

(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2013-139427

(P2013-139427A)

(43) 公開日 平成25年7月18日(2013.7.18)

(51) Int.Cl.
C07D 401/04 (2006.01)F 1
C07D 401/04テーマコード (参考)
4C063

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2012-254851 (P2012-254851)	(71) 出願人	303020956
(22) 出願日	平成24年11月21日 (2012.11.21)		三井化学アグロ株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2011-270097 (P2011-270097)		東京都港区東新橋一丁目5番2号
(32) 優先日	平成23年12月9日 (2011.12.9)	(74) 代理人	110001508
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		特許業務法人 津国
		(74) 代理人	100078662
			弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100131808
			弁理士 柳橋 泰雄
		(74) 代理人	100119079
			弁理士 伊藤 佐保子
		(74) 代理人	100135873
			弁理士 小澤 圭子
		(74) 代理人	100122736
			弁理士 小園 泰弘

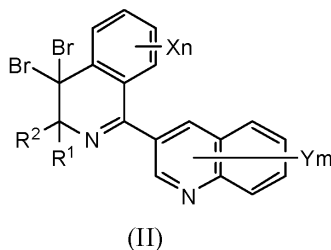
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソキノリン-4(3H)-オン類の改良合成法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 農園芸用殺菌剤として有用なイソキノリン-4(3H)-オン類を安全かつ簡便に高収率で製造する方法の提供。

【解決手段】 下記一般式(II)



で表される 4, 4 - ジブromo - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン化合物を加水分解する方法による、農園芸用殺菌剤として有用なイソキノリン-4(3H)-オン類の製造方法。

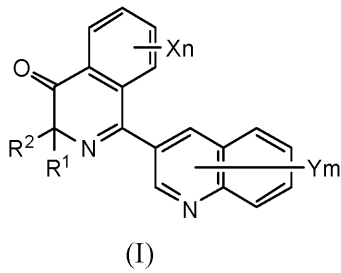
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 7】



10

(式中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なっていてもよく、ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

X は、ハロゲン原子；

ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表し、

n は、0 ~ 4 の整数を表し、

n が 2 ~ 4 の場合、 X は、同一若しくは異なっていてもよく、

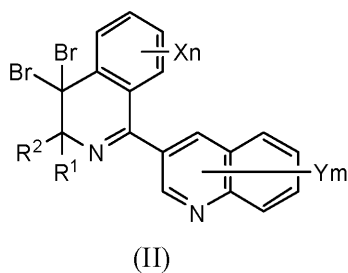
Y は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を表し、

m は、0 ~ 6 の整数を表す)

で表されるイソキノリン - 4 (3 H) - オン類の製造方法であって、

下記一般式 (II)

【化 8】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 n 及び m は、上記と同様の意味を表す)

で表される 4, 4 - ジブromo - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン化合物を加水分解する方法。

40

【請求項 2】

一般式 (I)、および一般式 (II) 中、 R^1 及び R^2 が、同一若しくは異なっていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、 X がハロゲン原子を表し、 Y がハロゲン原子を表す、請求項 1 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イソキノリン - 4 (3 H) - オン類の製造方法に関するものである。

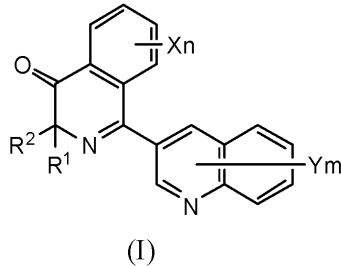
【背景技術】

【0002】

50

農園芸用の作物の病害を防除する目的で、多数の薬剤が提案されている。例えば、特許文献 1 および特許文献 2 には、下記一般式 (I) で表されるイソキノリン - 4 (3H) - オン類が開示され、それらが農園芸用殺菌剤として有用であることが知られている。また、同時に、特許文献 1 記載の他の化合物の合成中間体として有用であることも開示されている。

【化 1】



10

(一般式 (I) 中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なっていてもよく、ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、 X は、ハロゲン原子；ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表し、 n は、0 ~ 4 の整数を表し、 n が 2 ~ 4 の場合、 X は、同一若しくは異なっていてもよく、 Y は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を表し、 m は、0 ~ 6 の整数を表す。)

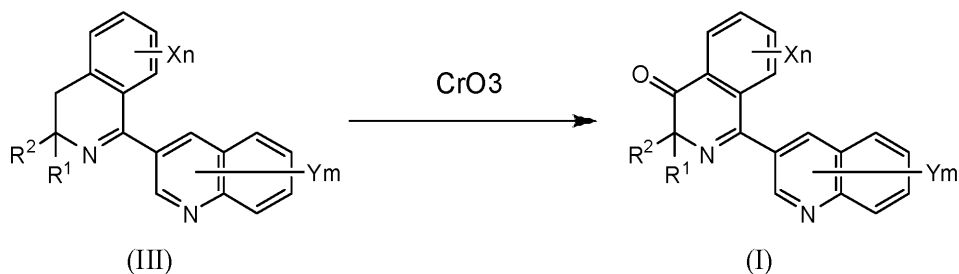
20

【0003】

特許文献 1 には、上記一般式 (I) で表されるイソキノリン - 4 (3H) - オン類の具体的な合成実施例として、同じく特許文献 1 で開示された下記一般式 (III) で表される 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類をクロム酸酸化することが記載されている。

30

【化 2】



40

(一般式 (III) 中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 n 及び m は、上記と同様の意味を表す)

【0004】

しかしながら上記実施例での収率は 6% と非常に乏しいものであった。さらに酸化剤として毒性の高いクロム酸を使用していることから、大量生産では取り扱いが困難であるといった欠点を有していた。

こうした背景で、イソキノリン - 4 (3H) - オン類を安全かつ簡便に高収率で合成することが可能であり、かつ工業的規模での生産を実施できるような製造方法を開発することが切望されていた。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2005/70917号公報

【特許文献2】国際公開第2011/77514号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、イソキノリン - 4 (3 H) - オン類を安全かつ簡便に高収率で製造する方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、4, 4 - ジブromo - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類を原料とし、これと水を反応させることによってイソキノリン - 4 (3 H) - オン類を良好な収率で得られることを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成するに至ったものである。

【0008】

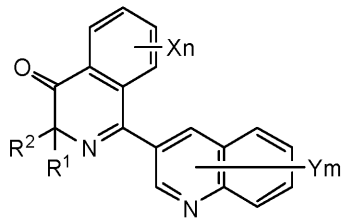
すなわち、本発明は下記の製造方法に関するものである。

【0009】

< 1 >

一般式 (I)

【化3】



(I)

10

20

30

40

(式中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なっていてもよく、

ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

X は、ハロゲン原子；

ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表し、

n は、0 ~ 4 の整数を表し、

n が 2 ~ 4 の場合、 X は、同一若しくは異なっていてもよく、

Y は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を表し、

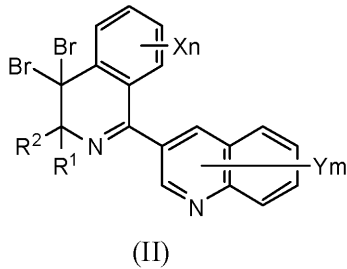
m は、0 ~ 6 の整数を表す)

で表されるイソキノリン - 4 (3 H) - オン類の製造方法であって、

【0010】

下記一般式 (II)

【化4】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 n 及び m は、上記と同様の意味を表す)
 で表される4,4-ジブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン類を加水分解する方法。

【0011】

< 2 >

一般式(I)、および一般式(II)中、 R^1 及び R^2 が、同一若しくは異なってもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、 X がハロゲン原子を表し、 Y がハロゲン原子を表す、
 < 1 >に記載の製造方法。

【発明の効果】

【0012】

本発明の製造方法によれば、農園芸用殺菌剤として有用なイソキノリン-4(3H)-オン類を容易に高収率で得ることができる。さらに、安全上問題となる反応剤を回避できること、産業上の廃棄物を大幅に低減できること等の利点を有する。

20

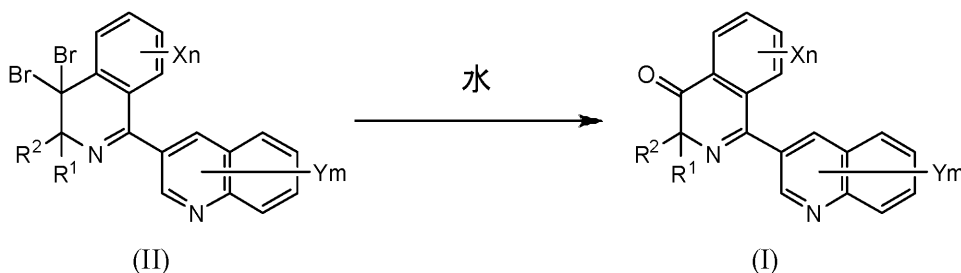
【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明を詳細に説明する。

下記一般式(I)で表されるイソキノリン-4(3H)-オン類の製造方法は、下記一般式(II)で表される4,4-ジブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン類を加水分解することを特徴とする。

【化5】



30

【0014】

式中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なってもよく、
 ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なつた1~3個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

40

X は、ハロゲン原子；

ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なつた1~3個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表す。

n は、0~4の整数を表し、 n が2~4の場合、 X は、同一若しくは異なってもよい。

Y は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を表す。

m は、0~6の整数を表す。

50

【 0 0 1 5 】

前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、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、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数1乃至5個の直鎖又は分枝鎖アルキル基($C_1 \sim C_5$ アルキル基)であり、より好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基($C_1 \sim C_4$ アルキル基)であり、更により好適には、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキル基($C_1 \sim C_3$ アルキル基)であり、特に好適には、メチル基、エチル基又はプロピル基であり、最も好適には、メチル基又はエチル基である。

前記「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

前記「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、(4-メチルペンチル)オキシ基、(3-メチルペンチル)オキシ基、(2-メチルペンチル)オキシ基、(1-メチルペンチル)オキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基($C_1 \sim C_4$ アルコキシ基)であり、より好適には、メトキシ基又はエトキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

前記「ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」、「ハロゲン原子からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」及び「ハロゲン原子からなる群及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群の両方から選ばれる同一若しくは異なった2~3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」を意味する。

「ハロゲン原子からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジプロモメチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ヨ-ドメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-プロモエチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、3-クロロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、3-フルオロ-2-メチルプロピル基、3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル基、6,6,6-トリクロロヘキシル基のような同一若しくは異なった1~3個の前記「ハロゲン原子」により置換された前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、好適には、同一若しくは異なった1~3個の前記「ハロゲン原子」により置換された前記「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」であり、より好適には、同一若しくは異なった1~3個の「フッ素原子又は塩素原子」により置換された前記「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」であり、更により好適には、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基であり、特に好適には、トリフルオロメチル基である。

「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、同一若しくは異なった1~3個の前記「 C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」で置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、好ましくは同一若しくは異なった1～3個の前記「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」で置換された「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」であり、より好ましくは同一若しくは異なった1～3個の前記「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」で置換された「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」であり、最も好ましくはメトキシ基、エトキシ基及びプロポキシ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されたメチル基又はエチル基である。

「ハロゲン原子からなる群及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群の両方から選ばれる同一若しくは異なった2～3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、1-クロロ-2-メトキシエチル基、2-クロロ-1-メトキシエチル基、1-フルオロ-2-メトキシエチル基、2-フルオロ-1-メトキシエチル基、1-プロモ-2-メトキシエチル基、1-クロロ-2-エトキシエチル基、2-クロロ-1-エトキシエチル基、1-フルオロ-2-エトキシエチル基、2-フルオロ-1-エトキシエチル基、1-クロロ-3-メトキシプロピル基、1-フルオロ-3-メトキシプロピル基、1,1-ジフルオロ-3-メトキシプロピル基、1-クロロ-4-メトキシブチル基、1,1-ジフルオロ-4-メトキシブチル基、1-クロロ-5-メトキシペンチル基など、前記ハロゲン原子からなる群、及び前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群の両方から選ばれる2～3個の置換基により置換された前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、より好ましくは前記ハロゲン原子からなる群、及び前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群の両方から選ばれる2～3個の置換基により置換された前記「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」である。

Xは、好ましくはハロゲン原子である。

nは、0～4の整数を表すから、Xは、イソキノリン環上に存在しないか、イソキノリン環上の置換可能な任意の位置に1個ないし4個存在することができ、Xが2個以上存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。nは、好ましくは0～2であり、より好ましくは0～1である。

Yは、好ましくはハロゲン原子である。

mは、0～6の整数を表すから、Yは、キノリン環上に存在しないか、キノリン環上の置換可能な任意の位置に1個ないし6個存在することができ、Yが2個以上存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。mは、好ましくは0～2であり、より好ましくは0～1である。

好ましくは、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、X及びYはハロゲン原子を表し、nは0～4の整数を表し、かつmは0～6の整数を表す。特に好ましくは、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、X及びYはハロゲン原子を表し、かつn及びmは0～1の整数を表す。

【0016】

以下、一般式(II)から一般式(I)を製造する方法について説明する。

【0017】

本発明において反応剤として用いられる水の量は、一般式(II)で表される化合物に対して1当量以上あれば特に制限されない。

本発明においては溶媒を用いることができ、その場合、用いられる溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；アセトン等のケトン類；ジオキサン、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等のエーテル類；蟻酸、酢酸、酪酸等の有機酸類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシド、テトラメチレンスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン、ジメチルスルホン等のスルホン類；N,N'-ジメチルエチレンウレア、N,N'-ジメチルプロピレンウレア等の尿素類；又は、アセト

ニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類が挙げられる。これらの溶媒は単独、あるいは2種類以上を任意の割合で混合して使用することができる。

反応の溶媒量は、反応が進行する限りにおいて特に制限されることはないが、一般式(II)で表される化合物に対して3重量倍以上50重量倍以下が好ましい。

反応温度は、原料化合物及び溶媒などにより異なるが、通常、0 ~ 120 である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒及び反応温度などにより異なるが、通常、5分間~120時間であり、好適には、10分間~24時間である。

【0018】

本工程で反応の進行に伴い発生する臭化水素を中和するために、反応液中に塩基を用いることもできる。塩基を用いる場合、用いられる塩基は、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；蟻酸ナトリウム、蟻酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属有機酸塩類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機塩基類などが挙げられる。

用いられる塩基の量は、化合物(II)1モルに対し、通常、2~30モルである。

【0019】

反応終了後、目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と塩化メチレンまたはトルエンのような混和しない有機溶媒とを加え、有機溶媒相を水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、溶媒洗浄又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

再結晶、再沈殿、溶媒洗浄を行う際に使用する溶媒は、一般式(I)で表される化合物が分解されない限りにおいて特に限定されることはない。

再結晶、再沈殿、溶媒洗浄を行う際に使用する溶媒の具体例としては、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、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、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類；水等が挙げられる。これらの溶媒は単独、あるいは2種類以上を任意の割合で混合して使用することができる。

溶媒の使用量は、目的とする収量、純度にあわせて設定すればよく、特に限定されることはない。

【0020】

上記一般式(II)で表される4,4-ジプロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン化合物は、たとえば国際公開第2005/70917号公報記載の下記一般式(III)で表される化合物を、臭素化剤と反応させることによって製造できる。

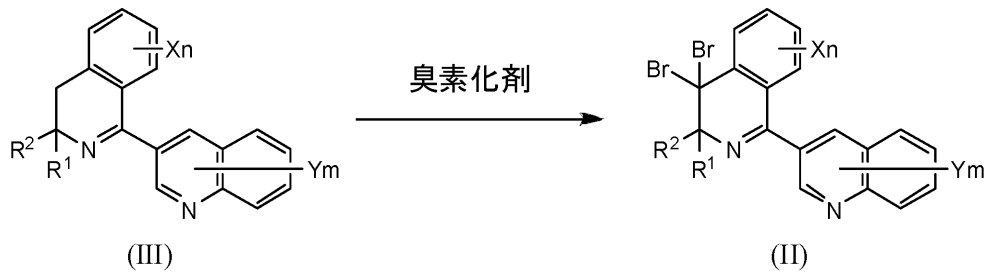
10

20

30

40

【化6】



(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 n 及び m は、上記と同様の意味を表す)

【0021】

臭素化剤は、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインやN-ブロモスクシンイミド等が例示できる。

臭素化剤の使用量は、目的とする反応が進行する限りにおいて特に制限されることはなく、臭素原子換算で2当量以上あればよい。経済的観点から、臭素原子換算で、2当量以上4当量以下が好ましい。

一般式(III)で表される化合物を臭素化剤にて一般式(II)で表される化合物に変換する際には、過酸やアゾ化合物等のラジカル開始剤もしくは光照射を必要とする。

ラジカル開始剤としては、目的とする臭素化が進行する限りにおいて、特に制限されることはない。

ラジカル開始剤の過酸として、ジイソブチリルペルオキシド、クミルペルオキシネオデカノエート、ジ-n-プロピルペルオキシジカルボナート、ジイソプロピルペルオキシジカルボナート、ジ-sec-ブチルペルオキシジカルボナート、1,1,3,3-テトラメチルブチルペルオキシネオデカノエート、ジ(4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカルボナート、ジ(2-エチルヘキシル)ペルオキシジカルボナート、t-ヘキシルペルオキシネオデカノエート、t-ブチルペルオキシネオデカノエート、t-ブチルペルオキシネオヘプタノエート、t-ヘキシルペルオキシピバレート、t-ブチルペルオキシピバレート、ジ(3,5,5-トリメチルヘキサノイル)ペルオキシド、ジラウリルペルオキシド、1,1,3,3-テトラメチルブチルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、ペルオキシジコハク酸、2,5-ジメチル-2,5-ジ(2-エチルヘキサノイルペルオキシ)ヘキサン、t-ヘキシルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、ジ(4-メチルベンゾイル)ペルオキシド、t-ブチルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、ジ(3-メチルベンゾイル)ペルオキシドとベンゾイル(3-メチルベンゾイル)ペルオキシドとジベンゾイルペルオキシドの混合物、ジベンゾイルペルオキシド、1,1-ジ(t-ブチルペルオキシ)-2-メチルシクロヘキサン、1,1-ジ(t-ヘキシルペルオキシ)-3,3,5-トリメチルシクロヘキサン等が例示される。

ラジカル開始剤のアゾ化合物として、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル、2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレノニトリル)、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレノニトリル)、ジメチル-2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)、2,2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)等が例示される。

ラジカル開始剤の使用量は、目的とする反応が進行する限りにおいて特に制限されることはない。経済的観点から、0.001当量以上0.30当量以下が好ましい。

臭素化剤との反応を行う際には、溶媒を使用することができる。溶媒の例としては、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル類が挙げられる。

臭素化剤との反応に使用する溶媒の量は、反応が進行する限りにおいて特に制限されることはないが、一般式(III)で表される化合物に対して3重量倍以上30重量倍以下が

10

20

30

40

50

好ましい。

臭素化剤との反応温度は、ラジカル開始剤に合わせて設定すればよく、30 以上 150 もしくは溶媒の沸点以下である。

臭素化剤との反応の後処理としては、臭素化剤から生じる副生成物（例えば 1, 3 - ジブプロモ - 5, 5 - ジメチルヒダントインの場合は、5, 5 - ジメチルヒダントイン）が析出している場合は、濾過操作を行うことにより副生成物を除去することができる。

一般式 (II) で表される化合物を含む反応混合物は、適当な溶媒にて、洗浄、再沈殿あるいは再結晶することができる。この際に使用する溶媒としては、トルエン、キシレン、ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の炭化水素類等が例示される。また、これらの溶媒は、単独、もしくは2種類以上の溶媒を任意の割合で混合することができる。その他、カラムクロマトグラフィーにて精製することも可能である。目的とする純度に合わせて適宜実施すればよい。

【0022】

一般式 (III) で表される化合物を臭素化剤にて変換して得た一般式 (II) で表される化合物は、水と反応させることによって、一般式 (I) で表される化合物に変換することができる。

以上によって、イソキノリン - 4 (3H) - オン類を安全かつ簡便に効率よく製造することが可能になった。

【実施例】

【0023】

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0024】

実施例 1 (一般式 (I) で表される 3, 3 - ジメチル - 1 - キノリン - 3 - イルイソキノリン - 4 (3H) - オンの製造 1)

3 - (4, 4 - ジブプロモ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロテトラヒドロイソキノリン - 1 - イル)キノリン (26.43 g、59.5ミリモル) のアセトン (200 mL) 溶液に水 (100 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。アセトンを減圧留去し、残留水溶液がアルカリ性になるまで 10% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。塩化メチレンで抽出し、水洗して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。塩化メチレンを減圧留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (15.10 g、収率 84.5%) を得た。

物性：融点 137 。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) ppm: 1.62 (6H, s), 7.38 - 7.43 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.81 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 9.11 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$).

MS m/z: 300 (M^+), 285, 271, 257, 244, 231, 216, 189, 149, 128, 107, 94.

【0025】

実施例 2 (一般式 (I) で表される 3, 3 - ジメチル - 1 - キノリン - 3 - イルイソキノリン - 4 (3H) - オンの製造 2)

3 - (4, 4 - ジブプロモ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロテトラヒドロイソキノリン - 1 - イル)キノリン (171.78 g、386.8ミリモル) のアセトン (859 mL) 溶液に水 (859 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。アセトンを減圧留去し、残留物にトルエン (1500 mL) と 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (355 g) を

滴下して、室温で30分間攪拌した。分液後、水層をトルエンで抽出し、混合トルエン層を水洗した。トルエンを減圧留去し、残留物を減圧乾燥して、表題化合物(115.58g、収率97.4%)を得た。

【0026】

実施例3(一般式(I)で表される1-(6-プロモキノリン-3-イル)-3,3-ジメチルイソキノリン-4(3H)-オンの製造)

6-プロモ-3-(4,4-ジブromo-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロテトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン(5.16g、9.87ミリモル)のアセトン(25mL)懸濁液に水(25mL)を加え、室温で6時間、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を2℃まで冷却し、析出した固体をろ過し、水で洗浄した後、減圧乾燥して表題化合物(3.74g、収率99.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ppm: 1.62 (6H, s), 7.36-7.38 (1H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.9Hz), 8.06-8.07 (2H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.11 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

【0027】

参考例(一般式(II)で表される3-(4,4-ジブromo-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロテトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノリンの製造)

1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(176.83g、617ミリモル)、3-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロテトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン(166.01g、純度88.9%, 515ミリモル)及び四塩化炭素(1,500mL)の混合物中に2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(4.23g、25.8ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、析出した不溶物をろ別し、四塩化炭素で洗浄した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物(206.22g、464ミリモル)を得た。収率90%。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ppm: 1.38 (3H, brs), 2.09 (3H, brs), 7.24 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.63 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 9.13 (1H, s).

MASS (EI) m/z: 444 (M^+), 363, 316, 283, 269.

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明によれば、農園芸用殺菌剤として有用なイソキノリン-4(3H)-オン類を高収率で安全且つ簡便に製造できる。

フロントページの続き

(74)代理人 100116919

弁理士 齋藤 房幸

(72)発明者 森本 宗嗣

千葉県茂原市東郷1 1 4 4 番地 三井化学アグロ株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC15 DD14 EE03