

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3874925号
(P3874925)

(45) 発行日 平成19年1月31日(2007. 1. 31)

(24) 登録日 平成18年11月2日(2006. 11. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 51/363 (2006. 01)

C O 7 C 51/363

C O 7 C 57/58 (2006. 01)

C O 7 C 57/58

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-112031	(73) 特許権者	000102049
(22) 出願日	平成10年4月22日(1998. 4. 22)		イハラケミカル工業株式会社
(65) 公開番号	特開平11-302220		東京都台東区池之端1丁目4番26号
(43) 公開日	平成11年11月2日(1999. 11. 2)	(74) 代理人	100076439
審査請求日	平成17年4月12日(2005. 4. 12)		弁理士 飯田 敏三
		(72) 発明者	草ヶ谷 公俊
			静岡県清水市江尻町11-13
		(72) 発明者	高尾 佳浩
			静岡県静岡市緑町4-33
		(72) 発明者	仲川 元章
			静岡県庵原郡蒲原町蒲原4-8-13
		(72) 発明者	松澤 政文
			千葉県浦安市堀江6丁目15-27
		審査官	山本 昌広

最終頁に続く

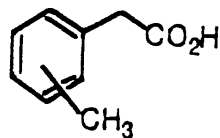
(54) 【発明の名称】 クロロメチルフェニル酢酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

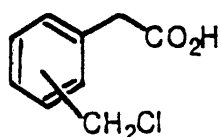
式(I)

【化1】



で表わされるメチルフェニル酢酸を、不活性溶媒中で光照射下又はラジカル開始剤の存在 10
下、反応温度が70以下で、塩素ガスと反応させることを特徴とする式(II)

【化2】



で表わされるクロロメチルフェニル酢酸の製造方法。

【請求項2】

反応温度が 20 ~ 50 であることを特徴とする請求項 1 記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 3】

不活性溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、ビストリフルオロメチルベンゼン又はクロロトリフルオロメチルベンゼンから選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 4】

前記式 (I) で表わされるメチルフェニル酢酸が 2 - メチルフェニル酢酸であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はクロロメチルフェニル酢酸の製造方法に関し、さらに詳しくは本発明は塩素化剤として塩化スルフリルを使用せずに、高選択率かつ高収率でクロロメチルフェニル酢酸を製造しうる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

クロロメチルフェニル酢酸類は、医薬、農薬等の原料及び中間体として有用な化合物である。

20

従来のクロロメチルフェニル酢酸類の製造方法としては、特開昭 54 - 138536 号の参考例に記載されているように、3 - イソクロマノンを経由して 2 - ハロメチルフェニル酢酸を製造する方法が知られている。しかし、この方法では原料の 3 - イソクロマノンが高価であり、製造コストの面で問題がある。

また、J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., 1993 の 399 頁には、2 - メチルフェニル酢酸を 2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 存在下、四塩化炭素中、紫外線照射下で臭素と反応させ、2 - ブロモメチルフェニル酢酸とし、次いで塩化リチウムと反応させて 2 - クロロメチルフェニル酢酸を得る方法が報告されている。しかし、この方法は工程数が多い上、全収率も 54% と低く、工業的に実施するには好ましくない。

30

【0003】

さらに、WO 97 / 48692 号には 2 - メチルフェニル酢酸をラジカル開始剤の存在下、塩化スルフリルと反応させて 2 - クロロメチルフェニル酢酸を得る方法が報告されている。しかし、この方法で得られる 2 - クロロメチルフェニル酢酸の収率は 62.15%、純度が 95.7% と工業的にはまだ満足できるものではない。また、この方法で使用する塩化スルフリルは有毒であり、さらに反応で生成する亜硫酸ガスも毒性及び腐食性が高く、排ガス中の亜硫酸ガス濃度が厳しく規制されている等、工業的実施においては問題がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

したがって本発明は、塩素化剤として塩化スルフリルを使用せず、高い収率及び選択性でクロロメチルフェニル酢酸を製造しうる方法を提供することを目的とする。

40

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、不活性溶媒中、光照射下又はラジカル開始剤の存在下、メチルフェニル酢酸類と塩素ガスとを反応させることにより、メチル基のみが高選択的に塩素化されて、目的のクロロメチルフェニル酢酸が高収率で得られることを見出し、この知見に基づき本発明をなすに至った。

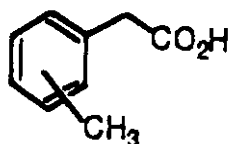
すなわち本発明は、

(1) 式 (I)

50

【0006】

【化3】

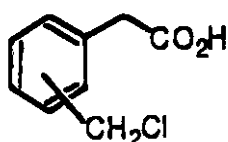


【0007】

で表わされるメチルフェニル酢酸を、不活性溶媒中で照射下又はラジカル開始剤の存在下、反応温度が70以下で、塩素ガスと反応させることを特徴とする式(II)

【0008】

【化4】



【0009】

で表わされるクロロメチルフェニル酢酸の製造方法、

(2) 反応温度が20~50であることを特徴とする(1)項記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法、

(3) 不活性溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、ビストリフルオロメチルベンゼン又はクロロトリフルオロメチルベンゼンから選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする(1)又は(2)項記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法、及び

(4) 前記式(I)で表わされるメチルフェニル酢酸が2-メチルフェニル酢酸であることを特徴とする(1)~(3)のいずれか1項に記載のクロロメチルフェニル酢酸の製造方法

を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明において出発原料として用いるメチルフェニル酢酸は、前記式(I)で表わされ、具体的には2-メチルフェニル酢酸、3-メチルフェニル酢酸又は4-メチルフェニル酢酸のいずれか、またはこれらのうちの2種以上の混合物である。

本発明で得られるクロロメチルフェニル酢酸は、前記式(II)で表わされ、上記した出発原料に対応して2-クロロメチルフェニル酢酸、3-クロロメチルフェニル酢酸又は4-クロロメチルフェニル酢酸のいずれか、またはこれらのうちの2種以上の混合物である。

【0011】

本発明においては塩素化剤として塩素ガスを用い、使用量は、式(I)で表わされるメチルフェニル酢酸1モルに対し0.2~2モルが好ましく、0.8~1.2モルがさらに好ましい。

本発明方法では、上記式(I)の化合物と塩素ガスとを、照射下又はラジカル開始剤の存在下に反応させる。照射の方法は特に制限はないが、紫外域を含む光が好ましく用いられ、例えば水銀ランプ等を光源として行うことができる。ラジカル開始剤も通常用いられるものを特に制限なく用いることができ、具体的には例えば過酸化ベンゾイル、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル等があげられる。ラジカル開始剤の使用量は通常、式(

10

20

30

40

50

I) で表わされる化合物 1 モルに対し 0.005 ~ 0.1 モルである。

【0012】

本発明で用いることのできる不活性溶媒は、ハロゲン化炭化水素、好ましくはハロゲン化アリール（例えばハロゲン化ベンゼンなど）であって、通常、ラジカル塩素化反応に不活性溶媒として用いることができるものであれば特に制限はない。このハロゲン化アリールには、側鎖がハロゲン化されたものも含む。このような不活性溶媒の具体例としては、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、ビストリフルオロメチルベンゼンもしくはクロロトリフルオロメチルベンゼンのいずれか、またはこれらのうちの 2 種以上を混合溶媒として用いることができる。さらに好ましくは、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼンもしくは 4-クロロトリフルオロメチルベンゼンから選ばれる少なくとも 1 種である。

10

本発明における溶媒の使用量は特に制限はないが、工業的实施においては式 (I) で表わされる化合物 1 モルに対して 0.05 ~ 10 リットルが好ましく、0.2 ~ 3 リットルがさらに好ましい。

【0013】

本発明における塩素化反応は、70 以下、好ましくは 20 ~ 50 の温度で行われる。

【0014】

反応終了後、反応液を冷却し、析出した目的の化合物を反応系から濾過、分離することにより、容易に高収率で高純度のクロロメチルフェニル酢酸が得られる。さらに純度を上げる目的で、得られた化合物を再結晶法等により精製してもよい。

20

【0015】

【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明する。

実施例 1

ガス吹き込み管、還流冷却器、攪拌機を備えた 100 ml フラスコに、2-メチルフェニル酢酸 30 g、モノクロロベンゼン 60 g を仕込み、水銀ランプによる紫外線照射下、反応温度を 45 に調整し、塩素ガスを吹き込んで反応を開始した。塩素ガスは 19 g を 8 時間かけて供給した。

反応終了後の反応液をガスクロマトグラフで分析したところ、表 1 に示した割合で原料の 2-メチルフェニル酢酸と目的化合物である 2-クロロメチルフェニル酢酸、及び副生成物である 2-メチル- -クロロフェニル酢酸、2-ジクロロメチルフェニル酢酸、2-クロロメチル- -クロロフェニル酢酸が存在していた。2-クロロメチルフェニル酢酸の選択率（生成物中の 2-クロロメチルフェニル酢酸の割合）は 88.7% であった。

30

反応終了後、反応液を 20 まで冷却し、析出物を濾過、分離して 2-クロロメチルフェニル酢酸 26.6 g（純度 98.5%、収率 72%）を得た。

【0016】

実施例 2 ~ 4

モノクロロベンゼンに代えて表 1 に示した溶媒を使用した以外は実施例 1 と全く同様にして 2-クロロメチルフェニル酢酸を製造した。反応終了後の反応液をガスクロマトグラフ分析したところ、表 1 に示した割合で各化合物が存在していた。2-クロロメチルフェニル酢酸の選択率も表 1 に併せて示した。

40

【0017】

実施例 5 ~ 8

反応温度及びノ又は溶媒量を表 1 に示したように変えた以外は実施例 1 と全く同様にして 2-クロロメチルフェニル酢酸を製造した。反応終了後の反応液をガスクロマトグラフ分析したところ、表 1 に示した割合で各化合物が存在していた。2-クロロメチルフェニル酢酸の選択率も表 1 に併せて示した。

【0018】

実施例 9

2-メチルフェニル酢酸に代えて 4-メチルフェニル酢酸 30 g を用い、モノクロロベン

50

ゼンを90gとした以外は実施例1と全く同様にして4-クロロメチルフェニル酢酸を製造した。

反応終了後の反応液をガスクロマトグラフで分析したところ、原料の4-メチルフェニル酢酸6.8%と目的化合物である4-クロロメチルフェニル酢酸74.8%、及び副生成物である4-メチル- -クロロフェニル酢酸0.5%、4-ジクロロメチルフェニル酢酸5.8%、4-クロロメチル- -クロロフェニル酢酸7.7%が存在していた。4-クロロメチルフェニル酢酸の選択率は80.2%であった。

反応終了後、反応液を20℃まで冷却し、析出物を濾過、分離して4-クロロメチルフェニル酢酸26.2g(純度96.4%、収率71%)を得た。

【0019】

10

比較例1

還流冷却器、攪拌機及び温度計を備えた200mlフラスコに、2-メチルフェニル酢酸30g、モノクロロベンゼン60g、及びラジカル開始剤として2,2'-アゾビスイソブチロニトリルを仕込み、反応温度を70℃に調整し、塩化スルフリル29.7gを5時間かけて滴下した。

反応終了後の反応液をガスクロマトグラフで分析したところ、表1に示した割合で各化合物が存在していた。2-クロロメチルフェニル酢酸の選択率は75.4%であった。

反応終了後、反応液を20℃まで冷却し、析出物を濾過、分離して2-クロロメチルフェニル酢酸23.0g(純度96.8%、収率62%)を得た。

【0020】

20

比較例2

反応温度を80℃とした以外は実施例1と全く同様にして2-クロロメチルフェニル酢酸を製造した。反応終了後の反応液をガスクロマトグラフ分析したところ、表1に示した割合で各化合物が存在していた。2-クロロメチルフェニル酢酸の選択率は70.0%であった。

【0021】

【表1】

表1

No.	溶媒	溶媒量 (g)	塩素化剤	反応温度 (°C)	GC組成(面積%)					選択率*6 (%)
					OMPA*1	2CMPA*2	α -ClOMPA*3	2DCMPA*4	α -ClCMPA*5	
1	モノクロロベンゼン	60	塩素ガス	45	4.5	84.7	1.4	3.9	4.4	88.7
2	o-ジクロロベンゼン	75	塩素ガス	45	5.0	81.6	1.5	5.2	5.4	85.9
3	1,3-ビストリフルオロメチルベンゼン	60	塩素ガス	45	19.8	70.7	0.9	2.0	3.8	88.1
4	4-クロトリフルオロメチルベンゼン	120	塩素ガス	45	5.7	81.9	1.0	4.3	5.5	86.8
5	モノクロロベンゼン	60	塩素ガス	60	8.5	75.4	2.6	7.0	5.8	82.4
6	モノクロロベンゼン	240	塩素ガス	20	5.2	83.1	1.6	4.5	3.6	87.7
7	モノクロロベンゼン	60	塩素ガス	20	6.7	84.5	0.1	3.4	4.2	90.6
8	モノクロロベンゼン	60	塩素ガス	5	3.0	86.7	0.2	2.1	3.7	89.4
*1	モノクロロベンゼン	60	塩化 スルフィド	70	6.6	70.4	2.5	11.3	8.8	75.4
2	モノクロロベンゼン	60	塩素ガス	80	2.2	68.5	1.7	12.0	9.4	70.0

(注) *1 OMPA : 2-メチルフェニル酢酸

*2 2CMPA : 2-クロロメチルフェニル酢酸

*3 α -ClOMPA : 2-メチル- α -クロロフェニル酢酸

*4 2DCMPA : 2-ジクロロメチルフェニル酢酸

*5 α -ClCMPA : 2-クロロメチル- α -クロロフェニル酢酸

*6 選択率(生成物中の2CMPAの割合)(%) = 100 × [2CMPA / (100 - OMPA)]

*7 水銀ランプ照射の代わりに、2, 2'-アゾビスイソニトリルを使用した。

【発明の効果】

本発明によれば、有毒の塩化スルフリルを塩素化剤として用いることなく、高い選択率でメチルフェニル酢酸のメチル基を塩素化し、ジクロロ体や一クロロ体の副生を抑制して、高収率で高純度のクロロメチルフェニル酢酸を製造することができる。本発明方法は反応条件が穏和で工程数も少ないので、製造コストを低減して工業的に実施しうる。本発明により製造される2-クロロメチルフェニル酢酸は、公知の方法（Z h . O r g . K h i m [1 9 7 3] 9 (1 0) 2 1 4 5 ）により、塩基と処理することにより容易に医薬、農薬の中間体として用いられる3-イソクロマノンにも変換することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第97/048692(WO, A1)

特開昭50-064291(JP, A)

特開昭62-129250(JP, A)

米国特許第04499300(US, A)

特開平08-059515(JP, A)

特開昭62-155273(JP, A)

特開平09-176086(JP, A)

特開平01-313453(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 51/363

C07C 57/00-57/76

C07C 67/307

C07C 69/612-69/618

REGISTRY(STN)

CA(STN)

CASREACT(STN)