

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5247959号
(P5247959)

(45) 発行日 平成25年7月24日(2013.7.24)

(24) 登録日 平成25年4月19日(2013.4.19)

(51) Int.Cl. F 1
C07C 209/10 (2006.01) C O 7 C 209/10
C07C 211/52 (2006.01) C O 7 C 211/52

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2001-245929 (P2001-245929)	(73) 特許権者	000242002
(22) 出願日	平成13年8月14日 (2001.8.14)		北興化学工業株式会社
(65) 公開番号	特開2002-145833 (P2002-145833A)		東京都中央区日本橋本石町四丁目4番20号
(43) 公開日	平成14年5月22日 (2002.5.22)	(72) 発明者	楠 雅幸
審査請求日	平成20年7月15日 (2008.7.15)		神奈川県厚木市戸田1417-15 ベルメゾン103
審判番号	不服2011-27733 (P2011-27733/J1)	(72) 発明者	保原 智
審判請求日	平成23年12月26日 (2011.12.26)		神奈川県厚木市妻田南一丁目21番41-411号
(31) 優先権主張番号	特願2000-262047 (P2000-262047)		合議体
(32) 優先日	平成12年8月31日 (2000.8.31)		審判長 井上 雅博
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		審判官 大畑 通隆
			審判官 齋藤 恵

最終頁に続く

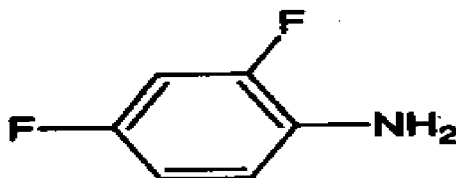
(54) 【発明の名称】 2, 4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

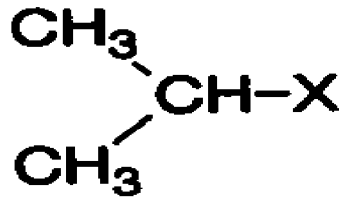
【化1】



(I)

で表される 2, 4-ジフルオロアニリンと、2, 4-ジフルオロアニリンに対して 1 ~ 2 倍モルの一般式(II)

【化2】



(II)

(式中Xは臭素原子を表す)で表されるイソプロピルブロマイドを反応させるにあたり、反応容器中にあらかじめ2,4-ジフルオロアニリンと、2,4-ジフルオロアニリンに対して0.5倍モル未満のイソプロピルブロマイドを入れておくか、あるいは2,4-ジフルオロアニリンのみを入れておき、無溶媒、或いは高沸点溶媒の存在下、常圧下に反応温度を100~200の範囲に保持して、反応に用いる残りのイソプロピルブロマイドあるいは反応に用いる全量のイソプロピルブロマイドを、滴下して加えて反応させることを特徴とする、2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法。

10

【請求項2】

反応を無溶媒、常圧下、100~200の範囲で行うことを特徴とする請求項1に記載の2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法。

【請求項3】

20

反応を高沸点溶媒の存在、常圧下、100~200の範囲の温度で行うことを特徴とする請求項1に記載の2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法。

【請求項4】

高沸点溶媒が沸点100以上である溶媒を用いることを特徴とする請求項1または請求項3に記載の2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【発明が属する技術分野】

【0001】

本発明は、2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンの製造方法に関する。さらに詳しくは、医薬、農薬中間体として有用な2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンを安全で簡便な方法で高収率かつ安価に製造する方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

2,4-ジフルオロ-N-イソプロピルアニリンは、除草剤の中間体として使用されている。例えば、PCT国際公開特許第0010984号公報、PCT国際公開特許第9811079号公報、PCT国際公開特許第9838176号公報、特開平12-63379号公報、特開平12-72755号公報、特開平12-72756号公報、特開平10-251238号公報、特開平11-180965号公報などに記載の化合物の中間体として使用されている。

【0003】

40

また、医薬中間体として特開平11-158149号公報に記載の化合物にも使用されている。

【0004】

アニリン類のイソプロピルハライドによるアルキル化でN-イソプロピルアニリン類を製造する方法は、以下の報告がある。

【0005】

1 ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー、24巻、1551頁(1959年)には、イソプロピルブロマイドとイソプロピルブロマイドに対し2当量の3-クロロアニリンを加え、無溶媒で加熱還流し、N-イソプロピル-3-クロロアニリンを得る方法が記載されている。

50

【 0 0 0 6 】

2 ドイツ国特許公開第 2 2 1 1 7 3 号公報には、DMF 溶媒中で、等モルのアニリンとイソプロピルブロマイドを 9 0 ~ 1 4 5 の温度で加熱して、N - イソプロピルアニリンを得る方法が記載されている。

【 0 0 0 7 】

3 米国特許第 5 5 4 3 5 6 9 号公報には、イソプロピルブロマイドとイソプロピルブロマイドに対し 1 . 1 当量のアニリンを加え、無溶媒で 1 5 0 に加熱し、N - イソプロピルアニリンを得る方法が記載されている。

【 0 0 0 8 】

4 ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー、9 9 2 頁 (1 9 3 0 年) には、イソプロピルブロマイドとイソプロピルブロマイドに対し 2 . 2 5 当量のアニリンを加え、無溶媒で加熱還流し、N - イソプロピルアニリンを得る方法が記載されている。

10

【 0 0 0 9 】

これらの方法では、収率が低かったり、原料のアニリン類をイソプロピルハライドより多く使用したり、反応溶媒にジメチルホルムアミドを使用する必要がある。

【 0 0 1 0 】

さらに、これらの方法には、2 , 4 - ジフルオロアニリンを用いた反応例は記載されていない。

【 0 0 1 1 】

2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの一般的合成法としては、2 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン、アセトンおよび水素を用いた還元的イソプロピル化反応が知られている。

20

【 0 0 1 2 】

例えば、特開平 4 - 2 1 1 0 3 9 号公報には、4 - フルオロニトロベンゼンなどの置換ニトロベンゼン誘導体とアセトンをアルコニル溶媒中、触媒量のパラジウム炭素存在下に加圧水素添加することにより、N - イソプロピルアニリン類をワンポット反応で得る方法が記載されている。

【 0 0 1 3 】

また、特開平 2 - 2 4 9 号公報には、2 , 4 - ジフルオロニトロベンゼンなどのフッ素置換ニトロベンゼン誘導体とアルデヒド類またはケトン類をアルコール溶媒中、白金触媒および触媒量の硫酸存在下に加圧水素添加することにより、フッ素置換 - N - アルキルアニリン類をワンポット反応で得る方法が記載されている。

30

【 0 0 1 4 】

さらに、特開平 1 1 - 1 5 8 1 4 9 号公報には、2 , 4 - ジフルオロアニリンとアセトンを硫酸存在下にテトラヒドロフラン溶媒中で縮合し、次いで、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元反応により、2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを合成する方法が記載されている。

【 0 0 1 5 】

しかし、これらの方法は、通常の設定で使用すると爆発の危険がある水素を使用したり、比較的高価な水素化ホウ素ナトリウムを使用する必要がある。

40

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 6 】

このような状況下にあつて、簡便な方法で目的とする 2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを高収率、高純度で、しかも安価に製造する方法の開発が望まれている。本発明はこうした要望に合致した 2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの新規製造方法を提供することを目的としている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 7 】

本発明者らは、上記の課題を解決するために、安価で工業的に容易に入手できるイソプロピルハライドを用いた 2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの合成法を鋭意

50

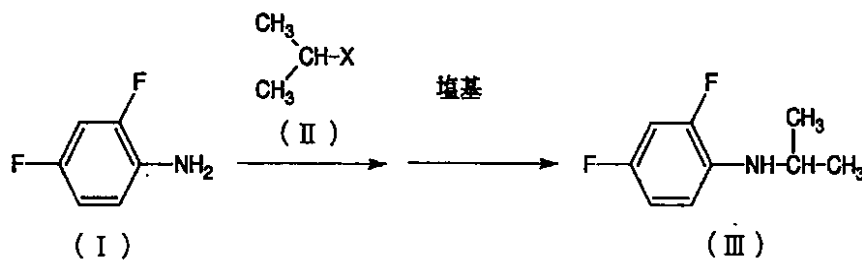
検討した。その結果、簡便かつ収率よく 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明に係わる 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの製造方法は、下記に示したとおり、式 (I) の 2, 4 - ジフルオロアニリンと一般式 (II) で表されるイソプロピルハライドとを無溶媒または高沸点溶媒の存在下に常圧或いは加圧条件下、80 以上の温度に保持して反応させることにより、所望どおりの 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリン (III) を製造することを特徴としている。

【0018】

なお、化学名の後の () 内数字は化学名の番号と対応していることを示す。

【0019】

【化3】



【発明を実施するための形態】

【0020】

次に、本発明の方法で、目的物の 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリン (III) を製造する方法を具体的に説明する。

【0021】

本発明は、上記のとおり、式 (I) で表される 2, 4 - ジフルオロアニリンと一般式 (II) で表されるイソプロピルハライドとを無溶媒或いは高沸点溶媒の存在下に、常圧或いは加圧下に 80 以上の温度に保持して反応させ、2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリン (III) を製造するものである。

【0022】

この反応の原料である 2, 4 - ジフルオロアニリン (I) およびイソプロピルハライド (II) はすべて公知化合物であり、使用するイソプロピルハライドはイソプロピルクロライド、イソプロピルブロマイド、イソプロピルアイオダイドである。

【0023】

反応温度は 80 以上の温度が使用できるが、好ましくは 100 から 200 の温度範囲が使用される。

【0024】

反応を行うにあたっては、イソプロピルハライドの沸点が低いいため、使用する 2, 4 - ジフルオロアニリンに対しイソプロピルハライドを 0.5 当量以上加えると反応温度がなかなか上がらず、反応時間が長くなる。従って、80 以上の温度を保ちつつ温度が下がらない範囲でイソプロピルハライドを少量ずつ滴下して反応させることにより、反応時間を大幅に短縮することができる。

【0025】

反応時の圧力は常圧でも行えるが、イソプロピルクロライドを使用する場合などは沸点が低いいため、反応時間を短縮するために、例えば耐圧製反応容器中に封入して加熱したり、オートクレーブ中で反応を行うなど、加圧して反応させることが望ましい。

【0026】

加圧する場合の圧力としては、1.1 気圧 ~ 100 気圧までの範囲が使用できるが、好ましくは、1.1 気圧 ~ 20 気圧までである。

【0027】

10

20

30

40

50

イソプロピルハライドの添加量は、2, 4 - ジフルオロアニリンに対し0.5 ~ 3倍モルが用いられるが、好ましくは1 ~ 2倍モルが使用される。反応は殆ど定量的に進行し、目的物は使用するハライドのハロゲンが脱離して生じるハロゲン化水素酸の塩となり、副反応もほとんど起こらない。

【0028】

反応終了後は、使用した2, 4 - ジフルオロアニリンと1当量以上の無機塩基を含む水溶液を加えて中和し、必要によっては抽出などの操作により水層から容易に分離することができる。使用できる無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、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、炭酸バリウムなどが挙げられる。

10

【0029】

中和後、得られた目的物の粗2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを必要に応じて蒸留することにより、高純度の2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを得ることができる。

【0030】

この反応は、主として無溶媒で行うが、場合により比較的沸点の高い溶媒を加えて行うこともできる。使用できる溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、n - オクタンなどの炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、エチレングリコール、2 - メトキシエタノールなどのアルコール系溶媒、ピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリンなどのアミン系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1, 3 - ジメチルイミダゾリジノン、N - メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシド、スルホランなどが挙げられる。

20

【0031】

使用する溶媒の沸点は、80 以上がよく、さらに好ましくは、100 以上の沸点を有する溶媒である。溶媒の添加量は、反応に使用する2, 4 - ジフルオロアニリンの体積の0.1倍以上が使用できるが、好ましくは0.5から5倍量である。

【0032】

また、有機塩基を添加して反応を行うこともできる。

30

【0033】

使用できる塩基としては、ピリジン、2, 6 - ルチジン、キノリンなどのヘテロ環アミン類、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンなどのアニリン類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリノルマルブチルアミンなどの3級アミン類、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどの環状アミン類などがある。使用する塩基の添加量は、2, 4 - ジフルオロアニリンに対し0.01当量以上であり、好ましくは、0.05 ~ 2当量である。

【0034】

以上説明した本発明の2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの製造方法は、従来のイソプロピルハライドを用いるアルキル化方法に比べ、原料の2, 4 - ジフルオロアニリンを過剰に使用することなく反応時間を短縮でき、さらに副反応が少なく収率も高い。また、原料とするイソプロピルハライドは安価であり、取り扱いや入手が容易である。

40

【0035】

以下に実施例を示して、本発明の製造方法の詳細を例示する。

【0036】

なお、純度の分析は、ガスクロマトグラフィーを用いて以下の条件で行った。

装置：島津 GC - 14A

カラム：Silicone OV - 17 10% / Chromosorb WL = 2M

50

3 mm

分析条件：80 2 min. hold ~ 20 / min. 昇温 ~ 280

検出器：TCD

【0037】

実施例 1

1 L 容量の 4 頸フラスコに 2, 4 - ジフルオロアニリン 200 g およびイソプロピルブロマイド 90 g を加え、加熱還流した。温度が徐々に上昇し、120 に達した時点でイソプロピルブロマイド 140 g を 120 を保持しながら少量ずつ滴下した。4 時間で全量を滴下し、更に 130 で 30 分間加熱し、反応を終了した。

【0038】

反応終了後、100 で反応溶液中に水 200 ml を加え、2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの臭化水素酸塩を溶解した。反応液を室温にもどし、反応液中に 25% 水酸化ナトリウム 280 ml を加え 20 分間室温で攪拌し、分離した油状物を分液後、水層をトルエン 50 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄し、減圧下溶媒を溜去すると、目的とする 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンが淡赤色油状物として 253 g 得られた。減圧蒸留にて精製すると無色の油状物 233.6 g が得られた (収率 88.7%, 沸点 86 - 87 / 24 hPa)。

【0039】

ガスクロマトグラフィーにて、得られた油状物中の 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの純度を分析すると 99.9% であった。

【0040】

実施例 2 (加圧反応)

圧力計の付いた 200 ml 容量のステンレス製反応容器に 2, 4 - ジフルオロアニリン 12.9 g およびイソプロピルクロライド 16 g を封入し、160 の油浴中で 6 時間加熱した。この間、圧力計は 10 ~ 15 気圧を示した。室温まで冷却後、反応容器内の圧力を常圧に戻し、水 80 ml を加えて生成した 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの塩酸塩を溶解した。2N - 水酸化ナトリウム 70 ml を加え、トルエン 100 ml で抽出した。飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を溜去すると、暗赤色の油状物 16 g が得られた。

【0041】

得られた粗油状物中の 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの純度をガスクロマトグラフィーにて分析すると 92% であった。

【0042】

実施例 3

100 ml 容量の 4 頸フラスコに 2, 4 - ジフルオロアニリン 12.9 g、キシレン 10 ml およびイソプロピルブロマイド 4.9 g を加え、加熱還流した。温度が徐々に上昇し、120 に達した時点でイソプロピルブロマイド 8.6 g を 120 を保持しながら少量ずつ滴下した。1.5 時間で全量を滴下し、更に 120 で 5 時間加熱し、反応を終了した。

【0043】

反応終了後、100 の反応溶液中に水 50 ml を加え、2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの臭化水素酸塩を溶解した。2N - 水酸化ナトリウム 70 ml を加え、トルエン 100 ml で抽出した。飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を溜去すると暗赤色の油状物 16 g が得られた。

【0044】

ガスクロマトグラフィーにて 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの純度を分析すると 93% であった。

【0045】

比較製造例 1

100 ml 容量の 4 頸フラスコに 2, 4 - ジフルオロアニリン 12.9 g およびイソ

10

20

30

40

50

ロピルプロマイド 12.3 g を加え、6 時間加熱還流した。この間、温度は 73 ~ 80 であった。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、水 80 ml を加えて、生成した 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの臭化水素酸塩を溶解した。2 N - 水酸化ナトリウム 70 ml を加え、トルエン 100 ml で抽出した。飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を溜去すると暗赤色の油状物 14 g が得られた。

【0046】

ガスクロマトグラフィーにて、得られた油状物中の 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンの純度を分析すると 22 % であり、原料の 2, 4 - ジフルオロアニリンが 77 % 残存していた。

【発明の効果】

【0047】

本発明によれば、極めて容易な方法で副反応を伴わずに 2, 4 - ジフルオロ - N - イソプロピルアニリンを収率よく製造することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平2 - 249 (JP, A)
特開平6 - 271513 (JP, A)
J. Org. Chem., 1959年, 24, 1551 - 1553

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 1/00-409/44
C07B 31/00-63/04
CAPLUS (STN)
CASREACT (STN)
REGISTRY (STN)