

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-9350

⑬ Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 平成4年(1992)1月14日
C 07 C 49/788		6516-4H	
B 01 J 27/125			
C 07 B 41/06	B	8217-4H	
C 07 C 45/46			
49/807		6516-4H	
49/84	C	6516-4H	
69/738	Z	6516-4H	
319/20		8217-4H	
323/22		8217-4H	
// C 07 B 61/00	3 0 0		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑮ 発明の名称 芳香族化合物の製造方法

⑯ 特 願 平2-110910

⑰ 出 願 平2(1990)4月26日

⑱ 発 明 者 畑 啓 之 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住友精化株式会社内

⑲ 発 明 者 飯 田 幸 生 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

⑳ 出 願 人 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

㉑ 代 理 人 弁理士 細田 芳徳 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

芳香族化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 芳香環を有する化合物のアシル化又はアルキル化反応において、反応溶媒としてトリクロロベンゼンを用いることを特徴とする芳香族化合物の製造方法。

(2) 請求項(1)記載の反応において、触媒が無水塩化アルミニウムである請求項(1)記載の芳香族化合物の製造方法。

(3) 請求項(1)記載の芳香環を有する化合物が、フェニル基を有する化合物である請求項(1)記載の芳香族化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は工業的に有利な芳香族化合物の製造方法に関する。芳香族化合物、特にフェニル化合物は医薬、農薬等の合成中間体として広く用いられる工業的に重要な化合物である。

〔従来の技術〕

芳香族化合物のアシル化又はアルキル化反応は、酸触媒の存在下で芳香族化合物と、酸クロリドあるいはハロゲン化炭化水素との間で縮合反応を行なわせるフリーデルクラフト反応によるのが一般的である。この反応の歴史は古く、収率が高く操作が簡単であるために農薬、医薬等の合成に広く用いられてきた。フリーデルクラフト反応で用いる溶媒の条件としては、用いる酸触媒と溶媒との反応が起こらないこと、溶媒の関与する副反応が起こらないことが必須条件である。この条件に合う好ましい溶媒として従来からクロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、塩化エチレン、塩化エチリデン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒がもっぱら用いられていることが、GEORGE A. OLAH, "FRIBOBL-CRAFTS CHEMISTRY" JOHN WILBY & SONS 1973等に記載されている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、これらのハロゲン化炭化水素系溶媒は発ガン性の問題およびオゾン層破壊の問題により、近年その使用が著しく制限され始め、実質上その使用がほとんど不可能となりつつある。しかし、フリーデルクラフト反応は工業上非常に有用であるのでこの反応自体の使用を中止することは実質上好ましくない。従って、工業的使用に問題のない、フリーデルクラフト反応のための安全な溶媒を探索することが望まれているのが実情である。

本発明の目的は、安全性に問題がなく、かつ工業的に有利な芳香族化合物の製造方法を提供することにあり。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記目的を達成するため、フリーデルクラフト反応の溶媒として備えていなければならない条件である(1)溶媒自身がフリーデルクラフト反応を受けないこと、(2)沸点が適当であり反応後に回収精製が容易なこと、(3)固体酸触媒以外の触媒を用いてフリーデルクラフト反応を行な

う場合には触媒を適度に溶解すること、(4)水を含んでいないこと、(5)反応後の処理が簡単であること、そして(6)基質および生成物を溶解するという条件を満たす溶媒を見出すべく、広く溶媒のスクリーニングを行なった。即ち、炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒等多数の溶媒をスクリーニングした結果、意外にも芳香族化合物であるトリクロロベンゼンが良い結果を与えることが判り本発明に到達した。

即ち、本発明は芳香環を有する化合物のアシル化又はアルキル化反応において、反応溶媒としてトリクロロベンゼンを用いることを特徴とする芳香族化合物の製造方法に関するものである。

本発明におけるトリクロロベンゼンは、芳香族化合物であるので、フリーデルクラフト反応の概念からすると、それ自身反応にあずかる基質となり得るものである。にもかかわらずトリクロロベンゼンを溶媒としてフリーデルクラフト反応を行なったところ、前記(1)~(6)の条件を満たし、しか

もアシル化又はアルキル化反応を円滑に進行させることが判った。

過去において芳香族化合物を溶媒としたフリーデルクラフト反応の多くは、それ自身が反応基質を兼ねている場合が多い(前記 GEORGE A. OLAH の文献等を参照)。芳香族化合物が溶媒として使用される例としては、例えばニトロベンゼン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどが挙げられる(前記 GEORGE A. OLAH の文献等を参照)。本発明者らの検討によると、ニトロベンゼンを溶媒とした場合、フリーデルクラフト反応は進むが反応収率は低いことが明らかとなった。従って、工業的使用には不利である。モノクロロベンゼンおよびジクロロベンゼンを用いた場合には目的のフリーデルクラフト反応も進行するが、同時に溶媒とのフリーデルクラフト反応も進行する。従って、原料のハロゲン化合物が無駄に使われたり、目的とする製品中にモノクロロベンゼンやジクロロベンゼンに由来する副生成物が混入してくる等の問題が生じ工業的に有利とはいえない。

溶媒としてのモノクロロベンゼンとジクロロベンゼンを比較すると、モノクロロベンゼンのほうがジクロロベンゼンに比べ溶媒自体のフリーデルクラフト反応を起こし易く、より多量の副生成物を与える。しかしながらジクロロベンゼンよりもさらに1つ塩素原子を多く含んでいる、本発明におけるトリクロロベンゼンを溶媒とするフリーデルクラフト反応では、ハロゲン化炭化水素を溶媒とした場合と何ら異なる事なくフリーデルクラフト反応が進行し、トリクロロベンゼン自体の反応は認められず、従って、これに由来する副生成物は認められなかった。

本発明におけるトリクロロベンゼンには塩素原子の置換位置によって1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 3, 5-の3種類の異性体があるが、いずれの異性体を用いても反応を円滑に進めることができる。勿論これら3種の異性体を混合して用いても何等問題はない。工業的には、安価に供給されている3つの異性体の混合物であるトリクロロベンゼンを用いるのが経済的見地からして望ま

しい。工業的に供給されるトリクロロベンゼンの沸点は、約210℃であり、従来フリーデルクラフト反応の溶媒として好適に用いられていた塩化メチレン（沸点40℃）等よりも沸点が高いため、高い反応温度（例えば、100～210℃）を設定することができ、その結果従来進み難かった反応でも温度をかけることにより円滑に行なうことができるようになる。

本発明で用いることの出来る原料の芳香環を有する化合物としては、フリーデルクラフト反応を行い得る基質であれば特に限定されることはなく、芳香環上に適度な電子密度をもつ化合物であればよい。その基本骨格としてはベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレン、トリフェニレン、クリセン、インデン、フルオレン、ピレン、アズレン、フラン、チオフェン、ピラン、チアンスレン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チオナフテン、ジベンゾフラン等が挙げられる。また環に付属する置換基としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば本反

応の基質として用いることができる。その具体的な例としては、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、ヨード基、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、芳香族系置換基、アルコキシ基、メルカプト基、フェノキシ基、アルキルチオ基、フェノキシチオ基等が挙げられる。反応に供せられる芳香環を有する原料の濃度は、本方法で用いることのできる原料の種類がきわめて多岐にわたるために一概には規定できないが、原料又は原料とフリーデルクラフト触媒より生ずる錯体が反応温度において溶解していれば問題なく反応を行なうことができる。

反応に関与するもう一方の原料としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、ハロゲン化炭化水素、二酸化硫黄、オレフィン、アルケン、ケトン等が用いられる。また、ヘテロ環の合成には単体硫黄が用いられることもある。これらの基質は触媒との相互作用で反応活性種としてのカチオンを生じ得るものであり、反応に見合う強さのカチオンを生じ得れば反応の基質として用いることができる。

工業的にはその目的にもよるが、一般的にいて酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、酪酸クロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゼンスルホンクロリド等に代表される酸ハロゲン化物、メチルクロリド、エチルクロリド、プロピルクロリド、ブチルクロリド、ベンジルクロリド等に代表されるハロゲン化炭化水素、そして二酸化硫黄等が常用される。酸ハロゲン化物あるいはハロゲン化炭化水素中のハロゲンの種類としてはフルオリド、クロリド、プロミド、イオドを用いることができるが、どのハロゲン種を用いるかは反応のもう一方の基質である芳香族炭化水素系化合物の反応性との関係で決まることが多い。反応に用いるこれらの原料の量は、前述の芳香環を有する原料に対して1.0～2.0倍モル、好ましくは1.0～1.2倍モルである。

また、転位反応や分子環内での閉環反応にもフリーデルクラフト反応は有用である。一例としては、酢酸フェニルから2-および4-アセチルフェノールの合成、ジフェニル硫酸からの4-ヒド

ロキシフェニルスルホン酸フェニルエステルの合成、5-フェニル酪酸クロリドからの α -テトラロンの合成などが挙げられる。

フリーデルクラフト反応の触媒としては、無水塩化アルミニウム、無水臭化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、五フッ化アンチモン、五塩化アンチモン、五塩化リン、三塩化チタン、四塩化チタン、塩化ジルコニウム、塩化マグネシウム、塩化ビスマス、オキシ塩化リン、三塩化クロム、フッ化水素等のハロゲン化物、銀、鉄、銅、亜鉛などの単体金属、シリカゲル、酸化アルミニウム、酸化ジルコニア等の固体酸触媒、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、ジエチル亜鉛等に代表されるアルキル化金属、カチオン系イオン交換樹脂などがある。工業的にはその目的に応じて様々な触媒を使い分けるが、一般的には無水塩化アルミニウムや塩化亜鉛が好適に用いられる。用いる触媒の量は、従来のハロゲン化炭化水素を溶媒として用いるときと何等変わることはない。

例えば、無水塩化アルミニウムを触媒とする場合には、芳香環を有する原料およびもう一方の原料である酸ハロゲン化物との錯体形成に使用されるよりも少し過剰の無水塩化アルミニウムを用いればよく、過剰に用いるべき無水塩化アルミニウムのモル数は、芳香環を有する原料に対して0.01~1.0倍モル、好ましくは0.01~0.2倍モルである。また、反応温度は芳香族炭化水素化合物の種類とそれに反応する基質の種類、そして触媒の種類により決まってくるが、一般的に言ってハロゲン化炭化水素を溶媒とするときと変わらず、場合によってはトリクロロベンゼンを溶媒にすることにより反応中間体を安定化できることもあり、ハロゲン化炭化水素を使用する場合と比較して反応温度を低くできる場合もある。また反応の進行の難しいものについては、反応温度を高くすることも可能である。

以上は芳香族化合物とハロゲン化炭化水素との反応について説明してきたが、フリーデルクラフト反応にはこの外に酸ハロゲン化物とオレフィン

ンゼンは非常に安定な化合物であるため、水による触媒の失活時にも何等変化を受けないのでこのエマルジョンの生成は認められない。その結果、分液時間を非常に短縮する事ができ工業的に有利となる。分液により塩化アルミニウムは水層に、生成物のp-メトキシプロピオフェノンはトリクロロベンゼン層に溶解する。製品のp-メトキシプロピオフェノンは有機層より通常の方法により得ることができる。

〔発明の効果〕

フリーデルクラフト反応において従来用いられているハロゲン化炭化水素系溶媒は、発ガン性およびオゾン層破壊の問題によりその使用が困難となり反応溶媒の転換が必要となった。本発明で用いるトリクロロベンゼンは上記の問題がなく、フリーデルクラフト反応における溶媒として従来用いられていたハロゲン化炭化水素系溶媒に替えて広く用いることができる。さらに、トリクロロベンゼンを溶媒とすることにより、ハロゲン化炭化水素系溶媒を用いた時にみられたエマルジョンの

との反応、酸ハロゲン化物とアセチレンとの反応などもあり、これらの反応にもトリクロロベンゼンを反応溶媒として好適に用いることができる。

反応の一例を示すと、例えばアニソールとプロピオン酸クロリドを無水塩化アルミニウム触媒存在下で反応させてp-メトキシプロピオフェノンを得る場合、これらの基質および触媒と反応溶媒としてトリクロロベンゼンを反応器に仕込み、数時間加熱すれば良い。反応後、反応液を水に加え触媒の塩化アルミニウムを水層に移す。従来、ハロゲン化炭化水素を溶媒とした場合、この工程においてエマルジョンが生成するなどして分液が困難となる場合が多かった。エマルジョンの生成は微量生成物に起因するものであり、その生成原因を知る事は難しいが、原因の一つとしてはハロゲン化炭化水素系溶媒の分解が考えられる。触媒の無水塩化アルミニウムを水で失活させる時に、ハロゲン化炭化水素のハロゲンが水との反応で外れ、水溶性の増したエマルジョン生成の原因物質が生じるのではないかと考えられる。トリクロロベ

生成をなくする事ができ、水層と有機層との分液を短時間で済ませることができる。そのため反応液の後処理が容易となり工業的実施に有利となる。

〔実施例〕

以下、実施例及び比較例により更に詳しく本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例1

ジフェニルスルフィド 186g (1モル) と無水塩化アルミニウム 160g (1.2モル) およびトリクロロベンゼン 500mlよりなる混合物を50℃に加熱し、そこへ酢酸クロリド86g (1.1モル) を30分を要して滴下した。さらに同温度で2時間加熱を続けると原料のジフェニルスルフィドが消失した。反応液を水に添加した後、水層と油層に分液した。生成物のp-アセチルジフェニルスルフィドは油層中に含まれた。濃縮により溶媒のトリクロロベンゼンを追い出した後、減圧下に蒸留すると、p-アセチルジフェニルスルフィド 206g (0.90モル) が得られた (収率90%)。

トリクロロベンゼンに由来する副生成物は認められなかった。

実施例 2～7

実施例 1 におけるジフェニルスルフィドに代えて第 1 表に示す化合物を原料とした以外は、実施例 1 と同様に行い第 1 表の結果を得た。

また、実施例 1 と同様にトリクロロベンゼンに由来する副生成物は認められなかった。

第 1 表

実施例	原料	生成物	収率 (%)
2	p-ジクロロベンゼン	3,4-ジクロロアセトフェノン	83
3	ジフェニルエーテル	p-アセチルジフェニルエーテル	96
4	フェニル酢酸メチル*	p-アセチルフェニル酢酸メチル	92
5	フラン	2-アセチルフラン	87
6	ナフタレン	α -アセチルナフタレン	90
7	アントラセン	9-アセチルアントラセン	85

*: 無水塩化アルミニウムを 294g (2.2 モル) 使用した。

と原料のジフェニルスルフィドが消失した。反応液を水に添加した後、水層と油層に分液した。生成物の p-エチルジフェニルスルフィドは油層中に含まれた。濃縮により溶媒のトリクロロベンゼンを追い出した後減圧下に蒸留すると p-エチルジフェニルスルフィド 177g (0.83 モル) が得られた。

比較例 1

実施例 1 において反応溶媒として o-ジクロロベンゼンを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反応を行なった。蒸留により p-アセチルジフェニルスルフィド 142g (0.62 モル) が得られ (収率 62%)、同時に o-ジクロロベンゼンに由来する 3,4-ジクロロアセトフェノン 80g (0.42 モル) が副生成物として得られた。

特許出願人 住友精化株式会社

代理人 弁理士 細田 芳徳 (ほか 1 名)

実施例 8～10

実施例 1 において酢酸クロリドに代えて第 2 表に示す酸ハロゲン化物を原料とした以外は、実施例 1 と同様に行い第 2 表の結果を得た。

また、実施例 1 と同様にトリクロロベンゼンに由来する副生成物は認められなかった。

第 2 表

実施例	酸ハロゲン化物	生成物	収率 (%)
8	酢酸プロミド	p-アセチルジフェニルスルフィド	95
9	プロピオン酸クロリド	p-プロピオニルジフェニルスルフィド	93
10	ベンゾイルクロリド	p-ベンゾイルジフェニルスルフィド	97

実施例 11

ジフェニルスルフィド 186g (1 モル) と無水塩化アルミニウム 1.3g (0.01 モル) およびトリクロロベンゼン 500ml よりなる混合物を 50℃ に加熱し、そこへエチルプロミド 109g (1.0 モル) を滴下した。さらに同温度で 2 時間加熱を続ける