

(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2012-246231

(P2012-246231A)

(43) 公開日 平成24年12月13日(2012.12.13)

(51) Int.Cl.		F 1		テーマコード (参考)
C O 7 D 213/85	(2006.01)	C O 7 D 213/85		4 C O 5 5
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0	4 H O 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2011-117605 (P2011-117605)	(71) 出願人	000004086
(22) 出願日	平成23年5月26日 (2011.5.26)		日本化薬株式会社
			東京都千代田区富士見1丁目11番2号
		(72) 発明者	近藤 あさ子
			東京都北区志茂3-31-12 日本化薬株式会社機能化学品研究所内
		(72) 発明者	新井 秀洋
			東京都北区志茂3-31-12 日本化薬株式会社機能化学品研究所内
		Fターム(参考)	4C055 AA01 BA03 BA39 BA52 BB01
			BB04 CA02 CA59 DA05 DA06
			FA15 FA31 FA34 FA37 GA10
			4H039 CA71 CD20

(54) 【発明の名称】 複素環化合物の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】高収率、高純度且つ安価に、2,6-二置換ピリジン化合物を製造するためのモノハロゲノ置換ピリジン化合物の製造方法であって、引火点の低い危険物や燃焼性のある薬品等の使用を極力抑え、水中の反応系で実施する方法を提供する。

【解決手段】脱離基として2個のハロゲン原子を有する複素環化合物(例えば、2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル)にアニリン誘導体(例えば、アニリン)を水中で置換反応させる、モノハロゲノ置換複素環化合物(例えば、2-クロロ-6-フェニルアニノ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリルまたは6-クロロ-2-フェニルアニノ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル)の製造方法。

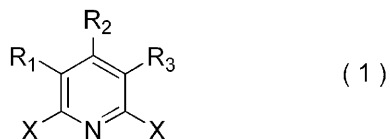
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

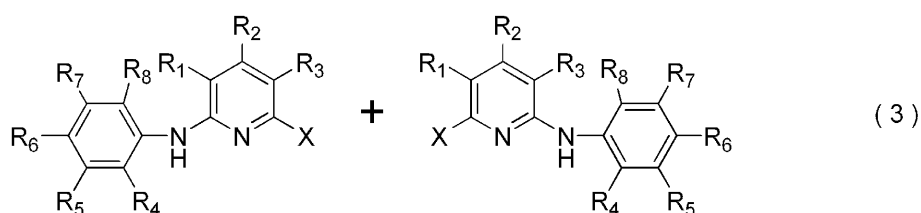
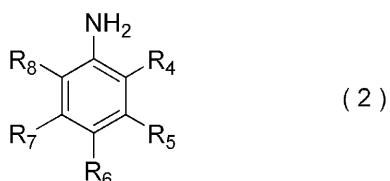
【請求項 1】

下記式(1)で表される脱離基として2個のハロゲン原子を有する複素環化合物に下記式(2)で表されるアニリン誘導体を水中で置換反応させることを特徴とする下記式(3)で表されるモノハロゲノ置換複素環化合物の製造方法。

【化 1】



10



20

[式中、Xはそれぞれ独立に塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R_1 \sim R_3$ はそれぞれ独立に水素原子、(C1～C6)アルキル基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表し、 $R_4 \sim R_8$ はそれぞれ独立に水素原子、(C1～C6)アルキル基、(C1～C6)アルコキシ基、(C1～C6)アルコキシ(C1～C6)アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。]

30

【請求項 2】

Xが塩素原子、 R_1 がシアノ基、 R_2 が(C1～C3)アルキル基、 R_3 および $R_4 \sim R_8$ が水素原子である請求項1記載の製造方法。

【請求項 3】

置換反応に、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸カルシウムからなる無機塩基群から選ばれる少なくとも一つの塩基を使用することを特徴とする請求項1または2に記載の製造方法。

【請求項 4】

置換反応の反応促進用触媒として、酸化亜鉛、ヨウ化銅および水酸化ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの化合物を使用することを特徴とする請求項3記載の製造方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は複素環化合物の製造方法、特にモノハロゲノ置換ピリジン化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

異なる置換基を有する2,6-二置換ピリジン化合物は、耐光堅牢度に優れた繊維用分

50

散染料や、写真用転化剤、増感色素、電子材料、医農薬等に使用する化合物またはその合成中間体として幅広く用いられている。

【 0 0 0 3 】

従来の製造方法として、例えば、特許文献 1 および特許文献 2 には 2 , 6 - ジクロロ - 3 - シアノ - 4 - メチルピリジンから染料を合成する方法等が記載されているが、特許文献 1 の方法では溶剤を使用しており、特許文献 2 では試薬を過剰に使用することにより溶剤を兼ねて合成を行っており、コストが高くなる方法であり、また、作業安全上からも問題の多い方法であった。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

10

【 0 0 0 4 】

【 特許文献 1 】 特開昭 6 1 - 0 3 9 3 4 7 号

【 特許文献 2 】 特開 2 0 0 6 - 2 6 5 2 0 7

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

高収率、高純度且つ安価に 2 , 6 - 二置換ピリジン化合物を製造するためのモノハロゲン置換ピリジン化合物の製造方法であって、引火点の低い危険物や燃焼性のある薬品等の使用を極力抑え、水中の反応系で実施する製造方法を提供すること。

【 課題を解決するための手段 】

20

【 0 0 0 6 】

本発明者らは前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特に 2 位と 6 位にハロゲン原子を有するピリジン化合物とアニリン誘導体とを、水中で置換反応させることで、高収率、高純度、安価且つ安全に、モノハロゲン置換ピリジン化合物を製造出来ることを見出し、本発明を完成させた。

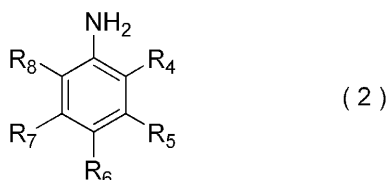
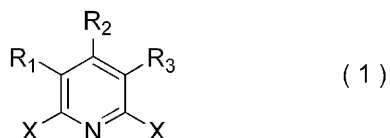
【 0 0 0 7 】

即ち、本発明は以下の 1) ~ 4) に関する。

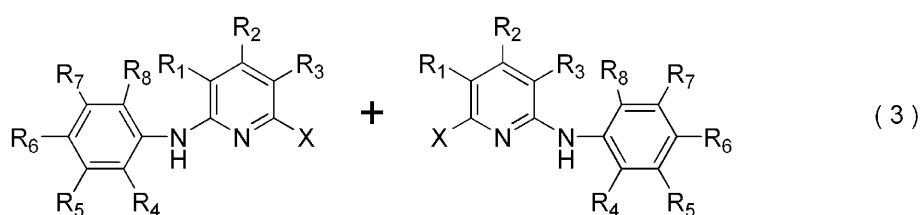
1) 下記式 (1) で表される脱離基として 2 個のハロゲン原子を有する複素環化合物に下記式 (2) で表されるアニリン誘導体を水中で置換反応させることを特徴とする下記式 (3) で表されるモノハロゲン置換複素環化合物の製造方法。

30

【化 1】



10



20

[式中、X はそれぞれ独立に塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R_1 \sim R_3$ はそれぞれ独立に水素原子、(C 1 ~ C 6) アルキル基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表し、 $R_4 \sim R_8$ はそれぞれ独立に水素原子、(C 1 ~ C 6) アルキル基、(C 1 ~ C 6) アルコキシ基、(C 1 ~ C 6) アルコキシ(C 1 ~ C 6) アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。]

【0008】

2) X が塩素原子、 R_1 がシアノ基、 R_2 が(C 1 ~ C 3) アルキル基、 R_3 および $R_4 \sim R_8$ が水素原子である前記 1) 記載の製造方法。

30

3) 置換反応に、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸カルシウムからなる無機塩基群から選ばれる少なくとも一つの塩基を使用することを特徴とする前記 1) または 2) に記載の製造方法。

4) 置換反応の反応促進用触媒として、酸化亜鉛、ヨウ化銅および水酸化ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの化合物を使用することを特徴とする前記 3) 記載の製造方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明の水を溶媒として使用することを特徴とする製造方法により高収率、高純度、安価且つ安全にモノハロゲン置換ピリジン化合物を製造することが可能となった。

【発明を実施するための形態】

40

【0010】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の前記式(3)で表されるモノハロゲン置換複素環化合物の製造方法は、前記式(1)で表される脱離基として2個のハロゲン原子を有する複素環化合物に前記式(2)で表されるアニリン誘導体を水中で置換反応させることを特徴とする[式中、X はそれぞれ独立に塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R_1 \sim R_3$ はそれぞれ独立に水素原子、(C 1 ~ C 6) アルキル基、フェニル基、シアノ基またはニトロ基を表し、 $R_4 \sim R_8$ はそれぞれ独立に水素原子、(C 1 ~ C 6) アルキル基、(C 1 ~ C 6) アルコキシ基、(C 1 ~ C 6) アルコキシ(C 1 ~ C 6) アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。]

50

【 0 0 1 1 】

。

まず、本発明の製造方法で製造される前記式(3)で表されるモノハロゲノ置換複素環化合物、即ち、モノハロゲノ置換ピリジン化合物について説明する。

【 0 0 1 2 】

$R_1 \sim R_3$ における(C1～C6)アルキル基としては、直鎖、分岐のアルキル基が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ヘプチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。

好ましくは R_1 がシアノ基、 R_2 が(C1～C3)アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、 R_3 が水素原子であり、中でも特に R_2 がメチル基である化合物が好ましい。

10

【 0 0 1 3 】

$R_4 \sim R_8$ における(C1～C6)アルキル基としては、 $R_1 \sim R_3$ における(C1～C6)アルキル基と同様な基が挙げられる。(C1～C6)アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、メチルブトキシ基、エチルプロポキシ基、エチルブトキシ基等が挙げられる。(C1～C6)アルコキシ(C1～C6)アルコキシ基としてはメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基等が挙げられる。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、スルホン基、フェニル基等が挙げられる。

20

好ましくは $R_4 \sim R_8$ が水素原子の化合物である。

【 0 0 1 4 】

式(3)で表される化合物は、その置換基の種類に起因する互変異性体や位置異性体が存在する場合があるが、本発明にはそれらの異性体およびそれら異性体の混合物はすべて包含される。

【 0 0 1 5 】

本発明において前記式(3)で表されるモノハロゲノ置換複素環化合物は、塩を形成していてもよく、該塩も本発明に含まれる。該塩は特に限定されず、例えば、ハロゲン化物イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、硝酸イオン、スルホン酸イオン、リン酸イオン、酢酸イオン等の陰イオンとの塩、金属イオン、アンモニウムイオン等の陽イオンとの塩が挙げられる。また、置換基によっては分子内塩を形成していてもよい。

30

【 0 0 1 6 】

次に、本発明の製造方法について詳しく述べる。

本発明の製造方法に用いられる式(2)で表されるアニリン誘導体における $R_4 \sim R_8$ は前記の式(3)で表されるモノハロゲノ置換ピリジン化合物における $R_4 \sim R_8$ と同様であり、好ましい基も同様である。その使用量は適宜選択可能であるが、通常は式(1)で表される複素環化合物1モルに対して0.5～30モル程度用いることが出来、より好ましくは1～10モル程度であり、特に好ましくは1.5～5モル程度である。

40

【 0 0 1 7 】

本発明の製造方法に用いられる式(1)で表される複素環化合物におけるXは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、中でも好ましくは2個のXがともに塩素原子である化合物が挙げられる。 $R_1 \sim R_3$ は前記の式(3)で表されるモノハロゲノ置換複素環化合物における $R_1 \sim R_3$ と同様であり、好ましい基も同様である。

反応溶媒としては水のみを使用することが好ましく、その使用量は特に限定されず、反応原料に応じて適宜選択することが出来るが、通常は式(1)で表される複素環化合物に対して質量比で0.1～100倍程度、好ましくは0.5～10倍程度、特に好ましくは1～5倍程度である。

【 0 0 1 8 】

本発明の製造方法における反応温度は特に限定されず、適宜選択することが出来るが、

50

通常は 0 ~ 150 程度であり、好ましくは 40 ~ 120 程度、特に好ましくは 80 ~ 105 程度である。

【0019】

本発明の製造方法における反応時間は特に限定されず、反応原料に応じて適宜選択することが出来るが、通常は 1 分 ~ 50 時間程度であり、好ましくは 5 ~ 40 時間程度、特に好ましくは 10 ~ 30 時間程度である。

HPLC (高分解能液体クロマトグラフィー) にて原料の消失により反応の終了を確認することも出来る。

【0020】

本発明の製造方法では炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸カルシウムからなる無機塩基群から選ばれる少なくとも一つの塩基を使用するのが好ましい。無機塩基を使用する場合、その使用量は前記式 (1) で表される複素環化合物 1 モルに対して 0.1 ~ 3.0 モル程度、より好ましくは 0.5 ~ 1.0 モル程度、特に好ましくは 1 ~ 3 モル程度である。

本発明の製造方法ではさらに反応促進用触媒として、酸化亜鉛、ヨウ化銅および水酸化ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの化合物を使用するのが好ましい。反応促進用触媒を使用する場合、その使用量は前記式 (1) で表される複素環化合物 1 モルに対して 0.01 ~ 1.0 モル程度、より好ましくは 0.1 ~ 5.0 モル程度、特に好ましくは 0.2 ~ 1.0 モル程度である。

【0021】

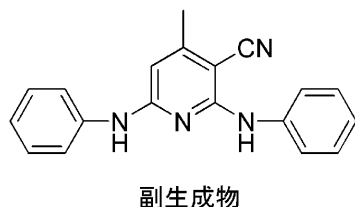
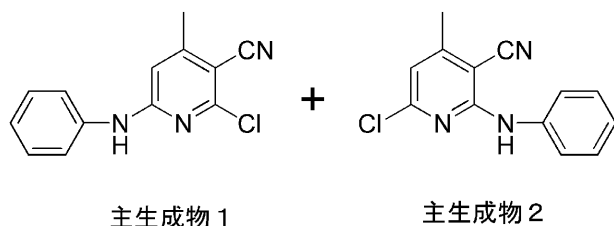
式 (1) で表される複素環化合物や式 (2) で表されるアニリン誘導体、さらに、無機塩基、反応促進用触媒および反応溶媒の反応系内への添加順序は任意であってよく特に限定されない。

【実施例】

【0022】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。実施例において、特に断りのない限り、部は重量部を、% は重量 % を意味する。

【化 2】



【0023】

実施例 1

2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル (前記式 (1) で X が塩素原子、 R_1 がシアノ基、 R_2 がメチル基、 R_3 が水素原子; 30 g、0.16 mol)、アニリン (前記式 (2) で $R_4 \sim R_8$ が水素原子; 45 g、0.48 mol)、水 (30 g) を混合し、加熱昇温して 95 ~ 105 で 15 時間加熱攪拌した。これを冷却し、得られた結晶をろ取し、水でかけ洗いした。得られた結晶に対し、攪拌しながら 10% 塩酸水溶液を滴下し、1 時間攪拌した後、得られた結晶をろ取し、3% 塩酸水でかけ洗い、続いて水で液が中性になるまでかけ洗いした。これを乾燥して主生成物 1、主生成物 2

、副生成物の混合物（37.7 g、96%）を得た。

【0024】

実施例 2

2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル（30 g、0.16 mol）、アニリン（22 g、0.24 mol）、炭酸カリウム（33 g、0.24 mol）、水（60 g）を混合し、加熱昇温して98～110 で5時間加熱攪拌後、48%水酸化ナトリウム水溶液（6.7 g）を添加し、さらに10時間加熱攪拌した。これを冷却し、得られた結晶をろ取し、水でかけ洗いした。得られた結晶に対し、攪拌しながら10%塩酸水溶液を滴下し、1時間攪拌した後、得られた結晶をろ取し、3%塩酸水でかけ洗い、続いて水でろ液が中性になるまでかけ洗いした。これを乾燥して主生成物1、主生成物2、副生成物の混合物（36.7 g、94%）を得た。

10

【0025】

実施例 3

2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル（20 g、0.11 mol）、アニリン（20 g、0.21 mol）、炭酸カリウム（22 g、0.16 mol）、水（40 g）、酸化亜鉛（0.5 g、0.006 mol）を混合し、加熱昇温して95～105 で15時間加熱攪拌した。これを冷却し、得られた結晶をろ取し、水でかけ洗いした。得られた結晶に対し、攪拌しながら10%塩酸水溶液を滴下し、1時間攪拌した後、得られた結晶をろ取し、3%塩酸水でかけ洗い、続いて水でろ液が中性になるまでかけ洗いした。これを乾燥して主生成物1、主生成物2、副生成物の混合物（25.4 g、97%）を得た。

20

【0026】

比較例 1

2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル（50 g、0.27 mol）、アニリン（80.4 g、0.86 mol）、イソプロパノール（54 g）を混合し、加熱昇温して80～95 で10時間加熱攪拌した。これを冷却し、冷やした30%塩酸水溶液に注いで晶析した。これをろ取し、水でろ液が中性になるまでかけ洗いした。これを乾燥して主生成物1、主生成物2、副生成物の混合物（63.6 g、98%）を得た。

【0027】

30

次に、得られた混合物のHPLC分析を行い、主生成物1、主生成物2、副生成物の組成比を決定した。

【0028】

表 1

	生成率 (%)		
	主生成物 1	主生成物 2	副生成物
実施例 1	75	21	4
実施例 2	63	35	2
実施例 3	69	30	1
比較例 1	72	17	11

40

【0029】

HPLC分析条件

モデル：島津 Prominence

カラム：Inertsil ODS-3（5 μm） φ4.6 x 150 mm （40）

50

検出器：U V 2 1 0 n m

移動相および分離条件：

A：アセトニトリル B：水

A 液 3 0 % → (1 5 分) → 1 0 0 % → (5 分)

【 0 0 3 0 】

表 1 から明らかなように有機溶媒を使用しない本発明の製造方法によれば副生成物の割合が 5 % 以下と少なく、目的とする化合物の混合物が高収率、高純度で得られる。

先にも述べたが、従来の製造法として知られている特許文献 1 に記載の溶媒にイソプロパノールを用いて合成する方法（比較例 1）では副生成物の割合が 1 1 % であり、生成物は目的とする化合物の混合物の純度が低い。また、特許文献 2 に記載の試薬を大過剰量使用して合成する方法でも望まない副生成物が多く生成した。