(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116348440 A
(43)申请公布日 2023.06.27

(21)申请号 202180059790.9
(22)申请日 2021.08.27
(30)优先权数据
2020-146244 2020.08.31 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/031570 2021.08.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/045304 JA 2022.03.03
(71)申请人 株式会社API
地址 日本福冈县
(72)发明人 辻骏佑 长滨正树 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
专利代理师 盛曼 金龙河
(51)Int.Cl.
C07C 22/04(2006.01)

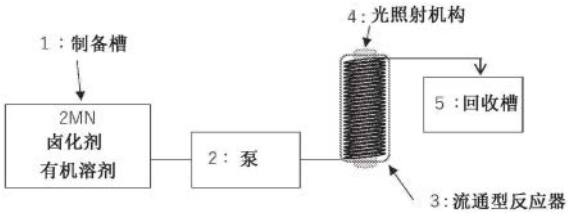
权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈的制造方法

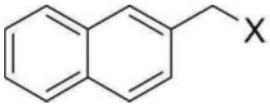
(57)摘要

本发明以高选择性和良好的收率安全且廉价地制造2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈。通过使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的溶剂中、在光照射下与卤化剂反应而进行卤化，从而制造2-(卤化甲基)萘。该化合物可衍生为各种药品或其中间体(例如2-萘乙腈)。



CN 116348440 A

1.一种通式(1)所示的2-(卤化甲基)萘的制造方法,其包括使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应的卤化工序,



(1)

式中,X表示卤素原子。

2.根据权利要求1所述的制造方法,其中,卤化剂为溴化剂。

3.根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,光照射使用波长为280nm～700nm的光来进行。

4.根据权利要求1～3中任一项所述的制造方法,其中,反应在-20℃～100℃的范围内进行。

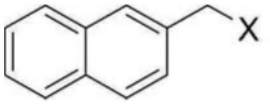
5.根据权利要求1～4中任一项所述的制造方法,其中,反应在不存在添加剂的条件下进行。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的制造方法,其中,反应通过流动合成反应来进行。

7.一种2-萘乙腈的制造方法,其包括:

使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应的卤化工序;以及

使卤化工序中得到的通式(1)所示的2-(卤化甲基)萘与氰化剂在溶剂中反应的氰化工序,



(1)

式中,X表示卤素原子。

2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈的制造方法

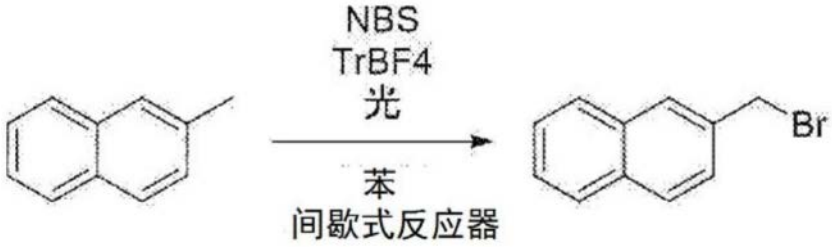
技术领域

[0001] 本发明涉及作为药品等的合成中间体有用的2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈的制造方法。

背景技术

[0002] 2-(卤化甲基)萘作为各种药品、农药、化学制品等的合成原料或合成中间体有用。另外,具有类似于2-(卤化甲基)萘的化学结构的萘化合物也可期待用作各种药品、农药、化学制品的合成原料或合成中间体。例如,2-(卤化甲基)萘和具有类似化学结构的2-萘乙腈作为注意缺陷多动障碍(ADHD)治疗药的合成原料或合成中间体有用。具体而言,例如2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈可以适合作为(1R,5S)-1-(萘-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(通用名:赛他发定)的合成原料或合成中间体使用。

[0003] 以往,作为2-(卤化甲基)萘的制造方法,已知有间歇式的反应方法。例如已知下述方法:将2-甲基萘、N-溴琥珀酰亚胺、二氯甲烷、苯和三苯甲基四氟硼酸盐添加到间歇式反应容器中,在光照射下在室温下进行光反应,从而制造2-(溴甲基)萘(非专利文献1)。光反应是指:通过光照射而使分子吸收能量,使分子成为能级高的激发状态,通过被激发的分子而引起反应的全部化学反应。光反应也被称为光化学反应。

[0004] 

[0005] 但是,非专利文献1的方法为使用苯溶剂的反应,工业上使用苯溶剂时极难保证安全,另外,得到的2-(溴甲基)萘的收率在工业上也无法令人满意。因此,期望更安全且高生产率的工业化制造方法。

[0006] 近年来,为了提高生产率,已知连续式的卤化反应方法。例如已知下述方法:在流通型的光化学反应器中,对使4-叔丁基甲苯和N-溴琥珀酰亚胺与乙腈溶剂混合而成的溶液进行光照射,由此连续地制造4-叔丁基苄溴(非专利文献2)。

[0007] 

[0008] 但是,如后述比较例1所阐明那样,可知:即使将非专利文献2的底物即4-叔丁基甲苯替换为2-甲基萘来进行制造,也无法以高选择性得到作为目标化合物的2-(溴甲基)萘,作为主产物生成了不希望的1-溴-2-甲基萘。

[0009] 因此,为了以高收率制造2-(卤化甲基)萘,期望能够以高选择性对2-甲基萘的2位

甲基进行卤化的制造方法。

[0010] 另外,非专利文献3记载了通过对2-(卤化甲基)萘进行氰化而制造2-萘乙腈的技术。

[0011] 现有技术文献

[0012] 非专利文献

[0013] 非专利文献1:Adv.Synth.Catal.(2018)4197-4204

[0014] 非专利文献2:JOC.(2014)223-229

[0015] 非专利文献3:Tetrahedron Letters 56(2015)2054-2058

发明内容

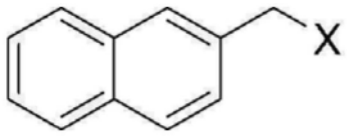
[0016] 发明所要解决的问题

[0017] 本发明的课题在于,提供以高选择性和良好的收率安全且廉价地制造2-(卤化甲基)萘的方法和制造2-萘乙腈的方法。

[0018] 用于解决问题的方法

[0019] 本发明人进行了深入研究,结果发现,通过使2-甲基萘在特定的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应,可以以高选择性和良好的收率安全且廉价地得到2-(卤化甲基)萘并且得到2-萘乙腈,从而完成了本发明。另外,即,本发明具有以下特征。

[0020] [1]一种通式(1)所示的2-(卤化甲基)萘的制造方法,其包括使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应的卤化工序。

[0021]  (1)

[0022] (式中,X表示卤素原子。)

[0023] [2]根据上述[1]所述的制造方法,其中,卤化剂为溴化剂。

[0024] [3]根据[1]或[2]所述的制造方法,其中,光照射使用波长为280nm～700nm的光来进行。

[0025] [4]根据[1]～[3]中任一项所述的制造方法,其中,反应在-20℃～100℃的范围内进行。

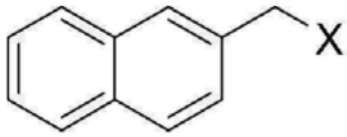
[0026] [5]根据[1]～[4]中任一项所述的制造方法,其中,反应在添加剂不存在下进行。

[0027] [6]根据[1]～[5]中任一项所述的制造方法,其中,反应通过流动合成反应来进行。

[0028] [7]一种2-萘乙腈的制造方法,其包括:

[0029] 使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应的卤化工序;以及

[0030] 使卤化工序中得到的通式(1)所示的2-(卤化甲基)萘与氰化剂在溶剂中反应的氰化工序。

[0031]  (1)

[0032] (式中,X表示卤素原子。)

[0033] 发明效果

[0034] 根据本发明的2-(卤化甲基)萘的制造方法,能够以高选择性和良好的收率安全且廉价地制造2-(卤化甲基)萘。另外,根据本发明的2-萘乙腈的制造方法,能够以高选择性和良好的收率安全且廉价地制造2-萘乙腈。

附图说明

[0035] 图1为示出本发明的2-(卤化甲基)萘的制造方法的实施方式的一例的流动合成反应器的系统图。

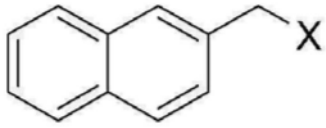
[0036] 图2为示出本发明的2-萘乙腈的制造方法的实施方式的一例(氰化工序)的流动合成反应器的系统图。

具体实施方式

[0037] 以下对本发明进行详细说明。

[0038] [2-(卤化甲基)萘的制造方法]

[0039] 本发明的2-(卤化甲基)萘的制造方法为如下方法:通过使2-甲基萘在选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中的有机溶剂中、在光照射下与卤化剂反应而对2位甲基选择性地进行卤化,制造通式(1)所示的2-(卤化甲基)萘(以下有时称为卤化萘。)(以下有时将该工序称为“本发明的卤化工序”。)。

[0040]  (1)

[0041] (式中,X表示卤素原子。)

[0042] “卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。“卤素原子”优选为氯原子、溴原子或碘原子,从反应性的观点出发,特别优选为溴原子。

[0043] <<卤化工序>>

[0044] 作为本发明的卤化工序的实施方法,可列举例如下述方法:在间歇式反应器中,将2-甲基萘、卤化剂和有机溶剂混合,在反应条件下进行光照射使其反应。另外,可列举如图1所示使用流动合成反应器的下述方法:一边对具备本发明的光照射机构4的透射性的流通型反应器3照射光,一边将制备槽1中制备的2-甲基萘(2MN)与有机溶剂与卤化剂的混合液连续地利用泵2输送,在流通型反应器3中使2-甲基萘连续地进行卤化反应,将从流通型反应器3流出的含有2-(卤化甲基)萘的反应液用回收槽5回收。

[0045] 从反应性和选择性的观点出发,本发明的卤化工序优选通过使用流动合成反应器的流动合成反应来进行。关于该流动合成反应器,将在后文说明。

[0046] <2-甲基萘>

[0047] 作为2-(卤化甲基)萘的制造原料的2-甲基萘可以使用市售品,也可以使用通过公知方法或基于其的方法而得到的2-甲基萘。

[0048] <有机溶剂>

[0049] 本发明中使用的有机溶剂选自卤化烃、脂肪族酯和脂肪族烃中,这些可以单独使

用或将2种以上以任意的比例来使用。从反应性的观点出发，特别优选单独使用卤化烃、脂肪族酯。

[0050] 卤化烃为被1个以上卤素原子取代的脂肪族烃，可列举通常碳原子数1～10、优选碳原子数1～8、特别优选碳原子数1～6的卤化脂肪族烃。

[0051] 作为卤化烃，可列举例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烯、四氯乙烯、二氯乙烷和1,1,2,2-四氯乙烷，从反应性、选择性、安全性和获得容易性的观点出发，优选为二氯甲烷和二氯乙烷，特别优选为二氯甲烷。

[0052] 脂肪族酯为具有1个以上酯键的脂肪族烃，可列举通常碳原子数1～10、优选碳原子数1～8、特别优选碳原子数1～6的脂肪族酯。

[0053] 作为脂肪族酯，可列举例如乙酸甲酯、乙酸乙酯和乙酸丙酯之类的乙酸酯，从反应性、选择性和获得容易性的观点出发，优选为乙酸甲酯和乙酸乙酯，从安全性的观点出发，特别优选为乙酸甲酯。

[0054] 脂肪族烃为环状或链状的脂肪族烃，可列举通常碳原子数5～12、优选碳原子数5～10、特别优选碳原子数5～8的脂肪族烃。

[0055] 作为环状脂肪族烃，可列举例如环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、甲基环戊烷、乙基环戊烷、甲基环己烷、乙基环己烷、1,2-二甲基环己烷、1,3-二甲基环己烷、1,4-二甲基环己烷、异丙基环己烷、正丙基环己烷、叔丁基环己烷、正丁基环己烷和异丁基环己烷，从反应性的观点出发，优选为环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷，特别优选为环戊烷、环己烷和环庚烷。

[0056] 作为链状脂肪族烃，可列举例如正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷等，从反应性的观点出发，优选为正己烷和正庚烷。

[0057] 从生产率和反应性的观点出发，有机溶剂的使用量相对于2-甲基萘通常为1重量倍～200重量倍、优选为2重量倍～150重量倍、特别优选为3重量倍～100重量倍。

[0058] 本发明中，通常优选将成为原料的2-甲基萘和卤化剂溶解于有机溶剂中形成均匀溶液而进行反应，但是，根据情况，前述原料未完全溶解、而是呈浆料状也没有关系。

[0059] ＜卤化剂＞

[0060] 作为卤化剂，只要能够将2-甲基萘卤化就没有特别限定。作为卤化剂，可列举溴化剂、碘化剂和氯化剂，从反应性的观点出发，优选使用溴化剂。卤化剂可以以任意的比例使用2种以上，但从成本和反应性的观点出发，优选单独使用。

[0061] 作为溴化剂，可列举例如N-溴琥珀酰亚胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、N,N,N',N'-四溴苯-1,3-二磺酰胺和分子态溴，从反应性的观点出发，优选N-溴琥珀酰亚胺和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲，特别优选N-溴琥珀酰亚胺。

[0062] 作为氯化剂，可列举例如N-氯琥珀酰亚胺、1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲和分子态氯，从反应性的观点出发，优选N-氯琥珀酰亚胺。

[0063] 作为碘化剂，可列举例如N-碘琥珀酰亚胺、1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲和分子态碘，从反应性的观点出发，优选N-碘琥珀酰亚胺。

[0064] 卤化剂的使用量根据所使用的卤化剂而不同，只要是能够将2-甲基萘卤化的量就没有特别限定，通常，相对于2-甲基萘1mol，卤化剂的卤素原子含量的下限通常为1mol以上，上限为10mol以下、优选为5mol以下、特别优选为2mol以下。

[0065] ＜其它添加剂＞

[0066] 本发明中，可以根据需要使用催化剂、光敏剂等添加剂。但是，本发明中，即使不特别使用添加剂也能够良好地进行反应，因此通常优选在添加剂不存在下进行反应。

[0067] 如果使用光敏剂作为添加剂，则可以将公知的光敏剂例如二苯甲酮、4,4-双(二甲氧基)硫代二苯甲酮、4,4-双(二甲基氨基)二苯甲酮、4,4-双(二甲基氨基)硫代二苯甲酮和4,4-双(二甲氧基)二苯甲酮单独使用或将这些中的2种以上以任意的比例使用。

[0068] 从反应性的观点出发，光敏剂的使用量相对于2-甲基萘1mol通常为0.01mol％～10mol％。

[0069] ＜反应条件＞

[0070] (反应温度)

[0071] 从反应性和生产率等观点出发，本发明的卤化工序的反应温度的下限通常为-20℃以上、优选为-10℃以上、特别优选为0℃以上，上限通常为100℃以下、优选为90℃以下、特别优选为80℃以下。反应温度过低时，有可能反应性下降，相反地，过高时有可能发生副反应、收率和选择性下降。

[0072] (反应压力)

[0073] 本发明的卤化工序可以在常压或加压下进行，例如，下限通常为0.1MPa以上，上限通常为1MPa以下、优选为0.8MPa以下、特别优选为0.6MPa以下。本发明中，可以通过使用背压阀等对所使用的反应器的流路施加背压而进行压力调整，由此可以高效地进行反应。

[0074] (反应时间)

[0075] 本发明的卤化工序的反应时间是指原料混合物(2-甲基萘、卤化剂和有机溶剂的混合液)在本发明中使用的光化学反应器内停留的时间(停留时间)。反应时间也根据反应温度、反应压力而不同，通常为0.1分钟～240分钟、优选为1分钟～120分钟。需要说明的是，在使用流动合成反应器等作为光化学反应器进行连续反应的情况下，反应时间是指光照射下的原料混合物的停留时间。

[0076] (反应气氛)

[0077] 本发明的卤化工序可以在氮气气氛下进行，也可以在空气气氛下等含氧气氛下进行。从反应性的观点出发，优选在含氧气氛下进行卤化工序。

[0078] (光的波长)

[0079] 对于进行照射的光，可根据使用的有机溶剂适宜地选择其波长，从反应性和选择性的观点出发，包含波长通常为270nm～800nm、优选为280nm～700nm、进一步优选为290nm～600nm、特别优选为300nm～550nm的光。需要说明的是，本发明中，光的波长是指光源的发光波长。

[0080] (光的放射束)

[0081] 本发明的光的放射束通常为1J/秒～4000J/秒，从反应性的观点出发，优选为2J/秒～3000J/秒、特别优选为3J/秒～2000J/秒。

[0082] (反应方式)

[0083] 本发明中，在上述的特定有机溶剂中使2-甲基萘与卤化剂在光照射下反应，但其反应方式没有特别限定。从反应性的观点出发，工业上优选使用具备光照射机构的流动合成反应器(流通型反应器)来实施。例如，如图1所示，在制备槽1中制备2-甲基萘(2MN)、卤化

剂和有机溶剂的混合液，利用泵2将其供给到流动合成反应器(流通型反应器)3中，在利用光照射机构4进行的期望的光照射下，在流动合成反应器3中进行卤化反应，用回收槽5回收反应液。

[0084] (光化学反应器)

[0085] 本发明中使用的光化学反应器的材质只要耐化学品性优良、能够透射光源的光则没有特别限定，可列举例如玻璃和具有耐化学品性的透明合成树脂等。另外，光化学反应器的大小可根据生产规模适宜选择。

[0086] 作为光化学反应器的种类，没有特别限定，可以使用间歇式反应器或流动合成反应器。

[0087] (间歇式反应器)

[0088] 间歇式反应器可以使用具备用于导入和排出底物等的流路、能够进行温度控制的夹套和搅拌器等的反应器。

[0089] (流动合成反应器)

[0090] 流动合成反应器通常使用管状的反应器。管的大小可根据生产规模来适宜选择，例如内径通常为1mm～20mm。管的长度可根据期望的停留时间来适宜选择。作为管的形状，通常可列举直线状、弯曲状或螺旋状，从反应性的观点出发，特别优选螺旋状。

[0091] 另外，流动合成反应器中可以设有温度调节机构。

[0092] 底物等向流动合成反应器的导入和排出可以通过使用注射泵、隔膜泵、质量控制器等的送液来定量进行。另外，来自流动合成反应器的反应液流出侧的流路中，可以设有背压阀、在线分析装置。

[0093] (光照射机构)

[0094] 本发明中，优选具有对光化学反应器进行光照射的光照射机构。

[0095] 例如，在光化学反应器为流动合成反应器的情况下，优选形成能够对进行反应的管状部进行规定的光照射的结构，例如优选如图1所示在螺旋状管状反应器的内侧设置具有光源的光照射机构。

[0096] ＜后处理＞

[0097] 利用常规方法从通过本发明的卤化工序得到的反应液分离作为目标物的2-(卤化甲基)萘。分离例如可以如下进行：将得到的反应液与水或碱水溶液混合而进行中和，对其进行分液，将得到的有机层浓缩，使目标物析出，进行固液分离。根据需要，也可以进行重结晶、柱层析等公知的纯化手段。

[0098] ＜2-(卤化甲基)萘的用途＞

[0099] 通过本发明得到的2-(卤化甲基)萘可作为各种药物或其中间体的原料使用。例如，对通过本发明得到的2-(卤化甲基)萘进行氰化，由此能够以高收率制造例如作为注意缺陷多动障碍(ADHD)治疗药赛他发定的合成原料或合成中间体有用的2-萘乙腈。

[0100] [2-萘乙腈的制造方法]

[0101] 2-萘乙腈可以通过使利用上述方法得到的2-(卤化甲基)萘与氰化剂在溶剂中进行反应来制造(以下，有时将该工序称为“本发明的氰化工序”。)。

[0102] ＜＜氰化工序＞＞

[0103] 作为本发明的氰化工序的实施方法，可列举例如在间歇式反应器中将2-(卤化甲

基)萘、氰化剂和溶剂混合、并在反应条件下进行反应的方法。另外,可列举下述方法:如图2所示,利用泵7向流通型反应器8连续输送制备槽6中制备的2-(卤化甲基)萘与溶剂与氰化剂的混合液,在流通型反应器8内连续地对2-(卤化甲基)萘进行氰化反应,用回收槽9回收从流通型反应器8流出的含有2-萘乙腈的反应液。

[0104] 另外,氰化工序可以按照非专利文献3等公知的方法实施。

[0105] <溶剂>

[0106] 作为溶剂,可以将水等水性溶剂、醇、腈等有机溶剂单独使用或将这些中的2种以上以任意的比例使用。作为溶剂,从成本和反应性的观点出发,优选为水与腈的混合溶剂。

[0107] 作为水性溶剂,可以使用:纯水、离子交换水和工业用水等水;在水中混合有酮类、醇类、二醇醚类等适宜的亲水性有机溶剂的溶剂。从成本和反应性的观点出发,优选水。

[0108] 作为醇,可以使用碳原子数1～10、优选1～8、特别优选碳原子数1～6的脂肪族醇。作为醇的例子,可列举甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇和己醇,从成本和反应性的观点出发,优选为甲醇和乙醇。

[0109] 腈是指具有R?C≡N(R为碳原子数1～10、优选碳原子数1～8、特别优选碳原子数1～6的脂肪族烃基)所示的结构的有机化合物,可列举例如乙腈和丙腈。从反应性的观点出发,优选为乙腈。

[0110] 从成本和反应性的观点出发,有机溶剂优选为腈,特别优选为乙腈。

[0111] 从生产率和反应性的观点出发,溶剂的使用量相对于2-(卤化甲基)萘通常为1重量倍～200重量倍、优选为2重量倍～150重量倍、特别优选为3重量倍～100重量倍。

[0112] <氰化剂>

[0113] 作为氰化剂,可列举例如氰化钠、氰化钾和氰化锂之类的无机氰化剂、四丁基氰化铵等有机氰化剂,从反应性的观点出发,优选为无机氰化剂。作为无机氰化剂,优选为氰化钠和氰化钾,从反应性的观点出发,特别优选为氰化钠。

[0114] 从反应性的观点出发,氰化剂的使用量相对于2-(卤化甲基)萘1mol通常为1mol～10mol、优选为1mol～5mol、特别优选为1mol～2mol。

[0115] <反应条件>

[0116] (反应温度)

[0117] 从反应性和生产率等的观点出发,本发明的氰化工序的反应温度的下限通常为0℃以上、优选为20℃以上、特别优选为40℃以上,作为上限,通常为100℃以下、优选为90℃以下、特别优选为80℃以下。

[0118] (反应时间)

[0119] 本发明的氰化工序的反应时间通常为0.1小时～24小时、优选为1小时～12小时。

[0120] (反应压力)

[0121] 本发明的氰化工序的反应压力的下限通常为0.1MPa以上,上限通常为1MPa以下。

[0122] (供给方法)

[0123] 2-(卤化甲基)萘、氰化剂和溶剂的供给顺序可以适宜选择。在使用间歇式反应器的情况下,例如可以将使2-(卤化甲基)萘与溶剂混合而成的混合液作为铺底液,供给使氰化剂与溶剂混合而成的混合液,在反应条件下进行反应。

[0124] 在使用流动合成反应器的情况下,各原料可以一次性供给,也可以分多次供给。例

如,可以在反应条件下向流动合成反应器供给使2-(卤化甲基)萘、氰化剂和溶剂混合而成的混合液并进行反应。另外,可以一边使2-(卤化甲基)萘与溶剂混合而成的混合液在流动合成反应器中循环,一边向流动合成反应器供给氰化剂与溶剂混合而成的混合液并进行反应。

[0125] ＜反应方式＞

[0126] 反应方式可以通过上述的间歇式反应或流动式反应来进行。

[0127] ＜反应器＞

[0128] 反应器可以使用上述的流动合成反应器或间歇式反应器。

[0129] ＜后处理＞

[0130] 利用常规方法从通过本发明的氰化工序得到的反应液中分离作为目标物的2-萘乙腈。分离例如可以通过对得到的反应液进行中和、分液、浓缩、过滤等处理来进行,也可以通过结晶、柱层析等公知的纯化手段来进行。

[0131] 实施例

[0132] 接着,通过实施例进一步详细地说明本发明,但是只要不超出本发明的主旨则不受以下实施例限定。以下的实施例和比较例中,只要没有特别声明,则反应时间为光照射时间。另外,转化率、选择率的计算按照以下的计算式来进行计算。计算式中的A(C)表示化合物C的分析条件1的分析结果的面积比率(%),例如,A(2MN)表示分析条件1的分析结果的2MN的面积值相对于总面积值的面积比率(%)。

[0133] [转化率的计算式]

[0134] $$转化率[\%]=(1-\frac{A(2MN)}{A(2MN)+A(2BMN)+A(2DBMN)+A(1BMN)+A(1B2BMN)+A(其它)})\times 100$$

[0135] [选择率的计算式]

[0136] $$选择率[\%]=\frac{A(2BMN)}{A(2BMN)+A(2DBMN)+A(1BMN)+A(1B2BMN)}\times 100$$

[0137] [缩写]

[0138] 本说明书中,各缩写表示以下的化合物。

[0139] 2MN:2-甲基萘

[0140] 2XMN:2-(卤化甲基)萘

[0141] 2BMN:2-(溴甲基)萘

[0142] 2DBMN:2-(二溴甲基)萘

[0143] 1BMN:1-溴-2-甲基萘

[0144] 1B2BMN:2-(溴甲基)-1-溴萘

[0145] NpAN:2-萘乙腈

[0146] DCM:二氯甲烷

[0147] DCE:二氯乙烷

[0148] MeCN:乙腈

[0149] c-Hex:环己烷

[0150] AT:丙酮

[0151] AcOMe:乙酸甲酯

[0152] IPA:异丙醇

[0153] NBS:N-溴琥珀酰亚胺

[0154] DMDBH:1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲

[0155] [流动合成反应器]

[0156] 实施例和比较例中,使用图1所示的市售的流动合成反应器(株式会社朝日ラボ贸易制造的"Photo Flow System T-1"、容量6mL)。

[0157] [光源]

[0158] 实施例和比较例中,光照射中使用的光源如表1所示。需要说明的是,发光波长的范围包含±10nm左右的测定误差。

[0159] [表1]

[0160]

光源	制造商	型号	发光波长[nm]	放射束[J/秒]
光源1	三共电气株式会社	FL4BLB	300～400	4
光源2	三共电气株式会社	TL4W/865	380～800	4
光源3	松下株式会社	FL4WF	380～750	4

[0161] [分析方法]

[0162] 以下的实施例和比较例中,反应液的分析中使用的装置和条件如表2和表3所示。

[0163] [分析方法1(HPLC)]

[0164] [表2]

[0165]

装置	Agilent公司制 Agilent 1100	
检测器	紫外吸光光度计(测定波长:215nm)	
色谱柱	Cadenza CD-C18, 3μm, 150mm×4.6mm	
柱温	40°C附近的一定温度	
流动相	A	0.1体积% 三氟乙酸水溶液
	B	乙腈
梯度	0分钟(B:15%)-15分钟 (B:90%)-20分钟(B:90%)	
稀释液	乙腈	
流量	1.0mL/分钟	
注入量	5μL	
保留时间	2BMN	:14.9分钟
	2MN	:15.4分钟
	2DBMN	:15.9分钟
	1B2BMN	:16.6分钟
	1BMN	:17.5分钟

[0166] [分析方法2(HPLC)]

[0167] [表3]

[0168]

装置	Agilent公司制 Agilent 1100	
检测器	紫外吸光光度计(测定波长:280nm)	
色谱柱	Cadenza CD-C18, 3μm, 150mm×4.6mm	
柱温	40℃附近的一定温度	
流动相	A	0.1体积% 三氟乙酸水溶液
	B	乙腈
梯度	0分钟(B:15%)-15分钟(B:90%)-20分钟(B:90%)	
稀释液	乙腈	
流量	1.0mL/分钟	
注入量	5μL	
保留时间	2NPAN	:11.8分钟
	2BMN	:14.9分钟

[0169] [实施例1]

[0170] 将使2MN和卤化剂NBS溶解于DCM而成的混合溶液(2MN:0.1mol/L、NBS:0.105mol/L)在空气气氛下、在光源1的光照射下以反应时间为25分钟的方式供给到夹套温度保持在20℃的流动合成反应器中,使其流通而进行反应。此时,使用隔膜泵使混合溶液的供给速度保持在240μL/分钟。

[0171] 将利用分析方法1对所得到的反应液进行分析的结果示于表3。所得到的反应液中含有2BMN(化学纯度94.2%、选择率100.0%)。

[0172] 2BMN:

[0173] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCL_3$):δ7.84-7.80(m,4H),7.52-7.48(m,3H),4.67(s,2H)

[0174] [实施例2～4]

[0175] 在实施例1中,如表3所示那样变更有机溶剂的种类、2MN浓度和卤化剂的使用量,除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析,将结果示于表4。

[0176] [比较例1～3]

[0177] 在实施例1中,如表3所示那样变更有机溶剂的种类、2MN浓度和卤化剂的使用量,除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析,将结果示于表4。

[0178] [表4]

[0179]

	有机溶剂	2MN浓度 [mol/L]	卤化剂 [mol当量]	反应液的HPLC分析结果 [面积%] 2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它	转化率 [%]	选择率 [%]
实施例1	DCM	0.1	1.05	5.8	94.2	0.0	0.0	0.0	0.0	94.2	100.0
实施例2	c-Hex	0.1	1.05	72.9	24.2	0.0	0.0	0.0	2.9	27.1	100.0
实施例3	c-Hex	0.5	1.50	10.4	86.5	0.1	0.0	0.0	3.0	89.6	99.9
实施例4	DCE	0.1	1.05	10.8	83.9	3.9	0.2	0.4	0.9	89.2	94.9
比较例1	MeCN	0.5	1.05	20.8	0.0	0.0	79.2	0.0	0.0	79.2	0.0
比较例2	AT	0.5	1.05	52.5	34.5	0.0	13.0	0.0	0.0	47.5	72.7
比较例3	IPA	0.1	1.05	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-

[0180] 由表4的实施例1～4和比较例1～3可知，通过使用卤化烃或脂肪族烃作为有机溶剂，能够以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0181] 在使用非专利文献2中为了得到2BMN而使用的MeCN作为有机溶剂的情况下，意外地没有得到作为目标物的2BMN(比较例1)。在使用AT作为有机溶剂的情况下，生成了较多的萘环被溴化的1BMN，因此可知选择性不良(比较例2)。在使用IPA作为有机溶剂的情况下，反应未进行(比较例3)。

[0182] [实施例5～6]

[0183] 在实施例1中，如表5所示那样变更卤化剂的种类及其使用量，除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析，将结果示于表5。

[0184] [表5]

[0185]

实施例	卤化剂	卤化剂 [mol当量]	反应液的HPLC分析结果 [面积%] 2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它	转化率 [%]	选择率 [%]
实施例5	DMDBH	0.50	14.9	85.1	0.0	0.0	0.0	0.0	85.1	100.0
实施例6	DMDBH	0.60	0.0	95.9	4.1	0.0	0.0	0.0	100.0	95.9

[0186] 由表5的实施例5～6可知，即使使用NBS以外的溴化剂，也可以以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0187] [实施例7～8]

[0188] 在实施例1中，如表6所示那样变更光源，除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析，将结果示于表6。

[0189] [表6]

[0190]

实施例	光源	发光波长 [nm]	反应液的HPLC分析结果 [面积%] 2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它	转化率 [%]	选择率 [%]
实施例7	光源2	380~800	4.6	95.4	0.1	0.0	0.0	0.0	95.4	99.9
实施例8	光源3	380~750	7.2	92.7	0.0	0.0	0.0	0.0	92.8	100.0

[0191] 由表6的实施例7～8可知，即使改变光源，也可以以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0192] [实施例9～10]

[0193] 在实施例1中，如表7所示那样变更反应温度和停留时间，除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析，将结果示于表7。

[0194] [表7]

[0195]

实施例	反应温度[℃]	反应时间[分钟]	反应液的HPLC分析结果[面积%]						转化率[%]	选择率[%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它		
实施例9	35	6.3	4.5	95.4	0.1	0.0	0.0	0.0	95.5	99.9
实施例10	0	75	10.0	89.3	0.7	0.0	0.0	0.0	90.0	99.2

[0196] 由表7的实施例9～10可知，不论反应温度较低还是较高，均可以通过适宜地变更反应时间而以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0197] [实施例11～13]

[0198] 在实施例1中，如表8所示那样变更溶剂的种类和反应时间，除此以外与实施例1同样地进行反应。与实施例1同样地对所得到的反应液进行分析，将结果示于表8。

[0199] [表8]

[0200]

实施例	溶剂	反应时间[分钟]	反应液的HPLC分析结果[面积%]						转化率[%]	选择率[%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它		
实施例11	AcOMe	25	9.9	85.7	0.8	0.0	0.0	3.7	89.8	99.1
实施例12	AcOMe	15	9.1	87.7	0.6	0.0	0.0	2.6	90.7	99.3
实施例13	AcOMe	10	9.4	87.5	0.6	0.0	0.0	2.5	90.3	99.4

[0201] 由表8的实施例11～13可知，即使在使用乙酸甲酯溶剂时，也可以以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0202] [实施例14]

[0203] 在实施例12中，如表9那样变更反应气氛，除此以外与实施例12同样地进行反应。利用分析方法2对所得到的反应液进行分析，将结果示于表9。

[0204] [表9]

[0205]

实施例	气氛	反应液的HPLC分析结果[面积%]						转化率[%]	选择率[%]
		2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它		
实施例12	空气	9.1	87.7	0.6	0.0	0.0	2.6	90.7	99.3
实施例14	氮气	15.3	79.6	1.4	1.2	0.3	2.18	84.4	96.5

[0206] 由表9的实施例12和14可知，通过在含氧气氛下进行反应，能够以高的转化率和选择性高效率地得到2BMN。

[0207] [实施例15～21]

[0208] 在实施例12中，如表10所示那样变更2MN浓度、卤化剂使用量、反应温度和反应时间，除此以外与实施例12同样地进行反应。与实施例12同样地对所得到的反应液进行分析，将结果示于表10。

[0209] [表10]

[0210]

实施例	溶剂	2MN浓度 [mol/L]	卤化剂 [eq.]	反应温度 [℃]	反应时间 [分钟]	反应液的HPLC分析结果 [面积%]						转化率 [%]	选择率 [%]
						2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	其它		
实施例15	AcOMe	0.25	1.00	10	10	50.3	44.6	0.2	1.6	0.9	2.5	48.5	94.5
实施例16	AcOMe	0.25	1.00	25	10	8.0	82.5	2.9	0.2	1.8	4.5	91.6	94.3
实施例17	AcOMe	0.25	1.00	40	10	8.4	82.3	3.6	0.1	1.8	3.7	91.3	93.7
实施例18	AcOMe	0.25	1.00	40	7	7.7	83.4	3.8	0.1	1.5	3.4	92.0	93.8
实施例19	AcOMe	0.25	1.00	40	5	7.9	83.5	3.7	0.1	1.7	3.1	91.8	93.8
实施例20	AcOMe	0.25	1.00	40	3	14.0	79.0	2.5	0.3	1.5	2.8	85.6	94.8
实施例21	AcOMe	0.25	1.00	55	10	8.8	81.5	4.1	0.1	1.8	3.6	90.9	93.1

[0211] 由表10的实施例15～21可知，通过适宜地变更反应温度和反应时间，可以以高选择性高效率地得到2BMN。

[0212] [实施例22]

[0213] 向具备冷凝器、加热夹套和搅拌器的密闭型玻璃制反应器中加入乙腈32mL/水8mL的混合溶剂，接着添加2BMN 8.00g(36.18mmol)和氰化钠2.12g(43.42mmol)，在搅拌下将夹套温度加热升温到60℃后，在该温度下反应4小时。

[0214] 利用分析方法2对所得到的反应液进行分析的结果是，所得到的反应液中含有NpAN作为主产物(转化率99.1％)。

[0215] NpAN：

[0216] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ7.87-7.83(m,4H)，7.54-7.50(m,2H)，7.39(dd,J＝6.5Hz,10.5Hz,1H)，3.92(s,2H)

[0217] 产业上的可利用性

[0218] 根据本发明的2-(卤化甲基)萘的制造方法，能够安全且廉价地以高的转化率和选择性高效率地由2-甲基萘制造作为药品的合成原料或合成中间体有用的2-(卤化甲基)萘。另外，根据本发明的2-萘乙腈的制造方法，能够安全且廉价地以高的转化率和选择性高效率地以高收率制造作为药品的合成原料或合成中间体有用的2-萘乙腈。本发明中得到的2-(卤化甲基)萘和2-萘乙腈可以作为各种药品的合成原料或合成中间体使用，因此在产业上有用。

[0219] 符号说明

[0220] 1 制备槽

[0221] 2 泵

[0222] 3 流通型反应器

[0223] 4 光照射机构

[0224] 5 回收槽

[0225] 6 制备槽(氰化工序)

[0226] 7 泵(氰化工序)

[0227] 8 流通型反应器(氰化工序)

[0228] 9 回收槽(氰化工序)

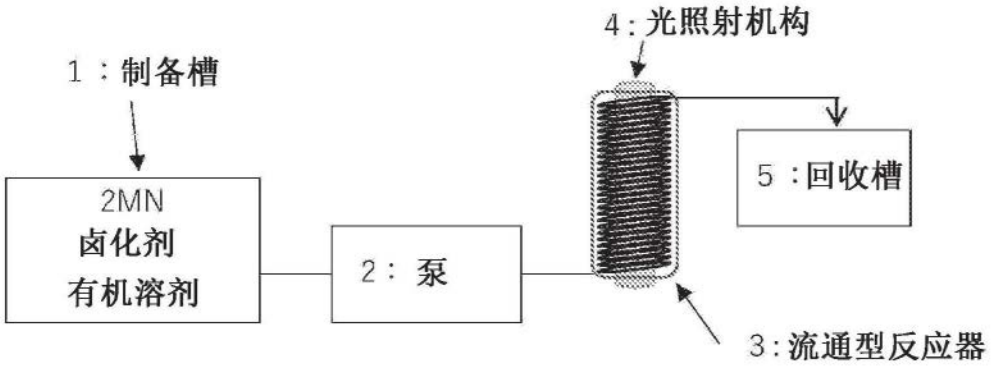

4：光照射机构
1：制备槽
2MN
卤化剂
有机溶剂
2： 泵
5：回收槽
3：流通型反应器

图1

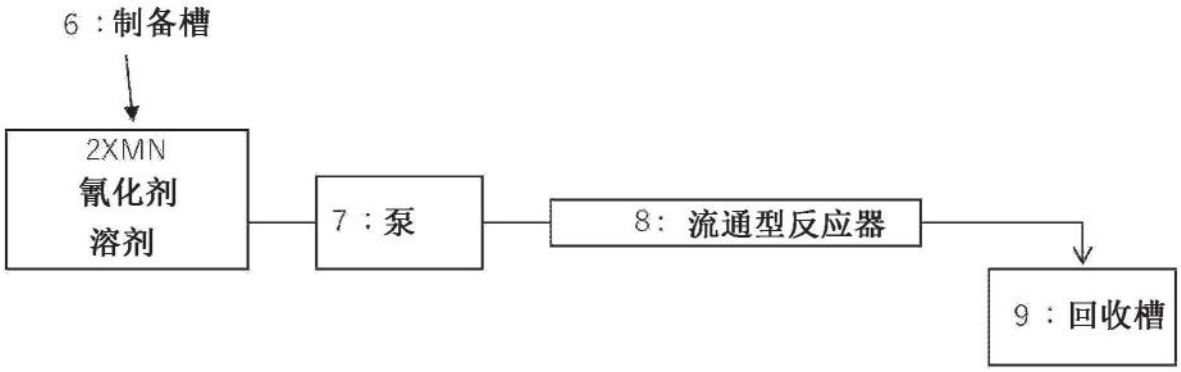

6：制备槽
2XMN
氰化剂
溶剂
7：泵
8： 流通型反应器
9：回收槽

图2