

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4668212号

(P4668212)

(45) 発行日 平成23年4月13日 (2011. 4. 13)

(24) 登録日 平成23年1月21日 (2011. 1. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C	51/09	(2006. 01)	C O 7 C	51/09	C S P
C O 7 C	57/32	(2006. 01)	C O 7 C	57/32	
C O 7 D	319/06	(2006. 01)	C O 7 D	319/06	
C O 7 D	317/16	(2006. 01)	C O 7 D	317/16	
C O 7 B	61/00	(2006. 01)	C O 7 B	61/00	3 O O

請求項の数 4 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-551756 (P2006-551756)	(73) 特許権者	302063961
(86) (22) 出願日	平成17年1月22日 (2005. 1. 22)		バイエル・クロツプサイエンス・アクチエ ンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2007-522139 (P2007-522139A)		ドイツ4 0 7 8 9 モンハイム・アルフレー ト・ノベル・シュトラッセ 5 0
(43) 公表日	平成19年8月9日 (2007. 8. 9)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/000617		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02005/075401	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成17年8月18日 (2005. 8. 18)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成20年1月21日 (2008. 1. 21)	(74) 代理人	100140523
(31) 優先権主張番号	102004005318. 9		弁理士 渡邊 千尋
(32) 優先日	平成16年2月4日 (2004. 2. 4)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

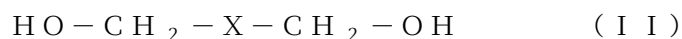
(54) 【発明の名称】 2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

p-キシレンが、F r i e d e l - C r a f t s 反応において塩化クロロアセチルを用いて、2-クロロ-1-(2, 5-ジメチルフェニル) エタノンへと変換され、

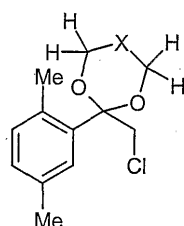
該2-クロロ-1-(2, 5-ジメチルフェニル) エタノンが、式 (I I) の化合物と反応させられて、



(Xは、直接の単結合、 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 又は $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ である。)

式 (I I I) の化合物

【化 1】



(III)

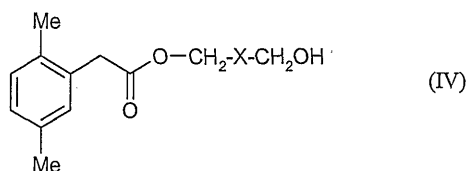
(Xは、上記の意味を有する。)

とされ、

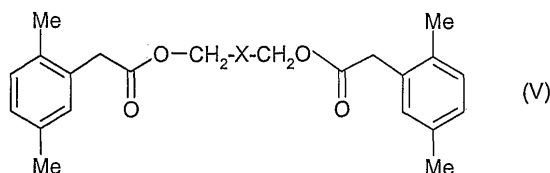
10

20

次いで、式（ⅠⅠⅠ）の化合物が転位されて式（ⅠⅤ）及び（Ⅴ）
【化 2】



および



（Xは、上述の意味を有する。）
の化合物の混合物とされ、

次いで、式（Ⅴ）の化合物が加水分解されて2，5－ジメチルフェニル酢酸とされることを特徴とする、2，5－ジメチルフェニル酢酸の調製方法。

【請求項 2】

Xが、直接の単結合、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である、請求項 1 に記載の 2，5－ジメチルフェニル酢酸の調製方法。

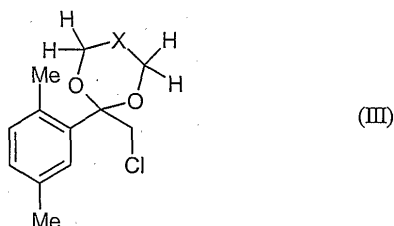
【請求項 3】

Xが、直接の単結合、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である、請求項 1 に記載の 2，5－ジメチルフェニル酢酸の調製方法。

【請求項 4】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物。

【化 3】



（式中、Xは、請求項 1 で定義されたとおりである。）

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2，5－ジメチルフェニル酢酸の新規調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2，5－ジメチルフェニル酢酸は、公知の化合物である（例：Z. J. Vejdelé kその他、Collection of Czechoslovak Chemical Communications、29（1964）776－94）。調製は、例えば、Willgerodt-Kindler反応（H. E. Zauggその他、Journal of the American Chemical Society、70（1948）、3224－8）により、2，5－ジメチルフェニルアセトフェノンから開始することで可能である。しかしながら、この方法は、大量の硫黄含有廃棄物をもたらす。更に、悪臭を放つ揮発性硫黄化合物を生じる可能性がある。

【0003】

2, 5-ジメチルフェニル酢酸の別の調製方法は、2, 5-ジメチルベンジルブロミドから開始する方法である。対応するニトリルは、例えば、シアン化ナトリウム等を用いて調製され、続いて加水分解される。必要な2, 5-ジメチルベンジルブロミドは、例えば、ホルムアルデヒド及び臭化水素（H. Hartその他、Tetrahedron Letters、1975、4639-42；J. M. Khurana及びG. C. Maikap、Journal of the Indian Chemical Society、76（1999）216-7）を使用する、p-キシレンのブロモメチル化により調製できる。しかしながら、この場合に不利な点は、望ましくない副反応が発生し、ブロモメチル化を受けた多数の生成物を与える可能性があることである。更に、ビスブロモメチルエーテルの発生を防ぐことができず、技術的に複雑な安全手段を構ずる必要がある。

10

【0004】

2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製について開示された他の可能性としては、2, 5-ジメチルベンジルクロリドから開始し、そのニトリルを調製し（Journal of the American Chemical Society、58（1936）629-35；Journal of Organic Chemistry、33（1968）2338-42）、次いでこのニトリルを加水分解することからなる。同様に、2, 5-ジメチルベンジルクロリドも公知であり、p-キシレンのクロロメチル化（Z. J. Vejdelékその他、Collection of Czechoslovak Chemical Communications、29（1964）776-94）により調製できる。しかしながら、クロロメチル化は、高毒性のビスクロロメチルエーテルを発生する可能性があるため、優れた技術的な精巧化と高コストでなければ実行できない方法である。加えて、この方法は、不満足な収率でのみ（例 Z. J. Vejdelékその他、Collection of Czechoslovak Chemical Communications、29（1964）776-94に記載の3段階にわたる理論の38%）、2, 5-ジメチルフェニル酢酸を提供する。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

現在までに開示された2, 5-ジメチルフェニル酢酸の全ての調製方法は、多くの場合、2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製を困難にする欠陥及び不利な点がある。一般的に、フェニル酢酸、その中でもとりわけ2, 5-ジメチルフェニル酢酸は、例えば、作物保護（WO97/36868を参照）における活性物質の重要な前駆体であるため、技術的に容易で高効率の2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製方法を必要としている。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

驚くべきことに、まずFriedel-Crafts反応において、クロロアセチルクロリドを用いて、p-キシレンを式（I）の2-クロロ-1-（2, 5-ジメチルフェニル）エタノンに転換すること、このケトンから、一般式（II）のジオールを用いて一般式（III）の対応するケタールを調製すること、このケタールを、一般式（IV）の対応するヒドロキシアルキル2, 5-ジメチルフェニルアセテート及び一般式（V）のビス（2, 5-ジメチルフェニル酢酸）ジエステルの混合物に転位することと、最後に、ビス（2, 5-ジメチルフェニル酢酸ジエステル）を加水分解して2, 5-ジメチルフェニル酢酸を得ることにより、2, 5-ジメチルフェニル酢酸を高収率及び高純度で得ることが可能であることが今般見い出された。

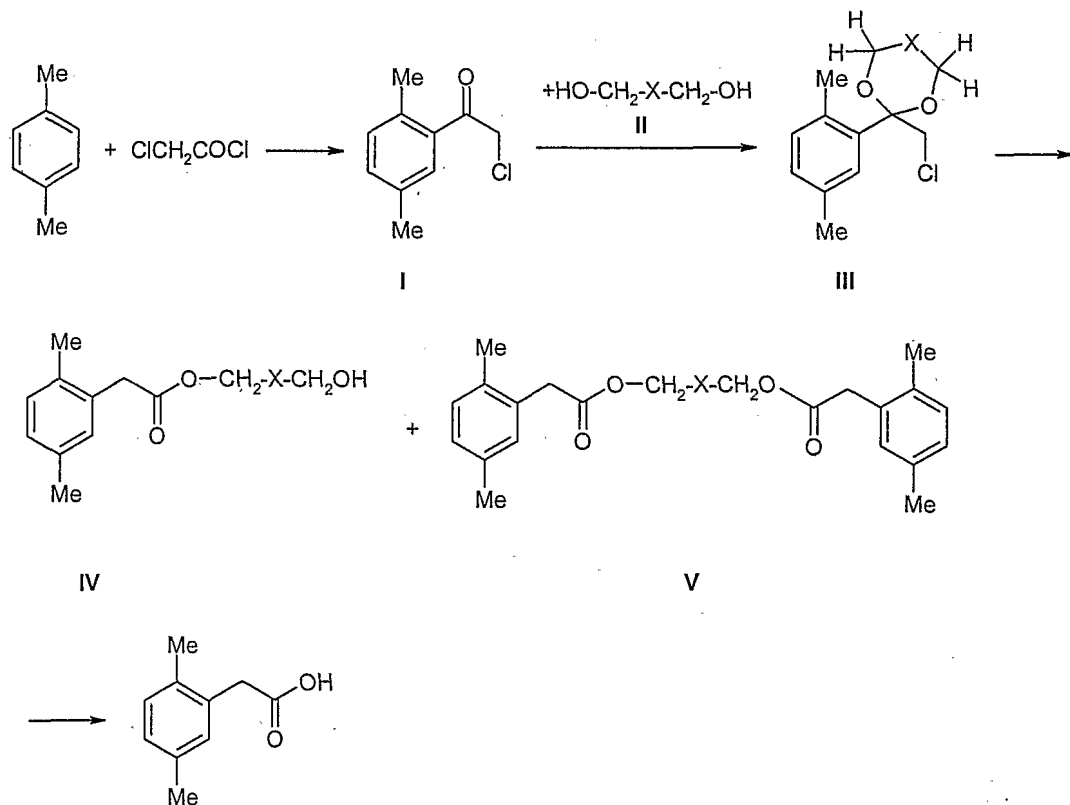
40

【0007】

本発明の方法は、次のスキームによって示すことができる。

【0008】

【化 4】



10

20

【0009】

式(1)の化合物は公知のものであり(例として、F. Kunckell、Chemische Berichte、30(1897)577-579を参照)、Friedel-Craftsアシル化とは別に、例えば2,5-ジメチルアセトフェノンの塩素化による調製することも可能である。

【0010】

一般式(I)、(III)、(IV)及び(V)において、

Xは、直接の単結合、 CH_2 、 CHCH_3 、 CHC_2H_5 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である。

30

【0011】

式(2)の化合物は、公知であり、市販されている。

【0012】

同様に、本発明は、Xが直接の単結合、 CH_2 、 CHCH_3 、 CHC_2H_5 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である、一般式(III)の新規の化合物に関する。

【0013】

一般式(III)の好ましい化合物は、

Xが、直接の単結合、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である。

40

【0014】

一般式(III)の特に好ましい化合物は、Xが、直接の単結合、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ である化合物である。

【0015】

驚くべきことに、本発明の調製法によって、以前に開示された方法よりも、更に高い選択率及び収率により、更に簡単な方法により、2,5-ジメチルフェニル酢酸を調製することが可能である。

【0016】

本発明の方法によって、式(I)の化合物を調製するために使用できるFriedel-Crafts触媒は、例えば、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、四塩化錫又はゼ

50

オライトである。

【0017】

Friedel-Crafts 触媒として、塩化アルミニウムの使用が好ましい。

【0018】

本発明の方法において使用される Friedel-Crafts の触媒量は、重要ではない。従って、例えば、塩化クロロアセチル 1 mol 当たり触媒 0.8~1.2 mol を使用できる。塩化クロロアセチル 1 mol 当たり触媒 0.9~1.1 mol が好ましい。

【0019】

Friedel-Crafts 反応において使用される溶媒は、本発明の方法において実質的に不活性なものであり、例えばニトロベンゼン、二硫化炭素、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン又は p-キシレン自体等である。二硫化炭素、1, 2-ジクロロエタン及び p-キシレンが好ましく、p-キシレンが特に好ましい。

10

【0020】

本発明の方法において使用される塩化クロロアセチルの量は、重要ではなく、広範囲で変わり得る。溶媒を使用する場合、例えば、p-キシレン 1 mol 当たり塩化クロロアセチル 0.8~1.2 mol を使用できる、p-キシレン 1 mol 当たり塩化クロロアセチル 0.9~1.1 mol が望ましい。

【0021】

過剰な p-キシレンを溶媒として使用すると、p-キシレンに対する塩化クロロアセチルの割合がもちろんより小さくなる。

20

【0022】

p-キシレンが、 $AlCl_3$ といった Friedel-Crafts 触媒により異性化され得ることが知られているので (L. Friedman 及び R. Koca, The Journal of Organic Chemistry, 33 (1968) 1255-7)、便宜上、p-キシレン及び塩化クロロアセチルが混合し、Friedel-Crafts 触媒を計り入れる手段がとられる。

【0023】

本発明の方法の第 1 段階は、 $-20 \sim +60^{\circ}C$ の温度で実行可能であり、 $-10 \sim +30^{\circ}C$ の温度が好ましい。

【0024】

本発明の方法における第 1 段階の反応時間は、1 から 24 時間の間である。

30

【0025】

本発明の方法における第 2 段階において、一般式 (III) のケタールは、触媒の存在下にて、一般式 (II) のジオールと共に、式 (I) のケトンを加熱することにより、調製される。

【0026】

一般式 (II) のジオールの例として述べることはできるものは、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール (プロピレングリコール)、1, 3-プロパンジオール (トリメチレングリコール)、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール (ネオペンチルグリコール) 及び 2, 2-ジエチル-1, 3-プロパンジオールがある。エチレングリコール及びネオペンチルグリコールが望ましく、ネオペンチルグリコールが特に望ましい。

40

【0027】

本発明の方法の第 2 段階に適した触媒は、とりわけ、塩化水素酸、硫酸、リン酸、メチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酸性イオン交換剤などの酸である。塩化水素酸、硫酸及び p-トルエンスルホン酸が望ましい。

【0028】

本発明の方法の第 2 段階に適した溶媒は、例として、脂肪族及び芳香族炭化水素並びにジオール自体といった不活性有機溶媒である。芳香族炭化水素が好ましく使用され、キシレン自体が特に好ましい。

【0029】

50

酸触媒の存在下における一般式 (I I I) のケタール調製の方法は、当を得て、溶媒好ましくは芳香族炭化水素溶媒と共沸蒸留により反応水を除去するというものである。

【0030】

一般式 (I V) 及び (V) の 2, 5-ジメチルフェニル酢酸エステルを得るための、本発明の方法の第3段階における一般式 (I I I) のケタールの転位 (1, 2-アリールシフト) は、弱塩基の存在下にて、極性プロトン性溶媒で加熱することにより、原則として公知の方法で行なう (C. G i o r d a n o その他、A n g e w a n d t e C h e m i e、96 (1984) 413-9、E P-A 101 124)。一般式 (I I I) のケタールにおける 1, 2-アリールシフトの別の方法は、例えば FeCl_2 、 FeCl_3 、 CaCl_2 、 CuCl_2 又は ZnCl_2 (E P-A 034817) 等のルイス酸の存在下における加熱からなる。置換された 1, 3-ジオキサケタール誘導体における 1, 2-アリールシフトは、例えば、2-エチルヘキサン酸亜鉛 (D E-A 3322459) 等の反応混合物中で溶解可能なカルボン酸亜鉛塩の触媒量を用いて実行できることが開示されている。しかし、後者の方法は、亜鉛化合物等の触媒を複雑な方法 (沈殿; 活性炭炭素で反応混合物を処理) で取り除く必要があるといった不利な点がある、更に、塩素化アルコールが廃棄物として形成され、廃棄を必要とする。

10

【0031】

2-ハロメチル-2-(4'-ヒドロキシフェニル) ケタールは、水酸化ナトリウム溶液で加熱することにより 4-ヒドロキシフェニル酢酸誘導体に転位できると開示されている (A. K u m a r 及び R. A. R a n e、S y n t h e t i c C o m m u n i c a t i o n s、27 (1997) 1133-41)。しかし、この反応は、臭素置換ケタールを用いる場合より塩素置換ケタールを用いる場合の方が劣っている。更に、アルカリ溶媒中に存在するフェノレートイオンが、キノイド寄与構造の結果として、ケタール基における反応性に大きな影響を及ぼし得るという、芳香族系の 4-ヒドロキシ置換に起因する特別な事情が存在する。この種の影響は、例えば、4-ヒドロキシマンデル酸の還元の場合等で知られている (J. C. V a l l e j o s その他、B u l l e t i n d e l a s o c i e t e C h i m i q u e d e F r a n c e、134 (1997) 101-4)。従って、この方法の変法が、4-ヒドロキシフェニル置換-クロロメチルケタール以外であってさえも成功するとは、最初から予期されなかった。

20

【0032】

本発明の第3段階で利用できる極性プロトン性溶媒は、水、アルコール、ジオール、ポリオール及びこれらの混合物である。

30

【0033】

式 (I V) 及び式 (V) の化合物の混合物において、X ラジカルはまた上述の定義範囲で、本発明の方法の第3段階で使用する溶媒に応じて、エステル交換に依存する、各式 (I I) 及び式 (I I I) におけるとは異なった意味を有し得る。例えば、前記方法が、第2段階でネオペンチルグリコール (式 (I I) 及び式 (I I I) の化合物において、 $\text{X} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$) を使用して実施され、次いで、本発明の方法の第3段階において、エチレングリコールが溶媒として使用される場合、式 (I V) と式 (V) の化合物の混合物は、 $\text{X} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$ 及び $\text{X} =$ 直接単結合の両方の化合物を含み得る。

40

【0034】

溶媒の量は、広範囲にわたり変化し得、通常、ケタール 1 モル当たり 200 ml ~ 2000 ml の溶媒を使用する。

【0035】

本発明の方法の第3段階で利用できる塩基は、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸又は安息香酸のアルカリ金属塩、アルカリ金属リン酸塩、炭酸塩及び重炭酸塩である。

【0036】

これらの塩基は、ケタール 1 モル当たり 1 ~ 3 モルの量で使用でき、ケタール 1 モル当たり 1.2 ~ 1.6 モルが望ましい。

【0037】

50

本発明の方法において、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを更に加える代わりに、ギ酸、酢酸、プロピオン酸又は安息香酸のアルカリ金属塩の触媒量のみを使用することも可能である。好ましくは、ケタール1モル当たり0.1～0.3モルを、ケタール1モル当たり1～3モルの水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムと組み合わせて使用する。

【0038】

特に好ましくは、ケタール1モル当たり0.1～0.3モルの酢酸ナトリウムを、ケタール1モル当たり1～3モルの水酸化ナトリウムと組み合わせて使用される。

【0039】

更に、本発明の方法において、ギ酸、酢酸、プロピオン酸又は安息香酸のアルカリ金属塩を全く使用せず、単にアルカリ金属水酸化物を添加して第3段階の反応を生じさせることが可能である。この場合、アルカリ金属水酸化物は固体又は水溶液形態で利用できる。

10

【0040】

水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムを使用するのが好ましい。

【0041】

本発明の方法の第3段階のこれらの2つの実施態様において、一般式(I V)及び一般式(V)の中間体の加水分解も直接的に実行し、前記方法における別の通常の第4段階を省略できる。

【0042】

2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製のための本発明の方法の第3段階は、100℃から250℃の間の温度で実行できる。150℃から230℃の間の温度が好ましく、170℃から220℃の間の温度が更に好ましい。

20

【0043】

本発明の方法の第3段階の反応時間は、1から24時間である。

【0044】

本発明の方法の第4段階において、一般式(I V)及び(V)のエステルを、有機化学の公知の方法により加水分解して、2, 5-ジメチルフェニル酢酸にする。

【0045】

この加水分解は、水酸化ナトリウム溶液と共に加熱することにより実行するのが好ましい。

【0046】

30

2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製における本発明の方法は、中間体を単離することなく続けて全段階を実行する形態をとるのが好ましい。時間の浪費並びに及び高費用がかかる仕上げ及び結晶化、ろ過、乾燥等の精製段階は、このようにして省略される。

【0047】

中間体の段階において精製作業を行わないにもかかわらず、本発明の方法によって、非常に高い収率というだけでなく、優れた純度で、2, 5-ジメチルフェニル酢酸が獲得されるということは、特に驚くべきことと言い得る。

【0048】

従って、2, 5-ジメチルフェニル酢酸の調製のための本発明の方法は次のように行なうのが好ましい。

40

【0049】

本発明の方法の第1段階において、p-キシレンが、塩化アルミニウムの存在下で、塩化クロロアセチルとFriedel-Crafts反応して、2-クロロ-1-(2, 5-ジメチルフェニル)エタノンを与える。この場合に使用する溶媒は、過剰のp-キシレンである。有機化学の公知の方法による水及び塩化水素酸での処理後、有機相(=キシレン中の2-クロロ-1-(2, 5-ジメチルフェニル)エタノン溶液)を、次の段階で使用する。

【0050】

本発明の第2段階において、キシレン中の2-クロロ-1-(2, 5-ジメチルフェニル)エタノン溶液を、ネオペンチルグリコール及び触媒量のp-トルエンスルホン酸と混

50

合する。次いでこの混合物を、少なくとも予想される理論的水量が除去されるまで、水トランプで加熱還流する。この混合物は、更なる処理なしで、次の段階で使用する。

【0051】

本発明の方法の第3段階の実施態様において、キシレン中の2-クロロメチル-5,5-ジメチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキサンの溶液は、まず酢酸ナトリウムと混合される。続いて、エチレングリコールを添加し、次いで約180℃から190℃の反応温度に達するまで、キシレンを留去する。この温度を4から7時間維持し、この反応混合物を約90℃に冷却し、更なる処理を行わず次の段階で使用する。

【0052】

2,5-ジメチルフェニル酢酸の調製のための本発明の方法の第4段階の実施態様において、第3段階からの反応混合物を、約90℃から95℃にて、水酸化ナトリウム溶液と混合し、100℃から105℃で、1から2時間加熱する。この反応混合物を室温に冷却し、水と混合して、例えば塩化水素酸又は硫酸といった酸を添加して酸性化し、2,5-ジメチルフェニル酢酸をろ過により単離する。2,5-ジメチルフェニル酢酸を、従来の方法にて、水で洗浄し、乾燥させることにより、高収率及び高純度で取得する。

【0053】

本発明の方法による2,5-ジメチルフェニル酢酸の調製を、次の調製実施例により説明する。

各段階における調製実施例

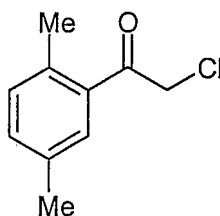
【実施例1】

【0054】

2-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)エタノン

【0055】

【化5】



【0056】

293.2g[2.2mol]の塩化アルミニウムを計量し、12～15℃にて、約75分にわたり、800gのp-キシレン及び226g[2mol]の塩化クロロアセチルの混合物へ入れる。この反応混合物を、12～15℃にて2時間攪拌し、室温にしてから、30分間攪拌し、次いで70gの濃塩化水素酸と3000mlの水水へと注ぐ。濁った有機相を分離し、水相を1回につき300mlの酢酸エチルで3回抽出して、一緒にした有機相を1回につき200mlの水で2回、100mlの飽和NaCl水溶液で1度抽出する。前記有機相を乾燥させ、蒸発させ、浴温が70℃/1mbarになるまで蒸留する。363.6gの黄色がかった油を生じ、GCによれば、97.2%の目的生成物(理論の96.8%)を含有する。

【0057】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.06 (d, 7.8Hz, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.4 (s, 1H) ppm.

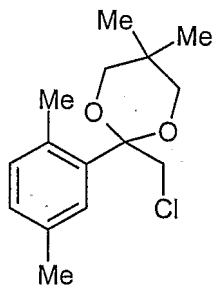
【実施例2】

【0058】

2-クロロメチル-5,5-ジメチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキサン

【0059】

【化6】



【0060】

10

0.5molの2-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)エタノン、104g[1mol]の2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(ネオペンチルグリコール)及び9.5g[0.05mol]のp-TsOH水和物を、水の形成が終わるまで(約4時間)、水トラップにて、500mlのキシレン中で沸騰させる。200mlの水及び30mlのキシレンを、室温にて反応混合物に添加する。50mlの飽和NaCl水溶液を添加することによって、より良い相分離に達する。次いで、有機相を100mlの水及び100mlの飽和NaCl水溶液で、再度抽出し、乾燥させて、濃縮する。油を取得し、プレートに注いだ後、結晶化する。収率:GCによると、93.1%の目的生成物(理論の94.6%)により136.5g。

【0061】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.62$ (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.30 (s, 1H) ppm。

【実施例3】

【0062】

2,5-ジメチルフェニル酢酸

50mlのエチレングリコール中の、4.1g[0.05mol]の酢酸ナトリウム及び10.75g[0.04mol]の2-クロロメチル-5,5-ジメチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキサンの混合物を、180℃~185℃で5時間加熱する。次いで、これを90℃~95℃に冷却し、これに20mlの30%強度の水酸化ナトリウム溶液を添加し、この混合物を100℃~105℃で1時間加熱する。この反応混合物を室温にて80mlの水で希薄し、1回につき塩化メチレン10mlで2回抽出する。次いで水相を、濃塩化水素酸でpH1に調節し、固体を吸引ろ過し、1回につき水20mlで2回洗浄して、乾燥させる。99.3%(GC)の純度により、6.20gの白い固体を得る。収率は理論の93.7%となる。

30

【実施例4】

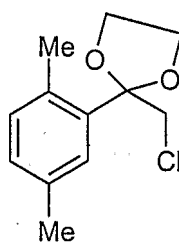
【0063】

2-クロロメチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキソラン

【0064】

40

【化7】



【0065】

18.3g[0.1mol]の2-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)エタノン

50

、12.6 g [0.2 mol]のエチレングリコール、1.9 g [0.01 mol]のp-TsOH水和物及び100 mlのキシレンの混合物を、水トラップで3時間沸騰するまで加熱する。40 mlの水及び20 mlの飽和NaCl水溶液を、室温にて反応混合物に添加する。20 mlのキシレンを添加した後、有機相を分離し、20 mlの水及び20 mlの飽和NaCl水溶液で抽出する。この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮する。GCによると、95.3%の生成物（理論の77.2%）にて18.35 gの油が生じる。

【0066】

GC/MS: m/e = 226 (^{35}Cl を含む M^+ , <1%), 177 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$, 100%), 133 (177 - OCH_2CH_2 , 50%), 105 (133 - CO , 20%)。

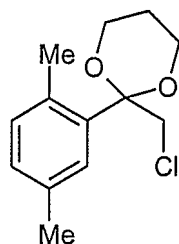
【実施例5】

【0067】

2-クロロメチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキサン

【0068】

【化8】



【0069】

18.3 g [0.1 mol]の2-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)エタノン、15.2 g [0.2 mol]のトリメチレングリコール、1.9 g [0.01 mol]のp-TsOH水和物及び150 mlのキシレンの混合物を、水トラップで、約5時間沸騰するまで加熱する。キシレンの一部を留去し、この反応混合物を、室温にて、30 mlの飽和NaCl水溶液で抽出し、1回につき水100 mlで2回抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、全揮発分を約87℃まで0.25 mbar未満で留去する。GCによると、83.9%の生成物（理論の79.8%）により22.9 gの残留物を残す。

【0070】

GC/MS: m/e = 240 (^{35}Cl を含む M^+ , <1%), 191 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$, 100%), 133 (177 - OCH_2CH_2 , 100%), 105 (133 - CO , 25%)。

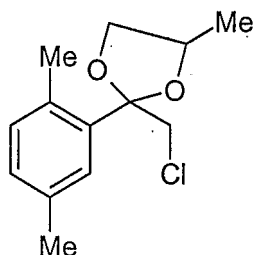
【実施例6】

【0071】

2-クロロメチル-4-メチル-2-(2,5-ジメチルフェニル)-[1,3]ジオキソラン

【0072】

【化9】



20

30

40

50

【0073】

36.5 g [0.2 mol] の 2-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)エタノン、22.8 g [0.3 mol] の プロピレングリコール、3.6 g [0.02 mol] の p-TsOH 水和物及び 150 ml のキシレンの混合物を、水トラップで 1.5 時間沸騰するまで加熱する。次いでキシレンの一部を留去し、反応混合物を室温にて、1 回につき 100 ml の水で 2 回抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮し、揮発分を 50℃/0.2 mbar まで留去する。GC によると、93.0% の生成物（理論の 76.7%）により 39.65 g のオレンジ色の油を残す。

【0074】

GC/MS: m/e = 240 (³⁵Cl を含む M⁺, <1%), 191 (M - CH₂Cl, 90%), 133 (177 - OCH₂CHMe-, 100%), 105 (133 - CO, 25%)。 10

【実施例 7】

【0075】

酢酸カリウムを使用して、本発明の方法を 4 段階で実行

【0076】

第 1 段階

146.6 g [1.1 mol] の AlCl₃ を、70 分にわたって 20℃～25℃にて、400 g の p-キシレン及び 113 g [1 mol] の塩化クロロアセチルの混合物に入れる。この反応混合物を 20℃～25℃にて 2 時間攪拌し、次いで 750 ml の氷冷水及び 35 g の濃塩化水素酸を添加する。30 分間の攪拌後有機相を分離し、この有機相を第 2 段階で使用する。 20

【0077】

第 2 段階

第 1 段階からの有機相 (469.2 g) を、135.5 g [1.3 mol] のネオペンチルグリコール及び 19 g [0.1 mol] の p-トルエンスルホン酸水和物と混合する。この混合物を水トラップで 6 時間加熱還流し、その間に約 34 ml の水相を除去する。更に、約 340 ml のキシレンを留去する。次いでこの混合物を更に処理することなく、第 3 段階で使用する。

【0078】

第 3 段階

第 2 段階からの、まだ熱い液体の反応混合物を、137.4 g [1.4 mol] の酢酸カリウム及び 1250 ml のエチレングリコールと混合する。次いでこの混合物を 183℃～189℃で 5 時間加熱し、その間に少量の蒸留物を除去する。この混合物を更に処理することなく、第 4 段階で使用する。 30

【0079】

第 4 段階

第 3 段階からの反応混合物を、90℃～95℃に冷却し、500 ml の 30% 強度の水酸化ナトリウム溶液と混合し、100℃～105℃にて 1 時間加熱する。この反応混合物を 2000 ml の水で希薄し、1 回につき塩化メチレン 150 ml で 2 回抽出する。次いで有機相を、濃塩化水素酸で pH 1 に調節し、固体沈殿物を吸引ろ過して、1 回につき水 500 ml で 2 回洗浄し、乾燥させる。95.2% の GC 純度により、117 g の固体を得る。収率は、理論の 4 段階にわたって 67.5% となり、すなわち、各段階において、平均約 90%～91% である。 40

【実施例 8】

【0080】

触媒量の酢酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムの溶液を使用して、本発明の方法を 3 段階で実行

【0081】

第 1 段階

146.6 g [1.1 mol] の AlCl_3 を、70 分間にわたり $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ にて、400 g の p-キシレン及び 113 g [1 mol] の塩化クロロアセチルの混合物に入れる。この反応混合物を $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌し、次いで 750 ml の氷冷水及び 35 g の濃塩化水素酸を添加する。30 分間の攪拌後、有機相を分離し、第 2 段階で使用する。

【0082】

第 2 段階

第 1 段階からの有機相 (473.2 g) を、135.5 g [1.3 mol] のネオペンチルグリコール及び 19 g [0.1 mol] の p-トルエンスルホン酸水和物と混合する。この混合物を水トラップで 6 時間加熱して還流し、その間、約 29 ml の水相を除去する。次いで前記混合物を、第 3 段階で更なる処理なしに使用する。

10

【0083】

第 3 段階

第 2 段階からの混合物を、16.4 g [0.2 mol] の酢酸ナトリウムと混合する。室温で 30 分間の攪拌後、1250 ml のエチレングリコールを添加する。この混合物を 150 mbar 未満 $\sim$ 170 mbar で沸騰するまで加熱し、295 g を留去する。続いて、30 ml のエチレングリコール、次いで 267 g の 30% 強度の水酸化ナトリウム溶液 [3 mol の NaOH と同等] を添加する。この反応混合物を、自然発生的圧力下のオートクレーブで、 $190^\circ\text{C} \sim 195^\circ\text{C}$ にて 6 時間加熱する。室温に冷却した後、前記オートクレーブを空にし、反応混合物を 2500 ml の水で希釈する。これを 1 回につきメチル第 3 ブチルエーテル (MTBE) 300 ml で 3 回抽出し、次いで水相を、濃塩化水素酸で、pH 1 に調節する。固体沈殿物を吸引ろ過し、1 回につき水 1000 ml で 2 回洗浄し、乾燥させる。96.6% の純度により、124.4 g の白い固体を得る。これは、理論の 73.4% の 3 段階にわたる収率であり、すなわち各段階において、平均が約 90% である。

20

【実施例 9】

【0084】

水酸化ナトリウム溶液を使用して、本発明の方法を 3 段階で実行

【0085】

第 1 段階

146.6 g [1.1 mol] の AlCl_3 を、60 分にわたり $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ にて 400 g の p-キシレン及び 113 g [1 mol] の塩化クロロアセチルの混合物に入れる。この反応混合物を $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ にて 2 時間攪拌し、次いで 750 ml の氷冷水及び 35 g の濃塩化水素酸を添加する。30 分間の攪拌後、有機相を分離し、第 2 段階で使用する。

30

【0086】

第 2 段階

第 1 段階からの有機相 (476.7 g) を、135.5 g [1.3 mol] のネオペンチルグリコール及び 19 g [0.1 mol] の p-トルエンスルホン酸水和物と混合する。この混合物を水トラップで 7 時間加熱還流し、その間、約 37 ml の水相を除去する。次いで 315.8 g の蒸留物を真空除去し、残留物を第 3 段階で使用する。

40

【0087】

第 3 段階

第 2 段階から得た残留物 (315.6 g) を、1000 ml のエチレングリコール及び 267 g の 45% 強度の水酸化ナトリウム溶液 [3 mol の NaOH と同等] と混合する。この混合物を自然発生的圧力下のオートクレーブで $190^\circ\text{C} \sim 195^\circ\text{C}$ にて 6 時間加熱する。次いでこの反応混合物を、室温にて 2500 ml の水で希釈する。これを 1 回につき MTBE 300 ml で 3 回抽出し、水相を、濃塩化水素酸で pH 1 に調節し、固体を吸引ろ過する。1 回につき水 1000 ml で 2 回洗浄し、乾燥させることにより、99% の GC 純度により、139.7 g の固体を生じる。この収率は、3 段階にわたり、理論の 84.2% となり、すなわち各段階において、平均が約 94.5% である。

50

フロントページの続き

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ヒムラー, トーマス

ドイツ国、5 1 5 1 9・オーデンタル、シエーネ・アオツシヒト・1・ベー

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特開昭59-164752 (JP, A)

特開昭59-062545 (JP, A)

特開昭59-021647 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 317/16

C07D 319/06

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)