

A4
C4

467910

申請日期	87.11.17
案 號	87116670
類 別	C07D 3/36; A01N4/8

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	6-(芳羰基)-4-肟-二氫苯并噻喃除草劑之製法及有用其中之 中間物
	英 文	"PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6- (ARYLCARBONYL)-4-OXIMO- DIHYDROBENZOTHIOPYRAN HERBICIDES AND INTERMEDIATES USEFUL THEREIN"
二、發明 人	姓 名	1. 羅伯 法蘭西斯 多尼爾二世 2. 湯馬士 沃特 儒伯 3. 羅伯 保羅 布萊根斯
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國紐澤西州東雲瑟市伯克謝道1號 2. 美國紐澤西州崔頓市南克林頓道1804號 3. 美國賓州萊菲市湖邊道28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 美國氰胺公司 2. 日本商出光興產股份有限公司
	國 籍	1. 美國 2. 日本
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐澤西州梅生市吉拉羅高斯路5號 2. 日本國東京都千代田區丸之內3丁目1-1
	代 表 人 姓 名	1. 艾鳳斯·爾·諾伊 2. 富永勝人

裝

訂

線

467910

(由本局填寫)

承辦人代碼：

大類：

IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無主張優先權
1. 美國	1997年10月8日	60/061,477	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無主張優先權
2. 美國	1998年9月2日	60/098,829	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

寄存號碼：

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(1)

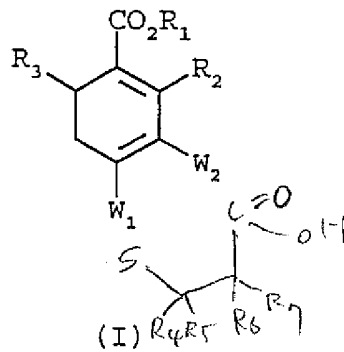
發明背景

二氫苯并噻喃化合物(硫吡類)與4-氧基-二氫苯并噻喃化合物(硫吡酮類)及其中之4-肟與4-烷肟衍生物在6-(芳羰基)硫吡除草劑之製備中為有用之中間物。該除草劑及其製備法見述於美國專利4,919,705號、美國專利5,468,722號,及WO 95/13275中。6-(芳羰基)硫吡及其衍生物以低速率施放是有效的除草劑,且顯示出對有害雜草的選擇性控制,即使是有關鍵經濟穀物,如玉米或稻子。

直到目前,上述硫吡類與硫吡酮類中間物的製備,需要有適當取代的噻吩起始原料,在商業上並不常見,且難以製備。硫吡類及硫吡酮類衍生物的重要性特別是其作為製造可除草的6-芳羰基硫吡劑之中要中間物,可創造出於此技藝中的需要於另途及有效的製造方法。

發明摘述

本發明提供式I化合物

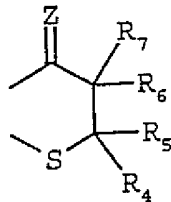


其中 R_1 與 R_2 各是獨立的 C_1-C_4 烷基;

W_1 為 $-SCR_4R_5CR_6R_7COOH$;

五、發明說明 (2)

W_2 為氫或 W_1 與 W_2 連同其附帶的碳形成環，其中 W_1 與 W_2 代表



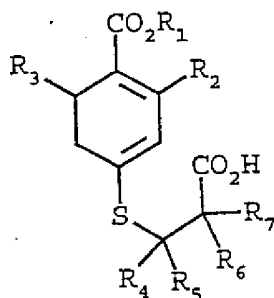
R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各為獨立的氫或 C_1 - C_4 烷基；

Z 為氧或 NOR_8 ；且

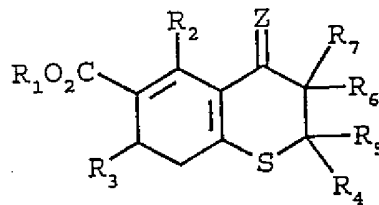
R_8 為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；或

當 Z 為 NOR_8 時，為其立體異構物。

本發明亦提供一種製備硫烯醇式 I 化合物之方法，其藉由海格曼酯及 β -硫丙酸縮合而成；以及環化式 Ia 硫烯醇以製備四氫苯并噻喃式 Ib 化合物的方法。



(Ia)



(Ib)

進一步提供的是本發明式 I 化合物之使用，即作為中間物以製造除草性 6-(哌喃醇-4-基)羧-二氫苯并噻喃、4-肟及 4-烷肟化合物，與製備其中的二氫苯硫哌中間物。

更進一步提供純化與分離化合物式 Ib 之方法，其中之 Z 為氧。

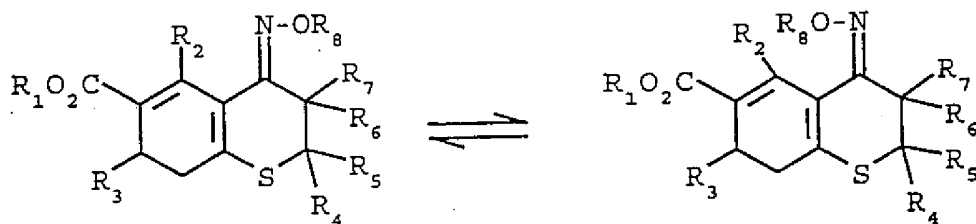
五、發明說明 (3)

發明詳細說明

較佳的式I化合物為其 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 為氫。 R_1 為甲基或乙基的式I化合物亦是較佳的。此外，式Ib化合物之Z為 NOR_8 且 R_8 為氫或甲基者較佳。

鹵烷基一詞用於專利說明書或申請專利範圍中時，意指一種烷基 C_mH_{2m+1} ，其可以1到 $2m+1$ 個鹵素原子取代，該鹵素可相同或者不同。鹵素一詞意指氯、溴、碘或氟。

本發明之式Ib化合物，其Z為 NOR_8 (Ib2)，包括如下所示之E及Z立體異構物。



本發明的典型式Ia化合物包括：乙基4-β-羧乙基硫-2-甲基-1,3-環己烯-1-羧酸、甲基4-β-羧乙基硫-2-甲基-1,3-環己烯-1-羧酸、乙基4-β-羧乙基硫-2-乙基-1,3-環己烯-1-羧酸、甲基4-β-羧乙基硫-2-乙基-1,3-環己烯-1-羧酸，或類似者。

本發明的典型式Ib化合物包括：乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酯；乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酯之4-肟化合物；乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酯之4-(O-甲基肟)化合物；甲基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酯之4-肟化合物；甲基5-甲基

五、發明說明(4)

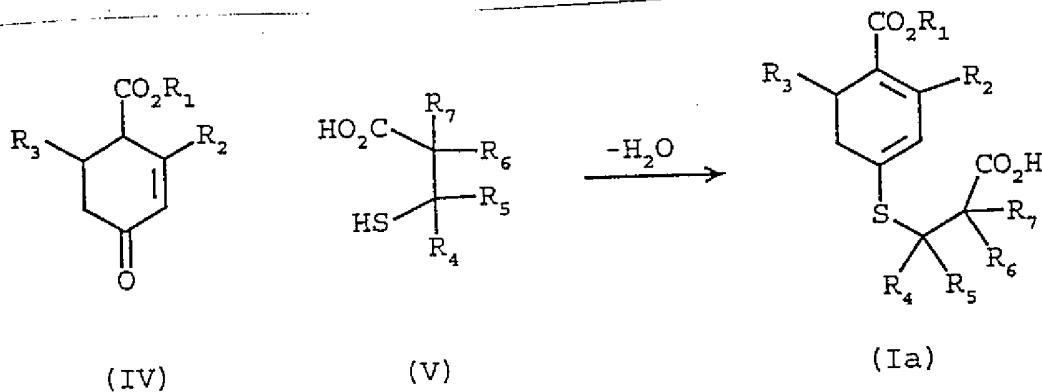
-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酯之4-O-甲基肼化合物，或類似者。

硫吡(四氫苯并噻喃)與硫吡酮(4-氧-四氫苯并噻喃)衍生物的製備向來是以適當的硫酚受質與 α, β -不飽和羧酸或3-鹵丙酸反應，再經脫水環化而成。但是，所須的適當硫酚起始物可能沒有現成的商品而必須以多達四個的合成步驟製備。

目前已發現硫吡酮衍生物可由現成供應的哈格曼酯(式IV)製備。式IV酯可買到或另外由易取得的簡單起始物烷基乙醯乙酯與甲醛製備。

很意外地，式IV酯可和式V的 β -氫硫丙酸縮合產生本發明的式Ia硫烯醇化合物。該反應顯示於流程圖I，其中 R_1 及 R_2 各是無關的 C_1-C_4 烷基，而 R_3, R_4, R_5, R_6 與 R_7 各是無關的 C_1-C_4 烷基。

流程圖I



縮合反應可在有溶劑、酸觸媒及共沸除水的情況下進行。適合的溶劑為任何可和水形成共沸物的鈍性溶劑，如甲苯、苯、鹵苯、二甲苯，或類似者，而甲苯較佳。適合

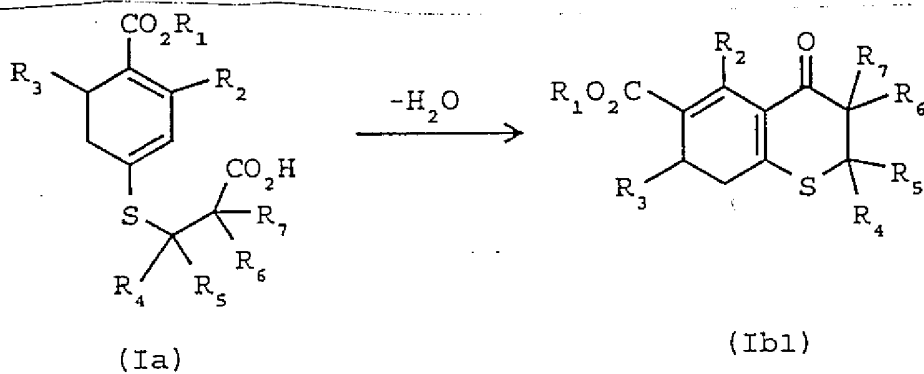
五、發明說明 (5)

的酸觸媒包括硫酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、對-甲苯磺酸吡啶、三氟化硼、甲磺酸吡啶，或類似物。任何適合的水分離器，如迪恩史塔克捕水器，可用來移除共沸的水。增加反應溫度導致反應速率的增加，並驅使反應完成。但是，過度高溫可能會有有害而且是不必要的，較佳的反應溫度範圍由室溫至溶劑回流溫度，約25°至200°C，更佳的約75°至150°C。

另一方面，流程圖I所顯示的縮合反應可在有溶劑、酸觸媒及脫水劑的情形下進行。適合的脫水劑為醋酸酐、正甲酸三甲酯、三甲基硼酸酯、及類似者與中之混合物。適合用途的溶劑包括甲苯、苯、鹵苯、二甲苯及類似者，較佳為甲苯。在縮合反應中有用的酸觸媒包括硫酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、對甲苯磺酸吡啶、三氟化硼、甲基磺酸吡啶及類似者，較佳者為甲基磺酸吡啶或對甲苯磺酸吡啶。

本發明的式Ia硫烯醇化合物可經由流程圖II所顯示的脫水環化步驟立即轉變為4-氧-四氫苯并噻喃；圖中R₁，R₂，R₃，R₄，R₅，R₆及R₇已敘述於前。

流程圖II



五、發明說明(6)

脫水環化反應可在有溶劑與脫水劑的情形下進行，視情況可加入酸觸媒。用於脫水環化反應的溶劑為任何鈍性溶劑，其對水或任何使用的試劑都有相當的不反應性。適合的溶劑為甲苯、苯、鹵苯、二甲苯及類似者，較佳為甲苯。特別適合於流程圖II所顯示的脫水環化反應的脫水劑為醋酸酐、三氟醋酸酐、苯二甲酰氯、三氟乙酰氯、及類似物。視情況加入的酸觸媒可為硫酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、對甲苯磺酸吡啶、三氟化硼、甲磺酸吡啶、及類似物，較佳為甲磺酸。反應速率隨反應溫度增加而增加，然而過度的高溫可能會有害且應避免。適合的反應溫度範圍可由0°C至溶劑沸點。

有利的是，使式Ia的硫烯醇化合物形成4-氧-四氫苯并噻喃的脫水環化反應可在原位進行，因此使得式IV哈格曼酯至式Ib1該化合物的形成可在單一反應容器中，而利用同一溶劑系統與酸觸媒。

因此所得之式Ib1化合物經常是黏的、膠狀固體，而可能非常難以分離與純化。很意外地，已發現式Ib1化合物可將該化合物以異丙醇及庚烷的溶劑混合物處理而結晶，因此使得以簡單過濾法分離並有最佳純度成為易事。較佳的溶劑混合物是體積比1:1的異丙醇:庚烷混合物。有利的是，由過濾法獲得的母溶液可回收並繼續用於進一步分離與純化式Ib1化合物。

本發明式Ib其中Z為 NOR_8 (Ib2)的化合物可由常用的肟化或甲肟化法製備，如將式Ib酮與氧基胺 H_2NOR_8 或其鹽

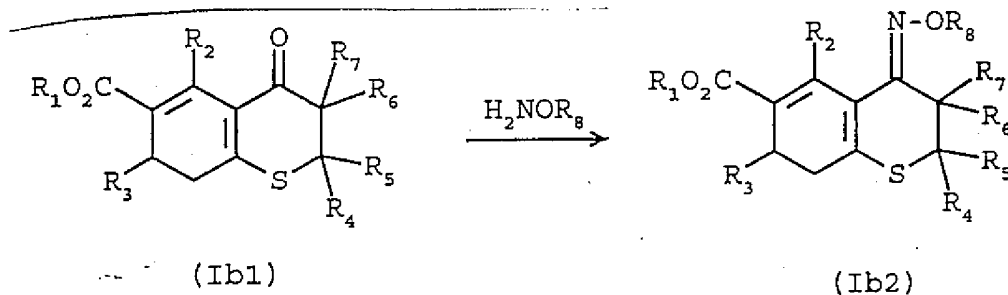
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

類在有極性溶劑與酸受體下反應。該反應示於流程圖 III，其中 R_8 為氫， C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基，而 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_7 已敘述於前。

流程圖 III



肟化反應可在極性溶劑中完成，如脂肪煙醇、醋酸或類似者，或其合併物而在有酸受體的情形下，如吡啶、醋酸鈉或類似者。反應溫度正比於反應速率。因此，增加反應溫度導致反應速率的增加。然而，過高的反應溫度會導致分解與不必要的副反應。適合的反應溫度範圍為由室溫至溶劑的迴流溫度，亦即約 25°C 至溶劑沸點。

本發明進一步提供式 I 化合物的用途，用於式 III 的重要二氫苯并噻喃中間物的製備方法中，以製造 6-(乙醯羰基) 硫吡啶除草劑。有利的是，該發明的方法提供一方式，可得關鍵式 III 二氫苯并噻喃中間物，而起始於現成供應且易取得的式 IV 哈格曼酯化合物。

隨本發明而來的，製備式 III 二氫苯并噻喃中間化合物可將式 IV 酯與適合的式 V β -氫硫丙酸縮合，產生式 Ia 的硫烯醇化合物；將該硫烯醇脫水環化可得式 Ib1 之 4-氧-四氫苯并噻喃化合物；將該式 Ib1 化合物與氧基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

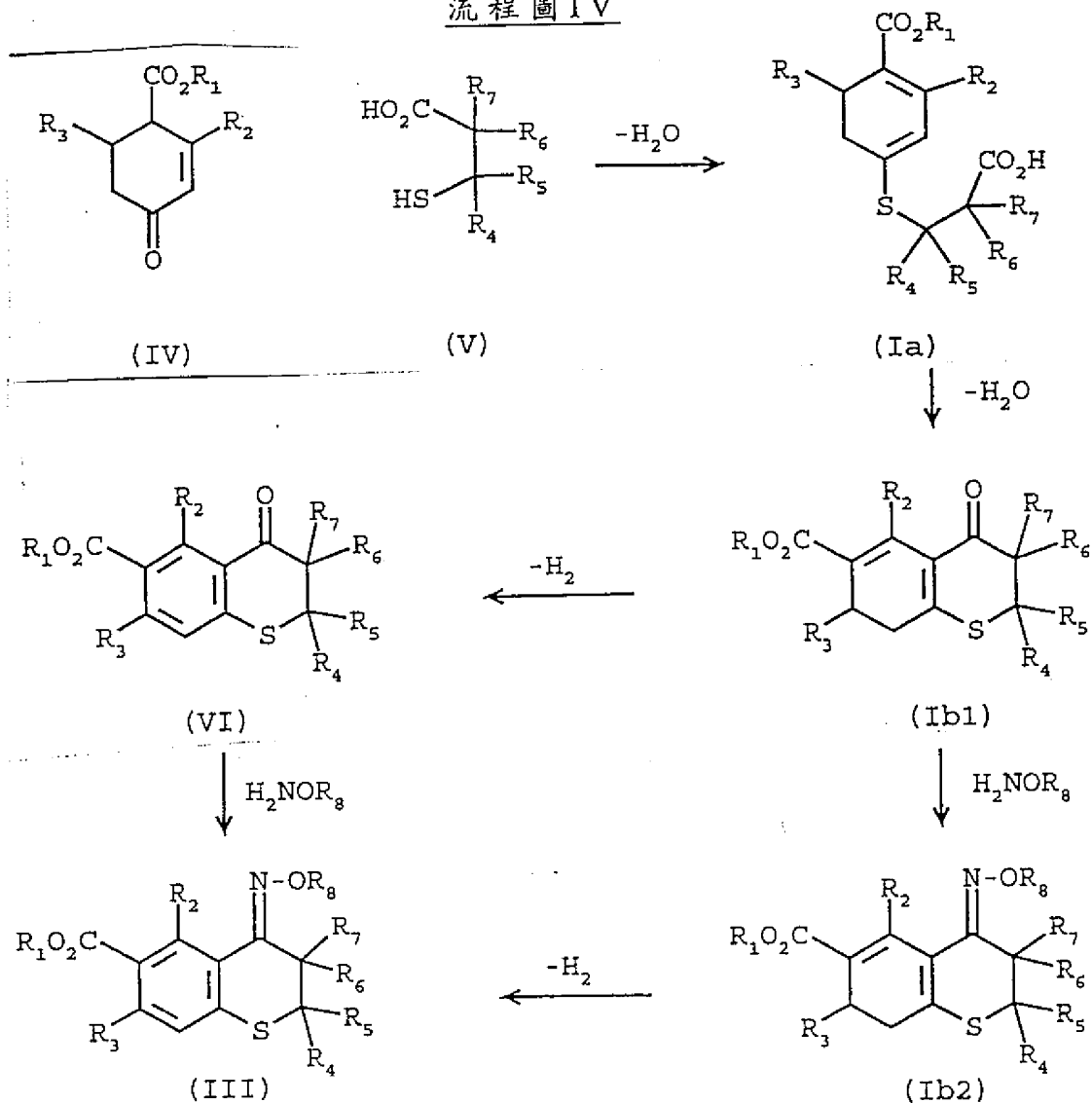
訂

五、發明說明 (8)

H₂NOR₈ 或其鹽類反應可得式 Ib2 之 4-肟-四氫苯并噻喃化合物；再將該式 Ib2 化合物芳香族化可得所求的式 III 二氫苯并噻喃。

視情形下，式 Ib1 化合物可芳香族化而得式 VI 4-氧-二氫苯并噻喃化合物，而該式 VI 化合物可和氧基胺 H₂NOR₈ 或其鹽類反應而得所須之式 III 二氫苯并噻喃。該發明的方法顯示於流程圖 IV，其中 R₁，R₂，R₃，R₄，R₅，R₆，R₇ 及 R₈ 敘述於前。

流程圖 IV



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

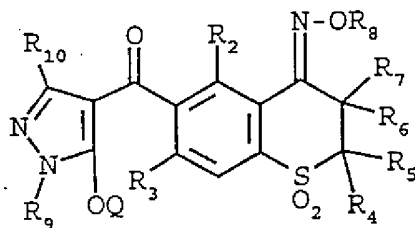
表

訂

五、發明說明(9)

式Ib1芳香族化成式VI，或式Ib2成爲式III，可以多種氧化劑達成，如溴、二氯-二腈-對苯醌、硫、或類似物，在有溶劑如二氯甲烷、氯仿、甲苯、醋酸、或其類物或混合物的情形下。此外，芳香族化可用常用的脫氫技達成，如有觸媒如碳鈀(Pd/C)，及溶劑的情形下加熱，視情形可加入氫受體。氫受體包括常用的氫受體如任何可還原的烯類，如順丁烯二酸、環己烷、環己雙酮、及類似者。

式III的化合物爲有用的中間物，以製造6-[(吡啶-4-基)-羰基]二氫苯并噻喃除草劑如式VII，



(VII)

其中 R_2 及 R_9 各爲獨立的 C_1-C_4 烷基；

R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_7 與 R_{10} 各是獨立的氫或 C_1-C_4 烷基；

R_8 爲氫、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；

Q爲氫或 SO_2R_{11} ，且

R_{11} 爲 C_1-C_6 烷基或苯基(視情形有一至三個鹵素、硝基、 C_1-C_4 氧烷基或 C_1-C_4 烷基取代基)，或其中之互變異構物或異構物。

已發現式VII除草劑可由現成供應且易取得之起始物，以成本可行且有效率的製造方法製備。依據本發明的方法，製備式VII化合物可將式IV之酯與式V之 β -氫硫丙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

縮合而形成式Ia之硫烯醇化合物；將式Ia硫烯醇脫水環化可形成式Ib1之四氫苯并噻喃化合物；將式Ib1化合物與氧基胺 H_2NOR_8 或其鹽類反應而形成式Ib2的對應肪衍生物；將該式Ib2化合物芳香族化可得式III之二氫苯并噻喃中間物；將式III中間物氧化可得式III之1,1-二氧化物；將該式III化合物水解可得式IX的對應6-羧酸；將該式IX羧酸與式X之5-羧吡啶在有鹼及脫水劑的情形下反應可得6-(吡啶羧)二氫苯并噻喃產物，即式VIIa化合物，其中Q為氫；或欲得其中Q為 SO_2R_{11} 之式VIIb化合物，則將式VIIa化合物與磺醯氯 $R_{11}SO_2Cl$ 反應可得所求之VIIb化合物。

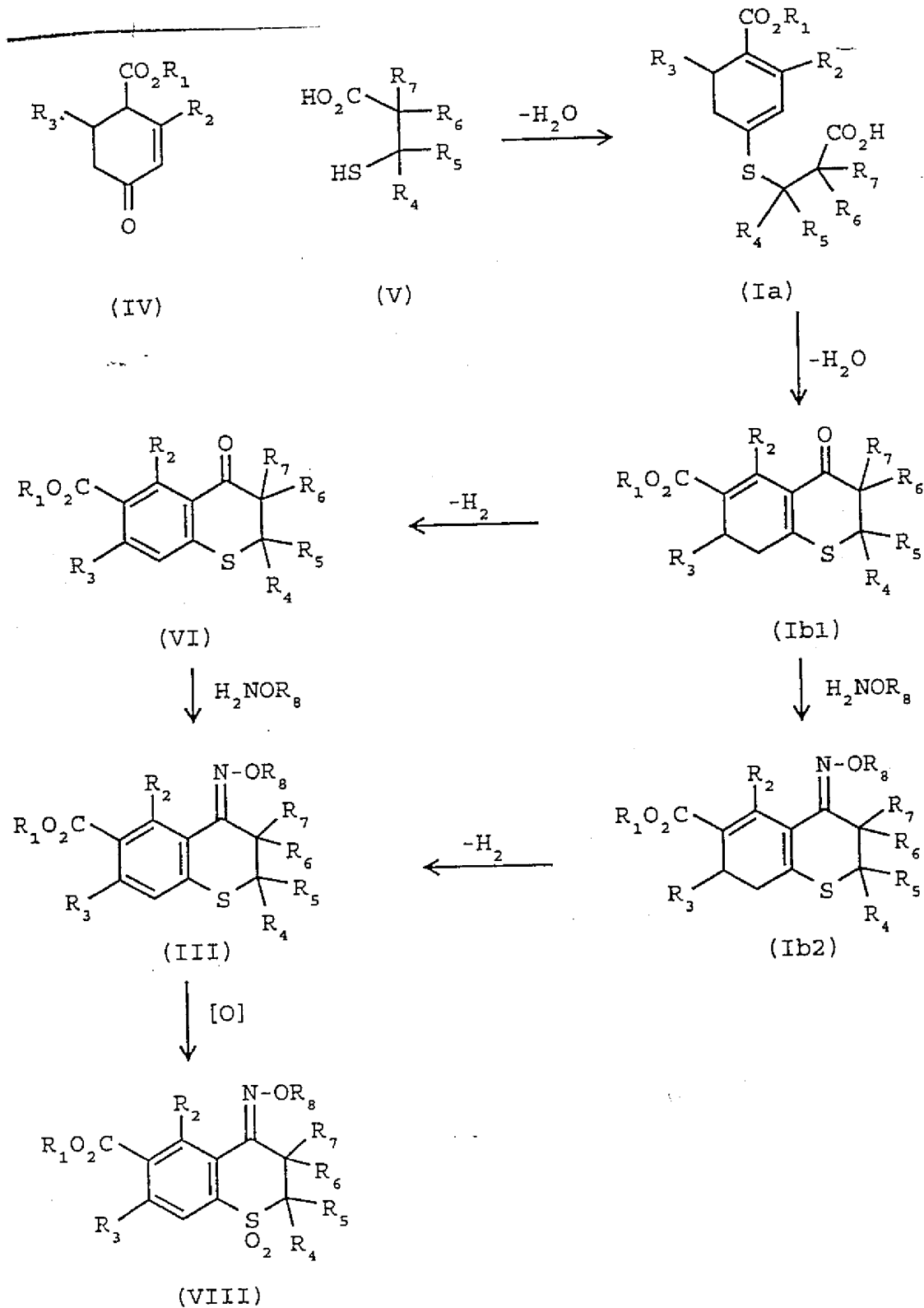
視情形下，製備式III中間物可逆轉肪化與芳香族化步驟的序列。完整的反應序列顯示於流程圖V，其中 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_7 ， R_8 ， R_9 ， R_{10} 及 R_{11} 敘述於前文。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

流程圖 V



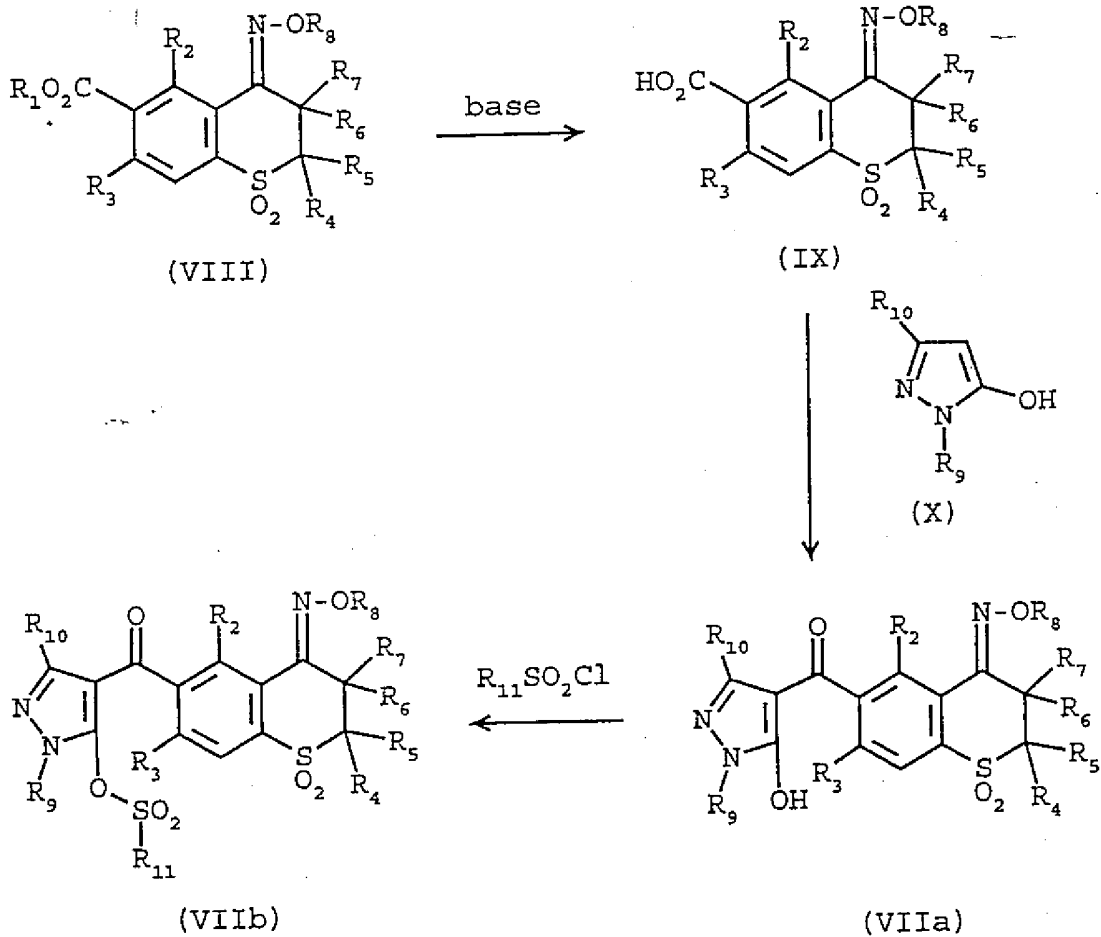
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (12)

流程圖 V (繼續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

式 VIIa 及式 VIIb 之除草劑與其由式 III 中間物製備方法描述於 WO 95/13275。達成上述的氧化與水解步驟可用慣例的方法如過氧化氫氧化與簡單鹼水解技術。完成式 X 之羰吡唑的偶合與其後重組為所須化合物式 VIIa 可用慣例的方法，如描述於 WO 95/13275 者，亦即在有鹼及脫水劑的情形下。同樣地，以磺醯氯 R₁₁SO₂Cl 將式 VIIa 磺化而得所須化合物式 VIIb，可依據慣例方法達成。

為更清楚了解本發明，接著的例子陳述於下。這些例子

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

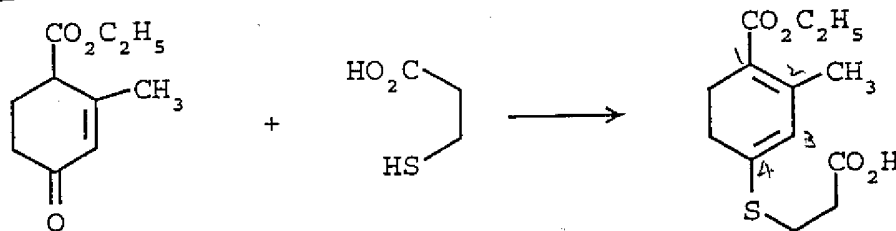
只是作為說明，在任何方面都不可理解成對本發明的範圍或基礎原理的限制。實在來說，本發明的各種修改，除了已顯示及在此敘述的外，對以下實例與先前敘述中技藝的熟悉者而言將是顯而易見的。這些修改也會被指為屬於附加專利範圍的界限內。

¹NMR 一詞意指質子核磁共振。

實例 1

乙基 4-β 羧基乙基硫-2-甲基-1,3-環己二烯-1-碳酸酯

之製備

方法 A

將含乙基 2-甲基-4-氧-2-環己烯-碳酸酯 (200 克, 1.1 莫耳)、β-氫硫基丙酸 (104.6 克, 0.99 莫耳) 與對甲苯磺酸水合物 (1.5 克, 0.0079 莫耳) 之甲苯溶液在氮氣下，使用迪恩史塔克捕水器，以迴流溫度加熱 18 小時，冷卻並真空濃縮後得到殘留物。將該殘留物在 2:1 己烷: 乙醚中結晶而得標題之產物，為黃色固體，135 克 (產量 45%)。將少量樣品由乙酸乙酯/己烷中再結晶而得淡黃色固體，熔點 96° 至 97°C，以 ¹H NMR 與質譜分析確認。

方法 B

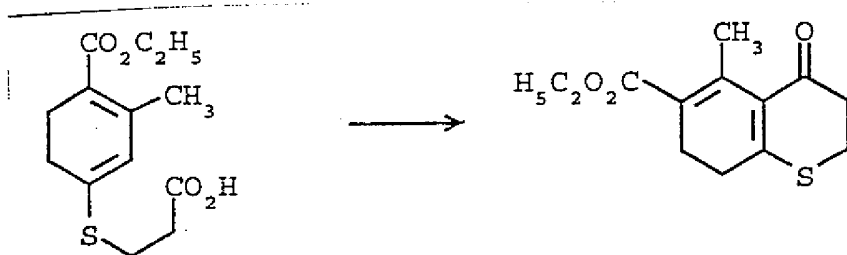
將含乙基 2-甲基-4-氧-2-環己烯-碳酸酯 (42.7 克，

五、發明說明 (14)

0.23 莫耳)、三甲基硼酸酯(10.4 克, 0.10 莫耳)、醋酸酐(30.7 克, 0.30 莫耳)與 β -氫硫基丙酸(24.2 克, 0.23 莫耳)之甲苯溶液在 15°C 攪拌, 加入20滴甲磺酸並在周圍溫度下攪拌18小時。將所產生的反應混合物在甲苯及稀釋的氫水溶液之間分配。分離這二相, 並將有機相在真空中濃縮得到油狀殘留物65.5克, 該殘留物之 ^1H NMR分析顯示標題產物為主成分, 而甲苯及起始之環己烯碳酸酯也出現其中。

實例2

乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之製備



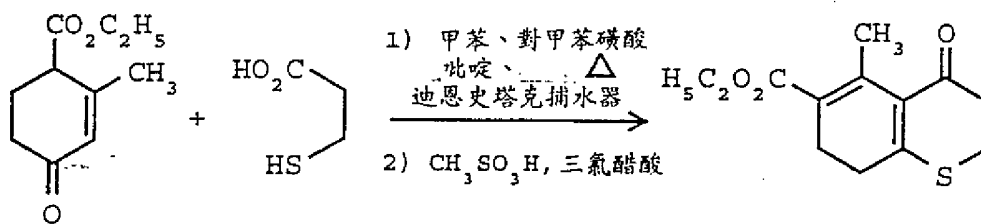
將甲苯中之乙基-4- β -羧基乙基硫-2-甲基-1,3-環己二烯-1-碳酸酯(121.3 克, 0.449 莫耳)的混合物在 20°C 攪拌, 逐次加入5.0 毫升甲磺酸, 並在5分鐘內分批加入三氟醋酸酐(94.3 g, 0.449 莫耳), 並在周圍溫度中攪拌18小時。在所產生的反應混合物中加入乙酸乙酯與水之1:1 混合物並攪拌15分鐘以中止反應。將二相分離。有機相以水洗過並在真空中濃縮得到殘留物。由異丙醇/庚烷中將殘留物結晶獲得標題產物, 為黃色固體90.1 克(產量

五、發明說明 (15)

79.5%)，熔點 99° 至 100°C，以 ^1H NMR 與質譜分析確認。

實例 3

乙基 5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之製備



將甲苯中的乙基 2-甲基-4-氧-2-環己烯碳酸酯 (2.0 公斤, 91.2%, 10.98 莫耳), β -氫硫基丙酸 (1.165 公斤, 10.98 莫耳), 單水合對甲苯磺酸 (ptsa) (0.710 公斤, 3.73 莫耳) 及吡啶 (0.304 公斤, 3.84 莫耳) 混合物加熱至迴流溫度, 在流溫度下加熱 7 小時, 並用迪恩史塔克捕水器移除水分; 使其在 17 小時期間冷卻至室溫, 再冷卻至 5°C, 於 5° 至 12°C 加入三氟醋酸酐 (TFAA) (2.306 公斤, 10.98 莫耳), 再加入甲磺酸 (0.053 公斤, 0.55 莫耳), 使之加熱至室溫, 置於室溫直到 HPLC 分析反應完全, 並以水中止反應。將各相分離。有機相以水清洗並蒸餾除去甲苯。將異丙醇 (1.89 公斤) 加至剩下的瓶中殘留物, 冷卻至 45°C, 再加入庚烷 (1.65 公斤), 冷卻至室溫。將所產生的混合物過濾, 以 1:1 異丙醇: 庚醇混合物 (0.735 公斤) 與庚烷 (1.37 公斤) 沖洗濾餅。洗過的濾餅在真空中乾燥而得到標題產物, 為白色固體, 0.931 公斤 (產率

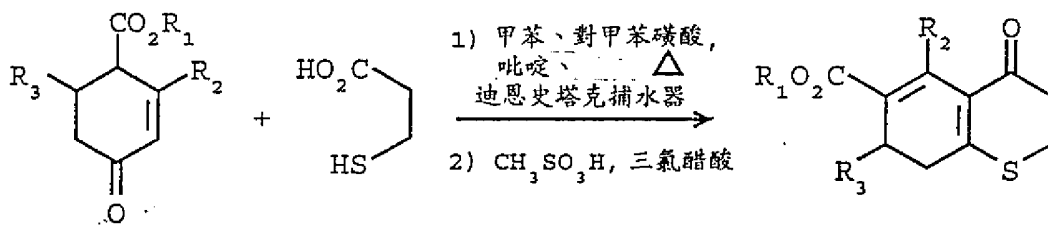
mp ?

五、發明說明 (16)

36%)，純度98.4%，以HPLC分析確認。

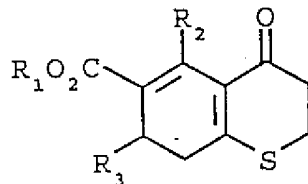
實例4

取代基4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯
之製備



將甲苯中，取代基4-氧-2-環己烯-1-碳酸酯(1.1莫耳)、 β -氫硫基丙酸(1.0莫耳)、水合對甲苯磺酸(ptsa, 0.20莫耳)與吡啶(0.2莫耳)於迴流溫度下，並使用迪恩史塔克捕水器，加熱3小時。所產生溶液以甲苯稀釋，冷卻至 10°C ，順序加入甲磺酸(0.0625莫耳)及三氟醋酸酐(TFAA, 1.0莫耳)於5分鐘期間，攪拌18小時(反應溫度使之升至 21°C)，加水中止反應並再攪拌5分鐘。將各相分離。以水沖洗有機相並在真空中濃縮而得殘留物。將殘留物結晶得出標題產物。

使用與上述本質相同的程序得到以下所示的化合物，並以 $^1\text{HNMR}$ 與質譜確認。

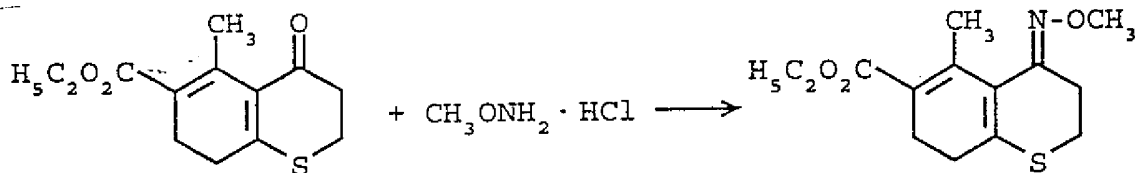


五、發明說明 (17)

R_1	R_2	R_3	mp °C	% yield
C_2H_5	CH_3	H	99-100	56
CH_3	CH_3	H	138-140	16

實例 5

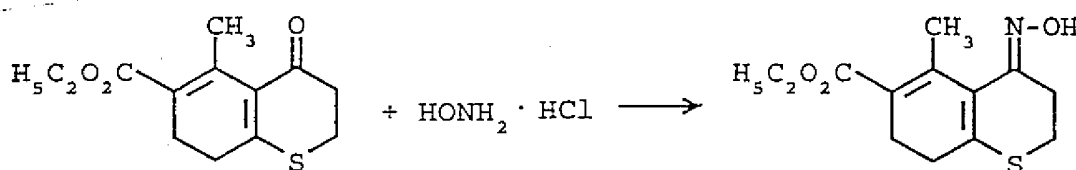
乙基 5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之 4-(O-甲基肼) 的製備



將含乙基 5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯 (106 克, 0.42 莫耳)、151 克之 25-30% 鹽酸甲氧基胺、50 毫升之吡啶, 500 毫升之甲苯及 500 毫升之乙醇的混合物在迴流溫度下攪拌 2 小時, 冷卻並在真空中濃縮而得殘留物。將該殘留物在乙酸乙酯及稀釋的鹽酸水溶液之間分配。分離出有機相, 以水清洗並在真空中濃縮而得第二殘留物。將該殘留物自己烷中結晶得到標題產物, 為白色固體, 37.6 克 (產率 32%), 熔點 65° 至 67°C, 以 1H NMR 與質譜分析確認。

實例 6

乙基 5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之 4-肼的製備

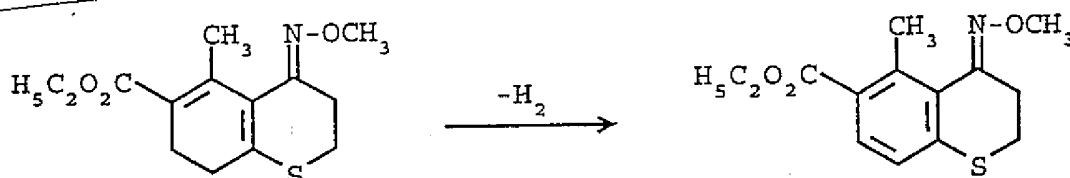


五、發明說明 (18)

將1.0公升絕對酒精中之乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯(156克, 0.619莫耳)、鹽酸煙酰胺(43 g, 0.619莫耳), 100毫升之吡啶在迴流溫度下攪拌18小時, 冷卻並在真空中濃縮得到殘留物。將該殘留物在稀釋氯化鈉水溶液及乙酸乙酯/甲醇混合物之間分配。將所產生的相混合物以濃鹽酸酸化至pH 1。混合後, 分離各相並在真空中濃縮有機相得到第二殘留物。在乙醚中將該殘留物稀泥化並過濾得到標題產物, 為略白的固體, 110克(產率66.5%), 熔點139°至142°C, 以¹HNMR及質譜分析確認。

實例7

乙基2,3-二氫-5-甲基-4-氧-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之4-(O-甲基胍)的製備



方法A

二氯甲烷與氯仿1:1混合溶液中含乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃之4-(O-甲基胍)(100克, 0.356莫耳), 在5°C下攪拌, 於30分鐘期間內(滴加溴(56.5克, 0.353莫耳)的二氯甲烷溶液後, 在室溫下攪拌16小時並在迴流溫度下加熱5小時(釋放的氮溴酸氣體)在整個過程中被除去。)將反應混合物冷卻並在真空中濃縮

五、發明說明 (19)

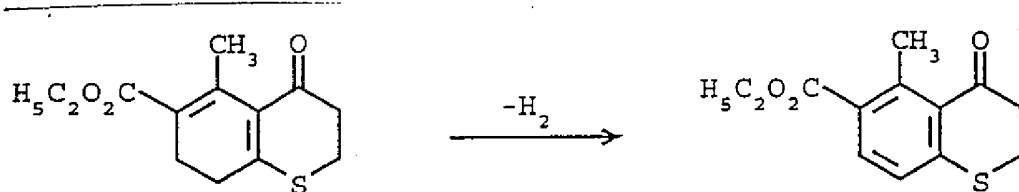
得到殘留物。將殘留物在乙酸乙酯及稀釋胺水溶液之間分配。分離各相並以稀釋亞硫酸鈉水溶液沖洗有機相後，在真空中濃縮得到油狀殘留物。以¹H NMR分析殘留物顯示標題產物為主成分。

方法B

將含乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯之4-(O-甲基胍)(2.8克, 0.01莫耳), 7毫升醋酸及0.7克之50%過氧化氫水溶液在室溫下攪拌過夜, 加入0.82克乙醯氣並冷卻, 再於周圍溫度下攪拌1小時。薄層色層分析顯示標題產物為主成份。

實例8

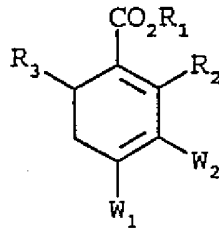
乙基2,3-二氫-5-甲基-4-氧-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯
之製備



將100毫升異丙基甲苯中的乙基5-甲基-4-氧-2,3,7,8-四氫-4H-1-苯并噻喃-6-羧酸酯(25克, 0.099莫耳)及7克的5%碳鈀(Pd/C)觸媒混合物在迴流溫度下加熱24小時, 冷卻至80°C並過濾。以甲苯沖洗觸媒濾餅。合併濾出物並在真空中濃縮得到標題產物, 25.9克, 以¹H NMR分析純度為90%(產率94%)。

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 6-(芳羰基)-4-肟-二氫苯并噻喃除草劑之製法及有用其中之中間物)

本發明提供式I化合物及其製備與純化方法。



(I)

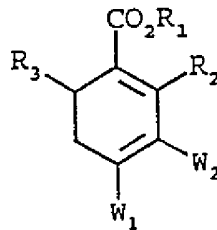
式I化合物適用為製造6-(芳羰基)-4-肟-二氫苯并噻喃除草劑的中間物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱: "PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-(ARYLCARBONYL)-4-OXIMO-DIHYDROBENZOTHIOPYRAN HERBICIDES AND INTERMEDIATES USEFUL THEREIN")

The present invention provides compounds of formula I and processes for the preparation and purification thereof.



(I)

Compounds of formula I are useful as intermediates in the manufacture of 6-(arylcarbonyl)-4-oximino-dihydrobenzothiopyran herbicidal agents.

訂

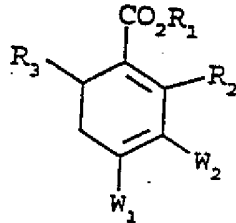
線

六、申請專利範圍

修正
本(第5頁)目
補充

公告本

1. 一種式I化合物

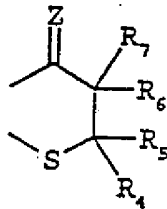


(I)

其中 R_1 及 R_2 各為獨立之 C_1 - C_4 烷基；

W_1 為 $-\text{SCR}_4\text{R}_5\text{CR}_6\text{R}_7\text{COOH}$ ；

W_2 為氫，或 W_1 與 W_2 及其相連的碳形成環，其中 W_1 及 W_2 代表



R_3 為氫或 C_1 - C_4 烷基； R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各為獨立的氫；

Z 為氧或 NOR_8 ；且

R_8 為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；或

當 Z 為 NOR_8 時，為其立體異構物。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_3 、 R_4 、

R_5 、 R_6 及 R_7 為氫， R_1 為甲基或乙基，且 Z 為 NOR_8 。

3. 一種製備式I化合物的方法

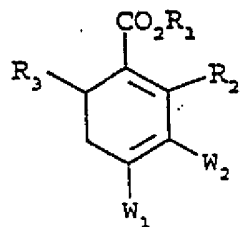
專利委員會提示，本頁修正係是否變更原實質內容

(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

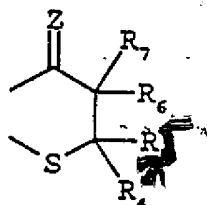


(I)

其中 R_1 及 R_2 各為獨立的 C_1-C_4 烷基；

W_1 為 $-SCR_4R_5CR_6R_7COOH$ ；

W_2 為氫，或 W_1 與 W_2 可與其相連的碳共同形成環，其中 W_1 及 W_2 代表

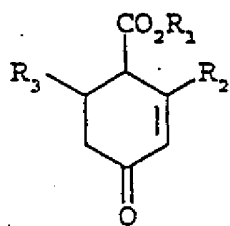


R_3 為氫或 C_1-C_4 烷基； R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各為獨立的氫；

Z 為氧或 NOR_8 ；且

R_8 為氫、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；或

當 Z 為 NOR_8 時，為其立體異構物，該方法包括縮合式IV化合物



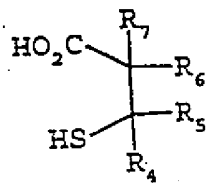
(IV)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

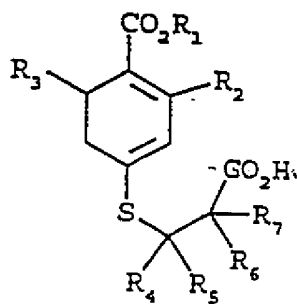
六、申請專利範圍

與式V之β-氫硫基丙酸



(V)

得到式Ia之硫烯醇化合物，



(Ia)

且若其中 W_1 與 W_2 形成環時，則進一步由該式Ia化合物硫烯醇化合物脫水環化，而得式Ib1之四氫苯并噻喃化合物，其中Z為O，且若Z為 NOR_8 時，則進一步由該四氫苯并噻喃化合物與煙酰胺 H_2NOR_8 或其鹽反應，而得式Ib2化合物，其中Z為 NOR_8 。

4. 一種製備式III化合物的方法，

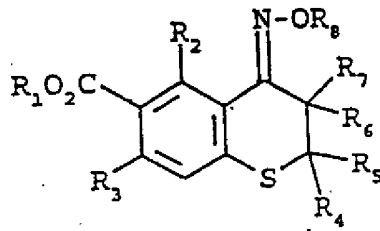
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

條

六、申請專利範圍



(III)

其中R₁及R₂為C₁-C₄烷基；

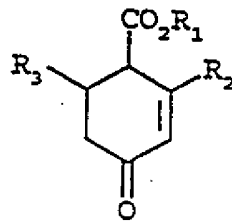
R₃為氫或C₁-C₄烷基；R₄、R₅、R₆及R₇各為獨立之氫；且

R₈為氫、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵烷基；或

其立體異構物，

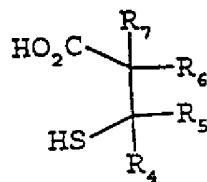
該方法包括下列步驟：

a) 縮合式IV之酯



(IV)

與式V之β-氫硫基丙酸



(V)

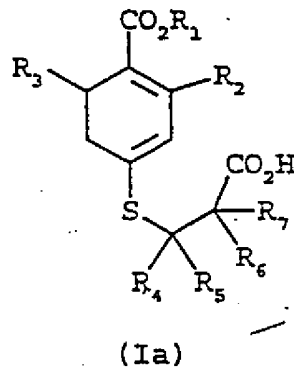
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

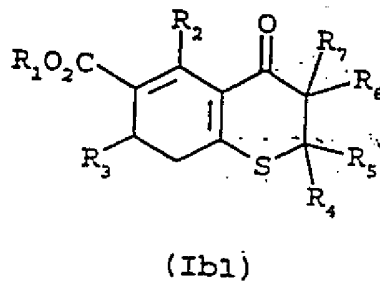
訂

六、申請專利範圍

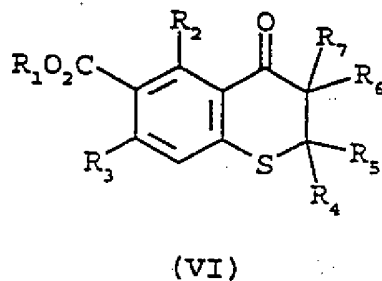
而得式Ia之硫烯醇中間化合物



b) 脫水環化該硫烯醇中間物，以得式Ib1之4-氧-四氫苯并噻喃中間化合物



c) 芳構化步驟(b)之4-氧-四氫苯并噻喃，以得式VI之4-氧-二氫苯并噻喃中間物



並由該4-氧-二氫苯并噻喃中間物與煙氧胺 H_2NOR_8 或其鹽反應；或由步驟(b)之4-氧-四氫苯并噻喃中間物

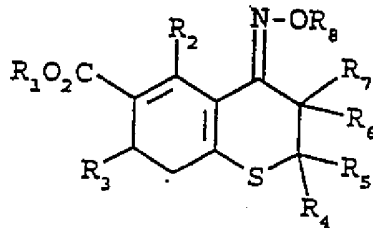
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

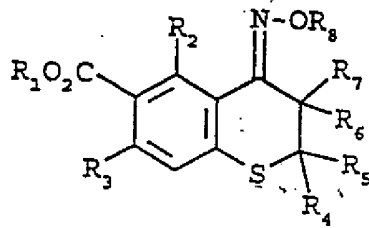
六、申請專利範圍

與煙氨酸 H_2NOR_8 或其鹽反應，以得式 Ib2 之 4-肟-四氫苯并噻喃中間化合物



(Ib2)

並芳構化該 4-肟-四氫苯并噻喃中間物，以得式 III 之產物化合物



(III)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 如前述定義。

5. 根據申請專利範圍第 3 或第 4 項之方法，其中該縮合反應係在有縮合溶劑及酸觸媒之存在下進行。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中該縮合反應係在脫水劑存在下或共沸排除水下進行。
7. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中之縮合溶劑係選自：甲苯、苯、鹵苯及二甲苯，而酸觸媒係選自：硫酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、對甲苯磺酸吡啶鎊鹽、甲磺酸吡啶鎊鹽及三氟化硼。
8. 一種製備除草性式 VII 化合物之方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

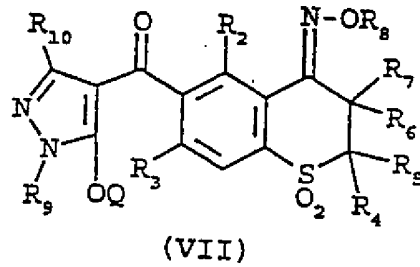
訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

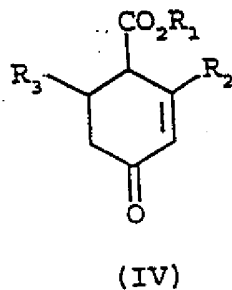
訂

六、申請專利範圍



其中R₂及R₉各為獨立的C₁-C₄烷基；
 R₃為氫或C₁-C₄烷基；R₄、R₅、R₆及R₇各為獨立的
 氫；
 R₁₀為氫或C₁-C₄烷基；
 R₈為氫、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵烷基；
 Q為H或SO₂R₁₁；且
 R₁₁為C₁-C₆烷基或苯基，視情況以一到三個鹵素、硝
 基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基取代；或
 其立體異構物或互變異構物，
 該方法包含下列步驟：

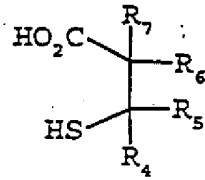
a) 縮合式IV之酯



與式V之β-氫硫基丙酸

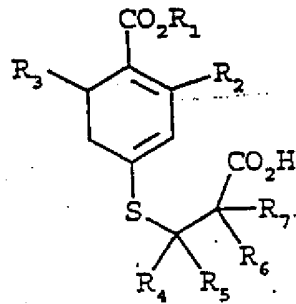
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



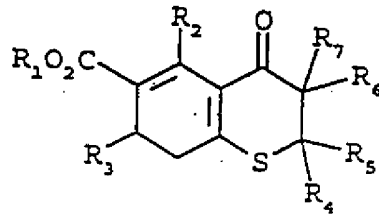
(V)

而得式Ia之硫烯醇中間化合物



(Ia)

b) 脫水環化該硫烯醇中間物，以得式Ib1之4-氧-四氫苯并噻喃中間化合物



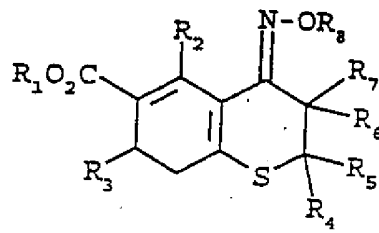
(Ib1)

c) 由該4-氧-四氫苯并噻喃與煙氧胺 H_2NOR_8 或其鹽反應，以得式Ib2之4-肟-四氫苯并噻喃中間化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

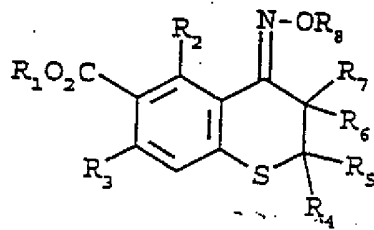
訂

六、申請專利範圍



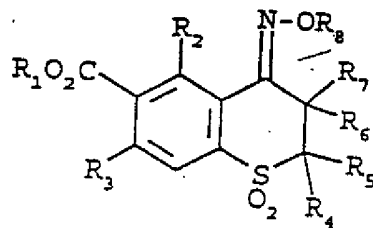
(Ib2)

d) 芳構化該4-肟-四氫苯并噻喃中間物，以得式III之4-肟-二氫苯并噻喃中間化合物



(III)

e) 氧化該二氫苯并噻喃中間物，以得式VIII之1,1-二氧-二氫苯并噻喃中間化合物



(VIII)

f) 水解該式VIII中間物，以得對應的式IX之1,1-二氧-4-肟-二氫苯并噻喃-6-羧酸

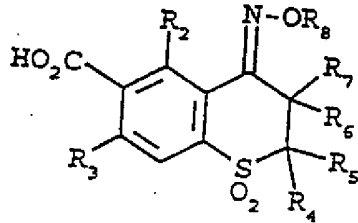
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

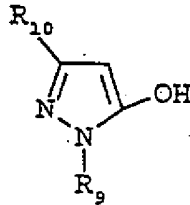
結

六、申請專利範圍



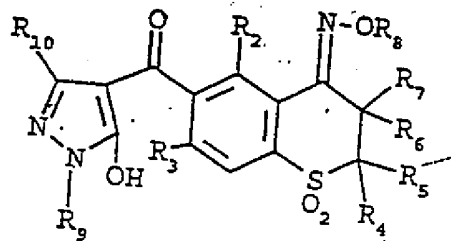
(IX)

g) 由該二氫苯并噻喃-6-羧酸中間物與式X 5-羥吡唑



(X)

在脫水劑及鹼存在下反應，以得所須之式VII除草性化合物二氫-6-[(5-羥吡唑-4-基)羰基]-苯并噻喃，其中Q為氫(VIIa)

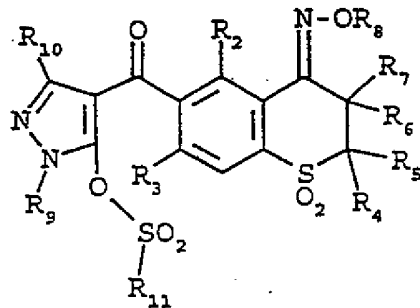


(VIIa)

並視情況

h) 由該二氫-6-[(5-羥吡唑-4-基)羰基]-苯并噻喃化合物與磺醯氯 $R_{11}SO_2Cl$ 反應，得到式VII除草性化合物，其中Q為 SO_2R_{11} (VIIb)

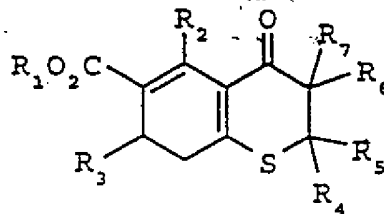
六、申請專利範圍



(VIIb)

且其中 R_1 為 C_1-C_4 烷基，且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如前述定義。

9. 一種純化及分離式Ib1化合物之方法



(Ib1)

其中 R_1 及 R_2 各為獨立之 C_1-C_4 烷基；且

R_3 為氫或 C_1-C_4 烷基； R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各為獨立之氫；

該方法包括由該化合物經含異丙醇及庚烷之混合物處理，得到含結晶固體的混合物，並過濾該產生的混合物。

10. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中溶劑混合物為體積比約1:1之異丙醇:庚烷。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

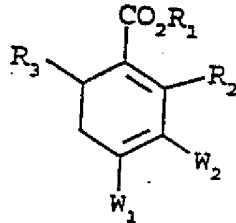
訂

六、申請專利範圍

修正
本(第5頁)目
補充

公告本

1. 一種式I化合物

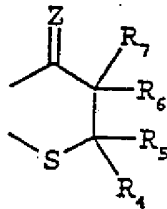


(I)

其中 R_1 及 R_2 各為獨立之 C_1 - C_4 烷基；

W_1 為 $-\text{SCR}_4\text{R}_5\text{CR}_6\text{R}_7\text{COOH}$ ；

W_2 為氫，或 W_1 與 W_2 及其相連的碳形成環，其中 W_1 及 W_2 代表



R_3 為氫或 C_1 - C_4 烷基； R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各為獨立的氫；

Z 為氧或 NOR_8 ；且

R_8 為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；或

當 Z 為 NOR_8 時，為其立體異構物。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_3 、 R_4 、

R_5 、 R_6 及 R_7 為氫， R_1 為甲基或乙基，且 Z 為 NOR_8 。

3. 一種製備式I化合物的方法

專利委員明示，本修正本係是否變更原實質內容

經濟部中央標準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