



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

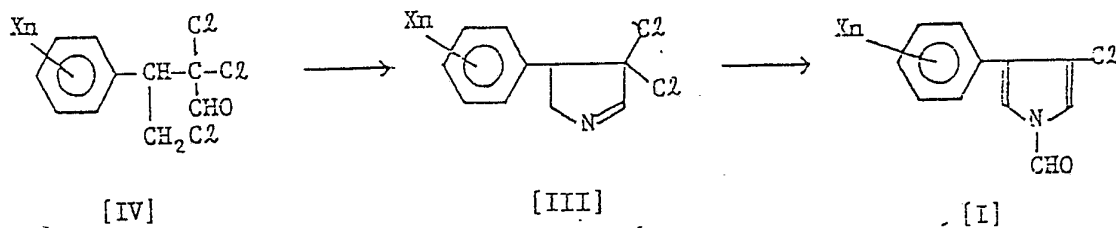
<p>(51) 国際特許分類³ C07D207/22, 207/34</p>	<p>A1</p>	<p>(II) 国際公開番号 WO 84/ 01773</p> <p>(43) 国際公開日 1984年5月10日 (10. 05. 84)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP83/00371</p> <p>(22) 国際出願日 1983年10月21日 (21. 10. 83)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭57-188191 特願昭57-188192</p> <p>(32) 優先日 1982年10月28日 (28. 10. 82) 1982年10月28日 (28. 10. 82)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (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) 植田昭嘉 (UEDA, Akiyoshi) [JP/JP] 〒254 神奈川県平塚市黒部丘16-42 Kanagawa, (JP) 長崎文彦 (NAGASAKI, Fumihiko) [JP/JP] 〒255 神奈川県中郡大磯町東小磯372 Kanagawa, (JP) 高倉 寛 (TAKAKURA, Yutaka) [JP/JP] 〒250 神奈川県小田原市東町4-4-20 Kanagawa, (JP) 小島 滋 (KOJIMA, Shigeru) [JP/JP] 〒250 神奈川県小田原市飯泉774-4 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 伊藤晴之 (ITO, Haruyuki), 外 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), HU, NL (欧州特許), SU, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 3-CHLORO-1-FORMYL-4-PHENYL-PYRROLES

(54) 発明の名称 3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロール類の製造方法

(57) Abstract

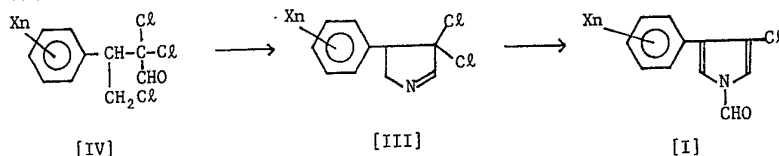
A novel process for preparing 3-chloro-1-formyl-4-phenylpyrroles represented by the following formula (I) useful as agricultural and horticultural germicides, using 3-phenyl-2,2,4-trichlorobutanols represented by the formula (IV) as starting materials according to the following reaction:



, wherein X represents the same or different substituent(s) selected from the group consisting of halogen, nitro, and trifluoromethyl groups, and n represents 0, 1 or 2. This process enables to greatly shorten the preparation steps and improve the yield by employing novel pyrroline derivatives represented by the general formula (III).

(57) 要約

本発明は下記反応式に示す如く、一般式〔IV〕で表わされる3-フェニル-2,2,4-トリクロロブタノール類を出発原料とする農園芸用殺菌剤として有用な一般式〔I〕で表わされる3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロール類の新規な製造方法に関するものであり、一般式〔III〕で表わされる新規化合物のピロリン誘導体を經由することにより従来法に比べ工程の大幅な短縮と収率の向上をはかった。



(式中、Xはハロゲン原子、ニトロ基およびトリフルオロメチル基の群から選ばれた異種又は同種の置換基を、nは0、1又は2を示す。)

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

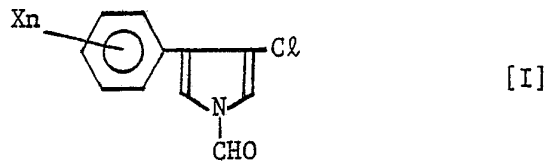
AT	オーストリア	LI	リヒテンシュタイン
AU	オーストラリア	LK	スリランカ
BE	ベルギー	LU	ルクセンブルグ
BR	ブラジル	MC	モナコ
CF	中央アフリカ共和国	MG	マダガスカル
CG	コンゴ	MR	モーリタニア
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノルウエー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SV	ソビエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TO	トーゴ
JP	日本	US	米国
KP	朝鮮民主主義人民共和国		

明 細 書

3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロ^{ol}ール類の製造方法

技術分野：

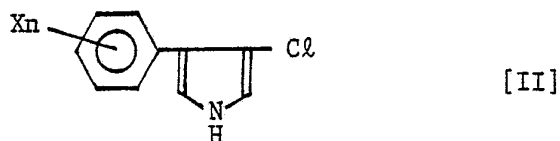
本発明は農園芸用殺菌剤として有用な一般式



(式中、Xはハロゲン原子、ニトロ基およびトリフルオロメチル基の群から選ばれた異種又は同種の置換基を、nは0, 1又は2を示す。) で表わされる3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロール類の新規な製造方法に関するものである。

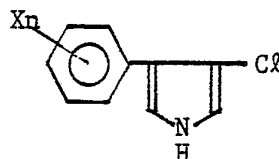
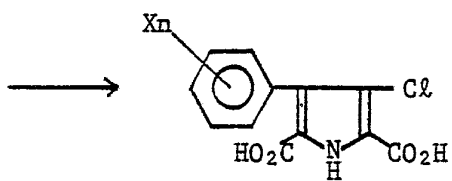
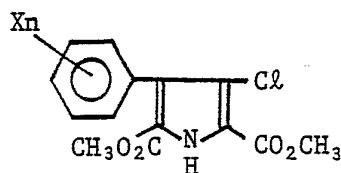
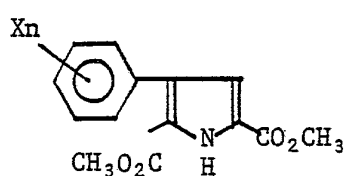
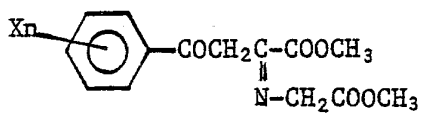
背景技術：

従来、一般式〔I〕で表わされる化合物の製造方法としては、まず一般式



(式中、X及びnは前記と同一の意味を示す。) で表わされるピロール類を合成した後、ホルミル化する方法が知られている。(U.S.P 430 3667) 又、一般式〔II〕で表わされるピロール類の製造方法としては、下記に示した如く、ピロールの反応性に鑑みて、ピロールの両 α 位を脱離し易い保護基で保護した後、 β 位に塩素化を行う方法が知られている。しかしながらこれらの公知方法は工程数が多く操作が煩雑となり工業的に好ましい方法と言えないものではない。

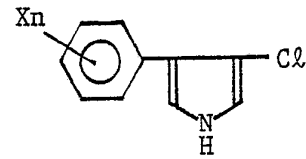
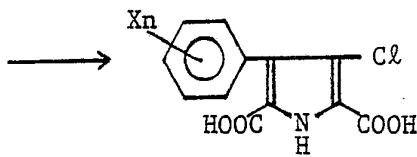
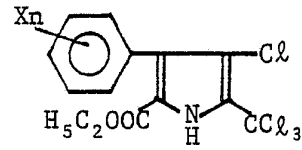
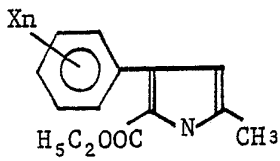
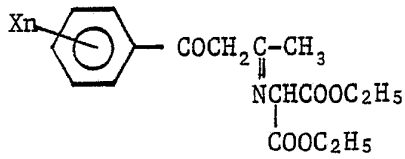
(a)



(U.S.P 4236881)



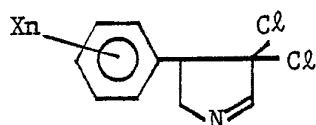
(b)



[Chem Pharm Bull
 17(3) 582~7 ('69)
 ibid 17(3) 588~95 ('69)]

発明の開示：

本発明の製造方法は下記の反応式に示す如く 3-フェニル-2,2,4-トリクロロブタナール類を原料とし、一般式



[III]

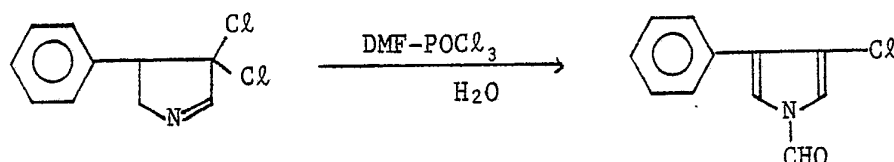


を過剰に加えて溶媒として併用することもできる。反応は70～125℃で行う。第3工程の加水分解は、通常のビルスマイヤー反応においては、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等のアルカリ水溶液中、加熱還流下で行われるが、本発明の方法においては、水又はアルカリ水溶液中、室温で行うのが好ましい。加水分解生成物は適当な有機溶媒で抽出し、水洗、乾燥後溶媒を留去することにより目的物の粗製物を得る。更に精製を要する場合はカラムクロマトグラフィー、再結晶等通常の精製操作を行って目的とする3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロール類を得ることができる。

前記一般式〔IV〕で表わされる化合物は新規化合物であり、対応するアニリン類のジアゾニウム塩と2,4-ジクロロ-2-ブテナールとを反応させることにより製造することができる。

以下、実施例を挙げて本発明の製造方法について更に詳細に説明する。

実施例 1.

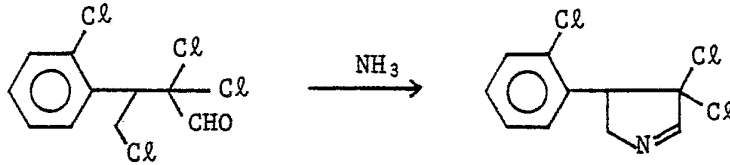


氷水冷却下、N,N-ジメチルホルムアミド10 ml中にオキシ塩化リン2.95g (19.2ミリモル)を徐々に加えた。室温にて20分間攪拌後、反応器を再び氷水冷却し、3,3-ジクロロ-4-フェニル- Δ^1 -ピロリン2.05g (9.6ミリモル)を徐々に加えた。反応混合物を96℃で4時間攪拌後反応液を氷水50 ml中に注ぎ酢酸エチル50 mlで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥後、濃縮し、1.9gの粗製物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマト法(ベンゼン:n-ヘキサン=1:1溶液)で精製し、1.64gの3-クロロ-1-ホルミル-4-フェニルピロールを得た。

収率83%、 n_D^{31} 1.6175

実施例 2.

(a) 第 1 工程

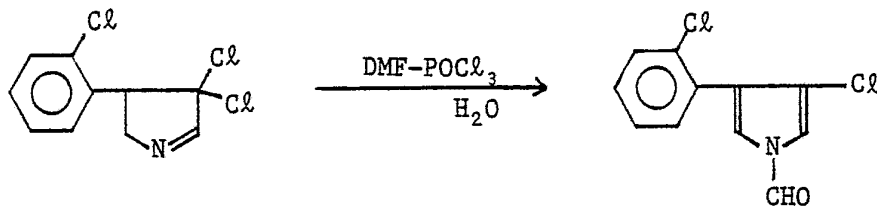


3-(2-クロルフェニル)-2,2,4-トリクロルブタナール 5.0g をグライム 60ml に溶解し攪拌下 40℃ でアンモニアガスを 4 時間吹き込んだ。析出物を濾別後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエーテル 70 ml に溶解し、水洗の後、乾燥した。氷水冷却下このエーテル溶液に塩化水素ガスを吹き込み析出物を濾過エーテル洗浄して 3.8g の 3,3-ジクロル-4-フェニル- Δ^1 -ピロリン塩酸塩を得た。このものを水 50 ml 中に懸濁させ冷却下に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和した。エーテル 80 ml を加えて抽出後、水洗、乾燥、溶媒を留去して 2.2g の 3,3-ジクロル-4-(2-クロルフェニル)- Δ^1 -ピロリンを得た。

収率 51%、 n_D^{25} 1.5815

I R (cm^{-1}) = 1620、1595、1570、1480、1440

(b) 第 2 及び第 3 工程

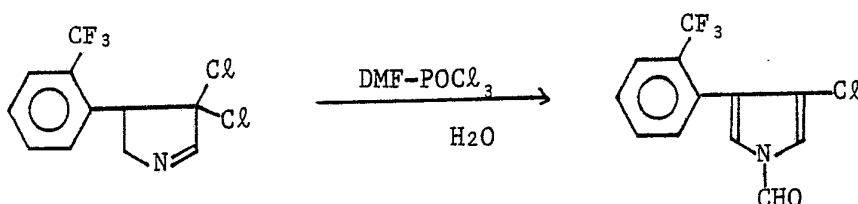


氷水冷却下、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml 中にオキシ塩化リン 1.48g (9.6ミリモル) を徐々に加えた。室温にて 20 分間攪拌後、反応器を再び氷水冷却し、3,3-ジクロル-4-(2-クロルフェニル)- Δ^1 -ピロリン 1.20g (4.8ミリモル) を徐々に加えた。反応混合物を

96℃で7時間攪拌後、実施例1と同様に後処理して1.0gの粗製物を得た。このものをシリカゲルクロマト法（ベンゼン：n-ヘキサン=1：1溶液）で精製し、0.78gの3-クロル-4-(2-クロルフェニル)-1-ホルミルピロールを得た。

収率67%、融点72~4℃

実施例 3.

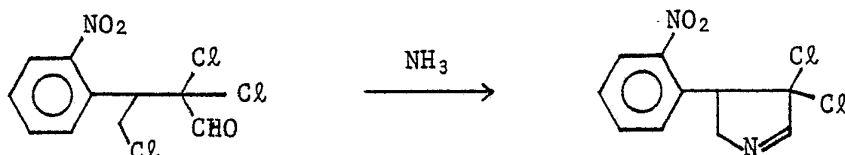


氷水冷却下、N,N-ジメチルホルムアミド9ml中にオキシ塩化リン2.58g（16.8ミリモル）を徐々に加えた。室温にて15分間攪拌後、反応器を再び冷却し、3,3-ジクロル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)- Δ^1 -ピロリン2.36g（8.4ミリモル）を徐々に加えた。96℃で13時間攪拌後、実施例1と同様に後処理及び精製を行ない、0.80gの3-クロル-1-ホルミル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピロールを得た。

収率39%、融点75~8℃

実施例 4.

(a) 第1工程



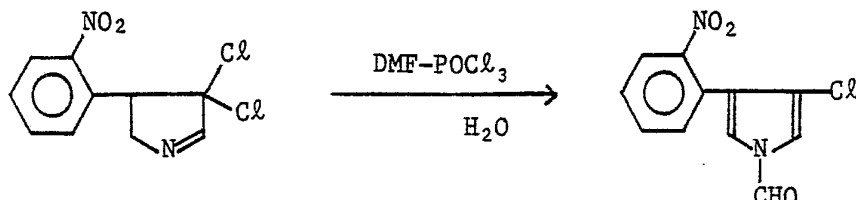
3-(2-ニトロフェニル)-2,2,4-トリクロルブタナール10.0gをグライム80mlに溶解し、攪拌下36℃でアンモニアガスを4時間吹き込んだ。以下、実施例2(a)と同様に処理して5.6gの3,3-ジクロル-4-

— (2-ニトロフェニル) — Δ^1 — ピロリンを得た。

収率 64%、 n_D^{20} 1.5861

I R (cm^{-1}) 1620、1610、1580、1530、1350

(b) 第 2 及び 第 3 工程

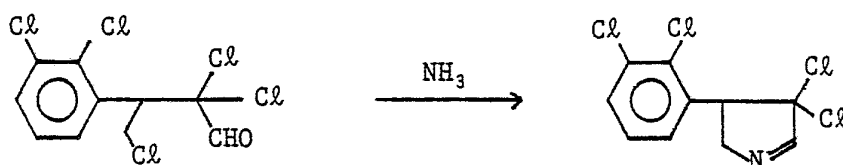


氷水冷却下、N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml 中にオキシ塩化リン 5.09g (33ミリモル) を徐々に加えた。室温にて 30 分間攪拌後、反応器を再び冷却し、3,3-ジクロル-4-(2-ニトロフェニル)- Δ^1 -ピロリン 4.29g (16.6ミリモル) を徐々に加えた。96℃で 7 時間攪拌後、実施例-1 と同様に後処理、精製を行ない 2.33g の 3-クロル-1-ホルミル-4-(2-ニトロフェニル)ピロールを得た。

収率 56%、融点 78.5~79.5℃

実施例 5.

(a) 第 1 工程



3-(2,3-ジクロルフェニル)-2,2,4-トリクロルブタナール 12.8 g をグライム 80 ml に溶解し、攪拌下 40℃ でアンモニアガスを 4 時間吹き込んだ。析出物を濾別後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエーテル 200 ml に溶解し、水洗の後、乾燥した。氷水冷却下、このエーテル溶液に塩化水素ガスを吹き込み、析出物を濾過、エーテル洗浄して 12.1g の 3,3-ジクロル-4-(2,3-ジクロルフェニル)- Δ^1 -ピロリン塩酸

塩を得た。塩酸塩は水 100ml中に懸濁させ、冷却下に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。エーテル 200mlを加えて抽出後、水洗、乾燥、溶媒を減圧下に留去して10.0gの3,3-ジクロル-4-(2,3-ジクロルフェニル)- Δ^1 -ピロリンを得た。

収率88%、 $n_D^{30.5}$ 1.5937

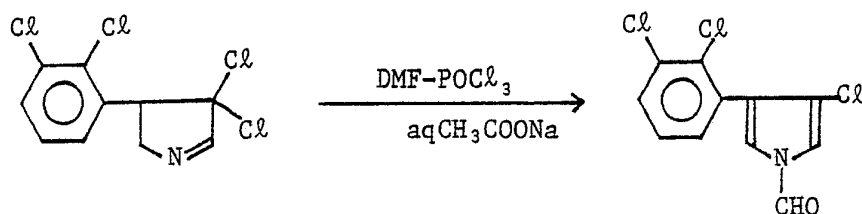
質量スペクトル $M^+ = 281$

IR (cm^{-1}) 1620、1580、1560、1450、1420、

NMR (CDCl_3) $\delta =$

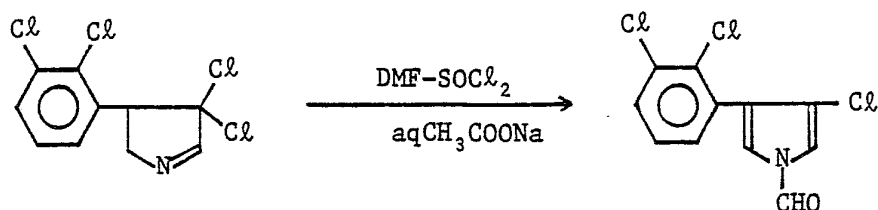
3.9~4.1ppm (2H)、4.4~4.5ppm (1H)、6.5~7.0ppm (4H)

(b)第2及び第3工程



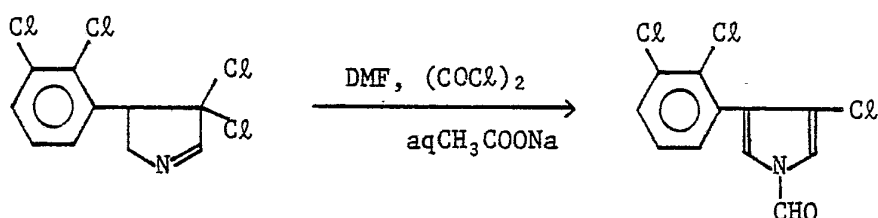
氷水冷却下、N,N-ジメチルホルムアミド10ml中にオキシ塩化リン 3.08g (20ミリモル)を徐々に加えた。室温にて20分間攪拌後、反応器を再び冷却し、3,3-ジクロル-4-(2,3-ジクロルフェニル)- Δ^1 -ピロリン 2.80g (10ミリモル)を徐々に加えた。96℃で7時間攪拌後、反応液を氷水中に注ぎ、さらに酢酸ナトリウム 8.2gを含む水溶液を加え、室温で30分間攪拌した。酢酸エチル 100mlで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮して 3.4gの粗製物を得た。シリカゲルカラムクロマト法 (ベンゼン:n-ヘキサン=1:1溶液)で精製し2.23gの3-クロル-4-(2,3-ジクロルフェニル)-1-ホルミルピロールを得た。収率81%、融点 129~30℃

実施例 6.



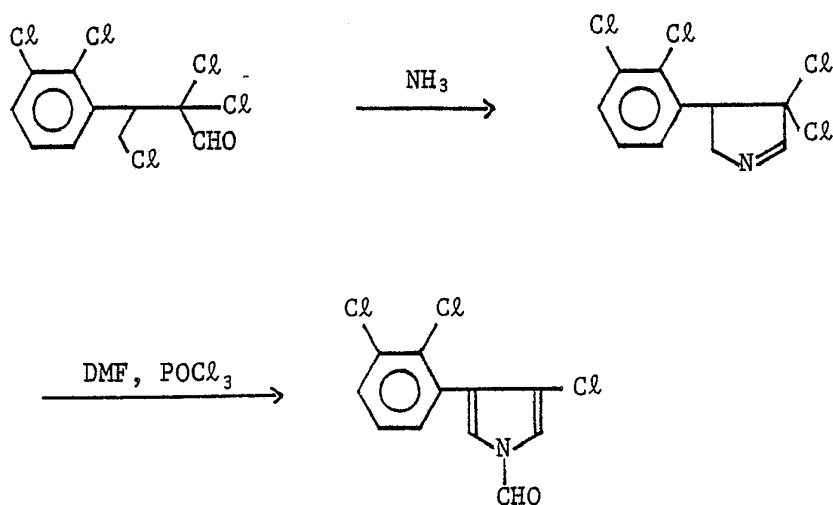
氷水冷却下、N, N-ジメチルホルムアミド17 ml中に塩化チオニル2.4 g (20ミリモル)を徐々に加えた。室温にて15分間攪拌後、反応器を再び冷却し、3,3-ジクロロ-4-(2,3-ジクロロフェニル)- Δ^1 -ピロリン2.80g (10ミリモル)を徐々に加えた。85℃で7時間攪拌後、反応液を氷水中に注ぎ、次いで酢酸ナトリウム6.6 gを含む水溶液を加えて室温で30分間攪拌した。以下、実施例5と同様に後処理、精製して1.08gの3-クロロ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ホルミルピロールを得た。収率40%

実施例 7.



氷-食塩浴冷却下、N, N-ジメチルホルムアミド9 ml中に塩化オキザリル1.3 g (10ミリモル)を徐々に加えた。同温度で20分間攪拌後、3,3-ジクロロフェニル-4-(2,3-ジクロロフェニル)- Δ^1 -ピロリン1.40g (5ミリモル)を徐々に加えた。この混合物を70℃で14時間攪拌を続けた。反応液を氷水中に注ぎ、次いで酢酸ナトリウム3.3 gを含む水溶液を加えて室温で30分間攪拌した。以下、実施例5と同様に後処理精製して0.71gの3-クロロ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ホルミルピロールを得た。収率52%

実施例 8.

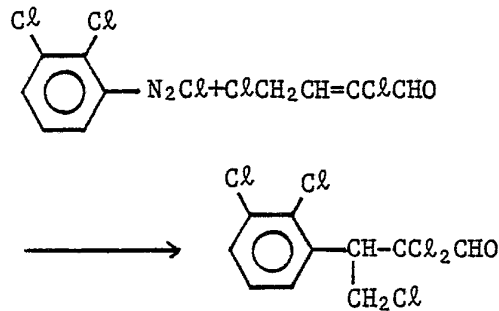


3-(2,3-ジクロルフェニル)-2,2,4-トリクロルブタナール 3.2 g をグライム 60ml に溶解し、攪拌下 40℃ でアンモニアガスを 4 時間吹き込んだ。減圧下に溶媒を留出後、残渣はエーテル及び水を加えて溶解し、分液、水洗、乾燥した。濃縮して 2.8 g の油状物を得た。

一方、氷水冷却下、N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 中にオキシ塩化リン 3.08g を徐々に加え、その後室温にて 20 分間攪拌してビルスマイヤ-試薬を調製した。この溶液中に先に得た油状物を氷水冷却下、徐々に加え、その後 96℃ で 7 時間攪拌を続けた。以下、実施例 5 と同様に後処理、精製して 2.03g の 3-クロル-4-(2,3-ジクロルフェニル)-1-ホルミルピロールを得た。収率 74%

次に一般式〔IV〕で表わされる原料化合物の製造例を示す。

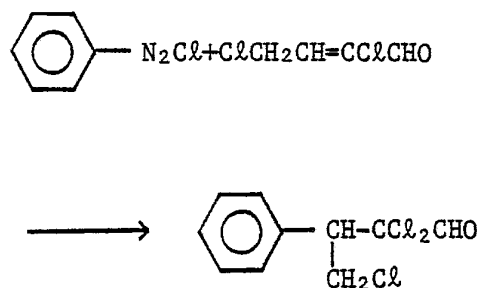
製造例 1.



2,3-ジクロロアニリン 8.2g (0.05モル)、水 10ml 及び濃塩酸 15ml からなる溶液に、亜硝酸ソーダ 3.8g を水 8 ml に溶かした溶液を 0～2℃ で滴下した。20分間攪拌した後、濾過してジアゾニウム塩の水溶液とした。

2,4-ジクロロクロトンアルデヒド 4.7g (0.033 モル) とアセトン 20 ml と、塩化カリウム 9.2g の混合液に先に調製したジアゾニウム塩水溶液を 0～5℃ で加えた。飽和酢酸ソーダ水溶液で pH 2 に調整し、塩化第二銅 1g を加えて 15～20℃ で 18時間反応させた。反応終了後エーテル 30 ml で 3回抽出し、飽和食塩水で水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後エーテルを留去した。得られた油状物を蒸留して目的物 4.8g を得た。収率 45%、融点 76℃、沸点 140～148℃ / 0.3mmHg

製造例 2.



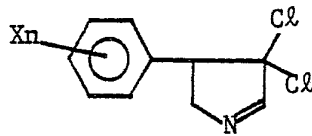
アニリン 1.7g (0.018 モル)、水 8 ml 及び濃塩酸 6 ml からなる溶液に亜硝酸ソーダ 1.3g を水 4 ml に溶かした溶液を滴下し実施例 1 と同様にしてジアゾニウム塩水溶液を調製した。

2,4 -ジクロロクロトンアルデヒド 7.5g (0.053 モル) とアセトン 18ml と酢酸ソーダ 1.9g の混合液に、先に調製したジアゾニウム塩水溶液を 0 ~ 5 °C で加えた。これに塩化リチウム 1.2g、塩化第二銅 0.35g を加え 15 ~ 20 °C で 18 時間反応させた。反応液からアセトン^を留去してエーテル 40ml で 2 回抽出後、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥してエーテルを留出した。残留した油状物を蒸留して、目的物 1.9g を得た。

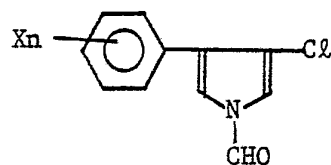
収率 41.4%、沸点 96 ~ 97 °C / 0.15 mmHg

請求の範囲

(1) 一般式



(式中、Xはハロゲン原子、ニトロ基、およびトリフルオロメチル基の群から選ばれた異種又は同種の置換基を、nは0、1又は2を示す。) で表わされるピロリン誘導体を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、ホスゲンの群から選ばれた少くとも1種の化合物とホルムアミド誘導体との付加体と反応させた後、加水分解することを特徴とする一般式

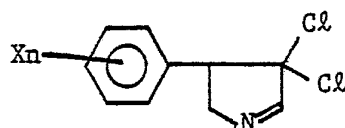


(式中、X及びnは前記と同一の意味を示す。) で表わされる化合物の製造方法。

(2)ピロリン誘導体を付加体と70～125℃で反応させる特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

(3)加水分解を5～100℃で行う特許請求の範囲第1項又は第2項記載の製造方法。

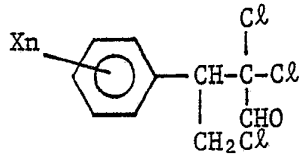
(4) 一般式



(式中、Xはハロゲン原子、ニトロ基およびトリフルオロメチル基の

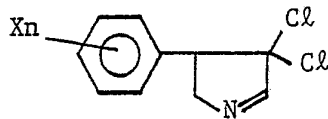
群から選ばれた異種又は同種の置換基を、 n は0、1又は2を示す。) で表わされるピロリン誘導体。

(5) 一般式



(式中、 X はハロゲン原子、ニトロ基およびトリフルオロメチル基の群から選ばれた異種又は同種の置換基を、 n は0、1又は2を示す。) で表わされる化合物とアンモニアガス又はアンモニア水を室温～50℃で反応させることを特徴とする

一般式



(式中、 X 及び n は前記と同一の意味を示す。) で表わされるピロリン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP83/00371

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ³ C07D 207/22, C07D 207/34		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
I P C	C07D 207/22, C07D 207/34	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	JP,A, 56-18960 (Nippon Soda Co., Ltd.) 23. February. 1981 (23. 02. 81) & US,A, 4303667	1
<p>¹⁵ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²		Date of Mailing of this International Search Report ²
January 16, 1984 (16. 01. 84)		January 30, 1984 (30. 01. 84)
International Searching Authority ¹		Signature of Authorized Officer ²⁰
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 83/00371

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ⁸ C07D 207/22, C07D 207/34		
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	
I P C	C07D 207/22, C07D 207/34	
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
A	JP, A, 56-18960 (日本曹達株式会社) 23. 2月. 1981 (23.02.81) & US, A, 4303667	1
<p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
1 6 . 0 1 . 8 4	30.01.84	
国際調査機関	権限のある職員	4 0 7 2 4 2
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 谷 口 浩 行	