

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3671266号

(P3671266)

(45) 発行日 平成17年7月13日(2005.7.13)

(24) 登録日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 257/04

B01J 31/02

// C07B 61/00

F I

C07D 257/04

B01J 31/02 102Z

C07B 61/00 300

請求項の数 4 (全 18 頁)

|              |                       |           |                    |
|--------------|-----------------------|-----------|--------------------|
| (21) 出願番号    | 特願平8-240713           | (73) 特許権者 | 000222554          |
| (22) 出願日     | 平成8年9月11日(1996.9.11)  |           | 東洋化成工業株式会社         |
| (65) 公開番号    | 特開平9-309883           |           | 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 |
| (43) 公開日     | 平成9年12月2日(1997.12.2)  | (74) 代理人  | 100065215          |
| 審査請求日        | 平成13年4月17日(2001.4.17) |           | 弁理士 三枝 英二          |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平8-64900            | (74) 代理人  | 100076510          |
| (32) 優先日     | 平成8年3月21日(1996.3.21)  |           | 弁理士 掛樋 悠路          |
| (33) 優先権主張国  | 日本国(JP)               | (74) 代理人  | 100086427          |
|              |                       |           | 弁理士 小原 健志          |
|              |                       | (74) 代理人  | 100090066          |
|              |                       |           | 弁理士 中川 博司          |
|              |                       | (74) 代理人  | 100094101          |
|              |                       |           | 弁理士 館 泰光           |
|              |                       | (74) 代理人  | 100099988          |
|              |                       |           | 弁理士 斎藤 健治          |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-置換テトラゾール類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)で表されるニトリル類(ただし、一般式(4)で表される1-(シアノビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く)と一般式(2)で表される無機アジ化塩とを、脂肪族アミン塩の存在下で芳香族炭化水素溶媒中において反応させることを特徴とする一般式(3)で表される5-置換テトラゾール類(ただし、一般式(5)で表される1-(テトラゾリルビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く)の製造方法。

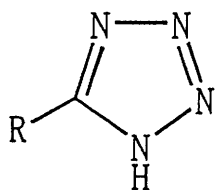
R C N (1)

(式中、Rは脂肪族基、脂環式基、芳香族基、複素環式基であり、それぞれシアノ基、クロロ基、ブロモ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、エチル基、カルボキシル基、ニトロ基またはアセチル基の置換基を有していてもよい。)

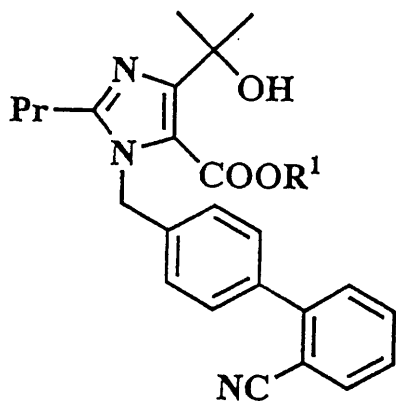
M (N<sub>3</sub>)<sub>n</sub> (2)

(式中、Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、nは1または2である。)

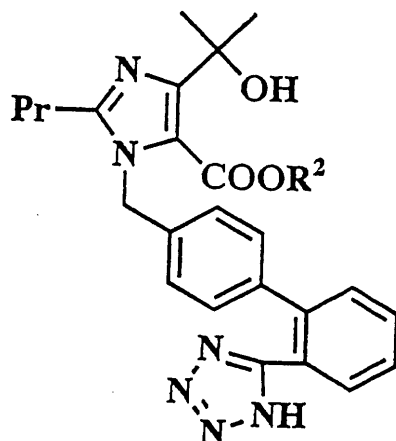
【化 1】



(3)



(4)



(5)

(式中、Rは前記と同様であり、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基である。)

【請求項 2】

無機アジ化塩がアジ化ナトリウムであることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

脂肪族アミン塩がトリエチルアミン塩酸塩であることを特徴とする請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

芳香族炭化水素溶媒がトルエンまたはキシレンであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、農薬、発泡剤、自動車用インフレーター等の分野で有用な各種5-置換テトラゾール類を、容易、安全、安価に、ニトリル類から製造する方法に関する。

10

20

30

40

50

## 【0002】

## 【従来の技術と発明が解決しようとする課題】

ニトリルとアジ化物からテトラゾールを製造する方法は、過去に種々検討されており、既知の方法が多数ある。

## 【0003】

例えば、5-フェニル-1H-テトラゾールを合成する場合には、ジメチルホルムアミド（DMF）溶媒で $\text{NH}_4\text{Cl}$ を触媒として使用している（J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3908）。この方法において $\text{NH}_4\text{Cl}$ を触媒として使用すると、 $\text{NaN}_3$ との反応により、爆発性の $\text{NH}_4\text{N}_3$ が昇華物として冷却管等に付着するため、工業的に製造するのは危険である。しかしながら、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ を使用しないと、収率は極端に低くなる。すなわち、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 以外の、例えば $\text{LiCl}$ を使用すると、収率は低くなる。また、全体的に反応温度が高く、反応時間も長い。

10

## 【0004】

近年、DMF溶媒でアミン塩を触媒に使用する方法が知られている。しかしながら、DMFを反応溶媒として使用した場合には、アミン等のアルカリ成分によりDMF自体が分解する。また、反応後に、テトラゾールのDMFに対する溶解性を下げるために、水を添加する工程が必要であるが、DMFは水溶性溶媒であるために、未反応原料が水層に残り、テトラゾールとの分離除去のために工程の追加が必要である。また、反応後の母液にDMFが混入するため、有機溶媒の回収や廃液処理等の工業的製法上の問題があり、工業的に非常に不利である。

20

## 【0005】

DMF以外の非プロトン極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル等のエーテル、セロソルブ類を用いても反応は進行するが、反応速度、反応率、処理方法において工業的に有利ではない。

## 【0006】

また、触媒として酸（例えば酢酸等）を使用し、 $\text{HN}_3$ を溶媒存在下で発生させてニトリル類と反応させる方法がある（J. Org. Chem., 1957, 22, 1142）。しかしながら、この方法は比較的反応速度が遅く、高温が必要で、反応時間が長く、生成率も低い。また、有毒な $\text{HN}_3$ が系外に逃げやすい等の工業的製法上の問題がある。

30

## 【0007】

次に、複雑な構造を有するニトリル類からテトラゾール類を製造する場合に、DMF溶媒では、原料ニトリルとDMFとの反応およびDMFの分解のために、テトラゾール類の生成率が極めて低くなることがある。このような場合に、芳香族溶媒または極性溶媒を用い、有機錫化合物および有機ケイ素化合物等を触媒として使用して、アジ化物の有機性を高めることによって、テトラゾール生成を容易にさせる方法がある（J. Org. Chem., 1991, 56, 2395）。しかし、ここで使用される有機錫化合物は、一般的に毒性が非常に高い。また、有機金属化合物は高価であるにもかかわらず、テトラゾールの生成量に対して多くの使用量が必要である。また、テトラゾールの生成後、有機金属化合物をテトラゾールと分離する際にオイル状となる場合が多く、この場合には、テトラゾールをフリー体とした後に有機金属化合物を除去するためにヘキサン等の有機溶媒で洗浄、抽出を行うか、または、有機金属化合物を処理して抽出溶媒に対して溶解性を高めて抽出する必要がある。しかしながら、このような処理を施しても、有機金属化合物をテトラゾールと完全に分離できない場合が多い。つまり、有機金属化合物を使用すると、テトラゾールを工業的に単離することが困難である。また、工業的には、有機金属化合物使用後の機器の洗浄に時間を要し、洗浄用の有機溶媒等を必要とし、さらには有機金属を含む廃液処理問題がある。

40

## 【0008】

以上のように、既知のテトラゾール類製造法においては、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 使用の場合には昇華物が危険であり、溶媒にDMFを使用した場合には、DMF自体の分解性およびDMFが

50

水溶性であるために、未反応ニトリルとテトラゾールの分離の問題や廃水処理問題がある。また、触媒に酸を使用すると、反応速度が遅く収率も低い。また、有機金属化合物を使用してテトラゾールの生成率を高める場合には、生成したテトラゾールと有機金属化合物との分離に工業的な問題が多い。

#### 【0009】

本発明の目的は、上記のような従来技術の問題を解決し得て、反応の制御が容易で、副反応を抑え、安価な原料で、5-置換テトラゾール類を収率よく、容易、且つ安全に製造することのできる方法を提供することにある。

#### 【0010】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記目的を達成するために、工業的に有利な方法を鋭意研究したところ、溶媒として芳香族炭化水素を使用し、無機アジ化塩とアミン塩類とを反応させることにより、アミンのアジ化水素塩が生成し、これが芳香族炭化水素に溶解することを見い出した。さらに、このアミンのアジ化水素塩をニトリル類と反応させることにより、テトラゾール類が、高純度、高収率で、しかも簡単な処理方法で得られ、且つ溶媒の再利用が可能であると同時に廃水処理も容易であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0011】

なお、従来、無機アジ化塩とニトリル類からテトラゾールを合成する際に、芳香族炭化水素には無機アジ化塩がほとんど溶解しないので、芳香族炭化水素溶媒では反応しないと考えられていた。従って、従来は極性溶媒の反応例しか知られていなかった。

#### 【0012】

本発明は、一般式(1)で表されるニトリル類(ただし、一般式(4)で表される1-(シアノビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く)と一般式(2)で表される無機アジ化塩とを、アミン塩の存在下で芳香族炭化水素溶媒中において反応させることを特徴とする一般式(3)で表される5-置換テトラゾール類(ただし、一般式(5)で表される1-(テトラゾリルビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く)の製造方法である。

#### 【0013】

$\text{RCN}$  (1)

(式中、Rは脂肪族基、脂環式基、芳香族基、芳香族脂肪族基、芳香族脂環式基、複素環式基、複素環式脂肪族基であり、それぞれ置換基を有していてもよい。)

$\text{M}(\text{N}_3)_n$  (2)

(式中、Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、nは1または2である。)

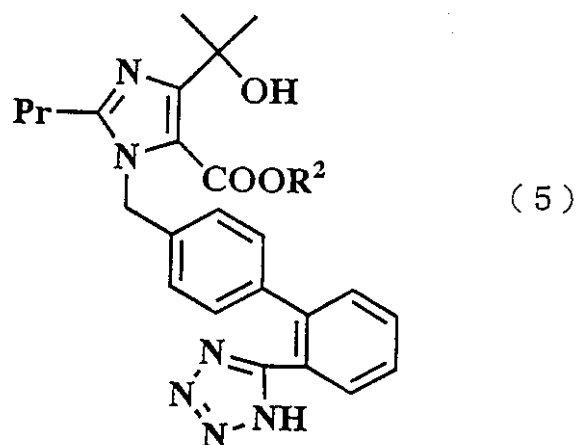
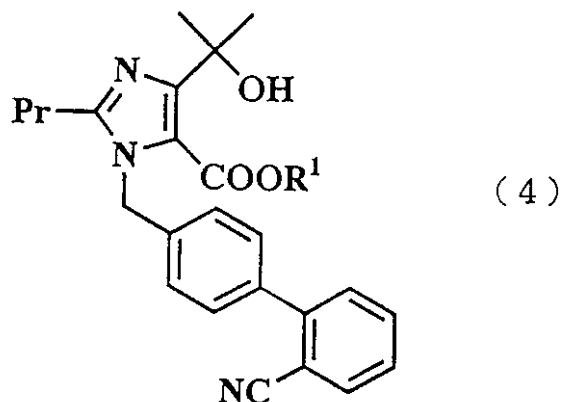
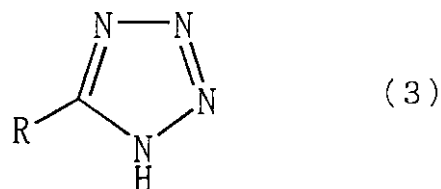
#### 【0014】

##### 【化2】

10

20

30



## 【0015】

(式中、Rは前記と同様であり、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基である。)

## 【0016】

## 【発明の実施の形態】

本発明において、原料となるニトリル類は、簡単な構造から複雑な構造のものまで広範囲に及ぶ。一般式(1)において、Rは、炭素数1～30の脂肪族基、脂環式基、芳香族基、複素環式基であり、それぞれ置換基を有していてもよい。置換基は、シアノ基であってもよく、その場合、一般式(1)で表されるニトリル類は、ポリシアノ化合物類となる。ニトリル類としては、具体的には、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、バレロニトリル、ヘキサンニトリル、ヘプチルシアニド、オクチルシアニド、ウンデカンニトリル、ドデカンニトリル、トリデカンニトリル、ペンタデカンニトリル、ステアロニトリル、クロロアセトニトリル、プロモアセトニトリル、クロロプロピオニトリル、プロモプロピオニトリル、ヒドロキシプロピオニトリル、メトキシアセトニトリル

10

20

30

40

50

ル、ジメチルアミノプロピオニトリル、ジメチルシアナミド、ジエチルシアナミド、ジメチルアミノアセトニトリル、シアノアセトアミド、シアノ酢酸、シアノ蟻酸エチル等の脂肪族ニトリル；シクロプロパンカルボニトリル、シクロヘキサンカルボニトリル、シクロヘプタンカルボニトリル等の脂環式ニトリル；ベンゾニトリル、トルニトリル、シアノフェノール、アミノベンゾニトリル、クロロベンゾニトリル、ブロモベンゾニトリル、シアノ安息香酸、ニトロベンゾニトリル、アニソニトリル、ブロモトルニトリル、メチルシアノベンゾエート、*m*-メトキシベンゾニトリル、アミノトルニトリル、アセチルベンゾニトリル、ナフトニトリル、ビフェニルカルボニトリル、フェニルアセトニトリル、フェニルプロピオニトリル、フェニルブチロニトリル、 $\alpha$ -メチルフェニルアセトニトリル、メチルフェニルアセトニトリル、ジフェニルアセトニトリル、ナフチルアセトニトリル、ビフェニルアセトニトリル、アミノフェニルアセトニトリル、ニトロフェニルアセトニトリル、クロロベンジルシアニド、フェニルシクロヘキサンカルボニトリル、トリルシクロヘキサンカルボニトリル等の芳香族ニトリル；シアノフラン、チオフェンカルボニトリル、ピペリジンカルボニトリル、1, 5-ジメチル-2-ピロールカルボニトリル、ピラゾールカルボニトリル、シアニインドール、シアノピリジン、チオフェンアセトニトリル、ピリジンアセトニトリル、*N*-(2-シアノエチル)ピロール、*N*-メチル-2-ピロールアセトニトリル、インドリルアセトニトリル等の複素環式ニトリル；シアノビフェニル誘導体（ただし、1-(シアノビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く）；アルコキシカルボニルアルキルシアニド誘導体；マロノニトリル、スクシノニトリル、グルタロニトリル、フタロニトリル等のポリシアノ化合物等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。また、それぞれ置換基を有していてもよい。好ましいニトリル類としては、アセトニトリル、ベンゾニトリル、トルニトリル、シアノフェノール、アミノベンゾニトリル、クロロベンゾニトリル、フェニルアセトニトリル、フェニルプロピオニトリル、フェニルブチロニトリル、ジフェニルアセトニトリル、シアノピリジン、シアノビフェニル誘導体（ただし、1-(シアノビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く）、アルコキシカルボニルアルキルシアニド誘導体が挙げられ、より好ましいニトリル類としては、アセトニトリル、ベンゾニトリル、シアノビフェニル誘導体（ただし、1-(シアノビフェニルメチル)イミダゾール誘導体を除く）、アルコキシカルボニルアルキルシアニド誘導体が挙げられる。

#### 【0017】

無機アジ化塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアジ化物が挙げられるが、好適にはアルカリ金属のアジ化物であり、アジ化ナトリウムが工業的に特に好適である。

#### 【0018】

無機アジ化塩の使用量は、一般式(1)で表されるニトリル類1モルに対し、アジ化水素換算で通常1～5モルの範囲、好ましくは1～3モルの範囲である。特に、アミン塩と等モル量を使用するのが好ましい。

#### 【0019】

本発明で使用するアミン塩は、アミンと酸とから形成される。アミンとしては、第1級、第2級、第3級アミンのいずれでもよいが、特に脂肪族アミンが好ましい。アミン塩としては、例えば、メチルアミン塩、エチルアミン塩、プロピルアミン塩、ブチルアミン塩、アミルアミン塩、ヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ヘプチルアミン塩、オクチルアミン塩、アリルアミン塩、ベンジルアミン塩、 $\alpha$ -フェニルエチルアミン塩、 $\beta$ -フェニルエチルアミン塩などの第1級アミン塩；ジメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、ジプロピルアミン塩、ジブチルアミン塩、ジアミルアミン塩、ジヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジアリルアミン塩、モルホリン塩、ピペリジン塩、ヘキサメチレンイミン塩などの第2級アミン塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、トリプロピルアミン塩、トリブチルアミン塩、トリアミルアミン塩、トリヘキシルアミン塩、トリアリルアミン塩、ピリジン塩、トリエタノールアミン塩、*N*-メチルモルホリン塩、*N*, *N*-ジメチルシクロヘキシルアミン塩、*N*, *N*-ジメチルアニリン塩、*N*, *N*, *N*'

N'-テトラメチルエチレンジアミン塩、4-ジメチルアミノピリジン塩などの第3級アミン塩等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。また、これらのアミン塩の2種以上を併用してもよい。

#### 【0020】

塩を形成する酸としては、基本的にアミンと塩を生成する酸であればよい。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸、アジ化水素、塩素酸、炭酸、硫化水素等の無機酸；蟻酸、酢酸、トリフロロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。好ましい酸は、塩酸、臭化水素、硫酸、アジ化水素、酢酸、トリフロロ酢酸等である。

10

#### 【0021】

好ましいアミン塩は、トリエチルアミン塩酸塩である。

#### 【0022】

アミン塩は、市販のものを使用してもよいし、または反応系内でアミンと酸を反応させて塩を合成して作用させてもよい。

#### 【0023】

アミン塩の使用量は、反応が進行するのに必要な最低限量でよいが、一般式(1)で表されるニトリル類1モルに対し、アミン換算で通常1～5モルの範囲、好ましくは1～3モルの範囲である。アミン塩のモル比は、反応速度、反応生成率に影響する。特に、無機アジ化塩と等モル量を使用するのが好ましい。

20

#### 【0024】

反応溶媒としては、反応に不活性な芳香族炭化水素が好ましい。特に、工業的に好適、且つ反応に好適な芳香族炭化水素としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、クメン、クロロトルエン等が挙げられ、特にトルエン、キシレンが好ましい。また、これらの芳香族炭化水素を2種以上混合して反応溶媒として用いることも可能である。芳香族炭化水素の使用量は、反応が進行するのに必要な最低限量でよいが、一般式(1)で表されるニトリル類の1gに対し、通常1～100mlの範囲、好ましくは2～50mlの範囲である。なお、反応溶媒に水が5%程度まで含まれていてもよい。

#### 【0025】

反応温度は特に限定されず、原料ニトリル類、アミン塩、溶媒の組み合わせにより、20～150℃の広範囲で反応を行うことができる。好ましくは、70～140℃である。

30

#### 【0026】

反応時間は、特に限定されないが、通常1～120時間であり、好ましくは3～50時間である。

#### 【0027】

本発明においては反応速度が速く、副生物の生成が少ない。従って、反応効率がよく、従来の方法に比べて収率が高い。

#### 【0028】

反応後に水を添加することにより、5-置換テトラゾールは、アミン塩となった状態で水層に含まれる。芳香族炭化水素溶媒層は分液により除去することが可能である。また、反応後に未反応原料のニトリル類が残存し、これが芳香族炭化水素に溶解する場合は、分液の際に芳香族炭化水素溶媒と共に除去、回収することが可能である。芳香族炭化水素は、蒸留により回収が容易で、再使用が可能である。また、分液回収しただけで少量の水と未反応ニトリル類を含む芳香族炭化水素溶媒層を、そのまま反応に再使用することも可能である。

40

#### 【0029】

分液した後に、5-置換テトラゾールのアミン塩を含む水層に酸を加えて、5-置換テトラゾールをフリー体として得る。この際に、アミンは加えた酸と塩を形成し、水に溶解する。得られた5-置換テトラゾールのフリー体が水溶性の場合には、アミン塩との分離処

50

理工程（例えば、適当な溶媒で5-置換テトラゾールのフリー体を抽出した後に溶媒を除去する。）の追加が必要である。しかし、5-置換テトラゾールのフリー体が水に対して不溶性であれば、そのまま濾別、分離することにより、5-置換テトラゾールをほぼ純品として得ることができる。このように、処理方法が極めて容易であり、安全に5-置換テトラゾールを単離することが可能であるのが、本発明の特徴の一つである。

#### 【0030】

なお、前記一般式（3）中のRで表される基が加水分解性基を有する場合には、反応後の後処理において、この加水分解性基が加水分解されて他の置換基に変わることもある。

#### 【0031】

また、複雑なニトリル類を原料とする場合でも、本発明では有機金属化合物を使用しなくとも反応が容易に進行する。有機金属化合物を使用しないため、反応後の処理が容易で安価である。

#### 【0032】

従って、本発明は、有機金属化合物を使用する場合に比べて、安全性、毒性、取扱い性、コスト、処理方法の簡便性、反応時間、収率等において優れている。

#### 【0033】

以上のように、本発明は、工業的に5-置換テトラゾールを製造するのに非常に有利な方法である。

#### 【0034】

#### 【実施例】

以下、本発明を、実施例によりさらに具体的に説明する。また、条件別に表1～6にまとめた。本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0035】

##### 実施例1

還流冷却器、温度計および攪拌機を設けた200mlのフラスコに、ベンズニトリル5.16g（0.050モル）、アジ化ナトリウム4.23g（0.065モル）、トリエチルアミン塩酸塩8.95g（0.065モル）およびトルエン52mlを入れ、攪拌しながら95～100℃に加熱して7時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水104mlを添加して分液した。36重量%塩酸6.57g（0.065モル）を水層に添加し、5-フェニル-1H-テトラゾールを析出させ、濾取して乾燥させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール7.02g（0.048モル）を得た。これは収率96.0%（ベンズニトリル基準）に相当した。

#### 【0036】

##### 実施例2

ベンズニトリルの代わりにメタトルニトリル5.86g（0.050モル）を用いた以外は、実施例1と同様の操作で7時間反応を行った。その結果、5-（3-メチルフェニル）-1H-テトラゾールを7.46g（0.047モル）得た。これは収率93.2%（メタトルニトリル基準）に相当した。

#### 【0037】

##### 実施例3

ベンズニトリルの代わりにオルトルニトリル5.86g（0.050モル）を用いた以外は、実施例1と同様の操作で24時間反応を行った。その結果、5-（2-メチルフェニル）-1H-テトラゾールを5.05g（0.032モル）得た。これは収率63.1%（オルトルニトリル基準）に相当した。

#### 【0038】

##### 実施例4

ベンズニトリルの代わりにパラトルニトリル5.86g（0.050モル）を用いた以外は、実施例1と同様の操作で7時間反応を行った。その結果、5-（4-メチルフェニル）-1H-テトラゾールを7.73g（0.048モル）得た。これは収率96.5%（パラトルニトリル基準）に相当した。

## 【0039】

## 実施例5

実施例1と同様な装置に、オルトシアノフェノール5.96g(0.050モル)、アジ化ナトリウム9.76g(0.150モル)、トリエチルアミン塩酸塩20.65g(0.150モル)およびトルエン60mlを入れ、実施例1と同様の操作で5時間反応を行った。その結果、5-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾール7.95g(0.049モル)を得た。これは収率98.0%(オルトシアノフェノール基準)に相当した。

## 【0040】

## 実施例6

実施例1と同様な装置に、パラシアノフェノール1.19g(0.010モル)、アジ化ナトリウム1.95g(0.030モル)、トリエチルアミン塩酸塩4.13g(0.030モル)およびトルエン12mlを入れ、実施例1と同様の操作で8時間反応を行った。その結果、5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾール1.34g(0.0083モル)を得た。これは収率82.7%(パラシアノフェノール基準)に相当した。

## 【0041】

## 実施例7

ベンゾニトリルの代わりにフェニルアセトニトリル5.86g(0.050モル)を用いてトルエンを59mlとした以外は、実施例1と同様の操作で1時間反応を行った。その結果、5-ベンジル-1H-テトラゾール5.66g(0.035モル)を得た。これは収率70.7%(フェニルアセトニトリル基準)に相当した。

## 【0042】

## 実施例8

ベンゾニトリルの代わりに3-フェニルプロピオニトリル6.56g(0.050モル)を用いてトルエンを66mlとした以外は、実施例1と同様の操作で5時間反応を行った。その結果、5-フェネチル-1H-テトラゾール8.16g(0.047モル)を得た。これは収率93.7%(3-フェニルプロピオニトリル基準)に相当した。

## 【0043】

## 実施例9

ベンゾニトリルの代わりに4-フェニルブチロニトリル7.26g(0.050モル)を用いてトルエンを73mlとした以外は、実施例1と同様の操作で7時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却し、水74mlを添加して分液した。36重量%塩酸15.22g(0.030モル)を水層に添加した後、酢酸エチルで5-フェニルプロピル-1H-テトラゾールを抽出した。この酢酸エチル層を10重量%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後に、酢酸エチルを留去した。その結果、5-フェニルプロピル-1H-テトラゾール8.03g(0.043モル)を得た。これは収率85.3%(4-フェニルブチロニトリル基準)に相当した。

## 【0044】

## 実施例10

ベンゾニトリルの代わりに2-アミノベンゾニトリル5.91g(0.050モル)を用いた以外は、実施例1と同様の操作で23時間反応を行った。その結果、5-(2-アミノフェニル)-1H-テトラゾール7.32g(0.045モル)を得た。これは収率90.8%(2-アミノベンゾニトリル基準)に相当した。

## 【0045】

## 実施例11

ベンゾニトリルの代わりに3-アミノベンゾニトリル5.91g(0.050モル)を用いた以外は、実施例1と同様の操作で28時間反応を行った。その結果、5-(3-アミノフェニル)-1H-テトラゾール7.63g(0.047モル)を得た。これは収率94.7%(3-アミノベンゾニトリル基準)に相当した。

## 【0046】

10

20

30

40

50

## 実施例 1 2

実施例 1 と同様な装置に、トリエチルアミン 6.58 g (0.065 モル) とトルエン 52 ml を入れ、攪拌しながら濃硫酸 3.19 g (0.033 モル) を加え、さらにベンゾニトリル 5.16 g (0.050 モル) とアジ化ナトリウム 4.23 g (0.065 モル) を入れ、95～100℃に加熱して7時間反応させた。以下、実施例 1 と同様の操作を行った。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 7.11 g (0.049 モル) を得た。これは収率 97.3% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0047】

## 実施例 1 3

濃硫酸の代わりに氷酢酸 3.91 g (0.065 モル) を用いた以外は、実施例 1 2 と同様の操作で8時間反応を行った。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 6.17 g (0.042 モル) を得た。これは収率 84.4% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0048】

## 実施例 1 4

実施例 1 と同様な装置に、ベンゾニトリル 5.16 g (0.050 モル)、アジ化ナトリウム 4.23 g (0.065 モル)、ジエチルアミン塩酸塩 7.13 g (0.065 モル) およびトルエン 52 ml を入れ、実施例 1 と同様に8時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 7.02 g (0.048 モル) を得た。これは収率 96.0% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0049】

## 実施例 1 5

ジエチルアミン塩酸塩の代わりにエチルアミン塩酸塩 5.30 g (0.065 モル) を用いた以外は、実施例 1 4 と同様に8時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 4.10 g (0.028 モル) を得た。これは収率 56.1% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0050】

## 実施例 1 6

実施例 1 と同様な装置に、ベンゾニトリル 5.16 g (0.050 モル)、アジ化ナトリウム 4.23 g (0.065 モル)、トリエチルアミン塩酸塩 8.95 g (0.065 モル)、トルエン 52 ml および水 2.6 g を入れ、85～95℃で8時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 6.12 g (0.042 モル) を得た。これは収率 83.7% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0051】

## 実施例 1 7

トルエンの代わりにベンゼン 52 ml を用いた以外は、実施例 1 と同様に8時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 6.67 g (0.046 モル) を得た。これは収率 91.2% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0052】

## 実施例 1 8

トルエンの代わりにキシレン 52 ml を用いた以外は、実施例 1 と同様に100～107℃で5時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 7.22 g (0.049 モル) を得た。これは収率 98.8% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0053】

## 実施例 1 9

トルエンの代わりにニトロベンゼン 52 ml を用いた以外は、実施例 1 と同様に100～102℃で8時間反応させた。その結果、5-フェニル-1H-テトラゾール 7.19 g (0.049 モル) を得た。これは収率 98.4% (ベンゾニトリル基準) に相当した。

## 【0054】

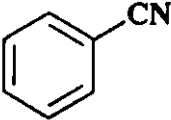
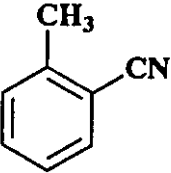
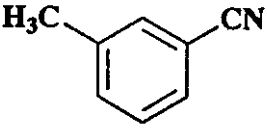
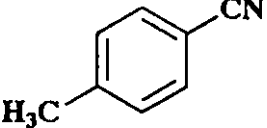
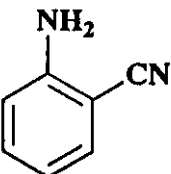
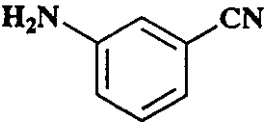
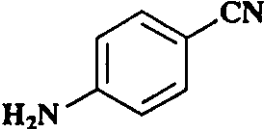
表1～6は、反応溶媒の種類と使用量、無機アジ化塩とアミン塩の種類と使用量等を変更した場合の実施例をまとめて示す。

【0055】

表1は、ニトリル体1gに対して約10mlのトルエン溶媒を用い、アジ化ナトリウムとトリエチルアミン塩酸塩をそれぞれニトリル体の1.3倍モル用いる条件で、ニトリル体の種類と反応条件（反応温度、反応時間）を変えた場合の実施例を示す。（実施例20は、ニトリル体の種類と反応条件を表1のようにした以外は、実施例1～4、10、11と同様にして反応させた。）

【0056】

【表1】

| 実施例No. | ニトリル体                                                                               | 反応条件         | 収率(%) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
| 1      |    | 95~100℃×7 hr | 96.0  |
| 3      |    | 95~100℃×24hr | 63.1  |
| 2      |    | 95~100℃×7 hr | 93.2  |
| 4      |   | 95~100℃×7 hr | 96.5  |
| 10     |  | 95~100℃×23hr | 90.8  |
| 11     |  | 95~100℃×28hr | 94.7  |
| 20     |  | 95~100℃×23hr | 92.2  |

## 【0057】

表2は、ニトリル体1gに対して約10mlのトルエン溶媒を用い、アジ化ナトリウムとトリエチルアミン塩酸塩をそれぞれニトリル体の3.0倍モル用いる条件で、ニトリル体の種類と反応条件を変えた場合の実施例を示す。(実施例21~25は、ニトリル体の種類と反応条件を表2のようにした以外は、実施例5、6と同様にして反応させた。)

## 【0058】

10

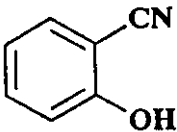
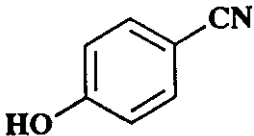
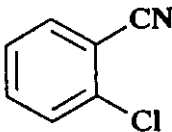
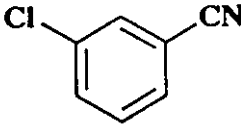
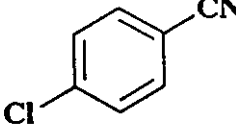
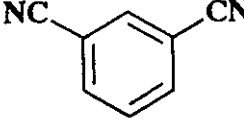
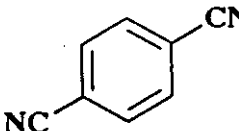
20

30

40

50

【表 2】

| 実施例No. | ニトリル体                                                                               | 反応条件         | 収率(%) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
| 5      |    | 95~100℃×5 hr | 98.0  |
| 6      |    | 95~100℃×8 hr | 82.7  |
| 21     |    | 95~100℃×7 hr | 68.9  |
| 22     |  | 95~100℃×7 hr | 100   |
| 23     |  | 95~100℃×7 hr | 99.9  |
| 24     |  | 95~100℃×7 hr | 96.9  |
| 25     |  | 95~100℃×7 hr | 100   |

## 【0059】

表3は、ニトリル体1gに対して約10~40mlのトルエン溶媒を用い、アジ化ナトリウムとトリエチルアミン塩酸塩をそれぞれニトリル体の3.0倍モル用いる条件で、ニトリル体の種類と反応条件を変えた場合の実施例を示す。(実施例26~30は、ニトリル体の種類と反応条件を表3のようにし、トルエン溶媒の使用量を変えた以外は、実施例7~9と同様にして反応させた。)

10

20

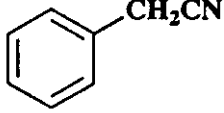
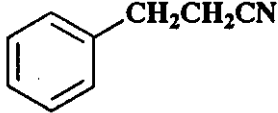
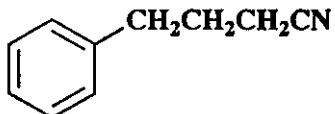
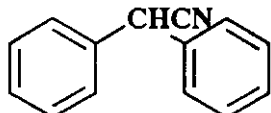
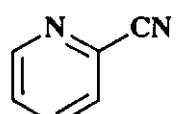
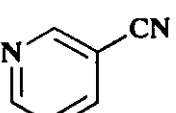
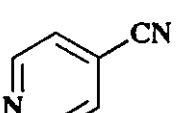
30

40

50

【0060】

【表3】

| 実施例No. | ニトリル体                                                                               | 反応条件                                          | 収率(%) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| 26     | $\text{CH}_3\text{CN}$                                                              | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 25\text{hr}$ | 90.0  |
| 7      |    | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 1\text{hr}$  | 70.7  |
| 8      |    | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 5\text{hr}$  | 93.7  |
| 9      |    | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 7\text{hr}$  | 85.3  |
| 27     |  | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 7\text{hr}$  | 47.6  |
| 28     |  | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 7\text{hr}$  | 100   |
| 29     |  | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 7\text{hr}$  | 100   |
| 30     |  | $95\sim 100^\circ\text{C} \times 7\text{hr}$  | 100   |

【0061】

表4は、ベンズニトリル1gに対して約10mlの溶媒を用い、アジ化ナトリウムとトリエチルアミン塩酸塩をそれぞれベンズニトリルの1.3倍モル用いる条件で、溶媒の種類と反応条件を変えた場合の実施例を示す。なお、P5Tは5-フェニル-1H-テトラゾールを意味する(以下同様)。

10

20

30

40

50

【0062】

【表4】

| 実施例<br>No. | 溶 媒           | 反応条件            | P 5 T 収率<br>(%) |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 17         | ベンゼン          | 76~79℃ × 8 hr   | 91.2            |
| 1          | トルエン          | 95~100℃ × 7 hr  | 96.0            |
| 18         | キシレン          | 100~107℃ × 5 hr | 98.8            |
| 19         | ニトロベンゼン       | 100~102℃ × 8 hr | 98.4            |
| 16         | トルエン+水5%(W/V) | 85~95℃ × 8 hr   | 83.7            |

10

【0063】

表5は、ベンズニトリル1gに対して約10mlのトルエン溶媒を用い、アジ化ナトリウムとアミン塩（触媒）をそれぞれベンズニトリルの1.3倍モル用いる条件で、触媒の種

20

【0064】

【表5】

| 実施例<br>No. | 触 媒                                     | 反応条件           | P 5 T 収率<br>(%) |
|------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------|
| 1          | $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  | 95~100℃ × 7 hr | 96.0            |
| 14         | $\text{Et}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ | 95~100℃ × 8 hr | 96.0            |
| 15         | $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$        | 95~100℃ × 8 hr | 56.1            |

30

【0065】

表6は、ベンズニトリル1gに対して約10mlのトルエン溶媒を用い、アジ化ナトリウムとトリエチルアミンをそれぞれベンズニトリルの1.3倍モル用いる条件で、アミン塩を形成する酸の種類と反応条件を変えた場合の実施例を示す。なお、酸のモル比は、ベンズニトリルに対するモル比である。また、実施例1においてはトリエチルアミン塩酸塩を用いたが、表においてはその酸成分を示した。

40

【0066】

【表6】

| 実施例<br>No. | 酸 (モル比)     | 反応条件         | P 5 T 収率<br>(%) |
|------------|-------------|--------------|-----------------|
| 1          | 塩酸 (1. 3)   | 95~100℃×7 hr | 9 6. 0          |
| 1 2        | 硫酸 (0. 6 6) | 95~100℃×7 hr | 9 7. 3          |
| 1 3        | 酢酸 (1. 3)   | 95~100℃×8 hr | 8 4. 4          |

10

## 【0067】

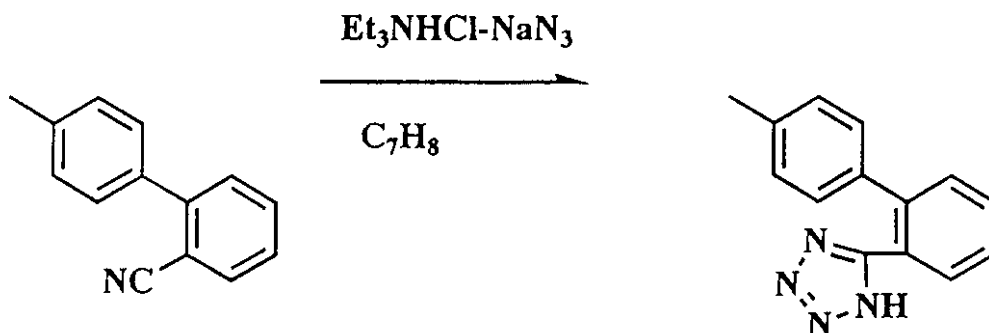
## 実施例 3 1

実施例 1 と同様な装置に、4'-メチルビフェニル-2-カルボニトリル 9. 66 g (0. 050 モル)、アジ化ナトリウム 6. 50 g (0. 100 モル)、トリエチルアミン塩酸塩 13. 77 g (0. 100 モル) およびトルエン 96. 6 ml を入れ、実施例 1 と同様の操作で 48 時間反応を行った。その結果、5-(4'-メチルビフェニル-2-イル)-1H-テトラゾール 10. 85 g (0. 046 モル) を得た。これは収率 91. 9% (4'-メチルビフェニル-2-カルボニトリル基準) に相当した。以下に、反応を化学式で示す。

20

## 【0068】

## 【化 3】



30

## 【0069】

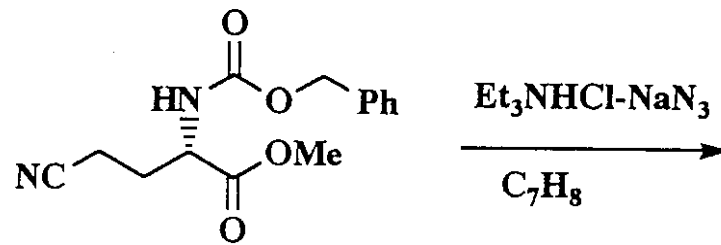
## 実施例 3 2

実施例 1 と同様な装置に、メチル (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-シアノブチレート 77. 3 g (0. 28 モル)、アジ化ナトリウム 27. 3 g (0. 42 モル)、トリエチルアミン塩酸塩 57. 7 g (0. 42 モル) およびトルエン 280 ml を入れ、82~83℃に加熱して 24 時間反応させた。その後に、実施例 1 と同様な操作を行い、結晶を濾取した。さらに、メタノール、水で再結晶させた後、結晶を濾取して乾燥させた。その結果、メチル (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(テトラゾール-5-イル) ブチレート 67. 7 g (0. 21 モル) を得た。これは収率 75. 8% [メチル (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-シアノブチレート基準] に相当した。以下に、反応を化学式で示す。

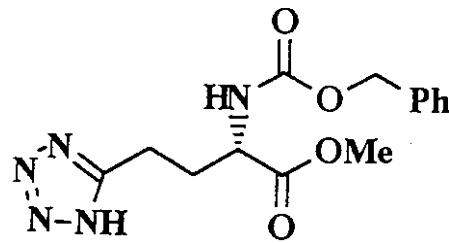
40

## 【0070】

## 【化 4】



10



【 0 0 7 1 】

20

【発明の効果】

本発明によって、反応の制御が容易で、副反応を抑え、安価な原料で、一般式（3）で表される5-置換テトラゾール類（ただし、1-（テトラゾリルビフェニルメチル）イミダゾール誘導体を除く）を収率よく、容易、且つ安全に製造することができる。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 小黒 清人  
兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内
- (72)発明者 大賀 俊一  
兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内
- (72)発明者 徳永 敬人  
兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内
- (72)発明者 光井 順  
兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内
- (72)発明者 織田 亮三  
兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内

審査官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 特開平07-002805 (JP, A)  
特開平02-108677 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
C07D257/04  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)