2')で示される6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体と光学活性ジアミンを作用させて得られる塩を分離し、次いで、該塩を中和することにより、前記式(2)で表される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体を得、次いで前記式(2)で表される化合物にブレンステッ

ド酸を作用させ式 (1)

[0023] [化6]



[0024] (式中、R¹、X、及び*は、前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体を得、さらに式 (1) で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする式 (3) で表される化合物の製造方法が提供される。

[0025] 本発明の第3によれば、前記式 (2') で示される 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の光学異性体混合物に光学活性ジアミン化合物を作用させることにより、前記式 (2') で示される 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の一方の光学異性体と前記光学活性ジアミン化合物との塩を得、次いで、この塩から、前記式 (2) で示される光学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体を単離することを特徴とする、前記式 (2') で表される 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法が提供される。

[0026] 本発明の製造方法においては、前記光学活性ジアミン化合物として、1, 2-ジアミノアルカン誘導体を用いることが好ましい。

[0027] 本発明の第4によれば、前記式 (1) で示される光学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体が提供される。

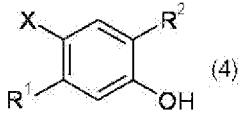
[0028] 本発明の第5によれば、前記式 (2) で示される光学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体が提供される。

[0029] 本発明の第6によれば、前記式 (2') で示される 6, 6'-ジ置換-5

、5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体が提供される。

[0030] 本発明の第7によれば、式(4)

[化7]



(式中、R¹、R²、及びXは、前記と同じ意味を表す。)で表される5-置換-4-ハロゲノ-2-置換-フェノール誘導体と、銅塩及び有機塩基、又はオキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体を、作用させることを特徴とする前記式(2')で表される6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法が提供される。

[0031] 本発明の第8によれば、前記式(2)で表される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体と、ブレンステッド酸を作用させることを特徴とする前記式(1)で表される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法が提供される。

[0032] 本発明の第9によれば、前記式(1)で表される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体を、ルイス酸と作用させることを特徴とする前記式(3)で表される光学活性6, 6'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法が提供される。

発明の効果

[0033] 本発明によれば、医薬・農薬原体やこれらの製造中間体等の製造に関わる分野において、高い利用価値を有する、新規な光学活性2, 2'-ビフェノール誘導体が提供される。

また本発明によれば、高い光学純度をもつ2, 2'-ビフェノール誘導体を簡便に効率よく製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0034] 以下、本発明を詳細に説明する。

1) 本発明は、前記式(3)で示される光学活性6,6'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体(以下、「光学活性ビフェノール誘導体(3)」とすることがある。)の製造方法に関するものである。

[0035] 光学活性ビフェノール誘導体(3)は、前記式(2)で示される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体(以下、「光学活性ビフェノール誘導体(2)」とすることがある。)にルイス酸を作用することで得ることができる。

光学活性ビフェノール誘導体(2)は、前記式(2')で示される6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体の光学異性体混合物(以下、「ビフェノール誘導体(2')」とすることがある。)に光学活性ジアミン化合物を作用させることにより、ビフェノール誘導体(2')の一方の光学異性体と前記光学活性ジアミン化合物との塩(以下、「結晶性成績物」とすることがある。)を得、次いで、この塩を中和し得ることができる。

[0036] (光学活性ビフェノール誘導体(2)、光学活性ビフェノール誘導体(3)及びビフェノール誘導体(2'))

式(2)、式(3)及び式(2')中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基を表す。

[0037] R¹の炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等が挙げられる。

炭素数3~10のシクロアルキル基の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、アイクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0038] R¹の炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基の置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数1~1

0のアルコキシ基；フェニル基、4-メチルフェニル基、2-クロロフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等の炭素数1～10のアルコキシカルボニル基；等が挙げられる。

[0039] 炭素数3～10のシクロアルキル基の置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数1～10のアルコキシ基；フェニル基、4-メチルフェニル基、2-クロロフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等の炭素数2～10のアルコキシカルボニル基；等が挙げられる。

[0040] 式(2)、式(3)及び式(2')中、*は軸不斉中心、すなわち、光学活性ビフェノール誘導体(3)のビフェニル部分構造において、一方の軸不斉異性体が他方の軸不斉異性体よりも過剰であることを示す。

[0041] 式(2)及び式(2')中、Xは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。

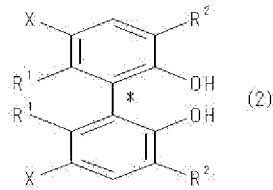
[0042] 式(2)及び式(2')中、R²は、炭素数4～6の3級アルキル基を表す。炭素数4～6の3級アルキル基の具体例としては、t-ブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基等が挙げられる。

[0043] 下記第1表に光学活性ビフェノール誘導体(2)の具体例を示す。本発明の光学活性ビフェノール誘導体(2)はこれらに限定されるものではない。

[0044]

[表1]

第 1 表



R ¹	R ²	X
CH ₃	t-C ₄ H ₉	Cl
CH ₃	t-C ₄ H ₉	Br
CH ₃	t-C ₄ H ₉	I
CH ₃	C(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	Cl
CH ₃	C(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	Br
C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉	Br
C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	Br
n-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	Br
i-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	Br
n-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Br
c-Pr	t-C ₄ H ₉	Br
c-Pr	C(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	Br
c-Pen	t-C ₄ H ₉	Br
c-Hex	t-C ₄ H ₉	Br

[0045] (光学活性ジアミン化合物及び光学分割処理)

本発明に用いる光学活性ジアミン化合物としては、分子内にアミノ基を2個有する光学活性な化合物であれば、特に制限されないが、入手容易性及びより効率よく光学分割が可能であることから、光学活性1, 2-ジアミノアルカン誘導体であることが好ましい。

[0046] 1, 2-ジアミノアルカン誘導体として、具体的には、1, 2-ジアミノプロパン、1-フェニル-1, 2-ジアミノエタン、3-フェニル-1, 2-ジアミノプロパン、2, 3-ブタンジアミン、1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミノエタン、1, 2-ビス(1-ナフチル)-1, 2-ジアミノエタン、1, 2-ビス(2-ナフチル)-1, 2-ジアミノエタン、1, 2-シクロヘキサンジアミン、2-(アミノメチル)ピロリジン、2, 3-ジメチルピラジン等を例示でき、光学活性1, 2-ジアミノアルカン類としては、これら具体例の光学活性体を例示することができる。中でも光学活性1,

2-ジフェニルー1, 2-ジアミノエタンが特に好ましい。

- [0047] ビフェノール誘導体(2')の一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物とから塩を形成する反応におけるビフェノール誘導体(2')と光学活性ジアミン化合物の使用モル比は、〔ビフェノール誘導体(2')〕：(光学活性ジアミン化合物) = 0.3 : 1 ~ 1 : 2、好ましくは0.5 : 1 ~ 1 : 1である。
- [0048] ビフェノール誘導体(2')の光学異性体混合物と光学活性ジアミン化合物とを作用させることにより、ビフェノール誘導体(2')の一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物との塩を形成する反応は、適当な溶媒中で行うことができる。
- [0049] 用いる溶媒としては、ビフェノール誘導体(2')及び光学活性ジアミン化合物に対して不活性であり、かつ、何らかの特段の相互作用をするものでなければ、特に制限無く用いることが出来る。なかでも、ビフェノール誘導体(2')と光学活性ジアミン化合物とから塩が形成されたのち、得られるジアステレオマー混合物のいずれか一方のジアステレオマーが選択的に結晶性成績物として系内から析出するような溶媒を選択することが好ましい。
- [0050] 好適な例としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アイソパーE、アイソパーG等のアルカン系溶媒；ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；及びこれらの溶媒の2種以上からなる混合溶媒；が挙げられる。なかでも、トルエン、またはトルエン及びアルカン系溶媒の混合溶媒が好ましい。
- [0051] 溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、〔ビフェノール誘導体(2') (重量部)〕：〔溶媒(容量部)〕で表して、通常、1 : 1 ~ 1 : 100、好ましくは1 : 3 ~ 1 : 40である。
- [0052] ビフェノール誘導体(2')の光学異性体混合物と光学活性ジアミン化合物とから塩を形成する反応は、特に制限されないが、具体的には、以下の(

a) ~ (c) の方法を例示することができる。

(a) 溶媒の沸点までの加温下に、ビフェノール誘導体 (2') のラセミ体混合物と光学活性ジアミン化合物の所定量を溶媒に溶解したのち、室温若しくは冷却下に、放置または適宜な攪拌を行う方法。

(b) 溶媒の沸点までの加温下に、ビフェノール誘導体 (2') と光学活性ジアミン化合物の所定量を溶媒に溶解したのち、攪拌下に溶解度の低い溶媒を加える方法。

(c) ビフェノール誘導体 (2') を適当な溶媒に懸濁させたまま、光学活性アミン化合物の所定量を添加し、全容を攪拌する方法。

[0053] この反応は、ビフェノール誘導体 (2') の2種類の光学異性体のうち、一方の光学異性体のみが光学活性ジアミン化合物と塩を形成するものである。ビフェノール誘導体 (2') の2種類の光学異性体のうち、どちらの光学異性体が優先的に塩を形成するかは、用いる光学活性ジアミン化合物にも依存する。

[0054] ビフェノール誘導体 (2') の一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物との塩は、通常結晶性成績物として反応系から析出するので、反応液を濾過することで、ビフェノール誘導体 (2') の一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物との塩を単離することができる。

[0055] 次いで、単離したビフェノール誘導体 (2') の一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物との塩を非水溶性有機溶媒と酸性水溶液の混合溶媒系中で攪拌処理した後、分液する。得られた非水溶性有機溶媒相を濃縮することにより、所望の光学活性ビフェノール誘導体 (2) を高光学純度で得ることが出来る。

[0056] ここで用いる非水溶性有機溶媒としては、特に制限なく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アイソパーE、アイソパーG等のアルカン系溶媒；ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、シクロプロピ

ルメチルエーテル等のエーテル系溶媒；及びこれらの溶媒の2種以上からなる混合溶媒；が挙げられる。これらの中でも、芳香族系が好適に使用できる。

[0057] 前記結晶性成績物と非水溶性有機溶媒の使用割合は、〔前記結晶性成績物（重量部）〕：〔非水溶性有機溶媒（容量部）〕で、通常1：1～1：50、好ましくは1：3～1：30である。

[0058] 酸性水溶液としては、塩化水素、硫酸等の無機酸の水溶液；酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の水溶液；が使用できるが、実用的観点から塩酸が好ましい。

[0059] 酸性水溶液の酸濃度には特に制限はなく、酸濃度が0.1規定の水溶液から酸の飽和水溶液まで使用可能であるが、酸濃度が0.5規定～5規定の水溶液が好ましい。

[0060] 酸性水溶液の使用量は、酸濃度と結晶性成績物中に化学量論含まれる前記の光学活性ジアミン化合物量に依存するが、光学活性ジアミン化合物1モルに対して、1～20倍モル、好ましくは2～10倍モルである。

[0061] 結晶性成績物を非水溶性有機溶媒と酸性水溶液の混合溶媒系中で攪拌処理・分液する際の温度は、非水溶性有機溶媒と酸性水溶液の融点から沸点まで適宜に行うことが可能であるが、好ましくは0℃～50℃である。

[0062] また、ビフェノール誘導体（2'）の光学異性体混合物と光学活性ジアミン化合物との反応液から、ビフェノール誘導体（2'）一方の光学異性体と光学活性ジアミン化合物との塩を単離した後の反応液には、ビフェノール誘導体（2'）のもう一方の光学異性体が含まれている。このビフェノール誘導体（2'）のもう一方の光学異性体は、常法により反応液から単離することができる。

[0063] さらに、反応に用いた光学活性ジアミン化合物も反応液から、常法により回収して再利用することができる。

[0064] 上記の方法に従えば、ビフェノール誘導体（2'）から光学活性ビフェノール誘導体（2）を効率よく分離することができるが、この現象は、化合物

のベンゼン環上にハロゲン原子と3級アルキル基を置換基として有することに起因する。また、これらの置換基は、目的とする不斉合成用配位子の合成上必要に応じて、下記のルイス酸処理により簡便に除去することができる。

[0065] (ルイス酸及びルイス酸処理)

用いるルイス酸としては、塩化銅、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、4塩化チタン、塩化ジルコニウム等が挙げられる。これらのルイス酸は1種単独で、或いは2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0066] ルイス酸の使用量は、光学活性ビフェノール誘導体(2) 1モルに対して、0.01~20倍モル、好ましくは0.1~10倍モルである。

[0067] この反応は、不活性溶媒中で行うことができる。用いる溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アイソパーE、アイソパーG等のアルカン系溶媒；ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；及びこれらの溶媒の2種以上からなる混合溶媒；が挙げられる。

[0068] アルカン系あるいはハロゲン系溶媒を使用する場合には、光学活性ビフェノール誘導体(2)から脱離するハロゲン原子のアクセプターとして、ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒を適宜混合することが好ましい。

[0069] 溶媒の使用量は、特に限定されないが、〔光学活性ビフェノール誘導体(2) (重量部)〕：〔溶媒(容量部)〕で表して、通常、1：3~1：100、好ましくは1：4~1：40である。

処理温度は溶媒の融点から沸点まで適宜に行うことが可能であるが、好ましくは0℃~50℃である。

[0070] 2) 本発明は、また、光学活性ビフェノール誘導体(3)の製造方法であって、前記式(1) (式中、R¹、及びXは、前記式(2)中で表す意味と、同じ意味を表す。)で示される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体(以下、「光学活性ビフェノール誘導体(1)」)ということがある。)を経由して製造方法に関するものである。

光学活性ビフェノール誘導体（1）も不斉合成用配位子の合成中間体として有用である。

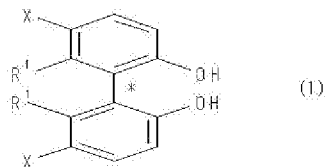
[0071] 光学活性ビフェノール誘導体（1）は、光学分割処理により得られた光学活性ビフェノール誘導体（2）にブレンステッド酸を作用することで得ることができる。さらに光学活性ビフェノール誘導体（1）にルイス酸を作用することで、光学活性ビフェノール誘導体（3）を得ることができる。

[0072] （光学活性ビフェノール誘導体（1））

下記第2表に光学活性ビフェノール誘導体（1）の具体例を示す。本発明の光学活性ビフェノール誘導体（1）はこれらに限定されるものではない。第1表中、c-Prはシクロプロピル基を、c-Penはシクロペンチル基を、c-Hexはシクロヘキシル基をそれぞれ表す（以下にて同じである）。

[0073] [表2]

第 2 表



R ¹	X
CH ₃	Cl
CH ₃	Br
CH ₃	I
CH ₃	Cl
CH ₃	Br
C ₂ H ₅	Br
C ₂ H ₅	Br
n-C ₃ H ₇	Br
i-C ₃ H ₇	Br
n-C ₄ H ₉	Br
c-Pr	Br
c-Pr	Br
c-Pen	Br
c-Hex	Br

[0074] （ブレンステッド酸及びブレンステッド酸処理）

本発明で用いるブレンステッド酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸；パラ

トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機スルホン酸；トリフルオロ酢酸、パーフルオロプロピオン酸等のフルオロアルカン酸；トリフルオロメタンスルホン酸、パーフルオロブタンスルホン酸等のフルオロアルカンスルホン酸；高分子スルホン酸；等が挙げられる。これらのブレンステッド酸は1種単独で、或いは2種以上を組み合わせ用いることができる。

本発明においては、これらの中でも、トリフルオロメタンスルホン酸、パーフルオロブタンスルホン酸等のフルオロアルカンスルホン酸が好ましい。

[0075] 光学活性ビフェノール誘導体（2）とブレンステッド酸の使用割合は、〔光学活性ビフェノール誘導体（2）〕：（ブレンステッド酸）のモル比で、通常10：1～1：10、好ましくは10：2～1：4である。

[0076] 光学活性ビフェノール誘導体（2）とブレンステッド酸との反応は、適当な溶媒中で行うことができる。用いる溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アイソパーE、アイソパーG等のアルカン系溶媒；ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；及びこれらの溶媒の2種以上からなる混合溶媒；が挙げられる。

[0077] アルカン系あるいはハロゲン系溶媒を使用する場合には、光学活性ビフェノール誘導体（2）から脱離するアルキル基のアクセプターとして、ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒を適宜混合することが好ましい。

[0078] 溶媒の使用量は、特に限定されないが、〔光学活性ビフェノール誘導体（2）（重量部）〕：〔ブレンステッド酸の水溶液（容量部）〕で、通常、1：3～1：100、好ましくは1：5～1：50である。

[0079] 処理温度は溶媒の融点から沸点まで適宜に行うことが可能であるが、好ましくは0℃～50℃である。

[0080] （ルイス酸及びルイス酸処理）

用いるルイス酸としては、塩化銅、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、4塩化チタン、塩化ジルコニウム等が挙げられる。これらのルイス酸は1種単独で

、或いは2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0081] ルイス酸の使用量は、光学活性ビフェノール誘導体(1) 1モルに対して、0.01~20倍モル、好ましくは0.1~10倍モルである。

[0082] この反応は、不活性溶媒中で行うことができる。用いる溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アイソパーE、アイソパーG等のアルカン系溶媒；ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；及びこれらの溶媒の2種以上からなる混合溶媒；が挙げられる。

[0083] アルカン系あるいはハロゲン系溶媒を使用する場合には、光学活性ビフェノール誘導体(1) から脱離するハロゲン原子のアクセプターとして、ベンゼン、トルエン、オルトキシレン等の芳香族系溶媒を適宜混合することが好ましい。

[0084] 溶媒の使用量は、特に限定されないが、〔光学活性ビフェノール誘導体(1) (重量部)〕：〔溶媒(容量部)〕で表して、通常、1：3~1：100、好ましくは1：4~1：40である。

処理温度は溶媒の融点から沸点まで適宜に行うことが可能であるが、好ましくは0℃~50℃である。

[0085] 3) 本発明は、また、ビフェノール誘導体(2') の製造方法に関するものである。

[0086] ビフェノール誘導体(2') は、前記式(4) (式中、R¹、R²、及びXは、前記式(2') 中で表す意味と、同じ意味を表す。) で示される5-置換-4-ハロゲノ-2-置換-フェノール誘導体(以下、「フェノール誘導体(4)」ということがある。) に、銅塩及び有機塩基、又はオキシハロゲン化銅(II) 有機塩基錯体を作用することで得ることができる。

[0087] (銅塩及び有機塩基)

用いる銅塩及び有機塩基は、銅塩としては、塩化第一銅、臭化第一銅、ヨウ第一化銅等が挙げられ、有機塩基としては、テトラメチルエチレンジアミン、ジメチルエチレンジアミン、エチレンジアミン、DABCO、DBU、トリエチル

アミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ブチルアミン、イソプロピルアミン、ベンジルアミン、*t*-ブチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、DMAP、ピリミジン、アニリン、*N*-メチルアニリン、*N, N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、ジフェニルエチレンジアミン、フェネチルアミン、シクロヘキサンジアミン、スパルテイン、シンコニン等が挙げられる。中でも、テトラメチルエチレンジアミン、ジブチルアミン、*t*-ブチルアミン、フェネチルアミンが好ましい。

これらの銅塩は1種単独で、或いは2種以上を組み合わせて用いることができる。また、有機塩基も、1種単独で、或いは2種以上を組み合わせて用いることができる。これらの銅塩および有機塩基を用いた反応は、酸素存在下もしくは酸化剤存在下で行うことができる。酸素存在下とする方法としては、酸素雰囲気下もしくは空気雰囲気下とすることが挙げられる。

[0088] 銅塩の使用量は、フェノール誘導体(4) 1モルに対して、0.01~20倍モル、好ましくは0.1~10倍モルである。

有機塩基の使用量は、銅塩1モルに対して、0.5~5倍モル、好ましくは1.0~3.0倍モルである。

[0089] (オキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体)

また、上記の銅塩及び有機塩基からあらかじめ調製したオキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体も用いることができる。

[0090] オキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体の使用量は、フェノール誘導体(4) 1モルに対して、0.01~20倍モル、好ましくは0.1~10倍モルである。

[0091] この反応に用いる溶媒は、反応を阻害しなければ特に制限はないが、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等塩素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン、

t e rーブチルメチルケトン等のケトン系溶媒、DMF、Nーメチルピロリジンー2ーオン（NMP）、N, N'ージメチルイミダゾリジンー2ーオン（DMI）等のアミド系溶媒、DMSO等が使用できる。

[0092] また、水と有機溶媒との2溶液二相系で反応を行うこともできる。2溶液二相系で反応を行う場合には、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン等塩素系溶媒等の非水溶性溶媒を単独あるいは混合して用いることが好ましく、より好ましくはヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒を単独あるいは混合溶媒として用いることができる。

[0093] 溶媒の使用量は、特に限定されないが、〔フェノール誘導体（4）（重量部）〕：〔溶媒（容量部）〕で表して、通常、1：3～1：100、好ましくは1：4～1：40である。

処理温度は溶媒の融点から沸点まで適宜に行うことが可能であるが、好ましくは0℃～50℃である。

[0094] いずれの反応においても、反応終了後は、有機合成化学における通常の後処理操作、及び、必要により従来公知の分離精製手段を施すことによって、目的物を効率よく単離することができる。

[0095] 目的物の構造は、¹H-NMRスペクトル、IRスペクトル、マススペクトルの測定や、元素分析等により、同定・確認することができる。

実施例

[0096] 以下、実施例及び参考例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0097] 反応生成物の光学純度は、光学分割用カラムを用いて求めた。

光学分割用カラムの測定条件を下記に示す。

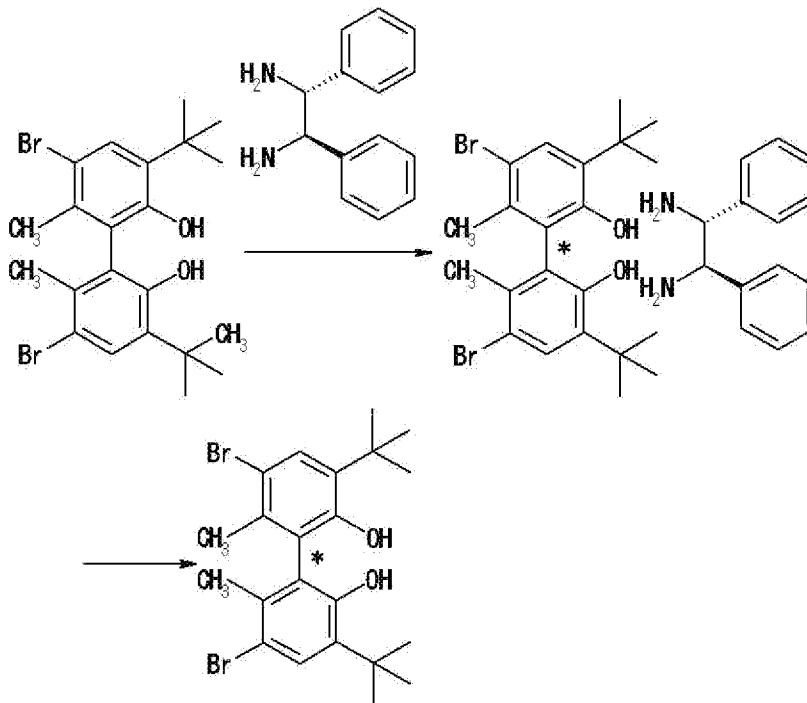
[0098] ・HPLCカラム：CHIRALCEL OG（0.46cmφ×25cm、ダイセル化学社製）
・キャリア：nーヘキサン／エタノール＝97／3（1ml／分）
・検出波長：254nm

- ・ カラム温度 : 30 °C
- ・ 保持時間 : 12 分

[0099] (実施例 1)

ラセミ体の 6, 6' -ジメチル-5, 5' -ジブロモ-3, 3' -ジ (t-ブチル) -2, 2' -ビフェノールの光学分割

[0100] [化8]



[0101] ラセミ体の 6, 6' -ジメチル-5, 5' -ジブロモ-3, 3' -ジ (t-ブチル) -2, 2' -ビフェノール (2.42 g、5.00 mmol)、(R, R) -1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミン (0.80 g、3.75 mmol)、トルエン (5 ml)、及び、ヘキサン (25 ml) を混合し、全容を 70 °C で 1 時間攪拌後、5 °C に冷却して 1 時間攪拌を続けた。析出した結晶性成績物を吸引ロートでろ過分離し、ロート中の結晶性成績物を 0 °C の混合溶媒 [トルエン : n-ヘキサン = 1 : 5 (v/v)] にて洗浄後、減圧乾燥した。

[0102] 結晶性成績物は単一のジアステレオマーであった [1.57 g : 6, 6' -ジメチル-5, 5' -ジブロモ-3, 3' -ジ (t-ブチル) -2, 2' -ビフェノールの一方のエナンチオマーと (R, R) -1, 2-ジフェニル

−1, 2−ジアミンの1 : 1混合物換算で収率90.2%]。

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.5 (s, 2H), 7.3–7.1 (m, 10H), 4.1 (s, 2H), 2.0 (s, 6H), 1.4 (s, 18H)

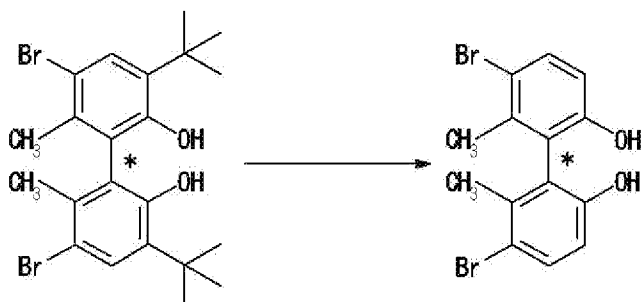
[0104] 上記操作で得た結晶性成績物(1.57g、換算モル数: 2.26mmol)、トルエン(25ml)、及び、2N塩酸(40ml)を混合し室温で1時間攪拌後、分液した。有機相を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後減圧乾固して、光学活性6,6′−ジメチル−5,5′−ジブromo−3,3′−ジ(t−ブチル)−2,2′−ビフェノールを1.06g得た(換算収率88%、光学純度: >99% ee)。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.5 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 2.0 (s, 6H), 1.4 (s, 18H)

[0106] (実施例2)

光学活性6,6′−ジメチル−5,5′−ジブromo−2,2′−ビフェノールの合成

[0107] [化9]



[0108] 実施例1で得た光学活性6,6′−ジメチル−5,5′−ジブromo−3,3′−ジ(t−ブチル)−2,2′−ビフェノール(1.06g、光学純度: >99% ee、2.2mmol)、トルエン(5ml)、及び、トリフルオロメタンスルホン酸(750mg、5mmol)を混合し、全容を5°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)及びクロロホルム(20ml)を加え抽出・分液した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残ったスラリー状物に、n−ヘキサン(10ml)

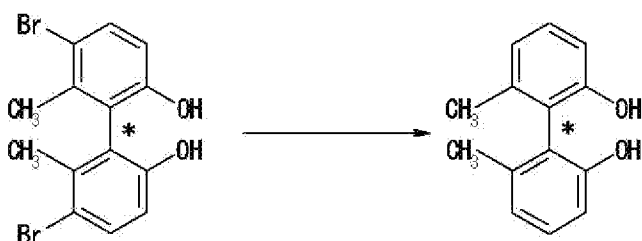
を加え室温で攪拌・洗浄してろ過することによって、光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジブromo-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールを得た(761mg、収率93%、光学純度:>99% ee)。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.6 (d, 2H, $J=9.00$), 6.8 (d, 2H, $J=9.00$), 4.6 (s, 2H), 2.1 (s, 6H)

[0110] (実施例3)

光学活性6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビフェノールの合成

[0111] [化10]



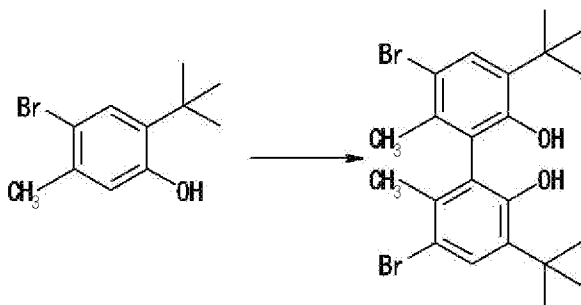
[0112] 実施例2で得た光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジブromo-2, 2'-ビフェノール(372mg、光学純度:>99% ee、1.0mmol)、トルエン(5ml)、及び、塩化アルミニウム(400mg、3.0mmol)を混合し、全容を40°Cで3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した希塩酸(1N20ml)にあげ、クロロホルム(30ml)を加え抽出・分液した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残ったスラリー状物にn-ヘキサン(10ml)を加え、室温で攪拌・洗浄してろ過することによって、(S)-6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビフェノールを得た(197mg、収率92%、光学純度:99% ee)。

[0113] (実施例4)

ラセミ体の6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジブromo-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールの製造

[0114]

[化11]



[0115] 4-ブロモ-2-*t*-ブチル-5-メチルフェノール (97.3 g、0.4 mol)、オキシ塩化銅(II)テトラメチルエチレンジアミン錯体 (4.6 g、5 mol%)、及び、ドデシル硫酸ナトリウム (17.3 g、15 mol%) を水 (400 ml) に懸濁させ、酸素雰囲気下 90°C で 9 時間激しく攪拌した。次いで、オキシ塩化銅(II)テトラメチルエチレンジアミン錯体 (2.2 g、2.3 mol%) を追加し、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却したのち、アセト酢酸エチル (300 ml) 及び濃塩酸 (10 ml) を添加し、抽出・分液し、有機相を分取した。水相をアセト酢酸エチル (200 ml) で再抽出した。有機相をあわせ、水洗 (300 ml × 2) した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮・乾固して粗生成物 (98 g) を得た。粗生成物を室温にて *n*-ヘキサン (200 ml) に分散、1 時間攪拌後、ろ過・乾燥し、表題化合物を得た (37 g、収率 35%)。

[0116] (実施例 5)

ラセミ体の 6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジブロモ-3, 3'-ジ(*t*-ブチル)-2, 2'-ビフェノールの製造

[0117] 4-ブロモ-2-*t*-ブチル-5-メチルフェノール (243 mg、1.0 mmol)、塩化銅 (9.9 mg、10 mol%)、及びフェネチルアミン (24 mg、10 mol%) を塩化メチレン (2 ml) に溶解させ、空气中 20°C で 20 時間激しく攪拌した。反応終了後、酢酸エチル、水及び内部標準物質ガーリックアルデヒド (19.6 mg、0.1 mmol) を添加した。抽出・分液して有機相を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮・乾固した粗生成物の ¹H-NMR 分析を行い、収率を求めた (収率 61%)

)。

[0118] (実施例6)

ラセミ体の6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールの光学分割

[0119] ラセミ体の6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノール(273mg、0.7mmol)、(R, R)-1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミン(110mg、0.52mmol)、トルエン(0.7ml)、及び、ヘキサン(3.5ml)を混合し、全容を70°Cで0.5時間攪拌後、5°Cに冷却して1時間攪拌を続けた。析出した結晶性成績物を吸引ロートでろ過分離し、ロート中の結晶性成績物を0°Cの混合溶媒[トルエン:n-ヘキサン=1:5(v/v)]にて洗浄後、減圧乾燥した。

[0120] 結晶性成績物は単一のジアステレオマーであった[180mg:6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールの一方のエナンチオマーと(R, R)-1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミンの1:1混合物換算で収率86%]。

[0121] 上記操作で得た結晶性成績物(180mg、換算モル数:0.29mmol)、トルエン及び、2N塩酸を混合し室温で0.5時間攪拌後、分液した。有機相を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後減圧乾固して、光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールを110mg得た(換算収率93%)。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.38 (2H, s, ArH), 4.88 (2H, s, OH), 1.96 (6H, s, CH_3), 1.40 (18H, s, tBu)

[0123] (実施例7)

光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-2, 2'-ビフェノールの合成

[0124] 実施例6で得た光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3,

3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノール(110mg、光学純度: $>99\% ee$ 、0.28mmol)、トルエン(5ml)、及び、トリフルオロメタンスルホン酸(45mg、0.5mmol)を混合し、全容を5°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水(1ml)及びクロロホルムを加え抽出・分液した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残ったスラリー状物に、n-ヘキサン(10ml)を加え室温で攪拌・洗浄してろ過することによって、光学活性6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールを得た(70mg、収率82%、光学純度: $>99\% ee$)。

[0125] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.37 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, ArH), 6.88 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, ArH), 4.63 (1H, s, OH), 2.04 (3H, s, CH_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -88.5^\circ$ (c 1.00, MeOH)

[0126] (実施例8)

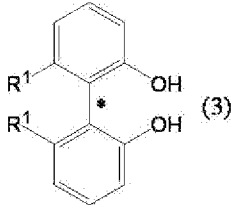
ラセミ体の6, 6'-ジメチル-5, 5'-ジクロロ-3, 3'-ジ(t-ブチル)-2, 2'-ビフェノールの製造

[0127] 4-クロロ-2-t-ブチル-5-メチルフェノール(2.7g、13.6mmol)及び、オキシ塩化銅(II)テトラメチルエチレンジアミン錯体(0.16g、5mol%)を塩化メチレン(10ml)に溶解させ、空气中20°Cで19時間激しく攪拌した。反応終了後、アセト酢酸エチル及び希塩酸を添加し、抽出・分液し、有機相を分取した。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮・乾固し粗生成物を得た。粗生成物をn-ヘキサンを用いて再結晶し、表題化合物を得た(1.05g、収率39%)。

請求の範囲

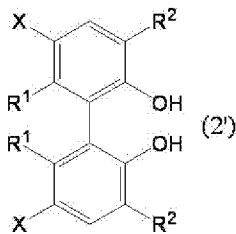
[1] 式(3)

[化1]



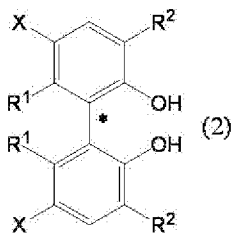
(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を表し、*は軸不斉中心を表す。)で表される6,6'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体の製造方法であって、式(2')

[化2]



(式中、 R^1 は、前記と同じ意味を表し、 R^2 は炭素数4～6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体と光学活性ジアミンを作用させて得られる塩を分離し、次いで、該塩を中和することにより、式(2)

[化3]

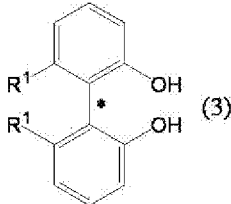


(式中、 R^1 、 R^2 、X、及び*は、前記と同じ意味を表す。)で表される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,

2'-ビフェノール誘導体を得、さらに式(2)で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする式(3)で表される化合物の製造方法。

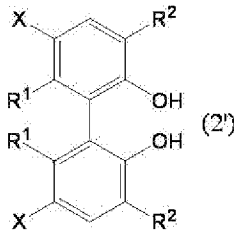
[2] 式(3)

[化4]



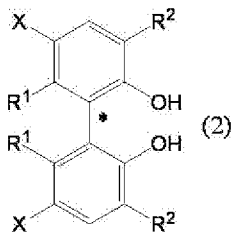
(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基を表し、*は軸不斉中心を表す。)で表される6,6'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体の製造方法であって、式(2')

[化5]



(式中、 R^1 は、前記と同じ意味を表し、 R^2 は炭素数4~6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体と光学活性ジアミンを作用させて得られる塩を分離し、次いで、該塩を中和することにより、式(2)

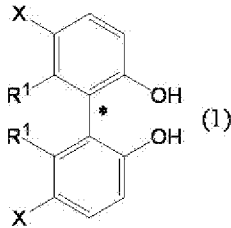
[化6]



(式中、 R^1 、 R^2 、X、及び*は、前記と同じ意味を表す。)で表される光

学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体を得、次いで式 (2) で表される化合物にブレンステッド酸を作用させ式 (1)

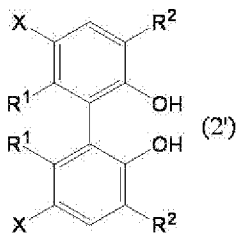
[化7]



(式中、R¹、X、及び*は、前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体を得、さらに式 (1) で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする式 (3) で表される化合物の製造方法。

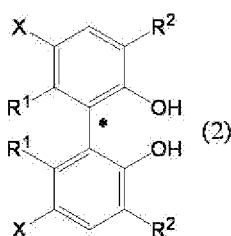
[3] 式 (2')

[化8]



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数 1~10 の 1 級もしくは 2 級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数 3~10 のシクロアルキル基を表し、R²は炭素数 4~6 の 3 級アルキル基を表し、X はハロゲン原子を表す。) で示される 6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体と光学活性ジアミンを作用させて得られる塩を分離し、次いで、該塩を中和することを特徴とする式 (2)

[化9]

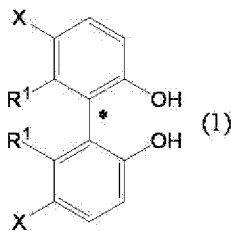


(式中、 R^1 、 R^2 、及び X は、前記と同じ意味を表す。式中、 $*$ は軸不斉中心を表す。)で表される光学活性6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲン-3, 3'-ジ置換-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法。

[4] 光学活性ジアミン化合物が、1, 2-ジアミノアルカン誘導体であることを特徴とする請求項1~3のいずれかに記載の製造方法。

[5] 式(1)

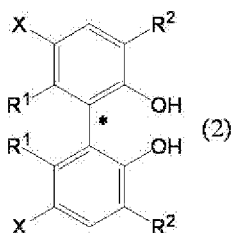
[化10]



(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基を表し、 X はハロゲン原子を表し、 $*$ は軸不斉中心を表す。)で表されることを特徴とする光学活性2, 2'-ビフェノール誘導体。

[6] 式(2)

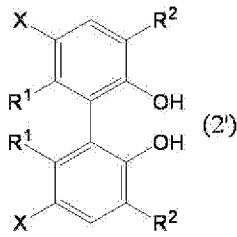
[化11]



(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1~10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基を表し、 R^2 は炭素数4~6の3級アルキル基を表し、 X はハロゲン原子を表し、 $*$ は軸不斉中心を表す。)で表されることを特徴とする光学活性2, 2'-ビフェノール誘導体。

[7] 式(2')

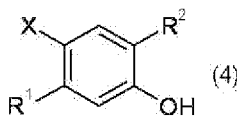
[化12]



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を表し、R²は炭素数4～6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。) で表されることを特徴とする2, 2'-ビフェノール誘導体。

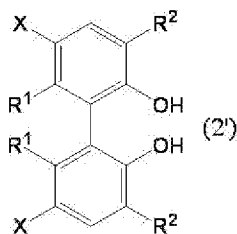
[8] 式(4)

[化13]



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を表し、R²は炭素数4～6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。) で表される5-置換-4-ハロゲノ-2-置換-フェノール誘導体と、銅塩及び有機塩基、又はオキシハロゲン化銅(II)有機塩基錯体を、作用させることを特徴とする式(2')

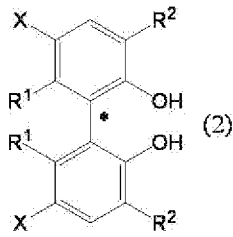
[化14]



(式中、R¹、R²、及びXは前記と同様の意味を表す。) で表される6, 6'-ジ置換-5, 5'-ジハロゲノ-2, 2'-ビフェノール誘導体の製造方法。

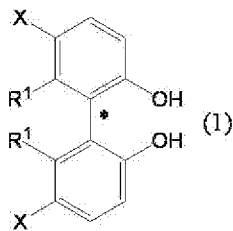
[9] 式(2)

[化15]



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を表し、R²は炭素数4～6の3級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、*は軸不斉中心を表す。)で表される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-3,3'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体と、ブレンステッド酸を作用させることを特徴とする式(1)

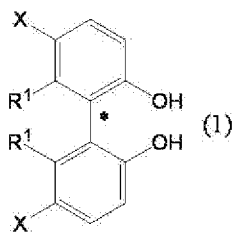
[化16]



(式中、R¹、X、及び*は前記と同様の意味を表す。)で表される光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-2,2'-ビフェノール誘導体の製造方法。

[10] 式(1)

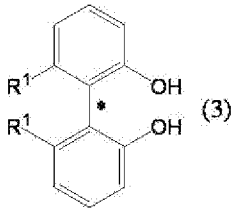
[化17]



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～10の1級もしくは2級アルキル基または置換基を有していてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、*は軸不斉中心を表す。)で表さ

れる光学活性6,6'-ジ置換-5,5'-ジハロゲノ-2,2'-ビフェノール誘導体を、ルイス酸と作用させることを特徴とする式(3)

[化18]



(式中、R¹、及び*は前記と同様の意味を表す。)で表される光学活性6,6'-ジ置換-2,2'-ビフェノール誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/000012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C37/50(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)i, C07C37/00(2006.01)i, C07C37/11(2006.01)i, C07C39/15(2006.01)i, C07C39/367(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C37/50, C07B57/00, C07C37/00, C07C37/11, C07C39/15, C07C39/367

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)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-45648 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 17 February, 1998 (17.02.98), (Family: none)	1-10
A	HARADA, T. et al., Asymmetric Synthesis of 6,6'-Dialkyl and -Diphenyl-2,2'-Biphenyldiols by Using Menthone as a Chiral Template, SYNLETT, 1995, No.3, p.283-284	1-10
A	KANO, S. et al., Optical Resolution and Absolute Configuration of Axially Dissymmetric 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethylbiphenyl, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, Vol.60, p.2307-2309	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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
13 March, 2009 (13.03.09)

Date of mailing of the international search report
24 March, 2009 (24.03.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/000012

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-189696 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 08 July, 2004 (08.07.04), (Family: none)	1-10
A	JP 2005-510551 A (E.I. Du Pont De Nemours & Co.), 21 April, 2005 (21.04.05), & US 6489517 B1 & US 6555718 B1 & US 2004/0049087 A1 & EP 1448503 A1 & WO 2003/045884 A1	1-10
A	ALBERT, H. E., Reactions of 3,4,6- Trialkylphenols. III. Oxidation Studies, J. Am. Chem. Soc., 1954, Vol.76, No.19, p.4983-4985	1-10
A	JP 2002-69022 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 08 March, 2002 (08.03.02), (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C37/50(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)i, C07C37/00(2006.01)i, C07C37/11(2006.01)i, C07C39/15(2006.01)i, C07C39/367(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C37/50, C07B57/00, C07C37/00, C07C37/11, C07C39/15, C07C39/367

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

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)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-45648 A (ダイセル化学工業株式会社) 1998.02.17, (ファミリーなし)	1-10
A	HARADA, T. et al., Asymmetric Synthesis of 6,6'-Dialkyl and -Diphenyl-2,2'-Biphenyldiols by Using Menthone as a Chiral Template, SYNLETT, 1995, No. 3, p. 283-284	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.03.2009

国際調査報告の発送日

24.03.2009

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子

4H

9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

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 請求の範囲の番号
A	KANO, S. et al., Optical Resolution and Absolute Configuration of Axially Dissymmetric 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethylbiphenyl, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, Vol.60, p.2307-2309	1-10
A	JP 2004-189696 A (三菱化学株式会社) 2004.07.08, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 2005-510551 A (イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・アンド・カンパニー) 2005.04.21, & US 6489517 B1 & US 6555718 B1 & US 2004/0049087 A1 & EP 1448503 A1 & WO 2003/045884 A1	1-10
A	ALBERT, H. E., Reactions of 3,4,6-Trialkylphenols. III. Oxidation Studies, J. Am. Chem. Soc., 1954, Vol.76, No.19, p.4983-4985	1-10
A	JP 2002-69022 A (三菱化学株式会社) 2002.03.08, (ファミリーなし)	1-10