

公告本

| | |
|------|--------------------------------|
| 申請日期 | 85.4.19 |
| 案 號 | 85104660 |
| 類 別 | 07c 233/01, 07D 213/36, 521/00 |

Int. Cl. 6

A4
C4

426656

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|---------------|---------------|--|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | N-經取代之順-N-丙烯基-乙醯胺及其之製法 |
| | 英 文 | N-substituted cis-N-propenyl-acetamides, and process for their preparation |
| 二、發明 人 | 姓 名 | 萊 瑞 哈 Reinhard Lantzsch |
| | 國 籍 | 德國籍 |
| 住、居所 | 住、居所 | 德國胡伯泰區安布斯路51號 Am Buschhüuschen 51, 42115 Wuppertal, Germany |
| | 代 表 人 姓 名 | 白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Klaus Reuter) |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft |
| | 國 籍 | 德國籍 |
| 住、居所 (事務所) | 住、居所 (事務所) | 德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany |

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

426656

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC分類： |

A6
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：西元1995年 案號：195 21 588.8 有 無主張優先權
6月14日

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

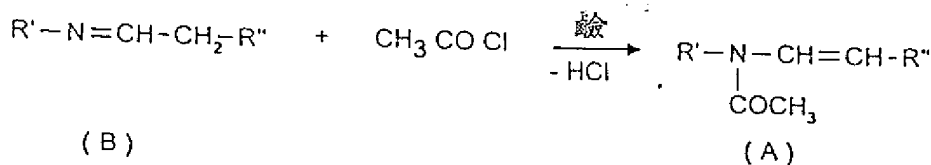
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明涉及可用作製備農業用化學活性化合物的中間體的新的N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺類及其製備方法。

已有披露式(A)N-鏈烯基乙醯胺如下獲得：使式(B)亞胺與乙酸酐或乙醯氯按下反應式反應，若合適，反應在酸接受劑存在下進行：

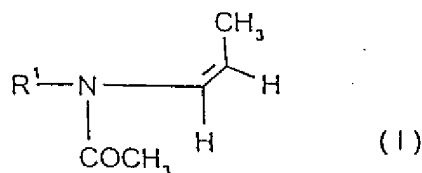


(參見J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1984, 1173-82 和EP-A 0546418)。

然而該方法得到相應的反式衍生物；順式衍生物的製備方法尚未有描述。

本發明涉及

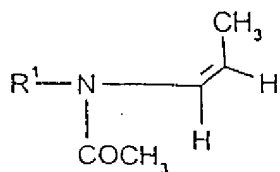
1) 式(I)新的N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺



式中R¹代表在各種情況下均可任選地被取代的烷基、-C(烷基)₂-鏈烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基或雜芳基烷基；

2) 式(I)N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺的製備方法，式(I)如下：

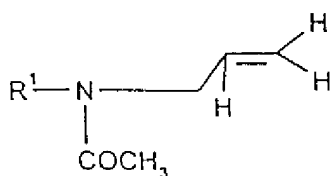
五、發明說明(2)



(I)

式中R¹代表在各種情況下均可任選地被取代的烷基、
-C(烷基)₂-鏈烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳
烷基或雜芳基烷基；

所述方法的特徵在於：將式(II)乙醯胺用強鹼。若合適
，在稀釋劑存在下異構化，所述式(II)如下：

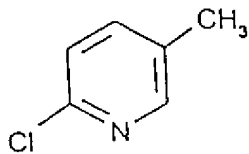


(II)

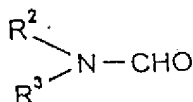
式中R¹的定義同上；和

3)式(I)N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺通過借助於

"Vilsmeier試劑"即與式(III)甲醯胺衍生物和氯化劑的
反應在製備式(IV)2-氯-5-甲基吡啶方面的應用，所述
反應在20-150°C之間的溫度，若合適，在稀釋劑存在下
進行；所述式(IV)和式(III)如下：



(IV),



(III),

五、發明說明 () Amended Pages of the Chinese Specification - (Encl. II)
(89年10月3日修正並送呈)
(Submitted on October 3, 2000)

式中R²和R³相同或不同，代表烷基或環烷基，或一起代表烷烴二基。

令人驚訝的是，雖然迄今已有人描述了使用羰基鐵作為重排催化劑（參見例如J. Chem. Soc. Perkin Trans, II, 1973, 第1954-1957頁）的光化學反應的類似的異構化方法，但新的式(I) N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺可用本發明方法以簡便的方式的非常好的收率獲得。因此，按照本發明的方法尤其適於在工業規模上製備，這對在先技術是個有價值的補充。

式(I) N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺用於製備2-氯-5-甲基吡啶。

優選用本發明方法製備的式(I)化合物是式中取代基如下定義的化合物：

R¹ 代表可任選地被C₁-C₂ 烷氧基取代的C₁-C₆ 烷基；或代表1-丁烯-4-基，2-丁烯-4-基；丙炔基或丁炔基；或代表環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環丙基甲基，環丁基甲基，環戊基甲基或環己基甲基；或代表苄基，苄基乙基，苄基丙基，萘基甲基，噻吩基甲基或吡啶基甲基，它們各自均可任選地被相同的或不同的取代基單取代至三取代，在所有情況下均可提及的取代基是鹵素、C₁-C₄ 烷基和C₁-C₄ 烷氧基。

特別優選用本發明方法製備的式(I)化合物是式中取代基如下定義的化合物：

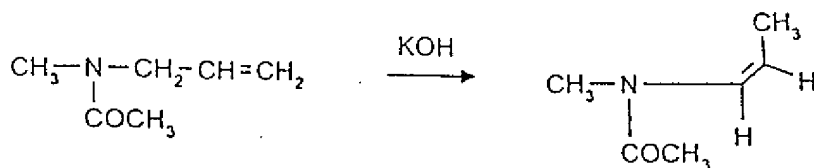
R¹ 代表甲基，乙基，正或異丙基，和正、異、第二或第

五、發明說明(4)

三丁基，它們均可任選地被甲氧基或乙氧基取代；或代表苜基或苜基乙基，它們各自均可任選地被相同的或不同的取代基單取代或雙取代，可提及的取代基是氟，氯，溴，甲基，乙基，正或異丙基，正、異、第二或第三丁基，甲氧基如乙氧基；或代表環己基或吡啶甲基。

在普通術語或優選範圍中的基團的上述定義均適用於式(I)終產物，同樣適用於該製備所需的原料。

如果例如將N-甲基-N-烯丙基乙醯胺用作原料並將氫氧化鉀用作鹼，則按照本發明的方法的反應過程可用下面的反應式表示：



式(II)給出了在用於製備式(I)化合物的本發明方法中用作原料的乙醯胺類的總定義。在式(II)中，R¹ 優選或特別優選具有上面關於作為優選的或特別優選的式(I)新化合物的R¹ 的描述中已經述及的那些意義。

式(II)乙醯胺是已知的和/或可用本身已知的方法(參見例如DE-OS(德國公開說明書)2334632或J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1993, 2344)來製備。

按照本發明的異構化在強鹼存在下進行。所述強鹼包括例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰，氫氧化鈉或氫氧化

五、發明說明(5)

鉀，還包括醇的鹼金屬鹽，例如甲醇鈉、乙醇鈉、異丙醇鈉、正丁醇鈉、第二丁醇鈉、第三丁醇鈉、正丁醇鉀、第二丁醇鉀或第三丁醇鉀。

若合適，按照本發明的異構化在稀釋劑存在下進行。適宜的稀釋是惰性的且最好是非質子的極性溶劑，尤其包括醚類，例如甲基第三丁基醚、甲基第三戊基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙氧基甲烷、乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚，還包括腈類，例如乙腈、丙腈、苄腈或丁腈，還包括醯胺類，例如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二乙基甲醯胺、二環己基甲醯胺、二丁基甲醯胺、乙醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基-E-己內醯胺，脲類，例如四甲基脲，亞脲類和脲類，例如二甲亞脲或四氫噁吩脲。

在進行本發明的異構化時，反應溫度可在相當寬的範圍內變動。一般來講，根據所用的鹼和/或可任選使用的溶劑，該過程在 $-20\sim+150^{\circ}\text{C}$ 、最好是 $0\sim100^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度進行，以實現足夠高的反應速率。

為進行按照本發明的異構化，每莫耳式(II)乙醯胺一般使用 $0.01\sim 2\text{mol}$ 、尤其是 $0.05\sim 1\text{mol}$ 之間量的鹼。

後處理可按習知方法用水來進行。在將鹼中和後，將混合物用適當的溶劑萃取。化合物可用蒸餾法純化。若使用催化量的鹼而不使用溶劑或使用適宜於下一步驟的溶劑，則化合物可不經分離和純化直接進一步反應得到式(IV)2-氯-5-甲基吡啶。

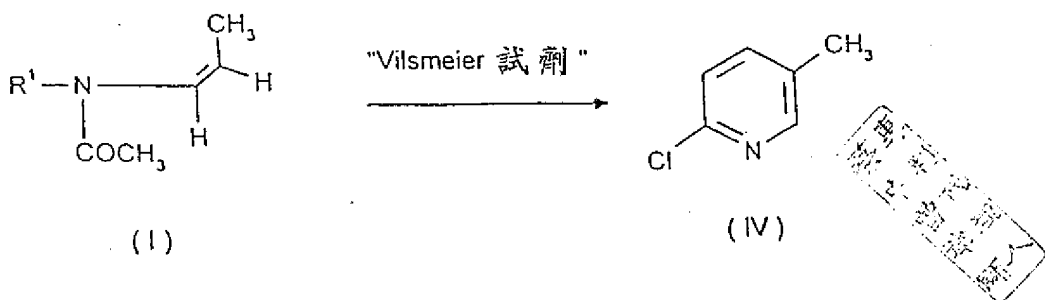
可用按照本發明的異構化法製備的式(I)N-取代的順-

五、發明說明(6)

N-丙烯基乙醯胺可以通過與式(III)甲醯胺衍生物和氯化劑反應製得式(IV)2-氯-5-甲基吡啶。

可如此製備的2-氯-5-甲基吡啶可用作殺蟲劑的中間體(參見例如EP-A 0163855)。

令人驚訝的是，用該途徑可以簡便的方式和良好的收率獲得2-氯-5-甲基吡啶，儘管式(I)N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺中的取代基的空間排例似乎對於吡啶環化並不適宜：



式(III)給出了也被用作製備式(IV)化合物2-氯-5-甲基吡啶的原料的甲醯胺衍生物的總定義。在式(III)中，R²和R³相同或不同，最好代表具有1-6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，例如特別是甲基，乙基，正或異丙基或者正、異、第二或第三丁基；還代表具有3-6個碳原子的環烷基，例如特別是環戊基或環己基；以及一同代表具有2-6個碳原子的烷烴二基，例如特別是丁烷-1,4-二基或戊烷-1,5-二基。

可提及的式(III)甲醯胺衍生物的實例是：N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二乙基甲醯胺，N,N-二丙基甲醯胺，N,N-二丁基甲醯胺，N-環己基-N-甲基甲醯胺，N,N-二環己基甲醯

五、發明說明(7)

胺。

式(III)甲醯胺衍生物是公知的有機合成用化學製品。

製備式(IV)2-氯-5-甲基吡啶的方法用氯化劑來實施。

習知氯化劑可用於此目的，例如磷醯氯，氯化磷(V)，光氣，草醯氯，亞硫醯氯，全氯丁醯氯，二氯苯並間二氧雜環戊烯(dichlorobenzodioxol)，氯化N,N-二甲基-氯甲基亞胺(immonium)或氯化N,N-二乙基-氯甲基亞胺。

實施製備式(IV)2-氯-5-甲基吡啶的方法的適宜的稀釋劑是習知有機溶劑，尤其包括脂族、脂環族或芳族可任選地被鹵代的烴類，例如氣油、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、石油醚、己烷、環己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷；醚類，例如乙醚、異丙醚、二氧六環、四氫呋喃或乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚；腈類，例如乙腈、丙腈或丁腈；醯胺類；例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基N-甲醯苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷醯三胺；亞磺類，例如二甲亞磺，和磺類，例如四氫噻吩磺。

在進行式(IV)2-氯-5-甲基吡啶的製備時，反應溫度可在相當寬的範圍內變動。一般來講，該過程在-30~+150°C、最好在-10~+120°C之間的溫度進行，起始階段最好在-10~+40°C之間進行，而後續階段在+20~120°C之間進行。然而還可以直接在高溫下進行該過程並就地製備"Vilsmeier試劑"。

該過程在大氣壓下進行。但也可以在加壓或減壓、一般是在0.1~10巴之間的壓力下進行。

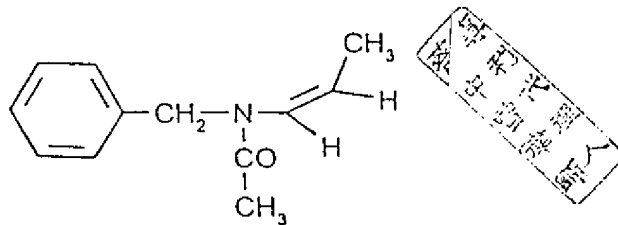
五、發明說明(8)

為實施式(IV)2-氯-5-甲基吡啶的製備方法，每莫耳式(I)N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺一般使用在1~10mol之間、最好是在1.5~5.0mol之間、特別是在2.0~4.0mol之間的氯化劑和在1~10mol之間、最好是在2.0~4.0mol之間的式(III)甲醯胺衍生物。

後處理按習知方法進行。

製備實施例

實施例 1



(鹼：第三丁醇鉀；溶劑：1,2-二甲氧基乙烷)

將9.47g (0.05mol) N-苄基-N-烯丙基乙醯胺溶於50ml乾燥的1,2-二甲氧基乙烷中。在保護性氣體下於20°C加入5.6g (0.05mol)第三丁醇鉀。反應放熱，並且溶液的顏色變成暗紅色。將混合物在攪拌下於40°C加熱1小時，加入冰水，並將pH調至7。將混合物用二氯甲烷萃取三次後，將合併的有機相乾燥並濃縮。

得到9.3g紅色油狀物，經球管蒸餾(套管溫度150°C，0.5毫巴)進行純化。

獲得8.3g(收率：87.6%)折射率=1.535的順-N-苄基-N-丙烯基乙醯胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d in ppm): 1.42-1.45 (dd, CH_3),

五、發明說明(9)

2.05 (s, CH₃), 4.63 (s, CH₂), 5.47-5.52 (m, CH),
5.97-6.00 (dd, CH), ~7.3 (m, 5H).

(鹼：氫氧化鉀；溶劑：二甲亞砜)

將9.47g (0.05mol) N-苄基-N-烯丙基乙醯胺溶於30ml
二甲亞砜中，加入0.28g (0.005mol)氫氧化鉀。將混合物
於室溫攪拌24小時。將大部分溶劑真空蒸出，加入冰水，
並將pH調至中性。按上述進行後處理。

得到9.1g (未蒸餾)；含量：91.3%，相當於87.7%的收
率。

(鹼：氫氧化鉀；溶劑：無)

將9.47g (0.05mol) N-苄基-N-烯丙基乙醯胺和0.66g
(0.01mol)氫氧化鉀粉(85%)在攪拌且無溶劑存在的條件下
於80°C加熱1小時。將混合物冷卻，加入冰水，並將pH用
稀鹽酸調至8。將混合物用二氯甲烷萃取3次。將有機相
合併，乾燥，並減壓蒸出(旋轉蒸發器)溶劑。

得到9.1g橙色油狀物，N-苄基-N-順丙烯基乙醯胺的含
量為87.5% (GC)，若需要，可將其用蒸餾法進一步純化。

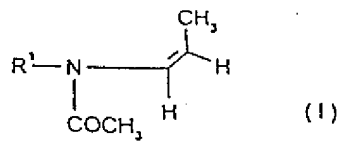
類似於實施例1並按照製備通法說明，還可以獲得下表
所列的其它實施例的式(I)化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

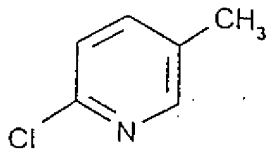
訂

五、發明說明(10)



| 實施例序號 | R ¹ | 物理常數 |
|-------|--|--------------------------------------|
| 2 | CH ₃ | n _D ²⁰ = 1.462 |
| 3 | n-C ₄ H ₉ | n _D ²⁰ = 1.470 |
| 4 | t-C ₄ H ₉ | n _D ²⁰ = 1.465 |
| 5 | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ - | n _D ²⁰ = 1.471 |
| 6 | | n _D ²⁰ = 1.487 |
| 7 | | n _D ²⁰ = 1.561 |

2-氯-5-甲基吡啶(IV)的製備

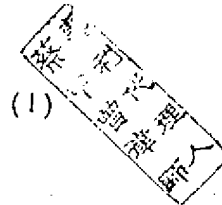
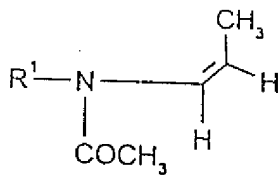


將10.4g (含量：91.3%，0.05mol) 順-N-苄基-N-丙烯基乙醯胺溶於25ml乙腈中。然後加入11g (0.15mol) 二甲基甲醯胺，隨後在冷卻下於20-25°C滴加19g (0.15mol) 草醯氯。接著將混合物回流18小時，冷卻，並真空蒸出溶劑。將反應產物與冰水一同攪拌，並用二氯甲烷萃取3次。將有機相合併，乾燥並濃縮。

得到11.8g澄清的液體；該2-氯-5-甲基吡啶可通過蒸餾被純化，含量47%。收率：86.9%。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：N-經取代之順-N-丙烯基-乙醯胺及其
之製法)

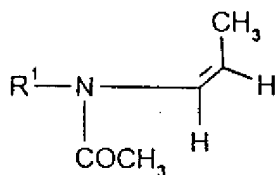
本發明涉及式(I)新的N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺、其製備方法以及它們在製備2-氯-5-甲基吡啶方面的用途；所述式(I)如下，式中R¹代表在各種情況下均可任選地被取代的烷基、-C(烷基)₂-鏈烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基或雜芳基烷基。



(1)

英文發明摘要 (發明之名稱：N-substituted cis-N-propenyl-acetamides and process for their preparation)

The present invention relates to new N-substituted cis-N-propenyl-acetamides of the general formula (I)



(1)

in which

R¹ represents in each case optionally substituted alkyl, -C(alkyl)₂-alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl or hetarylalkyl;

a process for their preparation, and their use for the preparation of 2-chloro-5-methylpyridine.

89.10.03 修正
年 月 日 補充

426656

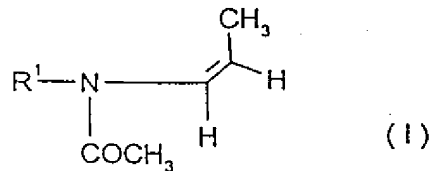
A8
B8
C8
D8

公告本

六、申請專利範圍

第 85104660 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 85104660
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - (Encl. I)
(89年10月3日送呈)
(Submitted on October 3, 2000)

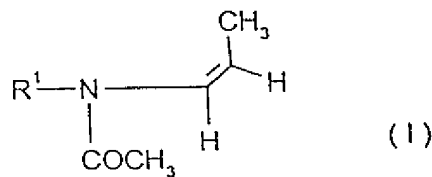
1. 一種如通式(I)之 N-經取代的順-N-丙烯基乙醯胺



其中

R¹ 表 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 Ar-C₁₋₄ 烷基，其中 Ar 為苯基或經氯取代之吡啶基。

2. 一種製備如通式(I)之 N-經取代的順-N-丙烯基乙醯胺的方法

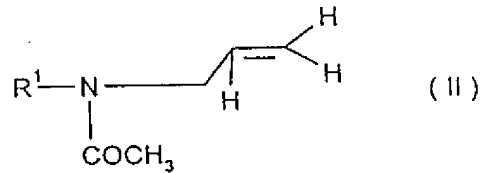


其中

R¹ 表 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 Ar-C₁₋₄ 烷基，其中 Ar 為苯基或經氯取代之吡啶基，

六、申請專利範圍

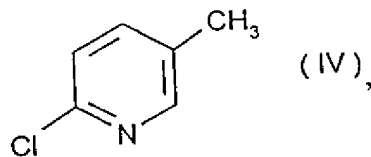
其特徵係在於使用強鹼，倘適當，於稀釋劑之存在下，將通式(II)之乙醯胺異構化



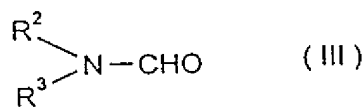
其中

R^1 係具有上述之定義。

3. 一種製備如式(IV)之 2-氯-5-甲基-吡啶的方法



其特徵係在於 20 至 150°C 之溫度下，倘適當，於稀釋劑之存在下，將根據申請專利範圍第 1 項之通式(I) N-經取代的順-N-丙烯基乙醯胺與通式(III)之甲醯胺衍生物反應



其中

R^2 與 R^3 係相同或不同，且表 C_{1-4} 烷基，

並再與氯化劑反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 () Amended Pages of the Chinese Specification - (Encl. II)
(89年10月3日修正並送呈)
(Submitted on October 3, 2000)

式中R²和R³相同或不同，代表烷基或環烷基，或一起代表烷烴二基。

令人驚訝的是，雖然迄今已有人描述了使用羰基鐵作為重排催化劑（參見例如J. Chem. Soc. Perkin Trans, II, 1973, 第1954-1957頁）的光化學反應的類似的異構化方法，但新的式(I) N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺可用本發明方法以簡便的方式的非常好的收率獲得。因此，按照本發明的方法尤其適於在工業規模上製備，這對在先技術是個有價值的補充。

式(I) N-取代的順-N-丙烯基乙醯胺用於製備2-氯-5-甲基吡啶。

優選用本發明方法製備的式(I)化合物是式中取代基如下定義的化合物：

R¹ 代表可任選地被C₁-C₂ 烷氧基取代的C₁-C₆ 烷基；或代表1-丁烯-4-基，2-丁烯-4-基；丙炔基或丁炔基；或代表環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環丙基甲基，環丁基甲基，環戊基甲基或環己基甲基；或代表苄基，苄基乙基，苄基丙基，萘基甲基，噻吩基甲基或吡啶基甲基，它們各自均可任選地被相同的或不同的取代基單取代至三取代，在所有情況下均可提及的取代基是鹵素、C₁-C₄ 烷基和C₁-C₄ 烷氧基。

特別優選用本發明方法製備的式(I)化合物是式中取代基如下定義的化合物：

R¹ 代表甲基，乙基，正或異丙基，和正、異、第二或第

89.10.03 修正
年 月 日 補充

426656

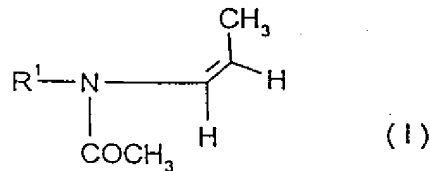
A8
B8
C8
D8

公告本

六、申請專利範圍

第 85104660 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 85104660
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - (Encl. I)
(89年10月3日送呈)
(Submitted on October 3, 2000)

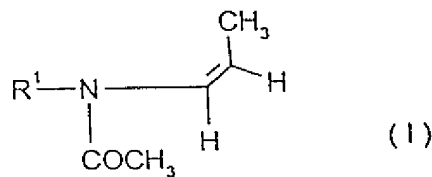
1. 一種如通式(I)之 N-經取代的順-N-丙烯基乙醯胺



其中

R¹ 表 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 Ar-C₁₋₄ 烷基，其中 Ar 為苯基或經氯取代之吡啶基。

2. 一種製備如通式(I)之 N-經取代的順-N-丙烯基乙醯胺的方法



其中

R¹ 表 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 Ar-C₁₋₄ 烷基，其中 Ar 為苯基或經氯取代之吡啶基，