



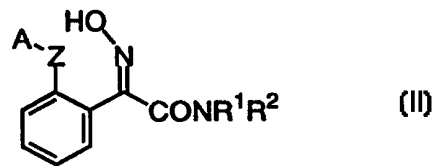
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 249/08, 251/48, B01J 31/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/51567</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月14日(14.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01718</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月1日(01.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/93791 1998年4月7日(07.04.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 榊井盛泰(MASUI, Moriyasu)(JP/JP) 〒512-1216 三重県四日市市桜花台1-21-3 Mie, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈宗太, 外(ASAHINA, Sohta et al.) 〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目2番22号 NSビル Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING HYDROXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING METHOXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVE WITH THE SAME

(54)発明の名称 ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体の製造法、およびそれを用いたメトキシイミノアセトアミド誘導体の製造法



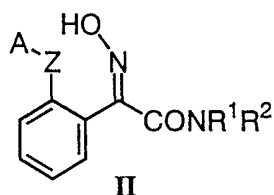
(57) Abstract

A process for producing an (E)-hydroxyiminoacetamide derivative (II) represented by general formula (II), which is an important intermediate for an agricultural bactericide, characterized by using hydroxylamine sulfate as a reagent for converting a phenylglyoxylamide derivative (I) represented by general formula (I) into the corresponding oxime in order to highly selectively produce the (E) isomer.

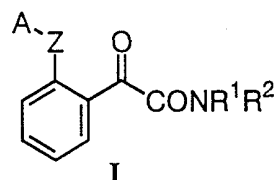
(57)要約

農業用殺菌剤の重要な製造用中間体である一般式

(II) :



で表される (E) -ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体 (II) の製造方法に関し、該 (E) -体を高い選択性で製造するために、一般式 (I) :



で表わされるフェニルグリオキシル酸アミド誘導体 (I) のオキシム化の試薬としてヒドロキシルアミン硫酸塩を用いることを特徴とする。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体の
製造法、およびそれを用いた
メトキシイミノアセトアミド誘導体の製造法

技術分野

本発明は、農業用殺菌剤の重要な製造用中間体であるヒドロキシイミノアセトアミド誘導体の製造法、およびそれを原料にした、メトキシイミノアセトアミド誘導体の製造法に関する。

背景技術

アルコキシイミノアセトアミド誘導体は有用な殺菌剤として知られている（特開平3-246268号公報）。これらの化合物には、オキシム部分にE体、Z体の幾何異性が存在するが、一般的にE体の方がZ体より高い殺菌活性を示すため（早瀬ら、ACS Symposium Series No. 584, p. 343 (1995)）、E体を選択的に製造することが望まれている。従って、その重要な合成中間体であるヒドロキシイミノアセトアミド誘導体の段階で高い（E）-選択性を確保しておくことが必要である。

しかし、その特開平3-246268号公報のヒドロキシルアミンを用いたオキシム化工程では、実施例4等でヒドロキシルアミン塩酸塩が使用されているのみで収率や純度は記載されておらず、また、ヒドロキシルアミン硫酸塩および酸の添加についても記載されていない。

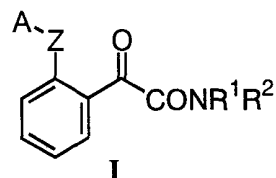
また、特開平 5 - 9 7 7 6 8 号公報においても、フェニルグリオキシル酸アミドにヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させてオキシム化を行いヒドロキシイミノアセトアミドを製造しているが、ヒドロキシルアミン硫酸塩および酸の添加は記載されておらず、またその E / Z 選択性は十分であるとはいえない。

発明の開示

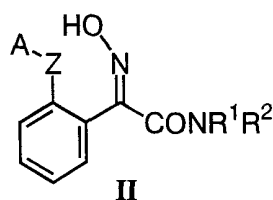
本発明者は、ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体のより優れた製造方法を見出すべく鋭意検討した結果、一般的にヒドロキシルアミン塩酸塩より安価に入手することが可能な、ヒドロキシルアミン硫酸塩をオキシム化の試薬として用い、高い (E) - 選択性でヒドロキシイミノアセトアミド誘導体を製造する方法を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I) :



[式中、Aは置換されていてもよいフェニル基、Zは-O-または-OCH₂-、またはA-Zはメチル基；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示す]で表わされるフェニルグリオキシル酸アミド誘導体 (I) に、ヒドロキシルアミン硫酸塩を反応させることを特徴とする一般式 (II) :



[式中、各記号は前記と同義]で表される(E)-ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体(II)の製造方法、

(2) 反応をさらに酸を添加して行なう、(1)記載の製造方法、

(3) 酸の主成分が塩酸である、(2)記載の製造方法、

(4) 規定度が0.5~1.2である塩酸をフェニルグリオキシル酸アミド誘導体(I)に対して0.1~5当量添加する、(2)記載の製造方法、

(5) 反応をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールよりなる群からなる少なくとも1種が主成分である溶媒中に行なう、

(1)記載の製造方法、

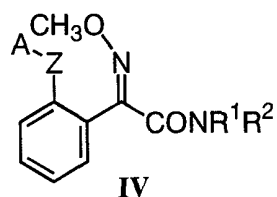
(6) Aがフェニル基であり、Zが-O-である、(1)記載の製造方法、

(7) R¹およびR²のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチルである、(1)記載の製造方法、

(8) (1)~(7)のいずれかに記載の製造方法により得た(E)-ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体(II)に、一般式(III)：



[式中、Lは脱離基を示す]で表わされるメチル化剤(III)を反応させることを特徴とする、一般式(IV)：



[式中、記号は前記と同義] で表わされるメトキシイミノアセトアミド誘導体 (IV) の製造方法、

(9) 反応をトルエンまたはアセトンが主成分である溶媒中で行なう、(8) 記載の製造方法、

(10) 反応を金属炭酸塩または金属水酸化物が主成分である塩基の存在下で行なう、(8) 記載の製造方法、

(11) 反応を相間移動触媒の存在下で行なう、(8) 記載の製造方法、および

(12) メチル化剤がジメチル硫酸である、(8) 記載の製造方法に関する。

本明細書中で用いる用語および記号について以下に説明する。

本明細書中で用いる「低級」なる語は、別に定めのない限り、炭素数 1 ~ 8 個、好ましくは炭素数 1 ~ 6 個、より好ましくは炭素数 1 ~ 4 個の基を表す。

A で示される置換されていてもよいフェニル基は、非置換であってもよいし、以下に示す置換基で置換されていてもよい。その置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基等が挙げられる。該置換基は、フェニル基のいずれの位置に置換されていてもよい。置換基の数は 1 ~ 4 個、好ましくは 1 ~ 3 個であり、これらは同一であっても異なってもよい。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の置換基である低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の置換基である低級アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル等が挙げられる。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の置換基である低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の置換基である低級アルケニルオキシ基としては、例えば、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ等が挙げられる。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の置換基であるハロゲン化低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル等が挙げられる。

なお、上記ハロゲン化低級アルキル基としては、グリニヤール試薬を調製する際に反応性を有しないものが望ましい。

Aで示される置換されていてもよいフェニル基の好ましい具体例としては、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニルおよび

非置換のフェニル等が挙げられる。

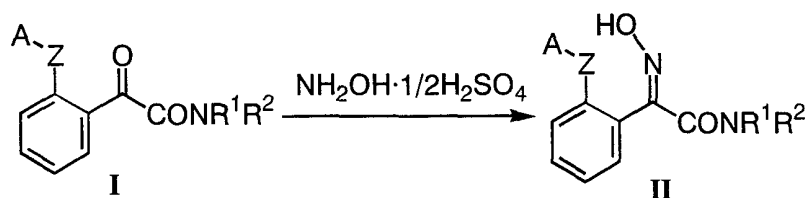
Zは、 $-O-$ 又は $-OCH_2-$ として定義される。Zが $-OCH_2-$ である場合は、 $A-Z-$ で表わされる基には、 $A-CH_2O-$ と $A-OCH_2-$ が含まれる。なお、 $A-Z-$ がメチル基を示す場合がある。 $A-Z-$ で表わされる基としては、Aがフェニル基で、Zが $-O-$ であるもの（フェノキシ基）が特に好ましい。

R^1 、 R^2 は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基として定義される。 R^1 、 R^2 で示される低級アルキル基としては、前記Aで示されるフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基として例示したものと同様のものが挙げられる。 R^1 、 R^2 で示される低級アルコキシ基としては、前記Aで示されるフェニル基に置換されていてもよい低級アルコキシ基として例示したものと同様のものが挙げられる。これらの場合で特に好ましいのは、 R^1 または R^2 のいずれかが水素であり、もう一方がメチルである場合である。

Lで表される脱離基としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）およびメトキシスルホニルオキシ等が挙げられる。

本発明の製造方法を以下でさらに詳しく説明する。

（スキーム1）



ヒドロキシイミノアセトアミド類（II）は、フェニルグリオキシル酸アミド類（I）にヒドロキシルアミン硫

酸塩を適当な溶媒中（単一または混合）で反応させ製造することができる。

ヒドロキシルアミン硫酸塩は、フェニルグリオキシル酸アミド類（I）に対し1～4当量、好ましくは1～2.5当量使用することができる。

使用できる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、炭素数1～6のアルコール類（例、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等）、およびこれらアルコール類と炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、水の混合溶媒が挙げられ、化合物の溶解度や反応の種類等を考慮して適宜選択される。好ましい溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール等が挙げられる。

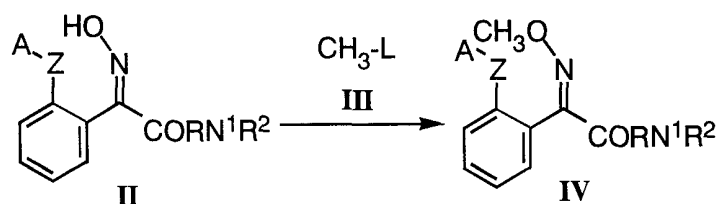
反応温度は、原料、試薬、溶媒等により異なるが、-20℃～160℃、好ましくは-10℃～130℃である。

反応時間は、原料、試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分～48時間程度である。

反応系内に添加される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸等が挙げられる。好ましくは、規定度が0.5～1.2である塩酸が使用され、フェニルグリオキシル酸アミド類（I）に対して0.1～5当量添加する。

得られたヒドロキシイミノアセトアミド類 (II) は、反応液のままか粗製物で、または常法 (例、カラムクロマトグラフィー、再結晶等) により精製して次工程で使用する事ができる。

(スキーム 2)



[式中、各記号は前記と同じ意味を示す。]

即ち、一般式 (IV) で示されるメトキシイミノアセトアミド類は、ヒドロキシイミノアセトアミド類 (II) とメチル化剤 (III) を塩基の存在下、適当な溶媒中 (単一または混合)、反応させ製造することができる。

メチル化剤 (III) としては、ジメチル硫酸、メチルハライド (例、塩化メチル、臭化メチル、ヨウ化メチル等) 等が挙げられる。

本反応において、メチル化剤 (III) は、ヒドロキシイミノアセトアミド類 (II) に対して 1 当量またはそれ以上、好ましくは 1 ~ 3 当量使用することができる。

使用することができる塩基としては、例えば、金属水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、金属炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、金属アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等) 等が挙げられ、メチル化剤 (III) に対して 1 当量またはそれ以上、好ましくは 1 ~ 3 当量使用することができる。

使用できる溶媒としては、反応を阻害しないものであ

れば特に限定されないが、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレン等）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン等）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、水およびそれらの混合溶媒等が挙げられ、化合物の溶解度や反応の種類等を考慮して適宜選択される。好ましい溶媒としては、トルエン、アセトンが挙げられる。

相間移動触媒を添加することにより、より効率良く製造することができる。その相間移動触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド等が挙げられる。

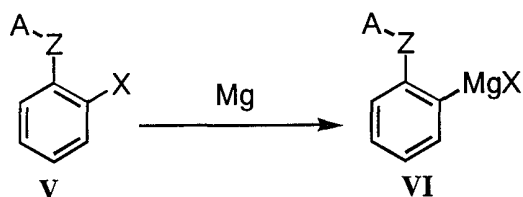
反応温度は原料、試薬、溶媒等により異なるが、 $-30 \sim 150$ ℃、好ましくは $-10 \sim 100$ ℃である。

反応時間は原料、試薬、溶媒、反応温度、化合物等により異なるが30分～70時間反応させればよい。

得られた所望のメトキシイミノアセトアミド類(I V)は、要すれば常法（例、クロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。

本発明の出発物質は、例えば、特開平3-246268号公報、特開平5-97768号公報、特開平5-331124号公報等に記載されているように製造することができる。以下、具体的に説明する。

[参考ステップ1]



[式中、Xはハロゲンを表し、その他の記号は前記と同じ意味を示す。]

即ち、グリニャール試薬(VI)は、適当な溶媒(単一もしくは混合)中、ハロゲン化物(V)にマグネシウムを反応させることにより製造することができる。

通常、ハロゲン化物(V)に対して1~4当量、好ましくは1~2当量のマグネシウムを反応させる。

使用できる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレン等)、飽和炭化水素類(例、シクロヘキサン、ヘキサン等)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)およびそれらの混合溶媒等が挙げられ、化合物の溶解度や反応の種類等を考慮して適宜選択される。好ましくはテトラヒドロフラン、またはテトラヒドロフランを主成分としこれにトルエンまたはキシレンを含む混合溶媒である。

溶媒の使用量は、ハロゲン化物(V)に対して、通常、約1~10重量倍である。

反応温度は通常20℃ないし反応混合物の還流温度、好ましくは30~85℃である。

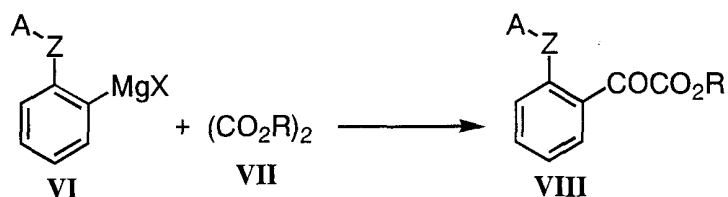
反応時間は10分~24時間、好ましくは30分~10時間である。

必要ならば反応の活性化剤としてヨウ素、1,2-ジブromoエタン、エチルブロミド等を少量用いる。また、グ

リニヤール試薬 (VI) そのものを活性化剤として用いてもよい。それらの量は、ハロゲン化物 (V) に対して 0.001 ~ 0.4 当量、好ましくは 0.005 ~ 0.2 当量である。

得られたグリニヤール試薬 (VI) は、単離してもよいが、通常、反応液のまま次工程で使用することができる。

[参考ステップ 2]



[式中、R は低級アルキル、その他の記号は前記と同じ意味を示す。]

即ち、一般式 (VIII) で示されるフェニルグリオキシル酸エステル類は、グリニヤール試薬 (VI) としゅう酸ジアルキル (VII) を適当な溶媒 (単一もしくは混合) 中で反応させ製造することができる。

反応は、通常、しゅう酸ジアルキル (VII) を約 1 ~ 10 重量倍の適当な溶媒に溶かした溶液中に、グリニヤール試薬 (VI) を適当な溶媒に溶かした溶液を滴下する。

しゅう酸ジアルキル (VII) として、好ましくは、しゅう酸ジメチル、しゅう酸ジエチル、しゅう酸ジ n - プロピル、しゅう酸ジイソプロピル、しゅう酸ジ n - ブチル、しゅう酸ジイソブチル、しゅう酸ジ s e c - ブチル等が挙げられる。グリニヤール試薬 (VI) に対して 1 当量またはそれ以上、好ましくは 1 ~ 3 当量使用することができる。

使用できる溶媒としては、反応を阻害しないものであ

れば特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレン等）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサン等）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）およびそれらの混合溶媒等が挙げられ、化合物の溶解度や反応の種類等を考慮して適宜選択される。好ましくはテトラヒドロフラン、またはテトラヒドロフランを主成分としてこれにトルエンまたはキシレンを含む混合溶媒である。

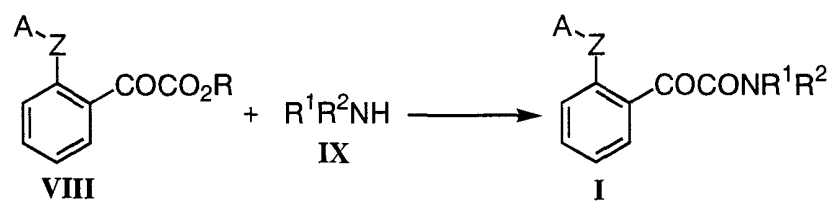
滴下は $-100 \sim 50$ ℃、好ましくは $-80 \sim 10$ ℃にて5分～5時間、好ましくは15分～3時間かけて行う。ついで、必要ならば $-100 \sim 50$ ℃、好ましくは $-80 \sim 10$ ℃にて30分～5時間反応させればよい。

または、逆にグリニャール試薬（VI）の溶液中に、しゅう酸ジアルキル（VII）を約1～10重量倍の溶媒で希釈するか、もしくは希釈せずに滴下して反応させてもよい。該反応条件は、上記と同一である。

得られたフェニルグリオキシル酸エステル類（VIII）は、反応液のまま次工程で使用することができる。

あるいは、反応液を塩酸、硫酸等の酸や塩化アンモニウム等の塩を含有する水で処理した後、粗製物として、または常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）により精製して次工程で使用することができる。

[参考ステップ3]



[式中、各記号は前記と同じ意味を示す]

即ち、一般式 (I) で示されるフェニルグリオキシル酸アミド類は、フェニルグリオキシル酸エステル類 (VIII) とアミン (IX) を無溶媒または適当な溶媒中 (単一もしくは混合)、反応させ製造することができる。反応は、常圧下、加圧下、いずれでも実施できる。

アミン (IX) としては、一級アミン (例、メチルアミン、エチルアミン、*n*-プロピルアミン、メトキシルアミン等)、二級アミン (例、ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジ*n*-プロピルアミン等) およびアンモニアが挙げられる。アミン (IX) の使用量はフェニルグリオキシル酸エステル類 (VIII) を単離せず使用するか、単離して使用するかによっても異なるが、通常フェニルグリオキシル酸エステル類 (VIII) に対して 1 ~ 1.2 当量、好ましくは 1 ~ 8 当量使用することができる。

アミン (IX) は溶媒に溶かしてフェニルグリオキシル酸エステル類 (VIII) に滴下するか、アミン (IX) が液体の場合には溶媒に溶かさず滴下してもよい。また、アミン (IX) が気体の場合には反応溶液中に直接導入してもよい。

アミン (IX) の溶媒としては、例えば、炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等)、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等)、水およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。

フェニルグリオキシル酸エステル類 (VIII) を反応液

のまま使用する場合には、新たな溶媒を追加せずに反応させるか、必要ならば、アミン（IX）の溶媒として例示したものと同様の溶媒に溶かして反応させてもよい。

後処理したフェニルグリオキシル酸エステル類（VIII）を使用する場合の反応溶媒としては、アミン（IX）の溶媒として例示したものと同様の溶媒が挙げられる。

アミン（IX）の滴下および導入は、 $-75 \sim 60$ ℃、好ましくは $-30 \sim 40$ ℃にて、5分～12時間、好ましくは30分～6時間かけて行う。ついで $-50 \sim 100$ ℃、好ましくは $0 \sim 60$ ℃にて、1分～24時間、好ましくは30分～12時間反応させてフェニルグリオキシル酸アミド類（I）を得る。

得られたフェニルグリオキシル酸アミド類（I）は、反応液のままか粗製物で、または常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製して次工程で使用することができる。

発明を実施するための最良の形態

（実施例1）

2-（2-フェノキシフェニル）-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造（I-1）

2-（2-フェノキシフェニル）-2-オキソ-N-メチルアセトアミド 5.11 g（20 mmol）にメタノール 6 ml、ヒドロキシルアミン硫酸塩 1.97 g（24 mmol）、および36%塩酸 2 mlを加え、70℃で2時間攪拌した。室温でさらに16時間攪拌後、水 3 mlを加え1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄後、乾燥して、2-（2-フェノキシフェニル）-

2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミド 5.31 g を白色結晶として得た（収率 98%）。HPLC（YMC A-311, S-5 カラム / MeCN : H₂O = 3 : 7 / 230 nm）による分析の結果、E : Z = 96.5 : 3.5 であることが判明した。

（実施例 2）

2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造 (I-2)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ-N-メチルアセトアミド 5.11 g (20 mmol) にイソプロパノール 6 ml、ヒドロキシルアミン硫酸塩 1.97 g (24 mmol)、および 36% 塩酸 2 ml を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。室温でさらに 15 時間攪拌後、0℃ で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、イソプロパノール-水混液 (1 : 1) および水で順次洗浄後、乾燥して、2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミド 5.31 g を白色結晶として得た（収率 94%）。HPLC による分析の結果、E : Z = 99 : 1 であることが判明した。

（実施例 3）

2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造 (I-3)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ-N-メチルアセトアミド 5.11 g (20 mmol) に n-ブタノール 6 ml、ヒドロキシルアミン硫酸塩 1.97 g (24 mmol)、および 36% 塩酸 2 ml を加え、80℃ で 4 時間攪拌した。室温でさらに 18 時間攪拌後、0℃ で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、冷ブタノー

ルおよび水で順次洗浄後、乾燥して、2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミド5.04gを白色結晶として得た(収率93%)。HPLCによる分析の結果、E:Z=99:1であることが判明した。

(実施例4)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造(I-4)

36%塩酸を1ml用いる以外は、実施例3と同様の方法で反応を行ない、2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミド5.11gを白色結晶として得た(収率94%)。HPLCによる分析の結果、E:Z=99:1であることが判明した。

(実施例5)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造(I-5)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ-N-メチルアセトアミド5.11g(20mmol)にn-ブタノール6ml、水0.6ml、ヒドロキシルアミン硫酸塩1.97g(24mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。室温でさらに18時間攪拌した。反応混合物の一部を取り出し、HPLCによる分析した。その結果、E:Z=91:9であることが判明した。

(実施例6)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造(II-1)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-ヒドロキシイ

ミノ-N-メチルアセトアミド 2.70 g (10 mmol) にトルエン 6 ml、テトラブチルアンモニウムブロミド 0.16 g (0.5 mmol) を加え、これにジメチル硫酸 1.51 g (12 mmol) のトルエン溶液 4 ml と 48% 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 g (12 mmol) を 1.5 時間かけて並注した。室温で 1.5 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2-フェノキシフェニル)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミド 2.67 g を白色結晶として得た (収率 94%)。

(実施例 7)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミドの製造 (II-2)

テトラブチルアンモニウムブロミドを 0.06 g (0.2 mmol) 用いる以外は、実施例 6 と同様の方法で反応を行ない、2-(2-フェノキシフェニル)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミド 2.64 g を白色結晶として得た (収率 93%)。

(参考例 1)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ酢酸 n-ブチルエステルの製造

4 頸フラスコを窒素置換し、マグネシウム 3.16 g (130 mmol) と、テトラヒドロフラン 16.4 ml と、2-クロロジフェニルエーテル 20.46 g (100 mmol) のトルエン溶液 20 ml の約 1/10 量とを加えた。これに、臭化エチル 0.75 ml (10 mmol) を滴下

した後、反応液を70℃に昇温し前記2-クロロジフェニルエーテルのトルエン溶液の残りを滴下ロートから加えた。滴下後、滴下ロートをトルエン10mlで洗浄して洗液を反応液に加え、内温65℃で2時間、76～78℃で3.5時間攪拌した。別のフラスコにしゅう酸ジ-n-ブチル22.25gを入れ氷冷し、内温を0～5℃に保ちながら先の反応液をトルエン20mlと共に滴下した。0～5℃で2時間攪拌した後、2N硫酸を加え反応液を酸性としトルエンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた粗製物を、HPLC(YMC A-311, S-5カラム/M e C N : H₂O = 7 : 3 / 254nm)で分析し、反応収率を求めた。2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ酢酸n-ブチルエステルの収率は90%であった。

(参考例2)

2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ-N-メチルアセトアミドの製造
2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ酢酸n-ブチルエステル597mg(2mmol)をn-ブタノール2mlに溶解し、氷冷下で40%メチルアミン水溶液0.39ml(5mmol)を添加した。室温で1.5時間攪拌後、減圧濃縮し残渣に水30mlを加えてトルエン30mlで2回抽出、水20mlで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して2-(2-フェノキシフェニル)-2-オキソ-N-メチルアセトアミドの粗結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して480mgの結晶を得た(収率94%)。

実施例 1 ~ 5 の結果をまとめて表 1 に示す。

表 1

	オキシム化試薬	溶媒	添加物	条件	収率(%) (E:Z)
実施例1	ヒドロキシルアミン硫酸塩	メタノール	cHCl (1.2 eq)	70°C 2時間 室温16時間	98 (96.5:3.5)
実施例2	ヒドロキシルアミン硫酸塩	イソプロパノール	cHCl (1.2 eq)	80°C 2時間 室温15時間	94 (99:1)
実施例3	ヒドロキシルアミン硫酸塩	n-ブタノール	cHCl (1.2 eq)	80°C 4時間 室温18時間	93 (99:1)
実施例4	ヒドロキシルアミン硫酸塩	n-ブタノール	cHCl (0.6 eq)	80°C 4時間 室温18時間	94 (99:1)
実施例5	ヒドロキシルアミン硫酸塩	n-ブタノール	H ₂ O 0.6ml	80°C 4時間 室温18時間	- (91:9)

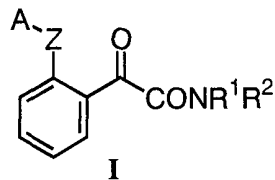
(考 察)

表 1 に示されるごとく、フェニルグリオキシル酸アミド誘導体 (I) とヒドロキシルアミン硫酸塩との反応においては、反応系内に酸を添加することにより、ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体 (II) の高い (E) - 選択性が確保されるが、観察された (E) - 選択性は、塩酸により (Z) - 体が (E) - 体へ異性化する効果と、塩酸に含まれる水により (E) - 体の結晶を析出させる効果によるもの考えられる。

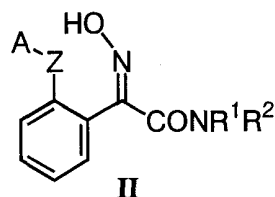
本発明により、(E) - 体のヒドロキシイミノアセトアミド誘導体を、高い選択性で、経済的に製造することができる。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



[式中、Aは置換されていてもよいフェニル基、Zは-O-または-OCH₂-、またはA-Zはメチル基；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示す]で表わされるフェニルグリオキシル酸アミド誘導体 (I) に、ヒドロキシルアミン硫酸塩を反応させることを特徴とする一般式 (II) :



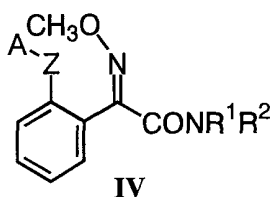
- [式中、各記号は前記と同義]で表される (E) - ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体 (II) の製造方法。
2. 反応をさらに酸を添加して行なう、請求の範囲第1項記載の製造方法。
 3. 酸の主成分が塩酸である、請求の範囲第2項記載の製造方法。
 4. 規定度が0.5~1.2である塩酸をフェニルグリオキシル酸アミド誘導体 (I) に対して0.1~5当量添加する、請求の範囲第2項記載の製造方法。
 5. 反応をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはイソブタノ

ールよりなる群から選ばれる少なくとも1種が主成分である溶媒中に行なう、請求の範囲第1項記載の製造方法。

6. Aがフェニル基であり、Zが-O-である、請求の範囲第1項記載の製造方法。
7. R¹およびR²のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチルである、請求の範囲第1項記載の製造方法。
8. 請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の製造方法により得た(E)-ヒドロキシイミノアセトアミド誘導体(II)に、一般式(III)：



[式中、Lは脱離基を示す]で表わされるメチル化剤(III)を反応させることを特徴とする、一般式(IV)：



[式中、記号は前記と同義]で表わされるメトキシイミノアセトアミド誘導体(IV)の製造方法。

9. 反応をトルエンまたはアセトンが主成分である溶媒中に行なう、請求の範囲第8項記載の製造方法。
10. 反応を金属炭酸塩または金属水酸化物が主成分である塩基の存在下で行なう、請求の範囲第8項記載の製造方法。
11. 反応を相間移動触媒の存在下で行なう、請求の範囲第8項記載の製造方法。
12. メチル化剤がジメチル硫酸である、請求の範囲第8項記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/01718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07C249/08, 251/48, B01J31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07C249/08, 251/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-219986, A (Shionogi & Co., Ltd.), 9 August, 1994 (09. 08. 94),	1, 5-12
A	Page 17, Par. No. [0092] ; Example 23 ; Par. No. [0094] ; Example 25 ; page 11, Par. No. [0060] ; page 10, Par. No. [0057] & EP, 596692, A2 & CA, 2102078, A & BR, 9304452, A & ZA, 9308172, A & US, 5442063, A & AU, 671673, B & US, 5627284, A & DE, 69311260, E & ES, 2105130, T3 & AU, 687692, B	2-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
14 June, 1999 (14. 06. 99)

Date of mailing of the international search report
22 June, 1999 (22. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07C249/08, 251/48, B01J31/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07C249/08, 251/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

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	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-219986, A (塩野義製薬株式会社) 9. 8月. 1994 (09. 08. 94)	1, 5-12
A	第17頁【0092】実施例23, 【0094】実施例25, 第11頁【0060】, 第10頁【0057】 &EP, 596692, A2 &CA, 2102078, A &BR, 9304452, A &ZA, 9308172, A &US, 5442063, A &AU, 671673, B &US, 5627284, A &DE, 69311260, E &ES, 2105130, T3 &AU, 687692, B	2-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日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文献

国際調査を完了した日 14. 06. 99	国際調査報告の発送日 22.06.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 爾見 武志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443