(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3794725号
(P3794725)
(45)発行日　平成18年7月12日(2006.7.12)　(24)登録日　平成18年4月21日(2006.4.21)

(51)Int.Cl.		F I	
C07C 47/55	(2006.01)	C07C	47/55
C07C 45/63	(2006.01)	C07C	45/63
A01N 35/04	(2006.01)	A01N	35/04

請求項の数 1　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平6-296037
(22)出願日　平成6年11月7日(1994.11.7)
(65)公開番号　特開平7-188093
(43)公開日　平成7年7月25日(1995.7.25)
審査請求日　平成13年7月13日(2001.7.13)
(31)優先権主張番号　P4338525.7
(32)優先日　平成5年11月11日(1993.11.11)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

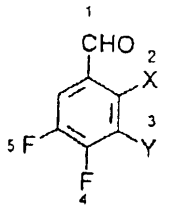
前置審査

(73)特許権者　591063187
バイエル　アクチェンゲゼルシャフト
Ｂａｙｅｒ　Ａｋｔｉｅｎｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ
ドイツ連邦共和国　レーフエルクーゼン（番地なし）
Ｄ－５１３６８　Ｌｅｖｅｒｋｕｓｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉
(72)発明者　アルブレヒト・マルホルト
ドイツ５１３７３レーフエルクーゼン・カール－ドウイスベルク－シユトラーセ３２９

最終頁に続く

(54)【発明の名称】４，５－ジフルオロベンズアルデヒド類の製造方法

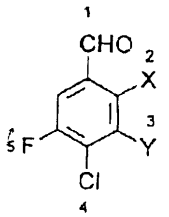
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



(I),

［式中、Ｘはフッ素または塩素を表し、そしてＹは、水素または塩素を表す］で表される４，５－ジフルオロベンズアルデヒド類を製造するための無触媒の方法において、式（ＩＩ）

【化２】



(II),

［式中、ＸおよびＹは、式（Ｉ）で定義したのと同じである］で表されるベンズアルデヒド類とフッ素化剤とを反応させることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、アルデヒド基に対して４および５位にフッ素原子を含んでいる環フッ素化ベンズアルデヒド類の製造方法に関するものである。

【０００２】

ヨーロッパ特許出願公開第Ｂ１－２８９　９４２号は、塩素化、臭素化および／またはヨウ素化されているベンズアルデヒド類内のハロゲン原子を完全もしくは部分的にフッ素で置換することができることを開示している。この特許出願の実施例を調べた結果、この方法でフッ素による置換が可能なのはそのアルデヒド基に対して２位および４位に存在している塩素原子のみであることが示されている（実施例１から１８を参照）。このアルデヒド基に対して３位および／または５位に存在している塩素原子は変化しないままである（実施例１９を参照）。従って、３－および／または５－フルオロベンズアルデヒド類を製造すべき場合、本質的に異なる合成ルートを探求する必要がある。

【０００３】

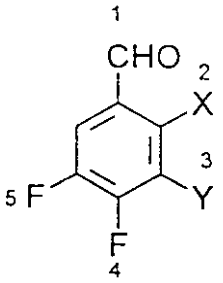
更に、ヨーロッパ特許出願公開第Ｂ１－２８９　９４２号には、そこに記述されている様式で２，４－ジクロロベンズアルデヒド類の変換を行って生じさせることができるのは２，４－ジフルオロベンズアルデヒド類のみであり、２－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒド類または２－フルオロ－４－クロロベンズアルデヒドを生じさせるのは不可能であることが示されている（実施例１６）。

【０００４】

式（Ｉ）

【０００５】

【化３】



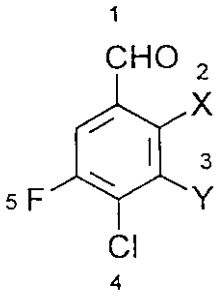
(I),

【０００６】

［式中、
Ｘは、フッ素または塩素を表し、そして
Ｙは、水素または塩素を表す］
で表される４，５－ジフルオロベンズアルデヒド類の製造方法をここに見い出し、ここで、この方法は、
式（ＩＩ）

【０００７】

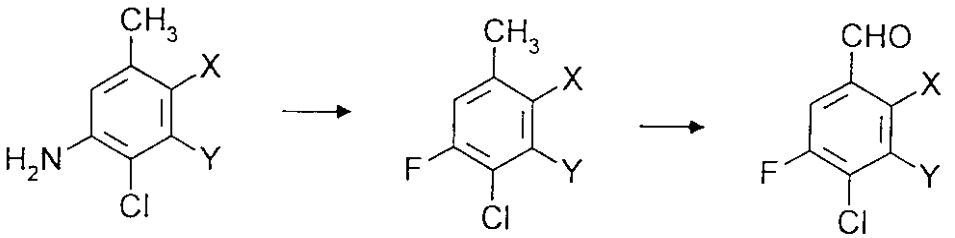
【化４】



(II),

【０００８】
［式中、
ＸおよびＹは、式（Ｉ）で定義したのと同じである］
で表されるベンズアルデヒド類とフッ素化剤とを反応させることを特徴としている。
【０００９】
本発明の方法に適切な出発材料は、例えば、２，５－ジフルオロ－４－クロロベンズアルデヒド、５－フルオロ－２，４－クロロベンズアルデヒド、３，５－ジフルオロ－３，４－ジクロロベンズアルデヒドおよび５－フルオロ－２，３，４－トリクロロベンズアルデヒドなどである。
【００１０】
適切なフッ素化剤は、例えばナトリウム、カリウムおよび／またはセシウムのフッ化物である。フッ化カリウム、フッ化ナトリウムとフッ化カリウムの混合物そしてまたフッ化ナトリウムとフッ化セシウムの混合物が好適である。
【００１１】
例えば、その用いる式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒド内に存在している置換すべき塩素１モル当たり０．８から２モルの量でフッ素化剤を用いることができる。この量は好適には１から１．５モルである。
【００１２】
一般に、溶媒の存在下で本発明のフッ素化を実施するのが有利である。適切な溶媒は、例えばジメチルアセトアミド、ジエチルアセトアミド、ジブチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－メチルカプロラクタム、ジメチルスルホキサイド、ジメチルスルホンおよびテトラメチレンスルホンなどである。
【００１３】
ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドンおよびテトラメチレンスルホンが好適である。
【００１４】
例えば、用いるフッ素化剤１モル当たり５０から２００ｍＬの溶媒を用いることができる。種々の溶媒の混合物も使用可能である。
【００１５】
一般にまた、触媒の存在下で本発明のフッ素化を実施するのが有利である。適切な触媒は、例えばクラウンエーテル類とハロゲン化第四級アンモニウムおよびホスホニウムなどである。
【００１６】
クラウンエーテル類とハロゲン化ホスホニウムが好適である。
【００１７】
例えば、その用いる式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒド１モル当たり０．０１から０．１モルの量で触媒を加えることができる。この量は好適には０．０１から０．０５モルである。
【００１８】
例えば、１６０から２３０℃の温度で本発明のフッ素化を実施することができる。１８０から２１０℃が好適である。

【００１９】
例えば、この反応を行っている間の圧力は１から２０バールであってもよい。１から６バールが好適である。
【００２０】
バッチ式および連続的に本発明の方法を実施することができる。
【００２１】
例えば、反応生成物を蒸留で分離することなどによって、本発明の方法を実施した後存在している反応混合物の処理を行うことができる。
【００２２】
本発明の方法の実施では、一般に、該フッ素化剤と溶媒を最初に仕込み、そして次に、任意に真空下、存在している何らかの水と一緒に溶媒を少量蒸留除去した後でのみ、式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒドおよび任意の触媒および／または不活性ガス（例えばN_2）を添加するのが有利である。
【００２３】
本発明の方法で使用可能な式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒド類は、例えば、相当する３－アミノ－４－クロロトルエンまたは５－アミノ－２，４－ジクロロトルエンなどから製造可能である。これらを亜硝酸ナトリウムおよびジメチルアミンと反応させそして次にフッ化物イオンの存在下で煮詰めることを経由して、これらを相当する３－フルオロ－クロロトルエンに変化させることができる（反応法則に関しては米国特許第４　０７５　２５２号を参照）。
【００２４】
このフルオロクロロトルエンを用い、このメチル基の塩素化に続く酸鹸化を行うことによって、相当する式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒドを得ることができる（反応法則に関してはＨｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ著「Ｍｅｔｈｏｄｅｎ　ｄｅｒ　ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ　Ｃｈｅｍｉｅ」、第４版、ＶＩＩ／１巻、２１１ｆｆ．頁参照）。
【００２５】
この必要とされる式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒド類へのルートは、例えば、下記の反応図式：
【００２６】
【化５】



(II)

【００２７】
で説明される。
【００２８】
この場合の出発材料として必要な３－アミノ－４－クロロトルエン類は市販品であるか、或はＲｏｓｅｎｍｕｎｄ反応を用いた公知酸ハロゲン化物の環塩素化で入手可能である。
【００２９】
本発明の方法で製造可能な式（Ｉ）で表される環フッ素化ベンズアルデヒド類は、薬剤の製造で重要な中間体である。
【００３０】
例えば、最初に、式（Ｉ）で表される環フッ素化ベンズアルデヒド類をそれのアルデヒド

基の所で塩素化することによってそれの変換を行うことにより、相当するベンゾイルクロライドを生じさせることを経由して、抗菌剤を製造することができる。次に、ヨーロッパ特許出願公開第Ａ１－５５０　９０３号に記述されているようにして、この塩化ベンゾイルを抗菌剤に変化させることができる。

【００３１】

冒頭に示した従来技術を鑑み、本発明に従って３－フルオロ－４－クロロベンズアルデヒド内の塩素を成功裏にフッ素で置換することができることは極めて驚くべきことである。更に、その選択したフッ素化剤量に応じて、任意に、そのアルデヒド基に対して２位に位置している全ての塩素原子をフッ素で置換するか或は変化させないで残すことができることは驚くべきことである。このようなフッ素化に関する段階的選択性は全く予想不可能であった、と言うのは、両方の塩素原子とも（即ち２位と４位に位置している塩素原子）活性化された場所に位置しているからである。

【００３２】

【実施例】

実施例１

５００ｍＬのテトラメチレンスルホンの中に入っている１６３ｇのフッ化カリウムを、撹拌している装置の中に入れた後、真空中で部分的に留出させた（留出物：１００ｍＬ）。次に、１４２ｇの２，３，４－トリクロロ－５－フルオロベンズアルデヒドを加え、そして窒素下１９０℃で１０時間撹拌した後、この圧力を２０ミリバールにまで下げることでその生成物を留出させて、冷却されている貯蔵容器の中に入れた（１２０ｇの留出物）。新しく蒸留を行うことによって３－クロロ－２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒド（沸点：６６から６８℃／１５ミリバール）が６５ｇ得られ、そして次の溜分として２，３－ジクロロ－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドが得られたが、これは、このフッ素化で再び使用可能である。

【００３３】

実施例２

２２５ｍＬのテトラメチレンスルホンの中に入っている８７ｇのフッ化カリウムを、撹拌している装置の中に入れた後、乾燥を行う目的で２０ミリバールで部分的に留出させた。次に、９６．５ｇの２，４－ジクロロ－５－フルオロベンズアルデヒドと５ｇの臭化テトラフェニルホスホニウムを加え、そしてこの混合物を撹拌しながら１９０℃で５時間加熱した。次に、この反応混合物を２０ミリバールで蒸留した。これにより、２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドが７８重量％そして２－クロロ－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドが９．４重量％含まれている留出物が６８ｇ得られた。分別蒸留を行うことにより、沸点が６５から６７℃／２０ミリバールの２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドが５１．５ｇそして沸点が９０から９２℃／２０ミリバールの２－クロロ－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドが５１．２ｇ得られた。

【００３４】

実施例３

臭化テトラフェニルホスホニウムを加えずそして反応時間を長くして１０時間にする以外は実施例２の操作を繰り返した。これにより、２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドが２２．２重量％そして２－クロロ－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドが４９．４重量％含まれている粗留出物が７８ｇ得られた。

【００３５】

実施例４

出発材料の製造

ａ）３５重量％濃度の塩酸水溶液が４００ｍＬでありそして水が１１５０ｍＬである混合物に、３５８ｇの３－アミノ－４，６－ジクロロトルエンを滴下した。この混合物を５０℃で１時間撹拌した後、０℃に冷却した。次に、３２０ｍＬの水に溶解させた１６８ｇの亜硝酸ナトリウムを計量して迅速に０から５℃で加え、そして添加が終了した後、この混合物を更に３０分間撹拌した。

【００３６】
ｂ）その間に、別の反応容器の中に水を２２００ｍＬそして４０％濃度のジメチルアミン水溶液を２６４ｇ入れ、その中に６４１ｇの炭酸ナトリウムを溶解させた後、９２０ｍＬのクロロホルムを加えた。その後、ａ）に記述した如く入手したジアゾニウム塩溶液を計量して５℃で加え、そして添加が終了した後、この混合物を更に５時間撹拌した。その後、相分離させ、その有機相を水で２回洗浄し、そして減圧下で溶媒を取り出した後、融点が３８から４０℃の粗３－ジメチルトリアゼニル－４，６－ジクロロトルエンが４２０ｇ得られ、この生成物を、さらなる精製を行うことなく次の反応段階で用いた。
【００３７】
ｃ）７２０ｍＬの無水フッ化水素をステンレス鋼製圧力容器の中に入れ、そしてｂ）で記述した如く入手したトリアゼン化合物を計量して－６℃で加えた。次に、この容器を８バールの窒素で加圧し、そして撹拌しながら加熱した。１３０から１４０℃で、圧力維持バルブを用いてその圧力を２０バールに調整した。この反応が完了した後（さらなる窒素発生なし）、この混合物を冷却し、そしてまだ存在しているフッ化水素を蒸留除去した。その残存している残渣をジクロロメタンに溶解させ、この溶液を水で洗浄した後、真空中でその溶媒を除去した。その時残存している残渣の蒸留を行うことにより、沸点が７５℃／１５ミリバールの３－フルオロ－４，６－ジクロロトルエンが３９７ｇ得られた。
【００３８】
ｄ）ガラス製の塩素化用装置の中に、ｃ）で得られた生成物の５３７ｇを１２０℃で入れた後、ＵＶランプを用いた照射を行った。次に、元素状塩素を、それが吸収されるような速度で通した。この反応混合物が示す屈折率n_D^{20}が１．５５００になった時点で直ちに、塩素の通気を停止した。窒素を吹き込んでこの反応混合物を取り出した後、６０ｃｍの充填カラムを用いて蒸留を行った。これにより、沸点が１２５から１２６℃／２０ミリバールの３－フルオロ－４，６－ジクロロベンザルクロライドが３４０ｇ得られた。この最初の溜分は、この塩素化で再び使用可能であった。
【００３９】
ｅ）撹拌している装置の中に、４０℃で、９５重量％濃度の硫酸を６００ｍＬ入れた後、ｄ）に記述した如く入手したベンザルクロライドの２６６ｇを計量して加えた。ガス発生が終わるまで、この混合物を更に撹拌した。次に、この混合物を１ｋｇの氷上に注ぎ込んだ後、この生成物をジクロロメタンの中に取り上げた。この有機相を蒸留することにより、沸点が１１０から１１２℃／２０ミリバールの３－フルオロ－４，６－ジクロロベンズアルデヒドが１５５ｇ得られた。
【００４０】
実施例５
式（ＩＩ）で表される出発材料への別ルート
水添用装置に、硫酸バリウム支持体上に金属パラジウムが５重量％含まれている触媒の４０ｇと一緒に、８００ｍＬの乾燥トルエンと２５０ｇの２，３，４－トリクロロ－５－フルオロベンゾイルクロライドを仕込んだ。次に、４０から８０℃で水素を通した。ガスクロで水添の進行を監視し、そしてその使用したベンゾイルクロライドの定量的消費が生じた後、この水添の進行を停止させた。この反応混合物を濾過した後、蒸留でこの溶液からトルエンを除去し、そしてその残渣を２２３ｇのシクロヘキサンから再結晶化させた。これにより、融点が７８から７９℃の２，３，４－トリクロロ－５－フルオロベンズアルデヒドが１４８ｇ得られた。
【００４１】
実施例６
式（Ｉ）で表される環フッ素化ベンズアルデヒドから相当するベンゾイルクロライドを生じさせる反応
ＵＶ照射が備わっている塩素化用装置の中に、１１０℃で、１００ｍＬの２－クロロベンゾトリフルオライドと４．５ｇの塩化カリウムを入れた後、空気を排除しながら、５０ｍＬの２－クロロベンゾトリフルオライドの中に入っている５０ｇの３－クロロ－２，４，

５－トリフルオロベンズアルデヒドを滴下した。この溶液を１０ｍＬ滴下した後、塩素を、これが吸収されるような速度で加えた。その用いたアルデヒドの全体量が反応するまで（ガスクロで監視）、その計量した滴下を継続した。この反応混合物を蒸留することにより、沸点が９２℃／２０ミリバールの３－クロロ－２，４，５－トリフルオロベンゾイルクロライドが５２ｇ得られた。

【００４２】

３－クロロ－２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドの代わりに２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドを用いることにより、完全に同様な様式で２，４，５－トリフルオロベンゾイルクロライドが得られた。

【００４３】

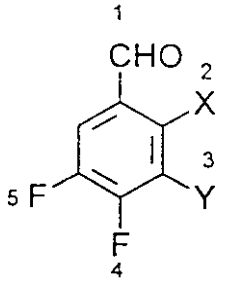
本発明の特徴および態様は以下のとおりである。

【００４４】

１．　式（Ｉ）

【００４５】

【化６】



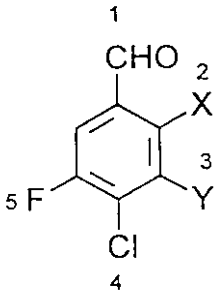
(I),

【００４６】

［式中、
Ｘは、フッ素または塩素を表し、そして
Ｙは、水素または塩素を表す］
で表される４，５－ジフルオロベンズアルデヒド類の製造方法において、
式（ＩＩ）

【００４７】

【化７】



(II),

【００４８】

［式中、
ＸおよびＹは、式（Ｉ）で定義したのと同じである］
で表されるベンズアルデヒド類とフッ素化剤とを反応させることを特徴とする方法。

【００４９】

２．　その使用するフッ素化剤が、その用いるベンズアルデヒド内に存在している置換すべき塩素１モル当たり０．８から２モルの量のナトリウム、カリウムおよび／またはセシウムのフッ化物であることを特徴とする第１項記載の方法。

【００５０】

３．　溶媒の存在下で実施することを特徴とする第１および２項いずれか記載の方法。

【００５１】
４．　触媒の存在下で実施することを特徴とする第１から３項いずれか記載の方法。
【００５２】
５．　１６０から２３０℃の範囲の温度で実施することを特徴とする第１から４項いずれか記載の方法。
【００５３】
６．　その用いる式（ＩＩ）で表されるベンズアルデヒド類が、相当する３－アミノ－４－クロロトルエンまたは相当する５－アミノ－２，４－ジクロロトルエンと亜硝酸ナトリウムとジメチルアミンとを反応させそして次にフッ化物イオンの存在下で煮詰めそしてこのようにして入手可能なフルオロクロロトルエンの塩素化および酸齢化を行うことによって入手可能なものであることを特徴とする第１から５項いずれか記載の方法。
【００５４】
７．　抗菌剤を製造するための、第１から６項いずれかに従って入手した式（Ｉ）で表される４，５－ジフルオロベンズアルデヒド類の使用において、これらを最初にアルデヒド基の所で塩素化し、このようにして相当するベンゾイルクロライドを入手した後、これを公知様式で抗菌剤に変換することを特徴とする使用。

フロントページの続き

審査官　松本　直子

(56)参考文献　特開平０２－２７３６２６（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－１７０３３２（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－００７２２０（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第２８９９４２（ＥＰ，Ａ１）
特開昭５８－０７４６３８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C 47/55
C07C 45/63
CA(STN)
REGISTRY(STN)