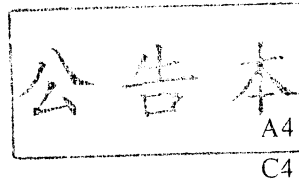


申請日期	89. 8. 8.
案 號	89115906
類 別	C07C 45/00



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	用於製備醯化 1,3-二羰基化合物之方法
	英 文	PROCESS FOR THE PREPARATION OF ACYLATED 1,3-DICARBONYL COMPOUNDS
二、發明 創作人	姓 名	凱文.寇波拉
	國 籍	美國
	住、居所	美國,路易斯安那州 70808,巴頓魯治,路易斯安那州立大學大道 437 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	先正達合夥公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士,4058 巴賽爾城,黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	1.可妮莉亞 艾賓格 左德 2.福拉維歐 比翁

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美國（地區）申請專利，申請日期：1999.08.10. 案號：09/371,181，☒有 ☐無主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(一)

發明領域

本發明係關於經由對應烯醇酯類之重排來製備醯化 1,3-二羰基化合物的方法。本發明亦關於該醯化 1,3-二羰基化合物之對應互變異構物化合物的製備方法。

發明背景

在專利和期刊文獻中已經有報導過某些烯醇酯類的重排可得到一種醯化 1,3-二羰基化合物，其中揭示到某些類型的催化劑有助於該重排反應。已揭示的一些催化劑為 2 莫耳濃度的氯化鋁、4-二甲基胺基吡啶、胺基吡啶衍生物、N-烷基咪唑衍生物、熔融醋酸鈉、路易士酸及氰化物源。參見 US 專利 4,695,653 及其中所提及與討論的參考文獻。

發明摘要

令人驚訝地，現在已發現到一種疊氮化物催化劑/試劑可用來幫助烯醇酯類重排，而形成對應之醯化 1,3-二羰基化合物及/或該醯化 1,3-二羰基化合物的對應互變異構物形式（有關醯化”1,3-二羰基化合物”或其他類似描述詞如”環己二酮衍生物”等等之語義應包括互變異構物形式，除非另有指定）。由本揭示方法所製得之醯化 1,3-二羰基化合物本身適合作為農用化學品（如殺蟲劑、除草劑等等），或可用來作為製備有效農用化學品的中間物。用於本發明之疊氮化物催化劑/試劑系統有超越先前所用者的優點。催化劑（如二甲基胺基吡啶）必須要回收。氰化物催化劑及試劑會產生污染生產線的氰化氫。本發明之疊氮化物催化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (2)

劑及試劑有個優點：它們在酸化之後生成可分解成氮的氫氮酸 (hydrozoic acid)。本發明在先前伴隨醯化 1,3-二羰基化合物的製備克服了對於某些昂貴催化劑/試劑回收與廢料處理系統的需要。

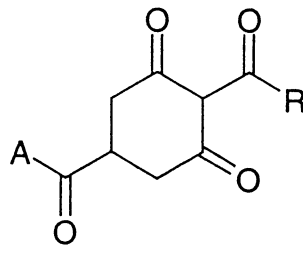
發明詳細說明

本發明之一具體實施例為製備一種醯化環狀 1,3-二羰基化合物或其互變異構物的方法，包括重排其對應烯醇酯的步驟，其中該重排係在一種鹼金屬疊氮化物存在下進行。該醯化環狀 1,3-二羰基化合物為 1,3-環己二酮類，其環己烷環之 2-位被一個醯基取代。本方法之起始物質烯醇酯化合物為 1,3-環己二酮類的 O-醯基烯醇酯。

本發明之另一方面為本方法，其中該重排係在下列物質存在下進行：

- (a) 一種催化劑量之鹼金屬疊氮化物和一種莫耳濃度過量（對於烯醇酯而言）的鹼；或
- (b) 一種化學計算量（對於烯醇酯而言）之鹼金屬疊氮化物和一種催化劑量之相轉移催化劑。

本發明之另一具體實施例為製備分子式 (I) 化合物及其互變異構物的方法：



其中：

R 是一個 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₆ 環烷基或苯基，其中該苯環係未經取代或經 1 至 3 個選自下列基群之基團取代：鹵素、

五、發明說明 (7)

C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷基、硝基或氰基；

A 是 $-OR_2$ 、 $-SR_2$ 或 $-NR_3R_4$ 基；

R_2 、 R_3 和 R_4 各為獨立的氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_{10} 烷氧基烷基、 C_2-C_{10} 烷基硫代烷基；未經取代或經鹵素、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基硫基取代之 C_3-C_6 烯基； C_3-C_6 炔基；苯基， C_6-C_{20} 烷芳基或 C_6-C_{20} 芳烷基，其中該苯環係未經取代或經一至三個選自下列基群之基團取代：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷基、硝基或氰基；或

R_3 與 R_4 ，以它們所接的氮原子連接在一起，形成一個 5 或 6 元雜環系統，其環上可包含一額外的氧或硫原子；及其鹽。該方法包括重排對應烯醇酯的步驟，其中該重排係在一種鹼金屬疊氮化物的存在下進行。

在上述定義中，烷基包括直鏈基與支鏈基二者，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、及較高碳數基的立體異構物。烯基和炔基亦包含直鏈基與支鏈基，例如：乙烯基、烯丙基、甲代烯丙基、丁烯基、甲基丁烯基與二甲基丁烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、甲基丁炔基及二甲基丁炔基、及較高碳數基之立體異構物。

“環烷基”係指包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基的基群。

“芳基”可指非芳香雜環系統或芳香雜環系統。“烷芳基”係指經一或多個烷基取代之芳基。“芳烷基”則係指經一或

五、發明說明 (4)

多個芳基取代之烷基。

鹵素是氟、氯、溴或碘。

環上可含一額外氧或硫原子之 5-或 6-元雜環系統 - NR_3R_4 包括芳香環與非芳香環系統，例如包括：吡咯、吡咯烷、吡啶、派啶、嗎啉或硫代嗎啉。這些環亦可經例如一至三個選自下列基群之基團取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、硝基或氰基。

分子式 I 之環己二酮衍生物有良好的除草與調節植物生長的性質。

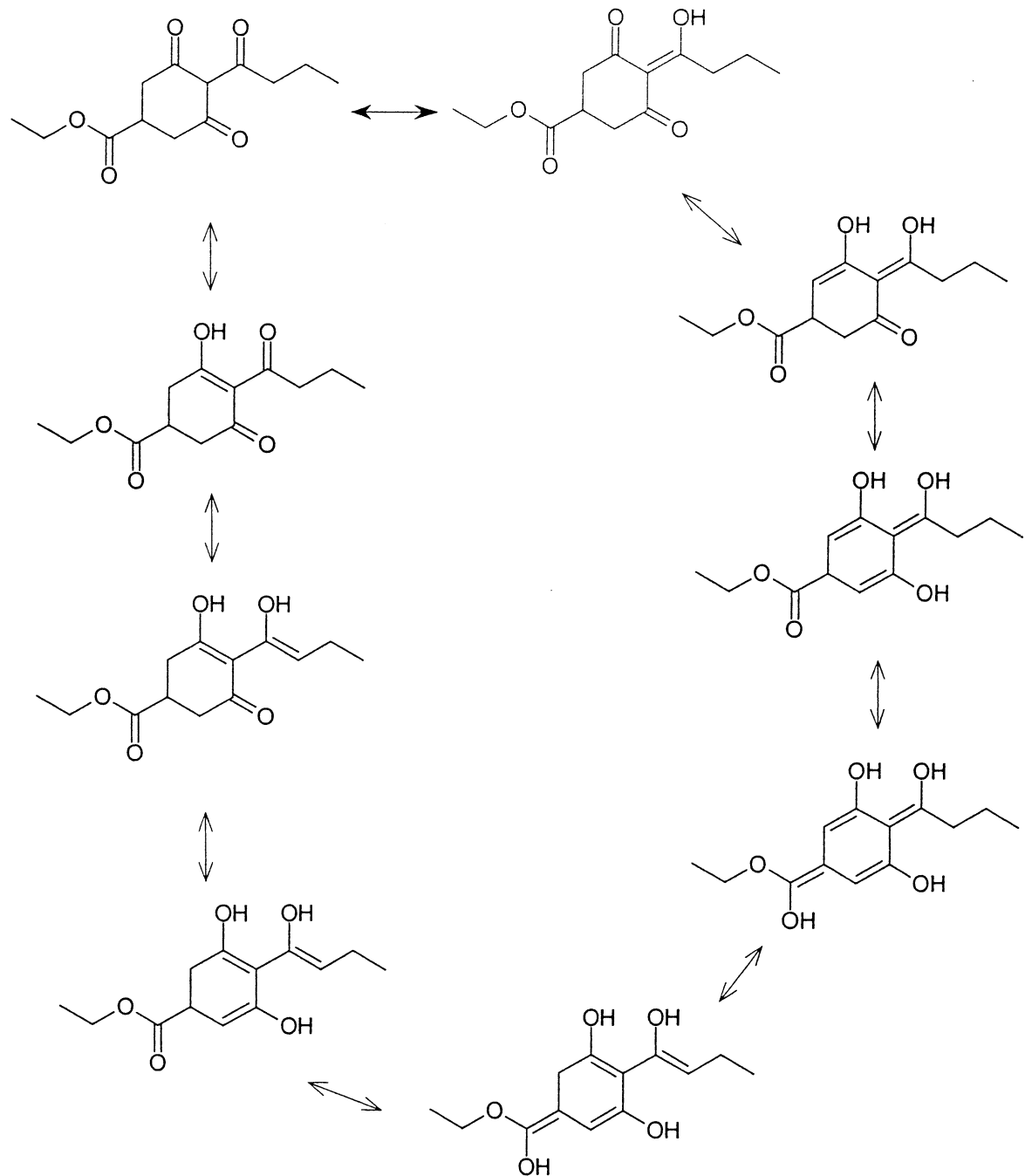
互變異構現象是異構現象的一種，其中氫原子的遷移造成二或多種結構，稱為互變異構物。分子式 I 之環己二酮衍生物可以不同的互變異構形式來得到。例如：4-丙醯基-3,5-環己二酮-1-羧酸甲酯可以 4-（丙基-1-羥次甲基）-3,5-環己二酮-1-羧酸甲酯的互變異構物形式及其他互變異構物形式來得到（參見例如下列的互變異構現象圖式）：
互變異構現象圖式：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(5)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

在本製備分子式 I 環己二酮之方法中所使用的鹼金屬疊氮化物包括例如：疊氮化鋰、疊氮化鈉、疊氮化鉀及疊氮化銫。鹼金屬疊氮化物作用可為一種單獨催化劑或額外地作為一種鹼基試劑。當鹼金屬疊氮化物作用為催化劑時，則必須使用額外的鹼試劑。亦可以充足份量使用鹼金屬疊氮化物，如此其可額外地作為一種本方法的鹼試劑。在任一情況中皆可使用相轉移催化劑來增強鹼金屬疊氮化物催化劑/鹼的反應性。預計在某些條件下可能會發生陽離子交換，如此一來，幫助重排反應的真正催化或試劑疊氮化物為一種具有不同抗衡陽離子的疊氮化物。

在此所揭示之本發明範疇的建立不應受有關於用來製造最終產物之成分的配位、平衡、反應或酸鹼化學等特定化學理論所限制。

可用於本方法之適用相轉移催化劑包括配位劑，其使陽離子溶解於非極性溶劑中（如冠醚類（如 18-冠醚-6））。相轉移催化劑可用來增加重排的反應速率或者降低驅動反應完全所必需之能量輸入或試劑量。是否使用相轉移催化劑乃取決於對於既定環境與所需方法設計參數（如溶劑系統、溫度、反應時間等）所做之成本/利益分析。

用於本方法之鹼金屬疊氮化物催化劑之較佳量範圍係佔烯醇酯約 5 至 20 莫耳%。然而，可使用更多的鹼金屬疊氮化物，尤其如果疊氮化物係作用為一種試劑鹼時。

本發明之重排方法可在一種溶劑系統存在下進行。適合用於適當烯醇酯重排成分子式 I 環己二酮的溶劑為例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

：甲苯、DMF、丙酮乙腈或其他類似的溶劑系統。該溶劑系統可依是否使用相轉移催化劑而擴展到包含其他習知溶劑。

可用於本方法之適用鹼為有機鹼。較佳之有機鹼包括烷基胺（如三烷基胺）或其他功能上等效的鹼。在適當條件下，可能希望使用例如氨或氫氧化銨作為鹼試劑或其他類似的鹼試劑。該三烷基胺較佳為三（低碳烷基）胺，其每一烷基含 1 至 6、較佳 1 至 4 個碳原子。特別偏好的胺為三乙基胺。再次強調，重要的是要注意鹼金屬疊氮化物或其他鹽類亦可用來作為適用的鹼試劑。

鹼的用量係每莫耳烯醇酯約 1 至 4 莫耳，較佳每莫耳烯醇酯 1 至 2 莫耳。

用於本發明之溫度將因所使用之溶劑系統而限定於某程度，除非該重排係在壓力條件下進行。一般而言，適合重排之溫度條件是從約 20°C 至約 75°C。反應時間依催化劑及所用之方法設計參數而定，可短（亦即在分鐘的程度）或可長（在幾天的程度）。對於室溫下進行的批次方法，反應時間通常範圍從 1 至 24 小時。可能以較短反應時間和較低反應溫度較佳，以避免不利的副反應和試劑或催化劑分解的影響。

藉由在本方法中使用實質上無水的條件以免烯醇酯皂化可改良產物產率。最好，該烯醇酯之重排係在無水中進行。

“實質上無水的條件”係定義為足以進行烯醇酯重排反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

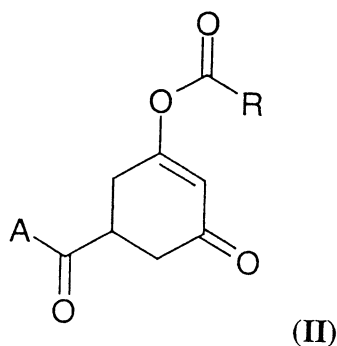
線

五、發明說明 (8)

應成分子式 I 對應環己二酮，而無不利地降低方法效率，同時考慮到獲得適當試劑與反應器設計之成本與獲利的條件。

可用於本發明之環狀烯醇酯起始物質包括在 US 專利 4,693,745 與 4,695,673 中所揭示者，在此以另外參考其全文的方式將其併入本文。該烯醇酯起始物質可由已知程序來製備，或可利用傳統化學知識與適用之市售最終起始物質（如乙醯乙酸甲酯；參見 Yoshimoto et al. CHEMTECH(1989), p. 431-4）來製備（參見 US 專利 4,693,745 與 4,695,673）。鹼金屬疊氮化物催化劑/試劑、鹼試劑、及相轉移催化劑都可從市面上購得、可由已知程序製得、或者可利用傳統化學知識而製得。例如：疊氮化鈉即為一種市售的疊氮化物催化劑/試劑。同樣地，18-冠醚-6 為一種市售的相轉移催化劑。

較佳用於本發明之烯醇酯起始物質具有分子式 II：



其中各變項係如上分子式 I 所定義者。分子式 II 化合物之鹽、立體異構物及互變異構物亦為適用之起始物質。分子式 II 化合物之鹽可經由以適當的鹼處理分子式 II 化合物而

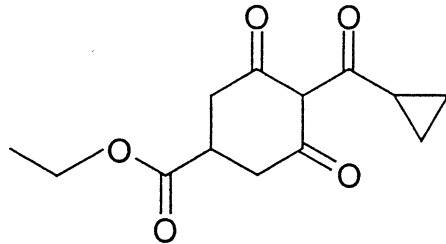
五、發明說明 (9)

得到。適合用來得到鹽的鹼較佳為鹼金屬氫氧化物，鹼土金屬氫氧化物，氫氧化鐵、銅、鎳和鋅，還有氨或四級 C_1 - C_4 烷基銨或 C_1 - C_4 羥基烷基銨等鹼。

下列實施例說明本發明進一步的一些特色，但並非要限制其範疇。在本專利說明書與申請專利範圍全文中若無另外指定，溫度係以攝氏度數表示。

實施例 1

2-環丙醯基-1,3-環己二酮-5-羧酸乙酯之製備



將適當的 O-醯基烯醇酯 (25 克, 0.1 莫耳) (可從 1,3-環己二酮-5-羧酸酯乙酯與環丙醯氯的 O-醯化作用得到)、三乙基胺 (13.4 克, 0.13 莫耳)、二甲基甲醯胺 (2 克, 0.02 莫耳) 及甲苯 (3.5 克, 0.04 莫耳) 與疊氮化鈉 (0.65 克, 0.01 莫耳) 送至一個 200 毫升圓底燒瓶中。該燒瓶配備一個回流用水冷卻冷凝管，並經攪拌。在油浴中加熱該燒瓶至 55°C 為時 3 小時。經重排之產物係經萃取為 TEA 鹽，接著在甲苯存在下用氫氯酸酸化。分離產物/甲苯相，藉蒸發除去溶劑以得到為一種粗製油的 2-環丙醯基-1,3-環己二酮-5-羧酸酯乙酯 (17.6 克黏性油，粗產率 70%)。

實施例 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

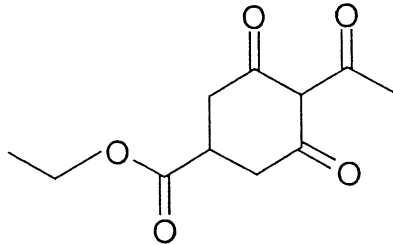
裝

訂

線

五、發明說明 (10)

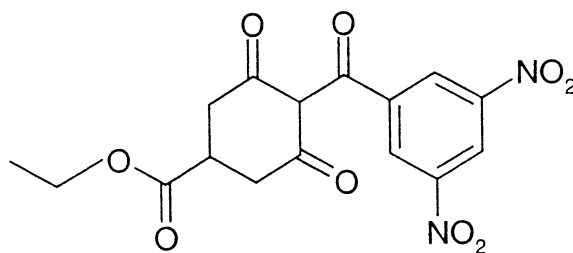
2-乙醯-1,3-環己二酮-5-羧酸酯乙酯之製備



在一圓底燒瓶中裝入適當的 O-醯基烯醇酯 (15 克, 0.066 莫耳) (可由環己-1,3-二酮-5-羧酸乙酯與乙醯氯的醯化作用得到)。將燒瓶架設好準備攪拌, 並將疊氮化鈉 (0.52 克, 0.008 莫耳)、DMF (1.6 克)、甲苯 (2.8 克) 及 TEA (10.7 克, 0.105 莫耳) 添加至其中。在一油浴中加熱該燒瓶至 45°C, 此後的放熱使反應溫度上升至 60°C。冷卻混合物至 30°C 並維持 1 小時而無施予外部的加熱。將反應混合物加至 100 毫升水中, 將水相分離出來並與 20 毫升甲苯混合。然後用 HCl 酸化該溶液至 pH<2。分離甲苯相, 並用二氯甲烷反萃取水性酸。藉由旋轉式蒸發從結合之有機萃取液中除去溶劑, 以得到 2-乙醯-1,3-環己二酮-5-羧酸乙酯產物 (9.6 克黏性油, 粗產率 64%)。

實施例 3

2-(3,5-二硝基苯甲醯基)-1,3-環己二酮-5-羧酸乙酯之製備



五、發明說明 (\)

在一圓底燒瓶中裝入適當的 O-醯基烯醇酯 (15 克, 0.0396 莫耳) (可由環己-1,3-二酮-5-羧酸酯乙酯與 3,5-二硝基苯甲醯氨的醯化作用得到)。將燒瓶架設好準備攪拌, 並將疊氮化鈉 (0.26 克, 0.004 莫耳)、DMF (1 克)、甲苯 (5 克) 及 TEA (4.2 克, 0.041 莫耳) 添加至其中。在油浴中加熱該燒瓶至 45°C, 用 GC 監測起始物質的消失, 一旦反應完全後, 將水 (48.6 毫升) 與甲苯 (7 克) 加至反應混合物中, 接著冷卻至 <10°。分離之後, 用 8 毫升水萃取有機相一次。用甲苯 (2x5.4 克) 反萃取結合之水性萃取液兩次, 而第一份水性/有機溶液係如實施例 2 先行酸化。將含有機相之產物結合在一起, 並用碳酸氫鈉清洗之。藉由旋轉式蒸發除去有機溶劑以得到 2-(3,5-二硝基苯甲醯基)-1,3-環己二酮-5-羧酸乙酯產物 (9.6 克黏性油, 粗產率 64%)。

在上述實施例中所說明之合成變形作用係在無水或實質上無水的條件下進行。在實施例中粗產物係指所分離之物質量和理論上起始烯醇酯可得到的量比較的結果。DMF = 二甲基甲醯胺。18-冠醚-6 = 1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷。TEA = 三乙基胺。

總而言之, 可見本發明大大簡化了製備環 1,3-二羰基化合物的方法。這可藉由在重排對應烯醇酯的方法中使用一種疊氮化物催化劑/試劑系統來達成。疊氮化物催化劑試劑的使用簡化了來自方法之廢料線的檢查與處理。本發明免除了伴隨使用氰化物型催化劑/試劑的成本與毒性。可依

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（2）

比例、程序及物質作各種變化而不違背由下列申請專利範圍所定義之本發明範疇。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

用於製備醯化 1,3-二羰基化合物之方法

本發明係關於一種經由對應烯醇酯類之重排來製備醯化 1,3-二羰基化合物的方法。本發明亦關於該醯化 1,3-二羰基化合物之對應互變異構物化合物的製備方法。

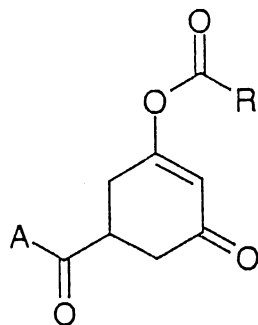
英文發明摘要 (發明之名稱：)

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ACYLATED 1,3-DICARBONYL COMPOUNDS

The present invention relates to a process for preparing acylated 1,3-dicarbonyl compounds by rearrangement of corresponding enol esters. The invention also relates to the preparation of the corresponding tautomer compounds of the acylated 1,3-dicarbonyl compounds.

六、申請專利範圍

1. 一種製備醯化環狀 1,3-二羰基化合物或其互變異構物的方法，其中其對應烯醇酯具有分子式：



及其鹽與互變異構物，其中：

R 是一個 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基，其中該苯環係未經取代或經一至三個選自下列各基所組成群組之基團取代：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、硝基或氰基；

A 是 $-OR_2$ 基；

R_2 是氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_{10} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{10} 烷基硫代烷基；未經取代或經鹵素、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基硫基取代之 C_3 - C_6 烯基； C_3 - C_6 炔基；苯基， C_6 - C_{20} 烷芳基或 C_6 - C_{20} 芳烷基，其中該苯環係未經取代或經一至三個選自下列各基所組成群組之基團取代：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、硝基或氰基；

及其鹽，該方法包括重排該對應烯醇酯的步驟，其中該重排作用係在下列任一物質存在下進行：

- (a) 一種催化劑量之鹼金屬疊氮化物和一種莫耳濃度過量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

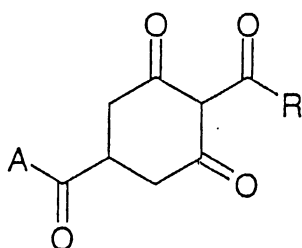
線

六、申請專利範圍

(對該烯醇酯而言)之鹼；或

(b)一種化學計算量(對該烯醇酯而言)之鹼金屬疊氮化合物和一種催化劑量之相轉移催化劑。

2.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中所製備之醯化環狀 1,3-二羰基化合物具有分子式：



及其鹽與互變異構物，其中可變取代基係如上所定義。

3.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該鹼金屬疊氮化合物是疊氮化鈉。

4.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該方法係在一種鹼的存在下進行。

5.根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼是三乙基胺。

6.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該方法係在一種溶劑存在下進行。

7.根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中該溶劑是甲苯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線