

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

德國 1997 年 8 月 20 日 197 36 125.0 ☒有主張優先權

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

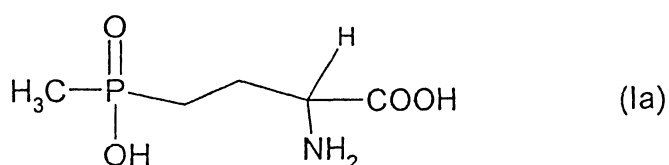
訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於製備具生物活性的化合物(較佳之穀物保護劑)及其前驅物之方法的技藝範圍,尤其是除草劑葛魯弗西尼(glufosinate)又稱為磷西(phosphinothricin)。

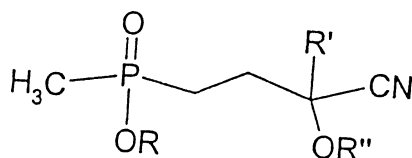
葛魯弗西尼(glufosinate)(參見式(1a))是活性化合物(D, L)-2-氨基-4-〔羥基(甲基)膦基〕丁酸之俗名,市售產品為單鉍鹽類之形式,並可作為噴灑在葉面上之除草劑(參見DE-A-2717440, US-A-4168963)。



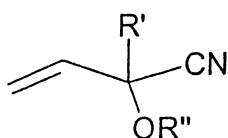
在水果生長及葡萄的栽培、農作物耕作、播種或移植前蔬菜生長、玉米或黃豆直接播種前、及非農耕的土地,例如:道路旁、工業區及鐵軌,可使用除草劑來非選擇性的控制雜草(cf. Z. PflKrankh. PflSchutz, Special Edition IX, 431-440, 1981)。亦可在耕作用基因技藝產生抗性的農作物,例如:玉米及油菜籽時選擇性的用除草劑來控制雜草(cf. EP-A-0242246)。

許多製備葛魯弗西尼(glufosinate)之方法已被揭示。依據EP-A-0011245(US-A-4521348)之描述,式2之含磷的氰醇衍生物

五、發明說明(2)



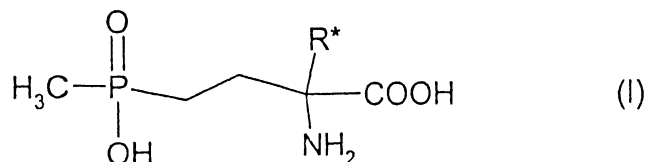
(其中 R 為烴基，例如：烷基、鹵烷基、環烷基、苯基或苄基、含或不含取代基，R' 為氫、烷基、苯基或苄基，而 R'' 為氫、鹵、三烷基矽烷基或烷基磺醯基烷基) 可轉變成胺腈類後經水解生成葛魯弗西尼(glufosinate)。依據 EP-A-0 0 1 1 2 4 5，製備氰醇衍生物是將單烷基甲烷膦酸鹽及下式之丙烯醛氰醇衍生物



(其中 R' 及 R'' 之定義如上) 反應。此方法的優點是含磷的衍生物及其前驅物為酯類的形式，而產物葛魯弗西尼(glufosinate) (1a) 之(烴基)(甲基)膦基則為水解的形式。

本發明的目的是提供另一種替代上述之方法，該方法可使許多酯類前驅物還原以適於製備葛魯弗西尼(glufosinate) 及其相關的化合物。

本發明提供製備式(I)化合物之方法，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

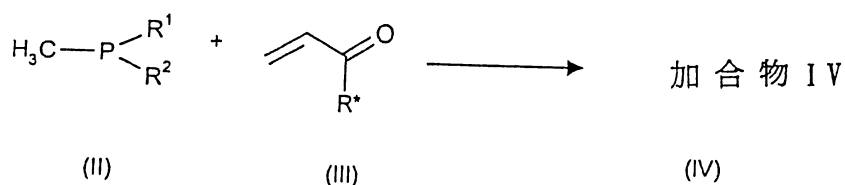
(其中 R^* 為氫或 ($C_1 - C_4$) - 烷基、較佳者為 H 或甲基、或其酸性或鹼性之鹽類)

包括

a) (步驟 1)

式 (I I) 之三價甲基磷化合物與式 (III) 之不飽和的衍生物，若適當地，在縮合劑或活化劑及，若適當地，醇類的存在下，反應得到加合物 (I V)，

步驟 1：



分子式中

R^1 及 R^2 各別是鹵素、例如氟、氯、溴或碘、含或不取代基之 ($C_1 - C_{18}$) 烷氧基，

苄氧基或苯氧基 (亦可經取代)、或者 R^1 及 R^2 中有一個為羥基，及

R^* 為式 (1) 所定義者，

b) (步驟 2)

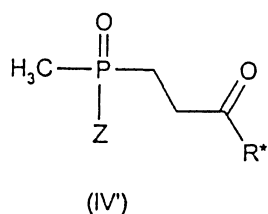
加合物 (I V)，若適當地，水解後變成式 (I V') 之醛 ($R^* = \text{H}$) 或酮 ($R^* = \text{烷基}$) 或其鹽類，其中 Z 為 OH， R^1 或 R^2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

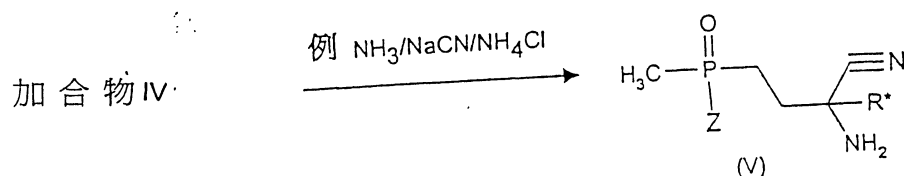
訂

五、發明說明 (4)



在史塔克 (Strecker) 合成條件下，與氨水 / 氯化銨及氰化鈉，或與氨水及氫氰酸之混合物或與氨水及氫氰酸鹽（例如：氰化銨或氰化鉀）兩者擇一，若適當地，在氯化銨的存在下反應得到 α -胺腈類之式 (V) 或其鹽類，

步驟 2：



其中式 (IV') 及 (V) 中 R^* 基為式 (I) 所定義者，及 Z 為式 (IV') 所定義者或為 OH，及

c) (步驟 3)

式 (V) 化合物在酸性或鹼性條件下水解得到式 (I) 化合物或其鹽類。

上述以及下文之分子式中官能基烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基胺基及烷基硫，及對應之不飽和基及 / 或其碳骨幹上有取代基的官能基可為直鏈式或分枝式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

除非特別說明，此類之官能基是較低的碳骨幹，例如：具 1 至 4 個碳原子之不飽和的官能基、具 2 至 4 個碳原子。烷基（及其組合義意，例如烷氧基、鹵烷基等）為，例如：甲基、乙基、正-或 i-丙基、正-、i-、t 或 2-丁基、戊基、己基，例如：正-己基、i-己基及 1, 3-二甲基丁基、庚基，例如：正-庚基、1-甲基己基及 1, 4-二甲基戊基；環烷基為環碳的飽和環系，例如具 3 至 8 個原子之環，例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等；烯基、炔基及環烯基，包括不飽和的官能基之烷基或環烷基；烯基為例如：烯丙基、1-甲基丙-2-烯-1-基、2-甲基丙-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、甲基丁-3-烯-1-基及 1-甲基丁-2-烯-1-基；環烯基為例如：環戊烯基或環己烯基；炔基為例如：炔丙基、丁-2-炔-1-基、丁-3-炔-1-基或 1-甲基丁-3-炔-1-基。“(C₃-C₄)-烯基”或“(C₃-C₆)-烯基”中之烯基，較佳之烯基分別具 3 至 4 個及 3 至 6 個碳原子，其中碳原子之雙鍵不相鄰，且聯接至化合物(I)分子的其他部分(“基”之位置)。(C₃-C₄)-炔基等亦同。

鹵素為，例如：氟、氯、溴或碘。鹵烷基、-烯基及-炔基分別為：烷基、烯基及炔基，部分或全經鹵素取代，較佳者為氟、氯及/或溴、尤其是氟或氯、例如 C F₃、C H F₂、C H₂ F、C F₃ C F₂、C H₂ F C H C I₂、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

C C I_3 、 C H C I_2 、 $\text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{C I}$ ；鹵烷氧基為，例如、 O C F_3 、 O C H F_2 、 $\text{O C H}_2 \text{F}$ 、 $\text{C F}_3 \text{C F}_2 \text{O}$ 、 $\text{O C H}_2 \text{C F}_3$ 及 $\text{O C H}_2 \text{C H}_2 \text{C I}$ ；鹵烯基及其他鹵素取代基亦同。若取代基之定義為“一個或多個選自官能基之基團”，此包括被一個或多個相同之官能基及不同之官能基進行單一或多重取代。

取代基，例如經取代的烴基（例如經取代的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基及苄基）或經取代的雜環基為（例如）來自未經取代之原生基的取代基，其取代基為（例如）一個或多個、較佳者為1、2或3個選自下列各基之官能基：鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、烷基硫、羥基、胺基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基羰基、烷基羰基、甲醯基、胺甲醯基、單及二烷基胺羰基、經取代的胺基（例如：醯胺基、單或二烷基胺基）及烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基，及就環狀的官能基而言亦包括烷基及鹵烷基，及對應於上述飽和含烴基的不飽和脂基，例如：烯基、炔基、烯氧基、炔氧基等。較佳的官能基具1至4個碳原子，尤其是1或2個碳原子。較佳的取代基係選自：鹵素，例如氟及氯、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷基，較佳者為甲基或乙基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -鹵烷基，較佳者為三氟甲基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷氧基，較佳者為甲氧基或乙氧基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -鹵烷氧基、硝基及氰基。特佳之取代基為甲基、甲氧基及氯。

含或不含取代基的苯基（較佳者為未經取代或經單或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(7)

多重取代的苯基，較佳者為至多三個相同或不同的取代基），其取代基係選自：鹵素、 $(C_1 - C_4)$ - 烷基、 $(C_1 - C_4)$ - 烷氧基、 $(C_1 - C_4)$ - 鹵烷基、 $(C_1 - C_4)$ - 鹵烷氧基及硝基，例如：o -、m - 及 p - 甲苯基、二甲基苯基、2 -、3 - 及 4 - 氯苯基、2 -、3 - 及 4 - 三氟 - 及 - 三氯苯基、2，4 -、3，5 -、2，5 - 及 2，3 - 二氯苯基、o -、m - 及 p - 甲氧基苯基。

鹽基是有機酸之官能基，例如：羧酸及其他酸之官能，例如：硫羧酸、含或不含 N - 取代之亞胺基羧酸、或碳酸酸單酯、含或不含 N - 取代之肼酸、磺酸、亞磺酸、磷酸、次磷酸。鹽基為，例如：甲鹽基、烷基羰基，例如： $(C_1 - C_4 - \text{烷基}) - \text{羰基}$ 、苯基羰基，其中苯環可被取代，例如上述之苯基、或烷氧基羰基、苯氧基羰基、苄氧基羰基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、N - 烷基 - 1 - 亞胺基烷基及其他之有機酸官能基。

式 (I I) 化合物為已知或可用已知之方法製備，參見，例如，J.B. Miles et al. in Org. Prep. Proc. Int., 11(1), 11(1979); B.M. Gladshtein et al., Zh. Obshch. Khim. 39, 1951(1969); DAS 1098940(1959), Farbf. Bayer, Boetzel et al., J. Fluorine Chem. 68, 11(1994); Hoffmann et al., JACS 80, 1150(1958)。

式 (I I) 化合物中， R^1 及 R^2 各不相同，較佳者為鹵素，例如：氟、氯、溴或碘、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ 鹵烷氧基、苄氧基或苯氧基，苄氧基或苯氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

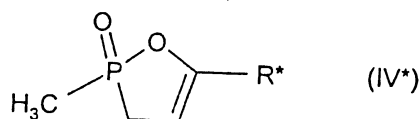
五、發明說明 (8)

可未經取代或被一個或多個官能基取代，該取代基係選自：鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基，烷基分子的部分較佳者為具 1 至 6 個碳原子，尤其是 1 至 4 個碳原子，或 R^1 及 R^2 其中一個較佳者為羥基。

特佳之 R^1 及 R^2 各為 ($C_1 - C_4$) 烷氧基。

式 (I I I) 化合物為已知之鹼性化學品。

加合物 (I V) 有各種構造。其可能之中間體為式 (I V *) 之 2 - 甲基 - 1 , 2 - 噁 - 4 - 磷 (phospholene) ，即與式 (I V *) 中間體產生後續之反應：

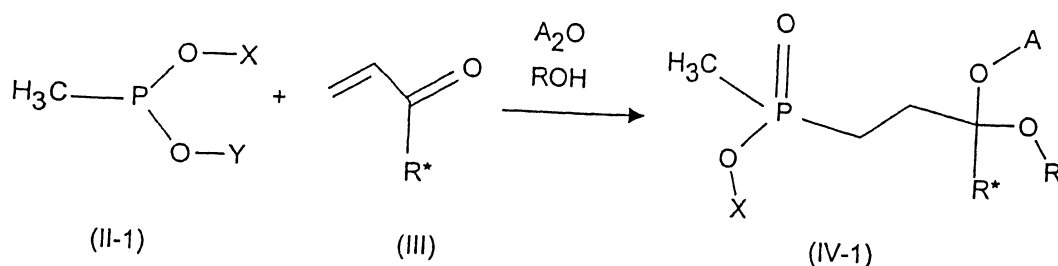


在某此情況下此例子中式 (I V *) 化合物之中間體無法偵測，或無中間體產生（視加成／縮合反應中使用之活化劑或縮合劑或反應添加劑，例如：醇類而定）。於較佳的具體實施例中，較佳者將式 (I I - 1) 化合物與式 (I I I) 化合物在酞 A_2O 及醇類 ROH 存在下反應（較佳者為羧基酞），產生加合物 (I V - 1) ，後者為半乙縮醛，或其鹽類，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(9)



其中 $-\text{O}-\text{X}$ 及 $-\text{O}-\text{Y}$ 分別為 R^1 及 R^2 (若為醇基時)，各 X 及 Y 各自為 H 或 $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -烷基(未經取代或經取代)、苄基或苯基(未經取代或經取代)，較佳者為未經取代或帶有一個或多個取代基，取代基係選自：鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基、較佳者具 1 至 6 個碳原子，尤其是烷基分子部分具 1 至 4 個碳原子，而較佳之 X 及 Y 為相同之官能基， X 、 Y 及 R 相同時尤佳， R^* 如式(1)之定義，較佳者為 H ， A 為醯基，較佳者為具 1 至 6 個碳原子羧酸之醯基，尤其是 1 至 4 個碳原子， R 係選自定義 X 及 Y 之官能基，較佳者與 X 或 Y 相同。

特佳者中， X 、 Y 及 R 均相同，係選自 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基、苯基或苄基，尤其是 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷基，例如：甲基、乙基、正-、i-丙基、正-、i-、順式或 t-丁基。

因此，較佳的 (IV-1) 及 (V) 化合物(由化合物 (II-1) 開始合成) 為式 (IV-1-1) 及 (V-1) 化合物或其鹽類，

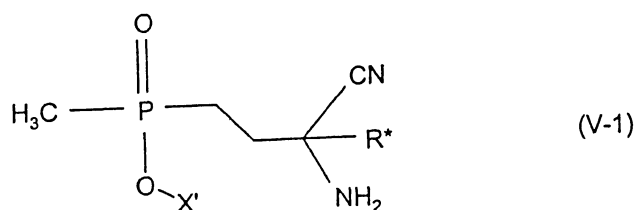
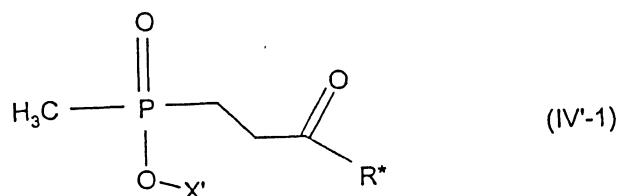
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

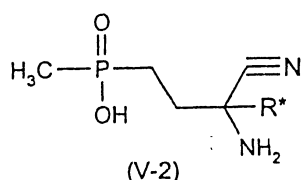
線

五、發明說明 (10)



其中 $X' = H$ 或 X 及 R^* 及 X 之定義如上。

式 (I V *) 2 - 甲 基 - 1 , 2 - 噁 - 4 - 磷 烯 (phospholene) 及 式 (I V - 1) 之 半 乙 縮 醛 至 今 未 知 , 爲 式 (V - 2) 之 胺 腈 類 (= 式 (V) , 其 中 $Z = OH$)



並形成本發明之部分。

僅有部份較高同系物已知係由 1, 2 - 噁 - 4 - 磷烯 (phospholene) (I V *) 合成。因此，苯基二氯基磷烷 (chlorophosphane) (I I a) 與 a, b - 不飽和酮 (V l) 在加入乙酸酐下反應而生成 2 - 苯基 - 2 - 酮基 - 1, 2 - 噁 - 4 - 磷烯 (phospholene) (V I I) (K. Bergesen, Acta Chem. Scand. 19, 1784 (1965)) ,

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

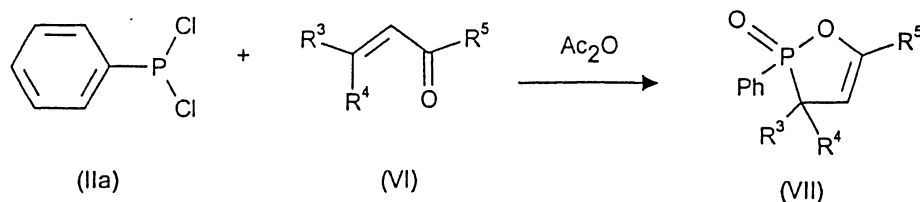
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

壯

叮

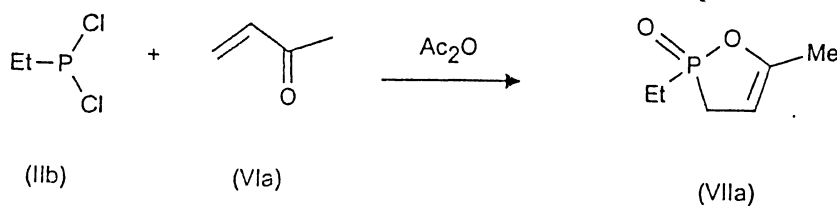
水

五、發明說明 (11)



其中 R^3 及 R^4 為氫、甲基或苯基，而 R^5 為甲基或苯基。

此外，已知乙基二氯基磷烷 (chlorophosphane) I I b 與 甲基 乙 烯 酮 (V i a) 反應而生成 5 - 甲 基 - 2 - 乙 基 - 2 - 酮 基 - 1 , 2 - 噁 - 4 - 磷 烯 (phospholene) (VIIa)(A.N. Pudovik et al., lsv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.(Engl. version) 2543(1970)); Et = 式 I I b 中 為 乙 基 ; Me = 式 V I I a 中 為 甲 基 ; Ac = 乙 醯 基 ;



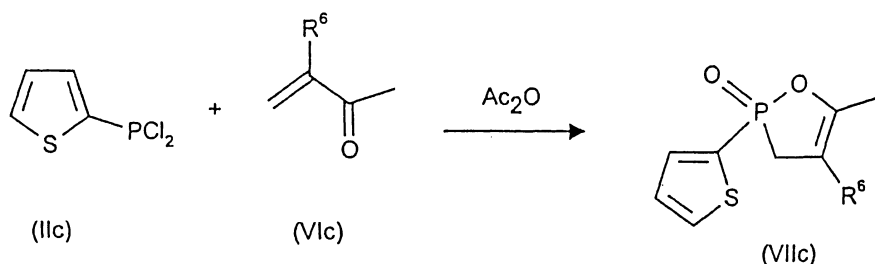
最後，2 - 噻吩基二氯基磷烷 (chlorophosphane) (I I c) 與 a , b - 不飽和的酮反應而生成 2 - 噻吩基 - 2 - 酮 基 - 1 , 2 - 噁 - 4 - 磷 烯 (phospholene) (VIIb)(R.Z. Aliev, lsv. Akad. Nauk., SSSR, Ser. Khim(Engl. version), 2719(1973)),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)



其中 R^6 為氫或甲基。

類似之反應，例如：與具高度反應性的甲基二氯基磷烷（chlorophosphane）（相較於苯基二氯基磷烷（phosphane），參見：H. Heydt et al., Methoden der Organischen Chemie XII E2, p.29(1982))及甲烷亞磷酸二酯的反應在文獻中並未記載。與丙烯醛（111； $R_2 = H$ ）的類似反應也未曾記載。

由於成分（II）及（III）的反應性顯著地高，且因其反應混合物複雜或在步驟1中之反應途徑複雜，所以根據本發明之方法可驚人地藉著中間體（加合物IV）以高產率產生 α -胺腈衍生物（V）或（V-1），並進而產生化合物（1）。

在步驟1中，根據本發明之方法一般是將式（II）或（II-1）化合物與式（III）不飽和化合物反應，較佳者為在縮合劑或活化劑之存在下。適用的活化劑／縮合劑為適用於促進或催化磷成分加成到 α, β -不飽和的酮類化合物（III）者。適用的縮合劑或活化劑有羧酐，較佳者為具1至6個碳原子的烷羧酸的酐系，例如：乙酸酐或丙酸酐。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

適用的尚有酐與某種比例的醇類 $R-OH$ 之混合物，其中 R 之定義如上。

化合物 (I I) 及 (I I I) 之反應可在不含溶劑或在有機溶劑存在下進行，例如：脂族的或芳香劑；鹵化之碳氫化合物，例如：二氯甲烷、甲苯、二甲苯、氯苯或乙醚，例如：二噁烷、或醇類、例如：乙醇、正—丁醇等，或此類之溶劑混合物。

式 (I I) 之磷成分所使用的莫耳比率會與化學計量產生相當大的差距，較佳之莫耳比為 1 : 2 至 2 : 1，特別是主要用等莫耳量（以成分 (I I I) 計算）。

若成分 (I I) 及 (I I I) 之反應是在酐 A_2O 存在下進行，例如：乙酸酐或丙酸酐，適用的酐量一般是在 0 至 400 mol %、較佳者為 50 至 150 mol %（以起始的成分 (I I) 或 (I I I) 計算，用最小的莫耳量）。

若成分 (I I - 1) 及 (I I I) 之反應是在酐 A_2O 存在下進行，例如：乙酸酐，及醇類 $R-OH$ ，例如 ($C_1 - C_5$) 烷醇，例如：乙醇，較佳者是用 0 至 150 mol % 乙酸酐及 50 至 200 mol % 醇類，特別是酐：醇類比例在 1 : 1 至 1 : 1.5（以起始的成分 (I I) 或 (I I I) 計算，用最小的莫耳量）。

根據本發明，此化合物 (I I) 及 (I I I) 之反應通常在反應溫度介於 $-80^{\circ}C$ 及 $+200^{\circ}C$ 、較佳者為 $-10^{\circ}C$ 及 $+60^{\circ}C$ 下完滿成功。反應時間一般則介於（例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (14)

如) 0 . 5 - 4 8 小時，較佳者為 0 . 5 - 1 8 h，依反應溫度、批數、反應物的本質、溶劑及縮合劑／活化劑而異。

意外地，根據本發明分別生成預期之 α - 胺腈類 (V) 及 (V - 1) (步驟 2) 的中間體 (I V) 及 (I V - 1) 反應可在類似於以乙醛或酮製備胺腈類 (“ 史塔克 (Strecker) 合成 ” 類型，參見 textbooks 及 handbooks of 有機的化學合成) 的條件下進行。根據可行的步驟之一，將含有粗產物 (I V) 或 (I V - 1) 的反應溶液加入溶液或含鹼金屬氰化物及氯化銨／氨水溶液之懸浮液中。也可使用上述有機溶劑之混合物，例如：甲苯、二甲苯、氯苯、二氯甲烷、乙醇、丁醇等之類。除了鹼金屬氰化物外，也可用鹼土金屬氰化物或氰化銨、或氰酸／氨水溶液取代。

氰化物或氫氰酸的用量介於 (例如) 8 0 - 1 3 0 m o l %，不過主要以等莫耳為較佳 (以式 (I V) 之成分計算)。以化合物 (I V) 計算的氨水量為 (例如) 介於 1 0 0 及 8 0 0 m o l %，較佳者為 1 0 0 至 4 0 0 m o l %。在史塔克 (Strecker) 合成條件下之化合物 (I V) 反應係 (例如) 介於 - 1 0 °C 至 1 0 0 °C，較佳者為 0 - 4 5 °C。

式 (V) 或 (V - 1) 化合物較佳者為生成其鹽類，其中在腈基上的酸性氫原子係由等當量的陽離子取代，較佳的等當量陽離子如：L i ⁺、N a ⁺、K ⁺、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

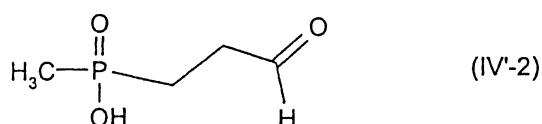
五、發明說明 (15)

$(Mg^{2+})_{1/2}$ 、 $(Ca^{2+})_{1/2}$ 、 NH_4^+ 。

此外，也可先以蒸餾或萃取方法純化中間體 (I V) 或 (I V - 1)，再將經純化的型式反應以生成胺腈類 (V) 或 (V - 1)。

另一個方法，是先將中間體 (加合物 I V) 或 (I V - 1) 以水進行水解以生成式 (I V ') 或 (I V - 1) 乙醛或酮，並於進一步的步驟中反應以生成 α - 胺腈類 (V) 或 (V - 1)。

在式 (I V ') 中， R^* 為氫或 $(C_1 - C_4)$ - 烷基。此種 $R^* =$ 氫及 $Z =$ 羥基之化合物或其鹽類係為新穎的甲基次膦酸系列化合物，因此也為本發明主題之部份，即式 (I V ' - 2) 化合物或其鹽類



不過，化合物 (I V) 中， $R^* =$ 甲基及 $Z =$ 羥基為已知 (L.D. Quin et al., J. Org. Chem. 39, 686(1974))。

根據本發明之方法步驟 3，式 (V) 或 (V - 1) α - 胺腈類為有用之中間體，在類似文獻上的方法條件 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII2, p. 305 及 p. 371, 1958) 下可於酸性及鹼性介質中水解，以產生具有生物活性的式 (I) 胺基酸，特別是式 (1 a) 葛魯弗西尼 (glufosinate)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

相較於用來合成除草性胺基酸 (1 a) 之方法，根據本發明之方法具有數個優點，例如，無需將中間體 (I V)、(I V ') 及 (V) 之磷成分另外予以酯化。此外，此方法的各步驟可視需要分別進行，或一起進行方法中所有三步驟。

因此，建構胺基酸支鏈的主要 P C 鍵可在一個步驟進行，例如，與甲基二鹵磷烷(phosphane)或較佳者為甲烷亞膦酸(phosphonous)二酯 (I I) 或 (I I - 1) 及烯烴 (I I I)，而無需複雜的轉化 (例如甲基二氯基磷烷 (chlorophosphane) 轉化為甲烷亞膦酸 (phosphonous) 單酯)。此外，較之 E P - A - 0 0 1 1 2 4 5 之方法，可避免甲烷亞膦酸 (phosphonous) 單酯經自由基加成而成為丙烯醛衍生物 (易於形成副產物)。

根據本發明之方法，可使用 (例如) 易於直接產生的烯烴成分丙烯醛或甲基乙烯基酮，無需經過衍生化。此外， α -胺腈類 (V) 或 (V - 1) 是根據本發明之方法用自由次膦酸或次膦酸基形成的，因而在最後的合成步驟中僅須水解腈基以產生自由胺基酸。因此，在上述先前技藝之方法中必要將次膦酸酯基去屏障形成次膦酸的步驟便成為多餘的。

以下之實施例係在說明此方法，而非局限其可能實行之反應條件。除非特別說明，所陳述的使用量係以重量計算。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

實施例 1

2 - 氨基 - 2 - 甲基 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸 , 銨鹽

在一大氣壓室溫下及惰性氣體中 , 將 7 . 01 g (0 . 10 mol) 甲基乙烯基酮與 10 . 21 g (0 . 10 mol) 之乙酸酐混合。冷卻至 25 - 30 °C , 接著逐滴加入 13 . 61 g (0 . 10 mol) 之甲烷亞膦酸二乙酯。反應混合物在下 30 °C 攪拌大約 6 小時。於 20 - 25 °C 下 , 將混合物逐滴加至 4 . 41 g (0 . 09 mol) 氰化鈉及 9 . 63 g (0 . 18 mol) 氯化銨之 50 ml 的氨水溶液 (25 % 強度) 中。混合物在下 25 °C 攪拌 4 小時後此粗胺脛不經分離 , 快速的逐滴加入 200 ml 之鹽酸 (37 % 強度) 。反應混合物經沸騰回流大約 4 小時 , 蒸餾去除乙醇及乙酸。混合物用旋轉蒸發器濃縮 , 其酸鹼值用氨水溶液大約調整為 9 , 及產物從甲醇中經再結晶作用去除鹽類。

得到 19 . 1 g (相對於 94 . 5 % 理論值) 之 2 - 氨基 - 2 - 甲基 - 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸 , 銨鹽。

^1H NMR (D_2O) :

1 . 56 (d , $J = 14\text{ Hz}$, 3 H) ;

1 . 63 (s , 3 H) ; 1 . 7 - 2 . 3 (m , 4 H)

^{31}P NMR (D_2O) : 54 . 4 .

實施例 2

2 - 氨基 - 2 - 甲基 - 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸 , 銨鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

在室溫下將 2 . 1 0 g (0 . 0 3 m o l) 之甲基乙
烯基酮及 3 . 0 6 9 (0 . 0 3 m o l) 之乙酸酐溶於
2 0 m l 之二氯甲烷。在 2 5 - 2 8 °C 下，快速逐滴的加
入 3 . 5 1 g (0 . 0 3 m o l) 之甲基二氯基磷烷 (
chlorophosphane)，混合物在 3 0 °C 下攪拌 3 小時後，逐滴
加至 1 . 3 7 5 g (0 . 0 2 7 5 m o l) 氰化鈉及
2 . 9 4 g (0 . 0 5 5 m o l) 氯化銨之 2 5 m l 的氨
水 (2 5 % 強度) 溶液。混合物在 2 8 - 3 0 °C 下攪拌約
4 小時，將此兩相之粗胺腓溶液在 2 5 - 3 0 °C 下逐滴加
至 1 0 0 m l 之鹽酸 (3 7 % 強度)。然後將混合物加熱
回流大約 4 小時及用實施例 1 之方法處理。得到 5 . 8 3
g (相對於 9 2 % 理論值) 之 2 - 氨基 2 - 甲基 - 4 - (
羥基甲基膦基) 丁酸，銨鹽。

^1H NMR (D_2O) :

1 . 5 7 (d , $J = 14\text{ Hz}$, 3 H) ;

1 . 6 5 (s , 3 H) ; 1 . 7 - 2 . 3 (m , 4 H) 。

^{32}P NMR : 5 4 . 5

實施例 3

2 - 氨基 - 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸，銨鹽

在室溫下將新蒸餾之丙烯醛 5 . 6 1 g (0 . 1 0
m o l) 加至 1 0 . 2 1 g (0 . 1 0 m o l) 之乙酸酐
。在 2 5 - 3 0 °C 下，逐滴加入 1 3 . 6 1 g (0 . 1 0
m o l) 之甲烷亞膦酸二乙酯。混合物在 3 0 °C 下攪拌 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

小時後，在 25 - 28 °C 下逐滴加至 4.9 g (0.10 mol) 氰化鈉及 10.7 g (0.20 mol) 氯化銨之 50 ml 氨水溶液 (25 % 強度)。在 30 °C 下 2 小時後將此粗胺脞逐滴加至 200 ml 之鹽酸 (37 % 強度)。將混合物加熱回流 2 小時，蒸餾去除乙醇及乙酸。將混合物用旋轉蒸餾濃縮，酸鹼值用氨水溶液調整至大約 9，產物自甲醇中用結晶法純化。得到 19.4 g (98 % 理論值) 之 2-氨基-4-(羥基甲基膦基) 丁酸，銨鹽。

^1H NMR (D_2O) :

1.60 (d, 14 Hz, 3 H) ; 1.8 - 2.4 (m, 4 H) ; 4.28 (t, $J = 6$ Hz, 1 H)。

^{32}P NMR (D_2O) : 55.9

實施例 4

2-氨基-2-甲基 4-(羥基甲基膦基) 丁酸，銨鹽

在一大氣壓室溫下及惰性氣體中，將 14.02 g (0.20 mol) 甲基乙烯基酮與 20.42 g (0.20 mol) 之乙酸酐混合。冷卻至 25 - 30 °C，接著逐滴加入 27.22 g (0.20 mol) 甲烷亞膦酸二乙酯及之 9.2 g 之乙醇。反應混合物在下 30 °C 攪拌大約 6 小時。於 20 - 25 °C 下，將混合物逐滴加至 8.82 g (0.18 mol) 氰化鈉及 19.26 g (0.18 mol) 氯化銨之 100 ml 的氨水溶液 (25 % 強度) 中。混合物在下 25 °C 攪拌 4 小時後此粗胺脞不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

經分離，快速的逐滴加入 400 ml 之鹽酸（37% 強度）。反應混合物經沸騰回流大約 4 小時，蒸餾去除乙醇及乙酸。混合物用旋轉蒸發器濃縮，其酸鹼值用氨水溶液大約調整為 9，及產物從甲醇中經再結晶作用去除鹽類。

得到 38.8 g（相當於 96% 理論值）之 2-氨基-2-甲基-4-（羥基甲基膦基）丁酸，銨鹽（物理性質的數據參見 Ex. 1）。

實施例 5

2-氨基-4-（羥基甲基膦基）丁酸，銨鹽

在室溫下將新蒸餾之丙烯醛 5.61 g（0.10 mol）加至 10.21 g（0.10 mol）之乙酸酐。在 25-30 °C 下，逐滴加入 13.61 g（0.10 mol）之甲烷亞膦酸二乙酯及 4.6 g（0.1 mol）之乙醇。混合物在 30 °C 下攪拌 2 小時後，在 25-28 °C 下逐滴加至 4.9 g（0.10 mol）氰化鈉及 10.7 g（0.20 mol）氯化銨之 50 ml 氨水溶液（25% 強度）。在 30 °C 下 2 小時後將此粗胺腈逐滴加至 200 ml 之鹽酸（37% 強度）。將混合物加熱回流 2 小時，蒸餾去除乙醇及乙酸。將混合物用旋轉蒸餾濃縮，酸鹼值用氨水溶液調整至大約 9，產物自甲醇中用結晶法純化。得到 19.4 g（99% 理論值）之 2-氨基-4-（羥基甲基膦基）丁酸，銨鹽。

^1H NMR (D_2O):

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (21)

1 . 6 0 (d , 1 4 H z , 3 H) ; 1 , 8 - 2 . 4 (m , 4 H) ; 4 . 2 8 (t , J = 6 H z , 1 H) 。

^{32}P N M R (D_2O) : 5 5 . 9

實施例 6

2 - 氨基 - 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸 , 銨鹽

在室溫下將新蒸餾之丙烯醛 5 . 6 1 g (0 . 1 0 m o l) 加至 1 0 . 2 1 g (0 . 1 0 m o l) 之乙酸酐。在 2 5 - 3 0 °C 下 , 逐滴加入 1 6 . 4 1 g (0 . 1 0 m o l) 之甲烷亞膦酸二丁酯及 1 4 . 8 g (0 . 2 m o l) 之正 - 丁醇。混合物在 3 0 °C 下攪拌 2 小時後 , 在 2 5 - 2 8 °C 下逐滴加至 4 . 9 g (0 . 1 0 m o l) 氰化鈉及 1 0 . 7 g (0 . 2 0 m o l) 氯化銨之 5 0 m l 氨水溶液 (2 5 % 強度) 。在 3 0 °C 下 2 小時後將此粗胺脛逐滴加至 2 0 0 m l 之鹽酸 (3 7 % 強度) 。將混合物加熱回流 2 小時 , 蒸餾去除乙醇及乙酸。將混合物用旋轉蒸餾濃縮 , 酸鹼值用氨水溶液調整至大約 9 , 產物自甲醇中用結晶法純化。得到 1 7 . 8 g (9 0 % 理論值) 之 2 - 氨基 - 4 - (羥基甲基膦基) 丁酸 , 銨鹽。

^1H N M R (D_2O) :

1 . 6 0 (d , 1 4 H z , 3 H) ; 1 . 8 - 2 . 4 (m , 4 H) ; 4 . 2 8 (t , J = 6 H z , 1 H) 。

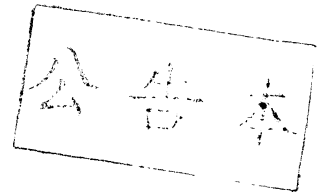
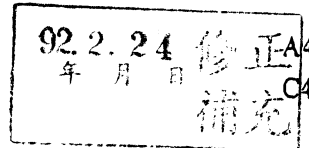
^{32}P N M R (D_2O) : 5 5 . 9 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

申請日期	87 年 8 月 18 日
案 號	87113567
類 別	C07F 9/40



(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 530063		
一、發明 名稱	中 文	製備葛魯弗西尼 (glufosinate) 之方法
	英 文	Process for preparing glufosinate
二、發明 人	姓 名	(1) 洛瑟·威姆 Willms, Lothar
	國 籍	(1) 德國赫夫翰·康尼斯坦娜街五十號 Konigsteiner StraBe 50, 65719 Hofheim, Germany
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 赫斯特-史林亞格夫公司 Hoechst Schering AgrEvo GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國柏林 D-11350 九 D-13509 Berlin, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 華納·史密特 Schmidt, Werner 朱根·盧茲 Lutz, Jurgen

裝

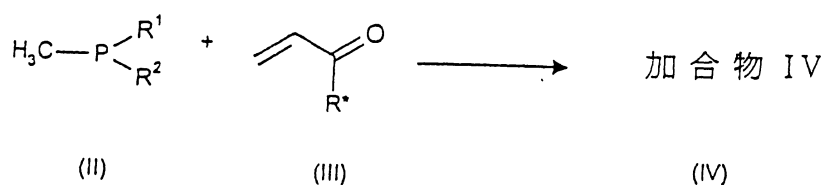
訂

線

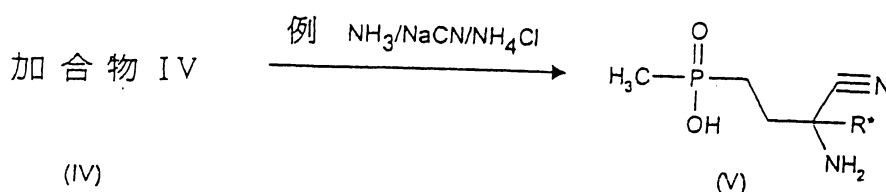
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備葛魯弗西尼 (glufosinate) 之方法)

葛魯弗西尼 (glufosinate) 及其 2-甲基類似物可用多重步驟合成，由甲基磷化合物 (II) 與不飽和的酮類化合物 (III) 反應產生加合物 (IV)，經後續之史塔克 (Strecker) 合成反應及最終之胺腈 (V) 水解：

步驟 1：



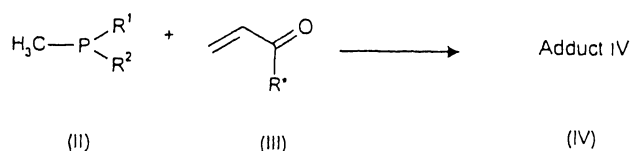
步驟 2：



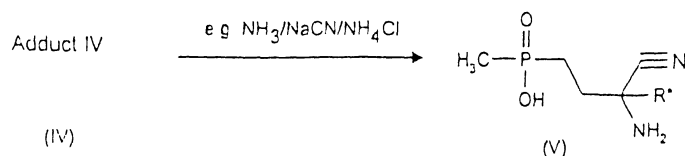
英文發明摘要 (發明之名稱： Process for preparing glufosinate)

Glufosinate and the 2-methyl analog thereof can be prepared in a multi-step synthesis from methylphosphorus compounds (II) with unsaturated keto compounds (III) via adducts (IV), subsequent reaction under the conditions of a Strecker synthesis and finally hydrolysis of the aminonitrile (V):

Step 1:



Step 2:



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

步驟 3：水解 (V) 產生葛魯弗西尼 (glufosinate)
視反應方法之條件及其受質而異，加合物 (I V) 可
成為各種化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要 (發明之名稱：)

Step 3: Hydrolysis of (V) to give glufosinate

Depending on process conditions and substrates, various compounds can be
identified as adducts (IV).

六、申請專利範圍

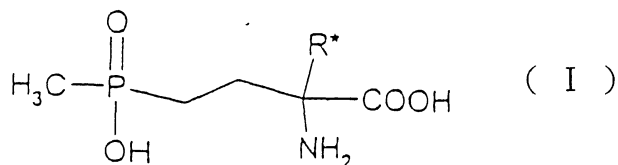
附件 4：

第 87113567 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 2 月 24 日修正

1. 一種製備式 (I) 化合物之方法，



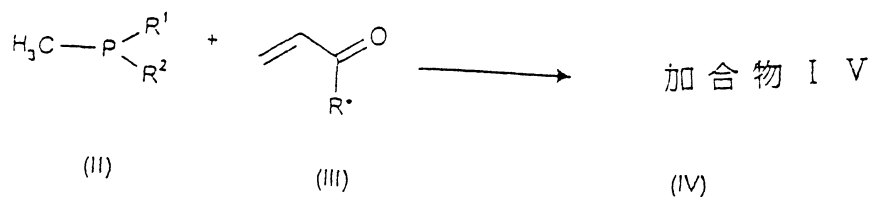
其中 R* 為氫或 (C₁ - C₄) - 烷基，或其與酸或鹼的鹽類，其

包括

a) (步驟 1)

使式 (II) 的三價甲基磷化合物與式 (III) 之不飽和衍生物，在選自烷基部分具有 1 至 6 個碳原子的酸酐之縮合劑或活化劑及，若適當地，醇類存在下，反應產生加合物 (IV)，

步驟 1：



(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

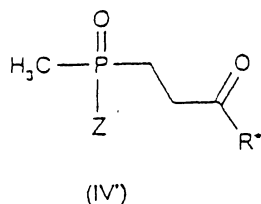
其中分子式中

R^1 及 R^2 同時為鹵素、(C₁ - C₂) 烷氧基、(C₁ - C₆) 鹵烷氧基、苄氧基或苯氧基，其中後面兩個基團的每一基團為未經取代的或經 1 個或多個取代基取代，該取代基係選自鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫基、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基，且在每一基團中烷基部分具有 1 至 6 個碳原子，及

R^* 為式 (I) 所定義者，

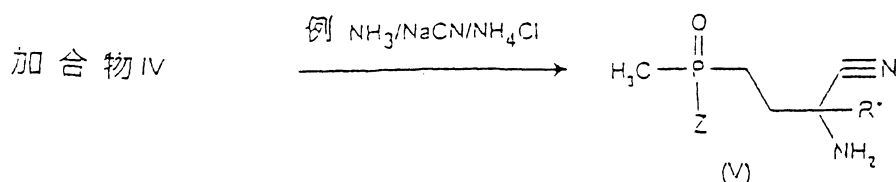
b) (步驟 2)

加合物 (IV)，若適當地，水解後變成式 (IV')



其中 Z 為 OH、 R^1 或 R^2 ，在史塔克 (Strecker) 合成反應條件下，與氨水 / 氯化銨及氰化鈉，或與氨水及氫氰酸之混合物或與氨水及氫氰酸鹽兩者擇一，若適當地，在氯化銨之存在下反應產生式 (V) 之 α -胺腈類或其鹽類，

步驟 2：



(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

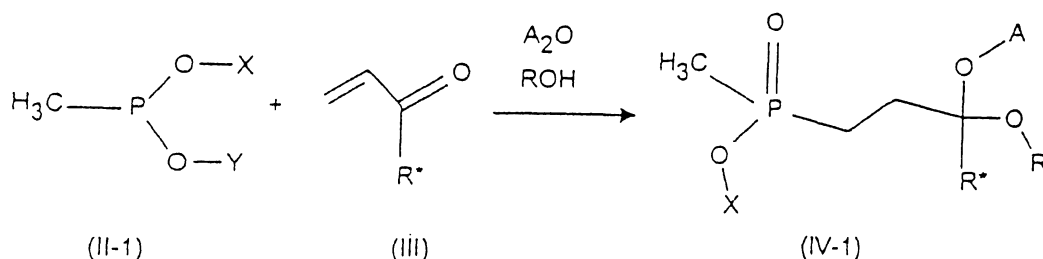
其中式 (I V - 1) 及 (V) 之 R^* 為式 (I) 所定義者，及 Z 為式 (I V - 1) 所定義者或為 OH，及

c) (步驟 3)

式 (V) 化合物在酸性或鹼性的條件下水解產生式 (I) 化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R^1 及 R^2 各自為 ($C_1 - C_6$) 烷氧基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中步驟 1 充當化合物 (I I) 之式 (I I - 1) 化合物與式 (III) 化合物在酞 A_2O 及醇類 ROH 存在下反應產生式 (I V - 1) 之加合物 (I V)，



其中 X 及 Y 各自為 H 或 ($C_1 - C_{12}$) 烷基、($C_1 - C_6$) 鹵烷基、苄基或苯基，其中後面兩個基團的每一基團為未經取代的或經 1 個或多個取代基取代，該取代基係選自鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫基、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基，且在每一基團中烷基部分具有 1 至 6 個碳原子，及

A 為在烷基部分具有 1 至 6 個 C - 原子的羧酸的醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

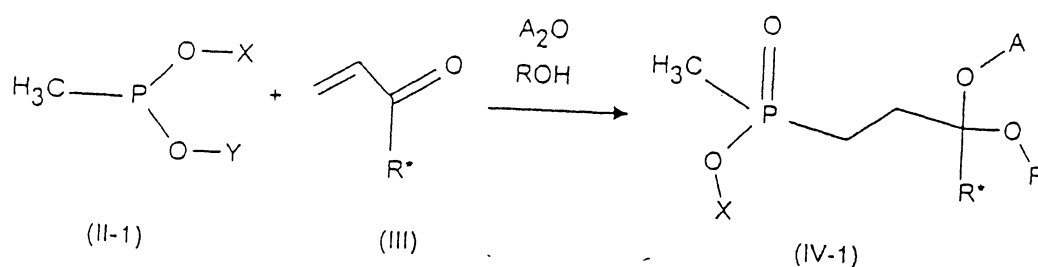
訂

六、申請專利範圍

R 係選自 X 及 Y 所定義之基團。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中 X、Y 及 R 各自為 (C₁ - C₄) 烷基，A 為乙醯基，及 R* 為氫原子。

5. 一種製備式 (IV-1) 化合物之方法，



其中 X 為 H 或 (C₁ - C₁₂) 烷基、(C₁-C₆) 鹵烷基、苄基或苯基，其中後面兩個基團的每一基團為未經取代的或經 1 個或多個取代基取代，該取代基係選自鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫基、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基，且在每一基團中烷基部分具有 1 至 6 個碳原子，及

A 為在烷基部分具有 1 至 6 個 C - 原子的羧酸的醯基

R 係選自 X 所定義之基團，及 R* 為 H 或 (C₁ - C₄) 烷基，

其中使式 (II-1) 化合物與式 (III) 化合物在酞 A₂O 及醇類 ROH 之存在下反應得到式 (IV-1) 之加合物，

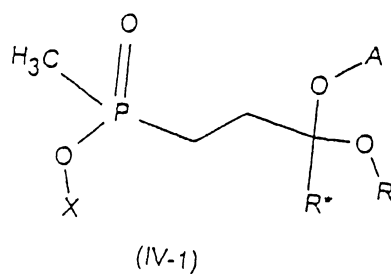
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

A8
B8
C8
D8

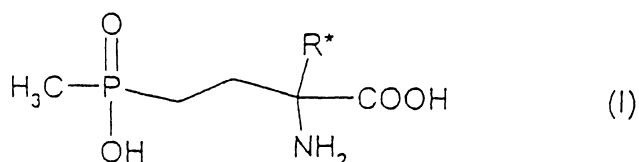
六、申請專利範圍



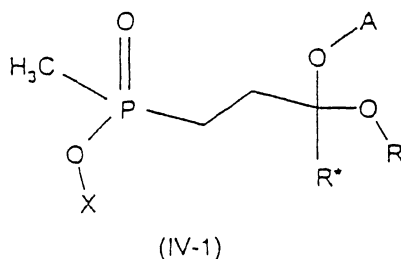
於式 (I I - 1) 及 (I I I) 中，X、A、R 及 R* 為如式 (I V - 1) 中所定義者，及 T (與 X 各自獨立) 係選自 X 所定義之基團。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中用最小的莫耳量的起始成分 (I I) 或 (I I I) 計算，使用 50 至 150 mol % 之酞 A₂O 及 50 至 200 mol % 之醇類 ROH。

7. 一種製備式 (I) 化合物之方法，



其中 R* 為氫或 (C₁ - C₄) - 烷基或其與酸或鹼的鹽類，其包括使式 (I V - 1) 化合物



其中 R* 為式 (I) 所定義者，其中 X 為 H 或 (C₁ - C₁₂) 烷基、(C₁ - C₆) 鹵烷基、苄基或苯基，其中後

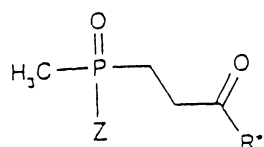
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

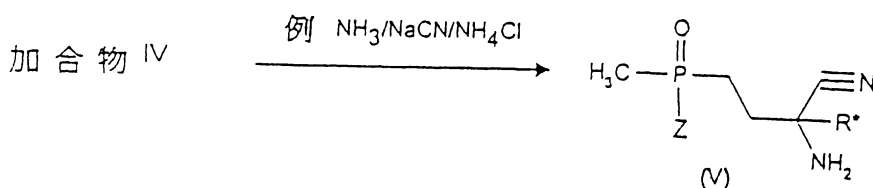
訂

六、申請專利範圍

面兩個基團的每一基團為未經取代的或經 1 個或多個取代基取代，該取代基係選自鹵素、烷基、鹵烷基、烷基硫基、硝基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基，且在每一基團中烷基部分具有 1 至 6 個碳原子，及 A 為在烷基部分具有 1 至 6 個 C - 原子的羧酸的鹽基，R 係選自 X 所定義之基團，若適當地，水解後變成式 (I V ') 之乙醛 ($R^* = H$) 或酮 ($R^* = \text{烷基}$) ，



其中 Z 為 OH、 R^1 或 R^2 ，在史塔克合成反應條件下，與氨水／氯化銨及氰化鈉，或與氨水及氫氰酸之混合物或與氨水及氫氰酸鹽兩者擇一，若適當地，在氯化銨存在下反應得到式 (V) 之 α - 胺腈類或其鹽類，



其中式 (I V ') 及 (V) 之 R^* 為式 (I) 所定義者及，Z 為式 (I V ') 所定義者或為 OH，及

式 (V) 化合物在酸或鹼性的條件下水解得到式 (I) 化合物。