

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4453247号
(P4453247)

(45) 発行日 平成22年4月21日(2010.4.21)

(24) 登録日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int. Cl.		F 1
C07D 307/93	(2006.01)	C07D 307/93
C07C 51/087	(2006.01)	C07C 51/087
C07C 51/48	(2006.01)	C07C 51/48
C07C 61/04	(2006.01)	C07C 61/04

請求項の数 5 (全 8 頁)

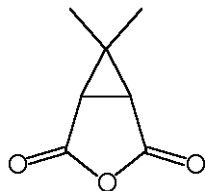
(21) 出願番号	特願2002-356354 (P2002-356354)	(73) 特許権者	000002093 住友化学株式会社 東京都中央区新川二丁目27番1号
(22) 出願日	平成14年12月9日(2002.12.9)	(74) 代理人	100113000 弁理士 中山 亨
(65) 公開番号	特開2004-189625 (P2004-189625A)	(72) 発明者	平田 紀彦 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友 化学工業株式会社内
(43) 公開日	平成16年7月8日(2004.7.8)	審査官	松波 由美子
審査請求日	平成17年5月10日(2005.5.10)	(56) 参考文献	特開2002-233740 (JP, A) Tetrahedron Letters, 1978年, Vol .19, No.21, p.1847-1850 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸無水物の精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

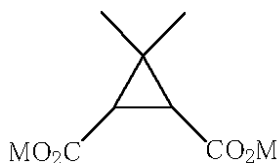
【請求項1】

式(1)



(1)

で示される 3, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸無水物の未精製物 (該未精製物は 1-メチル-2-ピロリジノンを含む) を加水分解し、一般式(2)

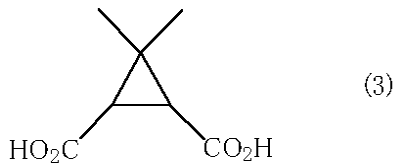


(2)

(式中、Mは独立して水素原子、アルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子を表す。) で示されるジカルボン酸の塩とし、ついで、酢酸エチルとアセトンとの混合溶媒、メチルイソブチルケトンおよびテトラヒドロフランからなる群から選ばれる有機溶媒で洗浄・分液し、ついで、得られる水層を酸性とし、式(3)

10

20



で示されるジカルボン酸を得、得られた式(3)で示されるジカルボン酸をアシル化剤と反応させ、式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を得ることを特徴とする酸無水物の精製方法。

【請求項2】

請求項1に記載の方法で得られた式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を蒸留することを特徴とする精製方法。 10

【請求項3】

請求項1に記載の方法で得られた式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を再結晶することを特徴とする精製方法。

【請求項4】

請求項1に記載の方法で得られた式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を蒸留し、ついで再結晶することを特徴とする精製方法。

【請求項5】

有機溶媒で行う洗浄・分液が、pH 7～9の範囲で行われる請求項1に記載の精製方法

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、農薬等の中間体として有用な3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物(以下、酸無水物と略する。)の精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、酸無水物を反応で得られた未精製物から精製する方法として例えば、1-メチル-2-ピロリジノンを用いた場合には減圧下(1mmHg)に回転バンド塔を用いて1-メチル-2-ピロリジノンを精留により留去させる方法(特許文献1参照。 30)、また未精製物に水と活性炭を加えて100以上で加熱処理した後、不溶物をろ過し、水を減圧下に除去した後再度無水物化する方法(特許文献2、非特許文献1参照。)等が知られている。

【0003】

【特許文献1】

特開昭57-120548号公報

【特許文献2】

特開昭61-171453号公報

【非特許文献1】

Tetrahedron Lett., (21), 1874 (1978) 40

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記従来法において、前者の反応溶媒である1-メチル-2-ピロリジノンを精留により除去する方法は、目的物である酸無水物と1-メチル-2-ピロリジノンの沸点が近く回転バンド塔などの特殊な分離装置が必要であり、かつ精留残渣に目的物を残すため必ずしも精製が十分なものとはいえない方法である。さらに、反応後の粗生成物は酸性状態であるため酸無水物が熱的に不安定であり酸無水物自体の蒸留精製が困難な方法である。

また、後者の活性炭処理を行う方法ではタール化、高分子量化した成分などは除去可能であるが、1-メチル-2-ピロリジノンなどの高沸点、親水性溶媒を分離することはできないといった問題点があり、いずれも酸無水物の精製方法としては必ずしも十分に満足で 50

きるものではなかった。

【 0 0 0 5 】

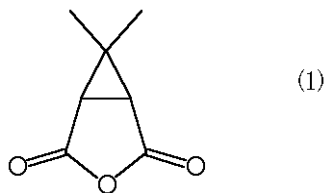
【課題を解決するための手段】

本発明者は、下記式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物の工業的有利な精製方法について鋭意検討したところ、反応で得られた式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を含む未精製物を加水分解して、一般式(2)で示されるジカルボン酸の塩に変換し、これを水に溶解させ水に不溶の有機溶媒を用いて洗浄することにより不要な成分を除去し、次いで酸で処理することにより得られる式(3)で示されるジカルボン酸をアシル化剤で処理することにより、式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物に再度変換することで高純度な酸無水物が得られることを見出した。

10

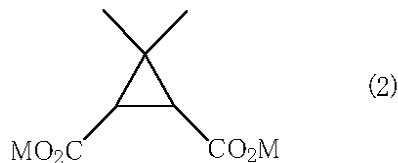
この精製操作により酸無水物の熱的な安定性が向上し、さらに精製するために蒸留等の操作を行う際に歩留りよく高純度な酸無水物が得られるものである。

すなわち本発明は、式(1)



20

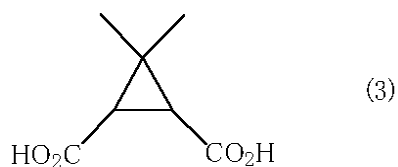
で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物の未精製物を加水分解し、一般式(2)



(式中、Mは独立して、水素原子、アルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子を表す。)

で示されるジカルボン酸の塩とし、ついで、水に不溶の有機溶媒で洗浄・分液して得られる水層を酸性とし、式(3)

30



で示されるジカルボン酸を得、得られた式(3)で示されるジカルボン酸をアシル化剤と反応させ、式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を得ることを特徴とする酸無水物の精製方法を提供するものである。

【 0 0 0 6 】

40

【発明の実施の形態】

本発明の出発物質となる式(1)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物(以下、無水物(1)と略記する。)の未精製物は例えば特許文献1に記載の方法または製造例1に記載の方法等により得ることができるが、これらに限定されるものではない。これら未精製物中には例えば塩酸、硫酸、酢酸などの酸、1-メチル-2-ピロリジノンなどの高沸点の親水性溶媒、またはタール化した成分などが不純物として含まれる。

【 0 0 0 7 】

未精製の無水物(1)は水を用いた加水分解により式(3)で示される3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸(以下、ジカルボン酸(3)と略記する。)に変

50

換した後、無機塩基により一般式(2)で示されるジカルボン酸の塩(以下、ジカルボン酸塩類(2)と略記する。)に誘導する。または直接無機塩基の水溶液を用いた加水分解によりジカルボン酸塩類(2)に誘導することもできる。

【0008】

かかる加水分解に用いる水の量は無水物(1)に対して通常0.2~50重量倍、好ましくは0.5~10重量倍である。

【0009】

無機塩基としては例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩などが挙げられ、好ましくはアルカリ金属水酸化物が用いられる。

かかる塩基の使用量は未精製物中に含まれる無水物(1)を除いた酸を中和せしめる量に加えて、無水物(1)に対し通常1モル倍以上、好ましくは1~2モル倍程度の範囲である。無水物(1)を加水分解すると、ジカルボン酸となり、塩基はモノカルボン酸を中和する量以上が必要である。未精製物中の酸の量が不明な場合には反応溶液のpHで無機塩基の使用量を決定することもできる。かかるpHとしては通常7以上、好ましくは7~9の範囲である。

かかる塩基は通常、水溶液として用いられるが反応溶液中に水が存在する場合には固体を用いることもできる。

【0010】

加水分解の反応温度は通常0~100、好ましくは20~80である。

反応時間は原料である無水物(1)が消失すればよく、特に限定されるものではないが、通常0.5時間以上である。

【0011】

得られたジカルボン酸塩類(2)の水溶液にこの溶液と分液可能な有機溶媒を加えて混合、洗浄し、分液により中性成分である1-メチル-2-ピロリジノンなどの高沸点の親水性溶媒などを有機層に除去することができる。洗浄、分液操作は除去可能な成分の水層中の残存量が所望の量まで減少するまで複数回行なわれてもよい。

【0012】

かかる有機溶媒としては、例えば酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられる。これらは単独または2種以上を混合して用いることができ、好ましく酢酸エチルとアセトンの混合溶媒、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

【0013】

かかる有機溶媒の使用量は洗浄操作1回当たり無水物(1)に対して通常0.5~50重量倍、好ましくは1~20重量倍である。

【0014】

洗浄、分液操作の際に不溶成分の析出等により分液が困難となる場合には、濾過により不溶成分を除去することで分液を容易にすることができる。またその際に濾過助剤を用いることもできる。さらにかかる濾過操作はジカルボン酸塩類(2)を得るために使用される無機塩基を加える前、使用量の全量を加える途中段階、加え終わった後のいずれの段階でも行なうことができる。

【0015】

かくして得られるジカルボン酸塩類(2)としては例えば、3,3-ジメチルシクロプロ

10

20

30

40

50

パン - 1, 2 - ジカルボン酸モノナトリウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸ジナトリウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸モノカリウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸ジカリウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸モノリチウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸ジリチウム塩、3, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸カルシウム塩等が挙げられる。

【0016】

有機溶媒による洗浄操作の後、得られたジカルボン酸塩類(2)を含む溶液に塩酸、硫酸、りん酸等の無機酸を加えて塩分解し、ジカルボン酸(3)へ誘導し、水層と分液可能な有機溶媒を用いて有機層へジカルボン酸(3)を抽出することで、出発原料である未精製の無水物(1)中に含まれる酸成分を除去することができる。

10

【0017】

かかる塩分解の際に使用される無機酸の量は溶液のpHにより決定され、かかるpHとしては通常0~6、好ましくは1~3の範囲である。

【0018】

ジカルボン酸(3)の抽出に用いられる有機溶媒としては、例えば酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒等が挙げられる。これらは単独または2種以上を混合して用いることができ、好ましく酢酸エチルが用いられる。

20

【0019】

かかる有機溶媒の使用量は洗浄操作1回当たり無水物(1)に対して通常0.5~50重量倍、好ましくは1~20重量倍である。

【0020】

分液操作の際に不溶成分の析出等により分液が困難となる場合には、濾過により不溶成分を除去することで分液を容易にすることができる。またその際に濾過助剤を用いることもできる。

【0021】

得られたジカルボン酸(3)を含む有機層は続いて以降の反応に用いてよいし、濃縮して一旦ジカルボン酸(3)を取り出してもよい。また再結晶、シリカゲルカラムクロマト等によりさらに精製してもよい。再結晶の方法としては例えば、抽出に用いた溶媒等に加熱溶解させたのち冷却により結晶化させる方法、また抽出に用いた溶媒等に溶解させたのち貧溶媒を加えることにより析出させる方法等が挙げられる。かかる貧溶媒としては例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。

30

【0022】

得られたジカルボン酸(3)は例えば無水酢酸、塩化アセチル等のアシル化剤を加え、加熱することで容易に無水物(1)へ誘導することができ、反応終了後反応試剤であるアセチル化剤および反応で生じる酢酸、塩酸などの酸を濃縮等により除去するだけで目的とする高純度の無水物(1)を得ることができる。

40

【0023】

アシル化剤の使用量としてはジカルボン酸(3)に対して通常1~10モル倍、好ましくは2~5モル倍である。

【0024】

反応温度は通常20~150、好ましくは50~120である。
反応時間は原料であるジカルボン酸(3)が所望の量まで減少すればよく、特に制限されるものではないが、通常0.5時間以上である。

【0025】

かくして得られた無水物(1)はさらに蒸留、再結晶等の操作を行いさらに精製すること

50

もできる。

【0026】

蒸留は常圧下または減圧下で加熱し、単蒸留により、容易にさらに高純度な無水物(3)を得ることができる。

【0027】

再結晶の方法としては例えば、ジカルボン酸(3)の抽出に用いた溶媒等に加熱溶解させたのち冷却により結晶化させる方法、また抽出に用いた溶媒等に溶解させたのち貧溶媒を加えることにより析出させる方法等が挙げられる。かかる貧溶媒としては例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。

【0028】

【発明の効果】

本発明の方法によれば、医薬、農薬等の中間体として有用な3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物を工業的に有利に精製することが可能である。

【0029】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0030】

製造例1

3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸(Trans/cis比=64/36)585.6重量部を含む酢酸エチル溶液860重量部に1-メチル-2-ピロリジノン293重量部、無水酢酸1134重量部、硫酸72.6重量部を加え、内温を170℃まで8.3時間かけて昇温した。170~174℃の範囲で4時間保温し3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物479.3重量部を含む溶液977重量部を得た。この溶液中には3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物以外に1-メチル-2-ピロリジノン241.6重量部、硫酸72.6重量部、無水酢酸32.0重量部、酢酸131.3重量部が含まれていた。

【0031】

実施例1

製造例1で得られた3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸無水物479.3重量部を含む溶液977重量部を水685重量部に内温43~52℃で0.5時間かけて滴下し、同温で2時間保温した。この溶液に40%水酸化ナトリウム水溶液85.0重量部を加えてpHを2.0に調整した。酢酸エチル340.5重量部とラジオライト(珪藻土)117重量部を加え、20~34℃で1時間攪拌した後、ろ過により不溶物を除去した。ろ過残渣はアセトン586重量部続いて酢酸エチル105.4重量部で洗浄した。ろ液に30℃で40%水酸化ナトリウム水溶液702.0重量部を加えpHを7.7に調整した後、上層を分液により除去した。下層は酢酸エチル409.9重量部、アセトン586重量部を用いて2回洗浄を行なった後、酢酸エチル439.2重量部、水23.4重量部を加えた後、35%塩酸を加えpHを2.4に調整した。ラジオライト(珪藻土)60重量部を加え、30℃で1時間攪拌した後、ろ過により不溶物を除去した。ろ過残渣は酢酸エチル27.4重量部で洗浄した。ろ液を分液し3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸を含む有機層を得た。水層から酢酸エチル23.4重量部を用いてさらに2回抽出を行い、得られた3つの有機層を合計すると3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸534.0重量部を含む溶液1087.0重量部が得られた。(収率98.7%) この溶液中には3,3-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸以外に1-メチル-2-ピロリジノン24.5重量部、酢酸182.9重量部が含まれていた。

この溶液を減圧条件下(21~39kPa)に溶媒を留去した後、無水酢酸103.4重量部を加え、100℃まで2時間かけて昇温した。同温で1時間保温した後、減圧条件下(3~19kPa)、内温36~120℃で無水酢酸および酢酸を留去し、3,3-ジメチ

10

20

30

40

50

ルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 4 7 0 . 4 重量部 (純分 4 4 7 . 1 重量部) を得た。 (含量 9 5 . 0 % 、 収率 9 4 . 5 %) この溶液中には 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物以外に 1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 1 . 5 重量部、無水酢酸 2 . 0 重量部、酢酸 1 . 2 重量部が含まれていた。

【 0 0 3 2 】

実施例 2

実施例 1 で得られた 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 4 4 9 . 5 重量部 (純分 4 2 7 . 3 重量部) を減圧条件下 (1 ~ 3 K P a) 、 内温 1 2 9 ~ 1 4 4 で単蒸留し、留出液温度 1 0 0 ~ 1 4 0 の 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物である留分 4 1 4 . 2 重量部 (純分 3 9 5 . 9 重量部) を取得した。 (含量 9 5 . 6 % 、 蒸留収率 9 2 . 7 %) この留分には 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物以外に 1 - メチル - 2 - ピロリジノン 1 5 . 9 重量部、無水酢酸 1 . 9 重量部、酢酸 0 . 7 重量部が含まれていた。

10

【 0 0 3 3 】

実施例 3

実施例 2 の蒸留で得られた 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 3 9 7 . 8 重量部 (純分 3 8 0 . 2 重量部) を t e r t - ブチルメチルエーテル 3 9 1 重量部に混合させた溶液に n - ヘキサン 7 6 重量部を内温 2 4 ~ 2 7 で 1 時間かけて滴下し、 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物の種晶 0 . 3 重量部を加えて 1 時間攪拌した。さらに n - ヘキサン 2 9 6 4 重量部を 1 時間かけて同温で滴下した後、 0 まで 5 時間かけて冷却した。同温 1 時間保温した後、結晶をろ過した。得られた結晶は t e r t - ブチルメチルエーテル 7 6 重量部、 n - ヘキサン 6 0 8 重量部からなる溶液で洗浄した後、ろ過器上で窒素を通気させ溶媒を乾燥させ、 3 , 3 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 3 5 1 . 3 重量部 (純分 3 5 0 . 5 重量部) を得た。 (含量 9 9 . 8 % 、 再結晶収率 9 2 . 2 %)

20

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D 307/93

C07C 51/087

C07C 51/48

C07C 61/04

CAplus(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)