

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3817736号
(P3817736)

(45) 発行日 平成18年9月6日(2006.9.6)

(24) 登録日 平成18年6月23日(2006.6.23)

(51) Int. Cl.

C07D 241/44 (2006.01)

F I

C O 7 D 241/44

請求項の数 7 (全 8 頁)

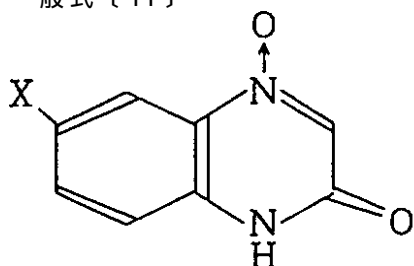
<p>(21) 出願番号 特願平7-521710 (86) (22) 出願日 平成7年2月8日(1995.2.8) (86) 国際出願番号 PCT/JP1995/000173 (87) 国際公開番号 W01995/022531 (87) 国際公開日 平成7年8月24日(1995.8.24) 審査請求日 平成14年2月1日(2002.2.1) (31) 優先権主張番号 特願平6-20296 (32) 優先日 平成6年2月17日(1994.2.17) (33) 優先権主張国 日本国(JP) (31) 優先権主張番号 特願平7-548 (32) 優先日 平成7年1月6日(1995.1.6) (33) 優先権主張国 日本国(JP)</p>	<p>(73) 特許権者 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 (74) 代理人 弁理士 山本 量三 (74) 代理人 弁理士 小川 利春 (72) 発明者 橋場 功 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 (72) 発明者 畑中 雅隆 山口県小野田市大字小野田6903-1 日産化学工業株式会社 小野田工場内 審査官 當麻 博文 最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式〔II〕

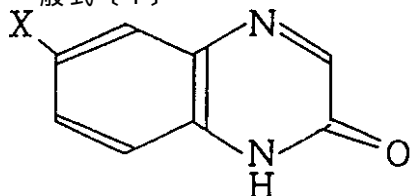


(II)

〔式中、Xはハロゲン原子、トリハロゲン置換炭素数1~5のアルキル基、ニトロ基を示す。〕

で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドを、1~20倍モルのアルカリの存在下、水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリと反応させることを特徴とする

一般式〔I〕



(I)

〔式中、Xは前記に同じ。〕

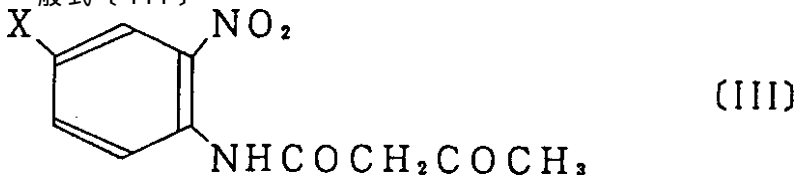
で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

【請求項2】

一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドを、1~20倍モルのアルカリの存在下、水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリと反応させた後、反応生成物を80~100の酸に添加して処理することを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

【請求項3】

一般式〔III〕



10

〔式中、Xはハロゲン原子、トリハロゲノ置換炭素数1~5のアルキル基、ニトロ基を示す。〕

で表される4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリドを、3~20倍モルのアルカリの存在下、反応させ、一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を得た後、該反応混合物と水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリを反応させることを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

20

【請求項4】

一般式〔III〕で表される4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリドを、3~20倍モルのアルカリの存在下、反応させ、一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を得た後、該反応混合物と水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリを反応させ、次に反応生成物を80~100の酸に添加して処理することを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

【請求項5】

Xがハロゲン原子である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれかに記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

30

【請求項6】

Xが塩素原子である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれかに記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

【請求項7】

Xがトリフルオロメチル基である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれかに記載の一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法に関するものである。

40

6-置換-2(1H)-キノキサリノンは、特公昭60-33389号公報に記載されているように優れた除草剤の中間体として有用である。

背景技術

6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法としては、対応する6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドを還元して製造するのが一般的である。

還元剤としては、金属亜鉛、ナトリウムボロハイドライド、亜硫酸化合物等を使用する試薬還元法、パラジウム触媒、白金触媒、ラネーニッケル触媒等を使用する水素還元法等が知られている。

触媒を使用する水素還元法では、6-置換-2(1H)-キノキサリノンの置換基の種類によっては置換基の脱離反応が起こる場合があり、これらの置換基としては、例えばハロゲン原子

50

等が挙げられる。

この置換基の脱離反応を防止するため、硫黄化合物で被毒したパラジウム触媒、白金触媒、ラネーニッケル触媒等の存在下、水素還元する方法が開発されている。

試薬還元法において、金属亜鉛を使用する還元法は収率が悪い。

ナトリウムボロハイドライドを使用する還元法は収率が高く、反応操作も比較的容易であるが価格が高い欠点がある上、しばしば反応が過度に進行した還元体が副生することがある。

亜硫酸化合物を使用する還元法は安価ではあるが、2,3-ジヒドロキシキノキサリン化合物が副生し、収率が悪い。

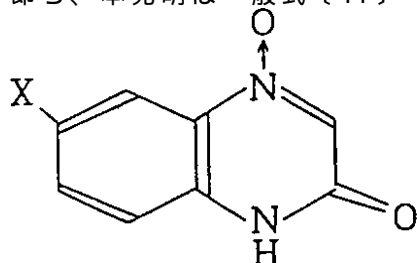
硫黄化合物で被毒したパラジウム触媒、白金触媒、ラネーニッケル触媒の存在下、水素還元する方法には触媒の調製に高度な技術が要求され、しばしば還元速度が低下したり、置換基の脱離反応が抑制されない場合がある。

更に、上記触媒を使用する6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキシドのアルカリ塩が析出したスラリー系の水素還元は困難であり、水素還元を進行させるためには、6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキシドのアルカリ塩を溶解する必要がある。

発明の開示

本発明者等は、上記還元反応の欠点等を克服すべく鋭意検討した結果、安価な水酸化アルカリ及び/又は硫化アルカリを使用する還元反応により、転化率及び選択率が大幅に向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は一般式〔II〕

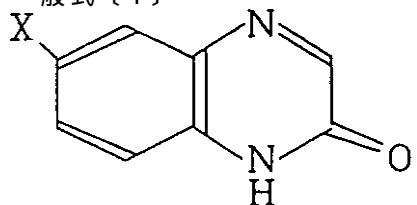


〔II〕

〔式中、Xはハロゲン原子、トリハロゲノ置換炭素数1~5のアルキル基、ニトロ基を示す。〕

で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキシドを、1~20倍モルのアルカリの存在下、水酸化アルカリ及び/又は硫化アルカリと反応させることを特徴とする

一般式〔I〕



〔I〕

〔式中、Xはハロゲン原子、トリハロゲノ置換炭素数1~5のアルキル基、ニトロ基を示す。〕

で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法、

一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキシドを、1~20倍モルのアルカリの存在下、水酸化アルカリ及び/又は硫化アルカリと反応させた後、反応生成物を80~100の酸に添加して処理することを特徴とする一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法、

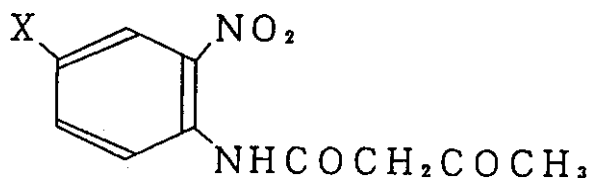
一般式〔III〕

10

20

30

40



で表される4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリドを、3~20倍モルのアルカリの存在下、反応させ、一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を得た後、該反応混合物と水酸化アルカリ及び/又は硫化アルカリを反応させることを特徴とする一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法及び

10

一般式〔III〕で表される4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリドを、3~20倍モルのアルカリの存在下、反応させ、一般式〔II〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を得た後、該反応混合物と水酸化アルカリ及び/又は硫化アルカリを反応させ、次に反応生成物を80~100の酸に添加して処理することを特徴とする一般式〔I〕で表される6-置換-2(1H)-キノキサリノンの製法に関するものである。

上記式において、Xとしては、ハロゲン原子、トリハロゲノ炭素数1~5アルキル基、ニトロ基等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等が挙げられる。

トリハロゲノ置換炭素数1~5のアルキル基としては、トリフルオロメチル基、トリフルオロ-n-ブチル基、トリクロロメチル基、トリクロロ-n-プロピル基、トリプロモメチル基、トリプロモ-n-ブチル基、トリヨードメチル基、トリヨード-i-プロピル基等が挙げられる。

20

一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドの製法について以下に述べる。

一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドは、一般式〔III〕の4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリドとアルカリから製造することができる。

アルカリとしては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、そのまま、又はアルカリ水溶液等の形態で使用される。

アルカリの使用量としては、一般式〔III〕の4-ハロゲノ-2-ニトロアセトアセトアニリド

30

に対して通常3~20倍モルの範囲、望ましくは3~5倍モルの範囲が良い。

アルカリとして水酸化ナトリウムを使用すると、反応混合物は生成する一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのナトリウム塩が析出しスラリーとなる。

又、アルカリとして水酸化カリウムを使用すると、反応混合物は生成する一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのカリウム塩は析出せず均一溶液となり反応操作等は簡便となるが、水酸化カリウムは水酸化ナトリウムに比し高価であり、一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドの収率も数%低下する傾向がある。

本工程は必要に応じて水の外、有機溶媒を使用することもできる。

有機溶媒としては、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジメチルイミダゾリジノン等が挙げられ、これらを組み合わせて使用することもできる。

40

水と有機溶媒を組み合わせると一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイド及びそのアルカリ塩の収率が向上する。

反応温度としては、通常0~100の範囲、望ましくは50~80の範囲が良い。

生成した一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩の反応混合物を、酸処理することにより一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドを製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、そのまま、又は酸水溶液等の形態で使用される。

酸の使用量としては、反応混合物を酸性にする量が使用される。

50

酸処理の温度としては、通常0~100 の範囲、望ましくは0~40 の範囲が良い。

得られた一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドの水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応について以下に述べる。

アルカリの使用量としては、一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドに対して通常1~20倍モルの範囲、望ましくは1~2倍モルの範囲が良い。

水酸化ナトリウムの使用量が一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドに対して3.0倍モルの範囲を越える場合、反応系は一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのナトリウム塩が析出しスラリーとなる。

水酸化ナトリウムの使用量が一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドに対して1~3.0倍モルの範囲の場合、反応系は一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリ 10
ノン-N-オキサイドのナトリウム塩が析出することがなく、均一溶液となる。

又、アルカリとして水酸化カリウムを使用すると、反応系は生成する一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのカリウム塩は析出せず均一溶液となり、反応操作等は簡便となるが水酸化カリウムは水酸化ナトリウムに比し高価であり、一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンの収率が数%低下する傾向がある。

即ち、一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドを出発物質とする場合のアルカリ使用量は、通常一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドに対して1~3.0倍モルの範囲が良い。

更に、上述の一般式〔III〕の4-ハロゲン-2-ニトロアセトアセトアニリドから生成した一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混 20
合物を、そのまま水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応に供することもできる。

尚、一般式〔III〕の4-ハロゲン-2-ニトロアセトアセトアニリドから生成した一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を、水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリにより還元反応を行う場合、新たにアルカリを転化する必要はない。

又、一般式〔III〕の4-ハロゲン-2-ニトロアセトアセトアニリドから生成した一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を別、分離して、水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応に供することもできる。

水硫化アルカリとしては、水硫化ナトリウム、水硫化カリウム等が挙げられる。 30

硫化アルカリとしては、硫化ナトリウム、硫化カリウム等が挙げられる。

水硫化アルカリ及び硫化アルカリはそれぞれ単独で使用しても良いし、混合して使用することもできる。

水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリの使用量としては、通常一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドに対して、1.0~20倍モルの範囲、望ましくは1.5~3倍モルの範囲が良い。

水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリは固体のまま使用しても良いし、水溶液としても使用することができる。

水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応は、常圧でも加圧でも行うことができる。 40

水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応温度としては、通常0~200 の範囲、望ましくは40~100 の範囲が良い。

本還元反応は必要に応じて水の外、有機溶媒を使用することもできる。

有機溶媒としては、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジメチルイミダゾリジノン等が挙げられ、これらを組み合わせて使用することもできる。

水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応は、還元剤が安価な上、一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドの還元反応が過度に進むことがなく、転化率及び選択率が大幅に向上するため経済性が高い。

更に、本発明の水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリによる還元反応の特徴は、一般式 50

〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩が析出したスラリー系に適用しても還元反応は円滑に進行するため、一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイド及びそのアルカリ塩を単離、溶解して使用する必要はない。

従って、一般式〔III〕の4-ハロゲン-2-ニトロアセトアセトアニリドから生成した一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩が析出したスラリー系に、本発明の還元反応を適用すると操作性、装置面等から経済性が高くなり、特に一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのナトリウム塩が析出したスラリー系は、使用する水酸化ナトリウム等が安価なため経済性が更に向上する。

次に、生成した一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンのアルカリ塩の酸処理法について以下に述べる。

10

一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンは、一般に各種溶媒に対して溶解度が低いので反応生成物を酸性にした後ろ過、洗浄することにより定量的に一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンを得ることができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、そのまま、又は酸水溶液等の形態で使用される。

酸の使用量としては、通常反応生成物を酸性にする量が使用される。

酸処理の温度としては、通常80～100の範囲、望ましくは90～100の範囲が良い。

酸処理方法としては、酸に反応生成物を添加する方法が望ましい。

酸に反応生成物を添加すると、析出する一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンの結晶の粒径が大きく、ろ過性が向上し乾燥も容易である。

20

反応生成物を酸に添加すると、析出する一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンの結晶の粒径が小さく、ろ過性が悪く乾燥が困難な場合がある。

又、このようにして得られた一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンは、必要に応じて更にアルカリ及び酸処理、再結晶、クロマトグラフィー等の手段により精製することができる。

尚、一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンはチオニルクロライド等の塩素化剤と反応させ、2-クロル-6-置換キノキサリンに容易に導くことができる。

更に、一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンのアルカリ塩も少量の一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンの存在下、チオニルクロライド等の塩素化剤と反応させ、2-クロル-6-置換キノキサリンに容易に導くことができる。

30

本発明に従うと、安価な水硫化アルカリ及び/又は硫化アルカリを還元剤として使用することにより、一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドから一般式〔II〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノンを容易に高転化率、高選択率で得ることができる。

又、一般式〔III〕の4-ハロゲン-2-ニトロアセトアセトアニリドを使用して、生成する一般式〔I〕の6-置換-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのアルカリ塩を含有する反応混合物を、そのまま還元反応に供することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

40

6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイド20g、水酸化ナトリウム6g及び水200gを500mlのフラスコに仕込み、80で15%水硫化ナトリウム水溶液60gを2時間で添加して10時間反応させた。

反応後、少量の不溶物をろ過し赤色透明なる液を得た。

この赤色透明なる液に、20の5%塩酸水溶液300mlを添加したところ、微細な結晶が析出した。

析出した結晶をろ別し、水で2回洗浄後乾燥したところ6-クロル-2(1H)-キノキサリノン17g(収率92.5%)を得た。

得られた結晶の粒径は1ミクロンであった。

実施例2

50

実施例1と同様に反応させて得た赤色透明なる液を、90 に維持した5%塩酸水溶液300mlに徐々に添加した後、30 に冷却したところ、粒径の大きな結晶が析出した。

析出した結晶をろ別し、水で2回洗浄後乾燥したところ6-クロル-2(1H)-キノキサリノン17g(収率92.5%)を得た。

得られた結晶の粒径は10~30ミクロンで実施例1に比しる過性が向上し乾燥速度が早かった。

実施例3

水酸化ナトリウム8g、水50g及びトルエン20gを500mlのフラスコに仕込み、60 で4-クロル-2-ニトロアセトアセトアニリド10gを30分間で添加して3時間反応させた。

生成した6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのナトリウム塩を含むスラリー反応混合物に、80~90 で15%水酸化ナトリウム水溶液26gを2時間で添加した後、80~90 で8時間反応させた。

反応後、反応混合物を熱時ろ過し、得られた少量の固体を水で3回洗浄した。

この固体とろ液の混合物に、20 の10%塩酸水溶液200mlを添加したところ、微細な結晶が析出した。

析出した結晶をろ別し、水で2回洗浄後乾燥したところ6-クロル-2(1H)-キノキサリノン5.7g(収率80%)を得た。

得られた結晶の粒径は1ミクロンであった。

実施例4

実施例3と同様に反応させて得た少量の固体とろ液の混合物を、90 に維持した10%の塩酸水溶液200mlに徐々に添加した後、30 に冷却したところ、粒径の大きな結晶が析出した。

析出した結晶をろ別し、水で2回洗浄後乾燥したところ6-クロル-2(1H)-キノキサリノン5.8g(収率81%)を得た。

得られた結晶の粒径は10~30ミクロンで実施例3に比しる過性が向上し乾燥速度が早かった。

実施例5

水酸化ナトリウム12g及び水75gを500mlのフラスコに仕込み、60 で4-クロル-2-ニトロアセトアセトアニリド15gを徐々に添加して2時間反応させた。

生成した6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドのナトリウム塩を含む暗赤色のスラリー反応混合物に、60 で15%水酸化ナトリウム水溶液22.9gを添加した後、100 で4時間反応させた。

反応後、反応混合物を20 に冷却後ろ過し、固体を得た。

この固体を、90 に維持した10%塩酸水溶液100mlに徐々に添加した後、30 に冷却したところ、粒径の大きな橙色の結晶が析出した。

析出した結晶をろ別し、水で2回洗浄後乾燥したところ6-クロル-2(1H)-キノキサリノン9.0g(収率85%)を得た。

参考例1

1Lのフラスコに、トルエン100g、水300g及び水酸化ナトリウム48gを仕込んだ。

60 で攪拌しながら、4-クロル-2-ニトロアセトアセトアニリド51.2gを少量づつ添加した。

2時間反応後、30 に冷却し、析出した6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドナトリウム塩をろ別した。

この6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイドナトリウム塩を水に溶解後、10重量%塩酸水溶液で酸性とし析出した固体をろ別、水洗、乾燥して6-クロル-2(1H)-キノキサリノン-N-オキサイド35g(収率90%)を得た。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭60-158184(JP,A)
特開昭64-16772(JP,A)
特開平6-145118(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D241/44
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)