

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/080425

発行日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(43) 国際公開日 平成18年8月3日(2006.8.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 45/72 (2006.01)	C07C 45/72	4G169
C07C 49/82 (2006.01)	C07C 49/82	4H006
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00 B	4H039
B01J 31/22 (2006.01)	B01J 31/22 Z	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)

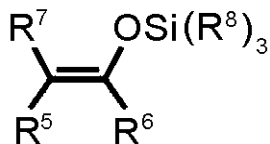
出願番号 特願2007-500589 (P2007-500589)	(71) 出願人 503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/301293	(74) 代理人 100113022 弁理士 赤尾 謙一郎
(22) 国際出願日 平成18年1月27日(2006.1.27)	(74) 代理人 100110249 弁理士 下田 昭
(31) 優先権主張番号 特願2005-22643 (P2005-22643)	(72) 発明者 小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(32) 優先日 平成17年1月31日(2005.1.31)	(72) 発明者 眞鍋 敬 東京都文京区本郷6-26-1-701
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	Fターム(参考) 4G169 AA06 BA27A BA27B BA44A BC25A BC25B BE08A BE20A BE20B BE22A BE22B BE34A BE34B BE38A BE38B CB25 CB57 CB70 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒

(57) 【要約】

【課題】 広い基質一般性を有し、高収率かつ高立体選択的に光学活性ヒドロキシメチル化合物を製造する方法及びそのための触媒を提供する。

【解決手段】 水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなピペリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $Bi(Otf)_3$ とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式1)【化1】



(式中、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 R^5 と R^7 はそれぞれ異なり、 R^6 は水素原子以外であり、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させる。

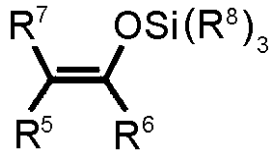
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなピペリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 BiY_3 で表されるルイス酸（式中、 Y はハロゲン原子、 OAc 、 $OCCF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表す。）とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式（式 1）

【化 1】



10

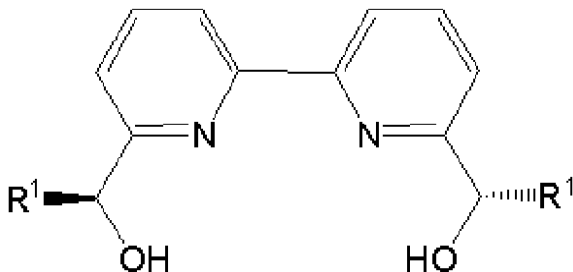
（式中、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 R^5 と R^7 はそれぞれ異なり、 R^6 は水素原子以外であり、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す）で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることを含む、光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法。

【請求項 2】

前記キラルなピペリジン化合物からなる配位子は、下式（化 2）

20

【化 2】



（式中、 R^1 は炭素数 4 以下のアルキル基またはフェニル基を表す）で表される請求項 1 に記載の製法。

30

【請求項 3】

（前記キラルなピペリジン化合物からなる配位子又はその対称体 / 前記ルイス酸）で表されるモル比を 2 . 5 以上とする請求項 1 又は 2 に記載の製法。

【請求項 4】

さらに 2 , 2' - ピペリジンを添加剤として加える請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の製法。

【請求項 5】

キラルなピペリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $Bi(OTf)_3$ とを混合させて得られる触媒。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、光学活性ヒドロキシメチル化反応に関し、より詳細には、水溶媒中での光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法及びそのための触媒に関する。

【背景技術】

【0002】

不斉炭素上にヒドロキシメチル基を有する多くの有用化合物やその中間体が知られている。従来、これら光学活性ヒドロキシメチル化化合物の合成法として、入手が容易な光学活性化合物からの誘導化法（非特許文献 1）や光学分割法（非特許文献 2, 3）、ジアス

50

テレオ選択的不斉合成反応（非特許文献4）などが用いられてきた。近年、不斉合成法の進歩により触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の報告も増えつつあるが、基質一般性、収率、立体選択性などに問題が残されている（非特許文献5～7、特許文献1）。

ところで、ホルムアルデヒドは、有機合成において1炭素増炭素反応の最も重要な求電子剤であり、ヒドロキシメチル化反応においてもホルムアルデヒドをルイス酸で活性化する方法がしばしば用いられてきた。しかしながら、有機溶媒中で反応を行うためには、ホルムアルデヒド重合体から熱分解により発生させる必要があり、安全性や利便性の点で問題が大きい。また、ホルムアルデヒドの水溶液であるホルマリンは安価で取り扱いも容易であるが、通常ルイス酸は加水分解を受けやすいため、ホルマリンをルイス酸によって活性化することは困難である。

10

【0003】

近年、本発明者らは、希土類金属塩が水溶液中でルイス酸として安定に機能することを見出し、水溶液中でのヒドロキシメチル化反応を達成した（非特許文献8）。さらに、本発明者らは、最近、キラルスカンジウム錯体がホルマリンを用いた水溶液中での触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応に有効であることも見出している（非特許文献9）。

一方、ビスマス塩は高いルイス酸性を有しており、反応の種類によっては（特に水溶液中の反応）、スカンジウムよりも優れた触媒活性を示すことが知られている。しかも、ビスマスカチオンはほとんど無毒であり、スカンジウムよりも安価である。しかしながら、ビスマス塩を用いる触媒的不斉反応としては、塩化メチレン中でのアルデヒドのトリメチルシリルシアニドによるシアノ化反応が唯一知られているに過ぎない（非特許文献10）

20

【0004】

【非特許文献1】Kaku, K. et al., Chem.Pharm.Bull., 46, 1125(1998).

【非特許文献2】Wu, C. et al., Tetrahedron, 57, 9575(2001).

【非特許文献3】Kumar, R. et al., Bioorg. Med. Chem., 9, 2643(2001).

【非特許文献4】Reynolds, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 125, 12108(2003).

【非特許文献5】Ito, Y. et al., Chem. Commun., 1998, 71.

【非特許文献6】Yamamoto, H. et al., Synlett, 2003, 2219.

【非特許文献7】Cordova, A. et al., Tetrahedron Lett., 45, 6117(2004).

【特許文献1】特開2002-200428号公報

30

【非特許文献8】Kobayashi, S. et al., Chem. Lett., 1991, 2187.

【非特許文献9】Ishikawa, S. et al. J. Am. Chem. Soc., 126, 12236(2004).

【非特許文献10】Wada, M. et al., Tetrahedron: Asymmetry, 8, 3939(1997).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

このようなことから、本発明は、水系溶液中でホルムアルデヒドを求電子剤として用いた場合に、広い基質一般性を有し、高収率かつ高立体選択的に光学活性ヒドロキシメチル化合物を製造する方法及びそのための触媒の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0006】

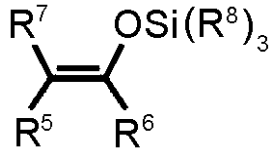
このような課題を解決するために、本発明者らは、ホルマリン等のホルムアルデヒドを求電子剤としたケイ素エノラートとのアルドール反応を検討した結果、ビスマス塩と光学活性なピピリジン化合物とから調整される不斉触媒を用いることにより、該反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出し、本発明の完成に至った。

【0007】

即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 BiY_3 で表されるルイス酸（式中、Yはハロゲン原子、OAc、OCOCF₃、ClO₄、SbF₆、PF₆又はOSO₂CF₃を表す。）とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式（式1）

50

【化 1】



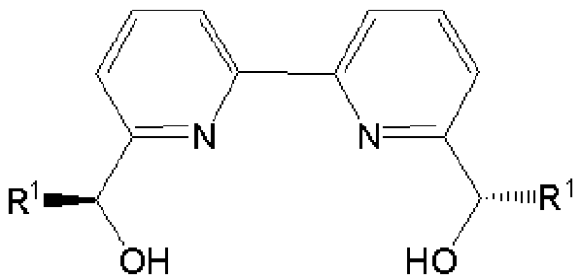
(式中、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 R^5 と R^7 はそれぞれ異なり、 R^6 は水素原子以外であり、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す) で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることを含む、光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法である。

10

【0008】

前記キラルなピピリジン化合物からなる配位子は、下式(化 2)

【化 2】



20

(式中、 R^1 は炭素数 4 以下のアルキル基またはフェニル基を表す) で表されることが好ましい。

(前記キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体/前記ルイス酸) で表されるモル比を 2 . 5 以上とすることが好ましい。2 , 2' - ピピリジンを添加剤として加えることが好ましい。

【0009】

又、本発明は、キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $Bi(O Tf)_3$ とを混合させて得られる触媒である。

30

【発明の効果】

【0010】

この発明によれば、例えば医薬品やそのリード化合物等の原料または合成中間体として有用な、不斉炭素にヒドロキシメチル基が結合した化合物を、安価で安全な原料であるホルムアルデヒド(例えばホルマリン)とビスマス塩とを用いることで、水系溶媒中で高収率かつ高立体選択的に得ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明で用いる触媒はキラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $Bi Y_3$ で表されるルイス酸(式中、 Y はハロゲン原子、 OAc 、 $OCOCF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表す。) とを混合させて得られる。

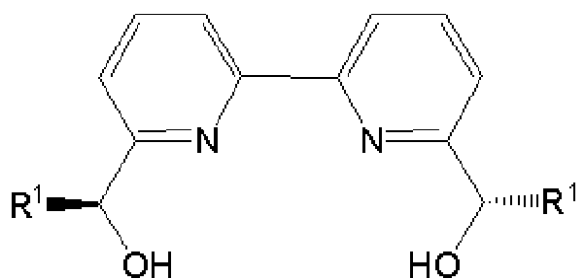
40

【0012】

ピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体は、水酸基の結合した 2 つの不斉炭素を有し、 Bi 塩の水中での触媒活性を調整するキラルな配位子となる。ピピリジン化合物は Bi 塩への配位能が適切であるため、ルイス酸性を低減させず、又、 Bi と配位子からなる錯体からカチオンを放出させることも少なく、触媒の立体選択性が保たれる。

特に、下式(化 2)

【化2】



(式中、 R^1 は炭素数4以下のアルキル基またはフェニル基を表す)で表されるピピリジン化合物を用いると、ルイス酸性及び立体選択性の点で好ましい。

10

【0013】

ビスマス塩として、 BiY_3 で表されるルイス酸を用いる。Yはハロゲン原子、OAc、 $OCOCF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 (OTf)を表す。中でも $Bi(OTf)_3$ が効果的である。また、ビスマスカチオンは、毒性が極めて弱く、スカンジウムよりも安価であるという特徴がある。

【0014】

この配位子と BiY_3 とを溶媒中で混合すると、 Bi 塩が配位子に配位し、触媒を形成する。この溶媒としては、水と混和しやすい非プロトン性極性溶媒、及びこれらの溶媒と水との混合溶媒を例示することができる。非プロトン性極性溶媒としてはDME (ジメトキシエタン) やジグリム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) 等のエーテル、プロピオニトリル等のニトリル、アセトン等のケトンが挙げられる。これらの有機溶媒は、例えば、水1に対し、これらの溶媒1~19 (体積比) の割合で混合することができる。

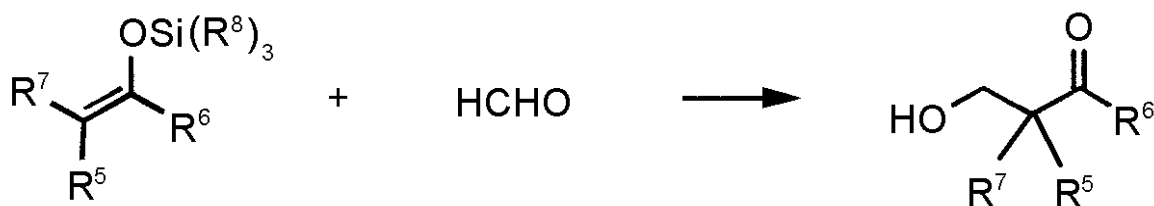
20

溶媒中の配位子と $Bi(OTf)_3$ 等の BiY_3 の各濃度は0.01~0.1mol/l程度が好ましい。

【0015】

本発明においては、この触媒を下記のホルムアルデヒドとケイ素エノラートとの不斉ヒドロキシメチル化反応(化3)に用いる。

【化3】



30

$R^5 \sim R^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、これらは置換基を有していてもよい。この炭化水素基あるいは複素環基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のアルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルビニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基等が例示される。またこれらの有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、チオアルコキシ基、炭化水素基等の各種のものであってよい。

40

$R^5 \sim R^7$ は好ましくは以下のとおりである。

R^5 は水素原子又はアルキル基を表し、 R^6 はアルキル基、アルキルアリアル基、アリアル基又はスルフィドを表し、但し、 R^5 と R^6 は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子、好ましくは炭素原子から成る5~6員環を形成してもよく、 R^7 は水素原子、アルキル基、アルキルアリアル基、又はアリアル基を表す。

又、 R^5 と R^7 はそれぞれ異なる。

【0016】

50

R⁸ は炭化水素基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。R⁸ はメチル基、エチル基、又はイソプロピル基である。

【0017】

この反応は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中において行われる。この際、水との混合溶媒として用いられる有機溶媒としては、水と容易に混ざり合う、ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジオキサン等が挙げられるが、好ましくはDME、THF、アセトニトリル、ジオキサンが例示される。有機溶媒と水との混合比については特に限定はないが、一般的には水を1重量%以上、より好ましくは5重量%以上含む。

【0018】

水溶液又は混合溶媒の使用量は、適宜に考慮されるものであるが、通常は、原料物質並びに触媒の溶解に必要とされる量として、たとえばこれらの2~50重量倍の割合での使用が考慮される。

【0019】

反応液中のHCHO/ケイ素エノラートのモル比は好ましくは1~50、より好ましくは1~10程度である。また触媒は、ケイ素エノラートに対して1~50モル%、より好ましくは5~20モル%使用する。

反応温度は-30~常温、より好適には-15~0の範囲である。

反応時間は、適宜定めてもよく、例えば、0.5~50時間である。

【0020】

この反応により、光学活性ヒドロキシメチル化合物が生成する。

【0021】

本発明の製法においては、(前記キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体/前記ルイス酸)で表されるモル比を2.5以上とするのが好ましく、3以上とすることがより好ましい。前記モル比が2.5未満の場合、生成物の収率や選択性が低くなる傾向にある。最も好ましくは前記モル比が3~4である。

【0022】

又、本発明の製法において、さらに2,2'-ピピリジンを添加剤として加えることが好ましい。2,2'-ピピリジンを加えて上記反応を行うと、収率や選択性を低下させることなく触媒量を減らすことが可能である。2,2'-ピピリジンの添加量としては、例えば前記ピスマス塩1モル当り、5モル以上とすることが好ましい。2,2'-ピピリジンの添加量が3モル以下であると、生成物の収率が十分に向上しない傾向にあり、又、5モルを超えても効果が飽和する。

【0023】

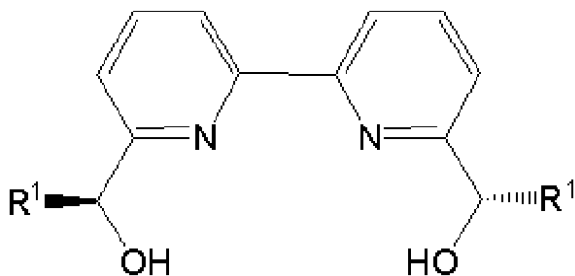
以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例1】

【0024】

下式(化2)の構造を有するキラルなピピリジンを、非特許文献3に記載の方法により作成した。

【化2】



真空下200℃で1時間乾燥した金属塩M X n(以下の表1中の各化合物、0.020mmol)にDME(0.50 mL)を加える。この溶液に上記配位子1a(上記式(化2)の化合物において

10

20

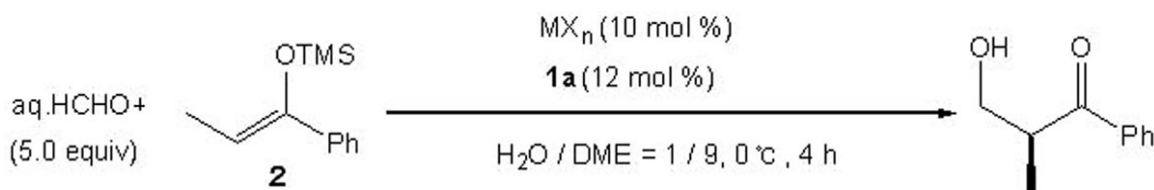
30

40

50

R¹ = tert-Bu, 0.022mmol) を加え、透明になるまで室温で撹拌した。0℃まで降温した後、HCHO水溶液 (35%, 86mg, 1.0mmol) と、ケイ素エノラート **2** (以下の化学式 (化 4) 中の化合物 (0.20 mmol)) を加えた。4時間撹拌した後に飽和重曹水を加え、水層からCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 2:1) で精製した。なお、水/DMEの体積比は1/9であった。

【化 4】



10

【0025】

得られた結果を表 1 に示す。表中、traceは、ほとんど検出されなかったことを示す。また、Eeはエナンチオマー過剰率を示す。

【表 1】

実験例	MX _n	収率 (%)	Ee (%)
1	Fe(OTf) ₃	25	20
2	Cu(OTf) ₂	8	-58
3	AgOTf	trace	53
4	Cd(ClO ₄) ₂	4	0
5	Yb(OTf) ₃	4	32
6	Zn(OTf) ₂	8	0
7	Pb(OTf) ₂	10	10
8	Ga(OTf) ₃	3	0
9	Sb(OTf) ₃	trace	18
10	In(OTf) ₃	10	64
11	Sc(OTf) ₃	70	84
12	Bi(OTf) ₃	78	92
13	BiF ₃	0	-
14	BiCl ₃	trace	0
15	BiBr ₃	trace	2
16	BiI ₃	5	16

20

30

【0026】

表 1 より、スカンジウムトリフラート、及びビスマストリフラートをを用いた場合に (実験例 11、12)、生成物の収率が高く、又 ee も高くなった。

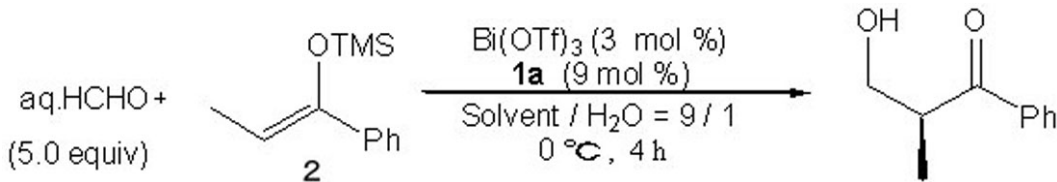
【実施例 2】

【0027】

金属塩としてビスマストリフラートを3mol%使い、配位子 1a を9mol%使い、さらに DME の代わりに表 2 に示す各溶媒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。

40

【化5】



【0028】

得られた結果を表2に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。

【表2】

実験例	溶媒	収率 (%)	Ee (%)
17	DME	67	92
18	THF	32	80
19	EtOH	trace	65
20	H ₂ O	7	46
21	DMF	5	46
22	プロピオニトリル	51	85
23	エチレングリコール	trace	-8
24	ジグリム	58	89
25	アセトン	74	90

10

20

【0029】

表2より、DME（ジメトキシエタン、実験例17）、プロピオニトリル（実験例22）、ジグリム（実験例24）、アセトン（実験例25）を用いた場合に、生成物の収率が高く、又eeも高くなった。

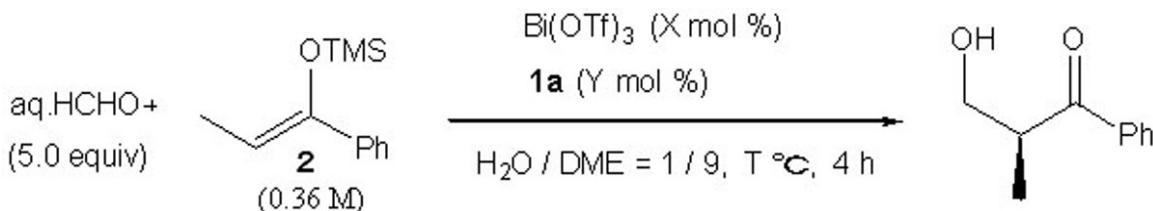
【実施例3】

【0030】

ビスマストリフラート及び配位子1aの量を変化させ、又、反応温度を変化させたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。但し、ケイ素エノラートの濃度を0.36 Mとした。

30

【化6】



【0031】

得られた結果を表3に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。なお、表中、ビスマストリフラートの量を X mol % とし、配位子 1a の量を Y mol % とし、反応温度を T として表した。

40

【表 3】

実験例	X	Y	T	収率 (%)	Ee(%)
26	10	30	0	92	93
27	5	15	0	81	92
28	3	9	0	67	92
29	3	9	10	76	92
30	1	3	0	63	92
31 ^{a)}	1	3	0	73	92

10

a) [ケイ素エナート] = 0.72 M

【0032】

表 3 より、条件を代えても立体選択性はいずれの実験例 26 ~ 31 でも良好であった。又、実験例 28 に比べて反応温度を上昇させた実験例 29 の場合、収率が向上した。又、実験例 27 に比べて基質濃度を上昇させた実験例 26 の場合も、収率が向上した。

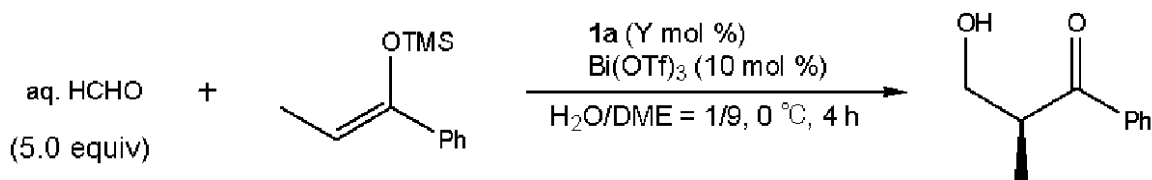
【実施例 4】

【0033】

ビスマストリフラートに対する配位子 1a の量を変化させたこと以外は、実施例 1 とまったく同様にして反応を行った。

20

【化 7】

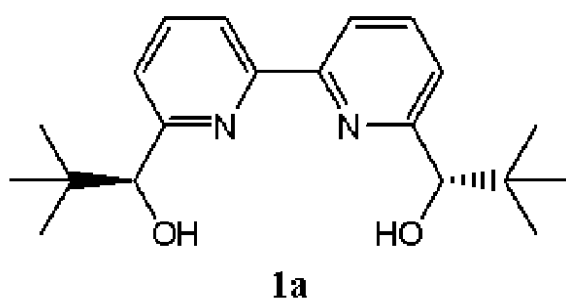


【0034】

なお、すべての実施例において、配位子 1a の化学式は以下の化 8 で表される。

30

【化 8】



40

【0035】

得られた結果を表 4 に示す。表中の記号の意味は表 1 と同様である。なお、表中、ビスマストリフラートの量を 10mol% とし、配位子 1a の量を Ymol% として表した。

【表 4】

実験例	Y	Yield (%)	Ee(%)
32	5	6	44
33	10	18	71
34	12	26	78
35	15	33	80
36	20	36	84
37	24	72	91
38	30	92	93
39	40	84	91

10

【0036】

表 4 より、(配位子 1 a (mol %) / ビスマストリフラート (mol %)) で表されるモル比が 2.4 以上である実験例 37 ~ 39 の場合、収率及び Ee が高くなった。特に、上記比が 3 である実験例 38 の場合、収率及び Ee が最も高くなった。

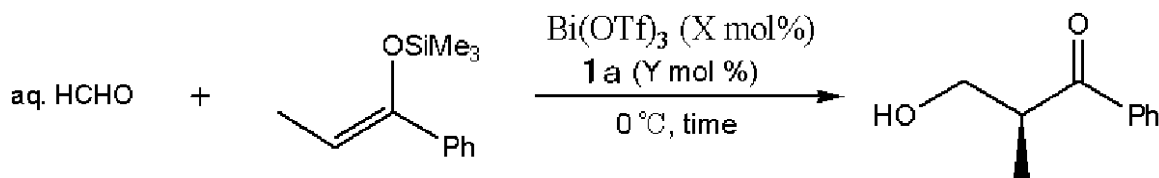
【実施例 5】

【0037】

ビスマス塩に対して、さらに 5 倍モルの 2, 2' - ビピリジン を添加剤として加え、ビスマストリフラート及び配位子 1 a の配合割合、並びに反応時間を変化させたこと以外は、実施例 1 とまったく同様にして反応を行った (実験例 43, 44)。

20

【化 9】



30

【0038】

得られた結果を表 5 に示す。表中の記号の意味は表 1 と同様である。なお、表中、ビスマストリフラートの量を x mol % とし、配位子 1 a の量を y mol % として表した。

【表 5】

実験例	solvent	x	y	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
40	H ₂ O/DME = 1/9	10	30	4	92	93
41	H ₂ O/DME = 1/9	3	9	4	67	92
42	H ₂ O/DME = 1/9	1	3	4	63	83
43 ^{a)}	H ₂ O/DME = 1/9	1	3	21	93	91
44 ^{b)}	H ₂ O/DME = 1/9	0.5	1.5	16	76	90

^{a)} 5 mol % of 2,2'-bipyridine was added. ^{b)} 2.5 mol % of 2,2'-bipyridine was added.

なお、実験例 40, 41, 42 はそれぞれ実験例 26, 28, 30 と同一である。

【0039】

表 5 において、触媒量を減らすと収率及び Ee も低下している (実験例 40 ~ 42)。実験例 42 では、一方の基質であるケイ素エノラートが反応開始 4 時間後に消失し、反応の進行が停止した (収率 63%)。一方、x と y の値が実験例 42 と同一であるが、さら

40

50

に 2, 2'-ピピリジンを加えた実験例 43 の場合、反応開始後 21 時間までケイ素エノラートが残存しつつ反応が進行し、収率が大幅に向上し、E e も高くなった。触媒量（表中の x で表される）をさらに 0.5 mol% に減らした実験例 44 の場合でも、収率が若干低下したものの選択性は維持された。

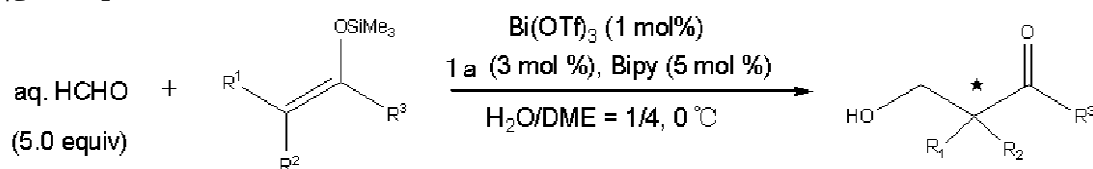
【実施例 6】

【0040】

以上の結果を踏まえ、種々の基質を用い、2, 2'-ピピリジンを追加剤として加えたこと以外は、実施例 1 とまったく同様にして反応を行った。但し、ビスマストリフラーの量を 1 mol% とし、配位子 1a 量を 3 mol% とし、2, 2'-ピピリジンの量を 5 mol% とし、溶媒として水/DME の体積比を 1/4 とした。又、反応時間を基質に応じて変化させた

10

【化 10】



【0041】

得られた結果を表 6、7 に示す。表中の記号の意味は表 1 と同様である。

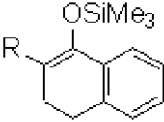
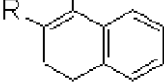
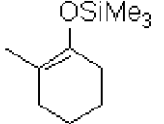
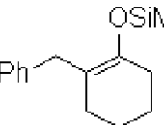
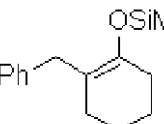
【表 6】

20

実験例	silicon enolate	time (h)	yield (%)	ee (%)
45	OSiMe_3 R = Me	21	93	91
46	$\text{R}-\text{C}(\text{OSiMe}_3)=\text{C}(\text{Ph})-\text{R}$ R = Et	70	79	92
47	OSiMe_3 X = MeO	30	80	88
48	OSiMe_3 X = Cl	34	87	89
49	OSiMe_3 OMe	22	59	92
50	Me_3SiO	9	89	88

30

【表 7】

実験例	silicon enolate	time (h)	yield (%)	ee (%)	
51		R = Me	22	81	95
52		R = C ₄ H ₉	22	68	93
53			20	66	77
54			48	79	92
55			20	82	79

10

20

【 0 0 4 2 】

表 6、7 より、本不斉反応系が種々の基質に対しても有効であることがわかる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/301293
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C45/75(2006.01), B01J31/22(2006.01), C07B53/00(2006.01), C07C49/497(2006.01), C07C49/513(2006.01), C07C49/82(2006.01), C07B61/00(2006.01)		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C45/72-45/75, C07C45/51, B01J31/22, C07B53/00, C07C49/497, C07C49/513, C07C49/82 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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CASREACT(STN), REGISTRY(STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	S. KOBAYASHI et al., Organic Letters, 2005, Vol.7, No.21, pages 4729 to 4731	1-5
A	S. ISHIKAWA et al., J.Am.Chem.Soc., 2004, Vol.126, No.39, pages 12236 to 12237	1-5
A	K. MANABE et al., Tetrahedron, 2003, Vol.59, pages 10439 to 10444	1-5
A	JP 2001-252570 A (Japan Science and Technology Corp.), 18 September, 2001 (18.09.01) (Family: none)	1-5
<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 25 May, 2006 (25.05.06)		Date of mailing of the international search report 06 June, 2006 (06.06.06)
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/JP2006/301293	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C45/75 (2006.01), B01J31/22 (2006.01), C07B53/00 (2006.01), C07C49/497 (2006.01), C07C49/513 (2006.01), C07C49/82 (2006.01), C07B61/00 (2006.01)			
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. C07C45/72-45/75, C07C45/51, B01J31/22, C07B53/00, C07C49/497, C07C49/513, C07C49/82			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CASREACT (STN) REGISTRY (STN)			
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	
P, X	S. KOBAYASHI et al., Organic Letters, 2005, vol. 7, no. 21, p. 4729-4731	1-5	
A	S. ISHIKAWA et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, vol. 126, no. 39, p. 12236-12237	1-5	
A	K. MANABE et al., Tetrahedron, 2003, vol. 59, p. 10439-10444	1-5	
A	JP 2001-252570 A (科学技術振興事業団) 2001.09.18 (ファミリーなし)	1-5	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 25.05.2006		国際調査報告の発送日 06.06.2006	
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) 小林 均	4H 3345
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (2005年4月)

フロントページの続き

(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, LV, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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) 4H006 AA02 AC41 AC44 BA13 BA32 BA36 BA37 BA51 BB10 BB15
BB31 BB47 BC32
4H039 CA60 CA62 CF30

(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。