(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110461821 A
(43)申请公布日 2019.11.15

(21)申请号 201880021903.4

(22)申请日 2018.03.23

(30)优先权数据
2017-061336 2017.03.27 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2018/011583 2018.03.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/180944 JA 2018.10.04

(71)申请人 AGC株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 清水翔太 泽口正纪

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
代理人 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.
C07D 231/14(2006.01)

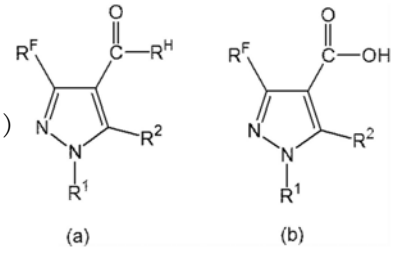
权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

含卤素吡唑羧酸的制造方法

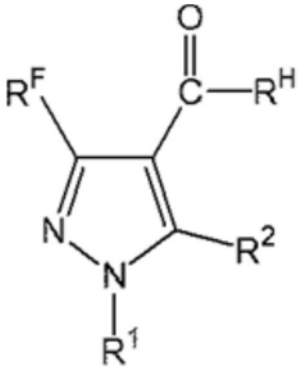
(57)摘要

本发明提供一种可以更为简便高效地制造作为医农药中间体有用的含卤素吡唑羧酸的、工业上优异的制造方法。本发明涉及一种式(b)所示化合物的制造方法，其中，在包含过渡金属原子的化合物的存在下，使式(a)所示化合物与氧气反应而得到式(b)所示化合物。(式中的各符号如说明书所述。)

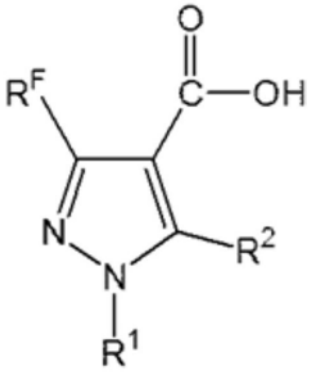


CN 110461821 A

1.一种式(b)所示化合物的制造方法,其特征在于,在包含过渡金属原子的化合物的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应而得到式(b)所示化合物,



(a)



(b)

式中,R^1为碳数1～3的烷基,R^2为氢原子或卤素原子,R^F为碳数1～3的卤代烷基,R^H为C_mH_{2m+1},m为1～3的整数。

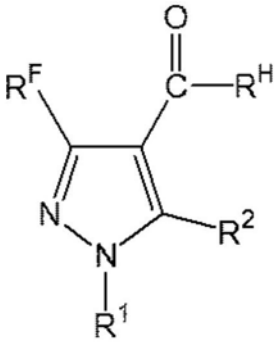
2.根据权利要求1所述的制造方法,其中,所述包含过渡金属原子的化合物为包含Mn、Co、Fe、Cu、或Ni的化合物。

3.根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,所述包含过渡金属原子10的化合物为过渡金属的硝酸盐、过渡金属的硫酸盐、过渡金属的醋酸盐、过渡金属的碳酸盐、或过渡金属的磷酸盐。

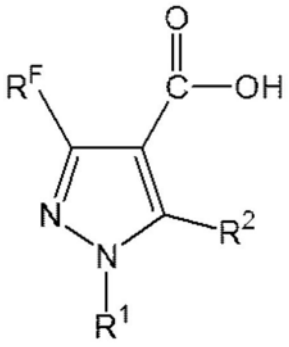
4.根据权利要求1～3中任一项所述的制造方法,其中,进而在羧酸的存在下,使所述式(a)所示化合物与氧气反应。

5.根据权利要求1～4中任一项所述的制造方法,其中,进而在硝酸、硝酸的碱金属盐或硝酸的碱土金属盐中任意者的存在下,使所述式(a)所示化合物与氧气反应。

6.一种式(b)所示化合物的制造方法,其特征在于,在碱的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应而得到式(b)所示化合物,



(a)



(b)

式中,R^1为碳数1～3的烷基,R^2为氢原子或卤素原子,R^F为碳数1～3的卤代烷基,R^H为C_mH_{2m+1},m为1～3的整数。

7.根据权利要求6所述的制造方法,其中,在式(a)所示化合物与氧气反应后,进一步与酸作用。

8.根据权利要求6或7所述的制造方法,其中,进而在有机溶剂的存在下,使式(a)所示

化合物与氧气反应。

9.根据权利要求6～8中任一项所述的制造方法，其中，进而在水的存在下，使式(a)所示化合物与氧气反应。

10.根据权利要求6～9中任一项所述的制造方法，其中，所述碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

含卤素吡唑羧酸的制造方法

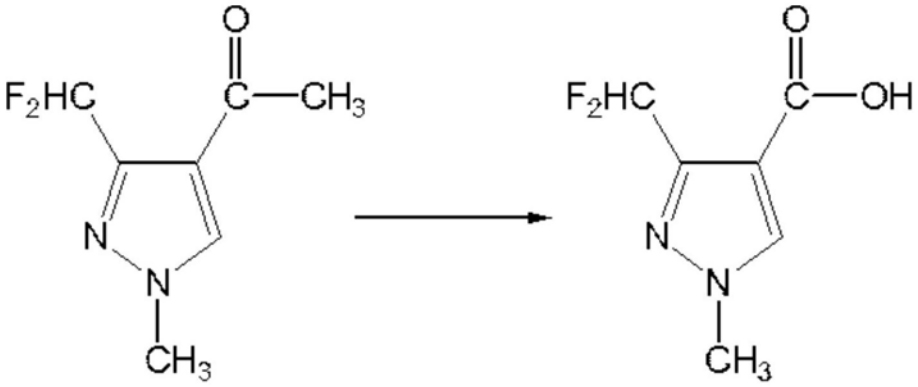
技术领域

[0001] 本发明涉及作为医农药中间体有用的含卤素吡唑羧酸(优选含氟吡唑羧酸)的制造方法。

背景技术

[0002] 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸等含卤素吡唑羧酸为吡唑基甲酰苯胺系杀菌剂的有用的中间体。

[0003] 专利文献1中公开了一种在水的存在下,使下式(a^1)所示化合物与次氯酸钠反应而得到下式(b^1)所示化合物的方法。

[0004] 

(a^1) (b^1)

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开公报第2016/152886号小册子

发明内容

[0008] 发明要解决的问题

[0009] 专利文献1中公开的使用次氯酸钠的方式中,通常使用包含次氯酸钠的水溶液。

[0010] 另一方面,在上述那样的水溶液中无法提高次氯酸钠的浓度,必须使用大量的水溶液。因此,反应后的废水处理较为费事,从工业上的观点来看不理想。

[0011] 本发明的课题为,提供可以更为简便高效地制造作为医农药中间体有用的含卤素吡唑羧酸的、工业上优异的制造方法。

[0012] 用于解决问题的方案

[0013] 本发明人等深入研究结果发现,在规定的化合物的存在下使用氧气时,可解决上述问题。

[0014] 即,本发明为包含以下发明的发明。

[0015] (1)一种式(b)所示化合物的制造方法,其特征在于,在包含过渡金属原子的化合物的存在下,使后述式(a)所示化合物与氧气反应而得到后述式(b)所示化合物。

[0016] (2)根据(1)所述的制造方法,其中,包含过渡金属原子的化合物为包含Mn、Co、Fe、Cu、或Ni的化合物。

[0017] (3)根据(1)或(2)所述的制造方法,其中,包含过渡金属原子的化合物为过渡金属的硝酸盐、过渡金属的硫酸盐、过渡金属的醋酸盐、过渡金属的碳酸盐、或过渡金属的磷酸盐。

[0018] (4)根据(1)～(3)中任一项所述的制造方法,其中,进而在羧酸的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应。

[0019] (5)根据(1)～(4)中任一项所述的制造方法,其中,进而在硝酸、硝酸的碱金属盐或硝酸的碱土金属盐中任意者的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应。

[0020] (6)一种式(b)所示化合物的制造方法,其特征在于,在碱的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应而得到式(b)所示化合物。

[0021] (7)根据(6)所述的制造方法,其中,在式(a)所示化合物与氧气反应后,进一步与酸作用。

[0022] (8)根据(6)或(7)所述的制造方法,其中,进而在有机溶剂的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应。

[0023] (9)根据(6)～(8)中任一项所述的制造方法,其中,进而在水的存在下,使式(a)所示化合物与氧气反应。

[0024] (10)根据(6)～(9)中任一项所述的制造方法,其中,所述碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

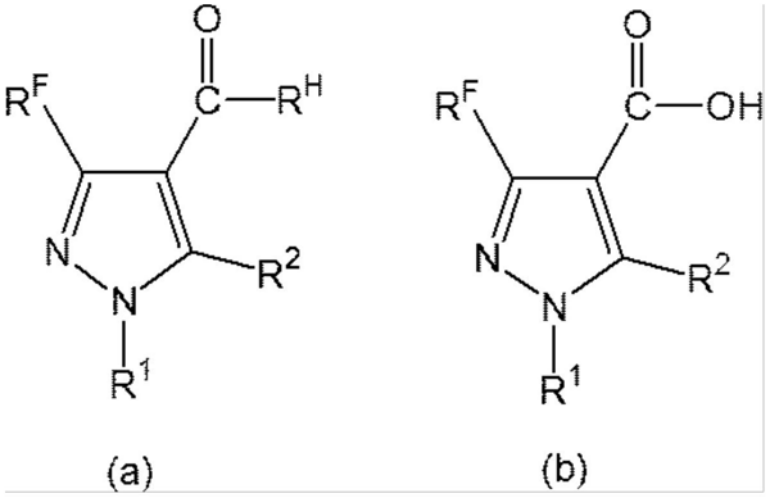
[0025] 发明的效果

[0026] 通过本发明,可提供可以更为简便高效地制造作为医农药中间体有用的含卤素吡唑羧酸的、工业上优异的制造方法。

具体实施方式

[0027] 以下对本发明进行详细说明。需要说明的是,本说明书中使用“～”表示的数值范围是指包含记载于“～”前后的数值作为下限值和上限值的范围。

[0028] 本发明的第1实施方式提供一种化合物(b)的制造方法,其中,在包含过渡金属原子的化合物(以下记作“化合物M”。)的存在下,使式(a)所示化合物(以下记作“化合物(a)”。)与氧气反应而得到式(b)所示化合物(以下记作“化合物(b)”。)。

[0029] 

[0030] 式中，R^1为碳数1～3的烷基，优选甲基。

[0031] R^2为氢原子或卤素原子。作为卤素原子的具体例，可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。R^2优选氢原子。

[0032] R^F为碳数1～3的卤代烷基。卤代烷基表示烷基的1个以上氢原子被卤素原子取代而成的基团。作为卤素原子的具体例，可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0033] 作为R^F的具体例，可举出单卤代甲基(例如氟甲基、氯甲基)、二卤代甲基(例如二氟甲基、二氯甲基)、三卤代甲基(例如三氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基)、单卤代乙基(例如2-氟乙基、2-氯乙基)及二卤代乙基(例如2,2-二氟乙基、2,2-二氯乙基)。

[0034] R^F优选单卤代甲基、二卤代甲基或三卤代甲基，更优选二卤代甲基或三卤代甲基，进一步优选二氟甲基、二氯氟甲基或氯二氟甲基，特别优选二氟甲基。

[0035] R^H为C_mH_{2m+1}，m为1～3的整数。

[0036] m优选为1或2，更优选为1。即R^H优选CH_3或C_2H_5，更优选CH_3。

[0037] 作为化合物M，优选包含Mn、Co、Fe、Cu、或Ni的化合物，更优选包含Mn的化合物。

[0038] 作为化合物M的形式，可举出，过渡金属的硝酸盐、过渡金属的硫酸盐、过渡金属的醋酸盐、过渡金属的碳酸盐、过渡金属的磷酸盐、过渡金属的氢氧化物、过渡金属的卤化物(氯化物、溴化物、氟化物等)、及过渡金属的氧化物。需要说明的是，化合物M也可以说是包含过渡金属离子的离子化合物。其中，从反应的转化率更优异的观点来看，优选过渡金属的硝酸盐、过渡金属的硫酸盐、过渡金属的醋酸盐、过渡金属的碳酸盐、或过渡金属的磷酸盐，更优选过渡金属的硝酸盐，进一步优选$Mn(NO_3)_2$、$Co(NO_3)_2$、$Fe(NO_3)_3$、$Cu(NO_3)_2$、或$Ni(NO_3)_2$，特别优选$Mn(NO_3)_2$。化合物M可以以水合物的形式使用。

[0039] 对于化合物M的用量，从反应的转化率的观点来看，优选相对于化合物(a)为0.001摩尔当量以上，从抑制副反应的观点来看，优选为2摩尔当量以下，更优选为0.001～2.0摩尔当量，进一步优选为0.01～1.2摩尔当量。

[0040] 另外，化合物M可以单独使用1种，也可以组合使用2种以上。

[0041] 上述反应可以通过向化合物(a)与化合物M的混合物供给氧气而实施。

[0042] 在混合化合物(a)与化合物M时，可以将二者一次性混合，也可以将化合物(a)和化合物M中的一者分次加入另一者中而混合二者。

[0043] 第1实施方式中，上述反应优选进而在羧酸的存在下实施。即，上述反应优选在化

合物M及羧酸的存在下实施。使用羧酸时，反应的转化率进一步提高。

[0044] 羧酸优选具有1个以上羧基的烷基羧酸。烷基羧酸可以为直链状，也可以为支链状，还可以为环状。

[0045] 烷基羧酸优选碳数1～10的烷基羧酸。

[0046] 作为烷基羧酸的具体例，可举出乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、特戊酸、3-甲基丁酸及环己烷羧酸。从反应的收率良好的方面来看，更优选乙酸、戊酸、己酸或辛酸。

[0047] 作为化合物M及羧酸的组合，优选：选自由$Mn(NO_3)_2$、$Co(NO_3)_2$、$Fe(NO_3)_3$、$Cu(NO_3)_2$、及$Ni(NO_3)_2$组成的组中的1种化合物M、及选自由乙酸、戊酸、己酸及辛酸组成的组中的1种羧酸的组合，从收率的观点来看，更优选$Mn(NO_3)_2$及乙酸的组合、$Mn(NO_3)_2$及戊酸的组合、$Mn(NO_3)_2$及己酸的组合、或$Mn(NO_3)_2$及辛酸的组合。

[0048] 对于羧酸的用量，从反应的转化率的观点来看，优选相对于化合物(a)为1～1000质量倍，从抑制副反应的观点来看，更优选为1.2～100质量倍，更优选为2.0～30质量倍。

[0049] 另外，羧酸可以单独使用1种，也可以组合使用2种以上。

[0050] 在化合物M及羧酸的存在下实施上述反应的情况下，通过向化合物(a)、化合物M及羧酸的混合物供给氧气而实施为宜。

[0051] 第1实施方式中，从反应易于被加速、易于以短时间进行反应的点来看，上述反应优选进而在硝酸、硝酸的碱金属盐或硝酸的碱土金属盐中任意者的存在下实施。更优选在化合物M、羧酸及硝酸的存在下、在化合物M、羧酸及硝酸的碱金属盐的存在下、或在化合物M、羧酸及硝酸的碱土金属盐的存在下实施，从反应更易于被加速的点来看，进一步优选在化合物M、羧酸及硝酸的存在下实施。

[0052] 作为形成硝酸的碱金属盐的碱金属离子，优选Li^+、Na^+、K^+、Rb^+或Cs^+，从反应性良好、获取容易的点出发，更优选Na^+或K^+。

[0053] 作为硝酸的碱金属盐的具体例，可举出$Li(NO_3)$、$Na(NO_3)$、$K(NO_3)$、$Rb(NO_3)$及$Cs(NO_3)$。

[0054] 作为形成硝酸的碱土金属盐的碱土金属离子，优选Mg^{2+}、Ca^{2+}或Ba^{2+}，从反应性良好、获取容易的观点出发，更优选Ca^{2+}。

[0055] 作为硝酸的碱土金属盐的具体例，可举出$Mg(NO_3)_2$、$Ca(NO_3)_2$及$Ba(NO_3)_2$。

[0056] 对于硝酸的用量，从反应的转化率的观点来看，优选相对于化合物(a)为0.001摩尔当量～1.0摩尔当量，从抑制副反应的观点来看，更优选为0.002摩尔当量～0.5摩尔当量。

[0057] 对于硝酸的碱金属盐或硝酸的碱土金属盐的用量，从反应的转化率的观点来看，优选相对于化合物(a)为0.001摩尔当量～1.0摩尔当量，从抑制副反应的观点来看，更优选为0.002摩尔当量～0.5摩尔当量。

[0058] 作为化合物M、羧酸及硝酸的组合，优选：选自由$Mn(NO_3)_2$、$Co(NO_3)2$、$Fe(NO_3)_3$、$Cu(NO_3)_2$、及$Ni(NO_3)_2$组成的组中的1种化合物M，选自由乙酸、戊酸、己酸及辛酸组成的组中的1种羧酸、及硝酸的组合，从收率的观点来看，更优选$Mn(NO_3)_2$、乙酸及硝酸的组合、$Mn(NO_3)_2$、戊酸及硝酸的组合、$Mn(NO_3)_2$、己酸及硝酸的组合、$Mn(NO_3)_2$、辛酸及硝酸的组合。

[0059] 在化合物M、羧酸、及硝酸、硝酸的碱金属盐或硝酸的碱土金属盐中任意者的存在下实施上述反应的情况下，通过向化合物(a)、化合物M、羧酸、及硝酸、硝酸的碱金属盐或硝

酸的碱土金属盐中任意者的混合物供给氧气而实施为宜。

[0060] 第1实施方式中，氧气可以以与其他气体的混合气体的方式来供给。

[0061] 对于氧气的供给量，从反应的转化率的观点来看，相对于1摩尔化合物(a)，优选为0.1ml/分钟以上，从经济性的观点来看，优选为300ml/分钟以下。

[0062] 从抑制副反应而使反应高效地进行的观点来看，第1实施方式中的反应温度优选为-20℃～+200℃，更优选为0℃～160℃。

[0063] 作为从反应后的体系中分离化合物(b)的方法，可举出例如溶剂提取及析晶。

[0064] 本发明的第2实施方式提供一种化合物(b)的制造方法，其中，在碱的存在下使化合物(a)与氧气反应而得到化合物(b)。

[0065] 作为碱的具体例，可举出氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾及叔丁醇钾，优选氢氧化钠或氢氧化钾，特别优选氢氧化钠。

[0066] 上述反应通过向化合物(a)与碱的混合物供给氧气而实施为宜。

[0067] 在混合化合物(a)与碱时，可以将二者一次性混合，也可以将化合物(a)及碱中的一者分次加入另一者中而混合二者。

[0068] 对于碱的用量，从反应的转化率的观点来看，相对于化合物(a)优选为0.8摩尔当量以上，从抑制副反应的观点来看，优选为10摩尔当量以下，更优选为0.8～10摩尔当量，进一步优选为0.9～5.0摩尔当量。

[0069] 另外，碱可以单独使用1种，也可以组合使用2种以上。

[0070] 第2实施方式中，上述反应优选进而在水的存在下实施。即，上述反应优选在碱及水的存在下实施。使用水时，反应的转化率进一步提高。

[0071] 对于水的用量，从反应的转化率的观点来看，相对于化合物(a)优选为0.01摩尔当量以上，从抑制副反应的观点来看，优选为500摩尔当量以下，更优选为0.01～500摩尔当量，进一步优选为0.1～100摩尔当量。

[0072] 在碱及水的存在下实施上述反应的情况下，通过向化合物(a)、碱及水的混合物供给氧气而实施为宜。

[0073] 第2实施方式中，上述反应可以进而在有机溶剂的存在下实施。

[0074] 作为有机溶剂，可举出极性有机溶剂，优选叔丁醇、叔戊醇、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、N,N-二甲基丙烯基脲、环丁砜、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮或N-甲基-2-吡咯烷酮，进一步优选叔丁醇、叔戊醇、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜或N-甲基-2-吡咯烷酮，特别优选叔丁醇、叔戊醇、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或N-甲基-2-吡咯烷酮。该情况下，化合物(a)的溶解性提高，反应容易高效地进行。

[0075] 在碱及有机溶剂的存在下实施上述反应的情况下，通过向化合物(a)、碱及有机溶剂的混合物供给氧气而实施为宜。

[0076] 第2实施方式中，氧气可以以与其他气体的混合气体的方式供给。

[0077] 对于氧气的供给量，从反应的转化率的观点来看，相对于1摩尔化合物(a)，优选为0.1ml/分钟以上，从经济性的观点来看，优选为300ml/分钟以下。

[0078] 从抑制副反应而使反应高效地进行的观点来看，第2实施方式中反应温度优选为-20℃～+200℃，更优选为0℃～160℃。

[0079] 第2实施方式中，优选在反应结束后使通过上述反应所得的产物与酸作用。

[0080] 该产物可以分离后与酸作用，但从简便性的观点来看，优选使反应混合物直接与酸作用而不进行分离。

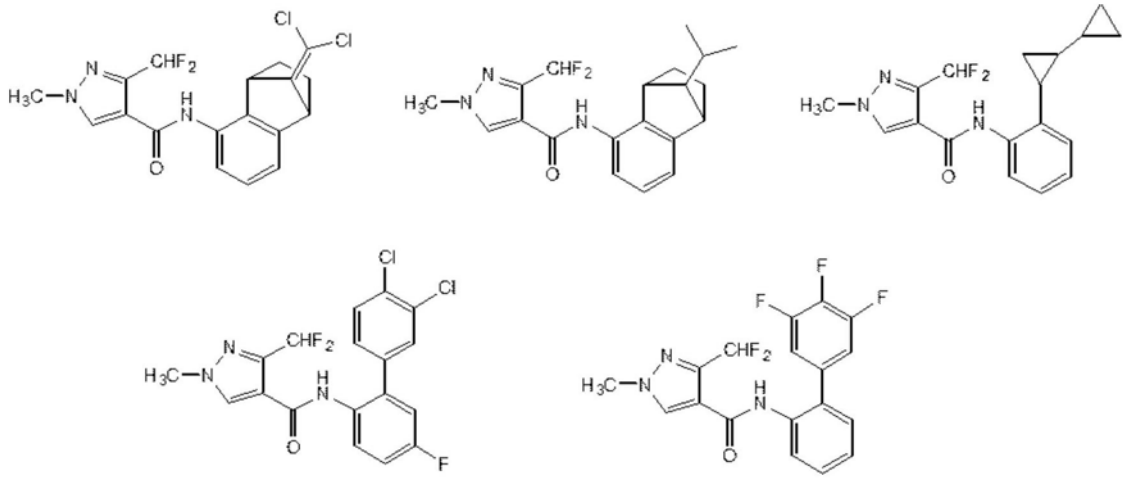
[0081] 作为上述酸的具体例，可举出硫酸、氯化氢、盐酸及硝酸。

[0082] 作为使产物与上述酸作用的方法，可举出将产物与上述酸混合的方法。

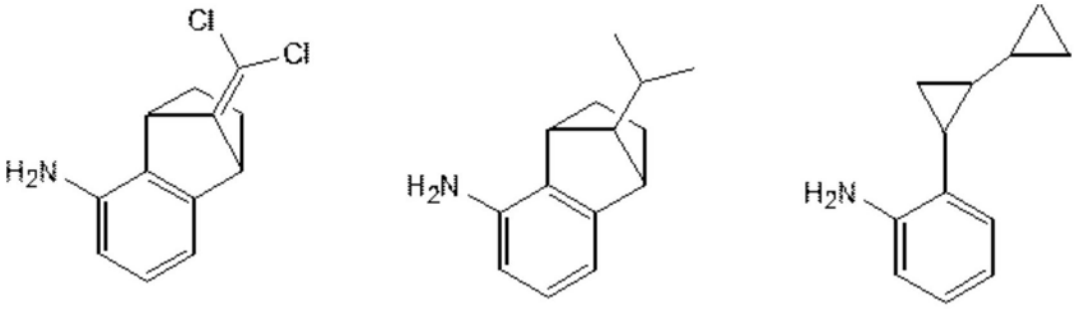
[0083] 作为从反应后的体系中分离化合物(b)的方法，可举出例如溶剂提取及析晶。

[0084] 化合物(b)作为抗菌剂、杀菌剂或医农药原料药的中间体是有用的，例如作为以下抗菌剂、杀菌剂或医农药原料药的中间体有用。

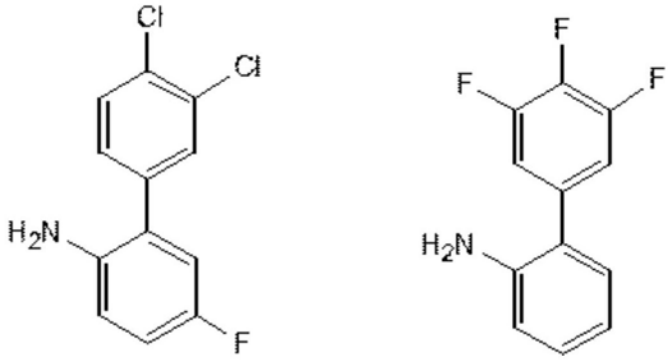
[0085]



[0086] 作为使用化合物(b)而制造抗菌剂、杀菌剂或医农药原料药化合物的方法，可例示出Bioorganic&Medicinal Chemistry 24(2016)，p.317-341、Chem.Rev.114(2014)，p.7079所述的方法。具体而言，可举出例如以下方法：使化合物(b)与亚硫酰氯反应而得到化合物(b)的羧基被转化成酰氯基团的化合物，接着使该化合物与以下例示出的各个胺类化合物反应。



[0087]



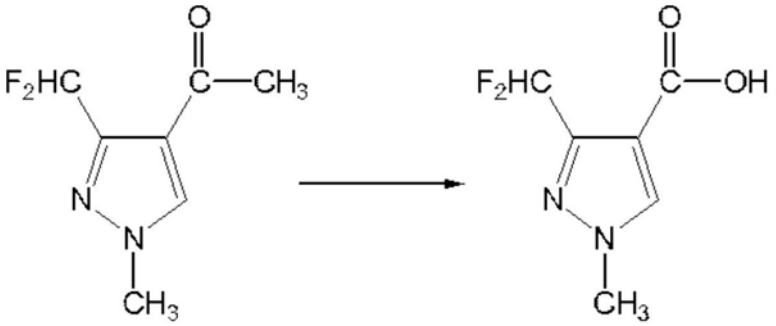
[0088] 通过本发明的制造方法，与现有技术相比，可减少废液量并高效地制造化合物(b)。即，本发明实质上不会副产由现有技术中公开的基于次氯酸钠的氧化反应而副产的氯代烷烃(氯仿等)。因此，通过本发明的制造方法，可比现有技术更高效地制造抗菌剂、杀菌剂或医农药原料药。

[0089] 实施例

[0090] 以下通过实施例说明本发明，但本发明并不限于这些实施例。

[0091] 例1～13为实施例，例14为比较例。将结果示于表1。

[0092] [例1]

[0093] 

(a^1) (b^1)

[0094] 将化合物(a^1)(1.0g)、硝酸锰(II)六水合物(0.30g、相对于化合物(a^1)为20mol%)、己酸(10g)的混合液加热至100℃，以10ml/分钟向混合液中吹入氧气与氮气的混合气体(氧气浓度：21%)。通过基于HPLC的反应追踪而确认作为目标物的化合物(b^1)的生成。以100℃加热混合液8小时后，进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(b^1)的收率为95%。另外，将反应粗液冷却至25℃，通过过滤而回收析出的固体物质。用氯仿及水清洗所得固体物质，得到纯度99%(HPLC分析)的化合物(b^1)。

[0095] [例2]

[0096] 除将硝酸锰(II)六水合物变更为硝酸铁(III)九水合物(0.44g、相对于化合物(a^1)为20mol%)以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。

[0097] [例3]

[0098] 除将硝酸锰(II)六水合物变更为硝酸钴(II)六水合物(0.32g、相对于化合物(a^1)为20mol%)以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。

[0099] [例4]

[0100] 除将硝酸锰(II)六水合物变更为硝酸镍(II)六水合物(0.31g、相对于化合物(a^1)为20mol%)以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。

[0101] [例5]

[0102] 除将硝酸锰(II)六水合物变更为硝酸铜(II)三水合物(0.27g、相对于化合物(a^1)为20mol%)以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。

[0103] [例6]

[0104] 除将己酸变更为乙酸以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。需要说明的是，通过基于HPLC的定量分析，化合物(b^1)的收率为97%。

[0105] [例7]

[0106] 除将己酸变更为戊酸、加热时间由8小时变更为6小时以外，以与实施例1同样的步骤得到化合物(b^1)。需要说明的是，通过基于HPLC的定量分析，化合物(b^1)的收率为97％。

[0107] [例8]

[0108] 除将己酸变更为辛酸、混合液的加热温度由100℃变更为110℃、加热时间由8小时变更为10小时以外，以与例1同样的步骤得到化合物(b^1)。进行基于HPLC的定量分析的结果为，化合物(a^1)的转化率为52％，化合物(b^1)的收率为51％。

[0109] [例9]

[0110] 除采用化合物(a^1)(5.0g)、硝酸锰(II)六水合物(1.98g、相对于化合物(a^1)为20mol％)、辛酸(44g)，将加热时间由8小时变更为27小时以外，以与例1同样的步骤得到化合物(b^1)。进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(a^1)的转化率为98％，化合物(b^1)的收率为90％。

[0111] [例10]

[0112] 将化合物(a^1)(6.0g)、硝酸锰(II)六水合物(1.65g、相对于化合物(a^1)为20mol％)、辛酸(53g)，70％硝酸(0.24g、相对于化合物(a^1)为20mol％)的混合液加热至100℃，以10ml/分钟向混合液中吹入氧气与氮气的混合气体(氧气浓度:21％)。以100℃加热混合液15小时后，进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(a^1)的转化率为97％，化合物(b^1)的收率为94％。

[0113] [例11]

[0114] 除采用化合物(a^1)(8.0g)、硝酸锰(II)六水合物(0.52g、相对于化合物(a^1)为4mol％)、辛酸(70g)、70％硝酸(0.63g、相对于化合物(a^1)为6mol％)，将加热时间由15小时变更为17小时以外，以与例10同样的步骤得到化合物(b^1)。进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(a^1)的转化率为97％，化合物(b^1)的收率为97％。

[0115] [例12]

[0116] 将化合物(a^1)(1.0g)、氢氧化钠(1.1g)、N-甲基-2-吡咯烷酮(135g)的混合液加热至40℃，以1500ml/分钟向混合液中吹入氧气与氮气的混合气体(氧气浓度:21％)。通过基于HPLC的反应追踪而确认作为目标物的化合物(b^1)的生成。以40℃加热混合液14小时后，进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(b^1)的收率为69％。另外，通过减压蒸馏从反应液中去除N-甲基-2-吡咯烷酮，接着加入水使固体溶解，进而加入氯仿并分液。向分液后的水层加入硫酸而使固体析出后，过滤并回收固体成分。水洗固体成分并进行分析，结果确认为HPLC纯度99％的化合物(b^1)。

[0117] [例13]

[0118] 将化合物(a^1)(1.0g)、氢氧化钠(0.92g)、N-甲基-2-吡咯烷酮(135g)、水(0.38g、相对于化合物(a^1)为4摩尔当量)的混合液加热至40℃，以100ml/分钟向混合液中吹入氧气与氮气的混合气体(氧气浓度:21％)。通过基于HPLC的反应追踪来确认作为目标物的化合物(b^1)的生成。以40℃加热混合液23小时后，进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(b^1)的收率为80％。进而以70℃加热混合液3小时后，进行基于HPLC的定量分析，结果化合物(b^1)的收率为83％。

[0119] [例14]

[0120] 将化合物(a^1)及己酸的混合液加热至100℃，以10mL/分钟向混合液中吹入氧气与

氮气的混合气体(氧气浓度:21%)。基于HPLC的反应追踪的结果,作为目标物的化合物(b^1)的生成在检测限以下,因此未观测到。

[0121] [表1]

[0122]

	化合物M		酸或碱	温度	加热时间	收率
	种类	[mol%]	种类	[℃]	[hr]	[%]
例1	$Mn(NO_3)_2$	20	己酸	100	8	95
例2	$Fe(NO_3)_3$	20	己酸	100	8	检测到
例3	$Co(NO_3)_2$	20	己酸	100	8	
例4	$Ni(NO_3)_2$	20	己酸	100	8	
例5	$Cu(NO_3)_2$	20	己酸	100	8	
例6	$Mn(NO_3)_2$	20	乙酸	100	8	97
例7	$Mn(NO_3)_2$	20	戊酸	100	6	97
例8	$Mn(NO_3)_2$	20	辛酸	110	10	51
例9	$Mn(NO_3)_2$	20	辛酸	100	27	90
例10	$Mn(NO_3)_2$	20	辛酸 硝酸	100	15	94
例11	$Mn(NO_3)_2$	4	辛酸 硝酸	100	17	97
例12	-	-	NaOH	40	14	69
例13	-	-	NaOH	40	23	80
例14	-	-	己酸	100	-	未检测到

[0123] 产业上的可利用性

[0124] 由以上的结果明确看出,通过本发明的制造方法,可更简便、高效地制造作为医农药中间体有用的含卤素吡唑羧酸。

[0125] 本申请基于2017年3月27日在日本申请的特愿2017-061336号,其全部内容包含在本说明书中。