

(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2007-1988

(P2007-1988A)

(43) 公開日 平成19年1月11日(2007.1.11)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 201/12 (2006.01)	C07C 201/12	4H006
C07C 205/56 (2006.01)	C07C 205/56	4H039
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2006-245819 (P2006-245819)	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市大字小串1978番地の96
(22) 出願日	平成18年9月11日 (2006.9.11)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(62) 分割の表示	特願2000-219161 (P2000-219161) の分割	(72) 発明者	原田 勝正 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内
原出願日	平成12年7月19日 (2000.7.19)	(72) 発明者	西野 繁栄 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	弘津 健二 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、簡便な方法にて2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体から2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体を工業的に好適な方法で製造することが出来る製法を提供することを課題とする。

【解決手段】本発明の課題は、金属アルコキシドの存在下、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体に、マロン酸ジエステルを有機溶媒中で反応させることを特徴とする、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法によって解決される。

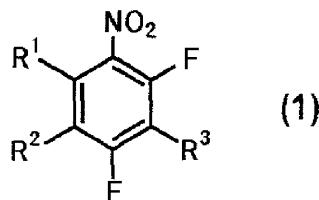
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

金属アルコキシドの存在下、一般式(1)

【化 1】



10

(式中、R¹は、水素原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示し、R²及びR³は、水素原子；ハロゲン原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示す。)

で示される2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体に、一般式(2)

【化 2】

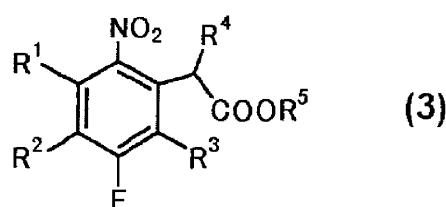


20

(式中、R⁴は、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基を示し、R⁵は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。)

で示されるマロン酸ジエステルを有機溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化 3】



30

(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である。)

で示される2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法。

【請求項 2】

R¹、R²及びR³が水素原子である、請求項1記載の2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法。

【請求項 3】

金属アルコキシドの金属原子が、1A族原子、2A族原子又は3B族原子である、請求項1又は2記載の2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体から、簡便な方法で2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体を製造する方法に関する

50

【背景技術】

【0002】

2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル誘導体は、例えば、医薬・農薬等の合成中間体として有用な化合物である。従来、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体から2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル誘導体を製造する方法としては、例えば、水素化ナトリウムの存在下、ジメチルスルホキシド中で、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体にマロン酸ジメチルを反応させて2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルを合成する方法が開示されている(例えば、非特許文献1参照)。しかしながら、この方法では発火性が高い水素化ナトリウムを用いていることや反応により水素ガスが発生するため煩雑な操作が必要となり、工業的製法としては問題があった。

10

20

30

40

50

【非特許文献1】Synthesis, 1993, 51

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、上記問題点を解決し、簡便な方法にて2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体から、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体を製造することが出来る、工業的に好適な2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体の製法を提供するものである。

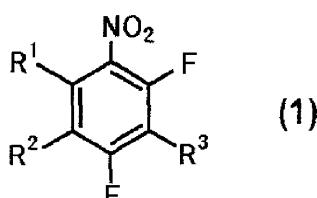
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の課題は、金属アルコキシドの存在下、一般式(1)

【0005】

【化6】



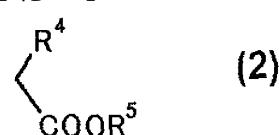
【0006】

(式中、R¹は、水素原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示し、R²及びR³は、水素原子；ハロゲン原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示す。)

で示される2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体に、一般式(2)

【0007】

【化7】

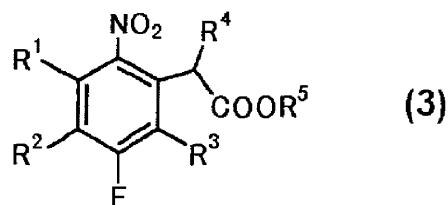


(式中、R⁴は、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基を示し、R⁵は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。)

で示されるマロン酸ジエステル誘導体を有機溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式(3)

【0008】

【化8】



【0009】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である。)

で示される2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体 10
の製法によって解決される。

【発明の効果】

【0010】

本発明により、簡便な方法にて、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体から、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体を工業的に好適な方法で製造することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の反応において使用する2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、R¹は、水素原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示し、R²及びR³は、水素原子；ハロゲン原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示す。 20

【0012】

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0013】

前記アルキル基としては、特に炭素数1~10のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げら承る。これらのアルキル基は、各種異性体を含む。 30

【0014】

前記シクロアルキル基としては、特に炭素数3~7のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基シクロヘプチル基等が挙げられる。これらのシクロアルキル基は、各種異性体も含む。

【0015】

前記アラルキル基としては、特に炭素数7~10のアラルキル基が好ましく、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等が挙げられる。これらのアラルキル基は、各種異性体を含む。

【0016】

前記アリール基としては、特に炭素数6~14のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。これらのアリール基は、各種異性体を含む。 40

【0017】

前記アルコキシ基としては、特に炭素数1~12のアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンジルオキシ基等が挙げられる。これらのアルコキシ基は、各種異性体を含む。

【0018】

前記アリールオキシ基としては、特に炭素数6~14のアリールオキシ基が好ましく、例えば、フェノキシ基、トリルオキシ基等が挙げられる。これらのアリールオキシ基は、各種異性体を含む。 50

【0019】

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つが挙げら計る。

【0020】

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基等のアリール基；シアノ基が挙げられる。

【0021】

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。

【0022】

前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ニトロ基；アミノ基が挙げられる。

【0023】

本発明の反応において使用するマロン酸ジエステルは、前記の一般式(2)で示される。その一般式(2)において、R⁴は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基が挙げられる。これらの基は、各種異性体も含む。R⁵は、メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基等のアリール基が挙げられる。これらの基は各種異性体も含む。

【0024】

前記マロン酸ジエステルの使用量は、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体に対して、好ましくは1.0~5.0倍モル、更に好ましくは1.2~3.0倍モルである。

【0025】

本発明の反応において使用する金属アルコキシドの金属原子としては、例えば、理化学辞典第4版(岩波書店出版)に記載されている、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子等の1A族原子；マグネシウム原子、カルシウム原子等の2A族原子；アルミニウム等の3B族原子が挙げられる。

【0026】

前記金属アルコキシドとしては、例えば、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等の1A族金属アルコキシド；マグネシウムメトキシド、カルシウムメトキシド等の2A族金属アルコキシド；アルミニウムイソプロポキシド等の3B族金属アルコキシドが使用される。

【0027】

前記金属アルコキシドの使用量は、2,4-ジフルオロニトロベンゼン誘導体に対して、好ましくは1.0~5.0倍モル、更に好ましくは1.2~3.0倍モルである。これら金属アルコキシドは、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0028】

本発明の反応で使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、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、ジオキサン等のエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド等が挙げられるが、好ましくは脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ジメチルスルホキシド、更に好ましくはシクロヘキサン、トルエン、N

10

20

30

40

50

, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが使用される。

【0029】

前記有機溶媒の使用量は、反応溶液の均一性や搅拌性により適宜調節するが、2, 4 -ジフルオロニトロベンゼン誘導体に対して、好ましくは1 ~ 50重量倍、更に好ましくは1.5 ~ 20重量倍である。これら有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0030】

本発明の反応は、例えば、2, 4 -ジフルオロニトロベンゼン誘導体、マロン酸ジエステル、金属アルコキシド及び有機溶媒を混合して反応させるが、本発明の好ましい態様としては、マロン酸ジエステル、金属アルコキシド及び有機溶媒を混合し、好ましくは20 ~ 140、更に好ましくは30 ~ 120にて(必要ならば、0.001 ~ 0.1 MPaの圧力下で生成するアルコールを、単蒸留又は共沸蒸留によって除去した後、又は除去しつつ)、2, 4 -ジフルオロニトロベンゼン誘導体を添加して反応させるものである。

【0031】

本発明の反応によって得られた目的とする2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-マロン酸ジエステル誘導体は、例えば、反応終了後に、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等の一般的な方法によって分離・精製される。

【実施例】

【0032】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

【0033】

実施例1

搅拌装置、温度計、蒸留装置及び滴下漏斗を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド3.40g(62.9mmol)及びジメチルスルホキシド30mlを加え、次いで、室温で搅拌しながら、純度98%のマロン酸ジメチル8.48g(62.9mmol)を5分間かけてゆるやかに滴下した。更に、シクロヘキサン10mlを加え、100 ~ 105まで昇温後、生成するメタノールをシクロヘキサンと共に共沸蒸留(留去)した。この操作(メタノールの留去)を2回繰り返した後、70まで冷却し、純度98%の2, 4 -ジフルオロニトロベンゼン5.10g(31.4mmol)を10分間かけてゆるやかに滴下し、70 ~ 80にて1時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、トルエン100mlを加え、搅拌しながら6mol/l塩酸5.25ml(31.4mmol)をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水50ml、飽和食塩水50mlの順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤:Daisogel 1002W、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=9:1(容量比))で精製し、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーの面積百分率)の2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル5.60gを得た(単離収率64%)。

2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルの物性値は以下の通りであった。

【0034】

EI-MS(m/e);225(M-N₂)、CI-MS(m/e);272(M+1)

¹H-NMR(CDCl₃, (ppm));3.82(6H,s),5.40(1H,s),7.20 ~ 7.35(2H,m)、8.1 ~ 8.2(1H,m)

【0035】

実施例2

搅拌装置、温度計、蒸留装置及び滴下漏斗を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド11.0g(0.2mol)及びジメチルスルホキシド30mlを加え、搅拌しながら110 ~ 120まで昇温し、次いで、純度98%のマロン酸ジメチル27.0g(0.2mol)を30分間かけてゆるやかに滴下し、0.010 ~ 0.013MPaの減圧下でメタノールを除去しながら2時間搅拌した。引き

10

20

30

40

40

50

続き、同圧力下で 100 ℃まで冷却し、純度 98 % の 2,4-ジフルオロニトロベンゼン 16.2 g (0.1 mol) を 30 分間かけてゆるやかに滴下し、更に、同圧力、同温度にて 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、トルエン 100 ml を加え、攪拌しながら 5 mol/l 塩酸 40 ml (0.2 mol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を高速液体クロマトグラフィーで分析（絶対定量法）したところ、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルが 20.6 g (収率 76 %) 生成していた。

【0036】

実施例 3

10

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100 ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 3.40 g (62.9 mmol) 及びジメチルスルホキシド 20 ml を加え、次いで、室温で攪拌しながら、純度 99 % のマロン酸ジメチル 8.31 g (62.3 mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。20 ℃まで冷却した後、2,4-ジフルオロニトロベンゼン 5.10 g (31.4 mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下し、80 ℃まで昇温して 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100 ml を加え、攪拌しながら 6 mol/l 塩酸 5.25 ml (31.4 mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 30 ml、飽和食塩水 30 ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル：9：1（容量比））で精製し、白色結晶として、純度 97.2 %（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル 6.55 g を得た（単離収率 75 %）。

20

フロントページの続き

(72)発明者 横山 修司
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 小田 広行
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 高橋 賀
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC24 BA02 BA06 BA09 BA69 BB22
4H039 CA10 CD10 CD20