

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-199627

(P2006-199627A)

(43) 公開日 平成18年8月3日(2006.8.3)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 C 51/23	(2006.01)	C O 7 C	51/23	4 H O O 6
C O 7 C 65/36	(2006.01)	C O 7 C	65/36	4 H O 3 9
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00	3 O O

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2005-13503 (P2005-13503)	(71) 出願人	398037527 エア・ウォーター・ケミカル株式会社 東京都千代田区外神田2丁目16番2号
(22) 出願日	平成17年1月21日 (2005.1.21)	(74) 代理人	100075524 弁理士 中嶋 重光
		(74) 代理人	100070493 弁理士 山口 和
		(72) 発明者	藤林 良一 茨城県鹿嶋市光3番地 エア・ウォーター ・ケミカル株式会社開発研究所内
		(72) 発明者	小沼 文夫 茨城県鹿嶋市光3番地 エア・ウォーター ・ケミカル株式会社開発研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 工業的に入手が容易で安価な原料を用いて、医薬品原料として有用な純度の高い9-フルオレノン-2-カルボン酸を収率よく製造する。

【解決手段】 2-アセチルフルオレンを、酢酸のような脂肪族カルボン酸中、コバルトやマンガンのような重金属成分及び臭素成分を含有する触媒の存在下、反応温度80～180℃、反応圧力0.5～5MPaの条件で、分子状酸素により酸化して9-フルオレノン-2-カルボン酸を製造する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-アセチルフルオレンを、分子状酸素で酸化することを特徴とする 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法。

【請求項 2】

酸化を、重金属成分及び臭素成分を含有する触媒の存在下で行うことを特徴とする請求項 1 記載の 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法。

【請求項 3】

酸化を、脂肪族カルボン酸中で行うことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬原料として有用な 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2-アセチルフルオレンを原料とする 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法として、従来、重クロム酸ナトリウムによる酸化（非特許文献 1）及び次亜塩素酸カリウムによる酸化（非特許文献 2）が知られている。前者の方法では、反応の容積効率が悪く、また環境上問題のあるクロム廃液の処理を必要とするという問題点がある。後者の方法では比較的収率よく目的物を得ることができるという利点はあるが、酸化剤として使用される次亜塩素酸カリウムを工業的に入手することが困難であるという問題がある。

【0003】

【非特許文献 1】 Organic Synthesis, CODEN: ORSYAT, Coll. Vol. III, P23 (1955)

【非特許文献 2】 Journal of American Chemical Society, Vol.70, P3958 (1948)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで本発明の目的は、工業的に入手が容易な原料を用いて、収率よく 9-フルオレノン-2-カルボン酸を製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

すなわち本発明によれば、2-アセチルフルオレンを分子状酸素により酸化することを特徴とする 9-フルオレノン-2-カルボン酸の製造方法が提供される。この酸化においては、重金属成分と臭素成分を含有する触媒を使用することが好ましく、また反応溶媒として脂肪族カルボン酸を使用するのが好ましい。

【発明の効果】

【0006】

本発明によれば、工業的に入手が容易で安価な原料を用いて、純度の高い 9-フルオレノン-2-カルボン酸を収率よく製造することが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明においては、2-アセチルフルオレンを分子状酸素により酸化して 9-フルオレノン-2-カルボン酸を製造する。原料に用いられる 2-アセチルフルオレンとしては、いかなる方法で製造されたものであってもよいが、工業的にはフルオレンに塩化アセチル又は無水酢酸を反応させる方法によって得るのが好ましい。

【0008】

2-アセチルフルオレンの酸化反応においては、重金属成分と臭素成分を含有する触媒を使用するのが好ましい。重金属成分としては、コバルト、マンガン、セリウム、ニッケ

10

20

30

40

50

ルなどの一種又は二種以上の金属成分を例示することができるが、とくにコバルト及びマンガンから選ばれる少なくとも一種の金属成分を用いることが好ましい。とりわけ好適な重金属成分は、コバルト又はコバルト 1 グラム原子に対しマンガン 0.01～2 グラム原子の割合からなるコバルト・マンガン混合重金属成分である。重金属成分は化合物の形で使用するのが好ましく、例えば酸化物、水酸化物、炭酸塩、ハロゲン化物、カルボン酸塩、アセチルアセトナートなどを使用することができるが、とくに溶媒に可溶性化合物の形で用いるのが好ましく、とりわけ酢酸塩やナフテン酸塩のようなカルボン酸塩や臭化物の使用が好ましい。また臭素成分としては、臭素、臭化水素、臭化コバルト、臭化マンガン、臭化アンモニウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムなどの無機臭素化合物、トリブロモエタン、テトラブロモエタン、ブロモ酢酸、臭化ベンジルなどの有機臭素化合物などを使用することができる。重金属成分と臭素成分を含有する触媒の具体例として、例えば酢酸コバルトと臭化カリウム、臭化コバルトと酢酸マンガン、酢酸コバルトと臭化マンガン、酢酸コバルトと酢酸マンガンを臭化アンモニウム、酢酸コバルトと酢酸マンガンを臭化ナトリウム、酢酸コバルトと酢酸マンガンを臭化カリウム、ナフテン酸コバルトとナフテン酸マンガンを臭化水素、コバルトアセチルアセトナートとマンガンアセチルアセトナートと臭化カリウムなどの組み合わせ触媒を挙げることができるが、これら組み合わせに限定されるものではない。

10

【0009】

2-アセチルフルオレンの酸化反応はまた、溶媒中で行うのが好ましい。溶媒としては、操作性や反応収率を考慮すると、反応条件下で液状を呈する脂肪族カルボン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸などを使用することが好ましい。これらは単独であるいは混合物として使用することができる。とくに好ましい溶媒は、酢酸、プロピオン酸、あるいはこれらの混合物であり、最も好ましいのは酢酸である。このような脂肪族カルボン酸を溶媒として用いる場合には、反応を大きく損なわない範囲において他の溶媒を併用することができる。例えば全溶媒中に5重量%以下程度の水を含有する脂肪族カルボン酸を溶媒として用いてもとくに問題になることはない。

20

【0010】

溶媒は、2-アセチルフルオレンの3～20重量倍程度、とくに5～15重量倍程度使用するのが好ましい。また重金属成分は、金属換算で溶媒の0.01重量%以上、とくに0.05～1重量%程度とするのが好ましく、また2-アセチルフルオレン1モル当たり、0.005～0.5グラム原子、とくに0.01～0.1グラム原子となるような割合で使用するのがよい。さらに臭素成分は、重金属1グラム原子に対して、臭素原子として0.1～10グラム原子、とくに0.2～5グラム原子となる割合で使用するのがよい。

30

【0011】

酸化剤である分子状酸素としては、純酸素、空気、燃焼排ガス等の任意濃度の酸素含有ガスを使用することができるが、通常は空気を使用する。

【0012】

反応方式としては、原料である2-アセチルフルオレンと、酸化触媒を溶媒に溶解した触媒液とを予め反応器に装入しておき、分子状酸素のみを連続的に供給して反応させる回分式、触媒液のみを反応器に装入しておき、原料と分子状酸素を連続的に供給して反応させる半連続式、あるいは原料と、触媒液と、分子状酸素のそれぞれを反応器に連続的に供給して反応させ、かつ反応液を連続的に抜き出す連続方式のいずれの方式でも実施することができる。

40

【0013】

酸化反応における反応温度は、80～180℃、とくに120～150℃の範囲が好ましい。すなわち反応温度が低すぎると反応速度が遅くなる傾向となり、また反応温度が高くなりすぎると、生成物の着色度が高まる傾向となる。酸化反応における反応圧力は、反応液を液状に保持できる圧力であればよく、反応温度によっても異なるが、通常0.5～5 MPa程度、好ましくは1～3 MPa程度である。酸化反応における反応時間は、触媒量や反応温度などの反応条件によっても異なるが、一般的には1～10時間程度、好まし

50

くは1～6時間程度である。

【0014】

酸化反応によって生成した9-フルオレノン-2-カルボン酸は、反応終了後、反応液を冷却することによって析出してくるので、フィルタープレス、スクリュープレス、ベルトプレス等の圧力式濾過装置、回転円筒型濾過機、回転円板濾過機等の真空濾過装置、スクリュープ型、バスケット型等の遠心濾過機などを用いて濾過、分離して回収することができる。このようにして回収される9-フルオレノン-2-カルボン酸結晶は、一般には水や脂肪族カルボン酸などで洗浄したのち、乾燥させることにより製品とすることができる。この場合、必要に応じ、酸析、晶析、抽出等の操作を加えることにより、精製することができる。

10

【実施例】

【0015】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。尚、9-フルオレノン-2-カルボン酸の分析は、下記条件の高速液体クロマトグラフィにより行い、定量はアルドリッチ (Aldrich) 社製試薬を標準物質として絶対検量線法で実施した。

測定条件

カラム：ODS-2 (ジエールサイエンス社製) 長さ150mm、内径4.6mm

移動相：A=アセトニトリル/テトラヒドロフラン (75/25容量比)

B=70%過塩素酸/水 (2.0ml/L)

移動相比：A/B=(40/60容量比)

検出器：UV (254nm)

流速：1.0ml/分

カラム温度：40℃

20

【0016】

[実施例1]

攪拌機、ガス吹込み管、還流冷却器付き排ガス拔出し管、原料導入管及び温度計を取り付けた内容積500mlのチタン製オートクレーブに、純度99.8重量%の2-アセチルフルオレン25g、水分0.2重量%含有の水酢酸250g、酢酸コバルト4水和物0.90g、酢酸マンガン4水和物0.88g及び臭化カリウム0.86gを仕込んだ。

【0017】

雰囲気を窒素で置換した後、攪拌下に加熱して150℃まで昇温させてから、空気を排ガス流量が1.5リットル/分となるようにガス吹込み管を通じて導入し始め、反応系を温度150℃、圧力1.0MPaに保ち、酸素の吸収がなくなるまで約65分反応を継続した。

30

【0018】

空気の導入を停止した後、オートクレーブを冷却した。冷却後、内容物を取り出して結晶を濾別し、9-フルオレノン-2-カルボン酸のケーキと濾液を得た。得られたケーキを同体積の酢酸で洗浄した後、真空乾燥し、黄色の9-フルオレノン-2-カルボン酸17.9gを得た。液体クロマトグラフィにより求めた純度は99.2重量%であり、収率は65.9mol%であった。

40

【0019】

[実施例2]

実施例1において、反応温度を180℃に変更した以外は同様の操作を行い、やや褐色を帯びた黄色の9-フルオレノン-2-カルボン酸18.2gを得た。液体クロマトグラフィにより求めた純度は99.2重量%であり、収率は67.1mol%であった。

【0020】

[実施例3]

攪拌機、ガス吹込み管、還流冷却器付き排ガス拔出し管、原料導入管及び温度計を取り付けた内容積50リットルのチタン製オートクレーブに、純度90.7重量%の2-アセチルフルオレン2.5kg、水分0.2重量%含有の水酢酸25kg、酢酸コバルト4水

50

和物 0.90 kg、酢酸マンガン 4 水和物 0.88 kg 及び臭化カリウム 0.86 kg を仕込んだ。

【0021】

雰囲気窒素を窒素で置換した後、攪拌下に加熱して 150℃まで昇温させてから、空気を排ガス流量が 40 リットル／分となるようにガス吹込み管を通じて導入し始め、反応系を温度 150℃、圧力 3.0 MPa に保ち、酸素の吸収がなくなるまで約 2 時間反応を続けた。

【0022】

空気の導入を停止した後、オートクレーブを冷却した。冷却後、内容物を取り出して結晶を濾別し、9-フルオレノン-2-カルボン酸のケーキと濾液を得た。得られたケーキを同体積の酢酸で洗浄した後、真空乾燥し、黄色の 9-フルオレノン-2-カルボン酸 1.57 kg を得た。液体クロマトグラフィにより求めた純度は 97.9 重量%であり、収率は 63.1 モル%であった。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC44 AC46 BA02 BA16 BA20 BA37 BA45 BB17 BJ50
BR70 BS30
4H039 CA62 CA65 CC30