

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年1月5日(05.01.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/002203 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 227/10 (2006.01) C07D 307/54 (2006.01)
C07C 229/24 (2006.01) C07D 333/24 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/064220
- (22) 国際出願日: 2011年6月22日(22.06.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-150999 2010年7月1日(01.07.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学(National University Corporation Nagoya University) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石原 一彰 (ISHIHARA, Kazuaki) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 波多野 学(HATANO, Manabu) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 堀部 貴大(HORIBE, Takahiro) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒4600008 愛知県名古屋市中区栄二丁目9-26 ポーラ名古屋ビル Aichi (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2012/002203 A1

(54) Title: B-AMINOCARBONYL COMPOUND PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: β -アミノカルボニル化合物の製法

(57) Abstract: Disclosed is a production method for obtaining an optically active β -aminocarbonyl compound by a Mannich reaction of an aldimine in which nitrogen is protected and a malonic acid diester, in the presence of optically active BINOL and 1-2 times in moles, relative to said BINOL, of dialkylmagnesium (two alkyl groups that are the same or different).

(57) 要約: 光学活性なBINOLと、該BINOLに対して1~2倍モルのジアルキルマグネシウム(2つのアルキル基は同じか又は異なる)との存在下、窒素が保護されたアルジミン類とマロン酸ジエステル類とのマンニッヒ型反応により、光学活性な β -アミノカルボニル化合物を得る。

明 細 書

発明の名称： β -アミノカルボニル化合物の製法

技術分野

[0001] 本発明は、 β -アミノカルボニル化合物の製法に関する。

背景技術

[0002] アルジミンに対してカルボニル化合物を直截的に付加させるマンニッヒ型反応は、生成物が光学活性な β -アミノカルボニル化合物となるため、有機合成上重要な炭素-炭素結合生成反応の一つである。このようなマンニッヒ型反応のうち、アルジミンに対してマロン酸ジエステルを付加する反応は数例しか知られておらず（非特許文献1～6）、重要な反応であるにもかかわらず開発が困難とされている。一方、BINOL（1, 1'-ビ-2-ナフトール）のマグネシウム錯体を触媒として用いる反応として、ヘテロディールスアルダー反応やバイヤービリガー酸化反応が知られている（非特許文献7, 8）。

先行技術文献

非特許文献

- [0003] 非特許文献1：Chem. Eur. J., 2003, vol.9, p2359
非特許文献2：Chem. Commun., 2006, p1191
非特許文献3：J. Am. Chem. Soc., 2006, vol.128, p6048
非特許文献4：J. Am. Chem. Soc., 2008, vol.130, p2170
非特許文献5：J. Org. Chem., 2010, vol.75, 963
非特許文献6：Synthesis, 2010, p1860
非特許文献7：Eur. J. Org. Chem., 2008, p2248
非特許文献8：Synlett., 2001, p1461

発明の開示

[0004] しかしながら、上述した非特許文献1～6では、触媒を用いてアルジミンに対してマロン酸ジエステルを付加するマンニッヒ型反応が報告されている

が、反応時間が長くなるとか、鏡像体過剰率が低いとか、複雑な構造の触媒を用いる必要がある等の問題があった。一方、非特許文献7, 8にはBINOLのマグネシウム錯体を触媒として用いる反応が報告されているが、マンニッヒ型反応の触媒として用いる試みは報告されていない。

[0005] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、簡素な構造の触媒を用いてアルジミンとマロン酸ジエステルとのマンニッヒ型反応を行うことにより、高い鏡像体過剰率で β -アミノカルボニル化合物を高収率で得ることを主目的とする。

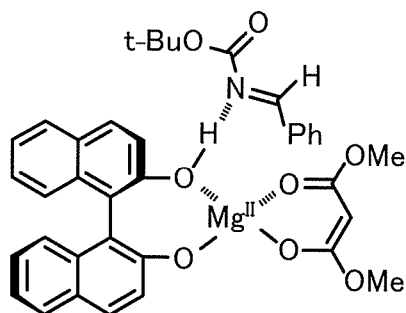
[0006] 本発明者らは、アルジミンに対してカルボニル化合物を直接的に付加させるマンニッヒ型反応の触媒として、既にキラルリチウムビナフトラート触媒を報告しているが、この触媒は、カルボニル化合物がマロン酸ジエステルの場合には適用できなかった。そこで、今回、キラルマグネシウムビナフトラート触媒を検討したところ、この反応に対して非常に活性が高く、高い鏡像体過剰率かつ高収率で生成物が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明の β -アミノカルボニル化合物の製法は、光学活性なBINOLと、該BINOLに対して1~2倍モルのジアルキルマグネシウム（2つのアルキル基は同じか又は異なる）との存在下、窒素が保護されたアルジミン類とマロン酸ジエステル類とのマンニッヒ型反応により、光学活性な β -アミノカルボニル化合物を得るものである。

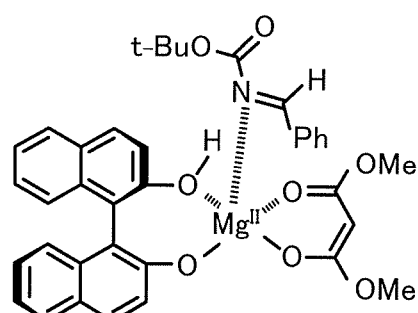
[0008] 本発明の β -アミノカルボニル化合物の製法によれば、光学活性な β -アミノカルボニル化合物が高い鏡像体過剰率かつ高収率で得られる。この製法では、光学活性なBINOLに対応したマグネシウムビナフトラート錯体が系内に生成し、これが触媒となって不斉マンニッヒ型反応が進行すると考えられる。この触媒は、BINOLにマグネシウムが配位した簡素な構造であり、例えば市販の試薬を用いて容易に系内で調製することができる。推測される反応メカニズムを下式に示す。ここでは、tert-ブチルベンジリデンカーバメートとマロン酸ジメチルとの反応を例示した。不斉マンニッヒ型

反応は、例えば、左側に示すブレンステッド酸–ブレンステッド塩基や右側に示すルイス酸–ブレンステッド塩基などの形態を経由して進行すると推測される。

[0009] [化1]



ブレンステッド酸–ブレンステッド塩基



ルイス酸–ブレンステッド塩基

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明のβ–アミノカルボニル化合物の製法は、光学活性なBINOLと、該BINOLに対して1～2倍モルのジアルキルマグネシウム（2つのアルキル基は同じか又は異なる）との存在下、窒素が保護されたアルジミン類とマロン酸ジエステル類とのマンニヒ型反応により、光学活性なβ–アミノカルボニル化合物を得るものである。

[0011] 本発明のβ–アミノカルボニル化合物の製法に用いられる光学活性なBINOLすなわち1, 1′–ビ–2–ナフトールは、不斉軸（キラル軸）によってR体とS体とが存在するが、どちらを用いてもよい。このBINOLとマグネシウム源とが反応すると、マグネシウムビナフトレート錯体が生成し、この錯体が不斉マンニヒ型反応の触媒として機能すると考えられる。したがって、BINOLの使用量は触媒の使用量と密接に関係している。こうしたBINOLの使用量は、特に限定されるものではないが、反応基質（例えばアルジミン）に対して1～20mol%とすることが好ましく、2.5～10mol%とすることがより好ましい。但し、反応基質の構造と触媒の構造によっては、この数値を外れても良好な結果が得られることがある。

[0012] 本発明の β -アミノカルボニル化合物の製法では、BINOLに対して1～2倍モルのジアルキルマグネシウムを用いるが、通常は1倍モルのジアルキルマグネシウムを用いれば良好な結果が得られる。しかし、例えば反応基質がアルコキシ基などのヘテロ原子(団)を有する場合などには、1倍モルを超える量、例えば1.2～2.0倍モル、更には1.5～2.0倍モル用いるのが好ましく、具体的には、1.5倍モルとか2倍モル用いるのが好ましい。これは、反応基質中のアルコキシ基の酸素原子にマグネシウムが配位してしまい、触媒を形成するマグネシウムの量が減少するからと考えられる。ジアルキルマグネシウムの2つのアルキル基は同じであってもよいし、異なってもよい。こうしたジアルキルマグネシウムとしては、特に限定されるものではないが、例えば Me_2Mg 、 Et_2Mg 、 $n\text{-Pr}_2\text{Mg}$ 、 $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ 、 $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ 、 $i\text{-Bu}_2\text{Mg}$ 、 $\text{sec-Bu}_2\text{Mg}$ 、 $\text{tert-Bu}_2\text{Mg}$ などが挙げられる。このうち、入手が容易なことを考慮すると、 $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ が好ましい。

[0013] 本発明の β -アミノカルボニル化合物の製法において、マンニツヒ型反応に用いるアルジミン類は、 $\text{R}^1\text{-CH=NR}^2$ (R^1 はアリール基又はエステル基、 R^2 は tert -ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)又は2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)で表される化合物であることが好ましい。ここで、アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラニル基などの芳香族炭化水素基のほか、フリル基、チエニル基、ピリジル基などの芳香族ヘテロ環基が挙げられる。また、これらの化合物は置換基を有していてもよく、その場合の置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、ハロゲンなどが挙げられる。ここで、アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 tert -ブチル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、ブテニル基、スチリル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、

例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、ビナフチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などが挙げられる。ハロゲンとしては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などが挙げられるが、このうち塩素原子又は臭素原子が好ましい。また、エステル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基などが挙げられる。R²は保護基であり、保護基としてBocを採用した場合にはトリフルオロ酢酸や塩酸-酢酸エチル溶液などの強酸性条件下で脱保護が可能であり、Cbzを採用した場合にはパラジウムを触媒とした水素添加反応やバーチ還元により脱保護が可能であり、Trocを採用した場合には亜鉛粉末-酢酸などを作用させることにより脱保護が可能である。なお、R²としては上述した保護基が好ましいが、例えばフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、ナフチル基などのアリール基としてもよい。

[0014] 本発明のβ-アミノカルボニル誘導体の製法で用いられるマロン酸ジエステル類は、 $\text{CHX}(\text{CO}_2\text{R}^3)_2$ (Xは水素原子又はハロゲン原子、R³はアルキル、アリル、ベンジル又はアリール) で表される化合物であることが好ましい。例えば、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジ-*n*-プロピル、マロン酸ジイソプロピル、マロン酸ジ-*n*-ブチル、マロン酸ジイソブチル、マロン酸ジ-*sec*-ブチル、マロン酸ジ-*tert*-ブチル、マロン酸ジアリル、マロン酸ジベンジル、マロン酸ジフェニルなどのほか、これらのα位の2つの水素原子のうちの1つがハロゲン原子で置換されたものが挙げられる。なお、ハロゲン原子としては、塩素原子又は臭素原子が好ましい。

[0015] 本発明の β -アミノカルボニル誘導体の製法において、反応溶媒は、特に限定されるものではないが、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒を用いることが好ましい。芳香族系溶媒としては、例えばトルエンやキシレンなどが挙げられる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、例えば塩化メチレンや1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられる。エーテル系溶媒としては、例えばジエチルエーテルなどが挙げられる。このうち、トルエンが好ましい。

[0016] 本発明の β -アミノカルボニル誘導体の製法において、反応温度は、特に限定されるものではないが、 $-60^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-40^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ (室温) がより好ましい。また、反応時間は、反応基質が消失するか反応の進行が止まるまでの時間とすればよいが、通常は数分～数時間の範囲で設定する。更に、マンニッヒ型反応の原料のアルジミンは混入する水分により分解する恐れがあるため、硫酸マグネシウムやモレキュラーシーブスなどの脱水剤を反応系内に添加してもよい。

実施例

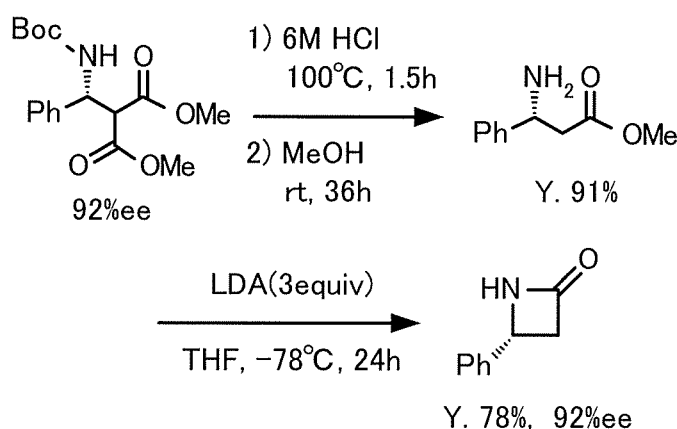
[0017] [実施例1]

窒素置換したシュレンク反応容器に、硫酸マグネシウム100mgを加えて、減圧下 (<5 Torr)、ヒートガンで3～5分程度加熱乾燥した。その反応容器を減圧のまま室温まで放熱し、窒素導入した。その後、その反応容器に(R)-BINOL (7.1mg, 0.025mmol)、トルエン (3mL) を加え、よく攪拌した。この混合液を -20°C に冷却し、 $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (1.0Mヘプタン溶液、25.0 μL 、0.025mmol) を加え、 -20°C で5分間攪拌した。次いで、マロン酸ジメチル (62.9 μL 、0.55mmol) を加え、 -20°C で5分間攪拌した。最後に、アルジミンとしてtert-ブチルベンジリデンカーバメート (102.6mg, 0.50mmol) を加えて、 -20°C で3時間攪拌した。反応終了をTLCで確認し、1M塩化水素-メタノール溶液 (2mL) を加えて反応を停止した。反応混液に酢酸エチル (10mL) と水 (5mL) を加え、通常に分

液処理を行った。水層からさらに酢酸エチル抽出（10 mL × 2回）を行った。抽出した有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1～2：1）に展開して生成物を分取し、純生成物を収率>99%（169 mg）で得た。更に、キラルカラムAD-Hを充填した高速液体クロマトグラフィー（ヘキサン：イソプロパノール=9：1，1.0 mL/min）により、生成物の鏡像体過剰率を92% ee（R）と決定した。この実施例1では、（R）-BINOLとn-Bu₂Mgの両方とも、アルジミンに対して5 mol%使用した。

[0018] 得られた生成物は、下式に示すように塩酸処理でα-アミノエステルへ変換した後LDAで処理することにより、医薬品の間体として有用な光学活性β-ラクタムへと容易に変換することができた。

[0019] [化2]

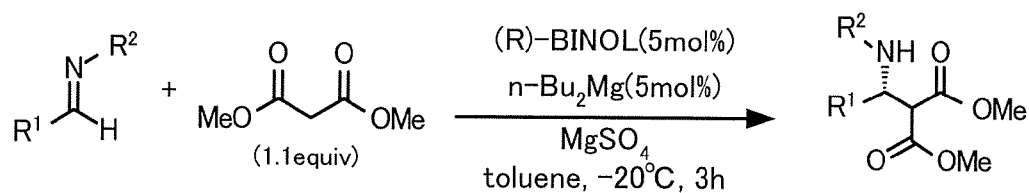


[0020] [実施例2～9]

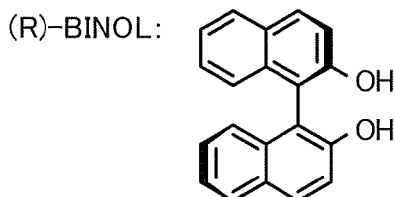
マロン酸ジメチルと表1に示す各種のアルジミン類との不斉マンニッヒ型反応を、実施例1と同様にして行った。その結果を表1に示す。実施例2～9のいずれにおいても、非常に高い鏡像体過剰率で生成物が得られた。なお、実施例5の収率及び鏡像体過剰率の欄の[]内の数値は、5 mol%の（R）-BINOLと7.5 mol%のn-Bu₂Mgを用いた場合の結果を示す。実施例5では、5 mol%の（R）-BINOLと5 mol%のn-Bu₂Mgを用いた場合に比べて、5 mol%の（R）-BINOLと7.5

mol%の $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ を用いた場合の方が好結果となった。その理由は、前者ではアルジミンのメトキシ基の酸素原子にマグネシウムがキレートして触媒種が減少したのに対し、後者では $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ を増量したことによりそのような触媒種の減少を防止できたためと考えられる。この結果から、アルジミンの構造によっては、(R)-BINOLの使用量よりも $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ の使用量を多くすることが好ましいことがあることがわかった。

[0021] [表1]



	R ¹	R ²	生成物	
			収率(%)	ee(%)
実施例1	Ph	Boc	>99	92
実施例2	Ph	Cbz	98	82
実施例3	4-ClC ₆ H ₄	Boc	98	93
実施例4	3-MeC ₆ H ₄	Boc	94	87
実施例5	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	Boc	55, [91]	87, [90]
実施例6	2-Furyl	Boc	>99	90
実施例7	3-Thienyl	Boc	>99	95
実施例8	3-Pyridyl	Boc	99	89
実施例9	1-Naphthyl	Boc	98	88



[0022] 実施例1～9で得られた生成物のスペクトルデータを以下に示す。

[0023] ・実施例1で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 5.49 (brs, 1H), 6.16 (brs, 1H), 7.23–7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 52.5, 52.8, 53.3, 56.6, 79.7, 126.1 (2C), 127.6, 128.6 (2C), 139.3, 155.1, 167.5, 168.3. M.p. 95–97°C. IR (KBr) 3375, 2982, 2954, 1737, 1689, 1521, 1294, 1245, 1173, 1011, 705 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.8$ (c 1.0, CHCl_3 , 92% ee(R)) HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360.1423, found 360.1419. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 21.4$ min (minor, S), 29.0 min (major, R).

[0024] ・実施例2で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.55 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 7.10–7.55 (m, 10H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.7, 53.0, 54.0, 56.6, 67.0, 126.3 (2C), 127.9, 128.1 (2C), 128.1 (2C), 128.5 (2C), 128.8, 128.8 (2C), 136.4, 139.1, 155.8, 167.4, 168.4. IR (neat) 3335, 4954, 1736, 1507, 1240, 1162, 1044 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +9.6$ (c 1.0, CHCl_3 , 82% ee (R)) HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.1267, found 394.1261. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 46.8$ min (minor, S), 67.0 min (major, R).

[0025] ・実施例3で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.88 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 6.16 (brs, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 52.6, 52.7, 53.1, 56.5, 80.1, 127.7 (2C), 128.8 (2C), 133.6, 138.1, 155.1, 167.4, 168.3. IR (neat) 3421, 2978, 1717, 1491, 1244, 1161 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.0$ (c 1.00, CHCl_3 , 93% ee (R)) HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.1033, found 394.1042. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 21.4$ min (minor, S), 29.0 min (major, R).

e/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 28.5 min (major, R), 35.6 min (minor, S).

[0026] ・実施例4で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.14 (brs, 1H), 7.02–7.13 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 28.4 (3C), 52.6, 53.0, 53.4, 56.8, 79.8, 123.2, 127.0, 128.5, 128.6, 138.3, 139.4, 155.2, 167.7, 168.5. IR (neat) 3428, 2977, 1718, 1497, 1366, 1243, 1164, 1046 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{24}$ = -14.0 (c 1.00, CHCl_3 , 87% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.1580, found 374.1574. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 17.9 min (minor, S), 25.8 min (major, R).

[0027] ・実施例5で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 6.10 (brs, 1H), 6.75–6.86 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 52.7, 52.9, 53.3, 55.9, 56.0, 56.8, 79.8, 109.6, 111.1, 118.3, 132.1, 148.4, 148.9, 155.2, 167.6, 168.6. M.p. 96–97 ° C. IR (KBr) 3373, 2976, 1717, 1517, 1259, 1163, 1026 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{23}$ = -2.4 (c 1.0, CHCl_3 , 90% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 420.1634, found 420.1622. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 4/1, 1.0 mL/min, t_R = 23.1 min (minor, S), 26.4 min (major, R).

[0028] ・実施例6で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.92 (brs, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 7.31 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.3 (3C), 48.4, 52.7, 53.0, 54.1, 80.1, 106.8, 110.6, 142.1, 152.2, 155.1, 167.4, 168.3. IR (neat) 3428, 2978, 1719, 1497, 1367, 1248, 1165 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{24}$ = -3.6 (

c 1.00, CHCl₃, 90% ee (R)) HRMS (FAB+) calcd for C₁₅H₂₁NNaO₇ [M+Na]⁺ 350.1216, found 350.1209. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 14.0 min (minor, S), 23.8 min (major, R).

[0029] ・実施例7で得られた生成物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (brs, 1H), 5.55 (brs, 1H), 6.07 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 50.0, 52.6, 52.9, 56.1, 79.8, 121.5, 126.0, 126.4, 140.7, 155.1, 167.5, 168.5. IR (neat) 3423, 2977, 1736, 1498, 1366, 1245, 1165, 1046 cm⁻¹. [α]_D²⁴ = -3.6 (c 1.00, CHCl₃, 95% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for C₁₅H₂₁NNaO₆S [M+Na]⁺ 366.0987, found 366.0979. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 29.5 min (minor, S), 33.9 min (major, R).

[0030] ・実施例8で得られた生成物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.67 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 5.53 (brs, 1H), 6.23 (brs, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 51.6, 52.8, 53.1, 56.2, 80.3, 123.4, 134.2, 135.1, 148.2, 149.1, 155.1, 167.2, 168.1. IR (neat) 3368, 2978, 1740, 1507, 1434, 1273, 1165, 1025 cm⁻¹. [α]_D²⁴ = -8.8 (c 1.00, CHCl₃, 89% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₂₂N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 361.1376, found 361.1381. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 4/1, 1.0 mL/min, t_R = 18.7 min (minor, R), 25.0 min (major, S).

[0031] ・実施例9で得られた生成物

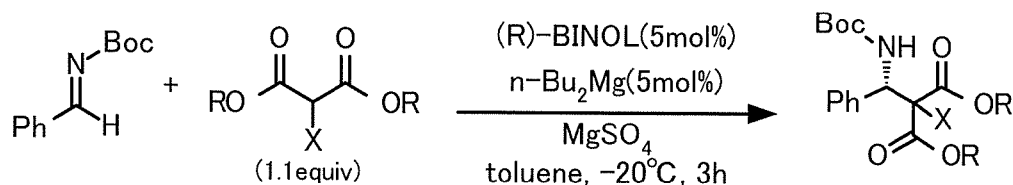
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (brs, 1H), 6.30 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz,

z, CDCl₃) δ 28.4 (3C), 50.2, 52.5, 53.2, 55.4, 79.9, 122.2, 123.7, 125.2, 125.9, 126.9, 128.6, 129.2, 130.1, 133.9, 134.8, 155.2, 167.9, 168.7. IR (neat) 3421, 2977, 1717, 1496, 1366, 1245, 1163, 1055 cm⁻¹. [α]_D²³ = -34.4 (c 1.00, CHCl₃, 88% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for C₂₁H₂₅NNaO₆ [M+Na]⁺ 410.1580, found 410.1584. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 14.5 min (major, R), 17.1 min (minor, S)

[0032] [実施例10～14]

tert-ブチルベンジリデンカーバメートと表2に示す各種のマロン酸ジエステル類との不斉マンニッヒ型反応を、実施例1と同様にして行った。その結果を表2に示す。実施例10～14のいずれにおいても、非常に高い収率、鏡像体過剰率で生成物が得られた。また、実施例14の収率及び鏡像体過剰率の欄の[]内の数値は、2.5mol%の(R)-BINOLと3.75mol%のn-Bu₂Mgを用いた場合の結果を示す。

[0033] [表2]



	R	X	生成物	
			収率(%)	ee(%)
実施例10	n-Pr	H	99	92
実施例11	Bn	H	99	91
実施例12	Allyl	H	98	88
実施例13	Me	Cl	>99	97
実施例14	Me	Br	92, [87]	96, [94]

[0034] なお、実施例10～14で得られた生成物のスペクトルデータを以下に示

す。

[0035] ・実施例 10 で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 3.91 (brs, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.49 (brs, 1H), 6.21 (brs, 1H), 7.20–7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.2, 10.3, 21.7, 21.9, 28.3 (3C), 53.5, 57.0, 67.2, 67.6, 79.7, 126.3 (2C), 127.6, 128.6 (2C), 139.7, 155.1, 167.3, 168.3. IR (neat) 3430, 2971, 1724, 1497, 1365, 1249, 1167, 1057 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8.8$ (c 1.0, CHCl_3 , 92% ee (R)). HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 416.2049, found 416.2062. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/*i*-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 14.3$ min (minor, S), 19.2 min (major, R).

[0036] ・実施例 11 で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 4.01 (brs, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.20 (brs, 1H), 7.06–7.12 (m, 2H), 7.20–7.36 (m, 13H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (3C), 53.4, 56.8, 67.3, 67.6, 79.7, 126.2 (2C), 127.6, 128.0, 128.2 (2C), 128.3, 128.4, 128.5 (2C), 128.6 (4C), 134.8, 134.9, 139.2, 139.3, 155.0, 166.8, 167.8. M.p. 105–106 ° C. IR (KBr) 3429, 2977, 1720, 1496, 1366, 1251, 1163, 1026 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15.2$ (c 1.00, CHCl_3 , 91% ee (R)) HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 512.2049, found 512.2055. HPLC analysis; AS-H, n-hexane/*i*-PrOH = 39/1, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 28.1$ min (major, R), 36.6 min (minor, S).

[0037] ・実施例 12 で得られた生成物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 3.97 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.20 (brs, 1H), 7.21–7.36 (m, 5H). ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 28.4 (3C), 53.5, 57.0, 66.2, 66.6, 79.8, 118.8, 19.1, 126.3 (2C), 127.6, 128.7 (2C), 131.2, 131.3, 139.4, 155.1, 166.8, 167.7. IR (neat) 3429, 2978, 1720, 1496, 1367, 1249, 1165 cm⁻¹. [α]_D²⁵ = -8.0 (c 0.5, CHCl₃, 88% ee (R)) HRMS (FAB+) calcd for C₂₁H₂₇NNaO₆ [M+Na]⁺ 412.1736, found 412.1737. HPLC analysis; AD-H, n-hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, t_R = 23.3 min (minor, S), 33.3 min (major, R).

[0038] ・実施例 1 3 で得られた生成物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.28–7.44 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 54.0, 54.1, 58.8, 73.4, 80.2, 128.2 (2C), 128.6, 128.8 (2C), 136.0, 154.3, 165.9, 166.1. IR (neat) 3439, 2978, 1719, 1494, 1367, 1255, 1166, 1022 cm⁻¹. [α]_D²³ = +3.2 (c 1.0, CHCl₃, 97% ee (S)). HRMS (FAB+) calcd for C₁₇H₂₂ClNNaO₆ [M+Na]⁺ 394.1033, found 394.1042. HPLC analysis; AD-H × 2, n-hexane/i-PrOH = 19/1, 0.5 mL/min, t_R = 52.4 min (minor, R), 55.9 min (major, S).

[0039] ・実施例 1 4 で得られた生成物

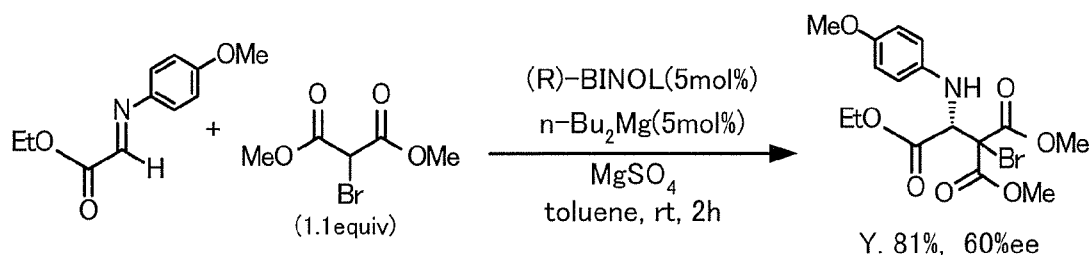
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.28–7.42 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 54.0, 54.2, 59.3, 64.4, 80.2, 128.2 (2C), 128.5, 128.9 (2C), 136.4, 154.4, 166.4, 166.7. IR (neat) 3439, 2978, 1715, 1317, 1245, 1165, 1037 cm⁻¹. [α]_D²⁴ = +24.8 (c 0.50, CHCl₃, 96% ee (S)). HRMS (FAB+) calcd for C₁₇H₂₂BrNNaO₆ [M+Na]⁺ 438.0528, found 438.0528. HPLC analysis; AD-H × 2, n-hexane/i-PrOH = 19/1, 0.5 mL/min, t_R = 45.1 min (minor, R), 54.7 min (major, S).

[0040] [実施例 1 5]

実施例 1 5 では、下記式に示すように、窒素上に 4-メトキシフェニル基を有するグリオキサール由来のアルジミンと、 α 位に臭素原子を有するマロン酸ジメチルとの不斉マンニッヒ型反応を、実施例 1 と同様にして行った。

この場合も、下記式に示すように、比較的良好な結果が得られた。

[0041] [化3]

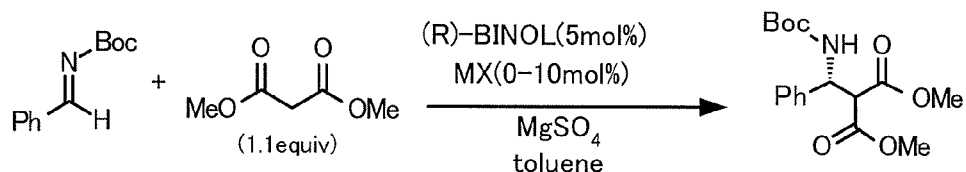


[0042] [実施例 16, 17 及び比較例 1~6]

tert-ブチルベンジリデンカーバメートとマロン酸ジメチルとの不斉マンニッヒ型反応を、(R)-BINOLと表3に示すMXとの存在下、表3に示す反応条件で実施例1に準じて行った。その結果を表3に示す。この表3から明らかなように、(R)-BINOLのみを用いた比較例1や(R)-BINOLとn-BuLiとを用いた比較例2, 4、(R)-BINOLとn-BuLiとt-BuOHを用いた比較例3, 5では、反応が進行するものもあったが、いずれも鏡像体過剰率が低かった。また、5mol%の(R)-BINOLと2.5mol%のn-Bu₂Mgとを用いた比較例6(BINOL/Mgのモル比=1/0.5)では、ほとんど反応が進行しなかった。これに対して、5mol%の(R)-BINOLと5mol%のn-Bu₂Mgとを用いた実施例16(BINOL/Mgのモル比=1/1)では、収率、鏡像体過剰率とも非常に高くなった。また、5mol%の(R)-BINOLと10mol%のn-Bu₂Mgとを用いた実施例17(BINOL/Mgのモル比=1/2)では、実施例16と比べて収率は同等で、鏡像体過剰率はやや低下したものの十分高い値であった。

[0043]

[表3]



	MX:()内はmol%を示す	反応条件	生成物	
			収率(%)	ee(%)
比較例1	—	rt, 24h	0	—
比較例2	n-BuLi(5)	-40°C, 6h	<3	—
比較例3	n-BuLi(5)+t-BuOH(10)	-40°C, 6h	98	0
比較例4	n-BuLi(10)	-40°C, 6h	>99	28
比較例5	n-BuLi(10)+t-BuOH(20)	-40°C, 6h	99	0
比較例6	n-Bu ₂ Mg(2.5)	-40°C, 6h	14	—
実施例16	n-Bu ₂ Mg(5)	-40°C, 6h	98	92
実施例17	n-Bu ₂ Mg(10)	-40°C, 6h	97	80

[0044] [比較例7]

比較例7では、3, 3'位に3, 4, 5-トリフルオロフェニル基を導入した(R)-BINOLとn-Bu₂Mgとをそれぞれ2.5mol%用い、反応時間を2時間とした以外は、実施例1と同様にして反応を行った。そうしたところ、対応するβ-アミノカルボニル化合物はほとんど得られなかった。また、n-Bu₂Mgを2倍つまり5mol%に増やし反応時間を5時間にしたところ、対応するβ-アミノカルボニル化合物は収率88%で得られたが、その鏡像体過剰率は35%eeに過ぎなかった。このことから、目的とする生成物を高い鏡像体過剰率で得るためには、(R)-BINOLの3, 3'位の置換基は不要であることがわかった。

[0045] 本出願は、2010年7月1日出願された日本国特許出願第2010-150999号を優先権主張の基礎としており、引用によりその内容の全てが本明細書に含まれる。

産業上の利用可能性

[0046] 本発明は、薬品化学産業に利用可能であり、例えば医薬品や農薬、化粧品などの中間体として利用される種々の β -アミノカルボニル化合物を製造する際に利用することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 光学活性なBINOLと、該BINOLに対して1～2倍モルのジアルキルマグネシウム（2つのアルキル基は同じか又は異なる）との存在下、窒素が保護されたアルジミン類とマロン酸ジエステル類とのマンニッヒ型反応により、光学活性なβ-アミノカルボニル化合物を得る、β-アミノカルボニル化合物の製法。
- [請求項2] 前記アルジミン類は、 $R^1-CH=NR^2$ （ R^1 はアリール基又はエステル基、 R^2 はtert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジロキシカルボニル（Cbz）、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc）、フェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基又はナフチル基）で表される化合物である、請求項1記載のβ-アミノカルボニル化合物の製法。
- [請求項3] 前記マロン酸ジエステル類は、 $CHX(CO_2R^3)_2$ （Xは水素原子又はハロゲン原子、 R^3 はアルキル、アリル、ベンジル又はアリール）で表される化合物である、請求項1又は2に記載のβ-アミノカルボニル化合物の製法。
- [請求項4] 前記BINOLは、前記アルジミン類に対して2.5～10mol%使用する、請求項1～3のいずれか1項に記載のβ-アミノカルボニル化合物の製法。
- [請求項5] 反応溶媒として、芳香族系溶媒又はハロゲン化炭化水素系溶媒を使用する、請求項1～4のいずれか1項に記載のβ-アミノカルボニル化合物の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/064220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C227/10(2006.01) i, C07C229/24(2006.01) i, C07C269/06(2006.01) i, C07C271/22(2006.01) i, C07D213/55(2006.01) i, C07D307/54(2006.01) i, C07D333/24(2006.01) i, C07B53/00(2006.01) n, C07B61/00(2006.01) n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C227/10, C07C229/24, C07C269/06, C07C271/22, C07D213/55, C07D307/54, C07D333/24, C07B53/00, C07B61/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTplus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemistry- An Asian Journal, 2010, Vol.5, No.3, P.493-495	1-5
A	JP 2008-163022 A (Brandeis University), 17 July 2008 (17.07.2008), claims 28, 30; examples; table 1 & US 2008/0228000 A1	1-5
P, A	JP 2010-207786 A (Japan Science and Technology Agency), 24 September 2010 (24.09.2010), claims 1, 7, 8; paragraphs [0038] to [0040] (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 08 August, 2011 (08.08.11)		Date of mailing of the international search report 16 August, 2011 (16.08.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C227/10(2006.01)i, C07C229/24(2006.01)i, C07C269/06(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07D213/55(2006.01)i, C07D307/54(2006.01)i, C07D333/24(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C227/10, C07C229/24, C07C269/06, C07C271/22, C07D213/55, C07D307/54, C07D333/24, C07B53/00, C07B61/00</p>															
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2011年 日本国実用新案登録公報 1996-2011年 日本国登録実用新案公報 1994-2011年</p>															
<p>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)</p> <p>CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Chemistry- An Asian Journal, 2010, Vol.5, No.3, P.493-495</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2008-163022 A (ブランデイス ユニヴァーシティー) 2008.07.17, 請求項28、30、実施例、表1等 & US 2008/0228000 A1</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>JP 2010-207786 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2010.09.24, 請求項1、7、8、段落【0038】-【0040】 (ファミリーなし)</td> <td>1-5</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	Chemistry- An Asian Journal, 2010, Vol.5, No.3, P.493-495	1-5	A	JP 2008-163022 A (ブランデイス ユニヴァーシティー) 2008.07.17, 請求項28、30、実施例、表1等 & US 2008/0228000 A1	1-5	P, A	JP 2010-207786 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2010.09.24, 請求項1、7、8、段落【0038】-【0040】 (ファミリーなし)	1-5
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号													
A	Chemistry- An Asian Journal, 2010, Vol.5, No.3, P.493-495	1-5													
A	JP 2008-163022 A (ブランデイス ユニヴァーシティー) 2008.07.17, 請求項28、30、実施例、表1等 & US 2008/0228000 A1	1-5													
P, A	JP 2010-207786 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2010.09.24, 請求項1、7、8、段落【0038】-【0040】 (ファミリーなし)	1-5													
<p>☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p>☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>08.08.2011</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>16.08.2011</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>斉藤 貴子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>													
		4H	4509												