

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3832599号

(P3832599)

(45) 発行日 平成18年10月11日(2006.10.11)

(24) 登録日 平成18年7月28日(2006.7.28)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 C 323/09 (2006.01) C O 7 C 323/09
C O 7 C 319/06 (2006.01) C O 7 C 319/06

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平7-167050	(73) 特許権者	591063187
(22) 出願日	平成7年6月9日(1995.6.9)		バイエル アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公開番号	特開平8-3130		Bayer Aktiengesellschaft
(43) 公開日	平成8年1月9日(1996.1.9)		ドイツ連邦共和国 レーフエルクーゼン(
審査請求日	平成14年3月4日(2002.3.4)		番地なし)
(31) 優先権主張番号	P4420777.8		D-51368 Leverkusen,
(32) 優先日	平成6年6月15日(1994.6.15)		Germany
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100060782
			弁理士 小田島 平吉
		(72) 発明者	ヘルムート・フィーゲ
			ドイツ51373レーフエルクーゼン・バルター-フレックス-シュトラッセ23
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-フルオロチオフェノールの製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

最初に4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドを亜硫酸水素ナトリウムと反応させて4-フルオロベンゼンスルフィン酸ナトリウムの溶液を得、次いでこれを二酸化硫黄で還元して4,4-ジフルオロジフェニルジスルフィドを得、そして最後にこれを水と混和しうる不活性な有機溶媒中において水素化ホウ素ナトリウムと反応させて4-フルオロチオフェノール(ナトリウム塩)を得る4-フルオロチオフェノールの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、純粋な4-フルオロチオフェノールを高収率で製造するための、特別な手段を組合せた方法に関する。 10

【0002】

4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドを亜鉛末/硫酸で還元することにより4-フルオロチオフェノールを製造することは公知である。この場合の収率は理論量の72%である[ケム・ベル(Chem. Ber.) 86, 179(1953)]。この方法は、亜鉛含有の廃液が生ずるから工業的方法として殆んど有用でない。更に置換又は未置換のベンゼンスルホニルクロライドの亜硫酸ナトリウムでの還元による対応するベンゼンスルフィン酸ナトリウムの製造は公知である。この場合、還元が完了した後、普通スルフィン酸のナトリウム塩が単離される[参照、F I A Tファイナル・レポート(Final Report) 949, 23~24頁、及び独国特許第3302647号の実施例17]。またスルフィン酸塩の収 20

率は80%である。独国特許第1816902号の方法によれば、芳香族スルホニルクロライドの亜硫酸ナトリウムでの還元によるスルフィン酸の製造及び続く酸性スルフィン酸溶液のSO₂での還元は、中間体の単離なしに芳香族ジスルフィドを好収率で成功裏に製造する。この方法は最後には結晶状態で分離することのできる芳香族ジスルフィドの製造に関するものである。しかしながら4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドは室温で液体の生成物であり、斯くしてそのような方法で製造することはできない。

【0003】

4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドの製造において、スルフィン酸塩溶液の酸性化は水相の密度の増加と関連し、次いでこれが分離困難な乳液をもたらす。更に不必要に多量の塩が廃棄物として生成する。

10

【0004】

芳香族スルホニルクロライド及び芳香族ジスルフィドを貴金属触媒により水素で還元する水素化法も公知である。この場合には150バールまでの高水素圧及び150 までの温度が欠点となる(参照、例えばヨーロッパ特許第2755号)。

【0005】

4 - クロロベンゼンスルホニルクロライドの、テトラヒドロフラン中水素化ホウ素ナトリウムでの還元は、4,4 - ジクロロジフェニルジスルフィド及び4 - クロロチオフェノールの混合物を約40%の収率で与える。スルホニルクロライドのモル当り、大過剰の水素化ホウ素ナトリウムを使用しなければならない[参照、ケム・ファーム・ブル(Chem. Pharm. Bull) 35, 1770 (1987)]。

20

【0006】

芳香族ジスルフィドの水素化ホウ素ナトリウムでの還元は公知である。この時、シン・コミュン(Synth. Commun.) 16, 819 ~ 825 (1986)によれば、良好な収率を達成するためにテトラヒドロフランとメタノールの溶媒混合物が必要である。1つの溶媒だけを用いれば、チオフェノールの収率は貧弱となる。その上この方法に必要なとされる水素化ホウ素ナトリウムの量は、ジスルフィドのモル当り2.5モルとことのほか高い。水素化ホウ素ナトリウム1モルは8還元当量を含むということを考慮しなければならない。

【0007】

それ故に、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドから始めて各合成工程が好収率で進行し且つ他の方法の上述した欠点が実質的に回避できる4 - フルオロチオフェノールの工業的に簡単な方法が依然必要とされている。

30

【0008】

今回、4 - フルオロベンゼンチオフェノールは、最初に4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドを亜硫酸水素ナトリウムと反応させて4 - フルオロベンゼンスルフィン酸ナトリウムの溶液を得、次いでこれを二酸化硫黄で還元して4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドを得、そして最後にこれを水と混和しうる不活性な有機溶媒中において水素化ホウ素ナトリウムと反応させて4 - フルオロチオフェノール(ナトリウム塩)を得るという有利な方法で製造できることが発見された。4 - フルオロチオフェノールは、このナトリウム塩溶液から、例えば溶媒を留去した後溶液を酸性にし、有機相を分離し、そして適当ならば更に精製することにより単離することができる。

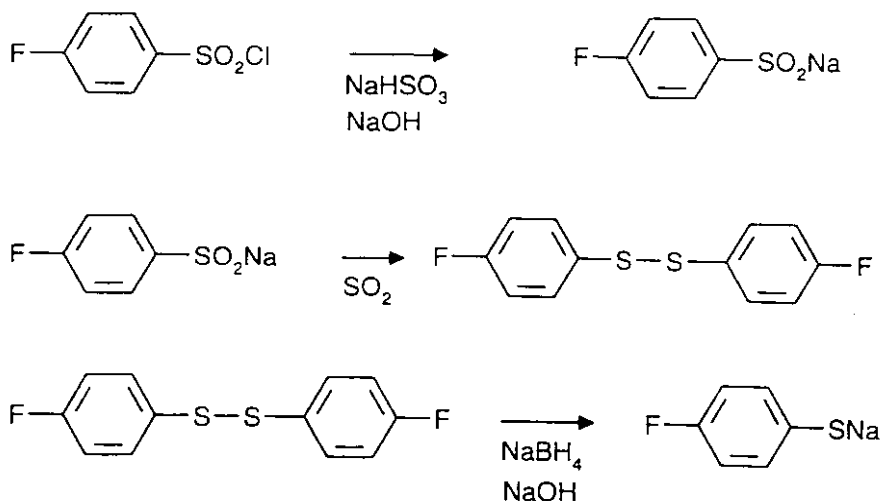
40

【0009】

本発明による方法は、ワンポット合成として行うことができ、次のスキームで例示することができる。

【0010】

【化1】



10

【0011】

本方法に役立つ出発物質は4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドである。これは公知の方法で、例えばフルオロベンゼンのスルホ塩素化によって製造することができる。本発明の方法では、例えば分留又は分別結晶によって2-フルオロベンゼンスルホニルクロライドを除去した4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドを用いることが有利である。

20

【0012】

本発明の方法の第1段階において、例えば4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドは、与えられた亜硫酸水素ナトリウムの水溶液に溶解形（融点38）で導入することができる。一般に亜硫酸水素ナトリウムを過剰に、例えば5～10モル%過剰に用いることは更に有利である。また亜硫酸水素ナトリウムをあまり高濃度でない溶液で使用する事或いは水を添加することは更に有利である。例えば5～20重量%の亜硫酸水素ナトリウム溶液が非常に適当である。4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドの添加が完了した後、混合物を例えば更に1～3時間反応させ続けるとよい。反応前及び中のpHは6.3～6.7に維持することが有利であり、これは例えば水酸化ナトリウム水溶液の添加によって達成できる。pHは好ましくは6.4～6.6の範囲に維持される。4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドは結晶状態で非常にゆっくりしか反応しないから、反応温度はスルホニルクロライドの融点で選ぶことが有利である。例えば35～80の温度が使用される。好ましくは40～80の範囲である。反応は一般に定量的に且つ実質的に100%の選択率で進行する。

30

【0013】

得られる4-フルオロベンゼンスルフィネート溶液の、二酸化硫黄との続く反応に関して、溶液の酸性化は非常に不利である。酸の添加により二酸化硫黄での還元中の圧力が上昇して望ましくない。反応が、液体状態で生ずる4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィドからの相分離を不必要なほど困難ならしめる程度まで完結した後は水相の比重が上昇し、また酸の添加時にすでに2相混合物が生成しているが故にその溶液の取り扱い性が均一な溶液と比べて次の反応に際し好ましくなくなる。

40

【0014】

二酸化硫黄との反応に対しては、便宜上本発明の方法の第1段階後に存在するままの4-フルオロスルフィネート溶液を使用する。更なる過程も同一の反応容器中で行うことができる。

【0015】

二酸化硫黄は4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドのモル当り化学量論量で又は過剰量で、例えば1.5～1.7モル量で用いることが有利である。二酸化硫黄は液体形で又は気体として使用しうる。

50

【0016】

スルフィネートの還元中の反応温度は例えば20～170の範囲であってよい。この還元は比較的低温で、例えば20～50で始め、比較的昇温度で、例えば120～160で終ることが有利である。反応混合物を比較的高温度に2～10時間保つことはしばしば有利である。この還元中圧力は例えば10バールまで上昇してもよい。1～5バールの圧力は好適に使用される。

【0017】

還元後、4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドは、例えば約30で黄色の液体として生成する。水性(上)相はジスルフィドの下相から容易に分離できる。ジスルフィドから付着する酸の残渣を水洗によって除去することは有利である。4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドの収率は4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドに基づいて98%までとなる。

10

【0018】

次いで4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドを、水と混和する有機溶媒中で4 - フルオルチオフェノール(ナトリウム塩)に転化する。この目的のために、例えば反応容器中に存在するジスルフィドを、水素化ホウ素ナトリウムに不活性な水と混和しうる有機溶媒に溶解し、そして所望の反応温度が維持できるように水素化ホウ素ナトリウムの十分な水酸化ナトリウム含有水溶液を添加する。反応温度は例えば室温と各溶媒の沸点又は水及び各溶媒の共沸物の沸点との間であってよい。反応は好ましくはこの方法で反応熱を除去しうるために還流下に進行せしめる。60～100の範囲の温度は好適である。例えば4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドのモル当り1.8～2.2モルのNaOHが使用できる。

20

【0019】

水素化ホウ素ナトリウムの添加が完了した後、混和物を更に1～5時間攪拌し続けることは有利である。次いで一般には、4 - フルオロチオフェノールをナトリウム塩として含有する透明な且つ実質的に無色の溶液が得られる。この溶液を、例えば鉍酸で、好ましくは塩酸で酸性にし、下層の生成した4 - フルオロチオフェノール相を分離し、そして水洗で狭雑塩を除去した後初期蒸留又は完全な蒸留により更に精製することによって処理する。この方法で4 - フルオロチオフェノールは例えば99%以上の純度で及び80%までの収率(4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィド基準)で得ることができる。

30

【0020】

水素化ホウ素ナトリウムは、例えばジスルフィド1モル当り0.25～1.0モルの量で使用できる。好ましくは過剰量の、例えばジスルフィド当り0.3～0.6モルの水素化ホウ素ナトリウムが用いられる。大過剰は工業的観点から有利でなく、経済性を無視した出費である。

【0021】

使用しうる不活性な水と混和しうる有機溶媒は、例えば低級脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール及びテトラヒドロフラン、ジグライム及びジメチルホルムアミドである。水性溶液から例えば蒸留によって容易に分離しうる溶媒は好適である。メタノール又はイソプロパノールは特に好適に用いられる。

40

【0022】

溶媒の量は、反応混合物が水素化ホウ素ナトリウムの添加中及び全反応操作中均一相を形成するような量が有利である。

【0023】

水素化ホウ素ナトリウムとの反応に用いる溶媒は、蒸留後(純粋なもの又は水との共沸物として)再使用できる。

【0024】

4 - フルオロチオフェノールナトリウム水溶液を、例えば濃塩酸でpH0.5～2.5まで酸性にすることにより、4 - フルオロチオフェノールを得ることができ、また透明な下層として分離しうる。初期蒸留により、高純度の4 - フルオロチオフェノールが透明で無色

50

の液体として得られる。

【0025】

単離される4-フルオロチオフェノールの含量はしばしば99%以上である。2-フルオロチオフェノールによる汚れは、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドの還元において、2-異性体を分離した物質を用いることによって回避しうる。

【0026】

4-フルオロチオフェノールは、例えば製薬学的活性物質の製造に対する重要な中間体である。

【0027】

以下の実施例は本発明を例示する。

10

【0028】

【実施例】

実施例 1

亜硫酸水素ナトリウム水溶液(40%)345ml及び水1050mlを窒素下に耐圧容器に入れ、水酸化ナトリウム溶液(44.8%)56mlでpH6.5に調節した。この間混合物を40℃に加熱した。次いで4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド315.8gを40~45℃で滴下し、そして同時に水酸化ナトリウム溶液(44.8%)225mlを滴下してpHを6.5に維持した。4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドの添加が完了した後、混合物を更に2時間攪拌し続けた。

【0029】

20

窒素で2回フラッシュした後、液体形の二酸化硫黄118mlを室温下に耐圧容器中へ圧入した。この混合物を攪拌しながら3時間にわたり135℃に加熱し、次いでこの温度で5時間攪拌し続けた。反応中圧力は約5バールであった。

【0030】

反応が完結した後、混合物を30℃まで冷却し、耐圧容器を除圧し、水相を分離し、残存ジスルフィド相を水洗した。4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィドの収率は用いた4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドに基づいて98%であった。

【0031】

実施例 2

4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィド187.4gをイソプロパノール650ml及び水90mlに溶解した。この溶液を窒素下に還流温度(80~82℃)まで加熱し、この温度で1時間にわたり水酸化ナトリウム水溶液中NaBH₄(98%)15.7gの溶液を混合物に滴下した。この水酸化ナトリウム溶液は、水酸化ナトリウムの45%水溶液92ml及び水400mlから調製した。この反応混合物を2時間攪拌し続けた。次いで最初の黄色が完全に消えた。イソプロパノールを完全に留去し、同時に水700mlを添加した。この溶液を60℃まで冷却し、濃塩酸(約160ml)を添加してpH1に調節し、4-フルオロチオフェノールを本質的に含有する下相を分離した。この分離した下相の初期蒸留により、無水で透明な4-フルオロチオフェノール(純度98.7%)を理論量の94%の収率で得た。

30

【0032】

40

実施例 3

4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィド186.4gをイソプロパノール325ml及び水45mlに溶解し、次に実施例2に記述したようにNaBH₄溶液で還元し、反応混合物を処理した。純度99.2%の4-フルオロチオフェノールを理論量の94.3%の収率で得た。水相の抽出により、更に4-フルオロチオフェノール4.2%を単離した。この結果全収率は98.5%となった。

【0033】

実施例 4

4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィド195gをメタノール650ml及び水90mlに溶解し、実施例2と同様の方法に従い、水370ml及び43.8%水酸化ナト

50

リウム水溶液 140 g 中 NaBH_4 16.3 g の溶液を 70 ~ 78 で滴下することにより還元した。処理及び単離も実施例 2 と同様に行った。4 - フルオロチオフェノールを純度 99.5 % 及び収率理論量の 95 % で得た。水相の抽出により 4 - フルオロチオフェノールを更に 3.2 % 得た。結果として全収率は 98.2 % であった。

【0034】

実施例 5

メタノールの代りにテトラヒドロフラン 650 ml を用いる以外実施例 4 に従い、4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィド 190.8 g の還元を行った。4 - フルオロチオフェノールを理論量の 95.1 % の収率で得、更に水相の抽出によって 3.1 % を得た。全収率は 98.5 % であった。生成物の純度は 99.6 % であった。

10

【0035】

実施例 6

4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィド 194 g をイソプロパノール 650 ml 及び水 90 ml 中に入れ、次いで水 370 ml 及び 43.8 % 水酸化ナトリウム水溶液 139.3 g (94.8 ml) 中 NaBH_4 16.2 g の溶液を 50 で 2 時間にわたり滴下し、この生成する混合物を更に 10 時間攪拌し続け、次いで溶液を終夜放置することによって還元した。4 - フルオロチオフェノールの処理及び単離は実施例 2 に記述したように行った。4 - フルオロチオフェノールは理論量の 93.2 % の収率で得、更に抽出によって 6.5 g を得た。斯くして全収率は 96.5 % であった。生成物の純度は 99.4 % であった。

20

【0036】

本発明の特徴と態様は以下の通りである：

1. 最初に 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドを亜硫酸水素ナトリウムと反応させて 4 - フルオロベンゼンスルフィン酸ナトリウムの溶液を得、次いでこれを二酸化硫黄で還元して 4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドを得、そして最後にこれを水と混和しうる不活性な有機溶媒中において水素化ホウ素ナトリウムと反応させて 4 - フルオロチオフェノール (ナトリウム塩) を得る 4 - フルオロチオフェノールの製造法。

【0037】

2. 2 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドを除去した 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドを用いる上記 1 の方法。

30

【0038】

3. 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライドを熔融形で 35 ~ 80 下に、与えられた亜硫酸水素ナトリウム水溶液中に導入し、pH を 6.3 ~ 6.7 の範囲に維持し、そして 4 - フルオロベンゾイルクロライドの添加が完了した時混合物を更に 1 ~ 3 時間反応させ続ける上記 1 及び 2 の方法。

【0039】

4. 亜硫酸水素ナトリウムを 5 ~ 10 モル% 過剰に用いる上記 1 ~ 3 の方法。5. 第 1 段階で得られた 4 - フルオロベンゼンスルフィネートの溶液を、同一の容器中において 20 ~ 170 及び 10 バールまでの圧力下に 2 ~ 10 時間にわたり、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロライド 1 モル当り 1.5 ~ 1.7 モルの二酸化硫黄と反応させる上記 1 ~ 4

40

【0040】

6. 二酸化硫黄での還元後に得られる 4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィドを水洗し、次いで水素化ホウ素ナトリウムに対して不活性な水と混和しうる有機溶媒中において、水素化ホウ素ナトリウムの水酸化ナトリウム含有水溶液の添加により、4 - フルオロチオフェノール (ナトリウム塩) に転化する上記 1 ~ 5 の方法。

【0041】

7. 4,4 - ジフルオロジフェニルジスルフィド 1 モル当り 1.8 ~ 2.2 モルの NaOH 及び 0.25 ~ 1.0 モルの水素化ホウ素ナトリウムを用い、そして反応を 60 ~ 100 の範囲の温度で行う上記 6 の方法。

50

【 0 0 4 2 】

8 . 用いる水と混和する不活性な有機溶媒が低級脂肪族アルコール、テトラヒドロフラン、ジグライム又はジメチルホルムアミドである上記 1 ~ 7 の方法。

【 0 0 4 3 】

9 . 水素化ホウ素ナトリウムとの反応後に溶媒を留去し、そして 4 - フルオロチオフェノールナトリウム水溶液の酸性化により 4 - フルオロチオフェノールを得る上記 1 ~ 8 の方法。

【 0 0 4 4 】

1 0 . 得られる 4 - フルオロチオフェノールを初期蒸留によって更に精製する上記 9 の方法。

フロントページの続き

- (72)発明者 フェルディナンド・ハゲドルン
ドイツ5 1 3 8 1レーフェルクーゼン・ドムブリツク16
- (72)発明者 ボルフガング・アイマン
ドイツ5 1 0 6 1ケルン・ゲルステンキャンプ5
- (72)発明者 オットー・ノイナー
ドイツ5 1 4 6 5ベルギツシュグラートバツハ・ハイリゲンストツク77
- (72)発明者 ヘルベルト・ミュラー
ドイツ5 2 3 7 2クロイツアウ・ビルヘルム - ベーメルト - シュトラーセ32

審査官 星野 紹英

- (56)参考文献 特開昭56 - 007753 (JP, A)
特開昭64 - 009972 (JP, A)
特公昭48 - 019302 (JP, B1)
特表平06 - 504053 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C323/00
C07C319/00
C07C313/00