

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4856070号
(P4856070)

(45) 発行日 平成24年1月18日(2012.1.18)

(24) 登録日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 37/86 (2006.01) C07C 37/86

C07C 39/17 (2006.01) C07C 39/17

C07B 57/00 (2006.01) C07B 57/00 343

請求項の数 3 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2007-522543 (P2007-522543)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月7日 (2005.7.7)
 (65) 公表番号 特表2008-507516 (P2008-507516A)
 (43) 公表日 平成20年3月13日 (2008.3.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2005/024452
 (87) 國際公開番号 WO2006/019663
 (87) 國際公開日 平成18年2月23日 (2006.2.23)
 審査請求日 平成20年7月7日 (2008.7.7)
 (31) 優先権主張番号 10/895,160
 (32) 優先日 平成16年7月20日 (2004.7.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 507350439
 インダストリアル テクノロジー リサーチ インスティチュート
 台湾, シンチュー 31040, チュトゥン
 , チュンシンロード セクション4 19
 5, ビルディング5 1
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100102990
 弁理士 小林 良博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】鏡像関係にある純粋な1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a. ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体を供給すること、

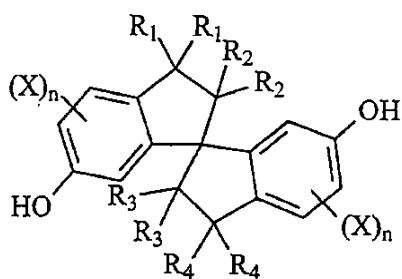
b. 非ラセミ体のキラル成分メンチルクロロホルメートを前記ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体と反応させて、1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルの混合物を得ること、

c. 前記1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルの混合物を結晶化により分離して、実質的に純粋な個々の1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルを得ること、そして

d. 前記実質的に純粋な個々の1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルからそのエステル基を化学的に除去して、非ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体を得ること、

を含む、以下の構造2によって表される前記1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の鏡像異性体の化学的分離方法。

【化1】



10

構造 2

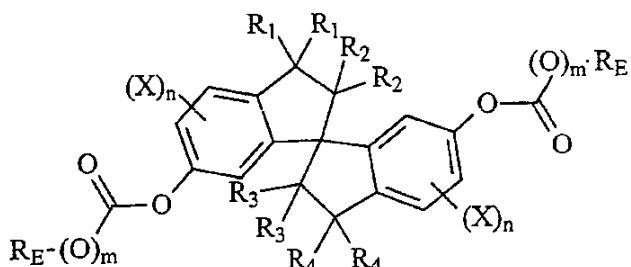
(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、独立して、水素又はC1-C8のアルキル基であり、Xは水素であり、nは1である。)

【請求項2】

前記1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルが、以下の構造3：

【化2】

20



30

構造 3

(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、独立して、水素、又はC1-C8のアルキル基であり、Xは水素であり、nは1であり、R_Eは1個のキラルメンチル基であり、そして、mは1である。)

で表される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

a. ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体を供給すること、

40

b. 非ラセミ体のキラル成分メンチルクロロホルムートを前記ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体と反応させて、1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルの混合物を得ること、

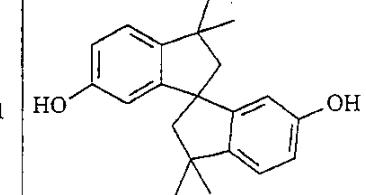
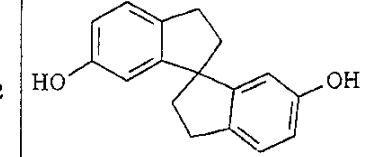
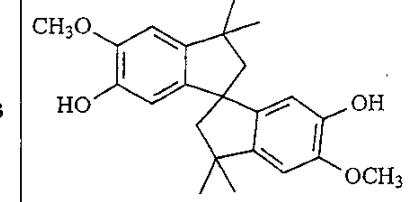
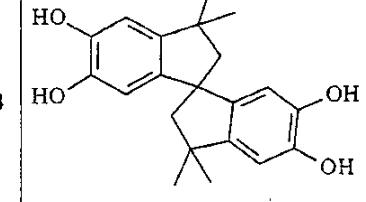
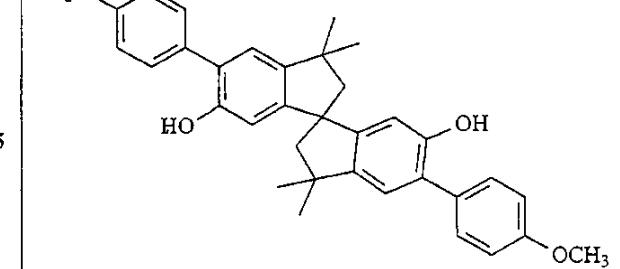
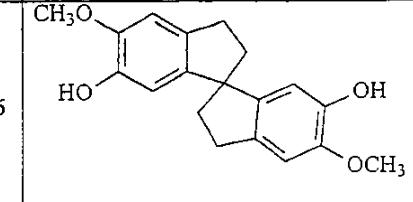
c. 前記1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルの混合物を結晶化により分離して、実質的に純粋な個々の1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルを得ること、そして

d. 前記実質的に純粋な個々の1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジエステルからそのエステル基を化学的に除去して、非ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体を得ること、

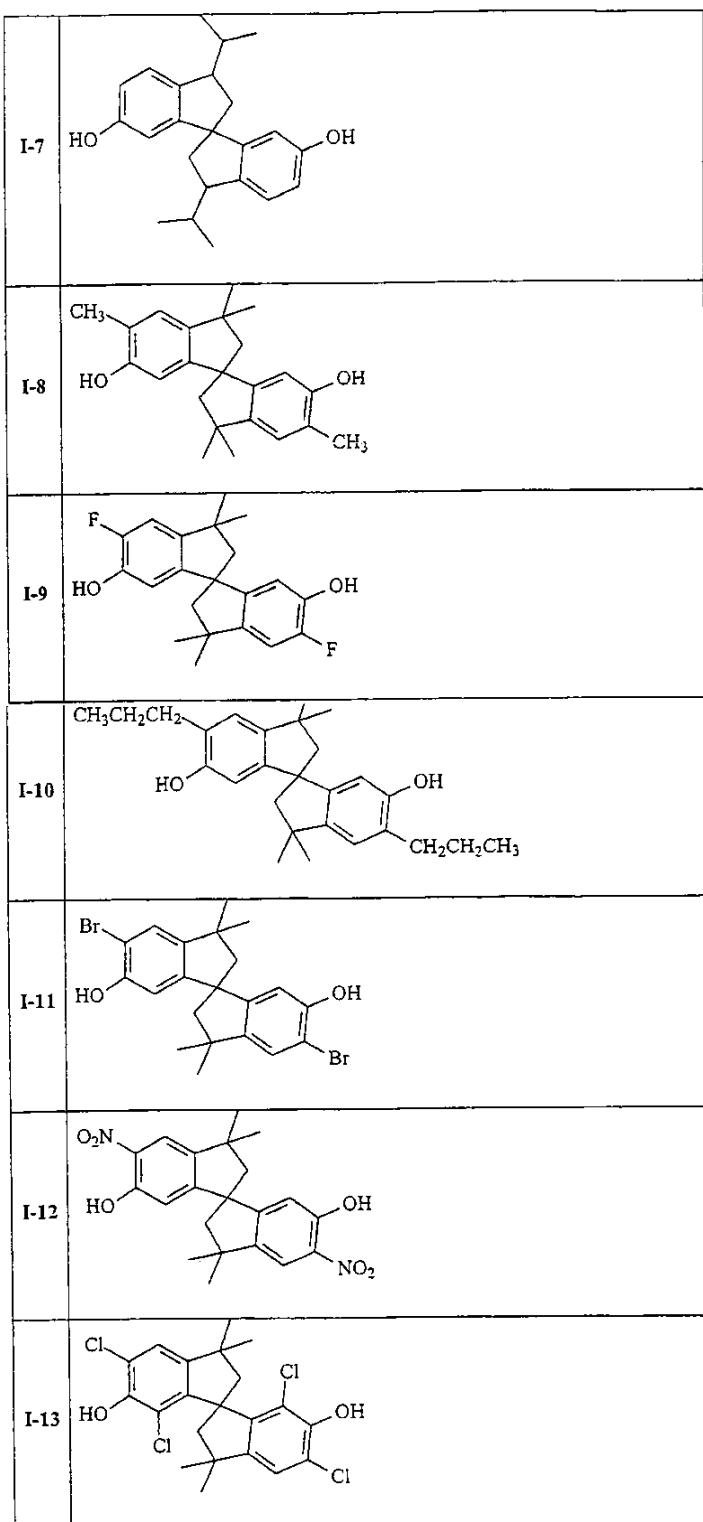
50

を含む、以下の構造 I - 1 ~ I - 13 によって表される 1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の鏡像異性体の化学的分離方法。

【化 3】

I-1		10
I-2		
I-3		20
I-4		
I-5		30
I-6		40

【化4】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

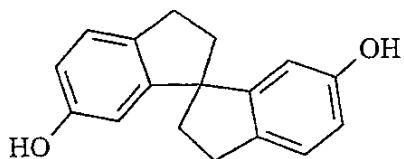
本発明は、1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の鏡像異性体の化学的分離に関する。

【背景技術】

【0002】

構造 I :

【化1】



構造 I

10

の 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール誘導体は、とりわけ、最近になって、米国特許第 5,856,422 号及び同第 6,288,206 号明細書に開示されるようなキラルポリマー用の先駆体、B. Kohler 等の Chemistry--A European Journal, 7(14), 3000(2001) に開示されるような大環状化合物用の先駆体、G. A. Consiglio 等の Journal of Supramolecular Chemistry, 2(1-3), 293(2001) に開示されるようなキラルシクロファンのような先駆体としての実質的有用性が、また、より最近になって、米国特許出願第 10 / 737,457 号明細書に開示されるようなネマチック液晶配合物のための新規なキラルドーパント製造用の先駆体としての実質的有用性が見出されている。これら用途の多くは、鏡像異性に富んだ 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール誘導体を用いることが必要である。

20

【0003】

これら非ラセミ誘導体についての効率的で、環境的にも優しい、大規模な製造方法は、限られている。ラセミ 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール誘導体についての合成の多くは、例えば、米国特許第 4,701,566 号、同第 4,701,567 号、同第 4,791,234 号、同第 6,132,641 号明細書、ドイツ特許第 2645020 号、同第 4027385 号明細書、J. Chem. Soc., 1962, Revista Chimie, 34, 1069(1983).418.、J. Org. Chem., 55, 4966(1990)、J. Med. Chem., 43, 2031(2000)、及び J. Amer. Chem. Soc., 122, 2055(2000) に開示されている。これらの方法によると、必然的に、誘導された 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオールの 1 : 1 鏡像異性混合物が提供される。これら混合物を分離する方法も、実際に存在してはいるが、それらが要求を満たさないものであることも判明している（以下を参照のこと）。

30

【0004】

非ラセミ化合物の分離に係る四つの一般的な方法：1) 個々の鏡像異性体のキラル合成、2) ラセミ酸塩のキラルクロマトグラフ分離、3) ラセミ酸塩の酵素分割、及び 4) 結果として鏡像異性体の分離に至るジアステレオマー生成用のキラル助剤の使用は、有機化学の当業者に知られている。個々の 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール鏡像異性体の直接合成法は、全く知られていない。また、キラルクロマトグラフィーによってラセミ混合物をそれら成分の鏡像異性体に分離することは、本来、分析的手法である。ラセミ混合物の“製造的”分離に係るこのような手法は存在してはいるが、それは、一般的に多くの商業的用途で要求されるものよりも少なく、最大で数グラムの物質に限定される。更に、これら製造的分離に係る手法は、構造的な範囲に限られ、所望の 1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール誘導体を容易に分離することを可能とするものではない。

40

【0005】

1,1'-スピロビインダン - 6,6'-ジオール誘導体の鏡像異性体の酵素分離方法は、R. J. Kazlauskas の米国特許第 4,879,421 号明細書及び Journal of the American Chemical Society, 111(13), 4953-9(1989) によって報告されている。この方法論では

50

、(1)ラセミ1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体のアキラルエステルの製造、(2)これらラセミ混合物の鏡像選択的な酵素加水分解及び(3)アキラルのクロマトグラフ精製後に得られる不可欠な1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の実質的に鏡像異性に富んだサンプルについての結果として起こる単離を使用している。この手法は、数百グラムの非ラセミ1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の製造に有効であることを示してはいるが、それは、実質的な欠点を有している。Kazlauskas分割の初期段階では、ラセミ1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオールのエステル誘導体の合成的製造が必要である。この物質は、次いで、水性媒体中で数日間の好適な酵素による処方に付される。この反応工程時には、反応温度と溶液のアルカリ度をコントロールすることに注意が払われなければならない。また、反応条件を変えるには、反応組成物の注意深い分析が必要であり、それによって非ラセミ生成物への最適な転化が確保されなければならない。酵素反応の終了に伴って行う多段溶媒抽出では、更に精製が必要となる非ラセミ残留物しか生成されない。環境的に疑義がある塩化メチレンを溶離剤として用いるキラルのシリカゲルクロマトグラフィーでは、その際に、非ラセミ生成物が生成する。最終的には、残留エステル基の鹼化を行うと、良好な全体収率と高いラセミ純度で所望の1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオールが得られる。この実行計画を数キログラムの生産に適用することは、とりわけ、反応時間の拡大、過剰な溶媒廃棄物に通ずる多段抽出、大規模なクロマトグラフィー、及び環境的に受け入れられない塩素化溶媒などによって制約される。

【0006】

日本の化学者は、先に、Bull. Soc. Chem. Japan, 44, 496(1971)に、ジアステレオマーの生成を用いる1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の分離について記載している。このケースでは、必要なラセミスピロビインダンジオール基質は、これを非ラセミのキラルイソシアネートと反応させて、ウレタン生成物のジアステレオマー混合物を得ている。この混合物は、次いで、EPAにより癌被疑剤に指定されている溶媒のベンゼンから繰り返し再結晶されて精製される。最終的に、所望のスピロビインダンは、キラルウレタン基の化学的減成により得られる。

【0007】

一般に、フェノールのエステルは、極、普通に遭遇する有機化合物である。この観点から、それらには、構造的に、1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオールとカルボン酸成分から誘導されるものが含まれることを意味している。当該酸成分は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ(アルキルカルボン酸)、シクロアルキル(シクロアルキルカルボン酸)、又はアリールオキシ(アリールカルボン酸)であってよい。フェニルエステルの一般的な製法は、当業者に明らかである。これらの方には、(1)塩基性条件下でのフェノールと酸クロリドとの反応、(2)酸性条件下でのフェノールとカルボン酸との反応、(3)フェノールとクロロホルムとの反応、(4)凝縮剤を用いるフェノールとカルボン酸との反応、(5)中間のフェニルクロロホルムを得るためにフェノールとホスゲンを反応させ、次いで、第二のフェノール又はアルコールと凝縮させる反応、及び同様な転換が含まれる。

【0008】

種々な非ラセミのキラルカルボン酸、酸クロリド、クロロホルムート、及びアルコールが、1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール鏡像異性体を分離する際に潜在的に使われるエステルの製造に利用可能である。これらの基質は、順次、天然物質から誘導されても、クロマトグラフィーによって単離されても、鏡像選択的な方法によって製造されても、あるいは他の方法で精製されてもよい。最も普通には、天然物誘導体が、キラル助剤として使用される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオールの鏡像異性体を分離する従来の方法では

10

20

30

40

50

、必然的に、広範にわたるクロマトグラフィー、長い反応時間、及び有害な溶媒が必要となる。これらの理由のため、これら鏡像異性体の大規模な製造分離は、環境的あるいは経済的に受け入れられる方法で実施することはできない。よって、本発明では、これを可能にする鏡像異性体 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオールの分離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】

【0010】

本発明によれば、非ラセミのキラル成分とラセミのキラル 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体とを反応させてジアステレオマージエステル混合物を生成させ、そのジアステレオマージエステル混合物を分離して実質的に純粋な個々のジアステレオマージエステルを得、そして、その実質的に純粋な個々のジアステレオマージエステルからエステル基を化学的に除去して非ラセミのキラル 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体を得ることによって、ラセミのキラル 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体を得ることを含む、1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体の鏡像異性体の化学的分離方法が提供される。

10

【発明の効果】

【0011】

本発明には、数個の利点が含まれるが、その全てが唯一の実施態様に含まれるものではない。この方法では、長い化学反応時間、注意深くコントロールされた反応条件、詳細な反応分析、クロマトグラフ分離、及び塩素化溶媒の使用といった要求を回避していることが分る。この方法は、新規なキラルドーパント及び他の高価値な物質を製造する際に使用されるスピロビインダンジオールのキラル分割を提供する単純な反応 / 分離シーケンスである。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明は、1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体の鏡像異性体の新規な化学的分離方法に関する。この方法には、ラセミ 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体からキラルの非ラセミエステルを生成させること、かかる誘導体混合物を分離して非ラセミジアステレオマー成分を得ること、そして最後に、分枝したエステル基を化学的に除去して分割した鏡像異性に富んだ 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体を得ることが含まれる。

30

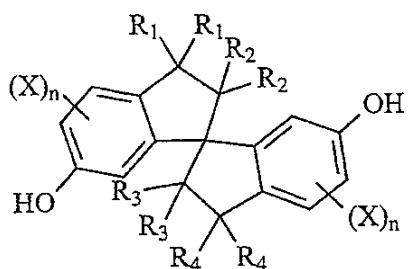
【0013】

種々なラセミ 1, 1' - スピロビインダン - 6, 6' - ジオール誘導体は、公知の合成手段によって、あるいはあまり実現しそうにない企業規模の製造業者から得ることができる。この方法に有用なかかる化合物は、一般に、以下の構造 2 の化合物によって記載されるが、式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、独立して、水素、又は任意の炭素置換基であり、X基は、独立して、任意の置換基であり、そしてnは、独立して、整数0～3であり、また、これらの置換基は環を形成してもよい。好ましくは、R₁、R₂、R₃及びR₄の全てが水素又は低級アルキル基であり、その低級アルキル基には、1～8個の炭素原子を含む基、例えば、メチル、エチル、n-ブチル、イソブチル、2-ペンチル、t-ペンチル等が含まれる。最も好ましくは、R₁及びR₄基が水素又はメチルであり、そしてR₂及びR₃基が水素であり、n = 0であることである。

40

【0014】

【化2】



10

構造 2

【0015】

代表的な1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体は、以下に示される。これらの具体例は、限定的でないことを示すものとして理解されるべきである。

【化3】

I-1		
I-2		10
I-3		
I-4		20
I-5		30
I-6		40

【0016】

【化4】

I-7		
I-8		10
I-9		
I-10		20
I-11		
I-12		30
I-13		40

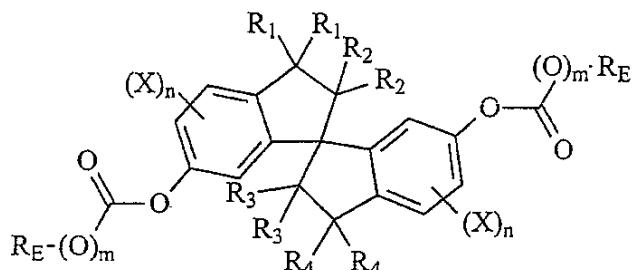
【0017】

ラセミ1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオールは、次いで、キラルの非ラセミ成分と好適に反応させると、スピロ縮合されたステレオジエン中心の配置のみが異なるジアステレオマージエステルの混合物が生成する。好適なエストルは、以下の構造3により記載され、式中、R_Eを除く置換基の全ては、構造2において記載されているものと同様である。構造3において、2個のR_E基は、同じである。また、構造3において、整数mは

同じであり、0から1に変わる。m = 1であるとき、当該エステルはカーボネットである。

【0018】

【化5】

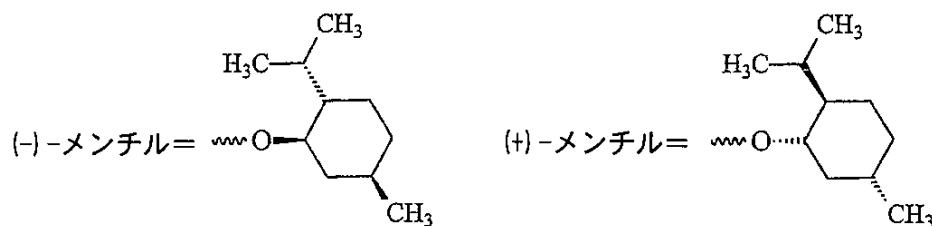


構造 3

【0019】

好適なRE置換基は、キラルの、実質的に鏡像関係にある純粋な基である。これらの基は、置換もしくは非置換の、いかなる好適なアルキル、シクロアルキル、アルカリール、アリールであってもよい。m = 0であるときは、当該エステルはカルボン酸から誘導され、好適な酸には、(+)-樟脳カルボン酸、(-)-樟脳カルボン酸、ポドカルピン酸、(+)-シス-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸、ジヒドロアビエチン酸、アビエチン酸、(+)-樟脳酸、及び(-)-カンファン酸が含まれる。好ましくは、-O-RE(即ち、m = 1)基は、鏡像異性に富んだメントール、フェンチルアルコール、ネオメントール、イソメントール、8-フェニルメントール、ボルネオール、トランス-2-フェニルシクロヘキサン-1-オール、イソピノカンフェオール、イソボルネオール、エンド-2-ノルボネオール、ジヒドロカルベオール、イソプレゴール、トランス-2-t-ブチルシクロヘキサン-1-オール、コlesteroール、エキソ-6-ヒドロキシトロピノントラ ns - ピノカルベオールの共役塩基から誘導されたものが含まれるシクロアルキルである。最も好ましくは、基-O-RE(即ち、m = 1)は、一般に下記の(+)-メンチル又は(-)-メンチルのいずれかで示される、いずれか一方のあるいは他方のメントールの鏡像異性体である。

【化6】



【0020】

必要なジアステレオマー混合物は、通常、有機溶媒中で、ラセミ1,1'-スピロビイン

50

ダン - 6 , 6' - ジオールを、直接、非ラセミキラル酸成分と、あるいは適度に活性化された酸成分と縮合させることによって製造される。かかる活性化された酸成分には、カルボン酸クロリド、カルボン酸プロミド、クロロホルメート、カルボン酸無水物、混合カルボン酸 - スルホン酸無水物、プロモホルメート、混合炭酸 - スルホン酸無水物が含まれる。

【 0 0 2 1 】

ラセミ 1 , 1' - スピロビインダン - 6 , 6' - ジオール誘導体と非ラセミキラル酸との直接縮合は、強酸によって、あるいは縮合剤を用いて誘導されてもよい。強酸には、硫酸、リン酸、塩酸のような鉛酸、又はメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸のような有機酸、又は同様な酸強度のプロトン酸が含まれてもよい。縮合剤には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジエチルアゾジカルボキシレート / トリフェニルホスフィン、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート / トリフェニルホスフィン、及び同様な試薬が含まれる。

【 0 0 2 2 】

これに代えて、当該ラセミ 1 , 1' - スピロビインダン - 6 , 6' - ジオール誘導体は、その相当するビス - クロロホルメートに変えてもよく、そのときは、塩基性条件下で好適な非ラセミアルコールと縮合されて、所望のジアステレオマージエステルの混合物が得られてもよい。典型的に、かかるビス - クロロホルメートは、中性、酸性又は塩基性条件下で、ホスゲン、あるいはトリクロロメチルクロロホルメート（ジホスゲン）又はビス - トリクロロメチルカーボネート（トリホスゲン）のようなホスゲン等価物を用いて、1 , 1' - スピロビインダン - 6 , 6' - ジオール誘導体から生成されてもよい。このようにして得られるラセミビス - クロロホルメートは、塩基性条件下で、適当な非ラセミアルコールと反応させて、所望のジアステレオマービス - カーボネート混合物が得られてもよい。

【 0 0 2 3 】

上記で概要を説明したジアステレオマージエステル混合物を製造するために使用される手順は、最も普通には、有機溶媒又は溶媒混合物中で行われる。便宜的には、実験室規模では、これらの反応は、屢々、塩化メチレンのような塩素化炭素溶媒中で行われる。大規模な反応、多分、製造環境では、種々な代替的溶媒が、容易に置き換えられてもよい。典型的な代替的溶媒には、テトラヒドロフラン（T H F）、ジオキサン、イソプロピルエーテル（I P E）、1 , 2 - ジメトキシエタン（D M E）、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、トルエン、キシレン、ヘプタン、N , N - デジメチルホルムアミド（D M F）、N , N - デジメチルアセトアミド（D M A）、N - メチルピロリドン（N M P）、ピリジン、又はかかる溶媒の混合物が含まれる。

【 0 0 2 4 】

本発明の反応に有効な塩基には、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン、1 , 8 - ジアザビシクロ[5 . 4 . 0]ウンデク - 7 - エン（D B U）、ジシクロヘキシルアミンのような有機塩基、及び炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウムのような無機塩基が含まれる。

【 0 0 2 5 】

適宜に製造されたジアステレオマージエステルは、次いで、当業者に公知な種々な手段の一つによって分離することができる。これらの方には、本件では、結晶を発生させ、不純物を溶解し、あるいは結晶塊をバラバラにするように所定の有機液体で懸案の物質を攪拌するものとして定義される粉碎、分別結晶、再結晶、アキラルのクロマトグラフィー、高性能（即ち高圧）液体クロマトグラフィー（H P L C）、フラッシュクロマトグラフィーが含まれる。このジアステレオマージエステルの分離は、適当な有機溶媒を用いて当該混合物を粉碎して、一方のジアステレオマージエステルの結晶化を誘起し、続いて、当該固体を濾過して、結晶化したジアステレオマージエステルを乾燥することが、好ましい。

【 0 0 2 6 】

最終的には、非ラセミ 1 , 1' - スピロビインダン - 6 , 6' - ジオールジアステレオマー

10

20

30

40

50

ジエステルのコア上に分枝しているキラルのエステル基を除去すると、所望の非ラセミ $1,1'$ -スピロビインダン-6,6'-ジオール鏡像異性体が得られる。かかるエステルの除去に係る多くの方法は、当業者に知られている。特に挙げれば、それには、強酸又は塩基性水性条件下での加水分解、通常は酸性試薬を用いるエステル交換、求核性置換、エステル縮分、及び同様な方法がある。加水分解条件には、通常、水中又は混合した水/溶媒反応媒体中における、当該エステルと塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウム）又は鉛酸（例えば、硫酸、リン酸、塩酸）との反応が伴う。好適な溶媒には、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-プロパノール、THF、DMF、DMA、NMP、DME、エチレングリコール又はこれら溶媒の混合物が含まれる。本件の場合、エステル交換には、通常、非ラセミ $1,1'$ -スピロビインダン-6,6'-ジオールのビスエステルがその酸性成分を新規なキラルエステルとその非ラセミ $1,1'$ -スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体とを生成させる水酸基含有溶媒に向かって移動するように、酸性条件下で、当該ビスエステルを過剰のアルコールと反応させることが含まれる。好適な水酸基含有溶媒には、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-プロパノール、エチレングリコールが含まれる。また、反応成分の溶解性を改善するために、好適な共溶媒が添加されてもよい。

【実施例】

【0027】

以下、本発明を説明するものとして、数個の実施例が示されるが、本発明の技術的範囲がこれら実施例に限定されることは言うまでもない。

【0028】

実施例1

工程1：ラセミ体のキラル $1,1'$ -スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体（±）-I-1の製造

本発明で用いられる代表的なジオール誘導体化合物の合成は、スキーム1で示されるように、ラセミ（±）-I-1を製造し、続いてこの鏡像異性混合物をキラル分割して（+）-I-1を得ることから開始する。ラセミ $3,3,3',3'$ -テトラメチル- $1,1'$ -スピロビインダン-ジオールの製造には、Faler及びLynch等の欧州特許第264026号明細書に記載される方法の微量異性体を使用した。この合成ルート及びその後続の部分鏡像異性体の分割は、スキーム1に概要を示している。

【0029】

ビス-フェノールA（Int-1；CAS 80-05-7；100g、0.438モル）とメタンスルホン酸（5mL）の混合物を、135で3時間加熱し、次いで、これを攪拌しながら550mLの水中に注意深く注いだ。攪拌後、この液体を少しの時間デカントし、残留固体を350mLの水で希釈して、攪拌を続行した。この手順を更に二度繰り返して、半固体塊状物を得た。その湿った固体を、150mLの塩化メチレンで1時間加熱還流し、次いで冷却した。固体を集め、最小量の冷たい塩化メチレンとリグロインで洗浄して、白色固体として（±）-I-1、29.1g（65%）を得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示すことが分かった。

【0030】

工程2：ジアステレオマージエステル混合物の製造

（±）-I-1（12.3g；40ミリモル）、トリエチルアミン（TEA；20mL、144ミリモル）、及び4-ジメチルアミノピリジン（DMAP；1g、8ミリモル）の200mL塩化メチレン溶液を、約10分間、（-）-メンチルクロロホルメート（即ち、（-）-メントールから誘導したクロロホルメート；CAS 14602-86-9；18mL、84ミリモル）の5mL塩化メチレン溶液で処理した。得られた混合物を、3時間、周囲温度下で攪拌し、その後、希塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空化で濃縮した。そのガラス状残留物には、プロトンNMR分光分析法で評価したところ、ジアステレオマージエステルのInt-2及びInt-3の等モル混合物が含まれていた。

10

20

30

40

50

【0031】

工程3：ジアステレオマージエステルの分離

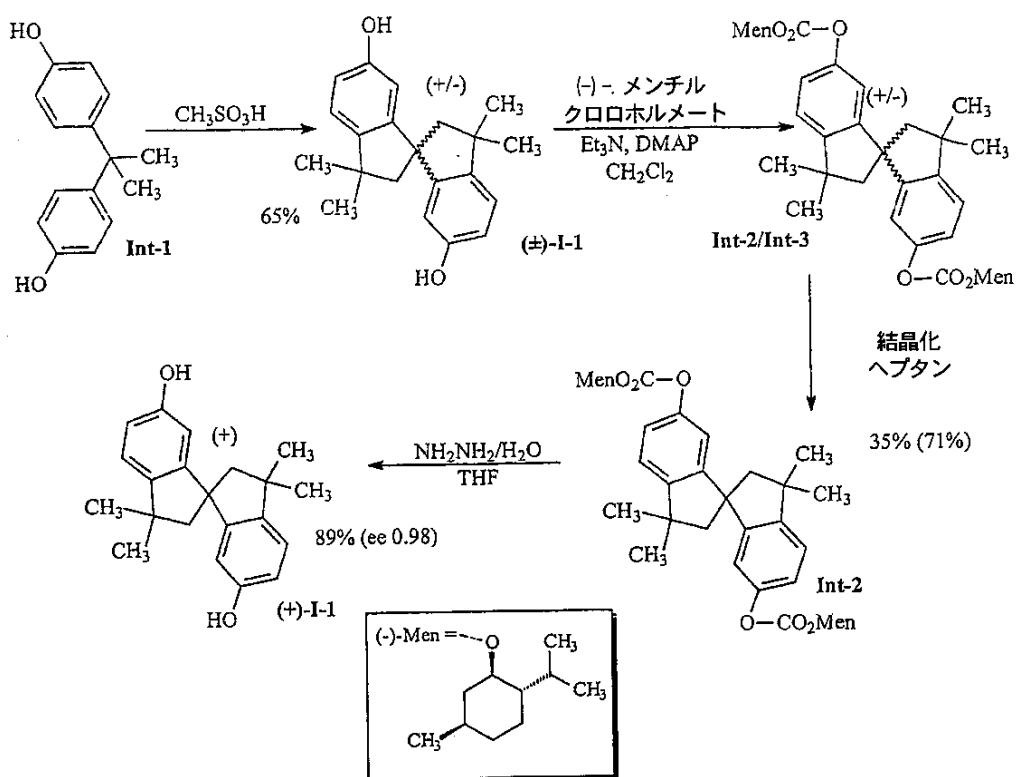
プロトンNMR分光分析法で評価した、ジアステレオマージエステルのInt-2及びInt-3の当モル混合物を含むガラス状残留物を、150mLのヘプタンに溶解させた。直ぐに、結晶化が起こったので、そのスラリーを20時間、周囲温度下で攪拌した。このスラリーを氷水浴中で冷却後、濾過し、その固体を最小量の冷たいヘプタンと低沸点リグロインとで洗浄して、無色の固体として、Int-2、9.46g(35%；単一のジアステレオマージエステル当り70%)を得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示すことが分かった。高磁場NMRによると、それに代わるジアステレオマージエステル、Int-3は全く検出されなかった。

10

【0032】

【化7】

スキーム1



【0033】

40

工程4：エステル基の除去

Int-2(9.00g、13.4ミリモル)及びヒドラジン-水化物(4.6mL、95ミリモル)の85mLテトラヒドロフラン(THF)溶液を、3時間、加熱還流した後、希塩酸と酢酸エチルとに分配させた。有機層を、硫酸ナトリウムで洗浄、乾燥し、濾過して、真空中で濃縮させて、オイルを得た。

【0034】

工程5：非ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の更なる光学的精製

第一に、塩化メチレンと酢酸エチルの混合物で溶離し、次いで第二に、ヘプタンとイソプロピルエーテルの混合物で溶離する、2段階のシリカゲルクロマトグラフィーから、精

50

製オイルを得た。I R E / ヘプタンで粉碎し、続いて、濾過、乾燥して、最終的に無色固体として(+) - I - 1、3.66 gを得た(88.6%)。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示すことが分かった。キラルのH P L C分析によると、98%を超える%eeを示し、旋光度は、 $[\alpha]_D^{23} = +37.4^\circ$ (メタノール、c = 0.010) であった。

【0035】

実施例2

工程1：ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の製造 及び工程2：ジアステレオマージエステル混合物の製造

(±) - I - 1 のキラル分割についての第2の実験(原規模の1.9倍)を、粗反応生成物がクロマトグラフにかけられないことを除き、実施例1と同様にして行った。

【0036】

工程3：ジアステレオマージエステル混合物の分離

反応生成物を、250 mLの低沸点リグロイン(ペンタン)に直接溶解し、アセトン/氷(約-20)浴中で冷却して、結晶を発生させた。2時間後、この冷却スラリーを濾過し、その固体を最小量のペンタンで洗浄した。固体ジアステレオマージエステルのIn t - 2を、無色の固体として42%の収率(单一のジアステレオマージエステル当り84%)で得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。分析H P L Cによると、99.2%のジアステレオマー純度を示した。

【0037】

工程4：エステル基の除去

(+) - I - 1 の製造についての第2の実験(原規模の1.6倍)を、粗反応生成物がクロマトグラフにかけられずに、逆にイソプロピルエーテルで粉碎することによって、無色の固体として(+) - I - 1 が得られたこと(5.46 g、85%)を除き、実施例1と同様にして行った。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。キラルのH P L C分析によると、99.9%の鏡像異性体純度を示した。

【0038】

実施例3

工程1：ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体の製造 及び工程2：ジアステレオマージエステル混合物の製造

(±) - I - 1 のキラル分割についての他の実験(原規模の1.4倍)を、(+) - メンチルクロロホルメート(即ち、(+) - メントールから誘導されたクロロホルメート; C A S 7635-54-3)の粗反応生成物がクロマトグラフにかけられないことを除き、実施例1と同様にして行った。

【0039】

工程3：ジアステレオマージエステル混合物の分離

粗反応生成物を、250 mLの低沸点リグロイン(ペンタン)に直接溶解し、アセトン/氷(約-20)浴中で冷却して、結晶を発生させた。2時間後、この冷却スラリーを濾過し、その固体を最小量のペンタンで洗浄した。固体のジアステレオマージエステルのIn t - 4を、無色の固体として36%の収率(单一のジアステレオマージエステル当り72%)で得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。プロトンN M Rによると、それに代わるジアステレオマージエステルは全く示されなかった。

【0040】

工程4：エステル基の除去

(-) - I - 1 の製造についての実験を、粗反応生成物がクロマトグラフにかけられずに、逆にヘプタンで粉碎することによって、無色の固体として(-) - I - 1 が得られたこと(5.29 g、89%)を除き、実施例1におけるそのエピマーに関して行った。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。キラルのH P L C分析によると、99.1%の鏡像異性体純度を示した。

10

20

30

40

50

【0041】

実施例4

工程1：ラセミ体のキラル1,1'-スピロビインダン-6,6'-ジオール誘導体(±)

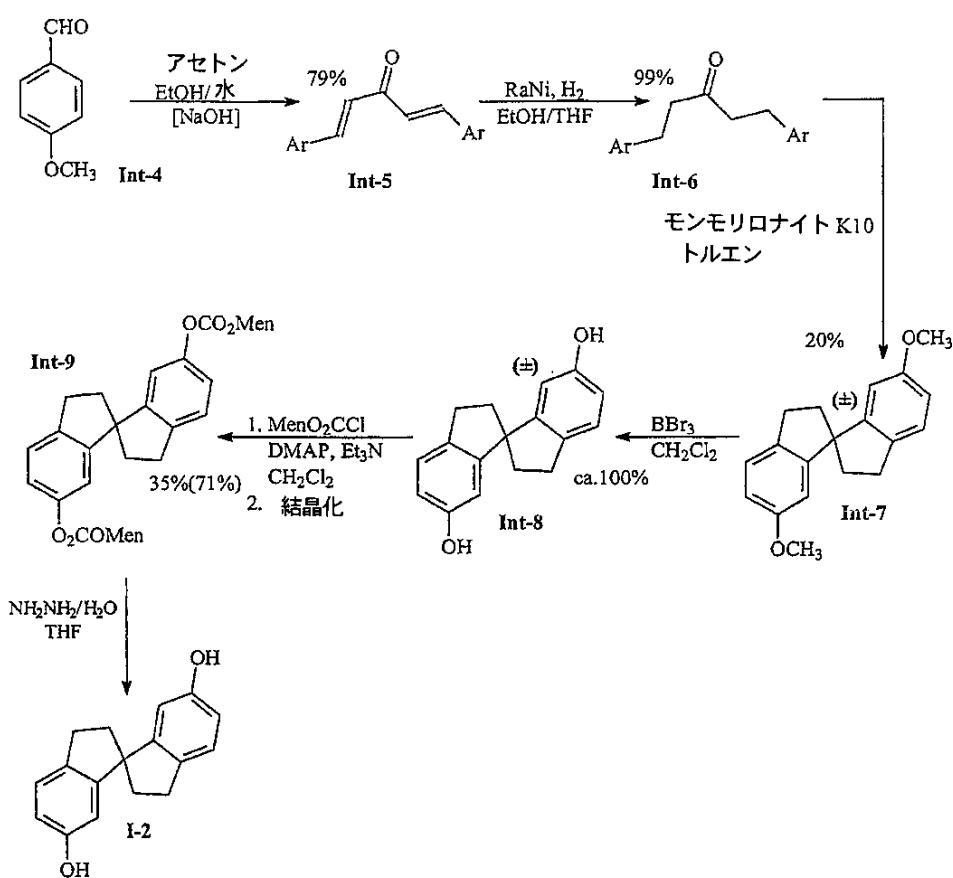
- Int-8の製造

モンモリロナイトK10粘土(CAS 1318-93-0; 20g、真空中100以上で乾燥)と100mLのキシレンとの混合物を、ディーン-スタークトラップ下で20分間還流し、次いで、1,5-(4-メトキシフェニル)-3-ペンタノン(Int-6; CAS 74882-32-9、スキーム2に概要を示した標準の合成手順によって製造; 4.00g、13.4ミリモル)を添加して、20時間還流を続行した。この混合物を短時間に冷却し、次いで珪藻土を通して濾過した。その固体をトルエン(100mLを分割して)で洗浄した。濾液を集合して、真空中で濃縮し、粗固体を得た。この物質をシリカゲル上で注意深くクロマトグラフにかけ、ヘプタンと酢酸エチルの混合物で溶離して、精製した半固体を得た。この物質を冷たいイソプロピルエーテルで粉碎した後に、無色の固体としてInt-7、0.75gを得た(20%)。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。

【0042】

【化8】

スキーム2



【0043】

Int-7(0.56g、2.0ミリモル)の10mL塩化メチレン溶液を、氷/アセトン浴中で冷却し、次いで、三臭化硼素(0.45mL、4.8ミリモル)で処理した。その混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで冷却し、その反応物に5mLの水を注意深

10

20

30

40

50

く添加して冷却した。有機物を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。その残留物をイソプロピルエーテルとヘプタンで処理して、結晶を生成させた。これらの溶媒を真空中で取り除き、無色の固体として Int - 8、0.5 g (約 100%)を得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。

【0044】

工程 2：ジアステレオマージエステル混合物の製造

Int - 8 (0.45 g、1.8 ミリモル) の 15 mL 塩化メチレン溶液を、周囲温度下で、順次、メンチルクロロホルムート (0.8 mL、3.7 ミリモル)、トリエチルアミン (0.9 mL、6.5 ミリモル) 及び DMAP (0.05 g、0.4 ミリモル) で処理した。10 その混合物を周囲温度下で 1 時間攪拌し、次いで、希塩酸で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲル上でクロマトグラフにかけ、塩化メチレンで溶離して、頂部から所望のジアステレオマージエステルを無色のオイル、1.1 g (約 100%) として得た。NMR 分析によると、ジアステレオマージエステルの等モル混合物であることを示した。

【0045】

工程 3：ジアステレオマージエステル混合物の分離

この残留物を 15 mL のヘプタンに溶解した後、結晶化が始まった。その混合物を周囲温度下で 30 分間攪拌し、濾過して、無色の固体として Int - 9、0.39 g (35%)、20 単一のジアステレオマージエステル当り 71% を得た。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。注意深く NMR 分析を行うと、単一のジアステレオマージエステルの存在を示した。

【0046】

工程 4：エステル基の除去 - ヒドラジン法

Int - 9 (0.35 g、0.57 ミリモル) の 7.5 mL の THF 溶液をヒドラジン一水化物 (0.25 mL、5.2 ミリモル) で処理し、次いで 30 分間加熱還流した。追加のヒドラジン一水化物を添加 (0.15 mL、3.1 ミリモル) して、更に 1 時間加熱混合した。その混合物を一晩、周囲温度下で攪拌した後、希塩酸と酢酸エチルとに分配させた。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、ガラス質の残留物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、塩化メチレンと酢酸エチルの混合物で溶離して、精製されたオイルを得た。このオイルを酢酸エチルに溶解し、希釀した水性の水酸化ナトリウムで洗浄した。その水性層を塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮して、I - 2、0.14 g を無色のオイルとして得た (100%)。この物質は、色彩的に均一であり、その指定構造と一致する分光特性を示した。30 この鏡像異性体の過剰量は、精製したジアステレオマージエステルの NMR 当たり約 1 であることが分った。

【0047】

工程 4：エステル基の除去 - アルカリ加水分解法

5 mL のメタノール及び 3 mL の THF の混合物中の Int - 9 (43 mg、0.0070 ミリモル) 混合物を、水酸化ナトリウム (0.3 mL の 10 重量% 水溶液) と共に、40 3 時間還流した。その混合物を希釀された水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチルを、更に、10 重量% の水酸化ナトリウム水溶液の分割液で (5 mL で 4 度) 抽出した。その水性分割液は、濃塩酸を添加して酸性 (pH 2 以上) にした。酢酸エチルの抽出度合を高めると、乾燥、及び真空下での濃縮後に、I - 2 をオイルとして得た (14 mg、78%)。NMR 分析により指定構造であることを確認した。キラルの HPLC 分析によると、98.8% の鏡像異性体純度であることを示していた。

フロントページの続き

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100105706

弁理士 竹内 浩二

(72)発明者 ウェルター, トーマス ロバート

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14580, ウェブスター, フィンチングフィールド レーン
676

審査官 品川 陽子

(56)参考文献 特開2007-518849 (JP, A)

特開昭63-146837 (JP, A)

特開平06-298690 (JP, A)

特開昭61-090155 (JP, A)

特開平04-273835 (JP, A)

特開2004-189696 (JP, A)

特開2005-281215 (JP, A)

BIRMAN, V. B. et al., 1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol: a novel, C₂-symmetric chiral ligand, Tetrahedron : Asymmetry, 1999年, Vol.10, p125-131

HAGISHITA, S. and KURIYAMA, K., Optical activity of bis-1,1'-spiroindanes. I. Optical resolution and absolute configuration, BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1971年, 44, p.496-505

Tetrahedron : Asymmetry, 2004年, Vol. 15, p665-669

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07B 57/00

C07C 37/86

C07C 39/17

CA/REGISTRY(STN)