

公 告 本

申請日期	85.12.31
案 號	85116323
類 別	C07C 251/32

修正
補充

本90年7月10日

A4
C4

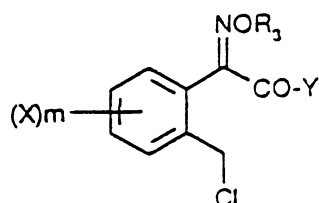
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 477785

一、發明 名稱	中 文	製備鄰-氯甲基-苯基乙醛酸衍生物的方法
	英 文	Process for the preparation of o-chloromethyl-phenylglyoxylic acid derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 尚-瑪利.亞瑟克 (2) 漢斯-迪特.史奈德 (3) 亞伯.普菲納 (4) 威納.普伐夫
	國 籍	(1) 法 國 (2) 德 國 (3) 瑞 士 (4) 瑞 士
三、申請人	住、居所	(1) 瑞士1870蒙賽,歐洲大道38A號 (2) 德國79576懷爾,艾美林格街32號 (3) 瑞士8180布拉赫,格蘭盆路10號 (4) 瑞士4334亞森,波登雅各街222C號
	姓 名 (名稱)	拜耳股份公司
三、申請人	國 籍	德 國
	住、居所 (事務所)	德國D-51368雷弗庫森
三、申請人	代 表 人 姓 名	1. 君特.舒馬克 2. 拉夫-路迪格.傑瑟
		- 1 -

五、發明說明 ()

本發明係關於一種製備式 I 化合物的方法



其中

X 為對反應呈惰性的基；

m 為 0 至 4；

R₃ 為氫，CH₃，CH₂F 或 CHF₂；

Y 為 OR₄，N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃；

R₄ 和 R₅ 互不相干地為氫或 (C₁ - C₈) 烷基；

或

(R₅)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的

、未取代或取代環；

在該方法中

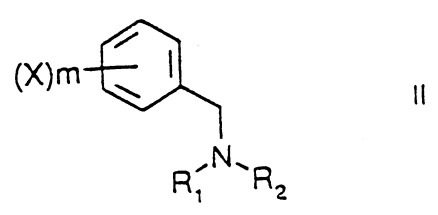
(a) 式 I 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()



其中

X 和 m 定義同式 I ,

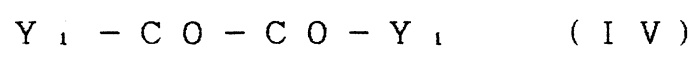
R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基, (C₁ - C₆) 烯基, (C₁ - C₆) 烷氧基烷基或 (C₃ - C₆) 環烷基, 或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環, 其中除了上述氮原子以外可另外含氮原子, 其在非質子溶劑中與式 I I I 的有機鋰化合物反應



其中 R₇ 為有機陰離子基;

(b) 所得到的鋰錯合物與式 I V 化合物反應



其中, 每個取代基 Y₁, 其可為相同或不同者, 為 OR₄, N (R₆)₂ 或 N (CH₃) OCH₃ 或咪唑或鹵素;

R₄ 為 (C₁ - C₈) 烷基;

R₆ 為 (C₁ - C₈) 烷基; 或

(R₆)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的取代或未取代環;

然後, 當 Y₁ 為咪唑或鹵素時, 該基被 Y 取代, 其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

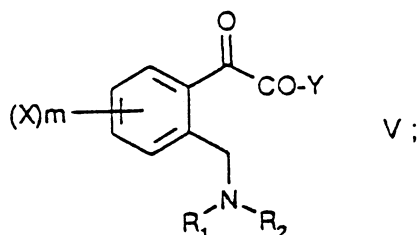
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

Y 定義同式 I ；

而形成式 V 化合物



(c) 該化合物以如下任一順序進行反應

(c 1) 與 O - 甲基羥基胺進行脲化；或者與羥基胺反應，然後進行甲基化或氟甲基化或二氟甲基化；

(c 2) 與氯甲酸酯反應。

式 I 化合物為製備殺微生物劑甲氧亞胺 - 苯基二羥醋酸酯系列的重要中間體，，例如敘述於 EP 2 5 4 4 2 6，WO 9 5 / 1 8 7 8 9 和 WO 9 5 / 2 1 1 5 3。

除非有相反敘述，上述用詞的定義如下：

可依所要者選擇 X，只要是對反應條件呈惰性者，例如烷基，烯基，苯基，苄基，硝基或烷氧基；m 較佳為 0。

依照碳原子的數目而定，烷基可為直鏈或支鏈者，例如為甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，二級丁基，

五、發明說明 ()

異丁基，三級丁基，二級戊基，三級戊基，1-己基或3-己基。

應理解的是，烯基為直鏈或支鏈的烯基，例如為烯丙基，甲基烯丙基，1-甲基乙烯基或丁-2-烯-1-基。以3或4個碳原子的鏈長的烯基較佳。

鹵素 (halogen或halo) 為氟，氯，溴或碘，以氟，氯或溴較佳。

鹵烷基含相同或不同鹵原子，例如氟甲基，二氟甲基，二氟氯甲基，三氟甲基，氯甲烷，二氯甲基，三氯甲基，2,2,2-三氟乙基，2-氟乙基，2-氯乙基，2,2,2-三氯乙基和3,3,3-三氟丙基。

烷氧基例如為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，二級丁氧基和三級丁氧基，以甲氧基和乙氧基較佳。

環烷基為環丙基，環丁基，環戊基或環己基。

從Organic Reactions, 26, pages 1 ff (1979)中可以得知，三級苄基胺基的鄰位可被有機鋰化合物鋰化 (lithiate)，而後者的鄰位可被親電性物取代。然而，該文獻並不提到以草酸衍生物作為親電子性物。

再者，EP-A-178826在48至75頁廣泛敘述苯基鋰化合物可與草酸酯反應而形成苯基乙醛酸酯；然而，在實例當中，並未製備鄰位被胺基取代的苯基鋰化合物；再者，丁基鋰和三級丁氧基鋰的混合物被用來進

五、發明說明 ()

行金屬化 (metallation)。

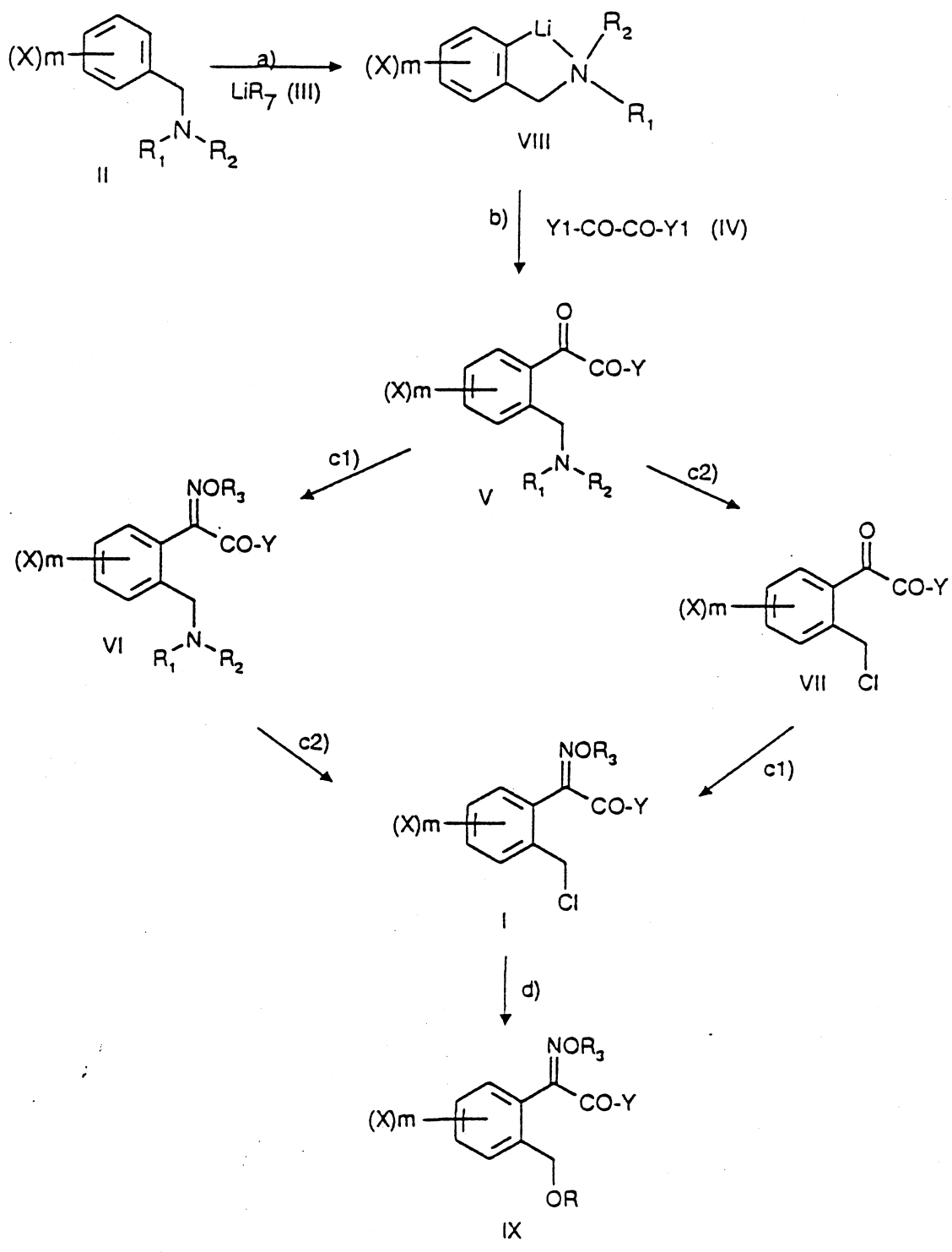
已經發現式 I I 的苄基胺可與有機鋰化合物反應，然後與式 I V 的草酸衍生物反應，而形成式 V 的苯基二羥醋酸酯。

再者，三級苄基胺藉由氯甲酸酯可被轉化成為相對應的苄基氯化物係習知的。例如，在印度 Chemistry, Vol. 31B, 626 頁 (1992) 的期刊中，鄰羥基苄基 - 二乙基胺與氯甲酸乙酯反應而形成相對應的苄基氯化物。已經發現使用鄰位含 1, 2 - 二氧基或 1 - 酮亞胺 - 2 - 氧基 (1-ketoximino-2-oxo) 的苄基胺進行類似反應也可以得到優良的產量，該基可被保留，很令人感到驚訝地給多官能基的反應性。？

本發明的方法係為新穎的合成式 I X 甲氧基亞胺 - 苯基乙醛酸酯系列的殺微生物劑的方法，例如在 E P 2 5 4 4 2 6, W O 9 5 / 1 8 7 8 9 和 W O 9 5 / 2 1 1 5 3 中所述，該合成方法的獨特之處在於起始物質可以很快的備取，個別階段的優良產量以及個別反應步驟的優良技術可行性。該新穎的合成方法如反應式 1 所示。

五、發明說明 ()

反應式 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

個別反應步驟較佳依以下所述進行：

反應步驟 (a)

反應溫度從 0 至 120 °C，較佳從 20 °C 至溶劑的沸點。

式 I I I 有機鋰化合物為丁基鋰，二級丁基鋰，己基鋰，二異丙基醯胺鋰 (LDA)，六甲基乙矽疊氮鋰或四甲基哌啶鋰 (L T M P)；以丁基鋰特佳。

有利的有機鋰化合物使用數量為 0.5 至 1.5 莫耳當量，以式 I I 化合物為基準。

較佳作為式 I I 起始物質者，其中 m 為 0，R₁ 和 R₂ 為 (C₁ - C₆) 烷基，或 R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成哌啶。

反應步驟 (b)

反應溫度從 -50 °C 至溶劑的沸點；較佳從 -20 °C 至 30 °C。

使用的式 I V 的草酸衍生物數量為 0.9 至 4 莫耳當量，以式 I I 化合物為基準。草酸衍生物，特別是酯類，也可以作為溶劑。

反應步驟 (a) 和 (b) 的合適溶劑為醚或烴或其混合物，特別是己烷，苯，甲苯，二甲苯，四氫呋喃，二乙基醚，甲基三級丁基醚，二異丙基醚，二甲氧基乙烷，二乙氧基乙烷和二乙氧基甲烷。兩個反應步驟較佳在相同溶

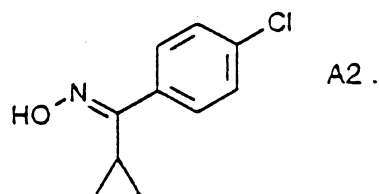
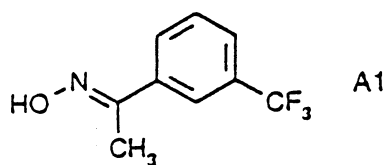
五、發明說明 ()

劑混合物中進行。

當式 I V 草酸衍生物中的 Y_1 為鹵素或咪唑時，二羧酸鹵化物或相當對於式 V 的咪唑衍生物與 $HO R_4$ 或 $HN(R_5)_2$ 在鹼性條件下反應而形成相對應的酯或醯胺。乙醛酸酯也可以與 $HN(R_5)_2$ 進行胺解而被轉化為所要的乙醛酸醯胺，或者可與醚進行轉化酯，其中乙酯較佳被轉變成為甲基酯或正戊基酯。

所用的草酸衍生物較佳為酯，特別是乙酯。

在反應步驟 (d) 中，特佳係使其中 m 為 0， R_3 為甲基和 Y 為甲氧基或乙氧基的式 I 化合物與式 A 1 或 A 2 的化合物反應



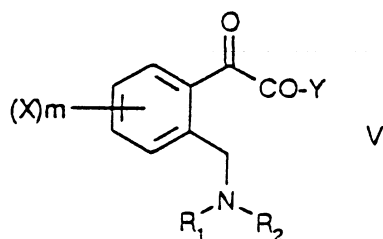
在酯轉化反應中，($C_2 - C_8$) 烷基酯，特別是乙基酯，較佳被甲醇轉化成為相對應的甲基酯。

該反應也可以與相轉移觸媒在有機溶劑如甲撐氯化物或甲苯中及鹼性水溶液如氫氧化鈉水溶液以及相轉移觸媒如四甲基硫酸氫銨存在下進行。

典型的反應條件將在實例中出現。

本發明也關於一種製備式 V 化合物的方法

五、發明說明 ()



其中

X 為對反應呈惰性基；

m 為 0 至 4；

R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基，(C₁ - C₆) 烯基，(C₁ - C₆) 烷氧基烷基或 (C₃ - C₆) 環烷基；或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環，其除了氮原子以外還含另外氮原子，

Y 為 OR₄，N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃；

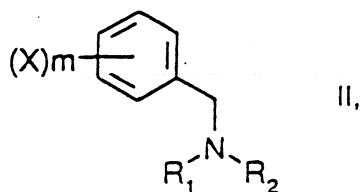
R₄ 和 R₅ 互不相干地為氫或 (C₁ - C₈) 烷基；或

(R₅)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的未取代或取代的環；

該方法中

(a) 式 I I 化合物

五、發明說明 ()



其中

X, m, R₁ 和 R₂ 定義同式 V, 在非質子溶劑中與式 I I I 的有機鋰化合物反應



其中 R₇ 為有機陰離子基;

(b) 所得到的鋰錯合物與式 I V 化合物反應



其中, 每個取代基 Y₁, 其可為相同或不同者, 為 OR₄, N(R₆)₂ 或 N(CH₃)OCH₃ 或咪唑或鹵素;

R₄ 為 (C₁ - C₈) 烷基;

R₆ 為 (C₁ - C₈) 烷基; 或

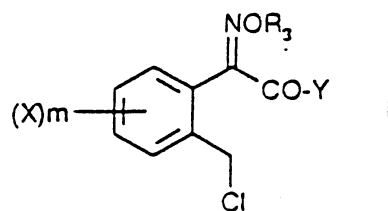
(R₆)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的取代或未取代環;

然後, 當 Y₁ 為咪唑或鹵素時, 該基被 Y 取代, 其中 Y 定義同式 I;

而形成式 V 化合物。

本發明也關於一種製備式 I 化合物的方法

五、發明說明 ()



其中

X 為對反應呈惰性基；

m 為 0 至 4；

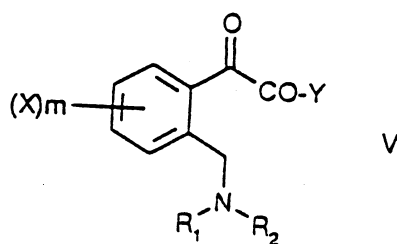
R₃ 為氫，CH₃，CH₂F 或 CHF₂；

Y 為 OR₄，N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃；

R₄ 和 R₅ 互不相干地為氫或 (C₁ - C₈) 烷基；或

(R₅)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的未取代或取代的環；

該方法中，式 V 化合物



其中

X，m 和 Y 定義同式 I，

R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基，(C₁

五、發明說明 ()

—C₆) 烯基, (C₁—C₆) 烷氧基烷基或 (C₃—C₆) 環烷基; 或

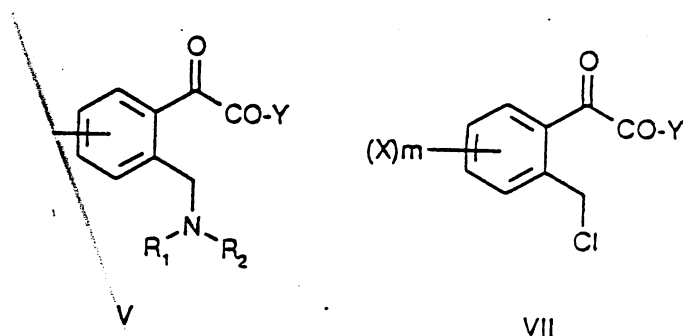
R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環, 其除了氮原子以外還含另外氮原子,

該化合物以如下任一順序進行反應

(c 1) 與 O—甲基羥基胺進行脲化; 或者與羥基胺反應, 然後進行甲基化或氟甲基化或二氟甲基化;

(c 2) 與氯甲酸酯反應。

本發明也關於一種新穎的式 V 和 V I I 化合物



其中

X 為對反應呈惰性基;

m 為 0 至 4;

Y 為 OR₄, N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃;

R₄ 和 R₅ 互不相干地為氫或 (C₁—C₈) 烷基; 或

(R₅)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的未取代或取代的環;

R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁—C₆) 烷基, (C₁

五、發明說明 ()

- C₆) 烯基, (C₁ - C₆) 烷氧基烷基或 (C₃ - C₆) 環烷基; 或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環, 其除了氮原子以外還含另外氮原子。

較佳的化合物, 其中

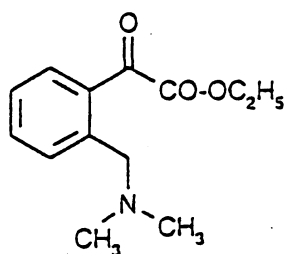
Y 為 OR₄;

R₄ 為 (C₁ - C₈) 烷基, 特別是乙基;

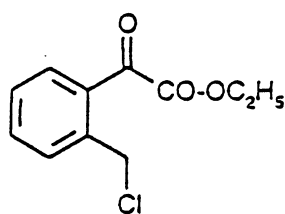
R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基, 特別是甲基, 或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成哌啶。

特佳者為式 Vb 和 VIIb 的化合物

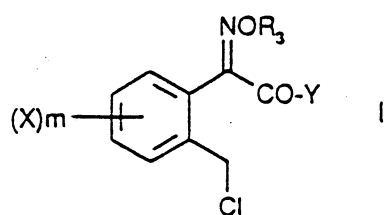


Vb



VIIb

本發明也關於式 I 化合物



五、發明說明 ()

其中

X 為對反應呈惰性基；

m 為 0 至 4；

R₃ 為氫，CH₃，CH₂F 或 CHF₂；

Y 為 OR₄，N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃；

R₄ 為 (C₂ - C₄) 烷基；

取代基 R₅ 互不相干地為氫或 (C₁ - C₈) 烷基；

或

(R₅)₂ 一起與其所鍵結的氮原子形成 5 或 6 員的未取代或取代的環；

較佳的化合物中

m 為 0；

R₃ 為 CH₃；

Y 為 OR₄ 基；和

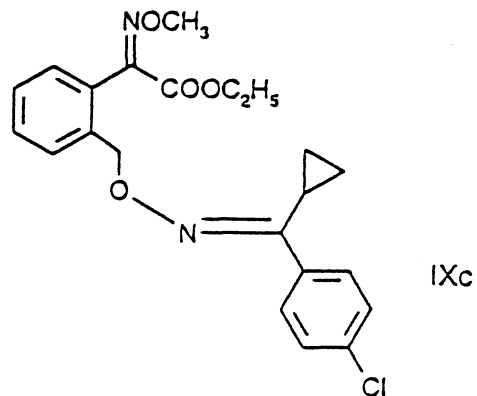
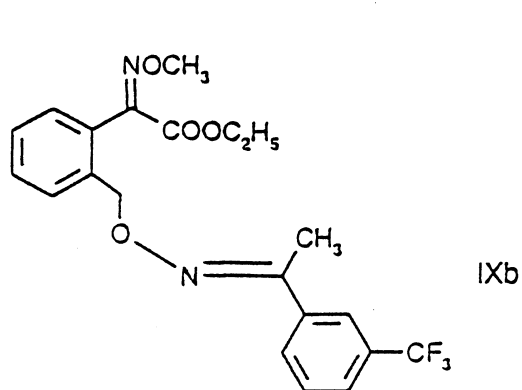
R₄ 為 (C₂ - C₄) 烷基，特別是乙基。

本發明也關於下式的新穎化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 ()



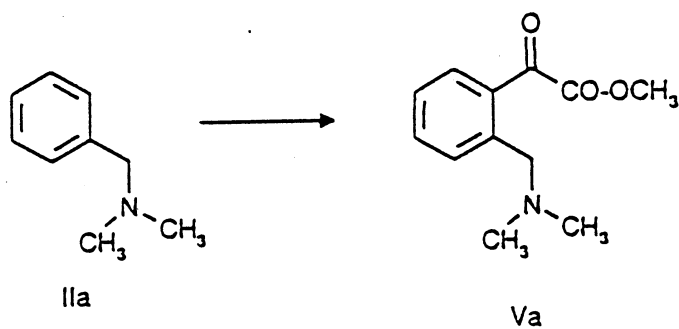
製備實例

縮寫：R T 為室溫，T H F 為四氫呋喃；h 為小時；

m i n 為分鐘

實例 1：鄰-(N,N-二甲基胺基甲基)苯基乙醛酸

甲 酯 V a



實例 1 · 1

在室溫下，於 20 分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液（15%；107.6 克；0.25 莫耳）量計入 N-苄基二甲基胺 I I a（24.1 克；0.175 莫耳）在二乙醚（60 毫升）中的溶液，維持混合物在約 50℃ 下回

五、發明說明 ()

流 3 小時；然後在 -50°C 將混合物量計入草酸二甲酯 (50.1 克；0.42 莫耳) 在四氫呋喃 (160 毫升) 中的溶液中，加熱至室溫；加入氯甲酸甲酯 (20.3 克；0.21 莫耳)，在室溫下攪拌混合物 1.5 小時，在真空下蒸發濃縮；將各 100 毫升的甲撐氯化物和水加入殘留物，分離有機相，蒸發濃縮。殘留物為 38.1 克的產物 (含量為 80%；產量為 79%)。

實例 1.2

將正丁基鋰在己烷中的溶液 (20%；82.3 克；0.26 莫耳) 量計入 N-苄基二甲基胺 I I a (24.1 克；0.175 莫耳) 在三級丁基甲基醚 (60 毫升) 中的溶液，維持混合物在 55 至 60°C 下 3 小時，冷卻至室溫，然後在 -50°C 將加入草酸二甲酯 (50.1 克；0.42 莫耳) 在甲苯 (138.7 毫升) 中的溶液中，加熱反應混合物至室溫，在約 25°C 攪拌 13 小時；加入氯甲酸甲酯 (20.3 克；0.21 莫耳)，在室溫下攪拌混合物 1 小時，在真空下蒸發濃縮。；將各 100 毫升的甲撐氯化物和水加入殘留物，分離有機相。殘留物為 26.6 克的產物 (含量為 87%；產量為 69%)。

實例 1.3

於 10 至 15 分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液

五、發明說明()

(15% ; 89.7克 ; 0.21莫耳)量計入N-苄基二甲基胺(24.1克 ; 0.17莫耳)在二乙醚(60毫升)中的溶液，維持混合物在約55℃下回流3小時；冷卻混合物至室溫，加入預冷卻至-20℃的甲基草醯基氯化物(66.3克 ; 0.52莫耳)在二乙醚(160毫升)中的溶液。在-10℃至0℃攪拌30分鐘之後，再度冷卻反應混合物至-20℃，以二乙醚(100毫升)稀釋。在維持溫度在-20℃至-10℃的同時，加入甲醇酸鈉在甲醇的溶液(30% ; 56.8克 ; 0.31莫耳)。加熱混合物至室溫，加入甲撐氯化物(200毫升)，攪拌混合物整夜。過濾鹽，以甲苯(200毫升)吸收之，過濾殘留的鹽，以甲苯(50毫升)洗滌之。濾液產生23.1克的產物(含量為72% ; 產量為43.1%)。

實例 1.4

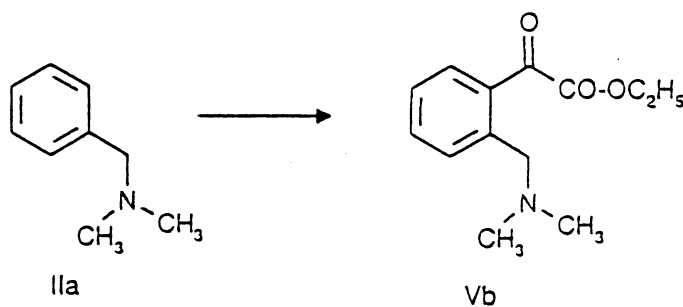
於10至15分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液(15% ; 52克 ; 0.12莫耳)量計入N-苄基二甲基胺(13.8克 ; 0.10莫耳)在二乙醚(60毫升)中的溶液，維持所得到的混合物在40至45℃下回流約3小時；然後冷卻至室溫。然後，混合物在-20℃至-0℃加入預製備的31克三乙基胺(0.30莫耳)和37.9克甲基草醯氯化物(0.30莫耳)在160毫升二乙醚中的混合物。將所得到的混合物量冷卻至-20℃

五、發明說明 ()

，加入 32 克的甲醇，添加期間溫度升高至室溫。在室溫攪拌混合物整夜，接著予以過濾，以 100 毫升二乙醚洗滌二次，在真空下蒸發濃縮。殘留物溶於 100 毫升甲撐氯化物 and 50 毫升水中，分離有機相，在真空中濃縮，得到 164.4 克的產物 V a (含量為 69%；產量為 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) [CDCl_3] : 2.12 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$] ; 3.62 [$\text{N}-\text{CH}_2-\text{苯基}$] ; 3.90 [COOCH_3]。

實例 2：鄰 - (N，N - 二甲基胺基甲基) - 苯基乙醛酸乙酯 V b



實例 2 · 1

在 15 分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液 (15% ; 183.8 克 ; 0.43 莫耳) 加入 48.3 克的 N - 苄

五、發明說明 ()

基二甲基胺 (0.35 莫耳) 於 120 毫升甲基三級丁基醚中的溶液中。在 50 至 55 °C 加熱混合物 4 小時，然後，在 30 分鐘內計量入冷卻的 (-20 °C) 的 124 克草酸二乙酯 (0.84 莫耳) 在 320 毫升甲基三級丁基醚) 中的懸浮液中。然後加熱反應混合物至室溫，先後加入醋酸 (100 %; 25.2 克; 0.42 莫耳)，100 克的碎冰和 200 克水的混合物。分離各相，以 100 毫升水洗滌有機相，在真空下濃縮，得到 78 克的產物 V b (含量為 86.4 %; 產率為 82 %)，熔點為 44 - 45 °C。

實例 2.2

依相同於先前實例的程序，但是使用在甲苯中的丁基鋰 (20 %) 取代在己烷中的丁基鋰，產量為 72 克的 V b (含量為 84.8 %; 產率為 74 %)。

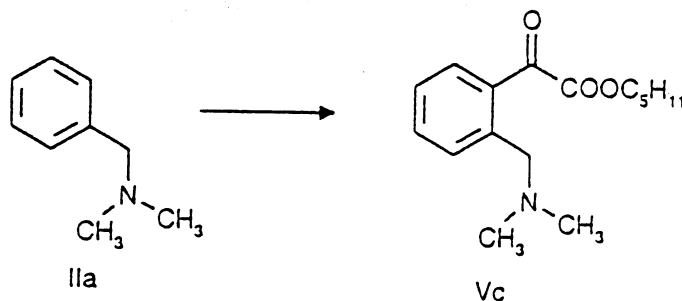
實例 2.3

於 10 至 15 分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液 (15 %; 54.2 克; 0.13 莫耳) 量計入 N-苄基二甲基胺 (13.8 克; 0.10 莫耳) 在二乙醚 (60 毫升) 中的溶液，維持混合物在 35 至 45 °C 下回流 3 小時；冷卻混合物至室溫，在 5 分鐘內加入預冷卻至 -20 °C 的乙基草酸基氯化物 (42.2 克; 0.30 莫耳) 在二

五、發明說明 ()

乙醚 (160 毫升) 中的溶液。在 30℃ 拌 30 分鐘之後，再度冷卻反應混合物至 -20℃。在 -20 至 0℃，先後加入 46 克的乙醇 (1.0 莫耳) 和 36.4 克的三乙胺 (0.35 莫耳)。然後加熱混合物至室溫，攪拌 1 小時，過濾鹽，以 3 x 50 毫升洗滌，混合的濾液在真空中蒸發濃縮殘留物，殘留物溶於 200 毫升甲撐氯化物和 50 毫升水中，分離有機相，蒸發濃縮，製得 19.3 克的 V b (含量為 77%；產率為 63%)。

實例 3：鄰 - (N, N - 二甲基胺基甲基) - 苯基乙醛酸正戊酯 V c



實例 3 · 1

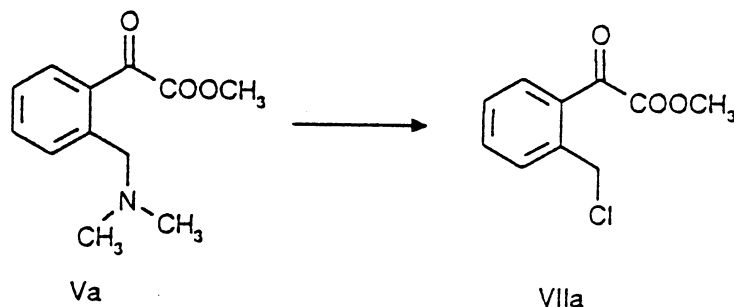
依照與實例 1 · 1 相同的程序，但是以草酸二 - 正戊酯取代草酸二甲酯，產率為 62% 的 V c，沸點為 140 - 156℃ / 3.3 - 5 Pa。

實例 3 · 2

五、發明說明 ()

於 10 至 15 分鐘內將正丁基鋰在己烷中的溶液 (15% ; 92.7 克 ; 0.22 莫耳) 量計入 N-苄基二甲基胺 (24.1 克 ; 0.175 莫耳) 在二乙醚 (60 毫升) 中的溶液，維持混合物在 50 至 55 °C 下回流約 3 小時；冷卻混合物至室溫，在 5 分鐘內加入預冷卻至 -20 °C 的正戊基草酸基氯化物 (93.8 克 ; 0.52 莫耳) 在二乙醚 (160 毫升) 中的溶液。攪拌混合物 30 分鐘之後，期間溫度升高至 30 °C，在 -20 °C 至 0 °C，加入 10 克的甲醇 (0.31 莫耳) 和 32.5 克的三乙胺 (0.31 莫耳)。然後在室溫下攪拌整夜，在真空中蒸發濃縮，以 200 毫升甲撐氯化物 and 150 毫升水吸收殘留物，分離有機相，蒸發濃縮，製得 98.5 克的 Vc (含量為 32% ; 產率為 65%)。

實例 4：鄰-氯甲基-苯基乙醛酸甲酯 VIIa

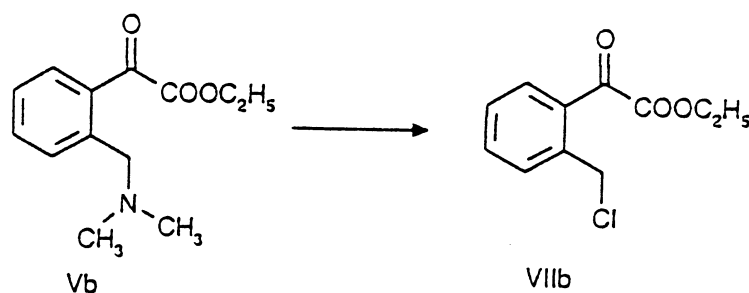


在 20 至 25 °C 將 15.9 克的氯甲酸甲酯 (165

五、發明說明 ()

毫莫耳) 加入 18.3 克的鄰 - (N, N - 二甲基胺基甲基) - 苯基乙醛酸甲酯 V a (含量 88.6% ; 73.3 毫莫耳) 在 100 毫升甲苯中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物整夜, 在 60 °C 加熱 1 小時, 冷卻, 在真空中蒸發濃縮, 製得 15.3 克 (含量為 83% ; 產率為 82%) 的產物。

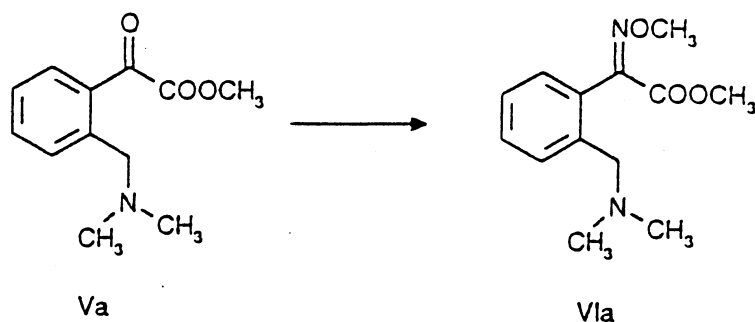
實例 5 : 鄰 - 氯甲基 - 苯基乙醛酸乙酯 V I I b



在 20 至 25 °C 將 11.5 克的氯甲酸甲酯 (119 毫莫耳) 加入 10.3 克的 (N, N - 二甲基胺基甲基) - 苯基乙醛酸乙酯 V b (含量 91.3% ; 40 毫莫耳) 在 40 毫升甲苯中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物整夜, 反應混合物在真空中蒸發濃縮, 製得 10.1 克 (含量為 85% ; 產率為 94%) 的產物, 沸點為 158 °C / 101.325 K P a 。

五、發明說明()

實例 6：鄰-(N,N-二甲基胺基甲基)-苯基乙醛酸
甲酯 O-甲基肼 V I a

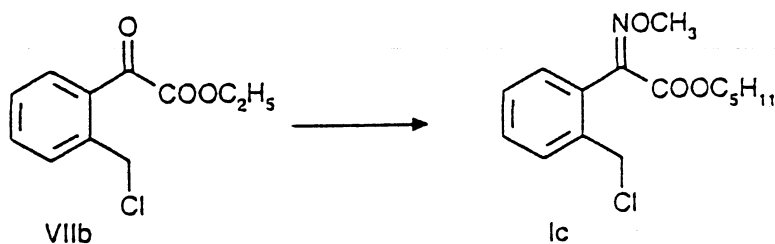


將 14.4 克的酮酯 V a (含量為 72% ; 46.9 毫莫耳) 加入 4.2 克的 O-甲基羥基胺氫氯化物 (49.3 毫莫耳) , 100 克甲苯, 20 毫升甲醇和 0.4 克對苯磺酸的混合物。在 50 至 55 °C 加熱反應混合物 10 小時, 然後, 在真空中蒸發濃縮。所製得的鹽溶於 100 毫升甲撐氯化物和 8 克的碳酸鈉中。過濾鹽, 溶液在真空中蒸發濃縮, 製得 11.9 克的 V I a (含量為 82%, 產率為 83%) 產物。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) [CDCl_3] : 2.09 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$] ; 3.30 [$\text{N}-\text{CH}_2-\text{苯基}$] ; 3.80 [NOCH_3] ; 3.98 [COOCH_3] 。

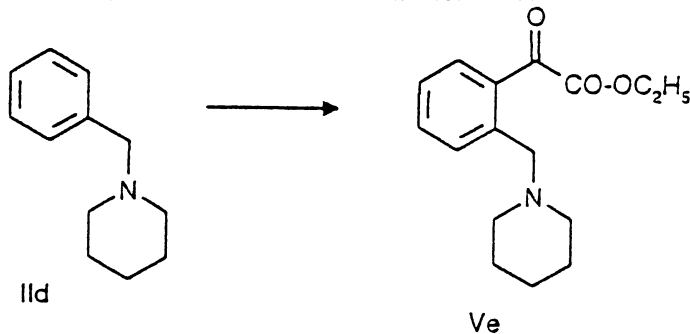
實例 7：鄰-氯甲基-苯基乙醛酸正戊酯 O-甲基肼
I c

五、發明說明 ()



在 90 至 95 °C 加熱 10.1 克的酮酯 VIIb (含量約為 80% ; 36 毫莫耳) 和對苯磺酸單水合物 (0.18 克 ; 1 毫莫耳) 在 39 克正戊醇中的溶液 4 小時。然後，蒸餾約 6 克的溶劑，以戊醇取代之，反應終了。在冷卻至室溫之後，加入 3.7 克甲氧基胺氫氯化物 (44.5 毫莫耳)，反應混合物在 60 °C 攪拌 20 小時，冷卻至室溫，加入 60 克冰和 40 克水的混合物。所得到的混合物被水性碳酸氫鈉中和，分離有機相，以 30 毫升水洗滌，在真空中蒸發濃縮，製得 10.3 克的戊酯 Ic (約 50%) 和乙酯 Ia (約 30%) 混合物的粗製產物。經過分餾之後，可得 Ic 的純形式；沸點為 140 - 160 °C / 5 Pa。

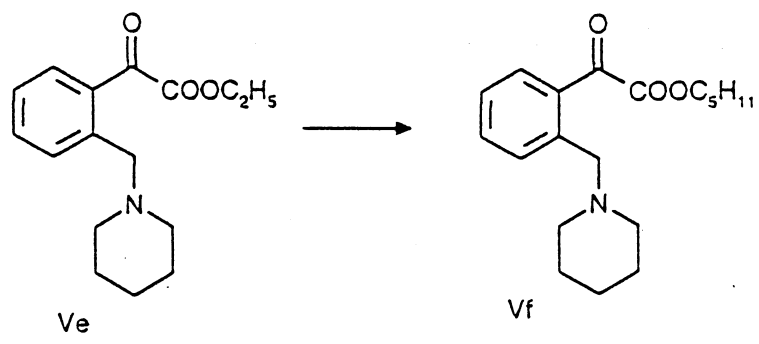
實例 8：鄰-哌啶甲基-苯基乙醛酸乙酯 Ve



五、發明說明 ()

在 10 至 15 分鐘內將正丁基鋰在甲苯中的溶液 (20% ; 65.6 克 ; 0.20 莫耳) 加入 31 克的 N-苄基哌啶 (0.175 莫耳) 在 60 毫升三級丁基甲基醚中的溶液。反應混合物在 55 至 60 °C 被加熱約 18 小時，然後在室溫下計量入冷卻 (-20 °C) 的 50.1 克草酸二乙酯 (0.42 毫莫耳) 在 160 毫升甲苯中的溶液。加熱混合物至室溫，在 20 至 25 °C 攪拌 30 分鐘。將醋酸 (100% 12.6 克 ; 0.21 莫耳) 和 50 克的碎冰和 100 克水的混合物加入反應混合物。分離各相，以 50 毫升的水洗滌有機相，在真空中蒸發濃縮，得到 43.2 克的 V e (含量為 89% ; 產率為 80%)，沸點為 79 - 81 °C。

實例 9：鄰-哌啶甲基-苯基乙醛酸正戊酯 V f



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

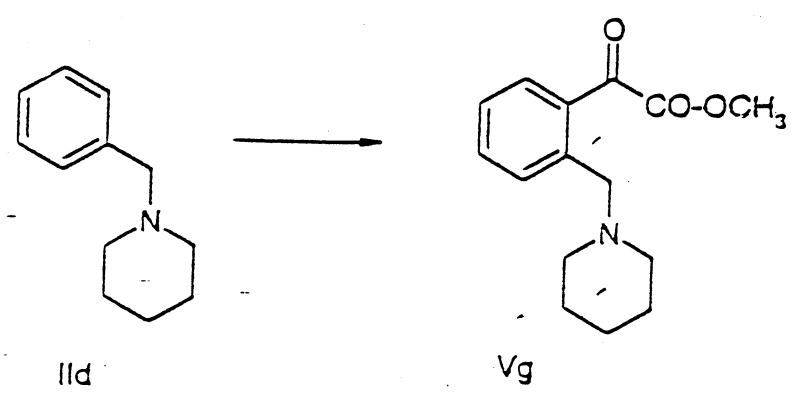
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (56)

89.12.17

V e (5 1 . 8 克 ; 9 2 % ; 0 . 2 莫耳) 和 甲 氧 化 鈉 (9 5 % ; 0 . 5 7 克 ; 1 0 毫 莫 耳) 在 1 8 0 克 正 戊 醇 中 的 溶 液 中 , 在 真 空 中 (2 0 0 毫 巴) (回 流 比 例 為 1 : 2 0) 回 流 下 連 續 蒸 發 乙 醇 (從 7 0 至 7 5 ° C) 。 在 約 2 小 時 之 後 , 冷 卻 混 合 物 至 室 溫 , 倒 入 5 0 克 冰 , 5 0 克 水 和 0 . 6 克 醋 酸 的 混 合 物 中 。 分 離 各 相 , 以 5 0 毫 升 水 洗 滌 有 機 相 , 在 真 空 中 蒸 發 濃 縮 , 製 得 5 9 . 4 克 (含 量 為 8 6 . 5 % ; 產 率 為 9 8 %) 。

實 施 1 0 a : 鄰 - 哌 啶 甲 基 - 苯 基 乙 醛 酸 甲 酯 V g



在 2 0 分 鐘 內 將 正 丁 基 鋰 在 甲 苯 中 的 溶 液 (2 0 % ; 6 5 . 6 克 ; 0 . 2 0 莫 耳) 逐 滴 加 入 3 1 克 的 N - 苄 基 哌 啶 (0 . 1 7 5 莫 耳) 在 8 0 毫 升 三 級 丁 基 甲 基 醚 中 的 溶 液 。 反 應 混 合 物 在 5 5 至 5 7 ° C 加 熱 1 5 . 5 小 時 , 冷 却 至 1 2 ° C 且 接 著 在 1 0 分 鐘 內 倒 入 4 4 . 8 克 草 酸 二 甲 酯 (0 . 4 莫 耳) 在 1 6 0 毫 升 甲 苯 中 的 溶 液 。 微 加 熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

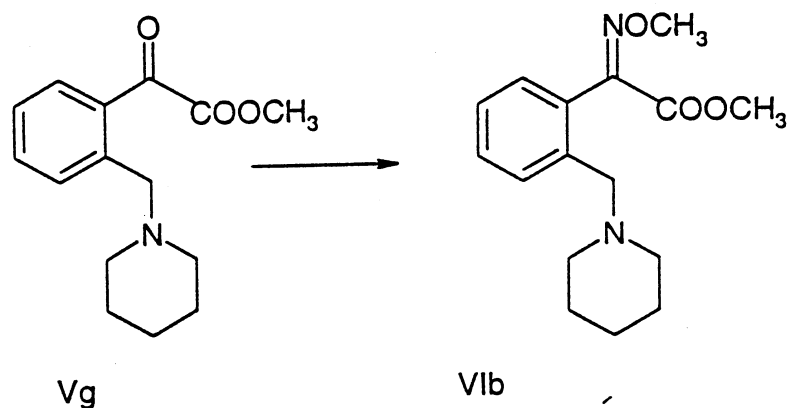
訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明()

混合物至室溫 (20 - 23 °C) 且攪拌約 1 小時。將 15 克醋酸 (100%) 及約 50 克的碎冰和 100 毫升的混合物加入，並攪拌該反應混合物約 10 分鐘。分離各相，每次以 50 毫升的水洗滌有機相兩次，並真空中蒸發濃縮：48.4 克 (含量 89%；產率 80%)，沸點為 164 °C / 108.8 KPa。

實例 10b：2 - (鄰 - 哌啶甲基苯基) - 2 - 甲氧亞胺基 - 醋酸甲酯 VIb

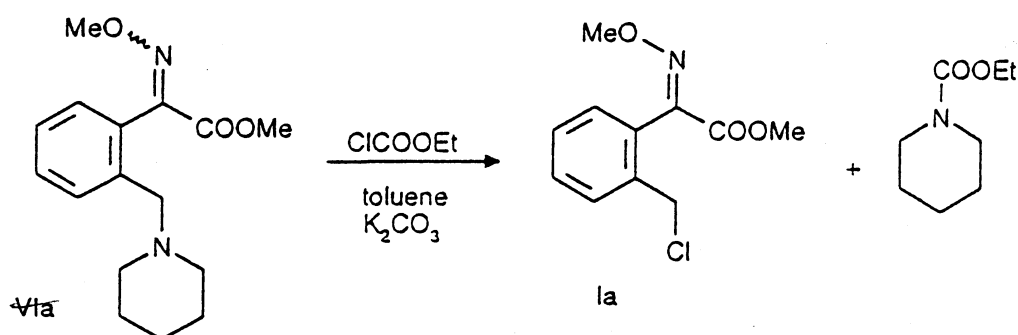


在攪拌下逐滴將 16 克酮基酯 Vg (含量 89%) (55 毫莫耳) 加入 5.1 克 0 - 甲基羥基胺氫氯化物 (61 毫莫耳)，100 克甲苯及 25 毫升甲醇以及一催化量 (0.5 克) 的對甲苯磺酸的混合物中。在攪拌時，該混合物係保持在 47 至 50 °C 10 小時，且在真空中濃縮直到乾燥為止。以水清洗殘留物，且剩下的固體係在醋酸乙酯 / 己烷 (1 : 9 體積%) 中結晶化，得到 12 克的白色

五、發明說明 ()

結晶 V I b，熔點為 62 - 64 °C。

實例 10 c：2 - (α - 氯甲基苯基) - 2 - 甲氧亞胺基 - 醋酸甲酯 I a



在 100 毫升磺化燒瓶中，15.7 克的甲氧亞胺羧酸酯 V I a (91.3% ; 49.4 毫莫耳) 溶於 20 毫升甲苯中，加入 0.3 克 (2.15 毫莫耳) 的碳酸鉀粉末。然後在室溫下快速滴加 7.1 毫升的氯甲酸乙酯 (74.6 毫莫耳)，10 分鐘內，溫度從室溫升至 41 °C。當放熱反應下降時，加熱混合物至 95 °C，以 GC 決定轉化率 (86%)。然後另外加入 1.41 毫升的氯甲酸乙酯 (14.8 毫莫耳)，經過 0.25 小時之後，再度決定轉化率 (98%)。總反應時間為 1 小時之後，冷卻反應混合物，倒入鹽水溶液中，以 1 N 氫氯酸予以弱酸化。然後以醋酸乙酯進行耗盡萃取，以習用方法進行反應。粗製產量為 22.4 克的澄色油。

五、發明說明 ()

為了精準地決定 [E / Z] 異構物的產量，在矽膠上以醋酸乙酯 / 己烷 (1 : 6) 進行層析，在高度真空中以溫和加熱蒸發胺基甲酸鹽 (7 . 1 8 克) 。

產量為 1 1 . 8 1 克，為黏性黃色油，或 9 9 % 的理論值；純度為 9 6 . 5 % ；總產率為理論值的 9 5 . 4 % ； [E / Z] 比例 (G C) 為 8 0 : 2 0 。

在實例 4 中，使用 4 莫耳 % 的碳酸鉀和 1 8 0 毫克的甲酸氯乙酯 (以起始物質為基準) 。

異構化：

[E] 形式異構物在靜置整夜以油形式析出，可予以過濾，以甲基環己烷三級丁基甲基醚予以洗滌，然後在高度真空中乾燥成為恆定重量。

第一次結晶：6 . 2 克的暗綠色結晶。

取自母液的 5 . 4 4 克的 [E / Z] 混合物 (溫熱) 溶於 2 0 毫升甲基環己烷中，將溶液冷卻至室溫，導一股弱的氯化氫氣體達 5 小時。起初為暗紫色的溶液為暗綠色，[E] 異構物沈澱出來，可予以過濾。

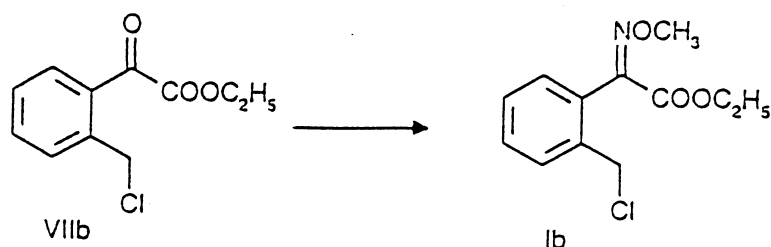
第二次結晶：3 . 2 6 克的暗綠色結晶。

[E] 異構物總產率為 9 . 6 3 克或 8 1 % 的理論值。

實例 1 1 : 2 - (α - 氯甲基苯基) - 2 - 甲氧亞胺 - 醋

五、發明說明 ()

酸 乙 酯 I b



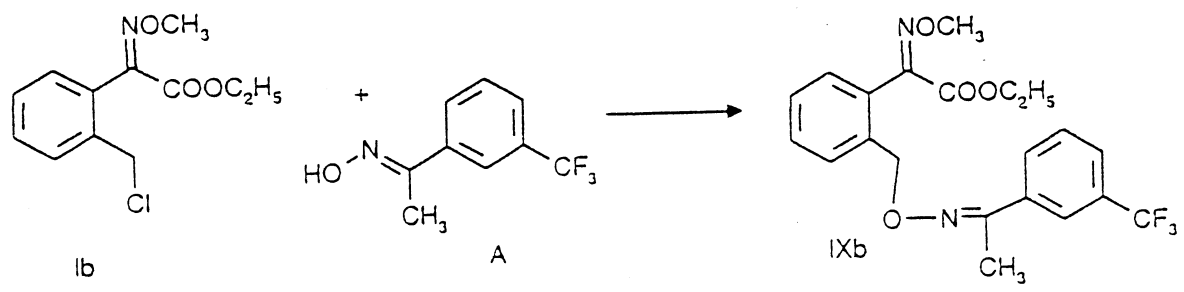
將 20 克的氯甲基酮乙酯 (0.071 莫耳) 和 6.6 克的鄰 - 甲基 - 羥基胺氫化物 (0.08 莫耳) 和 30 克無水乙醇置於磺化燒瓶中，在 50 至 55℃ 加熱混合物。在 50 至 55℃ 攪拌 3 小時之後，在 30 分鐘內於相同溫度下導入 10 克的氯化氫氣體 (0.27 莫耳)。在 50 至 55℃ 攪拌 17 小時，使反應終了，冷卻反應混合物至 0 至 5℃，以氫氧化鈉溶液調整 pH 至 7 至 9。過濾所得到的產物，以 10 毫升冰水洗滌三次。潮濕的粗製產物在 30℃ 及真空的乾燥室中乾燥，製得為理論值 87% 產率及含量為 90.5% 的產物 (2 - 氯甲基 - 苯基) - 甲氧亞胺 - 醋酸乙酯 (包括 82.8% E 異構物和 7.7% Z 異構物)。E 異構物含量可經再結晶而增加到 95% 以上。E 異構物 (99%) 的熔點為 73℃，Z 異構物在室溫下為液態。

實 例 1 2

A7
B7

五、發明說明 (7)

修正
補充 89年12月27日



在 1 0 分鐘內將 6 . 1 克的 3 0 % 甲 醇 酸 鈉 溶 液 (甲
醇 中) 滴 加 入 7 . 0 克 的 3 - 三 氟 甲 基 乙 醯 苯 肼 (A)
(0 . 0 3 4 莫 耳) 在 8 毫 升 二 甲 基 乙 醯 胺 中 的 溶 液 。 在
5 5 至 7 0 ° C 及 2 5 0 至 5 0 毫 巴 下 蒸 餾 3 . 5 毫 升 溶 劑
。 在 添 加 0 . 0 7 克 的 碘 化 鉀 之 後 , 於 2 0 分 鐘 內 及 5 5
至 6 5 ° C , 計 量 加 入 溶 於 1 2 毫 升 的 9 . 2 5 克 9 0 %
的 2 - (α - 氯 甲 基 苯 基) - 2 - 甲 氧 亞 胺 - 醋 酸 乙 酯
I b (0 . 0 3 2 莫 耳) 。 攪 拌 3 小 時 使 反 應 終 了 , 在
3 0 分 鐘 內 及 2 0 至 2 5 ° C , 將 反 應 混 合 物 計 量 加 入 3 0
毫 升 水 和 1 8 毫 升 甲 苯 的 混 合 物 (其 p H 經 3 2 % 氫 氯 酸
調 整 成 4 至 5) 。 較 低 的 水 相 每 次 被 1 0 毫 升 甲 苯 萃 取 ,
混 合 有 機 相 被 1 0 毫 升 水 萃 取 。 在 6 0 ° C 的 真 空 中 蒸 餾 溶
劑 。 製 得 1 4 . 8 克 的 含 量 為 7 8 % 的 式 I X b 粗 製 油 。
純 化 之 後 , 製 得 熔 點 為 4 7 ° C 及 含 量 為 9 5 % 的 固 體 物 質
。 也 可 以 在 例 如 二 甲 基 甲 醯 胺 或 N - 甲 基 吡 咯 酮 中 及 相 同
條 件 下 或 在 乙 腈 中 使 用 碳 酸 鉀 作 為 鹼 進 行 反 應 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

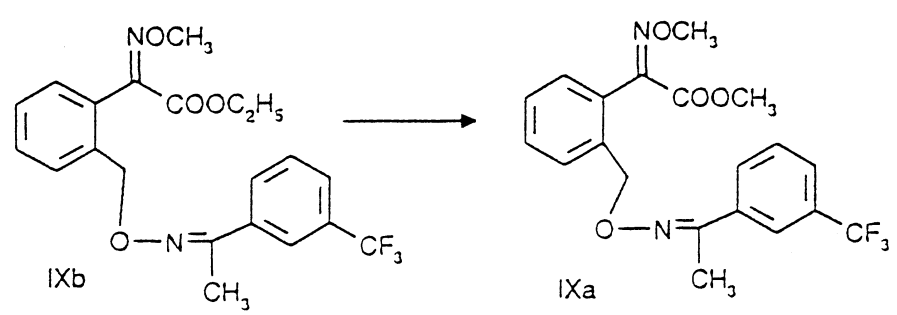
表
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

修正
補充 本89年12月27日

實例 1 3 : 酯轉化



在 4 0 至 4 5 °C 攪拌 1 4 . 8 克的式 I X b 乙酯化合物 (含量為 7 8 % ; 0 . 0 2 7 莫耳) 於 5 3 毫升甲醇和 1 . 5 克的 3 0 % 甲醇酸鈉 (甲醇) 的溶液 2 小時 , 在 2 0 至 2 5 °C 將反應混合物計量加入 5 3 毫升甲苯 , 1 0 毫升水和 1 克的 3 2 % 氫氯酸 (其 p H 經氫氯酸維持在 3 至 3 . 5) 。在分離各相之後 , 每次以 1 0 毫升甲苯萃取水相 , 每次以 1 6 毫升水萃取混合的有機相。在真空及 6 0 至 6 5 °C 蒸發有機溶劑之後 , 製得 1 3 . 4 克的粗製產物 , 在 5 5 至 6 0 °C 溶於 2 7 毫升甲基環己烷中。在冷卻至 0 至 5 °C , 產物沈澱出來 , 過濾之 , 在 0 至 5 °C 以甲基環己烷洗滌。在 4 0 °C 及真空中乾燥 , 製得熔點為 6 9 至 7 1 °C 的 I X a 產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

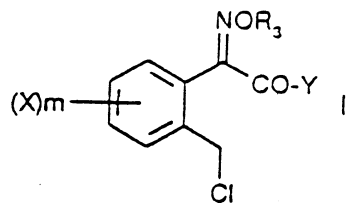
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

修正
補充
89年4月5日

製備鄰-氯甲基-苯基乙醛酸衍生物的方法
敘述一種製備式 I 化合物的方法



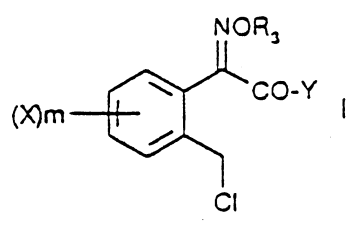
在該方法中
(a) 式 I 化合物

英文發明摘要 (發明之名稱：

)

Process for the preparation of o-chloromethyl-phenylglyoxylic acid derivatives

There is described a process for the preparation of a compound of formula I



in which process:
a) a compound of formula II

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

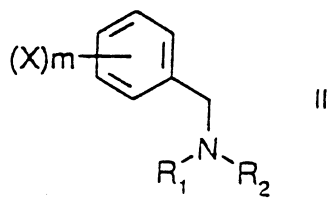
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

泉

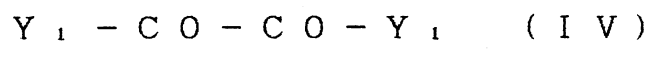
四、中文發明摘要 (發明之名稱:)



與式 I I I 的有機鋰化合物反應

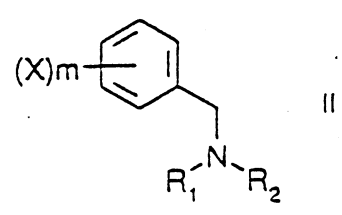


(b) 所得到的鋰錯合物與式 I 化合物反應



形成式 V 化合物

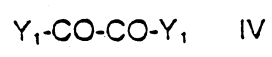
英文發明摘要 (發明之名稱:)



is reacted with an organolithium compound of formula III



b) the resulting lithium complex is reacted with a compound of formula IV



to form a compound of formula V

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

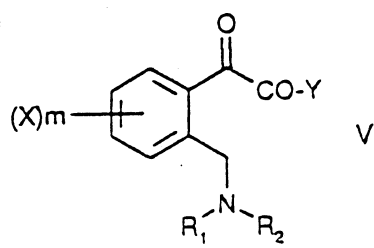
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

象

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)



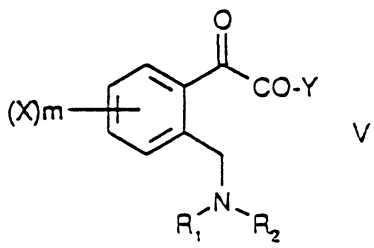
(c) 該化合物以如下任一順序進行反應

(c 1) 與 O - 甲基羥基胺進行肟化；或者與羥基胺反應，然後進行甲基化或氟甲基化或二氟甲基化；

(c 2) 與氯甲酸酯反應。

X，m，Y，R₁ 至 R₃ 如敘述中所定義。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



c) that compound is, in either order,
c1) oximated with O-methylhydroxylamine; or oximated with hydroxylamine and then methylated or fluoromethylated or difluoromethylated;
c2) reacted with a chloroformic acid ester.
X, m, Y, R₁ to R₃ and R₇ are as defined in the description.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

象

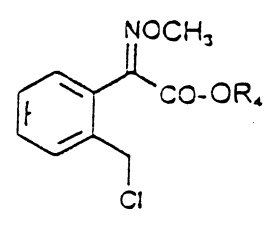
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

修正
補充 本90年11月19日

1. 一種製備式 I 化合物的方法，

公 告 本



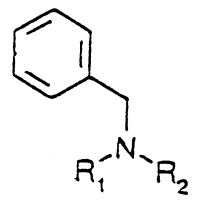
I
001

其中

R₄ 為 (C₁ - C₆) 烷基；

在該方法中

(a) 式 II 化合物



II

其中

R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基，或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成未取代或經取代的 6 或 7 員環，其中除了該氮原子以外可另外含一氮原子，係在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

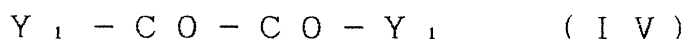
六、申請專利範圍

非質子溶劑中與式 I I I 的有機鋰化合物反應



其中 R_7 為有機陰離子基；

(b) 所得到的鋰錯合物與式 I V 化合物反應

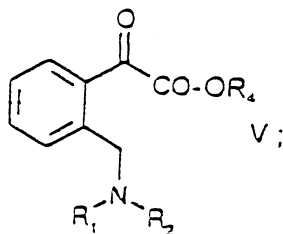


其中，每個取代基 Y_1 ，其可為相同或不同者，為 OR_4 基或鹵素；

R_4 為 $(C_1 - C_6)$ 烷基；

然後，當 Y_1 為鹵素時，該基被 OR_4 取代，其中 R_4 為同式 I 中所定義者；

而形成式 V 化合物



(c) 該化合物以如下任一順序進行反應

(c 1) 與 O - 甲基羥基胺進行脛化；

(c 2) 與氯甲酸酯反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應步驟 (a)

六、申請專利範圍

係在 0 °C 至 120 °C 進行，且反應步驟 (b) 係在 -50 °C 至 +30 °C 進行。

3. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應步驟 (a) 和 (b) 的溶劑為醚或烴或其混合物。

4. 如申請專利範圍第 3 項的方法，其中烴為己烷，苯，甲苯或二甲苯，且醚為四氫呋喃，二乙醚，甲基三級丁基醚，二異丙基醚，二甲氧基乙烷，二乙氧基乙烷或二乙氧基甲烷。

5. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中式 I I I 的有機鋰化合物為丁基鋰，二級丁基鋰，己基鋰，二異丙基鹽胺鋰 (L D A)，六甲基乙矽疊氮鋰或四甲基哌啶鋰 (L T M P)。

6. 如申請專利範圍第 5 項的方法，其中式 I I I 的有機鋰化合物為丁基鋰。

7. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中式 I V 中 Y_1 為 OR_4 ，特別是 OC_2H_5 。

8. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中式 I I 化合物中

六、申請專利範圍

R₁ 和 R₂ 互不相干地為 (C₁ - C₆) 烷基，或

R₁ 和 R₂ 一起與氮原子形成吡啶。

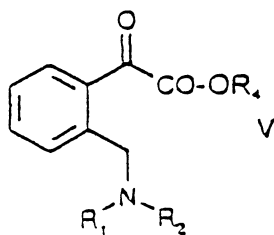
9. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應步驟 (a) 中使用 0.5 至 1.5 莫耳當量的式 I I I 有機鋰化合物 (以式 I I 化合物為基準)。

10. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應步驟 (b) 中使用 0.9 至 4 莫耳當量的式 I V 草酸衍生物 (以式 I I 化合物為基準)。

11. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中在反應步驟 (b) 之後，反應混合物被調整至 pH 7 或以下。

12. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應步驟 (c 2) 中使用氯甲酸乙酯。

13. 一種製備式 V 化合物的方法，



六、申請專利範圍

其中

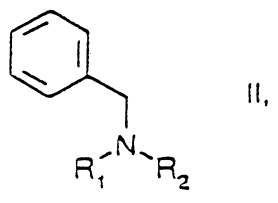
R_1 和 R_2 互不相干地為 ($C_1 - C_6$) 烷基；或

R_1 和 R_2 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環，其除了該氮原子以外還含另外一氮原子，

R_4 為 ($C_1 - C_6$) 烷基；

在該方法中

(a) 式 I I 化合物



其中

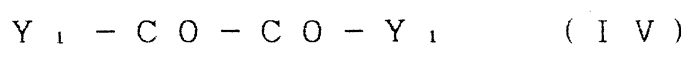
R_1 和 R_2 定義同式 V，

係在非質子溶劑中與式 I I I 的有機鋰化合物反應



其中 R_7 為有機陰離子基；

(b) 所得到的鋰錯合物與式 I V 化合物反應



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

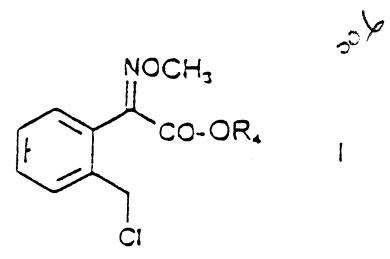
其中，每個取代基 Y_1 ，其可為相同或不同者，為 OR_4 基或鹵素；

R_4 為 $(C_1 - C_6)$ 烷基；

然後，當 Y_1 為鹵素時，該基被 OR_4 取代，

而形成式 V 化合物。

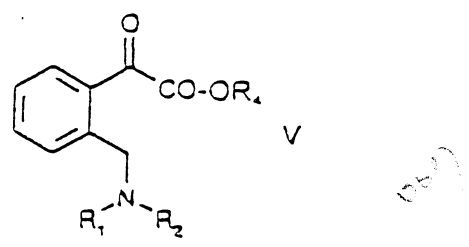
14. 一種製備式 I 化合物的方法，



其中

R_4 為 $(C_1 - C_6)$ 烷基；

在該方法中，式 V 化合物



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

其中

R_1 和 R_2 互不相干地為 ($C_1 - C_6$) 烷基；或

R_1 和 R_2 一起與氮原子形成未取代或取代的 6 或 7 員環，其還含另外一氮原子，

該化合物以如下任一順序進行反應

(c 1) 與 O - 甲基羥基胺進行脗化；或者與羥基胺反應進行脗化，然後進行甲基化；

(c 2) 與氯甲酸酯反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線