

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4301004号
(P4301004)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年5月1日(2009.5.1)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 453/04	(2006.01)	C O 7 D 453/04	C S P
C O 7 B 57/00	(2006.01)	C O 7 B 57/00	

請求項の数 3 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2003-564043 (P2003-564043)	(73) 特許権者	000108993
(86) (22) 出願日	平成15年1月31日(2003.1.31)		ダイソー株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/000965		大阪府大阪市西区阿波座1丁目12番18号
(87) 国際公開番号	W02003/064420		号
(87) 国際公開日	平成15年8月7日(2003.8.7)	(74) 代理人	100083149
審査請求日	平成17年5月16日(2005.5.16)		弁理士 日比 紀彦
(31) 優先権主張番号	特願2002-22690 (P2002-22690)	(74) 代理人	100060874
(32) 優先日	平成14年1月31日(2002.1.31)		弁理士 岸本 瑛之助
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100079038
(31) 優先権主張番号	特願2002-276579 (P2002-276579)		弁理士 渡邊 彰
(32) 優先日	平成14年9月24日(2002.9.24)	(72) 発明者	石井 裕
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内

最終頁に続く

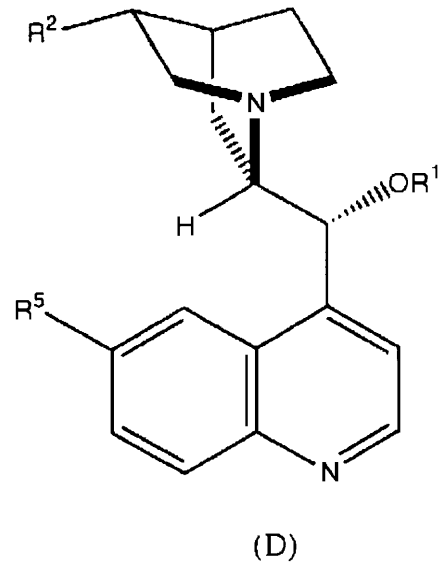
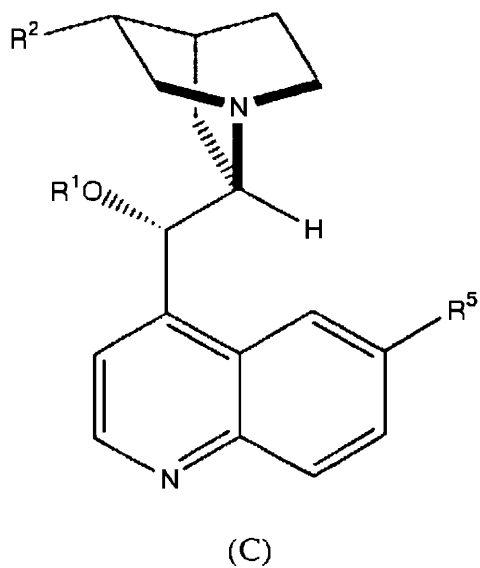
(54) 【発明の名称】新規光学活性化合物、カルボン酸誘導体の速度論的光学分割方法およびその触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(C)または(D)

【化 1】

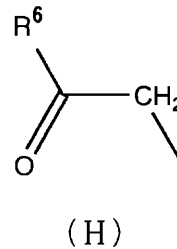
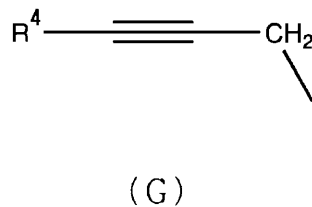


10

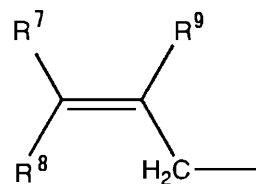
[式 (C)、(D) 中、 R^1 は、炭素数が 1 ~ 20 であって、かつ、下記一般式 (G)、(H) または (J)

20

【化 2】



30



40

[式中 (G)、(H)、(J) 中、 R^4 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、同一もしくは異なり、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基、置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは非置換の複素環基、または、非炭素系置換基もしくは水素原子を意味し、 R^6 はアルコキシを意味する。]

で表される基であり、 R^2 はエチル基またはビニル基を、 R^5 はメトキシ基をそれぞれ意味する。]

で表される光学活性化合物。

【請求項 2】

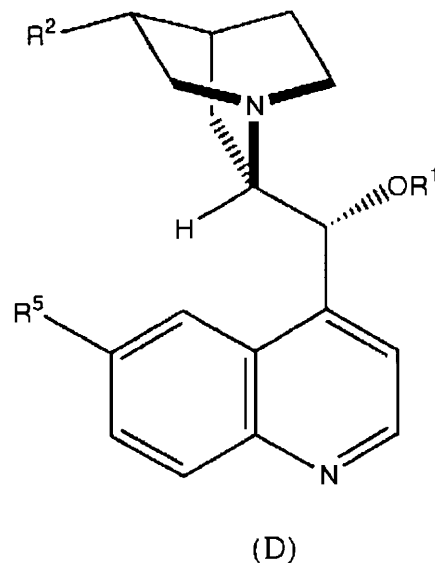
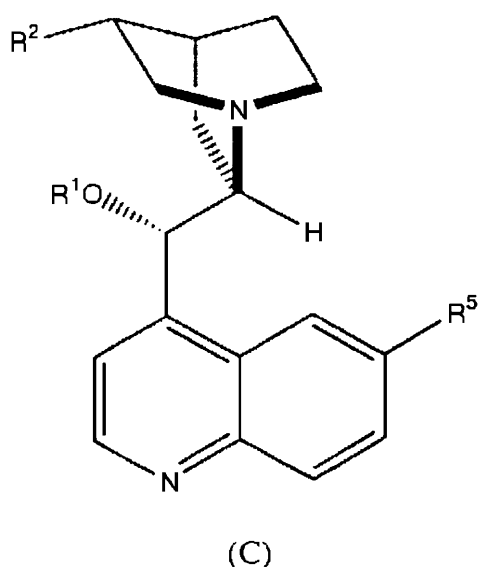
50

上記一般式 (C) または (D) 中、 R^1 がアリル、プロピニル、tert-ブトキシカルボニルメチル、2-ブチニル、iso-プロポキシカルボニルメチル、プレニル、アセチルメチルまたは3-フェニル-2-プロペニルを意味する、請求項1記載の光学活性化合物。

【請求項3】

下記一般式 (C) または (D)

【化3】



10

20

[式 (C)、(D) 中、 R^1 は2-メトキシエチル、シアノメチルまたはシクロプロピルメチルを、 R^2 はエチル基またはビニル基を、 R^5 はメトキシ基をそれぞれ意味する。]

で表される光学活性化合物。

【発明の詳細な説明】

〔技術分野〕

本発明は、アミノ酸のようなカルボン酸から導かれるカルボン酸誘導体の速度論的光学分割方法に関し、より詳しくは、キラルなカルボン酸化合物のラセミ体またはジアステレオマー混合体から導かれるカルボン酸誘導体を光学活性な触媒の存在下に求核剤と反応させて光学活性体を得る速度論的光学分割方法に関する。本発明はまた、上記光学分割方法に用いる触媒に関し、さらに例えば上記触媒として有用である新規光学活性化合物に関する。

30

〔背景技術〕

近年、光学活性化合物の需要は飛躍的に増加しており、特に製薬業界における医薬中間体としての需要が高まっている。このため、光学活性化合物を効率よく得る方法が盛んに研究されている。光学活性化合物を得る方法の一つに光学分割法がある。光学分割法には優先結晶法、ジアステレオマー分割法、速度論的分割法などが知られている。優先結晶法は適用範囲が狭いため、得られる化合物に大きな制限があり、ジアステレオマー分割法は化学量論量の分割剤が必要な上、多段階を要し、操作が煩雑であるなどの問題点があった。一方、速度論的分割法は、光学活性触媒を用いて反応を行うことにより、ラセミ体とエナンチオマー間で反応速度差が生じることを利用して、特定のエナンチオマーだけを優先的に反応させて光学分割をする手法であり、主に酵素を用いた分割が実用化されており、光学活性なアミノ酸やアルコールなどを得る有効な手段となっている。しかしながら、一般に酵素を用いた速度論的分割は、反応に長時間を要する上、高い光学収率を得るためには、基質の濃度を希薄にする必要があり、大量の光学活性化合物を得るには不向きであった。

40

化学的手法による速度論的光学分割法の研究例はいくつか報告されている。最近、アミノ

50

酸などカルボン酸誘導体を化学的に光学分割する方法として、シンコナルカロイド誘導体を触媒として用いるウレタン保護アミノ酸 - N - カルボキシ無水物 (UNCA) のアルコールシスによる光学分割法が報告された (Deng, L. et al. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 12696 - 12697.)。この報文は、この反応における触媒としてシンコナルカロイドのキニジンが有効であり、さらにキニジンのアルコール部分をアリアル基で保護した誘導体である (DHQD)₂AQN や DHQD - PHN を用いると、より高い効率で光学分割が行えることを報告している。しかしながら、(DHQD)₂AQN や DHQD - PHN は合成が難しく、価格が極めて高く入手が困難な物質であるため、大量の光学分割を行うには不向きである。大量の光学分割を行うには、入手が容易で安価なキニジンを用いる必要があるが、触媒としてキニジンを用いると、キニジン自身が UNCA と反応して副生成物を与え、回収した触媒の純度低下を引き起こすなど、触媒の再利用性に問題がある。また、触媒として、(DHQD)₂AQN やキニジンを用いた場合、基質濃度を高めて光学分割を行うと、エナンチオマー選択性が低下する問題がある。このため、入手が容易で安定な、高い光学分割能をもつ新たな触媒の開発が望まれている。

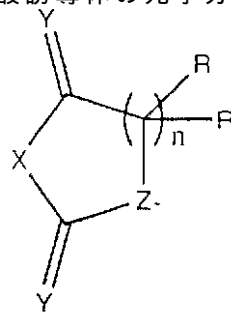
10

[発明の開示]

本発明者は上記の点に鑑み、化学的手法による速度論的分割を鋭意検討した結果、特定の光学活性触媒を用いたカルボン酸誘導体の速度論的光学分割が高い効率で行えることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明によるカルボン酸誘導体の光学分割は、下記一般式 (A)

20



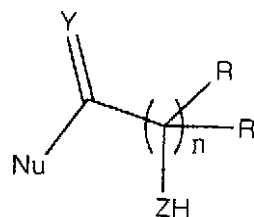
(A)

[式 (A) 中、X は NR' 基、酸素原子または硫黄原子を、Y は酸素原子または硫黄原子を、Z は NR' 基、酸素原子または硫黄原子を、複数の R は、同一もしくは異なり、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基、置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは非置換の複素環基、または、非炭素系置換基もしくは原子を、n は整数 1 または 2 をそれぞれ意味する。ただし、n = 1 の場合 2 つの R は同一でなく、n = 2 の場合 R が結合する隣接二炭素のうち少なくとも一方では 2 つの R は同一でない。X および Z における R' は上記 R と同じ意味を有するか、アシル基、スルホニル基、オキシカルボニル基またはアミノカルボニル基を意味する。]

30

で表されるキラルなカルボン酸誘導体のラセミ体またはジアステレオマー混合体を光学活性な触媒の存在下に反応溶媒中で求核剤 (Nu - H) と反応させることにより、下記一般式 (B)

40



(B)

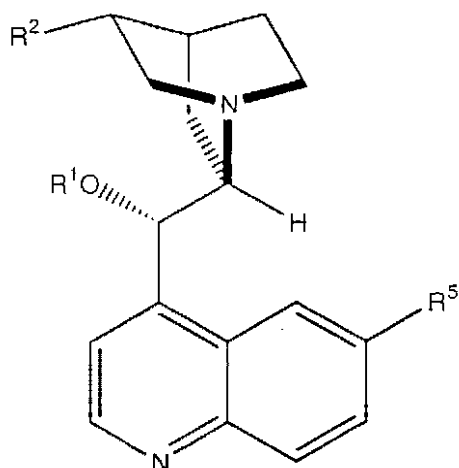
[式 (B) 中、Nu は OR、NR₂ または SR を意味し、Y、Z、R、n および Nu の R

50

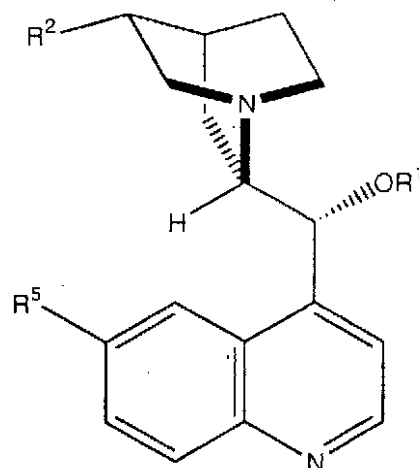
は前記と同じ意味を有する。]

で表される一方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ求核剤誘導体、または他方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ未反応カルボン酸誘導体、またはその両者を得るに当たり、

該触媒として下記一般式 (C) または (D)



(C)



(D)

[式 (C)、(D) 中、 R^1 は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基を、 R^2 がエチル基またはビニル基を、 R^5 は水素原子またはメトキシ基をそれぞれ意味する。]

で表される光学活性化合物を用いることを特徴とする速度論的光学分割方法に関するものである。

本発明における重要な構成要素である、基質としてのカルボン酸誘導体 (A) と、光学活性な触媒 (C または D) と、求核剤 (Nu-H) について、以下に詳細に説明をする。

本発明において基質として使用されるカルボン酸誘導体 (A) は、キラルなカルボン酸化合物のラセミ体またはジアステレオマー混合体から誘導され、触媒の存在下に求核剤によって攻撃される求電子反応部分を少なくとも一つ有し、かつ少なくとも一つの不斉炭素原子を有する環状化合物 (例えば環状カーボネートやカーバメイト) である。

一般式 (A) で表されるカルボン酸誘導体において、 $n = 1$ の場合は 2 つの R は同一でなく、 $n = 2$ の場合は R が結合する隣接二炭素のうち少なくとも一方では 2 つの R は同一でない。すなわち、複数の R は、これらが結合する炭素原子のうち少なくとも一つが不斉炭素になるように、それぞれ選択される。

本明細書および請求の範囲において、飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基とは、飽和脂肪族炭化水素基すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル等のアルキル基、炭素-炭素間二重結合または炭素-炭素間三重結合のような炭素-炭素間不飽和基を有する脂肪族炭化水素基、すなわちビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル等のアルケニル基、またはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル等のアルキニル基であってよい。

本明細書および請求の範囲において、脂肪族炭化水素基の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アシル (アルカノイル、アリアルカルボニル) アルコキシ、エステル (アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アシルオキシ)、ホスホリル、ホスフィン、ホスホネート、アミン、アミド、イミン、チオール、チオエーテル、チオエステル、スルホニル、スルフェート、スルホネート、ニトリル、ニトロ、アゾ、アジド、ヒドラジド、シリルまたは有機金属など、有機化学で一般に知られている基または原子が例示される。また、脂肪族炭化水素基の置換基上のアルキル基がさらに置換置を有してもよい。脂肪族炭化水素基は、置換基として芳香族炭化水素基を有するもの、すなわちアラルキル (例えばベンジル、フェネチル)、アラルケニル、アラルキニルで

10

20

30

40

50

あってもよく、置換基として複素環基を有するもの（例えばピリジルメチル基）であってもよい。

本明細書および請求の範囲において「ヘテロ原子を有してもよい」とは、炭化水素基の炭素原子が、窒素、酸素、硫黄、リン、セレンなどのヘテロ原子で置き換えられること、または、炭化水素基の炭素原子にヘテロ原子が単結合または多重結合で結合していることを意味する。前者の例として、エーテル結合、チオエーテル結合、-NH-結合、スルホニル結合などを有する炭化水素基（アルキル、アラキル、アルキレン、アラキレンなど）である。後者の例として、カルボニル基、チオカルボニル基、エステル基、アルデヒド基、ニトリル基などを有する炭化水素基が挙げられる。

Rとしての脂肪族炭化水素基の炭素数は特に制限はないが、好ましくは1～30であり、より好ましくは1～20である。また、脂環式炭化水素基の員数は好ましくは3～10、より好ましくは5～7である。

Rとしての芳香族炭化水素基（アラキル、アラケニル、アラキニルの芳香族炭化水素基も含む）は、3～8の員数からなる単環式芳香族炭化水素基またはそれらが2以上縮環した多環式芳香族炭化水素基であり、例として、フェニル、ナフチル、フェナンシル、アントラニルなどが挙げられる。芳香族炭化水素基の置換基の例としては、脂肪族炭化水素基の置換基として先に例示したものが挙げられる。置換芳香族炭化水素基は、アルキル基を有するフェニル基、例えばトリル、Feのような遷移金属（Feが有機基を有してもよい）で置換された芳香族炭化水素基、例えばフェロセン環基であってもよい。

Rとしての複素環基は環内にヘテロ原子を有するものであれば、芳香族性のもののほか、非芳香族性のものであってもよい。複素環基のヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、リン、セレンなどであってもよい。また、複素環基は環内にカルボニル基を有してもよい。

芳香族複素環基の例としては、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリルなどが挙げられる。非芳香族複素環基の例としては、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、1,3-ジチアニル、ラクトン、ラクタムなどいわゆる脂肪族ヘテロ環状化合物が挙げられる。複素環基の置換基としては、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものが挙げられる。

本明細書および請求の範囲において、一般式(A)のRとしての非炭素系置換基とは、Rが炭素以外の原子（例えば窒素、酸素、硫黄、リン、セレンなどのヘテロ原子）を含み、この原子で一般式(A)の5員環または6員環の炭素に結合している基をいい、ヒドロキシ、アルコキシ、ホスホリル、ホスフィン、ホスホネート、アミン、アミド、イミン、チオール、チオエーテル、チオエステル、スルホニル、スルフェート、スルホネート、ニトロ、アゾ、アジド、ヒドラジド、シリル、ホウ素含有基、有機金属基等が例示される。一般式(A)のRとしての非炭素系原子とは、一般式(A)の5員環または6員環の炭素に結合している1価の原子をいい、水素原子、ハロゲン原子が挙げられる。

XおよびZにおけるRの例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどの炭素数1～20のアシル基、メシル、トシルなどのスルフォニル基、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなどのオキシカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基などのアミノカルボニル基など、文献(Greene, T. W. et al. Protective groups in organic synthesis 2nd ed., 米国, John Wiley & Sons, Inc., 1991, 309-405.)記載のアミノ基やアミド基の保護基を挙げることができる。

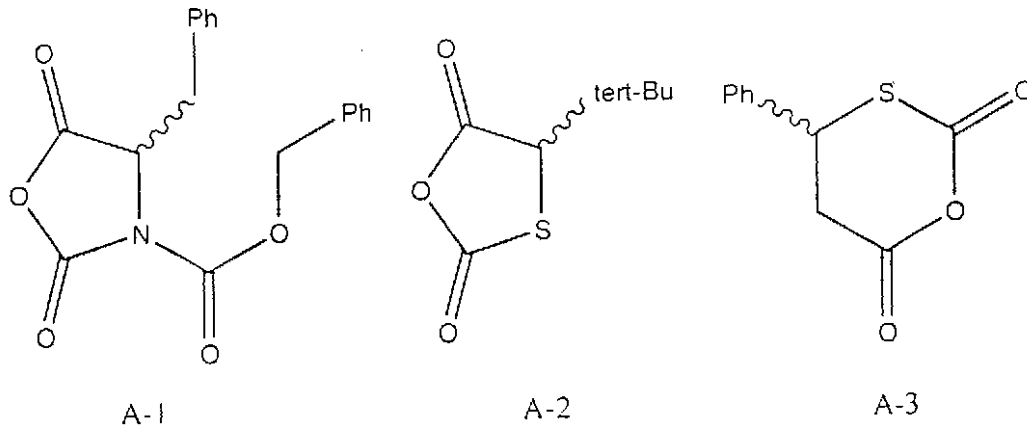
ラセミ体の基質の代表的な例(A-1～A-3)およびジアステレオマー混合体の基質の代表的な例(A-4～A-5)を以下に構造式で示す。

10

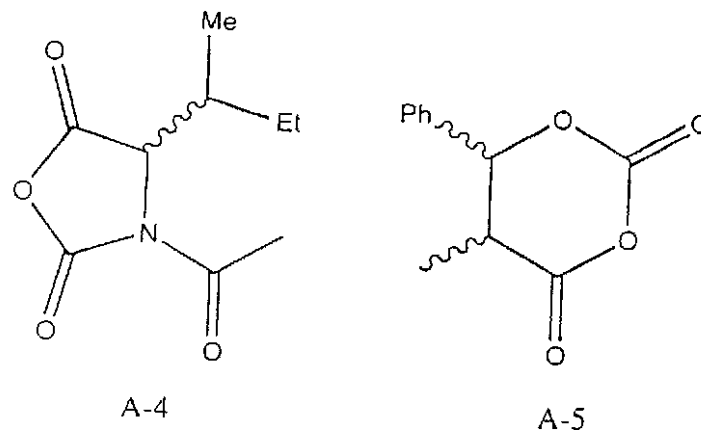
20

30

40



10



20

本発明において使用される触媒は、一般式 (C) または (D) で表される光学活性なアミンである。

式 (C)、(D) 中、 R^1 は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基を、 R^2 がエチル基またはビニル基を、 R^5 は水素原子またはメトキシ基をそれぞれ意味する。

30

R^1 としての置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基は、一般式 (A) の R について先に説明したものと同一の意味を有するものであってよい。脂肪族炭化水素基は、特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル等のアルキル基、炭素-炭素間二重結合または炭素-炭素間三重結合のような炭素-炭素間不飽和基を有する脂肪族炭化水素基、すなわちビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル等のアルケニル基、またはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル等のアルキニル基であってよい。

脂肪族炭化水素基の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アシル (アルカノイル、アリアルカルボニル) アルコキシ、エステル (アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アシルオキシ)、ホスホリル、ホスフィン、ホスホネート、アミン、アミド、イミン、チオール、チオエーテル、チオエステル、スルホニル、スルフェート、スルホネート、ニトリル、ニトロ、アゾ、アジド、ヒドラジド、シリルまたは有機金属など、有機化学で一般に知られている基または原子が例示される。また、脂肪族炭化水素基の置換基上のアルキル基がさらに置換置を有してもよい。脂肪族炭化水素基は、置換基として芳香族炭化水素基を有するもの、すなわちアラルキル (例えばベンジル、フェネチル)、アラルケニル、アラルキニルであってもよく、置換基として複素環基を有するもの (例えばピリジルメチル基) であってもよい。

40

好ましい光学活性化合物は、上記一般式 (C) または (D) 中、 R^1 が、置換もしくは非

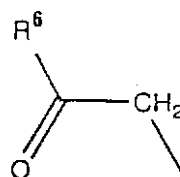
50

置換の、飽和もしくは不飽和の、直鎖状、分枝状または脂環式の、炭素数 1 ~ 20 の脂肪族炭化水素基を、 R^2 がエチル基またはビニル基を、 R^5 は水素原子またはメトキシ基をそれぞれ意味する化合物である。

別の好ましい光学活性化合物は、一般式 (C) または (D) 中、 R^1 が、下記一般式 (G)、(H)、(J)、(K)

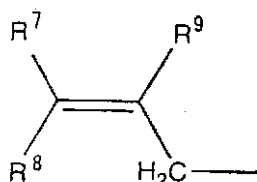


(G)

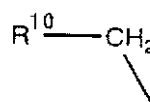


(H)

10



(J)



(K)

20

[式中 (G)、(H)、(J)、(K) 中、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一もしくは異なり、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、脂肪族炭化水素基、置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは非置換の複素環基、または、非炭素系置換基もしくは原子を意味する。]

で表される基を、 R^2 がエチル基またはビニル基を、 R^5 は水素原子またはメトキシ基をそれぞれ意味する化合物である。

R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} としての非炭素系置換基もしくは原子は、一般式 (A) の R について先に説明したものと同一の意味を有するものであってよい。

30

一般式 (C) または (D) の化合物において、 R^1 として一般式 (G)、(H)、(J)、(K) のような基を有する化合物、すなわち R^1 が O との結合端にメチレン鎖 (-CH₂-) を有する構造の化合物は、合成が容易である上に光学分割反応において良好なエナンチオマー選択性を示す傾向にある。また、 R^1 が不飽和結合またはヘテロ原子を含む基である場合も、良好なエナンチオマー選択性が得られる傾向にある。

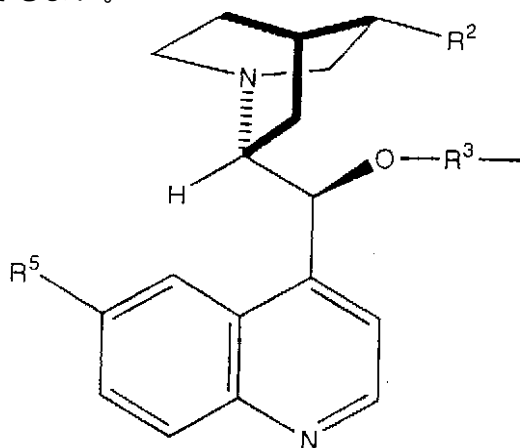
さらに別の好ましい光学活性化合物は、式 (C) または (D) 中、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンジル、アリル、プロピニル、tert-ブトキシカルボニルメチル、2-メトキシエチル、2-ブチニル、iso-プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメチル、o-メトキシベンジル、m-メトキシベンジル、p-メトキシベンジル、o-クロロベンジル、m-クロロベンジル、p-クロロベンジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、プレニル、シンナミル、メタリル、ホモアリル、ホモベンジル、アミノカルボニルメチル、N,N-ジエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチル、アセチルメチル、シクロプロピルメチル、3-フェニル-2-プロピニル、3-メトキシカルボニル-2-プロピニルまたは3-メトキシカルボニル-2-プロベニルを、 R^2 がエチル基またはビニル基を、 R^5 は水素原子またはメトキシ基をそれぞれ意味する化合物である。

40

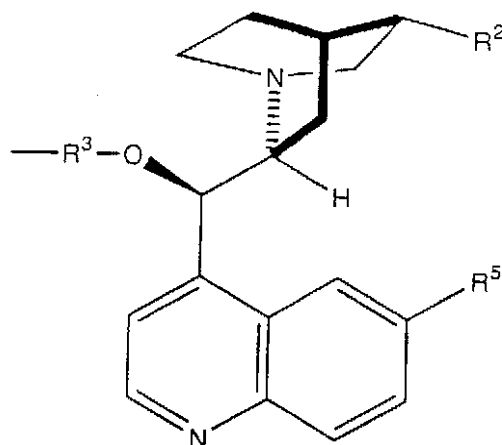
上記一般式 (C) 中の R^1 は下記一般式 (E) で表される置換アルキル基であってもよく

50

、または上記一般式 (D) 中の R^1 が下記一般式 (F) で表される置換アルキル基であってもよい。



(E)



(F)

[式 (E)、(F) 中、 R^2 および R^5 は式 (C) について定義したものと同一の意味を有する。 R^3 は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、直鎖状、分枝状または脂環式の、ヘテロ原子を有してもよい、二価の脂肪族炭化水素基を意味する。]

R^3 としての二価の脂肪族炭化水素基は、アルキレン基や、ビニレン基を有するアルキレン基等の外、置換基として芳香族炭化水素基を有するもの、すなわちアラルキレン基、または二価の基 (-脂肪族炭化水素基-芳香族炭化水素基-脂肪族炭化水素基-)、例えば (-アルキレン-アリーレン-アルキレン-) であってもよく、置換基として複素環基を有するもの (-脂肪族炭化水素基-複素環基-脂肪族炭化水素基-) であってもよい。

さらに別の好ましい光学活性化合物は、式 (E) または (F) 中、 R^3 がエチレン、プロピレン、ブチレン、2-ブチニレン、2-ブテニレン、o-キシリレン、m-キシリレン、p-キシリレン、2,5-フリルビスメチレン、3,4-フリルビスメチレン、2,5-チエニルビスメチレン、3,4-チエニルビスメチレン、2,6-ピリジルビスメチレン、3,5-ピリジルビスメチレン、2,3-ピラジルビスメチレン、2,5-ピラジルビスメチレン、2,6-ピラジルビスメチレン、3,6-ピリダジルビスメチレン、4,5-ピリダジルビスメチレン、2-オキソプロピレンまたは2,3-ジオキソブチレンを表す化合物である。

一般式 (C) および (D) において、キノジンおよびキノン (キノーネ) (R^5 = メトキシ基) のジヒドロ体 (R^2 = エチル基) は、対応するキノジンおよびキノンの不飽和体 (R^2 = ビニル基) とほぼ同等の反応性および選択性を示すが、入手容易性からキノジンおよびキノンのジヒドロ体よりも不飽和体の方が好ましい。

一般式 (C) および (D) で表される光学活性化合物は、例えば、対応する、キノンまたはキノジンもしくはこれらの誘導体のアルコール部分をアルキルハライドなどの親電子試薬でアルキル化する、いわゆる Williamson 合成法などにて調製することができる。使用する溶媒にとくに制限はないが、DMF などの双極性非プロトン性溶媒を使用するのが好ましい。このようにして得られた一般式 (C) および (D) で表される光学活性化合物は、例えば O-プロピニル基を水和により O-2-オキソプロピル基に変換するなど、さらに別の一般式 (C) および (D) で表される光学活性化合物に誘導、変換することもできる。

上記光学活性触媒は、一般式 (C) および (D) 中、 R^1 および / または R^2 において形成された共有結合を介してポリマーや固体にこれを担持させ、不溶化して用いることもできる (Kobayashi et al. Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2167-2170)。不溶化した触媒は反応後、濾過により容易に回収することができる。

本発明にて使用される触媒の量は、基質に対して好ましくは 0.001 ~ 1000 mol

10

20

30

40

50

%、より好ましくは0.01~500mol%、さらに好ましくは0.1~300mol%の範囲である。触媒が少なすぎるとエナンチオマー選択性および反応速度が低下し、多すぎると溶媒に対して溶解しにくい。触媒は、反応終了後に酸性水溶液により容易に抽出分離でき、再利用することが可能である。

本発明にて使用される求核剤(Nu-H)は、反応性電子対をもつ化学種であればよく、電氣的に中性なもの、有機アニオン、無機アニオンのいずれでも構わない。これら求核剤の例として、含窒素求核剤(アミン、アミド、イミド、アンモニア、ヒドラジン、アジドなど)、含酸素求核剤(水、アルコール、水酸物イオン、アルコキサイド、シロキサン、カーボキシレート、パーオキサイドなど)、含硫黄求核剤(メルカプタン、チオレート、ビスルファイト、チオシアネートなど)、含炭素求核剤(シアニド、マロネート、アセチリド、エノレート、イノレート、グリニャール試薬、有機銅試薬、有機亜鉛試薬、有機リチウム試薬など)、ヒドリドアニオンなどが挙げられ、中でもアミン、水、アルコールまたはチオールが好ましく、さらに取り扱いが容易であることからアルコールが最も好ましい。さらに、反応速度の観点から、第一級アルコールが好ましく、具体的にはメタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、ベンジルアルコール、アリルアルコールまたはトリフルオロエタノール、シンナミルアルコールなどが使用できる。また、求核剤部位を基質の一部に含有させれば、分子内反応による速度論的分割も行うことができる。

本発明にて使用される求核剤の量は、基質に対して好ましくは10~1000mol%、より好ましくは25~500mol%、さらに好ましくは40~200mol%の範囲である。求核剤の量が少なすぎると、得られた一方の光学活性な求核剤誘導体(B)および他方の光学活性な未反応カルボン酸誘導体の光学純度が不十分な場合があり、多すぎるとエナンチオマー選択性が低下する傾向がある。

本発明における速度論的分割方法では、基質濃度を高くすれば、得られる光学活性体の単位収量は増加するが、エナンチオマー選択性は低下する。逆に基質濃度を低くすると、エナンチオマー選択性は向上するが、得られる光学活性体の単位収量が低下する。光学分割を行う基質濃度は好ましくは0.0001~5.0mol/l、より好ましくは0.001~3.0mol/l、さらに好ましくは0.01~1.0mol/lの範囲である。

本発明において、基質としてのカルボン酸誘導体(A)と、光学活性な触媒(CまたはD)と、求核剤(Nu-H)の添加順序は、混合溶液中で攪拌、振とうまたは超音波などの手段を用いて速度論的分割を行う限り、特に制限されない。一般に基質および触媒の混合溶液中に求核剤を添加していく方法が、エナンチオマー選択性に好結果を与える。

本発明における速度論的分割方法においては、一般的に反応温度が高いほど反応時間は短縮することができるが、エナンチオマー選択性は低下する傾向があり、逆に反応温度が低いときは反応時間が長くなり、エナンチオマー選択性が向上する傾向がある。したがって反応温度は、使用する基質、触媒などの組み合わせにより変化するが、好ましくは-100~100、より好ましくは-90~70、さらに好ましくは-80~50の間である。

本発明における速度論的分割方法は、溶媒中で行うのが好ましい。溶媒としては基質や触媒と反応しない不活性なものが望ましく、反応液は均一系(基質および触媒が溶解)、不均一系(基質および/または触媒の少なくとも一部が不溶)いずれでもよいが、均一系の方が反応速度に優れる利点がある。溶媒としては、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグライム、tert-ブチルメチルエーテル(MTBE)、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなど)、炭化水素系溶媒(ヘキサン、ペンタンなど)、芳香族系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、アニソール、N,N-ジメチルアニリン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、安息香酸メチルなど)、エステル系溶媒(酢酸エチルなど)、ケトン系溶媒(アセトン、メチルエチルケトンなど)および非プロトン性極性溶媒(アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルス

10

20

30

40

50

ルホキサイドなど)を1種または2種以上組み合わせて用いることができる。中でもエーテル系溶媒、芳香族系溶媒など低い極性の溶媒が高いエナンチオマー選択性を示す傾向にあり好ましい。基質と反応する溶媒であっても、その溶媒自身を求核剤として使用する場合は、溶媒と基質との反応速度が十分に遅い場合は、アルコールやアミンなどを溶媒とすることもできる。水または水酸化物イオンを求核剤として使用する場合は、水または水酸化物イオンを適量含む溶媒を使用することもできる。

芳香族系溶媒は、基質濃度を高くしてもエナンチオマー選択性の低下を抑える傾向を示すため、好ましい。芳香族系溶媒と他の溶媒1種または2種以上とを組み合わせ使用してもよい。

本発明における速度論的分割方法では、イオン性液体や超臨界流体などを溶媒として使用することもできる。また、エマルジョンやサスペンションなどの二相系溶媒および脂質二重相を溶媒として使用することもできる。さらに、固相中で反応を行うこともできる。

本発明における速度論的分割方法は、求核剤に反応性であるガス、例えばHCNガスの雰囲気下で行うこともできる。このガス分圧は好ましくは0.1~1000 atm、より好ましくは0.5~100 atm、さらに好ましくは1~10 atmの範囲である。

本発明は、また、上記一般式(C)または(D)で表される新規光学活性化合物にも関する。式(C)または(D)の記号の定義は上述した通りである。この光学活性化合物は、上述した通り、例えば上記光学分割方法に用いる触媒として有用である。

キラルなカルボン酸誘導体のラセミ体またはジアステレオマー混合体(A)を基質として光学活性な触媒の存在下に求核剤(Nu-H)と反応させることにより、一方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ求核剤誘導体、または他方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ未反応カルボン酸誘導体、またはその両者を得る速度論的光学分割において、他方の光学活性な未反応のカルボン酸誘導体のラセミ化速度が上記求核剤による一方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ求核剤誘導体(B)の生成反応速度に比べて著しく速い場合、上記他方の光学活性な未反応カルボン酸誘導体のラセミ化と同時に上記一方のエナンチオマーまたはジアステレオマーに富んだ求核剤誘導体(B)の生成反応を進行させることができる。この場合、一方の光学活性な求核剤誘導体(B)のみを高い光学純度で理論収率100%で生成させる、いわゆる動的速度論的光学分割(dynamic kinetic resolution; Noyori, R. et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, 68, 36-55.)が可能である。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

反応器等

反応器を窒素雰囲気下にフレームドライ乾燥し、基質、求核剤、触媒、溶媒等の仕込んだ。MS4A(モレキュラーシーブ, 4A(粉末): 米国Aldrich社製)は、使用直前に減圧下、フレームドライ乾燥したものを使用した。

溶媒

ジエチルエーテル、MTBE(tert-ブチルメチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)およびトルエンは、使用直前にベンゾフェノンケチルを用いて蒸留したものを使用した。

求核剤

メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、アリルアルコール($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$)およびトリフルオロエタノール($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$)を CaH_2 乾燥下に蒸留して使用した。

原料合成

- ラセミ体アミノ酸であるフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、2-チエニルアラニンはスイスBACHEM社から購入した。 - ラセミ体アミノ酸である2-アミノオクタン酸および - ラセミ体アミノ酸である3-アミノブタン酸は米国Aldrich社から購入した。 - ラセミ体ヒドロキシカルボン酸である3-フェニル乳酸および

10

20

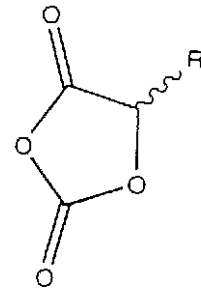
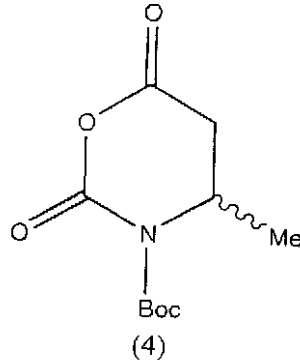
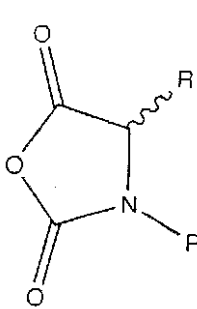
30

40

50

マンデル酸はスイスFLUKA社から購入した。 -ラセミ体アミノ酸から誘導した5員環カルボン酸誘導体(基質(1)a、(1)b、(1)c、(1)d)は、文献(Daly, W.H. et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5859-5862; Fuller, W.D. et al. Biopolymers, 1996, 40, 183-205)に従って合成した。 -ラセミ体アミノ酸から誘導した6員環カルボン酸誘導体(N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサジン-2,6-ジオン(基質(4)))は、文献(Mckiernan, M. et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 6541-6544)に従って合成した。 -ヒドロキシカルボン酸から誘導した1,3-ジオキサラン-2,4-ジオン誘導体(基質(7)a、(7)b)は、文献(Toyooka, K. et al. Heterocycles. 1989, 29, 975-978)に従って合成した。 10

基質としてのカルボン酸誘導体の構造式は下記の通りである。



(1)a; R=CH₂Ph, P=Alloc

(1)b; R=CH₂-4-ClC₆H₄, P=Cbz

(1)c; R=2-thienylmethyl, P=Cbz

(1)d; R=CH₃(CH₂)₅, P=Cbz

(7)a; R=CH₂Ph

(7)b; R=Ph

Alloc=アリルオキシカルボニル
Cbz=ベンジルオキシカルボニル
Boc=tert-ブチルオキシカルボニル

触媒

キニジン、キニン、ジヒドロキニン、シンコニジンおよび(DHQD)₂AQNは、米国 Aldrich社から購入した。これらから、下記のように、O-アルキルエーテル誘導体であるMe-Q、Me-QD、Bn-Q、CH₂=CHCH₂-Q、Et-Q、HC CCH₂-Q、t-BuO₂CCH₂-Q、MeOCH₂CH₂-Q、HC CCH₂-HQ、HC CCH₂-CD、MeC CCH₂-Q、i-PrO₂CCH₂-Q、o-MeOC₆H₄CH₂-Q、o-ClC₆H₄CH₂-Q、2-PyCH₂-Q、2-FurCH₂-Q、2-ThCH₂-Q、Me₂C=CHCH₂-Q、H₂NCOCH₂-Q、Et₂NCOCH₂-Q、NCCH₂-Q、cyclo-C₃H₅CH₂-Q、PhC CCH₂-Q、MeCOCH₂-Q、o-Q-CH₂C₆H₄CH₂-Q、Q-(CH₂)₄-Q、Q-CH₂C CCH₂-QおよびHC CCH₂-QDを導き、実施例で用いた。 30

比較例ではアルコール部分がフリーになっているキニジン、キニン、ジヒドロキニンおよびシンコニジン、並びにアルコール部分をアリール基で保護した(DHQD)₂AQNを用いた。 40

光学分割反応前における触媒の化学純度は、¹H NMR分析より、いずれも99%以上であった。

なお、上記触媒の略号において、QDはキニジン、Qはキニン、DHQはジヒドロキニン、CDはシンコニジンをそれぞれ示す(Kacprzak, K. et al. Synthesis, 2001, 961-998.)。

O-アルキルエーテル誘導体の合成例を以下に示す。その他のO-アルキルエーテル誘導体もこれと同様の方法にて合成することができる。 50

O - メチルキニン (Me - Q) の合成

窒素雰囲気下に室温にて、NaH 0.52 g (13 mmol、鉱油中純分60%)をヘキサンで洗浄した後、DMF 50 mlを加えて混濁液を得た。キニン3.24 g (11 mmol)を少しずつ混濁液に加え、反応液が黄色透明溶液になるまで2時間攪拌した後、0 に冷却した。これにヨウ化メチル1.42 g (10 mmol)をゆっくりと加えた後、反応液を室温に戻し1時間攪拌した。反応液を再び0 に冷却し、50 mlの水を注意深く注ぎ、トルエン50 mlを加えた。水層を分離しトルエンで洗浄(15 ml × 3)し、このトルエンと合わせた有機層を水で洗浄(20 ml × 5)し、無水Na₂SO₄で乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン:ジエチルアミン=25:25:1)にて精製し、無色粘濁液状のO - メチルキニンを得た(1.62 g、収率44%)。¹H NMR分析によるMe - Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.45 - 1.60 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 4H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.55 - 2.80 (m, 2H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.85 - 5.00 (m, 3H), 5.65 - 5.80 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

O - メチルキニジン (Me - QD) の合成

キニンをキニジンに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - メチルキニジンを得た(1.76 g、収率52%)。¹H NMR分析によるMe - QDの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.10 - 1.25 (m, 1H), 1.40 - 1.60 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 2.00 - 2.35 (m, 2H), 2.70 - 3.05 (m, 4H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.05 - 5.12 (m, 3H), 6.02 - 6.15 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

O - ベンジルキニン (Bn - Q) の合成

ヨウ化メチルを塩化ベンジルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - ベンジルキニンを得た(2.69 g、収率65%)。¹H NMR分析によるBn - Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.40 - 1.90 (m, 5H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.50 - 2.70 (m, 2H), 3.00 - 3.20 (m, 2H), 3.30 - 3.50 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.37 - 4.48 (m, 2H), 4.88 - 5.20 (m, 2H), 5.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.67 - 5.83 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 7H), 7.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

O - アリルキニン (CH₂=CHCH₂-Q) の合成

ヨウ化メチルを塩化アリルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - アリルキニンを得た(2.84 g、収率78%)。¹H NMR分析によるCH₂=CHCH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.45 - 1.65 (m, 2H), 1.70 - 1.87 (m, 3H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 2.55 - 2.73 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 3.35 - 3.53 (m, 1H), 3.80 - 4.02 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.88 - 4.98 (m, 2H), 5.13 - 5.34 (m, 3H), 5.67 - 5.80 (m, 1H), 5.88 - 6.02 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz

10

20

30

40

50

, 1 H), 7.44 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1 H).

O - エチルキニン (Et - Q) の合成

ヨウ化メチルを臭化エチルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - エチルキニンを得た (2.04 g、収率58%)。¹H NMR分析によるEt - Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.45 - 1.60 (m, 2 H), 1.70 - 1.90 (m, 3 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.55 - 2.80 (m, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.36 - 3.52 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.86 - 4.97 (m, 2 H), 5.06 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.66 - 5.79 (m, 1 H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 4.3 Hz, 1 H).

10

O - プロピニルキニン (CH₂CH=CH - Q) の合成

ヨウ化メチルを臭化プロピニルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - プロピニルキニンを得た (2.47 g、収率62%)。¹H NMR分析によるCH₂CH=CH - Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.82 (m, 5 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 3.04 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 - 3.50 (m, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.22 (dd, J = 15.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.99 (m, 2 H), 5.33 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.69 - 5.82 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1 H).

20

O - (tert - ブトキシカルボニルメチル) キニン (t - BuO₂CH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルをクロロ酢酸tert - ブチルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - (tert - ブトキシカルボニルメチル) キニンを得た (2.36 g、収率49%)。¹H NMR分析によるt - BuO₂CH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

30

¹H NMR (CDCl₃) : 1.40 - 1.95 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.55 - 2.80 (m, 2 H), 3.03 - 3.23 (m, 2 H), 3.45 - 3.60 (m, 1 H), 3.75 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.96 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 4.90 - 4.99 (m, 2 H), 5.21 - 5.35 (brs, 1 H), 5.69 - 5.82 (m, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 3 H), 8.04 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1 H).

O - (2 - メトキシエチル) キニン (MeOCH₂CH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルを2 - メトキシエチルクロリドに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - (2 - メトキシエチル) キニンを得た (2.14 g、収率51%)。¹H NMR分析によるMeOCH₂CH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

40

¹H NMR (CDCl₃) : 1.45 - 1.85 (m, 4 H), 2.05 - 2.33 (m, 2 H), 2.55 - 2.75 (m, 2 H), 3.06 - 3.14 (m, 2 H), 3.32 - 3.60 (m, 5 H), 3.36 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.87 - 4.98 (m, 2 H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.67 - 5.79 (m, 1 H), 7.33 (brs, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1 H).

50

O - プロピニルジヒドロキニン (CH₃CH₂CH₂-DHQ) の合成

ヨウ化メチルを臭化プロピニルに、キニンをジヒドロキニンに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - プロピニルジヒドロキニンを得た(2.84 g、収率71%)。¹H NMR分析によるCH₃CH₂CH₂-DHQの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 2.00 (m, 10H), 2.30 - 2.35 (m, 2H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 2H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 15.6, 2.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

10

O - プロピニルシンコニジン (CH₃CH₂CH₂-CD) の合成

ヨウ化メチルを臭化プロピニルに、キニンをシンコニジンに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - プロピニルシンコニジンを得た(2.56 g、収率70%)。¹H NMR分析によるCH₃CH₂CH₂-CDの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.82 (m, 5H), 2.20 - 2.33 (m, 1H), 2.46 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 16.2, 2.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 16.2, 2.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.99 (m, 2H), 5.48 - 5.50 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 3H), 8.14 - 8.18 (m, 2H), 8.91 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

20

O - (2 - ブチニル)キニン (MeCH₂CH₂-Q) の合成

ヨウ化メチルを1 - ブロモ - 2 - ブチンに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - (2 - ブチニル)キニンを得た(3.23 g、収率78%)。¹H NMR分析によるMeCH₂CH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.30 - 2.30 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.16 (dd, J = 15.9, 2.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.99 (m, 2H), 5.30 - 5.40 (m, 1H), 5.69 - 5.80 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 8.03 (d, J = 10.0, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

30

O - (iso - プロポキシカルボニルメチル)キニン (i-PrO₂CC₂H₅-Q) の合成

ヨウ化メチルをiso - プロピルブロモアセテートに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - (iso - プロポキシカルボニルメチル)キニンを得た(2.33 g、収率50%)。¹H NMR分析によるi-PrO₂CC₂H₅-Qの化学純度は99%以上であった。

40

¹H NMR (CDCl₃) : 1.21 (d, J = 1.9, 3H), 1.24 (d, J = 1.6, 3H), 1.42 - 1.82 (m, 5H), 2.20 - 2.40 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.85 (d, J = 16, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (d, J = 16, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.02 - 5.10 (m, 1H), 5.20 - 5.35 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

O - (o - メトキシベンジル)キニン (o-MeOC₆H₄CH₂-Q) の合成

50

ヨウ化メチルを *o*-メトキシベンジルブロマイドに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO-(*o*-メトキシベンジル)キニンを得た(3.56 g、収率73%)。¹H NMR分析による*o*-MeOC₆H₄CH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.82 (m, 5H), 2.20 - 2.40 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.88 - 4.97 (m, 2H), 5.2 - 5.3 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4, 1H), 6.98 (t, J = 7.6, 1H), 7.36 - 7.4 (m, 5H), 8.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

10

O-(*o*-クロロベンジル)キニン(O-ClC₆H₄CH₂-Q)の合成

ヨウ化メチルを *o*-クロロベンジルクロライドに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO-(*o*-クロロベンジル)キニンを得た(4.49 g、収率91%)。¹H NMR分析による*o*-ClC₆H₄CH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 2.40 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.48 - 4.59 (m, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.20 - 5.35 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 7H), 8.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

20

O-(2-ピリジニルメチル)キニン(2-PyCH₂-Q)の合成

ヨウ化メチルを2-ブロモメチルピリジンヒドロブロマイドに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO-(2-ピリジニルメチル)キニンを得た(3.65 g、収率80%)。¹H NMR分析による2-PyCH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.98 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.20 - 5.35 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.30 - 7.65 (m, 5H), 7.73 (td, J = 8.1, 1.6, 1H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.6, 1H), 8.74 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

30

O-(2-フリルメチル)キニン(2-FurCH₂-Q)の合成

ヨウ化メチルを2-フリルメチルメシレートに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO-(2-フリルメチル)キニンを得た(0.44 g、収率10%)。¹H NMR分析による、2-FurCH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.98 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.20 - 5.25 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 6.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.31 - 6.32 (m, 1H), 7.30 - 7.49 (m, 4H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

40

O-(2-チエニルメチル)キニン(2-ThCH₂-Q)の合成

ヨウ化メチルを2-チエニルメチルメシレートに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状のO-(2-チエニルメチル)キニンを得た(0.46 g、収率10%)。¹H NMR分析による2-ThCH₂-Qの化学純度は99

50

%以上であった。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 1.42 - 1.98 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.20 - 5.25 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 7.30 - 7.49 (m, 4H), 8.05 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H).

O - (3 - メチル - 2 - ブテニル) キニン (Me₂C = CHCH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルを1 - クロロ - 3 - メチル - 2 - ブテンに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状のO - (3 - メチル - 2 - ブテニル) キニンを得た (2.80 g、収率65%)。 $^1\text{H NMR}$ 分析によるMe₂C = CHCH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 1.50 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.42 - 1.90 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.92 - 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 1H), 5.34 - 5.39 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H).

O - アミノカルボニルメチルキニン (NH₂COCH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルを2 - プロモアセトアミドに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状のO - アミノカルボニルメチルキニンを得た (0.42 g、収率10%)。 $^1\text{H NMR}$ 分析によるNH₂COCH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 1.42 - 2.40 (m, 4H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.61 - 2.82 (m, 3H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 3.20 - 3.41 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 5.69 - 5.78 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 8.06 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H).

O - (N, N - ジエチルアミノカルボニルメチル) キニン (Et₂NCOCH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルを2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミドに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状のO - (N, N - ジエチルアミノカルボニルメチル) キニンを得た (4.61 g、収率96%)。 $^1\text{H NMR}$ 分析によるEt₂NCOCH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.99 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.10 (t, $J = 6.8$, 3H), 1.42 - 2.10 (m, 6H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 3.07 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.04 - 3.50 (m, 2H), 3.40 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.86 - 3.91 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.10 - 5.30 (m, 1H), 5.73 - 5.86 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H).

O - シアノメチルキニン (NCCH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルをクロロアセトニトリルに変更した以外は、Me - Qの合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状のO - シアノメチルキニンを得た (1.24 g、収率30%)。 $^1\text{H NMR}$ 分析によるNCCH₂ - Qの化学純度は99%以上であった。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 1.42 - 1.82 (m, 5H), 2.20 - 2.33 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 1H), 3

10

20

30

40

50

. 35 - 3.50 (m, 2H), 3.96 - 3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.95 - 5.02 (m, 2H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.26 - 7.43 (m, 3H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

O - シクロプロピルメチルキニン (cyclo-C₃H₅CH₂-Q) の合成

ヨウ化メチルをブロメチルシクロプロパンに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - シクロプロピルメチルキニンを得た (4.07 g、収率98%)。¹H NMR分析によるcyclo-C₃H₅CH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.12 - 0.18 (m, 2H), 0.49 - 0.53 (m, 2H), 1.42 - 2.40 (m, 6H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.25 (m, 4H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 5.00 - 5.23 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

O - (3 - フェニル - 2 - プロピニル) キニン (PhC≡CCH₂-Q) の合成

ヨウ化メチルを1 - ブロモ - 3 - フェニル - 2 - プロピンに変更した以外は、Me-Qの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - (3 - フェニル - 2 - プロピニル) キニンを得た (3.23 g、収率78%)。¹H NMR分析によるPhC≡CCH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.30 - 1.80 (m, 5H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.99 (m, 2H), 5.30 - 5.40 (m, 1H), 5.69 - 5.80 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 7H), 7.48 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

O - (2 - オキソプロピル) キニン (MeCOCH₂-Q) の合成

O - プロピニルキニン (HC≡CCH₂-Q) 228 mg (0.63 mmol) を20% 硫酸0.5 gに溶かし、酸化水銀9.1 mg (0.042 mmol) を加えて、室温で10分攪拌した。さらに70℃で2時間攪拌した後、0℃まで冷却し、2N NaOH 3 mlを注意深く滴下した。有機層を分離し、水層をエーテル20 mlで抽出した。有機層を合せて、水3 mlで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン : ジエチルアミン = 25 : 25 : 1) にて精製し、無色粘濁状のO - (2 - オキソプロピル) キニンを得た (194 mg、収率81%)。¹H NMR分析によるMeCOCH₂-Qの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.40 - 1.82 (m, 5H), 2.17 - 2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 3.04 - 3.25 (m, 2H), 3.33 - 3.50 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.22 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.98 (m, 2H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 8.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

O - プロピニルキニジン (HC≡CCH₂-QD) の合成

ヨウ化メチルを臭化プロピニルに変更した以外は、Me-QDの合成と同様の操作にて合成を行い、無色粘濁液状のO - プロピニルキニジンを得た (2.47 g、収率62%)。

¹H NMR分析によるHC≡CCH₂-QDの化学純度は99%以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.20 - 1.40 (m, 1H), 1.43 - 1.60

10

20

30

40

50

(m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.18 - 2.34 (m, 1H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.97 (m, 3H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.21 - 3.35 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 16.0, 2.3 Hz, 1H), 5.05 - 5.16 (m, 2H), 5.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.02 - 6.17 (m, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 8.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

o - ビスキニノキシキシレン (o - Q - X y - Q) の合成

ヨウ化メチルを o - キシリレンジクロリド 875 mg (5 mmol) に変更した以外は、Me - Q の合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状の o - ビスキニノキシキシレンを得た (565 mg、収率 15%)。¹H NMR 分析による o - Q - X y - Q の化学純度は 99% 以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.80 - 1.90 (m, 10H), 2.10 - 2.30 (m, 2H), 2.47 - 2.60 (m, 4H), 2.93 - 3.28 (m, 6H), 3.88 (s, 6H), 4.36 (s, 4H), 4.87 - 4.95 (m, 4H), 5.05 (brs, 2H), 5.61 - 5.75 (m, 2H), 7.27 - 7.48 (m, 10H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 4.1 Hz, 2H).

1, 4 - ビスキニノキシブタン (Q - (CH₂)₄ - Q) の合成

ヨウ化メチルを 1, 4 - ブタンジオールビスメシレート 1.23 g (5 mmol) に変更した以外は、Me - Q の合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状の 1, 4 - ビスキニノキシブタンを得た (0.35 g、収率 10%)。¹H NMR 分析による Q - (CH₂)₄ - Q の化学純度は 99% 以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 - 1.62 (m, 4H), 1.71 - 1.89 (m, 10H), 2.20 - 2.33 (m, 2H), 2.56 - 2.72 (m, 4H), 3.04 - 3.24 (m, 4H), 3.31 - 3.52 (m, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.95 - 5.02 (m, 4H), 5.02 - 5.18 (m, 2H), 5.64 - 5.71 (m, 2H), 7.18 - 7.40 (m, 6H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 4.1 Hz, 2H).

1, 4 - ビスキニノキシ - 2 - ブチン (Q - CH₂C CCH₂ - Q) の合成

ヨウ化メチルを 2 - ブチン - 1, 4 - ジオールビスメシレート 1.21 g (5 mmol) に変更した以外は、Me - Q の合成と同様の操作にて合成を行い、微黄色粘濁液状の 1, 4 - ビスキニノキシ - 2 - ブチンを得た (0.23 g、収率 3%)。¹H NMR 分析による Q - CH₂C CCH₂ - Q の化学純度は 99% 以上であった。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.45 - 1.66 (m, 10H), 2.20 - 2.33 (m, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 4H), 3.10 - 3.29 (m, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.10 - 4.80 (br, 4H), 4.94 - 5.05 (m, 6H), 5.72 - 5.82 (m, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.66 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 4.3 Hz, 2H).

機器分析

光学純度 (エナンチオマー過剰率) は、(株) 島津製作所製 LC - 6A 型高速液体クロマトグラフィ (HPLC) およびダイセル工業 (株) 製 Chiral sel AS、OJ および OD カラム (250 × 4.6 mm) を用いて測定した各エナンチオマー比より下式に従って算出した。

エナンチオマー過剰率 ee (%)

= { [(エナンチオマー R) - (エナンチオマー S)] の絶対値 / [(エナンチオマー R) + (エナンチオマー S)] } × 100

転化率 (c) は、(株) 島津製作所製 GC - 14A 型気体・液体クロマトグラフィ (GLC) および米国 Hewlett - Packard 社製 HP - 5 カラムを用いて測定した。

10

20

30

40

50

速度論的光学分割の効率指標である s 値は、下式に従って算出した。

$$s = k(\text{fast}) / k(\text{slow}) \\ = \ln [1 - c(1 + ee)] / \\ \ln [1 - c(1 - ee)]$$

(c = 転化率、 ee = エナンチオマー過剰率。すなわち基質と求核剤の反応により得られる一方の光学活性な求核剤誘導体 (B)、例えば実施例 1 で得られる光学活性アミノ酸エステル (R - 2 a) および実施例 2 ~ 3 3 並びに比較例 1 ~ 9 で得られる対応するエステル、または実施例 3 4 および比較例 1 0 で得られるエステル (S - 5)、または実施例 3 5 および比較例 1 1 で得られるエステル (S - 8 a) のエナンチオマー過剰率)

s 値が大きいほどエナンチオマー選択性が高いことを示す。

なお、実施例 3 6、3 7 および比較例 1 2 は動的速度論的光学分割であるため、得られるエステル (S - 8 b) の s 値は算出できないが、エステル (S - 8 b) の光学純度を比較することにより、エナンチオマー選択性を比較できる。

回収した触媒の化学純度は、日本電子データム (株) 製 GSX 270 型 FT - NMR 装置を用いて測定した ^1H NMR の回収触媒と不純物 (キノリン環部分を含む不純物) のプロトン比により算出した。

(実施例 1)

ラセミ体 - アミノ酸であるフェニルアラニンから誘導した N - アリルオキシカルボニル - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリン - 2, 5 - ジオン (基質 (1) a; 27.5 mg, 0.1 mmol) の無水エーテル (4 ml) 溶液 (濃度: 25 mmol/l) にモレキュラーシーブ 4 A (10 mg) を加え、-60 に冷却し、Me - QD (13.5 mg, 0.4 当量) を加え、5 分間攪拌後、シリンジを用いて 5% 無水エタノール / エーテル溶液 (50 μl ; エタノール 0.6 当量) をゆっくり加えた。反応混合物をこの温度で 30 時間攪拌した後、0.2 N 塩酸水溶液 (5 ml) を加えて反応を停止した。室温に戻し、有機層を分取した後、塩酸層をジエチルエーテル (2 x 2 ml) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、抽出溶媒を減圧留去した。残渣に 20% 水 / テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮後、残渣をエーテル (3 ml) に溶解し、得られた溶液を 1 N 炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 3 ml) で抽出した。有機層を水洗 (1 ml) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を濃縮すると、光学活性アミノ酸エステルすなわち R 体エステル (R - 2 a) が得られた (144 mg、収率 52%)。HPLC 分析によるアミノ酸エステルのエナンチオマー過剰率は 81% ee であった (s 値 = 49)。

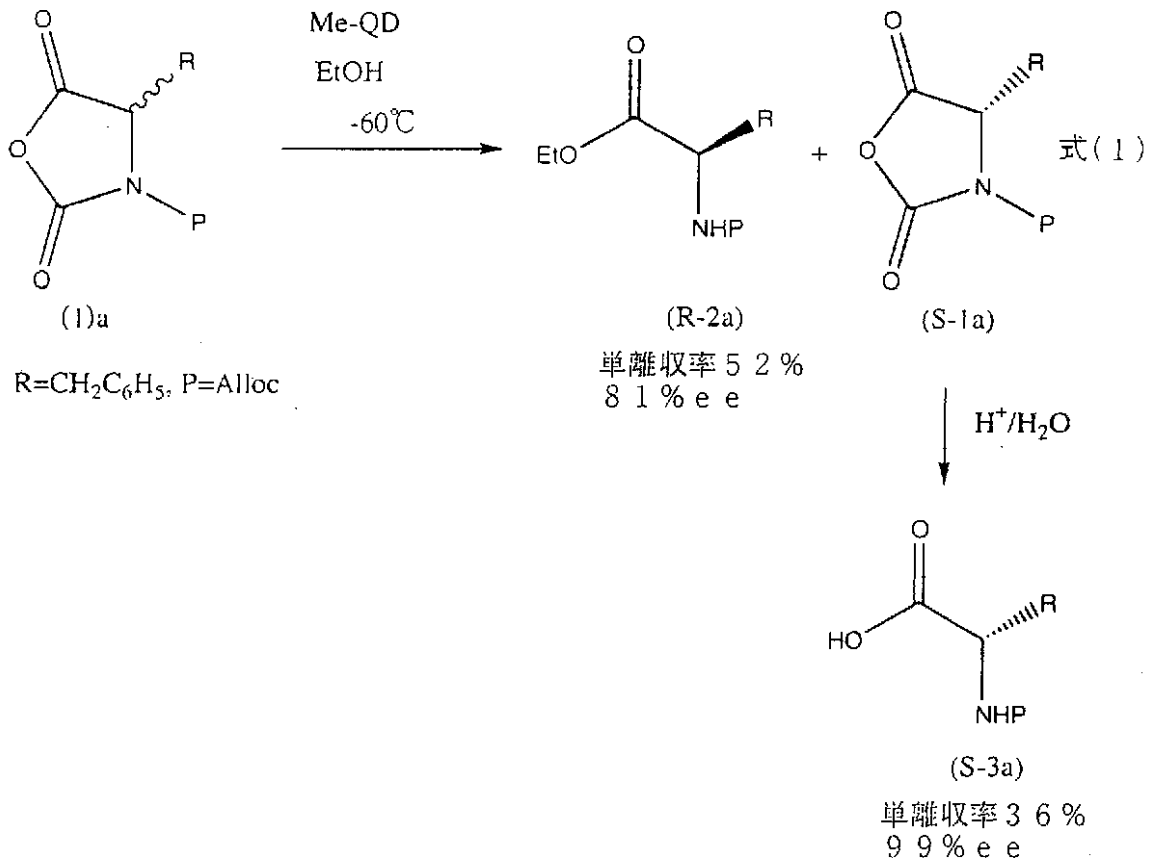
上記炭酸ナトリウム水層を 2 N 塩酸水溶液で pH 3 に調整し、酢酸エチル (2 x 2 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、抽出溶媒を減圧留去すると、上記 - アミノ酸の光学活性体すなわち S 体アミノ酸 (S - 3 a) が得られた (90 mg、収率 36%)。HPLC 分析によるアミノ酸のエナンチオマー過剰率は 99% ee であった。

この実施例の反応を式 (1) で示す。

10

20

30



10

20

触媒回収のために、合わせた塩酸層を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、酢酸エチル(2×2ml)で抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、抽出溶媒を減圧留去すると、Me-QDが得られた(12.7mg、回収率94%)。回収したMe-QDの化学純度は、¹H NMR分析より99%以上であった。

実施例1の反応剤、反応条件、反応結果等を表1および表2に示す。

(比較例1)

触媒、反応条件等を表1に示すように変更した以外は、実施例1と同様の条件にて実験を行い、表2に示す結果を得た。

30

(実施例2~33、比較例2~9)

反応剤、反応条件等を表1に示すように変更した以外は、実施例1と同様の条件にて実験を行い、表2に示す結果を得た。

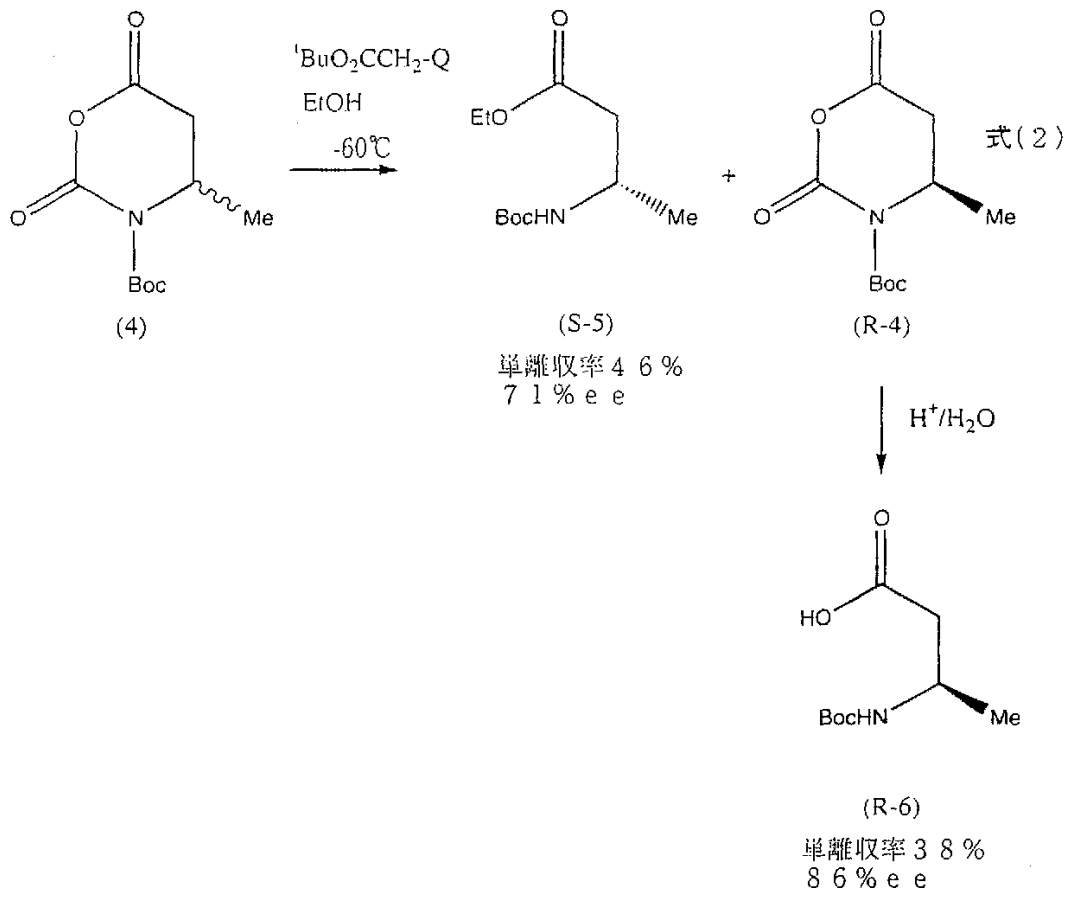
表1中、基質は上述した基質(1)a、(1)b、(1)c、(1)dであり、表2中、エステルは実施例1のR体エステル(R-2a)に対応するS体エステル(S-2a、S-2b、S-2c、S-2d)であり、アミノ酸は実施例1のS体アミノ酸(S-3a)に対応するR体アミノ酸(R-3a、R-3b、R-3c、R-3d)である。

(実施例34)

反応剤、反応条件等を表1に示すように変更した以外は、実施例1と同様の条件にて実験を行い、表2に示す結果を得た。

40

この実施例の反応を式(2)で示す。



10

20

(比較例 10)

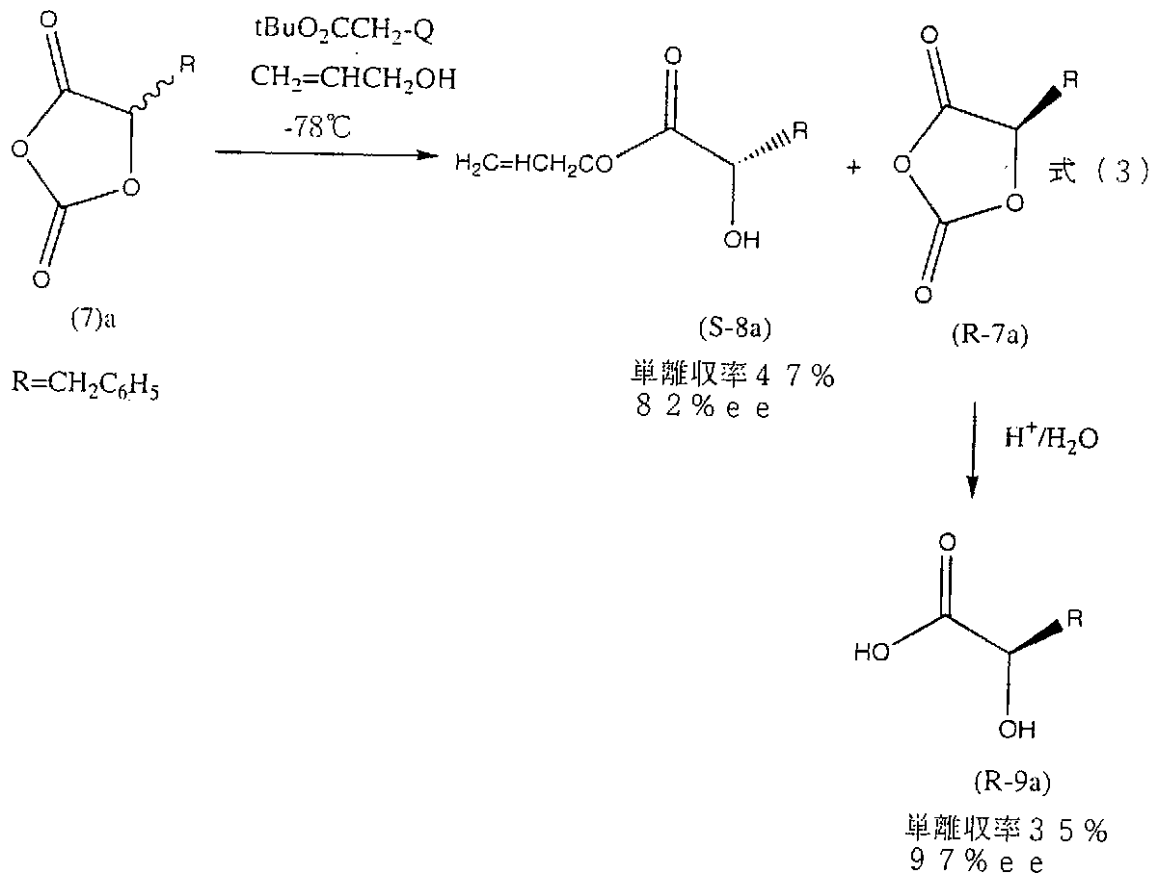
触媒、反応条件等を表 1 に示すように変更した以外は、実施例 3 4 と同様の条件にて実験を行い、表 2 に示す結果を得た。

(実施例 3 5)

反応剤、反応条件等を表 1 に示すように変更した以外は、実施例 1 と同様の条件にて実験を行い、表 2 に示す結果を得た。

この実施例の反応を式 (3) で示す。

30



10

20

(比較例 1 1)

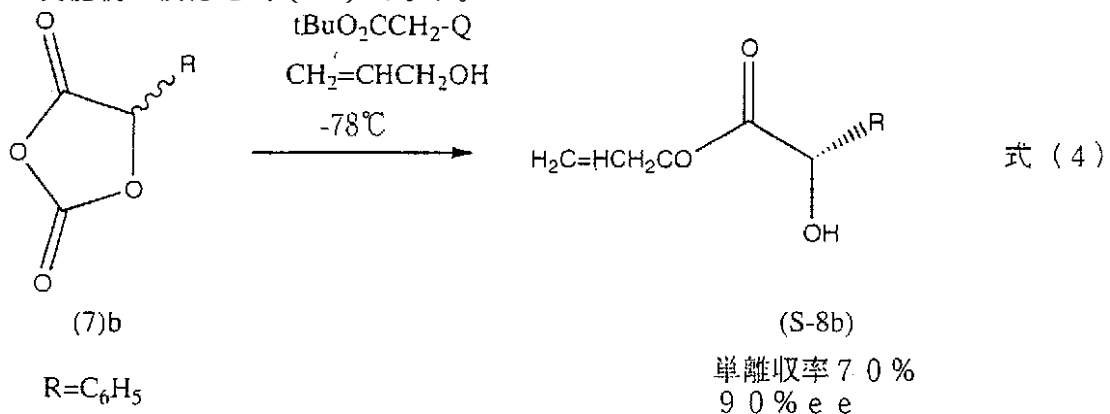
触媒、反応条件等を表 1 に示すように変更した以外は、実施例 3 5 と同様の条件にて実験を行い、表 2 に示す結果を得た。

(実施例 3 6)

反応剤、反応条件等を表 1 に示すように変更した以外は、実施例 1 と同様の条件にて実験を行い、動的反応速度論的光学分割により表 2 に示す結果を得た。

この実施例の反応を式 (4) で示す。

30



40

(実施例 3 7、比較例 1 2)

触媒、反応条件等を表 1 に示すように変更した以外は、実施例 3 6 と同様の条件にて実験を行い、表 2 に示す結果を得た。

表 1

	基質	溶媒	基質濃度 [mmol/l]	触媒 (当量)	求核剤 (当量)	反応時間 [時間]	反応温度 [°C]
実施例 1	(1)a	Et ₂ O	25	Me-QD(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 2	(1)a	Et ₂ O	25	Me-Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 3	(1)a	Et ₂ O	25	Bn-Q(0.4)	EtOH(0.6)	34	-60
実施例 4	(1)a	Et ₂ O	25	CH ₂ =CHCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	40	-60
実施例 5	(1)a	Et ₂ O	25	Et-Q(0.4)	EtOH(0.6)	33	-60
実施例 6	(1)a	Et ₂ O	25	CH≡CCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 7	(1)a	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	33	-60
実施例 8	(1)a	Et ₂ O	25	MeOCH ₂ CH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	37	-60
実施例 9	(1)a	Et ₂ O	25	Me-Q(0.4)	EtOH(0.6)	20	-60
実施例 10	(1)a	Et ₂ O	125	Me-Q(0.4)	EtOH(0.6)	24	-60
実施例 11	(1)a	Et ₂ O	125	Me-Q(0.4)	EtOH(0.6)	34	-60
実施例 12	(1)b	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	MeOH(0.6)	27	-60
実施例 13	(1)c	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(0.6)	25	-78
実施例 14	(1)d	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	CF ₃ CH ₂ OH(0.6)	41	-60
実施例 15	(1)a	Et ₂ O	25	HC≡CCH ₂ -HQ(0.4)	EtOH(0.6)	35	-60
実施例 16	(1)a	Et ₂ O	25	HC≡CCH ₂ -CD (0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 17	(1)a	Et ₂ O	25	MeC≡CCH ₂ -Q (0.4)	EtOH(0.6)	37	-60
実施例 18	(1)a	Et ₂ O	25	^t PrO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 19	(1)a	Et ₂ O	25	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	27	-60
実施例 20	(1)a	Et ₂ O	25	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 21	(1)a	Et ₂ O	25	2-PyCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
実施例 22	(1)a	Et ₂ O	25	2-FurCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	37	-60
実施例 23	(1)a	Et ₂ O	25	2-ThCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 24	(1)a	Et ₂ O	25	Me ₂ C=CHCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 25	(1)a	Et ₂ O	25	H ₂ NCOCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	31	-60
実施例 26	(1)a	Et ₂ O	25	Et ₂ NCOCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	27	-60
実施例 27	(1)a	Et ₂ O	25	NCCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	33	-60
実施例 28	(1)a	Et ₂ O	25	cyclo-C ₃ H ₅ CH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	33	-60
実施例 29	(1)a	Et ₂ O	25	PhC≡CCH ₂ -Q (0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 30	(1)a	Et ₂ O	25	MeCOCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	28	-60
実施例 31	(1)a	Et ₂ O	25	<i>o</i> -Q-Xy-Q(0.2)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 32	(1)a	Et ₂ O	25	Q-(CH ₂) ₄ -Q(0.2)	EtOH(0.6)	28	-60
実施例 33	(1)a	Et ₂ O	125	HC≡CCH ₂ -QD (0.4)	EtOH(0.6)	31	-60
実施例 34	4	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.4)	EtOH(0.6)	30	-60
実施例 35	(7)a	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.2)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(1.0)	20	-78
実施例 36	(7)b	Et ₂ O	25	^t BuO ₂ CCH ₂ -Q(0.2)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(1.2)	23	-78
実施例 37	(7)b	Et ₂ O	25	Q-CH ₂ C≡CH ₂ -Q (0.2)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(1.2)	27	-60

10

20

30

表1 続き

	基質	溶媒	基質 濃度 [mmol/l]	触媒 (当量)	求核剤 (当量)	反応 時間 [時間]	反応 温度 [°C]
比較例 1	(1)a	Et ₂ O	25	QD(0.4)	EtOH(0.6)	28	-60
比較例 2	(1)a	Et ₂ O	25	Q(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 3	(1)b	Et ₂ O	25	Q(0.4)	MeOH(0.6)	35	-60
比較例 4	(1)c	Et ₂ O	25	Q(0.4)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(0.6)	30	-78
比較例 5	(1)d	Et ₂ O	25	Q(0.4)	CF ₃ CH ₂ OH(0.6)	43	-60
比較例 6	(1)a	Et ₂ O	25	HQ(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 7	(1)a	Et ₂ O	25	CD(0.4)	EtOH(0.6)	36	-60
比較例 8	(1)a	トリエ	125	QD(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 9	(1)a	トリエ	125	(DHQD) ₂ AQN(0.2)	EtOH(0.6)	33	-60
比較例 10	4	Et ₂ O	25	Q(0.4)	EtOH(0.6)	39	-60
比較例 11	(7)a	Et ₂ O	25	Q(0.2)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(1.0)	27	-78
比較例 12	(7)b	Et ₂ O	25	Q(0.2)	CH ₂ =CHCH ₂ OH(1.2)	24	-78

表 2

	転化率 (%)	エステル		7:3ノ酸		触媒			
		ee% (収率%)	s 値	ee% (収率%)	使用前 純度 (%)	回収率 (%)	回収後 純度 (%)		
実施例 1	55	R-2a	81(52)	49	S-3a	99(36)	>99	94	>99
実施例 2	51	S-2a	87(46)	45	R-3a	91(42)	>99	92	>99
実施例 3	55	S-2a	78(49)	30	R-3a	96(38)	>99	95	>99
実施例 4	54	S-2a	83(47)	46	R-3a	97(38)	>99	96	>99
実施例 5	56	S-2a	77(47)	34	R-3a	98(37)	>99	94	>99
実施例 6	53	S-2a	85(47)	48	R-3a	97(38)	>99	94	>99
実施例 7	54	S-2a	84(46)	56	R-3a	99(38)	>99	91	>99
実施例 8	53	S-2a	82(46)	33	R-3a	93(37)	>99	96	>99
実施例 9	54	S-2a	81(49)	35	R-3a	95(37)	>99	97	>99
実施例 10	55	S-2a	76(48)	24	R-3a	93(38)	>99	96	>99
実施例 11	58	S-2a	65(47)	14	R-3a	90(36)	>99	96	>99
実施例 12	54	S-2b	84(48)	56	R-3b	99(38)	>99	90	>99
実施例 13	52	S-2c	88(46)	59	R-3c	96(36)	>99	91	>99
実施例 14	53	S-2d	86(46)	55	R-3d	96(36)	>99	92	>99
実施例 15	52	S-2a	86(48)	45	R-3a	94(40)	>99	94	>99
実施例 16	58	S-2a	70(50)	22	R-3a	98(38)	>99	94	>99
実施例 17	51	S-2a	86(45)	40	R-3a	90(40)	>99	95	>99
実施例 18	52	S-2a	86(47)	45	R-3a	95(39)	>99	93	>99
実施例 19	55	S-2a	79(47)	34	R-3a	94(37)	>99	94	>99
実施例 20	55	S-2a	78(47)	30	R-3a	94(38)	>99	96	>99
実施例 21	57	S-2a	74(48)	30	R-3a	99(38)	>99	96	>99
実施例 22	58	S-2a	72(51)	34	R-3a	99(34)	>99	96	>99
実施例 23	57	S-2a	75(49)	39	R-3a	99(34)	>99	94	>99
実施例 24	57	S-2a	75(48)	39	R-3a	99(33)	>99	95	>99
実施例 25	56	S-2a	78(50)	44	R-3a	99(36)	>99	96	>99
実施例 26	56	S-2a	76(48)	29	R-3a	98(35)	>99	92	>99
実施例 27	53	S-2a	84(46)	42	R-3a	96(40)	>99	91	>99
実施例 28	57	S-2a	74(48)	30	R-3a	98(36)	>99	95	>99
実施例 29	53	S-2a	84(47)	42	R-3a	95(44)	>99	94	>99
実施例 30	52	S-2a	85(46)	40	R-3a	92(38)	>99	92	>99
実施例 31	57	S-2a	74(51)	30	R-3a	99(35)	>99	94	>99
実施例 32	58	S-2a	72(48)	34	R-3a	98(35)	>99	98	>99
実施例 33	55	R-2a	80(47)	40	S-3a	99(38)	>99	96	>99
実施例 34	54	S-5	82(47)	40	R-6	97(38)	>99	90	>99
実施例 35	52	S-8a	88(46)	59	R-9a	97(35)	>99	92	>99
実施例 36	100	S-8b	90(70)	-	-	-	>99	91	>99
実施例 37	100	S-8b	95(70)	-	-	-	>99	95	>99

10

20

30

40

表 2 続き

	転化率 (%)	エステル		アミノ酸		触媒			
		ee% (収率%)	s 値	ee% (収率%)	使用前 純度 (%)	回収率 (%)	回収後 純度 (%)		
比較例 1	57	R-2a	74(48)	30	S-3a	98(38)	>99	98	95
比較例 2	56	S-2a	71(47)	18	R-3a	91(36)	>99	98	96
比較例 3	58	S-2b	65(54)	14	R-3b	91(32)	>99	97	93
比較例 4	59	S-2c	61(52)	11	R-3c	89(33)	>99	95	93
比較例 5	58	S-2d	63(53)	12	R-3d	88(31)	>99	97	95
比較例 6	56	S-2a	70(49)	17	R-3a	90(33)	>99	95	91
比較例 7	42	S-2a	60(37)	6	R-3a	43(42)	>99	96	91
比較例 8	57	R-2a	63(50)	11	S-3a	85(32)	>99	97	93
比較例 9	57	R-2a	72(48)	23	S-3a	97(34)	>99	95	>99
比較例 10	60	S-5	56(55)	9	R-6	84(32)	>99	94	97
比較例 11	58	S-8a	69(55)	20	R-9a	96(33)	>99	96	94
比較例 12	100	S-8b	68(65)	-	-	-	>99	93	95

R は R 体、S は S 体を意味する。

上記表から分かるように、実施例 1 ~ 8 および 12 ~ 35 では比較例 1 ~ 7 および 10、11 に比べ高いエナンチオマー選択性 (s 値) が得られた。また、実施例 36、37 は動的速度論的光学分割を行った例であり、比較例 12 に比べ高いエナンチオマー選択性 (光学純度) が得られた。なお、実施例 9 と実施例 10 では共に溶媒としてトルエンを用い、後者は前者の基質濃度を 5 倍高めた例であり、実施例 2 と実施例 11 では溶媒として共にエチルエーテルを用い、後者は前者の基質濃度を 5 倍高めた例である。基質濃度を高めると一般に s 値は低下するが、トルエンのような芳香族系溶媒の使用の場合、他の溶媒に比べ、s 値の低下幅は小さかった。また、実施例 33 は溶媒としてトルエンを用いて高い基質濃度で反応を行った例であり、比較例 8、9 に比べ高いエナンチオマー選択性 (s 値) が得られた。

また、実施例では比較例に比べ高い触媒の回収後純度を得られた。

[産業上の利用可能性]

本発明により、ラセミ体カルボン酸誘導体を効率よく速度論的光学分割できる上、特にエナンチオマー選択性 (s 値) の向上が達成され、触媒を高い純度で回収することができる。

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 三木 康史
大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内
- (72)発明者 古川 喜朗
大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内
- (72)発明者 村上 悟史
大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 国際公開第01/074741(WO, A1)
国際公開第01/000545(WO, A1)
国際公開第02/010096(WO, A1)
国際公開第03/011799(WO, A1)
SHAH, V.H. et al, Studies on cinchonine derivatives. Part II. Preparation, antimicrobial and anthelmintic activity of N-aryldithiocarbamyl-10,11-H/10,11-dibromo-9-cinchonyl acetate and N-aryl-9-cinchonyloxyacetamides, Journal of the Institution of Chemists(India), 1987年, Vol.59, No.6, pp.249-250
ZALIPSKY, S. et al, Attachment of drugs to polyethylene glycols, European Polymer Journal, 1983年, Vol.19, No.12, pp.1177-1183
Jianfeng Hang et al., Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids via Cinchona Alkaloid-Catalyzed Kinetic Resolution of N-Carboxyanhydrides, J Am Chem Soc, 2001年, Vol.123, No.50, pp.12696-12697
von Arx M. et al., A New Reaction Pathway in the Enantioselective Hydrogenation of Activated Ketones on Cinchona-Modified Platinum, J Catal, 2001年, Vol.202, No.1, pp.169-176
Torok B et al., Asymmetric sonochemical reaction Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters over platinum catalysts, Ultrasonics Sonochemistry, 2000年, Vol.7, No.4, pp.151-155
von Arx M et al., First Enantioselective Hydrogenation of a Trifluoro- α -ketoester with Cinchona-Modified Platinum, J Catal, 2000年, Vol.193, No.1, pp.161-164
Blaser H.U. et al., Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation of Ethyl Pyruvate Catalyzed by Cinchona-Modified Pt Catalysts: Effect of Modifier Structure, J Am Chem Soc, 2000年, Vol.122, No.51, pp.12675-12682
Blake A.J. et al., The Highly enantioselective transformation of silylketenes into α -silylthioesters catalyzed by cinchona alkaloids, Tetrahedron Letters, 2001年, Vol.42, No.15, pp.2877-2881
NEFF, D.P. et al, Enantiomerically pure 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl derivatives ("naked sugar") as synthetic intermediates. Part XV. New total synthesis of D-threo-L-talo octose, Helvetica Chimica Acta, 1991年, Vol.74, No.3, pp.508-516
LOHAY, B.B. et al, Mechanism of osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation (ADH) of alkenes, Tetrahedron Letters, 1992年, Vol.33, No.35, pp.5113-5116
Borszky K et al., Enantioselective Hydrogenation of α , β -Unsaturated Carboxylic Acids over Cinchonidine Modified Palladium: Nature of Modifier-Reactant Interaction, J Catal, 1999年, Vol.187, No.1, pp.160-166

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 453/04

C07B 57/00

C07C 67/08
C07C 69/732
CA/REGISTRY(STN)