

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6909798号  
(P6909798)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月7日(2021.7.7)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 C 67/14 (2006.01)</b>	C O 7 C 67/14
<b>C O 7 C 69/54 (2006.01)</b>	C O 7 C 69/54 B
<b>C O 7 C 67/317 (2006.01)</b>	C O 7 C 69/54 Z
<b>C O 7 B 61/00 (2006.01)</b>	C O 7 C 67/317
	C O 7 B 61/00 C

請求項の数 2 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2018-544076 (P2018-544076)	(73) 特許権者 505005049
(86) (22) 出願日 平成29年2月21日 (2017.2.21)	スリーエム イノベイティブ プロパティ
(65) 公表番号 特表2019-506420 (P2019-506420A)	ズ カンパニー
(43) 公表日 平成31年3月7日 (2019.3.7)	アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133
(86) 国際出願番号 PCT/US2017/018633	-3427, セント ポール, ポスト オ
(87) 国際公開番号 W02017/147040	フィス ボックス 33427, スリーエ
(87) 国際公開日 平成29年8月31日 (2017.8.31)	ム センター
審査請求日 令和2年2月19日 (2020.2.19)	(74) 代理人 100110803
(31) 優先権主張番号 62/299,575	弁理士 赤澤 太朗
(32) 優先日 平成28年2月25日 (2016.2.25)	(74) 代理人 100135909
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	弁理士 野村 和歌子
	(74) 代理人 100133042
	弁理士 佃 誠玄
	(74) 代理人 100171701
	弁理士 浅村 敬一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フローリアクタ内での (アルク) アクリル酸エステルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(アルク) アクリル酸エステルの製造方法であって、  
 アルコールと、  
 前記アルコールを少なくとも部分的に脱プロトン化するのに十分な 1 又は複数の塩基と、  
 極性溶媒と、  
 (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドと、  
 前記 (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを溶解するのに十分な量の極性溶媒不混和性の有機溶媒と、  
 をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加することであって、  
 前記アルコールと前記 1 又は複数の塩基の全合計とのモル流量比が 1 対 1 . 1 以上 である、添加することと、  
 1 又は複数の (アルク) アクリル酸エステル、及び 1 又は複数の塩基の 1 又は複数の塩を含む生成物流を生成することと、を含み、  
 前記混合チャンバに添加される前記極性溶媒が、 1 又は複数の塩の実質的に全部を溶解するのに十分であり、  
 前記生成物流は、有機部分と極性部分とを有し、前記有機部分は、(アルク) アクリル酸エステルを、前記生成物流の前記有機部分中の溶質の総重量に基づいて少なくとも 8 0 重量%の量で含む、製造方法。

## 【請求項 2】

前記マイクロフーリアクタの前記混合チャンバが、第 1 の添加ポートと第 2 の添加ポートとを含み、

前記添加する工程が、前記アルコールと前記 1 又は複数の塩基との混合物を、前記第 1 の添加ポートを通して添加すること、及び

前記 (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを、前記第 2 の添加ポートを通して添加すること、を含む、

請求項 1 に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【背景技術】

## 【0001】

(アルク) アクリル酸エステルには、様々なポリマーを製造するためのモノマー又はモノマー等の様々な用途がある。(アルク) アクリル酸エステルは、蒸留によって反応中に反応混合物から水を除去する共沸条件下で、アルコールを(アルク) アクリル酸でエステル化すること等によって、工業的に製造することができる。本方法は、全ての(アルク) アクリル酸エステルの製造、特に高温で不安定な(アルク) アクリル酸エステルの製造に有用とは限らない。

## 【0002】

(アルク) アクリル酸エステルは、(アルク) アクリロイルクロライドにアルコールを添加することによっても製造できる。この反応は、収率良く進行するためには、反応から水を厳密に排除する必要があることから、工業的規模で実施することが困難となり得る。また、この反応は高発熱性であるので、(アルク) アクリロイルクロライドにアルコールを非常にゆっくりと添加することと、効果的な冷却との両方が必要である。この反応は、工業的規模で実施された場合、冷却しても火災又は爆発の危険性をもたらす得る。

20

## 【発明の概要】

## 【0003】

(アルク) アクリル酸エステルの製造方法は、マイクロフーリアクタの混合チャンバに、(i) アルコールと、(ii) アルコールを少なくとも部分的に脱プロトン化するのに十分な 1 又は複数の塩基と、(iii) 極性溶媒と、(iv) (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドと、(v) (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを溶解するのに十分な量の極性溶媒不混和性の有機溶媒と、を添加すること、を含み得る。アルコールと 1 又は複数の塩基の全合計とのモル流量比は、1 対少なくとも 1.1、例えば、1 対少なくとも 1.5 である。1 又は複数の(アルク) アクリル酸エステルと、1 又は複数の塩基の 1 又は複数の塩とを含む生成物流が発生する。混合チャンバに添加される極性溶媒は、1 又は複数の塩の実質的に全部を溶解するのに十分である。生成物流は、有機部分と極性部分とを含み、生成物流の有機部分は、生成物流の有機部分中の溶質の総重量に基づいて少なくとも 80 重量%の量の(アルク) アクリル酸エステルを含む。

30

## 【発明を実施するための形態】

40

## 【0004】

本開示全体を通して、「a」、「an」及び「the」等の単数形が便宜上しばしば使用されるが、かかる単数形は、単数のみであることが明記されているか、又は文脈によって明確に示されている場合を除いて、複数形を含むことを意味するものと理解されたい。

## 【0005】

本出願で使用されるいくつかの用語は、本明細書に定義する特殊な意味を有する。その他の用語は全て、当業者に既知であると考えられ、本発明の時点で当業者が当該用語に付与すると考えられる意味を与えられる。

## 【0006】

2 種以上の液体又は溶媒が、室温及び常圧において、あらゆる割合で互いに可溶である

50

場合、それらは「混和性」である。したがって、2種の混和性の液体又は溶媒は、任意の比率で混合したときに溶液を形成する。

【0007】

2種以上の液体又は溶媒が、室温及び常圧において、必ずしも全ての割合で可溶ではない場合、それらは「不混和性」である。不混和性液体又は溶媒は、なお互いに多少の溶解性を有し得る。例えば、ジエチルエーテルは、水に約10重量%以下で溶液を形成することができるが、全ての割合では溶液を形成しないので、やはり水不混和性である。

【0008】

「アルキル」は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、任意の数の炭素原子を有することができる。炭素原子の数は、本開示において、「C<sub>n</sub>」[式中、「n」は炭素原子数に相当する整数である]という表記法で示されることが多い。したがって、C<sub>1</sub>は1個の炭素原子を意味し、C<sub>2</sub>は2個の炭素原子を意味し、C<sub>3</sub>は3個の炭素原子を意味する等である。典型的なアルキル基は、C<sub>30</sub>以下、例えば、C<sub>26</sub>以下、C<sub>24</sub>以下、C<sub>22</sub>以下、C<sub>20</sub>以下、C<sub>18</sub>以下、C<sub>16</sub>以下、C<sub>12</sub>以下、C<sub>10</sub>以下、C<sub>9</sub>以下、C<sub>8</sub>以下、C<sub>7</sub>以下、C<sub>6</sub>以下、C<sub>5</sub>以下、C<sub>4</sub>以下、C<sub>3</sub>以下、又はC<sub>2</sub>以下である。多くのアルキル基は、C<sub>1</sub>以上、C<sub>2</sub>以上、C<sub>3</sub>以上、C<sub>4</sub>以上、C<sub>5</sub>以上、C<sub>6</sub>以上、C<sub>7</sub>以上、C<sub>8</sub>以上、C<sub>9</sub>以上、C<sub>10</sub>以上、C<sub>12</sub>以上、C<sub>14</sub>以上、C<sub>16</sub>以上、C<sub>18</sub>以上、C<sub>20</sub>以上、C<sub>22</sub>以上、C<sub>24</sub>以上、C<sub>26</sub>以上、又はC<sub>28</sub>以上である。その他のアルキル基も可能である。特定のアルキル基はメチルである。その他の特定のアルキル基はイソオクチルである。その他の特定のアルキル基は2-オクチルドデシルである。その他の特定のアルキル基は、2-ヘキシルデシルである。

【0009】

「アルコール」は、脱プロトン化アルコール及びプロトン化アルコールを含む。

【0010】

「ハライド」、及びハライドの他の形態、例えば「ハロ」は、本明細書において、塩素基、臭素基又はヨウ素基を指して用いられる。本明細書で使用されるハライドは、最も一般的にはクロライドである。

【0011】

「(アルク)アクリル酸エステル」又はその複数形は、アクリル酸又は2-アルキルアクリル酸のエステルを指す。典型的には、(アルク)アクリル酸エステルは、アクリル酸又はメタクリル酸のエステルである。

【0012】

「ヒドロキシ」はOH基を指す。

【0013】

「カルボキシルハライド」は、炭素中心基O=C-X[式中、Xはハライドである]を指す。

【0014】

「アルキルカルボキシルハライド」は、少なくとも2個の炭素原子を有するアルキル基とカルボキシルハライドとの間の化学結合を特徴とする化合物を指す。

【0015】

「3-ハロアルキルカルボキシルハライド」は、3位の炭素原子(すなわち、カルボニルに対して 位にある炭素原子)と共有結合しているハライド基を有するアルキルカルボキシルハライドを指す。アルキル基は、多くの場合C<sub>2</sub>アルキル基であり、3-ハロアルキルカルボキシルハライドは、3-クロロプロピオニルハライド又は3-クロロプロピオニルクロライド等の3-ハロプロピオニルハライドである。3-ハロアルキルカルボキシルハライドのアルキル基は、置換でも非置換でもよいが、置換されている場合、2位の炭素(すなわち、カルボニルに対して 位の炭素原子)に結合している水素が少なくとも1個存在する。典型的な置換基としては、アルキル、オキシアルキル、オキシアルキルオキシアルキル、エーテル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、アルクヘテロアリール、オキシアリール、オキシヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ

10

20

30

40

50

ル、オキシアリーールアルキル、オキシヘテロアリーールアルキル等が挙げられる。3 - ハロアルキルカルボキシルハライド中のアルキル基は、非置換であってもよく、非置換の方がより一般的である。

【0016】

「アクリロイルハライド」は、アクリロイルクロライド、アクリロイルブロマイド、又はアクリロイルアイオダイドを意味する。

【0017】

「(アルク)アクリロイルハライド」は、アクリロイルハライド又は、3位の炭素原子(すなわち、カルボニルに対して位にある炭素原子)と共有結合しているアルキル基を有するアクリロイルハライドを意味する。

【0018】

2つの物質の「モル流量比」は、2つの物質の流量の比であり、単位時間当たりの物質のモル数という単位で表される。当業者は、各物質の濃度(モル濃度)をその流量で乗算し、得られた2つの値の比を求めることによって、モル流量比を計算できる。例えば、物質「X」が液体中に2 mmol/mLの濃度で存在し、1 mL/分の流量で流れており、物質「Y」が液体中に4 mmol/mLの濃度で存在し、2 mL/分の流量で流れている場合、XとYとのモル流量比は1対4である。モル流量比が部分的に酸又は塩基を指す場合、塩基のモル数は、酸又は塩基当量のモル数とみなされる。例えば、Ca(OH)<sub>2</sub>が液体中に2 mmol/mLの濃度で存在し、1 mL/分の流量で流れており、アルコールが液体中に4 mmol/mLの濃度で存在し、2 mL/分の流量で流れている場合、この2物質のモル流量比は1対2である(すなわち、(2 mmol/mLのCa(OH)<sub>2</sub> × 2 mmol/mLのOH × (1 mLのCa(OH)<sub>2</sub>/分)) : ((4 mmol/mLのY) × (2 mLのY/分))である。モル流量比は、時として「N対M以上」で表され、N及びMは値である。この表記は、値Mが表示値以上であり得ることを意味する。したがって、XとYとのモル流量比が「1対1以上」である場合、モル流量比は、1対1以上の任意の値、例えば、1対1、1対1.5、1対2、1対10等であることができる。

【0019】

(アルク)アクリル酸エステルは、マイクロフーリアクタの混合チャンバ内で起こる化学反応によって製造することができる。アルコールと、アルコールを少なくとも部分的に脱プロトン化するのに十分な1又は複数の塩基と、極性溶媒と、(アルク)アクリロイルハライド又は3 - ハロアルキルカルボキシルハライドと、(アルク)アクリロイルハライド又は3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを溶解するのに十分な量で存在する極性溶媒不混和性の有機溶媒と、をこの反応の成分としてマイクロリアクタに添加することができる。

【0020】

任意のマイクロフーリアクタを使用できる。典型的には、マイクロフーリアクタは、マイクロフーリアクタの混合チャンバに液体を添加するための第1の添加ポートと第2の添加ポートとを、少なくとも有している。多くの場合、更なる添加ポートが存在し得る。多くの場合、混合チャンバに材料を添加するために、2つのみ、3つ、又は4つの添加ポートが用いられる。未使用の添加ポートがある場合には、典型的には、混合チャンバ外部からの不要な任意の物質の取り込みを防止するために、未使用の添加ポートに栓をする。添加ポートの1又は複数は、逆流を防止する、逆止弁を有することができるが、添加ポートを通る反応物質流の圧力が、通常、逆流を防止するのに十分なものであることから、ほとんどの場合に逆止弁は不要である。マイクロフーリアクタの混合チャンバは、典型的には、生成物流が出るための出口ポートも少なくとも1つ有する。

【0021】

いくつかのマイクロフーリアクタは、内部容積が10 mL以下、例えば5 mL以下、1 mL以下、900 µL以下、800 µL以下、750 µL以下、600 µL以下、500 µL以下、400 µL以下、250 µL以下、100 µL以下、又は50 µL以下の混合チャンバを有する。マイクロフーリアクタは、典型的にはリアクタのチャンバに添加

10

20

30

40

50

された成分の混合を促進するための、幾何学的形状を有する混合チャンバを有する。多くの場合、混合チャンバは、成分の流動プラグを生成して、マイクロフローリアクタ内の材料と後でマイクロフローリアクタに添加される材料との逆混合が軽減されるように、設計することができる。混合チャンバは、T字形、星形、回路管形等の任意の好適な形状を有することができる。好適なマイクロフローリアクタは、例えば、INDEX 91 (ACHROM (Belgium)) 及び LABTRIX START 1805-L-2 (Chemtrix BV (UK)) の商品名で市販されており、後者はTYPE 3223 (Chemtrix BV) の商品名で入手可能なもの等のガラスマイクロチップにはめることができ、これが混合チャンバとして機能できる。他のマイクロフローリアクタは、米国特許第6,449,184号、同第6,228,434号、同第6,192,596号

10

#### 【0022】

衝突流マイクロリアクタを用いることができる。このようなリアクタは、反応物質流を衝突流リアクタの容積部分で合流し、そこで生成物流を形成するように方向付ける、添加ポートを備えて設計される。この場合、反応物質流が合流する衝突流リアクタの容積部分は、混合チャンバである。入口ポートを通る反応物質流の圧力は、生成物流を、混合チャンバを通して出口ポートの外に押し出す。

#### 【0023】

マイクロフローリアクタ内での反応条件下で、アクリロイルクロライド又はメタクリロイルクロライド等の(アルク)アクリロイルクロライドと反応可能なヒドロキシ基を少なくとも1個含有している限り、任意の好適なアルコールを使用することができる。典型的には、ヒドロキシ基を1個のみ有するモノアルコールを使用する。ヒドロキシ基を1個有するモノアルコールを使用した場合、主反応生成物はモノ(アルク)アクリル酸エステルとなり得る。エチレン性不飽和基を1個のみ有するモノ(アルク)アクリル酸エステルは、例えばポリマーを製造するためのモノマーとして有用である。また、ヒドロキシ基を2個以上有する多価アルコールを使用することもできる。多価アルコールを使用する場合、主要反応生成物はポリ(アルク)アクリル酸エステルとなり得る。このようなポリ(アルク)アクリル酸エステルは、複数のエチレン性不飽和基を有し、例えば、架橋剤又は硬化剤として使用することができる。

20

#### 【0024】

ほとんどの場合、単一のアルコールのみを使用する。これは、典型的には所望の生成物が単一の(アルク)アクリル酸エステルであることから、最も一般的である。しかしながら、1種よりも多くのアルコールを使用することも可能である。このような場合、生成物は、異なるエステル部分を有する(アルク)アクリル酸エステルの混合物となる。異なる生成物のモル比は、マイクロフローリアクタの混合チャンバに添加されたアルコールのモル比と同様になる。同じマイクロフローリアクタ内で1種よりも多くの(アルク)アクリル酸エステルを同時に製造することは、例えば、得られる(アルク)アクリル酸エステルの混合物を重合して単一のコポリマーにする場合に有用となり得る。このような場合、(アルク)アクリル酸エステル生成物の混合物を有する生成物流は、典型的には出口ポートを

30

40

#### 【0025】

この方法で使用する多数のアルコールは、分子量が1キログルトン以下、例えば950ダルトン以下、900ダルトン以下、800ダルトン以下、750ダルトン以下、700ダルトン以下、650ダルトン以下、600ダルトン以下、550ダルトン以下、500ダルトン以下、450ダルトン以下、400ダルトン以下、350ダルトン以下、300ダルトン以下、又は250ダルトン以下である。この方法で使用されるアルコールは、(アルク)アクリル酸エステルの形成を妨害しない、任意の官能基又は置換基を有することができる。使用できるいくつかの一般的なアルコールは、1-オクタノール、イソオクチ

50

ルアルコール、2 - エチルヘキシルアルコール、シトロネロール、2 - オクチルドデカノール、4 - ヒドロキシベンゾフェノン、及び2 - ヘキシルデカノールである。

【0026】

1又は複数の塩基は、アルコールを少なくとも部分的に脱プロトン化するのに十分な任意の塩基であってよい。典型的には、1又は複数の塩基としては、アミン塩基が挙げられる。一般的なアミン塩基としては、トリメチルアミン、ジメチルエチルアミン、トリエチルアミン、メチルエチルアミン等が挙げられる。トリエチルアミンは、最も一般的に使用されるアミン塩基である。また、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物を、そのまま、又はトリエチルアミン等のアミンとの組み合わせのいずれかで使用することもできる。上記物質ほど一般的ではないが、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物も使用することができる。

10

【0027】

極性溶媒は、一般的に水であり、ほとんどの場合は脱イオン水である。場合によっては、他の溶媒が使用される。溶媒は、水ではない場合、典型的にはアルコールでもなく、又は(アルク)アクリロイルハライド若しくは3 - ハロアルキルカルボキシルハライドと容易に反応するいずれの他の溶媒でもなく、それは、このような溶媒が反応に参与し得るからである。場合によっては、溶媒と反応物質との両方としてアルコールを使用することができる。多くの場合、アルコールを水と混合する。

【0028】

ほとんどの場合、極性溶媒は、1又は複数の塩基の全部又は一部を溶解する。最も一般的には、極性溶媒は、1又は複数の塩基の全部を溶解する。これは、1又は複数の塩基が、反応温度、典型的には室温で液体ではない場合に特に当てはまる。したがって、ほとんどの場合、1又は複数の塩基が、極性溶媒の溶液、典型的には水溶液として、マイクロフローリアクタの混合チャンバに添加されることになる。最も一般的に使用される塩基であるアルカリ金属水酸化物及びトリエチルアミンは、水溶性であり、したがってこの方法でマイクロフローの混合チャンバに添加できる。塩基が有機溶媒にも可溶である場合、その塩基を有機溶媒の溶液として添加することが可能である。塩基が反応温度、典型的には室温で液体である場合、塩基を未希釈で添加することも可能であるが、これは典型的ではない。

20

【0029】

アルコールは、マイクロフローリアクタの混合チャンバ内で(アルク)アクリロイルハライド又は3 - ハロアルキルカルボキシルハライドのうちの少なくとも1つと反応する。いくつかの場合においては、(アルク)アクリロイルハライドと3 - ハロアルキルカルボキシルハライドとの両方を用いることができるが、これは一般的ではない。ほとんどの場合は、(アルク)アクリロイルハライドが使用される。(アルク)アクリロイルハライドは、多くの場合、アクリロイルハライドである。アルキル基が存在する場合、アルキル基は任意のアルキル基であってよい。最も一般には、アルキル基は、C10以下、例えば、C9以下、C8以下、C7以下、C6以下、C5以下、C4以下、C3以下、C2以下、又はC1である。アルキル基が存在する場合、それはメチルであることが最も多い。したがって、最も一般的な(アルク)アクリロイルハライドは、アクリロイルハライド及びメタクリロイルハライドである。ハライドは、ブロマイド及びアイオダイドを使用することもできるが、最も一般的にはクロライドである。したがって、アクリロイルクロライド及びメタクリロイルクロライドが最も一般的である。

30

40

【0030】

3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを使用する場合、アルキル基は、少なくともC2である。ハロアルキル基は、2位炭素に結合しているハロゲン及び水素原子を、脱離プロセス等によって脱離させることができ、1又は複数の塩基の存在下でエチレン性不飽和二重結合を形成するように選択される。したがって、ハロアルキル基は、2位炭素原子(すなわち、カルボニルに対して2位の炭素)に結合している水素原子を少なくとも1個有する基から選択される。最も一般的には、ハロアルキルは2位にいかなる分枝も置換も

50

有さない。一般に、ハロアルキル基は、C 3 0 以下、例えば、C 2 6 以下、C 2 4 以下、C 2 2 以下、C 2 0 以下、C 1 8 以下、C 1 6 以下、C 1 2 以下、C 1 0 以下、C 9 以下、C 8 以下、C 7 以下、C 6 以下、C 5 以下、C 4 以下、又はC 3 以下である。ハロアルキル基は、通常、非置換であるが、置換されていてもよい。置換されている場合、ハロアルキルは、2 位炭素原子（すなわち、カルボニルに対して 1 位の炭素原子）に結合している置換基を 1 個以下有する。その他の炭素原子は、このような制約を受けない。典型的な置換基としては、アルキル、オキシアルキル、オキシアルキルオキシアルキル、エーテル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、アルクヘテロアリール、オキシアリール、オキシヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、オキシアリールアルキル、オキシヘテロアリールアルキル等が挙げられる。ハロアルキルのハロ部分は、最も一般的にはクロロであるが、プロモ又はヨードであってもよい。同様に、ハライドは、プロマイド又はアイオダイドも使用できるが、最も一般的にはクロライドである。典型的な 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドは、3 - クロロプロピオニルクロライドである。

10

#### 【 0 0 3 1 】

有機溶媒は、典型的には、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドの全部ではなくとも大部分、並びに（アルク）アクリル酸エステル反応生成物の全部ではなくとも大部分を溶解するのに適している。更に、アルコールは、典型的には、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドとの反応を促進するために、有機溶媒にいくらかの可溶性を有する。有機溶媒は、少なくとも 1 種の塩基の全部又は一部を溶解するのにも適し得るが、これは必ずしも必要ではない。

20

#### 【 0 0 3 2 】

有機溶媒は、好都合には、極性溶媒に不混和性である。この不混和性により、（アルク）アクリル酸エステル生成物（これは典型的には大部分が有機溶媒中に存在する）を、塩又はその他の極性溶媒可溶性副生成物から分離しやすくする。極性溶媒が典型的には水であることから、有機溶媒は、典型的には水に不混和性である。有機溶媒の例としては、ジクロロメタン、エチルアセテート、ブチルアセテート、メチルエチルケトン、メチルブチルケトン等が挙げられる。ジクロロメタンが最も一般的である。

30

#### 【 0 0 3 3 】

実際には、本明細書に記載の成分は、マイクロフローリアクタの混合チャンバに添加される。添加は、典型的には、少なくとも 2 つの添加ポートを通して行われる。すなわち、アルコールは典型的には第 1 のポートを通して添加され、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドは第 2 のポートを通して添加される。アルコールを、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドとは異なるポートを通して添加することにより、これらの反応物質が混合チャンバ外で化学反応することを防止する。

#### 【 0 0 3 4 】

最も一般的には、2 つの添加ポートが使用される。このような場合、水等の極性溶媒、トリエチルアミン等の 1 又は複数の塩基、及びアルコールは、典型的には第 1 の添加ポートを通して一緒に添加される。混合物は、最も一般的には、1 又は複数の塩基及びアルコールが極性溶媒中に溶解されている溶液の形態で添加される。（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライド及び有機溶媒は、典型的には、第 2 の添加ポートを通して添加される。典型的には、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドは、有機溶媒中に溶解される。

40

#### 【 0 0 3 5 】

3 つ又は 4 つの添加ポートを使用することもできる。3 つの添加ポートを使用する場合、アルコールと、1 又は複数の塩基と、極性溶媒と、を典型的には溶液として、第 1 の添加ポートを通して添加することができ、（アルク）アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドを、第 2 の添加ポートを通して添加することができ、有機溶

50

媒を、第3の添加ポートを通して添加することができる。あるいは、アルコール及び1又は複数の塩基を、第1の添加ポートを通して添加することができ、極性溶媒を、第2の添加ポートを通して添加することができ、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライド及び有機溶媒を、典型的には溶液として、第3の添加ポートを通して添加することができる。4つの添加ポートを使用する場合、アルコール及び1又は複数の塩基を、第1の添加ポートを通して添加することができ、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを、第2の添加ポートを通して添加することができ、極性溶媒を、第3の添加ポートを通して添加することができ、有機溶媒を、第4の添加ポートを通して添加することができる。

【0036】

10

3つ以上の添加ポートを使用する場合、その他の変形も可能である。このような変形の一つでは、アルコールを極性溶媒ではなく有機溶媒の溶液で添加できる。この変形の一つでは、アルコールを第1の有機溶媒の溶液として第1の添加ポートを通して添加することができ、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを、第2の有機溶媒の溶液として第2の添加ポートを通して添加することができ、1又は複数の塩基を、極性溶媒の溶液、典型的には水溶液として、第3の添加ポートを通して添加することができる。第1又は第2の有機溶媒は同じでも異なってもよく、本明細書で論じられている有機溶媒のいずれかから選択されてもよい。

【0037】

マイクロフローリアクタの出口ポートから出る生成物流は、典型的には、極性部分と有機部分とを有する。極性溶媒と有機溶媒とが非混和性であることから、有機部分と極性部分とが二相として存在することが多い。(アルク)アクリル酸エステルは、有機副生物及び未反応のアルコールと共に、典型的には有機相中に存在する。塩及び極性溶媒可溶性副生成物は、典型的には極性溶媒部分に存在する。極性溶媒が水を含むか、又は水である場合、極性溶媒部分又は極性溶媒相は、水性部分又は水相である。極性相と有機相とは、極性相と有機相とを分離する既知の方法によって分離することができる。

20

【0038】

1つよりも多くのマイクロフローリアクタを、並列で使用することができる。例えば、2つの添加ポートを有する、2つのマイクロフローリアクタを用いる場合、例えば、極性溶媒と、1又は複数の塩基と、アルコールとを含む、第1の反応物質流を2つに分割し、2つの第1の反応物質流を、第1のマイクロフローリアクタの第1の入口ポートと、第2のマイクロフローリアクタの第1の入口ポートとにそれぞれ添加する。同様に、例えば、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドと有機溶媒とを含む第2の反応物質流を2つに分割し、この2つの第2の反応物質流を、第1のマイクロフローリアクタの第2の添加ポートと、第2のマイクロフローリアクタの第2の添加ポートとにそれぞれ添加する。第1及び第2のマイクロフローリアクタを出る生成物流は、分離されたままでもよく、又は組み合わせで単一の生成物流とすることもできる。

30

【0039】

成分は、任意の好適な流量でマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加することができる。流量は、混合チャンバの内部容積及び幾何学的形状に応じて変動する。例示的な流量は、0.1  $\mu\text{L}/\text{分}$  ~ 10  $\mu\text{L}/\text{分}$ 、例えば0.1  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.2  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.3  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.4  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.5  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.6  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.7  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.8  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、0.9  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.0  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.1  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.2  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.3  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.4  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.5  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.6  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.7  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.8  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、1.9  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.0  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.1  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.2  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.3  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.4  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.5  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.6  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.7  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.8  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、2.9  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、3.0  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、3.25  $\mu\text{L}/\text{分}$  より多く、3.5  $\mu\text{L}$

40

50

/分より多く、3.75  $\mu\text{L}$ /分より多く、4.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、4.5  $\mu\text{L}$ /分より多く、5.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、5.5  $\mu\text{L}$ /分より多く、6.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、6.5  $\mu\text{L}$ /分より多く、7.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、7.5  $\mu\text{L}$ /分より多く、8.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、8.5  $\mu\text{L}$ /分より多く、9.0  $\mu\text{L}$ /分より多く、又は9.5  $\mu\text{L}$ /分より多い。好適な流量は、10  $\mu\text{L}$ /分以下、9.5  $\mu\text{L}$ /分以下、9.0  $\mu\text{L}$ /分以下、8.5  $\mu\text{L}$ /分以下、8.0  $\mu\text{L}$ /分以下、7.5  $\mu\text{L}$ /分以下、7.0  $\mu\text{L}$ /分以下、6.5  $\mu\text{L}$ /分以下、6.0  $\mu\text{L}$ /分以下、5.5  $\mu\text{L}$ /分以下、5.0  $\mu\text{L}$ /分以下、4.75  $\mu\text{L}$ /分以下、4.5  $\mu\text{L}$ /分以下、4.25  $\mu\text{L}$ /分以下、4.0  $\mu\text{L}$ /分以下、3.75  $\mu\text{L}$ /分以下、3.5  $\mu\text{L}$ /分以下、3.25  $\mu\text{L}$ /分以下、3.0  $\mu\text{L}$ /分以下、2.9  $\mu\text{L}$ /分以下、2.8  $\mu\text{L}$ /分以下、2.7  $\mu\text{L}$ /分以下、2.6  $\mu\text{L}$ /分以下、2.5  $\mu\text{L}$ /分以下、2.4  $\mu\text{L}$ /分以下、2.3  $\mu\text{L}$ /分以下、2.2  $\mu\text{L}$ /分以下、2.1  $\mu\text{L}$ /分以下、2.0  $\mu\text{L}$ /分以下、1.9  $\mu\text{L}$ /分以下、1.8  $\mu\text{L}$ /分以下、1.7  $\mu\text{L}$ /分以下、1.6  $\mu\text{L}$ /分以下、1.5  $\mu\text{L}$ /分以下、1.4  $\mu\text{L}$ /分以下、1.3  $\mu\text{L}$ /分以下、1.2  $\mu\text{L}$ /分以下、1.1  $\mu\text{L}$ /分以下、1.0  $\mu\text{L}$ /分以下、0.9  $\mu\text{L}$ /分以下、0.8  $\mu\text{L}$ /分以下、0.7  $\mu\text{L}$ /分以下、0.6  $\mu\text{L}$ /分以下、又は0.5  $\mu\text{L}$ /分以下であることもできる。使用されるマイクロフローリアクタの幾何学的形状及び内部容積によっては、他の流量も好適となり得る。当業者は、本明細書で提供されるガイダンスを、自らの当該技術分野の知識と組み合わせて、適切な流量を決定することができるであろう。

10

#### 【0040】

20

構成成分のいくつかについて適切なモル流量比を選択することは、最適な結果の達成において重要となり得る。モル流量比という用語は本明細書で定義されている。本発明者らは、適切なモル流量比を用いることは、所望の生成物を高収率で得るためにきわめて重要となり得ることを確認した。このように、特に(アルク)アクリロイルクロライド又は(メタ)アクリロイルクロライド等の(アルク)アクリロイルハライドが使用されるとき、アルコールと1又は複数の塩基の全合計とのモル流量比は、典型的には1対少なくとも1、1対少なくとも1.5、又は1対少なくとも1.7である。いくつかの場合において、アルコールと1又は複数の塩基の全合計とのモル流量比は、更に高くてもよく、例えば、1対少なくとも2、1対少なくとも2.5、又は更には1対少なくとも2.7であってもよい。このようなより高いモル流量比は、特に指定されない限り必要ではないが、3-ハロアルキルカルボキシルハライドを反応物質として使用する場合に有利であることが多い。

30

#### 【0041】

アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比は、典型的には1対少なくとも1.1である。モル流量比が上記よりも低い場合、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステルの量が、しばしば許容できないほど低くなる。いくつかの場合には、更に高いモル流量比も使用できる。すなわち、アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比は、1対少なくとも1.2、1対少なくとも1.3、1対少なくとも1.4、1対少なくとも1.5、1対少なくとも1.6、1対少なくとも1.7、1対少なくとも1.8、1対少なくとも1.9、1対少なくとも2、1対少なくとも2.1、1対少なくとも2.2、1対少なくとも2.3、1対少なくとも2.4、又は1対少なくとも2.5であることができる。このような、より高いモル流量比は、特に指定のない限り必要ではない。

40

#### 【0042】

ヒドロキシ基を1分子当たり1個より多く有する、多価アルコールを使用する場合、各ヒドロキシ基を(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドの分子と反応させるために、モル流量比が多価アルコールのモルではなくヒドロキシ基のモル当量に基づくことを除いて、上記のモル流量比を使用することができる。

#### 【0043】

50

マイクロフローリアクタにおいて、アルコールと（アルク）アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとの反応は、典型的には、1又は複数の塩基の1又は複数の塩を生成する。

#### 【0044】

これらの塩が沈殿すると、それがマイクロフローリアクタを閉塞してプロセス不良を引き起こし得る。したがって、極性溶媒は、典型的には水であり、塩の実質的に全部を溶解するのに十分な量で存在しなければならない。この文脈において、「実質的に全部」は、溶解していない任意の塩がプロセスの間にマイクロフローリアクタを閉塞しないように、十分な塩が溶解されていることを意味する。この結果を達成するために必要な流量は、使用する特定のマイクロフローリアクタの容積及び幾何学的形状に応じて、大きく変更することができる。当業者は、当該技術分野における自らの知識と組み合わせて本明細書のガイドラインに従うことで、塩の全部が溶解していることを確実にするための、水等の極性溶媒の適切な流量を決定することができる。したがって、塩が特定の流量でマイクロフローリアクタを閉塞した場合、その問題をいくつかの方法で改善することができる。極性溶媒が、例えば、アルコール、1若しくは複数の塩基、又はその両方を溶質として有する溶液の溶媒として添加されている場合、この溶液の流量を増大することができ、又は溶質（1又は複数）の濃度を低減することができる。例えば、適切なモル流量比を維持する必要があることから、又はその他の理由により、上記のいずれもが実現不可能な場合、添加ポートを2個より多く使用し、水等の極性溶媒を、第3又は第4の添加ポートを通して添加することによって、閉塞の問題を改善することができる。極性溶媒とアルコール又は1又は複数の塩基とに異なる添加ポートを用いることによって、他の成分の流量を変える必要なく、必要なモル流量比を維持するために、極性溶媒流量を制御（例えば、増大）することができる。

#### 【0045】

実際には、反応を開始する前にマイクロフローリアクタをすすぐことが望ましい場合がある。このすすぎ工程は、マイクロフローリアクタをオフラインにする前、マイクロフローリアクタがオフラインになった後でプロセスを再開する際、又はその両方で、再度実施できる。すすぎは、典型的には、溶媒、典型的には本明細書に記載の有機溶媒又は極性溶媒を、マイクロフローリアクタ内に流すこと、を含む。すすぎ工程中の極性溶媒の流量は、任意の好適な流量とすることができ、マイクロフローリアクタの容積に応じてのものとなる。すすぎ工程は、用いられる場合、マイクロフローリアクタ内に堆積した塩、汚染物質、又は不純物を除去するのに適した長さの時間で行われることが多い。この時間は、マイクロフローリアクタの容積に依存して変化するが、典型的には、1分～1時間、最も多くの場合では1分～15分である。その後、溶媒はマイクロフローリアクタを出て、出口ポートから回収することができる。すすぎ工程は、全ての場合に必要であるとは限らない。

#### 【0046】

また、反応を開始する前に、プライミング工程を行うこともできる。すすぎ工程とプライミング工程との両方を用いる場合、プライミング工程は、典型的には、すすぎ工程の後に実施される。プライミング工程は、典型的には、アルコール（これは極性溶媒又は有機溶媒中に任意に溶解され得る）を、混合チャンバを含めた、マイクロフローリアクタを通してポンプ移送し、その後、出口ポートを通過した後に回収すること、を含む。プライミング工程で使用されるアルコールは、典型的には、廃棄される。プライミング工程中のアルコールの流量は、反応中のアルコールの添加に関して上で論じた流量と同じとすることができる。プライミング工程は、典型的には1分～1時間、例えば1分～15分の、任意の適切な長さの時間で実施できる。

#### 【0047】

任意のすすぎ又はプライミング工程がいったん完了すると、成分を、本明細書に記載の条件下でマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加し、混合チャンバ内部で混合して、生成物流を形成させることができる。その後、生成物流は、出口ポートを通過して、混合

10

20

30

40

50

チャンバを出ることができる。管材を出口ポートに取り付けると便利であることが多い。管材は、1又は複数の目的に有用となり得る。例えば、管材は、反応混合物を冷却する機能、反応完了のための空間を得る機能、生成物流を、例えば生成物を回収するため又は別のマイクロフローリアクタ等の別のリアクタへの供給材料として作用させるために、希望の場所に輸送する機能、又はこれらの任意の組み合わせの機能を果たし得る。様々な成分を、任意の好適なポンプを使用してリアクタ内にポンプ移送することができる。小スケール及び短い作動時間には、シリンジポンプを使用することができる。より大きなスケール又はより長い作動時間には、ギアポンプ、マルチピストンポンプ等の他のポンプが適する場合がある。短い初期起動時間の後、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステル生成物は、添加ポートを通しての成分添加と同時に、出口ポートを通してマイクロフローリアクタの混合チャンバから出ることになる。

10

## 【0048】

生成物流は、マイクロフローリアクタを出るとき、典型的には2つの相に分離する。有機相は、典型的には(アルク)アクリル酸エステルの有機溶媒溶液であり、極性溶媒が有機溶媒に不混和性であることから、極性溶媒(典型的には水)から容易に分離でき、極性溶媒は、典型的には塩を含有する。したがって、この方法における生成物の回収は、2つの相を分離し、有機相を保持することによって容易に達成することができる。これは、分液漏斗等によって手作業で実施することも、ディーンスタークトラップ又は同様のデバイスをを用いてインラインで実施することもできる。

## 【0049】

20

アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとの反応は、通常は高発熱反応であるが、本明細書に記載のプロセスの際に、マイクロフローリアクタの温度を、冷却すること、又は他には、調節することは、一般的に不要である。したがって、反応は、マイクロフローリアクタを冷却することなく、特にマイクロフローリアクタの混合チャンバを冷却することなく、実施することができる。それどころか、このプロセスは、マイクロフローリアクタの温度制御を行うことなく、室温で実行することができる。室温は、当業者には理解されるが、典型的には、20 ~ 25 等の、実験室又は製造プラント施設に典型的な温度を含む。

## 【0050】

本明細書に記載のプロセスにより、(アルク)アクリル酸エステルを含む生成物流を高収率で提供することができる。収率は、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステルの、生成物流の有機部分における溶質の総量に対する百分率組成として測定することができる。より具体的には、収率は、(アルク)アクリル酸エステルの、ガスクロマトグラフィーによって生成物流の有機部分で検出可能な溶媒以外の全ての化合物に対する百分率組成とすることができる。有機副生成物は、存在する場合、典型的には、極性溶媒、典型的には水と、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとの反応生成物である。しかし、多くの(アルク)アクリル酸又は3-ハロアルカン酸化合物は、水溶性であるため、生成物流の有機部分には存在しない。3-ハロアルキルカルボニルハライドを使用する場合、有機副生成物は、アルコールの3-ハロアルカン酸エステルも含む可能性があり、これは、典型的には水溶性ではないので、存在する場合、通常は生成物流の有機部分に存在する。

30

40

## 【0051】

このように、本明細書に記載のプロセスは、(アルク)アクリル酸エステル、アルコール、及び有機副生成物の総重量に基づいて80重量%以上の量の(アルク)アクリル酸エステルが生成物流に含まれる場合に、工業的に許容可能と考えられる。より低い収率は、工業的に適しておらず、許容できないと考えられる。多くの場合、収率は更に高いが、これは必要ではない。いくつかの場合に、(アルク)アクリル酸エステルの量は、生成物流中に、各々の場合に、(アルク)アクリル酸エステル、アルコール、及びアルコールの3-ハロアルカン酸エステルの総重量に基づいて、85重量%以上、90重量%以上、又は更には95重量%以上である。生成物流のこれらの構成成分の重量は、任意の適切な手

50

段、例えばガスクロマトグラフィーによって、測定することができる。ガスクロマトグラフィーを使用する場合、生成物流中の化合物は、その保持時間を同じカラムにおける標準物質の保持時間と比較することによって同定できる。ピークの面積は、標準的なソフトウェアを使用して、又は手動でも計算することができ、その後、較正曲線を用いて濃度に変換することができる。較正曲線は、既知濃度の化合物を有する標準試料によって作成することができる。生成物流の様々な構成成分の重量%を決定する他の好適な手段としては、HPLC等の液体クロマトグラフィー、及び質量分析が挙げられる。

#### 【0052】

このような高収率の(アルク)アクリル酸エステルを、本明細書で検討した反応条件下で得られることは、驚きである。(アルク)アクリロイルハライド及び3-ハロアルキルカルボキシルハライドは、水等の極性溶媒との反応性が高く、対応する酸をもたらすことは公知である。水のような極性溶媒の存在は、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを迅速に加水分解すると予想されるが、本明細書に記載のプロセスは、極性溶媒、典型的には水を使用し、驚くべきことに、加水分解は主反応ではなく、高収率の生成物を得ることができる。更に、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとの反応は高発熱性であることが知られており、危険な熱放出、不要な副反応、又はその両方を避けるために外部冷却が必要である。驚くべきことに、本明細書に記載の方法は、室温で実施しても、及び、マイクロフローリアクタ用の冷却装置を使用しなくても、高い収率で進行する。

#### 【0053】

##### 例示的な実施形態の列挙

以下の列挙は、本開示の特定の実施形態を例証するが、限定することを意図するものではない。ここに例証されないその他の実施形態も想到される。

1. (アルク)アクリル酸エステルの製造方法であって、  
アルコールと、  
アルコールを少なくとも部分的に脱プロトン化するのに十分な1又は複数の塩基と、  
極性溶媒と、  
(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドと、  
(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを溶解するのに十分な量の極性溶媒不混和性の有機溶媒と、  
をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加することであって、  
アルコールと1又は複数の塩基の全合計とのモル流量比が1対少なくとも1.1である、  
添加することと、

1又は複数の(アルク)アクリル酸エステル、及び1又は複数の塩基の1又は複数の塩を含む生成物流を生成することと、を含み、

混合チャンバに添加される極性溶媒が、1又は複数の塩の実質的に全部を溶解するのに十分であり、

生成物流は、有機部分と極性部分とを有し、生成物流の有機部分は、(アルク)アクリル酸エステルを、生成物流の有機部分中の溶質の総重量に基づいて少なくとも80重量%の量で含む、製造方法。

1a. (アルク)アクリル酸エステルの量が、ガスクロマトグラフィーによって検出可能な生成物流の有機部分の溶質の総重量に基づく、実施形態1に記載の製造方法。

1b. 生成物流が、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステル、アルコール、及び有機副生成物の総重量に基づいて、少なくとも85重量%の量の(アルク)アクリル酸エステルを含む、実施形態1に記載の製造方法。

1c. 生成物流が、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステル、アルコール、及び有機副生成物の総重量に基づいて、少なくとも90重量%の量の(アルク)アクリル酸エステルを含む、実施形態1に記載の製造方法。

1d. 生成物流が、生成物流中の(アルク)アクリル酸エステル、アルコール、及び有機副生成物の総重量に基づいて、少なくとも95重量%の量の(アルク)アクリル酸エ

テルを含む、実施形態 1 に記載の製造方法。

2 . 極性溶媒が、水、メタノール、エタノール、プロパノール、又はこれらの混合物を含む、実施形態 1 に記載の製造方法。

3 . プロパノールが、n - プロパノール又はイソプロパノールである、実施形態 2 に記載の製造方法。

4 . 極性溶媒が、水を含む、実施形態 1 又は 2 に記載の製造方法。

5 . 極性溶媒が、水である、実施形態 1、2 又は 4 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

5 a . 極性溶媒が、脱イオン水である、実施形態 5 に記載の製造方法。

6 . アルコールが、ヒドロキシ基を 1 個のみ有するモノアルコールを含む、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

7 . アルコールが、1 キロダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

8 . アルコールが、950 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

9 . アルコールが、900 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

10 . アルコールが、850 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

11 . アルコールが、800 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

12 . アルコールが、750 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

13 . アルコールが、700 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

14 . アルコールが、650 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

15 . アルコールが、600 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

16 . アルコールが、550 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

17 . アルコールが、500 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

18 . アルコールが、450 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

19 . アルコールが、400 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

20 . アルコールが、350 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

21 . アルコールが、300 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

22 . アルコールが、250 ダルトン未満の分子量を有する、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

23 . アルコールが、1 - オクタノールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

24 . アルコールが、イソオクチルアルコールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

25 . アルコールが、2 - エチルヘキシルアルコールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

26 . アルコールが、シトロネロールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

10

20

30

40

50

27. アルコールが、2 - オクチルドデカノールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

28. アルコールが、2 - ヘキシルデカノールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

29. アルコールが、4 - ヒドロキシベンゾフェノンである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

29 a. アルコールが、4 - フェノキシフェノール又は 3 - フェノキシフェノールである、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

29 b. アルコールが、ヒドロキシ基を 1 個より多く有する、多価アルコールを含む、実施形態 1 ~ 5 又は 7 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

30. 1 又は複数の塩基が、トリエチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、メチルジエチルアミン、アルカリ金属水酸化物、及びアルカリ土類金属水酸化物のうちの少なくとも 1 つを含む、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

30 a. 1 又は複数の塩基が、トリエチルアミンを含む、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

31. 1 又は複数の塩基が、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、又はこれらの混合物を含む、実施形態 1 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

32. 1 又は複数の塩基をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、1 又は複数の塩基のうちの少なくとも 1 つの極性溶媒溶液をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

33. アルコールをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、アルコールの極性溶媒溶液をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態 1 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

34. アルコールをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、少なくとも 2 種のアルコールをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態 1 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

35. (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドが、(アルク) アクリロイルハライドである、実施形態 1 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

36. (アルク) アクリロイルハライドが、C 10 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

37. (アルク) アクリロイルハライドが、C 9 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

38. (アルク) アクリロイルハライドが、C 8 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

39. (アルク) アクリロイルハライドが、C 7 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

40. (アルク) アクリロイルハライドが、C 6 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

41. (アルク) アクリロイルハライドが、C 5 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

42. (アルク) アクリロイルハライドが、C 4 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

43. (アルク) アクリロイルハライドが、C 3 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

44. (アルク) アクリロイルハライドが、C 2 以下のアルキル基を含む、実施形態 35 に記載の製造方法。

45. (アルク) アクリロイルハライドが、アクリロイルハライド又はメタクリロイルハライドである、実施形態 35 に記載の製造方法。

10

20

30

40

50

46. (アルク) アクリロイルハライドのハライドが、クロライドである、実施形態 35 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

47. (アルク) アクリロイルハライドが、アクリロイルクロライド又はメタクリロイルクロライドである、実施形態 1 ~ 46 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

48. (アルク) アクリロイルハライドが、アクリロイルクロライドである、実施形態 1 ~ 47 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

49. (アルク) アクリロイルハライドが、メタクリロイルクロライドである、実施形態 1 ~ 48 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

50. (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドが、3 - ハロアルキルカルボキシルハライドである、実施形態 1 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

10

51. 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドのハロ基が、クロロである、実施形態 50 に記載の製造方法。

52. ハロアルキル基が、C30 以下である、実施形態 50 又は 51 に記載の製造方法。

53. ハロアルキル基が、C25 以下である、実施形態 52 に記載の製造方法。

54. ハロアルキル基が、C24 以下である、実施形態 53 に記載の製造方法。

55. ハロアルキル基が、C22 以下である、実施形態 54 に記載の製造方法。

56. ハロアルキル基が、C20 以下である、実施形態 55 に記載の製造方法。

57. ハロアルキル基が、C18 以下である、実施形態 56 に記載の製造方法。

20

58. ハロアルキル基が、C16 以下である、実施形態 57 に記載の製造方法。

59. ハロアルキル基が、C12 以下である、実施形態 58 に記載の製造方法。

60. ハロアルキル基が、C10 以下である、実施形態 59 に記載の製造方法。

61. ハロアルキル基が、C8 以下である、実施形態 60 に記載の製造方法。

62. ハロアルキル基が、C7 以下である、実施形態 61 に記載の製造方法。

63. ハロアルキル基が、C6 以下である、実施形態 62 に記載の製造方法。

64. ハロアルキル基が、C5 以下である、実施形態 63 に記載の製造方法。

65. ハロアルキル基が、C4 以下である、実施形態 64 に記載の製造方法。

66. ハロアルキル基が、C3 以下である、実施形態 65 に記載の製造方法。

67. 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドのハライドが、クロライドである、実施形態 1 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

30

67a. 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドが、3 - クロロプロピオニルクロライドである、実施形態 1 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

68. 有機溶媒が、ジクロロメタン、エチルアセテート、ブチルアセテート、メチルエチルケトン、又はメチルブチルケトンのうちの 1 又は複数を含む、実施形態 1 ~ 67 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

69. 有機溶媒が、ジクロロメタンを含む、実施形態 1 ~ 68 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

70. 有機溶媒が、ジクロロメタンである、実施形態 1 ~ 69 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

40

70a. 有機溶媒が、エチルアセテートを含む、実施形態 1 ~ 69 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

70b. 有機溶媒が、エチルアセテートである、実施形態 1 ~ 69 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

71. (アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、(アルク) アクリロイルハライド又は 3 - ハロアルキルカルボキシルハライドの有機溶媒溶液をマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態 1 ~ 70 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

72. アルコールをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、アルコ

50

ールと1又は複数の塩基との混合物を、第1の添加ポートを通してマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態1~71のいずれか1つに記載の製造方法。

73. (アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを、第2の添加ポートを通してマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態1~72のいずれか1つに記載の製造方法。

73a. アルコールをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、アルコールと、極性溶媒と、1又は複数の塩基との混合物を、第1の添加ポートを通してマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態1~72のいずれか1つに記載の製造方法。

10

74. (アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドをマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加する工程が、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドの有機溶媒溶液を、第2の添加ポートを通してマイクロフローリアクタの混合チャンバに添加すること、を含む、実施形態1~73のいずれか1つに記載の製造方法。

75. マイクロフローリアクタの混合チャンバが、第1の添加ポートと、第2の添加ポートと、第3の添加ポートと、第4の添加ポートとを含み、添加する工程が、アルコールと塩基との混合物を、第1の添加ポートを通して添加すること、を含む、実施形態1~70のいずれか1つに記載の製造方法。

20

76. 添加する工程が、(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドを、第2の添加ポートを通して添加すること、を含む、実施形態1~70又は75のいずれか1つに記載の製造方法。

77. 添加する工程が、極性溶媒を、第3の添加ポートを通して添加すること、を含む、実施形態1~70又は75~76のいずれか1つに記載の製造方法。

78. 添加する工程が、有機溶媒を、第4の添加ポートを通して添加すること、を含む、実施形態1~70又は75~77のいずれか1つに記載の製造方法。

79. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.1である、実施形態1~78のいずれか1つに記載の製造方法。

30

80. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.2である、実施形態1~79のいずれか1つに記載の製造方法。

81. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.3である、実施形態1~80のいずれか1つに記載の製造方法。

82. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.4である、実施形態1~81のいずれか1つに記載の製造方法。

40

83. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.5である、実施形態1~82のいずれか1つに記載の製造方法。

84. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.6である、実施形態1~83のいずれか1つに記載の製造方法。

85. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.7である、実施形態1~84のいずれか1つに記載の製造方法。

86. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシ

50

ルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.8である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の製造方法。

87. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも1.9である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の製造方法。

88. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.0である、実施形態1～87のいずれか1つに記載の製造方法。

89. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.1である、実施形態1～88のいずれか1つに記載の製造方法。

10

90. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.2である、実施形態1～89のいずれか1つに記載の製造方法。

91. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.3である、実施形態1～90のいずれか1つに記載の製造方法。

92. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.4である、実施形態1～91のいずれか1つに記載の製造方法。

20

93. アルコールと(アルク)アクリロイルハライド又は3-ハロアルキルカルボキシルハライドとのモル流量比が、1対少なくとも2.5である、実施形態1～92のいずれか1つに記載の製造方法。

94. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも1.5である、実施形態1～93のいずれか1つに記載の製造方法。

95. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも1.8である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の製造方法。

96. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも1.9である、実施形態1～95のいずれか1つに記載の製造方法。

97. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.0である、実施形態1～96のいずれか1つに記載の製造方法。

30

98. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.1である、実施形態1～97のいずれか1つに記載の製造方法。

99. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.2である、実施形態1～98のいずれか1つに記載の製造方法。

100. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.3である、実施形態1～99のいずれか1つに記載の製造方法。

101. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.4である、実施形態1～100のいずれか1つに記載の製造方法。

102. アルコールと少なくとも1種の塩基の全合計とのモル流量比が、1対少なくとも2.5である、実施形態1～101のいずれか1つに記載の製造方法。

40

103. マイクロフローリアクタを、方法の際に温度制御しない、実施形態1～102のいずれか1つに記載の製造方法。

104. マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、5 mL以下である、実施形態1～103のいずれか1つに記載の製造方法。

105. マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、1 mL以下である、実施形態1～104のいずれか1つに記載の製造方法。

106. マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、800  $\mu$ L以下である、実施形態1～105のいずれか1つに記載の製造方法。

107. マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、750  $\mu$ L以下である

50

- 、実施形態 1 ~ 106 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 108 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、600  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 107 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 109 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、500  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 108 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 110 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、400  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 109 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 111 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、300  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 110 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 112 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、250  $\mu$ L 以下である 10
- 、実施形態 1 ~ 111 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 113 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、200  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 112 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 114 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、100  $\mu$ L 以下である
- 、実施形態 1 ~ 113 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 115 . マイクロフローリアクタの混合チャンバの内部容積が、50  $\mu$ L 以下である、
- 実施形態 1 ~ 114 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 116 . 添加する工程の前に実施されるすすぎ工程を更に含み、該すすぎ工程が、すす
- ぎ溶媒を、マイクロフローリアクタの混合チャンバを通して出口ポートから外へ流すこと
- 、を含む、実施形態 1 ~ 115 のいずれか 1 つに記載の製造方法。 20
- 117 . すすぎ溶媒が、水、メタノール、エタノール、プロパノール、又はこれらの混
- 合物を含む、実施形態 116 に記載の製造方法。
- 118 . すすぎ溶媒が、水である、実施形態 117 に記載の製造方法。
- 119 . すすぎ溶媒が、極性溶媒と同じであるように選択される、実施形態 1 ~ 118
- のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 120 . 添加する工程の前に実施されるプライミング工程を更に含み、該プライミング
- 工程が、アルコールを、マイクロフローリアクタの混合チャンバを通して出口ポートから
- 外へ流すこと、を含む、実施形態 1 ~ 119 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 121 . プライミング工程が、アルコールの溶液を、マイクロフローリアクタの混合チ
- ャンバを通して出口ポートから外へ流すことからなる、実施形態 120 に記載の製造方法 30
- 。
- 122 . アルコールの溶液が、アルコールと極性溶媒とを含む、実施形態 121 に記載
- の製造方法。
- 123 . アルコールの溶液が、アルコールと、極性溶媒と、1 又は複数の塩基のうちの
- 少なくとも 1 つとを含む、実施形態 121 又は 122 に記載の製造方法。
- 124 . プライミング工程が、すすぎ工程の後で実施される、実施形態 120 ~ 123
- のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 125 . すすぎ工程が、実施形態 116 ~ 119 のいずれか 1 つに記載のすすぎ工程で
- ある、実施形態 124 に記載の製造方法。
- 126 . (アルク) アクリル酸エステルを含む生成物流が、出口ポートを通過してマイク 40
- ロフローリアクタから出る、実施形態 1 ~ 125 のいずれか 1 つに記載の製造方法。
- 127 . 生成物流が極性相と有機相とを含み、有機相が (アルク) アクリル酸エステル
- を含む、実施形態 126 に記載の製造方法。
- 128 . 極性相が、極性溶媒を含む水相である、実施形態 127 に記載の製造方法。
- 129 . 極性相を有機相から分離すること、を更に含む、実施形態 127 又は 128 に
- 記載の製造方法。
- 130 . (アルク) アクリル酸エステルを含む生成物流が、マイクロフローリアクタの
- 混合チャンバを、出口ポートを通過して出るものであり、並びに該方法は、生成物流を別の
- 反応容器内に供給する工程、を更に含む、実施形態 1 ~ 129 のいずれか 1 つに記載の製
- 造方法。 50

131. マイクロフローリアクタが、衝突流リアクタである、実施形態1～130のいずれか1つに記載の製造方法。

132. マイクロフローリアクタを、冷却装置によって冷却しない、実施形態1～131のいずれか1つに記載の製造方法。

133. マイクロフローリアクタの混合チャンバを、冷却装置によって冷却しない、実施形態1～132のいずれか1つに記載の製造方法。

134. 室温で実施する、実施形態1～133のいずれか1つに記載の製造方法。

#### 【実施例】

#### 【0054】

以下の略語を本セクションで使用する：NMR = 核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance)、mL = ミリリットル (milliliters)、 $\mu$ L = マイクロリットル (microliters)、s = 秒 (seconds)、min = 分 (minutes)、g = グラム (grams)、 $\mu$ m = マイクロメートル (micrometers)、mm = ミリメートル (millimeters)、m = メートル (meters)、ppm = 百万分率 (parts per million)、mol = モル (mole)、mol% = モルパーセント (mole percent)、kPa = キロパスカル (kilopascals)。このセクションで使用される材料の略語、及び材料の説明を表1に示す。

#### 【表1】

表1

材料	説明
BP	4-ヒドロキシベンゾフェノン、Aldrich, Belgiumから入手可能
3CPC	3-クロロプロピオニルクロライド、Aldrich, Belgiumから入手可能
TEA	トリエチルアミン、Aldrich, Belgiumから入手可能
DCM	ジクロロメタン、Aldrich, Belgiumから入手可能
水	脱イオン水
ACL	アクリロイルクロライド、ABCR, Germanyから入手可能
Isofol 20	>97% 2-オクチルデカノール、Sasol, Germanyから入手可能
Isofol 16	>97% 2-ヘキシルデカノール、Sasol, Germanyから入手可能
ClOH	シトロネロール、Aldrich, Belgiumから入手可能
OOH	1-オクタノール、Aldrich, Belgiumから入手可能
EtOAc	エチルアセテート、Aldrich, Belgiumから入手可能
MAC	メタクリロイルクロライド、Aldrich, Belgiumから入手可能
NaOH	水酸化ナトリウム、Aldrich, Belgiumから入手可能
NMP	N-メチルピロリドン、Aldrich, Belgiumから入手可能

#### 【0055】

##### マイクロリアクタAの説明

下記のいくつかの実施例の反応は、Chemtrix BV, United Kingdomから「Labtrix Start 1805-L-2」の商品名で入手可能なマイクロリアクタキットから組み立てた構成要素を用いて実施した。2つのシリンジポンプを用いて、SGE 1000  $\mu$ L 気密シリンジに入れた反応物質流を、内径300  $\mu$ mのPEEK管材を通してリアクタチップ内に注入した。リアクタチップは、300  $\mu$ mの流路を有するガラスマイクロチップ (Chemtrix BVから「Type 3223」の商品名で入手可能) であった。マイクロチップを、Laird Technologies (UK) から入手可能な温度制御装置によって加熱及び冷却した。リアクタチップの出口には、任意に、背圧調整器を設置した。

#### 【0056】

##### マイクロリアクタBの説明

下記のいくつかの実施例の反応は、ACHROM (Belgium) から「IDEX

91」の商品名で入手可能な、5つの添加ポートを有し、内部容積約23 $\mu$ Lの混合デバイスを有する、マイクロリアクタを用いて実施した。Chemtrix BVからChemtrix Labtrix Startの商品名で入手可能なシリンジポンプにより、「Hamilton Syringe 10mL 1010 TLL no stop」の商品名でChemtrix BVから入手可能な少なくとも2つの気密シリンジからの少なくとも2つの反応物質流を、Achrom (Belgium)から「IDEX 1512L」の商品名で入手可能な内径0.5mmのPFA管材を通して、Achromから入手可能なコネクタを用いて、混合デバイスの少なくとも2つの添加ポートに送った。少なくとも2つの反応物質流を、混合デバイスの内部容積内で組み合わせ、そこで生成物流が生成した。生成物流を、生成物ポートを通して、混合デバイスを出て、Achrom (Belgium)から入手可能なコネクタを用いて、生成物ポートに接続された内径1mmのPFA管材を通して、回収容器内に流した。

10

## 【0057】

## モル比

用語「モル比」は、本セクション全体を通して、バッチ反応を収容するために使用された容器に添加される表示反応物質のモル比を示すために使用される。例えば、1モルの構成成分Cと2モルの構成成分Dとが反応容器に添加された場合、構成成分Cと構成成分Dとのモル比は1:2である。

## 【0058】

## %組成

用語「%組成」は、本セクション全体を通して、ガスクロマトグラフィー(GC)によって生成物流の有機部分で同定される溶媒を除く全ての構成成分の合計に対する、生成物流の有機部分中の特定の化合物の重量パーセントを意味する。この濃度は、以下の「特性決定」に記載のように、GCによって測定した。試料は、実験中に、生成物流を受容する回収容器内の有機層から採取した。実験では、流れを開始した後、最初にリアクタ容積の5倍以上の生成物流を破棄し、分析用試料採取する容量に含めなかった。

20

## 【0059】

## 特性決定

GC: 実験中のマイクロリアクタからの生成物流中の溶質濃度は、Agilent Technologies (USA)から「6890N」の商品名で入手可能なガスクロマトグラフ(GC)を用いて、水素炎イオン化検出器を用いて測定した。使用したカラムは、95%のポリジメチルシロキサン/5%のポリジフェニルシロキサン、長さ30m、直径0.32mm、膜厚0.25 $\mu$ mであり、Agilent Technologies (USA)から「HP-5」の商品名で入手可能であった。キャリアガスとして、水素を使用した。保持時間によって同定された化合物のピークの面積を、その化合物の既知濃度の標準物質で作成した較正曲線を使用して、濃度値に変換した。

30

## 【0060】

NMR: NMRによる分析は、Bruker Avance 300デジタルNMR分光計を用い、Bruker 5mm BBFO 300MHz Z勾配高分解能ATMプローブを取付けて実施した。試料を、Aldrich (Belgium)から「WG-5M-ECONOMY」の商品名で入手可能なNMR管に入れた。TMS(テトラメチルシラン、Aldrich (Belgium)から入手可能)を、ゼロppmの基準物質として添加した。プロトンNMRスペクトルを、次のパラメータを用いて取得した。

40

パルス角度: 30°

走査回数: 128

取得時間: 5.3秒

緩和時間: 2.0秒

注記のない限り、NMRにより、所望の生成物の同定を確認した。

## 【0061】

比較例1(CE-1)~比較例4(CE-4)

50

CE - 1は、上記のマイクロリアクタAを用いて実施した。Chemtrix BVから入手可能な20 bar 背圧調整器を設置した。シリンジIにOOHを入れ、シリンジIIにACLを入れた。シリンジI及びシリンジIIに、CE - 1を指定された流量で実施するのに十分な内容物を入れた。リアクタチップの温度を0 に制御した。反応を行う前に、マイクロリアクタの流路をエチルアセテートですすいだ。すすぎの後、マイクロリアクタを、OOHにより、流量20 µL /分で5分間プライミングした。5分経過後、シリンジIから1.1 µL /分、シリンジIIから0.9 µL /分でリアクタチップ内へのフローを開始し、OOH : ACLのモル流量比を、1 : 1.5とした。これらの条件を10分間適用した後、試料をリアクタチップの出口から採取し、GCで分析した。比較例CE - 2、CE - 3、及びCE - 4については、リアクタチップ温度を下記の表2に示すように制御したことを除き、同様の手順に従った。CE - 1 ~ CE - 4の反応生成物を表2に示す。

10

**【0062】**

## 比較例5 (CE - 5)

CE - 5は、任意による背圧調整器を設置せずに、上記のマイクロリアクタAを用いて実施した。シリンジIに、13 gのOOHと11.1 gのTEAとを入れた。シリンジIIにACLを入れた。リアクタチップ温度を25 に制御した。シリンジIの内容物を7.7 µL /分の流量、シリンジIIの内容物を2.3 µL /分で、リアクタチップにポンプ移送した。OOH : ACL : TEAのモル流量比は、1 : 1.1 : 1.1であった。反応を開始した後、リアクタチップ内に白色の沈殿物の生成が認められた。約2分後、リアクタチップ内の圧力上昇が観察された。約5分後、リアクタチップは、白色の沈殿物によって完全に閉塞され、この条件下での更なる測定が妨げられた。CE - 5のシリンジIの内容物及びモル流量比を表2に示す。

20

**【0063】**

## 比較例6 (CE - 6)

CE - 6は、シリンジIに、13 gのOOHと、11.1 gのTEAと、12.4 gのNMPとの混合物を入れ、流量が表2のCE - 6に示すとおりであったことを除き、CE - 5について記載した装置及び手順を用いて実施した。OOH : ACL : TEAのモル流量比は、1 : 1.1 : 1.1であった。リアクタチップへのフロー又は反応物質の開始後に、リアクタチップ内の沈殿が観察された。リアクタチップは、約10分後に沈殿物によって完全に閉塞され、この条件下での更なる測定が妨げられた。CE - 6のシリンジIの内容物及びモル流量比を表2に示す。

30

**【0064】**

## 比較例7 (CE - 7)

CE - 7は、NMPの代わりにDCMを用いたことを除き、CE - 6で記載された装置及び手順を用いて実施した。OOH : ACL : TEAのモル流量比は、1 : 1.0 : 1.1であった。リアクタチップへのフロー又は反応物質の開始後に、リアクタチップ内に沈殿が観察された。リアクタチップは、約10分後に沈殿物によって閉塞され、この条件下での更なる測定が妨げられた。CE - 7のシリンジIの内容物及びモル流量比を表2に示す。

40

【表 2】

表2 BP、TEA、溶媒、ACL、及びDCMの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI及びシリンジIIの流量は、 $\mu\text{L}/\text{分}$ 単位で示す。  
NR=記録なし、NM=測定不可。

比較例	リアクタ チップ 温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	シリンジI			シリンジIの 流量	シリンジIIの 流量	モル流量比 (OOH:ACL:TEA)	%組成
		OOH	TEA	溶媒				
CE-1	0	NR	0	0	1.1	0.9	1:1.5:0	12% オクチルアクリレート (OCA) 5%オクチル3- クロロプロピオネート (OCP) 83%未反応OOH
CE-2	20	NR	0	0	1.1	0.9	1:1.5:0	20% OCA 9% OCP 71%未反応OOH
CE-3	60	NR	0	0	1.1	0.9	1:1.5:0	35% OCA 45% OCP 20%未反応OOH
CE-4	100	NR	0	0	1.1	0.9	1:1.5:0	2% OCA 95% OCP 3%未反応OOH
CE-5	25	13	11.1	0	7.7	2.3	1:1.1:1.1	NM
CE-6	25	13	11.1	NMP, 12.4	8.3	1.7	1:1.1:1.1	NM
CE-7	25	13	11.1	DCM, 12.4	8.3	1.7	1:1.0:1.1	NM

## 【0065】

実施例1～17 (EX-1～EX-17)

EX-1については、上記のマイクロリアクタBを混合デバイスと共に用いて、周囲温度にて以下の手順を実施した。シリンジIに、15gのBPと、22gのTEAと、22gの水とを入れた。シリンジIIは、3gのACLと20gのDCMとを含有した。各シリンジを、別々のシリンジポンプ内に配置し、下記の表3でEX-1に示す流量でブレンドを送るように、ポンプ速度を制御した。混合デバイスの2つの未使用の添加ポートを、栓で封止した。混合デバイスにポンプ移送されるBP:ACL:TEAのモル流量比は、1:1.1:2.9であった。回収容器内で、水相と有機相との分離が観察された。上方の水相のNMRでの分析により、約8モル%のアクリル酸-TEA塩及び約92モル%のTEA-HCl塩が示された。下方の有機相のNMRでの分析により、約51モル%の4-アクリルオキシベンゾフェノン(ABP)、約0.01モル%のBP、及び約42モル%の上記TEA塩が示された。有機層のGCによる分析により、95%のABP組成物及び2%の未反応アルコールが示された。分析後、有機層を水で洗浄して、塩及び残留TEAを除去した。

## 【0066】

EX-2～EX-17についても同じ手順に従ったが、シリンジ内容物及び流量は表3に示すとおりであった。ブレンド組成、流量、BP:ACL:TEAのモル流量比及び%組成を表3に示す。

## 【0067】

比較例8～10 (CE-8～CE-10)

CE-8、CE-9、及びCE-10も、EX-1で記載した手順と同じ手順に従った

が、シリンジ内容物及び流量は表3に示すとおりであった。ブレンド組成、流量、BP : ACL : TEAのモル流量比、及び%組成を表3に示す。

【0068】

比較例11 (CE-11)

CE-11は、実験開始時に、シリンジIに15gのBPと、22gのTEAと、20gの水とのブレンドを入れたことを除いて、EX-1の手順を用いて実施した。この結果、BP : ACL : TEAのモル流量比は、1 : 1.03 : 2.87となった。混合デバイスへの反応物質のフロー開始後に、混合デバイス出口の下流の管材内で白色沈殿物が観察され、この条件下での測定が妨げられた。

【表3】

表3 BP、TEA、水、ACL、及びDCMの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI及びシリンジIIの流量は、mL/分単位で示す。  
NM=測定不可

「%組成」は、アクリル酸の4-ヒドロキシベンゾフェノンエステル  
の%組成である。

実施例又は 比較例	シリンジI			シリンジII		シリンジIの 流量	シリンジIIの 流量	モル流量比 (BP:ACL:TEA)	%組成
	BP	TEA	水	ACL	DCM				
EX-1	15	22	22	3	20	1.2	0.8	1:1.1:2.9	95
EX-2	15	22	22	3	20	0.6	0.6	1:1.6:2.9	99
EX-3	15	22	22	3	10	1.2	0.6	1:1.4:2.9	88
EX-4	15	22	22	3	10	1.2	0.8	1:1.9:2.9	99
EX-5	15	22	22	3	5	1.2	0.6	1:2.2:2.9	98
EX-6	15	22	22	3	5	1.2	0.5	1:1.8:2.9	95
EX-7	15	22	22	3	5	1.2	0.4	1:1.5:2.9	89
EX-8	15	22	22	3	5	0.5	0.2	1:1.8:2.9	95
EX-9	15	22	22	3	5	1.0	0.4	1:1.8:2.9	97
EX-10	15	22	22	3	5	2.0	0.8	1:1.8:2.9	98
EX-11	15	22	22	3	5	4.0	1.6	1:1.8:2.9	99
EX-12	15	22	22	3	5	5.0	2.0	1:1.8:2.9	95
EX-13	20	20	20	3	20	0.6	0.6	1:1.2:2.0	99
EX-14	20	20	20	3	20	0.8	0.8	1:1.2:2.0	89
EX-15	20	20	20	3	20	1.0	1.0	1:1.2:2.0	84
EX-16	20	22	20	3	20	0.6	0.6	1:1.3:2.2	88
EX-17	15	22	22	3	20	2.4	1.6	1:1.1:2.9	92
CE-8	15	22	22	3	20	4.8	3.2	1:1.1:2.9	75
CE-9	15	22	22	3	20	9.6	6.4	1:1.1:2.9	66
CE-10	15	22	22	3	5	1.0	0.18	1:0.8:2.9	74
CE-11	15	22	20	3	20	1.2	0.8	1:1.0:2.9	NM

【0069】

実施例18 (EX-18)

EX-18は、シリンジIIに3gのACLと20gのDCMとを入れたこと、及び流量が下記の表4でEX-18に示すとおりであったことを除いて、EX-1の手順を用いて実施した。得られたBP : MAC : TEAのモル流量比は、1 : 1.1 : 2.9であった。生成物流の分析により、%組成は98%であることが示された。ブレンド組成、流量、BP : ACL : TEAのモル流量比、及び%組成を表4に示す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 0 】

## 実施例 19 ( E X - 1 9 )

E X - 1 9 は、3つのシリンジを使用し、シリンジ I に 7 . 9 g の B P と、7 g の T E A と、3 g の D C M とを入れたこと、シリンジ I I に A C L を入れたこと、シリンジ I I I に水を入れたことを除き、E X - 1 の手順を用いて実施した。シリンジ内の A C L 及び水の量は、それぞれ指定の流量で実験を実施するのに十分であった。混合デバイスの1つの未使用の添加ポートを、栓で封止した。シリンジポンプを用いて、表 5 に示す流量を3つのシリンジから混合デバイスに送った。回収容器内にて水相と有機相との分離が観察された。G C による分析により、有機層は 9 2 % の A B P であることが示された。ブレンド組成、流量、B P : A C L のモル流量比及び % 組成を表 5 に示す。

10

## 【 0 0 7 1 】

## 実施例 20 ( E X - 2 0 )

E X - 2 0 は、シリンジ I に 1 5 g の B P と、7 . 5 g の T E A と、3 g の N a O H と、2 2 g の水とを入れ、シリンジ I I に 6 g の A C L と 1 2 g の E t O A c とを入れ、流量が下記の表 6 に示すとおりであったことを除き、E X - 1 の手順を用いて実施した。B P : A C L のモル流量比は、1 : 1 . 6 であった。G C による分析により、有機層は 9 7 % の A B P であることが示された。ブレンド組成、流量、B P : A C L : T E A : N a O H のモル流量比、及び % 組成を表 6 に示す。

## 【表 4】

20

表 4 B P、T E A、水、M A C、及び D C M の量は、グラム単位で示す。  
シリンジ I 及びシリンジ I I の流量は、m L / 分単位で示す。

「%組成」は、メタクリル酸の 4 - ヒドロキシベンゾフェノンエステル の % 組成を指す。

実施例	シリンジ I			シリンジ II		シリンジ I の 流量	シリンジ II の 流量	モル流量比 (B P : M A C : T E A)	%組成
	B P	T E A	水	M A C	D C M				
EX-18	15	22	22	3	20	0.8	1	1:1.1:2.9	98

30

## 【表 5】

表 5 B P、D C M、T E A、A C L、及び水の量は、グラム単位で示す。  
シリンジ I 及びシリンジ I I の流量は、m L / 分単位で示す。

N R = 記録なし。

「%組成」は、アクリル酸の 4 - ヒドロキシベンゾフェノンエステル の % 組成を指す。

実施例	シリンジ I			シリンジ II	シリンジ III	シリンジ I の 流量	シリンジ II の 流量	シリンジ III の 流量	モル 流量比 (B P : A C L : T E A)	%組成
	B P	D C M	T E A	A C L	水					
EX-19	7.9	3	7	N R	N R	0.6	0.1	0.3	1:1.1:1.7	92

40

【表 6】

表6 BP、NaOH、TEA、水、ACL、及びEtOAcの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI及びシリンジIIの流量は、mL/分単位で示す。

「%組成」は、アクリル酸の4-ヒドロキシベンゾフェノンエステルの%組成を指す。

実施例	シリンジI				シリンジII		シリンジIの 流量	シリンジIIの 流量	モル流量比 (BP:ACL: TEA:NaOH)	%組成
	BP	NaOH	TEA	水	ACL	EtOAc				
EX-20	15	3	7.5	22	6	12	1	0.5	1:1.6:1:1	97

10

## 【0072】

## 実施例21 (EX-21)

EX-21は、マイクロリアクタBを用いて実施した。EX-21では、シリンジIに、3gのIsosofol 20と1.5gのTEAとを入れた。シリンジIIに、ACLを入れた。シリンジIIIに、水を入れた。シリンジIVに、DCMを入れた。シリンジI、II、及びIVのACL、水、及びDCMの量は、それぞれ指定の流量で実験を行うのに十分であった。4つのシリンジのそれぞれの出口を、PFA管材によって混合デバイスに接続した。シリンジポンプを使用して、シリンジの内容物を各シリンジについて0.2mL/分の流量で送った。Isosofol 20:ACL:TEAのモル流量比は、1:1:1.6であった。下記の表7に、EX-21の%組成を示す。

20

## 【0073】

## 実施例22~26 (EX-22~EX-26)

EX-22は、マイクロリアクタBを用いて実施した。EX-22では、シリンジIに、15gのBPと、33gのTEAと、33gの水とを入れた。シリンジIIに、4.2gの3CPCと20gのDCMとを入れた。各シリンジを、別々のシリンジポンプ内に配置し、下記の表8でEX-22に示す流量にてブレンドを送るように、ポンプ速度を制御した。混合デバイスの2つの未使用の添加ポートを、栓で封止した。回収容器内で、水相と有機相との分離が観察された。上方の水相のNMRでの分析により、約8モル%のアクリル酸-TEA塩及び約92モル%のTEA-HCl塩が示された。下方の有機相のNMRでの分析により、約51モル%のABP、約0.01モル%のBP、及び約42モル%の上記TEA塩が示された。GCでの分析により、有機層は、98%のABP及び2%の未反応アルコールであることが示された。分析後、有機層を水で洗浄して、塩及び残留TEAを除去した。

30

## 【0074】

EX-23~EX-26については、流量が表8に示すとおりであったことを除き、表22で記載した手順と同じ手順に従った。ブレンド組成、流量、及び%組成を表8に示す。

40

## 【0075】

## 比較例12 (CE-12)

CE-12については、EX-22で記載した手順と同じ手順に従ったが、シリンジIに30gの水を添加し、表8に示す流量をシリンジIとシリンジIIとに適用するように、シリンジポンプを設定した。しかし、シリンジからのフロー開始後間もなく、いずれのシリンジでも、観察された塩の沈殿により、一貫しないフローが観察された。表8のCE-12に記載のBP:TEA:3CPCのモル流量比は、設定された流量から算出した。CE-12の%組成を表8に示す。

【表 7】

表7 アルコール及びTEAの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI、II、III、及びIVの流量は、mL/分単位で示す。

実施例	シリンジI		シリンジII	シリンジIII	シリンジIV	シリンジI、II、III、IVの流量	モル流量比 (アルコール:ACL:TEA)	%組成	
	アルコール	TEA	ACL	水	DCM				
EX-21	Isofol 20,	3	1.5	NR	NR	NR	0.2	1:1.1:1.6	87 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> EX-21の%組成は、アクリル酸の2-オクチルドデシルエステルのものである。

10

【表 8】

表8 BP、TEA、水、3CPC、及びDCMの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI及びシリンジIIの流量は、mL/分単位で示す。  
「%組成」は、アクリル酸の4-ヒドロキシベンゾフェノンエステルの%組成を指す。

実施例又は比較例	シリンジI		シリンジII		シリンジIの流量	シリンジIIの流量	モル流量比 (BP:3CPC:TEA)	%組成	
	BP	TEA	水	3CPC					DCM
EX-22	15	33	33	4.2	20	1.2	0.8	1:1.5:4.3	98
EX-23	15	33	33	4.2	20	0.8	0.6	1:1.6:4.3	90.1
EX-24	15	33	33	4.2	20	2.4	1.6	1:1.5:4.3	90.1
EX-25	15	33	33	4.2	20	2.4	1.8	1:1.6:4.3	98
EX-26	15	33	33	4.2	20	2.4	1.8	1:1.6:4.3	98.6
CE-12	15	33	30	4.2	20	2.4	1.4	1:1.2:4.3	72

20

【0076】

実施例27及び28(EX27及びEX28)

EX27については、混合デバイスを氷水浴に浸して冷却したこと、及びシリンジIとシリンジIIとの流量が下記の表10に示すとおりであったことを除いて、EX-22と同じ手順を用いた。Chauvin Arnoux(France)からC.A.860の商品名で入手可能なK型デジタル温度計を使用して測定した混合デバイスの外側の温度は、反応物質のフロー開始前に5であった。実験中に混合デバイスの外側で測定された最高温度は27であった。EX28については、混合デバイスを、上記温度計で測定して80に保った油浴に浸したこと、及びシリンジIとシリンジIIとの流量が表10のEX28に示すとおりであったことを除いて、EX27と同じ手順を使用した。実験中に混合デバイスの外側で測定された最高温度は80であった。モル流量比、最高到達温度、%組成を表9に示す。

30

【表 9】

表9 BP、TEA、水、3CPC、及びDCMの量は、グラム単位で示す。  
シリンジI及びシリンジIIの流量は、mL/分単位で示す。  
「%組成」は、アクリル酸の4-ヒドロキシベンゾフェノンエステルの%組成である。

40

実施例	シリンジI		シリンジII		シリンジIの流量	シリンジIIの流量	モル流量比 (BP:3CPC:TEA)	最高到達温度 (°C)	%組成	
	BP	TEA	水	3CPC						DCM
EX 27	15	33	33	4.2	20	0.8	0.6	1:1.1:3	27	96
EX 28	15	33	33	4.2	20	0.05	0.05	1:1.1:1.8	80	86

【0077】

50

## 比較例 13 ~ 15 (CE - 13 ~ CE - 15)

比較例 CE - 13 については、周囲温度で以下の手順を実施した。100 mL ガラス瓶を、磁気攪拌プレート上に置き、窒素パージして、その中に磁気攪拌子、2 g (0.01 モル) の BP、及び 4.5 g の TEA を入れた。混合物を 5 分間攪拌し、黄色スラリーを得た。その後、4.5 g の水を加え、15 分後、透明な黄色 ~ 褐色の溶液を得た。その後、3 g の DCM を、5 分間混合しながら添加した。その後、連続攪拌しながら 13 g の 3CPC を滴下して、発熱を約 40 °C に制御した。反応を 30 分間継続した後、攪拌を停止して、二相系を自然に分離させた。BP : 3CPC : TEA のモル比は、1 : 1.1 : 4.4 であった。上部の有機相を GC で分析した。アクリレートの濃度は 51.3 % であった。

10

## 【0078】

CE - 14 については、BP の代わりに CiOH を使用したことを除き、CE - 13 と同じ手順を用いた。CiOH : 3CPC : TEA のモル比は、1 : 1.1 : 4.4 であった。上部の有機相の GC での分析により、CiOH から生成したアクリレートの濃度は 42 % であることが示された。

## 【0079】

CE - 15 については、BP の代わりに Isofol 16 を使用したことを除き、CE - 13 と同じ手順を用いた。Isofol 16 : 3CPC : TEA のモル比は、1 : 1.1 : 4.4 であった。上部の有機相の GC での分析により、Isofol 16 から生成したアクリレートの濃度は 34 % であることが示された。

20

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ルドルフ イェー・ダムス  
ベルギー国, ベー - 1 8 3 1 ディーゲーム, ヘルメスラーン 7
- (72)発明者 ルディ ウェー・ファン カンペンハウト  
ベルギー国, ベー - 1 8 3 1 ディーゲーム, ヘルメスラーン 7

審査官 池上 佳菜子

- (56)参考文献 特開2006 - 255634 (JP, A)  
特開昭61 - 215355 (JP, A)  
特開昭62 - 063541 (JP, A)  
特表2006 - 503894 (JP, A)  
特表2001 - 521816 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |         |             |
|---------|-------------|
| C 0 7 C | 6 7 / 1 4   |
| C 0 7 C | 6 7 / 3 1 7 |
| C 0 7 C | 6 9 / 5 4   |
| C 0 7 B | 6 1 / 0 0   |
| B 0 1 J | 1 9 / 0 0   |