

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4474921号
(P4474921)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.		F 1
C 0 7 C 2 0 1 / 0 8	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 C 2 0 1 / 0 8
C 0 7 C 2 0 5 / 1 1	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 C 2 0 5 / 1 1

請求項の数 15 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2003-562071 (P2003-562071)	(73) 特許権者	000000044
(86) (22) 出願日	平成15年1月24日(2003.1.24)		旭硝子株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/000660		東京都千代田区有楽町一丁目12番1号
(87) 国際公開番号	W02003/062187	(74) 代理人	100098800
(87) 国際公開日	平成15年7月31日(2003.7.31)		弁理士 長谷川 洋子
審査請求日	平成17年12月1日(2005.12.1)	(72) 発明者	清水 環
(31) 優先権主張番号	特願2002-17229 (P2002-17229)		千葉県市原市五井海岸10番地 旭硝子株式会社内
(32) 優先日	平成14年1月25日(2002.1.25)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	審査官	本堂 裕司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

硫酸濃度が91～100質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が0質量%超でありかつ20質量%以下の発煙硫酸、から選ばれる酸を必須とする溶媒中で、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを硝酸を用いてニトロ化することを特徴とする2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンの製造方法。

【請求項2】

溶媒と硝酸の混合液中に、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを滴下する、または1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを分割添加する請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

溶媒が、硫酸濃度が91～100質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が0質量%超でありかつ20質量%以下の発煙硫酸から選ばれる酸からなる請求項1または2に記載の製造方法。

【請求項4】

溶媒が、硫酸濃度が96～97質量%の硫酸からなる請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】

溶媒が、三酸化硫黄の濃度が0質量%超以上でありかつ10質量%以下の発煙硫酸からなる請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

10

20

【請求項 6】

硫酸および発煙硫酸の量が、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンに対して、いずれも、1 ~ 50 倍質量である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 7】

硝酸は、硝酸濃度が 90 質量%以上の発煙硝酸である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 8】

硝酸は、硝酸濃度が 94 質量%の発煙硝酸または 97 質量%の発煙硝酸である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 9】

硝酸中の含水量が、35 質量%以下である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 10】

硝酸中の含水量が、6 質量%超 ~ 35 質量%である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 11】

硝酸中の含水量が、6 質量%超 ~ 30 質量%以下である請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 12】

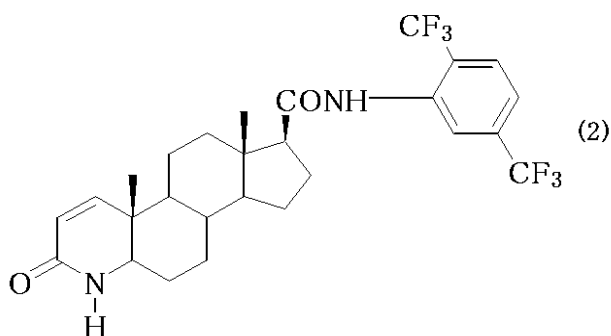
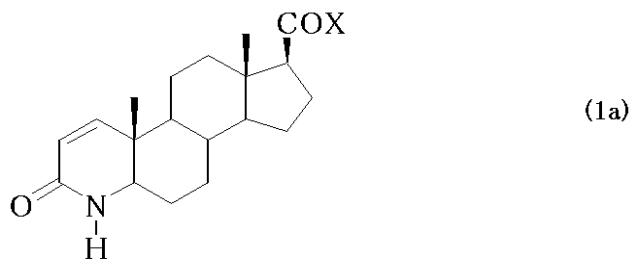
ニトロ化反応の反応温度が、50 ~ 100 である請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 13】

ニトロ化反応の反応温度が、60 ~ 95 である請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 14】

硫酸濃度が 91 ~ 100 質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が 0 質量%超でありかつ 20 質量%以下の発煙硫酸、から選ばれる酸を必須とする溶媒中で、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いてニトロ化することにより 2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得て、次いで、得られた 2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを還元して 2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンとし、つぎに該 2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンを下式(1a)で表される化合物と反応させることを特徴とする下式(2)で表される化合物の製造方法。ただし、式中の X は、水酸基またはハロゲン原子を示す。



【請求項 15】

硫酸濃度が 91 ~ 100 質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が 0 質量%超でありか

10

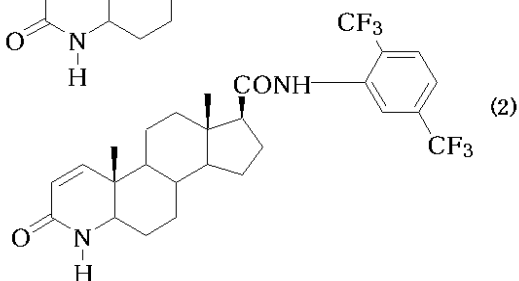
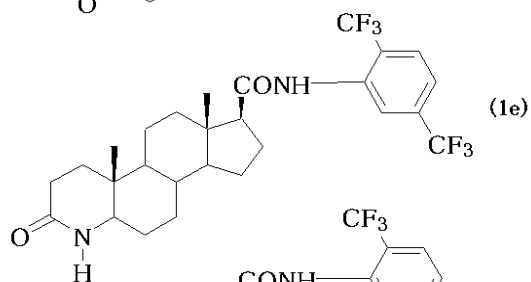
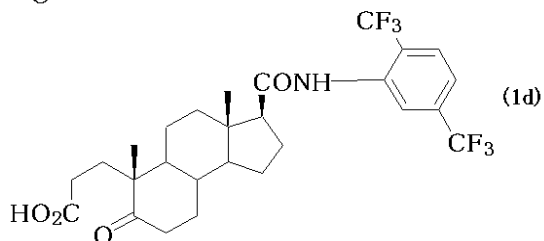
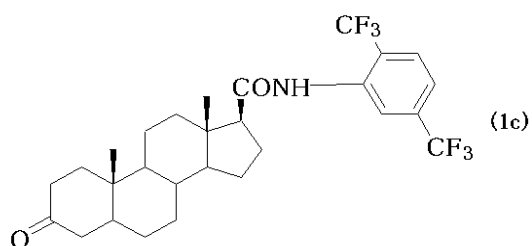
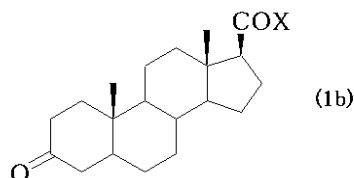
20

30

40

50

つ20質量%以下の発煙硫酸、から選ばれる酸を必須とする溶媒中で、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを硝酸を用いてニトロ化することにより2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得て、次いで、得られた2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを還元して2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンとし、つぎに該2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを下式(1b)で表される化合物と反応させて下式(1c)で表される化合物とし、該式(1c)で表される化合物を酸化することによって下式(1d)で表される化合物とし、該式(1d)で表される化合物をアンモニア処理した後に水素付加することにより下式(1e)で表される化合物とし、該式(1e)で表される化合物に脱水素反応を行うことを特徴とする下式(2)で表される化合物の製造方法。式中のXは、水酸基またはハロゲン原子を示す。



【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンの新規な製造方法に関する。2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンは医薬・農薬等の中間体として、また各種の機能材料の製造中間体として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンの製造方法に関しては、これまでに以下の方法が提案されている。

10

20

30

40

50

【0003】

(1) 1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを、24%発煙硫酸を溶媒とし、100質量%硝酸を用いて90~105 でニトロ化することによって2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを収率35%で得る方法(J. Amer. Chem. Soc., 75, 4967(1953))。

【0004】

(2) 1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを、 BCl_3 と CF_3SO_3H とが1:5(モル比)で反応して生成する $2CF_3SO_3H \cdot B(O_3SCF_3)_3$ の存在下で、硝酸と反応させることによってニトロ化して2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを収率14%で得る方法(J. Org. Chem., 60, 7348(1995))。

10

【0005】

(3) 4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾトリフルオリドと、 CF_2Br_2 と銅とから生成する CF_3Cu とを、チャコールの存在下で作用させることによってトリフルオロメチル化して2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得る方法(Tetrahedron Lett., 30, 2133(1989))。

【0006】

しかし、上記の方法には、つぎの欠点がある。

【0007】

(1)の方法では、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン中に24%硫酸を滴下して形成する混合液中に、硝酸を滴下している。該方法では、硫酸と硝酸との混酸生成時に発熱が生じ、また高濃度の発煙硫酸を高温で使用している。このため、スルホン化等の副反応が起こり、収率が低くなる欠点がある。

20

【0008】

(2)の方法は、きわめて収率が低い。また、 CF_3SO_3H は高価であり工業的な製造には不利である。

【0009】

(3)の方法は、高価な CF_2Br_2 を使用する方法である。また銅の使用量が、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンに対し6倍モルもあり、廃液処理の問題がある。また(3)の方法は不経済な方法であり、工業的に実施するには不利である。

30

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題を解決するためになされたものであり、工業的に入手容易な出発原料から、反応操作が簡便で、取扱いが容易な物質を用い、短工程でかつ温和な反応条件で、医薬・農薬等の合成中間体として、また、各種機能材料などの製造中間体として有用な2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを高収率で製造する方法を提供する。

【0011】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、硫酸濃度が91~100質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が0質量%超でありかつ20質量%以下の発煙硫酸、から選ばれる酸を必須とする溶媒中で、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを硝酸を用いてニトロ化することを特徴とする2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンの製造方法を提供する。

40

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明における出発原料である1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンは、市販品から、または通常の合成方法で入手できる。1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンは、通常入手できる純度のものを、精製等を行わずにそのまま使用してもよい。

【0013】

本発明においては、硫酸濃度が91~100質量%の硫酸、および、三酸化硫黄濃度が

50

0 質量%超でありかつ 20 質量%以下の発煙硫酸、から選ばれる酸を必須とする溶媒中で、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンをニトロ化する。

【0014】

硫酸濃度が 91 ~ 100 質量%の硫酸を使用する場合は、96 質量%以上の硫酸が好ましく、市販されており入手が容易である 96 ~ 97 質量%の濃硫酸が特に好ましい。硫酸濃度が 91 質量%以上の濃度の硫酸を使用することにより、ニトロ化反応の反応性が顕著に高くなり、収率よく目的化合物が得られる。

【0015】

発煙硫酸を使用する場合には、発煙硫酸中の三酸化硫黄の濃度は 0 質量%超でありかつ 20 質量%以下である。三酸化硫黄の濃度は 10 質量%以下であるのが、収率等の点で好ましい。発煙硫酸中の三酸化硫黄の濃度を 20 質量%以下にすることにより、スルホン化物等の副生成物の生成量を少なくでき、収率よく目的化合物が得られる。

【0016】

硫酸および発煙硫酸の量は、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンに対して、いずれも、1 ~ 50 倍質量であるのが好ましく、特に 3 ~ 30 倍質量であるのが好ましい。

【0017】

本発明のニトロ化反応は、硫酸濃度が 91 ~ 100 質量%の硫酸および三酸化硫黄濃度が 0 質量%超 20 質量%の発煙硫酸から選ばれる酸(以下、これらの酸を特定の硫酸とも記す。)を必須とする溶媒中で実施する。該特定の硫酸としては、通常の場合、前記硫酸または前記発煙硫酸である。本発明の溶媒としては、該特定の硫酸のみからなってもよく、または、該特定の硫酸ともに他の溶媒が含まれていてもよい。他の溶媒としては、有機溶媒から選ばれるのが好ましく、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、または 1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が特に好ましい。他の溶媒の量は、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンに対して 1 ~ 50 倍質量が好ましい。本発明の反応においては、他の溶媒を使用しなくても十分に反応は進行し、かつ、他の溶媒を使用しないことにより後処理が容易になるため、他の溶媒を使用せずに反応を行うのが好ましい。

【0018】

本発明においては、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを、上記の特定の硫酸を必須とする溶媒中で、硝酸を用いてニトロ化する。

【0019】

硝酸としては、入手容易さと、反応性が高いことから、硝酸濃度が 90 質量%以上の発煙硝酸を使用するのが好ましく、硝酸濃度が 94 質量%または 97 質量%の発煙硝酸を使用するのが特に好ましい。また、硝酸として水をより多く含む硝酸を用いてもよい。該水をより多く含む硝酸を用いた場合には、硝酸の輸送がしやすい等の利点がある。水をより多く含む硝酸としては、硝酸中の含水量が 35 質量%以下であるのが好ましく、6 質量%超 ~ 35 質量%であるのが特に好ましく、6 質量%超 ~ 30 質量%以下であるのがとりわけ好ましい。含水量がより多い硝酸を用いても本発明の反応は円滑に進行することは、本発明の利点の一つである。硝酸として含水量が多い硝酸を使用する場合には、硫酸あるいは発煙硫酸の使用量を多くするのが好ましい。

【0020】

硝酸の量は 1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンに対して 0.2 ~ 15 倍モルを使用するのが好ましく、特に 1 ~ 10 倍モルを使用するのが好ましい。

【0021】

ニトロ化反応の反応温度は、通常は 50 ~ 100 が好ましく、特に目的物の選択率と原料の転化率との兼ね合いから 60 ~ 95 であるのが好ましい。

【0022】

反応時間は、特に限定されず、通常はガスクロマトグラフィー(以下、GCと記す。)等で反応の進行状況を分析しながら適宜決定するのが好ましく、特に 1 ~ 25 時間程度が

10

20

30

40

50

好ましい。

【0023】

本発明におけるニトロ化反応は発熱反応である。また、特定の硫酸を必須とする溶媒と硝酸とが混合して混酸が生成する際にも発熱が起きる。よって、これらの熱の発生時を分離して反応を行うのが、反応制御時の操作性が高くなり、目的物の選択性が高くなるため特に好ましい。具体的には、反応時の仕込み方法を工夫した、つぎの方法により反応を行うのが好ましい。すなわち、特定の硫酸を必須とする溶媒と硝酸とからなる混酸をあらかじめ調製し、該混酸中に、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを滴下するまたは分割添加する方法によるのが好ましい。分割添加とは、必要量を複数回に分割して、時間差を設けて添加することをいう。仕込み方法を工夫することによって、有効な除熱が実施できる。

10

【0024】

また本発明の反応においては、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンは、モノニトロ化されて目的化合物を生成した後に、さらにニトロ化が進行するのを防止できる。よって、ニトロ化反応時の発熱のみを制御するための除熱操作または保温の操作を行えばよい。上記仕込み方法によれば、反応温度の制御が容易になる。

【0025】

該仕込み方法において、1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンを滴下する際の時間、または、分割添加する場合の、添加の回数等は特に限定されず、反応スケールや反応装置によって適宜変更されうる。

20

【0026】

反応終了後の生成物(以下、粗生成物という。)は、そのまま目的とする用途に用いてもよいが、通常の場合には、後処理を行い、また、目的に応じてより高純度のものとするのが好ましい。たとえば、粗生成物が2層に分離している場合は、混酸層を除去し、残りをそのまま次の反応に用いるのが好ましい。また、粗生成物に抽出等の常法の操作を行うことにより2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを取り出し、さらに蒸留、またはカラムクロマトグラフィー等の公知の精製方法を必要に応じて施してもよい。

【0027】

本発明の方法により製造される2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンは、医薬・農薬等の中間体として、また各種の機能材料の製造中間体として有用な化合物である。

30

【0028】

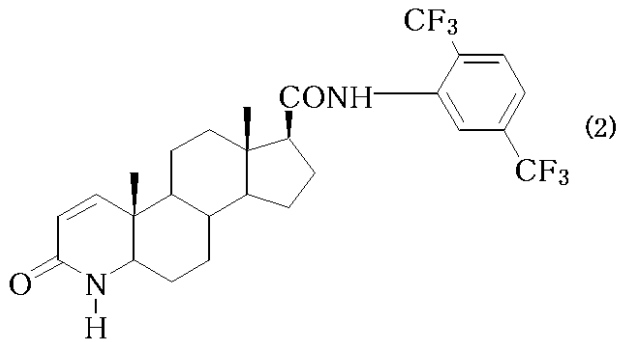
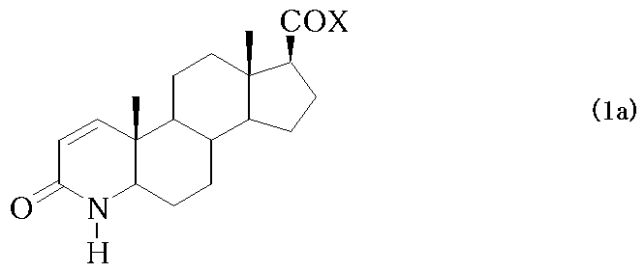
たとえば、下式で示す方法によって、前立腺肥大や禿頭症の治療薬として有望な下式(2)で表される化合物に変換できる(ただし、下式中のXは、ハロゲン原子または水酸基を示す)。

【0029】

すなわち本発明によれば、上記の方法で製造した2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを還元して2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンとした後に下式(1a)で表される化合物と反応させることによって下式(2)で表される化合物が製造できる。

40

【0030】



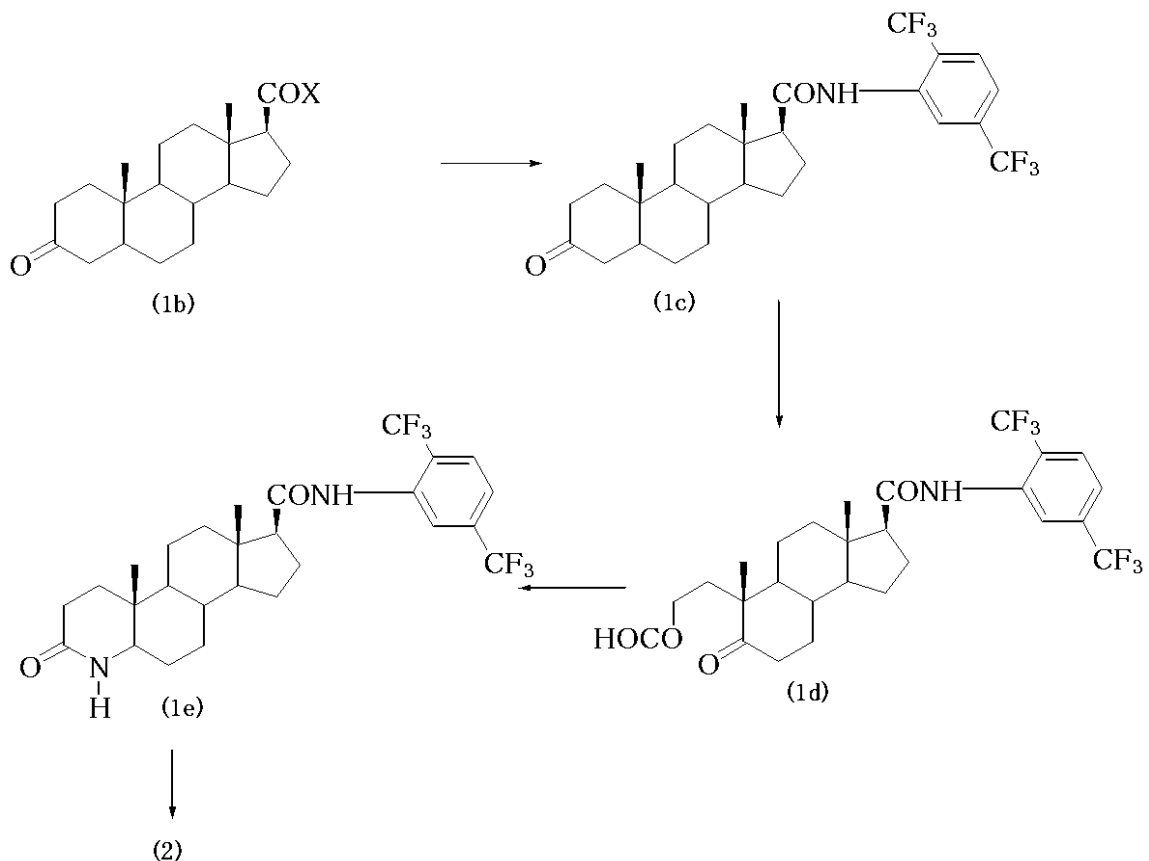
10

【 0 0 3 1 】

また上記の方法で製造した 2,5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを還元して 2,5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンとし、つぎに該 2,5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンを下式(1b)で表される化合物と反応させて下式(1c)で表される化合物とし、該式(1c)で表される化合物を酸化することによって下式(1d)で表される化合物とし、該式(1d)で表される化合物をアンモニア処理した後に水素付加することにより下式(1e)で表される化合物とし、該式(1e)で表される化合物に脱水素反応を行うことによって下式(2)で表される化合物が製造できる。

20

【 0 0 3 2 】



30

40

【 0 0 3 3 】

50

2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを還元して2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンに変換する方法は公知の方法である(Can. J. Chem., 50(4), 581(1972)。また、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いた下式(2)で表される化合物の製造方法もまた、公知の方法である(特表平9 - 502731号公報)。

【0034】

【実施例】

以下、例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例により限定されない。収率は、生成物を蒸留する前のジクロロメタン溶液を、GCを用いた内部標準分析法で分析することによって求めた値であり、1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンからの収率である。

【0035】

[例1(実施例)]

3Lの4つ口フラスコに、96質量%硫酸(1870ml)を仕込み、水冷下で97質量%発煙硝酸(851g、13.1mol)を30分で滴下した。続いて上記混酸を85に加熱し、ここに1, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(400g、1.87mol)を2時間かけて滴下した。滴下直後のフラスコの内温は95になった。その後、フラスコ内温が85に下がったことを確認した後、85で24時間攪拌した。

【0036】

反応終了後、室温に戻してから混酸層と有機層を分離した。混酸層をジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液と先に分離した有機層を混合し、10質量%NaOH水溶液で洗浄、続いて水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。このジクロロメタン溶液を減圧で蒸留し、沸点70~73/1200Paの留分として純度99.6%(GC分析)の2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン(281g、収率58.0%)を得た。

【0037】

ガスクロマトグラフ - 質量分析法(GC - Mass)、¹H - NMRおよび¹⁹F - NMRによる分析の結果、生成物が2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンであることを確認した。収率は70.3%であった。

【0038】

[例2(実施例)]

例1における96質量%硫酸を三酸化硫黄濃度が10質量%の発煙硝酸に変更し、攪拌時間を8時間とし、攪拌時の温度を80としたこと以外は同様に反応を行い、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は68.7%であった。

【0039】

[例3(実施例)]

例1における96質量%硫酸を100質量%硫酸に変更し、攪拌時間を12時間とし、攪拌時の温度を80としたこと以外は同様に反応を行い、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は72.7%であった。

【0040】

[例4(実施例)]

例1における96質量%硫酸を三酸化硫黄濃度が10質量%の発煙硝酸に、97質量%発煙硝酸を98質量%濃硝酸に変更し、攪拌時間を10時間とし、攪拌時の温度を80としたこと以外は同様に反応を行い、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は65.3%であった。

【0041】

[例5(参考例)]

例1における96質量%硫酸を80質量%硫酸に変更したこと以外は同様に反応を行い、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は28.5%であった。

10

20

30

40

50

【0042】

[例6(参考例)]

例1における96質量%硫酸を90質量%硫酸に変更したこと以外は同様に反応を行い、2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は39.1%であった。

【0043】

[例7(比較例)]

例1における96質量%硫酸を三酸化硫黄濃度が24質量%の発煙硫酸に変更したこと以外は同様に反応を行い、2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを得た。収率は32.5%であった。

10

【0044】

[例8(実施例)]

オートクレーブ中にラネーニッケル触媒(10重量%)1.05gとイソプロパノール100mlを仕込み、2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン10.0gを少量ずつ加えた。攪拌しながら水素ガスを5kg/cm²まで吹きこみ70℃まで昇温した。70~90℃で8時間反応させた。室温まで冷却したのち、水素ガスを抜き、ラネーニッケルをろ過してイソプロパノールで洗浄した。溶媒を濃縮して、2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(6.42g、収率73%、GCによる純度99.4%)を得た。GC-Mass、¹H-NMRおよび¹⁹F-NMRによる分析の結果、生成物が2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンであることを確認した。

20

【0045】

[例9(実施例)]

例8の製造方法で得た2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンと、上記式(1a)で表される化合物においてXが水酸基である化合物を用いて、特表平9-502731の例2に記載される方法にしたがって反応させることにより生成物を得た。生成物のスペクトルデータは、上記式(2)で表される化合物においてXが水酸基である化合物のデータと一致した。

【0046】

[例10(実施例)]

例8の製造方法で得た2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンと、上記式(1b)で表される化合物においてXが水酸基である化合物を用いて、特表平9-502731の例1に記載される方法にしたがって反応させて生成物を得た。生成物のスペクトルデータは上記式(1c)で表される化合物においてXが水酸基である化合物のデータと一致した。つぎに、該生成物を特表平9-502731に記載される方法にしたがって還元し、生成物を得た。該生成物のスペクトルデータは、上記式(2)で表される化合物においてXが水酸基である化合物のデータと一致した。

30

【0047】

【産業上の利用可能性】

本発明の方法によれば、工業的に入手容易な1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンから、反応操作が簡便で取扱いの容易な特定の硫酸を必須とする溶媒と硝酸を用いて、短い工程で、温和な反応条件で、医薬・農薬等の合成中間体として、また、各種機能材料などの製造中間体として有用な2,5-ビス(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンを高収率で製造できる。

40

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平09 - 031030 (JP, A)

特開平09 - 502731 (JP, A)

OLAH, George A. et al., Nitration of Strongly Deactivated Aromatics with Superacidic Mixed Nitric-Triflatoboric Acid (HNO₃/2CF₃SO₃H-B(O₃SCF₃)₃), Journal of Organic Chemistry, 1995年, 60(22), 7348-50

ROSS, Sidney D. et al., Tetrakis(trifluoromethyl)biphenyls, Journal of the American Chemical Society, 1953年, 75, 4967-9

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 201/08

C07C 205/11

CA/REGISTRY(STN)