(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3787707号
(P3787707)
(45)発行日　平成18年6月21日(2006.6.21)　(24)登録日　平成18年4月7日(2006.4.7)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 235/14	(2006.01)	C07D 235/14	
A01N 47/12	(2006.01)	A01N 47/12	102

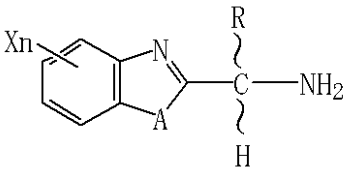
請求項の数 4　(全 22 頁)

(21)出願番号	特願平8-99168
(22)出願日	平成8年3月28日(1996.3.28)
(65)公開番号	特開平8-325235
(43)公開日	平成8年12月10日(1996.12.10)
審査請求日	平成14年6月13日(2002.6.13)
(31)優先権主張番号	特願平7-97990
(32)優先日	平成7年3月30日(1995.3.30)
(33)優先権主張国	日本国(JP)

(73)特許権者　000102049
イハラケミカル工業株式会社
東京都台東区池之端１丁目４番２６号
(73)特許権者　000000169
クミアイ化学工業株式会社
東京都台東区池之端１丁目４番２６号
(72)発明者　杉山　和彦
静岡県磐田郡福田町塩新田４０８番地の１
株式会社ケイ・アイ研究所内
(72)発明者　吉村　巧
静岡県磐田郡福田町塩新田４０８番地の１
株式会社ケイ・アイ研究所内
(72)発明者　柴田　卓
静岡県磐田郡福田町塩新田４０８番地の１
株式会社ケイ・アイ研究所内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換アルキルアミン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）
【化１】



（１）

［式中、Ｒはアルキル基を表し、Ｘはフッ素原子を表し、ｎは１又は２を表し、Ａは硫黄原子を表す。］
にて示される置換アルキルアミン誘導体。
【請求項２】
請求項１記載の一般式（１）で示される置換アルキルアミン誘導体のアミノ基が、アミノ保護基で保護されているアミン誘導体。
【請求項３】
アミノ保護基が、ウレタン型保護基、アシル型保護基、又はアルキル型保護基である、請求項２記載のアミン誘導体。
【請求項４】
アミノ保護基が、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、

ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、フタロイル基又はトリフェニルメチル基である、請求項２記載のアミン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、農園芸用殺菌剤の製造に有用な中間体である置換アルキルアミン誘導体に関する。

【０００２】

【従来の技術】

これまでに、縮合ヘテロ環を有するアルキルアミン誘導体として、１－（２－ベンゾチアゾリル）エチルアミンが知られている（ケミカルアブストラクツ，６３，４２７２ａ）。また、農園芸用殺菌剤の製造中間体として、１－（５－フルオロ－２－ベンゾ［ｂ］チエニル）エチルアミン、１－（７－メチル－２－ベンゾ［ｂ］フラニル）エチルアミンのラセミ体が知られている（特開平６－２７９４０５号公報明細書）。

【０００３】

しかしながら、置換されたベンゾチアゾール環、置換されてよいベンゾオキサゾール環又は置換されてよいベンゾイミダゾール環を有する本発明の置換アルキルアミン誘導体については知られていない。

【０００４】

【発明が解決しようとする課題】

農園芸用殺菌剤としてアミノ酸アミド誘導体が知られており、現在も、様々なこれら類縁体が合成されている。種々のアミノ酸アミド誘導体を合成するためには、その原料物質である種々のアルキルアミン誘導体の製造が不可欠である。

【０００５】

本発明は、農園芸用殺菌剤の製造に有用な中間体である置換アルキルアミン誘導体を提供するものである。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

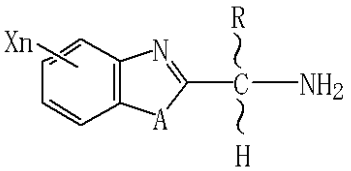
本発明者らは、ベンゾチアゾール環、ベンゾオキサゾール環又はベンゾイミダゾール環を有するアルキルアミン誘導体を種々合成し、アミノ酸アミド誘導体へと導き、その生理活性について検討した。本発明化合物より導いたアミノ酸アミド誘導体が極めて優れた殺菌活性を有することから、本発明化合物が抗菌活性を有するアミノ酸アミド誘導体の有用かつ重要なる中間体であることを見出し、本発明を完成した。

【０００７】

即ち、本発明は一般式（１）

【０００８】

【化２】



（１）

［式中、Ｒはアルキル基を表し、Ｘはフッ素原子を表し、ｎは１又は２を表し、Ａは硫黄原子を表す。］

【０００９】

にて示される置換アルキルアミン誘導体、及び該一般式（１）で示される置換アルキルアミン誘導体の製造中間体として有用な、該一般式（１）で示される置換アルキルアミン誘導体のアミノ基がアミノ保護基で保護されているアミン誘導体を提供するものである。

【００１０】

なお、本明細書中において云うアルキル基とは、炭素数が１～６の直鎖又は分岐鎖のアル

キル基であって、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、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、２，２－ジメチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、ｎ－ヘキシル基等を例示できる。

【００１１】

【００１２】

【００１３】

【発明の実施の形態】

一般式（１）において、好ましい化合物としては、Ｒが炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、Ｘがハロゲン原子であり、ｎが１又は２であり、Ａが硫黄原子である化合物を挙げることができる。

【００１４】

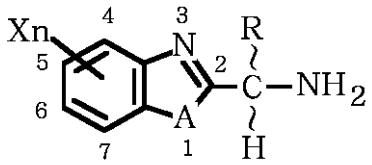
なお、一般式（１）で表される本発明化合物は不斉炭素を有しているが、本発明化合物はラセミ体並びに個々の立体異性体を包含する。

【００１５】

次に、一般式（１）で表される本発明化合物の代表的な具体例を表１～表５に示すが、本発明化合物はこれらに限られるものではない。なお、化合物番号は以後の記載において参照される。

【００１６】

【表１】



化合物番号	A	R	Xn	光学異性	^{1}H－NMR（$CDCl_3$, δ）	融点（℃）又は屈折率（n_D^{20}）
1	S	CH_3	4－Cl	R	1.60(3H,d) 1.89(2H,s) 4.55(1H,q) 7.17～7.76(3H,m)	
2	S	CH_3	5－Cl	RS	1.57(3H,d) 2.00(2H,s) 4.43(1H,q) 7.14～7.88(3H,m)	
3	S	CH_3	6－Cl	R	1.61(3H,d) 1.87(2H,s) 4.47(1H,q) 7.26～7.90(3H,m)	
4	S	CH_3	4－F	RS		
5	S	CH_3	5－F	RS		
6	S	CH_3	6－F	RS	1.59(3H,d) 1.92(2H,s) 4.46(1H,q) 6.95～7.97(3H,m)	
7	S	CH_3	6－F	R	1.59(3H,d) 1.92(2H,s) 4.46(1H,q) 6.95～7.97(3H,m)	34～36

【００１７】
【表２】

化合物番号	A	R	Xn	光学異性	^{1}H－NMR（$CDCl_3$, δ）	融点（℃）又は屈折率（n_D^{20}）
8	S	CH_3	7－F	RS	1.62(3H,d) 2.36(2H,s) 4.50(1H,q) 6.88～6.80(3H,m)	1.6045
9	S	CH_3	6－Br	R	1.60(3H,d) 2.62(2H,s) 4.47(1H,q) 7.41～7.95(3H,m)	1.6434
10	S	CH_3	6－CH_3	R	1.59(3H,d) 1.90(2H,s) 2.42(3H,s) 4.45(1H,q) 7.05～7.90(3H,m)	
11	S	CH_3	6－CH_3O	R	1.58(3H,d) 1.90(2H,s) 3.82(3H,s) 4.42(1H,q) 6.88～7.86(3H,m)	
12	S	CH_3	5－CF_3	RS	1.63(3H,d) 2.80(2H,s) 4.53(1H,q) 7.23～8.19(3H,m)	
13	S	CH_3	5,6－F_2	RS	1.72(3H,d) 4.95(1H,q) 7.85～8.38(2H,m) 9.00(3H,bs)	

【００１８】
【表３】

化合物番号	A	R	Xn	光学異性	^{1}H－NMR（$CDCl_3$, δ）	融点（℃）又は屈折率（n_D^{20}）
１４	O	CH_3	５－Ｃｌ	ＲＳ	1.61(3H,d) 1.79(2H,s) 4.32(1H,q) 7.26～7.68(3H,m)	
１５	O	CH_3	５－CH_3	ＲＳ	1.60(3H,d) 1.82(2H,s) 2.46(3H,s) 4.30(1H,q) 7.11～7.48(3H,m)	
１６	O	CH_3	６－CH_3	ＲＳ	1.58(3H,d) 1.82(2H,s) 2.46(3H,s) 4.27(1H,q) 7.00～7.57(3H,m)	
１７	NH	CH_3	５－Ｃｌ	ＲＳ	1.57(3H,d) 4.41(1H,q) 5.10(3H,bs) 6.95～7.52(3H,m)	
１８	NH	CH_3	５－Ｆ	ＲＳ	1.57(3H,d) 4.39(1H,q) 5.10(3H,bs) 7.08～7.52(3H,m)	

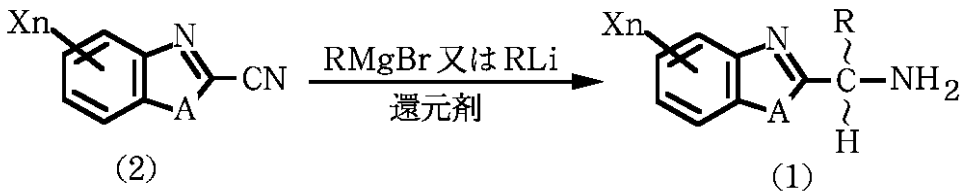
【００１９】
【表４】

化合物番号	A	R	Xn	光学異性	^{1}H－NMR (CDCl$_3$, δ)	融点（℃）又は屈折率 (n_D^{20})
１９	ＮＨ	CH_3	5－CH_3	ＲＳ	1.57(3H,d) 2.46(3H,s) 4.40(1H,q) 4.73(3H,bs) 7.08～7.60(3H,m)	
２０	Ｓ	C_3H_7－i	6－Ｆ	Ｒ		
２１	Ｏ	CH_3	6－Ｆ	ＲＳ	1.58(3H,d) 1.82(2H,s) 4.28(1H,q) 6.83～7.68(3H,m)	
２２	Ｓ	CH_3	5－ＣＮ	Ｒ	1.60(3H,d) 1.87(2H,s) 4.50(1H,q) 7.23～8.20(3H,m)	95～96
２３	Ｓ	CH_3	5－NO_2	Ｒ	1.63(3H,d) 1.87(2H,s) 4.50(1H,q) 7.82～8.73(3H,m)	
２４	ＮＨ	CH_3	－	ＲＳ	1.60(3H,d) 4.43(1H,q) 4.77(3H,bs) 7.08～7.60(4H,m)	
２５	Ｏ	CH_3	－	ＲＳ	1.61(3H,d) 1.85(2H,s) 4.32(1H,q) 7.30～7.72(4H,m)	1.5600

【００２０】
【表５】

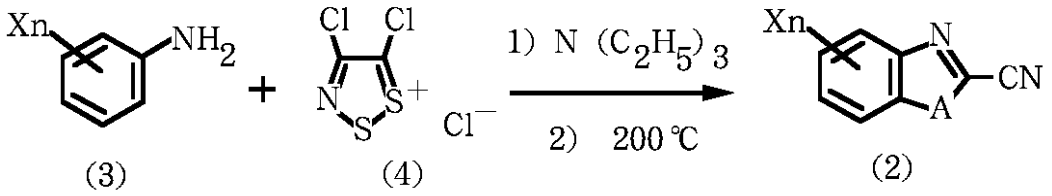
化合物番号	A	R	Xn	光学異性	^{1}H－NMR（$CDCl_3$, δ）	融点（℃）又は屈折率（n_D^{20}）
２６	O	CH_3	－	R	1.61(3H,d) 1.85(2H,s) 4.32(1H,q) 7.30～7.72(4H,m)	
２７	S	CH_3	５，６－F_2	RS	1.60(3H,d) 1.88(2H,s) 4.46(1H,q) 7.58～7.80(2H,m)	

【００２１】
表１～表５に記載されている光学異性は、本発明化合物とアミノ酸のアミノ基が保護された化合物とを反応させアミノ酸アミド誘導体へと導いた後、高速液体クロマトグラフィーにより該アミノ酸アミド誘導体のジアステレオマー比を測定することによって決定した（特開平６－２７９４０５号公報明細書記載の方法）。なお、化合物１３はその塩酸塩としてプロトンＮＭＲを重ジメチルスルホキシド中にて測定した。
【００２２】
一般式（１）で示される本発明化合物は、例えば、次に示す反応式に従って製造することができる［シンセシス（Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ），第４０１頁～第４０２頁（１９９０年）］。
【００２３】
【化３】



(2) (1)

（式中、Ｒ、Ｘ、ＡおよびＮは前記と同じ意味を表す。）
【００２４】
本反応において一般式（２）で示される化合物は、例えば次に示す反応式に従って製造することができる［ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・パーキン・トランスアクションズ１（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ １），第１３巻，第１６５９頁～第１６６２頁（１９９５年）］。
【００２５】
【化４】



(3) (4) (2)

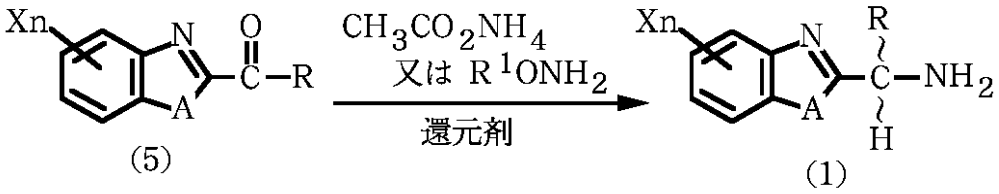
（式中、Ｘ、Ａおよびｎは前記と同じ意味を表す。）

【００２６】

また、一般式（１）で示される本発明化合物は、次に示す反応式に従って製造することができる（特開昭６３－１４６８７６号公報明細書）。

【００２７】

【化５】



(5) (1)

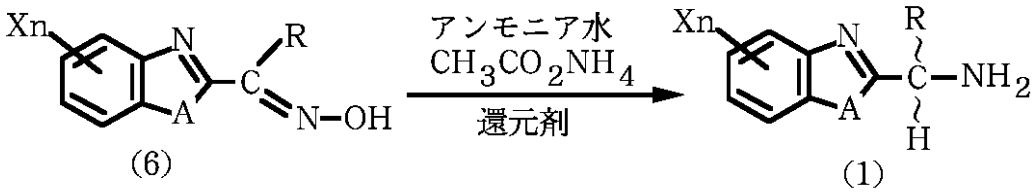
（式中、Ｒ、Ｘ、Ａおよびｎは前記と同じ意味を表し、Ｒ^{1}は水素原子又はアルキル基を表す。）

【００２８】

また、一般式（１）で示される本発明化合物は、次に示す反応式に従って製造することができる［モーナトシェフテ・フュア・ヘミー（Ｍｏｎａｔｓｈｅｆｔｅ ｆｕｒ Ｃｈｅｍｉｅ），第９４巻，第６７７頁～第６８０頁（１９６３年）］。

【００２９】

【化６】



(6) (1)

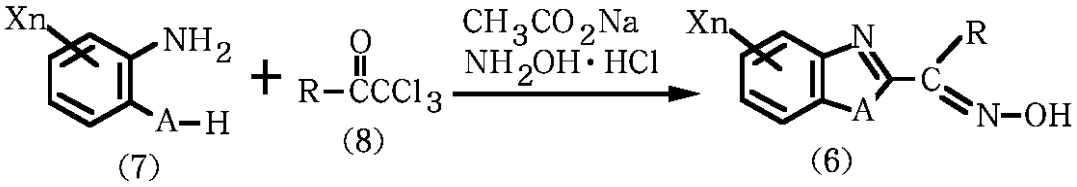
（式中、Ｒ、Ｘ、Ａおよびｎは前記と同じ意味を表す。）

【００３０】

本反応において一般式（６）で示される化合物は、次に示す反応式に従って製造することができる［ユスツス・リービッヒス・アナーレン・デル・ヘミー（Ｊｕｓｔｕｓ Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎａｌｅｎ ｄｅｒ Ｃｈｅｍｉｅ），第７３３巻，第７０頁～第８７頁（１９７０年）］。

【００３１】

【化７】



(7) (8) (6)

（式中、Ｒ、Ｘ、Ａおよびｎは前記と同じ意味を表す。）

【００３２】

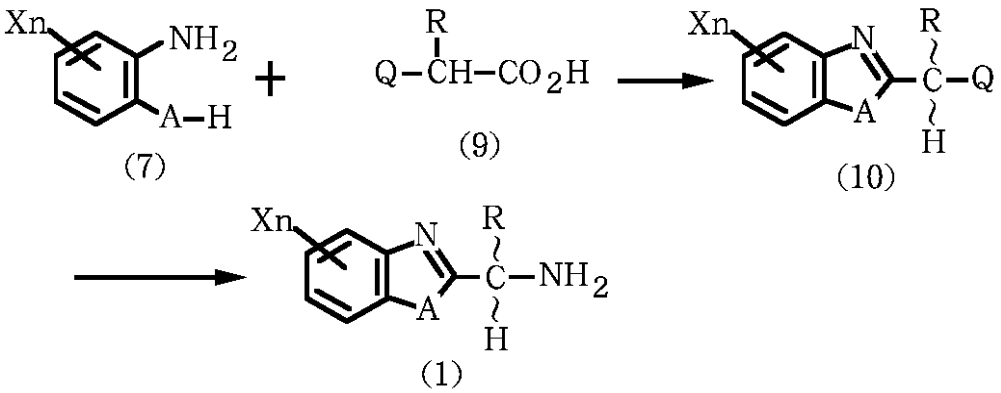
また、一般式（１）で示される本発明化合物は、下記（化８）に示すように一般式（９）で表されるアミノ酸のアミノ基が保護された化合物又はそのカルボキシル基が活性化された化合物を、触媒及び／又は塩基の存在下又は非存在下に、一般式（７）で表されるアニリン類又はその金属塩と反応させ、さらに必要ならば例えば五塩化リン等のハロゲン化剤を用いて、アミノ基がアミノ保護基で保護されたアミン誘導体（１０）とし、ついでアミノ酸のアミノ保護基を除去する一般的に知られた方法、例えば、接触還元法か液体フッ化水素、スルホン酸類、塩化水素、臭化水素、ギ酸等の酸で処理することにより、またはヒドラジン等で処理することにより製造することもできる。

【００３３】

この方法では、アミノ基の保護とカルボキシル基の活性化が１つの化合物で同時に達成された４－アルキル－５－オキサゾロン誘導体（例えば４－メチル－２－フェニル－５－オキサゾロン等）を、一般式（９）で表される化合物に代えて用いる事もできる。

【００３４】

【化８】



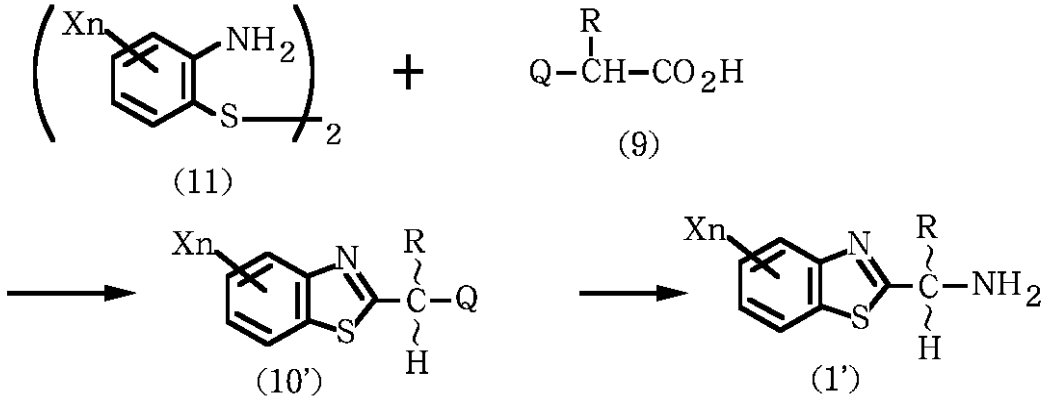
（式中、Ｒ、Ｘ、Ａおよびｎは前記と同じ意味を表し、Ｑはアミノ保護基で保護されたアミノ基を表す。）

【００３５】

さらに、一般式（１’）で示される本発明化合物は、下記（化９）に示すように一般式（９）で表されるアミノ酸のアミノ基が保護された化合物又はそのカルボキシル基が活性化された化合物を、触媒及び／又は塩基の存在下又は非存在下に、一般式（１１）で表されるアミノフェニルジスルフィド類と反応させ、次いで還元剤を用いて還元し、アミノ基がアミノ保護基で保護されたアミン誘導体（１０’）とし、さらにアミノ酸のアミノ保護基を除去する一般的に知られた方法、例えば、接触還元法か液体フッ化水素、スルホン酸類、塩化水素、臭化水素、ギ酸等の酸で処理することにより、またはヒドラジン等で処理することにより製造することもできる。

【００３６】

【化９】



（式中、Ｒ、Ｘ、Ａ、ｎおよびＱは前記と同じ意味を表す。）

【００３７】

また、これらの反応はＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリウムクロリド等の縮合剤を用いて行うこともできる。

【００３８】

上記（化８）又は（化９）に示される２つの反応において、一般式（９）においてＱで表されるアミノ保護基で保護されたアミノ基のアミノ保護基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基又はフタロイル基等のアシル型保護基及びトリフェニルメチル基等のアルキル型保護基等が挙げられる。

【００３９】

また、そのカルボキシル基が活性化された化合物としては、例えば、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、一般式（９）で表されるアミノ酸の誘導体２分子が脱水縮合した酸無水物、一般式（９）で表されるアミノ酸の誘導体と他の酸やＯ－アルキル炭酸等とで構成される混合酸無水物、ｐ－ニトロフェニルエステル、２－テトラヒドロピラニルエステル、２－ピリジルエステル等の活性化されたエステル類等が挙げられる。

【００４０】

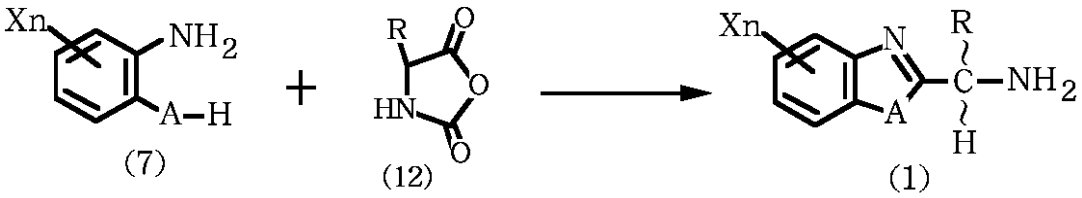
なお、一般式（１０’）で示される化合物は、例えば、２－ハロゲノアニリン誘導体（例えば２，４－ジフルオロアニリン等）を塩基の存在下でカルボン酸ハライド（例えばプロピオン酸クロリド）と反応させてＮ－（２－ハロゲノフェニル）アルカン酸アミド誘導体〔例えばＮ－（２，４－ジフルオロフェニル）プロピオン酸アミド誘導体等〕とし、このＮ－（２－ハロゲノフェニル）アルカン酸アミド誘導体を五硫化二リンを用いて閉環して２－アルキルベンゾチアゾール誘導体（例えば２－エチル－６－フルオロベンゾチアゾール誘導体等）に導き、この２－アルキルベンゾチアゾール誘導体をハロゲン化剤（例えばＮ－ブロモスクシンイミド等）で２－（α－ハロゲノアルキル）－ベンゾチアゾール誘導体（例えば２－（α－ブロモエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール等）とした上で、更にフタルイミドカリウム等と反応させる方法や、一般式（７）で表されるアニリン類の金属塩〔例えばビス（５－フルオロ－２－アミノチオフェノール）亜鉛塩等〕をα－ハロゲノアルカン酸ハライド（例えばα－クロロプロピオン酸クロリド等）と反応させて２－（α－ハロゲノアルキル）ベンゾチアゾール誘導体〔例えば２－（α－クロロエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール誘導体等〕とした上で更にフタルイミドカリウム等と反応させる方法によっても製造することもできる。

【００４１】

また、一般式（１）で示される化合物は次に示す反応式に従って製造することができる［有機合成化学協会誌，第２９巻，第７５１頁～第７５９頁（１９７１年）］。

【００４２】

【化１０】



（式中、Ｒ、Ｘ、Ａおよびｎはは前記と同じ意味を表す。）

【００４３】

これらの反応は通常、溶媒中で行われるが、使用できる溶媒としては当反応を阻害しない溶媒であればよく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類、酢酸等のカルボン酸類、更にはジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン等の非プロトン性極性溶媒及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。

【００４４】

塩基としては、これらの型の反応に一般的に用いられる全てが使用できる。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類、さらにはトリエチルアミン、トリメチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ピリジン、Ｎ－メチルピペリジン、１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノン－５－エン（ＤＢＮ）、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデセ－７－エン（ＤＢＵ）等の有機塩基等があげられ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルピペリジン等の第三級アミン類があげられる。

【００４５】

触媒としては、例えば、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジメチルホルムアミド等があげられる。

【００４６】

還元剤としては、例えば、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウム、亜鉛等があげられる。

【００４７】

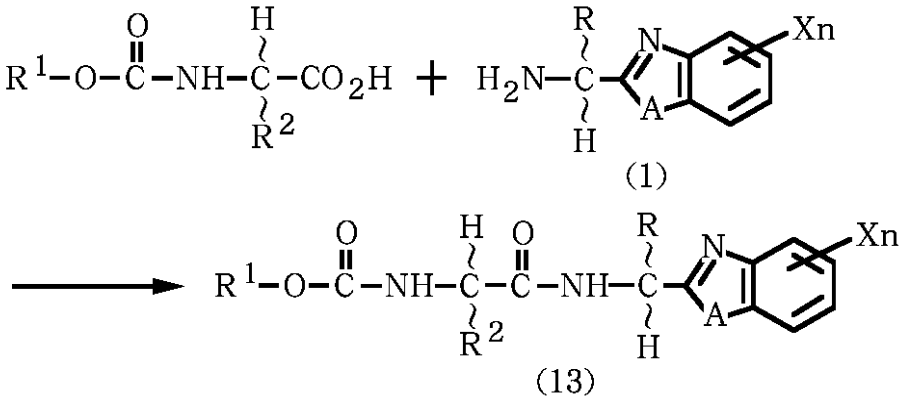
反応温度は－７５℃～１５０℃の範囲、好ましくは－１０℃～１００℃の範囲において行われる。反応時間は、０．５時間～２０時間が好ましい。

【００４８】

なお、本発明化合物は、例えば、次に示す反応式に従って更に反応させることにより、優れた殺菌活性を有する一般式（１３）で表されるアミノ酸アミド誘導体へと導くことができる。

【００４９】

【化１１】



（式中、R^1 は、アルキル基、フェニル基を表し、R^2 はアルキル基を表し、R、X、Aおよびｎは前記と同じ意味を表す。）

【００５０】

【実施例】

次に、一般式（１）で表される本発明の置換アルキルアミン誘導体の、新規な中間体である本発明の一般式（１０）で表されるアミノ基がアミノ保護基で保護されたアミン誘導体の製造例を中間体製造例として記載する。

【００５１】

中間体製造例１　ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｒ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］カーバメイト（中間体番号１）の製造

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｄ－アラニン１．２ｇを５０ｍｌのテトラヒドロフランに溶解し、窒素気流下氷冷しつつ１．０ｇのカルボニルジイミダゾールを加え１時間撹拌した。ついで２－アミノ－５－フルオロチオフェノール０．９ｇを加え室温にて３０分間撹拌し、さらに加熱還流下４時間撹拌した。ついで窒素気流下、反応液に１０℃から２０℃で１０％塩酸を滴下してｐＨ２に調整し、２０℃で２時間撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣にイソプロピルエーテルおよびヘキサンを加え、生じた結晶を濾取し、淡黄色プリズム状結晶の目的物０．９ｇを得た。（融点１４０～１４２℃）

【００５２】

中間体製造例２　ｔｅｒｔ－ブチル　（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］カーバメイト（中間体番号２）の製造

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ＤＬ－アラニン５．０ｇを５０ｍｌのテトラヒドロフランに溶解し、室温下にカルボニルジイミダゾール５．１ｇを加え１時間撹拌した。ついで２－アミノ－５－フルオロフェニルジスルフィド９．０ｇを加え、３時間還流した。反応終了後、反応液を水中に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ビス［２－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ＤＬ－アラニル）］アミノ－５－フルオロフェニルジスルフィド３．９ｇを得た。ついで得られたビス［２－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ＤＬ－アラニル）］アミノ－５－フルオロフェニルジスルフィド３．９ｇをアセトン８０ｍｌと水２０ｍｌの混合溶媒に溶解し、室温下にトリブチルホスフィン７．８ｇを加えた。この反応液を室温下に４８時間撹拌した後、溶媒を減圧下に留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末の目的物１．０ｇを得た。（融点１４３～１４４℃）

【００５３】

中間体製造例３　ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｒ）－［１－（２－ベンゾオキサゾリル）エチル］カーバメイト（中間体番号１６）の製造

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｄ－アラニン１９．０ｇを３００ｍｌのテトラヒドロフランに溶解し、窒素気流下に１６．３ｇのカルボニルジイミダゾールを加え１時間撹拌した。次いで、２－アミノフェノール１４．３ｇを加え２時間６０℃にて加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水中に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N^2－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－ヒドロキシ－ＤＬ－アラニンアニリド１４．９ｇを得た。ついで得られたN^2－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－ヒドロキシ－ＤＬ－アラニンアニリド１４．９ｇをアセトニトリル３００ｍｌに溶解し室温下にトリフェニルホスフィン２７．８ｇと四塩化炭素１６．４ｇを加えた。室温下に３時間撹拌した後、この反応液に５℃にて１－メチルピペリジン６．３ｇを滴下し、さらに室温下に３時間撹拌した。反応終了後、反応液を水中に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物質の目的物５．０ｇを得た。

【００５４】

中間体製造例４　Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド（中間体番号１７）の製造

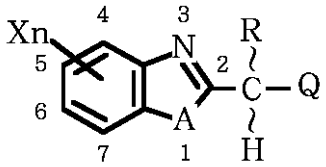
２－アミノ－５－フルオロチオフェノール１．２ｇをテトラヒドロフラン５０ｍｌに溶解し、室温下にＮ－フタロイル－ＤＬ－アラニンクロリド２．０ｇを加え、加熱還流下３時間撹拌した。冷却後、２Ｎ塩酸を加え酸性とし、さらに加熱還流下６時間撹拌した。反応終了後、反応液を水中に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粒状結晶の目的物１．４ｇを得た。

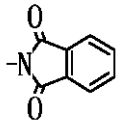
【００５５】

中間体製造例１、中間体製造例２又は中間体製造例３と同様の操作を行い、得られた一般式（１０）で表される化合物の具体例を表６に示す。

【００５６】

【表６】



中間体番号	A	R	Xn	Q	光学異性	融点(℃)
1	S	CH_3	6-F	$NHCOOC_4H_9$-t	R	140～142
2	S	CH_3	6-F	$NHCOOC_4H_9$-t	RS	143～144
3	S	CH_3	6-CH_3	$NHCOOC_4H_9$-t	R	101～104
4	S	CH_3	6-Cl	$NHCOOC_4H_9$-t	R	110～114
5	S	CH_3	5-CF_3	$NHCOOC_4H_9$-t	RS	99～100
6	S	CH_3	4-Cl	$NHCOOC_4H_9$-t	R	95～ 96
7	S	CH_3	4-F	$NHCOOC_4H_9$-t	RS	123～126
8	S	CH_3	5-F	$NHCOOC_4H_9$-t	RS	82～ 85
9	S	CH_3	5,6-F_2	$NHCOOC_4H_9$-t	RS	142～143
10	S	CH_3	6-Br	$NHCOOC_4H_9$-t	R	140～142
11	S	CH_3	6-F	$NHCOOC_4H_9$-t	S	135～137
12	S	CH_3	5-CN	$NHCOOC_4H_9$-t	R	163～164
13	S	CH_3	5-NO_2	$NHCOOC_4H_9$-t	R	130～131
14	S	CH_3	6-F	$NHCOOCH_2C_6H_5$	RS	106～108
15	S	CH_3	5,6-$(CH_3)_2$	$NHCOOC_4H_9$-t	R	117～119
16	O	CH_3	-	$NHCOOC_4H_9$-t	R	油状物質
17	S	CH_3	6-F		RS	135～135.5

【００５７】
中間体製造例５　Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド（中間体番号１７）の製造
攪拌機、温度計、冷却器を備えた１００ｍｌの４径フラスコに、ビス（５－フルオロ－２－アミノチオフェノール）亜鉛塩８．７ｇ（０．０２５モル）と酢酸５０ｍｌを仕込んだ。そこに、Ｎ－フタロイル－ＤＬ－アラニンクロリド１２．３ｇを室温で滴下した後、加熱還流下で１時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水３００ｍｌおよび酢酸エチル３００ｍｌを用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を１００ｍｌの水で水洗し、希水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチルを留去後、残渣を再結晶（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を行ない、Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド（融点１３５～１３５．５℃）を８．８ｇ得た（収率５４％）。
【００５８】
中間体製造例６
攪拌機、温度計を備えた１００ｍｌの４径フラスコに、ジメチルホルムアミド５０ｍｌを

仕込み、Ｎ－ベンゾイル－ＤＬ－アラニン３．９ｇ（２０．２ミリモル）をこれに溶解した。ここに、－１０℃にてＮ－メチルモルホリン２．１ｇ（２０．８ミリモル）を数回に分けて添加した。同温度を維持しながらクロロギ酸イソブチル２．７ｇ（１９．８ミリモル）を滴下し、更に３０分間攪拌した。次いで２－アミノ－５－フルオロチオフェノール２．９ｇ（２０．３ミリモル）を加え室温で２時間攪拌した。これを１０℃に冷却し、１０％塩酸２０ｍｌを加えて４０℃で１時間攪拌した。次いで、反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び５％水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去して得られた残渣のシラップをイソプロピルエーテルで処理してＮ－ベンゾイル－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミンの結晶を３．３ｇ得た。

【００５９】

中間体製造例７

攪拌機、温度計、冷却器を備えた３００ｍｌの４径フラスコに、ジメチルホルムアミド２００ｍｌを仕込み、これに２－アミノ－５－フルオロチオフェノール２０．０ｇ（１４ミリモル）及び４－メチル－２－フェニル－５－オキサゾロン２４．５ｇ（１４ミリモル）を溶解し、１３０℃で３０分間加熱攪拌したのち、室温まで放冷した。次いで、酢酸エチル及び水を用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を１Ｎ－塩酸、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１～７：３）で精製してＮ－ベンゾイル－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミンを１４．５ｇ得た（収率３４％）。再結晶（酢酸エチル／ｎ－ヘキサン）したものは融点１３９～１４１℃であった。

【００６０】

なお、用いた４－メチル－２－フェニル－５－オキサゾロンはヘミーッシュ　ベリヒテ（Ｃｈｅｍｉｓｈ　Ｂｅｒｉｃｈｔｅ）第４２巻２５２１頁（１９０９年）に記載の方法によって合成した。

【００６１】

中間体製造例８　Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド（中間体番号１７）の製造

攪拌機、温度計、冷却器を備えた２００ｍｌの４径フラスコに、２，４－ジフルオロアニリン１２．９ｇ（０．１モル）、トリエチルアミン１１ｇ及びトルエン１００ｍｌを仕込んだ。ここに、プロピオン酸クロリド９．２ｇを氷冷下で滴下したのち室温で３時間攪拌した。反応終了後、水１００ｍｌを加えて抽出、分液した。トルエン層を飽和食塩水で洗浄した後トルエンを留去し、Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）プロピオン酸アミド１８．５ｇを得た。

【００６２】

攪拌機、温度計、冷却器を備えた５０ｍｌの４径フラスコに、Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）プロピオン酸アミド４．６ｇ（０．０２５モル）とピリジン２５ｍｌを仕込んだ。ここに、五硫化二リン２．２２ｇを室温で加えたのち１００℃で１４時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水１００ｍｌ及び酢酸エチル１００ｍｌを用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチルを留去後、得られた残渣を減圧蒸留して２－エチル－６－フロオロベンゾチアゾール１．８ｇを得た。

【００６３】

攪拌機、温度計、冷却器を備えた５０ｍｌの４径フラスコに、２－エチル－６－フルオロベンゾチアゾール１．８ｇ（０．０１モル）、Ｎ－ブロモスクシンイミド１．８７ｇ、過酸化ベンゾイル０．１ｇ、四塩化炭素１０ｍｌを仕込み、加熱還流下で１２時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、析出したスクシンイミドを濾過した。四塩化炭素を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７：２）で精製し、２－（α－ブロモエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール１．４ｇを得た（収率５４％）。

【００６４】
攪拌機、温度計、冷却器を備えた５０ｍｌの４径フラスコに、２－（α－ブロモエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール１．４ｇ（０．００５６モル）、ジメチルホルムアミド３０ｍｌを仕込んだ。ここに、室温でフタルイミドカリウム１．３ｇを加え、７０℃で８時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し酢酸エチル１００ｍｌ及び水１００ｍｌを用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄したのち酢酸エチルを留去し、得られた残渣を再結晶（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）して、Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド１．７ｇを得た（収率８０％）。

【００６５】
中間体製造例９　Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド（中間体番号１７）の製造
攪拌機、温度計、冷却器を備えた１００ｍｌの４径フラスコに、ビス（５－フルオロ－２－アミノチオフェノール）亜鉛塩８．７ｇ（０．０２５モル）と酢酸５０ｍｌを仕込んだ。ここに、α－クロロプロピオン酸クロリド６．３ｇを室温で滴下したのち加熱還流下で１時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水３００ｍｌ及び酢酸エチル３００ｍｌを用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を水、希水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトブラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製して、２－（α－クロロエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール３．６ｇを得た（収率３４％）。

【００６６】
攪拌機、温度計、冷却器を備えた５０ｍｌの４径フラスコに、２－（α－クロロエチル）－６－フルオロベンゾチアゾール３．６ｇ（０．０１６７モル）、ジメチルホルムアミド３０ｍｌを仕込んだ。ここに、室温でフタルイミドカリウム３．７ｇを加え、７０℃で８時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し酢酸エチル１００ｍｌ及び水１００ｍｌを用いて抽出、分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄したのち酢酸エチルを留去し、得られた残渣を再結晶（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）して、Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド４．３ｇを得た（収率７９％）。

【００６７】
次に、一般式（１）で表される本発明化合物である置換アルキルアミン誘導体の製造例により本発明の置換アルキルアミン誘導体の製造法を、更に参考変換例、製剤例及び参考試験例により本発明の置換アルキルアミン誘導体の用途をそれぞれ具体的に説明する。

【００６８】
製造例１　（Ｒ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン（化合物番号７）の製造
ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｒ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］カーバメイト０．９ｇ（中間体番号１）を５０ｍｌの酢酸エチルに溶解し、塩化水素を１時間吹き込んだ。さらに室温で３時間撹拌し、生じた結晶を濾取した。得られた結晶を水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ８に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、ついで無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物質の目的物０．４ｇを得た。（融点３４～３６℃）

【００６９】
製造例２　（ＲＳ）－１－（５－メチル－２－ベンゾオキサゾリル）エチルアミン（化合物番号１５）の製造
２－アミノ－４－メチルフェノール１０ｇ、ヒドロキシルアミン塩酸塩７ｇおよび酢酸ナトリウム３０ｇを１００ｍｌの水に加え、室温下に撹拌しつつ１，１，１－トリクロロアセトン１６ｇを滴下した。４０～６０℃で３時間撹拌した後、冷却し、生じた結晶を濾別した。結晶を水洗した後、乾燥し、融点１９５～１９７℃を示す２－（１－ヒドロキシイ

ミノ）エチル－５－メチルベンゾオキサゾール１２ｇを得た。さらに２－（１－ヒドロキシイミノ）エチル－５－メチルベンゾオキサゾール３ｇ、２８％アンモニア水５０ｍｌ、亜鉛末２ｇおよび酢酸アンモニウム６ｇをエタノール２０ｍｌに加え、６０℃で３時間撹拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液５０ｍｌを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色油状物質の目的物１．２ｇを得た。

【００７０】

製造例３　（ＲＳ）－１－（５－クロロ－２－ベンゾイミダゾリル）エチルアミン（化合物番号１７）の製造

２－アセチル－５－クロロベンゾイミダゾール３６．０ｇをメタノール５００ｍｌに溶解し、酢酸アンモニウム１４２．６ｇおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム８．２ｇを加え、室温下１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、濃塩酸で酸性としジエチルエーテルで抽出した。得られた水層を５％水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色油状物質の目的物３．７ｇを得た。

【００７１】

製造例４　（ＲＳ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン（化合物番号６）の製造

ＤＬ－アラニン１．５ｇをテトラヒドロフラン５０ｍｌに溶解し、室温下にクロロギ酸トリクロロメチル１．５ｇおよび活性炭１００ｍｇを加え、６０℃にて３時間撹拌し、Ｎ－カルボキシアミノ酸無水物を調製した。次いで、この溶液に２－アミノ－５－フルオロチオフェノール１．５ｇを１０℃にて加え、さらに室温下に３時間撹拌した。この反応液を１時間加熱還流下撹拌した後、冷却し、水１０ｍｌを加え、室温下に一昼夜撹拌した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色油状物質の目的物０．７ｇを得た。

【００７２】

製造例５　（ＲＳ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン（化合物番号６）の製造

撹拌機、温度計、冷却器を備えた３００ｍｌの４径フラスコに、Ｎ－｛（ＲＳ）－［１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル］｝フタルイミド１２．６ｇ（０．０２８７モル）及びエタノール２００ｍｌを仕込んだ。ここに、室温でヒドラジン一水和物２．９ｇを加えた後、加熱還流下で２時間撹拌した。反応終了後、室温まで冷却して、析出した結晶を濾去して得た濾液を濃縮して１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン７．０ｇを得た（収率９２％）。

【００７３】

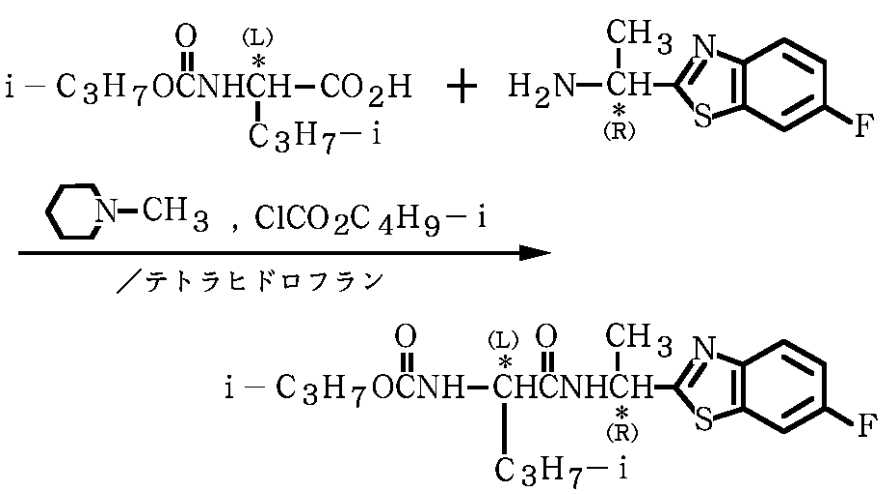
製造例６　（ＲＳ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン（化合物番号６）の製造

撹拌機、温度計、冷却器を備えた５０ｍｌの４径フラスコに、Ｎ－ベンゾイル－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン２．８ｇ及び６Ｎ塩酸３０ｍｌを仕込み、加熱還流下で２．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで洗浄し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液で中和した。これを酢酸エチルで４回抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを減圧留去して（ＲＳ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチルアミン０．７４ｇを油状物質として得た。

【００７４】

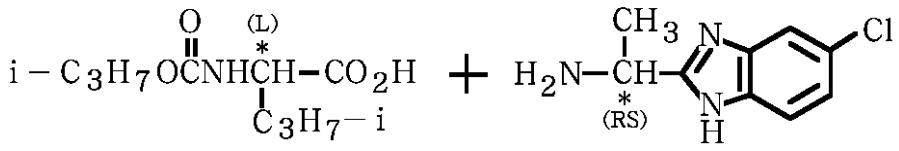
次に、本発明化合物より製造し得る一般式（１３）で表されるアミノ酸アミド誘導体の製造及び物性を参考変換例として示す。また、それらアミノ酸アミド誘導体等が示す殺菌活性を参考試験例として示す。

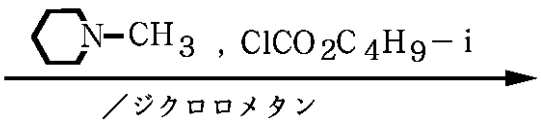
【００７５】
参考変換例１　Ｎ^{1}－〔（Ｒ）－１－（６－フルオロ－２－ベンゾチアゾリル）エチル〕－Ｎ^{2}－イソプロポキシカルボニル－Ｌ－バリンアミド（１３－１）の製造
製造例１で得られた本発明化合物を用いて、次に示す反応式に従ってアミノ酸アミド誘導体（１３－１）を得た。
【００７６】
得られたアミノ酸アミド誘導体（１３－１）は後記する生物試験に供した。
【００７７】
【化１２】

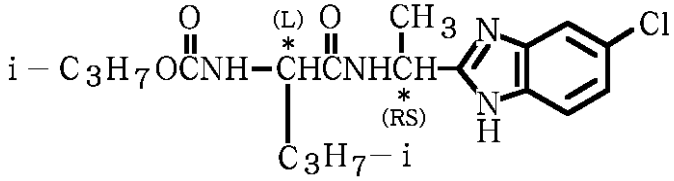


(13－1)
（白色粉末，融点：１６７～１６８℃）

【００７８】
参考変換例２　Ｎ^{1}－〔（ＲＳ）－１－（５－クロロ－２－ベンゾイミダゾリル）エチル〕－Ｎ^{2}－イソプロポキシカルボニル－Ｌ－バリンアミド（１３－２）の製造
製造例３で得られた本発明化合物を用いて、次に示す反応式に従ってアミノ酸アミド誘導体（１３－２）を得た。
【００７９】
得られたアミノ酸アミド誘導体（１３－２）は後記する生物試験に供した。
【００８０】
【化１３】







(13－2)

（無色鱗片状結晶，融点：１１２～１１５℃）

【００８１】

製剤例１　水和剤

参考変換例１で得られたアミノ酸アミド誘導体（１３－１）５０％、珪藻土４５％、ジナフチルメタンジスルホン酸ナトリウム２％及びリグニンスルホン酸ナトリウム３％を均一に混合粉砕して水和剤とした。

【００８２】

製剤例２　水和剤

参考変換例２で得られたアミノ酸アミド誘導体（１３－２）５０％、珪藻土４５％、ジナフチルメタンジスルホン酸ナトリウム２％及びリグニンスルホン酸ナトリウム３％を均一に混合粉砕して水和剤とした。

【００８３】

参考試験例１　トマト疫病予防効果試験

直径１２ｃｍの素焼鉢各々にトマト苗（品種：ポテンローザ）を１本づつ移植し、温室内で育成させた。トマト苗の複葉が６～７葉に展開した頃、製剤例１または製剤例２にて調製した水和剤を有効成分で５００ｐｐｍになるように水で希釈し、１鉢当たり２０ｍｌを散布した。このトマト苗に付着した薬液を乾かした後、トマト疫病菌（ｈｙｔｏｐｈｔｈｏｒａ　ｉｎｆｅｓｔａｎｓ）の遊走子嚢懸濁液を噴霧接種し、２２℃の湿室内に静置した。接種４日後に各小葉の発病面積を調査した。表７の基準により発病度を評価し、この発病度とその該当する葉数から下記の計算式により被害度を求め、さらに下記の計算式により防除価を求めた。結果を表８に示した。

【００８４】

【表７】

発病度	発　病　面　積
0	発病を認めず
1	5％未満
2	5％以上33.3％未満
3	33.3％以上66.6％未満
4	66.6％以上

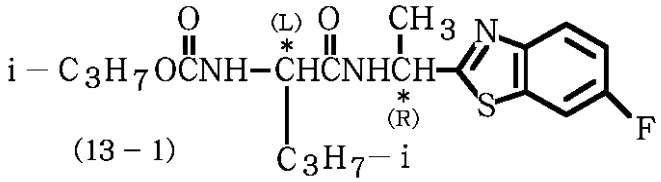
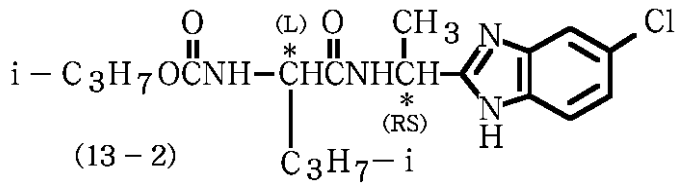
【００８５】
【数１】

$$\text{被害度（\%）} = \frac{\Sigma\left(\text{発病度} \times \text{当該葉数}\right)}{\text{調査葉数} \times 4} \times 100$$

【００８６】
【数２】

$$\text{防除価（\%）} = \left(1 - \frac{\text{処理区の被害度}}{\text{無処理区の被害度}}\right) \times 100$$

【００８７】
【表８】

供試化合物	防除価（%）
 (13－1)	１００
 (13－2)	１００

【００８８】
【発明の効果】
本発明化合物より導いたアミノ酸アミド誘導体は、極めて優れた殺菌活性を有していることから、本発明化合物は、農園芸用殺菌剤の製造に有用な中間体を提供するものである。

フロントページの続き

(72)発明者　米倉　範久
静岡県磐田郡福田町塩新田４０８番地の１　株式会社ケイ・アイ研究所内
(72)発明者　小川　真人
静岡県庵原郡富士川町中之郷２２５６番地　イハラケミカル工業株式会社　研究所内
(72)発明者　日吉　英孝
静岡県庵原郡富士川町中之郷２２５６番地　イハラケミカル工業株式会社　研究所内

審査官　渕野　留香

(56)参考文献　西独国特許出願公開第０４３２１８９７（ＤＥ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D235/14
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)