

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月31日 (31.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/000779 A1

(51) 国際特許分類: C07C 67/343, 69/738, 69/757, 45/45, 49/84, 51/09, 59/90, 227/02, 227/12, 229/14, 229/42, 231/02, 231/12, 233/51, 235/78, 235/84, 237/20, 253/30, 255/57, 303/36, 311/24, 311/29, 315/04, 317/44, 317/46, 319/20, 323/22, 323/56, 323/62, C07D 209/34, 213/55, 233/32, 317/60, 333/24, 409/06

254-0016 神奈川県 平塚市 東八幡五丁目 2 番 3 号 三協化学株式会社 合成化学研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007814

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-6028 東京都 港区 赤坂一丁目 1 2 番 3 2 号 アーク森ビル 2 8 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年6月19日 (19.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(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, JP, KE, KG, KP, 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, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-180161 2002年6月20日 (20.06.2002) 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).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三協化学株式会社 (SANKIO CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都 中央区 京橋一丁目 1-1 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 新藤 太一 (SHIN-TOU, Taichi) [JP/JP]; 〒254-0016 神奈川県 平塚市 東八幡五丁目 2 番 3 号 三協化学株式会社 合成化学研究所内 Kanagawa (JP). 伊藤 勇 (ITOH, Isamu) [JP/JP]; 〒

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。



WO 2004/000779 A1

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PHENYLOXOCARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE

(54) 発明の名称: フェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法

(57) Abstract: A process for producing a phenyloxocarboxylic ester derivative which comprises reacting an aromatic hydrocarbon with a carboxylic acid anhydride derivative in the presence of an acid catalyst and an alkylating agent. By the process, the phenyloxocarboxylic ester derivative having a high purity can be stably produced in a short time at low cost on an industrial scale.

(57) 要約: 本発明は、酸触媒及びアルキル化剤の存在下、芳香族炭化水素と、無水カルボン酸誘導体を反応させてフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体を製造する方法である。本発明の方法によると、上記フェニルオキシカルボン酸エステル誘導体を、短時間、低コストかつ高純度で、工業的規模において安定に供給することができる。

明 細 書

フェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法

5 技術分野

本発明は、医薬、農薬、香料等の製造において、重要な中間体であるフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法に関する。

背景技術

- 10 フェニルオキシカルボン酸エステル誘導体は、古くから医薬、農薬、香料等の分野で有用であり、特に医薬品またはその中間体として重要なキー化合物となっている。これらの製造方法は、芳香族化合物と無水カルボン酸とを塩化アルミニウム存在下フリーデルクラフツ反応によりフェニルオキシブテン酸に変換し、次いでアルキル化剤を用いてエステル化を行う方法
- 15 法（J. Am. Chem. Soc. , (65) 1943, 1572-1576 ; J. Org. Chem. , (23) 1958, 633 ; J. Chem. Soc. C, 1968, 893-900 等）が長く用いられてきた。しかしこの方法では、フリーデルクラフツ反応時に基質によっては長時間を要すること、後処理時に目的物と水酸化アルミニウムとが共に水層に含まれるため分離操作が煩雑であること、フリーデルクラフツ反応とエステル化の2工程行わなければならないこと、目的物のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の収率が低いこと、等の欠点があり工業的に有用な方法ではない。
- 20

発明の開示

本発明の目的は、医薬、農薬、香料等の中間体として有用なフェニルオキソカルボン酸エステル誘導体を、低コストかつ高純度で、工業的規模において安定に供給し得る製造方法を提供することである。

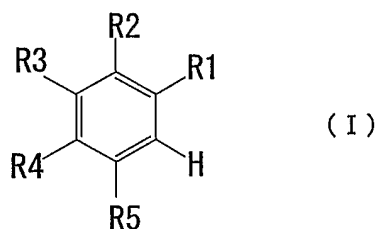
5

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意検討、研究した結果、下記の方法を見出し、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は下記構成のフェニルオキソカルボン酸エステル誘導体の製造方法である。

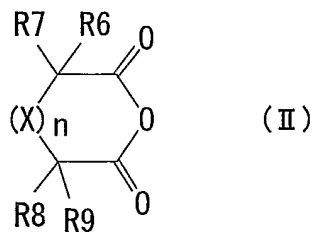
10

1. 酸触媒およびアルキル化剤存在下、下記一般式 (I) で表される芳香族炭化水素と、下記一般式 (II) で表される無水カルボン酸誘導体とを反応させることを特徴とする下記一般式 (III) で表されるフェニルオキソカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

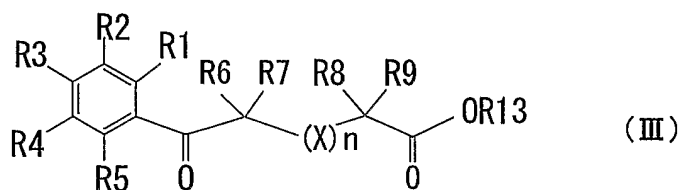


15

一般式 (I) 中、R 1 ~ R 5 は各々独立して、水素原子、電子供与性基または電子吸引性基を表す。また、R 1 ~ R 5 の各々隣り合った基が連結して環を形成しても良い。



一般式 (II) 中、 $-C(R_{10})(R_{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-N(R_{12})-$ を表し、 n は0または1を表す。 $R_6 \sim R_9$ および R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリーロキシ基、カルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボニルオキシ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、アミノ基、シアノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基またはヘテロ環残基を表す。また、 R_6 と R_7 、 R_8 と R_9 、及び R_{10} と R_{11} は、各々の組み合わせで二重結合を形成してメチレン基、オキシ基、またはイミノ基を表してもよい。また、 $R_6 \sim R_{12}$ の2つの基が連結して環構造を形成しても良い。 $n=1$ の場合は $R_6 \sim R_9$ のいずれか一つと、 $R_{10} \sim R_{12}$ のいずれか一つとで二重結合を形成しても良い。



一般式 (III) 中、 $R_1 \sim R_9$ 、 X 、 n は前記と同義である。 R_{13} はアルキル基を表す。

2. 前記一般式 (I) における $R_1 \sim R_5$ が、各々独立して、水素原子または電子供与性基であることを特徴とする、1. に記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

20

3. 前記一般式 (I) が、電子供与性基と電子吸引性基とをそれぞれ少なくとも1つずつ有し、かつ $R_1 \sim R_5$ のハメットの置換基定数 σ 値の合計が0以上であることを特徴とする、1. または2. に記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

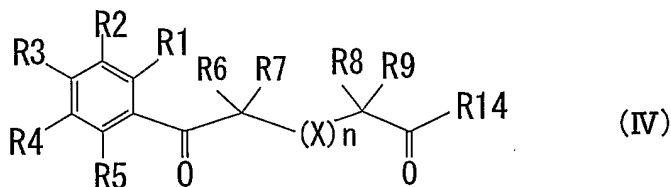
4. 前記一般式 (I) における R 1 ~ R 5 の電子供与性基が、ヘテロ原子を介する基であることを特徴とする、1. ~ 3. のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

5

5. 酸触媒が塩化アルミニウムであることを特徴とする、1. ~ 4. のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

6. アルキル化剤が硫酸エステル類であることを特徴とする、1. ~ 5. のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

7. 下記一般式 (IV) で表される化合物類を製造する際に用いられる前記 1. ~ 6. のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。



上記一般式 (IV) 中、R 1 ~ R 9、X、n は前記と同義である。R 1 4 は水素原子、アルキル基、アリール基、水酸基、アミノ基、またはヒドロキシルアミノ基を表す。

20

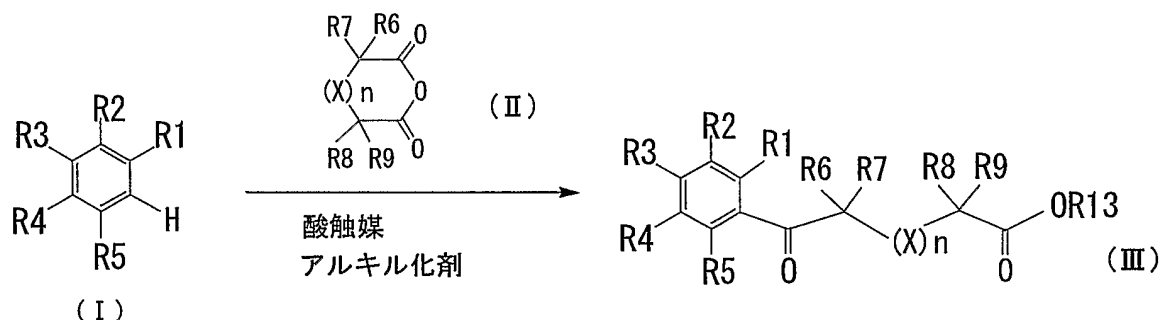
発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を更に詳しく説明する。

本発明の製造方法に用いる反応は、フリーデルクラフツ反応の範疇に入る。

まず、本発明の一態様を詳述するが、本発明の範囲は決してこれに限定されるものではない。

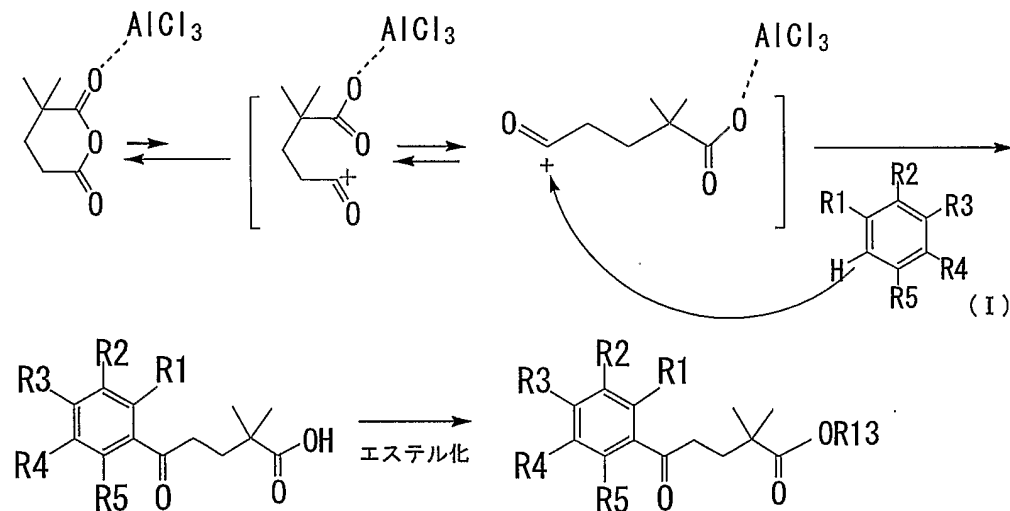
- 酸触媒およびアルキル化剤存在下、一般式 (I) で表される芳香族炭化水素 (以下、芳香族炭化水素 (I) と呼称することもある) と、一般式 (II) で表される無水カルボン酸誘導体 (II) (以下、無水カルボン酸誘導体 (II) と呼称することもある) との反応は、下記式に従って進み、フェニルオキシカルボン酸エステル誘導体 (III) が生成する。従って、本発明の方法によれば、反応の途中で中間体を抽出、結晶化などによって精製する工程を設ける必要がなく、芳香族炭化水素 (I) と無水カルボン酸誘導体 (II) とを同時又は連続的に反応系に加えることにより、一工程で容易に目的物を製造することが可能である。勿論、反応終了後、精製工程を設けて目的物を高純度にすることは任意である。



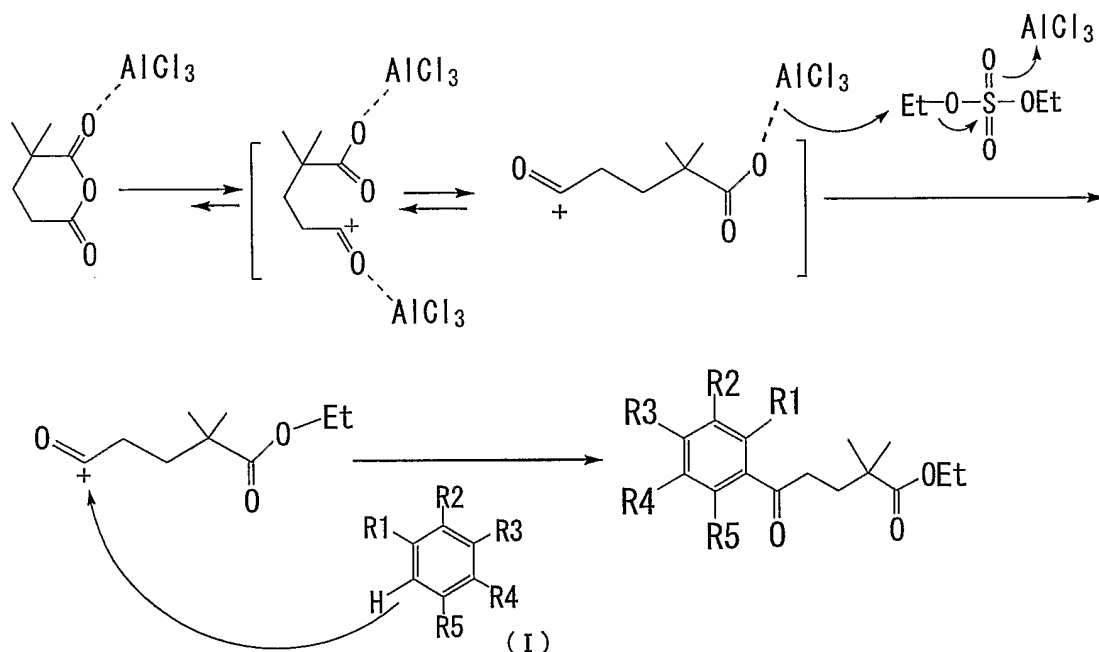
- 15 (上記反応式中、R1～R9、R13、X、nは前記と同義である。)

以下、本発明の反応機構に関して、従来法と比較しながら本発明者らの推定を記載する。まず、従来法を、無水カルボン酸に2,2-ジメチル-無水グルタル酸を、また酸触媒に塩化アルミニウムを用いた例で説明する。下記反応式で示される従来法では、反応系中、2,2-ジメチル-無水グルタル酸と塩化アルミニウムは平衡状態にあり、2,2-ジメチル-無水グルタル酸が閉環している状態に偏っている。そのため反応系内のアシルカチオンの生成量が少なく、従ってフェニルオキシカルボン酸の生成は非

常に遅い。またこの方法では、目的物のフェニルオキシカルボン酸エステルを得るために、更にエステル化を行わなければならない。



- 5 次に、アルキル化剤にジエチル硫酸を用いた本発明の一例を述べる。本発明例の如くアルキル化剤を添加した場合、すなわち、2, 2-ジメチル-無水グルタル酸の開環時にジエチル硫酸を存在させた場合、下記反応式に示されるように、反応系内で2, 2-ジメチル-無水グルタル酸はジエチル硫酸のエチル基と反応してエチルエステルに変換し、脱離しにくい状態となる。その結果、平衡は無くなり、カルボン酸の開環が起こらず、アシルカチオンが系内に多く生成し反応が進行すると推定される。反応が進行するにつれてアシルカチオンは消費され、2, 2-ジメチル-無水グルタル酸の開環及び閉環の平衡は更に開環する方向へ、すなわちアシルカチオンが生成される方向に進み、反応はますます加速される。その結果、本
- 10
- 15 発明例では反応速度が著しく大きくなると推定される。



(上記反応式中、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ は前記と同義である。)

- 5 一般式 (I) で表される化合物中、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ は各々独立して、水素原子、電子供与性基、または電子吸引性基を表す。好ましくは、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ の少なくとも1つは電子供与性基である。

- 電子供与性基は電子供与作用を有する置換基であれば特に限定されず、例えばメチル、エチル、*n*-オクチル、*n*-ドデシル等の直鎖アルキル基；*i*-プロピル、*tert*-ブチル、*iso*-デシル等の分岐アルキル基；シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキル基；ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル等のアルケニル基；エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル等のアルキニル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；メトキシ、エトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ等のアルコキシ基；フェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；水酸基；メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、フェニルアミノ等のモノ置換アミノ基；*N*、*N*-ジメチルアミノ、*N*、*N*
- 10
- 15

ージエチルアミノ、N，Nージオクチルアミノ、N，Nージフェニルアミノ等のジ置換アミノ基；アセチルアミノ、tertーブチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ等のカルボニルアミノ基；エチルスルホニルアミノ、nードデシルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ等のスルホニルアミノ基；エチルチオ、nーヘキシルチオ、isoーテトラデシルチオ等のアルキルチオ基；フェニルチオ、ナフチルチオ等のアリールチオ基等が挙げられる。これらの電子供与性基の中で、好ましくは、ヘテロ原子を介する基が挙げられ、具体的には炭素数1～20のアルコキシ基、炭素数1～20のアルキルチオ基、アミノ基が挙げられる。これらの中で、炭素数1～8のアルコキシ基が更に好ましく、メトキシ基、エトキシ基が特に好ましい。

電子吸引性基は電子吸引作用を有する置換基であれば特に限定されず、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；トリフルオロメチル等のフルオロアルキル基；メチルスルホニル、isoープロピルスルホニル、フェニルスルホニル等のスルホニル基；アセチル、nーヘキシルカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル等のカルボニル基；カルバモイル、Nーフェニルカルバモイル、N，Nージエチルカルバモイル等のカルバモイル基；スルファモイル、Nーメチルスルファモイル、N，Nージエチルスルファモイル等のスルファモイル基；2ーピリジル、4ーピリジル等のヘテロ環残基等が挙げられる。これらの電子吸引性基の中で、好ましくは、ハロゲン原子、カルバモイル基、スルファモイル基等が挙げられ、更に好ましくはハロゲン原子である。

これらの電子供与性基及び電子吸引性基は更に置換基を有していてもよく、置換基は反応に関与しないものであれば特に限定されない。

また、R1～R5の隣り合った基が連結して環を形成しても良い。具体的にはシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、1，3ージオキ

ソラン、1,3-オキサゾラン、1,3-オキサゾラン-2-オン、2-ピロリジノン等が挙げられる。

R1~R5の組み合わせにおいて、R1~R5が水素原子または電子供与性基であることが好ましい。

- 5 また、R1~R5の組み合わせにおいて、電子吸引性基と電子供与性基を少なくとも1つずつ有する組み合わせも好ましい。この場合の組み合わせは、R1~R5のハメットの置換基定数 σ 値の合計が0以上となる組み合わせであれば特に限定されず、例えばアルコキシ基とハロゲン原子、アルコキシ基とスルファモイル基、アルコキシ基とカルバモイル基等が挙げられる。好ましくは、R1~R5のハメットの置換基定数 σ 値の合計は0.5以上となる組み合わせである。
- 10

一般式 (II) 中、Xは $-C(R_{10})(R_{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-N(R_{12})-$ を表し、nは0または1である。

- 15 R6~R9およびR10、R11、R12は、各々独立して、水素原子；メチル、エチル、n-オクチル、i-プロピル、tert-ブチル、iso-デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の直鎖、分岐および環状アルキル基；ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル等のアルケニル基；エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル等のアルキニル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ドデシルオキシ等のアルコキシ基；フェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N-ジオクチルアミノ、N,N-ジフェニルアミノ等のアミノ基；アセチルオキシ、1-ヘキシルカルボニルオキシ、n-ヘキサデシルカルボニルオキシ、ベンゾイルオキシ等のカルボニルオ
- 20
- 25

キシ基：アセチルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ等のカルボニルアミノ基；エチルスルホニルアミノ、n-ドデシルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ等のスルホニルアミノ基；アセチル、n-ヘキシルカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル、メトキシカルボニル、1-オクチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル等のカルボニル基；メチルスルホニル、isopropylスルホニル、フェニルスルホニル等のスルホニル基；カルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等のカルバモイル基；スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル等のスルファモイル基；シアノ基；エチルチオ、n-ヘキシルチオ、isotetraデシルチオ等のアルキルチオ基；フェニルチオ、ナフチルチオ等のアリールチオ基；2-ピリジル、1-ピペリジル、2-チエニル等のヘテロ環残基；塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を表す。また、R6とR7、R8とR9、及びR10とR11は、各々の組み合わせで二重結合を形成してメチレン基、オキシ基、またはイミノ基を表してもよい。好ましくは、水素原子、炭素数1～20のアルキル基、アリール基、炭素数1～20のアルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられる。より好ましくは、水素原子、炭素数1～20のアルキル基、ハロゲン原子が挙げられる。これらの基は更に置換基を有していてもよく、置換基は反応に関与しないものであれば特に限定されない。

また、R6～R12の2つの基が連結して環構造を形成しても良く、具体的な環構造としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の飽和環；シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン等の部分飽和環；ベンゼン、ナフタレン等の芳香環；テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピリジン、ピリミジン、キノリン、ピロール等のヘテロ環等の環構造が挙げられる。これらの環構造は

- 母核である無水カルボン酸に縮合していてもよいし、母核である無水カルボン酸とスピロ結合していても、あるいは母核である無水カルボン酸に架橋していてもよい。これらの環構造は更に置換基を有していてもよく、置換基は反応に関与しないものであれば特に限定されない。n = 1 の場合は
- 5 R 6 ~ R 9 のいずれか一つと、R 1 0 ~ R 1 2 のいずれか一つとで二重結合を形成しても良い。n = 0 の場合は単結合を表す。

- 本発明において使用する無水カルボン酸誘導体 (II) の量は、芳香族炭化水素 (I) 1 m o l に対し、通常 1 m o l 以上であり、好ましくは 1 .
- 10 1 m o l ~ 2 0 m o l の範囲であり、より好ましくは 1 . 5 ~ 1 0 . 0 m o l 、更に好ましくは 2 . 0 ~ 5 . 0 m o l である。

- 一般式 (III) 中、R 1 3 は、メチル、エチル、n-オクチル、i-プロピル、tert-ブチル、iso-デシル、n-オクタデシル等のアルキル基を表す。好ましくは炭素数 1 ~ 2 0 の直鎖または分岐アルキル基で
- 15 あり、より好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐低級アルキル基である。これらの基は更に置換基を有していても良く、置換基は反応に関与しないものであれば特に限定されない。

- 20 一般式 (IV) 中、R 1 4 は、水素原子；メチル、エチル、n-オクチル、i-プロピル、tert-ブチル、iso-デシル、n-オクタデシル等のアルキル基、；フェニル、ナフチル等のアリール基；水酸基；アミノ、N-メチルアミノ、N-(tert-ブチル)アミノ、N-(n-デシル)アミノ、N-フェニルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N-
- 25 (ジ-i s o-プロピル)アミノ、N,N-ジフェニルアミノ等のアミノ

基；またはヒドロキシルアミノ基を表す。これらの基は更に置換基を有していても良く、置換基は反応に関与しないものであれば特に限定されない。

本発明で用いる酸触媒は、フリーデルクラフツ反応に用いられるものであればいずれも使用することが出来る。具体的には、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化ビスマス、塩化亜鉛、塩化第二鉄、硫酸第二鉄、酸化鉄、五塩化アンチモン、塩化ガリウム、塩化インジウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩酸、ハフニウムトリフラート、スカンジウムトリフラート、銅トリフラート、ポリリン酸、ヨウ素、過塩素酸リチウム、硫酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フロロスルホン酸、ゼオライト β 、ゼオライトH-Y、ナフィオン-H、イオン性液体（例えば、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・テトラクロロアルミニウム塩、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・ヘキサフルオロアンチモニウム塩、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・トリフルオロメタンスルホニウム塩、1-ブチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・テトラクロロアルミニウム塩、1-ブチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・ヘキサフルオロホスホニウム塩、1-ブチル-2,3-ジメチル-1H-イミダゾリウム・テトラクロロアルミニウム塩、等）等が挙げられる。好ましくは、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、三フッ化ホウ素、塩化ビスマス、塩化第二鉄、ハフニウムトリフラート、スカンジウムトリフラート、ゼオライト β 、ゼオライトH-Y、イオン性液体であり、より好ましくは塩化アルミニウムである。

本発明において使用する酸触媒の量は、一般式(I)で表される芳香族炭化水素類1molに対し0.01mol以上であれば制限はないが、塩化アルミニウムの場合は好ましくは1.0mol~10.0mol、より

好ましくは2.0～3.5molであり、その他の酸触媒の場合、好ましくは0.01～0.5mol、より好ましくは0.02～0.2molである。

- 5 本発明で用いるアルキル化剤は、多種市販されていて容易に入手可能であり、そのまま用いることができる。具体的には、以下のものが挙げられる。
- 1) ハロゲン化アルキル類：クロロブチル、ブromoメチル、ブromoエチル、ブromoプロピル、ブromoブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル等。
 - 10 2) 硫酸エステル類：メチル硫酸、エチル硫酸、プロピル硫酸、ブチル硫酸、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジプロピル硫酸、ジブチル硫酸等。
 - 3) スルホン酸エステル類：ベンゼンスルホン酸メチル、ベンゼンスルホン酸エチル、ベンゼンスルホン酸プロピル、ベンゼンスルホン酸ブチル、
15 p-トルエンスルホン酸メチル、p-トルエンスルホン酸エチル、p-トルエンスルホン酸プロピル、p-トルエンスルホン酸ブチル、p-トルエンスルホン酸ペンチル、p-トルエンスルホン酸ヘキシル、p-トルエンスルホン酸ヘプチル、p-トルエンスルホン酸オクチル、p-トルエンスルホン酸オクタデシル、p-トルエンスルホン酸-2-メチルブチル、p-
20 -トルエンスルホン酸-2-メトキシエチル、メタンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸エチル、メタンスルホン酸プロピル、メタンスルホン酸ブチル、トリフルオロメタンスルホン酸メチル、トリフルオロメタンスルホン酸エチル、トリフルオロメタンスルホン酸プロピル、トリフルオロメタンスルホン酸ブチル等。
 - 25 4) 亜硫酸エステル類：亜硫酸ジメチル、亜硫酸ジエチル、亜硫酸ジプロピル、亜硫酸ジブチル等。

- 5) リン酸エステル類：リン酸トリメチル、リン酸トリエチル、リン酸トリプロピル、リン酸トリブチル、リン酸トリオクチル、リン酸トリス（2-エチルヘキシル）、リン酸トリス（2-クロロエチル）、リン酸トリス（2-クロロ-1-メチルエチル）、リン酸ジメチル、リン酸ジエチル、
- 5) リン酸ジプロピル、リン酸ジブチル等。
- 6) 亜リン酸エステル類：亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチル、亜リン酸トリプロピル、亜リン酸トリブチル、亜リン酸ジメチル、亜リン酸ジエチル、亜リン酸ジプロピル、亜リン酸ジブチル、亜リン酸ジラウリル等。
- 10) 7) 炭酸エステル類：炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、炭酸ジプロピル、炭酸ジブチル等。
- 8) ホウ酸エステル類：ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリプロピル、ホウ酸トリブチル等。
- 9) オルト酸エステル類：オルト蟻酸メチル、オルト蟻酸エチル、オルト
- 15) 蟻酸プロピル、オルト蟻酸ブチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルト蟻酸トリプロピル、オルト蟻酸トリブチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルト蟻酸ジエチルフェニル、オルト吉草酸トリメチル、オルトケイ酸テトラエチル、オルトケイ酸テトラブチル、オルトチタン酸テトラメチル、オルトチタン酸テトラエチル、オルトチタン酸テ
- 20) ラプロピル、オルトチタン酸テトラブチル等。
- これらアルキル化剤のなかでも、好ましくは硫酸エステル類、スルホン酸エステル類が好ましく、さらに好ましくはジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ベンゼンスルホン酸メチル、ベンゼンスルホン酸エチル、p-トルエンスルホン酸メチル、p-トルエンスルホン酸エチル、メタンスルホン酸メチ
- 25) ル、メタンスルホン酸エチル、トリフルオロメタンスルホン酸メチル、ト

リフルオロメタンスルホン酸エチルであり、特に好ましくは硫酸エステル類、最も好ましくはジエチル硫酸である。

アルキル化剤の使用量は、芳香族炭化水素 (I) 1 mol に対し、通常 0.5 mol 以上であり、好ましくは 0.5 ~ 20 mol であり、より好ましくは 1.0 ~ 10.0 mol、さらに好ましくは 1.2 ~ 3.5 mol である。

本発明においては、反応促進剤を用いなくとも十分な反応速度が得られるが、反応促進剤を添加してもよい。反応促進剤として、ヨウ化銅、ヨウ化カリウム、ヨウ素、臭化銅、塩化銅等のハロゲン化合物、テトラ (n-ブチル) アンモニウムヨージド、テトラ (n-ブチル) アンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル化合物が挙げられる。好ましくは、ヨウ化銅、テトラ (n-ブチル) アンモニウムヨージド、アセトニトリルであり、より好ましくはヨウ化銅、アセトニトリルである。

上記反応促進剤の使用量は、反応促進剤がハロゲン化合物や四級アンモニウム塩の場合は、芳香族炭化水素 (I) 1 mol に対し、通常 0.001 ~ 0.1 mol の範囲内で用いられ、好ましくは 0.001 ~ 0.05 mol、より好ましくは 0.001 ~ 0.01 mol である。ニトリル化合物の場合は、芳香族炭化水素 (I) 1 mol に対し、通常 0.001 ~ 2 mol の範囲内であり、好ましくは 0.001 ~ 1 mol、より好ましくは 0.01 ~ 0.6 mol である。

本発明において、反応溶媒は使用しなくても使用してもよいが、通常反応に不活性な溶媒ならばいずれも使用することが出来る。通常のフリーデルクラフツ反応に不活性な溶媒としては、以下のものが挙げられる。

(i) 電子吸引基を有する芳香族炭化水素化合物：クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、ブromoベンゼン、ジブromoベンゼン、ニトロベンゼン等。

(ii) 脂肪族ハロゲン化炭化水素化合物：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジブromoメタン、1, 2-ジクロロエタン等。

(iii) 脂肪族ニトロ化炭化水素化合物：ニトロメタン、ニトロエタン等

(iv) イオン性液体：1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウムテトラクロロアルミニウム塩、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウムヘキサフルオロホスホニウム塩、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウムヘキサフルオロアンチモニウム塩、1-ブチル-3-メチル-1H-イミダゾリウムヘキサフルオロホスホニウム塩、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウムトリフルオロメタンスルホニウム塩、メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホン)イミド塩、1, 2-ジメチル-3-プロピルイミダゾリウムヘキサフルオロホスホニウム塩、トリメチルプロピルアンモニウムテトラフルオロホウ酸塩、テトラ- n -ブチルホスホニウムブロミド等。

これら溶媒は1種単独でまたは2種以上を組み合わせて反応溶媒として使用することもできる。上記の溶媒のなかでも、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンが好ましく、より好ましくはクロロベンゼン、ジクロロメタンである。これらの溶媒を用いることにより、反応が短時間で終了し、高収率で目的物が得られる。

反応溶媒の使用量は、芳香族炭化水素(I) 0.1 mol に対し、通常1~1000 ml の範囲内で用いられ、好ましくは5~500 ml、より好ましくは35~150 ml である。

反応温度は、通常 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲内で行われるが、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $5\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲内で行われる。反応時間は通常 $1\sim 10$ 時間、多くの場合 $1\sim 4$ 時間で反応が終了する。

5 反応終了後、酸触媒を分解または濾過し、次いで有機層を炭酸水素ナトリウム等の塩基で中和して過剰の無水カルボン酸誘導体(II)を除去する。更に溶媒を減圧濃縮した後、アルコールやヘキサン等を添加して晶析することにより、高純度なフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体を得ることができる。

10 更に、本発明は前記一般式(IV)で表される化合物、例えば4-フェニル-4-オキソ-2-ブタン酸アミド類、5-フェニル-5-オキソ-2-ペンテン酸アミド類、4-フェニル-4-オキソ-2-ブタン酸類、5-フェニル-5-オキソ-2-ペンテンヒドロキサム酸類、4-フェニル-2-ブタン-1,4-ジオン類等、既存のエステル誘導体の官能基変換により容易に誘導される化合物類を合成する際の中間体の製造法として
15 特に有効である。これらの化合物類は、本発明によってフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体を得た後、反応系内で直接あるいは一旦取り出した後に種々の従来法を用いて誘導することが可能である。なお、これらの化合物類は上記に限定されない。

20

実施例

次に本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例中の純度の評価は高速液体クロマトグラフィ(HPLCと略記する)によった。なお、実施例中「HPLC分
25 析」と記載したものは、下記条件で測定したものであり、条件を変えた場合にはその条件を詳しく記載した。

(HPLC分析による測定条件)

カラム：Inertsil ODS-2 ϕ 4.6 × 250 mm (GLサイエンス社製)

検出UV波長：270 nm

5 溶離液：アセトニトリル／10 mMリン酸緩衝液 (pH 2.6) = 45
／55

溶離液流量：1.0 ml/min

カラム温度：40°C

10 実施例1 [5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-
-オキソペンタン酸エチルの合成]

500 ml の四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、2,2-ジメチル-無水グルタル酸96.9 g (0.682 mol)、クロロベンゼン150 ml、ジエチル硫酸71.6 ml (0.546 mol) を仕込んだ後、1
15 0°C以下に冷却し、塩化アルミニウム67.6 g (0.507 mol) を
添加した。10~15°Cに温度を保ちながら1,2-ジメトキシベンゼン
25 ml (0.195 mol) を滴下し、3時間反応した。HPLC分析
で反応停止を確認した後、0°Cに冷却した1N-塩酸水溶液200 mlに
20 反応液を滴下し、過剰の塩化アルミニウムを分解した。分液後、有機層を
10%重曹水200 mlで洗浄し、過剰の2,2-ジメチル-無水グルタル酸を除去した。減圧下溶媒を留去した後、エタノール5 mlから晶析して淡黄色結晶として目的物41.4 g (収率68.8%)を得た。HPLC分析の結果、純度は99.7%であった。

実施例 2

実施例 1 において、反応促進剤としてヨウ化銅 0.186 g (0.975 mmol) を添加した以外は、実施例 1 と同様の条件で合成を行った。

5 比較例 1 [5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸エチルの合成]

工程 1 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸の合成

500 ml の四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、2,2-ジメチル-無水グルタル酸 96.9 g (0.682 mol)、クロロベンゼン 150 ml を仕込み、10°C 以下に冷却して塩化アルミニウム 67.6 g (0.507 mol) を添加した。10~15°C に温度を保ちながら 1,2-ジメトキシベンゼン 25 ml (0.195 mol) を滴下し、20~30°C で 52 時間反応した。HPLC 分析で反応停止を確認した後、0°C に冷却した 1N-塩酸水溶液 200 ml に反応液を滴下し、過剰の塩化アルミニウムを分解した。酢酸エチル 400 ml で抽出を行い、1N-塩酸水溶液 200 ml で 2 回洗浄を行った。次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml で抽出し、この操作を 3 回行った。得られた水層を pH 2.2 に調整した後、5°C で 24 時間攪拌し、ろ過して、目的物の淡黄色結晶 20 32.7 g (収率 59.9%) を得た。HPLC 分析の結果、純度は 96.5% であった。

工程 2 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸エチルの合成

25 500 ml の四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、工程 1 で得られた 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペン

タン酸 30.8 g (0.11 mol)、ジメチルホルムアミド (DMF) 260 ml、ジエチル硫酸 24.7 g (0.16 mol)、炭酸カリウム 30.4 g (0.22 mol) を仕込み、35~45℃で2時間反応した。HPLC分析で反応終了を確認した後、酢酸 3.6 g (0.06 mol) / DMF 3.6 g の混合溶液を滴下し、30~35℃で1時間攪拌して、過剰のジエチル硫酸を分解した。その後、酢酸エチル 400 ml / 水 400 ml / 塩酸 23.4 g の混合溶液で抽出し、有機層を水 400 ml で2回洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、エタノール 9 ml、および水 19 ml から晶析して、目的物の淡黄色結晶 29.5 g (収率 87.0%) を得た。1, 2-ジメトキシベンゼンからの合計収率は 52.1%、純度は 99.3%であった。

実施例 1・2 および比較例 1 の結果を表 1 に示す。なお、比較例 1 の反応時間は工程 1 と工程 2 の合計反応時間である。

15

表 1

	反応促進剤	反応時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
実施例 1	無添加	4	68.8	99.7
実施例 2	ヨウ化銅	2	67.9	99.8
比較例 1	無添加	トータル 54	トータル 52.1	99.3

表 1 に示された結果から、以下のことが明らかである。本発明の方法により、著しく短時間で目的物の 5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸エチルを高純度で得ることが可能である。一方比較例の場合、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸の合成では反応時間が 52 時間と

20

非常に長く、その上、目的物を得るために更にエステル化を行わなければならず、本発明と比べて非常にコスト高であり、工業的な製造法としては好ましくない。

5 実施例 3～10

実施例 1 において、酸触媒を塩化アルミニウムから表 2 に挙げた酸触媒に変更した以外は、実施例 1 と同様の条件で合成を行った。表 2 にその結果を示す。

表 2

実施例	酸触媒	酸触媒使用量 (mol)	反応時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
3	塩化第二鉄	0.039	4	53.3	99.1
4	トリフルオロメタン スルホン酸	0.020	3	56.8	99.2
5	塩化第二スズ	0.039	4	55.4	99.6
6	四塩化チタン	0.039	4	51.3	99.3
7	塩化亜鉛	0.008	4	54.5	99.2
8	ヨウ素	0.020	4	57.1	98.8
9	1-エチル-3-メ チル-1H-イミダ ゾリウム・テトラク ロロアルミニウム塩	0.005	3	60.9	99.4
10	1-エチル-3-メ チル-1H-イミダ ゾリウム・トリフル オロメタンスルホニ ウム塩	0.010	3	59.0	99.3

実施例 1 1 ~ 2 5

実施例 1 において、アルキル化剤をジエチル硫酸から表に挙げたアルキル化剤に変更した以外は、実施例 1 と同様の条件で合成を行った。表 3 にその結果を示す。

5

表 3

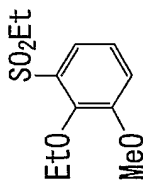
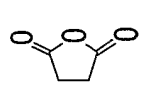
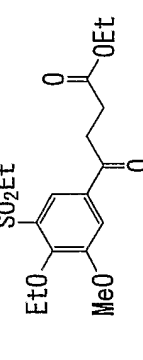
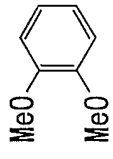
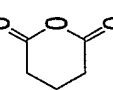
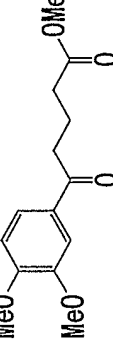
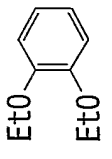
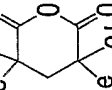
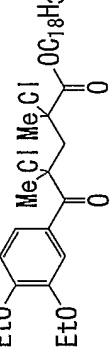
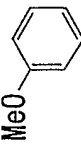
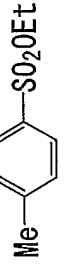

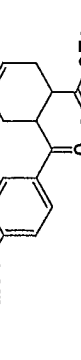
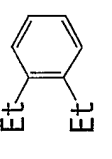
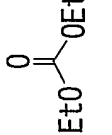
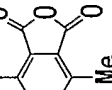
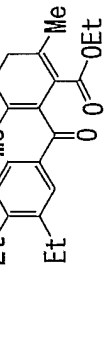
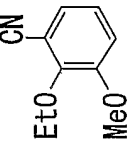
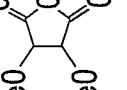
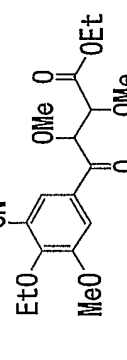
実施例	アルキル化剤	アルキル化剤使用量 (mol)	反応時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
1 1	プロモイソブタン	0. 5 0 7	4	6 3. 9	9 9. 4
1 2	ヨウ化オクタデカン	0. 5 0 7	4	5 7. 6	9 9. 2
1 3	トリフルオロメタンスルホン酸エチル	0. 5 0 7	3	6 5. 1	9 9. 5
1 4	メタンスルホン酸メチル	0. 5 0 7	3	6 7. 9	9 9. 6
1 5	亜硫酸ジエチル	0. 5 0 7	3	6 4. 7	9 9. 4
1 6	リン酸トリオクチル	0. 5 0 7	4	5 6. 9	9 9. 2
1 7	リン酸ジブチル	0. 5 0 7	4	5 6. 1	9 9. 0
1 8	亜リン酸トリエチル	0. 5 0 7	4	5 7. 3	9 9. 2
1 9	亜リン酸ジラウリル	0. 5 0 7	3	5 8. 8	9 9. 1
2 0	炭酸ジメチル	0. 5 0 7	4	5 7. 9	9 8. 9
2 1	ホウ酸トリエチル	0. 2 5 3	4	6 1. 1	9 9. 3
2 2	オルト蟻酸メチル	0. 2 5 3	3	6 2. 6	9 9. 4
2 3	オルトプロピオン酸トリエチル	0. 2 5 3	4	5 8. 4	9 9. 2
2 4	オルトチタン酸テトラプロピル	0. 2 5 3	4	5 8. 9	9 9. 0
2 5	オルトケイ酸テトラエチル	0. 2 5 3	4	5 4. 3	9 9. 3

実施例 2 6 ~ 5 4

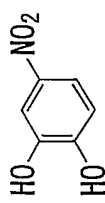
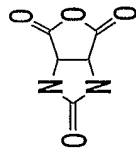
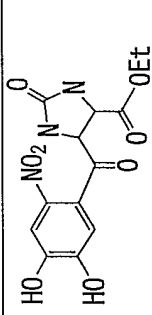
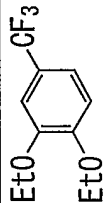
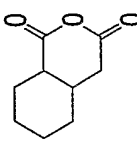
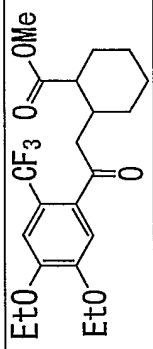
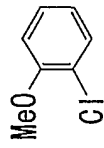
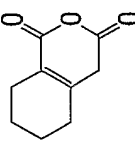
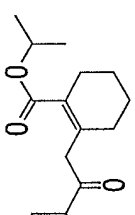
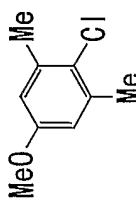
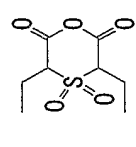
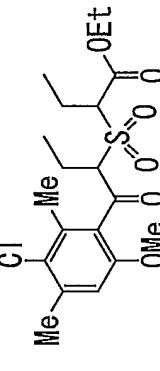
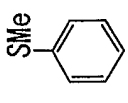
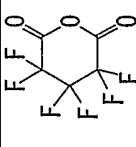
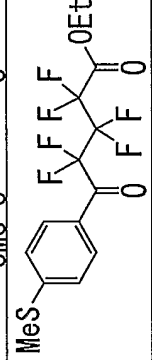
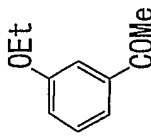
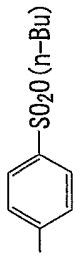
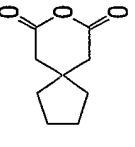
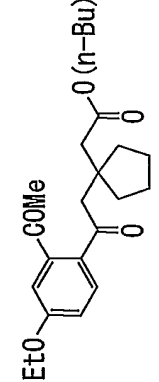
実施例 1 において、1, 2-ジメトキシベンゼン、ジエチル硫酸、2, 2-ジメチル-無水グルタル酸の組み合わせに代えて、下記表 4 で示され

る炭化水素、アルキル化剤および無水カルボン酸誘導体をそれぞれ用いた
以外は、実施例 1 と同じ条件で合成を行った。表 4 にその結果を示す。

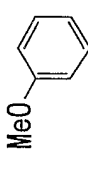
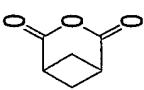
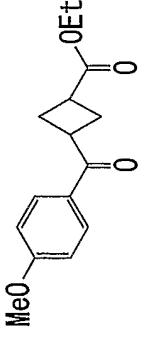
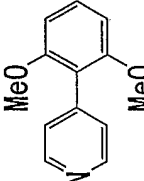
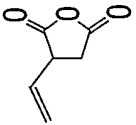
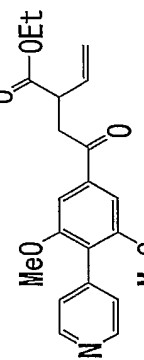
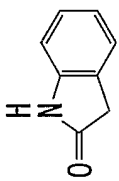
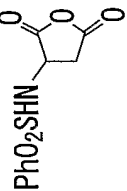
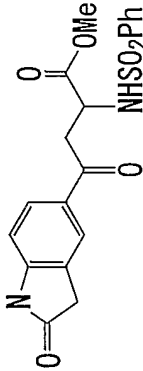
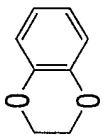
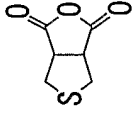
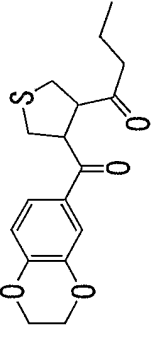
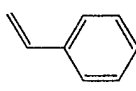
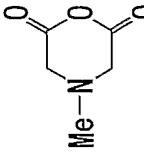
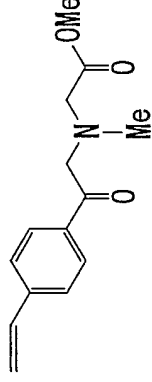
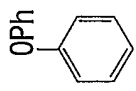
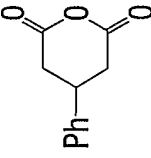
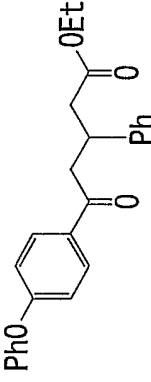
表 4

実施例	芳香族炭化水素	アルキル化剤	無水カルボン酸誘導体	酸触媒	生成物	収率 (%)	純度 (%)
26		(EtO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		53.4	99.6
27		(MeO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		63.3	99.7
28		C ₁₈ H ₃₇ I		塩化第二スズ*		60.1	99.3
29				1-エチル-3-オカル-1H-イミダゾリニウム・トリフルオロメタンスルホン酸塩		61.8	99.4
30				塩化アルミニウム		59.5	99.3
31		CH ₃ CH(OEt) ₂		塩化アルミニウム		56.0	99.4

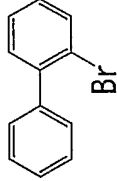
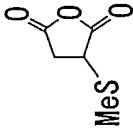
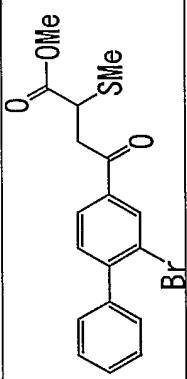
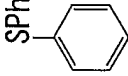
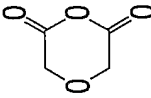
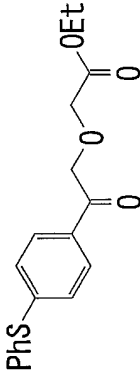
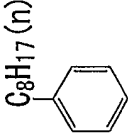
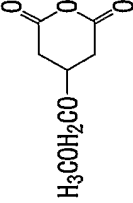
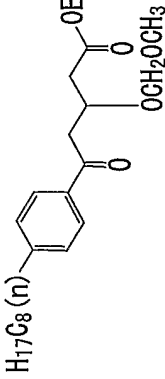
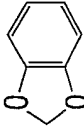
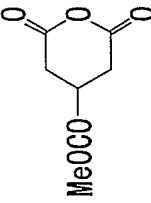
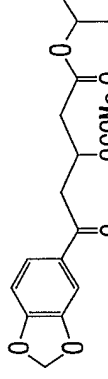
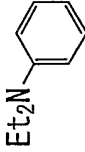
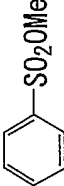
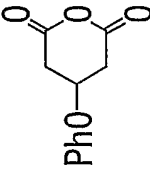
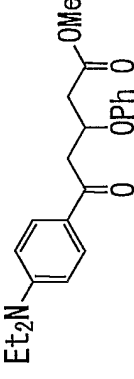
(表 4 の続き)

実施例	芳香族炭化水素	アルキル化剤	無水カルボン酸誘導体	酸触媒	生成物	収率 (%)	純度 (%)
3 2		(EtO) ₂ SO ₂		塩化亜鉛		50.2	99.2
3 3		(MeO) ₂ SO ₂		四塩化チタン		60.7	99.4
3 4		Ti(O(i-Pr)) ₄		塩化アルミニウム		58.5	99.6
3 5		CF ₃ SO ₃ Et		塩化アルミニウム		59.4	99.5
3 6		(EtO) ₂ SO ₂		スカンジウムトリフラート		56.9	99.6
3 7				塩化第二鉄		56.1	99.5

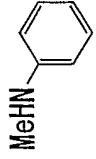
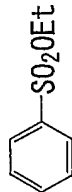
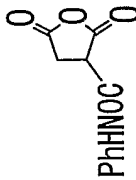
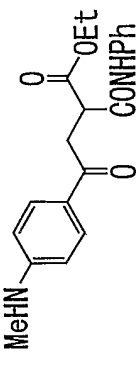
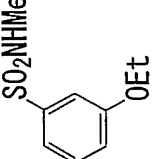
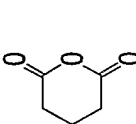
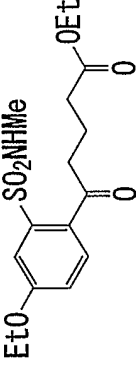
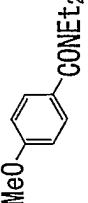
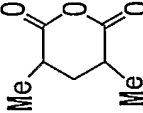
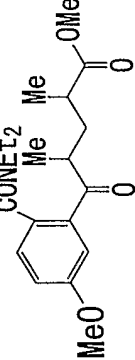
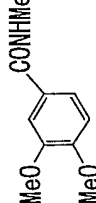
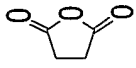
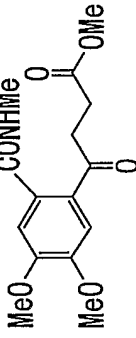
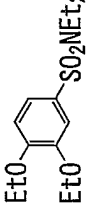
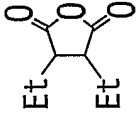
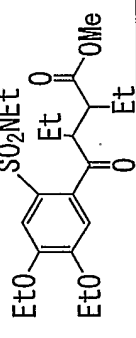
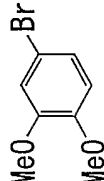
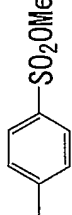
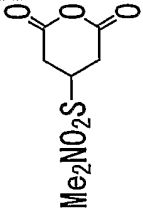
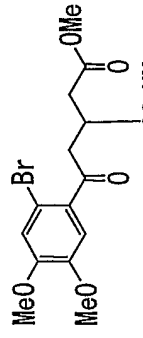
(表 4 の続き)

実施例	芳香族炭化水素	アルキル化剤	無水カルボン酸誘導体	酸触媒	生成物	収率 (%)	純度 (%)
38		(EtO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		52.2	99.2
39		(EtO) ₂ SO ₂		1-ブチル-2,3-ジメチル-1H-イミダゾリウム・テトラクロロアルミニウム塩		57.8	99.6
40		(MeO) ₂ SO ₂		三フッ化ホスホリク酸		58.6	99.4
41		n-PrBr		塩化ビスマス		53.1	99.4
42		(MeO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		54.7	99.3
43		CF ₃ SO ₃ Et		四塩化チタン		53.5	99.5

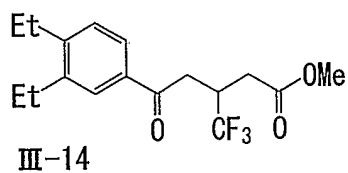
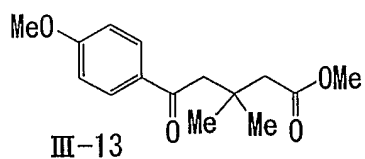
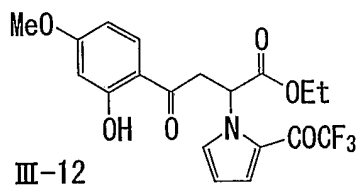
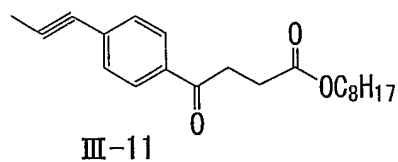
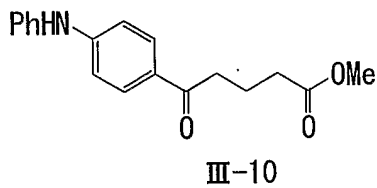
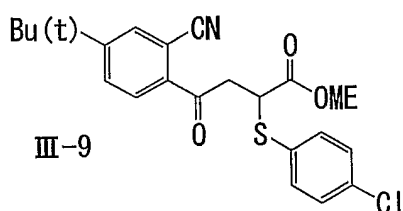
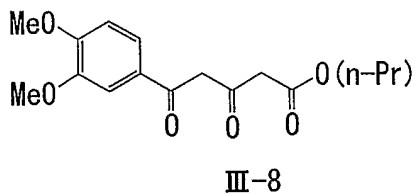
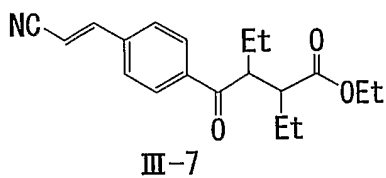
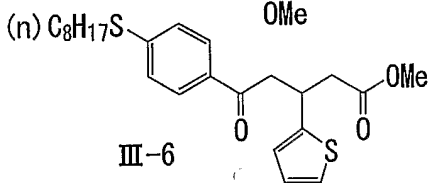
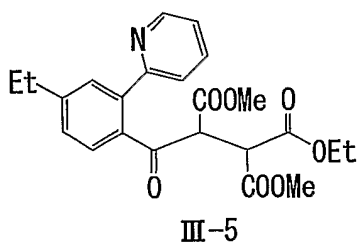
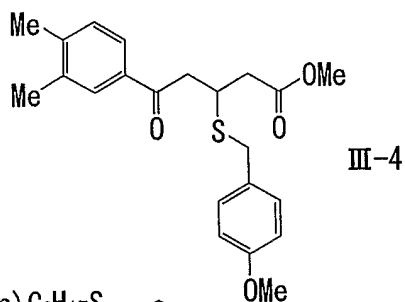
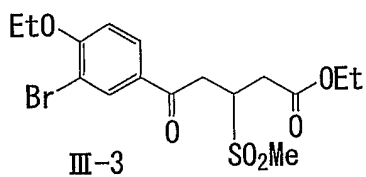
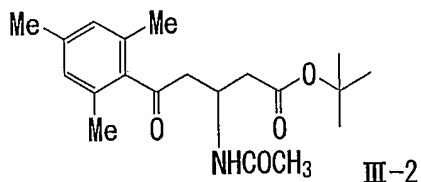
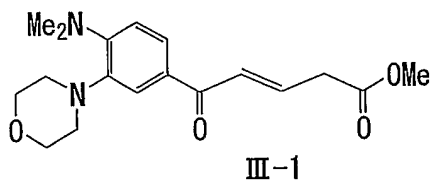
(表 4 の続き)

実施例	芳香族炭化水素	アルキル化剤	無水カルボン酸誘導体	酸触媒	生成物	収率 (%)	純度 (%)
44		(MeO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		49.2	99.2
45		(EtO) ₂ SO ₂		塩化アルミニウム		50.9	99.3
46		CF ₃ SO ₃ Et		三フッ化ホウ素		52.6	99.1
47		iso-PrCl		1-ブチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム・ヘキサフルオロホスフェート塩		54.3	99.4
48				塩化ビスマス		51.9	99.1

(表 4 の続き)

実施例	芳香族炭化水素	アルキル化剤	無水カルボン酸誘導体	酸触媒	生成物	収率 (%)	純度 (%)
49				ゼオライトβ		58.1	99.3
50		CF ₃ SO ₃ Et		塩化アルミニウム		62.4	99.5
51		CH ₃ SO ₃ Me		ゼオライトH-Y		54.5	99.2
52		CF ₃ SO ₃ Me		塩化アルミニウム		61.9	99.4
53		(EtO) ₂ SO ₂		ハニウムトリフラート		52.0	99.0
54				1-エチル-3-(3-メチル-1H-イミダゾリニウム・ヘキサフルオロアンチモニウム)塩		56.4	99.3

実施例 1 において、1, 2-ジメトキシベンゼンと無水カルボン酸の組み合わせを変更した以外は、実施例 1 と同じ条件で合成を行い、下記に示す III-1 から III-14 の化合物を製造した。



実施例55〔5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸アミドの合成〕

- 500mlの四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、2,2-ジメチル-無水グルタル酸96.9g(0.682mol)、クロロベンゼン150ml、ジエチル硫酸71.6ml(0.546mol)を仕込んだ後、10℃以下に冷却し、塩化アルミニウム67.6g(0.507mol)を添加した。10~15℃に温度を保ちながら1,2-ジメトキシベンゼン25ml(0.195mol)を滴下し、4時間反応した。HPLC分析で反応停止を確認した後、0℃に冷却した1N-塩酸水溶液200mlに
- 10 反応液を滴下し、過剰の塩化アルミニウムを分解した。分液後、有機層を10%重曹水200mlで洗浄し、過剰の2,2-ジメチル-無水グルタル酸を除去した。減圧下溶媒を留去した後、濃アンモニア水200mlを加えて0℃に保ちながら1時間作用し、酢酸エチル200mlで抽出後、減圧下溶媒を留去して、エタノール5mlから晶析して目的物30.6g
- 15 (収率56.1%)を得た。HPLC分析の結果、純度は99.2%であった。

実施例56〔N-フェニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸アミドの合成〕

- 20 500mlの四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、2,2-ジメチル-無水グルタル酸96.9g(0.682mol)、クロロベンゼン150ml、ジエチル硫酸71.6ml(0.546mol)を仕込んだ後、10℃以下に冷却し、塩化アルミニウム67.6g(0.507mol)を添加した。10~15℃に温度を保ちながら1,2-ジメトキシベンゼン
- 25 25ml(0.195mol)を滴下し、4時間反応した。HPLC分析で反応停止を確認した後、0℃に冷却した1N-塩酸水溶液200mlに

- 反応液を滴下し、過剰の塩化アルミニウムを分解した。分液後、有機層を10%重曹水200mlで洗浄し、過剰の2, 2-ジメチル-無水グルタル酸を除去した。次に有機層にアニリン13.3g (0.143mol)を添加し、反応で生成されるエタノールを除去しながら、4時間還流した。
- 5 反応終了後、減圧下溶媒を留去した後、エタノール10mlから晶析して目的物39.2g (収率56.5%)を得た。HPLC分析の結果、純度は99.0%であった。

- 実施例57 [5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸の合成]
- 500mlの四つ口フラスコに、窒素雰囲気下、2, 2-ジメチル-無水グルタル酸96.9g (0.682mol)、クロロベンゼン150ml、ジエチル硫酸71.6ml (0.546mol)、ヨウ化銅0.186g (0.975mmol)を仕込んだ後、10℃以下に冷却し、塩化アルミニウム67.6g (0.507mol)を添加した。10~15℃に温度を保ちながら1, 2-ジメトキシベンゼン25ml (0.195mol)を滴下し、2時間反応した。HPLC分析で反応停止を確認した後、0℃に冷却した1N-塩酸水溶液200mlに反応液を滴下し、過剰の塩化アルミニウムを分解した。分液後、有機層を10%重曹水200mlで
- 10 洗浄し、過剰の2, 2-ジメチル-無水グルタル酸を除去した。次に有機層にヨウ化ナトリウム42.9g (0.286mol)、塩化トリメチルシラン31.1g (0.286mol)を添加し、加熱還流した。反応終了後、有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液100ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlで洗浄し、(E)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸を水層へ抽出した後、水層をpH2.0に調整した。5℃で24時間攪拌した後ろ過し、目的物の淡黄色
- 15
- 20
- 25

結晶 27.3 g (収率 49.9%) を得た。HPLC 分析の結果、純度は 99.1% であった。

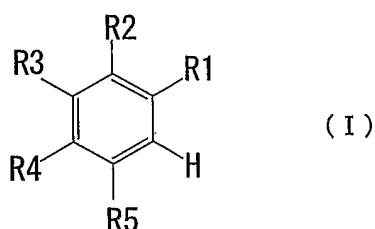
- 実施例 58 [5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-
5-1-フェニル-1,5-ペンタンジオンの合成]
- 200 ml の 4 つ口フラスコに、窒素雰囲気下、実施例 1 で得た 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸エチル 11.7 g (0.038 mol) とテトラヒドロフラン 50 ml を添加し、32% フェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 22.5 ml (0.045 mol) を内温 10°C 以下に保ちながら
10 ゆっくりと滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、再び冷却し、5% 塩化アンモニウム水溶液 50 ml を添加した。分液し、得られた有機層を 10% 重曹水 50 ml、次いで水 50 ml で洗浄し、減圧下溶媒を留去した後、
15 エタノール 10 ml から晶析して目的物 10.5 g (収率 81.2%) を得た。HPLC 分析の結果、純度は 99.2% であった。

産業上の利用可能性

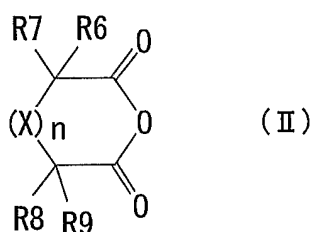
- 本発明の方法によれば、医薬、農薬、香料等の中間体として有用なフェニルオキソカルボン酸エステル誘導体を、短時間、低コストかつ高純度
20 で、工業的規模において安定に供給し得ることが可能であり、工業的に極めて高い実用性を有するものである。

請求の範囲

1. 酸触媒およびアルキル化剤存在下、下記一般式 (I) で表される芳香族炭化水素と、下記一般式 (II) で表される無水カルボン酸誘導体と
- 5 を反応させることを特徴とする下記一般式 (III) で表されるフェニルオキソカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

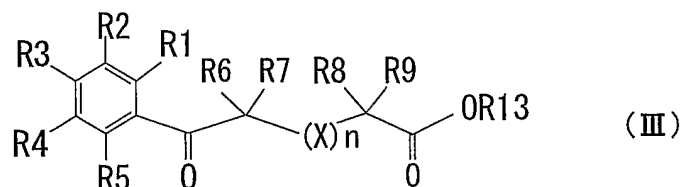


- 一般式 (I) 中、R1～R5は各々独立して、水素原子、電子供与性基または電子吸引性基を表す。また、R1～R5の各々隣り合った基が連結
- 10 して環を形成しても良い。



- 一般式 (II) 中、Xは—C(R10)(R11)—、—O—、—S—、—SO₂—、または—N(R12)—を表し、nは0または1を表す。R6～R9およびR10、R11、R12は各々独立して、水素原子、アル
- 15 キル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリーロキシ基、カルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボニルオキシ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、アミノ基、シアノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基またはヘテロ環残基を表す。また、R6とR7、R8とR9、及びR10とR11は、
- 20 各々の組み合わせで二重結合を形成してメチレン基、オキソ基、またはイ

ミノ基を表してもよい。また、R 6 ~ R 1 2 の 2 つの基が連結して環構造を形成しても良い。n = 1 の場合は R 6 ~ R 9 のいずれか一つと、R 1 0 ~ R 1 2 のいずれか一つとで二重結合を形成しても良い。



5 一般式 (III) 中、R 1 ~ R 9、X、n は前記と同義である。R 1 3 はアルキル基を表す。

2. 前記一般式 (I) における R 1 ~ R 5 が、各々独立して、水素原子または電子供与性基であることを特徴とする、請求の範囲第 1 項に記載
10 のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

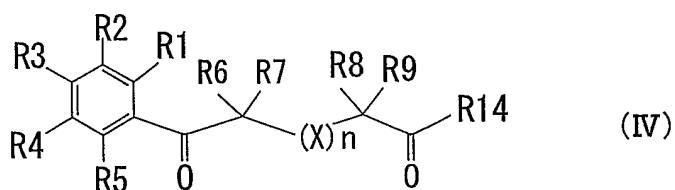
3. 前記一般式 (I) が、電子供与性基と電子吸引性基とをそれぞれ
少なくとも 1 つずつ有し、かつ R 1 ~ R 5 のハメットの置換基定数 σ 値
の合計が 0 以上であることを特徴とする、請求の範囲第 1 項または第 2 項
15 に記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

4. 前記一般式 (I) における R 1 ~ R 5 の電子供与性基が、ヘテロ
原子を介する基であることを特徴とする、請求の範囲第 1 項 ~ 第 3 項のい
20 ずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

5. 酸触媒が塩化アルミニウムであることを特徴とする、請求の範囲
第 1 項 ~ 第 4 項のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘
導体の製造方法。

6. アルキル化剤が硫酸エステル類であることを特徴とする、請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

5 7. 下記一般式 (IV) で表される化合物類を製造する際に用いられる請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載のフェニルオキシカルボン酸エステル誘導体の製造方法。



10 上記一般式 (IV) 中、R1～R9、X、nは前記と同義である。R14は水素原子、アルキル基、アリール基、水酸基、アミノ基、またはヒドロキシルアミノ基を表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C67/343, 69/738, 69/757, 45/45, 49/84, 51/09, 59/90, 227/02, 227/12, 229/14, 229/42, 231/02, 231/12, C07C233/51, 235/78, 235/84, 237/20, 253/30, 255/57, 303/36, 311/24, 311/29, 315/04,

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 C07C67/343, 69/738, 69/757, 45/45, 49/84, 51/09, 59/90, 227/02, 227/12, 229/14, 229/42, 231/02, 231/12, C07C233/51, 235/78, 235/84, 237/20, 253/30, 255/57, 303/36, 311/24, 311/29, 315/04,

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)

CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4223013 A (Syva Co.), 16 September, 1980 (16.09.80), Column 5, lines 26 to 46; examples 2, 3 (Family: none)	1-7
A	JP 53-111033 A (Sankyo Co., Ltd.), 28 September, 1978 (28.09.78), Claim 2; example 7 (Family: none)	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
11 September, 2003 (11.09.03)

Date of mailing of the international search report
30 September, 2003 (30.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07814

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 317/44, 317/46, 319/20, 323/22, C07C323/56, 323/62, C07D209/34,
213/55, 233/32, 317/60, 333/24, 409/06

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 317/44, 317/46, 319/20, 323/22, C07C323/56, 323/62, C07D209/34,
213/55, 233/32, 317/60, 333/24, 409/06

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C67/343, 69/738, 69/757, 45/45, 49/84, 51/09, 59/90, 227/02, 227/12, 229/14, 229/42, 231/02, 231/12, C07C233/51, 235/78, 235/84, 237/20, 253/30, 255/57, 303/36, 311/24, 311/29, 315/04, 317/44, 317/46, 319/20, 323/22, C07C323/56, 323/62, C07D209/34, 213/55, 233/32, 317/60, 333/24, 409/06

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 C07C67/343, 69/738, 69/757, 45/45, 49/84, 51/09, 59/90, 227/02, 227/12, 229/14, 229/42, 231/02, 231/12, C07C233/51, 235/78, 235/84, 237/20, 253/30, 255/57, 303/36, 311/24, 311/29, 315/04, 317/44, 317/46, 319/20, 323/22, C07C323/56, 323/62, C07D209/34, 213/55, 233/32, 317/60, 333/24, 409/06

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)

CASREACT (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
A	US 4223013 A (Syva Company) 1980.09.16 第5欄第26-46行, 実施例2, 3 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 53-111033 A (三共株式会社) 1978.09.28 請求項2, 実施例7 (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
11.09.03

国際調査報告の発送日
30.09.03

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
4H 9547
電話番号 03-3581-1101 内線 3443

