

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4003817号

(P4003817)

(45) 発行日 平成19年11月7日(2007. 11. 7)

(24) 登録日 平成19年8月31日(2007. 8. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 49/517 (2006. 01)

C O 7 C 49/517

C O 7 C 45/43 (2006. 01)

C O 7 C 45/43

C O 7 C 45/63 (2006. 01)

C O 7 C 45/63

C O 7 C 49/707 (2006. 01)

C O 7 C 49/707

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平9-536043

(86) (22) 出願日 平成9年4月2日(1997. 4. 2)

(86) 国際出願番号 PCT/JP1997/001133

(87) 国際公開番号 W01997/037961

(87) 国際公開日 平成9年10月16日(1997. 10. 16)

審査請求日 平成16年4月1日(2004. 4. 1)

(31) 優先権主張番号 特願平8-86410

(32) 優先日 平成8年4月9日(1996. 4. 9)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者

協和発酵ケミカル株式会社

東京都中央区日本橋室町三丁目2番15号

(74) 代理人

弁理士 岩橋 和幸

(72) 発明者 清水 幾夫

三重県四日市市あかつき台3-8-14

(72) 発明者 宇佐見 健

三重県四日市市生桑町2273-1

(72) 発明者 豊田 浩

三重県四日市市生桑町2276-2

(72) 発明者 岡嶋 麻子

三重県四日市市山手町3323-2

(72) 発明者 松下 聖志郎

三重県四日市市あかつき台5-2-12

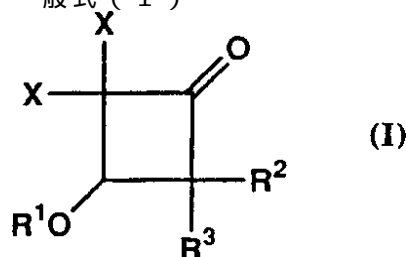
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 4-ジヒドロキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオンの製造法

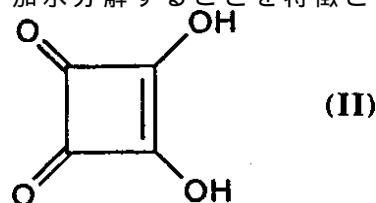
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)



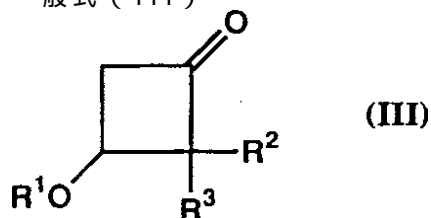
(式中、 R^1 はアルキルを表し、 R^2 、 R^3 およびXは同一または異なってハロゲンを表す)で表される3-アルコキシ-2, 2, 4, 4-テトラハロゲノシクロブタノン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式(II)



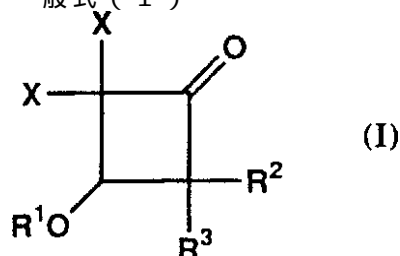
で表される3, 4-ジヒドロキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオンの製造法。

【請求項 2】

一般式 (III)



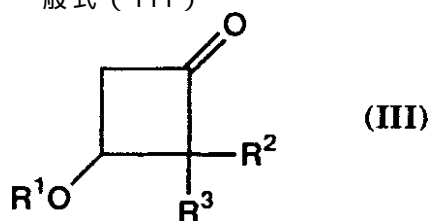
(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同意義を表す)で表される3 - アルコキシ - 2, 2 - ジハロゲノシクロブタノン誘導体をハロゲン化剤の存在下に処理することを特徴とする 10
一般式 (I)



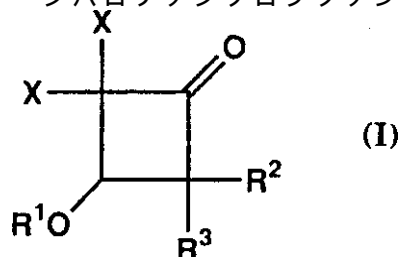
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す)で表される3 - アルコキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラハロゲノシクロブタノン誘導体の製造法。 20

【請求項 3】

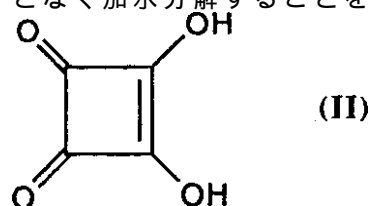
一般式 (III)



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同意義を表す)で表される3 - アルコキシ - 2, 2 - ジハロゲノシクロブタノン誘導体をハロゲン化剤の存在下に処理して一般式 (I) 30



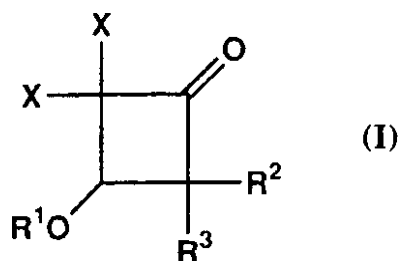
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す)で表される3 - アルコキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラハロゲノシクロブタノン誘導体を得、次いで該誘導体を単離することなく加水分解することを特徴とする一般式 (II) 40



で表される3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンの製造法。

【請求項 4】

一般式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す)で表される3-アルコキシ-2,2,4,4-テトラハロゲノシクロブタノン誘導体。

【発明の詳細な説明】

10

技術分野

本発明は、3,4-ジヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンの製造法に関する。

3,4-ジヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン(慣用名squaric acid=スクアリン酸)は、医薬品、または電子写真用感光体、追記型光ディスク用記録材料、光増感剤等の機能性材料の原料として有用である[Chem. Rev., 93, 449(1993); 特開平4-106400; 特開平2-306247; 特開平2-48665; 特開平5-5005; 特開平5-96173等]。

背景技術

これまで、3,4-ジヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンに関して、多くの製造法が知られている。しかしながら、これらの方法は、プロセスが長い、原料合成が困難、反応条件が厳しい、収率が低い、製造に特殊な設備を必要とする等の問題点を有している。例えば、▲1▼トリケテンを原料とする方法(B. Jacksonら、EP442431等)、▲2▼4-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンを原料とする方法[D. Bellusら、Helv. Chim. Acta, 61, 1784(1978)]、▲3▼テトラアルコキシエチレンを原料とする方法[D. Bellus、J. Org. Chem., 44, 1208(1979)]、▲4▼ジアルコキシアセチレンを原料とする方法[M.A. Pericas、Tetrahedron Letter, 4437(1977)]、▲5▼テトラハロゲノエチレンを原料とする方法[J. Amer. Chem. Soc., 81, 3480(1959)等]、▲6▼ヘキサクロブタジエンを原料とする方法(P. Hagenbergら、Ger. Offen. 1568291等)、▲7▼一酸化炭素を原料とする方法[G. Silvestriら、Electrochim. Acta, 23, 413(1978)]等が知られている。しかしながら、▲1▼の方法は、原料トリケテンがジケテン製造時の副生成物のため多量の原料を確保するのが困難、▲2▼の方法は、原料の入手方法が生産性の低い固体培養法あるいはプロセスの長い合成法である、▲3▼の方法は、原料合成が困難、かつ収率が低い、▲4▼の方法は、原料合成が困難、▲5▼の方法は、原料合成が困難、かつプロセスが長い、▲6▼の方法は、収率が低い、▲7▼の方法は、製造に特殊な設備を必要とする等の問題点を有している。

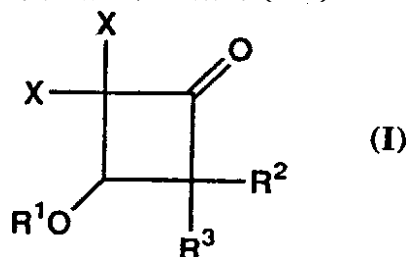
20

30

発明の開示

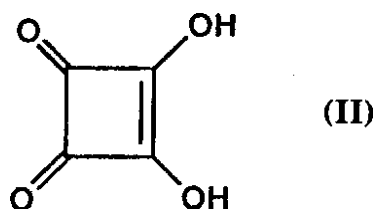
本発明は、一般式(I)

40



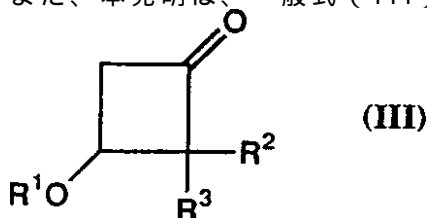
(式中、 R^1 はアルキルを表し、 R^2 、 R^3 およびXは同一または異なってハロゲンを表す)で表される3-アルコキシ-2,2,4,4-テトラハロゲノシクロブタノン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式(II)

50

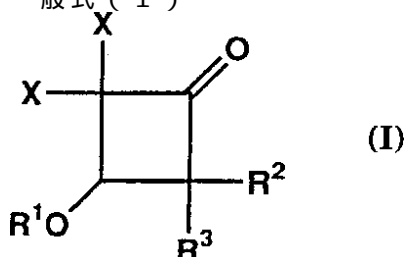


で表される 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンの製造法に関する。

また、本発明は、一般式 (III)

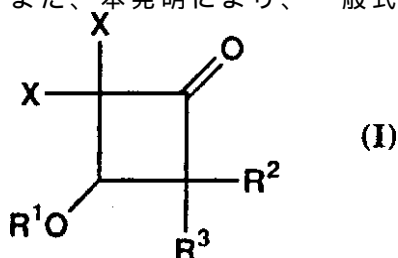


(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同意義を表す) で表される 3 - アルコキシ - 2, 2 - ジハロゲノシクロブタノン誘導体をハロゲン化剤の存在下に処理することを特徴とする一般式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す) で表される 3 - アルコキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラハロゲノシクロブタノン誘導体の製造法に関する。

また、本発明により、一般式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す) で表される 3 - アルコキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラハロゲノシクロブタノン誘導体を提供することができる。

以下、一般式 (I) ~ 一般式 (III) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I) ~ 化合物 (III) という。

一般式 (I) および一般式 (II) の各基の定義において、アルキルとしては、直鎖または分枝状の炭素数 1 ~ 18 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2 - エチルヘキシル、ノニル、デシル、ドデシル、ペンタデシル、オクタデシル等があげられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

次に、本発明について詳細に説明する。

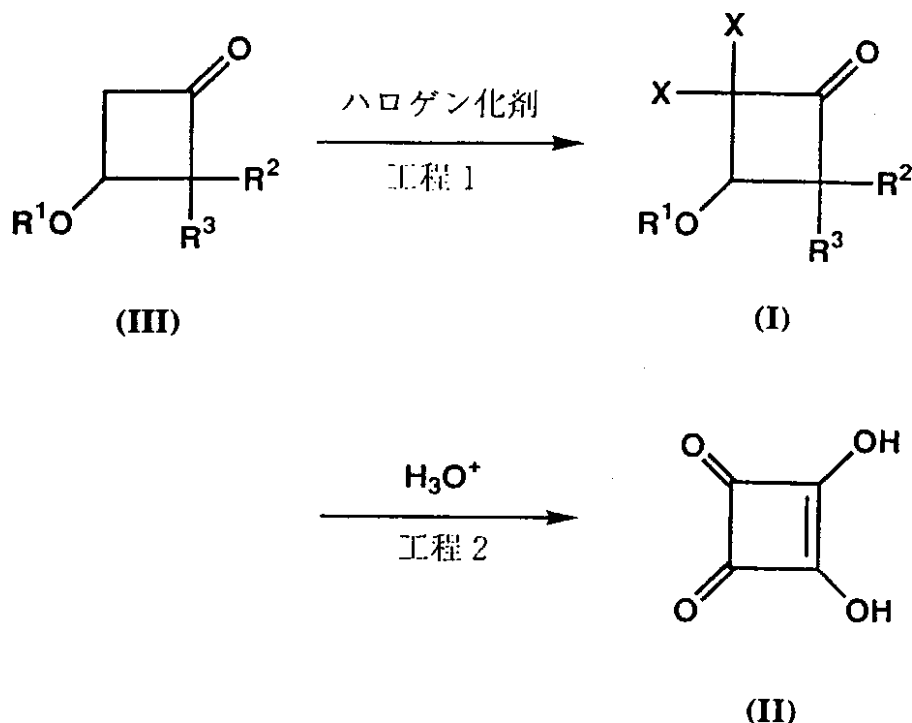
化合物 (II) は、次の反応工程に従い製造することができる。

10

20

30

40



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは前記と同意義を表す)

20

工程 1

原料化合物 (III) (3 - アルコキシ - 2, 2 - ジハロゲノシクロブタノン誘導体) は、公知の方法 [J . Org . Chem . , 32 , 3703 , (1967) ; Helv . Chim . Acta , 61 , 1784 (1978)] またはそれに準じて、アルキルビニルエーテルとジハロゲノ酢酸クロライドとをトリエチルアミンの存在下に反応させ、次いで加水分解することにより、容易に製造することができる。

化合物 (I) (3 - アルコキシ - 2, 2, 4, 4 - テトラハロゲノシクロブタノン誘導体) は、化合物 (III) を、必要により 2 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 3 当量の塩基性化合物または触媒量 ~ 3 当量のりん化合物またはこれらの混合物の存在下、反応に不活性な溶媒中、2 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 3 当量のハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、ヨウ素、五塩化りん、塩化スルフリル、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド等が例示される。塩基性化合物としては、ピリジン、トリエチルアミン、キノリン等の有機塩基性化合物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基性化合物、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性有機酸塩類、あるいはこれらの混合物等が例示される。りん化合物としては、三臭化りん、三塩化りん等が例示される。反応に不活性な溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、あるいはこれらの混合溶媒等が例示される。反応は、室温 ~ 100 °C の間の温度で行い、10 分 ~ 3 時間で終了する。

30

40

工程 2

化合物 (II) (3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン) は、化合物 (I) を、溶媒中もしくは無溶媒中、酸性水溶液と共に加熱することにより得ることができる。溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレ

50

ン等の芳香族炭化水素類、N，N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、あるいはこれらの混合溶媒等が例示される。酸性水溶液としては、硫酸水溶液、塩化水素水溶液、酢酸水溶液、硝酸水溶液、りん酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液等、あるいはこれらの混合物等が例示される。酸性水溶液濃度は、1 ~ 90 重量%、好ましくは20 ~ 60 重量%である。反応は、80 ~ 120、好ましくは90 ~ 110 の間の温度で行い、1 ~ 48時間で終了する。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば蒸留、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に単離あるいは精製することなく次の反応に供することもできる。

化合物(I)および化合物(II)は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

以下に、本発明の実施例を示すが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

2，2 - ジブロモ - 4，4 - ジクロロ - 3 - イソプトキシシクロブタノンの合成

2，2 - ジクロロ - 3 - イソプトキシシクロブタノン 2.62 g を tert-ブチルメチルエーテル 1 L に溶解した溶液に、氷水冷下、臭素 5.07 g およびピリジン 25.0 g を加え、44 で 1 時間反応させた。反応液を 10 重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 400 g で洗浄し、水層を除去した。溶媒を減圧濃縮後、残渣を蒸留することにより、2，2 - ジブロモ - 4，4 - ジクロロ - 3 - イソプトキシシクロブタノン 3.60 g を得た [反応収率 96.9 % (ガスクロ) ，単離収率 79 %] 。

元素分析値：

	H	C
計算値 (%)	2.73	26.05
実測値 (%)	2.78	26.05

沸点 : 98 ~ 99 °C / 0.7 ~ 0.8 mmHg

実施例 2

3，4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1，2 - ジオンの合成

実施例 1 で得られた 2，2 - ジブロモ - 4，4 - ジクロロ - 3 - イソプトキシシクロブタノン 2 g、33 重量%硫酸水溶液 3 g およびプロパノール 4 ml の混合物を 22 時間還流した。プロパノールを大部分留去し、反応液を室温まで冷却後、析出物を濾過することにより、3，4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1，2 - ジオン 0.47 g を得た (収率 76 %) 。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : δ 13.7 ppm

¹³C - NMR (DMSO - d₆) : δ 189.9 ppm

実施例 3

2，2 - ジブロモ - 4，4 - ジクロロ - 3 - エトキシシクロブタノンの合成

2，2 - ジクロロ - 3 - エトキシシクロブタノン 1.0 g および 20 % 酢酸ナトリウム水溶液 27.1 g を tert-ブチルメチルエーテル 83 ml に加え、これに 10 で臭素 2.1 g およびピリジン 5.22 g を加え、44 で 1 時間反応させた。水層を除去した後、有機層を 10 重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 16 ml および飽和食塩水 8 ml で洗浄し、再び水層を除去した。溶媒を減圧濃縮後、残渣を蒸留することにより、2，2 - ジブロモ - 4，4 - ジクロロ - 3 - エトキシシクロブタノンを得た [反応収率 98.3 % (ガスクロ) ，単離収率 68.6 %] 。

元素分析値：

	H	C
計算値 (%)	1. 7 7	2 1. 1 4
実測値 (%)	1. 7 9	2 0. 9 7

沸点 : 7 9 °C / 0. 5 mmHg

実施例 4

2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - プロボキシシクロブタノンの合成

2, 2 - ジクロロ - 3 - エトキシシクロブタノン 10 g の代わりに 2, 2 - ジクロロ - 3 - プロボキシシクロブタノン 10. 83 g を用いた以外は実施例 3 と同様にして、2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - プロボキシシクロブタノンを得た [反応収率 90. 9 % (ガスクロ) , 単離収率 67. 8 %]。

元素分析値：

	H	C
計算値 (%)	2. 2 7	2 3. 6 9
実測値 (%)	2. 3 6	2 3. 8 4

沸点 : 1 0 1 °C / 1. 2 mmHg

実施例 5

2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - オクタデシルオキシシクロブタノンの合成

2, 2 - ジクロロ - 3 - オクタデシルオキシシクロブタノン 22. 3 g および 20 % 酢酸ナトリウム水溶液 27. 1 g を tert-ブチルメチルエーテル 83 ml に加え、これに 10 で臭素 21. 1 g およびピリジン 5. 22 g を加え、40 ~ 50 で 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、飽和食塩水 15 ml および 10 重量 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 24 ml で洗浄し、水層を除去した。その後、溶媒を減圧留去することにより、2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - オクタデシルオキシシクロブタノン 28. 3 g を得た (収率 91. 2 %)。

¹H - NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0. 88 (3 H , t , J = 7 Hz) , 1. 3 - 1. 48 (30 H , m) , 1. 77 (2 H , sextet , J = 7 Hz) , 3. 83 - 3. 93 (2 H , m) , 4. 66 (1 H , s)

¹³C - NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 14. 1 , 22. 7 , 25. 9 , 29. 3 - 29. 7 , 31. 9 , 57. 0 , 73. 1 , 82. 9 , 90. 1 , 184. 4

実施例 6

3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンの合成

実施例 3 で得られた 2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - エトキシシクロブタノン 20 g、33 重量 % 硫酸水溶液 32. 5 g およびイソプロパノール 43. 3 ml の混合物を 6 時間還流した。常圧加熱により揮発分を留去し、反応液を 10 まで冷却後、析出物を濾過することにより、3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン 5. 18 g を得た (収率 76. 7 %)。

実施例 7

3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンの合成

実施例 4 で得られた 2, 2 - ジブロモ - 4, 4 - ジクロロ - 3 - プロボキシシクロブタノン 20 g、33 重量 % 硫酸水溶液 31. 2 g およびイソプロパノール 41. 6 ml の混合物を 6 時間還流した。常圧加熱により揮発分を留去し、反応液を 10 まで冷却後、析出物を濾過することにより、3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン 4. 93 g を得た (収率 76. 1 %)。

実施例 8

3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンの合成

2, 2 - ジクロロ - 3 - オクタデシルオキシシクロブタノン 137. 5 g および 20 % 酢 50

酸ナトリウム水溶液 156.9 g を tert-ブチルメチルエーテル 200 ml に加え、これに 10 ~ 20 で臭素 122.3 g およびピリジン 30.26 g を加え、44 で 1 時間反応させた。水層を除去した後、有機層を 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 90 ml および飽和食塩水 45 ml で洗浄し、再び水層を除去した。減圧濃縮により tert-ブチルメチルエーテルを留去した後、33 重量 % 硫酸水溶液 157.8 g およびイソプロパノール 600 ml を加え、6 時間還流した。常圧加熱により揮発分を留去した後、クロロホルム 800 ml を加え、析出物を濾過することにより、3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン 22.05 g を得た (収率 57.3 %)。

産業上の利用可能性

本発明によれば、入手容易な原料から、汎用合成設備を使い、工程数が少なくかつ穏和な条件下で、収率良く 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンを製造する方法を提供することができる。

フロントページの続き

審査官 本堂 裕司

(56)参考文献 特開平4 - 330034 (JP, A)
西独国特許出願公開第2616756 (DE, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 49/517

C07C 45/43

C07C 45/63

C07C 49/707

CA(STN)

REGISTRY(STN)