

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4207270号
(P4207270)

(45) 発行日 平成21年1月14日(2009.1.14)

(24) 登録日 平成20年10月31日(2008.10.31)

(51) Int. Cl.		F 1	
C O 7 C 253/30	(2006.01)	C O 7 C 253/30	
C O 7 C 255/57	(2006.01)	C O 7 C 255/57	
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 5 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-302961	(73) 特許権者	000002004 昭和電工株式会社 東京都港区芝大門1丁目13番9号
(22) 出願日	平成10年10月23日(1998.10.23)	(74) 代理人	100118740 弁理士 柿沼 伸司
(65) 公開番号	特開2000-128845(P2000-128845A)	(72) 発明者	谷 隆士 神奈川県川崎市川崎区千鳥町2-3 昭和電工株式会社川崎工場内
(43) 公開日	平成12年5月9日(2000.5.9)	(72) 発明者	斎藤 信 神奈川県川崎市川崎区千鳥町2-3 昭和電工株式会社川崎工場内
審査請求日	平成17年10月7日(2005.10.7)	(72) 発明者	征矢 住男 東京都港区芝大門1-13-9 昭和電工株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアノ安息香酸アルキルエステルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

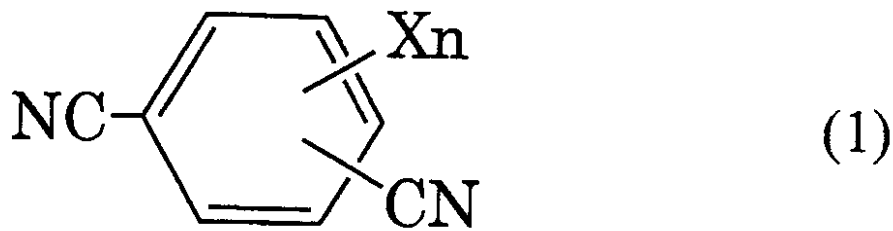
【請求項1】

ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルからベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)を製造する方法において、(a)ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルと脂肪族アルコールを酸の存在下反応させて1個のニトリル基のみをアルキルイミノエーテル基に変換する第1反応工程と、(b)該アルキルイミノエーテル基のみを水と反応させてアルキルエステル基に変換する第2反応工程からなることを特徴とするベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

【請求項2】

ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルが下記一般式(1)

【化 1】



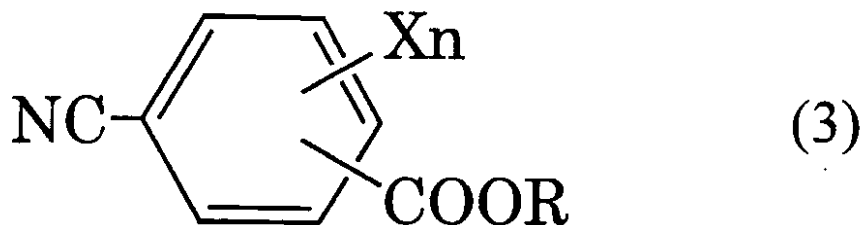
10

(式中、2つのニトリル基は互いにメタ位またはパラ位にあり、Xは塩素原子またはフッ素原子を表わし、nは0～4の整数を表わす。ただし、nが2以上の場合、Xは同一であっても異なってもよい。)で示されるフタロニトリルであり、第1反応工程における脂肪族アルコールが下記一般式(2)

ROH (2)

(式中、Rは炭素数が1～5のアルキル基を表わす。)で示される脂肪族アルコールであり、ベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステルが下記一般式(3)

【化 2】



20

(式中、X、nおよびRは前記と同様の意味を表わし、-COOR基はニトリル基のメタ位またはパラ位にある。)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルである請求項1に記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

30

【請求項 3】

一般式(1)で示されるフタロニトリルがイソフタロニトリルまたはテレフタロニトリルであり、一般式(3)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルがm-またはp-シアノ安息香酸アルキルエステルである請求項2に記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

【請求項 4】

一般式(2)で示される脂肪族アルコールがメタノールまたはエタノールである請求項2乃至3のいずれかに記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

40

【請求項 5】

未反応のベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルを回収し、再び原料として再使用することを特徴とする請求項1乃至4のいずれかに記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

【発明の属する技術分野】

本発明は置換または無置換シアノ安息香酸アルキルエステル、特に一般式(3)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルの製造方法に関する。シアノ安息香酸アルキルエステルは医薬・農薬その他有機化学品などの合成原料または中間体として有用である。

【0002】**【従来の技術】**

シアノ安息香酸アルキルエステルの製造方法としては、(1)特開昭58-113145号公報のクロロベンゾニトリルのようにハロゲンが置換されたベンゾニトリルを触媒を用いて一酸化炭素及びアルコールと反応させる方法、(2) Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 6, 1985, (1988) と J. Org. Chem., 51, 24, 4714, (1986) に報告されているアミノ安息香酸メチルのようにアミノ化された安息香酸アルキルエステルをサンドマイヤー反応によりジアゾニウム塩を経由して製造する方法、(3)特公昭41-18818号公報のニトリルとエステルの不均化反応による方法等の報告があるが、(1)、(2)は原料の入手が困難で工業的に有利ではない、(3)は過酷な条件が必要であること等いずれもシアノ安息香酸アルキルエステルを工業的に有利に製造する方法とはならない。このようにシアノ安息香酸アルキルエステルを製造する工業的に有利な方法はこれまで知られておらず、更なる改善が望まれている。

10

【0003】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、工業的に有利に入手可能な原料であるフタロニトリルから一般式(3)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルを工業的に有利な方法により高選択的かつ高収率で製造することにある。特に医薬の合成中間体として有用な m - シアノ安息香酸アルキルエステルまたは p - シアノ安息香酸アルキルエステルを高選択的かつ高収率で製造することにある。

20

【0004】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、前記の従来の問題点を解決すべく鋭意検討した結果、置換または無置換フタロニトリルと脂肪族アルコールを酸の存在下反応させて1個のニトリル基のみを選択的にアルキルイミノエーテル基に変換し、次いで水と反応させてアルキルイミノエーテル基のみをアルキルエステル基に変換することにより高選択的かつ高収率でシアノ安息香酸アルキルエステルを製造する方法を見出し、本発明を完成するに至った。本発明は以下の(1)~(5)に示される製造方法に関する。

30

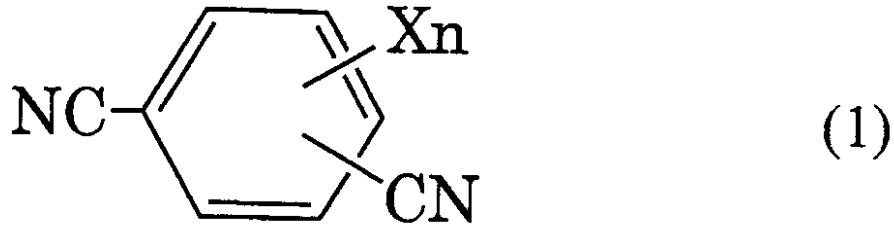
【0005】

[1] ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルからベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)を製造する方法において、(a)ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルと脂肪族アルコールを酸の存在下反応させて1個のニトリル基のみをアルキルイミノエーテル基に変換する第1反応工程と、(b)該アルキルイミノエーテル基のみを水と反応させてアルキルエステル基に変換する第2反応工程からなることを特徴とするベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

40

[2] ベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルが下記一般式(1)

【化3】

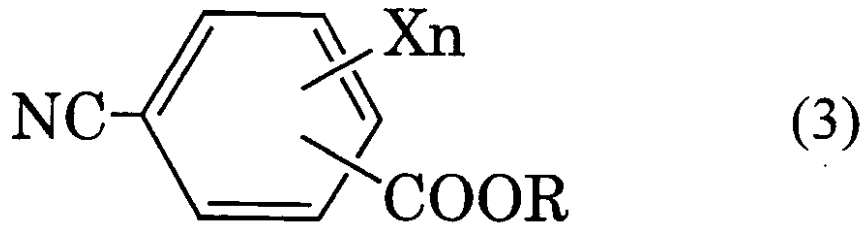


(式中、2つのニトリル基は互いにメタ位またはパラ位にあり、Xは塩素原子またはフッ素原子を表わし、nは0～4の整数を表わす。ただし、nが2以上の場合、Xは同一であっても異なってもよい。)で示されるフタロニトリルであり、第1反応工程における脂肪族アルコールが下記一般式(2)

ROH (2)

(式中、Rは炭素数が1～5のアルキル基を表わす。)で示される脂肪族アルコールであり、ベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステルが下記一般式(3)

【化4】



(式中、X、nおよびRは前記と同様の意味を表わし、-COOR基はニトリル基のメタ位またはパラ位にある。)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルである上記[1]に記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

【0006】

[3]一般式(1)で示されるフタロニトリルがイソフタロニトリルまたはテレフタロニトリルであり、一般式(3)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルがm-またはp-シアノ安息香酸アルキルエステルである上記[2]に記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

[4]一般式(2)で示される脂肪族アルコールがメタノールまたはエタノールである上記[2]乃至[3]のいずれかに記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

[5]未反応のベンゼン環上に置換基を有してもよいフタロニトリルを回収し、再び原料として再使用することを特徴とする上記[1]乃至[4]のいずれかに記載のベンゼン環上に置換基を有してもよいシアノ安息香酸アルキルエステル(3-シアノ-2,4-ジハロゲノ-5-フルオロ安息香酸を除く。)の製造方法。

【0007】

すなわち本発明は、置換または無置換フタロニトリルと脂肪族アルコールを混合し、冷却または加熱下に攪拌し、1個のニトリル基のみを選択的にアルキルイミノエーテル基に変換するのに好ましい量の酸を加えて反応させ、次いで反応液に、あるいはアルキルイミノエーテルを分離した後に水を加える2段階反応により置換または無置換シアノ安息香酸ア

10

20

30

40

50

ルキルエステルを高選択的かつ高収率で得る方法である。

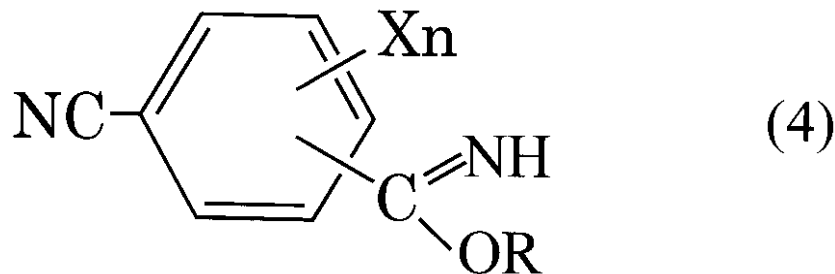
【0008】

【発明の実施の形態】

以下本発明について説明する。

本発明は置換または無置換フタロニトリル、好適には一般式(1)で示されるフタロニトリルと一般式(2)で示される脂肪族アルコールを1個のニトリル基のみをアルキルイミノエーテル基に変換するのに好ましい量の酸を加えて反応させることにより得られる下記一般式(4)

【化5】



(式中、X、nおよびRは前記と同様の意味を表わし、アルキルイミノエーテル基はニトリル基のメタ位またはパラ位にある。)で示されるアルキルイミノエーテルまたはその塩を含む反応液に、あるいは生成したアルキルイミノエーテルまたはその塩を取り出した後に水を加えて前記一般式(3)で示されるシアノ安息香酸アルキルエステルを製造する方法を提供する。

【0009】

本発明を更に詳細に説明する。

先ず、本発明で用いられるフタロニトリルは、置換または無置換フタロニトリルを使用することができる。無置換フタロニトリルとしては好適にイソフタロニトリルあるいはテレフタロニトリルが例示される。次に置換フタロニトリルとしては、本発明の反応においては不活性な置換基を有するフタロニトリルが使用できるが、例えばハロゲン原子、アルキル基、アリアル基、アラルキル基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基などが1乃至4置換したフタロニトリルが挙げられる。2以上置換した場合は同一又は相異なる置換基であってもよい。

【0010】

ハロゲン原子で置換されたフタロニトリルについて説明する。テトラクロロイソフタロニトリル、テトラクロロテレフタロニトリルなどの塩素化フタロニトリル化合物はイソフタロニトリルおよびテレフタロニトリルの塩素化反応により製造できる。テトラフルオロイソフタロニトリル、テトラフルオロテレフタロニトリルなどのフッ素化フタロニトリル化合物はテトラクロロイソフタロニトリルなどの塩素化イソフタロニトリル化合物およびテトラクロロテレフタロニトリルなどの塩素化テレフタロニトリル化合物のフッ素化反応で得られる。

【0011】

反応溶媒には該アルキルエステルのアルキル基を有する炭素数が1~5の脂肪族アルコールが使用される。炭素数が1~5のアルキル基を有する脂肪族アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、イソプロパノール、イソブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、活性アミルアルコール、ネオペンチルアルコール等が挙げられ、メタノールまたはエタノールが特に好ましい。

【0012】

第1反応工程は、常圧または場合によっては加圧下で行うことができる。

10

20

30

40

50

第1反応工程の反応温度は特に制限はないが、0 ~ 200 の範囲内であることが好ましい。反応温度が低い場合は反応が遅く、また脂肪族アルコールへのフタロニトリルの溶解度が低いので反応時間がかなり長くなり好ましくなく、また反応温度が高い場合は生成したアルキルイミノエーテルが分解して収率が低くなり好ましくなく、加圧下での反応は高温・高圧となるため特殊な反応容器を必要とする。

【0013】

第1反応工程の反応時間は10分~48時間、好ましくは1~24時間の範囲内とするのがよい。ただし使用する脂肪族アルコールによって反応時間は適時調整される。反応時間が短い場合はフタロニトリルの転化率が低く、また長い場合は収率の低下、または生産性の面で問題がある。

10

【0014】

第1反応工程であるニトリル基をアルキルイミノエーテル基に変換する反応に使用される酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、などの有機酸、塩化第一鉄、塩化第二鉄、塩化第一スズ、塩化アルミ等のルイス酸が挙げられる。好ましくは塩化水素、濃硫酸が用いられる。これらの酸は単独でも2種以上を任意の割合で組み合わせて使用してもよい。

加える酸の量はフタロニトリル1モルに対して0.1モル~5.0モル、好ましくは0.8モル~3モルの範囲内とするのがよい。酸の量を少なくすると反応性が悪くなり収率が低下し、また多すぎるとフタロニトリルの2個のニトリル基が共にアルキルイミノエーテル基に変換してしまい、収率が低下し、好ましくない。

20

【0015】

第2反応工程では第1反応工程で生成したアルキルイミノエーテルまたはその塩の脂肪族アルコール溶液に水を加えるだけでシアノ安息香酸アルキルエステルが合成される。また、第1反応工程で生成したアルキルイミノエーテルまたはその塩を取り出した後で水と反応させてシアノ安息香酸アルキルエステルを合成することもできる。いずれの場合も加える水はアルキルイミノエーテルまたはその塩に対して0.8モル~20モルの量を混合する。水の添加量が少ない場合はアルキルエステル基に変換される量が少なくなり収率が低くなり、多い場合はシアノ安息香酸アルキルエステルも析出し、未反応のフタロニトリル化合物との分離が困難となる。また、水は反応液に添加しても、水に反応液を投入してもよい。

30

【0016】

未反応のフタロニトリル化合物は、第1反応工程で生成したアルキルイミノエーテルまたはその塩と比較して脂肪族アルコールに対して溶解度がかなり低いことを利用してろ別回収され、反応に再使用可能である。またシアノ安息香酸アルキルエステルもフタロニトリル化合物と比較して、脂肪族アルコールに対し溶解度が高いので、第1反応工程で生成したアルキルイミノエーテルまたはその塩に水を加え、シアノ安息香酸アルキルエステルとした後フタロニトリル化合物をろ別してもよい。

【0017】

第2反応工程終了後、未反応のフタロニトリル化合物をろ別し、ろ液を冷却あるいは濃縮をして粗シアノ安息香酸アルキルエステルを得ることができる。得られたろ液はアルカリで中和してもよく、中和に使用されるアルカリは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩；リン酸三ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸三カリウム等のアルカリ金属のリン酸塩；水酸化ベリリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、アンモニア、トリエチルアミン等のアミン類等のいずれでもよく、これらは単独でも2種以上を任意の割合で組み合わせて使用してもよい。

40

【0018】

さらに第2反応工程終了後、未反応のフタロニトリル化合物をろ別し、ろ液を有機溶媒を使用して抽出し、濃縮を行ってシアノ安息香酸アルキルエステルの結晶を分離することも

50

できる。抽出に使用する有機溶媒としては、例えばトルエン、キシレン等の炭化水素系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、ジエチルエーテル等のエーテル系、酢酸エチル等のエステル系等の有機溶媒を使用することができる。また、必要ならば例えば同じ脂肪族アルコール水溶液を用いた再結晶等や減圧蒸留により精製を行う。微量の未反応フタロニトリルは活性炭吸着によっても除去可能である。

【0019】

【実施例】

以下に実施例を用いてさらに詳しく本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

(実施例1)

テレフタロニトリル12.8g、95%硫酸10.3g、エタノール72.5gをガラス製オートクレーブに入れ、130℃で6時間反応させた。冷却後、反応液に水9gを加え、ガスクロマトグラフで分析することにより、p-シアノ安息香酸エチルが収率33%、選択率83%で得られることを確認した。

【0020】

(実施例2)

テレフタロニトリル12.8g、塩化水素ガス2.24L、エタノール72.5gをガラス製オートクレーブに入れ、130℃で6時間反応させた。冷却後、反応液に水9gを加え、ガスクロマトグラフで分析することにより、p-シアノ安息香酸エチルが収率30%、選択率96%で得られることを確認した。

【0021】

(実施例3)

テレフタロニトリル12.8g、塩化水素ガス2.24L、メタノール72.5gをガラス製オートクレーブに入れ、130℃で7時間反応させた。冷却後、反応液に水9gを加え、ガスクロマトグラフで分析することにより、p-シアノ安息香酸メチルが収率40%、選択率91%で得られることを確認した。

【0022】

(実験例4)

イソフタロニトリル12.8g、塩化水素ガス2.24L、メタノール72.5gをガラス製オートクレーブに入れ、130℃で7時間反応させた。冷却後、反応液に水9gを加え、ガスクロマトグラフで分析することにより、m-シアノ安息香酸メチルが収率38%、選択率83%で得られることを確認した。

【0023】

(実施例5)

実施例1の方法と同様に反応させ、水を加える前に析出したテレフタロニトリルを別回収してまた反応に使用し、一方ろ液には水を加えてp-シアノ安息香酸エチルを取り出すという操作を2回繰り返した。その結果、原料テレフタロニトリルに対し収率76%でp-シアノ安息香酸エチルを得た(純度96%)。

【0024】

(実施例6)

実施例3の方法と同様に反応させ、冷却後、反応液に水1.8gを加えた後、不溶なテレフタロニトリルはろ過・回収してまた反応に使用するという操作を2回繰り返した、各ろ液をまとめてp-シアノ安息香酸エチルを回収したところ、純度94%のp-シアノ安息香酸エチル12.9gを得た(収率75%-原料テレフタロニトリル基準)。

【0025】

(実施例7)

テトラクロロテレフタロニトリル26.6g、塩化水素ガス2.24L、メタノール145gをガラス製オートクレーブに入れ、140℃で6時間反応させた。冷却後、反応液に水18gを加え、ガスクロマトグラフで分析することにより、2,3,5,6-テトラクロロ-4-シアノ安息香酸メチルが収率28%、選択率75%で得られることを確認した

10

20

30

40

50

。

【 0 0 2 6 】

【 発明の効果 】

本発明により、入手が容易で比較的安価なフタロニトリル化合物を原料として温和な条件で選択率良くシアノ安息香酸アルキルエステルを合成できる。シアノ安息香酸アルキルエステルは医薬・農薬その他有機化学品などの合成原料または中間体として広く利用することができる。

フロントページの続き

審査官 山田 泰之

(56)参考文献 特表2001-512098(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 253/30

C07C 255/57

C07B 61/00