

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3963499号

(P3963499)

(45) 発行日 平成19年8月22日(2007.8.22)

(24) 登録日 平成19年6月1日(2007.6.1)

(51) Int. Cl.

C07D 213/803 (2006.01)

F I

C07D 213/803

請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平8-159259	(73) 特許権者	591000791
(22) 出願日	平成8年5月31日(1996.5.31)		ワイス・ホールディングズ・コーポレイション
(65) 公開番号	特開平8-337571		Wyeth Holdings Corporation
(43) 公開日	平成8年12月24日(1996.12.24)		アメリカ合衆国ニュージャージー州07940-0874 マディソン・ファイブツラルダファームス(番地なし)
審査請求日	平成15年5月28日(2003.5.28)	(74) 代理人	100060782
(31) 優先権主張番号	464905		弁理士 小田島 平吉
(32) 優先日	平成7年6月5日(1995.6.5)	(72) 発明者	ウエン・シユエ・ウ
(33) 優先権主張国	米国(US)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08648 ローレンスビル・フェデラルシテイロード212
			最終頁に続く

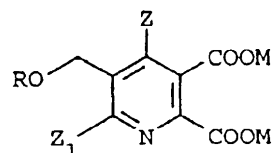
(54) 【発明の名称】 5- (アルコキシメチル) ピリジン-2, 3-ジカルボン酸塩の改良された製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



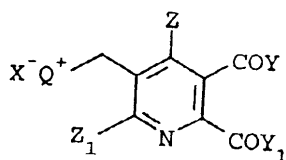
(I)

式中、Z は水素又はハロゲンであり；

Z<sub>1</sub> は水素、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；R は 1 ~ 3 個のハロゲンもしくは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルで場合により置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるか、或いは 1 ~ 3 個のハロゲン又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルであり；そしてM はアルカリ金属又はアルカリ土類金属である、  
の化合物の製造方法であって、

式 I I

## 【化2】



(II)

式中、Z及びZ<sub>1</sub>は式Iに関して記載したとおりであり；

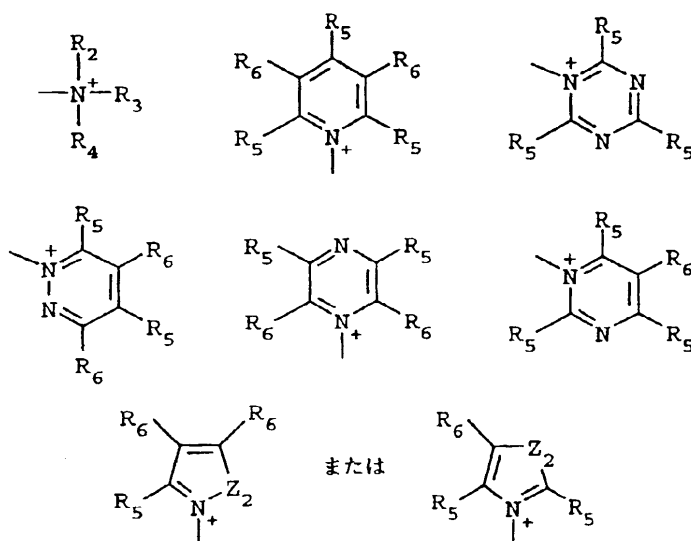
Y及びY<sub>1</sub>は各々独立してOH、ONa、OK又はOC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；

XはCl、Br、I又はR<sub>1</sub>SO<sub>3</sub>であり；

R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル或いは1~3個のハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよいフェニルであり；

Qは

## 【化3】



であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであるか、或いはR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>6</sub>で場合により中断されていてよい5員又は6員環を形成することができる；

Z<sub>2</sub>はO、S又はNR<sub>7</sub>であり；

R<sub>7</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；そして

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は各々独立して水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシであるか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>7</sub>で場合により中断されていてよく且つ1~3個のハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよい5員又は6員環を形成することができる、

の化合物を、密閉系中で加圧下120~180の温度でアルコールROH(ここでRは式Iに関して記載したとおりである)の存在下で塩基と反応させることを特徴とする方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

1970年代のイミダゾリノン除草剤の発見を契機として、世界的に認められた多数の除草製品が開発されてきた。これらの除草製品は用途が広く、毒性が低く且つ環境面からも

10

20

30

40

50

安全であるので、世界中で多くの異なる作物に使用されそして食物及び繊維の製造において重要な役割を果たしている。農業の雑草防除におけるイミダゾリノンは重要であるので、作物選択性を改良し且つ広げるため、イネ科雑草防除を促進するためそして輪作プロファイルを広げるために多くの研究が続けられてきた。その結果、5 - (及び/又は6 - )置換2 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル)ニコチン酸塩のような化合物及びそれらの製造方法の重要性が増大している。

## 【0002】

イミダゾリノンの製造方法において、5 - 置換ピリジン - 2 , 3 - ジカルボキシレート中間体を製造するために5 , 6 - ジカルボキシル - 3 - ピリジルメチルアンモニウムハライド化合物を使用することは、米国特許第5 , 378 , 843号明細書及び同第5 , 288 , 866号明細書に記載されている。

10

## 【0003】

## 【発明の構成】

本発明の目的は、適宜の5 , 6 - ジカルボキシル - 3 - ピリジルメチルアンモニウムハライド前駆体から単一の工程で5 - (アルコキシメチル)ピリジン - 2 , 3 - ジカルボン酸塩を製造する、改良された製造方法を提供することにある。

## 【0004】

本発明の別の目的は、イミダゾリノン除草剤の製造における重要な中間体の容易で便利な都合のよい供給源を提供することにある。

## 【0005】

本発明の特徴は、上記中間体を優れた収率及び高純度で得ることにある。

20

## 【0006】

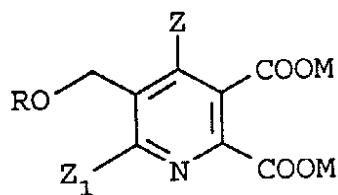
本発明の更なる目的及び特徴は下記する詳細な説明により明らかとなるであろう。

## 【0007】

本発明は、式 I

## 【0008】

## 【化4】



(I)

30

## 【0009】

式中、Zは水素又はハロゲンであり；

Z<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

Rは1～3個のハロゲンもしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルで場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであるか、或いは1～3個のハロゲン又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルであり；

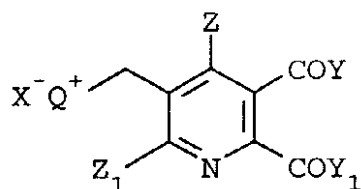
40

そして

Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属である、  
の5 - (アルコキシメチル)ピリジン - 2 , 3 - ジカルボン酸塩の簡便で且つ効率的な製造方法を提供するものであり、該方法は式 I I

## 【0010】

## 【化5】



(II)

## 【0011】

式中、Z及びZ<sub>1</sub>は式Iに関して記載したとおりであり；

Y及びY<sub>1</sub>は各々独立してOH、ONa、OK又はOC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；

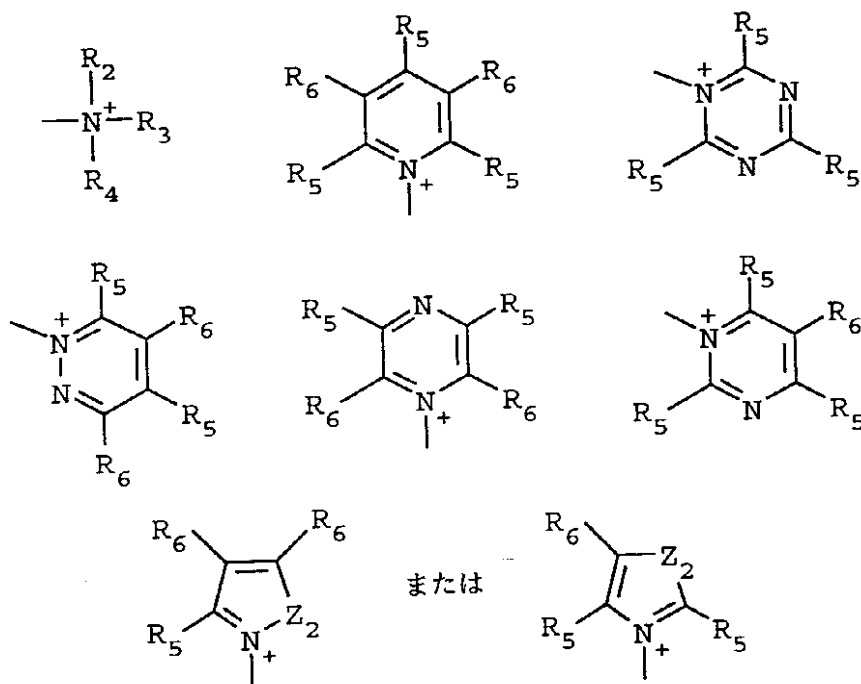
XはCl、Br、I又はR<sub>1</sub>SO<sub>3</sub>であり；

R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル或いは1~3個のハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよいフェニルであり；

Qは

## 【0012】

## 【化6】



## 【0013】

であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであるか、或いはR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>6</sub>で場合により中断されていてよい5員又は6員環を形成することができ；

Z<sub>2</sub>はO、S又はNR<sub>7</sub>であり；

R<sub>7</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；そして

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は各々独立して水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシであるか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>7</sub>で場合により中断されていてよく且つ1~3個のハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよい5員又は6員環を形成することができる、

の化合物を、密閉系中で加圧下120~180の温度でアルコールROH(ここでRは式Iに関して記載したとおりである)の存在下で塩基と反応させることを特徴とする。

## 【0014】

10

20

30

40

50

式 I の塩は水性酸媒体中で容易に対応する二酸に転化される。

【 0 0 1 5 】

実際の製造条件下では、水性試薬又は水性溶媒が効率的に経済的に又は容易に入手できるので、或いは汚染された反応容器、パイプライン、溶媒源等を介して水が無水システム中に偶然に導入されるので、無水条件を維持することはしばしば困難である。メチルアンモニウムハライド - 5, 6 - ピリジン無水物、チオ無水物、イミド、ジエステル及びジアミドのすべては、水及び塩基の存在下で、対応する二酸又はジカルボン酸塩に加水分解され易い。上記メチルアンモニウムハライドピリジンのすべてが対応するアルコキシメチルピリジン二酸に転化することは米国特許第 5, 378, 843 号明細書に記載されている。しかし、出発基質がメチルアンモニウムハライド - 5, 6 - ピリジン無水物、チオ無水物、イミド、ジエステル及びジアミドである場合には、最適な反応収率及び生成物純度が得られる。対応するピリジン二酸又はジカルボン酸塩は低転化率で且つ低収率で生成物を与え、しかも生成物は未転化のメチルアンモニウムハライドピリジン二酸副生物で汚染されている。

10

【 0 0 1 6 】

約 120 ~ 180、好ましくは約 120 ~ 150 の温度で、塩基の存在下で適宜のアルコールを用いる単一工程密閉反応により、式 II のメチルアンモニウムハライド - 5, 6 - ピリジン二酸又はジカルボン酸塩が、容易に且つ効率的に、対応する式 I のアルコキシアルキルピリジンジカルボン酸塩に転化されることが、今回見出された。

【 0 0 1 7 】

また、式 IIa のジエステルメチルアンモニウム塩の吸湿性を考慮すれば、製造操作は、無水でなくともよい。出発原料が吸湿性であるため、製造プロセス中に水がほぼ不可避免的に導入される。したがって、反応式 I に示されるような生成物混合物、すなわち式 I 及び式 IIa の化合物の混合物、に起因する低収率及び低純度を回避するために、本方法は特に有用である。

20

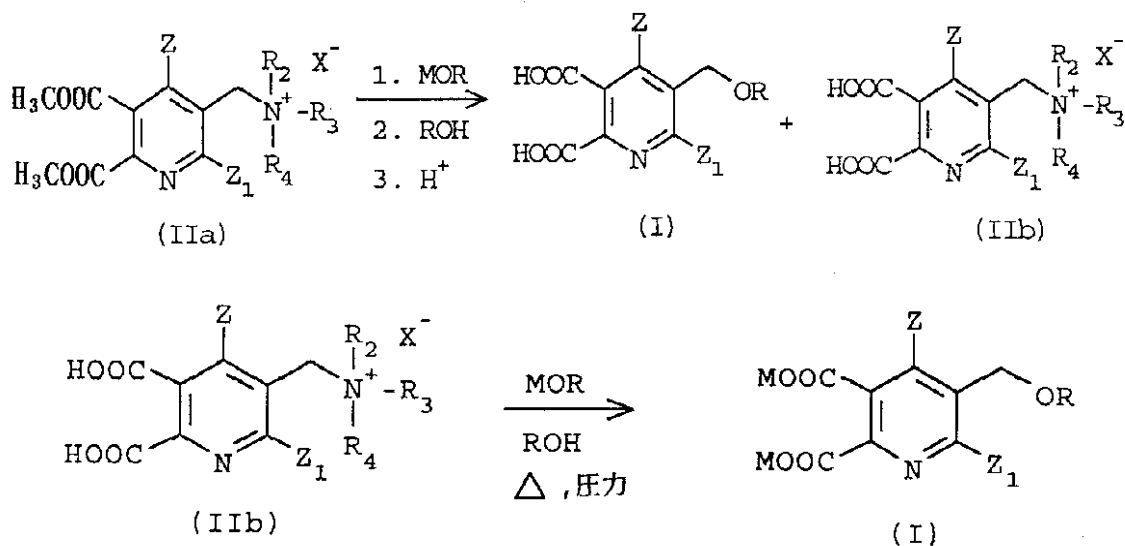
【 0 0 1 8 】

下記に示される反応式 I は上記反応を具体的に説明する。ここで、実例として、出発メチルアンモニウムハライドピリジン基質はジメチルエステルであり、そして水が工程 1 又は工程 2 のいずれかに存在するものと仮定されている。

【 0 0 1 9 】

【 化 7 】

反応式 I



40

【 0 0 2 0 】

未転化のハロゲン化メチルアンモニウムピリジン二酸を所望のアルコキシメチル生成物に

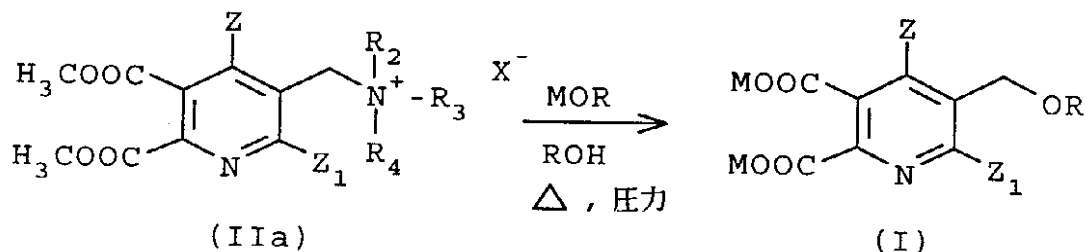
50

転化できることに加えて、本発明の方法は、また、出発ハロゲン化メチルアンモニウムピリジンジエステルを、単一工程で、反応式IIに示されるような所望のアルコキシメチルジカルボン酸塩生成物に、直接に且つ効率的に転化するために、有利に使用することができる。

【0021】

【化8】

反応式 II



10

【0022】

本発明の方法に好適に使用される塩基はアルカリ金属、アルカリ土類金属の水素化物、水酸化物、炭酸塩又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシド、好ましくはナトリウム又はカリウムの水酸化物又はアルコキシドである。好適なアルカリ金属はナトリウム又はカリウムである。好適なアルカリ土類金属はカルシウム、マグネシウム等である。ナトリウム又はカリウムのようなアルカリ金属が好ましい。

20

【0023】

好適な反応温度は、約120 ~ 180 であり、好ましくは約120 ~ 150 である。反応圧力は、密閉反応系中で溶媒をその沸点より高く加熱するのに通常伴うような圧力である。

【0024】

生成物である式Iのアルコキシメチルピリジンジカルボキシレートはイミダゾリノン除草剤の製造における重要な中間体である。前記除草剤並びに式Iの中間体又はその対応する遊離酸を使用する具体的な除草剤の製造方法は米国特許第5,334,576号明細書に記載されている。

30

【0025】

本発明がより明瞭に理解されるように、実施例を以下に示す。これらの実施例は例示的であるにすぎず、本発明の範囲を限定するものとして、そして本発明の原理の基礎となるものとして理解すべきではない。実際に、下記実施例及び上記記載により、本明細書中に記載されている本発明の変法に加えて、種々の変法が当業者に明らかとなるであろう。こうした変法も特許請求の範囲に含まれるものと意図される。

【0026】

実施例において、述語「LC」は液体クロマトグラフィーを意味する。

【0027】

【実施例】

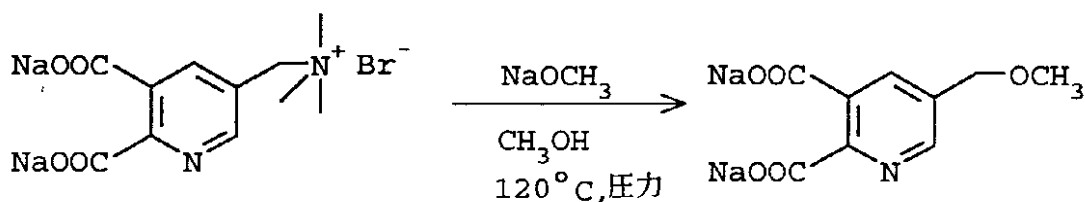
実施例1

ジナトリウム[5,6-(ジカルボキシレート-3-ピリジル)メチル]トリメチルアンモニウムプロミドからのジナトリウム5-(メトキシメチル)ピリジン-2,3-ジカルボキシレートの製造

【0028】

【化9】

40



## 【0029】

75 gのメタノール中の、ジナトリウム[5,6-(ジカルボキシレート-3-ピリジル)メチル]トリメチルアンモニウムブロミド(5.0 g, 13.8 mmol)及びメタノール中のナトリウムメトキシド(4.46 g, 20.7 mmolのNaOCH<sub>3</sub>)の25重量/重量%溶液の混合物を、圧力反応器中で21時間120 で加熱した。反応溶液を室温に冷却し、水で処理し、そして最終重量55.03 gに濃縮した。5.0 gの試料をLC分析で分析した(30% CH<sub>3</sub>CN, 0.77モルのH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)。反応溶液の残りを蒸発乾固して、固体残留物を得、これをNMR分析で同定した。

10

## 【0030】

上記分析により、標題の生成物が80%の収率で存在し、そして0.3%の出発物質が回収されたことが示される。

## 【0031】

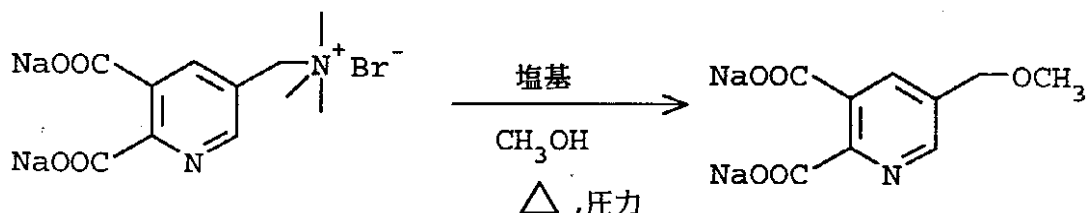
実施例2

20

トリメチルアンモニウムブロミドをメトキシドで置換する場合の評価

## 【0032】

## 【化10】



30

## 【0033】

反応温度及び塩基を変えた以外は実施例1と本質的に同じ手順を行った。

## 【0034】

生成物の収率及び出発原料の回収率を表Iに示す。

## 【0035】

表 I

温度	塩基	生成物の収率%	出発物質の回収率%
150℃	NaOCH <sub>3</sub>	76%	0%
100℃	NaOCH <sub>3</sub>	46%	39%
120℃	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	62%	39%

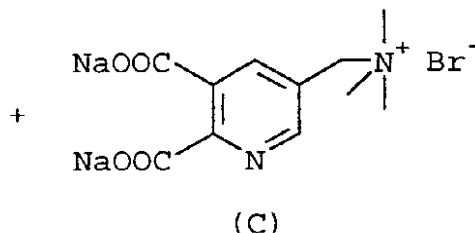
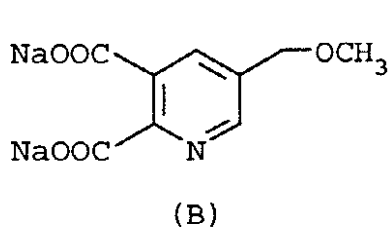
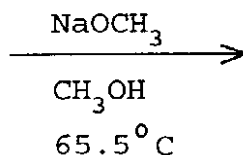
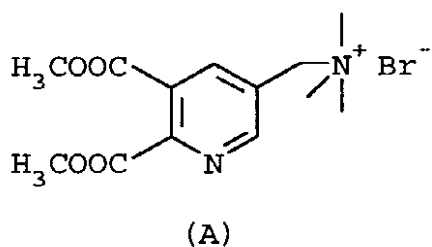
40

実施例3

水の存在下における[5,6-ジエステル(及び5,6-二酸)-3-ピリジルメチル]トリメチルアンモニウムブロミドの混合物の、5-(メトキシメチル)ピリジン-2,3-ジカルボン酸への転化についての比較評価

## 【0036】

## 【化11】



10

## 【0037】

50 gのメタノール中の、吸湿性があるために幾分かの水を含むことが知られている貯蔵された5.0 gの95.5%の純度のジメチル[5,6-(ジカルボキシレート-3-ピリジル)メチル]トリメチルアンモニウムブロミド及びメタノール中の4.36 gのナトリウムメトキシド(20 mmolのNaOCH<sub>3</sub>)の25重量/重量%溶液の混合物を、5時間還流温度で加熱し、23 gの50%水酸化ナトリウム水溶液(2当量のNaOH)及び20 mLの水で処理し、2時間還流温度で加熱し続け、室温に冷却した。残存する反応混合物を55.14 gの重量に濃縮し、10 gの試料をLC分析で分析した。分析結果を次に示す。

20

## 【0038】

化合物	濃度%	実際の収率%
B	4.51%	82%
C	0.83%	10%

30

上記結果から明らかなように、5,6-ジエステル-3-ピリジルメチルアンモニウムハライド出発物質と共に水が存在する場合には、還流メタノール条件下で、反応生成物は、ピリジルメチルアンモニウムハライドジカルボキシレート副生物と共に対応するメトキシメチルピリジン生成物となる。

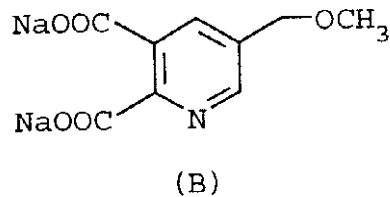
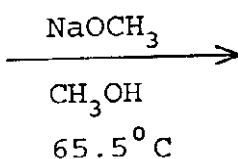
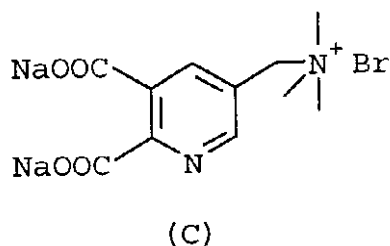
## 【0039】

## 実施例4

還流メタノール中におけるジナトリウム5,6-[(ジカルボキシレート-3-ピリジル)メチル]トリメチルアンモニウムブロミドの、ジナトリウム5-(メトキシメチル)ピリジン-2,3-ジカルボン酸への転化についての比較評価

## 【0040】

## 【化12】



## 【0041】

40 gのメタノール中の、ジナトリウム[5,6-(ジカルボキシレート-3-ピリジル

50

)メチル]トリメチルアンモニウムブロミド(5.0g, 13.8mmol)及び4.46gのナトリウムメトキシド(20.7mmolのNaOCH<sub>3</sub>)の25重量/重量%メタノール溶液の混合物を、8日間還流温度で加熱し、室温に冷却し、水で処理して減圧下で濃縮した。得られた反応混合物を、0.77MのH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>中の30%CH<sub>3</sub>CNを使用し且つ0.05MのH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>中の0.78%イソプロパノールを使用して、LC分析で分析した。

【0042】

分 析 法		化合物	収率%
30%	CH <sub>3</sub> CN	B	29%
0.77M	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	C	67%
0.78%	iPrOH	B	33%
.05M	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	C	65%

10

上記結果から明らかなように、還流メタノール条件下で8日後に、出発ジナトリウムCの所望の生成物Bへの転化は不十分であった。

【0043】

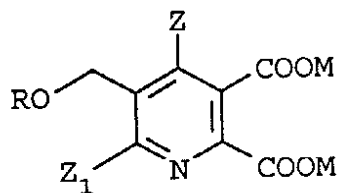
本発明の主な態様及び特徴は次のとおりである。

【0044】

1. 式I

【0045】

【化13】



(I)

20

30

【0046】

式中、Zは水素又はハロゲンであり；

Z<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

Rは1~3個のハロゲンもしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルで場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであるか、或いは1~3個のハロゲン又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で場合により置換されていてもよいフェニルであり；  
そして

Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属である、

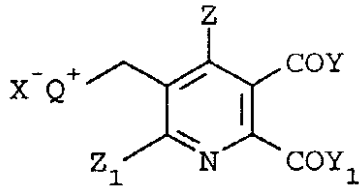
の化合物の製造方法であって、

式II

【0047】

【化14】

40



(II)

## 【0048】

式中、Z及びZ<sub>1</sub>は式Iに関して記載したとおりであり；

Y及びY<sub>1</sub>は各々独立してOH、ONa、OK又はOC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；

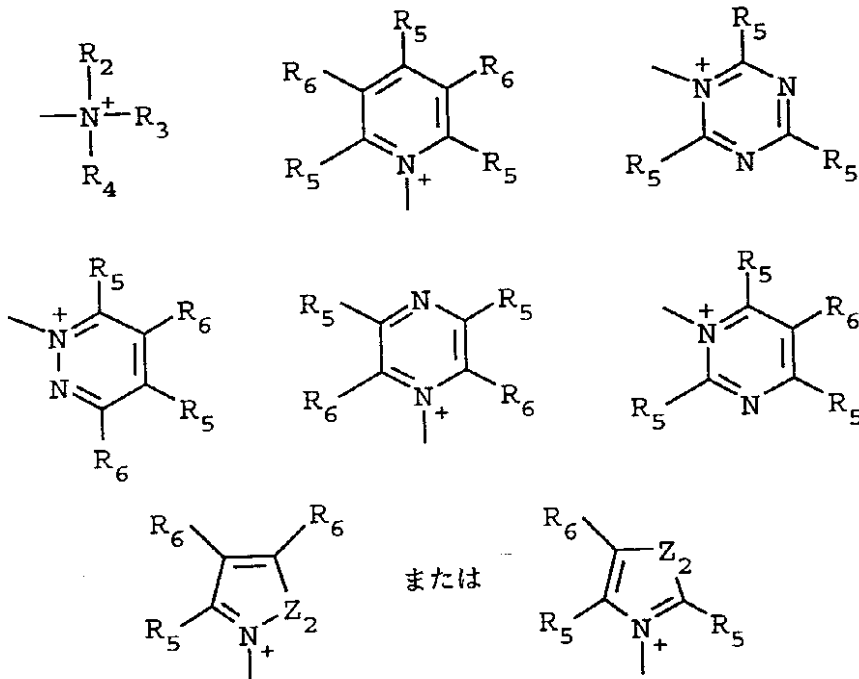
XはCl、Br、I又はR<sub>1</sub>SO<sub>3</sub>であり；

R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル或いは1~3個のハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよいフェニルであり；

Qは

## 【0049】

## 【化15】



## 【0050】

であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであるか、或いはR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>6</sub>で場合により中断されていてよい5員又は6員環を形成することができ；

Z<sub>2</sub>はO、S又はNR<sub>7</sub>であり；

R<sub>7</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；そして

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は各々独立して水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシであるか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になってO、S又はNR<sub>7</sub>で場合により中断されていてよく且つ1~3個のハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で場合により置換されていてよい5員又は6員環を形成することができる、

の化合物を、密閉系中で加圧下120~180の温度でアルコールROH(ここでRは式Iに関して記載したとおりである)の存在下で塩基と反応させることを特徴とする方法

。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

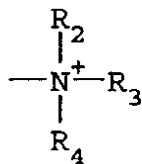
2 . R が C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである上記 1 記載の方法。

【 0 0 5 2 】

3 . Q が

【 0 0 5 3 】

【 化 1 6 】



10

【 0 0 5 4 】

である上記 1 記載の方法。

【 0 0 5 5 】

4 . 温度が約 1 2 0 ~ 1 5 0 である上記 1 記載の方法。

【 0 0 5 6 】

5 . 塩基がアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシド、水酸化物又は炭酸塩である上記 1 記載の方法。

【 0 0 5 7 】

6 . R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が各々独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである上記 3 記載の方法。

20

【 0 0 5 8 】

7 . X が B r である上記 3 記載の方法。

【 0 0 5 9 】

8 . 塩基が水酸化ナトリウム又はナトリウムメトキシドであり、そして R がメチルである上記 5 記載の方法。

【 0 0 6 0 】

9 . 温度が約 1 2 0 ~ 1 5 0 である上記 8 記載の方法。

【 0 0 6 1 】

1 0 . Q がトリメチルアンモニウムであり、そして X が B r である上記 9 記載の方法。

フロントページの続き

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開平05 - 255257 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/00-803

CA(STN)

REGISTRY(STN)