



(21) 申請案號：104113801

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07F9/30 (2006.01)

(30) 優先權：2010/06/15 日本 2010-136373

(71) 申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)  
日本(72) 發明人：安藤孝 ANDO, TAKASHI (JP) ; 箕輪宣人 MINOWA, NOBUTO (JP) ; 三富正明  
MITOMI, MASAOKI (JP)

(74) 代理人：周良謀；周良吉

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 18 頁

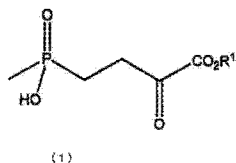
## (54) 名稱

N-取代-2-氨基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸之製造方法

METHOD FOR PRODUCING N-SUBSTITUTED-2-AMINO-4-(HYDROXYMETHYLPHOSPHINYL)-2-BUTENOIC ACID

## (57) 摘要

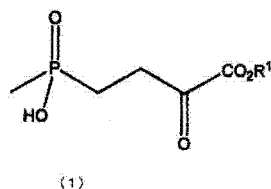
本發明提供以良好效率製造(Z)-N-取代-2-氨基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物之製造方法。係藉由使以次式(1)表示之化合物與以次式(2)表示之化合物於酸觸媒存在或不存在下進行脫水縮合，以製造(Z)-N-取代-2-氨基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物，

[ 式中，R<sup>1</sup> 代表氫原子、C<sub>1-4</sub> 烷基 ]

(2)

[ 式中，R<sup>2</sup> 代表 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基 ] 反應所使用之有機溶劑係乙酸與選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組中的溶劑的混合溶劑，係藉由於其混合比率為相對於乙酸 1 份體積，其他溶劑為 3~5 份體積之條件下進行加熱回流以實施。

Provided is an effective synthesizing method of a (Z)-N-substituted-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)-2-butenoic acid derivative. A compound expressed by a next chemical formula (1) (chemical formula 1)

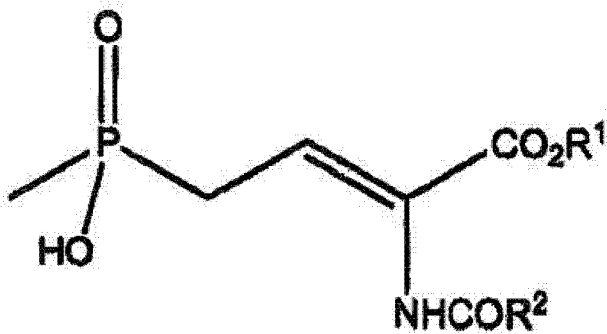


where  $R^1$  represents a hydrogen atom or a  $C_{1-4}$  alkyl group, and a compound expressed by a next chemical formula (2) (chemical formula 2)



(2)

where  $R^2$  represents a  $C_{1-4}$  alkyl group,  $C_{1-4}$  alkoxy group, aryl group, aryloxy group or benzyloxy group, are dehydro-condensed in the presence or absence of an acid catalyst to synthesize a (Z)-N-substituted-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)-2-butenoic acid derivative; in where an organic solvent used for the reaction is a mixed solvent of an acetic acid and a solvent selected from a group consisted of a toluene, xylene and chlorobenzene, where a mixing ratio of the acetic acid and the toher solvent is 1:3 to 1:5 in volume, and in which the reaction is conducted by heating under reflux.



(3)

201529593

專利案號: 104113801



原申請案號: 100120716

申請日: 100.6.14

IPC分類: C07F 9/30 (2006.01)

201529593

【發明摘要】

【中文發明名稱】 N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸之製造方法

【英文發明名稱】

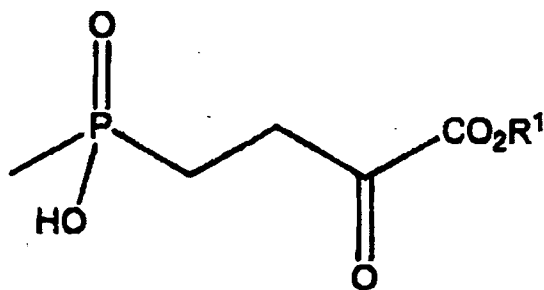
METHOD FOR PRODUCING

N-SUBSTITUTED-2-AMINO-4-(HYDROXYMETHYLPHOSPHINYL)-2-

BUTENOIC ACID

【中文】

本發明提供以良好效率製造(Z)-N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物之製造方法。係藉由使以次式(1)表示之化合物與以次式(2)表示之化合物於酸觸媒存在或不存在下進行脫水縮合，以製造(Z)-N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物，



(1)

[式中，R<sup>1</sup>代表氫原子、C<sub>1-4</sub>烷基]



(2)

[式中，R<sup>2</sup>代表 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基]

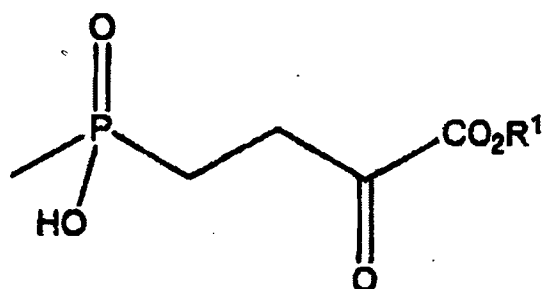
反應所使用之有機溶劑係乙酸與選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組中的溶劑的混合溶劑，係藉由於其混合比率為相對於乙酸1份體積，其他溶劑為3~5份體積之條件下進行加熱回流以實施。

【英文】

Provided is an effective synthesizing method of a (Z)-N-substituted-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)-2-butenic acid derivative.

A compound expressed by a next chemical formula (1)

(chemical formula 1)



(1)

where  $R^1$  represents a hydrogen atom or a  $C_{1-4}$  alkyl group, and a compound expressed by a next chemical formula (2)

(chemical formula 2)



(2)

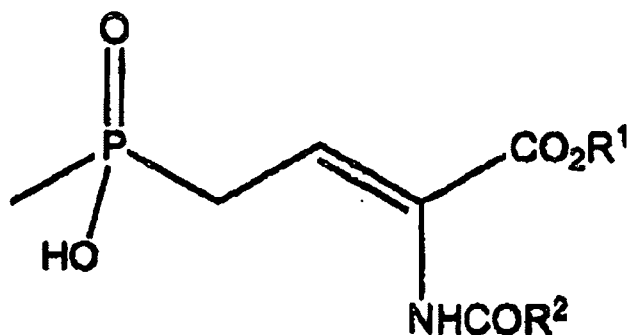
where  $R^2$  represents a  $C_{1-4}$  alkyl group,  $C_{1-4}$  alkoxy group, aryl group, aryloxy group or benzyloxy group, are dehydro-condensed in the presence or absence of an acid catalyst to synthesize a (Z)-N-substituted-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)

-2-butenoic acid derivative; in where an organic solvent used for the reaction is a mixed solvent of an acetic acid and a solvent selected from a group consisted of a toluene, xylene and chlorobenzene, where a mixing ratio of the acetic acid and the toher solvent is 1:3 to 1:5 in volume, and in which the reaction is conducted by heating under reflux.

【指定代表圖】 無

● 【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



● (3)

**【發明說明書】**

**【中文發明名稱】** N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸之製造方法

**【英文發明名稱】**

METHOD FOR PRODUCING

N-SUBSTITUTED-2-AMINO-4-(HYDROXYMETHYLPHOSPHINYL)-2-

BUTENOIC ACID

**【技術領域】**

〔相關申請案之記載〕

**【0001】**

本發明係基於日本專利申請案:日本特願2010-136373號(2010年6月15日提申),依巴黎條約主張優先權,該申請案的全部記載內容納入於本說明中當做引用。

本發明係關於製造係除草劑L-2-胺基-4-(羥甲磷基)-丁酸(以下簡稱為L-AMPB)的有用製造中間體的N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物。

**【先前技術】**

**【0002】**

已知 N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物為具有除草活性的L-AMPB的合成中間體(日本特開昭 56-92897 號公報(專利文獻 1)、J. Org. Chem., 56, 1783-1788(1991)(非專利文獻 1))。

**【0003】**

到目前為止就 N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物之製法而言,已有人報告利用將 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸與乙醯胺縮合而合成之方法(日

第 1 頁,共 13 頁(發明說明書)

本特開昭 62-226993 號公報(專利文獻 2))，及藉由使膦基乙醛衍生物與異氰基乙  
酸酯縮合而合成之方法(非專利文獻 1)。

又，也有人報告:利用膦醯基甘胺酸衍生物與膦基乙醛衍生物之 Horner  
Emmons 型反應而合成的方法(專利文獻 3)。

〔先前技術文獻〕

〔專利文獻〕

**【0004】**

專利文獻 1:日本特開昭 56-92897 號公報

專利文獻 2:日本特開昭 62-226993 號公報

專利文獻 3:WO 2008/114808 號公報

〔非專利文獻〕

**【0005】**

非專利文獻1: J. Org. Chem., 56, 1783-1788(1991)

**【發明內容】**

〔發明欲解決之問題〕

**【0006】**

以下分析由本發明提供。上述專利文獻 1、2、3 及非專利文獻 1 之各全部記  
載納入於本說明中當做引用。

但是，專利文獻 1 記載之使 2-側氧基-4-(羥甲膦基)-丁酸與乙醯胺縮合的方  
法，係於減壓下將基質於無溶劑的狀態加熱，難以進行大量處理。另一方面，  
專利文獻 2 與非專利文獻 1 記載之與乙醯胺縮合之方法，雖有中等程度的產率，  
但是基質與反應產物對於溶劑的溶解性或分散性差，伴隨產程擴大會有產率降  
低或操作性方面的問題。再者，如 WO 2008/029754 所記載，當做 L-AMPB 之合

成中間體特為有用的幾何異構物，為(Z)-N-取代-2-胺基-4-(羥甲膦基)-2-丁烯酸衍生物(以下簡稱為Z體)，但是關於反應條件與Z體生成比率在專利文獻2及非專利文獻1完全沒有任何記載。

另一方面，專利文獻3所記載之利用Horner-Emmons型的反應合成的方法，與以2-側氧基-4-(羥甲膦基)-丁酸當做原料使用的本發明的方法的反應基質不同。於非專利文獻1記載之使膦基乙醛衍生物與異氰基乙酸酯縮合之方法也於同樣之點有差異，此外，試藥昂貴，或製備膦基乙醛衍生物之方法困難度方面有其問題，希望能開發可實現工業化生產的製造方法。

#### 【0007】

本發明之目的在於提供能以良好效率製造係當做除草劑為有用的L-AMPB的製造中間體即(Z)-N-取代-2-胺基-4-(羥甲膦基)-2-丁烯酸衍生物的方法。

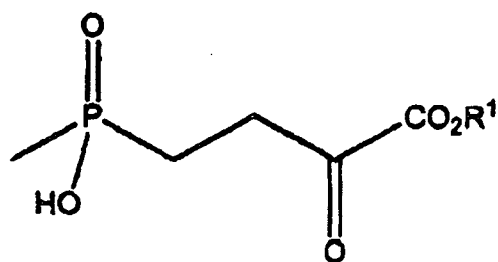
〔解決問題之方式〕

#### 【0008】

本案發明人等對於專利文獻2及非專利文獻1所記載之將2-側氧基-4-(羥甲膦基)-丁酸衍生物與醯胺化合物進行脫水縮合的反應條件詳細探討，結果以比起先前報告更高之產率獲得N-取代-2-胺基-4-(羥甲膦基)-2-丁烯酸衍生物，乃完成本發明。

#### 【0009】

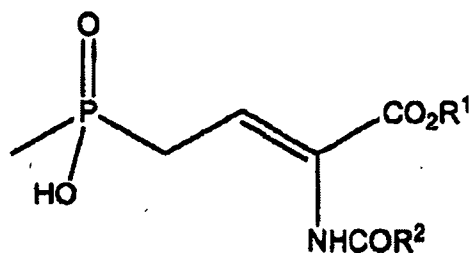
亦即，本發明係藉由使以下式(1)與下式(2)表示化合物於酸觸媒存在下或不存在下一面變換為所望之幾何異構物一面進行脫水縮合，以製造以下式(3)表示之化合物的方法，



(1)

〔式中，R<sup>1</sup>代表氫原子、或 C<sub>1-4</sub> 烷基〕

(2)

〔式中，R<sup>2</sup>代表 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、芳基、芳氧基、或苄氧基〕

(3)

〔式中，R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>與前述所定義者代表相同含意〕

反應使用之有機溶劑係選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組的溶劑與乙酸的混合溶劑，藉由於其混合比率為相對於乙酸 1 份體積時，其他溶劑為 3~5 份體積的條件下進行加熱回流而實施。

## 【0010】

本發明之製造方法中，使用的有機溶劑係選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組的溶劑與乙酸的混合溶劑，其混合比率為相對於乙酸 1 份體積，其他溶劑為 3~5 份體積較佳，為 4~5 份體積更佳。

## 【0011】

本發明之製造方法較佳為，使用之有機溶劑為甲苯與乙酸之混合溶劑，其

混合比率為相對於乙酸 1 份體積，甲苯為 3~5 份體積較佳，為 4~5 份體積更佳。藉由於上述條件範圍內實施，不僅反應會快速進行，而且會使以幾何異構物的混合物的形式生成的脫水縮合物僅析出對於該混合溶劑的溶解性較低的所望的 Z 體。所以，能夠抑制由於加熱所致分解，而且於溶液部能促進異構化為熱力學上較安定的 Z 體。

**【0012】**

本發明之製造方法中，以式(2)表示之化合物，較佳為乙醯胺、苯甲醯胺、胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯、胺甲酸苄酯，更佳為胺甲酸甲酯或胺甲酸乙酯。

**【0013】**

以式(3)表示之化合物中， $R^2$  為甲基的化合物，在習知製造方法揭示其為最適當的化合物，但比起該化合物， $R^2$  為甲氧基或乙氧基的化合物由於在脫水縮合反應的條件的安定性高，故能抑制為產物的以式(3)表示的化合物分解。

〔發明之效果〕

**【0014】**

依照本發明之製造法，可製造為除草劑 L-AMPB 之製造中間體的 N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物。又，本發明之製造方法，由於能一面異構化為所望之幾何異構物一面脫水縮合，故比起習知的製造方法，能增加 Z 體的生成比率，其結果於產率提高之觀點為優異。因此，本發明尤其當做製造 (Z)-N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物之方法為有用。

**【圖式簡單說明】**

無

**【實施方式】**

〔實施發明之形態〕

【0015】

對於以式(1)~式(3)表示之化合物中，以  $R^1$ 、 $R^2$  表示之基進行說明。

【0016】

$R^1$  表示之  $C_{1-4}$  烷基，係指碳數 1~4 之直鏈或分支狀烷基，更具體而言，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基、第三丁基等。較佳為甲基、乙基。

● 【0017】

$R^2$  表示之  $C_{1-4}$  烷基，係指碳數 1~4 之直鏈或分支狀烷基，更具體而言，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基、第三丁基等。較佳為甲基、乙基。

【0018】

$R^2$  表示之  $C_{1-4}$  烷氧基，係指碳數 1~4 之直鏈或分支狀烷氧基，更具體而言，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等。較佳為甲氧基、乙氧基。

● 【0019】

$R^2$  表示之基或基上之芳基，例如苯基或萘基等。

【0020】

$R^2$  表示之取代芳基，係指其苯環上的 1 個以上的氫原子，較佳為 1~3 個氫原子經取代，具體的取代基，例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基、第三基等直鏈或分支狀之  $C_{1-4}$  烷基、氟、氯原子、溴原子等鹵素原子、甲氧基等  $C_{1-4}$  烷氧基。

【0021】

$R^2$  表示之取代芳氧基，係指其苯環上之 1 個以上的氫原子，較佳為 1~3 個

氫原子經取代，具體的取代基，例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基、第三丁基等直鏈或分支狀之  $C_{1-4}$  烷基、氟、氯原子、溴原子等鹵素原子、甲氧基等  $C_{1-4}$  烷氧基。

**【0022】**

以式(1)表示之化合物中， $R^1$  較佳為氫原子或  $C_{1-4}$  烷基，更佳為氫原子。

**【0023】**

以式(1)表示之化合物之具體例，例如：2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸、2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸甲酯、2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸乙酯，較佳為 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸。

**【0024】**

以式(2)表示之化合物中， $R^2$  較佳為  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，更佳為  $C_{1-4}$  烷氧基。

**【0025】**

以式(2)表示之化合物之具體例，例如：乙醯胺、苯甲醯胺、胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯、胺甲酸苄酯，較佳為胺甲酸甲酯或胺甲酸乙酯。

**【0026】**

式(3)表示之化合物中， $R^1$  較佳為氫原子或  $C_{1-4}$  烷基，更佳為氫原子。 $R^2$  較佳為  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，更佳為  $C_{1-4}$  烷氧基。

**【0027】**

以式(3)表示之化合物之具體例，例如：(Z)-2-乙醯胺-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-乙醯胺-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、(Z)-2-乙醯胺-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯、(Z)-2-丙醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-丙醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、(Z)-2-丙醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯、(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、

(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯、(Z)-2-乙氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-乙氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、(Z)-2-乙氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯、(Z)-2-苯甲醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-苯甲醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、(Z)-2-苯甲醯基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯、(Z)-2-苄氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸、(Z)-2-苄氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸甲酯、或(Z)-2-苄氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸乙酯，較佳為(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸或(Z)-2-乙氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸。

#### 【0028】

本發明之製造方法中，使用之有機溶劑，較佳為選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組的溶劑與乙酸的混合溶劑。更佳為甲苯與乙酸之混合溶劑。前述混合溶劑之混合比率，相對於乙酸 1 份體積，其他溶劑為 3~5 份體積較佳。更佳為 4~5 份體積。藉由在上述條件範圍內實施，不僅反應會快速進行，而且會使以幾何異構物之混合物的形式生成的脫水縮合物僅析出該混合溶劑的溶解性較低的所望之 Z 體。所以，可抑制由於加熱所致分解，同時，於溶液部能促進異構化為在熱力學上較安定 Z 體。

#### 【0029】

本發明之製造方法中，前述混合溶劑之使用量，相對於以式(1)表示之化合物之重量，為 5~20 份體積較佳。較佳為 7~10 份體積。

#### 【0030】

例如，如 J. Org. Chem., 1987, 52, 5143-5130 記載，已知藉由將脫水縮合反應結果獲得之去氫胺基酸衍生物之幾何異構物混合物使用酸觸媒能異構化為 Z 體。本發明之製造方法中，N-取代-2-胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸衍生物之幾何異構物之混合物能異構化為所望之 Z 體。此時，視需要可使用酸觸媒，但使用之酸

觸媒，例如如鹽酸、硫酸之無機酸、或如甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸之有機酸，較佳為鹽酸、對甲苯磺酸。前述酸觸媒之使用量，相對於以式(1)表示之化合物，為 0.01~0.5 當量較佳。更佳為 0.02~0.1 當量。異構化之步驟可與脫水縮合反應同時進行，也可在脫水縮合反應結束後另外進行。

#### 【0031】

本發明之製造方法中，以式(2)表示之化合物，例如：乙醯胺、苯甲醯胺、胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯、胺甲酸苄酯等，較佳為胺甲酸甲酯或胺甲酸乙酯。前述以式(2)表示之化合物之使用量，相對於以式(1)表示之化合物為 1~5 當量較佳。更佳為 1.1~2.0 當量。

#### 【0032】

本發明之製造方法中，反應溫度視使用之溶劑有所不同，但為 20~150°C，較佳為於 80~120°C 之範圍實施。該反應係一面將通常生成出來的水分離一面實施。較佳為，使用迪安司塔克裝置(Dean-Stark trap)等分離器實施。反應時間為通常 1~10 小時，較佳為於 3~7 小時的範圍實施。

#### 【0033】

由於以式(3)表示之化合物會析出到反液液中，故可藉由過濾，或將溶劑於減壓下濃縮而取代為其他適當的溶劑並將獲得之沉澱物過濾以單離。

〔實施例〕

#### 【0034】

以下舉實施例具體說明本發明，但本發明不限於此等實施例。實施例記載之 Z 體與 E 體的面積比，代表依以下所示條件測定 HPLC 時的面積比。

管柱:野村化學 Develosil 5C30-U-G 4.6×250mm

管柱溫度:室溫附近的固定溫度

移動相:A=0.1%磷酸水溶液、B=乙腈

第 9 頁，共 13 頁(發明說明書)

〔表 1〕

	0 分鐘	15 分鐘	15.01-20 分鐘	20.01-30 分鐘
A	100	30	50	100
B	0	70	50	0

流速:1.0mL/m

檢測:UV 210nm

【0035】

〔實施例 1〕 (Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將胺甲酸甲酯 7.085g、對甲苯磺酸一水合物 0.275g 及以日本特開昭 56-92897 號公報記載之方法製備的 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 10.000g 加入乙酸 16mL 並使懸浮。加熱並溶解，加入甲苯 64mL，於劇烈攪拌的狀態回流。反應液之內部溫度為 106~108°C。1 小時 30 分後，再加入甲苯 8mL 並持續攪拌。3 小時後，以 HPLC 測定確認原料大致消失。此時，Z 體與 E 體的面積比為 94:6。於減壓下餾去約 60mL 的溶劑，加入乙酸 20mL，於 80°C 攪拌 1 小時。緩慢冷卻至室溫，攪拌一晚並將獲得之沉澱物過濾，以乙酸洗滌。其次，以丙酮洗滌，於 40~50°C 於減壓下乾燥 5 小時，獲得標題題 10.625g (產率 80.7%、Z:E=99.6:0.4)。

mp 254-256°C

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ6.59(dt, 1H, J= 6.8, 8.1Hz), 3.55(s, 3H), 2.68 (dd, 2H, J=8.3, 18.8Hz), 1.31(d, 3H, J=14.2Hz)

MS(ES+) m/z 238[M+H]<sup>+</sup>

【0036】

〔實施例 2〕 (Z)-2-乙醯胺-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將乙醯胺 6.559g、對甲苯磺酸一水合物 0.275g 及 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 10.000g 加入於乙酸 16mL 中使懸浮。加熱並溶解，加入甲苯 72mL 並於劇烈

的狀態回流。反應液之內部溫度為 106~108°C。3 小時後，以 HPLC 測定確認原料大致消失。此時，Z 體與 E 體之面積比為 92:8。於減壓下餾去約 60mL 之溶劑，加入乙酸 20mL，於 80°C 攪拌 30 分鐘。緩慢冷卻至室溫，攪拌一晚並將獲得之沉澱物過濾，以乙酸洗滌。其次，以丙酮洗滌，於 40~50°C 於減壓下乾燥 5 小時，獲得標題化合物 8.138g 得(產率 66.3%、Z:E=99.8:0.2)

獲得之化合物之頻譜數據與 J. Org. Chem., 56, 1783-1788(1991)之記載一致。

#### 【0037】

〔實施例 3〕(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將胺甲酸甲酯 5.835g、及 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 10.000g 加入乙酸 17mL 中使懸浮。加熱並溶解，加入甲苯 68mL 並於劇烈攪拌的狀態回流。反應液之內部溫度為 106~108°C。4 小時後，以 HPLC 測定確認原料大致消失。此時，Z 體與 E 體之面積比為 94:6。於減壓下餾去約 42mL 之溶劑，加入乙酸 23mL，於 80°C 攪拌 1 小時。緩慢冷卻至室溫，攪拌一晚並將獲得之沉澱物過濾，以乙酸洗滌。其次以丙酮洗滌，於 40~50°C 於減壓下乾燥 5 小時，獲得標題化合物 9.931g (產率 75.4%、Z:E=99.6:0.4)。

#### 【0038】

〔實施例 4〕(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將胺甲酸甲酯 5.835g、對甲苯磺酸一水合物 0.275g 及 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 10.000g 加入乙酸 16mL 使懸浮。加熱並溶解，加入氯苯 80mL，於劇烈攪拌的狀態回流。使成微減壓，維持反應液之內部溫度為 106~110°C 的狀態，適當抽走餾液，並加入抽走分量的份體積的氯苯。2 小時後，以 HPLC 測定確認原料大致消失。此時，Z 體與 E 體之面積比為 93:7。於減壓下餾去約 50mL 之溶劑，加入乙酸 20mL，於 80°C 攪拌 1 小時。緩慢冷卻至室溫，攪拌一晚並將獲得之沉

澱物過濾，以乙酸洗滌。其次，以丙酮洗滌，於 40~50°C 於減壓下乾燥 6 小時，獲得標題化合物 9.505g(產率 72.2%、Z:E=99.5:0.5)。

**【0039】**

〔實施例 5〕(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將胺甲酸甲酯 67.56g、對甲苯磺酸一水合物 2.97g 及 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 108.06g 加入乙酸 160mL 中使懸浮。加熱並溶解，加入甲苯 800mL，於劇烈攪拌的狀態回流。藉由與實施例 1 同樣的操作，獲得標題化合物 102.28g(產率 71.9%、Z:E=99.8:0.2)。

**【0040】**

〔比較例 1〕(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸

將胺甲酸甲酯 16.673g、對甲苯磺酸一水合物 0.549g 及 2-側氧基-4-(羥甲磷基)-丁酸 20.000g 加入乙酸 56mL 中使懸浮。加熱並溶解，加入甲苯 112mL，於劇烈攪拌的狀態回流。反應液之內部溫度為 106~108°C。6 小時後以 HPLC 測定確認原料大致消失。此時 Z 體與 E 體之面積比為 81:19。過濾析出之沉澱物，以乙酸洗滌。其次，以丙酮洗滌，於 40~50°C 於減壓下乾燥 5 小時，獲得標題化合物 14.966g(產率 56.8%、Z:E=99.7:0.3)。

**【0041】**

在本發明之所有揭示(含申請專利範圍與圖式)之範疇內，可進一步依據其基本的技術思想，進行實施例及實施例的改變、調整。又，在本發明之申請專利範圍的範疇內，可將各種揭示要素進行各種組合或選擇。亦即，本發明當然包括依照申請專利範圍及圖式的所有揭示、依照技術思想為該技術領域之人士能思及的各種變形、修正。

又，本申請案中，優先權主張之效果應理解為依巴黎條約的規定，應專有地依據成為優先權主張的基礎的前述申請案(日本特願2010-136373號)的記載事項判斷。

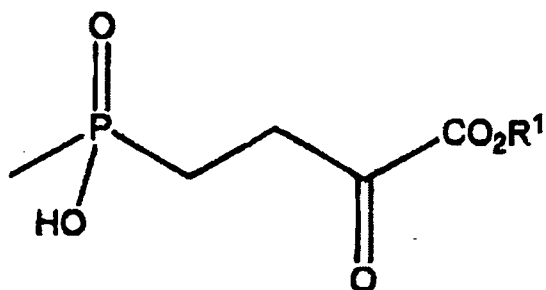
【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種化合物之製造方法，該化合物以式(3)表示，使以式(1)表示之化合物與以式(2)表示之化合物於酸觸媒存在或不存在下進行脫水縮合成幾何異構物，以製造以式(3)表示之化合物，



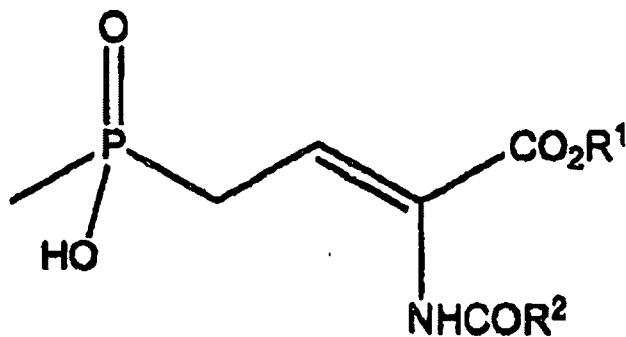
(1)

[式中，R<sup>1</sup>代表氫原子、或 C<sub>1-4</sub> 烷基]



(2)

[式中，R<sup>2</sup>代表甲氧基]



(3)

[式中，R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>與前述所定義者代表相同含意]

反應所使用之有機溶劑係乙酸與選自於由甲苯、二甲苯、及氯苯構成的群組中的溶劑的混合溶劑，係於藉由其混合比率為相對於乙酸1份體積，其他溶劑為3~5份體積之條件下進行加熱回流以實施。

**【第2項】**

如申請專利範圍第1項之化合物之製造方法，其中反應使用之有機溶劑為乙酸與甲苯之混合溶劑。

**【第3項】**

如申請專利範圍第1項之化合物之製造方法，其中反應使用之有機溶劑為乙酸與甲苯之混合溶劑，且其混合比率為相對於乙酸1份體積，甲苯為4~5份體積。

**【第4項】**

一種化合物，其係(Z)-2-甲氧基羰基胺基-4-(羥甲磷基)-2-丁烯酸。