

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5988305号  
(P5988305)

(45) 発行日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(24) 登録日 平成28年8月19日(2016.8.19)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C O 7 C</b> 67/307 (2006.01)		C O 7 C	67/307
<b>C O 7 C</b> 69/716 (2006.01)		C O 7 C	69/716 Z
<b>C O 7 B</b> 53/00 (2006.01)		C O 7 B	53/00 B
<b>C O 7 B</b> 61/00 (2006.01)		C O 7 B	61/00 3 0 0

請求項の数 7 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2013-71123 (P2013-71123)	(73) 特許権者	304020177 国立大学法人山口大学
(22) 出願日	平成25年3月29日 (2013. 3. 29)		山口県山口市吉田 1 6 7 7 - 1
(65) 公開番号	特開2014-193833 (P2014-193833A)	(73) 特許権者	507119250 東ソー有機化学株式会社
(43) 公開日	平成26年10月9日 (2014. 10. 9)		山口県周南市開成町 4 9 8 8 番地
審査請求日	平成27年11月24日 (2015. 11. 24)	(74) 代理人	100085224 弁理士 白井 重隆
		(72) 発明者	山本 豪紀 山口県宇部市常盤台 2 丁目 1 6 番 1 号 国 立大学法人山口大学工学部内
		(72) 発明者	宮田 卓也 山口県周南市開成町 4 9 8 8 番地 東ソー 有機化学株式会社内

最終頁に続く

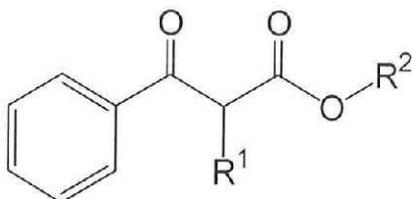
(54) 【発明の名称】 光学活性  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とからなる不斉ニッケル錯体触媒および合成ゼオライトの存在下、下記一般式(1)

【化 1】

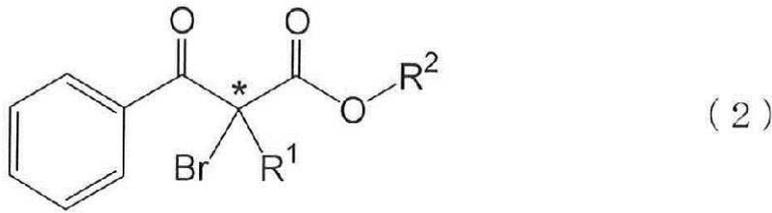


(1)

[ 式中、R<sup>1</sup> は水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基、R<sup>2</sup> は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表す。 ]

で示されるベンゾイル酢酸エステル類を臭素化剤と反応させて、下記一般式(2)

## 【化2】



[式中、 $R^1$  は水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、\*印は不斉炭素原子を表す。]

で示される光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類を得ることを特徴とする光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項2】

$R^1$  および  $R^2$  が各々独立して炭素数 1 ~ 12 のアルキル基である請求項 1 記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項3】

$R^1$  がメチル基、 $R^2$  がエチル基である請求項 1 記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項4】

ニッケル塩が過塩素酸ニッケルである請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項5】

光学活性ビスオキサゾリン配位子が光学活性 4,6-ジベンゾフランジイル-2,2'-ビス(4-フェニルオキサゾリン)である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項6】

合成ゼオライトがモレキュラーシーブ 4A である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【請求項7】

臭素化剤が N-プロモスクシンイミドである請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法に関し、ベンゾイル酢酸エステル類の位臭素化において、一方の光学異性体(鏡像異性体)をより多く製造し、光学活性な - プロモベンゾイル酢酸エステル類を効率的に製造する方法に関する。光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類は、医薬、農薬、機能材料の合成中間体として有用な化合物である。

## 【背景技術】

## 【0002】

ベンゾイル酢酸エステル類を臭素化剤と反応させて、位が臭素化された光学不活性な - プロモベンゾイル酢酸エステル類を製造する方法は良く知られている。例えば、臭素化剤に NaBr/Oxone (登録商標) を用いる方法(非特許文献 1)、 $NH_4Br/Oxone$  (登録商標) を用いる方法(非特許文献 2)、N-プロモサッカリン/ $Mg(ClO_4)_2$  を用いる方法(非特許文献 3)、 $O_2/AlBr_3/NH_4VO_3$  を用いる方法(非特許文献 4)、 $Br_2$  を用いる方法(非特許文献 5)、2,2-ジプロモジメドンをを用いる方法(非特許文献 6)、N-プロモスクシンイミドを用いる方法(非特許文献 7)、N-プロモスクシンイミド/ $Mg(ClO_4)_2$  を用いる方法(非特許文献 8)、プロモジメチルスルホニウムブロミドを用いる方法(非特許文献 9)などが知られており

10

20

30

40

50

、これらの臭素化剤を用いてベンゾイル酢酸エステル類の 位を臭素化することで、対応する臭素化体がラセミ体として高収率で得られる。

【0003】

一方の光学異性体（鏡像異性体）をより多く含む光学活性化合物に対するニーズは高く、ベンゾイル酢酸エステル類の 位臭素化に関しても、不斉反応への展開が図られている。

【0004】

上記非特許文献6には、光学活性D-アミノ酸およびピリジンジカルボン酸の存在下、2,2-ジブロモジメドンを用いて、光学活性 -プロモベンゾイル酢酸エステル類を高エナンチオマー過剰率で合成する方法が報告されている。この方法では、自然界に多く存在する安価なL-アミノ酸ではなく、非天然アミノ酸である高価なD-アミノ酸を使用しており工業的製法とは言えない。臭素化剤として用いられる2,2-ジブロモジメドンは市販品を入手するのが困難であるため、ジメドンとN-プロモスクシンイミドから調製する必要がある。ベンゾイル酢酸エステル類の 位臭素化に必要なN-プロモスクシンイミドの当量は、通常、基質であるベンゾイル酢酸エステル類に対して1当量であるが、この方法では2,2-ジブロモジメドンを調製するためにN-プロモスクシンイミドを2当量使用する必要があり経済的でなく実用的手法とは言えない。

【0005】

不斉金属錯体触媒を用いる方法は、汎用性の高い金属塩および入手容易な不斉配位子を用いることができるため工業的観点から望ましい手法である。ベンゾイル酢酸エステル類の 位不斉ハロゲン化において、不斉フッ素化あるいは不斉塩素化に関する報告例は多く、例えば、特許文献1には高いエナンチオ選択性で目的とする光学活性なフッ素化体を合成する方法が報告されている。しかし、不斉金属錯体触媒を用いるベンゾイル酢酸エステルの 位不斉臭素化については、非常に例が少なくかつ困難である。

【0006】

不斉金属錯体触媒を用いて光学活性 -プロモ- -ケトエステル類を製造する従来技術として、不斉金属錯体触媒の存在下で -ケトエステル類とN-プロモスクシンイミドを反応させる方法が知られている（非特許文献10および非特許文献11）。これらの方法では、 位がアルキル基である基質を用いた場合にはエナンチオマー過剰率が高いが、 位がフェニル基であるベンゾイル酢酸エステル類を用いた場合には、エナンチオマー過剰率が非常に低い問題が挙げられる。

【0007】

不斉金属錯体触媒を用いて光学活性 -プロモベンゾイル酢酸エステル類を製造する従来技術として、非特許文献10にはキラルな銅触媒共存下でN-プロモスクシンイミドを用いた例が報告されているが、この方法で得られる光学活性 -プロモベンゾイル酢酸エステル類のエナンチオマー過剰率は41% eeと非常に低く、また非特許文献11にはキラルなチタン触媒共存下でN-プロモスクシンイミドを用いた例が報告されているが、エナンチオマー過剰率は僅かに3~8% eeであり、高いエナンチオ選択性で光学活性 -プロモベンゾイル酢酸エステル類を製造する方法の開発が望まれている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特許第4237979号公報

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Green Chemistry, 14(4), 1125-1131 (2012)

【非特許文献2】Tetrahedron Letters, 53(2), 191-195 (2012)

【非特許文献3】Bulletin of the Korean Chemical Society, 32(5), 1543-1546 (2011)

【非特許文献4】Tetrahedron, 66(34), 6906-6911 (2010)

【非特許文献5】ChemMedChem, 5(9), 1476-1488 (2010)

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 6】Advanced Synthesis & Catalysis, 351(10), 1483-1487 (2009)  
 【非特許文献 7】Synthetic Communications, 37(23), 4149-4156 (2007)  
 【非特許文献 8】The Journal of Organic Chemistry, 67(21), 7429-7431 (2002)  
 【非特許文献 9】The Journal of Organic Chemistry, 71(23), 8961-8963 (2006)  
 【非特許文献 10】Chemistry - A European Journal, 10(9), 2133-2137 (2004)  
 【非特許文献 11】Helvetica Chimica Acta, 83(9), 2425-2435 (2000)

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明は、上記課題に鑑みてなされたものであり、その目的は従来技術では満足できなかった光学活性な  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法を提供することにある。即ち、不斉金属錯体触媒を用いて高いエナンチオ選択性で光学活性な  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類を製造することができる方法を提供することにある。

10

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

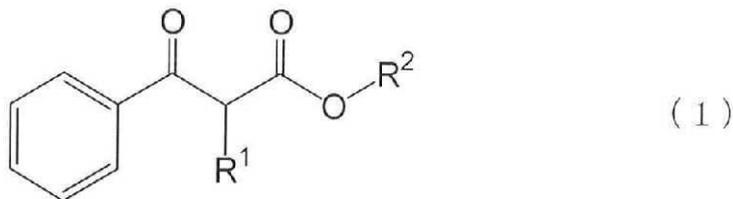
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、不斉ニッケル錯体触媒および合成ゼオライトの存在下、ベンゾイル酢酸エステル類と臭素化剤を反応させることにより、高いエナンチオ選択性で光学活性  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類を製造可能であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は、ニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とからなる不斉ニッケル錯体触媒および合成ゼオライトの存在下、下記一般式(1)

20

## 【0012】

## 【化1】



## 【0013】

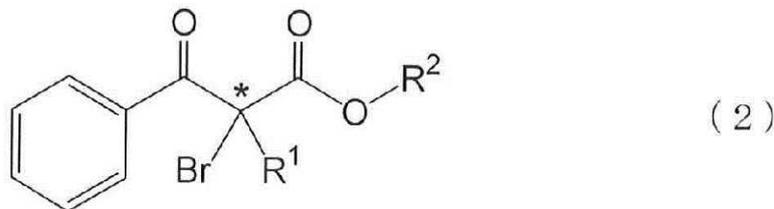
[式中、R<sup>1</sup>は水素、炭素数1~12のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基、R<sup>2</sup>は炭素数1~12のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表す。]

30

で示されるベンゾイル酢酸エステル類を臭素化剤と反応させて、下記一般式(2)

## 【0014】

## 【化2】



40

## 【0015】

[式中、R<sup>1</sup>は水素、炭素数1~12のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基、R<sup>2</sup>は炭素数1~12のアルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、\*印は不斉炭素原子を表す。]

で示される光学活性  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類を得ることを特徴とする光学活性  $\alpha$ -プロモベンゾイル酢酸エステル類の製造方法に関するものである。

## 【発明の効果】

## 【0016】

本発明の製造方法によれば、上記一般式(2)で示される光学活性  $\alpha$ -プロモベンゾイ

50

ル酢酸エステル類を高エナンチオ選択的に製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、上記一般式(1)で示されるベンゾイル酢酸エステル類としては、特に限定するものではないが、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-プロピル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソプロピル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-ブチル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソブチル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸t-ブチル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸フェニル、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸ベンジル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-プロピル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソプロピル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-ブチル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソブチル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸t-ブチル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸フェニル、2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸ベンジル、2-ベンゾイルブタン酸メチル、2-ベンゾイルブタン酸エチル、2-ベンゾイルブタン酸n-プロピル、2-ベンゾイルブタン酸イソプロピル、2-ベンゾイルブタン酸n-ブチル、2-ベンゾイルブタン酸イソブチル、2-ベンゾイルブタン酸t-ブチル、2-ベンゾイルブタン酸フェニル、2-ベンゾイルブタン酸ベンジル、2-ベンゾイルペンタン酸メチル、2-ベンゾイルペンタン酸エチル、2-ベンゾイルペンタン酸n-プロピル、2-ベンゾイルペンタン酸イソプロピル、2-ベンゾイルペンタン酸n-ブチル、2-ベンゾイルペンタン酸イソブチル、2-ベンゾイルペンタン酸t-ブチル、2-ベンゾイルペンタン酸フェニル、2-ベンゾイルペンタン酸ベンジル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸メチル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸エチル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸n-プロピル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸イソプロピル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸n-ブチル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸イソブチル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸t-ブチル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸フェニル、2-ベンゾイル-3-メチルブタン酸ベンジル、2-ベンゾイルヘキサン酸メチル、2-ベンゾイルヘキサン酸エチル、2-ベンゾイルヘキサン酸n-プロピル、2-ベンゾイルヘキサン酸イソプロピル、2-ベンゾイルヘキサン酸n-ブチル、2-ベンゾイルヘキサン酸イソブチル、2-ベンゾイルヘキサン酸t-ブチル、2-ベンゾイルヘキサン酸フェニル、2-ベンゾイルヘキサン酸ベンジル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸メチル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸エチル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸n-プロピル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸イソプロピル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸n-ブチル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸イソブチル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸t-ブチル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸フェニル、2-ベンゾイル-4-メチルペンタン酸ベンジル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸メチル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸エチル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸n-プロピル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸イソプロピル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸n-ブチル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸イソブチル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸t-ブチル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸フェニル、2-ベンゾイル-3,3-ジメチルブタン酸ベンジル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸メチル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸エチル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸n-プロピル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸イソプロピル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸n-ブチル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸イソブチル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸t-ブチル、3-オキソ-2,3-ジフェニルプロパン酸フェニル、3-オキソ-2,3-ジフ

10

20

30

40

50

フェニルプロパン酸ベンジル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸メチル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸 n - プロピル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸イソプロピル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸 n - ブチル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸イソブチル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸 t - ブチル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸フェニル、2 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸ベンジルなどが挙げられる。

【0018】

本発明において、不斉ニッケル錯体触媒は、ニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とから調製することができる。

10

【0019】

本発明において、ニッケル塩としては、特に限定するものではないが、過塩素酸ニッケル、臭化ニッケル、塩化ニッケル、酢酸ニッケル等が挙げられ、過塩素酸ニッケルが好ましい。

【0020】

本発明において、ニッケル塩の使用量は、通常、反応に用いられるベンゾイル酢酸エステル類に対して0.01 ~ 100モル%であるが、好ましくは0.05 ~ 50モル%、さらに好ましくは0.1 ~ 10モル%である。

【0021】

本発明において、光学活性ビスオキサゾリン配位子としては、特に限定するものではないが、4,6 - ジベンゾフランジイル - 2,2' - ビス(4 - フェニルオキサゾリン)、2,2' - ビス(4 - イソプロピルオキサゾリン)プロパン、2,2' - イソプロピリデンビス(4 - t - ブチル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - メチレンビス(4 - t - ブチル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - イソプロピリデンビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - イソプロピリデンビス(4 - ベンジル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - メチレンビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - ビス(4 - ベンジル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - メチレンビス(4,5 - ジフェニル - 2 - オキサゾリン)、2,2' - メチレンビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン)、2,6 - ビス(イソプロピル - 2 - オキサゾリン - 2 - イル)ピリジン、2,6 - ビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン - 2 - イル)ピリジンなどが挙げられ、4,6 - ジベンゾフランジイル - 2,2' - ビス(4 - フェニルオキサゾリン)が好ましい。

20

30

【0022】

本発明において、光学活性ビスオキサゾリン配位子の使用量は、通常、反応に用いられるニッケル塩1モルに対して0.1モル以上であって上限は特に制限されないが、好ましくは1モル以上であり、過剰に使用した場合は経済的でなく、さらに好ましくは1モル ~ 500モルである。

【0023】

不斉ニッケル錯体触媒の調製は、ニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とをあらかじめ混合して調製してもよく、あるいは、反応系にニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とを同時にもしくは別々に仕込んでよい。

40

【0024】

本発明においては、ニッケル塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子とから調製される不斉ニッケル錯体触媒および合成ゼオライトの存在下、一般式(1)で示されるベンゾイル酢酸エステル類を臭素化剤と反応させることが必須である。

【0025】

本発明において、合成ゼオライトとしては、特に限定するものではないが、例えばモレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、モレキュラーシーブ5A、モレキュラーシーブ13Xなどが挙げられ、好ましくはモレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4Aである。

50

## 【0026】

本発明において、合成ゼオライトの使用量としては、反応に用いられるベンゾイル酢酸エステル類に対してあらゆる量比で使用可能であるが、過剰に使用した場合は経済的でなく、反応系内の攪拌混合が悪くなる。特に限定するものではないが、合成ゼオライトの使用量としては、ベンゾイル酢酸エステル類に対して、通常、重量比で0.1～50倍量である。

## 【0027】

本発明において臭素化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインが挙げられ、N-ブロモスクシンイミドが好ましい。

## 【0028】

本発明において臭素化剤の使用量としては、特に限定するものではないが、過少に使用した場合には臭素化体の収量が低くなるために、通常、反応に用いられるベンゾイル酢酸エステル類に対して0.1～10当量であり、好ましくは1～5当量である。

## 【0029】

本発明において、有機溶媒としては、特に限定するものではないが、酢酸エチルなどのエステル溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル溶媒、アセトニトリルなどのニトリル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン溶媒が挙げられ、ジクロロメタン、クロロホルムが好ましい。有機溶媒は、単独あるいは2種以上混合して用いることができる。

## 【0030】

本発明において基質濃度としては、特に限定するものではないが、有機溶媒に対して、通常、0.1～50重量%である。

## 【0031】

本発明において、反応温度としては、基質の種類及び有機溶媒の種類の違いにより異なるため、特に限定するものではないが、通常、-78～100の範囲で実施可能であり、多くの反応においては-20～50で実施するのが好ましい。反応温度が-20より低い場合には反応時間が長くなることがあり、一方反応温度が50より高い場合にはエナンチオマー過剰率が低下することがある。

## 【0032】

生成した光学活性 - ブロモベンゾイル酢酸エステル類は、再結晶またはカラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離精製することができる。

## 【0033】

このようにして得られる一般式(2)で表される光学活性 - ブロモベンゾイル酢酸エステル類の具体例としては、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-プロピル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソプロピル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-ブチル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソブチル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸t-ブチル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸フェニル、2-ブロモ-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸ベンジル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-プロピル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソプロピル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸n-ブチル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸イソブチル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸t-ブチル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸フェニル、2-ブロモ-2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸ベンジル、2-ベンゾイル-2-ブロモブタン酸メチル、2-ベンゾイル-2-ブロモブタン酸エチル、2-ベンゾイル-2-ブロモブタン酸n-プロピル、2-ベンゾイル-2-ブロモブタン酸イソプロピル、2-ベンゾイル-2

10

20

30

40

50



## 【0034】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

(<sup>1</sup>H-NMRの測定)

日本電子株式会社製、JNM-GS X 500を使用した。

(エナンチオマー過剰率の決定)

ダイセル化学株式会社のキラルカラム Chiralpak IC (登録商標) を装着した高速液体クロマトグラフィーで行った。

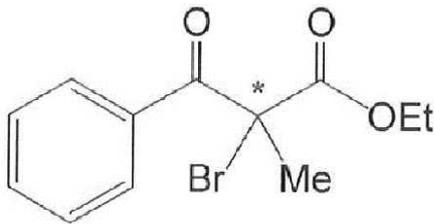
## 【0035】

実施例 1

(下記化学構造式で表される、光学活性 2 - プロモ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチルの製造)

## 【0036】

【化 3】



## 【0037】

枝付きナスフラスコにモレキュラーシーブ 4 A (MS 4 A) 100 mg を入れ、真空下で 140 °C、24 時間加熱乾燥した後に冷却し、過塩素酸ニッケル六水和物 1.0 mg (0.0025 mmol)、(R, R) - 4, 6 - ジベンゾフランジイル - 2, 2' - ビス(4 - フェニルオキサゾリン) [(R, R) - DBFOX - Ph] 20 mg (0.044 mmol) を加え、真空下、室温で 2 時間乾燥させた。窒素置換後、乾燥ジクロロメタン 1 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチル 41.4 mg (0.2 mmol) を乾燥ジクロロメタン (1 mL × 2 回) に溶かして加え、室温で 0.5 時間攪拌した。N - プロモスクシンイミド (NBS) 42.7 mg (0.24 mmol) を加え、室温で 120 時間攪拌した。0.5 M チオ硫酸ナトリウム水溶液 5 mL を加えてジクロロメタン (5 mL × 4 回) で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下で溶媒を留去して淡黄色固体を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 40 / 1, v / v) で精製することにより、目的の 2 - プロモ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチル 22.3 mg (収率 39%) を無色油状物質として得た。分析の結果、エナンチオマー過剰率は 76% ee (R) であった。結果を表 1 中に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.17 - 4.22 (2H, m), 7.42 - 7.45 (2H, m), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.98 - 8.00 (2H, m)

高速液体クロマトグラフィー : 溶離液 ヘキサン / 2 - プロパノール = 249 / 1 (vol / vol)、流量 0.5 ml / min、温度 40 °C、保持時間 29.0 min (R)、31.2 min (S)

## 【0038】

実施例 2 ~ 3

(実施例 1 と同じ目的化合物である、光学活性 2 - プロモ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチルの製造)

実施例 1 と同じ反応装置を用い、表 1 中に示した条件下で反応を行った。結果を表 1 中に示した。なお、表 1 中に記載のない条件については、実施例 1 と同じ条件で行った。

なお、実施例 3 では、モレキュラーシーブ 3 A (MS 3 A) を用いた。

## 【 0 0 3 9 】

【表 1】

実施例	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O (mol%)	(R, R)- DBFOX-Ph (mol%)	NBS (eq.)	合成セライトの 種類/量(mg)	収率 (%)	エナンチオマー 過剰率 (%ee)	立体 配置
実施例 1	1.25	22	1.2	MS4A/100	39	76	(R)
実施例 2	1.25	22	1.2	MS4A/200	27	73	(R)
実施例 3	1.25	22	1.2	MS3A/100	31	58	(R)

10

## 【 0 0 4 0 】

比較例 1 ~ 6

(実施例 1 と同じ目的化合物である、光学活性 2 - プロモ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチルの製造)

実施例 1 と同じ反応装置を用い、表 2 中に示した条件下反応を行った。結果を表 2 中に示した。なお、表 2 中に記載のない条件については、実施例 1 と同じ条件で行った。

20

## 【 0 0 4 1 】

【表 2】

比較例	金属塩の種類 /量(mol%)	配位子の種類 /量(mol%)	NBS (eq.)	MS4A (mg)	反応 時間 (h)	収率 (%)	エナンチオマー 過剰率 (%ee)	立体 配置
比較例 1	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> /1.25	(R, R)-DBFOX-Ph /22	1.2	100	21	35	21	(R)
比較例 2	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> /10	(R, R)-DBFOX-Ph /11	1.2	100	24	31	21	(R)
比較例 3	Cu(OTf) <sub>2</sub> <sup>1)</sup> /10	(R, R)-DBFOX-Ph /11	1.2	100	24	0	0	-
比較例 4	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O /10	(R, R)-DBFOX-Ph /11	1.2	なし	3	15	12	(R)
比較例 5	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O /1.25	(R, R)-DBFOX-Ph /22	1.2	なし	120	40	1	(R)
比較例 6	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O /10	(R)-BINAP <sup>2)</sup> /11	1.2	100	3	54	3	(S)

40

## 【 0 0 4 2 】

1) Cu(OTf)<sub>2</sub> : トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)

2) (R)-BINAP : (R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

50

**【産業上の利用可能性】****【0043】**

本発明により得られる光学活性 - プロモベンゾイル酢酸エステル類は、医薬、農薬、機能材料中間体として非常に有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 長崎 順隆

山口県周南市開成町4988番地 東ソー有機化学株式会社内

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 特表2009-542796(JP,A)

Marigo, Mauro; Kumaragurubaran, Nagaswami; Jorgensen, Karl Anker, Catalytic asymmetric bromination and chlorination of  $\alpha$ -keto esters, Chemistry - A European Journal, 2004年, 10(9), 2133-2137

Li, Jie; Pan, Wei; Wang, Zheng; Zhang, Xumu; Ding, Kuiling, Access to Both Enantiomers of  $\alpha$ -Chloro- $\alpha$ -keto Esters with a Single Chiral Ligand: Highly Efficient Enantioselective Chlorination of Cyclic  $\alpha$ -Keto Esters Catalyzed by Chiral Copper(II) and Zinc(II) Complexes of a Spiro-2,2'-bischroman-Based Bisoxazoline Ligand, Advanced Synthesis & Catalysis, 2012年, 354(10), 1980-1986

Ma, Jun-An; Cahard, Dominique, Copper(II) triflate-bis(oxazoline)-catalyzed enantioselective electrophilic fluorination of  $\alpha$ -keto esters, Tetrahedron: Asymmetry, 2004年, 15(6), 1007-1011

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

JSTPlus/JST7580/JSTChina(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY(STN)