

(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
2017年3月30日(30.03.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/051856 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 45/72 (2006.01) *C07C 205/45* (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01) *B01J 31/04* (2006.01)
C07C 49/245 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
C07C 201/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/077984
- (22) 国際出願日: 2016年9月23日(23.09.2016)
- (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 2015-187758 2015年9月25日(25.09.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人九州大学(KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 Fukuoka (JP). 株式会社ダイセル(DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 金 シン(JIN Xin); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 館林 直子(TATEBAYASHI Naoko); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内

Fukuoka (JP). 北岡 卓也(KITAOKA Takuya); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

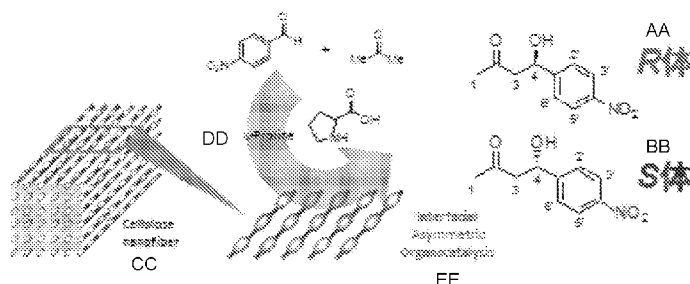
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, 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), ユーロアジア (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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ENANTIOMERS, METHOD FOR IMPROVING ENANTIOSELECTIVITY, METHOD FOR CONTROLLING SYNTHESIS OF ENANTIOMER SPECIES, AGENT FOR IMPROVING ENANTIOSELECTIVITY, ENANTIOSELECTIVITY-VARIABLE MATERIAL, ENANTIOSELECTION CONTROLLING MATERIAL, ASYMMETRIC SYNTHESIS REACTION DEVICE, COMPLEX, AND METHOD FOR SEPARATELY PRODUCING R-ISOMER AND S-ISOMER

(54) 発明の名称: エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法、エナンチオ選択性向上剤、エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料、不斉合成反応装置、複合体、及びR体とS体を作り分ける方法

〔図2〕



AA R-isomer
BB S-isomer
CC Cellulose nanofiber
DD L-Proline
EE Interfacial Asymmetric Organocatalysis

(57) Abstract: A method for producing a specific enantiomer in a larger amount than the other enantiomer, said method comprising reacting a reaction substrate in the presence of cellulose nanofiber or a derivative thereof and a catalyst so as to improve the yield. The present invention makes it possible to improve the yield and enantioselectivity in an asymmetric synthesis reaction.

(57) 要約: セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させて、収率を向上させ、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造する。この発明は、不斉合成反応の収率とエナンチオ選択性を向上させることができる。

WO 2017/051856 A1

WO 2017/051856 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法、エナンチオ選択性向上剤、エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料、不斉合成反応装置、複合体、及びR体とS体を作り分ける方法

技術分野

[0001] 本発明は、触媒の存在下で反応基質を反応させてエナンチオマーを製造する方法に関する。また本発明は、エナンチオ選択性を向上させる方法と、エナンチオマー種の合成を制御する方法にも関する。さらに本発明は、エナンチオ選択性向上剤、エナンチオ選択率可変材料と、エナンチオ選択制御材料にも関する。さらにまた本発明は、不斉合成反応装置と、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に反応基質を吸着させた複合体にも関する。さらになお本発明は、R体とS体を作り分ける方法にも関する。

背景技術

[0002] 有機化合物の合成において、その合成反応を促進する触媒は、目的とする有機化合物を高収率で得るために必要不可欠であり、これまでに酵素触媒や金属触媒が実用化されている。しかしながら、酵素触媒は、酸やアルカリ、熱、有機溶媒に弱く、これらに晒されると変性して失活する問題ある。一方、金属触媒は高価であるとともに、有限な希少資源である金属元素を含むため、持続的利用が困難であることが懸念される。

そこで、近年、酵素触媒や金属触媒に代わる新たな触媒として、有機分子触媒に注目が集まっている。有機分子触媒は、自然界に無尽蔵に存在する元素であって、生体元素でもあるC、H、O、N、P、S等からなる低分子化合物の触媒である。こうした有機分子触媒は、環境負荷が小さく、人為設計の自由度が高く、酸やアルカリ、熱等への耐性を付与できるため、様々な反応条件で触媒機能が発現するという利点がある。例えば、代表的な有機分

子触媒であるアミノ酸のプロリンは、有用反応であるアルドール反応を促進する触媒作用を有することから有望な触媒種であるとされている（例えば、非特許文献 1 参照）。ここで、アルドール反応とは、 α 位に水素原子を有するカルボニル化合物が、アルデヒドまたはケトンと反応して β -ヒドロキシカルボニル化合物が生成する反応である。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献 1 : Adv. Synth. Catal., 344, 533-542 (2002)

非特許文献 2 : Biomacromolecules, 7, 1687-1691 (2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] アルドール反応で生成する β -ヒドロキシカルボニル化合物はカルボニル基の β 位が不斉炭素原子になる場合があり、この場合には、組成は同じでも、互いに重ね合わせることができない鏡像体（鏡像異性体）となる。ここで、鏡像異性体はエナンチオマーとも称され、例えば特定の原子に結合した複数種の原子または原子団の結合順が時計回りと反時計回りとで異なる R 体と S 体がある。エナンチオマーは、相互作用する相手方の分子認識特性に応じて挙動が異なり、これによって生体に対する作用の仕方が大きく異なる等の違いが生じる。そのため、エナンチオマーを持つ化合物により特定の作用を得るには、その作用を発現するエナンチオマーの一方を選択的に生成すること、すなわち不斉合成を行うことが必要になる。

一方、本発明者らがプロリンの触媒機能を評価したところ、反応系に極めて高濃度で存在させなければ、十分な触媒機能が得られず、しかも、R 体と S 体の生成比率に差がなく、生成するエナンチオマーの選択性も低いことが判明した。

[0005] そこで本発明者らが、プロリンを触媒として用いる反応系の反応生成物の収率を高めることを目指して研究を進めたところ、その触媒反応には、触媒

および反応基質と相互作用するマトリックスの構造が大きく影響するとの考えに至った。こうした考えのもと、触媒反応系のマトリックスとなり得る材料について網羅的な検討を行った結果、天然セルロース素材に2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) (非特許文献2 参照) で酸化処理を施して得られるTEMPO酸化セルロースナノファイバー(TOCN)とプロリンを組み合わせることで、非常に効率的な有機分子触媒反応が起きることを見いだした。

しかしながら、ここでプロリンとの組み合わせが検討されているのは、TEMPO酸化セルロースナノファイバーという特定の誘導体のみであり、その他のセルロースナノファイバーと触媒を組み合わせでエナンチオマーの収率や選択性を検討したという報告は、これまでに全くなされていない。

このような状況下において本発明者らは、不斉合成におけるエナンチオマーの選択性および収率を向上させ、選択的に合成されるエナンチオマーの種類を制御することができる方法、および、エナンチオ選択性向上剤、エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料、不斉合成反応装置、複合体、及びR体とS体を作り分ける方法を提供することを目的として検討を進めた。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らが鋭意検討を進めた結果、セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させることにより、特定のエナンチオマーが他のエナンチオマーよりも格段に高い収率で生成され、選択性および収率が極めて高い不斉合成が可能になるという驚くべき知見を得た。本発明は、こうした知見に基づいて提案されたものであり、具体的に以下の構成を有する。

[0007] [1] セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させて、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造することを特徴とするエナンチオマーの製造方法 (ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (TEMPO) で酸化処理することにより得ら

れたTEMPO酸化セルロースは含まれない)。

[2] 触媒の存在下で反応基質を反応させてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を存在させることによりエナンチオ選択性を向上させる方法(ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない)。

[3] 触媒の存在下で反応基質を反応させて反応生成物としてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類を選択して存在させることにより、反応生成物であるエナンチオマーの種類を制御することを特徴とするエナンチオマー種合成制御方法(ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない)。

[4] 前記反応のエナンチオ選択率(鏡像体過剰率)が90%以上であり、好ましくは95%以上であり、より好ましくは99%以上であり、さらに好ましくは99.9%以上であり、特に好ましくは99.99%以上であり、最も好ましくは100%である、[1]～[3]のいずれか1項に記載の方法。

[5] 前記エナンチオマーとしてR体がS体よりも多く生成する、[1]～[4]のいずれか1項に記載の方法。

[6] 前記エナンチオマーとしてR体のみが生成する、[5]に記載の方法。

[7] 前記エナンチオマーとしてS体がR体よりも多く生成する、[1]～[4]のいずれか1項に記載の方法。

[8] 前記エナンチオマーとしてS体のみが生成する、[7]に記載の方法。

[9] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として結晶性のセ

ルロースナノファイバーまたはその誘導体を用いる、[1]～[9]のいずれか1項に記載の方法。

[10] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として木材由来のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を用いる、[1]～[10]のいずれか1項に記載の方法。

[11] 前記セルロースナノファイバーを用いる、[1]～[10]のいずれか1項に記載の方法。

[12] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として酸処理したセルロースナノファイバーを用いる、[1]～[10]のいずれか1項に記載の方法。

[13] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体が、カルボン酸およびカルボン酸塩基を実質的に有さない、[1]～[12]のいずれか1項に記載の方法。

[14] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体に前記反応基質が吸着する、[1]～[13]のいずれか1項に記載の方法。

[15] 前記触媒が有機分子触媒である、[1]～[14]のいずれか1項に記載の方法。

[16] 前記触媒がアミンまたはその誘導体である、[15]に記載の方法。

[17] 前記触媒が4～6員の環状アミンまたはその誘導体である、[16]に記載の方法。

[18] 前記触媒がアミノ基の α 位の炭素原子に官能基を有する、[16]または[17]に記載の方法。

[19] 前記官能基がカルボキシ基である、[18]に記載の方法。

[20] 前記触媒がプロリンまたはその誘導体である、[18]または[19]に記載の方法。

[21] 前記反応基質がアルデヒドである、[1]～[20]のいずれか1項に記載の方法。

〔22〕 前記反応基質が2つ以上の官能基を有する、〔1〕～〔21〕のいずれか1項に記載の方法。

〔23〕 前記反応基質と前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体の混合物に前記触媒を添加する、〔1〕～〔22〕のいずれか1項に記載の方法。

〔24〕 前記反応基質に対して前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体を5重量%以下、より好ましくは3重量%以下、さらに好ましくは1重量%以下、特に好ましくは0.1～1重量%の濃度で存在させて前記反応を行う、〔1〕～〔23〕のいずれか1項に記載の方法。

〔25〕 前記反応の溶媒として前記反応生成物が溶解する溶媒を用いる、〔1〕～〔24〕のいずれか1項に記載の方法。

〔26〕 前記反応の溶媒としてアルコール系溶媒を用いる、〔1〕～〔25〕のいずれか1項に記載の方法。

〔27〕 前記反応を $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $15\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ で行う、〔1〕～〔26〕のいずれか1項に記載の方法。

〔28〕 前記反応がアルドール反応、マンニッヒ反応、マイケル付加反応、またはディールズ・アルダー反応である、〔1〕～〔27〕のいずれか1項に記載の方法。

〔29〕 セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むことを特徴とする不斉合成反応のエナンチオ選択性向上剤（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

〔30〕 R体の生成を促進する〔29〕に記載の剤。

〔31〕 S体の生成を促進する〔29〕に記載の剤。

〔32〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として結晶性のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、〔29〕～〔31〕の

いずれか1項に記載の剤。

〔33〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として木材由来のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、〔29〕～〔32〕のいずれか1項に記載の剤。

〔34〕 前記セルロースナノファイバーを含む、〔29〕～〔33〕のいずれか1項に記載の剤。

〔35〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として酸処理したセルロースナノファイバーを含む、〔29〕～〔33〕のいずれか1項に記載の剤。

〔36〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体が、カルボン酸およびカルボン酸塩基を実質的に有さない、〔29〕～〔35〕のいずれか1項に記載の剤。

〔37〕 さらに触媒を含む、〔29〕～〔36〕のいずれか1項に記載の剤。

〔38〕 前記触媒が有機分子触媒である、〔39〕に記載の剤。

〔39〕 前記触媒がアミンまたはその誘導体である、〔37〕または〔38〕に記載の剤。

〔40〕 前記触媒が4～6員の環状アミンまたはその誘導体である、〔37〕～〔39〕のいずれか1項に記載の剤。

〔41〕 前記触媒がアミノ基の α 位の炭素原子に官能基を有する、〔39〕または〔40〕に記載の剤。

〔42〕 前記官能基がカルボキシ基である、〔41〕に記載の剤。

〔43〕 前記触媒がプロリンまたはその誘導体である、〔41〕または〔42〕に記載の剤。

〔44〕 セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの生成比率を、接触処理を施すことにより制御することができるエナンチオ選択率可変材料（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメ

チルピペリジーン-1-オキシル (TEMPO) で酸化処理することにより得られた TEMPO 酸化セルロースは含まれない)。

[45] セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの種類を、接触処理を施すことにより変えることができるエナンチオ選択制御材料 (ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル (TEMPO) で酸化処理することにより得られた TEMPO 酸化セルロースは含まれない)。

[46] 前記接触処理が酸を用いた接触処理である、[44] または [45] に記載の材料。

[47] 前記酸が塩酸である、[46] に記載の材料。

[48] 前記酸を用いた接触処理により S 体が生成するように制御する、[46] または [47] に記載の材料。

[49] 前記接触処理が酸の非存在下で行う接触処理である、[46] または [47] に記載の材料。

[50] 前記酸の非存在下で行う接触処理により R 体が生成するように制御する、[49] に記載の材料。

[51] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として結晶性のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、[44] ~ [50] のいずれか 1 項に記載の材料。

[52] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として木材由来のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、[44] ~ [51] のいずれか 1 項に記載の材料。

[53] 前記セルロースナノファイバーを含む、[44] ~ [52] のいずれか 1 項に記載の材料。

[54] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として酸処理したセルロースナノファイバーを含む、[44] ~ [52] のいずれか 1 項に記載の材料。

〔５５〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体が、カルボン酸およびカルボン酸塩基を実質的に有さない、〔４４〕～〔５４〕のいずれか１項に記載の材料。

〔５６〕 セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むエナンチオ選択率可変材料を備えた不斉合成反応装置であって、前記エナンチオ選択率可変材料に接触処理を施すことにより不斉合成反応のエナンチオ選択率を制御することができる不斉合成反応装置（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを２，２，６，６－テトラメチルピペリジーン－１－オキシル（ＴＥＭＰＯ）で酸化処理することにより得られたＴＥＭＰＯ酸化セルロースは含まれない）。

〔５７〕 前記エナンチオ選択率可変材料が、〔４４〕～〔５５〕のいずれか１項に記載の材料である、〔５６〕に記載の反応装置。

〔５８〕 前記材料に前記接触処理を行うための接触処理機構を備えている、〔５６〕または〔５７〕に記載の反応装置。

〔５９〕 前記接触処理機構において、酸の存在下で接触処理を行うことにより前記不斉合成反応によりＳ体が生成するように制御する、〔５８〕に記載の反応装置。

〔６０〕 前記接触処理機構において、酸の非存在下で接触処理を行うことにより前記不斉合成反応によりＲ体が生成するように制御する、〔５８〕に記載の反応装置。

〔６１〕 分離機構を備えている、〔５６〕～〔６０〕のいずれか１項に記載の反応装置。

〔６２〕 セルロースナノファイバーまたはその誘導体に反応基質を吸着させた複合体（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを２，２，６，６－テトラメチルピペリジーン－１－オキシル（ＴＥＭＰＯ）で酸化処理することにより得られたＴＥＭＰＯ酸化セルロースは含まれない）。

〔６３〕 触媒を用いて前記反応基質を反応させるための複合体である、〔

〔62〕に記載の複合体。

〔64〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として結晶性のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、〔62〕～〔63〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔65〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として木材由来のセルロースナノファイバーまたはその誘導体を含む、〔62〕～〔64〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔66〕 前記セルロースナノファイバーを含む、〔62〕～〔65〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔67〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として酸処理したセルロースナノファイバーを含む、〔62〕～〔65〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔68〕 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体が、カルボン酸およびカルボン酸塩基を実質的に有さない、〔62〕～〔67〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔69〕 前記反応基質がアルデヒドである、〔62〕～〔68〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔70〕 前記反応基質が2つ以上の官能基を有する、〔62〕～〔69〕のいずれか1項に記載の複合体。

〔71〕 反応基質と触媒を含む不斉合成反応の反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、もしくは前記反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の接触処理方法を変えることにより、反応生成物であるR体とS体を作り分ける方法。

発明の効果

〔0008〕 本発明によれば、不斉合成反応の収率とエナンチオ選択性を向上させることができる。

本発明の好ましい実施態様によれば、不斉合成反応の反応生成物としてR体のみ、またはS体のみを選択的に合成することができる。本発明は、反応

基質や触媒が同じである不斉合成反応であっても、反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、もしくはそれらの前処理方法を変えることにより、反応生成物のエナンチオ選択率を制御できる点に特徴がある。このため、本発明によれば、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、もしくはそれらの前処理方法を変えるだけで、R体のみを選択的に合成したり、S体のみを選択的に合成したりすることができる。すなわち、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、もしくはそれらの前処理方法を選択するだけで、R体とS体を作り分けることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明のメカニズムを説明するためのモデル反応とプロリンの触媒反応を示す模式図である。

[図2]セルロースナノファイバーとプロリン存在下で反応基質を反応させたときの各物質の挙動を示す模式図である。

[図3]実施例で使用したセルロースナノファイバーの走査型電子顕微鏡写真である。

[図4]実施例1、2および比較例1で得た反応生成物のキラルHPLC分析の溶出パターンである。

[図5]実施例1で行った4-ニトロベンズアルデヒドのCNF_Aに対する吸着挙動解析の結果を示すグラフである。

[図6]実施例2で行った4-ニトロベンズアルデヒドのCNF_Bに対する吸着挙動解析の結果を示すグラフである。

[図7]参考例1で行ったプロリンのCNF_AおよびCNF_Bに対する吸着挙動解析の結果を示すグラフである。

[図8]各実施例および各比較例で生成した反応生成物の収率、R体とS体の生成比率を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明について説明する。以下に記載する構成要件の説明は、本発

明の代表的な実施態様や具体例に基づいてなされることがあるが、本発明はそのような実施態様や具体例に限定されない。なお、本願において「～」は、その前後に記載される数値を下限値および上限値として包含する範囲を意味する。例えば「1～5」であれば、1以上5以下の範囲を意味する（すなわち、1と5が範囲に含まれる）。

[0011] [エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法]

本発明のエナンチオマーの製造方法は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させて、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造することを特徴とする。

また、本発明のエナンチオ選択性を向上させる方法は、触媒の存在下で反応基質を反応させてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を存在させることによりエナンチオ選択性を向上させる。

また、本発明のエナンチオマー種合成制御方法は、触媒の存在下で反応基質を反応させて反応生成物としてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類を選択して存在させることにより、反応生成物であるエナンチオマーの種類を制御することを特徴とする。

ただし、本発明のエナンチオマーの製造方法、本発明のエナンチオ選択性を向上させる方法および本発明のエナンチオマー種合成制御方法におけるセルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジノー1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない。

[0012] 本願において「セルロースナノファイバー」とは、特に限定されるものではないが、天然セルロースを高速ホモジナイザー、マイクロフリュイダイザー、グラインダー、湿式微粒化装置、凍結粉碎機、超音波解繊機等で解繊したセルロース繊維であって、繊維径が2～100nmであるものを意味する。本願において、セルロースナノファイバーの「繊維径」は、透過型電子顕

微鏡法または原子間力顕微鏡法により測定される繊維径である。本発明の効果過度に阻害しないものであれば、凝集しているものを含んでいてもよい。また、セルロースナノウィスカーを含んでいてもよい。

本願においてセルロースナノファイバーの「誘導体」とは、セルロースナノファイバーに実質的に化学反応を伴う処理を施して得られたセルロースナノファイバーを意味する。例えば、セルロースの構造中に存在する官能基を別の官能基へ変化させたセルロースナノファイバーが含まれる。ここで、誘導体における「実質的に化学反応を伴う処理」を施す前の「セルロースナノファイバー」は、本願で定義している「セルロースナノファイバー」と同義であり、本願明細書中では「誘導体の前駆体」ということがある。

本願における「セルロースナノファイバーまたはその誘導体」の中には、特にセルロースナノファイバーを分散媒中に分散した後に分散媒を除去して得られる材料が含まれる。分散媒としては、水、有機溶媒、不斉合成反応の反応物質、これらの混合物などを好ましく用いることができる。また、分散媒は液体であることが好ましい。分散媒中には、添加剤を添加しておいてセルロースナノファイバーを改質することができる。例えば、塩酸などの酸を添加しておき、セルロースナノファイバーと接触させることにより、セルロースナノファイバーを改質して、不斉合成反応のエナンチオ選択率を制御することができる。分散媒に添加しうる酸として、塩酸の他に、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸などを挙げることができる。これらの酸は、1種類を単独で用いてもよいし、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。なお、ここで言う「セルロースナノファイバーを分散媒中に分散」する処理は、後述する「接触処理」に含まれる。また、本明細書中では、「酸を添加した分散媒（液体）」で接触処理したセルロースナノファイバーを「酸処理したセルロースナノファイバー」ということがある。

本発明で用いるセルロースナノファイバーまたはその誘導体は、カルボン酸およびカルボン酸塩基を実質的に有さないことが好ましい。本願でいう「

カルボン酸基およびカルボン酸塩基を実質的に有さない」とは、 $-COOH$ （カルボン酸基）と $-COO^-M^+$ （カルボン酸塩基）の合計含有量が 0.1 mmol/g 未満、好ましくは 0.01 mmol/g 未満、さらに好ましくは 0.001 mmol/g 未満であることを意味する。Mはカルボン酸塩を形成しうる原子の中から選択することができ、例えばアルカリ金属（Li、Na、K等）である。

セルロースは、自然界において植物や藻類の細胞壁の骨格成分として存在している。本発明で用いるセルロースナノファイバーおよび誘導体の前駆体であるセルロースナノファイバーは、いずれの天然物に由来するものであってもよいが、植物由来のセルロースナノファイバーであることが好ましく、木材由来のセルロースナノファイバーであることがより好ましい。

セルロースナノファイバーまたはその誘導体は、結晶構造からなっているもよいし、非晶質構造をからなっているもよいし、結晶構造と非晶質構造とが混在していてもよいが、結晶構造を有することが好ましい。結晶構造は、X線結晶構造解析により確認することができる。

セルロースナノファイバーまたはその誘導体の繊維径は、 $2\text{ nm} \sim 100\text{ nm}$ であることが好ましく、 $2\text{ nm} \sim 50\text{ nm}$ であることがより好ましく、 $2\text{ nm} \sim 10\text{ nm}$ であることがさらに好ましい。

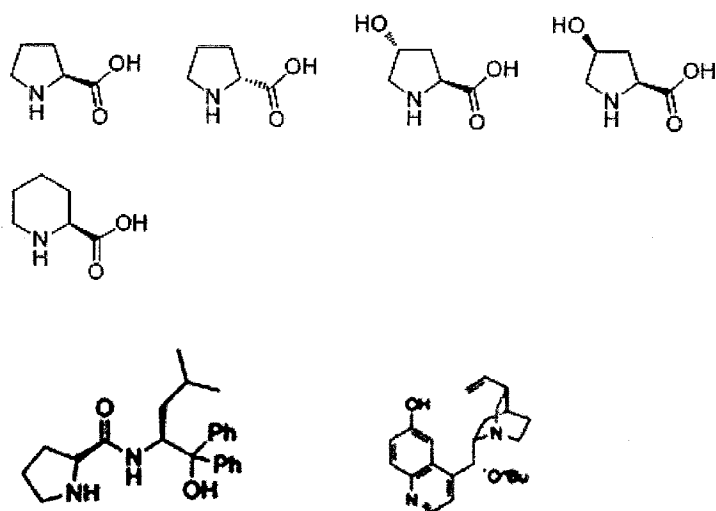
[0013] 触媒は、反応基質同士の反応を促進する物質である。本発明で用いる触媒の種類は、特に限定されず、例えば有機分子触媒、酵素触媒、金属触媒等のいずれであってもよいが、有機分子触媒を用いることが好ましい。本願における「有機分子触媒」とは、炭素原子、水素原子およびヘテロ原子（金属原子を除く）からなる低分子化合物であって、触媒作用を有するもののことをいう。有機分子触媒のヘテロ原子としては、O、N、P、Sを挙げることができる。ヘテロ原子は、有機分子触媒1分子当たり、1つのみ含まれていてもよいし、2つ以上含まれていてもよい。また、有機分子触媒1分子当たり、2つ以上のヘテロ原子が含まれている場合、それらのヘテロ原子は同一の原子種であっても、異なる原子種であってもよい。有機分子触媒は自然界に

豊富に存在する元素からなるために継続的利用が可能であり、酸やアルカリ、熱に強く様々な反応条件で触媒機能を発現するという利点を有する。

本発明で用いる触媒は、アミンまたはその誘導体であることが好ましく、4～6員の環状アミンまたはその誘導体であることが好ましい。また、アミンまたはその誘導体である触媒は、そのアミノ基の α 位の炭素原子に官能基を有することが好ましく、そのアミノ基の α 位の炭素原子にカルボキシ基を有することがより好ましい。好ましい触媒の具体例として、プロリンまたはその誘導体を挙げるができる。

さらに、本発明で用いる触媒の具体例を、上記のプロリンまたはその誘導体を含めて以下に例示する。以下に例示した触媒は、例えばアルドール反応を促進する触媒として好ましく用いることができる。なお、本発明において用いることができる触媒はこれらの具体例によって限定的に解釈されるべきものではない。また、下記式において、Phはフェニル基を表し、Buはブチル基を表す。

[0014] [化1]



[0015] 本発明で反応させる反応基質は、反応してエナンチオマー（鏡像異性体）を持つ物質を生成する物質である。反応基質は、1種類であってもよいし、2種類以上の組み合わせであってもよい。エナンチオマーは、具体的にはR/S表示法によるR体とS体、D/L表示法によるD体とL体であり、本願にお

ける「エナンチオマー」はいずれの表示法により表記されたものであってもよい。エナンチオマーを持つ物質としては、例えば不斉炭素原子を有する有機化合物や分子全体がらせん構造をとる有機化合物等を挙げることができ、反応基質には、こうした有機化合物を生成する化合物等を用いることができる。また、反応基質は、アルデヒドであることが好ましく、2つ以上の官能基を有することも好ましい。また、例えば、 α 位に水素原子を有するカルボニル化合物と、ケトンまたはアルデヒドは、アルドール反応により不斉炭素を有する β -ヒドロキシカルボニル化合物を生成しうる化合物であり、反応基質の具体例として挙げることができる。

[0016] 本発明のエナンチオマーの製造方法およびエナンチオ選択性を向上させる方法では、触媒の存在下で反応基質を反応させてエナンチオマーを製造する際、上記のようなセルロースナノファイバーまたはその誘導体を存在させることにより、エナンチオ選択性を向上させ、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造する。本願における「エナンチオ選択性」とは、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーよりも多く生成しうる性能を意味し、「エナンチオ選択性を向上させる」とは、その特定のエナンチオマー（より多く生成されるエナンチオマー）の反応生成物全量に対する生成比率と他のエナンチオマーの反応生成物全量に対する生成比率の差をより大きくすることを意味する。また、このように特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造することを「不斉合成」という。

[0017] 本発明のエナンチオマーの製造方法およびエナンチオ選択性を向上させる方法によれば、こうした不斉合成のエナンチオ選択性を顕著に向上させることができ、特定のエナンチオマーを高い収率で製造することができる。セルロースナノファイバーまたはその誘導体を用いることにより、こうした効果を得られるのは、以下のようなメカニズムによるものと推測している。

すなわち、本発明のメカニズムを説明するためのモデル反応として4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンのプロリン触媒によるアルドール反応の反応式と、プロリンの触媒反応のメカニズムを図1に示す。図1の反応式にお

いてMeはメチル基を表す。プロリンは、5員環に存在するイミノ基を活性部位とする触媒であり、それ自体に不斉合成を誘起する作用は認められず、また、極めて高濃度でしか触媒活性が発現しない。

次に、セルロースナノファイバーとプロリンの存在下で、4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンを反応させた場合の各物質の挙動を図2に示す。このように、セルロースナノファイバー存在下では、反応基質（図2においては、反応基質の一方の4-ニトロベンズアルデヒド）がセルロースナノファイバーの界面と相互作用して立体制約を受けるとともに、その反応基質に対する触媒活性が顕著に高くなると推測される。これにより、不斉合成反応が効率よく進行し、特定のエナンチオマーが他のエナンチオマーよりも高い収率で選択的に合成されると推定される。セルロースナノファイバーによる反応基質の立体制約は、該セルロースナノファイバーが分子ユニット内に多数の不斉炭素とナノファイバー軸に沿った異方性界面を持つことに起因しており、セルロースナノファイバーによる触媒活性の向上は、セルロースナノファイバーの界面に触媒が集積して局所的に濃縮されることや、セルロースナノファイバーに多数存在する水酸基が触媒活性を増幅するように作用するためと考えられる。

[0018] 本発明のエナンチオマーの製造方法およびエナンチオ選択性を向上させる方法では、R体がS体よりも多く生成してもよいし、S体がR体よりも多く生成してもよく、好ましいのは、R体のみが生成する場合、または、S体のみが生成する場合である。

[0019] 一方、本発明のエナンチオマー種合成制御方法は、触媒の存在下で反応基質を反応させて反応生成物としてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類を選択して存在させることにより、反応生成物であるエナンチオマーの種類を制御する。ここで、「反応生成物であるエナンチオマーの種類を制御する」とは、例えば反応生成物の半分超がR体になるように制御すること、あるいは、反応生成物の半分超がS体になるように制御すること、または、反応生成物がR体のみになるように制

御すること、あるいは、反応生成物がS体のみになるように制御すること等である。上記のように、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を用いると、特定のエナンチオマーが他方のエナンチオマーに対して選択的に生成される。そして、この選択的に生成されるエナンチオマーがR体であるか、S体であるかは、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類に左右される。よって、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類を選択して存在させることにより、上記のような反応生成物であるエナンチオマーの種類の制御を精度よく行うことができる。ここで、「セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類」としては、セルロースナノファイバーの原料種による分類、セルロースナノファイバーの解繊方法による分類、接触処理の有無による分類、接触処理に用いる化学物質の種類による分類、化学処理の有無による分類、化学処理の種類による分類、セルロースナノファイバーに導入した官能基の種類による分類、および、これらの組み合わせによる分類等に基づく種類を挙げることができる。例えば、酸を添加した液体で処理したセルロースナノファイバーを反応系に存在させると、S体がR体よりも多く生成される傾向があり、酸を添加していない液体で処理したセルロースナノファイバーを反応系に存在させると、R体がS体よりも多く生成される傾向がある。

[0020] 本発明の各方法において、反応のエナンチオ選択率（鏡像体過剰率）は90%以上であることが好ましく、95%以上であることがより好ましく、99%以上であることがさらに好ましく、99.9%以上であることが特に好ましく、99.99%以上であることが特により好ましく、100%であることが最も好ましい。本願明細書中において「エナンチオ選択率」とは、特定のエナンチオマー（より多く生成されるエナンチオマー）の反応生成物全量に対する生成比率（モル%）から他のエナンチオマーの反応生成物全量に対する生成比率（モル%）を差し引いた値を意味する。

[0021] セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させる際の手順については、まず、反応基質とセルロースナノファイバ

一またはその誘導体を混合して混合物を調製した後、この混合物に触媒を添加することが好ましい。触媒を添加する前に、反応基質とセルロースナノファイバーを混合しておくことにより、反応基質がセルロースナノファイバーに吸着して複合体が形成され、セルロースナノファイバーの界面で反応基質が効果的に立体制約を受けると推測される。このような状態の混合物に触媒を添加すると、反応基質の特定の向きから触媒が効率よく接触し、高い触媒活性を示すと考えられる。その結果、不斉合成のエナント選択性と収率を顕著に向上させることができる。

反応基質を反応させる際に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の量は、反応基質の量に対して5重量%以下であることが好ましく、3重量%以下であることがより好ましく、1重量%以下であることさらに好ましく、0.1～1重量%であることが特に好ましい。

反応基質を反応させる際に存在させる触媒の量は、反応基質の量に対して0.01～30mol%であることが好ましく、0.01～1mol%であることがより好ましく、0.01～0.1mol%であることがさらに好ましい。

また、上記の反応は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体、触媒および反応基質を溶媒中に存在させた状態で行われることが好ましい。この反応の溶媒としては、特に限定されないが、非プロトン性溶媒やプロトン性溶媒のアルコール系溶媒を用いることが好ましく、炭素数1～6の溶媒を用いることがより好ましく、メタノール、エタノール、ジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミドなどを含む溶媒を用いることがさらに好ましい。

反応を行う温度は、反応の種類、反応基質や触媒によっても異なるが、100～200℃であることが好ましく、0～80℃であることがより好ましく、15～60℃であることがさらに好ましく、30～50℃であることが特に好ましい。

[0022] 本発明の各方法で行う反応は、特に限定されないが、例えばアルドール反応、マンニッヒ反応、マイケル付加反応、またはディールズ・アルダー反応

等を挙げることができ、アルドール反応であることが好ましい。いずれの反応においても、セルロースナノファイバーまたはその誘導体により共通のメカニズム（反応基質の立体制約、触媒の局所的濃縮による触媒活性の増幅）が働き、不斉合成のエナンチオ選択性と収率が改善されると推定される。

[0023] [不斉合成反応のエナンチオ選択性向上剤]

本発明の不斉合成反応のエナンチオ選択性向上剤は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むことを特徴とする（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

本願において「エナンチオ選択性向上剤」とは、これを不斉合成反応の反応系内に存在させることによって、反応生成物であるエナンチオマーの選択率（エナンチオ選択率、鏡像体過剰率）を向上させることができる剤を意味する。すなわち、光学異性体の偏りを増幅させる効果（不斉増幅効果）を有する剤を意味する。「エナンチオ選択率」の定義については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項の記載を参照することができる。

本発明で用いるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ましい範囲については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項におけるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ましい範囲についての記載を参照することができる。

本願におけるエナンチオ選択性向上剤は、R体の生成を促進するものであってもよいし、S体の生成を促進するものであってもよい。S体の生成を促進するエナンチオ選択性向上剤として、酸を添加した液体で接触処理（酸処理）を施したセルロースナノファイバーを挙げることができ、R体の生成を促進するエナンチオ選択性向上剤として、酸を添加していない液体で接触処理を施したセルロースナノファイバーを挙げることができる。

エナンチオ選択性向上剤は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体のみを含んでいてもよいし、さらに、他の物質も含んでいてもよい。他の物質としては、触媒を挙げることができる。エナンチオ選択性向上剤が含んでもよい触媒の説明と好ましい範囲、具体例については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項における触媒の説明と好ましい範囲、具体例についての記載を参照することができる。

[0024] [エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料]

本発明のエナンチオ選択率可変材料は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの生成比率を、接触処理を施すことにより制御することができるものである（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2，2，6，6-テトラメチルピペリジノー1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

本願における「エナンチオ選択率可変材料」とは、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、これを不斉合成反応の反応系内に存在させることによって、反応生成物であるエナンチオマーの選択率（エナンチオ選択率、鏡像体過剰率）を変えることができる材料であって、その材料に特定の処理（例えば酸処理）を施しておくことによってエナンチオマーの選択率を調整することができる材料を意味する。あらかじめ適切な前処理を施したエナンチオ選択率可変材料を不斉合成反応の反応系内に存在させることにより、不斉合成反応のエナンチオ選択率を特定の値に再現性よく制御することができる。同じ素材を用いた場合であっても前処理の条件によって、選択率を制御できる点に特徴がある。「エナンチオ選択率」の定義については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項の記載を参照することができる。

また、本発明のエナンチオ選択制御材料は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの

種類を、接触処理を施すことにより変えることができるものである（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2，2，6，6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

本願における「エナンチオ選択制御材料」とは、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、これを不斉合成反応の反応系内に存在させることによって、反応生成物であるエナンチオマーを選択的に合成することができる作用を有する材料であって、その材料に特定の処理（例えば酸処理）を施しておくことによって合成されるエナンチオマーの種類を制御することができる材料を意味する。あらかじめ適切な前処理を施したエナンチオ選択制御材料を不斉合成反応の反応系内に存在させることにより、不斉合成反応により得られるエナンチオマーをS体のみにしたりR体のみにしたりすることができる。同じ素材を用いた場合であっても前処理の条件によって、得られるエナンチオマーの種類を制御できる点に特徴がある。

本発明で用いるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ましい範囲については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項におけるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ましい範囲についての記載を参照することができる。

本願における「接触処理」は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に対して化学物質を接触させる処理である。液体と接触させることが好ましく、例えば酸を添加した液体や酸を添加していない液体と接触させることができる。液体としては、例えば水、有機溶媒、不斉合成反応の反応物質、これらの混合物などを好ましく用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸などを挙げることができ、中でも塩酸を用いることが好ましい。これらの酸は、1種類を単独で用いてもよいし、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。

また、接触処理後には接触させた液体からセルロースナノファイバーまたはその誘導体を分離することが好ましい。

これらの接触処理のうち、例えば酸を用いた接触処理をセルロースナノファイバーまたはその誘導体に施すことにより、不斉合成反応の反応系内でS体を選択的に生成するように制御することができる。これにより、エナンチオ選択率可変材料では反応生成物全量に対するS体の生成比率を上げることができ、エナンチオ選択制御材料では、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの種類をS体にすることができる。一方、酸の非存在下で行う接触処理をセルロースナノファイバーまたはその誘導体に施すことにより、不斉合成反応の反応系内でR体を選択的に生成するように制御することができる。これにより、エナンチオ選択率可変材料では反応生成物全量に対するR体の生成比率を上げることができ、エナンチオ選択制御材料では、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの種類をR体にすることができる。

[0025] [不斉合成反応装置]

本発明の不斉合成反応装置は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むエナンチオ選択率可変材料を備えた不斉合成反応装置であって、エナンチオ選択率可変材料に接触処理を施すことにより不斉合成反応のエナンチオ選択率を制御することができるものである（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

本願における「反応装置」は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させて反応生成物を製造することができる装置を広く包含する概念である。「反応装置」には、実験室レベルの小容量反応装置から、工業生産用の大容量反応装置まで包含される。機械化や自動化がされているか否かは問わず、連続処理が可能か否かも問わない。

本発明で用いるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ま

しい範囲については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項におけるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の説明と好ましい範囲についての記載を参照することができる。

本発明で用いるエナンチオ選択率可変材料は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの種類を、接触処理を施すことにより変えることができるもの、すなわち、上記の本発明の「エナンチオ選択率可変材料」であることが好ましい。

「エナンチオ選択率可変材料」およびエナンチオ選択率可変材料に施す「接触処理」の説明と好ましい範囲については、「エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料」の項における対応する記載を参照することができる。

本発明の反応装置は、エナンチオ選択率可変材料に接触処理を行うための接触処理機構を備えていることが好ましい。

本願における「接触処理機構」は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に対して接触処理を行うことができる機構である。不斉合成反応を行う反応容器が、接触処理を行う接触処理容器を兼ねていてもよいし、これらは別の容器であってもよい。

接触処理機構で行う接触処理は、不斉合成反応によりR体が選択的に生成するように作用する接触処理（R体の選択率が高くなる接触処理）であってもよいし、不斉合成反応によりS体が選択的に生成するように作用する接触処理（S体の選択率が高くなる接触処理）であってもよい。不斉合成反応によりS体が選択的に生成するように作用する接触処理として、酸の存在下での接触処理を挙げることができ、不斉合成反応によりR体が選択的に生成するように作用する接触処理として、酸の非存在下での接触処理を挙げることができる。

ここで、「エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料」の項で説明したように、接触処理後には接触させた液体からセルロースナノファイ

バーまたはその誘導体を分離することが好ましい。接触させた液体から分離する機構を、本願では「分離機構」という。分離機構は接触処理機構と組み合わせて採用することが好ましく、両者は共通のチャンバーや容器を使用するものであっても構わない。分離機構による分離の手段は特に制限されず、遠心分離による方法、圧縮による方法、吸引による方法などを適宜採用することが可能であるが、より簡便な方法を採用することが好ましい。本発明では、セルロースナノファイバーまたはその誘導体をあらかじめ成形することが好ましい。例えば、特定の形状を有する型に向けて圧縮または吸引することにより、型に対応する形状へ成形することが可能である。このようにして、所望の形状を有するスポンジやフィルターなどへ成形することができる。成形されたセルロースナノファイバーまたはその誘導体は、接触処理後や反応後に分離回収が容易であり、多孔質材料として保存、運搬、使用することができる。

[0026] [複合体]

本発明の複合体は、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に反応基質を吸着させた複合体である（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

本発明で用いる「セルロースナノファイバーまたはその誘導体」および「反応基質」の説明と好ましい範囲、については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項の「セルロースナノファイバーまたはその誘導体」および「反応基質」の説明と好ましい範囲についての記載を参照することができる。

セルロースナノファイバーまたはその誘導体に反応基質を吸着させる方法は、特に限定されず、例えばセルロースナノファイバーまたはその誘導体と反応基質を同一の液体中に存在させて接触させることにより吸着させることができる。

セルロースナノファイバーまたはその誘導体が反応基質を吸着するか否かは、QCM (Quartz Crystal Microbalance:水晶振動子マイクロバランス) 法でモニタリングすることにより判定することができる。

本発明の複合体は、触媒を用いて反応基質を反応させるために用いることができる。具体的には、この複合体に触媒を接触させるか、複合体に反応基質と触媒を接触させることにより、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に吸着している反応基質同士、または、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に吸着している反応基質と吸着していない反応基質を反応させることができる。このとき、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」の項で説明した複合体の場合と同様に、セルロースナノファイバーの界面で反応基質が効果的に立体制約を受けると推測される。このような状態の混合物に触媒を接触させると、反応基質の特定の向きから触媒が効率よく接触し、高い触媒活性を示すと考えられる。このため、この複合体をエナンチオマーの製造に用いた場合には、高いエナンチオ選択性と高い収率を得ることができる。

本発明の複合体において、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に吸着させる反応基質は1種類であってもよいし、2種類以上であってもよい。また、セルロースナノファイバーまたはその誘導体には、反応に供する反応基質の全てを吸着させておいてもよいし、反応に供する反応基質の一部を吸着させておいてもよいが、反応に供する反応基質の一部を吸着させておき、反応基質の他の一部は複合体に接触させることで反応に供することが好ましい。これにより、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に吸着している反応基質に対して、セルロースナノファイバーまたはその誘導体に吸着していない反応基質が自由に接触することができ、不斉合成の収率を高めることができる。

[0027] [反応生成物であるR体とS体を作り分ける方法]

本発明の反応生成物であるR体とS体を作り分ける方法は、反応基質と触媒を含む不斉合成反応の反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバ

一またはその誘導体の種類、もしくは前記反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の接触処理の方法を変えることにより、反応生成物であるR体とS体を作り分ける方法である。

本発明で用いる反応基質、触媒、セルロースナノファイバーまたはその誘導体、その種類、接触処理の説明と好ましい範囲については、「エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性を向上させる方法、エナンチオマー種合成制御方法」および「エナンチオ選択率可変材料、エナンチオ選択制御材料」の項における対応する記載を参照することができる。

上記のように、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を用いると、特定のエナンチオマーが他方のエナンチオマーに対して選択的に生成される。そして、この選択的に生成されるエナンチオマーがR体であるか、S体であるかは、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、接触処理の方法に左右される。そのため、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類およびその接触処理の方法を変えることにより、反応生成物であるR体とS体を精度よく作り分けることができる。

実施例

[0028] 以下に実施例と比較例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。

以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

本実施例で CNF_A と CNF_B の材料として用いたセルロースナノファイバー(CNF)は、未乾燥亜硫酸パルプ、微結晶セルロース(アビセルPH-101、シグマ-アルドリッチ)を湿式微粒化装置(装置名:スターバースト、245 MPa、50パス)でナノ化して得た、平均繊維径が約15~50 nmのセルロースナノファイバーである。このセルロースナノファイバーの走査型電子顕微鏡写真を図3に示す。

CNF_A と CNF_B は、以下のようにして CNF に接触処理を行うことで作製した。

[0029] (接触処理例1) 酸を添加していないアセトンによる接触処理 (CNF_Aの作製)

セルロースナノファイバー (CNF) を0.4重量%含む水分散液25 mLとアセトン25 mLを混合して前処理用分散液を調製し、25℃で1時間遠心分離 (10, 100×g) に供した。その後に上清を除去し、アセトンを全容量が50 mLになるまで加えてかく拌し、1時間の遠心分離に供した。この一連の操作 (上清除去、アセトン添加、遠心分離) をさらに4回繰り返し、最後に上清を除去してCNFアセトン懸濁液を得た。この水とアセトンの混合液で前処理することにより製造したCNFをCNF_Aとする。

[0030] (接触処理例2) 酸を添加したアセトンによる接触処理 (CNF_Bの作製)

セルロースナノファイバー (CNF) を0.4重量%含む水分散液25 mLと塩酸5 mLとアセトン20 mLを混合して調製した分散液を前処理用分散液として用いること以外は、実施例1と同様にしてCNFアセトン懸濁液を得た。この塩酸と水とアセトンの混合液で前処理することにより製造したCNFをCNF_Bとする。なお、前処理用分散液に添加した塩酸は、上清除去、アセトン添加、遠心分離を5回繰り返す工程で完全に除去されており、得られたCNFアセトン懸濁液には塩酸が含まれていないことを確認した。

[0031] [各比較例で用いたマトリックス材料]

本願における略号は、それぞれ下記の材料を表す。これらの材料を、各比較例でマトリックス材料として使用した。

「TOCN (Na)」は、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (TEMPO) で酸化処理を施して得られたTEMPO酸化セルロースである (COO⁻Na⁺: 1.55 mmol/g)。

「(Na)」は、ナトリウム塩を表す。

「TOCN (H)」は、上記TOCNのCOO⁻Na⁺をCOOHとした遊離酸型である。

「CFI」は、カラムクロマト用純セルロース (GEヘルスケア・ジャパン株式会社、販売元コード4020-050) を表す。

「CMC」は、カルボキシメチルセルロース（和光純薬工業株式会社、販売元コード039-01335）を表す。

「PAA」は、ポリアクリル酸（和光純薬工業株式会社、販売元コード165-18571）を表す。

「CMCNF」は、未乾燥亜硫酸パルプを、モノクロロ酢酸と水酸化ナトリウムで処理してカルボキシメチル化し、湿式微粒化装置（装置名：スターバースト）でナノ化して得た、カルボキシメチル化セルロースナノファイバーを表す（カルボキシメチル基量 0.56 mmol/g ）。

「HC」は、スギ木片を無水酢酸と過酸化水素で 90°C で5時間処理後、5重量%水酸化カリウム水溶液で常温で一晩処理し、洗浄後、湿式微粒化装置（装置名：スターバースト）でナノ化して得た、ホロセルロースナノファイバーを表す（ α セルロース量約75%）。

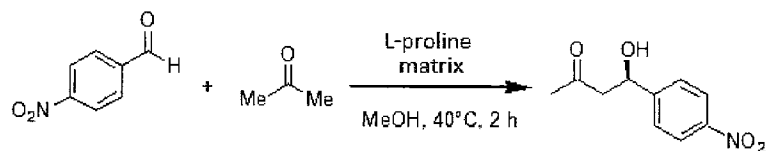
また、「Matrix Free」は、多糖類やPAAといったマトリックスを添加しなかったものを表す。

[0032] [1] 反応系に存在させるマトリックス材料の検討

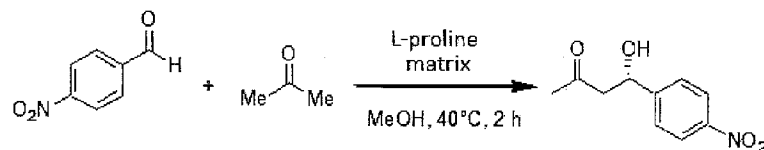
実施例1、2および比較例1、2で行った4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンのアルドール反応の反応式を下記に示す。

[化2]

R体生成



S体生成



（実施例1）CNF_A存在下でのアルドール反応の評価

接触処理例1で作製した、CNF_Aを含むCNFアセトン懸濁液10mL（

CNF含有量：120mg)を、メタノール40mLと4-ニトロベンズアルデヒド2.0mmol(0.30g)の混合溶液に加え、さらにアセトン10mLを追加して反応系全体の基質のアセトンを2.0mmol(20mL)に調節した。最後に、L-プロリン0.20mmol(23mg)を添加し、40℃で2時間反応させた。反応後、酢酸エチルを用いて抽出した後、濃縮を行って反応生成物を回収した。

得られた反応生成物について、キラルHPLC分析を行ってR体とS体の生成比率を調べた。キラルHPLC分析での溶出パターンを図4に示す。キラルHPLC分析と¹H NMRによる解析から、反応生成物はヒドロキシ-4-(4-ニトロフェニル)-2-ブタノンのR体のみであることが確認され、その収率は99%超と極めて高いものであった。

また、上記のメタノールと4-ニトロベンズアルデヒドの混合溶液に、CNF_Aを塗布した検出チップを備えたQCMによる4-ニトロベンズアルデヒドの吸着挙動解析の結果を図5に示す。図5から、反応基質である4-ニトロベンズアルデヒドがCNF_Aに吸着することが確認された。

[0033] (実施例2) CNF_B存在下でのアルドール反応の評価

接触処理例2で作製したCNF_Bを含むCNFアセトン懸濁液を、CNF_Aを含むCNFアセトン懸濁液の代わりに用いること以外は、実施例1と同様にして反応生成物を得た。

得られた反応生成物について、キラルHPLC分析を行ってR体とS体の生成比率を調べた。キラルHPLC分析での溶出パターンを図4に示す。キラルHPLC分析と¹H NMRによる解析から、反応生成物はヒドロキシ-4-(4-ニトロフェニル)-2-ブタノンのS体のみであることが確認され、その収率は91%と極めて高いものであった。

また、上記のメタノールと4-ニトロベンズアルデヒドの混合溶液に、CNF_Bを塗布した検出チップを備えたQCMによる4-ニトロベンズアルデヒドの吸着挙動解析の結果を図6に示す。図6から、反応基質である4-ニトロベンズアルデヒドがCNF_Bに吸着することが確認された。

[0034] (参考例1) プロリンの吸着挙動解析

4-ニトロベンズアルデヒドの代わりにL-プロリンを用いること以外は、実施例1または実施例2と同様にして、プロリンの吸着挙動解析を行った。その結果を図7に示す。

図7から、プロリンおよびエナミン中間体は CNF_A または CNF_B と分散媒中で共存させても、これらに吸着しないことがわかった。

[0035] (比較例1) マトリックス非存在下でのアルドール反応の評価

CNF アセトン懸濁液を用いないこと以外は、実施例1と同様にして反応生成物を得た。

得られた反応生成物のキラルHPLC分析の溶出パターンを図4に示す。¹H NMRとキラルHPLC分析から、反応生成物はヒドロキシ-4-(4-ニトロフェニル)-2-ブタノンであることが確認されたが、R体とS体が同程度の割合で混在していた。また、反応生成物の収率は16%程度であり、実施例1、2に比べて低いものであった。

[0036] (比較例2) 他のマトリックス材料存在下でのアルドール反応の評価

CNF アセトン懸濁液の代わりに、 $TOCN(Na)$ 、 $TOCN(H)$ 、 CFI 、 $CMC(Na)$ 、 $PAA(Na)$ 、 $CMCNF$ 、 HC を用いたこと以外は、実施例1同様にして反応生成物を得た。

各実施例および各比較例で得た反応生成物について、キラルHPLC分析により測定した収率、および、重量%で表したR体とS体の生成比率(R体:S体)を図8にまとめて示す。図8中、生成比率の左側の記号は選択的に生成されたエナンチオマーの種類を表す。また、R体とS体の生成比率において「>99.9」と表示されているものは、キラルHPLC分析の検出感度上、R体のみ、または、S体のみが検出されたことを示している。

図8から、 CNF_A または CNF_B を用いた反応系では極めて高い収率が得られており、それぞれ、R体のみまたはS体のみが生成されているのに対して、他のマトリックス材料を用いた反応系では収率およびエナンチオ選択率が著しく劣っていることがわかる。

以上の結果から、セルロースナノファイバーを反応系に存在させることにより、反応生成物の収率が顕著に高くなり、また、接触処理を行うことで、生成されるエナンチオマーの種類が精度よく制御されて、R体とS体を完全に作り分けることが可能になることがわかった。また、これらの点において、セルロースナノファイバーは他のマトリックス材料に比べて極めて優位であることがわかった。

[0037] [2] 他の反応基質（ベンズアルデヒド構造を有する種々の類似化合物）を用いたアルドール反応の検討

（実施例3～6） CNF_A 存在下での他のアルドール反応の評価

4-ニトロベンズアルデヒドの代わりに表1に示す反応基質を用いること以外は、実施例1と同様にして反応生成物を得た。

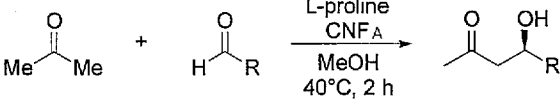
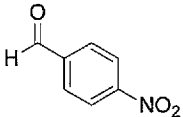
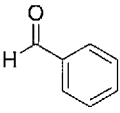
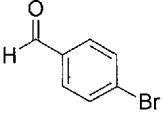
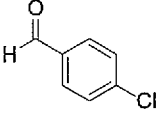
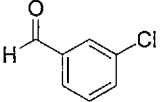
[0038] （実施例7～10） CNF_B 存在下での他のアルドール反応の評価

4-ニトロベンズアルデヒドの代わりに表2に示す反応基質を用いること以外は、実施例2と同様にして反応生成物を得た。

各実施例で得た反応生成物について、キラルHPLC分析により測定された収率とエナンチオ選択率（鏡像体過剰率）を表1、2に示す。表1、2において「ee (%)」は、エナンチオ選択率（鏡像体過剰率）を表す（単位%）。例えばR体90%、S体10%の混合物が得られた場合は、「ee (%) / Isomer」欄は『80 / (R)』と表示される。また、「ee (%) / Isomer」欄において、例えば『>99.9 / (R)』と表示されているものは、キラルHPLC分析の検出感度上、R体のみが検出されたことを示している。反応式における一般式のRは置換基を表す。「ee (%) / Isomer」の定義については、表3においても同様である。

[0039]

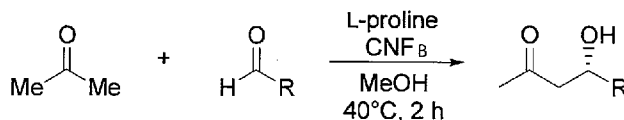
[表1]

【R体合成】			
			
	反応基質	収率 (%)	ee (%) / Isomer
実施例 1		>99	>99.9/(R)
実施例 3		88	>99.9/(R)
実施例 4		91	>99.9/(R)
実施例 5		64	>99.9/(R)
実施例 6		88	>99.9/(R)

[0040]

[表2]

【S体合成】



	反応基質	収率 (%)	ee (%) / Isomer
実施例 2		91	>99.9/(S)
実施例 7		84	>99.9/(S)
実施例 8		86	>99.9/(S)
実施例 9		76	>99.9/(S)
実施例 10		84	>99.9/(S)

[0041] 反応基質を4-ニトロベンズアルデヒドからベンズアルデヒド構造を有する種々の類似化合物に変えた場合であっても、 CNF_A 存在下ではR体のみが生成し、 CNF_B 存在下ではS体のみが生成し、R体とS体を完全に作り分けることができた。

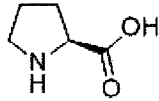
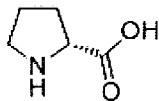
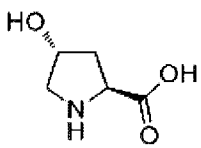
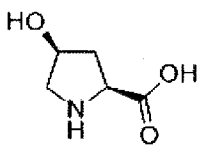
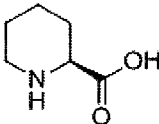
[0042] [3] 他の有機分子触媒を用いたアルドール反応の検討
(実施例11～15)

L-プロリンを、反応基質に対して1mol%に相当する0.20mmol添加する代わりに、表3に示す触媒を、反応基質に対して1mol%添加すること以外は、実施例1と同様にして反応生成物を得た。

各実施例で得た反応生成物について、キラルHPLC分析により測定された収率とエナンチオ選択率（鏡像体過剰率）を表3に示す。

[0043]

[表3]

	触媒 (1 mol%)	収率 (%)	ee (%) / Isomer
実施例 11		>99	>99/(R)
実施例 12		>99	>99/(R)
実施例 13		90	>99/(R)
実施例 14		92	>99/(R)
実施例 15		>99	>99/(R)

[0044] 触媒をL-プロリンから他の有機分子触媒に変えた場合であっても、 $CN F_A$ 存在下ではR体のみを高い収率で得ることができた。

[0045] 以上の結果から、次のことが示された。

すなわち、本来、触媒種のプロリンが触媒活性や生成物の立体制御に深く関与するはずであるが、本反応系では $CN F_A$ や $CN F_B$ 界面で起こる何らかの相互作用により生成物の立体構造が制限され、高エナンチオ選択的な不斉触媒反応が進行することが示された。この機構解明のため、反応基質である4-ニトロベンズアルデヒドに着目し、反応基質の $CN F_A$ や $CN F_B$ 界面への吸着挙動をQCMでモニタリングした。その結果、 $CN F_A$ や $CN F_B$ 界面には触媒ではなく反応基質が吸着していることが明らかとなった。本反応系では、触媒ではなくナノセルロース界面が生成物の立体構造を左右している可能性

が示唆され、これが本発明の特徴的な絶対不斉合成に関わる重要な因子であると推察された。

[0046] CNF_A や CNF_B を用いないL-プロリン単独のアールドール反応では、収率16%でラセミ体が生成された。また、他のプロリン誘導体の単独使用でも収率やエナンチオ選択性は極めて低いことが報告されている (Movassaghi M., Jacobsen E. N., Science, 298, 1904-1905 (2002))。これらより、環状アミンと CNF_A や CNF_B 界面に吸着した反応基質との制御された相互作用により、収率・エナンチオ選択性がともに向上する機構が示唆された。

[0047] 本発明では、 CNF_A や CNF_B 界面への反応基質の吸着と、それに続くプロリン誘導体との相互作用により、高効率で不斉反応が誘導される新奇有機分子触媒反応が示された。特に、単独では十分な触媒機能を発現しない低濃度のプロリン誘導体であっても、 CNF_A や CNF_B 界面を反応場とすることで高い触媒効率が達成された。また、極低温など特殊な反応条件以外ではプロリン誘導体で起こらない不斉反応の高発現も確認された。

[0048] さらに、セルロースナノファイバーの界面相互作用について、以下のことを見いだした。

(1) ナノセルロースとプロリンによる協調的有機分子触媒反応

低濃度のプロリン (1 mol %) 単独使用では16%程度の収率に過ぎない反応条件において、セルロースナノファイバーと組み合わせることで90%を超える反応効率を達成した。セルロースナノファイバーのみでは触媒活性が全くなく、高分子電解質のカルボキシメチルセルロースやポリアクリル酸との組み合わせでは増幅効果が見られないことから、セルロースナノファイバーとプロリンの特異的な界面相互作用が示唆された。

(2) ナノセルロース界面を反応場とする不斉誘起現象

プロリンのみでは生成物はラセミ体として得られたのに対し、 CNF_A 存在下では収率ほぼ100%でR体のみの生成物が得られ、また、 CNF_B 存在下では収率90%以上でS体のみの生成物が得られた。次いで、ベンズアルデヒドのパラ位をハロゲン基で置換した場合、生成物の収率が低下することや

、経時的反応が二段階で起こることも明らかとなった。この新奇触媒反応の機構解明に向けて、マトリックス界面に吸着する化合物の推定を行ったところ、意外にも触媒ではなく反応基質のアルデヒドの吸着が確認された。すなわち、本反応は触媒の光学活性ではなく、反応基質がマトリックスの界面に何らかの制約を受けて吸着することで不斉反応が誘起されることが強く示唆された。既存の不斉合成触媒をはじめ、多くの触媒反応で触媒そのものの分子設計に注目が集中する中、本発明は「マトリックスが生成物の立体構造を支配する」という全く新しい原理と戦略を示すもので、天然樹木多糖類が主役の触媒合成化学分野における革新的な発明である。

請求の範囲

- [請求項1] セルロースナノファイバーまたはその誘導体と触媒の存在下で反応基質を反応させて、特定のエナンチオマーを他のエナンチオマーより多く製造することを特徴とするエナンチオマーの製造方法（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2，2，6，6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項2] 触媒の存在下で反応基質を反応させてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体を存在させることによりエナンチオ選択性を向上させる方法（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2，2，6，6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項3] 触媒の存在下で反応基質を反応させて反応生成物としてエナンチオマーを製造する際に、セルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類を選択して存在させることにより、反応生成物であるエナンチオマーの種類を制御することを特徴とするエナンチオマー種合成制御方法（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2，2，6，6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項4] 前記エナンチオマーとしてR体がS体よりも多く生成する、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項5] 前記エナンチオマーとしてS体がR体よりも多く生成する、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項6] 前記セルロースナノファイバーを用いる、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

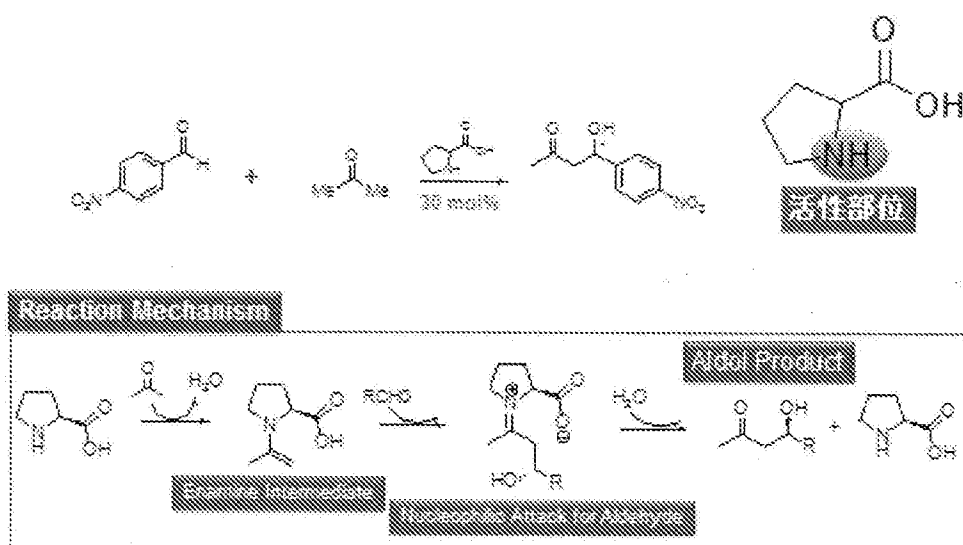
- [請求項7] 前記セルロースナノファイバーまたはその誘導体として酸処理したセルロースナノファイバーを用いる、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項8] 前記触媒がアミンまたはその誘導体である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項9] セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むことを特徴とする不斉合成反応のエナンチオ選択性向上剤（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項10] セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの生成比率を、接触処理を施すことにより制御することができるエナンチオ選択率可変材料（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項11] セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含み、不斉合成反応の反応生成物であるエナンチオマーの種類を、接触処理を施すことにより変えることができるエナンチオ選択制御材料（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。
- [請求項12] 前記接触処理が酸を用いた接触処理である、請求項10または11に記載の材料。
- [請求項13] セルロースナノファイバーまたはその誘導体を含むエナンチオ選択率可変材料を備えた不斉合成反応装置であって、前記エナンチオ選択率可変材料に接触処理を施すことにより不斉合成反応のエナンチオ選

択率を制御することができる不斉合成反応装置（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

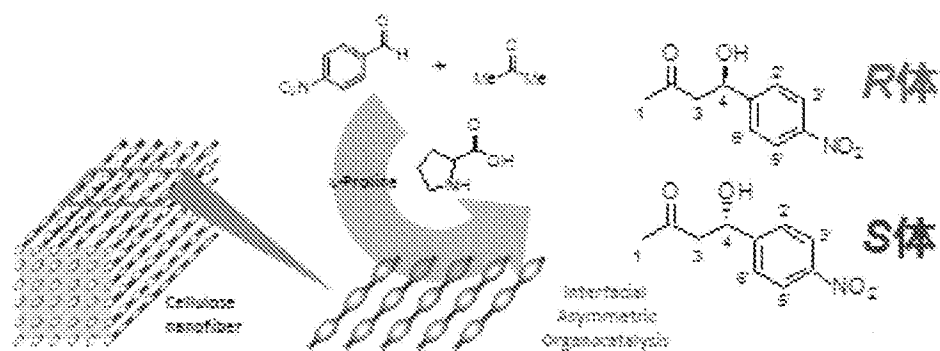
[請求項14] セルロースナノファイバーまたはその誘導体に反応基質を吸着させた複合体（ただし、前記セルロースナノファイバーの誘導体には、セルロースを2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）で酸化処理することにより得られたTEMPO酸化セルロースは含まれない）。

[請求項15] 反応基質と触媒を含む不斉合成反応の反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の種類、もしくは前記反応混合物中に存在させるセルロースナノファイバーまたはその誘導体の接触処理方法を変えることにより、反応生成物であるR体とS体を作り分ける方法。

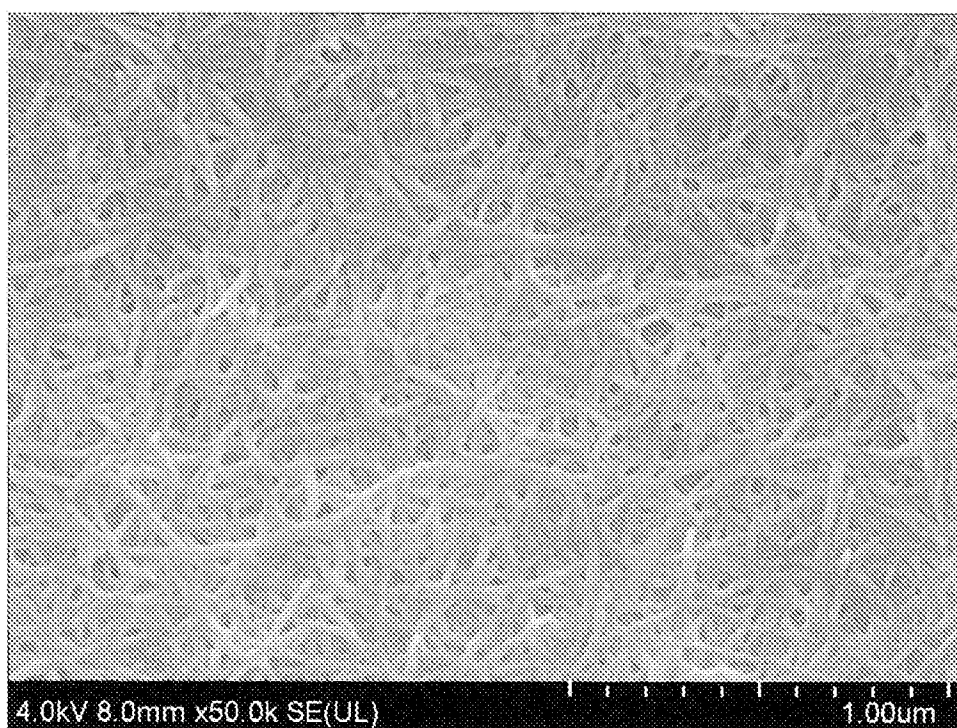
[図1]



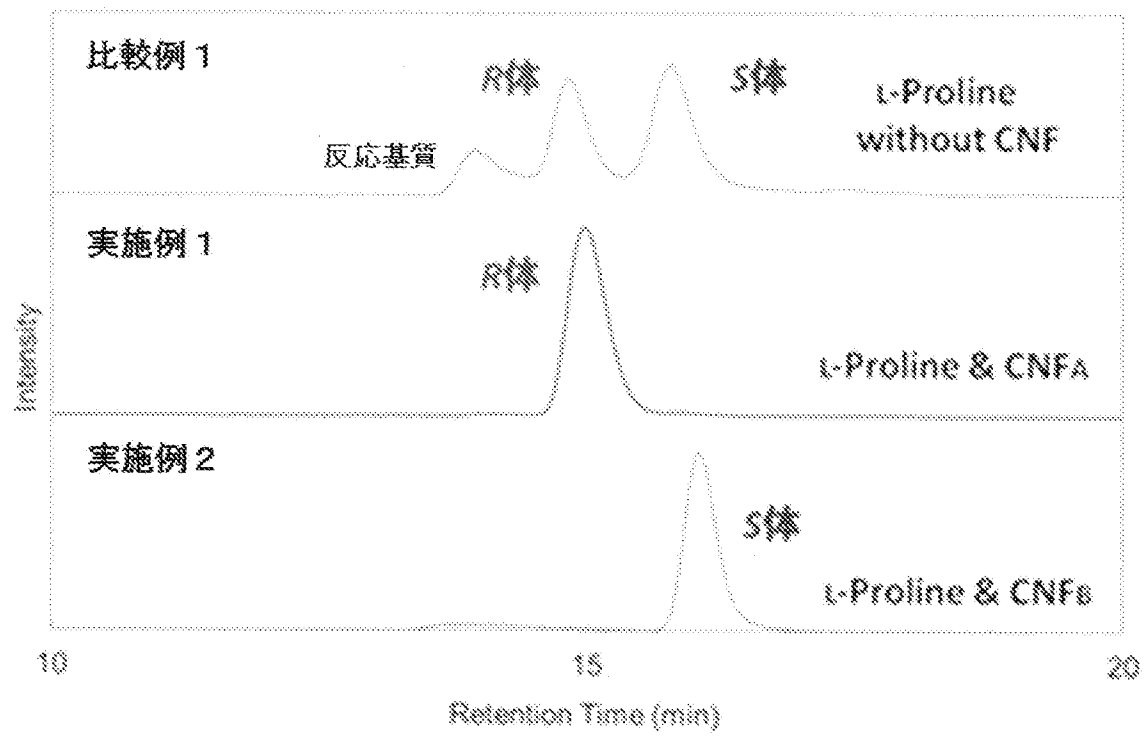
[図2]



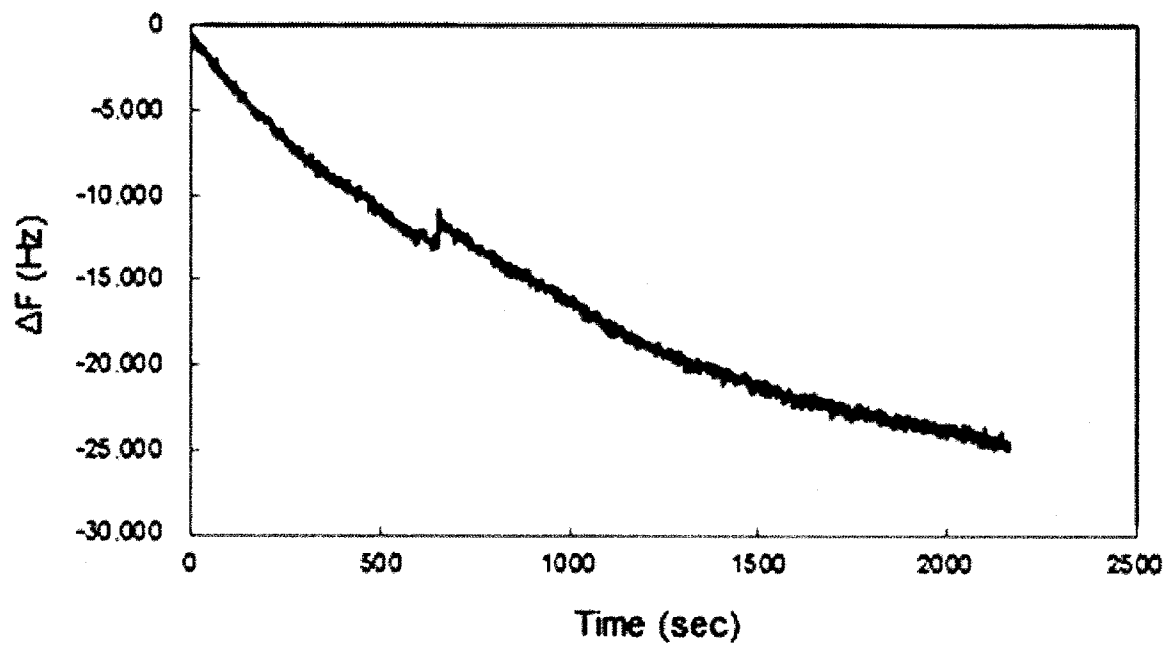
[図3]



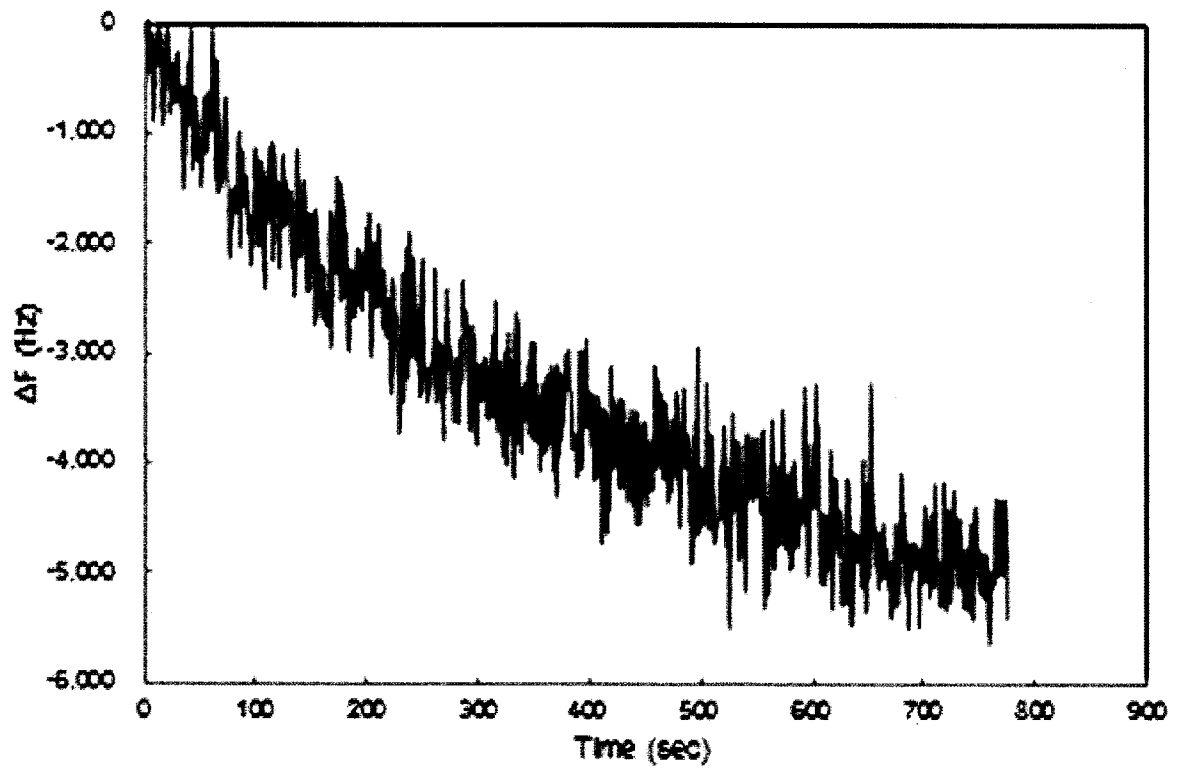
[図4]



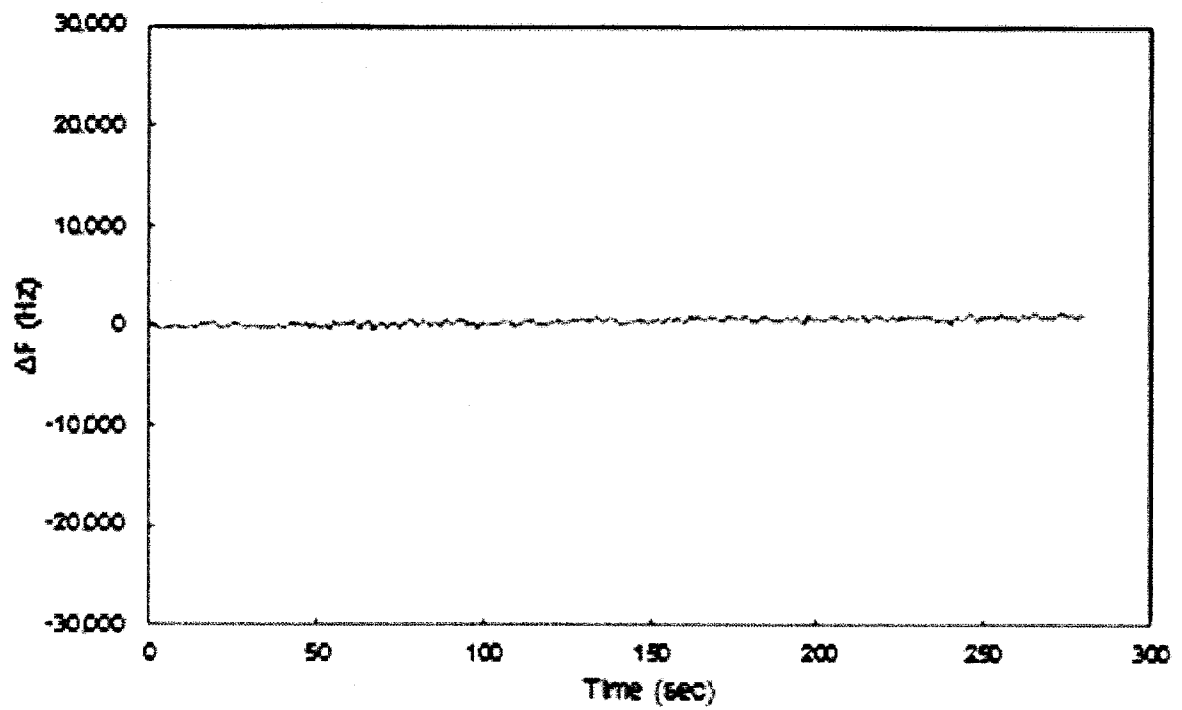
[図5]



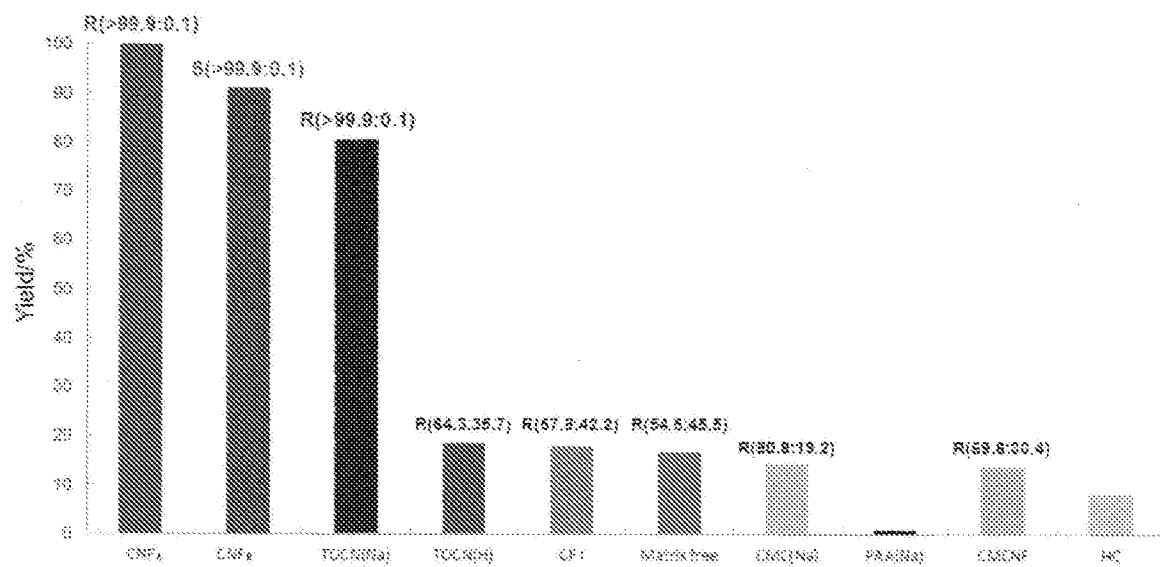
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/077984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C45/72(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07C49/245(2006.01)i,
C07C201/12(2006.01)i, C07C205/45(2006.01)i, B01J31/04(2006.01)n,
C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C45/00, C07B53/00, C07C49/00, C07C201/00, C07C205/00, B01J31/00

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	KAUSHIK, Madhu et al., Cellulose Nanocrystals as Chiral Inducers: Enantioselective Catalysis and Transmission Electron Microscopy 3D Characterization, Journal of the American Chemical Society, 2015.04.27, 137(19), p.6124-6127, Abstract, page 6125, schemes 1, 2	1-6, 8, 14
X	YASUKAWA, Tomohiro et al., Cellulose-supported chiral rhodium nanoparticles as sustainable heterogeneous catalysts for asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, Chemical Science, 2015.08.12, 6(11), p.6224-6229, page 6226, tables 1 to 2, page 6227, tables 3 to 4	1-6, 8, 14

☒ 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
24 November 2016 (24.11.16)

Date of mailing of the international search report
06 December 2016 (06.12.16)

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/JP2016/077984

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOSCHETTA, Eric G. et al., Composite Polymer/Oxide Hollow Fiber Contactors: Versatile and Scalable Flow Reactors for Heterogeneous Catalytic Reactions in Organic Synthesis, Angewandte Chemie, International Edition, 2015.04.13, 54(22), p.6470-6474	1-15
A	SAITO, Tsuguyuki et al., Homogeneous Suspensions of Individualized Microfibrils from TEMPO-Catalyzed Oxidation of Native Cellulose, Biomacromolecules, 2006, 7(6), p.1687-1691	1-15
A	JP 2002-275118 A (Central Glass Co., Ltd.), 25 September 2002 (25.09.2002), (Family: none)	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C45/72(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07C49/245(2006.01)i, C07C201/12(2006.01)i, C07C205/45(2006.01)i, B01J31/04(2006.01)n, C07B61/00(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. C07C45/00, C07B53/00, C07C49/00, C07C201/00, C07C205/00, B01J31/00

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 カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	KAUSHIK, Madhu et al., Cellulose Nanocrystals as Chiral Inducers: Enantioselective Catalysis and Transmission Electron Microscopy 3D Characterization, Journal of the American Chemical Society, 2015.04.27, 137(19), p.6124-6127, Abstract, 第 6125 頁のスキーム 1, 2	1-6, 8, 14

☑ 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

24.11.2016

国際調査報告の発送日

06.12.2016

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)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318

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 請求項の番号
X	YASUKAWA, Tomohiro et al., Cellulose-supported chiral rhodium nanoparticles as sustainable heterogeneous catalysts for asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, Chemical Science, 2015.08.12, 6(11), p.6224-6229, 第 6226 頁の表 1-2、第 6227 頁の表 3-4	1-6, 8, 14
A	MOSCHETTA, Eric G. et al., Composite Polymer/Oxide Hollow Fiber Contactors: Versatile and Scalable Flow Reactors for Heterogeneous Catalytic Reactions in Organic Synthesis, Angewandte Chemie, International Edition, 2015.04.13, 54(22), p.6470-6474	1-15
A	SAITO, Tsuguyuki et al., Homogeneous Suspensions of Individualized Microfibrils from TEMPO-Catalyzed Oxidation of Native Cellulose, Biomacromolecules, 2006, 7(6), p.1687-1691	1-15
A	JP 2002-275118 A (セントラル硝子株式会社) 2002.09.25, (ファミリーなし)	1-15