

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4272270号
(P4272270)

(45) 発行日 平成21年6月3日 (2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日 (2009.3.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 41/26 (2006.01)

C O 7 C 41/26

C O 7 C 43/295 (2006.01)

C O 7 C 43/295

A

請求項の数 10 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平10-23707
 (22) 出願日 平成10年2月5日 (1998.2.5)
 (65) 公開番号 特開平10-259154
 (43) 公開日 平成10年9月29日 (1998.9.29)
 審査請求日 平成17年2月1日 (2005.2.1)
 (31) 優先権主張番号 97810064.2
 (32) 優先日 平成9年2月5日 (1997.2.5)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 396023948
 チバ ホールディング インコーポレーテ
 ッド
 C i b a H o l d i n g I n c .
 スイス国, 4057 バーゼル, クリベツ
 クシュトラーセ 141
 (74) 代理人 100064447
 弁理士 岡部 正夫
 (74) 代理人 100085176
 弁理士 加藤 伸晃
 (74) 代理人 100106703
 弁理士 産形 和央
 (74) 代理人 100096943
 弁理士 臼井 伸一

最終頁に続く

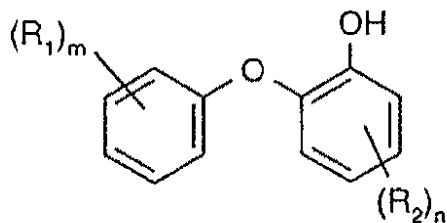
(54) 【発明の名称】 ハロゲン化ヒドロキシジフェニル化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

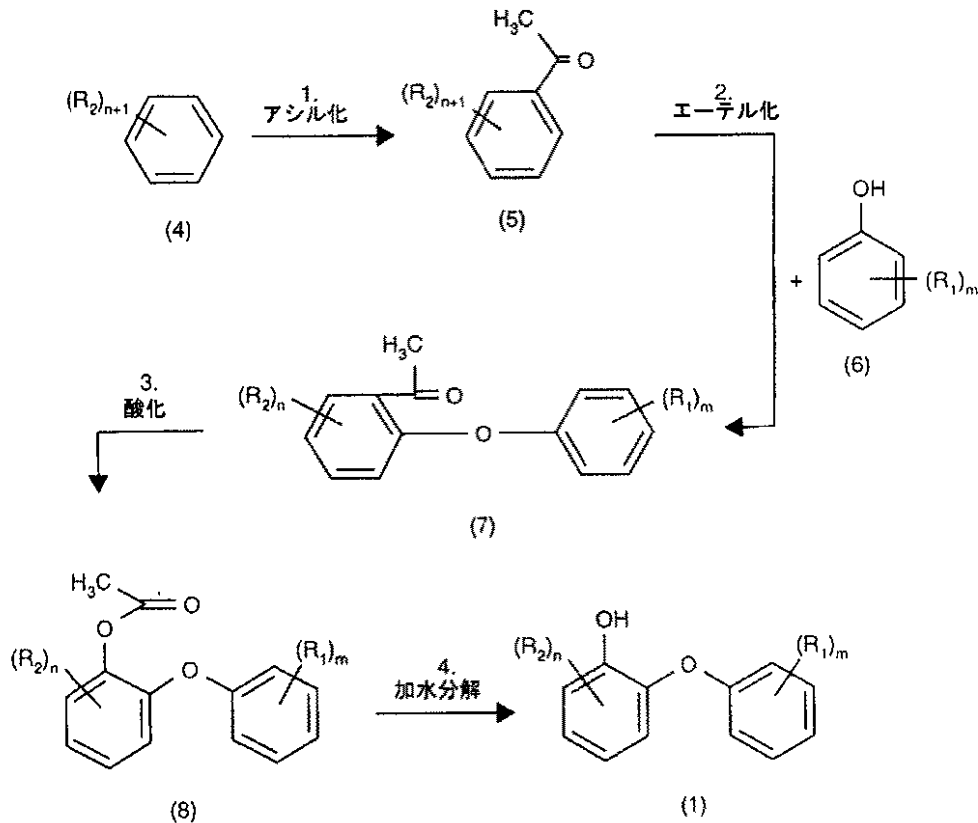
下記式 (1)

【化 1】



のハロゲン化ヒドロキシジフェニル化合物の製造に際し、後記の反応図式に従って、ハロゲン化ベンゼン化合物をアシル化し（第1工程）、そのアシル化された化合物をハロゲン化フェノール化合物を使用してエーテル化し（第2工程）、そのエーテル化された化合物を酸化し（第3工程）、そして第4工程において、その酸化された化合物を加水分解する方法において、第2工程が、有機又は無機強塩基、銅触媒、及びトルエン又はキシレン異性体混合物から選ばれる不活性有機溶媒の存在下に行われることを特徴とする方法。

【化 2】



(式中、
 R_1 と R_2 は C_1 、
 m は 1 乃至 3、そして
 n は 1 または 2 である)。

【請求項 2】

アシル化反応 (第 1 工程) が、ルイス酸の存在下において実施される請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

ハロゲン化アセチルがアシル化反応のために使用される請求項 1 乃至 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

塩化アセチルが、アシル化反応のために使用される請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

第 2 工程が、 NaOH または KOH を使用して、アルカリ性媒質中において実施される請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

m -クロロペル安息香酸の存在下において、酸化が実施される請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

ホウ酸ナトリウムとトリフルオロ酢酸との混合物の存在下において、酸化が実施される請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

下記式の化合物を製造する請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の方法

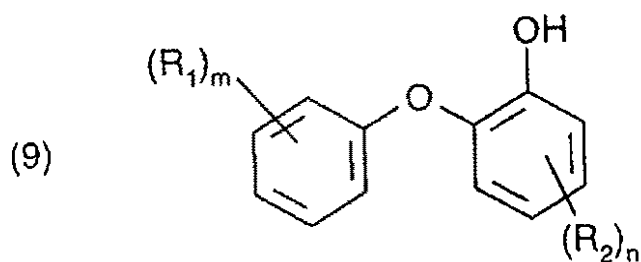
10

20

30

40

【化 3】



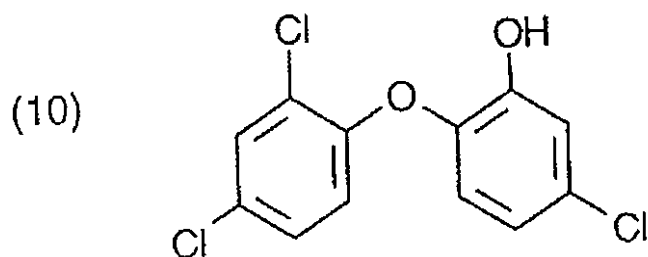
10

(式中、
 R_1 と R_2 とは C1 であり、
 m は 2 であり、そして、
 n は 1 である)。

【請求項 9】

下記式の化合物を製造することに関する請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【化 4】

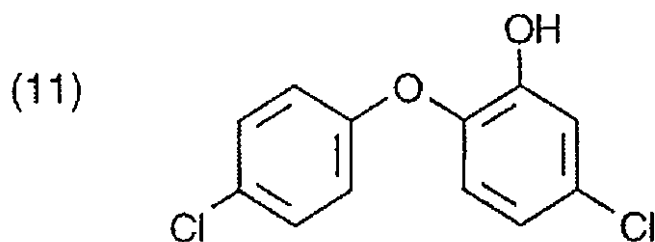


20

【請求項 10】

下記式の化合物を製造することに関する請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【化 5】



30

【発明の詳細な説明】

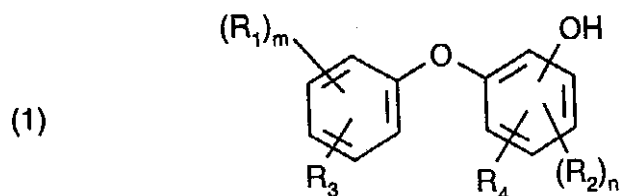
【0001】

本発明は、下記式のハロゲン化ヒドロキシジフェニル化合物の製造方法、ならびに有機材

40

料を微生物から保護するための消毒剤としてのそれらの化合物の使用に関する。

【化 7】



(式中、

50

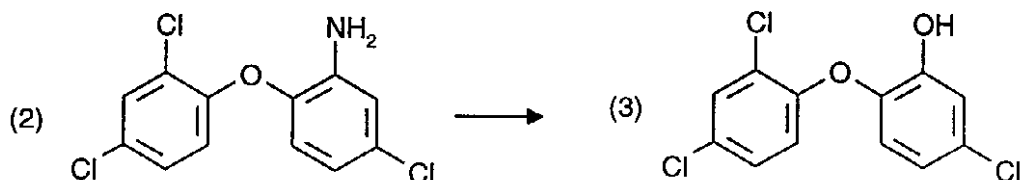
R_1 と R_2 とは互いに独立的にF、Cl またはBr、
 R_3 と R_4 とは互いに独立的に水素または C_1-C_4 アルキル、
 m は1乃至3、
 n は1または2である)。

【0002】

ハロゲン化ヒドロキシジフェニル化合物の製造、特に2-ヒドロキシ-2'、4、4'-トリクロロジフェニルエーテル(トリクロサン; 下記式(3)の化合物)の製造は、通常2-アミノ-2'、4、4'-トリクロロジフェニルエーテル(TADE; 式(2)の化合物)をジアゾ化し、次に加水分解することによって実施されている。

【化8】

10



しかしながら、この方法の収率は、種々の競合的化学反应が起こるために、不満足なものである。

【0003】

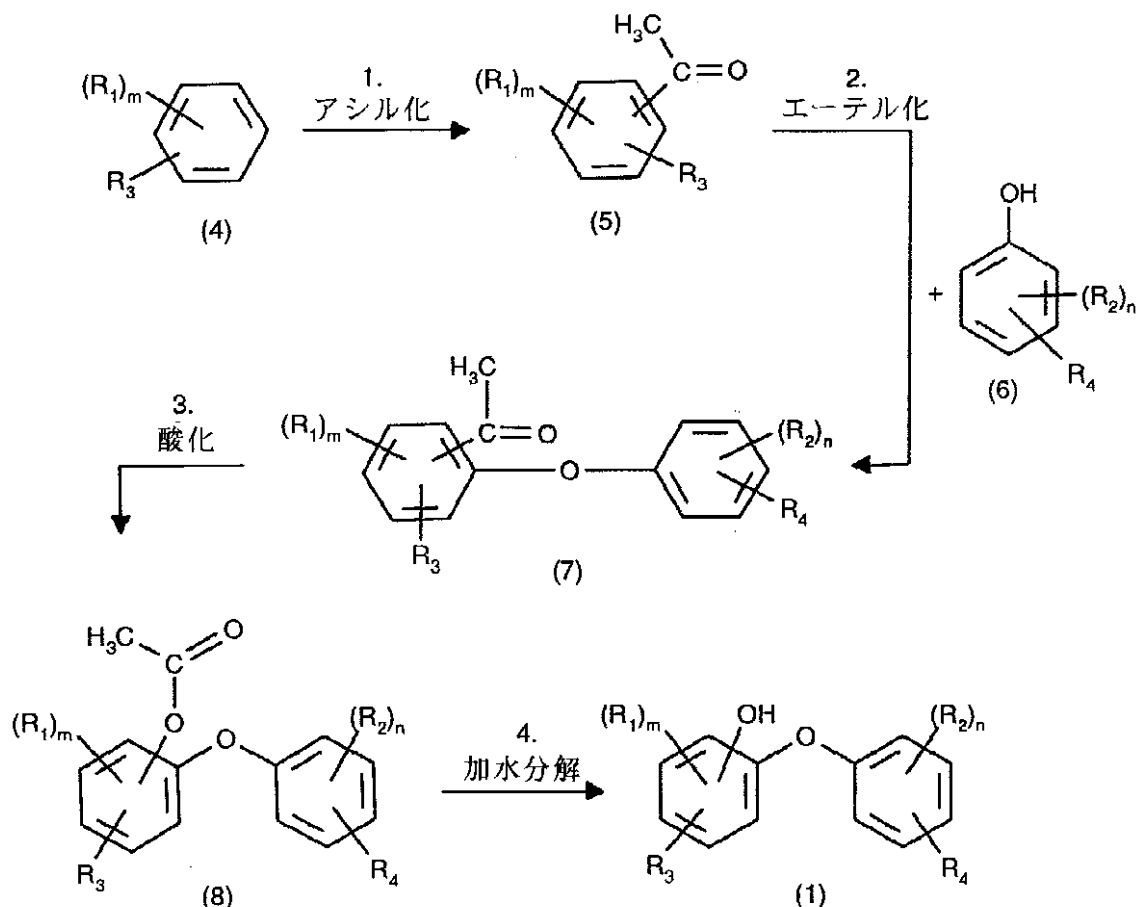
20

したがって、本発明は、望ましくない副反応をおさえて、ハロヒドロキシジフェニル化合物を製造する経済的な方法を見出すことを、その目的とする。

【0004】

しかして、この目的は、本発明による四段階反応によって達成される。すなわち、下記反応図式に従って、第1工程においてハロゲン化ベンゼン化合物をアシル化し、第2工程において、そのアシル化された化合物をハロゲン化フェノール化合物を使用してエーテル化し、第3工程において、そのエーテル化された化合物を酸化し、そして第4工程において、その酸化された化合物を加水分解するのである。

【化9】



(上記図式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m および n は式(1)において定義した通りである)。

【0005】

第1工程(アシル化反応)においては、式(5)の化合物が生成される。通常、この反応はルイス酸、たとえばハロゲン化アルミニウム、特に塩化アルミニウムの存在下において実施される。この場合、ルイス酸は、式(5)のハロゲン化化合物を基準にして、1乃至3モル、好ましくは1.25乃至2モルの量で使用される。この反応のために使用するアシル化剤の1つの例はハロゲン化アシル、特に塩化アセチルである。

C_1 - C_4 アルキルは、好ましくは直鎖状または分枝状アルキル基、たとえばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルまたは tert -ブチルである。

ルイス酸とアシル化剤とは、好ましくは等モル量で使用される。反応は、フリーデル-クラフツ反応に通常使用される溶剤、たとえば塩化メチレンまたは塩化エチレン中において実施される。この反応工程の反応時間は重要な要素ではなく、広い範囲内で選択できる。たとえば、1乃至18時間の範囲から選択できる。

【0006】

第2反応工程においては、式(7)の化合物が生成される。式(6)のハロゲン化フェノール化合物の遊離 OH 基のエーテル化は、通常、有機または好ましくは無機の強塩基、たとえば NaOH または KOH を使用して、アルカリ性媒質中において、銅触媒および不活性有機溶剤たとえばトルエンまたはキシレン異性体混合物の存在下において実施される。この反応工程の反応時間は、通常1乃至24時間、好ましくは2乃至10時間である。反応温度は80乃至250、好ましくは100乃至170の範囲である。

【0007】

第3反応工程(酸化)においては、式(8)の化合物が生成される。式(7)のアシル化化合物の式(8)の化合物への酸化(Baeyer-Villiger反応)は、各種の酸化剤を使用して実施することができる。適当な酸化剤は、たとえば下記のものである：

- 触媒量の過塩素酸の存在する希過酢酸と無水酢酸との混合物；
- 水中の *m* - クロロ過安息香酸 (MCPBA)；
- ジペルオキシドデカンジオン酸 (DPDDA)；
- 希過酢酸と無水酢酸と硫酸との混合物；
- 過安息香酸物 (PBA)；
- ホウ酸ナトリウムとトリフルオロ酢酸との混合物；
- ギ酸、過酸化水素、無水酢酸、五酸化リンおよび酢酸の混合物；
- 酢酸、過酸化水素、無水酢酸および五酸化リンの混合物；
- $K_2 S_2 O_8$ 、硫酸、および 1：1 水 / メタノール混合物の混合物；
- 酢酸とモノペルオキシマレイン酸のカリウム塩との混合物；
- トリクロロメチレンとモノペルオキシマレイン酸のカリウム塩と硫酸水素ナトリウムとの混合物；
- 無水マレイン酸、無水酢酸、過酸化水素およびトリクロロメタンの混合物；
- 無水マレイン酸と尿素 - 過酸化水素錯塩と酢酸との混合物；
- モノペルフトタル酸マグネシウム；
- 無水酢酸と硫酸と $H_2 O_2$ との混合物；
- ジクロロ酢酸と $H_2 O_2$ との混合物。

10

m - クロロ過安息香酸 (MCPBA)、ホウ酸ナトリウムとトリフルオロ酢酸との混合物、または無水酢酸と $H_2 O_2$ との混合物を酸化のために使用するのが好ましい。所望の場合には、市場において入手可能な湿潤剤を、さらに酸化剤に加えることができる。反応時間は広い範囲で選択することができ、約 0.5 乃至 15 時間好ましくは 1 乃至 8 時間である。反応温度は - 20 乃至約 100、好ましくは 0 乃至約 85 である。

20

【0008】

式 (1) の目的のハロヒドロキシジフェニルエーテルを生成するための加水分解工程は、酸性またはアルカリ性媒質中において定量的に進行する。

【0009】

本発明の方法は、好ましくは、 R_1 と R_2 とが Cl である式 (1) のハロヒドロキシジフェニル化合物の製造に関する。

【0010】

特に好ましい式 (1) の化合物は、

30

m が 2 であり、そして

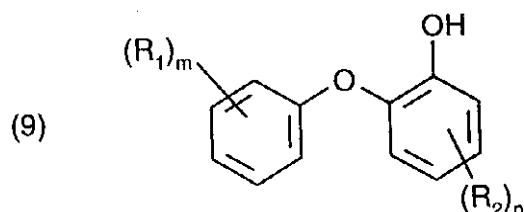
n が 1 であるか、または

m と *n* とが 1 である式 (1) の化合物である。

【0011】

特に好ましい式 (1) の化合物は下記式の化合物である

【化 10】



40

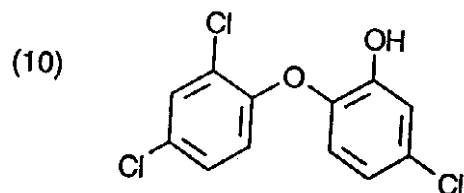
(式中、
 R_1 と R_2 とが Cl、
m は 2、そして
n は 1 である)

【0012】

とりわけ好ましいのは下記式の化合物

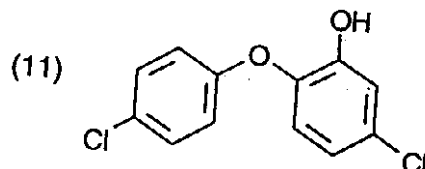
50

【化 1 1】



または下記式の化合物である。

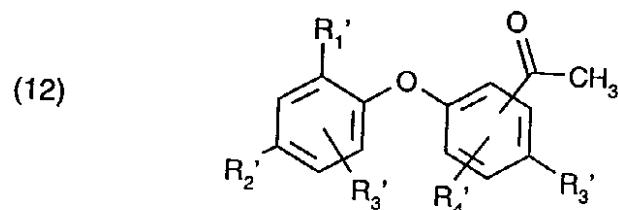
【化 1 2】



【0 0 1 3】

いくつかのケースにおいては、第2反応工程（ウルマン縮合）において生成されるアシル化合物は、新規化合物である。それらは下記式で表される化合物である

【化 1 3】



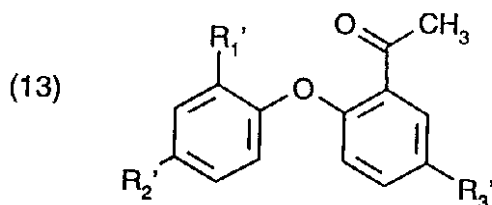
（式中、

R_1' 、 R_2' および R_3' は互いに独立的に F、Cl または Br であり、 R_4' と R_5' とは互いに独立的に水素または C_1 - C_5 アルキルである）。

【0 0 1 4】

特に、下記式の新規化合物が好ましい

【化 1 4】



（式中、 R_1' 、 R_2' および R_3' は互いに独立的に F、Cl または Br である）。

【0 0 1 5】

本発明の方法によって製造されるハロゲン化ヒドロキシジフェニル化合物は水に不溶であるが、うすい水酸化ナトリウム溶液および水酸化カリウム溶液に可溶であり、かつすべての有機溶剤に実質的に可溶である。このような溶解特性の故に、これら化合物は微生物、特に細菌の抑制のためにきわめて多様な用途を有し、そして有機材料および製品を、微生物による攻撃から保護するための消毒剤として非常に多様に使用することができる。すなわち、本化合物は、たとえば湿潤剤または分散剤を加えて、希釈した、または希釈しない形で有機材料および製品に付与することができる。また、人の皮膚および手の消毒および洗浄のためのセッケンまたは合成洗剤として歯科衛生組成物および硬質物品に使用すること

10

20

30

40

50

ができる。

以下の実施例によって本発明を説明する。これらの実施例は、本発明を限定するものではない。

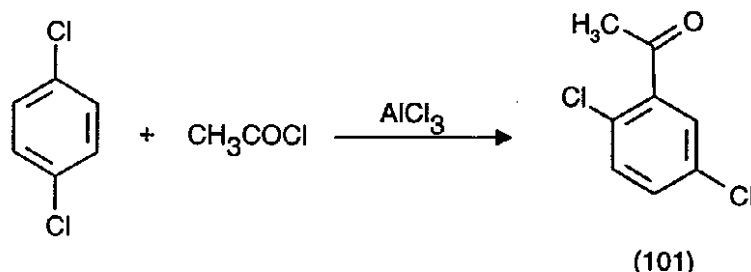
【 0 0 1 6 】

製造例

実施例 1 2、5 - ジクロロアセトフェノンの製造 (第 1 反応工程)

反応式

【 化 1 5 】



10

滴下漏斗、攪拌器および還流冷却器を具備した装置内において、p - ジクロロベンゼンの 147 g (1.0 モル) を 60 において完全に溶融する。この溶融物に、120 g (0.9 モル) の無水 $AlCl_3$ を添加する。次いで、その容易に攪拌できる懸濁物に、60 において、約 1 時間かけて塩化アセチルの 39.3 g (0.5 モル) を滴加する。ゆっくりと透明溶液となる。110 に加熱した後、この温度において混合物を 7 時間攪拌する。室温に冷却した後、褐色反応混合物を、水 200 g と氷 200 g との混合物の上に注意深く傾瀉して加水分解する。この加水分解の間、混合物の温度を、外部冷却によって、30 乃至 40 に保持する。相分離後、下側の有機相を 400 ml の水で洗い、もう一度新たに相分離した後、分別蒸留する。水相を捨てる。

20

収量：2, 5 - ジクロロアセトフェノン 66 g (塩化アセチルを基準にして理論値の 70%)。

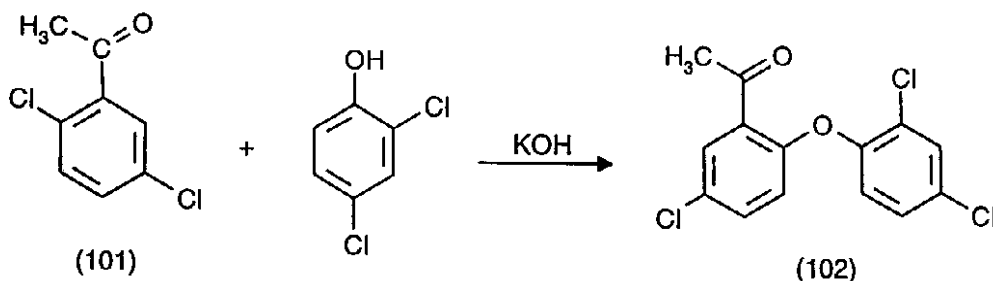
【 0 0 1 7 】

実施例 2 1 - (5 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) フェニルエタノン (第 2 反応工程) の製造

30

反応式

【 化 1 6 】



40

最初に、2, 4 - ジクロロフェノールの 163 g を、85% KOH 22.0 g およびキシレン異性体混合物 167 ml と一緒に装置に導入する。この全体を還流加熱し、そして共沸蒸留によって水を除去する。次に、透明赤褐色溶液を 100 に冷却し、2, 5 - ジクロロアセトフェノン〔式 (101) の化合物〕189 g と塩基性炭酸銅 0.8 g とで処理し、140 に加熱し、この温度において、8 時間以内攪拌する。この攪拌の間に、反応溶液の色が暗赤褐色に変わり、白色沈殿が析出する。この沈殿を濾過除去する。おだやかな水流真空下において、キシレンの大部分を留去した後、208 g の留分を得る。この留分は、出発物質の 2, 4 - ジクロロフェノールと 2, 5 - ジクロロアセトフェノンとのほか

50

に、さらにいくらかのキシレン（沸点 30 乃至 85 / 0.5 乃至 1 mmHg）を含有している。やや黄色味を帯びた第 2 留分（沸点 165 乃至 175 / 1 mmHg）として式（102）の化合物 82 g を得る。これは、使用した KOH を基準にして、理論値の 82 % の収量に相当する（融点 = 91）。

$C_{14}H_9Cl_3O_2$ （分子量 = 315.58）の分析：

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>	<u>O</u>
計算値 [%]	53.28	2.87	33.7	10.14
測定値 [%]	53.31	2.85	33.37	10.31

10

【0018】

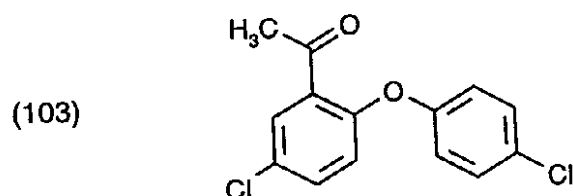
実施例 3 1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - ジクロロフェノキシ)フェニル)エタノン (第 2 反応工程) の製造

実施例 2 に記載したように操作を実施した。ただし、ジクロロフェノールの 163 g の代わりに 4 - クロロフェノールの 128.6 g を使用した。

140 において 2 時間反応させた後、実施例 2 に記載したように仕上げを行った。223 g の前留分（沸点 30 乃至 112 / 1 mmHg）の後に、91 g の主留分（沸点 112 乃至 173 / 1 mmHg）を得た。これは出発物質 2、5 - ジクロロアセトフェノンのほかに下記式の反応生成物を 80 % 以上含有している。

【化 17】

20



この生成物は冷却時に固化し、白色粉末（融点 = 64）を与える。

$C_{14}H_{10}Cl_2O_2$ （分子量 = 281.14）の分析：

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>	<u>O</u>
計算値 [%]	59.81	3.59	25.22	11.38
測定値 [%]	59.74	3.48	25.49	11.29

30

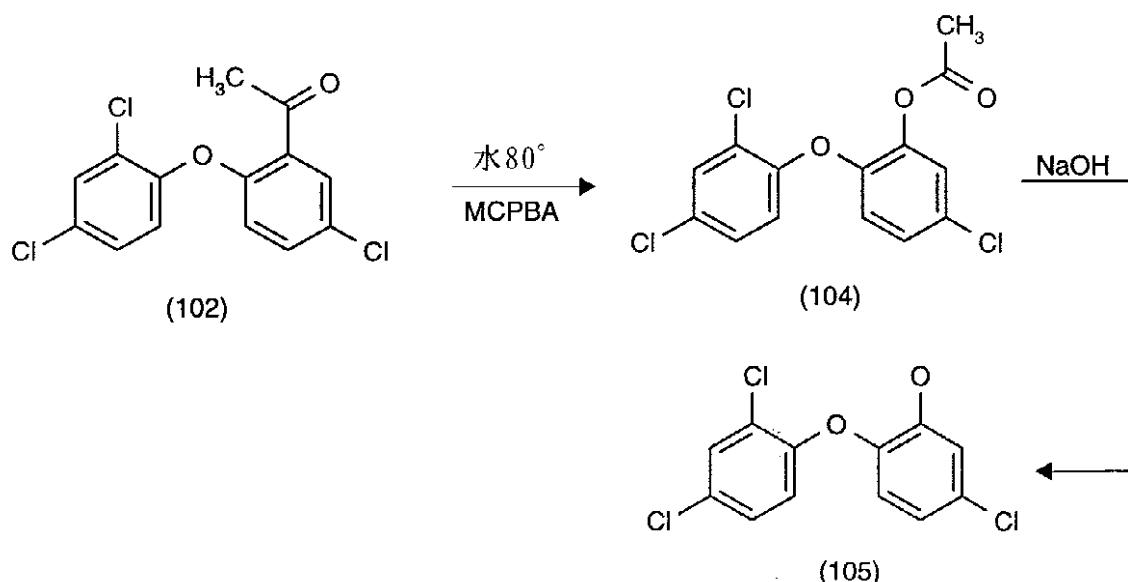
【0019】

実施例 4 m - クロロ過安息香酸 (MCPBA) を使用した Baeyer-Villiger 酸化による 5 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)フェノールの製造 (第 3 および第 4 反応工程)

反応式：

【化 18】

40



10

式(102)のアセチル化合物6.3gを、20の脱イオン水40ml中に懸濁する。これにm-クロロ過安息香酸(MCPBA)9.8gを分散混合し、そしてこの混合物を攪拌しながら加熱する。52から、樹脂/水相が形成する。この混合物を約80に加熱し、この温度を6時間保持する。

20

過剰の過酸化物を除去するために、亜硫酸水素ナトリウム0.5gを用いて、この混合物を処理する。塩化エチレンの50mlと10規定のNaOH4gとの添加によって透明な2つの相を得る。pH約12のその水相を分離除去し；溶剤相を中性となるまで水で洗う。溶剤を蒸留後、式(104)の結晶性化合物5.5gが残留する(フェノールエステル中間生成物)。

加水分解のため、このフェノールエステルを塩化エチレンの50mlと5規定の水酸化ナトリウム溶液10mlとの混合物中に溶解する。この溶液を70乃至73に加熱し、そしてこの温度に15分間保持する。酢酸を使用してpHを約4に調整し、二相に分離する。溶剤を除去した後、式(105)のベージュ色の粗生成物4.9gを得る。

30

清澄濾過し、石油エーテル80/110から再結晶すると、融点56乃至57の無色結晶として純生成物を得る。

【0020】

実施例5 NaBO_3 を使用したBaeyer-Villiger酸化による5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノールの製造(第3および第4反応工程) 式(102)のアセチル化合物6.3gを、トリフルオロ酢酸の20ml中に懸濁し、そしてこの懸濁物を、20において、過ホウ酸ナトリウム四水和物9.3gで処理する。ついで、40に加熱し、そしてよく攪拌しながらこの温度に90分間保持する。生成したフェノールエステルを加水分解した後、実施例4と同様に仕上げ操作を実施して、式(105)の粗生成物5.4gを得る。

40

【0021】

実施例6 無水酢酸/ H_2O_2 を使用したBaeyer-Villiger酸化による5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノールの製造

無水酢酸18mlを、-5において、98%硫酸4.5mlと混合する。この混合物に、非常に激しく攪拌しながら、-5乃至-3において、25分間かけて、30%過酸化水素4.2mlを滴下添加する。得られた乳状エマルジョンを、-5において、塩化メチレンの12.5mlで処理する。透明溶液が生じる。

この溶液を、非常に激しく攪拌しながら、3分間かけて、0乃至-5の温度において、下記よりなる混合物に添加する：

式(102)のアセチル化合物 7.9g,

50

塩化メチレン 15 ml、
 100%酢酸 18 ml、
 98%硫酸 13.5 ml。

この反応混合物は二相分離し、暗色である。反応を、0乃至5 において1時間、10 において4時間、15 において1時間保持する。最後に、20 において、20時間保持して反応を完結させる。この時に、中間的に生成された式(104)のフェノールエステルも、式(105)のフェノール誘導体へ部分的に加水分解される。

過剰の過酸化水素を分解した後、塩化メチレンを留去する。加水分解を完全に達成するため、温度を100 に4時間保持する。生成物を、塩化メチレンで抽出して回収する。溶剤を蒸留した後に、油状残留物として式(105)の粗生成物7 gが残る。この粗生成物を常法により精製して、融点56乃至57 の生成物を得る。

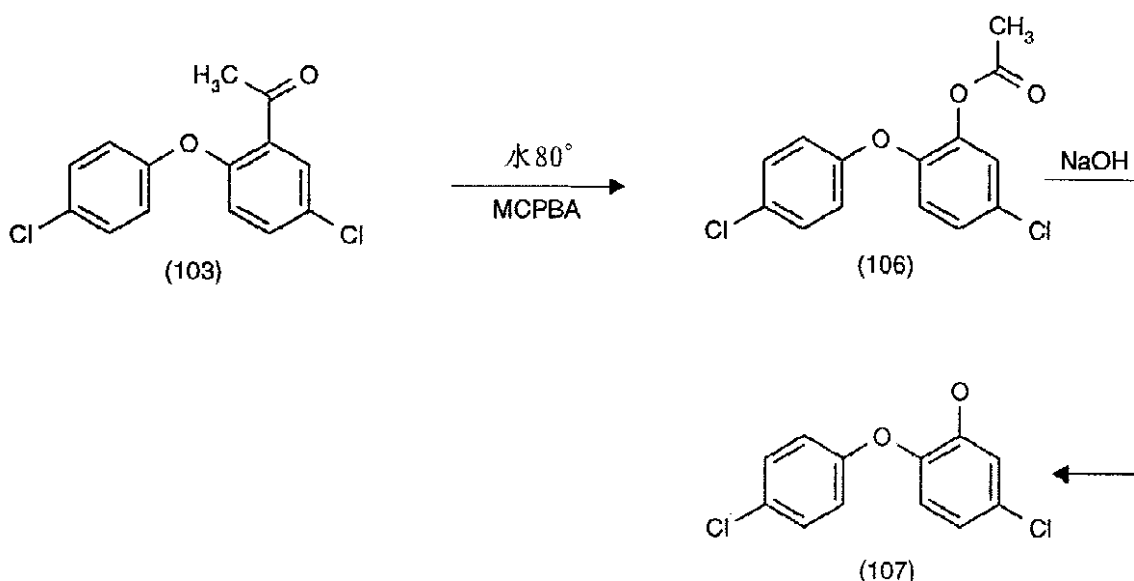
10

【0022】

実施例7 5 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェノキシ) フェノールの製造 (第3および第4反応工程)

反応式：

【化19】



20

30

式(103)のアセチル化合物14 gを、湿潤剤を使用して20 の脱イオン水100 ml中に懸濁する。これに70%の3 - クロロ過安息香酸 (MCPBA) 29 gを分散混合し、そして攪拌しながらこの混合物を加熱する。52 から、樹脂 / 水相が形成する；この混合物を約80 に加熱し、この温度を7時間保持する。

過剰の過酸化物を除去するために、亜硫酸水素ナトリウム0.5 gを用いて処理する。キシレン異性体混合物50 mlと10規定NaOH9 gとの添加によって透明な2つの相を得る。pH約12のその水性相を分離除去し；式(106)の化合物を含む溶剤相を中性となるまで水で洗う。

40

このエステルの加水分解するため、キシレン相を10%NaOHを用いて処理し、そして還流下(約95)5時間攪拌する。このあと、キシレン相を分離除去し、そして薄褐色水性相を、25 の34%塩酸4 gを使用してpH約3に調整する。この時に、ベージュ色に着色した砂状沈殿として生成物が沈殿する。濾過後、この生成物を、吸引濾過し、水でよく洗う。乾燥後、融点73乃至74 の式(107)の粗生成物5 gを得る。

石油エーテル80 / 110から再結晶した後、融点74乃至74.5 の無色結晶として純生成物を得る。

【0023】

実施例8 - 14

50

上記製造例に記載した方法に従って、下記化合物を得る：

【表 1】

実施例	アセチル化合物	最終生成物
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

10

20

30

40

フロントページの続き

- (74)代理人 100091889
弁理士 藤野 育男
- (74)代理人 100101498
弁理士 越智 隆夫
- (74)代理人 100096688
弁理士 本宮 照久
- (74)代理人 100102808
弁理士 高梨 憲通
- (74)代理人 100104352
弁理士 朝日 伸光
- (74)代理人 100107401
弁理士 高橋 誠一郎
- (74)代理人 100106183
弁理士 吉澤 弘司
- (72)発明者 ウァース ブアルクハルト
スイス国, 4 0 5 1 パーゼル, リッターガッセ 2 9
- (72)発明者 アーマンド デイ テオドロ
ドイツ国, 7 9 6 1 8 ラインフェルデン, ブルンネンヴェク 1 8
- (72)発明者 ヴェルナー フェルツル
フランス国, 6 8 4 4 0 エッシェンツウィラー, 4, リュー ドゥ ラルジャン
- (72)発明者 ディーター ライネール
ドイツ国, 7 9 4 0 0 カンデルン, ヴォルフスホイレ 1 0
- (72)発明者 ルドルフ ツィンク
スイス国, 4 1 0 6 ターウィル, ネルケンシュトラッセ 1 9
- (72)発明者 ハンスペーター ザウター
ドイツ国, 7 9 6 5 0 ショフハイム, ヴェルダーシュトラッセ 3
- (72)発明者 ウーウェ グロンデ
ドイツ国, 7 9 6 1 8 レインフェルデン, バーンホフシュトラッセ 3 5

審査官 松本 直子

- (56)参考文献 特開昭46-004971(JP,A)
特公昭42-002578(JP,B1)
特表平03-501851(JP,A)
特開昭63-115839(JP,A)
特開平02-131443(JP,A)
特開昭59-193839(JP,A)
特開昭57-142941(JP,A)
J. Med. Chem., 1983年, Vol.26, p.1353-1360

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 41/26
C07C 43/295
C07C 45/46
C07C 49/80
C07C 67/42
C07C 69/157