

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14131

(P2017-14131A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 201/12	(2006.01)	C O 7 C 201/12	4 H O O 6
C O 7 C 205/06	(2006.01)	C O 7 C 205/06	4 H O 3 9
C O 7 C 271/28	(2006.01)	C O 7 C 271/28	
C O 7 C 269/06	(2006.01)	C O 7 C 269/06	
C O 7 C 211/45	(2006.01)	C O 7 C 211/45	
審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 15 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2015-130524 (P2015-130524)	(71) 出願人	000232623
(22) 出願日	平成27年6月30日 (2015. 6. 30)		日本農薬株式会社
			東京都中央区京橋 1 丁目 1 9 番 8 号
		(72) 発明者	阿部 登
			茨城県神栖市砂山 1 9 ニチノーサービス
			鹿島事業所内
		F ターム (参考)	4H006 AA02 AC11 AC24 AC52 AD16
			BA25 BA48 BA61 BB15 BB17
			BB20 BE12 BE20 RA38 RB34
			4H039 CA19 CA29 CA71 CB10 CB30
			CB40 CD10 CD20

(54) 【発明の名称】 イソブチルアニリンの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 農園芸用殺ダニ剤の製造中間体として有用な 3 - イソブチルアニリンの工業的に有利な製造方法を提供すること。

【解決手段】 ニトロブロモベンゼン類とイソブテンとを、パラジウム触媒、ホスフィン系配位子、塩基、溶媒、及び補助剤の存在下反応させることにより、イソブテンが付加した化合物を製造し、当該付加化合物を単離又は単離することなく、水添反応（接触還元）することにより 3 - イソブチルアニリン又はその塩類を製造する方法。

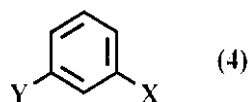
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式（4）：

【化 1】



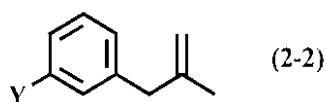
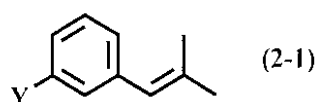
{式中、Xは、(a1) ハロゲン原子；又は (a2) ヒドロキシカルボニル基；を示し、Yは、(b1) ニトロ基；(b2) アミノ基；(b3) (C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ基；又は (b4) (C₁ - C₆) アルコキシカルボニルアミノ基；を示す。}で表わされるベンゼン化合物と、イソブテン（3）とを、

10

パラジウム触媒、ホスフィン系配位子、塩基、及び溶媒の存在下、反応させることを特徴とする、

一般式：(2 - 1)、(2 - 2)

【化 2】



で表わされるベンゼン化合物又はその塩の製造方法。

【請求項 2】

20

さらに補助剤を存在させることを特徴とする、請求項 1 の製造方法。

【請求項 3】

パラジウム触媒が、酢酸パラジウム（II）、パラジウム（0）／炭素、又はアリル[1, 3 - ビス(メシチル)イミダゾール - 2 - イリデン]クロロパラジウムである請求項 1 及び 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

ホスフィン系配位子が、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン（DPPF）、1, 4 - ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、又はトリ（t - ブチル）ホスフィン（P(t - Bu)₃）及びその塩である請求項 1 及び 2 に記載の製造方法。

【請求項 5】

30

塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム、又は N, N - ジシクロヘキシルメチルアミンである請求項 1 及び 2 に記載の製造方法。

【請求項 6】

溶媒が、酢酸ノルマルブチル、1, 2 - ジメトキシエタン、又は N, N - ジメチルホルムアミドである請求項 1 及び 2 に記載の製造方法。

【請求項 7】

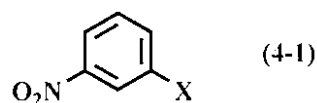
補助剤が、1, 8 - ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、臭化テトラブチルアンモニウム、又はポリエチレングリコールである請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 8】

一般式（4 - 1）：

40

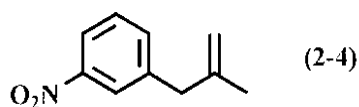
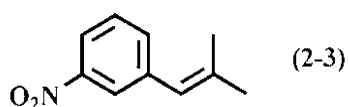
【化 3】



{式中、Xは、(a1) ハロゲン原子；又は (a2) ヒドロキシカルボニル基；}で示されるニトロベンゼン化合物と、イソブテン（3）とを、パラジウム触媒、リガンド、塩基、補助剤及び溶媒の存在下、反応させることにより、

一般式：(2 - 3)、(2 - 4)

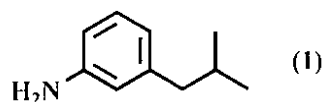
【化 4】



で示されるニトロベンゼン化合物を製造し、その後当該化合物(2-3)、(2-4)を還元することを特徴とする一般式(1)で示されるイソブチルアニリンの製造方法。

一般式：(1)

【化 5】



10

【請求項 9】

還元が、水添反応である請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

パラジウム触媒が、パラジウム(0)/炭素である請求項 8 及び 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

ホスフィン系配位子が、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、又はトリ(t-ブチル)ホスフィン(P(t-Bu)₃)とその塩である請求項 8 及び 9 に記載の製造方法。

【請求項 12】

20

塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム、又は N, N-ジシクロヘキシルメチルアミンである請求項 8 及び 9 に記載の製造方法。

【請求項 13】

補助剤が、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、臭化テトラブチルアンモニウム、又はポリエチレングリコールである請求項 8 及び 9 に記載の製造方法。

【請求項 14】

溶媒が、酢酸ノルマルブチル、1, 2-ジメトキシエタン、又は N, N-ジメチルホルムアミドである請求項 8 及び 9 に記載の製造方法。

【請求項 15】

水添反応の触媒が、パラジウム(0)/炭素である請求項 9 に記載の製造方法。

30

【請求項 16】

水添反応の塩基が、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、又はホスフィン酸ナトリウム一水和物である請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 17】

水添反応の溶媒が、水、メタノール、又は酢酸ノルマルブチルである請求項 9 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、殺ダニ剤であるピラゾールカルボン酸アニリド化合物の中間体であるイソブチルアニリン又はその塩類の製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

イソブチルアニリンは、農園芸用殺ダニ剤の製造中間体として有用であることが知られており(特許文献 1)、イソブチロフェノンから製造されることが報告されている(特許文献 2)。

一方、Mizoroki-Heck 反応によるアルケニル基が置換された芳香族化合物の製造方法が報告されている(例えば、非特許文献 1)。また芳香族環複素環にイソブチル基を導入する方法としては、4-ヨードイサチン及びイソブテンから、イサチンの 4 位にイソブテニル基を導入した後、還元することにより、4-イソブチルイサチンを製造する

50

ことが報告されている（例えば、特許文献３）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００３】

【特許文献１】国際公開第ＷＯ２００７／０２０９８６号パンフレット

【特許文献２】特開２０１０－２７５２０７号公報

【特許文献３】国際公開第ＷＯ９９／１５５００号パンフレット

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Modern Arylation Methods、221－269 10
、Wiley-VCH

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

イソブチルアニリンは、特許文献２に開示された製造方法では、反応の制御が困難なニトロ化後、還元反応を２回に分けて行わなければならない、製造効率が悪い。またイソブテンを使用して、イソブテニル基を導入する方法を適用する場合は、高価なヨード化合物を原料として使用しなければならない、かつ収率も低いことから、何れの方法も工業的に有利な製造方法とはいえない。

本発明の課題は、農園芸用殺ダニ剤の製造中間体として有用なイソブチルアニリンの工業的に有利な製造方法を提供することである。 20

【課題を解決するための手段】

【０００６】

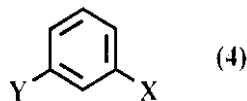
前記課題を解決すべく本発明者は鋭意研究を行った結果、一般式（４）で表されるベンゼン化合物、又は３－ヒドロキシカルボニルベンゼン化合物若しくはその塩とパラジウム触媒、ホスフィン系配位子、塩基、溶媒及び補助剤の存在下、イソブテン（３）と反応させ、イソブテンを付加した化合物（２－１）又は（２－２）を製造し、当該付加化合物を還元することより一般式（１）で表されるイソブチルアニリン又はその塩類を効率的に製造できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【０００７】

即ち、本発明は

〔１〕 一般式（４）：

【化１】



{式中、Xは、(a1) ハロゲン原子；又は (a2) ヒドロキシカルボニル基；を示し、Yは、(b1) ニトロ基；(b2) アミノ基；(b3) (C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ基；又は (b4) (C₁ - C₆) アルコキシカルボニルアミノ基；を示す。}で表わされるベンゼン化合物と、イソブテン（３）とを、パラジウム触媒、ホスフィン系配位子、塩基、及び溶媒の存在下、反応させることを特徴とする、一般式：（２－１）、（２－２） 40

【化２】



で表わされるベンゼン化合物又はその塩の製造方法、

〔２〕さらに補助剤を存在させることを特徴とする、〔１〕の製造方法、

〔３〕パラジウム触媒が、酢酸パラジウム（ＩＩ）、パラジウム（０）／炭素、又はアリル〔１，３－ビス（メシチル）イミダゾール－２－イリデン〕クロロパラジウムである〔１〕及び〔２〕に記載の製造方法、 50

〔４〕ホスフィン系配位子が、１，１’-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ＤＰＰＦ）、１，４-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン、又はトリ（ｔ-ブチル）ホスフィン（ $P(t-Bu)_3$ ）及びその塩である〔１〕及び〔２〕に記載の製造方法、

〔５〕塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム、又はＮ，Ｎ-ジシクロヘキシルメチルアミンである〔１〕及び〔２〕に記載の製造方法、

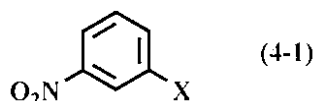
〔６〕溶媒が、酢酸ノルマルブチル、１，２-ジメトキシエタン、又はＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミドである〔１〕及び〔２〕に記載の製造方法、

〔７〕補助剤が、１，８-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、臭化テトラブチルアンモニウム、又はポリエチレングリコールである〔２〕に記載の製造方法、

10

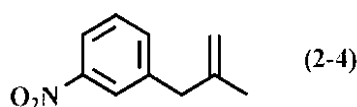
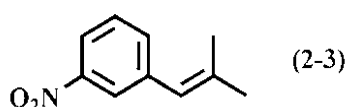
〔８〕一般式（４-１）：

【化３】



{式中、Xは、（a1）ハロゲン原子；又は（a2）ヒドロキシカルボニル基；}で示されるニトロベンゼン化合物と、イソブテン（３）とを、パラジウム触媒、リガンド、塩基、補助剤及び溶媒の存在下、反応させることにより、一般式：（２-３）、（２-４）

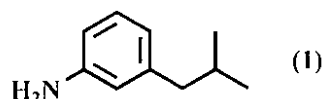
【化４】



20

で示されるニトロベンゼン化合物を製造し、その後当該化合物（２-３）、（２-４）を還元することの特徴とする一般式（１）で示されるイソブチルアニリンの製造方法、
一般式：（１）

【化５】



〔９〕還元が、水添反応である〔８〕に記載の製造方法、

30

〔１０〕パラジウム触媒が、パラジウム（０）／炭素である〔８〕及び〔９〕に記載の製造方法、

〔１１〕ホスフィン系配位子が、１，１’-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ＤＰＰＦ）、又はトリ（ｔ-ブチル）ホスフィン（ $P(t-Bu)_3$ ）とその塩である〔８〕及び〔９〕に記載の製造方法、

〔１２〕塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム、又はＮ，Ｎ-ジシクロヘキシルメチルアミンである〔８〕及び〔９〕に記載の製造方法、

〔１３〕補助剤が、１，８-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、臭化テトラブチルアンモニウム、又はポリエチレングリコールである〔８〕及び〔９〕に記載の製造方法、

40

〔１４〕溶媒が、酢酸ノルマルブチル、１，２-ジメトキシエタン、又はＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミドである〔８〕及び〔９〕に記載の製造方法、

〔１５〕水添反応の触媒が、パラジウム（０）／炭素である〔９〕に記載の製造方法、

〔１６〕水添反応の塩基が、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、又はホスフィン酸ナトリウム一水和物である〔９〕に記載の製造方法、

〔１７〕水添反応の溶媒が、水、メタノール、又は酢酸ノルマルブチルである〔９〕に記載の製造方法、に関する。

【発明の効果】

【０００８】

本発明によれば、入手容易な原料を用い目的化合物を効率的且つ経済的に工業的規模で

50

製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明のアニリン化合物類の一般式（１）から（４）の定義において、「ハロ」とは「ハロゲン原子」を意味し、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はフッ素原子を示す。

「（ $C_1 - C_6$ ）アルキル基」とは、例えばメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ノルマルペンチル基、イソペンチル基、ターシャリーペンチル基、ネオペンチル基、2，3 - ジメチルプロピル基、1 - エチルプロピル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、ノルマルヘキシル基、イソヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1，1，2 - トリメチルプロピル基、3，3 - ジメチルブチル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。

10

【0010】

「（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロポキシ基、イソプロポキシ基、ノルマルブトキシ基、セカンダリーブトキシ基、ターシャリーブトキシ基、ノルマルペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ターシャリーペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2，3 - ジメチルプロピルオキシ基、1 - エチルプロピルオキシ基、1 - メチルブチルオキシ基、ノルマルヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1，1，2 - トリメチルプロピルオキシ基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルコキシ基を示す。

20

【0011】

本発明において好ましい組み合わせとしては、Xが、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、更に好ましくは、臭素原子である。Yが、ニトロ基である。パラジウム触媒としては、酢酸パラジウムであり、塩基としては、炭酸ナトリウムであり、溶媒としては、酢酸ノルマルブチルであり、補助剤としては、ポリエチレングリコール200又はポリエチレングリコール400である。

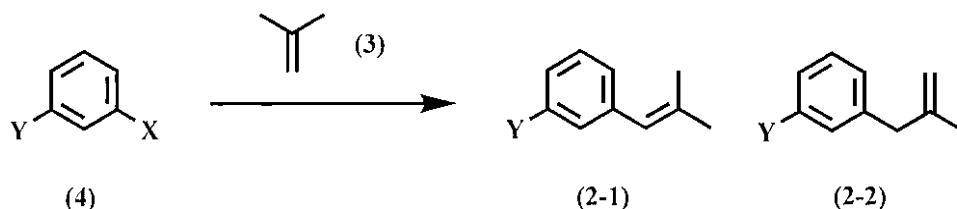
【0012】

本発明は、以下のように図示される。

30

製造方法1．

【化6】



{式中、X及びYは前記に同じ。}

【0013】

40

本反応で使用する一般式（３）のイソブテンは、一般式（４）で表わされる。化合物に対して1モル当量～50モル当量の範囲から適宜選択すればよい。

【0014】

本反応で使用するすることができる触媒としては入手可能な0価または2価のパラジウム金属や塩（錯体を含む）などのパラジウム化合物を使用することができ、活性炭などに担持されても良い。好ましくは、パラジウム（0）／炭素、酢酸パラジウム（II）、トリフルオロ酢酸パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、[1，1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリド、[1，1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]パラジウムジクロリド、[1，1' -

50

-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウムジクロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(アセトニトリル)パラジウム)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウムジクロリド、アリルパラジウムクロリド2量体、シクロペンタジエニルアリルパラジウム、アリル[1, 3-ビス(メシチル)イミダゾール-2-イリデン]クロロパラジウム等公知のパラジウム触媒を挙げる事ができ、酢酸パラジウム(II)、パラジウム(0)/炭素、アリル[1, 3-ビス(メシチル)イミダゾール-2-イリデン]クロロパラジウムが好ましい。触媒としての使用量は、一般式(4)で表される化合物に対して0.001モル%~5モル%の範囲から適宜選択すればよい。

【0015】

10

本反応で使用することができるホスフィン系配位子としては、トリフェニルホスフィン(PPh_3)、メチルジフェニルホスフィン(Ph_2PCH_3)、トリフルリルホスフィン($\text{P}(\text{2-furyl})_3$)、トリ(o-トリル)ホスフィン($\text{P}(\text{o-tol})_3$)、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン(PCy_3)、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン(PhPCy_2)、トリ(t-ブチル)ホスフィン($\text{P}(\text{t-Bu})_3$)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフェニルボラート、トリ(t-ブチル)ホスフィン($\text{P}(\text{t-Bu})_3$)・ $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル(JohnPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、1, 1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン(DtBPF)、N, N-ジメチル-1-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン、1-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルメチルエーテル、 Xantphos 、ビス[ジフェニルホスフィノ]フェニル]エーテル(DPEphos)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、等のホスフィン系配位子や、イミダゾール-2-イリデンカルベン類等のホスフィンミミック系配位子(アンゲバンテ・ケミー・インターナショナル・エディション・イン・

20

30

【0016】

本発明で利用できる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、りん酸三ナトリウム、りん酸三カリウム等のりん酸塩、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムターシャリーブトキサイド等のアルコキサイド等、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド類、ピリジン、ピコリン、ルチジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジシクロヘキシルメチルアミン等の有機塩基等が挙げられる。1種又は2種以上を使用してもよい。好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム、N, N-ジシクロヘキシルメチルアミンである。塩基の使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対して1モル当量~10倍モル当量の範囲から適宜選択すればよい。

40

【0017】

50

本反応で使用する不活性溶媒としては、本反応の進行を著しく阻害しないものであれば良く、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、メチルブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、ジグリム等の鎖状又は環状エーテル類、酢酸エチル、酢酸ノルマルブチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルスルホキシド、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等の不活性溶媒を例示することができ、これらの不活性溶媒は単独で又は2種以上混合して使用することができる。好ましくは、酢酸ノルマルブチル、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルホルムアミドである。

【0018】

本発明で使用する補助剤としては、1, 8 - ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン等の3級アミン類、ピコリン、イソキノリン等の含窒素芳香族化合物、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、塩化トリブチルベンジルアンモニウム等の4級アンモニウム塩、エチレングリコール、ポリエチレングリコール等のエチレン化合物等が挙げられる。

【0019】

ここでポリエチレングリコール類としては、平均分子量が2000以下のものが望ましく、平均分子量が2000以下のポリエチレングリコールとしては、ポリエチレングリコール2000（平均分子量2000）、ポリエチレングリコール600（平均分子量600）、ポリエチレングリコール400（平均分子量400）、ポリエチレングリコール200（平均分子量200）等が挙げられ、好ましくは、1, 8 - ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、臭化テトラブチルアンモニウム、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール200又はポリエチレングリコール400である。

【0020】

本反応は、触媒を使用する反応であることから、窒素又はアルゴンガス等の不活性ガスの雰囲気化で行うことが好ましい。

【0021】

一般式（3）のイソブテンが気体であることから、反応はオートクレープ等の密閉系の反応容器で行なえば良い。また本反応における反応温度は通常約0℃から200℃の範囲で行えばよく、反応時間は反応規模、反応温度等により一定しないが、数分～48時間の範囲で適宜選択すれば良い。

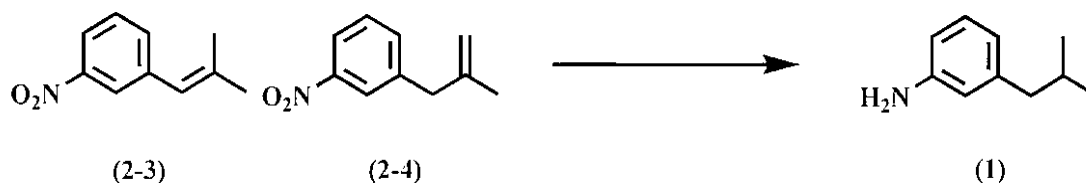
【0022】

反応終了後、目的物を含む反応系から常法により目的物を単離すれば良く、必要に応じて再結晶、カラムクロマトグラフィー等で精製することにより目的物を製造することができる。また精製せずに次反応に使用することもできる。

【0023】

製造方法2.

【化7】



【0024】

本反応は、製造方法1で製造した一般式（2 - 3）又は（2 - 4）で表されるニトロ化合物を、還元反応により一般式（1）で表されるイソブチルアニリン化合物を製造することができる。還元反応の条件としては、公知文献（日本化学会編、「新実験化学講座」、15巻、酸化と還元 I I、1977年、丸善株式会社を参照。）に記載のニトロ化合物の還元反応条件を使用することができ、接触還元反応条件が好ましい。接触還元反応は、触媒存在下、常圧下もしくは加圧下にて、不活性溶媒の存在下もしくは非存在下にて、水

素雰囲気下で反応を行うことができる。

【0025】

接触還元触媒としては、例えばパラジウム(0)/炭素、水酸化パラジウム/カーボンなどのパラジウム触媒類、ラネーニッケルなどのニッケル触媒類、コバルト触媒類、プラチナ触媒類、ルテニウム触媒類、又はロジウム触媒類などを示すことができるが、パラジウム触媒類が好ましい。その触媒の使用量は、ニトロ化合物に対して0.0001モル当量から0.5モル当量の範囲から適宜選択すればよく、好ましくは0.001モル当量から0.1モル当量である。

反応温度は、-20℃から使用する溶媒の還流温度の範囲で適宜選択すればよいが、好ましくは0~80℃の範囲が良い。反応時間は反応スケールにより一定しないが、数分から100時間の範囲でそれぞれ適宜選択すれば良い。

10

【0026】

反応圧力は0.1Mpaから5Mpaの範囲でそれぞれ適宜選択すればよいが、好ましくは0.5Mpaから1Mpa範囲から選ばれる。不活性溶媒としては、本反応の進行を著しく阻害しないものであればよく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルミアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化脂肪族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールなどのアルコール類、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類、又は水などの不活性溶媒を使用することができ、これらの不活性溶媒は単独もしくは2種以上を混合して使用することもできる。

20

【0027】

また反応を促進させる目的で、塩酸、硫酸、又は硝酸等の無機酸類、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、又はプロピオン酸等の有機酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、又はp-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類等、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ホスフィン酸ナトリウム一水和物、ホスホン酸ナトリウム一水和物、ポリエチレングリコール、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等の塩類を1種又は2種以上添加することができる。ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、ホスフィン酸ナトリウム一水和物が好ましく、これらの酸類又は塩類は、一般式(2-3)又は(2-4)で表されるニトロ化合物に対して0.001倍~2倍モルの範囲で適宜選択することができる。

30

【0028】

反応終了後、目的物を含む反応系から常法により単離すれば良く、必要に応じて再結晶、カラムクロマトグラフィー、蒸留等で精製することにより目的物を製造することができるが、工業的観点から、再結晶が好ましい。この再結晶に使用できる溶媒は、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化脂肪族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールなどのアルコール類、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類、水などの不活性溶媒を使用することができ、これらの不活性溶媒は単独もしくは2種以上を混合して使用することもできる。水、メタノール、酢酸ノルマルブチルが好ましい。

40

【0029】

また、製造方法1において、Yが、(b3)(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ基；又は(b4)(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノ基の場合、製造方法1の終了後、

50

得られた化合物を精製又は精製せず、Protective Group in Organic Synthesis (2nd edition) 309頁に記載の方法に準じて、脱保護することにより、化合物(1)を製造することができる。

【0030】

本願発明の製造方法により得られる3-イソブチルアニリンは、例えば参考例に示した方法等により容易に産業上有用な農園芸用殺ダニ剤(特許文献1)を製造することができる。

【0031】

以下に本発明の製造方法を例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

10

【0032】

実施例1. 1-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-3-nitrobenzene (2-3) および 1-(2-Methylallyl)-3-nitrobenzene (2-4) の製造

30mL ステンレス製オートクレーブに1-ブロモ-3-ニトロベンゼン(4-1) 0.403g (2.0mmol)、炭酸ナトリウム0.235g (2.2mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン22.6mg (0.04mmol)、酢酸パラジウム4.5mg (0.02mmol) 及び2mLの酢酸ノルマルブチルを加えた。ここにイソブテン0.31g (6mmol) を封入し、外温140℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析したところ63%(2-3)、3%(2-4)であった(分析条件A)。(2-3)および(2-4)の構造は、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:16)で精製し、NMR、GC-MSで確認した。

20

【0033】

物性(2-3): NMR(CDCl₃-TMS δppm) 8.01(t, 1H), 7.96(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.39(t, 1H), 6.23(s, 1H), 1.88(d, 3H), 1.81(d, 3H)

MS(EI)(m/z): 177(M⁺)

【0034】

物性(2-4): NMR(CDCl₃-TMS δppm) 8.06-8.09(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.46(t, 1H), 4.90(m, 1H), 4.76(m, 1H), 3.42(s, 2H), 1.69(s, 3H)

MS(EI)(m/z): 177(M⁺)

30

【0035】

実施例2.

実施例1の1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンにかえ1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンで実施したところ46%(2-3)、5%(2-4)であった(分析条件A)。

【0036】

実施例3.

40

実施例1の1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンにかえ、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラートで実施したところ73%(2-3)、4%(2-4)であった(分析条件A)。

【0037】

実施例4.

実施例1の塩基をN,N-ジシクロヘキシルメチルアミンで実施したところ37%(2-3)、3%(2-4)であった(分析条件A)。

【0038】

実施例5.

実施例1の塩基をりん酸三カリウムで実施したところ56%(2-3)、4%(2-4)

50

であった（分析条件A）。

【0039】

実施例6.

実施例1の塩基を炭酸水素ナトリウム、溶媒をN,N-ジメチルホルムアミドで実施したところ38%（2-3）、3%（2-4）であった（分析条件A）。

【0040】

実施例7.

実施例1の塩基を炭酸水素ナトリウム、溶媒を1,2-ジメトキシエタンで実施したところ41%（2-3）、2%（2-4）であった（分析条件A）。

【0041】

実施例8. 1-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-3-nitrobenzene（2-3）および1-(2-Methylallyl)-3-nitrobenzene（2-4）の製造

30mLステンレス製オートクレーブに1-クロロ-3-ニトロベンゼン0.403g（2.0mmol）、炭酸ナトリウム0.233g（2.2mmol）、アリル[1,3-ビス(メシチル)イミダゾール-2-イリデン]クロロパラジウム10.2mg（0.02mmol）及び2mLの酢酸ノルマルブチルを加えた。ここにイソブテン0.58g（10mmol）を封入、外温160℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液をHPLCにより分析したところ41%（2-3）、3%（2-4）であった（分析条件A）。

【0042】

実施例9. Methyl 3-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenylcarbamate（2-5）およびMethyl 3-(2-Methylallyl)phenylcarbamate（2-6）の製法

30mLステンレス製オートクレーブにN-(3-ブロモフェニル)カルバミン酸メチル0.460g（2.0mmol）、炭酸ナトリウム0.233g（2.2mmol）、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート11.7mg（0.04mmol）、酢酸パラジウム4.6mg（0.02mmol）及び2mLの酢酸ノルマルブチルを加えた。ここにイソブテン0.35g（6mmol）を封入し、外温140℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液をHPLCにより分析したところ66%（2-5）、5%（2-6）であった（分析条件B）。

物性（2-5）： NMR（CDCl₃, TMS δppm）7.22-7.27（m, 2H）, 7.19（d, 1H）, 6.93（d, 1H）, 6.55（bs, 1H）, 6.23（s, 1H）, 3.77（s, 3H）, 1.89（D, 3H）, 1.86（d, 3H）

MS（EI）（m/z）：205（M⁺）

物性（2-6）： NMR（CDCl₃, TMS δppm）7.00-7.27（m, 3H）, 6.86-6.92（m, 1H）, 6.57（bs, 1H）, 4.81（m, 1H）, 4.74（m, 1H）, 3.30（s, 2H）, 1.67（s, 3H）

MS（EI）（m/z）：205（M⁺）

【0043】

実施例10. 3-(2-Methylprop-1-en-1-yl)aniline（1-2）および3-(2-Methylallyl)-aniline（1-3）の製法

30mLステンレス製オートクレーブに3-ブロモアニリン0.340g（2.0mmol）、炭酸ナトリウム0.238g（2.2mmol）、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート11.7mg（0.04mmol）、酢酸パラジウム4.8mg（0.02mmol）及び2mLの酢酸ノルマルブチルを加えた。ここにイソブテン0.30g（5mmol）を封入し、外温140℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液をHPLCにより分析したところ、（2-7）、（2-8）あわせて60%であった（分析条件B）。

【0044】

物性 (2 - 7) : NMR (CDCl₃, TMS δ ppm) 7.09 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.61 (bs, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.85 (d, 3H)
MS (EI) (m/z) : 147 (M⁺)

【0045】

物性 (2 - 8) : NMR (CDCl₃, TMS δ ppm) 7.05 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.53 - 6.55 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.60 (bs, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.67 (s, 3H)
MS (EI) (m/z) : 147 (M⁺)

10

【0046】

実施例 11. 1 - (2 - Methylprop - 1 - en - 1 - yl) - 3 - nitrobenzene (2 - 3) および 1 - (2 - Methylallyl) - 3 - nitrobenzene (2 - 4) の製造

100 mL ステンレス製オートクレーブに 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼン 5.05 g (25.0 mmol)、炭酸ナトリウム 2.93 g (27.6 mmol)、トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート 14.5 mg (0.05 mmol)、酢酸パラジウム 5.9 mg (0.03 mmol)、0.25 g のポリエチレングリコール 200 及び 25 mL の酢酸ノルマルブチルを加えた。ここにイソブテン 7.07 g (126 mmol) を封入し、内温 140 °C で 10 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 25 mL を加えた。反応混合物をセライト上でろ過、ろ物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて、水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮して褐色油状物 4.84 g を得た。HPLC により分析したところ 89 % (2 - 3)、4 % (2 - 4) であった (分析条件 A)。

20

【0047】

実施例 12. 3 - イソブチルアニリン (1) の製法

50 mL ガラス製オートクレーブに実施例 11 で得られた油状物 0.991 g、パラジウム (0) / 炭素 115 mg (5 % 担持 50 % 含水) 及び 5 mL の酢酸ノルマルブチルを加え、水素圧 0.5 MPa・外温 40 °C で 5 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水を加えた。反応混合物をセライト上でろ過し、残差を酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を HPLC 内部標準法により定量したところ、0.639 g の 3 - イソブチルアニリン (1) を含んでいた (分析条件 A)。

30

1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼンからの収率は、84 % であった。

物性 (1) : NMR (CDCl₃, TMS δ ppm) 7.09 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.52 - 6.57 (m, 2H), 3.66 (bs, 1H), 2.41 (d, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0048】

実施例 13. 3 - イソブチルアニリン (1) の製法

50 mL フラスコに実施例 11 で得られた油状物 0.971 g、ギ酸カリウム 2.59 g (30.1 mmol)、パラジウム (0) / 炭素 113 mg (5 % 担持 50 % 含水)、2.5 mL の酢酸ノルマルブチル及び 2.5 mL の水を加え、還流下に 3 時間反応させた。以下実施例 12 と同様の処理を行い、有機層を HPLC 内部標準法により定量したところ、0.639 g の 3 - イソブチルアニリン (1) を含んでいた (分析条件 A)。

40

1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼンからの収率は 85 % であった。

【0049】

実施例 14. 3 - イソブチルアニリン (1) の製法

50 mL フラスコに実施例 11 で得られた油状物 0.976 g、ホスフィン酸ナトリウム一水和物 1.60 g (15.0 mmol)、炭酸ナトリウム 0.27 g (2.5 mmol)

50

）、パラジウム（0）／炭素115mg（5%担持50%含水）、2.5mLの酢酸ノルマルブチル及び2.5mLの水を加え、還流下に3時間反応させた。以下実施例12と同様の処理を行い、有機層をHPLC内部標準法により定量したところ、0.698gの3-イソブチルアニリン（1）を含んでいた（分析条件A）。

1-ブロモ-3-ニトロベンゼンからの収率は93%であった。

【0050】

分析条件A

HPLC 分析条件:

カラム; Inertsil ODS-2, 4.6mm×150mm, 5μ (GL Sciences Inc.)

移動相; CH₃OH / H₂O = 70 / 30

流速; 1.0mL/min.

カラム温度; 40℃

検出波長; UV 230nm

内部標準液 (IS): Hexyl benzoate 0.55g + CH₃CN 100mL

試料 30mg + IS 5mL + CH₃CN 35mL, 3μl inj.

【0051】

分析条件B

HPLC 分析条件:

カラム; Inertsil ODS-2, 4.6mm×150mm, 5μ (GL Sciences Inc.)

移動相; CH₃OH / H₂O = 60 / 40

流速; 1.0mL/min.

カラム温度; 40℃

検出波長; UV 230nm

内部標準液 (IS)等は、分析条件Aと同じ。

【0052】

参考例1. 3-イソブチル-4-[1, 2, 2, 2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]アニリンの製造

3-イソブチルアニリン（14.9g, 0.1mol）をターシャリーブチルメチルエーテル：水（1：1）混合溶媒300mLに希釈し、ヘプタフルオロイソプロピルヨード（29.6g, 0.1mol）、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（3.4g, 0.01mol）、炭酸水素ナトリウム（8.4g, 0.1mol）、亜ジチオン酸ナトリウム（17g, 0.1mol）を順次加え、室温で一晩反応した。反応液をヘキサンで希釈し、3規定塩酸で2回洗浄し、重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 5：1）にて分離精製して、目的物19gを得た。

収率：60%

【0053】

参考例2. 3-イソブチル-4-[1-メトキシ-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]アニリンの製造

3-イソブチル-4-[1, 2, 2, 2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]アニリン0.317g（1mmol）、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液0.965g（5mmol）を還流下に5時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出し、水洗した。硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）にて分離精製することにより目的物1.31gを得た。

収率：79%

【0054】

参考例 3. N - { 3 - イソブチル - 4 - [1 - メトキシ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - カルボン酸アミドの製造

1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - カルボン酸クロリド (3 . 93 g , 22 . 8 mmol) 、 3 - イソブチル - 4 - [1 - メトキシ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] アニリン (5 . 0 g , 15 . 2 mmol) 、 及びトリエチルアミン (3 . 07 g , 30 . 4 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、5 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶をエーテル洗浄することにより目的物 5 . 62 g を得た。

収率：80 %

物性：融点 189 ~ 190 °C

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 209/68 (2006.01)

C 0 7 C 209/68

C 0 7 C 209/36 (2006.01)

C 0 7 C 209/36

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 3 0 0