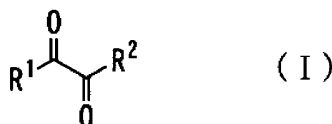
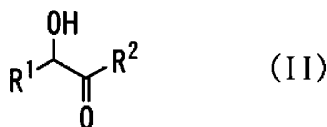


(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 12 月 1 日 (01.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/113477 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 45/39, [JP/JP]; 〒9592691 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP).
49/76, 67/313, 67/54, 69/716, 69/738
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/009040
- (22) 国際出願日: 2005 年 5 月 18 日 (18.05.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2004-150919 2004 年 5 月 20 日 (20.05.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡部 史彦 (OK-ABE, Fumihiko) [JP/JP]; 〒9592691 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP). 松田 英樹 (MATSUDA, Hideki) [JP/JP]; 〒9592691 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP). 山口 崇 (YAMAGUCHI, Takashi)
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 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。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING α -OXOCARBONYL COMPOUND(54) 発明の名称: α -オキソカルボニル化合物の製造方法

(57) Abstract: A process by which an α -oxocarbonyl compound useful as an intermediate for medicines/agricultural chemicals can be industrially advantageously and efficiently produced in a high yield. The process, which is for producing an α -oxocarbonyl compound represented by the following general formula (I): (wherein R^1 and R^2 are the same as defined in the description), is characterized by oxidizing an α -hydroxycarbonyl compound represented by the following general formula (II): with oxygen or the surrounding air in the presence of a carboxylic acid and at least one vanadium compound selected among divanadium pentaoxide, divanadium trioxide, divanadium tetraoxide, ammonium metavanadate, sodium metavanadate, potassium metavanadate, triethoxyoxyvanadium, tripropoxyoxyvanadium, triisopropoxyoxyvanadium, vanadium oxydiacetylacetonate, and vanadium triacetylacetonate.

(57) 要約: 本発明は、医薬・農薬の合成中間体として有用である α -オキソカルボニル化合物を、生産性良く、高収率で、工業的に有利に製造し得る方法である。すなわち、下記一般式 (I) で示される α -ヒドロキシカルボニル化合物を、五酸化ニバナジウム、三酸化ニバナジウム、四酸化ニバナジウム、メタバナジン酸アンモニウム、メタバナジン酸ナトリウム、メタバナジン酸カリウム、トリエトキシオキシバナジウム、トリプロポキシオキシバナジウム、トリイソプロポキシオキシバナジウム、バナジウムオキシジアセチルアセトナートおよびバナジウムトリアセチルアセトナートから選択される少なくとも一種であるバナジウム化合物およびカルボン酸の存在下、酸素または空気雰囲気下で酸化することを特徴とする、下記一般式 (I) で示される α -オキソカルボニル化合物 (式中、 R^1 および R^2 は明細書に記載のとおりである。) の製造方法である。

明 細 書

α －オキソカルボニル化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は α －オキソカルボニル化合物の製造方法に関する。本発明により得られる α －オキソカルボニル化合物は、医薬・農薬の合成中間体として有用である。

背景技術

[0002] 従来、 α －オキソカルボニル化合物の製造方法としては、

- (1) シュウ酸ジエステルとグリニャール試薬を反応させた後、塩酸水の存在下に加水分解することによるベンジルピルビン酸エチルの製造方法(特許文献1参照)、
- (2) シュウ酸ジエステルとヘキサン酸エチルとを塩基存在下に縮合させ、酢酸の存在下に加水分解し、次いで濃塩酸の存在下に脱炭酸させることによる2－オキソペンタン酸の製造方法(非特許文献1参照)、
- (3) α －ヒドロキシカルボン酸エステル化合物を過マンガン酸カリウムおよび無機酸金属塩水和物の存在下に酸化することによる α －オキソカルボン酸エステル類の製造方法(特許文献2参照)、
- (4) 酸化バナジウム－酸化鉄触媒の存在下に酸素含有ガス中において、 α －ヒドロキシカルボン酸エステル化合物を脱水素することによる α －オキソカルボン酸エステル類の製造方法(特許文献3参照)、
- (5) 乳酸エステルを光照射下に塩素で酸化することによるピルビン酸エステルの製造方法(特許文献4参照)、
- (6) α －ヒドロキシカルボン酸エステル類を触媒量のニトロキシラジカル、次亜塩素酸塩、金属臭化物および水の存在下、pH5～7の条件下で酸化することによる α －オキソカルボン酸エステル化合物の製造方法(特許文献5参照)、
- (7) α －ヒドロキシケトン化合物をピリジンの存在下にN－ブロモスクシンイミドで処理することによる α －オキソカルボニル化合物の製造方法(非特許文献2参照)、
- (8) 遷移金属触媒の存在下、 α －ヒドロキシカルボニル化合物を酸素または空気雰囲気下で酸化することによる α －オキソカルボニル化合物の製造方法(特許文献6

参照)、

などが知られている。

[0003] 特許文献1:特開平8-119905号公報

非特許文献1:シンセシス(Synthesis)、1981年、p. 453-455(p. 454、左欄)

特許文献2:特開2002-128736号公報

特許文献3:特開平5-255190号公報

特許文献4:特開平11-228502号公報

特許文献5:国際公開第03/000638号パンフレット

非特許文献2:テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Letters)、第44巻、2003年
、p. 4909-4912

特許文献6:特開2001-31616号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 前記(1)および(2)に記載の方法は、収率が低く、廃棄物が多いという問題を有する。前記(3)に記載の方法は、過マンガン酸カリウムが有害であるという問題を有する。前記(4)に記載の方法は、気相反応であり、また、前記(5)に記載の方法は、光照射を行なうため、いずれも特殊な設備が必要であるという問題を有する。前記(6)に記載の方法は、次亜塩素酸塩、例えば次亜塩素酸ナトリウムが一般的に低濃度の水溶液としてしか入手できないため容積効率が悪く、また廃棄物が多いという問題を有する。前記(7)に記載の方法は、ハロゲン含有化合物であるN-ブロモスクシンイミドを使用するため、環境に悪影響を及ぼすという問題を有する。また前記(8)に記載の方法は、温和な条件かつ酸素または空気を酸化剤として使用するため、廃棄物が少ない優れた方法ではあるが、実施例で実際に使用しているオキシ三塩化バナジウムを失活させずに高収率を得るには反応系中における α -ヒドロキシカルボニル化合物の濃度を低くする(実施例ではいずれも3質量%未満)必要があり、原料濃度を高めることができないため、生産性に乏しく、工業的に有用な製造方法とはいえない。したがって、これらの方法は、いずれも α -オキシカルボニル化合物の工業的に有利な製造方法とはいえない。

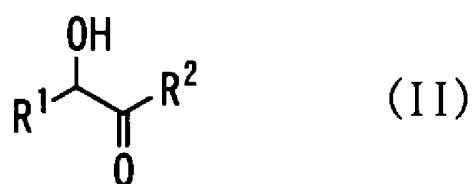
[0005] しかし、本発明の目的は、上記問題を解決し、 α -オキソカルボニル化合物を、生産性良く、高収率で、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明によれば、上記の目的は、

(A) 下記一般式(II)

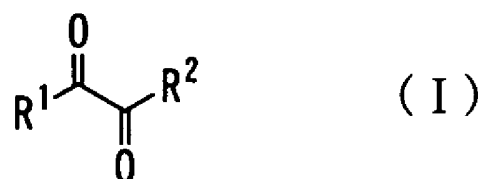
[0007] [化1]



[0008] [式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、これらは置換基を有していてもよい。また、 R^2 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基または一般式 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ で示される基(式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子もしくはアルキル基を表すか、または一緒になって環を形成していてもよい。)を表し、これらは置換基を有していてもよい。]

で示される α -ヒドロキシカルボニル化合物[以下、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)と称する。]を、五酸化二バナジウム、三酸化二バナジウム、四酸化二バナジウム、メタバナジン酸アンモニウム、メタバナジン酸ナトリウム、メタバナジン酸カリウム、トリエトキシオキシバナジウム、トリプロポキシオキシバナジウム、トリイソプロポキシオキシバナジウム、バナジウムオキシジアセチルアセトナートおよびバナジウムトリアセチルアセトナートから選択される少なくとも一種であるバナジウム化合物およびカルボン酸の存在下、酸素または空気雰囲気下で酸化することを特徴とする、下記一般式(I)

[0009] [化2]



[0010] (式中、 R^1 および R^2 は前記定義のとおりである。)

で示される α -オキシカルボニル化合物[以下、 α -オキシカルボニル化合物(I)と称する。]の製造方法、

(B)さらにカルボン酸無水物の存在下に反応を行なう、上記(A)に記載の α -オキシカルボニル化合物(I)の製造方法、

(C) α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)を、バナジウム化合物およびカルボン酸の存在下、酸素または空気雰囲気下で酸化することにより α -オキシカルボニル化合物(I)を含む反応混合液を得、得られた反応混合液中のカルボン酸の少なくとも一部を回収し、本反応に再び使用する工程を含む、前記 α -オキシカルボニル化合物(I)の製造方法、

を提供することにより達成される。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、 α -オキシカルボニル化合物を、生産性良く、高収率で、工業的に有利に製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 上記一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 がそれぞれ表すアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 tert -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、3-ペンチル基、 n -ヘキシル基、3-メチル-1-ペンチル基、 n -ヘプチル基、4-ヘプチル基、 n -オクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。アルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン

原子;メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

[0013] R^1 、 R^2 がそれぞれ表すアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、3-ナフチルブチル基などが挙げられる。アリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などのアルキル基;フェニル基、4-メチルフェニル基、ナフチル基などのアリール基;メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

[0014] R^1 、 R^2 が表すアルケニル基としては、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、オクテニル基などが挙げられ、またアルキニル基としては、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、オクチニル基などが挙げられる。アルケニル基およびアルキニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などのアルキル基;メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

[0015] R^2 が表すアルコキシ基としては、例えばメキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、*n*-ヘプチルオキシ基、4-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。アルコキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;メキシ基、エトキ

シ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

- [0016] R^2 が表すアリールオキシ基としては、例えばフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基などが挙げられ、アラルキルオキシ基としては、例えばベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、1-フェニルプロピルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、2-フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、3-ナフチルブチルオキシ基などが挙げられる。アリールオキシ基およびアラルキルオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などのアルキル基;フェニル基、4-メチルフェニル基、ナフチル基などのアリール基;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

- [0017] R^3 および R^4 が一緒になって形成していてもよい環としては、例えばピロリジル環、ピペリジノ環、ピペコリノ環、モルホリノ環などが挙げられる。環は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などのアルキル基;フェニル基、4-メチルフェニル基、ナフチル基などのアリール基;フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基;アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基;ニトロ基などが挙げられる。

- [0018] 本発明で使用するバナジウム化合物は、五酸化二バナジウム、三酸化二バナジウム、四酸化二バナジウム、メタバナジン酸アンモニウム、メタバナジン酸ナトリウム、メタバナジン酸カリウム、トリエトキシオキシバナジウム、トリプロポキシオキシバナジウム、トリイソプロポキシオキシバナジウム、バナジウムオキシジアセチルアセトナートおよびバナジウムトリアセチルアセトナートから選択される少なくとも一種である。これらの中でも、五酸化二バナジウム、メタバナジン酸アンモニウム、トリエトキシオキシバナジウム、トリプロポキシオキシバナジウム、トリイソプロポキシオキシバナジウム、バナジウムオキシジアセチルアセトナートが好ましく、入手容易性および反応性の観点からは、

メタバナジン酸アンモニウムを使用するのが特に好ましい。上記バナジウム化合物の使用量は、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)に対して、0.1～50モル%の範囲であるのが好ましく、経済的な観点からは、0.1～10モル%の範囲であるのがより好ましく、0.5～7モル%の範囲であるのがさらに好ましい。

[0019] 本発明で原料として使用する α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)は、反応混合液全体に対して50質量%以下の量を使用することができ、生産性および反応効率の観点からは、5～40質量%の範囲で使用するのより好ましい。

[0020] 本発明は、カルボン酸の存在下に実施する。かかるカルボン酸は溶媒としても機能し得る。カルボン酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、オクタン酸などが挙げられる。これらの中でも、酢酸を使用するのが好ましい。カルボン酸の使用量に特に制限はないが、通常、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)に対して0.1～25倍質量の範囲であるのが好ましく、経済性、後処理の簡便さの観点から、0.1～20倍質量の範囲であるのがより好ましい。

[0021] また本発明は、反応系に前記カルボン酸以外の化合物を溶媒として共存させてもよい。かかる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばトルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げられる。かかる溶媒を共存させる場合、その使用量に特に制限はないが、通常、カルボン酸に対して、0.1～10倍質量の範囲であるのが好ましく、経済性、後処理の簡便さの観点からは、0.1～7倍質量の範囲であるのがより好ましく、0.3～5倍質量の範囲であるのがさらに好ましい。

[0022] 本発明では、反応系にさらにカルボン酸無水物を存在させてもよい。かかるカルボン酸無水物の添加により、反応系内で副生する水を除去することができ、 α -オキシカルボニル化合物(I)の収率が高まることがある。カルボン酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水イソ酪酸、無水ピバル

酸、無水ペンタン酸、無水コハク酸、無水マレイン酸、無水フタル酸などが挙げられる。特に、本発明で使用するカルボン酸の酸無水物を使用する(例えば、カルボン酸として酢酸を用いる場合は、カルボン酸無水物として無水酢酸を使用する)のが好ましい。カルボン酸無水物を存在させる場合、その使用量に特に制限はないが、通常、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)に対して、1~500モル%の範囲であるのが好ましく、1~200モル%の範囲であるのがより好ましく、5~100モル%の範囲であるのがさらに好ましい。

[0023] 反応温度は、0~150℃の範囲であるのが好ましく、反応速度、反応の選択性および目的物の安定性の観点から、20~80℃の範囲であるのがより好ましい。反応時間は、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)、バナジウム化合物、カルボン酸の種類や使用量、圧力、温度などにより異なるが、通常、30分~50時間の範囲である。

[0024] 本発明は、酸素または空気の存在下に実施する。酸素の濃度は特に制限はなく、用いる反応系における爆発限界などの安全性の面から、適宜設定することができる。なお、酸素または空気を、窒素、ヘリウム、アルゴンなどの不活性ガスにより希釈してから使用してもよい。

[0025] 反応圧力は10MPa以下であるのが好ましく、0.1~5MPaの範囲であるのがより好ましい。

[0026] 本発明の実施形態に特に制限はなく、例えば、 α -ヒドロキシカルボニル化合物(I)、バナジウム化合物、カルボン酸並びに必要なに応じてカルボン酸無水物(好ましくは本発明に使用するカルボン酸の酸無水物;以下同様)およびカルボン酸以外の前記した溶媒を混合し、所定温度において、常圧または加圧下、酸素または空気雰囲気下で反応させることにより実施できる。また、安全性および α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)の安定性の観点から、バナジウム化合物、カルボン酸並びに必要なに応じてカルボン酸無水物およびカルボン酸以外の前記の溶媒を混合し、所定温度において、常圧または加圧下、酸素または空気雰囲気下に α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)を滴下しながら反応させることも可能である。また反応の進行に伴い水が副生するので、かかる水を除去しながら反応を行なってもよい。水を除去する方法に特に制限はないが、例えば反応系内にモレキュラーシーブスや前記したカルボン酸無

水物などの反応に悪影響を与えない脱水剤を添加する方法、また、反応を行ないながら反応系中の溶媒との共沸蒸留をして脱水する方法などが挙げられる。

[0027] このようにして得られた α -オキシカルボニル化合物(I)の反応混合液からの単離精製は、有機化合物の単離精製において一般的に用いられる方法により行なうことができる。例えば、反応混合液からカルボン酸および必要に応じて共存させた溶媒などを留去した後、薄膜蒸留などにより得られた留分をさらに蒸留する方法などによって単離することができる。

[0028] 本発明では、反応により得られた反応混合液からカルボン酸および必要に応じて共存させた溶媒を回収し、そのカルボン酸の少なくとも一部を再び反応系に使用することができる。すなわち、反応混合液から、蒸留などの手段により、適宜、混在している低沸点成分(使用したカルボン酸よりも沸点の低い、例えば常圧における沸点がおよそ100℃以下の不純物)を分離除去し、次いでカルボン酸および必要に応じて共存させた溶媒を回収し、そしてカルボン酸無水物、モレキュラーシーブスなどの脱水剤により、好ましくは反応混合液から回収したカルボン酸および必要に応じて共存させた溶媒の合計量に対して1000ppm以下になるように脱水してから、カルボン酸および必要に応じて共存させた溶媒を分離して、または分離せずに反応に再使用することができる。

[0029] なお、本発明の原料として使用する α -ヒドロキシカルボニル化合物(II)の製造方法に特に制限はない。例えば α -ヒドロキシブタン酸メチルは、シアンヒドリンを水および硫酸でアミド化し、次いでアルコールを加えてエステル化した後、反応混合物に含水アルコールを連続的に供給すると同時に、生成するヒドロキシカルボニル化合物を留出させる方法(特開平6-247896号公報参照)などにより得ることができる。

実施例

[0030] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例によって何ら限定されない。

なお、本実施例における分析には、ガスクロマトグラフィー(株式会社島津製作所製GC-14A型にChrompack社製キャピラリーカラムCP-Sil5CB(30m)を装着)を用いた。分析条件:injection temp. 250℃、detection temp. 270℃、昇温条

件: 100℃ (0分保持) → (10℃/分で昇温) → 250℃ (5分保持)

[0031] <実施例1>

内容積400mlのオートクレーブに、メタバナジン酸アンモニウム0.478g (4.09mmol)、酢酸250g、 α -ヒドロキシブタン酸メチル63.6g (538.4mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液に空気を圧入して0.49MPaとし、通気量100ml/minで空気をバブリングしながら、同温度で8時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、 α -ヒドロキシブタン酸メチルの転化率は99%以上であり、 α -オキソブタン酸メチルの選択率は87%であった。結果を表1に示す。

[0032] <実施例2>

内容積400mlのオートクレーブに、メタバナジン酸アンモニウム0.362g (3.03mmol)、酢酸260g、無水酢酸3.10g (30.3mmol)、 α -ヒドロキシブタン酸メチル47.6g (403.4mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液に空気を圧入して0.49MPaとし、通気量100ml/minで空気をバブリングしながら、同温度で8時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、 α -ヒドロキシブタン酸メチルの転化率は99%以上であり、 α -オキソブタン酸メチルの選択率は89%であった。結果を表1に示す。

[0033] <実施例3～6>

バナジウム化合物の種類・使用量、無水酢酸の使用量、原料濃度、反応温度、反応時間を表1に示すように設定した以外は実施例2と同様にして α -オキソブタン酸メチルを製造した。それぞれの反応条件および結果を表1に示す。

[0034] [表1]

実施例	バナジウム化合物 (mol%) *	無水酢酸 (mol%) *	原料濃度 (質量%)	反応温度 (℃)	反応時間 (時間)	転化率 (%)	選択率 (%)
1	NH ₄ VO ₃ (0.75)	—	20	40	8	>99	87
2	NH ₄ VO ₃ (0.75)	7.5	15	40	8	>99	89
3	NH ₄ VO ₃ (0.75)	7.5	30	40	11	>99	85
4	NH ₄ VO ₃ (5)	100	5	40	3	>99	98
5	V ₂ O ₅ (5)	100	5	60	3	>99	95
6	VO(acac) ₂ (5)	100	5	40	3	>99	90

空気圧力：0.49 MPa

* α-ヒドロキシブタン酸メチルに対する量

[0035] <実施例7>

内容積100mlの三口フラスコに、メタバナジン酸アンモニウム0.050g(0.424mmol)、酢酸20g、無水酢酸0.43g(4.24mmol)、ベンゾイン4.5g(21.2mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液を酸素雰囲気下(0.1MPa)、同温度で4時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、ベンゾインの転化率は99%であり、ベンジルの選択率は71%であった。

[0036] <実施例8>

内容積100mlの三口フラスコに、メタバナジン酸アンモニウム0.050g(0.424mmol)、酢酸20g、無水酢酸0.43g(4.24mmol)、α-ヒドロキシブタン酸アミド4.4g(42.4mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液を酸素雰囲気下(0.1MPa)、同温度で8時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、α-ヒドロキシブタン酸アミドの転化率は82%であり、α-オキソブタン酸アミドの選択率は84%であった。

[0037] <参考例1> オキシ三塩化バナジウムおよび酢酸を使用した反応

内容積400mlのオートクレーブに、オキシ三塩化バナジウム(VOC₃) 1.152g(6

. 65mmol)、酢酸298g、 α -ヒドロキシブタン酸メチル15.7g(132.9mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液に空気を圧入して0.49MPaとし、通気量100ml/minで空気をバブリングしながら、同温度で5時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表2に示す。

[0038] <参考例2および参考例3> オキシ三塩化バナジウムおよび酢酸エチルを使用した反応における原料濃度変化に伴う成績推移

内容積100mlの三口フラスコに、オキシ三塩化バナジウム(VOCl_3)0.110g(0.635mmol)、酢酸エチル28gおよび α -ヒドロキシブタン酸メチル1.5g(12.8mmol)を入れ、攪拌しながら25℃に加温した。得られた反応混合液を酸素雰囲気下(0.1MPa)、同温度で1.5時間攪拌して反応させた(参考例2)。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表2に示す。

また、内容積100mlの三口フラスコに、オキシ三塩化バナジウム(VOCl_3)0.520g(2.54mmol)、 α -ヒドロキシブタン酸メチル6.0g(50.8mmol)および酢酸エチル24gを入れ、攪拌しながら25℃に加温した。得られた反応混合液を酸素雰囲気下(0.1MPa)、同温度で3時間攪拌して反応させた(参考例3)。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表2に示す。

[0039] [表2]

参考例	VOCl_3 (mol%) *	溶媒	原料濃度 (質量%)	反応温度 (℃)	反応時間 (時間)	転化率 (%)	選択率 (%)
1	VOCl_3 (5)	酢酸	5	40	5	55	95
2	VOCl_3 (5)	酢酸 エチル	5	25	1.5	95	94
3	VOCl_3 (5)	酢酸 エチル	20	25	3	98	71

空気圧力：0.49MPa

* α -ヒドロキシブタン酸メチルに対する量

[0040] 実施例1～8の結果より、本発明の方法は、反応系中の原料濃度が5質量%以上でも良好な転化率および選択率を得ることができ、工業的に有利な α -オキソカルボニル化合物の製造方法であるといえる。また、参考例1～3の結果より、バナジウム

化合物としてオキシ三塩化バナジウム(VOCl_3)を使用した場合、酢酸溶媒中では、原料濃度が5質量%の場合、転化率が低く(参考例1参照)、一方、酢酸エチル溶媒中では、原料濃度が5質量%の場合には転化率および選択率が共に良好だが(参考例2参照)、原料濃度を5質量%から20質量%へ上げると選択率が大幅に減少し、収率が低減する(参考例3参照)。このことから、カルボン酸および前記した特定のバナジウム化合物を溶媒として使用することにより原料濃度を高めることができ、 α -オキシカルボニル化合物を生産性良く、高収率で製造することができることがわかる。

[0041] <実施例9>

内容積100mlの三口フラスコに、メタバナジン酸アンモニウム0.050g(0.424mmol)、酢酸20g、無水酢酸0.43g(4.24mmol)、 α -ヒドロキシ- γ -フェニルブタン酸エチル8.8g(42.4mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた反応混合液を酸素雰囲気下(0.1MPa)、同温度で8時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0042] <実施例10>

α -ヒドロキシ- γ -フェニルブタン酸エチル8.8g(42.4mmol)の代わりに α -ヒドロキシペンタン酸エチル6.2g(42.4mmol)を添加した以外は実施例9と同様の条件で反応を行なった。得られた反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0043] <実施例11>

α -ヒドロキシ- γ -フェニルブタン酸エチル8.8g(42.4mmol)の代わりに α -ヒドロキシブタン酸メチル5.0g(42.4mmol)を添加した以外は実施例9と同様の条件で反応を行なった。得られた反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0044] <実施例12>

酢酸20gの代わりに酢酸6.7g、さらに酢酸エチル13.3gを使用した以外は実施例9と同様の条件で反応を行なった。得られた反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0045] <比較例1> カルボン酸を含まない反応

酢酸20gの代わりに酢酸エチル20gを溶媒として使用した以外は実施例9と同様の条件で反応を行なった。得られた反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0046] <比較例2> カルボン酸を含まない反応

酢酸20gの代わりにアセトニトリル20gを溶媒として使用した以外は実施例9と同様の条件で反応を行なった。得られた反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果を表3に示す。

[0047] [表3]

	R ¹ -	R ² -	原料濃度 (質量%)	溶媒 (g)	反応時間 (時間)	転化率 (%)	選択率 (%)
実施例 9	PhCH ₂ CH ₂ -	EtO-	30	酢酸 20	8	97	77
実施例 10	n-Pr-	EtO-	23	酢酸 20	4	>99	88
実施例 11	Et-	MeO-	20	酢酸 20	8	>99	88
実施例 12	PhCH ₂ CH ₂ -	EtO-	30	酢酸6.7+ 酢酸エチル 13.3	10	96	80
比較例 1	PhCH ₂ CH ₂ -	EtO-	30	酢酸エチル 20	4	<1	—
比較例 2	PhCH ₂ CH ₂ -	EtO-	30	アセトニトリル 20	4	<1	—

酸素圧力：0.1MPa

反応温度：40℃

いずれも各原料に対してメタバナジン酸アンモニウムを1mol%、無水酢酸を10mol%使用。

[0048] 表3の結果より、本発明の方法は、原料濃度が高い場合、前記した特定のパナジウム化合物とカルボン酸との組合せを使用しない限り、ほとんど反応が進行しないことがわかる。

[0049] <実施例13> カルボン酸の回収および再使用

実施例1にて得られた反応混合液318.0gから、減圧蒸留(58℃/13.3kPa)にて初留32.8gを捨て、さらに減圧蒸留(61℃/13.3kPa)にて酢酸216.2g(含水率23000ppm)を分離回収した。回収した酢酸に無水酢酸31.0g(303.9mmol、

回収した酢酸中に含まれる水の1.1倍モルに相当する)を加え、100℃にて4時間加熱することで、含水率840ppmの酢酸246.6gを得た。

内容積400mlのオートクレーブに、メタバナジン酸アンモニウム0.459g(3.92mmol)、前記の回収した酢酸240g、 α -ヒドロキシブタン酸メチル61.1g(517.2mmol)を入れ、攪拌しながら40℃に加温した。得られた混合溶液に空気を圧入して0.49MPaとし、通気量100ml/minで空気をバブリングしながら、同温度で8時間攪拌して反応させた。反応混合液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、 α -ヒドロキシブタン酸メチルの転化率は99%以上であり、 α -オキシブタン酸メチルの選択率は88%であった。

- [0050] 実施例13より、本発明においては、酸化反応後に得られる反応混合液からカルボン酸およびその他の溶媒を共存させた場合には該溶媒と一緒に回収し、回収した溶液から副生した水などの不純物を除去することにより、該溶液を反応に再使用しても反応成績を維持できることがわかった。

産業上の利用可能性

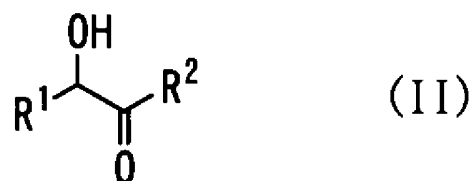
- [0051] 本発明により得られる α -オキシカルボニル化合物は、医薬・農薬の合成中間体として有用である。また、本発明によれば、 α -オキシカルボニル化合物を生産性良く、高収率で、工業的に有利に製造することができる。

で示される α -オキソカルボニル化合物の製造方法。

[2] さらにカルボン酸無水物の存在下に反応を行なう、請求項1に記載の α -オキソカルボニル化合物の製造方法。

[3] 下記一般式(II)

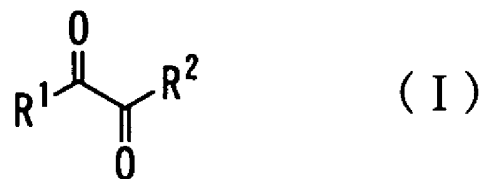
[化3]



[式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、これらは置換基を有していてもよい。また、 R^2 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基または一般式 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ で示される基(式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子もしくはアルキル基を表すか、または一緒になって環を形成していてもよい。)を表し、これらは置換基を有していてもよい。]

で示される α -ヒドロキシカルボニル化合物を、五酸化二バナジウム、三酸化二バナジウム、四酸化二バナジウム、メタバナジン酸アンモニウム、メタバナジン酸ナトリウム、メタバナジン酸カリウム、トリエトキシオキシバナジウム、トリプロポキシオキシバナジウム、トリイソプロポキシオキシバナジウム、バナジウムオキシジアセチルアセトナートおよびバナジウムトリアセチルアセトナートから選択される少なくとも一種であるバナジウム化合物およびカルボン酸の存在下、酸素または空気雰囲気下で酸化することにより下記一般式(I)

[化4]



(式中、 R^1 および R^2 は前記定義のとおりである。)

で示される α -オキソカルボニル化合物を含む反応混合液を得、得られた反応混合液中のカルボン酸の少なくとも一部を回収し、本反応に再び使用する工程を含む、前記 α -オキソカルボニル化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C45/39, 49/76, 67/313, 67/54, 69/716, 69/738 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.Cl. ⁷ C07C45/00, 49/00, 67/00, 69/00 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) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-31616 A (Masayuki KIRIHARA), 06 February, 2001 (06.02.01), Pages 2 to 3 (Family: none)	1-3
A	JP 5-17404 A (Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.), 26 January, 1993 (26.01.93) Pages 2 to 3 (Family: none)	1-3
A	VELUSAMY, Subbarayan et al., Novel Vanadium- Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones under Atmospheric Oxygen, Organic Lettres, 2004, 6(2), pages 217 to 219	1-3
☐ 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 application or patent 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 02 August, 2005 (02.08.05)		Date of mailing of the international search report 16 August, 2005 (16.08.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C45/39, 49/76, 67/313, 67/54, 69/716, 69/738

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 C07C45/00, 49/00, 67/00, 69/00

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)

CA (STN), REGISTRY (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	JP 2001-31616 A(桐原正之)2001.02.06 第2-3頁 (ファミリーなし)	1-3
A	JP 5-17404 A(三菱油化株式会社)1993.01.26 第2-3頁 (ファミリーなし)	1-3
A	VELUSAMY, Subbarayan et al., Novel Vanadium-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones under Atmospheric Oxygen, Organic Letters, 2004, 6(2), p.217-219	1-3

☐ 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

02.08.2005

国際調査報告の発送日

16.8.2005

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)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318