

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

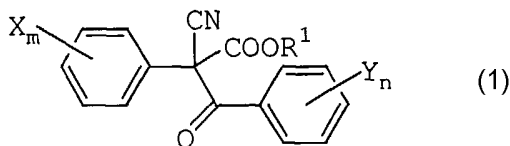
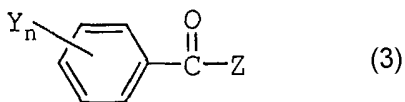
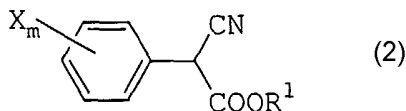
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007433 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 253/30, 255/41 (74) 代理人: 三枝 英二, 外(SAEGUSA,Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008700
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 9 日 (09.07.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (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2002-202775 2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒540-0021 大阪府 大阪市 中央区大手通 3 丁目 2 番 2 7 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中川 博文 (NAKA-GAWA,Hirofumi) [JP/JP]; 〒772-0021 徳島県 鳴門市 里浦町里浦字花面 6 1 5 番地 大塚化学株式会社鳴門研究所内 Tokushima (JP). 林 雅俊 (HAYASHI,Masatoshi) [JP/JP]; 〒772-0021 徳島県 鳴門市 里浦町里浦字花面 6 1 5 番地 大塚化学株式会社鳴門研究所内 Tokushima (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF ACYLACETONITRILES

(54) 発明の名称: アシルアセトニトリル化合物の製造方法

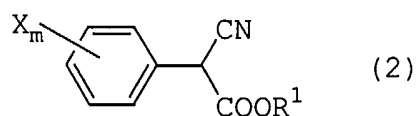


(57) Abstract: A process for production of acylacetoneitriles represented by the general formula (1) [wherein R¹ is (C₁₋₆ alkoxy)C₁₋₄ alkyl or the like; X is halogeno, C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₄ haloalkyl; Y is halogeno, C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₄ haloalkyl; m is an integer of 1 to 3; and n is an integer of 1 to 3] by reacting an α-phenylcyanoacetate represented by the general formula (2) [wherein R¹, X, and m are each as defined above] with a benzoyl halide represented by the general formula (3) [wherein Y and n are each as defined above] in the presence of a base and a phase transfer catalyst in a biphasic system consisting of an organic solvent and water. The process permits the production of acylacetoneitriles of the general formula (1) in extremely high yield and is also excellent in environmental protection and safeness.



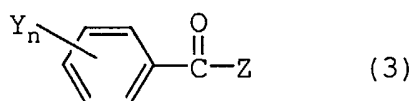
(57) 要約:

本発明は、塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、一般式(2)



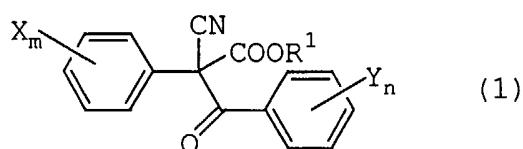
[式中、 R^1 は、(C₁₋₆アルコキシ) C₁₋₄アルキル基等を示す。Xはハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₄ハロアルキル基を示す。mは1～3の整数を示す。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式(3)



[式中、Yはハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₄ハロアルキル基を示す。nは1～3の整数を示す。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させて一般式(1)



[式中、 R^1 、X、Y、m、及びnは前記に同じ。]

で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造する方法を提供する。本発明の方法により、一般式(1)で表されるアシルアセトニトリル化合物を極めて高収率で製造できる。また、本発明の方法は、環境面及び安全面において優れている。

明 細 書

アシルアセトニトリル化合物の製造方法

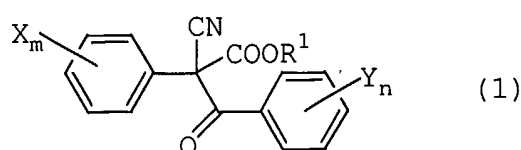
技 術 分 野

本発明は、アシルアセトニトリル化合物の製造方法に関する。

5

背 景 技 術

一般式 (1)



10

[式中、 R^1 は、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルチオ) C_{1-4} アルキル基又はベンジル基を示す。X及びYは、それぞれハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。m及びnは、それぞれ1～3の整数を示す。mが2又は3である場合、m個のXは、同一であってもよいし、異なってもよい。nが2又は3である場合、n個のYは、同一であってもよいし、異なってもよい。]

15 合、m個のXは、同一であってもよいし、異なってもよい。nが2又は3である場合、n個のYは、同一であってもよいし、異なってもよい。]

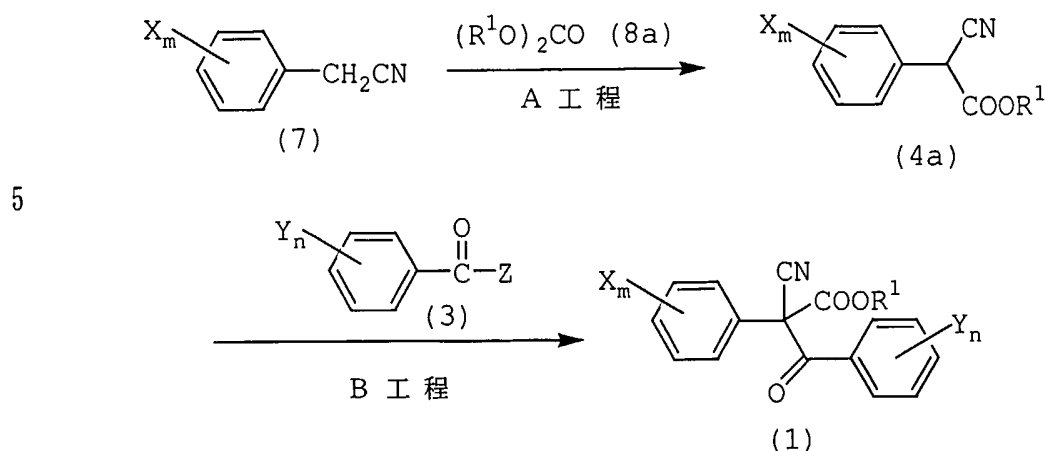
で表されるアシルアセトニトリル化合物は、例えば、特開2002-

121181号公報に記されているように、殺ダニ剤として有用な化合物である。

従来、一般式(1)で表されるアシルアセトニトリル化合物は、例えば下記反
20 応式-1に示す方法で製造されている。

25

反応式－１



10 [式中、 R^1 、 X 、 Y 、 m 及び n は前記に同じ。 Z はハロゲン原子を示す。]

反応式－１に示すように、一般式（１）で表されるアシルアセトニトリル化合物は、一般式（７）で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式（８ a）で表される炭酸エステル化合物とを溶媒中、塩基の存在下に反応させて一般式（４ a）で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得（A工程）、次いで得られる一般式（４ a）で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物に、一般式（３）で表されるベンゾイルハライド化合物を反応させる（B工程）ことにより製造されている。

しかしながら、上記方法は、目的とする一般式（１）で表されるアシルアセトニトリル化合物の低収率が低い。このことは、例えば後記比較例１から明らかである。比較例１の（ii）は、上記反応式－１のA工程に相当する具体例である。比較例１の（ii）において、反応生成物の収率は、原料化合物を基準にして約28%である。比較例１の（iii）は、上記反応式－１のB工程に相当する具体例である。比較例１の（iii）において、反応生成物の収率は、原料化合物を基準にして約61%である。これらA工程及びB工程を経た目的化合物（１）の総収率は、原料化合物（７）を基準にして約17%程度に止まり、工業的に不利である。

しかも、A工程で使用される一般式（８ a）で表される炭酸エステル化合物は、市販されていない入手困難な化合物である。一般式（８ a）で表される炭酸エステル化合物は、通常、ホスゲン化合物を原料化合物に使用して別途合成する必要

があるが、ホスゲン化合物は毒性を有しているため、環境面及び安全面から問題がある。

従って、上記の方法は、収率面、環境面及び安全面から更に改善が求められている。

5

発 明 の 開 示

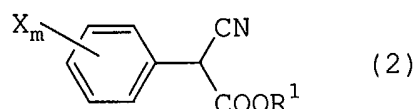
本発明の目的は、アシルアセトニトリル化合物を工業的に有利に製造する方法を提供することにある。

本発明者らは、アシルアセトニトリル化合物を工業的に有利に製造する方法を開発すべく鋭意研究を重ねてきた。その結果、 α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物とベンゾイルハライド化合物との反応を、塩基及び相間移動触媒の存在下、
10 有機溶媒及び水の2相系で行うことにより、本発明の目的を達成できることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

本発明は、以下に示す方法を提供する。

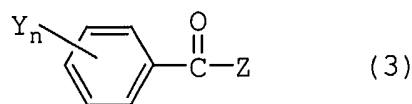
1. 塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、一般式(2)

15



[式中、 R^1 は、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルチオ) C_{1-4} アルキル基又はベンジル基を示す。Xはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。mは
20 1～3の整数を示す。mが2又は3である場合、m個のXはそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式(3)

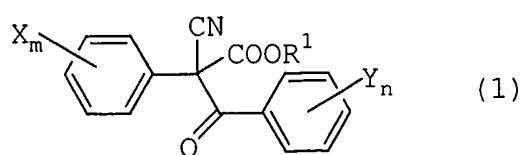


25

[式中、Yはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。nは1～3の整数を示す。nが2又は3である場合、n個のYはそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。Zはハロゲン原子を示す。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させることにより、一般式(1)

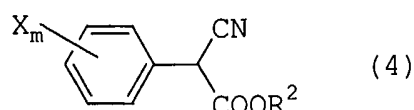
4



[式中、R¹、X、Y、m、及びnは前記に同じ。]

5 で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造する方法

2. 一般式 (4)



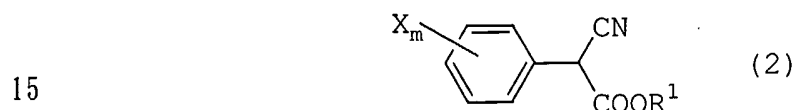
[式中、R²はC₁-₆アルキル基を示す。X及びmは前記に同じ。]

10 で表されるα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物に、一般式 (5)



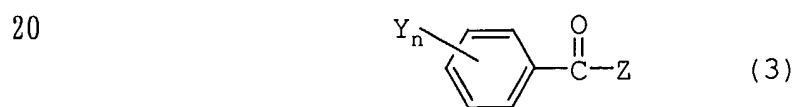
[式中、R¹は前記に同じ。]

で表されるアルコール化合物を反応させて一般式 (2)



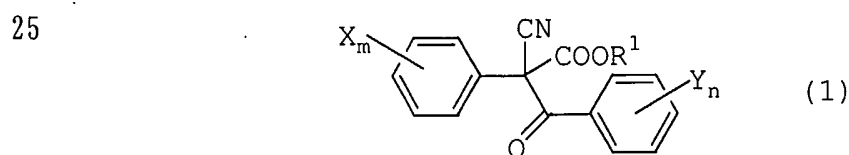
[式中、R¹、X及びmは前記に同じ。]

で表されるα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得、次いで塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、上記で得られる一般式 (2) で表されるα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (3)



[式中、Y、n及びZは前記に同じ。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させて一般式 (1)



[式中、R¹、X、Y、m、及びnは前記に同じ。]

で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造する方法

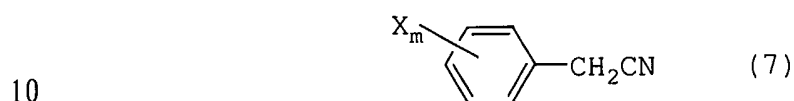
3. 一般式 (4) の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (5) のアルコール化合物との反応を、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアルコキシドからなる群より選ばれた少なくとも 1 種の触媒の存在下で、且つ反応により生成する一般式 (6)



[式中、 R^2 は前記に同じ。]

で表されるアルコールを反応系外に取り出しつつ行う上記 2 に記載の製造方法

4. 一般式 (7)



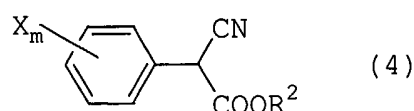
[式中、X及びmは前記に同じ。]

で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式 (8)



[式中、 R^2 は前記に同じ。]

15 で表される炭酸エステル化合物とを反応させて一般式 (4)



[式中、 R^2 、X及びmは前記に同じ。]

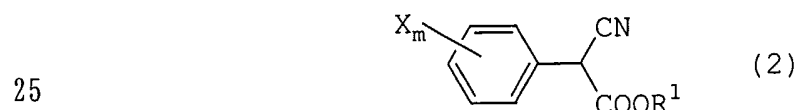
で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得、次いで得られる一般式

20 (4) で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物に、一般式 (5)



[式中、 R^1 は前記に同じ。]

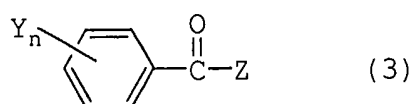
で表されるアルコール化合物を反応させて一般式 (2)



[式中、 R^1 、X及びmは前記に同じ。]

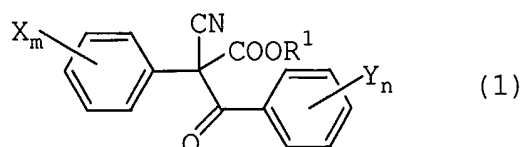
で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得、更に塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の 2 相系で、上記で得られる一般式 (2) で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (3)

6



[式中、Y、n及びZは前記に同じ。]

- 5 で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させて一般式（1）



[式中、R¹、X、Y、m、及びnは前記に同じ。]

- 10 で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造する方法

5. 一般式（7）のフェニルアセトニトリル化合物と一般式（8）の炭酸エステル化合物とを反応させるに当たり、アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液を反応系内に滴下しながら反応を行う上記4に記載の製造方法

6. アルカリ金属アルコキシドが一般式（9）

- 15 $\text{R}^2\text{OM} \quad (9)$

[式中、R²は前記に同じ。Mはアルカリ金属原子を示す。]

で表されるアルカリ金属アルコキシドであり、アルコールが一般式（6）

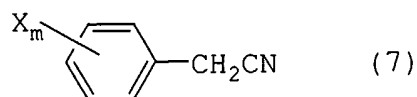


[式中、R²は前記に同じ。]

- 20 で表されるアルコールである上記5に記載の製造方法

7. 反応系内のアルコールを反応系外に除きながら反応を行う上記5又は6に記載の製造方法

8. 一般式（7）



25

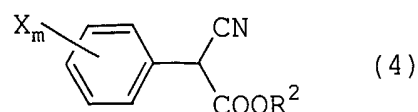
[式中、X及びmは前記に同じ。]

で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式（8）



[式中、R²は前記に同じ。]

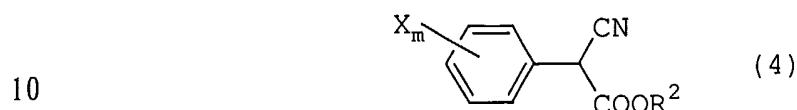
で表される炭酸エステル化合物とを反応させて一般式（４）



[式中、 R^2 、 X 及び m は前記に同じ。]

- 5 で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を製造する方法であって、反応系内にアルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液を反応系内に滴下しながら反応を行う α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物の製造方法

9. 一般式（４）



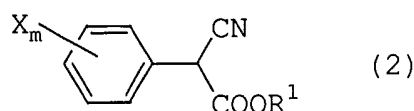
[式中、 R^2 は前記に同じ。 X 及び m は前記に同じ。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式（５）



[式中、 R^1 は前記に同じ。]

- 15 で表されるアルコール化合物を反応させて一般式（２）



[式中、 R^1 、 X 及び m は前記に同じ。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を製造する方法であって、一般式（４）の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式（５）のアルコール化合物との反応を、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアルコキシドからなる群より選ばれた少なくとも１種の触媒の存在下に、且つ反応により生成する一般式（６）



- 25 [式中、 R^2 は前記に同じ。]

で表されるアルコールを反応系外に取り出しつつ行う、 α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物の製造方法

本明細書において、 C_{2-4} アルケニル基としては、例えば、ビニル基、１-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１-ブテニル基、２-ブテニル基、

3-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1,3-ブタジエニル基等の炭素数2~4の直鎖状又は分岐鎖状アルケニル基を挙げることができる。

C₂₋₄アルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等の炭素数2~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキニル基を挙げることができる。

C₁₋₆アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基を挙げることができる。

C₁₋₄アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

(C₁₋₆アルコキシ) C₁₋₄アルキル基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、n-ブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、n-ペンチルオキシメチル基、n-ヘキシルオキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、n-プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、n-ブトキシエチル基、イソブトキシエチル基、sec-ブトキシエチル基、tert-ブトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基、3-エトキシブチル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基が1又は2個置換した炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

C₁₋₄アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等の炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキルチオ基を挙げることができる。

(C₁₋₄アルキルチオ) C₁₋₄アルキル基としては、例えば、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基、エチルチオプロピル基、エチルチオブチル基、n-プロピルチオメチル基、イソプロピルチオメチル基、n-ブチルチオエチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキルチオ基が1又は2個置換した炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

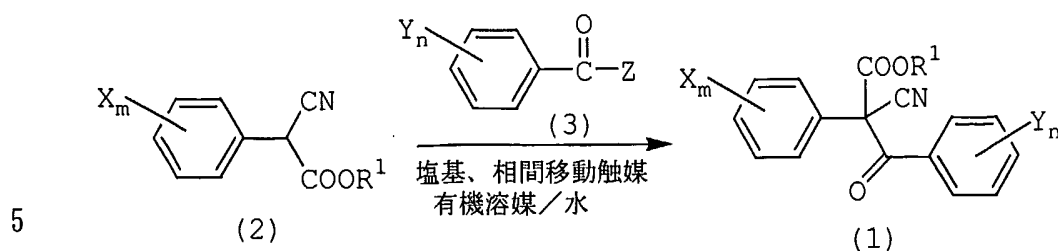
C₁₋₆アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

C₁₋₄ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル、1-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、1-フルオロブチル基、1-クロロブチル基、4-フルオロブチル基等の1~9個、好ましくは1~5個のハロゲン原子が置換した炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

本発明において、R¹は(C₁₋₆アルコキシ) C₁₋₄アルキル基であることが好ましい。

本発明の一般式(1)で表されるアシルアセトニトリル化合物は、下記反応式2に示す方法で製造される。

反応式-2



[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 Z 、 m 及び n は前記に同じ。]

一般式(2)の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式(3)で表されるベンゾイルハライド化合物との反応は、塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒と水との2相系で行われる。

有機溶媒としては、上記反応に対して実質的に悪影響を及ぼすことのない有機溶媒であり、水との親和性及び溶解性が低く、水と2相系を形成するものが使用される。このような有機溶媒としては、例えば、 n -ヘキサン、シクロヘキサン、 n -ヘプタン、 n -オクタン等の脂肪族もしくは脂環式炭化水素；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル等が挙げられる。

これらの有機溶媒のうち、芳香族炭化水素が好ましく、トルエン、クロロベンゼン等がより好ましい。

上記有機溶媒は、1種を単独で使用でき、又は2種以上を混合して使用することができる。

有機溶媒の使用量は、一般式(2)で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物1重量部に対し、通常0.5～20重量部程度、好ましくは2～4重量部程度であるが、これらに限定されるものではない。

前記有機溶媒と併用する水としては、例えば、純水、蒸留水、脱イオン水、水道水等を使用できるが、これらに限定されない。

水の使用量は、一般式(2)で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物1重量部に対し、1～15重量部程度、好ましくは1.5～4重量部程度であるが、これらに限定されるものではない。

有機溶媒 1 重量部に対して、水を 1 ～ 1.5 重量部程度使用するのがより好ましい。

上記反応において塩基としては、公知の塩基を広く使用でき、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；炭酸カリウム、炭酸ナ
5 トリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられる。これらの中でも、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩が好ましい。

これら塩基は、1 種単独で又は 2 種以上を混合して使用することができる。

斯かる塩基の使用量は、一般式 (2) で表される α -フェニルシアノ酢酸エス
10 テル化合物 1 モルに対して、通常 0.5 ～ 5 モル程度、好ましくは 1 ～ 1.5 モル程度である。

本発明において、塩基は、前記した反応溶媒として使用する水に溶解して使用するのが好ましい。

上記反応において相間移動触媒としては、公知の相間移動触媒を広く使用でき、
15 例えば、四級アンモニウム塩、四級ホスホニウム塩、エーテル系触媒等が挙げられる。

四級アンモニウム塩としては、例えば、テトラ (C_{1-4} アルキル) アンモニウムハライド、ベンジルトリ (C_{1-4} アルキル) ハライド等が挙げられる。テトラ
(C_{1-4} アルキル) アンモニウムハライドの具体例としては、テトラ n -ブチル
20 アンモニウムクロリド、テトラ n -ブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。ベンジルトリ (C_{1-4} アルキル) ハライドの具体例としては、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。

四級ホスホニウム塩としては、例えば、テトラ (C_{1-4} アルキル) ホスホニウムハライド等が挙げられる。テトラ (C_{1-4} アルキル) ホスホニウムハライドの
25 具体例としては、テトラエチルホスホニウムブロミド、テトラ n -ブチルホスホニウムブロミド等が挙げられる。

エーテル系触媒としては、より具体的には、ジベンゾー 18-クラウン-6 等が挙げられる。

これらの相間移動触媒の中でも、四級アンモニウム塩が好ましく、テトラ n -
ブチルアンモニウムクロリド、テトラ n -ブチルアンモニウムブロミド等がよ
り好ましい。

これら相間移動触媒は、1種を単独で使用でき、又は2種以上を混合して使用
5 することができる。

相間移動触媒の使用量は、一般式(2)で表される α -フェニルシアノ酢酸エ
ステル化合物1モルに対して、通常0.001~0.2モル程度、好ましくは
0.003~0.05モル程度である。

本発明の反応は、例えば、一般式(2)で表される α -フェニルシアノ酢酸エ
10 ステル化合物を前記有機溶媒に溶解し、前記塩基を水に溶解し、次にこれらの溶
液を混合した2相系溶媒中に、前記相間移動触媒を加え、一般式(3)で表され
るベンゾイルハライド化合物を滴下して加えることにより、好適に進行する。

一般式(3)で表されるベンゾイルハライド化合物の使用量は、一般式(2)
で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物1モルに対して、通常0.5
15 ~2モル程度、好ましくは0.9~1.2モル程度である。

上記反応の反応温度は、通常0℃から使用する有機溶媒の沸点以下の範囲、
好ましくは20~30℃であるが、これらに限定されるものではない。

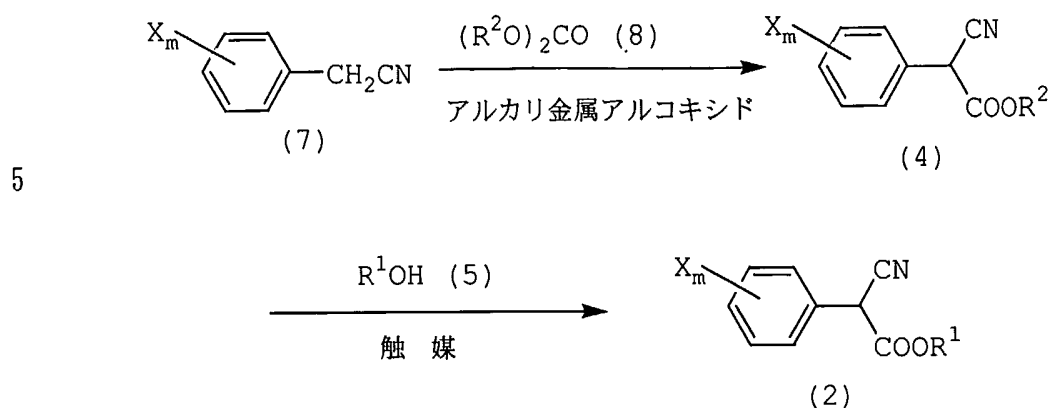
この反応は、反応温度等により異なるが、通常1~10時間程度、好ましくは
3~6時間程度で行われる。

20 上記反応で得られる目的化合物は、例えば、濾過、溶媒抽出、蒸留、再結晶等
の慣用されている単離手段により反応混合物から容易に単離され、更に、例えば、
カラムクロマトグラフィー等の通常行われている精製手段により精製される。

上記反応において、使用される一般式(3)のベンゾイルハライド化合物は、
公知の化合物であるか又は公知の方法に従って容易に製造できる化合物である。

25 また、一般式(2)の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物は、下記反応式
-3に示す方法に従い製造される。

反応式－３



10 [式中、 R^1 、 R^2 、 X 及び m は前記に同じ。]

反応式－３に示すように、一般式（４）で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物は、一般式（７）で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式（８）で表される炭酸エステル化合物とを反応させることにより製造される。次に一般式（２）で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物は、一般式（４）で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式（５）で表されるアルコール化合物とを反応させることにより製造される。

15

まず、一般式（７）のフェニルアセトニトリル化合物と一般式（８）の炭酸エステル化合物との反応について説明する。

一般式（７）のフェニルアセトニトリル化合物及び一般式（８）の炭酸エステル化合物は、入手容易な公知の化合物であるか、公知の方法に従い容易に製造できる。

20

一般式（８）で表される炭酸エステル化合物としては、 R^2 が C_{1-6} アルキル基を示す各種の化合物を使用できる。好ましい炭酸エステル化合物は、 C_{1-2} アルキル基である化合物、即ち、炭酸ジメチル及び炭酸ジエチルである。炭酸ジメチルがより好ましい。

25

一般式（８）で表される炭酸エステル化合物の使用量は、一般式（７）で表されるフェニルアセトニトリル化合物１モルに対し、通常１～２０モル程度、好ましくは３～６モル程度である。

一般式（７）のフェニルアセトニトリル化合物と一般式（８）の炭酸エステル

化合物とを反応させるに当たり、反応系内にアルカリ金属アルコキシドを存在させるのがよい。

アルカリ金属アルコキシドとしては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等のC₁₋₄飽和脂肪族アルコールとアルカリ金属とから得られるアルカリ金属アルコキシド等を挙げることができるが、これらの中でも、メタノール又はエタノールとアルカリ金属とから得られるアルカリ金属アルコキシドが好ましく、ナトリウムメトキシド及びナトリウムエトキシドが特に好ましい。

10 この反応の副反応を防ぐために一般式(8)で表される炭酸エステル化合物のエステル部(R²)と同一アルキルで構成されるアルコールとアルカリ金属とから得られるアルカリ金属アルコキシド、即ち一般式 R²OM (式中、R²は前記に同じ。Mはアルカリ金属原子を示す。)で表されるアルカリ金属アルコキシドを使用するのが好ましい。

15 アルカリ金属アルコキシドの使用量は、一般式(7)で表されるフェニルアセトニトリル化合物1モルに対して、通常1~5モル程度、好ましくは1.2~2モル程度である。

本発明者らの研究により、アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液と一般式(8)で表される炭酸エステル化合物とのトルエン溶液に一般式(7)で表されるフェニルアセトニトリル化合物を滴下した場合には、該反応が発熱反応であるため、反応の進行に伴って反応系内で発泡し、スケールアップに対応できないことが判明した。そのため、本発明においては、アルカリ金属アルコキシドをアルコールに溶解してアルコール溶液とし、該溶液を一般式(7)のフェニルアセトニトリル化合物及び一般式(8)の炭酸エステル化合物を含む反応液に滴下して加え、反応を進行させると、発泡を抑制でき、操作上の安全性を確保できるので、特に好ましい。

また、この反応においては、アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液を反応液に滴下して加えることにより、副反応を抑制でき、収率の向上を図ることができる。

アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液として使用するアルコールは、通常、使用するアルカリ金属アルコキシド部分と同一のアルキル基で構成されるアルコール（即ち、一般式 R^2OH （式中、 R^2 は前記に同じ。）で表されるアルコール）が好ましい。

- 5 アルコール溶液中のアルカリ金属アルコキシドの濃度は、通常 5 ～ 35 重量％程度、好ましくは 25 ～ 30 重量％程度である。

アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液の適下速度は、該溶液の濃度、反応スケール、温度、反応の進行状況等により適宜選択できる。

- 10 この反応で使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ヘプタン、オクタン等の炭化水素；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル等が挙げられる。

これらの溶媒の使用量は、一般式（7）で表されるフェニルアセトニトリル化合物 1 重量部に対し、通常 1 ～ 10 重量部程度、好ましくは 2 ～ 5 重量部程度であるが、これらに限定されるものではない。

- 15 この反応は、反応系内に反応の進行に伴って生成するアルコール（即ち、一般式 R^2OH で表されるアルコール）、及び前記アルキル金属アルコキシドのアルコール溶液中のアルコール（即ち、一般式 R^2OH で表されるアルコール）を反応系外に除きながら行うのが好ましい。その際、使用する溶媒としては、該アルコールの沸点よりも高沸点の溶媒が好ましい。

- 20 本発明においては、反応系外に除去されるアルコール量と同量のアルカリ金属アルコキシド－アルコール溶液を反応系内を滴下しながら、反応を行うのが望ましい。

- この反応は、系外に除去するアルコールの沸点、使用する溶媒の沸点、反応温度等を考慮して、減圧下で行ってもよい。減圧下で反応を行う場合、反応系内の
25 圧力は、通常 6666 Pa ～ 66660 Pa 程度、好ましくは 33330 Pa ～ 53328 Pa 程度がよい。

この反応の反応温度は、使用する溶媒の沸点及び減圧度を考慮し、通常 50℃ から溶媒の沸点付近、好ましくは 70 ～ 100℃ 程度の範囲内で、適宜設定することができる。

この反応は、反応温度により異なるが、通常1～10時間程度、好ましくは2～5時間程度で行われる。

次に、一般式(4)のフェニルアセトニトリル化合物と一般式(5)のアルコールとの反応について説明する。

- 5 この反応は、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアルコキシドからなる群より選ばれた少なくとも1種の触媒の存在下、反応の進行に伴って生成するアルコールを反応系外に除きながら行うのが好適である。

この反応を適当な溶媒中で行うことが可能であるが、反応試剤として使用する一般式(5)で表されるアルコール化合物を大過剰量用いて、該アルコール化合物
10 物を反応溶媒として兼用するのが好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン等の脂肪族もしくは脂環式炭化水素；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素；酢酸メチル、酢酸エチル等
15 のエステル等が挙げられる。

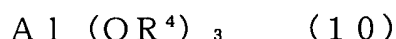
この反応で用いられる一般式(5)で表されるアルコール化合物(R^1OH)としては、例えば、1-プロペニルアルコール、アリルアルコール、イソプロペニルアルコール、1-ブテニルアルコール、2-ブテニルアルコール、3-ブテニルアルコール、1-メチル-2-プロペニルアルコール、1,3-ブタジエニ
20 ルアルコール、エチニルアルコール、1-プロピニルアルコール、2-プロピニルアルコール、1-メチル-2-プロピニルアルコール、1-ブチニルアルコール、2-ブチニルアルコール、3-ブチニルアルコール、メトキシメチルアルコール、エトキシメチルアルコール、n-プロポキシメチルアルコール、イソプロポキシメチルアルコール、n-ブトキシメチルアルコール、sec-ブトキシメ
25 チルアルコール、tert-ブトキシメチルアルコール、n-ペンチルオキシメチルアルコール、n-ヘキシルオキシメチルアルコール、メトキシエチルアルコール、エトキシエチルアルコール、n-プロポキシエチルアルコール、イソプロポキシエチルアルコール、n-ブトキシエチルアルコール、イソブトキシエチルアルコール、sec-ブトキシエチルアルコール、tert-ブトキシエチルア

ルコール、3-メトキシプロピルアルコール、3-エトキシプロピルアルコール、
3-エトキシブチルアルコール、メチルチオメチルアルコール、メチルチオエチ
ルアルコール、エチルチオメチルアルコール、エチルチオエチルアルコール、エ
チルチオプロピルアルコール、エチルチオブチルアルコール、n-プロピルチオ
5 メチルアルコール、イソプロピルチオメチルアルコール、n-ブチルチオエチル
アルコール、シクロヘキシルアルコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

一般式(5)で表されるアルコール化合物の使用量は、一般式(4)で表され
る α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物1モルに対して、通常1~10モル程
度、好ましくは2~4モル程度とすればよいが、反応溶媒として兼用する場合に
10 は、通常2~20モル程度、7~15モル程度とするのがよい。

この反応で使用される触媒は、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアル
コキシドからなる群より選ばれた少なくとも1種である。

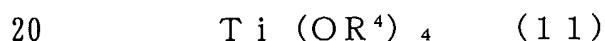
アルミニウムアルコキシドとしては、例えば一般式(10)



15 [式中、 R^4 は C_{1-4} アルキル基を示す。]

で表されるアルミニウムアルコキシド等の公知のアルミニウムアルコキシドが挙
げられ、より具体的には、アルミニウム エトキシド、アルミニウム イソプロポ
キシド、アルミニウム トリsec-ブトキシド等が挙げられる。

チタニウムアルコキシドとしては、例えば一般式(11)



[式中、 R^4 は前記に同じ。]

で表されるチタニウムアルコキシド等の公知のチタニウムアルコキシドが挙げら
れ、より具体的には、チタン酸テトライソプロピル、チタン酸テトラn-ブチル
等が挙げられる。

25 これらの触媒は、1種を単独で使用でき、又は2種以上を混合して使用すること
ができる。

上記触媒の使用量は、一般式(4)で表される α -フェニルシアノ酢酸エステ
ル化合物1モルに対して、通常0.01~1モル程度、好ましくは0.1~
0.2モル程度である。

反応過程で生成するアルコールを反応系外に除きながら反応を行う場合、除外するアルコールの沸点、使用する一般式（５）で表されるアルコール化合物の沸点、反応温度等を考慮して、減圧下で反応を行ってもよい。例えば、一般式

（５）で表されるアルコール化合物の沸点が１００℃以上である場合には、反応
5 を減圧下で行うのが好ましい。

減圧下で反応を行う場合、減圧度は、通常６６６６Pa～６６６６０Pa程度、好ましくは３３３３０Pa～５３３２８Pa程度である。

この反応の反応温度は、使用する一般式（５）で表されるアルコール化合物の沸点及び減圧度を考慮して、通常５０℃から使用する溶媒又は一般式（５）で表
10 されるアルコール化合物の沸点未満、好ましくは８０～１３０℃程度の範囲内で、適宜設定することができる。

この反応は、反応温度により異なるが、通常１～１５時間程度、好ましくは４～８時間程度で行われる。

上記各反応で得られる各々の生成物は、例えば、濾過、溶媒抽出、蒸留、再結
15 晶等の慣用されている単離手段により反応混合物から容易に単離され、更に、例えば、カラムクロマトグラフィー等の通常行われている精製手段により精製される。

本発明の方法においては、反応式－３に示すようにして得られる一般式（４）のα－フェニルシアノ酢酸エステル化合物及び一般式（２）のα－フェニルシア
20 ノ酢酸エステル化合物を、反応混合物から単離精製することなく、又は簡易な精製操作、例えば溶媒抽出操作を施すだけで、引き続き行われる反応に使用することができる。

発 明 の 効 果

本発明の方法により、一般式（１）で表されるアシルアセトニトリル化合物を
25 工業的に有利に製造することができる。

一般式（１）で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造するための反応工程の各々において、それぞれの反応生成物は高収率で得られる、従って、本発明の方法により目的化合物（１）を極めて高収率で製造することができる。

また、一般式（１）で表されるアシルアセトニトリル化合物の製造原料は、い

ずれも入手が容易で毒性の低い化合物であるため、本発明の方法は、環境面及び安全面において優れている。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明をさら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、以下の実施例において記載されている¹H-NMRデータは、300 MHz NMR測定器及び基準物質としてテトラメチルシラン（TMS）を用いて得られたものである。また、目的化合物の純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の絶対検量線法により求めた。

10 実施例 1

(1-a) 2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸メチル (4) の製造

500 ml の3つ口フラスコに温度計、滴下ロート及び蒸留塔を取り付け、その蒸留塔に冷却器及び受器を取り付けた。

このフラスコ内に4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル43.3 g (0.25モル)、炭酸ジメチル115 ml (1.25モル) 及びトルエン170 mlを入れ、この混合溶液を、攪拌下75～80℃に加温した。ナトリウムメトキシドの28% (w/v) メタノール溶液62 g (0.325モル) を滴下ロートから混合溶液に30分かけて滴下した。混合溶液の温度を75～80℃に維持し、滴下開始から気化してくるメタノール／トルエン／炭酸ジメチルの共沸混合物を蒸留装置の受器に集め、メタノールを反応系外に除いた。

滴下終了時点から100分後、反応液を約50℃まで冷却した。2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸メチルのナトリウム塩が析出した反応液に、受器にある共沸混合物の一部を戻して攪拌が容易となる程度に希釈し、更に20℃まで冷却した。この溶液に12% (w/v) 塩酸110 mlを滴下し、該溶液を中和した。この溶液を10分間静置し、水相を分離除去し、得られた有機相を水30 mlで洗浄した後、減圧下に濃縮して黄褐色油状物の2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸メチルを得た。

収量：57.8 g、純度：98%、収率：98.0%

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :

1. 3 2 (s, 9H)、3. 8 1 (s, 3H)、4. 7 1 (s, 1H)、
7. 4 1 (dd, 4H)

(1-b) 2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸2-メトキシエチル
(2)の製造

5 500mlの3つ口フラスコに温度計及び蒸留塔を取り付け、その蒸留塔に冷却器、受器及び減圧器を取り付けた。

このフラスコ内に上記(1-a)で製造した2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸メチル56.7g(純度98%、0.24モル)、2-メトキシエタノール200ml(2.5モル)及びアルミニウムイソプロポキシド5.1
10 g(0.025モル)を入れ、内圧39996~46662Pa、油浴温度100~110℃で5時間攪拌した。この間、気化するアルコール類を絶えず蒸留装置の受器に集めて、反応系外に除いた。

反応終了後、未反応の2-メトキシエタノールを減圧下で完全に留去し、得られた残渣にトルエン125mlを加えた。得られたトルエン溶液に、20℃で9
15 % (w/v) 硫酸85mlを加え、30分間激しく攪拌した。この溶液を15分間静置し、水相を分離除去し、2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸2-メトキシエチルのトルエン溶液を得た。

トルエン溶液の極く一部を抜き取り、濃縮して得られた残渣をNMR分析したところ、該残渣は、目的とする2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢
20 酸2-メトキシエチルであることを確認した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :

1. 3 2 (s, 9H)、3. 0 9 (s, 3H)、
3. 6 - 3. 6 5 (m, 2H)、4. 3 - 4. 3 5 (m, 2H)、
4. 7 5 (s, 1H)、7. 4 0 (d, 2H)、7. 4 1 (d, 2H)

25 (1-c) 2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)シアノ酢酸2-メトキシエチル(1)の製造

1000mlの3つ口フラスコに、温度計及び滴下ロートを取り付けた。このフラスコ内に上記(1-b)で製造した2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸2-メトキシエチルのトルエン溶液全量を入れ、これに炭酸カリウム38

g (0.275 mol) 及びテトラ n -ブチルアンモニウムブロミド 0.8 g (0.0025 mol) を水 120 ml に溶かした水溶液を加え、2 相からなる反応液とした。

この反応液を 20～30℃で攪拌しながら、これに 2-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 52 g (0.25 mol) を滴下した。滴下終了後、反応液を 20～30℃に維持しながら 2.5 時間攪拌した後、水相を分離除去した。得られた有機相を水 30 ml で洗浄した後、減圧下濃縮した。

得られた残渣にイソプロピルアルコール 175 ml を加え、得られた混合物を 0℃で攪拌して結晶を析出させた。結晶を濾取し、5℃のイソプロピルアルコール 50 ml で洗浄し、減圧乾燥して、黄白色結晶の 2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)シアノ酢酸 2-メトキシエチルを得た。

収量：98.6 g

収率：90.4% (2-(4-tert-ブチルフェニル)シアノ酢酸メチルを基準にした収率)

純度：98.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :

1.35 (s, 9H)、3.36 (s, 3H)、
3.6-3.65 (m, 2H)、4.4-4.5 (m, 2H)、
7.14 (d, 1H)、7.4-7.6 (m, 6H)、7.78 (d, 1H)

尚、実施例 1 (1-a) の原料化合物である 4-tert-ブチルフェニルアセトニトリルを基準とした 2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)シアノ酢酸 2-メトキシエチル製造のトータル収率は 86.9%であった。

25 実施例 2

(2-a) 2-(4-クロロフェニル)シアノ酢酸メチル (4) の製造

500 ml の 3 口フラスコに温度計、滴下ロート及び蒸留塔を取り付け、その蒸留塔に冷却器及び受器を取り付けた。

このフラスコ内に 4-クロロフェニルアセトニトリル 37.8 g (0.25 mol)

ル)、炭酸ジメチル 115 ml (1.25 モル) 及びトルエン 170 ml を入れ、得られた混合溶液を攪拌下 75~80℃ に加温した。ナトリウム メトキシドの 28% (w/v) メタノール溶液 62 g (0.325 モル) を滴下ロートから混合溶液に 35 分かけて滴下した。混合溶液の温度を 75~80℃ に維持し、滴下
5 開始から気化してくるトルエン/メタノール/炭酸ジメチルの共沸混合物を蒸留装置の受器に集め、メタノールを反応系外に除いた。

滴下終了時点から 90 分後、反応液を約 50℃ まで冷却した。2-(4-クロロフェニル) シアノ酢酸メチルのナトリウム塩が析出した反応液に、受器にある共沸混合物の一部を戻して攪拌が容易となる程度に希釈し、更に 18℃ まで冷却
10 した。この反応液に 12% (w/v) 塩酸 110 ml を滴下し、反応液を中和した。反応液を 10 分間静置し、水相を分離除去し、得られた有機相を水 30 ml で洗浄した後、減圧下に濃縮して褐色油状物の 2-(4-クロロフェニル) シアノ酢酸メチルを得た。

収量: 52.4 g、純度: 98%、収率: 98.2%

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm):

3.81 (s, 3H)、4.72 (s, 1H)、7.41 (s, 4H)

(2-b) 2-(4-クロロフェニル) シアノ酢酸 2-メトキシエチル (2) の製造

500 ml の 3 つ口フラスコに温度計及び蒸留塔を取り付け、その蒸留塔に冷却器、受器及び減圧器を取り付けた。

20 このフラスコ内に上記 (2-a) で製造した 2-(4-クロロフェニル) シアノ酢酸メチル 51.6 g (純度 98%、0.24 モル)、2-メトキシエタノール 200 ml (2.5 モル) 及びアルミニウムイソプロポキシド 5.1 g (0.025 モル) を入れ、内圧 39996~46662 Pa、油浴温度 100~110℃ として 5 時間攪拌した。この間、気化するアルコール類を絶えず蒸留
25 装置の受器に集めて、反応系外に除いた。

反応終了後、未反応の 2-メトキシエタノールを減圧下で完全に留去し、得られた残渣にトルエン 125 ml を加えた。得られたトルエン溶液に、20℃ で 9% (w/v) 硫酸 85 ml を加え、30 分間激しく攪拌した。この溶液を 15 分間静置し、水相を分離除去し、減圧下にトルエンを濃縮して、褐色油状物の 2-

(4-クロロフェニル) シアノ酢酸 2-メトキシエチルを得た。

収量：59.9 g、純度：96%、収率：94.0%

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :

- 3.34 (s, 3H)、3.57-3.60 (m, 3H)、
5 4.32-4.36 (m, 2H)、4.76 (s, 1H)、
7.41 (s, 4H)

(2-c) 2-(4-クロロフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)
シアノ酢酸 2-メトキシエチル (1) の製造

- 10 1000 ml の 3 口フラスコに、温度計及び滴下ロートを取り付け、フラスコ内に上記(2-b)で製造した 2-(4-クロロフェニル) シアノ酢酸 2-メトキシエチル 59.0 g (純度 96%、0.223 モル) 及びトルエン 125 ml を入れ、これに炭酸カリウム 38 g (0.275 モル) 及びテトラ n-ブチルアンモニウムブロミド 0.8 g (0.0025 モル) を水 120 ml に溶かした水溶液を加え、2 相からなる反応液とした。

- 15 この反応液を 20~30℃で攪拌しながら 2-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 50 g (0.24 モル) を滴下した。滴下終了後、反応液を 20~30℃に維持しながら 3 時間攪拌した後、水相を分離除去した。得られた有機相を水 30 ml で洗浄した後、減圧下に濃縮した。

- 20 得られた残渣にイソプロピルアルコール 120 ml を加え、0℃で攪拌して結晶を析出させた。結晶を濾取し、5℃のイソプロピルアルコール 50 ml で洗浄し、減圧乾燥して、黄白色結晶の 2-(4-クロロフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル) シアノ酢酸 2-メトキシエチルを得た。

収量：90 g、純度：98.5%、収率：93.3%

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :

- 25 3.36 (s, 3H)、3.62-3.65 (m, 2H)、
4.5-4.6 (m, 2H)、7.2 (d, 1H)、
7.48-7.7 (m, 6H)、7.82 (d, 1H)

尚、実施例 2 (2-a) の原料化合物である 4-クロロフェニルアセトニトリルからの 2-(4-クロロフェニル)-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)

シアノ酢酸 2-メトキシエチル製造のトータル収率は、83.5%であった。

比較例 1

(i) 炭酸ジメトキシエチル (8) の製造

- 2-メトキシエタノール 4.6 g (0.06 モル) 及びトリエチルアミン
5 6.1 g (0.06 モル) のテトラヒドロフラン (THF) 50 ml 溶液に氷冷
攪拌し、これにトリホスゲン 2.9 g (0.01 モル) の THF 10 ml 溶液を
滴下した。滴下終了後、反応液を 20℃ で 30 分間攪拌し、次いで反応液に水
30 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシ
ウム上で乾燥し、不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して粗製の炭酸ジメトキシ
10 エチル 5.4 g を得た。

(ii) 2-(4-tert-ブチルフェニル) シアノ酢酸 2-メトキシエチル
(2) の製造

- 4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル 3.9 g (0.0225 モル)
及び水素化ナトリウム (60% 油性) 1.8 g (0.045 モル) の THF 50
15 ml 懸濁液を加熱還流し、これに上記 (i) で製造した粗製の炭酸ジメトキシエ
チル 8.1 g の THF 10 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を 1 時間加
熱還流した後、10℃ まで冷却した。反応液に水 30 ml を加えて、酢酸エチル
100 ml で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾
過して除き、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン
20 / 酢酸エチル = 6 / 1、容積比) で精製して 2-(4-tert-ブチルフェニル)
シアノ酢酸 2-メトキシエチルを得た。

収量: 1.8 g、純度: 96%、収率: 27.9%

(iii) 2-(4-tert-ブチルフェニル) - 2-(トリフルオロメチルベン
ゾイル) シアノ酢酸 2-メトキシエチル (1) の製造

- 25 上記 (ii) で製造した 2-(4-tert-ブチルフェニル) シアノ酢酸 2-
メトキシエチル 1.8 g (純度 96%、0.0063 モル) の THF 30 ml 溶
液に、氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性) 0.3 g (0.0075 モ
ル) を加えて、10 分間攪拌した。この溶液に 2-トリフルオロメチルベンゾイ
ルクロリド 1.4 g (0.007 モル) の THF 10 ml 溶液を滴下した。滴下

終了後、反応液を20℃で1時間攪拌し、次いで反応液に水50mlを加えて酢酸エチル100mlで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1、容積比）で精製して2-（4-tert-ブチルフェニル）-2-（トリフルオロメチルベンゾイル）シアノ酢酸2-メトキシエチルを得た。

収量：1.8g、純度：95%、収率：60.9%

10

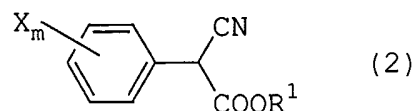
15

20

25

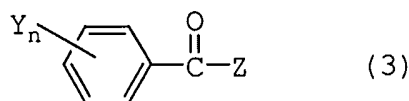
請 求 の 範 囲

1. 塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、一般式(2)



- 5 [式中、 R^1 は、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルチオ) C_{1-4} アルキル基又はベンジル基を示す。 X はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。 m は1~3の整数を示す。 m が2又は3である場合、 m 個の X はそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。]

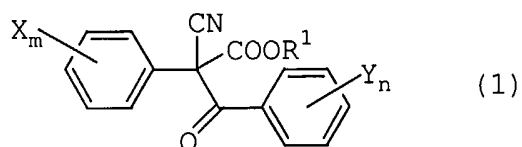
10 で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式(3)



[式中、 Y はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。

- 15 n は1~3の整数を示す。 n が2又は3である場合、 n 個の Y はそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。 Z はハロゲン原子を示す。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させることにより一般式(1)



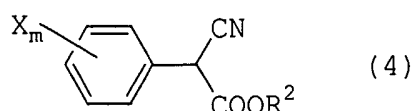
20

[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 m 、及び n は前記に同じ。]

で表されるアシルアセトニトリル化合物を製造する方法。

2. 一般式(4)

25



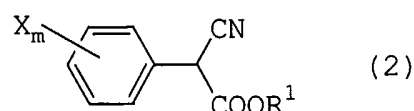
[式中、 R^2 は C_{1-6} アルキル基を示す。 X はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。 m は1~3の整数を示す。 m が2又は3である場合、 m 個の X はそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物に、一般式 (5)



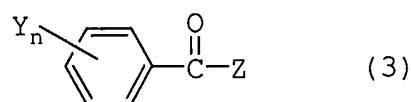
[式中、 R^1 は、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルチオ) C_{1-4} アルキル基又はベンジル基を示す。]

で表されるアルコール化合物を反応させて一般式 (2)



[式中、 R^1 、 X 及び m は前記に同じ。]

10 で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得る工程、並びに塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、上記で得られる一般式 (2) で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (3)

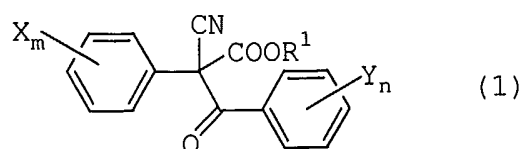


15

[式中、 Y はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。 n は1~3の整数を示す。 n が2又は3である場合、 n 個の Y はそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。 Z はハロゲン原子を示す。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させる工程

20 を含む、一般式 (1)



25 [式中、 R^1 、 X 、 Y 、 m 、及び n は前記に同じ。]

で表されるアシルアセトニトリル化合物の製造方法。

3. 一般式 (4) の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (5) のアルコール化合物との反応を、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアルコキシドからなる群より選ばれた少なくとも1種の触媒の存在下で、且つ反応により

生成する一般式 (6)

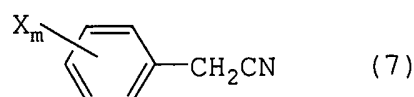


[式中、 R^2 は請求の範囲第2項に同じ。]

で表されるアルコールを反応系外に取り出しつつ行う請求の範囲第2項に記載の

5 製造方法。

4. 一般式 (7)



[式中、Xはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。

- 10 m は1～3の整数を示す。 m が2又は3である場合、 m 個のXはそれぞれ同一であつてもよいし、異なつていてもよい。]

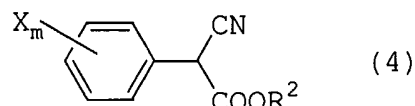
で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式 (8)



[式中、 R^2 は C_{1-6} アルキル基を示す。Xはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又

- 15 は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。]

で表される炭酸エステル化合物とを反応させて一般式 (4)



[式中、 R^2 、X及び m は前記に同じ。]

- 20 で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得る工程、
得られる一般式 (4) で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物に、一般式 (5)

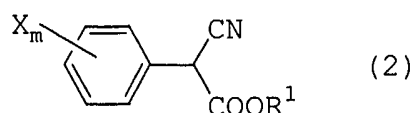


[式中、 R^1 は、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、(C_{1-6} アルコキシ)

- 25 C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルチオ) C_{1-4} アルキル基又はベンジル基を示す。]

で表されるアルコール化合物を反応させて一般式 (2)

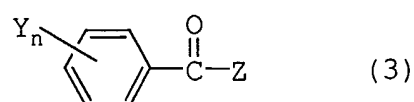
29



[式中、 R^1 、 X 及び m は前記に同じ。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を得る工程、並びに

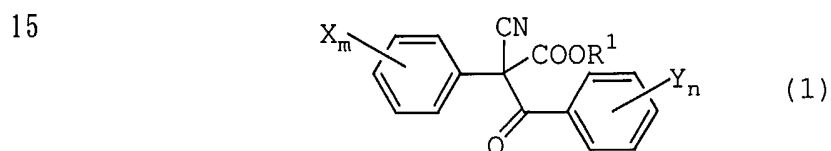
- 5 塩基及び相間移動触媒の存在下、有機溶媒及び水の2相系で、上記で得られる一般式(2)で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式(3)



- 10 [式中、 Y はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} ハロアルキル基を示す。 n は1~3の整数を示す。 n が2又は3である場合、 n 個の Y はそれぞれ同一であってもよいし、異なってもよい。 Z はハロゲン原子を示す。]

で表されるベンゾイルハライド化合物とを反応させる工程

を含む、一般式(1)



[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 m 、及び n は前記に同じ。]

- 20 で表されるアシルアセトニトリル化合物の製造方法。

5. 一般式(7)のフェニルアセトニトリル化合物と一般式(8)の炭酸エステル化合物とを反応させるに当たり、アルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液を反応系内に滴下しながら反応を行う請求の範囲第4項に記載の製造方法。

6. アルカリ金属アルコキシドが一般式(9)



[式中、 R^2 は請求の範囲第4項に同じ。 M はアルカリ金属原子を示す。]

で表されるアルカリ金属アルコキシドであり、アルコールが一般式(6)

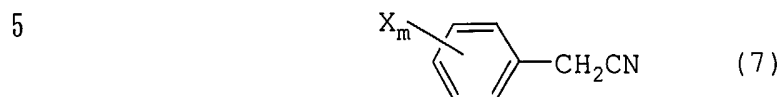


[式中、 R^2 は前記に同じ。]

で表されるアルコールである請求の範囲第 5 項に記載の製造方法。

7. 反応系内のアルコールを反応系外に除きながら反応を行う請求の範囲第 5 項又は第 6 項に記載の製造方法。

8. 一般式 (7)



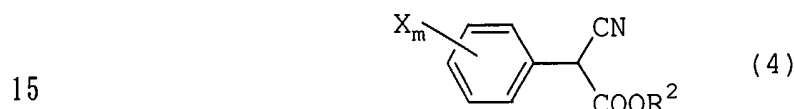
[式中、Xはハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₄ハロアルキル基を示す。
mは1～3の整数を示す。mが2又は3である場合、m個のXはそれぞれ同一であつてもよいし、異なつていてもよい。]

10 で表されるフェニルアセトニトリル化合物と一般式 (8)



[式中、R²はC₁₋₆アルキル基を示す。]

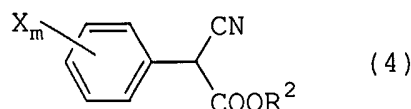
で表される炭酸エステル化合物とを反応させて一般式 (4)



[式中、R²、X及びmは前記に同じ。]

で表されるα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物を製造する方法であつて、反応系内にアルカリ金属アルコキシドのアルコール溶液を反応系内に滴下しながら反応を行うα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物の製造方法。

20 9. 一般式 (4)



[式中、R²はC₁₋₆アルキル基を示す。Xはハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₄ハロアルキル基を示す。mは1～3の整数を示す。mが2又は3である
25 場合、m個のXはそれぞれ同一であつてもよいし、異なつていてもよい。]

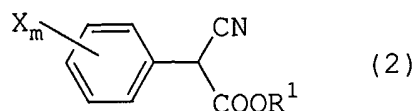
で表されるα-フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (5)



[式中、R¹は、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₄アルキル基、(C₁₋₄アルキルチオ)C₁₋₄アルキル基又はベンジル基を示

す。]

で表されるアルコール化合物を反応させて一般式 (2)



5 [式中、 R^1 、X及びmは前記に同じ。]

で表される α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物を製造する方法であって、一般式 (4) の α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物と一般式 (5) のアルコール化合物との反応を、アルミニウムアルコキシド及びチタニウムアルコキシドからなる群より選ばれた少なくとも1種の触媒の存在下に、且つ反応により生成す

10 る一般式 (6)



[式中、 R^2 は前記に同じ。]

で表されるアルコールを反応系外に取り出しつつ行う、 α -フェニルシアノ酢酸エステル化合物の製造方法。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C253/30, 255/41

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)
Int.Cl⁷ C07C253/30, 255/00-255/67

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/14263 A1 (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Claims; Page 8, line 14 to page 9, line 28 & JP 2002-121181 A & AU 200177730 A & EP 1308437 A1	1-7, 9
Y	JP 62-175438 A (The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), 01 August, 1987 (01.08.87), Claims (Family: none)	1-7
Y	SAIGO, K. et al., "Enantioselective Alkylation Using Optically Active Phase Transfer Catalyst", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1979, Vol.52, No.10, pages 3119 to 3120	1-7

☒ 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 document 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
06 October, 2003 (06.10.03)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08700

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4031243 A (Juste, S.A. Quimico-Farmaceutica), 21 June, 1977 (21.06.77), Column 2, lines 21 to 56 & FR 2302087 A & GB 1465219 A	8 5-7
Y	WO 01/36380 A2 (CLOSURE MEDICAL CORP.), 25 May, 2001 (25.05.01), Claims 1, 14, 15 & US 6245933 B1 & AU 200124699 A & EP 1265851 A2 & JP 2003-514796 A	2-7,9
Y	Hall, Jr., H.K. et al., "Condensation Polymerization of α , α' -Dimethoxycarbonyl-p- Xylylenedicyanide (1) and Oxidation to a Quinodimethane Polymer", Polymer Bulletin, 1982, Vol.7, No.4, pages 173 to 176	2-7,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08700

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the matter common to claims 1, 8 and 9 is a skeletal structure common to the compounds represented by the general formulae (2) and (4), this skeletal structure is disclosed in JP 2002-121181 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.) 23 April, 2002 (23.04.02) and is therefore not novel. Thus, the matter common to claims 1, 8 and 9 is not a special technical feature and these three inventions are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C253/30, 255/41

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.⁷ C07C253/30, 255/00-255/67

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

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 (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (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 請求の範囲の番号
Y	WO 02/14263 A1 (大塚化学株式会社) 2002. 02. 21 特許請求の範囲, 第8頁第14行-第9頁第28行 &JP 2002-121181 A &AU 200177730 A &EP 1308437 A1	1-7, 9
Y	JP 62-175438 A (日本合成化学工業株式会社) 1987. 08. 01 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7

☒ 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、一般的な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

06. 10. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

爾見 武志

4 H

9 5 4 7

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 請求の範囲の番号
Y	SAIGO, K. et al. "Enantioselective Alkylation Using Optically Active Phase Transfer Catalyst" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1979, Vol. 52, No. 10, p. 3119-3120	1-7
X	US 4031243 A(Juste, S.A. Quimico-Farmaceutica) 1977.06.21	8
Y	第2欄第21-56行 &FR 2302087 A &GB 1465219 A	5-7
Y	WO 01/36380 A2(CLOSURE MEDICAL CORPORATION) 2001.05.25 請求項1, 14, 15 &US 6245933 B1 &AU 200124699 A &EP 1265851 A2 &JP 2003-514796 A	2-7, 9
Y	HALL, Jr., H. K. et al. "Condensation Polymerization of α, α' -Dimethoxycarbonyl-p-Xylylenedicyanide (I) and Oxidation to a Quinodimethane Polymer" Polymer Bulletin, 1982, Vol. 7, No. 4, p. 173-176	2-7, 9

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1, 8, 9に共通する事項は、一般式(2)及び(4)で表される化合物に共通する骨格構造であるが、該骨格構造は、JP 2002-121181 A(大塚化学株式会社) 2002.04.23に記載されており、新規ではない。よって、請求の範囲1, 8, 9に共通する事項は、特別な技術的特徴でないから、これら3発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとはいえない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。