

公告本

I230154

申請日期	90.6.26
案號	90115381
類別	09D 15/26, 15/28

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	製備喹啉衍生物之方法
	英文	Process for the preparation of quinoline derivatives
二、發明 創作人	姓名	卡爾.史雪裘格
	國籍	瑞士
	住、居所	瑞士,4054 巴賽爾城,聖蓋樂林街 189 號
三、申請人	姓名 (名稱)	先正達合夥公司
	國籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士,4058 巴賽爾城,黑森林大道 215 號
	代表人 姓名	1.莉莉 M.席特樂.史皮雀 2.安娜堤.沃那

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

瑞士 國(地區) 申請專利，申請日期：2001.06.28.案號：1274/00 ，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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (|)

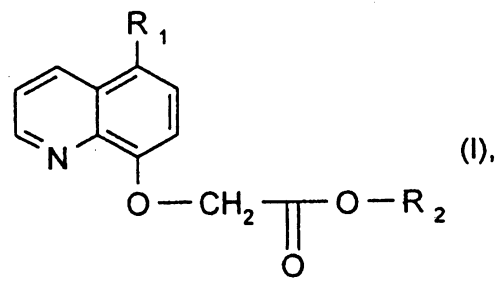
本發明關於一種使 8-羥基喹啉與氯乙酸酯反應以製備喹啉衍生物之方法。

用於保護栽培植物防止除草劑的植物毒性作用之喹啉衍生物係為已知的，例如由 EP-A-0 094 349 和 US-A-5 441 922。

依 EP-A-0 094 349，可藉由於鹼的存在下，在鈍性溶劑中，於高溫使 8-羥基喹啉與氯乙酸酯反應以製備該喹啉衍生物。所獲得的產率係不令人滿意的，尤其就大規模製備這些化合物而言。再者，於該製程中會形成不宜的副產品，例如醇類，其明顯地影響產物的品質。

本發明之目的因此在於提供一種製備喹啉衍生物之方法，其之特色為高產率及良好的產物品質且能避免已知方法的缺點。

本發明用於製備式 I 化合物之方法



其中

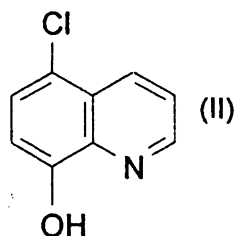
R₁ 係氫或氯，及

R₂ 係氫、C₁-C₈ 烷基或經 C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 烯氧基所取代的 C₁-C₈ 烷基，包括

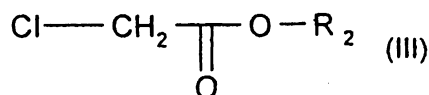
a) 將大部分量之欲被反應的式 II 化合物導入一溶劑混合物

五、發明說明 (7)

內，此溶劑混合物包括至少一種能與水形成共沸物的有機溶劑及至少一種非質子性偶極溶劑；



- b) 計量送入一種強鹼水，量為均等於式 II 化合物之總量的大部分；
- c) 添加其餘部分量之欲被反應的式 II 化合物；
- d) 添加弱鹼，量為至少均等於其餘部分；
- e) 藉由共沸蒸餾以從反應混合物移除水；
- f) 添加式 III 化合物



其中 R₂ 係如式 I 中所定義；及

- g) 由反應混合物中分離出所產生的式 I 化合物。

可藉由從水中沈澱及過濾，接著乾燥，而分離出式 I 化合物。特佳者為在完成反應步驟 f) 後，蒸餾出溶劑，較佳為在減壓下，尤其在真空中，而由反應混合物分離出式 I 化合物。在蒸餾出溶劑後，較佳為將少量的醋酸加到產物熔體以中和過量的鹼，然後加水以便移除鹽。分離出水相，及用水再度萃取有機產物相。較佳為在溫度 80°C 至反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

應混合物的沸點，尤其在溫度 90 至 95°C，進行該用水的萃取。

在已經分離出第二水相後，可於減壓下，尤其在真空中，蒸餾出仍溶在產物熔體內的水。

本發明方法中所用的式 II 之起始化合物係分成兩部分。主要部分(大部分)，較佳為 0.70 至 0.98 莫耳當量(於 1 莫耳當量的總量中)，尤其 0.95 莫耳當量，係用在製程開始時當作最初加料；而其餘部分係在添加強鹼後才加入。在添加之前，其餘部分較佳係製成一種在非質子性偶極性溶劑尤其 N-甲基吡咯啉酮中的漿體。有利地，使用與式 II 化合物總量之大部分者所用的相同溶劑。

弱鹼的添加量係均等於其餘部分或為過量，較佳為 1 至 3 莫耳當量，尤其 2 莫耳當量，以式 II 化合物的其餘部分為基準。

能與水形成共沸物的有機溶劑例如是甲苯或二甲苯或其混合物，較佳甲苯。

具有非質子-偶極性的溶劑例如為 N-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及乙腈或其混合物，較佳 N-甲基吡咯啉酮。

在本發明的上下文中，強鹼較佳是鹼金屬和鹼土金屬的氫氧化物，尤其氫氧化鈉和氫氧化鉀。

在本發明的上下文中，弱鹼較佳是鹼金屬和鹼土金屬的碳酸鹽，尤其碳酸鈉和碳酸鉀。

所計量送入的式 III 化合物係為均等於所用的式 II 化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (續)

合物之總量或稍微過量。較佳使用稍微過量的式 III 化合物，尤其是 1.01 至 1.1 當量，更尤其是 1.01 至 1.03 當量，特別尤其是 1.02 當量。式 II 化合物與式 III 化合物的反應較佳係在減壓下進行，尤其在 10 至 50kPa 的壓力，更尤其在 25kPa。

在室溫，或較佳在高溫，尤其在 40 至 50°C，更尤其是在 42 至 45°C，添加強鹼。

式 II 化合物與式 III 化合物在高溫反應，較佳在 75 至 85°C，尤其 78 至 80°C。

本發明方法具有優於先前技藝的許多優點。在乾燥狀態時，當作起始材料的式 II 化合物僅能非常困難地被處理，因為會形成極大量的粉塵。為此緣故，化合物通常係以含結晶水的形式來儲存，且通常亦可由市場上取得該形式(水含量通常約 30 至 50%)。所用的式 II 化合物之水含量通常會大變動的，因此在與甲苯共沸蒸餾後，必須測量混合物中式 II 化合物的正確含量，否則不能十分準確地計算出所用的其它反應物之量，而因此可能計量送入過量或不足量者，導致產率的明顯損失及/或產物品質的降低。本發明方法藉由以下簡單方式的特殊方法程序來避免該些缺點。

在製程開始時，使用一部分的式 II 起始化合物當作最初加料，及將強鹼計量送入直到式 II 化合物已經定量地轉化成為對應的鹽為止。在添加鹼的期間，持續測量 pH。該時間點可由 pH 曲線的跳動而認出(pH>13，即在轉化成為鹽後會出現游離羥基離子)。以已知的強鹼之消耗為基礎，

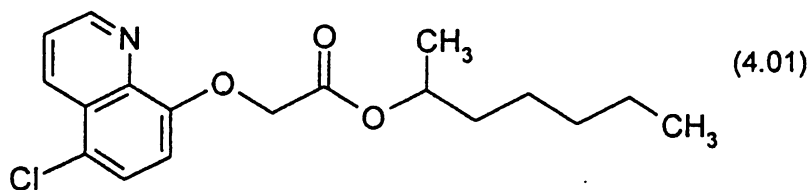
五、發明說明 (<)

可準確地計算出其它起始材料的量。

本發明的更進一步優點在於：可獲得呈熔體形式的式 I 之分離產物，且亦可以該形式來儲存。對照下，若將式 I 化合物分離成爲乾產物形式，則係費勞力且費時間的，因爲在產業規模的製備時，移除殘餘水的乾燥製程可能長達一星期。

製備例：

式 4.01 的 2-(5-氯喹啉-8-基氧基)-1-甲基己酯之製備



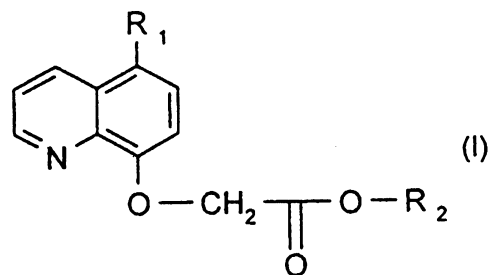
於攪拌容器內，在溫度 42 至 45°C，於 1705 公斤(約 0.95 當量)的 5-氯-8-羥基喹啉(約 70%，含結晶水)在 1400 公斤甲苯和 3200 公斤 N-甲基吡咯啉酮中的混合物內，逐部分添加 30%氫氧化鈉水溶液直到 pH>0.5 的跳升爲止，同時 pH 係>13(約 740 至 840 公斤)。然後將由氫氧化鈉水溶液之消耗量所計算出的 5-氯-8-羥基喹啉量加到 200 公斤 N-甲基吡咯啉酮中，俾總量爲 1 當量(約 63 公斤)。在共沸蒸餾出水後，添加碳酸鉀(約 97 公斤，相當於 0.1 當量，以 5-氯-8-羥基喹啉的總用量爲基礎)。然後，於溫度 78 至 82°C 及壓力 25 至 30kPa，將 1.02 當量的氯乙酸 1-甲基己酯加到反應混合物內。在完成反應且已在真空中及高至

五、發明說明 (b)

120°C 溫度中蒸餾出溶劑後，於溫度 80-95°C 添加 80 公斤 80% 乙酸，然於於溫度 80-95°C 添加 4500 公升去礦質水。在層分離後，使所分離出的溫度為 80-95°C 之下部產物熔體進入在第二反應器中的溫度為 80-95°C 之 3700 公升去礦質水內。在層分離後，使所分離出的溫度為 80-95°C 之下部產物熔體進入另一反應器內，及在真空中和溫度 80 至 115°C 由產物熔體中蒸餾出其餘溶解形式的的殘留水。獲得 2310 公斤(理論值的 94%，以 5-氯-8-羥基喹啉為基礎)95% 含量的 2-(5-氯喹啉-8-基氧基)-1-甲基己酯。

本發明的方法係特別適合於製備以下表 1 中所示的化合物：

表 1：式 I 化合物：



化合物號數	R ₁	R ₂
4.01	Cl	-CH(CH ₃)-n-C ₅ H ₁₁
4.02	Cl	-CH(CH ₃)-CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂
4.03	Cl	H
4.04	Cl	n-C ₄ H ₉

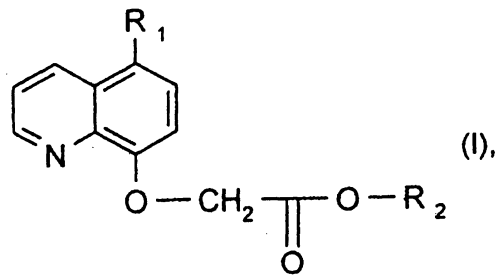
本發明的方法係非常特別適合於製備化合物第 4.01 號

。

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

製備喹啉衍生物之方法

式 I 化合物



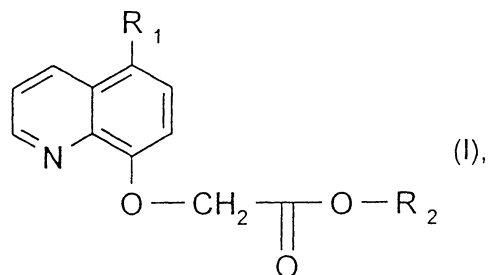
其中

R₁ 係氫或氯，及

英文發明摘要 (發明之名稱:)

Process for the preparation of quinoline derivatives

Compounds of formula I



wherein

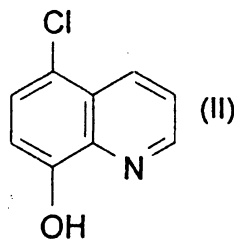
R₁ is hydrogen or chlorine and

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

R_2 係氫、 C_1-C_8 烷基或經 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_6 烯氧基所取代的 C_1-C_8 烷基，

可藉由下列方法製備

a) 將大部分量之欲被反應的式 II 化合物導入一溶劑混合物內，此溶劑混合物包括至少一種能與水形成共沸物的有

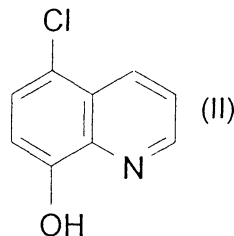


機溶劑及至少一種非質子性偶極溶劑；

英文發明摘要 (發明之名稱:)

R_2 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, or C_1-C_8 alkyl substituted by C_1-C_6 alkoxy or by C_3-C_6 alkenyloxy, can be prepared by

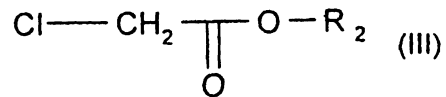
a) introducing the major portion of the amount to be reacted of a compound of formula II



into a solvent mixture comprising at least one organic solvent capable of forming an azeotrope with water, and at least one aprotic-dipolar solvent;

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

- b) 計量送入一種強鹼水，量為均等於式 II 化合物之總量的大部分；
- c) 添加其餘部分量之欲被反應的式 II 化合物；
- d) 添加弱鹼，量為至少均等於其餘部分；
- e) 藉由共沸蒸餾以從反應混合物移除水；
- f) 添加式 III 化合物

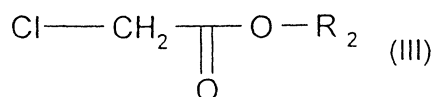


其中 R_2 係如式 I 中所定義；及

- g) 由反應混合物中分離出所生成的式 I 化合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

- b) metering in an aqueous strong base in an amount equivalent to that major portion of the total amount of the compound of formula II;
- c) adding the remaining portion of the amount to be reacted of the compound of formula II;
- d) adding a weak base in an amount that is at least equivalent to that remaining portion;
- e) removing the water from the reaction mixture by azeotropic distillation;
- f) adding a compound of formula III



wherein R_2 is as defined for formula I; and

- g) isolating the resulting compound of formula I from the reaction mixture.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

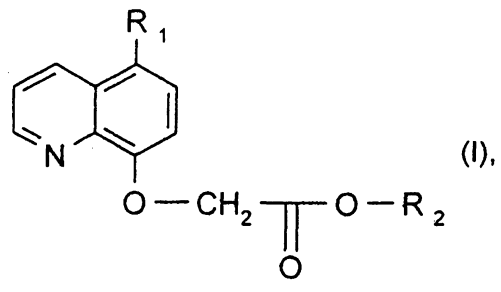
裝

訂

線

六、申請專利範圍

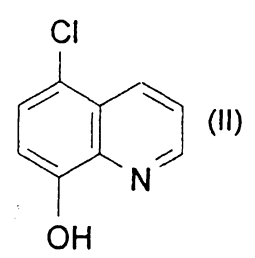
1. 一種製備式 I 化合物之方法，



其中 R₁ 係氫或氯，及

R₂ 係氫、C₁-C₈ 烷基或經 C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 烯氧基所取代的 C₁-C₈ 烷基，該方法包括

a) 將 0.70 至 0.98 莫耳當量之欲被反應的式 II 化合物導入一溶劑混合物內，此溶劑混合物包括至少一種能與水形



成共沸物的有機溶劑及至少一種非質子性偶極溶劑；

b) 計量送入一種強鹼水，量為均等於式 II 化合物之總當量的大部分；

c) 添加其餘部分量之欲被反應的式 II 化合物；

d) 添加弱鹼，量為至少均等於式 II 化合物之其餘部分；

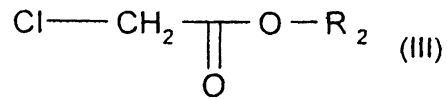
e) 藉由共沸蒸餾以從反應混合物移除水；

f) 添加式 III 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

六、申請專利範圍



其中 R_2 係如式 I 中所定義；及

g) 由反應混合物中分離出所產生的式 I 化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中將式 I 化合物由反應混合物中分離出來，係藉由在完成反應步驟 f) 後，由產物熔體中蒸餾出溶劑，用水萃取產物熔體，然後由產物熔體中分離出水相。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線