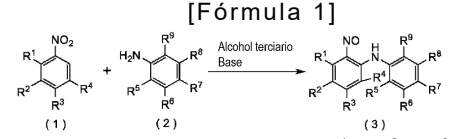
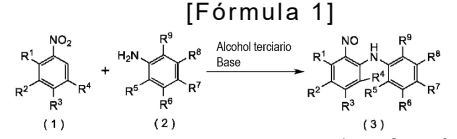


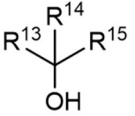
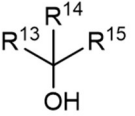
	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Procedimiento acelerado de exámenes de patente (PPH)

1	NÚMERO DE SOLICITUD ANTE LA SIC			NC2021/0008964			
2	GLOBAL - PPH ☐ PAÍS			3	PCT – PPH ☒ PAÍS Japon		
4	PROSUR ☐ PAÍS			5	Alianza del Pacifico (AdP) ☐ PAÍS		
6	OFICINA DE PRIMERA PRESENTACIÓN (OPP) ☐			7	OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA) ☐		
8	NÚMERO DE SOLICITUD O PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD (OPP) ☐ NÚMERO DE SOLICITUD EN OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA): ☒ NÚMERO DE SOLICITUD PCT: ☐			2020-537678			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO						
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN			
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO		C.C. 17.192.062 T.P. 50.007 C.S.J.			
DIRECCIÓN		Carrera 53 No. 103B Oficinas 602/605		No. TELÉFONO		2108005	
CIUDAD		Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO		mail@rubiolawyers.com	
PAÍS		COLOMBIA		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	CONDICIONES PARA ACCEDER A ESTE PROCESO:						
10.1. DATOS DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO							
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO		(32) FECHA (AAAA/MM/DD)	
1.Japón		JP		2019-014969		2019/01/31	
10.2. DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT ☒ SI ☐ NO							
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2020/003687		Fecha		2020/01/31	
Publicación Internacional No.		WO/2020/158925		Fecha		2020/08/06	
*El solicitante presenta una copia de la(s) reivindicación(es) patentable(s) u otorgable(s) de la solicitud de la Oficina de Primera Presentación que profirió el examen de patentabilidad, junto con una traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO							
*El solicitante presenta los resultados de búsqueda de la Oficina de Examen Anterior, junto con una traducción al castellano ☐ SI ☐ NO							
REQUISITOS PARA EL RECONOCIMIENTO DE LOS RESULTADOS DE EXÁMENES DE PATENTABILIDAD EFECTUADOS A SOLICITUDES EXTRANJERAS							
Para que la Superintendencia de Industria y Comercio pueda reconocer los resultados de exámenes de patentabilidad producidos por otras Oficinas de Propiedad Industrial se debe cumplir con las siguientes condiciones:							
(a) Al momento de solicitar el examen de patentabilidad, si el solicitante pide que se reconozcan exámenes de patentabilidad de otras oficinas extranjeras, deberá aportar junto con el pago de la tasa correspondiente, los siguientes anexos:							
(i) Copia de las resoluciones, fallos o decisiones que han sido relevantes para la determinación de la patentabilidad de la(s) solicitud(es) en la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad que contienen reivindicaciones patentables u otorgables que son la base de la petición, y si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO							
(ii) Copia de todas las reivindicaciones determinadas como patentables u otorgables en la Oficina que profirió el examen de patentabilidad y, si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO							
(iii) Copia de los antecedentes, información o documentos citados por el examinador de la Oficina de Primera Presentación del examen de patentabilidad, en las resoluciones, fallos o decisiones correspondientes, incluyendo la literatura no patente. Los documentos de patente deberán presentarse siempre y cuando no estén disponibles para la Superintendencia de Industria y Comercio mediante el simple acceso a bases de datos gratuitas. ☒ SI ☐ NO							
(iv) Una tabla de correspondencias de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la solicitud de la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad. ☒ SI ☐ NO							
11	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL						
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)							
							
HUMBERTO RUBIO CAMACHO							
CC 17'192.062							
50.007 C.S.J.							

10 (iv)	TABLA DE CORRESPONDENCIA DE REIVINDICACIONES		
Reivindicaciones en la solicitud en Colombia		Reivindicaciones otorgables en la solicitud internacional	Explicación sobre la suficiente correspondencia ó Comentarios que explican la correspondencia
1. Un método para producir un compuesto de la fórmula (3), caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base: [Fórmula 1]  en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).		1. Un método para producir un compuesto de la fórmula (3), caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base: [Fórmula 1]  en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).	<i>iguales</i>
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de que se añaden el alcohol terciario y la base.		2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de que se añaden el alcohol terciario y la base.	<i>iguales</i>
3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque una cantidad de la base usada es mayor que la cantidad de alcohol terciario usado, en términos de equivalentes.		3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque una cantidad de la base usada es mayor que la cantidad de alcohol terciario usado, en términos de equivalentes.	<i>iguales</i>
4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden una base que contiene litio como primer compuesto, y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.		4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden una base que contiene litio como primer compuesto, y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.	<i>iguales</i>

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio, amida de litio, dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.	5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio, amida de litio, dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.	<i>iguales</i>
6. El método de conformidad con la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	6. El método de conformidad con la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	<i>iguales</i>
7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un hidruro de metal alcalino.	7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un hidruro de metal alcalino.	<i>iguales</i>
8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio.	8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio.	<i>iguales</i>
9. El método de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	9. El método de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	<i>iguales</i>
10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es una amida de metal alcalino.	10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es una amida de metal alcalino.	<i>iguales</i>
11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es amida de litio.	11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es amida de litio.	<i>iguales</i>
12. El método de conformidad con la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	12. El método de conformidad con la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	<i>iguales</i>

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base comprende una pluralidad de compuestos.	13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base comprende una pluralidad de compuestos.	<i>iguales</i>
14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio como primer compuesto y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.	14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio como primer compuesto y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.	<i>iguales</i>
15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.	15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.	<i>iguales</i>
16. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio.	16. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio.	<i>iguales</i>
17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).	<i>iguales</i>
18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario es un compuesto de la fórmula (6): [Fórmula 2]  (6) en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenoilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-	18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario es un compuesto de la fórmula (6): [Fórmula 2]  (6) en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenoilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-	<i>iguales</i>

C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R ¹³ , R ¹⁴ y R ¹⁵ pueden unirse entre sí para formar un anillo.	C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R ¹³ , R ¹⁴ y R ¹⁵ pueden unirse entre sí para formar un anillo.	
19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario se selecciona de terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol.	19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario se selecciona de terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol.	<i>iguales</i>
20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 80°C.	20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 80°C.	<i>iguales</i>
21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.	21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.	<i>iguales</i>
22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque R ¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R ² , R ³ y R ⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno; R ⁵ , R ⁶ , R ⁸ y R ⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y R ⁷ es un átomo de hidrógeno o metoxi.	22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque R ¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R ² , R ³ y R ⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno; R ⁵ , R ⁶ , R ⁸ y R ⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y R ⁷ es un átomo de hidrógeno o metoxi.	<i>iguales</i>
23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque R ¹ es un átomo de cloro; R ² , R ³ y R ⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno; R ⁵ , R ⁶ , R ⁸ y R ⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y R ⁷ es metoxi.	23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque R ¹ es un átomo de cloro; R ² , R ³ y R ⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno; R ⁵ , R ⁶ , R ⁸ y R ⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y R ⁷ es metoxi.	<i>iguales</i>

24. Un método para producir un compuesto de la fórmula (5), fórmula (5): [Fórmula 3] (5) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4), el método está caracterizado porque comprende los siguientes pasos; paso (i) obtener un compuesto de la fórmula (3) mediante el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23: [Fórmula 4] (3) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente, paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5): [Fórmula 5]	24. Un método para producir un compuesto de la fórmula (5), fórmula (5): [Fórmula 3] (5) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4), el método está caracterizado porque comprende los siguientes pasos; paso (i) obtener un compuesto de la fórmula (3) mediante el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23: [Fórmula 4] (3) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente, paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5): [Fórmula 5]	<i>iguales</i>
---	---	-----------------------

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} son como se definieron anteriormente.	en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} son como se definieron anteriormente.	
25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más.	25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más.	<i>iguales</i>
26. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a un pH de 8 a 14.	26. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a un pH de 8 a 14.	<i>iguales</i>
27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.	27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.	
28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.	28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.	
29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de agua.	29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de agua.	
30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, metilo o etilo.	30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, metilo o etilo.	
31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y R^{12} es un átomo de hidrógeno.	31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y R^{12} es un átomo de hidrógeno.	

(Translation)

Reference No.: Mailing No.: 360182 Mailing Date: September 8, 2020 1

Decision to Grant a Patent

Patent Application number:	Japanese Patent Application No. 2020-537678
Date of Drafting:	August 27, 2020
Patent Office Examiner:	TAKAHASHI, Naoko 4507 4H00
Title of the Invention:	METHODS FOR PRODUCING NITROSO COMPOUND AND QUINOXALINE COMPOUND
The number of claims:	31
Applicant:	KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
Representative:	KISARAGI ASSOCIATES

This application is to be granted a patent, since no reason for refusal has been found.

We certify that the above is identical to the matters recorded in the file.

Certified on September 2, 2020

METI administrative official TAKAHASHI, Yuyaka

NOTE: Payment of patent fee is due within 30 days upon receipt from the date of receipt of this document.

Due date: 2020.10.8

(Translation)

Reference No.: Mailing No.: 360182 Mailing Date: September 8, 2020 2

1. Type of Application: Normal

2. References: yes

3. Patent Act Article 30: Not applicable

4. the Title of the Invention: Not changed

5. International Patent Classification (IPC)

C07C213/08 ,

C07C217/92 ,

C07D241/44

6. Deposit of Microorganisms

7. Indication of Unacceptance of Retroactivity to the Filing Date

(Translation)

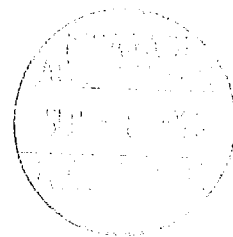
Reference No.: Mailing No.: 360182 Mailing Date: September 8, 2020 3 /E

Reference information

Patent Application number: Japanese Patent Application No. 2020-537678

1. Technical Fields Searched (IPC, DB Name)
CAplus/REGISTRY(STN)CASREACT(STN)
2. Reference patent documents
JP 2018 - 70520A (JP, A)
3. Reference books and magazines
Tetrahedron, 2016, 72 (50) 8252-8260
Tetrahedron, 2017, 73 (22), 3147-3152

特許査定



特許出願の番号	特願 2020-537678
起案日	令和 2年 8月 27日
特許庁審査官	高橋 直子 4507 4H00
発明の名称	ニトロソ化合物及びキノキサリン化合物の製造方法
請求項の数	31
特許出願人	クミアイ化学工業株式会社
代理人	きさらぎ国際特許業務法人

() この出願については、拒絶の理由を発見しないから、特許査定をします。

24900

() 上記はファイルに記録されている事項と相違ないことを認証する。

認証日 令和 2年 9月 2日 経済産業事務官 高橋 豊

注意: この書面を受け取った日から 30 日以内に特許料の納付が必要です。

期 限 2020.10. 8

- | | |
|--------------|----|
| 1. 出願種別 | 通常 |
| 2. 参考文献 | 有 |
| 3. 特許法第30条適用 | 無 |
| 4. 発明の名称の変更 | 無 |

5. 国際特許分類 (I P C)

C 0 7 C 2 1 3 / 0 8 ,
C 0 7 C 2 1 7 / 9 2 ,
C 0 7 D 2 4 1 / 4 4

6. 菌寄託

7. 出願日の遡及を認めない旨の表示

参考情報

特許出願の番号

特願 2020-537678

1. 調査した分野 (IPC, DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

C A S R E A C T (S T N)

2. 参考特許文献

特開 2018-70520

(JP, A)

3. 参考図書雑誌

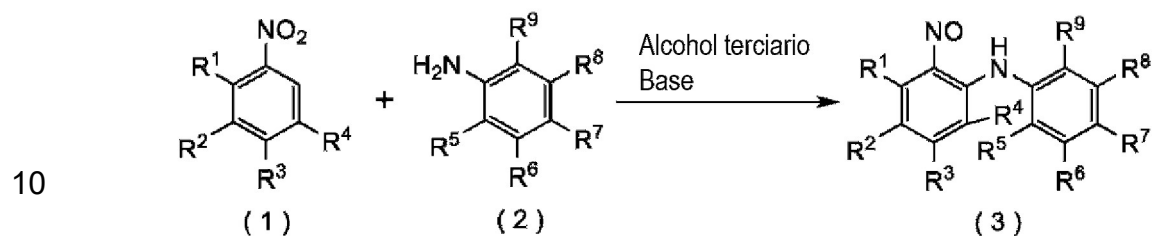
Tetrahedron, 2016年, 72(50), 8252-8260

Tetrahedron, 2017年, 73(22), 3147-3152

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de la fórmula (3),
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la
fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario
5 y una base:

[Fórmula 1]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno
independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).

15

2. El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el
compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de que se añaden el
alcohol terciario y la base.

20

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque una cantidad de la base usada es mayor que la cantidad de alcohol terciario usado, en términos de equivalentes.

5 4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden una base que contiene litio como primer compuesto, y un segundo compuesto
10 seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio, amida de litio, dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.
15

6. El método de conformidad con la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la
20 cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es un hidruro de metal alcalino.

5 8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es hidruro de sodio.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la
10 cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es una amida de metal
15 alcalino.

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base es amida de litio.

20 12. El método de conformidad con la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0

equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

5 13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la base comprende una pluralidad de compuestos.

10 14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio como primer compuesto y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

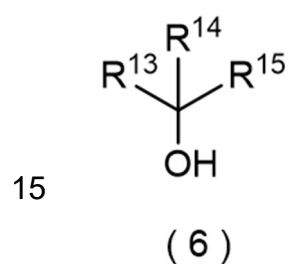
15 15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.

20 16. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio.

17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario es un compuesto de la fórmula (6):

[Fórmula 2]



20 en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse entre sí para formar un anillo.

19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el alcohol terciario se selecciona de terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol.

5

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 80°C.

10

21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

15

22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque

R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

R^7 es un átomo de hidrógeno o metoxi.

20

23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque

R^1 es un átomo de cloro;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

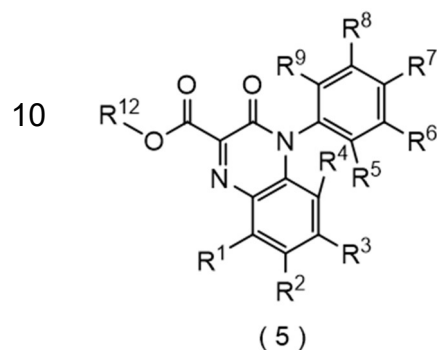
R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

R^7 es metoxi.

5

24. Un método para producir un compuesto de la fórmula (5),
fórmula (5):

[Fórmula 3]



15

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno
independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

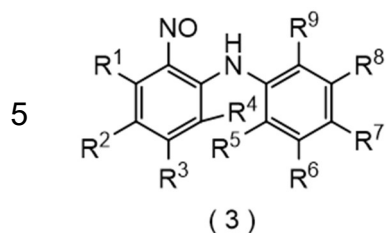
R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o
un alquilo (C1-C4),

20

el método está caracterizado porque comprende los siguientes
pasos;

paso (i) obtener un compuesto de la fórmula (3) mediante el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23:

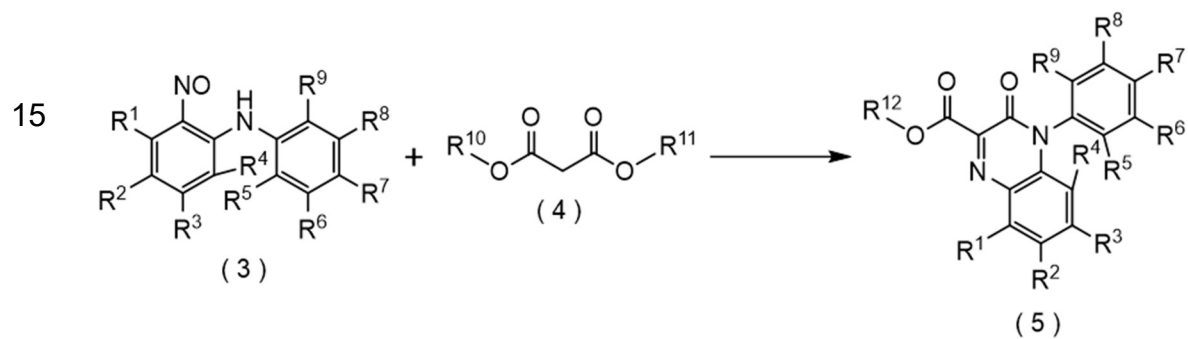
[Fórmula 4]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

10 paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5):

[Fórmula 5]



20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definieron anteriormente.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más.

5 26. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a un pH de 8 a 14.

10 27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.

15 28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

20 29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, caracterizado porque la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de agua.

30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque

R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, metilo o etilo.

5 31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizado porque

R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno.

10

15

20



Reactivity and substituent effects in the cyclization of *N*-aryl-2-nitrosoanilines to phenazines



Zbigniew Wróbel*, Karolina Plichta, Andrzej Kwast

Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 December 2016

Received in revised form

3 April 2017

Accepted 20 April 2017

Available online 24 April 2017

Keywords:

Cyclization

Nitroso group

Heterocyclic compounds

ABSTRACT

Reactivity of variously substituted *N*-aryl-2-nitrosoanilines in the reaction of cyclization leading to phenazine derivatives, carried out in the presence of *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA), was estimated on the base of the observed reaction times. A strong opposite effect of substituents located at position *para* to the nitroso group and those located *para* to the amino group in the side ring was observed. Mechanistic explanation, based on the electronic properties of the substituents and their mesomeric effects, was presented. The usefulness of the obtained data for the designed syntheses of phenazines was exposed.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Phenazine, its substituted derivatives as well as various aza analogues have been isolated from natural materials and synthesized for more than one hundred years. Nevertheless, due to their important occurrence as a core in both natural and synthetic compounds of valuable biological activity, interest in developing new methods for the synthesis of phenazine derivatives seems not to be falling.¹ Numerous methods for the synthesis of substituted phenazines have been reported, however, they have several limitations, thus can not be considered as being generally applicable.^{1,2} This is because most of them are restricted to a narrow collection of substituents and/or a specific substitution pattern of the target phenazine system. Two general strategies, with their numerous variants, are now commonly employed. One of them is based on the condensation of *ortho*-arylenediamines³ or benzofuroxans⁴ with the other suitably functionalized aromatic reagent. The second one, which is more popular, relies on intramolecular cyclization of diarylamine derivatives, *ortho*-substituted with appropriate nitrogen functions, such as NH₂ or NO₂. The cyclization process can occur, depending on the oxidation state of that group, as oxidative⁵ or reductive^{3,6} process. The starting diarylamines are usually obtained from appropriate *ortho*-halogenonitroarenes, which is often not an easy task. In some older methods either they, or their

oxidized forms, can be considered as unstable intermediates. This is the case of the Wohl-Aue reaction,⁷ where under strong basic conditions nitrobenzene condenses with aniline to form phenazine, and the accepted mechanism of which assumes formation of 2-nitrosodiphenylamine as direct intermediate in the cyclization.^{7b} The reaction could be attractive as it consists of only one step, and involves easy procedure starting from simple and available substrates. However, reaction conditions are harsh and strongly basic, the yields are low to moderate and the desired products are accompanied with *N*-oxides and significant amounts of by-products.¹ Therefore, the reaction has never found extensive application. The situation has changed entirely after it was revealed that this two-step reaction can be divided into two separate steps, both carried out under optimized conditions. In 2008 we demonstrated that when the anilide anion generated by *t*-BuOK in THF or DMF at low temperature reacts with nitroarenes, nucleophilic substitution of *ortho* hydrogen⁸ leads to *N*-aryl-2-nitrosoanilines as ultimate products.¹⁰ These compounds were then found to be versatile starting materials for the synthesis of various nitrogen heterocyclic systems.¹¹ Particularly, cyclization to phenazine derivatives can be, under selected reaction conditions, accomplished efficiently. Reaction systems such as K₂CO₃ in MeOH, acetic acid as a protic acid, and *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) as a silylating agent were found to be effective in that respect.¹² The latter, known for its promoting role in the formation of nitrogen heterocycles, apparently proceeding via intermediate nitrosoarenes,¹³ was found to be the most reliable and selective.^{12,14}

On the other hand, despite the high yields of the products, we

* Corresponding author.

E-mail address: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl (Z. Wróbel).

have noticed remarkable differences in rates of the reactions for various starting materials. It seems to be important for the practical synthesis of phenazine derivatives to correlate the speed of the reaction with the structure of the starting nitrosoaniline, in order to determine the limits of their practical applications, and to shed light on the mechanism of the cyclization.

2. Results and discussion

In order to attain the above goal a number of suitable nitrosoanilines **1** were synthesized. A few typical substituents were selected and placed in position 5 (substituent X) or in position 4' (substituent Y) of **1** (Table 1). Their number was limited but their properties range from electron-withdrawing to electron-donating. The reactions were carried out under standard conditions (see experimental part) and monitored by TLC up to the apparent disappearance of the starting material spot visible under UV lamp. Standard work-up allowed to determine the yield of the product, thus, to verify conversion of the reaction. The amount of **1**, if recovered, did not exceed 5%. Because of the procedure used it is obvious that the results are rough, and that they are not suitable for kinetic estimations or calculations. Nevertheless, due to very broad range of the observed reaction times and their monotonic, strong dependence on the electronic properties of the substituents, the results are enlightening, and provide information about the course of the reaction under consideration.

Cyclization of 2-nitrosoanilines possessing different substituents X at position 5 (**1a–f**) is quite fast for a strong electron-withdrawing group X = CF₃, slower for weaker EWG such as halogens, and very slow for X = EDG which is able to donate electron pairs. The differences are huge, so that N-(4-chlorophenyl)-5-dimethylamino-2-nitrosoaniline (**1f**) practically did not react at all under the conditions applied.

The results collected in Table 1 may be specially helpful for designing of the synthesis of specific phenazine derivatives. Formally any unsymmetrically substituted phenazine can be obtained from two, conversely substituted N-aryl-2-nitrosoanilines.¹²

Table 1
Cyclization of nitrosoanilines **1** to phenazine derivatives **2**.

Entry	Nitrosoaniline				Reaction time ^a h	Phenazine	
	1	R	X	Y		2	Yield ^b %
1	1a	H	CF ₃	Cl	0.5	2a	82
2	1b	H	H	Cl	23	2b	90
3	1c	H	Cl	Cl	48	2c	89
4	1d	H	F	Cl	48	2d	87
5	1e	H	OMe	Cl	480	2e	92
6	1f	H	NMe ₂	Cl	360 ^c	2f	traces
7	1g	H	Cl	NMe ₂	0.5	2f	90
8	1h	H	Cl	OMe	0.5	2e	86
9	1i	H	Cl	H	48	2b	93
10	1j	H	Cl	CN	360	2g	85
11	1k	Cl	Cl	OMe	0.5	2h	91
12	1l	Cl	Cl	Cl	36	2i	87
13	1m	Cl	Cl	CN	384	2j	77

^a Reaction was carried out until **1** apparently disappeared on TLC.

^b Isolated yield.

^c The reaction was too slow to be continued.

As a consequence, for the synthesis of particular phenazine the most convenient way can be chosen. Phenazine **2f** could not be easily obtained from **1f** because the reaction was extremely slow (Table 1, entry 6). However, starting from isomeric nitrosoaniline **1g** the target phenazine can be obtained quickly and in high yield (entry 7). Similar considerations apply for other substituents with strong electronic effects.

In order to explain the differences in the reaction rates, a general mechanistic scheme of the reaction can be proposed (Scheme 1).

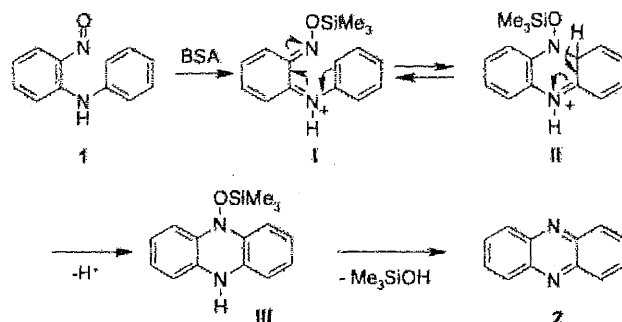
The electron rich oxygen atom of the nitroso group, additionally enriched by the *ortho*-amino group, is initially silylated by BSA to form first intermediate structure **I** comprising positively charged iminium group, an *ortho*-quinoid structure of the nitrosobenzene ring and a silylated oxime function. This reversible step is followed by irreversible aromatization of intermediate **II** and the reaction is concluded by elimination of trimethylsilanol.

Formation of **II** from **I** can also proceed in a reverse order, i.e. by reversible intramolecular addition of the nitrogen to the aryl ring followed by silylation of the oxygen atom.¹³ While we could not distinguish these alternatives, further considerations based on the presented tentative scheme can be applicable essentially for both of them.

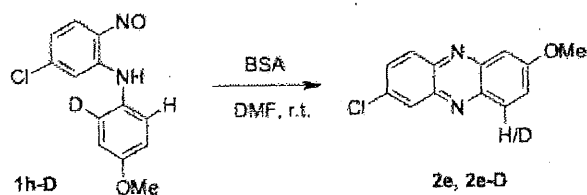
The main question is which step is the slowest, thus, responsible for the observed reaction rates. Attempts to isolate possible intermediates (**I–III** in Scheme 1) were unsuccessful. Thus, in order to answer this question the kinetic isotope effect (KIE) in the reaction of 2'-monodeuterated nitrosoaniline, in which the competitive cyclization at deuterated position 2' and non-deuterated position 6' occurs, was determined. The model 5-chloro-N-(2-deuterio-4-methoxyphenyl)-2-nitrosoaniline (**1h–D**) was cyclized under standard conditions producing deuterated and non-deuterated phenazines **2e–D** and **2e** respectively (Scheme 2).

The obtained phenazine was found to be deuterated in 39% (by ¹H NMR). Taking into calculations a purity of starting **1h–D** the observed $k_H/k_D = 0.91$. The lack of primary isotope effect clearly indicates that the elimination step is not the rate-limiting step. Moreover, the observed k_H/k_D value may reflect secondary KIE caused by the change of the ring carbon atom hybridization from sp² to sp³ during the addition step. Thus, the effect of substituents on the reaction rates can be attributed to their influence on the intramolecular addition step, and can be explained as follow (Fig. 3). Strong conjugation of the lone electron pair of X (structure **IV**) greatly reduces positive charge on the iminium nitrogen and consequently also electrophilicity of the N-aryl ring (structure **V**). Conversely, electron-withdrawing substituents X enhance reactivity of that ring while does not affect nucleophilicity of the oxime nitrogen atom, because of a lack of conjugation.

The opposite effect of the substituent Y, *para* to the amine



Scheme 1. Proposed mechanistic scheme for the formation of phenazines from N-aryl-2-nitrosoanilines in the presence of BSA.



Scheme 2. Cyclization of mono-deuterated nitrosoaniline.

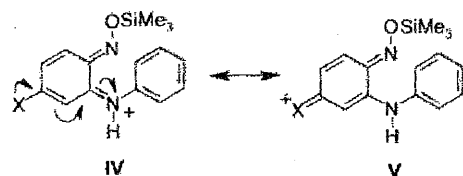


Fig. 1. Effect of 5-X substituent on the iminium nitrogen atom.

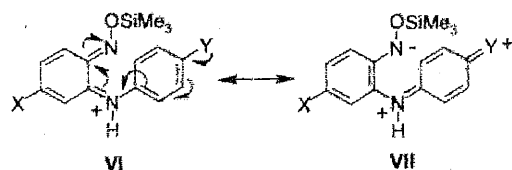


Fig. 2. Effect of the conjugation of donor substituent Y on the iminium nitrogen atom.

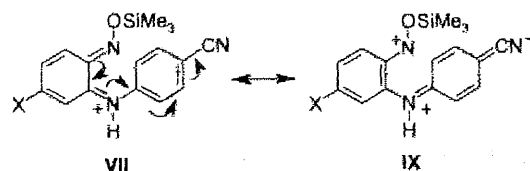


Fig. 3. Effect of the EWG on the nucleophilicity of the oxime nitrogen atom.

nitrogen in the *N*-aryl ring (Table 1, entries 7–13), may be surprising when assuming that *N*-aryl ring undergoes a nucleophilic addition of the oxime nitrogen.

However, because of the extensive system of conjugated

multiple bonds (VI in Fig. 2), donating effect of Y can be transmitted through the molecule, and enrich electron density on the oxime nitrogen atom. At the same time the *N*-aryl ring become more electrophilic (VII).

Contrary, the EWG substituent at 4' makes the oxime nitrogen less nucleophilic (Fig. 3).

The role of the conjugation of Y can be verified by changing its position from 4' to 3', where the effect on the amine nitrogen is only inductive. Thus, nitrosoanilines **1n–r**, substituted at position 2' with different groups Y, including CN and OMe groups, were selected and cyclized as previously (Table 2). Since all of them possess two reactive positions in the arylamine ring, two isomeric phenazines were expected in each reaction.

Under standard reaction conditions, the isomeric phenazines were formed in a similar ratio, regardless of the nature of Y. The more significant observation was that the reaction times, roughly estimated as previously, were also close to each other (Table 2). Although **1r** (Y = CN) cyclizes slower than **1n** (Y = OMe), the difference is much smaller than in the case when Y was located in conjugated position 4 (Table 1, entries 8 and 11). This fact seems to support the above mechanistic considerations.

3. Conclusion

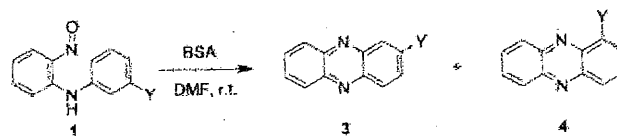
Substituted *N*-aryl-2-nitrosoanilines efficiently cyclize in the presence of *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) at room temperature, but the reaction times differ depending on the substituents and their position in both aromatic rings. EWG substituents impede the reaction when located at 4' position, but they strongly accelerate the process when located at position 5, i.e. *para* to the nitroso group. The effect of EDG is just opposite. This can be attributed to the mesomeric effects of substituents, which determine the rate of the addition of the nitrogen atom of the nitroso/oxime group, to the side phenyl ring. The observed differences in the reaction rates may significantly help in selecting suitable isomeric nitrosoaniline for the synthesis of desired phenazine derivative.

4. Experimental section

4.1. General

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 500 instruments at 298 K. Chemical shifts are expressed in ppm referred

Table 2
Cyclization of 3'-substituted nitrosoanilines **1n–r**.



Entry	Nitrosoaniline		Reaction time ^a h	Phenazines		Total Yield ^c %
	1	Y		3, 4	3:4 ^b	
1	1n	OMe	18	3a, 4a	84:16	62% ^d
2	1o	Me	22	3b, 4b	83:17	80%
3	1p	Cl	24	3c, 4c	84:16	75%
4	1q	F	46	3d, 4d	60:40	75%
5	1r	CN	48	3e, 4e	83:17	78%

^a Reaction was carried out until **1** apparently disappeared on TLC.

^b Determined by GC.

^c Isolated yield.

^d Crude **1n** was used because of its instability.

to TMS (^1H NMR at 500 MHz, ^{13}C NMR at 125 MHz), coupling constants in Hertz. IR spectra were recorded with a FT/IR Jasco 6200 spectrometer. Mass spectra (EI, 70 eV or ESI in MeOH) were obtained on an AutoSpec Premier and an API 365 spectrometers. Qualitative UV–vis spectra were recorded using MeCN as solvent, range 900.00 to 190.04 nm. GC analyses were performed on a Hewlett Packard HP6890 GC system with HP5 column and FID (carrier gas – helium). Silica gel Merck 60 (230–400 mesh) was used for column chromatography. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use. DMF was dried over CaH_2 , distilled and stored over molecular sieves.

The following nitrosoanilines were obtained as described previously: **1a**, **1j**¹⁶, **1b–d**, **1k**, **1l**^{10b}, **1e**¹⁷, **1h**, **1i**^{11d}, **1m**¹⁹ and **1n**.¹² 2-Deuterio-4-methoxyaniline was prepared according to the reported method.²⁰ Phenazines **2b**,¹² **2c**,^{13a} **2d**,¹² **2i**,¹⁴ **3a**,¹² **3c**,¹² **4a**¹² and **4c**¹² were identical with those obtained and described earlier.

4.2. Preparation of nitrosoanilines 1

4.2.1. Representative procedure

4.2.1.1. N-(5-Chloro-2-nitrosophenyl)-N-(4-dimethylaminophenyl)amine (1g). To a cooled solution of *t*-BuOK (672 mg, 6.00 mmol) in DMF (12 mL) was added dropwise at -65°C a solution of 4-(dimethylamino)aniline (272 mg, 2.00 mmol), then 4-chloronitrobenzene (315 mg, 2.00 mmol) in DMF (2 mL each). The mixture was stirred at this temperature for 40 min. The reaction mixture was then poured into a concentrated NH_4Cl solution (ca. 50 mL) and extracted with EtOAc. The extract was washed thoroughly with water and brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , hexane/toluene) to isolate **1g**. Dark solid; mp $177\text{--}178^\circ\text{C}$; Yield 176 mg (32%); IR (KBr) ν_{max} = 3087, 2882, 2798, 1603, 1520, 1352, 1146, 1104, 942, 808 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 483.75, 304.93, 263.30, 239.33, 203.03 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.00 (s, 6 H), 6.73–6.76 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.06–7.12 (m, 2 H), 8.66 (br s, 1 H), 12.33 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 40.5, 112.9, 114.8, 118.1, 124.4, 126.4, 134.9, 142.0, 144.3, 149.5, 155.0; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 275 (52), 263 (13), 258 (100), 246 (34); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$: 275.0825; found: 275.0814.

4.2.2. Nitrosoanilines 1o–1q

Were obtained according to the representative procedure (see above), except that THF was used instead of DMF and the reaction was carried out at -78°C .

4.2.2.1. N-(3-Methylphenyl)-N-(2-nitrosophenyl)amine (1o).

Dark red oil; Yield 212 mg (50%); IR (film): ν_{max} 3041, 2920, 1605, 1568, 1509, 1094, 757 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 477.67, 300.33, 267.67, 249.00, 191.67 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 3 H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.05–7.09 (m, 3 H), 7.14–7.18 (m, 1 H), 7.26–7.31 (m, 1 H), 7.32–7.37 (m, 1 H), 8.69 (br s, 1 H), 12.07 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.3, 115.3, 117.7, 121.8, 125.3, 127.1, 128.7, 129.4, 136.9, 137.9, 139.7, 156.7, one missing signal; MS (EI, 70 eV): m/z 212 (7), 211 (16), 195 (100), 181 (37), 180 (36), 167 (34); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [$M - 1$] $^+$: 211.0871; found: 211.0864.

4.2.2.2. N-(3-Chlorophenyl)-N-(2-nitrosophenyl)amine (1p).

Dark crystals; mp $78\text{--}79^\circ\text{C}$; Yield 242 mg (52%); IR (film): ν_{max} 3070, 1589, 1565, 1506, 1477, 1366, 1343, 1136, 1090, 757 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 469.10, 298.60, 271.63, 193.37 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14–7.25 (m, 3 H), 7.27–7.30 (m, 1 H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36–7.44 (m, 1 H), 8.68 (br s, 1 H), 11.72 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 114.9,

118.4, 118.5, 122.5, 124.4, 126.1, 130.6, 132.6, 135.2, 138.1, 138.7, 156.7; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 233 (5), 232 (7), 215 (100), 201 (45), 197 (15), 167 (53), 166 (24); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: 233.0482; found: 233.0477.

4.2.2.3. N-(3-Fluorophenyl)-N-(2-nitrosophenyl)amine (1q).

Dark oil; Yield 233 mg (54%); IR (film): ν_{max} 3071, 1604, 1572, 1510, 1486, 1386, 1343, 1142, 1094, 756 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 471.43, 298.27, 268.30, 220.35, 191.04 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.91–6.96 (m, 1 H), 6.96–7.02 (m, 1 H), 7.03–7.07 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32–7.44 (m, 2 H), 8.66 (br s, 1 H), 11.73 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 111.3 (d, J_{CF} = 23.6 Hz), 112.8 (d, J_{CF} = 21.3 Hz), 114.9, 118.4, 119.8 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 130.8 (d, J_{CF} = 9.3 Hz), 132.5, 138.1, 139.0 (d, J_{CF} = 9.8 Hz), 156.7, 163.2 (d, J_{CF} = 247.9 Hz), one signal missing; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 217 (1), 216 (8), 199 (100), 185 (89); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$: 217.0777; found: 217.0774.

4.2.2.4. N-(3-Cyanophenyl)-N-(2-nitrosophenyl)amine (1r).

The compound was obtained according to the representative procedure (see above), except that THF was used instead of DMF and the reaction was started at -78°C and after 30 min the cooling bath was removed and the reaction was allowed to reach the room temperature. Dark red solid; mp 119°C ; Yield 241 mg (54%); IR (KBr): ν_{max} 3314, 3068, 2230, 1583, 1511, 1135, 1093 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 467.10, 273.63, 223.01, 195.70 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.10–7.15 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.44–7.49 (m, 1 H), 7.5–7.54 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 8.68 (br s, 1 H), 11.52 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 113.9, 114.5, 117.9, 119.2, 119.3, 127.0, 128.4, 129.1, 130.7, 130.8, 138.3, 138.9, 156.8; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 223 (19), 209 (13), 206 (100), 192 (95); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 223.0746; found: 223.0739.

4.2.2.5. N-(4-chlorophenyl)-N-[5-(dimethylamino)-2-nitrosophenyl]amine (1f).

To a solution of *N*-(4-chlorophenyl)-*N*-(5-fluoro-2-nitrosophenyl)amine^{10b} (752 mg, 3.00 mmol) in EtOH (25 mL) was added a 33% solution of Me_2NH in EtOH (2.9 mL, 15.0 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h then it was poured into water and extracted with EtOAc. The extract was washed with water, brine and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product, 730 mg (yield 88%) was pure enough for the cyclization step. Dark crystals; mp $170\text{--}173^\circ\text{C}$; IR (KBr): ν_{max} 3008, 2919, 1624, 1497, 1328, 1136, 912, 805, 622 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 394.84, 276.29, 221.68, 191.71 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.10 (s, 6 H), 5.96 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.21–7.24 (m, 2 H), 7.33–7.36 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 13.04 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 89.0, 106.6, 125.8, 129.6, 130.7, 136.7, 138.5, 142.0, 151.8, 155.9; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 275 (100), 258 (66), 244 (69); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$: 275.0825; found: 275.0811.

4.2.2.6. N-(5-Chloro-2-nitrosophenyl)-N-(2-deuterio-4-methoxyphenyl)amine (1h-D).

The compound was obtained starting from 2-deuterio-4-methoxyaniline (89% D, based on MS), according to the procedure described earlier for the non-deuterated product.¹⁷ The crude **1h-D** was then used for the cyclization reaction. Isotope purity (82% D) was determined by the ^1H NMR spectrum of a purified sample. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.80 (s, 3 H), 6.86–6.90 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.03–7.06 (m, 2 H), 7.33–7.36 (m, 1.18 H), 7.88 (br s, 1 H), 11.53 (s, 1 H).

4.3. Cyclization of nitrosoanilines 1. general procedure

To a solution of **1** (0.50 mmol) in dry DMF (8 mL) was added BSA (0.61 mL, 2.50 mmol) and the mixture was stirred at room

temperature. The reaction was monitored by tlc (SiO₂ plate, hexane/EtOAc 4:1) of small samples of the mixture quenched with water and extracted with EtOAc. After the spot of 1 disappeared, or was only slightly visible (see Tables 1 and 2 for the rough reaction times), water (4 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. In case a solid product precipitate forming, it was filtered off, washed with water and a small amount of cold MeOH, then dried on air. Otherwise the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The extract was washed with water and brine and dried with Na₂SO₄. After evaporation, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1) to obtain pure phenazine 2. When two isomers of the product was formed (3 and 4) they were separated and isolated in this way.

4.3.1. 2-Chloro-7-(trifluoromethyl)phenazine (2a)

Colorless crystals, mp 159–160 °C (i-PrOH); Yield 115 mg (82%); IR (film): $\nu_{\max}$ 3058, 2996, 1332, 1150, 1122, 823 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 368.86, 251.98, 211.36 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.57 (brs, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 123.4 (q, *J*_{CF} = 272.8 Hz), 128.1, 128.2, 131.14, 131.15, 131.9, 132.2, 132.8, 138.0, 141.9, 142.6, 144.1, 144.3; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 284 (32), 283 (16), 282 (100) [M⁺], 247 (14), 227 (3); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₈³⁵ClF₃N₂: 282.0172; found: 282.0164.

4.3.2. 2-Chloro-7-methoxyphenazine (2e)

Yellow crystals, mp 162–165 °C (i-PrOH); [lit.²¹ 173–174 °C (EtOH)]; Yield 112 mg (92%); IR (film): $\nu_{\max}$ 3072, 2966, 2831, 1632, 1474, 1424, 1298, 1217, 813 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 394.17, 351.55, 259.31, 218.68 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 3 H), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.9, 104.5, 127.1, 128.0, 130.1, 130.6, 131.7, 134.8, 141.1, 141.7, 141.8, 145.0, 161.5; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 246 (33), 245 (15), 244 (100) [M⁺], 203 (20), 201 (60), 179 (2); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₉³⁵ClN₂O: 244.0403; found: 244.0394.

4.3.3. 2-Chloro-7-dimethylaminophenazine (2f)

Yield 116 mg (90% from 1g); Orange crystals, mp 210 °C (i-PrOH) [lit.²² 209–210 °C]; IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3062, 2894, 2800, 1622, 1488, 1424, 1345, 938, 810 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 492.74, 360.87, 289.28, 236.33 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.22 (s, 6 H), 7.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 40.4, 102.5, 123.4, 128.0, 129.6, 130.1, 131.3, 132.9, 139.9, 140.8, 142.4, 145.5, 151.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 259 (33), 257 (100) [M⁺], 216 (4), 214 (11); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₂³⁵ClN₂: 257.0720; found: 257.0711.

4.3.4. 2-Chloro-7-cyanophenazine (2g)

Yield 102 mg (85%); Yellow solid, mp 315–318 °C dec. [lit.²² 318.5–319.5 °C (EtOH)]; IR (ATR): $\nu_{\max}$ 3056, 2924, 2224, 1504, 1414, 1059, 820 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 377.33, 260.67, 213.67 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.94 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 114.9, 118.0, 127.1, 130.9, 131.3, 132.3, 135.0, 136.6, 137.8, 139.6, 141.1, 144.3, 145.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 240 (44), 239 (100), 204 (26), 178 (3), 154 (3), 127 (4); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₈³⁵ClN₃: 239.0250; found: 239.0245.

4.3.5. 1,3-Dichloro-8-ethoxyphenazine (2h)

Yield 133 mg (91%); Pale green crystals, mp 200–202 °C (i-

PrOH); IR (film): $\nu_{\max}$ 3062, 2985, 2910, 2869, 1628, 1470, 1204, 814 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 407.16, 355.88, 264.97, 219.35, 191.71, 190.71 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.5, 64.6, 105.3, 127.3, 128.4, 130.2, 130.7, 133.2, 133.5, 138.5, 141.3, 141.7, 145.1, 161.3; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 292 [M⁺] (50), 264 (100); HRMS (EI): calcd for C₁₄H₁₀³⁵Cl₂N₂O: 292.0170; found: 292.0179.

4.3.6. 1,3-Dichloro-8-cyanophenazine (2j)

Yield 105 mg (77%); Yellow crystals, mp 250–251 °C; IR (ATR): $\nu_{\max}$ 3098, 3068, 3035, 2231, 1585, 1502, 1389, 984 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 377.19, 265.30, 212.69, 191.38 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.89–7.94 (m, 2 H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 114.7, 117.6, 127.3, 131.1, 131.3, 132.2, 134.9, 136.9, 137.8, 139.8, 141.5, 144.4, 144.7; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 273 [M⁺] (100), 238 (22), 203 (5), 178 (3), 152 (10); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₇³⁵Cl₂N₃: 272.9861; found: 272.9857.

4.3.7. 7-Chloro-2-methoxyphenazine (2e-D) and 8-chloro-2-deuterio-4-methoxyphenazine (2e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 3 H), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.51–7.54 (m, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.05–8.08 (m, 0.61 H), 8.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H)

4.3.8. 2-Methylphenazine (3b)

Yield 64 mg (66%); Greenish crystals, mp 117–119 °C (i-PrOH) [lit.²³ 117–119 °C]; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₀N₂: 194.0844; found: 194.0840

4.3.9. 1-Methylphenazine (4b)

Yield 13 mg (14%); Yellowish crystals, mp 105–108 °C (i-PrOH) [lit.²⁴ 106–109 °C]; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₀N₂: 194.0844; found: 194.0849

4.3.10. 2-Fluorophenazine (3d)

Yield 62 mg (63%); Yellow crystals; mp 139–141 °C (i-PrOH) [lit.²⁵ 180–182 °C]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.63–7.68 (m, 1 H), 7.82–7.89 (m, 3 H), 8.2–8.28 (m, 3 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 111.6 (d, *J*_{CF} = 21 Hz), 122.6 (d, *J*_{CF} = 28.3 Hz), 129.2, 129.8, 130.4, 131.2, 132.1 (d, *J*_{CF} = 10.4 Hz), 141.0, 142.9, 143.7, 143.8 (d, *J*_{CF} = 13.3 Hz), 163.0 (d, *J*_{CF} = 256.0 Hz); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 198 (100) [M⁺], 197 (42), 171 (11), 150 (2), 145 (4); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₇FN₂: 198.0593; found: 198.0597.

4.3.11. 1-Fluorophenazine (4d)

Yield 12 mg (10%); Yellow crystals; mp 125–126 °C (i-PrOH) [lit.²⁵ 208–209 °C (EtOH)]; IR (film): $\nu_{\max}$ 3046, 3021, 1519, 1060, 758, 737 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 361.21, 246.65, 245.99, 244.66, 203.36 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.53 (m, 1 H), 7.73–7.79 (m, 1 H), 7.85–7.89 (m, 2 H), 8.04–8.08 (m, 1 H), 8.21–8.26 (m, 1 H), 8.32–8.37 (m, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 112.9 (d, *J*_{CF} = 18.5 Hz), 125.6 (d, *J*_{CF} = 4.6 Hz), 129.4 (d, *J*_{CF} = 8.7 Hz), 129.6, 130.0, 131.1, 131.4, 135.1 (d, *J*_{CF} = 13.3 Hz), 143.0, 143.8, 144.0, 157.0 (d, *J*_{CF} = 262.4 Hz); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 198 (100) [M⁺], 197 (30), 179 (3), 171 (9), 150 (2); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₇FN₂: 198.0593; found: 198.0602.

4.3.12. 2-Cyanophenazine (3e)

Yield 66 mg (65%); Yellow crystals; mp 235–236 °C (i-PrOH) [lit.²¹ 212–214 °C]; IR (film): $\nu_{\max}$ 3053, 3016, 2224, 908, 834, 758, 631 cm⁻¹; UV–vis (MeCN) $\lambda_{\max}$ 367.20, 257.98, 208.69 nm; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.9–7.98 (m, 3 H), 8.26–8.31 (m, 2 H), 8.37 (d,

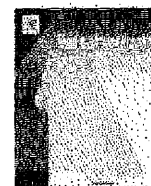
$J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.8, 118.0, 129.7, 129.8, 130.1, 131.5, 131.8, 132.4, 136.7, 141.9, 143.8, 144.5, 144.7$; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 205 (100) [M^+], 204 (23), 179 (5), 178 (8); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3$: 205.0640; found: 205.0635.

4.3.13. 1-Cyanophenazine (4e)

Yield 14 mg (13%); Orange solid, mp 166–167 °C (lit.²² 170–172 °C); IR (film): ν_{max} 3335, 3059, 2229, 1519, 1325, 743 cm^{-1} ; UV–vis (MeCN) λ_{max} 364.87, 247.32, 200.70 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 1 H), 7.93–7.97 (m, 2 H), 8.26–8.29 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1 H), 8.39–8.44 (m, 1 H), 8.51 (dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.6, 116.4, 129.0, 129.7, 130.2, 131.9, 132.0, 135.0, 137.1, 142.3, 144.1, 144.4, 148.2$; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 205 (100) [M^+], 204 (16), 179 (5), 178 (6); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3$: 205.0640; found: 205.0634.

References

- (a) Beifuss U, Tietze M. *Top Curr Chem*. 2005;244:77;
(b) Larsen JR, Nielsen J. *Chem Rev*. 2004;104:1853;
(c) Turner JM, Messenger AJ. *Adv Microb Physiol*. 1986;27:211;
(d) Pierson HJ, Pierson EA. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;86;
(e) Barreira NV, Bai F, Perez C, et al. *Org Biomol Chem*. 2014;12:881.
- (a) Ullrich U. In: Schaumann E, ed. *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. fourth ed, Vol. E9b/Part 2. Stuttgart: Thieme; 1998:266–303;
(b) Göber S, Ullrich U. Science of synthesis. In: Yamamoto Y, ed. *Thieme Chemistry*. 2007:913–945 Chapter 16.15.
- Surrey AR. *Org Synth*. 1955;3:753;
(b) Conda-Sheridan M, Cushman M, Macier L, et al. *J Med Chem*. 2010;53:8688;
(c) Guirado A, Cerezo A, Ramirez de Arellano A. *Tetrahedron*. 1997;53:6183;
(d) Guirado A, Cerezo A, Andreu R, Sanchez JL, Bautista D. *Tetrahedron*. 2004;60:6747;
(e) Spicer JA, Gamage SA, Atwell GJ, Penlay GJ, Raguley BC, Denny WA. *J Med Chem*. 2009;43:1330.
- (a) Haddadin M, Issidorides CH. *Heterocycles*. 1975;4:757;
(b) Gasco A, Boulton AJ. In: Kritzky AR, Boulton AJ, eds. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. New York: Academic Press Inc.; 1981:p 251.
- (a) Gaertner G, Gray A, Holliman FG. *Tetrahedron*. 1962;18:1105;
(b) Eldersfield RC, Gensler WJ, Wiesten O. *J Org Chem*. 1946;11:812;
(c) Tomlinson ML. *J Chem Soc*. 1939:168.
- (a) Vivian DL. *J Org Chem*. 1955;21:585;
(b) Vivian DL, Hartwell JL, Waterman HC. *J Org Chem*. 1954;19:1136;
(c) Waterman HC, Vivian DL. *J Org Chem*. 1949;14:289;
(d) Chailand SR, Herbert RB, Holliman FG. *J Chem Soc Chem Commun*. 1970:1421;
(e) Flood ME, Herbert RB, Holliman FG. *J Chem Soc Perkin Trans*. 1972;1:672;
(f) Rewcastle GW, Denny WA. *Synth Commun*. 1987;17:1171;
(g) Cross B, Williams TJ, Woodall RE. *J Chem Soc C*. 1971;11:2085;
(h) Enoto T, Kubosaki N, Yaezakiwa Y, Kamikawa T. *Tetrahedron Lett*. 2000;41:335;
(i) Tietze M, Iglesias A, Merisor E, Conrad J, Kläpper I, Beifuss U. *Org Lett*. 2009;7:1548;
(j) Yang Z, Jin X, Guaciera M, et al. *Org Lett*. 2011;13:5426.
- (a) Wolf A, Aue W. *Chem Ber*. 1931;34:2442;
(b) Serebryanyi SB. *Izv Khim Zhur*. 1955;21:350.
- (a) Yoshikawa J, Yakugaku Zasshi. *Chem Abstr*. 1932;72:1128, 1953; 47, 6428;
(b) Yoshikawa J, Yakugaku Zasshi. *Chem Abstr*. 1953;73:23, 1953; 47, 10542;
(c) Pachter TJ, Klotzel MC. *J Am Chem Soc*. 1951;73:4958;
(d) Pachter TJ, Klotzel MC. *J Am Chem Soc*. 1952;74:973;
(e) Chowdhury G, Sarkar U, Palien S, et al. *Chem Res Toxicol*. 2012;25:197.
- For a review on nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes, see: (a) Makosza M, Wojciechowski K. *Chem Rev*. 2004;104:2631;
(b) Makosza M. *Chem Rev*. 2014;20:5555.
- (a) Wróbel Z, Kwast A. *Synlett*. 2007:1525;
(b) Wróbel Z, Kwast A. *Synthesis*. 2010:3863.
- (a) Wróbel Z, Krolakiewicz M. *J Heterocycl Chem*. 2014;51:123;
(b) Krolakiewicz M, Ciolek P, Wróbel Z. *Synlett*. 2013;24:973;
(c) Krolakiewicz M, Biazak K, Dandiewicz W, Wróbel Z. *Synlett*. 2013;24:1945;
(d) Wróbel Z, Stachowska K, Kwast A, et al. *Helv Chim Acta*. 2013;96:956;
(e) Wróbel Z, Stachowska K, Grudzien K, Kwast A. *Synlett*. 2011:1439.
- Kwast A, Stachowska K, Trzawczynski A, Wróbel Z. *Tetrahedron Lett*. 2011;52:6484.
- (a) Wróbel Z. *Tetrahedron*. 1998;54:2607;
(b) Wróbel Z. *Eur J Org Chem*. 2000:521;
(c) Wróbel Z. *Synlett*. 2004:1929;
(d) Wróbel Z, Wojciechowski K, Gajda N. *Synlett*. 2010:2455.
- Wróbel Z, Stachowska K, Kwast A. *Eur J Org Chem*. 2014:7721.
- We agreed with one of the referees pointed out this alternative which should be seriously considered.
- Wróbel Z, Guiko C, Plichta K, Kwast A. *Tetrahedron*. 2016;72:8252.
- Wróbel Z, Stachowska K, Kwast A. *Synthesis*. 2013;45:127.
- Bujak R, Ciolek P, Wróbel Z. *Tetrahedron Lett*. 2014;70:1410.
- Łukasz E, Wróbel Z. *Synthesis*. 2016;48:263.
- Imamoto K, Hasegawa Ch, Kawasaka J, Hiroya K, Doi T. *Adv Synth Catal*. 2010;352:2643.
- Vivian DL, Greenberg GY, Hartwell JL. *J Org Chem*. 1951;16:1.
- Vivian DL. *J Org Chem*. 1955;20:797.
- Laha JK, Tummalapalli KSS, Gupta A. *Org Lett*. 2014;16:4392.
- Zhan QY, Zhu XL, Huang H, Liu Q, Zhu HJ. *Asian J Chem*. 2015;27:1355.
- Chernetskii VP, Yagupolskii LM, Serebryanyi SB. *Zh Obshch Khim*. 1955;25:2161 [Chem. Abstr. 50, 8661a (1955)].



A two-step oxidative aromatic substitution of hydrogen as a convenient way to 2-nitrodiarylamines



Zbigniew Wróbel^a, Cezary Gulko, Karolina Plichta, Andrzej Kwast

^aInstitute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224, Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 22 July 2016
Received in revised form
11 October 2016
Accepted 24 October 2016
Available online 27 October 2016

ABSTRACT

A method for the synthesis of differently substituted 2-nitrodiarylamines via nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes is described. In the two-step procedure, the first step omits classical substitution of halogens in starting nitroarenes and occurs efficiently at the position *ortho* to the activating group. Subsequent oxidation of the 2-nitrosoanilines so formed is accomplished with a cheap and environmentally friendly reagent, sodium perborate, under mild conditions. In exceptional cases of the amine-substituted nitrosoanilines, more selective oxidant (IBX) is required.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords:
Nitroarenes
Oxidation
Nitroso group
Arylation

1. Introduction

2-Nitrodiarylamines play an important role in organic synthesis as intermediates in numerous syntheses of a variety of polynitrogen heterocyclic compounds. In addition, they are important in bio-organic as well as material chemistry, and some of them have been reported to exhibit biological activity themselves (Fig. 1). Even the simplest 2-nitrodiphenylamine was found to be capable of some inhibition of amyloid fibril formation.¹ Diversely substituted derivatives of general formula **A** act as fungicides,² **B** exhibits anti-HIV and cytotoxic activity³ and **C** shows inhibitory effect on AKR1C3 enzyme.⁴

Despite the above applications, the number of convenient methods for the synthesis of these compounds is rather limited. The most popular one is substitution of halogens (fluorine or chlorine) with an appropriate arylamine according to the S_NAr scheme, carried out under basic conditions^{5,6} which can be moderated by the use of microwave irradiation.^{5c} Other good leaving groups in that reaction, for instance NO_2 , are less common.⁵ Substitution of poorer nucleofuges such as Br, I or $OSO_2C_4F_9$,⁷ usually required Pd-based catalysts in the Buchwald–Hartwig reaction.⁸ Pd- or Cu catalyzed cross-coupling reactions were used also for *N*-arylation of unsubstituted *ortho*-nitroanilines.⁹ Occasionally,

decarboxylative substitution of $COOH$ group¹⁰ and Smiles/Chapman rearrangement¹¹ leading to *o*-nitrodiarylamines were reported. The most common methods require starting nitroarenes *ortho* substituted with halogens or other functional groups wasted during the substitution process, the use of metal catalysts, and often harsh reaction conditions. Reported environmentally oriented methods apparently could not avoid all of those problems.^{5a}

A valuable alternative for the S_NAr substitution of halogens is nucleophilic aromatic substitution of hydrogen that can be accomplished by means of various routes.¹² The most regarded, and of broader application in synthesis are vicarious (VNS) and oxidative (ONSH) nucleophilic substitution of hydrogen. Both VNS¹³ and ONSH¹⁴ were used successfully for the amination of nitroarenes. However, while substitution of hydrogen with an unsubstituted amino group by both methods is rather easy and quite general as regards the nitroarene, *N*-arylation is much more restricted. An oxidative process was found to be effective mainly for relatively electron-poor, reactive nitroarenes such as nitropyridine, nitronaphthalene or 2,4-dinitrobenzene derivatives.^{14c} Intermolecular oxidative arylation of mononitrobenzene was reported but only *para* hydrogen can be substituted that way.¹⁵ The same limitation was found for the VNS arylation of nitrobenzene derivatives with *N*-arylsulfenamides.¹⁶ Low nucleophilicity of the arylamine nucleophile and in certain cases steric hindrance, can be responsible for preferred *para* addition to the aromatic ring. Furthermore, the competing *ortho* addition often leads to some undesired processes. One example is the well-known Wohl–Aue

^a Corresponding author.
E-mail address: zbigniew.wrobel@ich.edu.pl (Z. Wróbel).

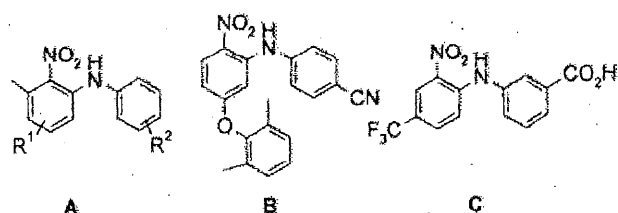


Fig. 1. Biologically active derivatives of 2-nitrodiarylamines.

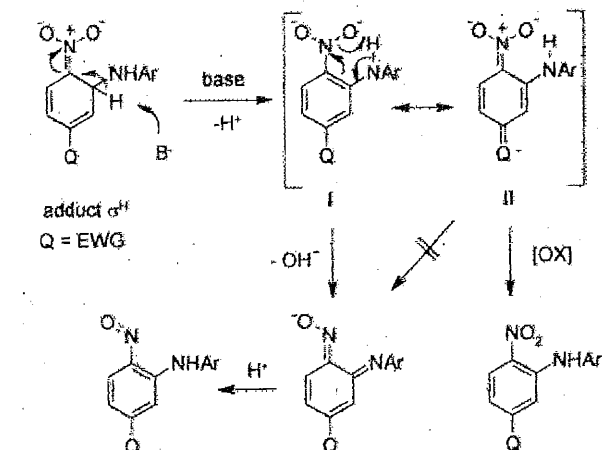
condensation of nitroarenes with aniline anions furnishing phenazines.¹⁶ The crucial step of this process comprises substitution of the *ortho* hydrogen atom with concurrent reduction of the nitro group, hence, the formation of intermediate *ortho*-nitrosodiphenylamine which undergo fast cyclization to the condensed system.^{16c}

In the course of our studies on the nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes we found that when the anilide anion was generated by *t*-BuOK in THF or DMF at low temperature and was reacted with nitroarenes, the reaction provided *N*-aryl-2-nitrosoanilines,¹⁷ compounds for the synthesis of which there were no usable methods until that time.¹⁸ That is, by application of properly selected conditions the Wohl-Aue condensation could be halted after its first step, and the *ortho*-arylamination of the nitroarenes was achieved, although at the expense of the nitro group being reduced.

Despite a broad scope of nitroarenes and arylamines which successfully form *N*-aryl-2-nitrosoanilines,^{17,19} in several cases, the reaction does not occur selectively. The main products are accompanied with some amount of the corresponding 2-nitrodiarylamines, apparently formed in the competitive oxidative substitution reaction. It seemed to be of interest to examine this undesired process and to try to employ it for the practical synthesis of 2-nitrodiarylamines by nucleophilic substitution of hydrogen.

2. Results and discussion

Under the standard, anaerobic reaction conditions used for the formation of *N*-aryl-2-nitrosoanilines the spontaneous oxidative process appeared to be rather exceptional, and restricted to the relatively electron-poor reactants collected in Table 1. In certain



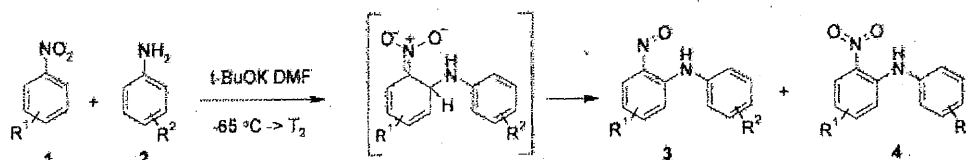
Scheme 1. Two possible routes of transformation of the σ^H -adducts under basic conditions.

cases, however, the nitroanilines **4** are the only isolable products (entries 5–7). These observations appear to be in accord with the proposed mechanism of the reaction,^{17b} involving base-promoted deprotonation of the σ -adduct to create a dianionic form susceptible for both intramolecular elimination of water and oxidation by the starting nitroarene as an oxidant (Scheme 1).

The electron-withdrawing substituents present in both reactants apparently favor the latter process. Scheme 1 shows how the electron-withdrawing group *Q* conjugates with a lone pair of the nitro group (mesomeric structure II) which hinders intramolecular elimination of OH^- . Consequently, formation of a nitroso group is obstructed and there is a chance for the oxidative process.

In accord with such understanding is an observation that *N*-methylaniline which lacks a suitable *N*-hydrogen atom is not susceptible to the intramolecular dehydration, and it reacted with nitroarenes giving products of ONSH exclusively, in yields dependent on the excess of the nitroarene used.^{17b} Poor nucleophilicity of the arylamine anion (e.g. 4-cyanoaniline) is, supposedly, responsible for the unfavorable equilibrium constant of the σ^H -adduct formation, and consequently, for the relatively high concentration of the unbound starting nitroarene playing the role of an oxidant. In both cases, the use of larger excess of the nitroarene favors the

Table 1
The S_{Ar} reactions of electron-poor nitroarenes and anilines.

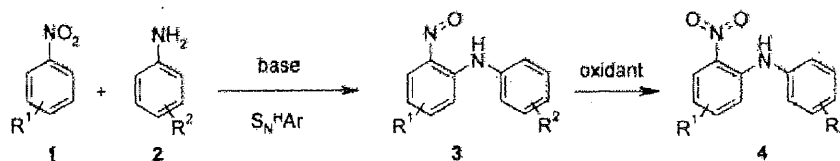


Entry	R ^{1a}	R ^{2b}	T ₂	3, Yield, %	4, Yield, %
1	4-Cl	4-CN	-65 °C	3a 52 (27) ^c	4a 8 (31) ^c
2	4-Cl	2-CN	r.t.	3b 40	4b 20
3	2-Br-4-Cl	2-Br-4-Cl	-65 °C	3c 29	4c 41
4	4-CF ₃	4-Cl	-65 °C	3d 18	4d 22
5	4-CF ₃	4-CN	r.t.	3e —	4e 56
6	4-CN	4-CN	r.t.	3f —	4f 60
7	4-CN	4-Cl	-65 °C	3g —	4g 40

^a Numbering refers to the positions in the starting nitroarene and aniline.

^b Isolated yields.

^c In parentheses shown the yields of the reaction with 2 equiv. of 1.



Scheme 2. Two-step synthesis of *o*-nitrodiarylamines via nucleophilic substitution of hydrogen.

oxidation and the yields of the corresponding nitroanilines **4** are significantly higher (Table 1, entry 1).

In order to direct the reaction of less electrophilic nitroarenes towards the oxidative process, several modifications of the reaction conditions were attempted, such as addition of external oxidants, changes of the solvent and temperature of the reaction. They were not successful, however, resulting in the formation of complex mixtures of products of chemo- and regio-unselective processes.³⁰ Since the main goal was to develop a simple, economical and environmental friendly protocol for the synthesis of 2-nitrodiarylamines from simple nitroarenes, we turned towards a two-step approach which comprises substitution of *ortho* hydrogen in nitroarenes with arylamines furnishing *N*-aryl-2-nitrosoanilines, followed by subsequent oxidation of the latter (Scheme 2).

Oxidation of aromatic nitroso compounds to nitro compounds, a process known for over a century, can be achieved by several oxidizing agents which have been reviewed.³¹ In fact, the reaction is of limited value in the synthesis of nitroaromatic compounds, because the latter are generally more readily available. It should be mentioned, however, that nitrosation of electron-rich aromatic rings followed by oxidation of the intermediate nitroso compounds with nitrous acid,³² $K_3Fe(CN)_6$ ³³ was applied, instead of non-selective or low-yielding direct nitration, for the synthesis of some nitroarenes. For this aim to be achieved, catalytic oxidation by H_2O_2 in the presence of nitric acid,³⁴ CH_3ReO_3 ,³⁵ CrO_3 ³⁶ or $(NH_4)_6Mo_7O_{24}$ ³⁷ was also used successfully. A few examples of the occasional oxidation of *N*-substituted 2-nitrosoanilines using hydrogen peroxide under acidic³⁸ or basic^{39,40} conditions as well as by *m*-CPBA⁴¹ have been reported as a proof for the structure of the corresponding nitroso compounds.

Searching for a more general and efficient oxidation method, applicable for 2-nitrosoanilines, several experiments with the model nitrosoaniline **3h** were performed (Table 2).

Although a number of oxidizing systems gave reasonable yields of **4a**, we selected the relatively cheap and environmental friendly sodium perborate tetrahydrate which in subsequent experiments was found to be a convenient and efficient oxidant for a broad set of 2-nitrosoanilines **3** (Table 3). Sodium perborate is known as a versatile reagent usable for oxidation of different functional groups such as amines, sulfides, ketones, hydroquinones, but only one example of the oxidation of nitrosobenzene to nitrobenzene has been reported.³⁹ In the case of *N*-aryl-2-nitrosoanilines, possessing both reactive function, i.e. nitroso group and arylamino substituent, the oxidant was found to be selective enough, so that the amine nitrogen remained unaffected and the desired *N*-aryl-2-nitroanilines were obtained in high yields.

The reaction gave satisfactory results for nitrosoanilines **3** variously substituted with moderate electron-withdrawing and electron-donating groups in both aromatic rings, and was tolerant towards sensitive bromides and iodides. However, poor results were obtained in the oxidation of *N*-aryl-2-nitrosoanilines bearing additional 5-alkylamino or 5-dialkylamino groups in the nitrosoaromatic ring. The reactions produced multi-component mixtures, apparently as a result of unselective oxidation, involving not only a nitroso group, but also the alkylamino substituent. For such special type of nitrosoanilines a more selective oxidant was required. After some research, positive results were obtained with 2-iodoxybenzoic acid (IBX), the oxidant rather ineffective in the attempted oxidation of the model nitrosoaniline (Table 1). The oxidation of appropriate *N*-aryl-2-nitrosoanilines **5a-f** with IBX

Table 2
Oxidation of nitrosoaniline **3h** under various conditions.



Entry	Oxidant	Catalyst (mol %)	Solvent	Temperature	Time, ^a h	Yield, ^b %
1	H_2O_2	NaOH (excess)	MeOH	r.t.	3	35
2	H_2O_2	—	AcOH	r.t.	24	46
3	H_2O_2	CrO_3 (30)	EtOH	60 °C	3	76
4	H_2O_2	$(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ (30)	MeOH	60 °C	6	77
5	H_2O_2	$Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (15)	DCM ^c	r.t.	48 ^d	traces
6	$Na_2BO_3 \cdot 4H_2O$	—	AcOH	40 °C	2	99
7	<i>m</i> -CPBA	—	CH_2Cl_2	r.t.	0.1	74
8	IBX ^e	—	DMSO	r.t. or 40 °C	24	no reaction
9	IBX ^e	—	DMSO	110 °C	4	decomp.

^a Reactions carried out until apparent disappearance of **3h** by tlc.

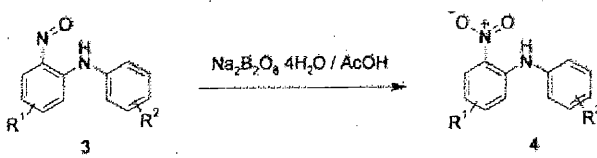
^b Yields based on quantitative GC analyses.

^c Vigorously stirred two-phase system.

^d No conversion of **3h** was observed by tlc.

^e 2-Iodoxybenzoic acid.

Table 3
 Oxidation of nitrosoanilines **3h–x** with sodium perborate tetrahydrate.



Entry	R ¹	R ²	3	Temp, °C	Time, h	4	Yield % ^a
1	5-Cl	4'-Me	3h	45	2	4h	92
2	5-F	4'-Me	3i	45	1	4i	64
3	5-F	2',6'-Me ₂	3j	45	1.5	4j	85
4	5-Cl	2'-I	3k	45	1.5	4k	98
5	5-OMe	4'-Br	3l	45	3	4l	90
6	4-CF ₃	4'-Cl	3m	55	1	4m	98
7	4-CF ₃	5'-Cl-2'-OMe	3n	55	2	4n	98
8	3,5-Cl ₂	4'-Cl	3o	85	3	4o	56
9	5-Cl	4'-Cl	3p	45	2	4p	95
10	H	4'-OMe	3q	45	0.5	4q	84
11	5-Cl	2'-F	3r	45	0.5	4r	50
12	H	2'-Cl	3s	45	2	4s	74
13	5-Cl	2'-t-Bu	3t	45	1.5	4t	86
14	5-OMe	2'-t-Bu	3u	45	1.5	4u	96
15	5-Cl	2'-I-4'-Me	3v	45	10	4v	69
16	5-OMe	4'-Me	3w	45	2	4w	75
17	5-F	4'-Cl	3x	45	4	4x	95

^a Isolated yield.

(DMSO, room temperature, 20 h) gave nitroanilines **6a–f** collected in Fig. 2.

To our best knowledge, this versatile reagent³⁰ has never been used for oxidation of nitroso compounds, while the oxidation of arylamine³¹ and anilide³² groups have been reported. Thus, the selectivity of IBX in the oxidation of **5**, having three different nitrogen groups, might be a serious concern. In both reports, however, it was stated that an arylamine moiety substituted with strong EWG groups, such as nitro group, remained resistant towards this oxidant. Extensive mechanistic investigations led to the conclusion that several reactions of IBX, including oxidation of amines, are initiated by single electron transfer (SET) from the substrate to IBX to form a radical cation, a process which presumably is prevented by strong EWG. It is reasonable to assume, that a nitroso group should also prevent the undesired oxidation of the amine nitrogen atoms in the starting 5-amino-2-nitrosoanilines, and in the same way, the resulting nitro group prevents the product from undergoing undesired subsequent oxidation.

A nitroso group is often considered as an aza-analogue of a carbonyl group of aldehydes, and indeed, it shows similar reactivity and undergoes similar reactions, such as nucleophilic addition and condensation, reduction and oxidation with most typical redox reagents. In this respect, however, oxidation with IBX seems different. This oxidant is known for efficient oxidation of a broad range of alcohols to the corresponding carbonyl compounds, which in the case of primary alcohols are aldehydes. Further oxidation of aldehydes to carboxylic acids is very rare, however, and requires special conditions such as the additional presence of hydroxylic nucleophile³³ or a solvent-free system at elevated temperature.³⁴ Contrary to that, the nitroso group of nitrosoanilines **5a–f** is oxidized readily under very mild conditions (DMSO, ambient temperature) and the yields are reasonable.

A possible mechanism of the IBX oxidation of nitrosoarenes may be analogous to the ionic mechanism proposed for the oxidation of aldehydes,³⁴ except that it involves a lone electron pair of the

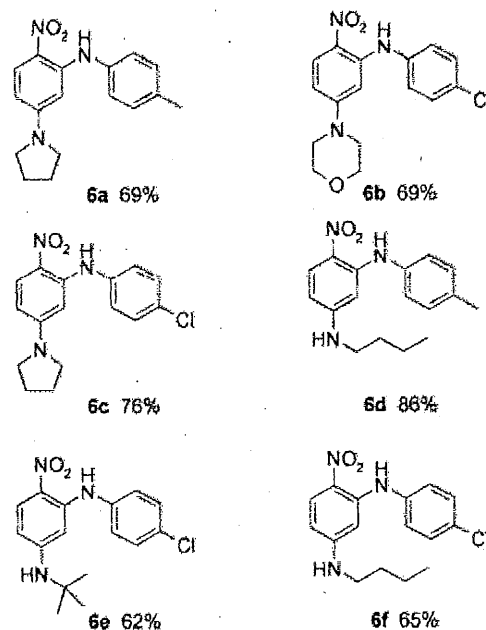
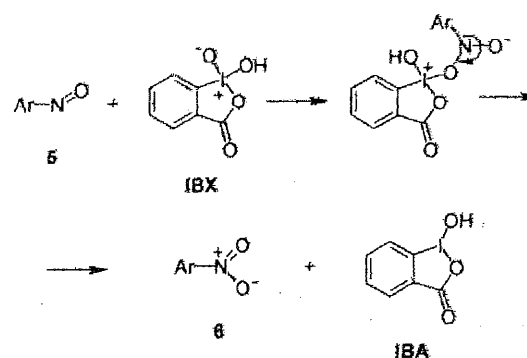


Fig. 2. Nitroanilines **6a–f** obtained by oxidation of corresponding 5-amino-2-nitrosoanilines **5a–f**.

nitrogen atom in the step of elimination of IBA (2-iodosobenzoic acid), making the whole process much easier (Scheme 3).

3. Conclusion

The developed two-step method for the synthesis of differently substituted 2-nitrodiarylamines engages nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes followed by oxidation of the 2-nitrosoanilines so formed, with a cheap and environmentally friendly reagent. The first step omits classical substitution of halogens in the starting nitroarenes, occurs efficiently at the position *ortho* to the activating group, and potential leaving groups *para* (F, Cl, OR) or *ortho* (Cl, OR) to the nitro group remain unaffected. The oxidation step, which can be carried out with the crude product from the first step, occurs under mild conditions with sodium perborate tetrahydrate and only in exceptional cases of the amine-substituted compounds requires a special, more selective oxidant (IBX). The above features make the method a valuable alternative to the popular methods based on the S_NAr reaction.



Scheme 3. Proposed mechanistic scheme for the oxidation nitrosoanilines **5** with IBX.

4. Experimental section

4.1. General

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 500 instruments at 298 K. Chemical shifts are expressed in ppm referred to TMS (^1H NMR at 500 MHz, ^{13}C NMR at 125 MHz), coupling constants in Hertz. Mass spectra (EI, 70 eV and ESI in MeOH) were obtained on an AutoSpec Premier and an API 365 spectrometers. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-6200 apparatus. GC analyses were performed on a Hewlett Packard HP6890 GC system with HP5 column and FID (carrier gas – helium). Silica gel Merck 60 (230–400 mesh) was used for column chromatography. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use. DMF was dried over CaH_2 , distilled and stored over molecular sieves.

Following nitrosoanilines were obtained and described previously: **3h**, **3p**, **3w**, **3i**, **3j**, **3l**, **3o**, **3x**, **3k**, **3v**, **3m**, **3n**, **3q**, **3r**, **3s**, **3t**, **5b**, **c**, **5e**.

4.2. Reactions of electron-poor nitroarenes and anilines (Table 1)

To a cooled solution of $t\text{-BuOK}$ (6 mmol, 672 mg) in DMF (12 mL) was added dropwise at -65°C a solution of aniline **1** (2 mmol), then nitroarene **2** (2 mmol) in DMF (2 mL each). The mixture was stirred at this temperature for 20–60 min or, in a few cases, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to reach room temperature (see Table 1). The reaction mixture was then poured into a concentrated NH_4Cl solution (ca. 50 mL) and extracted with EtOAc. The extract was washed thoroughly with water and brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, hexane/ CH_2Cl_2 or hexane/toluene) to isolate **3** and/or **4**.

4.3. Characterization of *N*-aryl-2-nitrosoanilines **3a–d** and nitroanilines **4a–g** (Table 1)

4.3.1. 5-Chloro-*N*-(4-cyanophenyl)-2-nitrosoaniline (**3a**)

Red solid; mp $205\text{--}206^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3296, 3095, 2921, 2224, 1594, 1552, 1507, 1458, 1336, 1264, 1157, 1107, 1078, 941, 818, 795, 567 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.09 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38–7.42 (m, 2 H), 7.71–7.74 (m, 2 H), 8.56 (br s, 1 H), 11.42 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 108.9, 114.4, 118.3, 120.4, 123.3, 132.5, 133.9, 137.7, 141.7, 145.1, 155.1; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 257 (M^+ , 22), 240 (100), 226 (46), 192 (47), 164 (19); HRMS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 257.0356; found: 257.0356.

4.3.2. 5-Chloro-*N*-(2-cyanophenyl)-2-nitrosoaniline (**3b**)

Dark solid; mp $128\text{--}129^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.02–7.12 (m, 2 H), 7.37 (ddd, J = 1.2, 7.9, 9.1 Hz, 1 H); 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, J = 1.2, 7.9, 9.1 Hz, 1 H); 7.75 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1 H), 8.58 (br s, 1 H), 11.4 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 108.6, 114.4, 115.9, 120.3, 124.9, 126.4, 134.0, 134.1, 140.4; 144.8; 155.0; MS (ESI, MeOH): m/z = 258 [$\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 258.0434; found: 258.0426.

4.3.3. 3-Bromo-5-chloro-*N*-(2-bromo-4-chlorophenyl)-2-nitrosoaniline (**3c**)

Dark solid; mp $128\text{--}134^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.36–7.41 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 12.28 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 114.4, 120.7, 123.7, 127.8, 128.3, 128.9, 132.3, 133.6, 133.66, 133.71, 138.5, 144.8, 151.2; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 426 (4), 424 (6), 422 (M^+ 4), 347 (56), 345 (100), 343 (73); HRMS (ESI) m/z

[$\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{Cl}_2^{79}\text{Br}_2\text{Na}$: 444.8122; found: 444.8110.

4.3.4. *N*-(4-Chlorophenyl)-2-nitroso-5-trifluoromethylaniline (**3d**)

Dark solid; mp $84\text{--}85^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.18–7.28 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.4–7.56 (m, 2 H), 8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 11.56 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 113.3 (q, J_{CF} = 4.2 Hz), 114.1 (q, J_{CF} = 3.3 Hz), 122.9 (q, J_{CF} = 274 Hz), 126.0, 130.2, 132.5, 134.9, 137.8 (q, J_{CF} = 32.7 Hz), 148.9, 155.7; MS (ESI, MeOH): m/z = 301 [$\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{ClF}_3$: 301.1496; found: 301.1490.

4.3.5. 5-Chloro-*N*-(4-cyanophenyl)-2-nitroaniline (**4a**)

Orange needles; mp 234°C (lit.³⁰ $221\text{--}224^\circ\text{C}$); IR (KBr): 3322, 3114, 3097, 2225, 1599, 1563, 1502, 1483, 1336, 1251, 1066, 936, 836, 747, 552 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.16 (dd, J = 2.0, 8.9, 1 H), 7.4 (d, J = 8.9, 2 H), 7.78 (d, J = 8.9, 2 H), 7.45 (d, J = 2.2, 1 H), 8.14 (d, J = 8.9, 1 H), 9.48 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 104.5, 119.1, 119.2, 120.3, 121.1, 128.2, 133.7, 136.1, 139.1, 140.0, 144.8; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 275 (41), 273 (M^+ , 100), 256 (15), 239 (38), 228 (27); HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}$: 273.0305; found: 273.0304.

4.3.6. 5-Chloro-*N*-(2-cyanophenyl)-2-nitroaniline (**4b**)

Orange crystals; mp $140\text{--}141^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.90 (dd, J = 2.0, 9.1, 1 H); 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1 H); 7.67 (ddd, J = 8.2, 8.2, 1.4 Hz, 1 H); 7.75 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1 H); 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 9.67 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 108.4, 115.9, 116.0, 120.0, 123.9, 125.9, 128.2, 133.1, 134.1, 134.2; 141.4; 141.5; 142.4; MS (EI, 70 eV): m/z (%) 273 (100), 241 (11), 239 (28), 228 (23), 192 (58); HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2^{35}\text{Cl}$: 273.0305; found: 273.0302.

4.3.7. 3-Bromo-5-chloro-*N*-(2-bromo-4-chlorophenyl)-2-nitroaniline (**4c**)

Yellow crystals; mp $167\text{--}168^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.82 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.37–7.38 (m, 2 H), 7.72–7.73 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 115.2, 119.0, 120.4, 126.0128.2, 128.8, 132.0, 132.4, 133.6, 135.6, 142.3, 142.5; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 444 (4), 442 (11), 440 (13), 438 (M^+ 5), 364 (45), 362 (100), 360 (62); HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2^{79}\text{Br}_2$: 437.8173; found: 437.8175.

4.3.8. *N*-(4-Chlorophenyl)-2-nitro-5-trifluoromethylaniline (**4d**)

Orange crystals; mp 161°C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.01 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.21–7.25 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.42–7.45 (m, 2 H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 113.2 (q, J_{CF} = 4.0 Hz), 113.8 (q, J_{CF} = 3.5 Hz), 122.7 (q, J_{CF} = 273 Hz), 125.9, 127.8, 130.3, 132.0, 134.6, 136.3, 137.0 (q, J_{CF} = 33.2 Hz), 142.6; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 (100), 284 (10), 282 (25), 269 (41); HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{ClF}_3$: 316.0226; found: 316.0236.

4.3.9. *N*-(4-Cyanophenyl)-2-nitro-5-trifluoromethylaniline (**4e**)

Yellow crystals; mp $93\text{--}94^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.34–7.38 (m, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.71–7.75 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 9.50 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 108.4, 114.2 (q, J_{CF} = 4.0 Hz), 115.9 (q, J_{CF} = 3.5 Hz), 118.3, 122.0, 122.6 (q, J_{CF} = 273 Hz), 128.0, 134.1, 136.5, 137.0 (q, J_{CF} = 33 Hz), 140.0, 142.6; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 307 (45), 273 (100), 260 (21), 240 (2); HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$: 307.0569; found: 307.0576.

4.3.10. 5-Cyano-N-(4-cyanophenyl)-2-nitroaniline (4f)

Orange solid; mp 139–140 °C; IR (KBr): 3297, 3111, 2224, 1600, 1584, 1564, 1504, 1483, 1338, 1254, 1064, 842, 663 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.36–7.40 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.75–7.79 (m, 2H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 104.7, 117.6, 117.7, 119.6, 120.2, 124.5, 125.6, 127.8, 134.2, 138.1, 140.8, 145.5; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (100), 247 (14), 230 (22), 219 (17); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$: 264.0647; found: 264.0644.

4.3.11. N-(4-Chlorophenyl)-5-cyano-2-nitroaniline (4g)

Orange solid; mp 133 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.01 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42–7.5 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.41 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 117.0, 119.1, 119.5, 120.3, 126.3, 127.8, 130.5, 132.6, 134.8, 135.8, 142.8; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (58), 237 (26), 236 (100), 222 (40); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 253.0851; found: 253.0855.

4.4. Preparation of nitrosoaniline 3u

To a cooled solution of *t*-BuOK (6 mmol, 672 mg) in DMF (12 mL) was added dropwise at –65 °C a solution of 2-*t*-butylaniline (298 mg, 2 mmol), then *p*-nitroanisole (274 mg, 2 mmol) in DMF (2 mL each). The mixture was stirred at this temperature for 60 min. The reaction mixture was then poured into a concentrated NH_4Cl solution (ca. 50 mL) and extracted with EtOAc. The extract was washed thoroughly with water and brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , hexane/toluene) to isolate 3u, 432 mg (76% yield).

4.4.1. N-(2-*t*-Butylphenyl)-5-methoxy-2-nitrosoaniline (3u)

Dark green crystals; mp 75–76 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 5.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18–7.30 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 13.2 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.6, 35.0, 55.8, 94.2, 109.2, 127.0, 127.5, 127.7, 129.3, 135.1, 139.0, 142.3, 146.3, 154.0, 167.0; MS (ESI): m/z [M+H] $^+$ = 285; HRMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 285.1603; found: 285.1605.

4.5. Preparation of nitrosoanilines 5a and 5d. General procedure^{17b}

To a solution of 5-fluoro-N-(4-methylphenyl)-2-nitrosoaniline 3l (0.5 mmol) in MeCN (10 mL) was added appropriate amine (2.5 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. After the reaction was complete the mixture was poured into water and extracted three times with AcOEt. The combined extracts were washed with water, brine and the solvent was evaporated. The crude product was pure enough to use in the oxidation reaction.

4.6. Characterization of new N-aryl-2-nitrosoanilines 5

4.6.1. N-(4-Methylphenyl)-2-nitroso-5-(pyrrolidin-1-yl)aniline (5a)

Yield 95%; Dark green solid; mp 161–164 °C; IR (KBr): 2966, 2867, 1625, 1496, 1314, 1136, 911, 804, 663, 503 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.98–2.03 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.2–3.6 (m, 4H), 5.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 13.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 25.2, 48.2, 89.1, 107.6, 124.4, 130.0, 135.2, 135.3, 139.8, 141.8, 151.9, 153.4; MS (EI): m/z (%) 281 (M $^+$, 67), 267 (83), 264 (100), 250 (42); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: 281.1528; found:

281.1533.

4.6.2. 5-*n*-Butylamino-N-(4-methylphenyl)-2-nitrosoaniline (5d)

Yield 97%; Dark reddish solid; mp 112–114 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.34–1.42 (m, 2H), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.10–3.16 (m, 2H), 5.35 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 4H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 13.42 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 20.1, 21.0, 31.0, 42.9, 87.6, 109.7, 124.6, 130.0, 135.0, 135.6, 140.8, 141.4, 152.0, 155.5; MS (EI): m/z (%) 283 (M $^+$, 56), 266 (100), 226 (58), 209 (54); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: 283.1685; found: 283.1685.

4.7. Oxidation of N-aryl-2-nitrosoanilines 3 with sodium perborate. Synthesis of 2-nitrodiarylamines 4 (Table 3); general procedure

To a solution of nitrosoaniline 3 (1.0 mmol) in AcOH (8 mL) was added $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (460 g, 3.0 mmol) and the mixture was stirred at the temperature and for the time specified in Table 1. The reaction mixture was then poured into water (ca. 100 mL) and extracted with EtOAc (3 $\times$ 30 mL). The combined extract was washed with water (3 $\times$ 100 mL), brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc).

4.8. Characterization of 2-nitrodiarylamines 4 (Table 3)

4.8.1. 5-Chloro-2-nitro-N-(4-methylphenyl)-aniline (4h)

Red solid; mp 126–127 °C (lit.³⁰ 125–126 °C); IR (KBr): 3332, 3112, 3032, 2919, 1605, 1565, 1511, 1483, 1336, 1246, 931, 784, 529 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.39 (s, 3H), 6.68 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14–7.17 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.49 (broad s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.04, 115.10, 117.52, 125.17, 128.06, 130.56, 131.20, 135.08, 136.55, 142.46, 144.47; MS (EI): m/z (%) 262 (M $^+$, 100), 228 (44), 215 (39), 180 (37), 181 (36); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: 262.0509; found: 262.0507.

4.8.2. 5-Fluoro-2-nitro-N-(4-methylphenyl)-aniline (4i)

Orange crystals; mp 125–128 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.39 (s, 3H), 6.44 (ddd, J = 9.5, 2.6 Hz, J_{HF} = 7.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.6 Hz, J_{HF} = 11.5 Hz, 1H), 7.14–7.17 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 9.5 Hz, J_{HF} = 6.12 Hz, 1H), 9.58 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 101.2 (d, J_{CF} = 27.6 Hz), 105.6 (d, J_{CF} = 24.6 Hz), 125.2, 129.5, 129.7 (d, J_{CF} = 12.0 Hz), 130.5, 135.2, 136.6, 146.1 (d, J_{CF} = 13.3 Hz), 167.2 (d, J_{CF} = 254.6 Hz); MS (EI): m/z (%) 246 (M $^+$, 100), 212 (40), 198 (46), 185 (31); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 246.0805; found: 246.0809.

4.8.3. 5-Fluoro-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-nitrosoaniline (4j)

Yellow crystals; mp 90–91 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.20 (s, 3H), 6.00 (dd, J = 2.6 Hz, J_{HF} = 11.3 Hz, 1H), 6.42 (ddd, J = 9.6, 2.6 Hz, J_{HF} = 7.1 Hz, 1H), 7.17–7.24 (m, 3H), 8.27 (dd, J = 9.6 Hz, J_{HF} = 6.1 Hz, 1H), 9.28 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.1, 100.3 (d, J_{CF} = 27.6 Hz), 105.2 (d, J_{CF} = 24.8 Hz), 128.1, 128.9, 129.8 (d, J_{CF} = 12.0 Hz), 134.8, 136.5, 146.7 (d, J_{CF} = 13.3 Hz), 167.7 (d, J_{CF} = 254.6 Hz), one signal missing; MS (EI): m/z (%) 260 (M $^+$, 100), 212 (68), 198 (38); HRMS (EI): m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 260.0961; found: 260.0971.

4.8.4. 5-Chloro-N-(2-iodophenyl)-2-nitrosoaniline (4k)

Orange crystals; mp 130–132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.78 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H); ^{13}C NMR

(125 MHz, CDCl_3): δ = 96.9, 115.2, 118.5, 125.8, 128.1, 128.1, 129.6, 131.9, 139.9, 140.4, 142.5, 143.0; MS(EI): m/z (%) 376 (41), 374 (M^+ , 100), 230 (44), 202 (50), 201 (54), 166 (54); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$: 373.9319; found: 373.9329.

4.8.5. *N*-(4-Bromophenyl)-5-methoxy-2-nitroaniline (4l)

Orange crystals; mp 147–150 °C (lit.³⁷ 149 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3 H), 6.37 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.16–7.20 (m, 2 H), 7.52–7.56 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.66 (broad s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.7, 97.5, 106.7, 118.7, 126.1, 127.7, 129.1, 132.9, 137.8, 144.93, 165.6; MS(EI): m/z (%) 324 (99), 322 (M^+ , 100), 290 (24), 288 (24), 226 (26), 197 (39), 154 (45); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$: 321.9953; found: 321.9940.

4.8.6. *N*-(4-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-2-nitroaniline (4m)

Orange crystals; mp 83–85 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.22–7.27 (m, 3 H), 7.42–7.45 (m, 2 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 116.4, 119.8 (q, J_{CF} = 34.7 Hz), 123.3 (q, J_{CF} = 272 Hz), 124.8 (q, J_{CF} = 4.6 Hz), 126.5, 130.2, 131.9 (q, J_{CF} = 3.0 Hz), 131.9, 132.4, 136.1, 144.9.

MS(EI) m/z (%) = 318 (44), 317 (26), 316 (M^+ , 100), 297 (14), 282 (30), 269 (44), 235 (42), 201 (17); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_3$: 316.0226; found: 316.0224.

4.8.7. *N*-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-2-nitro-4-(trifluoromethyl)aniline (4n)

Orange crystals; mp 138–143 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.87 (s, 3 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.0, 112.7, 116.7, 120.0 (q, J_{CF} = 34.3 Hz), 123.3 (q, J_{CF} = 271 Hz), 123.8, 124.7 (q, J_{CF} = 3.7 Hz), 125.6, 126.5, 127.7, 131.7 (q, J_{CF} = 2.9 Hz), 132.8, 143.9, 151.5; MS(EI): m/z (%) 348 (49), 346 (M^+ , 100), 285 (57), 222 (27); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{ClF}_3$: 346.0332; found: 346.0323.

4.8.8. 3,5-Dichloro-*N*-(2-chlorophenyl)-2-nitroaniline (4o)

Orange crystals; mp 99–102 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.10–7.13 (m, 2 H), 7.35–7.39 (m, 2 H), 7.44 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 114.7, 121.2, 124.3, 129.7, 130.1, 130.9, 135.7, 137.1, 138.7, 141.3; MS(EI): m/z (%) 320 (40), 318 (98), 316 (M^+ , 100), 284 (39), 282 (39), 271 (56), 269 (50), 237 (56), 235 (80); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_3$: 315.9573; found: 315.9587.

4.8.9. 5-Chloro-*N*-(4-chlorophenyl)-2-nitroaniline (4p)

Orange crystals; mp 158–159 °C (lit.^{17b} 158–159 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.75 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.20–7.24 (m, 2 H), 7.41–7.44 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 9.46 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 115.1, 118.3, 126.1, 128.2, 130.1, 131.7, 131.8, 136.5, 142.6, 143.5; MS(EI): m/z (%) 284 (73), 282 (M^+ , 100), 248 (42), 235 (38), 201 (49); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$: 281.9963; found: 281.9961.

4.8.10. *N*-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroaniline (4q)

Orange crystals; mp 82–85 °C (lit.⁷⁸ 78–79 °C, lit.⁷⁹ 83–86 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.84 (s, 3 H), 6.71 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.94–6.98 (m, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.18–7.22 (m, 2 H), 7.32 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 9.41 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.5, 115.0, 115.7, 126.6, 127.1, 131.2, 132.5, 135.7, 144.5, 157.9; MS(EI): m/z (%) 244 (M^+ , 100), 229 (51), 210 (26), 182 (36),

154 (44); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 244.0848; found: 244.0847.

4.8.11. 5-Chloro-*N*-(2-fluorophenyl)-2-nitroaniline (4r)

Yellow crystals; mp 138–140 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.78 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 6.97–6.99 (m, 1 H), 7.21–7.32 (m, 3 H), 7.36–7.41 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 9.35 (broad s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.2, 117.0 (d, J_{CF} = 19.5 Hz), 118.4, 125.0 (d, J_{CF} = 4.0 Hz), 125.7 (J_{CF} = 12.0 Hz), 127.3 (d, J_{CF} = 7.4 Hz), 128.0, 132.0, 142.5, 143.2, 156.9 (d, J_{CF} = 247.8 Hz), one signal missing; MS(EI): m/z (%) 268 (46), 266 (M^+ , 100), 232 (45), 219 (49), 185 (46); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$: 266.0258; found: 266.0261.

4.8.12. *N*-(2-Chlorophenyl)-2-nitroaniline (4s)

Orange crystals; mp 111–115 °C [lit.³⁸ 112–113 °C (benzene)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.83–6.88 (m, 1 H), 7.13–7.19 (m, 1 H), 7.27–7.32 (m, 1 H), 7.38–7.43 (m, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 9.47 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 116.2, 118.4, 124.4, 126.1, 126.7, 127.5, 128.7, 130.6, 134.3, 135.6, 136.2, 141.5; MS(EI): m/z (%) 248 (M^+ , 100), 201 (54), 167 (68); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: 248.0353; found: 248.0348.

4.8.13. *N*-(2-*t*-Butylphenyl)-5-chloro-2-nitroaniline (4t)

Orange crystals; mp 139–140 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9 H), 6.67 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18–7.21 (m, 1 H), 7.29–7.32 (m, 2 H), 7.53–7.56 (m, 1 H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz), 9.6 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.6, 35.1, 115.4, 117.2, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 129.3, 131.2, 136.3, 142.6, 145.2, 149.9; MS(EI): m/z (%) 306 (42), 304 (M^+ , 85), 228 (100); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: 304.0979; found: 304.0982.

4.8.14. *N*-(2-*t*-Butylphenyl)-5-methoxy-2-nitroaniline (4u)

Orange crystals; mp 87–90 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H), 3.67 (s, 3 H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.22–7.28 (m, 3 H), 7.51–7.55 (m, 1 H), 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.81 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.6, 35.1, 55.6, 97.6, 106.0, 127.2, 127.2, 127.7, 129.0, 129.5, 136.9, 146.9, 147.1, 165.6, one signal missing; MS(EI): m/z (%) 300 (M^+ , 85), 224 (100); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 300.1474; found: 300.1470.

4.8.15. 5-Chloro-*N*-(2-iodo-4-methylphenyl)-2-nitroaniline (4v)

Yellow crystals; mp 147–149 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 3 H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.39 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.5, 97.4, 115.1, 118.1, 126.2, 128.1, 130.4, 131.6, 137.2, 138.8, 140.6, 142.4, 143.6; MS(EI): m/z (%) 390 (36), 388 (M^+ , 100), 216 (47); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClI}$: 387.9476; found: 387.9471.

4.8.16. *N*-(4-Methylphenyl)-5-methoxy-2-nitroaniline (4w)

Yellow crystals; mp 87–88 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 6.31 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.16–7.24 (m, 4 H), 8.17 (d, 9.5 Hz, 1 H), 9.71 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 55.6, 97.1, 106.3, 125.0, 127.2, 129.0, 130.3, 135.8, 135.9, 146.2, 165.6; MS(EI): m/z (%) 258 (M^+ , 100), 224 (42), 168 (25).

HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 258.1004; found: 258.1002.

4.8.17. *N*-(4-Chlorophenyl)-5-fluoro-2-nitroaniline (4x)

Fine orange crystals; mp 143–146 °C [lit.³⁹ 149–150 °C (MeOH)]; IR (KBr): 3321, 3102, 1631, 1572, 1500, 1340, 1253, 1205,

1076, 996, 820, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.51 (ddd, J = 9.6, 2.6, J_{HF} = 7.0 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 2.6, J_{HF} = 11.1 Hz, 1 H), 7.21–7.24 (m, 2 H), 7.40–7.43 (m, 2 H), 8.27 (dd, J = 9.6, J_{HF} = 6.1 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 101.3 (d, J_{CF} = 28.3 Hz), 106.3 (d, J_{CF} = 24.9), 126.2, 129.9 (d, J_{CF} = 12.4 Hz), 130.0, 130.1, 131.9, 136.6, 145.2 (d, 12.7 Hz), 167.2 (d, J_{CF} = 256 Hz); MS(EI): m/z (%) 268 (42), 266 (M^+ , 100), 232 (42), 219 (41), 185 (46); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_2$: 266.0258; found: 266.0264.

4.9. Oxidation of *N*-aryl-2-nitrosoanilines 5 with IBX. Synthesis of 2-nitrodiarylamines 6

N-Aryl-2-nitrosoaniline 5 (1 mmol) and IBX (308 mg, 1.1 mmol) were stirred in DMSO (8 mL) at room temperature for ca. 20 h. The mixture was then poured into diluted brine and extracted with EtOAc. The extract was washed with water, brine and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc).

4.10. Characterization of 2-nitrodiarylamines 6

4.10.1. *N*-(4-Methylphenyl)-2-nitro-5-(pyrrolidin-1-yl)aniline (6a)

Orange crystals; mp 146–148 °C; IR (KBr): 3273, 2973, 2855, 1620, 1561, 1495, 1414, 1312, 1168, 805 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.95–2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3 H), 3.25–3.32 (m, 4 H), 5.99 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.04 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.17–7.22 (m, 4 H), 8.1 (d, 9.7 Hz, 1 H), 9.91 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 25.3, 47.7, 92.7, 104.8, 123.8, 124.6, 129.1, 130.1, 135.0, 136.5, 146.1, 152.6; MS(EI): m/z (%) 297 (M^+ , 100), 263 (48), 251 (55), 180 (35); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 297.1477; found: 297.1473.

4.10.2. *N*-(4-Chlorophenyl)-5-(morpholin-1-yl)-2-nitroaniline (6b)

Yellow crystals; mp 190–192 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.22–3.26 (m, 4 H), 3.77–3.81 (m, 4 H), 6.32–6.36 (m, 2 H), 3.22–3.25 (m, 2 H), 7.37–7.40 (m, 2 H), 8.12–8.15 (m, 1 H), 9.75 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 46.9, 66.3, 95.9, 105.6, 125.8, 128.9, 129.8, 130.7, 137.6, 145.0, 155.7, one signal missing; MS(EI): m/z (%) 335 (34), 333 (M^+ , 100), 275 (39); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 333.0880; found: 333.0865.

4.10.3. *N*-(4-Chlorophenyl)-2-nitro-5-(pyrrolidin-1-yl)aniline (6c)

Yellow crystals; mp 172–176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.98–2.02 (m, 4 H), 3.28–3.32 (m, 4 H), 5.99 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.08 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.24–7.27 (m, 2 H), 7.34–7.37 (m, 2 H), 8.12 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.90 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.3, 47.8, 92.9, 105.1, 124.1, 125.6, 129.2, 129.6, 130.2, 138.0, 145.2, 152.6; MS(EI): m/z (%) 319 (41), 317 (M^+ , 100), 287 (52), 236 (66); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$: 317.0931; found: 317.0919.

4.10.4. 5-*n*-Butylamino-*N*-(4-methylphenyl)-2-nitroaniline (6d)

Yellow crystals; mp 78–80 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.31–1.39 (m, 2 H), 1.50–1.57 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.04 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.38 (br s, 1 H), 5.98 (dd, J = 2.4, 9.4 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 7.16–7.22 (m, 4 H), 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 20.0, 21.0, 31.1, 42.8, 92.4, 105.6, 124.4, 125.0, 129.2, 130.1, 135.3, 136.2, 146.7, 154.1; MS(EI): m/z (%) 299 (M^+ , 100), 256 (89); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 299.1634; found: 299.1619.

4.10.5. 5-*tert*-Butylamino-*N*-(4-chlorophenyl)-2-nitroaniline (6e)

Yellow crystals; mp 181–184 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ = 1.31 (s, 9 H), 4.42 (br s, 1 H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.14 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.21–7.24 (m, 2 H), 7.36–7.39 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.87 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.5, 51.6, 94.5, 107.9, 124.3, 126.0, 128.9, 129.7, 130.6, 137.7, 145.4, 152.9; MS(EI): m/z (%) 321 (18), 319 (M^+ , 55), 304 (100); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 319.1088; found: 319.1072.

4.10.6. 5-*n*-Butylamino-*N*-(4-chlorophenyl)-2-nitroaniline (6f)

Yellow crystals; mp 110–112 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.33–1.42 (m, 2 H), 1.53–1.59 (m, 2 H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.41 (br s, 1 H), 6.0–6.04 (m, 2 H), 7.22–7.25 (m, 2 H), 7.35–7.38 (m, 2 H), 8.05–8.08 (m, 1 H), 9.90 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 20.0, 31.1, 42.8, 92.5, 105.9, 124.7, 125.9, 129.3, 129.6, 130.5, 137.7, 145.8, 154.2; MS(EI): m/z (%) 321 (25), 319 (M^+ , 77), 276 (100); HRMS(EI): m/z [$\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 319.1088; found: 319.1088.

References

- Beares PWF, Peterov SA, Kelly JW. *Bioorg Med Chem*. 1998;6:1289–1401.
- Liu CH, Li H, Li ZH, Huang Y, Zhang H. *Sar Pat Appl*. 2013. EP2551258 A1.
- Qin B, Jiang X, Lu H, et al. *J Med Chem*. 2010;53:4066–4075.
- Adeniji AG, Dwyer BM, Byrnes MC, Jin YL, Chen M, Winkler JJ, Petting TM. *J Med Chem*. 2012;55:7311–7322.
- a) Neundorfer C, Sedláček A, Štěrbová K, et al. *Molecules*. 2013;20:1712–1730; b) Zhang D, Liu Y, Zhang CH, et al. *Molecules*. 2014;19:4380–4395; c) Xu ZH, Lu Y, Guo Z, et al. *Synlett*. 2001:564–566; d) Kumar DN, Jadhav PS, Kumar G, Chakrabarti AK. *Green Chem*. 2013;15:798–810; e) Liu X-G, Sun WJ. *Phys Chem A*. 2014;118:10318–10325; f) Zhang P, Terfenko EA, McGinnis CC, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18:6067–6070; g) Kivane TM, Boyer SJ, Burke J, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22:736–747; h) Wang F, Hu J, Cao X, et al. *J Mater Chem C*. 2015;3:5513–5520.
- a) Gorvin PJ. *J Chem Soc Chem Commun*. 1985:298–299; b) Gorvin PJ. *J Chem Soc Chem Commun*. 1986:1642–1643; c) Sedláček A, Schwaninger H, Konecny R. *Chem Eur J*. 2008;14:1854–1863.
- a) Tansel RS, Andriyenko KW, Buchwald SL. *J Org Chem*. 2006;71:430–437; b) Anderson KW, Mendez-Perez M, Priego J, Buchwald SL. *J Org Chem*. 2003;68:9567–9573.
- a) Wang H, Xia Y, Lv SH, Xu J, Sun ZH. *Tetrahedron Lett*. 2013;54:2124–2127; b) Xu Q, Duan W-L, Lei ZB-Y, Zhu ZH-B, Shi M. *Tetrahedron*. 2005;61:11225–11234; c) Duan W-L, Shi M, Rong G-B. *Chem Commun*. 2003;23:2916–2917; d) Tazew M, Iglesias A, Morisot E, Conrad J, Kläber J, Reibers U. *Org Lett*. 2005;8:1549–1552.
- a) Panagopoulos AM, Zeller M, Becker DP. *J Org Chem*. 2010;75:7887–7892; b) Panagopoulos AM, Steinman O, Goucharenko A, et al. *J Org Chem*. 2013;78:3532–3549; c) Rao H, Jin Y, Fu H, Jiang Y, Zhao Y. *Chem Lett*. 2006;35:3635–3646; d) Guo X, Rao H, Fu H, Jiang Y, Zhao Y. *Adv Synth Catal*. 2006;348:2197–2202; e) Rao H, Fu H, Jiang Y, Zhao Y. *Org Chem*. 2005;10:8107–8109; f) Piers BE, Krieger PH, Soares E, Buchwald SL. *Org Lett*. 2008;10:1500–1508; g) Wang ZH, Fu H, Jiang Y, Zhao Y. *Synlett*. 2008:2540–2545; h) Kubo T, Kanoh CH, Yamada K, Okano K, Tokuyama H, Fukuyama T. *Tetrahedron*. 2008;64:11210–11216.
- Sheng W-J, Ye Q, Yu W-B, et al. *Tetrahedron Lett*. 2015;56:599–601.
- a) McVey BJ, Greenblatt EM, Gustberg AC, Allen Jr GA. *J Med Chem*. 1973;16:285–287; b) Wadia MS, Patel DV. *Synth Commun*. 2003;33:2725–2726.
- a) Majumda M, Wojciechowski K. *Chem Rev*. 2004;104:2631–2668; b) Majumda M. *Chem Rev*. 2004;104:5539–5545; c) Terrier F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2013; d) Chrapkiewicz OM, Chrapkiewicz VN, van der Plas HC. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. San Diego: Academic Press; 1994.
- a) Mphahlele M, Bueckel AM. *Org Chem*. 1998;63:4678–4688; b) Kharitonenkov AR, Leonenko RS. *Org Chem*. 1996;61:5039–5049; c) Sato S, Miyake K. *Chem Commun*. 1996:1519–1520; d) Pagnia PF, Mitchell AR, Schmidt RJ. *J Org Chem*. 1995;60:2934–2935.
- a) Chelavskaya AV, Pucharskii AF. *Adv Heterocycl Chem*. 2007;91:37–115; b) Chelavskaya AV, Pucharskii AF, Verbenchik S, Maes RW. *Tetrahedron Adv*. 2011;23:28–29.
- a) Stern MK, Hirsman PD, Beaklin JK. *J Am Chem Soc*. 1982;104:5237–5238; b) Stern MK, Cheng BK. *J Org Chem*. 1993;58:5893–5898.
- a) Wöhl A, Rade W. *Ber Dtsch Chem Ges*. 1901;34:2440; b) Wöhl A. *Ber Dtsch Chem Ges*. 1903;36:4135; c) Savitskiy SB. *Dokl Akad Nauk*. 1933;21:350–350.
- a) Wróbel Z, Kwart A. *Synlett*. 2007:1525–1527.

- a Wróbel Z, Kwast A. *Synthesis*. 2013;2013:3665–3673.
18. For examples of the reported formation of *N*-aryl-2-nitrosoanilines, see: a Tsveta SP, Pevnich AK, Givshik MV. *Org Chem USSR Engl Transl*. 1988;27:1407–1410; b Fasani E, Motta M, Albini A. *J Chem Soc Perkin D*. 1992;1:3689–3692; c Fasani E, Piccini S, Albini A. *Heterocycles*. 1992;34:573–583; d Okubo M, Inatomi Y, Taniguchi M, Imamura K. *Bull Chem Soc Jpn*. 1998;61:3561–3565; e Jin Q, Mendenhall D. *Tetrahedron Lett*. 1998;39:4881–4892.
19. a Kwast A, Stachowicz K, Trawczyński A, Wróbel Z. *Tetrahedron Lett*. 2011;52:6484–6488; b Kucharski M, Ciolek P, Wróbel Z. *Synlett*. 2013;24:973–975; c Trawczyński A, Telega M, Wróbel Z. *Synlett*. 2015;26:1352–1356; d Łukasik E, Wróbel Z. *Synthesis*. 2010;48:1159–1166; e Łukasik E, Wróbel Z. *Synthesis*. 2015;48:252–270; f Wróbel Z, Stachowicz K, Kwast A. *Eur J Org Chem*. 2014;7724–7725; g Trawczyński A, Wróbel Z. *Synlett*. 2014;35:3771–3776; h Wróbel Z, Stachowicz K, Kwast A. *Synthesis*. 2013;45:127–133.
20. Esser F, Fork K-H. The attempted use of external oxidants in the intramolecular ONSH in 3-nitrophenylguanine was also reported unsuccessful, see: *Synthesis*. 1992;595–597.
21. a Zimmerman P, Shadi B. *Chem Rev*. 1961;94:1621–1641; b Boyer JG. In: Esser H, ed. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, vol. 1. New York: Wiley; 1969:264–265.
22. a Hartenstein H, Sauer H. *Pharmazie*. 1993;35:103–104; b Handler N, Eker T. *Sci Pharm*. 2003;75:95–100; c Hensch H, Wagner A, Schellhorn BA, Wirth K. *Wong Med Chem Lett*. 1999;9:327–332.
23. Vozhebova W, Lashinovich HMK, Kabanov RJA, Kabanov DM, Kabanov SG. *Org Chem*. 1983;30:3797–3806.
24. a Carrell T, Batepinski J. *Angew Chem Int Ed*. 1997;36:1461–1464; b Carrell T, Schindl H, Reinhard M. *Org Chem*. 1998;23:8741–8747.
25. a Murray RW, Ryan K, Chen J, Wessling JT. *Tetrahedron Lett*. 1996;37:805–806.
26. a Zhao ZH, Snieckus V. *Org Lett*. 2005;7:2523–2526; b Bajer M, Stephenson KL. *Can J Chem*. 1989;67:220–226; c Kozlov VN, Goryunov IV, Shchepak GM, Yagupol'skii LM. *J Org Chem USSR Engl Transl*. 1987;23:544–546.
27. DeWitt A. *Synthesis*. 2004;705–710.
28. a Lipkin EL, Churakov AM, Isifir SI, Vorobenko VA, Fartakovsky VA. *Eur J Org Chem*. 1999;1:29–32.
29. McKillop A, Farbin JA. *Tetrahedron*. 1981;41:1751–1756.
30. Cheloukian YV, Wang PJ. *Chem Rev*. 2006;106:5299–5358.
31. Yao H, Ch. Jiang K. *Synthesis*. 2007;412–414.
32. a McGowan KL, Montanaro T, Baran PS, Zhong Y-L. *J Am Chem Soc*. 2002;124:2243–2258; b Narasimhan KC, Baran PS, Zhong Y-L, et al. *J Am Chem Soc*. 2002;124:2233–2244.
33. Kuznetsov R, Muhsen M, Giannis A. *Angew Chem*. 2002;41:4059–4061.
34. Moorthy JM, Singhal N, Venkateshkrishnan P. *Tetrahedron Lett*. 2004;5403–5424.
35. Yao X, Qin B, Wu ZB, et al. *J Med Chem*. 2010;53:8287–8297.
36. Cross B, Williams PJ, Woodall RB. *J Chem Soc C*. 1973;117085–2050.
37. Bolton JC, Micheneray M. *Proc R Soc Sect B Biol Chem Sci*. 1970;69:21–29.
38. Greenberg J, Hamilton R, Tronka-Graham J. *Chem Soc Perkin Trans 1 Org Chem*. 1982;223–224.
39. Kirsch P, Schorlehen-Jarav A, Schirmer RM. *Hebigs Ann*. 1905;1275–1282.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6765587号

(P6765587)

(45) 発行日 令和2年10月7日(2020. 10. 7)

(24) 登録日 令和2年9月17日(2020. 9. 17)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 C 213/08 (2006. 01)

C O 7 C 213/08

C O 7 C 217/92 (2006. 01)

C O 7 C 217/92

C O 7 D 241/44 (2006. 01)

C O 7 D 241/44

請求項の数 31 (全 65 頁)

(21) 出願番号 特願2020-537678 (P2020-537678)
 (86) (22) 出願日 令和2年1月31日(2020. 1. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2020/003687
 審査請求日 令和2年7月7日(2020. 7. 7)
 (31) 優先権主張番号 特願2019-14969 (P2019-14969)
 (32) 優先日 平成31年1月31日(2019. 1. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000000169
 クミアイ化学工業株式会社
 東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号
 (74) 代理人 110001612
 きさらぎ国際特許業務法人
 (72) 発明者 玉井 龍二
 東京都台東区池之端一丁目 4 番 2 6 号 ク
 ミアイ化学工業株式会社内
 (72) 発明者 内田 幸生
 東京都台東区池之端一丁目 4 番 2 6 号 ク
 ミアイ化学工業株式会社内
 (72) 発明者 高部 文明
 東京都台東区池之端一丁目 4 番 2 6 号 ク
 ミアイ化学工業株式会社内

最終頁に続く

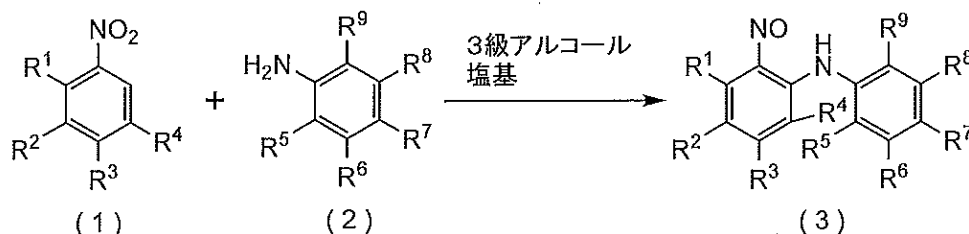
(54) 【発明の名称】 ニトロソ化合物及びキノキサリン化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(3)の化合物の製造方法であって、3級アルコール及び塩基を用いることにより、式(1)の化合物を式(2)の化合物と反応させることを含む、製造方法：

【化 1】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシである。)

【請求項 2】

請求項 1 に記載の製造方法であって、3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後、式(1)の化合物と式(2)の化合物との反応を行う製造方法。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の製造方法であって、当量換算で塩基の使用量が 3 級アルコールの使用量より多い製造方法。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基が、アルカリ金属水素化物及びアルカリ金属アミドから選択される 1 種の化合物、又は第 1 の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される第 2 の化合物とを含む複数の化合物である、製造方法。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウム、リチウムアミド、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの 2 つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの 2 つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの 2 つである、製造方法。

10

【請求項 6】

請求項 4 又は 5 に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 2.0 当量～4.0 当量であり、3 級アルコールの使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 0.3 当量～4.0 当量である製造方法。

【請求項 7】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属水素化物である製造方法。

20

【請求項 8】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウムである製造方法。

【請求項 9】

請求項 7 又は 8 に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 2.0 当量～4.0 当量であり、3 級アルコールの使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 0.3 当量～4.0 当量である製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属アミドである製造方法。

30

【請求項 11】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基がリチウムアミドである製造方法。

【請求項 12】

請求項 10 又は 11 に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 2.0 当量～4.0 当量であり、3 級アルコールの使用量が式 (2) の化合物 1 当量に対して 0.3 当量～2.5 当量である製造方法。

【請求項 13】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、塩基が複数の化合物を含む製造方法。

40

【請求項 14】

請求項 13 に記載の製造方法であって、複数の化合物が、第 1 の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される第 2 の化合物とを含む製造方法。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の製造方法であって、複数の化合物が、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの 2 つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの 2 つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの 2 つを含む製造方法。

【請求項 16】

請求項 13 に記載の製造方法であって、複数の化合物がリチウムアミド及び水素化ナト

50

リウムの2つを含む製造方法。

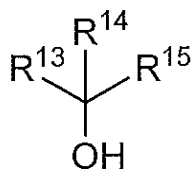
【請求項17】

請求項13から16のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量であり、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～2.5当量である製造方法。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールが式(6)の化合物である製造方法：

【化2】



(6)

(ここで、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なってもよく、(C1-C6)アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C2-C6)アルケニル、(C2-C6)アルキニル、(C6-C10)アリール、又は(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルであり、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} から選ばれる2つが互いに結合して環を形成してもよい。)

【請求項19】

請求項1から17のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールがtert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、及び2-メチル-1-フェニル-2-プロパノールから選択される製造方法。

【請求項20】

請求項1から19のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が -5°C ～ 80°C で行われる製造方法。

【請求項21】

請求項1から19のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 50°C で行われる製造方法。

【請求項22】

請求項1から21のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；
 R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；
 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；
 R^7 が、水素原子又はメトキシである製造方法。

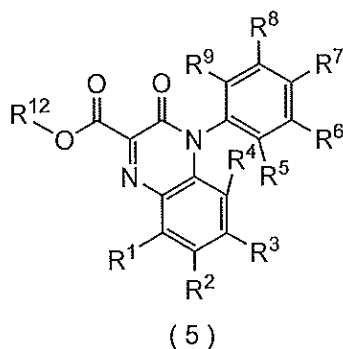
【請求項23】

請求項1から21のいずれか1項に記載の製造方法であって、
 R^1 が、塩素原子であり；
 R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；
 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；
 R^7 が、メトキシである製造方法。

【請求項24】

式(5)：

【化 3】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1－C4)アルキル又は(C1－C4)アルコキシであり；

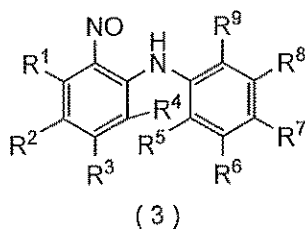
R^{12} は、水素原子、アルカリ金属原子又は(C1－C4)アルキルである。)

式(5)の化合物の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法；

工程(i) 請求項1から23のいずれか1項に記載の方法により、式(3)の化合物を得る；

【化 4】

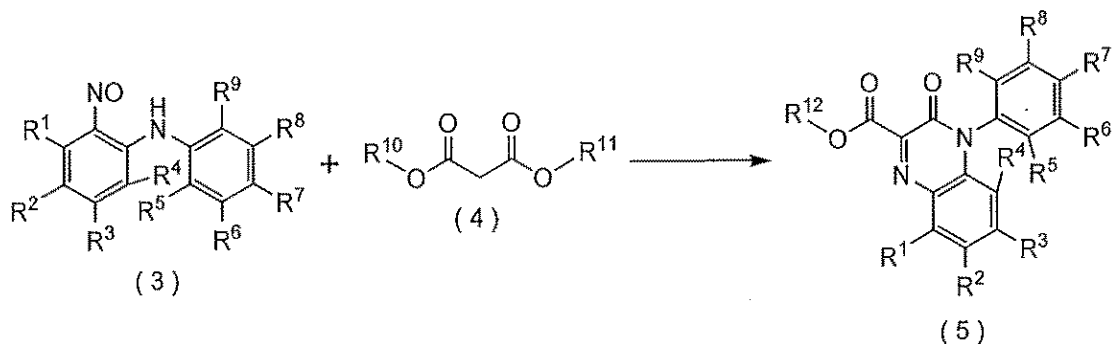
20



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、上記で定義した通りである。)、

工程(ii) 式(3)の化合物を式(4)の化合物と反応させて、式(5)の化合物を得る；

【化 5】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、上記で定義した通りである。)

【請求項 25】

請求項24に記載の製造方法であって、工程(ii)の反応がpH8以上で行われる製造方法。

【請求項 26】

請求項24に記載の製造方法であって、工程(ii)の反応がpH8～14で行われる製造方法。

50

【請求項 27】

請求項 24 から 26 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が相間移動触媒の非存在下で行われる製造方法。

【請求項 28】

請求項 24 から 26 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が相間移動触媒の存在下で行われる製造方法。

【請求項 29】

請求項 24 から 28 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が水の存在下で行われる製造方法。

【請求項 30】

10

請求項 24 から 29 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、
 R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；
 R^{12} が、水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、メチル又はエチルである製造方法。

【請求項 31】

請求項 24 から 29 のいずれか 1 項に記載の製造方法であって、
 R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；
 R^{12} が、水素原子である製造方法。

【発明の詳細な説明】

20

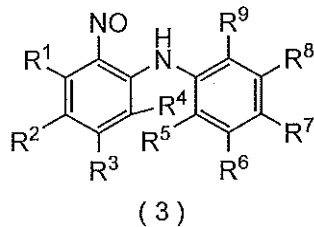
【技術分野】

【0001】

本発明は、下記式 (3) の化合物、すなわちニトロソ化合物の製造方法に関する。

【0002】

【化 1】



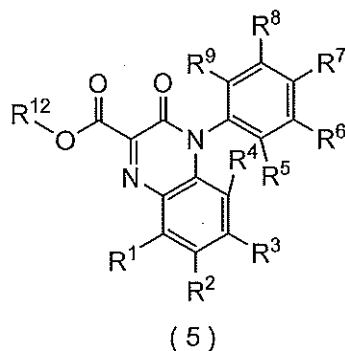
上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は後述の通りである。

【0003】

本発明はまた、下記式 (5) の化合物、すなわちキノキサリン化合物の製造方法に関する。

【0004】

【化 2】



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{12} は後述の通りである。

【背景技術】

【0005】

式(3)のニトロソ化合物(以下、単に式(3)の化合物と称する)及び式(5)のキノキサリン化合物(以下、単に式(5)の化合物と称する)は、農薬及び医薬等の生理活性な有機化合物等の製造中間体として有用である。W02009/016841(特許文献1)には、有用な除草剤が記載されている。その中でも、化合物No. II-62及び化合物No. II-194は優れた除草剤である。特に、化合物No. II-194、すなわちフェンキノトリオン(Fenquinotrione)は極めて優れた除草効果と水稲に対する高い安全性を有する除草剤として知られている。

10

【0006】

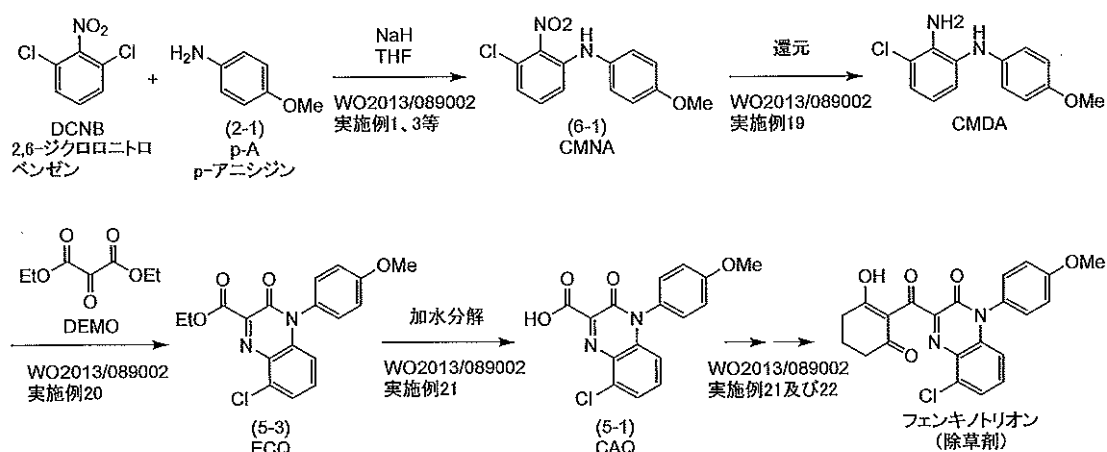
加えて、W02009/016841(特許文献1)はまた、式(5)の化合物が除草剤の製造中間体として有用であることも開示する(具体的には、例えば、実施例6を参照)。

【0007】

W02013/089002(特許文献2)は、下図に示すような製造方法を開示する(実施例1、3、19、20~23等を参照)。

【0008】

【化3】



【0009】

上図からわかるように、2,6-ジクロロニトロベンゼンから式(5)の化合物、具体的には式(5-3)の化合物を製造するために、W02013/089002(特許文献2)に記載の方法は3工程(3ステップ)を必要とする。従って、工程数がより少ない製造方法が望まれていた。また、2,6-ジクロロニトロベンゼン及びケトマロン酸ジエステル(例えば、上図中のDEMO)は入手が比較的容易ではなく、より入手が容易な原料が望まれていた。

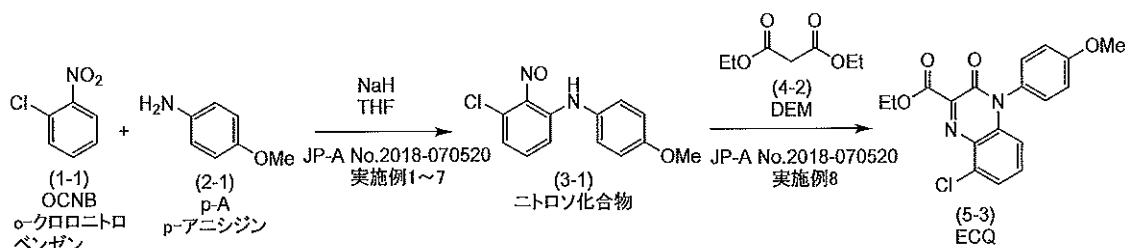
【0010】

一方で、特開2018-70520(特許文献3)は、2-クロロニトロベンゼン(1-1)をp-アニシジン(2-1)と反応させることにより、3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(3-1)を製造できることを開示する。更に、この文献には、3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(3-1)から式(5-3)の化合物を製造できることが報告されている。この方法を下図に示す。

【0011】

40

【化 4】



【0012】

10

W02013/089002（特許文献2）の方法と比較して、特開2018-70520（特許文献3）の方法では、より入手が容易な原料を用いて、式（5-3）の化合物を製造できる。しかし、特開2018-70520（特許文献3）に記載の方法は2-クロロニトロベンゼン（1-1）に対して2当量から3当量のp-アニシジン（2-1）を必要とするため、p-アニシジンの使用量を減少することが望まれていた。更に、この方法の実施例条件は、 -70°C から 0°C の低温である。

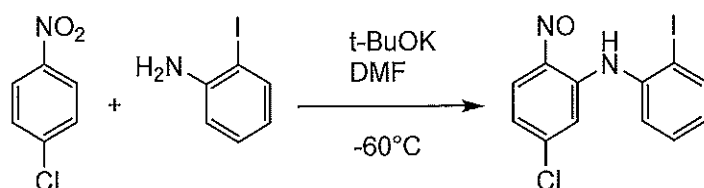
【0013】

Synlett (2015), 1352-1356（非特許文献1）は、式（3）の化合物が高い収率で製造できることを開示する。しかし、この方法は -70°C から -30°C の低温を必要とする。具体的な例を下図に示す。

20

【0014】

【化 5】



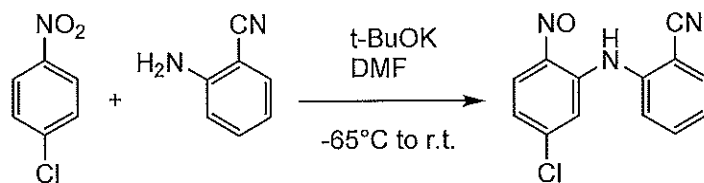
【0015】

更に、Tetrahedron(2016), 8252-8260（非特許文献2）は、式（3）の化合物が中程度の収率で製造できることを開示する。この文献では、 -65°C で反応を開始した後、室温まで昇温する方法が報告されている。しかし、この方法もまた、極端な低温を必要とする。具体的な例を下図に示す。

30

【0016】

【化 6】



【0017】

上述のように、これらの先行技術の反応条件は極端な低温を含む。従って、特殊な製造設備が必要とされるため、これらの方法は工業的に好ましくない。従って、極端な低温を必要としない製造方法が望まれていた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【特許文献1】 W02009/016841

【特許文献2】 W02013/089002

50

【特許文献 3】特開2018-70520

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献 1】Synlett (2015), 1352-1356

【非特許文献 2】Tetrahedron(2016), 8252-8260

【非特許文献 3】Chemistry of Heterocyclic Compounds 2018, 54(9), 875-886

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明の目的は、工業的に好ましく、経済的であり、そして環境にも優しい、式(3)のニトロソ化合物及び式(5)のキノキサリン化合物の製造方法を提供することにある。

【0021】

本発明の具体的な目的は、上記した従来技術における1以上の欠点又は問題を解決することができる、式(3)の化合物及び式(5)の化合物の工業的に好ましい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】

【0022】

上記のような状況に鑑み、本発明者らは式(3)の化合物及び式(5)の化合物の製造方法について鋭意研究した。その結果、意外にも、式(3)の化合物及び式(5)の化合物の以下の製造方法を提供することにより、前記課題が解決可能であることが見出された。この知見に基づき、本発明者らは本発明を完成するに至った。

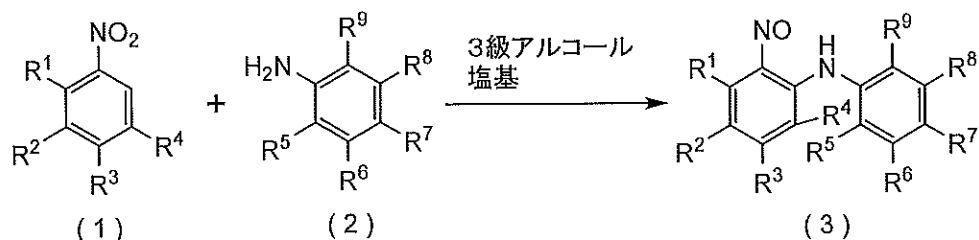
【0023】

すなわち、本発明は以下の通りである。

【0024】

〔I-1〕 式(3)の化合物の製造方法であって、3級アルコール及び塩基を用いることにより、式(1)の化合物を式(2)の化合物と反応させることを含む、製造方法：

【化7】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシである。)

【0025】

〔I-2〕 〔I-1〕に記載の製造方法であって、3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後、式(1)の化合物と式(2)の化合物との反応を行う製造方法。

【0026】

〔I-3〕 〔I-1〕又は〔I-2〕に記載の製造方法であって、当量換算で塩基の使用量が3級アルコールの使用量より多い製造方法。

【0027】

〔I-4〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が、アルカリ金属水素化物及びアルカリ金属アミドから選択される1種の化合物、又は第1の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される他の化合物とを含む複数の化合物である、製造方法。

【0028】

〔I-5〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が、アルカリ金属水素化物及びアルカリ金属アミドから選択される1種の化合物、又は第1の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される他の化合物とを含む複数の化合物である、製造方法。

【0029】

〔I-6〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウム、リチウムアミド、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの2つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの2つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの2つである、製造方法。

10

【0030】

〔I-7〕 〔I-4〕から〔I-6〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量である製造方法。

【0031】

〔I-8〕 〔I-4〕から〔I-6〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.5当量～3.5当量である製造方法。

【0032】

〔I-9〕 〔I-4〕から〔I-6〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.8当量～3.5当量である製造方法。

【0033】

〔I-10〕 〔I-4〕から〔I-9〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。

20

【0034】

〔I-11〕 〔I-4〕から〔I-9〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～2.0当量である製造方法。

【0035】

〔I-12〕 〔I-4〕から〔I-9〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～1.5当量である製造方法。

30

【0036】

〔I-13〕 〔I-4〕から〔I-12〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が -5°C ～ 80°C (好ましくは -5°C ～ 50°C)で行われる製造方法。

【0037】

〔I-14〕 〔I-4〕から〔I-12〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が -5°C ～ 50°C で行われる製造方法。

【0038】

〔I-15〕 〔I-4〕から〔I-12〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 50°C で行われる製造方法。

40

【0039】

〔I-16〕 〔I-4〕から〔I-12〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 40°C で行われる製造方法。

【0040】

〔I-17〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属水素化物である製造方法。

【0041】

〔I-18〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウムである製造方法。

【0042】

50

〔I-19〕 〔I-17〕又は〔I-18〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量である製造方法。

【0043】

〔I-20〕 〔I-17〕又は〔I-18〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.5当量～3.5当量である製造方法。

【0044】

〔I-21〕 〔I-17〕又は〔I-18〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.8当量～3.5当量である製造方法。

【0045】

〔I-22〕 〔I-17〕から〔I-21〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。 10

【0046】

〔I-23〕 〔I-17〕から〔I-21〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～2.0当量である製造方法。

【0047】

〔I-24〕 〔I-17〕から〔I-21〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～1.5当量である製造方法。 20

【0048】

〔I-25〕 〔I-17〕から〔I-21〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.9当量～2.1当量である製造方法。

【0049】

〔I-26〕 〔I-17〕から〔I-25〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が-5℃～80℃(好ましくは-5℃～50℃)で行われる製造方法。

【0050】

〔I-27〕 〔I-17〕から〔I-25〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が0℃～50℃で行われる製造方法。 30

【0051】

〔I-28〕 〔I-17〕から〔I-25〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が20℃～70℃で行われる製造方法。

【0052】

〔I-29〕 〔I-17〕から〔I-25〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が20℃～40℃で行われる製造方法。

【0053】

〔I-30〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属アミドである製造方法。

【0054】

〔I-31〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がリチウムアミドである製造方法。 40

【0055】

〔I-32〕 〔I-30〕又は〔I-31〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量である製造方法。

【0056】

〔I-33〕 〔I-30〕又は〔I-31〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.5当量～3.5当量である製造方法。

【0057】

〔I-34〕 〔I-30〕又は〔I-31〕に記載の製造方法であって、塩基の使用量 50

が式(2)の化合物1当量に対して2.8当量～3.5当量である製造方法。

【0058】

〔I-35〕 〔I-30〕から〔I-34〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。

【0059】

〔I-36〕 〔I-30〕から〔I-34〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～2.5当量である製造方法。

【0060】

〔I-37〕 〔I-30〕から〔I-34〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～2.0当量である製造方法。

【0061】

〔I-38〕 〔I-30〕から〔I-34〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～1.5当量である製造方法。

【0062】

〔I-39〕 〔I-30〕から〔I-34〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.4当量～1.1当量である製造方法。

【0063】

〔I-40〕 〔I-30〕から〔I-39〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が -5°C ～ 80°C (好ましくは -5°C ～ 50°C 、より好ましくは -5°C ～ 15°C)で行われる製造方法。

【0064】

〔I-41〕 〔I-30〕から〔I-39〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 50°C で行われる製造方法。

【0065】

〔I-42〕 〔I-30〕から〔I-39〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 30°C で行われる製造方法。

【0066】

〔I-43〕 〔I-30〕から〔I-39〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 15°C で行われる製造方法。

【0067】

〔I-44〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が複数の化合物を含む製造方法。

【0068】

〔I-45〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が2種又は3種の化合物を含む製造方法。

【0069】

〔I-46〕 〔I-1〕から〔I-3〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が2種の化合物からなる製造方法。

【0070】

〔I-47〕 〔I-44〕に記載の製造方法であって、複数の化合物が、第1の化合物としてのリチウム含有塩基(好ましくはリチウムアミド)と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される他の化合物とを含む製造方法。

【0071】

〔I-48〕 〔I-45〕に記載の製造方法であって、2種又は3種の化合物が、第1

10

20

30

40

50

の化合物としてのリチウム含有塩基（好ましくはリチウムアミド）と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される１種又は２種の他の化合物とを含む製造方法。

【００７２】

〔Ｉ－４９〕 〔Ｉ－４６〕に記載の製造方法であって、２種の化合物が、第１の化合物としてのリチウム含有塩基（好ましくはリチウムアミド）と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される他の化合物である製造方法。

【００７３】

〔Ｉ－５０〕 〔Ｉ－４４〕に記載の製造方法であって、複数の化合物が、第１の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される他の化合物とを含む製造方法。 10

【００７４】

〔Ｉ－５１〕 〔Ｉ－４５〕に記載の製造方法であって、２種又は３種の化合物が、第１の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される１種又は２種の他の化合物とを含む製造方法。

【００７５】

〔Ｉ－５２〕 〔Ｉ－４６〕に記載の製造方法であって、２種の化合物が、第１の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される他の化合物である製造方法。 20

【００７６】

〔Ｉ－５３〕 〔Ｉ－４４〕に記載の製造方法であって、複数の化合物が、第１の化合物としてのリチウムアミドと、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される他の化合物とを含む製造方法。

【００７７】

〔Ｉ－５４〕 〔Ｉ－４５〕に記載の製造方法であって、２種又は３種の化合物が、第１の化合物としてのリチウムアミドと、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される１種又は２種の他の化合物とを含む製造方法。

【００７８】

〔Ｉ－５５〕 〔Ｉ－４６〕に記載の製造方法であって、２種の化合物が、第１の化合物としてのリチウムアミドと、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及びアルコキシドから選択される他の化合物である製造方法。 30

【００７９】

〔Ｉ－５６〕 〔Ｉ－４４〕に記載の製造方法であって、複数の化合物が、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの２つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの２つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの２つを含む製造方法。

【００８０】

〔Ｉ－５７〕 〔Ｉ－４５〕に記載の製造方法であって、２種又は３種の化合物が、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの２つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの２つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの２つを含む製造方法。 40

【００８１】

〔Ｉ－５８〕 〔Ｉ－４６〕に記載の製造方法であって、２種の化合物が、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの２つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの２つ、又はリチウムアミドとナトリウム *tert*-ブトキシドとの２つである製造方法。

【００８２】

〔Ｉ－５９〕 〔Ｉ－４４〕に記載の製造方法であって、複数の化合物がリチウムアミド及び水素化ナトリウムの２つを含む製造方法。

【００８３】

〔Ｉ－６０〕 〔Ｉ－４５〕に記載の製造方法であって、２種又は３種の化合物がリチウムアミド及び水素化ナトリウムの２つを含む製造方法。 50

【0084】

〔I-61〕 〔I-46〕に記載の製造方法であって、2種の化合物がリチウムアミド及び水素化ナトリウムである製造方法。

【0085】

〔I-62〕 〔I-44〕から〔I-61〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量である製造方法。

【0086】

〔I-63〕 〔I-44〕から〔I-61〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.5当量～3.5当量である製造方法。

10

【0087】

〔I-64〕 〔I-44〕から〔I-61〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.8当量～3.5当量である製造方法。

【0088】

〔I-65〕 〔I-44〕から〔I-64〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。

【0089】

〔I-66〕 〔I-44〕から〔I-64〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～2.5当量である製造方法。

20

【0090】

〔I-67〕 〔I-44〕から〔I-64〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～2.5当量である製造方法。

【0091】

〔I-68〕 〔I-44〕から〔I-64〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～2.0当量である製造方法。

30

【0092】

〔I-69〕 〔I-44〕から〔I-64〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.5当量～1.5当量である製造方法。

【0093】

〔I-70〕 〔I-47〕から〔I-69〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、他の化合物の割合が、第1の化合物の1当量に対して、0当量より多く2.0当量以下である製造方法。

【0094】

〔I-71〕 〔I-47〕から〔I-69〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、他の化合物の割合が、第1の化合物の1当量に対して、0(ゼロ)当量より多く0.5当量以下である製造方法。

40

【0095】

〔I-72〕 〔I-47〕から〔I-69〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、他の化合物の割合が、第1の化合物の1当量に対して、0.2当量～0.5当量である製造方法。

【0096】

〔I-73〕 〔I-44〕から〔I-72〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が-5℃～80℃(好ましくは-5℃～50℃)で行われる製造方法。

50

【0097】

〔I-74〕 〔I-44〕 から〔I-72〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が0℃～60℃で行われる製造方法。

【0098】

〔I-75〕 〔I-44〕 から〔I-72〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が0℃～50℃で行われる製造方法。

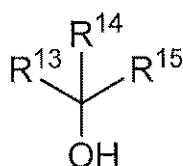
【0099】

〔I-76〕 〔I-44〕 から〔I-72〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が0℃～30℃で行われる製造方法。

【0100】

〔I-77〕 〔I-1〕 から〔I-76〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールが式(6)の化合物である製造方法：

【化8】



(6)

(ここで、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なっていてもよく、(C1-C6)アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C2-C6)アルケニル、(C2-C6)アルキニル、(C6-C10)アリール、又は(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルであり、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} から選ばれる2つが互いに結合して環を形成してもよい。)

【0101】

〔I-78〕 〔I-77〕 に記載の製造方法であって、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なっていてもよく、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、ベンジル、及びフェニルから選択される製造方法。

【0102】

〔I-79〕 〔I-1〕 から〔I-76〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールがtert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、及び2-メチル-1-フェニル-2-プロパノールから選択される製造方法。

【0103】

〔I-80〕 〔I-1〕 から〔I-76〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールがtert-ブタノールである製造方法。

【0104】

〔I-81〕 〔I-1〕 から〔I-80〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が溶媒の存在下で行われる製造方法。

【0105】

〔I-82〕 〔I-81〕 に記載の製造方法であって、溶媒中に3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後、式(1)の化合物と式(2)の化合物との反応を行う製造方法。

【0106】

〔I-83〕 〔I-81〕 又は〔I-82〕 に記載の製造方法であって、溶媒が、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、又はそれらの混合物である製造方法。

【0107】

〔I-84〕 〔I-81〕 又は〔I-82〕 に記載の製造方法であって、溶媒が、トル

10

30

40

50

エン、キシレン、又はそれらの混合物である製造方法。

【0108】

〔I-85〕 〔I-81〕又は〔I-82〕に記載の製造方法であって、溶媒がトルエンである製造方法。

【0109】

〔I-86〕 〔I-1〕から〔I-85〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が、それぞれ独立して、水素原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシである製造方法。

10

【0110】

〔I-87〕 〔I-1〕から〔I-85〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は塩素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が、それぞれ独立して、水素原子又は(C1-C4)アルコキシである製造方法。

【0111】

〔I-88〕 〔I-1〕から〔I-85〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

20

R^7 が、水素原子又はメトキシである製造方法。

【0112】

〔I-89〕 〔I-1〕から〔I-85〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、メトキシである製造方法。

【0113】

〔I-90〕 〔I-1〕から〔I-85〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、 R^1 が、塩素原子であり；

30

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

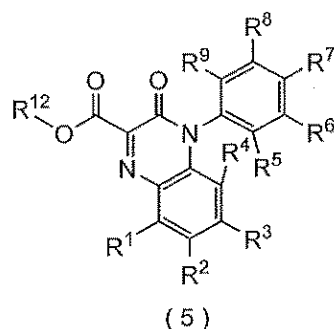
R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、メトキシである製造方法。

【0114】

〔II-1〕 式(5)：

【化9】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシであり；

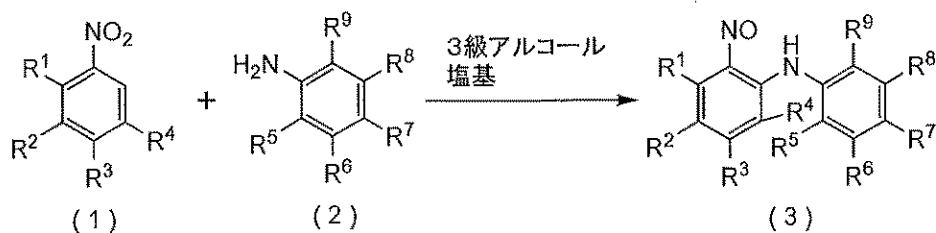
R^{12} は、水素原子、アルカリ金属原子又は(C1-C4)アルキルである。)

50

式（５）の化合物の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法；

工程（ｉ） ３級アルコール及び塩基を用いることにより、式（１）の化合物を式（２）の化合物と反応させて、式（３）の化合物を得る；

【化１０】

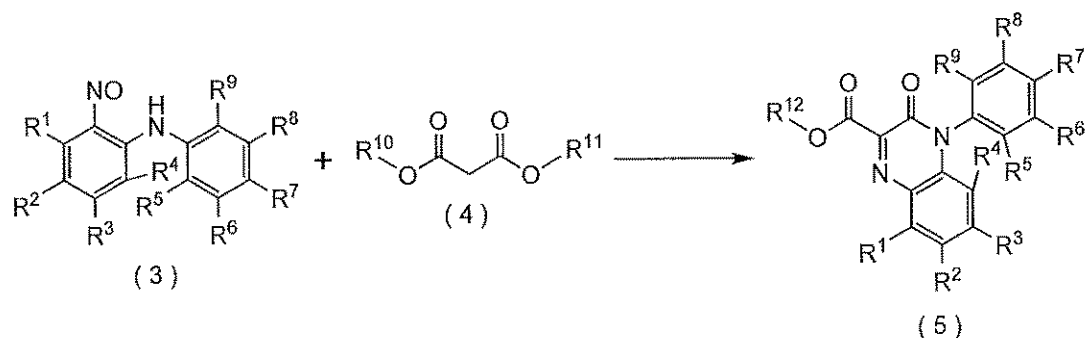


（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、上記で定義した通りである。）

ここで、工程（ｉ）が、〔Ｉ－１〕から〔Ｉ－９０〕のいずれか１項に記載の方法であり、

工程（ｉｉ） 式（３）の化合物を式（４）の化合物と反応させて、式（５）の化合物を得る；

【化１１】



（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、上記で定義した通りであり；

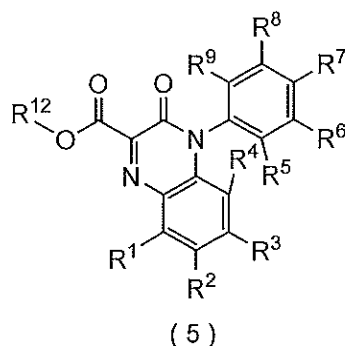
R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり；

R^{12} は、上記で定義した通りである。）。

【０１１５】

〔ＩＩ－２〕 式（５）：

【化１２】

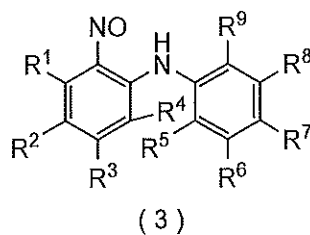


（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシであり；

R^{12} は、水素原子、アルカリ金属原子又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルである。）

の化合物を、式（３）：

【化 1 3】



(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は上記で定義した通りである。)

10

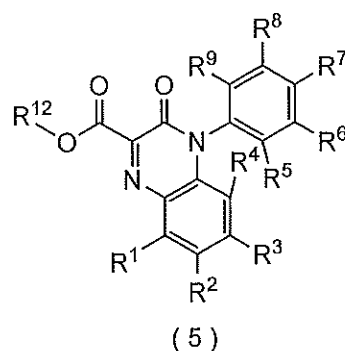
の化合物を用いて製造する方法であって、

式(3)の化合物を〔I-1〕～〔I-90〕のいずれか1項に記載の方法により製造することを特徴とする、製造方法。

【0116】

〔II-3〕 式(5)：

【化 1 4】



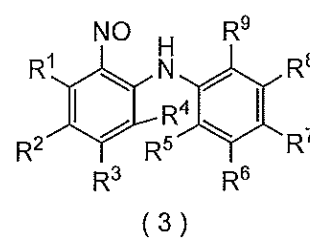
(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシであり；

30

R¹²は、水素原子、アルカリ金属原子又は(C1-C4)アルキルである。)

の化合物を、式(3)：

【化 1 5】



(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は上記で定義した通りである。)

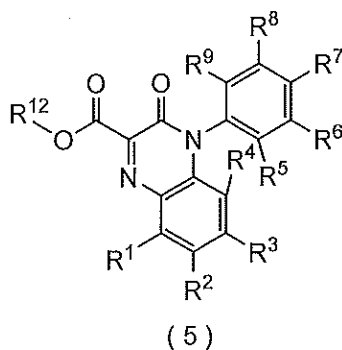
の化合物を用いて製造する方法であって、

式(3)の化合物として、〔I-1〕～〔I-90〕に記載のいずれか1項に方法により製造された式(3)の化合物を用いることを特徴とする、製造方法。

【0117】

〔II-4〕 式(5)：

【化 1 6】



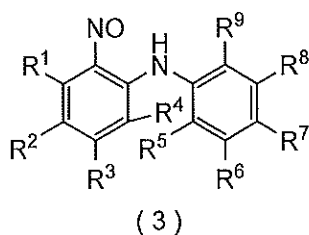
(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシであり；

R^{12} は、水素原子、アルカリ金属原子又は(C1-C4)アルキルである。)

式(5)の化合物の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法；

工程(i) [I-1]～[I-90]のいずれか1項に記載の方法により式(3)の化合物を得る；

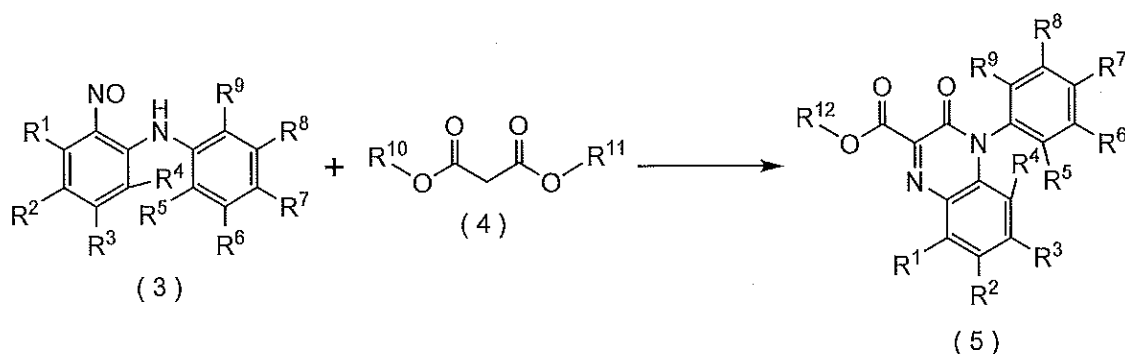
【化 1 7】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、上記で定義した通りである。)、

工程(ii) 式(3)の化合物を式(4)の化合物と反応させて、式(5)の化合物を得る；

【化 1 8】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、上記で定義した通りである。)

【0118】

[II-5] [II-1]又は[II-4]に記載の製造方法であって、式(4)の化合物がマロン酸ジメチル又はマロン酸ジエチルである製造方法。

【0119】

[II-6] [II-1]又は[II-4]に記載の製造方法であって、工程(ii)の反応がpH8以上で行われる製造方法。

【0120】

〔II-7〕 〔II-1〕又は〔II-4〕に記載の製造方法であって、工程（ii）の反応がpH8～14で行われる製造方法。

【0121】

〔II-8〕 〔II-1〕、〔II-4〕から〔II-7〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程（ii）の反応が相間移動触媒の非存在下で行われる製造方法。

【0122】

〔II-9〕 〔II-1〕、〔II-4〕から〔II-7〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程（ii）の反応が相間移動触媒の存在下で行われる製造方法。

【0123】

〔II-10〕 〔II-1〕、〔II-4〕から〔II-9〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程（ii）の反応が水の存在下で行われる製造方法。

【0124】

〔II-11〕 〔II-1〕から〔II-10〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が、それぞれ独立して、水素原子、（C1-C4）アルキル又は（C1-C4）アルコキシである製造方法。

【0125】

〔II-12〕 〔II-1〕から〔II-10〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は塩素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が、それぞれ独立して、水素原子又は（C1-C4）アルコキシである製造方法。

【0126】

〔II-13〕 〔II-1〕から〔II-10〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、水素原子又はメトキシである製造方法。

【0127】

〔II-14〕 〔II-1〕から〔II-10〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、メトキシである製造方法。

【0128】

〔II-15〕 〔II-1〕から〔II-10〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 が、塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、メトキシである製造方法。

【0129】

〔II-16〕 〔II-1〕から〔II-15〕のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

10

20

30

40

50

R^{12} が、水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、メチル又はエチルである製造方法。

【0130】

〔ⅠⅠ－17〕 〔ⅠⅠ－1〕 から〔ⅠⅠ－15〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

R^{12} が、水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、メチル又はエチルである製造方法。

【0131】

〔ⅠⅠ－18〕 〔ⅠⅠ－1〕 から〔ⅠⅠ－15〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、 10

R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

R^{12} が、水素原子、リチウム原子又はナトリウム原子である製造方法。

【0132】

〔ⅠⅠ－19〕 〔ⅠⅠ－1〕 から〔ⅠⅠ－15〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

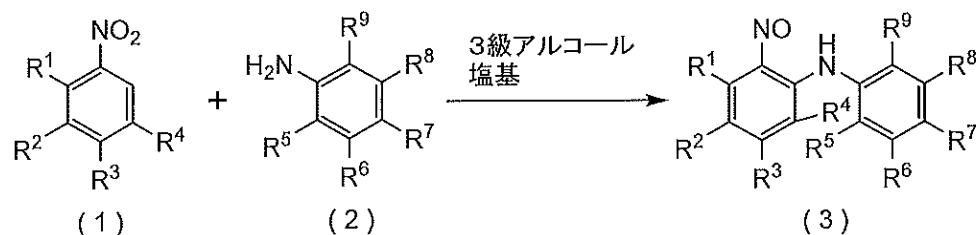
R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

R^{12} が、水素原子である製造方法。

【0133】

〔ⅠⅠⅠ－1〕 式(3)の化合物の製造方法であって、3級アルコール及び塩基を用いることにより、式(1)の化合物を式(2)の化合物と反応させることを含む、製造方法 20

【化19】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1－C4)アルキル又は(C1－C4)アルコキシである。)

【0134】

〔ⅠⅠⅠ－2〕 〔ⅠⅠⅠ－1〕に記載の製造方法であって、3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後、式(1)の化合物と式(2)の化合物との反応を行う製造方法。

【0135】

〔ⅠⅠⅠ－3〕 〔ⅠⅠⅠ－1〕又は〔ⅠⅠⅠ－2〕に記載の製造方法であって、当量換算で塩基の使用量が3級アルコールの使用量より多い製造方法。 40

【0136】

〔ⅠⅠⅠ－4〕 〔ⅠⅠⅠ－1〕 から〔ⅠⅠⅠ－3〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が、アルカリ金属水素化物及びアルカリ金属アミドから選択される1種の化合物、又は第1の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される第2の化合物とを含む複数の化合物である、製造方法。

【0137】

〔ⅠⅠⅠ－5〕 〔ⅠⅠⅠ－1〕 から〔ⅠⅠⅠ－3〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウム、リチウムアミド、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの2つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの2つ、又はリチウムアミドとナトリウ 50

tert-ブトキシドとの2つである、製造方法。

【0138】

【III-6】 【III-4】又は【III-5】に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量であり、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。

【0139】

【III-7】 【III-1】から【III-3】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属水素化物である製造方法。

【0140】

【III-8】 【III-1】から【III-3】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が水素化ナトリウムである製造方法。 10

【0141】

【III-9】 【III-7】又は【III-8】に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量であり、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～4.0当量である製造方法。

【0142】

【III-10】 【III-1】から【III-3】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がアルカリ金属アミドである製造方法。

【0143】

【III-11】 【III-1】から【III-3】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基がリチウムアミドである製造方法。 20

【0144】

【III-12】 【III-10】又は【III-11】に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量であり、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～2.5当量である製造方法。

【0145】

【III-13】 【III-1】から【III-3】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基が複数の化合物を含む製造方法。

【0146】

【III-14】 【III-13】に記載の製造方法であって、複数の化合物が、第1の化合物としてのリチウム含有塩基と、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選択される第2の化合物とを含む製造方法。 30

【0147】

【III-15】 【III-13】に記載の製造方法であって、複数の化合物が、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの2つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの2つ、又はリチウムアミドとナトリウムtert-ブトキシドとの2つを含む製造方法。

【0148】

【III-16】 【III-13】に記載の製造方法であって、複数の化合物がリチウムアミド及び水素化ナトリウムの2つを含む製造方法。 40

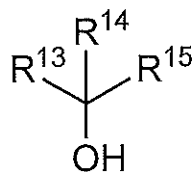
【0149】

【III-17】 【III-13】から【III-16】のいずれか1項に記載の製造方法であって、塩基の使用量が式(2)の化合物1当量に対して2.0当量～4.0当量であり、3級アルコールの使用量が式(2)の化合物1当量に対して0.3当量～2.5当量である製造方法。

【0150】

【III-18】 【III-1】から【III-17】のいずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールが式(6)の化合物である製造方法：

【化 20】



(6)

(ここで、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なっているとしてもよく、(C1-C6)アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C2-C6)アルケニル、(C2-C6)アルキニル、(C6-C10)アリール、又は(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルであり、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} から選ばれる2つが互いに結合して環を形成してもよい。))。

10

【0151】

〔III-19〕 〔III-1〕 から〔III-17〕 いずれか1項に記載の製造方法であって、3級アルコールがtert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、及び2-メチル-1-フェニル-2-プロパノールから選択される製造方法。

【0152】

〔III-20〕 〔III-1〕 から〔III-19〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が -5°C ～ 80°C で行われる製造方法。

20

【0153】

〔III-21〕 〔III-1〕 から〔III-19〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、反応が 0°C ～ 50°C で行われる製造方法。

【0154】

〔III-22〕 〔III-1〕 から〔III-21〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 が、水素原子又は塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

R^7 が、水素原子又はメトキシである製造方法。

30

【0155】

〔III-23〕 〔III-1〕 から〔III-21〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^1 が、塩素原子であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、水素原子であり；

R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 が、水素原子であり；

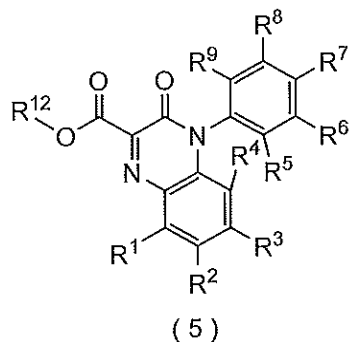
R^7 が、メトキシである製造方法。

【0156】

〔III-24〕 式(5)：

40

【化 2 1】



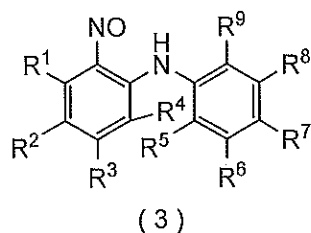
(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4) アルキル又は (C1-C4) アルコキシであり；

R^{12} は、水素原子、アルカリ金属原子又は (C1-C4) アルキルである。)

式 (5) の化合物の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法；

工程 (i) [III-1] ~ [III-23] のいずれか 1 項に記載の方法により、式 (3) の化合物を得る；

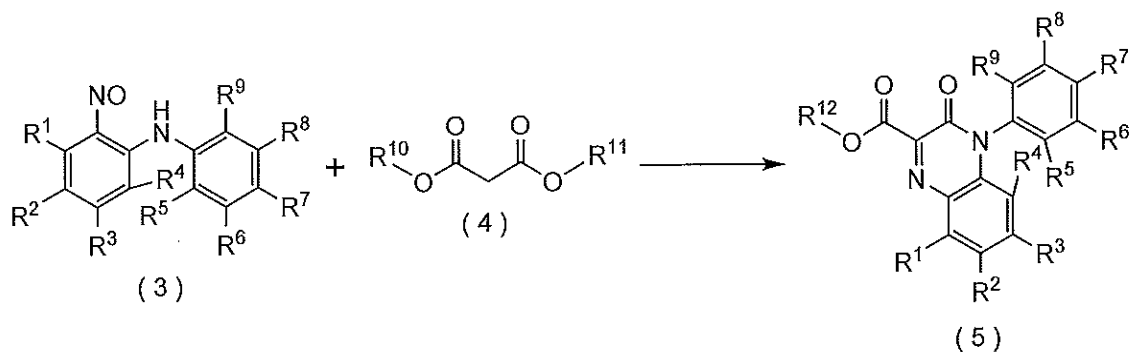
【化 2 2】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、上記で定義した通りである。)、

工程 (ii) 式 (3) の化合物を式 (4) の化合物と反応させて、式 (5) の化合物を得る；

【化 2 3】



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、上記で定義した通りである。)

【0157】

[III-25] [III-24] に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が pH 8 以上で行われる製造方法。

【0158】

[III-26] [III-24] に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が pH 8 ~ 14 で行われる製造方法。

【0159】

〔III-27〕 〔III-24〕 から 〔III-26〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が相間移動触媒の非存在下で行われる製造方法。

【0160】

〔III-28〕 〔III-24〕 から 〔III-26〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が相間移動触媒の存在下で行われる製造方法。

【0161】

〔III-29〕 〔III-24〕 から 〔III-28〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、工程 (ii) の反応が水の存在下で行われる製造方法。

【0162】

〔III-30〕 〔III-24〕 から 〔III-29〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

R^{12} が、水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、メチル又はエチルである製造方法。

【0163】

〔III-31〕 〔III-24〕 から 〔III-29〕 のいずれか1項に記載の製造方法であって、

R^{10} 及び R^{11} が、メチル又はエチルであり；

R^{12} が、水素原子である製造方法。

【発明の効果】

【0164】

本発明により、工業的に好ましく、経済的であり、そして環境にも優しい、式 (3) の化合物及び式 (5) の化合物の新規な製造方法が提供される。本発明によれば、上記した従来技術における1以上の欠点又は問題を解決することができる、式 (3) の化合物及び式 (5) の化合物の製造方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0165】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0166】

本明細書中、以下の略語及び接頭語が使用されることがあり、それらの意味は以下の通りである。

Me：メチル

Et：エチル

Pr、n-Pr 及び Pr-n：プロピル（すなわち、ノルマルプロピル）

i-Pr 及び Pr-i：イソプロピル

Bu、n-Bu 及び Bu-n：ブチル（すなわち、ノルマルブチル）

s-Bu 及び Bu-s：sec-ブチル（すなわち、セカンダリーブチル）

i-Bu 及び Bu-i：イソブチル

t-Bu 及び Bu-t：tert-ブチル（すなわち、ターシャリーブチル）

Ph：フェニル

n-：ノルマル

s- 及び sec-：セカンダリー

i- 及び iso-：イソ

t- 及び tert-：ターシャリー

neo-：ネオ

c- 及び cyc-：シクロ

o-：オルソ

m-：メタ

p-：パラ

t-BuOH: tert-ブタノール

【0167】

ハロゲン原子の例は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を含む。

【0168】

本明細書中、「アルキル」のような一般的用語は、ブチル及びtert-ブチルのような直鎖及び分枝鎖の両方を含むと解釈する。一方で、例えば、具体的用語「ブチル」は、直鎖の「ノルマルブチル」を意味し、分枝鎖の「tert-ブチル」を意味しない。そして「tert-ブチル」のような分枝鎖異性体は、意図した場合に具体的に言及される。

【0169】

(Ca-Cb)は、炭素原子数がa～b個であることを意味する。例えば、「(C1-C4)アルキル」の「(C1-C4)」は、アルキルの炭素原子数が1～4であることを意味する。

【0170】

(C1-C6)アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキルを意味する。(C1-C6)アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

(C1-C4)アルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキルを意味する。(C1-C4)アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルである。

【0171】

(C3-C6)シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを意味する。(C3-C6)シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【0172】

(C2-C6)アルケニルは、2～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルケニルを意味する。(C2-C6)アルケニルの例は、ビニル（すなわち、エテニル）、1-プロペニル、イソプロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル等を含むが、これらに限定されない。

【0173】

(C2-C6)アルキニルは、2～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキニルを意味する。(C2-C6)アルキニルの例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル等を含むが、これらに限定されない。

【0174】

(C6-C10)アリールの例は、フェニル、1-ナフチル、及び2-ナフチルである。

【0175】

(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルは、(C6～10)アリールにより置換されている(C1～C4アルキル)を意味する(ここで、C6～10アリール部分およびC1～C4アルキル部分は上記の定義と同じ意味を有する。)(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルの例は、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ナフタレン-1-イルメチル、ナフタレン-2-イルメチル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

【0176】

(C1-C4)アルコキシは、(C1-C4)アルキル-O-を意味する(ここで、(C1-C4)アルキル部分は上記の定義と同じ意味を有する。)(C1-C4)アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシを含む。

【0177】

語句「2つが互いに結合して環を形成してもよい」における「環」の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン等を含むが、これらに限定されない。当該「環」は別の「環」と縮合していてもよい。

【0178】

本明細書中、非限定的な用語「含む (comprise(s)/comprising)」は、限定的な語句「からなる (consist(s) of/consisting of)」にそれぞれ任意に置き換えることができる。

本明細書中、語句「それぞれ加えた後」は語句「別々に加えた後」に置き換えることができる。

10

後述の実施例からわかるように、「3級アルコール及び塩基をそれぞれ加える」は、例えば、「反応系に3級アルコール及び塩基をそれぞれ加える」と理解することができるが、これに限定されない。従って、本明細書中、語句「3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後」は、例えば、語句「反応系に3級アルコール及び塩基をそれぞれ加えた後」に置き換えることができる。

本明細書中、語句「第2の化合物」は語句「他の化合物」に置き換えることができる。

【0179】

本発明の方法について説明する。

【0180】

(工程(i))

20

【0181】

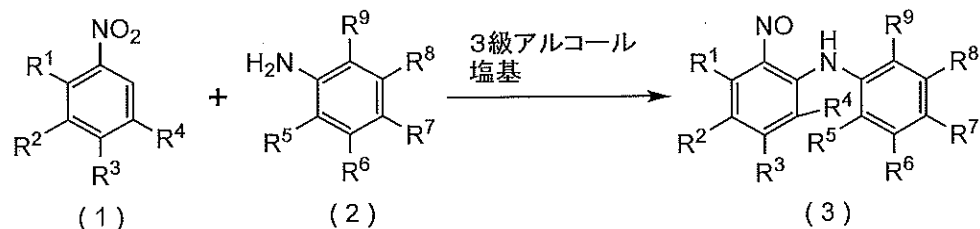
工程(i)について説明する。

【0182】

工程(i)は、3級アルコール及び塩基を用いることにより、式(1)の化合物を式(2)の化合物と反応させて、式(3)の化合物を製造する工程である。

【0183】

【化24】



【0184】

(式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ 及び R^9 は、上記で定義した通りである。)

【0185】

(原料：式(1)の化合物、すなわちニトロ化合物)

40

工程(i)の原料として、式(1)の化合物、すなわちニトロ化合物を用いる。式(1)の化合物は公知の化合物であるか、又は公知の化合物から公知の方法に準じて製造することができる。

【0186】

式(1)の化合物の具体的な例は、以下を含むが、これらに限定されない；ニトロベンゼン、2-クロロニトロベンゼン、3-クロロニトロベンゼン、4-クロロニトロベンゼン、2-フルオロニトロベンゼン、3-フルオロニトロベンゼン、4-フルオロニトロベンゼン等。

【0187】

収率、入手性、価格、生成物の有用性等の観点から、式(1)の化合物の好ましい具体

50

的な例は、ニトロベンゼン、2-クロロニトロベンゼン、より好ましくは2-クロロニトロベンゼンを含む。

【0188】

式(1)の化合物の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、一つの態様では、式(1)の化合物(ニトロ化合物)の使用量は、例えば、式(2)の化合物(アニリン化合物)1当量に対して、0.7当量~2.0当量、好ましくは0.9当量~1.8当量、より好ましくは0.9当量~1.6当量、更に好ましくは0.9当量~1.5当量、特に好ましくは1.0~1.5当量である。上記と同様の観点から、別の態様では、式(1)の化合物(ニトロ化合物)の使用量は、例えば、式(2)の化合物(アニリン化合物)1当量に対して、1.0当量~2.0当量、好ましくは1.0当量~1.8当量、より好ましくは1.0当量~1.6当量、特に好ましくは1.0当量~1.5当量である。

10

【0189】

本明細書中、「式(1)の化合物(ニトロ化合物)の当量」の定義は以下の通りであるか、又は用語「当量」は以下の例に準じて解釈される。例えば、「式(2)の化合物(アニリン化合物)1当量に対して、1当量の式(1)の化合物(ニトロ化合物)」は、「1モルの式(2)の化合物(アニリン化合物)に対して、1モルの式(1)の化合物(ニトロ化合物)」を意味する。例えば、「式(2)の化合物(アニリン化合物)1当量に対して、0.5当量の式(1)の化合物(ニトロ化合物)」は、「1モルの式(2)の化合物(アニリン化合物)に対して、0.5モルの式(1)の化合物(ニトロ化合物)」を意味する。

20

【0190】

(原料：一般式(2)の化合物、すなわちアニリン化合物)

工程(i)の原料として、式(2)の化合物、すなわちアニリン化合物を用いる。式(2)の化合物は公知の化合物であるか、又は公知の化合物から公知の方法に準じて製造することができる。

【0191】

式(2)の化合物の具体的な例は、以下を含むが、これらに限定されない；アニリン、4-メトキシアニリン(すなわち、p-アニシジン)、4-エトキシアニリン、4-n-プロポキシアニリン、4-n-ブトキシアニリン、4-メチルアニリン、4-エチルアニリン、4-n-プロピルアニリン、4-n-ブチルアニリン、4-t-ブチルアニリン等。

30

【0192】

収率及び／又は生成物の有用性等の観点から、式(2)の化合物の好ましい具体的な例は、アニリン又は4-メトキシアニリンを含む。生成物の有用性等の観点から、式(2)の化合物のより好ましい具体的な例は4-メトキシアニリンである。

【0193】

経済性の向上、環境負荷の低減などの観点から、過剰量の2-クロロニトロベンゼン又はニトロベンゼンの使用は許容される。しかしながら、過剰量のp-アニシジンの使用は避けることが好ましいが、これに限定されない。例えば、2-クロロニトロベンゼンとニトロベンゼンに比較して、p-アニシジンははるかに高価であることが判明していた。特開2018-70520(特許文献3)の方法では、過剰に使用する原料として、2当量以上のp-アニシジンを必要とする。事実、特開2018-70520(特許文献3)の実施例では2当量から3当量ものp-アニシジンを使用している。一方で、本発明の方法では、過剰に使用する原料としては、2当量以下の2-クロロニトロベンゼン又はクロロニトロベンゼンで十分である。後述の実施例に示すように、1当量から1.5当量の2-クロロニトロベンゼン又はクロロニトロベンゼンでも満足な収率を与える。

40

【0194】

(工程(i)の塩基)

工程(i)の塩基の例は、以下を含むが、これらに限定されない；

50

アルカリ金属水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、より好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ土類金属水素化物（例えば、水素化カルシウム等）、

アルコキシド（例えば、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、等、好ましくはリチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、より好ましくはナトリウム *tert*-ブトキシド）、

アルキル金属（例えば、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等、）、 10

アルカリ金属アミド（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等、好ましくはリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、より好ましくはリチウムアミド、ナトリウムアミド、更に好ましくはリチウムアミド）、アルカリ金属（例えば、リチウム金属、ナトリウム金属、カリウム金属等）、

有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、ピリジン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等）、及び 20

任意の割合のそれらの任意の組み合わせ。

【0195】

収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、工程 (i) の塩基の好ましい例は、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド及び任意の割合のそれらの任意の組み合わせを含む。工程 (i) の塩基の好ましい具体的な例は、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、及び任意の割合のそれらの任意の組み合わせ、より好ましくは水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムアミド、更に好ましくは水素化ナトリウム、リチウムアミドを含む。 30

【0196】

工程 (i) の塩基は、複数の化合物を含んでもよい。第1の化合物は、好ましくはリチウム含有塩基である。第2の化合物（他の化合物とも称する）は、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルコキシド、アルキル金属、アルカリ金属及び有機塩基から選ぶことができる。

【0197】

リチウム含有塩基の例は、水素化リチウム、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム *tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウム金属、水酸化リチウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム等を含むが、これらに限定されない。リチウム含有塩基の好ましい例は、水素化リチウム、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム *tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウム金属、より好ましくは水素化リチウム及びリチウムアミド、特に好ましくはリチウムアミドである。 40

【0198】

第1の化合物と第2の化合物とは、任意の割合で用いることができる。適切な割合は、用いる化合物の種類に応じて選択される。一つの態様では、例えば、第1の化合物に対する第2の化合物の割合は、0（ゼロ）当量より多く3. 0当量以下、0（ゼロ）当量より多く2. 0当量以下、好ましくは0（ゼロ）当量より多く1. 5当量以下、より好ましくは0（ゼロ）当量より多く1. 0当量以下、更に好ましくは0（ゼロ）当量より多く0. 50

5当量以下、である。別の態様では、例えば、第1の化合物に対する第2の化合物の割合は、第1の化合物の1当量に対して、好ましくは0.05当量～1.5当量、より好ましくは0.1当量～1.0当量、更に好ましくは0.2当量～0.5当量である。

【0199】

複数の化合物の組み合わせで好ましい具体的な例は、一つの態様では、リチウムアミドと水素化ナトリウムとの2つ、リチウムアミドとナトリウムアミドとの2つ、又はリチウムアミドとナトリウムtert-ブトキシドとの2つである。ここで、「複数の」とは、例えば、「2種以上」を意味し、好ましくは「2種又は3種」又は「2種」であり、より好ましくは「2種」である。別の態様では、第1の化合物としてのリチウムアミドと第2の化合物としての水素化ナトリウムとの2つ、第1の化合物としてのリチウムアミドと第2の化合物としてのナトリウムアミドとの2つ、第1の化合物としてのリチウムアミドと第2の化合物としてのナトリウムtert-ブトキシドとの2つである。

10

【0200】

工程(i)の塩基の形態は、反応が進行する限りは、いずれの形態でもよい。工程(i)の塩基の形態は、当業者が適切に選択することができる。

【0201】

工程(i)の塩基の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、塩基がアルカリ金属水素化物（好ましくは水素化ナトリウム）の場合は、工程(i)の塩基の使用量は、一つの態様では、例えば、式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、通常2.0当量以上、好ましくは2.0当量～4.0当量、より好ましくは2.5当量～3.5当量、更に好ましくは2.5当量～3.1当量であり、別の態様では、例えば、好ましくは2.8当量～3.5当量である。

20

【0202】

上記と同様の観点から、塩基がアルカリ金属アミド（好ましくはリチウムアミド）の場合は、工程(i)の塩基の使用量は、一つの態様では、例えば、式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、通常2.0当量以上、好ましくは2.0当量～4.0当量、より好ましくは2.5当量～3.5当量であり、別の態様では、例えば、好ましくは2.8当量～3.5当量である。

【0203】

塩基が複数の化合物を含む場合は、工程(i)の塩基の使用量（化合物の総使用量）は、一つの態様では、例えば、式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、通常2.0当量以上、好ましくは2.0当量～4.0当量、より好ましくは2.5当量～3.5当量であり、別の態様では、例えば、より好ましくは2.8当量～3.5当量である。

30

【0204】

前述のように、本明細書中、「塩基の当量」の定義は以下の通りであるか、又は用語「当量」は以下の例に準じて解釈される。例えば、塩基が水素化ナトリウム(NaH)及びリチウムアミド(LiNH₂)などの1価の塩基であるときは、「式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、1当量の塩基」は、「1モルの式(2)の化合物（アニリン化合物）に対して、1モルの塩基」を意味し、「式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、0.5当量の塩基」は、「1モルの式(2)の化合物（アニリン化合物）に対して、0.5モルの塩基」を意味する。別の例としては、塩基が水素化カルシウム(CaH₂)などの2価の塩基であるときは、「式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、1当量の塩基」は、「1モルの式(2)の化合物（アニリン化合物）に対して、0.5モルの塩基」を意味し、「式(2)の化合物（アニリン化合物）1当量に対して、0.5当量の塩基」は、「1モルの式(2)の化合物（アニリン化合物）に対して、0.25モルの塩基」を意味する。

40

【0205】

塩基は、所定の使用量を一括で反応に加えることができる。あるいは、複数回に分割して加えてもよく、滴下で加えてもよい。

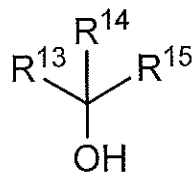
50

【0206】

(工程 (i) の3級アルコール)

工程 (i) の3級アルコールとしては、例えば、式 (6) の化合物が挙げられる。

【化25】



(6)

【0207】

(ここで、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なってもよく、(C1-C6)アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C2-C6)アルケニル、(C2-C6)アルキニル、(C6-C10)アリール、又は(C6-C10)アリール(C1-C4)アルキルであり、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} から選ばれる2つが互いに結合して環を形成してもよい。)

【0208】

工程 (i) の3級アルコールの例は、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-2-ペンタノール、3-メチル-3-ペンタノール、3-エチル-3-ペンタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、2-メチル-3-ブチン-2-オール、1-メチルシクロペンタノール、1-エチルシクロペンタノール、1-プロピルシクロペンタノール、1-メチルシクロヘキサノール、1-エチルシクロヘキサノール、1-プロピルシクロペンタノール、2-メチルアダマンタノール、3-フェニル-3-ペンタノール、2-フェニル-2-ブタノール、2-メチル-1-フェニル-2-プロパノール、2-メチル-1-フェニル-2-ブタノール、3-ベンジル-3-ヘキサノール、2- α -ナフチル-2-プロパノール、2-メチル-1- β -ナフチル-2-プロパノール等、好ましくはtert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-2-ペンタノール、3-メチル-3-ペンタノール、3-エチル-3-ペンタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、2-メチル-1-フェニル-2-プロパノール等、更に好ましくはtert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-3-ブテン-2-オール、2-メチル-1-フェニル-2-プロパノールを含むが、これらに限定されない。3級アルコールは単独で又は任意の割合の2種以上の組み合わせで使用してもよい。「tert-ブタノール」は「tert-ブチルアルコール」とも言う。

【0209】

工程 (i) の3級アルコールの使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、塩基がアルカリ金属水素化物(好ましくは水素化ナトリウム)の場合は、工程 (i) の3級アルコールの使用量は、一つの態様では、例えば、式 (2) の化合物(アニリン化合物) 1当量に対して、0.3当量以上、好ましくは0.3当量~4.0当量、より好ましくは0.4当量~2.1当量、更に好ましくは0.5当量~2.0当量、更に好ましくは0.5当量~1.5当量であり、別の態様では、好ましくは0.4当量~3.2当量、更に好ましくは0.9当量~2.1当量、更に好ましくは1.0当量~2.0当量である。

【0210】

上記と同様の観点から、塩基がアルカリ金属アミド(好ましくはリチウムアミド)の場合は、工程 (i) の3級アルコールの使用量は、例えば、式 (2) の化合物(アニリン化合物) 1当量に対して、一つの態様では、0.3当量以上、好ましくは0.3当量~4.0当量、より好ましくは0.3当量~2.5当量、更に好ましくは0.5当量~2.0当量、更に好ましくは0.5当量~1.5当量、別の態様では、好ましくは0.4当量~1

20

30

40

50

． 1 当量である。

【0211】

塩基が複数の化合物を含む場合は、工程（i）の3級アルコールの使用量は、一つの態様では、例えば、式（2）の化合物（アニリン化合物）1 当量に対して、0.3 当量以上、好ましくは0.3 当量～4.0 当量、より好ましくは0.3 当量～2.5 当量であり、別の態様では例えば、0.5 当量～2.5 当量、好ましくは0.5 当量～2.0 当量、更に好ましくは0.5 当量～1.5 当量である。

【0212】

前述のように、本明細書中、「3級アルコールの当量」の定義は以下の通りであるか、又は用語「当量」は以下の例に準じて解釈される。例えば、「式（2）の化合物（アニリン化合物）1 当量に対して、1 当量のtert-ブタノール」は、「1モルの式（2）の化合物（アニリン化合物）に対して、1モルのtert-ブタノール」を意味する。例えば、「式（2）の化合物（アニリン化合物）1 当量に対して、0.5 当量のtert-ブタノール」は、「1モルの式（2）の化合物（アニリン化合物）に対して、0.5モルのtert-ブタノール」を意味する。

【0213】

3級アルコールは、所定の使用量を一括で反応に加えることができる。あるいは、複数回に分割して加えてもよく、滴下で加えてもよい。

【0214】

（工程（i）の溶媒）

反応の円滑な進行等の観点から、工程（i）の反応は溶媒の存在下で行うことが好ましい。工程（i）の溶媒の例は、以下を含むが、これらに限定されない；芳香族炭化水素誘導体類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、ハロゲン化脂肪族炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、モノグライム、ジグライム等）、アミド類（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAC）、N-メチルピロリドン（NMP）等）、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）等）、及び任意の割合のそれらの任意の組み合わせ。

【0215】

工程（i）の溶媒は、工程（i）の反応が進行する限りは、いずれの溶媒でもよい。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、工程（i）の溶媒の好ましい例としては、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、及び任意の割合のそれらの任意の組み合わせ、より好ましくはトルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、更に好ましくはトルエン、キシレン、更に好ましくはトルエンを含む。

【0216】

工程（i）の溶媒の使用量は、反応系の攪拌が十分にできる限りは、いずれの量でもよい。収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、式（2）の化合物（アニリン化合物）1モルに対して、10L（リットル）以下、好ましくは0.1～10L、より好ましくは0.1～5L、更に好ましくは0.5～5Lの範囲を例示することができる。

【0217】

（工程（i）の反応温度）

収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、塩基がアルカリ金属水素化物（好ましくは水素化ナトリウム）の場合は、工程（i）の反応温度は、一つの態様では、例えば、-5℃（マイナス5℃）～80℃、好ましくは-5℃～50℃、より好ましくは0℃～50℃、更に好ましくは0℃～40℃、別の態様では、例えば、0℃～80℃、好ましくは10℃～80℃、より好ましくは20℃～70℃、更に好ましくは20℃～40℃、最も好

ましくは 25°C ～ 35°C である。

【0218】

上記と同様の観点から、塩基がアルカリ金属アミド（好ましくはリチウムアミド）の場合は、工程（i）の反応温度は、一つの態様では、例えば、 -5°C （マイナス 5°C ）～ 80°C 、好ましくは -5°C ～ 50°C 、より好ましくは 0°C ～ 50°C 、更に好ましくは 0°C ～ 40°C 、別の態様では、例えば、 -20°C （マイナス 20°C ）～ 60°C 、好ましくは -10°C ～ 40°C 、より好ましくは 0°C ～ 30°C 、更に好ましくは 0°C ～ 15°C である。

【0219】

塩基が複数の化合物を含む場合は、一つの態様では、例えば、 -5°C （マイナス 5°C ）～ 80°C 、好ましくは -5°C ～ 50°C 、より好ましくは 0°C ～ 50°C 、更に好ましくは 0°C ～ 40°C 、別の態様では、例えば、 0°C ～ 80°C 、より好ましくは 0°C ～ 60°C 、更に好ましくは 10°C ～ 80°C 、更に好ましくは 20°C ～ 70°C 、更に好ましくは 20°C ～ 40°C 、最も好ましくは 25°C ～ 35°C であり、更に別の態様では、例えば、 -20°C （マイナス 20°C ）～ 60°C 、好ましくは -10°C ～ 40°C 、より好ましくは 0°C ～ 30°C 、更に好ましくは 0°C ～ 15°C である。

【0220】

（工程（i）の反応時間）

工程（i）の反応時間は、特に制限されない。しかしながら、収率、副生物抑制、経済効率等の観点から、反応時間は、例えば、0.1時間～48時間、好ましくは1時間～48時間、より好ましくは1時間～36時間、更に好ましくは1時間～24時間である。

【0221】

式（3）の化合物は、工程（ii）の原料として使用することができる。式（3）の化合物は、工程（ii）の反応が進行する限りは、単離して次工程に用いてもよく、更に精製して次工程に用いてもよく、又は単離することなく次工程に用いてもよい。加えて、工程（i）の反応終了後、例えば、工程（i）の後処理として、塩酸又は酢酸を使用してもよい。更に加えて、工程（i）の反応終了後、（工程（i）の後処理として、）窒素等の不活性ガスを溶液に吹き込んで副生物を除去してもよい。副生物の除去は、減圧下で行ってもよい。副生物の例としては、アンモニアが挙げられる。

【0222】

（工程（i）の生成物；式（3）の化合物、すなわちニトロソ化合物）

【0223】

工程（i）で得られる式（3）の化合物の具体的な例は、以下を含むが、これらに限定されない；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン、
N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン、
3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリン。

【0224】

生成物の有用性等の観点から、式（3）の化合物の好ましい具体的な例は、以下を含む；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン、
N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン。

上記と同様の観点から、式（3）の化合物の好ましい具体的な例は、以下である；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン。

【0225】

（工程（ii））

【0226】

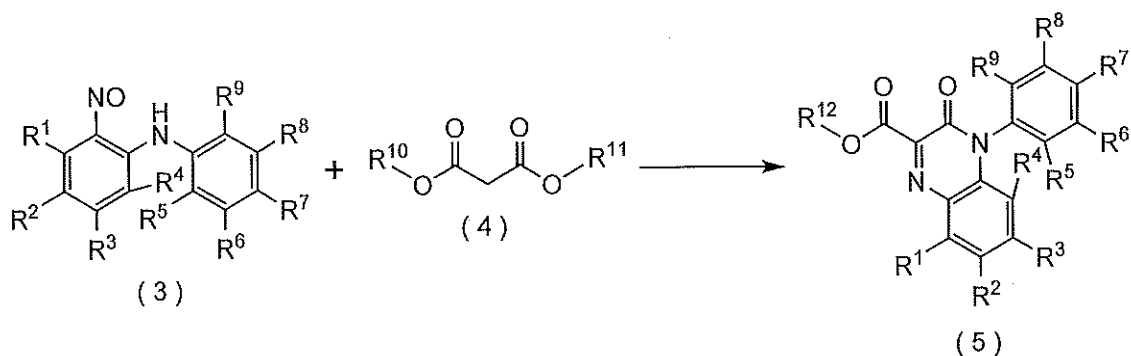
工程（ii）について説明する。

【0227】

工程（ii）は、式（3）の化合物を式（4）の化合物と反応させて、式（5）の化合物を製造する工程である。

【0228】

【化26】



(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、上記で定義した通りである。)

【0229】

(原料；マロン酸ジエステル化合物)

工程(i i)の原料として、式(4)の化合物、すなわちマロン酸ジエステル化合物を用いる。式(4)の化合物は公知の化合物であるか、又は公知の化合物から公知の方法に準じて製造することができる。

【0230】

式(4)の化合物の例は、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジプロピル、マロン酸ジイソプロピル、マロン酸ジブチル、マロン酸ジイソブチル、マロン酸ジテールブチル等、好ましくはマロン酸ジメチル、マロン酸ジエチルを含むが、これらに限定されない。

【0231】

式(4)の化合物の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。式(4)の化合物の使用量は、当業者が適切に調整することができる。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、式(3)の化合物(ニトロソ化合物)1モルに対して、1.0モル～3.0モル、好ましくは1.0モル～2.0モル、より好ましくは1.0モル～1.5モルである。

【0232】

(工程(i i)の条件)

工程(i i)の反応は、好ましくは塩基性条件下で行われる。一つの態様では、工程(i i)の反応は、通常pH9以上、好ましくはpH9～pH20、より好ましくはpH9～pH14で行われる。別の態様では、pH8以上、好ましくはpH8～pH20、より好ましくはpH8～pH14で行われる。更に別の態様では、pH8～pH12、好ましくはpH9～pH12、より好ましくはpH10～pH12で行われる。従って、工程(i i)の反応の前に、pHを調整してもよい。pHの調整は酸性物質を使用し、例えば、酢酸や塩酸が使用できる。酸の使用量は、望みのpHを得られる量であればよい。従って、酸の使用量は、当業者が適切に調整することができる。加えて、工程(i i)の反応は、塩基の存在下で行ってもよい。工程(i i)で使用される塩基は、反応が進行する限りは、いずれの塩基でもよい。

【0233】

工程(i i)の塩基の例は、以下を含むが、これらに限定されない；アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、

20

30

40

50

アルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム等）、

アルカリ金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム等）、

アルカリ土類金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素カルシウム等）、

有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデカ-7-エン（DBU）、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン（DBN）、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）、ピリジン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン等）等。

収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、工程（ii）の塩基の好ましい具体的な例は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンを含む。 10

【0234】

工程（ii）の塩基は、単独で又は任意の割合の2種以上の組み合わせで使用してもよい。工程（ii）の塩基の形態は、反応が進行する限りは、いずれの形態でもよい。工程（ii）の塩基の形態は、当業者が適切に選択することができる。

【0235】

工程（ii）の塩基の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。しかしながら、収率、副生成物抑制、経済効率等の観点から、工程（ii）の塩基の使用量は、例えば、式（3）の化合物（ニトロソ化合物）1当量に対して、通常1当量以上、好ましくは1当量～20当量、より好ましくは1当量～15当量、更に好ましくは1当量～10当量である。しかしながら、工程（ii）の塩基の使用量は、当業者が適切に調整することができる。 20

【0236】

工程（ii）の反応は、相間移動触媒の存在下又は非存在下で行うことができる。相間移動触媒を用いるか否かは、当業者が適切に決定することができる。相間移動触媒の例は、四級アンモニウム塩（例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB）、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、トリメチルベンジルアンモニウムクロリド等）、四級ホスホニウム塩（例えば、テトラブチルホスホニウムブロミド、テトラオクチルホスホニウムブロミド、テトラフェニルホスホニウムブロミド等）、クラウンエーテル類（例えば、12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6等）等を含むが、これらに限定されない。 30

【0237】

工程（ii）において相間移動触媒を使用するとき、工程（ii）の相間移動触媒の使用量は、例えば、式（3）の化合物（ニトロソ化合物）1モルに対して、通常0.001モル～0.5モル、好ましくは0.005モル～0.3モルである。

【0238】

（工程（ii）の水）

工程（ii）の反応は、水の存在下又は非存在下で行うことができる。しかしながら、工程（ii）の反応は、好ましくは水の存在下で行われる。工程（ii）の水の使用量は、例えば、式（3）の化合物（ニトロソ化合物）1モルに対して、通常0.5モル～10.0モル、好ましくは1.0モル～5.0モルである。水は単独で加えてもよく、又は上記pH調整において用いる塩酸由来であってもよい。 40

【0239】

（工程（ii）の溶媒）

反応の円滑な進行等の観点から、工程（i）の反応は、溶媒の存在下で行うことが好ましい。工程（ii）の溶媒、その使用量等は、工程（ii）のそれらと同じであってもよい。加えて、水が存在してもよい。

【0240】

（工程（ii）の反応温度）

工程（ii）の反応温度は、特に制限されない。しかしながら、収率、副生成物抑制、経 50

済効率等の観点から、反応温度は、例えば、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ である。

【0241】

(工程 (i i) の反応時間)

工程 (i i) の反応時間は、特に制限されない。収率、副生物抑制、経済効率等の観点から、反応時間は、例えば、0.1時間～48時間、好ましくは0.1時間～24時間、より好ましくは0.5時間～15時間である。

【0242】

(後処理及び精製)

塩基又は塩によるカルボン酸塩の生成及び／又は酸による遊離のカルボン酸の生成を行うことができる。例えば、生成物の水による抽出、生成物の有機溶媒による抽出、酸による結晶析出、塩基による結晶析出などの操作を行ってもよい。例えば、目的物のカルボン酸ナトリウム塩又はカルボン酸リチウム塩を含む水溶液等を酸により処理して、目的物の遊離のカルボン酸の結晶を析出させてもよい。目的物のカルボン酸ナトリウム塩又はカルボン酸リチウム塩を、水により抽出してもよい。目的物の遊離のカルボン酸を含む有機溶媒溶液等を塩基で処理して、目的物のカルボン酸ナトリウム塩又はカルボン酸リチウム塩の結晶を析出させてもよい。目的物のカルボン酸ナトリウム塩又はカルボン酸リチウム塩を含む水溶液等をカリウム塩又はカルシウム塩で処理して、カルボン酸カリウム塩又はカルボン酸カルシウム塩の結晶を析出させてもよい。目的物の遊離のカルボン酸を有機溶媒により抽出してもよい。

更には、場合により、目的物のカルボン酸ナトリウム塩又はカルボン酸リチウム塩若しくは目的物の遊離のカルボン酸、又はそれらの水溶液若しくは有機溶媒溶液を、適切に選択される水若しくは有機溶媒又は任意の割合のそれらの任意の混合溶媒で洗浄してもよい。更には、場合により、溶媒の回収を行ってもよい。例えば、反応に用いた溶媒を回収してもよく、後処理及び精製において用いた溶媒を回収してもよい。

【0243】

(工程 (i i) の生成物；式 (5) の化合物、すなわちキノキサリン化合物)

【0244】

工程 (i i) で得られる式 (5) の化合物の具体的な例は、以下を含むが、これらに限定されない；

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-エトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-プロポキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-ブトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-エチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-プロピルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-イソプロピルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

5-クロロ-1-(4-ブチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

5-クロロ-1-フェニル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-エトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-プロポキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-ブトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-エチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-プロピルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-イソプロピルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-ブチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-フェニル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

及び

それらのカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、メチルエステル及びエチルエステル等。

【0245】

生成物の有用性等の観点から、式(5)の化合物の好ましい具体的な例は、以下を含む；

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸、

より好ましくは5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸。

【実施例】

【0246】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、これら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0247】

本明細書中、室温は10℃から35℃である。

【0248】

10

20

30

40

50

本明細書中、実施例及び比較例の各物性と収率の測定には次の機器を用いることができる。加えて、本発明で得られた生成物は公知化合物であり、当業者に知られた常法により同定され且つ定量された。

pHの測定；ガラス電極式水素イオン濃度指示計として、形式：HM-20P又はHM-30P（東亜ディーケーケー株式会社製）、及び電気化学計として、型式：3200I（アジレント・テクノロジー株式会社製）。

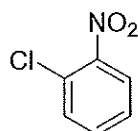
高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析；形式：LC-2010A HT（株式会社島津製作所製）。

【0249】

「OCNB」は、下記に示すような、「2-クロロニトロベンゼン」を意味する。

10

【化27】

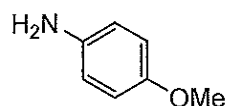


【0250】

「p-A」は、下記に示すような、「p-アニシジン」を意味する。

【化28】

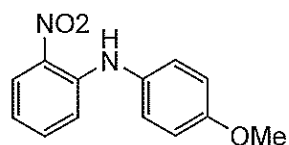
20



【0251】

「MNA」は、下記に示すような、「N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロアニリン」を意味する。

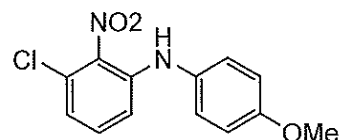
【化29】



【0252】

「CMNA」は、下記に示すような、「3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロアニリン」を意味する。

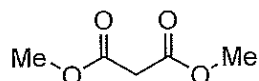
【化30】



【0253】

「DMM」は、下記に示すような、「マロン酸ジメチル」を意味する。

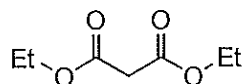
【化 3 1】



【0 2 5 4】

「DEM」は、下記に示すような、「マロン酸ジエチル」を意味する。

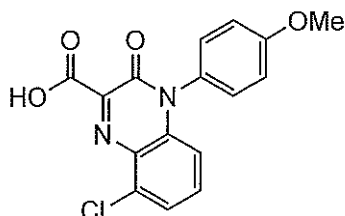
【化 3 2】



【0 2 5 5】

「CAQ」は、下記に示すような、「5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸」を意味する。

【化 3 3】



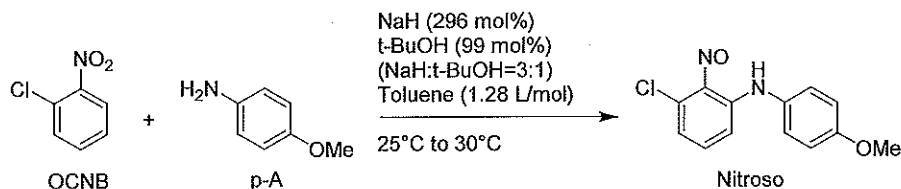
【0 2 5 6】

実施例 1

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0 2 5 7】

【化 3 4】



【0 2 5 8】

窒素気流下、水素化ナトリウム（純度：65.1%、流動パラフィン分散、5.5g、149.2mmol、296mol%）をトルエン（28.0g、0.64L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.71g、50.1mmol、99mol%）のトルエン（14.0g、0.32L/mol）溶液を内温55～60℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を25～30℃まで冷却し、そこにp-アニシジン（6.2g、50.3mmol、100mol%）及び2-クロロニトロベンゼン（7.9g、50.1mmol、100mol%）をトルエン（14.0g、0.32L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0 2 5 9】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：50.7%、

OCNB（原料）：0.6%、
 p-アニシジン（原料）：0.1%
 MNA（副生成物；C1置換体（脱C1体））：31.1%、
 CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：2.4%、
 【0260】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：53.5%（収率）、
 OCNB（原料）：0.8%（回収率）、
 MNA（副生成物；C1置換体（脱C1体））：25.0%。

10

【0261】

実施例2～4

tert-ブタノールの量を表1に示すように変更した以外は、実施例1と同じように反応と分析を行った。結果を表1に示す。加えて、実施例1の結果も表1に要約する。

【0262】

【表1】

実施例 No	塩基	塩基 (当量)	t-BuOH (当量)	HPLC面積%(254nm)					収率(%)		
				目的 生成物	OCNB	p- Anisidine	MNA	CMNA	目的 生成物	OCNB	MNA
1	NaH	3.0	1.0	50.7	0.6	0.1	31.1	2.4	53.5	0.8	25.0
2	NaH	3.0	0.5	48.5	1.2	0.2	31.9	1.9	49.6	2.1	24.8
3	NaH	3.0	2.0	55.9	3.0	0.4	26.1	1.8	50.2	5.2	17.8
4	NaH	3.0	3.1	49.7	6.8	0.9	25.9	2.2	48.2	19.7	17.0

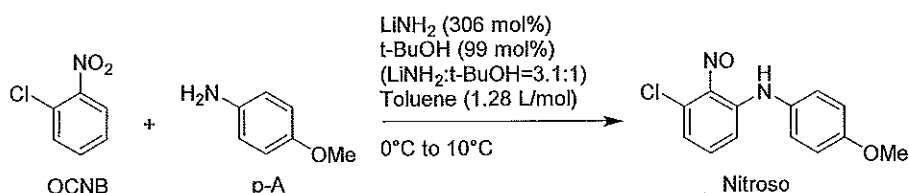
【0263】

実施例5

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0264】

【化35】



【0265】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：95.0%、3.72g、153.9mmol、306mol%）をトルエン（28.0g、0.64L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.7g、49.9mmol、99mol%）のトルエン（14.0g、0.32L/mol）溶液を内温0～10℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこにp-アニシジン（6.2g、50.3mmol、100mol%）及び2-クロロニトロベンゼン（7.9g、50.1mmol、100mol%）をトルエン（14.0g、0.32L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

40

【0266】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：67.6%、

50

OCNB（原料）：１１．２％、
 p-アニシジン（原料）：１．７％
 MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：６．６％、
 CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：３．０％、

【０２６７】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

３-クロロ-N-（４-メトキシフェニル）-２-ニトロソアニリン（目的生成物）：７４．９％（収率）、

OCNB（原料）：４．３％（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：２．８％。

【０２６８】

実施例６～１０

リチウムアミドの量及びtert-ブタノールの量を表２に示すように変更した以外は、実施例５と同様に反応と分析を行った。結果を表２に示す。加えて、実施例５の結果も表２に要約する。塩基とtert-ブタノールの使用量を適切に調整することで、収率が増加することがわかる。

【０２６９】

【表２】

実施例 No	塩基	塩基 (当量)	t-BuOH (当量)	HPLC面積%(254nm)					収率(%)		
				目的 生成物	OCNB	p- Anisidine	MNA	CMNA	目的 生成物	OCNB	MNA
5	LiNH ₂	3.1	1.0	67.6	11.2	1.7	6.6	3.0	74.9	4.3	2.8
6	LiNH ₂	3.1	0.5	70.5	2.5	0.1	12.4	3.6	71.9	1.0	7.7
7	LiNH ₂	3.1	1.5	67.5	13.1	1.8	6.4	3.4	56.1	29.5	2.1
8	LiNH ₂	3.1	2.0	68.5	20.6	3.6	2.4	1.7	49.2	40.6	N.D
9	LiNH ₂	3.1	2.5	64.2	27.0	3.9	0.9	0.8	41.9	55.3	N.D
10	LiNH ₂	2.6	0.5	69.0	2.8	0.5	11.5	4.4	51.6	24.1	2.5

N.D=Not Detected

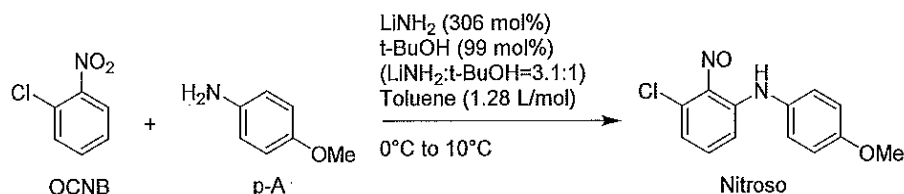
【０２７０】

実施例１１

３-クロロ-N-（４-メトキシフェニル）-２-ニトロソアニリンの製造

【０２７１】

【化３６】



【０２７２】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：９５．０％、３．７２ｇ、１５３．９mmol、３０６mol％）をトルエン（１０．０ｇ、０．２３L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（３．７ｇ、４９．９mmol、９９mol％）のトルエン（２．０ｇ、０．０５L/mol）溶液を内温０～１０℃で３０分間かけて滴下し、続いて同温度で３０分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに２-クロロニトロベンゼン（７．９ｇ、５０．１mmol、１００mol％）をトルエン（２．０ｇ、０．０５L/mol）に溶解した溶液を加え、その後p-アニシジン（６．２ｇ、５０．３mmol、１００mol％）をトルエン（４２．０ｇ、０．９６L/mol）に溶解した溶液を３時間かけて滴下した。混合物を同温度で２０時間攪拌した。

【０２７３】

10

30

40

50

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：80.9%、

OCNB（原料）：1.1%、

p-アニシジン（原料）：0.2%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：5.2%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：3.4%、

【0274】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：75.0%（収率）、

OCNB（原料）：trace（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：1.9%。

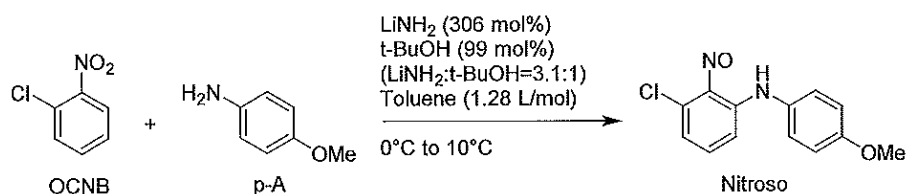
【0275】

実施例12

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0276】

【化37】



【0277】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：95.0%、3.72g、153.9mmol、306mol%）をトルエン（10.0g、0.23L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.7g、49.9mmol、99mol%）のトルエン（2.0g、0.05L/mol）溶液を内温0~10°Cで30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（11.8g、74.9mmol、149mol%）をトルエン（2.0g、0.05L/mol）に溶解した溶液を加え、その後p-アニシジン（6.2g、50.3mmol、100mol%）をトルエン（42.0g、0.96L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0278】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：73.5%、

OCNB（原料）：14.4%、

p-アニシジン（原料）：0.3%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：3.3%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：2.1%、

【0279】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：8

4. 1% (収率)、
 OCNB (原料) : 48.0% (回収率)、
 MNA (副生成物; C1置換体 (脱C1体)) : 1.1%。

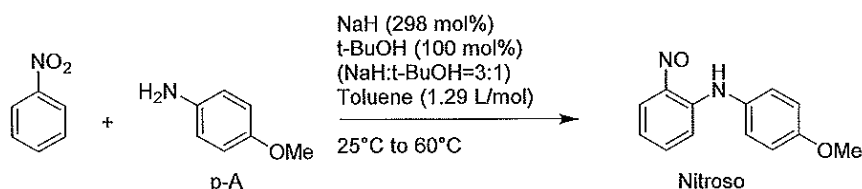
【0280】

実施例13

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0281】

【化38】



【0282】

窒素気流下、水素化ナトリウム (純度: 65.1%、流動パラフィン分散、5.5 g、149.2 mmol、298 mol%) をトルエン (28.0 g、0.65 L/mol) に懸濁した。そこに tert-ブタノール (3.7 g、49.9 mmol、100 mol%) のトルエン (14.0 g、0.32 L/mol) 溶液を内温 55°C~60°C で 30 分間かけて滴下し、続いて同温度で 30 分間攪拌した。内温を 25~30°C まで冷却し、そこに p-アニシジン (6.2 g、50.0 mmol、100 mol%) 及びニトロベンゼン (6.2 g、50.0 mmol、100 mol%) をトルエン (14.0 g、0.32 L/mol) に溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。混合物を同温度で 20 時間攪拌した。

【0283】

反応混合物の HPLC 分析 (面積百分率; 254 nm) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物) : 56.1%、
 ニトロベンゼン (原料) : 20.8%、
 p-アニシジン (原料) : 0.7%、

【0284】

HPLC 絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物) : 51.3% (収率)、
 ニトロベンゼン (原料) : 18.4% (回収率)。

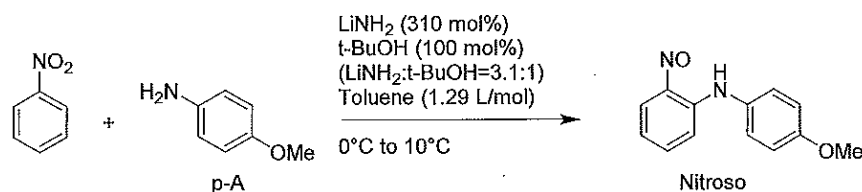
【0285】

実施例14

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0286】

【化39】



【0287】

窒素気流下、リチウムアミド (純度: 95.0%、3.75 g、155.2 mmol、

310 mol%) をトルエン (28.1 g, 0.65 L/mol) に懸濁した。そこに *tert*-ブタノール (3.71 g, 50.1 mmol, 100 mol%) のトルエン (14.0 g, 0.32 L/mol) 溶液を内温 0~10℃ で 30 分間かけて滴下し、続いて同温度で 30 分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに *p*-アニシジン (6.2 g, 50.0 mmol, 100 mol%) 及びニトロベンゼン (6.2 g, 50.0 mmol, 100 mol%) をトルエン (14.0 g, 0.32 L/mol) に溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。混合物を同温度で 20 時間攪拌した。

反応混合物の HPLC 分析 (面積百分率; 254 nm) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物): 55.1%、
ニトロベンゼン (原料): 12.7%、
p-アニシジン (原料): 0.5%、

【0288】

HPLC 絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物): 44.6% (収率)、
ニトロベンゼン (原料): 30.3% (回収率)。

【0289】

実施例 1~14 によれば、極端な低温を必要とせずに目的のニトロソ化合物を得ることができる。また、実施例 1~14 によれば、原料であるアニリン化合物の使用量を低減することができる。

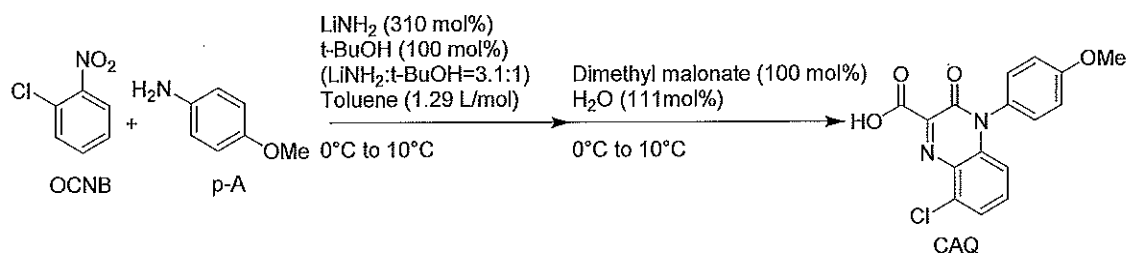
【0290】

実施例 15

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸の製造

【0291】

【化40】



【0292】

工程 (i)

窒素気流下、リチウムアミド (純度: 95.0%, 7.50 g, 310.3 mmol, 311 mol%) をトルエン (56.1 g, 0.65 L/mol) に懸濁した。そこに *tert*-ブタノール (7.4 g, 99.8 mmol, 100 mol%) のトルエン (28.0 g, 0.32 L/mol) 溶液を内温 0~10℃ で 30 分間かけて滴下し、続いて同温度で 30 分間攪拌した。そこに *p*-アニシジン (12.3 g, 99.9 mmol, 100 mol%) 及び 2-クロロニトロベンゼン (15.8 g, 100.3 mmol, 100 mol%) をトルエン (28.0 g, 0.32 L/mol) に溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。混合物を同温度で 20 時間攪拌した。目的中間体の 3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

【0293】

工程 (ii)

上記工程 (i) で得られた反応混合物に水 (1.8 g, 99.9 mmol, 100 mol%) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をトルエン (14.0 g, 0.32 L/mol) に溶解し、トルエン (14.0 g, 0.32 L/mol) に懸濁した。トルエン (14.0 g, 0.32 L/mol) に溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。混合物を同温度で 20 時間攪拌した。目的中間体の 3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

1% (p-アニシジンに対して)) を内温 0~10℃で滴下した後、マロン酸ジエチル (16.0 g、99.9 mmol、100 mol% (p-アニシジンに対して)) を同温度で1時間かけて滴下し、混合物を同温度で2時間攪拌した。そこに水 (0.2 g) を加え、さらに2時間攪拌した。

【0294】

そこに4%塩酸 (231.8 g) を滴下し、溶液のpHを9.5に調整した。内温を35~40℃に昇温し、混合物をトルエンと水に分配した。トルエン相を除去した。得られた水相をトルエン (43.5 g×2回) で洗浄した後、内温25~30℃で35%塩酸 (31.9 g) を水相に滴下した。30分間攪拌した後、結晶をろ過した。結晶をトルエン (19.8 g) 及び水 (25.0 g) で洗浄した。得られた結晶を乾燥させ、目的生成物として5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸 (21.1 g、純度96.4%、収率61.4%) を得た。

10

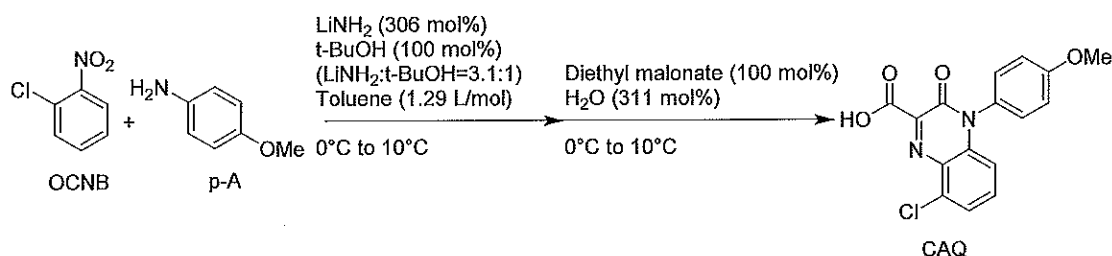
【0295】

実施例16

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸の製造

【0296】

【化41】



【0297】

工程(i)

窒素気流下、リチウムアミド (純度: 95.0%、3.7 g、153.1 mmol、306 mmol%) をトルエン (28.0 g、0.65 L/mol) に懸濁した。そこにtert-ブタノール (3.7 g、49.9 mmol、100 mol%) のトルエン (11.0 g、0.25 L/mol) 溶液を内温0~10℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン (7.9 g、50.1 mmol、100 mol%) をトルエン (3.0 g、0.1 L/mol) に溶解した溶液を加え、続いてp-アニシジン (6.2 g、50.0 mmol、100 mol%) をトルエン (14.0 g、0.3 L/mol) に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。目的中間体の3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

30

【0298】

工程(ii)

内温を0~10℃で保持し、上記工程(i)で得られた反応混合物に水 (2.8 g、155.4 mmol、311 mol% (p-アニシジンに対して)) を15分かけて滴下した後、マロン酸ジエチル (8.0 g、50.0 mmol、100 mol% (p-アニシジンに対して)) を同温度で1時間かけて滴下し、混合物を同温度で1時間攪拌した。

40

【0299】

そこに、4%塩酸 (94.0 g) を1時間かけて滴下し、pHを8.3に調整した。内温を35~40℃に昇温し、水 (5.0 g) を加えた後、混合物をトルエンと水に分配した。トルエン相を除去した。得られた水相をトルエン (21.8 g×2回) で洗浄した後、内温20~30℃で35%塩酸 (10.4 g) を1時間かけて水相に滴下した。30分間攪拌した後、結晶をろ過した。結晶をトルエン (9.9 g) 及び水 (12.5 g) で順

50

次洗浄した。得られた結晶を乾燥させ、目的生成物として5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸(11.0 g、純度95.7%、収率66.5%)を得た。

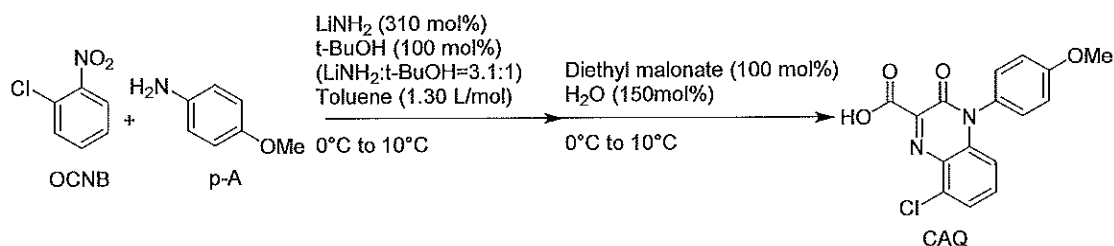
【0300】

実施例17

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸の製造

【0301】

【化42】



【0302】

工程(i)

窒素気流下、リチウムアミド(純度:95.0%、7.5 g、310.3 mmol、311 mol%)をトルエン(20.0 g、0.23 L/mol)に懸濁した。そこにtert-ブタノール(7.4 g、99.8 mmol、100 mol%)のトルエン(4.0 g、0.05 L/mol)溶液を内温0~10°Cで30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン(23.6 g、149.8 mmol、150 mol%)をトルエン(4.0 g、0.05 L/mol)に溶解した溶液を加えた後、p-アニシジン(12.3 g、99.9 mmol、100 mol%)をトルエン(84.4 g、0.97 L/mol)に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。その後、反応溶液に8時間窒素をバブリングしアンモニアを除去した。目的中間体の3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

【0303】

工程(ii)

内温を0~10°Cで保持し、上記工程(i)で得られた反応混合物に水(2.3 g、149.9 mmol、150 mol% (p-アニシジンに対して))を加えた後、マロン酸ジエチル(16.0 g、99.9 mmol、100 mol% (p-アニシジンに対して))を同温度で1時間かけて滴下し、混合物を同温度で7時間攪拌した。そこに、4%塩酸を1時間かけて滴下し、pHを8.1に調整した。内温を35~40°Cに昇温し、水(5.0 g)を加えた後、混合物をトルエンと水に分配した。トルエン相を除去した。得られた水相をトルエン(43.5 g×2回)で洗浄した後、内温20~30°Cで35%塩酸(20.8 g)を1時間かけて水相に滴下した。30分間攪拌した後、結晶をろ過した。結晶をトルエン(19.8 g)及び水(25.0 g)で順次洗浄した。得られた結晶を乾燥させ、目的生成物として5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸(25.40 g、純度98.0%、収率75.3%)を得た。

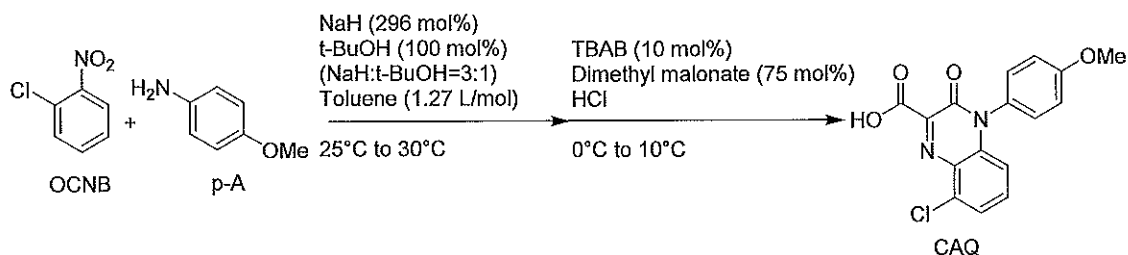
【0304】

実施例18

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸の製造

【0305】

【化 4 3】



【0306】

10

窒素気流下、水素化ナトリウム（純度：65.1%、流動パラフィン分散、10.9g、295.7mmol、296mol%）をトルエン（56.1g、0.65L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（7.4g、99.8mmol、100mol%）のトルエン（27.0g、0.31L/mol）溶液を内温55～60℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を25～30℃まで冷却し、そこに2-クロロニトロベンゼン（16.5g、104.7mmol、105mol%）及びp-アニシジン（12.3g、99.9mmol、100mol%）をトルエン（27.0g、0.31L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で2時間攪拌した。目的中間体の3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

20

【0307】

工程 (ii)

内温を0℃～10℃まで冷却した後、pHが9.7になるまで35%塩酸（26.0g）を滴下した。TBAB（3.2g、9.9mmol、10mol%（p-アニシジンに対して））及びマロン酸ジメチル（9.9g、74.9mmol、75mol%（p-アニシジンに対して））を加えた。混合物を同温度で30分間攪拌した後、pHが13.3になるまで、48%KOH水溶液（4.3g）を2時間かけて滴下した。混合物を2時間攪拌させた後、48%KOH水溶液（19.1g）を3時間かけて滴下した。混合物を17時間攪拌した。

【0308】

30

4%塩酸（87.0g）を同温度で1時間かけて滴下し、pHを7.7に調整した。内温を35～40℃に昇温し、混合物をトルエンと水に分配した。トルエン相を除去した。得られた水相をトルエン（43.5g×2回）で洗浄した後、内温25～30℃で35%塩酸（10.4g）を2時間かけて水相に滴下した。30分間攪拌した後、結晶をろ過した。結晶をトルエン（19.8g）及び水（25.0g）で順次洗浄した。得られた結晶を乾燥させ、目的生成物として5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸（13.9g、純度95.2%、収率39.9%）を得た。

【0309】

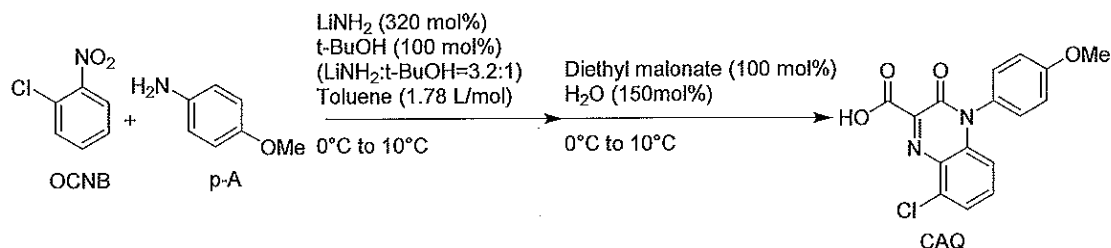
実施例 19

40

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸の製造

【0310】

【化 4 4】



【0311】

10

工程 (i)

反応容器中、窒素気流下、リチウムアミド（純度：98.0%、7.50g、320.1mmol、320mol%）をトルエン（20.0g、0.23L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（7.4g、99.8mmol、100mol%）のトルエン（4.0g、0.05L/mol）溶液を内温0~10℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（23.6g、149.8mmol、150mol%）をトルエン（4.0g、0.05L/mol）に溶解した溶液を加え、続いてp-アニシジン（12.3g、99.9mmol、100mol%）をトルエン（126.2g、1.46L/mol）に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で1時間攪拌した。目的中間体の3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンを含む反応混合物を得た。

20

【0312】

工程 (ii)

内温を0~10℃で保持し、上記工程(i)で得られた反応混合物に水（2.7g、149.8mmol、150mol%（p-アニシジンに対して））を30分かけて滴下した。滴下後、減圧下アンモニアを除去した。続いて、マロン酸ジエチル（16.0g、99.9mmol、100mol%（p-アニシジンに対して））を同温度で2時間かけて滴下し、混合物を同温度で1時間（終点は分析で決定）攪拌した。

【0313】

30

別の反応容器に、tert-ブタノール（7.4g、99.8mmol、100mol%）及び水（75mL、0.8L/mol）の混合溶液を添加し、内温を0~10℃まで冷却した。そこに先に反応させた反応混合物及び35%塩酸（23.7g）を30分間かけて同時に滴下し、pHを7.8に調整した。内温を25~30℃に昇温し、35%塩酸（20.8g）を約1時間で滴下し、同温度で30分攪拌した後、結晶をろ過した。結晶をトルエン（39.6g）及び水（25.0g）で順次洗浄した。得られた結晶を乾燥させ、目的生成物として5-クロロ-1-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-3-カルボン酸（24.37g、純度99.33%、収率73.2%）を得た。

【0314】

40

実施例15~19によれば、極端な低温を必要とせずに目的の式(5)のキノキサリン化合物を得ることができる。また、実施例15~19によれば、原料であるアニリン化合物の使用量を低減することができる。

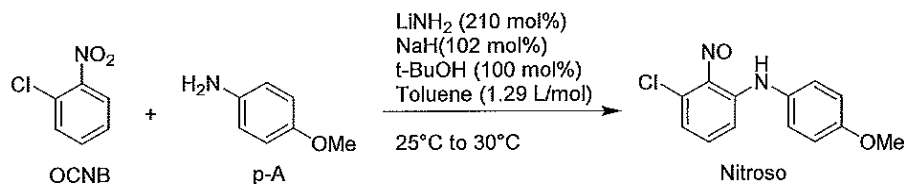
【0315】

実施例 20

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンの製造

【0316】

【化 4 5】



【0 3 1 7】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：95.0%、2.54 g、105.1 mmol、210 mol%）及び水素化ナトリウム（純度：66.3%、流動パラフィン分散、1.85 g、51.1 mmol、102 mol%）をトルエン（10.0 g、0.23 L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.71 g、50.1 mmol、100 mol%）のトルエン（2.0 g、0.05 L/mol）溶液を内温0～10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間撹拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（11.8 g、74.9 mmol、150 mol%）をトルエン（2.0 g、0.05 L/mol）に溶解した溶液を加えた後、内温を25℃～30℃まで昇温した。内温を同温度で保持し、p-アニシジン（6.16 g、50.0 mmol、100 mol%）をトルエン（42.1 g、0.97 L/mol）に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で1時間撹拌した。

【0 3 1 8】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254 nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：68.2%、

OCNB（原料）：14.8%、

p-アニシジン（原料）：0.1%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：8.7%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：2.1%、

【0 3 1 9】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：81.0%（収率）、

OCNB（原料）：45.9%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：6.9%。

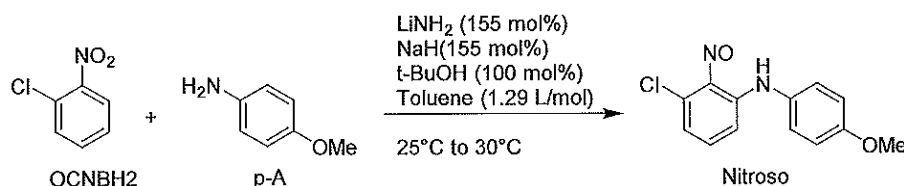
【0 3 2 0】

実施例 2 1

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンの製造

【0 3 2 1】

【化 4 6】



【0 3 2 2】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：95.0%、1.87 g、77.4 mmol、1 50

55 mol %) 及び水素化ナトリウム (純度: 66.3%、流動パラフィン分散、2.81 g、77.6 mmol、155 mol %) をトルエン (10.0 g、0.23 L/mol) に懸濁した。そこに *tert*-ブタノール (3.71 g、50.1 mmol、100 mol %) のトルエン (2.0 g、0.05 L/mol) 溶液を内温 0~10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン (11.8 g、74.9 mmol、150 mol %) をトルエン (2.0 g、0.05 L/mol) に溶解した溶液を加えた後、内温を25℃~30℃まで昇温した。内温を同温度で保持し、*p*-アニシジン (6.16 g、50.0 mmol、100 mol %) をトルエン (42.1 g、0.97 L/mol) に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で1時間攪拌した。

10

【0323】

反応混合物のHPLC分析 (面積百分率; 254 nm) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物): 51.0%、

OCNB (原料): 13.2%、

p-アニシジン (原料): 0.2%、

MNA (副生成物; Cl置換体 (脱Cl体)): 23.0%、

CMNA (副生成物; 目的生成物のニトロ体): 3.5%、

【0324】

20

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン (目的生成物): 57.9% (収率)、

OCNB (原料): 45.4% (回収率)、

MNA (副生成物; Cl置換体 (脱Cl体)): 20.0%。

【0325】

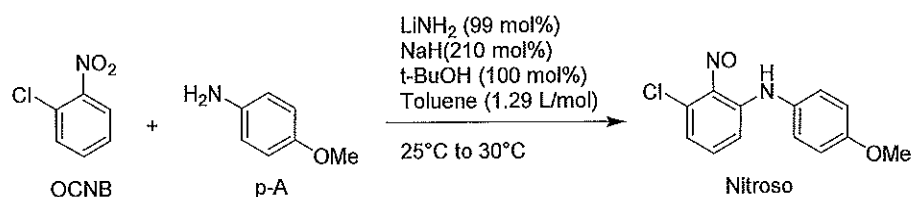
実施例 22

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0326】

30

【化47】



【0327】

窒素気流下、リチウムアミド (純度: 95.0%、1.2 g、49.7 mmol、99 mol %) 及び水素化ナトリウム (純度: 66.3%、流動パラフィン分散、3.8 g、105.0 mmol、210 mol %) をトルエン (10.0 g、0.23 L/mol) に懸濁した。そこに *tert*-ブタノール (3.71 g、50.1 mmol、100 mol %) のトルエン (2.0 g、0.05 L/mol) 溶液を内温 0~10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン (11.8 g、74.9 mmol、150 mol %) をトルエン (2.0 g、0.05 L/mol) に溶解した溶液を加えた後、内温を25℃~30℃まで昇温した。内温を同温度で保持し、*p*-アニシジン (6.16 g、50.0 mmol、100 mol %) をトルエン (42.1 g、0.97 L/mol) に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で1時間攪拌した。

40

【0328】

50

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：42.8%、

OCNB（原料）：12.2%、

p-アニシジン（原料）：0.3%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：28.1%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：5.4%、

【0329】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：51.7%（収率）、

OCNB（原料）：44.8%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：26.0%。

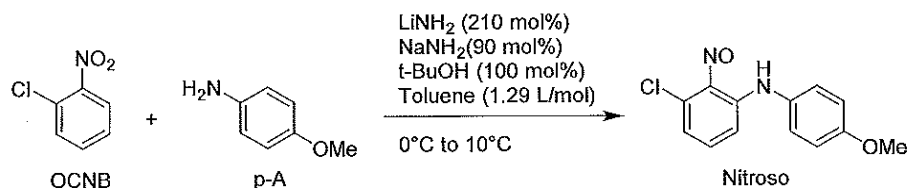
【0330】

実施例23

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0331】

【化48】



【0332】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：98.0%、2.46g、105.0mmol、210mol%）をトルエン（10.0g、0.23L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.71g、50.1mmol、100mol%）のトルエン（2.0g、0.05L/mol）溶液を内温0~10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（11.8g、74.9mmol、150mol%）をトルエン（2.0g、0.05L/mol）に溶解した溶液を加えた後、ナトリウムアミド（純度：90.0%、1.95g、45.0mmol、90mol%）を加え、p-アニシジン（6.16g、50.0mmol、100mol%）をトルエン（42.0g、0.97L/mol）に溶解した溶液を4時間かけて滴下した。混合物を同温度で17時間攪拌した。

【0333】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：53.9%、

OCNB（原料）：14.2%、

p-アニシジン（原料）：0.2%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：18.8%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：3.5%、

【0334】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 61.6%(収率)、
 OCNB(原料): 48.1%(回収率)、
 MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 16.2%。

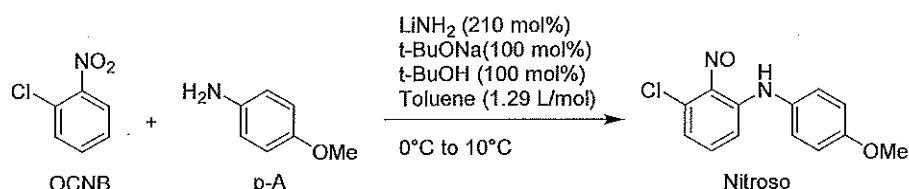
【0335】

実施例24

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0336】

【化49】



【0337】

窒素気流下、リチウムアミド(純度: 98.0%、2.46 g、105.0 mmol、210 mol%)をトルエン(10.0 g、0.23 L/mol)に懸濁した。そこにtert-ブタノール(3.71 g、50.1 mmol、100 mol%)のトルエン(2.0 g、0.05 L/mol)溶液を内温0~10°Cで30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン(11.8 g、75.0 mmol、150 mol%)をトルエン(2.0 g、0.05 L/mol)に溶解した溶液を加えた後、ナトリウムtert-ブトキシド(純度: 98.0%、4.91 g、50.1 mmol、100 mol%)を加え、p-アニシジン(6.16 g、50.0 mmol、100 mol%)をトルエン(42.0 g、0.97 L/mol)に溶解した溶液を4時間かけて滴下した。混合物を同温度で17時間攪拌した。

【0338】

反応混合物のHPLC分析(面積百分率; 254 nm)の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 47.5%、
 OCNB(原料): 21.8%、
 p-アニシジン(原料): 0.1%、
 MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 18.7%、
 CMNA(副生成物; 目的生成物のニトロ体): 1.9%、

【0339】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 54.9%(収率)、
 OCNB(原料): 70.4%(回収率)、
 MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 15.2%。

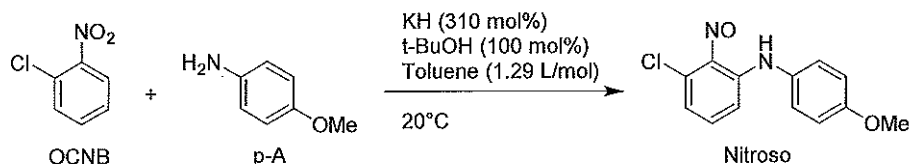
【0340】

実施例25

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0341】

【化50】



【0342】

窒素気流下、水素化カリウム（純度：30.0%、20.72 g、155.0 mmol、310 mol%）をトルエン（10.0 g、0.23 L/mol）に懸濁した。そこに tert-ブタノール（3.71 g、50.1 mmol、100 mol%）のトルエン（2.0 g、0.05 L/mol）溶液を内温0～10℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（11.82 g、75.0 mmol、150 mol%）をトルエン（2.0 g、0.05 L/mol）に溶解した溶液を加えた。内温を20℃まで昇温し、p-アニシジン（6.16 g、50.0 mmol、100 mol%）をトルエン（42.0 g、0.97 L/mol）に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0343】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254 nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：42.6%、

OCNB（原料）：11.3%、

p-アニシジン（原料）：N.D、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：28.3%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：6.7%、

【0344】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：52.0%（収率）、

OCNB（原料）：41.7%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：26.4%。

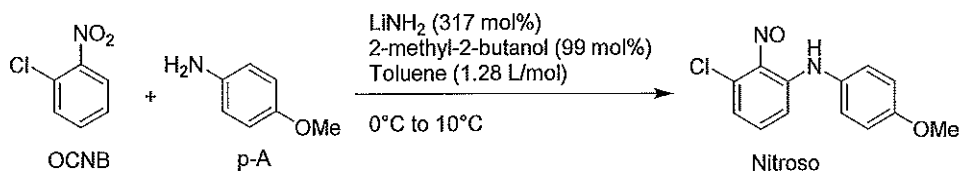
【0345】

実施例26

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0346】

【化51】



【0347】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：99.0%、3.7 g、160.0 mmol、317 mol%）をトルエン（10.0 g、0.23 L/mol）に懸濁した。そこに2-メチル-2-ブタノール（4.4 g、49.9 mmol、99 mol%）のトルエン（2.0 g、0.05 L/mol）溶液を内温0～10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（7.9 g

、50.1 mmol、100 mol%)をトルエン(2.0 g、0.05 L/mol)に溶解した溶液を加えた後、p-アニシジン(6.2 g、50.3 mmol、100 mol%)をトルエン(42.0 g、0.96 L/mol)に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0348】

反応混合物のHPLC分析(面積百分率; 254 nm)の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 78.2%、

OCNB(原料): 0.2%、

p-アニシジン(原料): 0.1%、

MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 4.1%、

CMNA(副生成物; 目的生成物のニトロ体): 1.7%、

【0349】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 74.0%(収率)、

OCNB(原料): trace、

MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 3.0%。

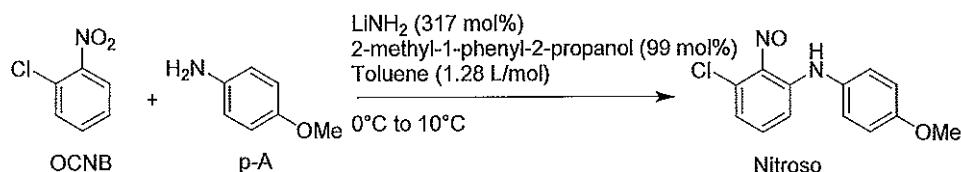
【0350】

実施例27

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0351】

【化52】



【0352】

窒素気流下、リチウムアミド(純度: 99.0%、3.7 g、160.0 mmol、317 mol%)をトルエン(10.0 g、0.23 L/mol)に懸濁した。そこに2-メチル-1-フェニル-2-プロパノール(7.5 g、49.9 mmol、99 mol%)のトルエン(2.0 g、0.05 L/mol)溶液を内温0~10°Cで30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン(7.9 g、50.1 mmol、100 mol%)をトルエン(2.0 g、0.05 L/mol)に溶解した溶液を加えた後、p-アニシジン(6.2 g、50.3 mmol、100 mol%)をトルエン(42.0 g、0.96 L/mol)に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0353】

反応混合物のHPLC分析(面積百分率; 254 nm)の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 66.8%、

OCNB(原料): 0.4%、

p-アニシジン(原料): 0.1%、

MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 7.9%、

CMNA(副生成物; 目的生成物のニトロ体): 0.3%、

10

20

40

50

【0354】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：65.7%（収率）、

OCNB（原料）：1.3%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：5.9%。

【0355】

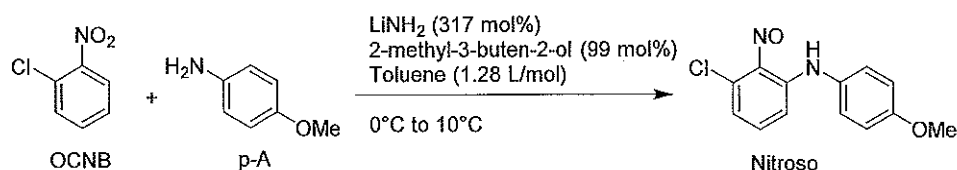
実施例28

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

10

【0356】

【化53】



【0357】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：99.0%、3.7g、160.0mmol、317mol%）をトルエン（10.0g、0.23L/mol）に懸濁した。そこに2-メチル-3-ブテン-2-オール（4.3g、49.9mmol、99mol%）のトルエン（2.0g、0.05L/mol）溶液を内温0~10℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（7.9g、50.1mmol、100mol%）をトルエン（2.0g、0.05L/mol）に溶解した溶液を加えた後、p-アニシジン（6.2g、50.3mmol、100mol%）をトルエン（42.0g、0.96L/mol）に溶解した溶液を3時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

20

【0358】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

30

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：71.9%、

OCNB（原料）：2.5%、

p-アニシジン（原料）：0.1%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：5.8%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：1.8%、

【0359】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

40

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：78.8%（収率）、

OCNB（原料）：3.0%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：4.8%。

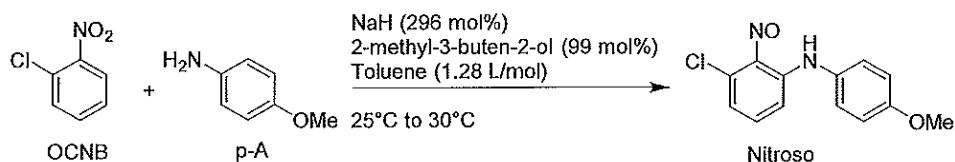
【0360】

実施例29

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造（2-メチル-3-フェニル-1-プロパノール）

【0361】

【化 5 4】



【0 3 6 2】

窒素気流下、水素化ナトリウム（純度：66.3%、流動パラフィン分散、5.4g、149.2mmol、296mol%）をトルエン（28.0g、0.64L/mol）に懸濁した。そこに2-メチル-3-ブテン-2-オール（4.3g、49.9mmol、99mol%）のトルエン（14.0g、0.32L/mol）溶液を内温55～60℃で30分間かけて滴下し、同温度で30分間撹拌した。内温を25～30℃まで冷却し、そこにp-アニシジン（6.2g、50.3mmol、100mol%）及び2-クロロニトロベンゼン（7.9g、50.1mmol、100mol%）をトルエン（14.0g、0.32L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間撹拌した。

10

【0 3 6 3】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

20

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：55.0%、

OCNB（原料）：2.5%、

p-アニシジン（原料）：0.4%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：28.8%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：3.5%、

【0 3 6 4】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：45.0%（収率）、

30

OCNB（原料）：6.2%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：18.0%。

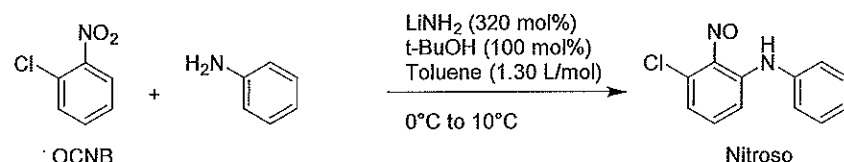
【0 3 6 5】

実施例 30

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリンの製造

【0 3 6 6】

【化 5 5】



【0 3 6 7】

窒素気流下、リチウムアミド（純度：99.0%、3.7g、160.0mmol、320mol%）をトルエン（10.0g、0.23L/mol）に懸濁した。そこにtert-ブタノール（3.71g、50.1mmol、100mol%）のトルエン（2.0g、0.05L/mol）溶液を内温0～10℃で30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間撹拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン（7.9g、50.1mmol、100mol%）をトルエン（14.0g、0.32L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間撹拌した。

50

9 g、50.1 mmol、100 mol %) をトルエン (2.0 g、0.05 L/mol) に溶解した溶液を加えた後、アニリン (4.65 g、49.9 mmol、100 mol %) をトルエン (42.1 g、0.97 L/mol) に溶解した溶液を30分かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

【0368】

反応混合物のHPLC分析 (面積百分率; 254 nm) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリン (目的生成物) : 89.5 %、

アニリン (原料) : N. D、

OCNB (原料) : 1.6 %、

10

【0369】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリン (目的生成物) : 91.5 % (収率)

、
OCNB (原料) : 5.0 % (回収率)。

【0370】

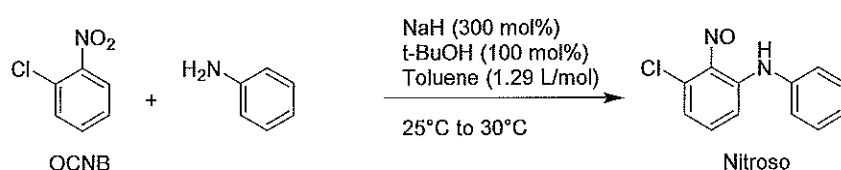
実施例31

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリンの製造

【0371】

20

【化56】



【0372】

窒素気流下、水素化ナトリウム (純度: 66.3 %、流動パラフィン分散、5.44 g、150.3 mmol、300 mol %) をトルエン (28.0 g、0.65 L/mol) に懸濁した。そこにtert-ブタノール (3.71 g、50.1 mmol、100 mol %) のトルエン (14.0 g、0.32 L/mol) 溶液を内温55~60°Cで30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を25~30°Cまで冷却し、そこにアニリン (4.66 g、50.0 mmol、100 mol %) 及び2-クロロニトロベンゼン (7.9 g、50.1 mmol、100 mol %) をトルエン (14.0 g、0.32 L/mol) に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間攪拌した。

30

【0373】

反応混合物のHPLC分析 (面積百分率; 254 nm) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

40

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリン (目的生成物) : 54.9 %、

OCNB (原料) : 2.2 %、

アニリン (原料) : N. D、

【0374】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-2-ニトロソ-N-フェニルアニリン (目的生成物) : 55.0 % (収率)

、
OCNB (原料) : 6.8 % (回収率)。

【0375】

50

実施例 20～31 によれば、極端な低温を必要とせずに目的のニトロソ化合物を得ることができる。また、実施例 20～31 によれば、原料であるアニリン化合物の使用量を低減することができる。

【0376】

比較例 1

t e r t -ブタノール (t - B u O H) を用いない以外は実施例 1 と同様に反応と分析を行った。

【0377】

反応混合物の H P L C 分析 (面積百分率; 2 5 4 n m) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3 -クロロ-N- (4 -メトキシフェニル) - 2 -ニトロソアニリン (目的生成物) : 0 . 5 %、

O C N B (原料) : 8 2 . 6 %、

p -アニシジン (原料) : 1 1 . 6 %、

M N A (副生成物; C 1 置換体 (脱 C 1 体)) : 2 . 7 %、

C M N A (副生成物; 目的生成物のニトロ体) : 0 . 3 %、

【0378】

H P L C 絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3 -クロロ-N- (4 -メトキシフェニル) - 2 -ニトロソアニリン (目的生成物) : t r a c e (収率)、

O C N B (原料) : 9 4 . 6 % (回収率)、

M N A (副生成物; C 1 置換体 (脱 C 1 体)) : t r a c e。

【0379】

比較例 2

t - B u O H を用いない以外は実施例 5 と同様に反応と分析を行った。

【0380】

反応混合物の H P L C 分析 (面積百分率; 2 5 4 n m) の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった;

3 -クロロ-N- (4 -メトキシフェニル) - 2 -ニトロソアニリン (目的生成物) : N . D、

O C N B (原料) : 8 7 . 4 %、

p -アニシジン (原料) : 1 2 . 6 %

M N A (副生成物; C 1 置換体 (脱 C 1 体)) : N . D、

C M N A (副生成物; 目的生成物のニトロ体) : N . D、

【0381】

H P L C 絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3 -クロロ-N- (4 -メトキシフェニル) - 2 -ニトロソアニリン (目的生成物) : N . D (収率)、

O C N B (原料) : 1 0 0 % (回収率)、

M N A (副生成物; C 1 置換体 (脱 C 1 体)) : N . D。

【0382】

比較例 3

3 -クロロ-N- (4 -メトキシフェニル) - 2 -ニトロソアニリンの製造

【0383】

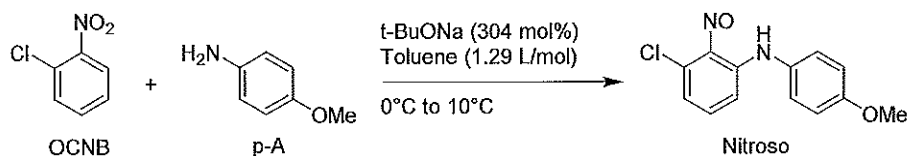
10

20

30

40

【化 5 7】



【0 3 8 4】

窒素気流下、tert-ブトキシナトリウム（純度：98.0%、5.96 g、60.8 mmol、304 mol%）をトルエン（16.8 g、0.97 L/mol）に懸濁した。内温0～10℃で30分間撹拌した。内温を同温度で保持し、そこにp-アニシジン（2.46 g、20.0 mmol、100 mol%）及び2-クロロニトロベンゼン（3.15 g、20.0 mmol、100 mol%）をトルエン（5.6 g、0.32 L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間撹拌した。

【0 3 8 5】

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254 nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：36.7%、

OCNB（原料）：17.6%、

p-アニシジン（原料）：2.4%

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：29.7%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：5.7%、

【0 3 8 6】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：30.6%（収率）、

OCNB（原料）：43.3%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：17.0%。

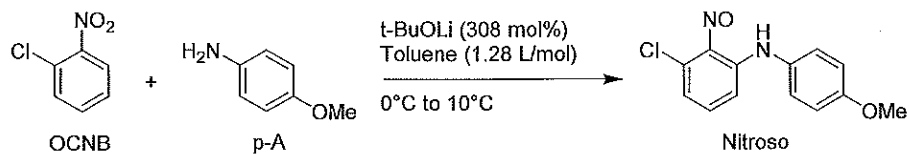
【0 3 8 7】

比較例 4

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0 3 8 8】

【化 5 8】



窒素気流下、tert-ブトキシリチウム（純度：97.0%、12.8 g、155.1 mmol、308 mol%）をトルエン（42.0 g、0.96 L/mol）に懸濁し、内温0℃～10℃で30分間撹拌した。内温を同温度で保持し、そこにp-アニシジン（6.2 g、50.3 mmol、100 mol%）及び2-クロロニトロベンゼン（7.9 g、50.1 mmol、100 mol%）をトルエン（14.0 g、0.32 L/mol）に溶解した溶液を1時間かけて滴下した。混合物を同温度で20時間撹拌した。実施例1と同様に分析を行ったところ、目的とするニトロソ化合物はわずかに生成し、大部分の未反応の原料が残存していた。

【0 3 8 9】

10

20

30

50

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：0.6%、

OCNB（原料）：76.9%、

p-アニシジン（原料）：22.0%、

【0390】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：trace（収率）、

OCNB（原料）：100.0%（回収率）。

【0391】

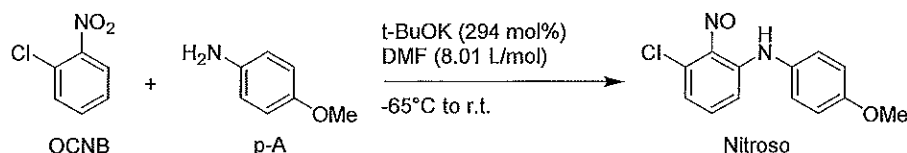
比較例5

Tetrahedron (2016) 8252-8260（非特許文献2）に記載の方法

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0392】

【化59】



窒素気流下、内温を-65℃に冷却し、tert-ブトキシカリウム（純度：97.0%、3.4g、29.4mmol、294mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（60.0ml、6.0L/mol）に懸濁したところ、混合物が凍った。内温を同温度で保持し、そこにp-アニシジン（1.23g、10.0mmol、100mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（10.0ml、1.0L/mol）に溶解した溶液を加え、その後、2-クロロニトロベンゼン（1.58g、10.0mmol、100mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（10.0ml、1.0L/mol）に溶解した溶液を滴下した。混合物を同温度で30分攪拌した後、冷却バスを取り除き30分掛けて室温まで昇温した。室温で50分攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（250.0ml）に注ぎ、酢酸エチル（100.0ml）で抽出した。得られた有機層を水（50.0ml）及び飽和食塩水（50.0ml）で順次洗浄して、目的生成物を含む酢酸エチル溶液を得た。

【0393】

得られた酢酸エチル溶液のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：29.3%、

OCNB（原料）：0.7%、

p-アニシジン（原料）：0.9%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：15.0%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：0.1%、

【0394】

得られた酢酸エチル溶液をHPLC絶対検量線法により分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：30.5%、

OCNB（原料）：0.7%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：11.3%。

【0395】

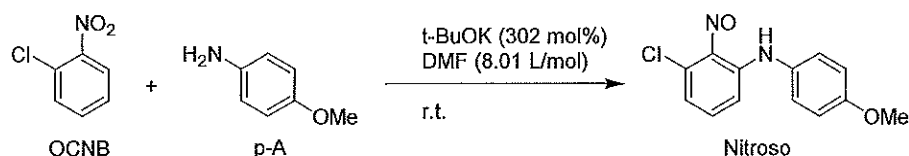
比較例6

反応温度を室温に変更した以外は、Tetrahedron（2016）8252-8260（非特許文献2）に記載の方法と同様に反応と後処理を実施した。

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンの製造

【0396】

【化60】



【0397】

窒素気流下、tert-ブトキシカリウム（純度：97.0%、3.4g、29.4mmol、302mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（60.0ml、6.01L/mol）に懸濁した。そこにp-アニシジン（1.2g、9.7mmol、100mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（10.0ml、1.00L/mol）に溶解した溶液を室温で加え、その後、2-クロロニトロベンゼン（1.5g、9.5mmol、98mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（10.0ml、1.00L/mol）に溶解した溶液を室温で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（250.0ml）に注ぎ、酢酸エチル（100.0ml）で抽出した。得られた有機層を水（50.0ml）及び飽和食塩水（50.0ml）で順次洗浄して、目的生成物を含む酢酸エチル溶液を得た。

【0398】

得られた酢酸エチル溶液のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：7.3%、

OCNB（原料）：3.6%、

p-アニシジン（原料）：1.4%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：1.6%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：0.1%、

【0399】

得られた酢酸エチル溶液をHPLC絶対検量線法により分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：0.5%、

OCNB（原料）：10.8%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：1.2%。

【0400】

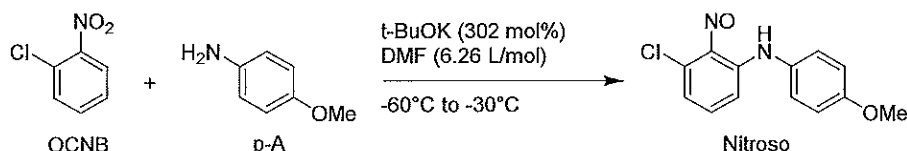
比較例7

Synlett（2015）1352-1356（非特許文献1）に記載の方法

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンの製造

【0401】

【化 6 1】



窒素気流下、内温を -60°C に冷却し、tert-ブトキシカリウム（純度：97.0%、3.4 g、29.4 mmol、302 mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（50.0 ml、5.13 L/mol）に懸濁した。そこにp-アニシジン（1.2 g、9.7 mmol、100 mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（3.0 ml、0.31 L/mol）に溶解した溶液を加えた後、2-クロロニトロベンゼン（1.5 g、9.5 mmol、98 mol%）をN,N-ジメチルホルムアミド（8.0 ml、0.82 L/mol）に溶解した溶液を滴下した。内温を同温度で保持し、混合物を30分攪拌した。内温を -30°C に昇温し、1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（250.0 ml）に注ぎ、酢酸エチル（100.0 ml）で抽出した。得られた有機層を水（50.0 ml）及び飽和食塩水（50.0 ml）で順次洗浄して、目的生成物を含む酢酸エチル溶液を得た。

【0402】

得られた酢酸エチル溶液のHPLC分析（面積百分率；254 nm）の結果、主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：22.2%、

OCNB（原料）：7.0%、

p-アニシジン（原料）：0.9%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：31.1%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：0.2%、

【0403】

得られた酢酸エチル溶液をHPLC絶対検量線法により分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：18.2%、

OCNB（原料）：16.1%、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：4.2%。

【0404】

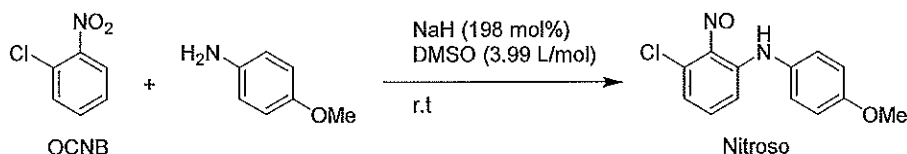
比較例 8

Chemistry of Heterocyclic Compounds 2018, 54(9), 875-886（非特許文献3）に記載の方法

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

【0405】

【化 6 2】



【0406】

窒素気流下、p-アニシジン（1.23 g、10.0 mmol、199 mol%）をジメチルスルホキシド（DMSO）（20.0 ml、4.00 L/mol）に溶解させた。

そこに水素化ナトリウム（66.3%、流動パラフィン分散、0.36g、9.95mmol、198mol%）を室温で加えた後、2-クロロニトロベンゼン（0.79g、5.0mmol、100mol%）を加えた。内温を室温で保持し、混合物を1時間攪拌した。混合物を氷水で冷やされた飽和食塩水に注ぎ、析出した結晶をろ過した。得られた結晶をトルエンに溶解させ、目的生成物を含むトルエン溶液を得た。

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：0.5%、

OCNB（原料）：27.5%、

p-アニシジン（原料）：1.5%

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：15.5%、

CMNA（副生成物；目的生成物のニトロ体）：0.3%、

【0407】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった；

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリン（目的生成物）：0.8%（収率）、

OCNB（原料）：56.5%（回収率）、

MNA（副生成物；Cl置換体（脱Cl体））：8.0%。

【0408】

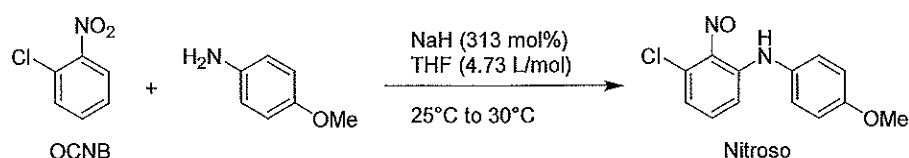
比較例9

3-クロロ-N-（4-メトキシフェニル）-2-ニトロソアニリンの製造

前述のように、特開2018-70520（特許文献3）の方法においては、2-クロロニトロベンゼンの反応は低温を必要としている。比較例9では、そのような低温を避けて、当該反応の温度を25～30℃に変更して、特開2018-70520（特許文献3）の方法を行った。その結果、下記のように低い収率を与えた。特開2018-70520（特許文献3）の方法では、そのような低温を回避できなかった。

【0409】

【化63】



【0410】

水素化ナトリウム（66.3%、流動パラフィン分散、0.36g、9.95mmol、313mol%）をTHF（5ml、1.58L/mol）に懸濁させた。窒素気流下、内温を55～60℃に保ちながら、p-アニシジン（1.17g、9.50mmol、299mol%）をTHF（5ml、1.58L/mol）に溶解した溶液を加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。一方で、窒素気流下、2-クロロニトロベンゼン（0.50g、3.17mmol、100mol%）をTHF（5ml、1.58L/mol）に溶解させた。そこにp-アニシジンと水素化ナトリウムを用いて先に調製した混合物を内温25～30℃で加え、得られた混合物を同温度で2時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。その後、混合物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄して、目的生成物を含む酢酸エチル溶液を得た。

反応混合物のHPLC分析（面積百分率；254nm）の結果、反応混合物中の溶媒等を除く主な成分は以下の通りであった；

10

20

30

40

50

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 23.4%、

OCNB(原料): 0.9%、

p-アニシジン(原料): N.D

MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 34.5%、

CMNA(副生成物; 目的生成物のニトロ体): 2.1%、

【0411】

HPLC絶対検量線法により反応混合物を分析して収率等を求めた。分析の結果は以下の通りであった;

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリン(目的生成物): 31.0%(収率)、

OCNB(原料): 3.8%(回収率)、

MNA(副生成物; Cl置換体(脱Cl体)): 34.8%。

【0412】

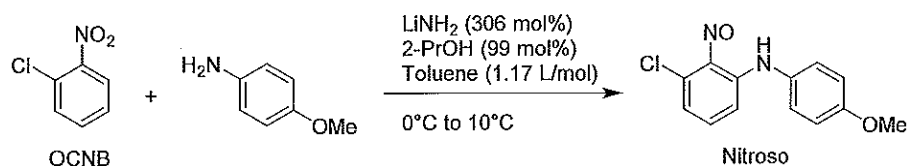
比較例10

3-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロソアニリンの製造

3級アルコール(tert-ブタノール)の代わりに2級アルコール(2-プロパノール、すなわち、2-プロパノール)を用いた以外は、実施例5と同様にして反応と分析を行った。

【0413】

【化64】



【0414】

窒素気流下、リチウムアミド(純度: 95.0%、3.72g、153.9mmol、306mol%)をトルエン(10.0g、0.23L/mol)に懸濁した。そこに2-プロパノール(2.99g、49.8mmol、99mol%)のトルエン(2.0g、0.05L/mol)溶液を内温0~10°Cで30分間かけて滴下し、続いて同温度で30分間攪拌した。内温を同温度で保持し、そこに2-クロロニトロベンゼン(7.9g、50.1mmol、100mol%)をトルエン(2.0g、0.05L/mol)に溶解した溶液を加え、その後p-アニシジン(6.2g、50.3mmol、100mol%)をトルエン(37.0g、0.85L/mol)に溶解した溶液を滴下した。滴下後、温度が50°C以上に上昇し、黒煙が発生したため反応を停止した。

【0415】

比較例1~4及び9~10に示すように、3級アルコール及び塩基のいずれか一方が用いられない場合には、目的の式(3)のニトロソ化合物を得ることができない、又は、低収率となることがわかる。

比較例5~8に示すように、先行技術の方法を除草剤フェンキノトリオンの置換基の組み合わせを有する原料に適用しても、反応は十分には進行しなかった。要するに、先行技術は、除草剤フェンキノトリオンの製造に適用できないことが確認された。

例えば、比較例8に示すように、極端な低温を必要とせずにニトロソ化合物を製造できる先行技術は、除草剤フェンキノトリオンの製造に適用したときに、満足な収率を与えなかった。

【産業上の利用可能性】

【0416】

本発明によれば、式(3)の化合物及び式(5)の化合物の工業的に好ましい製造方法

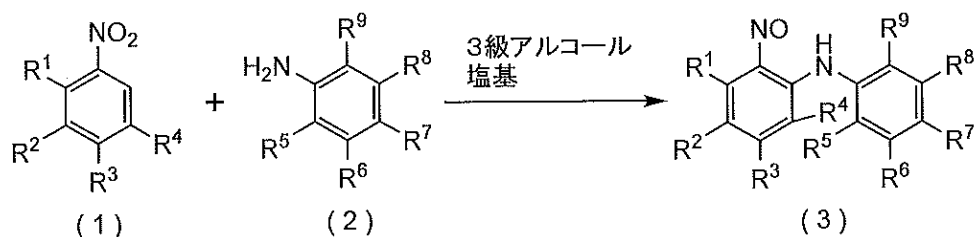
が提供される。本発明の方法により製造できる式(3)の化合物及び式(5)の化合物は、農薬中間体及び医薬中間体、とりわけ除草剤中間体として有用である。更に、本発明の方法はパイロットプラント又は工業的な生産のような大きなスケールでの製造に適している。言い換えれば、本発明の方法は経済的であり、環境にも優しく、高い工業的な利用価値を有する。要するに、本発明は高い産業上の利用可能性を有する。

【要約】

下記式(3)のニトロソ化合物の製造方法であって、3級アルコール及び塩基を用いることにより、下記式(1)の化合物を下記式(2)の化合物と反応させることを含む製造方法。

【化1】

10



(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキル又は(C1-C4)アルコキシである。) 20

フロントページの続き

- (72)発明者 加藤 聡
東京都台東区池之端一丁目4番26号 クミアイ化学工業株式会社内
- (72)発明者 丸山 峻
東京都台東区池之端一丁目4番26号 クミアイ化学工業株式会社内
- (72)発明者 小林 遼
東京都台東区池之端一丁目4番26号 クミアイ化学工業株式会社内

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 特開2018-70520 (JP, A)
Tetrahedron, 2016年, 72(50), 8252-8260
Tetrahedron, 2017年, 73(22), 3147-3152

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CAplus/REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)