

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4176201号
(P4176201)

(45) 発行日 平成20年11月5日 (2008. 11. 5)

(24) 登録日 平成20年8月29日 (2008. 8. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 213/61

(2006. 01)

C O 7 D 213/61

C O 7 D 213/71

(2006. 01)

C O 7 D 213/71

請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-248037
 (22) 出願日 平成10年9月2日 (1998. 9. 2)
 (65) 公開番号 特開2000-80082 (P2000-80082A)
 (43) 公開日 平成12年3月21日 (2000. 3. 21)
 審査請求日 平成16年9月17日 (2004. 9. 17)

(73) 特許権者 000001085
 株式会社クラレ
 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地
 (72) 発明者 桑山 知也
 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式
 会社クラレ内
 (72) 発明者 浅沼 五朗
 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式
 会社クラレ内
 審査官 福井 悟

最終頁に続く

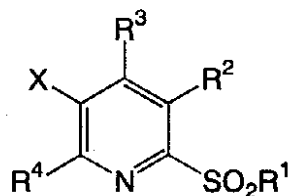
(54) 【発明の名称】 5-ハロゲノ-2-置換ピリジンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

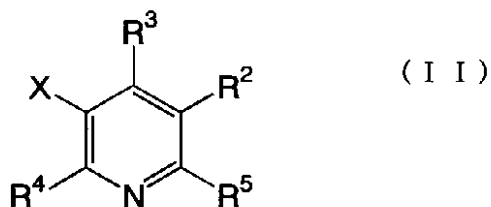


(I)

(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、R²、R³およびR⁴は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)

で示される 5-ハロゲノ-2-スルホニルピリジン誘導体をアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤と反応させることを特徴とする一般式 (II)

【化 2】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記定義の通りであり、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。) 10

で示される 5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジンの製造方法に関する。本発明により製造される 5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジンは、医薬及び農薬の合成中間体として有用な化合物である。例えば 5 - ブロモ - 2 - メチルピリジンは、血圧上昇抑制物質（アンジオテンシン II）レセプター拮抗薬の合成中間体として有用である（バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters]、1994 年、4 巻、99 ~ 104 頁参照）。また、5 - クロロ - 2 - メチルピリジンは、殺虫剤および殺菌剤の合成中間体として有用である（特開平 8 - 295663 号参照）。 20

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジン、例えば 5 - ブロモ - 2 - メチルピリジンを製造する方法としては、1 2 - ピコリンを分子状臭素によって塩化アルミニウムの存在下に直接臭素化する方法（バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters]、1994 年、4 巻、99 ~ 104 頁参照）、2 3 - ブロモピリジン - N - オキシドを Meldrum's Acid（2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン）と反応させたのち加水分解して 5 - ブロモ - 2 - ピリジニル酢酸へ誘導し、さらに脱炭酸反応させることによりメチル基を導入する方法（テトラヘドロン [Tetrahedron]、1997 年、8257 ~ 8268 頁参照）などが知られている。 30

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、前述 1 の方法は、臭素化反応においてピリジン環の 3 位が臭素化された異性体が 44 % の割合で副生し、5 - ブロモ - 2 - メチルピリジンの収率は 25 % と低い。一方、2 の方法も、3 - ブロモピリジン - N - オキシドを Meldrum's Acid と反応させる際、異性体の副生が避けられず、5 - ブロモ - 2 - メチルピリジンの収率は 13 % と低い。したがって、これらの方法は工業的に有利な製造方法とは言い難い。 40

【 0 0 0 4 】

しかして、本発明の目的は、5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジンを収率よく、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

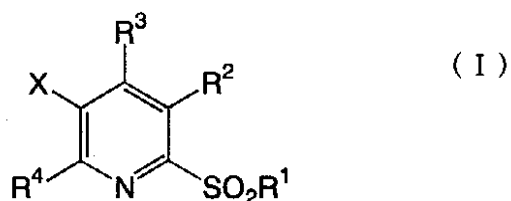
【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、上記の目的は、一般式（I）

【 0 0 0 6 】

【化 3】



【 0 0 0 7 】

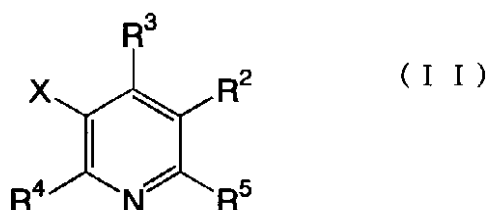
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 X はハロゲン原子を表す。)

10

で示される 5 - ハロゲン - 2 - スルホニルピリジン誘導体 (以下、5 - ハロゲン - 2 - スルホニルピリジン (I) と略記する。) をアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤と反応させることを特徴とする一般式 (II)

【 0 0 0 8 】

【 化 4 】



20

【 0 0 0 9 】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記定義の通りであり、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)

で示される 5 - ハロゲン - 2 - 置換ピリジン (以下、5 - ハロゲン - 2 - 置換ピリジン (II) と略記する。) の製造方法を提供することによって達成される。

【 発明の実施の形態 】

【 0 0 1 0 】

30

上記一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が表すアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；t-ブチルジメチルシリルオキシ基、t-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基などが挙げられる。

R^1 および R^5 が表すアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。これらのアリール基、アラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；t-ブチルジメチルシリルオキシ基、t-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；フェニル基、パラメトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。

40

【 0 0 1 1 】

R^5 が表すアルケニル基としてはビニル基などが挙げられる。このアルケニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ

50

ピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；t-ブチルジメチルシリルオキシ基、t-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；フェニル基、パラメトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。

また、Xが表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0012】

反応は通常、溶媒の存在下に行われる。使用する溶媒は、反応に悪影響を与えない限り特に限定されるものではなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジブチルエーテルなどのエーテルなどを使用することができる。これらの溶媒は1種類を単独で用いてもよいし2種類以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) に対して5 ~ 50重量倍の範囲が好ましい。

10

【0013】

アルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤としては、例えばメチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド、ブチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウム化合物；ビニルマグネシウムクロリド、ブテニルマグネシウムブロミドなどのアルケニルマグネシウム化合物；フェニルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウム化合物；ベンジルマグネシウムクロリドなどのアラルキルマグネシウム化合物；メチルリチウム、エチルリチウムなどのアルキルリチウム化合物；フェニルリチウムなどのアリールリチウム化合物などが挙げられる。これらのアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤の使用量は、5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) 1モルに対して0.1 ~ 10モル当量の範囲が好ましく、5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジン (II) を収率よく得る観点からは、5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) 1モルに対して1 ~ 2モル当量用いるのがより好ましい。

20

【0014】

反応は、窒素などの不活性ガス雰囲気下で5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) を溶媒に溶解し、得られた溶液にアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤を添加して行うことが好ましい。反応温度は、-30 ~ 70 の範囲が好ましく、-30 ~ 30 の範囲がより好ましい。

30

【0015】

反応温度が-30 よりも低い場合、反応速度が著しく低下し、生産性が低下する傾向にある。また、反応温度が70 よりも高い場合、原料である5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) のピリジン環に結合したハロゲン原子が置換された副生成物が生成し、5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジン (II) の選択性を低下させる原因となり易い。

【0016】

このようにして得られた5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジン (II) は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で加水分解後、酢酸エチル、トルエン、ヘキサンのような溶媒で抽出し、水洗後濃縮し、得られる粗生成物を必要に応じて再結晶、蒸留、クロマトグラフィ、昇華などの操作に付すことにより精製することができる。

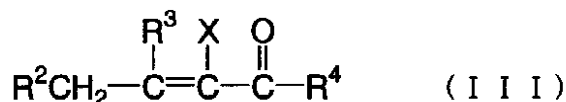
40

【0017】

なお、原料である5 - ハロゲノ - 2 - スルホニルピリジン (I) は、下記一般式 (III))

【0018】

【化5】



【 0 0 1 9 】

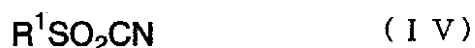
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記定義の通りである。)

で示される - ハロゲノ - , - 不飽和カルボニル化合物を、下記一般式 (I V)

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】

10



【 0 0 2 1 】

(式中、 R^1 は前記定義の通りである。)

で示されるスルホニルシアニド類と反応させることにより、容易に製造することができる。

20

【 0 0 2 2 】

【 実施例 】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【 0 0 2 3 】

参考例 1

温度計、マグネチックスターラ、ディーンシュターク型水分定量受器、冷却管を装備した内容積 50 ml の 3 口フラスコに 2 - プロモ - 2 - プテナール 14.9 g (100 mmol)、ベンゼンスルホニルシアニド 8.35 g (50.0 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml およびブタノール 1.5 ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.30 g (5.65 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 121 °C にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 7 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸分をロータリーエバポレーターで濃縮し、氷浴にて冷却して結晶を析出させた。この結晶をグラスフィルターで濾過し、5 °C 以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 5 - プロモ - 2 - ベンゼンスルホニルピリジン 14.4 g を得た (純度 98 %、ベンゼンスルホニルシアニド基準の収率 : 95 %)。

30

【 0 0 2 4 】

実施例 1

温度計、マグネチックスターラを装備し、窒素雰囲気下とした内容積 30 ml の 3 口フラスコに、5 - プロモ - 2 - ベンゼンスルホニルピリジン 1.47 g (4.93 mmol)、溶媒としてテトラヒドロフラン 10 ml を添加した後、この溶液を - 25 °C にて攪拌しながら、1 mol / L メチルマグネシウムブロミド (テトラヒドロフラン溶液) 6.0 ml (6.0 mmol) を反応液の温度を - 25 ~ - 20 °C に保ちながら 30 分間で滴下した。同温度にて 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出した。抽出液を合わせて硫酸ナトリウムにより乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色結晶として、下記の物性を有する 5 - プロモ - 2 - メチルピリジン 0.72 g を得た (純度 98 %)。

40

【 0 0 2 5 】

50

^1H -NMRスペクトル (270 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) : 2.51 (s, 3H)、7.06 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.68 (dd, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 8.4 Hz)、8.55 (d, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$)

融点: 32 ~ 33

【0026】

実施例 2

1 mol/L メチルマグネシウムブロミド (テトラヒドロフラン溶液) 6.0 ml (6.0 mmol) の代わりに、3 mol/L メチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン溶液) 2.0 ml (6.0 mmol) を用いた以外は実施例 1 と同様の方法で反応および後処理を行い、白色結晶として 5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン 0.69 g を得た (純度 98%)。

【0027】

実施例 3

温度計、マグネチックスターラを装備し、窒素雰囲気下とした内容積 50 ml の三口フラスコに、5 - クロロ - 2 - ベンゼンスルホニルピリジン 5.01 g (19.8 mmol)、溶媒としてテトラヒドロフラン 20 ml を添加した後、この溶液を 5 にて攪拌しながら、3 mol/L メチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン溶液) 7.0 ml (21.0 mmol) を反応液の温度を 5 に保ちながら 30 分間で滴下した。同温度にて 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 20 ml で 3 回抽出した。抽出液を合わせてロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の油状物質として、下記の物性を有する 5 - クロロ - 2 - メチルピリジン 2.42 g を得た (純度 99%、収率 95%)。

【0028】

^1H -NMRスペクトル (270 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm) : 2.53 (s, 3H)、7.10 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、7.54 (dd, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 8.2 Hz)、8.45 (d, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$)

【0029】

実施例 4

3 mol/L メチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン溶液) 7.0 ml (21.0 mmol) の代わりに、1 mol/L メチルマグネシウムブロミド (テトラヒドロフラン溶液) 20.0 ml (20.0 mmol) を用いた以外は実施例 3 と同様の方法で反応および後処理を行い、淡黄色の油状物質として、5 - クロロ - 2 - メチルピリジン 2.46 g を得た (純度 99%、収率 96%)。

【0030】

【発明の効果】

5 - ハロゲノ - 2 - 置換ピリジンを、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造し得る方法が提供される。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 0 3 - 2 5 5 0 7 5 (J P , A)
特開平 0 9 - 0 5 9 2 5 3 (J P , A)
国際公開第 9 9 / 0 1 8 0 7 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 211/00-213/90
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)