

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/088132

発行日 平成20年7月3日(2008.7.3)

(43) 国際公開日 平成18年8月24日(2006.8.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/89 (2006.01)</b>	C07D 213/89 C S P	4C055
<b>C07B 53/00 (2006.01)</b>	C07B 53/00 B	4H006
<b>C07C 67/08 (2006.01)</b>	C07C 67/08	4H039
<b>C07C 69/035 (2006.01)</b>	C07C 69/035	
<b>C07C 233/05 (2006.01)</b>	C07C 233/05	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2007-503745 (P2007-503745)	(71) 出願人	803000115 学校法人東京理科大学 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地
(21) 国際出願番号	PCT/JP2006/302830	(74) 代理人	100079049 弁理士 中島 淳
(22) 国際出願日	平成18年2月17日(2006.2.17)	(74) 代理人	100084995 弁理士 加藤 和詳
(31) 優先権主張番号	特願2005-42832 (P2005-42832)	(74) 代理人	100085279 弁理士 西元 勝一
(32) 優先日	平成17年2月18日(2005.2.18)	(74) 代理人	100099025 弁理士 福田 浩志
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	椎名 勇 日本国 162-8601 東京都新宿区 神楽坂一丁目3番地 学校法人東京理科大学内

最終頁に続く

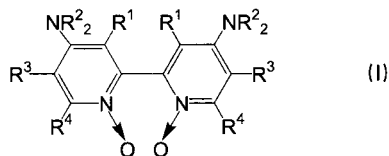
(54) 【発明の名称】新規ピリジン酸化型化合物及びこれを用いたカルボン酸誘導体ならびに光学活性カルボン酸誘導体の製造方法

## (57) 【要約】

新規ピリジン酸化型化合物及びこの化合物を用いたカルボン酸誘導体ならびに光学活性カルボン酸誘導体の製造する。

次の一般式(Ⅰ)で表される化合物、その光学活性体、その塩又はその水和物

【化1】



10

[ 一般式(Ⅰ)中、R<sup>1</sup>は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、R<sup>2</sup>は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。]

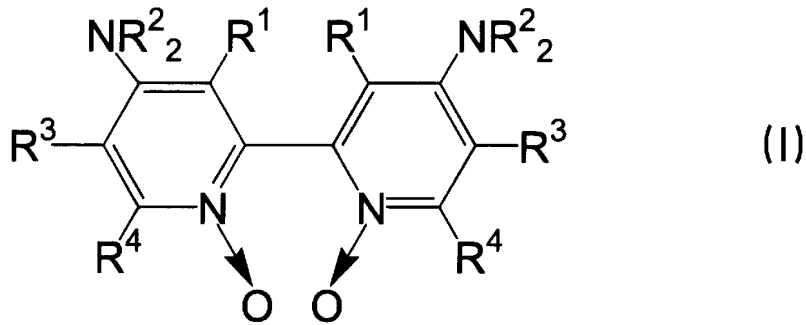
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次の一般式 ( I ) で表される化合物、その光学活性体、その塩又はその水和物

## 【化 1】



10

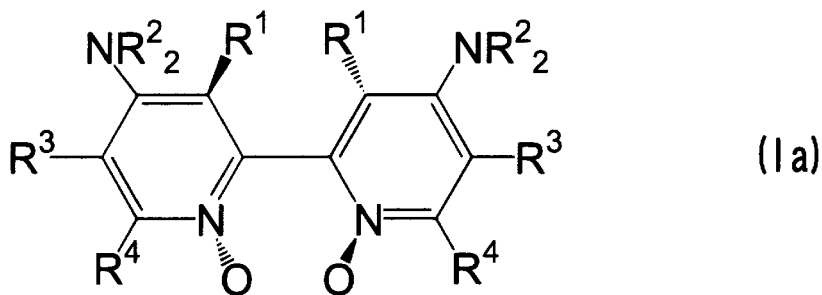
[ 一般式 ( I ) 中、 $R^1$ は、同一又は異なっていてもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^2$ は、同一又は異なっていてもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なっていてもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。 ]

20

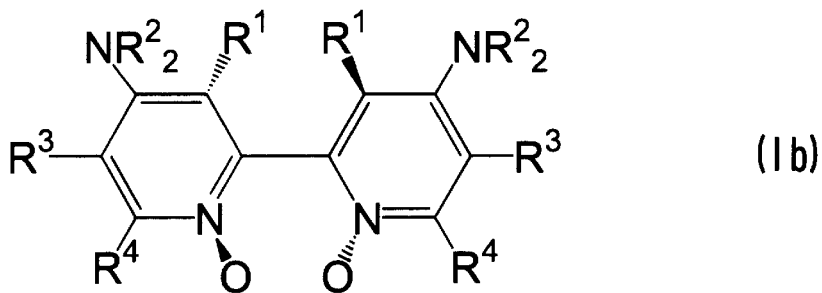
## 【請求項 2】

次の一般式 ( I a ) 又は ( I b ) で表される化合物、その塩又はその水和物

## 【化 2】



30



40

50

[ 式中、 $R^1$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。 ]

【請求項 3】

1) カルボン酸等価体とアルコールあるいはアミンからエステルあるいはアミド化合物を製造する方法、2) 不斉エステル化反応、又は3) 不斉アミド化反応において、触媒として請求項 1 又は 2 記載の化合物の存在下反応を行うことを特徴とするエステルあるいはアミド化合物の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、触媒として有用な新規ピリジン酸化型化合物、及びこれをアシル化反応ならびに不斉アシル化反応の触媒として用いる化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

種々の有機化合物の合成を工業的に有利に実施するために、種々の触媒が開発され、実用化されている。

しかしながら、有機化合物、特に医薬、天然有機化合物は、光学活性を有するものが多く、これらを人工的に合成することは困難であった。

従って、このような有機化合物の合成に有用な新たな触媒を開発することは非常に重要なことである。

【0003】

触媒としては、金属化合物が既が開発されているが（非特許文献 1 参照）、毒性や環境負荷の問題があり、近年においては、使用に消極的な傾向がある。

30

これに変わるものとして、近年、アミン系の触媒が開発されているが（非特許文献 2 参照）、一部の合成しか使用できず、更に種々の合成に適用し得る種々の触媒の開発が望まれている。

【非特許文献 1】日本化学会編 第五版 実験化学講座 18 「有機化合物の合成 V I 金属を用いる有機合成」、丸善（株）、2004 年

【非特許文献 2】折山ら、「キラルな 1, 2 - ジアミンを用いるアルコール類の触媒的不斉アシル化の開発」、有機合成化学協会誌、第 57 巻、第 7 号、1999 年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

40

従って、本発明の目的は、触媒として有効な新規なピリジン酸化型化合物及び該化合物を用いてカルボン酸誘導体ならびに光学活性有機化合物を製造する方法を開発することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者は、このような観点から、検討を行った結果、下記一般式 (I) で表される新規ピリジン酸化型化合物が触媒として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は次のものを提供するものである。

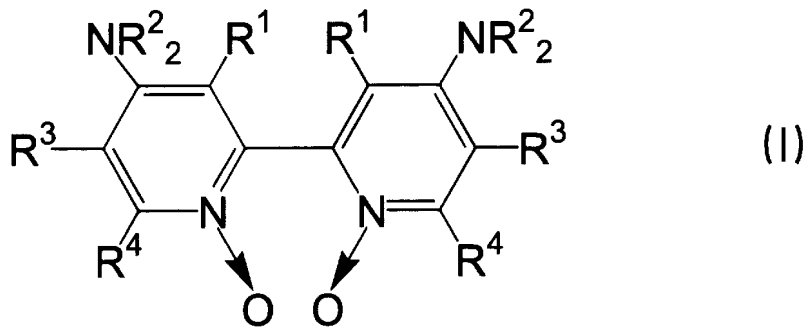
【0006】

< 1 > 次の一般式 (I) で表される化合物、その光学活性体、その塩又はその水和物

50

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 8 】

[ 一般式 ( I ) 中、 $R^1$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。 ]

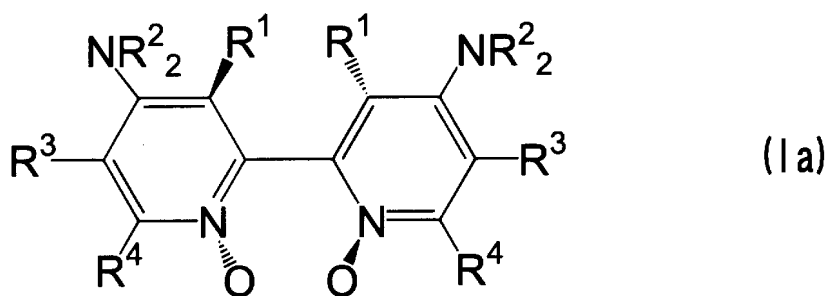
20

【 0 0 0 9 】

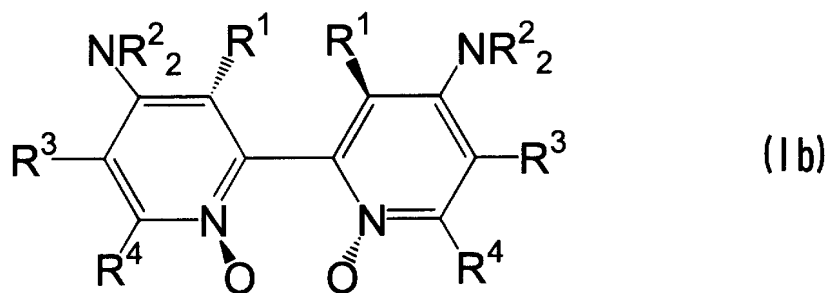
< 2 > 次の一般式 ( I a ) 又は ( I b ) で表される化合物、その塩又はその水和物

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



30



40

50

## 【 0 0 1 1 】

[ 式中、 $R^1$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。 ]

## 【 0 0 1 2 】

< 3 > カルボン酸等価体とアルコールあるいはアミンからエステルあるいはアミド化合物を製造する方法において、触媒として < 1 > 又は < 2 > 記載の化合物の存在下反応を行うことを特徴とするエステルあるいはアミド化合物の製造方法。

10

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 1 3 】

本発明の化合物を触媒として用いれば、エステルあるいはアミド化合物等が工業的に有利に製造できる。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 4 】

【 図 1 】 本発明化合物の X 線結晶解析の結果を示す図である。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

20

## 【 0 0 1 5 】

## [ 化合物 ( I ) ]

本発明は、上記一般式 ( I ) で表される化合物である。

一般式 ( I ) 中、 $R^1$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。この内、アルキル基としては、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基が好ましく、具体的には、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、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*neo*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等が好ましい。

30

## 【 0 0 1 6 】

$R^2$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。

この内、アルキル基としては、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基が好ましく、具体的には、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、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*neo*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が好ましい。

## 【 0 0 1 7 】

40

$R^2$ 中、芳香族環基としては、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。

ヘテロ環基としては、ピリジル、ピロール、フリル、チオフェニル等が挙げられる。

## 【 0 0 1 8 】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子が挙げられる。

## 【 0 0 1 9 】

$R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なってもよく、アルキル基、芳香族環基、ヘテロ環基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、水素原子、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。

## 【 0 0 2 0 】

50

この内、アルキル基としては、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基が好ましく、具体的には、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、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*neo*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が好ましい。

## 【0021】

$R^3$  及び  $R^4$  中、芳香族環基としては、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。

ヘテロ環基としては、ピリジル、ピロール、フリル、チオフェニル等が挙げられる。

## 【0022】

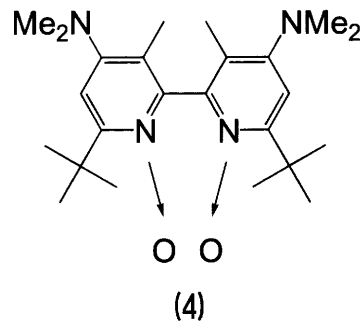
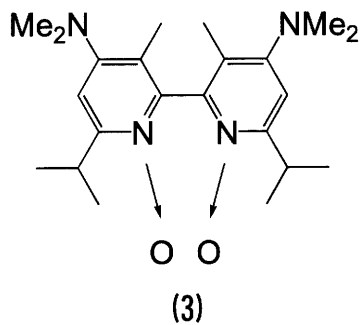
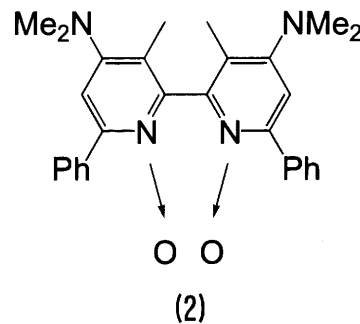
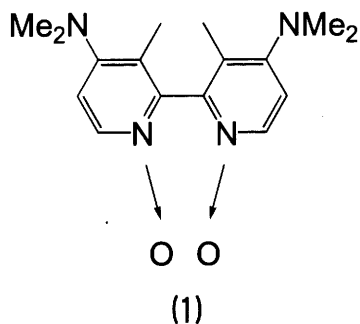
ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子が挙げられる。

## 【0023】

一般式 (I) で表される化合物の具体例をしては、次のものが挙げられる。

## 【0024】

## 【化3】



## 【0025】

このうち、触媒としては (2) ~ (3) の化合物が好ましい。

## 【0026】

上記一般式 (I) で表される化合物は、光学活性体を包含する。光学活性体としては、上記一般式 (Ia) 又は (Ib) で表される化合物が挙げられる。ここで、 $R^1$  ~  $R^4$  の置換基は、一般式 (I) で表される化合物と同じである。

## 【0027】

## [製造方法]

一般式 (I) の化合物は、例えば次の式に従って、製造することができる。

## 【0028】

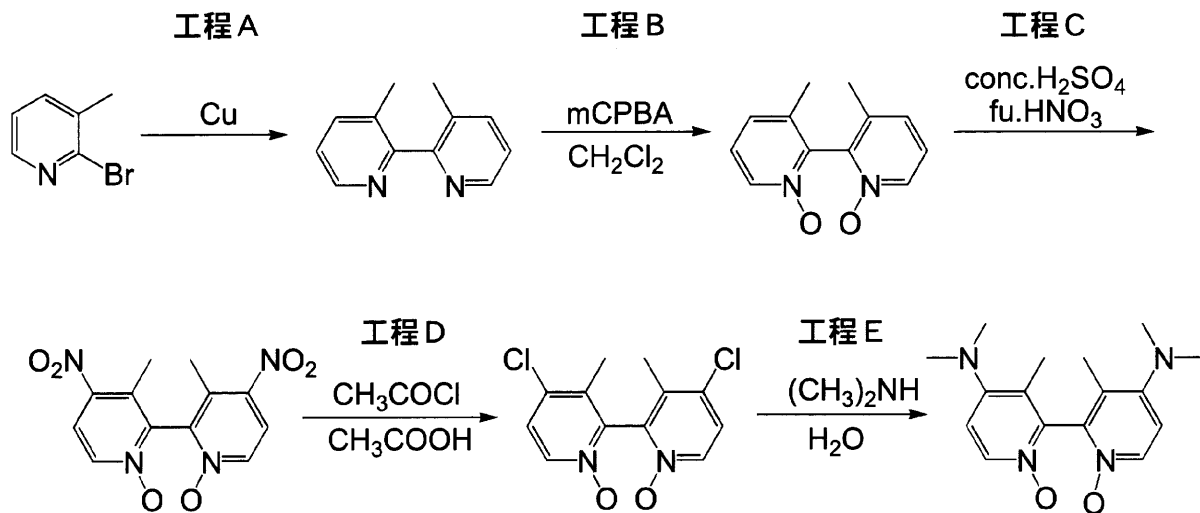
10

20

30

40

## 【化4】



10

## 【0029】

以下、この式に沿って説明する。

20

## 【0030】

## 工程A

原料の2-ブロモ-3-メチルピリジンは、市販されており、例えば、東京化学工業（株）B1894を使用することができる。

## 【0031】

この工程に用いる触媒としては、銅、銅塩、パラジウム、パラジウム塩、ニッケル、ニッケル塩等が挙げられる。

触媒量は、2-ブロモ-3-メチルピリジンに対して10モル%～10倍モル量程度が好ましい。また、銅触媒は、希硝酸等で洗浄してから用いることが好ましい。

30

反応は、原料の2-ブロモ-3-メチルピリジンに該触媒を加え、反応温度0～300で、0.5～50時間程度行うことが好ましい。

反応後、必要により、濾過、抽出等を行って精製してもよい。具体的な方法としては、イオン交換クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、再結晶等が挙げられる。

## 【0032】

## 工程B

3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジルに対して、1倍モル～20倍モル量のメタクロロ過安息香酸を使用する。溶媒としては、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等が好ましい。反応温度は、-78～40が好ましく、反応時間は0.5～50時間が好ましい。反応後、必要により、常法により精製してもよい。

40

## 【0033】

## 工程C

3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキsidをニトロ化する工程である。ニトロ化は、常法により、濃硫酸と発煙硝酸を加え行うことが好ましい。反応温度は、0～120が好ましく、反応時間は0.5～50時間が好ましい。反応後、反応混合物を液体窒素等により冷却し、反応混合物が低温のうちに吸引ろ過し、目的物をろ別することが好ましい。得られた固形物を冷水で洗浄した後、減圧乾燥することにより目的とする4,4'-ジニトロ-3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキsidが得られる。

## 【0034】

50

## 工程 D

4, 4' - ジニトロ - 3, 3' - ジメチル - 2, 2' - ビピリジル - N, N' - ジオキシドのニトロ基をハロゲンに置換する工程である。ハロゲン化には、酢酸クロリド、スルホン酸クロリド等を使用することが好ましく、使用量は、4, 4' - ジニトロ - 3, 3' - ジメチル - 2, 2' - ビピリジル - N, N' - ジオキシドに対して1倍モル～500倍モル量が好ましい。反応は、0～120 で0.5～50時間程度が好ましい。精製は常法により、薄層クロマトグラフィー等を用いて行えばよい。

## 【0035】

## 工程 E

4, 4' - ジクロロ - 3, 3' - ジメチル - 2, 2' - ビピリジル - N, N' - ジオキシドにアミン化合物を反応させ、置換アミノ基を導入する工程である。ここで用いるアミン化合物としては、アンモニア（水溶液）、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられる。アミン化合物の使用量としては、原料に対して1倍モル～500倍モル量が好ましい。反応は、0～300 で0.5～50時間程度が好ましい。精製は常法により、薄層クロマトグラフィー等を用いて行えばよい。

10

## 【0036】

本発明の化合物（I）の光学活性体である（Ia）又は（Ib）の化合物は、光学活性化合物を担持したカラムクロマトグラフィーあるいは分別再結晶等で分割することで得ることができる。

## 【0037】

本発明の一般式（1）で表される化合物及び一般式（Ia）又は一般式（Ib）で表される化合物は、反応触媒、特にエステル化反応、不斉エステル化反応、不斉アミド反応における触媒として有効である。

20

すなわち、1）アルコール及びカルボン酸からエステル化合物を製造する方法において、触媒として一般式（1）で表される化合物及び一般式（Ia）又は一般式（Ib）で表される化合物の存在下で反応を行う方法、2）不斉エステル化反応、又は3）不斉アミド化反応において、触媒として本発明の一般式（1）で表される化合物及び一般式（Ia）又は一般式（Ib）で表される化合物の存在下で反応を行う方法においては、それぞれ高い収率で反応物を得ることができる。

1）エステル化合物を製造する方法において、カルボン酸として脂肪族カルボン酸、 $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和カルボン酸、芳香族カルボン酸等を挙げることができ、アルコールとして脂肪族アルコール、 $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和アルコール、芳香族アルコール等を挙げることができ、これらの中で反応性の点から、特に脂肪族カルボン酸と脂肪族アルコールとの反応が好ましい。

30

また、2）不斉エステル化反応においては、カルボン酸、カルボン酸無水物、カルボン酸ハロゲン化物等と脂肪酸アルコール、 $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和アルコール、芳香族アルコール等の反応が好ましく、これらの中で特に選択性の点からカルボン酸無水物と脂肪族アルコールとの反応が好ましい。

更に3）不斉アミド化反応においては、カルボン酸、カルボン酸無水物、カルボン酸ハロゲン化物等と第1級アミン、第2級アミン等の反応が好ましく、これらの中で特に選択性の点からカルボン酸ハロゲン化物と第1級アミンとの反応が好ましい。

40

## 【実施例】

## 【0038】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

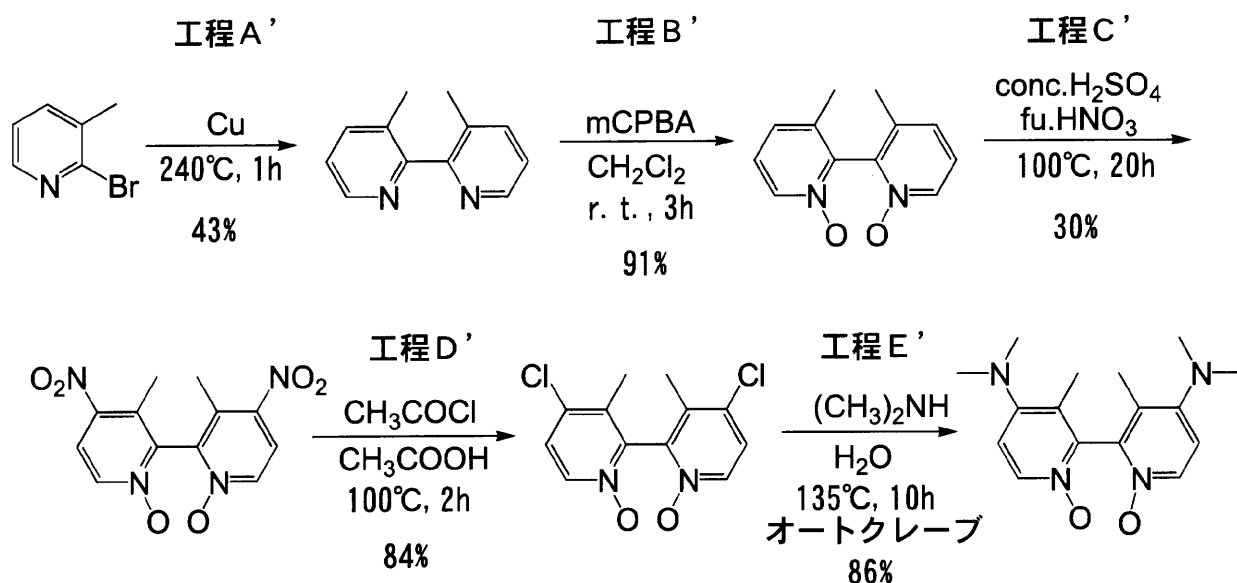
## 実施例 1

下記反応式に従って、本発明化合物（1）を合成した。

## 【0039】



## 【化5】



10

20

30

40

50

## 【0040】

## 工程A'

銅粉末 8.1665 g を希硝酸水溶液で洗浄し、粗く乾燥した状態で反応容器に移した。減圧下、ヒートガン(300)で銅粉末を加熱乾燥させ、室温になるまで放置した。反応容器に2-ブロモ-3-メチルピリジン 3.4 mL を加え、外温を 220 とした。外温を1時間かけて 240 まで昇温した後、室温まで冷却した。濃硝酸を加え金属粉末を溶解し、次いで 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性とした。エーテルを溶離液として反応混合物をセライト濾過し、ろ液をエーテルで3回抽出した。抽出物を減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィー(メルクシリカゲル 60、展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 30/1)で精製し、3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル(1.1862 g, 42.5%)を得た。

## 【0041】

## 工程B'

3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル 1.1546 g の塩化メチレン 28.9 mL 溶液に、室温でメタクロロ過安息香酸 2.9001 g を加えた。室温で3時間攪拌した後、メタノールを溶離液として反応混合物をイオン交換樹脂(強塩基性陰イオン交換型、ダイヤイオン SA11A)で濾過した。ろ液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィー(メルクシリカゲル 60、展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 10/1)で精製し、3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド(1.2267 g, 90.5%)を得た。

## 【0042】

## 工程C'

3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド 935.5 mg に濃硫酸 4.8 mL および発煙硝酸 1.7 mL を 0 で加えた。100 で20時間攪拌した後、室温まで冷却した。外温を 0 に冷却した容器中に予め破碎した氷(27 g)を加え、この中に反応混合物を注ぎ、さらにこの容器内に液体窒素を加えて冷却した。反応混合物が低温のうちに吸引ろ過し、ろ別した固形物を冷水で洗浄した後、減圧乾燥することにより 4,4'-ジニトロ-3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド(399.6 mg, 30.2%)を得た。

## 【0043】

## 工程 D'

4,4'-ジニトロ-3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド 100 mg に酢酸 1.43 mL および酢酸クロリド 0.96 mL を室温で加えた。100 で 2 時間攪拌した後、0 まで冷却した。反応混合物を 3 g の破碎した氷の上に注ぎ、室温になるまで放置した。反応混合物に 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性とした。反応混合物をクロロホルムで 3 回抽出し、薄層クロマトグラフィー（ワコーゲル 60、展開溶媒；クロロホルム/メタノール = 10/1）で精製し、4,4'-ジクロロ-3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド（78.1 mg, 84.2%）を得た。

【0044】

10

## 工程 E'

オートクレーブ中、4,4'-ジクロロ-3,3'-ジメチル-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド 127.3 mg に水 0.48 mL および 50% ジメチルアミン水溶液 7 mL を加えた。135 で 10 時間攪拌した後、室温まで冷却した。メタノールを溶離液として反応混合物をイオン交換樹脂（強塩基性陰イオン交換型、ダイヤイオン SA 11A）で濾過した。ろ液を濃縮した後に薄層クロマトグラフィー（ワコーゲル 60、展開溶媒；クロロホルム/メタノール = 5/1）で精製し、3,3'-ジメチル-4,4'-ジメチルアミノ-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド（DM-DMAPO）（116.7 mg, 86.1%）を得た。

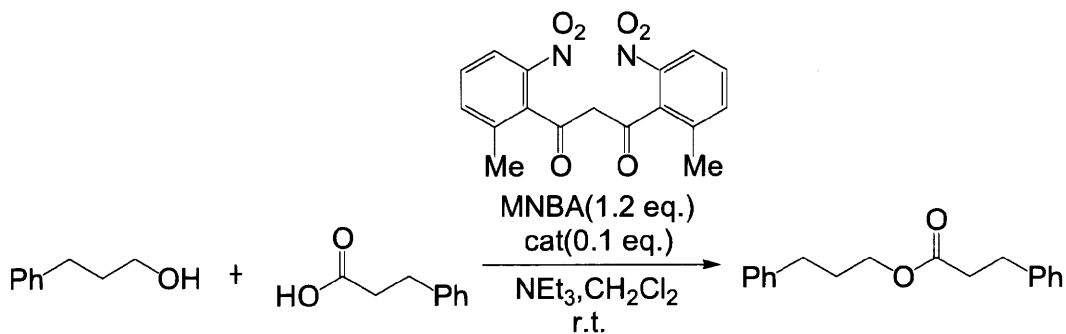
【0045】

20

上記の工程 A' ~ E' を経て得られた化合物を X 線結晶解析した結果を図 1 に示す。

【0046】

【表 1】



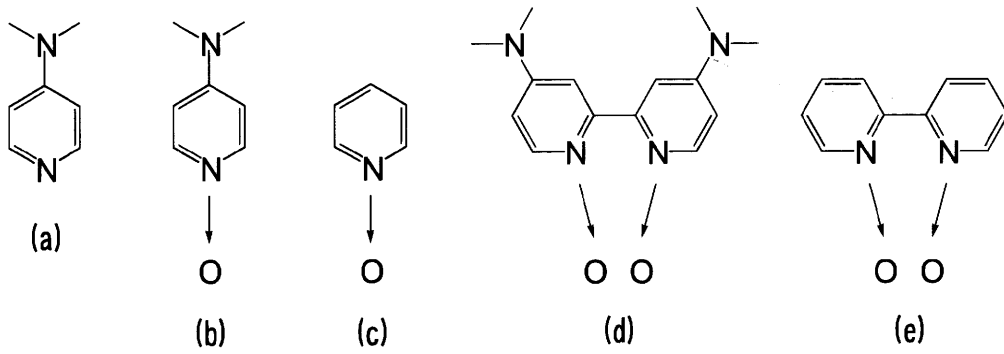
30

エントリー	触媒	収率 / %	原料回収率 / %
1	DMAP (a)	81	13
2	DMAPO (b)	71	-
3	Py-N-オキシド (c)	1	35
4	Dual-DMAPO (d)	60	16
5	2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド (e)	2	75
6	4,4'-ジニトロ-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド (f)	2	71
7	4,4'-ジクロロ-2,2'-ビピリジル-N,N'-ジオキシド (g)	-	75
8	DM-DMAPO (h) (本発明品)	84	4

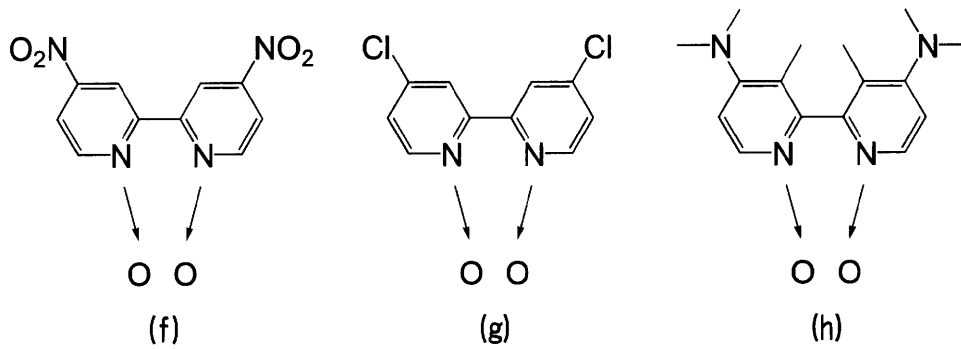
40

【0047】

## 【化6】



10



20

## 【0048】

表1に示す通り、本発明化合物は、エステル化反応の触媒として有用であることが判る。

## 【0049】

## 実施例2

下記エステル化反応を【化6】に示す種々の触媒を用い、実施した。

30

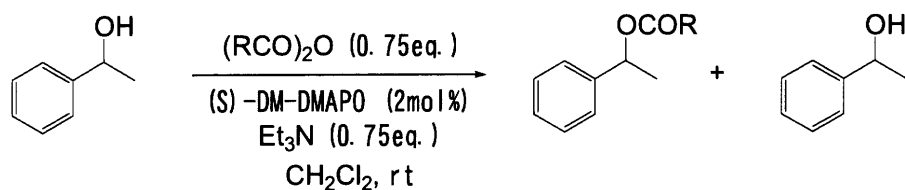
予め減圧加熱乾燥したモレキュラーシーブス4A 250mgに対し、DM-DMAPO 6.0mgの塩化メチレン1.5mL溶液を加えた。さらに、トリエチルアミン44.5mgの塩化メチレン1mL溶液、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物82.9mgと3-フェニルプロピオン酸37.1mgの塩化メチレン3mL溶液を室温で加えた。室温で10分間攪拌し、3-フェニルプロパノール27.9mgの塩化メチレン1.5mL溶液を室温で加えた。室温で24時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、反応混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、薄層クロマトグラフィー（ワコーゲル60、展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製し、3-フェニルプロピオン酸3-フェニルプロピル（46.3mg, 84%）を得た。

40

## 【0050】

【表 2】

## 不斉エステル化



entry	R	ester		alcohol	
		yield(%)	ee(%)	yield(%)	ee(%)
1	<sup>i</sup> Pr	17	14	54	4
2 <sup>a</sup>	<sup>t</sup> Bu	27	19	55	9

a: Reaction Conditions: (S)-DM-DMAPO (10mol%), Piv<sub>2</sub>O (3.0eq.).

10

20

## 【0051】

上記表から明らかなように、不斉エステル化反応において、本願発明の化合物を触媒として用い、ピバル酸無水物をアシル化剤として用いた場合、得られるエステルのエナンチオマー過剰率が19%と高いことを示している。

## 【0052】

## 実施例3

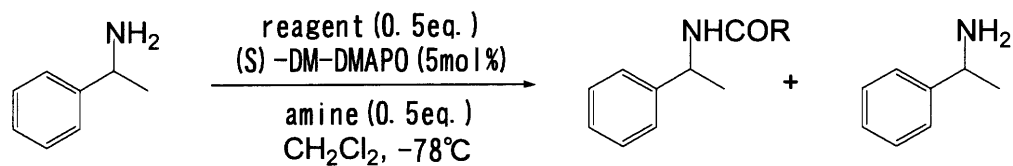
塩化メチレン2 mL中に溶解した1-フェネチルアルコール62.2 mgに対し、トリエチルアミン37.9 mg、(S)-DM-DMAPO 15.2 mgとピバル酸無水物279.4 mgを室温で加えた。室温で1週間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、反応混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後に薄層クロマトグラフィー(ワコーゲル60、展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、ピバル酸1-フェネチル(28.6 mg、27%、19% ee)を得た。

30

## 【0053】

【表 3】

## 不斉アミド化反応



entry	reagent	amine	time(h)	yield(%)	ee(%ee)
1	PivCl	Et <sub>3</sub> N	1	33	3
2	TCBC	-	2	44	18

10

20

## 【0054】

上記表から明らかなように、不斉アミド化反応において、本願発明の化合物を触媒として用い、2,4,6-トリクロロ安息香酸塩化物(TCBC)をアシル化剤として用いた場合、得られるアミドのエナンチオマー過剰率が18%と高いことを示している。

## 【0055】

## 実施例 4

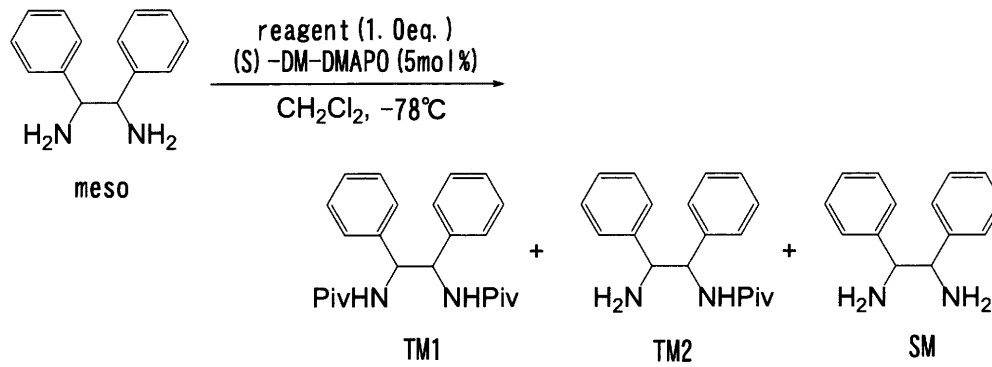
塩化メチレン 1 mL 中に溶解した 1-フェネチルアミン 24.5 mg に対し、(S)-DM-DMAPO 2.7 mg と 2,4,6-トリクロロ安息香酸塩化物 25.3 mg の塩化メチレン 1 mL 溶液を -78 で加えた。-78 で 2 時間攪拌した後、飽和重曹水を加えて反応を停止し、反応混合物を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後に薄層クロマトグラフィー(ワコーゲル 60、展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、2,4,6-トリクロロ安息香酸 1-フェネチルアミド(29.4 mg、44%、18% ee)を得た。

30

## 【0056】

【表 4】

## 不斉アミド化反応 (非対称化反応)



entry	reagent	TM1	TM2		SM
		yield(%)	yield(%)	ee(%ee)	yield(%)
1	Piv <sub>2</sub> O	11	31	6	7
2	PivCl	23	45	25	11
3	TCBC	2	57	35	14

10

20

## 【0057】

上記表から明らかなように、不斉アミド化反応において、本願発明の化合物を触媒として用い、2, 4, 6-トリクロロ安息香酸塩化物 (TCBC) を用いた場合、得られるモノアミド体 (TM2) のエナンチオマー過剰率が35%と高いことを示している。

## 【0058】

## 実施例 5

塩化メチレン 1 mL 中に溶解したメソ体の 1, 2-ジフェネチルエチレンジアミン 42.6 mg に対し、(S)-DM-DMAPO 2.7 mg と 2, 4, 6-トリクロロ安息香酸塩化物 48.2 mg の塩化メチレン 1 mL 溶液を -78 で加えた。-78 で 1 時間攪拌した後、飽和重曹水を加えて反応を停止し、反応混合物を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後に薄層クロマトグラフィー (ワコーゲル 60、展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 15/1) で精製し、1, 2-ジフェネチルエチレンジアミンの 2, 4, 6-トリクロロ安息香酸モノアミド (48.0 mg、57%、35% ee) を得た。

30

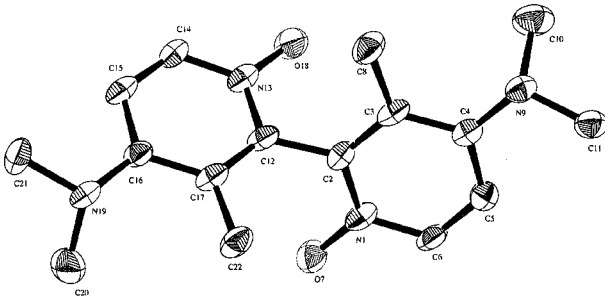
## 【産業上の利用可能性】

## 【0059】

本発明の化合物を触媒として用いれば、エステル化合物の製造方法、不斉エステル反応、不斉アミド化反応において、収率よく工業的に有利に製造できる。

40

【 図 1 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/302830
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D213/89(2006.01), C07C67/08(2006.01), C07C67/24(2006.01), C07C69/02(2006.01), C07C69/612(2006.01), C07C231/02(2006.01), C07C233/65(2006.01), C07C233/78(2006.01), C07B61/00(2006.01) 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) C07B61/00, C07C67/08, C07C67/24, C07C69/02, C07C69/612, C07C231/02, C07C233/65, C07C233/78, C07D213/89  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
<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	Isamu SHIINA et al., A New Condensation Reaction for the Synthesis of Carboxylic Esters from Nearly Equimolar Amounts of Carboxylic Acids and Alcohols Using 2-Methyl-6-Nitrobenzoic Anhydride, CHEMISTRY LETTERS, 5 March, 2002 (05.03.02), No.3, pages 286 to 287	1-3
A	JP 2003-335731 A (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.), 28 November, 2003 (28.11.03), (Family: none)	1-3
<input checked="" 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 06 April, 2006 (06.04.06)		Date of mailing of the international search report 18.04.2006 (18.04.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302830

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAJIMA, Makoto et al., Enantioselective Michael additions of $\beta$ -keto esters to $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a chiral biquinoline N,N'-dioxide-scandium trifluoromethanesulfonate complex, Tetrahedron, 8 September 2003 (08.09.03), Vol.59, No.37, pages 7307 to 7313	1-3
A	REGNOUF de Vains, J. B. et al., New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, Vol.31, No.4, p. 1069-77, compound 12	1-3
A	JP 07-133283 A (Research Development Corp. of Japan), 23 May, 1995 (23.05.95), Preparation example 2 & JP 2865993 B2	1-3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302830

<With respect to claims 1-3>

The compounds of the general formula (I) appearing in claim 1 and the compounds of the general formula (Ia) or (Ib) appearing in claim 2 involve a vast plurality of compounds.

However, only some of the claimed compounds are supported in the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

It is concretely ascertained and disclosed in the description that among the compounds of the general formula (I), those wherein R<sup>1</sup> is "methyl", R<sup>2</sup> "methyl" and each of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> "hydrogen" have the desired catalytic activity. However, it cannot be stated that compounds involving combinations of substituents other than compounds wherein R<sup>1</sup> is "alkyl" and R<sup>2</sup> "alkyl" are concretely supported in the description.

<With respect to clarity of claims>

With respect to the "oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom" in the definition of R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> in claims 1 and 2, what chemical structure is had by the group is unclear even if the contents of the description are studied.

Therefore, the claims 1 and 2 are drafted unclearly.

Likewise, the drafting of claim 3 quoting compound of claim 1 or 2 is unclear.

<With respect to Table 1 in section [0046] of the description>

Although the "MNBA" appearing in chemical reaction formula of Table 1 is presumed as necessarily being an acid anhydride, etc. upon reviewing of other Examples, the chemical structure formula seemingly shown as one corresponding to the "MNBA" is different from those of acid anhydride, etc.

(In the event that the chemical structure formula is corrected to acid anhydride, etc., it is required to indicate a location of description as a basis for correction in the description appended to the application filed and to clarify that the correction to acid anhydride, etc. falls within the scope of contents of the description appended to the application filed.)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 0 2 8 3 0	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/89 (2006.01), C07C67/08 (2006.01), C07C67/24 (2006.01), C07C69/02 (2006.01), C07C69/612 (2006.01), C07C231/02 (2006.01), C07C233/65 (2006.01), C07C233/78 (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. C07B 61/00, C07C 67/08, C07C 67/24, C07C 69/02, C07C 69/612, C07C 231/02, C07C 233/65, C07C 233/78, C07D 213/89			
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			
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)  CAOLD (STN), Cplus (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	
A	Isamu SHIINA et al., A New Condensation Reaction for the Synthesis of Carboxylic Esters from Nearly Equimolar Amounts of Carboxylic Acids and Alcohols Using 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride, CHEMISTRY LETTERS, 5 March 2002, no. 3, p. 286-287	1-3	
A	JP 2003-335731 A (東京化成工業株式会社) 2003. 11. 28 (ファミリーなし)	1-3	
<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		の日の後に公表された文献	
「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		「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	
「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		「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	
「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)		「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	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 06.04.2006		国際調査報告の発送日 18.04.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 谷尾 忍 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P   9550

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 0 2 8 3 0

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	NAKAJIMA, Makoto et al., Enantioselective Michael additions of $\beta$ -keto esters to $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a chiral biquinoline N,N'-dioxide-scandium trifluoromethanesulfonate complex, Tetrahedron, 8 September 2003, vol.59, no.37, p.7307-7313	1-3
A	REGNOUF de Vains, J. B. et al., New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, vol.31, no.4, p.1069-77, 化合物1 2 参照	1-3
A	JP 07-133283 A(新技術事業団)1995.05.23, 製造例2 参照 & JP 2865993 B2	1-3

<請求の範囲1-3について>

請求の範囲1記載の一般式(I)で表される化合物、並びに請求の範囲2記載の一般式(Ia)又は(Ib)で表される化合物は、多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物のごくわずかに過ぎない。

明細書には、一般式(I)で表される化合物のうち、R<sup>1</sup>が「メチル」であり、R<sup>2</sup>が「メチル」であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が「水素」である場合の化合物については、明細書において目的とする触媒活性を有することが具体的に確認され開示されているといえるが、R<sup>1</sup>が「アルキル」であり、R<sup>2</sup>が「アルキル」である場合の化合物以外の、置換基の組み合わせからなる化合物については、明細書において具体的に裏付けられているとはいえない。

<請求の範囲の明確性について>

請求の範囲1及び2のR<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>の定義の「酸素原子、硫黄原子又は窒素原子」は、明細書の記載を参酌しても、いかなる化学構造を有する基であるのか不明瞭である。

よって、請求の範囲1及び2の記載は不明確である。

同様に、請求の範囲1又は2記載の化合物を引用している請求の範囲3の記載も不明確である。

<明細書の【0046】の表1について>

表1の化学反応式中の「MNBA」は、その他の実施例をみるに、酸無水物などである必要があると考えられるが、前記「MNBA」に対応するものとして示されていると考えられる化学構造式は、酸無水物などとは異なるものである。

(なお、前記化学構造式を酸無水物などに補正する場合は、出願時における本願明細書の補正の根拠となる記載箇所を示し、さらに、酸無水物などとする補正が出願時における本願明細書に記載された事項の範囲内であることを説明されたい。)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 233/65	(2006.01)	C 0 7 C 233/65	
C 0 7 C 231/02	(2006.01)	C 0 7 C 231/02	
C 0 7 C 231/18	(2006.01)	C 0 7 C 231/18	
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, 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) 4C055 AA17 BA02 BA25 CA01 DA52 DB02 EA01  
 4H006 AA02 AC48 AC53 AC81 BA50 BA51 BJ50 BM30 BM72 BT12  
 BV22 KA06 KC12  
 4H039 CA66 CA71 CD10 CD20 CD30

## 【要約の続き】

この化合物は、1) カルボン酸等価体とアルコールあるいはアミンからエステルあるいはアミド化合物を製造する方法、2) 不斉エステル化反応、又は3) 不斉アミド化反応において、触媒として一般式(I)の化合物の存在下反応を行う。

(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。