

## 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92102254 ※IPC分類：C07D453/69  
 ※申請日期：92.1.30

## 壹、發明名稱

(中文) 新穎光學活性化合物、羧酸衍生物之動力學的光學分割方法及其觸媒  
 (英文) NEW OPTICALLY ACTIVE COMPOUND, METHOD FOR KINETIC RESOLUTION OF CARBONIC ACID DERIVATIVES AND CATALYST THEREOF

貳、發明人(共4人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 石井裕

(英文) Yutaka ISHII

住居所地址：(中文) 〒550-0002日本國大阪府大阪市西區江戸堀1丁目10番8號 ダイソー株式会社内

(英文) c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 Japan

國籍：(中文) 日本 (英文) Japan

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 大宗股份有限公司(ダイソー株式会社)

(英文) DAISO CO., LTD.

住居所或營業所地址：(中文) 〒550-0002日本國大阪府大阪市西區江戸堀1丁目10番8號

(英文) 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 Japan

國籍：(中文) 日本 (英文) Japan

代表人：(中文) 里茂皓二

(英文) Kouji SATOMO

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

## 發明人 2

姓名：(中文) 三木康史

(英文) Yasushi MIKI

住居所地址：(中文) 〒550-0002 日本國大阪府大阪市西區江戸堀 1 丁目 10  
番 8 號 ダイソー株式会社内(英文) c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome,  
Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 Japan

國籍：(中文) 日本 (英文) Japan

## 發明人 3

姓名：(中文) 古川喜朗

(英文) Yoshiro FURUKAWA

住居所地址：(中文) 〒550-0002 日本國大阪府大阪市西區江戸堀 1 丁目 10  
番 8 號 ダイソー株式会社内(英文) c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome,  
Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 Japan

國籍：(中文) 日本 (英文) Japan

## 發明人 4

姓名：(中文) 村上悟史

(英文) Satoshi MURAKAMI

住居所地址：(中文) 〒550-0002 日本國大阪府大阪市西區江戸堀 1 丁目 10  
番 8 號 ダイソー株式会社内(英文) c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome,  
Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 Japan

國籍：(中文) 日本 (英文) Japan

## 捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 日本 2002.01.31 特願 2002-022690 \_\_\_\_\_

2. 日本 2002.09.24 特願 2002-276579 \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 日本 2002.01.31 特願 2002-022690 \_\_\_\_\_

2. 日本 2002.09.24 特願 2002-276579 \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係相關於從胺基酸般的羧酸衍生的羧酸衍生物之動力學的光學分割方法，更詳細地說，在光學活性觸媒的共存下，從對掌性羧酸化合物的消旋物或非鏡像異構物混合物衍生的羧酸衍生物和親核劑反應，可製得光學活性體之動力學的光學分割方法。本發明亦相關於上述光學分割方法中使用的觸媒，及可作為此觸媒使用的新穎光學活性化合物。

### 【先前技術】

近年，光學活性化合物的需求快速地增加，特別是製藥業界以此作為醫藥中間體的需求提高。因此，盛行研究更有效率地製得光學活性化合物之方法。製得光學活性化合物的方法之一為光學分割法。光學分割法又可分為優先結晶法、非鏡像異構物分割法、動力學的分割法等。優先結晶法因適用範圍狹小，故製得的化合物有較大的限制，非鏡像異構物分割法除了需要化學計量法的分割劑之外，亦有過程多階段且操作繁雜等問題。另一方面，動力學的分割法係使用光學活性觸媒進行反應，利用消旋物和非鏡像異構物間發生反應速度差，只使特定的鏡像異構物優先地反應而進行光學分割之方法，已實用化的方法主要為使用酵素的分割，係製得光學活性胺基酸和醇類等之有效方法

。惟，一般使用酵素的動力學分割需要長時間進行反應，為要提高光學回收率必須稀釋基質的濃度，不適用於製造大量的光學活性化合物。

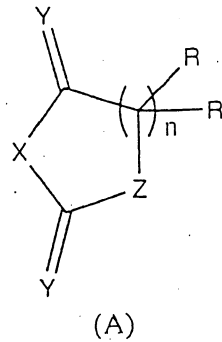
以化學方法為基礎之動力學的光學分割法的研究曾有數例。最近，有報告 (Deng, L. et al. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 12696-12697.) 指出，以胺基酸等羧酸衍生物作為化學性光學分割方法，使用金雞納樹生物鹼衍生物作為觸媒的胺甲酸保護胺基酸-N-羧基酐 (UNCA) 的醇解之光學分割法。此報告中指出，此反應中的觸媒—金雞納樹生物鹼的奎尼定為有效，且指出使用以芳基來保護奎尼定的醇部分之衍生物 (DHQD)<sub>2</sub>AQN 和 DHQD-PHN，可進行更高效率的光學分割。惟，不易合成 (DHQD)<sub>2</sub>AQN 和 DHQD-PHN，為一種價格極高不易買到的物質，因此不適用於大量的光學分割。為要進行大量的光學分割需使用容易買到且便宜的奎尼定，使用奎尼定作為觸媒後，奎尼定和 UNCA 反應產生副生成物，引起回收的觸媒的純度下降等觸媒的再利用性問題。又，使用 (DHQD)<sub>2</sub>AQN 和奎尼定作為觸媒時，提高基質濃度進行光學分割後，會發生鏡像異構物的選擇性降低等問題。因此，期望開發出容易購得且安定，具有高光學分割能之新穎觸媒。

#### 【發明內容】

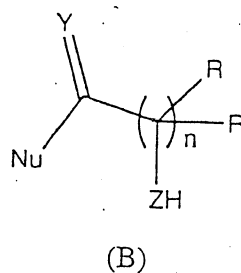
本發明者因鑑於上述情況，致力於研究利用化學方法進行動力學的分割之結果，發現使用特定光學活性觸媒的羧酸衍生物的動力學之光學分割具有高效率性，而完成本發

明。

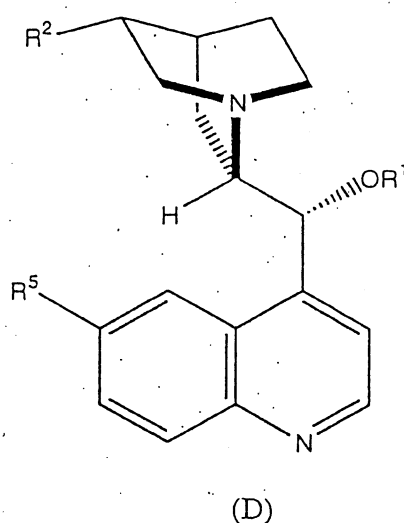
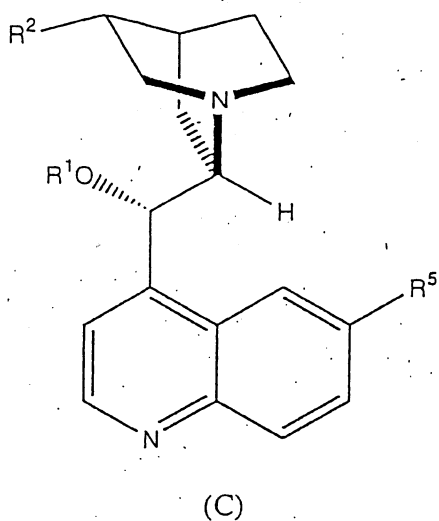
亦即，本發明的羧酸衍生物的光學分割，係將下述一般式 (A)



[式 (A) 中，X 表示為 NR'基、氧原子或硫原子，Y 為氧原子或硫原子，Z 表示為 NR'基、氧原子或硫原子，多數個 R 可為相同或不同的、取代或非取代的、飽和或不飽和、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、含有雜原子的脂肪族烴基、取代或非取代的芳香族烴基、取代或非取代的多元環基、或非碳類取代基或原子，n 表示為整數 1 或 2。惟 n=1 時，2 個 R 為不相同，n=2 時，和 R 鍵結鄰接的二個碳中至少一個碳的 2 個 R 為不相同。X 及 Z 中 R'和上述 R 具有相同意義，表示為醯基、磺醯基、羥基羰基或胺基羰基。]表示的對掌性羧酸衍生物的消旋物或非鏡像異構物混合物在光學活性觸媒的共存下在反應溶劑中和親核劑 (Nu-H) 反應，藉此製得下述一般式 (B)



[式 (B) 中，Nu 表示為 OR、NR<sub>2</sub> 或 SR，Y、Z、R、n 及 Nu 的 R 皆與上述相同意義。] 表示的富含單一方的鏡像異構物或非鏡像異構物之親核衍生物，或富含另一方的鏡像異構物或非鏡像異構物之未反應羧酸衍生物，或製得此二者，此觸媒係以使用下列一般式 (C) 或 (D)



[式 (C)、(D) 中，R<sup>1</sup> 表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、含有雜原子的脂肪族烴基，R<sup>2</sup> 為乙基或乙烯基，R<sup>5</sup> 為氫原子或甲氧基。]

表示的光學活性化合物為特徵的動力學光學分割方法，與此相關者。

有關本發明中重要的構成要素，亦即作為基質的羧酸衍生物 (A) 和光學活性觸媒 (C 或 D)，和親核劑 (Nu-H)，如下列詳細地說明。

本發明中作為基質使用的羧酸衍生物 (A) 係從對掌性羧酸化合物的消旋體或非鏡像異構物混合物衍生，在觸媒的共存下藉著親核劑而具有至少一個被攻擊的親電子反應部

分，且至少一個含不對稱碳原子之環狀化合物（例如環狀碳酸鹽和胺基甲酸酯）。

一般式（A）表示的羧酸衍生物中， $n=1$ 時，2個R為不相同， $n=2$ 時，和R鍵結鄰接的二個碳中至少一個碳的2個R為不相同。亦即，多數個R係和這些鍵結的碳原子中至少1個為不對稱碳原子，其他各自選擇。

本詳細說明書及申請專利範圍中，飽和或不飽和的脂肪族烴基，飽和脂肪族烴基亦即甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等烷基，含有碳—碳間雙鍵或碳—碳間三鍵等碳—碳間不飽和基之脂肪族烴基，亦即乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基等烯基、或乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等炔基。

本詳細說明書及申請專利範圍中，脂肪族烴基的取代基例如鹵素原子、羥基、烷氧基、羰基、醯基（烷醇、芳基羰基）烷氧基、酯（烷氧羰基、芳基羥基羰基、醯基羥基）、磷醯基、膦基、磷酸酯、胺基、醯胺基、亞胺基、硫醇、硫醚、硫酯、磺醯基、硫酸根、硫酸酯、腈基、硝基、偶氮基、疊氮基、醯肼、甲矽烷基或有機金屬等有基化學上一般熟知的基或原子。又，脂肪族烴基的取代基上的烷基亦可含有取代基。脂肪族烴基係含有芳香族烴基為取代基者，亦即亦可為芳烷基（例如苄基、苯乙基）、芳烯基、芳炔基，取代基為含有多元環基者（吡啶甲基）亦可。

本詳細說明書及申請專利範圍中，「亦可含有雜原子」係指，烴基的碳原子可被氮、氧、硫、磷、硒等雜原子取代，又指雜原子可以單鍵或多重鍵鍵結在烴基的碳原子上。前者之例例如含有醚鍵結、硫醚鍵結、 $-NH-$ 鍵結、磺醯鍵結等的烴基（烷基、芳烷基、亞烷基、芳亞烷基等）。後者之例例如含有羰基、硫羰基、酯基、醛基、腓基等的烴基。

作為 R 的脂肪族烴基之碳數無特別的限制，較理想為 1~30，更理想為 1~20。又，較理想的脂環式烴基之元數為 3~10，更理想為 5~7。

作為 R 的芳香族烴基（包括芳烷基、芳亞烷基、芳炔基等芳香族烴基）係由 3~8 元數組成的單環式芳香族烴基或 2 以上縮環之多環式芳香族烴基，例如苯基、萘基、苯甲醯甲基、蒽基等。芳香族烴基的取代基例如上述作為脂肪族烴基的取代基者。取代芳香族烴基係含有烷基之苯基，例如甲苯基、被鐵等過渡金屬（鐵含有有機基即可）取代的芳香族烴基例如二亞鐵環基。

作為 R 的多元環基為環內有雜原子者即可，除了芳香族性者之外，亦可為非芳香族性者。多元環基的雜原子為氮、氧、硫、磷、硒等。又，多元環基的環內亦可含有羰基。

芳香族多元環基例如呋喃基、噁吩基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、三唑基等。非芳香族多元環基例如吡咯烷基、哌吡基、四氫呋喃基、二氫呋

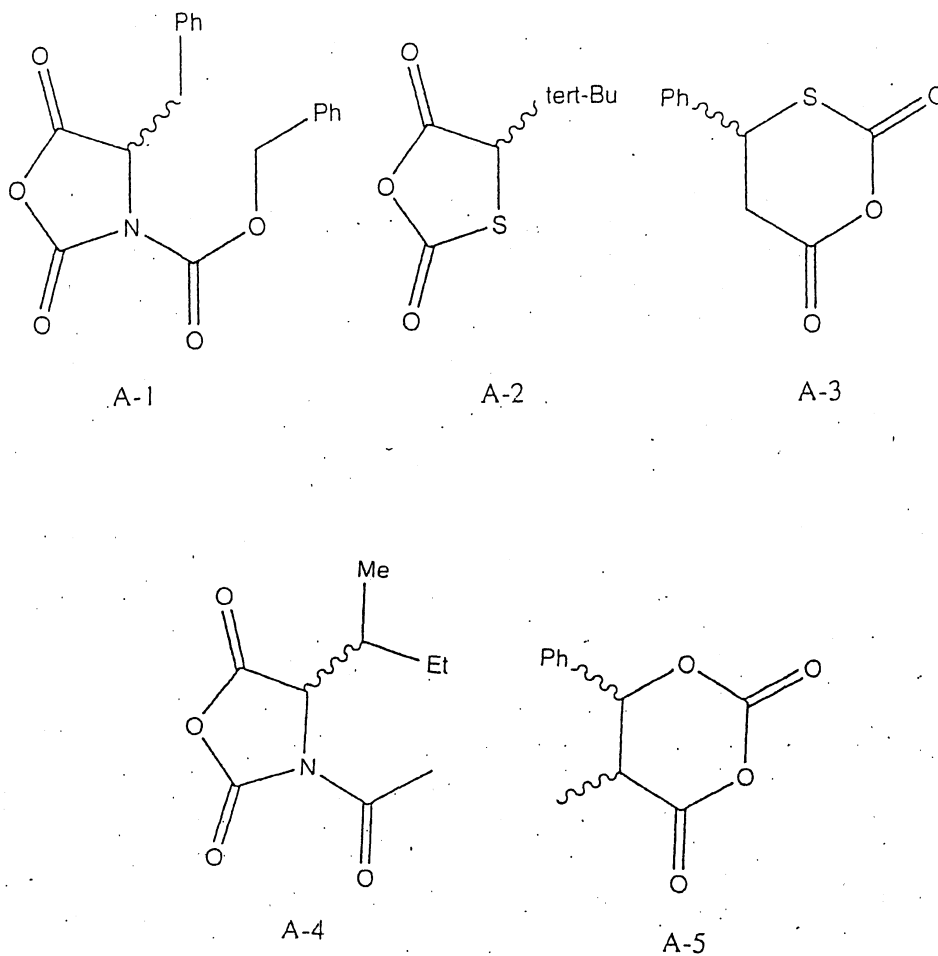
喃基、1,3-二噁基、內酯、內醯胺等脂肪族雜環化合物。

多元環基的取代基例如作為脂肪族烴基的取代基之例。

本說明書及申請專利範圍中，作為一般式(A)的R之非碳系取代基係指包含R為碳之外的原子(例如氮、氧、硫、磷、硒等雜原子)，與此原子中一般式(A)的5元環或6元環的碳鍵結的基，例如羥基、烷氧基、磷醯基、膦基、磷酸酯、胺基、醯胺基、亞胺基、硫醇、硫醚、硫酯、磺醯基、硫酸根、硫酸酯、硝基、偶氮基、疊氮基、醯肼、甲矽烷基、含硼基、有機金屬基等。作為一般式(A)的R之非碳系原子係指與一般式(A)的5元環或6元環的碳鍵結之1價原子，例如氫原子、鹵素原子等。

X及Z中R之例例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基等碳數1~20的醯基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基等磺醯基、苄氧基羰基、第三丁氧基羰基、烯丙氧基羰基等氧基羰基、苯胺基羰基等胺基羰基等，及文獻(Greene, T.W. et al. *Protective groups in organic synthesis* 2<sup>nd</sup> ed., 美國、John Wiley & Sons, Inc., 1991, 309-405.)中記載的胺基和醯胺基的保護基。

以下結構式表示為消旋物的基質之代表例(A-1~A-3)及非鏡像異構物混合物的基質之代表例(A-4~A-5)。



本發明中使用的觸媒係一般式 (C) 或 (D) 表示的光學活性的胺。

式 (C)、(D) 中， $R^1$  表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的脂肪族烴基， $R^2$  為乙基或乙烯基， $R^5$  為氫原子或甲氧基。

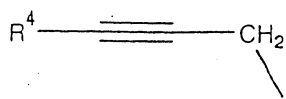
作為  $R^1$  之取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的脂肪族烴基係和前述一般式 (A) 的 R 相同者即可。脂肪族烴基特別是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等

烷基，含有碳—碳間雙鍵或碳—碳間三鍵等碳—碳間不飽和基之脂肪族烴基，亦即乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基等烯基、或乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等炔基。

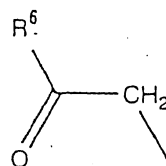
脂肪族烴基的取代基例如鹵素原子、羥基、烷氧基、羰基、醯基（烷醇、芳基羰基）烷氧基、酯（烷氧羰基、芳基羥基羰基、醯基羥基）、磷醯基、膦基、磷酸酯、胺基、醯胺基、亞胺基、硫醇、硫醚、硫酯、磺醯基、硫酸根、硫酸酯、脲基、硝基、偶氮基、疊氮基、醯肼、甲矽烷基或有機金屬等有基化學上一般熟知的基或原子。又，脂肪族烴基的取代基上的烷基亦可含有取代基。脂肪族烴基係含有芳香族烴基為取代基者，亦即亦可為芳烷基（例如苄基、苯乙基）、芳烯基、芳炔基，取代基為含有多元環基者（吡啶甲基）亦可。

較理想的光學活性化合物係上述一般式（C）或（D）中， $R^1$  表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、碳數 1~20 的脂肪族烴基， $R^2$  為乙基或乙烯基， $R^5$  為氫原子或甲氧基之化合物。

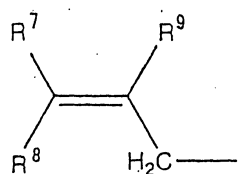
其他較理想的光學活性化合物係一般式（C）或（D）中， $R^1$  表示為下列一般式（G）、（H）、（J）、（K）



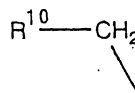
(G)



(H)



(J)



(K)

[式中 (G)、(H)、(J)、(K) 中， $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  表示為相同或不相同、取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的脂肪族烴基、取代或非取代的芳香族烴基、取代或非取代的多元環基、或非碳系取代基或原子。]

表示的基， $R^2$  為乙基或乙烯基， $R^5$  為氫原子或甲氧基之化合物。

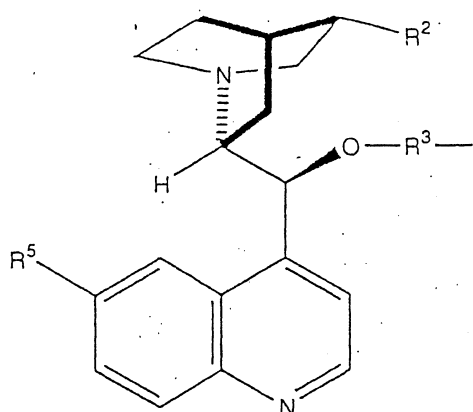
作為  $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  的非碳系取代基或原子係和前述一般式 (A) 的 R 相同者即可。

一般式 (C) 或 (D) 的化合物中，作為  $R^1$  的含一般式 (G)、(H)、(J)、(K) 般的基之化合物，亦即  $R^1$  在和氧的鍵結端含亞甲基鏈狀 ( $-\text{CH}_2-$ ) 結構之化合物除了容易合成之外進行光學分割反應時具有良好的鏡像異構物選擇性。又， $R^1$  為含有不飽和鍵結或雜原子之基時，亦具有良好的鏡像異構物選擇性。

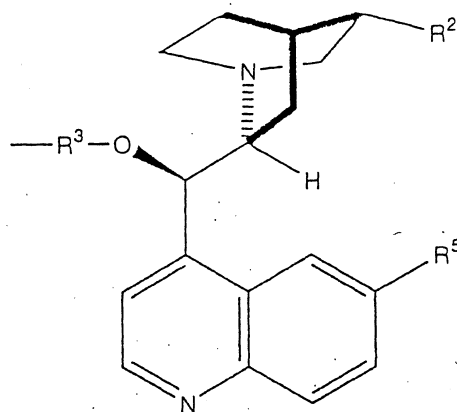
其他較理想的光學活性化合物係式 (C) 或 (D) 中， $R^1$  表示為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、苄基、烯丙基、丙烯基、第三丁氧基羰基甲基、2-甲氧基乙基、2-丁炔基、異丙氧基羰基甲基、甲氧基羰基甲基、鄰-甲氧基苄基、間-甲氧基苄基、對-甲氧基苄基、鄰-氨基苄基、間-氨

基苄基、對-氨基苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、異戊烯基、肉桂基、甲基烯丙基、高烯丙基、高苄基、胺基羰基甲基、N,N-二乙基胺基羰基甲基、氰基甲基、乙醯基甲基、環丙基甲基、3-苯基-2-丙炔基、3-甲氧基羰基-2-丙炔基或3-甲氧基羰基-2-丙烯基， $R^2$  為乙基或乙烯基， $R^5$  為氫原子或甲氧基之化合物。

上述一般式 (C) 中的  $R^1$  亦可為下述一般式 (E) 表示的取代烷基，又上述一般式 (D) 中的  $R^1$  亦可為下述一般式 (F) 表示的取代烷基。



(E)



(F)

[式 (E)、(F) 中， $R^2$  及  $R^5$  和式 (C) 中的意義相同。  
 $R^3$  表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的二價脂肪族烴基。]

作為  $R^3$  的二價脂肪族烴基除了亞烷基和含有亞乙烯基的亞烷基等之外，亦可為含有芳香族烴基為取代基者，亦即

芳亞烷基、或二價基（－脂肪族烴基－芳香族烴基－脂肪族烴基－），例如（－亞烷基－丙炔－亞烷基－），亦可為含有多元環基為取代基者（－脂肪族烴基－多元環基－脂肪族烴基－）。

其他更理想的光學活性化合物係式（E）或（F）中， $R^3$  表示為乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-亞丁炔基、2-亞丁烯基、鄰-苯二甲基、間-苯二甲基、對-苯二甲基、2,5-呋喃基雙亞甲基、3,4-呋喃基雙亞甲基、2,5-呋喃基雙亞甲基、2,5-噁吩雙亞甲基、3,4-噁吩雙亞甲基、2,6-吡啶雙亞甲基、3,5-吡啶雙亞甲基、2,3-吡啶雙亞甲基、2,5-吡啶雙亞甲基、2,6-吡啶雙亞甲基、3,6-噻吡雙亞甲基、4,5-噻吡雙亞甲基、2-羰基伸丙基或 2,3-二羰基丁烯基之化合物。

一般式（C）及（D）中，奎尼定及金雞納鹼（奎寧）（ $R^5$  = 甲氧基）的二羥體（ $R^2$  = 乙基）具有與對應奎尼定及金雞納鹼的不飽和體（ $R^2$  = 乙烯基）幾乎相同的反應性及選擇性，考量其購入容易性，不飽和體較奎尼定及金雞納鹼的二羥體更適用。

一般式（C）及（D）表示的光學活性化合物，可採用以鹵化烷基等親電子試藥使對應的金雞納鹼及奎尼定或這些的衍生物的醇部分烷基化，亦即以所謂的 Williamson 合成法等進行調製。使用的溶劑無特別的限制，使用 DMF 等雙極性非質子性溶劑較理想。如此製得的一般式（C）及（D）表示的光學活性化合物，例如藉著水合作用使鄰-丙炔基轉

換成鄰-2-羰基丙基等，更可衍生、轉換成其他一般式(C)及(D)表示的光學活性化合物。

上述光學活性觸媒，在一般式(C)及(D)中，藉著在 $R^1$ 及/或 $R^2$ 中形成的共價鍵而擔載於聚合物和固體上，亦可不溶化後使用(Kobayashi et al. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 2167-2170)。經不溶化處理的觸媒反應後，可經由過濾容易地回收。

本發明中使用的觸媒之用量，相對於基質理想為0.001~1000莫耳%，較理想為0.01~500莫耳%，更佳者為0.1~300莫耳%的範圍內。若觸媒過少會降低鏡像異構物的選擇性及反應速度，若過多則不易溶解於溶劑。反應結束後可利用酸性水溶液容易地萃取分離出觸媒可再利用。

本發明中使用的親核劑(Nu-H)為具有反應性電子對的化學種即可，可為電中性者、有機陰離子、無機陰離子等。這些親核劑之例例如，含氮親核劑(胺基、醯胺基、亞胺基、氨、胍基、疊氮基等)、含氧親核劑(水、醇類、氫氧化物離子、醇鹽、矽氧烷、羧羥鹽、過氧化物等)、含硫親核劑(硫醇、硫鹽、雙磺胺、硫氰酸酯等)、含碳親核劑(苯胺脲、丙二酸酯、乙炔化合物、烯醇酯、土木香酯、格利雅試劑、有機銅試劑、有機鋅試劑、有機鋰試劑等)、鏡煤型陰離子等，其中以胺基、水、醇類或硫醇較理想，又考量其處理方便性以醇類較理想。從反應速度的觀點以第一級醇較佳，具體而言可使用甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、苄醇、烯丙基醇或三氟乙醇、肉桂醇等。

又，若親核劑部位能存在於基質的一部份，亦可藉由分子內反應進行動力學的分割。

本發明中使用的親核劑之用量，相對於基質理想為 10~1000 莫耳%，較理想為 25~500 莫耳%，更佳者為 40~200 莫耳% 的範圍內。若親核劑的用量過少，收得的一種光學活性親核劑衍生物（B）及其他種的光學活性未反應羧酸衍生物的光學純度不足，若過多則降低鏡像異構物的選擇性。

有關本發明中動力學的分割方法，若提高基質濃度亦可增加製得的光學活性體的單位收量，惟降低鏡像異構物的選擇性。相反地降低基質濃度可提高鏡像異構物的選擇性，惟使製得的光學活性體的單位收量降低。進行光學分割的理想基質濃度為 0.0001~5.0 莫耳%，較理想為 0.001~3.0 莫耳%，更佳者為 0.01~1.0 莫耳% 的範圍內。

本發明中作為基質的羧酸衍生物（A）和光學活性觸媒（C 或 D），和親核劑（Nu-H）的添加順序無特別的限制，惟必須在混合溶液中攪拌，使用振動或超音波等方法進行動力學的分割。通常，將親核劑添加在基質及觸媒的混合溶液中，對鏡像異構物的選擇性有較理想的結果。

本發明的動力學的分割方法中，通常反應溫度愈高則反應時間愈短，惟鏡像異構物的選擇性有降低的傾向，相反地，若反應溫度較低則使反應時間變長，提高鏡像異構物的選擇性。因此，反應溫度依使用的基質、觸媒等組合而變化，理想為  $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，較佳者為  $-90\sim 70^{\circ}\text{C}$ ，更理想

為  $-80\sim 50^{\circ}\text{C}$  的範圍。

本發明中動力學的分割方法在溶劑中進行較理想。較理想的溶劑乃為不與基質和觸媒反應之惰性物質，反應液可為任一種均勻系（基質及觸媒可溶解）、不均勻系（基質及/或觸媒至少一種不溶解），均勻系較有利於反應速度。溶劑係可組合使用 1 種或 2 種以上例如醚類溶劑（二乙醚、二丁醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙(2-甲氧乙)醚、第三丁基甲醚（MTBE）、四氫呋喃（THF）、二噁烷、環丙基甲醚等）、鹵化烴類溶劑（四氯化碳、三氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷等）、烴類溶劑（己烷、戊烷等）、芳香族溶劑（苯、甲苯、二甲苯、乙苯、苯乙烯、茴香醚、N, N-二甲基苯胺、氯化苯、二氯苯、苯甲酸甲酯等）、酯類溶劑（醋酸乙酯等）、酮類溶劑（丙酮、甲基乙酮等）及非質子性極性溶劑（乙腈、N, N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜等）等。其中醚類溶劑、芳香族類溶劑等低極性溶劑具有高的鏡像異構物選擇性較理想。即使和基質反應的溶劑，其溶劑本身作為親核劑使用時，和溶劑與基質的反應速度非常緩慢時，可使用醇類和胺類等作為溶劑。使用水或氫氧化物離子作為親核劑時，亦可使用含有適量水或氫氧化物離子之溶劑。

芳香族類溶劑，即使基質濃度高仍可避免鏡像異構物的選擇性降低，因此較理想。亦可為芳香族類溶劑和其他 1 種或 2 種以上的溶劑組合使用。

本發明的動力學的分割方法中，亦可使用離子性液體和

超臨界流體等作為溶劑。尚可使用乳化和懸浮等二相溶劑及脂質雙相作為溶劑。亦可在固相中進行反應。

本發明的動力學的分割方法，亦可在充滿與親核劑有反應性的氣體例如氰化氫之環境下進行。理想的此氣體分壓為 0.1~1000atm，較佳者為 0.5~100atm，更理想為 1~10atm。

本發明亦相關於上述一般式 (C) 或 (D) 表示的新穎光學活性化合物。式 (C) 或 (D) 記號的定義如上所述般。如上所述，此光學活性化合物可使用為上述光學分割方法中的觸媒。

以對掌性羧酸衍生物的消旋物或非鏡像異構物混合物 (A) 作為基質，在光學活性觸媒的共存下與親核劑 (Nu-H) 反應，藉此，一方的富含鏡像異構物或非鏡像異構物之親核劑衍生物，或他方的富含鏡像異構物或非鏡像異構物之未反應羧酸衍生物，或具有此二者的動力學的光學分割中，他方的光學活性未反應羧酸衍生物的消旋化速度比藉著上述親核劑一方的富含鏡像異構物或非鏡像異構物之親核劑衍生物 (B) 的生成反應速度明顯較快時，可同時進行上述他方的光學活性未反應羧酸衍生物的消旋化和上述一方的富含鏡像異構物或非鏡像異構物之親核劑衍生物 (B) 的生成反應。此時，只有一方的光學活性的親核劑衍生物 (B)，可利用高光學純度生成理論回收率 100%，亦即所謂的动力學的光學分割 (dynamic kinetic resolution; Noyori, R. et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, 68, 36-55.

)。

### 【實施方式】

以下舉出實例以說明本發明，惟本發明不受限於此。

#### 反應器等

將反應器置於充滿氮氣的環境下進行火焰乾燥，並放入基質、親核劑、觸媒、溶劑等。MS4A（分子篩，4A（粉末）：美國奧德里奇公司製）係在使用前一刻於減壓的條件下進行火焰乾燥者。

#### 溶劑

二乙醚、MTBE（第三丁基甲醚）、THF（四氫呋喃）及甲苯係在使用前一刻以苯并苯酮縮醇進行蒸留者。

#### 親核劑

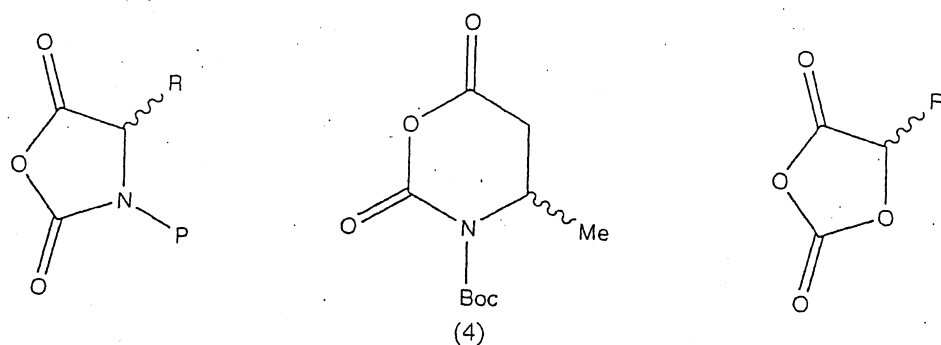
將甲醇（MeOH）、乙醇（EtOH）、烯丙基醇（ $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ）及三氟乙醇（ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ）置於  $\text{CaH}_2$  乾燥下進行蒸留後使用。

#### 原料合成

屬於  $\alpha$ -消旋物胺基酸的苯基丙胺酸、4-氯苯基丙胺酸、2-噁吩基丙胺酸等係購自瑞士 BACHEM 公司。屬於  $\alpha$ -消旋物胺基酸的 2-胺基辛酸及屬於  $\beta$ -消旋物胺基酸的 3-胺基丁酸係購自美國奧德里奇公司。屬於  $\alpha$ -消旋物羧基酸的 3-苯基乳酸及苦杏仁酸係從瑞士 FLUKA 公司購得。從  $\alpha$ -消旋物胺基酸衍生出的 5 元環羧酸衍生物（基質（1）a、（1）b、（1）c、（1）d）係根據文獻（Daly, W. H. et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5859-5862; Fuller, W.D. et

al. Biopolymers, 1996, 40, 183-205) 進行合成。從  $\beta$ -消旋物胺基酸衍生出的 6 元環羧酸衍生物 (N-第三丁基羥基羰基-4-甲基-4,5-二氫-1,3-嘓啉-2,6-二酮 (基質 (4))) 係根據文獻 (Mckiernan, M. et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 6541-6544) 進行合成。從  $\alpha$ -羥基羧酸衍生出的 1,3-二氧雜戊環-2,4-二酮衍生物 (基質 (7) a、(7) b) 係根據文獻 (Toyooka, K. et al. Heterocycles. 1989, 29, 975-978) 進行合成。

作為基質的羧酸衍生物之結構式如下所示。



(1)a; R=CH<sub>2</sub>Ph, P=Alloc

(1)b; R=CH<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, P=Cbz

(1)c; R=2-噻吩基甲基, P=Cbz

(1)d; R=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, P=Cbz

Alloc = 烯丙基氧基羰基

Cbz = 苄基氧基羰基

Boc = 第三丁基氧基羰基

(7)a; R=CH<sub>2</sub>Ph

(7)b; R=Ph

### 觸媒

奎尼定、奎寧、二氫奎寧、辛可尼汀及 (DHQD)<sub>2</sub>AQN 係購自美國奧德里奇公司。從這些而衍生出下述般鄰-烷基醚衍生物，例如 Me-Q、Me-QD、Bn-Q、CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-Q、Et-Q、HC≡CCH<sub>2</sub>-Q、t-BuO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q、MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Q、HC≡CCH<sub>2</sub>-HQ、HC≡CCH<sub>2</sub>-CD、MeC≡CCH<sub>2</sub>-Q、i-PrO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q、o-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q、o-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q、2-PyCH<sub>2</sub>-Q、2-FurCH<sub>2</sub>-

Q、2-ThCH<sub>2</sub>-Q、Me<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>-Q、H<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>-Q、Et<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>-Q、NCCH<sub>2</sub>-Q、cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-Q、PhC≡CCH<sub>2</sub>-Q、MeCOCH<sub>2</sub>-Q、o-Q-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q、Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Q、Q-CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-Q 及 HC≡CCH<sub>2</sub>-QD，以供實例使用。

比較例則使用醇部位已游離的奎尼定、奎寧、二氫奎寧及辛可尼汀，並使用醇部位被芳基保護的 (DHQD)<sub>2</sub>AQN。

根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，在光學分割反應前的觸媒的化學純度任一者皆大於 99%。

又，上述觸媒的簡稱 QD 表示為奎尼定，Q 為奎寧，DHQ 為二氫奎寧，CD 為辛可尼汀 (Kacprzak, K. et al. Synthesis, 2001, 961-998.)。

鄰-烷基醚衍生物的合成例如下所示。其他的鄰-烷基醚衍生物亦可利用相同方法進行合成。

#### 0-甲基奎寧 (Me-Q) 的合成

在室溫並充滿氮氣的環境下，以己烷清洗 0.52g 氫化鈉 (13mmol, 礦油中純分 60%) 後添加 50ml DMF 可得混濁液。將 3.24g 奎寧 (11mmol) 少量地逐漸加入混濁液中，在反應液變成黃色透明溶液之前攪拌 2 小時後，在 0°C 進行冷卻。將 1.42g 甲基碘 (10mmol) 緩慢地加入其中後，使反應液回溫至室溫並攪拌 1 小時。再將反應液置於 0°C 進行冷卻，謹慎地注入 50ml 的水，並添加 50ml 甲苯。分離水層並以甲苯清洗 (15ml×3 次)，並以水清洗 (20ml×5 次) 與甲苯合併之有機層，使用硫酸鈉酐進行乾燥。減壓下蒸留去除溶劑，採用快速管柱色譜法 (己烷：丙酮：二乙

胺 = 25 : 25 : 1) 精製剩餘物，製得無色黏稠液狀的 O-甲基奎寧 (1.62g, 回收率 44%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，Me-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 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,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J = 9.2, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H)。

#### O-甲基奎尼定 (Me-QD) 的合成

除了將奎寧更改為奎尼定之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-甲基奎尼定 (1.76g, 回收率 52%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，Me-QD 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 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,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J = 9.2, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.75 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H)。

#### O-苄基奎寧 (Bn-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為苄基氯之外，進行和 Me-Q 的合成

相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-苄基奎寧（2.69 g，回收率 65%）。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，Bn-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.67-5.83 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 7H), 7.47 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H)。

#### O-烯丙基奎寧 ( $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 - \text{Q}$ ) 的合成

除了將甲基碘更改為烯丙基氫之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-烯丙基奎寧（2.84 g，回收率 78%）。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析， $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 - \text{Q}$  的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J = 9.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.75 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H)。

#### O-乙基奎寧 (Et-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為乙基溴之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-乙基奎寧（2.04g，回收率 58%）。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，Et-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.24 (t, J = 6.8Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.20-2.34 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 2H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.86-4.97 (m, 2H), 5.06 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.66-5.79 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.3Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.1Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.3Hz, 1H)。

#### O-丙基奎寧 (CH $\equiv$ CC H<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為丙基溴之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-丙基奎寧（2.47g，回收率 62%）。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，CH $\equiv$ CC H<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.42-1.82 (m, 5H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.46 (t, J = 2.4Hz, 1H), 2.56-2.72 (m, 2H), 3.04-3.24 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 15.9, 2.4Hz, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.33 (d, J = 4.3Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 8.04 (d, J = 9.7Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

0-(第三丁氧基羰基甲基)奎寧 (t-BuO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為醋酸第三丁基氯之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-(第三丁氧基羰基甲基)奎寧 (2.36g, 回收率 49%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，t-BuO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

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

0-(2-甲氧基乙基)奎寧 (MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 2-氯化甲氧基乙基之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-(2-甲氧基乙基)奎寧 (2.14g, 回收率 51%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

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

0-丙炔基二氫奎寧 (CH≡CCH<sub>2</sub>-DHQ) 的合成

除了將甲基碘更改為丙炔基溴，奎寧更改為二氫奎寧之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-丙炔基二氫奎寧 (2.84g, 回收率 71%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，CH≡CCH<sub>2</sub>-DHQ 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42-2.00 (m, 10H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.46 (t, J = 2.4Hz, 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, 2.4Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 8.04 (d, J = 9.7Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

0-丙炔基辛可尼汀 (CH≡CCH<sub>2</sub>-CD) 的合成

除了將甲基碘更改為丙炔基溴，奎寧更改為辛可尼汀之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-丙炔基辛可尼汀 (2.56g, 回收率 70%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，CH≡CCH<sub>2</sub>-CD 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42-1.82 (m, 5H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.46 (t, J = 2.2Hz, 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, 2.4Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 16.2, 2.2Hz, 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 = 4.1Hz, 1H)。

0-(2-丁炔基)奎寧 (MeC≡CCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 1-溴基-2-丁炔之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-(2-丁炔基)奎寧 (3.23g, 回收率 78%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，MeC≡CCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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, 2.4Hz, 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 = 10.0Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

0-(異丙氧基羰基甲基)奎寧 (i-PrO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為異丙基溴基乙酸鹽之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-(異丙氧基羰基甲基)奎寧 (2.33g, 回收率 50%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，i-PrO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21 (d, J = 1.9Hz, 3H), 1.24 (d, J = 1.6Hz, 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 = 9.7Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

O-(鄰-甲氧基苄基)奎寧(o-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q)的合成

除了將甲基碘更改為鄰-甲氧基苄基溴化物之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-(鄰-甲氧基苄基)奎寧(3.56g, 回收率 73%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，o-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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), 5.20-5.30 (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 = 9.7Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

O-(鄰-氯基苄基)奎寧(o-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q)的合成

除了將甲基碘更改為鄰-氯苄基氯化物之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-(鄰-氯基苄基)奎寧(4.49g, 回收率 91%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，o-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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 = 9.5Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

O-(2-吡啶甲基)奎寧(2-PyCH<sub>2</sub>-Q)的合成

除了將甲基碘更改為 2-溴基甲基吡啶氫溴化物之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-(2-吡啶甲基)奎寧 (3.65g, 回收率 80%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，2-PyCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 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 = 9.5Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.6, 1H), 8.74 (d, J = 4.3Hz, 1H)。

#### O-(2-呋喃甲基)奎寧 (2-FurCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 2-呋喃甲基甲磺醯鹽之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 O-(2-呋喃甲基)奎寧 (0.44g, 回收率 10%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，2-FurCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 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 = 13Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 6.22 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 4H), 8.05 (d, J = 9.5Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.6, 1H)。

#### O-(2-噻吩甲基)奎寧 (2-ThCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 2-噁吩甲基甲磺醯鹽之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 O-(2-噁吩甲基)奎寧 (0.46g, 回收率 10%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，2-ThCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 = 12Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 6.88 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 4H), 8.05 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.3 Hz, 1H) .

#### O-(3-甲基-2-丁烯基)奎寧 (Me<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 1-氯基-3-甲基-2-丁烯之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 O-(3-甲基-2-丁烯基)奎寧 (2.80g, 回收率 65%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析，Me<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 = 9.5Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H) .

0-胺基羰基甲基奎寧 (NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 2-溴基乙醯胺之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 0-胺基羰基甲基奎寧 (0.42g, 回收率 10%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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 = 9.2Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.3Hz, 1H)。

0-(N, N-二乙胺基羰基甲基)奎寧 (Et<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 2-氯基-N, N-二乙基乙醯胺之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 0-(N, N-二乙胺基羰基甲基)奎寧 (4.61g, 回收率 96%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，Et<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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 = 7.0Hz, 2H), 3.04-3.50 (m, 2H), 3.40 (q, J = 7.0Hz, 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 = 9.2Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.3Hz, 1H)。

0-氰基甲基奎寧 (NCCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為氰化乙腈之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 0-氰基甲基奎寧 (1.24g, 回收率 30%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，NCCH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42-1.82 (m, 5H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 2H), 3.04-3.24 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.30 (d, J = 16Hz, 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 = 9.2Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.1Hz, 1H)。

0-環丙基甲基奎寧 (cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為溴甲基環丙烷之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 0-環丙基甲基奎寧 (4.07g, 回收率 98%)。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-Q 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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 = 9.2Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.3Hz, 1H)。

0-(3-苯基-2-丙炔基)奎寧 (PhC≡CCH<sub>2</sub>-Q) 的合成

除了將甲基碘更改為 1-溴基-3-苯基-2-丙炔之外，進行

和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 O-(3-苯基-2-丙炔基)奎寧 (3.23g, 回收率 78%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析， $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{-Q}$  的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.43 (d,  $J = 15.6\text{Hz}$ , 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,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H)。

#### O-(2-羰基丙基)奎寧 ( $\text{MeCOCH}_2\text{-Q}$ ) 的合成

將 228mg (0.63mmol) 的 O-丙炔基奎寧 ( $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{-Q}$ ) 溶解在 0.5g 的 20% 硫酸，添加 9.1mg (0.042mmol) 氧化汞，在室溫下攪拌 10 分鐘。再於 70°C 攪拌 2 小時後冷卻至 0°C，謹慎地滴下 3ml 的 2N NaOH。分離有機層，水層則以 20ml 醚類進行萃取。與有機層合併，以 3ml 的水清洗，並使用硫酸鎂進行乾燥。過濾後減壓蒸留去除溶劑採用管柱色譜法 (己烷:丙酮:二乙胺 = 25:25:1) 精製殘渣，製得無色黏稠液狀的 O-(2-羰基丙基)奎寧 (194mg, 回收率 81%)。根據  $^1\text{H}$  NMR 的分析， $\text{MeCOCH}_2\text{-Q}$  的化學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 = 16.3Hz, 1H ) , 4.89-4.98 ( m, 2H ) , 5.31 ( d, J = 4.4Hz, 1H ) , 5.70-5.82 ( m, 1H ) , 7.36-7.43 ( m, 3H ) , 8.04 ( d, J = 9.8Hz, 1H ) , 8.75 ( d, J = 4.6Hz, 1H ) 。

#### 0-丙炔基奎尼定 ( HC≡CCH<sub>2</sub>-QD ) 的合成

除了將甲基碘更改為丙炔基溴之外，進行和 Me-QD 的合成相同的操作進行合成，製得無色黏稠液狀的 0-丙炔基奎尼定 ( 2.47g, 回收率 62% )。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，HC≡CCH<sub>2</sub>-QD 的化學純度大於 99%。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.20-1.40 ( m, 1H ) , 1.43-1.60 ( m, 2H ) , 1.72-1.83 ( m, 1H ) , 2.00-2.13 ( m, 1H ) , 2.18-2.34 ( m, 1H ) , 2.46 ( t, J = 2.4Hz, 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, 2.3Hz, 1H ) , 5.05-5.16 ( m, 2H ) , 5.36 ( d, J = 4.0Hz, 1H ) , 5.05-5.16 ( m, 2H ) , 5.36 ( d, J = 4.0Hz, 1H ) , 6.02-6.17 ( m, 1H ) , 7.33-7.45 ( m, 3H ) , 8.03 ( d, J = 9.8Hz, 1H ) , 8.77 ( d, J = 4.5Hz, 1H ) 。

#### 鄰-雙奎寧氧二甲苯 ( o-Q-Xy-Q ) 的合成

除了將甲基碘更改為 875mg ( 5mmol ) 鄰-苯二甲基二氯化物之外，進行和 Me-Q 的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的鄰-雙奎寧氧二甲苯 ( 565mg, 回收率 15% )。根據 <sup>1</sup>H NMR 的分析，o-Q-Xy-Q 的化學純度大

於 99%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.69 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 2H)。

#### 1,4-雙奎寧氧丁烷 ( $\text{Q}-(\text{CH}_2)_4-\text{Q}$ ) 的合成

除了將甲基碘更改為 1.23g (5mmol) 1,4-丁烷二醇雙甲磺醯鹽之外，進行和  $\text{Me}-\text{Q}$  的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 1,4-雙奎寧氧丁烷 (0.35g, 回收率 10%)。根據  $^1\text{H NMR}$  的分析， $\text{Q}-(\text{CH}_2)_4-\text{Q}$  的化學純度大於 99%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 8.74 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 2H)。

#### 1,4-雙奎寧氧-2-丁炔 ( $\text{Q}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-\text{Q}$ ) 的合成

除了將甲基碘更改為 1.21g (5mmol) 2-丁炔-1,4-二醇雙甲磺醯鹽之外，進行和  $\text{Me}-\text{Q}$  的合成相同的操作進行合成，製得淡黃色黏稠液狀的 1,4-雙奎寧氧-2-丁炔 (0.23g, 回收率 3%)。根據  $^1\text{H NMR}$  的分析， $\text{Q}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-\text{Q}$  的化

學純度大於 99%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 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,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 8.74 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 2H)。

### 機器分析

使用島津製作所(股)製 LC-6A 型高速液體色譜儀 (HPLC) 及戴思路工業(股)製 Chiralsel AS、OJ 及 OD 管柱 (250  $\times$  4.6mm) 測定各鏡像異構物比, 據此, 由下式求出光學純度 (鏡像異構物過剩率)。

鏡像異構物過剩率 ee (%)

$$= \{ [ (\text{鏡像異構物 R}) - (\text{鏡像異構物 S}) ] \text{的絕對值} / [ (\text{鏡像異構物 R}) + (\text{鏡像異構物 S}) ] \} \times 100$$

使用島津製作所(股)製 GC-14A 型氣體・液體色譜儀 (GLC) 及美國 Hewlett-Packard 公司製 HP-5 管柱測定轉化率 (c)。

根據下式求出動力學的光學分割之效率指標 s 值。

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

(c = 轉化率, ee = 鏡像異構物過剩率。亦即, 由基質和親核劑的反應製得的一種光學活性親核劑衍生物 (B), 例

如實例 1 製得的光學活性胺基酸酯 (R-2a) 及實例 2~33 及比較例 1~9 製得的對應酯類、或實例 34 及比較例 10 製得的酯 (S-5)、或實例 35 及比較例 11 製得的酯 (S-8a) 的鏡像異構物過剩率)

s 值愈大，鏡像異構物選擇性愈高。

又，因實例 36、37 及比較例 12 為動力學的光學分割，製得的酯 (S-8b) 的 s 值無法求出，藉著比較酯 (S-8b) 的光學純度，亦可比較鏡像異構物選擇性。

使用日本電子得踏敏 (股) 製 GSX270 型 FT-NMR 裝置測定  $^1\text{H}$  NMR 的回收觸媒和不純物 (含喹啉環部位之不純物) 的質子比，藉此可求出回收的觸媒之化學純度。

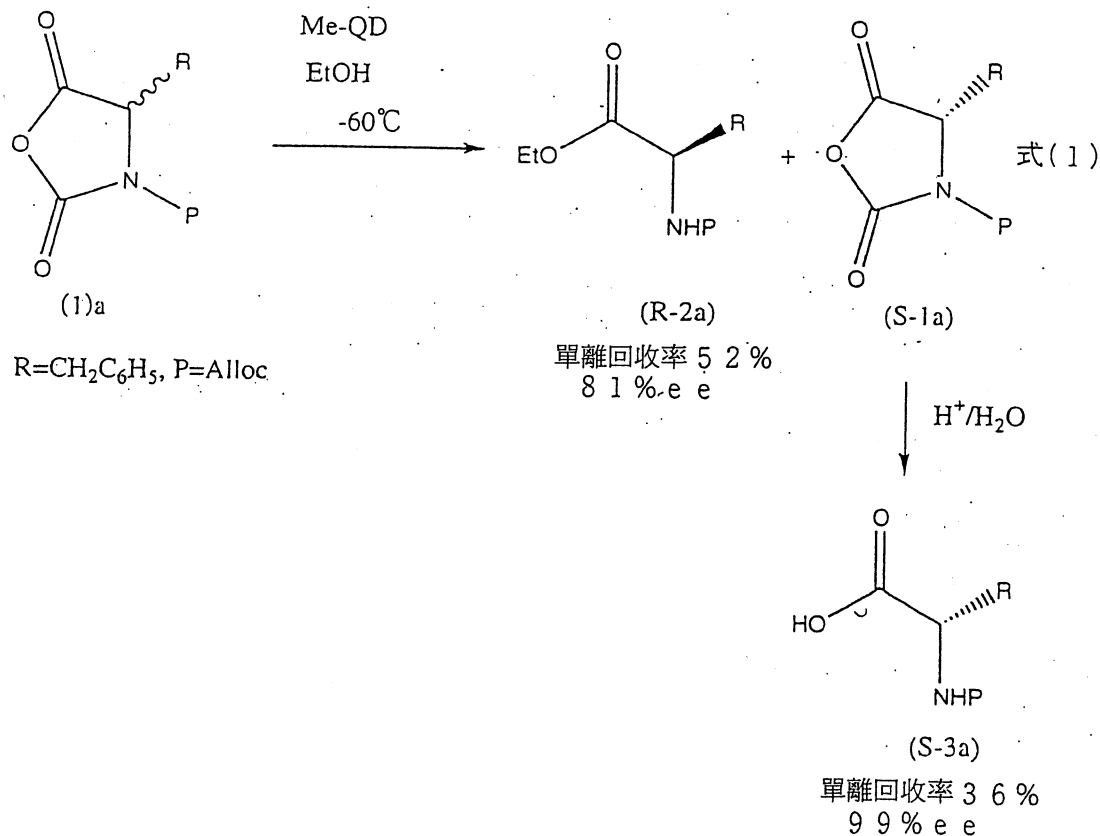
(實例 1)

從消旋物  $\alpha$ -胺基酸——苯基丙胺酸酸衍生出的 N-烯丙基羥基羧基-4-苄基-1,3-嘔啶啉-2,5-二酮 (基質 (1) a; 27.5mg, 0.1mmol) 之無水醚 (4ml) 溶液 (濃度: 25mmol / l) 中添加分子篩 4A (10mg)，冷卻至  $-60^\circ\text{C}$ ，加入 Me-QD (13.5mg, 0.4 當量) 並攪拌 5 分鐘後，使用注射器緩慢地添加 5% 無水乙醇 / 醚溶液 (50  $\mu\text{l}$ ; 乙醇 0.6 當量)。反應混合物在此溫度下攪拌 30 小時後，添加 0.2N 鹽酸水溶液 (5ml) 以終止反應。使回復至室溫並分取有機層後，使用二乙醚 (2 $\times$  2ml) 萃取鹽酸層。使用無水硫酸鈉使合併的有機層乾燥後，減壓蒸留去除萃取溶劑。在殘渣中添加 20% 水 / 四氫呋喃溶液 (5ml)，在室溫下攪拌一晚。濃縮溶液後，將殘渣溶解在乙醚 (3ml)，以 1N 碳酸鈉水

溶液 (2 × 3ml) 萃取收得的溶液。以水 (1ml) 清洗有機層後，使用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾液經過濃縮後，製得光學活性胺基酸酯亦即 R 型酯 (R-2a, 144mg, 回收率 52%)。根據 HPLC 的分析，胺基酸酯的鏡像異構物過剩率為 81% ee (s 值 = 49)。

上述碳酸鈉水層，以 2N 鹽酸水溶液調整成 pH3，使用醋酸乙酯 (2 × 2ml) 萃取，以無水硫酸鈉使有機層乾燥後，減壓蒸留去除萃取溶劑，製得上述 α-胺基酸的光學活性體亦即 S 型胺基酸 (S-3a, 90mg, 回收率 36%)。根據 HPLC 的分析，胺基酸酯的鏡像異構物過剩率為 99% ee。

此實例的反應如式 (1) 所示。



為要回收觸媒，以 1N 氫氧化鈉水溶液將合併的鹽酸層調整成 pH10，使用醋酸乙酯（2× 2ml）進行萃取，以無水硫酸鈉使有機層乾燥後，減壓蒸留去除萃取溶劑，製得 Me-QD（12.7mg，回收率 94%）。根據  $^1\text{H NMR}$  的分析，回收的 Me-QD 的化學純度大於 99%。

實例 1 中的反應劑、反應條件、反應結果等如表 1 及表 2 所示。

（比較例 1）

除了將觸媒、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 1 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

（實例 2~33、比較例 2~9）

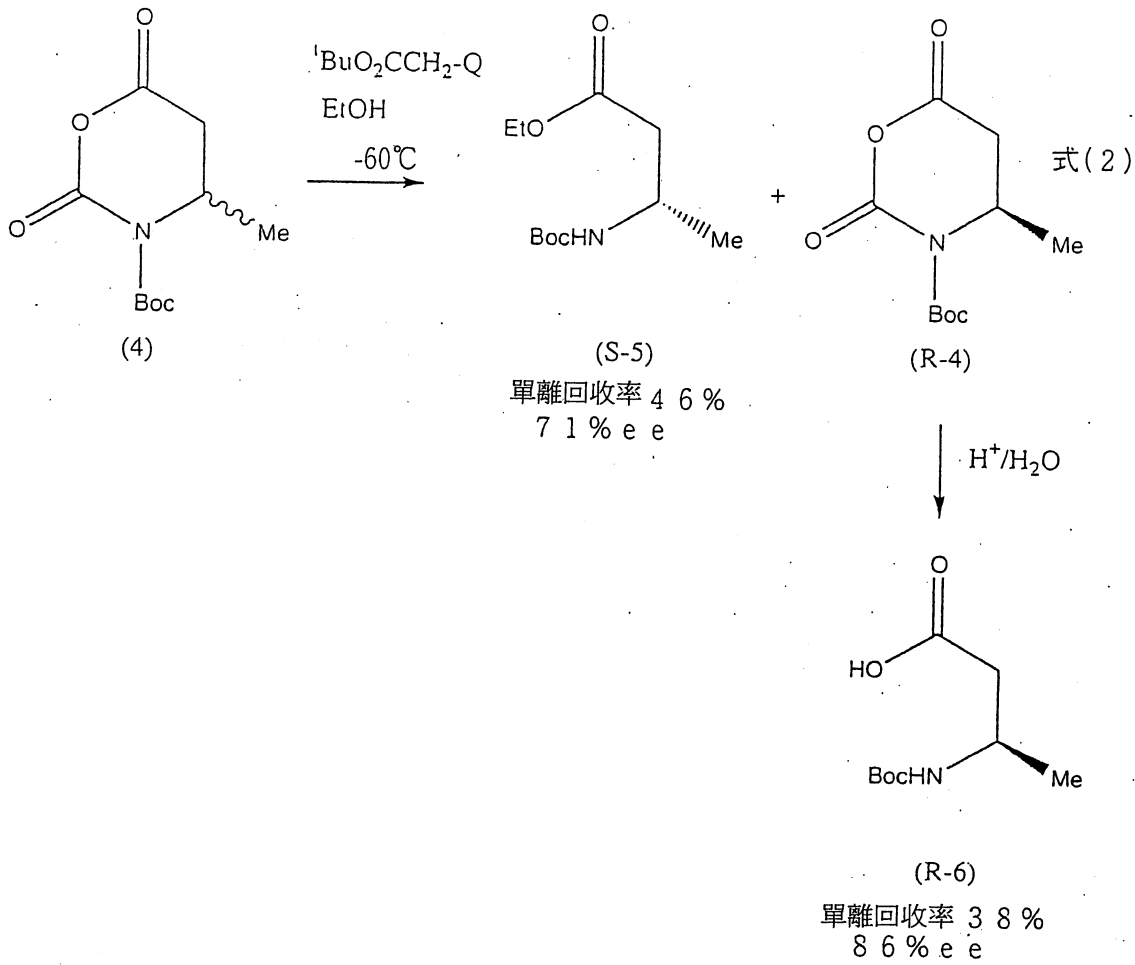
除了將反應劑、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 1 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

表 1 中，基質係上述的基質（1）a、（1）b、（1）c、（1）d，表 2 中，酯類係與實例 1 的 R 型酯（R-2a）相對應之 S 型酯（S-2a、S-2b、S-2c、S-2d），胺基酸係與實例 1 的 S 型胺基酸（S-3a）相對應之 R 型胺基酸（R-3a、R-3b、R-3c、R-3d）。

（實例 34）

除了將反應劑、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 1 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

此實例的反應如式（2）所示。



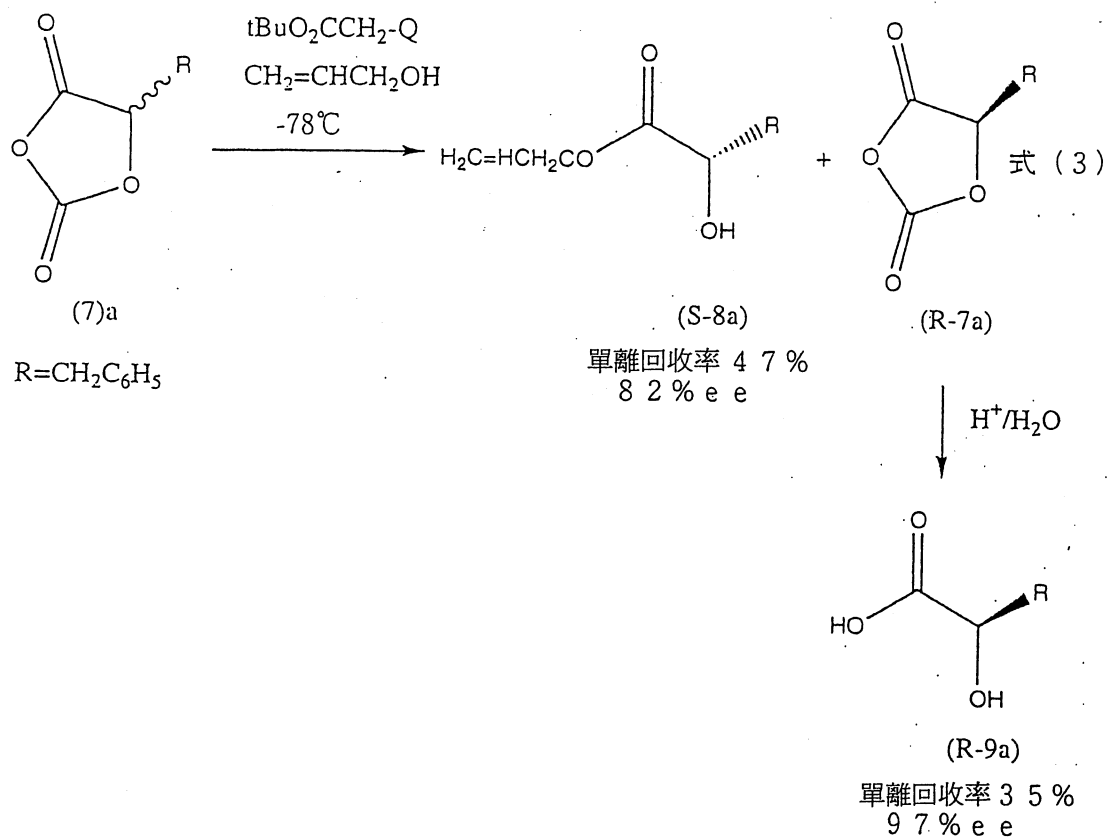
(比較例 10)

除了將觸媒、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 34 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

(實例 35)

除了將反應劑、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 1 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

此實例的反應如式 (3) 所示。



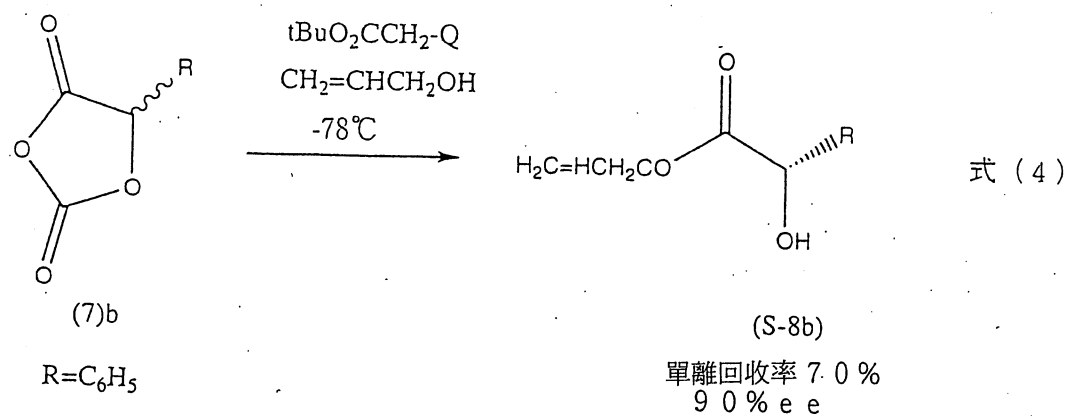
(比較例 11)

除了將觸媒、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 35 相同條件之實驗，依據動力學的光學分割其結果如表 2 所示。

(實例 36)

除了將反應劑、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 1 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

此實例的反應如式 (4) 所示。



(實例 37、比較例 12)

除了將觸媒、反應條件等更改為如表 1 所示之外，進行和實例 36 相同條件之實驗，結果如表 2 所示。

表1

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

表 1 續

	基質	溶劑	基質 濃度 [mmol/l]	觸媒 (常量)	親核劑 (常量)	反應 時間 [時間]	反應 溫度 [°C]
比較例 1	(1)a	Et <sub>2</sub> O	25	QD(0.4)	EtOH(0.6)	28	-60
比較例 2	(1)a	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 3	(1)b	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.4)	MeOH(0.6)	35	-60
比較例 4	(1)c	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.4)	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH(0.6)	30	-78
比較例 5	(1)d	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.4)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH(0.6)	43	-60
比較例 6	(1)a	Et <sub>2</sub> O	25	HQ(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 7	(1)a	Et <sub>2</sub> O	25	CD(0.4)	EtOH(0.6)	36	-60
比較例 8	(1)a	甲苯	125	QD(0.4)	EtOH(0.6)	29	-60
比較例 9	(1)a	甲苯	125	(DHQD) <sub>2</sub> AQN(0.2)	EtOH(0.6)	33	-60
比較例 10	4	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.4)	EtOH(0.6)	39	-60
比較例 11	(7)a	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.2)	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH(1.0)	27	-78
比較例 12	(7)b	Et <sub>2</sub> O	25	Q(0.2)	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH(1.2)	24	-78

表 2

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

表 2 續

	轉化率 (%)	酯	酯		胺基酸	胺基酸		觸媒		
			ee% (回收率%)	s 值		ee% (回收率%)	使用前 純度 (%)	回收率 (%)	回收後 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 係 R 型，S 為 S 型之意。

從上述的表可得知，實例 1~8 及 12~35 比比較例 1~7 及 10、11 具有較高的鏡像異構物選擇性（ $s$  值）。又，實例 36、37 為進行動力學的光學分割之例，比比較例 12 具有較高的鏡像異構物選擇性（光學純度）。實例 9 和實例 10 均使用甲苯作為溶劑，實例 10 係將實例 9 的基質濃度提高 5 倍之例，實例 2 和實例 11 均使用乙醚作為溶劑，實例 11 係將實例 2 的基質濃度提高 5 倍之例。通常，提高基質濃度後  $s$  值會下降，惟使用如甲苯等芳香族類溶劑時比使用其他溶劑，其  $s$  值的下降幅度較小。又，實例 33 係使用甲苯為溶劑在較高的基質濃度下進行反應之例，較比較例 8、9 具有較高的鏡像異構物選擇性（ $s$  值）。

又實例中，回收觸媒後的純度較比較例中的純度高。

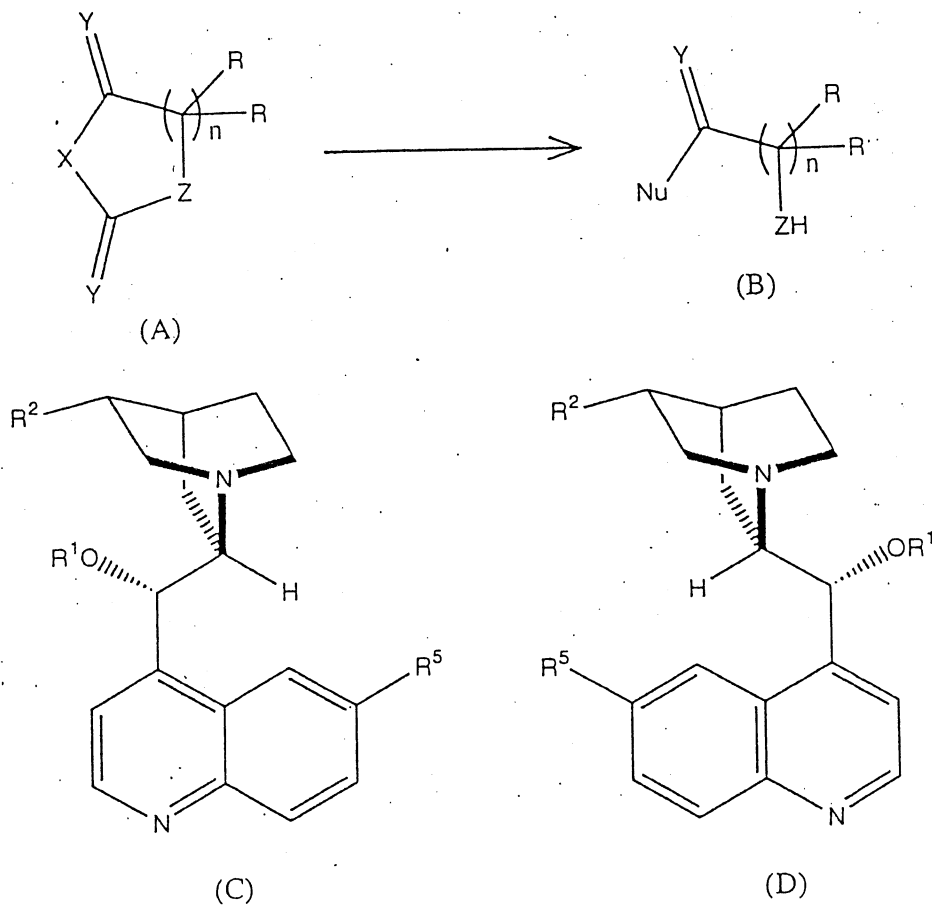
#### 【應用在產業上的可能性】

根據本發明，可使消旋物羧酸衍生物有效率地進行動力學的光學分割，特別是可提高鏡像異構物選擇性（ $s$  值），且回收觸媒後的純度高。

【圖式簡單說明】：無

## 肆、中文發明摘要

本發明係提供一種使用特定光學活性觸媒的羧酸衍生物之動力學的光學分割方法。式(A)的羧酸衍生物的消旋物或非鏡像異構物混合物在光學活性觸媒的共存下和親核劑反應，生成式(B)的光學活性親核劑衍生物。此觸媒係使用式(C)或式(D) [式(C)、(D)中， $R^1$ 表示為取代或非取代的、飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子之脂肪族烴基， $R^2$ 為乙基或乙烯基， $R^5$ 為氫原子或甲氧基]表示的光學活性化合物。

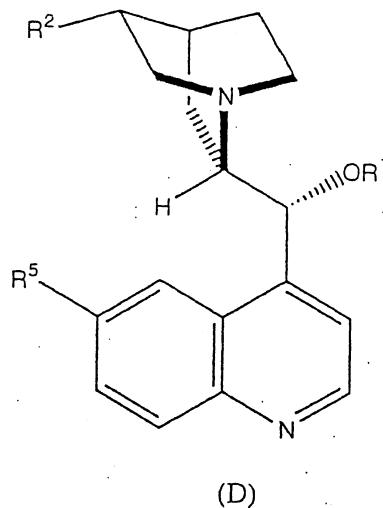
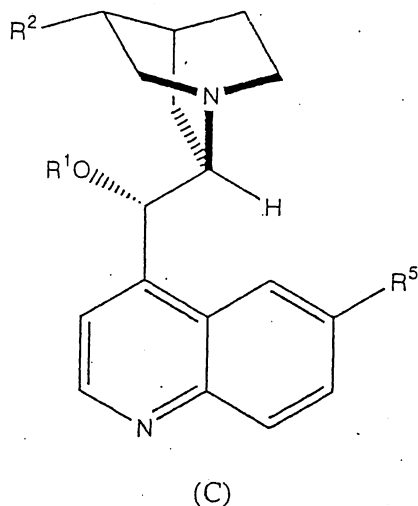


## 伍、英文發明摘要

The present invention provides a kinetic optically resolution method for carboxylic acid derivatives using specific optically active catalyst. The optically active nucleophile derivatives of formula (B) produced by reacting the racemate or diastereomer of carboxylic acid of the formula (A) with nucleophile under the optically active catalysts coexist. The catalysts thereof are the optically active compound represented from formula (C) or (D) [In formula (C) and (D),  $R^1$  is substituted or non-substituted, saturated or unsaturated, chain, branched or alicyclic type, and aliphatic hydrocarbon which may having hetero-atom,  $R^2$  is ethyl or vinyl,  $R^5$  is H or methoxyl].

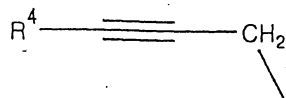
## 拾、申請專利範圍

1. 一種光學活性化合物，其特徵係如下列一般式 (C) 或 (D)

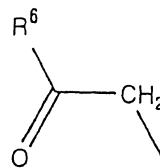


[式 (C)、(D) 中，R<sup>1</sup> 表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、含有雜原子的脂肪族烴基，R<sup>2</sup> 為乙基或乙烯基，R<sup>5</sup> 為氫原子或甲氧基 ] 所示。

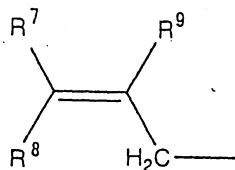
2. 如申請專利範圍第 1 項之光學活性化合物，其中上述一般式 (C) 或 (D) 中，R<sup>1</sup> 表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的碳數 1~20 之脂肪族烴基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之光學活性化合物，其中上述一般式 (C) 或 (D) 中，R<sup>1</sup> 表示為下列一般式 (G)、(H)、(J) 及 (K)



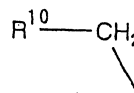
(G)



(H)



(J)



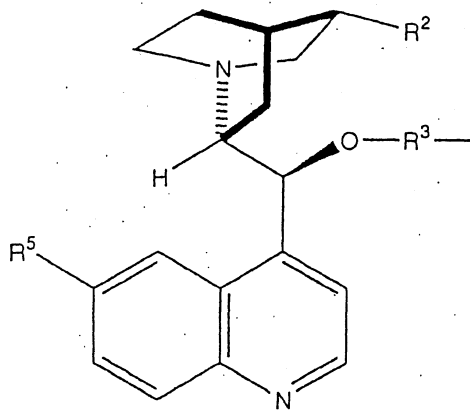
(K)

[式中 (G)、(H)、(J)、(K) 中， $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  及  $\text{R}^{10}$  表示為相同或不相同、取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的脂肪族烴基、取代或非取代的芳香族烴基、取代或非取代的多元環基、或非碳系取代基或原子 ] 表示的基。

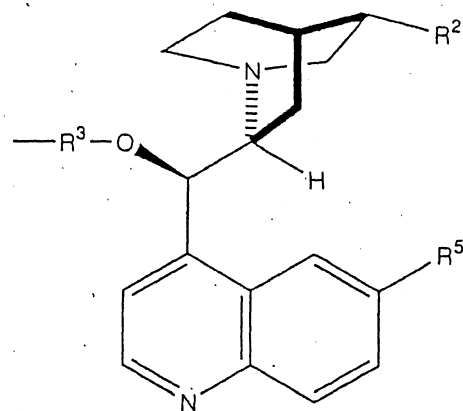
4. 如申請專利範圍第 1 項之光學活性化合物，其中上述一般式 (C) 或 (D) 中， $\text{R}^1$  表示為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、苄基、烯丙基、丙烯基、第三丁氧基羰基甲基、2-甲氧基乙基、2-丁炔基、異丙氧基羰基甲基、甲氧基羰基甲基、鄰-甲氧基苄基、間-甲氧基苄基、對-甲氧基苄基、鄰-氨基苄基、間-氨基苄基、對-氨基苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噁吩基甲基、3-噁吩基甲

基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、異戊烯基、肉桂基、甲基烯丙基、高烯丙基、高苺基、胺基羰基甲基、N, N-二乙基胺基羰基甲基、氰基甲基、乙醯基甲基、環丙基甲基、3-苯基-2-丙炔基、3-甲氧基羰基-2-丙炔基或3-甲氧基羰基-2-丙烯基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之光學活性化合物，其中上述一般式 (C) 中的  $R^1$  係如一般式 (E)，或上述一般式 (D) 中的  $R^1$  係如下述一般式 (F)



(E)



(F)

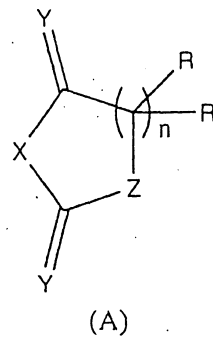
[式 (E)、(F) 中， $R^2$  及  $R^5$  和式 (C) 中的意義相同。  
 $R^3$  表示為取代或非取代的，飽和或不飽和的、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、亦可含有雜原子的二價脂肪族烴基 ]

表示的取代烷基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之光學活性化合物，其中上述一般式 (E) 或 (F) 中， $R^3$  表示為乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-亞丁炔基、2-亞丁烯基、鄰-苯二甲基、間-苯二

甲基、對-苯二甲基、2, 5-咪喃基雙亞甲基、3, 4-咪喃基雙亞甲基、2, 5-噁吩雙亞甲基、3, 4-噁吩雙亞甲基、2, 6-吡啶雙亞甲基、3, 5-吡啶雙亞甲基、2, 3-吡啶雙亞甲基、2, 5-吡啶雙亞甲基、2, 6-吡啶雙亞甲基、3, 6-噻吡雙亞甲基、4, 5-噻吡雙亞甲基、2-羰基伸丙基或 2, 3-二羰基伸丁基之化合物。

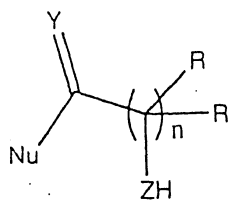
7. 一種動力學的光學分割方法，其特徵係將下述一般式 (A)



[式 (A) 中，X 表示為 NR'基、氧原子或硫原子，Y 為氧原子或硫原子，Z 表示為 NR'基、氧原子或硫原子，多數個 R 可為相同或不同的、取代或非取代的、飽和或不飽和、直鏈狀、分枝狀或脂環式的、含有雜原子的脂肪族烴基、取代或非取代的芳香族烴基、取代或非取代的多元環基、或非碳類取代基或原子，n 表示為整數 1 或 2。惟 n = 1 時，2 個 R 為不相同，n = 2 時，和 R 鍵結鄰接的二個碳中至少一個碳的 2 個 R 為不相同。X 及 Z 中 R'和上述 R 具有相同意義，表示為醯基、磺醯基、羧基羰基或胺基羰基 ]

表示的對掌性羧酸衍生物的消旋物或非鏡像異構物混合

物在光學活性觸媒的共存下在反應溶劑中和親核劑 (Nu-H) 反應，藉此製得下述一般式 (B)



[式 (B) 中，Nu 表示為 OR、NR<sub>2</sub> 或 SR，Y、Z、R、n 及 Nu 的 R 皆與上述相同意義 ] 表示的富含單一方的鏡像異構物或非鏡像異構物之親核衍生物，或富含另一方的鏡像異構物或非鏡像異構物之未反應羧酸衍生物，或製得此二者時，

此時的觸媒係使用申請專利範圍第 1~6 項中任一項之光學活性化合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中動力學的光學分割係動態動力學的光學分割。
9. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中親核劑 (Nu-H) 係第一級醇或水。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中第一級醇係甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、苄醇、烯丙基醇、三氟乙醇或肉桂醇。
11. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中反應溶劑係至少含有一部份的芳香族類溶劑。
12. 一種觸媒，其特徵係由申請專利範圍第 1~6 項中任一項之光學活性化合物組成，且使用於申請專利範圍第 7 項

之羧酸衍生物的動力學之光學分割或動態動力學之光學分割。

13. 如申請專利範圍第 12 項之觸媒，其適用於申請專利範圍第 7~11 項之動力學的光學分割方法。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化

學式：

