(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4166304号
(P4166304)
(45)発行日　平成20年10月15日(2008.10.15)　(24)登録日　平成20年8月8日(2008.8.8)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 213/61 (2006.01)　C07D 213/61
C07D 213/83 (2006.01)　C07D 213/83

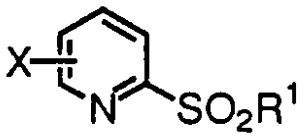
請求項の数 3　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平9-243965
(22)出願日　平成9年9月9日(1997.9.9)
(65)公開番号　特開平10-139760
(43)公開日　平成10年5月26日(1998.5.26)
審査請求日　平成14年12月25日(2002.12.25)
(31)優先権主張番号　特願平8-238957
(32)優先日　平成8年9月10日(1996.9.10)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津１６２１番地
(72)発明者　桑山　知也
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
(72)発明者　井上　伸一
岡山県倉敷市酒津１６２１番地　株式会社クラレ内
(72)発明者　浅沼　五朗
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
(72)発明者　塩野　万蔵
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
最終頁に続く

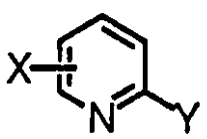
(54)【発明の名称】ハロゲノピリジン誘導体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）
【化１】



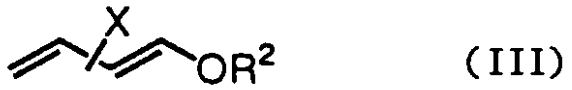
（Ｉ）

（式中、Ｘはハロゲン原子を表し、Ｒ^{1}はアルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）
で示されるハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体をハロゲン化剤と反応させることを特徴とする一般式（ＩＩ）
【化２】



(II)

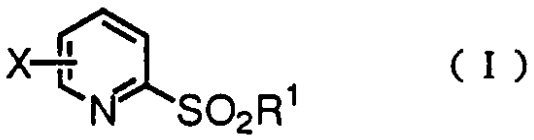
（式中、Ｘは前記定義のとおりであり、Ｙはハロゲン原子を表す。）
で示されるハロゲノピリジン誘導体の製造方法。
【請求項２】
一般式（ＩＩＩ）
【化３】



（式中、Ｘはハロゲン原子を表し、Ｒ^{2}はアシル基を表す。）
で示されるハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルと一般式（ＩＶ）
【化４】



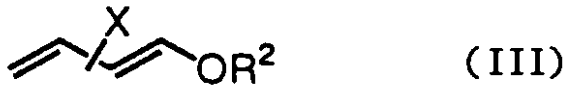
（式中、Ｒ^{1}はアルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）
で示されるスルホニルシアニドを反応させることにより一般式（Ｉ）
【化５】



（式中、ＸおよびＲ^{1}は前記定義のとおりである。）
で示されるハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体を得、得られたハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体をハロゲン化剤と反応させることを特徴とする一般式（ＩＩ）
【化６】



（式中、Ｘは前記定義のとおりであり、Ｙはハロゲン原子を表す。）
で示されるハロゲノピリジン誘導体の製造方法。
【請求項３】
一般式（ＩＩＩ）
【化７】



（式中、Ｘはハロゲン原子を表し、Ｒ^{2}はアシル基を表す。）
で示されるハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルと一般式（ＩＶ）

【化８】

$$R^1SO_2CN \qquad (IV)$$

（式中、Ｒ^{1}はアルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）
で示されるスルホニルシアニドを、同時または交互に連続的に反応器中へフィードしながら反応させる請求項２記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ハロゲノピリジン誘導体の製造方法に関する。本発明により製造されるハロゲノピリジン誘導体は、医薬、農薬の合成中間体として、例えば、パーキンソン氏病治療薬として臨床開発が進められているラザベミドの合成中間体として有用である。

【０００２】

【従来の技術】

従来、ハロゲノピリジン誘導体、例えば２，５－ジクロロピリジンの製造方法としては３－クロロピリジン－Ｎ－オキサイドとオキシ塩化リンの反応による方法［Chem. Pharm. Bull.、36巻、2244頁（1988年）参照］、２－クロロピリジンの塩素化による方法（特開昭５８－２０６５６４号公報参照）、２－アミノ－５－クロロピリジンを塩素化する方法（イギリス特許公開明細書１２１５３８７号参照）などが知られている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記のハロゲノピリジン誘導体の製造方法は、塩素化工程の選択性が低く、分離困難な異性体が副生すること、原料が高価であることなどの問題点を有しており、ハロゲノピリジン誘導体の優れた製造方法であるとは言い難い。

一方、環化付加反応を用いたピリジン誘導体の合成法として、メチル置換ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドとを反応させ、メチル置換－２－スルホニルピリジン誘導体とした後、ハロゲン化剤を反応させることにより、ハロゲノメチル－２－ハロゲノピリジンが得られることが知られている（国際公開９６／２６１８８号公報参照）。しかしながら、ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドとの環化付加反応は知られておらず、ハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体のハロゲン化も知られていなかった。

【０００４】

環化付加反応例がいくつか知られている構造類似のメチル置換－１，３－ブタジエン（例えばイソプレン）とハロゲノ－１，３－ブタジエン（例えばクロロプレン）を比較すると、両者は化学構造上はメチル基とクロロ基が相違するのみであるのに、環化付加反応に対する反応性において、クロロプレンの反応性は、イソプレンの反応性の１／２２～１／１００倍と極めて低く、反応が遅いことが知られている［高分子実験学第２巻　単量体Ｉ、171頁（1971年）、The Chemistry of alkenes（Interscience Publishers）、921頁（1964年）、J. Org. Chem.、47巻、1453頁（1982年）、Ind. Eng. Chem., Fundam.、13巻、174頁（1974年）参照］。また、副反応として予想される重合反応については、クロロプレンはイソプレンより重合しやすいことが知られている［高分子実験学第２巻　単量体Ｉ、171頁（1971年）参照］。

【０００５】

上記のイソプレンとクロロプレンの例から、メチル置換ブタジエニルエステルを用いる環化付加反応において、メチル置換ブタジエニルエステルの代わりにハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルを用いた場合に、効率よく、かつ重合を起こさず目的の環化付加反応が進行するかは極めて疑問であったにもかかわらず、本発明者らは、ハロゲノ－１，３－

ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドを反応させることにより、目的の環化付加反応を効率よく進行させることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００６】

また、上記国際公開公報に記載されたメチル置換ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドとの環化付加反応はバッチ式で行われているが、かかる反応は、反応を開始するために加熱を必要とするとともに大きな発熱を伴う反応であることから、スケールアップした際には反応温度の制御が極めて困難となることが本発明者らにより見出された。ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドの反応においても同様であるところ、本発明者らは、熱的に不安定なハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステルとスルホニルシアニドを、加熱した反応器にフィードしながら反応させることにより、より効率よく目的の環化付加反応を進行させることができることを見出した。

【０００７】

本発明の目的は、高価な原料を使用することなく、ハロゲノピリジン誘導体を簡便かつ高純度で、工業的に有利に製造する方法を提供することにある。

【０００８】

【課題を解決するための手段】

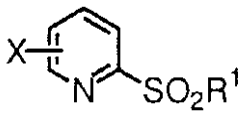
本発明によれば、上記の目的は

▲１▼

一般式（Ｉ）

【０００９】

【化１４】



（Ｉ）

【００１０】

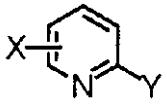
（式中、Ｘはハロゲン原子を表し、R^1はアルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）

で示されるハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体［以下、これをハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）と略記する］をハロゲン化剤と反応させることを特徴とする

一般式（II）

【００１１】

【化１５】



（II）

【００１２】

（式中、Ｘは前記定義のとおりであり、Ｙはハロゲン原子を表す。）

で示されるハロゲノピリジン誘導体［以下、これをハロゲノピリジン誘導体（II）と略記する］の製造方法、

▲２▼一般式（III）

【００１３】

【化１６】



（III）

【００１４】
（式中、Ｘは前記定義のとおりであり、Ｒ[2]はアシル基を表す。）
で示されるハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル［以下、これをハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）と略記する］と一般式（IV）
【００１５】
【化１７】



（IV）

【００１６】
（式中、Ｒ[1]は前記定義のとおりである。）
で示されるスルホニルシアニド［以下、これをスルホニルシアニド（IV）と略記する］を反応させることによりハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）を得、得られたハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）をハロゲン化剤と反応させることを特徴とするハロゲノピリジン誘導体（II）の製造方法、
▲３▼ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）とスルホニルシアニド（IV）を、同時または交互に連続的に反応器中へフィードしながら反応させる上記▲２▼の製造方法、
▲４▼ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）とスルホニルシアニド（IV）を反応させることを特徴とするハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）の製造方法、および
▲５▼ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）とスルホニルシアニド（IV）を、同時または交互に連続的に反応器中へフィードしながら反応させる上記▲４▼の製造方法を提供することにより達成される。
【００１７】
【発明の実施の形態】
上記一般式中、Ｒ[1]が表すアルキル基は直鎖状、分岐鎖状のいずれでもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基などが挙げられる。Ｒ[1]が表すシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。また、Ｒ[1]が表すアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。これらのアリール基およびアラルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などのアルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；シアノ基；ニトロ基などの置換基を有していてもよい。
【００１８】
上記一般式中、Ｒ[2]が表すアシル基としては、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ピバロイル基などの脂肪族アシル基；ベンゾイル基などの芳香族アシル基などが挙げられる。
【００１９】
また、ＸおよびＹが表すハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが

挙げられる。

【００２０】

まず、ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）とスルホニルシアニド（IV）との反応を詳細に説明する。

かかる反応は、重合禁止剤の存在下または不存在下に行われる。重合禁止剤としては、４－メトキシフェノール、２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルフェノールなどのフェノール；ヒドロキノン、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキノンなどのヒドロキノン；１－ナフトール、２－ナフトールなどのナフトール；カテコール、ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルカテコールなどのカテコール；フェノチアジン、ジフェニルアミン、４－アセトキシ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジンなどのアミンなどが使用される。重合禁止剤の使用量はハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）に対して１×１０^{-5}～０．０１重量倍の範囲の量が好ましく、１×１０^{-4}～０．００１重量倍の範囲の量がより好ましい。

【００２１】

反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができる。使用する溶媒としては、反応に関与しない限り特に制限されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、１，１，２，２－テトラクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル；ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドンなどのアミドなどが挙げられる。溶媒の使用量はスルホニルシアニド（IV）に対して０．５～２０重量倍が好ましく、０．５～１０重量倍がより好ましい。

【００２２】

反応は、バッチ式で行うこともできるが、反応による発熱が大きいことから、反応器にハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）およびスルホニルシアニド（IV）を同時または交互に連続してフィードすることにより行うことが好ましい。ハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）の使用量は、スルホニルシアニド（IV）１モルに対して０．１～１００モルの範囲が好ましく、０．５～２モルの範囲がより好ましい。

【００２３】

反応温度は３０℃～１８０℃の範囲が好ましく、４０℃～１５０℃の範囲がより好ましい。

【００２４】

このようにして得られたハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）の反応混合物からの単離・精製は常法に従って行うことができる。例えば、反応液を必要に応じて濃縮し、濃縮物を冷却し、再結晶、減圧蒸留、クロマトグラフィなどで分離精製することにより行う。また、得られたハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）を単離・精製することなく、次の反応に用いることもできる。

【００２５】

次にハロゲノ－２－スルホニルピリジン誘導体（Ｉ）とハロゲン化剤との反応について説明する。

ハロゲン化剤は、ハロゲンラジカルを発生するものであればよい。反応効率およびコストの点で、塩素、塩化スルフリル、臭素、ジブロモジメチルヒダントインなどが好ましい。ハロゲン化剤は反応中に連続的にまたは逐次的に加えることができる。

【００２６】

かかる反応は、ラジカル開始剤の存在下または不存在下に行うことができる。ラジカル開始剤としては、２，２’－アゾビス（イソブチロニトリル）［ＡＩＢＮ］、１，１’－アゾビス（シクロヘキサンカルボニトリル）などのニトリル；過酸化ベンゾイル、過酸化アセチルなどの過酸化物などが使用される。ラジカル開始剤は反応前および／または反応中に連続的にまたは逐次的に加えることができる。ラジカル開始剤の添加量は、０．００１

～３．０当量の範囲が好ましく、０．０１～０．３当量の範囲がより好ましい。また、ラジカル発生を光照射などによって行うこともできる。

【００２７】

反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができるが、溶媒中で行うことが好ましい。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、アセトニトリル、二硫化炭素、テトラクロロエタン、クロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素などが使用される。

【００２８】

反応温度は２０℃～１２０℃の範囲が好ましく、６０℃～１００℃の範囲がより好ましい。反応時間は、反応条件によっても異なるが、通常８時間以内が適当である。

【００２９】

このようにして得られたハロゲノピリジン誘導体（II）の反応混合物からの単離・精製は常法に従って行うことができる。例えば、反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、重曹水、食塩水などで洗浄し、濃縮したのち、濃縮物を再結晶、蒸留、昇華、クロマトグラフィなどにより分離精製することにより行う。

【００３０】

出発原料であるハロゲノ－１，３－ブタジエニルエステル（III）は、例えば、ハロゲノ－２－ブテナールをカルボン酸ナトリウムの存在下、カルボン酸無水物と反応させることにより得ることができる。ハロゲノ－２－ブテナールは、例えば、クロトンアルデヒドのハロゲン付加、ハロゲン化水素脱離により合成される。また、スルホニルシアニド（IV）は、対応するスルフィン酸ナトリウムまたはスルホニルクロライドより、公知の方法により得ることができる［Organic Synthesis、57巻、88頁（1977年）参照］。

【００３１】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【００３２】

実施例１　２－ベンゼンスルホニル－５－クロロピリジンの合成

トルエン６０ｍｌを１００℃に加熱し、これに２－クロロ－１，３－ブタジエニルアセテート３９．６ｇおよびベンゼンスルホニルシアニド３０．０ｇ（純度８２％）のトルエン６０ｍｌ溶液を３０分間で滴下した。反応混合物を１００℃で７時間攪拌したのち減圧下に濃縮し、得られた結晶を０℃に冷却したトルエン１５０ｍｌで洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥することにより、下記の物性を有する２－ベンゼンスルホニル－５－クロロピリジンを３１．９ｇ得た（収率８６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（２７０ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）

7.50-7.68(m,4H), 7.89(dd,J=2.3Hz,8.0Hz,1H), 8.02-8.09(m,1H), 8.16(d,J=8.0Hz,1H), 8.60(d,J=2.3Hz,1H)

【００３３】

実施例２　２，５－ジクロロピリジンの合成

２－ベンゼンスルホニル－５－クロロピリジン５ｇをアセトニトリル５０ｍｌに溶解し、これにＡＩＢＮ６５０ｍｇを加え、加熱還流しながら塩素ガスを１０ｍｌ／分の速度で１．５時間、次いで２０ｍｌ／分で３．５時間吹き込んだ。得られた反応液を窒素でバブリングして過剰の塩素を追い出し、減圧下に濃縮後、酢酸エチルに溶解し、重曹水、食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、２，５－ジクロロピリジンを２．３４ｇ得た（収率８０％）。

【００３４】

実施例３　２－ベンゼンスルホニル－５－ブロモピリジンの合成

実施例１において２－クロロ－１，３－ブタジエニルアセテート３９．６ｇの代わりに２－ブロモ－１，３－ブタジエニルアセテート５１．６ｇを用いた以外は実施例１と同様に反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する２－ベンゼンスルホニル－５

－ブロモピリジンを３６．８ｇ得た（収率８４％）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（２７０ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）
7.55(dd,J=1.5Hz,7.4Hz,1H), 7.51-7.67(m,2H), 8.05(d,J=7.4Hz,1H), 8.03-8.08(m,3H), 8.71(d,J=1.5Hz,1H)
【００３５】
実施例４　２－ベンゼンスルホニル－５－クロロピリジンの合成
反応管（内容積１ｍｌ、空隙率１００％）を１００℃に加熱し、該反応管中へ、２－クロロ－１，３－ブタジエニルアセテートのトルエン溶液（４４容量％、３．０ｍｏｌ／Ｌ）を流速６．４ｍｌ／時間で、また、ベンゼンスルホニルシアニド（７９容量％、４．６９ｍｏｌ／Ｌ）を流速４．１ｍｌ／時間で、それぞれ１時間フィードした（滞留時間５．７分）。流出液を氷冷再結晶し、濾過、冷トルエンで洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥することにより、２－ベンゼンスルホニル－５－クロロピリジンを４．３９ｇ得た（収率９０％）。
【００３６】
【発明の効果】
本発明によれば、ハロゲノピリジン誘導体を簡便かつ高純度で、工業的に有利に製造する方法が提供される。

フロントページの続き

審査官　新留　素子

(56)参考文献　特公昭４６－００６０５８（ＪＰ，Ｂ１）
英国特許出願公開第０１２１５３８７（ＧＢ，Ａ）
国際公開第９６／０２６１８８（WO，Ａ１）
特開昭５８－２０６５６４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 213/61
C07D 213/83
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)