

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5754842号
(P5754842)

(45) 発行日 平成27年7月29日(2015.7.29)

(24) 登録日 平成27年6月5日(2015.6.5)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 C 37/62 (2006.01) C O 7 C 37/62
C O 7 C 39/27 (2006.01) C O 7 C 39/27
C O 7 C 37/84 (2006.01) C O 7 C 37/84

請求項の数 4 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2011-45400 (P2011-45400) (22) 出願日 平成23年3月2日(2011.3.2) (65) 公開番号 特開2012-180326 (P2012-180326A) (43) 公開日 平成24年9月20日(2012.9.20) 審査請求日 平成26年1月23日(2014.1.23)</p>	<p>(73) 特許権者 591236437 株式会社 東邦アーステック 新潟県新潟市西区黒鳥1450 (74) 代理人 100062764 弁理士 樺澤 襄 (74) 代理人 100092565 弁理士 樺澤 聡 (74) 代理人 100112449 弁理士 山田 哲也 (72) 発明者 美馬 清彦 新潟県新潟市中央区東中通一番町86番地 51 株式会社東邦アーステック内 審査官 品川 陽子</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 p-ヨードフェノールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水と混和しない有機溶媒を反応溶媒に用い、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応温度30以上70以下で反応させる反応工程を具備した
 ことを特徴とするp-ヨードフェノールの製造方法。

【請求項2】

一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素は、フェノール1モルに対して0.5モル~1.5モルである
 ことを特徴とする請求項1記載のp-ヨードフェノールの製造方法。

【請求項3】

有機溶媒は、炭素数6~10の脂肪族炭化水素、炭素数4~6の脂肪族酢酸エステル類、炭素数4~8の脂肪族エーテル類のいずれかである
 ことを特徴とする請求項1または2記載のp-ヨードフェノールの製造方法。

【請求項4】

反応工程後に、この反応工程で得られた反応液を反応温度以下に冷却してp-ヨードフェノールを析出させる結晶化工程を具備し、
 反応工程から結晶化工程までを同一反応容器で行う
 ことを特徴とする請求項1ないし3のいずれか記載のp-ヨードフェノールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、各種化合物の合成原料や、医薬・農薬中間体合成試薬として有用な物質である p - ヨードフェノールの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、p - ヨードフェノールは、フェノールをアルカリ性溶液中でヨウ素と反応させる方法で製造されていた。通常、フェノールをヨウ素化すると、そのオルト - パラ配向性によりパラ体 / オルト体の比率が 70 / 30 となる。

【0003】

そこで、パラ体の収率を向上させるために、アルカリ性雰囲気にてフェノールとヨウ素とを反応させる際に、 β - シクロデキストリンの存在下で反応させて、p - ヨードフェノールを製造する方法が知られている。この製造方法では、 β - シクロデキストリン存在下で温度 - 5 ~ 2 にてフェノールのアルカリ水溶液中にヨウ素を滴下すると特に好ましく、そのパラ体 / オルト体の比率は最高で 96 / 4 である（例えば、特許文献 1 参照。）

【0004】

ここで、p - ヨードフェノールは、種々の化合物の合成原料として用いられ、特に医薬や農薬の合成原料として用いられる場合には、パラ体 / オルト体の比率が 99 / 1 である高純度品が要求されることが少なくない。このため、精製を行うことにより、パラ体 / オルト体の比率を高めて p - ヨードフェノールを高純度にする必要がある。

【0005】

しかしながら、パラ体 / オルト体の比率が 96 / 4 である p - ヨードフェノールであっても、通常の前製手段では容易に純度を向上できず、精製工程を繰り返すことにより、p - ヨードフェノールの純度を要求される純度にする必要がある。

【0006】

このように精製工程を繰り返すと、収率が低下するとともに、工程数が多くなるためコストが上昇してしまう。

【0007】

そこで、高選択的に p - ヨードフェノールを合成する方法として、ヨウ素を予め β - シクロデキストリンに包接させてヨウ素 - β - シクロデキストリン包接化合物（以下 B C D I という。）とし、アルカリ水溶液中でフェノールと B C D I とを反応させる方法が知られている。この方法で得られる p - ヨードフェノールのパラ体 / オルト体比は最高で 100 / 0 である（例えば、特許文献 2 参照。）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】特開昭 63 - 101342 号公報（第 1 - 3 頁）

【特許文献 2】特開 2003 - 64012 号公報（第 2 - 4 頁）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、上述の特許文献 1 および特許文献 2 に記載された p - ヨードフェノールの製造方法では、酸化剤を用いていないため、投入されるヨウ素の約 1 / 2 しか反応に寄与せず、残りのヨウ素はヨウ素イオンになる。すなわち、基本的には [化 1] に示すように反応が進行し、投入したヨウ素の約半分しか反応に寄与せず、残りの半分はヨウ化ナトリウムになってしまう。

【0010】

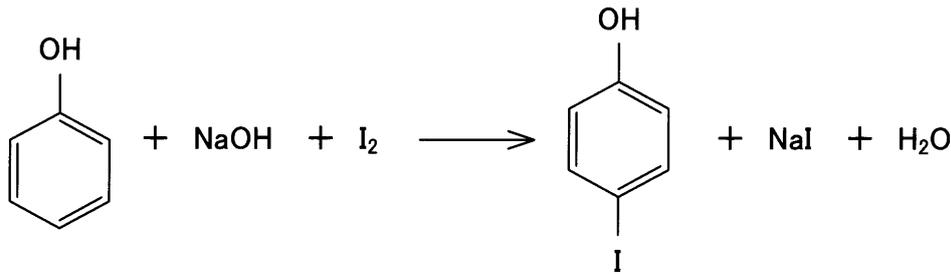
10

20

30

40

【化1】



10

【0011】

したがって、特許文献1および特許文献2に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法では、ヨウ素を効率的に反応に用いることができず、原材料費が上昇してしまい、効率的にp-ヨードフェノールを製造できない問題が考えられる。

【0012】

本発明はこのような点に鑑みなされたもので、効率的にp-ヨードフェノールを製造できるp-ヨードフェノールの製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

請求項1に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法は、水と混和しない有機溶媒を反応溶媒に用い、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応温度30以上70以下で反応させる反応工程を具備したものである。

20

【0014】

請求項2に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法は、請求項1記載のp-ヨードフェノールの製造方法において、一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素は、フェノール1モルに対して0.5モル～1.5モルであるものである。

【0015】

請求項3に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法は、請求項1または2に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法において、有機溶媒は、炭素数6～10の脂肪族炭化水素、炭素数4～6の脂肪族酢酸エステル類、炭素数4～8の脂肪族エーテル類のいずれかであるものである。

30

【0016】

請求項4に記載されたp-ヨードフェノールの製造方法は、請求項1ないし3のいずれか記載のp-ヨードフェノールの製造方法において、反応工程後に、この反応工程で得られた反応液を反応温度以下に冷却してp-ヨードフェノールを析出させる結晶化工程を具備し、反応工程から結晶化工程までを同一反応容器で行うものである。

【発明の効果】

【0017】

請求項1に記載された発明によれば、反応工程にてフェノールと一塩化ヨウ素水溶液を反応温度30以上70以下で反応させるため、ヨウ素を効率的に反応に用いることができるので、効率的にp-ヨードフェノールを製造できる。

40

【0018】

また、水と混和しない有機溶媒を反応溶媒に用いるため、有機溶媒に目的物以外の副生成物を選択的に抽出できるので、高純度のp-ヨードフェノールの純度を製造できる。

【0019】

請求項2に記載された発明によれば、目的物以外の副生成物の生成を抑制できるので、効率的にp-ヨードフェノールを製造できる。

【0020】

請求項3に記載された発明によれば、炭素数6～10の脂肪族炭化水素、炭素数4～6の脂肪族酢酸エステル類、炭素数4～8の脂肪族エーテル類のいずれかに目的物以外の副

50

生成物を選択的に抽出できるので、効率的に p - ヨードフェノールを製造できる。

【0021】

請求項4に記載された発明によれば、特殊な工程を必要とせず、容易に p - ヨードフェノールを単離できるので、容易に p - ヨードフェノールを製造できる。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下、本発明の一実施の形態について詳細に説明する。

【0023】

p - ヨードフェノールを製造する際には、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させる。

【0024】

この反応工程において、一塩化ヨウ素水溶液は、5質量%以上50質量%の一塩化ヨウ素水溶液が用いられることが好ましいが、濃度は適宜設定できる。

【0025】

また、反応工程では、一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素が、フェノール1モルに対して0.5モル未満であると、未反応のフェノールが発生するため、この未反応のフェノールを除去する必要があるだけでなく、反応に寄与しないフェノールの分だけ原料コストが上昇してしまう。一方、一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素が、フェノール1モルに対して1.5モルを超えると、2,4 - ジヨード体が多く生成されるため、この2,4 - ジヨード体を除去する必要があり、作業コストが上昇してしまう。

【0026】

したがって、反応工程にて用いられる一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素は、フェノール1モルに対して0.5モル以上1.5モル以下であると好ましい。

【0027】

また、反応工程では、反応溶媒として水と混和しない有機溶媒を用いる。

【0028】

有機溶媒は、水との相互溶解性が低く、生成物の p - ヨードフェノールの溶解性が低く、o - ヨードフェノールの溶解性が高い溶媒であればよいが、炭素数6 ~ 10の脂肪族炭化水素、炭素数4 ~ 6の脂肪族酢酸エステル類、炭素数4 ~ 8の脂肪族エーテル類のいずれかが好ましく、特に n - ヘキサンが好ましい。

【0029】

反応工程にてフェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させる際には、反応温度を30以上70以下とし、40以上60以下であると、温度制御および反応速度調整に適した温度であるので好ましい。

【0030】

ここで、p - ヨードフェノールを製造する際には、反応工程後に、この反応工程で得られた反応液を反応温度以下、例えば室温である約20℃まで冷却して p - ヨードフェノールを析出させる結晶化工程にて p - ヨードフェノールを単離することが好ましい。

【0031】

また、この場合、反応工程から結晶化工程までを同一反応容器で行うことがより好ましい。

【0032】

そして、結晶化工程後、析出した p - ヨードフェノールを例えば濾過などの固液分離方法により回収する。

【0033】

上述の p - ヨードフェノールの製造方法によれば、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させるため、反応工程では[化2]に示すように反応が進行し、投入した一塩化ヨウ素のヨウ素が全て反応に寄与する。

【0034】

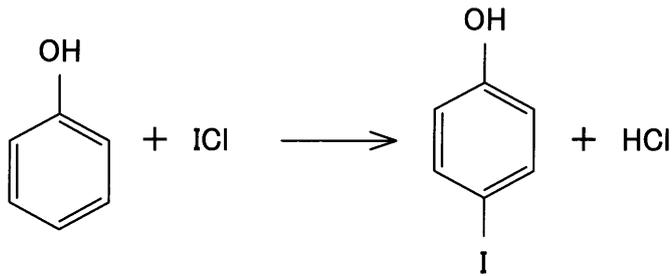
10

20

30

40

【化2】



10

【0035】

したがって、ヨウ素を効率的に無駄なく反応させることが可能になり、効率的に p - ヨードフェノールを製造できる。

【0036】

また、反応工程では、[化2]にて示すように、副生成物として塩化水素 (HCl) が生成される。塩化水素は、通常の有機溶媒には溶解しないため、塩化水素ガスとなって放散されるが、反応工程にて一塩化ヨウ素水溶液を用いることにより、副生成物の塩化水素が水に溶解して塩酸となって、塩化水素ガスが放散されないので、塩化水素ガスの除去設備などが不要なく、工業化をする際に経済的である。

【0037】

20

また、このように反応工程にて一塩化ヨウ素水溶液を用いて副生成物を塩酸とすることにより、p - ヨードフェノールの固液分離後の濾液から有機溶媒と塩酸と分液操作するだけで有機溶媒および塩酸を回収できるので、環境負荷を軽減できる。

【0038】

フェノール 1 モルに対して一塩化ヨウ素水溶液の一塩化ヨウ素を 0.5 モル以上 1.5 モル以下にすることにより、例えば、未反応のフェノールの発生を抑制できるとともに、o - ヨードフェノールや 2, 4 - ジヨードフェノールの生成などの目的物以外の副生成物の生成を抑制できるので、効率的に p - ヨードフェノールを製造できる。

【0039】

フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させる際に、反応溶媒として有機溶媒を用いることにより、有機溶媒に例えば、o - ヨードフェノールや 2, 4 - ジヨードフェノールの生成などの目的物以外の副生成物を選択的に抽出できるので、効率的に p - ヨードフェノールを製造できる。

30

【0040】

また、有機溶媒として、炭素数 6 ~ 10 の脂肪族炭化水素、炭素数 4 ~ 6 の脂肪族酢酸エステル類、炭素数 4 ~ 8 の脂肪族エーテル類のいずれかを用いることにより、より正確に目的物以外の副生成物を選択的に抽出できるので、効率的に p - ヨードフェノールを製造できる。

【0041】

反応工程後、結晶化工程にて、反応液を反応温度以下まで冷却して p - ヨードフェノールを析出させるとともに、反応工程から結晶化工程までを同一反応容器にて行うことにより、例えば上述の特許文献 1 や特許文献 2 のようにクロロホルムやトルエンで p - ヨードフェノールを抽出するなどの p - ヨードフェノールを分離する特別な工程を必要とせず、容易に p - ヨードフェノールを製造できる。

40

【実施例】

【0042】

以下、本実施例および比較例について説明する。なお、以下 (%) は質量基準である。

【0043】

[実施例 1]

室温雰囲気下にて、冷却管および温度計を付した 100 ml のフラスコに反応溶媒とし

50

てのn-ヘキサンを26ml投入し、攪拌下でフェノールを3.3g(35mmol)加えて懸濁液とした。

【0044】

この懸濁液を湯浴で50℃まで昇温し、フェノールを溶解させたものに、20%一塩化ヨウ素水溶液28.4g(35mmol)を30分掛けて滴下した。また、滴下終了後、50～55℃で1時間継続して攪拌し、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させた。

【0045】

反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰のヨウ素を還元した後、攪拌下で反応液を20℃まで冷却した。また、冷却により析出した結晶を濾別、洗浄および乾燥させて白色結晶5.7gを得た。

【0046】

白色結晶を液体クロマトグラフィで分析し定量した結果、パラ体/オルト体比は、99.7/0.3であり、2,4-ジヨード体は0.1%未満であった。なお、フェノールの転化率は98%であった。

【0047】

[実施例2]

室温雰囲気下にて、冷却管および温度計を付した200mlのフラスコに反応溶媒としてのn-ヘキサンを30ml投入し、攪拌下でフェノールを7.5g(80mmol)加えて懸濁液とした。

【0048】

この懸濁液を湯浴で60℃まで昇温し、フェノールを溶解させたものに、30%一塩化ヨウ素水溶液43.3g(80mmol)を30分掛けて滴下した。また、滴下終了後、60～65℃で1時間継続して攪拌し、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させた。

【0049】

反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰のヨウ素を還元した後、攪拌下で反応液を20℃まで冷却した。また、冷却により析出した結晶を濾別、洗浄および乾燥させて白色結晶19.0gを得た。

【0050】

白色結晶を液体クロマトグラフィで分析し定量した結果、パラ体/オルト体比は、99.9/0.1であり、2,4-ジヨード体は0.1%未満であった。なお、フェノールの転化率は97%であった。

【0051】

[実施例3]

室温雰囲気下にて、冷却管および温度計を付した200mlのフラスコに反応溶媒としてのn-ヘキサンを15ml投入し、攪拌下でフェノールを7.5g(80mmol)加えて懸濁液とした。

【0052】

この懸濁液を湯浴で60℃まで昇温し、フェノールを溶解させたものに、30%一塩化ヨウ素水溶液21.2g(40mmol)を30分掛けて滴下した。また、滴下終了後、60～65℃で1時間継続して攪拌し、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させた。

【0053】

反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰のヨウ素を還元した後、攪拌下で反応液を20℃まで冷却した。また、冷却により析出した結晶を濾別、洗浄および乾燥させて白色結晶9.0gを得た。

【0054】

白色結晶を液体クロマトグラフィで分析し定量した結果、パラ体/オルト体比は、99.9/0.1であり、2,4-ジヨード体は0.1%未満であった。なお、フェノール

10

20

30

40

50

の転化率は49%であった。

【0055】

[実施例4]

室温雰囲気下にて、冷却管および温度計を付した100mlのフラスコに反応溶媒としてのn-ヘキサンを40ml投入し、攪拌下でフェノールを3.3g(35mmol)加えて懸濁液とした。

【0056】

この懸濁液を湯浴で50℃まで昇温し、フェノールを溶解させたものに、20%一塩化ヨウ素水溶液42.6g(52.5mmol)を45分掛けて滴下した。また、滴下終了後、50～55℃で1時間継続して攪拌し、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させた。

10

【0057】

反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰のヨウ素を還元した後、攪拌下で反応液を20℃まで冷却した。また、冷却により析出した結晶を濾別、洗浄および乾燥させて白色結晶5.0gを得た。

【0058】

白色結晶を液体クロマトグラフィで分析し定量した結果、パラ体/オルト体比は、97.2/2.8であり、2,4-ジヨード体は1.0%未満であった。なお、フェノールの転化率は100%であった。

【0059】

20

[実施例5]

室温雰囲気下にて、冷却管および温度計を付した200mlのフラスコに反応溶媒としてのn-ヘキサンを15ml投入し、攪拌下でフェノールを7.5g(80mmol)加えて懸濁液とした。

【0060】

この懸濁液を湯浴で60℃まで昇温し、フェノールを溶解させたものに、30%一塩化ヨウ素水溶液21.2g(40mmol)を30分掛けて滴下した。また、滴下終了後、60～65℃で1時間継続して攪拌し、フェノールと一塩化ヨウ素水溶液とを反応させた。

【0061】

30

反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰のヨウ素を還元した後、攪拌下で反応液を20℃まで冷却した。また、冷却により析出した結晶を濾別、洗浄および乾燥させて白色結晶9.0gを得た。

【0062】

白色結晶を液体クロマトグラフィで分析し定量した結果、パラ体/オルト体比は、99.9/0.1であり、2,4-ジヨード体は0.1%未満であった。なお、フェノールの転化率は49%であった。

【産業上の利用可能性】

【0063】

本発明は、各種化合物の合成原料や、医薬・農薬中間体合成試薬として有用なp-ヨードフェノールの工業的な生産に利用することができる。

40

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2008/143141(WO, A1)

特開2002-097160(JP, A)

特表2001-526677(JP, A)

米国特許第04029816(US, A)

Bull. Chem. Soc. Jpn., 2002年, Vol.75, No.2, p.339-345, Table 5, Entry 9

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 37/62

C07C 37/84

C07C 39/27

CAplus/REGISTRY(STN)