薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
117 (10・11)786—799(1997)

クマリン骨格を有する光学異性体識別試薬の開発研究. 第7報.

¹H-NMR を利用したアルコール・アミン類に対する新規,
結晶性キラル誘導化試薬, (R)-(-) 及び
(S)-(+)-O-クマリルマンデル酸^{1, 2)}

長澤一男, 瀬戸則子, 原千賀世, 伊藤敬一*
北海道薬科大学, 〒047-02 小樽市桂岡町 7-1

**Coumarin-Containing Chiral Discriminating Agents. VII.
New Crystalline ¹H-NMR Enantiomeric Excess Determination
Reagent for Alcohols and Amines, (R)-(-)- and
(S)-(+)-O-Coumarinylmandelic Acids^{1, 2)}**

Kazuo NAGASAWA, Noriko SETO, Chikayo HARA, and Keiichi ITO*
Hokkaido College of Pharmacy, 7-1 Katuraoka-cho, Otaru 047-02, Japan

(Received August 8, 1997)

The Mitsunobu reaction of commercial 4-hydroxycoumarin with both (R)-(-)- and (S)-(+)-*tert*-butyl mandelates derived from commercial enantiopure mandelic acids furnished (S)-(+)- and (R)-(-)-*tert*-butyl O-coumarinylmandelates which were, then, treated with trifluoroacetic acid to give novel crystalline optically pure (S)-(+)- and (R)-(-)-O-coumarinylmandelic acids [SCMOH and RCMOH], respectively in good overall yields. Diastereotopic nonequivalence ¹H-NMR examination of the resultant esters and amides without any racemization or kinetic resolution by way of a Steglich's procedure (a DCC-DMAP method) has proved each acid to be a useful, efficient and reliable chiral derivatizing agent for the enantiomeric excess determination of chiral alcohols and amines.

Key words—(S)-(+)-O-coumarinylmandelic acid; chiral derivatizing agent; ¹H-NMR; enantiomeric excess determination; chiral alcohol; chiral amine

序 論

近年の研究では, 光学異性を有する生理活性物質において, 所望の生理活性は, 数ある可能な光学異性体のうち, ただ1種にのみ存在するというのが定説化しつつある.³⁾ 加えて遠くはサリドマイド禍⁴⁾の教訓からか, また, 現在では特に欧米諸国の政府の規制が行われるようになっているからか, 医薬品合成の分野においても, 所望する生理活性を有する光学異性体のみをいかに選択的に, 効率よく, 経済的に合成しなければならないかという気運が支配的になりつつあるということが強く感じられるようになってきた.⁵⁾ そこで, そのような標的とする光学異性体のみを選択的に合成するという不斉合成が盛んに行われるようになるに伴い,⁶⁾ それに応じてその不斉合成法がいかに成功したかををはかる手段である光学純度の検定法もまた, 益々重要性を帯びてきたことも当然のことである.

現在までに、光学純度の検定法としては、3 種の方法が知られている。その 1 は、昔ながらの光学活性物質が所有する固有値、旋光度を利用する方法である。^{7a)} 本法は測定旋光度の正・負号により、比較的容易に光学活性物質の絶対配座をも判明するという利点からか、今もって利用する信奉者の多いことで有名である反面、問題とする光学活性物質の化学的純度及び測定条件により著しくその値を異にするなど、いまひとつ信頼性の面で疑問が残る検定法である。特に、標準物質（光学活性物質）が文献上存在しない場合は検定不能である。その 2 は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィーなどクロマトグラフィーの利用で、前法と異なって必ずしも標準物質を必要としない検定法であり、検定すべき光学活性物質に、キラル担体を装着したキラルカラムを利用する直接法と、光学活性物質を一度ディアステレオマー的關係（環境）に変換した後、通常カラムを利用する間接法とがある。^{7b, c)} 直接法のキラルカラムは極めて高価で、検定すべき光学活性物質の種類によって代える（交換する）必要があり、間接法においても、通常カラムの選定、展開溶媒の決定などにかかなりの手間、時間を要するという難点は否定しがたい事実である。そこで、いきおい単純明快、スピーディな検定が可能な第 3 の検定法、NMR スペクトルの利用にその関心が集中するのは、至極当然の傾向ではないかと思われる。⁸⁾ NMR 法においても第 2 法同様、直接法^{9a-c)} 及び間接法¹⁰⁾ が存在するが、検定結果の信頼性並びに確実性から、後者の間接法（100% 光学活性なキラル誘導化試薬 (CDA; chiral derivatizing agent) に依り変換した、ディアステレオマー混合物が示す NMR スペクトル上の相異なったシグナル (diastereotopic nonequivalence signals) の、各積分値の比較により検定する）が専ら利用されている。現在までに ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ²⁹Si, ³¹P, ⁷⁷Se, ¹⁹⁵Pt など、各種の核を利用した NMR 法による光学純度の検定法が報告されている。¹⁰⁾

しかしながら、核種の感度、機種種の普及率、利便性を、さらには高感度・高分解能の機種種の出現を勘案するならば、¹H-NMR はなお極めて魅力ある光学純度の検定法の選択肢であることは間違いない。現在までにキラルアルコール、アミン類に対して開発された ¹H-NMR 用光学純度検定試薬 (CDA) の主なものを Chart 1 に示す。

Chart 1

CDA, **1** は、マンデル酸の誘導体 ($R = \text{COCH}_3$ 又は CH_3) で、過去においては繁用されたが、誘導化反応においてラセミ化しやすいという致命的な欠陥を有している。^{8b)} CDA, **2** は、かの有名な Mosher 試薬で、¹H-NMR では CH_3O -の四重線 (quartet) を利用しなければならないという弱点と、Mosher 試薬自体がこみ合っているため、立体障害の大きなキラルアルコール類に対しては、速度論的分割反応 (a kinetic resolution: 誘導化反応における、各光学異性体間の反応速度が異なるため、オリジナルの正確な光学純度検定が不可能。) が起こり易いという CDA にはあってはならない欠点を有するという報告がなされている。¹¹⁾ 照沼らによって開発された CDA, **3**^{10c)} 及び Heumann らによる CDA, **4** は、^{10d)} キラル化合物に対する適用範囲が割合限定されており、加えて誘導化反応の際の反応性が低いこともあって、Mosher 試薬同様、速度論的分割反応が起こり得る可能性が否定できない。CDA, **5** は、^{10e)} ごく最近我々によって開発されたクマリン骨格を有するピログルタミン酸で、唯一の欠点は、前 4 者の CDA にもみられたが、

特に立体障害の大きなキラルアルコール及び第3級キラルアルコールに対しては、誘導化反応が進行しない点である。以上のように、既存の CDA はいずれの場合も大なり小なり不都合な面を有しているため、今なお盛んに、万能で優れた CDA を求めてその開発研究が繰り広げられている。

方法と結果

我々はここ数年、 $^1\text{H-NMR}$ 又は HPLC 検定に依る理想的な光学異性体識別試薬の発見を追い求めており、その途上において先の CDA, **5** も開発されたものである。その特徴は、1) 一般の有機化合物のプロトンシグナルが比較的現れにくい、5.7 ppm 附近の鋭い一重線のクマリン核3位プロトンシグナルを利用したこと。2) キラル成分として、手間のかかる面倒な光学分割を必要としない、安価な天然型アミノ酸を利用したことにある。そこでこの2大特徴（クマリン核の利用と光学分割不要）を念頭に、今回その拡張としてクマリノマンデル酸の CDA としての利用を思いついた。マンデル酸の場合は、両鏡像体が安価に供給されるので更に便利である。

マンデル酸アルキルエステルに、通常のアルカリ性又は酸性加水分解を行うと、容易にラセミ化することが知られているので、Chart 2 の最終段階においてそれを避けるべく、アミノ酸に

Chart 2

おける Callahan 法¹²⁾を用い、まずその第3級ブチルエステル化を検討した。濃硫酸又はトシル酸存在下、ジクロロメタン、ベンゼン又はテトラヒドロフラン中過剰（2—10 倍量）のイソブテンガスを用いる反応では、いかなる条件下においても常に *tert*-butyl *O-tert*-butylmandelate が主生成物として得られる結果に終わった。そこで再度反応条件を精査した結果、(*R*)-(-)-マンデル酸の乾燥ジクロロメタン 5 M 溶液において、マンデル酸／トシル酸／イソブテンガスの3者のモル比を厳密に 1 とし、30 分間氷浴中で、後 6 時間室温で攪拌することにより、化学収率 64% ながらも 100% 光学活性な (*R*)-(-)-*tert*-butyl mandelate を合成することに成功した。続いてミツノブ反応（マンデル酸の立体配座は反転することが知られている）¹³⁾を利用して、市販品の 4-ヒドロキシクマリンと縮合させた後、乾燥トリフルオロ酢酸で処理することにより、目的とする CDA, (*S*)-(+)-*O*-coumarinylmandelic acid [SCMOH], **9** を好収率で得ることに成功した。なお鏡像異性体 [RCMOH], **10** も同様に合成した。次に、得られた CDAs, **9** 及び **10** が、果たして 100% 光学活性か否かを検定する必要がある。先の CDA, **5**^{10e)} と同様、CDI (1,1'-

carbonyldiimidazole) 法により, SCMOH, **9** と光学的に純粋な (*R*)-(+)-及び (*S*)-(-)-乳酸メチルを反応させ, 得られた各エステルのクマリン核 3 位プロトンシグナルを検定したところ, いずれの場合も δ ppm 5.651, 5.772 に積分比の同一のシグナル (diastereotopic nonequivalence signals) が現れ, カップリングする際に CDI 法を利用すると SCMOH, **9** は完全にラセミ化することが判明した.

Chart 3. DCC (Dicyclohexylcarbodiimide)-DMAP (Dimethylaminopyridine) Method

そこで他の各種のカップリング試薬¹⁴⁾を検討した結果, 1978 年 Steglich らが発表した DCC-DMAP 法 (Chart 3)¹⁵⁾を用いると, Fig. 1 に示すごとく, 各々目的とするエステルがラセミ化することなく定量的に合成され, 我々が合成した SCMOH, **9** は 100% 光学活性であることが証明され解決をみた. 鏡像体 [RCMOH], **10** も同様に検定した. 得られた RCMOH 及び SCMOH の物理恒数を Table 1 に示した.

続いて CDA として不可欠の特性—誘導化反応の際, 速度論的分割反応を起こさない—について検定を行った. α -フェネチルアルコール, 1,2-*O*-イソプロピリデングリセリン及び α -フェネチルアミン 3 種それぞれにつき, 各々光学的に純粋な鏡像異性体を計量により混合して, 人為的に任意の重量混合比率の混合物を調製, それらの比率と調製した混合物の比旋光度, $[\alpha]_D^{20}$ より得られる比率及び調製した混合物と SCMOH から DCC-DMAP 法により誘導化されたエ

Fig. 1. ¹H-NMR Optical Purity Inspection of SCMOH Esters with (*R*)-(+)-Methyl Lactate and (*S*)-(-)-Methyl Lactate

Table 1. Physical Properties of Optically Pure RCMOH and SCMOH

RCMOH	SCMOH

mp 198–200°C (60% aq. MeOH)	mp 198–199°C (60% aq. MeOH)
$[\alpha]_D^{20} -133.39^\circ$ ($c=1.0$, MeOH)	$[\alpha]_D^{20} -133.19^\circ$ ($c=1.0$, MeOH)
IR (KBr): 3478, 1680 cm^{-1}	IR (KBr): 3450, 1682 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.72 (1H, s)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.64, 164.34, 169.48	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 163.15, 164.51, 169.52

Table 2. Comparison of Enantiomeric Excess Determination by Optical Rotation and $^1\text{H-NMR}$ Integration (270 MHz)

		A		B	C	A – B	A – C	B – C
		$R:S$ mixture by weight		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$[\alpha]_D^{20 a)}$			
		$R:S$	% ee	% de	% ee
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}$	93.2 : 6.8	86.4	86.4	86.9	0	0.5	0.5
	CH_3	30.1 : 69.9	39.8	40.0	42.6	0.2	2.8	2.6
	α -Phenethylalcohol	50.1 : 49.2	0.9	1.4	0.9	0.5	0	0.5
	72.2 : 27.8	44.4	44.6	45.9	0.2	1.5	1.3
		15.1 : 84.9	69.8	67.4	67.6	2.4	2.2	0.2
		49.8 : 50.2	0.4	2.2	1.6	1.8	1.2	0.6
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNH}_2$	73.8 : 26.2	47.6	48.6	46.3	1.0	1.3	2.3
	CH_3	10.3 : 89.7	79.4	79.8	77.5	0.4	1.9	2.3
	α -Phenethylamine	50.5 : 49.5	1.0	3.8	4.5	2.8	3.5	0.7

a) Measured in methanol for the first two alcohols and in dichloromethane for the last amine.

ステル又はアミドのクマリン核3位プロトンの diastereotopic nonequivalence signals の積分比よりの比率とを比較検討した。その結果, Table 2 に示すごとく, かなり良い一致をみたので SCMOH はキラルアルコール, アミン類に対する CDA として十分に利用可能であると判定した。そこで, それでは我々が今回開発した CDAs **9**, **10** は実際にどのようなキラルアルコール, アミン類に対して有効かを, 先程の Steglich 法 (Chart 3) により得られたエステルジアステレオマー混合物における, クマリン核3位プロトン由来のケミカルシフト差を検定して調べた結果が Tables 3, 4 である。

ほんのひと握りの例外を除いて, 検定されたキラルアルコール類についてすべて baseline resolution が得られているという判定結果から, CMOH がいかに優れた CDA であるかということがお分かり頂けることであろう。不斉炭素原子に水酸基が直結したキラル二級アルコールは言うに及ばず, 不斉炭素原子が離れた位置に存在するキラル一級アルコールにおいても容易に

Table 3. ^1H -NMR Chemical Shift Difference, $\Delta\delta$ (in ppm) of Diastereomeric Esters with SCMOH^{a)}

Entry	<i>dl</i> -alcohol	$\Delta\delta$	Entry	<i>dl</i> -alcohol	$\Delta\delta$
1	<chem>CC(C)COc1ccccc1</chem>	0.060	7	<chem>CC(C)=C(C)CO</chem>	0.004
2	<chem>CC(C)CCO</chem>	0.018	8	<chem>CC(C)C(C)C(=O)OC</chem>	0.121 (0.215) ^{b)}
3	<chem>CC1(C)OCCO1</chem>	0.026	9	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(=O)OC</chem>	0.121
4	<chem>CC(C)C(C)CO</chem>	0.016	10	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(=O)OC</chem>	0.117 (0.215) ^{b)}
5	<chem>CC(C)C(C)CO</chem>	0.014	11	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(=O)OCC</chem>	0.032
6	<chem>CC1(C)OCCO1</chem>	0.015	12	<chem>CC(C)=C(C)CO</chem>	0.004

a) Measured in CDCl_3 on a JEOL GX-270 spectrometer.b) $\Delta\delta$ (in ppm) of $-\text{COOCH}_3$ Table 4. ^1H -NMR Chemical Shift Difference, $\Delta\delta$ (in ppm) of Diastereomeric Amides with SCMOH^{a)}

Entry	<i>dl</i> -amine	$\Delta\delta$	Entry	<i>dl</i> -amine	$\Delta\delta$
1	<chem>CC(C)CNC</chem>	0.056	6	<chem>CC(C)C(C)CNC</chem>	0.052
2	<chem>CC(C)CCNC</chem>	0.052	7	<chem>CC(C)C(C)CNC</chem>	0.013
3	<chem>CC1(C)OCCN1</chem>	0.012	8	<chem>CC(C)C(C)C(=O)NC</chem>	0.061 (0.014) ^{b)}
4	<chem>CC(C)C(C)CNC</chem>	0.006	9	<chem>CC(C)C(C)C(=O)NC</chem>	0.025 (0.057) ^{b)}
5	<chem>CC(C)C(C)CNC</chem>	0.010	10	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(=O)NC</chem>	0.037 (0.062) ^{b)}

a) Measured in CDCl_3 on a JEOL GX-270 spectrometer.b) $\Delta\delta$ (in ppm) of $-\text{COOCH}_3$

識別が可能である。特に、驚くなかれ、エントリー番号2の3-フェニルブタノールの場合など、検定に利用したクマリン核3位プロトンはアルコールの不斉炭素原子から何と、10番目の原子である。 ^1H -NMRにおいてこれ程まで遠く離れたCDA由来シグナルによる識別例はいまだかつてその例をみない。エントリー番号6,¹⁶⁾7の一級アルコールは、Chart 1のCDAも含めて ^1H -NMR文献上その識別報告例のない極めて困難な化合物であるが、これこそ我々のCMOHがその真価をいかんなく発揮した好例であろう。後者のシトロネロールでは、クマリン核3位プロトンシグナルでのbaseline resolutionによる識別はのがしたものの、シトロネロール3位メチルプロトンによるbaseline resolution ($\Delta\delta=0.043$ ppm)は確認した。さらに特筆すべきは、 ^1H , ^{19}F , ^{31}P などを含めた全核種のNMR検定においても、いまだその報告例の極めて少ないキラル三級アルコール(リナロール、エントリー番号12)に対しても、速度論的分割反応も起こさず識別が可能であった点であろう。前述のシトロネロール(エントリー番号7)同様Table 3

には示していないが(ただし, 実験の部に記載), 不斉炭素上のメチルプロトンにおける baseline resolution ($\Delta\delta=0.026$ ppm) は検定した. 一般に先の CDA, **5**^{10e}) 同様, 2 種の官能基を有するキラルアルコール類(エントリー番号 8—11) の $\Delta\delta$ 値は, 単純なキラルアルコールのそれらより大きな値を与える傾向にある.

次に, 単純なキラルアミン及び α -アミノ酸メチルエステルの計 10 種について, 同じく Steglich 法を用いて SCMOH, **9** より得られたアミドのジアステレオマー混合物における, クマリン核 3 位プロトン由来のケミカルシフト差 ($\Delta\delta$ in ppm) を検定した (Table 4). 一般的に予想されることであるが, 不斉炭素原子にベンゼン核が直結したキラルアミン(エントリー番号 1, 2, 8) では baseline resolution を可能にする大きなケミカルシフト差を示すのに対し, 脂肪族キラルアミンについてはなかなか難しい面があるという検定結果が得られるにとどまり, キラルアルコールに対するデータ (Table 3) と比較すると, CMOH, **9**, **10** はキラルアルコールに対してより有効な CDA であるような印象は免れない様子である.

結 語

キラルアルコール, アミン類に対する ¹H-NMR 検定用キラル誘導化試薬 (CDA) として, 空中安定かつ良結晶性で扱いやすいクマリン誘導体, (S)-(+)-O-coumarinylnmandelic acid [SCMOH], **9** 及びその鏡像体 [RCMOH], **10** を新規化合物として開発した. 両 CDA 共, 光学分割が全く不要の安価な市販品, (R)-(-)-並びに (S)-(+)-マンデル酸とやはり市販品の 4-ヒドロキシクマリンから容易にかつ光学的に純粋に合成可能である. ¹H-NMR において各種のキラルアルコール, アミンから誘導化されたディアステレオマー混合物のエステル, アミドにおける 5.7 ppm 附近のクマリン核 3 位プロトン由来の鋭い一重線シグナルの検定により, 容易にオリジナルのキラルアルコール, アミン類の鏡像体過剰率を算出することができた. 今回開発された CDAs, **9**, **10** はことのほかキラルアルコール類に対して有効であることが立証された.

実 験 の 部

融点はすべて柳本微量融点測定装置, MP-S3 を使用. 値は補正せず記録した. ¹H- 及び ¹³C-NMR は日本電子(株)製, JEOL JNM-GX 270 (270 及び 67.8 MHz) を用い, 重水素化クロロホルム中, 内部標準としてテトラメチルシラン (0.0 ppm) を利用した. 赤外吸収スペクトルは日立製作所(株)製, Hitachi 215 grating spectrophotometer 又は日本分光(株)製, JASCO FT/IR-7000 spectrophotometer を使用した. 高分解能マススペクトルデータは, PFK ピークを利用したピークマッチング法にて 70 eV で日立製作所(株)製, Hitachi M-2000 double focusing mass spectrometer を使用して測定した. 比旋光度は日本分光(株)製, JASCO DIP-370 digital polarimeter を使用して, 20°C にて記載の溶媒を用いて測定した. 元素分析は Perkin Elmer 社(米国)製, PE 2400 II CHNO/S analyzer を使用した. すべての試薬, 溶媒類は市販品[東京化成(株), 和光純薬(株), 関東化学(株), Lancaster (イギリス)]を使用した. テトラヒドロフランはまず LiAlH₄, 続いてナトリウム/ベンゾフェノンにて蒸留, 用時調製した. シリカゲルクロマトグラフィーはメルク社(ドイツ)製, Silica gel 60 (230—400 mesh) を使用した. ディアステレオマーのエステル及びアミドの ¹H-NMR データは, 100% 光学純度の乳酸メチルより得られたデータ以外はすべて混合物のままの測定データである.

(S)-(+)-O-Coumarinylnmandelic Acid, SCMOH **9** アルゴン置換した 500 ml フラスコ中に

て (R)-(-)-マンデル酸 (15.2 g, 100 mmol), トシル酸 (TsOH·H₂O; 19 g, 100 mmol), イソブテンガス (10 ml, 106 mmol) を, 乾燥ジクロロメタン 200 ml に溶解させ水冷下 30 分間, 次いで室温にて 6 時間攪拌後, 水冷して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) にて洗浄してトシル酸を除去. さらに, ジクロロメタン 300 ml を加えた後飽和食塩水 (2×200 ml) で洗浄, 乾燥 (硫酸マグネシウム), 溶媒減圧留去すると, 淡黄色固体 22 g が得られた. カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 2 kg) にて精製 (酢酸エチル/ヘキサン=1/1 にて溶出) 後, 得られた白色固体を酢酸エチル/ヘキサン=1/1 より再結晶すると, (R)-(-)-マンデル酸第 3 級ブチルエステルの無色の結晶 13.5 g (収率 64%) が得られた.

mp 62—63°C, $[\alpha]_D^{20} -53.40^\circ$ ($c=1$, ジクロロメタン). Anal. Calcd C₁₂H₁₆O₃: C, 69.21; H, 7.74. Found: C, 69.32; H, 7.82.

次に, (R)-(-)-マンデル酸第 3 級ブチルエステル (2.5 g, 12.0 mmol), 市販の 4-ヒドロキシクマリン (2.0 g, 12.3 mmol), トリフェニルホスフィン (3.3 g, 12.6 mmol) の 3 者をアルゴン置換した 200 ml フラスコ中, 乾燥テトラヒドロフラン 50 ml に溶解させ, これに乾燥テトラヒドロフラン 10 ml に溶解させたジエチルアゾジカルボキシレート (2 ml, 12.6 mmol) を滴加する. この際少々の発熱を観測した. 室温で 24 時間攪拌後, 溶媒を減圧留去. 残渣にヘキサン/エーテル=1/1 の混液 45 ml を加え, 1 時間室温にて攪拌した後, 析出した白色固体 (トリフェニルホスフィンオキシド) を濾去, 減圧濃縮すると, 黄色油状物 5.9 g を得た. カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 600 g) にて精製 (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) 後, 得られた白色固体を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) すると, (S)-(+)-クマリノマンデル酸第 3 級ブチルエステルの無色針状晶 3.42 g (収率 81%) が得られた.

mp 82—84°C, $[\alpha]_D^{20} +67.20^\circ$ ($c=1$, ジクロロメタン). Anal. Calcd C₂₁H₂₀O₅: C, 71.58; H, 5.72. Found: C, 71.45; H, 5.80.

続いて, アルゴン置換した 100 ml フラスコに前記の (S)-(+)-クマリノマンデル酸第 3 級ブチルエステル 2.0 g (5.7 mmol) を加え, 水冷下 100 倍量 (44 ml) の乾燥したトリフルオロ酢酸を徐々に滴加, 水浴をはずして更に 1 時間攪拌した. 反応終了後, トリフルオロ酢酸を減圧留去し, 得られた白色固体を 60% メタノール-水より再結晶すると (S)-(+)-クマリノマンデル酸 SCMOH, 9 の無色針状晶 1.25 g (収率 74%) が得られた.

mp 198—199°C, $[\alpha]_D^{20} +133.19^\circ$ ($c=1$, メタノール). IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 1748, 1682, 1624, 1257, 826. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.72 (2H, s), 7.28—7.62 (8H, m), 7.98—8.01 (1H, m), 8.05 (1H, broad s, D₂O 添加にて消失). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 78.9, 92.0, 115.5, 116.7, 123.5, 124.2, 127.2, 129.2, 129.9, 132.7, 133.7, 153.3, 163.2, 164.5, 169.5. Anal. Calcd C₁₇H₁₂O₅: C, 68.92; H, 4.08. Found: C, 68.77; H, 4.08.

(R)-(-)-O-Coumarinylmandelic Acid, RCMOH 10 本化合物 (無色針状晶) も SCMOH, 9 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシクマリンより収率 59% で合成した.

mp 198—200°C (60% メタノール-水より再結晶した), $[\alpha]_D^{20} -133.39^\circ$ ($c=1$, メタノール). IR (KBr) cm⁻¹: 3478, 1748, 1680, 1624, 826. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.68 (1H, s, クマリン部 C-3 プロトン), 5.71 (1H, s, マンデル酸部のメチンプロトン), 5.77 (1H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 78.9, 92.0, 115.5, 116.6, 123.5, 124.1, 127.2, 129.0, 129.5, 132.6, 133.9, 153.3, 162.6, 164.3, 169.5. Anal. Calcd C₁₇H₁₂O₅: C, 68.92; H, 4.08. Found: C, 68.84; H, 4.08.

SCMOH, 9 又は RCMOH, 10 より得られるエステル, アミドの一般合成法 本法において試薬又は乾燥蒸留した溶媒を加える際は, すべて乾燥した注射筒を使用することが望まし

い.

アルゴン置換した 30 ml の二頸フラスコに、注射筒を利用して、順次乾燥ジクロロメタン 1 ml に溶解させた 0.15 mmol の SCMOH, **9** 又は RCMOH, **10**, 乾燥ジクロロメタン 0.8 ml に溶解させた 0.10 mmol のキラルアルコール又はキラルアミンを加え、次いで氷冷下乾燥ジクロロメタン 1.5 ml に溶解させた 0.17 mmol のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を、さらに乾燥ジクロロメタン 0.8 ml に溶解させた 0.033 mmol の 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を加え、反応液全体をそのまま室温にて 1—12 時間攪拌する。反応終了後、5 ml のジクロロメタンにて希釈し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水、それぞれ 5 ml で洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥。溶媒を減圧留去して得られたジアステレオマー混合物のエステル及びアミドについて、 $^1\text{H-NMR}$ 検定を行った。続いて物理化学的データを検定するために、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) を行った。

(*R*)- and (*S*)-1-Phenylethyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 1, Table 3)——無色半固体; IR (neat) cm^{-1} : 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1187. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 と 1.58 ($\Delta\delta=0.14$) (3H, d, $J=6.59$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 5.600 と 5.540 ($\Delta\delta=0.060$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.73 と 5.75 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 5.92 (1H, q, $J=6.59$ Hz). High resolution-MS m/z : 400.1326 (Calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 400.1310).

(*R*)- and (*S*)-3-Phenylbutyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 2, Table 3)——無色粘性油状物; IR (neat) cm^{-1} : 1727 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1185. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 と 1.22 ($\Delta\delta=0.05$) (3H, d, $J=7.08$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 1.82—1.93 (2H, m), 2.56—2.66 (1H, m), 3.91—4.17 (2H, m), 5.582 と 5.600 ($\Delta\delta=0.018$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.64 と 5.65 ($\Delta\delta=0.01$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 6.92—8.02 (14H, m). High resolution-MS m/z : 428.1595 (Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 428.1622).

(*R*)- and (*S*)-(2-Furfuryl)methyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 3, Table 3)——無色固体, mp 100—101°C. IR (KBr) cm^{-1} : 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1570, 1400, 1243, 1187. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12—1.95 (4H, m), 3.69—3.81 (2H, m), 4.04—4.33 (3H, m), 5.624 と 5.650 ($\Delta\delta=0.026$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.77 (1H, s), 7.28—8.01 (9H, m). High resolution-MS m/z : 380.1274 (Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$: 380.1259).

(*R*)- and (*S*)-1-Methyl-2-propynyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 4, Table 3)——無色固体, mp 104—107°C. IR (KBr) cm^{-1} : 2130 ($\text{CH}\equiv\text{C}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 (クマリン核二重結合), 1245, 1114. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 と 1.52 ($\Delta\delta=0.10$) (3H, d, $J=6.84$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 2.39 と 2.45 ($\Delta\delta=0.06$) (1H, d, $J=2.20$ Hz, アルコール部分の $\text{CH}\equiv\text{C}$), 5.46—5.51 (1H, m), 5.610 と 5.626 ($\Delta\delta=0.014$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.73 (1H, s), 7.28—8.00 (9H, m). High resolution-MS m/z : 348.0996 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 348.0096).

(*R*)- and (*S*)-1-Methyl-2-propenyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 5, Table 3)——青白色固体, mp 102—102.5°C. IR (KBr) cm^{-1} : 2984, 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1628 (クマリン核二重結合及びアルコール部二重結合), 1400, 1220, 1195, 930. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 と 1.32 ($\Delta\delta=0.10$) (3H, d, $J=6.59$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 4.96—5.44 (3H, m), 5.600 と 5.614 ($\Delta\delta=0.014$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.70 と 5.71 ($\Delta\delta=0.01$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 5.79—5.91 (1H, m), 7.27—8.01 (9H, m). High resolution-MS m/z : 350.1135 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 350.1153).

(*R*)- and (*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 6, Table 3)——無色粘性油状物. IR (neat) cm^{-1} : 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1243, 1185, 934. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 3.55—4.32 (5H, m), 5.610 と 5.615 ($\Delta\delta=0.015$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.765 と 5.770 ($\Delta\delta=0.005$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.28—8.02 (9H, m). High resolution-MS m/z : 410.1394 (Calcd $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 410.1364).

(*R*)- and (*S*)-(3,7-Dimethyl-6-octen)-1-yl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 7, Table 3)——無色半固体. IR (neat) cm^{-1} : 2928, 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合及びアルコール部二重結合), 1400, 1241, 1185. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.797 と 0.840 ($\Delta\delta=0.043$) (3H, d, $J=6.35$ Hz, シトロネロール (アルコール) 部 3 位メチルのプロトン), 1.08—1.44 (5H, m), 1.57 (3H, s, アルコール部 8 位メチル), 1.59—1.63 (1H, m, アルコール部 3 位プロトン), 1.66 (3H, s, アルコール部 8 位メチル), 1.82—1.94 (1H, m), 4.20—5.00 (3H, m), 5.600 と 5.604 ($\Delta\delta=0.004$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.71 (1H, s), 7.28—8.01 (9H, m). High resolution-MS m/z : 434.2063 (Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 434.2091).

(*R*)- and (*S*)-1-Methoxycarbonyl ethyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 8, Table 3)——無色油状物. IR (neat) cm^{-1} : 1750 ($-\text{COOCH}_3$), 1727 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1243, 1187. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 と 1.54 ($\Delta\delta=0.08$) (3H, d, $J=7.08$ Hz, 乳酸メチル部分の $\text{CH}_3\text{CH}-$), 5.16 と 5.22 ($\Delta\delta=0.06$) (1H, q, $J=7.08$ Hz, 乳酸メチル部分の $\text{CH}_3\text{CH}-$), 5.651 と 5.772 ($\Delta\delta=0.121$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.80 (1H, s), 7.28—8.00 (9H, m). High resolution-MS m/z : 382.1070 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$: 382.1051).

(*R*)-1-Methoxycarbonyl ethyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate——無色油状物. IR (neat) cm^{-1} : 1750 ($-\text{COOCH}_3$), 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1240, 1185. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (3H, d, $J=7.08$ Hz), 3.57 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 5.22 (1H, q, $J=7.08$ Hz), 5.772 (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.79 (1H, s), 7.30—8.00 (9H, m). High resolution-MS m/z : 382.1050 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$: 382.1051).

(*R*)- and (*S*)-1-Isopropoxycarbonyl-3-methylbutyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 9, Table 3)——無色粘性油状物. IR (neat) cm^{-1} : 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1241, 1185, 1108, 932. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 と 0.76 ($\Delta\delta=0.08$) (3H, d, $J=6.69$ Hz, アルコール部分の $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}$), 0.93 と 0.96 ($\Delta\delta=0.03$) (3H, d, $J=6.35$ Hz, アルコール部分の $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}$), 1.04 と 1.06 ($\Delta\delta=0.02$) (3H, d, $J=6.11$ Hz, アルコール部分の $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.16 と 1.23 ($\Delta\delta=0.07$) (3H, d, $J=6.10$ Hz, アルコール部分の $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.52—1.86 (3H, m), 4.89—5.12 (2H, m), 5.610 と 5.731 ($\Delta\delta=0.121$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.80 と 5.82 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.28—8.02 (9H, m). High resolution-MS m/z : 452.1818 (Calcd $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7$: 452.1833).

(*R*)- and (*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 10, Table 3)——無色油状物. IR (neat) cm^{-1} : 1750 ($-\text{COOCH}_3$), 1729 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 (クマリン核二重結合), 1243, 1187, 934. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 と 0.77 ($\Delta\delta=0.09$) (3H, d, $J=6.57$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 0.90 と 0.94 ($\Delta\delta=0.04$) (3H, d, $J=6.35$ Hz, アルコール部分の $-\text{CH}_3$), 1.26—1.82 (3H, m), 3.565 と 3.780 ($\Delta\delta=0.215$) (3H, s, アルコール部分の $-\text{COOCH}_3$), 5.05—5.19 (1H, m), 5.642 と 5.759 ($\Delta\delta=0.117$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.81 (1H, s), 7.28—8.01 (9H, m). High resolution-MS m/z : 424.1549 (Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$: 424.1520).

(*R*)- and (*S*)-2-Ethoxycarbonyl-1-methylethyl (*S*)-*O*-Coumariny mandelate (Entry 11, Table 3)

—白色固体, mp 74—76°C. IR (KBr) cm^{-1} : 1734 (C=O), 1628 (クマリン核二重結合), 1400, 1193. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 と 1.21 ($\Delta\delta=0.14$) (3H, t, $J=7.33$ Hz, アルコール部分の $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.18 と 1.37 ($\Delta\delta=0.19$) (3H, d, $J=6.35$ Hz, アルコール部分の $\text{CH}_3\text{CH}-$), 2.40—2.72 (2H, m), 3.77—3.91 (1H, m), 4.08—4.17 (1H, m), 5.34—5.68 (1H, m), 5.580 と 5.612 ($\Delta\delta=0.032$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.78 (1H, s), 7.28—8.01 (9H, m). High resolution-MS m/z : 410.1347 (Calcd $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 410.1364).

(*R*)- and (*S*)-1,5-Dimethyl-1-vinyl-4-hexenyl (*S*)-*O*-Coumarinylmandelate (Entry 12, Table 3) —無色半固体. IR (neat) cm^{-1} : 2974, 2928, 1731 (C=O), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1241, 1110, 932. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.451 と 1.477 ($\Delta\delta=0.026$) (3H, s, リナロール (アルコール) 部 3 位メチルのプロトン), 1.495 と 1.540 ($\Delta\delta=0.045$) (3H, s, アルコール部 8 位メチル), 1.63 (3H, s, アルコール部 8 位メチル), 1.68—1.83 (3H, m), 4.98—5.14 (2H, m), 5.621 と 5.625 ($\Delta\delta=0.004$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.65 (1H, s), 5.76—5.94 (1H, m), 7.30—8.02 (9H, m). High resolution-MS m/z : 432.1942 (Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 432.1936).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Phenylethyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 1, Table 4) —無色固体, mp 130—141°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3450 (—NH), 1725 (クマリン C=O), 1650 (—CONH), 1626 (クマリン核二重結合), 1402, 1245. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 と 1.51 ($\Delta\delta=0.01$) (3H, d, $J=6.84$ Hz, アミン部分の $-\text{CH}_3$), 1.63 (1H, s), 5.12 と 5.14 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, q, $J=7.32$ Hz, アミン部分のメチンプロトン), 5.670 と 5.726 ($\Delta\delta=0.056$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.70 (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.18—7.61 (1H, m), 7.83—7.88 (13H, m). High resolution-MS m/z : 400.1537 ($\text{M}^+ + 1$) (Calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 400.1548).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-2-Phenylpropyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 2, Table 4) —無色固体, mp 143—146°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3450 (—NH), 1731 (クマリン C=O), 1660 (—CONH), 1624 (クマリン核二重結合), 1410, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 と 1.25 ($\Delta\delta=0.01$) (3H, d, $J=7.08$ Hz, アミン部分の $-\text{CH}_3$), 1.70 (1H, s), 2.88—2.97 (1H, m), 3.18—3.35 (1H, m), 3.66—3.84 (1H, m), 5.560 と 5.612 ($\Delta\delta=0.052$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.59 (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.08—7.47 (13H, m), 7.53—7.60 (1H, m). High resolution-MS m/z : 413.1596 (Calcd $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 413.1626).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-2-Furfurylmethyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 3, Table 4) —青白色固体, mp 115—118°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (—NH), 1736 (クマリン C=O), 1661 (—CONH), 1628 (クマリン核二重結合), 1402, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21—2.04 (4H, m), 3.21—3.97 (5H, m), 5.698 と 5.710 ($\Delta\delta=0.012$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.725 と 5.730 ($\Delta\delta=0.005$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 6.88—6.92 (1H, m), 7.27—7.62 (8H, m), 7.94—7.97 (1H, m). High resolution-MS m/z : 379.1422 (Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 379.1418).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methyl-3-phenylpropyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 4, Table 4) —白色固体, mp 103—112°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3440 (—NH), 1734 (クマリン C=O), 1657 (—CONH), 1626 (クマリン核二重結合), 1400, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 と 1.19 ($\Delta\delta=0.01$) (3H, d, $J=6.59$ Hz, アミン部分の $-\text{CH}_3$), 1.20 (1H, s), 1.64—1.83 (2H, m), 2.50—2.59 (2H, m), 4.08 (1H, s), 5.64 (1H, s), 5.710 と 5.716 ($\Delta\delta=0.006$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 7.02—7.62 (13H, m), 7.86—7.91 (1H, m). High resolution-MS m/z : 427.1792 (Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 427.1782).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methyl propyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 5, Table 4) —無色

固体, mp 184.5—186°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (—NH), 1727 (クマリン C=O), 1655 (—CONH), 1626 (クマリン核二重結合), 1402, 1245. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 と 0.86 ($\Delta\delta=0.03$) (3H, t, $J=7.57$ Hz, アミン部分の CH_3CH_2 —), 1.14 と 1.15 ($\Delta\delta=0.01$) (3H, d, $J=6.59$ Hz, アミン部分の CH_3CH_2 —), 1.19—2.04 (2H, m), 5.660 と 5.670 ($\Delta\delta=0.010$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.71 と 5.72 ($\Delta\delta=0.01$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.31—7.64 (8H, m), 7.87—7.92 (1H, m). High resolution-MS m/z : 351.1498 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 351.1469).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methyl hexyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 6, Table 4)——無色固体, mp 145.5—146.5°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3284 (—NH), 1738 (クマリン C=O), 1661 (—CONH), 1630 (クマリン核二重結合), 1402, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J=6.35$ Hz), 1.24 と 1.28 ($\Delta\delta=0.04$) (3H, d, $J=6.59$ Hz, アミン部分の CH_3CH —), 1.19—1.25 (8H, m), 1.41—1.56 (1H, m), 4.00—4.07 (1H, m), 5.658 と 5.710 ($\Delta\delta=0.052$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.69 と 5.72 ($\Delta\delta=0.03$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.31—7.63 (8H, m), 7.88—7.92 (1H, m). High resolution-MS m/z : 393.1959 (Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 393.1938).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methyl heptyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 7, Table 4)——無色固体, mp 128—129°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3450 (—NH), 1730 (クマリン C=O), 1645 (—CONH), 1628 (クマリン核二重結合), 1402, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 と 0.84 ($\Delta\delta=0.01$) (3H, t, $J=6.35$ Hz, アミン部分の CH_3CH_2 —), 1.12 と 1.14 ($\Delta\delta=0.02$) (3H, d, $J=2.44$ Hz, アミン部分の CH_3CH —), 1.18—1.22 (11H, m), 3.98—4.04 (1H, m), 5.660 と 5.673 ($\Delta\delta=0.013$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.71 と 5.72 ($\Delta\delta=0.01$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.20—7.62 (8H, m), 7.86—7.93 (1H, m). High resolution-MS m/z : 407.2071 (Calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: 407.2095).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methoxycarbonyl-1-phenylmethyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 8, Table 4)——無色固体, mp 149—153°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (—NH), 1734 (クマリン C=O), 1663 (—CONH), 1628 (クマリン核二重結合), 1400, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (1H, s), 3.732 と 3.746 ($\Delta\delta=0.014$) (3H, s, — COOCH_3), 5.55 と 5.57 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, d, $J=4.64$ Hz), 5.621 と 5.682 ($\Delta\delta=0.061$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.71 と 5.74 ($\Delta\delta=0.03$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.28—7.64 (13H, m), 7.98—8.02 (1H, m). High resolution-MS m/z : 443.1363 (Calcd $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: 443.1367).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methoxycarbonyl ethyl]-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 9, Table 4)——無色固体, mp 162—173°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3450 (—NH), 1731 (クマリン C=O), 1659 (—CONH), 1630 (クマリン核二重結合), 1402, 1245. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 と 1.45 ($\Delta\delta=0.02$) (3H, d, $J=7.08$ Hz, アミン部分の CH_3CH —), 1.68 (1H, s), 3.722 と 3.779 ($\Delta\delta=0.057$) (3H, s, — COOCH_3), 4.60 と 4.61 ($\Delta\delta=0.01$) (1H, quint, $J=7.08$ Hz), 5.672 と 5.697 ($\Delta\delta=0.025$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.69 と 5.71 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.18—7.63 (8H, m), 7.96—8.02 (1H, m). High resolution-MS m/z : 381.1186 (Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 381.1211).

(*S*)-*N*-[(*R*)- and (*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutyl]-*O*-(*S*)-*O*-Coumarinylmandelamide (Entry 10, Table 4)——無色固体, mp 150—152°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (—NH), 1734 (クマリン C=O), 1661 (—CONH), 1628 (クマリン核二重結合), 1572 (—CONH), 1402, 1276, 1241. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 と 0.89 ($\Delta\delta=0.03$) (6H, d, $J=4.64$ Hz, アミン部分の $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ —), 1.07—1.94 (4H, m), 3.722 と 3.784 ($\Delta\delta=0.062$) (3H, s, アミン部分の — COOCH_3), 4.61—4.69

(1H, m), 5.692 と 5.729 ($\Delta\delta=0.037$) (1H, s, クマリン核の C-3 プロトン), 5.724 と 5.744 ($\Delta\delta=0.02$) (1H, s, SCMOH 部分のメチンプロトン), 7.31—7.61 (8H, m), 7.94—7.99 (1H, m). High resolution-MS m/z : 423.1690 (Calcd $C_{24}H_{25}NO_6$: 423.1680).

引用文献及び注

- 1) 東京大学名誉教授 故石館守三博士に奉呈致します.
- 2) 本シリーズの Part VI は現在, Nagasawa K., Katoh S., Ito K., Wada K., *Synthetic Commun.* に投稿中. 本研究は, 光学活性化合物研究会並びに文部省科学研究費 (一般研究 C) 補助金の援助を得て行いました. 深く感謝致します.
- 3) a) Mori K., *Tetrahedron*, **45**, 3233—3298 (1989); b) Wechter W. J., Jamali F., *J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 915—962 (1992); c) Stinson S. C., *Chem. Eng. News*, Sept. 27, 38—65 (1993).
- 4) Blaschke G., Kraft H. P., Fickentscher K., Köhler F., *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **29**, 1640—1642 (1979).
- 5) a) Caldwell J., *Chem. Ind. (London)*, **1995**, 176—179; b) Stinson S. C., *Chem. Eng. News*, Oct. 9, 44—74 (1995).
- 6) a) “Advances in Asymmetric Synthesis,” Vol. 1, ed. by Hassner A., JAI Press Inc., Connecticut, 1995, pp. 1—312; b) Sardina F. J., Rapoport H., *Chem. Rev.*, **96**, 1825—1872 (1996).
- 7) a) Lyle G. G., Lyle R. E., “Asymmetric Synthesis: Polarity,” Vol. 1, ed. by Morrison J. D., Academic Press, Inc., New York, 1983, pp. 13—27; Liu J. H., Ku W. W., *Anal. Chem.*, **53**, 2180—2184 (1981) and references cited therein; b) Schurig V., “Asymmetric Synthesis: Gas Chromatographic Methods,” Vol. 1, ed. by Morrison J. D., Academic Press, Inc., New York, 1983, pp. 59—86; c) Pirkle W. H., Finn J., “Asymmetric Synthesis: Separation of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods,” Vol. 1, ed. by Morrison J. D., Academic Press, Inc., New York, 1983, pp. 87—124.
- 8) a) Parker D., *Chem. Rev.*, **91**, 1441—1457 (1991); b) Hulst R., Kellogg R. M., Feringa B. L., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114**, 115—138 (1995); c) Schreier P., Bernreuther A., Huffer M., “Analysis of Chiral Organic Molecules,” Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1995, pp. 42—61.
- 9) a) Pirkle W. H., Hoover D. J., “Topics in Stereochemistry: NMR Chiral Solvating Agents,” Vol. 13, ed. by Allinger N. L., Eliel E. L., Wilen S. H., John Wiley & Sons Inc., New York, 1982, pp. 263—331; b) Gasparrini F., Lunazzi L., Misiti D., Villani C., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 163—170 (1995); c) Sullivan G. R., “Topics in Stereochemistry: Chiral Lanthanide Shift Reagents,” Vol. 10, ed. by Allinger E. L., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1978, pp. 287—329.
- 10) ^1H : a) Raban M., Mislow K., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4249—4253; b) Dale J. A., Mosher H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512—519 (1973); c) Terunuma D., Kato M., Kamei M., Uchida H., Ueno S., Nohira H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3581—3587 (1986); d) Tottie L., Moberg C., Heumann A., *Acta Chem. Scand.*, **47**, 492—499 (1993); e) Nagasawa K., Okazaki R., Yamashita A., Ito K., Wada K., *Heterocycles*, **45**, 1047—1050 (1997); ^{13}C : f) Pavia A. A.,

- Lacombe J. M., *J. Org. Chem.*, **48**, 2564—2568 (1983); g) Wang X. B., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3651—3654 (1991); ¹⁹F: h) Dale J. A., Mosher H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3732—3738 (1968); i) Williams R. M., Glinka T., Kwast E., Coffman H., Stille J. K., *ibid.*, **112**, 808—821 (1990); j) Takeuchi Y., Itoh N., Note H., Koizumi T., Yamaguchi K., *ibid.*, **113**, 6318—6320 (1991); k) Heumann A., Faure R., *J. Org. Chem.*, **58**, 1276—1279 (1993); ²⁹Si: l) Chan T. H., J-Peng Q., Wang D., Guo J. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 325—326; ³¹P: m) Johnson C. R., Elliott R. C., Penning T. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5019—5020 (1984); n) Feringa B. L., Smaardijk A., Wynberg H., *ibid.*, **1985**, **107**, 4798—4799 (1985); o) Alexakis A., Frutos J. C., Mutti S., Mangeney P., *J. Org. Chem.*, **59**, 3326—3334 (1994); ⁷⁷Se: p) Silks L. A., III, Dunlap R. B., Odom J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4979—4982 (1990); ¹⁹⁵Pt: q) Salvadori P., Uccello-Barretta G., Bertozzi S., Lazzaroni R., Caporusso A. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1121—1123.
- 11) a) Hietaniemi L., Pohjala E., Malkonen P., Riekkola M. L., *Finn. Chem. Lett.*, **16**, 67—73 (1989); b) Svatos A., Valterova I., Saman D., Vrkoc J., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **55**, 485—490 (1990).
- 12) Anderson G. W., Callahan F. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3359—3363 (1960).
- 13) a) Manhas M. S., Hoffman W. H., Lal B., Bose A. K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 461—463; b) Mitsunobu O., *Synthesis*, **1981**, 1—28; c) Hughes D. L., "Organic Reactions: The Mitsunobu Reaction," Vol. 42, ed. by Paquette L. A., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, pp. 335—656; d) Hughes D. L., *Org. Prep. Proc. Int.*, **28**, 129—164 (1996).
- 14) March J., "Advanced Organic Chemistry," 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, pp. 393—396.
- 15) Neises B., Steglich W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 522—523 (1978).
- 16) Mukaiyama T., Tanabe Y., Shimizu M., *Chem. Lett.*, **1984**, 401—404.