

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 12 月 13 日(13.12.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/169575 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 67/08 (2006.01) C07D 209/26 (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01) C07D 209/46 (2006.01)
C07C 67/48 (2006.01) C07D 209/88 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01) C07D 317/68 (2006.01)
C07C 69/616 (2006.01) C07D 333/24 (2006.01)
C07C 69/65 (2006.01) C07D 491/052 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01) C07B 57/00 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064647

(22) 国際出願日: 2012 年 6 月 7 日(07.06.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-130572 2011 年 6 月 10 日(10.06.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人東京理科大学(TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE EDUCATIONAL FOUNDATION ADMINISTRATIVE ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目 3 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 椎名 勇 (SHIINA, Isamu) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目 3 番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 中田 健也(NAKATA, Kenya) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目 3 番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 小野 圭輔

(ONO, Keisuke) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目 3 番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 正林 真之(SHOBAYASHI, Masayuki); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 1-7-1 2 サビアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING OPTICALLY ACTIVE CARBOXYLIC ACID ESTER

(54) 発明の名称: 光学活性カルボン酸エステル製造方法

(57) Abstract: A method that manufacturers an optically active carboxylic acid ester at high yield and high enantioselectivity is provided. An optically active carboxylic acid ester is manufactured at high yield and high enantioselectivity by reacting a racemic carboxylic acid and a specific alcohol or phenol derivatives in a polar solvent having a dipole moment of 3.0 or higher in the presence of an acid anhydride and an asymmetric catalyst, esterifying one enantiomer of the racemic carboxylic acid at high selectivity, and increasing the amount of esterified carboxylic acid by racemizing the optically active carboxylic acid which is the other enantiomer not used in esterification.

(57) 要約: 光学活性カルボン酸エステルを高収率かつ高エナンチオ選択的に製造する方法を提供する。ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを、酸無水物と不斉触媒との存在下、双極子モーメント 3.0 以上の極性溶媒中で反応させ、ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを高選択的にエステル化するとともに、エステル化に用いられなかった他方のエナンチオマーである光学活性カルボン酸をラセミ化して、エステル化されるカルボン酸量を増やすことにより、高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性カルボン酸エステルを製造する。



WO 2012/169575 A1

明 細 書

発明の名称：光学活性カルボン酸エステルの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、動的速度論的光学分割による光学活性カルボン酸エステルの製造方法に関し、より詳細には、ラセミのカルボン酸の一方のエナンチオマーを選択的にエステル化して光学活性カルボン酸エステルを製造するとともに、他方のエナンチオマーである光学活性カルボン酸をラセミ化して必要とするエナンチオマーを増加させ、高収率で光学活性カルボン酸エステルを製造する方法に関する。

背景技術

[0002] 光学活性カルボン酸エステルは、医薬品、生理活性物質の中間体、天然物合成の中間体等として、様々な分野に使用されている。

[0003] 従来、光学活性カルボン酸エステルの製造方法としては、不斉触媒を用いたアルコールとカルボン酸の反応による方法が知られている。

[0004] 光学活性カルボン酸エステルとともに光学活性アルコールを製造する方法として、テトラミソール (tetramisole) 又はベンゾテトラミソール (benzotetramisole) を触媒として用い、酸無水物の存在下でラセミの2級ベンジル性アルコールから光学活性カルボン酸エステルを製造する方法が知られている (非特許文献1を参照)。また、ベンゾテトラミソールを触媒として用い、酸無水物の存在下でラセミのプロパルギル性アルコールから光学活性カルボン酸エステルを製造する方法も知られている (非特許文献2を参照)。さらに、基質一般性を向上させた方法として、テトラミソール又はベンゾテトラミソールを触媒として用い、安息香酸無水物又はその誘導体の存在下でラセミの2級アルコールとカルボン酸とを反応させて光学活性カルボン酸エステルを製造する方法も知られている (特許文献1を参照)。

[0005] 一方、光学活性カルボン酸エステルとともに光学活性カルボン酸を製造す

る方法として、テトラミソール又はベンゾテトラミソールを触媒として用い、安息香酸無水物又はその誘導体の存在下でラセミのカルボン酸とアルコールとを反応させて光学活性カルボン酸エステルを製造する方法も知られている（特許文献2を参照）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2008/140074号

特許文献2：国際公開第2009/113428号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Birman, V. B. ; Li, X. ; Org. Lett. ; 2006, 8, (7), p. 1351-1354

非特許文献2：Birman, V. B. ; Guo, L. ; Org. Lett. ; 2006, 8, (21), p. 4859-4861

非特許文献3：Ebberts, E. J. et al. ; Tetrahedron ; 1997, 53, (28), p. 9417-9476

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] これらの方法は、原料のラセミのアルコール又はラセミのカルボン酸の一方のエナンチオマーを選択的にエステル化するため、光学活性カルボン酸エステルは理論的に収率50%でしか製造することができない。エステル化されなかったもう一方のエナンチオマーをラセミ化することができれば、必要とする光学活性カルボン酸エステルのみを製造することができると考えられるが、そのような方法はこれまで提案されていなかった。

[0009] ここで、光学活性カルボン酸のラセミ化方法としては、塩基とともに高温に加熱する方法が知られている（非特許文献3を参照）。しかし、厳しい加熱条件のために、耐腐食性の装置が必要となったり、光学活性カルボン酸エステルから未反応カルボン酸を分離してからラセミ化を行う必要があったり

するなど、制約があった。このため、光学活性カルボン酸のラセミ化を緩和な条件で実施することができ、かつ求める光学活性カルボン酸エステルを高収率で得る方法が望まれる。

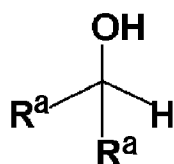
[0010] 本発明は、このような課題に鑑みてなされたものであり、ラセミのカルボン酸の一方のエナンチオマーを選択的にエステル化して光学活性カルボン酸エステルを製造するとともに、他方のエナンチオマーである光学活性カルボン酸をラセミ化し、必要とするエナンチオマーの割合を増加させ、高収率で光学活性カルボン酸エステルを製造する方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた。その結果、ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを特定の条件下で反応させることにより上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。より具体的には、本発明は以下のとおりである。

[0012] (1) 動的速度論的光学分割による光学活性カルボン酸エステルの製造方法であって、ラセミのカルボン酸と、下記式 (a) で表されるアルコール又は下記式 (b) で表されるフェノール誘導体とを、酸無水物と不斉触媒との存在下、双極子モーメント 3.0 以上の極性溶媒中で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化するとともに、他方のエナンチオマーをラセミ化することを特徴とする光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

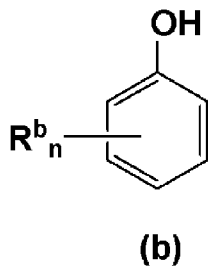
[化1]



(a)

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

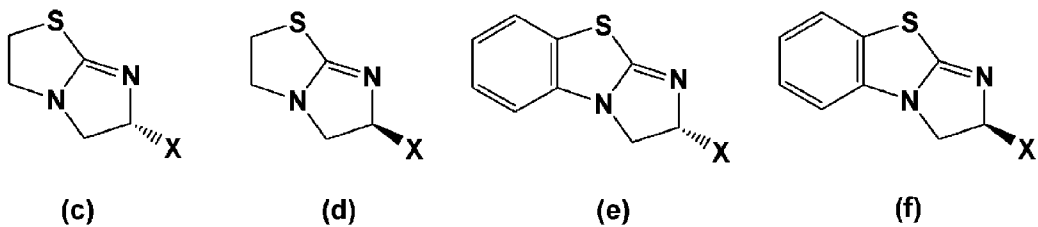
[化2]



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

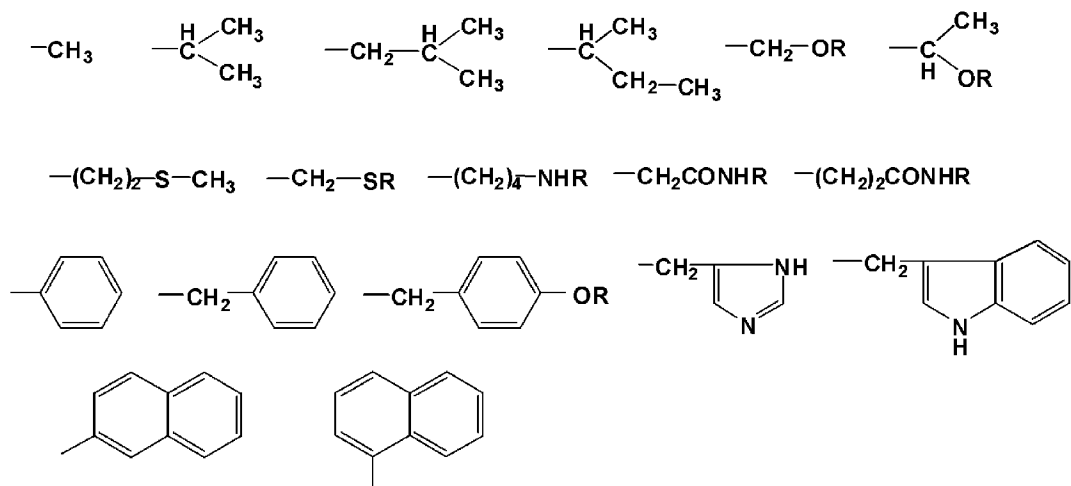
[0013] (2) 前記不斉触媒が下記式 (c) ～ (f) で表されることを特徴とする (1) 記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

[化3]



(式 (c) ～ (f) 中、 X は下記の置換基

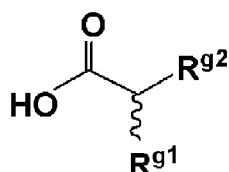
[化4]



のいずれかを示し、 R は保護基を示す。)

[0014] (3) 前記ラセミのカルボン酸が下記式 (g) で表されることを特徴とする (1) 又は (2) 記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

[化5]



(g)

(式 (g) 中、 R^{g1} 、 R^{g2} は互いに異なる有機基を示す。)

[0015] (4) 前記式 (g) 中、 R^{g1} 、 R^{g2} のいずれか一方は、多重結合を有する炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であり、他方は、多重結合を有さない炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であることを特徴とする (3) 記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、ラセミのカルボン酸の一方のエナンチオマーを選択的にエステル化して光学活性カルボン酸エステルを製造するとともに、他方のエナンチオマーである光学活性カルボン酸をラセミ化して、エステル化されるカルボン酸量を増やすことにより、高収率で光学活性カルボン酸エステルを製造することができる。

発明を実施するための形態

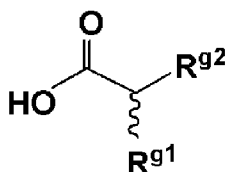
[0017] 本発明に係る光学活性カルボン酸エステルの製造方法は、ラセミのカルボン酸と特定のアルコール又はフェノール誘導体とを、酸無水物と不斉触媒の存在下、双極子モーメント 3.0 以上の極性溶媒中で反応させ、ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化するとともに、他方のエナンチオマーをラセミ化することを特徴とするものである。

[0018] [ラセミのカルボン酸]

本発明の製造方法で用いられるラセミのカルボン酸は、特に限定されるものではないが、下記式 (g) のようにカルボキシル基の α 位に不斉炭素を有

するものが好ましい。

[化6]



(g)

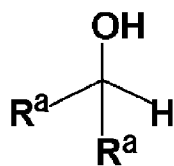
[0019] 上記式 (g) 中、 $\text{R}^{\text{g}1}$ 、 $\text{R}^{\text{g}2}$ は互いに異なる有機基を示す。有機基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルケニル基、アルコキシアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、アルキルアリール基、アルキルヘテロアリール基、アルコキシアリール基、アルコキシヘテロアリール基等が挙げられる。この有機基は、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基、ハロゲン原子等によって任意に置換されていてもよい。

[0020] また、 $\text{R}^{\text{g}1}$ 、 $\text{R}^{\text{g}2}$ は、いずれか一方が多重結合を有する炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であり、他方が多重結合を有さない炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であることが好ましい。これによりエナンチオ選択率を向上させることができる。多重結合を有する炭素原子を介して不斉炭素と結合可能な有機基としては、アリール基が好ましく、多重結合を有さない炭素原子を介して不斉炭素と結合可能な有機基としては、アルキル基が好ましい。これらのアリール基、アルキル基は、置換基を有していてもよい。

[0021] [アルコール]

本発明の製造方法で用いられるアルコールは、下記式 (a) で表される。

[化7]



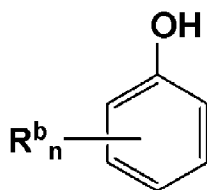
(a)

[0022] 上記式 (a) 中、 R^a は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示す。 R^a の置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。 R^a としては特に、2-トリル基、1-ナフチル基、9-フェナントリル基が好ましい。このようなアルコールを用いることで、高いエナンチオ選択率で光学活性カルボン酸エステルを製造することができる。

[0023] [フェノール誘導体]

本発明の製造方法で用いられるフェノール誘導体は、下記式 (b) で表される。

[化8]



(b)

[0024] 上記式 (b) 中、 R^b は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、アントリル基、又はフェナントリル基を示し、ナフチル基が好ましい。 R^b の置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。 n は 1～5 の整数であり、 $n=2$ が好ましい。複数の R^b が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。このようなフェノール誘導体の中でも、フェノールの 2, 6 位がナフチル基によって置換されたものが好ましい。

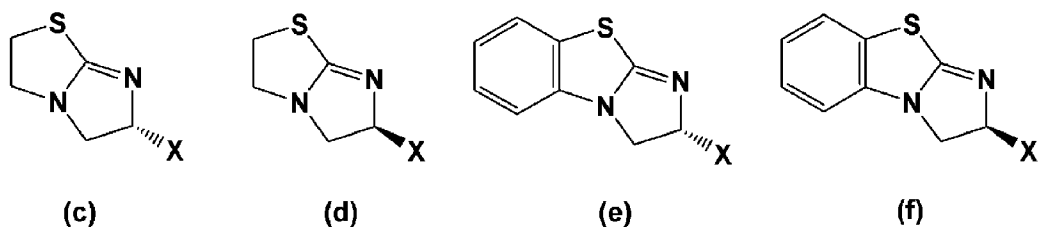
[0025] [酸無水物]

本発明の製造方法で用いられる酸無水物は、脱水縮合剤として作用する。酸無水物としては、安息香酸、フェニル基にアルキル基、アルコキシ基、アミノ基、アルコキシアルキル基等の電子供与性基が結合した安息香酸、又は α 位が4級炭素である多置換カルボン酸から得られるものが好ましく、安息香酸、炭素数1～3のアルキル基又はアルコキシ基が結合した1～3置換の安息香酸、ピバル酸、2-メチル-2-フェニルプロピオン酸、又は2,2-ジフェニルプロピオン酸から得られるものがより好ましい。

[0026] [不齊触媒]

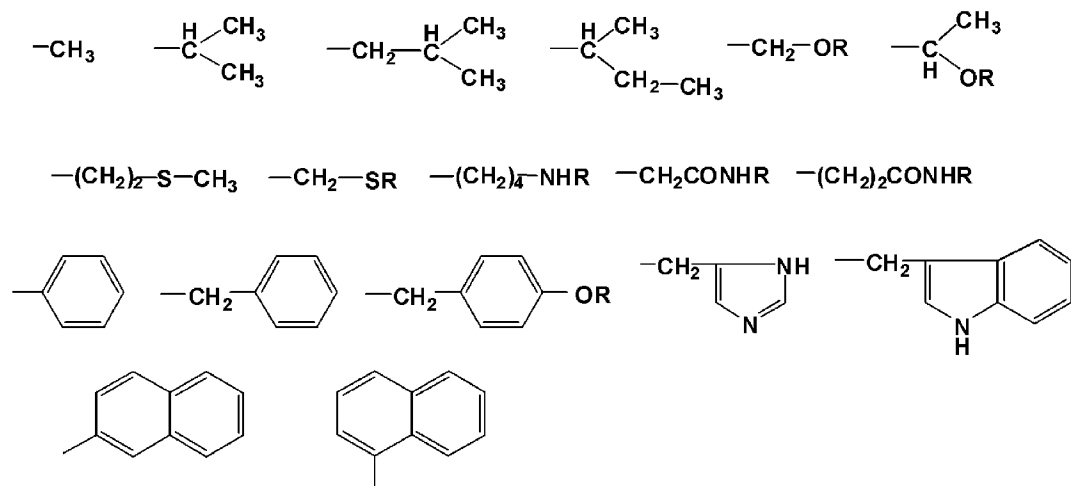
本発明の製造方法で用いられる不斉触媒は、特に限定されるものではないが、下記式(c)～(f)で表されるものが好ましい。

[179]



[0027] 上記式 (c) ~ (f) 中、Xは下記の置換基のいずれかを示す。Rはアルキル基、アシル基、シリル基等の保護基である。

[0028] [化10]



[0029] 上記式 (c) ~ (f) で表される不斉触媒のうち、上記式 (c) 又は (d) で表され、X がフェニル基である触媒はテトラミソールと称され、上記式 (e) 又は (f) で表され、X がフェニル基である触媒はベンゾテトラミソールと称される。これらの触媒は、市販品として入手することもでき、X で表される置換基を側鎖として有するアミノ酸を用いて合成することもできる。

[0030] [極性溶媒]

本発明の製造方法で用いられる極性溶媒は、双極子モーメントが 3.0 以上である。このような極性溶媒としては、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。双極子モーメントが 3.0 以上の極性溶媒を用いることによって、光学活性カルボン酸のラセミ化が起こりやすくなる。

[0031] [反応条件等]

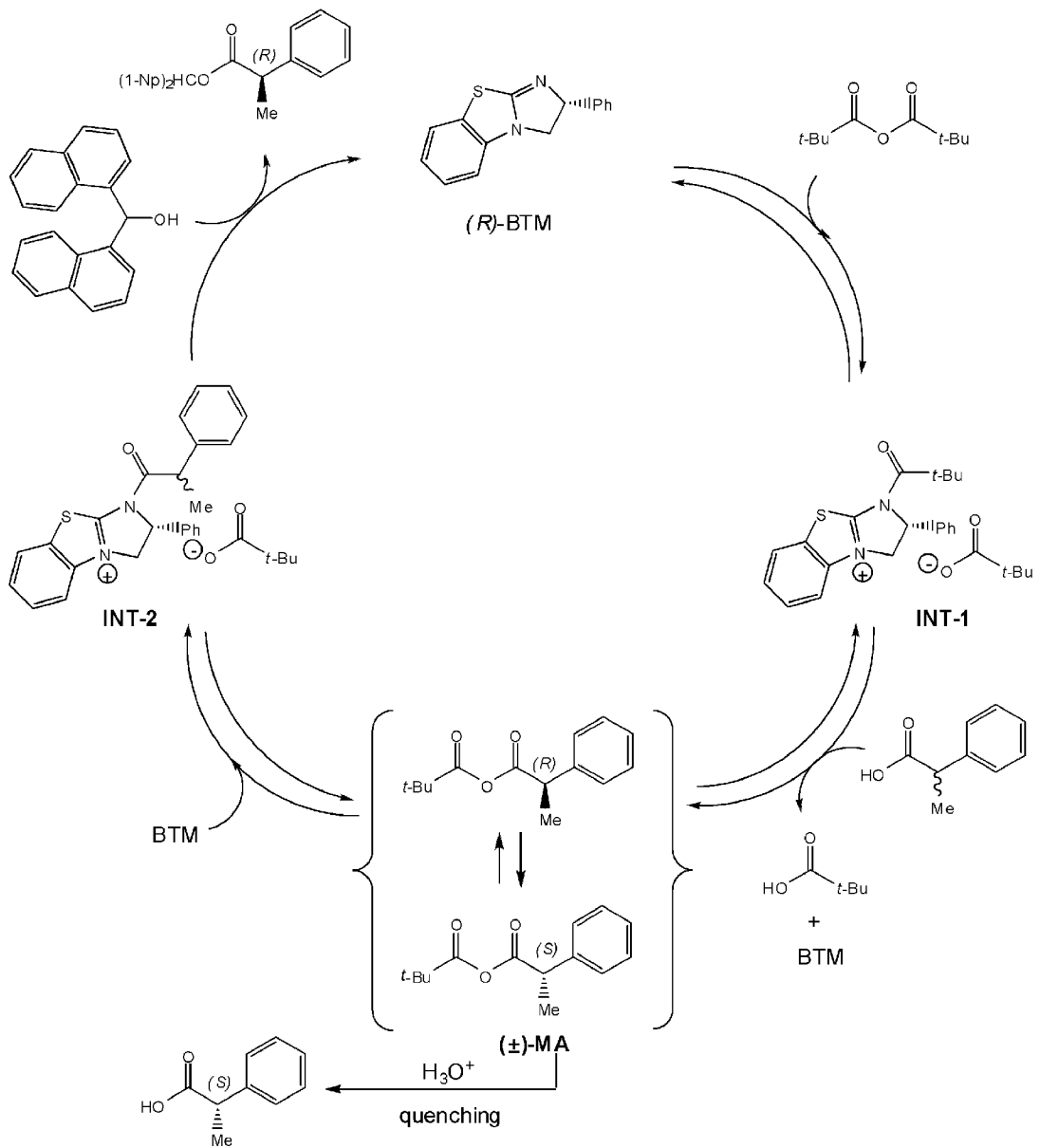
光学活性カルボン酸エステルの製造は、極性溶媒中に、ラセミのカルボン酸、アルコール又はフェノール誘導体、酸無水物、及び不斉触媒を添加することによって行われるが、反応系内に塩基を添加することが好ましい。この塩基としては、求核性を有さない有機塩基が好ましく、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。極性溶媒中への添加順序は任意であるが、ラセミのカルボン酸と酸無水物とを含む溶液中に、アルコール又はフェノール誘導体、有機塩基、不斉触媒を順次加えることが好ましい。

[0032] それぞれの添加量は、特に限定されるものではないが、アルコール又はフェノール誘導体は、ラセミのカルボン酸がすべて消費されて光学活性なカルボン酸エステルに変換するために、ラセミのカルボン酸に対して当量以上用いることが好ましく、1.0 ~ 1.5 当量用いることがより好ましい。酸無水物は、ラセミのカルボン酸と混合酸無水物をつくり、エナンチオ選択的にエステル化を進行させる中間体となるために必要であり、ラセミのカルボン

酸に対して当量以上用いることが好ましく、1.0～5当量用いることがより好ましい。塩基は、反応進行に伴って生成する酸無水物由来の酸を中和する働きと、不斉触媒によって活性化される混合酸無水物のラセミ化を促進する働きがある。塩基を添加しなくても反応は進行するが、ラセミ化を促進し、目的とするカルボン酸エステルの収率及びエナンチオ選択性を高くするためには、ラセミのカルボン酸に対し、1.2～4.8当量添加することが好ましい。不斉触媒は、エナンチオ選択的にエステル化を進行させるために必要であり、ラセミのカルボン酸に対し、0.1～10モル%用いることが好ましい。反応温度は-23～30℃が好ましく、反応時間は10分間～72時間が好ましい。

[0033] 動的速度論的光学分割による光学活性カルボン酸エステルの製造方法における反応機構の一例を下記に示す。下記の反応機構は、ラセミのカルボン酸として2-フェニルプロピオン酸、アルコールとしてジ(1-ナフチル)メタノール、酸無水物としてピバル酸無水物、不斉触媒として(+)-ベンゾテトラミソールをそれぞれ用いた場合の例である。

[化11]



[0034] 本反応では、まず、不斉触媒 (+) -ベンゾテトラミソール ((R) - BTM) と酸無水物とから両性イオン中間体 INT-1 が形成され、これにカルボン酸が反応して、カルボン酸と酸無水物とからなる混合酸無水物 ((±) -MA が形成される。(R) -MA 及び (S) -MA は不斉触媒によって活性化され、それぞれ対応する両性イオン中間体 INT-2 が形成されるが、(R) -MA 由来の中間体のみが選択的に求核剤であるアルコールと反応して、(R) -カルボン酸エステルが製造される。一方、残り半分の (S) -MA は加水分解すれば (S) -カルボン酸となるが、加水分解を行わなけれ

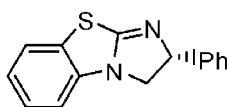
ば、極性溶媒中で (R) -MA と (S) -MA が平衡状態にあるため、ここでラセミ化が促進される。アミン等の有機塩基が存在すると、この平衡反応の速度が加速され、ラセミ化が促進される。

実施例

[0035] 以下、本発明の実施例を説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0036] 以下の実施例では、次の不斉触媒を用いた。

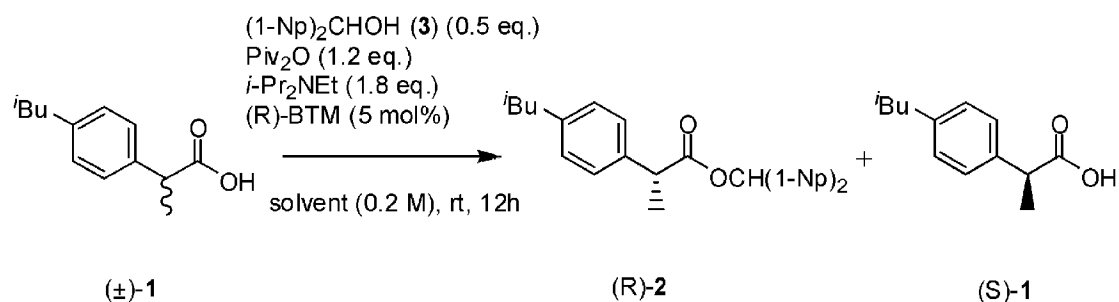
[化12]



(R) - B T M

[0037] [試験例 1 反応溶媒の効果 (1)]

[化13]



[0038] 上記反応式に示すように、イブプロフェン (1) を基質とし、ジ (1 -ナフチル) メタノール (3) との不斉エステル化による速度論的光学分割において、溶媒の効果を検討した。

[0039] 表 1 に示す各溶媒 0.2 モル中のイブプロフェン (1) 1 当量に対して、ピバル酸無水物を 1.2 当量、ジ (1 -ナフチル) メタノール (3) を 0.5 当量、ジイソプロピルエチルアミンを 1.8 当量、(+)-ベンゾテトラミソールを 5 モル%加え、化学式に従って室温で 12 時間反応させた。反応系を 0℃に冷却後、1 規定塩酸を加え反応を停止した。有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た後、濾過、減圧濃縮して粗生成物を得た。生成した光学活性エステル及び未反応の光学活性カルボン酸をシリカゲル薄層クロマトグラフィにより分離し、それぞれの化合物を得た。

[0040] エナンチオ選択率 (ee) は、キラルカラムによる HPLC 分析法により決定した。

s 値は、Kagan らの方法 (Top. Stereochem., 1988, vol 18, p 249-330) によって、以下のように算出した。

$$s = [\ln(1 - C)(1 - \text{回収アルコールの ee})] / [\ln(1 - C)(1 + \text{回収アルコールの ee})]$$

$$\text{変換率 } C (\%) = [\text{回収アルコールの ee}] / [(\text{回収アルコールの ee}) + (\text{生成したエステルの ee})]$$

[0041] [表1]

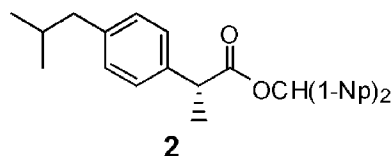
No.	溶媒	溶媒の 双極子モーメント/D	収率 (2;1) /%	ee (2;1) /%	反応 速度比 s
1	トルエン	0.37	45;47	85;65	25
2	ジエチルエーテル	1.12	45;45	83;67	22
3	ジクロロメタン	1.14	41;46	91;72	44
4	テトラヒドロフラン	1.70	42;42	92;61	48
5	酢酸エチル	1.88	46;40	86;73	28
6	アセトン	2.69	44;39	89;71	38
7	アセトニトリル	3.44	46;46	85;47	20
8	DMA ^a	3.72	38;47	94;13	35
9	DMF ^b	3.86	39;42	92;10	27
10	DMI ^c	4.07	19;48	93;7	28
11	NMP ^d	4.09	31;49	92;12	27
12	DMSO ^e	4.30	22;61	89;2	18

a : N, N-ジメチルアセトアミド、b : N, N-ジメチルホルムアミド、c : 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、d : N-メチルピロリドン、e : ジメチルスルホキシド

[0042] 表 1 から分かるように、一般的に用いられる非極性溶媒及び極性溶媒を用いた試験例 1 では、いずれの溶媒を用いた場合にも、反応速度比 s が 18 以上と非常に高いものであった。双極子モーメントが 3.0 未満の溶媒を用いた場合は、生成した光学活性カルボン酸エステル (2) 及び未反応のカルボン酸 (1) のいずれのエナンチオ選択性も高かった (No. 1~6)。一方、双極子モーメントが 3.0 以上の極性溶媒を用いた場合には、生成した光

学活性カルボン酸エステル（２）のエナント選択性は高いものの、未反応のカルボン酸（１）のエナント選択性は低く、カルボン酸のラセミ化が起こりやすかった。（No. 7～12）。得られた光学活性カルボン酸エステル（２）及び未反応カルボン酸（１）の物性値は以下のとおりである。

[0043] [化14]



(R) - I b u p r o f e n d i (1 - n a p h t h y l) m e t h y l
e s t e r ((R) - 2) [表 1 , N o . 3 , 9 1 % e e]

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane =
1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 12.6 \text{ min (4.7\%)}$, $t_R = 23.1 \text{ min (95.3\%)}$;

IR (neat) : 3036, 1735, 1599, 1512, 782, 6
79 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.29 (s, 1H) ,

8.02 - 7.93 (m, 1H) ,

7.85 - 7.60 (m, 5H) ,

7.47 - 7.26 (m, 3H) ,

7.24 - 7.02 (m, 6H) ,

7.00 - 6.88 (m, 3H) ,

3.74 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H) ,

2.38 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H) ,

1.78 (t q q, $J = 7.1, 6.6, 6.6 \text{ Hz}$, 1H) ,

1.43 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H) ,

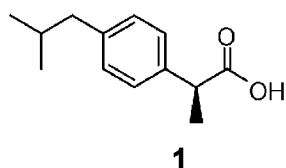
0.84 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.7, 140.6, 137.2, 13

4. 9, 134. 7, 133. 8, 133. 7, 131. 2, 130. 9,
129. 3, 129. 1, 128. 8, 128. 7, 128. 6, 127.
5, 126. 7, 126. 34, 126. 25, 125. 8, 125. 6,
125. 2, 125. 0, 123. 5, 123. 4, 70. 9, 45. 3,
45. 0, 30. 2, 22. 4, 18. 1 ;

HR MS : calcd for $C_{34}H_{32}O_2Na$ ($M+Na^+$) 495.
2295, found 495. 2276.

[0044] [化15]



(S) - I b u p r o f e n ((S) - 1) [表1, No. 3, 72% e
e]

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane/
TFA=1/100/0.1, flow rate=1.0mL/min)

:

$t_R=30.5\text{ min}$ (86.0%), $t_R=34.0\text{ min}$ (14.0%)

;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

10.30 (br s, 1H, COOH),

7.14 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H),

7.02 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H),

3.63 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H),

2.37 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H),

1.77 (t q q, $J=7.3, 6.5, 6.5\text{ Hz}$, 1H),

1.42 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H),

0.82 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H) ;

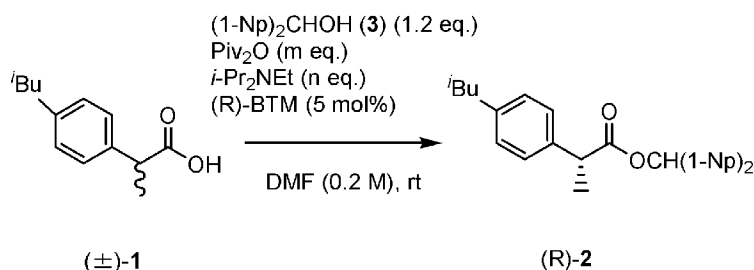
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 181.0, 140.8, 136.9, 12

9. 4, 127. 3, 45. 0, 44. 9, 30. 2, 22. 4, 18. 1

[0045] [試験例2 反応条件の検討]

イブプロフェン（1）を基質とする不斉エステル化による動的速度論的光学分割において、反応条件を検討した。

[化16]



[0046] 表2に示す反応条件でN, N-ジメチルホルムアミド0.2モル中に、イブプロフェン1当量に対して、ピバル酸無水物を1.2～4.0当量、ジ（1-ナフチル）メタノールを1.2当量、ジイソプロピルエチルアミンを0～4.8当量、（+）-ベンゾテトラミソールを5モル%加え、化学式に従ってNo. 13～18は室温で24時間、No. 19は48時間反応させた。反応系を0℃に冷却後、1規定塩酸を加え反応を停止した。有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して粗生成物を得た。生成した光学活性エステルをシリカゲル薄層クロマトグラフィにより分離し、目的物を得た。

[0047] [表2]

No.	酸無水物の 当量 m	塩基の 当量 n	反応時間 /h	2の収率/% (ee/%)	1の収率/% (ee/%)
13	4.0	0	24	76(84)	9(76)
14	4.0	1.2	24	87(90)	9(34)
15	4.0	2.0	24	90(90)	6(30)
16	4.0	4.8	24	88(91)	6(7)
17	1.2	4.8	24	57(90)	24(13)
18	2.4	4.8	24	71(92)	16(7)
19	2.4	4.8	48	93(91)	4(12)

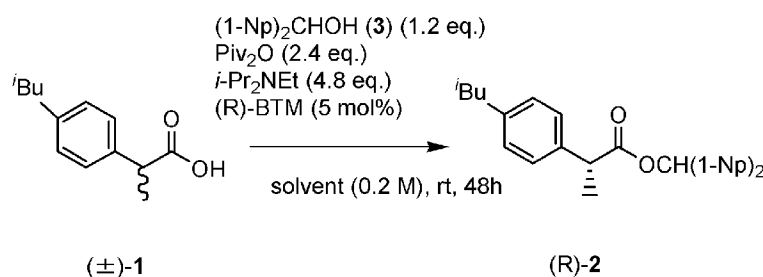
[0048] 表2から分かるように、反応の進行にジイソプロピルエチルアミンは必ず

しも必要ではない（N o. 13）が、ジイソプロピルエチルアミンの量が多いと、未反応カルボン酸のラセミ化が起こりやすくなり、目的とする光学活性カルボン酸エステル（2）の収率及びエナンチオ選択性が高くなった（N o. 14～16）。一方、酸無水物の量が少ないと、エステル化の高エナンチオ選択性は維持したが、収率が低下し、カルボン酸（1）のラセミ化も起こりにくくなった（N o. 17～18）。しかし、反応時間を長くすることにより（N o. 19）、高収率、高エナンチオ選択率で目的物の光学活性カルボン酸エステル（2）が得られるようになった。

[0049] [試験例3 反応溶媒の効果（2）]

イブプロフェンを基質とする不斉エステル化による動的速度論的光学分割において、溶媒の効果を検討した。

[化17]



[0050] 表3に示す各溶媒0.2モル中に、イブプロフェン1当量に対して、ピバル酸無水物を2.4当量、ジ（1-ナフチル）メタノールを1.2当量、ジイソプロピルエチルアミンを4.8当量、（+）-ベンゾテトラミソールを5モル%加え、化学式に従って室温で48時間反応させた。反応系を0℃に冷却後、1規定塩酸を加え反応を停止した。有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して粗生成物を得た。生成した光学活性カルボン酸エステルをシリカゲル薄層クロマトグラフィにより分離し、目的物を得た。

[0051]

[表3]

No.	溶媒	2 の収率/% (ee/%)	1 の収率/% (ee/%)
20	DMA	88 (91)	3 (13)
21	DMF	93 (91)	4 (12)
22	DMI	61 (86)	24 (2)
23	NMP	75 (92)	10 (4)
24	DMSO	37 (86)	43 (-4 ^a)

a : 1 の絶対配置は R

[0052] 表3から分かるように、いずれの高極性溶媒を用いた場合にも、高いエナンチオ選択率で目的とする光学活性カルボン酸エステル(2)が得られた。特に、N, N-ジメチルホルムアミド及びN, N-ジメチルアセトアミドを用いた際に、高収率かつ高エナンチオ選択率で光学活性カルボン酸エステル(2)が得られた(No. 20~21)。

[0053] [試験例4 基質の芳香環上の置換基の効果]

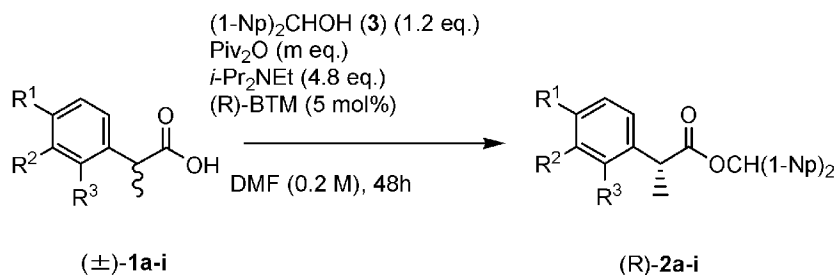
不斉エステル化による動的速度論的光学分割において、基質の芳香環上の置換基の効果を検討した。

[0054] (標準的な方法)

N, N-ジメチルホルムアミド溶媒0.2モル中に、各種ラセミのカルボン酸1a~iの1当量に対して、ピバル酸無水物を2.4当量、ジ(1-ナフチル)メタノールを1.2当量、ジイソプロピルエチルアミン4.8当量、(+)-ベンゾテトラミソールを5モル%加え、化学式に従って室温で48時間反応させた。反応系を0℃に冷却後、1規定塩酸を加え反応を停止した。有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して粗生成物を得た。生成した光学活性エステルをシリカゲル薄層クロマトグラフィにより分離し、目的物を得た。

[0055]

[化18]



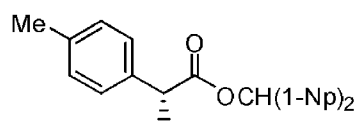
[0056] [表4]

No.	R ¹	R ²	R ³	酸無水物の 当量 m	反応温度	反応時間 /h	2 の収率/% (ee/%)
25	Me	H	H	2.4	rt	48	94 (84)
26	H	Me	H	2.4	rt	48	91 (91)
27	H	H	Me	2.4	rt	48	85 (90)
28	OMe	H	H	2.4	rt	48	76 (87)
29	OMe	H	H	4.8	rt	72	94 (87)
30	H	OMe	H	2.4	rt	48	96 (91)
31	H	H	OMe	2.4	rt	48	50 (97)
32	H	H	OMe	4.8	rt	72	56 (97)
33	Cl	H	H	2.4	rt	48	99 (82)
34	Cl	H	H	2.4	0°C	48	99 (87)
35	H	Cl	H	2.4	rt	48	98 (73)
36	H	Cl	H	2.4	0°C	48	96 (87)
37	H	H	Cl	2.4	rt	48	89 (80)
38	H	H	Cl	2.4	0°C	48	67 (88)

[0057] 表4から分かるように、基質の芳香環上の置換基の電子的な効果及びその位置に関わらず、いずれの基質を用いた場合にも、高収率かつ高エナンチオ選択率で光学活性カルボン酸エステル(2)が得られた。メトキシ基のような電子供与基があると、標準的な方法よりも酸無水物量を多くし、反応時間を長くした方が良好な結果が得られた(No. 29, 32)。クロル基のような電子吸引性基があると、標準的な方法で反応温度を0°Cとした方がエナンチオ選択率が高くなった(No. 34, 36, 38)。得られた光学活性カルボン酸エステル(2)の物性は以下のとおりである。

[0058]

[化19]

**2a**

(No. 25)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (4-methylphenyl) propanoate ((R) -2a) [84% ee]

:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 14.1 \text{ min}$ (8.2%), $t_R = 19.7 \text{ min}$ (91.8%) ;

IR (neat) : 3051, 1733, 1598, 1512, 801, 777, 732 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.27 (s, 1H) ,

7.98–7.91 (m, 1H) ,

7.83–7.76 (m, 1H) ,

7.72 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H) ,

7.66 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.62 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.44–7.36 (m, 1H) ,

7.31 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.22–7.14 (m, 2H) ,

7.13–7.01 (m, 4H) ,

6.97 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H) ,

6.92 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H) ,

3.72 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H) ,

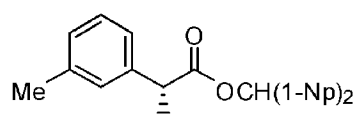
2.25 (s, 3H) ,

1.42 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.7, 137.0, 136.7, 134.9, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.6, 126.7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.1, 45.2, 21.0, 18.2 ;

HR MS : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 453.1825, found 453.1816.

[0059] [化20]



2b

(No. 26)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(3-methylphenyl)propanoate ((R)-2b) [91% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

t_R = 14.4 min (4.6%), t_R = 18.0 min (95.4%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.40–8.36 (m, 1H),

8.09–8.00 (m, 1H),

7.92–7.82 (m, 1H),

7.86–7.75 (m, 2H),

7.73 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H),

7.54–7.34 (m, 3H),

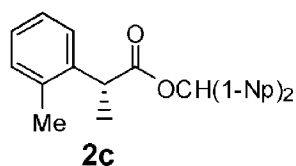
7.32–7.11 (m, 5H),

7.09–6.98 (m, 4H),

3.88–3.74 (m, 1H),

2. 22 (s, 3H),
 1. 51 (dd, J=6. 9, 1. 8 Hz, 3H) ;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173. 6, 139. 9, 138. 2, 134. 8, 134. 5, 133. 8, 133. 6, 131. 2, 130. 8, 129. 1, 128. 8, 128. 7, 128. 6, 128. 4, 128. 3, 127. 9, 126. 7, 126. 33, 126. 27, 125. 8, 125. 6, 125. 3, 125. 2, 125. 0, 124. 8, 123. 5, 123. 3, 71. 0, 45. 5, 21. 3, 18. 2 ;
 HR MS : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 453. 1825, found 453. 1817 ;
 Analytical data on racemic compound : Mp : 120–121°C (hexane) ; IR (KBr) : 3055, 2970, 2931, 1597, 1241, 1157, 779, 741, 710 cm^{-1} .

[0060] [化21]



(No. 27)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2-methylphenyl) propanoate ((R) -2c) [90% ee]

:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/50, flow rate=0. 5mL/min) :

t_R =21. 6min (4. 1%), t_R =34. 0min (94. 9%) ;
 IR (neat) : 3057, 1599, 1510, 752, 730 cm^{-1}

;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

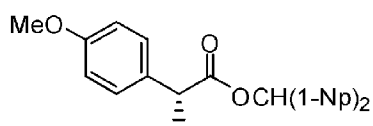
8. 31 (s, 1H),

8.02–7.96 (m, 1H),
 7.83–7.78 (m, 1H),
 7.73 (t, J=8.0 Hz, 2H),
 7.69–7.62 (m, 2H),
 7.45–7.39 (m, 2H),
 7.34–7.30 (m, 1H),
 7.23–7.17 (m, 2H),
 7.14–7.00 (m, 6H),
 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H),
 4.00 (q, J=7.0 Hz, 1H),
 2.16 (s, 3H),
 1.43 (d, J=7.0 Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.7, 138.5, 135.9, 134.9, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 130.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 127.0, 126.9, 126.7, 126.34, 126.30, 126.28, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.5, 123.4, 71.0, 41.4, 19.7, 17.6;

HR MS: calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 453.1825, found 453.1813.

[0061] [化22]



2d

(No. 28)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(4-methoxyphenyl)propanoate ((R)-2d) [87% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=

1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 22.7$ min (6.4%), $t_R = 28.8$ min (93.6%) ;

IR (neat) : 3059, 1733, 1608, 1512, 783, 733 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.26 (s, 1H) ,

7.97–7.89 (m, 1H) ,

7.85–7.58 (m, 5H) ,

7.46–7.04 (m, 9H) ,

6.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H) ,

6.75–6.67 (m, 2H) ,

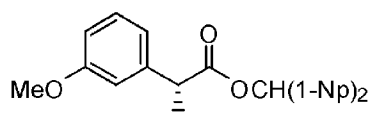
3.78–3.68 (m, 4H) ,

1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.7, 158.7, 134.8, 134.6, 133.8, 133.6, 132.1, 131.2, 130.9, 129.1, 128.83, 128.76, 128.71, 128.6, 128.3, 126.7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 113.9, 71.0, 55.3, 44.8, 18.2 ;

HR MS : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 469.1774, found 469.1754.

[0062] [化23]



2e

(No. 30)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (3-methoxyphenyl) propanoate ((R) -2e) [91% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 21.3 \text{ min}$ (4.5%), $t_R = 35.6 \text{ min}$ (95.5%) ;

IR (neat) : 3055, 2978, 1736, 1597, 1250, 1157, 779, 764, 702 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.36 (s, 1H) ,

8.08–7.98 (m, 1H) ,

7.92–7.84 (m, 1H) ,

7.81 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.79 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.75 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.72 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.53–7.43 (m, 2H) ,

7.40 (dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$, 1H) ,

7.32–7.12 (m, 5H) ,

7.01 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H) ,

6.87–6.71 (m, 3H) ,

3.82 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H) ,

3.62 (s, 3H) ,

1.52 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.4, 159.7, 141.4, 13

4.7, 134.5, 133.8, 133.6, 131.2, 130.8,

129.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 126.

7, 126.4, 126.3, 125.8, 125.6, 125.3, 12

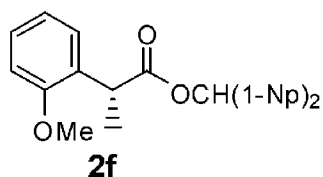
5.2, 125.0, 123.4, 123.3, 120.1, 113.1,

112.9, 71.1, 55.1, 45.6, 18.1 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 469.

1774, found 469.1766.

[0063] [化24]



(No. 31)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2-methoxyphenyl) propanoate ((R) -2f) [97% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

t_R = 17.8 min (1.5%), t_R = 30.0 min (98.5%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.35 (s, 1H) ,

8.13–7.95 (m, 1H) ,

7.82–7.53 (m, 5H) ,

7.46–7.32 (m, 3H) ,

7.30–7.07 (m, 7H) ,

6.79 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H) ,

6.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H) ,

4.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H) ,

3.39 (s, 3H) ,

1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 174.1, 156.8, 135.2, 13

5.0, 133.8, 133.7, 131.2, 131.0, 128.9,

128.8, 128.74, 128.67, 128.61, 128.3, 1

28.1, 126.6, 126.4, 126.2, 125.8, 125.7

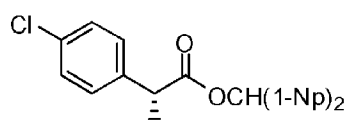
, 125.6, 125.14, 125.06, 123.7, 123.6, 1

20.5, 110.3, 70.8, 55.0, 39.6, 16.8 ;

HR MS: calcd for $C_{31}H_{26}O_3Na$ ($M+Na^+$) 469.1774, found 469.1770;

Analytical data on racemic compound: Mp: 160–161°C ($CHCl_3$ /petroleum ether); IR (KBr): 3060, 1730, 1600, 1494, 778, 758 cm^{-1} .

[0064] [化25]



2g

(No. 34)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(4-chlorophenyl)propanoate ((R)-2g) [87% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i -PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min):

t_R = 17.9 min (6.6%), t_R = 20.3 min (93.4%);

IR (neat): 3052, 1737, 1599, 1510, 837, 777 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): δ

8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H),

7.90 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H),

7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

7.75 (t, J = 8.5 Hz, 2H),

7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.62 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H),

7.45–7.32 (m, 3H),

7.26–7.04 (m, 8H),

6.93 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H),

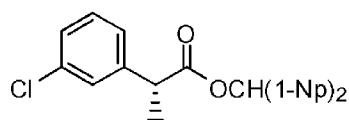
3. 73 (q d, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H),

1. 45–1. 41 (m, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173. 1, 138. 4, 134. 5, 134. 4, 133. 8, 133. 7, 133. 0, 131. 1, 130. 8, 129. 2, 129. 1, 128. 9, 128. 7, 128. 6, 128. 3, 126. 7, 126. 4, 126. 1, 125. 9, 125. 7, 125. 3, 125. 2, 124. 5, 123. 3, 123. 2, 71. 4, 45. 0, 18. 0;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{ClNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 473. 1279, found 473. 1284.

[0065] [化26]



2h

(No. 36)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (3-chlorophenyl) propanoate ((R) -2h) [87% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/9$, flow rate=0. 5mL/min):

$t_R=12.7$ min (6. 3%), $t_R=16.9$ min (93. 7%);

IR (neat): 3055, 2978, 1736, 1589, 1242, 1165, 787, 756 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ

8. 37 (s, 1H),

8. 00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),

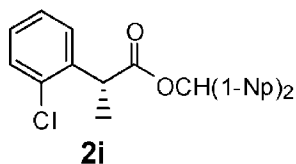
7. 91–7. 87 (m, 1H),

7. 82 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H),

7. 77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),
 7.52–7.45 (m, 2H),
 7.42 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H),
 7.33–7.27 (m, 2H),
 7.26–7.17 (m, 4H),
 7.14 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H),
 7.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H),
 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),
 3.81 (q, $J=7.0$ Hz, 1H),
 1.51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.9, 141.9, 134.6, 134.4, 134.4, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.8, 129.2, 128.9, 128.9, 128.7, 127.9, 127.4, 126.8, 126.4, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 125.4, 125.2, 125.0, 123.34, 123.25, 71.4, 45.3, 18.1;
 HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 473.1279, found 473.1298.

[0066] [化27]



(No. 38)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(2-chlorophenyl)propanoate ((R)-2i) [88% ee]:

HPLC (CHIRALPAK IC, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/50$, flow rate=1.0 mL/min):

$t_R=8.7$ min (6.0%), $t_R=10.8$ min (94.0%);

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.35 (s, 1H)

8.12–7.96 (m, 1H)

7.83–7.65 (m, 5H),

7.42–7.38 (m, 2H),

7.34 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H)

7.30–7.21 (m, 3H),

7.19–7.12 (m, 3H),

7.10–6.98 (m, 3H),

4.29 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H),

1.43 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.1, 137.8, 134.8, 13

4.5, 133.83, 133.81, 133.7, 131.2, 130.

9, 129.5, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 12

8.5, 128.3, 127.0, 126.7, 126.4, 126.3,

125.8, 125.7, 125.6, 125.2, 125.0, 123.

6, 123.4, 71.4, 42.1, 17.4;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{ClNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 47

3.1279, found 473.1261;

Analytical data on racemic compound:

Mp: 143–144°C (petroleum ether); IR (

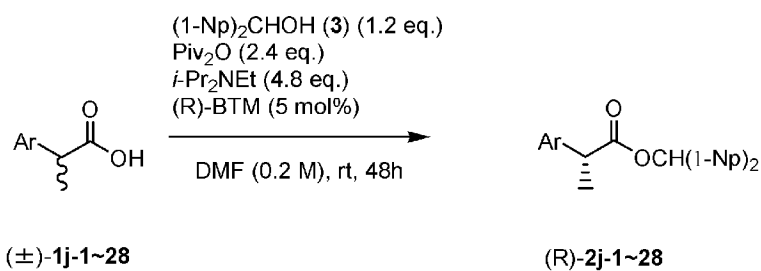
KBr): 3067, 1718, 1598, 1509, 795, 764 cm^{-1} .

[0067] [試験例5 基質の一般性の検討]

試験例4で最適化した条件のもとで、基質1j-1~28の不斉エステル化による動的速度論的光学分割において、一般性の検討をした。

[0068]

[化28]



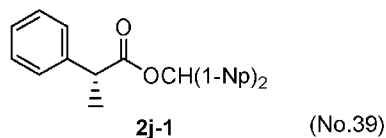
[0069] [表5]

No.	Ar	2 の収率/% (ee/%)
39	フェニル	88 (92)
40	1-ナフチル	95 (91)
41	2-ナフチル	90 (89)
42	9-フェナントレン	87 (95)
43	5-ヘンゾ-1,3-ジオキソリル	95 (87)
44	3,4-ジメトキシフェニル	75 (84)
45	3,5-ジメトキシフェニル	89 (90)
46	3,4,5-トリメトキシフェニル	90 (90)
47	3-フルオロフェニル	96 (89)*
48	2-フルオロフェニル	89 (93)
49	2-ブロモフェニル	76 (85)
50	2,3-ジクロロフェニル	99 (82)
51	2,4-ジクロロフェニル	99 (82)
52	3-クロロ-4-メトキシフェニル	96 (85)
53	3-ヘンゾイルフェニル	90 (86)*
54	3-フェノキシフェニル	95 (87)
55	4-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル)	89 (81)*
56	6-メトキシ-2-ナフチル	89 (90)
57	[4-[(2-オキシシクロヘンチル)メチル]フェニル]	90 (89)
58	7-(5H-クロメノ[2,3-b]ヒリシニル)	95 (78)
59	[4-[2-(1-オキソイソイントリニル)]フェニル]	96 (90)
60	3-(6-クロロ-9H)カルハゾイル	81 (91)
61	3-(6-クロロ-9-tert-ブチルオキシカルボニル)カルハゾイル	88 (87)
62	2-チエニル	97 (91)**
63	3-チエニル	97 (91)
64	2-[1-メチル-5-(4-トリルオキシ)ヒロリル]	96 (97)**
65	2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル)イントリル	99 (87)
66	3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル)イントリル	89 (99)

*反応は0℃で行った。 **反応は0℃で*i*-Pr₂NEtを加えずに行った。

[0070] 表5から分かるように、この反応は様々な基質に対して適用可能であり、いずれの場合も、高収率かつ高エナンチオ選択率で目的物の光学活性カルボン酸エステル(2)が得られた。得られた光学活性カルボン酸エステル2j-1~28の物性は以下のとおりである。

[0071] [化29]



Di (1-naphthyl) methyl (R)-2-phenylpropanoate ((R)-2j-1) [92% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/50, flow rate=1.0mL/min) :

t_R =14.8min (4.1%), t_R =19.8min (95.9%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.29 (s, 1H) ,

7.99-7.94 (m, 1H) ,

7.84-7.79 (m, 1H) ,

7.74 (t, J =7.0Hz, 2H) ,

7.68 (d, J =8.0Hz, 1H) ,

7.63 (d, J =8.5Hz, 1H) ,

7.45-7.38 (m, 2H) ,

7.35-7.31 (m, 1H) ,

7.23-7.14 (m, 7H) ,

7.11 (t, J =7.5Hz, 1H) ,

7.06 (d, J =7.5Hz, 1H) ,

6.90 (d, J =7.0Hz, 1H) ,

3.77 (q, J =7.0Hz, 1H) ,

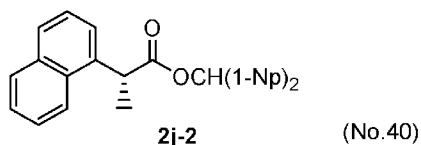
1.45 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.5, 140.0, 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 130.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.64, 128.57, 127.8, 127.2, 126.7, 126.4, 126.3, 125.9, 125.6, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.1, 45.6, 18.2 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 439.1669, found 439.1668 ;

Analytical data on racemic compound : Mp : 128°C (i-PrOH/hexane) ; IR (KBr) : 3067, 1728, 1600, 1509, 776, 699 cm^{-1} .

[0072] [化30]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(1-naphthyl)propanoate ((R)-2j-2) [91% ee] :
HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R=19.0\text{ min}$ (4.3%), $t_R=32.7\text{ min}$ (95.7%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.33 (s, 1H) ,

7.97–7.83 (m, 2H) ,

7.83–7.56 (m, 7H) ,

7.46–6.92 (m, 11H) ,

6.85 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) ,

4.54 (q, $J=6.9$ Hz, 1H) ,

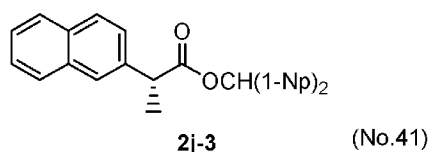
1. 60 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 174.0, 136.0, 134.7, 134.4, 133.9, 133.8, 133.7, 131.4, 131.2, 130.9, 129.0, 128.82, 128.80, 128.7, 128.6, 128.3, 127.8, 126.7, 126.4, 126.22, 126.16, 125.8, 125.7, 125.6, 125.4, 125.1, 124.9, 124.8, 123.5, 123.4, 123.3, 71.3, 41.6, 17.9 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 489.1825, found 489.1809 ;

Analytical data on racemic compound: Mp: 152–153°C (CHCl_3 /petroleum ether) ; IR (KBr) : 3055, 1735, 1599, 1494, 778, 757 cm^{-1} .

[0073] [化31]



Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2-naphthyl) propanoate ((R) -2j-3) [89% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, $i\text{-PrOH}$ /hexane=1/9, flow rate=0.5mL/min) :

$t_R=25.3$ min (5.6%), $t_R=53.0$ min (94.4%) ;

IR (neat) : 3060, 1737, 1599, 1509, 755 cm^{-1} ;

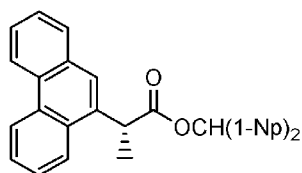
^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.30 (s, 1H) ,

7.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) ,

7.86–7.52 (m, 8H),
 7.45–7.31 (m, 4H),
 7.30–7.11 (m, 4H),
 7.10–7.00 (m, 2H),
 6.92 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H),
 6.87 (dd, $J=8.1, 6.9$ Hz, 1H),
 3.92 (q, $J=6.9$ Hz, 1H),
 1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.5, 137.5, 134.7, 134.5, 133.8, 133.6, 133.4, 132.6, 131.2, 130.8, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.5, 126.7, 126.4, 126.3, 126.04, 125.98, 125.84, 125.77, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.4, 123.3, 71.3, 45.8, 18.3;
 HR MS: calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 489.1825, found 489.1815.

[0074] [化32]



2j-4

(No.42)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(9-phenanthrenyl)propanoate ((R)-2j-4) [95% ee]:

HPLC (CHIRALPAK IC, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/50$, flow rate=1.0 mL/min):

$t_R=14.7$ min (2.6%), $t_R=23.9$ min (97.4%);

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.62 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H),

8.55 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H),

8.38 (s, 1H),

7.79–7.87 (m, 2H),

7.82–7.22 (m, 14H),

7.20–7.05 (m, 2H),

7.01–6.90 (m, 3H),

4.54 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H),

1.66 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 174.0, 134.6, 134.4, 13

4.3, 133.8, 133.7, 131.4, 131.2, 130.9,

130.8, 130.7, 130.4, 129.9, 129.0, 128.

83, 128.76, 128.6, 128.3, 126.8, 126.7,

126.6, 126.4, 126.3, 126.2, 125.82, 125

.80, 125.72, 125.65, 125.1, 125.0, 123.

9, 123.5, 123.3, 123.2, 122.3, 71.4, 42.

0, 17.8;

HR MS: calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 539.

1982, found 539. 1968;

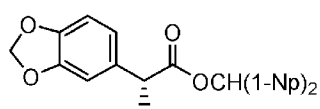
Analytical data on racemic compound:

Mp: 115–117°C (CHCl_3 /petroleum ether

); IR (KBr): 3058, 1733, 1599, 1509, 779,

747, 726 cm^{-1} .

[0075] [化33]



2j-5

(No.43)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (5-benzo
[d] [1, 3] dioxolyl) propanoate ((R) -2 j
-5) [87% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane =
1/9, flow rate = 1.0 mL/min) :

t_R = 15.1 min (6.4%), t_R = 31.1 min (93.6%) ;

IR (neat) : 3055, 2978, 1728, 1242, 1157,
1041, 787, 733 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.34 (s, 1H) ,

8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ,

7.91–7.86 (m, 1H) ,

7.82 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H) ,

7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ,

7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H) ,

7.48 (dddd, J = 15.0, 7.5, 7.5, 2.0 Hz, 2H)

,

7.44–7.38 (m, 1H) ,

7.33–7.27 (m, 2H) ,

7.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H) ,

7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ,

7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ,

6.74–6.72 (m, 1H) ,

6.69–6.67 (m, 1H) ,

5.90 (s, 2H) ,

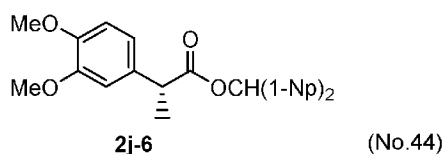
3.75 (q, J = 7.0 Hz, 1H) ,

1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.5, 147.7, 146.7, 13

4. 7, 134. 5, 133. 8, 133. 74, 133. 69, 131. 2, 130. 9, 129. 1, 128. 84, 128. 81, 128. 6, 126. 7, 126. 3, 126. 2, 125. 8, 125. 6, 125. 4, 125. 2, 125. 0, 123. 5, 123. 3, 120. 1, 108. 20, 108. 16, 100. 9, 71. 2, 45. 2, 18. 2 ;
 HR MS : calcd for $C_{31}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$) 483. 1567, found 483. 1574.

[0076] [化34]



Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (3, 4-dimethoxyphenyl) propanoate ((R) -2j-6) [84% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/4, flow rate=0.5mL/min) :

t_R =17.6min (8.1%), t_R =19.7min (91.9%) ;

IR (neat) : 3055, 2939, 1728, 1597, 1258, 1158, 787, 733 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$) : δ

8.35 (s, 1H) ,
 8.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) ,
 7.92-7.85 (m, 1H) ,
 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) ,
 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) ,
 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) ,
 7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) ,
 7.54-7.37 (m, 3H) ,

7.33–7.14 (m, 4H),

7.03 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H),

6.82–6.71 (m, 2H),

6.67 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H),

3.87 (s, 3H),

3.79 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H),

3.58 (s, 3H),

1.52 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.6, 148.8, 148.1, 13

4.7, 134.5, 133.8, 133.6, 132.4, 131.1,

130.8, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 126.

7, 126.3, 126.2, 125.8, 125.7, 125.3, 12

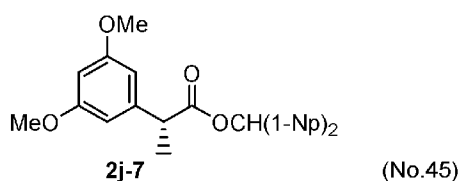
5.2, 125.0, 123.4, 123.3, 119.8, 111.0,

110.5, 71.1, 55.9, 55.6, 45.2, 18.2;

HR MS: calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 499.

1880, found 499.1877.

[0077] [化35]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)propanoate ((R)-2j-7) [90% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/4$, flow rate=0.5 mL/min):

$t_R=14.8\text{ min}$ (5.0%), $t_R=18.2\text{ min}$ (95.0%);

IR (neat): 3055, 2939, 1736, 1604, 1157,

1057, 787, 741 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.37 (s, 1H),

8.03 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H),

7.92–7.86 (m, 1H),

7.82 (dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$, 2H),

7.77 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H),

7.73 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H),

7.53–7.44 (m, 2H),

7.42 (dd, $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$, 1H),

7.33–7.20 (m, 3H),

7.18 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H),

7.07 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H),

6.38–6.34 (m, 3H),

3.78 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H),

3.62 (s, 6H),

1.51 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.2, 160.8, 142.2, 13

4.7, 134.5, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9,

129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 126.7, 126.

4, 126.3, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 12

5.0, 123.5, 123.3, 105.6, 99.6, 71.2, 55

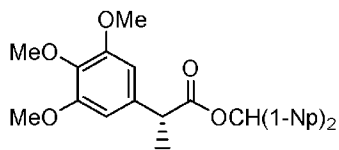
.2, 45.9, 18.1;

HR MS: calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 499.

1880, found 499.1886.

[0078]

[化36]



2j-8

(No.46)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (3, 4, 5-trimethoxyphenyl) propanoate ((R) -2j-8) [90% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 14.9$ min (5.2%), $t_R = 17.7$ min (94.8%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.37 (s, 1H) ,

8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ,

7.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ,

7.83 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 2H) ,

7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ,

7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ,

7.55-7.44 (m, 2H) ,

7.43 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H) ,

7.35-7.22 (m, 3H) ,

7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ,

7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ,

6.42-6.37 (m, 2H) ,

3.85 (s, 3H) ,

3.82-3.75 (m, 1H) ,

3.62 (s, 6H) ,

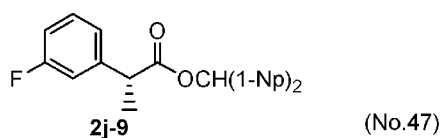
1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173.3, 153.2, 135.5, 135.5, 134.6, 134.5, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 126.7, 126.4, 126.3, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 104.6, 71.3, 60.8, 55.9, 45.9, 18.1;

HR MS: calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 529.1985, found 529.1964;

Analytical data on racemic compound: Mp: 85–86°C (CHCl_3 /petroleum ether); IR (KBr): 3055, 2939, 1728, 1589, 1242, 1134, 787 cm^{-1} .

[0079] [化37]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(3-fluorophenyl)propanoate ((R)-2j-9) [89% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/9, flow rate=0.5 mL/min):

t_R =12.3 min (5.4%), t_R =15.2 min (94.6%);

IR (neat): 3055, 2978, 1728, 1604, 1257, 1157, 1072, 779, 756, 694 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ

8.37 (s, 1H),

8.01 (d, J =8.0 Hz, 1H),

7.89 (d, J =8.0 Hz, 1H),

7.83 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H),

7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),

7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),

7.53–7.45 (m, 2H),

7.44–7.39 (m, 1H),

7.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H),

7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H),

7.25–7.16 (m, 3H),

7.00–6.91 (m, 4H),

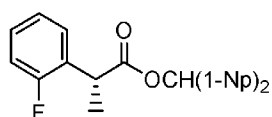
3.84 (q, $J=7.0$ Hz, 1H),

1.52 (d, $J=7.0$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.9, 162.8 (d, $J=246.3$ Hz), 142.3 (d, $J=7.5$ Hz), 134.6, 134.4, 133.8, 133.7, 131.1, 130.8, 130.0 (d, $J=8.1$ Hz), 129.2, 128.9, 128.9, 128.7, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.3, 125.2, 125.0, 123.50, 123.47, 123.3 (d, $J=7.5$ Hz), 114.7 (d, $J=21.8$ Hz), 114.1 (d, $J=21.2$ Hz), 71.3, 45.3, 18.0;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 457.1574, found 457.1581.

[0080] [化38]



2j-10

(No.48)

Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(2-fluorophenyl)propanoate ((R)-2j-10) [93% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

t_R = 14.7 min (3.7%), t_R = 18.5 min (96.3%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.42 (s, 1H) ,

8.09–8.04 (m, 1H) ,

7.91–7.86 (m, 1H) ,

7.85–7.79 (m, 3H) ,

7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ,

7.52–7.47 (m, 2H) ,

7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H) ,

7.33 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H) ,

7.31 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H) ,

7.27–7.16 (m, 4H) ,

7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H) ,

7.03–6.96 (m, 2H) ,

4.18 (q, J = 7.5 Hz, 1H) ,

1.52 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.0, 160.4 (d, J = 246.

0 Hz) , 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2

, 130.9, 129.1, 128.84 (d, J = 7.3 Hz) , 128

.81, 128.78, 128.70 (d, J = 6.3 Hz) , 128.6

7, 127.3 (d, J = 14.4 Hz) , 126.7, 126.4, 12

6.2, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 125.0,

124.1 (d, J = 3.1 Hz) , 123.5, 123.4, 115.4

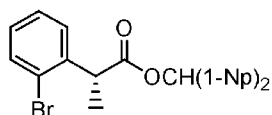
(d, J = 22.7 Hz) , 38.4 (d, J = 2.0 Hz) , 17.3 ;

HR MS : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FO}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 457

.1574, found 457.1555 ;

Analytical data on racemic compound : MP : 127–128° C (hexane) ; IR (KBr) : 3062, 1736, 1188, 1157, 779 cm⁻¹.

[0081] [化39]



2j-11

(No.49)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2-bromophenyl) propanoate ((R) -2j-11) [85% e] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

t_R = 15.1 min (7.6%), t_R = 17.6 min (92.4%) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ

8.43 (s, 1H) ,

8.12–8.05 (m, 1H) ,

7.91–7.85 (m, 2H) ,

7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ,

7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ,

7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ,

7.53–7.47 (m, 3H) ,

7.44–7.40 (m, 1H) ,

7.36–7.30 (m, 2H) ,

7.28–7.20 (m, 3H) ,

7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H) ,

7.14 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H) ,

7.06 (ddd, J = 7.5, 7.5, 2.0 Hz, 1H) ,

4.37 (q, J = 7.0 Hz, 1H) ,

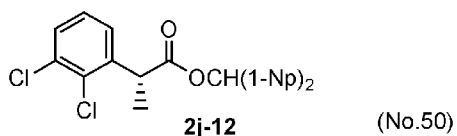
1. 51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.0, 139.5, 134.7, 134.5, 133.8, 133.7, 131.2, 130.9, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.6, 126.7, 126.4, 126.3, 125.8, 125.70, 125.65, 125.2, 125.0, 124.5, 123.6, 123.4, 71.4, 44.7, 17.7 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 517.0774, found 517.0781 ;

Analytical data on racemic compound : Mp : 138–139°C (CHCl_3 /petroleum ether) ; IR (KBr) : 3055, 1188, 787 cm^{-1} .

[0082] [化40]



Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2, 3-dichlorophenyl) propanoate ((R) -2j-12) [82% ee] :

HPLC (CHIRALPAK IC, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/50$, flow rate=0.5 mL/min) :

$t_R=19.0$ min (9.2%), $t_R=23.2$ min (90.8%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.32 (s, 1H),
7.98–7.90 (m, 1H),
7.84–7.67 (m, 5H),
7.45–7.32 (m, 3H),
7.31–7.14 (m, 5H),

7.09 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H),
 7.03 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H),
 6.94 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H),
 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 1H),
 1.43 (d, $J=7.2$ Hz, 3H);

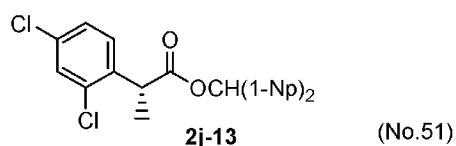
^{13}C NMR (CDCl_3): δ

172.7, 140.1, 134.6, 134.3, 133.8, 133.7,
 133.2, 131.1, 130.9, 129.2, 129.0, 128.9,
 128.7, 128.3, 127.5, 127.2, 126.7,
 126.6, 126.52, 126.45, 126.2, 125.9, 125.8,
 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.7, 43.1, 17.4;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 507.0889, found 507.0887;

Analytical data on racemic compound: MP: 151–154°C (petroleum ether); IR (KBr): 3059, 1737, 1598, 1510, 1158, 778 cm^{-1} .

[0083] [化41]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(2,4-dichlorophenyl)propanoate ((R)-2j-13) [82% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/9$, flow rate=0.5 mL/min):

$t_R=13.6$ min (8.9%), $t_R=18.3$ min (91.1%);

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.35 (s, 1H),
 8.01–7.92 (m, 1H),
 7.84–7.65 (m, 5H),
 7.44–7.32 (m, 2H),
 7.29–7.16 (m, 6H),
 7.14–7.09 (m, 1H),
 7.04 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H),
 6.97 (dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H),
 4.35 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H),
 1.42 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H);

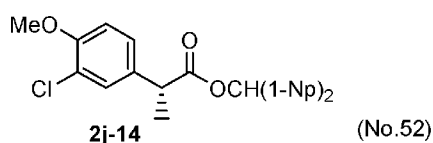
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

172.7, 136.3, 134.50, 134.45, 134.3, 133.8, 133.7, 133.4, 131.1, 130.9, 129.33, 129.26, 129.18, 129.0, 128.9, 128.7, 127.2, 126.7, 126.4, 126.2, 125.9, 125.74, 125.70, 125.2, 125.0, 123.5, 123.3, 71.7, 41.7, 17.3;

HR MS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 507.0889, found 507.0896;

Analytical data on racemic compound: IR (neat): 3060, 1733, 1590, 1510, 1474, 1156, 777 cm^{-1} .

[0084] [化42]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(3-chlor

o-4-methoxyphenyl) propanoate ((R)-2
j-14) [85% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=
1/9, flow rate=1.0 mL/min) :

t_R =11.0 min (7.6%), t_R =13.4 min (92.4%) ;

IR (neat) : 3055, 2978, 1736, 1597, 1242,
1157, 1080, 779, 741, 694 cm^{-1} ;

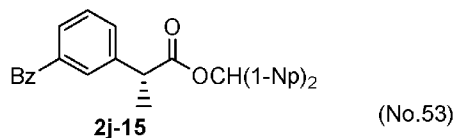
^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.34 (s, 1H) ,
7.97 (d, J =8.1 Hz, 1H) ,
7.93–7.85 (m, 1H) ,
7.83 (d, J =7.2 Hz, 1H) ,
7.81 (d, J =8.1 Hz, 1H) ,
7.77 (d, J =8.1 Hz, 1H) ,
7.72 (d, J =8.7 Hz, 1H) ,
7.54–7.37 (m, 3H) ,
7.36–7.16 (m, 5H) ,
7.11–6.99 (m, 2H) ,
6.73 (d, J =8.4 Hz, 1H) ,
3.85 (s, 3H) ,
3.76 (q, J =6.9 Hz, 1H) ,
1.49 (d, J =6.9 Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.2, 154.1, 134.6, 134.4,
133.8, 133.7, 133.0, 131.1, 130.8,
129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.0,
126.7, 126.4, 126.1, 125.8, 125.7, 125.4,
125.2, 125.0, 123.4, 123.3, 122.3,
111.9, 71.4, 56.1, 44.5, 18.1 ;

HR MS: calcd for $C_{31}H_{25}ClO_3Na$ ($M+Na^+$) 503.1384, found 503.1387.

[0085] [化43]



(R)-Ketoprofen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-15) [86% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 1.0 mL/min):

$t_R = 13.9$ min (6.9%), $t_R = 35.8$ min (93.1%);

IR (neat): 3035, 1735, 1660, 1599, 1511, 780, 680 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): δ

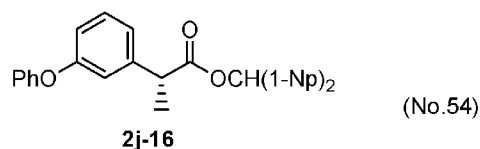
8.28 (s, 1H),
 7.93–7.85 (m, 1H),
 7.82–7.54 (m, 6H),
 7.52–7.44 (m, 2H),
 7.44–7.06 (m, 13H),
 6.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H),
 3.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H),
 1.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 196.3, 173.0, 140.1, 137.8, 137.3, 134.5, 134.4, 133.8, 133.7, 132.4, 131.6, 131.1, 130.8, 129.9, 129.5, 129.2, 128.93, 128.91, 128.86, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 125.0, 1

23. 2, 71. 4, 45. 5, 17. 9 ;

HR MS : calcd for $C_{37}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$) 543. 1931, found 543. 1910.

[0086] [化44]



(R) -Fenoprofen Di (1-naphthyl) methyl ester ((R) -2j-16) [87% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/50, flow rate = 1.0 mL/min) :

t_R = 21.0 min (6.7%), t_R = 25.2 min (93.3%) ;

IR (neat) : 3036, 1735, 1585, 1484, 781, 679 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$) : δ

8.28 (s, 1H) ,

7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ,

7.82-7.62 (m, 5H) ,

7.43-7.30 (m, 3H) ,

7.27-7.09 (m, 7H) ,

6.98-6.91 (m, 3H) ,

6.86-6.83 (m, 1H) ,

6.82-6.73 (m, 3H) ,

3.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H) ,

1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ;

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 173.1, 157.3, 157.0, 14

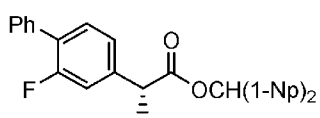
1.9, 134.7, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2,

130.9, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.

8, 128.7, 128.3, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.3, 125.2, 125.1, 123.4, 123.3, 123.1, 122.6, 118.7, 118.4, 117.6, 71.2, 45.5, 17.9;

HR MS: calcd for $C_{36}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$) 531.1931, found 531.1948.

[0087] [化45]



2j-17

(No.55)

(R)-Flurbiprofen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-17) [81% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/9, flow rate=0.75 mL/min):

t_R =10.8 min (9.5%), t_R =17.7 min (90.5%);

IR (neat): 3035, 1734, 1599, 1513, 783, 679 cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$): δ

8.29 (s, 1H),

7.95–7.86 (m, 1H),

7.80–7.72 (m, 1H),

7.70 (d, J =8.1 Hz, 2H),

7.64 (d, J =8.1 Hz, 2H),

7.46–7.04 (m, 13H),

7.01–6.90 (m, 3H),

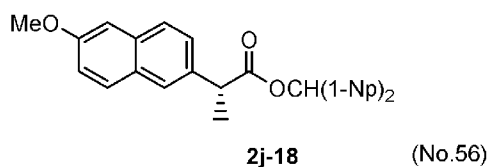
3.74 (q, J =7.0 Hz, 1H),

1.44 (t, J =7.0 Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 172.9, 159.6 (d, $J=248.2\text{ Hz}$), 141.3, 141.2, 135.5, 134.6, 134.4, 133.8, 133.7, 131.1, 130.9, 130.7 (d, $J=3.7\text{ Hz}$), 129.2, 128.9 (d, $J=3.2\text{ Hz}$), 128.7, 128.5, 128.3, 127.8 (d, $J=13.7\text{ Hz}$), 127.7, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 125.0, 123.8 (d, $J=3.1\text{ Hz}$), 123.4, 123.3, 115.4 (d, $J=23.6\text{ Hz}$), 71.5, 45.1, 17.9;

HR MS: calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 533.1887, found 533.1865.

[0088] [化46]



(R)-Naproxen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-18) [90% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/9$, flow rate=1.0 mL/min) :

$t_R=13.1\text{ min}$ (5.1%), $t_R=16.5\text{ min}$ (94.9%) ;

IR (neat) : 3034, 1733, 1604, 1508, 782, 679 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.29 (s, 1H) ,

8.00–7.90 (m, 1H) ,

7.82–6.96 (m, 17H) ,

6.95–6.81 (m, 2H) ,

3.86 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H) ,

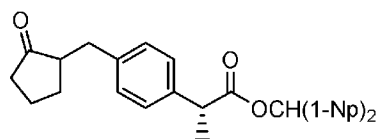
3.79 (s, 3H)

1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 173.6, 157.6, 135.1, 134.7, 134.5, 133.8, 133.7, 133.6, 131.2, 130.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 126.7, 126.5, 126.3, 126.2, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.4, 123.3, 118.9, 105.5, 71.2, 55.2, 45.5, 18.3 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 519.1931, found 519.1932.

[0089] [化47]



2j-19

(No.57)

(R)-Loxoprofen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-19) [89% ee] :

HPLC (CHIRALPAK IA, $i\text{-PrOH}/\text{hexane}=1/9$, flow rate=0.5 mL/min) :

$t_R=23.5$ min (94.4%), $t_R=28.3$ min (5.6%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.36 (s, 1H) ,

8.06–7.97 (m, 1H) ,

7.95–7.86 (m, 1H) ,

7.82 (dd, $J=8.1, 4.2$ Hz, 2H) ,

7.76 (dd, $J=8.9, 8.9$ Hz, 2H) ,

7.55–7.37 (m, 3H) ,

7.34–7.12 (m, 6H) ,

7.08–6.98 (m, 3H),
 3.82 (q, $J=7.2$ Hz, 1H),
 3.14 (ddd, $J=13.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H),
 2.51 (ddd, $J=13.7, 10.2, 3.3$ Hz, 1H),
 2.42–2.25 (m, 2H),
 2.19–1.88 (m, 3H),
 1.83–1.64 (m, 1H),
 1.51 (d, $J=7.2$ Hz, 3H);

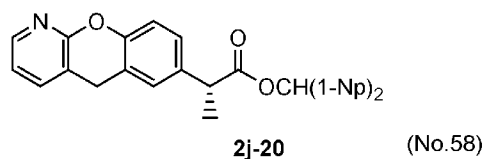
^{13}C NMR (CDCl_3): δ

220.0, 173.5, 138.90, 138.88, 137.8, 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.18, 131.17, 130.9, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 126.68, 126.67, 126.3, 126.2, 126.1, 125.8, 125.63, 125.61, 125.29, 125.26, 125.2, 124.9, 123.5, 123.34, 123.32, 71.05, 71.04, 51.0, 45.2, 38.2, 35.2, 35.1, 29.2, 29.1, 20.5, 18.13, 18.11;

HR MS: calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 535.2244, found 535.2232;

Analytical data on racemic compound: IR (neat): 2970, 1736, 1597, 1450, 779, 756 cm^{-1} .

[0090] [化48]



(R) -Pranoprofen di (1-naphthyl) methyl ester ((R) -2j-20) [78% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 1.0 mL/min) :

$t_R = 16.4 \text{ min}$ (89.2%), $t_R = 19.6 \text{ min}$ (10.8%)

;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.35 (s, 1H),

8.23–8.14 (m, 1H),

8.01–7.92 (m, 1H),

7.91–7.82 (m, 1H),

7.80 (dd, $J = 8.4, 8.4 \text{ Hz}$, 2H),

7.72 (dd, $J = 9.3, 9.3 \text{ Hz}$, 2H),

7.51–7.40 (m, 3H),

7.39–7.16 (m, 5H),

7.12–6.98 (m, 4H),

6.95–6.89 (m, 1H),

3.88–3.70 (m, 3H),

1.52 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

173.4, 158.4, 150.8, 146.6, 138.3, 135.

3, 134.6, 134.5, 133.8, 133.7, 131.1, 13

0.9, 129.1, 128.81, 128.81, 128.6, 127.

6, 127.4, 126.7, 126.3, 126.1, 125.8, 12

5.6, 125.4, 125.1, 125.0, 123.4, 123.3,

119.8, 119.5, 117.1, 115.3, 71.4, 44.9,

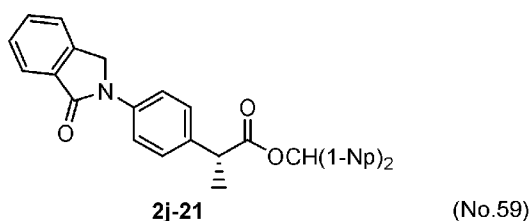
27.8, 18.0 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 544

. 1833, found 544.1880;

Analytical data on racemic compound: MP: 189–190° C (i-PrOH/hexane); IR (KBr); 3055, 1728, 1666, 1427, 1157, 787 cm⁻¹.

[0091] [化49]



(R)-Indoprofen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-21) [90% ee]:

HPLC (CHIRALPAK IC, i-PrOH/hexane=1/1, flow rate=1.0 mL/min):

t_R =13.7 min (95.2%), t_R =16.8 min (4.8%);

¹H NMR (CDCl₃): δ

8.37 (s, 1H),

8.07–7.97 (m, 1H),

7.96–7.84 (m, 2H),

7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H),

7.78–7.69 (m, 4H),

7.62–7.43 (m, 5H),

7.38 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 1H),

7.34–7.16 (m, 6H),

7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H),

4.76 (s, 2H),

3.85 (q, J=7.2 Hz, 1H),

1.53 (d, J=7.2 Hz, 3H);

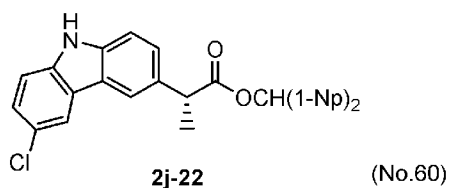
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

173.4, 167.4, 140.0, 138.5, 135.9, 134.7, 134.5, 133.8, 133.7, 133.1, 132.04, 132.04, 131.2, 130.8, 129.1, 128.83, 128.78, 128.6, 128.43, 128.43, 128.35, 126.7, 126.4, 126.2, 125.8, 125.6, 125.4, 125.2, 125.1, 124.1, 123.4, 123.3, 122.6, 119.5, 71.2, 50.6, 45.1, 18.1;

HR MS: calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 570.2040, found 570.2018;

Analytical data on racemic compound: MP: 193–194° C (*i*-PrOH/hexane); IR (KBr): 3047, 1728, 1697, 1458, 1157, 787 cm^{-1}

[0092] [化50]



(R)-Carprofen di(1-naphthyl)methyl ester ((R)-2j-22) [91% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, *i*-PrOH/hexane = 1/4, flow rate = 1.0 mL/min):

t_R = 9.6 min (95.6%), t_R = 12.9 min (4.4%);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

11.4 (s, 1H),

8.28 (s, 1H),

8.23 (s, 1H),

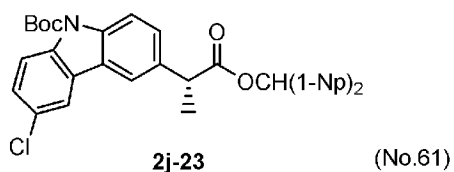
8.10 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H),
 8.07–7.94 (m, 2H),
 7.93 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H),
 7.89 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H),
 7.81 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H),
 7.69 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H),
 7.67–7.25 (m, 7H),
 7.24–7.00 (m, 3H),
 6.87 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H),
 4.22–4.09 (m, 1H),
 1.53 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ

173.4, 140.8, 138.6, 138.5, 134.5, 134.3, 133.6, 133.4, 130.7, 130.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 127.2, 126.7, 126.2, 126.0, 125.9, 125.5, 125.4, 125.1, 125.0, 123.7, 123.1, 123.0, 122.98, 122.95, 121.0, 120.9, 119.9, 118.9, 112.6, 110.3, 70.6, 45.2, 18.7;

Analytical data on racemic compound: MP: 250–251°C (EtOAc/hexane); IR (KBr): 3356, 3062, 1705, 1466, 1173, 787 cm^{-1} .

[0093] [化51]



(R) -N-Boc-Carprofen di (1-naphthyl)
methyl ester ((R) -2j-23) [87% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane =
1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 14.4$ min (93.6%), $t_R = 16.9$ min (6.4%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.41–8.34 (m, 1H) ,

8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ,

8.13 (s, 1H) ,

8.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H) ,

7.88 (s, 1H) ,

7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ,

7.80–7.64 (m, 5H) ,

7.46–7.37 (m, 3H) ,

7.28–7.09 (m, 5H) ,

7.08–6.99 (m, 2H) ,

4.06–3.95 (m, 1H) ,

1.62 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 3H) ,

1.56 (s, 9H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

173.3, 150.5, 139.8, 138.9, 137.2, 134.

7, 134.4, 133.8, 133.6, 131.2, 130.8, 12

9.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 126.9,

126.8, 126.6, 126.22, 126.18, 125.8, 12

5.5, 125.4, 125.1, 124.9, 123.8, 123.4,

123.3, 123.1, 119.7, 119.2, 117.3, 115.

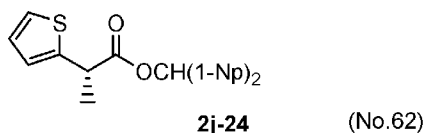
8, 84.2, 71.4, 46.2, 28.1, 18.4 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NClNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 6

62. 2069, found 662. 2052 ;

Analytical data on racemic compound : IR (neat) : 2978, 1728, 1466, 1157, 764, 741 cm^{-1} .

[0094] [化52]



Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2-thienyl) propanoate ((R) -2j-24) [91% ee] :
HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

$t_R = 14.9 \text{ min}$ (4.4%), $t_R = 17.5 \text{ min}$ (95.6%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.38 (s, 1H) ,

8.03–7.95 (m, 1H) ,

7.92–7.74 (m, 5H) ,

7.53–7.38 (m, 3H) ,

7.37–7.11 (m, 6H) ,

6.93–6.87 (m, 2H) ,

4.13 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H) ,

1.59 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

172.5, 142.3, 134.6, 134.4, 133.8, 133.

7, 131.1, 130.9, 129.1, 128.9, 128.8, 12

8.7, 126.7, 126.6, 126.5, 126.0, 125.8,

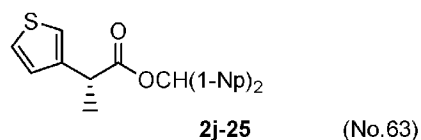
125.7, 125.4, 125.19, 125.19, 125.1, 12

4.4, 123.4, 123.3, 71.5, 41.0, 19.2 ;

HR MS: calcd for $C_{28}H_{22}O_2SNa$ ($M+Na^+$) 445.1233, found 445.1222;

Analytical data on racemic compound: MP: 139–140° C (EtOAc/hexane); IR (KBr): 3055, 1736, 1450, 1173, 787, 702 cm^{-1} .

[0095] [化53]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(3-thienyl)propanoate ((R)-2j-25) [91% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min):

t_R = 17.0 min (4.4%), t_R = 20.1 min (95.6%);

1H NMR ($CDCl_3$): δ

8.36 (s, 1H),
 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H),
 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H),
 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H),
 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H),
 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H),
 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H),
 7.53–7.40 (m, 3H),
 7.38–7.15 (m, 5H),
 7.12–7.05 (m, 2H),
 6.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H),
 3.97 (q, J = 7.5 Hz, 1H),
 1.53 (d, J = 7.5 Hz, 3H);

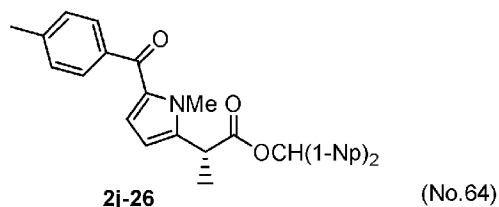
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

173.1, 140.1, 134.8, 134.6, 133.8, 133.7, 131.2, 131.0, 129.1, 128.84, 128.84, 128.7, 127.2, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 125.6, 125.4, 125.2, 125.1, 123.4, 123.3, 121.6, 71.2, 41.2, 17.9;

HR MS: calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 445.1233, found 445.1214;

Analytical data on racemic compound: MP: 178–179°C (i-PrOH/hexane); IR (KBr): 3055, 1728, 1450, 1180, 779 cm^{-1} .

[0096] [化54]



Di(1-naphthyl)methyl (R)-2-(2-(1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)pyrrolyl))propanoate ((R)-2j-26) [97% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=1/9, flow rate=1.0 mL/min):

t_R =28.0 min (98.6%), t_R =34.8 min (1.4%);

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.41 (s, 1H),
7.95 (d, J =8.5 Hz, 1H),
7.92–7.76 (m, 5H),
7.71 (d, J =7.5 Hz, 2H),
7.52–7.18 (m, 9H),

7. 11 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H),
 6. 66 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),
 6. 10 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),
 3. 97 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H),
 3. 75 (s, 3H),
 2. 42 (s, 3H),
 1. 60 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H);

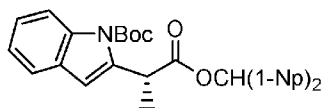
^{13}C NMR (CDCl_3): δ

185. 8, 171. 6, 141. 9, 140. 1, 137. 4, 134. 4,
 134. 3, 133. 81, 133. 76, 131. 2, 131. 0,
 130. 9, 129. 41, 129. 41, 129. 21, 129. 15,
 128. 9, 128. 8, 128. 67, 128. 67, 126. 7, 126. 6,
 125. 9, 125. 83, 125. 83, 125. 7, 125. 2,
 125. 1, 123. 24, 123. 19, 122. 3, 107. 4,
 71. 8, 37. 7, 33. 0, 21. 5, 16. 3;

HR MS: calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 560. 2196, found 560. 2191;

Analytical data on racemic compound: IR (neat): 2985, 1736, 1620, 1458, 1250, 1165, 787, 756 cm^{-1} .

[0097] [化55]



2j-27

(No.65)

Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (2- (1-tert-butylloxycarbonyl) indolyl) propanoate ((R) -2j-27) [87% ee]:

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane=

1/50, flow rate=0.6 mL/min) :

$t_R=27.6$ min (6.6%), $t_R=33.0$ min (93.4%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.41 (s, 1H) ,

8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) ,

7.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H) ,

7.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) ,

7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) ,

7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) ,

7.77 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) ,

7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) ,

7.46–7.14 (m, 11H) ,

6.50 (s, 1H) ,

4.69 (q, $J=7.0$ Hz, 1H) ,

1.63 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ,

1.42 (s, 9H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

172.8, 150.5, 139.6, 136.3, 135.1, 134.

6, 133.8, 133.7, 131.2, 131.1, 128.92, 1

28.88, 128.8, 128.7, 128.6, 126.5, 126.

4, 126.3, 126.2, 125.7, 125.6, 125.2, 12

5.1, 123.83, 123.76, 123.6, 122.6, 120.

3, 120.3, 115.7, 108.2, 84.1, 71.6, 40.3

, 27.9, 16.9 ;

HR MS: calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 578.

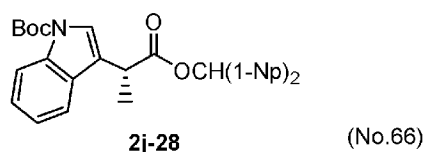
2302, found 578.2286 ;

Analytical data on racemic compound:

IR (neat) : 2978, 1736, 1705, 1458, 115

7, 779, 756 cm^{-1} .

[0098] [化56]



Di (1-naphthyl) methyl (R) -2- (3- (1-tert-butyloxycarbonyl) indolyl) propanoate ((R) -2j-28) [99% ee] :

HPLC (CHIRALPAK AD-H, i-PrOH/hexane = 1/9, flow rate = 0.5 mL/min) :

t_R = 11.3 min (0.3%), t_R = 21.7 min (99.7%) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ

8.37 (s, 1H) ,

8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H) ,

7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ,

7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ,

7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H) ,

7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H) ,

7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ,

7.51-7.34 (m, 5H) ,

7.32-7.02 (m, 7H) ,

4.07 (q, J = 7.2 Hz, 1H) ,

1.66-1.60 (m, 12H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ

173.3, 149.6, 134.6, 134.4, 133.8, 133.

7, 131.1, 130.9, 129.0, 128.9, 128.8, 12

8.6, 126.6, 126.4, 126.0, 125.8, 125.71

, 125.71, 125.1, 125.0, 124.45, 124.45,

123.43, 123.38, 123.17, 123.17, 122.4,
119.47, 119.41, 115.1, 83.6, 71.6, 37.1
, 28.2, 17.0;

HR MS: calcd for $C_{37}H_{33}NO_4Na$ ($M+Na^+$) 578.
2302, found 578.2285;

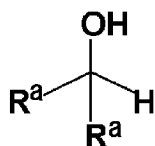
Analytical data on racemic compound:
IR (neat): 2978, 1736, 1728, 1458, 1157,
787, 756 cm^{-1} .

請求の範囲

[請求項1] 動的速度論的光学分割による光学活性カルボン酸エステルの製造方法であって、

ラセミのカルボン酸と、下記式（a）で表されるアルコール又は下記式（b）で表されるフェノール誘導体とを、酸無水物と不斉触媒との存在下、双極子モーメント3.0以上の極性溶媒中で反応させ、前記ラセミのカルボン酸のうち一方のエナンチオマーを選択的にエステル化するとともに、他方のエナンチオマーをラセミ化することを特徴とする光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

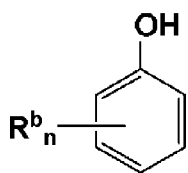
[化1]



(a)

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

[化2]

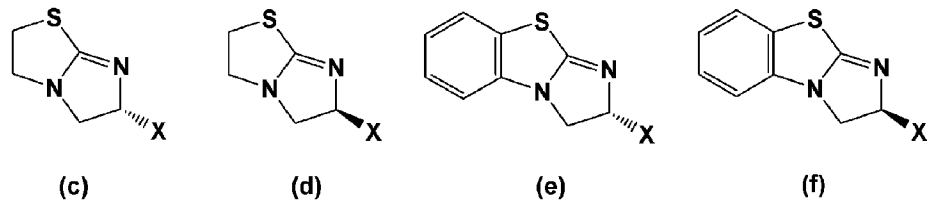


(b)

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

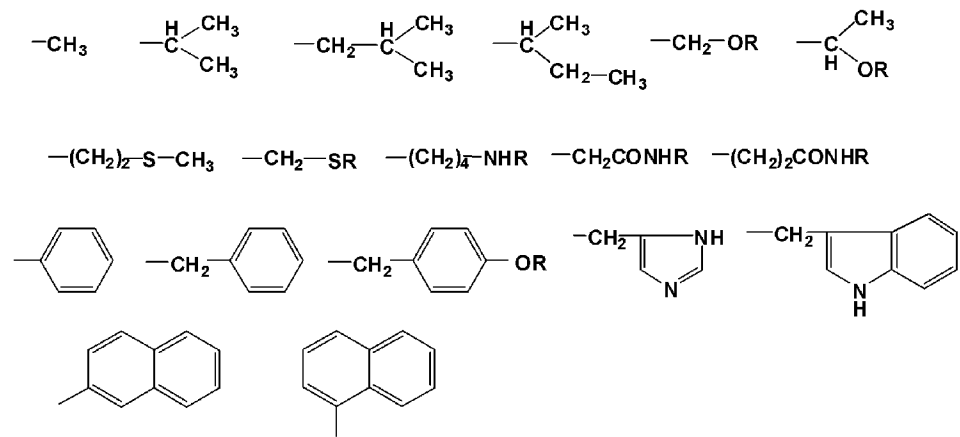
[請求項2] 前記不斉触媒が下記式（c）～（f）で表されることを特徴とする請求項1記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

[化3]



(式 (c) ~ (f) 中、Xは下記の置換基

[化4]

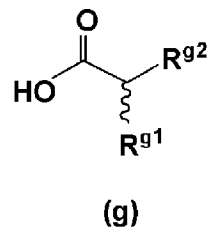


のいずれかを示し、Rは保護基を示す。)

[請求項3]

前記ラセミのカルボン酸が下記式 (g) で表されることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方法。

[化5]

(式 (g) 中、 R^{g1} 、 R^{g2} は互いに異なる有機基を示す。)

[請求項4]

前記式 (g) 中、 R^{g1} 、 R^{g2} のいずれか一方は、多重結合を有する炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であり、他方は、多重結合を有さない炭素原子を介して不斉炭素と結合する有機基であることを特徴とする請求項 3 記載の光学活性カルボン酸エステルの製造方

法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C67/08, B01J31/02, C07C67/48, C07C69/612, C07C69/616, C07C69/65, C07C69/734, C07C69/738, C07D207/337, C07D209/26, C07D209/46, C07D209/88, C07D317/68, C07D333/24, C07D491/052, C07B57/00, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Keisuke ONO et al., "Fusei Ester-ka Hanno o	1-4
Y	Mochiita Racemic Carboxylic Acid no Sokudoronteki Kogaku Bunkatsu ni Okeru Yobai Koka", 91st Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2011) Koen Yokoshu IV, 11 March 2011 (11.03.2011), page 1228 (3 C1-11) (particularly, entry 5)	1-4
Y	WO 2009/113428 A1 (Tokyo University of Science), 17 September 2009 (17.09.2009), claims; examples & US 8115008 B2 & EP 2251316 A1	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 August, 2012 (20.08.12)Date of mailing of the international search report
28 August, 2012 (28.08.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064647

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C67/08(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07C67/48(2006.01)i,
C07C69/612(2006.01)i, C07C69/616(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i,
C07C69/734(2006.01)i, C07C69/738(2006.01)i, C07D207/337(2006.01)i,
C07D209/26(2006.01)i, C07D209/46(2006.01)i, C07D209/88(2006.01)i,
C07D317/68(2006.01)i, C07D333/24(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i,
C07B57/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/08, B01J31/02, C07C67/48, C07C69/612, C07C69/616, C07C69/65, C07C69/734, C07C69/738, C07D207/337, C07D209/26, C07D209/46, C07D209/88, C07D317/68, C07D333/24, C07D491/052, C07B57/00, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	小野圭輔, 他 2 名, 不斉エステル化反応を用いたラセミカルボン酸 の速度論的光学分割における溶媒効果, 日本化学会第 91 春季年会 (2011)講演予稿集 I V, 2011. 03. 11, p. 1228 (3 C1-11) (特に entry 5)	1-4
Y		1-4
Y	W0 2009/113428 A1 (学校法人東京理科大学) 2009. 09. 17, 請求の範 囲、実施例等 & US 8115008 B2 & EP 2251316 A1	1-4

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

2 0 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高橋 直子

4 H

4 5 0 7

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

発明の属する分野の分類

C07C67/08(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07C67/48(2006.01)i, C07C69/612(2006.01)i,
C07C69/616(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i, C07C69/734(2006.01)i,
C07C69/738(2006.01)i, C07D207/337(2006.01)i, C07D209/26(2006.01)i,
C07D209/46(2006.01)i, C07D209/88(2006.01)i, C07D317/68(2006.01)i,
C07D333/24(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n,
C07B61/00(2006.01)n