

200837039

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

853672

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96144271

※申請日期：96年11月22日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 製造胺基乙二醇之方法
(英)

C07C 239/20 (2006.01)

C07C 249/12 (2006.01)

C07C 251/54 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 拜耳農業科學股份有限公司

(英) BAYER CROPSCIENCE AG

代表人：(中) 1. 魯道夫 偉伯 2. 諾伯特 史溫克

(英) 1. WEIBERT, RUDOLF 2. SCHWENK, NORBERT

地址：(中) 德國蒙海姆

(英) D-40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 沙吉 佩森諾克

(英) PAZENOK, SERGIY

國籍：(中) 烏克蘭

(英) UKRAINE

2. 姓名：(中) 諾伯特 路伊

(英) LUI, NORBERT

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/11/24 ; 06024436.5 ☒ 有主張優先權

200837039

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

853672

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96144271

※申請日期：96年11月22日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 製造胺基乙二醇之方法
(英)

C07C 239/20 (2006.01)

C07C 249/12 (2006.01)

C07C 251/54 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 拜耳農業科學股份有限公司

(英) BAYER CROPSCIENCE AG

代表人：(中) 1. 魯道夫 偉伯 2. 諾伯特 史溫克

(英) 1. WEIBERT, RUDOLF 2. SCHWENK, NORBERT

地址：(中) 德國蒙海姆

(英) D-40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 沙吉 佩森諾克

(英) PAZENOK, SERGIY

國籍：(中) 烏克蘭

(英) UKRAINE

2. 姓名：(中) 諾伯特 路伊

(英) LUI, NORBERT

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/11/24 ; 06024436.5 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製造胺基乙二醇（Aminoglykol）之方法，在基本的情況下經由酮肟（Ketoxim）與環氧乙烷（Ethylenoxid）反應而轉換成一個可被取代的 2-羥乙基甲酮肟（2-Hydroxyethyketoxim），後者緊接著與酸反應而轉換成為胺基乙二醇（Aminoglykol）。

胺基乙二醇為現行製造有效農業用除草劑物質之一重要的合成要素，尤其用於製造二噁嗪衍生物（Dioxazinderivaten）之方法中，特別是用於二噁嗪-吡啶基-硫醯尿素（Dioxazin-Pyridinyl-Suflonylharnstoffen）之製造方法中（US 5,476,936）。

因此歐洲專利 EP0655437 乃關於通過製造胺基乙二醇之方法，其係由丙酮肟（Acetonoxim）與碳酸乙二醇酯在二丁基脲（DBU）存在下反應而轉換，然而藉以產出的產物收率只有 65-75%。此與使用昂貴材料而無法回收之二丁基脲（DBU）另外有關係。

在美國專利 US-A-4687849 中被建議的一種製造方法之標的為 2（亞異丙胺）氧基乙醇（2-（Isopropylidenamino）oxyethanol），係在水中藉使丙酮肟（Acetonoxim）與環氧乙烷反應而得。反應結果未被列出。2-羥乙基甲酮肟（2-Hydroxyethyketoxim）生成物有良好的水溶性且被隔離而難以抽取。然而經由美國專利 US-A-4687849（實例 1）作為之改進而列出的反應方式是此

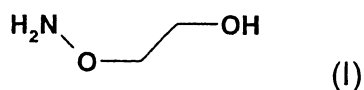
反應之產量不超出 50-55%，當中次要反應發生一氧化氮（Stickstoff）之烷化作用（Alkylierung），進而產生硝酸靈（Nitron）產物。硝酸靈（Nitrons）是多數不需要的副產物，當在處理完畢時其已經分解，且由於高離析方式所以加以隔離是不需要的。

一種進一步製造胺基乙二醇的方法（J.Chem. Soc. Chem.Com. 1986 年，903）係使 2-溴乙醇（2-Bromethanol）及 N-羥基鄰苯二甲醯亞胺（N-Hydroxyphthalimid）反應，緊接著以聯氨含水物分裂生成物，然而卻隨之附帶相當高的製造費用。

因此可以這樣說：在技術狀況下描述驗證該方法之缺點，它們（a）都是成本非常昂貴且 / 或（b）產量不夠高，此反應步驟爲了進行技術操作且 / 或（c）需要之胺基乙二醇從副反應產品中不能輕易及不費力的被分離，且進而被隔絕。

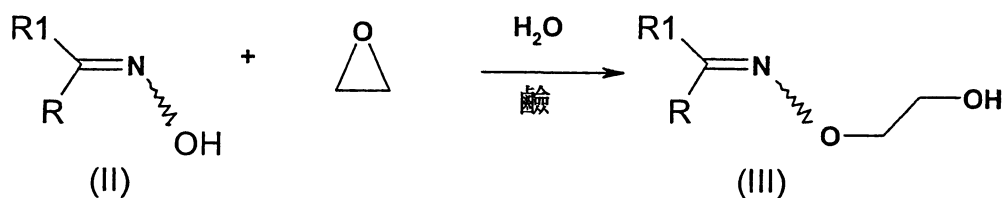
本發明因此依據問題提出一個分配製造胺基乙二醇之更簡單且更經濟方法。

此先前被表敘的問題乃經由製造如通式（I）所示之胺基乙二醇之方法被解決，



其步驟包含

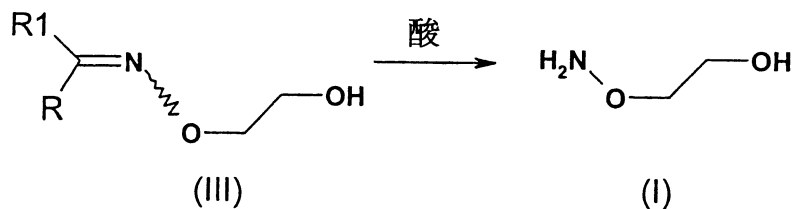
(a) 使如通式 (II) 所示的酮肟 (Ketoximen) 與環氧乙烷 (Ethylenoxid) 在水溶劑內，於一種鹼之存在下反應，



式中

R₁ 及 R 代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代一次或多次之直鏈型 (C₁-C₈)-烷基、苯基分支型 (C₃-C₈)-烷基，但如果 R₁ 或 R 中之一代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之 (C₁-C₈)-烷基，則 R₁ 或 R 之另一者代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之苯基、或分支型 (C₃-C₈)-烷基。

和 (b)



反應步驟 (a) 的進一步反應是使生成之如通式 (III) 所示之亞胺氧基乙醇 (Iminoxyethanols)，在酸中轉化成為胺基乙二醇 (Aminoglykol)。

在通式 (II) 及 (III) 中之 R₁ 及 R 偏宜為甲基、乙

基、丙基、苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丙基或新戊基，R1 及 R 所代表之除前述外之餘者乃獨立地為未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代一次或多次，但如果 R1 及 R 中之一代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之甲基（Methyl）、乙基（Ethyl）、丙基（Propyl），則 R1 或 R 中之餘者代表經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丙基或新戊基。

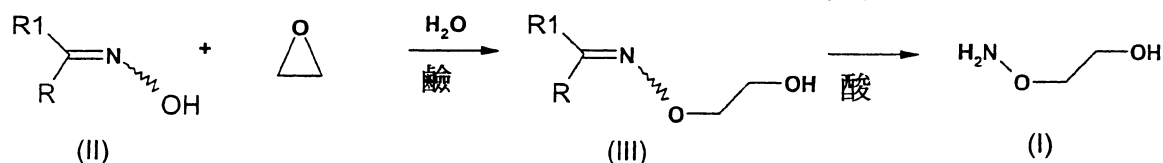
在通式（II）及（III）中之 R1 及 R 進一步宜為甲基、乙基、苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丙基及新戊基之意思，且如果 R1 或 R 中之一為甲基或乙基，則 R1 或 R 中之餘者選自苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基或異丙基。

在通式（II）及（III）中之 R1 特宜為甲基，而 R 特宜為異丁基或第三丁基，但或是 R 可為甲基，而 R1 可為異丁基或第三丁基。

在通式（II）及（III）中之 R1 極宜為甲基，而 R 極宜為第三丁基，但 R 可為甲基，而 R1 可為第三丁基。

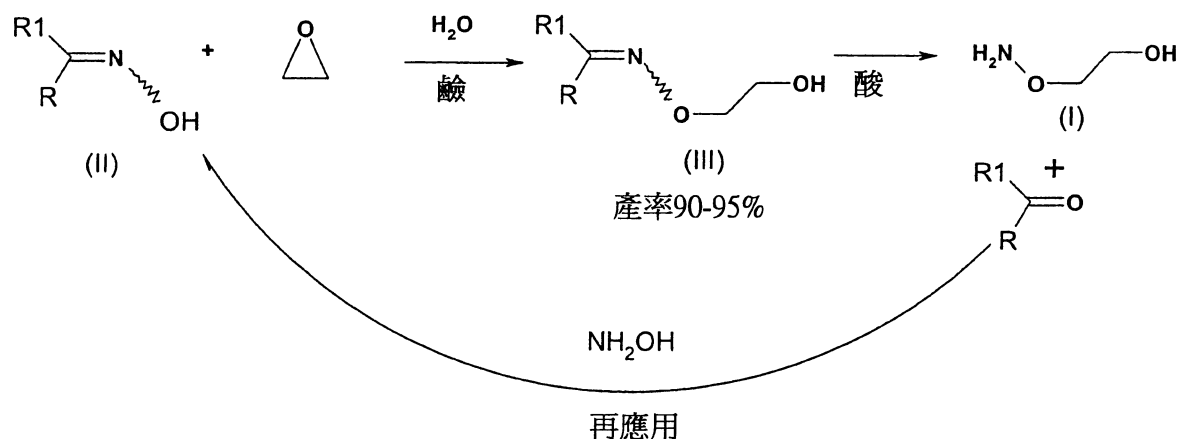
本有效創作之更進一步體現化可從附屬之申請專利項和說明加以推斷。

實施發明之方法能藉下列規劃（I）來描述：



規劃（I）

實施本發明的方法之一個另一個優點（如下列規劃（II）所表示）在於如通式（III）所示之產物是不溶於水，因此沒有分開的自隔離的水相進行萃取的步驟。經由通式（III）之 2-羥乙基甲酮（2-Hydroxyethylketoxim）酸性水解作用，胺基乙二醇（Aminoglykol）能被定量地任意獲得。同時生成的酮（Keton）（例如甲基-第三丁基甲酮（Methyl-tert.-butylketon）即 R_1 =甲基（Methyl）且 R =第三丁基（tert.-butylketon）（松嵌酮（Pinakolon）））不溶於水且因此能完整的，例如經由與副產物姿態之羥胺起反應，來製造酮肟有關此應用再歸納與作結論。



規劃（II）

因此本發明新方法在已知的技術情況下不僅符合經濟學（原料和輔助材料之少量消耗，高生產產量以及酮的回收（根據分子式（II））），而且亦符合生態學角度之看法，例如清楚考慮廢物的少量生成。

本發明的先前關聯包括鹵素（Halogene）概念（指 R_1

及 R 之取代基)，鹵素係由氟、氯、溴和碘構成之類選出，其中氟、氯、溴優先，而氟、氯特別優先採用。

R1 及 R 所代表之餘者可被取代一次或多次，在此取代基可以相同或不同。

充當鹼時，無機鹼及有機鹼皆可使用，無機鹼之例可為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋇、碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉，而有機鹼之例可為胺類（可以例如三乙胺、二乙異丙胺）、氫氧化四丁銻（ Bu_4NOH ）、哌啶、嗎啡啉、烷基吡啶，無機鹼較優先，又以氫氧化鋰（ LiOH ）氫氧化鈉（ NaOH ）、氫氧化鉀（ KOH ）特別優先使用。

充當酸時，無機酸及有機酸可同樣使用，無機酸之例可為氫氯酸、氫溴酸、氫氟酸、硫酸、磷酸，而有機酸之例為三氟甲酸、冰醋酸、p-甲苯磺酸（p-Toluolsulfonsäure），以無機酸優先，又以氫氯酸、硫酸完全特別優先使用。

本方法不僅能於水中也能於惰性有機溶劑中進行，其中以極性非質子性溶劑優先使用，有機溶劑之範例有芳香或脂族溶劑例如苯（Benzol）、甲苯（Toluol）、二甲苯（Xylol）、三甲苯（Mesytilen）、己烷（Hexan）、庚烷（Heptan）、辛烷（Octan）、環己烷（Cyclohexan）、脂族和芳香鹵化烴例如二氯甲烷（Methylenchlorid）、二氯乙烷（Dichlorethan）、三氯甲烷（Chloroform）、四氯化碳（Kohlenstoffetrachlorid）、氯化苯（Chlorbenzol）、

二氯苯 (Dichlorbenzol)、醚類 (Ether) 例如乙醚 (Diethylether)、二丁醚 (Dibutylether)、二異丁醚 (Diisobutylether)、甲基叔丁基醚 (Methyl-tert-butylether)、異丙乙醚 (Isopropylethylether)、四氫呋喃 (Tetrahydrofurane) 和二噁烷 (Dioxan)；還有二甲亞砜 (Dimethylsulfoxid) 及醯胺化物衍生物例如 N,N-二甲基乙醯胺 (N,N-dimethylformamide)、N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-Dimethylacetamid) 及 N-甲基咯烷酮 (N-Methyl-2-pyrrolidone)，還有羧酸酯類例如乙酸乙酯 (Ethylacetat) 或是二噁烷 (Dioxan)、二甘醇二甲醚 (Diglym)、乙二醇二甲醚 (Dimethylglycol) 或四氫呋喃 (THF)；腈類 (Nitrile) 例如乙腈 (Ethylnitril)、丁腈 (Butylnitril) 或苯甲腈 (Phenylnitril)，甲苯 (Toluol)、二甲苯 (Xylol)、二氯苯 (Dichlorbenzol)、氯苯 (Chlorbenzol) 或乙酸乙酯 (Ethylacetat) 是特別優先。

通式 (II) 及 (III) 所示者可為不同可能性之同分異構體的混合物，特別是立體異構體，例如 E-及 Z-、syn 及 anti，以及光學同分異構體，如果必要也包括互變異構物。其不僅為 E-且 Z-同分異構體所需要，還有光學同分異構體、此同分異構體之任何混合物，還有可能性的互變異構物通式。

通式 (II) 所示之酮肟與環氧乙烷間之比例在合乎本發明方法之第一反應步驟內乃介於 1:1 和 1:10 之間，在 1:1 和 1:5 之間為更佳，在 1:1 和 1:3 之間為最佳

，鹼在比例上自 0.05 至 1 摩爾當量 (Moläquivalenten) ，自 0.05 至 0.5 摩爾當量 (Moläquivalenten) 為優先，自 0.05 至 0.3 摩爾當量 (Moläquivalenten) 為最佳，此些當量值皆相對於酮肟而言。

如通式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟 (2-Hydroxyethyketoxim) 在酸存在下轉換成胺基乙二醇 (Aminoglykol) 期間被使用的酸，其在摩爾比乃自 2:1 至 10:1，在 2:1 和 5:1 之間尤佳，在 1:1 和 3:1 之間為最佳，該莫耳量皆相對於 2-羥乙基甲酮肟 (2-Hydroxyethyketoxim) 而言。

式 (II) 所示之酮肟經與環氧乙烷反應而轉化至式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟時所用之溫度乃由 0 至 +50°C 為佳，由 0 至 +40°C 較佳且由 0 至 +30°C 為最佳。

突顯特別有利的是 2-羥乙基甲酮肟乃於室溫中以高選擇性的方式形成。符合發明方法的一個特別有利優點也包涵了形成之如通式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟在水中是會質變或不溶解，且可經由分解步驟簡易地自水相關加以離析。

除了已提及之有利優點外，本發明方法可使其所有反應步驟在過渡階段/半成品階段不間歇地進行萃取/分離作業。

本發明方法之另一有利處是和通式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟經酸性水解成胺基乙二醇，後者被定量釋出，且同時形成之酮類是易質變或不溶於水的，此酮類 (副

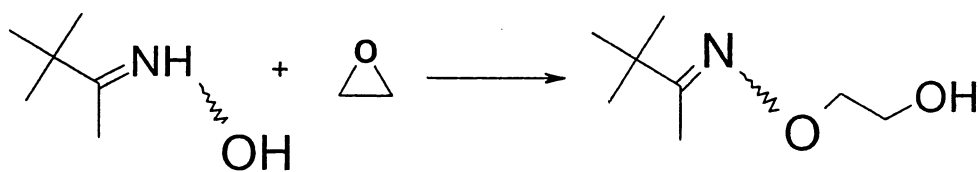
產物)可予定量反饋。例如使羥胺 (Hydroxylamin) 與酮 (副產物) 反應而生成酮肟, 此為更新的綜合週期持續再應用。

於本文中, 式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟未曾被記載於文獻中而成為週知, 於本發明中它因作為新材料也同樣且有可利用性而作為發明主題。

於通式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟中, 以下列為偏好者: 在 (a) R1 代表甲基且 R 代表異丁基, (b) R1 代表甲基且 R 代表第三丁基及 (c) R1 代表乙基且 R 代表第三丁基。

本發明係根據下列實施例備更加以詳細解釋, 然而這些實施並非用來限制本發明。

實例 1



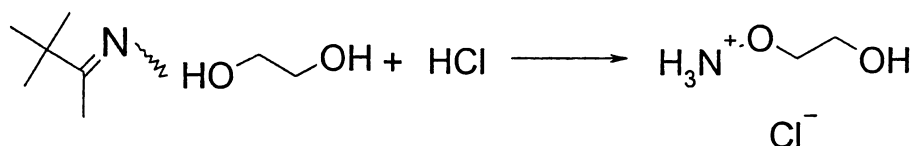
3,3-二甲基丁-2-酮 O-(乙羥乙基) 肟

於 400 毫升水內, 加入 92 公克 (0.8 摩爾) 3,3-二甲基丁-2-酮肟 (3,3-Dimethylbutan-2-one oxim) 及 3.4 公克氫氧化鋰及 70 公克 (1.6 摩爾) 環氧乙烷, 將氣體完全加入。然後將混合物在室內溫度中 (RT) 攪拌 8-12 小時, 後之反應以乙酸乙酯萃取混合物。將乙酸乙酯萃取液於

100-200 毫巴下蒸乾，得殘餘物：114-120 公克無色的油，
收率：90%；沸點 106℃ /35 毫巴。

核磁共振 (NMR) ^1H (CDCl_3) : 1,11 (9H, s), 1,83 (3H, s), 3.2 (1H, bs), 3.85 (2H, m), 4.2 (2H, m) ppm。

實例 2



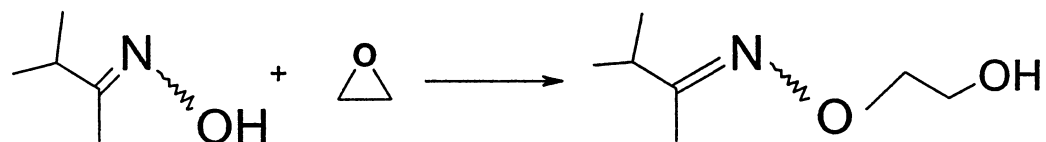
氯化 (2- 羥基乙氧基) 銨 / 胺基乙二醇氯化氫 ((2-Hydroxyethoxy) ammonium chloride /
Aminoglykolhydrochlorid)

於 78.4 公克鹽酸 (37.5%, d 1.19) 及 275 毫升水內，
加入 44 公克 (0.275 摩爾) 3, 3-二甲基丁-2-酮 O-(2-羥
乙基) 肟。將該混合物加熱至 100℃ 時且將松莖酮 (
Pinakolon) / 水混合物在 3,5h 內於標準壓力下蒸移出。

分析該 170 公克接納的殘餘物。

滴定: 18% 胺基乙二醇氯化氫物 (Aminoglykolhydrochlorid)
) ; 產率符合理論值之 95-97%。

實例 3



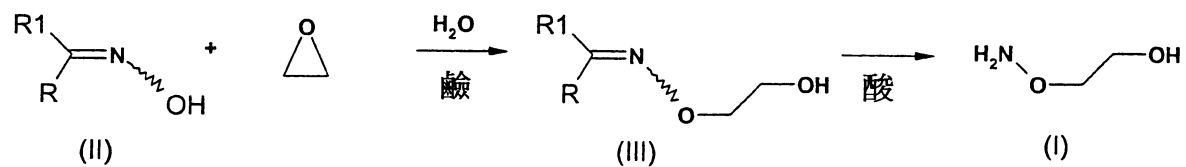
2-甲基丁烷-2-酮 O-(乙羥乙基)肟 (2-Methylbutan-2-one O-(2-hydroxyethyl) oxim)

此反應與例 1 所描述之反應相似，然而 3, 3-二甲基丁-2-酮-肟則被 3-甲基丁-2-酮-肟 (3-Methylbutan-2-one-oxim) 所取代。產率為理論值之 78%。

五、中文發明摘要

發明之名稱：製造胺基乙二醇之方法

本發明係關於一種製造胺基乙二醇之方法，



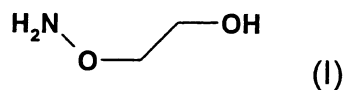
係於一鹼性狀態下，使酮肟與環氧乙烷起反應而轉化成一可被取代之 2-羥乙基甲酮肟，緊接著以酸將後者轉化成胺基乙二醇。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

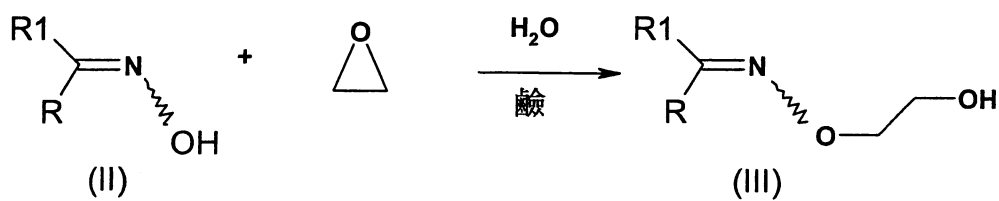
十、申請專利範圍

1. 一種製造如式 (I) 所示之胺基乙二醇的方法



此方法包括下列之步驟：

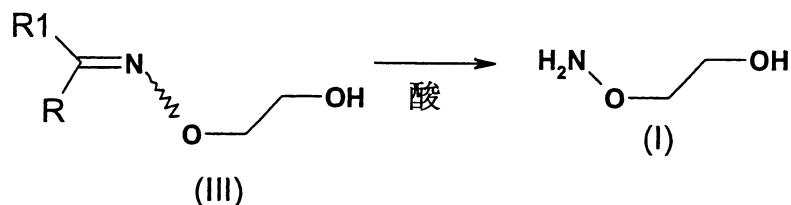
(a) 於水溶劑中，於一種鹼之存在下，使環氧乙烷與如通式 (II) 示之酮肟起反應



式中

R1 及 R 各代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代一次或多次之直鏈型 (C₁-C₈) 烷基、苯基或分支型 (C₃-C₈) 烷基，但如果 R1 及 R 中之一代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之直鏈型 (C₁-C₈) 烷基，則 R1 及 R 中之另一者代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之苯基或分支型 (C₃-C₈) 烷基，

以及 (b)



使於反應步驟（a）內生成之 2-羥乙基甲酮肟於酸之存在下，轉化為胺基乙二醇。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，R1 及 R 代表甲基、乙基、丙基、苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丙基或新戊基，R1 及 R 所代表之除前述者外之餘者乃獨立地為未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代一次或多次，但如果 R1 及 R 中之一代表未經取代之甲基、乙基、丙基，則 R1 或 R 中之餘者代表未經取代或經鹵素、CN、NO₂ 取代之苯基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丙基或新戊基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，R1 及 R 代表甲基、乙基、丙基、第二丁基、第三丁基、異丁基或異丙基，但當假若 R1 及 R 代表甲基或乙基時，則 R1 及 R 所代表之餘者必須選自苯基、第二丁基、第三丁基、或異丁基等群體。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，R1 代表甲基，而 R 代表第三丁基或異丁基，或者 R 代表甲基，而 R1 代表第三丁基或異丁基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，R1 代表甲基，而 R 代表第三丁基，或者 R 代表甲基，而 R1 代表第三丁基或異丁基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在反應步驟（a）中，所使用之鹼為有機或無機鹼。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在反應步驟（a）中，所使用之鹼為氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在反應步驟（b）中，所使用之酸為有機或無機酸。

9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在反應步驟（b）中，所用之酸為鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硫酸、磷酸、硼酸、乙酸、三氟乙酸或對-甲苯磺酸。

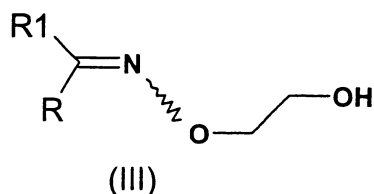
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，所用之酸為鹽酸或硫酸。

11. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在第 1 反應步驟間，如通式（II）所示之酮肟對環氧乙烷之比例乃介於 1：1 至 1：10 之間。

12. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，酸之使用莫耳比例對 2-羥乙基甲酮肟（III）而言，乃為由 2：1 至 10：1。

13. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，於反應步驟進行期間，溫度乃由 0℃ 至 +50℃ 不等。

14. 如通式（III）所示之 2-羥乙基甲酮肟



式中，R1 代表甲基，而 R 代表第三丁基或異丁基，

或者 R 代表甲基，而 R1 則代表第三丁基或異丁基。

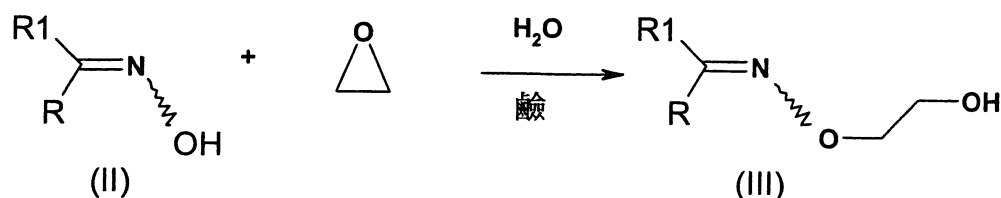
15. 如申請專利範圍第 14 項之 2-羥乙基甲酮肟，其中，R1 代表甲基，而 R 則代表異丁基。

16. 如申請專利範圍第 14 項之 2-羥乙基甲酮肟，其中，R1 代表甲基，而 R 則代表第三丁基。

17. 如申請專利範圍第 14 項之 2-羥乙基甲酮肟，其中，R1 代表乙基，而 R 則代表第三丁基。

18. 如申請專利範圍第 14 項之 2-羥乙基甲酮肟於製造胺基乙二醇上的應用。

19. 一種製造如通式 (III) 所示之 2-羥乙基甲酮肟的方法，包括使如通式 (II) 所示之酮肟與環氧乙烷，於水中，於一種鹼之存在下起反應，



式中

R1 代表甲基，而 R 則代表第三丁基或異丙基，或 R 代表乙基，而 R1 則代表第三丁基或異丁基。

20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，R1 代表甲基，而 R 則代表第三丁基，或 R 代表乙基或 R1 則代表第三丁基。

21. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，所使用之鹼為有機或無機鹼。

22. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，所使用之鹼為氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

