



(10) 授权公告号 CN 116171273 B

(45) 授权公告日 2024.05.14

(21) 申请号 202180060304.5

(22) 申请日 2021.08.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116171273 A

(43) 申请公布日 2023.05.26

(30) 优先权数据
2020-134138 2020.08.06 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/029343 2021.08.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/030622 JA 2022.02.10

(73) 专利权人 株式会社吴羽
地址 日本东京

(72) 发明人 张替僚 小岛千绘美 今野慎悟
山崎徹

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 李照明 段承恩

(51) Int.Cl.
C07D 301/02 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
C07C 67/00 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 303/48 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103930417 A, 2014.07.16
CN 104540818 A, 2015.04.22
WO 2019093522 A1, 2019.05.16
JP 2012530110 A, 2012.11.29
WO 2016005211 A1, 2016.01.14
CN 103059004 A, 2013.04.24

审查员 胡振

权利要求书2页 说明书11页 附图1页

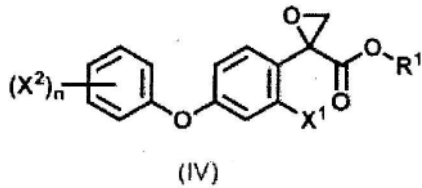
(54) 发明名称

化合物的制造方法

(57) 摘要

本发明实现一种能比现有的制造方法低价地制造唑衍生物的中间体的方法。通式(IV)所示的化合物的制造方法包括如下工序:在无机碱的共存下,使用(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及(b)甲基-LG(在此,LG为能够亲核取代的离去基团,选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中),将通式(II)所示的化合物转换为所述通式(IV)所示的化合物。

1. 一种制造方法,其特征在于,是通式(IV)所示的化合物的制造方法,



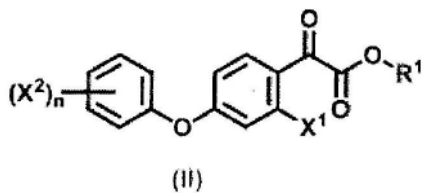
式(IV)中, R^1 为 C_1 - C_6 -烷基;

X^1 为卤素基团、 C_1 - C_4 -卤代烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷氧基;

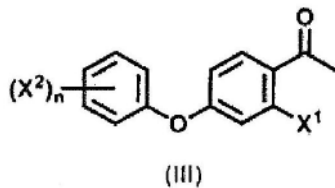
X^2 为卤素基团、 C_1 - C_4 -卤代烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷氧基;

n 为1、2或3,

所述制造方法包括如下工序:将通式(III)所示的化合物转换为通式(II)所示的化合物,



式(II)中, R^1 、 X^1 、 X^2 以及 n 与式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及 n 相同,



式(III)中, X^1 、 X^2 以及 n 与式(IV)中的 X^1 、 X^2 以及 n 相同,

在工序中,在包含二甲基亚砷的溶剂中,一边对反应体系进行加热一边使溴作用于通式(III)所示的化合物,接着,使 R^1 -OH作用,生成所述通式(II)所示的化合物,在所述 R^1 -OH中, R^1 与式(IV)中的 R^1 相同,

转换为所述通式(II)所示的化合物的工序在尿素的共存下进行,

所述制造方法还包括如下工序:在无机碱的共存下,使用(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及(b)甲基-LG,将所述通式(II)所示的化合物转换为所述通式(IV)所示的化合物,

在所述(b)甲基-LG中,LG为能够亲核取代的离去基团,且是选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中的基团。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其特征在于,

在将所述通式(II)所示的化合物转换为所述通式(IV)所示的化合物的工序中,分次添加所述(a)和所述(b)的反应需要量。

3. 根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,

所述(a)为二甲基硫醚和二甲基亚砷这两者。

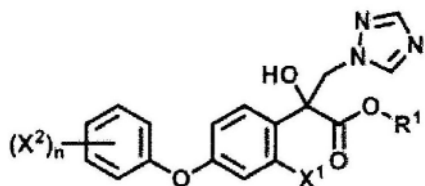
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的制造方法,其特征在于,

在转换为所述通式(II)所示的化合物的工序中,在包含二甲基亚砷的溶剂中,对添加了溴的反应体系进行加热后,添加通式(III)所示的化合物,使溴作用于通式(III)所示的化

合物,接着,使 R^1-OH 作用,生成所述通式(II)所示的化合物,在所述 R^1-OH 中, R^1 与式(IV)中的 R^1 相同。

5.一种制造方法,其特征在于,是通式(I)所示的化合物的制造方法,包括以下工序:

通过权利要求1至4中任一项所述的制造方法来制造所述通式(IV)所示的化合物,然后将得到的所述通式(IV)所示的化合物在无机碱的共存下使用1,2,4-三唑转换为所述通式(I)所示的化合物,



(I)

式(I)中, R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n相同。

化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物的制造方法。

背景技术

[0002] 作为显示出高防治效果的农业园艺用药剂,唑衍生物是有用的。而且,为了制造唑衍生物,研究了唑衍生物的中间体的制造方法。例如,在专利文献1中公开了制造作为唑衍生物的中间体的2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯的方法。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:国际公开第2019/093522号

发明内容

[0006] 发明要解决的问题

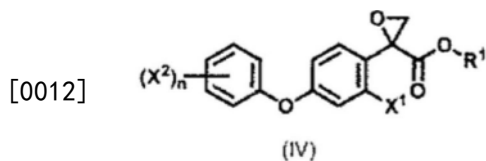
[0007] 在专利文献1中记载的唑衍生物的中间体化合物的制造方法中,公开了使用溴代三甲基氧化硅(TMSOB)进行环氧乙烷化的工序和使用碘、碘甲烷将酮基取代为酮酯基的工序。但是,TMSOB、碘以及碘甲烷是高价,因此具有唑衍生物的中间体的制造成本增加的问题。因此,要求能更低价地制造唑衍生物的中间体的方法。

[0008] 本发明是鉴于所述问题点而完成的,本发明的一个方案的目的在于,实现能比现有的制造方法低价地制造唑衍生物的中间体的方法。

[0009] 技术方案

[0010] 为了解决所述问题,本发明一个方案的制造方法是如下制造方法,其特征在于,是通式(IV)所示的化合物的制造方法。

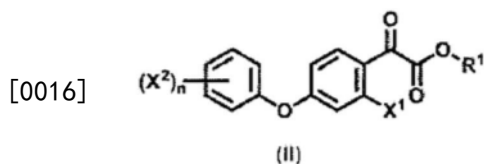
[0011] [化学式1]



[0013] [式(IV)中, R^1 为 C_1-C_6 -烷基; X^1 为卤素基团、 C_1-C_4 -卤代烷基或 C_1-C_4 -卤代烷氧基; X^2 为卤素基团、 C_1-C_4 -卤代烷基或 C_1-C_4 -卤代烷氧基; n 为1、2或3]

[0014] 该制造方法包括如下工序:在无机碱的共存下,使用(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及(b)甲基-LG(在此,LG为能够亲核取代的离去基团,选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中),将通式(II)所示的化合物转换为所述通式(IV)所示的化合物。

[0015] [化学式2]



[0017] [式(II)中, R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n相同]。

[0018] 有益效果

[0019] 根据本发明的一个方案,能比现有的制造方法低价地制造唑衍生物的中间体。

附图说明

[0020] 图1示出三唑-1-基物质(A)的X射线衍射图。强度表示X射线衍射强度,角度表示衍射角(2θ)。

[0021] 图2示出三唑-4-基物质(B)的X射线衍射图。强度表示X射线衍射强度,角度表示衍射角(2θ)。

[0022] 图3示出在本实施例中合成的三唑-1-基:三唑-4-基=95:5混合物(C)的X射线衍射图。强度表示X射线衍射强度,角度表示衍射角(2θ)。

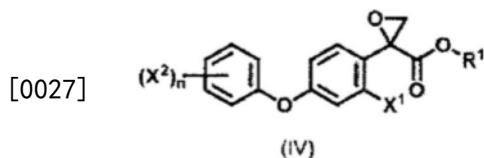
具体实施方式

[0023] 以下,对用于实施本发明的优选的方式进行说明。需要说明的是,以下说明的实施方式表示本发明的代表性的实施方式的一个例子,本发明的范围并不由此狭义地解释。

[0024] (1.通式(IV)所示的化合物的制造方法)

[0025] 对本发明的一个方案的通式(IV)所示的化合物(以下,称为“环氧乙烷衍生物(IV)”)的制造方法(以下,称为“制造方法1”)进行说明。

[0026] [化学式3]



[0028] [式(IV)中, R^1 为 C_1 - C_6 -烷基; X^1 为卤素基团、 C_1 - C_4 -卤代烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷氧基; X^2 为卤素基团、 C_1 - C_4 -卤代烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷氧基;n为1、2或3]。

[0029] C_1 - C_6 -烷基是碳原子数为1个~6个的直链或支链状烷基,例如可列举出:甲基、乙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基或4-甲基戊基。

[0030] 作为卤素基团,可列举出:氯基、溴基、碘基或氟基。

[0031] C_1 - C_4 -卤代烷基是在 C_1 - C_4 -烷基的可取代位置被一个或两个以上卤原子取代的,在取代的卤素基团为两个以上的情况下,卤素基团任选地相同或不同。需要说明的是, C_1 - C_4 -烷基是碳原子数为1个~4个的直链或支链状烷基。

[0032] C_1 - C_4 -烷基是碳原子数为1个~4个的直链或支链状烷基,例如可列举出:甲基、乙基、丙基、丁基。卤素基团如上所述。作为 C_1 - C_4 -卤代烷基,例如可列举出:氯甲基、2-氯乙基、

2,3-二氯丙基、溴甲基、氯二氟甲基、三氟甲基以及3,3,3-三氟丙基。

[0033] C_1 - C_4 -卤代烷氧基是在 C_1 - C_4 -烷氧基的可取代位置被一个或两个以上卤原子取代的,在取代的卤素基团为两个以上的情况下,卤素基团任选地相同或不同。需要说明的是, C_1 - C_4 -烷氧基是碳原子数为1个~4个的直链或支链状的烷氧基。

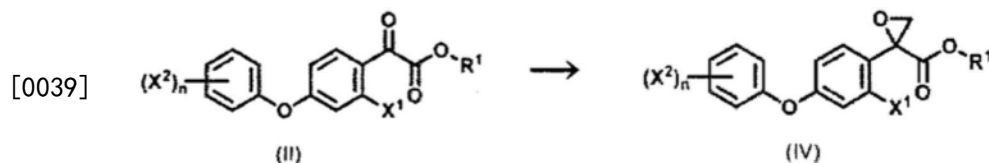
[0034] C_1 - C_4 -烷氧基是碳原子数为1个~4个的直链或支链状的烷氧基,例如可列举出:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、丁氧基、1,1-二甲基乙氧基。

[0035] 本方案的制造方法1包括如下工序(以下,称为“工序1”):按照以下方案1将通式(II)所示的化合物(以下,称为“酮酯衍生物(II)”)转换为环氧乙烷衍生物(IV)。需要说明的是,下述方案1中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与所述通式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n对应。

[0036] <方案1>

[0037] [化学式4]

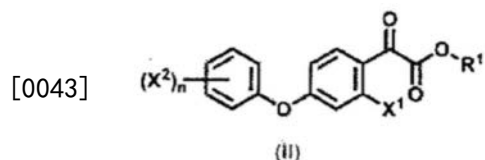
[0038] 工序1



[0040] (工序1)

[0041] 本方案的制造方法1中的工序1是如下工序:在无机碱的共存下,使用(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及(b)甲基-LG(在此,LG为能够亲核取代的离去基团,选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中),将酮酯衍生物(II)转换为环氧乙烷衍生物(IV)。

[0042] [化学式5]



[0044] [式(II)中, R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n相同]。

[0045] 在工序1中,使用二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及甲基-LG,在反应体系内一边制备铈盐一边进行环氧乙烷化。就是说,同时进行铈盐的制备和环氧乙烷化反应。

[0046] 无机碱是从使工序1的反应进行的观点考虑而添加的。作为在工序1中使用的无机碱,例如可列举出:氢化钠、碳酸铯、磷酸钾、以及碳酸钾等,优选为碳酸钾。

[0047] LG表示能够亲核取代的离去基团,例如表示选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中的离去基团,优选为烷氧基磺酰氧基。

[0048] 从使工序1的反应进行的观点考虑,在工序1中与反应体系共存的无机碱的量相对于酮酯衍生物(II)1当量(eq.) 优选为1.0当量(eq.) ~ 10.0当量(eq.)。

[0049] 从不会过度或不足地进行反应的观点考虑,在工序1中添加至反应体系的所述“(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者”的量(称为“反应需要量”)相对于酮酯衍生物

(II) 1当量 (eq.) 优选为1.0当量 (eq.) ~ 10.0当量 (eq.)。

[0050] 从不会过度或不足地进行反应的观点考虑,在工序1中添加至反应体系的所述“(b) 甲基-LG”的量(称为“反应需要量”)相对于酮酯衍生物(II) 1当量 (eq.) 优选为1.0当量 (eq.) ~ 10.0当量 (eq.)。

[0051] 工序1在有机溶剂中进行。作为所述有机溶剂,适当选择进行工序1的反应的溶剂,例如,可列举出二氯乙烷等。工序1的反应例如可以一边在油浴中加热回流搅拌一边进行。此时,以内温成为80°C ~ 90°C的方式将油浴温度例如设为85°C ~ 100°C即可。

[0052] 在本方案的制造方法1中,在工序1中,优选分次添加所述(a)和(b)的反应需要量。工序1中的分次添加是指将(a)和(b)的反应需要量分成一次以上添加。就在添加第二次以后的时刻和分次添加的次数而言,本领域技术人员可以考虑反应条件等来适当设定适当的时刻和次数。例如,只要在第一次添加的试剂的活性丧失前进行第二次分次添加即可。通过(a)和(b)的分次添加,与一次性添加(a)和(b)而不分次添加的情况相比,起到能削减工序1的反应所需的(a)和(b)的试剂使用量的效果。可认为其原因在于,通过(a)和(b)的分次添加,与一次性添加(a)和(b)的情况相比,反应高效进行。

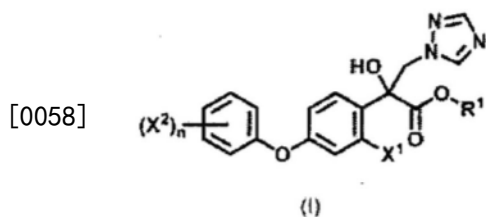
[0053] 只要将所述反应需要量全部添加至反应体系即可,因此每一次添加的添加量(称为“分次添加量”)没有特别限定。分次添加量可以根据分次添加的次数来适当调整。此外,各分次添加量(例如,将反应需要量分成两次添加的情况下的第一次和第二次的分次添加量)可以相同,也可以不同。

[0054] 所述(a)只要是二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者即可,优选为二甲基硫醚和二甲基亚砷两者。在(a)中,通过并用添加二甲基硫醚和二甲基亚砷,与仅添加二甲基亚砷的情况相比,起到不仅能削减试剂使用量,而且产率也提高的效果。

[0055] 在本方案的制造方法1中,代替TMSOB使用较容易获取的二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者以及甲基-LG进行环氧乙烷化,因此无需额外制备TMSOB。通过实施本方案的制造方法1,无需在TMSOB的制造中所需的工厂的建设费、制造时的人工费、辅助费用等,本方案的制造方法1的实施者能享受缩短TMSOB的制造所花费的分批循环时间(batch cycle time)等制造上的优点。此外,本方案的制造方法1的实施者在碱性条件下处理DMSO,因此能享受制造中的安全性高的优点。

[0056] 通过本方案的制造方法1制造的环氧乙烷衍生物(IV)是后述通式(I)所示的化合物(以下,称为“唑衍生物(I)”)的中间体之一。根据本方案的制造方法1,能不使用高价TMSOB、碘、以及碘甲烷而低价地制造环氧乙烷衍生物(IV),因此能低价地制造唑衍生物(I)。

[0057] [化学式6]



[0059] [式(I)中, R¹、X¹、X²以及n与上述通式(IV)中的R¹、X¹、X²以及n相同]。

[0060] (2. 酮酯衍生物(II)的制造方法)

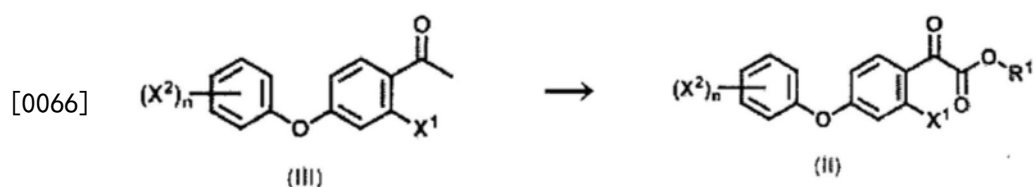
[0061] 本方案的制造方法1也可以在工序1之前包括本方案的酮酯衍生物(II)的制造方法(以下,称为“制造方法2”)。

[0062] 以下,本方案的制造方法2包括如下工序(以下,称为“工序2”):按照以下方案2将通式(III)所示的化合物(以下,称为“甲基酮衍生物(III)”)转换为酮酯衍生物(II)。需要说明的是,下述方案2中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与所述通式(IV)中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n对应。

[0063] <方案2>

[0064] [化学式7]

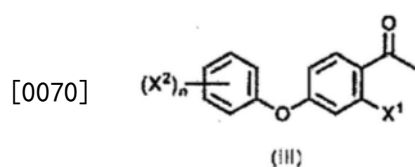
[0065] 工序2



[0067] (工序2)

[0068] 在本方案的制造方法2中,在工序2中,在包含二甲基亚砷的溶剂中,一边对反应体系进行加热一边使溴作用于甲基酮衍生物(III),接着,使 R^1 -OH(在此, R^1 与所述通式(IV)中的 R^1 相同)作用,生成酮酯衍生物(II)。

[0069] [化学式8]



[0071] [式(III)中, X^1 、 X^2 以及n与式(IV)中的 X^1 、 X^2 以及n相同]。

[0072] 在工序2中,连续进行使用了溴和二甲基亚砷的酮羧酸的合成和使用了 R^1 -OH的酯化。通过在酮羧酸的合成反应中使用溴,与如专利文献1那样使用碘的情况相比,能低价地制造酮酯衍生物(II),而且产率也高。此外,将 R^1 -OH用作在酯化反应中使用的酯化试剂,因此与如专利文献1那样使用碘甲烷的情况相比,能低价地制造酮酯衍生物(II)。

[0073] 从不会过度或不足地进行反应的观点考虑,在工序2中添加至反应体系的二甲基亚砷的量相对于甲基酮衍生物(III)1当量(eq.)优选为2.0当量(eq.)~10.0当量(eq.)。

[0074] 从不会过度或不足地进行反应的观点考虑,在工序2中添加至反应体系的溴的量相对于甲基酮衍生物(III)1当量(eq.)优选为0.5当量(eq.)~3.0当量(eq.)。

[0075] 从适当进行反应的观点考虑,就工序2中的酮羧酸的合成反应的反应温度而言,内温优选为60℃~85℃,更优选为70℃。例如,工序2中的酮羧酸的合成反应可以一边在油浴中以内温成为所述温度的方式搅拌加热一边进行。此外,工序2中的酯化反应例如可以一边在油浴中加热回流一边进行。此时,以内温成为55℃~65℃,更优选成为65℃的方式将油浴温度例如设为60℃~80℃即可。

[0076] 工序2在有机溶剂中进行。作为所述有机溶剂,适当选择进行工序2的的反应的溶剂,例如,可列举出二氯乙烷等。

[0077] 在本发明的另一方案的制造方法2中,在工序2中,也可以在包含二甲基亚砷的溶剂中,对添加了溴的反应体系进行加热后,添加甲基酮衍生物(III),使溴作用于甲基酮衍

生物 (III),接着,使 R^1-OH (在此, R^1 与所述通式 (IV) 中的 R^1 相同) 作用,生成酮酯衍生物 (II)。

[0078] 在对添加了溴的反应体系进行加热后添加甲基酮衍生物 (III) 的情况下,就添加甲基酮衍生物 (III) 前的反应体系的加热温度而言,内温优选为 $60^{\circ}C \sim 75^{\circ}C$,更优选为 $65^{\circ}C$ 。此外,就甲基酮衍生物 (III) 添加后的反应体系的反应温度而言,内温优选为 $65^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$,更优选为 $70^{\circ}C$ 。通过在对添加了溴的反应体系进行加热后添加甲基酮衍生物 (III),能抑制酮羧酸的合成反应时产生的发热,因此能更安全地进行工序2。

[0079] 此外,在另一方案的制造方法2中,工序2优选在选自由尿素、己二酸二酰肼以及二丁基羟基甲苯构成的组中的至少一种化合物的共存下进行,更优选在尿素的共存下进行。在工序2中,由于使用溴而在反应容器内产生白色附着物。该白色附着物不包含在工序2的最终产物中,而成为使反应容器堵塞的原因,因此需要每次去除反应容器内的白色附着物。但是,通过在所述化合物的共存下进行工序2的反应,能在工序2中抑制附着在反应容器内的白色附着物的产生。其结果是,实施者无需去除反应容器内的白色附着物的处理,因此能享受制造效率提高的优点。从抑制白色附着物的产生的效果高的方面考虑,在工序2中与反应体系共存的化合物优选为尿素。

[0080] 从抑制白色附着物的产生的观点考虑,在工序2中,与反应体系共存的选自由尿素、己二酸二酰肼以及二丁基羟基甲苯构成的组中的至少一种化合物的量相对于甲基酮衍生物 (III) 1当量 (eq.) 优选为0.1当量 (eq.) \sim 2.0当量 (eq.)。

[0081] (3.唑衍生物 (I) 的制造方法)

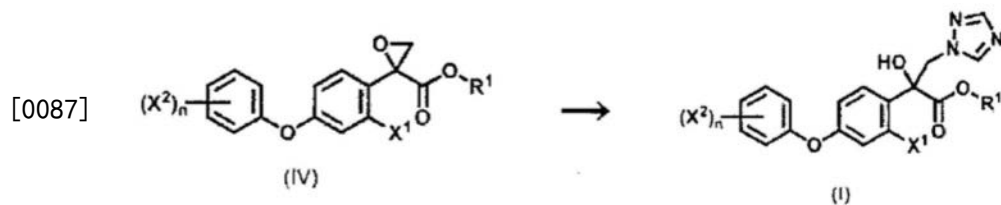
[0082] 对本方案的唑衍生物 (I) 的制造方法 (以下称为“制造方法3”) 进行说明。本方案的制造方法3为了制造作为唑衍生物 (I) 的中间体的环氧乙烷衍生物 (IV) 而包括上述的本方案的环氧乙烷衍生物 (IV) 的制造方法,所述制造方法3包括如下工序 (以下,称为“工序3”): 按照以下方案3,将通过所述制造方法得到的环氧乙烷衍生物 (IV) 转换为唑衍生物 (I)。根据所述构成,能低价地制造环氧乙烷衍生物 (IV),因此能低价地制造唑衍生物 (I)。

[0083] 关于环氧乙烷衍生物 (IV) 的制造方法如之前说明的那样,因此,在此仅对工序3进行说明。需要说明的是,下述方案3中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n与所述通式 (IV) 中的 R^1 、 X^1 、 X^2 以及n对应。

[0084] <方案3>

[0085] [化学式9]

[0086] 工序3



[0088] 在本方案的制造方法3中,在工序3中,在无机碱的共存下,使用1,2,4-三唑将通过制造方法1生成的环氧乙烷衍生物 (IV) 转换为唑衍生物 (I)。

[0089] 在工序3中,使用1,2,4-三唑与无机碱,在反应体系内,一边制备1,2,4-三唑与无机碱的盐 (例如,在将碳酸钾用作无机碱的情况下为1,2,4-三唑钾盐) 一边进行唑化。由此,

实施者无需预先制备1,2,4-三唑与无机碱的盐,因此能享受制造效率提高的优点。

[0090] 关于在工序3中使用的无机碱,如工序1的说明中举例示出的物质。在工序3中使用的无机碱与在工序1中使用的无机碱可以相同,也可以不同。

[0091] 从使工序3的反应进行的观点考虑,在工序3中与反应体系共存的无机碱的量相对于环氧乙烷衍生物(IV)1当量(eq.)优选为0.1当量(eq.)~3.0当量(eq.)。

[0092] 从不会过度或不足地进行反应的观点考虑,在工序3中添加至反应体系的1,2,4-三唑的量相对于环氧乙烷衍生物(IV)1当量(eq.)优选为1.0当量(eq.)~3.0当量(eq.)。

[0093] 工序3在有机溶剂中进行。作为所述有机溶剂,适当选择进行工序3的反应的溶剂,例如,可列举出N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等。工序3的反应例如可以一边在室温下搅拌、或一边在油浴中加热搅拌一边进行。就此时的反应温度而言,例如内温为40℃~120℃。

[0094] 将环氧乙烷衍生物(IV)转换为唑衍生物(I)的方法不限于上述方法,也可以通过公知的方法(例如在专利文献1中公开的方法)进行。因此,本发明的另一方案的制造方法3也可以为如下方法:包括上述的本方案的环氧乙烷衍生物(IV)的制造方法,按照公知的方法(例如在专利文献1中公开的方法)将通过所述制造方法得到的环氧乙烷衍生物(IV)转换为唑衍生物(I)。

[0095] 本发明并不限于上述的各实施方式,在权利要求所示的范围内可以进行各种变更,将在不同的实施方式中分别公开的技术方案进行适当组合而得到的实施方式也包含在本发明的技术范围内。

[0096] (总结)

[0097] 本方案1的制造方法是如下构成,该制造方法是通式(IV)所示的化合物的制造方法,包括如下工序1:在无机碱的共存下,使用(a)二甲基硫醚和二甲基亚砷中的至少一者、以及(b)甲基-LG(在此,LG为能够亲核取代的离去基团,选自卤素基团、烷氧基磺酰氧基、芳氧基磺酰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、以及芳基磺酰氧基中),将通式(II)所示的化合物转换为所述通式(IV)所示的化合物。根据该构成,能不使用花费成本的TMSOB来制造环氧乙烷衍生物(IV)。

[0098] 就本方案2的制造方法而言,在本方案1中,优选的是,在转换为所述通式(IV)所示的化合物的工序1中,分次添加所述(a)和所述(b)的反应需要量。通过(a)和(b)的分次添加,能高效地进行反应,因此能削减(a)和(b)的试剂使用量。

[0099] 就本方案3的制造方法而言,在本方案1或2中,优选的是,所述(a)为二甲基硫醚和二甲基亚砷这两者。在(a)中,通过添加二甲基硫醚,起到能削减(a)的试剂使用量的效果。

[0100] 就本方案4的制造方法而言,在本方案1至3中任一项中,也可以是如下构成,该制造方法还包括如下工序2:将通式(III)所示的化合物转换为所述通式(II)所示的化合物在所述工序2中,在包含二甲基亚砷的溶剂中,一边对反应体系进行加热一边使溴作用于通式(III)所示的化合物,接着,使 R^1-OH (在此, R^1 与式(IV)中的 R^1 相同)作用,生成所述通式(II)所示的化合物。根据所述构成,能不使用花费成本的碘、碘甲烷来制造酮酯衍生物(II)。

[0101] 就本方案5的制造方法而言,在本方案4中,优选的是,在转换为所述通式(II)所示的化合物的工序2中,在包含二甲基亚砷的溶剂中,对添加了溴的反应体系进行加热后,添加通式(III)所示的化合物,使溴作用于通式(III)所示的化合物,接着,使 R^1-OH (在此, R^1 与

式(IV)中的R¹相同)作用,生成所述通式(II)所示的化合物。通过在反应体系的加热后添加甲基酮衍生物(III),能抑制发热,因此能安全地进行工序2。

[0102] 就本方案6的制造方法而言,在本方案4或5中,优选的是,转换为所述通式(II)所示的化合物的工序2在选自自由尿素、己二酸二酰肼以及二丁基羟基甲苯构成的组中的至少一种的共存下进行。根据所述构成,能在工序2中抑制附着在反应容器内的白色附着物的产生。

[0103] 本方案7的制造方法是如下构成,该制造方法是通式(I)所示的化合物的制造方法,包括如本方案1至6中任一项所述的通式(IV)所示的化合物的制造方法,该制造方法包括如下工序3:在无机碱的共存下,使用1,2,4-三唑将通过所述制造方法得到的所述通式(IV)所示的化合物转换为所述通式(I)所示的化合物。根据所述结构,能降低唑衍生物(I)的中间体的制造成本,因此能降低唑衍生物(I)的制造成本。

[0104] 实施例

[0105] 以下,示出制造例,对本发明进行具体说明。需要说明的是,本发明只要不超出其主旨即可,并不限定于以下制造例。

[0106] <合成例1>

[0107] 2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-环氧乙烷羧酸甲酯

[0108] (合成例1-1)

[0109] 向烧瓶中加入2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯0.98g(3.0mmol)、二氯乙烷4.5mL后,加入碳酸钾2.24g(16.2mmol)、硫酸二甲酯1.54mL(16.2mmol)以及二甲基亚砜0.58mL(8.1mmol),在95℃的油浴中加热回流搅拌。反应开始2小时后,加入水,用二氯乙烷萃取两次,将其水洗一次。用无水硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂,得到了黄色液体粗制物1.06g。

[0110] 通过NMR对该黄色液体粗制物中的标记化合物进行了定量。其结果是,标记化合物的NMR定量产率为61%。

[0111] (合成例1-2)

[0112] 向烧瓶中加入粗2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯12.90g(纯度76%、30mmol)、碳酸钾14.95g(108mmol)以及二氯乙烷60mL后,分次加入二甲基亚砜3.84mL(54mmol)和硫酸二甲酯10.26mL(108mmol)。反应使用95℃的油浴在加热回流下进行。反应开始7.5小时后,加入水进行分液,将水层用二氯乙烷重新萃取一次后,与有机层一起水洗两次。用无水硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂,得到了橙色液体粗制物13.07g。

[0113] 通过气相色谱法对该橙色液体粗制物中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果是,标记化合物的GC定量产率为91%。

[0114] (合成例1-3)

[0115] 向烧瓶中加入粗2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯17.18g(纯度76%、40mmol)、碳酸钾13.27g(96mmol)、二甲基硫醚1.8mL(24mmol)以及二氯乙烷60mL后,分次加入二甲基亚砜3.4mL(48mmol)和硫酸二甲酯7.1mL(96mmol)。反应使用95℃的油浴在加热回流下进行。反应开始5小时后,加入水进行分液,将有机层水洗两次。用无水硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂,得到了橙色液体粗制物17.50g。

[0116] 通过气相色谱法对橙色液体粗制物中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果

是,标记化合物的GC定量产率为97%。

[0117] (合成例1-4)

[0118] 向烧瓶中加入2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯0.98g(3.0mmol)、磷酸钾3.82g(18.0mmol)以及二氯乙烷6.0mL后,分次加入硫酸二甲酯0.85mL(9.0mmol)和二甲基亚砷0.32mL(4.5mmol)。反应用95℃的油浴在加热回流下进行。反应开始7小时后,加入水,用二氯乙烷萃取两次,将其水洗一次。用无水硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂,得到了黄色液体粗制物1.16g。

[0119] 通过NMR对该黄色液体粗制物中的标记化合物进行了定量。其结果是,标记化合物的NMR定量产率为76%。

[0120] <合成例2>

[0121] 2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯的合成

[0122] (合成例2-1)

[0123] 向烧瓶中加入2'-氯-4'-(4-氯苯氧基)苯乙酮28.11g(0.10mol)、二甲基亚砷50mL以及二氯乙烷45mL,溶解并用冰浴冷却后,用滴液漏斗加入溴19.32g(0.12mol),用二氯乙烷5mL洗入,用油浴加热搅拌以使内温成为70℃。1小时后,蒸馏除去低沸物,加入甲苯50mL和甲醇50mL,加热回流。1小时后,加入甲苯50mL,将溶液的下层分离,将下层用甲苯重新萃取一次。使上层与重新萃取的甲苯合在一起,用饱和重层水清洗一次,水洗一次,用饱和食盐水清洗一次。用无水硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂,得到了橙色液体粗制物30.83g。

[0124] 通过气相色谱法对该橙色液体粗制物中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果是,标记化合物的GC定量产率为83%。

[0125] (合成例2-2)

[0126] 向烧瓶中加入二氯乙烷100mL,用滴液漏斗加入溴38.36g(0.24mol),进行搅拌。将反应容器用水浴冷却后,用滴液漏斗加入二甲基亚砷28.4mL。用油浴加热以使内温成为70℃后,用滴液漏斗加入2'-氯-4'-(4-氯苯氧基)苯乙酮56.23g(0.20mol)的二甲基亚砷85.2mL溶液。滴加结束起1小时后,追加二甲基亚砷7.1mL。又1小时后,蒸馏除去低沸物,加入甲苯100mL和甲醇100mL,进行了加热回流。2小时后,加入甲苯100mL,将溶液的下层分离,将下层用甲苯重新萃取一次。使上层与重新萃取的甲苯合在一起,用饱和重层水清洗一次,水洗两次。蒸馏除去溶剂,得到了橙色液体粗制物59.29g。

[0127] 通过气相色谱法对该橙色液体粗制物中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果是,标记化合物的GC定量产率为77%。

[0128] (合成例2-3)

[0129] 向烧瓶中加入尿素18.01g(0.30mol)和二氯乙烷468mL后,用滴液漏斗加入溴191.80g(1.20mol),进行搅拌。将反应容器用水浴冷却后,用滴液漏斗加入二甲基亚砷156.26g(2.00mol)与二氯乙烷25mL的混合溶液。一边观察内温一边用油浴阶段性加热至内温成为70℃后,用滴液漏斗加入2'-氯-4'-(4-氯苯氧基)苯乙酮283.11g(1.00mol)的二甲基亚砷468.77g(6.00mol)溶液。滴加结束起1小时后,追加二甲基亚砷39.07g(0.50mol)和二氯乙烷6mL。又1小时后,蒸馏除去低沸物,加入甲苯500mL和甲醇500mL,进行了加热回流。3小时后,追加甲苯500mL,将溶液的下层分离,将下层用甲苯重新萃取一次。使上层与重新萃取的甲苯合在一起,用水清洗一次,用5%重层水清洗一次,用水清洗一次。以橙色液体的

形式得到了目标物的甲苯溶液1671.78g。

[0130] 通过气相色谱法对该橙色液体中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果是,标记化合物的GC定量产率为79%。

[0131] 此外,在合成例2-3中,与合成例2-1和合成例2-2相比,能抑制95%以上的附着在反应容器内的白色附着物的产生。

[0132] (合成例2-4)

[0133] 向烧瓶中加入二氯乙烷500mL和溴191.79g(1.20mol)后,在油浴中加热搅拌至内温成为65℃后,用滴液漏斗加入尿素18.02g(0.30mol)的二甲基亚砜156.28g(2.00mol)溶液。然后,用滴液漏斗加入2'-氯-4'-(4-氯苯氧基)苯乙酮283.68g(纯度99.1%、1.00mol)的二甲基亚砜351.59g(4.50mol)溶液。滴加结束起1小时后,追加二甲基亚砜39.13g(0.50mol)。又2小时后,蒸馏除去低沸物,加入甲苯500mL和甲醇500mL,进行了加热回流。7小时后,将溶液的下层分离,将下层用甲苯重新萃取一次。使上层与重新萃取的甲苯合在一起,用水洗三次。以橙色液体的形式得到目标物的甲苯溶液1261.67g。

[0134] 通过气相色谱法对该橙色液体中的标记化合物进行了定量(GC定量)。其结果是,标记化合物的GC定量产率为84%。

[0135] <合成例3>

[0136] 2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸甲酯的合成

[0137] 向烧瓶中加入粗2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-环氧丙酸甲酯152.35g(纯度74%、0.33mol)和N,N-二甲基乙酰胺154.12g后,加入1,2,4-三唑34.64g(0.50mol)和碳酸钾23.09g(0.17mol),用50℃的油浴加热搅拌。0.75小时后,将内温升温至60℃。5小时后,冷却至室温,向500mL的圆筒型可分离式烧瓶中移入反应液363.71g内的111.95g(相当于0.10mol),加入甲苯50mL和水40mL后,加入标记化合物的晶种30mg。30分钟后,滴加160mL水在室温下搅拌30分钟后,使用6℃的环己烷浴,用30分钟缓慢冷却,继续搅拌3小时。然后,对粗液进行吸滤,使用水50mL和甲苯25mL进行清洗。使用真空检体干燥机对滤取物进行减压干燥,得到了目标物的白色固体粗制物39.09g。

[0138] 通过高效液相色谱法对该白色固体粗制物中的标记化合物进行了定量(HPLC定量)。其结果是,标记化合物的HPLC定量产率为78%。此外,三唑-1-基:三唑-4-基=85:15。

[0139] 将所述白色固体粗制物36.6g在将甲苯164.8g适当分次并使用下,在100℃下进行热过滤。向烧瓶中加入滤液189g,用油浴升温至100℃,在内温达到100℃后加热搅拌10分钟。然后以15℃/h的速度冷却至92℃。在达到92℃后,添加标记化合物的晶种159mg后,在92℃下继续搅拌30分钟。然后,以6℃/h进行冷却至75℃、以10℃/h从75℃进行冷却至55℃、以30℃/h从55℃进行冷却至5℃,在达到5℃后继续搅拌2小时。对粗液进行吸滤,用冷甲苯11.3g进行清洗。使用真空检体干燥机对滤取物进行减压干燥,得到了目标物的白色固体31.2g。

[0140] 通过高效液相色谱法对该白色固体粗中的标记化合物进行了定量(HPLC定量)。其结果是,标记化合物的HPLC定量回产率为94.6%。此时三唑-1-基:三唑-4-基=95:5。

[0141] 分别使用铯-CuK α 1放射线照射($\lambda=1.5406\text{\AA}$),对三唑-1-基物质(A)、三唑-4-基物质(B)以及所述三唑-1-基:三唑-4-基=95:5混合物(C)的粉末X射线衍射数据在室温下

进行了记录。在 $5^{\circ} \leq 2\theta \leq 35^{\circ}$ (步长 0.03°) 之间使用线性位置感应型检测器,由此在室温下实施 2θ 扫描。

[0142] 将三唑-1-基物质(A)、三唑-4-基物质(B)以及所述三唑-1-基:三唑-4-基=95:5混合物(C)的各自的粉末X射线图示于图1~图3。此外,将各自的粉末X射线衍射图的 2θ 值表示于以下的表1。

[0143] [表1]

[0144]

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	

[0145] 工业上的可利用性

[0146] 本发明能用于合成作为农药有用的唑衍生物的中间体的制造方法。

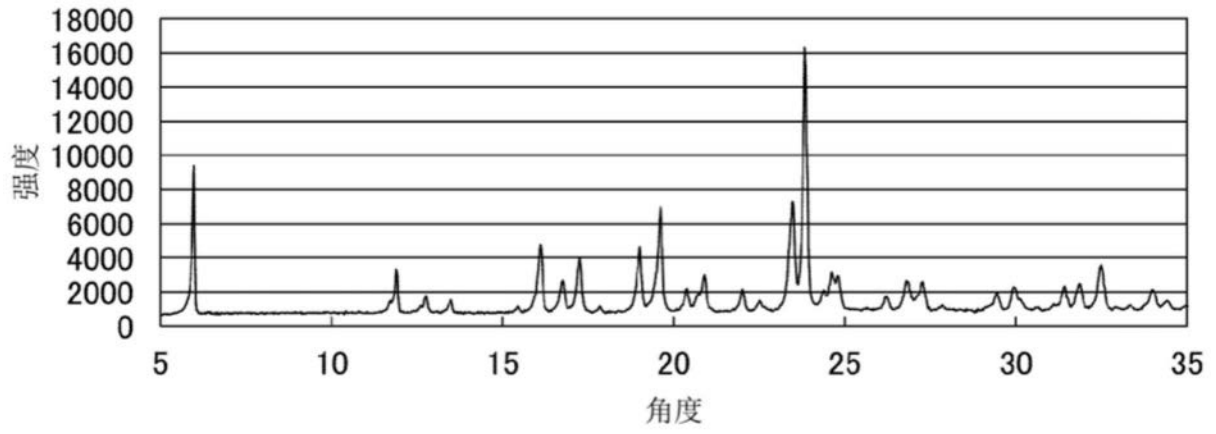


图1

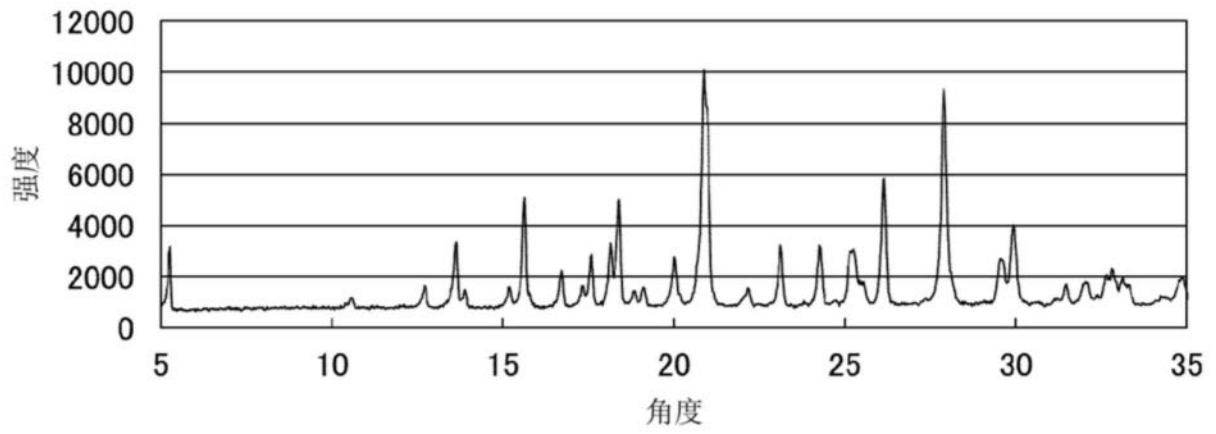


图2

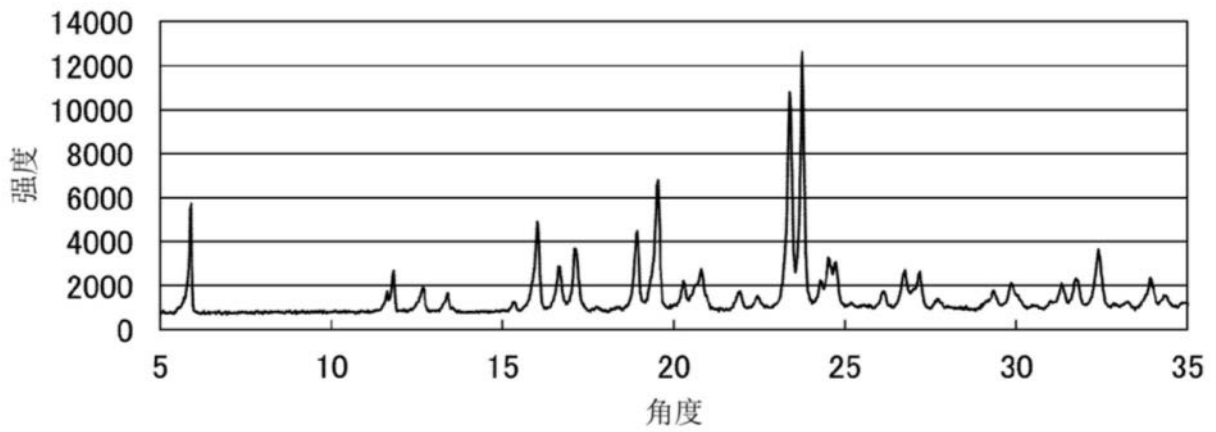


图3