

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 1 日(01.12.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/190280 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 249/12 (2006.01) C07C 251/54 (2006.01)
C07C 249/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/065198
- (22) 国際出願日: 2016 年 5 月 23 日(23.05.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-104803 2015 年 5 月 22 日(22.05.2015) JP
特願 2016-038862 2016 年 3 月 1 日(01.03.2016) JP
- (71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 齋藤 紘久(SAITO, Hirohisa); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西 2 丁目 1 0 番 1 号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 明星 知宏(AKEBOSHI, Tomohiro); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西 2 丁目 1 0 番 1 号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 宇都宮 朋久(UTSUNOMIYA, Tomohisa); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西 2 丁目 1 0 番 1 号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所(HANABUSA PATENT & TRADEMARK OFFICE);

〒1010062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ Tokyo (JP).

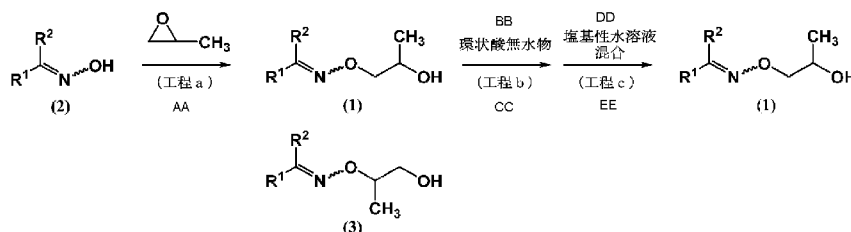
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING O-[1-(2-HYDROXYPROPYL)]OXIME COMPOUND

(54) 発明の名称: O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法



AA Step a
BB Cyclic acid anhydride
CC Step b
DD Mixing of basic aqueous solution
EE Step c

(57) Abstract: [Problem] To provide a method for efficiently producing an O-[1-(2-hydroxypropyl)]oxime compound at low cost, said O-[1-(2-hydroxypropyl)]oxime compound having extremely high purity and being suitable as an intermediate for pharmaceutical products, agrochemicals, electronic materials and the like. [Solution] An industrially useful production method for an O-[1-(2-hydroxypropyl)]oxime compound having extremely high purity and represented by formula (1) (wherein each of R¹ and R² independently represents a C₁-C₆ alkyl group or the like), which comprises step (a) to step (c).

(57) 要約: 【課題】 医薬・農薬・電子材料等の中間体として適した、極めて高純度のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の安価でかつ効率的な製造方法を提供する。【解決手段】 下記の工程 (a) 乃至工程 (c) を含む、極めて高純度の式 (1) 【式中、R¹及びR²は、各々独立してC₁~C₆アルキル基等を表す。】で表されるO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物に関する工業的に有用な製造方法。



WO 2016/190280 A1

明 細 書

発明の名称：

Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬・農薬・電子材料等の中間体として有用であるＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物は医薬、農薬、電子材料等の中間体として有用な化合物として知られている。

その製造方法としては、オキシム化合物をプロピレンオキサイドやプロピレンカーバメートと反応させる方法が一般的に知られている。例えば、リチウムエトキサイド存在下でアセトンオキシムとプロピレンオキサイドを反応させることにより、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕アセトンオキシムを製造する方法が知られている（特許文献１及び非特許文献１参照）。また、トリエチルアミン存在下でアセトンオキシムとプロピレンオキサイドを反応させることにより、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕アセトンオキシムを製造する方法が知られている（特許文献２参照）。また、炭酸カリウム又は水素化ナトリウム存在下で、アセトフェノンオキシムとプロピレンオキサイドを反応させることにより、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕アセトフェノンオキシムを製造する方法が知られている（特許文献３参照）。

また、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシアルキル）〕オキシム化合物の製造方法についてもいくつか知られている（特許文献１、４、非特許文献１参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献１：米国特許出願公開第３０４００９７号明細書

特許文献2：国際公開第96／04238号

特許文献3：特開2009－155327号公報

特許文献4：国際公開第2008／061616号

非特許文献

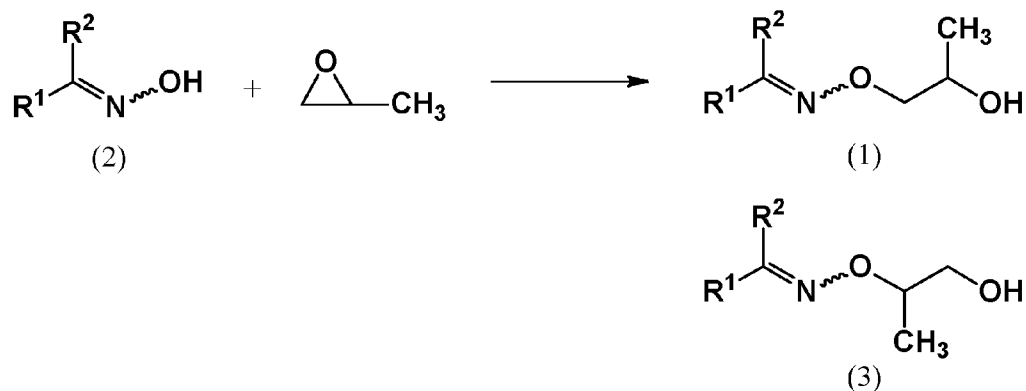
[0004] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ
(Journal of the American Chemical Society) , 1959年、第81巻、
4223ページ

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] O－[1－(2－ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法に関しては、特許文献1、2、3及び非特許文献1では、塩基性化合物の存在下でオキシム化合物とプロピレンオキไซด์を反応させる製造方法が開示されている。プロピレンオキไซด์は2つの反応点を有することから、プロピレンオキไซด์を使用した場合、生成物として式(1)で表される化合物と式(3)で表される化合物の異性体混合物が得られる。その際の式(1)で表される化合物と式(3)で表される化合物の生成比は、通常85／15～96／4である。

[0006] [化1]



[0007] 式(1)で表される化合物と式(3)で表される化合物は、お互いに非常に近い構造である為、例えば蒸留精製などの通常の精製操作により、式(1)で表される化合物及び式(3)で表される化合物の混合物から、式(3)

で表される化合物のみを選択的に低減することは非常に困難である。また、式（１）で表される化合物を医薬・農薬・電子材料等の中間体として利用する場合、式（３）で表される化合物が不純物として製品に混入することとなり、製品の品質及び性能に悪影響を及ぼす原因となる。

よって、医薬・農薬・電子材料等の中間体として適した、式（３）で表される化合物の混入ができるだけ少ないＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物に関する新規な製造方法の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

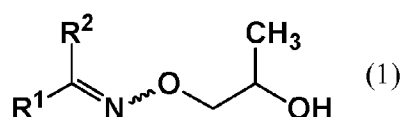
[0008] 本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の異性体混合物を、工業原料として入手できる環状酸無水物と反応させた後、塩基性化合物の水溶液と混合することにより、極めて高純度のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物が得られることを見だし、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は下記〔１〕～〔７６〕に記載の製造方法に関するものである。

〔１〕

下記の工程（ａ）乃至工程（ｃ）を含む、式（１）：

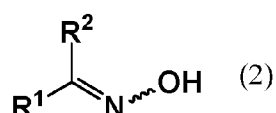
[化2]



〔式中、 R^1 及び R^2 は、各々独立して $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基又はフェニル基を表すか、若しくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒になって５～７員の炭素環を形成する。〕で表されるＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

工程（ａ）：式（２）：

[化3]



(式中、 R^1 及び R^2 は、上記の定義と同じ意味を表す。)で表されるオキシム化合物を、プロピレンオキサイドと、塩基性化合物の存在下で反応させる工程

工程(b): 工程(a)で得られた混合物を、環状酸無水物と、塩基性化合物の存在下で反応させる工程

工程(c): 工程(b)で得られた混合物を、塩基性化合物の水溶液と混合して、式(1)で表されるO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物を得る工程

[0010] [2]

環状酸無水物の使用量が工程(a)で得られた混合物中の式(1)で表される化合物1当量に対して0.04~1.0当量である上記[1]記載のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

[0011] [3]

環状酸無水物がマレイン酸無水物、コハク酸無水物及びフタル酸無水物からなる群から選ばれる少なくとも1種である上記[1]又は[2]記載のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

[0012] [4]

R^1 及び R^2 は、各々独立して $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$
 H_2CH_3 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又はフェニル基を表すか、若しくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒になって6員の炭素環を形成する上記[1]乃至[3]のいずれか1項に記載のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

[0013] [5]

R^1 及び R^2 は、各々独立して $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又はフェニル基を表すか、若しくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒になって6員の炭素環を形成する上記[4]記載のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

[0014] [6]

R^1 及び R^2 は、各々独立して $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又はフェニル基を表すか、若しくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 6員の炭素環を形成する上記〔5〕記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0015] 〔7〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒を、塩基性化合物の水溶液と混合する上記〔1〕乃至〔6〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0016] 〔8〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はトルエンである上記〔7〕記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0017] 〔9〕

工程（c）において、塩基性化合物が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムである上記〔1〕乃至〔8〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0018] 〔10〕

工程（a）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属リン酸塩、アルカリ土類金属リン酸水素塩又は有機塩基である上記〔1〕乃至〔9〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔11〕

工程（a）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、

アルカリ土類金属リン酸塩又はアルカリ土類金属リン酸水素塩である上記〔１〕乃至〔９〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔１２〕

工程（ａ）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物である上記〔１〕乃至〔９〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔１３〕

工程（ａ）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール又は１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンである上記〔１〕乃至〔９〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔１４〕

工程（ａ）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウムである上記〔１〕乃至〔９〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔１５〕

工程（ａ）において、塩基性化合物が、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール又は１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンである上記〔１〕乃至〔９〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オ

キシム化合物の製造方法。

〔16〕

工程（a）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである上記〔1〕乃至〔9〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔17〕

工程（a）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウムである上記〔1〕乃至〔9〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔18〕

工程（a）において、塩基性化合物が、水酸化カリウムである上記〔1〕乃至〔9〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0019] 〔19〕

工程（b）において、環状酸無水物が、マレイン酸無水物、コハク酸無水物、フタル酸無水物、イタコン酸無水物、グルタル酸無水物、アジピン酸無水物、シトラコン酸無水物、トリメリット酸無水物、ヘキサヒドロフタル酸無水物、テトラクロロフタル酸無水物、シス－4－シクロヘキセン－1，2－ジカルボン酸無水物又はイソドデセニルコハク酸無水物である上記〔1〕乃至〔18〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔20〕

工程（b）において、環状酸無水物が、マレイン酸無水物、コハク酸無水物、フタル酸無水物、イタコン酸無水物、グルタル酸無水物、アジピン酸無水物又はシトラコン酸無水物である上記〔1〕乃至〔18〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔21〕

工程（b）において、環状酸無水物が、トリメリット酸無水物、ヘキサヒドロフタル酸無水物、テトラクロロフタル酸無水物、シス－４－シクロヘキセン－１，２－ジカルボン酸無水物又はイソドデセニルコハク酸無水物である上記〔１〕乃至〔１８〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２２〕

工程（b）において、環状酸無水物が、マレイン酸無水物である上記〔１〕乃至〔１８〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２３〕

工程（b）において、環状酸無水物が、コハク酸無水物である上記〔１〕乃至〔１８〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２４〕

工程（b）において、環状酸無水物が、フタル酸無水物である上記〔１〕乃至〔１８〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0020] 〔２５〕

工程（b）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属リン酸塩、アルカリ土類金属リン酸水素塩又は有機塩基である上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２６〕

工程（b）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、

アルカリ土類金属リン酸塩又はアルカリ土類金属リン酸水素塩である上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２７〕

工程（ｂ）において、塩基性化合物が、有機塩基である上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２８〕

工程（ｂ）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール又は１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンである上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔２９〕

工程（ｂ）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウムである上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔３０〕

工程（ｂ）において、塩基性化合物が、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール又は１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンである上記〔１〕乃至〔２４〕のいずれか１項に記載のＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕

オキシム化合物の製造方法。

〔3 1〕

工程（b）において、塩基性化合物が、トリエチルアミン、トリブチルアミン又はピリジンである上記〔1〕乃至〔2 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔3 2〕

工程（b）において、塩基性化合物が、トリエチルアミンである上記〔1〕乃至〔2 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔3 3〕

工程（b）において、塩基性化合物が、トリブチルアミンである上記〔1〕乃至〔2 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔3 4〕

工程（b）において、塩基性化合物が、ピリジンである上記〔1〕乃至〔2 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0021] 〔3 5〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、アルコール溶媒、ケトン溶媒、ニトリル溶媒、カルボン酸エステル溶媒又は含窒素非プロトン性極性溶媒である上記〔1〕乃至〔3 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔3 6〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、ケトン溶媒又はカルボン酸エステル溶媒である上記〔1〕乃至〔3 4〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法

。

[3 7]

工程 (c) において、工程 (b) で得られた混合物を含む有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒又はハロゲン系炭化水素溶媒である上記 [1] 乃至 [3 4] のいずれか 1 項に記載の O - [1 - (2 - ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法。

[3 8]

工程 (c) において、工程 (b) で得られた混合物を含む有機溶媒が、炭化水素溶媒である上記 [1] 乃至 [3 4] のいずれか 1 項に記載の O - [1 - (2 - ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法。

[3 9]

工程 (c) において、工程 (b) で得られた混合物を含む有機溶媒が、芳香族炭化水素溶媒である上記 [1] 乃至 [3 4] のいずれか 1 項に記載の O - [1 - (2 - ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法。

[4 0]

工程 (c) において、工程 (b) で得られた混合物を含む有機溶媒が、ハロゲン系炭化水素溶媒である上記 [1] 乃至 [3 4] のいずれか 1 項に記載の O - [1 - (2 - ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法。

[4 1]

工程 (c) において、工程 (b) で得られた混合物を含む有機溶媒が、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル又はプロピオン酸エチルである上記 [1] 乃至 [3 4] のいずれか 1 項に記載の O - [1 - (2 - ヒドロキシプロピル)] オキシム化合物の製造方法。

[4 2]

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔43〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ベンゼン、キシレン又はトルエンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔44〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔45〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、トルエンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔46〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ジクロロメタンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔47〕

工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、1, 2-ジクロロエタンである上記〔1〕乃至〔34〕のいずれか1項に記載

のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0022] 〔48〕

工程（c）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属リン酸塩、アルカリ土類金属リン酸水素塩又は有機塩基である上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔49〕

工程（c）において、塩基性化合物が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属リン酸塩又はアルカリ土類金属リン酸水素塩である上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔50〕

工程（c）において、塩基性化合物が、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属重炭酸塩である上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔51〕

工程（c）において、塩基性化合物が、アルカリ金属炭酸塩である上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔52〕

工程（c）において、塩基性化合物が、アルカリ金属重炭酸塩である上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔53〕

工程（c）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール又は1，8-ジアザビシクロ〔5，4，0〕-7-ウンデセンである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔54〕

工程（c）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔55〕

工程（c）において、塩基性化合物が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔56〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔57〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔58〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸ナトリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔59〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔60〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸水素ナトリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔61〕

工程（c）において、塩基性化合物が、炭酸水素カリウムである上記〔1〕乃至〔47〕のいずれか1項に記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[0023] 〔62〕

各々上記〔1〕乃至〔61〕のいずれか1項に特定されるところの工程（a）乃至工程（c）を、連続して行うことからなるO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔63〕

有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、アルコール溶媒、ケトン溶媒、ニトリル溶媒、カルボン酸エステル溶媒又は含窒素非プロトン性極性溶媒である上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔64〕

有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン系炭化水素溶媒、ケトン溶媒又はカルボン酸エステル溶媒である上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[6 5]

有機溶媒が、炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒又はハロゲン系炭化水素溶媒である上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[6 6]

有機溶媒が、炭化水素溶媒である上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[6 7]

有機溶媒が、芳香族炭化水素溶媒である上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[6 8]

有機溶媒が、ハロゲン系炭化水素溶媒である上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[6 9]

有機溶媒が、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル又はプロピオン酸エチルである上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[7 0]

有機溶媒が、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンである上記〔 6 2 〕記載の $\text{O}-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ オキシム化合物の製造方法。

[7 1]

有機溶媒が、ベンゼン、キシレン又はトルエンである上記〔62〕記載の
O－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔72〕

有機溶媒が、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンである上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔73〕

有機溶媒が、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン又はトルエンである上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔74〕

有機溶媒が、トルエンである上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔75〕

有機溶媒が、ジクロロメタンである上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

〔76〕

有機溶媒が、1，2－ジクロロエタンである上記〔62〕記載のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

発明の効果

[0024] 本発明によれば、医薬・農薬・電子材料等の中間体として有用な、極めて高純度のO－〔1－（2－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の安価でかつ効率的な製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明に包含される化合物においては、E－体及びZ－体の幾何異性体が存在するが、本発明に係わる化合物は、これらE－体、Z－体、又はE－体及びZ－体を任意の割合で含む混合物を包含するものである。

[0026] また、本発明に包含される化合物（１）においては、置換基によっては、１個又は２個以上の不斉炭素原子の存在に起因する光学活性体が存在する場合があるが、本発明に係わる化合物は、全ての光学活性体又はラセミ体を包含する。

[0027] 本発明に包含される化合物のうちで、常法に従って塩にすることができるものは、例えば、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素の塩、硝酸、硫酸、燐酸、塩素酸、過塩素酸等の無機酸の塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸の塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、酒石酸、蓚酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸等のカルボン酸の塩、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸の塩、リチウム、ナトリウム、カリウムといったアルカリ金属の塩、カルシウム、バリウム、マグネシウムといったアルカリ土類金属の塩、アルミニウムの塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩とすることができる。

[0028] 次に本明細書において示した各置換基の具体例を以下に示す。ここでは、*n*ーはノルマル、*i*ーはイソ、*s*ーはセカンダリー及び*t*ーはターシャリーを各々意味する。

[0029] 本発明におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。尚、本明細書中「ハロ」の表記もこれらのハロゲン原子を表す。

[0030] 本明細書中における $C_1 \sim C_6$ アルキル基の表記は、炭素原子数が１～６個よりなる直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を表し、例えば、メチル基、エチル基、*n*ープロピル基、*i*ープロピル基、*n*ーブチル基、*i*ーブチル基、*t*ーブチル基、*s*ーブチル基、*n*ーペンチル基、１ーメチルブチル基、２ーメチルブチル基、３ーメチルブチル基、１ーエチルプロピル基、１，１ージメチルプロピル基、１，２ージメチルプロピル基、ネオペンチル基、*n*ーヘキシル基、１ー

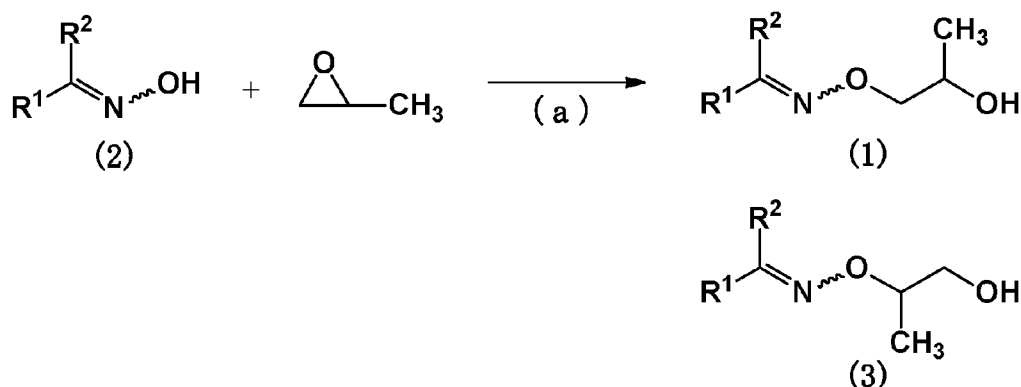
メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素原子数の範囲で選択される。

[0031] 本明細書中における「 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒になって5～7員の炭素環を形成する」の表記は、 R^1 が R^2 と一緒になって $C_4 \sim C_6$ のアルキレン鎖を形成することにより、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子と共に5～7員環を形成することを表し、例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が具体例として挙げられる。

次に、式(1)で表されるO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物〔以下、化合物(1)と略称する。〕の製造方法における工程(a)乃至工程(c)について、以下に詳細に説明する。

[0032] [工程(a)]

[化4]



[0033] 式(2)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記の定義と同じ意味を表す。〕で表されるオキシム化合物〔以下、化合物(2)と略称する。〕を、プロピレンオキサイドと、塩基性化合物の存在下で反応させることにより、化合物(1)を製造することができる。

- [0034] また、本工程の生成物として、化合物（１）は、化合物（１）の異性体である式（３）〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記の定義と同じ意味を表す。〕で表される化合物〔以下、化合物（３）と略称する。〕との混合物として得られる。化合物（１）と化合物（３）の生成比は、通常 85 / 15 ~ 96 / 4 である。
- [0035] 工程（a）で使用するプロピレンオキサイドは、化合物（２）１当量に対して 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.9 ~ 1.5 当量用いることができる。
- [0036] 工程（a）で使用する塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のアルカリ金属リン酸水素塩、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸塩、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸水素塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕-7-ウンデセンなどの有機塩基が挙げられる。これらの塩基性化合物は単独で又は２種類以上を組み合わせ使用することができる。
- [0037] 塩基性化合物の使用量としては、化合物（２）１当量に対して 0.01 ~ 5 当量、好ましくは 0.05 ~ 2 当量用いることができる。
- [0038] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒、ベンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフル

オロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素溶媒、水を用いることができる。これらの溶媒は2種以上を混合しても使用することができる。

[0039] 工程(a)は、常圧の雰囲気下で行うことができるが、場合によっては0.001~100MPa、好ましくは0.1~10MPaの圧力の範囲で実施することができる。

[0040] 反応温度は、通常-90~200℃の範囲で任意に設定することができるが、好ましくは-20~100℃の範囲で設定することができる。

[0041] 反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常10分~100時間、好ましくは10分~24時間の範囲で設定することができる。

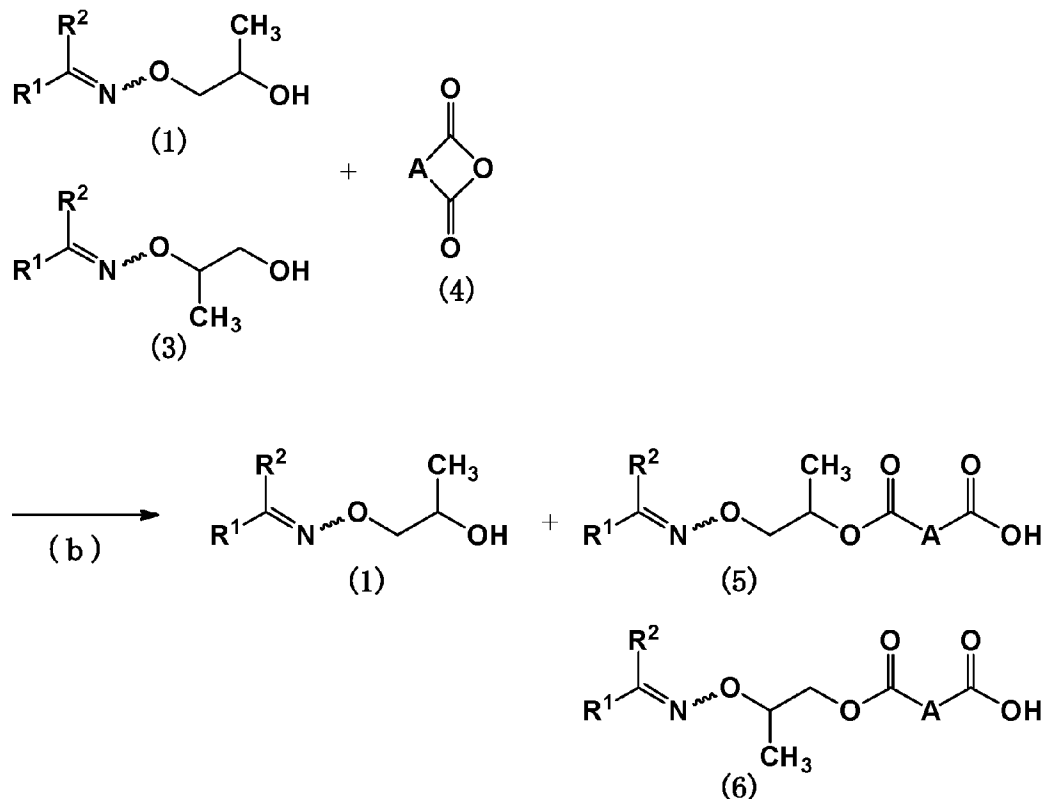
[0042] 工程(a)によって得られた化合物(1)の量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた内部標準法による定量分析により算出することができる。

[0043] 反応後の処理方法は特に制限はないが、反応終了後の反応混合物は、直接濃縮、又は有機溶媒に溶解した後、水投入、分液、必要に応じて濃縮、又は水に投入、有機溶媒抽出、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、反応混合物を得ることができる。また、反応混合物は、後処理後に得られた反応混合物の溶液の濃縮操作をせずにそのまま次工程に使用することができる。また、反応終了後の反応混合物を、後処理をせずにそのまま次工程に使用することもできる。精製の必要が生じたときには、蒸留、再結晶、カラムク

ロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、液体クロマトグラフ分取等の任意の精製方法によって分離、精製することができる。

[0044] [工程 (b)]

[化5]



[0045] 化合物 (1) 及び化合物 (3) の混合物を、環状酸無水物、例えば式 (4) [式中、A は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は 1, 2-フェニレン基等を表す。] で表される酸無水物と、塩基性化合物の存在下で反応させることにより、化合物 (1)、式 (5) [式中、 R^1 及び R^2 は上記の定義と同じ意味を表し、A は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は 1, 2-フェニレン基等を表す。] で表される化合物 [以下、化合物 (5) と略称する。] 及び式 (6) [式中、 R^1 及び R^2 は上記の定義と同じ意味を表し、A は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は 1, 2-フェニレン基等を表す。] で表される化合物 [以下、化合物 (6) と略称する。] との混合物を製造することができる。

[0046] なお、本明細書では、環状酸無水物として式 (4) で表される酸無水物を用いて、工程 (b) 及び工程 (c) を説明するが、本発明に使用される環状

酸無水物は式（４）で表される酸無水物に限定されるものではない。

[0047] 化合物（３）は１級アルコール化合物である為、化合物（１）と比較して優先的に化合物（４）と反応して、化合物（６）になる。その結果、工程（ｂ）終了時、反応溶液中の化合物（３）の存在比は低減し、具体的には化合物（１）と化合物（３）の存在比は、通常 99／1～100／0 程度となる。

[0048] 工程（ｂ）で使用する環状酸無水物としては、化合物（３）と反応して、化合物（６）のような開環した化合物を生成することができる化合物であれば特に制限されず、例えば、マレイン酸無水物、コハク酸無水物、フタル酸無水物、イタコン酸無水物、グルタル酸無水物、アジピン酸無水物、シトラコン酸無水物、トリメリット酸無水物、ヘキサヒドロフタル酸無水物、テトラクロロフタル酸無水物、シス－４－シクロヘキセン－１，２－ジカルボン酸無水物及びイソドデセニルコハク酸無水物等が挙げられる。その中でも、入手のし易さ等の観点から、好ましくはマレイン酸無水物、コハク酸無水物及びフタル酸無水物である。これらの環状酸無水物は単独で又は２種類以上を組み合わせ使用することができる。

[0049] 工程（ｂ）で使用する環状酸無水物は、化合物（１）１当量に対して 0.04～1.0 当量が好ましく、工程（ｂ）終了後の反応溶液中の化合物（３）の存在比をより低減するという観点から、より好ましくは 0.1～1.0 当量であり、さらに好ましくは 0.2～0.9 当量であり、特に好ましくは 0.3～0.8 当量であり、最も好ましくは 0.5～0.7 当量である。

[0050] また工程（ｂ）における環状酸無水物は、２回以上に分けて使用してもよい。

[0051] 工程（ｂ）で使用する塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のアルカリ金属

リン酸水素塩、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸塩、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸水素塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基等が挙げられる。これらの塩基性化合物は単独で又は2種類以上を組み合わせ使用することができる。

[0052] また、塩基性化合物の使用量に関しては、化合物（1）に対して0.04～1.0当量、好ましくは0.1～1.0当量用いることができる。

[0053] 溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒、ベンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素溶媒、水を用いることができる。これらの溶媒は2種以上を混合しても使用することができる。

[0054] 工程（b）は、常圧の雰囲気下で行うことができるが、場合によっては0.001～100MPa、好ましくは0.1～10MPaの圧力の範囲で実

施することができる。

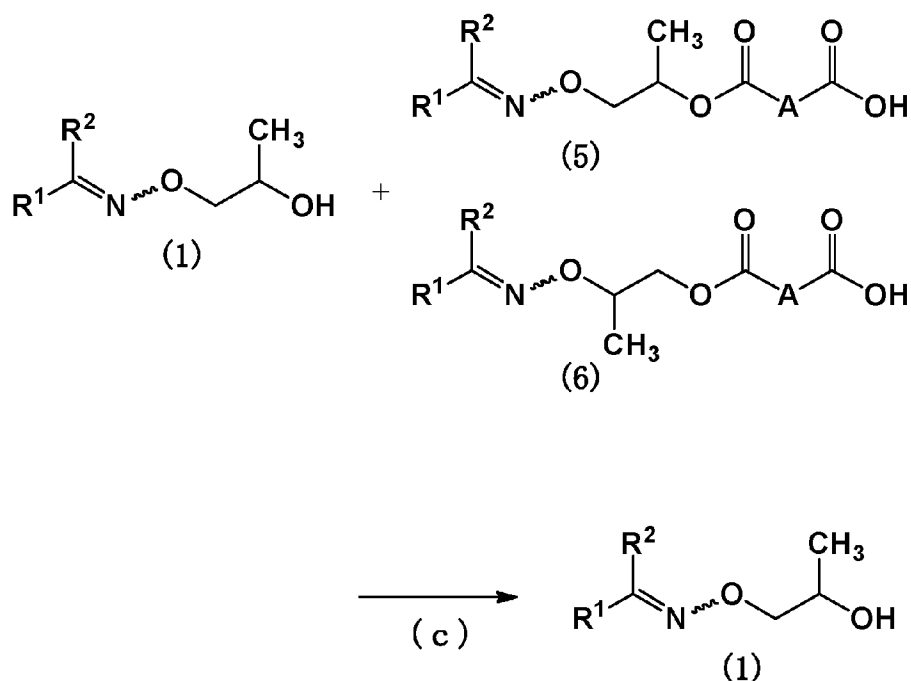
[0055] 反応温度は、通常 $-90\sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲で任意に設定することができるが、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で設定することができる。

[0056] 反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常 $10\text{分}\sim 100\text{時間}$ 、好ましくは $10\text{分}\sim 24\text{時間}$ の範囲で設定することができる。

[0057] 反応後の処理方法は特に制限はないが、反応終了後の反応混合物は、直接濃縮、又は有機溶媒に溶解した後、水投入、分液、必要に応じて濃縮、又は水に投入、有機溶媒抽出、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、反応混合物を得ることができる。また、反応混合物は、後処理後に得られた反応混合物の溶液の濃縮操作をせずにそのまま次工程に使用することができる。また、反応終了後の反応混合物を、後処理をせずにそのまま次工程に使用することもできる。精製の必要が生じたときには、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、液体クロマトグラフ分取等の任意の精製方法によって分離、精製することができる。

[0058] [工程(c)]

[化6]



[0059] 化合物（１）、化合物（５）及び化合物（６）の混合物を含む有機溶媒を、塩基性化合物の水溶液と混合することによって、化合物（５）及び化合物（６）は水層へ移動するので、有機溶媒には化合物（１）のみを残留させることができる。

[0060] 工程（ｃ）で使用する塩基性化合物の水溶液中の塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のアルカリ金属リン酸水素塩、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸塩、リン酸水素マグネシウム、リン酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属リン酸水素塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、イミダゾール、１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンなどの有機塩基等が挙げられる。これらの塩基性化合物は単独で又は２種類以上を組み合わせで使用することができる。

[0061] また、塩基性化合物の使用量としては、化合物（１）に対して０．０２～１０当量用いることができる。

[0062] 工程（ｃ）にて使用する有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒、ベンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル

、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素溶媒が挙げられ、さらに好ましくは、トルエン、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンを用いることができる。これらの溶媒は2種以上を混合しても使用することができる。

[0063] 工程(c)は、常圧の雰囲気下で行うことができるが、場合によっては0.001～100MPa、好ましくは0.1～10MPaの圧力の範囲で実施することができる。

[0064] 反応温度は、通常－15～200℃の範囲で任意に設定することができるが、好ましくは－5～50℃の範囲で設定することができる。

[0065] 反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常10分～100時間、好ましくは10分～24時間の範囲で設定することができる。

[0066] 工程(a)乃至工程(c)は、連続して行うことができる。

工程(a)乃至工程(c)を連続して行うとは、前の工程で得られた生成物を単離・精製することなく粗物のまま次の工程に用いて、該次の工程を実施すること、つまり工程(a)において生成した生成物を単離・精製することなくそのままに用いて、工程(b)を実施し、そして、工程(b)において生成した生成物を単離・精製することなくそのまま用いて、工程(c)を実施することである。尚、工程(a)、工程(b)及び工程(c)を行う反応容器は、各々、同一であっても異なってもよい。

[0067] 工程(a)乃至工程(c)を、連続して行う場合に使用する有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒、ベンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、

1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等のハロゲン系炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の含窒素非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、好ましくは、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素溶媒が挙げられ、さらに好ましくは、トルエン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンを用いることができる。これらの溶媒は2種以上を混合しても使用することができる。

[0068] 上記工程(a)乃至(c)により得られる化合物(1)は、極めて高純度である。例えば、前記化合物(1)と前記化合物(3)の存在比が、98/2~100/0であり、化合物(1)を用いた製品の品質及び性能をより高める観点から、好ましくは99/1~100/0、より好ましくは99.5/0.5~100/0、さらに好ましくは99.9/0.1~100/0である。

実施例

[0069] 以下に合成例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

尚、 $^1\text{H-NMR}$ は300MHz又は600MHzで測定し、HPLC、LC/MS及びGC、GC/MSは以下の条件で測定した。

また、NMRは核磁気共鳴スペクトル、HPLCは高速液体クロマトグラフィー、LC/MSは液体クロマトグラフィー質量測定分析法、GCはガスクロマトグラフィー、GC/MSは気体クロマトグラフィー質量測定分析法を表す。

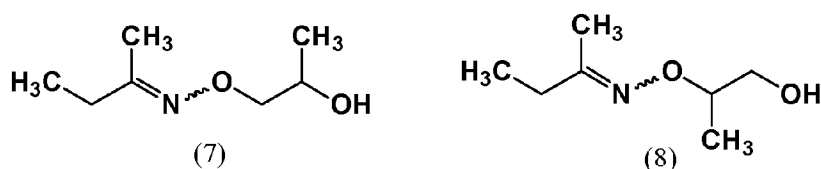
また、 R_t は保持時間を表す。

[0070] 〔実施例１〕 Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕ブタノンオキシムの合成

工程（ａ）：ブタノンオキシム１０．０ｇ（１１５ｍｍｏｌ）を水５０ｇに懸濁し、４８質量％水酸化カリウム水溶液１．４１ｇ（１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。該反応溶液を４０℃に加温した後、プロピレンオキシド８．０５ｇ（１３９ｍｍｏｌ）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で５時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を室温まで冷却した後、ジクロロメタン（１００ｍＬ、２０ｍＬ）にて分液した。得られた有機層を水（２０ｍＬ）で洗浄し、減圧下にて濃縮した。目的物の粗物 １５．８ｇを薄黄色オイルとして得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、下記に記載した式（７）で表される目的物〔以下、目的物（７）と略称する。〕と、異性体である式（８）で表されるＯ－〔２－（１－ヒドロキシプロピル）〕ブタノンオキシム〔以下、異性体（８）と略称する。〕の面積比が９４．３／５．７（ $R_t = 11.4$ 分／１１．８分）であることを確認した。また、GC／MS（CI⁺）を用いて分析した結果、２つのピーク（ $R_t = 5.67$ 分／５．７１分）が観測され、２つのピークのMSが共に $m/z : 146$ （MH⁺）であることを確認した。

[化7]



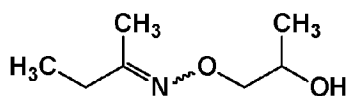
[0071] 工程（ｂ）：得られた目的物の粗物０．５８ｇ〔目的物（７）を２．５ｍｍｏｌ含む〕をジクロロメタン２．７ｇに溶解し、５℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン０．０７３ｇ（０．７２ｍｍｏｌ）及びコハク酸無水物０．０８２ｇ（０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で１９時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（７）と異性

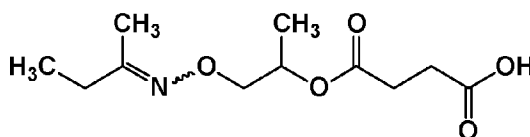
体（８）との面積比が１００／０（ $R_t = 11.4$ 分／ 11.8 分）であることを確認した。

一方、目的物（７）と、コハク酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式（９）で表される化合物〔以下、化合物（９）と略称する。〕は $R_t = 13.3$ 分～ 13.4 分のピーク、異性体（８）がコハク酸無水物と反応した式（１０）で表される化合物〔以下、化合物（１０）と略称する。〕は、 $R_t = 13.6$ 分～ 13.7 分のピークであると推定した。つまり、目的物（７）、異性体（８）、化合物（９）及び化合物（１０）の面積比は $84.0 / 0 / 10.3 / 5.7$ であった。

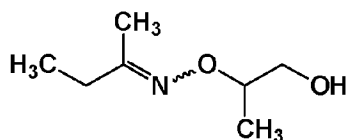
[化8]



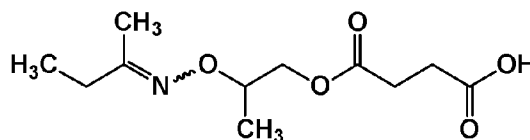
(7)



(9)



(8)



(10)

[0072] 該反応溶液をGC/MS（CI+）を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは $m/z : 146$ （ MH^+ ）（ $R_t = 5.6$ 分）、もう1つのピークのMSは $m/z : 246$ （ MH^+ ）（ $R_t = 10.2$ 分）であることを確認した。化合物（９）と化合物（１０）は $R_t = 10.2$ 分に重なって検出されると推定した。

また、該反応溶液をLC/MS（ESI+）を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは $m/z : 146$ （ MH^+ ）（ $R_t = 2.3$ 分）、もう1つのピークのMSは $m/z : 246$ （ MH^+ ）（ $R_t = 3.5$ 分）であることを確認した。化合物（９）と化合物（１０）は $R_t = 3.5$ 分に重なって検出されると推定した。

[0073] 工程（c）：工程（b）で得られた反応溶液を、同温度にて5質量％炭酸

水素ナトリウム水溶液（5 g × 2）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（7）が収率35%（ブタノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（7）と異性体（8）との面積比は100/0（ $R_t = 11.4$ 分/11.8分）であることも確認した。

[0074] なお、高速液体クロマトグラフィーによる定性及び定量分析の条件を以下に記載する。

カラム：ウォータース社製XBridge C18 3.5 μ m、4.6 mm × 150 mm、

溶離液：アセトニトリル/水 = 10/90（5分）－（10分）－60/40（2分）－（3分）－10/90（10分）（体積比）、

流速：1 mL/分、

カラム温度：40℃

内部標準物質：なし（1点絶対定量）

GC/MSによる分析の条件を以下に記載する。

カラム：アジレント・テクノロジー社製HP-5 0.32 mm ID × 30 m × 0.25 μ m、

昇温時間及び昇温速度：40℃（2分）－（20℃/分）－300℃（7分）

LC/MSによる分析の条件を以下に記載する。

カラム：ウォータース社製XBridge C18 5 μ m、2.1 mm × 150 mm、

溶離液：アセトニトリル/水 = 40/60（体積比）

流速：0.2 mL/分

カラム温度：40℃

[0075] 〔実施例2～実施例5〕 O－[1－（2－ヒドロキシプロピル）] オキシム化合物の合成

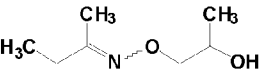
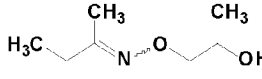
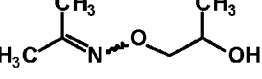
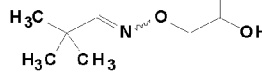
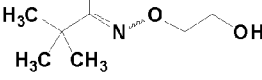
実施例1に記載した工程（a）乃至工程（c）に準じて、出発原料のオキ

シム化合物（２）及び工程（ｂ）で使用する酸無水物を適時変更して反応を行った。

工程（ｃ）で得られたＯ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の収率及び各工程でのＨＰＬＣ又はＧＣを用いた定性分析により算出した、目的物（７）と異性体（８）のピークの面積比を以下の第１表に記載する。

[0076] [表1]

(第１表)

実施例	オキシム化合物（２）	酸無水物	目的物（１）	収率（％）	目的物／異性体 面積比	
					工程（ａ）後	工程（ｃ）後
1	ブタノン	コハク酸		35	94.3 ／5.7	100 ／0
2	ブタノン	マレイン酸		49	95.2 ／4.8	99.3 ／0.7
3	アセトン	コハク酸		48	93.9 ／6.1	99.6 ／0.4
4	3, 3-ジメチル-2-ブタノン	コハク酸		—	95.6 ／4.4	99.9 ／0.1※
5	3, 3-ジメチル-2-ブタノン	マレイン酸		—	95.6 ／4.4	99.4 ／0.6※

※工程（ｂ）後

[0077] なお、ＨＰＬＣ及びＧＣによる定性及び定量分析の条件を以下に記載する。

ＨＰＬＣ分析条件（実施例２）

カラム：ウォーターズ社製ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３．５μｍ、４．６ｍｍ×１５０ｍｍ、

溶離液：メタノール／水／８５質量％リン酸＝３５／６５／０．１（体積比）、

流速：0.8 mL/分、

カラム温度：40℃

内部標準物質：4-メトキシトルエン

GC分析条件（実施例3，4，5）

カラム：アジレント・テクノロジー社製CP-WAX 52 CB 0.25 mm ID×25 m×0.20 μm、

昇温時間及び昇温速度：40℃（0分）－（5℃/分）－90℃（0分）－（10℃/分）－250℃（10分）

内部標準物質：ジエチレングリコールジメチルエーテル

[0078] 〔実施例6〕 O-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕ブタノンオキシムの合成

工程（a）：ブタノンオキシム10.0 g（115 mmol）を水30 gに懸濁し、40質量％水酸化ナトリウム水溶液1.15 g（11.5 mmol）を添加した。該反応溶液を40℃に加温した後、プロピレンオキシド10.0 g（172 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で4時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を10℃まで冷却した後、95質量％硫酸5.93 g（57.4 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。該反応溶液を同温度で1，2-ジクロロエタン（30 g×2）にて分液した。目的物の1，2-ジクロロエタン溶液を71.8 g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（7）と異性体（8）との面積比が94.4/5.6（Rt=6.6分/7.1分）であることを確認した。

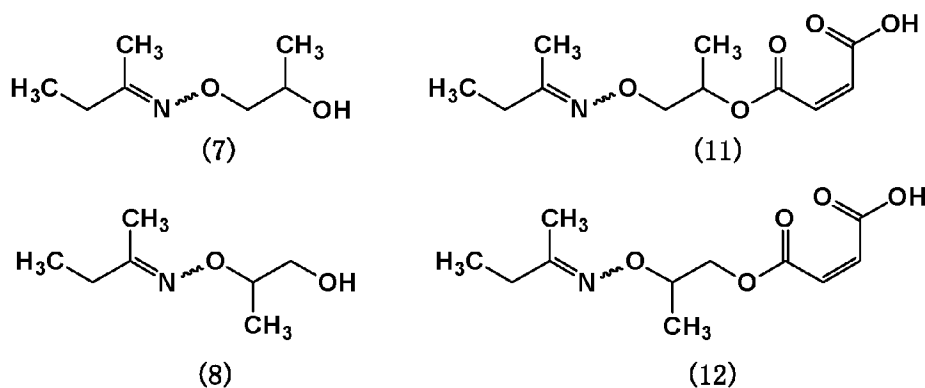
[0079] 工程（b）：得られた目的物の1，2-ジクロロエタン溶液71.1 g〔目的物（7）を60.5 mmol含む〕を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン0.73 g（7.26 mmol）及びマレイン酸無水物0.59 g（6.05 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で3時間攪拌した。該反応溶液にトリエチルアミン0.73 g（7.26

mmol) 及びマレイン酸無水物 0.59 g (6.05 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 1 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した。

新たに検出した 2 つのピークの内、 $R_t = 11.9$ 分のピークは、目的物 (7) とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式 (11) で表される化合物 [以下、化合物 (11) と略称する。]、 $R_t = 13.4$ 分のピークは異性体 (8) がマレイン酸無水物と反応した式 (12) で表される化合物 [以下、化合物 (12) と略称する。] であると推定した。定性分析の結果、目的物 (7)、異性体 (8)、化合物 (11) 及び化合物 (12) の面積比は 77.4 / 0.7 / 12.2 / 9.7 であった。

つまり、目的物 (7) と異性体 (8) との面積比が 99.2 / 0.8 ($R_t = 6.6$ 分 / 7.1 分) であることを確認した。

[化9]



[0080] 工程 (c) : 工程 (b) で得られた反応溶液を、同温度にて 5 質量%炭酸水素ナトリウム水溶液 (18 g × 3) で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLC を用いて定量分析した結果、目的物 (7) が収率 44 % (ブタノンオキシムから算出した) で得られたことを確認した。また、目的物 (7) と異性体 (8) との面積比は 99.2 / 0.8 ($R_t = 6.6$ 分 / 7.1 分) であることも確認した。

[0081] なお、HPLC による定性及び定量分析の条件を以下に記載する。

カラム : ウォーターズ社製 X B r i d g e C 1 8 3.5 μ m、4.6 m

m × 150 mm

溶離液：メタノール／水／85質量％リン酸＝35／65／0.1（体積比）

流速：0.8 mL／分

カラム温度：40℃

内部標準物質：4-メトキシトルエン

[0082] 〔実施例7〕 O-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕ブタノンオキシムの合成

工程（a）：ブタノンオキシム25.0 g（287 mmol）を水38 gに懸濁し、40質量％水酸化ナトリウム水溶液2.87 g（28.7 mmol）を添加した。該反応溶液を30℃に加温した後、プロピレンオキシド21.7 g（373 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で4時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を10℃まで冷却した後、95質量％硫酸8.89 g（86.1 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン（25 g × 2）にて分液した。目的物のトルエン溶液を83.6 g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（7）と異性体（8）との面積比が94.9／5.1（R_t＝6.7分/7.2分）であることを確認した。

[0083] 工程（b）：得られた目的物のトルエン溶液83.1 g〔目的物（7）を155 mmol含む〕を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン5.63 g（55.6 mmol）を添加した。該反応溶液に同温度で、マレイン酸無水物4.55 g（46.4 mmol）及びトルエン23 gの混合溶液を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（7）、異性体（8）、化合物（11）及び化合物（12）の面積比は71.2／0.3／19.0／9.5（R_t＝6.7分/7.2分/12.2分/13.8分）であった。

つまり、目的物（７）と異性体（８）との面積比が 99.7/0.3 ($R_t = 6.7$ 分/7.2 分)であることを確認した。

該反応溶液を LC/MS (ESI $\pm$) を用いて分析した（実施例 1 に記載の分析条件）結果、2 つのピークが観測された。1 つのピークの MS は $m/z : 146$ (MH $^+$) ($R_t = 3.2$ 分)、もう 1 つのピークの MS は $m/z : 242$ (MH $^-$) ($R_t = 2.5$ 分)であることを確認した。化合物（９）と化合物（１０）は $R_t = 2.5$ 分に重なって検出されると推定した。

[0084] 工程（ｃ）：工程（ｂ）で得られた反応溶液を、同温度にて 15 質量％炭酸カリウム水溶液（22 g $\times$ 2）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLC を用いて定量分析した結果、目的物（７）が収率 46%（ブタノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（７）と異性体（８）との面積比は 99.7/0.3 ($R_t = 6.7$ 分/7.2 分)であることも確認した。

[0085] なお、HPLC による定性及び定量分析は実施例 6 に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。

[0086] 〔実施例 8〕 O －[1－(2－ヒドロキシプロピル)] ブタノンオキシムの合成

工程（ａ）：ブタノンオキシム 85.0 g (976 mmol) を水 170 g に懸濁し、40 質量％水酸化ナトリウム水溶液 1.56 g (39.0 mmol) を添加した。該反応溶液を 30℃ に加温した後、プロピレンオキシド 73.7 g (1.27 mol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 14 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を 10℃ まで冷却した後、95 質量％硫酸 30.2 g (293 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 1 時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン（85 g $\times$ 2）にて分液した。目的物のトルエン溶液を 282 g 得た。

HPLC を用いて定性分析した結果、目的物（７）と異性体（８）との面積比が 94.7/5.3 ($R_t = 7.2$ 分/7.8 分)であることを確認した。

[0087] 工程 (b) : 得られた目的物のトルエン溶液 10.4 g [目的物 (7) を 20.3 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 0.74 g (7.30 mmol) 及びマレイン酸無水物 0.60 g (6.08 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 3 時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した結果、目的物 (7)、異性体 (8)、化合物 (11) 及び化合物 (12) の面積比は 67.8/0.5/22.0/9.6 ($R_t = 7.2$ 分/7.8 分/13.9 分/15.7 分) であった。

つまり、目的物 (7) と異性体 (8) との面積比が 99.3/0.7 ($R_t = 7.2$ 分/7.8 分) であることを確認した。

[0088] 工程 (c) : 工程 (b) で得られた反応溶液を、同温度にて 5 質量%炭酸水素ナトリウム水溶液 (5.9 g × 3) で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLC を用いて定量分析した結果、目的物 (7) が収率 35% (ブタノンオキシムから算出した) で得られたことを確認した。また、目的物 (7) と異性体 (8) との面積比は 99.4/0.6 ($R_t = 7.2$ 分/7.8 分) であることも確認した。

[0089] なお、HPLC による定性及び定量分析は実施例 6 に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。

[0090] [実施例 9] O- [1- (2-ヒドロキシプロピル)] ブタノンオキシムの合成

工程 (b) : 実施例 8 の工程 (a) で得られた目的物のトルエン溶液 15.1 g [目的物 (7) を 29.3 mmol 含む] を 5℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 1.07 g (10.6 mmol) 及びマレイン酸無水物 0.86 g (8.79 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 3 時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した結果、目的物 (7)、異性体 (8)、化合物 (11) 及び化合物 (12) の面積比は 67.8/0.2

／22.5／9.4 ($R_t = 7.3$ 分/7.9分/14.1分/15.9分)であった。

つまり、目的物(7)と異性体(8)との面積比が99.7／0.3 ($R_t = 7.3$ 分/7.9分)であることを確認した。

[0091] 工程(c)：工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて5質量%炭酸ナトリウム水溶液(4.3g×2)で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物(7)が収率41% (ブタノンオキシムから算出した)で得られたことを確認した。また、目的物(7)と異性体(8)との面積比は99.8／0.2 ($R_t = 7.3$ 分/7.9分)であることも確認した。

[0092] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いた内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。

[0093] [実施例10] O－[1－(2－ヒドロキシプロピル)]ブタノンオキシムの合成

工程(b)：実施例8の工程(a)で得られた目的物のトルエン溶液13.9g [目的物(7)を27.0mmol含む]を0℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン0.98g (9.72mmol)を添加した。該反応溶液に同温度で、マレイン酸無水物0.78g (8.10mmol)及びトルエン3.9gの混合溶液を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で2時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物(7)、異性体(8)、化合物(11)及び化合物(12)の面積比は68.0／0.3／22.3／9.4 ($R_t = 7.3$ 分/7.9分/14.1分/15.9分)であった。

つまり、目的物(7)と異性体(8)との面積比が99.6／0.4 ($R_t = 7.3$ 分/7.9分)であることを確認した。

[0094] 工程(c)：工程(b)で得られた反応溶液を、10℃にて15質量%炭酸水素カリウム水溶液(3.9g×2)で洗浄した。洗浄終了後、得られた

有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（7）が収率44%（ブタノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（7）と異性体（8）との面積比は99.4/0.6（ $R_t = 7.3$ 分/7.9分）であることも確認した。

[0095] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。

[0096] [実施例11] O-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕ブタノンオキシムの合成

工程（a）：ブタノンオキシム100g（1.15mol）を水300gに懸濁し、40質量%水酸化ナトリウム水溶液11.5g（115mmol）を添加した。該反応溶液を30℃に加温した後、プロピレンオキシド87.1g（1.50mol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で4時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を10℃まで冷却した後、95質量%硫酸33.8g（327mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。該反応溶液を同温度でジクロロメタン（300g×2）にて分液した。目的物のジクロロメタン溶液を729g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（7）と異性体（8）との面積比が94.8/5.2（ $R_t = 6.7$ 分/7.2分）であることを確認した。

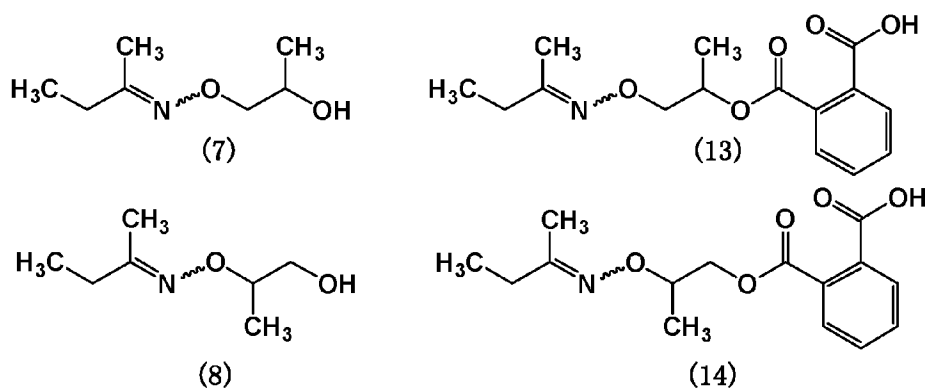
[0097] 工程（b）：得られた目的物のジクロロメタン溶液23.5g〔目的物（7）を22.2mmol含む〕を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン0.76g（7.5mmol）及びフタル酸無水物0.94g（6.3mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で23時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した。

新たに検出した2つのピークの内、 $R_t = 47.9$ 分のピークは、目的物（7）とフタル酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式（13）で表される化合物〔以下、化合物（13）と略称する。〕、 $R_t = 55.7$ 分のピークは異性体（8）がフタル酸無水物と反応した式（14）で表される

化合物〔以下、化合物（１４）と略称する。〕であると推定した。定性分析の結果、目的物（７）、異性体（８）、化合物（１３）及び化合物（１４）の面積比は６４．０／０．１／２２．１／１３．８であった。

つまり、目的物（７）と異性体（８）との面積比が９９．８／０．２（ $R_t = 6.7$ 分／ 7.2 分）であることを確認した。

[化10]



[0098] 該反応溶液をＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ±）を用いて分析した結果、２つのピークが観測された。１つのピークのＭＳは $m/z : 146$ （ MH^+ ）（ $R_t = 3.3$ 分）、もう１つのピークのＭＳは $m/z : 294$ （ MH^- ）（ $R_t = 2.1$ 分）であることを確認した。化合物（１３）と化合物（１４）は $R_t = 2.1$ 分に重なって検出されると推定した。

[0099] 工程（ｃ）：工程（ｂ）で得られた反応溶液を、同温度にて５質量％炭酸水素ナトリウム水溶液（ $6\text{ g} \times 7$ ）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、ＨＰＬＣを用いて定量分析した結果、目的物（７）が収率４４％（ブタノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（７）と異性体（８）との面積比は９９．７／０．３（ $R_t = 6.7$ 分／ 7.2 分）であることも確認した。

[0100] なお、ＨＰＬＣによる定性及び定量分析は実施例６に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、４－メトキシトルエンを用いた。ＬＣ／ＭＳによる分析は実施例１に記載の条件を用いた。

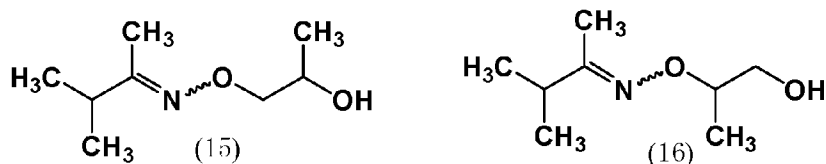
[0101] 〔実施例１２〕 Ｏ－〔１－（２－ヒドロキシプロピル）〕－３－メチルー

2-ブタノンオキシムの合成

工程 (a) : 3-メチル-2-ブタノンオキシム 15.1 g (149 mmol) を水 23 g に懸濁し、40 質量%水酸化ナトリウム水溶液 1.51 g (15.1 mmol) を添加した。該反応溶液を 30℃ に加温した後、プロピレンオキシド 11.3 g (194 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 7 時間攪拌した。該反応溶液に同温度で、プロピレンオキシド 0.87 g (15 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を 10℃ まで冷却した後、95 質量%硫酸 4.39 g (42.5 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 1 時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン (15 g × 2) にて分液した。目的物のトルエン溶液を 49.6 g 得た。

HPLC を用いて定性分析した結果、下記に記載した式 (15) で表される目的物 [以下、目的物 (15) と略称する。] と、異性体である式 (16) で表される O- [2- (1-ヒドロキシプロピル)] -3-メチル-2-ブタノンオキシム [以下、異性体 (16) と略称する。] の面積比が 94.7 / 5.3 ($R_t = 12.3$ 及び 13.0 分 / 13.6 及び 14.5 分) であることを確認した。また、GC/MS (CI+) を用いて分析した結果、1 つのピーク ($R_t = 6.1$ 分) が観測され、そのピークの MS が $m/z : 160$ (MH+) であることを確認した。

[化11]

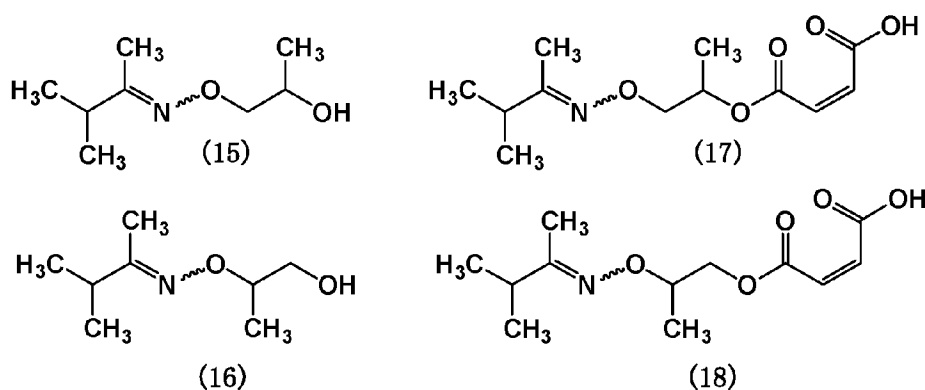


[0102] 工程 (b) : 得られた目的物のトルエン溶液 23.0 g [目的物 (15) を 39.5 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 1.45 g (14.3 mmol) 及びマレイン酸無水物 1.16 g (11.8 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 4 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した。

新たに検出した2つのピークの内、 $R_t = 24.1$ 及び 25.2 分のピークは、目的物(15)とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式(17)で表される化合物[以下、化合物(17)と略称する。]、 $R_t = 27.7$ 及び 29.4 分のピークは異性体(16)がマレイン酸無水物と反応した式(18)で表される化合物[以下、化合物(18)と略称する。]であると推定した。定性分析の結果、目的物(15)、異性体(16)、化合物(17)及び化合物(18)の面積比は $71.9/0.2/18.0/9.9$ であった。

つまり、目的物(15)と異性体(16)との面積比が $99.7/0.3$ ($R_t = 12.5$ 及び 13.3 分/ 13.9 及び 14.7 分)であることを確認した。

[化12]



[0103] 該反応溶液をLC/MS (ESI $\pm$)を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは $m/z : 160$ (MH $^+$) ($R_t = 4.4$ 分)、もう1つのピークのMSは $m/z : 256$ (MH $^-$) ($R_t = 3.1$ 分)であることを確認した。化合物(17)と化合物(18)は $R_t = 3.1$ 分に重なって検出されると推定した。

[0104] 工程(c)：工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液(6g $\times$ 2)で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物(15)が収率47%(3-メチルー2-ブタノンオキシムから算出した)で得られたことを確認した。

また、目的物（１５）と異性体（１６）との面積比は $99.7/0.3$ （ $R_t = 12.5$ 及び 13.3 分/ 13.9 及び 14.7 分）であることも確認した。

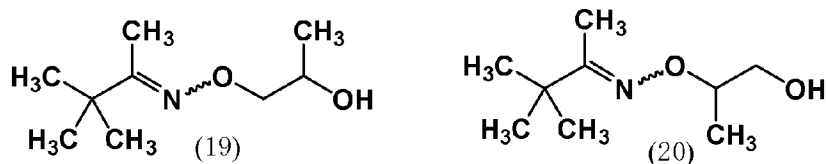
[0105] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例６に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、２－ニトロトルエンを用いた。GC/MS及びLC/MSによる分析は実施例１に記載の条件を用いた。

[0106] 〔実施例１３〕 $O-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-ブタノンオキシム}$ の合成

工程（a）： $3,3\text{-ジメチル}-2\text{-ブタノンオキシム}$ 12.9 g （ 112 mmol ）を水 20 g に懸濁し、 40 質量％水酸化ナトリウム水溶液 1.11 g （ 11.1 mmol ）を添加した。該反応溶液を 30°C に加温した後、プロピレンオキシド 8.49 g （ 146 mmol ）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 50 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を 10°C まで冷却した後、 95 質量％硫酸 3.33 g （ 32.2 mmol ）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 1 時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン（ $13\text{ g} \times 2$ ）にて分液した。目的物のトルエン溶液を 43.7 g 得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、下記に記載した式（１９）で表される目的物〔以下、目的物（１９）と略称する。〕と、異性体である式（２０）で表される $O-[2-(1\text{-ヒドロキシプロピル})]-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-ブタノンオキシム}$ 〔以下、異性体（２０）と略称する。〕の面積比が $95.0/5.0$ （ $R_t = 35.4$ 分/ 41.8 分）であることを確認した。また、GC/MS（CI+）を用いて分析した結果、１つのピーク（ $R_t = 6.5$ 分）が観測され、そのピークのMSが $m/z : 174$ （MH+）であることを確認した。

[化13]

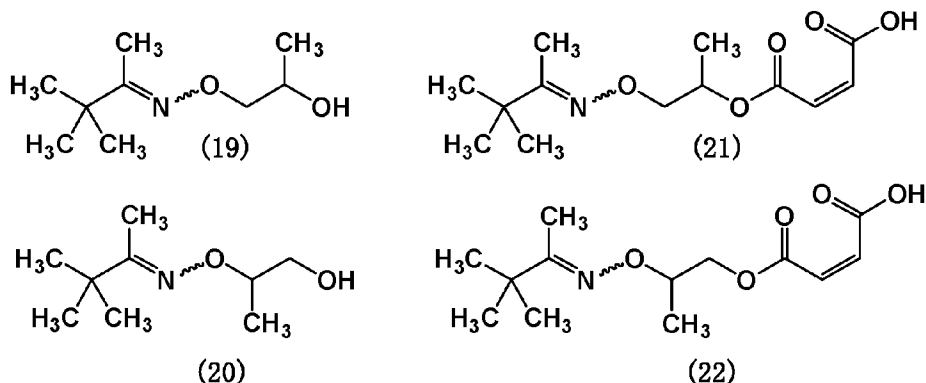


[0107] 工程 (b) : 得られた目的物のトルエン溶液 19.4 g [目的物 (19) を 34.9 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 1.28 g (12.6 mmol) 及びマレイン酸無水物 1.05 g (10.7 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 5 時間攪拌した。該反応溶液にトリエチルアミン 0.64 g (6.3 mmol) 及びマレイン酸無水物 0.51 g (5.2 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 18 時間攪拌した。該反応溶液にトリエチルアミン 0.43 g (4.2 mmol) 及びマレイン酸無水物 0.37 g (3.8 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した。

新たに検出した 2 つのピークの内、 $R_t = 65.6$ 分のピークは、目的物 (19) とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式 (21) で表される化合物 [以下、化合物 (21) と略称する。]、 $R_t = 81.5$ 分のピークは異性体 (20) がマレイン酸無水物と反応した式 (22) で表される化合物 [以下、化合物 (22) と略称する。] であると推定した。定性分析の結果、目的物 (19)、異性体 (20)、化合物 (21) 及び化合物 (22) の面積比は 61.8 / 0.3 / 28.3 / 9.6 であった。

つまり、目的物 (19) と異性体 (20) との面積比が 99.6 / 0.4 ($R_t = 35.1$ 分 / 41.6 分) であることを確認した。

[化14]



[0108] 該反応溶液をLC/MS (ESI[±])を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは m/z : 174 (MH⁺) (R_t = 7.3分)、もう1つのピークのMSは m/z : 270 (MH⁺) (R_t = 2.5分)であることを確認した。化合物(21)と化合物(22)はR_t = 2.5分に重なって検出されると推定した。

[0109] 工程(c): 工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液(6g×2)で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物(19)が収率45%(3,3-ジメチル-2-ブタノンオキシムから算出した)で得られたことを確認した。また、目的物(19)と異性体(20)との面積比は99.6/0.4 (R_t = 35.1分/41.6分)であることも確認した。

[0110] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。GC/MS及びLC/MSによる分析は実施例1に記載の条件を用いた。

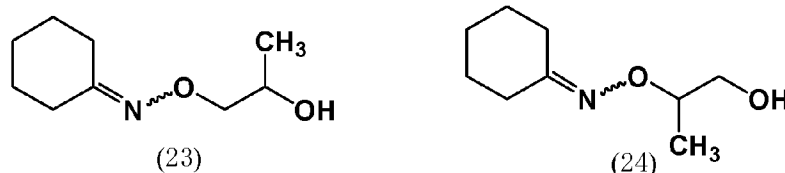
[0111] [実施例14] O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]シクロヘキサノンオキシムの合成

工程(a): シクロヘキサノンオキシム15.0g (133mmol)を水23gに懸濁し、40質量%水酸化ナトリウム水溶液1.34g (13.4mmol)を添加した。該反応溶液を30℃に加温した後、プロピレンオキシド10.2g (175mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液

を同温度で4時間攪拌し、さらに10℃まで冷却した後、21時間攪拌した。反応終了後、同温度にて該反応溶液に95質量%硫酸3.96g(38.4mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン(15g×2)にて分液した。目的物のトルエン溶液を49.0g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、下記に記載した式(23)で表される目的物〔以下、目的物(23)と略称する。〕と、異性体である式(24)で表されるO-[2-(1-ヒドロキシプロピル)]シクロヘキサノンオキシム〔以下、異性体(24)と略称する。〕の面積比が94.5/5.5($R_t = 12.0$ 分/12.8分)であることを確認した。また、GC/MS(CI+)を用いて分析した結果、1つのピーク($R_t = 8.0$ 分)が観測され、そのピークのMSが $m/z : 172$ (MH+)であることを確認した。

[化15]



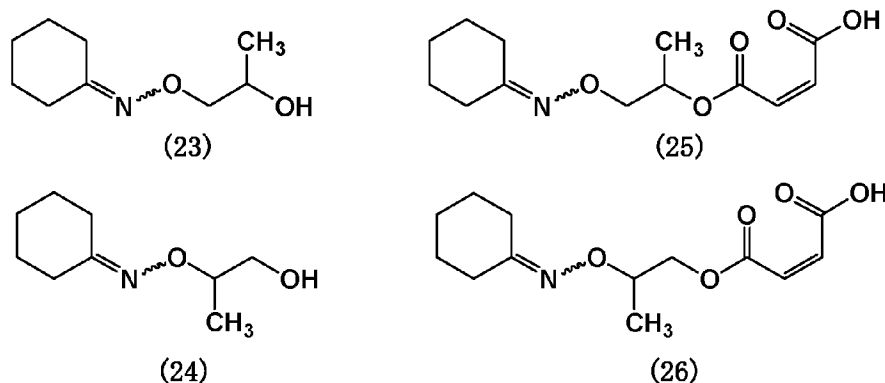
[0112] 工程(b)：得られた目的物のトルエン溶液20.8g〔目的物(23)を34.9mmol含む〕を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン1.27g(12.6mmol)及びマレイン酸無水物1.00g(10.2mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で5時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した。

新たに検出した2つのピークの内、 $R_t = 22.8$ 分のピークは、目的物(23)とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式(25)で表される化合物〔以下、化合物(25)と略称する。〕、 $R_t = 25.3$ 分のピークは異性体(24)がマレイン酸無水物と反応した式(26)で表される化合物〔以下、化合物(26)と略称する。〕であると推定した。

定性分析の結果、目的物（23）、異性体（24）、化合物（25）及び化合物（26）の面積比は70.0/0.2/20.7/9.2であった。

つまり、目的物（23）と異性体（24）との面積比が99.8/0.2（ $R_t = 12.1$ 分/13.0分）であることを確認した。

[化16]



[0113] 該反応溶液をLC/MS（ESI $\pm$ ）を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは m/z : 172（MH $^+$ ）（ $R_t = 3.8$ 分）、もう1つのピークのMSは m/z : 268（MH $^-$ ）（ $R_t = 2.1$ 分）であることを確認した。化合物（25）と化合物（26）は $R_t = 2.1$ 分に重なって検出されると推定した。

[0114] 工程（c）：工程（b）で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液（6g $\times$ 2）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（23）が収率49%（シクロヘキサノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（23）と異性体（24）との面積比は99.7/0.3（ $R_t = 12.1$ 分/13.0分）であることも確認した。

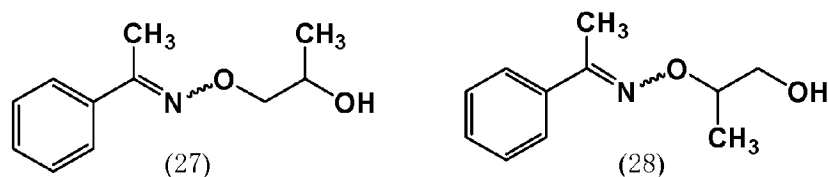
[0115] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。GC/MS及びLC/MSによる分析は実施例1に記載の条件を用いた。

[0116] [実施例15] O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]アセトフェノンオキシムの合成

工程（a）：アセトフェノンオキシム 15.1 g (112 mmol) を水 23 g に懸濁し、40 質量%水酸化ナトリウム水溶液 1.12 g (11.2 mmol) を添加した。該反応溶液を 30℃ に加温した後、プロピレンオキシド 8.50 g (146 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 6 時間攪拌し、さらに 10℃ まで冷却した後、16 時間攪拌した。反応終了後、同温度にて該反応溶液に 95 質量%硫酸 3.31 g (32.0 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 1 時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン (15 g × 2) にて分液した。目的物のトルエン溶液を 49.0 g 得た。

HPLC を用いて定性分析した結果、下記に記載した式 (27) で表される目的物 [以下、目的物 (27) と略称する。] と、異性体である式 (28) で表される O- [2- (1-ヒドロキシプロピル)] アセトフェノンオキシム [以下、異性体 (28) と略称する。] の面積比が 94.2/5.8 ($R_t = 27.1$ 分/29.9 分) であることを確認した。また、GC/MS (CI+) を用いて分析した結果、1 つのピーク ($R_t = 9.3$ 分) が観測され、そのピークの MS が $m/z : 194$ (MH+) であることを確認した。

[化17]



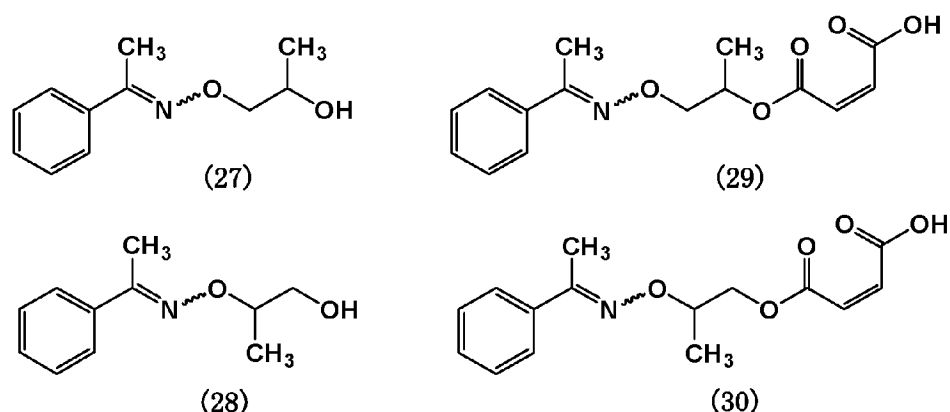
[0117] 工程（b）：得られた目的物のトルエン溶液 20.1 g [目的物 (27) を 25.6 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 0.93 g (9.2 mmol) 及びマレイン酸無水物 0.78 g (8.0 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 24 時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した。

新たに検出した 2 つのピークの内、 $R_t = 54.2$ 分のピークは、目的物 (27) とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式 (29)

）で表される化合物〔以下、化合物（29）と略称する。〕、 $R_t = 63.5$ 分のピークは異性体（28）がマレイン酸無水物と反応した式（30）で表される化合物〔以下、化合物（30）と略称する。〕であると推定した。定性分析の結果、目的物（27）、異性体（28）、化合物（29）及び化合物（30）の面積比は $76.0 / 0.1 / 16.6 / 7.3$ であった。

つまり、目的物（27）と異性体（28）との面積比が $99.8 / 0.2$ （ $R_t = 27.3$ 分/ 30.1 分）であることを確認した。

[化18]



[0118] 該反応溶液をLC/MS（ESI $\pm$ ）を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは $m/z : 194$ （MH $^+$ ）（ $R_t = 6.0$ 分）、もう1つのピークのMSは $m/z : 290$ （MH $^-$ ）（ $R_t = 2.3$ 分）であることを確認した。化合物（27）と化合物（28）は $R_t = 2.3$ 分に重なって検出されると推定した。

[0119] 工程（c）：工程（b）で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液（6g $\times$ 2）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（27）が収率39%（アセトフェノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（27）と異性体（28）との面積比は $99.8 / 0.2$ （ $R_t = 27.3$ 分/ 30.1 分）であることも確認した。

[0120] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、2-ニトロトルエンを用いた。GC/

MS及びLC/MSによる分析は実施例1に記載の条件を用いた。

[0121] 〔実施例16〕 O-〔1-(2-ヒドロキシプロピル)〕ブタノンオキシムの合成

工程(a)：ブタノンオキシム20.0g(230mmol)を水30gに懸濁し、40質量%水酸化ナトリウム水溶液2.31g(23.1mmol)を添加した。該反応溶液を30℃に加温した後、プロピレンオキシド17.4g(300mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で5時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を10℃に冷却した後、95質量%硫酸6.76g(65.5mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で17時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン(20g×2)にて分液した。目的物のトルエン溶液を65.8g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、目的物(7)と異性体(8)との面積比が94.8/5.2(Rt=6.7分/7.2分)であることを確認した。

[0122] 工程(b)：得られた目的物のトルエン溶液20.0g[目的物(7)を39.5mmol含む]を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン2.40g(23.7mmol)及びマレイン酸無水物1.95g(19.9mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で21時間攪拌した。該反応溶液にトリエチルアミン0.41g(4.1mmol)及びマレイン酸無水物0.38g(3.9mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で74時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物(7)、異性体(8)、化合物(11)及び化合物(12)の面積比は44.5/0/47.9/7.6(Rt=6.9分/7.4分/12.6分/14.2分)であった。

つまり、目的物(7)と異性体(8)との面積比が100/0(Rt=6.9分/7.4分)であることを確認した。

[0123] 工程(c)：工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭

酸カリウム水溶液（6 g × 3）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（7）が収率23%（ブタノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（7）と異性体（8）との面積比は100/0（R_t = 6.9分/7.4分）であることも確認した。

[0124] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、4-メトキシトルエンを用いた。

[0125] 〔実施例17〕 O-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕シクロヘキサノンオキシムの合成

工程（b）：実施例14の工程（a）で得られた目的物のトルエン溶液20.3 g〔目的物（23）を34.1 mmol含む〕を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン2.08 g（20.6 mmol）及びマレイン酸無水物1.68 g（17.1 mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物（23）、異性体（24）、化合物（25）及び化合物（26）の面積比は52.2/0/39.6/8.1（R_t = 12.9分/13.7分/24.8分/27.6分）であった。

つまり、目的物（23）と異性体（24）との面積比が100/0（R_t = 12.9分/13.7分）であることを確認した。

[0126] 工程（c）：工程（b）で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液（6 g × 2）で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物（23）が収率30%（シクロヘキサノンオキシムから算出した）で得られたことを確認した。また、目的物（23）と異性体（24）との面積比は100/0（R_t = 12.9分/13.7分）であることも確認した。

[0127] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。

[0128] 〔実施例 18〕 $O-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]-3\text{-メチルー}2\text{-ブタノンオキシム}$ の合成

工程 (b) : 実施例 12 の工程 (a) で得られた目的物のトルエン溶液 23.0 g [目的物 (15) を 39.5 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 2.44 g (24.1 mmol) 及びマレイン酸無水物 1.95 g (19.9 mmol) を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で 3 時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLC を用いて定性分析した結果、目的物 (15)、異性体 (16)、化合物 (17) 及び化合物 (18) の面積比は 57.2 / 0 / 33.2 / 9.7 ($R_t = 12.9$ 及び 13.7 分 / 14.3 及び 15.2 分 / 25.3 及び 26.4 分 / 29.0 及び 30.8 分) であった。

つまり、目的物 (15) と異性体 (16) との面積比が 100 / 0 ($R_t = 12.9$ 及び 13.7 分 / 14.3 及び 15.2 分) であることを確認した。

[0129] 工程 (c) : 工程 (b) で得られた反応溶液を、同温度にて 15 質量% 炭酸カリウム水溶液 (6 g × 2) で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLC を用いて定量分析した結果、目的物 (15) が収率 31% (3-メチルー 2-ブタノンオキシムから算出した) で得られたことを確認した。また、目的物 (15) と異性体 (16) との面積比は 100 / 0 ($R_t = 12.9$ 及び 13.7 分 / 14.3 及び 15.2 分) であることも確認した。

[0130] なお、HPLC による定性及び定量分析は実施例 6 に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、2-ニトロトルエンを用いた。

[0131] 〔実施例 19〕 $O-[1-(2\text{-ヒドロキシプロピル})]$ アセトフェノンオキシムの合成

工程 (b) : 実施例 15 の工程 (a) で得られた目的物のトルエン溶液 20.1 g [目的物 (27) を 25.7 mmol 含む] を 10℃ に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン 1.56 g (15.4 mmol) 及びマレイン酸無水物 1.26 g (12.8 mmol) を添加した。添加終了後、該反

応溶液を同温度で18時間攪拌した。

該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した結果、目的物(27)、異性体(28)、化合物(29)及び化合物(30)の面積比は59.8/0/33.2/7.0(R_t = 29.6分/32.6分/60.3分/71.0分)であった。

つまり、目的物(27)と異性体(28)との面積比が100/0(R_t = 29.6分/32.6分)であることを確認した。

[0132] 工程(c): 工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液(5g×3)で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物(27)が収率29%(アセトフェノンオキシムから算出した)で得られたことを確認した。また、目的物(27)と異性体(28)との面積比は100/0(R_t = 29.6分/32.6分)であることも確認した。

[0133] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、2-ニトロトルエンを用いた。

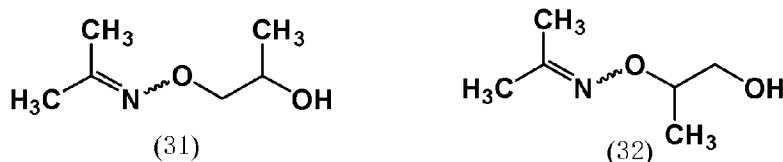
[0134] [実施例20] O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]アセトンオキシムの合成

工程(a): アセトンオキシム35.1g(480mmol)を水54gに懸濁し、40質量%水酸化ナトリウム水溶液4.88g(48.8mmol)を添加した。該反応溶液を30℃に加温した後、プロピレンオキシド36.4g(627mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で3時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を10℃まで冷却した後、95質量%硫酸14.2g(138mmol)を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で1時間攪拌した。該反応溶液を同温度でトルエン(36g×2)にて分液した。目的物のトルエン溶液を113g得た。

HPLCを用いて定性分析した結果、下記に記載した式(31)で表される目的物[以下、目的物(31)と略称する。]と、異性体である式(32)で表されるO-[2-(1-ヒドロキシプロピル)]アセトンオキシム[

以下、異性体（32）と略称する。] の面積比が94.4/5.6 ($R_t = 3.9$ 分/4.2分)であることを確認した。また、GC/MS (CI^+)を用いて分析した結果、1つのピーク ($R_t = 4.9$ 分)が観測され、そのピークのMSが $m/z : 132$ (MH^+) であることを確認した。

[化19]

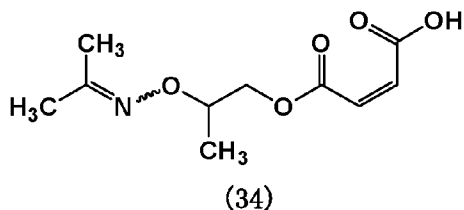
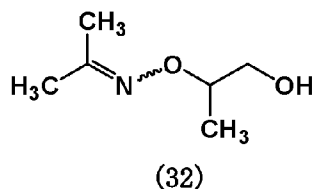
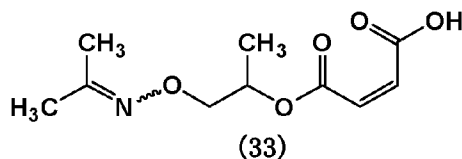
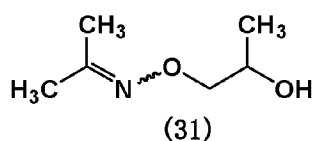


[0135] 工程（b）：得られた目的物のトルエン溶液21.5g [目的物（31）を43.3mmol含む]を10℃に冷却した。該反応溶液にトリエチルアミン2.63g（26.0mmol）及びマレイン酸無水物2.13g（21.7mmol）を添加した。添加終了後、該反応溶液を同温度で4時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を、HPLCを用いて定性分析した。

新たに検出した2つのピークの内、 $R_t = 6.7$ 分のピークは、目的物（31）とマレイン酸無水物が反応した生成物である下記に記載の式（33）で表される化合物 [以下、化合物（33）と略称する。]、 $R_t = 7.2$ 分のピークは異性体（32）がマレイン酸無水物と反応した式（34）で表される化合物 [以下、化合物（34）と略称する。] であると推定した。定性分析の結果、目的物（31）、異性体（32）、化合物（33）及び化合物（34）の面積比は55.1/0/36.0/8.8であった。

つまり、目的物（31）と異性体（32）との面積比が100/0 ($R_t = 3.9$ 分/4.3分)であることを確認した。

[化20]



[0136] 該反応溶液をLC/MS (ESI[±])を用いて分析した結果、2つのピークが観測された。1つのピークのMSは m/z : 132 (MH⁺) (R_t = 2.5分)、もう1つのピークのMSは m/z : 228 (MH⁺) (R_t = 2.1分)であることを確認した。化合物(33)と化合物(34)はR_t = 2.1分に重なって検出されると推定した。

[0137] 工程(c): 工程(b)で得られた反応溶液を、同温度にて15質量%炭酸カリウム水溶液(6g×2)で洗浄した。洗浄終了後、得られた有機層を、HPLCを用いて定量分析した結果、目的物(31)が収率27%(アセトンオキシムから算出した)で得られたことを確認した。また、目的物(31)と異性体(32)との面積比は100/0 (R_t = 3.9分/4.3分)であることも確認した。

[0138] なお、HPLCによる定性及び定量分析は実施例6に記載の条件を用い、定量分析に用いる内部標準物質には、エトキシベンゼンを用いた。GC/MS及びLC/MSによる分析は実施例1に記載の条件を用いた。

[0139] [参考例1] O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]-2-ヒドロキシ-1-プロピルアルドキシムの合成

O-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]ブタノンオキシム 1.34g (9.21mmol)を水13.4gに懸濁し、ディーンスターク管を接続した反応器中で0℃まで冷却した。冷却終了後、該反応溶液に35質量%塩酸水溶液5.13g (49.2mmol)を添加した。添加終了後、窒素

ガスを吹き込みつつ同温度にて2時間攪拌し、さらに10℃にて2時間攪拌し、さらに20℃にて1時間攪拌し、さらに30℃にて2時間攪拌し、さらに40℃にて4時間攪拌し、さらに50℃にて4時間攪拌し、さらに40℃にて9時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液を室温まで冷却し、ジクロロメタン(20g×2)にて洗浄した。得られた水層にブタノン9gを添加後、ジクロロメタン(20g×3)にて洗浄した。得られた水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30gを添加した後、濃縮した。濃縮残渣にエタノール50gを添加し、析出した不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。さらに濃縮残渣にメタノール10gを添加し、析出した不溶物をろ過し、ろ液の1部を濃縮し、目的物0.03gを薄黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz、ppm in CDCl_3) : δ 1.18 (d、3H)、1.35 (d、3H)、3.00 (brs、2H)、3.89 (m、1H)、4.03 (m、1H)、4.10 (m、1H)、4.43 (m、1H)、7.45 (d、1H)

LC/MS (ESI+) m/z : 148 (MH+)

GC/MS (CI+) m/z : 148 (MH+)

[0140] なお、GC/MSの分析条件を以下に記載する。

カラム：アジレント・テクノロジー社製HP-5 0.32mmID×30m×0.25 μm 、

昇温時間及び昇温速度：40℃(2分)－(20℃/分)－300℃(7分)

また、LC/MSの分析条件を以下に記載する。

カラム：ジールサイエンス社製Inersil ODS-3、3 μm 、2.1mm×50mm、

溶離液：メタノール/0.1体積%ギ酸水溶液=5/95(体積比)

流速：0.45mL/分

カラム温度：40℃

[0141] [参考例2] 3-[1-(2-ブチリデンアミノオキシ)-2-プロピル

オキシカルボニル] - 2 - (Z) - プロペン酸の合成

Ｏ－[１－（２－ヒドロキシプロピル）] ブタノンオキシム １．５３ｇ
（１０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１９．９ｇに溶解し、０℃まで冷却した。冷却終了後、該反応溶液にマレイン酸無水物１．５９ｇ（１６．２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン１．５９ｇ（１５．７ｍｍｏｌ）を添加した。添加終了後、同温度にて５３時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液２０ｍＬ及び酢酸エチル１００ｍＬを添加し、分液した。水層に酢酸エチル１００ｍＬ及び１ｍｏｌ／Ｌの塩酸水溶液をｐＨ３になるまで添加し、分液した。さらに水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水２０ｍＬにて洗浄した後、有機層を濃縮、乾燥し、表題の化合物２．１９ｇを薄黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００ＭＨｚ、ｐｐｍ ｉｎ CDCl_3 ）： δ １．０７（ｔ、３Ｈ）、１．３３（ｄ、３Ｈ）、１．７９（ｓ、３Ｈ）、２．１７（ｑ、２Ｈ）、４．１１（ｍ、２Ｈ）、５．３９（ｍ、１Ｈ）、６．３６（ｄ、１Ｈ）、６．４５（ｄ、１Ｈ）、９．３０（ｂｒ ｓ、１Ｈ）

ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ＋） m/z ：２４４（ＭＨ＋）

ＧＣ／ＭＳ（ＣＩ＋） m/z ：２４４（ＭＨ＋）

[0142] なお、ＧＣ／ＭＳの分析条件を以下に記載する。

カラム：アジレント・テクノロジー社製ＨＰ－５ ０．３２ｍｍＩＤ×３０ｍ×０．２５ μ ｍ、

昇温時間及び昇温速度：４０℃（２分）－（２０℃／分）－３００℃（７分）

なお、ＬＣ／ＭＳの分析条件を以下に記載する。

カラム：ウォータース社製ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５ μ ｍ、２．１ｍｍ×１５０ｍｍ、

溶離液：アセトニトリル／０．２体積％ギ酸水溶液＝４０／６０（体積比）

流速：０．２ｍＬ／分

カラム温度：40℃

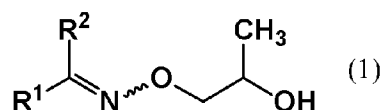
産業上の利用可能性

[0143] 本発明は医薬・農薬・電子材料等の中間体として有用であるO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物を製造する方法として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記の工程（a）乃至工程（c）を含む、式（1）：

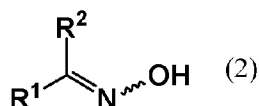
[化1]



[式中、 R^1 及び R^2 は、各々独立して $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基又はフェニル基を表すか、若しくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 5～7員の炭素環を形成する。]で表されるO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

工程（a）：式（2）：

[化2]



（式中、 R^1 及び R^2 は、上記の定義と同じ意味を表す。）で表されるオキシム化合物を、プロピレンオキサイドと、塩基性化合物の存在下で反応させる工程

工程（b）：工程（a）で得られた混合物を、環状酸無水物と、塩基性化合物の存在下で反応させる工程

工程（c）：工程（b）で得られた混合物を、塩基性化合物の水溶液と混合して、式（1）で表されるO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物を得る工程

[請求項2] 環状酸無水物の使用量が工程（a）で得られた混合物中の式（1）で表される化合物1当量に対して0.04～1.0当量である請求項1記載のO-[1-(2-ヒドロキシプロピル)]オキシム化合物の製造方法。

[請求項3] 環状酸無水物がマレイン酸無水物、コハク酸無水物及びフタル酸無水物からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1又は請求

項2記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項4] R¹及びR²は、各々独立して-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃又はフェニル基を表すか、若しくは、R¹及びR²はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 6員の炭素環を形成する請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項5] R¹及びR²は、各々独立して-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃又はフェニル基を表すか、若しくは、R¹及びR²はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 6員の炭素環を形成する請求項4記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項6] R¹及びR²は、各々独立して-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃又はフェニル基を表すか、若しくは、R¹及びR²はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 6員の炭素環を形成する請求項5記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項7] 工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒を、塩基性化合物の水溶液と混合する請求項1乃至請求項6のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項8] 工程（c）において、工程（b）で得られた混合物を含む有機溶媒が、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又はトルエンである請求項7記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕オキシム化合物の製造方法。

[請求項9] 工程（c）において、塩基性化合物が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムである請求項1乃至請求項8のいずれか1項に記載のO-〔1-（2-ヒドロキシプロピル）〕

)] オキシム化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C249/12(2006.01)i, C07C249/14(2006.01)i, C07C251/54(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)

C07C249/12, C07C249/14, C07C251/54

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-506617 A (BASF AG.), 30 June 1998 (30.06.1998), & WO 1996/004238 A1 & EP 775107 A1 & BR 9508498 A & CA 2196452 A & ZA 9506402 A & CN 1156445 A & MX 9700809 A & KR 10-0388882 B	1-9
A	JP 9-512805 A (BASF AG.), 22 December 1997 (22.12.1997), & US 5739402 A & WO 1995/030648 A1 & EP 788475 A & DE 4415887 A1 & ZA 9503583 A & BR 9507611 A & TW 449576 B & CN 1150418 A & MX 9605361 A	1-9

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 July 2016 (26.07.16)

Date of mailing of the international search report
09 August 2016 (09.08.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065198

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/18751 A1 (SCOTIA HOLDINGS PLC), 07 May 1998 (07.05.1998), & AU 4717497 A & ZA 9709656 A	1-9
A	US 5312950 A (EASTMAN KODAK CO.), 17 May 1994 (17.05.1994), (Family: none)	1-9
A	BACHMAN, G.B. et al., Alkylation of Nitroparaffins and Oximes with Epoxides, Journal of the American Chemical Society, 1959, 81 (16), p.4223-4225, ISSN 0002-7863	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C249/12(2006.01)i, C07C249/14(2006.01)i, C07C251/54(2006.01)i

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. C07C249/12, C07C249/14, C07C251/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 10-506617 A (ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャフト) 1998.06.30, & WO 1996/004238 A1 & EP 775107 A1 & BR 9508498 A & CA 2196452 A & ZA 9506402 A & CN 1156445 A & MX 9700809 A & KR 10-0388882 B	1-9
A	JP 9-512805 A (ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャフト) 1997.12.22, & US 5739402 A & WO 1995/030648 A1 & EP 788475 A & DE 4415887 A1 & ZA 9503583 A & BR 9507611 A & TW 449576 B & CN 1150418 A & MX 9605361 A	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.07.2016

国際調査報告の発送日

09.08.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

土橋 敬介

4 H

3839

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 98/18751 A1 (SCOTIA HOLDINGS PLC) 1998.05.07, & AU 4717497 A & ZA 9709656 A	1-9
A	US 5312950 A (EASTMAN KODAK COMPANY) 1994.05.17, (ファミリーなし)	1-9
A	BACHMAN, G.B. et al., Alkylation of Nitroparaffins and Oximes with Epoxides, Journal of the American Chemical Society, 1959, 81 (16), p.4223-4225, ISSN 0002-7863	1-9