

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4588407号  
(P4588407)

(45) 発行日 平成22年12月1日(2010.12.1)

(24) 登録日 平成22年9月17日(2010.9.17)

(51) Int.Cl.

C07D 327/00 (2006.01)

F1

C07D 327/00

請求項の数 9 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2004-298563 (P2004-298563)	(73) 特許権者	000002093 住友化学株式会社 東京都中央区新川二丁目27番1号
(22) 出願日	平成16年10月13日(2004.10.13)	(73) 特許権者	000004237 日本電気株式会社 東京都港区芝五丁目7番1号
(65) 公開番号	特開2005-336155 (P2005-336155A)	(74) 代理人	100113000 弁理士 中山 亨
(43) 公開日	平成17年12月8日(2005.12.8)	(72) 発明者	肥後 睦子 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学株式会社内
審査請求日	平成19年8月24日(2007.8.24)	(72) 発明者	関口 将人 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2004-133175 (P2004-133175)		
(32) 優先日	平成16年4月28日(2004.4.28)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

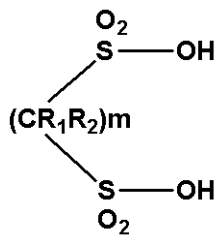
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環式ジスルホン酸エステルの製造方法

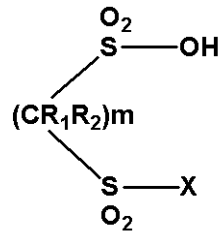
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

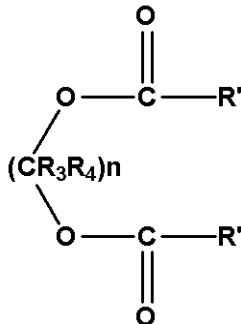
アルカンジスルホン酸(a1)の無水物とアルカンジスルホン酸(a1)とハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸(a2)とからなる群より選ばれる少なくとも一種の化合物と、下式(a3)又は下式(a4)で示される化合物とを反応させることを特徴とする下式(b)で示される環式ジスルホン酸エステルの製造方法。



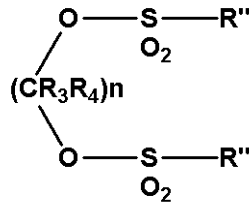
(a1)



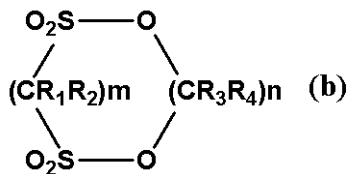
(a2)



(a3)



(a4)



(b)

[式(a1)と式(a2)と式(b)中の $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 $m$ は1~4の整数を表す。 $m$ が2~4の整数を表すとき、 $m$ 個の $R_1$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 $m$ が2~4の整数を表すとき、 $m$ 個の $R_2$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。式(a2)中の $X$ は、ハロゲン原子を表す。

式(a3)、式(a4)及び式(b)中の $R_3$ 及び $R_4$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、フェニル基、フリル基又は $R-S-(CH_2)_p$ -基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 $n$ は1~4の整数を表す。 $n$ が2~4の整数を表すとき、 $n$ 個の $R_3$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 $n$ が2~4の整数を表すとき、 $n$ 個の $R_4$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。 $p$ は2~4の整数を表す。 $R$ は炭素数1~4のアルキル基又はフェニル基を表す。

式(a3)中の $R'$ 及び式(a4)中の $R''$ は、それぞれ独立に、炭素数1~4のアルキル基を表す。該アルキル基の水素原子はハロゲン原子で置換されていてもよい。式(a3)中の2つの $R'$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。式(a4)中の2つの $R''$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。]

## 【請求項2】

アルカンジスルホン酸(a1)と、式(a3)又は式(a4)で示される化合物とを反応させる請求項1に記載の環式ジスルホン酸エステル(b)の製造方法。

## 【請求項3】

アルカンジスルホン酸(a1)及びハロゲン化スルホニルアルカンジスルホン酸(a2)の混合物と、式(a3)又は式(a4)で示される化合物とを反応させる請求項1に記載の環式ジスルホン酸エステル(b)の製造方法。

## 【請求項4】

アルカンジスルホン酸(a1)が、アルカンジスルホン酸(a1)の水和物を脱水して得られたものである請求項2に記載の環式ジスルホン酸エステル(b)の製造方法。

## 【請求項5】

10

20

30

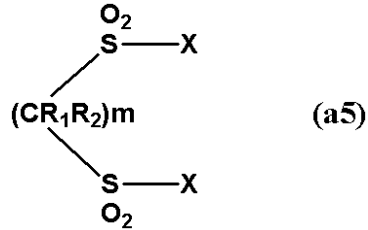
40

50

アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) 及びハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) の混合物が、アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物とハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物との混合物を脱水して得られたものである請求項 3 に記載の環式ジスルホン酸エステル ( b ) の製造方法。

【請求項 6】

アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物が、下式 ( a 5 ) で示されるアルカンジスルホニルハライドを、アルカンジスルホニルハライド ( a 5 ) に対して 1 6 倍モル量以上の水と反応させて得られたものである請求項 4 に記載の環式ジスルホン酸エステル ( b ) の製造方法。



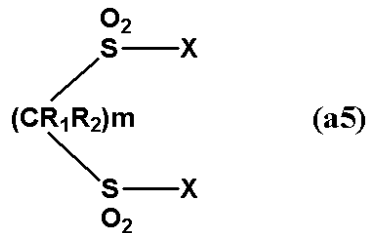
10

[ X はハロゲン原子を表す。 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 m は 1 ~ 4 の整数を表す。 m が 2 ~ 4 の整数を表すとき、 m 個の R<sub>1</sub> はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 m が 2 ~ 4 の整数を表すとき、 m 個の R<sub>2</sub> はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。 ]

20

【請求項 7】

アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物とハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物との混合物が、下式 ( a 5 ) で示されるアルカンジスルホニルハライドを、アルカンジスルホニルハライド ( a 5 ) に対して 1 6 倍モル量より少ない水と反応させて得られたものである請求項 5 に記載の環式ジスルホン酸エステル ( b ) の製造方法。



30

[ X はハロゲン原子を表す。 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 m は 1 ~ 4 の整数を表す。 m が 2 ~ 4 の整数を表すとき、 m 個の R<sub>1</sub> はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 m が 2 ~ 4 の整数を表すとき、 m 個の R<sub>2</sub> はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。 ]

【請求項 8】

アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物を、塩化チオニル、塩化アセチル、無水酢酸、オキシ塩化リン及び五酸化二リンからなる群より選ばれる少なくとも一種の脱水剤を用いて脱水する請求項 4 に記載の環式ジスルホン酸エステル ( b ) の製造方法。

【請求項 9】

アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物及びハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物の混合物を、塩化チオニル、塩化アセチル、無水酢酸、オキシ塩化リン及び五酸化二リンからなる群より選ばれる少なくとも一種の脱水剤を用いて脱水する請求項 5 に記載の環式ジスルホン酸エステル ( b ) の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

50

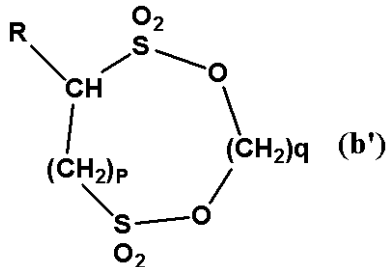
## 【 0 0 0 1 】

本発明は、環式ジスルホン酸エステルの製造方法に関するものである。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

環式ジスルホン酸エステルとしては、例えば、下式 ( b ' ) で示される化合物が、白血病に罹患した動物の治療薬等として有用であることが記載されている ( 特許文献 1 を参照 ) 。



10

[ 式中、 p は 0 又は 1 を表す。 q は 1 ~ 5 の整数を表す。 R は水素原子、メチル基、エチル基又は塩素原子を表す。 ]

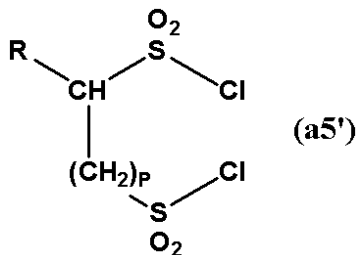
## 【 0 0 0 3 】

そして、上記環式ジスルホン酸エステルの製造法として、次の方法が記載されている。

20

第一段階の反応：

下式で示されるアルカンジスルホニルクロリド ( a 5 ' ) をアセトニトリル等の反応溶媒に溶かし、得られた溶液に炭酸銀のような銀塩を添加して、好ましくは暗所で反応させる。初期の発熱反応の間は 40 以下の温度に保ち、次いで室温で 2 4 時間攪拌し、生成した塩化銀の粉末を濾別することにより、アルカンジスルホン酸銀が得られる。



30

[ 式中、 p 及び R は、前記と同じ定義である。 ]

## 【 0 0 0 4 】

第二段階の反応：

上記で得たアルカンジスルホン酸銀のアセトニトリル溶液を等モル量以上のジヨードメタンに加え、この混合物を数日間加熱還流する。沈殿した銀塩を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた油状物を昇華させて精製することにより、上式 ( b ' ) において q が 1 である環式ジスルホン酸エステルが得られる。

40

## 【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 特表昭 6 1 - 5 0 1 0 8 9 号公報 ( 第 3 頁 ~ 5 頁 )

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 6 】

しかしながら、特許文献 1 記載の方法は、第一段階の反応においてアルカンジスルホニルクロリド ( a 5 ' ) の溶液に高価な炭酸銀等の銀塩を添加する必要があり、また、第二段階の反応において数日間加熱還流する必要があつて、反応速度が遅かつた。したがって、特許文献 1 記載の方法は必ずしも有利なものではなかつた。

## 【 0 0 0 7 】

50

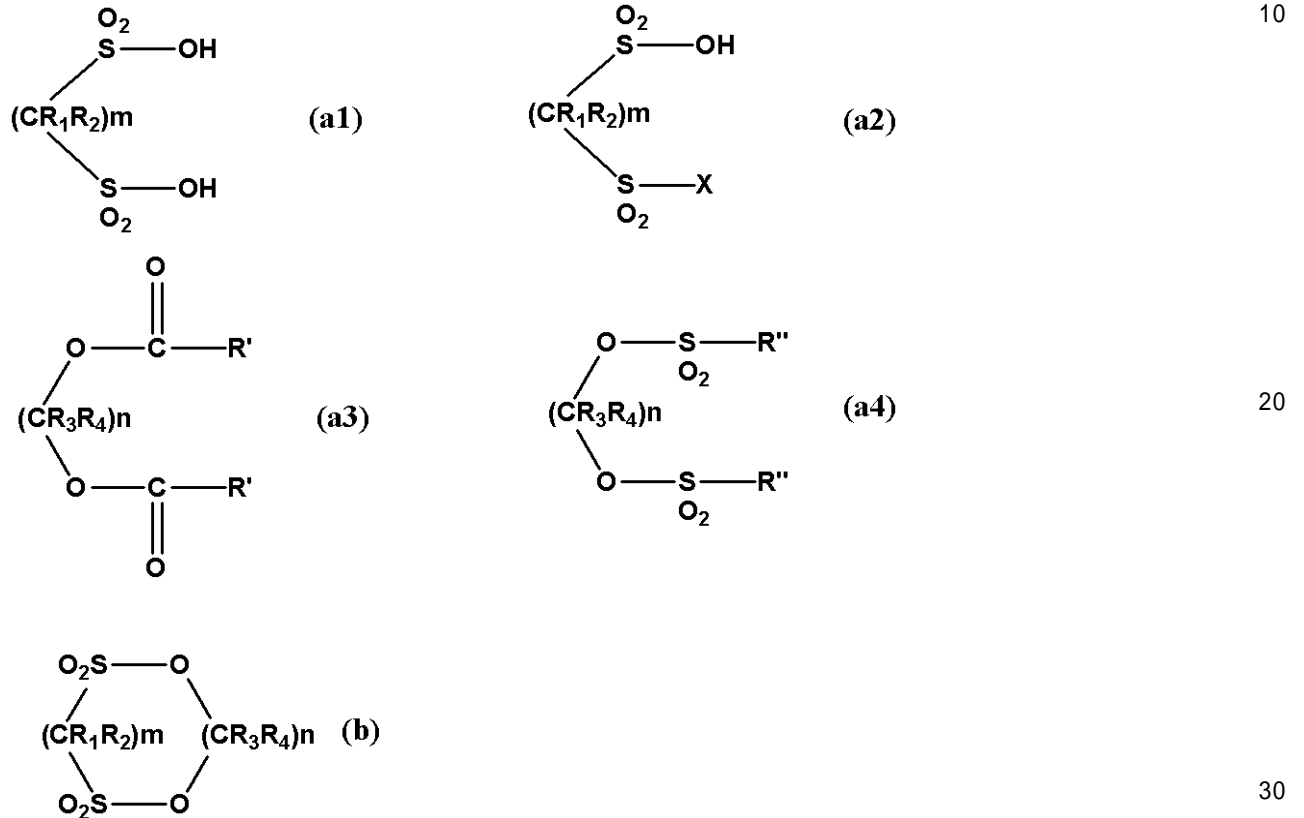
本発明の目的は、製造コストがより廉価であり、反応速度の比較的速い環式ジスルホン酸エステルの製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

すなわち、本発明は、アルカンジスルホン酸(a1)の無水物とアルカンジスルホン酸(a1)とハロゲン化スルホニルアルカンジスルホン酸(a2)とからなる群より選ばれた少なくとも一種の化合物と、下式(a3)又は下式(a4)で示される化合物とを反応させる下式(b)で示される環式ジスルホン酸エステルの製造方法に係るものである。

【0009】



【0010】

[式(a1)と式(a2)と式(b)中の $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 $m$ は1~4の整数を表す。 $m$ が2~4の整数を表すとき、 $m$ 個の $R_1$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 $m$ が2~4の整数を表すとき、 $m$ 個の $R_2$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。式(a2)中の $X$ は、ハロゲン原子を表す。

式(a3)、式(a4)及び式(b)中の $R_3$ 及び $R_4$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、フェニル基、フリル基又は $R-S-(CH_2)_p$ -基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。 $n$ は1~4の整数を表す。 $n$ が2~4の整数を表すとき、 $n$ 個の $R_3$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。また、 $n$ が2~4の整数を表すとき、 $n$ 個の $R_4$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。 $p$ は2~4の整数を表す。 $R$ は炭素数1~4のアルキル基又はフェニル基を表す。

式(a3)中の $R'$ 及び式(a4)中の $R''$ は、それぞれ独立に、炭素数1~4のアルキル基を表す。該アルキル基の水素原子はハロゲン原子で置換されていてもよい。式(a3)中の2つの $R'$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。式(a4)中の2つの $R''$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。]

【発明の効果】

## 【0011】

本発明の製造方法によれば、環式ジスルホン酸エステル (b) の製造コストが廉価であり、環化反応速度が速い。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

式 (a1)、式 (a2) 及び式 (b) において、 $R_1$  及び  $R_2$  で表される炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基や *t*-ブチル基等が挙げられる。 $R_1$  及び  $R_2$  で表される上記アルキル基の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基としては、例えばクロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基やトリフルオロメチル基等が挙げられる。 $R_1$  及び  $R_2$  としては、水素原子、メチル基、エチル基又は *n*-プロピル基が好ましい。

10

## 【0013】

式 (a3)、式 (a4) 及び式 (b) において、 $R_3$  及び  $R_4$  で表される炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基や *t*-ブチル基等が挙げられる。

$R_3$  及び  $R_4$  で表される上記アルキル基の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基としては、例えばクロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基やトリフルオロメチル基が挙げられる。 $R_3$  及び  $R_4$  としては、水素原子、メチル基、エチル基又は *n*-プロピル基が好ましい。

20

## 【0014】

式 (a3) における  $R'$  及び式 (a4) における  $R''$  で表される炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基や *t*-ブチル基等の基が挙げられる。該アルキル基の中でも、メチル基、エチル基や *n*-プロピル基がより好ましい。

$R'$  及び  $R''$  で表される上記アルキル基の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基としては、例えばクロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基やトリフルオロメチル基等が挙げられる。

## 【0015】

式 (a2) において、 $X$  で表されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

30

## 【0016】

本発明において、アルカンジスルホン酸の無水物は、例えば、*Canadian Journal of Chemistry*, 31, 585 - 588 (1953) や、*Journal of the Chemical Society, Abstracts* (1953), 3723 に記載されている方法を用いて、アルカンジスルホン酸 (a1)、アルカンジスルホン酸 (a1) の水和物、ハロゲン化スルホニルアルカンジスルホン酸 (a2) 又はハロゲン化スルホニルアルカンジスルホン酸 (a2) の水和物を、脱水縮合させて得ることができる。

## 【0017】

40

アルカンジスルホン酸 (a1) は、例えば、アルカンジスルホン酸の水和物を、次に示す3つの方法のいずれかによって処理することにより得られる。

- 1) アルカンジスルホン酸の水和物を、減圧下に加熱する方法、
- 2) アルカンジスルホン酸の水和物を、反応に不活性な有機溶媒と共沸させて脱水する方法、
- 3) アルカンジスルホン酸の水和物を、脱水剤により脱水する方法

これらの中で、好ましい方法は3)の方法である。具体的には、必要に応じて反応に不活性な有機溶媒の存在下に、水和している水に対して化学量論量又は化学量論量よりも多い脱水剤と、アルカンジスルホン酸の水和物とを反応させ、得られた反応液を必要に応じて冷却し、該冷却した反応液から脱水剤の過剰量と反応溶媒を留去することによって、ア

50

ルカンジスルホン酸 ( a 1 ) が得られる。

【 0 0 1 8 】

また、ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) は、例えば、ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸の水和物を、次に示す 3 つの方法のいずれかによって処理することにより得られる。

- 1 ) ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸の水和物を、減圧下に加熱する方法、
- 2 ) ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸の水和物を、反応に不活性な有機溶媒と共沸させて脱水する方法、
- 3 ) ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸の水和物を、脱水剤により脱水する方法

これらの中で、好ましい方法は 3 ) の方法である。具体的には、必要に応じて反応に不活性な有機溶媒の存在下に、水和している水に対して化学量論量又は化学量論量よりも多い脱水剤と、ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸の水和物とを反応させ、得られた反応液を必要に応じて冷却し、該冷却した反応液から脱水剤の過剰量と反応溶媒を留去することによって、ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) が得られる。

【 0 0 1 9 】

該脱水剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化アセチル、無水酢酸、オキシ塩化リン又は五酸化ニリン等が挙げられる。脱水剤の中でも、塩化チオニル、塩化アセチル又は無水酢酸が好ましい。

脱水剤の量は、好ましくは水和している水の 1 ~ 1 0 倍モルの範囲であり、さらに好ましくは、水和している水の 1 ~ 3 倍モル量の範囲である。1 倍モル未満の場合には、脱水反応の進行が不十分であり、結果として、環式ジスルホン酸エステルの収率が低下する。一方、1 0 倍モルを越える場合には、経済的に不利となる。

【 0 0 2 0 】

反応に不活性な有機溶媒としては、例えば、トルエンやキシレン等の芳香族炭化水素溶媒；n - ヘキサンやn - ヘプタン等の脂肪族炭化水素溶媒；シクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1 , 2 - ジメトキシエタンやジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；クロロホルム、塩化メチレンやクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；酢酸、プロピオン酸や酪酸等のカルボン酸系溶媒；及びこれらの溶媒の混合物等が挙げられる。中でも、アセトニトリル、酢酸、クロロホルム、塩化メチレン、クロロベンゼンや 1 , 2 - ジメトキシエタン等が好ましい。

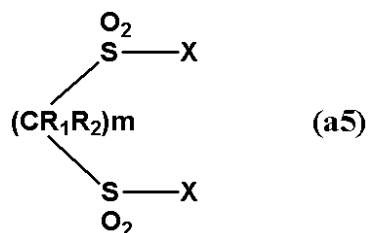
反応温度は、脱水剤の沸点以下であればよく、- 2 0 ~ 1 2 0 の範囲であることが好ましく、3 0 ~ 1 0 0 の範囲であることがより好ましい。

脱水反応は、常圧、加圧及び減圧下のいずれであってもよい。

【 0 0 2 1 】

また、アルカンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物やハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物は、下式で示されるアルカンジスルホニルハライド ( a 5 ) と水とを反応させることにより得られる。

【 0 0 2 2 】



【 0 0 2 3 】

[ X はハロゲン原子を表す。R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。該アルキル基はその水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。m は 1 ~ 4 の整数を表す。m が 2 ~ 4 であるとき、m 個の R<sub>1</sub> はそれぞれ同一でもよ

10

20

30

40

50

く、異なってもよい。また、 $m$ 個の $R_2$ はそれぞれ同一でもよく、異なってもよい。]

【0024】

反応時間は、一般に、0.5～10時間の範囲であり、好ましくは、2～8時間の範囲である。0.5時間未満の場合には水和物の収率が低下し、一方、10時間を越える場合には、生産性が低下する。

反応温度は、一般に、0～100の範囲であり、好ましくは50～100の範囲であり、さらに好ましくは80～100の範囲である。0未満の場合には水和物の収率が低下し、一方、100を越える場合には、オートクレーブ等の高額な耐圧設備が必要となる。

アルカンジスルホニルハライド(a5)と水との反応において、一般に、アルカンジスルホニルハライド(a5)に対して16倍モル量以上の水と反応させた場合は、アルカンジスルホン酸(a1)の水和物が得られ、アルカンジスルホニルハライド(a5)に対して16倍モル量より少ない場合は、アルカンジスルホン酸(a1)水和物とハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸(a2)水和物の混合物が得られる。

【0025】

本発明において、環式ジスルホン酸エステル(b)は、アルカンジスルホン酸の無水物に対して、好ましくは過剰量の、式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンを反応させ、次いで得られた反応液を常法により処理することによって単離することができる。

例えば、反応液を濃縮後、水洗し、水洗した濾液を再結晶するか、昇華精製することにより単離することができる。式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量は、アルカンジスルホン酸の無水物に対して等モル以上であればよい。ジアシロキシアルカン又はジアルキルスルホニロキシアルカンのより好ましい使用量は、1～15倍モルの範囲である。

式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量がアルカンジスルホン酸の無水物に対して等モル未満の場合には、アルカンジカルボン酸エステルの収率が低下し、一方、15倍モル量を超える場合には経済的に不利となる。

【0026】

また、環式ジスルホン酸エステル(b)は、アルカンジスルホン酸(a1)に対して、好ましくは過剰量の、式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンを反応させ、次いで得られた反応液を常法により処理することによって単離することができる。

例えば、反応液を濃縮後、水洗し、水洗した濾液を再結晶するか、昇華精製することにより単離することができる。式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量は、アルカンジスルホン酸(a1)に対して等モル以上であればよい。ジアシロキシアルカン又はジアルキルスルホニロキシアルカンのより好ましい使用量は、1～15倍モル量の範囲である。

式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量がアルカンジスルホン酸(a1)に対して等モル未満の場合には、アルカンジカルボン酸エステルの収率が低下し、一方、15モルを超える場合には経済的に不利となる。

【0027】

また、環式ジスルホン酸エステル(b)は、ハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸(a2)に対して、好ましくは過剰量の、式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンを反応させ、次いで得られた反応液を常法により処理することによって単離することができる。

例えば、反応液を濃縮後、水洗し、水洗した濾液を再結晶するか、昇華精製することにより単離することができる。式(a3)で表されるジアシロキシアルカン又は式(a4)で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量は、ハロゲン化スルホニルアルカ

10

20

30

40

50



ンスルホン酸 ( a 2 ) に対して等モル以上であればよい。ジアシロキシアルカン又はジアルキルスルホニロキシアルカンのより好ましい使用量は、1 ~ 15 倍モル量の範囲である。

式 ( a 3 ) で表されるジアシロキシアルカン又は式 ( a 4 ) で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの使用量がハロゲン化スルホニルアルカンスルホン酸 ( a 2 ) に対して等モル未満の場合には、アルカンジカルボン酸エステルの収率が低下し、一方、15 倍モル量を超える場合には経済的に不利となる。

【 0 0 2 8 】

いずれの反応においても、反応温度は式 ( a 3 ) で表されるジアシロキシアルカン又は式 ( a 4 ) で表されるジアルキルスルホニロキシアルカンの沸点以下であればよい。該反応温度は、- 20 ~ 120 の範囲であることが好ましく、30 ~ 100 の範囲がより好ましい。

10

必要に応じて該反応で用いる反応溶媒としては、トルエンやキシレン等の芳香族炭化水素溶媒；n - ヘキサンやn - ヘプタン等の脂肪族炭化水素溶媒；シクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルや1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；クロロホルム、塩化メチレンやクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；酢酸、プロピオン酸や酪酸等のカルボン酸系溶媒；及びこれらの混合物等が挙げられる。中でも、アセトニトリルや1, 2 - ジメトキシエタン等が好ましい。

いずれの反応も、常圧、加圧及び減圧下のいずれでも進行するが、反応副生物であるカルボン酸やスルホン酸を反応系外へ留去しながら反応させることが可能である減圧条件下がより好ましい。

20

【 0 0 2 9 】

上記において、本発明の実施の形態について説明を行なったが、上記に開示された本発明の実施の形態は、あくまで例示であって、本発明の範囲はこれらの実施の形態に限定されない。本発明の範囲は、特許請求の範囲によって示され、さらに特許請求の範囲の記載と均等の意味及び範囲内でのすべての変更を含むものである。

【 実施例 】

【 0 0 3 0 】

以下、実施例等により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

30

【 0 0 3 1 】

実施例 1

[ メチレンメタンジスルホナート ( 式 ( b ) において、 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ 、 $m = n = 1$  である化合物、以下、化合物 3 という ) の製造 ]

窒素気流下、四つ口フラスコにメタンジスルホン酸クロリド 37.0 g ( 0.17 mol ) を仕込み、攪拌下に室温で 13.1 g ( 0.72 mol ) の水を滴下した。滴下終了後、4 時間還流した。還流終了後、反応液を室温まで冷却した。次いで、室温で減圧下に未反応の水を留去して、メタンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物及びクロロスルホニルメタンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物の混合物 ( 36.5 g。以下、混合物 1 という ) を得た ( 収率 99%、混合物 1 中の水分は 17% ) 。

40

混合物 1 の  $^1H$ -NMR の測定におけるメチレン H の比から算出した式 ( a 1 ) に相当する化合物の水和物と式 ( a 2 ) に相当する化合物の水和物とのモル比は、1 : 1.5 であった。

なお、式 ( a 1 ) に相当する化合物と式 ( a 2 ) に相当する化合物は、それぞれ、前記の式 ( a 1 ) 及び ( a 2 ) において、 $R_1 = R_2 = H$ 、 $m = 1$ 、 $X = Cl$  である化合物に相当する。

< 混合物 1 の  $^1H$ -NMR (  $CD_3CN$  ) >

メタンジスルホン酸 ( a 1 ) の水和物： 4.6 ( s , 2 H )、8.4 ( s , 6 H )

クロロスルホニルメタンスルホン酸 ( a 2 ) の水和物： 5.2 ( s , 2 H )、8.4 (

50

s, 3H)

上記のメチレンHは、4.6及び5.2に相当する。

【0032】

窒素気流下、四つ口フラスコに上記の混合物1の5.3gと塩化チオニル12.7g(0.10mol)を仕込み、攪拌下に4時間還流した。還流終了後、反応液を室温まで冷却し、未反応の塩化チオニルを留去して、4.0gのメタンジスルホン酸(a1)及びクロロスルホニルメタンスルホン酸(a2)の混合物(以下、混合物2という)を得た。

<sup>1</sup>H-NMRにおけるメチレンH比から算出した(a1):(a2)のモル比は、1:1.7であった。

<混合物2の<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN)>

メタンジスルホン酸(a1): 4.7(s, 2H)、8.4(s, 2H)

クロロスルホニルメタンスルホン酸(a2): 5.5(s, 2H)、8.4(s, 1H)

上記のメチレンHは、4.7及び5.5に相当する。

【0033】

窒素気流下、四つ口フラスコに、上記混合物2の0.28gをビス(トリフルオロアセトキシ)メタン0.84gと共に仕込み、180mmHgの条件下に80℃で4時間保温した。保温終了後、室温まで冷却し、反応液の一部をサンプリングしてガスクロマトグラフで分析した。反応における化合物3の収率は、40%であった。

【0034】

実施例2

[化合物3の製造]

窒素気流下、四つ口フラスコに実施例1と同様に得た混合物2の0.147gとメチレンジアセテート0.442gを仕込み、180mmHgの条件下に80℃で4時間保温した。保温終了後、室温まで冷却し、反応液の一部をサンプリングして、ガスクロマトグラフで分析した。

反応における化合物3の収率は、7%であった。

【0035】

実施例3

[化合物3の製造]

窒素気流下、四つ口フラスコにメタンジスルホン酸クロリド37.0g(0.17mol)を仕込み、攪拌下に室温で52.7g(2.93mol)の水を滴下した。滴下終了後、4時間還流した。還流終了後、反応液を室温まで冷却した。次いで、未反応の水を留去した(40℃/0.05mmHg)。

36.7g(0.17mol)のメタンジスルホン酸の水和物(水分18%含有。以下、化合物4という)を収率100%で得た。

<化合物4の<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN)>

4.6(s, 2H)、8.4(s, 6H)

【0036】

窒素気流下、四つ口フラスコ中に化合物4の5.6g(0.026mol)と塩化チオニル16.8g(0.14mol)を仕込み、還流条件下で1時間攪拌した。その後、塩化チオニルの4.6g(0.14mol)を追加し、さらに2時間半還流させた。還流終了後、反応液を室温まで冷却し、未反応の塩化チオニルを留去して、4.2gのメタンジスルホン酸(以下、化合物5という)を得た。

<化合物5の<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN)>

4.7(s, 2H)、11.3(s, 2H)

【0037】

窒素気流下に、化合物5の4.17gとメチレンジアセテート29.7gを仕込み、80mmHgの条件下に80℃で40時間保温した。保温終了後、一旦、室温まで冷却し、その後、0.2mmHgの条件下に50℃で1時間かけて濃縮した。その後、室温まで冷

10

20

30

40

50

却し、反応液の一部をサンプリングしてガスクロマトグラフで分析した。反応における化合物3の収率は、26%であった。

【0038】

実施例4

[化合物3の製造]

窒素気流下に、四つ口フラスコ中に実施例3と同様に操作して得た化合物4(水分17.5%)の56.8g(0.27mol)、酢酸57.0g、及び、無水酢酸57.0g(0.56mol)を45分かけて滴下し、90℃で1時間半保温した。その後、無水酢酸5.3g(0.05mol)を追加し、さらに90℃で2時間保温した。保温終了後、反応液を室温まで冷却し、次いで、38~41mmHg、51℃で1時間半濃縮した。次に、メチレンジアセテート47.94gを仕込み、22.5mmHg、68℃で10時間、6mmHgで1時間半、及び、2.3mmHg、75℃で5時間反応した。反応終了後、室温まで冷却し、反応液の一部をサンプリングして、ガスクロマトグラフで分析した。化合物3の反応収率は、30%であった。

10

【0039】

実施例5

[化合物3の製造]

窒素気流下、四つ口フラスコに、実施例3と同様の方法で得た化合物4を10.35g(0.048mol、化合物4中の水分:17.6%)と、酢酸14.9g、及び、無水酢酸15.0g(0.147mol)を1分かけて滴下し、50℃で1.5時間保温後、3時間かけて110℃まで昇温して110℃で30分保温した。保温終了後、反応液を室温まで冷却し、無水酢酸5.0g(0.05mol)仕込み、90℃に昇温して1.5時間反応した。その後、室温に冷却し、続いて、メチレンジアセテート31.73gを仕込み、11.0mmHgで2時間かけて40℃から70℃に昇温し、続いて、11.0mmHgの条件下で75℃に昇温し、2時間反応した。反応終了後、室温まで冷却し、反応液17.2gの一部をサンプリングしてガスクロマトグラフで分析した。反応における化合物3の収率は、10%であった。

20

得られた反応液のうち15.25gを4つ口フラスコにとり、4-メチル-2-ペンタノン61.3gを仕込んで、攪拌下、10℃に冷却した。5%重曹水200gを2回に分けて洗浄し、続いて水21gで洗浄後、室温で硫酸マグネシウムを入れて1時間で乾燥し、濾過、濾液を55~65℃で100mmHgの条件下で濃縮した。濃縮釜残を10℃に冷却し、5%亜硫酸ソーダ水溶液7.7gを仕込んで10分洗浄、水6.1gで10分洗浄後、油層を濃縮し、続いて、5℃に冷却してクロロホルムを16.4g仕込み再結晶を行い、得られた結晶を10mmHgで60℃で14時間乾燥後、0.33g(ガスクロ純度:98%)の化合物3が得られた。(取り出し収率は44%)

30

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明で得られる環式ジスルホン酸エステル(b)は、例えば、白血病に罹患した動物の治療薬等として有用である。

---

フロントページの続き

審査官 岡部 佐知子

- (56)参考文献 特開昭61-501089(JP,A)  
特開2005-222846(JP,A)  
Canadian Journal of Chemistry , 1953年, 31, 585-8  
Journal of the Chemical Society , 1953年, 3723

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 327/00  
WPI  
CAplus(STN)  
CASREACT(STN)  
REGISTRY(STN)