



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113748103 A

(43) 申请公布日 2021.12.03

(21) 申请号 202080030544.6

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(22) 申请日 2020.04.22

代理人 杜丽利

(30) 优先权数据

2019-085954 2019.04.26 JP

(51) Int.Cl.

C07C 303/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07C 303/28 (2006.01)

2021.10.22

C07C 309/75 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07C 309/87 (2006.01)

PCT/JP2020/017276 2020.04.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/218316 JA 2020.10.29

(71) 申请人 日产化学株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 近藤光正 岛田淳平

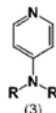
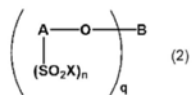
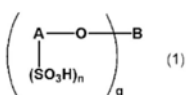
权利要求书4页 说明书26页

(54) 发明名称

芳基磺酸酯化合物的制造方法

(57) 摘要

提供芳基磺酸酯化合物的制造方法,其包括:第1工序,其中,使式(1)(A为芳族基团,B为被卤素原子取代的芳族基团,n为满足1≤n≤4的整数,q为满足1≤q的整数。)的芳基磺酸在DMF催化剂的存在下与卤化试剂反应以制造式(2)(式中,X为卤素原子,A、B、n、q与上述相同)的卤化物时,将芳基磺酸的DME溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入卤化试剂中;和第2工序,其中,使得到的卤化物在有机溶剂中、式(3)(R独立地表示可包含杂原子的烷基,2个R可键合以形成环结构。)的碱的存在下、在15℃以下与醇反应。

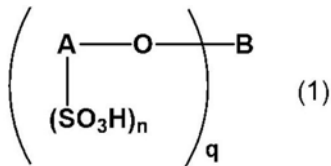


1. 芳基磺酸酯化合物的制造方法,其特征在于,包括:

第1工序,其中,在使由下述式(1)表示的芳基磺酸化合物在N,N-二甲基甲酰胺催化剂的存在下与卤化试剂反应以制造由下述式(2)表示的芳基磺酸卤化物时,将所述芳基磺酸化合物的1,2-二甲氧基乙烷溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入所述卤化试剂中,将所述磺基卤化以合成所述芳基磺酸卤化物,和

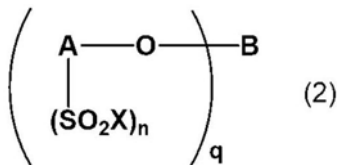
第2工序,其中,在有机溶剂中,在由下述式(3)表示的碱的存在下,在15℃以下使所述第1工序中得到的芳基磺酸卤化物与由下述式(4)表示的醇化合物反应以合成由下述式(5)表示的芳基磺酸酯化合物,

[化1]



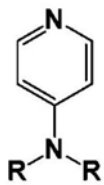
式中,A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团,B表示用卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,n表示与A键合的磺基数,为满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数,q表示B与氧原子的键合数,是满足 $1 \leq q$ 的整数;

[化2]



式中,X表示卤素原子,A、B、n和q表示与上述相同的含义;

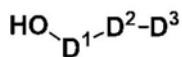
[化3]



(3)

式中,R各自独立地表示可包含杂原子的碳数1~10的烷基,2个R可键合以与氮原子一起形成环结构;

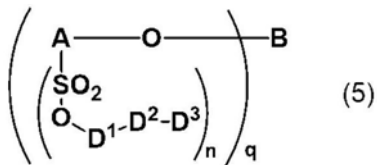
[化4]



(4)

式中, D^1 表示取代或未取代的二价烃基, D^2 表示单键、O、S、或取代或未取代的2价氨基, D^3 表示取代或未取代的一价烃基,在 D^2 为单键的情况下可为氢原子;

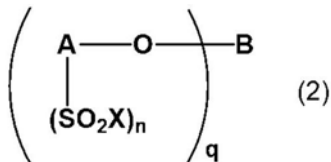
[化5]



式中,A、B、D¹、D²、D³、n和q表示与上述相同的含义。

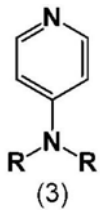
2. 芳基磺酸酯化合物的制造方法,其特征在于,包括如下工序:在有机溶剂中、在由下述式(3)表示的碱的存在下,在15℃以下使由下述式(2)表示的芳基磺酸卤化物与由下述式(4)表示的醇化合物反应以合成由下述式(5)表示的芳基磺酸酯化合物,

[化6]



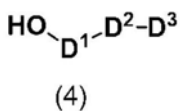
式中,X表示卤素原子,A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团;B表示被卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,n表示与A键合的磺基数,为满足1≤n≤4的整数,q表示B与氧原子的键合数,为满足1≤q的整数,

[化7]



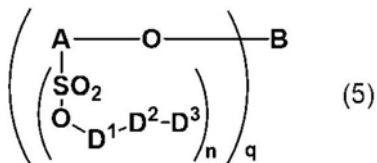
式中,R各自独立地表示可包含杂原子的碳数1~10的烷基,2个R可键合与氮原子一起形成环结构;

[化8]



式中,D¹表示取代或未取代的二价烃基,D²表示单键、O、S、或取代或未取代的2价氨基,D³表示取代或未取代的一价烃基,在D²为单键的情况下可为氢原子,

[化9]



式中,A、B、D¹、D²、D³、n和q表示与上述相同的含义。

3. 根据权利要求1或2所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,由所述式(3)表示的碱为N,N-二甲基-4-氨基吡啶或4-吗啉代吡啶。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述芳基磺酸卤化物与所述醇化合物的反应在-30~10℃下进行。

5. 根据权利要求4所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述芳基磺酸卤化物与所述醇化化合物的反应在 $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下进行。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,相对于所述芳基磺酸卤化物具有的磺酰卤基1摩尔,使用1.1摩尔以上的由所述式(3)表示的碱。

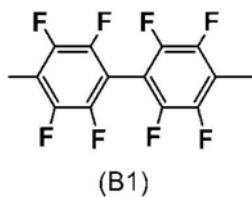
7. 根据权利要求1~6中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为其至少一个氢原子被氟原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团。

8. 根据权利要求7所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为其全部氢原子被氟原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述q为2。

10. 根据权利要求9所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为由下述式(B1)表示的2价的基团,

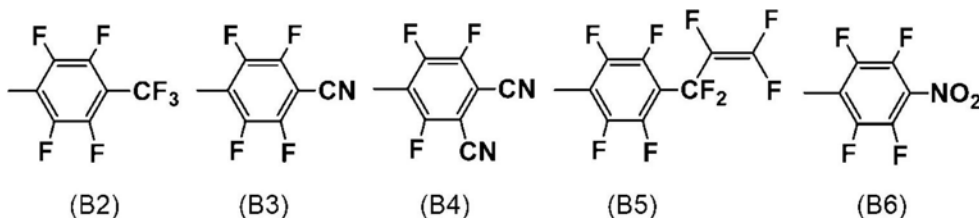
[化10]



11. 根据权利要求1~8中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述q为1。

12. 根据权利要求11所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为由下述式(B2)~(B6)中的任一个表示的2价的基团,

[化11]



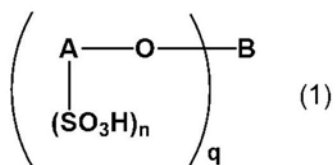
13. 根据权利要求1~12中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述A为苯环或萘环。

14. 根据权利要求1、3~13中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述卤化试剂为亚硫酸氯。

15. 根据权利要求1、3~14中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,在所述第1工序中,包括在合成了芳基磺酸卤化物后、在得到的反应液中加入不良溶剂以使芳基磺酸卤化物析出的操作。

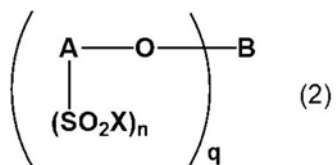
16. 芳基磺酸卤化物的制造方法,是使由下述式(1)表示的芳基磺酸化合物在N,N-二甲基甲酰胺催化剂的存在下与卤化试剂反应以制造由下述式(2)表示的芳基磺酸卤化物的方法,其特征在于,包括如下工序:将所述芳基磺酸化合物的1,2-二甲氧基乙烷溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入所述卤化试剂中,使所述磺基卤化,

[化12]



式中,A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团,B表示用卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,n表示与A键合的磺基数,是满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数,q表示B与氧原子的键合数,是满足 $1 \leq q$ 的整数,

[化13]



式中,X表示卤素原子,A、B、n和q表示与上述相同的含义。

17. 根据权利要求16所述的芳基磺酸卤化物的制造方法,其包括如下操作:在合成了芳基磺酸卤化物后,在得到的反应液中加入不良溶剂,以使芳基磺酸卤化物析出。

芳基磺酸酯化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及芳基磺酸酯化合物的制造方法。

背景技术

[0002] 对于有机电致发光(以下称为有机EL)元件而言,期待在显示器、照明等领域中的实用化,以低电压驱动、高亮度、高寿命等为目的,进行了与材料、元件结构有关的各种开发。

[0003] 在该有机EL元件中,使用多个功能性薄膜,作为其中之一的空穴注入层担负阳极与空穴传输层或发光层的电荷的给受,为了实现有机EL元件的低电压驱动和高亮度而发挥重要的作用。

[0004] 近年来,发现了由使低分子低聚苯胺系材料、低聚噻吩系材料在有机溶剂中溶解的均一系溶液构成的电荷传输性清漆,报道了通过将由该清漆得到的空穴注入层插入有机EL元件中,从而获得基底基板的平坦化效果、优异的有机EL元件特性。

[0005] 作为这些低分子低聚苯胺系材料的电子接受性物质,本申请人已报道了优选芳基磺酸酯化合物(参照专利文献1、2)。

[0006] 在上述专利文献1、2中,芳基磺酸酯化合物通过使芳基磺酸化合物的吡啶鎓盐或钠盐在DMF等溶剂中用亚硫酸氯进行酰氯化(第1工序)后,在吡啶等碱中酯化(第2工序)而制造。

[0007] 但是,对于第1工序,在使用盐作为初始原料的专利文献1、2的方法中,由于另外需要使芳基磺酸成为盐的工序,因此不适合大量生产,因此希望将芳基磺酸直接酰氯化的方法,对于该方法而言,由于急剧产生酸性气体,因此其控制困难,在安全性的方面存在问题,进而在规模增大的情况下,在反应中产生大的块,有时搅拌变得困难。进而,为了在反应后将过量的亚硫酸氯馏除,进行浓缩干燥成固态,因此也存在不能再现性良好地得到目标物等问题,不适合大量生产。

[0008] 另外,在第2工序的酯化时,如果规模增大,在反应时间、收率等方面再现性低,特别地,如果酯化部位增加,作为原料的酰氯、作为生成物的酯化物的分解增多,因此以高收率得到目标物困难,而且需要浓缩干燥成固态等工序,为了以高收率有效率地得到目标物,尚有改善的余地。

[0009] 从这样的观点出发,希望有可应对大量生产的新的芳基磺酸酯的制造方法。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:国际公开第2007/099808号

[0013] 专利文献2:国际公开第2017/217457号

发明内容

[0014] 发明要解决的课题

[0015] 本发明鉴于这样的实际情况而完成,目的在于提供安全、反应时间、收率等的再现性高、进而以高收率得到目标物的芳基磺酸酯化合物的制造方法。

[0016] 用于解决课题的手段

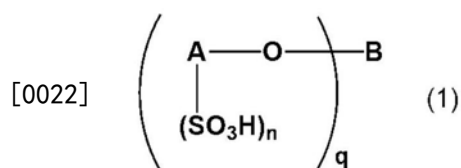
[0017] 本发明人为了实现上述目的,反复深入研究,结果发现:通过将芳基磺酸化合物的1,2-二甲氧基乙烷溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入卤化试剂中,制造芳基磺酸卤化物,进而,使用特定的碱将该磺酸卤化物在低温下酯化,从而能够解决上述课题,完成了本发明。

[0018] 即,本发明提供:

[0019] 1. 芳基磺酸酯化合物的制造方法,其特征在于,包括:

[0020] 第1工序,其中,在使由下述式(1)

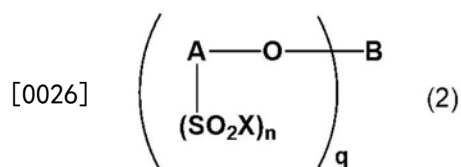
[0021] [化1]



[0023] (式中,A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团,B表示用卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,n表示与A键合的磺基数,为满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数,q表示B与氧原子的键合数,是满足 $1 \leq q$ 的整数。)

[0024] 表示的芳基磺酸化合物在N,N-二甲基甲酰胺催化剂的存在下与卤化试剂反应以制造由下述式(2)

[0025] [化2]

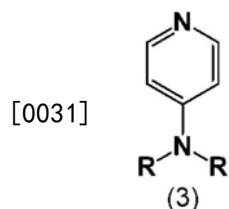


[0027] (式中,X表示卤素原子,A、B、n和q表示与上述相同的含义。)

[0028] 表示的芳基磺酸卤化物时,将所述芳基磺酸化合物的1,2-二甲氧基乙烷溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入所述卤化试剂中,将所述磺基卤化以合成所述芳基磺酸卤化物;和

[0029] 第2工序,其中,在有机溶剂中,在由下述式(3)

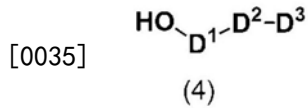
[0030] [化3]



[0032] (式中,R各自独立地表示可包含杂原子的碳数1~10的烷基,2个R可键合以与氮原子一起形成环结构。)

[0033] 表示的碱的存在下,在 15°C 以下使所述第1工序中得到的芳基磺酸卤化物与由下述式(4)

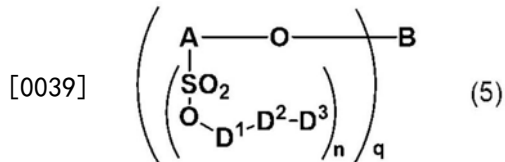
[0034] [化4]



[0036] (式中, D^1 表示取代或未取代的二价烃基, D^2 表示单键、O、S、或取代或未取代的2价氨基, D^3 表示取代或未取代的一价烃基, 在 D^2 为单键的情况下可为氢原子。)

[0037] 表示的醇化合物反应以合成由下述式(5)

[0038] [化5]

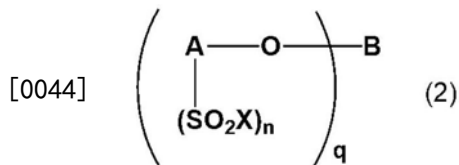


[0040] (式中, A、B、 D^1 、 D^2 、 D^3 、n和q表示与上述相同的含义。)

[0041] 表示的芳基磺酸酯化合物,

[0042] 2. 芳基磺酸酯化合物的制造方法, 其特征在于, 包括如下工序: 在有机溶剂中, 使由下述式(2)

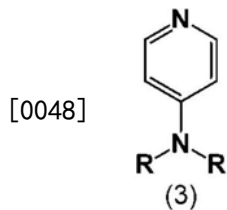
[0043] [化6]



[0045] (式中, X表示卤素原子, A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团, B表示用卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团, n表示与A键合的磺基数, 是满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数, q表示B与氧原子的键合数, 是满足 $1 \leq q$ 的整数。)

[0046] 表示的芳基磺酸卤化物在由下述式(3)

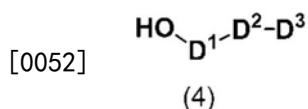
[0047] [化7]



[0049] (式中, R各自独立地表示可包含杂原子的碳数1~10的烷基, 2个R可键合以与氮原子一起形成环结构。)

[0050] 表示的碱的存在下、在15°C以下与由下述式(4)

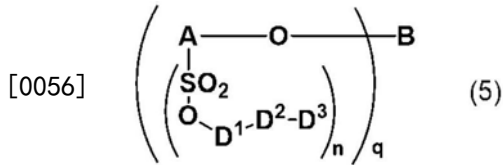
[0051] [化8]



[0053] (式中, D^1 表示取代或未取代的二价烃基, D^2 表示单键、O、S、或取代或未取代的2价氨基, D^3 表示取代或未取代的一价烃基, 在 D^2 为单键的情况下可为氢原子。)

[0054] 表示的醇化合物反应以合成由下述式(5)

[0055] [化9]



[0057] (式中,A、B、D¹、D²、D³、n和q表示与上述相同的含义。)

[0058] 表示的芳基磺酸酯化合物,

[0059] 3. 1或2所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,由所述式(3)表示的碱为N,N-二甲基-4-氨基吡啶或4-吗啉代吡啶,

[0060] 4. 1~3中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述芳基磺酸卤化物与所述醇化合物的反应在-30~10℃下进行,

[0061] 5. 4所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述芳基磺酸卤化物与所述醇化合物的反应在-20~10℃下进行,

[0062] 6. 1~5中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,相对于所述芳基磺酸卤化物具有的磺酰基1摩尔,使用1.1摩尔以上的由所述式(3)表示的碱,

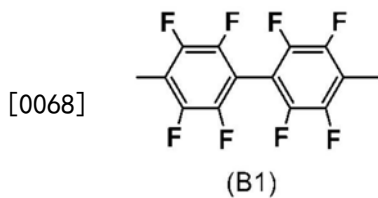
[0063] 7. 1~6中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为其至少一个氢原子被氟原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,

[0064] 8. 7所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为其全部氢原子被氟原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,

[0065] 9. 1~8中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述q为2,

[0066] 10. 9所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为由下述式(B1)表示的2价的基团,

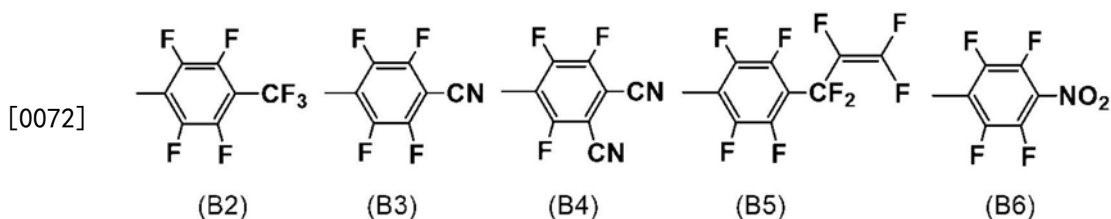
[0067] [化10]



[0069] 11. 1~8中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述q为1,

[0070] 12. 11所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述B为由下述式(B2)~(B6)中的任一个表示的2价的基团,

[0071] [化11]



[0073] 13. 1~12中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述A为苯环或萘环,

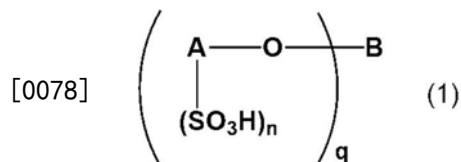
[0074] 14. 1、3~13中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法,其中,所述卤化试剂

为亚硫酸酐，

[0075] 15. 1、3~14中任一项所述的芳基磺酸酯化合物的制造方法，其中，在所述第1工序中，包括在合成芳基磺酸卤化物后、在得到的反应液中加入不良溶剂以使芳基磺酸卤化物析出的操作，

[0076] 16. 芳基磺酸卤化物的制造方法，是使由下述式(1)

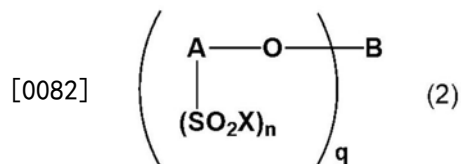
[0077] [化12]



[0079] (式中，A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团，B表示用卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团，n表示与A键合的磺基数，是满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数，q表示B与氧原子的键合数，是满足 $1 \leq q$ 的整数。)

[0080] 表示的芳基磺酸化合物在N,N-二甲基甲酰胺催化剂的存在下与卤化试剂反应以制造由下述式(2)

[0081] [化13]



[0083] (式中，X表示卤素原子，A、B、n和q表示与上述相同的含义。)

[0084] 表示的芳基磺酸卤化物的方法，其特征在于，包括如下工序：将所述芳基磺酸化合物的1,2-二甲氧基乙烷溶液或二甘醇二乙醚溶液滴入所述卤化试剂中，使所述磺基卤化，

[0085] 17. 16所述的芳基磺酸卤化物的制造方法，其包含如下操作：在合成了芳基磺酸卤化物后，在得到的反应液中加入不良溶剂，以使芳基磺酸卤化物析出。

[0086] 发明的效果

[0087] 本发明的芳基磺酸酯化合物的制造方法由于能够适当地控制酰卤化物制造时的气体产生，因此安全性优异，另外，不仅酯化反应中的反应时间、收率等的再现性高，而且反应速度快，并且目标物的收率也良好。

[0088] 进而，本发明的制造方法也具有如下优点：能够简化卤化反应后和酯化反应后的浓缩干燥成固态等工序。

[0089] 具有这样的特征的本发明的制造方法不仅用作实验室规模下的合成方法，而且也可用作以量产化为目的的工业的制法。

具体实施方式

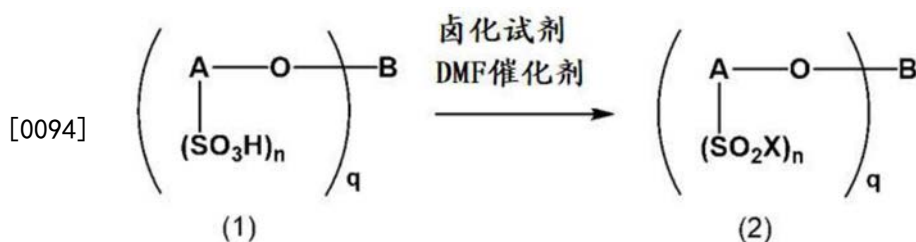
[0090] 以下对本发明更详细地说明。

[0091] (1) 第1工序

[0092] 如上所述，本发明涉及的芳基磺酸酯化合物的制造方法的第1工序是如下工序：在使由下述式(1)表示的芳基磺酸化合物在N,N-二甲基甲酰胺(以下简称为DMF)催化剂的存

在下与卤化试剂反应以制造由下述式(2)表示的芳基磺酸卤化物时,将芳基磺酸化化合物的1,2-二甲氧基乙烷(以下也简称为DME)溶液或二甘醇二乙醚(以下也简称为DEGDDE)溶液滴入卤化试剂中,将磺基卤化。

[0093] [化14]



[0095] 上述各式中,A表示碳数6~20的(n+1)价的芳族基团,B表示被卤素原子取代的q价的碳数6~20的芳族基团,n表示与A键合的磺基数,为满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数,q表示B与氧原子的键合数,是满足 $1 \leq q$ 的整数,X表示卤素原子。

[0096] 作为A的碳数6~20的芳族基团,可列举出苯环、萘环、蒽环、联苯环等,优选萘环、蒽环,更优选萘环。再有,A可被卤素原子、氰基、硝基等磺基以外的取代基取代。

[0097] 作为B的碳数6~20的芳族基团,可列举出苯环、萘环、蒽环、联苯环等,优选苯环、萘环、联苯环,更优选联苯环。

[0098] 作为B具有的卤素原子,可列举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等,优选氟原子。再有,B可被氰基、硝基、全氟烯丙基等卤素原子以外的取代基取代。

[0099] B为其至少1个、优选2个以上、更优选全部的氢原子被氟原子取代(具有全氟结构)的碳数6~20的芳族基团。其中,优选4-三氟甲基-2,3,5,6-四氟苯基、4-氰基-2,3,5,6-四氟苯基、4-硝基-2,3,5,6-四氟苯基、3,4-二氰基-2,5,6-三氟苯基、4-全氟烯丙基-2,3,5,6-四氟苯基、全氟亚联苯基,更优选全氟联苯-4,4'-二基、4-三氟甲基-2,3,5,6-四氟苯基。

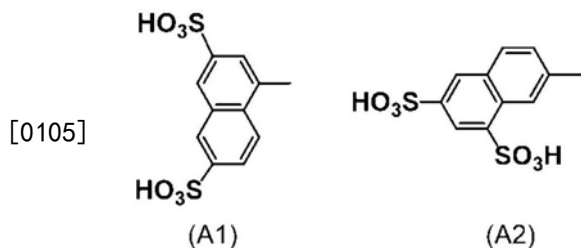
[0100] 另外,n表示与A键合的磺基数,是满足 $1 \leq n \leq 4$ 的整数,优选2~4的整数,更优选2或3,进一步优选2。

[0101] q表示B与氧原子的键合数,是满足 $1 \leq q$ 的整数,优选1~4的整数,更优选1或2,进一步优选2。

[0102] 作为X的卤素原子,可列举出上述B中例示的卤素原子,优选氯原子、溴原子,更优选氯原子。

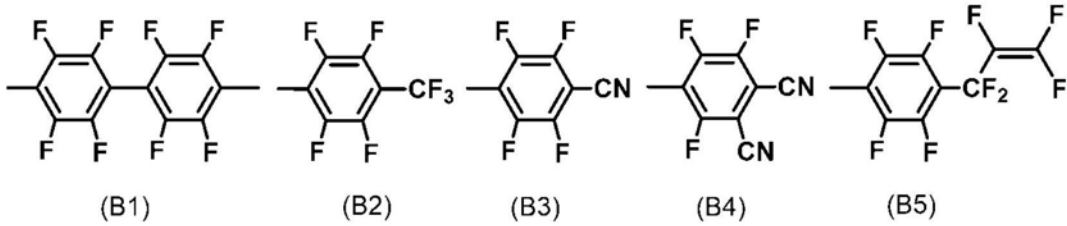
[0103] 作为在本发明中优选的A-(SO₃H)_n基,可列举出由下述式(A1)和(A2)表示的基团,但并不限于这些。在这些中,优选(A1)。

[0104] [化15]

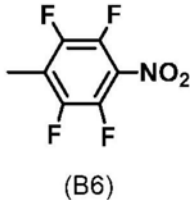


[0106] 另外,在本发明中优选的B可列举出由下述式(B1)~(B6)表示的实例,但并不限于这些。在这些中,优选(B1)。

[0107] [化16]

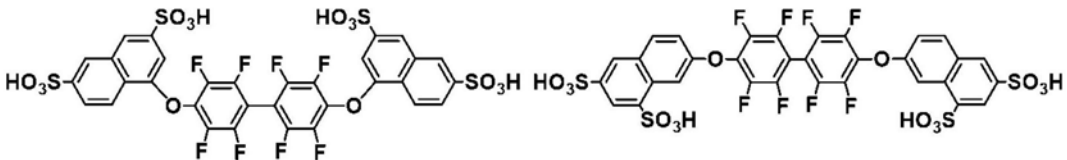


[0108]

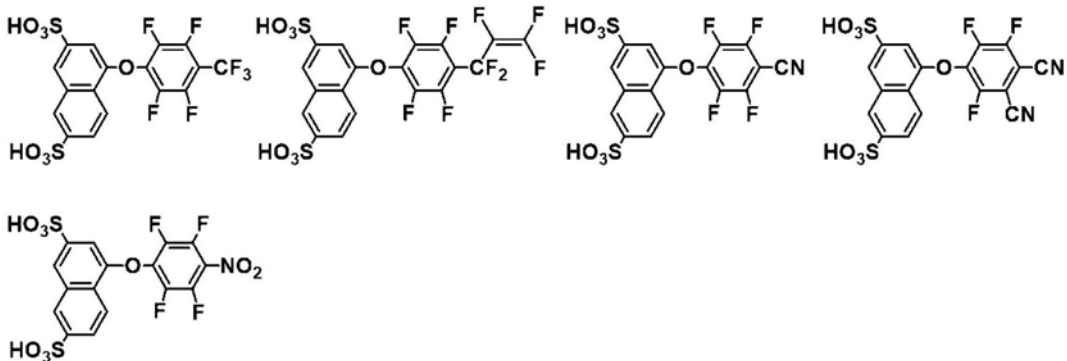


[0109] 作为本发明的制造方法的第1工序的原料即由上述式(1)表示的芳基磺酸化化合物的具体例,可列举出由下述式表示的实例,但并不限于这些。

[0110] [化17]



[0111]



[0112] 在第1工序中,在用于芳基磺酸化化合物的DME溶液的制备的DME第1工序中,在芳基磺酸化化合物的DME溶液或DEGDDE溶液的制备中使用的DME或DEGDDE的量只要为芳基磺酸化化合物溶解的量,则并无特别限制,但如果考虑芳基磺酸化化合物的溶解性和滴入量的平衡,用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸,优选0.1~10,更优选1~7,进一步优选1~3。

[0113] 作为卤化试剂,能够从以往公知的卤化试剂中适当地选择使用,例如可列举出亚硫酸酐、草酰氯、磷酰氯、磺酰氯、三氯化磷、五氯化磷等,如果考虑反应性、安全性、作业性、价格等,优选亚硫酸酐。

[0114] 就卤化试剂的使用量而言,只要为将芳基磺酸化化合物具有的全部磺基卤化的理论量以上,则并无限制,如果过少,有时反应的进行变缓,或者作为催化剂使用的来自DMF的杂质残存,因此从反应速度、结晶化后的磺酸化化合物的收率、纯度、作业性、再现性、成本的方面出发,通常,相对于芳基磺酸化化合物,通常以1~10质量倍左右使用,其下限值优选为1.5质量倍,其上限值优选为5质量倍,更优选为3.5质量倍。

[0115] 在本发明中,可在卤化试剂自身中滴入芳基磺酸化化合物的DME溶液或DEGDDE溶液,

也可在卤化试剂与有机溶剂的混合物中滴入上述DME溶液或上述DEGDDEE溶液。这种情况下,作为使用的有机溶剂,只要是不对反应产生影响的有机溶剂,则并无特别限制,优选用于芳基磺酸化化合物的溶解的DME或DEGDDEE。

[0116] 在本发明的制造方法的第1工序中,为了反应加速、转化率提高,添加DMF等催化剂。对用作催化剂的DMF的使用量并无特别限定,如果过少,反应的进行变缓,另一方面,如果过多,则生成来自DMF的杂质,因此如果考虑它们的平衡,相对于芳基磺酸具有的磺基1摩尔,优选0.025摩尔以上,更优选0.025~0.25摩尔,进一步优选0.075~0.125摩尔。相对于芳基磺酸1摩尔的摩尔当量(以下表示为eq)能够根据芳基磺酸具有的磺基的数而适当地设定,例如,在芳基磺酸具有4个磺基的情况下,优选0.1eq以上,更优选0.1~1eq,进一步优选0.3~0.5eq。

[0117] DMF等催化剂可添加于所滴入的芳基磺酸的DME溶液中或DEGDDEE溶液中,也可添加于卤化试剂中,还可添加于这两者,从反应速度、气体产生控制的容易性、操作的简便化等方面出发,优选在卤化试剂中添加。

[0118] 就反应温度而言,只要反应进行,则并无特别限制,如果考虑迅速地使反应进行,同时适度地调节酸性气体的产生,则优选30~85℃左右,更优选50~85℃,进一步优选60~80℃。

[0119] 再有,在芳基磺酸化化合物的DME溶液或DEGDDEE溶液的滴入时,优选将卤化试剂加热到上述温度范围。

[0120] 就反应时间而言,考虑使用的催化剂的种类、量、反应温度等适当地设定,通常为1~48小时左右。

[0121] 反应结束后,加入不良溶剂,使芳基磺酸卤化物析出,将其过滤分离,清洗,进行干燥等,能够得到目标物。在本发明中,通过在反应液中加入不良溶剂以使芳基磺酸卤化物析出,与通过反应液的浓缩而离析的方法相比,能够将反应液中残存的卤化试剂容易且可靠地除去,同时能够再现性良好地得到目标物。

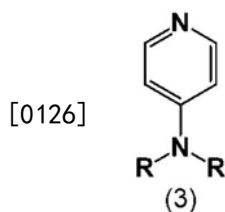
[0122] 作为不良溶剂,只要目标的芳基磺酸卤化物沉淀、并且没有促进该芳基磺酸卤化物的分解等不良影响,则并无特别限定,例如可列举出脂肪族烃类(戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正癸烷、十氢萘等)、芳族烃类(苯、硝基苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、均三甲苯等)、卤代芳族烃类(氯苯、溴苯、邻二氯苯、间二氯苯、对二氯苯等)、醚类(乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二乙醚等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、二正丁基酮、环己酮等)、腈类(乙腈、丙腈、丁腈等)等,这些溶剂可单独地使用,也可将2种以上混合使用。这些中,优选脂肪族烃类(戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正癸烷、十氢萘等)、芳族烃类(苯、硝基苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、均三甲苯等)、醚类(乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二乙醚等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、二正丁基酮、环己酮等)、腈类(乙腈、丙腈、丁腈等),更优选甲苯、正庚烷、乙腈。

[0123] (2) 第2工序

[0124] 本发明涉及的芳基磺酸酯化合物的制造方法的第2工序如上所述,为如下工序:使第1工序中得到的芳基磺酸卤化物在有机溶剂中、由下述式(3)表示的碱的存在下、在15℃

以下与由下述式(4)表示的醇化合物反应,合成由下述式(5)表示的芳基磺酸酯化合物。

[0125] [化18]



[0127] 式(3)中,R各自独立地表示可包含杂原子的碳数1~10的烷基,2个R可键合以与氮原子一起形成环结构。

[0128] 就R的碳数1~10的烷基而言,直链状、分支链状、环状均可,例如可列举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等碳数1~10的直链或分支链状烷基;环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、双环丁基、双环戊基等碳数3~20的环状烷基等。

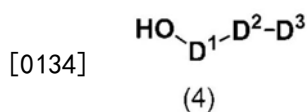
[0129] 另外,作为杂原子,可列举出氧原子、硫原子、氮原子等。

[0130] 这些中,作为R,优选可含有杂原子的、碳数1~5的烷基或R之间键合所形成的碳数2~5的亚烷基,优选甲基、乙基、四亚甲基、五亚甲基、3-氧杂五亚甲基,更优选2个R均为甲基、2个R均为乙基、2个R键合而成的3-氧杂五亚甲基。

[0131] 作为由上述式(3)表示的碱的具体例,可列举出N,N-二甲基-4-氨基吡啶(以下简称为DMAP)、N,N-二乙基-4-氨基吡啶、4-吗啉代吡啶(以下简称为4MP)等,如果考虑提高反应速度,同时将全部的磺酰卤基酯化以提高目标物的收率,最优选DMAP。

[0132] 对由式(3)表示的碱的使用量并无特别限定,如果过少,则反应的进行变缓,另一方面,如果过多,由于芳基磺酸卤化物、目标物的分解进行,因此如果考虑提高反应速度,同时将全部的磺酰卤基酯化以提高目标物的收率,相对于芳基磺酸卤化物具有的磺酰卤基1摩尔,优选1.1摩尔以上,更优选1.1~1.5摩尔,进一步优选1.1~1.3摩尔。相对于该芳基磺酸卤化物1摩尔的摩尔当量(eq)能够根据芳基磺酸卤化物具有的磺酰卤基的数适当地设定,例如,在芳基磺酸卤化物具有4个磺酰卤基的情况下,优选4.4eq以上,更优选4.4~6.0eq,进一步优选4.4~5.2eq。

[0133] [化19]



[0135] 式(4)中, D^1 表示取代或未取代的二价烃基, D^2 表示单键、O、S、或取代或未取代的二价氨基, D^3 表示取代或未取代的一价烃基,在 D^2 为单键的情况下可为氢原子。

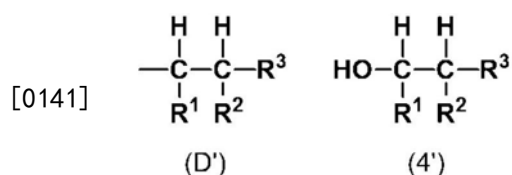
[0136] 作为 D^1 的取代或未取代的二价烃基,例如可列举出取代或未取代的碳数1~5的亚烷基、碳数1~2亚烷氧基碳数1~2亚烷基、碳数1~2亚烷硫基碳数1~2亚烷基、碳数1~2亚烷基羰基碳数1~2亚烷基、将这些基团的氢原子的一部分或全部进一步用羟基、氨基、硅烷醇基、硫醇基、羧基、磺酸酯基、磷酸基、磷酸酯基、酯基、硫酯基、酰氨基、硝基、一价烃基、有机氧基、有机氨基、有机甲硅烷基、有机硫基、酰基、砷基、卤素原子等取代而成的基团。在本发明中,优选碳数1~5的亚烷基。作为碳数1~5的亚烷基,例如可列举出亚甲基、亚乙基、亚丙基、三亚甲基、四亚甲基和五亚甲基,优选亚甲基、亚乙基、亚丙基和三亚甲基。

[0137] D^2 为单键、O、S、或取代或未取代的2价氨基,在本发明中优选O。其中,作为2价的取代氨基,可列举出 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)-$ 、 $-N(C_3H_7)-$ 等。

[0138] D^3 表示取代或未取代的一价烃基,在 D^2 为单键的情况下可为氢原子。作为取代或未取代的一价烃基,可列举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正辛基、2-乙基己基、癸基等烷基;环戊基、环己基等环烷基;双环己基等双环烷基;乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、己烯基等烯基;苯基、二甲苯基、甲苯基、联苯基、萘基等芳环基(芳基);苄基、苯基乙基、苯基环己基等芳烷基、将这些基团的氢原子的一部分或全部进一步用上述的取代基取代而成的基团。在本发明中,优选甲基、乙基、正丙基、正丁基和苯基。

[0139] 另外,由式(4)表示的醇化合物优选上述 D^1 、 D^2 和 D^3 一起具有由下述式(D')表示的结构的、由下述式(4')表示的醇化合物。

[0140] [化20]



[0142] 在式(D')和式(4')中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子、直链状或分支状的一价脂肪族烃基, R^3 表示直链状或分支状的一价脂肪族烃基或烷氧基。不过, R^1 、 R^2 和 R^3 的碳数的合计为2以上。对 R^1 、 R^2 和 R^3 的碳数的合计并无特别限定,优选20以下,更优选10以下。

[0143] 作为上述直链状或分支状的一价脂肪族烃基,并无特别限定,可列举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正辛基、2-乙基己基、癸基等碳数1~18的烷基;乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、己烯基等碳数2~18的烯基等。

[0144] 作为烷氧基,优选碳数1~10的烷氧基,具体地,可列举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和苯氧基等。

[0145] 作为 R^1 ,更优选甲基。作为 R^2 ,优选氢原子。作为 R^3 ,优选烷氧基,更优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基和苯氧基,进一步优选乙氧基、正丁氧基和苯氧基。

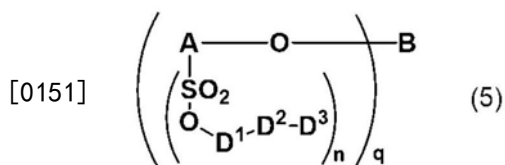
[0146] 作为由式(4)表示的醇化合物的具体例,可列举出甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、正戊醇、正己醇、环己醇、正庚醇、环庚醇、正辛醇、2-乙基-1-己醇、正壬醇、3-壬醇、2-丁基-1-辛醇等醇类;丙二醇单乙基醚、丙二醇单丙基醚、丙二醇单丁基醚、丙二醇单苯基醚、乙二醇单丁基醚、乙二醇单己基醚等二醇单醚类等,但并不限于这些。

[0147] 在这些中,优选2-乙基-1-己醇、2-丁基-1-辛醇、1-辛醇、丙二醇单乙基醚、丙二醇单丙基醚、丙二醇单丁基醚、丙二醇单苯基醚、乙二醇单丁基醚、乙二醇单己基醚。

[0148] 对醇化合物的使用量并无特别限定,从反应速度、碱的溶解性的观点出发,用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸卤化物,优选2~10,更优选3~7,进一步优选3.5~6。

[0149] 另外,就芳基磺酸卤化物与醇化合物的溶液或浆料中的醇化合物的量而言,用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸卤化物,优选2~10,更优选3~6。

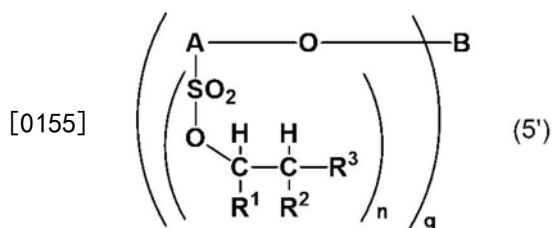
[0150] [化21]



[0152] (式中,A、B、D¹、D²、D³、n和q表示与上述相同的含义。)

[0153] 另外,作为由上述式(5)表示的芳基磺酸酯化合物的优选的实施方式,例如能够列举出由下述式(5')表示的芳基磺酸酯化合物,但并不限于此。

[0154] [化22]



[0156] (式中,A、B、R¹、R²、R³、n和q表示与上述相同的含义。)

[0157] 就第2工序的反应而言,只要使由式(2)表示的芳基磺酸卤化物在有机溶剂中、在由式(3)表示的碱的存在下、在15℃以下与由式(4)表示的醇化合物反应以适宜地产生由式(5)表示的芳基磺酸酯化合物,则对其操作并无特别限定,可在由式(2)表示的芳基磺酸卤化物与由式(4)表示的醇化合物和有机溶剂中的任一者或两者的混合溶液或浆料中滴入由式(4)表示的醇化合物和有机溶剂中的任一者或两者与由式(3)表示的碱的混合溶液,但如果考虑由式(2)表示的芳基磺酸卤化物或目标物的稳定性、反应速度、碱的溶解性、作业性、反应时的温度管理的容易性等,优选在由式(2)表示的芳基磺酸卤化物与由式(4)表示的醇化合物的溶液或浆料中滴入由式(4)表示的醇化合物和有机溶剂和由式(3)表示的碱的混合溶液或有机溶剂和由式(3)表示的碱的混合溶液。在这种情况下,在所滴入的组合物(例如滴液漏斗内的组合物)和接受其滴入的组合物(例如反应烧瓶内的组合物)的任一者中都包含由式(4)表示的醇化合物的情况下,从以高收率得到目标的酯产物的观点出发,必须只使用与该酯产物对应的醇化合物。

[0158] 作为上述有机溶剂,只要不对反应产生不良影响,则并无特别限制。作为其具体例,可列举出脂肪族烃类(戊烷、正己烷、正辛烷、正癸烷、十氢萘等)、卤代脂肪族烃类(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、芳族烃类(苯、硝基苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、均三甲苯等)、卤代芳族烃类(氯苯、溴苯、邻二氯苯、间二氯苯、对二氯苯等)、醚类(乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二乙醚等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、二正丁基酮、环己酮等)、酰胺类(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、内酰胺和内酯类(N-甲基-2-吡咯烷酮、γ-丁内酯等)、脲类(N,N-二甲基咪唑啉酮、四甲基脲等)、亚砷类(二甲基亚砷、环丁砷等)、腈类(乙腈、丙腈、丁腈等)等。

[0159] 另外,作为第2工序的反应中可使用的有机溶剂,除了上述的有机溶剂以外,也可使用由式(4)表示的醇化合物。即,在本发明中,由式(4)表示的醇化合物可作为原料化合物和有机溶剂这两者发挥功能。

[0160] 再有,溶剂可单独使用,也可将2种以上混合使用。

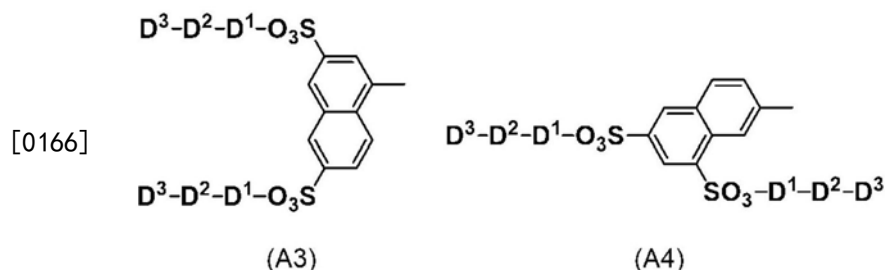
[0161] 这些中,更优选醚类(乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二乙醚等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、二正丁基酮、环己酮等)、腈类(乙腈、丙腈、丁腈等)、内酰胺类(N-甲基-2-吡咯烷酮等),更优选乙腈、丙腈、四氢呋喃、N-甲基-2-吡咯烷酮(以下简称为NMP)。

[0162] 就上述有机溶剂的使用量而言,只要为不影响反应、在滴入包含由上述式(3)表示的碱的混合溶液的情况下将该碱溶解的量,则并无特别限定,如果过多,则反应变缓,如果过少,则反应没有完成,因此用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸卤化物,通常为1~10,优选2~10,更优选2~7,进一步优选2~6,更进一步优选2~4。

[0163] 另外,在使用不能将由上述式(3)表示的碱溶解的量的有机溶剂的情况下,用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸卤化物,将1~2的与目标的酯产物对应的醇化合物加入其中,可使该碱溶解。

[0164] 作为本发明中优选的 $A-(SO_3-D^1-D^2-D^3)_n$ 基,可列举出由下述式(A3)和(A4)表示的基团,但并不限于这些。在这些中,优选(A3)。

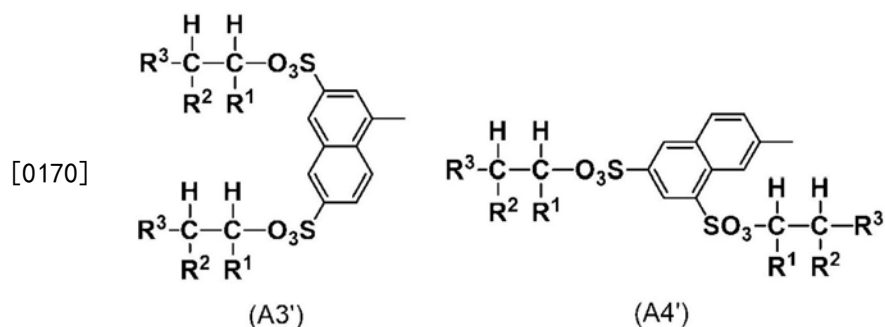
[0165] [化23]



[0167] (式中, D^1 、 D^2 和 D^3 表示与上述相同的含义。)

[0168] 另外,作为 $A-(SO_3-D^1-D^2-D^3)_n$ 基的更优选的实施方式,可列举出由下述式(A3')和(A4')表示的基团,但并不限于这些。这些中,优选(A3')。

[0169] [化24]

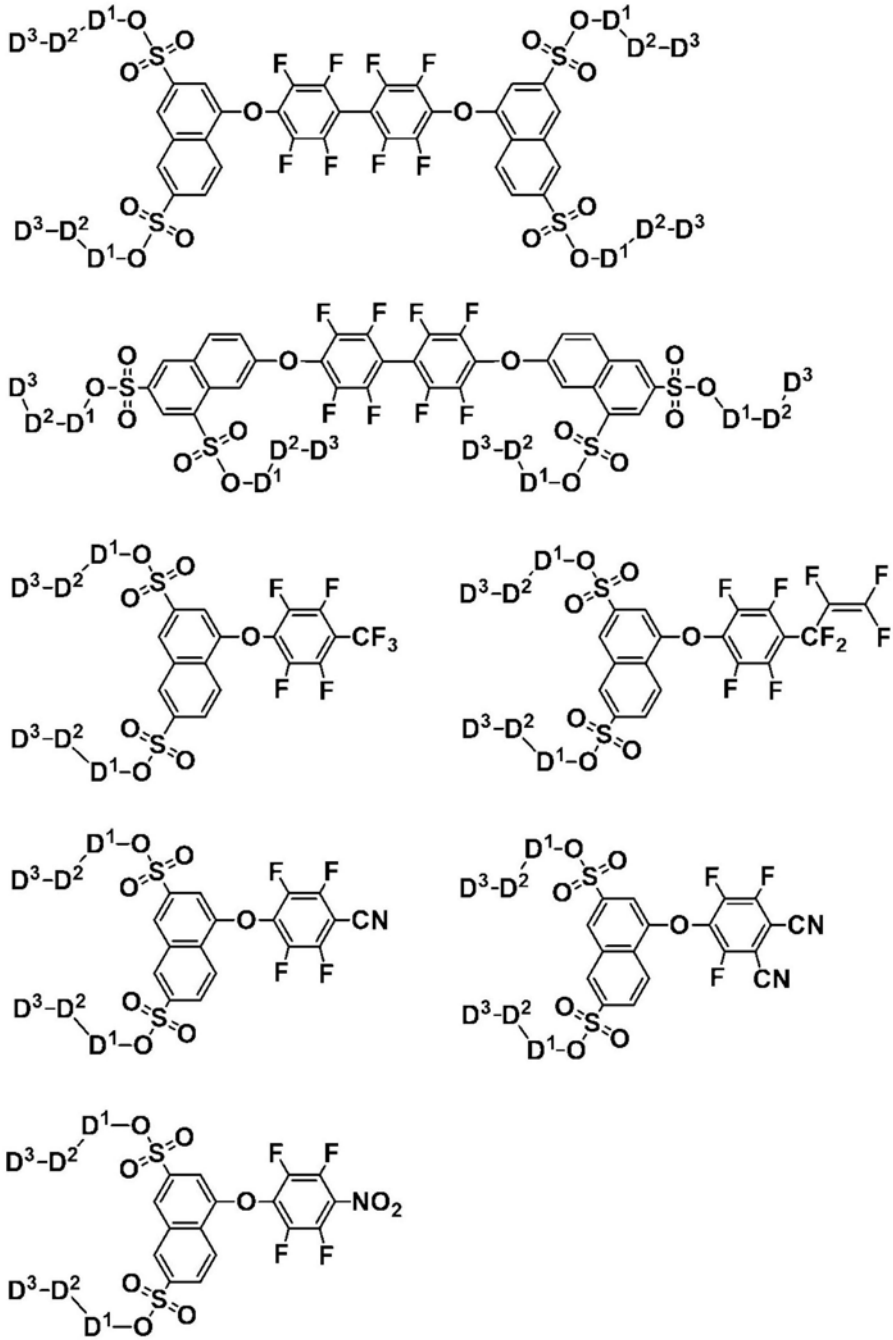


[0171] (式中, R^1 、 R^2 和 R^3 表示与上述相同的含义。)

[0172] 另外,在本发明的第2工序中优选的B与在第1工序中优选的B相同。

[0173] 作为采用本发明的制造方法得到的芳基磺酸酯化合物的优选的实施方式,可列举出以下所示的实施方式,但并不限于这些。

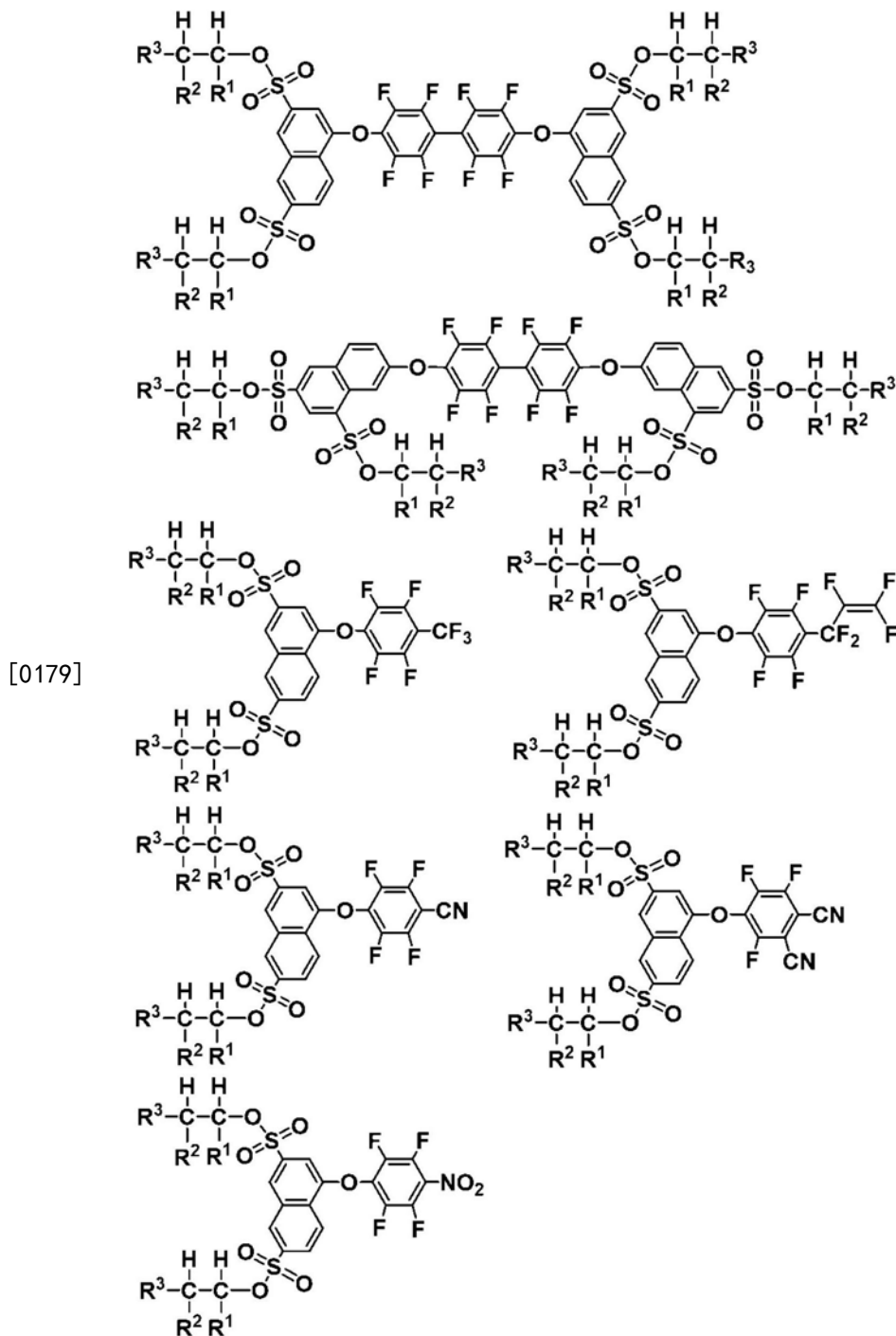
[0174] [化25]



[0176] (式中, D¹、D²和D³表示与上述相同的含义。)

[0177] 另外, 作为采用本发明的制造方法得到的芳基磺酸酯化合物的更优选的实施方式, 可列举出以下所示的实施方式, 但并不限于这些。

[0178] [化26]



[0180] (式中, R¹、R²和R³表示与上述相同的含义。)

[0181] 就第2工序的反应系中的水分量而言,从使反应良好地进行的观点出发,优选10摩尔%以下,更优选8摩尔%以下,进一步优选7摩尔%以下。再有,对下限值并无特别限定,通常为1摩尔%左右。

[0182] 因此,就第2工序中使用的试剂而言,优选使用经脱水的试剂,就有机溶剂而言,特别优选使用含有水分量不到50ppm的有机溶剂。

[0183] 作为第2工序的优选的实施方式,可列举出如下方法:将用于酯化的醇化合物、由式(3)表示的碱和包含NMP或乙腈的有机溶剂的混合溶液采用滴加法添加到使芳基磺酸卤化物在用于酯化的醇化合物中溶解或悬浮的液体中,但并不限于此。

[0184] 再有,在这种情况下,NMP或乙腈的添加量用质量比表示,相对于为1的芳基磺酸卤化物,通常为1~10,优选2~10,更优选2~7,进一步优选2~6,更进一步优选2~4。

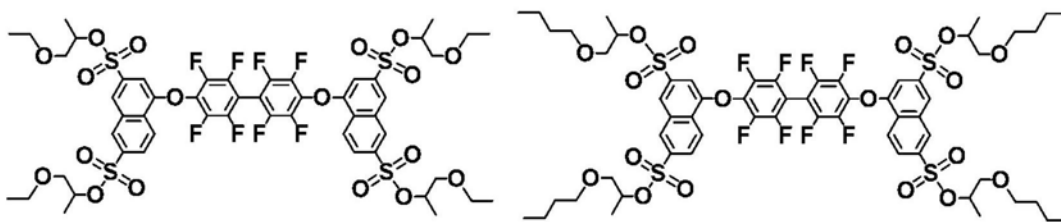
[0185] 在本发明中,从使反应时间适当的同时抑制副反应的方面出发,使第2工序的反应温度为15℃以下,优选-30~12℃,更优选-25~10℃,进一步优选-20~10℃,更进一步优选-15~0℃,特别优选-15~-5℃。

[0186] 就反应时间而言,考虑使用的碱的量、反应温度等适当地确定,通常为1~48小时左右。如果在反应结束(完成)后长时间地放置,有时副产物增加,因此优选在反应结束后,迅速地进行后处理。反应是否结束例如能够通过使用了液相色谱的反应追踪来确认,但并不限于该方法。

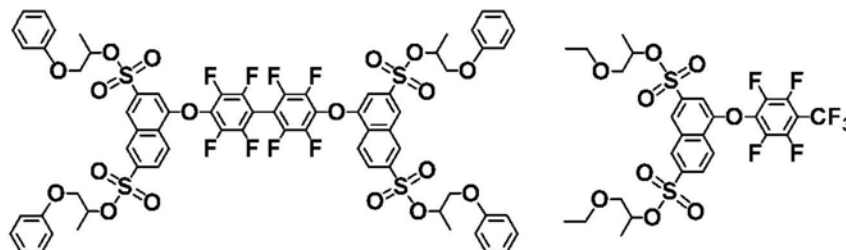
[0187] 反应结束后,将反应液过滤,将过滤物用醋酸乙酯等溶剂清洗,进行采用盐酸水溶液、氯化铵水溶液等的清洗等,能够得到目标物。再有,从抑制目标物的分解的观点出发,优选清洗工序也在低温下进行,其温度通常为10℃以下,就其下限值而言,只要溶液不冻结,则并无特别限定,通常为-10℃左右。

[0188] 作为采用本发明的制造方法优选得到的芳基磺酸酯化化合物的具体例,可列举出以下所示的实例,但并不限于这些。

[0189] [化27]



[0190]



[0191] 应予说明,在上述说明中,提及通过使用了第1工序中得到的芳基磺酸卤化物的第2工序的方法进行的酯化,但本发明中的第2工序的方法能够适用于采用第1工序的方法以外的方法制造的芳基磺酸卤化物的酯化,其原料并不限于第1工序中得到的卤化物。

[0192] 实施例

[0193] 以下列举出实施例和比较例,对本发明更具体地说明,但本发明并不限于下述的实施例。应予说明,使用的装置如下所述。另外,在实施例和比较例中,质量倍意指相对于作为各工序的起始物质的后述的芳基磺酸X或X-2、或芳基磺酸X-C1或X-C1-2的1质量份的质量比。

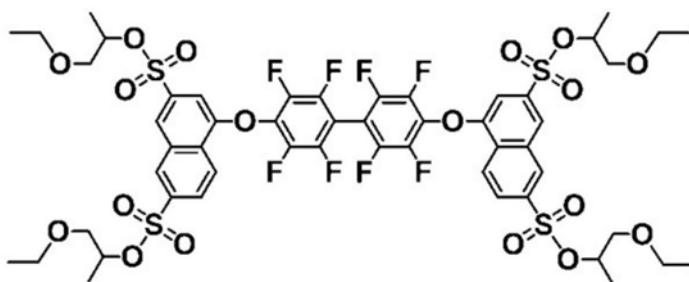
[0194] PGEE:丙二醇单乙基醚

[0195] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0196] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮

[0197] MeCN:乙腈

- [0198] DME:1,2-二甲氧基乙烷
 [0199] DMAc:N,N-二甲基乙酰胺
 [0200] THF:四氢呋喃
 [0201] DMAP:N,N-二甲基氨基吡啶
 [0202] 4MP:4-吗啉代吡啶
 [0203] NMI:N-甲基咪唑
 [0204] Et₃N:三乙胺
 [0205] Py:吡啶
 [0206] NEM:N-乙基吗啉
 [0207] DEGDEE:二甘醇二乙醚
 [0208] SOCl₂:亚硫酸氯
 [0209] [¹H-NMR]
 [0210] 装置:Varian公司制造、傅里叶变换型超导核磁共振装置 (FT-NMR) “INOVA-400”
 400MHz
 [0211] 溶剂:DMSO-d₆、CDCl₃
 [0212] 内标物质:四甲基硅烷 (TMS)
 [0213] [LC-MS]
 [0214] 装置:Q-Exactive (Thermo制造)
 [0215] 模式:APCI-APPI
 [0216] 柱:XBridge C18,2.1mm×150mm,5μm
 [0217] 流速:0.22mL/min
 [0218] 温度:45℃
 [0219] [HPLC]
 [0220] <HPLC分析液的制备>
 [0221] 在后述的芳基磺酸X-PGEE的合成工序中得到的反应液和作为其原材料的芳基磺酸X-C1的HPLC分析中,采用使用CH₃CN使未反应的酰氯成为酰胺形式的产物进行了分析。
 [0222] [化28]



[0223]

芳基磺酸 X-PGEE

- [0224] <分析条件>
 [0225] 装置:(株)岛津制作所制造、液相色谱“Prominence-i”
 [0226] 柱:Poroshell 120 EC-C18 2.7μm、3.0×50mm (Agilent)
 [0227] 烘箱:40℃

[0228] 检测波长:254nm

[0229] 流速:0.8mL/分钟

[0230] 洗脱液:梯度

[0231] (A) 水:(B) 乙腈

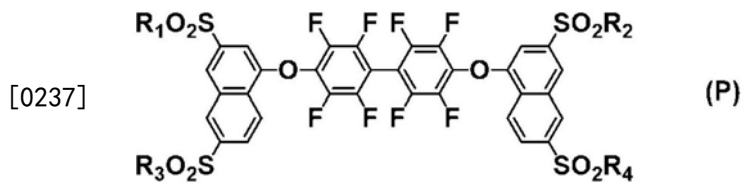
[0232] 梯度条件:0-5分钟(B40A60→B100)、5-15分钟(B100)、15-20分钟(B100→B40A60)、20-30分钟(B40A60)

[0233] 样品注入量:2μL

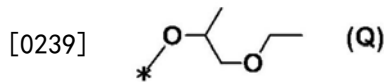
[0234] 数据采取时间:20分

[0235] 将由下述式(P)表示的化合物的结构和HPLC的保留时间的关系记载于表1和表2中。其中,关于下述式(P)的R₁~R₄,表中的“Cl”表示将未反应的Cl已n-Bu₂N化,“A”表示由下述式(Q)表示的基团。

[0236] [化29]



[0238] [化30]



[0240] (式中,*表示键合端。)

[0241] [表1]

[0242]

		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	保留时间 (分钟)
原料	芳基磺酸 X-Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	12.3
中间体	1取代酯	A	Cl	Cl	Cl	9.9~11.5
		Cl	A	Cl	Cl	
		Cl	Cl	A	Cl	
		Cl	Cl	Cl	A	
	2取代酯	A	A	Cl	Cl	
		Cl	Cl	A	A	
		A	Cl	A	Cl	
		A	Cl	Cl	A	
	3取代酯	Cl	A	Cl	A	
		Cl	A	A	Cl	
		A	A	A	Cl	
		A	A	Cl	A	
Cl	A	A	A			
Cl	A	A	A			
目标物	芳基磺酸 X-PGEE	A	A	A	A	9.3

[0243] [表2]

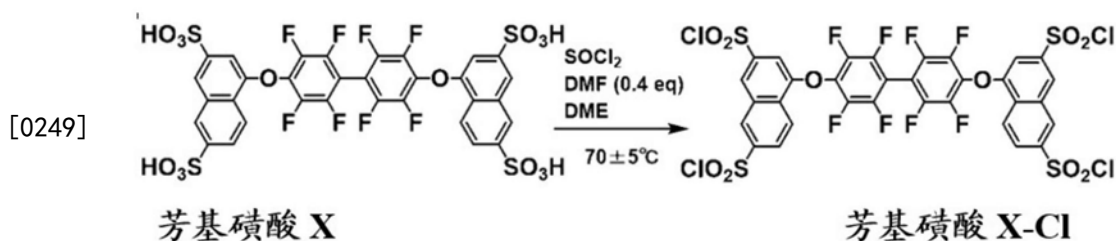
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	保留时间 (分钟)
[0244] 分解物	3 取代物	OH	A	A	A	5.7、6.3
		A	OH	A	A	
		A	A	OH	A	
	(包含分解物中间体)	OH	Cl	Cl	Cl	7.9、8.1
		Cl	OH	Cl	Cl	
		Cl	Cl	OH	Cl	
		Cl	Cl	Cl	OH	1 ~ 2.7
		OH	OH	Cl 或 A	Cl 或 A	
		Cl 或 A	Cl 或 A	OH	OH	
		OH	Cl 或 A	OH	Cl 或 A	
		OH	Cl 或 A	Cl 或 A	OH	
		Cl 或 A	OH	Cl 或 A	OH	
		Cl 或 A	OH	OH	Cl 或 A	
	OH	OH	OH	Cl 或 A		
	OH	OH	Cl 或 A	OH		
	OH	Cl 或 A	OH	OH		
Cl 或 A	OH	OH	OH			
芳基磺酸 X	OH	OH	OH	OH	1	

[0245] 在后述的实施例和比较例中,对于通过反应液的HPLC测定得到的色谱中出现的各峰,算出峰面积,基于表1和表2中所示的与保留时间的关系,求出了该反应液中所含的生成物的比率。

[0246] [实施例1-1] 芳基磺酸X-Cl1的合成

[0247] 按照下述的步骤,合成了磺酰卤化合物(芳基磺酸X-Cl1)。

[0248] [化31]



[0250] 在氮气氛围下、1L四口烧瓶中加入亚硫酰氯245g (3质量倍)、DMF2.6g (0.4eq),在73℃下搅拌了1小时。在40℃下,在DME 232g (2.9质量倍)中加入芳基磺酸X 30g溶解。进而,将芳基磺酸X 30g、芳基磺酸X 20g分别加入、溶解后,转移至滴液漏斗,用1,2-二甲氧基乙烷8g (0.1质量倍)清洗。将该溶液在73℃下历时4小时滴入亚硫酰氯、DMF的混合溶液中,搅拌了19小时。此时,直至反应结束,产生酸性气体,因此从回流管的上部通入氢氧化钠水溶液中,排放到体系外。另外,此时,没有结块,搅拌也良好。另外,在滴入中途,芳基磺酸X-Cl1析出。对19小时后的反应液进行HPLC分析,结果为芳基磺酸X-Cl1 (98.0%)、3取代物 (0.3%)。

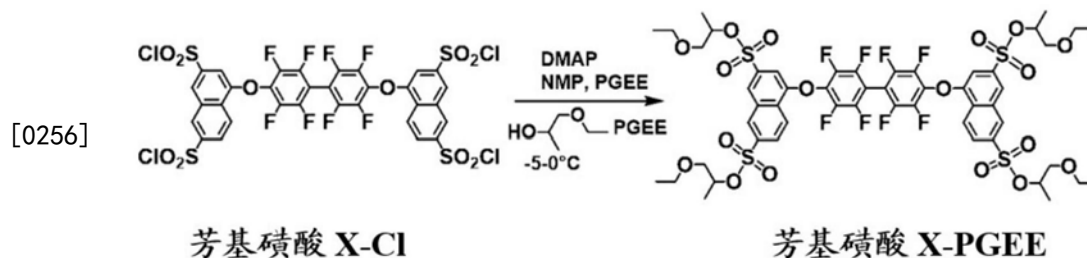
[0251] 确认反应的结束后,在73℃至60℃下历时1小时滴入正庚烷240g (3质量倍)。滴入结束后,历时2小时冷却到25℃,搅拌了2小时。对析出的芳基磺酸X-Cl1进行氮气加压过滤,用质量比4:1的正庚烷:1,2-二甲氧基乙烷溶液160g (2质量倍)将滤取物清洗3次。然后,用正庚烷80g (1质量倍)将滤取物清洗2次。对得到的结晶在60℃下进行减压干燥,得到了80.6g的芳基磺酸X-Cl1 (收率:93.1%、LC面积:98.0%)。以下示出¹H-NMR的测定结果。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) : δ 7.49 (s, 2H)、8.39、8.42 (d, $J=0.03\text{Hz}$, 2H)、8.64 (s, 2H)、8.78、8.81 (d, $J=0.03\text{Hz}$, 2H)、8.87、8.88 (d, $J=0.01\text{Hz}$, 2H)

[0253] 在实施例1-1中,确认了通过在亚硫酸氯的DMF溶液中滴入芳基磺酸X的DME溶液,从而没有搅拌不良,可调整酸性气体的产生量,能够安全且高效率地制造芳基磺酸X-Cl。

[0254] [实施例1-2] 芳基磺酸X-PGEE的合成

[0255] [化32]



[0257] 在氮气氛围下在500mL四口烧瓶中加入芳基磺酸X-Cl 60.0g、无水PGEE 180g (3质量倍),冷却到 -3°C 。冷却后,在 -3°C 至 -0.6°C 下历时45分钟滴入DMAP 29.0g (3.9eq)、无水NMP 128.6g (2.1质量倍)、无水PGEE 51.4g (0.9质量倍)的混合溶液。然后,在 -1.7°C 至 -1.1°C 下历时3小时滴入DMAP (4.8g、0.6eq)、无水NMP 21.4g (0.4质量倍)、无水PGEE 8.6g (0.1质量倍)的混合溶液,在 -4.8°C 下搅拌了21小时。对21小时后的反应液进行HPLC分析,结果为芳基磺酸X-PGEE (96.2%)、3取代物 (3.3%)、原料+中间体 (0.02%)。然后,将反应液过滤,用冷却到 4°C 的醋酸乙酯120g (2质量倍)将滤取物清洗2次。将得到的滤液升温到 5.5°C ,加入冷却到 4°C 的醋酸乙酯360g (6质量倍)并搅拌。在 5°C 至 8°C 下滴入冷却到 5°C 的15质量%氯化铵水溶液600g (10质量倍),在 5°C 下继续10分钟搅拌后静置3分钟。将水层除去后,再次搅拌,再次在 5°C 至 5.5°C 下滴入冷却到 5°C 的15质量%氯化铵水溶液600g (10质量倍),在 5°C 下继续10分钟搅拌后,静置5分钟。将水层除去后再次搅拌,在 5°C 下滴入冷却到 5°C 的15质量%氯化铵水溶液300g (5质量倍),在 5°C 下继续10分钟搅拌后,静置7分钟。将水层除去后,加入二异丙基醚270g (4.5质量倍)。在95mm桐山漏斗中填充用醋酸乙酯:二异丙基醚=2:1 (质量比)的溶液720g (12质量倍)悬浮的中性硅胶 (silica gel) 60N 240g (4质量倍),将分液后的溶液过滤。过滤后,进而用质量比2:1的醋酸乙酯:二异丙基醚溶液1880g (31质量倍)过滤,将过滤器上的硅胶清洗。将得到的溶液在 25°C 下减压浓缩到462g (7.7质量倍),加入醋酸乙酯 (82g、1.3质量倍),将总量调节至540g (9质量倍)。将该溶液冷却到 3°C ,边搅拌边在 3°C 至 5°C 下历时1小时滴入异丙醇 (1500g、25质量倍)后,在 3°C 下搅拌了23小时。确认芳基磺酸X-PGEE析出后,将该溶液在 25°C 减压浓缩到900g (15质量倍),加入了异丙醇 (1200g、20质量倍)。再次将溶液在 25°C 下减压浓缩到900g (15质量倍),加入了异丙醇1200g (20质量倍)。将析出物过滤,将滤取物用二异丙基醚120g (2质量倍)清洗2次。将得到的结晶在 25°C 、5hPa下减压干燥12小时,在 40°C 、5hPa下减压干燥5小时,得到了72.2g的芳基磺酸X-PGEE (收率:94.2%、LC面积:99.4%)。以下示出 $^1\text{H-NMR}$ 和LC/MS的测定结果。

[0258] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) : δ 0.92-0.97 (m, 12H)、1.34和1.40 (一对d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H)、3.32-3.52 (m, 16H)、4.80-4.87 (m, 4H)、7.37 (s, 2H)、8.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H)、8.45 (s, 2H)、8.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H)、8.69 (s, 2H)

[0259] LC/MS (ESI⁺) m/z; 1264 [M+NH₄]⁺

[0260] [实施例2]

[0261] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中加入无水PGEE600mg (3质量倍),在-10℃下历时约1分钟滴入DMAP 113mg (4.5eq)、无水NMP500mg (2.5质量倍)、PGEE 200mg (1质量倍)的混合溶液,搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0262] [实施例3]

[0263] 除了将碱变为4MP以外,采用与实施例2同样的操作实施了芳基磺酸X-PGEE的合成和采用HPLC的分析。

[0264] [比较例1]

[0265] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中0℃下历时5分钟滴入无水氯仿1.66g (8.3质量倍)、无水吡啶720mg (3.6质量倍),历时3分钟滴入无水PGEE 260mg (1.3质量倍)后,升温到25℃,搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0266] [比较例2]

[0267] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中在-10℃下加入无水氯仿1.66g (8.3质量倍)。在-10℃下历时1分钟滴入无水吡啶720mg (3.6质量倍),历时3分钟滴入无水PGEE 260mg (1.3质量倍),搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0268] [比较例3]

[0269] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中在-10℃下历时2分钟滴入无水吡啶720mg (3.6质量倍),历时3分钟滴入无水PGEE 260mg (1.3质量倍),搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0270] [比较例4]

[0271] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中在-10℃下历时2分钟滴入无水吡啶720mg (3.6质量倍),历时3分钟滴入无水PGEE 800mg (4质量倍),搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0272] [比较例5]

[0273] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中在-10℃下历时1分钟滴入无水吡啶200mg (1质量倍),历时3分钟滴入无水PGEE 260mg (1.3质量倍),搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0274] [比较例6]

[0275] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中加入无水PGEE 800mg (4质量倍),在-10℃下历时1分钟滴入无水吡啶700mg (3.5质量倍),搅拌了4小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0276] [比较例7]

[0277] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中加入无水PGEE 800mg (4质量倍),在0℃下历时1分钟滴入无水吡啶700mg (43.6eq),搅拌了23小时。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,用HPLC分析。

[0278] [比较例8]

[0279] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 10g中加入无水PGEE 30g (3质量倍), 在1℃至4.5℃下历时1小时滴入DMAP 5.63g (4.5eq)、无水PGEE35g (3.5质量倍)的混合溶液, 在4.5℃下搅拌了25小时。此时, 在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样, 用HPLC分析。

[0280] [比较例9]

[0281] 在氮气氛围下在芳基磺酸X-C1 200mg中加入无水PGEE 600mg (3质量倍), 在-10℃下历时1分钟滴入DMAP 113mg (4.5eq)、无水PGEE700mg (3.5质量倍)的混合溶液, 搅拌了42小时。此时, 在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样, 用HPLC分析。

[0282] [比较例10]

[0283] 在氮气氛围下将无水PGEE 84g (8.4质量倍)冷却到4℃。在4℃下加入芳基磺酸X-C1 2g, 搅拌5分钟, 加入48质量%氢氧化钠水溶液0.68g, 搅拌了5分钟。在2℃至4℃下将该操作反复5次后, 加入48质量%氢氧化钠水溶液0.34g, 搅拌了42小时。此时, 在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样, 用HPLC分析。然后, 将析出物过滤, 将滤取物用水20g (2质量倍)清洗2次。将得到的结晶在25℃、5hPa下减压干燥7小时, 得到了0.78g的芳基磺酸X-PGEE (收率:6%、LC面积:87.5%)。

[0284] 将实施例2~3和比较例1~10的结果示于表3中。

[0285] [表3]

[0286]

	温度 [°C]	用于芳基磺酸 X-C1 的 溶剂 [质量倍]	滴加溶液		反应时间 [小时]	峰面积 [%]								
			碱 [eq]	溶剂 [质量倍]		芳基磺酸 X-PGEE	三取代物	原料 + 中间体						
比较例 1	0→25	CHCl ₃ [8.3] Py [3.6] *1	-	PGEE [1.3]	2	59	41	0						
					4	55	45	0						
					23	29	71	0						
比较例 2	-10				Py [3.6] *1	PGEE [1.3]	2	22	23	52				
							4	50	49	1				
							23	48	52	0				
比较例 3		Py [1] *2	PGEE [4]	-	2	78	21	0						
					23	71	29	0						
比较例 4			PGEE [4]	Py [43.6 eq] *3	-	4	67	32	1					
	23					67	33	0						
比较例 5	PGEE [3]			DMAP [4.5]	PGEE [3.5]	4	56	35	8					
						23	60	40	0					
比较例 6		0				48 wt% NaOH 水溶液 [4.4]	-	4	61	38	1			
								4	82	18	0			
比较例 7			5					PGEE [3]	DMAP [4.5]	23	77	22	0	
										4	21	1	76	
比较例 8	-10			PGEE [3]	DMAP [4.5]					25	64	3	31	
										23	38	2	58	
比较例 9		-10				PGEE [3]	DMAP [4.5]			42	55	4	39	
										4	94	5	0	
实施例 2			-10					PGEE [3]	DMAP [4.5]	NMP [2.5] PGEE [1]	6	93	5	0
											23	94	5	0
	4			92	4						3			
实施例 3	4MP [4.5]			NMP [2.5] PGEE [1]	-				6	94	4	1		
		23				95	5		0					
比较例 10		2-4		PGEE [8]	48 wt% NaOH 水溶液 [4.4]	-	42		32	35	14			

[0287] *1比较例1~4中, Py的3.6质量倍用碱表示, 相当于45eq

[0288] *2比较例5中, Py的1质量倍用碱表示, 相当于12eq

[0289] *3比较例6~7中, Py的43.6eq用溶剂表示, 相当于3.5质量倍

[0290] [比较例2-1~2-4]

[0291] 除了将碱变为表4中所示的化合物以外, 采用与实施例2同样的操作合成了芳基磺

酸X-PGEE。此时,在表中记载的反应时间的时刻,对一部分反应液进行取样,采用HPLC分析。

[0292] 将比较例2-1~2-4的结果示于表4中。再有,在表4中也一并示出实施例2和3的结果。

[0293] [表4]

[0294]

	温度 [°C]	用于芳基磺 酸 X-Cl 的溶 剂 [质量倍]	滴加溶液		反应时间 [小时]	峰面积 [%]		
			碱 [eq]	溶剂 [质量倍]		芳基磺酸 X-PGEE	三取代物	原料 + 中间体
实施例 2	-10	PGEE [3]	DMAP [4.5]	NMP [2.5] PGEE [1]	23	94	5	0
实施例 3			4MP [4.5]		23	95	5	0
比较例 2-1			NMI [4.5]		6	84	14	2
比较例 2-2			Et ₃ N [4.5]		23	85	15	0
比较例 2-3			Py [4.5]		23	53	20	16
比较例 2-4			NEM [4.5]		22	1	7	20
							22	0

[0295] [实施例4、5]

[0296] 除了将碱的使用量变为表5中所示的量以外,采用与实施例2同样的操作合成了芳基磺酸X-PGEE。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,采用HPLC分析。

[0297] 将实施例4~5的结果示于表5中。再有,在表5中,也一并记载了实施例2的结果。

[0298] [表5]

[0299]

	温度 [°C]	用于芳基磺 酸 X-Cl 的溶 剂 [质量倍]	滴加溶液		反应时间 [小时]	峰面积 [%]		
			碱 [eq]	溶剂 [质量倍]		芳基磺酸 X-PGEE	三取代物	原料 + 中间体
实施例 4	-10	PGEE [3]	DMAP [4.6]	NMP [2.5] PGEE [1]	4	93	6	0
					23	93	6	0
实施例 2			DMAP [4.5]		4	94	5	0
					23	94	5	0
实施例 5			DMAP [4.4]		4	93	5	0
					23	93	6	0

[0300] [实施例6~13]

[0301] 除了将与反应温度有关的条件和/或与溶剂有关的条件变为表6中所示的条件以外,采用与实施例2同样的操作合成了芳基磺酸X-PGEE。此时,在表中记载的反应时间的时刻对一部分反应液取样,采用HPLC分析。

[0302] 将实施例6~13的结果示于表6中。再有,在表6中,也一并记载了实施例2的结果。

[0303] [表6]

	温度 [°C]	用于芳基磺 酸 X-Cl 的溶 剂 [质量倍]	滴加溶液		反应时间 [小时]	LC 面积 [%]		
			碱 [eq]	溶剂 [质量倍]		芳基磺酸 X-PGEE	3 取代物	原料 + 中间体
实施例 6	-20	PGEE [3]	DMAP [4.5]	NMP [2.5] PGEE [1]	6	92	5	2
					23	94	5	0
实施例 2	-10				6	93	5	0
					23	94	5	0
实施例 7	0				6	93	6	0
					23	92	6	0
实施例 8	5				4	93	5	0
					23	91	7	0
实施例 9	10				4	92	6	0
					23	88	10	0
实施例 10	15				4	92	6	0
					23	85	14	0
实施例 11	-10				PGEE [4]	MeCN [3.5]	6	95
		23	95	4			0	
实施例 12	0	6	96	3			0	
		23	96	4			0	
实施例 13	10	6	94	5			0	
		23	90	10			0	

[0304]

[0305] [实施例14~40]

[0306] 除了将与溶剂有关的条件变为表7中所示的条件以外,采用与实施例2同样的操作实施了芳基磺酸X-PGEE的合成和采用HPLC的分析。将结果示于表7中。再有,在表7中也一并记载了实施例2的结果。

[0307] [表7]

	温度 [°C]	用于芳基磺酸的溶剂 X-Cl [质量倍]	滴加溶液		反应时间 [小时]	峰面积 [%]		
			碱 [eq]	溶剂 [质量倍]		芳基磺酸 X-PGEE	三取代物	原料 + 中间体
实施例 14	-10	PGEE [6]	DMAP [4.5]	NMP [3.5]	6	93	5	2
					23	94	5	0
实施例 15		PGEE [5.5]			6	95	4	0
					23	95	4	0
		PGEE [5]			6	94	4	0

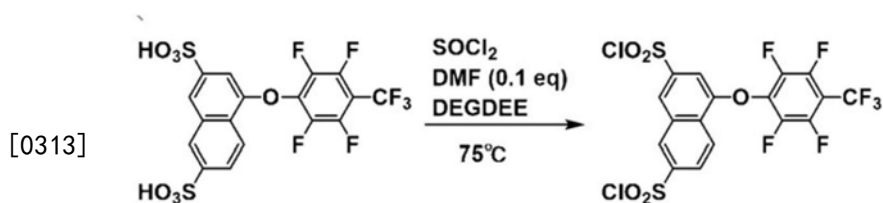
[0308]

[0309]	实施例 16				23	95	4	0	
	实施例 17	PGEE [4.5]			6	95	4	0	
	实施例 18	PGEE [4]			23	95	4	0	
	实施例 19	PGEE [3.5]			6	94	5	0	
	实施例 20	PGEE [3]			23	94	5	0	
	实施例 2				6	93	6	0	
	实施例 21				23	93	6	0	
	实施例 22		PGEE [4]			6	92	6	0
	实施例 23		PGEE [5]			23	92	6	0
	实施例 24	PGEE [5]			4	94	5	0	
	实施例 25	PGEE [4]			23	94	5	0	
	实施例 26	PGEE [3.5]			4	94	4	1	
	实施例 27	PGEE [3]			23	95	4	0	
	实施例 28	PGEE [2.5]			6	94	5	0	
	实施例 29	PGEE [2.5] MeCN [0.5]			23	94	6	0	
	实施例 30	PGEE [2] MeCN [1]			6	93	6	1	
	实施例 31	MeCN [3]			23	93	6	0	
	实施例 32	PGEE [3]			6	95	4	0	
	实施例 33				23	95	4	0	
	实施例 34				6	95	4	0	
	实施例 35	PGEE [5]			23	95	4	0	
	实施例 36	PGEE [4]			6	95	4	0	
	实施例 37				23	95	4	0	
	实施例 38				6	95	4	0	
	实施例 39				23	95	4	0	
	实施例 40				6	95	4	0	
					23	95	4	0	
					6	94	5	0	
					23	94	5	0	
					4	94	4	1	
					23	95	4	0	
					6	94	5	0	
					23	94	6	0	
					6	93	6	1	
					23	93	6	0	
					6	95	4	0	
					23	95	4	0	
					6	95	4	0	
					23	95	4	0	
					6	94	5	0	
				23	94	5	0		
				6	93	6	0		
				23	93	6	0		
				6	93	5	0		
				23	93	6	0		
				6	91	8	0		
				23	91	8	0		
				6	80	8	9		
				23	88	11	1		
				6	96	3	0		
				23	96	3	0		
				4	93	6	0		
				23	93	6	0		
				6	96	3	0		
				23	96	3	0		
				6	95	4	0		
				23	95	4	0		
				6	94	5	1		
				23	94	5	0		
				4	92	5	2		
				23	94	5	0		
				4	91	7	1		
				23	92	7	0		
				4	91	7	1		
				23	92	7	0		
				4	90	8	1		
				23	92	7	0		

[0310] [实施例41-1] 芳基磺酸X-C1-2的合成

[0311] 按照国际公开第2009/096352号记载的方法,合成下述式芳基磺酸X-2,然后,按照下述的步骤,合成了磺酰卤化合物(芳基磺酸X-C1-2)。

[0312] [化33]



芳基磺酸 X-2

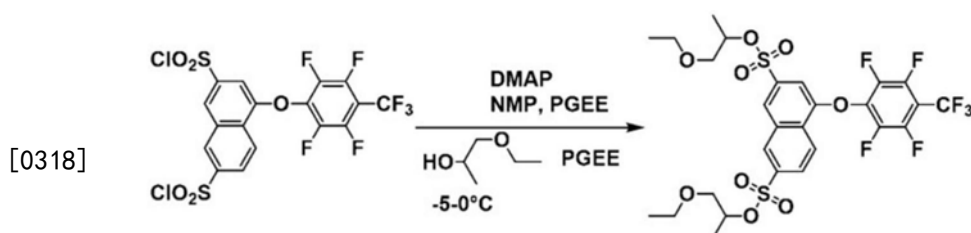
芳基磺酸 X-Cl-2

[0314] 在氮气氛围下、40℃下,对于使22.4g芳基磺酸X-2溶解于DEGDEE20.2g(0.9质量倍)的溶液,在500mL四口烧瓶中加入亚硫酰氯33.8g(1.5质量倍)、DMF 0.32g(0.1eq),在75℃下搅拌了1小时的混合溶液中历时30分钟滴入,将使用的滴液漏斗用DEGDEE 11.37g(0.5质量倍)冲洗,在75℃下搅拌了4小时。此时,由于直至反应结束,产生酸性气体,因此从回流管的上部通入氢氧化钠水溶液,向体系外释放。另外,此时,没有结块,搅拌也良好。另外,在滴入中途,芳基磺酸X-Cl-2析出。对3小时后的反应液进行HPLC分析,结果为芳基磺酸X-Cl-2(98.0%)、1取代物(0.3%)。

[0315] 确认反应的终结后,将正庚烷224g(3质量倍)在73℃至60℃下历时1小时滴入。滴入结束后,历时1小时冷却到25℃,搅拌了10小时。通过对析出的芳基磺酸X-Cl-2进行氮加压过滤,用正庚烷44.8g(2质量倍)将滤取物清洗3次。对得到的结晶在50℃下进行减压干燥,得到了20.5g的芳基磺酸X-Cl-2(收率:85%、LC面积:98.4%、1取代物0.2%)。

[0316] [实施例41-2]芳基磺酸X-PGEE-2的合成

[0317] [化34]



芳基磺酸 X-Cl-2

芳基磺酸 X-PGEE-2

[0319] 在氮气氛围下在100mL四口烧瓶中加入2.5g芳基磺酸X-Cl-2、无水PGEE 15g(6质量倍),冷却到2℃。冷却后,将DMAP 1.2g(2.3eq)、无水NMP 6.3g(2.5质量倍)、无水PGEE 2.5g(1质量倍)的混合溶液在2℃至7℃下历时11分钟滴入,在2℃下搅拌了3小时。对3小时后的反应液进行HPLC分析,结果为芳基磺酸X-PGEE-2(93.8%)、1取代物(2.0%)、原料(0%)。然后,加入冷却到4℃的醋酸乙酯23g(9.2质量倍),搅拌。在5℃至8℃下,将冷却到5℃的1M盐酸12.53g滴入,在5℃下继续搅拌10分钟后静置5分钟。将水层除去后再次搅拌,再次在5℃至7℃下滴入冷却到5℃的15质量%氯化铵水溶液12.5g(5质量倍),在5℃下继续搅拌10分钟后静置5分钟。将水层除去后再次搅拌,在5℃下滴入冷却到5℃的15质量%氯化铵水溶液12.6g(5质量倍),在5℃下继续搅拌10分钟后静置了5分钟。将水层除去后,加入二异丙基醚11.25g(4.5质量倍)。在40mm桐山漏斗中填充用醋酸乙酯:二异丙基醚=2:1(质量比)的溶液30g(12质量倍)悬浮的中性硅胶60N10g(4质量倍),将分液后的溶液过滤。过滤后,进而用质量比2:1的醋酸乙酯:二异丙基醚溶液47.5g(19质量倍)过滤,将过滤器上的硅胶洗净。将得到的溶液在25℃下减压浓缩到7.7g(3质量倍),边搅拌边滴入异丙醇(25g、10质量倍)。滴下后冷却到1℃后,在1℃下搅拌了2小时。然后将析出过滤,将滤取物用二异丙

基醚2.5g (1质量倍) 清洗2次。将得到的结晶在25℃下减压真空干燥3小时,得到了3.4g的芳基磺酸X-PGEE-2 (收率:78.9%、LC面积:98.0%)、1取代物(0.4%)。以下示出¹H-NMR和LC/MS的测定结果。

[0320] ¹H-NMR (400MHz、CDCl₃) : δ0.88-0.96 (m、6H)、1.31、1.33、1.38、1.40 (各个s、6H)、3, 23-3,51 (m、8H)、4.74-4.90 (m、2H)、7.24 (d, J=1.2Hz, 1H)、8.20 (d、J=9.0、1.8Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.55 (d, J=9.0Hz, 1H)、8.67 (d, J=1.8Hz, 1H)

[0321] LC/MS (ESI⁺) m/z 693.1043 [M+H]⁺