

## 研究課題別評価

### 1. 研究課題名 機能性炭素反応種を用いた合成反応

### 2. 研究者氏名 新藤 充

ポスドク研究員 伊藤光太郎 (研究期間 平成13年4月～平成14年3月)

ポスドク研究員 熊谷逸裕 (研究期間 平成14年4月～平成15年6月)

### 3. 研究の狙い：

我々の生活には有機化合物が欠くことができない。その多くは有機合成により供給されている。特に付加価値の高い医薬品、農薬、機能性材料、プラスチックなどは有機合成化学者のたゆまぬ努力の賜である。しかし、有機合成に限らずあらゆる生産活動には廃棄物がつきものである。昨今の地球環境に対する意識の高まりも相まって、この十数年は有機合成化学も、合成の効率性と精密性が大きなテーマの一つとなり現在に至っている。精密有機合成の達成には既存の反応の改良もさることながら、抜本的改革には新反応の開発が不可欠である。その重要な担い手が有機金属化学、特に遷移金属触媒による合成反応である。あくまで金属の特性が主役となった合成である。一方、有機化学の主役であるはずの炭素化合物、炭素反応剤は精密合成の観点からは脇役に甘んじていた感も拭えない。しかし、有機合成の現場では炭素反応剤（炭素アニオン、カチオンなど）は多くの場合第一選択肢であることも現実である。炭素反応剤に高い機能性を付与してやれば精密有機合成の第一線で活躍することも可能であるはずである。そのような期待から我々が着目したのが「イノラートアニオン」である。イノラートはエノラート（炭素アニオンの代表格）の三重結合バージョンであるが、エノラートよりも遙かに機能性が高い。イノラートは求核剤であるから求電子剤と反応する。すると強い求電子剤である「ケテン」が生成する。ケテンが求核剤と反応すると求核性の高い「エノラート」が生成する。これが、求電子剤と反応するとケトンが生成する。このようにイノラートは極性を転換させながら次々と反応を進めることができる。すなわち極性転換型マルチ反応プロセスを実現させることが可能である。一つのフラスコの中で一気にいくつもの反応を進めるのである。本研究はイノラートの新規簡便合成法の開発、イノラートの機能性を生かした新規反応の開発を目的とし、そしてできれば標的化合物（医薬品、生理活性物質、天然有機化合物など）の合成への応用、イノラートの構造化学にも踏み込みたいと考えた。

その中で第一に解決すべき問題はイノラートの汎用性の高い合成法の確立である。これこそが、イノラートの化学がこれまでほとんど進展しなかった主因である。幸いにその端緒は本領域に採用される以前に掴んでいた。

第二の問題点はさまざまな合成反応への展開である。そのためには反応の高い汎用性が必要である。イノラートは幸いなことに極めて単純な構造をしており、それだけに広範な適用範囲が期待できる。

### 4. 研究結果：

3年間の研究成果について述べる。

#### (1) イノラートの実用的合成

我々は ジブロモエステルを原料とするイノラートの簡便合成法の開発に成功していた。その

方法でも従来法よりも極めて簡便かつ高収率である。しかし t-ブチルリチウムを試薬として使うため、大量(グラム以上)を扱うにはコストや安全性の観点で難があった。我々はラジカルアニオンを用いた方法を検討した結果、ナフタレンを触媒とするリチウム金属を用いたイノラートの改良合成法の開発に成功した。この方法ではグラムスケールでも安価に安全に効率よくイノラートを発生させることができ、これまでで最も実用的な生成法と評価できる。また、原料となるジプロモエステル合成法も「イノラートの臭素化」だけでなくラジカル臭素化、Hell-Volhard-Zelinski法の改良法なども見出し、バリエーションを増やした。

### (2) タンデム反応の開発

イノラートと $\alpha$ -ケトエステルを反応させると中間体の $\beta$ -ラクトンエノラートがDieckmann反応により閉環し、更に脱炭酸により多置換シクロアルカノンがワンポットで高収率で生成した。タンデム型環化付加 $\beta$ -Dieckmann反応である。まさに極性転換型マルチ反応プロセスの具現化である。この方法を展開することで五、六、七員環の多置換シクロアルカノン、シクロアルケン、多置換ナフタレンのワンポット合成に成功した。この生成物の骨格は極めて有用であり、多くの合成法が知られているが、ワンポットで込み入った置換基を持つ環状化合物を高収率で合成する方法は少ない。この反応を利用していくつかの天然有機化合物を合成した。

### (3) オレフィン化反応

イノラートとケトンで低温で反応させると $\beta$ -ラクトンエノラートが生成するが、これは室温付近で開環し不飽和カルボン酸、すなわち四置換オレフィンを与える。これをカルボニルのオレフィン化反応と捉え精査したところ、新しい化学へと大きく展開した。まず、従来のオレフィン化試薬では困難であった、四置換オレフィンを高収率で与えることが分かった。立体障害の大きい系でも問題ない。従来法ではほとんど期待できないE/Zの選択性も、アルキルアリアルケトンで4:1から8:1と当時としてはオリンピックデータが得られた。その研究過程でアリアルケトンのベンゼン環の電子状態でE/Z選択性が劇的に変化することを見出した。Houkらのtorquoselectivityでも説明できないことはないが、不明な点が多いので理論化学者と共同で理論計算による反応機構の解析を進めている。

更なる高選択性の実現を目指して種々検討したところ、アシルシランのオレフィン化でほぼ完璧なZ選択性と高収率を達成した。初めての立体選択的 $\beta$ -四置換オレフィン化反応の成功例である。更に、本生成物をヨウ素で処理したところ、意外なことに炭素ケイ素結合が切断されてシララクトンが生成した。原料のシリルアクリル酸が分子内高配位結合で超原子価ケイ素を形成していることが本反応の駆動力であることも判明した。本反応も一般性のある中性条件化での炭素ケイ素結合切断反応の稀なケースである。現在、合成化学への展開を進めている。

キレーションコントロールを想定して、 $\alpha$ -オキシケトンのオレフィン化も高選択性の実現に成功した。詳細な研究により、キレーションだけでなく軌道相互作用による選択性の発現も寄与していることが判明し、オキシケトンのみならず、アミノケトン、チオケトン、クロロケトン、フルオロケトンでも高選択性の発現に成功した。初めての一般性の高いケトンの高選択的オレフィン化反応である。この生成物は酸処理等により容易に五員環ラクトン、ラクタムへ変換でき、その有用性は非常に高い。現在、本反応を利用した生物活性天然物の合成を進めている。

エステルのオレフィン化にも成功しているが、詳細は省略する。

以上述べたように、イノラートによるカルボニルの新規オレフィン化反応の開発に成功した。この反応機構は従来のオレフィン化反応とは全く異なる新規反応であり、学術的にも実的にも有

用である。今後、一般法として確立されるよう研究を続けたい。

#### (4) 逆電子要請型双極子環化付加反応

イノラートとニトロンとの表記反応によりイソキサゾリジンを高選択的高収率で合成することに成功した。この生成物は1行程でアミノ酸へ定量的に導ける。不斉合成への展開も一部成功している。

以上のようにイノラートの新たな機能と有用性をこの3年間で明らかにしたが、この成果はイノラートの化学のほんの一部であると考えている。

#### 5. 自己評価：

本研究は、「イノラートで何ができるか」をメインテーマとした。したがって、研究計画とは異なる意外な発見に遭遇することも期待した。実際、思わぬ新反応、新現象にも巡り会え、イノラートの機能性を多く引き出すことができた。無論、何か有用物質（例えば稀少医薬品）を効率よく合成し「どうだ！」と示せば大きく世間にアピールできたであろうが、新反応を開発し、その応用性展開性を見極め、そういった有用物合成へと応用するにはもっと多くの人手と時間が必要である。3年間である程度の成果を挙げようとする、一つの反応に執着し極めるよりも新しい種をできるだけ多く見出した方が将来に繋がると同時に、自らのプライオリティも確保できると考えて研究を進めた。その結果、前項で述べた大筋で4領域の新反応群を見出し、更に展開できそうな芽をいくつも見出した。実際、いくつもの「芽」が控えている。

さて、これらの成果がはたして本領域の趣旨に合致しているだろうか。オレフィン化反応、タンデム反応共に、別法で合成すれば多段階を要し収率も芳しくない化合物を1行程で収率良く合成できるという点で特徴的である。「他の方法でもできるが、これでも同じようにできる」ではなく「他の方法では合成できないか、多大な労力とエネルギーを要するものを簡便に合成できる」ということである。すなわち、変換と制御に大いなる進歩をもたらしたのである。学術的にもオレフィン化の新たな方法論（第3のオレフィン化法）を提示し、連続反応の新しい型を見出し、イノラート化学の研究の総本山としてその地位を明確にした点で価値が高いと自負している。その成果が JACS 及び Angewandte Chemie に掲載されたことから伺える。但し、有機化学者以外もひっくり返るような大発見（Nature, Science クラス）には至らなかった。

反省点としては、小さな天然物の合成は出来たものの、実際に有用物質（医薬品、農薬など）の合成に応用するに至らなかった点、イノラートの分光学的研究が進まなかった点が挙げられる。前者は現在進めているが、1～2年で結果が出るような簡単な合成ではないため、長い目を見る必要がある。工業化となるともっと先の話であるが、夢ではない。高付加価値物質（医薬品）の合成への展開を期待している。後者は、特に慌てる必要がないと考えて、後回しになったためである。「実用性」に関しては、その定義にもよるが、実験室レベルでの適用範囲という観点ではその実用性は高いと評価している。工業化して製品を市場に出すのは、先の話である。

この3年間で前項の成果を挙げたが先にも述べたように多くの新たな芽を見出した。もし、より多くのポストドクを雇うことができたなら、成果はそれに比例して増えたに違いない（もちろん、ポストドク的能力にもよるが）。そういった意味で、この与えられた期間、資金、設備、マンパワー（質、量）を考慮すればほぼ満足の成果ではないかと考えている。現在、細かい補足データを加えて更に数報の論文を執筆中であり平成16年中には公表できると考えている。

ポスドクを一人雇うことができたのは有益であった。学生を教育しながら研究を進めるのは大変時間がかかるが、ポスドクは即戦力である。但し、問題点は多々ある。ポスドクはどうしても著名な研究室(旧帝大クラス)かアメリカ、ヨーロッパを目指す。研鑽を積み箔を付けるにはそういったブランドが必要であることは理解できる。したがって、地方大学や小さい研究室にはなかなか来てもらえないのが現実である。大学間の貧富の差がそのまま人材の偏りにも通じるわけである。私ももっと多くのポスドクを雇いたかったが(幸い複数人の応募があった)設備(NMRなど)にかなりの研究資金を割いたため、これ以上雇用できなかった。本来大学にあるべき研究機器に多くの資金を割かざるを得ない地方大学の問題点であり、機器を購入した段階で漸くスタートラインに立つことができたのである。

#### 6. 研究総括の見解：

イノラートを用いた反応を系統的に研究する提案であったが、この分野の研究が十分に発展してこなかった理由は、イノラートの良い合成法が無かったためである。提案者はイノラートの最も実用的な合成法に成功しているため、この分野の研究に適任者として提案を採用したものである。

研究は網羅的にあらゆる可能性を追求しており、多岐に渡っている。タンデム反応、オレフィン化反応、逆電子要請型双極子環化付加反応のそれぞれの分野で様々な新しい反応法実現に成功している。その点では本課題は成功しており十分に評価できる。実用化については、適切な対象が定めれば発展の可能性はあるが、今後に残されている。有機合成の新しいツールを作り上げたと言えよう。

#### 7. 主な論文等：

##### 発表論文

1. Lanthanoid Triflates Catalyzed Reaction of a Silyl Ynolate with Aldimines. M. Shindo, S. Oya, Y. Sato, K. Shishido, *Heterocycles*, 52, 545-548 (2000).
2. New method for activation of aldimines in cycloaddition of lithium ynolates with N-2-methoxyphenyl imines leading to  $\beta$ -lactams. M. Shindo, S. Oya, R. Murakami, Y. Sato, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 41, 5943-5946 (2000).
3. Highly E-selective synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides from N-2-methoxyphenyl aldimines via lithium ynolates. M. Shindo, S. Oya, R. Murakami, Y. Sato, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 41, 5947-5950 (2000).
4. Stereoelectronic Effect on Stereoselective Olefination of Ketones Providing Tetrasubstituted Olefins via Ynolates. M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Org. Chem.*, 65, 5443-5445 (2000).
5. The First Tandem [2 + 2] Cycloaddition-Michael Reaction Using Ynolates: Facile Construction of Substituted Carbocycles, M. Shindo, K. Matsumoto, Y. Sato, K. Shishido, *Org. Lett.*, 3, 2029-2031 (2001).
6. Practical synthesis of ynolate anions: naphthalene-catalyzed reductive lithiation of  $\alpha,\beta$ -dibromo esters, M. Shindo, R. Koretsune, W. Yokota, K. Itoh, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 42, 8357-8360 (2001)
7. A Novel tandem [2 + 2] Cycloaddition-Dieckmann Condensation with Ynolate Anions. Efficient

- Synthesis of Substituted Cycloalkenones and Naphthalenes via Formal [n + 1] Cycloaddition, M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, J. Org. Chem. 66, 7818-7824 (2001).
8. The First General Method for Z-Selective Olefination of Silyl Ketones via Ynolate Anions Providing Multisubstituted Alkenes, M. Shindo, K. Matsumoto, S. Mori, K. Shishido, J. Am. Chem. Soc. 124, 6840-6841 (2002).
  9. An ynolate-initiated tandem process giving cyclopentenones: total synthesis of cucumin E, M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, Tetrahedron Lett. 43, 5039-5041 (2002).
  10. Anionic Inverse Electron-Demand 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with Ynolates. Facile Stereoselective Synthesis of 5-Isoxazolidinones Leading to  $\alpha$ -Amino Acids, M. Shindo, K. Itoh, C. Tsuchiya, K. Shishido, Org. Lett. 4, 3119-3121 (2002).
  11. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Dibromo Esters as Precursors of Ynolates, M. Shindo, Y. Sato, R. Koretsune, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Itoh, K. Shishido, Chem. Pharm. Bull., 51, 477-478 (2003).
  12. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ynolates with Chiral Nitrones, M. Shindo, K. Itoh, K. Ohtsuki, C. Tsuchiya, K. Shishido, Synthesis, 1441-1445 (2003).
  13. (総説) Ynolates as Functional Carbanions, M. Shindo, Synthesis, 2275-2288 (2003).
  14. Electrophilic Cleavage of One Silicone-Carbon Bond of Pentacoordinate Tetraorganosilanes: Synthesis of Silalactones, Angew. Chem, Int. Ed. 43, 104-106 (2004).

学会発表 (招待講演、特別講義など)

1. 機能性カルバニオンの合成とその特性を利用した反応、新藤充、理研シンポジウム「有機化学反応の新展開」(2000)
2. Ynolate Anions? Synthesis & Reactions -, M. Shindo, RWTH (Germany), (2001)
3. イノラートアニオン、新藤充、茨城大学理学部講演会 (2001)
4. 機能性炭素反応種イノラートアニオン、新藤充、第11回光学活性化合物シンポジウム (2001)
5. Ynolates as a functional carbanions ? synthesis and reactions-, Mitsuru Shindo, MIT, (2002)
6. Ynolates as functional carbanions ? synthesis and reactions-, Mitsuru Shindo, MERCK Co. Ltd., (2002)
7. Ynolates as functional carbanions ? synthesis and reactions-, Mitsuru Shindo, TEMPLE University, (2002)
8. Ynolates as functional carbanions ? synthesis and reactions-, Mitsuru Shindo, FSU, (2002)
9. カルバニオンのルネッサンス、イノラートの生成と反応、長岡科学技術大学化学系講演会 (2002)
10. カルバニオンのルネッサンス、イノラートの化学、日本薬学会東海支部特別講演会 (2002)
11. カルバニオンのルネッサンス、イノラートの化学、京都大学大学院薬学研究科特別講演会 (2002)
12. カルバニオンのルネッサンス? イノラートによる新オレフィン化反応?、ディスカバリー有機化学シンポジウム、京都大学薬学部記念講堂、(2003)
13. カルバニオンのルネッサンスーイノラートによる新オレフィン化反応?、新藤充、第13回福岡

シンポジウム、福岡リーセントホテル (2003)

14. イノラートによる新オレフィン化反応とその展開、第19回若手化学者のための化学道場、鳥取大学工学部 (2003、鳥取)
15. カルバニオンのルネッサンスーイノラート化学の最先端?、茨城大学理学部先端科学トピックス講演会 (2003、茨城)

学会発表 (一般講演)

1. New method for activation o-aldimines: cycloaddition of lithium ynolates with N-o-methoxyphenylimines, M. Shindo, S. Oya, R. Murakami, Y. Sato, K. Shishido, the eighth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (KCOC), PP-242 (Kyoto, Japan), (2000)
2. イノラートを用いるカルボニル化合物の高立体選択的オレフィン化反応? 選択性発現における立体効果と立体電子効果? 新藤充、佐藤祐介、森聖治、宍戸宏造、第78回有機合成シンポジウム (京都) (2000)
3. Cycloaddition of lithium ynolates with aldimines、新藤充、大宅聡一郎、村上涼香、佐藤祐介、宍戸宏造、第47回有機金属討論会 PB101 (名古屋) (2000)
4. イノラートとアルドイミンとの環化付加反応、新藤充、村上涼香、大宅聡一郎、佐藤祐介、宍戸宏造、反応と合成の進歩シンポジウム、2P-04 (大阪) (2000)
5. イノラートとアルドイミンとの環化付加反応、新藤充、村上涼香、大宅聡一郎、佐藤祐介、宍戸宏造、反応と合成の進歩シンポジウム、2P-04 (大阪) (2000)
6. Stereoselective Olefination of ketones via opening of  $\gamma$ -lactone enolates derived from ynolates、M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 700, Hawaii, USA, 2000
7. Novel Synthesis of 2-naphthols via ynolates, Y. Sato, M. Shindo, K. Shishido, 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 701, Hawaii, USA, 2000
8. イノラートアニオンを用いる高立体選択的オレフィン化反応とその反応機構の考察、新藤充、佐藤祐介、宍戸宏造、森聖治、日本薬学会第121年会 28 PA III-088 (札幌) (2001)
9. イノラートを用いた新規タンデム型環化付加-マイケル反応による多置換シクロアルケンの合成、新藤充、松本健司、佐藤祐介、宍戸宏造、日本薬学会第121年会 28 PA III-089 (札幌) (2001)
10. Tandem reactions via ynolate anions: facile construction of carbocycles、M. Shindo, Y. Sato, K. Matsumoto, K. Shishido, 6<sup>th</sup> International Symposium on Carbanion Chemistry (Marburg, Germany) (2001)
11. リチウムイノラートによるタンデム型 [2+2] 環化付加-マイケル反応、新藤充、松本健司、佐藤祐介、宍戸宏造、第48回有機金属討論会 PB249 (横浜) (2001)
12. イノラートアニオンを用いた高選択的オレフィン化反応とその反応制御機構、新藤充、佐藤祐介、吉川孝、宍戸宏造、森聖治、第27回反応と合成の進歩シンポジウム、10-12 (仙台) (2001)
13. イノラートを用いるタンデム型 [2+2] 環化付加-ディックマン反応、新藤充、佐藤祐介、宍戸宏造、第80回有機合成シンポジウム、3? 1 (東京) (2001)

14. イノラートを用いた新規タンデム型 [2 + 2 環化付加 - Michael 反応による多置換シクロアルケンの合成、新藤充、松本健司、佐藤祐介、宍戸宏造、第 40 回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、17A09-20 (徳島) (2001)
15. ラジカルアニオンを用いたイノラートアニオンの実用的生成法、新藤充、是恒良子、横田和加子、伊藤光太郎、宍戸宏造、日本薬学会第 122 年会、27 【P】I-055 (千葉) (2002)
16. イノラートアニオンを用いた三置換ビニルシランの高 Z 選択的合成、新藤充、松本健司、宍戸宏造、日本薬学会第 122 年会、27 【P】I-056 (千葉) (2002)
17. イノラートアニオンを用いた  $\alpha$ -オキシケトンの高選択的オレフィン化反応、新藤充、吉川孝、西井健、宍戸宏造、日本薬学会第 122 年会、27 【P】I-057 (千葉) (2002)
18. イノラートアニオンを用いた  $\beta$ +2 環化付加反応とその応用、新藤充、伊藤光太郎、土屋智奈津、宍戸宏造、日本薬学会第 122 年会、27 【P】I-058 (千葉) (2002)
19. Z-selective Olefination of Acylsilane via Ynolate Anions、K. Matsumoto, M. Shindo, K. Shishido, Th 9th Korea-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, p34, (Seoul, Korea) (2002).
20. イノラートアニオンによるケトンの高立体選択的オレフィン化反応、新藤充、吉川孝、佐藤祐介、宍戸宏造、日本プロセス化学会創設記念シンポジウム、P-7、東京、(2002)
21. Total synthesis of cucumin E using an ynolate-initiated tandem reaction、M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, International Symposium on the Chemistry of Essential Oils, Terpenes and Aromatics, 2V-6, Tokushima, (2002)
22. イノラートアニオンによるアシルシランの Z 選択的オレフィン化反応、新藤充、松本健司、宍戸宏造、森聖治、第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム 20-09、(2002)
23. イノラートを用いた [3 + 2] 環化付加反応、土屋智奈津、伊藤光太郎、新藤充、宍戸宏造、第 41 回日本薬学会、日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、10C09-00、米子、(2002)
24. イノラートを用いた  $\alpha$ -オキシケトンの高立体選択的オレフィン化反応、吉川孝、西井健、佐藤祐介、新藤充、宍戸宏造、第 41 回日本薬学会、日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、10C09-10、米子、(2002)
25. イノラートによるアシルシランの高 Z 選択的オレフィン化反応、新藤充、松本健司、宍戸宏造、森聖治、第 7 回ケイ素化学協会シンポジウム P32、神奈川、(2002)
26. ケイ素上での脱アルキル求核置換反応、新藤充、松本健司、宍戸宏造、第 123 回日本薬学会年会、27 【P1】I-041、長崎、(2003)
27. イノラートを用いた  $\alpha$ -オキシケトンのオレフィン化反応における立体制御機構、新藤充、吉川孝、宍戸宏造、第 123 回日本薬学会年会、28 【P1】I-094、長崎、(2003)
28. イノラートを用いたエステルのオレフィン化反応、新藤充、熊谷逸裕、伊藤光太郎、北泰輔、宍戸宏造、第 123 回日本薬学会年会、28 【P1】I-095、長崎、(2003)
29. Selective Si-C Bond Cleavage of Semi-Pentacoordinate Silanes by Iodine: Novel Synthesis of Silalactones、Mitsuru Shindo, Kenji Matsumoto, Kozo Shishido, IKCOC-9, PB-008, Kyoto, 2003.10.10-14.
30. イノラートによる高 Z 選択的オレフィン化反応? プテノリドのワンポット合成?、新藤充、吉川孝、宍戸宏造、第 47 回香料テルペン及び精油化学に関する討論会、1IV-7、東京、2003 年 11 月 8 日

31. イノラートを用いる逆電子要請型 1, 3? 双極子環化付加反応、新藤充、大槻恵子、土屋智奈津、伊藤光太郎、宍戸宏造、第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム、1p-10、岐阜、2003 年 10 月 20 日

出願特許

1. 多置換シクロアルケン類の新規製造法 (新藤充, 宍戸宏造) 特開 2002-371036
2. イノラートアニオンの新規合成法 (新藤充, 宍戸宏造) 特開 2003-113128
3. 5? イソキサゾリジノン類の新規製造法 (新藤充, 伊藤光太郎) 特開 2003-221385
4. プテノリト類の新規製造法 (新藤充、宍戸宏造) 特願 2002-19845
5. 五員環シラクトン化合物の製造方法およびこれによって得られる五員環シラクトン化合物 (新藤充、宍戸宏造) 特願 2002-321775
6. エノールエーテルの新規製造法 (新藤充、熊谷逸裕) 特願 2003-2776