

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02005/102979

発行日 平成20年3月13日(2008.3.13)

(43) 国際公開日 平成17年11月3日(2005.11.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 45/68 (2006.01)	C07C 45/68	4H006
C07C 49/82 (2006.01)	C07C 49/82	4H039
C07C 49/84 (2006.01)	C07C 49/84 C	
C07C 49/747 (2006.01)	C07C 49/747 B	
C07C 327/12 (2006.01)	C07C 327/12	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2006-512480 (P2006-512480)	(71) 出願人 503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2005/002657	
(22) 国際出願日 平成17年2月14日(2005.2.14)	
(31) 優先権主張番号 特願2004-130242 (P2004-130242)	(74) 代理人 100093230 弁理士 西澤 利夫
(32) 優先日 平成16年4月26日(2004.4.26)	(72) 発明者 小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 眞綱 敬 東京都文京区本郷6-26-1-701
	Fターム(参考) 4H006 AA02 AC44 AC60 BA19 BA37 BA52 BA69 BB31 BC34 TN30 4H039 CA62 CL25

最終頁に続く

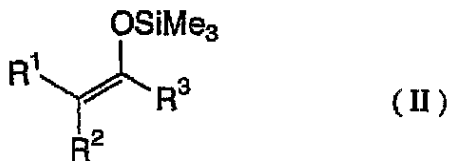
(54) 【発明の名称】 水中アルドール反応方法

(57) 【要約】

次式(I)



(ただし、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基である)で表されるアルデヒドと、次式(II)



(ただし、R¹およびR²は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であり、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基であり、R³は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基であり、R²とR³は結合して環を形成していてもよい)で表されるケイ素エノラートとの水溶液中におけるアルドール反応を、安価なルイス酸であるFeCl₃と界面活性剤を用いてジアステレオ選択的に実施する。

【特許請求の範囲】

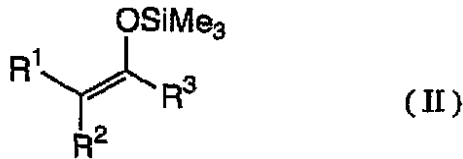
【請求項 1】

次式 (I)



(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるアルデヒドと、次式 (II)



10

(ただし、 R^1 および R^2 は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であり、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基であり、 R^3 は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基であり、 R^2 と R^3 は結合して環を形成していてもよい)で表されるケイ素エノラートを、水中で、 $FeCl_3$ および界面活性剤の存在下で反応させることを特徴とする水中アルドール反応方法。

【請求項 2】

界面活性剤は、アルキルスルホン酸のアルカリ金属塩とする請求項 1 の水中アルドール反応方法。

【請求項 3】

界面活性剤は、ドデシルスルホン酸ナトリウムとする請求項 2 の水中アルドール反応方法。

20

【請求項 4】

界面活性剤は、アルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩とする請求項 1 の水中アルドール反応方法。

【請求項 5】

界面活性剤は、オクチルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムのいずれかである請求項 4 の水中アルドール反応方法。

【請求項 6】

塩基の共存下で反応させる請求項 1 ないし 5 のいずれかの水中アルドール反応方法。

30

【請求項 7】

塩基は水酸化ナトリウムとする請求項 6 の水中アルドール反応方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

この出願の発明は、水中アルドール反応方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、 $FeCl_3$ および界面活性剤の存在下、水中においてアルデヒドとケイ素エノラートを反応させ、ジアステレオ選択性高く生成物を得る方法に関するものである。

【背景技術】

近年、有害な有機溶媒を使用することなく、水中で有機合成反応を行う方法が、環境保全の観点から注目されている(非特許文献 1~3)。これまでに、例えば、スカンジウム、イッテルビウム等の希土類金属とアニオン性界面活性剤を組み合わせたルイス酸触媒(非特許文献 4~7)が、水中において、アルドール反応(非特許文献 4~9)、アリル化反応(非特許文献 10)、マイケル反応(非特許文献 11)等を効果的に触媒することが報告されている。

40

これらの反応は、立体選択性高く、高収率で進行するという利点があるが、希土類金属は高価なために、このような触媒系を用いての反応は、高コストになりやすいという難点があった。

一方、金属エノラートやエノール誘導体のカルボニル化合物への付加反応により - ヒドロキシカルボニル化合物を与えるアルドール反応は、炭素-炭素結合を形成できる重要

50

な方法として知られており、天然物の合成にも広く用いられている。このようなアルドール反応を、水中で安価に行い、ジアステレオ選択性高く生成物を得ることができれば、反応のコストダウンに繋がり、工業スケールでの天然物合成への応用等が期待される。

したがって、水中においても高い触媒活性を示す、より安価なルイス酸触媒と、それを用いて高ジアステレオ選択的に、水中でアルドール反応を行う方法の検討が望まれた。

[非特許文献1] C. - J. Li and T. - H. Chan, "Organic Reactions in Aqueous Media," John Wiley & Sons, New York (1997).

[非特許文献2] P. A. Grieco "Organic Synthesis in Water," Blackie Academic and Professional, London (1998).

[非特許文献3] S. Kobayashi and K. Manabe, Acc. Chem. Res., 35, 209 (2002).

[非特許文献4] K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, and S. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc., 122, 7202 (2000).

[非特許文献5] S. Kobayashi and T. Wakabayashi, Tetrahedron Lett., 39, 5389 (1998).

[非特許文献6] K. Manabe, Y. Mori, and S. Kobayashi, Tetrahedron, 55, 11203 (1999).

[非特許文献7] K. Manabe and S. Kobayashi, Synlett, 1999, 547.

[非特許文献8] Y. Mori, K. Manabe, and S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed., 40, 2816 (2001)

[非特許文献9] Y. Mori, J. Kobayashi, K. Manabe, and S. Kobayashi, Tetrahedron, 58, 8263 (2002).

[非特許文献10] S. Kobayashi, T. Wakabayashi, and H. Oyamada, Chem. Lett., 1997, 831.

[非特許文献11] Y. Mori, K. Kakumoto, K. Manabe, and S. Kobayashi, Tetrahedron Lett., 41, 3107 (2000).

[非特許文献12] S. Kobayashi, S. Nagayama, and T. Busujima, J. Am. Chem. Soc., 120, 8287 (1998).

[非特許文献13] E. P. Kundig and C. M. Saudan "Lewis acids in Organic Synthesis" ed. by H. Yamamoto, Wiley - VCH, Weinheim (2000), Vol. 2, Chap. 14, p. 597.

[非特許文献14] O. Munoz - Muniz, M. Quintanar - Audelo, and E. Juaristi, J. Org. Chem., 68, 1622 (2003).

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、水中におけるアルドール反応を、ジアステレオ選択性高く、安価に実施するための方法を提供することを課題としている。

【発明の開示】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式(I)



(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

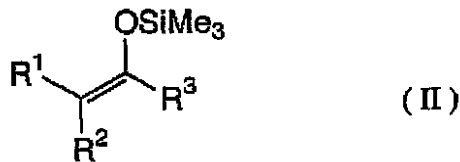
で表されるアルデヒドと、次式(II)

10

20

30

40



(ただし、 R^1 および R^2 は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であり、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基であり、 R^3 は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基であり、 R^2 と R^3 は結合して環を形成していてもよい) で表されるケイ素エノラートを、水中で、 $FeCl_3$ および界面活性剤の存在下で反応させることを特徴とする水中アルドール反応方法を提供する。

10

また、この出願の発明は、第2には、界面活性剤がアルキルスルホン酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、第3には、界面活性剤がドデシルスルホン酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、第4には、界面活性剤が長鎖アルキル基を有するベンゼンスルホン酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、そして第5には、界面活性剤がオクチルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムのいずれかである水中アルドール反応方法を提供する。

この出願の発明は、さらに、第6には、塩基の共存下で反応を行う前記いずれかの水中アルドール反応方法を、そして、第7には、該塩基が水酸化ナトリウムである水中アルドール反応方法を提供する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

この出願の発明の水中アルドール反応方法は、アルデヒドとケイ素エノラートを、水中で、ジアステレオ選択的に反応させるものであり、触媒系として $FeCl_3$ と界面活性剤を用いることを特徴とする。

この出願の発明の水中アルドール反応方法において、触媒として使用される $FeCl_3$ は、従来、水に非適合である(水中での触媒活性がない、または低い)と考えられてきた(非特許文献12)。この出願の発明者らは、鋭意研究の結果、 $FeCl_3$ を界面活性剤と共存させることにより、高収率かつ高ジアステレオ選択的に水中アルドール反応が進行することを見出し、本願発明に至ったものである。

また、 $FeCl_3$ は、強いルイス酸性を示す化合物である(非特許文献13)とともに、極めて安価(例えば、 $Sc(OTf)_3$ に比べて1g当り約1/100以下の価格)で入手が容易であるという点で、従来の希土類金属化合物を触媒とした水中アルドール反応方法に比べて優位であるといえる。

30

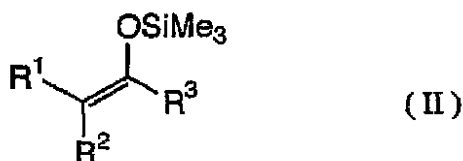
この出願の発明の水中アルドール反応方法において、アルデヒドは、次式(I)



で表される。式(I)において、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基であり、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等のアルキル基、ビニル、プロペニル、ブテニル等のアルケニル基、エチニル、プロピニル等のアルキニル基、フェニル、トルイル等のアリール基等が挙げられる。これらは、さらに、芳香族炭化水素基、ハロゲン基、アルコキシ基等で置換されていてもよい。

40

一方、ケイ素エノラートは、次式(II)



で表されるものである。式(II)における R^1 および R^2 は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であるが、このとき、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基である。

脂肪族炭化水素基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチ

50

ル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等のアルキル基が例示される。また、式(I I)における R^3 は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基である。具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等のアルキル基、フェニル、トリル、ナフチル等のアリアル基、アルキルチオ基、アリアルチオ基等の含硫黄置換基等が例示される。これら、 R^2 と R^3 は、さらに、結合して脂肪族環を形成していてもよい。

この出願の発明者らの研究によれば、このような水中アルドール反応方法は、ケイ素エノラートが、式(I I)における R^1 がアルキル基であり、 R^2 が水素原子である場合にとくに高いジアステレオ選択性を示す。

以上のとおりのこの出願の発明の水中アルドール反応方法において、 $FeCl_3$ とともに触媒系を構成する界面活性剤は、どのようなものであってもよく、とくに限定されない。例えば、アルキルスルホン酸のアルカリ金属塩、アルキルベンゼンスルホン酸の金属塩、セチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)、Triton(登録商標)X-100等が適用できる。中でもアニオン性界面活性剤が好ましく、具体的には、ドデシルスルホン酸ナトリウム等のアルキルスルホン酸のアルカリ金属塩や、オクチルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のアルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩が好ましいものとして例示される。

これらの界面活性剤の添加量はとくに限定されないが、例えば、反応基質であるアルデヒドに対して1~100mol%とすることができる。

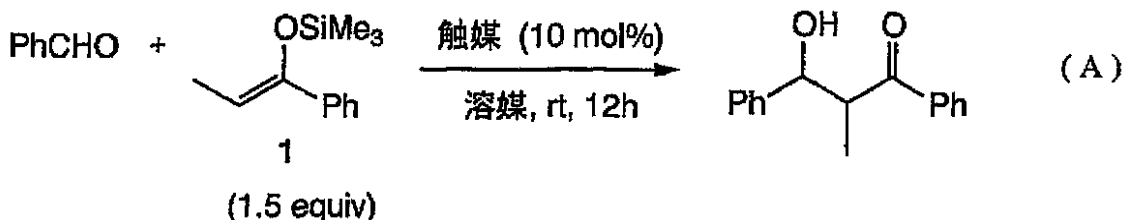
この出願の発明の水中アルドール反応方法では、また、ケイ素エノラートの加水分解を防止し、反応収率をより向上させる目的で、反応系に塩基を共存させてもよい。塩基の種類はとくに限定されないが、例えば、NaOH、KOH、イミダゾール、トリエチルアミン等が例示される。中でもNaOHが好ましく例示される。また、塩基の添加量はとくに限定されないが、好ましくは反応基質であるアルデヒドに対して1~10mol%とする。また、この出願の発明の水中アルドール反応方法において、反応溶媒は水である。後述の実施例にも示されるとおり、この水中アルドール反応方法は、有機溶媒存在下よりも水のみを反応溶媒とした系において高い収率を示す。

以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

【実施例】

<実施例1>

次の反応式(A)に示されるベンズアルデヒドとケイ素エノラート(化合物1)の反応をモデル反応として、ドデシルスルホン酸ナトリウム(以下SDS)の存在下、各種の金属塩の触媒能を比較した。



式(A)の反応では、ケイ素エノラートの加水分解反応が、目的とするアルドール反応と競合することから、アルドール反应用触媒をスクリーニングする上で、指標として適当であるといえる。各種の金属塩の中でも $FeCl_3$ は、適当な収率を示し、従来報告されている $Sc(OTf)_3$ と比較して高い*syn/anti*選択性で生成物を与えることが確認された(表1)。

10

20

30

40

【表 1】

表 1

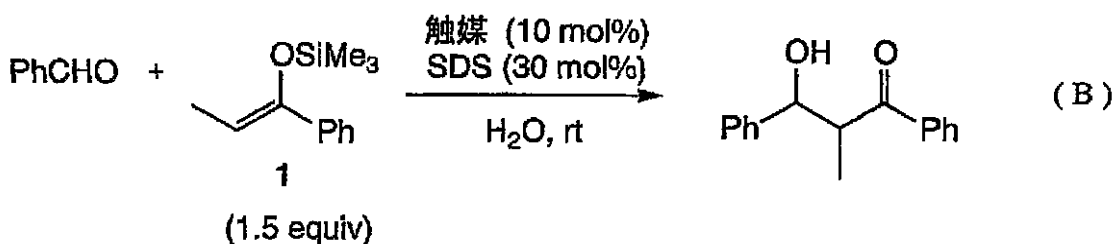
反応	触媒 (mol%)	溶媒	収率 %	syn/anti
1	Sc(OTf) ₃ (10) + SDS (30)	H ₂ O	95	50/50
2	FeCl ₃ (10) + SDS (30)	H ₂ O	53	85/15
3	FeCl ₃ (10)	H ₂ O/THF = 1/9	45	71/29

10

また、水/界面活性剤における反応は、水/THF混合溶媒における反応に比較して高い収率とジアステレオ選択性を示すことが確認された。これは、水/界面活性剤による不均一系では、プロトンによるケイ素エノラート(1)の加水分解反応が抑制されるためと考えられる。

<実施例 2>

そこで、次に反応式(B)に示される条件で、FeCl₃およびSc(OTf)₃を触媒とした場合のジアステレオ選択性を比較した(表2)。



20

【表 2】

表 2

反応時間 分	Sc(OTf) ₃		FeCl ₃	
	収率 %	syn/anti	収率 %	syn/anti
10	23	51/49	46	86/14
60	74	50/50	57	86/14
720	95	50/50	53	85/15

30

Juaristiらは、CeCl₃を用いた水性溶媒中でのアルドール反応(H₂O/i-PrOH = 1/19)において、生成物のエピマー化が見られたと報告している(非特許文献14)。しかし、本願発明のFeCl₃、および発明者らがこれまでに報告しているSc(OTf)₃を触媒として用いた反応では、ジアステレオ選択性の経時変化が見られなかった。また、ジアステレオマー比を高めた生成物をこれらの触媒系で直接処理した場合にも、ジアステレオマー比に変化は見られなかった(表3)。

40

【表 3】

表 3

反応	触媒	syn/anti	
		反応前	反応後
1	Sc(OTf) ₃	84/16	82/18
2	FeCl ₃	84/16	82/18

10

以上より、これらの触媒を用いた水中アルドール反応では、エピマー化が起こらないことが確認された。

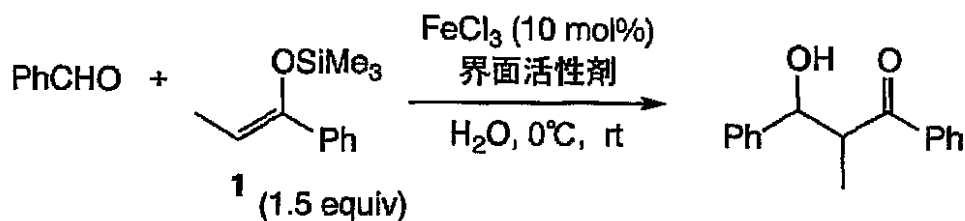
<実施例 3 >

次に、FeCl₃ を触媒とした水中アルドール反応を最適化するために、界面活性剤種の影響を検討した。結果を表 4 に示した。

【表 4】

表 4

20



反応	界面活性剤 (mol%)	収率 %	syn/anti
1	SDS (30)	71	84/16
2	SDS (20)	81	86/14
3	SDS (10)	83	87/13
4	SDS (5)	71	87/13
5	-	trace	87/13
6	CTAB	21	92/8
7	Triton ^R X-100	20	80/20
8	C ₈ H ₁₇ C ₆ H ₄ SO ₃ Na (10)	92	90/10
9	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na (10)	89	91/9

30

40

表 4 より、各種の界面活性剤の中でも、アニオン性界面活性剤 (SDS や長鎖アルキル基を有するベンゼンスルホン酸ナトリウム) を用いた系では、高い収率とジアステレオ選

50

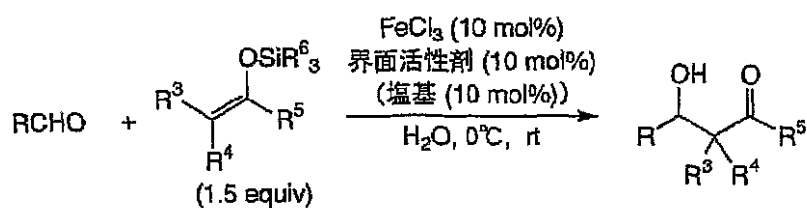
択性で生成物を得られることが確認された（反応 1 ~ 4、8 および 9）。一方、界面活性剤を添加しない場合には、ジアステレオ選択性は高いものの、反応収率が極めて低いものとなることが明らかになった（反応 5）。また、カチオン性界面活性剤の C T A B や非イオン性界面活性剤の T r i t o n（登録商標）X - 1 0 0 を用いた系でも、高いジアステレオ選択性が得られたものの、反応収率が低かった（反応 6 および 7）。

< 実施例 4 >

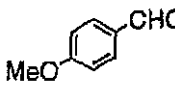
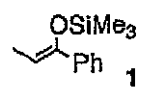
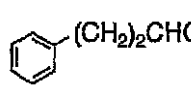
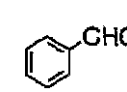
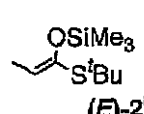
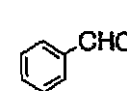
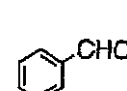
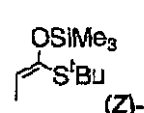
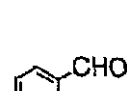
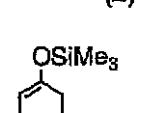
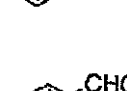
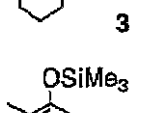
そこで、F e C l ₃ - 界面活性剤系を触媒として、各種のアルデヒドとケイ素エノラートのアルドール反応（反応時間：12 ~ 24 時間）を検討した。表 5 に結果を示した。

【表 5】

表 5



10

反応	アルデヒド	シリコン エノレート	界面活性剤	収率 %	syn/anti
1			C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	86	91/9
2	H ₂ C=CHCHO	1	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	66	87/13
3		1	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	76	89/11
4			SDS	37	94/6
5 ^b		(E)-2 ^a	SDS	61	95/5
6 ^b			SDS	24	67/33
7 ^b			SDS	73	53/47
8 ^b			SDS	48	6/94 ^e

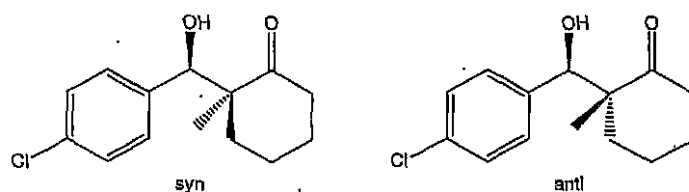
20



30

^a E/Z = 95/5. ^b NaOH (10 mol%) 添加. ^c E/Z = 2/98. ^d 位置異性体混合物 = 88/12.

^e 立体配置はベンズアルデヒド付加物の同類体として同定.

40



ケイ素エノレート（化合物 1）と、芳香族アルデヒド、、 - 不飽和アルデヒド、および脂肪族アルデヒドとの反応により対応する生成物が良好な収率と高いジアステレオ選択性で得られた（反応 1 ~ 3）。また、チオプロピオン酸 S - tert - ブチル由来のケ

50

イ素エノラート（化合物（E）-2）を出発物質とした場合には、化合物（E）-2の加水分解が急速に進んだために収率の低下が見られたものの、高いジアステレオ選択性が得られた（反応4）。そこで、ケイ素エノラートの加水分解を抑制するために、この反応系に各種の塩基を添加した。試験した複数の塩基の中でも、NaOHは、反応収率を61%にまで上昇させることができた（反応5）。

ケイ素エノラートとして化合物（Z）-2および化合物3を用いた場合、反応のジアステレオ選択性は中程度から低いものであったが、化合物4を用いた場合には非常に高いジアステレオ選択性が発現した。反応1~5の結果と併せて考察すると、シリルオキシ基のシス位に置換基を有する場合に特に高いジアステレオ選択性が発現する傾向が認められる。

10

【産業上の利用可能性】

以上詳しく説明したとおり、この発明によって、高いジアステレオ選択性で生成物を得るための水中アルドール反応方法が提供される。

また、上記第1の発明の水中アルドール反応方法では、強いルイス酸性を示すことで知られるFeCl₃と界面活性剤を触媒系として使用することにより、アルデヒドとケイ素エノラートの水中アルドール反応が高いジアステレオ選択性と収率で進行する。従来、FeCl₃は水に対して非適合であると考えられてきた（非特許文献12）が、この出願の発明者らは、FeCl₃が水中においてもルイス酸触媒として効果的に作用することを見出した。さらに、FeCl₃は非常に安価であることから、このような水中アルドール反応方法は、工業スケールでの天然物合成等への適用も期待できる。

20

上記第2~5の発明の水中アルドール反応方法では、界面活性剤としてアルキルスルホン酸のアルカリ金属塩、またはアルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩を用いることにより、とくに高い収率とジアステレオ選択性で生成物が得られる。

そして、上記第6および第7の発明の水中アルドール反応方法では、反応系に塩基、例えば水酸化ナトリウムを共存させることにより、ケイ素エノラートの加水分解が抑制され、反応収率が上昇する。

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月31日(2007.1.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

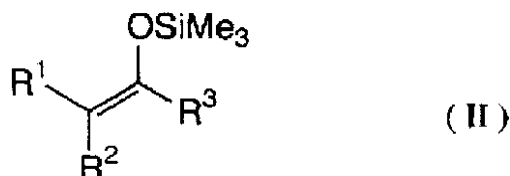
【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式（I）



（ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である）
で表されるアルデヒドと、次式（II）



（ただし、R¹およびR²は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であり、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基であり、R³は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基であり、R²とR³は結合して環を形成していてもよい）で表されるケイ素エノラートを、水中で、FeCl₃および界面活性剤の存在下で反応させることを特徴とする水中アルドール反応方法。

【請求項 2】

界面活性剤は、アルキル硫酸アルカリ金属塩とする請求項 1 の水中アルドール反応方法。

【請求項 3】

界面活性剤は、ドデシル硫酸ナトリウムとする請求項 2 の水中アルドール反応方法。

【請求項 4】

界面活性剤は、アルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩とする請求項 1 の水中アルドール反応方法。

【請求項 5】

界面活性剤は、オクチルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムのいずれかである請求項 4 の水中アルドール反応方法。

【請求項 6】

塩基の共存下で反応させる請求項 1 ないし 5 のいずれかの水中アルドール反応方法。

【請求項 7】

塩基は水酸化ナトリウムとする請求項 6 の水中アルドール反応方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、水中アルドール反応方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、 FeCl_3 および界面活性剤の存在下、水中においてアルデヒドとケイ素エノラートを反応させ、ジアステレオ選択性高く生成物を得る方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、有害な有機溶媒を使用することなく、水中で有機合成反応を行う方法が、環境保全の観点から注目されている（非特許文献 1～3）。これまでに、例えば、スカンジウム、イッテルビウム等の希土類金属とアニオン性界面活性剤を組み合わせたルイス酸触媒（非特許文献 4～7）が、水中において、アルドール反応（非特許文献 4～9）、アリル化反応（非特許文献 10）、マイケル反応（非特許文献 11）等を効果的に触媒することが報告されている。

【0003】

これらの反応は、立体選択性高く、高収率で進行するという利点があるが、希土類金属は高価なために、このような触媒系を用いての反応は、高コストになりやすいという難点があった。

【0004】

一方、金属エノラートやエノール誘導体のカルボニル化合物への付加反応により α -ヒドロキシカルボニル化合物を与えるアルドール反応は、炭素-炭素結合を形成できる重要な方法として知られており、天然物の合成にも広く用いられている。このようなアルドール反応を、水中で安価に行い、ジアステレオ選択性高く生成物を得ることができれば、反応のコストダウンに繋がり、工業スケールでの天然物合成への応用等が期待される。

【0005】

したがって、水中においても高い触媒活性を示す、より安価なルイス酸触媒と、それを用いて高ジアステレオ選択的に、水中でアルドール反応を行う方法の検討が望まれた。

【0006】

【非特許文献 1】C.-J. Li and T.-H. Chan, "Organic Reactions in Aqueous Media," John Wiley & Sons, New York (1997).

【非特許文献 2】P. A. Grieco "Organic Synthesis in Water," Blackie Academic and

Professional, London (1998).

【非特許文献 3】S. Kobayashi and K. Manabe, Acc. Chem. Res., 35, 209 (2002).

【非特許文献 4】K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, and S. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc., 122, 7202 (2000).

【非特許文献 5】S. Kobayashi and T. Wakabayashi, Tetrahedron Lett., 39, 5389 (1998).

【非特許文献 6】K. Manabe, Y. Mori, and S. Kobayashi, Tetrahedron, 55, 11203 (1999).

【非特許文献 7】K. Manabe and S. Kobayashi, Synlett, 1999, 547.

【非特許文献 8】Y. Mori, K. Manabe, and S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed., 40, 2816 (2001)

【非特許文献 9】Y. Mori, J. Kobayashi, K. Manabe, and S. Kobayashi, Tetrahedron, 58, 8263 (2002).

【非特許文献 10】S. Kobayashi, T. Wakabayashi, and H. Oyamada, Chem. Lett., 1997, 831.

【非特許文献 11】Y. Mori, K. Kakumoto, K. Manabe, and S. Kobayashi, Tetrahedron Lett., 41, 3107 (2000).

【非特許文献 12】S. Kobayashi, S. Nagayama, and T. Busujima, J. Am. Chem. Soc., 120, 8287 (1998).

【非特許文献 13】E.P. Kundig and C. M. Saudan "Lewis acids in Organic Synthesis" ed. by H. Yamamoto, Wiley-VCH, Weinheim (2000), Vol. 2, Chap. 14, p. 597.

【非特許文献 14】O. Munoz-Muniz, M. Quintanar-Audelo, and E. Juaristi, J. Org. Chem., 68, 1622 (2003). そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、水中におけるアルドール反応を、ジアステレオ選択性高く、安価に実施するための方法を提供することを課題としている。

【発明の開示】

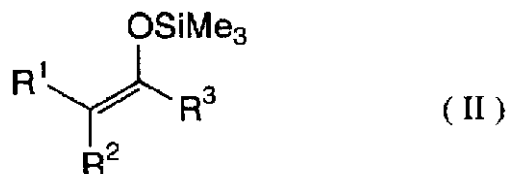
【0007】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式(I)



【0008】

(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)で表されるアルデヒドと、次式(II)



【0009】

(ただし、R¹およびR²は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であり、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基であり、R³は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基であり、R²とR³は結合して環を形成していてもよい)で表されるケイ素エノラートを、水中で、FeCl₃および界面活性剤の存在下で反応させることを特徴とする水中アルドール反応方法を提供する。

【0010】

また、この出願の発明は、第2には、界面活性剤がアルキル硫酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、第3には、界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、第4には、界面活性剤が長鎖アルキル基を有するベンゼンスルホン酸ナトリウムである水中アルドール反応方法を、そして第5には、界面活性剤がオクチルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムのいずれかで

ある水中アルドール反応方法を提供する。

【0011】

この出願の発明は、さらに、第6には、塩基の共存下で反応を行う前記いずれかの水中アルドール反応方法を、そして、第7には、該塩基が水酸化ナトリウムである水中アルドール反応方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

この出願の発明の水中アルドール反応方法は、アルデヒドとケイ素エノラートを、水中で、ジアステレオ選択的に反応させるものであり、触媒系として FeCl_3 と界面活性剤を用いることを特徴とする。

【0013】

この出願の発明の水中アルドール反応方法において、触媒として使用される FeCl_3 は、従来、水に非適合である（水中での触媒活性がない、または低い）と考えられてきた（非特許文献12）。この出願の発明者らは、鋭意研究の結果、 FeCl_3 を界面活性剤と共存させることにより、高収率かつ高ジアステレオ選択的に水中アルドール反応が進行することを見出し、本願発明に至ったものである。

【0014】

また、 FeCl_3 は、強いルイス酸性を示す化合物である（非特許文献13）とともに、極めて安価（例えば、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ に比べて1g当り約1/100以下の価格）で入手が容易であるという点で、従来の希土類金属化合物を触媒とした水中アルドール反応方法に比べて優位であるといえる。

【0015】

この出願の発明の水中アルドール反応方法において、アルデヒドは、次式（I）

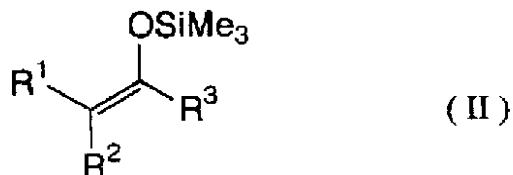


【0016】

で表される。式（I）において、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基であり、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のアルキル基、ビニル、プロベニル、ブテニル等のアルケニル基、エチニル、プロピニル等のアルキニル基、フェニル、トリイル等のアリール基等が挙げられる。これらは、さらに、芳香族炭化水素基、ハロゲン基、アルコキシ基等で置換されていてもよい。

【0017】

一方、ケイ素エノラートは、次式（II）



【0018】

で表されるものである。式（II）における R^1 および R^2 は別異に、水素原子、または脂肪族炭化水素基であるが、このとき、少なくともいずれか一方は脂肪族炭化水素基である。

【0019】

脂肪族炭化水素基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のアルキル基が例示される。また、式（II）における R^3 は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、および含硫黄置換基からなる群より選択される置換基である。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のアルキル基、フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基等の含硫黄置換基等が例示される。これら、 R^2 と R^3 は、さらに、結合して脂肪族環を形成していてもよい。

【0020】

この出願の発明者らの研究によれば、このような水中アルドール反応方法は、ケイ素エノラートが、式(II)における R^1 がアルキル基であり、 R^2 が水素原子である場合にとくに高いジアステレオ選択性を示す。

【0021】

以上のとおりのこの出願の発明の水中アルドール反応方法において、 $FeCl_3$ とともに触媒系を構成する界面活性剤は、どのようなものであってもよく、とくに限定されない。例えば、アルキル硫酸アルカリ金属塩、アルキルベンゼンスルホン酸の金属塩、セチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)、Triton(登録商標)X-100等が適用できる。中でもアニオン性界面活性剤が好ましく、具体的には、ドデシル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸アルカリ金属塩や、オクチルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のアルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩が好ましいものとして例示される。

【0022】

これらの界面活性剤の添加量はとくに限定されないが、例えば、反応基質であるアルデヒドに対して1~100 mol%とすることができる。

【0023】

この出願の発明の水中アルドール反応方法では、また、ケイ素エノラートの加水分解を防止し、反応収率をより向上させる目的で、反応系に塩基を共存させてもよい。塩基の種類はとくに限定されないが、例えば、NaOH、KOH、イミダゾール、トリエチルアミン等が例示される。中でもNaOHが好ましく例示される。また、塩基の添加量はとくに限定されないが、好ましくは反応基質であるアルデヒドに対して1~10 mol%とする。また、この出願の発明の水中アルドール反応方法において、反応溶媒は水である。後述の実施例にも示されるとおり、この水中アルドール反応方法は、有機溶媒存在下よりも水のみを反応溶媒とした系において高い収率を示す。

【0024】

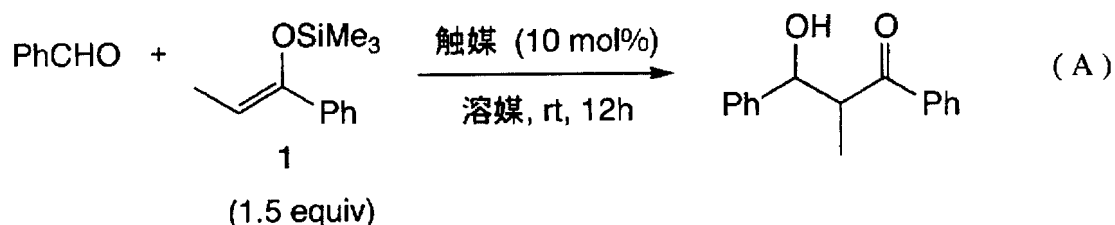
以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

【実施例】

【0025】

<実施例1>

次の反応式(A)に示されるベンズアルデヒドとケイ素エノラート(化合物1)の反応をモデル反応として、ドデシル硫酸ナトリウム(以下SDS)の存在下、各種の金属塩の触媒能を比較した。



【0026】

式(A)の反応では、ケイ素エノラートの加水分解反応が、目的とするアルドール反応と競合することから、アルドール反応用触媒をスクリーニングする上で、指標として適当であるといえる。各種の金属塩の中でも $FeCl_3$ は、適当な収率を示し、従来報告されている $Sc(OTf)_3$ と比較して高いsyn/anti選択性で生成物を与えることが確認された(表1)。

【0027】

【表 1】

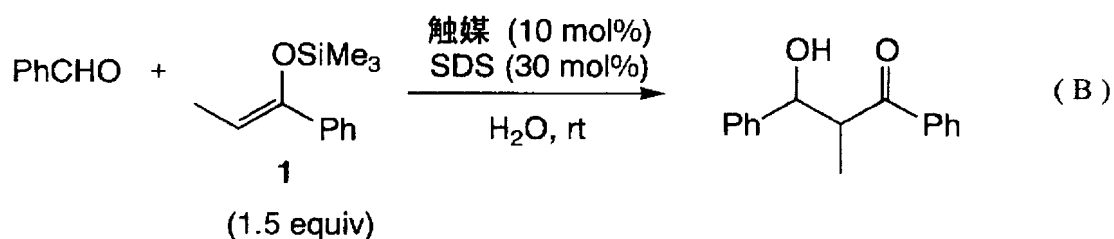
反応	触媒 (mol%)	溶媒	収率 %	syn/anti
1	Sc(OTf) ₃ (10) + SDS (30)	H ₂ O	95	50/50
2	FeCl ₃ (10) + SDS (30)	H ₂ O	53	85/15
3	FeCl ₃ (10)	H ₂ O/THF = 1/9	45	71/29

【0028】

また、水/界面活性剤における反応は、水/THF混合溶媒における反応に比較して高い収率とジアステレオ選択性を示すことが確認された。これは、水/界面活性剤による不均一系では、プロトンによるケイ素エノラート(1)の加水分解反応が抑制されるためと考えられる。

<実施例 2>

そこで、次に反応式(B)に示される条件で、FeCl₃およびSc(OTf)₃を触媒とした場合のジアステレオ選択性を比較した(表2)。



【0029】

【表 2】

反応時間 分	Sc(OTf) ₃		FeCl ₃	
	収率 %	syn/anti	収率 %	syn/anti
10	23	51/49	46	86/14
60	74	50/50	57	86/14
720	95	50/50	53	85/15

【0030】

Juaristiらは、CeCl₃を用いた水性溶媒中でのアルドール反応(H₂O/i-PrOH = 1/19)において、生成物のエピマー化が見られたと報告している(非特許文献14)。しかし、本願発明のFeCl₃、および発明者らがこれまでに報告しているSc(OTf)₃を触媒として用いた反応では、ジアステレオ選択性の経時変化が見られなかった。また、ジアステレオマー比を高めた生成物をこれらの触媒系で直接処理した場合にも、ジアステレオマー比に変化は見られなかった(表3)。

【0031】

【表 3】

反応	触媒	syn/anti	
		反応前	反応後
1	Sc(OTf) ₃	84/16	82/18
2	FeCl ₃	84/16	82/18

【0032】

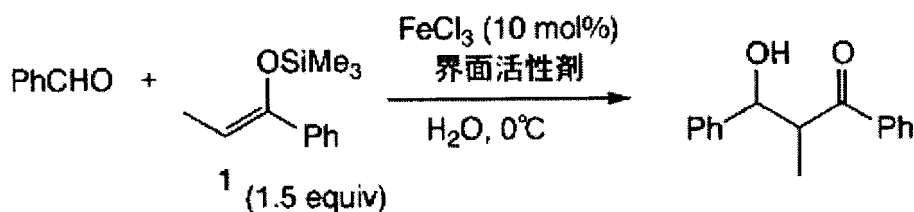
以上より、これらの触媒を用いた水中アルドール反応では、エピマー化が起こらないことが確認された。

<実施例 3>

次に、FeCl₃を触媒とした水中アルドール反応を最適化するために、界面活性剤種の影響を検討した。結果を表4に示した。

【0033】

【表 4】



反応	界面活性剤 (mol%)	収率 %	syn/anti
1	SDS (30)	71	84/16
2	SDS (20)	81	86/14
3	SDS (10)	83	87/13
4	SDS (5)	71	87/13
5	-	trace	87/13
6	CTAB	21	92/8
7	Triton ^R X-100	20	80/20
8	C ₈ H ₁₇ C ₆ H ₄ SO ₃ Na (10)	92	90/10
9	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na (10)	89	91/9

【0034】

表4より、各種の界面活性剤の中でも、アニオン性界面活性剤（SDSや長鎖アルキル基を有するベンゼンスルホン酸ナトリウム）を用いた系では、高い収率とジアステレオ選択性で生成物を得られることが確認された（反応1～4、8および9）。一方、界面活性剤を添加しない場合には、ジアステレオ選択性は高いものの、反応収率が極めて低いものとなることが明らかになった（反応5）。また、カチオン性界面活性剤のCTABや非イオン性界面活性剤のTriton（登録商標）X-100を用いた系でも、高いジアステレオ選択性が得ら

れたものの、反応収率が低かった（反応6および7）。

< 実施例4 >

そこで、FeCl₃-界面活性剤系を触媒として、各種のアルデヒドとケイ素エノラートのアルドール反応（反応時間：12～24時間）を検討した。表5に結果を示した。

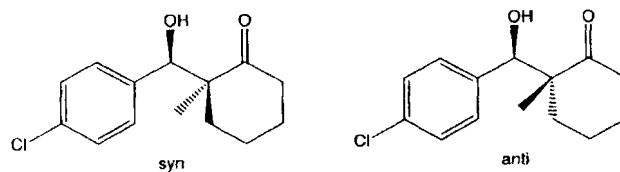
【0035】

【表5】

反応	アルデヒド	シリコンエノレート	界面活性剤	収率 %	syn/anti
1			C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	86	91/9
2	H ₂ C=CHCHO	1	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	66	87/13
3		1	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ Na	76	89/11
4			SDS	37	94/6
5 ^b		(E)-2 ^a	SDS	61	95/5
6 ^b			SDS	24	67/33
7 ^b			SDS	73	53/47
8 ^b			SDS	48	6/94 ^e

^a E/Z = 95/5. ^b NaOH (10 mol%)添加. ^c E/Z = 2/98. ^d 位置異性体混合物 = 88/12.

^e 立体配置はベンズアルデヒド付加物の同類体として同定.



【0036】

ケイ素エノレート（化合物1）と、芳香族アルデヒド、, 、不飽和アルデヒド、および脂肪族アルデヒドとの反応により対応する生成物が良好な収率と高いジアステレオ選択性で得られた（反応1～3）。また、チオプロピオン酸S-tert-ブチル由来のケイ素エノレート（化合物(E)-2）を出発物質とした場合には、化合物(E)-2の加水分解が急速に進んだために収率の低下が見られたものの、高いジアステレオ選択性が得られた（反応4）。そこで、ケイ素エノレートの加水分解を抑制するために、この反応系に各種の塩基を

添加した。試験した複数の塩基の中でも、NaOHは、反応収率を61 %にまで上昇させることができた（反応5）。

【0037】

ケイ素エノラートとして化合物（Z）-2および化合物3を用いた場合、反応のジアステレオ選択性は中程度から低いものであったが、化合物4を用いた場合には非常に高いジアステレオ選択性が発現した。反応1～5の結果と併せて考察すると、シリルオキシ基のシス位に置換基を有する場合に特に高いジアステレオ選択性が発現する傾向が認められる。

【産業上の利用可能性】

【0038】

以上詳しく説明したとおり、この発明によって、高いジアステレオ選択性で生成物を得るための水中アルドール反応方法が提供される。

【0039】

また、上記第1の発明の水中アルドール反応方法では、強いルイス酸性を示すことで知られる FeCl_3 と界面活性剤を触媒系として使用することにより、アルデヒドとケイ素エノラートの水中アルドール反応が高いジアステレオ選択性と収率で進行する。従来、 FeCl_3 は水に対して非適合であると考えられてきた（非特許文献12）が、この出願の発明者らは、 FeCl_3 が水中においてもルイス酸触媒として効果的に作用することを見出した。さらに、 FeCl_3 は非常に安価であることから、このような水中アルドール反応方法は、工業スケールでの天然物合成等への適用も期待できる。

【0040】

上記第2～5の発明の水中アルドール反応方法では、界面活性剤としてアルキル硫酸アルカリ金属塩、またはアルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩を用いることにより、とくに高い収率とジアステレオ選択性で生成物が得られる。

【0041】

そして、上記第6および第7の発明の水中アルドール反応方法では、反応系に塩基、例えば水酸化ナトリウムを共存させることにより、ケイ素エノラートの加水分解が抑制され、反応収率が上昇する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/002657
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07C45/72, 49/747, 49/83, 49/835, 49/84, 327/22//C07B61/00 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) Int.Cl ⁷ C07C45/72, 49/747, 49/83, 49/835, 49/84, 327/22//C07B61/00 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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), 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	AOYAMA, N. et al., 'Iron(III) Chloride as a Water-Compatible Lewis Acid for Diastereo selective Aldol Reactions in Water in the Presence of a Surfactant', Chemistry Letters, 14 February, 2004 (14.02.04) (Published on the web), Vol.33, No.3, pages 312 to 313	1-7
A	WO 00/7719 A1 (Japan Science and Technology Corp.), 17 February, 2000 (17.02.00), & EP 1153657 A1 & US 6525227 B1 & JP 2000-42404 A	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April, 2005 (27.04.05)		Date of mailing of the international search report 24 May, 2005 (24.05.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002657

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBAYASHI, S. et al., 'Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation between Catalytic Activity in Water and Hydrolysis Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands', J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol.120, No.32, pages 8287 to 8288	1-7
A	Kei MANABE, "Mizu o Yobai to shite Mochiiru Shokubaiteki Yuki Gosei Hanno no Kaihatsu", YAKUGAKU ZASSHI, 2001, Vol.121, No.6, pages 395 to 401	1-7
A	WO 02/94755 A1 (FIRMENICH SA), 28 November, 2002 (28.11.02), & EP 1395542 A1 & US 2004/82818 A1	1-7
A	JP 50-84501 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1975 (08.07.75), (Family: none)	1-7

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/002657

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07C45/72, 49/747, 49/83, 49/835, 49/84, 327/22 // C07B61/00										
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. ⁷ C07C45/72, 49/747, 49/83, 49/835, 49/84, 327/22 // 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 <table border="0"> <tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr> <tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2005年</td></tr> <tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2005年</td></tr> <tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2005年</td></tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2005年									
日本国実用新案登録公報	1996-2005年									
日本国登録実用新案公報	1994-2005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(STN), 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 請求の範囲の番号								
X	AOYAMA, N. et al., 'Iron(III) Chloride as a Water-Compatible Lewis Acid for Diastereoselective Aldol Reactions in Water in the Presence of a Surfactant', Chemistry Letters, 2004.02.14(Published on the web), Vol.33, No.3, pp.312-313	1-7								
A	WO 00/7719 A1(科学技術振興事業団) 2000.02.17 & EP 1153657 A1 & US 6525227 B1 & JP 2000-42404 A	1-7								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「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 27.04.2005	国際調査報告の発送日 24.5.2005									
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) 松本 直子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 9546								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 5 / 0 0 2 6 5 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KOBAYASHI, S. et al., 'Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation between Catalytic Activity in Water and Hydrolysis Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands', J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol.120, No. 32, pp. 8287-8288	1-7
A	眞鍋敬, 「水を溶媒として用いる触媒的有機合成反応の開発」, YAKUGAKU ZASSHI, 2001, Vol.121, No. 6, pp. 395-401	1-7
A	WO 02/94755 A1 (FIRMENICH SA) 2002.11.28 & EP 1395542 A1 & US 2004/82818 A1	1-7
A	JP 50-84501 A (大塚製薬株式会社), 1975.07.08 (ファミリーなし)	1-7

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

特許法第 3 0 条第 1 項適用申請有り

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項(実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。