

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7427096号
(P7427096)

(45)発行日 令和6年2月2日(2024.2.2)

(24)登録日 令和6年1月25日(2024.1.25)

(51)国際特許分類 F I
 C 0 7 D 301/02 (2006.01) C 0 7 D 301/02
 C 0 7 D 303/48 (2006.01) C 0 7 D 303/48
 C 0 7 D 249/08 (2006.01) C 0 7 D 249/08 5 2 2

請求項の数 5 (全18頁)

(21)出願番号	特願2022-541750(P2022-541750)	(73)特許権者	000001100 株式会社クレハ 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
(86)(22)出願日	令和3年8月6日(2021.8.6)	(74)代理人	110000338 弁理士法人 HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/029343	(72)発明者	張替 僚 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内
(87)国際公開番号	WO2022/030622	(72)発明者	小島 千絵美 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内
(87)国際公開日	令和4年2月10日(2022.2.10)	(72)発明者	今野 慎悟 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
審査請求日	令和4年12月20日(2022.12.20)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	特願2020-134138(P2020-134138)		
(32)優先日	令和2年8月6日(2020.8.6)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

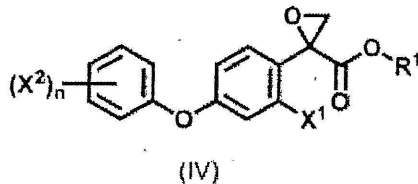
(54)【発明の名称】 化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(IV)で表される化合物の製造方法であって、

【化1】



[式(IV)中、R¹は、C₁-C₆-アルキル基であり；

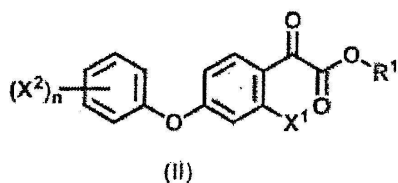
X¹は、ハロゲン基、C₁-C₄-ハロアルキル基又はC₁-C₄-ハロアルコキシ基であり；

X²は、ハロゲン基、C₁-C₄-ハロアルキル基又はC₁-C₄-ハロアルコキシ基であり；

nは、1、2又は3である]

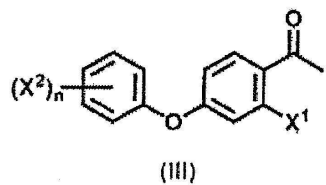
一般式(III)で表される化合物を一般式(II)で表される化合物に変換する工程を含み、

【化 2】



〔式 (I I) 中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (I V) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n と同一である〕

【化 3】



〔式 (I I I) 中、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (I V) 中の X^1 、 X^2 、及び n と同一である〕

前記一般式 (I I) で表される化合物に変換する工程では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、反応系を加熱しながら前記一般式 (I I I) で表される化合物に臭素を作用させ、次いで、 R^1-OH (ここで、 R^1 は、式 (I V) 中の R^1 と同一である) を作用させて、前記一般式 (I I) で表される化合物を生成し、

前記一般式 (I I) で表される化合物に変換する工程は、尿素、アジピン酸ジヒドラジド及びジブチルヒドロキシルエンからなる群から選択される少なくとも 1 種の共存下にて行い、

さらに、無機塩基の共存下にて、

(a) ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方、並びに

(b) メチル - LG (ここで、LG は求核的に置換可能な脱離基であり、ハロゲン基、アルコキシスルホニルオキシ基、アリーロキシスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる)

を用いて、前記一般式 (I I) で表される化合物を前記一般式 (I V) で表される化合物に変換する工程を含むことを特徴とする、製造方法。

【請求項 2】

前記一般式 (I V) で表される化合物に変換する工程では、前記 (a) 及び前記 (b) の反応必要量を分割して添加することを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記 (a) は、ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの両方である、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記一般式 (I I) で表される化合物に変換する工程では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、臭素を添加した反応系を加熱した後に、前記一般式 (I I I) で表される化合物を添加して前記一般式 (I I I) で表される化合物に臭素を作用させ、次いで、 R^1-OH (ここで、 R^1 は、式 (I V) 中の R^1 と同一である) を作用させて、前記一般式 (I I) で表される化合物を生成することを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 5】

一般式 (I) で表される化合物の製造方法であって、

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I V) で表される化合物の製造方法を含み、

10

20

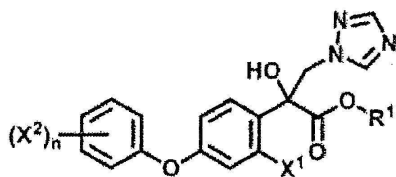
30

40

50

当該製造方法によって得られた前記一般式 (IV) で表される化合物を、無機塩基の共存下にて、1, 2, 4-トリアゾールを用いて、前記一般式 (I) で表される化合物に変換する工程を含むことを特徴とする製造方法：

【化 4】



(I)

10

【式 (I) 中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (IV) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n と同一である】。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

高い防除効果を示す農園芸用薬剤として、アゾール誘導体が有用である。そして、アゾール誘導体を製造するために、アゾール誘導体の中間体の製造方法が検討されている。例えば、特許文献 1 には、アゾール誘導体の中間体である 2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキソ酢酸メチルを製造する方法が開示されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開公報第 2019/093522 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

特許文献 1 に記載されたアゾール誘導体の中間体化合物の製造方法では、トリメチルスルホキシニウムプロマイド (TMSOB) を用いてオキシラン化を行う工程と、ヨウ素やヨードメタンを用いて、ケトン基をケトエステル基へと置換する工程と、が開示されている。しかし、TMSOB、ヨウ素、及びヨードメタンは高価であるため、アゾール誘導体の中間体の製造コストが嵩むという課題を有している。このため、より安価にアゾール誘導体の中間体を製造できる方法が求められている。

30

【0005】

本発明は前記の問題点に鑑みてなされたものであり、本発明の一態様は、既存の製造方法よりも安価にアゾール誘導体の中間体を製造することができる方法を実現することを目的とする。

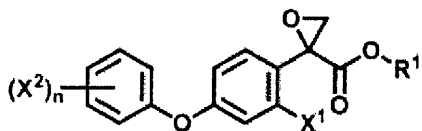
40

【課題を解決するための手段】

【0006】

前記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る製造方法は、一般式 (IV) で表される化合物の製造方法であって、

【化 1】



(IV)

50

[式 (I V) 中、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル基であり；

X^1 は、ハロゲン基、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル基又は $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ基であり；

X^2 は、ハロゲン基、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル基又は $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ基であり；

n は、1、2 又は 3 である]

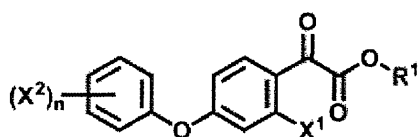
無機塩基の共存下にて、

(a) ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方、並びに

(b) メチル - L G (ここで、L G は求核的に置換可能な脱離基であり、ハロゲン基、アルコキシスルホニルオキシ基、アリールオキシスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる)

を用いて、一般式 (I I) で表される化合物を前記一般式 (I V) で表される化合物に変換する工程を含むことを特徴とする、製造方法：

【化 2】



(II)

[式 (I I) 中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (I V) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n と同一である]。

【発明の効果】

【0007】

本発明の一態様によれば、アゾール誘導体の中間体が既存の製造方法よりも安価に製造できる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】トリアゾール - 1 - イル体 (A) の X 線回折パターンを示す。intensity は X 線回折強度、Angle は回折角 (2θ) を示す。

【図 2】トリアゾール - 4 - イル体 (B) の X 線回折パターンを示す。intensity は X 線回折強度、Angle は回折角 (2θ) を示す。

【図 3】本実施例で合成したトリアゾール - 1 - イル：トリアゾール - 4 - イル = 95 : 5 混合物 (C) の X 線回折パターンを示す。intensity は X 線回折強度、Angle は回折角 (2θ) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。尚、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

【0010】

(1 . 一般式 (I V) で表される化合物の製造方法)

本発明の一態様に係る一般式 (I V) で表される化合物 (以下、「オキシラン誘導体 (I V) 」と称する) の製造方法 (以下「製造方法 1」と称する) について説明する：

10

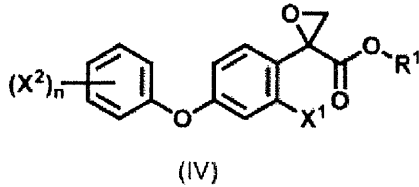
20

30

40

50

【化3】



[式 (I V) 中、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル基であり；

X^1 は、ハロゲン基、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル基又は $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ基であり；

X^2 は、ハロゲン基、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル基又は $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ基であり；

n は、1、2 又は 3 である]。

【0011】

$C_1 - C_6$ - アルキル基は、炭素原子数が 1 ~ 6 個である直鎖又は分岐鎖状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1 - メチルエチル基、1, 1 - ジメチルエチル基、プロピル基、1 - メチルプロピル基、2 - メチルプロピル基、1, 1 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、3 - メチルブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、2, 2 - ジメチルブチル基、1, 1 - ジメチルブチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、ペンチル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基又は 4 - メチルペンチル基が挙げられる。

【0012】

ハロゲン基としては、塩素基、臭素基、ヨウ素基又はフッ素基が挙げられる。

【0013】

$C_1 - C_4$ - ハロアルキル基は、 $C_1 - C_4$ - アルキル基の置換し得る位置に 1 又は 2 以上のハロゲン原子が置換されており、置換されるハロゲン基が 2 以上の場合は、ハロゲン基は同一又は異なってもよい。尚、 $C_1 - C_4$ - アルキル基は、炭素原子数が 1 ~ 4 個である直鎖又は分岐鎖状アルキル基である。

【0014】

$C_1 - C_4$ - アルキル基は、炭素原子数が 1 ~ 4 個である直鎖又は分岐鎖状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基が挙げられる。ハロゲン基は前述したとおりである。 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル基としては、例えば、クロロメチル基、2 - クロロエチル基、2, 3 - ジクロロプロピル基、プロモメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル基が挙げられる。

【0015】

$C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ基は、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ基の置換し得る位置に 1 又は 2 以上のハロゲン原子が置換されており、置換されるハロゲン基が 2 以上の場合は、ハロゲン基は同一又は異なってもよい。尚、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ基は、炭素原子数が 1 ~ 4 個の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基である。

【0016】

$C_1 - C_4$ - アルコキシ基は、炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、1 - メチルプロポキシ基、2 - メチルプロポキシ基、ブトキシ基、1, 1 - ジメチルエトキシ基が挙げられる。

【0017】

本態様の製造方法 1 は、以下のスキーム 1 に従って、一般式 (I I) で表される化合物 (以下、「ケトエステル誘導体 (I I) 」と称する) をオキシラン誘導体 (I V) に変換する工程 (以下、「工程 1 」と称する) を含む。尚、下記スキーム 1 中の R^1 、 X^1 、 X^2

10

20

30

40

50

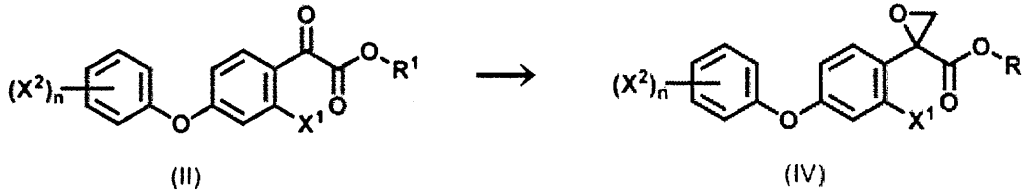
、及び n は、前記一般式 (I V) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n に対応する。

【 0 0 1 8 】

< スキーム 1 >

【 化 4 】

工程 1



10

(工程 1)

本態様の製造方法 1 における、工程 1 は、
無機塩基の共存下にて、

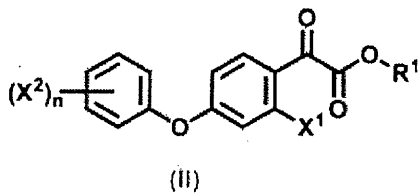
(a) ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方、並びに

(b) メチル - L G (ここで、L G は求核的に置換可能な脱離基であり、ハロゲン基、アルコキシスルホニルオキシ基、アリールオキシスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる)

20

を用いて、ケトエステル誘導体 (I I) をオキシラン誘導体 (I V) に変換する工程である。

【 化 5 】



30

[式 (I I) 中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (I V) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n と同一である]。

【 0 0 1 9 】

工程 1 では、ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方とメチル - L G とを使用して、反応系内でスルホニウム塩を調製しながらオキシラン化を行う。つまり、スルホニウム塩の調製とオキシラン化反応を同時に行う。

【 0 0 2 0 】

無機塩基は、工程 1 の反応を進行させる観点から添加される。工程 1 で用いる無機塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、及び炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

40

【 0 0 2 1 】

L G は、求核的に置換可能な脱離基、例えば、ハロゲン基、アルコキシスルホニルオキシ基、アリールオキシスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる脱離基を示し、好ましくはアルコキシスルホニルオキシ基である。

【 0 0 2 2 】

工程 1 において反応系に共存させる無機塩基の量は、工程 1 の反応を進行させる観点から、ケトエステル誘導体 (I I) 1 当量 (e q .) に対して、1 . 0 ~ 1 0 . 0 当量 (e q .) であることが好ましい。

【 0 0 2 3 】

50

工程 1 において反応系に添加する前記「(a) ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方」の量(「反応必要量」という。)は、反応を過不足なく行う観点から、ケトエステル誘導体(II) 1 当量(eq.) に対して、1.0 ~ 10.0 当量(eq.) であることが好ましい。

【0024】

工程 1 において反応系に添加する前記「(b) メチル-LG」の量(「反応必要量」という。)は、反応を過不足なく行う観点から、ケトエステル誘導体(II) 1 当量(eq.) に対して、1.0 ~ 10.0 当量(eq.) であることが好ましい。

【0025】

工程 1 は有機溶媒中で進行する。前記有機溶媒としては、工程 1 の反応が進行する溶媒が適宜選択され、例えば、ジクロロエタン等が挙げられる。工程 1 の反応は、例えば、オイルバス中で加熱還流撈拌しながら行うことができる。この時、内温が 80 ~ 90 となるように、オイルバス温度を、例えば、85 ~ 100 とすればよい。

10

【0026】

本態様の製造方法 1 において、工程 1 では、前記(a) 及び(b) の反応必要量を分割して添加することが好ましい。工程 1 における分割添加とは、(a) 及び(b) の反応必要量を 1 回以上分割して添加することである。2 回目以降を添加するタイミング及び分割添加の回数は、当業者が反応条件等を考慮して適切なタイミング及び回数を適宜設定することができる。例えば、1 回目に添加した試薬の活性が失われる前に 2 回目の分割添加を行えばよい。(a) 及び(b) の分割添加により、(a) 及び(b) を分割添加せず一括で添加する場合と比較して、工程 1 の反応に必要な(a) 及び(b) の試薬使用量を削減できるという効果を奏する。これは、(a) 及び(b) の分割添加により、(a) 及び(b) を一括で添加する場合と比較して、反応が効率的に行われるためであると考えられる。

20

【0027】

前述した反応必要量を全て反応系に添加できればよいため、1 度の添加ごとの添加量(「分割添加量」と称する。)は特に限定されない。分割添加量は分割添加の回数に応じて適宜調整することができる。また、各分割添加量(例えば、反応必要量を 2 回に分割して添加する場合の 1 回目と 2 回目との分割添加量)は、同じであってもよく、異なってもよい。

30

【0028】

前記(a) は、ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方であればよいが、ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの両方であることが好ましい。(a) において、ジメチルスルフィドとジメチルスルホキシドとを併用して添加することにより、ジメチルスルホキシドのみを添加する場合と比較して、試薬使用量が削減できるだけでなく、収率も向上するという効果を奏する。

【0029】

本態様の製造方法 1 では、TMSOB の代わりに、比較的入手しやすいジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方とメチル-LG とを使用してオキシラン化を行うので、別途 TMSOB を調製する必要がなくなる。本態様の製造方法 1 を実施することにより、TMSOB の製造に必要なプラントの建設費や製造時の人件費やユーティリティ費等が不要となり、本態様の製造方法 1 の実施者は TMSOB の製造にかかるバッチサイクルタイムも短縮される等の製造上のメリットを享受することができる。また、本態様の製造方法 1 の実施者は塩基性条件下で DMSO を扱うため、製造における安全性が高いというメリットを享受することができる。

40

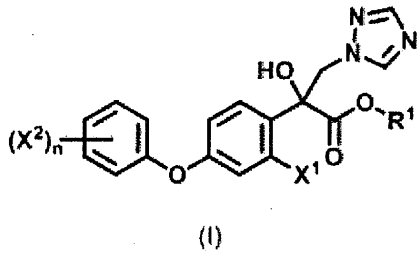
【0030】

本態様の製造方法 1 で製造されるオキシラン誘導体(IV) は、後述する一般式(I) で示される化合物(以下、「アゾール誘導体(I)」と称する)の中間体の一つである。本態様の製造方法 1 によって、高価な TMSOB、ヨウ素、及びヨードメタンを用いずに、オキシラン誘導体(IV) を安価に製造できるため、アゾール誘導体(I) を安価に製

50

造することができる。

【化 6】



[式 (I) 中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、前記一般式 (IV) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n と同一である]。

【0031】

〔2. ケトエステル誘導体 (II) の製造方法〕

本態様の製造方法 1 は、工程 1 の前に、本態様のケトエステル誘導体 (II) の製造方法 (以下、「製造方法 2」と称する) を含んでもよい。

【0032】

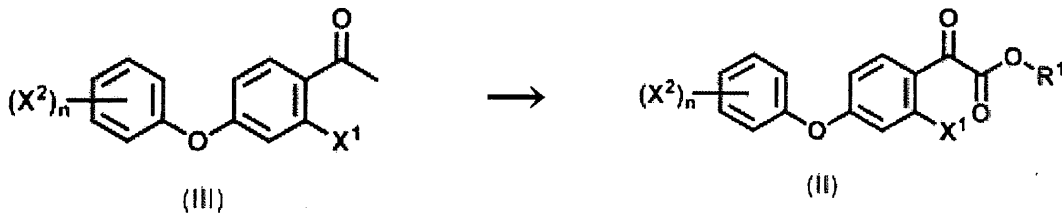
以下に、本態様の製造方法 2 は、以下のスキーム 2 に従って、一般式 (III) で表される化合物 (以下、「メチルケトン誘導体 (III)」と称する) をケトエステル誘導体 (II) に変換する工程 (以下、「工程 2」と称する) を含む。尚、下記スキーム 2 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、前記一般式 (IV) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n に対応する。

【0033】

<スキーム 2>

【化 7】

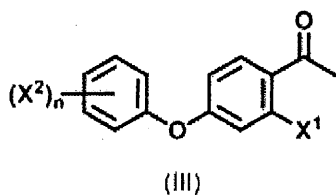
工程 2



(工程 2)

本態様の製造方法 2 において、工程 2 では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、反応系を加熱しながらメチルケトン誘導体 (III) に臭素を作用させ、次いで、 R^1-OH (ここで、 R^1 は、前記一般式 (IV) 中の R^1 と同一である) を作用させて、ケトエステル誘導体 (II) を生成する。

【化 8】



[式 (III) 中、 X^1 、 X^2 、及び n は、式 (IV) 中の X^1 、 X^2 、及び n と同一である]。

【0034】

工程 2 では、臭素及びジメチルスルホキシドを用いたケトカルボン酸の合成と、 R^1-

10

20

30

40

50

OHを用いたエステル化とを連続して行う。ケトカルボン酸の合成反応に臭素を用いることで、特許文献1のようにヨウ素を使用する場合と比較して、ケトエステル誘導体(I I)を安価に製造でき、さらには収率も高い。また、エステル化反応に用いるエステル化試薬としてR¹-OHを用いるので、特許文献1のようにヨードメタンを使用する場合と比較して、ケトエステル誘導体(I I)を安価に製造できる。

【0035】

工程2において反応系に添加するジメチルスルホキシドの量は、反応を過不足なく行う観点から、メチルケトン誘導体(I I I)1当量(eq.)に対して、2.0~10.0当量(eq.)であることが好ましい。

【0036】

工程2において反応系に添加する臭素の量は、反応を過不足なく行う観点から、メチルケトン誘導体(I I I)1当量(eq.)に対して、0.5~3.0当量(eq.)であることが好ましい。

【0037】

工程2におけるケトカルボン酸の合成反応の反応温度は、反応を好適に行う観点から、内温が60~85であることが好ましく、70であることがより好ましい。例えば、工程2におけるケトカルボン酸の合成反応は、オイルバス中で内温が前記温度となるように攪拌加熱しながら行うことができる。また、工程2におけるエステル化反応は、例えば、オイルバス中で加熱還流しながら行うことができる。この時、内温が、好ましくは55~65、より好ましくは65となるように、オイルバス温度を60~80とすればよい。

【0038】

工程2は有機溶媒中で進行する。前記有機溶媒としては、工程2の反応が進行する溶媒が適宜選択され、例えば、ジクロロエタン等が挙げられる。

【0039】

本発明の別の態様に係る製造方法2において、工程2では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、臭素を添加した反応系を加熱後に、メチルケトン誘導体(I I I)を添加して、メチルケトン誘導体(I I I)に臭素を作用させ、次いで、R¹-OH(ここで、R¹は、前記一般式(I V)中のR¹と同一である)を作用させて、ケトエステル誘導体(I I)を生成してもよい。

【0040】

臭素を添加した反応系を加熱後にメチルケトン誘導体(I I I)を添加する場合、メチルケトン誘導体(I I I)を添加する前の反応系の加熱温度は、内温が60~75であることが好ましく、65であることがより好ましい。また、メチルケトン誘導体(I I I)添加後の反応系の反応温度は、内温が65~80であることが好ましく、70であることがより好ましい。臭素を添加した反応系を加熱後にメチルケトン誘導体(I I I)を添加することで、ケトカルボン酸の合成反応の際に生じる発熱を抑制することができるため、工程2をより安全に進行することができる。

【0041】

また、別の態様に係る製造方法2において、工程2は、尿素、アジピン酸ジヒドラジド及びジブチルヒドロキシルエンからなる群から選択される少なくとも1種の化合物の共存下にて行うことが好ましく、尿素の共存下にて行うことがより好ましい。工程2では、臭素を用いることにより反応容器内に白色付着物が発生する。この白色付着物は工程2の最終産物中には含まれないが、反応容器を詰まらせる原因となるため、反応容器内の白色付着物を都度取り除く必要がある。しかし、前記化合物の共存下で工程2の反応を行うことで、工程2において反応容器内に付着する白色付着物の発生を抑制することができる。その結果、実施者は反応容器内の白色付着物を取り除く処理が不要となるため製造効率が向上するというメリットを享受することができる。白色付着物の発生を抑制する効果が高いことから、工程2において反応系に共存させる化合物は、尿素であることが好ましい。

【0042】

10

20

30

40

50

工程 2 において反応系に共存させる尿素、アジピン酸ジヒドラジド及びジブチルヒドロキシルエンからなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物の量は、白色付着物の発生を抑制する観点から、メチルケトン誘導体 (III) 1 当量 (eq.) に対して、0.1 ~ 2.0 当量 (eq.) であることが好ましい。

【0043】

〔3. アゾール誘導体 (I) の製造方法〕

本態様のアゾール誘導体 (I) の製造方法 (以下「製造方法 3」と称する) について説明する。本態様の製造方法 3 は、アゾール誘導体 (I) の中間体であるオキシラン誘導体 (IV) を製造するために、前述した本態様のオキシラン誘導体 (IV) の製造方法を含み、当該製造方法によって得られたオキシラン誘導体 (IV) を、以下のスキーム 3 に従って、アゾール誘導体 (I) に変換する工程 (以下、「工程 3」と称する) を含む。かかる構成により、オキシラン誘導体 (IV) を安価に製造することができるため、アゾール誘導体 (I) を安価に製造することができる。

10

【0044】

オキシラン誘導体 (IV) の製造方法については、先に説明した通りであるため、ここでは、工程 3 についてのみ説明する。尚、下記スキーム 3 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n は、前記一般式 (IV) 中の R^1 、 X^1 、 X^2 、及び n に対応する。

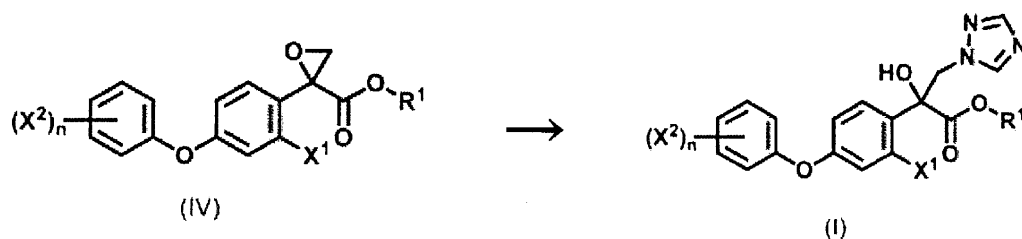
【0045】

<スキーム 3>

【化 9】

20

工程 3



本態様の製造方法 3 において、工程 3 では、製造方法 1 によって生成されたオキシラン誘導体 (IV) を、無機塩基の共存下にて、1, 2, 4 - トリアゾールを用いて、アゾール誘導体 (I) に変換する。

30

【0046】

工程 3 では、1, 2, 4 - トリアゾールと無機塩基とを使用して、反応系内で 1, 2, 4 - トリアゾールと無機塩基との塩 (例えば、無機塩基として炭酸カリウムを用いた場合は、1, 2, 4 - トリアゾールカリウム塩) を調製しながらアゾール化を行う。これにより、実施者は 1, 2, 4 - トリアゾールと無機塩基との塩を予め調製する必要が無いため、製造効率が向上するというメリットを享受することができる。

【0047】

工程 3 で用いる無機塩基については、工程 1 の説明で例示した通りである。工程 3 で用いる無機塩基は、工程 1 で用いた無機塩基と同じであってもよく、異なってもよい。

40

【0048】

工程 3 において反応系に共存させる無機塩基の量は、工程 3 の反応を進行させる観点から、オキシラン誘導体 (IV) 1 当量 (eq.) に対して、0.1 ~ 3.0 当量 (eq.) であることが好ましい。

【0049】

工程 3 において反応系に添加する 1, 2, 4 - トリアゾールの量は、工程 3 の反応を過不足なく行う観点から、オキシラン誘導体 (IV) 1 当量 (eq.) に対して、1.0 ~ 3.0 当量 (eq.) であることが好ましい。

【0050】

50

工程 3 は有機溶媒中で進行する。前記有機溶媒としては、工程 3 の反応が進行する溶媒が適宜選択され、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等が挙げられる。工程 3 の反応は、例えば、室温で攪拌しながら、又は、オイルバス中で加熱攪拌しながら行うことができる。この時の反応温度は、例えば、内温が 40 ~ 120 である。

【0051】

オキシラン誘導体 (IV) を、アゾール誘導体 (I) に変換する方法は、前述の方法に限定されるものではなく、公知の方法 (例えば、特許文献 1 に開示された方法) によって行うことも可能である。従って、本発明の別の態様に係る製造方法 3 は、前述した本態様のオキシラン誘導体 (IV) の製造方法を含み、当該製造方法によって得られたオキシラン誘導体 (IV) を、公知の方法 (例えば、特許文献 1 に開示された方法) に従ってアゾール誘導体 (I) に変換する方法であってもよい。

10

【0052】

本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【0053】

〔まとめ〕

本態様 1 に係る製造方法は、一般式 (IV) で表される化合物の製造方法であって、無機塩基の共存下にて、(a) ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの少なくとも一方、並びに (b) メチル - LG (ここで、LG は求核的に置換可能な脱離基であり、ハロゲン基、アルコキシスルホニルオキシ基、アリーロキシスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、及びアリールスルホニルオキシ基から選ばれる) を用いて、一般式 (II) で表される化合物を前記一般式 (IV) で表される化合物に変換する工程 1 を含む構成である。かかる構成により、コストのかかる TMSOB を用いずに、オキシラン誘導体 (IV) を製造することができる。

20

【0054】

本態様 2 に係る製造方法は、本態様 1 において、前記一般式 (IV) で表される化合物に変換する工程 1 では、前記 (a) 及び前記 (b) の反応必要量を分割して添加することが好ましい。(a) 及び (b) の分割添加により、反応が効率的に行われるため、(a) 及び (b) の試薬使用量を削減できる。

30

【0055】

本態様 3 に係る製造方法は、本態様 1 又は 2 において、前記 (a) は、ジメチルスルフィド及びジメチルスルホキシドの両方であることが好ましい。(a) において、ジメチルスルフィドを添加することにより、(a) の試薬使用量が削減できるという効果を奏する。

【0056】

本態様 4 に係る製造方法は、本態様 1 から 3 のいずれかにおいて、一般式 (III) で表される化合物を前記一般式 (II) で表される化合物に変換する工程 2 をさらに含み、当該工程 2 では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、反応系を加熱しながら一般式 (III) で表される化合物に臭素を作用させ、次いで、 $R^1 - OH$ (ここで、 R^1 は、式 (IV) 中の R^1 と同一である) を作用させて、前記一般式 (II) で表される化合物を生成する構成であってもよい。かかる構成により、コストのかかるヨウ素やヨードメタンを用いずに、ケトエステル誘導体 (III) を製造することができる。

40

【0057】

本態様 5 に係る製造方法は、本態様 4 において、前記一般式 (II) で表される化合物に変換する工程 2 では、ジメチルスルホキシドを含む溶媒中、臭素を添加した反応系を加熱後に、一般式 (III) で表される化合物を添加して一般式 (III) で表される化合物に臭素を作用させ、次いで、 $R^1 - OH$ (ここで、 R^1 は、式 (IV) 中の R^1 と同一である) を作用させて、前記一般式 (II) で表される化合物を生成することが好ましい。反応系の加熱後にメチルケトン誘導体 (III) を添加することで、発熱を抑制すること

50

ができるため、工程 2 を安全に進行することができる。

【0058】

本態様 6 に係る製造方法は、本態様 4 又は 5 において、前記一般式 (I I) で表される化合物に変換する工程 2 は、尿素、アジピン酸ジヒドラジド及びジブチルヒドロキシルエンからなる群から選択される少なくとも 1 種の共存下にて行うことが好ましい。かかる構成により、工程 2 において反応容器内に付着する白色付着物の発生を抑制することができる。

【0059】

本態様 7 に係る製造方法は、一般式 (I) で表される化合物の製造方法であって、本態様 1 から 6 のいずれかに記載の一般式 (I V) で表される化合物の製造方法を含み、当該製造方法によって得られた前記一般式 (I V) で表される化合物を、無機塩基の共存下にて、1, 2, 4 - トリアゾールを用いて、前記一般式 (I) で表される化合物に変換する工程 3 を含む構成である。かかる構成により、アゾール誘導体 (I) の中間体の製造コストを低減することができるため、アゾール誘導体 (I) の製造コストを低減することができる。

10

【実施例】

【0060】

以下、製造例を示し、本発明を具体的に説明する。尚、本発明はその要旨を越えない限り以下の製造例に限定されるものではない。

【0061】

20

<合成例 1 >

2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 2 - オキシランカルボン酸メチル

(合成例 1 - 1)

2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 2 - オキシ酢酸メチル 0.98 g (3.0 mmol)、ジクロロエタン 4.5 mL をフラスコに加えた後、炭酸カリウム 2.24 g (16.2 mmol)、硫酸ジメチル 1.54 mL (16.2 mmol)、及びジメチルスルホキシド 0.58 mL (8.1 mmol) を加えて 95 のオイルバスで加熱還流撹拌した。反応開始から 2 時間後、水を加え、ジクロロエタンで 2 回抽出し、これを 1 回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黄色液体粗製物 1.06 g を得た。

30

【0062】

この黄色液体粗製物中の標記化合物を NMR によって定量した。その結果、標記化合物の NMR 定量収率は 61% であった。

【0063】

(合成例 1 - 2)

粗 2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 2 - オキシ酢酸メチル 12.90 g (純度 76%、30 mmol)、炭酸カリウム 14.95 g (108 mmol)、及びジクロロエタン 60 mL をフラスコに加えた後、ジメチルスルホキシド 3.84 mL (54 mmol)、及び硫酸ジメチル 10.26 mL (108 mmol) を分割して加えた。反応は 95 のオイルバスを用いて加熱還流下で行った。反応開始から 7.5 時間後、水を加えて分液し、水層をジクロロエタンで 1 回再抽出した後、有機層を合わせて 2 回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、橙色液体粗製物 13.07 g を得た。

40

【0064】

この橙色液体粗製物中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量 (GC 定量) した。その結果、標記化合物の GC 定量収率は 91% であった。

【0065】

(合成例 1 - 3)

粗 2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 2 - オキシ酢酸メチ

50

ル 17.18 g (純度 76%、40 mmol)、炭酸カリウム 13.27 g (96 mmol)、ジメチルスルホキシド 1.8 mL (24 mmol)、及びジクロロエタン 60 mL をフラスコに加えた後、ジメチルスルホキシド 3.4 mL (48 mmol)、及び硫酸ジメチル 7.1 mL (96 mmol) を分割して加えた。反応は 95 のオイルバスを用いて加熱還流下で行った。反応開始から 5 時間後、水を加えて分液し、有機層を 2 回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、橙色液体粗製物 17.50 g を得た。

【0066】

橙色液体粗製物中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量 (GC 定量) した。その結果、標記化合物の GC 定量収率は 97% であった。

【0067】

(合成例 1 - 4)

2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 2 - オキソ酢酸メチル 0.98 g (3.0 mmol)、リン酸カリウム 3.82 g (18.0 mmol)、及びジクロロエタン 6.0 mL をフラスコに加えた後、硫酸ジメチル 0.85 mL (9.0 mmol)、及びジメチルスルホキシド 0.32 mL (4.5 mmol) を分割して加えた。反応は 95 のオイルバスで加熱還流下で行った。反応開始から 7 時間後、水を加え、ジクロロエタンで 2 回抽出し、これを 1 回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、黄色液体粗製物 1.16 g を得た。

【0068】

この黄色液体粗製物中の標記化合物を NMR によって定量した。その結果、標記化合物の NMR 定量収率は 76% であった。

【0069】

<合成例 2>

2 - (2 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 2 - オキソ酢酸メチルの合成

(合成例 2 - 1)

2' - クロロ - 4' - (4 - クロロフェノキシ)アセトフェノン 28.11 g (0.10 mol)、ジメチルスルホキシド 50 mL、及びジクロロエタン 45 mL をフラスコに加えて溶解し氷浴で冷却した後、臭素 19.32 g (0.12 mol) を滴下ロートで加え、ジクロロエタン 5 mL で洗いこみ、内温が 70 になるようにオイルバスで加熱撹拌した。1 時間後、低沸物を留去し、トルエン 50 mL、及びメタノール 50 mL を加えて加熱還流した。1 時間後、トルエン 50 mL を加えて溶液の下層を分離し、下層をトルエンで 1 回再抽出した。上層と再抽出トルエンを合わせて飽和重層水で 1 回洗浄し、1 回水洗し、飽和食塩水で 1 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、橙色液体粗製物 30.83 g を得た。

【0070】

この橙色液体粗製物中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量 (GC 定量) した。その結果、標記化合物の GC 定量収率は 83% であった。

【0071】

(合成例 2 - 2)

ジクロロエタン 100 mL をフラスコに加えた後、臭素 38.36 g (0.24 mol) を滴下ロートで加えて撹拌した。反応容器を氷浴で冷却した後、ジメチルスルホキシド 28.4 mL を滴下ロートで加えた。オイルバスで内温が 70 になるように加熱した後、2' - クロロ - 4' - (4 - クロロフェノキシ)アセトフェノン 56.23 g (0.20 mol) のジメチルスルホキシド 85.2 mL 溶液を滴下ロートで加えた。滴下終了から 1 時間後、ジメチルスルホキシド 7.1 mL を追加した。更に 1 時間後、低沸物を留去し、トルエン 100 mL、及びメタノール 100 mL を加えて加熱還流した。2 時間後、トルエン 100 mL を加えて溶液の下層を分離し、下層をトルエンで 1 回再抽出した。上層と再抽出トルエンを合わせて飽和重層水で 1 回洗浄し、2 回水洗した。溶媒を留去し、橙色液体粗製物 59.29 g を得た。

10

20

30

40

50

【0072】

この橙色液体粗製物中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量（GC定量）した。その結果、標記化合物のGC定量収率は77%であった。

【0073】

（合成例2-3）

尿素18.01g（0.30mol）、及びジクロロエタン468mLをフラスコに加えた後、臭素191.80g（1.20mol）を滴下ロートで加えて攪拌した。反応容器を水浴で冷却した後、ジメチルスルホキシド156.26g（2.00mol）及びジクロロエタン25mLの混合溶液を滴下ロートで加えた。オイルバスで内温が70になるまで内温を見ながら段階的に加熱した後、2'-クロロ-4'-(4-クロロフェノキシ)アセトフェノン283.11g（1.00mol）のジメチルスルホキシド468.77g（6.00mol）溶液を滴下ロートで加えた。滴下終了から1時間後、ジメチルスルホキシド39.07g（0.50mol）及びジクロロエタン6mLを追加した。更に1時間後、低沸物を留去し、トルエン500mL及びメタノール500mLを加えて加熱還流した。3時間後、トルエン500mLを追加して溶液の下層を分離し、下層をトルエンで1回再抽出した。上層と再抽出トルエンを合わせて水で1回、5%重層水で1回、水で1回洗浄した。目的物のトルエン溶液1671.78gを橙色液体として得た。

10

【0074】

この橙色液体中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量（GC定量）した。その結果、標記化合物のGC定量収率は79%であった。

20

【0075】

また、合成例2-3では、合成例2-1及び合成例2-2と比較して、反応容器内に付着する白色付着物の発生を95%以上抑制することができた。

【0076】

（合成例2-4）

ジクロロエタン500mL、及び臭素191.79g（1.20mol）をフラスコに加えた後、内温が65になるまでオイルバスで加熱攪拌した後、尿素18.02g（0.30mol）のジメチルスルホキシド156.28g（2.00mol）溶液を滴下ロートで加えた。その後、2'-クロロ-4'-(4-クロロフェノキシ)アセトフェノン283.68g（純度99.1%、1.00mol）のジメチルスルホキシド351.59g（4.50mol）溶液を滴下ロートで加えた。滴下終了から1時間後、ジメチルスルホキシド39.13g（0.50mol）を追加した。更に2時間後、低沸物を留去し、トルエン500mL及びメタノール500mLを加えて加熱還流した。7時間後、溶液の下層を分離し、下層をトルエンで1回再抽出した。上層と再抽出トルエンを合わせて3回水洗した。目的物のトルエン溶液1261.67gを橙色液体として得た。

30

【0077】

この橙色液体中の標記化合物をガスクロマトグラフィーによって定量（GC定量）した。その結果、標記化合物のGC定量収率は84%であった。

【0078】

<合成例3>

2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸メチルの合成

40

粗2-(2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2-オキシランカルボン酸メチル152.35g（純度74%、0.33mol）、及びN,N-ジメチルアセトアミド154.12gをフラスコに加えた後、1,2,4-トリアゾール34.64g（0.50mol）、及び炭酸カリウム23.09g（0.17mol）を加え、50のオイルバスで加熱攪拌した。0.75時間後、内温を60に昇温した。5時間後、室温まで冷却し、反応液363.71gの内、111.95g（0.10mol相当）を500mLの円筒型セパラブルフラスコに移し、トルエン50mL及び水40mLを加えた後、標記化合物の種晶30mgを加えた。30分後、水160mLを滴下して30分間室

50

温で攪拌した後、6 のシクロヘキサンバスを用いて30分かけてゆっくり冷却し、3時間攪拌を続けた。その後、粗液を吸引ろ過し、水50 mL及びトルエン25 mLを用いて洗浄した。ろ取物を真空検体乾燥機を用いて減圧乾燥し目的物の白色固体粗製物を39.09 g得た。

【0079】

この白色固体粗製物中の標記化合物を高速液体クロマトグラフィーによって定量（HPLC定量）した。その結果、標記化合物のHPLC定量収率は78%であった。また、トリアゾール-1-イル：トリアゾール-4-イル=85：15であった。

【0080】

前記白色固体粗製物36.6 gを、トルエン164.8 gを適宜分割しながら用いて100 で熱時ろ過した。ろ液189 gをフラスコに加え、オイルバスで100 に昇温し、内温が100 に到達してから10分間加熱攪拌した。その後15 /hの速度で92まで冷却した。92 に到達後、標記化合物の種晶159 mgを添加した後、92 で30分攪拌を続けた。その後、75 までは6 /h、75 から55 までは10 /h、55 から5 までは30 /hで冷却を行い、5 到達から2時間攪拌を続けた。粗液を吸引ろ過し、冷トルエン11.3 gで洗浄した。ろ取物を、真空検体乾燥機を用いて減圧乾燥し目的物の白色固体を31.2 g得た。

【0081】

この白色固体粗中の標記化合物を高速液体クロマトグラフィーによって定量（HPLC定量）した。その結果、標記化合物のHPLC定量回収率は94.6%であった。この時トリアゾール-1-イル：トリアゾール-4-イル=95：5であった。

【0082】

トリアゾール-1-イル体（A）、トリアゾール-4-イル体（B）、及び前記トリアゾール-1-イル：トリアゾール-4-イル=95：5混合物（C）の粉末X線回折データを、ゲルマニウム-CuK α 1放射線照射（ $\lambda = 1.5406$ ）を使用して室温にて記録した。2 スキャンを、5° から35°（ステップ幅0.03°）の間で一次元位置感応型検出器を使用することで室温にて実施した。

【0083】

トリアゾール-1-イル体（A）、トリアゾール-4-イル体（B）及び前記トリアゾール-1-イル：トリアゾール-4-イル=95：5混合物（C）のそれぞれの粉末X線パターンを図1～3に示す。また、それぞれの粉末X線回折パターンの2 θ 値を以下の表1に提示する。

10

20

30

40

50

【表 1】

A	B	C
5.97	5.26	5.89
11.91	10.62	11.64
12.78	12.75	11.80
13.48	13.64	12.70
16.09	13.90	13.38
16.77	15.19	15.35
17.27	15.64	16.00
19.00	16.71	16.66
19.63	17.34	17.12
20.39	17.58	18.92
20.89	18.16	19.52
22.02	18.40	20.26
23.46	18.87	20.81
23.83	19.13	23.38
24.40	20.02	23.75
24.61	20.86	24.28
24.80	22.20	24.54
26.22	23.12	24.72
26.82	24.28	26.14
27.27	25.28	26.75
29.45	26.14	27.19
29.95	27.90	29.35
31.42	29.56	29.84
31.87	29.92	31.34
32.50	31.50	31.74
	32.13	32.42
	32.86	33.92
	33.15	34.41
	34.89	

10

20

30

40

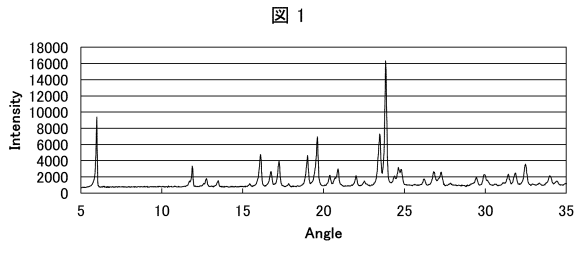
【産業上の利用可能性】

【0084】

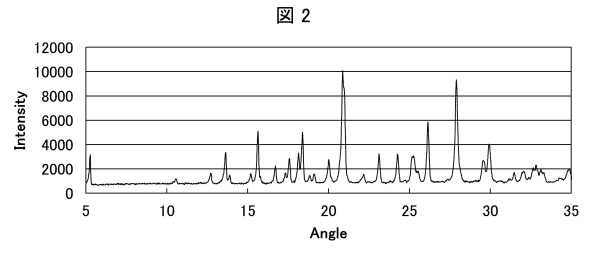
本発明は農薬として有用なアゾール誘導体を合成するための中間体の製造方法として利用することができる。

【 図面 】

【 図 1 】

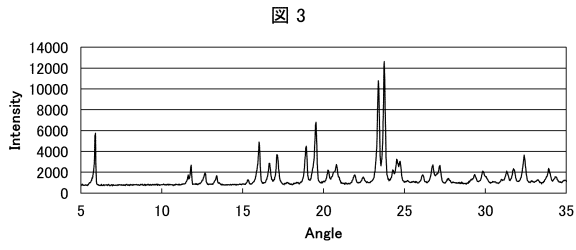


【 図 2 】



10

【 図 3 】



20

30

40

50

フロントページの続き

株式会社クレハ内

(72)発明者 山崎 徹

東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2019/093522(WO, A1)
中国特許出願公開第102491959(CN, A)
特表2012-530110(JP, A)
特表2012-530109(JP, A)
特開昭59-206375(JP, A)
中国特許出願公開第103059004(CN, A)
国際公開第2016/005211(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

C07C

CAplus/REGISTRY/CASREACT(STN)