



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105593200 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201480053921. 2 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2014. 09. 10 C07C 45/46(2006. 01)
C07C 49/84(2006. 01)
(30) 优先权数据 C07C 67/29(2006. 01)
2013-204464 2013. 09. 30 JP C07C 69/63(2006. 01)
2013-270176 2013. 12. 26 JP C07C 319/20(2006. 01)
2014-101627 2014. 05. 15 JP C07C 321/28(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 C07F 7/18(2006. 01)
2016. 03. 30
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2014/073861 2014. 09. 10
(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/045857 JA 2015. 04. 02
(71) 申请人 富士胶片株式会社
地址 日本东京
(72) 发明人 养父克行 天生聪仁 下野胜弘
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 周欣 陈建全

权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

α - 卤代苯乙酮化合物的制造方法及 α - 溴代苯乙酮化合物

(57) 摘要

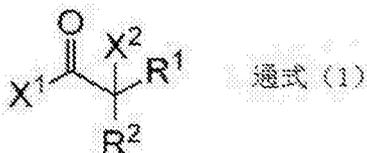
本发明提供一种 α - 卤代苯乙酮化合物的制造方法及 α - 溴代苯乙酮化合物。所述 α - 卤代苯乙酮化合物的制造方法包含如下步骤：在溶剂中，于路易斯酸的存在下使特定的 α - 卤代羧酸卤化物与特定的苯基化合物进行反应，以路易斯酸和特定的苯基化合物成为下述摩尔比的方式进行反应， $2 \leq$ 路易斯酸 / 苯基化合物 ≤ 6 。

1. 下述通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物的制造方法,其包含如下步骤:在溶剂中,于路易斯酸的存在下使下述通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物与下述通式(2)所表示的苯基化合物进行反应,其中,

以所述路易斯酸和所述苯基化合物成为下述摩尔比的方式进行反应,

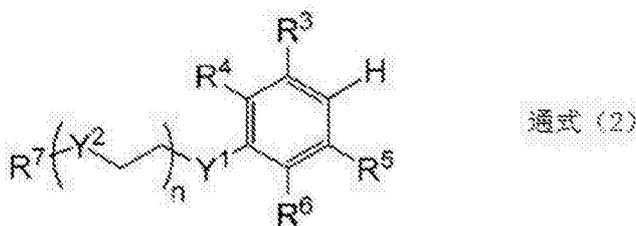
$2 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 6$

[化学式1]



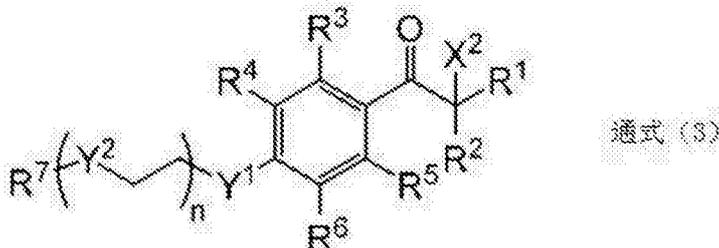
通式(1)中, R^1 及 R^2 各自独立地表示烷基; X^1 及 X^2 各自独立地表示卤素原子;

[化学式2]



通式(2)中, $R^3 \sim R^6$ 各自独立地表示氢原子或取代基; R^7 表示氢原子、烷基、酰基或三烷基甲硅烷基; Y^1 及 Y^2 各自独立地表示氧原子或硫原子; n 表示1~3的整数;

[化学式3]



通式(3)中, R^1 、 R^2 及 X^2 的含义分别与通式(1)中的 R^1 、 R^2 及 X^2 相同; $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 的含义分别与通式(2)中的 $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 相同。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其中,

所述通式(1)中, X^1 为溴原子。

3. 根据权利要求2所述的制造方法,其中,

所述通式(1)中, R^1 及 R^2 为甲基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的制造方法,其中,

使用氯化铝(III)作为所述路易斯酸。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的制造方法,其中,

所述通式(2)及(3)中的 R^7 为烷基羰基或芳基羰基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的制造方法,其中,

所述通式(2)及(3)中的 n 为2。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的制造方法,其中,

使用选自二氯甲烷、氯苯、环丁砜、乙酸乙酯、乙腈、均三甲苯、甲乙酮及邻二氯苯中的至少一种作为所述溶剂。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的制造方法,其中,
使用选自二氯甲烷、氯苯及邻二氯苯中的至少一种作为所述溶剂。

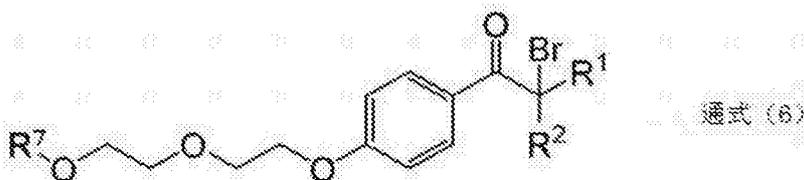
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的制造方法,其中,
使用邻二氯苯作为所述溶剂。

10. 根据权利要求9所述的制造方法,其中,
以所述邻二氯苯和所述苯基化合物成为下述摩尔比的方式进行反应,
 $5 \leq \text{邻二氯苯/苯基化合物} \leq 20$ 。

11. 根据权利要求9或10所述的制造方法,其中,
在所述邻二氯苯中混合作为所述路易斯酸的氯化铝(III)和所述 α -卤代羧酸卤化物,
接着混合所述苯基化合物。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的制造方法,其中,
在 30°C 以下的温度条件下进行反应。

13. 下述通式(6)所表示的 α -溴代苯乙酮化合物,
[化学式4]



通式(6)中, R^1 及 R^2 各自独立地表示烷基; R^7 表示氢原子、烷基、酰基或三烷基甲硅烷基。

14. 根据权利要求13所述的 α -溴代苯乙酮化合物,其中,
所述通式(6)中, R^1 及 R^2 为甲基, R^7 为氢原子或乙酰基。

α -卤代苯乙酮化合物的制造方法及 α -溴代苯乙酮化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 α -卤代苯乙酮化合物的制造方法及 α -溴代苯乙酮化合物。

背景技术

[0002] 作为具有烯属不饱和键的聚合性化合物的聚合引发剂,已知有 α -羟基苯乙酮类光聚合引发剂。 α -羟基苯乙酮类光聚合引发剂一般能够通过使用异丁酰氯等羧酰卤,于路易斯酸的存在下将苯基化合物进行酰化,并将该酰基的 α 碳进行溴化之后,将溴取代为羟基来得到(例如,参考专利文献1)。

[0003] 并且,专利文献2中记载有使用 α -溴异丁酰溴将二苯基醚进行酰化。根据该方法,可以省略如专利文献1中所记载的酰化后的溴化工序。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开平6-228218号公报

[0007] 专利文献2:日本特开2012-51927号公报

发明内容

[0008] 发明要解决的技术课题

[0009] 但是,上述专利文献1中所记载的方法中,溴化时目标位置以外的位置(例如,苯环的环构成碳原子的一部分)也在一定程度上被溴化,在提高所得到的光聚合引发剂的纯度方面受限。因此,为了经由专利文献1中所记载的溴化方法以高纯度得到目标化合物,必须在反应后进行提纯工序。

[0010] 并且,上述专利文献2中记载有使用 α -溴异丁酰溴将二苯基醚进行酰化来得到合成中间体。但是,对酰化位置的反应选择性不充分,仍无法得到高纯度的合成中间体。为了上述合成中间体的高纯度化,仍必须在酰化反应后进行提纯工序。

[0011] 一般,若目标化合物的熔点充分高且在常温或其以下的温度下为固态,则通过重结晶法能够以高度提纯目标化合物。但是,当目标化合物的熔点较低时,难以通过这种通常方法进行高纯度化。

[0012] 光聚合引发剂的用途涉及广泛。除了作为涂料、粘接剂、光学膜、阻焊材料等固化剂成分使用以外,要求相对含水溶剂的溶解性的用途也正在扩大。例如,当将光聚合引发剂作为喷墨打印机中所使用的固化性油墨成分而进行使用时,要求提高极性来赋予亲水性。

[0013] 本发明的课题在于提供一种以优异的反应纯度制造作为具有特定的极性基团的光聚合引发剂的合成中间体而有用的 α -卤代苯乙酮化合物的方法。

[0014] 用于解决技术课题的手段

[0015] 本发明的上述课题通过下述方法得到解决。

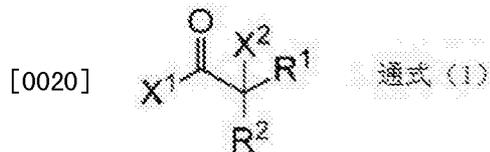
[0016] (1)一种通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物的制造方法,其包含如下步骤:在溶剂中,于路易斯酸的存在下使通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物与通式(2)所表示的苯

基化合物进行反应,其中,

[0017] 以路易斯酸和通式(2)所表示的苯基化合物成为下述摩尔比的方式进行反应。

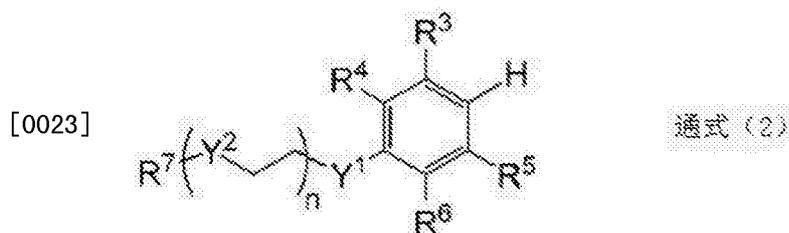
[0018] $2 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 6$

[0019] [化学式1]



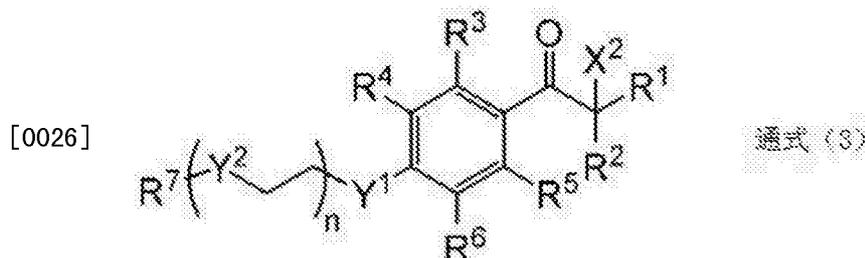
[0021] 通式(1)中, R^1 及 R^2 各自独立地表示烷基。 X^1 及 X^2 各自独立地表示卤素原子。

[0022] [化学式2]



[0024] 通式(2)中, $R^3 \sim R^6$ 各自独立地表示氢原子或取代基。 R^7 表示氢原子、烷基、酰基或三烷基甲硅烷基。 Y^1 及 Y^2 各自独立地表示氧原子或硫原子。 n 表示1~3的整数。

[0025] [化学式3]



[0027] 通式(3)中, R^1 、 R^2 及 X^2 的含义分别与通式(1)中的 R^1 、 R^2 及 X^2 相同。 $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 的含义分别与通式(2)中的 $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 相同。

[0028] (2)根据(1)所述的制造方法,其中,通式(1)中, X^1 为溴原子。

[0029] (3)根据(2)所述的制造方法,其中,通式(1)中, R^1 及 R^2 为甲基。

[0030] (4)根据(1)至(3)中任一项所述的制造方法,其中,使用氯化铝(III)作为路易斯酸。

[0031] (5)根据(1)至(4)中任一项所述的制造方法,其中,通式(2)及(3)中的 R^7 为烷基羰基或芳基羰基。

[0032] (6)根据(1)至(5)中任一项所述的制造方法,其中,通式(2)及(3)中的 n 为2。

[0033] (7)根据(1)至(6)中任一项所述的制造方法,其中,使用选自二氯甲烷、氯苯、环丁砜、乙酸乙酯、乙腈、均三甲苯、甲乙酮及邻二氯苯中的至少一种作为溶剂。

[0034] (8)根据(1)至(7)中任一项所述的制造方法,其中,使用选自二氯甲烷、氯苯及邻二氯苯中的至少一种作为溶剂。

[0035] (9)根据(1)至(8)中任一项所述的制造方法,其中,使用邻二氯苯作为溶剂。

[0036] (10)根据(9)所述的制造方法,其中,以邻二氯苯和通式(2)所表示的苯基化合物

成为下述摩尔比的方式进行反应。

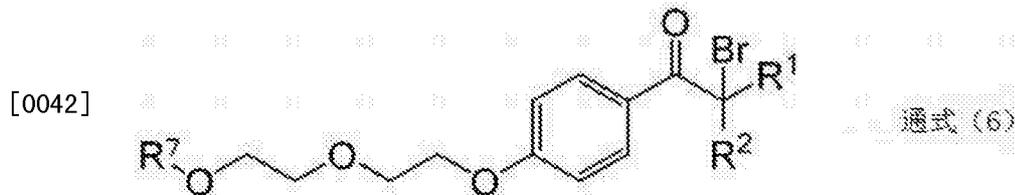
[0037] $5 \leq \text{邻二氯苯/苯基化合物} \leq 20$

[0038] (11)根据(9)或(10)所述的制造方法,其中,在邻二氯苯中混合作为路易斯酸的氯化铝(III)和通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物,接着混合通式(2)所表示的苯基化合物。

[0039] (12)根据(1)至(11)中任一项所述的制造方法,其中,在30℃以下的温度条件下进行反应。

[0040] (13)一种通式(6)所表示的 α -溴代苯乙酮化合物。

[0041] [化学式4]



[0043] 通式(6)中, R^1 及 R^2 各自独立地表示烷基。 R^7 表示氢原子、烷基、酰基或三烷基甲硅烷基。

[0044] (14)根据(13)所述的 α -溴代苯乙酮化合物,其中,通式(6)中, R^1 及 R^2 为甲基, R^7 为氢原子或乙酰基。

[0045] 发明效果

[0046] 本发明的制造方法中,对具有极性取代基的特定的苯基化合物使用过量的路易斯酸。由此,相对于上述特定的苯基化合物的上述取代基的键合位置,在对位上能够在平稳的温度条件下以极高的区域选择性导入源自 α -卤代羧酰卤的酰基。即,能够通过本发明的制造方法以较高的反应纯度得到 α -卤代苯乙酮化合物,因此能够以较高的反应纯度得到作为光聚合引发剂而有用的 α -羟基苯乙酮化合物等。

[0047] 并且,本发明的制造方法通常不需要进行重结晶等提纯工序,因此在目标 α -卤代苯乙酮化合物、或所衍生的 α -羟基苯乙酮化合物等的熔点较低且难以进行基于重结晶的提纯时尤其有用。

具体实施方式

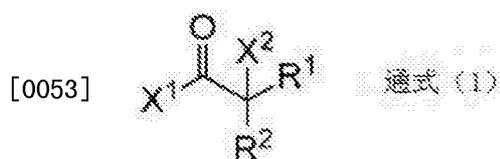
[0048] 以下,对本发明的 α -卤代苯乙酮化合物的制造方法(以下,仅称为“本发明的制造方法”。)进行详细说明。

[0049] 本发明的制造方法中,使用特定的 α -卤代羧酸卤化物和具有极性基团的特定的苯基化合物作为起始原料,使它们在溶剂中于特定量的路易斯酸的存在下进行反应。

[0050] [α -卤代羧酸卤化物]

[0051] 本发明的制造方法中所使用的 α -卤代羧酸卤化物由下述通式(1)表示。

[0052] [化学式5]



[0054] 通式(1)中, R^1 及 R^2 各自独立地表示烷基。 R^1 及 R^2 可以是直链也可以是分支。 R^1 及 R^2

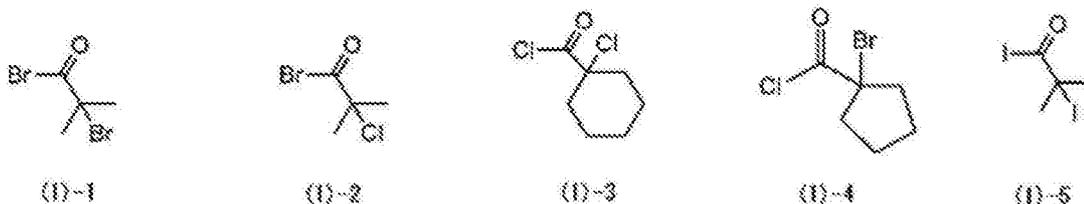
为优选碳原子数1~10、更优选碳原子数1~5、进一步优选碳原子1~3的烷基,进一步优选为甲基或乙基。

[0055] 并且, R^1 及 R^2 可以相互连接而形成环。 R^1 及 R^2 连接而形成的环结构的基团优选为环烷基。更优选碳原子数3~10、进一步优选碳原子数4~8的环烷基,更具体而言,优选为环庚基或环己基。

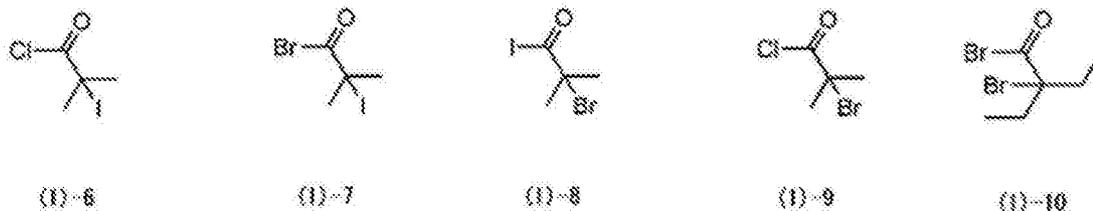
[0056] 通式(1)中, X^1 及 X^2 各自独立地表示卤素原子。 X^1 及 X^2 具体为溴原子、氯原子、碘原子或氟原子,更优选为溴原子或氯原子。其中,从收率及纯度的观点考虑,优选 X^1 为溴原子,更优选 X^1 为溴原子且 X^2 为溴原子或氯原子,进一步优选 X^1 及 X^2 两个均为溴原子。

[0057] 以下示出本发明中可使用的上述 α -卤代羧酸卤化物的具体例,但本发明并不限于这些。

[0058] [化学式6]



[0059]



[0060] 本发明中所使用的 α -卤代羧酸卤化物能够通过常规方法进行合成。例如,能够通过使氯、溴、碘等卤素作用于羧酸卤化物来进行合成。

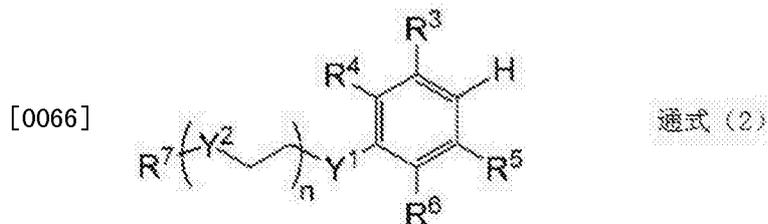
[0061] 通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物于路易斯酸的存在下成为亲电子试剂。

[0062] 本发明的制造方法中,通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物的使用量相对于后述的苯基化合物,以摩尔比(α -卤代羧酸卤化物/苯基化合物)计优选为1.0~2.0,更优选为1.0~1.5,进一步优选为1.0~1.3。

[0063] [苯基化合物]

[0064] 本发明的制造方法中所使用的苯基化合物由下述通式(2)表示。

[0065] [化学式7]



[0067] 通式(2)中, R^3 ~ R^6 各自独立地表示氢原子或取代基。优选 R^3 ~ R^6 中的至少一个为氢原子。并且,优选 R^3 ~ R^6 中的两个以上为氢原子,此时,更优选 R^3 和 R^5 中的至少任意一个或两个为氢原子。并且,更优选 R^3 ~ R^6 中的3个以上为氢原子,此时,更优选 R^3 及 R^5 为氢原子。进

一步优选 $R^3 \sim R^6$ 全部为氢原子。

[0068] 如后述,根据本发明的制造方法,尽管路易斯酸相对于苯基化合物的添加量比通常的弗里德尔-克拉夫茨(Friedel-Crafts)酰化反应中的添加量格外多,仍然能够以极高的区域选择性将酰基导入到相对于 $-Y^1$ 的对位。而且,该反应在平稳的温度条件下进行。

[0069] 当 $R^3 \sim R^6$ 为取代基时,作为该取代基,例如可以举出选自烷基(优选碳原子数1~5、更优选碳原子数1~3、进一步优选碳原子数1或2的烷基)、卤素原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、磺基、磺酰基、膦酰基、硼酸基、烷氧基及酰胺基中的基团。其中,优选甲基、乙基或卤素原子。

[0070] 通式(2)中, R^7 表示氢原子、烷基、酰基或三烷基甲硅烷基。

[0071] 当 R^7 为烷基时,可以是直链也可以是分支,可以具有取代基。该烷基优选碳原子数为1~10,更优选碳原子数为1~7。更具体而言,例如优选为选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、或作为芳烷基的苄基、对甲氧基苄基及苯乙基中的基团,更优选为甲基、叔丁基或苄基。

[0072] 当 R^7 为酰基时,其碳原子数优选为2~12。当 R^7 为酰基时,优选烷基羰基或芳基羰基。

[0073] 当 R^7 为烷基羰基时,可以是直链,也可以是分支。该烷基羰基优选碳原子数为2~11,更优选碳原子数为2~6,进一步优选碳原子数为2~4。作为具体例,例如可以举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基及丙烯酰基。

[0074] 当 R^7 为芳基羰基时,其碳原子数优选为7~21,更优选为7~16,进一步优选为7~13,其中,优选苯甲酰基。

[0075] 当 R^7 为三烷基甲硅烷基时,三烷基甲硅烷基的烷基可以是直链,也可以是分支。该烷基优选碳原子数为1~10,更优选碳原子数为1~6,进一步优选碳原子数为1~4。更具体而言,例如可以举出三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基及三异丙基甲硅烷基,其中,优选三甲基甲硅烷基。

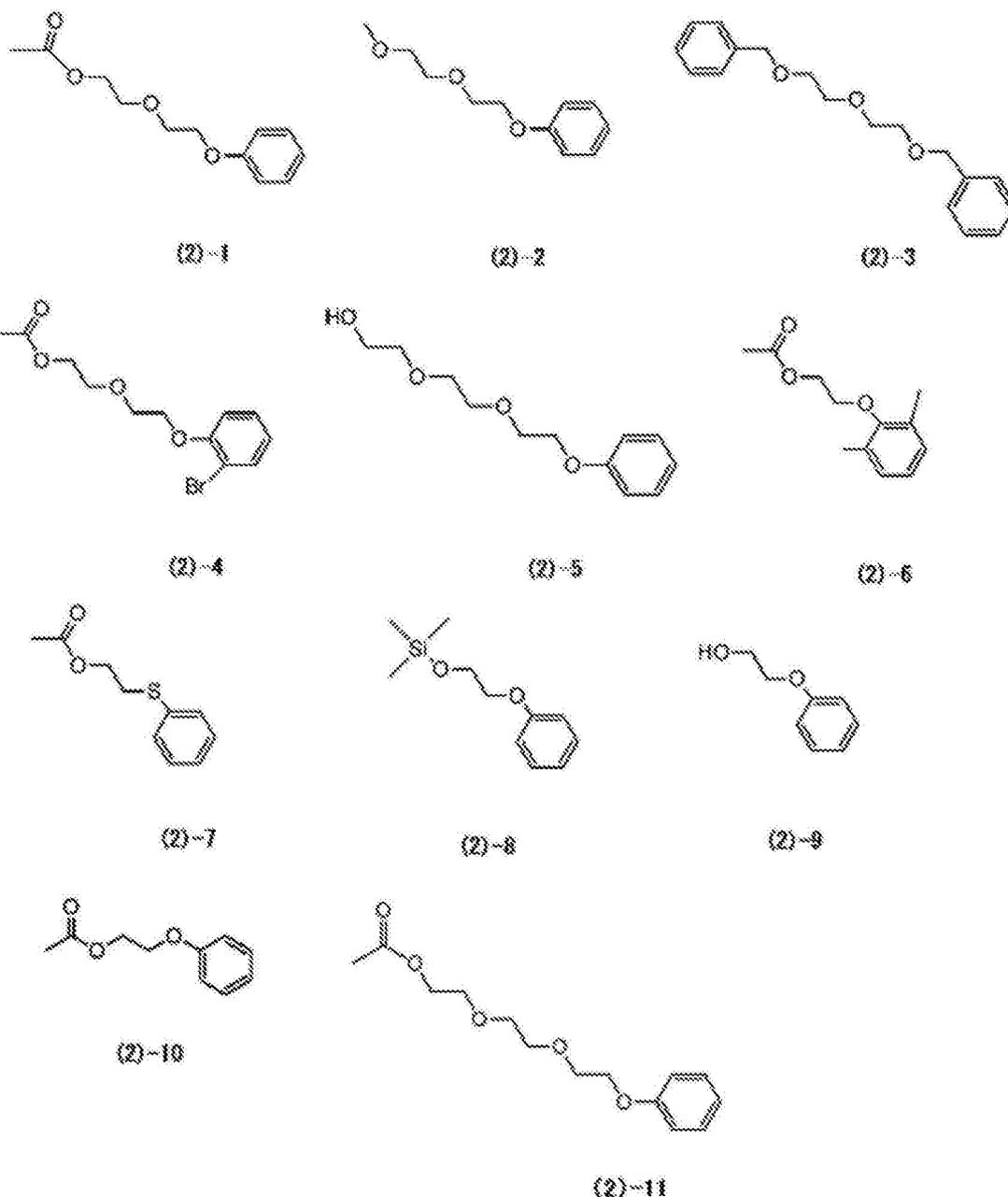
[0076] 通式(2)中, Y^1 及 Y^2 各自独立地表示氧原子或硫原子,更优选为氧原子。

[0077] 通式(2)中, n 为1~3的整数,从后述的弗里德尔-克拉夫茨酰化反应的区域选择性的观点考虑,优选为2或3。这推断是因为,若 n 较大,则立体障碍增大等,从而对位选择性提高。并且,若 n 为2或3,则由通式(2)衍生的 α -羟基苯乙酮化合物等聚合引发剂的水溶性进一步提高,能够得到适合作为水类引发剂的聚合引发剂。

[0078] 并且,从反应收率的观点考虑, n 最优选为2。这推断是因为,若 n 较大,则在亚烷氧基配位的路易斯酸增大,有助于弗里德尔-克拉夫茨酰化反应的路易斯酸的量减少。

[0079] 以下示出本发明中可使用的通式(2)所表示的苯基化合物的具体例,但本发明并不限定于这些。

[0080] [化学式8]



[0082] 本发明中所使用的苯基化合物能够通过常规方法进行合成。例如,若为乙酰基体,则可通过一般的乙酰化反应(将对应的醇和乙酸酐混合并进行加热)来得到。并且,若为甲基硅烷基体,则能够通过一般的醇保护化(将对应的醇和三烷基甲硅烷基氯化物混合并进行加热)来得到。例如,上述化合物(2)-8能够按照J.Org.Chem,1990,55,16,p.4887-4892中所记载的方法进行合成。

[0083] [路易斯酸]

[0084] 本发明的制造方法中所使用的路易斯酸作为酰化反应中的催化剂发挥作用。即,从上述通式(1)所表示的 α -卤代羧酸卤化物中引出卤素原子(X^1)来生成亲电子试剂,其将苯基化合物酰化。被引出的卤素原子与氢键合而成为卤化氢。

[0085] 本发明中可使用的路易斯酸并没有特别限制,优选在平稳的温度条件下作为酰化反应的催化剂发挥功能的路易斯酸,例如可以使用选自氯化铝(III)、溴化铝(III)、氯化铁(III)、溴化铁(III)、氯化钛(IV)、氯化锌(II)、溴化锌(II)、三氟化硼-二乙醚络合物、三氯

化硼及三溴化硼中的一种或两种以上。其中,优选使用选自氯化铝(III)、溴化铝(III)、氯化铁(III)、溴化铁(III)、氯化锌(II)及溴化锌(II)中的一种或两种以上,更优选使用氯化铝(III)。

[0086] 本发明的制造方法中,将溶剂中的路易斯酸与苯基化合物之比(摩尔比)设为满足下述(A)来进行反应。另外,优选设为满足下述(B)来进行反应,更优选设为满足下述(C)来进行反应,进一步优选设为满足下述(D)来进行反应。

[0087] $2.0 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 6.0 \cdots \cdots (A)$

[0088] $2.2 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 5.0 \cdots \cdots (B)$

[0089] $2.5 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 4.0 \cdots \cdots (C)$

[0090] $2.7 \leq \text{路易斯酸/苯基化合物} \leq 3.5 \cdots \cdots (D)$

[0091] 上述比率格外大于通常的弗里德尔-克拉夫茨酰化反应时所使用的路易斯酸的使用比率。

[0092] 本发明人等通过在通常的弗里德尔-克拉夫茨酰化反应的条件使上述通式(2)的苯基化合物与上述通式(1)的 α -卤代羧酸卤化物进行反应来将苯基化合物酰化的结果,认识到无法将酰基充分导入到苯环中。其原因尚不明确,但认为是通式(2)的化合物所具有的极性基团与路易斯酸形成络合物。

[0093] 而且,对反应条件进行了各种研究,得到如下见解:通过在溶剂和大量路易斯酸的存在下使上述苯基化合物与上述 α -卤代羧酸卤化物进行反应,由此在常温或比其低的平稳的温度条件下,能够有效地将酰基导入到上述苯基化合物的苯环中。而且,发现尽管使用大量路易斯酸,该酰基依然可以以极高的区域选择性被导入到对位(相对于 Y^1 的取代位置的对位)。

[0094] 通常,若增加路易斯酸的量来进行酰化反应,则酰基会被导入到苯基化合物的多个环构成碳原子中,难以选择性地得到单酰化基体。实际上,如后述的实施例所示,若代替上述苯基化合物而使用苯来在本发明中所规定的量的路易斯酸的存在下进行酰化,则除了导入有一个酰基的苯及导入有两个酰基的苯以外,还会生成大量导入有3个以上酰基的苯。

[0095] 本发明的制造方法是发现如下现象而完成的:在进行通式(2)的苯基化合物的酰化时,以酰化反应中的通常的路易斯酸的添加量无法将苯基化合物充分酰化,另一方面,在现有的技术常识难以区域选择性地导入酰基的路易斯酸的添加量下,能够有效地、且以优异的对位(相对于 Y^1 的键合位置的对位)选择性导入酰基。

[0096] [溶剂]

[0097] 本发明的制造方法中所使用的溶剂并没有特别限制,但优选有机溶剂。例如,可以使用选自二氯甲烷、氯苯、环丁砜、乙酸乙酯、乙腈、均三甲苯、甲乙酮、邻二氯苯、间二氯苯、对二氯苯、溴苯、邻二溴苯、间二溴苯、对二溴苯及1,2-二氯乙烷中的至少一种。其中,优选使用选自二氯甲烷、氯苯、环丁砜、乙酸乙酯、乙腈、均三甲苯、甲乙酮及邻二氯苯中的至少一种,更优选使用选自二氯甲烷、氯苯及邻二氯苯中的至少一种。并且,从收率、纯度、抑制对反应性的温度依赖性的观点考虑,优选使用邻二氯苯或二氯甲烷,进一步优选邻二氯苯。

[0098] 溶剂的使用量并没有特别限制,相对于苯基化合物1,以摩尔比计优选设为1以上且100以下。

[0099] 当使用邻二氯苯作为溶剂时,优选将邻二氯苯与上述苯基化合物的摩尔比设为下

述摩尔比来进行反应。通过将溶剂的使用量设在下述摩尔比的范围内,反应体系中杂质不易析出,并且,能够更有效地进行下一道工序中的溶剂蒸馏除去。

[0100] $5 \leq \text{邻二氯苯/苯基化合物} \leq 20$

[0101] 本发明的制造方法中,各反应成分的混合顺序并没有特别限制,优选在上述 α -卤代羧酸卤化物与上述苯基化合物接触之前,使上述 α -卤代羧酸卤化物与上述路易斯酸接触。通过如此设定,能够更有效地将 α -卤代羧酸卤化物作为亲电子试剂,从而能够提高苯基化合物的酰化效率。

[0102] 即,本发明的制造方法中,优选在上述溶剂中混合上述路易斯酸和上述 α -卤代羧酸卤化物,接着混合上述苯基化合物来进行酰化反应。更优选在上述溶剂中依次混合上述路易斯酸、上述 α -卤代羧酸卤化物、上述苯基化合物来进行酰化反应。

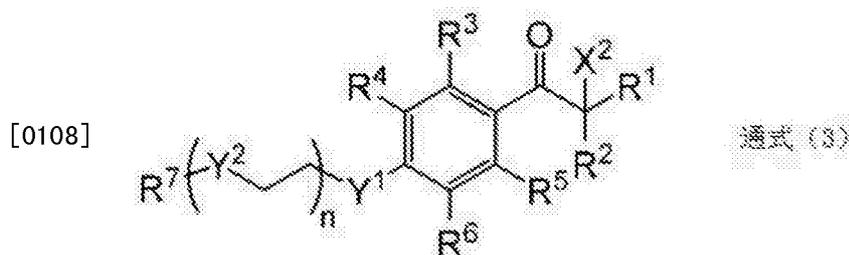
[0103] 从进一步提高后述的通式(3)的化合物的纯度的观点考虑,本发明的制造方法中的反应温度优选为 50°C 以下,更优选为 40°C 以下,进一步优选为 30°C 以下。反应温度的下限并没有特别限制,优选为 -15°C 以上,更优选为 0°C 以上。本发明的制造方法中,能够在常温或比其低的平稳的温度条件下进行酰化反应,适合于 α -卤代苯乙酮化合物的工业生产。

[0104] 并且,从抑制副反应的观点考虑,反应时间越短越好,更具体而言,优选10小时以内,更优选5小时以内。并且,为了得到充分的收率,反应时间优选设为0.5小时以上,优选设为1小时以上,更优选设为1.5小时以上,进一步优选设为2小时以上。

[0105] 上述反应温度及反应时间是从使溶剂、路易斯酸、通式(1)的 α -卤代羧酸卤化物及通式(2)的苯基化合物共存的时点至反应结束为止的温度及时间,在含有路易斯酸的溶剂中滴加通式(1)的 α -卤代羧酸卤化物及通式(2)的苯基化合物时,是从最后滴加的原料的滴加开始时点至反应结束为止的温度及时间。另外,本说明书中,在特定的温度(例如 50°C 以下、 40°C 以下、 30°C 以下)下反应不一定要将反应中的所有工序设为上述特定温度,意味着包含在上述特定温度的范围外进行熟化反应(例如滴加反应中的滴加结束后的熟化反应)的方式。

[0106] 通过本发明的制造方法得到的 α -卤代苯乙酮化合物由下述通式(3)表示。

[0107] [化学式9]

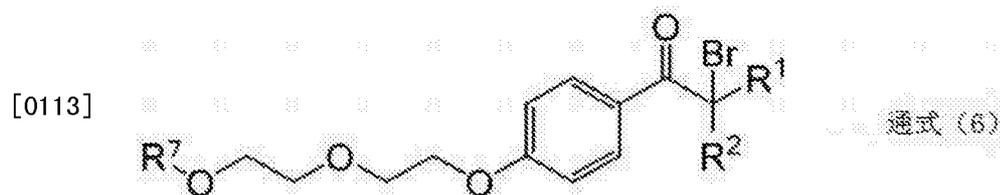


[0109] 通式(3)中, R^1 、 R^2 及 X^2 的含义分别与通式(1)中的 R^1 、 R^2 及 X^2 相同,优选方式也相同。 $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 的含义分别与通式(2)中的 $R^3 \sim R^7$ 、 Y^1 、 Y^2 及 n 相同,优选方式也相同。

[0110] 上述通式(3)所表示的化合物的熔点并没有特别限制,优选上述熔点为 50°C 以下。例如,即使在如通式(3)所表示的化合物在 5°C 至 30°C 下为液态的化合物那样的、难以通过重结晶进行提纯的化合物的情况下,也能够通过本发明的制造方法以高纯度得到通式(3)所表示的化合物。本说明书中,化合物在 $5^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 下为液态是指即使在常压下、 $5^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 的气氛中放置1周该化合物,晶体也不会析出。

[0111] 上述通式(3)所表示的化合物优选由下述通式(6)表示。下述通式(6)所表示的化合物具有适度的极性,对于水性介质也具有亲和性,因此作为溶解于含水溶剂中而使用的光聚合引发剂的合成中间体尤其有用。

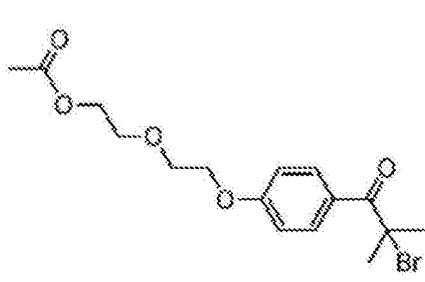
[0112] [化学式10]



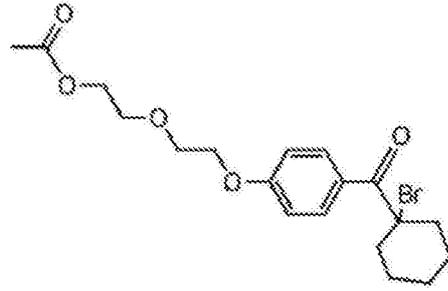
[0114] 通式(6)中, R^1 及 R^2 的含义与上述通式(1)中的 R^1 及 R^2 相同,优选方式也相同。 R^7 的含义与上述通式(2)的 R^7 相同,优选方式也相同。通式(6)中, R^1 及 R^2 优选甲基。并且, R^7 优选氢原子或乙酰基。

[0115] 以下示出通式(3)所表示的化合物的具体例,但本发明并不限定于这些。

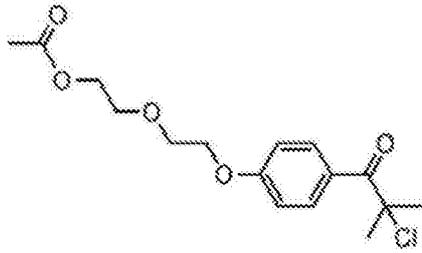
[0116] [化学式11]



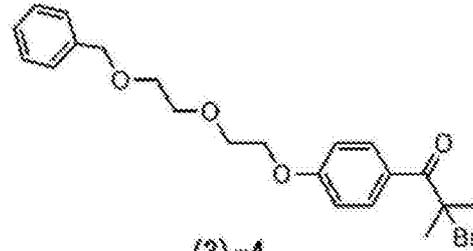
(3)-1



(3)-2

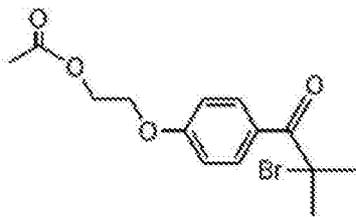


(3)-3

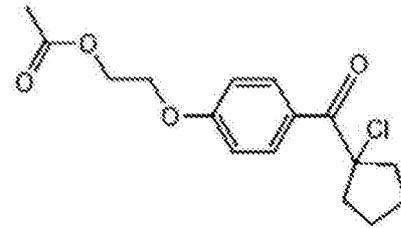


(3)-4

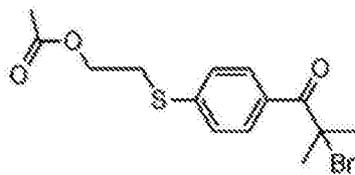
[0117]



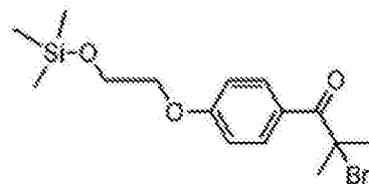
(3)-5



(3)-6

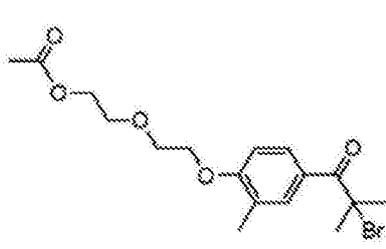


(3)-7

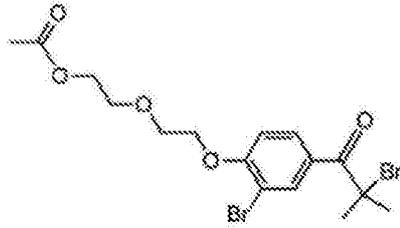


(3)-8

[0118] [化学式12]

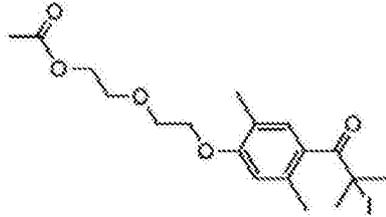


(3)-9

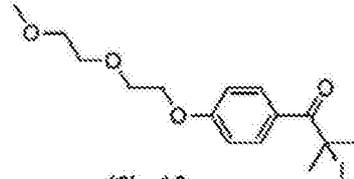


(3)-10

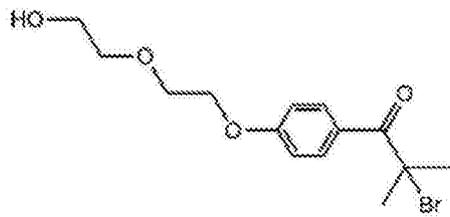
[0119]



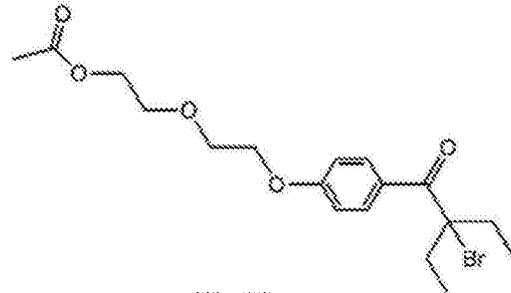
(3)-11



(3)-12

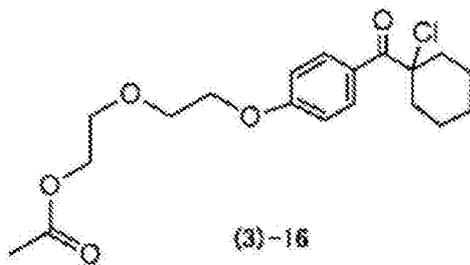
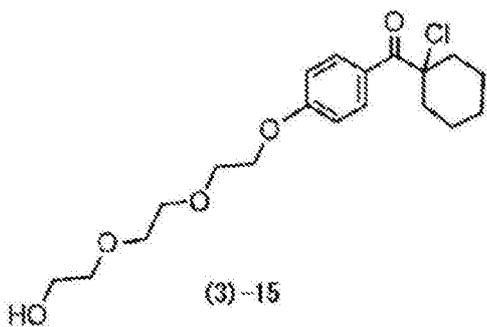


(3)-13

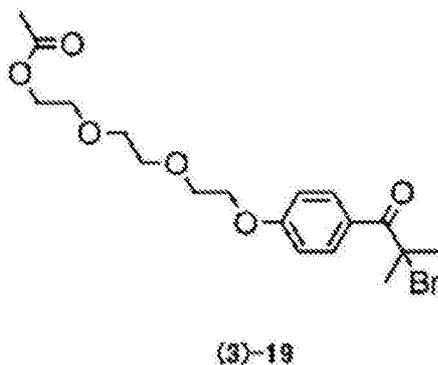
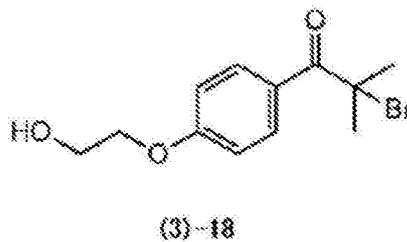
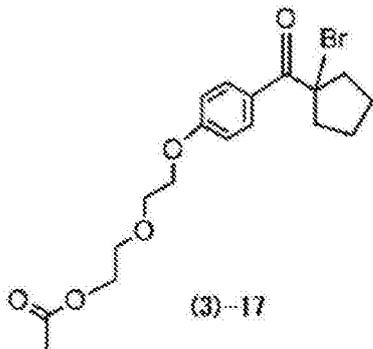


(3)-14

[0120] [化学式13]



[0121]

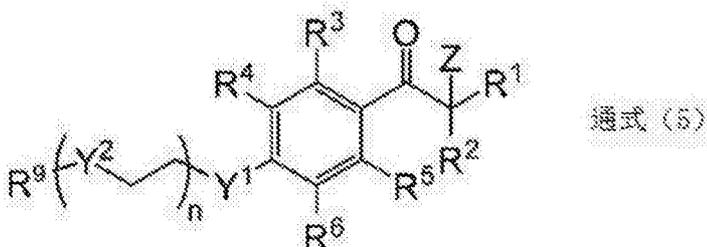


[0122] 通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物尤其适合作为光聚合引发剂的合成中间体。

[0123] 即,通过使通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物与碱进行反应,能够得到下述通式(5)所表示的化合物。该反应优选添加水来进行。该通式(5)所表示的化合物可以适合用作光聚合引发剂,尤其适合用作自由基聚合引发剂或其前体。

[0124] [化学式14]

[0125]



[0126] 通式(5)中, $R^1 \sim R^6$ 、 Y^1 、 Y^2 及n的含义分别与上述通式(3)中的 $R^1 \sim R^6$ 、 Y^1 、 Y^2 及n相同,优选方式也相同。若n为2或3,则通式(5)的化合物的水溶性提高,可以适合用作水类引发剂。

[0127] R^9 表示氢原子、烷基(优选碳原子数1~10、更优选碳原子数1~5、进一步优选碳原子数1~3的烷基)、酰基(优选碳原子数2~10、更优选碳原子数2~6、进一步优选碳原子数2~4的酰基)或三烷基甲硅烷基(在三烷基甲硅烷基的每个烷基中优选碳原子数1~10,更优选1~5,进一步优选1或2)。Z表示羟基、烷氧基(优选碳原子数1~10、更优选碳原子数1~5、进一步优选碳原子数1~3的烷氧基)或烷基氨基(包含二烷基氨基。在烷基氨基的每个烷基中优选碳原子数1~10,更优选1~5,进一步优选1~3)。

[0128] 作为上述碱,例如可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化铷、醇钠(例如,甲醇钠、乙醇钠)、烷基胺。

[0129] 例如,若使用氢氧化钠作为碱并添加氢氧化钠水溶液来进行反应,则能够将通式(5)中的Z作为羟基。并且,此时,若通式(3)的 R^7 为酰基,则发生水解,通式(5)的 R^9 成为氢原子。

[0130] 并且,若使用醇钠作为碱,则能够将通式(5)中的Z作为烷氧基。

[0131] 并且,若使用烷基胺作为碱,则能够将通式(5)中的Z作为烷基氨基。

[0132] 就碱的使用量而言,相对于 α -卤代苯乙酮化合物1,以摩尔比计优选设为1以上且50以下,更优选设为5以上且20以下。

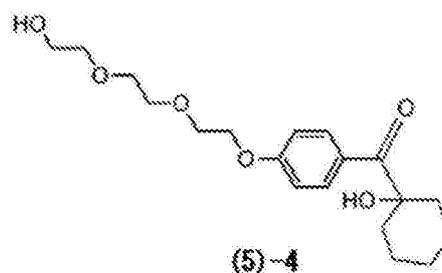
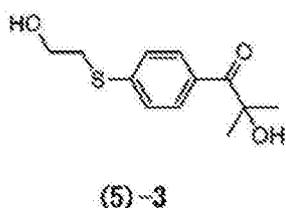
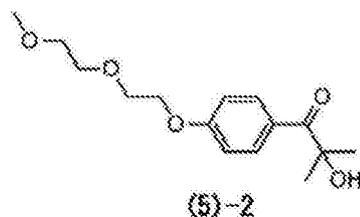
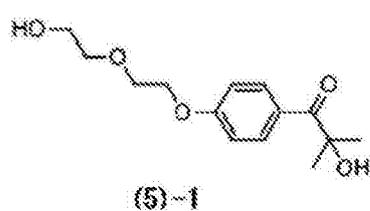
[0133] 通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物与碱的反应中优选使用水与水溶性有机溶剂的混合溶剂。作为该水溶性有机溶剂,可以举出甘油、1,2,6-己三醇、三羟甲基丙烷、乙二醇、丙二醇等烷二醇(多元醇类);糖醇类;乙醇、甲醇、丁醇、丙醇、异丙醇等碳原子数1~4的烷基醇类;乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、乙二醇单丁醚、乙二醇单甲醚乙酸酯、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、二乙二醇单正丙醚、乙二醇单异丙醚、二乙二醇单异丙醚、乙二醇单正丁醚、乙二醇单叔丁醚、二乙二醇单叔丁醚、三乙二醇单乙醚、1-甲基-1-甲氧基丁醇、丙二醇单甲醚、丙二醇单乙醚、丙二醇单叔丁醚、丙二醇单正丙醚、丙二醇单异丙醚、二丙二醇、二丙二醇单甲醚、二丙二醇单乙醚、二丙二醇单正丙醚、二丙二醇单异丙醚、三丙二醇单甲醚等二醇醚类等。其中,从挥发去除性的观点考虑,优选使用碳原子数1~4的醇(例如选自乙醇、甲醇、丁醇、丙醇及异丙醇中的一种或两种以上)。

[0134] 通式(3)所表示的 α -卤代苯乙酮化合物与碱的反应优选在10~40℃下进行。该反应的反应时间优选设为0.5~5小时。

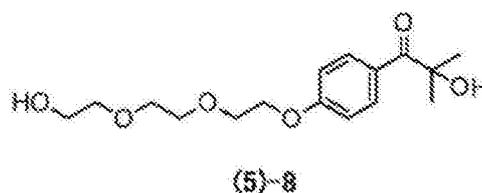
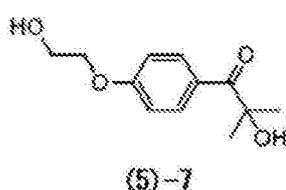
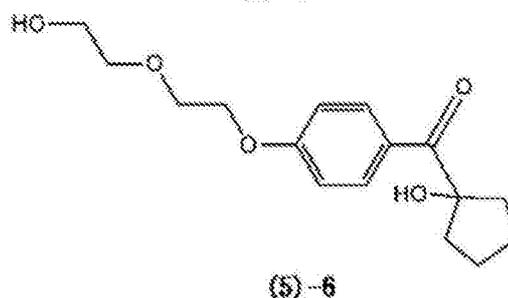
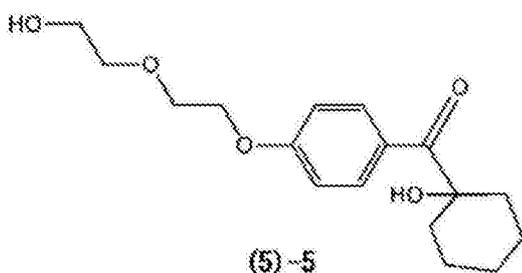
[0135] 通过上述反应得到的通式(5)所表示的化合物通常含有作为杂质的一定量的溴化物离子。

[0136] 以下示出通式(5)中Z为羟基的化合物的具体例,但本发明并不限于这些。

[0137] [化学式15]



[0138]



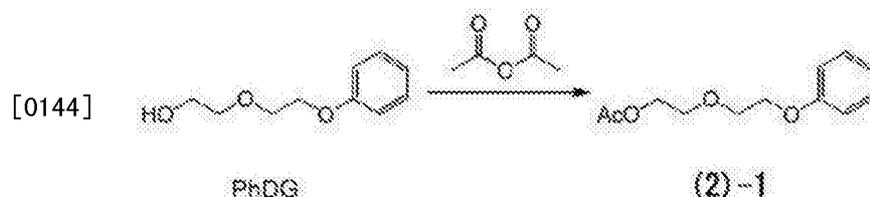
[0139] 以下,根据实施例对本发明进行进一步详细的说明,但本发明并不限于这些实施例。

[0140] 实施例

[0141] [参考例1]

[0142] [化学式16]

[0143] 方案1



[0145] (化合物(2)-1的合成)

[0146] 向加热至90℃的170.0g的苯基二甘醇(PhDG, Nippon Nyukazai Co, Ltd. 制)(0.93mol)中滴加乙酸酐97.2g(0.95mol),并在120℃下加热搅拌6小时。其后,在减压下进行浓缩而得到204.4g化合物(2)-1(收率98%)。

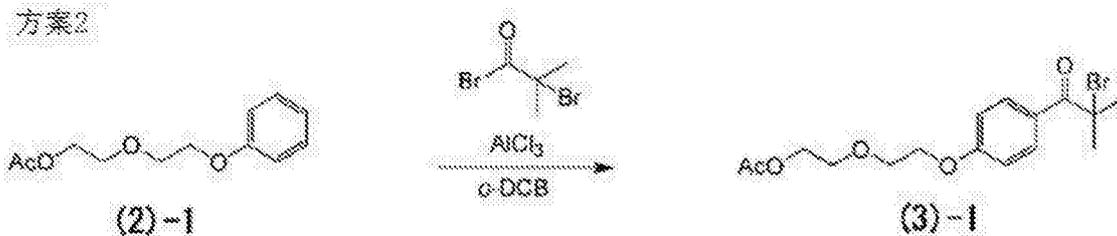
[0147] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0148] δ : 2.10(3H, s), 3.78(2H, m), 3.87(2H, m), 4.15(2H, m), 4.26(2H, m), 6.90-6.98(3H, m), 7.25-7.32(2H, m)

[0149] [实施例1]

[0150] [化学式17]

[0151]



[0152] (化合物(3)-1的合成)

[0153] 向270mL的邻二氯苯(2.39mol)中加入120.0g的氯化铝(III)(0.90mol)并冷却至0℃。向其中滴加44.26mL的2-溴异丁酰溴(化合物(1)-1)(0.36mol),并搅拌15分钟。其后,一边将反应液的温度保持为0℃,一边经30分钟滴加上述参考例1中所得到的67.28g的化合物(2)-1(0.30mol)。使滴加后的反应液恢复至室温(22℃),并搅拌2小时。其后,向冷却至5℃的水300mL中分多次添加反应液。用水300ml清洗2次有机相之后,进一步用碳酸氢钠水溶液135mL、饱和食盐水135mL清洗,向有机相中添加水300mL,并在减压下共沸浓缩,由此得到110.8g化合物(3)-1(收率95%)。

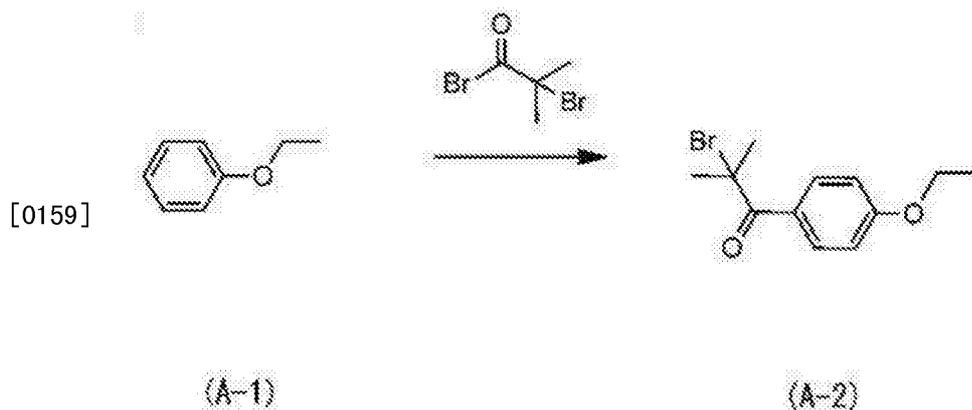
[0154] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0155] δ : 2.04(6H, s), 2.08(3H, s), 3.79(2H, m), 3.85(2H, m), 4.21(2H, m), 4.26(2H, m), 6.94(2H, d), 8.21(2H, d)

[0156] [比较例1]

[0157] [化学式18]

[0158] 方案3

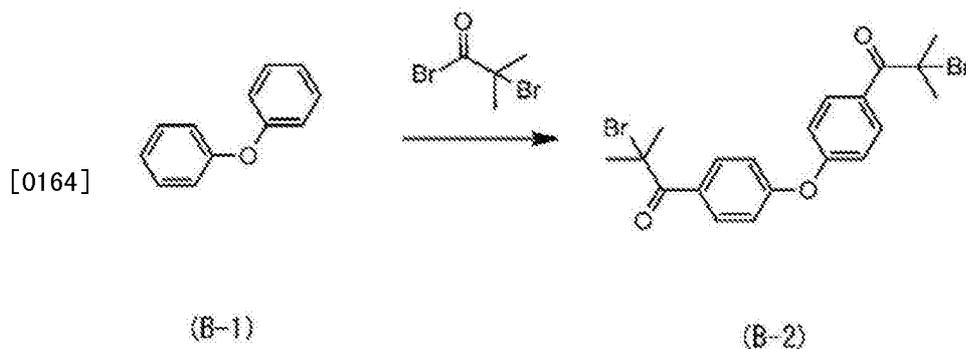


[0160] (化合物(A-2)的合成)

[0161] 实施例1中,代替化合物(2)-1而使用苯乙醚(化合物(A-1),Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.),除此以外,与实施例1同样地合成化合物(A-2)。

[0162] [比较例2]

[0163] [化学式19]



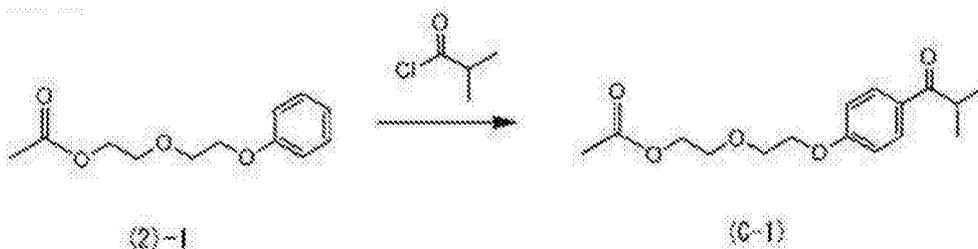
[0165] (化合物(B-2)的合成)

[0166] 实施例1中,代替化合物(2)-1而使用二苯基醚(化合物(B-1)),除此以外,与实施例1同样地合成化合物(B-2)。

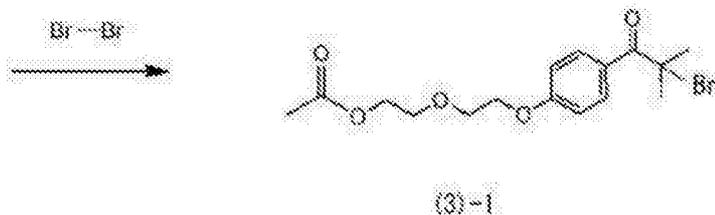
[0167] [比较例3]

[0168] [化学式20]

[0169] 方案5



[0170]



[0171] (化合物(C-1)的合成)

[0172] 使10.0g的化合物(2)-1(44.59mmol)溶解于氯苯40mL中,在冰浴中冷却至5℃,并向其中添加17.84g的氯化铝(III)(133.78mmol)。其后,滴加5.59mL的异丁酰氯(53.51mmol),并搅拌1小时。接着,将该反应液倒入80g冰中,用乙酸乙酯40mL萃取反应产物。用碳酸氢钠水溶液80ml、盐水40ml清洗有机相,并使用硫酸镁10g进行干燥。过滤去除硫酸镁,在减压下浓缩滤液,由此得到11.87g化合物(C-1)(收率90%)。

[0173] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0174] δ : 1.20(3H, s), 1.21(3H, s), 2.10(3H, s), 3.52(1H, m), 3.78(2H, m), 3.89(2H, m), 4.20(2H, m), 4.27(2H, m), 6.97(2H, d), 7.95(2H, d)

[0175] (化合物(3)-1的合成)

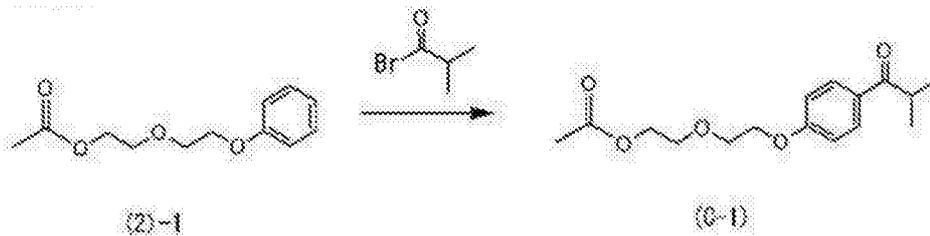
[0176] 使上述中得到的10.0g化合物(C-1)(0.034mol)溶解于冰醋酸20mL中,滴加溴5.7g(0.036mol),并搅拌30分钟。另外,向搅拌后的溶液中滴加3wt%亚硫酸氢钠水溶液7mL,并用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水清洗反应溶液。用硫酸镁进行干燥之后,过滤去除硫酸镁,

并减压下浓缩滤液,由此得到11.6g化合物(3)-1(收率91%)。

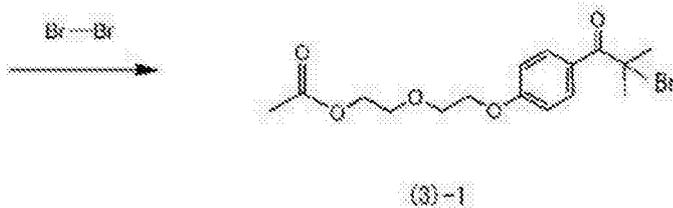
[0177] [比较例4]

[0178] [化学式21]

[0179] 方案6



[0180]



[0181] 代替比较例3中的异丁酰氯而使用异丁酰溴,除此以外,与比较例3同样地合成化合物(3)-1。

[0182] [纯度分析]

[0183] 使用液相色谱(Shimadzu Corporation制HPLC(CLASS-VP)),在下述条件下分析上述实施例1、比较例3及比较例4中所得到的化合物(3)-1、比较例1中所得到的化合物(A-2)、比较例2中所得到的化合物(B-2),对各化合物的纯度进行定量。该纯度成为酰基导入位置的区域选择性及溴化位置的区域选择性的指标。将结果示于下述表1。

[0184] (液相色谱的条件)

[0185] 柱:SHISEIDO制Type AQ 5 μ m

[0186] (Size)4.6mm I.D. \times 250mm

[0187] 样品制备:样品10mg/HPLC用MeOH10ml

[0188] 注入量:10 μ L

[0189] 洗脱液:A:MeOH/H₂O=1/9 0.1% AcONH₄

[0190] B:MeOH/H₂O=9/1 0.1% AcONH₄

[0191] 检测波长:270nm

[0192] 时间程序:

时间[min]	B液比率(体积%)
0	35
30	35
40	100
50	100
60	35

[0193]

[0194] [表1]

	收率 (%)	纯度 (HPLC面积%)
实施例1	95	98
比较例1	—	78
比较例2	—	65
比较例3	82	79
比较例4	73	75

[0196] 如上述表1所述,即使在使用通式(1)中所包含的 α -卤代羧酰卤作为酰化剂的情况下,若使用通式(2)中未包含的苯乙醚或二苯基醚作为苯基化合物,则所得到的目标酰化体(相对于反应基质的取代基的键合位置,对位被酰化的化合物)的纯度也较低(比较例1、2)。

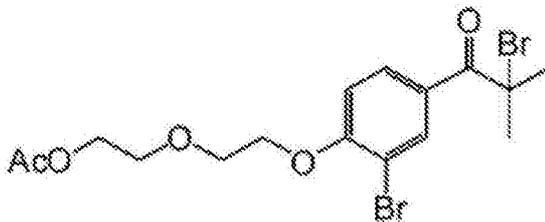
[0197] 并且,当使用异丁酰氯或异丁酰溴作为酰化剂、经由酰化后的溴化反应得到化合物(3)-1(通式(3)的化合物)时,成为化合物(3)-1的纯度较差的结果(比较例3、4)。

[0198] 相对于此,若利用本发明的制造方法合成化合物(3)-1,则化合物(3)-1的收率为95%、纯度为98%,成为收率和纯度均优异的结果(实施例1)。这些结果表示,通过本发明的制造方法,能够以更少的工序数量高效地制造通式(3)的 α -卤代苯乙酮化合物。

[0199] 上述比较例3及4中化合物(3)-1的纯度降低的原因尚不明确,但认为是因为在溴化工序中生成有溴原子还被导入到芳香环中的下述化合物。

[0200] [化学式22]

[0201]



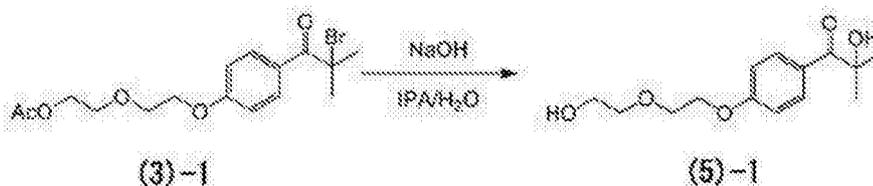
[0202] 另外,通过上述比较例3与4的比较还可知,在酰化后进行溴化反应的反应方案中,与使用异丁酰溴作为酰化剂相比,使用异丁酰氯时目标产物的收率和纯度更能得到提高。

[0203] [合成例1]

[0204] [化学式23]

[0205] 方案7

[0206]



[0207] (化合物(5)-1的合成)

[0208] 使与实施例1同样地得到的100.0g化合物(3)-1(0.27mol)溶解于异丙醇200mL中,滴加214g的25wt%氢氧化钠水溶液,并搅拌2小时。其后,停止搅拌,用饱和食盐水清洗2次反应溶液之后,用盐酸进行中和。在减压下浓缩反应溶液之后,添加甲乙酮72mL,过滤析出的盐。在减压下浓缩滤液之后,添加水72mL,并在减压下进行共沸浓缩,由此得到56.8g化合

物(5)-1(收率87%)。

[0209] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0210] δ : 1.64(6H,s), 3.69(2H,m), 3.78(2H,m), 3.91(2H,m), 4.22(2H,m), 4.26(1H,s), 6.97(2H,d), 8.06(2H,d)

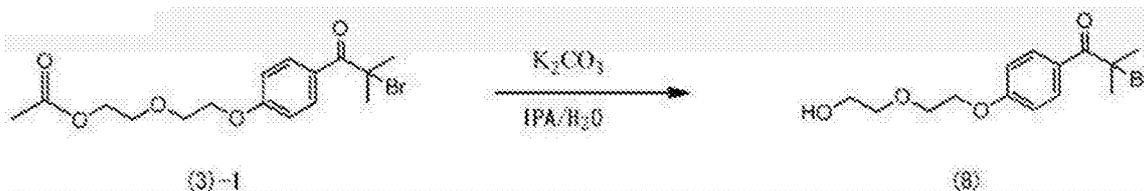
[0211] 根据HPLC的峰面积比计算化合物(5)-1的纯度,结果为98%。并且,所得到的化合物(5)-1中,利用离子色谱测定作为杂质的溴化物离子的含量,结果为21ppm(质量基准)。

[0212] [合成例2]

[0213] [化学式24]

[0214] 方案8

[0215]



[0216] (化合物(8)的合成)

[0217] 使与实施例1同样地得到的100.0g化合物(3)-1(0.27mol)溶解于异丙醇200mL、甲醇100mL中,一点一点加入碳酸钾186g,并搅拌2小时。过滤反应溶液之后,用饱和食盐水清洗2次有机相。其后,在减压下浓缩有机相,并添加甲乙酮72mL。过滤析出的盐,并在减压下浓缩滤液之后,通过柱色谱进行提纯而得到45.6g化合物(8)(收率51%)。

[0218] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0219] δ : 2.03(6H,s), 3.68(2H,m), 3.75(2H,m), 3.95(2H,m), 4.21(2H,m), 4.23(1H,s), 7.07(2H,d), 8.12(2H,d)

[0220] [实施例2~28、比较例5~7]

[0221] 代替实施例1的反应条件而设为下述表2所示的反应条件,除此以外,与实施例1同样地合成化合物(3)-1(下述表2-1及表2-2中的化合物序号对应于上述化合物的序号)。在此,实施例4、5、13~16、比较例5中,通过调节氯化铝(III)的添加量来调整路易斯酸与通式(2)的苯基化合物的摩尔比。与上述同样地根据HPLC的峰面积比计算所得到的化合物(3)-1的纯度。将结果示于下述表2-1及表2-2。

[0222] 并且,使用实施例2~28、比较例5~7中所得到的化合物(3)-1,与合成例1同样地合成化合物(5)-1,并测定所得到的化合物各自的纯度。将结果一并示于下述表2-1及表2-2。

[0223] 表2-1及表2-2中的滴加温度为接受所滴加的液体的、含溶剂的液体(反应液)的温度。

[0224] 并且,表2-1的实施例17中,一点点投入作为路易斯酸的氯化铝(III)。

[0225] 并且,比较例7中,代替化合物(2)-1而使用与化合物(2)-1相同摩尔量的苯作为苯基化合物,且如下述表2所示改变反应条件,除此以外,与实施例1同样地导入酰基。并且,将所得到的酰化苯的溴原子与合成例1同样地取代为羟基。表2-2中,比较例7的栏“化合物(3)-1的纯度”表示单酰化苯的纯度,“化合物(5)-1的纯度”表示单酰化苯的羟基取代体的纯度。

[0226]

[表 2-1]

实施例	通式 (1) 的化合物	路易斯酸	通式 (2) 的化合物	溶剂	路易斯酸/通式 (2) (摩尔比)	滴加温度 (°C)	溶剂/通式 (2) (摩尔比)	溶剂中的滴加顺序	化合物 (3)-1 的收率 (%)	化合物 (3)-1 的纯度 (HPLC 面积 %)	化合物 (5)-1 的纯度 (HPLC 面积 %)
实施例 1	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	98	98
实施例 2	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	20	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	98	98
实施例 3	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	10	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	99	99
实施例 4	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	2.5	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	96	96
实施例 5	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.5	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	99	99
实施例 6	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	50	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	96	96
实施例 7	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	40	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	90	97	97
实施例 8	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	30	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	98	98
实施例 9	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	-15	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	92	96	96
实施例 10	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	0	1.2	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	97	97
实施例 11	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	0	5	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	94	96	96
实施例 12	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	0	15	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	96	96	96
实施例 13	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	2.0	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	90	90	90
实施例 14	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	4.0	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	96	99	99
实施例 15	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	6.0	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	99	99
实施例 16	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	5.0	0	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	95	99	99
实施例 17	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	3.0	20	7.96	(2)-1 → 路易斯酸 → (1)-1	92	90	90
实施例 18	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	20	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	89	97	97
实施例 19	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	10	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	90	97	97
实施例 20	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	-15	7.96	路易斯酸 → (1)-1 → (2)-1	90	96	96

[0227]

[表 2-2]

	通式 (1) 的化合物	路易斯酸	通式 (2) 的化合物	溶剂	路易斯酸/通式 (2) (摩尔比)	滴加温度 (°C)	溶剂/通式 (2) (摩尔比)	向溶液中的滴加顺序	化合物 (3) 的收率 (%)	化合物 (3) 的纯度 (HPLC面积%)	化合物 (5) 的纯度 (HPLC面积%)
实施例31	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	0	12	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	91	95	95
实施例32	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	0	5	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	91	97	97
实施例33	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	二氯甲烷	3.0	0	15	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	91	96	96
实施例34	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	乙酸乙酯	2.5	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	71	90	90
实施例35	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	氯苯	3.5	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	75	91	91
实施例36	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	乙醇	3.0	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	72	91	91
实施例37	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	甲乙酮	3.0	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	71	91	90
实施例38	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	环己酮	3.0	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	71	90	90
比较例5	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	邻二氯苯	1.5	20	7.96	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	38	44	44
比较例6	(1)-1	AlCl ₃	(2)-1	无	3.0	20	12	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	12	1	1
比较例7	(1)-1	AlCl ₃	苯	二氯甲烷	3.0	20	5	路易斯酸 → (1) -1 → (2) -1	93	23	23

[0228] 由表2-1及表2-2的结果可知,若路易斯酸相对于苯基化合物的比率小于本发明中所规定的比率,则无法完成酰化反应,相对于极性基团(E0链)的键合位置,对位导入有酰基

的化合物的生成量大幅降低(比较例5)。

[0229] 并且,在未使用溶剂的体系中,原料固化而难以进行反应,相对于极性基团(EO链)的键合位置,对位导入有酰基的化合物的生成量明显较低(比较例6)。

[0230] 并且,使用不具有极性基团的苯作为苯基化合物的比较例7生成如下混合物,该混合物是含有23%的在1个分子的苯中导入有一个酰基的化合物、以及在1个分子的苯中导入有两个酰基的化合物及完全未导入有酰基的化合物,除此以外还含有相当量的导入有3个以上的酰基的化合物(比较例7)。

[0231] 相对于此,本发明中所规定的制造方法中,能够以较高的收率高纯度得到相对于极性基团(EO链)的键合位置在对位导入有酰基的化合物(3)-1(实施例1~28)。并且,还可知通过使用邻二氯苯或二氯甲烷作为溶剂,纯度进一步提高。

[0232] [实施例29~37]

[0233] 并且,代替实施例1中所使用的通式(1)的化合物及通式(2)的化合物而使用如下述表3所示的化合物,除此以外,与实施例1同样地合成通式(3)的化合物(下述表3中的化合物序号对应于上述化合物的序号)。与上述同样地测定所得到的通式(3)的化合物的纯度。将结果示于下述表3。另外,化合物(3)-1、(3)-12、(3)-15、(3)-17及(3)-19在5℃~30℃下均为液体。

[0234] 并且,使用实施例29~37中所得到的通式(3)的化合物,与合成例1同样地合成通式(5)的化合物,并测定纯度。将结果示于下述表3。

[0235] [表3]

[0236]

	通式(1) 的化合物	通式(2) 的化合物	通式(3) 的化合物	通式(5) 的化合物	通式(3)的化合 物的收率(%)	通式(3)的化合物的 纯度(HPLC面积%)	通式(5)的化合物的 纯度(HPLC面积%)
实施例1	(1)-1	(2)-1	(3)-1	(5)-1	95	98	98
实施例29	(1)-9	(2)-1	(3)-1	(5)-1	80	95	95
实施例30	(1)-1	(2)-10	(3)-5	(5)-7	84	90	90
实施例31	(1)-1	(2)-11	(3)-19	(5)-8	90	97	97
实施例32	(1)-3	(2)-1	(3)-16	(5)-5	73	94	94
实施例33	(1)-7	(2)-2	(3)-12	(5)-2	87	96	96
实施例34	(1)-8	(2)-5	(3)-15	(5)-4	72	94	94
实施例35	(1)-4	(2)-1	(3)-17	(5)-6	72	96	96
实施例36	(1)-1	(2)-9	(3)-18	(5)-7	80	91	91
实施例37	(1)-9	(2)-9	(3)-18	(5)-7	75	90	90

[0237] 表3的结果表示,通过本发明的制造方法,在平稳的温度条件下能够以较高的对位(相对于极性基团的键合位置的对位)选择性将源自 α -卤代羧酸卤化物的酰基导入到具有本发明中所规定的特定的极性基团的苯基化合物中。

[0238] 并且,本发明的制造方法中,在相同的反应基质中比较时,使用 α -卤代羧酰溴作为酰化剂时,与使用 α -卤代羧酰氯作为酰化剂的情况相比成为收率更加优异的结果(实施例1与实施例29、32及35的比较、以及实施例36与实施例37的比较)。即,成为显示与酰化后进行溴化反应的现有的反应方案(即比较例3及4的反应方案)中的倾向相反的倾向的结果。

[0239] 另外,在使用相同的酰化剂的情况下,与使用通式(2)的n为1的化合物作为反应基质的情况相比,使用n为2的化合物作为反应基质时成为收率和纯度这两者均优异的结果

(实施例30及36与实施例1的比较、以及实施例37与实施例29的比较)。