

(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
2010年9月10日(10.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/100990 A1

(51) 国際特許分類:

C07B 49/00 (2006.01) C07C 41/30 (2006.01)
C07C 29/40 (2006.01) C07C 43/178 (2006.01)
C07C 31/135 (2006.01) C07C 67/31 (2006.01)
C07C 33/14 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
C07C 33/18 (2006.01) C07C 209/66 (2006.01)
C07C 33/20 (2006.01) C07C 211/45 (2006.01)
C07C 33/24 (2006.01) C07C 213/02 (2006.01)
C07C 33/28 (2006.01) C07C 217/84 (2006.01)
C07C 33/46 (2006.01) C07D 211/70 (2006.01)
C07C 35/08 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
C07C 35/23 (2006.01) C07D 333/16 (2006.01)
C07C 35/30 (2006.01) C07F 3/02 (2006.01)
C07C 35/37 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/051493

(22) 国際出願日: 2010年2月3日(03.02.2010)

(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 2009-051013 2009年3月4日(04.03.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学(National University Corporation Nagoya University) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石原 一彰 (ISHIHARA, Kazuaki) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 波多野 学(HATANO, Man-

abu) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒4600008 愛知県名古屋市中区栄二丁目9-2 6 ポーラ名古屋ビル Aichi (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2010/100990 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF NUCLEOPHILIC ADDUCTS BY GRIGNARD REACTION, AND NUCLEOPHILIC ADDITION REACTANT

(54) 発明の名称: グリニヤール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤

(57) Abstract: A process of reacting acetophenone with isopropylmagnesium bromide in the presence of zinc chloride, trimethylsilylmethyl- magnesium chloride (TMSCH₂MgCl), and lithium chloride. In the process, the formation of a secondary alcohol (reduction product) or an aldol adduct of acetophenone is suppressed in comparison with a conventional process using a zinc-magnesium ate complex, whereby a tertiary alcohol can be obtained in a high yield.

(57) 要約: アセトフェノンと臭化イソプロピルマグネシウムとの反応を、塩化亜鉛、塩化トリメチルシリルメチルマグネシウム(TMSCH₂MgCl)及び塩化リチウムの存在下で行なったところ、従来の亜鉛-マグネシウムアト錯体を用いた場合と比べて、第2級アルコール(還元体)の生成やアセトフェノンのアルドール付加体の生成を抑制し、第3級アルコールが高収率で得られた。

明 細 書

発明の名称：

グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤 技術分野

[0001] 本発明は、グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤に関する。

背景技術

[0002] 従来より、カルボニル炭素に炭化水素基を付加する求核付加反応に用いられる求核試薬としては、アルキルリチウムやグリニャール反応剤などが広く知られている。また、医農薬の合成中間体やフォトレジスト原料として有用であることが知られている第3級アルコールの一般的な合成手法としては、アルキルリチウムやグリニャール反応剤などを用いてケトンのカルボニル炭素に炭化水素基を付加する方法が挙げられるが、この方法ではケトンが還元されることにより第2級アルコールが副生して所望の第3級アルコールの収率低下を招くといった問題がある。本発明者らは亜鉛-マグネシウムアート錯体がこうした既往の問題を克服することを発見し、ケトンのカルボニル炭素に炭化水素基を付加することにより第3級アルコールを高収率で得る方法を報告している（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2007-290973号公報

発明の開示

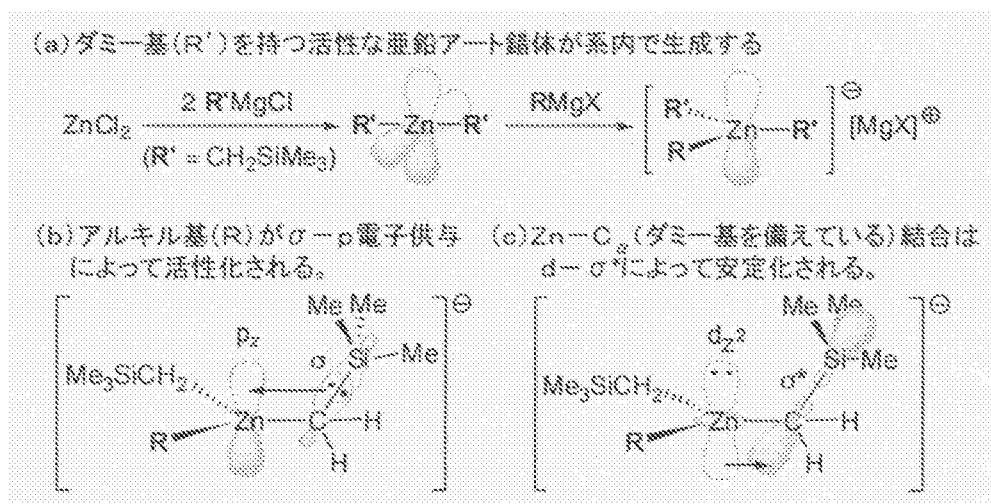
[0004] しかしながら、特許文献1では、適用できるグリニャール反応剤はほとんどが塩化物であった。このため、グリニャール反応剤の適用範囲を塩化物のみならず臭化物やヨウ化物に広げることが望まれていた。グリニャール反応剤の臭化物やヨウ化物は市販されているものが多く、調製も塩化物よりも容易な場合が多いからである。

- [0005] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、適用できるグリニャール反応剤の範囲を広げることができるようにすることを目的の一つとする。また、求核付加体を高収率で得ることを目的の一つとする。更に、副反応（例えば還元反応やアルドール反応などの、望む求核付加体以外の化合物を生ずる反応）を抑制することを目的の一つとする。
- [0006] 上述した目的を達成するために、本発明者らは、アセトフェノンとグリニャール反応剤である臭化イソプロピルマグネシウムとの反応を、塩化亜鉛、塩化トリメチルシリルメチルマグネシウム及び塩化リチウムの存在下で行なったところ、従来の亜鉛-マグネシウムアート錯体を用いた場合と比べて、第2級アルコール（還元体）の生成やアセトフェノンのアルドール付加体の生成が抑制され第3級アルコールが高収率で得られることやグリニャール反応剤のハロゲンが塩素でなくても好結果を与えることを見だし、本発明を完成するに至った。
- [0007] 即ち、本発明の求核付加体の製造方法は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニャール反応剤との求核付加反応を、 ZnX'_2 （ X' は塩素、臭素又はヨウ素である）と $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ （ n は1又は2であり、3つの R は同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である）の存在下で行うものである。
- [0008] また、本発明の求核付加反応剤は、炭化水素基を有するグリニャール試薬と、 ZnX'_2 （ X' は塩素、臭素又はヨウ素である）と、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ （ n は1又は2であり、3つの R は同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である）とを含むものである。
- [0009] 本発明の求核付加体の製造方法によれば、グリニャール反応剤の適用範囲を塩化物のみならず臭化物やヨウ化物に広げることができる。また、従来の

グリニヤール反応剤を利用した反応に比べて、求核付加体を高収率で得ることができる。更に、副反応（例えば基質をケトンとする場合には還元体である第2級アルコールの生成やアルドール付加体の生成など）を抑制することができる。一方、本発明の求核付加反応剤は、こうした求核付加体の製造方法に用いるのに適している。

[0010] 本発明では、求核付加反応剤の活性が高くなっているが、その理由は以下のように考えられる（下記式参照）。すなわち、 ZnX_2 と $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ とが反応して系内に ZnR'_2 （但し、 R' はダミー基であり、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}$ を表す）が生成し、これとグリニヤール反応剤 $RMgX$ （但し、 R は炭化水素基、 X は塩素、臭素又はヨウ素）とが反応して $[RR'_2Zn]^- [MgX]^+$ が生成する（下記式の（a）参照）。次に、 $[RR'_2Zn]^- [MgX]^+$ の求核基 R が $\sigma-p$ 電子供与によって活性化され（下記式の（b）参照）、亜鉛のとなりでダミー基 R' に結合している炭素と亜鉛との結合 $Zn-C\alpha$ が $d-\sigma^*$ 電子供与によって安定化される（下記式の（c）参照）。このような機構によって、求核基 R の求核性が高くなったと考えられる。なお、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ の代わりに $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ を用いた場合も下記式と同様の機構で反応が進行すると考えられる。

[化1]



発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明の求核付加体の製造方法は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む

反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニャール反応剤との求核付加反応を、 ZnX^1_2 (X^1 は塩素、臭素又はヨウ素である) と $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ (n は1又は2であり、3つのRは同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である) の存在下で行うものである。

- [0012] 本発明の求核付加体の製造方法において、カルボニル炭素を含む反応基質としては、例えばアルデヒド、ケトン、エステル、ケトエステル、アミドなどが挙げられるが、このうちケトン、エステルが好ましい。ケトンやエステルを反応基質として用いた場合には、医農薬の合成中間体やフォトレジスト原料などに有用な第3級アルコールを製造することができる。ケトンとしては、特に限定されるものではないが、例えばベンゾフェノンのようにカルボニル炭素に2つの芳香族炭化水素が結合したもの；アセトフェノンやプロピオフェノン、アセトナフテンのようにカルボニル炭素に脂肪族炭化水素（ペルフルオロアルキル基を含む）と芳香族炭化水素とが結合したもの；シクロヘキサノンやシクロペンタノン、1-又は2-インダノン、1-又は2-テトラロン、アダマンタノンなどのようにカルボニル炭素が脂環式炭化水素の環を構成するもの；メチル-2-チエニルケトンやメチル-3-チエニルケトン、メチル-2-ピリジルケトンのようにカルボニル炭素にヘテロ環と脂肪族炭化水素とが結合したもの；2, 2'-ジチエニルケトンのようにカルボニル炭素にヘテロ環が結合したものなどが挙げられる。また、エステルとしては、特に限定されるものではないが、例えば安息香酸エチルのように芳香族カルボン酸エステルなどが挙げられる。一方、イミノ炭素を含む反応基質としては、例えばアルジミンやケチミンなどが挙げられるが、このうちアルジミンが好ましい。アルジミンとしては、特に限定されるものではないが、例えば芳香族アルデヒドと第1級アミン（脂肪族アミン、芳香族アミンなど）との反応によって得られるものが挙げられる。

- [0013] 本発明の求核付加体の製造方法において、グリニヤール反応剤の炭化水素基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アリール基などが挙げられる。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、スチリル基などが挙げられる。シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基などが挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、トリル基、4-フルオロフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピレニル基などが挙げられる。
- [0014] 本発明の求核付加体の製造方法において、 ZnX_2 は、 X^1 が塩素、臭素又はヨウ素であり、このうち X^1 が塩素であることが好ましい。この ZnX_2 の使用量は、カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質に対して1~20mol%が好ましく、5~15mol%がより好ましい。
- [0015] 本発明の求核付加体の製造方法は、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ (n は1又は2であり、3つのRは同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である)を用いるものである。ここで、アルキル基としては、前述したものを使用可能である。アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などが挙げられる。アリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基などが挙げら

れる。 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ の使用量は、 ZnX^1 に対して0.5～2倍モルが好ましく、2倍モルがより好ましい。

[0016] 本発明の求核付加体の製造方法では、グリニャール反応剤による求核反応を、更に MX^3 (MはLi、Na、Kであり、 X^3 は塩素、臭素又はヨウ素である)の存在下で行うことが好ましい。これにより、副反応の生成が一層抑制され、結果として目的とする求核付加体の収率が一層高くなる。こうした MX^3 としては、LiCl、LiBr又はNaClが好ましく、LiClがより好ましい。LiClを用いた場合には、他の塩と一線を画した効果が得られるが、その理由は、いわゆる塩効果のほかに、グリニャール反応剤のハロゲンがLiClの塩素原子に置き換わるハロゲン交換が起き、そのハロゲン交換後の高活性なグリニャール反応剤が求核付加反応に寄与するためと考えられる。また、 MX^3 の使用量は、グリニャール反応剤に対して0.9～1.1倍モル使用するのが好ましい。

[0017] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応溶媒はエーテル系溶媒を使用するのが好ましい。エーテル系溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) などのほか、これらと炭化水素系溶媒 (ヘキサンなど) との混合溶媒などが挙げられる。

[0018] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応温度は目的生成物である求核付加体と副生成物である還元体との比率や単位時間当たりの求核付加体の生成率などを考慮して適宜設定すればよいが、例えば $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で設定するのが好ましく、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲で設定するのがより好ましく、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ の範囲で設定するのが更に好ましい。

[0019] 本発明の求核付加体の製造方法において、反応時間は、反応基質、反応温度などに応じて適宜設定すればよいが、通常は数分～数10時間である。なお、求核付加反応は反応基質が完全に消費されるまで行ってもよいが、反応が進むにつれて反応基質の消失速度が極端に遅くなる場合には反応基質が完全に消費されなくても反応を終了して反応生成物を取り出した方が好ましい場合もある。

- [0020] 本発明の求核付加体の製造方法において、求核付加体を単離するには、通常知られている単離手法を適用すればよい。例えば、反応混合物に水と有機溶媒とを加えて分液ロートで水層と有機層に分液し、有機層をろ過及び濃縮した後、カラムクロマトグラムなどで精製することにより、目的とする求核付加体を単離することができる。
- [0021] また、本発明の求核付加反応剤は、炭化水素基を有するグリニヤール試薬と、 ZnX^1_2 (X^1 は塩素、臭素又はヨウ素である) と、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ (n は1又は2であり、3つのRは同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である) とを含むものである。
- [0022] ここで、グリニヤール反応剤の炭化水素基や ZnX^1_2 、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ については、上述したものを使用可能である。また、 ZnX^1_2 の含有量はグリニヤール反応剤に対して1~20mol%が好ましく、5~15mol%がより好ましい。 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ の含有量は ZnX^1_2 に対して0.5~2倍モルが好ましく、2倍モルがより好ましい。この求核付加反応剤は、更に MX^3 (M はLi、Na、Kであり、 X^3 は塩素、臭素又はヨウ素である) を含んでいることが好ましい。ここで、 MX^3 については、上述したものを使用可能である。また、 MX^3 の含有量はグリニヤール反応剤に対して0.9~1.1倍モルが好ましい。この求核付加反応剤は、反応溶媒と同じ溶媒に溶解されていることが好ましい。

実施例

[0023] [一般的手法]

本発明の求核付加体の製造方法の一般的手法を以下に示す。窒素置換したシュレンク反応容器に、 $ZnCl_2$ (40.8mg, 0.30mmol) を加えて、減圧下 (<5mmHg) でヒートガンにより溶融乾燥する。次いで $LiCl$ (139.9mg, 3.3mmol) を加え、再び減圧下 (<5 Torr) でヒートガンにより溶融乾燥する。次いで Me_3SiCH_2MgCl (1

M i n E t₂O, 0. 6 0 m L, 0. 6 0 m m o l) を加えて室温で15分攪拌する。M e₃S i C H₂-はT M S C H₂またはT M S M と略す。さらにグリニャール反応剤であるハロゲン化アルキルマグネシウムR M g X (0. 5 - 2. 0 M i n T H F o r E t₂O, 3. 3 m m o l) を加えて、室温で45分攪拌する。なお、グリニャール反応剤の濃度が1 M を超える場合には、そのグリニャール反応剤を系内で1 M になるように希釈し、濃度が1 M 以下の場合には、直接使用する。その後、混合液を0 °C に冷却し、反応基質 (3. 0 m m o l) をシリシンジポンプを用いて1時間掛けて加え、さらに2時間攪拌する。なお、反応基質が固体の場合、前もってT H F (約2 m L) に溶かしておく。反応終了をT L C で確認し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) を加えて反応を停止する。酢酸エチルで抽出し (1 0 m L × 3)、抽出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開=ヘキサン/酢酸エチル) にて生成物を分取・精製し、求核付加体を得る。

[0024] [実施例 1 ~ 4 - 1, 比較例 1 ~ 5]

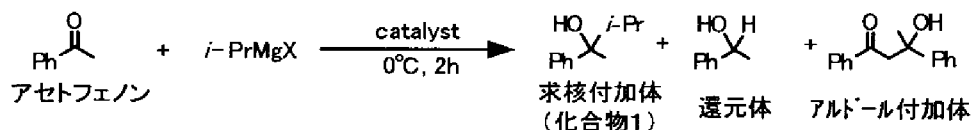
実施例 1 ~ 4 - 1, 比較例 1 ~ 5 では、上述した一般的手法に準じて、表 1 に示す製造条件を採用してグリニャール反応を行ない、化合物 1 を得た。その結果を表 1 に示す。表 1 から明らかなように、Z n C l₂、T M S C H₂M g C l 及び L i C l のいずれも存在しない系でグリニャール反応を行なった比較例 1, 2 では、還元体やアルドール付加体が多く生成し、求核付加体である化合物 1 の収率は低かった。また、比較例 2 に L i C l を添加した比較例 3 では、化合物 1 の収率が若干向上したが、十分とはいえなかった。一方、比較例 1 に Z n C l₂ を添加した比較例 4 では、亜鉛-マグネシウムアート錯体が系内で生成するため化合物 1 の収率は 8 5 % に向上したが、グリニャール反応剤のハロゲンを臭素に代えた比較例 5 では、化合物 1 の収率は 4 8 % にとどまった。こうしたことから、Z n C l₂ は、グリニャール反応剤のハロゲンが塩素の場合には化合物 1 の収率を大幅に向上させる効果があるが、

ハロゲンが臭素の場合にはそうした効果はあまりみられないことがわかった。なお、ハロゲンをヨウ素に代えた場合も臭素と同様の結果であった。

[0025] これに対して、比較例 5 に $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ を添加した実施例 1 では、グリニヤール反応剤のハロゲンが臭素であっても化合物 1 の収率は 80% と大幅に向上し、この実施例 1 の系に更に LiCl を添加した実施例 2 では、化合物 1 の収率は 96% と更に向上した。また、グリニヤール反応剤のハロゲンを臭素から塩素やヨウ素に代えた実施例 3, 4 では、化合物 1 がほぼ定量的に得られた。更に、特許文献 1 の亜鉛-マグネシウムアート錯体を用いた比較例 4 では、求核付加体が収率 85% という高収率で得られているが、これに $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ と LiCl とを添加した実施例 3 では、更なる収率の改善（収率 99%）が見られた。こうしたことから、 ZnCl_2 、 $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ 及び LiCl が存在する系でグリニヤール反応を行なうと、グリニヤール反応剤のハロゲンが塩素、臭素及びヨウ素のいずれであっても、求核反応以外の反応（還元反応やアルドール反応）が抑制され、化合物 1 が高収率で得られることがわかった。実施例 2 の $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ を TMSCH_2Li に代えた実施例 4-1 でも、実施例 2 と同様、化合物 1 が高収率で得られると共に求核反応以外の反応が抑制された。化合物 1 のスペクトルデータを以下に示す。

[0026]

[表1]



	<i>i</i> -PrMgX[equiv]	ZnCl ₂ (equiv)	TMSMgCl (equiv)	LiCl (equiv)	収率(%)		
					求核付加体 (化合物1)	還元体	アルコール 付加体
比較例1	<i>i</i> -PrMgCl[1.1]	-	-	-	31	11	6
比較例2	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	-	-	-	29	24	12
比較例3	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	-	-	1.1	42	16	17
比較例4	<i>i</i> -PrMgCl[1.1]	0.1	-	-	85	0	7
比較例5	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	0.1	-	-	48	9	19
実施例1	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	-	80	8	6
実施例2	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	1.1	96	0	2
実施例3	<i>i</i> -PrMgCl[1.1]	0.1	0.2	1.1	99	1	0
実施例4 ※1	<i>i</i> -PrMgI[1.1]	0.1	0.2	1.1	>99	0	0
実施例4-1 ※2	<i>i</i> -PrMgBr[1.1]	0.1	0.2	1.1	94	0	1

※1 溶媒は、実施例4ではEt₂Oを使用し、その他はTHFを使用した。

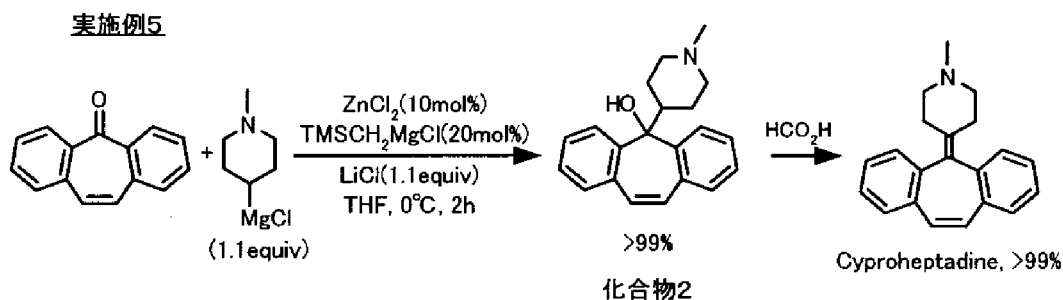
※2 実施例4-1では、TMSMgClの代わりにTMSMgIを使用した。

[0027] 化合物1 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 2.02 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20–7.45 (m, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17.2, 17.4, 26.7, 38.6, 77.8, 125.2, 126.4, 127.8, 147.8. HRMS(FAB+) calcd for C₁₁H₁₅ [M-OH]⁺ 147.1174, found 147.1170.

[0028] [実施例5]

ここでは、シプロヘプタジン（セロトニン受容体拮抗体であり抗ヒスタミン作用を有する）の合成中間体を製造した。すなわち、上述した一般的手法に準じて、下記式に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、シプロヘプタジンの合成中間体である第3級アルコール（化合物2）をほぼ定量的に得た。化合物2のスペクトルデータを以下に示す。なお、化合物2は、ギ酸処理（Tetrahedron Lett., 1988, vol. 29, p5701）によりシクロヘプタジンに誘導することもできた。

[0029] [化2]



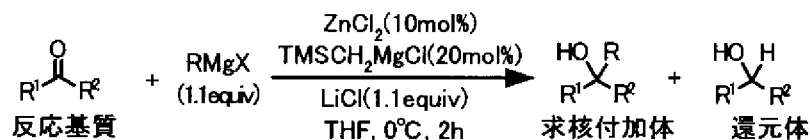
[0030] 化合物 2 : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.76–1.06 (m, 10H), 2.38 (s, 1H), 2.52 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.26 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 26.3, 26.5, 26.8, 38.3, 79.2, 124.8, 126.2, 128.3, 129.4, 131.4, 132.3, 142.2. HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 273.1643, found 273.1642.

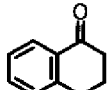
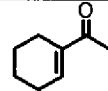
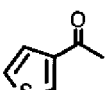
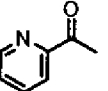
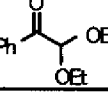
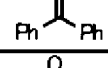
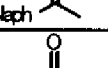
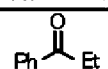
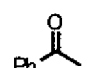
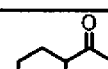
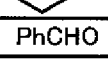
[0031] [実施例 6～31, 比較例 6～31]

ここでは、多種多様の反応基質（ケトン、エステル、ケトエステル）を用い、それに対応する第3級アルコールの収率を検討した。すなわち、実施例 6～31, 比較例 6～31 では、反応基質の種類を変え、上述した一般的手法に準じて表 2 及び表 3 に示す条件を採用してグリニヤール反応を行ない、各種の第3級アルコールを得た。その結果を表 2 及び表 3 に示す。実施例 6～31 は、 ZnCl_2 、 $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ 及び LiCl が存在する系でグリニヤール反応を行なった例であり、比較例 6～31 は、 ZnCl_2 、 $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ 及び LiCl が存在しない系でグリニヤール反応を行なった例である。表 2 から明らかなように、還元体が生成する比較例に対応する実施例では、還元体の生成が抑制され、目的とする第3級アルコールの収率が向上した。また、還元体の生成がゼロの比較例に対応する実施例では、還元体の生成はゼロのまま、目的とする第3級アルコールの収率が向上した。実施例 22-1, 22-2 はアリール基を有するグリニヤール反応剤を使用した例であるが、いずれも目的とする第3級アルコールが高収率で得られた。なお、各実施例で得られた第3級アルコールは、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、HRMS

などのスペクトルデータにより構造を決定した。

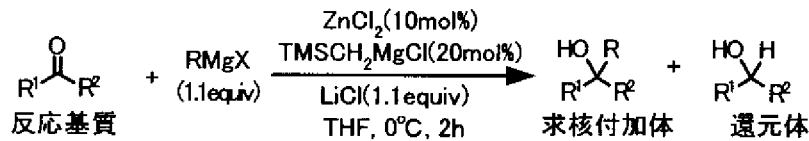
[0032] [表2]

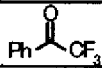



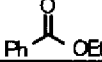
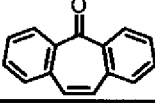
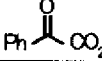


反応基質	RMgX	求核付加体の収率%(カッコ内は還元体の収率%)			
		With ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl		Without ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl	
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例6	85(5)	比較例6	16(36)
	EtMgBr	実施例7	96(0)	比較例7	56(13)
	MeMgI	実施例8	90(0)	比較例8	42(0)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例9	82(13)	比較例9	41(30)
	EtMgBr	実施例10	74(0)	比較例10	73(0)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例11	83(0)	比較例11	30(2)
	EtMgBr	実施例12	>99(0)	比較例12	75(0)
	MeMgI	実施例12-1	91(0)	比較例12-1	48(0)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例13	92(0)	比較例13	76(0)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例14	72(25)	比較例14	30(65)
	EtMgBr	実施例15	84(7)	比較例15	72(21)
	EtMgBr	実施例16	91(9)	比較例16	20(78)
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$	実施例17	64(32)	比較例17	11(89)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例18	81(0)	比較例18	51(0)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例19	95(4)	比較例19	25(50)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例20	94(0)	比較例20	36(17)
	<i>c</i> -PrMgBr	実施例21	73(0)	比較例21	60(0)
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$	実施例22	87(0)	比較例22	87(0)
	4-FC ₆ H ₄ MgBr	実施例22-1	92(0)	比較例22-1	86(0)
	1-NaphMgBr	実施例22-2	82(0)	比較例22-2	49(0)
PhCHO	MeMgI	実施例22-3	>99(0)	比較例22-3	58(0)

[0033]

[表3]



反応基質	RMgX	求核付加体の収率(%) (カッコ内は還元体の収率%)			
		With ZnCl ₂ -TMSMgCl-LiCl		Without ZnCl ₂ -TMSMgCl-LiCl	
 ※1	<i>i</i> -PrMgCl	実施例23	89(11)	比較例23	23(73)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例24	51(-)	比較例24	27(-)
	EtMgBr	実施例25	80(16)	比較例25	18(80)
	allylMgBr	実施例26	>99(0)	比較例26	>99(0)
 ※2	<i>i</i> -PrMgCl	実施例27	76(19)	比較例27	50(40)
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例28	94(6)	比較例28	11(89)
	EtMgBr	実施例29	91(9)	比較例29	45(49)
	<i>c</i> -HexMgCl	実施例30	89(0)	比較例30	39(61)
	EtMgBr	実施例31	71	比較例31	45

※1 実施例23, 比較例23では0.3当量のZnCl₂, 0.6当量のTMSMgCl, 1.1当量のLiCl, 1.7当量の*i*-PrMgBrを用いた。

※2 実施例27, 比較例27では、2.5当量の*i*-PrMgBrを用いた。

[0034] [実施例32~36、比較例32~36]

ここでは、反応基質として種々のアルデヒド、アルジミン及びアミドを用い、それに対応する求核付加体の収率を検討した。すなわち、実施例32~36では、上述した一般的手法に準じて表4に示す条件を採用してグリニャール反応を行ない、各種の求核付加体を得た。その結果を表4に示す。実施例32~36は、ZnCl₂、TMSCH₂MgCl及びLiClが存在する系でグリニャール反応を行なった例であり、比較例32~35は、ZnCl₂、TMSCH₂MgCl及びLiClが存在しない系でグリニャール反応を行なった例である。

[0035] 表4から明らかなように、反応基質としてアルデヒドを用いた場合、還元体(第1級アルコール)が生成する比較例32に対応する実施例32では、

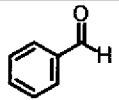
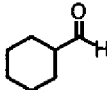
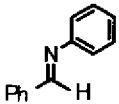
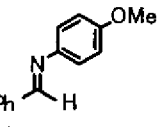
還元体（第1級アルコール）の生成が抑制され、目的とする第2級アルコールの収率が向上した。また、還元体（第1級アルコール）の生成がゼロで第2級アルコールが収率69%で得られた比較例33に対応する実施例33では、還元体（第1級アルコール）の生成はゼロのまま第2級アルコールの収率が大幅に向上した。

[0036] 反応基質としてアルジミンを用いた場合、実施例34, 35では、比較例34, 35に比べて目的とする第2級アミンの収率が向上した。

[0037] 反応基質としてアミドを用いた実施例36では、実施例27のエステル基質と同様、ケトンを経由する2段階アルキル化により第3級アルコールが得られた。

[0038]

[表4]

$\text{R}^1\text{CHO} + \text{RMgBr (1.1equiv)} \xrightarrow[\text{THF, 0}^\circ\text{C, 2h}]{\text{ZnCl}_2(10\text{mol}\%), \text{TMSCH}_2\text{MgCl}(20\text{mol}\%), \text{LiCl}(1.1\text{equiv})} \text{R}^1\text{CH(OH)R} + \text{R}^1\text{CH}_2\text{OH}$ <p>アルデヒド + RMgBr (1.1equiv) → 求核付加体 + 還元体</p>					
アルデヒド	RMgBr	求核付加体の収率%(カッコ内は還元体の収率%)			
		With ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl		Without ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl	
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例32	89(11)	比較例32	63(37)
	<i>n</i> -HexMgBr	実施例33	>99(0)	比較例33	69(0)
$\text{R}^1\text{C(=NR}^2\text{)H} + \text{RMgX (1.1equiv)} \xrightarrow[\text{THF, rt, 2h}]{\text{ZnCl}_2(10\text{mol}\%), \text{TMSCH}_2\text{MgCl}(20\text{mol}\%), \text{LiCl}(1.1\text{equiv})} \text{R}^1\text{C(NR}^2\text{)HR} + \text{R}^1\text{C(NR}^2\text{)H}_2$ <p>アルジミン + RMgX (1.1equiv) → 求核付加体 + 還元体</p>					
アルジミン	RMgX	求核付加体の収率%(カッコ内は還元体の収率%)			
		With ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl		Without ZnCl ₂ -TMSMMgCl-LiCl	
	<i>i</i> -PrMgBr	実施例34	72(0)	比較例34	35(0)
	EtMgCl	※ 実施例35	92(0)	※ 比較例35	60(0)
<p>実施例36</p> $\text{PhC(=O)NMe} + \text{EtMgCl (2.5equiv)} \xrightarrow[\text{THF, rt, 18h}]{\text{ZnCl}_2(10\text{mol}\%), \text{TMSCH}_2\text{MgCl}(20\text{mol}\%), \text{LiCl}(1.1\text{equiv})} \text{PhC(OH)(Et)Me}$ <p>求核付加体, 43%</p>					

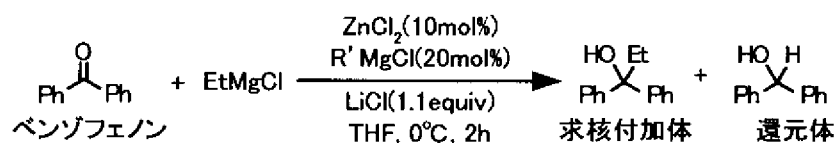
※ 反応時間を24時間とした。

[0039] [実施例 37 ~ 40]

ここでは、種々のダミー基 R' を持つマグネシウム化合物 (R' MgCl) について検討した。すなわち、実施例 37 ~ 40 では、反応基質としてベンゾフェノン、グリニヤール反応剤として EtMgCl を用い、表 5 に示す条件を採用してグリニヤール反応を行ない、第 3 級アルコールを得た。その

結果を表5に示す。なお、表5には、参考までに比較例17の結果も示した。表5から明らかなように、ダミー基R'として、Si上の置換基がメチル基（アルキル基）、イソプロポキシ基（アルコキシ基）、フェニル基（アリール基）のいずれのものを用いた場合でも、還元体の生成が抑制され、第3級アルコールの収率が向上した。

[0040] [表5]



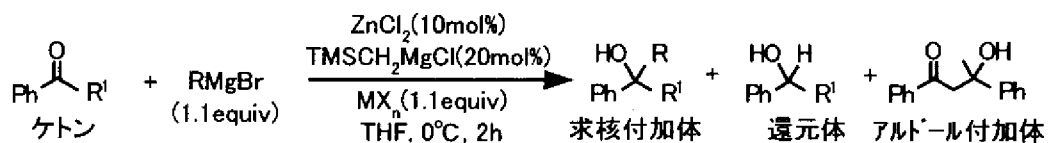
	R' MgCl	収率(%)	
		求核付加体	還元体
比較例17	(ZnCl ₂ , R' MgCl, LiCl不存在)	20%	78%
実施例37	TMSMgCl	88%	4%
実施例38	Me ₂ PhSiCH ₂ MgCl	93%	7%
実施例39	(i-PrO)Me ₂ SiCH ₂ MgCl	90%	6%
実施例40	(Me ₃ Si) ₂ CHMgCl	76%	11%



[0041] [実施例41～45]

ここでは、種々のハロゲン化金属について検討した。すなわち、実施例41～43では、反応基質としてアセトフェノン、グリニヤール反応剤として*i*-PrMgBrを用い、表6に示す条件を採用してグリニヤール反応を行ない、第3級アルコールを得た。参考までに、実施例1, 2の結果も表6に示した。一方、実施例44, 45では、反応基質としてベンゾフェノン、グリニヤール反応剤としてEtMgBrを用い、表6に示す条件を採用してグリニヤール反応を行ない、第3級アルコールを得た。参考までに、実施例17の結果も表6に示した。これらの結果から明らかなように、ハロゲン化金属として、LiCl以外にNaClやLiBrを用いた場合でも、還元体の生成が抑制され、第3級アルコールの収率が向上した。

[0042]

[表6]



	ケトン	RMgBr	MX _n	収率(%)		
				求核付加体	還元体	アルドール付加体
実施例1		<i>i</i> -PrMgBr	なし	80%	8%	6%
実施例2			LiCl	96%	0%	2%
実施例41			NaCl	87%	0%	8%
実施例42			MgCl ₂	64%	0%	24%
実施例43			LiBr	84%	0%	2%
実施例44		EtMgBr	なし	60%	31%	—
実施例17			LiCl	91%	9%	—
実施例45			LiBr	86%	14%	—

[0043] 本出願は、2009年3月4日に出願された日本国特許出願第2009-051013号を優先権主張の基礎としており、引用によりその内容の全てが本明細書に含まれる。

産業上の利用可能性

[0044] 本発明は、主に薬品化学産業に利用可能であり、例えば医薬品や農薬、化粧品の中間体のほかフォトレジストの原料などとして利用される種々のアルコールやアミンを製造する際に利用することができる。

請求の範囲

- [請求項1] カルボニル炭素又はイミノ炭素を含む反応基質の前記カルボニル炭素又は前記イミノ炭素に炭化水素基を付加することにより求核付加体を製造する方法であって、
- 前記反応基質と前記炭化水素基を有するグリニヤール反応剤との求核付加反応を、 ZnX^1_2 (X^1 は塩素、臭素又はヨウ素である) と $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ (n は1又は2であり、3つのRは同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である) の存在下で行う、求核付加体の製造方法。
- [請求項2] ZnX^1_2 を前記反応基質に対して1~20mol%使用し、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ を ZnX^1_2 に対して0.5~2倍モル使用する、請求項1に記載の求核付加体の製造方法。
- [請求項3] 前記求核付加反応を、更に MX^3 (M はLi、Na又はKであり、 X^3 は塩素、臭素又はヨウ素である) の存在下で行う、請求項1又は2に記載の求核付加体の製造方法。
- [請求項4] MX^3 を前記グリニヤール反応剤に対して0.9~1.1倍モル使用する、請求項3に記載の求核付加体の製造方法。
- [請求項5] 炭化水素基を有するグリニヤール試薬と、 ZnX^1_2 (X^1 は塩素、臭素又はヨウ素である) と、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ (n は1又は2であり、3つのRは同じであっても異なってもよいアルキル基、アルコキシ基又はアリール基であり、 X^2 は塩素、臭素又はヨウ素である) とを含む、求核付加反応剤。
- [請求項6] ZnX^1_2 を前記グリニヤール反応剤に対して1~20mol%含み、 $(R_3Si)_nCH_{3-n}MgX^2$ 又は $(R_3Si)_nCH_{3-n}Li$ を ZnX^1 に対して0.5~2倍モル含む、請求項5に記載の求核付加反応剤。
- [請求項7] 更に MX^3 (M はLi、Na又はKであり、 X^3 は塩素、臭素又はヨウ素である) を含む、請求項5又は6に記載の求核付加反応剤。

[請求項8] MX^3 を前記グリニヤール反応剤に対して0.9～1.1倍モル含む、請求項7に記載の求核付加反応剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07B49/00, C07C29/40, C07C31/135, C07C33/14, C07C33/18, C07C33/20, C07C33/24, C07C33/28, C07C33/46, C07C35/08, C07C35/23, C07C35/30, C07C35/37, C07C41/30, C07C43/178, C07C67/31, C07C69/732, C07C209/66, C07C211/45, C07C213/02,

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/134890 A1 (VALORISATION-RECHERCHE, SOCIETE EN COMMANDITE), 13 November 2008 (13.11.2008), claims & EP 2155759 A1	1-8
A	Dirk BROHM et al., Journal of the American Chemical Society, 2002, vol.124, pp.13171-13178	1-8
A	Alexandre COTE et al., Journal of the American Chemical Society, 2008, vol.130, pp.2771-2773	1-8

 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
23 April, 2010 (23.04.10)Date of mailing of the international search report
11 May, 2010 (11.05.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051493

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07B49/00(2006.01)i, C07C29/40(2006.01)i, C07C31/135(2006.01)i,
C07C33/14(2006.01)i, C07C33/18(2006.01)i, C07C33/20(2006.01)i,
C07C33/24(2006.01)i, C07C33/28(2006.01)i, C07C33/46(2006.01)i,
C07C35/08(2006.01)i, C07C35/23(2006.01)i, C07C35/30(2006.01)i,
C07C35/37(2006.01)i, C07C41/30(2006.01)i, C07C43/178(2006.01)i,
C07C67/31(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07C209/66(2006.01)i,
C07C211/45(2006.01)i, C07C213/02(2006.01)i, C07C217/84(2006.01)i,
C07D211/70(2006.01)i, C07D213/30(2006.01)i, C07D333/16(2006.01)i,
C07F3/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C217/84, C07D211/70, C07D213/30, C07D333/16, C07F3/02, C07B61/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. C07B49/00, C07C29/40, C07C31/135, C07C33/14, C07C33/18, C07C33/20, C07C33/24, C07C33/28, C07C33/46, C07C35/08, C07C35/23, C07C35/30, C07C35/37, C07C41/30, C07C43/178, C07C67/31, C07C69/732, C07C209/66, C07C211/45, C07C213/02, C07C217/84, C07D211/70, C07D213/30, C07D333/16, C07F3/02, C07B61/00

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	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010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)

CASREACT (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	WO 2008/134890 A1 (VALORISATION-RECHERCHE, SOCIETE EN COMMANDITE) 2008.11.13, 請求の範囲 & EP 2155759 A1	1-8
A	Dirk BROHM et al., Journal of the American Chemical Society, 2002, vol.124, pp.13171-13178	1-8
A	Alexandre COTE et al., Journal of the American Chemical Society, 2008, vol.130, pp.2771-2773	1-8

☐ 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、一般的な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

23.04.2010

国際調査報告の発送日

11.05.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 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)

神野 将志

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3345

発明の属する分野の分類

C07B49/00(2006.01)i, C07C29/40(2006.01)i, C07C31/135(2006.01)i, C07C33/14(2006.01)i,
C07C33/18(2006.01)i, C07C33/20(2006.01)i, C07C33/24(2006.01)i, C07C33/28(2006.01)i,
C07C33/46(2006.01)i, C07C35/08(2006.01)i, C07C35/23(2006.01)i, C07C35/30(2006.01)i,
C07C35/37(2006.01)i, C07C41/30(2006.01)i, C07C43/178(2006.01)i, C07C67/31(2006.01)i,
C07C69/732(2006.01)i, C07C209/66(2006.01)i, C07C211/45(2006.01)i,
C07C213/02(2006.01)i, C07C217/84(2006.01)i, C07D211/70(2006.01)i,
C07D213/30(2006.01)i, C07D333/16(2006.01)i, C07F3/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n