

(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  
2016 年 9 月 9 日(09.09.2016)



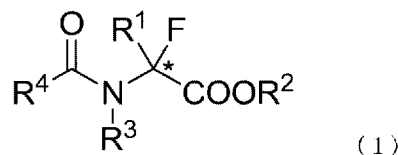
(10) 国際公開番号  
**WO 2016/140189 A1**

- (51) 国際特許分類:  
C07C 269/06 (2006.01) C07C 323/60 (2006.01)  
C07C 271/22 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)  
C07C 319/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/056064
- (22) 国際出願日: 2016 年 2 月 29 日(29.02.2016)
- (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 2015-042131 2015 年 3 月 4 日(04.03.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 川端 猛夫(KAWABATA, Takeo); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 笠松 幸司(KASAMATSU, Koji); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 吉村 智之(YOSHIMURA, Tomoyuki); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAE-GUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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,

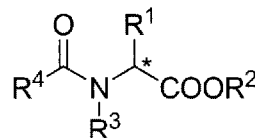
[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE  $\alpha$ -FLUORO AMINO ACID COMPOUND OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 光学活性  $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法



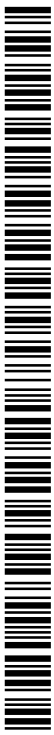
(1)



(2)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel method for producing an optically active  $\alpha$ -fluoro amino acid compound or a salt thereof. More specifically, the purpose is to produce an  $\alpha$ -fluoro amino acid compound or a salt thereof, simply and at a high optical purity, using amino acids which are present in large quantities in nature. A method for producing an optically active  $\alpha$ -fluoro amino acid compound or a salt thereof, represented by general formula (1): (in the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and \* are as defined in the description), characterized in that an amino acid compound or salt thereof represented by general formula (2) (in the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and \* are as defined in the description), and an electrophilic fluorinating agent are reacted in the presence of a metal amide compound.

(57) 要約: 本発明は、光学活性  $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の新規な製造方法を提供することを目的とする。特に、天然に多く存在するアミノ酸を原料として、簡便に、かつ高い光学純度で  $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造することを目的としている。一般式 (1): (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び \* は、明細書に定義されるとおりである。) で表される光学活性  $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法であって、一般式 (2): (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び \* は、明細書に定義されるとおりである。) で表されるアミノ酸化合物又はその塩、及び求電子的フッ素化剤を、金属アミド化合物の存在下で反応させることを特徴とする、製造方法。



WO 2016/140189 A1



---

MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))  
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## 明 細 書

発明の名称：

光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] 含フッ素有機化合物は、興味深い性質を有することから、医薬、農薬、新規材料等、あるいはこれらの合成中間体として幅広く利用されている。

[0003] 一方、アミノ酸は、ペプチド、タンパク質等の構成成分であって、生体の必須成分であることから、医薬、農薬、肥料、食品添加物等に広く利用されている光学活性化合物である。

[0004] そして、 $\alpha$ 位にフッ素原子を有する光学活性化合物は、生理活性物質として期待されており、特に、光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸が注目されている（非特許文献1及び2）。

[0005] これまでに、光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸の製造方法としては、不斉でないラセミ化合物に対してマイケル反応、フッ素化反応等を組み合わせた多段階反応での製造方法、又は不斉触媒反応による製造方法が知られているが（非特許文献3、4及び5）、工程数が多かったり、高価な不斉触媒等を用いる必要があった。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

[0006] 非特許文献1：Takeuchi, Y. et al., Chem. Commun., 2000, p.785-786

非特許文献2：Bailey, P. D. et al., Tetrahedron, 2009, 65, p.1724-1736

非特許文献3：Tongi A. et al., Synlett, 2007, p.1143-1147

非特許文献4：Lu, Y. et al., Adv. Synth. Catal., 2010, 352, p.2778-278

非特許文献5: Lu, Y. et al., Org. Biomol. Chem., 2015, 13, p.2350-2359

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の新規な製造方法を提供することを目的とする。特に、本発明は、天然に豊富に存在するアミノ酸を原料として、簡便に、かつ高い光学純度で $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造できることを目的とする。
- [0008] また、本発明は、不斉触媒又は不斉補助基のような不斉源を添加せずに、多様な $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を安価に製造することを目的としている。

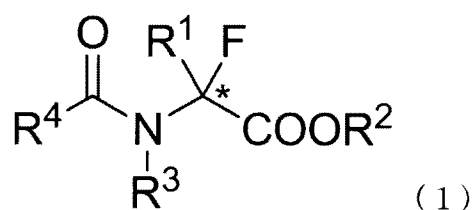
### 課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者等は、上記課題に鑑みて、鋭意研究を行った。その結果、アミノ基部位に異なる2つの保護基を有し、かつカルボン酸部位が保護されたアミノ酸化合物又はその塩に対して、金属アミド化合物の存在下で求電子的フッ素化剤を反応させることで、 $\alpha$ 位にフッ素原子を有する光学活性なアミノ酸化合物又はその塩を製造することを見出した。かかる知見に基づき更に研究を行うことにより、本発明を完成するに至った。
- [0010] 即ち、本発明は、以下の光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法、及び光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を提供する。

項1.

一般式(1)：

[0011] [化1]



[0012] [式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び $\text{R}^3$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアル

キル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。 $R^4$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基を示す。該 $R^4$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基は、各々置換基を有していてもよい。

(ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。)

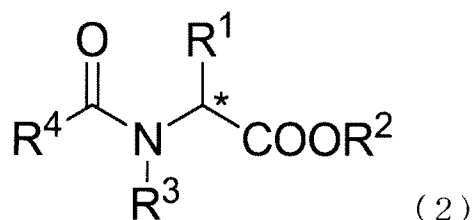
$R^1$ は、 $R^3$ と共に結合して、環構造を形成していてもよい。

\*は、不斉炭素を示す。]

で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法であって、

一般式(2)：

[0013] [化2]



[0014] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は、前記と同じ。)

で表されるアミノ酸化合物又はその塩、及び求電子的フッ素化剤を、金属アミド化合物の存在下で反応させることを特徴とする、製造方法。

項2.

前記  $R^4$  が、置換基を有していてもよい鎖状のアルコキシ基である、項 1 に記載の製造方法。

項 3.

前記  $R^3$  が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、項 1 又は 2 の何れか一項に記載の製造方法。

項 4.

前記  $R^2$  が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、項 1 ～ 3 の何れか一項に記載の製造方法。

項 5.

前記金属アミド化合物が、アルカリ金属アミド化合物又はアルカリ土類金属アミド化合物である、項 1 ～ 4 の何れか一項に記載の製造方法。

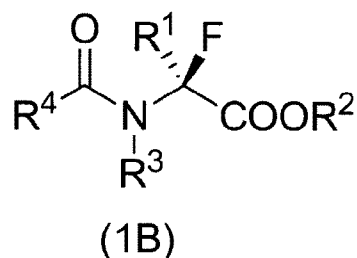
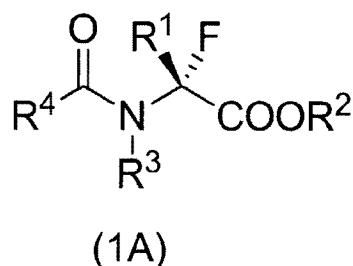
項 6.

前記求電子的フッ素化剤が、置換基を有していてもよい N-フルオロージベンゼンスルホンイミドである、項 1 ～ 5 の何れか一項に記載の製造方法。

項 7.

下記一般式 (1A) 又は一般式 (1B) :

[0015] [化3]



[0016] [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。 $R^4$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは

環状のアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、OR<sup>5</sup>基、SR<sup>6</sup>基、又はNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基を示す。該R<sup>4</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、OR<sup>5</sup>基、SR<sup>6</sup>基、又はNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基は、各々置換基を有していてもよい。

(ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一又は異なって、水素原子、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。)

R<sup>1</sup>は、R<sup>3</sup>と共に結合して、環構造を形成していてもよい。]

で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩。

項8.

前記R<sup>4</sup>が、置換基を有していてもよい鎖状のアルコキシ基である、項7に記載の化合物又はその塩。

項9.

前記R<sup>3</sup>が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、項7又は8に記載の化合物又はその塩。

項10.

前記R<sup>2</sup>が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、項7～9の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

## 発明の効果

[0017] 本発明は、光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の新規な製造方法であり、特に、天然に豊富に存在するアミノ酸又はその誘導体から、簡便に、かつ高い光学純度で $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造することができる。また、本発明は、不斉触媒又は不斉補助基のような不斉源を添加する必要がなく、簡便に、かつ安価に、多様な $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造することが可能である。

## 発明を実施するための形態

[0018] 本発明の光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法及び光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩について、以下詳細に説明する。

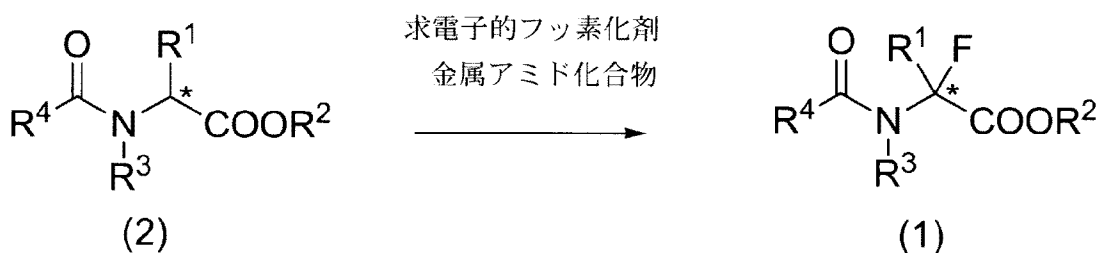
[0019] 1. 光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸又はその塩の製造方法

本発明の光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法は、アミノ基部位に異なる2つの保護基を有し、かつカルボン酸部位が保護されたアミノ酸化合物又はその塩（以下、「原料化合物」ということもある）、及び求電子的フッ素化剤を、金属アミド化合物の存在下で反応させることを特徴とする。

[0020] 具体的には、下記反応式-1に示すように、一般式（2）で表されるアミノ酸化合物又はその塩、及び求電子的フッ素化剤を、金属アミド化合物の存在下で反応させることで、一般式（1）で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造することができる。

[0021] [化4]

[反応式-1]

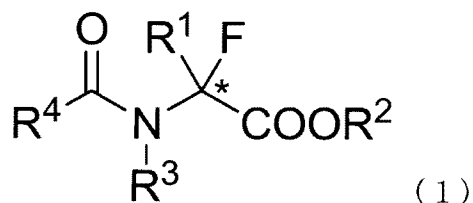


[0022] （式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び\*は、前記と同じ。）

[0023] 一般式（1）で表わされる $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩

本発明の製造方法によって得られる $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩は、下記一般式（1）で表される化合物である。

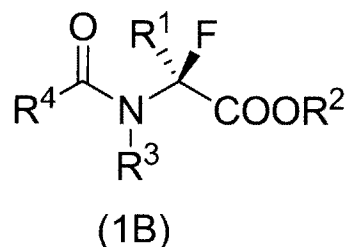
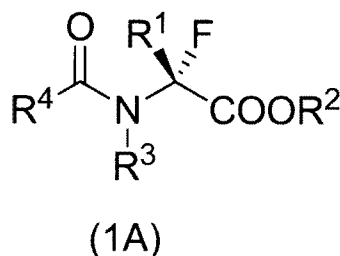
[0024] [化5]



[0025] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は、前記と同じ。)

[0026] 具体的には、本発明の $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩は、不斉炭素を1つ以上有しており、下記一般式(1A)又は一般式(1B)で表されるように、 $\alpha$ 位に不斉炭素を有した光学異性体である。

[0027] [化6]



[0028] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は、前記と同じ。)

本発明の $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩としては、一方のエナンチオマーが過剰であればよく、そのエナンチオマー過剰率(ee)としては、30% ee以上が好ましく、80% ee以上がより好ましく、90% ee以上が特に好ましい。

[0029] 上記一般式(1)で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩、及び一般式(2)で表されるアミノ酸化合物又はその塩における置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、以下のとおりである。

[0030] 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。

[0031] 中でも、上記 $R^1$ は、置換基を有していてもよい鎖状若しくは環状のアルキル基が好ましく、置換基を有していてもよい直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基がより好ましい。

[0032] 上記 $R^2$ は、置換基を有していてもよい鎖状若しくは環状のアルキル基が好ましく、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基がより好ましい。

[0033] 上記該  $R^3$  は、置換基を有していてもよい鎖状若しくは環状のアルキル基が好ましく、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基がより好ましく、アルコキシアルキル基（例えば、炭素数 1～6 のアルコキシ基を有する炭素数 1～6 のアルキル基）が特に好ましい。

[0034] 式中、 $R^4$  は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$  基、 $SR^6$  基、又は  $NR^7R^8$  基を示す。該  $R^4$  におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$  基、 $SR^6$  基、又は  $NR^7R^8$  基は、各々置換基を有していてもよい。

（ $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、同一又は異なって、水素原子、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。）

中でも、上記  $R^4$  は、置換基を有していてもよい鎖状若しくは環状のアルキル基、及び置換基を有していてもよい鎖状若しくは環状のアルコキシ基が好ましく、置換基を有していてもよい鎖状のアルコキシ基がより好ましく、炭素数 1～6 の分岐鎖状のアルコキシ基が特に好ましい。

[0035] 本明細書中における各基の定義は以下のとおりである。

[0036] 「鎖状若しくは環状アルキル基」としては、特に限定はなく、例えば、直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基が挙げられる。該アルキル基は、置換基を有していてもよく、好ましくは 1～6 個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、特に制限はなく、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基（例えば、炭素数 3～10 のシクロアルキル基）、置換基を有していてもよいアリール基（例えば、フェニル基、ナフチル基等）、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、 $OR^9$  基、 $SR^{10}$  基、 $NR^{11}R^{12}$  基、グアニジノ基（ $-HN-C(=NH$

) -NH<sub>2</sub>)、COR<sup>13</sup>基等が挙げられる。

[0037] 該R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、上述したR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>と同じ基である。該R<sup>13</sup>は、NH<sub>2</sub>基、又はOH基を示す。

[0038] 無置換の直鎖状のアルキル基としては、例えば、メチル基（以下、「アラニン側鎖」ともいう）、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-デシル基、n-オクタデシル基等の炭素数1～20のアルキル基が挙げられる。中でも、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、及びn-ブチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0039] 置換基を有している直鎖状のアルキル基としては、例えば、ベンジル基（以下、「フェニルアラニン側鎖」ともいう）、4-ヒドロキシ-ベンジル基（チロシン側鎖」ともいう）、4-ベンジルオキシ-ベンジル基（以下、「保護されたチロシン側鎖」ともいう）等の置換基を有してよいアリール基を有する直鎖状のアルキル基；イミダゾイルメチル基（以下、「ヒスチジン側鎖」ともいう）、3-インドイルメチル基（以下、「トリプトファン側鎖」ともいう）等のヘテロアリール基を有する直鎖状のアルキル基；ヒドロキシメチル基（以下、「セリン側鎖」ともいう）、ベンジルオキシメチル基（以下、「保護されたセリン側鎖」ともいう）、2-ヒドロキシエチル基（以下、「トレオニン側鎖」ともいう）等の保護されていてもよいヒドロキシ基を有する直鎖状のアルキル基；チオールメチル基（以下、「システイン側鎖」ともいう）、メチルチオエチル基（以下、「メチオニン側鎖」ともいう）等の保護されていてもよいチオール基を有する直鎖状のアルキル基；アミノブチル基（以下、「リシン側鎖」ともいう）等のアミノ基を有する直鎖状のアルキル基；カルボキシメチル基（以下、「アスパラギン酸側鎖」ともいう）、カルボキシエチル基（以下、「グルタミン酸側鎖」ともいう）等のカルボキシル基を有する直鎖状のアルキル基；アミノカルボニルメチル基（以下、「アスパラギン側鎖」ともいう）、アミノカルボニルエチル基（以下、「グルタミン側鎖」ともいう）等のアミド基を有する直鎖状のアルキル基；グアニジノプロピル基（以下、「アルギニン側鎖」ともいう）等のグアニジ

ノ基を有する直鎖状のアルキル基；2，2，2-トリフルオロエチル基等のハロゲン原子を有する直鎖状のアルキル基などが挙げられる。該アルキル基鎖の炭素数は、好ましくは炭素数1～10である。

[0040] 無置換の分岐状のアルキル基としては、例えば、イソプロピル基（以下、「バリン側鎖」ともいう）、イソブチル基（以下、「ロイシン側鎖」ともいう）、s-ブチル基（以下、「イソロイシン側鎖」ともいう）、t-ブチル基等の炭素数3～6の分岐状のアルキル基などが挙げられる。

[0041] 置換基を有している分岐鎖状のアルキル基としては、例えば、2-メチルオクタデシル基、1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、2-（1，3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル）プロピルアミノ基、1-（2-アミノ-1-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル）プロピルオキシ基等が挙げられる。

[0042] 無置換の環状のアルキル基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数3～8の環状のアルキル基等が挙げられる。

[0043] 置換基を有している環状のアルキル基としては、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、2，3-ジヒドロキシシクロヘキシル基、2-アミノシクロヘキシル基、2，3-ジアミノシクロヘキシル基、2-メルカプトシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0044] なお、本明細書において、「n-」はnormal、「s-」はsecondary(sec-）、「t-」はtertiary(tert-）、「i-」はiso、「p」はパラ、「m」はメタ及び「o」はオルトを意味している。  
を意味する。

[0045] 本発明の製造方法において、一般式（2）で表わされるアミノ酸化合物（原料化合物）は、天然型アミノ酸、又は非天然型アミノ酸から誘導される化合物であってもよい。

[0046] 即ち、アミノ酸としては、L-アミノ酸であってもよいし、D-アミノ酸であってもよいし、これらの混合物でもよい。また、アミノ酸の種類として

は、アミノ基とカルボキシル基を有する化合物であれば特に限定はないが、天然に豊富に存在している「 $\alpha$ -アミノ酸」から誘導される化合物を用いることが好ましい。

[0047] 天然型アミノ酸としては、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-セリン、L-トレオニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アスパラギン、L-グルタミン、L-リシン、L-アルギニン、L-システイン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-トリプトファン、L-ヒスチジン、L-プロリンが挙げられる。

[0048] 非天然型アミノ酸としては、天然型タンパク質を構成する上記天然型アミノ酸19類以外の全ての $\alpha$ -アミノ酸誘導体を意味する。具体的には、(1)天然型アミノ酸中の側鎖原子を他の原子で置換した非天然型アミノ酸、(2)天然型アミノ酸の光学異性体、(3)天然型アミノ酸の側鎖に置換基を導入した非天然型アミノ酸(4)化学合成された前述(1)~(3)の条件を除くアミノ酸等が挙げられる。

[0049] 該一般式(2)で表わされるアミノ酸化合物における置換基 $R^1$ は、「アミノ酸側鎖」と言い換えることができる。つまり、本明細書において、アミノ酸側鎖とは、アミノ酸( $H_2N-CHR^1-COOH$ )由来の側鎖(ここでいう $R^1$ 基)を意味している。該アミノ酸側鎖としては、例えば、

- $(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$  (アルギニン側鎖)、
- $(CH_2)_4NH_2$  (リシン側鎖)、
- $CH_2OH$  (セリン側鎖)、
- $CH(OH)CH_3$  (スレオニン側鎖)、
- $CH_2-C_6H_4p-OH$  (チロシン側鎖)、
- $CH_2CONH_2$  (アスパラギン側鎖)、
- $CH_2COOH$  (アスパラギン酸側鎖)、
- $(CH_2)_2CONH_2$  (グルタミン側鎖)、
- $(CH_2)_2COOH$  (グルタミン酸側鎖)、

$-\text{CH}_2\text{SH}$  (システイン側鎖)、  
 $-\text{CH}_3$  (アラニン側鎖)、  
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-)$  (ヒスチジン側鎖)、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  (イソロイシン側鎖)、  
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (ロイシン側鎖)、  
 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$  (メチオニン側鎖)、  
 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (フェニルアラニン側鎖)、  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}=\text{CH}-\text{NH}-\text{Ph}-)$  (トリプトファン側鎖)、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (バリン側鎖)  
 $-(\text{CH}_2)_4-$  (プロリン側鎖) 等が挙げられる。

[0050] これらアミノ酸側鎖は、保護基を有していてもよい。該保護基としては、窒素原子を有する基又は水酸基の保護基として一般的に知られている基であればよく、特に制限はない。

[0051] 上記アミノ酸側鎖が窒素原子を有する基（例えば、 $\text{NH}_2$ 基、 $\text{NH}$ 基）を有している場合、その窒素原子を有する基は保護されていてもよく、該窒素原子を有する基の保護基としては、例えば、 $t$ -ブトキシカルボニル基（Boc基）等の炭素数1～5のアルコキシカルボニル基；メトキシメチル基（MOM基）、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、メチルチオメチル基等の置換基を有しているメチル基；2-ヨウ化エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の1～3個のハロゲンで置換された炭素数1～3のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）、 $o$ -ニトロベンジルオキシカルボニル基、 $p$ -ニトロベンジルオキシカルボニル基、 $p$ -メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の置換又は無置換メトキシカルボニル基；ベンジル基（Bn基）、 $p$ -メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、 $o$ -ニトロベンジル基、 $p$ -ニトロベンジル基等の置換又は無置換ベンジル基；ジフェニルメチル基、 $p$ -アニシルメチル基等に置換又は無置換ジ

アリールメチル基； $\alpha$ -メチルーベンジル基、 $\alpha$ -エチルーベンジル基等の $\alpha$ -C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルーベンジル基；トリチル基；p-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、o-ニトロフェニル基、p-ニトロフェニル基、2,4-ジニトロフェニル基等の置換フェニル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等のトリ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルシリル基；テトラヒドロピラニル基；アセチル基等のアシル基；トリクロロアセチル基等の置換アセチル基等が挙げられる。

[0052] 水酸基の保護基としては、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、s-ブチル基、t-ブチル等基のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基；メトキシメチル基（MOM基）、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、ベンジルオキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、t-ブトキシメチル基、メチルチオメチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基、1-メチルー1-メトキシエチル基、トリクロロエチル基等の置換メチル基又は置換エチル基；テトラヒドロピラニル基；ベンジル基（Bn基）、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-クロロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等の置換又は無置換モノフェニルメチル基、ジフェニルメチル基又はトリフェニルメチル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；ホルミル基、；アセチル基、イソブチリル基、ピバロイル基等のC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルカノイル基；ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル等の1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルカノイル基；ベンゾイル、トルイル、ナフトイル等のアリールカルボニル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基；2-ヨウ化エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等の1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等のC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシ

ベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、  
o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル  
、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の置換又は無置換メチルオ  
キシカルボニル基などが挙げられる。

[0053] 「鎖状若しくは環状のアルケニル基」としては、特に限定はなく、直鎖状  
、分岐鎖状、又は環状のアルケニル基が挙げられる。該アルケニル基は、置  
換基を有していてもよく、好ましくは1～6個の置換基を有していてもよい  
。該置換基としては、特に制限はなく、例えば、上述したアルキル基におけ  
る置換基と同じ基が挙げられる。

[0054] 直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、1-プ  
ロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブ  
テニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基  
、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニ  
ル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、1-ヘ  
キセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5  
-ヘキセニル基；イソプロペニル基、イソペンテニル基；2-クロロエテニ  
ル基、2-フルオロエテニル基、3,3,3-トリフルオロ-1-ペンテニ  
ル基、1,2,2-トリフルオロエテニル基、2,3,3-トリフルオロ-  
2-プロペニル基、2,3,3-トリヨード-2-プロペニル基、2-メト  
キシエテニル基等が挙げられる。

[0055] 環状のアルケニル基としては、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、  
シクロヘキセニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘプテニル基等が挙  
げられる。

[0056] 「鎖状若しくは環状のアルキニル基」としては、特に限定はなく、直鎖状  
、分岐鎖状、又は環状のアルキニル基が挙げられる。該アルキニル基は、置  
換基を有していてもよく、好ましくは1～6個の置換基を有していてもよい  
。該置換基としては、特に制限はなく、例えば、上述したアルキル基におけ  
る置換基と同じ基が挙げられる。

- [0057] 直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-メチル-1-ブチニル基等が挙げられる。
- [0058] 環状のアルキニル基としては、例えば、シクロデシニル基、シクロウンデシニル基、シクロドデシニル基等が挙げられる。
- [0059] 「アリール基」としては、特に限定はなく、例えば、芳香族性の炭化水素環式基を意味し、好ましくは炭素数が6～14のアリール基であり、より好ましくは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、及びアズレニル基であり、特に好ましくはフェニル基である。該アリール基は、置換基を有していてもよく、好ましくは1～6の置換基を有していてもよい。該置換基としては、特に制限はなく、例えば、上述したアルキル基における置換基と同じ基が挙げられる。
- [0060] 置換基を有するアリール基としては、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2,4-ジヒドロキシフェニル基、2,4,6-トリヒドロキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2,4-ジアミノフェニル基、2,4,6-トリアミノフェニル基、2-メルカプトフェニル基、3-メルカプトフェニル基、4-メルカプトフェニル基、2,4-ジメルカプトフェニル基、2,4,6-トリメルカプトフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メトキシカルボニル基、4-ニトロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、トリル基、キシリル基等が挙げられる。
- [0061] 「ヘテロアリール基」としては、例えば、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。ヘテロアリール基は、置換基を有していてもよく、好ましくは1～6個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、特に

制限はなく、例えば、上述したアルキル基における置換基と同じ基が挙げられる。

[0062] ヘテロアリール基の具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基等が挙げられる。中でも、ヘテロアリール基として好ましくは、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基及びインドリル基であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、及びインドリル基である。

[0063] 置換基を有するヘテロアリール基としては、3-クロロ-2-ピリジル基、3-ヒドロキシ-2-ピリジル基、3-アミノ-2-ピリジル基、3-メルカプト-2-ピリジル基、2-クロロ-3-チエニル基、2-(1,3-チアゾリル)基等が挙げられる

本明細書におけるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0064]  $R^1$ は、 $R^3$ と共に結合して環構造を形成していてもよい。該 $R^1$ と $R^3$ とが共に結合した基としては、例えば、炭素数1～6のアルキレン鎖であってよい。該アルキレン鎖は、さらに置換基を有していてもよく、また、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を介していてもよい。具体的に、環構

造を形成している一般式（２）で表される化合物としては、例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、３，４－デヒドロプロリン、ピペコリン酸、アジリジンカルボン酸、２－アゼチジンカルボン酸等から誘導される化合物が挙げられる。

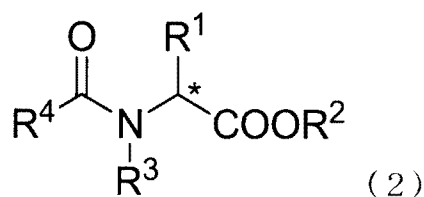
[0065] 本発明の一般式（１）で表わされる $\alpha$ －フルオロアミノ酸化合物及び一般式（２）で表わされるアミノ酸化合物の「塩」としては、特に制限はなく、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ジメチルアミン塩、トリエチルアミン塩等のアミン塩；塩酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩などが挙げられる。本発明の $\alpha$ －フルオロアミノ酸化合物の塩は、通常の方法に従って製造することができるが、これらの方法に限定されるものではない。

[0066] なお、本発明の化合物は、本発明化合物の含水物、水和物及び溶媒和物も包含される。

[0067] 一般式（２）で表わされるアミノ酸化合物又はその塩

本発明の製造方法に用いられる原料化合物は、下記一般式（２）で表されるアミノ酸化合物又はその塩（以下、「アミノ酸化合物」ということもある。）である。該一般式（２）で表されるアミノ酸化合物又はその塩が光学活性を有していることから、本発明の製造方法によって得られる一般式（１）で表される化合物又はその塩が光学活性体として得ることができる。

[0068] [化7]

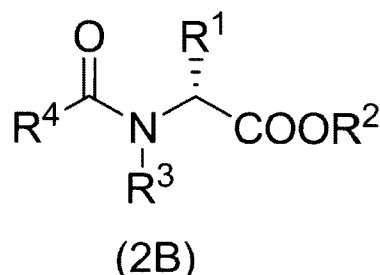
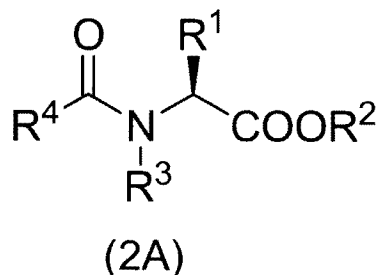


[0069] （式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び\*は、前記と同じ。）

具体的には、一般式（２）で表されるアミノ酸化合物又はその塩は、下記一般式（２Ａ）又は一般式（２Ｂ）で表されるように、 $\alpha$ 位に不斉炭素を有

した光学異性体である。

[0070] [化8]



[0071] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は、前記と同じ。)

[0072] 求電子的フッ素化剤

本発明で使用する求電子的フッ素化剤としては、電子欠乏性のフッ素原子 ( $F^+$ ) が活性種となるものであれば特に制限はなく、例えば、公知 (例えば、Taylor, S. D. et al., Tetrahedron, 1999, 55, p.12431-12477) の試薬として使用されるものが挙げられる。具体的に求電子的フッ素化剤としては、例えば、N-フルオロピリジニウム塩、N-フルオロアンモニウム塩、N-フルオロスルホンイミド化合物等を用いることができる。中でも、N-フルオロスルホンイミド化合物が好ましい。

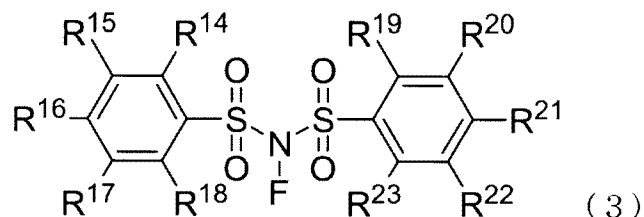
[0073] N-フルオロピリジニウム塩としては、例えば、ピリジニウムフルオリドトリフラート (NFPY)、2, 4, 6-トリメチルピリジニウムフルオリドトリフラート (2, 4, 6-MeNFPY)、2, 6-ジクロロピリジニウムフルオリドトリフラート (2, 6-ClNFPY)、N, N'-ジフルオロ-2, 2'-ビピリジニウムビス (テトラフルオロボラート) 等が挙げられる。

[0074] N-フルオロアンモニウム塩としては、例えば、selectfluor (商標)、1-フルオロ-4-ヒドロキシー-1, 4-ジアゾニアビスクロ [2. 2. 2] オクタンビステトラフルオロボラート (NFTb) 等が好ましい。

[0075] N-フルオロスルホンイミド化合物としては、特に限定はなく、例えば、下記一般式 (3) で表される化合物等が挙げられる。

[0076]

[化9]



[0077] (式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 及び $R^{23}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示す。)

一般式(3)で表される化合物は、公知の製造方法(例えば、Shibata, N. et al., J. Fluor. Chem., 2011, 132, p.222-225)に従って製造することができる。

[0078] 一般式(3)で表される化合物における「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上述した鎖状若しくは環状アルキル基と同じである。該アルキル基は、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、シアノ基、ニトロ基、アルキル基(炭素数1~6のアルキル基)、シクロアルキル基、アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基等)、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ジアリールアミノ基等の置換基を1~6個有していてもよい。

[0079] 一般式(3)で表される化合物における「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、特に制限はなく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 $n$ -ブチルオキシ基、 $s$ -ブチルオキシ基、 $t$ -ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、 $n$ -ヘプチルオキシ基、 $n$ -オクチルオキシ基、 $n$ -ノニルオキシ基、 $n$ -デシルオキシ基等の炭素数1~10のアルコキシ基等が挙げられる。該アルコキシ基は、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、シアノ基、ニトロ基、

アルキル基（炭素数 1 ～ 6 のアルキル基）、シクロアルキル基、アリール基（例えば、フェニル基、ナフチル基等）、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ジアリールアミノ基等の置換基を 1 ～ 6 個有していてもよい。

[0080] 中でも、N-フルオロスルホンイミド化合物としては、N-フルオロベンゼンスルホンイミド（NSFI）、N-フルオロ-（3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシ）ベンゼンスルホンイミド（NFB SI）、N-フルオロ-p-フルオロベンゼンスルホンイミド、N-フルオロ-o-ベンゼンジスルホンイミド、N-フルオロ-p-トルエンスルホンイミド等が好ましく、中でも、N-フルオロベンゼンスルホンイミドがより好ましい。

[0081] 求電子的フッ素化剤の使用量としては、原料であるアミノ酸化合物 1 モルに対して、通常、1 ～ 100 モルであり、好ましくは 1 ～ 50 モルであり、より好ましくは 1 ～ 3 モルである。

[0082] 金属アミド化合物

金属アミド化合物としては、特に限定はなく、例えば、アルカリ金属アミド化合物、アルカリ土類金属アミド化合物等が挙げられる。中でも、アルカリ金属アミド化合物が好ましい。

[0083] アルカリ金属アミド化合物としては、リチウムジメチルアミド、ナトリウムジメチルアミド、カリウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、ナトリウムジエチルアミド、カリウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属ジアルキルアミド化合物；リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムジシクロヘキシルアミド、カリウムジシクロヘキシルアミド等のアルカリ金属ジシクロアルキルアミド化合物；リチウムジフェニルアミド、ナトリウムジフェニルアミド、カリウムジフェニルアミド等のアルカリ金属アリールアミド化合物；リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド；リチウムビス（トリエチルシリル）アミド、ナトリウムビス

(トリエチルシリル) アミド、カリウムビス (トリエチルシリル) アミド等のアルカリ金属ビス (アルキルシリル) アミド化合物; リチウム *t*-ブチル (トリメチルシリル) アミド、ナトリウム *t*-ブチル (トリメチルシリル) アミド、カリウム *t*-ブチル (トリメチルシリル) アミド等のアルカリ金属アルキル (トリアルキルシリル) アミドなどが挙げられる。中でもアルカリ金属ビス (アルキルシリル) アミド化合物が好ましく、カリウムビス (アルキルシリル) アミド化合物がより好ましく、カリウムビス (トリメチルシリル) アミドが特に好ましい。

[0084] 金属アミド化合物の使用量としては、原料であるアミノ酸化合物 1 モルに対して、通常、1～7 モルであり、好ましくは 1～4 モルであり、より好ましくは 1～2 モルである。

[0085] 本発明において、反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒であればよく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の炭化水素系溶媒; ジメチルエーテル、ジエチルエーテル ( $\text{Et}_2\text{O}$ )、*t*-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒; ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒; これらの混合溶媒などが挙げられる。これらのうち、トルエン、THF 及び DMF が好ましく、THF 及び DMF がより好ましく、THF 及び DMF の混合溶媒が特に好ましい。

[0086] 溶媒の使用量としては、原料であるアミノ酸化合物 100 質量部に対して、通常、1～10000 質量部であり、好ましくは 50～5000 質量部であり、より好ましくは 100～1000 質量部である。混合溶媒を使用する場合、その溶媒全体の使用量は、原料であるアミノ酸化合物 100 質量部に対して、通常、1～10000 質量部であり、好ましくは 50～5000 質量部であり、より好ましくは 100～1000 質量部である。該混合溶媒の混合割合は、特に限定はなく、例えば、2 種類の溶媒を用いる混合溶媒の場合は、溶媒 1 (例えば、THF) と溶媒 2 (例えば、DMF) との混合割合

は、容量比で、通常 10 : 1 ~ 1 : 10 の範囲、好ましくは 6 : 1 ~ 2 : 1 の範囲であり、より好ましくは 5 : 1 ~ 3 : 1 の範囲である。

[0087] 本発明の製造方法における反応条件は、基質（反応原料）、求電子的フッ素化剤、金属アミド化合物の種類等によって適宜選択されるが、反応温度は、通常、 $-200^{\circ}\text{C}$  ~  $300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-100^{\circ}\text{C}$  ~  $200^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは  $-80^{\circ}\text{C}$  ~  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲である。

[0088] 本発明の製造方法における反応時間は、反応温度で異なるが、通常、5 秒 ~ 100 時間、好ましくは 0.01 ~ 10 時間、より好ましくは 0.2 ~ 2.5 時間の範囲である。

[0089] 上記金属アミド化合物及び求電子的フッ素化剤の添加順序としては、特に制限はないが、（方法 A）：アミノ酸化合物（2）に塩基である金属アミド化合物を添加して反応させる工程（1）、次いで、工程（1）で得られた反応液に、求電子的フッ素化剤を添加する工程（2）を備える方法、又は（方法 B）：アミノ酸原料化合物（2）と求電子的フッ素化剤とを混合させた中に、金属アミド化合物を添加する工程を備える方法が好ましい。例えば、上記（方法 A）の場合における反応時間としては、上記工程（1）の反応時間は、反応温度で異なるが、通常、1 時間以内であり、好ましくは 1 分 ~ 30 分、より好ましくは 5 ~ 10 分の範囲である。反応温度は、工程（1）と工程（2）で同じであってもよく、又は異なってもよい。溶媒は、工程（1）と工程（2）で同じであってもよく、又は異なってもよい。

[0090] 本発明の製造方法は、密閉容器中で行ってもよい。その容器としては、特に制限はなく、ステンレス製密閉容器、耐圧仕様のガラス製密閉容器等が挙げられる。

[0091] 本発明の製造方法は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下で行なってもよい。

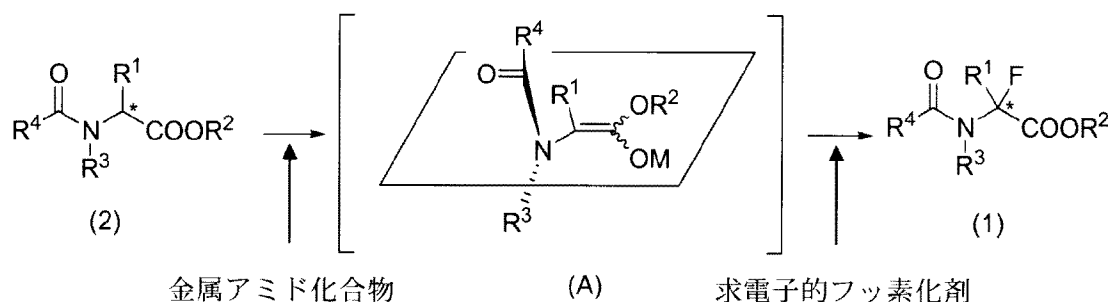
[0092] 本発明の製造方法における反応圧力は、特に制限はなく、常圧で反応を実施してもよいし、加圧下で反応を行ってもよい。

[0093] 反応終了後、得られる反応混合物から、過剰の求電子的フッ素化剤、金属

アミド化合物、未反応の原料化合物等を、蒸留、ろ過、遠心分離、シリカゲルクロマトグラフィー等の通常の分離方法により除去し、目的とする一般式(1)で表される化合物を取り出すことができる。

[0094] 本発明の製造方法では、下記のような合成中間体が生成しているものと推測される。塩基である金属アミド化合物を一般式(2)で表わされるアミノ酸化合物に作用させることで、下記C-N軸に不斉を持つエノラート(A)が発生される。その後、このエノラート(A)と求電子的フッ素化剤とを反応させることで、目的とする四置換炭素含有 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物(1)が高立体選択的に得られるものと考えられる。

[0095] [化10]



[0096] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は、前記と同じ。波線は幾何異性体を示す。)

[0097] 2. 一般式(2)で表わされるアミノ酸化合物又はその塩の製造

一般式(2)で表される化合物又はその塩は、例えば、アミノ酸のアミノ基及びカルボン酸基を保護することで製造できる。具体的に一般式(2)で表される化合物は、Kawabata, T. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, p.2155-2157又は Barnes, D. M. et al., Org. Lett., 2009, 11, p.273-275に記載された製造方法に従い得ることができる。一般式(2)で表される化合物の塩は、一般式(2)で表される化合物に対して、上述した通常の塩の製造方法に従って製造することができる。

[0098] 3. 一般式(1)で表わされる $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の脱保護反応 本発明によって得られる $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩は、各々の保護基を脱保護することにより $\alpha$ -フルオロアミノ酸(フリー

の $\alpha$ -フルオロアミノ酸)又はその塩を製造することができる。

[0099] 脱保護の方法としては、公知の方法(例えば、Bodanszky, M and M.A. Ondetti, Peptide Synthesis, Interscience Publishers, New York (1966)、Schroeder and Luebke, The Peptide, Academic Press, New York (1965)、泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(1975)等を参照)が採用できる。

[0100] 4. 用途

本発明の製造方法で得られた光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸又はその塩は、様々な用途に使用することができる。例えば、医薬、農薬、肥料、食品添加剤、高分子材料等の用途、又はこれら用途の合成中間体として光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸又はその塩を用いることができる。

**実施例**

[0101] 以下、実施例及び比較例を示して、本発明の光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩について具体的に説明する。ただし、実施例はあくまで一例であって、本発明は、実施例に限定されない。

[0102] 実施例及び比較例において使用する原料を以下に示す。

[0103] <分析装置>

まず、本実施例における化合物の分析に用いた分析装置及び測定条件等について説明する。

(1)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル

日本電子社製JNM-ECX400型用いて、本文中に記載の方法で測定した。

(2)  $^{19}\text{F}$ -NMRスペクトル

日本電子社製JNM-ECX400型用いて、本文中に記載の方法で測定した。

(3)  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル

日本電子社製JNM-ECX400型用いて、本文中に記載の方法で測定した。

(4) 光学純度(エナンチオマー過剰率)

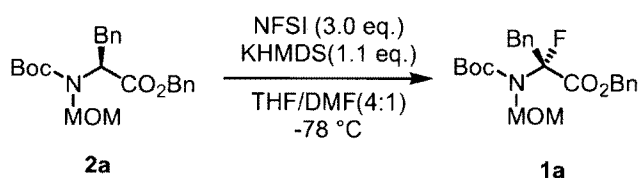
キラルカラム(製品名: CHIRALPAK IA、ダイセル社製)を用いたHPLC(waters社製又は日本分光社製)で分析した。

## [0104] &lt;製造例 1 ～ 7&gt;

化合物 2 a ～ 化合物 2 g は、公知の製造方法（例えば、Kawabata, T., et al., Angew.Chem.Int.Ed., 2000, 39, p.2155-2157及びBarnes, D. M. et al., Org. Lett., 2009, 11, p.273-275）に従って、それぞれ製造した。

[0105] 実施例 1（化合物 1 a の製造）

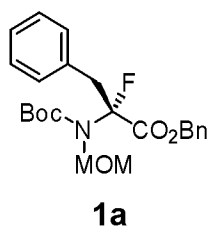
## [0106] [化11]



[0107] カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液（0.50 M, 0.72 mL, 0.36 mmol）に、テトラヒドロフラン（1.6 mL）に溶解させた化合物2a（ $\alpha$ -フルオロアミノ酸誘導体の製造中間体）（120 mg, 0.30 mmol）をアルゴン雰囲気下 $-78^\circ\text{C}$ にて加え、10分間攪拌した。この溶液に、ジメチルホルムアミド（0.60 mL）に溶解させたN-フルオロベンゼンスルホンイミド（284 mg, 0.90 mmol）を加え、同温にて5時間攪拌した。その後、この反応液に飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン（容量比）=90：10〕に供することにより、化合物1a（120 mg, 96%, 91% ee）を得た。収率（%）とエナンチオマー過剰率（ee）（%）を表1に示した。

[0108] 化合物 1 a：ベンジル (R)-2-（（tert-ブトキシカルボニル）（メトキシメチル）アミノ-2-フルオロ-3-フェニルプロパノエート）

## [0109] [化12]



[0110] Colorless oil; 92% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 35.0$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 1776, 1721, 1456, 1368, 1294, 1214, 1175, 1105, 1080, 1050, 1026, 669;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 1.80 (d,  $J=19.2$  Hz, 3H), 3.31 (q, 32.4 Hz, 13.3 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.65 (t, 13.3 Hz), 4.87–4.97 (m, 3H), 5.14 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 7.09–7.11 (m, 2H), 7.16–7.18 (m, 2H), 7.23–7.25 (m, 3H), 7.28–7.30 (m, 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.2, 41.2 (split by C-F coupling, 24.8 Hz), 55.6, 67.7, 75.2, 83.5, 101.4, 127.7, 128.5, 128.6, 128.7, 130.7, 133.0, 134.9, 154.1, 167.1 (split by C-F coupling, 34.3 Hz) ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -122.8 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } 440.1849 [\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FNO}_5\text{Na}]^+$ , found 440.1852; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 440$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 11.3 min (minor) and 13.0 min (major)

[0111] 実施例 2～6 (化合物 1 b～1 h の製造)

原料アミノ酸化合物におけるアミノ酸側鎖 ( $\text{R}^1$ ) を下記表 1 に記載のアミノ酸側鎖に代えた以外は、実施例 1 と同様の方法で、 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物 (1) を製造した。収率 (%) とエナンチオマー過剰率 (ee) (%) を表 1 に示した。

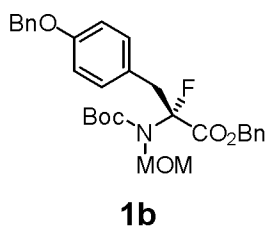
[0112] [表1]

|       | $\text{R}^1$ | アミノ酸側鎖名         | 化合物 1 | 収率 (%) | ee (%) |
|-------|--------------|-----------------|-------|--------|--------|
| 実施例 1 | ベンジル         | フェニルアラニン側鎖      | 1a    | 96     | 93     |
| 実施例 2 | ベンジロキシベンジル   | ベンジル基を有するチロシン側鎖 | 1b    | 88     | 97     |
| 実施例 3 | メチル          | アラニン側鎖          | 1c    | 95     | 41     |
| 実施例 4 | イソプロピル       | バリン側鎖           | 1d    | 92     | 93     |
| 実施例 5 | イソブチル        | ロイシン側鎖          | 1e    | 90     | 91     |
| 実施例 6 | メチルチオエチル     | メチオニン側鎖         | 1f    | 91     | 82     |

[0113] 化合物 1 b : ベンジル (R)-3-(4-(ベンジロキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メトキシメチル)アミノ)-2-フルオロプロパノエート

[0114]

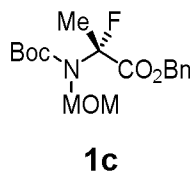
[化13]



[0115] White solid; 97% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 32.8$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2979, 1775, 1720, 1611, 1511, 1455, 1368, 1294, 1245, 1218, 1175, 1107, 1074, 1052, 1025, 911, 856, 833, 751, 697;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 3.27 (dd,  $J=33.0, 14.2$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J=14.2, 13.5$  Hz, 1H), 4.89–5.05 (m, 5H), 5.13 (m, 1H), 6.79–6.96 (m, 2H), 7.01–7.19 (m, 4H), 7.28–7.45 (m, 8H), ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.0, 40.1 (split by C-F coupling, 24.0 Hz), 55.4, 67.5, 69.9, 74.9, 77.2, 83.3, 100.1 (split by C-F coupling,  $J=221.4$  Hz), 114.6, 125.0, 127.5, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 131.6, 134.8, 137.0, 154.0, 158.3, 167.1 (split by C-F coupling,  $J=34.5$  Hz) ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -122.9 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } 546.2268$   $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FNO}_5\text{Na}]^+$ , found 546.2271; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 546$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 10% IPA-hexane, 6.9 min (minor) and 7.5 min (major)

[0116] 化合物 1c : ベンジル (R)-2-((tert-ブトキシカルボニル) (メトキシメチル) アミノ) -2-フルオロプロパノエート

[0117] [化14]

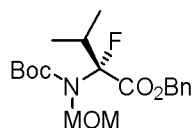


[0118] 84% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 7.17$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 1769, 1721, 1371, 1294, 1124, 913;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 1.80 (d,

$J = 19.2$  Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.84 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 7.35 (m, 5H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1 (split by C-F coupling, 26 Hz), 28.1, 55.4, 67.8, 75.2, 83.3, 97.0, 98.1 (split by C-F coupling, 212.1 Hz), 128.6, 135.2, 154.0, 169.0 (split by C-F coupling, 34.3 Hz) ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -150.02; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FNO}_5\text{Na}]^+ 364.1536, \text{ found } 364.1538$ ; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 364$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 9.1 min (minor) and 11.0 min (major)

[0119] 化合物 1 d : ベンジル (R)-2-((tert-ブトキシカルボニル) (メトキシメチル) アミノ) -2-フルオロ-3-メチルブタノエート

[0120] [化15]



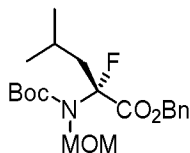
**1d**

[0121] Colorless oil; 92% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 15.7$  ( $c=0.81$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2979, 1762, 1721, 1365, 1295, 1258, 1173, 1089, 1049, 1021;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.66 (sext,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.76 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.35 (m, 5H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.0 (split by C-F coupling, 5.7 Hz), 17.8 (split by C-F coupling, 5.7 Hz), 31.8 (split by C-F coupling, 24.8 Hz), 55.6, 67.3, 75.4, 83.0, 98.1 (split by C-F coupling, 217.4 Hz), 128.3, 128.4, 128.7, 135.1, 154.7, 166.2 (split by C-F coupling, 33.4 Hz) ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -122.7 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FNO}_5\text{Na}]^+ 392.1849, \text{ found } 392.1848$ ; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 392$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-

hexane, 10.3 min (minor) and 12.3 min (major)

[0122] 化合物 1 e : ベンジル (R)-2- ( (tert-ブトキシカルボニル) (メトキシメチル) アミノ) -2-フルオロ-4-メチルペンタノエート

[0123] [化16]



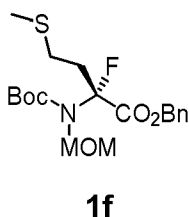
**1e**

[0124] Colorless oil 90% yield; 91% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 25.7$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2960, 1770, 1720, 1456, 1367, 1294, 1222, 1139, 1109, 1078, 1013, 944, 911, 855, 752, 698; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz ppm, 3H), 1.44 (s, 9 H), 1.91–2.08 (m, 2 H), 3.31 (s, 3H), 4.87 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 5.04 (d, J = 11.9, 2 H), 5.15–5.30 (m, 2 H), 7.29–7.39 (m, 5H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23.0 (split by C-F coupling, 3.8 Hz), 24.4 (split by C-F coupling, 28.6 Hz), 28.1, 42.8 (split by C-F coupling, 22.8 Hz), 55.4, 67.8, 74.9, 83.3, 100.5 (split by C-F coupling, 218.3 Hz), 128.5, 128.6, 128.7, 135.2, 154.2, 167.8 (split by C-F coupling, 35.3 Hz) ppm; <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -122.15 ppm; HRMS (FAB): m/z [M+H]<sup>+</sup> = calcd for 384.2186 [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, found 384.2190; LRMS (FAB): m/z [M+H]<sup>+</sup> = 384; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 6.4 min (major) and 7.0 min (minor)

[0125] 化合物 1 f : ベンジル (R)-2- ( (tert-ブトキシカルボニル) (メトキシメチル) アミノ) -2-フルオロ-4- (メチルチオ) ブタノエート

[0126]

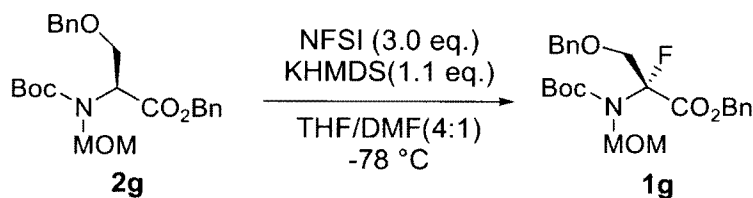
[化17]



[0127] Colorless oil 91% yield; 82% ee;  $[\alpha]_D^{20} = (c=1.00, \text{CHCl}_3)$ ; IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.16–2.22 (m, 2H), 2.55–2.58 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.85 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.34–7.39 (m, 5H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.7, 27.6, 27.7, 28.2, 35.0 (split by C–F coupling, 24.8 Hz), 55.5, 67.9, 75.1, 83.6, 99.3 (split by C–F coupling, 217.3 Hz), 128.8, 129.0, 135.1, 154.1, 167.2 (split by C–F coupling, 35.3 Hz) ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –123.8 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } 424.1543[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FNO}_5\text{Na}]^+, \text{ found } 424.1564$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 14.7 min (minor) and 17.6 min (major)

#### 実施例 7 (化合物 1 g の製造)

[0128] [化18]

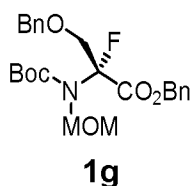


[0129] 化合物2g ( $\text{R}^1 = \text{ベンジルオキシメチル基}$  (ベンジル基を有するセリン側鎖))  $\alpha$ -フルオロアミノ酸誘導体の製造中間体 (43 mg, 0.10 mmol) と  $N$ -フルオロベンゼンスルホンイミド (95 mg, 0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (0.56 mL) とジメチルホルムアミド (0.20 mL) の混合溶液に対し、カリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (0.50 M, 0.24 mL, 0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ にて加え、同温にて5時間攪拌し

た。その後、この反応液に飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン（容量比）＝90：10〕に供することにより、化合物1g（40.2 mg, 90%, 80% ee）を得た。

[0130] 化合物1g：ベンジル（R）-3-（ベンジルオキシ）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）（メトキシメチル）アミノ）-2-フルオロプロパノエート

[0131] [化19]



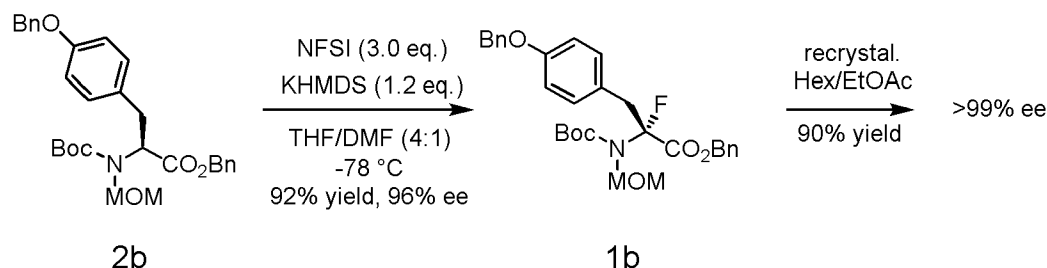
[0132] Colorless oil 90% yield; 80% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 17.2$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2979, 1934, 1779, 1723, 1455, 1368, 1296, 1256, 1159, 1105, 1049, 965, 912, 853, 740, 698; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.48 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J=11.9, 1H), 4.98 (d, J=11.9, 1H), 5.24 (m, 2H), 7.21–7.35(m, 10H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.1, 55.5, 67.9, 70.6 (split by C-F coupling, 27.7 Hz), 74.0, 75.5, 83.6, 98.4, 100.6, 127.9, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 135.2, 137.1, 153.8, 166.6(split by C-F coupling, 235.3 Hz) ppm; <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -126.3 ppm; HRMS (FAB): m/z [M+Na]<sup>+</sup> = calcd for 470.1955 [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>, found 470.1954

; LRMS (FAB): m/z [M+Na]<sup>+</sup> = 470; HPLC condition: Chiralcel XX column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 10.1 min (minor) and 11.6 min (major)

[0133] 実施例8（化合物1bの製造）

[0134]

## [化20]



[0135] 実施例2において、基質である化合物2b、及び反応試薬等の量を変更して化合物1bの合成を行い、再結晶により化合物1bを精製した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液（0.50 M, 0.24 mL, 0.12 mmol）に、テトラヒドロフラン（11.6 mL）に溶解させた化合物2b（ $\alpha$ -フルオロアミノ酸誘導体の製造中間体）（1.01 g, 2.00 mmol）をアルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ にて加え、10分間攪拌した。この溶液に、ジメチルホルムアミド（4 mL）に溶解させたN-フルオロベンゼンスルホンイミド（1.89 g, 6.00 mmol）を加え、同温にて5時間攪拌した。その後、この反応液に飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[酢酸エチル：ヘキサン（容量比）=90：10]に供することにより、化合物1b（964.3 mg, 1.84 mmol, 96% ee）を得た。その後、化合物1b（964.3 mg, 1.84 mmol, 96% ee）をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液に再溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて静置することで結晶を得た。得られた結晶をろ取することで、化合物1b（865.2 mg, 1.65 mmol, 99% ee）を得た。

## [0136] 実施例9～12（化合物1h～1kの製造）

原料アミノ酸化合物におけるアミノ酸側鎖（ $R^1$ ）を下記表2に記載のアミノ酸側鎖（ $R^1$ ）に代えた以外は、実施例1と同様の方法で、 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物（1）を製造した。収率（%）とエナンチオマー過剰率（ee）（%）を表2に示した。

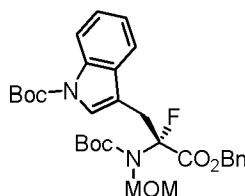
[0137]

[表2]

|        | R <sup>1</sup>                              | 化合物 1                       | 化合物 1 | 収率 (%) | ee (%) |
|--------|---------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------|--------|
| 実施例 8  | ベンジルオキシベンジル                                 | ベンジル基を有するチロシン側鎖             | 1b    | 83     | 99     |
| 実施例 9  | N- <i>t</i> -ブトキシカルボニル-3-インドイルメチル           | Boc で保護されたトリプトファン側鎖         | 1h    | 82     | 80     |
| 実施例 10 | 4-(N- <i>t</i> -ブトキシカルボニル-N-メトキシメチル) アミノブチル | N 位が Boc 及び MOM で保護されたリシン側鎖 | 1i    | 80     | 94     |
| 実施例 11 | 4-ヨードベンジル                                   | ヒドロキシル基がヨウ素で置換されたチロシン側鎖     | 1j    | 88     | 95     |
| 実施例 12 | フェニル                                        | -                           | 1k    | 95     | 94     |

[0138] 化合物 1 h :

[0139] [化21]

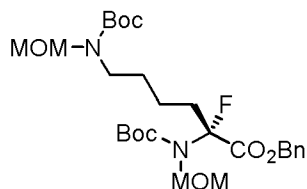


[0140] Colorless oil; 80% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 16.9$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2979, 2937, 1727, 1454, 1368, 1296, 1258, 1158, 1090, 858, 749;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 1.63 (s, 9H), 3.42 (s, 3H), 3.49 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 7.19 - 7.20 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 5H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 8.06 - 8.15 (m, 1H). ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.2, 28.4, 30.9 (split by C-F coupling,  $J = 26.0$  Hz), 55.7, 67.9, 75.3, 83.5, 83.8, 100.0 (split by C-F coupling,  $J = 221.2$  Hz), 111.9, 115.4, 119.4, 122.7, 124.6, 126.1, 130.5, 134.7, 135.4, 149.6, 154.1, 167.4 (split by C-F coupling,  $J = 35.1$  Hz) ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -120.5 ppm; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } 579.2477$   $[\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FNO}_7\text{Na}]^+$ , found 579.2465; HPLC

condition: Chiralcel AD-H column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 24.8 min (minor) and 27.4 min (major)

[0141] 化合物 1 i :

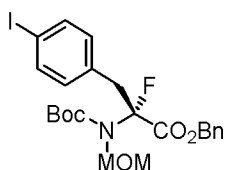
[0142] [化22]



[0143] Colorless oil; 94% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 10.5$  ( $c=0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 - 1.10 (m, 1H), 1.38 - 1.50 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.81 - 2.12 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 1H), 3.05 - 3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.57 - 4.70 (m, 2H), 4.84 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 5.12 - 5.29 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 5H). ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.8, 28.1, 28.4, 29.0, 34.5 (split by C-F coupling,  $J = 27.3$  Hz), 46.0, 55.4, 55.5, 74.9, 78.7, 79.2, 80.2, 83.3, 99.9 (split by C-F coupling,  $J = 217.2$  Hz), 128.6, 128.9, 129.6, 135.2, 154.1, 154.1 167.5 (split by C-F coupling,  $J = 32.7$  Hz) ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -124.70 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } 565.2901 [\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{O}_8\text{Na}]^+$ , found 565.2905; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 565$ ; HPLC condition: Chiralcel IB column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 13.3 min (major) and 13.9 min (minor)

[0144] 化合物 1 j :

[0145] [化23]

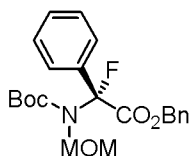


[0146] White solid; 88% yield ; 95% ee;  $[\alpha]_D^{20} = 35.2$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat

)  $\text{cm}^{-1}$ : 2979, 1775, 1721, 1482, 1401, 1367, 1294, 1175, 1105, 1053, 1027, 963, 911, 855, 752, 698;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 3.22 (dd,  $J$  = 13.6 Hz, 32.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.58 (dd,  $J$  = 13.3, 13.6, 1H), 4.95 (m, 3H), 5.14 (dd,  $J$  = 1.6 Hz, 10.1 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.08–7.10 (m, 2H), 7.33–7.34 (m, 3H), 7.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.1, 40.6 (split by C-F coupling, 23.9 Hz), 55.6, 68.8, 75.2, 83.6, 93.7, 100.0 (split by C-F coupling, 221.2 Hz), 128.7, 128.7, 128.7, 128.9, 132.6, 134.6, 137.5, 154.0, 167.0 (split by C-F coupling, 33.4 Hz) ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -122.6 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = calcd for 566.0816  $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_5\text{Na}]^+$ , found 566.0810; LRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 566; HPLC condition: Chiralcel IB column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 9.3 min (major) and 10.5 min (minor)

[0147] 化合物 1 k :

[0148] [化24]



[0149] Colorless oil; 94% ee;  $[\alpha]_D^{20}$  = 39.7 ( $c$ =1.14,  $\text{CHCl}_3$ ); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2979, 1766, 1723, 1454, 1407, 1363, 1299, 1262, 1170, 1092, 1028, 757, 697;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 4.34 (dd,  $J$  = 11.1, 0.9 Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J$  = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.23 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.31 (m, 3H), 7.34 – 7.39 (m, 3H), 7.62 – 7.66 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.1, 55.7, 68.1, 76.5, 76.5, 83.4, 100.3 (split by C-F coupling,  $J$  = 221.7 Hz), 126.9, 127.0, 128.4, 128.5, 128.5, 128.5, 128.6, 129.9, 133.36 (split by C-F coupling,  $J$  = 26.7 Hz), 135.1, 154.7, 154.8, 167.11 (split by C-F coupling,  $J$  = 35.2 Hz) ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz, CDC

$l_3$ )  $\delta$ : -126.21 ppm; HRMS (FAB):  $m/z$   $[M+Na]^+ = 426.1693$  calcd for  $[C_{22}H_{26}FNO_5Na]^+$ , found 426.1692; LRMS (FAB):  $m/z$   $[M+Na]^+ = 426$ ; HPLC condition: Chiralcel IA column, flow rate: 1.0 mL/min, 1% IPA-hexane, 5.7 min (major) and 6.0 min (minor)

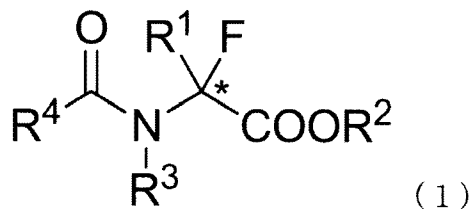
### 産業上の利用可能性

[0150] 本発明は、光学活性な $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の新規な製造方法であり、特に、天然に多く存在するアミノ酸から、簡便に、かつ高い光学純度で $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩を製造することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1) :

[化1]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。 $R^4$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基を示す。該 $R^4$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基は、各々置換基を有していてもよい。

(ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。)

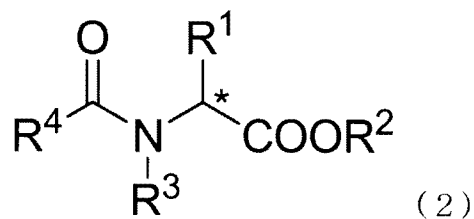
$R^1$ は、 $R^3$ と共に結合して、環構造を形成していてもよい。

\*は、不斉炭素を示す。]

で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩の製造方法であって、

一般式（２）：

[化2]

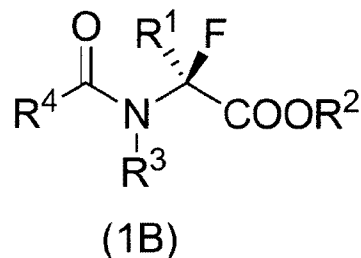
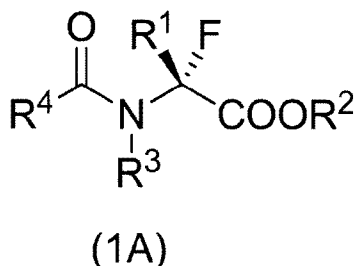


（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び\*は、前記と同じ。）

で表されるアミノ酸化合物又はその塩、及び求電子的フッ素化剤を、金属アミド化合物の存在下で反応させることを特徴とする、製造方法。

- [請求項2] 前記 $\text{R}^4$ が、置換基を有していてもよい鎖状のアルコキシ基である、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記 $\text{R}^3$ が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、請求項1又は2の何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記 $\text{R}^2$ が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、請求項1～3の何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項5] 前記金属アミド化合物が、アルカリ金属アミド化合物又はアルカリ土類金属アミド化合物である、請求項1～4の何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項6] 前記求電子的フッ素化剤が、置換基を有していてもよいN-フルオロ-ジベンゼンスルホンイミドである、請求項1～5の何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項7] 下記一般式（1 A）又は一般式（1 B）：

[化3]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。 $R^4$ は、同一又は異なって、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基を示す。該 $R^4$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $OR^5$ 基、 $SR^6$ 基、又は $NR^7R^8$ 基は、各々置換基を有していてもよい。

(ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、鎖状若しくは環状のアルキル基、鎖状若しくは環状のアルケニル基、鎖状若しくは環状のアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す。該 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、各々置換基を有していてもよい。)

$R^1$ は、 $R^3$ と共に結合して、環構造を形成していてもよい。]

で表される光学活性 $\alpha$ -フルオロアミノ酸化合物又はその塩。

[請求項8] 前記 $R^4$ が、置換基を有していてもよい鎖状のアルコキシ基である、請求項7に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 前記 $R^3$ が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、請

求項 7 又は 8 に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 前記  $R^2$  が、置換基を有していてもよい鎖状のアルキル基である、請求項 7 ～ 9 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/056064

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C269/06(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07C319/20(2006.01)i,  
C07C323/60(2006.01)i, C07B53/00(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)

C07C269/06, C07C271/22, C07C319/20, C07C323/60, C07B53/00

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 | 1996-2016 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2016 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2016 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>Y    | MOHAR, B. et al., Enantioselective and diastereoselective synthesis of fluorinated dipeptides by late electrophilic fluorination, Tetrahedron Letters, Vol.46, 2005.06.09, 5029-5031                                               | 7, 9-10<br>1-10       |
| Y         | HAN, X. et al., Highly Enantioselective Amination Reactions of Fluorinated Keto Esters Catalyzed by Novel Chiral Guanidines Derived from Cinchona Alkaloids, Advanced Synthesis & Catalysis, Vol.352, 2010.10.26, 2778-2782        | 1-10                  |
| Y         | KAWABATA, T. et al., A Chiral Nonracemic Enolate with Dynamic Axial Chirality: Direct Asymmetric $\alpha$ -Methylation of $\alpha$ -Amino Acid Derivatives, Angewandte Chemie International Edition, Vol.39, 2000.06.16, 2155-2157 | 1-10                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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  
16 May 2016 (16.05.16)

Date of mailing of the international search report  
24 May 2016 (24.05.16)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/056064

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | FUJII, K. et al., Memory of Chirality - A New Principle in Enolate Chemistry, Chemistry A European Journal, Vol.4, 3, 1998.03.10, 373-376                                                              | 1-10                  |
| Y         | KAWABATA, T. et al., Memory of Chirality: Asymmetric Induction Based on the Dynamic Chirality of Enolates, Topics in Stereochemistry, Vol.23, 2003.02.27, 175-205                                      | 1-10                  |
| A         | Daiki MONGUCHI, "Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Chiral Enolates via Nonequilibrium", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, vol.126, 01 August 2006 (01.08.2006), 617 to 627 | 1-10                  |
| A         | JP 2013-28573 A (Kyoto University), 07 February 2013 (07.02.2013), paragraphs [0003], [0007] to [0008] (Family: none)                                                                                  | 1-10                  |
| A         | WO 2012/157504 A1 (Kyoto University), 22 November 2012 (22.11.2012), paragraphs [0006] to [0010] (Family: none)                                                                                        | 1-10                  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C269/06(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07C319/20(2006.01)i, C07C323/60(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n

## 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. C07C269/06, C07C271/22, C07C319/20, C07C323/60, C07B53/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2016年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2016年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2016年 |

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| X<br>Y          | MOHAR, B. et al., Enantioselective and diastereoselective synthesis of fluorinated dipeptides by late electrophilic fluorination, Tetrahedron Letters, Vol.46, 2005.06.09, 5029-5031                                        | 7, 9-10<br>1-10 |
| Y               | HAN, X. et al., Highly Enantioselective Amination Reactions of Fluorinated Keto Esters Catalyzed by Novel Chiral Guanidines Derived from Cinchona Alkaloids, Advanced Synthesis & Catalysis, Vol.352, 2010.10.26, 2778-2782 | 1-10            |

☒ 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

16.05.2016

## 国際調査報告の発送日

24.05.2016

## 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)

早川 裕之

4H

6118

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                    |                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| Y                     | KAWABATA, T. et al., A Chiral Nonracemic Enolate with Dynamic Axial Chirality: Direct Asymmetric $\alpha$ -Methylation of $\alpha$ -Amino Acid Derivatives, Angewandte Chemie International Edition, Vol.39, 2000.06.16, 2155-2157 | 1-10           |
| Y                     | FUJI, K. et al., Memory of Chirality - A New Principle in Enolate Chemistry, Chemistry A European Journal, Vol.4, 3, 1998.03.10, 373-376                                                                                           | 1-10           |
| Y                     | KAWABATA, T. et al., Memory of Chirality: Asymmetric Induction Based on the Dynamic Chirality of Enolates, Topics in Stereochemistry, Vol.23, 2003.02.27, 175-205                                                                  | 1-10           |
| A                     | 門口大輝, 非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加, 薬学雑誌, Vol.126, 2006.08.01, 617-627                                                                                                                                                               | 1-10           |
| A                     | JP 2013-28573 A (国立大学法人京都大学) 2013.02.07,<br>段落【0003】、【0007】-【0008】<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                                    | 1-10           |
| A                     | WO 2012/157504 A1 (国立大学法人京都大学) 2012.11.22,<br>段落【0006】-【0010】<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                                         | 1-10           |