(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-136502
(P2012-136502A)
(43)公開日　平成24年7月19日(2012.7.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 249/02	(2006.01)	C07C 249/02		4H006
C07C 251/30	(2006.01)	C07C 251/30		
C07C 63/15	(2006.01)	C07C 63/15	A	
C07C 51/60	(2006.01)	C07C 51/60		
C07C 53/42	(2006.01)	C07C 53/42		

審査請求 未請求　請求項の数 8　ＯＬ　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-174074 (P2011-174074)
(22)出願日　平成23年8月9日 (2011.8.9)
(31)優先権主張番号　特願2010-276243 (P2010-276243)
(32)優先日　平成22年12月10日 (2010.12.10)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

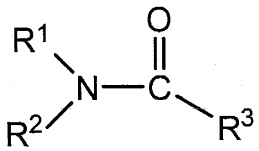
(71)出願人　393021967
イハラニッケイ化学工業株式会社
静岡県静岡市清水区蒲原５７００番地の１
(71)出願人　000004743
日本軽金属株式会社
東京都品川区東品川二丁目２番２０号
(74)代理人　100076439
弁理士　飯田　敏三
(74)代理人　100131288
弁理士　宮前　尚祐
(72)発明者　木村　芳一
静岡県静岡市清水区蒲原５７００番地の１
イハラニッケイ化学工業株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】イミドイルクロリド化合物の製造方法及びそれを用いた各種化合物の製造方法

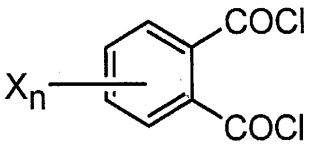
(57)【要約】
【課題】取扱い性に劣る塩素化剤を必要とせず、イミドイルクロリド化合物を合成する新規な製造方法、並びにこれを用い、各種化合物を高収率かつ高純度で得る製造方法を提供する。また、イミドイルクロリド化合物をこれと無水フタル酸化合物との混合物から効率的かつ高純度でイミドイルクロリド化合物を単離する方法を提供する。
【手段】特定のアミド化合物と特定のフタル酸クロリド化合物を反応させ、特定のイミドイルクロリド化合物を生成させるイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（１）で表されるアミド化合物と下記一般式（２）で表されるフタル酸クロリド化合物を反応させ、下記一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物を生成させるイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【化１】



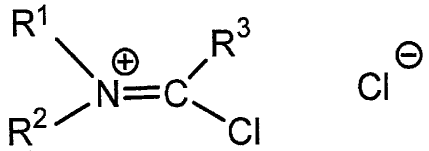
(1)

（一般式（１）中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、又はアラルキル基を表す。Ｒ[3]は、水素原子、アルキル基、アリール基又は置換アミノ基を表す。Ｒ[1]またはＲ[2]とＲ[3]とは環状構造を形成していてもよい。）
【化２】



(2)

（一般式（２）中、Ｘは、水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基を表す。ｎは１～４の整数を表す。）
【化３】



(3)

（一般式（３）中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、及びＲ[3]は一般式（１）及び（２）と同じ意味を表す。）
【請求項２】
一般式（１）で表される化合物が、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジエチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素、Ｎ－ホルミルピペリジンまたは１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンであり、一般式（２）で表される化合物がフタル酸クロリドである請求項１に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【請求項３】
前記生成した一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物をエーテル系溶媒で処理し、無水フタル酸化合物を取り除き、イミドイルクロリド化合物を結晶として取り出す請求項１又は２に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【請求項４】
前記エーテル系溶媒が、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン及び１，２－ジメトキシエタンから選ばれる請求項３記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【請求項５】
前記生成した一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物をトルエン化合物と一般式（１）で表されるアミド化合物の混合溶媒で処理し、無水フタル酸化合物を取り除き、イミドイルクロリド化合物を結晶として取り出す請求項１又は２に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。
【請求項６】
前記請求項１～５のいずれか１項に記載の製造方法で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、酸素

原子を含む有機化合物と接触させ、脱酸素クロル化の反応をさせる脱酸素クロル化生成物の製造方法。
【請求項７】
前記酸素原子を含む有機化合物が、カルボン酸化合物、アルコール化合物、アルデヒド化合物、又はケトン化合物である請求項６に記載の製造方法。
【請求項８】
前記請求項１～５のいずれか１項に記載の製造方法で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、電子豊富な芳香族化合物と反応させ、加水分解し芳香核にホルミル基を導入するホルミル基保有芳香族化合物の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はイミドイルクロリド化合物の新規製造方法に関し、さらにそれを用いた各種化合物の製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
イミドイルクロリド化合物は、有用な有機化合物を温和な条件下で合成する反応ツールとして知られている。その適用例は広く多岐にわたり、芳香族へのホルミル基の導入、カルボン酸から酸クロリドへの変換、アルコール類からハロゲン化炭化水素への変換、カルボン酸とアルコール類からのエステルの合成などが挙げられる。その代表的化合物としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドがあり、これはビルスマイヤー（Ｖｉｌｓｍｅｉｅｒ）試薬と呼ばれている。非特許文献１は、この化合物を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ホスゲン、蓚酸ジクロリド等の塩素化剤を作用させて合成する方法を開示する。近年、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）から、同様の塩素化剤を用いて２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリュームクロリドが合成された（非特許文献２参照）。これも幅広い反応に利用することができ、有用な反応ツールとなる。
しかしながら、従来イミドイルクロリド化合物を合成するために提案されている上記塩素化剤は、特殊な排ガス、排水処理設備が必要であったり、安全面で取り扱いが困難であったりする。また、工業的な生産に用いるには高価であり経済性に劣り、実際的な製造材料として広く利用されるには至っていない。
【０００３】
最近、アルコール化合物をそのクロル化物に変換する反応において、ピバロイルクロリドとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドとを反応させ、反応系内にビルスマイヤー・ハック型錯体を生成させることが提案された（非特許文献３参照）。これにより、各種のアルコール化合物をそのクロル化物に変換できるとされている。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｍａｒｓｏｎ，Ｃ．Ｍ ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ １９９２年，４８巻，３６５９頁
【非特許文献２】Ｉｓｏｂｅ，Ｔ．＆Ｉｓｈｉｋａｗａ，Ｔ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９年，６４巻，６９８４－６９８８頁、６９８９－６９９２頁、５８３２－５８３５頁。
【非特許文献３】Ｄｕｂｅｙｒａ，Ａ，ｅｔ．ａｌ． Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０１０年，５１巻，７４４－７４６頁
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】

上記非特許文献１及び２に開示された塩素化剤であるオキシ塩化リンを使うと燐の排水処理が問題となる。塩化チオニルを使うと二酸化硫黄の排ガス処理設備が必要となる。ホスゲンを使用するには安全上の対策が必須であり、蓚酸ジクロイドは非常に高価であり汎用原料として使用するには難がある。これに対し非特許文献３に開示された方法によれば、アルコール化合物のクロル化反応において上記の塩素化剤を用いる必要はなくなる。しかし、本発明者の確認によると、この反応を通じてビルスマイヤー試薬を単離することはできなかった（後記比較例ｃ５１参照）。また、ピバロイルエステルを副生するとされるなど、そこで示された目的化合物の収率は、必ずしも高いものではなかった（同比較例ｃ５１参照）。さらに、現実的な問題点として、ピバロイルクロリドの臭気はきつく、結局、工業生産において設備上の対策が必要となってしまう。

本発明は、上記従来技術に鑑み、取扱い性に劣る塩素化剤を必要とせず、イミドイルクロリド化合物を合成する新規な製造方法、並びにこれを用い、各種化合物を高収率かつ高純度で得る製造方法の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明者らは、アミド化合物にフタル酸クロリド類を塩素化剤として作用させると、相当するイミドイルクロリド化合物を合成できることを見出した。そして、本発明の方法で調製したイミドイルクロリド化合物を、従来本化合物により進行することが知られている多くの化学反応に適用し、安全かつ簡便に、しかも安価かつ高収率・高純度でその反応を達成できることを確認した。さらに、目的とする各化合物の合成反応に上記イミドイルクロリド化合物を適用するに当たり、その反応系をそのまま利用することも、イミドイルクロリド化合物を単離して用いることもでき、目的化合物の単離性等を考慮して好適な合成反応条件を選定しうることを見出した。

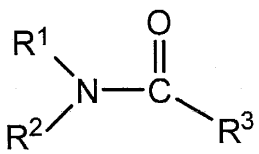
本発明は上記知見に基づき完成されたものであり、上記の課題は以下の手段により解決された。

【０００７】

（１）下記一般式（１）で表されるアミド化合物と下記一般式（２）で表されるフタル酸クロリド化合物を反応させ、下記一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物を生成させるイミドイルクロリド化合物の製造方法。

【０００８】

【化１】

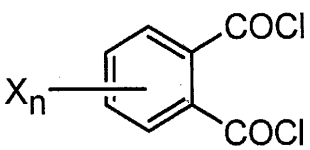


(1)

（一般式（１）中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、又はアラルキル基を表す。Ｒ^{3}は、水素原子、アルキル基、アリール基又は置換アミノ基を表す。Ｒ^{1}またはＲ^{2}とＲ^{3}とは環状構造を形成していてもよい。）

【０００９】

【化２】

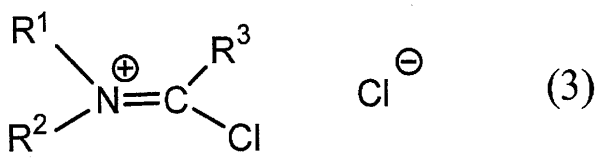


(2)

（一般式（２）中、Ｘは、水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基を表す。ｎは１～４の整数を表す。）

【００１０】

【化３】



（一般式（３）中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}は一般式（１）及び（２）と同じ意味を表す。）

（２）一般式（１）で表される化合物が、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素、または１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンであり、一般式（２）で表される化合物がフタル酸クロリドである（１）に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。

（３）前記生成した一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物をエーテル系溶媒で処理し、無水フタル酸化合物を取り除き、イミドイルクロリド化合物を結晶として取り出す（１）又は（２）に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。

（４）前記エーテル系溶媒が、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、及び１，２－ジメトキシエタンから選ばれる（３）記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。

（５）前記生成した一般式（３）で表されるイミドイルクロリド化合物をトルエン化合物と一般式（１）で表されるアミド化合物の混合溶媒で処理し、無水フタル酸化合物を取り除き、イミドイルクロリド化合物を結晶として取り出す（１）又は（２）に記載のイミドイルクロリド化合物の製造方法。

（６）前記（１）～（５）のいずれか１項に記載の製造方法で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、酸素原子を含む有機化合物と接触させ、脱酸素クロル化の反応をさせる脱酸素クロル化生成物の製造方法。

（７）前記酸素原子を含む有機化合物が、カルボン酸化合物、アルコール化合物、アルデヒド化合物、又はケトン化合物である（６）に記載の製造方法。

（８）（１）～（５）のいずれか１項に記載の製造方法で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、電子豊富な芳香族化合物と反応させ、加水分解し芳香核にホルミル基を導入するホルミル基保有芳香族化合物の製造方法。

【発明の効果】

【００１１】

本発明の製造方法によれば、取扱い性に劣る塩素化剤を必要とせずに、環境負荷の少ない方法でイミドイルクロリド化合物を合成することができる。また、その反応系内で、あるいはこれを単離して用い、各種化合物を高収率かつ高純度で製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

［イミドイルクロリド化合物の製造］

本発明の製造方法においては、アミド化合物をフタル酸クロリド化合物と反応させイミドイルクロリド化合物に変換する。必要によりその反応場を所定の塩素化ないしホルミル化反応に適用したり、イミドイルクロリド化合物を単離して上記反応に供することができる。その結果、本発明によれば、従来用いられてきたホスゲン、オキシ塩化リン、塩化チオニル、蓚酸ジクロリドなどの塩素化剤に代えて、安全で安価なフタル酸クロリド化合物を用いることができ、これまで難しかったイミドイルクロリド化合物の合成ないしこれを利用した反応生成物の工業的規模での生産に好適に対応することができる。このような顕著な効果を達成した理由は一部推定を含むが下記のように説明することができる。

【００１３】

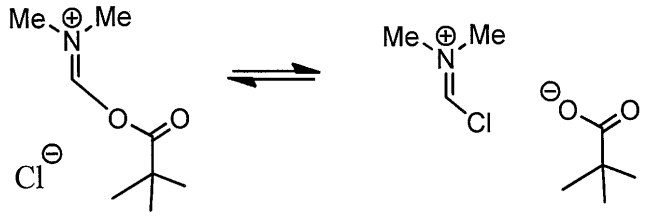
例えば、ホスゲンなどに比べ取り扱いやすい塩素化剤として、上記特許文献３のようにピバロイルクロリドを用いることが挙げられる。これにより、所定のイミドイルクロリド

化合物を系内に生成させることはできるが、対イオンとしてピバロイルアニオンが残り、イミドイルクロリド化合物を単離することは極めて難しい（下記スキーム１参照）。上記イミドイルクロリド化合物（カチオン）が生成した反応場を利用し、そこに反応基質を導入して塩素化やホルミル化を行うことも考えられるが、イミドイルクロリド化合物の生成反応自体が平衡状態にあるため（下式）、収率の向上には自ずと限界がある（後記比較例ｃ５１参照）。

【００１４】

【化４】

＜スキーム1＞



stable ion pairs

【００１５】

一方、オルト位に酸クロリド（クロロカルボニル基）を２個持つフタル酸クロリドを利用する本発明では、ＤＭＦとの反応で平衡が圧倒的に右辺（反応生成物側）に片寄り、系内の反応生成物がイミドイルクロリド化合物（Ｖｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬）と無水フタル酸になる方向となる。結果として、カルボキシアニオンが多量に残留して阻害することがなく、必要により、イミドイルクロリド化合物の結晶を析出させ単離することができる。無水フタル酸を溶かす溶媒としてエーテル系溶媒等を用い、高純度のイミドイルクロリド化合物を取得することも可能である。さらに、無水フタル酸になると、系内での逆反応が起こりにくく、その反応場を利用して塩素化ないしホルミル化を進行させる際にも高い収率を実現することができる。

【００１６】

以下、本発明について、その好ましい実施態様に基づき詳細に説明する。なお、本明細書において＊＊＊化合物というときには、＊＊＊で定義付けられる化合物の総称を意味し、その塩あるいはイオン等を含む意味である。

【００１７】

・フタル酸クロリド化合物

本発明で用いられるフタル酸クロリド化合物はその置換基が反応に影響しないものならば特に制限はないが、無水フタル酸から既存の方法で調製できる無置換のフタル酸クロリドを用いることが安価で好ましい。具体的には、上記一般式（２）で表される化合物を用いる。一般式（２）中、Ｘは、水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基（例えば、炭素数１～４のアルキル基）を表し、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基であることが好ましく、水素原子、塩素原子、メチル基であることがより好ましい。ｎは１～４の整数を表す。

【００１８】

・アミド化合物

アミド化合物にも構造的な制限はないが、ホスゲン等を用いる数多くの例が知られており、それらのいずれにも適応できる。本実施態様においては、上記一般式（１）で表される化合物を用いる。一般式（１）中、R^1及びR^2は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、又はアラルキル基を表す。このときのアルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。アリール基としては、フェニル基、置換フェニル基であることが好ましく、フェニル基、４－クロロフェニル基、４－メチルフェニル基であることがより好ましい。アラルキル基としては、ベンジル基、置換ベンジル基であることが好ましく、ベンジル基であるこ

とがより好ましい。

R^3は、水素原子、アルキル基、アリール基又は置換アミノ基を表す。このときアルキル基としては、メチル基、エチル基、第３ブチル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。アリール基としてはフェニル基が好ましい。置換アミノ基としては、ジメチルアミノ基、モノメチルアミノ基、フェニルメチルアミノ基であることが好ましく、ジメチルアミノ基であることがより好ましい。

R^1またはR^2とR^3とは環状構造を形成していてもよい。環状構造としては、ピペリジン環、ピロリジン環、アザシクロペンタノン環、ジアザシクロペンタノン環、ジアザシクロヘキサノン環などの構造が挙げられる。

【００１９】

代表的なアミド化合物を例示すると、Ｎ－メチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジエチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルピバロイルアミド、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）、Ｎ，Ｎ、Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素（ＴＭＵ）、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、Ｎ－ホルミルピペリジン等が挙げられる。なかでも、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジエチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素、Ｎ－ホルミルピペリジンまたは１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンが好ましい。

【００２０】

・反応温度等

フタル酸クロリド化合物とアミド化合物とを等モル量で混合すると、相当するイミドイルクロリド化合物と無水フタル酸誘導体（無水フタル酸化合物）を生成するように速やかに反応が進行する。その反応は基質により室温（約２０℃）～１５０℃の範囲で行うことができる。Ｎ－メチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）のようなホルムアミド化合物の場合には室温から５０℃の間で反応を行うことが好ましい。ＤＭＡＣ，ＤＭＩ，ＴＭＵのようなケトンタイプのアミド化合物では１００～１５０℃で反応することが好ましい。

フタル酸クロリド化合物とアミド化合物との供給比率は特に限定されないが、実際的な条件を考慮すると、フタル酸クロリド化合物に対して、単離する場合にはアミド化合物を１～１０当量とすることが好ましい。単離しない場合には０．０１～１当量とすることが好ましい。

【００２１】

・反応溶媒

イミドイルクロリド化合物は通常固体となるため、反応変化が目視で観測できる。後の反応に用いることを考慮して、イミドイルクロリド化合物の調製には溶媒を用いてもよいし、アミド化合物を溶媒と兼用したものとして用いてもよい。それらの場合、均一溶液あるいはスラリー状態となり、後の塩素化反応に好都合の形態となる。溶媒を用いる場合は特に制限はないが無水であることが好ましい。水があると、フタル酸クロリド化合物が加水分解されてしまう。それらの例として、ＤＭＦ，ＤＭＡＣ，ＤＭＩ、ＮＭＰ以外に、１，２－ジメトキシエタン、ジグライム、１，４－ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン，テトラヒドロピラン、トルエン、キシレン、クロロトルエン、塩化ベンゾイル等が挙げられる。

【００２２】

［各種化合物の製造］

本発明の応用に係る実施態様として、上記の方法で調製したイミドイルクロリド化合物の合成反応場を、あるいはこれを単離したものを、従来知られている各種化合物の合成反応に提供することが挙げられる。その化学反応の例として、電子豊富なベンゼン核へのホルミル基の導入、カルボン酸から酸クロリドへの変換、アルコールから塩化物への変換、酸とアルコールからエステルの合成、アルデヒド基をジクロロメチル基へ変換などが挙げられ、幅広く適用できる。上記の公知の反応について説明された文献として、Ｍａｒｓｏ

ｎ，Ｃ．Ｍ ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ １９９２年，４８巻，３６５９頁 （前記非特許文献１）、Ｉｓｏｂｅ，Ｔ．＆Ｉｓｈｉｋａｗａ，Ｔ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９年，６４巻，６９８４頁、６９８９頁、５８３２頁（前記非特許文献２）、Ｆｉｅｓｅｒ＆Ｆｉｅｓｅｒ、Ｒｅａｇｅｎｔ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ａ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ）４巻１８６頁，７巻４２２頁、Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ ４巻第ＩＶ増補版１７５頁、富岡清監訳、人名反応に学ぶ有機合成戦略（化学同人 ２００６年刊）４６８頁などが挙げられる。

ここで「電子豊富なベンゼン核」とは、電子供与基を置換基に持つベンゼン核という意味であり、その核をもつ芳香族に属する化合物を「電子豊富な芳香族化合物」という。電子豊富な芳香族化合物としては、例えばアニソール、ジメチルアミノベンゼン、１，２－ジメトキシベンゼン、１，３－ジメトキシベンゼン、１，２，３－トリメトキシベンゼン１，２－メチレンジオキシベンゼン等が挙げられる。

【００２３】

・イミドイルクロリド化合物の合成反応場をそのまま利用する態様

本実施態様においては、アミド化合物とフタル酸クロリド化合物とを用いてイミドイルクロリド化合物を合成する反応場を、そのまま各種化合物の生成等の反応に利用する。この場合、反応生成物中には無水フタル酸誘導体が副生し共存することとなるが、適当な溶媒を用いると溶解度の差により目的化合物を選択的に晶析させることができる。あるいは、目的化合物が液体の場合、蒸留により目的物を分離する方法を採用することが好ましい。また、目的化合物がアルカリ性水溶液により変化を受けない化合物である場合には、炭酸ナトリウム水溶液等のアルカリ水で処理すると無水フタル酸化合物が開環してナトリウム塩となり水層に溶解するので、目的化合物を有機溶媒で抽出する方法を採用することもできる。

分離した無水フタル酸誘導体は通常の有機化合物として廃棄することもできるし、既存の方法によってフタル酸クロリド誘導体に変換し再使用することもできる。このように、本実施態様の方法は、それ自体の安全性、有用性があるのみならず、副生物のリサイクルをも考慮した環境適合型のイミドイルクロリド化合物とそれらを用いる反応形態としても意義を有する。

【００２４】

イミドイルクロリド化合物は次工程の反応（これを適用した各種化合物の合成反応）により元のアミド化合物に変化する。従って、フタル酸クロリド化合物と次工程で反応させる基質の中に触媒量のアミド化合物を加えると、反応系内でイミドイルクロリドに変化しながら次工程の反応を行うことができる。その場合、定法により無水フタル酸化合物を分離すれば目的の化合物が高収率で得られる。

【００２５】

すなわち、本発明においては、上記の手順で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、酸素原子を含む有機化合物と接触させ、脱酸素クロル化反応を進行させる実施態様が好ましい。あるいは、上記の手順で得たイミドイルクロリド化合物を単離し、または単離せずに、あるいは前記イミドイルクロリド化合物の生成の際に、電子豊富な芳香族化合物と反応させ、加水分解し芳香核にホルミル基を導入する実施態様が好ましい。特に、上記イミドイルクロリドの生成を無溶媒で行うようなときには、これを単離することが難しい場合があり、本実施態様を好適に用いて所望の反応を行うことができる。

【００２６】

・イミドイルクロリド化合物を単離して利用する態様

本実施態様は、アミド化合物とフタル酸クロリド化合物から合成したイミドイルクロリド化合物と無水フタル酸化合物の混合物から、イミドイルクロリド化合物を単離する方法、並びにこれを目的の化合物の合成等の反応に適用することに関する。上記で述べたように無水フタル酸化合物は通常、次工程の塩素化反応に関与しないので、そのままの形で残るが生成物が固体である場合にはそれらの分離に手間がかかったり、収量ロスしたりする

。そうした場合には、あらかじめ無水フタル酸化合物が混入していない純粋なイミドイルクロリド化合物を用いることが好ましい。

本実施態様によれば、イミドイルクロリド化合物と無水フタル酸化合物の混合物にエーテル系溶媒またはＢＴＸ化合物（ベンゼン、トルエン、キシレンのほか、そのハロゲン置換体を含む。）を用いると無水フタル酸化合物が溶媒に溶解するので、簡単なろ過操作で純粋なイミドイルクロリド化合物を結晶として単離することができる。エーテル系化合物の例としてジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグライム、シクロペンチルメチルエーテルなどを挙げることができるが、中でもテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンが無水フタル酸を良く溶かすので好ましい。ＢＴＸ化合物としてはトルエン、パラクロロトルエン、オルトクロロトルエン、クロロベンゼン、キシレンなどが挙げられる。このとき、溶解度の調整のために一般式（１）で表されるアミド化合物を混合して用いることもできる。溶媒の選定に当たっては、無水フタル酸がよく溶解してイミドイルクロリドが不溶なものほど好ましい。溶解度で規定をするならば、２５℃で無水フタル酸を１０％以上溶解する溶媒が好ましく、１５％以上ならばより好ましく、２０％以上ならばさらに好ましい。

【００２７】

具体例としていえば、その使用量は２５℃～４０℃の間で４～７重量倍用いると無水フタル酸化合物を完全に溶解できることを溶解度試験により明らかとした。また、その量におけるイミドイルクロリド化合物の溶解度は１％以下であることも併せて確認した。代表的な例を示すと、５重量倍の１，４－ジオキサン中ＤＭＦとフタル酸クロリドを等モル混合し室温～４０℃で攪拌すると次第に結晶が析出してくる。析出した結晶はほぼ純粋なＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドであり、無水フタル酸は１，４－ジオキサンに溶解していた。イミドイルクロリド化合物は吸湿性であるので、空気を遮断しながら窒素で加圧ろ過する方法で単離することが好ましい。あるいは、オルトクロロトルエン４重量倍とＤＭＦ１重量倍の混合溶媒を用いると３５～４０℃で無水フタル酸を完全に溶解することができるので、ほぼ純粋なＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを簡単なろ過により結晶として単離することができる。

得られた結晶はそのまま用いることもできるし、乾燥して用いることもできる。このようにして得られたＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶はほぼ純品であるので、例えば、等モルの基質と適当な溶媒の中で室温（２０℃）～６０℃で攪拌すると容易に次工程の塩素化反応が進行し、簡単なろ過により高純度の塩素化合物が高収率で得られる。

【００２８】

本発明に関してその好ましい実施態様に基づき詳細に説明したが、その利点を繰り返すと下記のようになる。

アミド化合物にフタル酸クロリド類を作用させると、イミドイルクロリド化合物と無水フタル酸誘導体に変換されるが、多くの場合無水フタル酸誘導体は次工程の反応に直接関与せず未反応物として残るので、そのまま次工程の反応場に用いることができる。未反応の無水フタル酸誘導体は蒸留あるいは再結晶により容易に取り除くことができ、必要ならば回収しフタル酸クロリド類への再変換原料として用いることができる。従って、本発明の実施態様によれば、特殊な排水、廃棄物処理を必要としないクリーンなイミドイルクロリド化合物の製造方法を提供することができる。無水フタル酸誘導体からフタル酸クロリド類への変換反応は、本発明者らにより完成しており工業原料として安価に市場に供給されている（特開２０１０－５３１２６号、特開２０１０－１０５９２９号公報）。

また、必要ならばイミドイルクロリド化合物を簡単な操作で単離し用いることができる。即ち、イミドイルクロリド化合物と無水フタル酸誘導体の混合物をエーテル系溶媒またはＢＴＸ溶媒で処理すると無水フタル酸が溶媒に溶解するために、簡単なろ過操作で高純度のイミドイルクロリド化合物を結晶として得ることができ、様々な化合物の反応に適切な反応条件下で適用することができる。

【実施例】
【００２９】
以下に本発明について実施例に基づきさらに詳細に説明するが、本発明がこれに限定して解釈されるものではない。
（実施例Ｉ）イミドイルクロリド化合物の製造
（実施例１０１）
１，４－ジオキサン３０ｍＬ中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３．０ｇ（４１．１ミリモル）とフタル酸クロリド８．３ｇ（４１．１ミリモル）を室温で混合した後、４０℃で３時間攪拌した。結晶をガラスフィルター上にあけて窒素加圧下でろ取し、１，４－ジオキサン８ｍＬで２回洗浄した。得られた結晶を真空乾燥し、５．２４ｇ（９９％収率）のＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを得た。その融点は１２８℃（分解）であった（文献値　１３２℃、アルドリッチ社カタログ値）。
生成物のＮＭＲ測定から無水フタル酸はほとんど混入していないことを確認した。また、合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドのＩＲ測定及びＮＭＲ測定を行った結果、アルドリッチ社から販売されている試薬とスペクトルがよく一致した。
ＩＲ（$CHCl_3$）　１６９９（Ｃ＝Ｎ）cm^{-1}
３００Mz^{-1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）　δ＝３．９７８（ｓ、６Ｈ），１１．００２（ｓ、１Ｈ）
【００３０】
（実施例１０２）
１，２－ジメトキシエタン３０ｍＬ　中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３．０６ｇ（４１．９ミリモル）とフタル酸クロリド８．４３ｇ（４１．７ミリモル）を４０℃で１時間攪拌した。結晶をガラスフィルター上にあけて窒素加圧下でろ取し、１，２－ジメトキシエタン１０ｍＬで２回洗浄した。得られた結晶を真空乾燥し、３．２０ｇ（６０％収率）のＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを得た。その融点は１２７～１２８℃（分解）であった。
【００３１】
（実施例１０３）
１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン　３．５０ｇ（３０．７ミリモル）、フタル酸クロリド６．５４ｇ（３２．４ミリモル）の混合物を１４０℃で５時間加熱攪拌した。冷却後、１，４－ジオキサン２５ｍＬを加えると結晶が析出したので、ガラスフィルターにてろ過、１０ｍＬの１，４－ジオキサンで２回洗浄、５ｍＬのエーテルで１回洗浄後、真空乾燥した。２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリュームクロリド　２．７２ｇ（収率５３％）を得た。このものの融点（分解点）は９４．６℃を示した（文献値融点：９５～１００℃　非特許文献２）。
合成した２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリュームクロリドのＩＲ測定及びＮＭＲ測定を行った結果、東京化成社から販売されている試薬とスペクトルがよく一致した。
ＩＲ（$CHCl_3$）　１６３６（Ｃ＝Ｎ）cm^{-1}
３００Mz^{-1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）　δ＝３．３３７（６Ｈ），４．３１７（４Ｈ）
【００３２】
（実施例１０４）
１，４－ジオキサン６ｍＬ、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素　３．４９ｇ（３０．１ミリモル）、フタル酸クロリド６．２８ｇ（３１．１ミリモル）の混合物を１００℃で８時間加熱攪拌した。温かいうちに、１，４－ジオキサン１８ｍＬを反応液に追加し室温まで冷却した。析出した結晶をガラスフィルターにてろ過、５ｍＬの１，４－ジオキサン、５ｍＬのエーテルで洗浄、真空乾燥した。クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムクロリド２．８２ｇ（収率５５％）を得た。このものの融点は１５１－１５３℃を示した。
文献値融点：１５０－１５５℃　Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９６６年９巻９８０頁．
【００３３】

（実施例１０５）
１，４－ジオキサン７０ｍＬ中、Ｎ，Ｎ－ジエチルホルムアミド１０．１ｇ（０．１００モル）とフタル酸クロリド２１．１ｇ（０．１０４モル）を室温で混合した後、４０℃で３時間攪拌した。結晶をガラスフィルター上にあけて窒素加圧下でろ過し、１，４－ジオキサン２０ｍＬで２回洗浄した。得られた結晶を真空乾燥し、１４．４ｇ（９２％収率）のＮ，Ｎ－ジエチルクロロメチレンイミニウムクロリドを得た。ｍｐ１１４．８－１１５．３℃（分解）。

【００３４】
（実施例１０６）
１，４－ジオキサン２０ｍＬ中、Ｎ－ホルミルピペリジン３ｇ（２６．５ミリモル）とフタル酸クロリド６ｇ（２９．７ミリモル）を４０℃、２．５時間攪拌した。室温に冷却すると結晶が析出したのでろ過、１，４－ジオキサン洗、エーテル洗を行い真空乾燥し、１－（クロロメチレン）ピペリジニウムクロリドを３．６８ｇ（収率８２．５％）得た。融点は１１１－１１３℃であった。

【００３５】
（実施例ＩＩ）単離試薬を用いた例
（実施例２０１）
実施例Ｉ－１０１と同様にして合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶を１．０５ｇ（８．２ミリモル）測り取った。そこに、１，４－ジオキサン６ｍＬと４，４’－スチルベンジカルボン酸１．０８ｇ（４．０３ミリモル）を加え６０℃にて１時間攪拌した。５０℃にてろ過し１，４－ジオキサンで洗浄、真空乾燥し１．１１ｇ（収率９０％）の４，４’－スチルベンジカルボン酸クロリドを得た。ＨＰＬＣ分析は９９．５％の純度を示した。無水フタル酸は含まれていなかった。得られた４，４’－スチルベンジカルボン酸クロリドの融点は２３４℃であった。
文献値融点：２２７～２３０℃：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９４７年，６９巻、５０３頁
文献値融点：２３８℃：Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９０年，５５巻、２８６４頁。
ＩＲ（ＫＢｒ）１７４８，１５９１ｃｍ$^{-1}$
３００ＭＨｚ－^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．５０（ｓ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ）

【００３６】
（実施例２０２）
実施例Ｉ－１０１と同様にして合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶を１．１５ｇ（９．０ミリモル）測り取った。そこに１，４－ジオキサン５ｍＬと４，４‘－ビフェニルジカルボン酸１．０４ｇ（４．２８ミリモル）を加え、６０℃にて１時間攪拌した。冷却後、析出した結晶をろ取し、４，４‘－ビフェニルジカルボン酸クロリド０．９８ｇ（収率８２％）を得た。
得られた４，４‘－ビフェニルジカルボン酸クロリドの融点は１８８℃であった。
文献値融点：１８４℃：Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９４０年１３１５頁、ＵＳＰ２８５６４２５）。
ジエチルアミン処理によるＨＰＬＣ内標純度は９９．５％であった。
ＧＣ－ＭＳ（ジエチルアミン処理後）ｍ／ｚ３５２（Ｍ$^{+}$）

【００３７】
（実施例２０３）
実施例Ｉ－１０１と同様にして合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶を１．１１ｇ（８．７ミリモル）測り取った。そこに１，４－ジオキサン５ｍＬと２，６－ナフタレンジカルボン酸０．９３ｇ（４．３ミリモル）を加え６０℃にて１時間攪拌した。室温まで冷却し２，６－ナフタレンジカルボン酸クロリドの結晶を０．９１ｇ（収率８４％）得た。この生成物の融点は１８８－１９０℃であった。
文献値融点１８６℃：日本化学会誌　１９７４年，６０３頁。

文献値融点１８９－１９０℃：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９６年，１１８巻、８７８２頁．

ＧＣ－ＭＳ（ジエチルアミン処理後）ｍ／ｚ３２６（M^+）

【００３８】

（実施例２０４）

実施例Ｉ－１０１と同様にしてＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶を１．８０ｇ（１４．１ミリモル）得た。そこにオクタン酸２．０８ｇ（１４．４ミリモル）とＤＭＦ２．５ｍＬを加え室温で１時間攪拌した。ＧＣ－ＭＳを測定するとオクタノイルクロリドが９０％と原料のオクタン酸が１０％の混合物であった。

ＧＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ１２７（$M-35^+$）

【００３９】

（実施例２０５）

実施例Ｉ－１０１と同様にして合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶０．２１ｇ（１．６４ミリモル）にベンジルアルコール０．１６ｇ（１．４８ミリモル）を加え室温にて１時間攪拌した。ＧＣ－ＭＳを測定するとベンジルクロリドが９５．５％の収率で得られていた。

ｍ／ｚ＝１２６（M^+），１２８（$M+2^+$）＝約３：１

【００４０】

（実施例２０６）

実施例Ｉ－１０１と同様にして合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶０．６０ｇ（４．７ミリモル）にジクロロメタン１５ｍＬを加え攪拌したが、スラリー状態であった。そこに２－ヘキサノール（ラセミ体）０．４１ｇ（４．０ミリモル）のジクロロメタン溶液４ｍＬを加えると直ちに均一溶液となった。室温にて攪拌し１５分後に飽和重曹水でクエンチしＧＣ分析すると、２－ヘキサノールは完全に消失し、９９％以上の変換率で２－ヘキシルホルメートに変化していた。ＧＣ－ＭＳは親ピークが観測されず、ｍ／ｚ１０１（$M-29^+$）及び８５、８４が観測された。２－クロロヘキサンの標品ＧＣＭＳと保持時間とスペクトルが異なっていた。さらに構造を確認するために１ＭＮａＯＨ水溶液３ｍＬを加え室温で１時間攪拌後、ＧＣ－ＭＳを測定すると２－ヘキサノールに完全に変化していた。そのスペクトルは試薬標品のそれと完全に一致した。

別途、同じ反応を１，４－ジオキサン溶媒にて８０℃で１時間行い、重曹処理後ＧＣＭＳを測定すると２－クロロヘキサンの標品スペクトルと一致した。変換率は９９％以上であった。

【００４１】

（実施例２０７）

実施例Ｉ－１０５に合成したＮ，Ｎ－ジエチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶を１０．５ｇ（０．０６７モル）測り取った。そこに、１，４－ジオキサン４０ｍＬと４，４’－ビフェニルジカルボン酸７．８ｇ（０．０３２モル）を加え６０℃にて１時間攪拌した。４０℃にてろ過し１，４－ジオキサンで洗浄、真空乾燥し７．１ｇ（収率７８％）の４，４’－ビフェニルジカルボン酸クロリドを得た。ＨＰＬＣ分析は９９．４％の純度を示した。無水フタル酸は含まれていなかった。

【００４２】

（実施例２０８）

実施例Ｉ－１０１と同様にしてＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを合成した。即ち、３００ｍＬ４つ口フラスコにＤＭＦ１０ｇ（１３．７ミリモル）、１，４－ジオキサン１００ｍＬ（缶出し）を入れ、攪拌下フタル酸クロリド３０ｇ（１４．８ミリモル）を室温で５分かかって滴下した。４０℃の油浴にて３時間攪拌した。ガラスフィルターにて窒素での加圧ろ過を行ってＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶をろ取、乾燥１，４－ジオキサン３０ｍＬで２回洗浄した。

上記のガラスフィルターでろ取したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの全量を乾燥せずに３００ｍＬ４つ口フラスコに移し、乾燥ジクロロメタン７０ｍＬを

加え攪拌した。４，４‘－オキシビス安息香酸１１．３ｇ（４３．８ミリモル）を加え、３０ｍＬのジクロロメタンを追加した。４０℃の油浴中、攪拌を続けると次第に均一溶液となり２時間で反応終了とし、ガラスフイルターで微量の不溶物を取り除いた。エバポレーターで約１／４になるまで濃縮した。この状態でフラスコ内に結晶が析出し始めていた。５℃まで冷却し、結晶をろ取、乾燥シクロヘキサン５ｍＬで２回結晶を洗浄した。室温真空乾燥１時間で４，４‘－オキシビス安息香酸クロリドの白色結晶９．７ｇ（収率７５％）を得た。ろ液から２番晶を２．７ｇ（２１％収率）を得た。
ＨＰＬＣ分析１番晶：９９．８６％、２番晶：９９．８０％
Ｍｐ　８９．６－８９．８℃。（１番晶）
ＩＲ（ＫＢｒ）：１７４８ｃｍ$^{-1}$．

【００４３】
文献値融点：ｍｐ　８９．２－８９．８℃：Ｄｏｋｌ．Ｃｈｅｍ．　（ｅｎｇｌ．　Ｔｒａｎｓｌ．）　１９８４年，　２７９巻，　３８８頁
文献値融点：ｍｐ８８℃：工業化学雑誌１９６７年，　７０巻，　１６０７頁．
ＧＣ－ＭＳ（ジエチルアミドとして）：ｍ／ｚ＝３６８（Ｍ$^{+}$、９％）、３６７（２４％）、２９６（ベースピーク）、１９６（５０％）

【００４４】
（実施例２０９）
実施例ＩＩ－２０８のジクロロメタンを４－クロロトリフルオロメチルベンゼンに代えて同じように実施した。結晶が出るまで濃縮し収率６９％で４，４‘－オキシビス安息香酸クロリドの白色結晶を得た。
ＨＰＬＣ純度９９．７２％

【００４５】
（実施例２１０）
実施例Ｉ－１０１の溶媒１，４－ジオキサンをオルトクロロトルエンに代えて同じようにＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを合成した。即ち、１Ｌ４つ口フラスコにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド９０ｇ（１．２３モル）、オルトクロロトルエン３１０ｍＬ（缶出し）を入れ、攪拌下フタル酸クロリド８４．５ｇ（０．４１８モル）を室温で５分かかって滴下した。５０℃の油浴にて３時間半攪拌を続け、ガラスフィルターにて、窒素での加圧ろ過を行ってＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリド結晶をろ取、オルトクロロトルエン１５０ｍＬで２回洗浄した。
上記のＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶全量を乾燥せずに１Ｌ４つ口フラスコに移し、オルトクロロトルエン３００ｍＬと４，４‘－オキシビス安息香酸４５ｇ（０．１７４モル）を加え、７０℃の油浴中、攪拌を続けると次第に均一溶液となった。４時間で反応終了とし、底に褐色の液体層（主に未反応のＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）が２５ｍＬをデカンテーションで取り除いた。
反応液をエバポレーターで７０ｍＬになるまで濃縮した。１０℃まで冷却し、結晶をろ取、ヘキサン３０ｍＬで結晶を洗浄した。室温真空乾燥１時間で４，４‘－オキシビス安息香酸クロリドの白色結晶３５．８ｇ（収率７０％）を得た。
ＨＰＬＣ分析：９９．７０％
Ｍｐ　８９．８℃。

【００４６】
（実施例２１１）
実施例Ｉ－１０６で得た１－（クロロメチレン）ピペリジニウムクロリド２．６ｇ（１５．５ミリモル）とアニソール３．７ｇ（３４．２ミリモル）を１００℃で４時間攪拌したのち、酢酸エチルと１モル濃度の塩酸を加え酢酸エチル層を分離した。飽和重曹水で洗ったのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣は５．２ｇあり、ＧＣ分析の結果、１．７５ミリモルの４－メトキシベンズアルデヒドが得られていることがわかった。１－（クロロメチレン）ピペリジニウムクロリド基準で１１％の収率であった

。
ＧＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１３６（Ｍ$^{+}$）、１３５（ベースピーク）、１０７，９２，７７。
【００４７】
（実施例２１２）
実施例Ｉ－１０１に合成したＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶０．４４ｇ（３．４ミリモル）を１，４－ジオキサン１０ｍＬに懸濁させ、トリフェニルメタノール０．７２ｇ（２．８ミリモル）の１，４－ジオキサン４ｍＬ溶液を室温で滴下した。８０℃にて３０分間撹拌すると均一溶液となった。重曹水とジクロロメタンを加え、有機相を分離、溶媒を留去すると０．７８ｇのトリフェニルメチルクロリドが定量的収率で得られた。
融点１１２－１１３℃
文献値融点：１１１－１１２℃：Ｏｒｇ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｃｏｌｌ．ＶｏｌＩＩＩ，８４１頁。
ＧＣ－ＭＳは試薬標品のそれと一致した。ｍ／ｚ＝２４３（Ｍ－３５$^{+}$）。
【００４８】
（実施例ＩＩＩ）単離せずに所定の反応を行う例
（実施例３０１）
フタル酸クロリド１．０９ｇ（５．４ミリモル）と４－フルオロベンズアルデヒド０．５２ｇ（４．１９ミリモル）の混合物にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを０．１ｇ（１．３７ミリモル）加え、５０℃で３時間撹拌した。反応液のＧＣ－ＭＳを測定すると主生成物のマススペクトルは標品の１－ジクロロメチル－４－フルオロベンゼンのマススペクトルと完全に一致した。
ｍ／ｚ＝１７８（Ｍ$^{+}$）：１８０（Ｍ＋２$^{+}$）＝約３：２（二塩素化物）
別途ＧＣ分析では１－ジクロロメチル－４－フルオロベンゼンが９５％生成していることが明らかとなった。なお、反応後のフタル酸無水物は蒸留残渣から容易に単離して回収することができた。
【００４９】
（実施例３０２）
塩化ベンゾイル８ｍＬにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．３６ｇ（４．９ミリモル）、フタル酸クロリド１．１２ｇ（５．５ミリモル）を順次加え撹拌した。そこに、４－フルオロベンズアルデヒド０．５０ｇ（４．０ミリモル）を加え室温で３．５時間撹拌した。反応液のＧＣ－ＭＳ分析は標品の１－ジクロロメチル－４－フルオロベンゼンのマススペクトルと完全に一致し、その変換率（収率）は９５％であった。
【００５０】
（実施例３０３）
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．１９ｇ（１６．３ミリモル）にフタル酸クロリド０．２７ｇ（１．３４ミリモル）を室温で加え３０分間撹拌した。反応液はスラリー状態となった。そこにベンジルアルコール０．１２ｇ（１．１１ミリモル）を加えると直ちに均一溶液となった。室温で１時間撹拌後、一部をエーテルと水の中に入れ、よく撹拌したのち有機層のＧＣ－ＭＳを測定した。ベンジルアルコールは完全に消失しており、全てベンジルクロリドに変化していた。そのＧＣ－ＭＳのピークは標品のそれと完全に一致した。ｍ／ｚ　１２６（Ｍ$^{+}$）、１２８（Ｍ＋２$^{+}$）。１２６：１２８＝ｃａ３：１、９１（ベースピーク）。
【００５１】
（実施例３０４）
１，３－ジメチル－２－イミダジリジノン（ＤＭＩ）０．１４ｇ（１．２３ミリモル）とフタル酸クロリド０．２５ｇ（１．２４ミリモル）を室温で加え撹拌しながらオイルバス中で３０分かかって１３０℃まで温度を上げた。さらに１４０℃で１時間撹拌したのち室温まで冷却すると固化した。そこにＤＭＩを１ｍＬ加え全体を均一溶液としたのち、ベンジルアルコールを室温で加え１時間撹拌した。反応液の一部をとり、エーテルと水の中

に入れ、よく攪拌しその有機層のＧＣ－ＭＳを測定した。その結果、ベンジルアルコールが４０％残っており、ベンジルクロリドが６０％生成していることがわかった。反応液を室温でさらに１５時間攪拌し同様にＧＣ－ＭＳを測定するとベンジルクロリドの生成率（収率）が８４％で１６％のベンジルアルコールが残っていた。

【００５２】

（実施例３０５）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド６．７ｇ（９１．８ミリモル）とフタル酸クロリド３．０ｇ（１４．８ミリモル）を室温で３０分間攪拌した。反応液はスラリー状態であったが、４－メトキシベンジルアルコール１．４０ｇ（１０．２ミリモル）を加えると直ちに均一溶液となった。そのまま３０分間攪拌を続け、ＧＣでモニターすると原料の４－メトキシベンジルアルコールは完全に消失し、４－メトキシベンジルクロリドに変化していた。反応液にジクロロメタンと炭酸ナトリウム水溶液を加え、よく振り混ぜジクロロメタン層を分離し、炭酸ナトリウム水溶液でもう一度洗浄した。この操作を２回繰り返しジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると無色の液体が得られ、ＧＣ－ＭＳでほぼ純品の４－メトキシベンジルクロリドであることが判明した。

得量１．４６ｇ（収率９２％）

ｍ／ｚ＝１５６（Ｍ$^{+}$），１５８（Ｍ＋２$^{+}$）．

【００５３】

（実施例３０６）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド９．０４ｇ（０．１２モル）とＮ、Ｎ－ジメチルアニリン５．０ｇ（０．０４１モル）を混合し、フタル酸クロリド８．４ｇ（０．０４２モル）を室温で滴下した。反応混合液を７０℃まで上昇させ１時間攪拌した。反応液の一部を取りジクロロメタンと水を加え、ジクロロメタン層のＧＣ分析を行うと９４％の変換率（収率）で４－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ベンズアルデヒドが生成していた。

【００５４】

（実施例３０７）

２，６－ナフタレンジカルボン酸　１２，１ｇ（５６ミリモル）を１，４－ジオキサン１６０ｍＬに懸濁した。室温で撹拌しながらフタル酸クロリド３０ｇ（１４８ミリモル）を滴下、さらにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３ｍＬを加えたのち、７０℃で３．５時間撹絆した。微量の不溶物を除去するためにＧ２ガラスフィルターでろ過し、室温で２時間静置した。

析出した結晶をろ取し、エーテル２５ｍＬで洗浄後、デシケーター中で２時間真空乾燥した。１０．６ｇ（７８％収率）の２，６－ナフタレンジカルボン酸クロリドを得た。

ｍｐ１９０．３－１９０．６℃。ＨＰＬＣ純度９８．５％。

ＧＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２５２（Ｍ$^{+}$）：２５４（Ｍ十２$^{+}$）＝３：２

ジエチルアミン処理　ｍ／ｚ＝３０４（Ｍ$^{+}$）

【００５５】

（実施例３０８）

２，６－ナフタレンジカルボン酸　５４ｇ（０．２５モル）を１，２－ジメトキシエタン４６５ｍＬに懸濁、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍＬを加えたのちフタル酸クロリド１２５ｇ（０．６２モル）を室温で滴下後、７５℃で２時間攪拌した。微量の不溶物を除去するためにＧ２ガラスフィルターでろ過し、室温で１４時間静置した。析出した結晶をろ取し、１，２－ジメトキシエタン１００ｍＬ、ヘキサン２００ｍＬで洗浄後、デシケーター中で２時間真空乾燥した。４５ｇ（７１％収率）の２，６－ナフタレンジカルボン酸クロリドを得た。

ｍｐ１９１℃。ＨＰＬＣ純度９９．９６％。無水フタル酸は含まれていなかった。

【００５６】

（実施例３０９）

１，４－ジオキサン２ｍＬ中、Ｎ－メチルホルムアミド０．６１ｇ（１０．３ミリモル）とフタル酸クロリド２．０ｇ（９．９ミリモル）を４０℃で２時間攪拌した。室温まで

冷却したが相当するイミドイルクロリドの結晶は析出しなかったので、ベンジルアルコール０．９５ｇ（９．８ミリモル）を加え５０℃で３時間反応し、水を加えて反応を停止した。エーテルで有機物を抽出しＧＣ－ＭＳ分析を行った結果、ベンジルアルコールが１２％残存し、ベンジルクロリド７９％、ベンジルホーメート９％の混合物であった。

【００５７】

（実施例３１０）

Ｎ－メチルホルムアニリド１．３ｇ（０．９６ミリモル）とフタル酸クロリド２．２ｇ（１．０９ミリモル）を無溶媒にて５０℃で４時間、さらに８０℃で１時間反応させた。室温まで冷却すると全体が固化したが、１，４－ジオキサン４ｍＬを加えると完全に溶解してしまった。相当するイミドイルクロリドを結晶として単離することができなかったので、ベンジルアルコール１ｇ（０．９３ミリモル）を加え室温で３時間、さらに７０℃で１時間撹拌した。ＧＣ－ＭＳ分析の結果、ベンジルアルコールは完全に消失し、ベンジルクロリド４０％とベンジルホーメート６０％が生成していた。

【００５８】

（実施例３１１）

Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド６ｇ（４０ミリモル）とフタル酸クロリド９ｇ（４４．６ミリモル）を無溶媒にて１００℃で３時間撹拌した。室温まで冷却すると全体が固化したが、１，４－ジオキサン１０ｍＬを加えると全体が均一となり、相当するイミドイルクロリドを結晶として単離できなかった。ベンジルアルコール２．６ｇ（２４ミリモル）を加え室温で１時間撹拌するとベンジルアルコールは消失しベンジルクロリドに完全に変換していた。

【００５９】

（実施例３１２）

Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド　４．３ｇ（４９ミリモル）とフタル酸クロリド１０．４（５１．５ミリモル）を３０℃で撹拌した。反応液は直ちに茶褐色に変化し固化し撹拌が不能になった。１，４－ジオキサン５０ｍＬを加えると全体が均一となった。２，６－ナフタレンジカルボン酸４．３ｇ（２０ミリモル）を加え懸濁状態で７０℃３時間撹拌すると均一溶液となった。室温まで冷却して析出した固体をろ取し、１，４－ジオキサンとヘキサンで洗浄後乾燥すると４．５ｇの２，６－ナフタレンジカルボン酸クロリドが得られた。収率は８９％であった。

【００６０】

（比較例ｃ３１）

ベンゾイルクロリド１０ｇ中、４，４’－スチルベンジカルボン酸１．０ｇ（３．７３ミリモル）とフタル酸クロリド１．５１ｇ（７．４８ミリモル）の混合物を７０℃で５時間撹拌した。ＧＣ分析をすると４，４’－スチルベンジカルボン酸クロリドの収率は１％以下であり、大半の原料を回収した。

【００６１】

（比較例ｃ３２）

４，４’－スチルベンジカルボン酸３０．１ｇ（０．１１モル）とフタル酸クロリド４７．５ｇ（０．２３モル）をベンゾイルクロリド３００ｇを溶媒として１４０℃で５時間撹拌した。冷却後、結晶をろ取、真空乾燥し３３．４ｇの薄緑色の結晶を得た。ＨＰＬＣ分析により、４，４’－スチルベンジカルボン酸クロリドの純度は９８．５％であり、無水フタル酸が０．３９％混入していた。ＨＰＬＣ感度補正。

【００６２】

（比較例ｃ３３）

塩化ベンゾイル７３．１ｇ（０．５２０モル）中、２，６－ナフタレンジカルボン酸５．０ｇ（０．０２３モル）とフタル酸クロリド１０．０ｇ（０．０４９モル）の混合物を１４０℃で４時間撹拌した。ＨＰＬＣで反応をモニターすると２，６－ナフタレンジカルボン酸は完全に消失していたが、さらに２時間撹拌を続けた。室温まで冷却し５．３ｇの２，６－ナフタレンジカルボン酸クロリドの結晶をろ取した。この結晶を４－クロロ安息

香酸を内部標準にしてＨＰＬＣ分析すると混入している無水フタル酸は３１ｗｔ％も含まれていた。

【００６３】

（実施例ＩＶ）

回転子が入った１０ｍＬの試験管に温度計を取り付け、無水フタル酸１．０ｇと１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、または１，２－ジメトキシエタン（ＤＭＥ）３ｍＬを入れた。攪拌しながら温めると６０～８０℃で無水フタル酸が溶解した。そのままゆっくりと冷却し無水フタル酸の結晶が析出し始める温度を調べた。結晶が析出し始めると、１ｍＬずつ１，４－ジオキサン、ＴＨＦまたは１，２－ジメトキシエタンを加え、結晶が析出する温度と溶媒量を詳細に調べた。

そのようにして３０℃、２５℃、２０℃での無水フタル酸が１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ジメトキシエタンに溶解する量を求めた。無水フタル酸１ｇを溶解できる１，４－ジオキサンの量をＶ、テトラヒドロフランの量をＲ、１，２－ジメトキシエタンの量をＹとすると、以下のようになった。

30℃	5mL<V<4mL	4mL<R<3.5mL	5mL~Y
25℃	6mL<V<5mL	5mL<R<4.5mL	5.5mL<Y<5mL
20℃	7mL~V	5.5mL~R	6mL~Y

【００６４】

一方、Ｎ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＥへの溶解度を調べた。その結果、３０℃でＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリド１ｇを溶解するのに必要な１，４－ジオキサンの量は約４００～５００ｍＬ，ＴＨＦは４００～４５０ｍＬ、１，２－ジメトキシエタンは３５０ｍＬ以上であった。

この結果から明らかなとおり、本発明の単離方法によれば、目的のイミドイルクロリド化合物を純度よくエーテル系溶媒から単離して得ることができることが分かる。

【００６５】

（実施例Ｖ）非特許文献３との対比

（比較例ｃ５１）

以下のようにして非特許文献３のエントリー１２に記載された反応の追試を行った。

ピバロイルクロリド１．３９ｇ（１１．５４ミリモル）とＤＭＦ５ｍＬを室温で１時間攪拌した。特に変化は見られなかった。そこにジクロロメタン３５ｍＬと２－オクチルアルコール０．９４ｇ（７．２３ミリモル）を加え１時間攪拌した。反応液に水２０ｍＬを加え有機相を分液、飽和炭酸ナトリウム溶液１５ｍＬで２回洗浄、続いて１ＮＨＣｌ、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、１．１ｇの残渣を得た。これをキャピラリーＧＣで分析した。（分析値は全面積％）

ＤＭＦ　１８％、２－オクチルホルメート３１％、２－オクタノール　２８％、２－ピバロイルオクタノエート３３％の混合物であった。それぞれの化学構造はＧＣ－ＭＳで分析確認した。

【００６６】

非特許文献３は、上記エントリー１２の反応の結果について、塩素化生成物の収率を６０％と示している。上記結果と相違する理由は不明であるが、本発明者らの追試によると塩素化生成物はトレース程度しか確認されなかった。２－オクチルホルメートを塩素化生成物として評価してしまったことが示唆される。

【００６７】

（実施例５０１）

上記比較例ｃ５１との対比を考慮して、本発明の好ましい条件を適用した。

まず、ピバロイルクロリドをフタル酸クロリドに代えることが考慮されるが、そうすると、結晶が生成し、Ｎ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを単離することができることは実施例１０１に示したとおりである。

そこで、さらに、実施例２０６と同様にＮ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムク

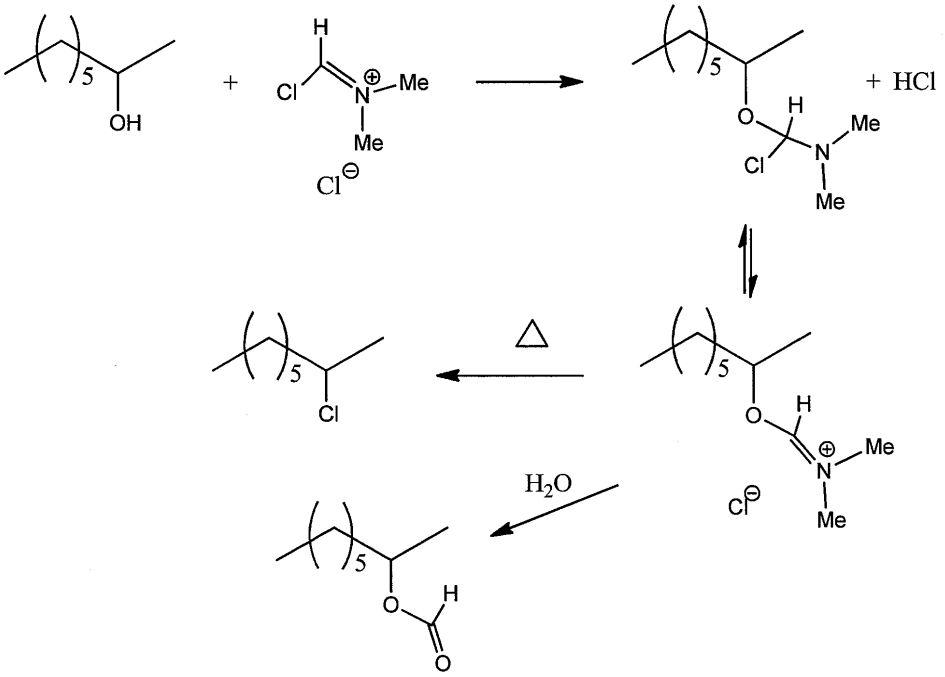
ロリドの結晶０．７１ｇ（５．６ミリモル）にジクロロメタン１５ｍＬを加え５－７℃に冷却した。そこに２－オクタノール（ラセミ体）０．６０ｇ（４．６ミリモル）のジクロロメタン溶液５ｍＬを加え、氷浴を取り除き室温で１５分攪拌した。反応液をそのままＧＣ－ＭＳに導入し２－オクタノールが完全に消費されていることを確認した。ＧＣ－ＭＳによる主成分は２－オクチルクロリドであった。また、反応液の一滴を取り飽和炭酸水素ナトリウム溶液とジクロロメタンの混合物に入れてよく振り混ぜＧＣＭＳを測定した場合の主生成物は２－オクチルホルメートであった。また、反応液の一部を試験管に取り少量の１，４－ジオキサンを加え８０℃のオイルバスに１時間漬けたのち、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えよく振り混ぜジクロロメタン層をＧＣＭＳ分析すると２－オクチルクロリドが主生成物であった。

反応液全体を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し０．５６ｇの残渣を得、ＧＣ－ＭＳで分析すると２－オクチルクロリドではなく、２－オクチルホルメートが単一成分として得られた。単離収率７７％。純度９９％以上。なお、単離収率は単離に係るロスを含み上記の値であったが、反応基質が残っていないこと、副生物の生成が見られないことからほぼ１００％の反応収率で２－オクチルホルメートが得られていると判断された。下記スキーム２は、このときの反応スキームを整理して示したものである。

【００６８】

【化５】

<スキーム2>



【００６９】

（実施例５０２）

次に、前記比較例ｃ５１と基質をそろえ、前記実施例３０１の条件と同様にして、イミドイルクロリド化合物を単離せずに所定の反応を行った結果を示す。

ジクロロメタン２５ｍＬにフタル酸クロリド１．０９ｇ（５．４ミリモル）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．３９ｇ（５．４ミリモル）を加え、４０℃にて２時間攪拌するとスラリー状態となった。そこに２－オクタノール０．６５ｇ（５ミリモル）を加え、室温で０．５時間攪拌した。反応液の一部を取り飽和炭酸水素ナトリウムとよく振り混ぜ、ジクロロメタン層をＧＣＭＳで分析した。その結果は２－オクチルホルメートと無水フタル酸のほぼ１：１混合物であった。このとき、反応基質が残っていないこと、副生物の生成が見られないことからほぼ１００％の反応収率で２－オクチルホルメートが得られていると判断された。

【００７０】
（実施例５０３）
さらに、脂肪族１級アルコールとの反応についても下記に示しておく。
Ｎ，Ｎ－ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの結晶０．６８ｇ（５．３ミリモル）にジクロロメタン１５ｍＬを加え、５－７℃に冷却した。そこに１－オクタノール０．５４ｇ（４．２ミリモル）のジクロロメタン溶液５ｍＬを加え、室温にて１０分間攪拌した。反応液を直接ＧＣ分析すると原料の１－オクタノールは完全に消費されており、１－クロロオクタンが９９％以上の選択率で観測された。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し０．６ｇの残渣を得た。ＧＣ－ＭＳで分析すると１－オクチルホルメート９０％と１－クロロオクタン１０％の混合物であった。
【００７１】
上記実施例Ｖの結果を下記表にまとめて示す。
【００７２】
【表１】

	比較例 c51	実施例 501	実施例 502	実施例 503
反応基質	2-ｵｸﾀﾉｰﾙ	←	←	1-ｵｸﾀﾉｰﾙ
塩素化原料	ﾋﾟﾊﾞﾛｲﾙｸﾛﾘﾄﾞ	ﾌﾀﾙ酸ｸﾛﾘﾄﾞ	←	←
反応形態*1	単離不可	単離した	単離せず	単離した
2-ｵｸﾁﾙﾎﾙﾒｰﾄ[反応収率]	31%	ほぼ 100%	ほぼ 100%	90%*2
2-ｵｸﾁﾙｸﾛﾘﾄﾞ [反応収率]	トレース	トレース	トレース	10%*2

＊１：　イミドイルクロリド化合物の単離に係る形態
＊２：１－オクチルホルメート及び１－オクチルクロリドの収率である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｃ 22/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 22/04		
Ｃ０７Ｃ 17/16	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 17/16		
Ｃ０７Ｃ 19/01	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 19/01		
Ｃ０７Ｃ 47/575	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 47/575		
Ｃ０７Ｃ 22/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 22/08		
Ｃ０７Ｃ 17/18	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 17/18		
Ｃ０７Ｃ 43/225	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 43/225	Ａ	
Ｃ０７Ｃ 41/22	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 41/22		
Ｃ０７Ｃ 223/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 223/06		
Ｃ０７Ｃ 69/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 69/06		
Ｃ０７Ｃ 69/07	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 69/07		

(72)発明者　松浦　大輔
静岡県静岡市清水区蒲原５７００番地の１　イハラニッケイ化学工業株式会社内
(72)発明者　花輪　豪
静岡県静岡市清水区蒲原１６１　日本軽金属株式会社蒲原製造所内

Ｆターム(参考) 4H006 AA02 AC30 AC45 AC47 AC48 AC59 AD15 BB15 BB23 BJ50
BS30 BU46 EA02 EA21