

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02005/084803

発行日 平成19年11月29日(2007.11.29)

(43) 国際公開日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>BO1J 31/22 (2006.01)</b>	BO1J 31/22 Z	4C023
<b>CO7C 227/12 (2006.01)</b>	CO7C 227/12	4C037
<b>CO7C 227/32 (2006.01)</b>	CO7C 227/32	4G169
<b>CO7C 229/18 (2006.01)</b>	CO7C 229/18	4H006
<b>CO7C 213/04 (2006.01)</b>	CO7C 213/04	4H039
	審査請求 有 予備審査請求 未請求	(全 26 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2006-510794 (P2006-510794)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/004077		埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 国際出願日	平成17年3月9日(2005.3.9)	(74) 代理人	100110249 弁理士 下田 昭
(31) 優先権主張番号	特願2004-64994 (P2004-64994)	(74) 代理人	100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
(32) 優先日	平成16年3月9日(2004.3.9)	(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	石谷 暖郎 東京都文京区本郷1-30-13 パーク ヒルズ本郷402
		(72) 発明者	山下 恭弘 東京都文京区西片2-16-8 サンパレ ス203
			最終頁に続く

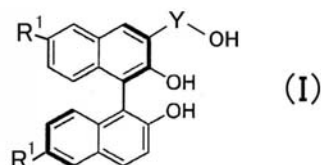
(54) 【発明の名称】 不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法

## (57) 【要約】

【課題】 収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 5 価のニオブ化合物と、(R) - 体又は(S) - 体からなり光学活性なピナフトール構造を含むトリオール

## 【化 1】



で表される(式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す)、又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒である。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

5 価のニオブ化合物と、(R) - 体又は (S) - 体からなり光学活性なピナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒。

## 【請求項 2】

前記ニオブ化合物が式

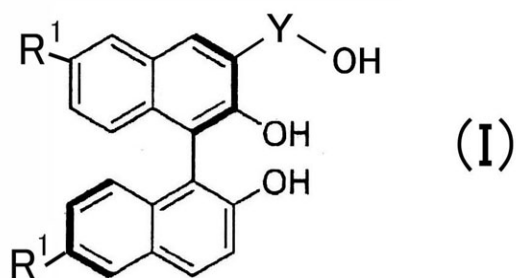
$NbX_5$

(式中、X はアルコキシドまたはハロゲン原子を表す) で表される請求項 1 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 3】

前記トリオールは式 I

## 【化 1】



10

20

で表される (式中、Y は 2 価の炭化水素基を表し、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 4 以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数 4 以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す) 請求項 1 又は 2 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 4】

前記トリオールは式 II

## 【化 2】



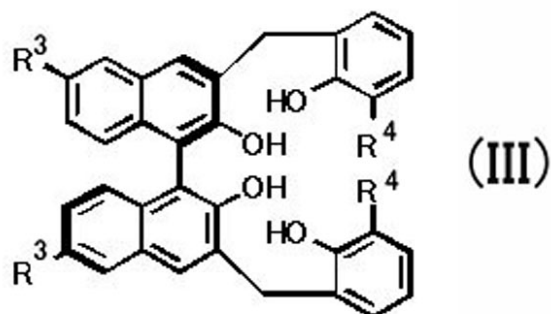
30

(式中、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 4 以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数 4 以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $R^2$  は水素原子または炭素数 1 ~ 10 の炭化水素基を表し、n は 0 ~ 2 の整数を表す) で表される請求項 1 又は 2 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 5】

前記テトラオールは式 III

## 【化 3】



40

50

(式中、 $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 4 以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数 4 以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $R^4$  は水素原子または炭素数 1 ~ 10 の炭化水素基を表す) で表される請求項 1 又は 2 記載の不斉反応用触媒。

【請求項 6】

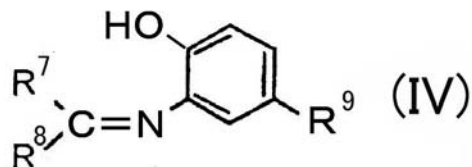
請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の不斉反応用触媒を用い、 $R^5 R^6 C = N - Z$  ( $R^5$ 、 $R^6$  は水素原子、炭化水素基、アルコシカルボニル基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^5$  と  $R^6$  は同一でなく、 $Z$  はアリール基又はアシルアミノ基を表す) で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる光学活性化合物の製造方法。

【請求項 7】

前記反応基質が式 IV

10

【化 4】



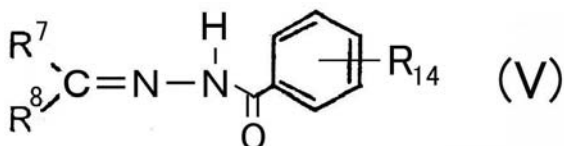
(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^7$  と  $R^8$  は同一でなく、 $R^9$  は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表されるイミンである請求項 6 記載の光学活性化合物の製造方法。

20

【請求項 8】

前記反応基質が式 V

【化 5】



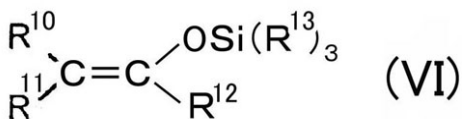
(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^7$  と  $R^8$  は同一でなく、 $R^{14}$  は水素原子又は電子吸引性の置換基である) で表されるベンゾイルヒドラゾンである請求項 6 記載の光学活性化合物の製造方法。

30

【請求項 9】

前記求核剤が式 VI

【化 6】



40

(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる 1 種を表し、 $R^{12}$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、及びアルキルチオ基の群から選ばれる 1 種を表し、 $R^{13}$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す) で表されるケイ素エノラートである請求項 6 乃至 8 のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。

【請求項 10】

反応系にイミダゾール誘導体を添加して行う、請求項 6 ~ 9 のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。

【請求項 11】

50

反応系に合成結晶性ゼオライトを添加して行う、請求項 6 ~ 10 のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の不斉反応用触媒を用い、反応基質と求核剤とを求核付加反応させる光学活性化合物の製造方法。

【請求項 13】

前記反応基質がエポキシドで、前記求核剤が窒素化合物であり、光学活性化合物が含窒素化合物である請求項 12 に記載の光学活性化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、不斉反応用触媒、及び光学活性化合物の製造方法に関し、より詳細には求核付加に用いる不斉反応用触媒、及び光学活性化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ルイス酸触媒存在下、C=O 結合や C=N 結合（例えば、イミン（C=N）やヒドラゾン（C=N-N）化合物）の不飽和炭素への不斉求核付加反応は、新たな炭素-炭素結合を形成し、種々の光学活性化合物の合成に利用できることから、数多く検討されている。そして、上記触媒としては、選択性や安定性の観点から、種々の金属や配位子が用いられている。

20

一方、本発明者らは、既にジルコニウムアルコキシドとピナフトール誘導体から調製される不斉触媒を開発し、不斉ディールス・アルダー反応（例えば、特許文献 1 参照）、アルドール反応（例えば、特許文献 2 および非特許文献 1 参照）、イミノアルドール反応（例えば、特許文献 3 参照）を高い収率と立体選択性で行えることを報告している。

又、ニオブは高いルイス酸性を有すると期待されており（例えば、非特許文献 2 参照）、ニオブを触媒に用いて不斉ディールス・アルダー反応を行った例が報告されている（例えば、非特許文献 3 参照）。

【0003】

【特許文献 1】特開 2002-356454 号公報

【特許文献 2】特願 2000-067833 号公報

30

【特許文献 3】特開平 11-33407 号公報

【非特許文献 1】山下、他、J. Am. Chem. Soc., 2002 年、第 124 巻、p 3292

【非特許文献 2】シー・アンドレード (C. Andrade)、*「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett)」*、2001 年、第 42 巻、p. 6473

【非特許文献 3】ジェー・ホワース (J. Howarth)、ケー・ギレスピー (K. Gillespie)、*「モレキュールズ (Molecules)」*、2000 年、第 5 巻、p. 993

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

40

しかしながら、より効率的な反応、即ち、100%に近い化学収率、100%に近い立体選択性の反応の開発を目的として、有効な触媒系が求められている。

本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造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】

【0005】

本発明者らは、ニオブ化合物と光学活性なピナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合することで、ニオブを活性中心金属とする不斉触媒が得られることを見出した。そして、この触媒は、不斉求核付加反応に適することも見出した。

50

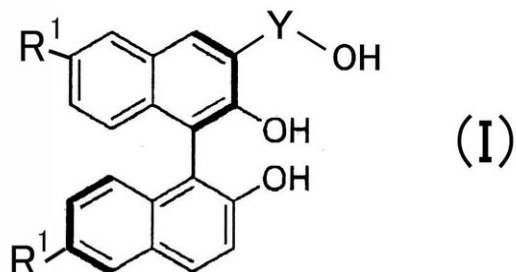
## 【0006】

すなわち、本発明の不斉反応用触媒は、5価のニオブ化合物と、(R)-体又は(S)-体の光学活性なピナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる。前記ニオブ化合物が式 NbX<sub>5</sub> (式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す) で表されることが好ましい。

## 【0007】

前記トリオールは式 I

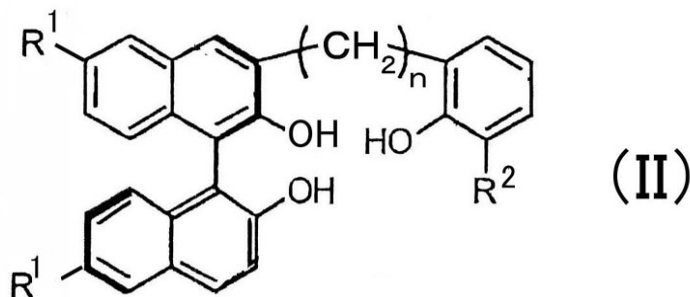
## 【化1】



10

で表され (式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す)、又は、式 II

## 【化2】



20

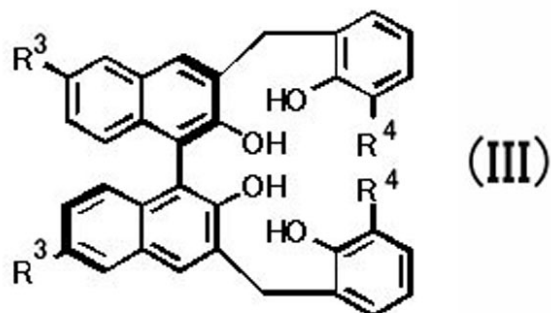
(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素数1~10の炭化水素基を表し、nは0~2の整数を表す) で表されることが好ましい。

30

## 【0008】

前記テトラオールは式 III

## 【化3】



40

(式中、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R<sup>4</sup>は水素原子または炭素数1~10の炭化水素基を表す) で表されることが好ましい。

## 【0009】

本発明の光学活性化合物の製造方法は、前記不斉反応用触媒を用い、R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>C=N-Z (R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は水素原子、炭化水素基、アルコキシカルボニル基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は同一でなく、Zはアリアル基又はアシルアミノ

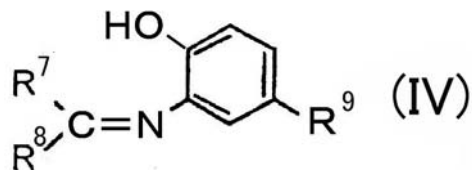
50

基を表す)で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる。

【0010】

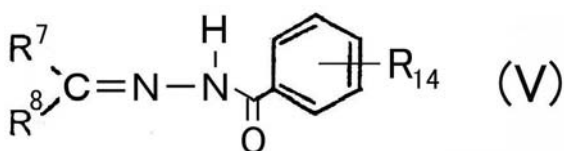
前記反応基質が式IV

【化4】



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  は同一でなく、 $\text{R}^9$  は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す)で表されるイミンであること、又は、前記反応基質が式V

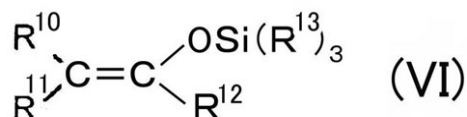
【化5】



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  は同一でなく、 $\text{R}^{14}$  は水素原子又は電子吸引性の置換基である)で表されるベンゾイルヒドラゾンであることが好ましい。

前記求核剤が式VI

【化6】



(式中、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる1種を表し、 $\text{R}^{12}$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、 $\text{R}^{13}$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す)で表されるケイ素エノラートであることが好ましい。

【0011】

前記光学活性化合物の製造方法において、反応系にイミダゾール誘導体及び/又は合成結晶性ゼオライトを添加して行うことが好ましい。

【0012】

本発明の光学活性化合物の製造方法は、前記不斉反応用触媒を用い、反応基質と求核剤とを求核付加反応させるものである。

前記反応基質がエポキシドで、前記求核剤が窒素化合物であり、光学活性化合物が含窒素化合物であることが好ましい。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒が得られる。又、この触媒を用いると、不斉求核付加反応により光学活性化合物を効率よく製造できる。また反応が温和であるため、副反応をおこさずに選択的な反応が可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

10

20

30

40

50

以下本発明の実施形態について説明する。

<ニオブ化合物>

本発明で用いる5価のニオブ化合物としては、特に制限されないが、例えばNbX<sub>5</sub>（式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す）で表されるものが挙げられる。このうち、取扱いの容易なことから、Nbアルコキシド（特にNbメトキシド又はNbエトキシド）が好ましい。

【0015】

<ピナフトール構造を含むトリオール>

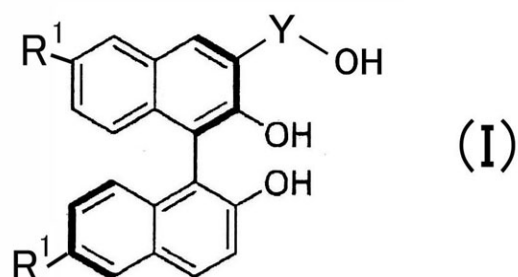
本発明で用いられるピナフトール構造を有するトリオールは、(R)-体または(S)-体の光学活性ピナフトール骨格を含む。このものを上記ニオブ化合物と混合することにより、中心金属であるニオブ原子に光学活性トリオールが酸素原子を介して結合した構造を有する不斉ニオブ触媒が形成される。ここで、ピナフトール環とフェノールとの距離およびフェノール上の置換基を微調整することにより、様々な求核付加反応に対する最適な触媒構造を構築できる。

10

【0016】

前記トリオールとしては、例えば式I

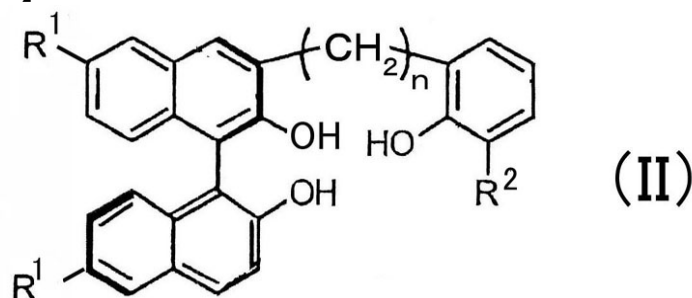
【化1】



20

で表される（式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す）化合物や、式II

【化2】



30

（式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素数1~10の炭化水素基を表し、nは0~2の整数を表す）で表される化合物を好適に用いることができる。具体的には、R<sup>2</sup>は水素、メチル基、t-ブチル、イソプロピル基の群から選ばれる1種、n=0または1のものが例示できる。

40

【0017】

<ピナフトール構造を含むテトラオール>

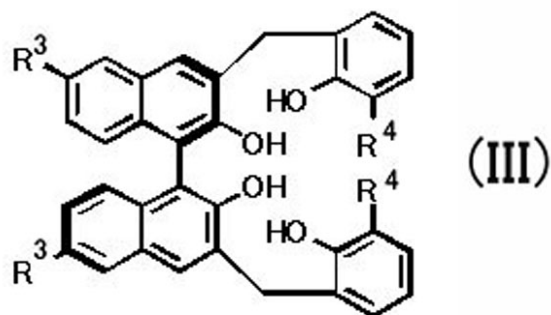
本発明で用いられるピナフトール構造を有するテトラオールは、(R)-体または(S)-体の光学活性ピナフトール骨格を含む。このものを上記ニオブ化合物と混合することにより、中心金属であるニオブ原子に光学活性テトラオールが酸素原子を介して結合した構造を有する不斉触媒が形成される。ここで、ピナフトール環とフェノールとの距離およびフェノール上の置換基を微調整することにより、様々な求核付加反応に対する最適な触媒構造を構築できる。

50

## 【0018】

前記テトラオールとしては、例えば式III

## 【化3】



10

(式中、 $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $R^4$  は水素原子または炭素数1~10の炭化水素基を表す)で表される化合物を好適に用いることができる。 $R^3$  としては、例えば水素、メチル基、ヨウ素が挙げられ、 $R^4$  としては、例えば水素、メチル基、*t*-ブチル、イソプロピル基が挙げられる。

## 【0019】

前記トリオール又はテトラオールにおけるナフタレン環が有する置換基(上記した $R^1$ 及び $R^3$ )としては、水素原子、ハロゲン、アルキル基、パーフルオロアルキル基を例示することができる。このような置換基を有するビナフトール構造としては、具体的には、例えば3,3'-ジブromo-、6,6'-ジブromo-、3,3'-ジブromo-6,6'-ジヨード-、3,3'-メチル-、6,6'-ジメチル-、3,3',6,6'-テトラヨード-1,1'-ビ-2-ナフトールを挙げることができる。

20

ナフタレン環上の置換基の役割は主に電子的な効果と考えられるが、単に配位のし易さに対する影響だけではない。

## 【0020】

## &lt;触媒の調製&gt;

上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールとの混合割合は、(ニオブ化合物)/(トリオール又はテトラオール)の値で1/1~1/2が好ましく、1/1~1/1.3

30

がより好ましい。上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールとの混合方法は特に限定されないが、通常、有機溶媒中で上記各成分を混合し、適宜攪拌すればよい。有機溶媒としては、炭化水素やハロゲン化炭化水素などを好適に用いることができ、特に、塩化メチレン、トルエン、又はそれらの混合溶媒が好適である。混合温度に特に制約はないが、室温付近で混合するのが簡便であり、その後、室温からトルエンの沸点の間の温度(好ましくは60付近)で熟成するのが好適である。触媒の熟成時間は、通常30分から24時間、好ましくは1~3時間の範囲である。

## 【0021】

## &lt;その他の成分&gt;

上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールからなる不斉触媒系に、さらに含窒素化合物を含有させると、触媒特性が良好となる。含窒素化合物としては、ピリジン類(例えばピリジン、2,6-Lutidine, 2,4,6-Collidine等)、キノリン類(例えば、キノリン、イソキノリン)、 $i$ Pr<sub>2</sub>NEt, 又はイミダゾール類(例えばN-メチルイミダゾール)が好ましい。これらの含窒素化合物の含有量は、上記ニオブ化合物と等モル程度とするのが好ましい。これらの含窒素化合物を反応系に加えるタイミングに特に制約はないが、通常、ニオブ化合物を添加する前にトリオール又はテトラオールと混合しておくか、トリオール又はテトラオールとニオブ化合物を混合してから求核剤を加えるまでの間に含窒素化合物を添加するのが好ましい。

40

又、上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールからなる不斉触媒系に、さらにモ

50



レキュラーシブ (Molecular Sieves) などの合成結晶性ゼオライトを添加すると触媒特性が向上する。通常、モレキュラーシブとしては 3 A または 4 A が好適である。

【0022】

<反応基質>

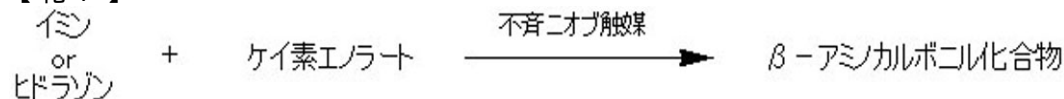
以上のようにして調製された本発明の触媒は、種々の不斉反応に対しても触媒作用を有する。例えば、不斉マンニッヒ型反応、エポキシドの不斉開環反応、不斉アリル化反応、不斉マイケル反応、不斉シアノ化反応、不斉アルキル化反応を例示することができる。特に不斉マンニッヒ型反応、エポキシドの不斉開環反応に本発明の触媒を用いると、高収率、高立体選択的に目的物を得ることができる。

【0023】

<マンニッヒ型反応>

本発明の触媒は、イミンまたはアシルヒドラゾン を求電子剤 (反応基質) とし、ケイ素エノラートを求核剤とするマンニッヒ型反応反応

【化7】



において特に有効である。この不斉反応によって、光学活性な含窒素化合物が生成する。

【0024】

(反応基質)

反応基質としては、 $R^5 R^6 C = N - Z$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z$  は前記と同義であり、 $R^5$ 、 $R^6$  である) で表される化合物が挙げられる。これらの化合物は、イミン及びアシルヒドラゾンで総称される。

これらの化合物を用いる場合、上記式中の置換基  $R^5$ 、 $R^6$  は、飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基及びアルコキシカルボニル基の群からそれぞれ選ばれる 1 種であり、これらの置換基には、付加反応を阻害することがないヘテロ原子や官能基を有していても良い。各種イミン化合物は、対応するカルボニル化合物とアミンから既知の方法に従って容易に合成することができる。同様に、各種アシルヒドラゾン化合物は、対応するカルボニル化合物とアシルヒドラジンから既知の方法に従って容易に合成することができる。

【0025】

(求核剤)

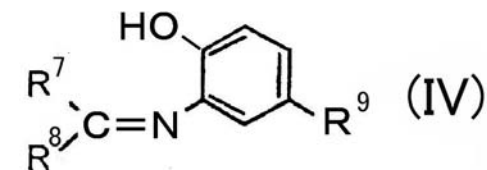
求核剤としては、ケイ素エノラートを好適に使用することができる。上記化合物 ( $R^5 R^6 C = N - Z$ ) を反応基質とした場合、ケイ素エノラートを求核剤に用いると、光学活性な  $\beta$ -アミノカルボニル化合物や、光学活性な  $\beta$ -アミノ酸誘導体が得られる。

【0026】

(イミン)

ここで用いられるイミンは、アルデヒドまたはケトンと 1 級アミンとから脱水反応により得られるが、例えば式 IV

【化4】



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^7$  と  $R^8$  は同一でなく、 $R^9$  は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表されるイミンを好適に用いることができる。 $R^7$ 、 $R^8$  の何れか 1 方が水素原子であるイミンが特に好適である。

10

20

30

40

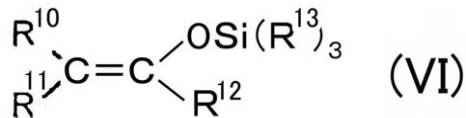
50

【0027】

(ケイ素エノラート)

ケイ素エノラートとしては、式VI

【化6】



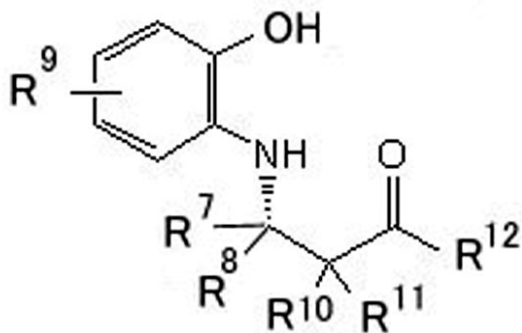
(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる1種を表し、 $R^{12}$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、 $R^{13}$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す) で表されるものが例示される。

特に、 $R^{13}$  として、それぞれ同じでも異なってもよいメチル基、エチル基、イソプロピル基、フェニル基、及び第3ブチル基の群から選ばれる1種以上を用いたケイ素エノラートが好ましい。

【0028】

上記イミン及びケイ素エノラートを用い、本発明の不斉ニオブ触媒を用いることにより、例えば以下の構造

【化9】



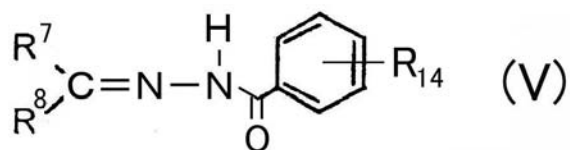
を有する アミノカルボニル化合物が得られる。なお、この生成物は、 $R^{12}$  が炭化水素基の場合は -アミノエステルであり、 $R^{12}$  がチオアルコキシ基の場合は -アミノチオエステルとなる。また、生成物中の2-ヒドロキシフェニルアミノ基は、CAN(硝酸セリウムアンモニウム)を用いた定法によりアリール基を除去して1級のアミノ基に変換できる。

【0029】

(ヒドラゾン)

上記イミンの代わりに、式V

【化5】



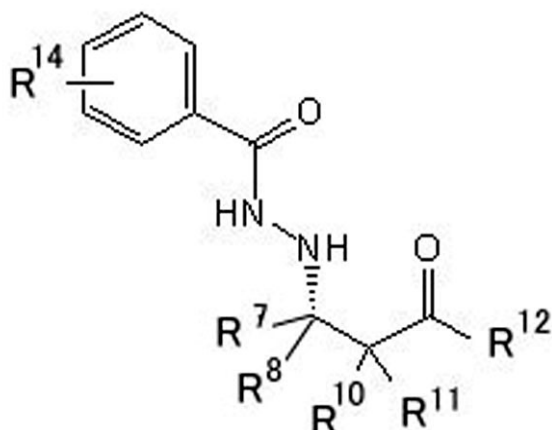
(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^7$  と  $R^8$  は同一でなく、 $R^{14}$  は水素原子又は電子吸引性の置換基である) で表されるベンゾイルヒドラゾンを反応基質に用いてもよい。この場合、 $R^7$ 、 $R^8$  の何れかが水素原子であることが好ましい。また、 $R^{14}$  に用いる電子吸引性の置換基として、例

例えばハロゲン、炭素数 4 以下のパーフルオロアルキル基、ニトロ基が挙げられる。

【0030】

上記ベンゾイルヒドラゾン及びケイ素エノラートを用い、本発明の不斉ニオブ触媒を用いることにより、例えば以下の構造

【化11】



10

を有する  $\alpha$ -ヒドラジノカルボニル化合物が得られる。この生成は、ヨウ化サマリウムやラネーニッケルを用いて N - N 結合を切断することにより 1 級のアミノ基に変換できる。

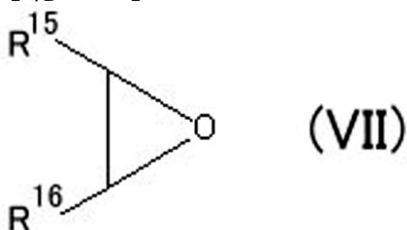
【0031】

20

<求核剤によるエポキシドの開環反応>

本発明の触媒は、エポキシドを求電子剤とした求核剤によるエポキシドの開環反応にも適用できる。エポキシドの構造に特に制限はなく、例えば、式VII

【化12】



30

( $R^{15}$ 、 $R^{16}$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、及び置換基を有する炭化水素基の群から選ばれ、何れか一方は水素原子ではなく、 $R^{15}$  と  $R^{16}$  とが 5 員環以上の環状構造を形成していてもよい) で表される化合物が挙げられる。

また、求核剤としては、アジド、1 級アミン、2 級アミン、チオール、シアン化合物、ハロゲン化物などが挙げられるが、中でも含窒素化合物が好ましく、特に 1 級又は 2 級のアミンが好ましい。

【0032】

<その他の求核付加反応>

また本発明の不斉反応用触媒は、上記イミンや上記アシルヒドラゾンに対し、ケイ素エノラート以外の求核剤による不斉求核付加反応も可能である。例えば、アリルトリクロロシランなどのアリル化剤による不斉アリル化反応、トリアルキルスズシアニドなどによる不斉シアノ化反応が実施可能である。

40

【0033】

<反応方法>

上記触媒に反応基質を添加する方法は特に制限はないが、一般的には、溶媒に溶かしたイミン類等を上記触媒を含む溶液に滴下し、続いて求核剤を含む溶液を滴下すればよい。反応温度は反応基質の種類によって適宜選択できるが、通常は - 78 ~ 室温、好ましくは - 40 ~ 0 とすることができる。反応時間は通常 1 ~ 72 時間で終了する。上記した触媒や溶媒を含む反応系における反応基質の濃度は好ましくは 0.05 ~ 1.0 mol/l

50

、より好ましくは0.1~0.5 mol/l程度である。

例えば、上記触媒を含む溶液に対し、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素に溶解したイミン化合物等を滴下し、続いて求核剤を滴下すればよい。

#### 【0034】

上記反応基質に上記求核剤を求核付加させる不斉反応に本発明の触媒を用いると、非常に高いエナンチオ選択性を示し、様々なアミン化合物を高い光学純度で得ることが可能である。例えばマンニッヒ型反応では、多くの場合、化学収率70%以上、光学収率90%以上で $\alpha$ -アミノケトン類(上式の右式VI)を得ることができる。なお、上式の左辺の化合物III,IVは、それぞれ既に化学式で示したイミン化合物及びケイ素エノラートであり、R<sup>3</sup>等の記号の示す内容も既に述べたとおりである。

10

#### 【0035】

以下、本発明を実施例、比較例に基づいて具体的に説明するが、本発明はそれらによって限定されるものではない。

NMRスペクトル(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR)は、JEOL-LA300、JEOL-LA400またはJEOL-LA500(日本電子社製のNMR(核磁気共鳴)装置)で測定した。旋光度は、JASCO P-1010(日本分光社製の旋光度計)で測定した。IRスペクトルは、JASCO FT/IR-610(日本分光社製のフーリエ変換IR装置)で測定した。

#### 1. 実験例 1

##### 【実施例 1】

#### 【0036】

20

<ピナフトール構造を含むトリオール調製の調製>

図1に示す反応式に従って、トリオールを調製した。

まず、水素化ナトリウム(275 mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(120 ml)に懸濁させ、そこにTHF(30 ml)に溶解した2-イソプロピルフェノール(111 mmol、図1の記号A1)を0で滴下した。30分後、この溶液にクロロメチルメチルエーテル(221 mmol)を加え、室温まで加温した後、メタノールと水を続けて加え反応を停止した。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-イソプロピル-2-メトキシメトキシベンゼン(17.5 g、収率87%、図1の記号A2)を得た。

30

#### 【0037】

上記化合物A2を15.0 g(83 mmol)と、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)15 ml(100 mmol)とを含むTHF(200 ml)溶液に、-78でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(100 mmol/64 ml)を滴下した。30分後、溶液を0に昇温して1時間攪拌後、再び-78に冷却し、ジメチルホルムアミド(DMF)(15.9 ml)をゆっくりと滴下した。反応溶液をゆっくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、3-イソプロピル-2-メトキシメトキシベンズアルデヒド(12.9 g、収率74%、図1の記号A3)を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.25 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 3.40 (sept, 1H, J = 7.1 Hz), 3.60 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.55 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 1.7, 7.6 Hz), 10.3 (s, 1H)

#### 【0038】

次に、(R)-2,2'-ビス(メトキシメトキシ)-[1,1']ピナフトレン(37.9 mmol、図1の記号A4)とTMEDA(45.1 mmol)とを含むエーテル(450 ml)溶液に、室温下でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(45.4 mmol/28.9 ml)を滴下した後、1.5時間攪拌した。混合溶液を-78に冷却後、上記生成物A3(22.9 mmol)のエーテル(50 ml)溶液を滴下した。反応溶液をゆ

50

っくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、ほぼ1:1のジアステレオマー比で、(R)-(2,2'-ジメトキシメトキシ-[1,1']ピナフチル-3-イル)-(3-イソプロピル-2-メトキシメトキシフェニル)メタノール(12.2g、収率92%、図1の記号A5)を得た。

#### 【0039】

上記生成物A5(21mmol)のジクロロメタン(35ml)溶液に、氷冷下にて塩化水素飽和メタノール(35ml)を加え、2時間攪拌した。この混合溶液に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機相を分離した。水相を塩化メチレンで抽出し、上記有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた粗アルコール(図1のA6)の塩化メチレン(100ml)溶液に、トリエチルシラン(67.2mmol)を0で加え、続いて、三フッ化ホウ素-エーテル錯体(65.1mmol)を滴下した。反応溶液を一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機相を分離した。残った水相を塩化メチレンで抽出し、上記有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、最終生成物である[(R)-3-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-[1,1']ピナフタレン2,2'-ジオール](6.2g、収率68%、2段階、図1の記号A7)を得た。

10

20

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.25 (sept, 1H, J = 6.8 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.23 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.90 (ddd, 1H, J = 1.5, 7.5, 7.5 Hz), 7.08-7.11 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 22.5, 22.8, 27.1, 31.5, 108.9, 110.6, 111.5, 117.8, 120.6, 124.1, 124.2, 124.5, 124.9, 125.9, 127.1, 127.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.5, 129.9, 131.2, 131.7, 132.2, 133.2, 135.8, 149.8, 151.1, 152.8.

#### 【0040】

[<sub>D</sub><sup>30</sup>]: +63.6 (c 1.03, THF)

Mp: 205-206

IR (KBr): 3505, 3425, 1592, 1463, 820, 751 cm<sup>-1</sup>

30

#### 【0041】

<不斉反応触媒によるアルジミンへのケテンシリルアセタールの不斉求核付加反応>

##### 1. 反応基質及び求核剤の調製

反応基質であるイミン(アルジミン)は、ジクロロメタンとDMF中、モレキュラーシーブの共存下で、対応するアルデヒドとフェノール誘導体から調製したものを再結晶して使用した。シリルエノラート(シリルエノールエーテル)は、文献(S. Kobayashi)ら、「シリルエノールエーテル・イン・サイエンス・オブ・シンセシス、ホーベン-ウエイル・メソッド・オブ・モレキュラー・トランスフォーメーションズ("Silyl Enol Ethers", in Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)、ゲオルグ・シエメ・フェルラグ シュツツガルト(George Thieme Verlag: Stuttgart)、2002年、4巻、p. 317」記載の方法により合成した。反応に用いた他の試薬はすべて市販品を購入し、必要に応じて精製して使用した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。

40

#### 【0042】

##### 2. 触媒の調製

上記生成物A6(72μmol)をトルエン(0.3ml)に溶解し、この溶液にN-メチルイミダゾール(NMI)(60μmol)のトルエン(0.6ml)溶液を室温で加え、攪拌した。この混合溶液を10分攪拌後、Nb(OMe)<sub>5</sub>(60μmol)のトル

50

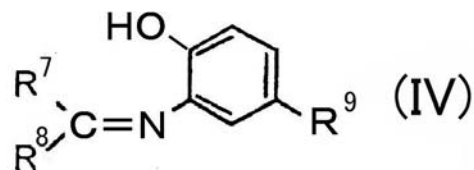
エン ( 0 . 6 m l ) 溶液を加え、全体を 6 0 に加温し 3 時間攪拌した後、室温に戻した。モレキュラーシーブ 3 A ( 1 0 0 m g ) 入りのフラスコに、この混合溶液を移し、塩化メチレン ( 0 . 5 m l ) で洗浄後、 3 0 分間攪拌した。

【 0 0 4 3 】

3 . 不斉反応

上記溶液を - 2 0 に冷却し、式 IV

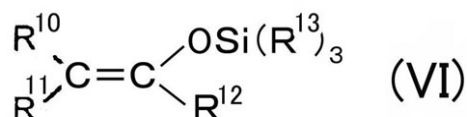
【化 4】



10

で表されるイミン ( 0 . 6 m m o l 、但し、 $R^7 = Ph$ 、 $R^8 = H$ 、 $R^9 = H$  ) の塩化メチレン ( 0 . 7 m l ) 溶液と、これに続けて式 VI

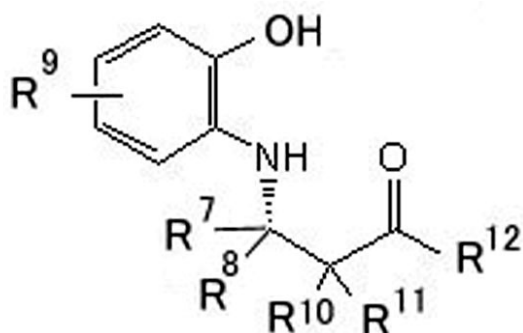
【化 6】



20

で表されるシリルエノールエーテル ( 0 . 7 2 m m o l 、但し、 $R^{10} = R^{11} = R^{13} = Me$ 、 $R^{12} = OMe$  ) の塩化メチレン ( 0 . 3 m l ) 溶液を加えた。4 8 時間攪拌後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を注いで反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した。上記水相と有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物は、調製用薄層クロマトグラフィー ( ベンゼン / 酢酸エチル = 9 / 1 ) を用いて精製し、

【化 9】



30

で表されるアミノケトン誘導体 ( 生成物 ) を得た ( 収率 8 6 % 、但し、 $R^7 \sim R^{12} =$  は上記式 IV, VI におけるのと同じ、化 9 においてベンゼン環に結合しているのはメトキシ基でなく水酸基 ) 。生成物の不斉収率 ( 9 9 % e e ) は、キラルカラムを用いた H P L C ( 高速液体クロマトグラフィー ) で決定した。

40

【 0 0 4 4 】

生成物の各種物性

名称 : ( S ) -メチル 2,2' -ジメチル -3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ -3-フェニルプロピオネート

IR (KBr) : 3401, 1709, 1611, 1514, 1453, 1391  $cm^{-1}$  .

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (ppm) : 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.68 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.36-6.76 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 5H) .

$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 19.9, 24.2, 47.3, 52.1, 64.3, 113.2, 114.1, 117.6, 120. 50

8, 127.3, 127.9, 128.3, 135.6, 138.9, 144.0, 178.0.

HPLC (Daicel Chiralpak=AD, ヘキサン / <sup>1</sup>PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 ml/min, t<sub>R</sub> = 9.3 min (3R), t<sub>R</sub> = 16.0 min (3S). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. found: C, 72.28; H, 7.20; N, 4.62.

HRMS: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 299.1522, found 299.1497.

生成物の (S)- 体の絶対配置 (Absolute configuration) : 対応する樟脳酸エステルの X 線結晶構造解析によって決定

【 0 0 4 5 】

<実施例 2 ~ 1 0 >

上記式 IV, VI の各化合物において、R<sup>7</sup> ~ R<sup>13</sup> = を表 1 に示すものに変えたものを用いたこと以外は、実施例 1 とまったく同様にして反応を行った。得られた反応物の化学収率及び不斉収率を表 1 に示す。

10

【 0 0 4 6 】

【表 1】

	式IVのイミン			式VIのケテンジリルアセタール				反応物の収率(%)	
	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	化学収率	不斉収率
実施例1	H	Ph	H	Me	Me	OMe	Me	86	99%ee
実施例2	H	(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Me	OMe	Me	82	98%ee
実施例3	H	(4-OMe)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Me	OMe	Me	79	96%ee
実施例4	H	1-Naphthyl	H	Me	Me	OMe	Me	40	95%ee
実施例5	H	2-Naphthyl	H	Me	Me	OMe	Me	77	98%ee
実施例6	H	3-Thienyl	H	Me	Me	OMe	Me	85	93%ee
実施例7	H	Ph	CF <sub>3</sub>	Me	Me	OMe	Me	75	91%ee
実施例8	H	Ph	H	H	H	SEt	Me	69	84%ee
実施例9	H	(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	SEt	Me	44	88%ee
実施例10	H	2-Furyl	H	H	H	SEt	Me	70	87%ee

20

【 0 0 4 7 】

表 1 から明らかなように、各実施例の場合、反応基質にイミンを用い、求核剤としてシリルエノラートを用いた不斉求核付加反応により、90%程度の高い不斉収率で、対応する - アミノケトン誘導体を得られた。これより、イミンに対する高エナンチオ選択的な求核付加反応が可能であることがわかった。

30

【 0 0 4 8 】

なお、実施例 2 ~ 1 0 で得られた反応物 (アミノケトン誘導体) の物性値を以下に示す。

【 0 0 4 9 】

<実施例 2 >

(S)-メチル 3-(4-クロロフェニル)-2,2'-ジメチル -(2-ヒドロキシフェニル)アミノプロピオネート

IR (KBr) 3359, 1709, 1610, 1513, 1490, 1450, 738 cm<sup>-1</sup>.

40

<sup>1</sup>H- NMR (CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.19 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.67 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 6.31-6.90 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.35 (s, 2H).

<sup>13</sup>C- NMR (CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.0, 113.3, 114.3, 117.9, 121.1, 128.2, 128.3, 129.7, 133.2, 135.4, 137.7, 144.0, 177.5.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、t<sub>R</sub> = 8.3 min (3R), t<sub>R</sub> = 16.7 min (3S). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl: C, 64.77; H, 6.04; N, 4.20. found: C, 64.47; H, 6.18; N, 4.01.

HRMS: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 333.1133, found 333.1109.

【 0 0 5 0 】

<実施例 3 >

50

メチル 2,2'-ジメチル -3-(2'-ヒドロキシフェニルアミノ)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオネート

IR (neat): 3420, 2979, 1715, 1612, 1510, 1252  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.39 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.35 (dd, 1H,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 6.62 (dd, 1H,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.81 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 20.1, 24.4, 47.5, 52.2, 55.2, 64.2, 113.4, 114.3, 115.3, 117.2, 118.1, 119.7, 121.1, 129.4, 131.0, 135.6, 144.4, 158.8, 177.8.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 11.1$  min (3R),  $t_R = 28.0$  min (3S).

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 329.1627, found 329.1638.

10

【 0 0 5 1 】

<実施例 4 >

(S)-メチル 2,2'-ジメチル -3-(2-ヒドロキシフェニル) アミノ 3-(1'-ナフチル)-プロピオネート

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 3.66 (s, 3H), 5.62 (s, 3H), 6.28-6.62 (m, 4H), 7.22-8.00 (m, 7H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 19.9, 25.1, 48.4, 52.4, 57.8, 113.4, 114.2, 117.9, 121.2, 122.1, 123.2, 125.2, 125.3, 125.4, 126.1, 128.1, 129.1, 133.6, 135.3, 144.1, 177.9.

20

HPLC: カラムにキラルセル (chiralcel) A D を用いた以外の測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 14.6$  min (3s),  $t_R = 10.6$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01. found: C, 75.48; H, 6.49; N, 3.94.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 349.1678, found 349.1668.

【 0 0 5 2 】

<実施例 5 >

メチル 2,2'-ジメチル -3-(2'-ヒドロキシフェニル)アミノ -3-(2'-ナフチル) プロピオネート

IR (KBr) 3418, 1710, 1610, 1510, 1270, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 6.40-6.70 (m, 4H) 7.41-7.46 (m, 3H), 7.75-7.81 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 20.2, 24.5, 47.6, 52.3, 64.8, 114.0, 114.3, 118.0, 121.1, 125.8, 126.2, 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 132.9, 133.0, 135.5, 136.7, 144.3, 177.7.

HPLC: フロー速度 0.8 ml/min とした以外の測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 12.2$  min (3R),  $t_R = 26.0$  min (3S).

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 349.1678, found 349.1671.

【 0 0 5 3 】

<実施例 6 >

(R)-メチル 3-(2-ヒドロキシフェニル) アミノ -2,2'-ジメチル -3-(3'-チエニル) プロピオネート

IR (neat) 3413, 2978, 1708, 1608, 1513, 1446, 1267, 1192, 1140, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 6.46-6.71 (m, 4H), 6.98 (d, 1H  $J = 5.6$  Hz), 7.06 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 20.4, 24.1, 47.2, 52.2, 61.2, 114.5, 115.1, 118.9, 121.1, 122.9, 125.2, 127.3, 135.3, 140.7, 145.0, 177.7.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 9.2$  min (3S),  $t_R = 14.3$  min (3R).

【 0 0 5 4 】

<実施例 7 >

(S)-メチル 3-(2-ヒドロキシ -5-トリフルオロメチルフェニル)アミノ -2,2'-ジメチ

50



ル -3-フェニルプロピオネート

IR (neat) 1707, 1612, 1531, 1442, 1336, 1277, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.23-7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.5, 109.9, 113.6, 115.0, 123.2, 123.5, 127.8, 128.2, 135.7, 138.3, 137.0, 146.6, 177.9.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 5.4$  min (3R),  $t_R = 7.3$  min (3S).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C, 62.12; H, 5.49; F, 15.11; N, 3.81; O, 13.07. found: C, H, N,

【 0 0 5 5 】

10

<実施例 8 >

(S)-S-エチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-フェニルプロパンチオ酸

IR (KBr) 3396, 1647, 1608, 1520, 1449, 1362  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.67 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.83 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.97 (dd, 1H,  $J = 5.4, 14.9$  Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 8.1, 14.9$  Hz), 4.81 (dd, 1H,  $J = 5.4, 8.1$  Hz), 6.44-6.71 (m, 4H), 7.20-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 14.4, 23.6, 51.4, 56.1, 114.4, 114.6, 118.8, 121.1, 126.3, 127.4, 128.6, 134.9, 141.7, 144.7, 198.4.

HPLC: カラムにキラルパック A S を使い、ヘキサン/ $^i\text{PrOH} = 19/1$  とした以外の測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 26.6$  min (3S),  $t_R = 38.2$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 67.74; H, 6.35; N, 4.65. found: C, 68.00; H, 6.54; N, 4.54.

20

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 301.1138, found 301.1102.

【 0 0 5 6 】

<実施例 9 >

(S)-S-エチル 3-(4'-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-フェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3412, 1665, 1516, 1447, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.21 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.83 (q, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.96 (dd, 1H,  $J = 5.1, 14.9$  Hz), 3.05 (dd, 1H,  $J = 8.3, 14.9$  Hz), 4.78 (dd, 1H,  $J = 5.1, 8.3$  Hz), 6.39-6.78 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 5H).

30

$^{13}\text{C}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 14.5, 23.7, 51.2, 55.6, 114.5, 115.0, 119.3, 121.2, 127.8, 128.9, 133.2, 134.6, 140.3, 144.7, 197.8.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、 $t_R = 19.5$  min (3S),  $t_R = 24.3$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS}$ : C, 60.80; H, 5.40; N, 4.17. found: C, 60.85; H, 5.60; N, 3.99.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS}$  ( $\text{M}^+$ ) 335.0747, found 335.9758.

【 0 0 5 7 】

<実施例 10 >

(S)-S-エチル 3-(2'-フリル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-フェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3414, 1674, 1608, 1513, 1448, 1349, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 1.32 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.90 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 3.06 (dd, 1H,  $J = 5.4, 15.6$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 8.3, 15.6$  Hz), 4.81 (dd, 1H,  $J = 5.4, 8.3$  Hz), 6.11 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 6.26 (dd, 1H,  $J = 2.0, 3.2$  Hz), 6.60-6.81 (m, 4H), 7.35 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz).

40

$^{13}\text{C}$ - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (ppm) 14.5, 23.6, 48.0, 50.8, 106.8, 110.2, 115.0, 118.0, 120.7, 121.5, 133.8, 142.0, 147.1, 153.8, 198.2.

HPLC: 測定条件は実施例 4 と同一、 $t_R = 15.4$  min (3S),  $t_R = 8.9$  min (3R).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81. found: C, 61.86; H, 5.72; N, 4.80.

50

HRMS: Calcd for  $C_{15}H_{17}NO_3S$  ( $M^+$ ) 291.0932, found 291.0931.

【0058】

2. 実験例2

<ニオブアルコキシドと光学活性四座型ビナフトール構造を用いるエポキシドのアミノリシス反応>

アルゴン雰囲気下、四座配位型ビナフトール構造（光学活性テトラオール）(0.044 mmol) のトルエン (0.40 mL) 溶液に対し、ニオブメトキシド (0.040 mmol) のトルエン (0.60 mL) 溶液を室温下投入し、その後60分にて3時間攪拌した後、室温に戻してキラルニオブ錯体のトルエン溶液とした。

【0059】

（四座配位型ビナフトールの合成）

四座配位型ビナフトールの合成スキームを図2に示す。

(R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol (8a) : (R)-2,2'-Bis(methoxy-methoxy)-1,1'-binaphthalene (5.33 g, 14.23 mmol) のTHF溶液 (90 mL) を -78℃ に冷却し、sec-ブチルリチウムヘキサナール溶液 (0.99 M, 28.4 mL, 28.1 mmol) を滴下し30分攪拌した後0℃ に昇温し、さらに1時間半攪拌し後に -78℃ に冷却する。ここに3-isopropyl-2-methoxymethoxybenzaldehyde (11.85 g, 56.9 mmol) のTHF溶液 (30 mL) を滴下し、室温に昇温し終夜攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、

(R)-(2,2'-Dimethoxy-methoxy-[1,1']binaphthyl-3-yl)-(3-isopropyl-2-methoxymethoxyphenyl)methanol as ca. 1:1 diastereomer mixture を得る (11.28 g)。このアルコール (11.28 g) を塩化メチレン溶液 (120 mL) とし0℃ にて攪拌し、飽和塩化水素メタノール溶液 (45 mL) を加える。30分攪拌した後飽和重曹水を用いて反応溶液を中和し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、減圧下溶媒を留去する。残渣は精製せずに塩化メチレンに (70 mL) 溶解させ、0℃ に冷却した後トリエチルシラン (8.62 g, 74.1 mmol) の塩化メチレン溶液 (35 mL)、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (10.72 g, 75.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (35 mL) を順次滴下し、0℃ にて終夜攪拌する。飽和重曹水を用いて反応を停止し、塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-

-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol (5.76 g, 9.89 mmol, 69 % yield in 3 steps)を得た。

【0060】

(R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol (8a):  $[?]_D^{20} +38.9$  (c 1.01,  $CHCl_3$ ). Mp 115-117 °C. IR (KBr) 3445, 2959, 1626, 1451, 1208, 1088, 753  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): ? 1.22 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 3.25 (sept, 2H, J = 6.8 Hz), 4.19 (d, 4H, J = 15.1 Hz), 5.67 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.91 (dd, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (m, 6H), 7.35 (dd, 2H, J = 8.0 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.01 Hz), 7.93 (s, 2H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ): ? 22.6, 22.7, 27.1, 31.5, 111.4, 120.7, 124.0, 124.6, 124.9, 125.8, 127.2, 128.1, 128.1, 128.9, 129.9, 131.3, 132.0, 135.8, 149.9, 151.1. HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/ $^i$ PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min:  $t_R$  = 13.1 min (S),  $t_R$  = 15.8 min (R). MS: Calcd for  $C_{40}H_{38}O_4$  ( $M^+$  +  $Na^+$ ) 605, found 605.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{17}NO_3S$ : C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81. found: C, 61.86; H, 5.72; N, 4.80.

【0061】

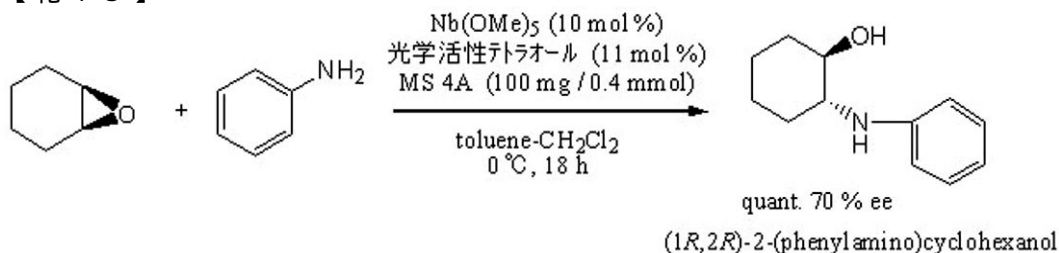
（反応）

図 2 に示した光学活性テトラオール 8 a を用いた。

別の反応容器に乾燥したモレキュラーシーブス 4A(100 mg) を量り取り、アルゴン雰囲気下にした後、上記調製したキラルニオブ錯体トルエン溶液をカニューレを用いてこの反応容器に移し、トルエン (0.50 mL) で洗い込んだ。これを室温下 30 分攪拌し、0 °C に冷却した。ここにエポキシド (シクロヘキセンオキシド) (0.40 mmol) の塩化メチレン (0.50 mL) 溶液と、アミン (アニリン) (0.48 mmol) の塩化メチレン (0.50 mL) 溶液を順次加え、18 時間攪拌した。

この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した (10 mL x 3)。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し、対応する  $(1R,2R)$ -2-(フェニルアミノ)シクロヘキサノールを得た。この生成物の光学純度を、光学異性体分離カラム (Daicel Chiralpak AD) を用いた HPLC により決定した。

【化 1 3】



20

【0062】

生成物である  $(1R,2R)$ -2-(フェニルアミノ)シクロヘキサノールの化学収率は定量的であり、不斉収率 (以下 ee と記す) は 70 % であった。

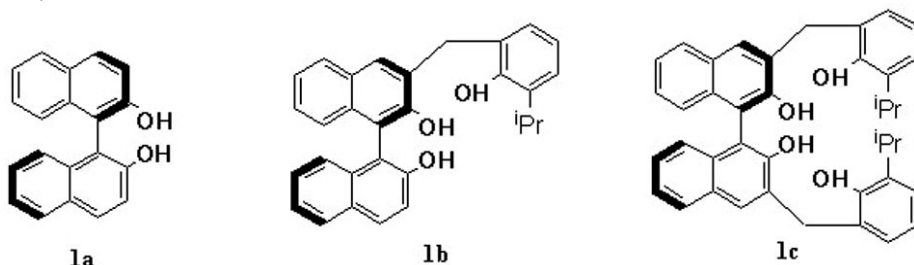
【0063】

### 3. 実験例 3

<ピナフトール構造の種類によるエポキシドのアミノリシス反応>

アルゴン雰囲気下、以下のピナフトール構造 1 a ~ 1 c (0.044 mmol) のトルエン (0.40 mL) 溶液に対し、以下のニオブアルコキシド (0.040 mmol) の塩化メチレン (0.60 mL) 溶液 (ただし、ピナフトール構造 1 c の場合はトルエン溶液) を室温下投入し、その後 60 °C にて 3 時間攪拌した後、室温に戻してキラルニオブ錯体のトルエン溶液とした。

【化 1 4】



40

なお、上記化合物 1 c と、8 a とは同一である。

【0064】

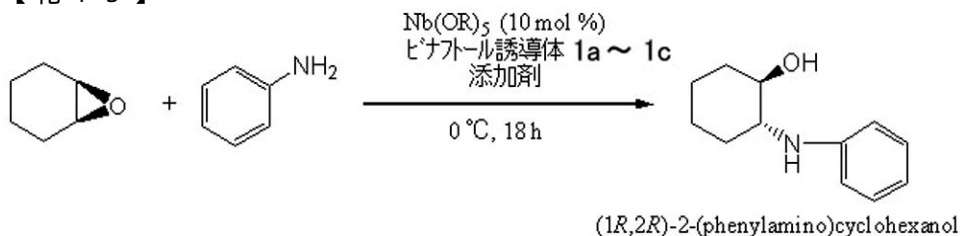
別の反応容器に所定の添加剤を投入し、アルゴン雰囲気下にした後、上記調製したキラルニオブ錯体塩化メチレン (トルエン) 溶液をカニューレを用いてこの反応容器に移し、塩化メチレン (ただし、ピナフトール構造 1 c の場合はトルエン) (0.50 mL) で洗い込んだ。これを室温下 30 分攪拌し、0 °C に冷却した。ここにエポキシド (シクロヘキセンオキシド) (0.40 mmol) の塩化メチレン (0.50 mL) 溶液と、アミン (アニリン) (0.48 mmol) の塩化メチレン (0.50 mL) 溶液を順次加え、18 時間攪拌した。なお、ピナフトール構造 1 a の場合は添加剤を使用せず、ピナフトール構造 1 c の場合は、添加剤として乾燥し

50

たモレキュラーシーブス 4A(100 mg) を用いた。

この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した (10 mL x 3)。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィ (Hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し、対応する  $\beta$ -アミノアルコール ( (1*R*,2*R*)-2-(フェニルアミノ)シクロヘキサノール) を得た。この生成物の光学純度を、光学異性体分離カラム (Daicel Chiralpak AD) を用いた HPLC により決定した。

【化 15】



10

【0065】

得られた結果を表 2 に示す。表において、R はニオブアルコキシドのアルキル基を示す。

【0066】

【表 2】

20

ビナフトール誘導体 1	R	添加剤	溶媒	収率(%)	ee(%)
1a (22 mol %)	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	none	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	69	48
1b (11 mol %)	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2'-biphenol (11 mol %) 2,6-lutidine (12 mol %)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55	48
1c (11 mol %)	-Me	MS 4A	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -toluene	quant	70

反応条件は各光学活性ビナフトール誘導体に対する最適条件

30

【0067】

表 2 から明らかのように、ビナフトール構造としてテトラオールを用いた場合にエポキシドの不斉開環の化学収率及び立体選択性が最も高くなった。これより、エポキシドの不斉開環にテトラオールを用いるのが有効であることが判明した。

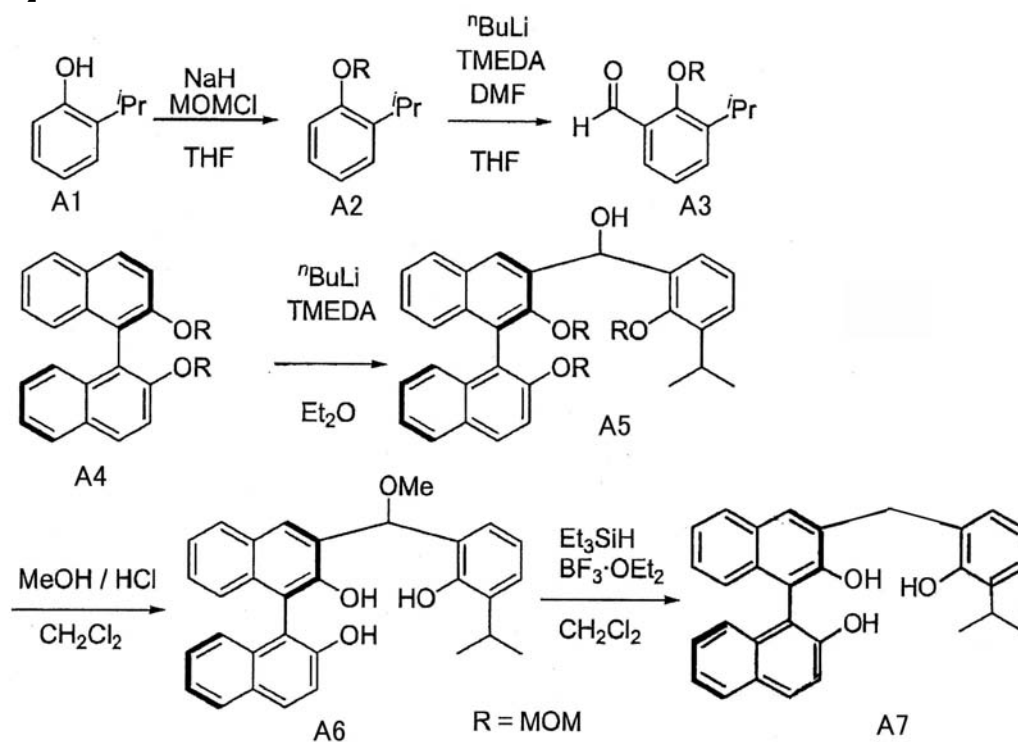
【図面の簡単な説明】

【0068】

【図 1】ビナフトール構造を含むトリオールを調製するための反応を示す図である。

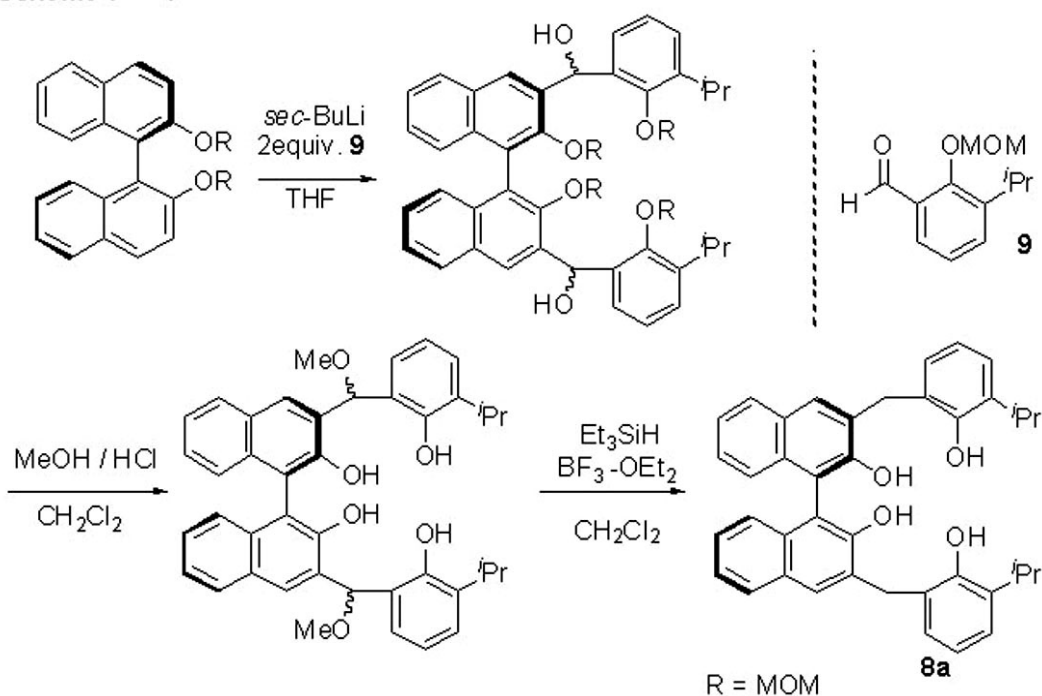
【図 2】ビナフトール構造を含むテトラオールを調製するための反応を示す図である

## 【 図 1 】



## 【 図 2 】

## Scheme 1 Synthesis of 8a



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/004077
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. <sup>7</sup> B01J31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. <sup>7</sup> B01J21/00-38/74, 31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00  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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), JSTPlus (JOIS)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-299962 A (Japan Science and Technology Corp.), 21 October, 2003 (21.10.03), (Family: none)	1-13
A	JP 2001-31682 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 06 February, 2001 (06.02.01), (Family: none)	1-13
A	JP 4-91093 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 24 March, 1992 (24.03.92), (Family: none)	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 21 June, 2005 (21.06.05)		Date of mailing of the international search report 12 July, 2005 (12.07.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/004077									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl.7 B01J31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00											
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 (IPC)) Int.Cl.7 B01J21/00-38/74, 31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00											
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005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 (STN) JSTPlus (JOIS)											
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 請求の範囲の番号									
A	JP 2003-299962 A (科学技術振興事業団) 2003.10.21 (ファミリーなし)	1-13									
A	JP 2001-31682 A (日本曹達株式会社) 2001.02.06 (ファミリーなし)	1-13									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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、一般的な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 21.06.2005		国際調査報告の発送日 12.7.2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 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) 後藤 政博 電話番号 03-3581-1101 内線 3416									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/004077
C (続き) . 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 請求の範囲の番号
A	JP 4-91093 A (住友化学工業株式会社) 1992.03.24 (ファミリーなし)	1-13



国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/004077

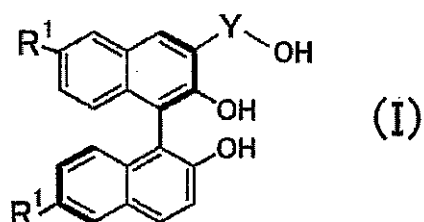
## 第IV欄 要約 (第1ページの5の続き)

【課題】 収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 5価のニオブ化合物と、(R)-体又は(S)-体からなり光学活性なビナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒である。

前記トリオールは、式 I

【化1】



で表される(式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す)。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 C 215/44</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 C 215/44	
<b>C 0 7 C 327/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 C 327/06	
<b>C 0 7 D 333/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 333/24	
<b>C 0 7 D 307/54</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 307/54	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C023 EA11  
 4C037 HA29  
 4G169 AA06 AA08 BA21C BA27A BA27B BB08C BC55A BC55B BC55C BE06A  
 BE06B BE06C BE33A BE34A BE37A BE37B BE37C CB25 CB57 FA01  
 FB05 FC02  
 4H006 AA02 AC48 AC52 AC81 BA12 BA45 BA80 BA81 BN20 BT12  
 BU42 BU46 KA11  
 4H039 CA65 CA71 CF40 CF90

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。