

公告本

申請日期	86.05.27.
案 號	86107147
類 別	C7D-213/80

A4
C4

426671

Int. C16

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 <u>名稱</u>	中 文	[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之製備方法
	英 文	"PROCESS FOR THE PREPARATION OF [(5,6-DICARBOXY-3-PYRIDYL) METHYL] AMMONIUM HALIDES"
二、發明 <u>人</u>	姓 名	吳文珠
	國 籍	中國大陸
	住、居所	美國紐澤西州勞倫斯維利市費德拉市路212號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氫胺公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州梅生市吉拉羅高斯路5號
	代 表 人 姓 名	艾鳳斯·爾·諾伊

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1996.6.10. 案號： 08/661,206 , 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

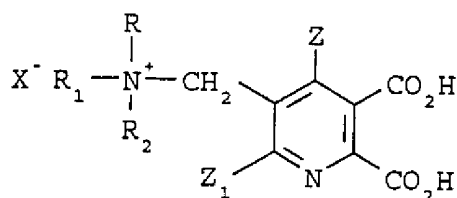
發明背景

[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物係用作製備除草5-(烷氧甲基)-2-(2-咪唑啉-2-基)菸酸，酯及鹽之中間物。將5-甲基-2,3-吡啶二羧酸衍生物轉化成[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之方法係敘述於美國專利第5,378,843號中。雖然此專利之方法係有用，但更進一步地研究以發現製備[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之新方法。

因此，本發明之目的係提供製備[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之有用及有效之方法。

發明概要

本發明係提供製備具有構造式I之[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之有用且有效之方法



(I)

其中

R, R₁及R₂各分別為C₁-C₄烷基，且當合在一起時，R及

R₁可形成視情況以O, S或NR₃插入之5-或6-元環；

R₃為C₁-C₄烷基；

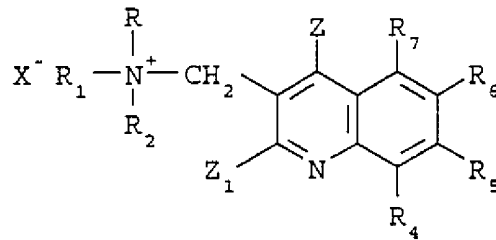
X為Cl, Br或I；

Z為氫或鹵素，且

五、發明說明(2)

Z_1 為氫，鹵素，氰基或硝基，

此製程包括在水性鹼類之存在下，以過氧化氫使具有構造式II之經取代(3-喹啉基甲基)銨鹵化物氧化



(II)

其中

R ， R_1 ， R_2 ， X ， Z 及 Z_1 均如上面式I之敘述；

R_4 ， R_5 ， R_6 及 R_7 各分別為氫，羥基，硝基， $OC(O)R_8$ ，鹵素， NR_9R_{10} ， C_1-C_4 烷氧基， SO_3H ， SO_2Cl 或 SH ，其條件為 R_4 ， R_5 ， R_6 及 R_7 之一非為氫或鹵素；

R_8 為 C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，苯基或 $NR_{11}R_{12}$ ；

R_9 ， R_{10} ， R_{11} 及 R_{12} 各分別為氫， C_1-C_4 烷基或苯基；

其N-氧化物；及

其酸加成鹽。

發明之詳細敘述

本發明之較佳具體例中，式II代表之經取代(3-喹啉基甲基)銨鹵化物係在較好約 $50^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ ，更好約 $75^{\circ}C$ 至 $95^{\circ}C$ 之溫度範圍內，在至少約1莫耳當量，較好約4至10莫耳當量之水性鹼存在下，以至少約8莫耳當量之過氧化氫氧化。

有利地是，經發現以本發明有用且有效之方法可依高產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

率及純度製得[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物。

產物[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物亦可藉由以無機酸酸化反應混合物分離，且以標準步驟收集所得之式I產物。相對地，反應混合物可整合於製程中，用於製備最終之除草劑，而不需分離式I之化合物。

對於Z，Z₁，R₄，R₅，R₆及R₇之上述鹵素之實例為氟，氯，溴及碘，且以氯較佳。

適用於本發明製程中之水性鹼包含鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉及氫氧化鉀，鹼土金屬氫氧化物如氫氧化鈣，鹼金屬碳酸鹽如碳酸鈉及碳酸鉀，鹼土金屬碳酸鹽如碳酸鈣，及其混合物。較佳之水性鹼包含水性氫氧化鈉及水性氫氧化鉀。

有利地是，式II之經取代(3-喹啉基甲基)銨鹵化物高度溶於水性鹼中。通常，鹼濃度自約35至65重量%較佳，且鹼濃度自約40至60%更佳。過去，某些喹啉係在濃度達到約35重量%之水性鹼存在下，以過氧化氫氧化(見美國專利第4,816,588號)。然而，利用更濃之水性鹼係需要的，因為其降低產生之水性廢棄物之量。本發明製程之另一優點為不需要其水互溶之輔溶劑，因為經取代之(3-喹啉基甲基)銨鹵化物高度溶於水性鹼中。

最小需要8莫耳當量之過氧化氫，以完全氧化式II經取代(3-喹啉基甲基)銨鹵化物。較好使用約8至60莫耳當量之30%至50%水性過氧化氫，更好約8至40莫耳當量之30%至50%之水性過氧化氫，以氧化式II之化合物。

五、發明說明(4)

本發明之較佳製程中，

R, R₁及R₂各分別為C₁-C₄烷基；

X為Cl或Br；

Z及Z₁為氫；

R₄, R₅, R₆及R₇之至少之一為羥基，硝基或OC(O)R₈；且

R₈為C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷氧基或苯基。

本發明之更好製程中，

R, R₁及R₂為甲基；

X為Br；

R₅, R₆, R₇, Z及Z₁為氫；

R₄為羥基，硝基或OC(O)R₈；且

R₈為C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基。

式II之經取代(3-喹啉基甲基)銨鹵化物可藉由在溶劑之存在及視情況之催化量之游離基起始劑之存在下，以鹵化劑鹵化式III之經取代3-甲基喹啉，形成式IV之經取代之3-鹵甲基喹啉，且在溶劑之存在下使式IV之化合物與至少約一莫耳當量之式V之胺反應製備。反應程序示於流程圖I中。

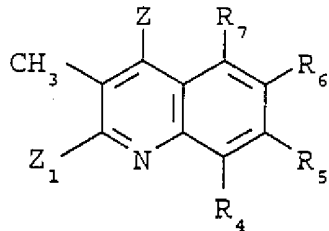
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

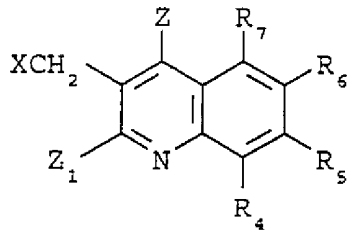
流程圖 I



(III)



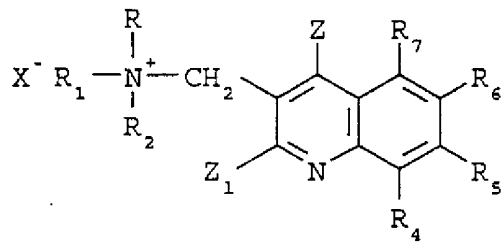
鹵化



(IV)



NRR_1R_2
(V)



(II)

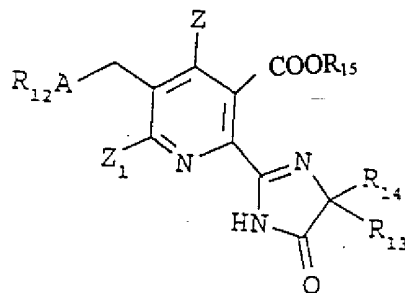
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

本發明亦提供製備具下式之除草5-(烷氧甲基)-2-(2-咪唑啉-2-基)菸酸，酯及鹽化合物之方法



(VI)

其中

Z及Z₁係如上面定義；

A為O或S；

R₁₂為C₁-C₄烷基，

視情況以1至3個C₁-C₄烷基或鹵素原子取代之苯基，

R₁₃為C₁-C₄烷基；

R₁₄為C₁-C₄烷基，C₃-C₆環烷基，或R₁₃及R₁₄當與其連接之原子合在一起時，係代表視情況以甲基取代之C₃-C₆環烷基及

R₁₅為氫，二低級烷基亞胺基，

視情況以下列基之一取代之C₁-C₁₂烷基：C₁-C₃烷氧基，鹵素，羥基，C₃-C₆環烷基，苄氧基，苄基，苯基，鹵苯基，低級烷苯基，低級烷氧苯基，硝基苯基，羧基，低級烷氧羰基，氰基或三低級烷基胺；

視情況以下列基之一取代之C₃-C₁₂烯基：C₁-C₃烷氧基，苯基，鹵素，或低級烷氧羰基，或具有二個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

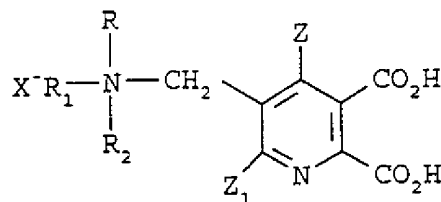
訂

五、發明說明(7)

C₁-C₃烷氧基或二個鹵素基；
視情況以一個或二個C₁-C₃烷基取代之C₃-C₆環烷基；
或較好選自包含鹼金屬，鹼土金屬，錳，銅，鐵，鋅，
鈷，鉛，銀，鎳，銨及有機銨之陽離子。

當R₁₃及R₁₄代表不同之取代物時，其光學上之異構物；
此製程包括：

(a) 以上面定義之製程製備式I之化合物



(I)

其中Z，Z₁，R，R₁，R₂及X係如上面定義；及

(b) 將式I之該化合物轉化成式VI之化合物。

上面所用有關於烷基及烷氧基之“低級”一詞意指含1至6個，較好1至4個碳原子之烷基或烷氧基。

式I之化合物轉化成式VI之化合物可依各種方法進行。其一可遵循已知同於將一羧酸衍生物轉化成另一個之結合反應進行。

用於製造咪唑啉酮除草劑之方法係說明於CRC Press, Boca Raton, Florida於1991年出版，由D.L. Shaner及S.L. O'Connor編輯之“咪唑啉酮除草劑”一書中，尤其是參考第二章，標題為“咪唑啉酮除草劑之合成”，第8-14頁，及其中所列之參考。下列專利文獻參考例亦說

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

明可用於轉化羧酸衍生物成爲咪唑啉酮最終產物之方法。

美國專利第5,378,843 ; 5,371,229 ; 5,520,694 ;
5,110,930 ; 5,122,608 ; 5,206,368 ; 4,925,944 ;
4,921,961 ; 4,959,476 ; 5,103,009 ; 4,816,588 ;
4,757,146 ; 4,798,619 ; 4,766,218 ; 5,001,254 ;
5,021,078 ; 4,723,011 ; 4,709,036 ; 4,658,030 ;
4,608,079 ; 4,719,303 ; 4,562,257 ; 4,518,780 ;
4,447,962 ; 4,623,726 ; 4,750,978 ; 4,638,068 ;
4,439,607 ; 4,459,408 ; 4,459,409 ; 4,460,776 ;
4,125,727及4,758,667及歐洲專利申請案第EP-A-0-
041,623 ; EP-A-0-331,899及EP-A-0-388,619號。

爲了有助於進一步了解本發明，下列實例主要係用於更
詳細之說明。本發明應不受實例之限制，本發明之全部範
圍係如申請專利範圍中所定義。

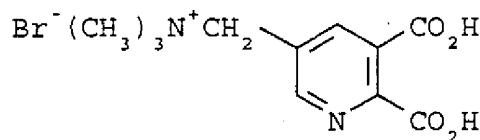
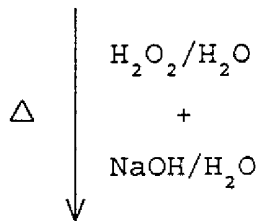
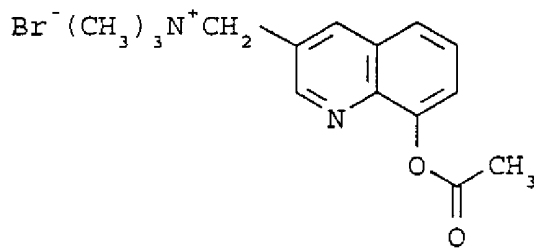
實例1

製備[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]三甲基胺溴化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)



過氧化氫溶液(20克, 30 wt/wt%, 12當量)於85°至90°C下, 於15分鐘內加於[(8-乙醯氧基)-3-喹啉基]甲基]三甲基銨溴化物(5.0克, 14.7毫莫耳)及氫氧化鈉溶液(9.45克, 50 wt/wt%, 8當量)之攪拌溶液中。所得反應混合物在85°至90°C下攪拌90分鐘, 在85°C下以額外之過氧化氫溶液(26克, 30 wt/wt%, 15.6當量)處理30分鐘, 且在85°至90°C下攪拌一小時。最終反應混合物之LC分析顯示目標產物係依80%產率製成。

實例2-4

使用基本上與實例1中所述相同之步驟, 但使用各種的[(8-取代-3-喹啉基)甲基]三甲基銨溴化物, [(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]三甲基銨溴化物係依表I中所示之產率製成。

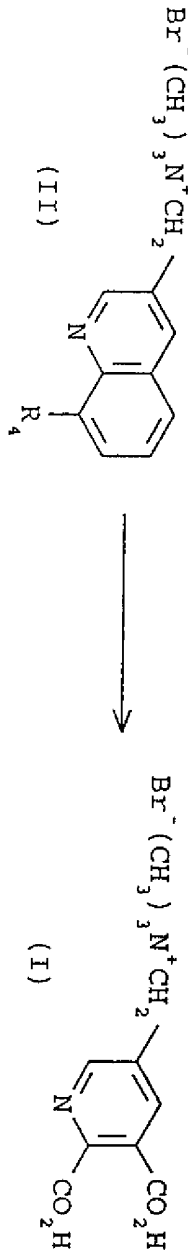
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

製備 [(5,6-二羧酸-3-吡啶基)甲基]三甲基銨溴化物

表 I



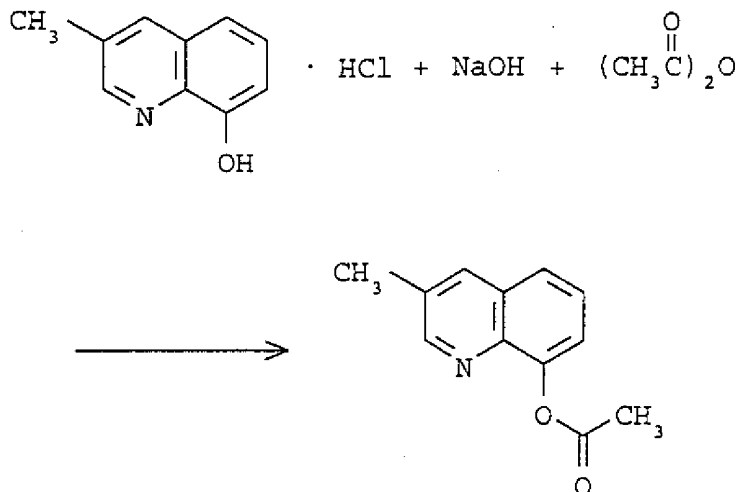
實例	R ₄	50 wt/wt% NaOH溶液 之當量	30 wt/wt% H ₂ O ₂ 溶液 之當量	在85°至90°C 下攪拌之小時	1之%產率 ¹
2	OH	8	38	1.83	86
3	OCO ₂ CH ₃	9.8	58	1.75	83
4	NO ₂	8	32	2.58	45

以及應混合物之LIC分析測定

五、發明說明 (11)

實例 5

製備 8-乙醯氧基-3-甲基喹啉

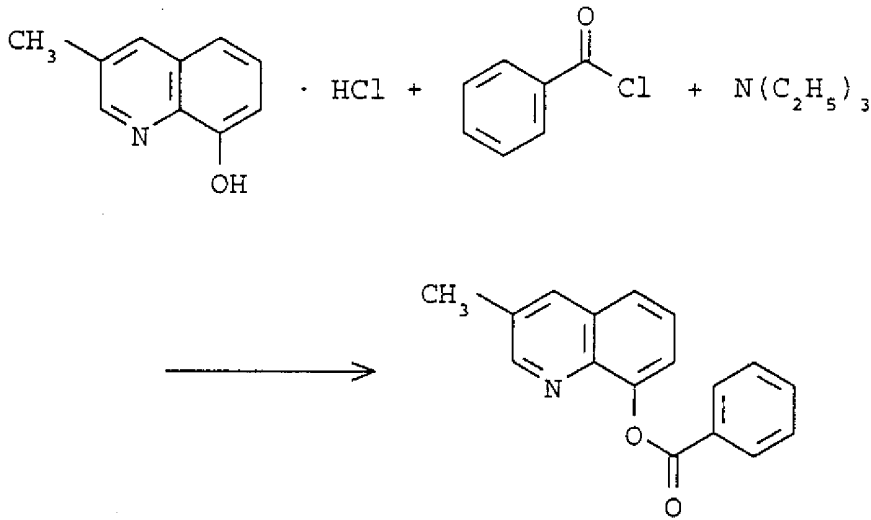


含 8-羥基-3-甲基喹啉(200 克, 1.02 毫莫耳)之氫氯化物鹽及氫氧化鈉(102 克, 2.55 莫耳)混合物之水(1000 毫升)在 0° 至 10°C 下以乙酸酐(208 克, 2.04 莫耳)處理 1 小時, 且在室溫下攪拌 1 小時。添加額外部份之乙酸酐(50 克, 0.49 莫耳), 且攪拌所得之混合物 1 小時, 以標準之碳酸氫鈉溶液(100 毫升)處理, 且過濾得到固體。固體以水洗滌, 於真空烘箱 60°C 下乾燥, 且於乙酸乙酯/庚烷溶液中再結晶, 得到白色針狀之目標產物(168.5 克, 82% 產率)。

五、發明說明(12)

實例6

製備8-苯醯氧基-3-甲基喹啉

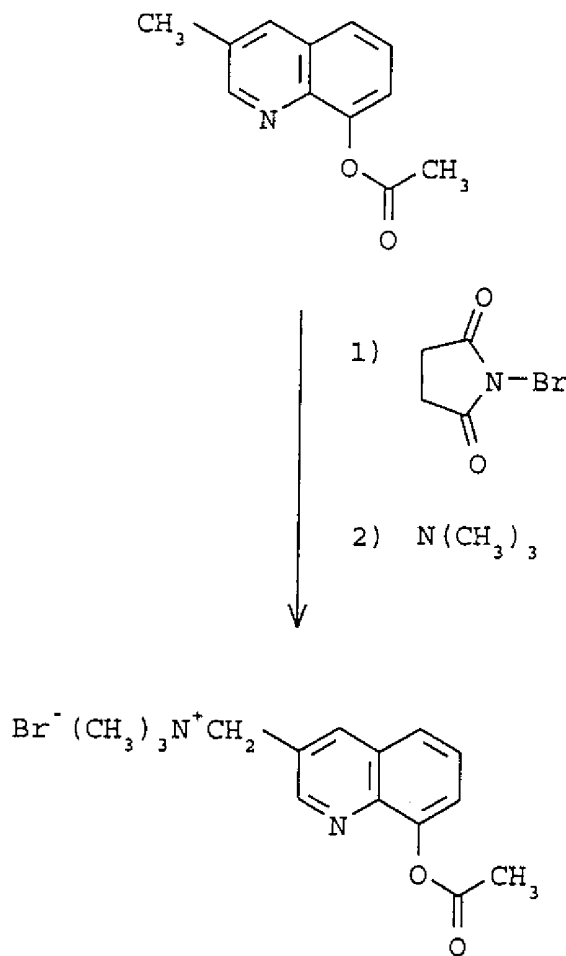


含8-羥基-3-甲基喹啉之氫氯化物鹽(10克, 0.051莫耳)及三乙胺(15.5克, 0.15莫耳)混合物之二氯甲烷(100毫升)在0°至10°C下以苯醯氯化物(10.8克, 0.077莫耳)處理1小時, 在室溫下攪拌三小時, 且以水稀釋。相經分離, 且以水洗滌有機相, 在無水硫酸鎂上乾燥, 且在真空中濃縮得到固體。因體自庚烷/甲苯溶液中再結晶, 得到淡黃結晶之目標產物(8.8克, 65%產率)。

五、發明說明 (13)

實例 7

製備 [(8-乙醯氧基-3-喹啉基) 甲基] 三甲基銨溴化物

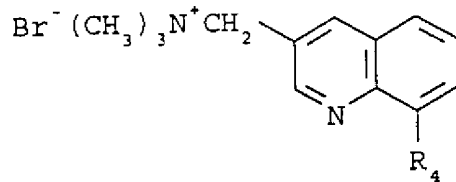


含 8-乙醯氧基-3-甲基喹啉 (168.5 克, 0.84 莫耳), N-溴琥珀醯亞胺 (177.9 克, 1.00 莫耳) 及 2,2'-偶氮雙異丁腈 (6.7 克, 0.04 莫耳) 之氯苯 (1.675 毫升) 溶液充以氮氣, 在氮氣, 80° 至 90°C 下加熱 2 小時, 冷卻至室溫且過濾。含過濾物混合物之丙酮 (700 毫升) 在 0° 至 5°C 下以三

五、發明說明 (14)

乙胺(75.4克, 1.28莫耳)處理, 在5°C至10°C下攪拌30分鐘, 在室溫下攪拌1小時, 且過濾得到固體。固體以水洗滌, 且在真空烘箱中60°C下乾燥, 得到白色固體之目標產物(180克, 63%總體產率)。

使用基本上相同之步驟, 但使用各種的8-取代-3-甲基喹啉, 得到下列之化合物。



R_4

$\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$

$\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$

NO_2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

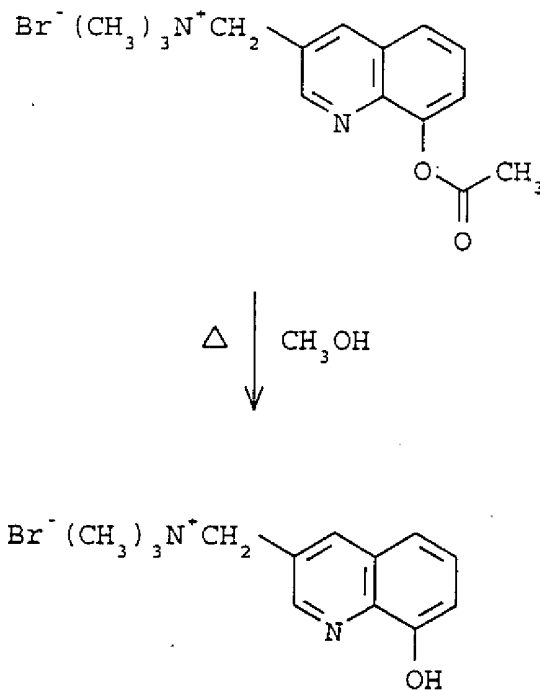
裝

訂

五、發明說明 (15)

實例 8

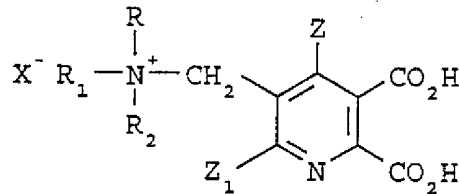
製備 [(8-羥基-3-喹啉基)甲基]三甲基銨溴化物



含 [(8-乙醯氧基-3-喹啉基)甲基]三甲基銨溴化物 (5.0 克, 14.7 毫莫耳) 之甲醇溶液回流 13.5 小時, 且在真空中濃縮, 得到殘留物。殘留物在 60°C 之真空烘箱中乾燥, 得到灰色固體之目標產物 (4.4 克, 100% 產率)。

四、中文發明摘要 (發明之名稱: [(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之製備方法)

本發明係提供製備具有構造式I之[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之方法

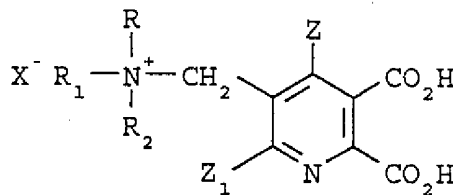


(I).

[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物係用作製備除草5-(烷氧甲基)-2-(2-咪唑啉-2-基)菸酸，酯及鹽之中間物。

英文發明摘要 (發明之名稱: "PROCESS FOR THE PREPARATION OF [(5,6-DICARBOXY-3-PYRIDYL) METHYL] AMMONIUM HALIDES")

There is provided a process for the preparation of [(5,6-dicarboxy-3-pyridyl)methyl]ammonium halides having the structural formula I



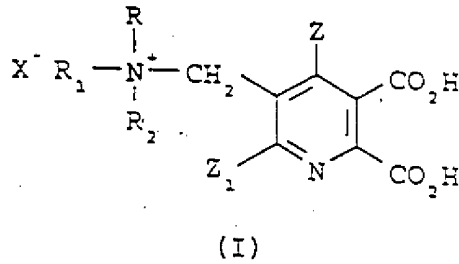
(I).

The [(5,6-dicarboxy-3-pyridyl)methyl]ammonium halides are useful as intermediates in the preparation of herbicidal 5-(alkoxymethyl)-2-(2-imidazolin-2-yl)-nicotinic acids, esters and salts.

六、申請專利範圍
公告本

修正
 補充 本89年11月20日

1. 一種製備具有構造式I之[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之方法



其中

R, R₁及R₂各分別為C₁-C₄烷基, 且當合在一起時, R及R₁可形成視情況以O, S或NR₃插入之5-或6-元環;

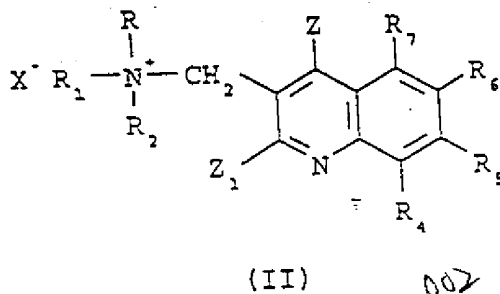
R₃為C₁-C₄烷基;

X為Cl, Br或I;

Z為氫或鹵素, 且

Z₁為氫, 鹵素, 氰基或硝基,

此製程包括在1至10莫耳當量之水性鹼類之存在下, 於50°C至100°C之溫度下, 以8至60莫耳當量之過氧化氫使具有構造式II之經取代(3-嘮啉基甲基)銨鹵化物氧化



其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

R, R₁, R₂, X, Z及Z₁均如上面式I之敘述；

R₄為氫，羥基，硝基或OC(O)R₈；

R₅, R₆及R₇各分別為氫；

R₈為C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷氧基或苯基；

其N-氧化物；及

其酸加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中

R, R₁及R₂分別為C₁-C₄烷基；

X為Cl或Br；及

Z及Z₁為氫。

3. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中

R, R₁及R₂為甲基；

X為Br；

R₅, R₆, R₇, Z及Z₁為氫；

R₄為氫基，硝基或OC(O)R₈；且

R₈為C₁-C₄烷基，或C₁-C₄烷氧基。

4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中水性鹼係以4至10莫耳當量之量存在。

5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中水性鹼為水性氫氧化鈉或水性氫氧化鉀。

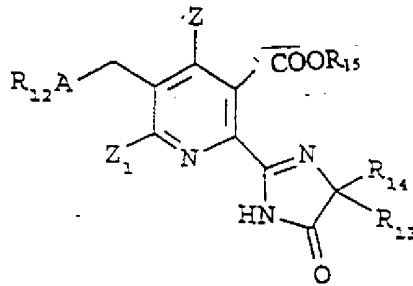
6. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中溫度為75°C至95°C。

7. 一種製備具式VI之除草咪唑啉酮化合物之方法，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



其中

Z及Z₁係如申請專利範圍第1項之定義；

A為O或S；

R₁₂為C₁-C₄烷基，

視情況以1至3個C₁-C₄烷基或鹵素原子取代之苯基，

R₁₃為C₁-C₄烷基；

R₁₄為C₁-C₄烷基，C₃-C₆環烷基，或R₁₃及R₁₄當與其連接之原子合在一起時，係代表視情況以甲基取代之C₃-C₆環烷基及

R₁₅為氫，二低級烷基亞胺基，

視情況以下列基之一取代之C₁-C₁₂烷基：C₁-C₃烷氧基，鹵素，羰基，C₃-C₆環烷基，苄氧基，苄基，苯基，鹵苯基，低級烷苯基，低級烷氧苯基，硝基苯基，羧基，低級烷氧羰基，氰基或三低級烷基胺；

視情況以下列基之一取代之C₃-C₁₂烯基：C₁-C₃烷氧基，苯基，鹵素，或低級烷氧羰基，或具有二個C₁-C₃烷氧基或二個鹵素基；

視情況以一個或二個C₁-C₃烷基取代之C₃-C₆環烷基；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

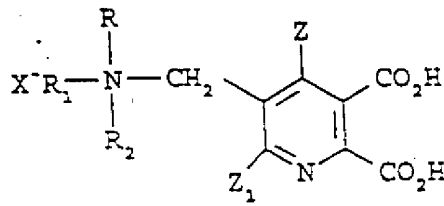
六、申請專利範圍

陽離子；且當

R_{13} 及 R_{14} 代表不同之取代物時，其光學異構物，

此製程包括：

(a) 以申請專利範圍第1項所申請之方法製備式I之化合物



(I)

其中 Z ， Z_1 ， R ， R_1 ， R_2 及 X 係如申請專利範圍第1項中之定義；及

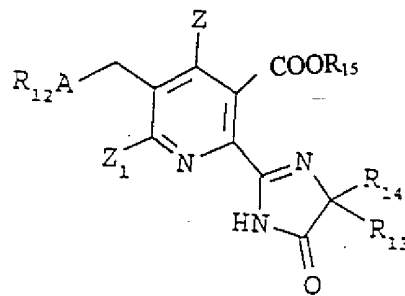
(b) 將式I之該化合物轉化成式VI之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

本發明亦提供製備具下式之除草5-(烷氧甲基)-2-(2-咪唑啉-2-基)菸酸，酯及鹽化合物之方法



(VI)

其中

Z及Z₁係如上面定義；

A為O或S；

R₁₂為C₁-C₄烷基，

視情況以1至3個C₁-C₄烷基或鹵素原子取代之苯基，

R₁₃為C₁-C₄烷基；

R₁₄為C₁-C₄烷基，C₃-C₆環烷基，或R₁₃及R₁₄當與其連接之原子合在一起時，係代表視情況以甲基取代之C₃-C₆環烷基及

R₁₅為氫，二低級烷基亞胺基，

視情況以下列基之一取代之C₁-C₁₂烷基：C₁-C₃烷氧基，鹵素，羥基，C₃-C₆環烷基，苄氧基，苄基，苯基，鹵苯基，低級烷苯基，低級烷氧苯基，硝基苯基，羧基，低級烷氧羰基，氰基或三低級烷基胺；

視情況以下列基之一取代之C₃-C₁₂烯基：C₁-C₃烷氧基，苯基，鹵素，或低級烷氧羰基，或具有二個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

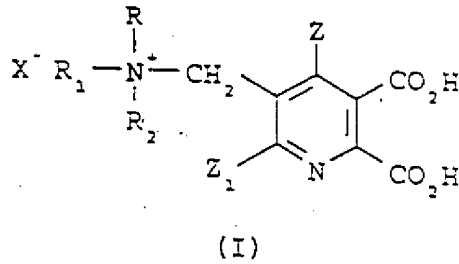
表

訂

六、申請專利範圍
公告本

修正
 補充 本89年11月20日

1. 一種製備具有構造式I之[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]銨鹵化物之方法



其中

R, R₁及R₂各分別為C₁-C₄烷基, 且當合在一起時, R及R₁可形成視情況以O, S或NR₃插入之5-或6-元環;

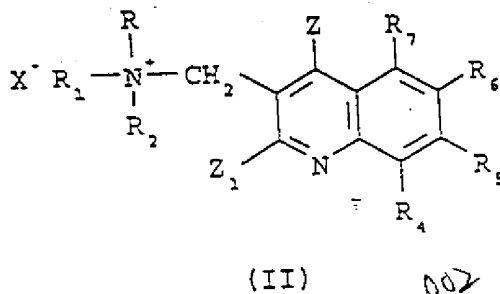
R₃為C₁-C₄烷基;

X為Cl, Br或I;

Z為氫或鹵素, 且

Z₁為氫, 鹵素, 氰基或硝基,

此製程包括在1至10莫耳當量之水性鹼類之存在下, 於50°C至100°C之溫度下, 以8至60莫耳當量之過氧化氫使具有構造式II之經取代(3-嗶啉基甲基)銨鹵化物氧化



其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製