



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 231/38	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/06088 (43) 国際公開日 1993年4月1日(01.04.1993)									
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01233 (22) 国際出願日 1992年9月28日(28. 09. 92) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平3/249040</td> <td>1991年9月27日(27. 09. 91)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平3/249051</td> <td>1991年9月27日(27. 09. 91)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平4/202338</td> <td>1992年7月29日(29. 07. 92)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 住友化学工業株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 齋藤憲治(SAITO, Kenji)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市出口1丁目7番1-603 Osaka, (JP) 関口将人(SEKIGUCHI, Masahito)[JP/JP] 高橋和彦(TAKAHASHI, Kazuhiko)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市平田1丁目2-40 住友化学南摂 Osaka, (JP) 正木真三郎(MASAKI, Shinzaburo)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市本町9丁目6番4-202 住友化学豊中社宅 Osaka, (JP) 吉原 博(YOSHIHARA, Hiroshi)[JP/JP] 〒870 大分県大分市頭徳町3丁目1番29号 住友化学大分アパート Oita, (JP)		特願平3/249040	1991年9月27日(27. 09. 91)	JP	特願平3/249051	1991年9月27日(27. 09. 91)	JP	特願平4/202338	1992年7月29日(29. 07. 92)	JP	南坂和也(MINAMISAKA, Kazuya)[JP/JP] 〒592 大阪府高石市羽衣5丁目5-17 Osaka, (JP) 河合 隆(KAWAI, Takashi)[JP/JP] 〒657 兵庫県神戸市灘区八幡町4-2-8 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許), LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
特願平3/249040	1991年9月27日(27. 09. 91)	JP									
特願平3/249051	1991年9月27日(27. 09. 91)	JP									
特願平4/202338	1992年7月29日(29. 07. 92)	JP									
(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING 5-AMINO-3-METHYLPYRAZOLE (54) 発明の名称 5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法 (57) Abstract A process for producing 5-amino-3-methylpyrazole which comprises reacting hydrazine with a reaction intermediate prepared from 2,3-dichloropropene and hydrocyanic acid and containing at least one compound selected from the group consisting of 3-chloro-3-butenitrile and 2,3-butadienitrile. A process for producing 5-amino-4-chloro-3-methylpyrazole which comprises chlorinating the 5-amino-3-methylpyrazole obtained above in the presence of hydrochloric acid.											

(57) 要約

(1) 2, 3-ジクロロプロペンと青酸とから得られる、3-クロロ-3-ブテノニトリルと2, 3-ブタジエンニトリルとからなる群から選択される少なくとも1の化合物を含む反応中間体にヒドラジンを反応させることを含む5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法。

(2) 上記反応により得られる5-アミノ-3-メチルピラゾールを塩酸の存在下に塩素化することを含む5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールの製法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

明 細 書

5 - アミノ - 3 - メチルピラゾールの製法

5 技術分野

本発明は、5 - アミノ - 3 - メチルピラゾールの製法に関するものである。

背景技術

5 - アミノ - 3 - メチルピラゾールは、写真薬、医薬、
10 農薬等のファインケミカル分野の中間体として良く知られた化合物であり、下記の方法等により製造されることも知られている。

(1) アセトニトリルに金属ナトリウム、水素化ナトリウム等を反応させてジアセトニトリルを得、次いでこれに
15 ヒドラジンを反応させる方法（例えば、J. Heterocyclic Chem., 11, 423 (1974)）。

(2) クロトニトリルと塩素とを反応させて2, 3 - ジクロロブチロニトリルを得、次いでカリウムt - ブトキサイドなどの塩基の存在下、これを脱塩化水素して得ら
20 れる2 - クロロ - 2 - ブテノニトリルにヒドラジンを反応させる方法（例えば、J. Heterocyclic Chem., 19, 1267 (1982)）。

(3) プロパルギルクロリドにシアン化ナトリウムを反応させて2, 3 - ブタジエンニトリルを生成せしめこれに
25 ヒドラジンを反応させる方法（例えば、Ann. 624, 1

(1959)) が知られていた。

しかしながら、(1)の方法では、自然発火の危険性を有する金属ナトリウム、水素化ナトリウム等の試剤を用いねばならないという問題、(2)の方法では、原料クロ
5 トノニトリルが高価であるという問題があった。さらにまた(3)の方法では爆発性のプロパルギルクロリドを用いなければならないという問題点があった。

発明の開示

本発明者らは、上記のような問題点のある試剤および
10 原料を用いることなく、5-アミノ-3-メチルピラゾールを製造する方法を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、出発原料として2,3-ジクロロプロペンと青酸を反応させ、得られた反応混合物をついでヒドラジンと反応させて、5-アミノ-3-メチルピラゾールを得る新規な
15 製法を見出し、本発明を完成した。

本発明の第1態様 (Aspect) は、

(a) 水と1価の銅塩の存在下、pH 3~8で2,3-ジクロロプロペンに青酸を反応させて、3-クロロ-3-ブテノニトリルと2,3-ブタジエンニトリルよりなる
20 群から選択される少なくとも1の化合物を含む反応中間体を得る工程、及び

(b) 該反応中間体にヒドラジンを反応させる工程を含む5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法、
であり、

25 本発明の第2態様は、

- (a) 水と1価の銅塩の存在下、pH 3～8で2, 3-ジクロロプロペンに青酸を反応させて、3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む反応混合物を得る工程、
- (b) 該反応混合物に塩基を反応させて2, 3-ブタジエンニトリルを得る工程、及び
- (c) 2, 3-ブタジエンニトリルをヒドラジンと反応させる工程
- を含む5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法、
- であり、
- 10 本発明の第3態様は、
- (a) 3-クロロ-3-ブテノニトリル及び2, 3-ブタジエンニトリルよりなる群から選択される少なくとも1の化合物をヒドラジンと反応させ5-アミノ-3-メチルピラゾールを得る工程、及び
- 15 (b) 5-アミノ-3-メチルピラゾールを塩酸の存在下に塩素化する工程
- を含む5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール塩酸塩の製法、
- に関するものである。
- 20 (a) 水と1価の銅塩の存在下、pH 3～8で2, 3-ジクロロプロペンに青酸を反応させて、3-クロロ-3-ブテノニトリルと2, 3-ブタジエンニトリルよりなる群から選択される少なくとも1の化合物を含む反応中間体を得る工程、及び
- 25 (b) 該反応中間体にヒドラジンを反応させる工程を含む

5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法、
である第1の態様の最初の工程において、用いられる2,
3-ジクロロプロペンは公知であり、2, 3-ジクロロ
プロペンと青酸との反応に用いられる1価の銅塩として
5 は、例えば塩化第1銅、シアン化第1銅等が挙げられる。
その使用量は、2, 3-ジクロロプロペンに対して、通
常0.01~1当量、好ましくは0.01~0.05当量である。

青酸は、2, 3-ジクロロプロペンに対して通常1~
2当量使用される。

10 この反応は水の存在下に行われ、水の使用量は一価の
銅塩に対して通常10重量倍以上、好ましくは13重量
倍以上である。

反応溶媒としては上記水が最も好ましく使用されるが、
この他にもエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、
15 ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、トルエンに代表さ
れる芳香族炭化水素溶媒やヘキサン、ヘプタン等の炭化
水素溶媒あるいはこれらの混合物を水に添加してもよい。
これら溶媒を水と併用するときその使用量は2, 3-ジ
クロロプロペンに対して1~10重量倍である。

20 本反応は溶媒と一価の銅塩の混合物中に2, 3-ジク
ロロプロペンと青酸をそれぞれ別個にあるいは混合物と
して滴下する方法で通常実施される。

反応温度は、通常50~120℃である。

2, 3-ジクロロプロペンと青酸の反応は、pH3~
25 8の範囲で行われ、これにより3-クロロ-3-ブテノ

ニトリルおよび 2, 3-ブタジエンニトリルが生成するが、その生成割合は反応液の pH により異なり、pH が低い場合、3-クロロ-3-ブテノニトリルの生成量は多くなり、反対に pH が高くなると 2, 3-ブタジエンニトリルの生成量が多くなる。

一般的には、反応液の pH を 3 以上 6 未満の範囲、より好ましくは 3 ~ 5 に保ちながら反応を進行させることにより 3-クロロ-3-ブテノニトリルが主生成物として得られ、一方、pH 6 ~ 8 に保って反応を行うと 2, 3-ブタジエンニトリルが主生成物として得られる。

しかし、この反応における生成物はいずれも次工程でのヒドラジンとの反応により、5-アミノ-3-メチルピラゾールとなるためいずれが主成分であってもよい。尚、上記 pH 範囲外の条件で、反応液の pH が 8 を越える範囲であるとタール化が激しく 3-クロロ-3-ブテノニトリルはもとより 2, 3-ブタジエンニトリルもほとんど得られない。

また反応液の pH が 3 より小さい場合、2, 3-ジクロロプロペンと青酸との反応はほとんど進まなくなる。

本反応は pH を上記範囲内に保つため適当量の塩基の存在下行うか、あるいは塩基を逐次添加して実施され、用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸

塩または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩、蟻酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの低級カルボン酸のアルカリ金属塩、

5 ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムブトキシド等のアルカリ金属アルコラートまたはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。これらの塩基は、そのまま、あるいは水溶液、あるいは水懸濁液として使用することができる。これら塩基のな

10 かでも好ましくは水酸化カルシウム、炭酸カルシウムが用いられ、その使用量は、2, 3-ジクロロプロペン1当量に対して、通常0.1~3当量、好ましくは1~2当量である。

また本反応は、1価の銅塩だけでなく銅粉を添加して

15 行うこともでき、銅粉としては、通常30~100メッシュ程度の粒度のものが用いられ、1価の銅塩に対して0.5当量程度まで使用される。

またヨウ化ナトリウムを共存させることにより円滑に反応を行うことができる。その場合の使用量は、2, 3

20 -ジクロロプロペンに対して通常0.5当量程度まで、好ましくは0.3当量程度までである。

本反応では、青酸の気散を防止するため密封加圧下に90~110℃でオートクレーブ中で、炭酸カルシウムと一価の銅塩と水の存在下に2, 3-ジクロロプロペン

25 と反応させることにより3-クロロ-3-ブテノニトリ

ルを高収率で得ることもできる。

反応終了後は通常の後処理法である濾過、分液により反応系のpH条件に応じて3-クロロ-3-ブテノニトリルまたは2,3-ブタジエンニトリルまたは両者の混合物が得られるが、必要により抽出等の操作をさらに行って生成物を分離してもよい。反応、抽出に有機溶媒を用いた場合、後処理後得られた上記ニトリル類の溶液から溶媒を留去して目的物を取り出すことができる。さらに必要により蒸留等の手段により上記ニトリル類を精製
10 することができる。

次に、本発明の第1態様の第二工程である2,3-ジクロロプロペンと青酸との反応生成物とヒドラジンとの反応について説明する。

2,3-ジクロロプロペンと青酸との反応生成物としては上記のごとく3-クロロ-3-ブテノニトリルまたは2,3-ブタジエンニトリルまたは両者の混合物が得られるが、これはそのままヒドラジンとの反応に供することができる。
15

ヒドラジンとしては、通常、抱水ヒドラジンが使用されるが、無水ヒドラジンも使用できるし、ヒドラジンと酸との塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等に塩基を作用させることによりヒドラジンを生成させて使用することもできる。ヒドラジンの使用量は、2,3-ブタジエンニトリルに対しては通常1当量以上であればよく、3-クロロ-3-ブテノニトリルに対しては、反応の際に
20
25

生成する塩化水素によりヒドラジンの一部が消費されるため通常 1.5 ~ 3 当量であるが、塩基を共存させることにより 1 当量程度まで削減することもできる。結局、上記反応混合物中のニトリルの含有量によりヒドラジン

5 の所要量が決まる。

用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムブチラート等の金属アルコラート、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩、蟻酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの低級カルボン酸のアルカリ金属塩などを使用することができる。これらの塩基は、そのまま、あるいは水溶液、あるいは水懸濁液として使用することができ、その使用量は、3-クロロ-3-ブテノニトリル 1 当量に対して、通常 0.1 ~ 2 当量、好ましくは 0.5 ~ 2 当量である。

本反応は溶媒を特に用いずとも実施することもできるが、例えば水またはメタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類などを用いて行うこともできる。これら

溶媒の使用量は、特に限定されない。

この反応は先の反応で得た反応生成物を抱水ヒドラジンもしくはその水溶液の中に滴下する方法で実施することが好ましいが、上記のニトリル類と抱水ヒドラジンもしくはそれらの水溶液を反応容器中に併注する方法でもこの反応は実施でき、さらには抱水ヒドラジンもしくはその水溶液を 3-クロロ-3-ブテノニトリルまたは 2, 3-ブタジエンニトリルまたは両者の混合物中に滴下する方法でも行うことができる。

10 この反応の温度は通常 20 ~ 120 °C、好ましくは 30 ~ 90 °C であるが、より好ましくは 50 ~ 80 °C である。

このようにして得られる 5-アミノ-3-メチルピラゾールの溶液は、通常の後処理法である抽出、蒸留等の手段により生成物 5-アミノ-3-メチルピラゾールを取り出すことができ、さらに必要により生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶等の精製手段により精製することもできるし、さらには後処理を施すことなく次の塩素化反応に使用することができる。

20 本発明の第 2 態様は、2, 3-ジクロロプロペンと青酸を、水と一価の銅塩の存在下、pH 3 ~ 8 の範囲で反応させ 3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む反応混合物を得、次いで該反応混合物に塩基を反応させ 2, 3-ブタジエンニトリルを得、ついでこれをヒドラジンと反応させる 5-アミノ-3-メチルピラゾールの製造法で

25

ある。

本発明の第2態様の第一工程での反応は前記と同じことであり、この反応においては、前記したように反応液のpHによって3-クロロ-3-ブテノニトリルと2, 3-ブタジエンニトリルとの生成割合が異なるが、これらの反応混合物を分離することなく、そのまま塩基と反応させることにより、混合物中の3-クロロ-3-ブテノニトリルのみが脱塩化水素反応により2, 3-ブタジエンニトリルへ変換し、その結果、次のヒドラジンの反応工程において2, 3-ブタジエンニトリルのみが反応するので3-クロロ-3-ブテノニトリルが存在するときのように塩化水素が副成することがなく、ヒドラジンの使用量を低減でき、かつ反応中あるいは反応後に塩化水素を中和するための塩基を必要としないので、次工程の反応と後処理を簡略にできる利点がある。結局、2, 3-ジクロロプロペンと青酸を直接反応させて得られる3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む2, 3-ブタジエンニトリルに直接ヒドラジンを反応させて5-アミノ-3-メチルピラゾールを得る方法よりは、この方法は一工程多くとも有利な点もある。従って、この方法は3-クロロ-3-ブテノニトリルが多く生成する反応条件であるpH3以上6未満、さらに好ましくは通常pH3~5で第一工程の反応を行った場合により有利に適用される。

この第二工程の脱塩化水素反応に用いる塩基としては、

水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチレート、カリウムブトキシド等のアルカリ金属アルコールまたはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が
5 挙げられる。これらの塩基は、そのまま、あるいは水溶液、あるいは水懸濁液として使用することができる。これら塩基のなかでも水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化カルシウムが好ましく用いられ、なかでも水酸化カルシウムが特に好ましい。その使用量は、反応
10 混合物中の 3-クロロ-3-ブテノニトリル 1 当量に対して、通常 0.1 ~ 3 当量、好ましくは 0.5 ~ 1.5 当量、より好ましくは、1 ~ 1.2 当量である。

この方法の第二工程である脱塩化水素反応は、第一工程で得た 3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む反応混合物中に塩基を添加するか該反応混合液と塩基を反応器
20 中に通常、併注して行われる。

この場合反応液の pH が 6 ~ 13.5 の範囲になるように調整しながら塩基と反応させることが好ましい。

pH が 6 未満であると反応は遅くなり、また反応液の
25 pH が 13.5 を越えると、目的物である 2, 3-ブタ

ジェンニトリルの収率は悪くなる。

反応の温度は通常 0 ~ 100 °C、好ましくは 10 ~ 50 °C である。

この方法は 2, 3-ジクロロプロペンと青酸との反応
5 により得られる 3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む
反応混合物をそのまま脱塩化水素反応に用いる方法であ
るが、該反応混合物から単離した 3-クロロ-3-ブテ
ノニトリルを原料とする場合についても脱塩化水素反応
が行えることは勿論である。

10 反応終了後は通常の後処理法である濾過、分液により
2, 3-ブタジェンニトリルが得られるが、さらに必要
により抽出等の操作を行う。反応、抽出に有機溶媒を用
いた場合、後処理後得られた上記ニトリルの溶液から溶
媒を留去して目的物を取り出すことができる。さらに必
15 要により蒸留等の手段により 2, 3-ブタジェンニトリ
ルを精製することができる。

かくして、2, 3-ブタジェンニトリルが生成するが、
上記したように 2, 3-ブタジェンニトリルはヒドラジ
ンと反応して 5-アミノ-3-メチルピラゾールを製造
20 できることは公知であり、ヒドラジンとの反応の条件も
上記のとおりである。

本発明の第 3 態様は、3-クロロ-3-ブテノニトリ
ルおよび／または 2, 3-ブタジェンニトリルにヒドラ
ジンを反応させ 5-アミノ-3-メチルピラゾールを得、
25 これを塩酸存在下に塩素化することを特徴とする 5-ア

ミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールの製法に関するものである。

本発明の第3態様の製法の原料である3-クロロ-3-ブテノニトリルまたは2,3-ブタジエンニトリルおよびこれらニトリル類の混合物の製法と、これらをヒドラジンと反応させて5-アミノ-3-メチルピラゾールを得る方法は、上記本発明第1態様および第2態様に記載したとおりである。

かくして得られた5-アミノ-3-メチルピラゾールは特段の後処理を施すことなく上記ニトリル類とヒドラジンを反応させた反応溶液のまま、次の塩素化工程に供することができる。

すなわち、上記5-アミノ-3-メチルピラゾールの反応溶液をそのまま用いて、塩酸の存在下に塩素化反応を行い5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールを製造することができる。

その際の反応系内の塩酸の濃度は特に規定されないが、反応系に通常、濃塩酸を添加して反応は行われ、塩化水素ガスを添加してもよい。塩酸あるいは塩化水素ガスとして添加される塩化水素純分の量は、通常5-アミノ-3-メチルピラゾール1当量に対して、通常0.5～2当量、好ましくは1.2～1.7当量である。

塩素化反応には、塩化スルフリル、塩素ガスなどの塩素化試剤を使用することができ、5-アミノ-3-メチルピラゾール1当量に対して、通常1～5当量、特に1.

2 ～ 3 . 0 当量使用することが好ましい。

塩素化反応は、通常 0 ～ 5 0 °C、好ましくは 1 0 ～ 3 0 °Cで行なう。

このようにして得られる 5 - アミノ - 4 - クロロ - 3 -
5 - メチルピラゾールの反応液を無機塩基で中和した後、
有機溶媒で 5 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - メチル
ピラゾールの抽出を行ない、分液して得られる有機層に
塩酸を添加することによって、高純度の 5 - アミノ - 4 -
クロロ - 3 - メチルピラゾール塩酸塩を結晶として単
10 離することができる。

反応液を中和する無機塩基としては、水酸化ナトリウム、
水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、
水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、
炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素ナトリウム、
15 炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、炭酸カルシウム、
炭酸マグネシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩、蟻酸ナトリウム、
酢酸ナトリウムなどの低級カルボン酸のアルカリ金属塩などを使用することができる。
これらの塩
20 基は、そのまま、あるいは水溶液、あるいは水懸濁液として使用することができる。

塩基により中和調整する pH は、通常 5 ～ 8、好ましくは 6 ～ 7 . 5 が望ましい。

pH がこの範囲よりも低い場合には 5 - アミノ - 4 - ク
25 ロロ - 3 - メチルピラゾールを有機層に充分抽出するこ

とができないために収率が低下する。逆に pH がこの範囲よりも高い場合には、該化合物が分解するために着色が見られ、最終的に得られる化合物の塩酸塩の品質が低下する。

5 5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールを抽出するための有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸ブチルのような酢酸エステル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルターシャリーブチルエーテルなどの低級アルキルエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの低級アルキルハロゲン化物類、ベンゼン、トルエンなどのような芳香族炭化水素類、2-メチルフラン、2, 5-ジメチルフランなどの低級アルキル置換フラン類などの溶媒を使用することができる。これらの溶媒の中でも、特にメチルターシャリーブチルエーテル、2-メチルフランが好ましい溶媒として使用される。

5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールの有機溶媒溶液に添加する塩酸の濃度は特に規定されないが、通常濃塩酸が使用され、塩化水素ガスを有機溶媒溶液に吹込んで添加してもよい。塩酸または塩化水素ガスとして添加する塩化水素の純分の量は、5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール1当量に対して通常1~2当量、好ましくは1~1.3当量である。

発明を実施するたの最良の形態

25 次に、実施例によって本発明を更に詳細に説明するが、

本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

塩化第1銅塩223g、粉末銅19g、炭酸カルシウム976g、
水5850gを仕込んだ10リットルのセパラブルフラスコに
5 65℃で青酸122gを攪拌下に15分かけて滴下した。2, 3-
ジクロロプロペン1665gと青酸486gの混合液を80℃に
保たれた反応マスに4時間で滴下し、さらに同温度で1
時間保温した。反応液のpHは5.3から3.3まで低下し
た。反応終了後15℃まで冷却した反応マスを濾過分液し
10 3-クロロ-3-ブテノニトリル925.6gと2, 3-ブタ
ジエンニトリル104.3gを含む1270gの茶色オイルを得た。
このオイルを蒸留し、3-クロロ-3-ブテノニトリル
707.7g(収率46%)と2, 3-ブタジエンニトリル52.5g
(収率5%)を含む789.8gの留分を得た。

15 次にこの留分789.8gとメタノール3.6リットルを仕込
んだ10リットルセパラブルフラスコに、氷冷下、60%抱
水ヒドラジン1494gを滴下し内温を73℃まで昇温後同温
度で3時間保温した。反応終了後、反応液からメタノー
ルを減圧留去して、さらに酢酸エチルで生成物を抽出し
20 溶媒を留去濃縮して粗5-アミノ-3-メチルピラゾール
743.7gを得た。(純度86%、収率44% 2, 3-ジクロ
ロプロペン基準)これをカラムクロマトグラフィーにて
精製して精5-アミノ-3-メチルピラゾール617.9gを
得た。(純度99%、収率42% 2, 3-ジクロロプロペン基
25 準)

実施例 2

実施例 1 と同様の方法で得られた 3-クロロ-3-ブ
テノニトリル 1127.0g と 2, 3-ブタジエンニトリル 11
5.0g を含む 1270.0g のオイルとメタノール 6.0 リットル
5 を仕込んだ 10 リットルのセパラブルフラスコに 60% 抱水
ヒドラジン 2500.0g を氷冷下滴下した。それから反応マ
スを 70~75℃ で 3 時間保温した。反応終了後、反応マス
からメタノールを留去し、酢酸エチルで生成物を抽出し
た。酢酸エチルを留去濃縮して粗 5-アミノ-3-メチ
10 ルピラゾール 1230.0g を得た。[純度 86%、収率 85%(3
-クロロ-3-ブテノニトリルと 2, 3-ブタジエンニ
トリルの合計を基準として)] これをカラムクロマトグ
ラフィーにて精製して精 5-アミノ-3-メチルピラゾ
ール 1035.1g を得た。(純度 99%、収率 82%)

15 実施例 3

60% 抱水ヒドラジン 55.1g 中に実施例 1 と同様の方法
で得られた 2, 3-ブタジエンニトリル 1.9g(0.03mol)
と 3-クロロ-3-ブテノニトリル 24.6g(0.24mol) を含
む混合物 26.7g を 70~80℃ で滴下した。80℃ で 1
20 時間保温した後、室温まで冷却した。5-アミノ-3-
メチルピラゾール 25.5g (0.26mol) を含む淡黄色の溶
液 77.2g を得た。この反応マスから酢酸エチルで生成物
を抽出し、酢酸エチルを留去、濃縮し粗 5-アミノ-3-
-メチルピラゾール 28.31g を得た。これをシリカゲルカ
25 ラムクロマトグラフィーで精製して 5-アミノ-3-メ

チルピラゾール 24.3g を得た。(純度 99%, 収率 92%)

実施例 4

塩化第 1 銅 186.3g(1.80mol)、銅粉 15.7g(0.25mol)、
水 2400g を仕込んだ 10 リットルのセパラブルフラスコに
5 攪拌下 65℃ で青酸 97.2g(3.60mol) と 20% 水酸化カ
ルシウムスラリー 655.4g(1.77mol) を併注し、pH を 6.
5 とした。その後 80℃ まで昇温し 2, 3 - ジクロロプロ
ペン 1344g(12.00mol) と青酸 388.8g(14.40mol) の混合液
を反応マスに 80℃ で 3 時間かけて滴下した。この間 20%
10 水酸化カルシウムスラリー 2571.3g(6.94mol) を滴下し、
pH を 6.0 ~ 7.0 の範囲に保った。さらに 2 時間同温度
で保温し、この間 20% 水酸化カルシウムスラリー 398.9g
(1.08mol) を滴下し、pH を 6.0 ~ 7.0 の範囲に保った。

反応終了後、20℃ まで冷却した反応マスを濾過分液し
15 て 3 - クロロ - 3 - ブテノニトリル 60.9g (0.60mol) と
2, 3 - ブタジエンニトリル 371.1g(5.70mol) を含む
531.9g の粗 2, 3 - ブタジエンニトリルの茶色のオイル
を得た。

この粗 2, 3 - ブタジエンニトリルの茶色のオイルを
20 蒸留し 2, 3 - ブタジエンニトリル 352.0g(5.40mol, 収
率 45.1%) と 3 - クロロ - 3 - ブテノニトリル 31.0g(0.31
mol, 収率 2.6%) を含む 392.1g の留分を得た。

この留分 39.21g を 60% 抱水ヒドラジン 47.68g(0.57
mol) とメタノール 180ml との混合液を 5℃ 以下に保ちな
25 がらそのなかに 1 時間かけて滴下した。それから反応マ

スを同温度で30分間保温した。その後65℃で5時間保温後、10%塩酸水21.88g(0.06mol)を加え、さらに2時間保温した。

反応終了後、反応マスからメタノールを留去し、酢酸エチルで生成物を抽出した。酢酸エチルを留去濃縮して粗5-アミノ-3-メチルピラゾール53.18gを得た。

[純度88%、収率40.1%(2,3-ジクロロプロペン基準)]これをカラムクロマトグラフィーにて精製して精5-アミノ-3-メチルピラゾール46.48gを得た。(純度99%、収率39.6%)

実施例 5

塩化第1銅186.3g(1.80mol)、銅粉15.7g(0.25mol)、水2400gを仕込んだ10リットルのセパラブルフラスコに攪拌下65℃で青酸97.2g(3.60mol)と20%水酸化カルシウムスラリー580.7g(1.57mol)を併注し、pHを3.5とした。その後80℃まで昇温し2,3-ジクロロプロペン1344g(12.00mol)と青酸388.8g(14.40mol)の混合液を反応マスに80℃で4.5時間かけて滴下した。この間20%水酸化カルシウムスラリー1948.7g(5.26mol)を滴下し、pHを3.3~3.9の範囲に保った。さらに2時間同温度で保温し、この間20%水酸化カルシウムスラリー353.0g(0.95mol)を滴下し、pHを3.3~3.9の範囲に保った。

反応終了後、20℃まで冷却した反応マスを濾過分液して3-クロロ-3-ブテノニトリル985.6g(9.71mol,

2, 3-ジクロロプロペン基準の収率80.9%)と2, 3-ブタジエンニトリル19.2g(0.30mol, 2, 3-ジクロロプロペン基準の収率2.5%)を含む1108.4gの粗2, 3-ブタジエンニトリルの茶色のオイルを得た。

- 5 この粗2, 3-ブタジエンニトリルの茶色のオイル34.24gと水120gを仕込み30℃に昇温した500ml フラスコ中の反応液のpHを9.4～10.0に保ちながら28%水酸化ナトリウム水溶液を8時間かけて滴下した。滴下終了後、静置分液して茶色のオイル20.15gを得た。次いで水層を
- 10 ジクロロメタン120gで抽出し、オイル層と合わせて蒸留し2, 3-ブタジエンニトリル17.23g(0.265mol)を含む19.95gの留分を得た。2, 3-ブタジエンニトリルの収率72.1%であった。

- この留分19.95gを60%抱水ヒドラジン25.14g(0.30
- 15 mol)とメタノール100mlとの混合液を5℃以下に保ちながらそのなかに50分かけて滴下した。それから反応マスを同温度で30分間保温した。その後65℃で5時間保温後、10%塩酸水10.94g(0.03mol)を加え、さらに2時間保温した。

- 20 反応終了後、反応マスからメタノールを留去し、酢酸エチルで生成物を抽出した。酢酸エチルを留去濃縮して粗5-アミノ-3-メチルピラゾール28.79gを得た。

- [純度86.0%、収率69.6%(2, 3-ジクロロプロペン基準)]これをカラムクロマトグラフィーにて精製して精
- 25 5-アミノ-3-メチルピラゾール19.81gを得た。(純

度 99%、収率 67.1%)

実施例 6

塩化第 1 銅 0.015g (0.15mmol)、炭酸カルシウム 0.165g (1.65mmol)、水 0.4g を仕込み、4 °C に冷却した 50ml オートクレーブ中に青酸 0.01g (0.37mmol) を加えた。この反応液を 65°C まで昇温し、同温度で 15 分間保温後に 4 °C まで冷却した。次に 2, 3 - ジクロロプロペン 0.333g (3mmol) と青酸 0.125g (4.63mmol) を仕込み、100 °C まで反応液を昇温し、同温度で 10 時間攪拌保温した。

10 反応中の pH は 5.3 から 3.2 へ変化した。

反応終了後 25°C まで冷却した反応マスを塩化メチレン 20 ml で希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別し、合わせた濾液と洗液から溶媒を留去して黄色油状の 3 - クロロ - 3 - ブテノニトリル

15 0.308g (2.97mmol) を得た。(純度 98%、収率 99%)

これをメタノール 10ml に溶解し、60% ヒドラジン 0.571g (6.84mmol) を加え 60°C で 2 時間加熱を行った。反応終了後、メタノールを留去し酢酸エチルで 5 - アミノ - 3 - メチルピラゾールを抽出し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5 - アミノ - 3 - メチルピラゾール 0.277g (2.82mmol, 純度 99%, 2, 3 - ジクロロプロペン基準の収率 94%) を得た。

実施例 7

60% 抱水ヒドラジン 55.1g 中に 2, 3 - ブタジエンニトリル 1.9g (0.03mol) と 3 - クロロ - 3 - ブテノニトリ

25

ル 24.6g(0.24mol)を含む混合物 26.7g を 70 ~ 80 °C で滴下した。80 °C で 1 時間保温した後、室温まで冷却した。5-アミノ-3-メチルピラゾール 25.5g (0.26mol) を含む淡黄色の溶液 77.2g を得た。(5-アミノ-3-メチルピラゾールの収率は 97.1%)

得られた 5-アミノ-3-メチルピラゾール溶液のうち 74.7g (5-アミノ-3-メチルピラゾール純分 24.7g, 0.25mol) に濃塩酸 43.4g を添加した。氷冷下、塩化スルフリル 76.6g を 25 ~ 30 °C で滴下した。滴下後、10 5 ~ 20 °C で 3 時間反応させることにより、5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール・塩酸塩を含む反応液 194.8g を得た。5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールの反応収率は 92.9% であった。この反応液に、pH 7 となるまで 28% 水酸化ナトリウム水溶液 15 231g を加えた。

中和後反応液をメチルターシャリーブチルエーテル 120g で 4 回抽出し、有機層を分液した。メチルターシャリーブチルエーテル溶液中に濃塩酸 26.1g を 5 ~ 10 °C で滴下し、5 ~ 10 °C で 1 時間保温した。析出した結晶 20 を濾過し、アセトン 50g で洗浄した後、乾燥した。5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール・塩酸塩 33.4g を得た。収率 77.8%、HPLC による純度 99.4% であった。

実施例 8

25 60% 抱水ヒドラジン 26.3g 中に実施例 3 で用いたのと

おなじ組成の 3-クロロ-3-ブテノニトリルと 2, 3-
-ブタジエンニトリルの混合物 26.7g を 70 ~ 80 °C で
滴下し、次いで 28% 水酸化ナトリウム水溶液 37.6g を 7
0 ~ 80 °C で滴下した。80 °C で 3 時間保温した後、室
5 温まで冷却した。5-アミノ-3-メチルピラゾール
25.3g (0.26mol) を含む淡黄色の溶液 92.4g を得た。(5-
-アミノ-3-メチルピラゾールの収率は 96.4%) 得ら
れた 5-アミノ-3-メチルピラゾール溶液のうち 91.7
g に濃塩酸 43.4g を添加した。氷冷下、塩化スルフリル
10 69.7g (0.52mol) を 25 ~ 30 °C で滴下した。滴下後、
15 ~ 20 °C で 3 時間反応させることにより、5-アミ
ノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール・塩酸塩を含む
反応液 204.5g を得た。

5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾールの反
15 応収率は 84.5% であった。この反応液に、pH 7 となる
まで 28% 水酸化ナトリウム水溶液 231.8g を加えた。中和
後反応液をターシャリーブチルメチルエーテル 120g で 4
回抽出し、有機層を分液した。酢酸エチル溶液中に濃塩
酸 26.1g を 5 ~ 10 °C で滴下し、5 ~ 10 °C で 1 時間保
20 温した。析出した結晶を濾過し、アセトン 50g で洗浄し
た後、乾燥した。5-アミノ-4-クロロ-3-メチル
ピラゾール・塩酸塩 30.6g を得た。3-クロロ-3-ブ
テノニトリルと 2, 3-ブタジエンニトリルの合計を基
準としての収率 67%、HPLC による純度 98% であった。

本発明の方法では発火する危険性のあるアルカリ金属およびその水素化物などの試剤を用いることなく出発原料として2, 3-ジクロロプロペンと青酸を用いて5-アミノ-3-メチルピラゾールを合成することができる。

- 5 さらに5-アミノ-3-メチルピラゾールを単離することなく塩素化反応に供して医農薬および写真薬中間体として有用な5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール塩酸塩を得ることができる。

請求の範囲

1. (a) 水と1価の銅塩の存在下、pH 3～8で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させて、3-クロロ-3-ブテノニトリルと2, 3-ブタジエンニトリルよりなる群から選択される少なくとも1の化合物を含む反応中間体を得る工程、及び
- (b) 該反応中間体にヒドラジンを反応させる工程を含む5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法。
2. pH 3以上6未満で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させる請求の範囲第1項記載の製法。
3. pH 3～5で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させる請求の範囲第1項記載の製法。
4. pH 6～8で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させる請求の範囲第1項記載の製法。
5. (a) 水と1価の銅塩の存在下、pH 3～8で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させて、3-クロロ-3-ブテノニトリルを含む反応混合物を得る工程、
- (b) 該反応混合物に塩基を反応させて2, 3-ブタジエンニトリルを得る工程、及び
- (c) 2, 3-ブタジエンニトリルをヒドラジンと反応させる工程を含む5-アミノ-3-メチルピラゾールの製法。
6. pH 3以上6未満で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させる請求の範囲第5項記載の製法。
7. pH 3～5で2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反

応させる請求の範囲第5項記載の製法。

8. 水酸化カルシウムまたは炭酸カルシウムの存在下、
2, 3-ジクロロプロペンを青酸と反応させる請求の範囲
第1～第7項のいずれか1項記載の製法。

5 9. (a) 3-クロロ-3-ブテノニトリル及び2, 3-
ブタジエニトリルよりなる群から選択される少なくとも
1の化合物をヒドラジンと反応させ5-アミノ-3-
メチルピラゾールを得る工程、及び

(b) 5-アミノ-3-メチルピラゾールを塩酸の存在下
10 に塩素化する工程

を含む5-アミノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール
塩酸塩の製法。

10. 請求の範囲第9項記載の方法で得られた5-アミ
ノ-4-クロロ-3-メチルピラゾール塩酸塩を含む反
15 応液を無機塩基で中和し、有機溶媒で抽出した後、塩酸
を加えて晶析することを特徴とする5-アミノ-4-ク
ロロ-3-メチルピラゾール塩酸塩の精製方法。

11. 有機溶媒が2-メチルフランまたはメチルターシ
ャリーブチルエーテルである請求の範囲第10項記載の
20 精製方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01233

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D231/38		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D231/38	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	JP, A, 50-96567 (BASF AG.), July 31, 1975 (31. 07. 75), & US, A, 3920693 & FR, A1, 2256917	1-11
A	JP, A, 47-6179 (BASF AG.), April 6, 1972 (06. 04. 72), (Family: none)	1-11
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
November 18, 1992 (18. 11. 92)		December 8, 1992 (08. 12. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 92/01233

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁵ C 07 D 231 / 38			
II. 国際調査を行った分野			
調査を行った最小限資料			
分類体系	分類記号		
IPC	C 07 D 231 / 38		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の※ カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	
Y	JP, A, 50-96567 (バsf・アクチェンゲゼルシャフト), 31. 7月. 1975 (31. 07. 75) & US, A, 3920693 & FR, A1, 2256917	1-11	
A	JP, A, 47-6179 (バsf・アクチェンゲゼルシャフト), 6. 4月. 1972 (06. 04. 72), (ファミリーなし)	1-11	
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
18. 11. 91		08. 12. 92	
国際調査機関		権限のある職員	4C 6701
日本国特許庁 (ISA/JP)		特許庁審査官	赤坂信一 