

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 9 月 15 日 (15.09.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/141563 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 327/04 (2006.01) C07C 303/02 (2006.01)
C07D 497/18 (2006.01) C07D 493/08 (2006.01)
C07C 309/85 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/073991

(22) 国际申请日: 2015 年 3 月 11 日 (11.03.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 株式会社大赛璐 (DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 日本大阪府大阪市北区大深町 3 番 1 号, Osaka 530-0011 (JP)。

(72) 发明人: 及

(71) 申请人 (仅对塞舌尔): 大野充 (OHNO, Mitsuru) [JP/JP]; 日本兵库县姬路市纲干区新在家 1239, Hyogo 671-1283 (JP)。张雷涛 (ZHANG, Leitao) [CN/CN]; 中国上海市中国(上海)自由贸易试验区荷香路 32 号 4F, Shanghai 200131 (CN)。刘冰 (LIU,

Bing) [CN/CN]; 中国上海市中国(上海)自由贸易试验区荷香路 32 号 4F, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 北京坤瑞律师事务所 (WU, FENG & ZHANG); 中国北京市海淀区海淀大街 8 号中钢国际广场 A 座 21 层, Beijing 100080 (CN)。

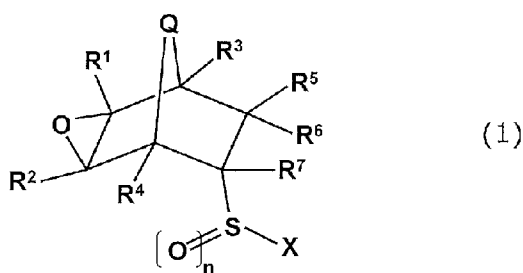
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,

[见续页]

(54) Title: ALICYCLIC EPOXIDE AND PREPARATION METHOD THEREFOR, AND METHOD FOR PREPARING 2-HYDROXYL-4-OXA-5-THIA TRICYCLE[4.2.1.0^{3,7}] NONANE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 脂环式环氧化合物及其制造方法、以及 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法



(57) Abstract: The present invention aims to provide a novel alicyclic epoxide that is useful as a raw material of 2-hydroxyl-4-oxa-5-thia tricycle[4.2.1.0^{3,7}] nonane derivative. The alicyclic epoxide of the present invention is a compound represented by formula (1). In the formula, R¹, R², R³ and R⁴ are same or different, and indicate a hydrogen atom, a halogen atom or any alkyl that has a halogen atom and has a carbon atom number ranging from 1 to 6, or a hydroxyl-alkyl that has any hydroxyl protected group and that has a halogen atom with the carbon atom number ranging from 1 to 6. The R⁵, R⁶ and R⁷ are same or different, and indicate a hydrogen atom, a halogen atom or any alkyl that has a halogen atom and has a carbon atom number ranging from 1 to 6, any carboxyl forming a salt, a substituted oxygroup carbonyl, any sulfinio forming a salt, a substituted oxygroup sulfinio, any sulfo forming a salt, a substituted oxygroup sulfonyl forming a salt, or cyan. Q indicates methylene substituted by 1 or 2 alkyls having a carbon atom number ranging from 1 to 3, an oxygen atom or an sulfur atom; n indicates 1 or 2, X indicates a halogen atom; the positions of R¹, R² and epoxy in space and positions of the R⁷ and S(O)_nX group in space are respectively inward or outward.

(57) 摘要:

[见续页]



WO 2016/141563 A1



BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

本发明的目的在于提供作为 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的原料而有用的新型的脂环式环氧化合物。本发明的脂环式环氧化合物为下述式(1)所示的化合物。[式中, R¹、R²、R³及 R⁴相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基。R⁵、R⁶及 R⁷相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基。Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子。n 表示 1 或 2。X 表示卤原子。R¹、R²与环氧基的空间上的位置、R⁷与 S(O)_nX 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。

脂环式环氧化合物及其制造方法、以及 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法

技术领域

本发明涉及作为用于合成 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的原料而有用的新型的脂环式环氧化合物及其制造方法，所述 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物可被用作涂料、功能性高分子的原料、医药、农药及其它精细化学品的原料。另外，本发明涉及以上述脂环式环氧化合物为原料的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法。

背景技术

就具有聚合性基团的 4-氧-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物而言，已知其在衍生为聚合物等的情况下可以在保持耐药品性等稳定性的同时提高水解性及水解后相对于水的溶解性，是作为高功能性高分子等的单体成分等而有用的化合物(例如，参见专利文献 1)。作为适宜用作 4-氧-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的原料的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法，已公开了例如在将磺酰卤衍生物水解之后，利用氧化剂进行处理，从而得到 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的方法(参见专利文献 2)。

现有技术文献

专利文献

专利文献 1: 日本特开 2007-31355 号公报

专利文献 2: 日本专利第 5352387 号

发明内容

发明要解决的问题

然而，现有技术中尚不存在工业上能够安全且有效地制造 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的方法。在专利文献 2 记载的方法中，例如在使用氢氧化钠作为用于水解的碱时，收率低，根据专利文献 2 的记载，

相对于 2-氯乙烷磺酰氯的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的收率(连续收率)为 29%。然而,本发明的发明人等针对上述方法进行验证时,未能获得再现性,且上述连续收率至多为 7%。另一方面,根据专利文献 2 的记载,例如在使用吡啶类作为用于水解的碱时,上述连续收率最高可达 47%,但就这样的使用吡啶类的方法而言,由于吡啶类会以磺酸盐的形式被带入作为后续工序的氧化工序,因此存在副产具有爆炸性的吡啶 N-氧化物的隐患,难以实现工业上的实施。

因此,本发明的目的在于提供适宜用作 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的原料的新型的脂环式环氧化合物及其制造方法。

另外,本发明的另一目的在于提供工业上能够安全且有效地实施的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法。

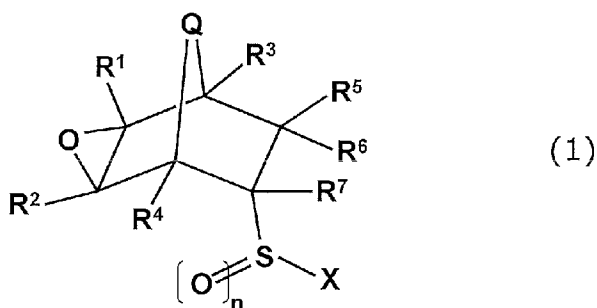
解决问题的方法

本发明人等发现,通过将新发现的脂环式环氧化合物(2,3-环氧双环[2.2.1]庚烷-2-烯-5-磺酰卤衍生物)作为原料,可以利用工业上安全且有效的方法得到目标的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物,进而完成了本发明。

即,本发明涉及下述方案。

[1] 下述式(1)所示的脂环式环氧化合物。

[化学式 1]



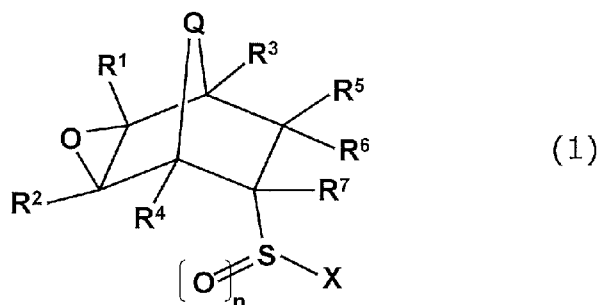
[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同,表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基。 R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同,表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基。Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子。n 表示 1 或 2。X 表示卤原子。 R^1 、 R^2 与环氧基

的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。]

[2] 根据[1]所述的脂环式环氧化合物，其中，Q为亚甲基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子，n为2。

[3] 下述式(1)所示的脂环式环氧化合物的制造方法，

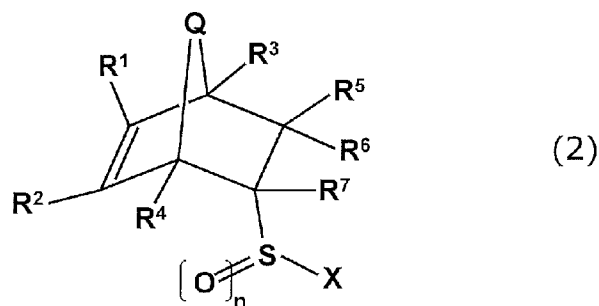
[化学式 2]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数1~6的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数1~6的羟基烷基。 R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数1~6的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羧基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基。Q表示任选被1个或2个碳原子数1~3的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子。n表示1或2。X表示卤原子。 R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。]

其中，该方法包括：利用氧化剂对下述式(2)所示的脂环式烯烃化合物进行处理，从而生成上述式(1)所示的脂环式环氧化合物。

[化学式 3]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Q、n及X与式(1)中的含义相同。 R^1 、 R^2 的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。]

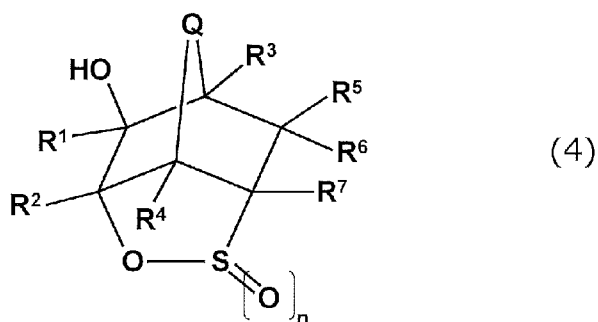
[4] 根据[3]所述的脂环式环氧化合物的制造方法，其中，氧化剂为过氧

化氢、或由过氧化氢衍生的过酸。

[5] 根据[3]或[4]所述的脂环式环氧化合物的制造方法, 其中, Q为亚甲基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子, n为2。

[6] 下述式(4)所示的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法,

[化学式 4]

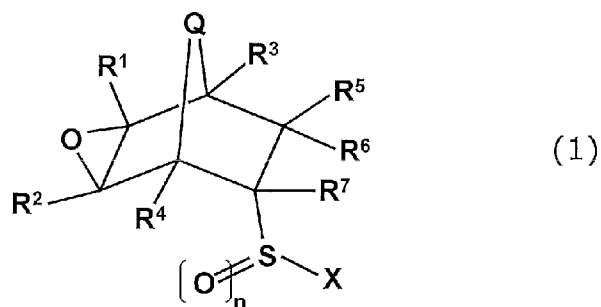


[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基。 R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羧基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基。Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子。n 表示 1 或 2。 R^1 与羟基的空间上的位置任选为内向或外向。]

其中，该方法包括：

将下述式(1)所示的脂环式环氧化合物水解而得到下述式(3)所示的化合物, 再进行环化反应, 从而生成上述式(4)所示的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环 [4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物。

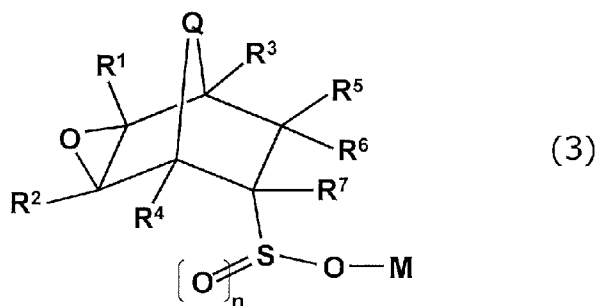
[化学式 5]



[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Q 及 n 与式(4)中的含义相同。X

表示卤原子。 R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。]

[化学式 6]



[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 与式(4)中的含义相同。 M 表示氢原子、碱金属、碱土金属、或季铵基。 R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nOM$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。]

[7] 根据[6]所述的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法, 其中, Q 为亚甲基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子, n 为2。

发明的效果

通过使用本发明的脂环式环氧化合物作为原料, 可以利用工业上安全且有效的方法制造 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物。通过将利用该方法而得到的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物作为原料, 可以得到 4-氧-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物(例如, 具有聚合性基团的衍生物等), 其在衍生为聚合物等的情况下可以在保持耐药品性等稳定性的同时提高水解性及水解后相对于水的溶解性, 是作为高功能性高分子等的单体成分等而有用的化合物。

附图说明

[图 1] 实施例 1 中得到的式(iiia)所示的化合物的 ¹H-NMR 谱的谱图。

[图 2] 实施例 1 中得到的式(2a)所示的化合物(使用二氯甲烷作为反应溶剂的情况下)的 ¹H-NMR 谱的谱图。

[图 3] 实施例 1 中得到的式(2a)所示的化合物(使用乙腈作为反应溶剂的情况下)的 ¹H-NMR 谱的谱图。

[图 4] 实施例 1 中得到的式(1a)所示的化合物(使用过氧化氢作为氧化剂的情况下)的 ¹H-NMR 谱的谱图。

[图 5] 实施例 1 中得到的式(1a)所示的化合物(使用间氯过苯甲酸作为氧化剂的情况下)的 $^1\text{H-NMR}$ 谱的谱图。

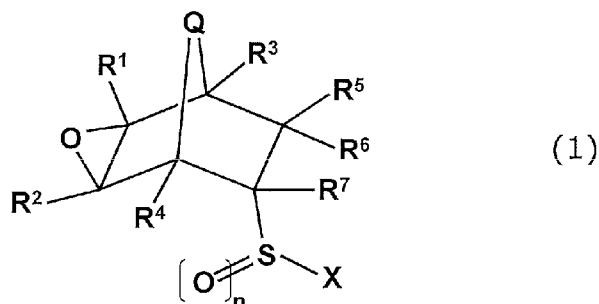
[图 6] 实施例 1 中得到的式(4a)所示的化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱的谱图。

具体实施方式

<式(1)所示的化合物>

本发明的脂环式环氧化合物是下述式(1)所示的化合物(具有磺酰卤或亚磺酰卤部位的脂环式环氧化合物)。式(1)中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基(羟基部分)被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基。式(1)中, R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同, 表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基。 Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子。 n 表示 1 或 2。

[化学式 7]



作为上述卤原子, 可列举例如: 氟原子、氯原子、溴原子等。作为碳原子数 1~6 的烷基, 可列举例如: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。其中, 优选碳原子数 1~3 的烷基、更优选甲基。作为具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基, 可列举例如: 氯甲基等氯代烷基; 三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等氟代烷基(优选碳原子数 1~3 的氟代烷基)等。

作为碳原子数 1~6 的羟基烷基, 可列举例如: 羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、4-羟基丁基、6-羟基己基等。作为具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基, 可列举例如: 二氟羟基甲基、1,1-二氟-2-羟基乙基、2,2-二氟-2-羟基乙基、1,1,2,2-四氟-2-羟基乙基等。在任选具

有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基中, 优选碳原子数为 1 或 2(特别是碳原子数为 1)的羟基烷基或羟基卤代烷基。作为任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基的羟基的保护基, 可列举在有机合成领域通常被用作羟基的保护基的保护基, 例如: 甲基、甲氧基甲基等可与构成羟基的氧原子共同形成醚或缩醛键的基团; 乙酰基、苯甲酰基等可与构成羟基的氧原子共同形成酯键的基团等。作为羧基、亚磺基、磺基的盐, 可列举碱金属盐、碱土金属盐、过渡金属盐等。

作为上述取代氧基羰基, 可列举例如: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙基氧基羰基、丙氧基羰基等烷氧基羰基(C_{1-4} 烷氧基-羰基等); 烯氧基羰基、烯丙氧基羰基等烯氧基羰基(C_{2-4} 烯氧基-羰基等); 环己基氧基羰基等环烷基氧基羰基; 苯氧基羰基等芳氧基羰基等。作为取代氧基亚磺酰基、取代氧基磺酰基, 可列举例如: 与上述取代氧基羰基对应的取代氧基亚磺酰基、取代氧基磺酰基。Q 中, 作为任选取代在亚甲基上的碳原子数 1~3 的烷基, 可列举例如: 甲基、乙基、丙基等。作为被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代了的亚甲基, 可列举例如: 甲基亚甲基、二甲基亚甲基等。

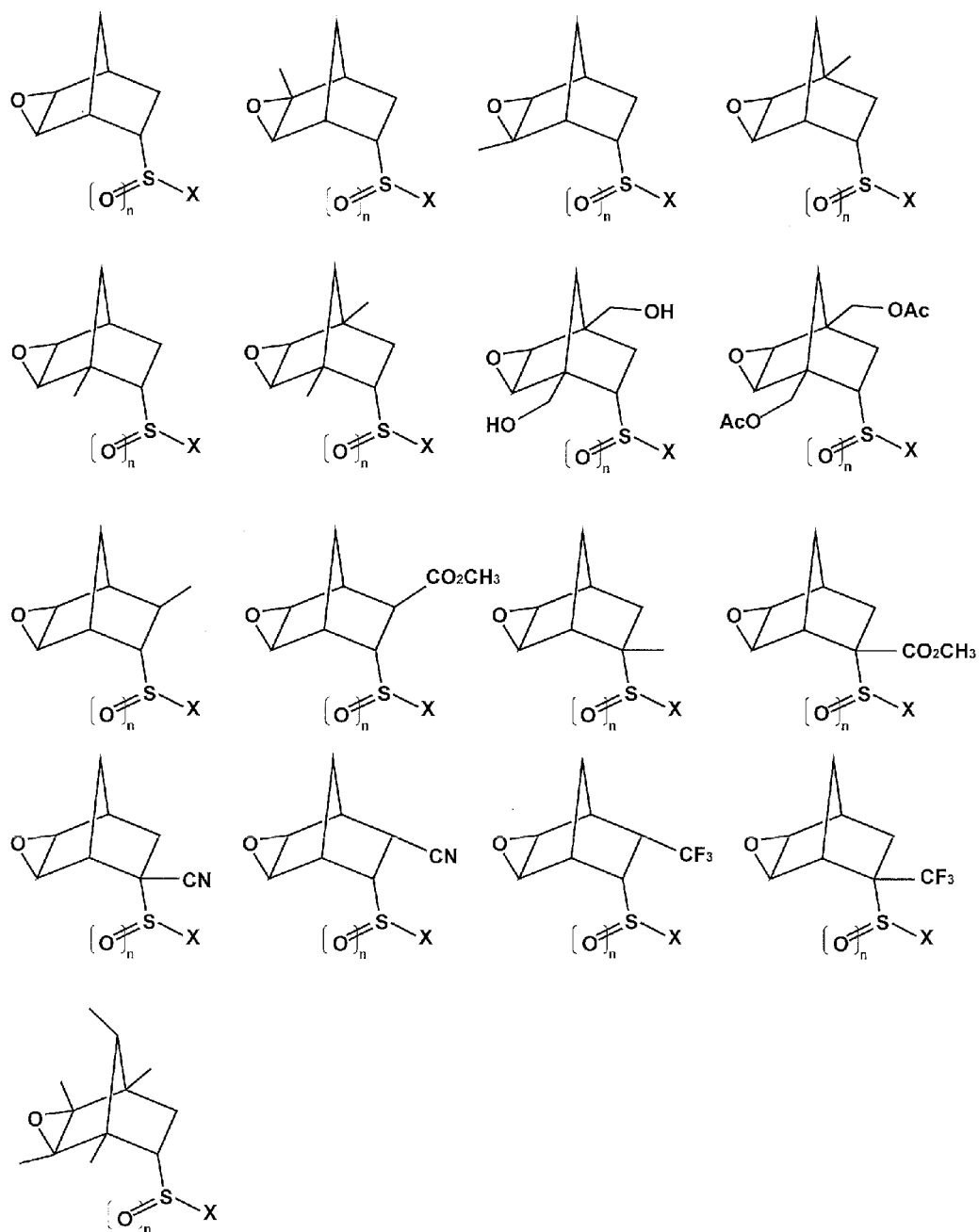
作为 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 , 它们相同或不同, 优选表示: 氢原子; 甲基、三氟甲基等碳原子数 1~3 的烷基或卤代烷基; 羟基任选被保护基保护的碳原子数 1~3 的羟基烷基或羟基卤代烷基(特别是羟基甲基、乙酰氧基甲基等羟基被保护基保护了的羟基甲基)等, 更优选为氢原子。作为 R^5 、 R^6 及 R^7 , 它们相同或不同, 优选表示: 氢原子; 甲基、三氟甲基等碳原子数 1~3 的烷基或卤代烷基(特别是甲基、卤代甲基); 取代氧基羰基; 氰基, 更优选为氢原子。另外, 作为 n, 优选为 2, 作为 Q, 优选为亚甲基。

式(1)中, X 表示卤原子。作为卤原子, 可列举例如: 氟原子、氯原子、溴原子等。

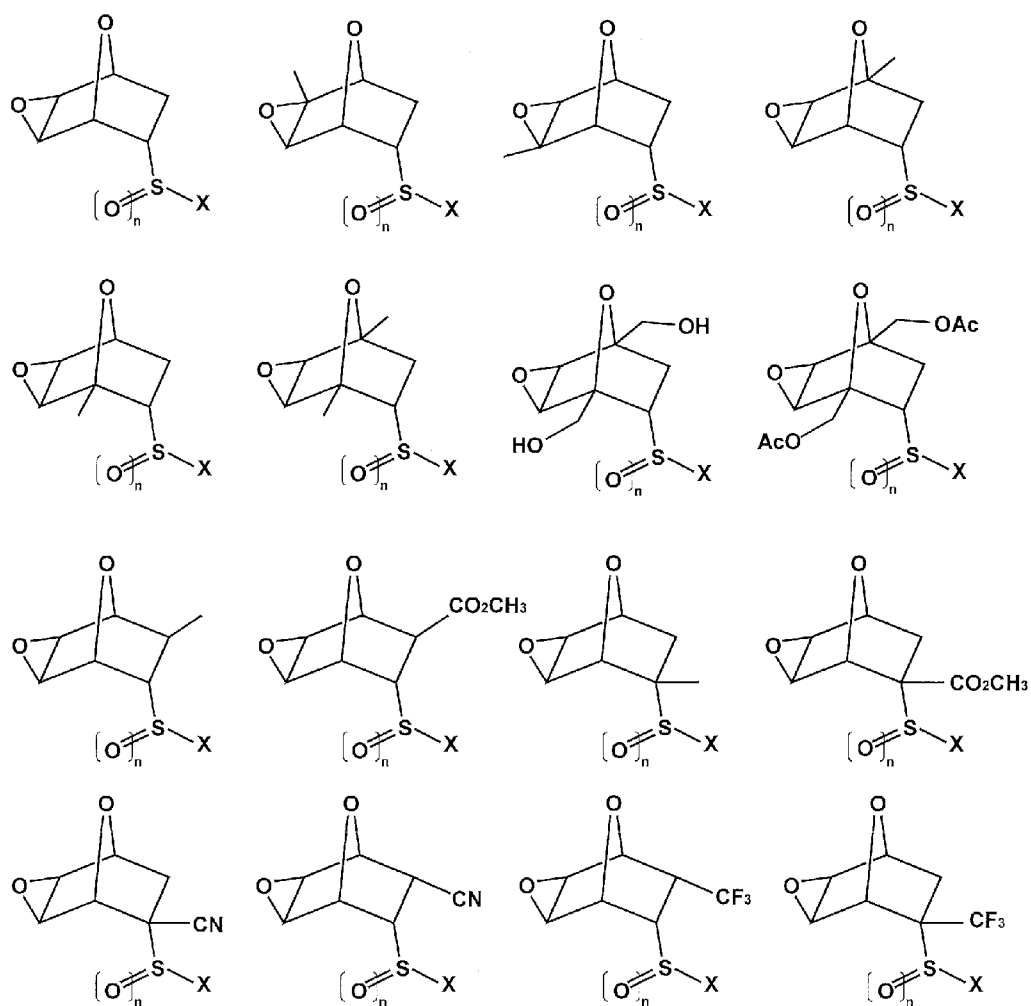
式(1)中的 R^1 、 R^2 与环氧基在空间上的位置任选为内向或外向。另外, 式(1)中的 R^7 与 $S(O)_nX$ 基在空间上的位置任选为内向或外向。

作为式(1)所示的化合物的代表例, 可列举下式所示的化合物(包含各立体异构体)。需要说明的是, 下述式中, X 及 n 分别表示与式(1)相同的含义。下式中, Ac 表示乙酰基。

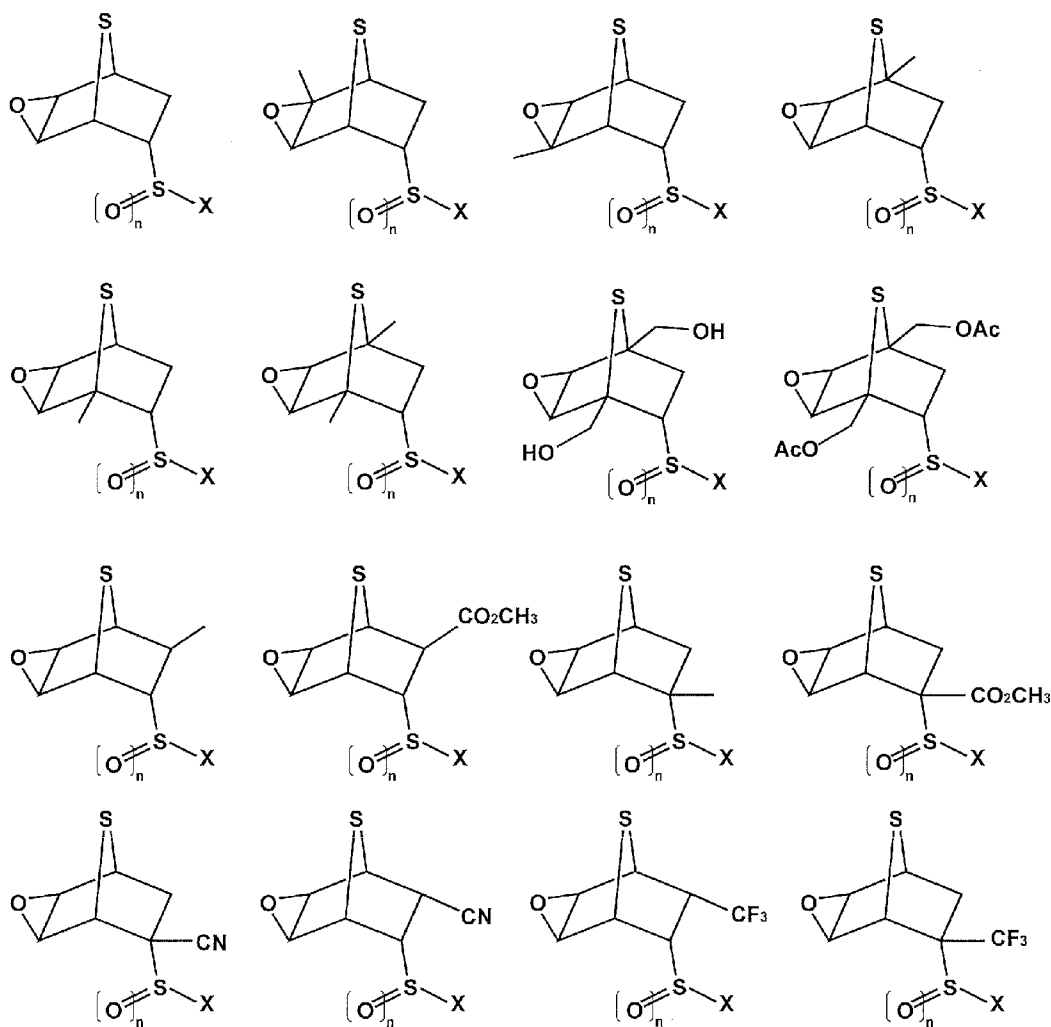
[化学式 8]



[化学式 9]

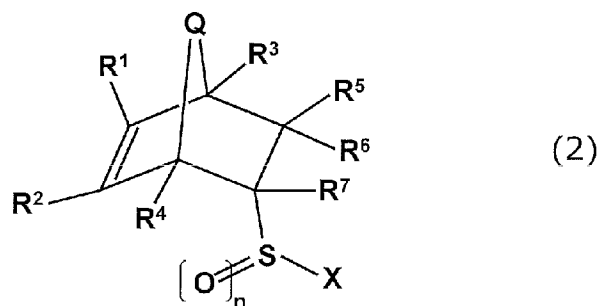


[化学式 10]



本发明的脂环式环氧化合物的制造方法没有特殊限制,例如,可以通过对下述式(2)所示的化合物(脂环式烯烃化合物)利用氧化剂进行处理,从而生成本发明的脂环式环氧化合物。

[化学式 11]

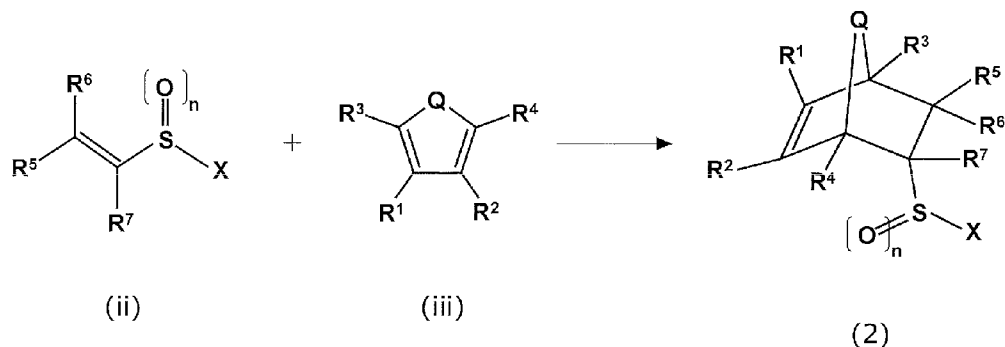


式(2)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 n 及 X 分别与式(1)中的含义相同(分别与式(1)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 n 及 X 相对应)。在式(2)所示的化合物中, R^1 、 R^2 在空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基在空间上的位置分别任选为内向或外向。

式(2)所示的化合物可通过公知或惯用的方法制造,没有特殊限制,例如,

可以如下所示地, 通过使下述式(ii)所示的化合物(不饱和磺酰卤或不饱和亚磺酰卤)与下述式(iii)所示的化合物(环戊二烯衍生物、呋喃衍生物、或噻吩衍生物)进行狄尔斯-阿尔德反应而制造。

[化学式 12]



式(ii)中的 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及 X 分别与式(1)中的含义相同(分别与式(1)中的 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及 X 相对应)。另外, 式(iii)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 Q 分别与式(1)中的含义相同(分别与式(1)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 Q 相对应)。

作为式(ii)所示的化合物, 可列举例如: 乙烯基磺酸、 α -甲基乙烯基磺酸、 β -甲基乙烯基磺酸、 α -三氟甲基乙烯基磺酸、 β -三氟甲基乙烯基磺酸、 α -氰基乙烯基磺酸、 β -氰基乙烯基磺酸、 α -羧基乙烯基磺酸、 β -羧基乙烯基磺酸等不饱和磺酸的卤化物; 与这些化合物对应的不饱和亚磺酸的卤化物等。作为式(iii)所示的化合物, 可列举例如: 1,3-环戊二烯、1-甲基-1,3-环戊二烯、2-甲基-1,3-环戊二烯、5-甲基-1,3-环戊二烯、1,2-二甲基-1,3-环戊二烯、1,4-二甲基-1,3-环戊二烯、2,3-二甲基-1,3-环戊二烯、1,2,3,4-四甲基-1,3-环戊二烯、1,2,3,4,5-五甲基-1,3-环戊二烯、1-羟基甲基-1,3-环戊二烯、1,4-双(羟基甲基)-1,3-环戊二烯、2,3-双(羟基甲基)-1,3-环戊二烯、1-乙酰氧基甲基-1,3-环戊二烯、1,4-双(乙酰氧基甲基)-1,3-环戊二烯、2,3-双(乙酰氧基甲基)-1,3-环戊二烯等环戊二烯衍生物($\text{Q}=\text{CH}_2$ 的化合物); 呋喃、2-甲基呋喃、3-甲基呋喃、2,5-二甲基呋喃、3,4-二甲基呋喃、2,3,4,5-四甲基呋喃、2-羟基甲基呋喃、2,5-双(羟基甲基)呋喃、2-乙酰氧基甲基呋喃、2,5-双(乙酰氧基甲基)呋喃等呋喃衍生物($\text{Q}=\text{O}$ 的化合物); 与上述呋喃衍生物相对应的噻吩衍生物($\text{Q}=\text{S}$ 的化合物)等。

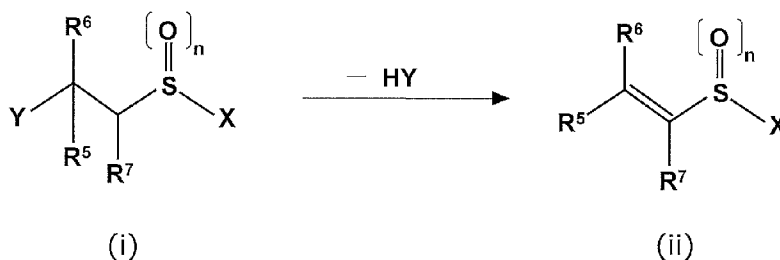
式(ii)所示的化合物与式(iii)所示的化合物的反应可在溶剂的存在下或非存在下进行。作为溶剂, 可列举例如: 乙酸乙酯等酯; 乙酸等有机酸; 叔丁醇等醇; 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃; 苯等芳香族烃; 己烷、

庚烷、辛烷等脂肪族烃；环己烷等脂环式烃；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺；乙腈、丙腈、苯甲腈等腈；乙醚、四氢呋喃(THF)等链状或环状醚等。溶剂可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。

上述反应中，为了使反应速度、反应的选择性(立体选择性等)提高，可以在体系内添加路易斯酸。作为路易斯酸，没有特殊限制，可列举例如： AlCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 、 BF_3 、 ZnI_2 等。进行上述反应的温度(反应温度)可根据反应原料的种类等而适当选择，没有特殊限制，但优选为 $-80\sim 300^\circ\text{C}$ 、更优选为 $-70\sim 250^\circ\text{C}$ 。通常，上述反应在常压或加压下进行。另外，上述反应可以按照分批式、半分批式、连续式等中的任意形式进行。经上述反应而生成的式(2)所示的化合物可通过例如过滤、浓缩、蒸馏、提取、晶析、重结晶、柱色谱法等分离方法、或由这些方法组合而成的分离方法来进行分离纯化。

需要说明的是，上述式(ii)所示的化合物可通过公知或惯用的方法制造，没有特殊限制，例如，可以如下所示地通过下述式(i)所示的化合物的脱卤化氢反应来制造。

[化学式 13]



式(i)中的 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及 X 分别与式(1)中的含义相同(分别与式(1)中的 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及 X 相对应)。式(i)中的 Y 表示卤原子，可列举例如氯原子、溴原子、碘原子等。上述反应(脱卤化氢反应)可以利用公知惯用的方法实施，没有特殊限制，例如，可以按照日本特开 2010-83873 号公报、J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1926 中公开的方法等实施。

作为与式(2)所示的化合物反应的氧化剂(用于对式(2)所示的化合物进行处理的氧化剂)，可使用公知或惯用的氧化剂，没有特殊限制，可列举例如：过氧化物(特别是过氧化氢)、或过酸(特别是由过氧化氢衍生的过酸，例如，后述的使用了过氧化氢的平衡过酸等)等。作为上述过氧化物，可列举例如：过氧化氢、过氧化物、氢过氧化物、过氧酸、过氧酸的盐等。作为过氧化氢，也可以使用纯粹的过氧化氢，但从操作性的方面出发，通常以在适当的溶剂(例如水)中稀释的形态(例如，30 重量%左右的过氧化氢水溶液的形态)使用。

上述反应(式(2)所示的化合物与氧化剂的反应)中的过氧化氢等过氧化物的使用量没有特殊限制,相对于式(2)所示的化合物 1 摩尔,优选为 0.9~5 摩尔、更优选为 0.9~3 摩尔、进一步优选为 0.95~2 摩尔。

作为上述过酸,可列举例如:过甲酸、过乙酸、过丙酸、三氟过乙酸、过苯甲酸、间氯过苯甲酸、单过氧苯二甲酸等有机过酸;高锰酸等无机过酸等。过酸也可以以盐的形态使用。有机过酸也可以是平衡过酸(例如,平衡过甲酸、平衡过乙酸等)。即,例如可以将甲酸、乙酸等有机酸与过氧化氢组合使用,使它们在体系内生成对应的有机过酸。使用平衡过酸的情况下,作为催化剂,可以添加少量的硫酸等强酸。上述反应(式(2)所示的化合物与氧化剂的反应)中的过酸的使用量没有特殊限制,相对于式(2)所示的化合物 1 摩尔,优选为 0.8~2 摩尔、更优选为 0.9~1.5 摩尔、进一步优选为 0.95~1.2 摩尔。

上述过氧化氢多与金属化合物共同使用。作为上述金属化合物,可列举例如:包含 W、Mo、V、Mn、Re 等金属元素的氧化物、含氧酸或其盐、硫化物、卤化物、卤氧化物、硼化物、碳化物、硅化物、氮化物、磷化物、过氧化物、络合物(无机络合物及有机络合物)、有机金属化合物等。这些金属化合物可以单独使用一种,也可以将两种以上组合使用。

作为上述氧化物,可列举例如:氧化钨(WO_2 、 WO_3 等);氧化钼(MoO_2 、 MoO_3 等);氧化钒(VO 、 V_2O_3 、 VO_2 、 V_2O_5 等);氧化锰(MnO 、 Mn_2O_3 、 Mn_3O_4 、 MnO_2 、 Mn_2O_7 等);包含 W、Mo、V、Mn 等金属元素的复合氧化物等。

作为上述含氧酸,除了例如钨酸、钼酸、钒酸、锰酸等以外,还可以列举:同多钨酸、同多钼酸、同多钒酸等同多酸;磷钨酸、硅钨酸、磷钼酸、硅钼酸、磷钼钒酸等由上述金属元素和其它元素等构成的杂多酸等。作为上述杂多酸中的其它元素等,优选磷或硅,更优选为磷。

作为上述含氧酸的盐,可列举例如:上述含氧酸的钠盐、钾盐等碱金属盐;镁盐、钙盐、钡盐等碱土金属盐;铵盐;过渡金属盐等。含氧酸的盐(例如,杂多酸的盐)也可以是将相当于阳离子的氢原子的一部分替换为其它阳离子而成的盐。

作为包含金属元素的过氧化物,可列举例如:过氧钨酸、过氧钼酸、过氧钒酸等过氧酸;上述过氧酸的碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、过渡金属盐等过氧酸的盐;高锰酸等过酸;上述过酸的碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、

过渡金属盐等过酸的盐等。

与上述过氧化氢共同使用的金属化合物的使用量没有特殊限制，但优选相对于式(2)所示的化合物 1 摩尔为 0.0001~2 摩尔、更优选为 0.0005~0.5 摩尔、进一步优选为 0.001~0.2 摩尔。

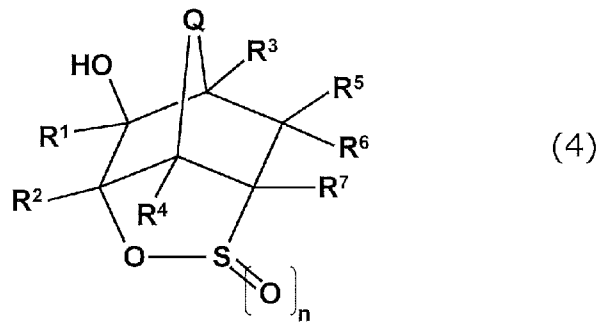
式(2)所示的化合物与氧化剂的反应可在溶剂的存在下或非存在下进行。作为溶剂，可使用公知或惯用的溶剂，没有特殊限制，可列举：叔丁醇等醇；氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃；苯等芳香族烃；己烷、庚烷、辛烷等脂肪族烃；环己烷等脂环式烃；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺；乙腈、丙腈、苯甲腈等腈；乙醚、四氢呋喃等链状或环状醚；乙酸乙酯等酯；乙酸等有机酸；水等。溶剂可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。另外，使用溶剂的情况下，反应可以在均相体系中进行，也可以在非均相体系、二相体系中进行。需要说明的是，在非均相体系中进行反应的情况下，多使用水、或包含水的溶剂作为溶剂。

使式(2)所示的化合物与氧化剂反应时的温度(反应温度)可以考虑到反应速度及反应选择性等而适当选择，没有特殊限制，但优选为 0~100℃、更优选为 10~80℃。上述反应可以按照分批式、半分批式、连续式等中的任意形式进行，对于本说明书中记载的其它反应而言也同样。

通过上述反应，式(2)所示的化合物所具有的碳-碳双键发生环氧化，生成式(1)所示的化合物(本发明的脂环式环氧化合物)。通过上述反应而生成的式(1)所示的化合物可通过例如过滤、浓缩、蒸馏、提取、晶析、重结晶、柱色谱法等分离方法、或由这些方法组合而成的分离方法等公知或惯用的纯化方法进行分离纯化。

本发明的脂环式环氧化合物(式(1)所示的化合物)可被用作涂料、功能性高分子的原料、医药、农药及其它精细化学品的原料等。特别是，本发明的脂环式环氧化合物特别优选作为可被用作涂料、功能性高分子的原料、医药、农药及其它精细化学品的原料的下述式(4)所示的化合物(2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物)的原料使用。通过将本发明的脂环式环氧化合物作为原料使用，可以利用工业上能够安全且有效地实施的方法制造式(4)所示的化合物。

[化学式 14]

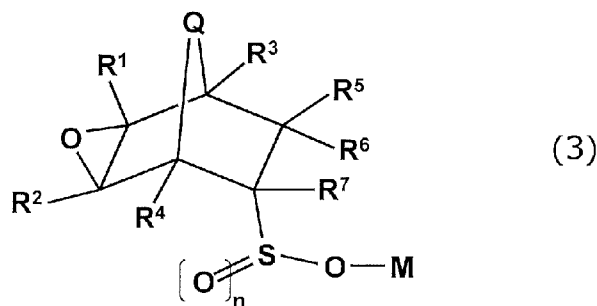


式(4)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 与式(1)中的含义相同(分别与式(1)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 相对应)。需要说明的是, R^1 与羟基的空间上的位置任选为内向或外向。

<式(4)所示的化合物的制造方法>

使用本发明的脂环式环氧化合物作为原料的式(4)所示的化合物(2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物)的制造方法(也称为“本发明的制造方法”),是将式(1)所示的化合物(本发明的脂环式环氧化合物)水解而得到下述式(3)所示的化合物(脂环式环氧化合物),再进行环化反应,生成式(4)所示的化合物的方法。

[化学式 15]



式(3)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 与式(1)(即, 式(4))中的含义相同(分别与式(1)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 相对应)。式(3)中, M 表示氢原子、碱金属、碱土金属、或季铵基。需要说明的是, R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nOM$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。

作为 M 的碱金属, 可列举例如钠、钾等。作为 M 的碱土金属, 可列举例如镁、钙、钡等。作为 M 的季铵基, 可列举例如: 后述的叔胺类、含氮芳香族化合物中的氮原子经阳离子化(例如, 基于质子化、烷基化的阳离子化)而形成的基团(例如, NH_4^+ ; Me_3NH^+ 、 Et_3NH^+ 等叔烷基铵离子; 吡啶鎓离子等)等。

将式(1)所示的化合物水解而得到式(3)所示的化合物的方法没有特殊限制,可采用能够将式(1)中的 $S(O)_nX$ 基转换为 $S(O)_nOM$ 基的公知惯用的水解方法。作为水解的方法,可列举例如:在酸或碱的存在下进行水解的方法、在不存在酸及碱的情况下进行水解的方法等。其中,从反应速度及收率的观点出发,优选在碱的存在下进行水解的方法。

在式(1)所示化合物的水解中,可使用公知或惯用的碱,没有特殊限制,可列举例如:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等碱金属的氢氧化物;氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡等碱土金属的氢氧化物;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属的碳酸盐;碳酸镁等碱土金属的碳酸盐;碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铯等碱金属的碳酸氢盐;乙酸锂、乙酸钠、乙酸钾、乙酸铯等碱金属的有机酸盐(例如,乙酸盐);乙酸镁等碱土金属的有机酸盐(例如,乙酸盐);甲醇锂、甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾等碱金属的醇盐;酚钠等碱金属的酚盐;氨;链状脂肪族叔胺[例如,三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺等]、环状脂肪族叔胺[例如,N-甲基吡咯烷、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等]、芳香族叔胺[例如,N,N-二甲基苯胺等]等胺类;吡咯衍生物[例如,吡咯、N-甲基吡咯等]、咪唑衍生物[例如,咪唑、1-甲基咪唑、2-甲基咪唑、4-甲基咪唑等]、三唑衍生物[例如,三唑等]、吡啶衍生物[例如,吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶、2-甲氧基吡啶、2-氰基吡啶、3-氰基吡啶、4-氰基吡啶、联吡啶、三甲基吡啶、喹啉、异喹啉等]、哒嗪衍生物[例如,哒嗪、3-甲基哒嗪、4-甲基哒嗪等]、嘧啶衍生物[例如,嘧啶、4-甲基嘧啶等]、吡嗪衍生物[例如,吡嗪、2-甲基吡嗪等]、三嗪衍生物[例如,三嗪等]等含氮芳香族化合物(含氮芳香族杂环式化合物)等。碱可以单独使用一种,也可以将两种以上组合使用。另外,碱也可以以溶解或分散于水等溶剂中的形态使用。碱的使用量没有特殊限制,但优选相对于式(1)所示的化合物 1 摩尔为 1~10 摩尔、更优选为 1~5 摩尔。

在式(1)所示的化合物的水解中,可使用公知或惯用的酸,没有特殊限制,可列举例如:盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等无机酸;磷酸酯;乙酸、甲酸、三氟乙酸等羧酸;甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸等磺酸;活性白土

等固体酸；氯化铁等路易斯酸等。酸可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。另外，酸也可以以溶解或分散于水等溶剂中的形态使用。酸的使用量没有特殊限制，但优选相对于式(1)所示的化合物 1 摩尔为 1~10 摩尔、更优选为 1~5 摩尔。

上述反应(式(1)所示的化合物的水解)可在溶剂的存在下或非存在下进行。作为溶剂，可使用公知或惯用的溶剂，没有特殊限制，可使用在上述式(2)所示的化合物与氧化剂的反应中使用的溶剂等。另外，上述反应的反应体系可以由有机层和水层混和而达到均一，也可以不进行混和而是成为非均相体系、二相体系。对于基质(例如，式(1)所示的化合物、酸、碱等)，将它们溶解在溶剂中至可使反应进行的程度即可，可以是溶液状态，也可以是分散状态。另外，还可以将水本身作为溶剂使用。溶剂可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。

上述反应中使用的水的量没有特殊限制，但优选相对于式(1)所示的化合物 1 摩尔为 1~1000 摩尔、更优选为 1~100 摩尔。

使上述反应进行的温度(反应温度)没有特殊限制，但优选为 0~100℃、更优选为 10~50℃。使上述反应进行的时间(反应时间)没有特殊限制，例如可以从 0.01~100 小时的范围中适当选择。

进行上述反应的方法只要是式(1)所示的化合物与水共存的实施方式(优选为进一步还共存有酸或碱(特别是碱)的实施方式)即可，没有特殊限制。可列举例如：向式(1)所示的化合物或其溶液中添加水(例如，溶解有酸或碱的水溶液)的方法、向水(例如，溶解有酸或碱的水溶液)中添加式(1)所示的化合物或其溶液的方法等。

需要说明的是，经上述反应而生成的式(3)所示的化合物可以直接(不进行纯化)供给至后续反应(生成式(4)所示的化合物的反应)，也可以在进行纯化之后供给至后续反应。作为纯化方法，可采用公知或惯用的方法，没有特殊限制，可列举例如过滤、浓缩、蒸馏、提取、晶析、重结晶、柱色谱法等分离方法、或由这些方法组合而成的分离方法等。

接着，使式(3)所示的化合物(脂环式环氧化合物)进行环化反应而生成式(4)所示的化合物。在 M 为氢原子的情况下，上述环化反应例如可仅通过使式(3)所示的化合物溶解于溶剂中进行。另一方面，M 为碱金属、碱土金属或季铵基的情况下，作为使上述环化反应进行的方法，可列举在酸的存在

下根据需要而进行加热的方法。

作为上述酸，可使用公知或惯用的酸，没有特殊限制，可列举例如：盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等无机酸；磷酸酯；乙酸、甲酸、三氟乙酸等羧酸；甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸等磺酸；活性白土等固体酸；氯化铁等路易斯酸等。需要说明的是，酸可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。另外，酸也可以以溶解或分散于水等溶剂中的形态使用。

上述反应(式(3)所示的化合物的环化反应)可在溶剂的存在下或非存在下进行。作为溶剂，可使用公知或惯用的溶剂，没有特殊限制，可使用在上述式(2)所示的化合物与氧化剂的反应中使用的溶剂等。另外，还可以将水本身作为溶剂使用。溶剂可以单独使用一种，也可以将两种以上组合使用。

使上述反应进行的温度(反应温度)没有特殊限制，但优选为 10~100℃、更优选为 20~80℃。使上述反应进行的时间(反应时间)没有特殊限制，但优选为 1~40 小时、更优选为 5~30 小时。

经上述反应而生成的式(4)所示的化合物(2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物)可通过例如过滤、浓缩、蒸馏、提取、晶析、重结晶、柱色谱法等分离方法、或由这些方法组合而成的分离方法等公知或惯用的纯化手段进行分离纯化。

需要说明的是，本发明的制造方法中的式(1)所示化合物的水解反应、和式(3)所示化合物的环化反应可以连续地进行，也可以非连续地进行。

本发明的制造方法也可以进一步包含生成式(1)所示的化合物的工序(例如，利用氧化剂对上述式(2)所示的化合物进行处理的工序)、其它工序(例如，生成上述式(2)所示的化合物的工序等)。这些工序、及上述的进行水解反应、环化反应的工序可以连续地进行，也可以非连续地进行。

根据本发明的制造方法，可以利用工业上安全且有效的方法制造式(4)所示的化合物。具体而言，本发明的制造方法不像例如不经由式(1)所示的化合物的日本专利 5352387 号中记载的方法那样存在副产吡啶类的 N-氧化物等具有爆炸性的化合物的隐患，并且能够以高收率生成式(4)所示的化合物。

通过本发明的制造方法得到的式(4)所示的化合物可优选作为例如涂料、功能性高分子的原料、医药、农药及其它精细化学品的原料等使用。例如，通过向式(4)所示化合物的羟基部分导入聚合性基团(例如，丙烯酰基、甲基丙烯酰基等)，可以得到在衍生为聚合物等的情况下可以在保持耐药品性等

稳定性的同时提高水解性及水解后相对于水的溶解性、作为高功能性高分子等的单体成分等有用的 4-氧-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物。聚合性基团向式(4)所示的化合物的导入没有特殊限制,可按照例如日本特开 2007-31355 号公报中记载的方法等进行。

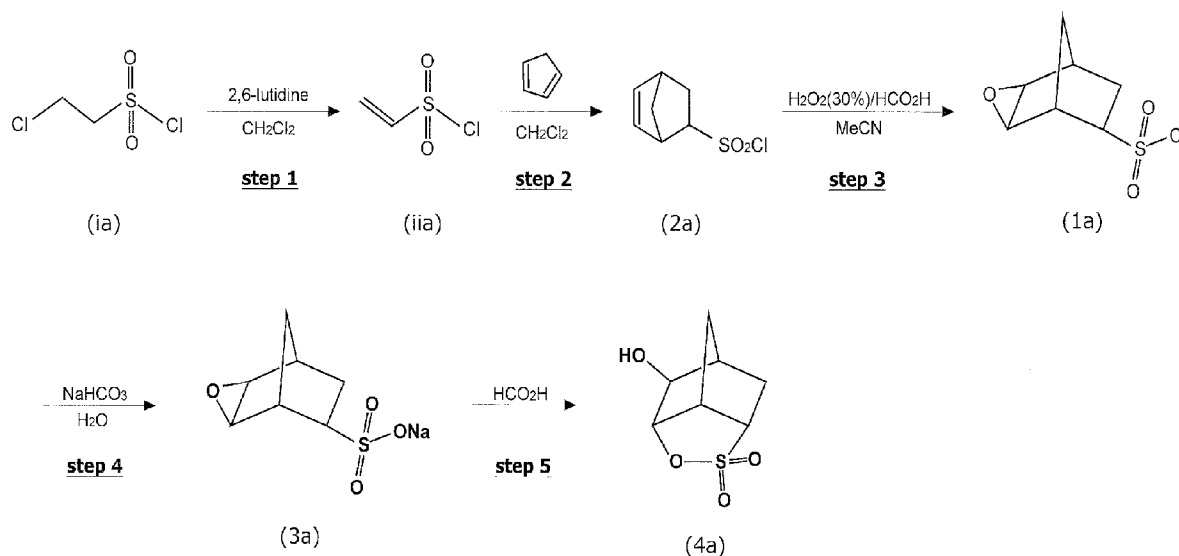
实施例

以下,结合实施例对本发明进行更为详细的说明,但本发明并不限于这些实施例。需要说明的是,产物的鉴定通过 ¹H-NMR 谱测定(溶剂:CDCl₃)来进行。

实施例 1

按照下述反应路线图制造了式(1a)所示的化合物。另外,以式(1a)所示的化合物为原料制造了式(4a)所示的化合物。

[化学式 16]



[步骤 1: 式(iia)所示化合物的合成]

在配备有搅拌器、温度计及滴液漏斗的内容量 500ml 的三颈烧瓶中添加式(ia)所示的化合物(纯度 98%、20.00g、120.23mmol)及二氯甲烷(100ml),进行搅拌的同时冷却至 -5℃。接着,以不使内温超过 0℃ 的速度、经 30 分钟以上滴加的方式向其中加入将 2,6-二甲基吡啶(纯度 98%、14.46g、1.1 当量)溶解于二氯甲烷(100ml)而成的溶液。一边将所得混合物自然温热至室温,一边继续搅拌 40 分钟。接着,冷却至 0℃ 之后,缓慢加入经过冰冷的硫酸(1%、125ml),然后将混合物在同温度(0℃)下搅拌 2 分钟。然后,分离出二氯甲烷层,利用 100ml 的水洗涤 2 次,并用硫酸钠进行干燥,进行浓缩,得到了浅

褐色的油的形式的产物(14.69g、收率 96%)。由该产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱测定结果可以确认, 生成了式(iia)所示的化合物(参见图 1)。

需要说明的是, 关于步骤 1 的反应, 通过不同于上述反应路线图的方法, 具体而言, 在如下所述地使用乙酸乙酯作为溶剂的情况下也同样能够实施。

[步骤 1(其它方式): 使用乙酸乙酯作为溶剂]

在配备有搅拌器、温度计及滴液漏斗的内容量 500ml 的三颈烧瓶中添加式(ia)所示的化合物(纯度 98%、20.00g、120.23mmol)及乙酸乙酯(200ml), 进行搅拌的同时冷却至 -5°C 。接着, 以不使内温超过 0°C 的速度、经 30 分钟以上滴加的方式向其中加入将 2,6-二甲基吡啶(纯度 98%、14.46g、1.1 当量)溶解于乙酸乙酯(100ml)而成的溶液。此时, 析出了白色固体。一边将所得混合物自然温热至室温, 一边继续搅拌 40 分钟。接着, 冷却至 0°C 之后, 缓慢加入经过冰冷的硫酸(1%、125ml), 然后将混合物在同温度(0°C)下搅拌 2 分钟。然后, 分离出乙酸乙酯层, 用 100ml 的水洗涤 2 次, 并用硫酸钠进行干燥, 进行浓缩, 得到了浅褐色的油的形式的产物(13.64g、收率 90%)。由 $^1\text{H-NMR}$ 谱测定的结果可以确认, 与使用二氯甲烷作为溶剂的情况同样地, 生成了式(iia)所示的化合物。

[步骤 2: 式(2a)所示化合物的合成]

在配备有搅拌器、温度计及滴液漏斗的内容量 100ml 的三颈烧瓶中添加环戊二烯(3.13g、1.2 当量)、吩噻嗪(39mg、0.005 当量)及二氯甲烷(50ml), 进行搅拌的同时冷却至 -10°C 。接着, 以不使内温超过 -5°C 的速度、经 1 小时以上滴加的方式向其中加入使式(iia)所示的化合物(5.00g、39.51mmol)溶解于二氯甲烷(10ml)而成的溶液。滴加结束后, 将所得溶液于 $-10\sim-5^\circ\text{C}$ 继续搅拌 3 小时。然后, 进行减压的同时于 $25\sim 30^\circ\text{C}$ 进行浓缩, 得到了淡橙色的油的形式的粗产物(7.61g、定量的、内向/外向=9.09/1)。由该产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱测定的结果可以确认, 生成了式(2a)所示的化合物(参见图 2)。

需要说明的是, 式(2a)所示的化合物于 -10°C 发生了凝固。

需要说明的是, 关于步骤 2 的反应, 通过不同于上述反应路线图的方法, 具体而言, 在如下所述地使用乙腈作为溶剂的情况下也同样能够实施。

[步骤 2(其它方式): 使用乙腈作为溶剂]

在配备有搅拌器、温度计及滴液漏斗的内容量 100ml 的三颈烧瓶中添加环戊二烯(0.63g、1.2 当量)、吩噻嗪(8mg、0.005 当量)及乙腈(15ml), 进行搅

拌的同时冷却至-10℃。接着，以不使内温超过-5℃的速度、经1小时以上滴加的方式向其中加入使式(IIA)所示的化合物(1.00g、7.90mmol)溶解于乙腈(10ml)而成的溶液。滴加结束后，将所得溶液于-10~-5℃继续搅拌3小时。然后，进行减压的同时于35~40℃进行浓缩，得到了淡橙色的油的形式的粗产物(1.52g、定量的、内向/外向=10.7/1)。由该产物的¹H-NMR谱测定的结果可以确认，生成了式(2a)所示的化合物(参见图3)。

[步骤3；式(1a)所示的化合物的合成]

在配备有搅拌器及温度计的内容量100ml的三颈烧瓶中边搅拌边添加式(2a)所示的化合物(1.00g、5.19mmol)、甲酸(98%、0.49g、2.0当量)、草酸(脱水)(20mg、0.03当量)及乙腈(15ml)。接着，于25℃经1分钟以上利用注射器进行滴加而加入30%过氧化氢水溶液(0.88g、1.5当量)。接着，将所得溶液加热至50℃，搅拌18小时。然后，将反应混合物冷却至5~10℃，缓慢加入10%亚硫酸钠水溶液直到利用碘化钾淀粉试纸无法检测到过酸为止。对于由此得到的产物，不进行纯化而在后续步骤中使用。由该产物的¹H-NMR谱测定的结果可以确认，生成了式(1a)所示的化合物(2,3-环氧双环[2.2.1]庚烷-2-烯-5-磺酰氯)(参见图4)。

需要说明的是，关于步骤3的反应，通过不同于上述反应路线图的方法，具体而言，在如下所述地使用间氯过苯甲酸(mCPBA)作为氧化剂的情况下也同样能够实施。

[步骤3(其它方式)：使用mCPBA作为氧化剂]

在配备有搅拌器、滴液漏斗及温度计的内容量250ml的三颈烧瓶中添加式(2a)所示的化合物(8.00g、41.52mmol)及二氯甲烷(60ml)，进行搅拌的同时冷却至0℃。接着，以不使内温超过5℃的速度进行滴加而加入将mCPBA(75%、10.03g、1.05当量)溶解于二氯甲烷(40ml)而成的溶液。然后，将所得溶液加温至5~10℃，进行搅拌直到式(2a)所示的化合物被完全消耗为止。需要说明的是，式(2a)所示的化合物的消耗可利用TLC进行检查。然后，再次将反应混合物冷却至0℃，缓慢加入10%亚硫酸钠水溶液直到利用碘化钾淀粉试纸无法检测到过酸为止。其后，对于有机层，用10%碳酸氢钠水溶液洗涤1次(直至达到pH=7~8)、用水(40ml)洗涤1次、用食盐水(40ml)洗涤1次，并用硫酸钠使其干燥，进行浓缩，得到了黄色的油的形式的粗产物(8.3g)。

利用硅胶色谱法(洗脱液: PE(石油醚)/乙酸乙酯=10/1~5/1)进一步对 1.5g 黄色的油进行纯化, 得到了稍带黄色的白色固体形式的产物(0.39g、收率 34%)。由该产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱测定的结果可以确认, 生成了式(1a)所示的化合物(2,3-环氧双环[2.2.1]庚烷-2-烯-5-磺酰氯)(参见图 5)。

[步骤 4: 式(3a)所示化合物的合成]

在配备有搅拌器、滴液漏斗及温度计的内容量 100ml 的三颈烧瓶中边搅拌边添加式(1a)所示的化合物(2.00g、9.58mmol)及 THF(15ml)。接着, 于 25℃ 经 3 分钟以上滴加将碳酸氢钠(2.01g、2.5 当量)溶解于水(20ml)而成的溶液。然后, 于该温度将所得悬浮液搅拌 1.5 小时, 不进行纯化而在后续步骤 5 中使用。

[步骤 5: 式(4a)所示化合物的合成]

在配备有搅拌器及温度计的内容量 100ml 的三颈烧瓶中边搅拌添加悬浮液(步骤 4 中得到的悬浮液)。接着, 于 25℃ 经 2 分钟以上利用注射器进行滴加而加入甲酸(98%、2.25g、5.0 当量)。然后, 将所得悬浮液加热至 50℃, 于该温度搅拌 18 小时。使 THF 蒸发, 利用乙酸乙酯(100ml)稀释残渣。其后, 对于有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液(30ml)洗涤 1 次、用水(20ml)洗涤 2 次、用食盐水(20ml)洗涤 1 次, 并利用硫酸钠使其干燥, 进行浓缩, 得到了无色的油的形式粗产物(1.3g)。

利用二异丙基醚(100ml)对该粗产物进行重结晶, 得到了白色固体形式的纯粹的产物(0.8g) (其中, 根据 TLC 分析, 表明重结晶的滤液中存在大量的产物, 因此需要对重结晶的条件进行优化)。由该产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱测定的结果可以确认, 生成了式(4a)所示的化合物(2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮)(参见图 6)。

通过步骤 1~5 而得到的式(4a)所示化合物的以式(ia)所示化合物为基准的连续收率为 34%。由此可以确认, 根据本发明的制造方法, 可以利用工业上安全且有效的方法以良好的收率制造 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物。

实施例 2

[由式(ia)所示的化合物连续合成 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮]

向 500ml 的三颈烧瓶中进料式(ia)所示的化合物(50g)及二氯甲烷

(150ml), 冷却至-5℃。以不使液温升高至 0℃以上的方式经 40 分钟向其中滴加将 2,6-二甲基吡啶(36.15g)溶解于二氯甲烷(100ml)而成的溶液。滴加结束后, 将反应温度缓慢升高至 22℃的同时, 继续搅拌 1.5 小时。然后, 再次冷却反应液, 以不使液温超过 10℃的速度滴加硫酸(1%、250g)。滴加结束后, 除去水层, 将有机层用水(200mL)洗涤 2 次。将由此得到的反应液作为“反应粗液 A”。至此为止, 相当于上述的步骤 1。

向另外的 1L 的三颈烧瓶中进料环戊二烯(22.3g)、吩噻嗪(305mg)及二氯甲烷(100ml), 冷却至-10℃。以不使液温超过-5℃的方式经 2 小时向其中滴加上述的反应粗液 A。滴加结束后, 于反应温度-10~-5℃继续反应 4 小时。将由此得到的反应液作为“反应粗液 B”。得到反应粗液 A 之后至此为止, 相当于上述的步骤 2。

将该反应粗液 B 保持于 5~10℃, 加入 98%甲酸(34.57g)之后, 经 10 分钟滴加 30%过氧化氢水溶液(41.72g)。滴加结束后, 于反应温度 22℃继续反应 40 小时。然后, 将液温冷却至 10℃, 以使液温为 10~15℃的方式滴加 10%亚硫酸钠水溶液(30ml)。滴加结束后, 利用碘化钾淀粉试纸确认到, 体系中没有过氧化物的残存。将由此得到的反应液作为“反应粗液 C”。得到反应粗液 B 之后至此为止, 相当于上述的步骤 3。

将氢氧化钠(47.85g)溶解于水(300ml)而得到的氢氧化钠水溶液于 15℃经 25 分钟滴加到上述的反应粗液 C 中。滴加结束后, 将水层和有机层分液, 并用水(100ml)洗涤有机层之后, 分液出水层并与先前的水层合并。将由此得到的水层作为“反应粗液 D”。得到反应粗液 C 之后至此为止, 相当于上述的步骤 4。

于液温 15℃经 5 分钟向反应粗液 D 中滴加 98%甲酸(53.3g)。将该反应混合物升温至 50℃, 继续搅拌 18 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 使用乙酸乙酯(150ml)进行了 2 次萃取。合并该乙酸乙酯层, 添加 5%氢氧化钠水溶液, 使 pH 达到 7。然后回收有机层, 进行浓缩, 由此得到了淡黄色固体形式的目标的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮。收量为 19.8g、以式(ia)所示的化合物为基准的连续收率为 34%、以 GC 面积为基准的纯度为 92%以上。

参考例

[2-甲基丙烯酰氧基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮的合成]

以实施例 1 中得到的式(4a)所示的化合物为原料, 按照下述顺序合成了具有聚合性基团的 4-氧-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物。

在 100ml 的四颈烧瓶中进料 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮(5.0g)、硫酸(0.26g)、甲基丙烯酸(22.63g)、对羟基苯甲醚(メトキシノン)(0.15g)及甲苯(50.0g), 安装了温度计、及迪安-斯达克装置。调整体系的真空度、使其在液温 85℃下发生加热回流, 继续反应 12 小时。反应结束后, 用水(50g)对所得有机层进行水洗之后, 同样地对有机层用 8%碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次、用水洗涤 3 次。然后, 浓缩有机层, 通过在添加庚烷 50g 后进行冷却而使其发生晶析, 得到了作为目标物的 2-甲基丙烯酰氧基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮 4.4g。利用气相色谱法(GC)测定的纯度为 99.2%、收率为 65%。

比较例 1

[2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮的合成]

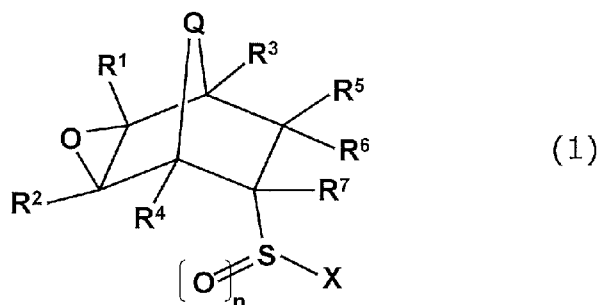
使用 2-氯乙烷磺酰氯 350g 作为起始物质, 按照日本专利 5352387 号的参考例 1 及实施例 1 的方法合成了 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷-2,2-二酮。收量为 51.8g、收率(以 2-氯乙烷磺酰氯为基准的连续收率)为 6.5%。

工业实用性

本发明的脂环式环氧化合物特别适宜作为可被用作涂料、功能性高分子的原料、医药、农药及其它精细化学品的原料的式(4)所示的化合物的原料使用。通过使用本发明的脂环式环氧化合物作为原料, 可利用工业上能够安全且有效地实施的方法制造式(4)所示的化合物。

权利要求

1. 下述式(1)所示的脂环式环氧化合物，
[化学式 1]



式(1)中，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基，

R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基，

Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子，

n 表示 1 或 2，

X 表示卤原子，

R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $\text{S}(\text{O})_n\text{X}$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。

2. 根据权利要求 1 所述的脂环式环氧化合物，其中，

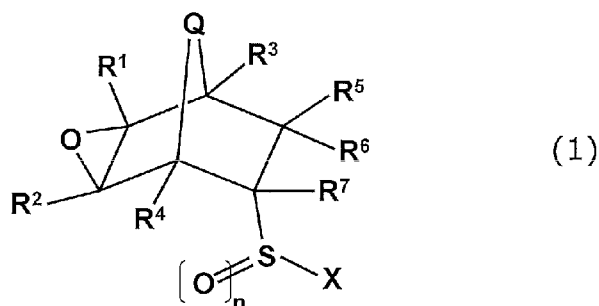
Q 为亚甲基，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子，

n 为 2。

3. 下述式(1)所示的脂环式环氧化合物的制造方法，

[化学式 2]



式(1)中,

R¹、R²、R³及 R⁴相同或不同,表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基,

R⁵、R⁶及 R⁷相同或不同,表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基,

Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子,

n 表示 1 或 2,

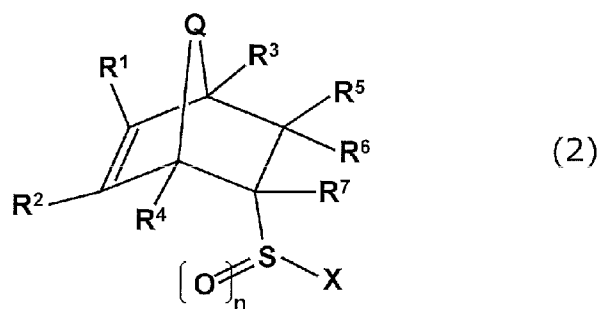
X 表示卤原子,

R¹、R²与环氧基的空间上的位置、R⁷与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向,

其中,该方法包括:

利用氧化剂对下述式(2)所示的脂环式烯烃化合物进行处理,生成上述式(1)所示的脂环式环氧化合物,

[化学式 3]



式(2)中,

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Q、n 及 X 与式(1)中的含义相同,

R^1 、 R^2 的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。

4. 根据权利要求 3 所述的脂环式环氧化合物的制造方法，其中，氧化剂为过氧化氢、或由过氧化氢衍生的过酸。

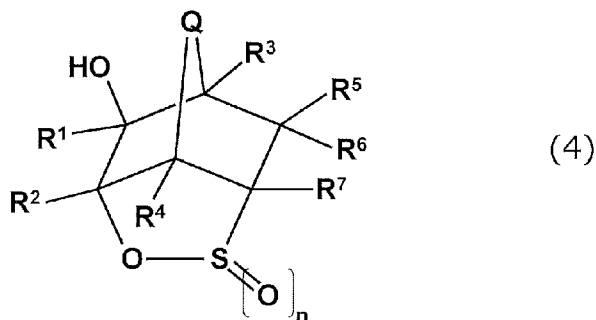
5. 根据权利要求 3 或 4 所述的脂环式环氧化合物的制造方法，其中， Q 为亚甲基，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子，

n 为 2。

6. 下述式(4)所示的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法，

[化学式 4]



式(4)中，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、或任选羟基被保护基保护且任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的羟基烷基，

R^5 、 R^6 、及 R^7 相同或不同，表示氢原子、卤原子、任选具有卤原子的碳原子数 1~6 的烷基、任选形成盐的羧基、取代氧基羰基、任选形成盐的亚磺基、取代氧基亚磺酰基、任选形成盐的磺基、取代氧基磺酰基、或氰基，

Q 表示任选被 1 个或 2 个碳原子数 1~3 的烷基取代的亚甲基、氧原子或硫原子，

n 表示 1 或 2，

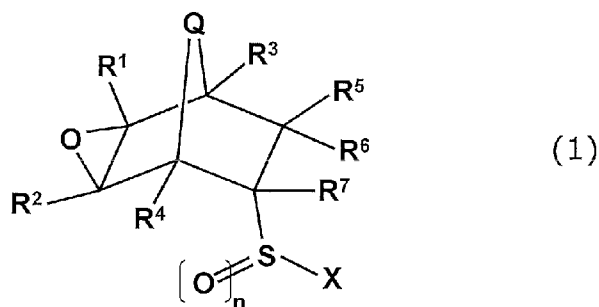
R^1 与羟基的空间上的位置任选为内向或外向，

其中，该方法包括：

将下述式(1)所示的脂环式环氧化合物水解而得到下述式(3)所示的化合物，再进行环化反应，生成上述式(4)所示的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环

[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物,

[化学式 5]



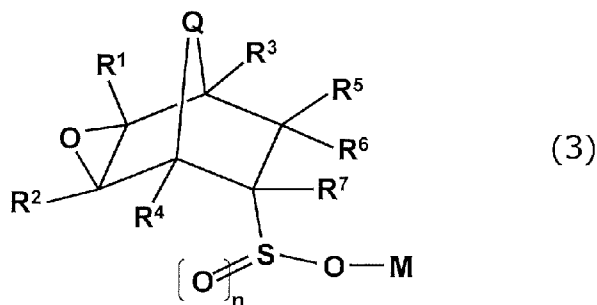
式(1)中,

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 与式(4)中的含义相同,

X 表示卤原子,

R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nX$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向,

[化学式 6]



式(3)中,

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 及 n 与式(4)中的含义相同,

M 表示氢原子、碱金属、碱土金属或季铵基,

R^1 、 R^2 与环氧基的空间上的位置、 R^7 与 $S(O)_nOM$ 基的空间上的位置分别任选为内向或外向。

7. 根据权利要求 6 所述的 2-羟基-4-氧杂-5-硫杂三环[4.2.1.0^{3,7}]壬烷衍生物的制造方法, 其中,

Q 为亚甲基,

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为氢原子,

n 为 2。

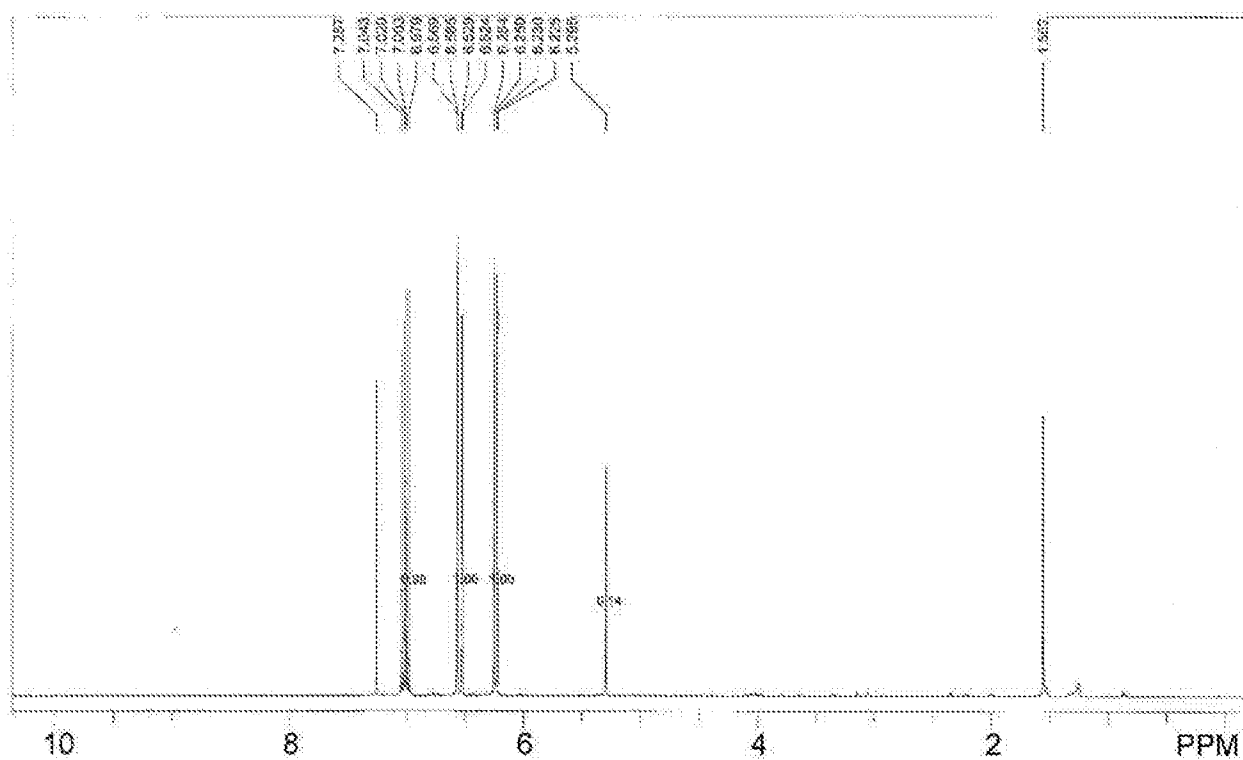
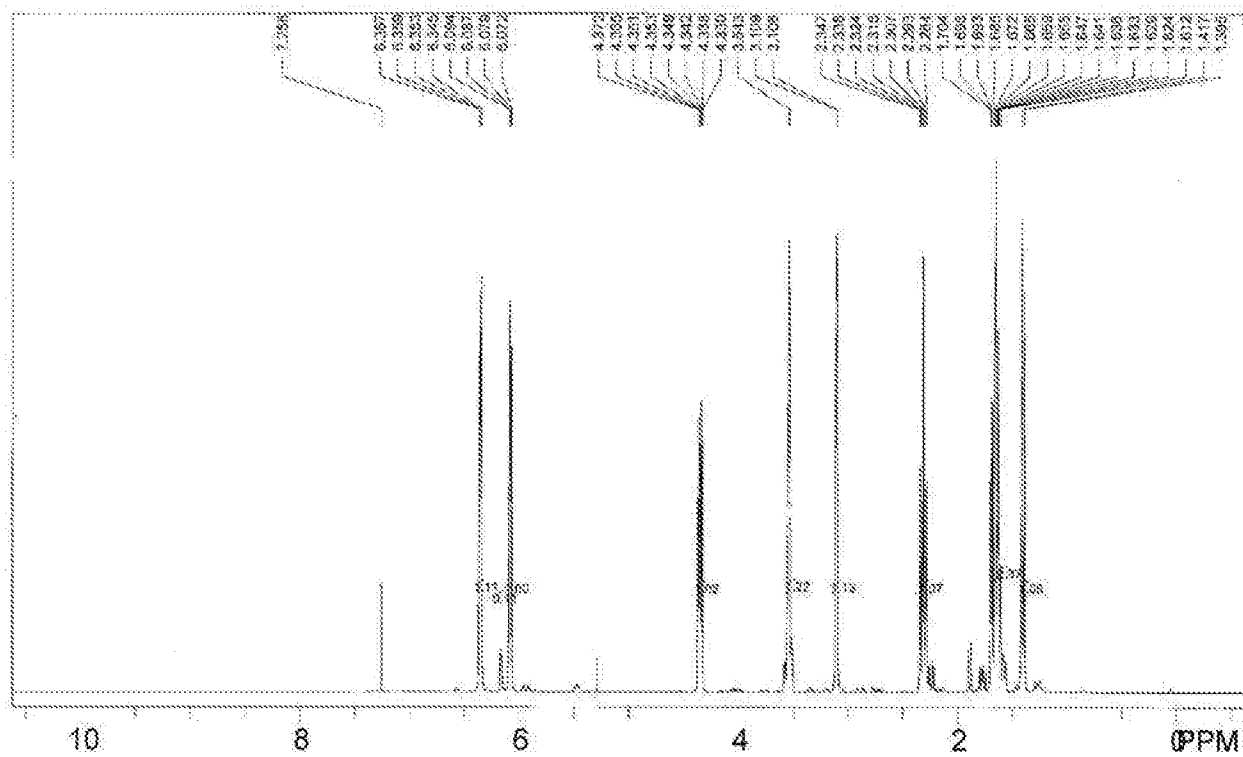


图1



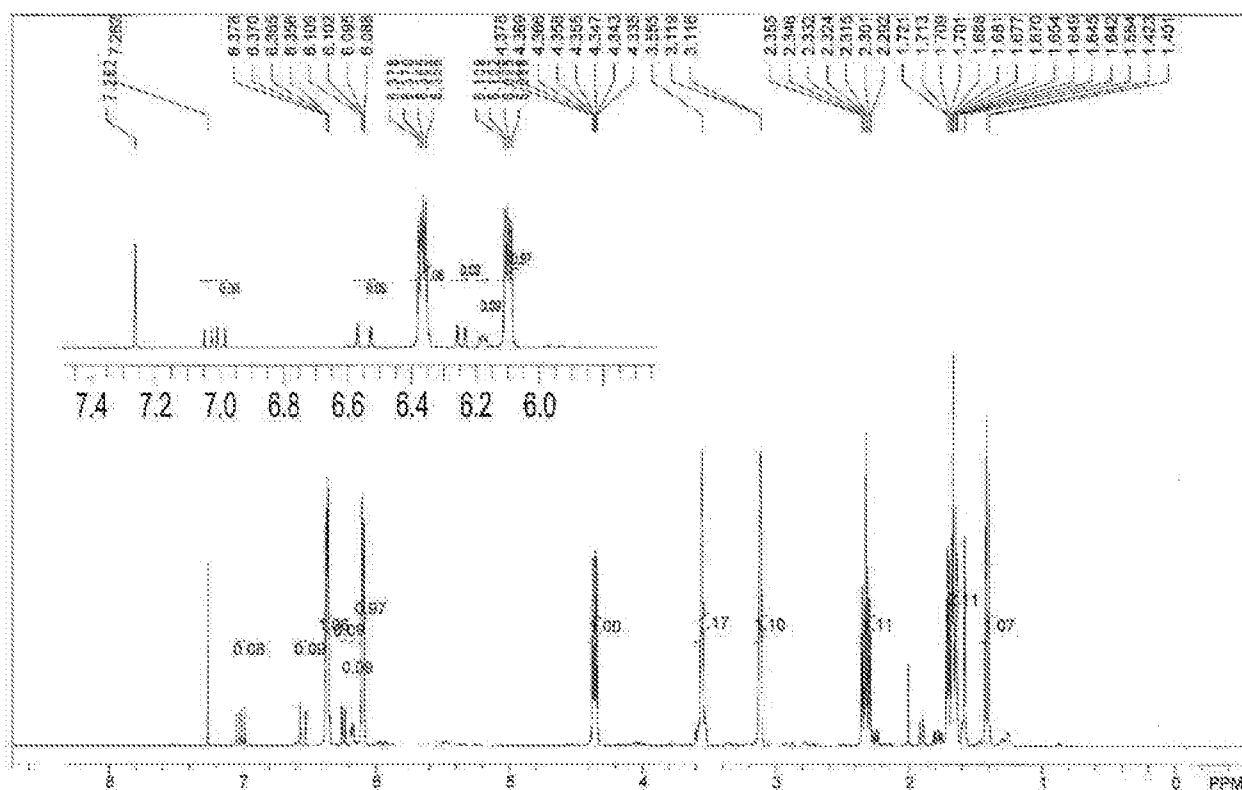


图3

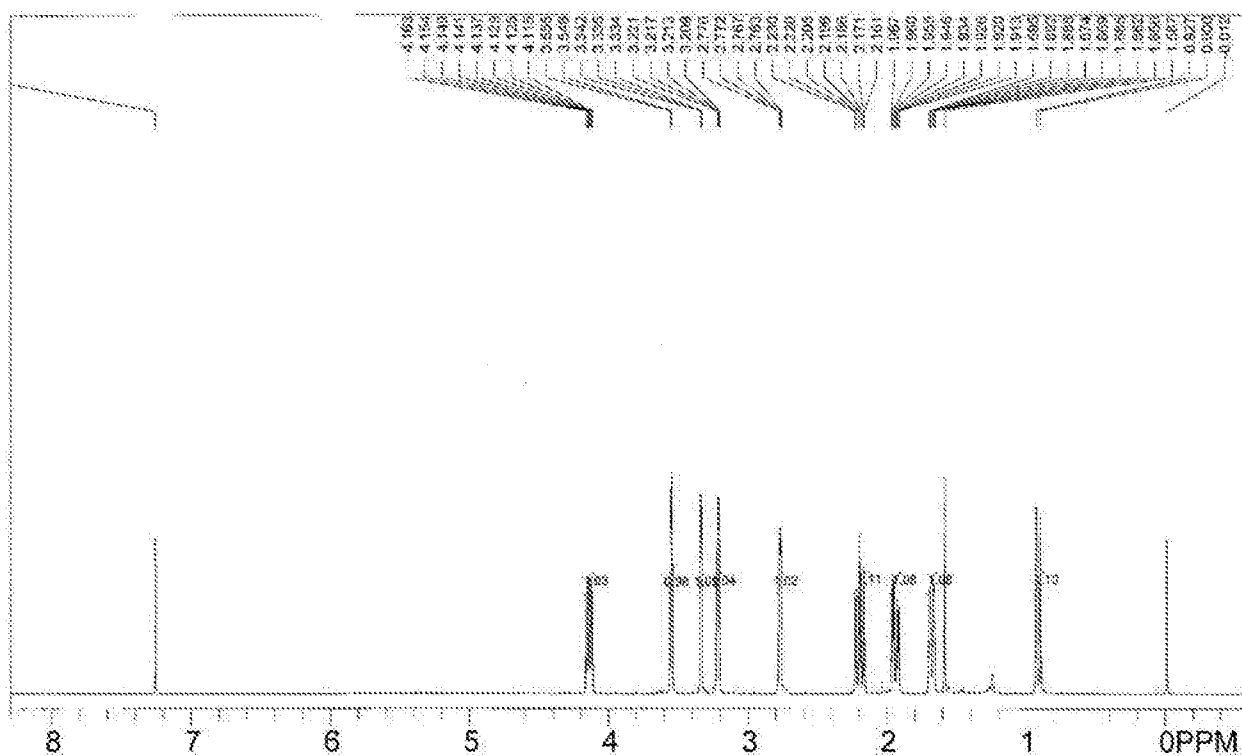


图4

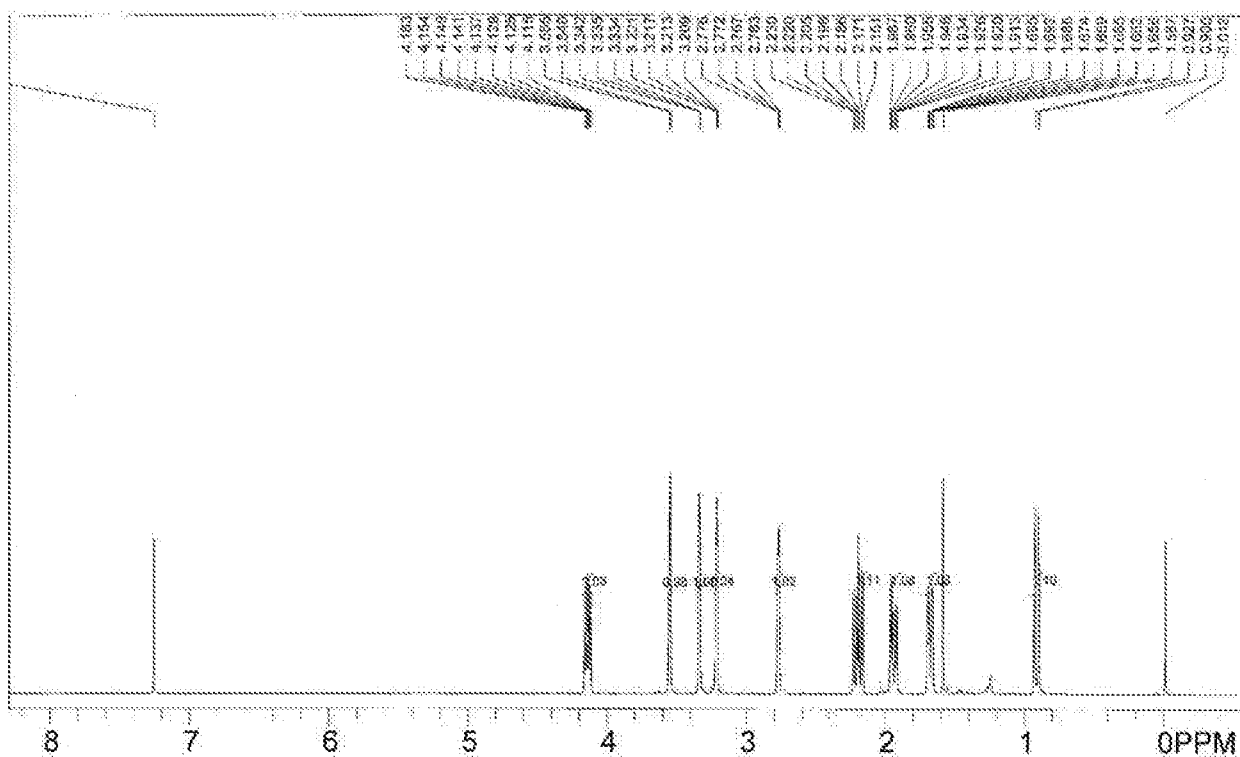


图5

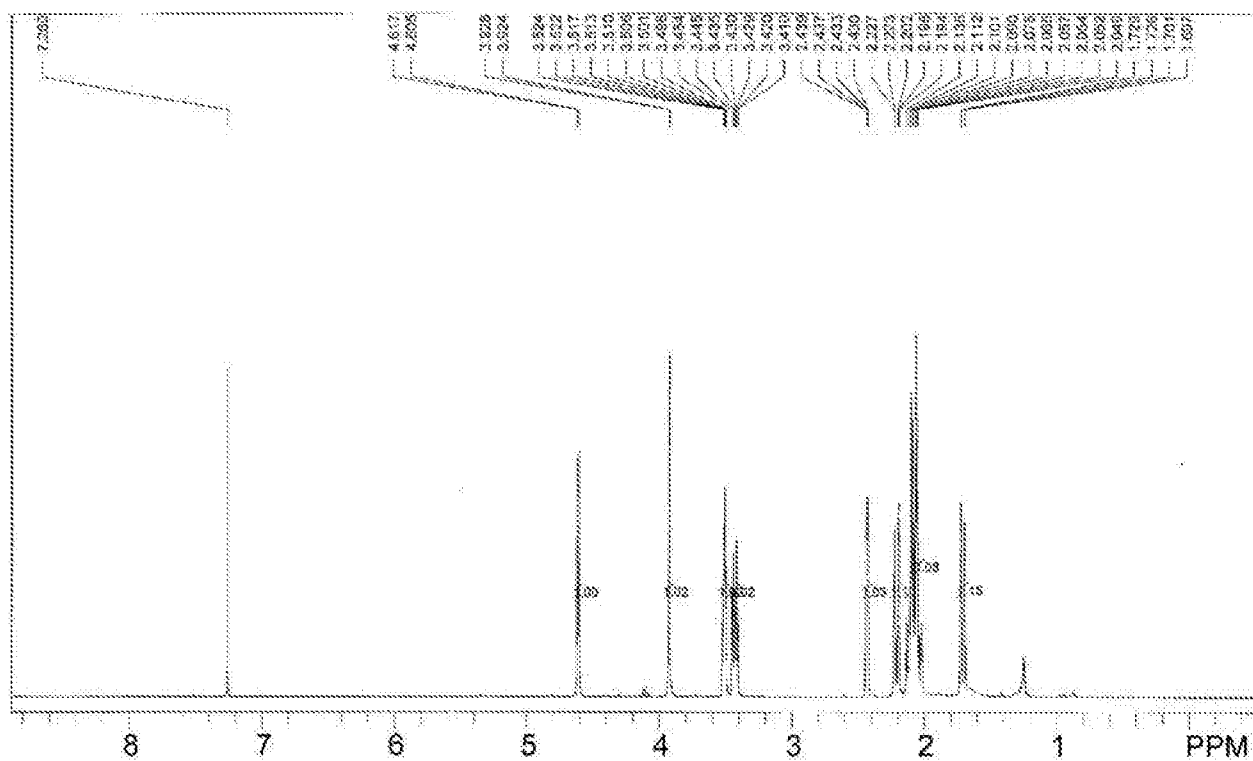


图6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/073991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 327/04 (2006.01) i; C07D 497/18 (2006.01) i; C07C 309/85 (2006.01) i; C07C 303/02 (2006.01) i; C07D 493/08 (2006.01) i
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)

C07D 237, C07D 497, C07C 309, C07C 303, C07D 493

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

CNKI, CPRSABS, CNTXT, VEN, STN (REG, CASPLUS): tricyclic, nonane, tricyclo, norbornene, sulfonyl chloride

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011160465 A1 (KURARAY CO), 30 June 2011 (30.06.2011), see the whole document, particularly the description, pages3-4, paragraphs [0026]-[0027]	1-7
A	WO 2012098952 A1 (KURARAY CO., LTD.), 09 June 2014 (09.06.2014), see the whole document	1-7
A	US 2012301829 A1 (KAWAUE, A. et al.), 29 November 2012 (29.11.2012), see the whole document	1-7
A	JP 4212576 B2 (DAICEL CHEM IND LTD.), 21 January 2009 (21.01.2009), see the whole document	1-7
A	WO 2013146356 A1 (KURARAY CO.), 03 October 2013 (03.10.2013), see the whole document	1-7
A	JP 5236246 B2 (KURARAY CO., LTD.), 17 July 2013 (17.07.2013), see the whole document	1-7

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 06 December 2015 (06.12.2015)	Date of mailing of the international search report 21 December 2015 (21.12.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer XING, Weiwei Telephone No.: (86-10) 62086316

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/073991

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2011160465 A1	30 June 2011	JP 5352387 B2	27 November 2013
		JP 2010083873 A	15 April 2010
		KR 20110059698 A	03 June 2011
		WO 2010026974 A1	11 March 2010
		US 8367849 B2	05 February 2013
WO 2012098952 X	09 June 2014	WO 2012098952 A1	26 July 2012
US 2012301829 A1	29 November 2012	US 8703387 B2	22 April 2014
		TW 201311697 A	16 March 2013
		JP 5758197 B2	05 August 2015
		JP 2012247502 A	13 December 2012
JP 4212576 B2	21 January 2009	JP 2007031355 A	08 February 2007
WO 2013146356 A1	03 October 2013	None	
JP 5236246 B2	17 July 2013	JP 2009096767 A	07 May 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/073991

A. 主题的分类

C07D 327/04(2006.01)i; C07D 497/18(2006.01)i; C07C 309/85(2006.01)i; C07C 303/02(2006.01)i; C07D 493/08(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D237, C07D497, C07C309, C07C303, C07D493

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CPRSABS, CNTXT, VEN, STN(REG, CASPLUS):三环, 壬烷, 降茚烷, 磺酰氯, nonane, tricyclo, norbornene, sulfonyl chloride

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2011160465 A1 (KURARAY CO) 2011年 6月 30日 (2011 - 06 - 30) 参见全文, 尤其是说明书第3-4页第[0026]-[0027]段	1-7
A	WO 2012098952 A1 (KURARAY CO LTD) 2014年 6月 9日 (2014 - 06 - 09) 参见全文	1-7
A	US 2012301829 A1 (KAWAUE AKIYA等) 2012年 11月 29日 (2012 - 11 - 29) 参见全文	1-7
A	JP 4212576 B2 (DAICEL CHEM IND LTD) 2009年 1月 21日 (2009 - 01 - 21) 参见全文	1-7
A	WO 2013146356 A1 (KURARAY CO) 2013年 10月 3日 (2013 - 10 - 03) 参见全文	1-7
A	JP 5236246 B2 (KURARAY CO LTD) 2013年 7月 17日 (2013 - 07 - 17) 参见全文	1-7

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 12月 6日

国际检索报告邮寄日期

2015年 12月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

邢维伟

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)62086316

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/073991

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2011160465	A1	2011年 6月 30日	JP	5352387	B2	2013年 11月 27日
				JP	2010083873	A	2010年 4月 15日
				KR	20110059698	A	2011年 6月 3日
				WO	2010026974	A1	2010年 3月 11日
				US	8367849	B2	2013年 2月 5日
WO	2012098952	X	2014年 6月 9日	WO	2012098952	A1	2012年 7月 26日
US	2012301829	A1	2012年 11月 29日	US	8703387	B2	2014年 4月 22日
				TW	201311697	A	2013年 3月 16日
				JP	5758197	B2	2015年 8月 5日
				JP	2012247502	A	2012年 12月 13日
JP	4212576	B2	2009年 1月 21日	JP	2007031355	A	2007年 2月 8日
WO	2013146356	A1	2013年 10月 3日	无			
JP	5236246	B2	2013年 7月 17日	JP	2009096767	A	2009年 5月 7日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)