



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112041298 A

(43) 申请公布日 2020.12.04

(21) 申请号 201980028082.1

(22) 申请日 2019.04.26

(30) 优先权数据

62/663,014 2018.04.26 US

62/780,445 2018.12.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/018065 2019.04.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/208807 JA 2019.10.31

(71) 申请人 株式会社API

地址 日本东京都

(72) 发明人 长滨正树 大宫秀贵 尾门大树

谷池裕次

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 盛曼 金龙河

(51) Int.Cl.

C07C 253/20 (2006.01)

C07C 51/06 (2006.01)

C07C 57/38 (2006.01)

C07C 255/33 (2006.01)

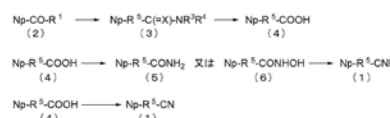
权利要求书3页 说明书27页 附图4页

(54) 发明名称

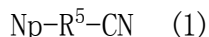
芳香族腈化合物的制造方法

(57) 摘要

本发明提供在工业上安全且廉价地以高效率制造高纯度的芳香族腈化合物和芳香族羧酸化合物的方法。使化合物(2)根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应,将得到的酰胺化合物(3)水解后进行中和,得到羧酸化合物(4)。使羧酸化合物(4)根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应,进一步与酰胺化剂反应,使得到的酰胺化合物(5)或(6)与脱水剂反应而得到腈化合物(1)。或者,使羧酸化合物(4)根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂和式 $R^6SO_2R^7$ 所示的化合物反应,得到腈化合物(1)。Np表示可具有取代基的萘基, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基,其它符号如说明书中所述。



1. 一种通式 (1) 所示的腈化合物的制造方法, 其特征在于, 包括下述步骤1和步骤2,



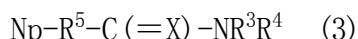
通式 (1) 中, Np表示可具有取代基的萘基, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基,

步骤1:

得到通式 (4) 所示的羧酸化合物的步骤, 其特征在于, 使通式 (2) 所示的化合物根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应而得到通式 (3) 所示的化合物, 将得到的通式 (3) 所示的化合物水解后进行中和,



通式 (2) 中, Np与前述含义相同, R^1 表示碳原子数1~3的烷基,



通式 (1) 中, Np和 R^5 与前述含义相同, X表示氧原子或硫原子, R^3 和 R^4 各自独立地表示可具有氮原子、氧原子或硫原子的碳原子数1~3的烷基或者氢原子, R^3 和 R^4 可键合而形成环,



通式 (4) 中, Np和 R^5 与前述含义相同;

步骤2: 步骤2A或步骤2B中的任一步骤,

步骤2A:

使所述步骤1中得到的所述通式 (4) 所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应并进一步与酰胺化剂反应而得到通式 (5) 或通式 (6) 所示的化合物, 使得到的通式 (5) 或通式 (6) 所示的化合物与脱水剂反应而得到所述通式 (1) 所示的腈化合物的步骤,



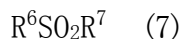
通式 (5) 中, Np和 R^5 与前述含义相同,



通式 (6) 中, Np和 R^5 与前述含义相同;

步骤2B:

使所述步骤1中得到的所述通式 (4) 所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂以及通式 (7) 所示的化合物反应而得到所述通式 (1) 所示的腈化合物的步骤,



通式 (7) 中, R^6 和 R^7 各自独立地表示氯原子、羟基、氨基、异氰酸酯基或对甲苯基。

2. 根据权利要求1所述的腈化合物的制造方法, 其特征在于, 所述步骤2B为下述步骤2B-1或步骤2B-2,

步骤2B-1:

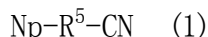
使所述通式 (4) 所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中在 $80^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ 下与卤化剂以及所述通式 (7) 所示的化合物反应而得到所述通式 (1) 所示的腈化合物的步骤;

步骤2B-2:

使将所述通式 (4) 所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将所述通式 (7) 所示的化合物和第二有机溶剂混合而得到的反应原

料2在80℃~180℃下反应而得到所述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

3.一种通式(1)所示的腈化合物的制造方法,其包括下述步骤2A或步骤2B中的任一步骤,



通式(1)中,Np表示可具有取代基的萘基,R⁵表示碳原子数1~3的亚烷基,

步骤2A:

使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应并进一步与酰胺化剂反应而得到通式(5)或通式(6)所示的化合物,使得到的通式(5)或通式(6)所示的化合物与脱水剂反应而得到所述通式(1)所示的腈化合物的步骤,



通式(4)中,Np和R⁵与前述含义相同,



通式(5)中,Np和R⁵与前述含义相同,



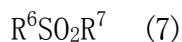
通式(6)中,Np和R⁵与前述含义相同;

步骤2B:

使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂以及通式(7)所示的化合物反应而得到所述通式(1)所示的腈化合物的步骤,



通式(4)中,Np和R⁵与前述含义相同,



通式(7)中,R⁶和R⁷各自独立地表示氯原子、羟基、氨基、异氰酸酯基或对甲苯基。

4.根据权利要求3所述的腈化合物的制造方法,其特征在于,步骤2B为下述步骤2B-1或步骤2B-2,

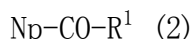
步骤2B-1:

使所述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中在80℃~180℃下与卤化剂以及所述通式(7)所示的化合物反应而得到所述通式(1)所示的腈化合物的步骤;

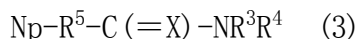
步骤2B-2:

使将所述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将所述通式(7)所示的化合物和第二有机溶剂混合而得到的反应原料2在80℃~180℃下反应而得到所述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

5.一种通式(4)所示的羧酸化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)所示的化合物根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应而得到通式(3)所示的化合物,将得到的通式(3)所示的化合物水解后进行中和,

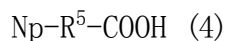


通式(2)中,Np表示可具有取代基的萘基,R¹表示碳原子数1~3的烷基,



通式(1)中,Np与前述含义相同,X表示氧原子或硫原子,R⁵表示碳原子数1~3的亚烷基,

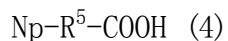
R^3 和 R^4 各自独立地表示可具有氮原子、氧原子或硫原子的碳原子数1~3的烷基或者氢原子， R^3 和 R^4 可键合而形成环，



通式(4)中, Np 和 R^5 与前述含义相同。

6.根据权利要求5所述的羧酸化合物的制造方法,其特征在于,在所述水解后使通过水解得到的反应产物与烃溶剂接触,在所述中和时存在烃溶剂,或者使通过所述中和得到的反应产物与烃溶剂接触。

7.通式(4)所示的羧酸化合物,其特征在于,硫的含量为0.001摩尔%~1摩尔%,纯度为98摩尔%以上,



通式(4)中, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基, Np 表示可具有取代基的萘基。

芳香族腈化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体有用的芳香族腈化合物、优选2-萘乙腈(2-Naphthylacetonitrile)的制造方法。

[0002] 进一步地,本发明涉及作为本发明的芳香族腈化合物的合成用原料、合成用中间体有用、并且作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体有用的芳香族羧酸化合物、优选2-萘乙酸(2-Naphthaleneacetic Acid)的制造方法。

背景技术

[0003] 2-萘乙腈作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体有用。另外,具有类似于2-萘乙腈的化学结构的芳香族腈化合物也被期待作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体的应用。

[0004] 例如,2-萘乙腈作为抑郁症(例如重度抑郁症、躁郁症)、纤维肌痛、疼痛(例如神经性疼痛)、睡眠障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、不安腿综合征、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前综合征、神经变性疾病(例如帕金森病、阿尔茨海默病)等CNS疾病、尿失禁和肠易激综合征(IBS)相关疾病、糖尿病等的预防、治疗等中使用的药品、促红细胞生成素(EPO)衍生剂、钙拮抗剂、组胺受体拮抗剂、速激肽受体拮抗剂、12-脂加氧酶抑制剂、蛋白激酶C(PKC)抑制剂、PDEIV抑制剂等药品的合成用原料、合成用中间体有用。

[0005] 2-萘乙腈可以特别优选作为专利文献1、专利文献2和专利文献3等记载的(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷的制造用原料和中间体使用。

[0006] 作为2-萘乙腈的制造方法,已知例如将2-甲基萘溴化而得到2-(溴甲基)萘、并使其与氰化钠反应来进行制造的方法(专利文献4)、使2'-萘乙酮与碘酸或四硝酸钛以及三甲氧基甲烷反应而得到2-萘乙腈的方法(非专利文献1)。但是,这些方法由于收率低、副产物的生成多、反应无法充分进行、反应时放热、使用毒性强的化合物等方面,作为工业上的制造方法是不优选的。

[0007] 另外,已知通过使用酶等的生物化学反应由2-甲基萘得到2-(羟甲基)萘、并使其与甲磺酰氯和氰化钠反应而得到2-萘乙腈的方法(非专利文献2),但是由于收率低、副产物的生成多、使用毒性强的化合物等方面,作为工业上的制造方法是不优选的。

[0008] 进一步地,还报道了几种由芳香族羧酸、芳香族羧酸衍生物等合成腈化合物的方法(专利文献5、非专利文献3、非专利文献4等)。但是,这些方法也由于收率低、副产物的生成多、反应无法充分进行等方面,作为工业上的制造方法要求进一步改良。

[0009] 另外,报道了几种由芳香族酮通过维尔格罗特反应(Willgerodt reaction)合成芳香族羧酸、芳香族硫代酰胺的方法(非专利文献5、非专利文献6、非专利文献7和非专利文献8等)。但是,这些方法的收率不充分,另外认为由于在维尔格罗特反应中使用硫而在生成的芳香族羧酸等中含有较多的硫,因此作为工业上的制造方法要求进一步改良。

[0010] 现有技术文献

- [0011] 专利文献
[0012] 专利文献1:W02007/016155
[0013] 专利文献2:W02015/089111
[0014] 专利文献3:W02015/102826
[0015] 专利文献4:日本特开2001-39904号公报
[0016] 专利文献5:W02014/001939
[0017] 非专利文献
[0018] 非专利文献1:ARKIVOC 2011 (V) pp.67-75
[0019] 非专利文献2:Journal of Molecular Catalysis B:Enzymatic,6 (1-2) 234-240, 2010
[0020] 非专利文献3:Tetrahedron Letters,Vol.23,No.14,pp1505-1508,1982
[0021] 非专利文献4:Organic Process Research&Development 2003,7,74-81
[0022] 非专利文献5:Green Chemistry Letters and Reviews,2010,315-318
[0023] 非专利文献6:Synthetic Communications,Vol.33,No.1,pp.59-63,2003
[0024] 非专利文献7:Chem.Soc.Rev.,2013,42,7870-7880
[0025] 非专利文献8:J.Soc.Ouest-Afr.Chim. (2010) 029,89-94

发明内容

[0026] 发明所要解决的问题

[0027] 本发明提供在工业上安全且廉价地以高效率制造高纯度的芳香族腈化合物和芳香族羧酸化合物的方法。

[0028] 用于解决问题的方法

[0029] 本发明人为了解决上述课题,对于将比较廉价且通用的2'-萘乙酮(2'-Acetonaphthone)等芳香族酮化合物利用维尔格罗特(Willgerodt)重排制造芳香族羧酸化合物的步骤、以及在抑制副产物的生成的情况下以高收率由芳香族羧酸化合物制造高纯度的芳香族腈化合物的步骤进行了深入研究,结果完成了本发明。

[0030] 即,本发明的主旨如下所述。

[0031] [1]一种通式(1)所示的腈化合物的制造方法,其特征在于,包括下述步骤1和步骤2。

[0032] $\text{Np-R}^5\text{-CN}$ (1)

[0033] (通式(1)中,Np表示可具有取代基的萘基, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基。)

[0034] 步骤1:

[0035] 得到通式(4)所示的羧酸化合物的步骤,其特征在于,使通式(2)所示的化合物根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应而得到通式(3)所示的化合物,将得到的通式(3)所示的化合物水解后进行中和;

[0036] Np-CO-R^1 (2)

[0037] (通式(2)中,Np与前述含义相同, R^1 表示碳原子数1~3的烷基。)

[0038] $\text{Np-R}^5\text{-C(=X)-NR}^3\text{R}^4$ (3)

[0039] (通式(1)中,Np和 R^5 与前述含义相同,X表示氧原子或硫原子, R^3 和 R^4 各自独立地表

示可具有氮原子、氧原子或硫原子的碳原子数1~3的烷基或者氢原子, R^3 和 R^4 可键合而形成环。)

[0040] $Np-R^5-COOH$ (4)

[0041] (通式(4)中, Np 和 R^5 与前述含义相同。)

[0042] 步骤2:步骤2A或步骤2B中的任一步骤,

[0043] 步骤2A:

[0044] 使上述步骤1中得到的上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应并进一步与酰胺化剂反应而得到通式(5)或通式(6)所示的化合物,使得到的通式(5)或通式(6)所示的化合物与脱水剂反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤;

[0045] $Np-R^5-CONH_2$ (5)

[0046] (通式(5)中, Np 和 R^5 与前述含义相同。)

[0047] $Np-R^5-CONHOH$ (6)

[0048] (通式(6)中, Np 和 R^5 与前述含义相同。)

[0049] 步骤2B:

[0050] 使上述步骤1中得到的上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂以及通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0051] $R^6SO_2R^7$ (7)

[0052] (通式(7)中, R^6 和 R^7 各自独立地表示氯原子、羟基、氨基、异氰酸酯基或对甲苯基。)

[0053] [2]根据[1]所述的腈化合物的制造方法,其特征在于,上述步骤2B为下述步骤2B-1或步骤2B-2。

[0054] 步骤2B-1:

[0055] 使上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中在80℃~180℃下与卤化剂以及上述通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤;

[0056] 步骤2B-2:

[0057] 使将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将上述通式(7)所示的化合物和第二有机溶剂混合而得到的反应原料2在80℃~180℃下反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0058] [3]一种通式(1)所示的腈化合物的制造方法,其包括下述步骤2A或步骤2B中的任一步骤。

[0059] $Np-R^5-CN$ (1)

[0060] (通式(1)中, Np 表示可具有取代基的萘基, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基。)

[0061] 步骤2A:

[0062] 使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应并进一步与酰胺化剂反应而得到通式(5)或通式(6)所示的化合物,使得到的通式(5)或通式(6)所示的化合物与脱水剂反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤;

[0063] $Np-R^5-COOH$ (4)

- [0064] (通式(4)中,Np和R⁵与前述含义相同。)
- [0065] $\text{Np-R}^5\text{-CONH}_2$ (5)
- [0066] (通式(5)中,Np和R⁵与前述含义相同。)
- [0067] $\text{Np-R}^5\text{-CONHOH}$ (6)
- [0068] (通式(6)中,Np和R⁵与前述含义相同。)
- [0069] 步骤2B:
- [0070] 使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂以及通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。
- [0071] $\text{Np-R}^5\text{-COOH}$ (4)
- [0072] (通式(4)中,Np和R⁵与前述含义相同。)
- [0073] $\text{R}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ (7)
- [0074] (通式(7)中,R⁶和R⁷各自独立地表示氯原子、羟基、氨基、异氰酸酯基或对甲苯基。)
- [0075] [4]根据[3]所述的腈化合物的制造方法,其特征在于,步骤2B为下述步骤2B-1或步骤2B-2。
- [0076] 步骤2B-1:
- [0077] 使上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中在80℃~180℃下与卤化剂以及上述通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤;
- [0078] 步骤2B-2:
- [0079] 使将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将上述通式(7)所示的化合物和第二有机溶剂混合而得到的反应原料2在80℃~180℃下反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。
- [0080] [5]一种通式(4)所示的羧酸化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)所示的化合物根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应而得到通式(3)所示的化合物,将得到的通式(3)所示的化合物水解后进行中和。
- [0081] Np-CO-R^1 (2)
- [0082] (通式(2)中,Np表示可具有取代基的萘基,R¹表示碳原子数1~3的烷基。)
- [0083] $\text{Np-R}^5\text{-C(=X)-NR}^3\text{R}^4$ (3)
- [0084] (通式(1)中,Np与前述含义相同,X表示氧原子或硫原子,R⁵表示碳原子数1~3的亚烷基,R³和R⁴各自独立地表示可具有氮原子、氧原子或硫原子的碳原子数1~3的烷基或者氢原子,R³和R⁴可键合而形成环。)
- [0085] $\text{Np-R}^5\text{-COOH}$ (4)
- [0086] (通式(4)中,Np和R⁵与前述含义相同。)
- [0087] [6]根据[5]所述的羧酸化合物的制造方法,其特征在于,在上述水解后使通过水解得到的反应产物与烃溶剂接触,在上述中和时存在烃溶剂,或者使通过上述中和得到的反应产物与烃溶剂接触。
- [0088] [7]通式(4)所示的羧酸化合物,其特征在于,硫的含量为0.001摩尔%~1摩尔%,纯度为98摩尔%以上。
- [0089] $\text{Np-R}^5\text{-COOH}$ (4)

[0090] (通式(4)中, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基, N_p 表示可具有取代基的萘基。)

[0091] 发明效果

[0092] 根据本发明,可以提供在工业上安全且廉价地以高效率、高纯度制造作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体有用的2-萘乙腈等芳香族腈化合物和2-萘乙酸等芳香族羧酸化合物的新方法。进一步地,通过使用这样得到的2-萘乙腈等芳香族腈化合物,可以安全且廉价地制造(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷等药品。

附图说明

[0093] 图1为示出实施例1中得到的羧酸化合物的粗制晶体的HPLC分析结果的图。

[0094] 图2为示出实施例1中得到的羧酸化合物的精制晶体的HPLC分析结果的图。

[0095] 图3为示出实施例1中得到的羧酸化合物的精制晶体的 $^1\text{H-NMR}$ 测定结果的图。

[0096] 图4为示出实施例2中得到的羧酸化合物的HPLC分析结果的图。

[0097] 图5为示出实施例2中得到的羧酸化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 测定结果的图。

[0098] 图6为示出实施例4中得到的酰胺化合物的HPLC分析结果的图。

[0099] 图7为示出实施例4中得到的腈化合物的HPLC分析结果的图。

[0100] 图8为示出实施例5中得到的腈化合物的HPLC分析结果的图。

[0101] 图9为示出实施例5中得到的腈化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 测定结果的图。

具体实施方式

[0102] 以下对本说明书中使用的术语进行说明。

[0103] 本说明书中, N_p 表示可具有取代基的萘基。作为萘基,可列举1-萘基和2-萘基,优选2-萘基。作为 N_p 可具有的取代基,可列举卤素原子(例如氯原子、溴原子)、碳原子数1~6的直链状或支链的烷基(例如甲基、乙基)、碳原子数1~6的直链状或支链的烷氧基(例如甲氧基、乙氧基)等。 N_p 特别优选为2-萘基。

[0104] 本说明书中, R^1 表示碳原子数1~3的直链状或支链的烷基。优选 R^1 为碳原子数1~2的烷基,特别优选为甲基。

[0105] 本说明书中, R^3 和 R^4 各自独立地表示可具有氮原子、氧原子或硫原子的碳原子数1~3的直链状或支链的烷基、或者氢原子。另外, R^3 与 R^4 可键合而形成环。 R^3 和 R^4 各自独立地为可具有氧原子的碳原子数1~2的烷基,优选 R^3 与 R^4 键合而形成环。特别优选- NR^3R^4 为吗啉基。

[0106] 本说明书中, X 表示氧原子或硫原子。

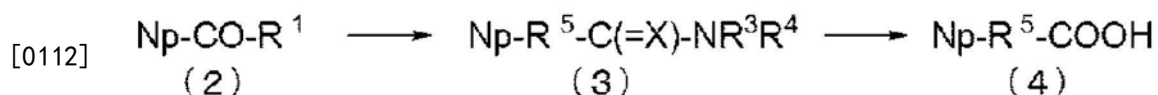
[0107] 本说明书中, R^5 表示碳原子数1~3的亚烷基。优选 R^5 为碳原子数1~2的亚烷基,特别优选为亚甲基。

[0108] 本说明书中, R^6 和 R^7 各自独立地表示氯原子、羟基、氨基、异氰酸酯基或对甲苯基。优选地, R^6 为氨基或异氰酸酯基, R^7 为羟基、氨基或氯原子。特别地,特别优选 R^6 和 R^7 为氨基、 R^6 为氨基且 R^7 为羟基、或者 R^6 为异氰酸酯基且 R^7 为氯原子。

[0109] 本说明书中, Z 表示卤素原子。优选为溴原子或氯原子,特别优选为氯原子。

[0110] 以下详细说明本发明。

[0111] 1. 步骤1



[0113] 步骤1为使通式(2)所示的化合物根据需要在添加剂存在下发生维尔格罗特反应而得到通式(3)所示的酰胺化合物、将得到的通式(3)所示的酰胺化合物水解后进行中和而得到通式(4)所示的羧酸化合物的步骤。

[0114] 本说明书中,维尔格罗特反应是指维尔格罗特反应和维尔格罗特-金德勒反应(Willgerodt-Kindler reaction)。

[0115] 作为通式(2)所示的化合物,特别优选2'-萘乙酮。

[0116] 维尔格罗特反应可以通过使硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)、硫化铵($(\text{NH}_4)_2\text{S}$)等硫化合物在加温下作用于通式(2)所示的化合物来进行。硫化合物可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。反应可以在水等水性溶剂的存在下进行。

[0117] 硫化合物的使用量只要为对于使通式(2)所示的化合物发生维尔格罗特反应而言有效的量就没有特别限制。硫化合物的使用量相对于通式(2)所示的化合物1摩尔通常为1摩尔~5摩尔,优选为1摩尔~3摩尔。

[0118] 反应温度通常为 $90^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$,优选为 $100^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$,特别优选为 $110^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 。反应通常在常压下进行。

[0119] 反应时间可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为1小时~12小时,优选为2小时~10小时。

[0120] 另外,本发明的维尔格罗特反应可以通过使硫和二烷基胺、吗啉等仲胺在加温下作用于通式(2)所示的化合物来进行(维尔格罗特-金德勒反应)。

[0121] 硫的使用量只要为对于使通式(2)所示的化合物发生维尔格罗特-金德勒反应而言有效的量就没有特别限制。硫的使用量相对于通式(2)所示的化合物1摩尔通常为1摩尔~5摩尔,优选为1摩尔~3摩尔。

[0122] 作为仲胺,从能够高效地在无溶剂下进行反应的观点出发,在工业制造中优选吗啉。

[0123] 仲胺的使用量只要为对于使通式(2)所示的化合物发生维尔格罗特-金德勒反应而言有效的量就没有特别限制。仲胺的使用量相对于通式(2)所示的化合物1摩尔通常为2摩尔~6摩尔,优选为2摩尔~4摩尔。

[0124] 反应可以在无溶剂下或在对反应为惰性的有机溶剂中进行。作为这样的有机溶剂,可列举例如二氧杂环己烷、水、二甲基甲酰胺等。这些有机溶剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

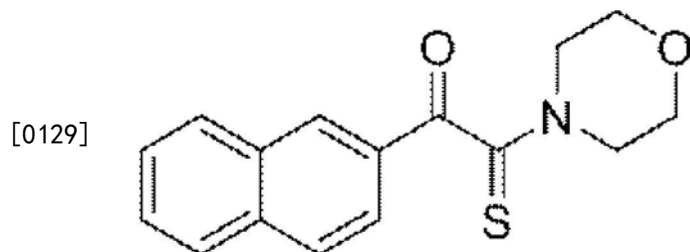
[0125] 反应温度通常为 $90^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$,优选为 $100^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$,特别优选为 $110^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 。反应通常在常压下进行。

[0126] 反应时间可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为1小时~12小时以上,优选为2小时~10小时。

[0127] 在进行维尔格罗特反应时,可以根据需要使用添加剂。作为添加剂,可列举沸石、分子筛、硫酸镁或硫酸钠等脱水剂。脱水剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。通过使用脱水剂进行控制以使反应体系中的水分量减少,可以使反应高效地进行。脱水剂的使用量相对于通式(2)所示的化合物1摩尔通常为1摩尔~5摩尔,优选为

1.5摩尔~4摩尔。

[0128] 另外,作为添加剂,可列举例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、三氟乙酸等有机酸。有机酸可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。作为有机酸,特别优选对甲苯磺酸和甲磺酸。通过使用这些有机酸作为添加剂,可以抑制副产物、特别是下式所示的硫代氨基甲酸酯化合物的生成且使反应高效地进行。



[0130] 有机酸的使用量相对于通式(2)所示的化合物1摩尔通常为0.01摩尔~5摩尔,优选为0.05摩尔~3摩尔。

[0131] 需要说明的是,为了进行控制以使反应体系中的水分减少,也可以一边通过蒸馏进行脱水一边进行反应。

[0132] 通过维尔格罗特反应得到的通式(3)所示的酰胺化合物可以从反应体系中分离后供于水解,也可以不进行分离而直接供于之后的水解。

[0133] 本发明中,利用碱对通式(3)所示的酰胺化合物进行水解。作为碱,可列举例如:氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;氢氧化钙等碱土金属氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐;碳酸钙等碱土金属碳酸盐;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐;碳酸氢钙等碱土金属碳酸氢盐;甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等碱金属醇盐。从成本、获取的容易性出发,在工业上优选使用氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物。碱可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

[0134] 碱的使用量只要为对于使通式(3)所示的酰胺化合物水解而言有效的量就没有特别限制。碱的使用量优选相对于通式(3)所示的酰胺化合物1摩尔为1摩尔~10摩尔,优选为1摩尔~5摩尔。

[0135] 水解可以在无溶剂下进行,也可以在水等溶剂中进行,从搅拌性和均匀性优良的观点出发,优选在溶剂中实施。

[0136] 水解的温度只要为使水解进行的温度就没有特别限制。水解的温度通常为80℃~115℃,优选为85℃~110℃。

[0137] 水解通常在常压下进行。

[0138] 将通过水解得到的反应产物(例如2-萘乙酸钠)中和,得到通式(4)所示的羧酸化合物。中和时,可以使用盐酸、硫酸、氢溴酸等酸。酸可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。从反应效率和成本等观点出发,在工业上优选盐酸。

[0139] 酸的使用量只要为对于进行中和而言有效的量就没有特别限制。酸的使用量优选相对于通过水解得到的反应产物1摩尔为1摩尔~20摩尔,优选为3摩尔~10摩尔。

[0140] 中和的终点时的pH通常为0~5之间。

[0141] 中和的温度只要为使中和进行的温度就没有特别限制。中和的温度通常为10℃~80℃,优选为20℃~50℃。

[0142] 通过中和得到的反应产物可以利用水、水溶液等适当的洗涤液洗涤一次或多次。

[0143] 可以使用有机溶剂从通过中和得到的反应产物中萃取、回收通式(4)所示的羧酸化合物。作为有机溶剂,可列举能够溶解通式(4)所示的羧酸化合物的烃溶剂。作为烃溶剂,优选例如:环己烷、甲基环己烷等脂环族烃溶剂;苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙苯、叔丁基苯、三氟甲基苯、硝基苯、氯苯、氯甲苯、溴苯等芳香族烃溶剂。烃溶剂可以单独使用或以任意的比例组合使用两种以上。作为烃溶剂,特别优选环己烷、甲苯、二甲苯和氯苯。

[0144] 例如,向通过中和得到的反应产物中加入能够溶解通式(4)所示的羧酸化合物的有机溶剂(例如甲苯、二甲苯、环己烷、氯苯等),在酸性条件(例如pH3以下)且加温(例如50℃~90℃)下搅拌,根据需要进行洗涤、水层的分离、浓缩等,之后进行冷却,由此,可以使通式(4)所示的羧酸化合物以固体形式析出并回收。

[0145] 在维尔格罗特反应中使用硫、硫化合物,因此,得到的反应产物通常含有数摩尔%以上的硫。硫对于步骤1的目标物即通式(4)所示的羧酸化合物而言为杂质,另外在以通式(4)所示的羧酸化合物作为原料进行化学反应等时有可能使反应效率下降,因此优选尽量将其除去。

[0146] 本发明中,通过在上述水解后与烃溶剂接触、在上述中和时存在烃溶剂、或者使烃溶剂与通过上述中和得到的反应产物接触,可以降低步骤1中得到的通式(4)所示的羧酸化合物的硫含量。在与烃溶剂接触的情况下,可以根据需要存在水、水溶液等。

[0147] 作为烃溶剂,优选例如:环己烷、甲基环己烷等脂环族烃溶剂;苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙苯、叔丁基苯、三氟甲基苯、硝基苯、氯苯、氯甲苯、溴苯等芳香族烃溶剂,更优选甲苯、二甲苯和氯苯,特别优选甲苯。

[0148] 在上述水解后与烃溶剂接触的情况下,向通过水解反应得到的反应产物中添加烃溶剂或向烃溶剂中添加通过水解反应得到的反应产物。这种情况下,可以根据需要添加水、水溶液等。

[0149] 烃溶剂相对于通式(4)所示的羧酸化合物通常使用1体积倍~20体积倍、优选1.5体积倍~10体积倍、特别优选3体积倍~5体积倍。

[0150] 进行接触的温度通常为50℃~90℃,优选为60℃~80℃。接触时间通常为10分钟~5小时,优选为30分钟~2小时。

[0151] 然后,通过分液等除去烃溶剂层,将含有通过水解反应得到的反应产物的水层供于中和反应。

[0152] 在上述中和时存在烃溶剂的情况下,向通过水解反应得到的反应产物中添加酸和烃溶剂、或者向酸和烃溶剂的混合物中添加通过水解反应得到的反应产物而进行中和反应。这种情况下,可以根据需要添加水、水溶液等。

[0153] 烃溶剂相对于通式(4)所示的羧酸化合物通常使用1体积倍~30体积倍、优选3体积倍~20体积倍、特别优选5体积倍~15体积倍。

[0154] 中和反应后,通过分液等除去水层,得到含有通式(4)所示的羧酸化合物的有机层。得到的有机层可以利用水、水溶液等适宜的洗涤液洗涤一次或多次。

[0155] 在使通过上述中和得到的反应产物接触烃溶剂的情况下,向通过中和得到的反应产物中添加烃溶剂、或向烃溶剂中添加通过中和得到的反应产物。这种情况下,可以根据需要添加水、水溶液等。

[0156] 烃溶剂相对于通式(4)所示的羧酸化合物通常使用1体积倍~20体积倍、优选1.5体积倍~10体积倍、特别优选3体积倍~5体积倍。

[0157] 进行接触的温度通常为50℃~90℃,优选为60℃~80℃。接触时间通常为10分钟~5小时,优选为30分钟~2小时。另外,接触优选在pH3以下、优选pH2以下的酸性条件下进行。

[0158] 然后,通过分液等除去水层,得到含有通式(4)所示的羧酸化合物的有机层。得到的有机层可以用水、水溶液等适宜的洗涤液洗涤一次或多次。将得到的有机层根据需要进行浓缩、冷却,由此可以使通式(4)所示的羧酸化合物以固体形式析出并回收。

[0159] 本发明中,可以使用单一溶剂进行硫的除去和通式(4)所示的羧酸化合物的萃取,因此,作为上述烃溶剂,特别优选甲苯。

[0160] 这样,在本发明的步骤1中进行与烃溶剂接触等而得到的通式(4)所示的羧酸化合物是硫的含量为0.001摩尔%~1摩尔%、优选为0.001摩尔%~0.5摩尔%且纯度为98摩尔%以上、优选为99摩尔%以上的高品质的羧酸化合物。

[0161] 步骤1中得到的通式(4)所示的羧酸化合物作为各种工业用制品、药品等的合成原料、合成用中间体有用,另外可以供于本发明的步骤2。

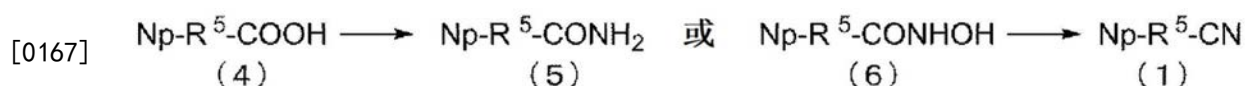
[0162] 2. 步骤2

[0163] 步骤2为由上述通式(4)所示的羧酸化合物得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0164] 步骤2可以为下述步骤2A或步骤2B中的任一步骤。

[0165] 通式(4)所示的羧酸化合物可以使用市售的羧酸化合物、上述步骤1中得到的羧酸化合物。作为通式(4)所示的羧酸化合物,特别优选2-萘乙酸。

[0166] (1) 步骤2A



[0168] 步骤2A为使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂反应并进一步与酰胺化剂反应而得到通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物、使得到的通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物与脱水剂反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0169] 首先,使通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下与卤化剂反应(酰卤化)。

[0170] 作为卤化剂,只要可以将上述通式(4)所示的羧酸化合物卤化就没有特别限定。作为卤化剂,优选氯化剂和溴化剂,更优选氯化剂。作为氯化剂,可列举亚硫酰氯、草酰氯、硫酰氯、磷酰氯、三氯化磷、五氯化磷等,作为溴化剂,可列举亚硫酰溴、三溴化磷等。这些卤化剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。这些中,从成本、通用性、反应性等观点出发,优选亚硫酰氯、磷酰氯、五氯化磷、亚硫酰溴、三溴化磷,特别优选亚硫酰氯。

[0171] 卤化剂的使用量只要是对于酰卤化而言有效的量就没有特别限制,相对于通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔优选为1摩尔~5摩尔、更优选为1摩尔~3摩尔、特别优选为1摩尔~2摩尔。

[0172] 作为有机溶剂,只要反应可进行就没有特别限定,可列举例如酯溶剂、醚溶剂、酮溶剂、腈溶剂、酰胺溶剂、亚砷溶剂、烃溶剂、碱性有机溶剂。有机溶剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

[0173] 作为有机溶剂,这些中优选烃溶剂,优选例如:环己烷、甲基环己烷等脂环族烃溶剂;苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙苯、叔丁基苯、三氟甲基苯、硝基苯、氯苯、氯甲苯、溴苯等芳香族烃溶剂。特别地,从成本、通用性、反应性等观点出发,优选甲苯、二甲苯和氯苯。

[0174] 在酰卤化时,可以存在催化剂以促进反应。作为催化剂,只要是促进通式(4)所示的羧酸化合物与卤化剂的反应的物质即可,没有特别限定。作为催化剂,可列举例如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等,特别优选N,N-二甲基甲酰胺。

[0175] 催化剂的使用量只要是作为催化剂起作用的量就没有特别限制。催化剂的使用量相对于通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔优选为0.0001摩尔~1摩尔,特别优选为0.001摩尔~0.1摩尔。

[0176] 关于酰卤化反应的温度,从生产率等观点出发,通常为20℃~60℃,优选为30℃~50℃。反应时间可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为0.5小时~10小时,优选为1小时~5小时。反应通常在常压下进行。

[0177] 得到的酰卤化反应液可以直接供于之后的酰胺化步骤。

[0178] 使如上得到的酰卤化反应液与酰胺化剂反应,得到通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物。

[0179] 作为酰胺化剂,可列举例如氨(气体、水溶液)和羟胺。作为酰胺化剂,从成本、通用性、反应性等观点出发,优选氨(气体、水溶液)。

[0180] 若使用氨(气体、水溶液)作为酰胺化剂,则得到通式(5)所示的酰胺化合物,若使用羟胺作为酰胺化剂,则得到通式(6)所示的酰胺化合物。

[0181] 酰胺化剂的使用量只要是能够酰胺化的量就没有特别限制,从成本、反应性等观点出发,优选相对于通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔为1摩尔~20摩尔,优选为2摩尔~10摩尔。

[0182] 酰胺化反应中,可以向上述酰卤化反应液中添加酰胺化剂,也可以向酰胺化剂中添加上述酰卤化反应液。根据需要,可以存在不阻碍酰胺化反应的水、有机溶剂等溶剂。

[0183] 从生产率等观点出发,酰胺化反应的温度通常为20℃~60℃,优选为30℃~50℃。反应时间可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为0.5小时~10小时,优选为1小时~5小时。反应通常在常压下进行。

[0184] 需要说明的是,在使用氨气作为酰胺化剂的情况下,可以对反应容器的气相部吹扫氨气来进行供给,也可以将反应容器减压后利用氨气回复压力来进行供给,还可以向反应液中鼓入氨气来进行供给。从生产率等观点出发,这种情况下的温度通常为10℃~80℃,优选为20℃~70℃。

[0185] 另外,在使用氨气作为酰胺化剂的情况下,优选在与脱水剂的反应之前减少酰胺化中得到的酰胺化反应液所含的氨气。由此,可以减少之后所使用的脱水剂的使用量,可以提高操作性、抑制副产物的生成和降低成本。

[0186] 作为减少反应液所含的氨气的方法,可列举:对反应液进行加热;对反应容器中的气相部进行氮气吹扫;将反应容器内设为减压条件;等。

[0187] 使如上得到的通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物与脱水剂反应(脱水氰基化),得到上述通式(1)所示的腈化合物。

[0188] 通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物可以直接供于与脱水剂的反应,也可以在先进行分离、纯化等后供于与脱水剂的反应。

[0189] 作为脱水剂,可列举例如磷系脱水剂、氯系脱水剂、氮系脱水剂。具体而言,可列举五氧化二磷、多聚磷酸、五氯化磷、亚硫酰氯、磷酰氯、乙酰氯、甲苯磺酰氯-吡啶、氰脲酰氯、苯磺酰氯、草酰氯、三溴化磷等。脱水剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

[0190] 作为脱水剂,从成本、反应性等观点出发,优选五氧化二磷、磷酰氯、氰脲酰氯、三溴化磷。

[0191] 脱水剂的使用量只要是能够脱水氰基化的量就没有特别限制,从成本、反应性等观点出发,优选相对于上述酰胺化合物1摩尔为0.1摩尔~10摩尔,优选为0.5摩尔~10摩尔。

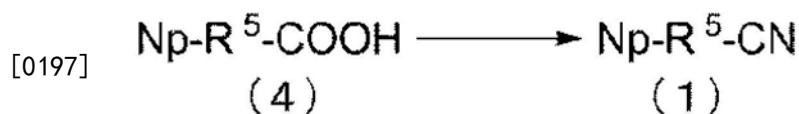
[0192] 酰胺化合物与脱水剂的反应中,可以向上述酰胺化反应液中添加脱水剂,也可以向脱水剂中添加上述酰胺化反应液。根据需要,可以存在不阻碍脱水氰基化反应的水、有机溶剂等溶剂。

[0193] 从生产率等观点出发,反应温度通常为20℃~120℃,优选为50℃~110℃,特别优选为70℃~100℃。反应时间可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为0.5小时~10小时,优选为1小时~8小时。反应通常在常压下进行。

[0194] 可以使用有机溶剂从脱水氰基化反应产物中萃取、回收这样得到的上述通式(1)所示的腈化合物。例如,将脱水氰基化反应产物与能够溶解通式(1)所示的腈化合物的有机溶剂(例如甲苯、乙酸乙酯、叔丁基甲基醚等)混合,根据需要进行洗涤、水层的分离、浓缩等,之后进行冷却,由此可以使通式(1)所示的腈化合物以固体形式析出并回收。

[0195] 在本步骤2A中,通式(5)或通式(6)所示的酰胺化合物的结晶性高,因此,可以容易地分离、回收高纯度的酰胺化合物。另外,通过使用该高纯度的酰胺化合物,可以以高纯度得到高品质的上述通式(1)所示的腈化合物。

[0196] (2) 步骤2B



[0198] 步骤2B为使上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中与卤化剂以及下述通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0199] $\text{R}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ (7)

[0200] 作为通式(7)所示的化合物,特别优选磺酰胺、氨基磺酸和氯磺酰异氰酸酯。

[0201] 作为目标的通式(1)所示的腈化合物可以利用甲苯、庚烷等有机溶剂来进行结晶纯化。

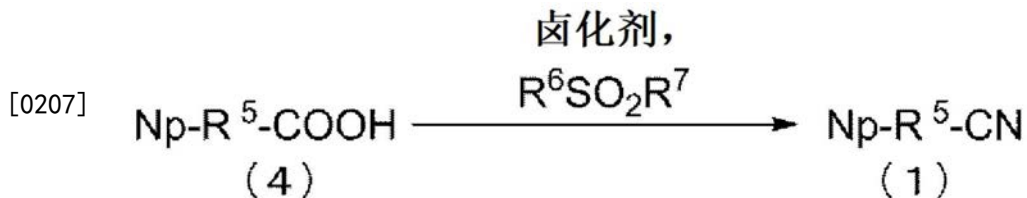
[0202] 另外,可以通过向含有作为目标的通式(1)所示的腈化合物的反应液中添加水而使该腈化合物以晶体形式析出。

[0203] 步骤2B可以在1个反应器中实施,因此在工业上优选。

[0204] 步骤2B中,可以得到纯度(HPLC)优选为98面积%(Area%)以上、特别优选为99面积%以上的高品质的通式(1)所示的腈化合物。

[0205] 步骤2B具体而言可以为下述步骤2B-1和步骤2B-2中的任一步骤。

[0206] 步骤2B-1:



[0208] 步骤2B-1为使上述通式(4)所示的羧酸化合物根据需要在催化剂存在下在有机溶剂中在80℃~180℃下与卤化剂以及通式(7)所示的化合物反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0209] 作为卤化剂,只要可以将上述通式(4)所示的羧酸化合物卤化就没有特别限定。作为卤化剂,优选氯化剂和溴化剂,更优选氯化剂。作为氯化剂,可列举亚硫酰氯、草酰氯、硫酰氯、磷酰氯、三氯化磷、五氯化磷等,作为溴化剂,可列举亚硫酰溴、三溴化磷等。这些卤化剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。这些中,从成本、通用性、反应性等观点出发,优选亚硫酰氯、磷酰氯、五氯化磷、亚硫酰溴、三溴化磷,特别优选亚硫酰氯。

[0210] 卤化剂的使用量只要为能够将上述通式(4)所示的羧酸化合物卤化的量就没有特别限定,为了充分地将该羧酸化合物卤化,优选相对于该羧酸化合物1摩尔使用1摩尔以上。

[0211] 作为使用量的上限,没有特别限定,从成本、生产率等观点出发,优选相对于该羧酸化合物1摩尔设为3摩尔以下。即,卤化剂的使用量相对于该羧酸化合物1摩尔为1摩尔~3摩尔,更优选为1.02摩尔~2摩尔,特别优选为1.05摩尔~1.5摩尔。为了使反应进行完全,优选使用与理论量相比稍多的卤化剂。

[0212] 上述通式(7)所示的化合物的使用量只要是能够将通过上述通式(4)所示的羧酸化合物与卤化剂的反应生成的通式(8)所示的酰卤化合物氰基化的量就没有特别限定。

[0213] $\text{Np-R}^5\text{-COZ}$ (8)

[0214] (通式(8)中,Z表示卤素原子,Np和 R^5 与上述定义含义相同。)

[0215] 通常,优选相对于该酰卤化合物1摩尔使用1摩尔以上。上述通式(7)所示的化合物的使用量相对于该羧酸化合物1摩尔为1摩尔~3摩尔,更优选为1.02摩尔~2摩尔,特别优选为1.05摩尔~1.5摩尔。

[0216] 步骤2B-1中,优选使上述通式(7)所示的化合物的使用量多于卤化剂的使用量。从效果和成本等观点出发,优选使上述通式(7)所示的化合物的使用量比卤化剂的使用量多2%~20%、优选5%~15%。由此,可以以高收率得到作为目标的上述通式(1)所示的腈化合物。在上述通式(7)所示的化合物的使用量比卤化剂的使用量少,的情况下,有可能生成较多的副产物、作为目标的腈化合物的收率下降。另外,在上述通式(7)所示的化合物的使用量与卤化剂的使用量相同的情况下,有可能无法使反应充分进行。

[0217] 需要说明的是,为了促进反应,可以存在催化剂。作为催化剂,只要是促进步骤2B-

1的反应的物质即可,没有特别限定。作为催化剂,可列举例如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等,特别优选N,N-二甲基甲酰胺。

[0218] 催化剂的使用量只要是对于作为催化剂起作用而言有效的量就没有特别限制。催化剂的使用量相对于通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔优选为0.0001摩尔~1摩尔,优选为0.001摩尔~0.1摩尔。

[0219] 作为有机溶剂,只要步骤2B-1的反应可进行就没有特别限定。作为有机溶剂,可列举例如酯溶剂、醚溶剂、酮溶剂、腈溶剂、酰胺溶剂、亚砜溶剂、砜溶剂、烃溶剂、碱性有机溶剂。这些有机溶剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

[0220] 作为酯溶剂,可使用例如乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯等乙酸酯。

[0221] 作为醚溶剂,可使用例如:乙醚、二正丁基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚等链状醚;环戊基甲基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧杂环己烷等环状醚。

[0222] 作为酮溶剂,可使用例如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮等脂肪族酮。

[0223] 作为腈溶剂,可使用例如:乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈、异戊腈等脂肪族腈;苯甲腈等芳香族腈。

[0224] 作为酰胺溶剂,可使用例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等非质子性酰胺。

[0225] 作为亚砜溶剂,可使用例如二甲基亚砜等非质子性亚砜。

[0226] 作为砜溶剂,可使用例如乙基甲基砜、乙基异丙基砜、3-甲基环丁砜、环丁砜等非质子性砜。

[0227] 作为烃溶剂,可使用:己烷、环己烷、庚烷、环庚烷等脂肪族烃;甲苯、二甲苯等芳香族烃。

[0228] 作为碱性有机溶剂,可使用例如吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶等吡啶系溶剂。

[0229] 有机溶剂的使用量相对于通式(4)所示的羧酸化合物1kg通常为1L以上,从操作性等观点出发,优选为2L以上,进一步优选为3L以上,作为上限,从操作性、生产率和成本等观点出发,通常为50L以下,优选为20L以下,更优选为10L以下,进一步优选为4.5L以下,特别优选为4L以下。

[0230] 本步骤中,从反应性、生产率等观点出发,优选使用砜溶剂作为有机溶剂,特别是从提高作为目标的腈化合物的收率的观点出发,优选使用环丁砜。砜溶剂优选单独使用,但是也可以与其它有机溶剂以任意的比例组合使用。

[0231] 与卤化剂的反应温度可能根据所使用的有机溶剂、催化剂等不同,作为下限,从品质、反应性等观点出发,通常为80℃以上、优选为85℃以上、特别优选为90℃以上,作为上限,从品质、反应性、成本等观点出发,通常为180℃以下,优选为150℃以下、特别优选为120℃以下。

[0232] 关于该反应温度,若过低则存在反应的进行变慢、生产率下降的情况,若过高则存在生成副产物、作为目标的腈化合物的品质下降的情况。

[0233] 与上述通式(7)所示的化合物的反应温度只要反应可进行就没有特别限制,作为下限,从生产率等观点出发,通常为0℃以上、优选为10℃以上、更优选为15℃以上,作为上限,从品质和成本等观点出发,通常为180℃以下、优选为150℃以下、更优选为120℃以下、

特别优选为20℃～110℃。

[0234] 关于该反应温度,若过低则存在反应的进行变慢、生产率下降的情况,若过高则存在生成副产物、作为目标的腈化合物的品质下降的情况。

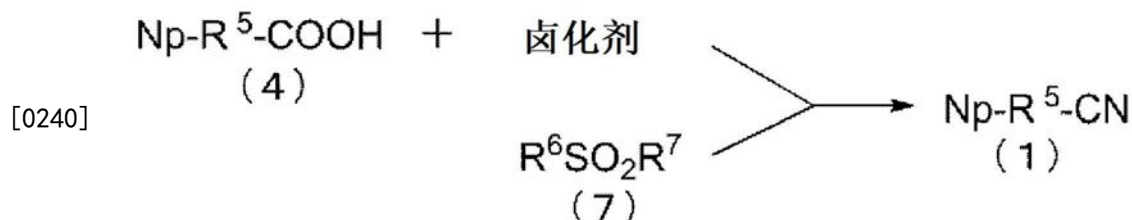
[0235] 反应时间可能根据所用的有机溶剂、催化剂等而不同,可以根据反应的进展情况适宜地选择,通常为0.5小时～30小时,优选为1小时～15小时。反应时的压力通常为常压。

[0236] 作为本步骤的一个方式,可列举:在20℃～70℃下将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、通式(7)所示的化合物、有机溶剂和根据需要的催化剂混合后,升温到80℃～180℃。

[0237] 另外,作为本步骤的另一方式,可列举:在80℃～180℃下将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、通式(7)所示的化合物、有机溶剂和根据需要的催化剂混合。

[0238] 进一步地,作为本步骤的又一方式,可列举:在20℃～70℃下将上述通式(4)所示的羧酸化合物、通式(7)所示的化合物、有机溶剂和根据需要的催化剂混合后,升温到80℃～180℃,添加卤化剂。该方式可以容易地抑制作为反应中间体的磺酰胺化合物的析出,因此优选。

[0239] 步骤2B-2:



[0241] 步骤2B-2为使将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将上述通式(7)所示的化合物和第二有机溶剂混合而得到的反应原料2在80℃～180℃下反应而得到上述通式(1)所示的腈化合物的步骤。

[0242] 作为卤化剂和上述通式(7)所示的化合物,可列举与步骤2B-1中相同的物质。

[0243] 卤化剂的使用量通常优选相对于上述通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔使用1摩尔以上。另外,从成本、生产率等观点出发,优选相对于该羧酸化合物1摩尔设为3摩尔以下。卤化剂的使用量相对于该羧酸化合物1摩尔优选为1.02摩尔～2摩尔,特别优选为1.05摩尔～1.5摩尔。为了使反应进行完全,优选使用与理论量相比稍多的卤化剂。

[0244] 上述通式(7)所示的化合物的使用量通常优选相对于上述通式(4)所示的羧酸化合物1摩尔使用1摩尔以上。上述通式(7)所示的化合物的使用量相对于该羧酸化合物1摩尔为1摩尔～5摩尔,更优选为1.02摩尔～3摩尔,特别优选为1.05摩尔～2摩尔。

[0245] 步骤2B-2中,优选使上述通式(7)所示的化合物的使用量多于卤化剂的使用量。从效果和成本等观点出发,优选使上述通式(7)所示的化合物的使用量比卤化剂的使用量多2%～20%、优选5%～15%。由此,可以以高收率得到作为目标的上述通式(1)所示的腈化合物。在上述通式(7)所示的化合物的使用量比卤化剂的使用量少少的情况下,有可能生成较多的副产物、作为目标的腈化合物的收率下降。另外,在上述通式(7)所示的化合物的使用量与卤化剂的使用量相同的情况下,有可能无法充分进行反应。

[0246] 作为第一有机溶剂,只要步骤2B-2的反应可进行就没有特别限定。作为有机溶剂,可列举例如酯溶剂、醚溶剂、酮溶剂、腈溶剂、酰胺溶剂、亚砜溶剂、砜溶剂、烃溶剂、碱性有

机溶剂。这些有机溶剂可以单独使用一种,也可以以任意的组合和比率使用两种以上。

[0247] 作为酯溶剂,可使用例如乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯等乙酸酯。

[0248] 作为醚溶剂,可使用例如:乙醚、二正丁基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚等链状醚;环戊基甲基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧杂环己烷等环状醚。

[0249] 作为酮溶剂,可使用例如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮等脂肪族酮。

[0250] 作为腈溶剂,可使用例如:乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈、异戊腈等脂肪族腈;苯甲腈等芳香族腈。

[0251] 作为酰胺溶剂,可使用例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等非质子性酰胺。

[0252] 作为亚砷溶剂,可使用例如二甲基亚砷等非质子性亚砷。

[0253] 作为砷溶剂,可使用例如乙基甲基砷、乙基异丙基砷、3-甲基环丁砷、环丁砷等非质子性砷。

[0254] 作为烃溶剂,可使用:环己烷、甲基环己烷等脂环族烃;苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙苯、叔丁基苯、三氟甲基苯、硝基苯、氯苯、氯甲苯、溴苯等芳香族烃。

[0255] 作为碱性有机溶剂,可使用例如吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶等吡啶系溶剂。

[0256] 作为第一有机溶剂,优选烃溶剂,从操作性、生产率和成本等观点出发,更优选甲苯、二甲苯和氯苯,特别优选甲苯。

[0257] 另外,作为第一有机溶剂,还优选砷溶剂,从反应性、生产率等观点出发,优选环丁砷。

[0258] 进一步地,作为第一有机溶剂,还优选使用烃溶剂与砷溶剂的混合物,特别优选甲苯与环丁砷的混合物。烃溶剂与砷溶剂的混合比率(体积比)可以在1:99~99:1的范围内适宜地选择。

[0259] 第一有机溶剂的使用量相对于上述通式(4)所示的羧酸化合物1kg通常为1L以上,从操作性等观点出发,优选为2L以上、进一步优选为3L以上,作为上限,从操作性、生产率和成本等观点出发,通常为50L以下、优选为30L以下、更优选为20L以下、进一步优选为4.5L以下、特别优选为4L以下。

[0260] 作为第二有机溶剂,从反应性、生产率等观点出发,优选使用砷溶剂。作为砷溶剂,可使用例如乙基甲基砷、乙基异丙基砷、3-甲基环丁砷、环丁砷等非质子性砷。

[0261] 特别是从提高作为目标的腈化合物的收率的观点出发,优选使用环丁砷。砷溶剂优选单独使用,但是也可以与其它有机溶剂(例如烃溶剂)以任意的比例混合使用。

[0262] 第二有机溶剂的使用量相对于上述通式(4)所示的羧酸化合物1kg通常为1L以上,从操作性等观点出发,优选为2L以上、进一步优选为3L以上,作为上限,从操作性、生产率和成本等观点出发,通常为50L以下、优选为30L以下、更优选为20L以下、进一步优选为4.5L以下、特别优选为4L以下。

[0263] 催化剂的种类和使用量与步骤2B-1相同。

[0264] 反应原料1通过将上述通式(4)所示的羧酸化合物、卤化剂、第一有机溶剂和根据需要的催化剂混合来制备。制备温度通常为15℃~65℃,优选为20℃~60℃,特别优选为30℃~50℃。制备温度若过低则存在反应的进行变慢、生产率下降的情况,若过高则存在生成

副产物、作为目标的腈化合物的品质下降的情况。

[0265] 反应原料1可以进行浓缩、纯化等。

[0266] 反应原料2通过将上述通式(7)所示的化合物和第二有机溶剂混合来制备。制备温度没有特别限定,通常为10℃~180℃,优选为20℃~150℃。

[0267] 另外,反应原料1或2中可根据需要添加无机系添加剂(例如硅藻土、无水硅酸、二氧化硅、硫酸钠、硫酸镁、氯化钠、氯化镁、碳酸钙、碳酸镁等)。通过使用无机系添加剂,可以使反应的进行更为顺利。

[0268] 本步骤中,可以在将反应原料1和反应原料2混合后进行升温而在80℃~180℃下反应,也可以将80℃~180℃的反应原料1和80℃~180℃的反应原料2混合而进行反应。另外,可以向反应原料1中添加反应原料2并混合,也可以向反应原料2中添加反应原料1并混合。

[0269] 反应原料1与反应原料2的反应时间可能根据所用的卤化剂、有机溶剂、催化剂等而不同,可根据反应的进展情况适宜地选择,通常为0.5小时~30小时,优选为1小时~15小时,特别优选为2小时~10小时。反应时的压力通常为常压。

[0270] (3) 后步骤

[0271] 含有通过上述步骤2A或2B得到的通式(1)所示的腈化合物的反应液可以实施中和、分液、过滤等处理,也可以利用浓缩、结晶等分离手段来分离作为目标的通式(1)所示的腈化合物。

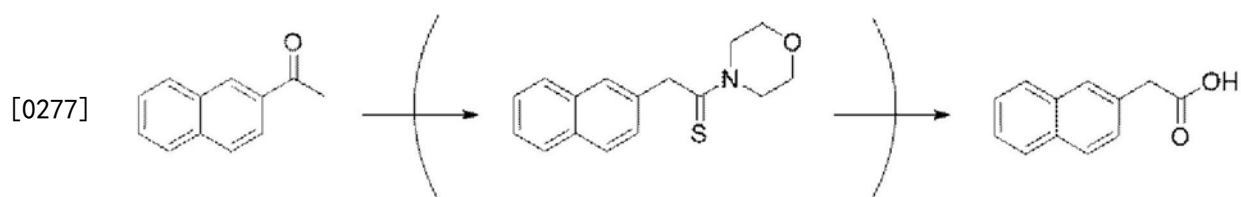
[0272] 另外,本发明中得到的通式(1)所示的腈化合物是纯度(HPLC)优选为98%以上、特别优选为99%以上的高品质,但可以根据需要通过重结晶、柱色谱等公知的纯化手段进一步进行纯化。

[0273] 本发明的制造方法可以为间歇式,也可以为连续式。

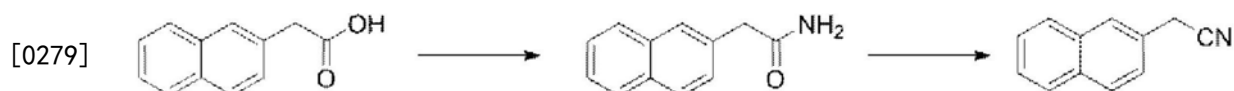
[0274] 另外,本发明中的各化合物可以形成水合物或有机溶剂化物等溶剂化物,另外,只要不阻碍反应,则其形态没有特别限定。

[0275] 本发明中,特别优选以下的步骤。

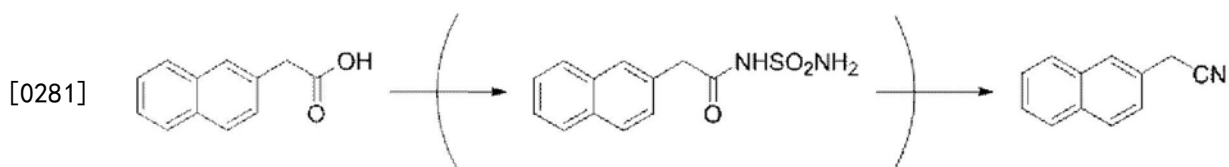
[0276] 步骤1:使2'-萘乙酮、硫和吗啉反应后进行水解而得到2-萘乙酸的步骤



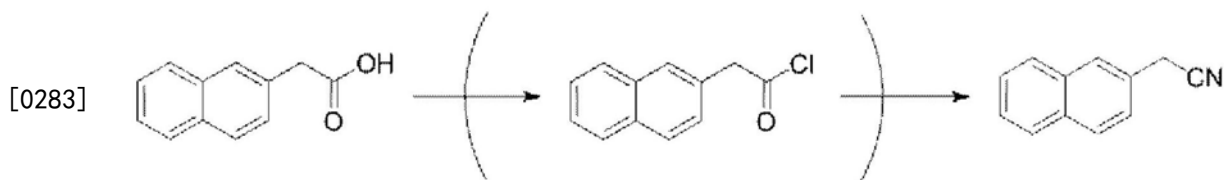
[0278] 步骤2A:使2-萘乙酸与亚硫酸氯、氨(气体或水溶液)反应而得到2-萘乙酰胺、并进一步与磷酰氯反应而得到2-萘乙腈的步骤



[0280] 步骤2B-1:使2-萘乙酸、环丁砜、亚硫酸氯、磺酰胺和根据需要的催化剂在80℃~180℃下反应而得到2-萘乙腈的步骤



[0282] 步骤2B-2:使将2-萘乙酸、亚硫酸氯、甲苯和根据需要的催化剂混合而得到的反应原料1与将磺酰胺和环丁砜混合而得到的反应原料2在80℃~180℃下反应而得到2-萘乙腈的步骤



[0284] 实施例

[0285] 以下列举实施例来进一步详细地说明本发明,但是本发明不受这些实施例限制。

[0286] 需要说明的是,在以下的实施例和比较例中,2'-萘乙酮使用市售品。另外,得到的化合物的纯度是按照以下的分析条件利用HPLC来进行测定。

[0287] (HPLC分析条件-1)

[0288] 分析设备:安捷伦公司制造的HPLC (1200系列)

[0289] 色谱柱:Cadenza CD-C18, 3μm, 150mm×4.6mm

[0290] 流动相A:0.1体积%三氟乙酸水溶液

[0291] 流动相B:乙腈

[0292] 梯度:0分钟 (B:15%) -15分钟 (B:90%) -20分钟 (B:90%)

[0293] 流量:1.0mL/分钟

[0294] 注入量:5μL

[0295] 检测波长:215nm

[0296] 柱温:40℃

[0297] (HPLC分析条件-2)

[0298] 分析设备:安捷伦公司制造的HPLC (1200系列)

[0299] 色谱柱:Cadenza CD-C18, 3μm, 150mm×4.6mm

[0300] 流动相A:0.1体积%三氟乙酸水溶液

[0301] 流动相B:乙腈

[0302] 梯度:0分钟 (B:15%) -20分钟 (B:90%) -25分钟 (B:90%)

[0303] 流量:1.0mL/分钟

[0304] 注入量:5μL

[0305] 检测波长:280nm

[0306] 柱温:40℃

[0307] (HPLC分析条件-3)

[0308] 分析设备:安捷伦公司制造的HPLC (1200系列)

[0309] 色谱柱:Zorbax Eclipse Plus Phenyl-Hexyl, 5μm, 250mm×4.6mm

[0310] 流动相A:0.1体积%三氟乙酸水溶液

[0311] 流动相B:乙腈

[0312] 梯度:0分钟(B:30%)-15分钟(B:60%)-20分钟(B:95%)-30分钟(B:95%)

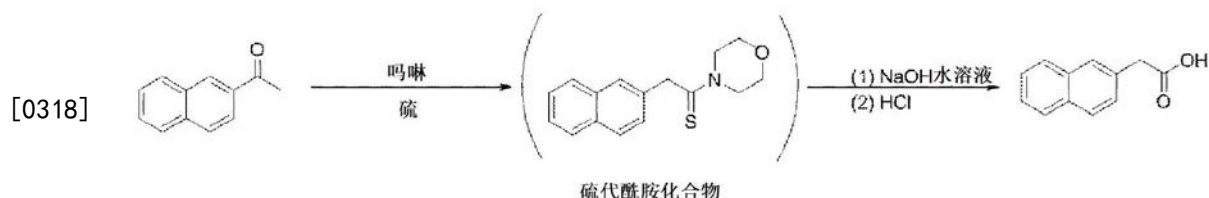
[0313] 流量:1.0mL/分钟

[0314] 注入量:5 μ L

[0315] 检测波长:280nm

[0316] 柱温:40 $^{\circ}$ C

[0317] 实施例1:羧酸化合物的合成



[0319] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮3.00g和硫0.85g(相对于2'-萘乙酮为1.5摩尔倍),进一步加入吗啉4.61g(相对于2'-萘乙酮为3摩尔倍),搅拌后,在115 $^{\circ}$ C~125 $^{\circ}$ C下反应4小时(生成硫代酰胺化合物(thioamide compound))。

[0320] 将反应液冷却到70 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C后,添加浓度20重量%的氢氧化钠水溶液(将氢氧化钠3.53g与水14.1g混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为5摩尔倍的氢氧化钠),在90 $^{\circ}$ C~105 $^{\circ}$ C下反应8小时(水解)。将反应液冷却到50 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C,添加活性炭(精制白鹭)0.15g,搅拌后过滤。向得到的滤液中添加浓度35%的盐酸(将盐酸14.69g与水12.4mL混合而得到的溶液),搅拌后冷却,以粗制晶体形式回收2-萘乙酸。

[0321] 将得到的2-萘乙酸的粗制晶体2.0g(纯度(HPLC分析条件-1)92.6%) 在115 $^{\circ}$ C下溶解于甲苯20mL后,冷却到10 $^{\circ}$ C以下,使羧酸化合物析出。得到的2-萘乙酸为1.3g,利用HPLC(HPLC分析条件-1)测定的纯度为98.2面积%。

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.80 (2H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 3.0\text{Hz}$), 7.43-7.49 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.78-7.82 (3H, m)

[0323] 将得到的羧酸化合物(2-萘乙酸)的粗制晶体的HPLC分析结果示于图1。另外,将得到的羧酸化合物(2-萘乙酸)的精制晶体的HPLC分析结果示于图2,将 $^1\text{H-NMR}$ 测定结果示于图3。

[0324] 实施例2:羧酸化合物的合成



[0326] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮120.00g、硫28.26g(相对于2'-萘乙酮为1.25摩尔倍)、对甲苯磺酸一水合物(p-Toluenesulfonic acid monohydrate) 13.41g(相对于2'-萘乙酮为0.10摩尔倍)和吗啉184.26g(相对于2'-萘乙酮为3摩尔倍),搅拌后,在115 $^{\circ}$ C~125 $^{\circ}$ C下反应9小时(生成硫代酰胺化合物)。

[0327] 将反应液冷却到70 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C后,添加浓度20重量%的氢氧化钠水溶液(将氢氧化钠141.00g与水564.01g混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为5摩尔倍的氢氧化钠),在90

℃~105℃下反应4小时(水解)。将反应液冷却到60℃~70℃,添加水120.00g和甲苯240.00mL,在65℃~75℃下搅拌,静置后,将上层废弃(除去未反应的硫)。

[0328] 将得到的下层添加到甲苯1200mL与浓度35%的盐酸(将盐酸205.64g与水281.90mL混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为8摩尔倍的盐酸)的混合液中,进一步向加入了下层的反应容器中加入水12.00g进行洗涤,将得到的液体也添加到混合液中。将添加了上述下层等的混合液在65℃~75℃下搅拌后静置(萃取羧酸化合物),将得到的下层废弃。向残留的上层中添加水600.00g,在65℃~75℃下搅拌后静置,将下层废弃。进一步向残留的上层中添加水600.00g,在65℃~75℃下搅拌后静置,将下层废弃。

[0329] 对得到的上层进行浓缩后,冷却到10℃以下,回收析出的羧酸化合物(2-萘乙酸)的晶体。得到的羧酸化合物(2-萘乙酸)为104.14g,利用HPLC测定的纯度(HPLC分析条件-3)为99.6面积%。

[0330] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.80 (2H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 3.0\text{Hz}$), 7.43-7.49 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.78-7.82 (3H, m)

[0331] 将得到的羧酸化合物(2-萘乙酸)的HPLC分析结果示于图4,将 $^1\text{H-NMR}$ 测定结果示于图5。

[0332] 实施例3:羧酸化合物的合成



[0334] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮120.00g和甲苯120mL(相对于2'-萘乙酮为1.0体积倍)、甲磺酸0.34g(相对于2'-萘乙酮为0.005摩尔倍),进一步加入吗啉184.26g(相对于2'-萘乙酮为3摩尔倍),搅拌后,蒸馏15小时。

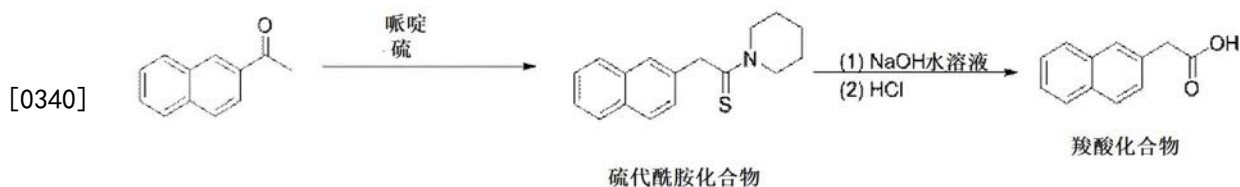
[0335] 然后进行浓缩,加入硫28.26g(相对于2'-萘乙酮为1.25摩尔倍)后,在95℃~105℃下反应7小时(生成硫代酰胺化合物)。

[0336] 将反应液冷却到70℃~80℃后,添加浓度20重量%的氢氧化钠水溶液(将氢氧化钠141.00g与水564.01g混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为5摩尔倍的氢氧化钠),在90℃~105℃下反应7小时(水解)。将反应液冷却到60℃~70℃,添加水120.00g和甲苯240.00mL,在65℃~75℃下搅拌,静置后,将上层分液并废弃。

[0337] 将得到的下层添加到甲苯1200mL与浓度35%的盐酸(将盐酸205.64g与水281.90mL混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮,以盐酸计为8摩尔倍)的混合液中。在65℃~75℃下搅拌后静置,将下层废弃。向上层中添加水600.00g,在65℃~75℃下搅拌后静置,将下层废弃。进一步向上层中添加水600.00g,在65℃~75℃下搅拌后静置,将下层废弃。

[0338] 将得到的上层浓缩后,冷却到10℃以下,得到2-萘乙酸的晶体。得到的2-萘乙酸为104.83g,利用HPLC(HPLC分析条件-3)测定的纯度为99.8面积%。

[0339] 比较例1:羧酸化合物的合成



[0341] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮1.00g和硫0.24g (相对于2'-萘乙酮为1.25摩尔倍), 进一步加入哌啶 (piperidine) 1.50g (相对于2'-萘乙酮为3.0摩尔倍), 搅拌后, 在115℃~125℃下反应5小时 (生成硫代酰胺化合物)。

[0342] 将反应液冷却到70℃~80℃后, 添加浓度20重量%的氢氧化钠水溶液 (将氢氧化钠0.70g与水2.82g混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为3摩尔倍的氢氧化钠), 在90℃~105℃下反应6小时后, 进一步添加浓度48重量%的氢氧化钠水溶液 (将氢氧化钠0.70g与水0.76g混合而得到的溶液。相对于2'-萘乙酮为3摩尔倍的氢氧化钠), 在90℃~105℃下反应3小时 (水解)。

[0343] HPLC分析 (HPLC分析条件-3) 的结果是, 以7面积%的纯度生成了羧酸化合物 (2-萘乙酸)。

[0344] 羧酸化合物的收量少, 因此认为, 在使用哌啶代替吗啉的情况下, 反应不会充分进行。

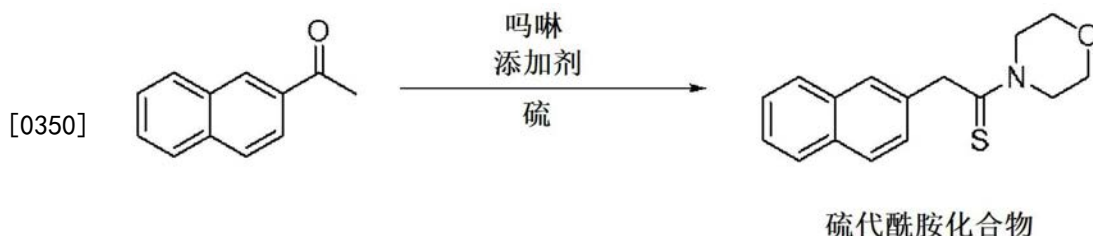
[0345] 参考例1: 硫代酰胺化合物的合成



[0347] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮1.00g和硫0.20~0.28g (相对于2'-萘乙酮为1.05~1.50摩尔倍), 进一步加入吗啉1.53g (相对于2'-萘乙酮为3.0摩尔倍), 搅拌后, 在80℃~120℃下反应6~22小时, 合成硫代酰胺化合物。

[0348] HPLC分析 (HPLC分析条件-3) 的结果是, 以77面积%~85面积%的纯度生成了硫代酰胺化合物。将结果示于表1。

[0349] 参考例2: 硫代酰胺化合物的合成



[0351] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮1.00g和硫0.23g (相对于2'-萘乙酮为1.25摩尔倍)、添加剂 (参照表1), 进一步加入吗啉 (morpholine) 1.54g (相对于2'-萘乙酮为3.0摩尔倍), 搅拌后, 在115℃~125℃下反应3~25小时, 合成硫代酰胺化合物。

[0352] HPLC分析 (HPLC分析条件-3) 的结果是, 以84面积%~88面积%的纯度生成了硫代酰胺化合物。将结果示于表1。

[0353] 表1中, Na_2SO_4 表示硫酸钠, MgSO_4 表示硫酸镁, $\text{pTsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 表示对甲苯磺酸一水合物, MsOH 表示甲磺酸。

[0354] 由表1可知, 通过使用合适的添加剂, 硫代酰胺化合物的生成量增加。

[0355] [表1]

	添加剂	相对于2'-萘乙酮 的添加剂的量	相对于2'-萘乙酮 的硫的量 (摩尔倍)	硫代酰胺 化合物的生成量 (面积%)	硫代氨基甲酸酯 化合物的生成量 (面积%)
参考例1	—	—	1.05	77.74	7.76
	—	—	1.50	85.08	8.69
	—	—	1.25	83.73	8.32
参考例2	Na_2SO_4	3.0摩尔倍	1.25	84.17	8.65
	MgSO_4	3.0摩尔倍	1.25	86.44	7.48
	分子筛 3A	2.0质量倍	1.25	88.11	4.93
	$\text{pTsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.015摩尔倍	1.25	84.21	7.49
	$\text{pTsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.1摩尔倍	1.25	86.95	6.04
	$\text{pTsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.25摩尔倍	1.25	84.34	7.84
	MsOH	0.25摩尔倍	1.25	85.93	7.59
	MsOH	0.1摩尔倍	1.25	84.49	7.56

[0357] 参考例3: 硫代酰胺化合物的合成

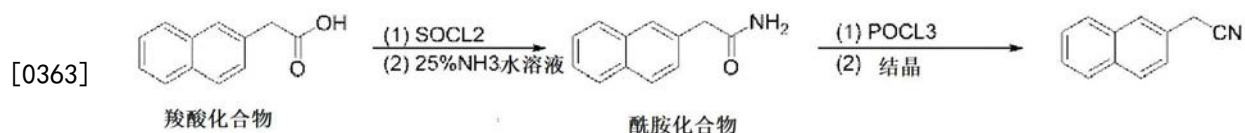
[0358] 基于非专利文献5 (Green Chemistry Letters and Reviews, 2010, 315-318) 记载的方法合成硫代酰胺化合物。

[0359] 向进行氮气置换后的反应容器中加入2'-萘乙酮1.00g和硫0.21g (相对于2'-萘乙酮为1.10摩尔倍), 进一步加入吗啉0.56g (相对于2'-萘乙酮为1.10摩尔倍) 和聚乙二醇 (PEG-600) 3.0mL (相对于2'-萘乙酮为3.0体积倍), 搅拌后, 在100℃下反应7小时, 合成硫代酰胺化合物。

[0360] HPLC分析 (HPLC分析条件-3) 的结果是, 以34面积%的纯度生成了硫代酰胺化合物。

[0361] 在使用聚乙二醇的情况下, 硫代酰胺化合物的收率低, 未能确认到由使用聚乙二醇带来的反应性的提高。

[0362] 实施例4: 腈化合物的合成



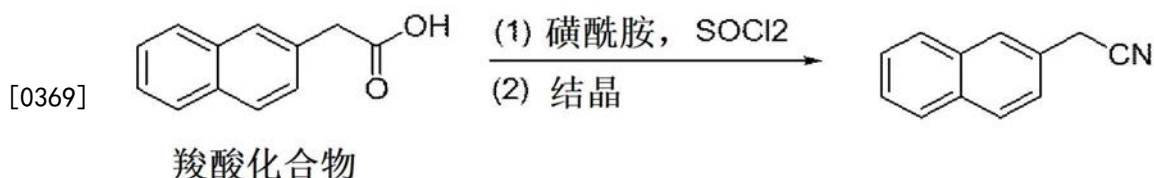
[0364] 向进行氮气置换后的反应容器中混合实施例1中得到的2-萘乙酸0.50g、亚硫酰氯 (thionyl chloride) 0.38g (相对于羧酸化合物为1.2摩尔倍) 和甲苯2.5mL (相对于羧酸化合物为5体积倍), 添加1滴作为催化剂的N,N-二甲基甲酰胺, 在40℃下反应3小时 (酰氯化)。

[0365] 进一步将酰氯化反应液滴加于浓度28%的氨水溶液0.82g (相对于羧酸化合物为5摩尔倍的氨), 在50℃下反应1小时。冷却到室温后, 通过过滤回收所析出的酰胺化合物 (amide compound) (收率77%)。

[0366] 使如上得到的酰胺化合物0.40g和磷酰氯(phosphoryl chloride)0.36g(相对于酰胺化合物为1.1摩尔倍)在85℃下反应4小时。对得到的反应液进行分液处理后,将得到的有机层减压浓缩,向得到的浓缩残渣中添加0.8mL的甲苯和3.2mL的庚烷混合液(相对于酰胺化合物分别为2体积倍和8体积倍),搅拌后,回收析出的2-萘乙腈。得到的2-萘乙腈为0.26g,利用HPLC(HPLC分析条件-2)测定的纯度为97.2面积%。

[0367] 将得到的酰胺化合物的HPLC分析结果(HPLC分析条件-2)示于图6,将2-萘乙腈的HPLC分析结果示于图7。

[0368] 实施例5:腈化合物的合成



[0370] 向进行氮气置换后的反应容器中加入实施例2中得到的2-萘乙酸90.0g、磺酰胺(sulfamide)51.1g(相对于羧酸化合物为1.1摩尔倍)、环丁砜(sulfolane)315mL(相对于羧酸化合物为3.5体积倍),搅拌后升温,在95℃~105℃下添加亚硫酰氯69.0g(相对于羧酸化合物为1.2摩尔倍)。在95℃~105℃下反应7小时后,将反应液冷却,在50℃~60℃下添加活性炭(强力白鹭)1.8g(相对于羧酸化合物为0.02重量倍)和甲醇180mL(相对于羧酸化合物为2体积倍),搅拌后过滤。将过滤残渣用甲醇90mL(相对于羧酸化合物为1体积倍)洗涤。将滤液与洗涤后的液体混合后,在35℃~45℃下添加水540mL(相对于羧酸化合物为6体积倍),搅拌后,冷却到0℃~10℃,回收所析出的2-萘乙腈。得到的2-萘乙腈为63.2g,利用HPLC(HPLC分析条件-3)测定的纯度为99.5面积%。

[0371] 将得到的2-萘乙腈的HPLC分析结果示于图8,将¹H-NMR测定结果示于图9。

[0372] 实施例6:腈化合物的合成

[0373] 向进行氮气置换后的反应容器中混合与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1g、甲苯10mL(相对于2-萘乙酸为10体积倍)、N,N-二甲基甲酰胺10μL、亚硫酰氯0.672g(相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍),在40℃下反应3小时后,蒸馏除去溶剂。将残渣与环丁砜10mL(相对于2-萘乙酸为10体积倍)、磺酰胺0.620g(相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍)混合,在120℃下反应3小时。利用HPLC(HPLC分析条件-3)分析反应产物的结果是,以94.1面积%生成了2-萘乙腈。

[0374] 实施例7:腈化合物的合成

[0375] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1.00g、环丁砜5mL(相对于2-萘乙酸为5体积倍)、磺酰胺0.620g(相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍)并混合,在100℃下滴加亚硫酰氯0.672g(相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍),在100℃下搅拌8小时使其反应。利用HPLC(HPLC分析条件-3)分析反应产物的结果是,以96.8面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0376] 比较例2:腈化合物的合成

[0377] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1.00g、甲苯10mL(相对于2-萘乙酸为10体积倍)、亚硫酰氯0.672g(相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍)、N,N-二甲基甲酰胺10μL并混合,在40℃下搅拌1小时。向得到的反应液中加入磺酰胺0.620g

(相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍),在120℃下反应3小时。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以18.6面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0378] 比较例3:腈化合物的合成

[0379] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1.00g、甲苯10mL (相对于2-萘乙酸为10体积倍)、亚硫酸氯0.672g (相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍)、N,N-二甲基甲酰胺10μL并混合,在40℃下搅拌1小时后,将反应液浓缩。另外向将磺酰胺0.620g (相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍) 和N-甲基吡咯烷酮5mL (相对于2-萘乙酸为5体积倍) 混合而得到的溶液中滴加事前准备的浓缩残渣,在100℃下搅拌7小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以63.4面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0380] 比较例4:腈化合物的合成

[0381] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1.00g、磺酰胺0.620g (相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍)、N,N-二甲基甲酰胺10μL、乙腈10mL (相对于2-萘乙酸为10体积倍) 并混合,在回流下加入亚硫酸氯0.672g (相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍),反应1小时。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以0.3面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0382] 比较例5:腈化合物的合成

[0383] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地合成的2-萘乙酸1g、环丁砜5mL (相对于2-萘乙酸为5体积倍)、磺酰胺0.620g (相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍) 并混合,在60℃下滴加亚硫酸氯0.672g (相对于2-萘乙酸为1.05摩尔倍),在60℃下搅拌2小时。搅拌后,析出的晶体成分使反应液发生了固化,因此升温到80℃并进行搅拌。通过在80℃下进行搅拌而成为溶液状态,因此在该状态下搅拌5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,未检测到2-萘乙腈。

[0384] 实施例8:腈化合物的合成

[0385] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的2-萘乙酰胺0.4g、甲苯2.8mL (相对于2-萘乙酰胺为7体积倍)、氧氯化磷0.364g (相对于2-萘乙酰胺为1.1摩尔倍),在80℃下搅拌2小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以95.2面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0386] 实施例9:腈化合物的合成

[0387] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的2-萘乙酰胺0.3g、甲苯4mL (相对于2-萘乙酰胺为13.3体积倍)、氰脲酰氯0.328g (相对于2-萘乙酰胺为1.1摩尔倍),在120℃下搅拌6小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以73.8面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0388] 实施例10:腈化合物的合成

[0389] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的2-萘乙酰胺0.3g、甲苯4.0mL (相对于2-萘乙酰胺为13.3体积倍)、五氧化二磷0.253g (相对于2-萘乙酰胺为1.1摩尔倍),在80℃下搅拌5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是,以94.1面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0390] 实施例11:腈化合物的合成

[0391] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的酰胺化合物(2-萘

乙酰胺) 0.3g、甲苯4.0mL (相对于2-萘乙酰胺为13.3体积倍)、对甲苯磺酰氯0.341g (相对于2-萘乙酰胺为1.1摩尔倍)、吡啶0.327μL (相对于2-萘乙酰胺为2.5摩尔倍), 在120℃下搅拌1.5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以84.8面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0392] 比较例6: 腈化合物的合成

[0393] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的酰胺化合物(2-萘乙酰胺) 0.3g、甲苯3mL (相对于2-萘乙酰胺为10体积倍)、亚硫酰氯0.251g (相对于2-萘乙酰胺为1.3摩尔倍), 在90℃下搅拌15小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以34.4面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0394] 比较例7: 腈化合物的合成

[0395] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的酰胺化合物(2-萘乙酰胺) 0.3g、甲苯4.0mL (相对于2-萘乙酰胺为13.3体积倍)、对甲苯磺酰氯0.341g (相对于2-萘乙酰胺为1.1摩尔倍)、三乙胺0.563μL (相对于2-萘乙酰胺为2.5摩尔倍), 在120℃下搅拌9.5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以51.6面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0396] 比较例8: 腈化合物的合成

[0397] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例4同样地合成的酰胺化合物(2-萘乙酰胺) 0.3g、甲苯3.0mL (相对于2-萘乙酰胺为10.0体积倍)、三乙胺0.409g (相对于2-萘乙酰胺为2.5摩尔倍)、二甲基亚砜1.2μL (相对于2-萘乙酰胺为0.01摩尔倍)、草酰氯0.247g (相对于2-萘乙酰胺为1.2摩尔倍), 在25℃下搅拌1小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以28.2面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0398] 实施例12: 2-萘乙腈的合成

[0399] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地得到的2-萘乙酸1.00g、环丁砜3.5mL (相对于2-萘乙酸为3.5体积倍)、磺酰胺0.620g (相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍) 并混合, 在100℃下滴加亚硫酰氯0.704g (相对于2-萘乙酸为1.1摩尔倍), 在100℃下搅拌7.5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以96.2面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0400] 比较例9: 2-萘乙腈的合成

[0401] 向进行氮气置换后的反应容器中加入与实施例2同样地得到的2-萘乙酸1.00g、环丁砜3.5mL (相对于2-萘乙酸为3.5体积倍)、磺酰胺0.568g (相对于2-萘乙酸为1.1摩尔倍) 并混合, 在100℃下滴加亚硫酰氯0.768g (相对于2-萘乙酸为1.2摩尔倍), 在100℃下搅拌4.5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以84.1面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0402] 比较例10: 2-萘乙腈的合成

[0403] 向进行氮气置换后的反应容器中加入实施例2中得到的羧酸化合物(2-萘乙酸) 0.5g、环丁砜1.5mL (相对于2-萘乙酸为3体积倍)、磺酰胺0.284g (相对于2-萘乙酸为1.1摩尔倍) 并混合, 在100℃下滴加亚硫酰氯0.215μL (相对于2-萘乙酸为1.1摩尔倍)。进一步加入环丁砜0.25mL (相对于2-萘乙酸为0.5体积倍), 在100℃下搅拌7.5小时使其反应。利用HPLC (HPLC分析条件-3) 分析反应产物的结果是, 以79.2面积%的纯度生成了2-萘乙腈。

[0404] [表2]

[0405]

	相对于2-萘乙酸的磺酰胺的量 (摩尔倍)	相对于2-萘乙酸的亚磺酰氯的量 (摩尔倍)	反应时间 (小时)	2-萘乙腈的纯度 (面积%)	RT=2~4分钟的高极性杂质的量 (面积%)
实施例12	1.2	1.1	7.5	96.2	1.0
比较例9	1.1	1.2	4.5	84.1	7.8
比较例10	1.1	1.1	7.5	79.2	1.7

[0406] 由表2可知,磺酰胺的量多于亚磺酰氯的量时,可以得到高纯度的2-萘乙腈(实施例12)。另一方面,当磺酰胺的量少于亚磺酰氯的量时,较多地生成作为副产物的高极性杂质,得到的2-萘乙腈的纯度也低(比较例9)。另外,当磺酰胺的量与亚磺酰氯的量相同时,作为副产物的高极性杂质的生成量较少,但2-萘乙腈的纯度低,认为反应未充分进行。

[0407] 比较例11:溴化法

[0408] 对由2-甲基萘合成2-(溴甲基)萘的方法进行了研究。

[0409] (1) 2-(溴甲基)萘的合成

[0410] 向进行氮气置换后的反应容器中加入市售的2-甲基萘(2-Methylnaphthalene) 1.0g、环己烷4.0mL(相对于2-甲基萘为4.0体积倍)、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS) 1.00g-1.46g(相对于2-甲基萘为0.80-1.17摩尔倍)和偶氮二异丁腈(AIBN) 3.5mg(相对于2-甲基萘为0.003摩尔倍),在40℃、60℃和80℃(回流)下反应2小时。反应后冷却到室温,添加20重量%氢氧化钠水溶液2.0mL而使反应停止。然后,利用HPLC(HPLC分析条件-1)分析上层,从而分析反应组成。将结果示于表3。

[0411] 需要说明的是,在以下的表3~表5中,MR表示相对于2-甲基萘的摩尔比,VR表示相对于2-甲基萘的体积比,c-Hex表示环己烷,产物(Product)表示2-(溴甲基)萘,S.M.表示2-甲基萘,DiBr表示二溴体,A%表示利用HPLC分析得到的面积%(Area%),N.D.表示未检测到。

[0412] [表3]

[0413]

操作		1	2	3	4	5
溴化试剂 - (MR)		NBS 1.17	NBS 1.17	NBS 0.80	NBS 1.00	NBS 1.17
AIBN (MR)		0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
溶剂 (VR)		c-Hex / 4.0	c-Hex / 4.0	c-Hex / 4.0	c-Hex / 4.0	c-Hex / 4.0
反应温度 (℃)		40	60	回流	回流	回流
老化 2.0小时	产物 (A%)	N.D.	N.D.	54.00	67.88	71.83
	S.M. (A%)	100	100	40.94	23.27	12.21
	DiBr (A%)	N.D.	N.D.	2.53	5.49	11.82

[0414] (2) 2-(溴甲基)萘的合成

[0415] 向进行氮气置换后的反应容器中加入市售的2-甲基萘1.0g、环己烷4.0mL(相对于2-甲基萘为4.0体积倍)、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(DBMH) 0.91-1.21g(相对于2-甲基萘为0.45-0.60摩尔倍)、偶氮二异丁腈(AIBN) 3.5mg(相对于2-甲基萘为0.003摩尔倍),在80℃(回流)下反应2小时。反应后冷却到室温,添加20重量%氢氧化钠水溶液2.0mL而使反应停止。然后,利用HPLC(HPLC分析条件-1)分析上层,从而分析反应组成。将结果示于表4。

[0416] [表4]

操作		6	7
溴化试剂 - (MR)		DBMH 0.6	DBMH 0.45
AIBN (MR)		0.003	0.003
溶剂 (VR)		c-Hex / 4.0	c-Hex / 4.0
反应温度 (°C)		回流	回流
老化 2.0小时	产物 (A%)	69.28	59.51
	S.M. (A%)	21.14	34.54
	DiBr (A%)	5.70	3.24

[0418] (3) 2-(溴甲基) 萘的合成

[0419] 向进行氮气置换后的反应容器中加入市售的2-甲基萘1.0g、溶剂4.0mL (相对于2-甲基萘为4.0体积倍)、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (DBMH) 1.21g (相对于2-甲基萘为0.60摩尔倍)、偶氮二异丁腈 (AIBN) 3.5mg (相对于2-甲基萘为0.003摩尔倍), 在80°C下反应2小时。反应后冷却到室温, 添加20重量%氢氧化钠水溶液2.0mL而使反应停止。然后, 利用HPLC (HPLC分析条件-1) 分析上层, 从而分析反应组成。将结果示于表5。

[0420] [表5]

操作		6	8	9	10
溴化试剂 - (MR)		DBMH 0.6	DBMH 0.6	DBMH 0.6	DBMH 0.6
AIBN (MR)		0.003	0.003	0.003	0.003
溶剂 (VR)		c-Hex 4.0	ClPh 4.0	CF3Ph 4.0	o-DiClPh 4.0
反应温度 (°C)		回流	80	80	80
老化 2.0小时	产物 (A%)	69.28	31.33	25.86	26.90
	S.M. (A%)	21.14	9.80	13.82	6.38
	DiBr (A%)	5.70	1.14	0.64	0.77

[0422] ※ClPh: 氯苯, CF3Ph: 三氟甲苯, oDiClPh: 1,2-二氯苯

[0423] 由以上的研究结果可确认, 若提高目标物 (2-(溴甲基) 萘) 的收率, 则作为副产物的二溴体增加, 为了抑制二溴体的生成而需要降低目标物的收率。通过之后的研究也获知, 难以改善该关系性, 在通过2-甲基萘的溴化来合成2-(溴甲基) 萘时难以提高收率。

[0424] (4) 由2-(溴甲基) 萘合成2-萘乙腈

[0425] 加入利用与上述操作 (Run) 6相同的方法合成的2-(溴甲基) 萘2.0g (含有二溴体17面积%)、二甲基亚砜10.0mL (相对于2-(溴甲基) 萘为5.0体积倍)、氰化钠0.89g (相对于2-(溴甲基) 萘为2.0摩尔倍), 在40°C下反应3.5小时。反应后, 滴加水10.0mL (相对于2-(溴甲基) 萘为5.0体积倍), 析出晶体。进行冷却, 在13°C下搅拌2.5小时后, 通过过滤回收晶体。利用HPLC (HPLC分析条件-1) 分析得到的晶体, 结果, 以60.2面积%的纯度生成了2-萘乙腈, 另

外含有5.4面积%的二溴体。

[0426] 产业上的可利用性

[0427] 根据本发明,可以提供在工业上安全且廉价地以高效率、高纯度制造作为各种药品、农药、化学制品的合成用原料、合成用中间体有用的2-萘乙腈等芳香族腈化合物和2-萘乙酸等芳香族羧酸化合物的新方法。进一步地,通过使用这样得到的2-萘乙腈等芳香族腈化合物,可以安全且廉价地制造(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷等药品。

[0428] 本申请以美国临时专利申请第62/663014号(申请日:2018年4月26日)和美国临时专利申请第62/780445号(申请日:2018年12月17日)为基础,其内容通过参照而全部包含在本说明书中。

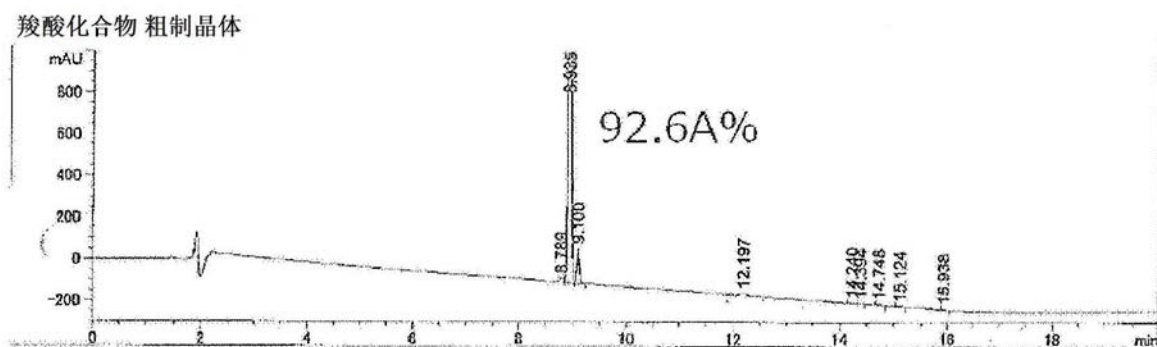


图1

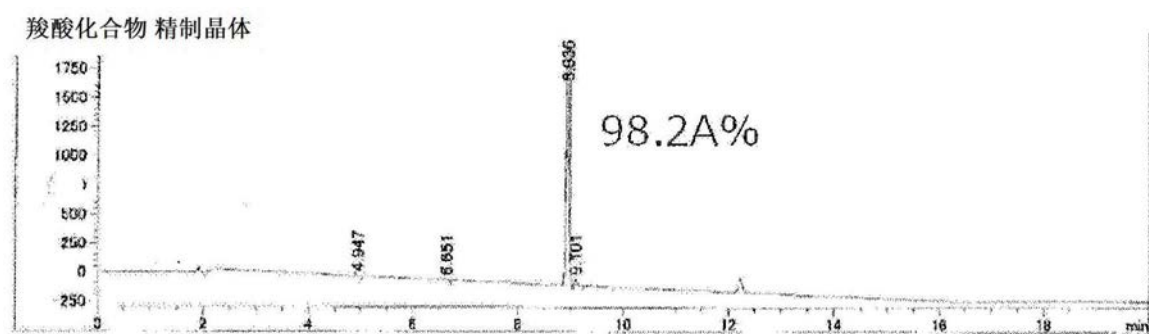


图2

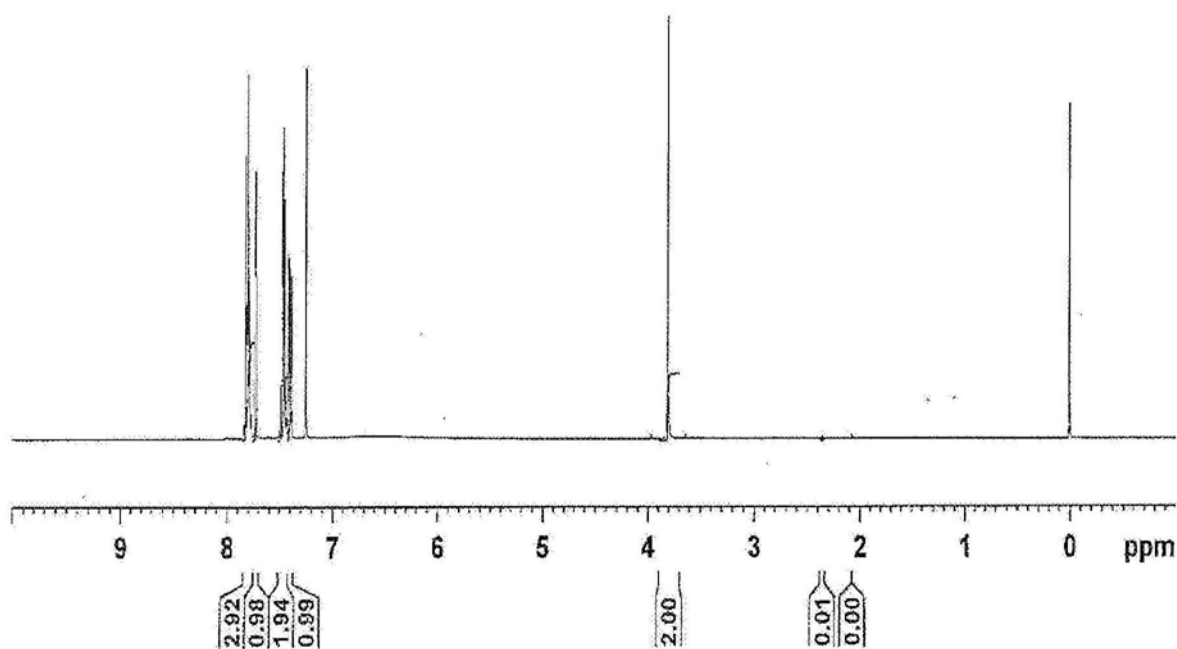


图3

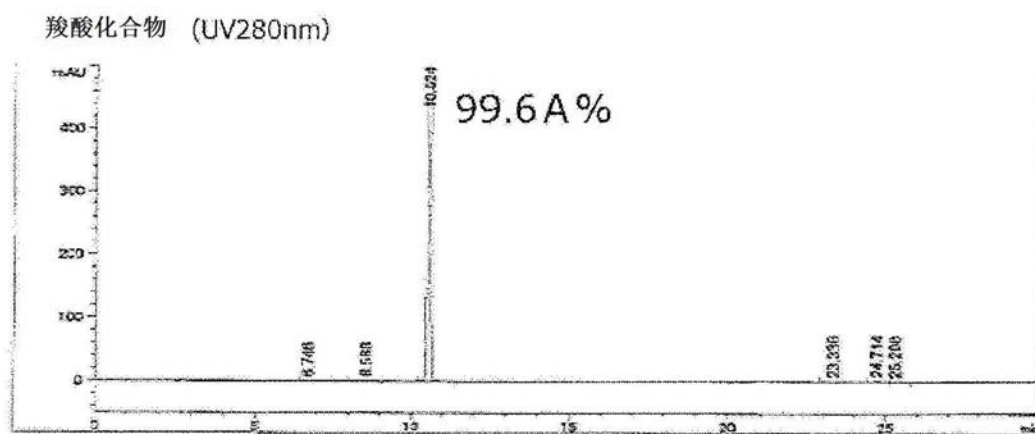


图4

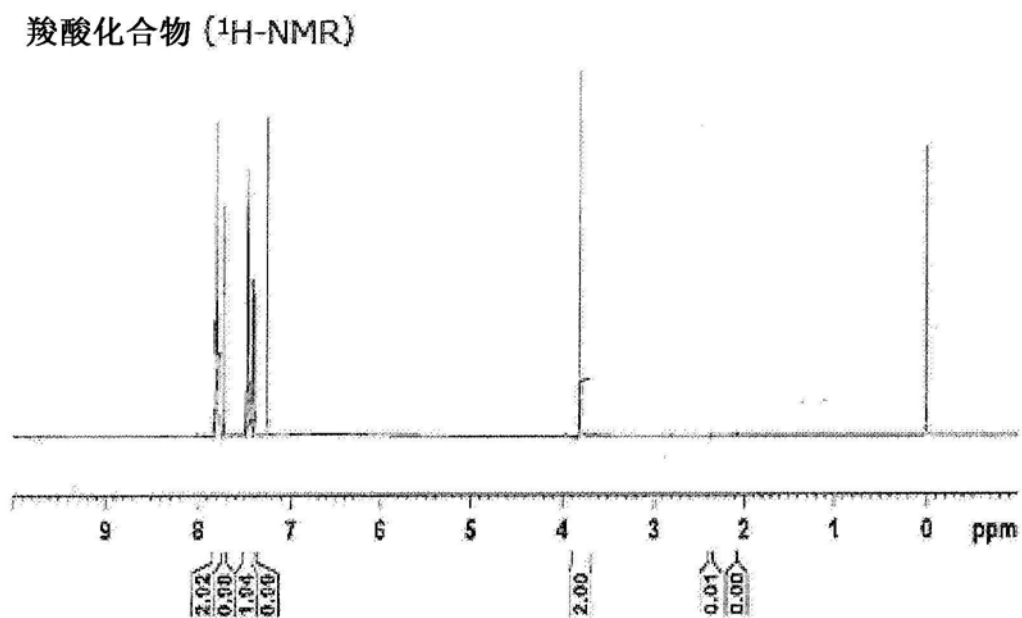


图5

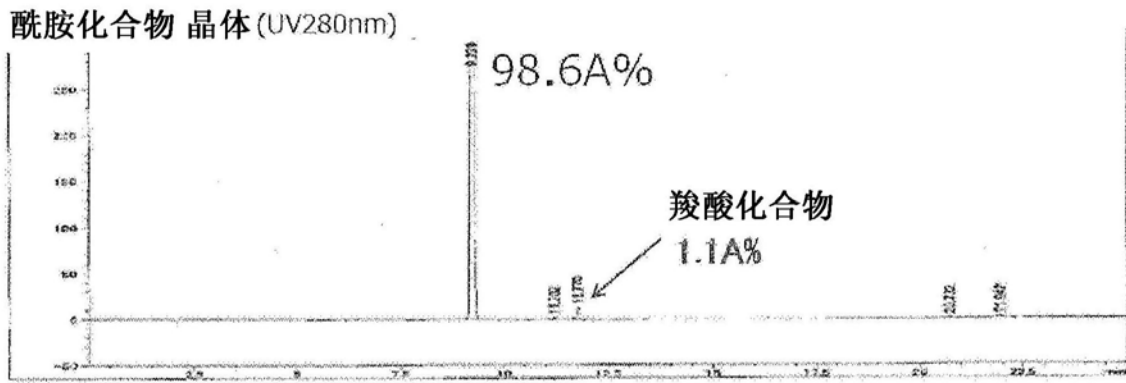


图6

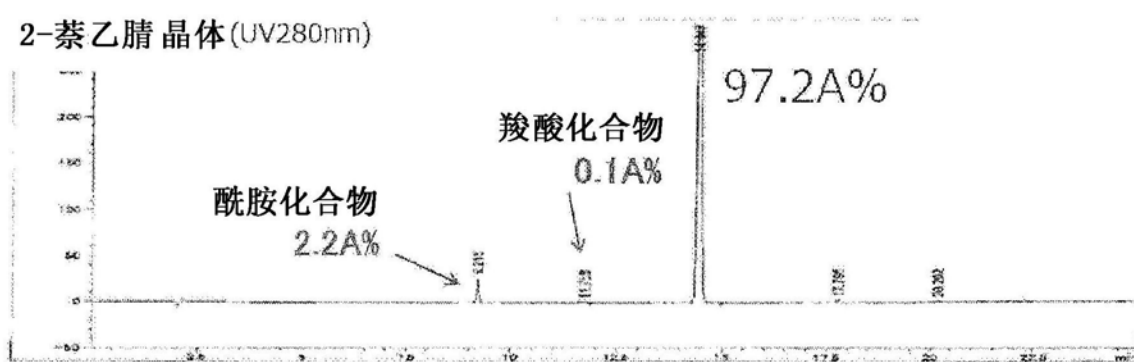


图7

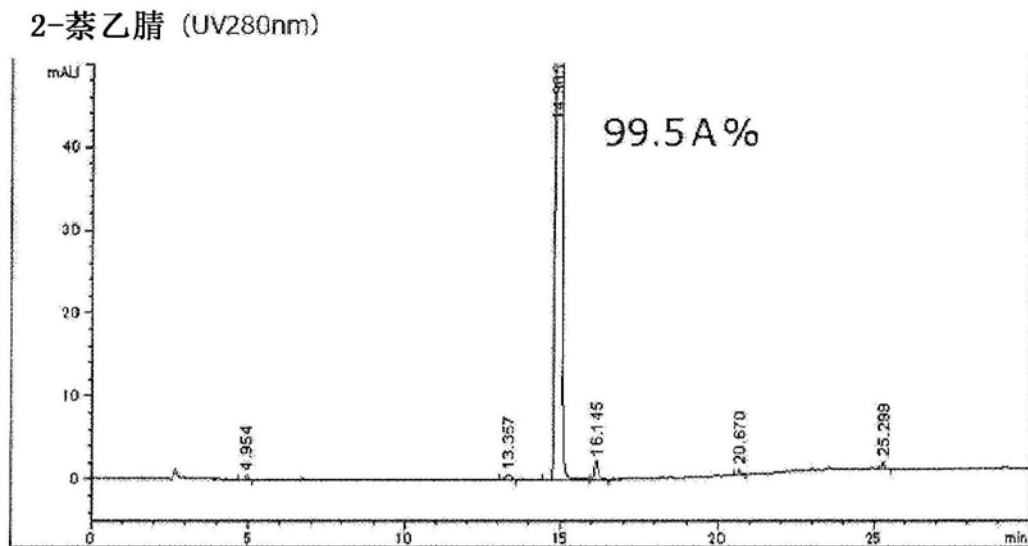


图8

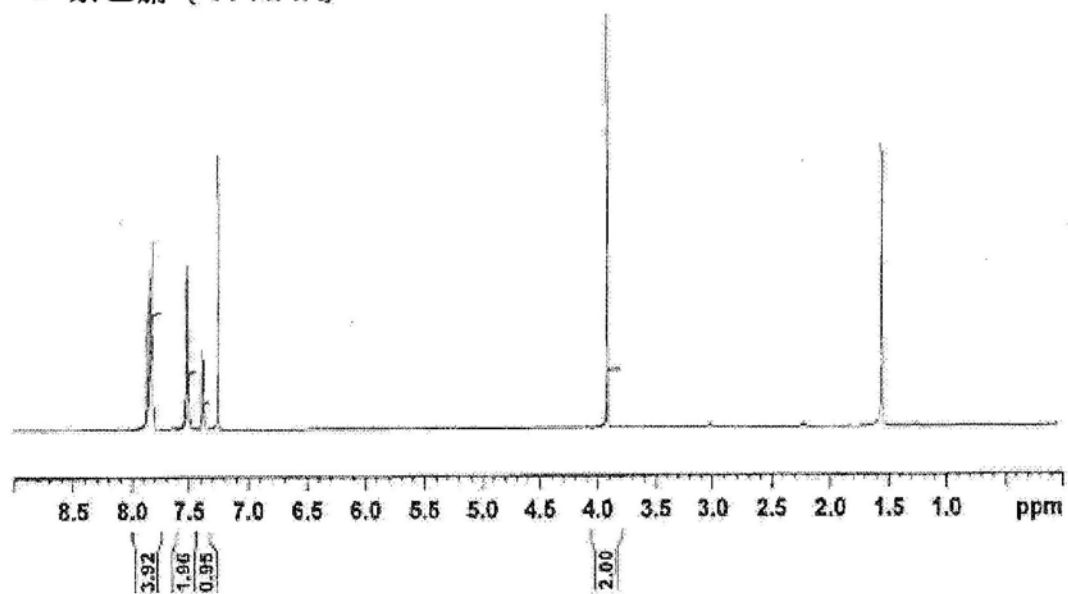
2-萘乙腈 (^1H -NMR)

图9