

(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2013-124248

(P2013-124248A)

(43) 公開日 平成25年6月24日(2013.6.24)

(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 3 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2011-275517 (P2011-275517)
(22) 出願日 平成23年12月16日 (2011.12.16)(71) 出願人 303020956
三井化学アグロ株式会社
東京都港区東新橋一丁目5番2号
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(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 100116919
弁理士 齋藤 房幸
(72) 発明者 伊藤 寛之
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

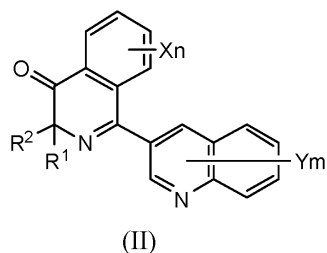
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン類の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】農園芸用殺菌剤として有用な4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン類の製造方法の提供。

【解決手段】下記一般式(II)で表されるカルボニル化合物〔例えば、3, 3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4(3H)-オン〕と、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジンのような脱酸素フッ素化剤とを反応させる4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン類〔例えば、3-(4, 4-ジフルオロ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン〕の製造方法。



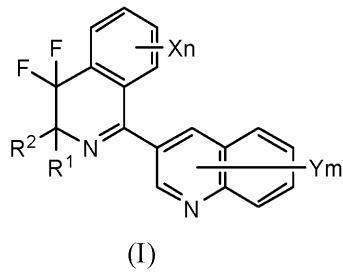
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 6】



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、

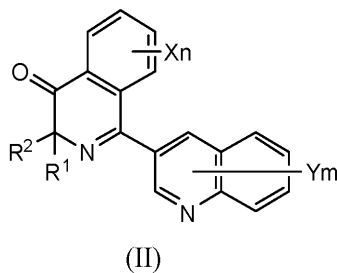
n が 2 ~ 4 の場合、 X は、同一若しくは異なっていてもよく、

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 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法であって、下記一般式 (II)

【化 7】



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)

で表されるカルボニル化合物と、脱酸素フッ素化剤とを反応させる方法。

【請求項 2】

前記脱酸素フッ素化剤が、ビス(メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド、または 2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法。

【請求項 3】

前記脱酸素フッ素化剤が、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

50

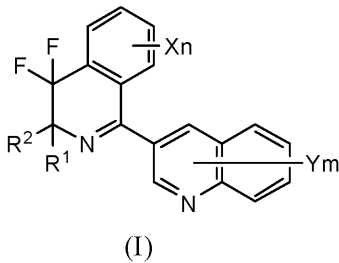
本発明は、4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

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4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類が開示され、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。

【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

30

【0003】

しかしながら上記特許文献1及び2には、上記一般式(I)で表される4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類の具体的な合成法は記載されていない。

【0004】

フッ素化合物の製造において、ケトン類を直接フッ素化合物に変換する脱酸素フッ素化反応を利用することが知られている。一般的な脱酸素フッ素化剤としては、四フッ化硫黄(非特許文献1)、四フッ化硫黄を誘導化して得られるジエチルアミノサルファートリフルオリド(以下「DAST」と略記する)(非特許文献2)及びビス(メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(以下「Deoxo-Fluor」と略記する)(非特許文献3)、四フッ化セレン(非特許文献4)、フェニルサルファートリフルオリド類(非特許文献5)、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン(以下「DFI」と略記する)(非特許文献6)などが知られている。

40

しかし、非特許文献1~6のいずれにも、一般式(I)で表される化合物又はその類似化合物の製造において、脱酸素フッ素化反応を適用できることは記載されていない。一般にケトン類は脱酸素フッ素化に対して反応性が低いため、激しい反応条件が必要であることが多い。また、公知の脱酸素フッ素化剤の中には、非常に毒性が高いために取り扱いが困難なものや、熱安定性が低いために激しい反応条件下で速やかに分解してしまうもの、反応終了後に多量の廃棄物を産出するもの等がある。そのため、所望の化合物を得るためには、脱酸素フッ素化反応の適用の可否を注意深く検討する必要がある。

【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

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（J. Am. Chem. Soc.）、第82巻、543～551頁（1960）。

【非特許文献2】ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第40巻、574 - 578頁（1975）。

【非特許文献3】ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第64巻、7048 - 7054頁（1999）。

【非特許文献4】ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（J. Am. Chem. Soc.）、第96巻、925～927頁（1974）。

【非特許文献5】ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（J. Am. Chem. Soc.）、第84巻、3058～3063頁（1962）。

【非特許文献6】ケミカル・コミュニケーションズ（Chemical Communications）、1618～1619頁（2002）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

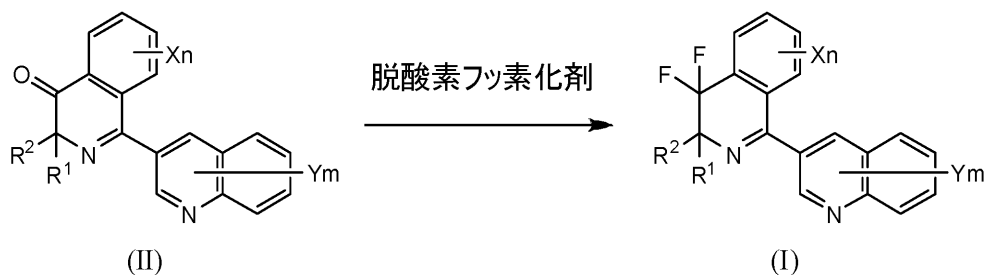
したがって、本発明の解決すべき課題は、脱酸素フッ素化反応を利用した、一般式（I）で表される4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類の簡便な製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、上記課題を解決するために検討した結果、下記一般式（II）で表されるイソキノリン-4（3H）-オン類のケトン基に脱酸素フッ素化反応の適用が可能であることを見出し、本発明を完成した。

【化2】



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

【0009】

すなわち、本発明は下記の製造方法に関するものである。

【0010】

< 1 > 一般式（I）

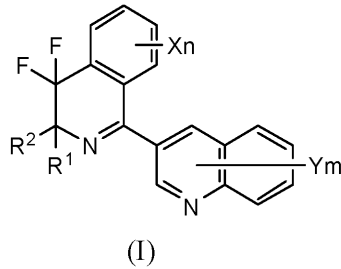
10

20

30

40

【化 3】



10

(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)

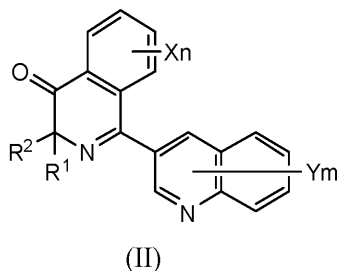
20

で表される 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法であって、

【0011】

下記一般式 (II)

【化 4】



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) で表されるカルボニル化合物と、脱酸素フッ素化剤とを反応させる方法。

【0012】

< 2 >

前記脱酸素フッ素化剤が、ビス(メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド、または 2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジンであることを特徴とする、上記 1 に記載の 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法。

40

【0013】

< 3 >

前記脱酸素フッ素化剤が、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジンであることを特徴とする、上記 1 に記載の 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン類の製造方法。

【発明の効果】

【0014】

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 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4

50

- ジヒドロイソキノリン類を簡便に得ることができる。さらに、本発明の製造方法によれば、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。また、本発明は、特定の脱酸素フッ素化剤を使用することにより、4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類を簡便且つ高収率で得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

下記一般式(I)で表される4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類の製造方法は、下記一般式(II)で表されるイソキノリン-4(3H)-オン類に、溶媒中または無溶媒下、脱酸素フッ素化剤を反応させることを特徴とする。

10

【0016】

【化5】



20

【0017】

式中、R¹及びR²は、同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子及びC₁~C₆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C₁~C₆アルキル基を表す。

Xは、ハロゲン原子；

ハロゲン原子及びC₁~C₆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C₁~C₆アルキル基；又は

C₁~C₆アルコキシ基を表す。

nは、0~4の整数を表す。

30

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、C₁~C₆アルキル基及びC₁~C₆アルコキシ基からなる群から選ばれる基を表す。

nは、0~4の整数を表す。

mは、0~6の整数を表す。

【0018】

一般式(II)で表されるイソキノリン-4(3H)-オン類は、たとえば国際公開第2005/70917号公報記載の方法を参考にするることによって製造できる。

【0019】

前記「C₁~C₆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(C₁~C₅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(C₁~C₄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(C₁~C₃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、

40

50

最も好適には、メチル基又はエチル基である。

【0020】

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り、より好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、最も好適には、フッ素原子である。

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。

【0021】

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。

【0022】

「 $C_1 \sim C_6$ 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「 $C_1 \sim C_6$ 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 C₁ ~ C₆ 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「C₁ ~ C₆ 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 C₁ ~ C₆ 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「C₁ ~ C₃ アルキル基」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。

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。

【0023】

本発明に使用する脱酸素フッ素化剤は、四フッ化硫黄、DAST、Deoxo-Fluor、DFI などの反応剤が例示できる。これらの脱酸素フッ素化剤を用いる反応を利用することにより、簡便に目的化合物を得ることができる。脱酸素フッ素化剤は、収率の観点から、好適には、Deoxo-Fluor 又は DFI であり、さらに好適には、DFI である。

本発明に使用する脱酸素フッ素化剤の当量は、一般式 (II) で表される化合物に対して 2 当量以上あれば特に限定されないが、2.5 当量乃至 5 当量であることが好ましい。

本発明の方法において溶媒を用いることができ、溶媒を用いる場合、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、ヘキサン、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 (THF)、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；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であり得、好適には、炭化水素類であり、更に好適には、トルエンである。

【0024】

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒などにより異なるが、通常、20 ~ 120 であり、好適には、80 ~ 100 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、10 分間 ~ 120 時間であり、好適には、30 分間 ~ 72 時間である。

【0025】

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、水と酢酸エチル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。

【0026】

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。

10

20

30

40

50

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（THF）、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。

【実施例】

【0027】

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。

【0028】

実施例1（一般式（I）で表される3-（4，4-ジフルオロ-3，3-ジメチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）キノリンの製造）

3，3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4（3H）-オン（10.00g、33.32ミリモル）とDFI（13.60g、100ミリモル）の混合物を100で24時間攪拌した。空冷後、反応混合物を飽和重曹水に注加し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（10.34g、収率96.3%）を得た。

物性：油状物。

¹H-NMR（500MHz，CDCl₃）ppm：1.46（6H，s），7.34（1H，d，J=7.7Hz），7.55（1H，t，J=7.7Hz），7.61（1H，ddd，J=1.1，7.1，8.2Hz），7.67（1H，td，J=1.1，7.7Hz），7.80（1H，ddd，J=1.6，7.1，8.2Hz），7.87-7.90（2H，m），8.18（1H，d，J=8.2Hz），8.40（1H，d，J=2.2Hz），9.14（1H，d，J=2.2Hz）。

MS m/z：322（M⁺），307，287，266，230。

【0029】

実施例2（一般式（I）で表される3-（4，4-ジフルオロ-3，3-ジメチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）キノリンの製造）

3，3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4（3H）-オン（43.55g、145.1ミリモル）とDFI（59.26g、435.3ミリモル）の混合物を100で24時間攪拌した。空冷後、反応混合物を5%水酸化ナトリウム水溶液（515mL）に注加し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して目的物の粗体（48.67g）を得た。この粗体のメタノール（215mL）溶液を室温でメタノール（125mL）-水（125mL）の混合液に滴下し、さらに水（430mL）を注いで1時間攪拌し、静置した。析出した固体を濾取し、水洗後減圧乾燥して表題化合物（42.88g、収率91.7%）を得た。

【0030】

実施例3（一般式（I）で表される3-（4，4-ジフルオロ-3，3-ジメチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）キノリンの製造）

3，3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4（3H）-オン（79.45g、264.7ミリモル）とDFI（144.2g、1059ミリモル）の混合物を100で48時間攪拌した。空冷後、反応混合物をトルエン（288.3g）で希釈し

10

20

30

40

50

、氷冷した10%水酸化カリウム水溶液(1050g)に注意深く注ぎ、トルエンで抽出した。混合したトルエン層を水洗し、溶媒を減圧留去して目的物の粗体(92.07g)を得た。この粗体のメタノール(600mL)溶液に水(600mL)を注いで1時間攪拌し、静置した。析出した固体を濾取し、水洗後減圧乾燥して表題化合物(76.88g、収率87.7%)を得た。

【0031】

実施例4(一般式(I)で表される3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリンの製造)

3,3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4(3H)-オン(43.70g、145.6ミリモル)とトルエン(35mL)の混合物に、Deoxo-Fluor(80mL、434ミリモル)を加え、89~92で24時間攪拌した。空冷後、反応混合物を氷冷した飽和重曹水、次いで10%水酸化ナトリウム水溶液で処理した後に酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(34.29g、収率73.1%)を得た。同時に原料(6.84g、回収率15.7%)を回収した。

【0032】

実施例5(一般式(I)で表される3-(4,4,5-トリフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリンの製造)

5-フルオロ-3,3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4(3H)-オン(66.52g、208.9ミリモル)とトルエン(70mL)の混合物に、Deoxo-Fluor(154mL、836ミリモル)を加え、90~95で10時間攪拌した。空冷後、反応混合物を氷冷したアンモニア水で処理し、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(57.07g、収率80.3%)を得た。

物性：融点126-127。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) ppm: 1.50 (6H, s), 7.13 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.48-7.64 (2H, m), 7.80 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS m/z: 340 (M^+), 325, 305, 284, 248, 149, 128.

前記方法と同様の操作で一般式(I)で表される下記化合物群を合成した。

【0033】

実施例6

3-(4,4,6-トリフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ppm: 1.46 (6H, s), 7.16-7.17 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

MS m/z: 340 (M^+), 325, 305, 284, 248, 170, 128, 101.

【0034】

実施例7

3 - (4, 4, 7 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) キノリン

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.46 (6H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.86 - 7.87 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS m/z: 340 (M⁺), 325, 305, 284, 248, 160, 149, 128, 101.

10

【0035】

実施例 8

3 - (6 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) キノリン

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.46 (6H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.1 Hz).

20

MS m/z: 356 (M⁺), 321, 300, 265, 149, 101.

【0036】

実施例 9

3 - (7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) キノリン

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (6H, s), 7.31 (1H, s), 7.58 - 7.67 (2H, m), 7.80 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 9.12 (1H, s).

30

MS m/z: 356 (M⁺), 341, 321, 300, 265, 168, 119, 101.

【0037】

実施例 10

3 - (6 - ブロモ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) キノリン

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.46 (6H, s), 7.28 - 7.70 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 2.2 Hz).

40

MS m/z: 400 (M⁺), 385, 353, 321, 297, 265.

【0038】

実施例 11

3 - (7 - ブロモ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) キノリン

50

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (6H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 - 7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 400 (M⁺), 385, 265, 346, 321, 265, 245, 149, 119, 101.

【0039】

実施例 12

10

3-(6-メチル-4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (6H, s), 2.50 (3H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.79 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS m/z: 336 (M⁺), 335, 321, 301, 280, 265, 239, 158, 101.

20

【0040】

実施例 13

3-(4,4-ジフルオロ-6-メトキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.1 Hz).

30

MS m/z: 352 (M⁺), 337, 321, 296, 265, 196, 167, 149, 101, 88, 59.

【0041】

実施例 14

3-(5,7-ジクロロ-4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.49 (6H, s), 7.21 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.1 Hz).

40

MS m/z: 390 (M⁺), 355, 334, 299, 178, 149, 126, 101, 72.

【0042】

実施例 15

3-(4,4,6-トリフルオロ-3,3,7-トリメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

50

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.44 (6H, s), 2.27 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, td, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, J = 2.1 Hz).

MS m/z: 353 (M - 1), 339, 298, 149, 126, 118, 100.

【0043】

10

実施例 16 (一般式 (I) で表される 3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリンの製造)

3,3-ジメチル-1-キノリン-3-イルイソキノリン-4(3H)-オン(4.57g、15.22ミリモル)と塩化メチレン(5mL)の混合物に、DAST(20mL、152ミリモル)を加え、13時間加熱還流した。空冷後、反応混合物を氷冷した飽和重曹水で処理した後に塩化メチレンで抽出した。得られた塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(1.42g、収率28.9%)を得た。同時に原料(2.89g、回収率63.2%)を回収した。

【産業上の利用可能性】

20

【0044】

本発明によれば、農園芸用殺菌剤として有用な 4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン類を簡便に製造できる。

フロントページの続き

(72)発明者 駒井 浩之

福岡県大牟田市浅牟田町30 三井化学アグロ株式会社内

(72)発明者 梶野 史恵

滋賀県野洲市市三宅1358 三井化学アグロ株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC15 DD14 EE10