

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5523993号
(P5523993)

(45) 発行日 平成26年6月18日(2014.6.18)

(24) 登録日 平成26年4月18日(2014.4.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 51/60 (2006.01)
C07C 57/76 (2006.01)C07C 51/60
C07C 57/76

請求項の数 6 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2010-193859 (P2010-193859)
 (22) 出願日 平成22年8月31日 (2010.8.31)
 (65) 公開番号 特開2012-51819 (P2012-51819A)
 (43) 公開日 平成24年3月15日 (2012.3.15)
 審査請求日 平成25年1月21日 (2013.1.21)

(73) 特許権者 306037311
 富士フィルム株式会社
 東京都港区西麻布2丁目26番30号
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100099025
 弁理士 福田 浩志
 (72) 発明者 後藤 研由
 静岡県榛原郡吉田町川尻4000番地 富士フィルム株式会社内
 審査官 吉田 直裕

最終頁に続く

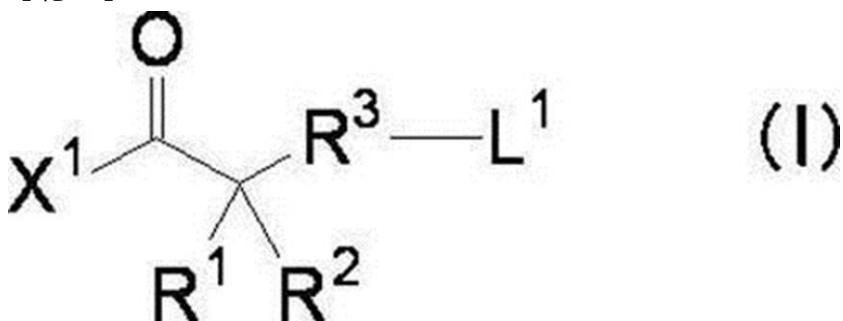
(54) 【発明の名称】酸ハロゲン化物の製造方法、及び酸ハロゲン化物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(I)で表される化合物を、塩基性化合物、および下記一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより、下記一般式(II)で表される化合物を得る工程と、下記一般式(II)で表される化合物を、酸ハロゲン化剤と反応させることにより、下記一般式(I)で表される化合物を得る工程と、を含む酸ハロゲン化物の製造方法。

【化 1】

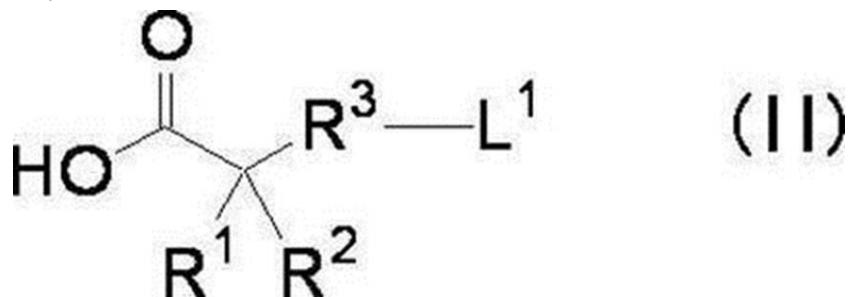


10

一般式(I)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、アルキル基、アリール基、アルケニル基、アルキニル基、及びヘテロ環基からなる群から選ばれた基を表す。R³はアルキレン基を表す。X¹はハロゲン原子を表す。L¹は脱離基を表す。

20

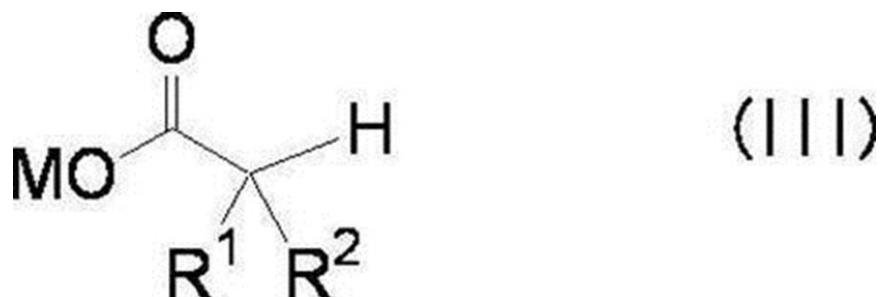
【化2】



10

一般式(II)中、R¹、R²、R³、及びL¹は、前記一般式(I)におけるR¹、R²、R³、及びL¹とそれぞれ同義である。

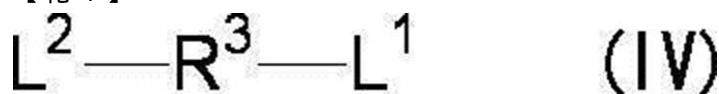
【化3】



20

一般式(III)中、R¹及びR²は前記一般式(I)におけるR¹及びR²とそれぞれ同義である。Mは水素原子、または金属原子を表す。

【化4】



30

一般式(IV)中、R³及びL¹は前記一般式(I)におけるR³及びL¹とそれぞれ同義である。L²は脱離基を表す。

【請求項2】

前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物、および前記一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより前記一般式(II)で表される化合物を得る工程が、前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物と反応させて下記一般式(III-2)で表されるエノラートを中間体とする工程、および得られた該一般式(III-2)で表されるエノラートを前記一般式(IV)で表される化合物と反応させる工程を含む請求項1に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。

40

【化5】



50

一般式(III-2)中、R¹、R²、及びMは、前記一般式(III)におけるR¹、R²、及びMとそれぞれ同義である。

【請求項3】

前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物と反応させて前記一般式(III-2)で表されるエノラートを中間体とする工程における温度が、-30～70の範囲である請求項2に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。

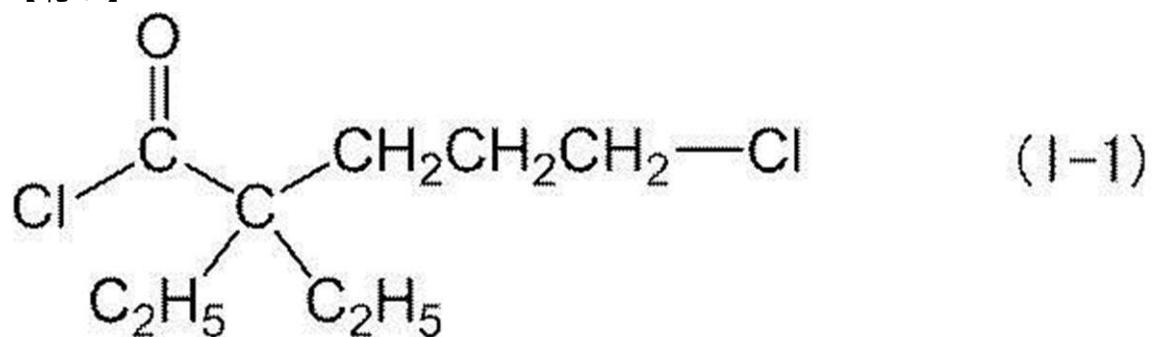
【請求項4】

前記一般式(III-2)で表されるエノラートを前記一般式(IV)で表される化合物と反応させる工程における温度が、-70～20である請求項2または請求項3に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。 10

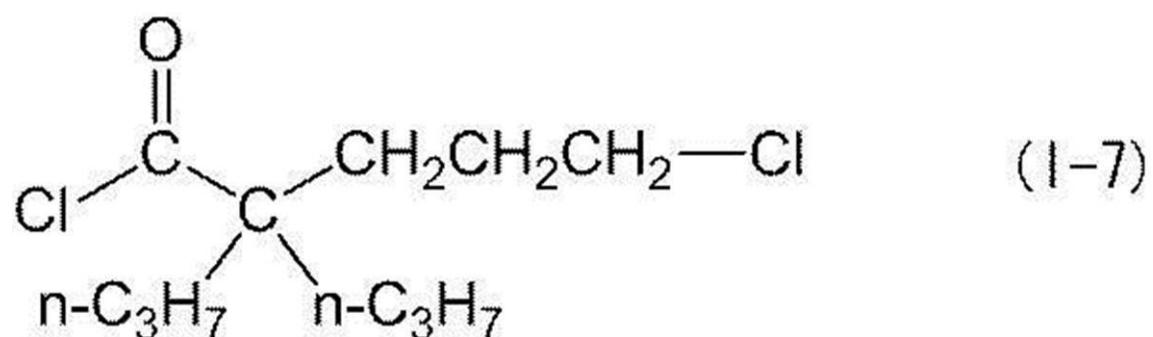
【請求項5】

下記化合物(I-1)、化合物(I-7)、及び化合物(I-29)から選ばれた1種の化合物。

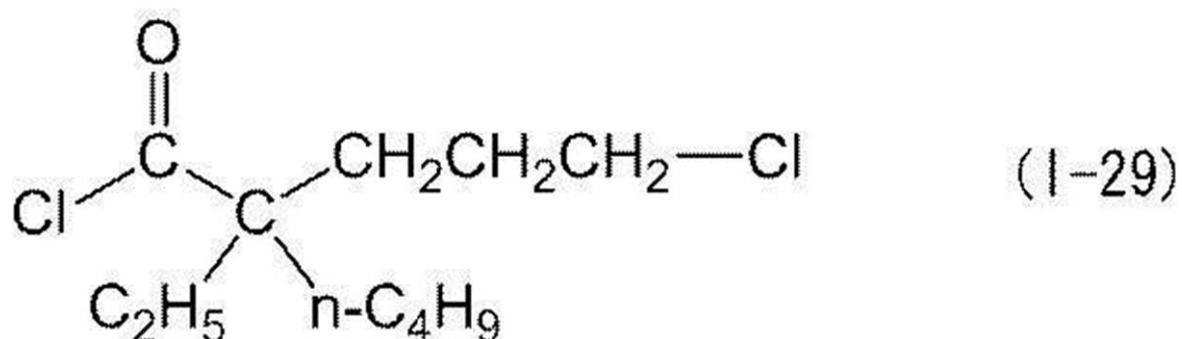
【化6】



10



20

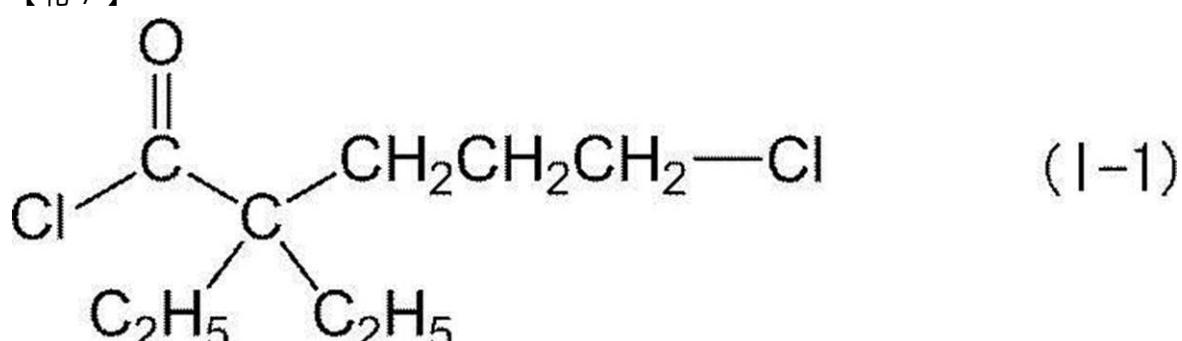


30

【請求項6】

下記化合物(I-1)。

【化7】



40

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、酸ハロゲン化物の製造方法、及び酸ハロゲン化物に関する。

【背景技術】**【0002】**

酸ハロゲン化物は、医・農薬品や色素等の機能性化合物の合成中間体として活発に使用されている。特に、嵩高い基を有する酸ハロゲン化物は、機能性化合物の特定部分を嵩高くすることができます。そのことにより、例えば分子回転の抑制による色相のシャープ化、機能性化合物の脆弱な部分の保護による耐薬品性や耐候性の向上等といった機能性付与が期待できるため、嵩高い基を有する酸ハロゲン化物は有用である。さらに、脱離基を有し且つ嵩高い基を有する酸ハロゲン化物は、脱離基を置換することによりアルカリ可溶性基や重合性基といった機能性基を導入することができ、さらなる機能性付与が可能となるため、非常に有用である。10

【0003】

嵩高い基を有する酸ハロゲン化物を製造する方法として、嵩高い基を有するエステル化合物をアルカリ条件下で加水分解し、得られたカルボン酸を塩化チオニルと反応させる方法がある（例えば、非特許文献1参照）。しかし、この方法を用いて脱離基を有する酸ハロゲン化物を製造する際、カルボン酸製造時に脱離基が脱離してしまい、目的物の収率が低下する問題があった。特に、嵩高い基を有するエステル化合物は、加水分解速度がく、脱離反応が顕著に進行してしまうため、脱離基を有し且つ嵩高い基を有する酸ハロゲン化物を合成することは非常に困難であった。脱離基が脱離を抑制するためには、嵩高い基を有するカルボン酸の製造条件を温和にすることが考えられる。嵩高い基を有するカルボン酸の製造方法としては、酸アミドを亜硝酸ナトリウムと反応させる方法（非特許文献2参照。）、ケトンを硝酸で酸化する方法（非特許文献3参照。）、グリニヤール試薬と二酸化炭素とを反応させる方法（非特許文献3参照。）が報告されているが、これらの反応も脱離基が反応してしまい、目的物の収率が低下することと、反応が危険であり、大量スケールでの製造には不向きであるという問題があった。20

【0004】

脱離基を有するカルボン酸の合成例として、トリメチルシリルヨージドを用いてエステルを加水分解する方法（例えば特許文献1参照。）が報告されているが、トリメチルシリルヨージドは高価であること、また嵩高い基を有するカルボン酸を製造する場合は反応が長時間必要とすることから製造コストが高くなるという問題があった。30

また、特許文献1には、塩素原子を脱離基とするカルボン酸クロリド等の合成が記載されているが、記載されたカルボン酸クロリドはいずれも置換基を有さないか、メチル基程度の小さい置換基であり、脱離基を有し且つ嵩高い基を有する酸ハロゲン化物の合成方法については知られていない。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0005】**

【特許文献1】米国特許第6,204,278号公報40

【非特許文献】**【0006】**

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 1010.

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 2530.

【非特許文献3】Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry, 1974, 1525.

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】**

50

【0007】

本発明は上記の点に鑑みてなされたものであり、以下の目的を達成することを課題とする。

すなわち、本発明の第一の目的は、脱離基を有し且つ嵩高い基を有する酸ハロゲン化物を短工程で、安価、且つ選択性高く製造できる方法を提供することにある。本発明の第二の目的は、本発明の製造法で製造された脱離基と嵩高い基とを有する酸ハロゲン化物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

特定のカルボン酸を、任意の塩基性化合物と脱離基を二つ有する化合物を反応させる事により、特定の脱離基を有するカルボン酸を得る工程と、特定の脱離基を有するカルボン酸を酸ハロゲン化剤と反応させることにより酸ハロゲン化物を得る工程により、これまで製造が困難であった脱離基を有する嵩高い酸ハロゲン化物を短工程で、安全、安価且つ高選択性に製造できる。

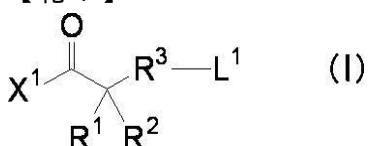
【0009】

前記課題を解決するための具体的手段は以下の通りである。

<1> 下記一般式(III)で表される化合物を、塩基性化合物、および下記一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより、下記一般式(II)で表される化合物を得る工程と、下記一般式(II)で表される化合物を、酸ハロゲン化剤と反応させることにより、下記一般式(I)で表される化合物を得る工程と、を含む酸ハロゲン化物の製造方法。

【0010】

【化1】

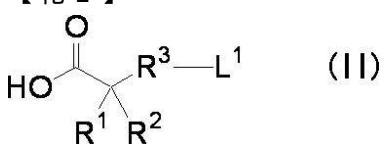


【0011】

一般式(I)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、アルキル基、アリール基、アルケニル基、アルキニル基、及びヘテロ環基からなる群から選ばれた基を表す。R³はアルキレン基を表す。X¹はハロゲン原子を表す。L¹は脱離基を表す。

【0012】

【化2】

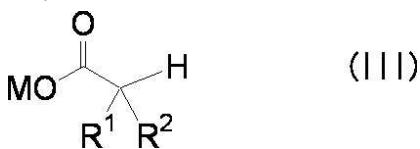


【0013】

一般式(II)中、R¹、R²、R³、及びL¹は、前記一般式(I)におけるR¹、R²、R³、及びL¹とそれぞれ同義である。

【0014】

【化3】



【0015】

一般式(III)中、R¹及びR²は前記一般式(I)におけるR¹及びR²とそれぞれ同義である。Mは水素原子、または金属原子を表す。

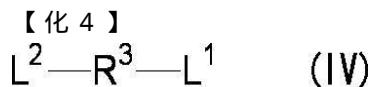
【0016】

10

20

30

40



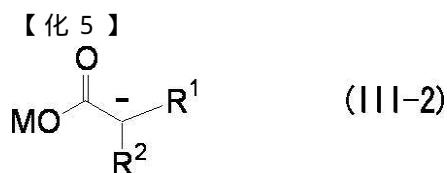
【0017】

一般式(IV)中、R³及びL¹は前記一般式(I)におけるR³及びL¹とそれぞれ同義である。L²は脱離基を表す。

【0018】

<2> 前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物、および前記一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより前記一般式(II)で表される化合物を得る工程が、前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物と反応させて下記一般式(III-2)で表されるエノラートを中間体とする工程、および得られた該一般式(II-2)で表されるエノラートを前記一般式(IV)で表される化合物と反応させる工程を含む<1>に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。
10

【0019】



【0020】

一般式(III-2)中、R¹、R²、及びMは、前記一般式(III)におけるR¹、R²、及びMとそれぞれ同義である。
20

【0021】

<3> 前記一般式(III)で表される化合物を、前記塩基性化合物と反応させて下記一般式(III-2)で表されるエノラートを中間体とする工程における温度が、-30～70の範囲である<2>に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。
10

【0022】

<4> 前記一般式(III-2)で表されるエノラートを前記一般式(IV)で表される化合物と反応させる工程における温度が、-70～20である<2>または<3>に記載の酸ハロゲン化物の製造方法。
30

【0025】

<5> 後述の化合物(I-1)、化合物(I-7)、及び化合物(I-29)から選ばれた1種の化合物。

<6> 後述の化合物(I-1)。

【発明の効果】

【0026】

本発明の製造方法により、脱離基を有し、且つ嵩高い基を有する酸ハロゲン化物を短工程で、安価、且つ選択性高く製造できる方法を提供することができる。また、本発明の製造法で製造された脱離基と嵩高い基とを有する酸ハロゲン化物を提供することができる。
10

【0027】

本発明の酸ハロゲン化物の製造方法により、高純度の酸ハロゲン化物を製造することができる。本発明の製造方法によって得られた酸ハロゲン化物は、カラーフィルタ用、印刷用、及びインクジェット用色素や医・農薬のような高い純度が求められる機能性材料の合成中間体として特に有効である。
40

【発明を実施するための形態】

【0028】

以下、本発明の酸ハロゲン化物の製造方法、及び酸ハロゲン化物について詳細に説明する。以下に記載する構成要件の説明は、本発明の代表的な実施態様に基づいてなされることがあるが、本発明はそのような実施態様に限定されるものではない。

本発明において「嵩高い基」とは、立体パラメーターである-Es'値が1.5以上で
50

ある基のことを言う。

なお、立体パラメータである - E_{s'} 値とは、置換基の立体的嵩高さを表すパラメータであり、文献 (J.A.Macphee, et al, Tetrahedron, Vol.34, pp3553 ~ 3562) 、藤田稔夫編 化学増刊107 構造活性相関とブラックデザイン、1986年2月20日発行 (化学同人)) に示されている - E_{s'} 値を用いている。

【0029】

なお、本明細書において「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味する。

また、本明細書における基 (原子団) の表記において、置換及び無置換を記していない表記は、置換基を有さないものと共に置換基を有するものをも包含するものである。例えば、「アルキル基」とは、置換基を有さないアルキル基 (無置換アルキル基) のみならず、置換基を有するアルキル基 (置換アルキル基) をも包含するものである。また、「官能基の炭素数」とは、置換基を有する場合には、置換基の炭素数を除いた炭素数を表す。

【0030】

本発明の酸ハロゲン化物の製造方法は、下記一般式 (III) で表される化合物を、塩基性化合物、および下記一般式 (IV) で表される化合物と反応させることにより、下記一般式 (II) で表される化合物を得る工程と、下記一般式 (II) で表される化合物を、酸ハロゲン化剤と反応させることにより、下記一般式 (I) で表される化合物を得る工程と、を含むことを特徴とする。

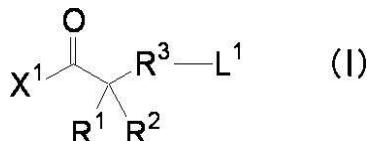
以下に、まず一般式 (I) ~ (IV) で表される化合物を説明し、次いで本発明の酸ハロゲン化物の製造方法を説明する。

【0031】

<一般式 (I) で表される化合物>

【0032】

【化7】



【0033】

一般式 (I) 中、R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、アルキル基、アリール基、アルケニル基、アルキニル基、及びヘテロ環基からなる群から選ばれた基を表す。R³ はアルキレン基を表す。X¹ はハロゲン原子を表す。L¹ は脱離基を表す。

【0034】

R¹ 及び R² におけるアルキル基は、直鎖でも、分岐を有するものでも、環状のものでもよく、例えば、炭素数 1 ~ 30 の直鎖または分岐の置換もしくは無置換のアルキル基及び炭素数 3 ~ 30 の置換もしくは無置換のシクロアルキル基が挙げられる。

R¹ 及び R² が直鎖または分岐のアルキル基を表す場合、好ましくは炭素数 1 ~ 30 のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、t - プチル基、n - オクチル基、2 - クロロエチル基、2 - シアノエチル基、2 - エチルヘキシル基が挙げられるが、好ましくは炭素数 2 ~ 20 の直鎖または分岐の置換もしくは無置換のアルキル基であり、無置換のエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基がさらに好ましい。

【0035】

R¹ 及び R² が環状のアルキル基を表す場合、置換もしくは無置換のシクロアルキルであり、シクロアルキル基としては、置換基の炭素原子を除いた炭素数が 3 ~ 30 のシクロアルキル基が好ましい。シクロアルキル基の例には、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが含まれる。

【0036】

置換基を有するアルキル基の該置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニ

10

20

30

40

50

ル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アミノ基(アルキルアミノ基、アニリノ基を含む)、アシルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、スルファモイル基、スルホ基、アルキル又はアリールスルフィニル基、アルキル又はアリールスルホニル基、アシル基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アリール又はヘテロ環アゾ基、イミド基、ホスフィノ基、ホスフィニル基、ホスフィニルオキシ基、ホスフィニルアミノ基、シリル基などが挙げられる。 10

【0037】

置換基を有するアルキル基の上記置換基を以下に、さらに詳細に説明する。

ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、アルキル基(直鎖または分岐の置換もしくは無置換のアルキル基で、好ましくは炭素数1~30のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基、n-オクチル基、2-クロロエチル基、2-シアノエチル基、2-エチルヘキシル基、炭素数3~30の置換または無置換のシクロアルキル基で、例えば、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられ、多シクロアルキル基でもよく、例えば、ビシクロアルキル基(好ましくは、炭素数5~30の置換もしくは無置換のビシクロアルキル基で、例えば、ビシクロ[1,2,2]ヘプタン-2-イル基、ビシクロ[2,2,2]オクタン-3-イル基)やトリシクロアルキル基等の多環構造の基が挙げられる。好ましくは単環のシクロアルキル基、ビシクロアルキル基であり、単環のシクロアルキル基が特に好ましい。)、 20

【0038】

アルケニル基(直鎖または分岐の置換もしくは無置換のアルケニル基で、好ましくは炭素数2~30のアルケニル基で、例えば、ビニル基、アリル基、プレニル基、ゲラニル基、オレイン基、炭素数3~30の置換もしくは無置換のシクロアルケニル基で、例えば、2-シクロペンテン-1-イル基、2-シクロヘキセン-1-イル基が挙げられ、多シクロアルケニル基、例えば、ビシクロアルケニル基(好ましくは、炭素数5~30の置換もしくは無置換のビシクロアルケニル基で、例えば、ビシクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-1-イル基、ビシクロ[2,2,2]オクト-2-エン-4-イル基)やトリシクロアルケニル基であり、単環のシクロアルケニル基が特に好ましい。)アルキニル基(好ましくは、炭素数2~30の置換または無置換のアルキニル基、例えば、エチニル基、プロパルギル基、トリメチルシリルエチニル基)、 30

【0039】

アリール基(好ましくは炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリール基で、例えばフェニル基、p-トリル基、ナフチル基、m-クロロフェニル基、o-ヘキサデカノイルアミノフェニル基)、ヘテロ環基(好ましくは5~7員の置換もしくは無置換、飽和もしくは不飽和、芳香族もしくは非芳香族、単環もしくは縮環のヘテロ環基であり、より好ましくは、環構成原子が炭素原子、窒素原子および硫黄原子から選択され、かつ窒素原子、酸素原子および硫黄原子のいずれかのヘテロ原子を少なくとも一個有するヘテロ環基であり、更に好ましくは、炭素数3~30の5もしくは6員の芳香族のヘテロ環基である。例えば、2-フリル基、2-チエニル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジル基、2-ベンゾチアゾリル基)、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、 40

【0040】

アルコキシ基(好ましくは、炭素数1~30の置換もしくは無置換のアルコキシ基で、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブトキシ基、n-オクチルオキシ基、2-メトキシエトキシ基)、アリールオキシ基(好ましくは、炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリールオキシ基で、例えば、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ 50

基、2,4-ジ-t-アミルフェノキシ基、4-t-ブチルフェノキシ基、3-ニトロフェノキシ基、2-テトラデカノイルアミノフェノキシ基)、シリルオキシ基(好ましくは、炭素数3~20のシリルオキシ基で、例えば、トリメチルシリルオキシ基、t-ブチルジメチルシリルオキシ基)、ヘテロ環オキシ基(好ましくは、炭素数2~30の置換もしくは無置換のヘテロ環オキシ基で、ヘテロ環部は前述のヘテロ環基で説明されたヘテロ環部が好ましく、例えば、1-フェニルテトラゾール-5-オキシ基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基)、

【0041】

アシリルオキシ基(好ましくはホルミルオキシ基、炭素数2~30の置換もしくは無置換のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基であり、例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ステアロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、p-メトキシフェニルカルボニルオキシ基)、カルバモイルオキシ基(好ましくは、炭素数1~30の置換もしくは無置換のカルバモイルオキシ基で、例えば、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジエチルカルバモイルオキシ基、モルホリノカルボニルオキシ基、N,N-ジ-n-オクチルアミノカルボニルオキシ基、N-n-オクチルカルバモイルオキシ基)、アルコキシカルボニルオキシ基(好ましくは、炭素数2~30の置換もしくは無置換アルコキシカルボニルオキシ基で、例えばメトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、t-ブトキシカルボニルオキシ基、n-オクチルカルボニルオキシ基)、アリールオキシカルボニルオキシ基(好ましくは、炭素数7~30の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニルオキシ基で、例えば、フェノキシカルボニルオキシ基、p-メトキシフェノキシカルボニルオキシ基、p-n-ヘキサデシルオキシフェノキシカルボニルオキシ基)、

【0042】

アミノ基(好ましくは、アミノ基、炭素数1~30の置換もしくは無置換のアルキルアミノ基、炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリールアミノ基、炭素数1~30のヘテロ環アミノ基であり、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、N-メチル-アニリノ基、ジフェニルアミノ基、N-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ基)、アシリルアミノ基(好ましくは、ホルミルアミノ基、炭素数1~30の置換もしくは無置換のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリールカルボニルアミノ基であり、例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ラウロイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、3,4,5-トリ-n-オクチルオキシフェニルカルボニルアミノ)基、アミノカルボニルアミノ基(好ましくは、炭素数1~30の置換もしくは無置換のアミノカルボニルアミノ基、例えば、カルバモイルアミノ基、N,N-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N,N-ジエチルアミノカルボニルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ)基、アルコキシカルボニルアミノ基(好ましくは炭素数2~30の置換もしくは無置換アルコキシカルボニルアミノ基で、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、n-オクタデシルオキシカルボニルアミノ基、N-メチル-メトキシカルボニルアミノ)、

【0043】

アリールオキシカルボニルアミノ基(好ましくは、炭素数7~30の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニルアミノ基で、例えば、フェノキシカルボニルアミノ基、p-クロロフェノキシカルボニルアミノ基、m-n-オクチルオキシフェノキシカルボニルアミノ)、スルファモイルアミノ基(好ましくは、炭素数0~30の置換もしくは無置換のスルファモイルアミノ基で、例えば、スルファモイルアミノ基、N,N-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N-n-オクチルアミノスルホニルアミノ基)、アルキル又はアリールスルホニルアミノ基(好ましくは炭素数1~30の置換もしくは無置換のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数6~30の置換もしくは無置換のアリールスルホニルアミノ基であり、例えば、メチルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、2,3,5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ基、p-メチルフェ

10

20

30

40

50

ニルスルホニルアミノ基)、メルカプト基、

【0044】

アルキルチオ基(好ましくは、炭素数1～30の置換もしくは無置換のアルキルチオ基で、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-ヘキサデシルチオ基)、アリールチオ基(好ましくは炭素数6～30の置換もしくは無置換のアリールチオ基で、例えば、フェニルチオ基、p-クロロフェニルチオ基、m-メトキシフェニルチオ基)、ヘテロ環チオ基(好ましくは炭素数2～30の置換または無置換のヘテロ環チオ基で、ヘテロ環部は前述のヘテロ環基で説明されたヘテロ環部が好ましく、例えば、2-ベンゾチアゾリルチオ基、1-フェニルテトラゾール-5-イルチオ基)、スルファモイル基(好ましくは炭素数0～30の置換もしくは無置換のスルファモイル基で、例えば、N-エチルスルファモイル基、N-(3-ドデシルオキシプロピル基)スルファモイル基、N,N-ジメチルスルファモイル基、N-アセチルスルファモイル基、N-ベンゾイルスルファモイル基、N-(N'-フェニルカルバモイル)スルファモイル基)、スルホ基、

【0045】

アルキル又はアリールスルフィニル基(好ましくは、炭素数1～30の置換または無置換のアルキルスルフィニル基、6～30の置換または無置換のアリールスルフィニル基であり、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、フェニルスルフィニル基、p-メチルフェニルスルフィニル基)、アルキル又はアリールスルホニル基(好ましくは、炭素数1～30の置換または無置換のアルキルスルホニル基、6～30の置換または無置換のアリールスルホニル基であり、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、フェニルスルホニル基、p-メチルフェニルスルホニル基)、アシリル基(好ましくはホルミル基、炭素数2～30の置換または無置換のアルキルカルボニル基、炭素数7～30の置換もしくは無置換のアリールカルボニル基であり、例えば、アセチル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、ステアロイル基、ベンゾイル基、p-n-オクチルオキシフェニルカルボニル基)、アリールオキシカルボニル基(好ましくは、炭素数7～30の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基で、例えば、フェノキシカルボニル基、o-クロロフェノキシカルボニル基、m-ニトロフェノキシカルボニル基、p-t-ブチルフェノキシカルボニル基)、

【0046】

アルコキシカルボニル基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換アルコキシカルボニル基で、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、n-オクタデシルオキシカルボニル基)、カルバモイル基(好ましくは、炭素数1～30の置換もしくは無置換のカルバモイル、例えば、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジ-n-オクチルカルバモイル基、N-(メチルスルホニル)カルバモイル基)、アリール又はヘテロ環アゾ基(好ましくは炭素数6～30の置換もしくは無置換のアリールアゾ基、炭素数3～30の置換もしくは無置換のヘテロ環アゾ基(ヘテロ環部は前述のヘテロ環基で説明されたヘテロ環部が好ましい)、例えば、フェニルアゾ基、p-クロロフェニルアゾ基、5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアゾ基)、イミド基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換のイミド基で、例えばN-スクシンイミド基、N-フタルイミド基)、ホスフィノ基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換のホスフィノ基、例えば、ジメチルホスフィノ基、ジフェニルホスフィノ基、メチルフェノキシホスフィノ)、ホスフィニル基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換のホスフィニル基で、例えば、ホスフィニル基、ジオクチルオキシホスフィニル基、ジエトキシホスフィニル基)、

【0047】

ホスフィニルオキシ基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換のホスフィニルオキシ基で、例えば、ジフェノキシホスフィニルオキシ基、ジオクチルオキシホスフィニルオキシ基)、ホスフィニルアミノ基(好ましくは、炭素数2～30の置換もしくは無置換のホスフィニルアミノ基で、例えば、ジメトキシホスフィニルアミノ基、ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノホスフィニルアミノ基)、シリル基(好ましくは、炭素数3～30の置換もしくは無置換のシリル基で、例えば、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、フェニルジメチルシリル基)が挙げられる。

【0048】

上記の置換基の中で、水素原子を有するものは、これを取り去り更に上記のいずれかの基で置換されていてもよい。そのような置換基の例としては、アルキルカルボニルアミノスルホニル基、アリールカルボニルアミノスルホニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルホニルアミノカルボニル基、*p*-メチルフェニルスルホニルアミノカルボニル基、アセチルアミノスルホニル基、ベンゾイルアミノスルホニル基が挙げられる。

10

【0049】

*R*¹及び*R*²におけるアルケニル基は、直鎖でも、分岐を有するものでも、環状のものでもよく、置換もしくは無置換のアルケニル基が挙げられる。

*R*¹及び*R*²が直鎖または分岐のアルケニル基を表す場合、置換基の炭素原子を除いた炭素数が2～30のアルケニル基が好ましい。アルケニル基の例には、アリル基、プレニル基、ゲラニル基、オレイル基などが含まれる。これらアルケニル基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

*R*¹及び*R*²が環状のアルケニル基を表す場合、置換基の炭素原子を除いた炭素数が5～20のシクロアルケニル基が好ましい。シクロアルケニル基の例には、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基、シクロデセニル基などが含まれる。これらシクロアルケニル基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

20

【0050】

*R*¹及び*R*²におけるアルキニル基には、置換基を有するアルキニル基及び無置換のアルキニル基が含まれる。置換基の炭素原子を除いた炭素数が2～30のアルキニル基が好ましい。アルキニル基の例には、エチニル基、プロパルギル基などが含まれる。これらアルキニル基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

【0051】

*R*¹及び*R*²におけるアリール基には、置換基を有するアリール基及び無置換のアリール基が含まれる。アリール基としては、置換基の炭素原子を除いた炭素数が6～30のアリール基が好ましい。アリール基の例には、フェニル基、*p*-トリル基、ナフチル基などが含まれる。これらアリール基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

30

【0052】

*R*¹及び*R*²におけるヘテロ環基には、置換基を有するヘテロ環基及び無置換のヘテロ環基が含まれる。ヘテロ環基としては、置換基の炭素原子を除いた炭素数が6～30のヘテロ環基が好ましい。ヘテロ環基の例には、ピリジル基、イミダゾイル基、ピロイル基、ピラゾリル基、フラニル基、テトラヒドロフラニル基などが含まれる。これらヘテロ環基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

40

*R*¹及び*R*²は、特にアルキル基が好ましい。

【0053】

一般式(I)における*R*³は、直鎖でも、分岐を有するものでも、環状のものでもよく、置換もしくは無置換のアルキレン基を表す。

*R*³における直鎖又は分岐のアルキレン基としては、炭素数が1～30の直鎖又は分岐のアルキレン基が好ましく、炭素数が2～20の直鎖又は分岐のアルキレン基が好ましく、炭素数が2～5の直鎖又は分岐のアルキレン基が最も好ましい。これらアルキレン基が有してもよい置換基の例には、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものが挙げられる。

50

【0054】

また、 R^3 における環状のアルキレン基としては、置換基の炭素原子を除いた炭素数が3～30のシクロアルキレン基が好ましい。シクロアルキレン基の例には、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、シクロオクチレン基などが含まれる。これらシクロアルキレン基が有してもよい置換基の例は、前記アルキル基の置換基の例として挙げたものがあげられる。

R^3 は、特に直鎖又は分岐のアルキレン基が好ましい。

【0055】

一般式(I)における X^1 はハロゲン原子を表すが、取り扱いやすさ及び用いる酸ハロゲン化剤のコストの観点から、特に塩素原子、臭素原子が好ましく、塩素原子が最も好ましい。10

L^1 は脱離基を表す。脱離基としては公知の脱離基が挙げられるが、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、スルホニルオキシ基(例えば、メシリル基、トシリル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)が好ましく、塩素原子及び臭素原子がさらに好ましく、塩素原子が最も好ましい。

【0056】

一般式(I)においては、 R^1 が炭素数2～10のアルキル基であって、 R^2 が炭素数2～10のアルキル基であって、 R^3 が炭素数2～10のアルキレン基であって、 X^1 が塩素原子、臭素原子であり、且つ L^1 が塩素原子、臭素原子であることが好ましい。また、 R^1 が炭素数2～5のアルキル基であって、 R^2 が炭素数2～5のアルキル基であって、 R^3 が炭素数2～5のアルキレン基であって、 X^1 が塩素原子であり、且つ L^1 が塩素原子であることが最も好ましい。20

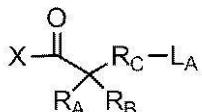
【0057】

下記に一般式(I)で表される化合物の具体例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、例示化合物の表で「Me」はメチル基、「Et」はエチル基、「Pr」はプロピル基、「Bu」はブチル基、および「Ph」はフェニル基であることをそれぞれ示す。

【0058】

【化8】



化合物	X	R _A	R _B	Rc	L _A
(I-1)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-2)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Br
(I-3)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	I
(I-4)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	MeSO ₃
(I-5)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CF ₃ SO ₃
(I-6)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	TsO
(I-7)	Cl	n-Pr	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-8)	Cl	i-Pr	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-9)	Cl	Bu	Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-10)	Cl	sec-Bu	sec-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-11)	Cl	tert-Bu	tert-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-12)	Cl	Ph	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-13)	Cl	Me	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-14)	Cl	Et	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-15)	Cl	Bu	n-C ₆ H ₁₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-16)	Cl	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-17)	Cl	-C≡CMe	-C≡CMe	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-18)	Cl	2-ピリジル	2-ピリジル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-19)	Cl	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-20)	Cl	H	tert-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-21)	F	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-22)	Br	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-23)	I	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-24)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-25)	Cl	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-26)	Cl	Et	Et	-CHMeCH ₂ CH ₂ -	Cl
(I-27)	Cl	Et	Et		Cl
(I-28)	Cl	Et	Et		Cl
(I-29)	Cl	Et	Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl

10

20

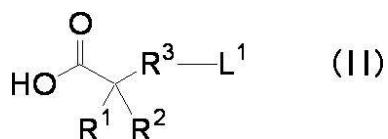
30

【0059】

<一般式(I)で表される化合物>

【0060】

【化9】



40

【0061】

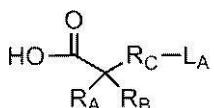
一般式(V)中、R¹、R²、R³、及びL¹は前記一般式(IV)におけるR¹、R²、R³、及びL¹とそれぞれ同義であり、好ましい範囲も同様である。

【0062】

下記に一般式(II)で表される化合物の具体例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0063】

【化10】



化合物	R _A	R _B	R _C	L _A
(II-1)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-2)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Br
(II-3)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	I
(II-4)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	MeSO ₃
(II-5)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CF ₃ SO ₃
(II-6)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	TsO
(II-7)	n-Pr	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-8)	i-Pr	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-9)	n-Bu	n-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-10)	sec-Bu	sec-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-11)	tert-Bu	tert-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-12)	Ph	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-13)	Me	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-14)	Et	i-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-15)	n-Bu	n-C ₆ H ₁₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-16)	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-17)	-C≡CMe	-C≡CMe	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-18)	2-ピリジル	2-ピリジル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-19)	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-20)	H	tert-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-21)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-22)	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-23)	Et	Et	-CHMeCH ₂ CH ₂ -	Cl
(II-24)	Et	Et		Cl
(II-25)	Et	Et		Cl
(II-26)	Et	Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl

10

20

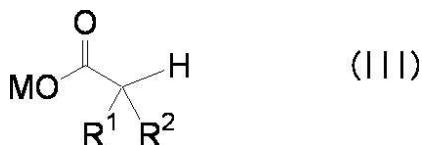
30

【0064】

<一般式(III)で表される化合物>

【0065】

【化11】



【0066】

一般式(III)中、R¹及びR²は一般式(I)におけるR¹及びR²とそれぞれ同義である。Mは水素原子、または金属原子を表す。

40

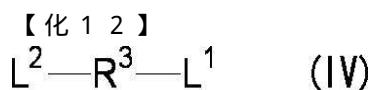
【0067】

Mとしては、水素原子、アルカリ金属原子（例えば、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子）、アルカリ土類金属原子（カルシウム原子、マグネシウム原子）が好ましく、特に水素原子、アルカリ金属原子が好ましく、アルカリ金属原子としては、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子が好ましい。

【0068】

<一般式(IV)で表される化合物>

【0069】



【0070】

一般式(IV)中、 R^3 、及び L^1 は、前記一般式(I)における R^3 、及び L^1 とそれ同義である。 L^2 は脱離基を表す。

【0071】

L^2 が表す脱離基としては、前記一般式(I)における L^1 が表す脱離基と同様であるが、好ましくは L^1 と脱離能が同等又は脱離能が高い脱離基であることが好ましい。

具体的には、 L^1 が塩素原子である場合、 L^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、スルホニルオキシ基であることが好ましく、臭素原子及びヨウ素原子であることがさらに好ましく、臭素原子であることが最も好ましい。 L^1 が臭素原子である場合、 L^2 は臭素原子、ヨウ素原子、スルホニルオキシ基であることが好ましく、臭素原子及びヨウ素原子であることがさらに好ましく、ヨウ素原子であることが最も好ましい。 L^1 がヨウ素原子である場合、 L^2 はヨウ素原子であることが好ましい。 L^1 がスルホネート基である場合、 L^2 はスルホネート基であることが好ましい。

【0072】

前記 L^1 と L^2 との組み合わせのうち、特に L^1 が塩素原子であり、 L^2 が臭素原子である組み合わせが、選択性及び原料コストの観点から最も好ましい。

【0073】

続いて以下、本発明の製造方法について詳細に述べる。

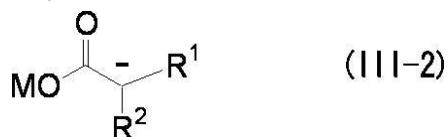
【0074】

<一般式(III)で表される化合物を、塩基性化合物、および一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより、一般式(II)で表される化合物を得る工程>

一般式(III)で表される化合物を、塩基性化合物、および一般式(IV)で表される化合物と反応させることにより一般式(II)で表される化合物を得る工程は、一般式(III)で表される化合物を、塩基性化合物と反応させて一般式(III-2)で表されるエノラートを中心とする工程(以下、適宜「エノール化工程と称する。)前記エノラートを、一般式(IV)で表される化合物と反応させる工程(以下、適宜「アルキル化工程と称する。)とを含んで構成されることが好ましい。

【0075】

【化13】



【0076】

一般式(III-2)中、 R^1 、 R^2 、及びMは前記一般式(III)における R^1 、 R^2 、及びMとそれぞれ同義である。

【0077】

一般式(III-2)で表されるエノラートを発生させる塩基性化合物としては、公知の塩基性化合物を用いることができる。例えば、アルキル金属化合物(グリニヤール試薬、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、トリフェニルメチルリチウム、トリフェニルメチルカリウム等)、金属アミド(ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等)、金属水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等)、金属水酸化物(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等)、金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナ

10

20

30

40

50

トリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)が挙げられる。

【0078】

これらの塩基性化合物は一種類のみ使用してもよいし、二種類以上を併用してもよい。

Mが水素原子である場合、好ましくは、アルキル金属化合物、アルキル金属化合物と金属アミドとの混合物、アルキル金属化合物と金属水素化物との混合物、アルキル金属化合物と金属水酸化物との混合物、アルキル金属化合物と金属水素化物との混合物、アルキル金属化合物と金属アルコキシドとの混合物、金属アミド、金属アミドと金属水素化物との混合物、金属アミドと金属水酸化物との混合物、金属アミドと金属水素化物との混合物、金属アミドと金属アルコキシドとの混合物であり、特にアルキル金属化合物、アルキル金属化合物と金属アミドとの混合物、アルキル金属化合物と金属水素化物との混合物、金属アミド、金属アミドと金属水素化物との混合物が好ましい。
10

Mが金属原子である場合、アルキル金属化合物、金属アミド、金属水素化物が好ましく、特にアルキル金属化合物、金属アミドが好ましい。

【0079】

塩基性化合物の使用量としては、一般式(III)で表される化合物におけるMが水素原子である場合、一般式(III)で表される化合物1モルに対し、2~5モル用いるのが好ましく、2~4モル用いるのがさらに好ましく、2.0~3.5モル用いるのが最も好ましい。一般式(III)で表される化合物におけるMが水素原子である場合、エノール化工程における反応温度は、-30~70が好ましく、-20~70がさらに好ましく、-10~60が最も好ましい。この温度範囲とすることにより、一般式(III-2)で表されるエノラートが生成し易くなり、収率が向上する。反応時間は0.5~6時間が好ましく、0.5~4時間がさらに好ましく、0.5~3時間が最も好ましい。
20

一般式(III)で表される化合物におけるMが金属原子である場合、一般式(III)で表される化合物1モルに対し、塩基性化合物は1~3モル用いるのが好ましく、1~2モル用いるのがさらに好ましく、1.1~1.5モル用いるのが最も好ましい。一般式(III)で表される化合物におけるMが金属原子である場合、エノール化工程における反応温度は、-30~70が好ましく、-20~70がさらに好ましく、-10~60が最も好ましい。この温度範囲とすることにより、一般式(III-2)で表されるエノラートが発生し易くなり、収率が向上する。反応時間は0.5~6時間が好ましく、0.5~4時間がさらに好ましく、0.5~3時間が最も好ましい。
30

【0080】

一般式(III)で表される化合物の使用量は、一般式(IV)で表される化合物1モルに対し、1~10モル用いるのが好ましく、1~5モル用いるのがさらに好ましく、1~2モル用いるのが最も好ましい。このアルキル化工程における反応温度は、生産性の観点から、-70~20が好ましく、-50~20がさらに好ましく、-40~10が最も好ましい。この温度範囲とすることにより、反応が速く、反応選択性も高くなり、目的物の収率と純度が高くなり、生産性が向上する。また、反応時間は0.1~5時間が好ましく、0.5~3時間がさらに好ましく、0.5~2時間が最も好ましい。反応の終点は、NMR、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等により決定することができる。
40

【0081】

本発明の、エノール化工程、およびアルキル化工程では有機溶媒を用いることが好ましく、有機溶媒としては、特に制限はないが、脂肪族炭化水素系溶媒(例えば、ヘキサン、ヘプタン等)、芳香族系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン等)、エーテル系溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、ジグライム等)、アミド系溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン等)、含硫黄系溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、スルホラン等)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ジメチルエチレン
50

尿素、ジメチルプロピレン尿素、テトラメチル尿素が挙げられる。また、これらの溶媒は一種類使用してもよいし、二種類以上混合して使用してもよい。好ましくは、エーテル系溶媒、エーテル系溶媒とヘキサメチルリン酸トリアミドとの混合溶媒、エーテル系溶媒とジメチルプロピレン尿素との混合溶媒である。

【0082】

本発明の、エノール化工程、およびアルキル化工程では、反応の進行を加速する為に、クラウンエーテル等の添加剤を使用してもよい。

【0083】

<一般式(II)で表される化合物を、酸ハロゲン化剤と反応させることにより一般式(I)で表される化合物を得る工程>

一般式(II)で表される化合物を、酸ハロゲン化剤と反応させることにより一般式(I)で表される化合物を得る工程（以下、適宜「酸ハロゲン化工程」と称する。）に用いる酸ハロゲン化剤とは、カルボン酸を酸ハロゲン化物に変換できる公知の化合物を表し、第四版 実験化学講座22 有機合成Ⅴ 酸・アミノ酸・ペプチド115頁～127頁に記載の化合物が挙げられるが、塩化チオニル、オキサリルクロリド、塩化ホスホリルが好ましく、塩化チオニルが最も好ましい。

酸ハロゲン化剤の使用量は、一般式(II)で表される化合物1モルに対し、1～5モル用いることが好ましく、1～2モル用いることがさらに好ましい。

反応温度は0～100が好ましく、10～70がさらに好ましく、20～50が最も好ましい。反応時間は、0.5～10時間が好ましい。

この反応温度範囲、反応時間を選ぶことによって、収率及び純度が良好となる。

【0084】

酸ハロゲン化剤を活性化するため、さらに添加剤を添加してもよい。添加剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンが好ましい。添加剤の添加量は、一般式(II)で表される化合物1モルに対し、0.001～1モル添加するのが好ましく、0.01～0.5モル添加するのが最も好ましい。

【0085】

本発明の酸ハロゲン化工程は無溶媒で行うことが生産性の観点から好ましいが、溶媒存在下で行ってもよい。用いる溶媒としては、特に制限はないが、脂肪族炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、ヘプタン等）、芳香族系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン等）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、エーテル系溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジフェニルエーテル等）、アミド系溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン等）、含硫黄系溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、スルホラン等）等が挙げられるが、特に芳香族系溶媒、エステル系溶媒が好ましい。

また、これらの溶媒を2種以上併用してもよい。

【0086】

得られる一般式(I)で表される化合物は蒸留や再結晶等により精製を行うことが好ましいが、沸点が非常に高く蒸留できない場合や、固体化しない場合は、濃縮により未反応の酸ハロゲン化剤を除去して次工程に使用してもよい。

【実施例】

【0087】

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその主旨を越えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

【0088】

〔実施例1〕

窒素気流下、反応器にジイソプロピルアミン196g(1.935mol)、およびテトラヒドロフラン（以下、「THF」と称する。）800mlを加え、-10まで冷却した。これに、塩基性化合物としてn-BuLi(2.6M/ヘキサン溶液)727ml(

10

20

30

40

50

1. 89 mol) を 1 時間かけて滴下した。続いて、-10 で 15 分間攪拌しリチウムジイソプロピルアミドを反応系中で調製した。続いて、下記構造の化合物 (A 1) 100 g (0.86 mol) を 1 時間かけて滴下し、40 まで昇温してエノール化工程を行った。2 時間攪拌した後に、再び内温を -10 まで冷却し、1-クロロ-3-ブロモプロパン 176 g (1.12 mol) を 1 時間かけて滴下し、0 で 3 時間攪拌しアルキル化工程を行った。反応終了後、6 N 塩酸を 1 L、および酢酸エチル 1 L を加えて分液操作を行った。有機層を水洗いし、濃縮することにより、下記構造の化合物 (II-1) の未精製物 205 g が得られた。続いて、還流管、塩基性トラップを付けた反応器に、化合物 (II-1) の未精製物 205 g を加えた。反応器内を窒素雰囲気下にした後に、塩化チオニル 153 g (1.29 mol) を 30 分かけて滴下した。その後、内温 30 になるまで加熱し 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを減圧下で留去し、減圧蒸留することにより、下記構造の化合物 (I-1) が 146 g (0.70 mol、2段階収率 80%) 得られた。
10

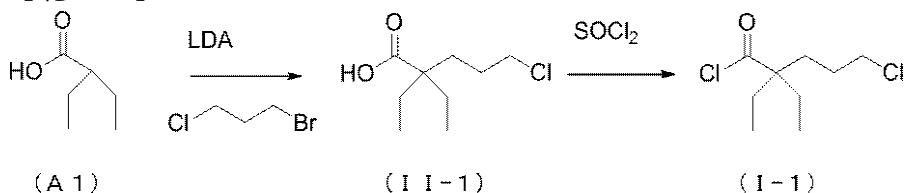
反応スキームと化合物を下記に示す。

【0089】

なお、得られた化合物が (I-1) の構造であることは、¹H-NMR (Varian 社製 Gemini-300) を用いて同定した。

【0090】

【化14】



【0091】

例示化合物 (II-1) の化合物データを以下に示す。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.84 (6 H, t), 1.58 - 1.71 (8 H, m), 3.51 - 3.56 (2 H, m)

【0092】

例示化合物 (I-1) の化合物データを以下に示す。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.87 (6 H, t), 1.65 - 1.84 (8 H, m), 3.55 (2 H, t)

【0093】

〔実施例2〕

窒素気流下、反応器にジイソプロピルアミン 98 g (0.97 mol)、水素化ナトリウム 35 g (0.87 mol)、THF 800 ml を加え、-10 まで冷却した後に (A 1) 100 g (0.86 mol) を 1 時間かけて滴下し、40 まで昇温した。2 時間攪拌した後に 0 まで冷却し、反応溶液に、n-BuLi (2.6 M / ヘキサン溶液) 363 ml (0.95 mol) を 1 時間かけて滴下し、リチウムジイソプロピルアミドを反応系中で調製した。続いて、反応液を 40 まで昇温してエノール化工程を行った。2 時間攪拌した後に、再び内温を -10 まで冷却し、1-クロロ-3-ブロモプロパン 176 g (1.12 mol) を 1 時間かけて滴下し、0 で 3 時間攪拌しアルキル化工程を行った。反応終了後、6 N 塩酸を 1 L、酢酸エチルを 1 L 加えて分液操作を行った。有機層を水洗いし、濃縮することにより、(II-1) の未精製物 218 g が得られた。続いて、還流管、塩基性トラップを付けた反応器に、(II-1) の未精製物 218 g を加えた。反応器内を窒素雰囲気下にした後に、塩化チオニル 153 g (1.29 mol) を 30 分かけて滴下した。その後、内温 30 になるまで加熱し 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを減圧下で留去し、減圧蒸留することにより、(I-1) が 137 g (0.65 mol、2段階収率 76%) で得られた。
40

反応スキームと化合物を下記に示す。

10

20

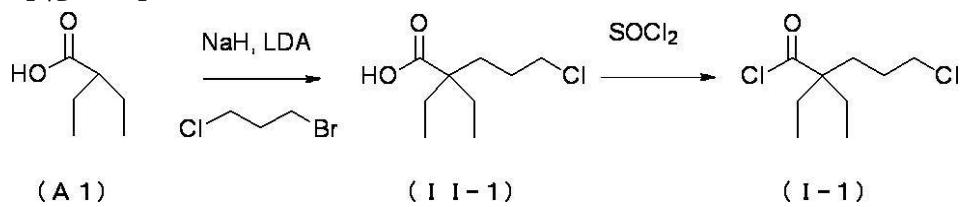
30

40

50

【 0 0 9 4 】

【化 1 5】



【 0 0 9 5 】

[実施例 3 ~ 6]

実施例 1において、下記表 1に記載の各反応温度に変更し、塩基性化合物の種類（使用量は実施例 1と同じモル量）、および酸ハロゲン化剤の種類（使用量は実施例 1と同じモル量）を変更し、それ以外は実施例 1と同様にして、実施例 3～6を行い、化合物（I-1）を得た。

〔 0 0 9 6 〕

表1に実施例1～9で用いた原料、塩基性化合物、および酸ハロゲン化剤の種類、並びにエノール化工程、およびアルキル化工程の温度、また比較例1、および2で用いた原料をまとめて記載した。さらに、実施例1～9、比較例1、2において得られた酸ハロゲン化物の収率（原料に対するモル換算%で表記）、得られた酸ハロゲン化物の純度を%でまとめて示した。

なお、表1におけるLDAは、リチウムジイソプロピルアミドのことである。

[0 0 9 7]

【表1】

	原料	塩基性化合物	エノール化の温度(℃)	アルキル化の温度(℃)	酸ハロゲン化剤	工程数	収率(モル換算)	純度
実施例1	(A1)	LDA	-10~40	-10~0	塩化チオニル	2	80%	98%
実施例2	(A1)	NaH+LDA	-10~40	-10~0	塩化チオニル	2	76%	96%
実施例3	(A1)	LDA	-30~-20	-10~0	塩化チオニル	2	68%	97%
実施例4	(A1)	LDA	-10~40	20~30	塩化チオニル	2	72%	94%
実施例5	(A1)	LDA	-10~40	-10~0	塩化才キサリル	2	78%	97%
実施例6	(A1)	LDA	-10~40	-10~0	塩化木スホリル	2	77%	95%
実施例7	(A2)	LDA	-10~40	-10~0	塩化チオニル	2	79%	98%
実施例8	(A3)	LDA	-10~40	-10~0	塩化チオニル	2	75%	97%
実施例9	(A4)	LDA	-10~40	-10~0	塩化チオニル	2	76%	98%
比較例1	(A7)	—	—	—	塩化チオニル	3	66%	72%
比較例2	(A7)	—	—	—	塩化チオニル	3	52%	92%

【 0 0 9 8 】

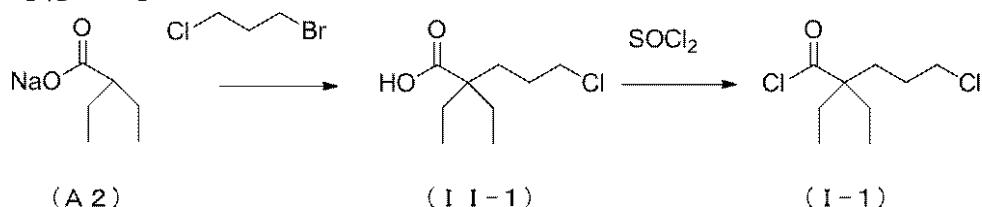
〔実施例7〕

窒素気流下、反応器にジイソプロピルアミン 9.8 g (0.97 mol)、THF 80.0 mlを加え、0℃まで冷却した。反応溶液に、n-BuLi (2.6 M / ヘキサン溶液) 36.3 ml (0.95 mol) を 1 時間かけて滴下した。続いて、-10℃で 15 分間攪拌した後に、下記構造の化合物 (A2) 11.9 g (0.86 mol) を 1 時間かけて添加し、40℃まで昇温してエノール化工程を行った。2 時間攪拌した後に、再び内温を -10℃まで冷却し、1-クロロ-3-ブロモプロパン 17.6 g (1.12 mol) を 1 時間かけて滴下し、0℃で 3 時間攪拌しアルキル化工程を行った。反応終了後、6 N 塩酸を 1 L、酢酸エチルを 1 L 加えて分液操作を行った。有機層を水洗いし、濃縮することにより、(II-1) の未精製物 19.8 g が得られた。続いて、還流管、塩基性トラップを付けた反応器に、化合物 (II-1) の未精製物 19.8 g を加えた。反応器内を窒素雰囲気下にした後に、塩化チオニル 15.3 g (1.29 mol) を 30 分かけて滴下した。その後、内温 30℃になるまで加熱し 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを減圧下で留去し、減圧蒸留することにより、(I-1) が 14.4 g (0.68 mol、2段階収率 79%) で得られた。

反応スキームと化合物を下記に示す。

【 0 0 9 9 】

【化 1 6】



[0 1 0 0]

[実施例 8 ~ 9]

実施例 1 における化合物 (A 1) を、下記構造の化合物 (A 3) 及び (A 4) にそれぞれ変更し、それ以外は実施例と同様にして、実施例 8、および 9 を行った。得られた酸ハロゲン化物は、それぞれ例示化合物の (I-29)、(I-7) であった。

ただし、化合物(A3)及び(A4)は、実施例1における(A1)と同モル量を用いた。

[0 1 0 1]

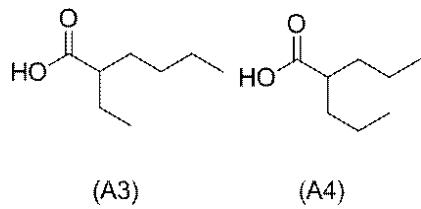
なお、得られた化合物が、例示化合物の(I-29)、(I-7)であることは、¹H-NMR(Variian社製 Gemini-300)を用いて同定した。

例示化合物 (I - 29) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.82 (3 H, t)、0.87 (3 H, t)、1.65 - 1.84 (12 H, m)、3.54 (2 H, t)

例示化合物 (I - 7) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (6 H, t)、1.63 - 1.85 (12 H, m)、3.53 (2 H, t)

[0 1 0 2]

【化 1 7】



【 0 1 0 3 】

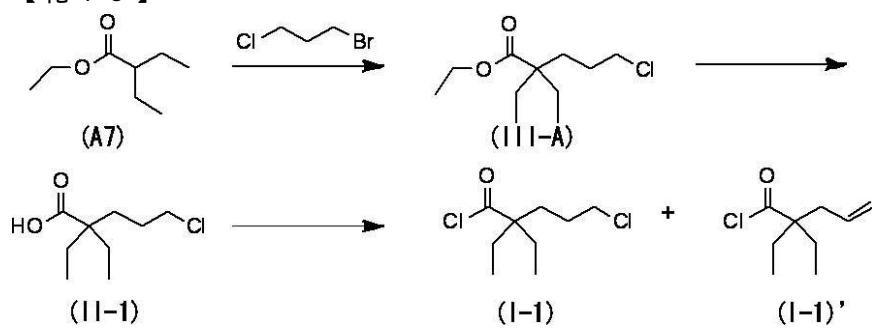
[比較例 1]

窒素気流下、ジイソプロピルアミン 100 g (1.0 mol)、テトラヒドロフラン 500 mL を添加し、-10℃ に冷却した。次に、2.6 mol/L の濃度のブチルリチウム・ヘキサン溶液 353 mL (0.92 mol) を 1 時間かけて滴下し、反応系中でリチウムジイソプロピルアミドを調製した。次に、-10~10℃ (エノール化工程の温度) で (A7) 123 g (0.85 mol) を 1 時間かけて滴下した。1 時間攪拌後、3-クロロ-1-ブロモプロパン 198.0 g (1.3 mol) を 2 時間かけて滴下し、反応温度を -10~10℃ (アルキル化工程の温度) の間に制御した。0℃ で 1 時間攪拌後、水 300 mL を添加し、分液操作を行った。さらに、濃塩酸 100 mL / 水 200 mL の水溶液で得られた油層を 2 回洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で油層を 1 回洗浄した。得られた油層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して下記構造の化合物 (III-A) を得た。ここに、50 質量% 水酸化カリウム水溶液 112 g (1.0 mol)、エタノール 500 g を加え、外温 80℃ で 4 時間加熱した。溶媒を濃縮後、酢酸エチル 500 mL と 1 規定塩酸 500 mL で分液操作し、油層を濃縮後、塩化チオニル 154.7 g (1.3 mol) 添加し、50℃ で 2 時間加熱した。これを減圧蒸留 (沸点 90℃ / 1 mmHg) することにより下記構造の化合物 (I-1) 118.4 g (0.56 mol) を得た。化合物 (A7) 基準で収率 66% であった。ガスクロマトグラフィー測定による純度は 72% であり、20% は脱 HC1 した下記構造の化合物 (I-1)' であった。

反応スキームと化合物を下記に示す。

【0104】

【化18】



【0105】

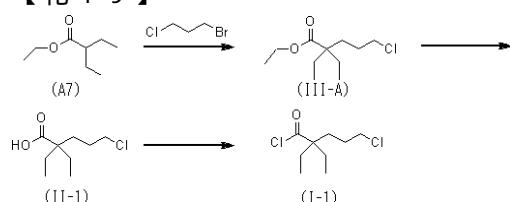
【比較例2】

比較例1と同様の操作を行い、下記構造の化合物(III-A)を得た。ここに、トリメチルシリルヨージド20g(0.1mol)、水50g、エタノール500gを加え、外温80で加熱した。反応終了に144時間かった。溶媒を濃縮後、酢酸エチル500mLと1規定塩酸500mLで分液操作し、油層を濃縮後、塩化チオニル154.7g(1.3mol)添加し、50で2時間加熱した。これを減圧蒸留(沸点90/1mmHg)することにより下記構造の化合物(I-1)92.9g(0.44mol)を得た。化合物(A7)基準で収率52%であった。ガスクロマトグラフィー測定による純度は92%であった。

反応スキームと化合物を下記に示す。

【0106】

【化19】



10

20

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平04-226936(JP,A)
特開平05-132446(JP,A)
特開平10-029986(JP,A)
特表2010-513371(JP,A)
米国特許第03674836(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C 51 / 60
C 07 C 53 / 50
C 07 C 53 / 19
C 07 C 51 / 363
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)