

406065

公告本

88. 9. 17 修正
年 月 日 補充

申請日期	84 9 2
案 號	84109205
類 別	C07C 233/05

A4
C4

406065

(以上各欄由本局填註)

第 84109205 號申請案		發 明 專 利 說 明 書		修正頁 修正日期：88年9月
一、發明 名稱	中 文	烷氧亞胺乙醯胺衍生物之製造方法		
	英 文	PROCESS FOR PRODUCING ALKOXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVES		
二、發明 人	姓 名	(1) 村林 旭 (2) 上田和生 (3) 井 埜 章		
	國 籍	日 本		
三、申請人	住、居所	(1) 日本國大阪府茨木市星見町13-31 (2) 日本國三重縣鈴鹿郡關町大字新所町1249番地 (3) 日本國滋賀縣甲賀郡甲賀町大字油日2496番地		
	姓 名 (名稱)	日商・鹽野義製藥股份有限公司		
	國 籍	日 本		
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中心區道修町3丁目1番8號		
	代 表 人 姓 名	鹽野芳彥		

裝

訂

線

406065

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

1994,9,6 特願平6-212690

1994,12,6 特願平6-302050

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()

本發明係提供一種烷氧(或羥基)亞胺乙醯胺衍生物之製造方法及其使用製造的中間體，特別係指一種有效為製造具良好殺菌作用之烷氧亞胺醯酸醯胺化合物之中間體的2-(2-羥苯甲基)-2-烷氧(或羥基)亞胺乙醯胺衍生物之製造方法及其製造過程中所使用之中間體。

按，2-(2-羥苯甲基)-2-烷氧(或羥基)亞胺乙醯胺衍生物，係有效使用為製造具農業用殺菌劑功效的烷氧亞胺醯酸醯胺化合物的中間體(特開平3-246268號、特開平4-182461號)，及其各種方式的製造方法均有所揭露(特開平3-24268號、特開平5-097768號)。惟，上述所揭露之各種製造方法均尚有改良的空間，可期待開發以更工業式方法製造。

本發明之目的，係提供一種相關使用於製造具農業用殺菌劑功效的烷氧亞胺醯酸醯胺化合物之中間體的安全且工業上有效的製造方法，及其製造過程中所使用之中間體。

有鑑於斯，本發明者為達成上述目的，經積極努力研究結果，終於發現將2-(2-醯氧苯甲基)-2-烷氧(或羥基)亞胺乙醯胺中進行胺化反應，而可製得使用於烷氧亞胺醯酸醯胺化合物製程中之中間體的2-(2-羥苯甲基)-2-烷氧(或羥基)亞胺乙醯胺衍生物的有效工業用製造方法。

本發明係提供相關下列化合物的製造方法：

- (1) 一種如一般式(I)中所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(II)所示化合物與一般式(III)所示化合

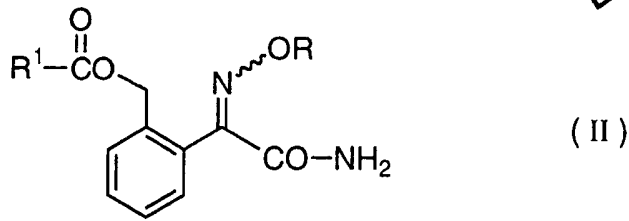
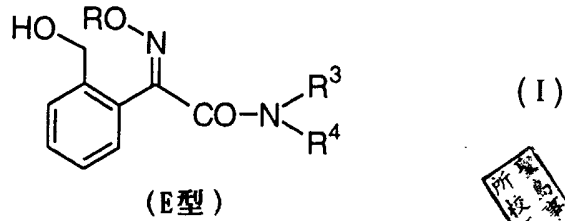
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

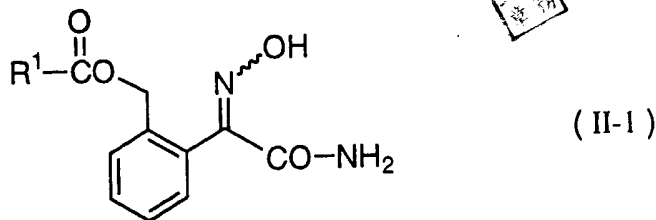
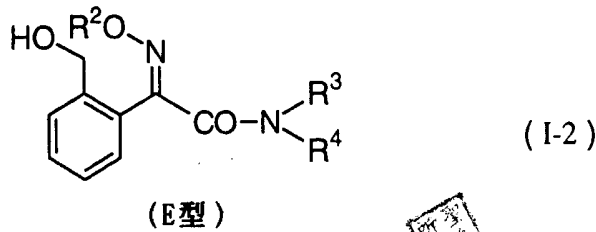
五、發明說明 ()

物進行反應而製得者。



[式中，R¹係可被取代之烷基或苯基；R係氫或烷基；
~係E型、Z型或二者之混合物；R³及R⁴係指同時
或各自為不同之氫原子或烷基。]

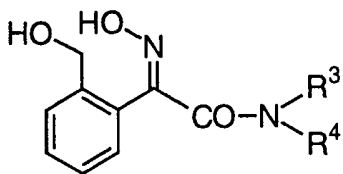
(2) 一種如一般式 (I-2) 所示化合物的製造方法，其特徵係先將一般式 (II-1) 與一般式 (III) 進行反應而製得化合物 (I-1) 後，再將其烷化而製得者。



五、發明說明 ()

HNR^3R^4

(III)

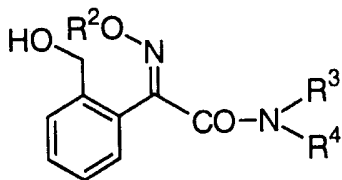


(E型)

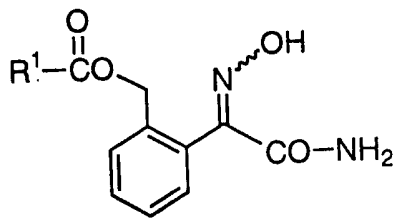
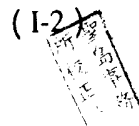


[式中， R^1 係指可被取代之烷基或苯基； R^2 係烷基；
 R^3 及 R^4 係同時或各自為不同之氫原子或烷基； \sim 係指E型、Z型或二者之混合物。]

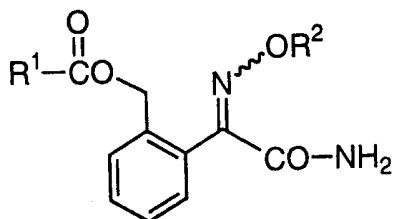
- (3) 一種如一般式 (I-2) 所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式 (II-1) 所示化合物予以烷化而製得一般式 (II-2) 所示化合物，其次將其與一般式 (III) 再進行反應而製得者。



(E型)



(II-1)



(II-2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

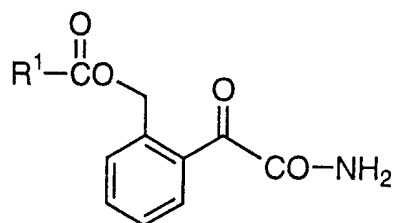
五、發明說明 ()



(III)

[式中， R^1 係指可被取代之烷基或苯基； R^2 係指烷基； R^3 及 R^4 係指同時或各自為不同之氫原子或烷基； \sim 係指E型、Z型或二者之混合物。]

- (4) 一種如上述(1)之一般式(II)所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(VI)所示化合物與一般式(V)所示化合物及/或其鹽類進行反應而得者。



(VI)



(V)

[式中， R^1 及R均如同上述(1)中所記載]

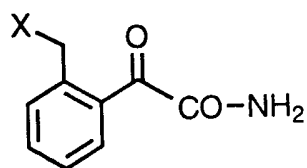
- (5) 一種如上述(2)之一般式(II-1)所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(VI)所示化合物與脛胺及/或其鹽類進行反應而製得者。
- (6) 一種如上述(3)之一般式(II-1)所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(VI)所示化合物與脛胺及/或其鹽類進行反應而製得者。
- (7) 一種如上述(4)~(6)中任一項所載一般式(VI)所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(VII)所示化合物予以苯醌氧化(該苯醌氧基中之苯基亦可被取代)或烷醌氧化(該烷醌氧基中之烷基亦可被取代)而製得者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()



(VII)

〔式中，X係指鹵原子〕

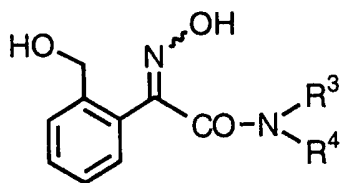
- (8) 一種如上述(7)之一般式(VII)所示化合物的製造方法，其特徵係將一般式(XIII)所示羧酸物予以金屬鹽化反應，或在鹽基存在下使該羧酸進行反應而製得者。



(XIII)

〔式中，R¹係如上述(1)中所記載〕

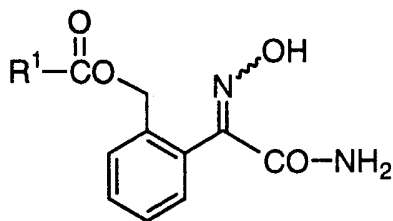
- (9) 一種如上述(1)~(3)中任一項所記載之製造法，其特徵係R¹係指甲基者。
- (10) 一種如上述(1)~(3)中任一項所記載之製造法，其特徵係R³及R⁴至少有一者係為烷基者。
- (11) 一種如一般式(I-1')所示化合物或其鹽類。



(I-1')

〔式中，R³及R⁴係指同時或各自為不同之氫原子或烷基；~係指E型、Z型或二者之混合物〕

- (12) 一種如一般式(II-1)所示化合物。



(II-1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

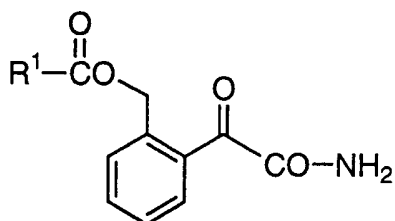
裝

訂

五、發明說明 ()

[式中， R^1 係指亦可被取代之烷基或苯基； \sim 係指E型、Z型或二者之混合物]

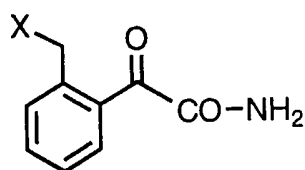
(13)一種如一般式(VI)所示化合物。



(VI)

[式中， R^1 係指可被取代之烷基或苯基]

(14)一種如一般式(VII)所示化合物。



(VII)

[式中，X係指鹵原子]

上述一般式中，該 R^1 所指亦可被取代烷基之烷基，例如碳數1~8，尤以碳數1~6之烷基者為佳，具體而言，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等，其中尤以甲基為佳。

該取代烷基，則如具有以鹵原子(如氟、氯、溴、碘)為取代基之鹵烷基(如二氟甲烷、三氟甲烷、氯化甲烷、2-溴乙烷、2,3-二氯丙烷等)、具有以碳原子數1~8(尤以碳原子數1~4者為佳)之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)為取代基之烷氧烷基(例如甲氧甲烷基、乙氧甲烷基、乙氧乙烷基等)、具有以可被取代之苯基為取代基之苯烷基(例如苄基等)等。而該苯烷基之苯基的取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

代基，例如低級(係指 $C_1 \sim C_6$ 、尤以 C_{1-6} 為佳、更以 C_{1-4} 為佳，以下均同)烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基等)、低級烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基等)、低級炔基(例如乙炔、丙炔、丁炔等)、環烷基(例如環丙烷、環丁烷、環己烷等)、環烯基(例如環戊烯基、環己烯基等)、低級烷醯基(例如乙醯基、丙醯基、異丁醯基等)、低級烷基甲矽烷基(例如甲基甲矽烷、乙基甲矽烷、丙基甲矽烷、丁基甲矽烷等)、鹵化低級烷基(例如三氟甲烷、氯化甲烷、2-溴化乙烷、1,2-二氯化丙烷等)、氨基、單(低級)烷基氨基(例如二甲基氨、二乙基氨等)、苯基、苯基(低級)烷基(例如苯甲基、苯乙基等)、苯基(低級)烯基(例如苯乙烯基、肉桂基等)、聯糠醯基(低級)烷基(例如3-聯糠醯基甲烷、2-聯糠醯基乙烷等)、聯糠醯基(低級)烯基(例如3-聯糠醯基乙烯、2-聯糠醯基丙烯等)、鹵原子(例如氟、氯、溴、碘)、硝基、氰基、羧基、 $-COOR^1$ [式中 R^1 係指上述低級烷基]、 $-OR^2$ [式中 R^2 係指氫原子、低級烷基(例如甲基、乙基、丙基等)、低級烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基等)、低級炔基(例如乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基等)、低級烷醯基(例如乙醯基、丙醯基、丁醯基等)、苯基、低級烷氧苯基(例如3-甲氧苯基、4-乙氧苯基等)、硝基苯基(例如3-硝基苯基、4-硝基苯基等)、苯基(低級)烷基(例如苯甲基、苯乙基、苯丙基等)、氰苯基(低級)烷基(例如3-氰苯基甲烷、4-氰苯基乙烷等)、苯醯基、四氫吡喃基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、噻啶基、苯並噻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

唑基、噻啉基、苯醌(低級)烷基(例如苯醌甲基、苯醌乙基等)、苯磺醌基、或低級烷基苯磺醌基(例如甲苯磺醌等))、 $-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{R}^6$ [式中，Z係指 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NR}^7-$ (此處 R^7 係指氫或低級烷基)、 R^6 係指苯基、鹵苯基(例如2-氯化苯、4-氟化苯等)、低級烷氧苯基(例如2-甲氧基苯、4-乙氧基苯等)、吡啶基、或吡嗪基]等。

R^1 中所示可被取代之苯基，係指除非取代苯基外，亦包含取代苯基；而該取代苯基之取代基係可如烷基、烷氧基、鹵原子、鹵化烷基等；其中，該烷基係指如碳數1~8，尤以碳數1~6之烷基為佳，具體例可如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基等；該烷氧基係指如碳數1~8，尤以碳數1~4之烷氧基者為佳，具體而言，則如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等；該鹵原子係指如氟、氯、溴、碘等；該鹵化烷基係指上述烷基中至少有一個鹵原子取代基，具體而言，則如二氟甲烷、三氟甲烷、氯化甲烷、2-溴化乙烷、2,3-二氯丙烷等。

在此等取代基中，尤以甲基、甲氧基、氯原子等為佳。

。

在該等取代基中該苯基可取代的位置係任何位置均可，其取代數目可為1~3，尤以1~2者為佳。

R^1 係以烷基為佳，更偏好甲基。

R 、 R^2 、 R^3 及 R^4 所示之烷基，係指碳數1~8，尤偏好碳數1~6之烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、二級

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

丁基、三級丁基等，其中，R及R²尤以甲基為佳，R³及R⁴則至少有一者為烷基(尤以甲基為佳)時較佳，且二者均含有氫時亦佳。

X所指之鹵原子，係指氟、氯、溴、碘等。

一般式(I-1')、(II)、(II-1)及(II-2)所代表之化合物均存有E型及Z型異構物，而在本發明中，除有特別說明之外，亦可另外單獨使用E型、Z型或二者混合物等均可，而此在上述一般式中係以「~」符號表示之。

一般式(I-1')所示化合物尤以E型者為佳，即一般式(I-1)所示化合物。

一般式(I-1)、(I-1')、(II-1)及後述方案中一般式(IV)所示化合物，亦可以鹽類形式，具體而言則如鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽等)等。

一般式(I)所示化合物較佳具體例，有R為氫原子或甲基與R³及R⁴均為氫原子之化合物，及R為氫原子或甲基、R³為氫原子及R⁴為甲基之化合物，及R為氫原子或甲基、R³為甲基及R⁴為氫原子之化合物。

本發明之較佳製造例說明如下：

所期望獲得之一般式(I)所示化合物(以下稱「化合物(I)」，其他化合物亦同)，係由R為氫原子之化合物(I-1)及R為烷基之化合物(I-2)所構成，而化合物(I-1)其Z型或其混合物(即化合物(I-1'))係依下述方案I製造，另化合物(I-2)則可依方案3或方案4製造。

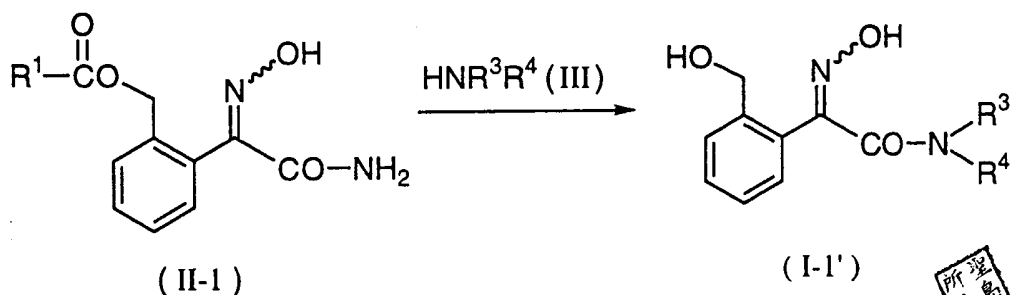
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

方案1



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物(I-1')係在適當溶劑中，於常壓或封閉管內，依在化合物(II-1)中使化合物(III)反應而製得者。

化合物(III)具體例可舉例如甲胺、乙胺、丙胺、二甲胺、二乙胺等。

化合物(III)之使用量，相對於1莫耳化合物(II-1)係使用1~50莫耳，尤以1~20莫耳為佳。

而該溶劑則如有酒精類(例如甲醇、乙醇、丙醇等)、水、醚類(例如乙醚、四氫呋喃(THF)二噁烷等)、鹵化碳氫類(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等)、醯胺類(例如N,N-二甲基甲醯胺等)、礦化氫類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、氰類(例如乙腈等)，該等溶劑可單獨使用或混合共同使用，其中尤以醇類為佳。

反應溫度通常係為0~80℃，尤以10~60℃為佳，反應時間一般係為1~24小時。

所製得化合物(I-1')或化合物(I-1)，其反應液中之粗產品或可依常法(例如色譜法、再結晶等)精製而使用於次級工程中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

本反應中具起始原料之化合物 (II-1) 的 E/Z 比即使偏低，亦可獲得較高比率本發明偏好之化合物 (I-1') 的 E 型 (即化合物 (I-1))；另，起始化合物 (II-1) 之 E/Z 比即使不高，亦可如所望依下列方案 2 之反應，將化合物 (II-1) 予以 E 型 (化合物 (IV)) 異結構化後，而使用於本反應中。

方案 2



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (II-1) 係在適當溶劑中，可將其 E 型化合物 (IV) 予以異結構化；而該異結構化係將化合物 (II-1) 在酸中進行處理。

而該酸可如鹽酸、硫酸、磷酸等無機酸，或如甲苯磺酸等有機酸，而酸之使用量係相對 1 莫耳化合物 (II-1)，可使用 0.1~50 莫耳，尤以 1~20 莫耳為佳。

而該溶劑則可如碘化氫類 (例如甲苯、苯、己烷、環己烷等)、鹵化碘化氫類 (例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)、酮類 (例如丙酮、乙甲酮等)、醇類 (例如甲醇、乙醇等)，其可單獨使用一種或混合使用。

反應溫度一般為 0~100℃，尤以 10~60℃ 為佳，而一般反應時間則為 0.5~24 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

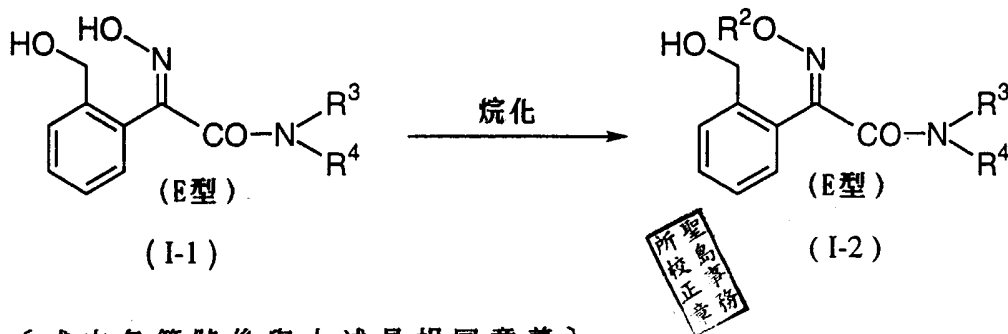
訂

五、發明說明 ()

所製得化合物 (IV)，其反應液中之粗產品或可依常法 (例如色譜法、再結晶等) 精製而使用於次級工程中。

另，化合物 (I-2) 則可依下列方案 3 中製造而得。

方案 3



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (I-2) 可在適當溶劑中，在鹽基存在下，將化合物 (I-1) 與烷化劑反應而烷化後製造而得。

該烷化劑可例如二烷基硫酸 (例如二甲基硫酸、二乙基硫酸等二 C₁₋₆ 烷基硫酸等)、烷基鹵化物 (例如溴化甲烷、碘化甲烷等 C₁₋₆ 烷基鹵化物等)，而該烷化劑之使用量係相對 1 莫耳化合物 (I-1)，使用 1~10 莫耳，尤以 1~1.5 莫耳為佳。

而該溶劑則可如酮類 (例如丙酮、乙甲酮等)、醚類 (例如四氫呋喃、二噁烷等)、碳氫氫類 (例如甲苯、苯、己烷、環己烷等)、鹵化碳氫氫類 (例如二氯甲烷等)、醇類 (例如甲醇、乙醇等)、水等，其可單獨使用或混合使用。

該鹽基例如金屬碳酸氫鹽 (例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)、金屬碳酸鹽 (例如碳酸鈉、碳酸鉀等)、金屬氫氧化物 (例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、金屬氫化物 (例如氫化鈉、氫化鋰等)，而該鹽基之使用量係相對 1 莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

耳化合物 (I-1) 為 1~10 莫耳，尤以 1~2 莫耳為佳。

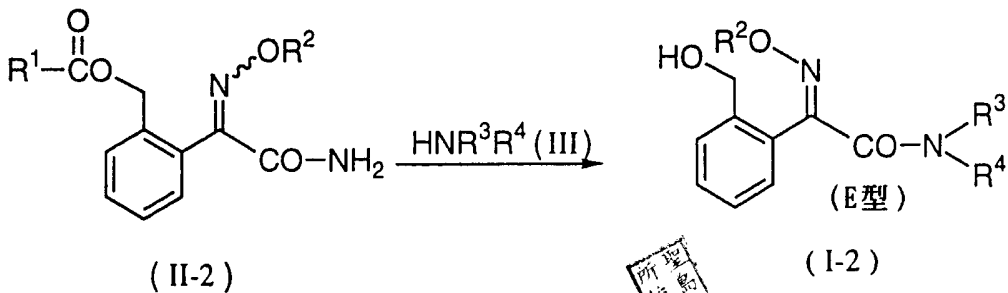
本反應配合所需，亦可在相間移動觸媒存在下進行，而該相間移動觸媒，例如四級胺鹽〔例如四烷基胺鹵化物（例如氯化四丁基胺、溴化四丁基胺等）、四烷基胺亞硫酸氫鹽（例如四丁基胺亞硫酸氫鹽等）等〕、胺類〔例如三（3,6-二噁烷基庚基）胺等〕，而該相間移動觸媒之使用量係相對 1 莫耳化合物 (I-1)，使用 0.01~1 莫耳，尤以 0.01~0.2 莫耳為佳。

一般反應溫度為 -20~100℃，尤以 0~50℃ 為佳，反應時間則以 1~24 小時為佳。

所得化合物 (I-2) 可依常法（例如色譜法、再結晶等）再進行精製。

另，化合物 (I-2) 亦可依方案 4 而製得。

方案 4



〔式中各符號係與上述具相同意義〕

即，化合物 (I-2) 可在適當溶劑中，於常壓或封閉管中，在化合物 (II-2) 中使化合物 (III) 進行反應而得。

本反應可進行與方案 1 相同之反應。

本反應中，屬起始原料之化合物 (II-2) 的 E/Z 比即使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

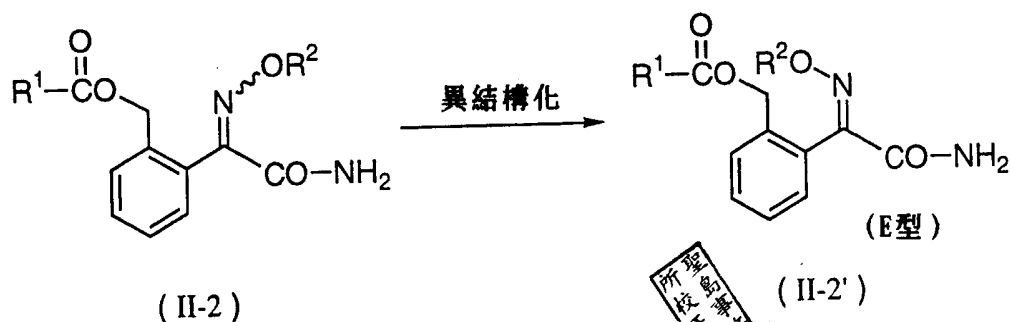
裝

訂

五、發明說明 ()

偏低，亦可獲得較高比率本發明偏好之化合物 (I-2) 的 E 型；另，起始化合物 (II-2) 之 E/Z 比即使不滿意，亦可如所望如下列之方案 5 反應，將化合物 (II-2) 進行 E 型 (化合物 (II-2')) 之異結構化後，亦可使用於本反應中。

方案 5

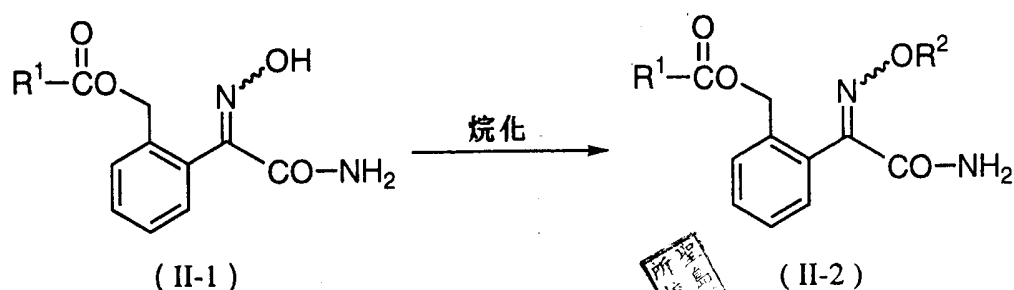


[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (II-2) 可在適當溶劑中，可轉化為其屬 E 型之化合物 (II-2')，而該異結構化可依方案 2 反應之方法進行。

方案 4 及 5 之反應原料可使用化合物 (II-2)，其以依方案 6 方式製造者為佳。

方案 6



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (II-2) 於適當溶劑中，在鹽基存在下，將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

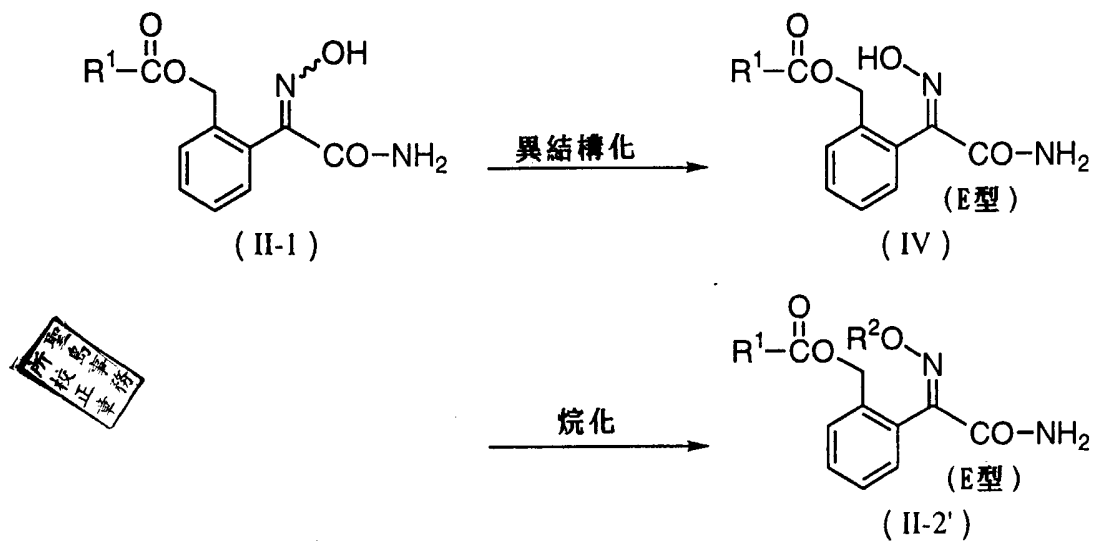
錄

五、發明說明 ()

化合物 (II-1) 與烷化劑進行反應而烷化後可製造而得，該烷化可如方案 3 相同方法進行反應。

而本反應亦可如方案 7 中所示，將原料化合物 (II-1) 予以 E 型異結構化後再予以烷化。

方案 7



[式中各符號係與上述具相同意義]

E 型異結構化可依方案 2 進行相同反應，而烷化反應則可依方案 6 進行相同反應。

此反應中所得化合物 (IV) 及化合物 (II-2')，其反應液中之粗製物可依常法 (例如色譜法、再結晶等) 予以精製而使用於次級工程中。

所得化合物 (II-2') 可供方案 4 反應之原料化合物使用。

該可供方案 1、2、6 及 7 之反應的原料使用的化合物 (II-1)，尤以依方案 8 所製得者為佳。

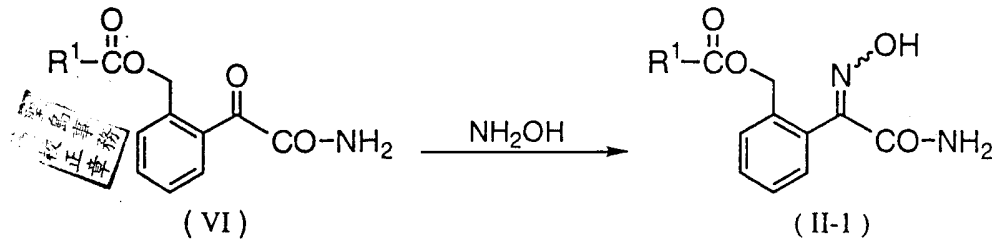
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

方案 8



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (II-1) 在適當溶劑中，將化合物 (VI) 與脛胺及 / 或其鹽類進行反應而製得。

該脛胺之使用量係相對 1 莫耳之化合物 (VI) 可使用 1~5 莫耳，尤以 1~1.5 莫耳為佳。

而該溶劑則可如醇類 (例如甲醇、乙醇、丙醇等)、醚類 (如四氫呋喃、二噁烷等)、碳氫類 (如甲苯、苯、己烷等)、水等，其可單獨使用或混合使用。

該脛胺之鹽則可如磺酸鹽 (如鹽酸鹽、硫酸鹽等)，若使用鹽類時，其具酸縮合劑用之鹽基，可使用如羧酸金屬鹽 (例如醋酸鉀、醋酸鈉等)、胺類 (例如吡啶、三乙基胺等)，而該鹽基之使用量，係相對脛胺磺酸鹽 1 莫耳，可使用 1~20 莫耳，尤以 1~10 莫耳為佳。

一般反應溫度係為 0~150℃，尤以 20~100℃ 為佳，而反應時間則為 0.5~24 小時。

所得化合物 (II-1)，其反應液中粗製物，可依常法 (例如色譜法、再結晶等) 予以精製後，供次級工程使用。

另，可供方案 4 及方案 5 之反應原料使用的化合物 (II-2)，尤以依方案 9 之方法所製得者為佳。

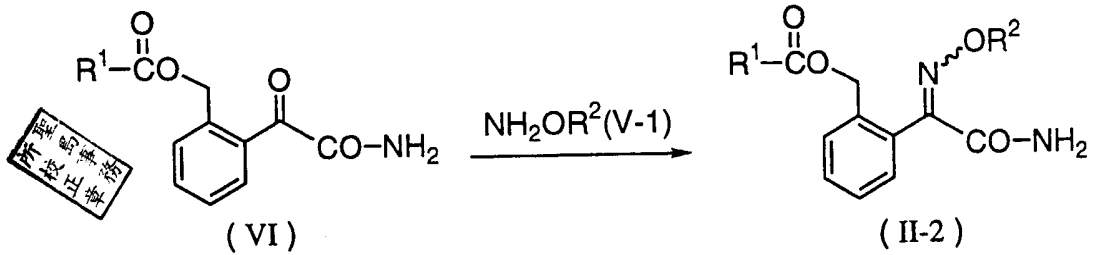
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

方案 9



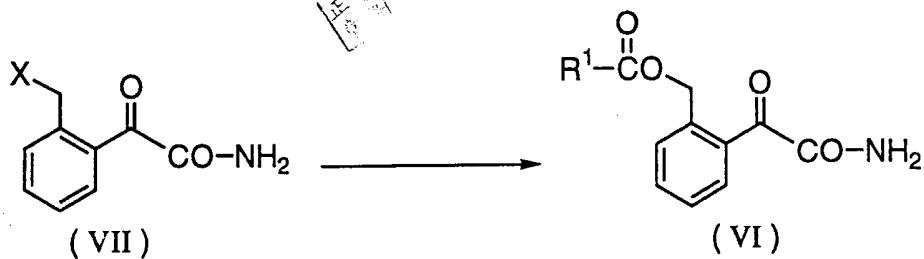
[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (II-2) 於適當溶劑中，將化合物 (IV) 與化合物 (V-1) 及 / 或其鹽類進行反應而製得。該化合物 (V-1) 之具體例可如甲氧胺、乙氧胺、丙氧胺、異丙氧胺等，而化合物 (V-1) 之鹽類則可如方案 8 中脛胺之鹽所舉之例相同者。

該反應係可與方案 8 進行相同之反應。

上述方案 8 及 9 之反應原料使用的化合物 (VI)，尤以依方案 10 所製造者為佳。

方案 10



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，化合物 (VI) 係可在適當溶劑中，依將化合物 (VII) 予以苯醯氧化 (該苯醯氧基中之苯基係亦可被取代者)、或烷醯氧化 (該烷醯氧基中之烷基係亦可被取代者) 而製得者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

該苯醯氧基化及烷醯氧基化，係在化合物(VII)中，
與如一般式(XIII)所示羧酸之金屬鹽(例如：鋰、鈉、鉀



[式中R¹係如上所記述]

等鹼金屬、鎂、鈣等鹼土類金屬等)進行反應，或在鹽基存在下，與該羧酸進行反應而得。該羧酸金屬鹽以醋酸鉀、醋酸鈉為佳，且該羧酸之金屬鹽或該羧酸的使用量，係相對1莫耳之化合物(VII)為1~10莫耳，尤以1~2莫耳為佳。

該鹽基有如金屬氫氧化物(例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、金屬氫化物(例如：氫化鈉、氫化鋰等)、金屬碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀等)、金屬碳酸氫化物(例如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)等，而該鹽基使用量，係相對1莫耳羧酸(VIII)為1莫耳以上，尤以1.0~1.5莫耳為佳。

本反應以在相對MY所示觸媒存在下進行反應的話，其回收率將提昇，其中，該MY中之M係指鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀等)、鹼土類金屬(例如鎂、鈣等)，Y係指鹵原子(例如氟、氯、溴、碘等)，而該觸媒之使用量係相對1莫耳化合物(VIII)，使用0.01~1莫耳，尤以0.01~0.2莫耳為佳。該MY所示化合物尤以碘化鉀、碘化鈉為佳。

該溶劑，係如醯胺類(如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等)、醚類(例如二噁烷等)、氧類(例如乙腈等)、酮類(例如丙酮等)、磺化氫類(例如甲苯等)等，其可單獨使用或混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

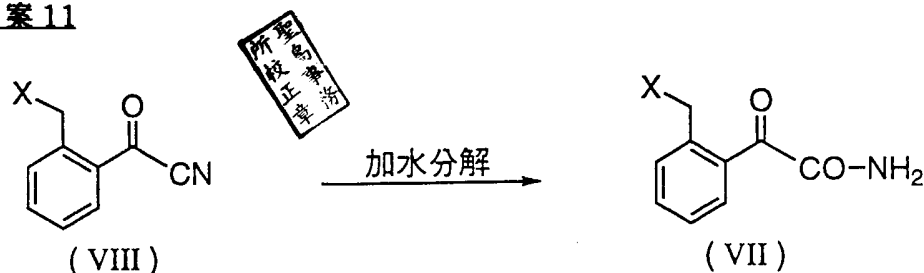
合共同使用。其中尤以丙酮或DMF為佳。

一般反應溫度係為0~120℃，尤以20~60℃為佳，而反應時間通常需30分鐘~2小時。

所得化合物(VI)反應液中的粗產物，可依常法(例如色譜法、再結晶等)進行精製而使用於次級工程中。

使用為本反應原料的化合物(VII)，尤以依下列方案11所製造者為佳。

方案11



[式中各符號係與上述具相同意義]

即，該化合物(VIII)係可在適當溶劑中，依化合物(VIII)的加水分解反應而製得。

該加水分解反應，一般係在酸存在下進行反應(請參考W. Wenner, Org. Synth. IV, 760 (1963))。而該酸則可如鹽酸、硫酸等無機酸、對甲苯磺酸等有機酸；而酸之使用量係相對1莫耳化合物(VIII)使用1~50莫耳，尤以5~20莫耳為佳。

該溶劑則可如水、醚類(例如二噁烷、醚等)等，其可單獨使用或混合共同使用，其中尤以水或二噁烷為佳。

一般反應溫度係在0~120℃，尤以20~50℃為佳，而反應時間係為12小時~5日。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

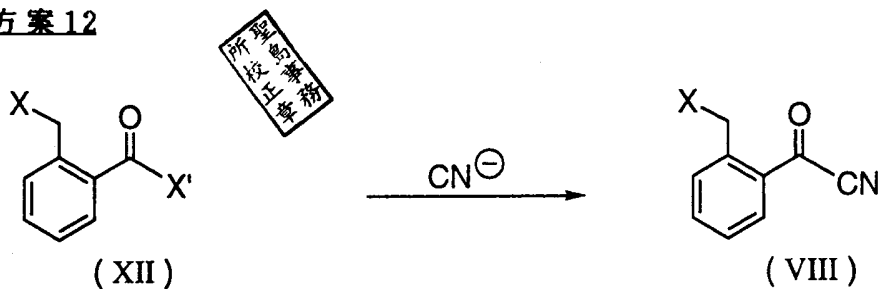
406065

五、發明說明()

所得化合物(VII)反應液中粗產物，可使用常法(例如色譜法、再結晶等)予以再結晶，而使用於次級工程中。

可使用為本反應原料的化合物(VIII)，尤以依下列方案12所製得者為佳。

方案12



[式中X'係與X具相同意義，而其他符號亦如同上述]

即，化合物(VIII)係可於適當溶劑中，依在化合物(XII)中與氰化物離子進行反應而製得(請參照T.S. Oakwood、C.A. Weisgerber、Org. Synth. III, 112 (1955))。

該氰化物離子，一般係由金屬氰化物(例如氰化亞銅、氰化鈉、氰化鉀、氰化鋰等)反應而得，其使用量係相對1莫耳化合物(XII)可使用1~5莫耳，尤以1~1.5莫耳為佳。

該溶劑可如腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如N,N-二甲基甲醯胺等)、磺化氫類(例如甲苯等)等，其中尤以乙腈為佳。

本反應配合所需亦可在觸媒存在下進行反應，而該觸媒則如鹵化金屬(例如碘化銅、溴化銅、氯化銅等)、有機鹽基(例如喹啉、吡啶、4-二甲基胺吡啶等)等，而其使用量則相對1莫耳化合物(XII)，使用0.01~1莫耳，尤以0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

406065

五、發明說明()

~0.2莫耳為佳。

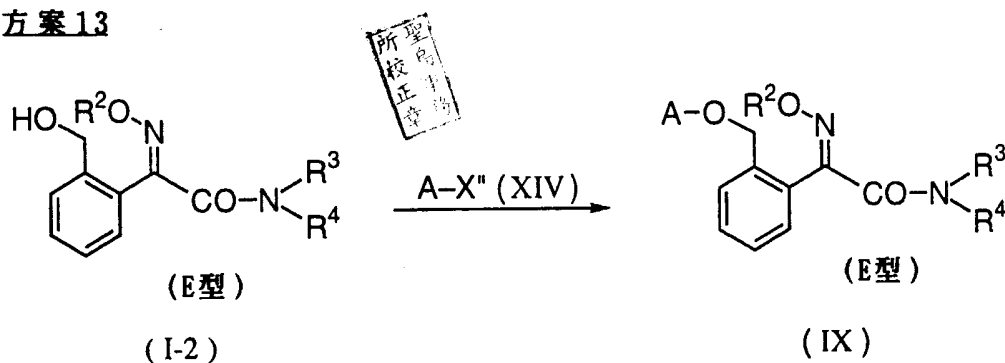
一般反應溫度係在20~100℃，尤以40~80℃為佳，而反應時間則為2~20小時。

所得化合物(VIII)反應液中的粗產物，可依常法(例如色譜法、再結晶等)精製而使用於次級工程中。

本反應中所使用之原料化合物(XII)，可依如D.J. Burton、W.M. Koppes、J. Chem. Soc. Chem. Commun 425 (1973)所示，於苯酞中與三苯膦二鹵化物反應而得。

方案3或4中反應所得一般式(I-2)所示化合物，可依下列方案13所示方法，輕易的轉換成具優越殺菌性之農業用殺菌劑的化合物(IX)(請參閱特開平3-246268號)，為有效的製造用中間體。

方案13



[式中A係指可被取代之苯基或可被取代之雜環基；X''係與X相同；其他符號則與上述具相同意義]

即，依特開平3-246248號，於化合物(I-2)中使化合物(XIV)進行反應便可得化合物(IX)。

A所示之可被取代之苯基係指除非取代苯基外，其他之取代苯基；而所謂取代苯基之取代基，則可舉例如上述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

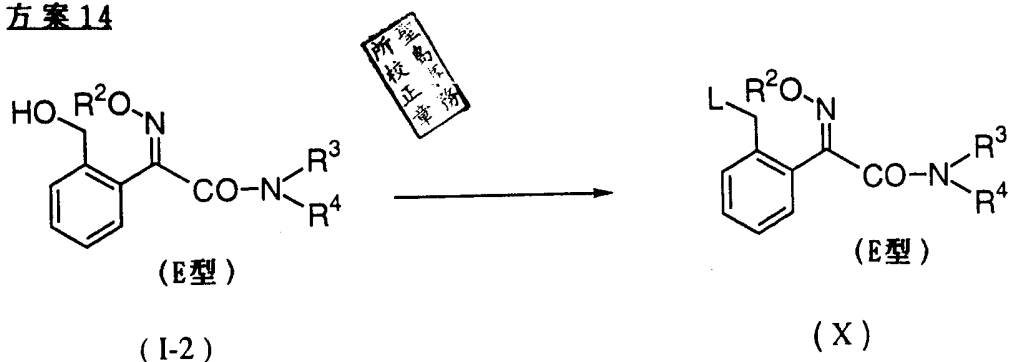
五、發明說明()

R¹之取代苯烷基之苯基的取代基，其中尤以2,5-二甲基苯基為佳。

而A所示可被取代之雜環基，則可舉例如含有由氮、氧、硫中至少選擇1個之雜原子所構成之雜環基，例如吡啶基、噁啶基、噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、噻啉基等。而該些雜環基含有取代基時，該取代基係指由上述R¹之取代苯烷基的苯基取代基中選擇者，其中尤以低級烷基、鹵化低級烷基、鹵原子、烷氧基為佳，特別以甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟原子、氯原子、甲氧基為更佳。

再者，該化合物(I-2)轉換為化合物(IX)之方式，可依下列方案14及15所示進行反應。

方案14



[式中L係指鹵原子、可被取代之氧化烷磺醯基或可被取代氧化烯丙磺醯基，其他符號則與上述具相同意義]

換言之，該化合物(I-2)的氫氧基，可依將其轉換成鹵原子、可被取代之氧化烷磺醯基或可被取代之氧化烯丙磺醯基，而製得化合物(X)。

該L所指鹵原子係可舉例如氯、溴、碘等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

該L所指可被取代之氧化烷磺醯基係可舉例如氧化甲磺醯基、氧化三氟甲烷磺醯基等。

該L所指可被取代氧化烯丙磺醯基係可舉例如氧化對甲苯磺醯基、氧化4-溴苯磺醯基、氧化苯磺醯基等。

而該轉換為鹵原子之反應，一般係將化合物(I-2)在鹵化劑中進行反應而得；其中所謂鹵化劑係可舉例如鹵化亞磺醯基(例如氯化亞磺醯基、溴化亞磺醯基等)、鹵化磺醯基(例如氯化磺醯基、溴化磺醯基等)、有機磷化合物(例如三氟化磷等)存在下之四鹵化甲烷(例如四氯化碳、四溴化碳等)，其使用量係相對1莫耳化合物(I-2)為1~5莫耳，尤以1~2莫耳為佳。

若使用鹵化劑時，本反應係可在無溶劑下或適當的有機溶劑中及依所期待的相間移動觸媒存在下進行反應；該有機溶劑可例如鹵化氫類(例如甲苯、苯等)，鹵化磺化氫類(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、氯化苯等)、醚類(例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等)等；其中該有機溶劑可單獨使用或混合使用；而該相間移動觸媒則可舉例如四級胺鹽〔例如四烷基胺鹵化物(如氯化四丁基胺、溴化四丁基胺等)、四烷基胺亞硫酸氫鹽(如四丁基胺亞硫酸氫鹽等)等〕、胺類(如三(3,6-二噁烷基庚烷基)胺等)等，該相間移動觸媒使用量係相對1莫耳化合物(I-2)為0.01~1莫耳，尤以0.05~0.5莫耳為佳。

該鹵化反應之溫度，一般係為-20~150℃，尤以0~100℃為佳，一般反應時間係為0.5~2小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

再者，該轉換為可被取代之氧化烷磺醯基或可被取代之氧化烯丙磺醯基，係在化合物(I-2)中與如可被取代之烷磺醯鹵化物(例如氯化磺醯甲烷、氯化磺醯三氟甲烷等)、或可被取代之烯丙磺醯鹵化物(例如對甲苯氯化磺醯、氯化磺醯苯、4-溴苯基氯化磺醯等)等進行反應，該些化合物之使用量係相對1莫耳化合物(I-2)為1~5莫耳，尤以1.0~1.5莫耳為佳。

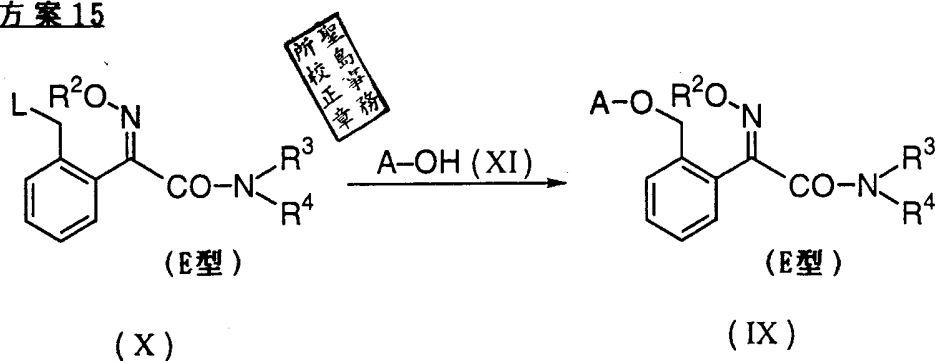
若使用烯丙基或烷磺醯基鹵化物時，本反應可於適當有機溶劑中，在鹽基存在下進行反應；而該有機溶劑則可由上述使用鹵化劑時的有機溶劑中適當選擇所需；該鹽基係指如胺類(例如吡啶、三乙基胺等)等。

而該轉換為烯丙基或氧化烷磺醯基的反應溫度，一般係在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤以 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ 為佳；而反應時間則為0.5~2小時左右。

所得化合物(X)其反應液中的粗產品，可依常法(例如色譜法、再結晶等)予以精製而使用於次級工程中。

該化合物(X)轉換為化合物(IX)之方式，可依下列方案15所示方法而製得。

方案15



五、發明說明 ()

[式中各符號係與上述具相同意義]

換言之，該化合物(IX)係由在適當有機溶劑中，於鹽基存在下，將化合物(X)與化合物(XI)進行反應而可製得，其中該化合物(XI)之使用量係相對1莫耳化合物(X)使用1~10莫耳，尤以1~3莫耳為佳。

該有機溶劑係可舉例如酮類(例如丙酮、乙甲酮等)、
 醚類(例如二噁烷、四氫呋喃等)、胺類(例如N,N-二甲基甲醯胺等)、
 氯化氫類(例如甲苯、苯等)、亞硫酸類(例如二甲基亞硫酸等)等，其可單獨使用或混合使用。

該鹽基係可如碳酸鹼金屬鹽(例如碳酸鈉、碳酸鉀等)、
 氫氧化鹼金屬鹽(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、金屬氫化物(例如氫化鈉等)等，其使用量係相對1莫耳化合物(X)使用1~10莫耳，尤以1~3莫耳為佳。

本反應配合所需，亦可在相間移動觸媒或金屬鹵化物存在下進行。而該相間移動觸媒係指如四級胺鹽〔例如四烷基胺鹵化物(如氯化四丁基胺、溴化四丁基胺等)、四烷基胺亞硫酸氫鹽(如四丁基胺亞硫酸氫鹽等)等〕、胺類(例如三(3,6-二噁烷庚基)胺等)等，其使用量係相對1莫耳化合物(X)使用0.01~1莫耳，尤以0.05~0.5莫耳為佳；該金屬鹵化物可舉例如碘化鉀、碘化鈉、溴化鉀、溴化鈉等，其使用量係相對1莫耳化合物(X)使用0.01~5莫耳，尤以0.1~2莫耳為佳。

上述方案13或15之反應中所得化合物(IX)，依特開平

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

3-246268號、特開平4-1826461號記載所述，係為具優越殺菌作用之農業用殺菌劑。

實施例

以下所示實施例及參考例係為更詳細說明本發明內容，惟本發明並未限定於此。

實施例1

2-(2-氯化甲基苯基)-2-氧乙腈之合成--(1)

將乙腈100ml、95%氯化鈉6.19g、95%碘化亞銅2.00g及喹啉0.13g混合，並在60℃下攪拌，且於該反應液中，將2-氯甲基苯醯氯化物19.0g的乙腈100ml溶液，持續點滴3小時，待滴定終了後於60℃下攪拌5小時。放置冷卻後，將該反應液以醚類稀釋，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水予以洗淨，所得之醚層以無水硫酸鈉予以乾燥，同時使用Norit SX-3進行脫色後，並以減壓餾去溶劑，而製得標題化合物之粗產物17.6g(純度約72%：依¹H-NMR計算出)。

該2-氯化甲基苯醯腈鹽，一般可以粗產物方式使用於下述反應中，配合必要可由醚-己烷中予以結晶化，而以白色結晶分離。

m.p. 54.5~56.5℃

¹H-NMR(CDC1₃) δ ppm: 5.00 (2H, s), 7.62~7.84 (3H, m), 8.35 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz)。

實施例2

2-(2-氯化甲基苯基)-2-氧乙腈之合成--(2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

將 98% 氰化亞銅 2.01g、乙腈 40ml 及 2-氯化甲基苯醌
氯化物 3.79g 混合物，攪拌加熱還流 4 小時，放置冷卻後，
以醚稀釋並過濾所析出之非溶物，將濾液分別依序以飽和
碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水予以洗淨，所得醚層以
無水硫酸鈉予以乾燥後，以減壓餾去溶劑，而得粗產品
3.49g，並在醚-己烷中進行結晶化，而得標題化合物 2.85g
(回收率 79.5%，白色結晶)。

m.p. 54.5~56.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 5.00 (2H, s), 7.62~7.84
(3H, m), 8.35 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz)。

實施例 3

2-(2-氯化甲基苯基)-2-氰化乙醯胺之合成--(1)

將粗 2-(2-氯化甲基苯基)-2-氰化乙腈(純度：約 72%
)17.6g、水 17.6g 及 5N 鹽酸/二噁烷溶液 200ml 裝入圓底燒
瓶中並密封，在室溫下攪拌 3 天後，將該反應液冰冷後，
添加 150ml 之水，並在室溫下攪拌 40 分鐘，將該反應液以
醋酸乙酯稀釋後，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和
食鹽水予以洗淨，所得之醋酸乙酯層在以無水硫酸鈉予以
乾燥之同時，以 Norit SX-3 進行脫色，並以減壓餾去溶劑
，而得粗產品 16.6g，將其在醋酸乙酯-己烷中予以結晶化
，及將結晶母液以矽膠圓柱色譜予以精製，而得標題化合
物 11.3g (2 階段回收率為 57.3%，淡黃色結晶)。

m.p. 114~115°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 4.88 (2H, s), 5.84 (1H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

br-s), 6.99 (1H, br-s), 7.42~7.62 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=7.9 Hz)。

實施例 4

2-(2-氯化甲基苯基)-2-氧化乙醯胺之合成 -- (2)

將 2-(2-氯化甲基苯基)-2-氧化乙腈 1.80g 與 36% 鹽酸水溶液 10ml 混合液，在 40℃ 下攪拌 20 小時，放置冷卻後，加入冰水並在室溫下攪拌 30 分鐘，以醋酸乙酯萃取 2 次，所得之醋酸乙酯層依順以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水予以洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥，且以減壓餾去溶劑，而得粗產品 0.89g，再將其於醋酸乙酯-己烷中予以結晶化而得標題化合物 0.80g (回收率 40.2%，淡黃色結晶)。

m.p. 114~115℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 4.88 (2H, s), 5.84 (1H, br-s), 6.99 (1H, br-s), 7.42~7.62 (3H, m), 8.01 (1H, J=7.9 Hz)。

實施例 5

2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-氧化乙醯胺之合成

將 2-(2-氯化甲基苯基)-2-氧化乙醯胺 3.41g、醋酸鉀 2.03g、碘化鉀 0.14g 及 N,N-二甲基甲醯胺 35ml 予以混合，並在室溫下攪拌 24 小時後，於反應液中添加醋酸乙酯：乙醚約 1.1 之混合液 300ml，並以水洗淨 2 次及飽和食鹽水洗淨 1 次，所得有機層以無水硫酸鈉予以乾燥，並以減壓餾去溶劑，而得粗產品 3.55g，將其於醋酸乙酯-己烷中予以結晶化，並將結晶母液減壓濃縮後，依矽膠圓柱色譜 (醋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明()

酸乙酯：己烷 = 1:2) 予以精製，而得標題化合物合計 2.62g (回收率 68.6%，白色結晶)。

m.p. 86.5~88°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.09 (3H, s), 5.37 ppm (2H, s), 5.65 ppm (1H, br-s), 6.96 ppm (1H, br-s), 7.41~7.62 ppm (3H, m), 8.00 ppm (1H, dd, J=7.4, 1.2 Hz)。

實施例 6

2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺之合成

將 2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-氧化乙醯胺 1.56g、95% 鹽酸羥胺 0.62g、醋酸鉀 1.34g 及甲醇 14ml 混合物，攪拌加熱還流 18 小時，放置冷卻後，於反應液中添加約 150ml 之水，以醋酸乙酯萃取 3 次，將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥後，以減壓餾去溶劑，而得粗產品 1.55g，並將其以矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯：己烷 = 2:1) 予以精製，而得標題化合物 1.18g (回收率 70.9%)，其為 E:Z = 65:35 (依 $^1\text{H-NMR}$ 計算出) 之混合物。

• E 體

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.05 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.70 (1H, br-s), 6.77 (1H, br-s), 7.22 (1H, m), 7.38~7.49 (3H, m), 9.02 (1H, br-s)。

• Z 體

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.06 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.14 (1H, br-s), 6.44 (1H, br-s), 7.38~7.48

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

承

五、發明說明 ()

(4H, m)。

實施例 7

(E)-2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺之合成

將 2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺之 E/Z = 35/65 之混合物 388mg，溶解於 5N 鹽酸二噁烷溶液 3.3ml 中，在室溫下攪拌 2.5 小時後，將該反應液注入冰冷飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取 3 次，再依序以水、飽和食鹽水洗淨醋酸乙酯後，以無水硫酸鈉予以乾燥，並以減壓餾去溶劑，而得粗產品 300mg，將其在醋酸乙酯-己烷中結晶化，且將結晶母液減壓濃縮後，再以矽膠薄層色譜 (醋酸乙酯：己烷 = 4:1) 精製，而製得標題化合物計 243mg (回收率 62.8%，淡黃色結晶)。

m.p. 112.5~113.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.05 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.70 (1H, br-s), 6.77 (1H, br-s), 7.22 (1H, m), 7.38~7.49 (3H, m), 9.02 (1H, br-s)。

實施例 8

(E)-2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺之合成--(1)

將 (E)-2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺 428mg、碳酸鉀 301mg 及丙酮 3.6ml 混合物在室溫下攪拌，並滴下 95% 硫酸二甲酯 0.20ml，在室溫下攪拌 4.5 小時，於反應液中添加 10ml 水，在室溫下攪拌 30 分鐘後，再追加注入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

30ml水，以醋酸乙酯萃取3次，並以飽和食鹽水洗淨醋酸乙酯層後，以無水硫酸鈉乾燥，並以減壓餾去溶劑，而得粗產物440mg，將其於醋酸乙酯、己烷中進行結晶化，且將結晶母液減壓濃縮後，再以矽膠薄層色譜(醋酸乙酯：己烷 = 4:1)予以精製，而得標題化合物計432mg(回收率95.6%，無色結晶)。

m.p. 121.0~123.0°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.05 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.37 (1H, br-s), 6.76 (1H, br-s), 7.19 (1H, m), 7.36~7.49 (3H, m)。

實施例9

2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將(E)-2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺432mg、40%甲氧/甲醇溶液5ml及甲醇5ml之混合物，填裝於管中並封閉，在60°C下攪拌16小時，放置冷卻後以減壓餾去溶劑，所得殘渣以醋酸乙酯-己烷予以結晶化，並將結晶母液減壓濃縮後，再依矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯：己烷 = 4:1)予以精製，而得標題化合物計379mg(回收率98.3%，白色結晶)之E/Z \rightleftharpoons 93/7(由 $^1\text{H-NMR}$ 計算出)的混合物。

E體

m.p. 100~102°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.95 (3H, d, J=4.9 Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

3.10 (1H, t, J=6.7 Hz), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.93 (1H, br-s), 7.13 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.35 (1H, td, J=7.9, 1.2 Hz), 7.43 (1H, td, J=7.9, 1.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz)。

實施例 10

2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺之合成
將 2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-氧乙醯胺 776mg、0-甲
氧亞氨基乙醯胺 439mg、甲苯 7.0ml 及吡啶 3.5ml 之混合物，在
80℃ 下攪拌 2 小時，放置冷卻後，以醋酸乙酯稀釋反應液
，依序以 1N 鹽酸水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，再以無水
硫酸鈉予以乾燥，並以減壓餾去溶劑，而製得粗產品 830g
，將其以矽膠圓柱色譜精製，而得標題化合物 793mg (回收
率 90.3%，淡黃色結晶) 之 E/Z = 56/44 (依 $^1\text{H-NMR}$ 計算出)
之混合物。

• E 體

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05 (3H, s), 3.99 (3H,
s), 4.98 (2H, s), 5.37 (1H, br-s), 6.76 (1H, br-s),
7.19 (1H, m), 7.36~7.49 (3H, m)。

• Z 體

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.06 (3H, s), 4.06 (3H,
s), 5.27 (2H, s), 6.07 (1H, br-s), 6.94 (1H, br-s),
7.32~7.50 (4H, m)。

實施例 11

(E)-2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺之合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

成 -- (2)

將 2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺之 E/Z = 56/44 之混合物 793mg，溶解於 6N 鹽酸 / 二噁烷溶液 6.3ml 中，在室溫下攪拌 3 小時後，將反應液注入冰冷飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取 2 次，並依序以水、飽和食鹽水洗淨醋酸乙酯層，再以無水硫酸鈉予以乾燥，並以減壓餾去溶劑，而得粗產品 700mg，將其於醋酸乙酯、己烷中進行結晶化，且將結晶母液予以減壓濃縮後，再依矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯：己烷 = 1:1) 予以精製，而得標題化合物計 616mg (回收率 77.6%，淡黃色結晶)。

m.p. 121.0~123.0°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.05 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.37 (1H, br-s), 6.76 (1H, br-s), 7.19 (1H, m), 7.36~7.49 (3H, m)。

實施例 12

2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將 2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺 (E/Z = 65/35) 945mg、40% 甲基氨基醇溶液 2.0ml、甲醇 6.0ml 混合物，在 40°C 下攪拌 4 小時，待放置冷卻後，減壓餾去溶劑，將所餘殘渣溶解於 8ml 丙酮中，並添加 95% 二甲基硫酸酯 1.17g、碳酸鉀 1.33g，在室溫下攪拌 7 小時，加入少量的冰塊後再攪拌 20 分鐘，將反應液注入水約 100ml，以醋酸乙酯萃取 3 次，以飽和食鹽水洗淨醋酸乙酯層，並以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

無水醋酸鈉予以乾燥後，減壓餾去溶劑，將殘餘之殘渣以矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯/己烷 = 2/1)予以精製，而得標題化合物 563mg (E/Z = 98/2，回收率 63.3%)，再於醋酸乙酯、己烷中予以結晶化，而得標題化合物結晶 420mg (E/Z = 98/2)。

m. p. 103~105°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.95 (3×(98/100) H, d, J=4.9 Hz), 2.98 (3×(2/100) H, d, J=4.9 Hz), 3.96 (3×98/100) H, s), 4.06 (3×(2/100) H, s), 4.40 (2×(98/100) H, s), 4.59 (2×(2/100) H, s), 6.95 (1H, br-s), 7.13 (1H, dd, J=7.3, 1.2 Hz), 7.35 (1H, td, J=7.3, 1.2 Hz), 7.43 (1H, td, J=7.3, 1.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.3, 1.2 Hz)。

實施例 13

2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將 2-(2-羥甲基苯基)-2-羥亞氨基-N-甲基乙醯胺 (E/Z = 93/7) 521mg、磷酸鉀 415mg、95% 硫酸二甲酯 365mg 及丙酮 5.0ml 混合物，在室溫下攪拌 6 小時後，加入少量冰塊後再攪拌 30 分鐘，添加水約 50ml 後，以醋酸乙酯萃取 3 次，以飽和食鹽水洗淨醋乙酯層，並以無水硫酸鈉乾燥後，以減壓餾去溶劑，而得粗產物 (E/Z = 97/3)，並於醋酸乙酯、己烷中予以結晶化，而得標題化合物之結晶 389mg (E/Z = 97/3，回收率 70.0%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

派

五、發明說明 ()

實施例 14

2-(2-羥甲基苯基)-2-羥亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將 2-(2-醮酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺 (E/Z = 65/35) 1.00g、40% 甲基氨甲醇溶液 2.1ml 及 甲醇 6.3ml 混合物，於 40℃ 下攪拌 6 小時後，放置冷卻，以減壓餾去溶劑而製得粗產物 (E/Z = 98/2)，將其以矽膠圓柱色譜 (醮酸乙酯) 予以精製後，再於醮酸乙酯-己烷中予以結晶化，而得標題化合物之結晶 594mg (E/Z = 93/7，回收率 67.4%)。

m.p. 128~131℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.93 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 4.43 (2× (93/100) H, s), 4.60 (2× (7/100) H, s), 6.93 (1H, br-s), 7.17 (1H, dd, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.38 (1H, td, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, td, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=7.3, 1.2$ Hz), 8.42 (1H, br-s)。

實施例 15

2-(2-醮酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺之合成

將 2-(2-醮酸基甲基苯基)-2-羥亞氨基乙醯胺 (E/Z = 65/35) 253mg、碳酸鉀 177mg、95% 硫酸二甲酯 148mg 及 丙酮 4.0ml 混合物，於室溫下攪拌 4 小時，加入少量冰塊後再攪拌 20 分鐘，以醮酸乙酯稀釋反應液，並依序以水、飽和食鹽水予以洗淨，且以無水硫酸鈉予以乾燥後，依減壓餾去溶劑，而製得粗產物，並以矽膠圓柱色譜 (醮酸乙酯 / 己烷 = 2/1) 予以精製，而得標題化合物 194mg (E/Z = 79/21)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

不

五、發明說明 ()

，回收率72.4%)。

實施例 16

2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將2-(2-醋酸基甲基苯基)-2-甲氧亞氨基乙醯胺(E/Z \rightleftharpoons 79/21)194mg、甲醇3.0ml及40%甲氧基醇溶液1.0ml混合物，在40℃下攪拌3小時後，冰冷後減壓餾去溶劑，而製得標題化合物之粗產物203mg(E/Z \rightleftharpoons 91/9)。

參考例 1

(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺之合成

將2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨基-N-甲基乙醯胺3.0g、氯化四丁基銨380mg、甲苯30ml混合物，於室溫下添加氯化亞硫酸3.0ml，攪拌10分鐘，再於60℃下攪拌1.5小時，放置冷卻後以減壓餾去溶劑，將殘渣溶解於二甲醚中，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥醚層後，以減壓餾去溶劑，所餘殘渣溶解於少量二乙醚中並加入己烷，而製得標題化合物之結晶2.6g(80%)。

m.p. 72~74℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 2.95 (3H, d, J=5.2 Hz),
3.98 ppm (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.80 (1H, br),
7.18 (1H, m), 7.35~7.45 (2H, m), 7.50 (1H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ppm: 26.11(q), 44.12(t),
63.19(q), 128.02(d), 128.86(d), 129.37(d), 129.52

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

派

五、發明說明 ()

(d), 129.65(s), 135.57(s), 150.44(s), 162.62(s)。

參考例 2

(E)-2-甲氧亞氨-2-(2-(2,5-二甲基苯氧甲基)苯基)-N-甲基乙醯胺之合成--(1)

將(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亞氨-N-甲基乙醯胺 500mg、2,5-二甲基苯 700mg、碳酸鉀 700mg、碘化鉀 500mg 及丙酮 5.0ml 混合物，攪拌加熱 6 小時，待放置冷卻後，於該反應液中添加醋酸乙酯，並依序以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾去溶劑，所餘殘渣再以矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯：己烷 = 2:1)精製，而得標題化合物 530mg(78%)，再將其於二乙醚-己烷中予以結晶化，而得標題化合物之結晶 430mg(63%)。

m. p. 135~138°C

使用相同之方法亦可獲得(E)-2-甲氧亞氨-2-(2-(4-甲基苯氧基甲基)苯基)-N-甲基乙醯胺之結晶(回收率 68%)。

m. p. 130~132°C

參考例 3

(E)-2-甲氧亞氨-2-(2-(2,5-二甲基苯氧甲基)苯)-N-甲基乙醯胺之合成--(2)

將(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亞氨-N-甲基乙醯胺 500mg、2,5-二甲基苯 700mg、碳酸鉀 700mg 及丙酮 5.0ml 混合物，填裝於封閉管中，於 60°C 下攪拌 45 小時，放置冷卻後於混合物中加入醋酸乙酯，再依序以水及飽和食鹽水洗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

淨，並以無水硫酸鈉乾燥有機層，在減壓下濃縮乾固，將所得殘渣以矽膠圓柱色譜(醋酸乙酯：己烷 = 2:1)予以精製，而得標題化合物 360mg (53%)，此時可回收若干起始原料。

參考例 4

(E)-2-[2-(5-氯-3-三氟甲基吡啶-2-基氧甲基)苯基]-2-甲氧亞氨-N-甲基乙醯胺之合成

將 2-(2-羥甲基苯基)-2-甲氧亞氨-N-甲基乙醯胺 300 mg 溶解於 THF (5ml) 中，並添加 40% 氫化鈉 65mg，攪拌 10 分鐘後，再添加 2,5-二氯-3-三氟甲基吡啶 350mg，並在室溫下攪拌 12 小時，以 1N 之鹽酸中和，再以醋酸乙酯萃取出，所得有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，在減壓下餾去溶劑，將殘渣以矽膠圓柱色譜予以精製，而得標題化合物 398mg (回收率 74%)。

m.p. 105~106°C

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.94 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.96 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.82 (1H, brs), 7.21 (1H, dd, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, td, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.42 (1H, td, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=2.4, 0.7$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=2.4, 0.7$ Hz)。

依本發明係可提供一種有效使用於製造農業用殺菌劑烷氧亞氨醋酸醯胺化合物之中間體的烷氧(或羥基)亞氨乙醯胺衍生物，其相關工業上安全且有效益的製造方法及其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

使用製造中間體。

相關本發明由化合物(II)製得化合物(I)的製造方法，其特徵在於使用胺類進行胺交換。習知方法(例如使用二甲基硫酸酯、氯化甲基等烷化劑進行烷化)，就如製造單甲基體(-NHCH₃)時，因將產生未反應物(-NH₂)、單甲基體(-NHCH₃)及二甲基體(-N(CH₃)₂)的混合物，而無法僅選擇目的物。然，在本發明製造法中，若欲獲得單甲基體時便可選擇性獲得，反之，若欲獲得二甲基體時亦可如所望選擇所欲。

再者，由化合物(I)的中間步驟中可獲得具有效農業用殺菌劑的烷氧亞氨基酸鹽胺化合物，因其E型較具優越的殺菌作用，故化合物(I)亦以獲得E型者為佳。在本發明的製造法中，可於上述胺交換反應之同時進行E型的異性化轉變，所以不需另行單獨進行E型轉換步驟，不僅可縮短反應步驟亦可提高化合物(I)之E型的回收率，係一種非常有效的工業用製造方法。

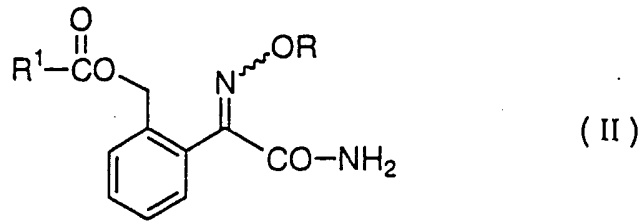
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 烷氧亞胺乙醯胺衍生物之製造方法)

本發明係提供一種化合物的製造方法，及其所使用的製造用中間體，其特徵係將一般式 (II) 所示化合物，



[式中 R' 係指可各別被取代的 C₁₋₆ 烷基或苯基；R 係指氫或 C₁₋₆ 烷基；~ 係指 E 型、Z 型或其混合物的任一配置]

與一般式 (III) 所示化合物進行反應，

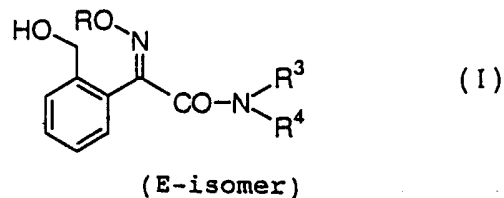
(接下頁)

英文發明摘要 (發明之名稱： PROCESS FOR PRODUCING ALKOXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVES)

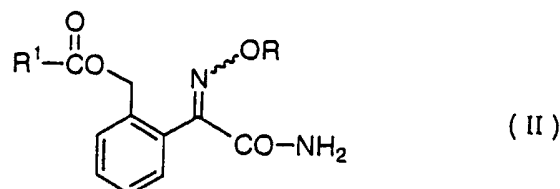
PROCESS FOR PRODUCING ALKOXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVES

A process for producing a compound of the formula

(I):



wherein R is hydrogen or an C₁₋₆ alkyl group, and R³ and R⁴ are the same or different and are hydrogen or an C₁₋₆ alkyl group, which comprises reacting a compound of the formula (II):



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

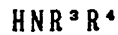
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

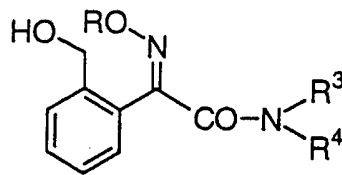
(承上頁)



(III)

[式中 R³ 及 R⁴ 係指氫原子或 C₁₋₆ 烷基]

然後再依所需進行烷化反應而製得一般式 (I) 所示化合物者。



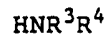
(I)

(E型)

[各符號係與上述具相同意義]

英文發明摘要(發明之名稱:)

wherein R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ alkyl group or an optionally substituted phenyl group, ~ indicates any of an E-isomer, a Z-isomer or a mixture thereof, and the other symbols are as defined above, with a compound of the formula (III):



(III)

wherein each symbol is as defined above. Intermediates for this process are also provided.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

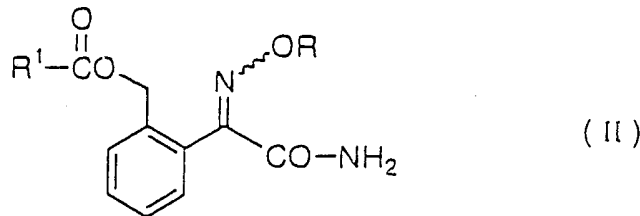
線

六、申請專利範圍

第84109205號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：88年9月

1. 一種式(I)化合物的製造方法，其特徵係將下述一般式(II)所示化合物與一般式化合物(III)所示化合物進行反應，而製造一般式(I)所示化合物的製造方法；
一般式(II)：



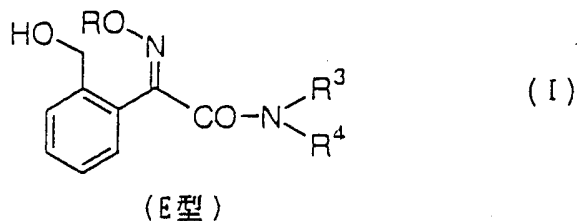
[式中R¹係指可被取代之C₁₋₆烷基或可被取代之苯基；R係指氫或C₁₋₆烷基； \sim 係指E型、Z型或其混合物的任一配置]；

一般式(III)：



[式中R³及R⁴係指相同或不同之氫或C₁₋₆烷基]；

一般式(I)：



[式中各符號係與上述具相同意義]。

2. 一種式(I-2)化合物的製造方法，其特徵係將下述一般式(II-1)所示化合物與一般式(III)所示化合物進行反應，而獲得一般式(I-1)所示化合物，再將其進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

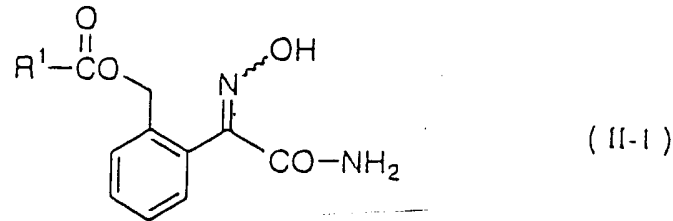
裝

訂

六、申請專利範圍

行烷化而製得一般式 (I-2) 所示化合物的製造方法；

一般式 (II-1)：



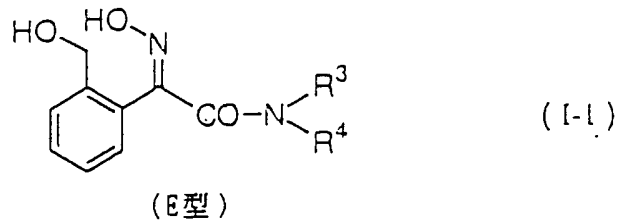
[式中 R¹ 係指可被取代之 C₁₋₆ 烷基或可被取代之苯基；~ 係指 E 型、Z 型或其混合物的任一配置]；

一般式 (III)：



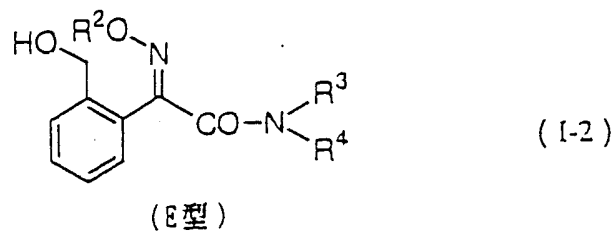
[式中 R³ 及 R⁴ 係指相同或不同之氫或 C₁₋₆ 烷基]；

一般式 (I-1)：



[式中各符號係與上述具相同意義]；

一般式 (I-2)：



[式中 R² 係指 C₁₋₆ 烷基；其他符號係與上述具相同意義]。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

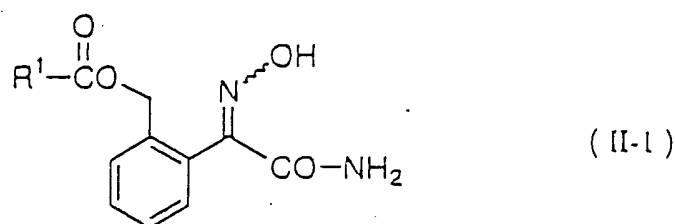
裝

訂

六、申請專利範圍

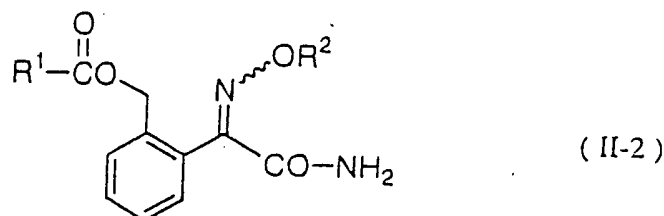
3. 一種式 (I-2) 化合物的製造方法，其特徵係將下述一般式 (II-1) 所示化合物予以烷化而製得一般式 (II-2) 所示化合物，其次再與一般式 (III) 所示化合物進行反應而製得一般式 (I-2) 所示化合物的製造方法；

一般式 (I-1)：



[式中 R¹ 係指可被取代之 C₁₋₆ 烷基或可被取代之苯基；~ 係指 E 型、Z 型或其混合物的任一配置]；

一般式 (II-2)：



[式中 R² 係指 C₁₋₆ 烷基；其他符號係與上述具相同意義]；一般式 (III)：



[式中 R³ 及 R⁴ 係指相同或不同之氫或 C₁₋₆ 烷基]；

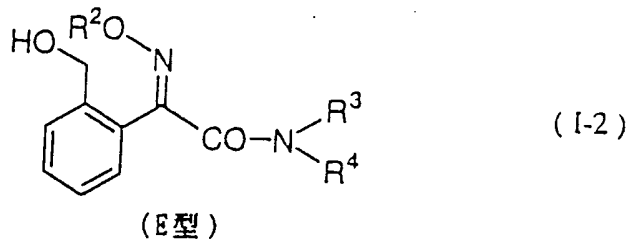
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

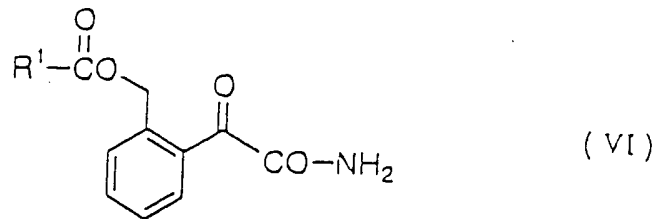
一般式 (I-2) :



[式中各符號係與上述具相同意義]。

4. 如申請專利範圍第 1 項的製造方法，其中該化合物 (II) 係由下述一般式 (VI) 所示化合物與一般式 (V) 所示化合物及 / 或其鹽類進行反應而得者；

一般式 (VI) :



[式中 R¹ 係與申請專利範圍第 1 項中所述者相同]；

一般式 (V) :



[式中 R 係與申請專利範圍第 1 項中所述者相同]。

5. 如申請專利範圍第 2 項的製造方法，其中該一般式 (II-1) 所示化合物，係將一般式 (VI) 所示化合物與脛胺類及 / 或其鹽類進行反應而製得者。
6. 如申請專利範圍第 3 項的製造方法，其中該一般式 (II-1) 所示化合物，係將一般式 (VI) 所示化合物與脛胺類及 / 或其鹽類進行反應而製得者。

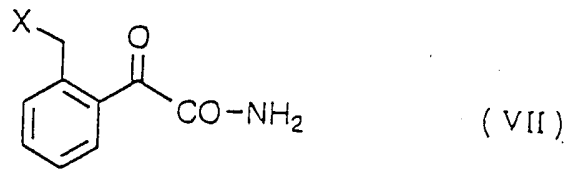
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第 1, 2, 3, 4, 5 或 6 項的製造方法，其中該一般式 (VI) 所示化合物，係將一般式 (VII) 所示化合物予以苯醯氧化 (該苯醯氧基中之苯基亦可被取代) 或烷醯氧化 (該烷醯氧基中之烷基亦可被取代) 而製得者；

一般式 (VII)：



[式中 X 係指鹵原子]。

8. 如申請專利範圍第 7 項的製造方法，其中該一般式 (VII) 所示化合物，係將下述一般式 (XIII) 所示羧酸的金屬鹽類進行反應，或在鹽基存在下，使該羧酸進行反應而製得者；



9. 如申請專利範圍第 1, 2 或 3 項的製造方法，其中該 R^1 係指甲基者。
10. 如申請專利範圍第 1, 2 或 3 項的製造方法，其中該 R^3 及 R^4 至少一者為 C_{1-6} 烷基者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

406065

公告本

88. 9. 17 修正
年 月 日
補充

申請日期	84 9 2
案 號	84109205
類 別	C07C 233/05

A4
C4

406065

(以上各欄由本局填註)

第 84109205 號申請案		發明 專利 說明 書	修正頁 修正日期：88年9月
一、發明 名稱	中 文	烷氧亞胺乙醯胺衍生物之製造方法	
	英 文	PROCESS FOR PRODUCING ALKOXYIMINOACETAMIDE DERIVATIVES	
二、發明 人	姓 名	(1) 村林 旭 (2) 上田和生 (3) 井 埜 章	
	國 籍	日 本	
三、申請人	住、居所	(1) 日本國大阪府茨木市星見町13-31 (2) 日本國三重縣鈴鹿郡關町大字新所町1249番地 (3) 日本國滋賀縣甲賀郡甲賀町大字油日2496番地	
	姓 名 (名稱)	日商・鹽野義製藥股份有限公司	
	國 籍	日 本	
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪府中央區道修町3丁目1番8號	
	代 表 人 姓 名	鹽野芳彥	

裝

訂

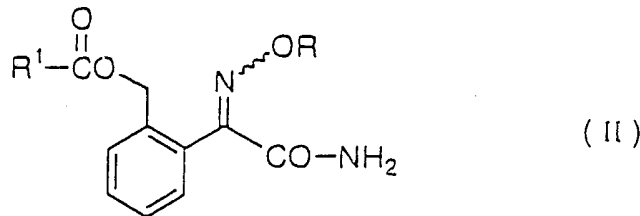
線

六、申請專利範圍

第84109205號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：88年9月

1. 一種式(I)化合物的製造方法，其特徵係將下述一般式(II)所示化合物與一般式化合物(III)所示化合物進行反應，而製造一般式(I)所示化合物的製造方法；
一般式(II)：



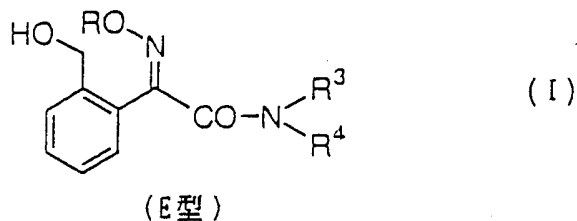
[式中R¹係指可被取代之C₁₋₆烷基或可被取代之苯基；R係指氫或C₁₋₆烷基；係指E型、Z型或其混合物的任一配置]；

一般式(III)：



[式中R³及R⁴係指相同或不同之氫或C₁₋₆烷基]；

一般式(I)：



[式中各符號係與上述具相同意義]。

2. 一種式(I-2)化合物的製造方法，其特徵係將下述一般式(II-1)所示化合物與一般式(III)所示化合物進行反應，而獲得一般式(I-1)所示化合物，再將其進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂