

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07C251/48 C07C249/12
C07C235/78

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95195928. X

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1095830C

[22] 申请日 1995. 8. 30 [21] 申请号 95195928. X

[30] 优先权

[32] 1994. 9. 6 [33] JP [31] 212690/94

[32] 1994. 12. 6 [33] JP [31] 302050/94

[86] 国际申请 PCT/JP95/01716 1995. 8. 30

[87] 国际公布 WO96/07635 日 1996. 3. 14

[85] 进入国家阶段日期 1997. 4. 28

[73] 专利权人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 村林旭 上田和生 井荃章

[56] 参考文献

EP596692A 1994. 5. 11 _

JP - 5 - 97768A 1993. 4. 20 _

WO93 - 07716A 1993. 4. 15 _

审查员 刘桂明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

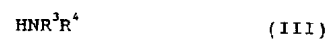
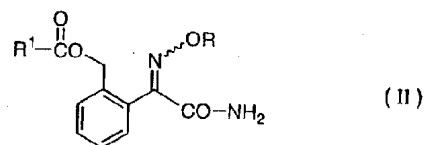
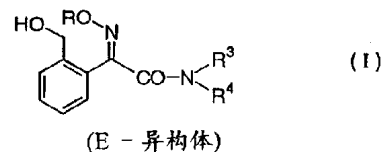
代理人 卢新华 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 制备烷氧基亚氨基乙酰胺衍生物的方法

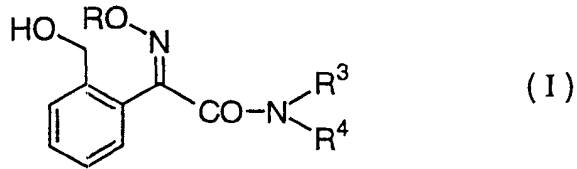
[57] 摘要

一种制备式(I)化合物的方法,该方法包括将式(II)化合物与式(III)化合物反应,并且任选地将该所得化合物烷基化。本发明还提供了用于该方法的中间体。在所述结构式中的 R 是氢或烷基, R³ 和 R⁴ 是氢或烷基, R¹ 是任选取代的烷基或任选取代的苯基。



1、一种制备式 (I) 化合物的方法:

5

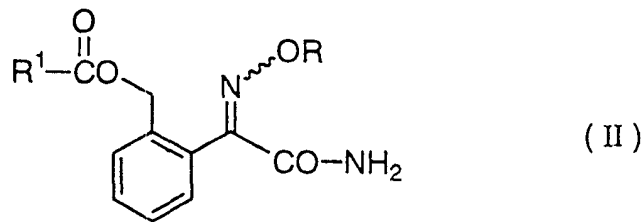


(I)

(E - 异构体)

10 式中 R 是氢或烷基, R³ 和 R⁴ 可以相同或不同并且是氢或烷基, 该方法包括将式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应:

15



(II)

式中 R¹ 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, w 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型, 而其它符号与上述定义的相同,

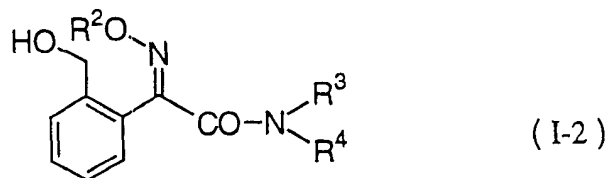
20



其中的每个符号均与上述定义的相同。

2、一种制备式 (I-2) 化合物的方法:

25



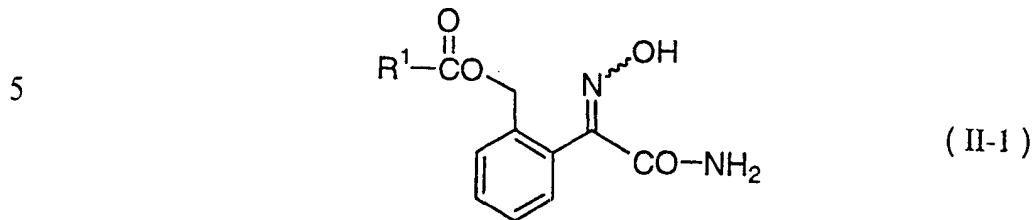
(I-2)

30

(E - 异构体)

式中 R² 是烷基, R³ 和 R⁴ 可以相同或不同并且是氢或烷基, 该方法包括

将式 (II-1) 化合物与式 (III) 化合物反应, 则得到式 (I-1) 化合物, 然后将式 (I-1) 化合物烷基化, 所述各化合物结构式如下:

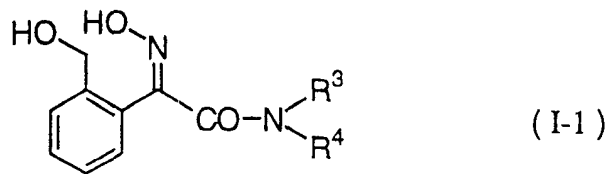


式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型, 而其它符号与上述定义的不同,



其中的每个符号均与上述定义的不同;

15



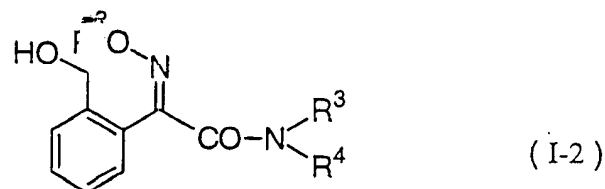
20

(E - 异构体)

其中的每个符号均与上述定义的不同。

3、一种制备式 (I-2) 化合物的方法:

25

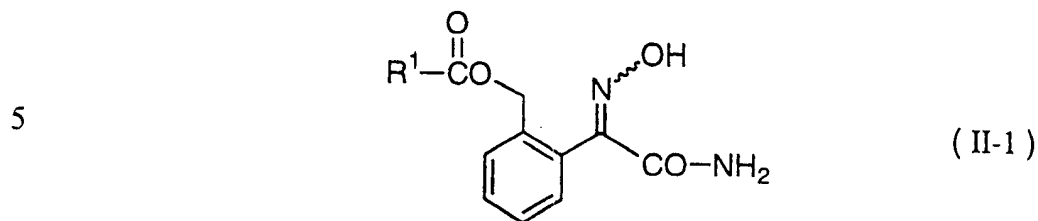


30

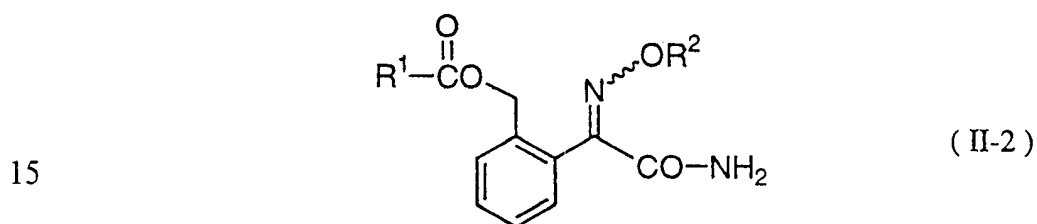
(E - 异构体)

其中 R^2 是烷基, R^3 和 R^4 可以相同或不同并且是氢或烷基, 该方法包括将式 (II-1) 化合物烷基化, 则得到式 (II-2) 化合物, 然后将式 (II-2)

化合物与式 (III) 化合物反应, 所述各化合物的结构式如下:



10 式中 R¹ 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, ~ 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型, 而其它符号与上述定义的相同,

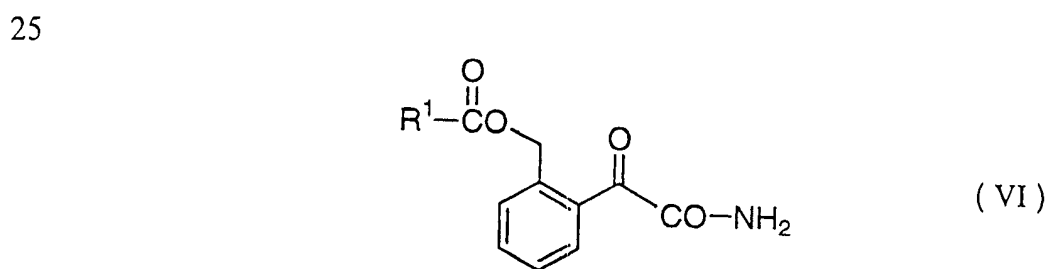


式中的每个符号均与上述定义的相同,



其中的每个符号均与上述定义的相同。

4、根据权利要求 1 的方法, 其中式 (II) 化合物是通过式 (VI) 化合物与式 (V) 化合物和/或其盐反应得到的:



30 式中 R¹ 与权利要求 1 中定义的相同,

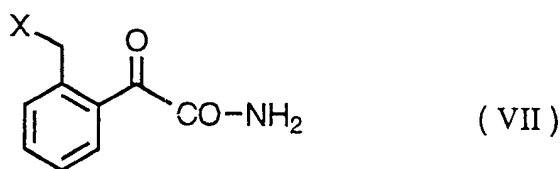


其中 R 与权利要求 1 中定义的相同。

5 5、根据权利要求 2 的方法，其中的式 (II-1) 化合物是通过式 (VI) 化合物与羟基胺和/或其盐反应得到的。

6、根据权利要求 3 的方法，其中的式 (II-1) 化合物是通过式 (VI) 化合物与羟基胺和/或其盐反应得到的。

10 7、根据权利要求 4 - 6 中任一种的方法，其中的式 (VI) 化合物是通过在式 (VII) 化合物中引入苯甲酰氧基 (其中的苯基可任选地被取代) 或烷酰氧基 (其中的烷基可任选地被取代) 而得到的：



15

式中 X 是卤素。

8、根据权利要求 7 的方法，其中的式 (VII) 化合物与式 (XIII) 的羧酸金属盐反应：

20



式中 R^1 与权利要求 1 中定义的相同，或者在存有碱的条件下与式 (XIII) 的羧酸反应。

25 9、根据权利要求 1 - 3 中的任一种的方法，其中的 R^1 是甲基。

10、根据权利要求 1 - 3 中的任一种的方法，其中的 R^3 和 R^4 中的至少一个是烷基。

30

制备烷氧基亚氨基 乙酰胺衍生物的方法

5 技术领域

本发明涉及一种制备烷氧基（或羟基）亚氨基乙酰胺衍生物的方法以及涉及用于该制备过程的中间体。具体地，本发明涉及一种制备2 -（2 - 羟基甲基苯基） - 2 - 烷氧基（或羟基）亚氨基乙酰胺衍生物的方法，该衍生物用作具有有效杀菌活性的烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的制备过程中的中间体，还涉及用于该制备过程中的中间体。

背景技术

2 -（2 - 羟基甲基苯基） - 2 - 烷氧基（或羟基）亚氨基乙酰胺衍生物，是用于作为农业杀菌剂的烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的制备过程的中间体（JP-A-3-246268，JP-A-4-182461），而且已经知道多种制备该中间体的方法（JP-A-3-246268，JP-A-5-097768）。但是，仍存在对这些方法进行改进的空间，而且一直希望开发出更优越的工业化制备方法。

本发明的目的是提供一种制备用于作为农业杀菌剂的烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的制备过程的中间体的安全的且工业上便利的方法，还提供用于该制备过程的中间体。

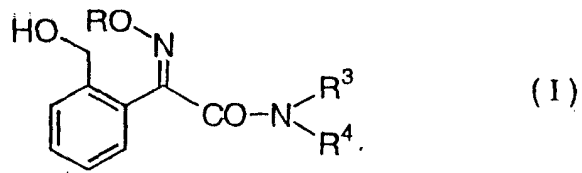
本发明的内容

本发明人经过深入研究实现了上述目的。作为研究结果，发现将2 -（2 - 酰氧基甲基苯基） - 2 - 烷氧基（或羟基）亚氨基乙酰胺与胺反应是一种工业上优越的制备2 -（2 - 羟基甲基苯基） - 2 - 烷氧基（或羟基）亚氨基乙酰胺衍生物的方法，该衍生物用于烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的制备过程的中间体。经过基于该发现的进一步研究，完成了本发明。

即，本发明涉及：

（1）一种制备式（I）化合物的方法：

5

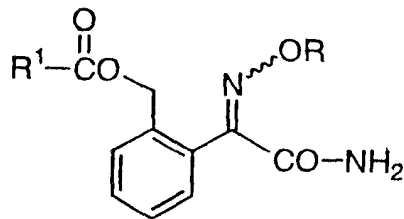


(I)

(E - 异构体)

10 式中 R 是氢或烷基, R^3 和 R^4 可以相同或不同并且是氢或烷基, 该方法包括将式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应:

15



(II)

式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型, 而其它符号与上述定义的相同,

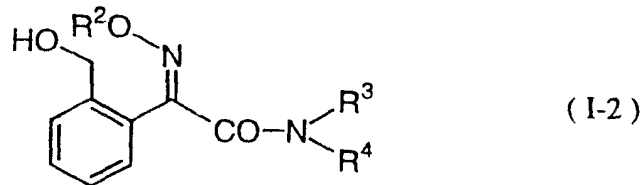
20



其中的每个符号均与上述定义的相同;

(2) 一种制备式 (I-2) 化合物的方法:

25



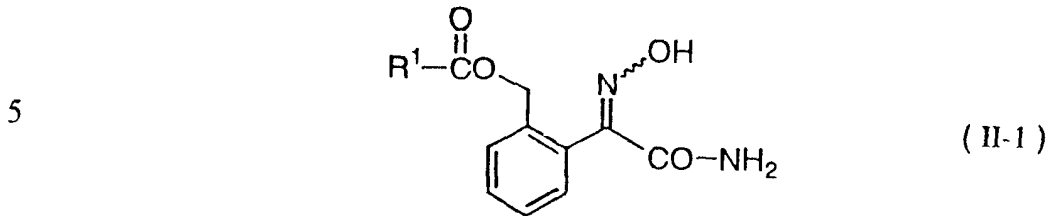
(I-2)

(E - 异构体)

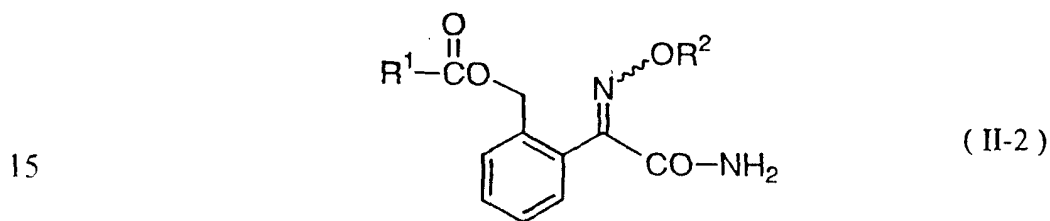
30

式中 R^2 是烷基, R^3 和 R^4 可以相同或不同并且是氢或烷基, 该方法包括将式 (II-1) 化合物与式 (III) 化合物反应, 则得到式 (I-1) 化合物,

化合物与式 (III) 化合物反应, 所述各化合物的结构式如下:



10 式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型, 而其它符号与上述定义的相同,

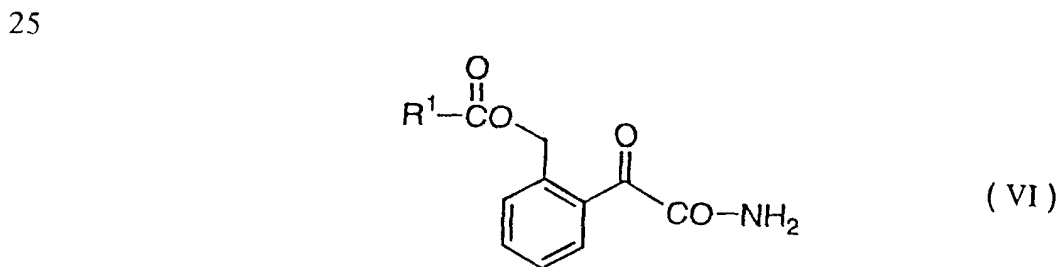


式中的每个符号均与上述定义的相同,



其中的每个符号均与上述定义的相同。

4、根据权利要求 1 的方法, 其中式 (II) 化合物是通过式 (VI) 化合物与式 (V) 化合物和/或其盐反应得到的:



30 式中 R^1 与权利要求 1 中定义的相同,

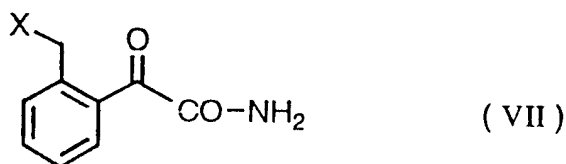


其中 R 与权利要求 1 中定义的相同。

5 5、根据权利要求 2 的方法，其中的式 (II-1) 化合物是通过式 (VI) 化合物与羟基胺和/或其盐反应得到的。

6、根据权利要求 3 的方法，其中的式 (II-1) 化合物是通过式 (VI) 化合物与羟基胺和/或其盐反应得到的。

7、根据权利要求 4 - 6 中任一种的方法，其中的式 (VI) 化合物是通过在式 (VII) 化合物中引入苯甲酰氧基 (其中的苯基可任选地被
10 取代) 或烷酰氧基 (其中的烷基可任选地被取代) 而得到的：



15

式中 X 是卤素。

8、根据权利要求 7 的方法，其中的式 (VII) 化合物与式 (XIII) 的羧酸金属盐反应：

20



式中 R^1 与权利要求 1 中定义的相同，或者在存有碱的条件下与式 (XIII) 的羧酸反应。

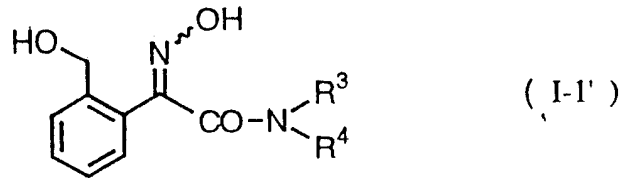
25 9、根据权利要求 1 - 3 中的任一种的方法，其中的 R^1 是甲基。

10、根据权利要求 1 - 3 中的任一种的方法，其中的 R^3 和 R^4 中的至少一个是烷基。

11、一种式 (I-1') 的化合物或其盐：

30

5

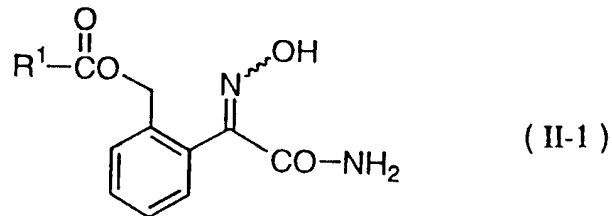


其中的 R^3 和 R^4 可以相同也可以不同并且是氢或烷基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型。

10

12、一种式 (II-1) 的化合物或其盐:

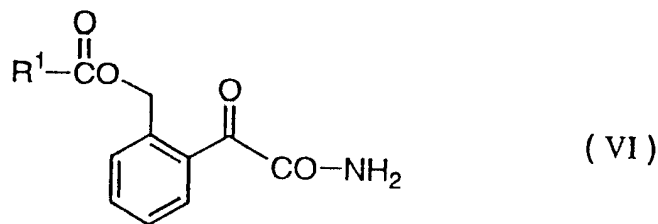
15



式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型。

20

13、一种式 (VI) 的化合物:

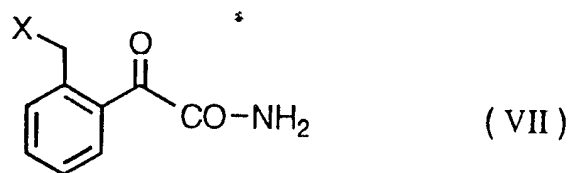


25

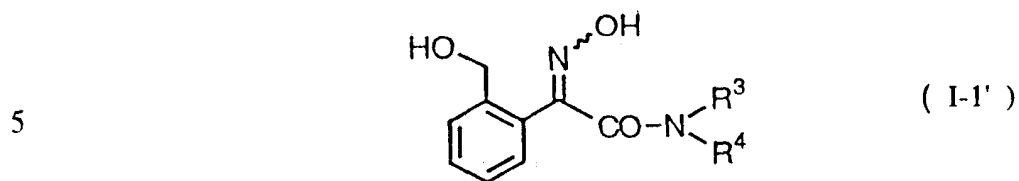
式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基。

14、一种式 (VII) 的化合物:

30

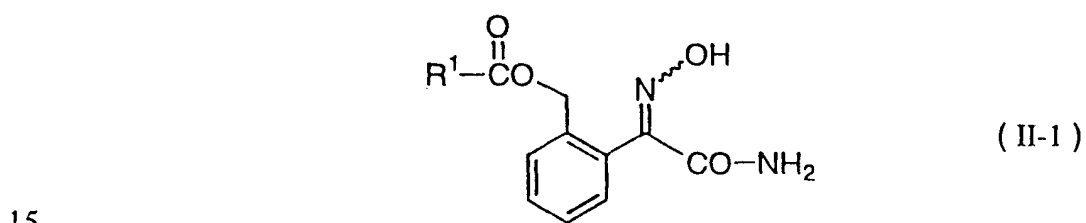


式中 X 是卤素。



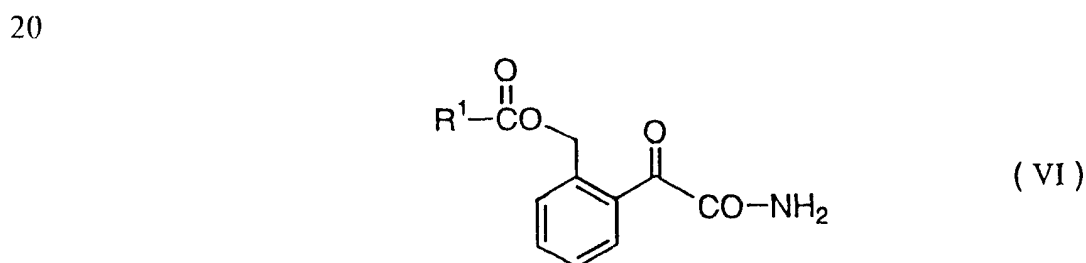
其中的 R^3 和 R^4 可以相同也可以不同并且是氢或烷基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型;

10 (12) 一种式 (II-1) 的化合物或其盐:



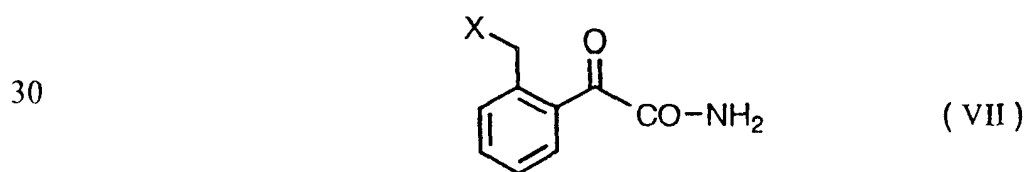
式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基, \sim 表示 E - 异构体、Z - 异构体及其混合物的任何构型;

(13) 一种式 (VI) 的化合物:



25 式中 R^1 是任选取代的烷基或任选取代的苯基; 以及

(14) 一种式 (VII) 的化合物:



式中 X 是卤素。

由 R^1 表示的任选取代的烷基中的烷基包括 (例如) 具有 1 - 8 个碳原子的烷基, 优选 1 - 6 个碳原子的烷基。该烷基的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。特别地, 优选

5 甲基。

取代的烷基包括 (例如): 具有至少一个卤原子 (如氟、氯、溴、碘) 作为取代基的卤代烷基 (如二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、2 - 溴甲基、2, 3 - 二氯丙基、等); 具有至少一个含 1 - 8 个碳原子、优选 1 - 4 个碳原子的烷氧基 (如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等) 作为取代基的烷氧基烷基 (如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基等); 具有任选取代的苯基作为取代基的苯基烷基 (如苄基、等), 等等。该苯基烷基中的苯基的取代基包括 (例如): 低级烷基 (其中的术语“低级”意指 C_{1-8} , 优选 C_{1-6} , 更优选 C_{1-4} ; 对于下述的其它基团中的“低级”具有相同的含意) (如甲基、乙基、丙基、丁基等),

15 低级链烯基 (如乙烯基、烯丙基、丁烯基、等)、低级炔基 (如乙炔基、丙炔基、丁炔基、等)、环烷基 (如环丙基、环戊基、环己基、等)、环链烯基 (如环戊烯基、环己烯基、等)、低级烷基甲硅烷基 (如甲基甲硅烷基、乙基甲硅烷基、丙基甲硅烷基、丁基甲硅烷基等)、卤代 (低级) 烷基 (如三氟甲基、氯甲基、2 - 溴乙基、1, 2 - 二氯丙基等)、氨基、单 (低级) 烷基氨基 (如甲基氨基、乙基氨基等)、二 (低级) 烷基氨基 (如二甲基氨基、二乙基氨基等)、苯基、苯基 (低级) 烷基 (如苄基、苯乙基等)、苯基 (低级) 链烯基 (如苯乙烯基、肉桂基等)、咪喃基 (低级) 烷基 (如 3 - 咪喃基甲基、2 - 咪喃基乙基等)、咪喃基 (低级) 链烯基 (如 3 - 咪喃基乙烯基、2 - 咪喃基烯丙基等)、卤原子 (如氟、氯、溴、碘等)、硝基、氰基、羧基、 $-COOR'$ (其中 R' 是上述定义的低级烷基)、 $-OR^5$ [其中 R^5 是氢原子、低级烷基 (如甲基、乙基、丙基等)、低级链烯基 (如乙烯基、烯丙基、丁烯基等)、低级炔基 (如乙炔基、2 - 丙炔基、3 - 丁炔基等)、低级烷基甲硅烷基 (如甲基甲硅烷基、乙基甲硅烷基、丙基甲硅烷基、丁基甲硅烷基等)、低级链烯基甲硅烷基 (如 3 - 甲氧基苯基、4 - 乙氧基苯基等)、硝基苯基 (如 3 - 硝基苯基、4 - 硝基苯基等)、苯基 (低级) 烷基 (如苄基、苯乙基、苯丙基等)、氰基苯基 (低级) 烷基

20

25

30

(如 3-氟基苯基甲基、4-氟基苯基乙基、等)、苯甲酰基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、喹啉基、苯甲酰基(低级)烷基(如苯甲酰基甲基、苯甲酰基乙基等)、苯磺酰基、或低级烷基苯磺酰基(如甲苯磺酰基等)]、 $-\text{CH}_2\text{-Z-R}^6$ [其中 Z 是 -O-、-S-、或 $-\text{NR}^7$ (其中 R^7 是氢原子或低级烷基)、 R^6 是苯基、卤代苯基(如 2-氟苯基、4-氟苯基等)、低级烷氧基苯基(如 2-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基等)、吡啶基、或嘧啶基]、等等。

由 R^1 表示的任选取代的苯基包括未取代的和取代的苯基。该取代的苯基的取代基包括烷基、烷氧基、卤原子、卤代烷基等。该烷基包括(例如)具有 1-8 个碳原子、优选 1-6 个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。该烷氧基包括(例如)具有 1-8 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的烷氧基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。该卤原子包括(例如)氟、氯、溴和碘。该卤代烷基包括被至少一个卤原子取代的上述定义的各种烷基。该卤代烷基的例子包括二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、2-溴乙基、2,3-二氟丙基等。

在这些取代基中,优选甲基、甲氧基、氟原子等。

这些取代基可以位于苯基的任何可能的位置上。取代基的数量是 1-3, 优选 1-2。

优选的 R^1 是烷基,更优选的是甲基。

由 R 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示的烷基包括具有 1-8 个碳原子、优选 1-6 个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。特别地, R 和 R^2 优选是甲基。优选地是, R^3 和 R^4 中的至少一个是烷基,优选是甲基。 R^3 和 R^4 均为氢也是优选的。

由 X 表示的卤素包括(例如)氟、氯、溴和碘。

由式(I-1')、(II)、(II-1)和(II-2)表示的化合物存在 E-和 Z-异构体。除非另有说明,这些化合物包括其 E-和 Z-异构体以及它们的混合物。这点在上述结构式中用波浪线(\sim)表示。

式(I-1')的化合物优选是其 E-异构体,即式(I-1)的化合物。

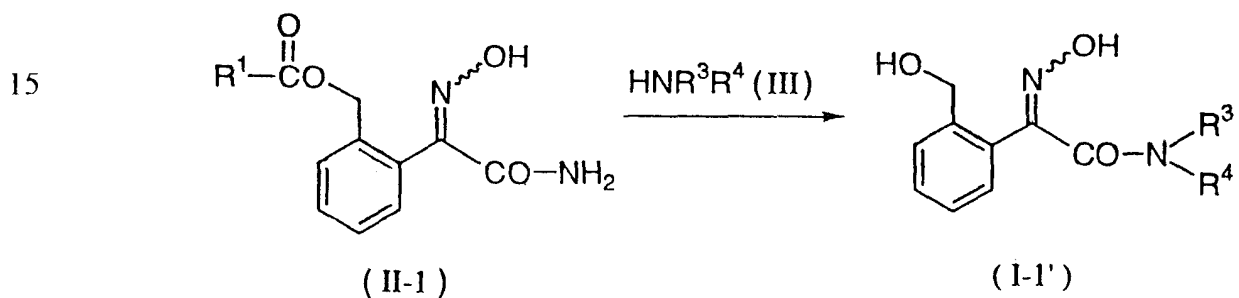
式(I-1)、(I-1')和(II-1)的化合物、以及在下述反应流程中的式(IV)化合物可以是盐的形式。这些盐的例子包括碱金属盐(如钠盐、钾盐、锂盐等)、等。

优选的式 (I) 化合物的例子是这样的式 (I) 化合物, 其中
 R 是氢原子或甲基, 而 R³ 和 R⁴ 每一个都是氢原子;
 R 是氢原子或甲基, 而 R³ 是氢原子, R⁴ 是甲基; 或者
 R 是氢原子或甲基, 而 R³ 是甲基, R⁴ 是氢原子。

5 本发明方法的优选实施方案如下。

所希望的式 (I) 化合物 (以下有时简写成化合物 (I)), 其它结构式的化合物也类似地简写) 由化合物 (I-1) (它是其中的 R 是氢原子的式 (I) 化合物) 和化合物 (I-2) (它是其中的 R 是烷基的式 (I) 化合物) 组成。该化合物 (I-1)、其 Z-异构体及其混合物 (即化合物 (I-1')) 可按反应流程 1 制备, 化合物 (I-2) 可按反应流程 3 或 4 制备。

反应流程 1



20

其中每个符号均与上述定义的相同。

化合物 (I-1') 可通过在大气压下或密闭管中将化合物 (II-1) 与化合物 (III) 于合适溶剂中反应而制得。

25 化合物 (III) 的例子包括甲胺、乙胺、并胺、二甲胺、二乙胺、等。

化合物 (III) 的用量为每摩尔化合物 (II-1) 用 1 - 50 摩尔, 优选 1 - 20 摩尔。

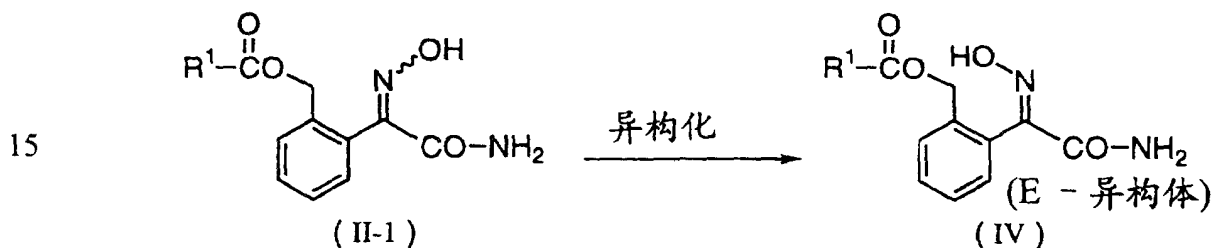
30 该溶剂包括 (例如) 醇类 (如甲醇、乙醇、丙醇等)、水、醚 (如乙醚、四氢呋喃 (THF)、二噁烷等)、卤代烃 (如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等)、酰胺 (如 N、N-二甲基甲酰胺等)、烃 (如苯、甲苯、二甲苯等)、腈 (如乙腈等) 等等。这些溶剂可以单独或混合使用。特别优选地是醇类。

反应温度一般为 0 - 80 °C，优选 10 - 60 °C，反应时间一般为 1 - 24 小时。

由此得到的化合物 (I-1') 或化合物 (I-1)，或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化之后，可以作为反应混合物或粗产物用于下面的步骤中。

甚至当原料化合物 (II-1) 的 E/Z 比率低时，该反应也能产出高 E - 异构体含量的化合物 (I-1') (即化合物 (I-1)，这是本发明优选的化合物)。因此，并不需要 E/Z 比率高的原料化合物 (II-1)。然而，如果需要，可以按下面的用于该反应的反应流程 2 将化合物 (II-1) 异构化成其 E - 异构体 (即化合物 (IV))。

反应流程 2



式中的每个符号的定义如上所述。

20 这就是，化合物 (II-1) 在合适溶剂中可被异构化成为其 E - 异构体 (即化合物 (IV))。该异构化过程可通过用酸处理化合物 (II-1) 而完成。

25 该酸包括 (例如) 无机酸如盐酸、硫酸、磷酸等，有机酸如甲苯磺酸等。酸的用量为每摩尔化合物 (II-1) 用 0.1 - 50 摩尔，优选 1 - 20 摩尔。

该溶剂包括 (例如) 烃类 (如甲苯、苯、己烷、环己烷等)、卤代烃类 (如二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷等)、酮类 (如丙酮、乙基甲基酮等)、醇 (如甲醇、乙醇等)、醚 (如乙醚、二噁烷等)、等等。这些溶剂可以单独使用或混合使用。

30 该反应温度一般为 0 - 100 °C，优选为 10 - 60 °C，反应时间一般为 0.5 - 24 小时。

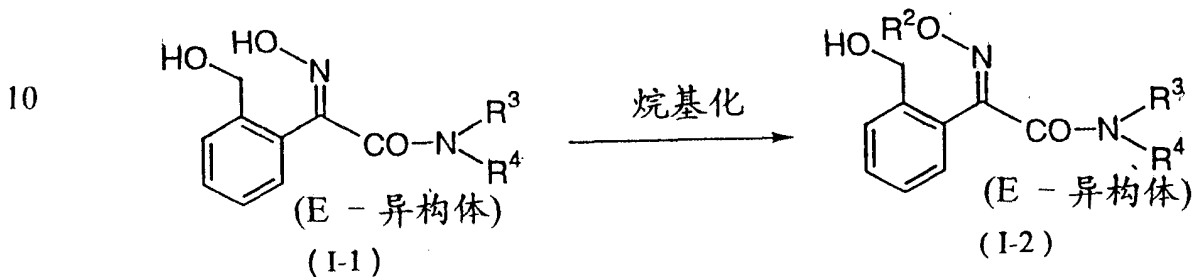
由此得到的化合物 (IV)，或者用常规方法 (如色谱法、重结晶

法等) 纯化后, 可以作为反应混合物或粗产物用于下面的步骤中。

化合物 (I-2) 可按下面的反应流程 3 制备。

反应流程 3

5



15

式中每个符号的定义如上所述。

20 这就是, 化合物 (I-2) 可由在合适溶剂中在存在碱条件下将化合物 (I-1) 与烷基化剂反应这一烷基化过程而制得。

该烷基化剂包括 (例如) 硫酸二烷基酯 (如硫酸二- C₁-₆ 烷基酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等)、烷基卤 (如 C₁-₆ 烷基卤如溴代甲烷、碘代甲烷等)、等等。该烷基化剂的用量为每摩尔化合物 (I-1) 用 1 - 10 摩尔, 优选 1 - 1.5 摩尔。

25 该溶剂包括 (例如) 酮类 (如丙酮、乙基甲基酮等)、醚类 (如四氢呋喃、二噁烷等)、烃类 (如甲苯、苯、己烷、环己烷等)、卤代烃类 (如二氯甲烷等)、醇类 (如甲醇、乙醇等)、水等等。这些溶剂可以单独或混合使用。

30 该碱包括 (例如) 金属碳酸氢盐 (如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、金属碳酸盐 (如碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、金属氢化物 (如氢化钠、氢化锂等)、等等。该碱的用量为每摩尔化合物 (I-1) 用 1 - 10 摩尔, 优选 1 - 2 摩尔。

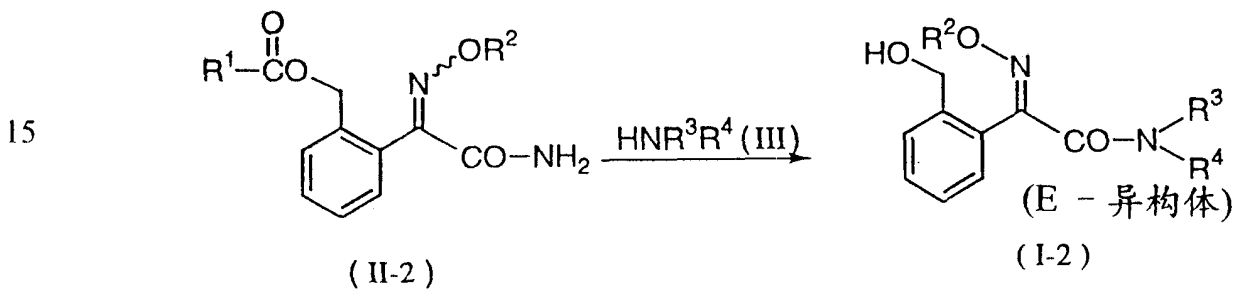
5 如果必要, 该反应可在存有相转移催化剂下进行。该相转移催化剂包括(例如)季铵盐[如卤化四烷基铵(如氯化四丁铵、溴化四丁铵等)、硫酸氢四烷基铵(如硫酸氢四丁铵等)]、胺(如三(3, 6-二噁庚基)胺等)、等等。该相转移催化剂的用量为每摩尔化合物(I-1)用0.01 - 1摩尔, 优选0.01 - 0.2摩尔。

该反应温度一般为 - 20 - 100 °C, 优选 0 - 50 °C, 反应时间一般为 1 - 24 小时。

由此得到的化合物(I-2)可用常规方法(如色谱法、重结晶法等)纯化。

10 化合物(I-2)也可按下面的反应流程4制备。

反应流程4



20 式中各符号的定义如上所述。

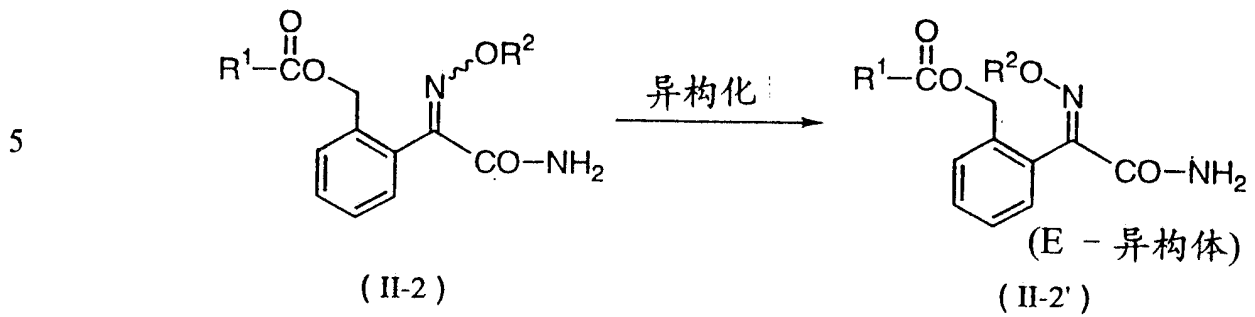
这就是, 化合物(I-2)可由在大气压下或密闭管中于合适溶剂中将化合物(II-2)与化合物(III)反应制得。

该反应按与反应流程1的反应所述相同方式进行。

25 甚至当原料化合物(II-2)的E/Z比率低时, 该反应也能产出高E-异构体含量的化合物(I-2), 这是本发明优选的化合物。因此, 并不需要E/Z比率高的原料化合物(II-2)。然而, 如果需要, 可通过下面的用于该反应的反应流程5将化合物(II-2)异构化成其E-异构体(即化合物(II-2'))。

反应流程5

30

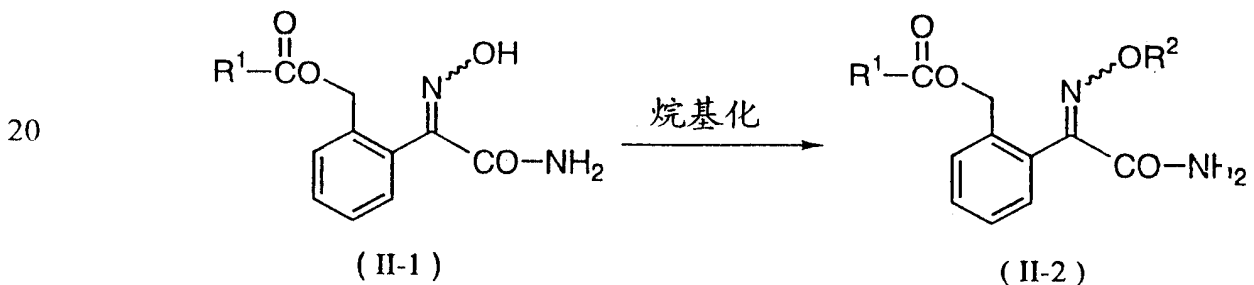


10 式中各符号的定义如上所述。

这就是，化合物 (II-2) 在合适溶剂中可被异构化成其 E - 异构体 (即化合物(II-2'))。该异构化过程可按与反应流程 2 的反应所述的相同方式进行。

15 在反应流程 4 和 5 的反应中用作原料化合物的化合物 (II-2) 优选地按下面的反应流程 6 制备。

反应流程 6

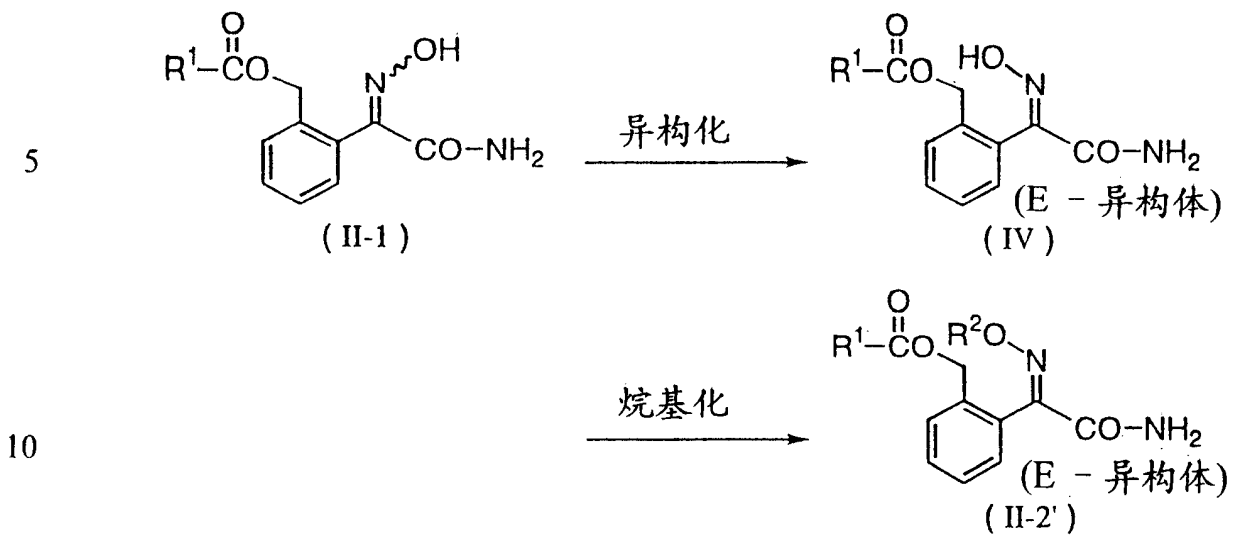


25 式中每个符号的定义如上所述。

这就是，化合物 (II-2) 可通过在合适溶剂中在存在碱条件下将化合物 (II-1) 与烷基化剂反应的烷基化过程制得。

如果需要，该烷基化过程可在将原料化合物 (II-1) 异构化成其 E - 异构体之后进行。

30 反应流程 7



式中各符号的定义如上所述。

15 该异构化成其 E - 异构体的过程可按与反应流程 2 中的反应所述相同方式进行。该烷基化过程可按与反应流程 6 中的反应所述相同方式进行。

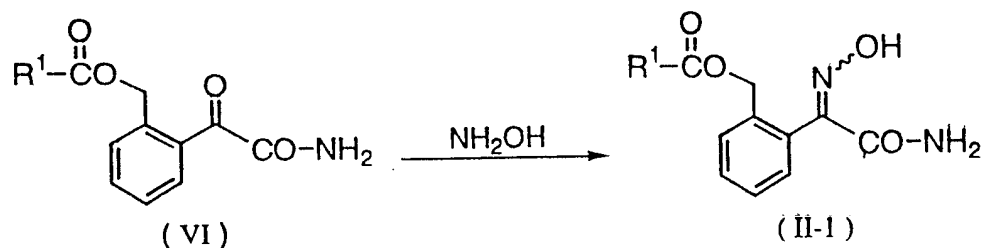
在这些反应中得到的化合物 (IV) 和化合物 (II-2'), 或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化之后, 可以作为反应混合物或粗产物用于下面的步骤中。

20 由此得到的化合物 (II-2') 可用作反应流程 4 中的反应的原料化合物。

可用作反应流程 1、2、6 和 7 的反应中的原料化合物的化合物 (II-1) 优选地按反应流程 8 制备。

反应流程 8

25



式中各符号的定义如上所述。

这就是，化合物 (II-1) 可通过化合物 (IV) 与羟胺和/或其盐在合适溶剂中反应而制得。

羟胺的用量为每摩尔化合物 (IV) 用 1 - 5 摩尔，优选 1 - 1.5 5 摩尔。

该溶剂包括 (例如) 醇类 (如甲醇、乙醇、丙醇等)、醚类 (如四氢呋喃、二噁烷等)、烃类 (如甲苯、苯、己烷等)、水。等等。这些溶剂可单独或混合使用。

该羟胺的盐包括无机酸盐 (如盐酸盐、硫酸盐等)。当使用这些盐 10 时，可使用碱例如金属羧酸盐 (如乙酸钾、乙酸钠等)、胺 (如吡啶、三乙胺等) 等作为酸冷凝剂。碱的用量为每摩尔羟胺无机酸盐用 1 - 20 摩尔，优选 1 - 10 摩尔。

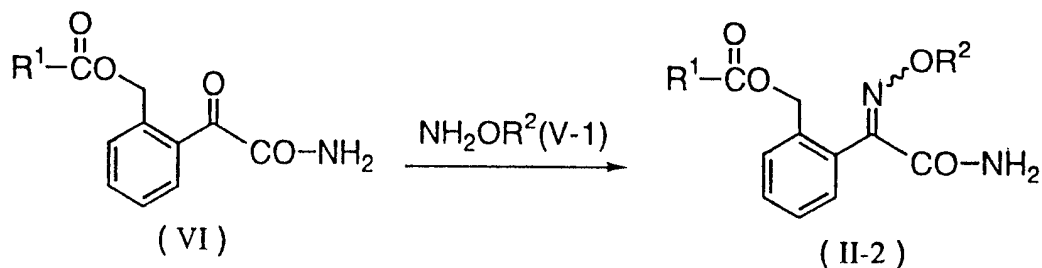
该反应温度一般为 0 - 150 °C，优选 20 - 100 °C，反应时间一般为 0.5 - 24 小时。

由此得到的化合物 (II-1)，或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化后，可以作为反应混合物或粗产物用于下面的步骤中。

可用作反应流程 4 和 5 反应中的原料化合物的化合物 (II-2) 优选地按反应流程 9 制备。

反应流程 9

20



25

式中各符号的含义如上所述。

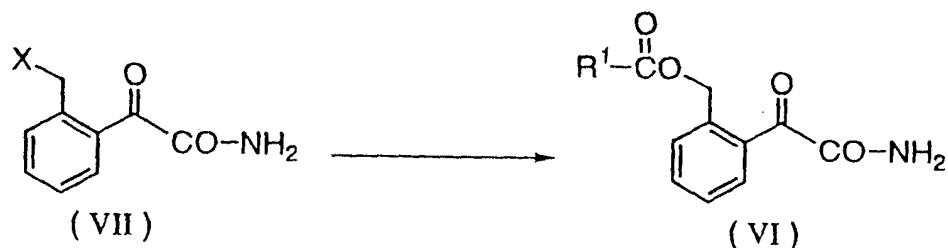
化合物 (II-2) 可以通过化合物 (VI) 与化合物 (V-1) 和/或其 30 盐在合适溶剂中反应而制得。化合物 (V-1) 的例子包括甲氧基胺、乙氧基胺、丙氧基胺、异丙氧基胺等。在反应流程 8 中的那些羟胺盐可用作化合物 (V-1) 的盐。

该反应可按与反应流程 8 中的反应所述相同方式进行。

用作反应流程 8 和 9 的反应中的原料化合物的化合物 (VI) 优选地按反应流程 10 制备。

反应流程 10

5



10

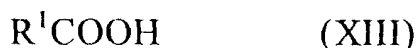
式中各符号的含义如上所述。

这就是，化合物 (VI) 可通过在合适溶剂中将苯甲酰氧基 (其中的苯基可任选地被取代) 或烷酰氧基 (其中的烷基可任选地被取代) 引入化合物 (VII) 导。

15

将苯甲酰氧基或烷酰氧基引入的过程可通过将化合物 (VII) 与如式 (XIII)：

20



25

(式中 R^1 的定义如上所述) 的羧酸的金属盐 (如碱金属盐如锂盐、钠盐、钾盐; 碱土金属盐如镁盐、钙盐, 等) 反应, 或者在存在碱下将化合物 (VII) 与羧酸反应而完成。该羧酸的金属盐优选乙酸钾或乙酸钠。该羧酸金属盐或羧酸的用量为每摩尔化合物 (VII) 用 1 - 10 摩尔, 优选 1 - 2 摩尔。

30

该碱包括 (例如) 金属氢氧化物 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂)、金属氢化物 (如氢化钠、氢化锂等)、金属碳酸盐 (如碳酸钠、碳酸钾等)、金属碳酸氢盐 (如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、等等。该碱的用量为每摩尔羧酸 (XIII) 用不小于 1 摩尔, 优选 1.0 - 1.5 摩尔。

该反应优选地是在存有催化量的式: MY 化合物下进行, 因为存在式: MY 的化合物会增加化合物 (VI) 的产率, 式: MY 中的 M 是碱

金属（如锂、钠、钾等）或碱土金属（如镁、钙等）、Y是卤素（如氟、氯、溴、碘）。式：MY化合物的用量为每摩尔化合物（VII）用0.01 - 1摩尔，优选0.01 - 0.2摩尔。优选的式：MY化合物是碘化钾或碘化钠。

- 5 该溶剂包括（例如）酰胺（如N，N-二甲基甲酰胺(DMF)等）、醚（如二噁烷等）、腈（如乙腈等）、酮（如丙酮等）、烃（如甲苯等）、等等。这些溶剂可单独或混合使用。丙酮或DMF是特别优选的。

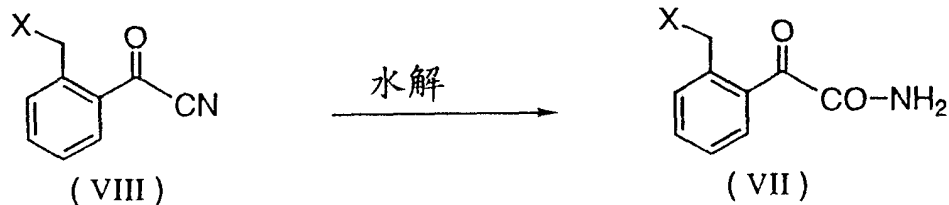
该反应温度一般为0 - 120 °C，优选为20 - 60 °C，反应时间一般为30分钟 - 20小时。

- 10 由此得到的化合物（VI），或者用常规方法（如色谱法、重结晶法等）纯化后可作为反应混合物或粗产物用于下面步骤中。

可以用作该反应的原料化合物的化合物（VII）优选地用下面反应流程11制备。

反应流程 11

15



20

式中各符号的定义如上所述。

- 25 这就是，化合物（VII）可以通过在合适溶剂中将化合物（VIII）水解而制得。

该水解过程一般可以在存有酸下进行（见W.Wenner的文章，《有机合成》第IV卷760页（1963））。该酸包括（例如）无机酸（如盐酸、硫酸等）、有机酸（如对甲苯磺酸等）。酸的用量为每摩尔化合物（VIII）用1 - 50摩尔，优选5 - 20摩尔。

- 30 该溶剂包括水、醚（如二噁烷、乙醚等）、等。这些溶剂可以单独或混合使用。特别优选的是水或二噁烷。

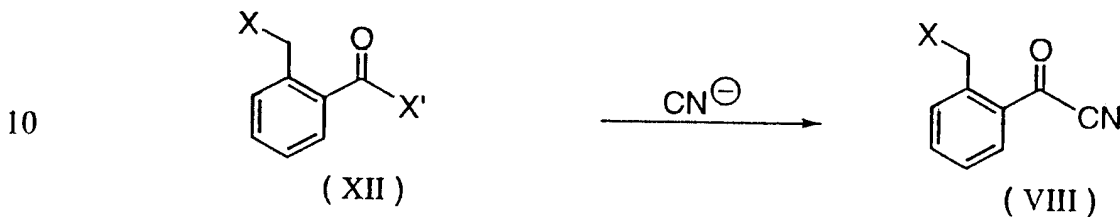
该反应温度一般为0 - 120 °C，优选20 - 50 °C，反应时间一般为

12 小时至 5 天。

由此得到的化合物 (VII)、或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化后, 可以作为反应混合物或粗产物用于下面步骤中。

5 用作该反应的原料化合物的化合物 (VIII) 优选地按下面反应流程 12 制备。

反应流程 12



式中的 X' 与 X 的定义相同, 其它符号的定义如上所述。

15 化合物 (VIII) 可通过在合适溶剂中将化合物 (XII) 与氰化物离子反应而制得 (见 T.S.Oakwood 和 C.A.Weisgerber 的文章, 《有机合成》第 III 卷 112 页 (1955)) 。

20 用作本反应的氰化物离子一般为金属氰化物 (如氰化亚铜、氰化钠、氰化钾、氰化锂等)。该金属氰化物的用量为每摩尔化合物 (XII) 用 1 - 5 摩尔, 优选 1 - 1.5 摩尔。

该溶剂包括 (例如) 腈 (如乙腈等)、酰胺 (如 N, N - 二甲基甲酰胺等)、烃 (如甲苯等) 等。特别优选的是乙腈。

25 如果需要, 该反应可在存有催化剂下进行。该催化剂包括 (例如) 金属卤化物 (如碘化铜、溴化铜、氯化铜等)、有机碱 (如喹啉、吡啶、4 - 二甲基氨基吡啶等) 等。该催化剂的用量为每摩尔化合物 (XII) 用 0.01 - 1 摩尔, 优选 0.01 - 0.2 摩尔。

该反应温度一般为 20 - 100 °C, 优选 40 - 80 °C, 反应时间一般为 2 - 20 小时。

30 由此得到的化合物 (VIII)、或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化后, 可以作为反应混合物或粗产物用于下面步骤中。

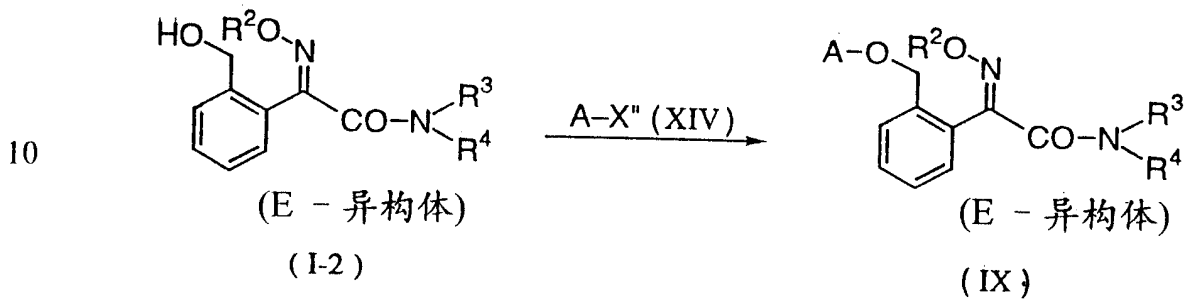
用于该反应的原料化合物 (XII) 可以 (例如) 通过将 2 - 苯并 [c] 咪喃酮与三苯膦卤化物反应而制得, 该方法见 D.J.Burton 和 W.M.Koppes

的文章, J.Chem. Soc. Chem. Commun. 425(1973)。

由反应流程 3 或 4 的反应得到的式 (I-2) 化合物可方便地转变成具有有效杀菌活性的用作农业杀菌剂的化合物 (IX), 例如按反应流程 13 的方法 (见 JP-A-3-246268) 。因此, 化合物 (I-2) 用作制备化

5

反应流程 13



15 式中 A 是任选取代的苯基或任选取代的杂环基团, X'' 的定义同 X, 其它的符号与上述定义相同。

这就是, 按照 JP-A-3-246268 将化合物 (I-2) 同化合物 (XIV) 反应则得到化合物 (IX) 。

20 由 A 表示的任选取代的苯基包括未取代的和取代的苯基。该取代苯基的取代基选自由 R¹ 表示的上述取代苯烷基中的苯基的取代基。由 A 表示的取代苯基优选为 2, 5 - 二甲基苯基。

25 由 A 表示的任选取代的杂环基团包括 (例如) 含有至少一个选自氮、氧和硫的成环杂原子的杂环基团。该杂环基团的例子包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、喹啉基等。当该杂环基团被取代时, 取代基选自由 R¹ 表示的上述取代的苯基烷基中的苯基的取代基。该取代基优选为低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、或烷氧基, 更优选为甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟原子、氯原子、或甲氧基。

化合物 (I-2) 也可以按下面反应流程 14 或 15 而转变成化合物 (IX) 。

30 反应流程 14

应时间一般为 0.5 - 2 小时。

转变成任选取代的烷基磺酰氧基或任选取代的芳基磺酰氧基的过程可以通过将化合物 (I-2) 与例如任选取代的烷基磺酰基卤化物 (如甲基磺酰氯、三氟甲基磺酰氯等) 或任选取代的芳基磺酰基卤化物 (如 5 对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯、4 - 溴苯基磺酰氯等) 等反应而完成。这些化合物的用量为每摩尔化合物 (I-2) 用 1-5 摩尔, 优选 1.0 - 1.5 摩尔。

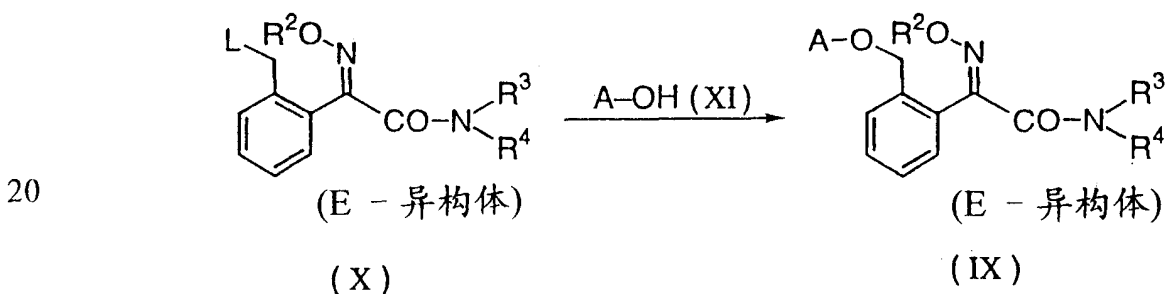
当使用芳基磺酰基卤化物或烷基磺酰基卤化物时, 该反应在合适有机溶剂中在存在碱的条件下进行。该有机溶剂选自用于上述使用卤化剂的反应中的有机溶剂。该碱包括 (例如) 胺 (如吡啶、三乙胺等) 等。

10 用于转变成芳基磺酰氧基或烷基磺酰氧基的反应温度一般为 - 20 - 100 °C, 优选 - 20 - 20 °C, 反应时间一般为 0.5 - 2 小时。

由此制得的化合物 (X)、或者用常规方法 (如色谱法、重结晶法等) 纯化后, 可作为反应混合物或粗产物用于下面的步骤中。

化合物 (X) 按下面反应流程 15 可被转变成化合物 (IX)。

15 反应流程 15



式中各符号的定义如上所述。

25 这就是, 化合物 (IX) 可以通过在合适有机溶剂中在存在碱条件下将化合物 (X) 与化合物 (XI) 反应而制得。化合物 (XI) 的用量为每摩尔化合物 (X) 用 1 - 10 摩尔, 优选 1 - 3 摩尔。

30 该有机溶剂包括 (例如) 酮 (如丙酮、乙基甲基酮等)、腈 (如乙腈等)、醚 (如二噁烷、四氢呋喃等)、酰胺 (如 N, N - 二甲基甲酰胺等)、烃 (如甲苯、苯等)、亚砷 (如二甲亚砷等) 等。这些有机溶剂可以单独或混合使用。

该碱包括 (例如) 碱金属碳酸盐 (如碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属

氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾等)、金属氢化物(如氢化钠等)等。该碱的用量为每摩尔化合物(X)用1-10摩尔,优选为1-3摩尔。

如果需要,该反应可以在存有相转移催化剂或金属卤化物下进行。该相转移催化剂包括(例如)季铵盐[如卤化四烷基铵(如氯化四丁铵、溴化四丁铵等)、硫酸氢四烷基铵(如硫酸氢四丁铵等)]、胺(如三(3,6-二噁庚基)胺等)、等等。该相转移催化剂的用量为每摩尔化合物(X)用0.01-1摩尔,优选用0.05-0.5摩尔。该金属卤化物包括(例如)碘化钾、碘化钠、溴化钠、溴化钾等。该金属卤化物的用量为每摩尔化合物(X)用0.01-5摩尔,优选用0.1-2摩尔。

10 如 JP-A-3-246268 和 JP-A-4-182461 中所公开的,在上述反应流程 13 或 15 中的反应中得到的化合物(IX)具有有效的杀菌活性,因而可用作农业杀菌剂。

实施例

15 下面的实施例和参考实施例进一步详细说明本发明,但不应认为是对其范围的限定。

实施例 1

合成 2-(2-氯甲基苯基)-2-氧代乙腈-(1)

20 于 60 °C 搅拌乙腈(100ml)、95%氰化钠(6.19g)、95%碘化亚铜(2.00g)和喹啉(0.13g)的混合物。在 3 小时内将于乙腈(100ml)中的 2-氯甲基苯甲酰氯(19.0g)溶液滴加至该反应混合物中。在滴加完成后,于 60 °C 搅拌该混合物 5 小时。在通过将该反应混合物静置而冷却后,用乙醚稀释该反应混合物,并依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。将由此得到的乙醚层经无水硫酸钠干燥并且同时用 Norit SX-3 脱色。在减压下蒸发该溶剂则得到粗标题化合物
25 (17.6g, 纯度: 约 72%, 由 ¹H-NMR 分析得出)。

该 2-氯甲基苯甲酰氯一般以粗产物用于下一步中。如果需要,可以通过将其从乙醚-己烷中结晶而以白色晶体离析出来。

mp. 54.5-56.6 °C

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 5.00(2H,s), 7.62-7.84(3H,m),
8.35(1H,dd,J=7.9,1.2Hz).

实施例 2

合成 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙腈 - (2)

将 98 % 氰化亚铜 (2.01g)、乙腈 (40ml) 和 2 - 氯甲基苯甲酰氯 (3.79g) 的混合物在回流下伴随搅拌加热 4 小时。在通过将该混合物静置而冷却后, 用乙醚稀释该混合物, 并滤出沉淀的不溶物, 然后依次用饱和的碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤该滤液。由此得到的乙醚层经过无水硫酸钠干燥, 然后于减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (3.49g)。将该粗产物从乙醚 - 己烷中结晶则得到标题化合物 (2.85g, 产率: 79.5%, 白色晶体)。

10

mp. 54.5-56.5°C

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.00(2H,s), 7.62-7.84(3H,m), 8.35(1H,dd,J=7.9,1.2Hz).

15

实施例 3

合成 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 - (1)

将粗 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙腈 (纯度: 约 72 %) (17.6g)、水 (1.76g) 和 5N 氯化氢/二噁烷溶液 (200ml) 加入到一圆底烧瓶中。将该烧瓶塞好, 然后于室温搅拌该混合物 3 天。在将该反应混合物冰冷后, 加入水 (150ml) , 然后于室温搅拌该混合物 40 分钟。然后用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 依次用饱和碳酸钠水溶液、水和饱和盐水洗涤。将由此得到的乙酸乙酯层经无水硫酸钠干燥同时用 Norit SX - 3 脱色。在减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (16.6g)。将该粗产物从乙酸乙酯 - 己烷中结晶, 然后用柱色谱法于硅胶上将该结晶母液纯化则得到标题化合物 (11.3g, 两步中的总产率: 57.3%, 浅黄色晶体)。

25

m.p. 114-115°C

30

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.88(2H,s), 5.84(1H,br-s), 6.99(1H,br-s), 7.42-7.62(3H,m), 8.01(1H,d,J=7.9Hz).

实施例 4

合成 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 - (2)

将 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 (1.80g) 和 36 % 盐酸水溶液 (10ml) 于 40 °C 搅拌 20 小时。在将该混合物静置而冷却后, 加入冰冷的水, 然后将所得混合物于室温搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯萃
5 取该混合物两次。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层, 并经无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (0.89g)。将该粗产物从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶则得到标题化合物 (0.80g, 产率: 40.2 %, 浅黄色晶体)。

m.p. 114-115 °C

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.88(2H,s), 5.84(1H,br-s),
6.99(1H,br-s), 7.42-7.62(3H,m), 8.01(1H,d,J=7.9Hz).

实施例 5

15

合成 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺

将 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 (3.41g)、乙酸钾 (2.03g)、碘化钾 (0.14g) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (35ml) 的混合物于室温搅拌 24 小时。向该反应混合物中加入混合比约为 1 : 1 的乙酸乙酯和乙醚的混合溶液 (约 300ml)。将该混合物用水洗涤两次
20 并用饱和盐水洗涤一次。将所得有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (3.55g)。将该粗产物从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶, 在减压下浓缩该所得母液, 并通过柱色谱法于硅胶上纯化残余物 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 2) 则得到标题化合物 (总量为 2.62g, 产率: 68.6%, 白色晶体)。

25

m.p. 86.5-88 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.09ppm(3H,s), 5.37ppm(2H,s),
5.65ppm(1H,br-s), 6.96ppm(1H,br-s), 7.41-7.62ppm(3H,m),
8.00(1H,dd,J=7.4,1.2Hz).

30

实施例 6

合成 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺

将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 (1.56g)、95 % 盐酸胍 (0.62g)、乙酸钾 (1.34g) 和甲醇 (14ml) 的混合物于回流下伴随搅拌加热 18 小时。在将该混合物静置而冷却后, 将水 (约 150ml) 加入到该反应混合物中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物 3 次。5 用饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层并经过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂则产出粗产物 (1.55g)。通过柱色谱法于硅胶上纯化该粗产物 (乙酸乙酯: 己烷 = 2 : 1) 则得到标题化合物 (1.18g, 产率: 70.9%), 它为 E - 和 Z - 异构体的混合物 (E:Z=65:35, 由 $^1\text{H-NMR}$ 分析测定)。

10 E - 异构体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05(3H,s), 5.03(2H,s), 5.70(1H,br-s), 6.77(1H,br-s), 7.22(1H,m), 7.38-7.49(3H,m), 9.02(1H,br-s).

15 Z - 异构体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.06(3H,s), 5.19(2H,s), 6.14(1H,br-s), 6.44(1H,br-s), 7.38-7.48(4H,m).

实施例 7

20 合成 (E) - 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺

将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺 (388mg, E/Z = 35/65) 溶于 5N 盐酸/二噁烷溶液 (3.3ml) 中, 并于室温搅拌该混合物 2.5 小时。将该反应混合物倒入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取三次。依次用水和饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层, 并经过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂则产出粗产物 (300mg)。将该粗产物从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶并且在减压下浓缩该结晶母液并用硅胶薄层色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 4 : 1) 纯化, 则得到标题化合物总量 (243mg, 产率: 62.8 %, 浅黄色晶体)。

30

m.p. 112.5-113.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05(3H,s), 5.03(2H,s),

5.70(1H,br-s), 6.77(1H,br-s), 7.22(1H,m), 7.38-7.49(3H,m),

9.02(1H,br-s).

实施例 8

合成 (E)-2-(2-乙酰氧基甲基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺-(1)

将 (E)-2-(2-乙酰氧基甲基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺 (428mg)、碳酸钾 (301mg) 和丙酮 (3.6ml) 的混合物于室温搅拌。向该混合物滴加 95% 硫酸二甲酯 (0.20ml)。于室温搅拌该混合物 4.5 小时。在该混合物中加入水 (10ml)，并于室温搅拌该混合物 30 分钟。加入水 (30ml)，然后用乙酸乙酯萃取该混合物三次。用饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层并经过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (440mg)。将该粗产物从乙酸乙酯-己烷中结晶，浓缩该结晶母液，并用硅胶薄层色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 4: 1) 纯化，则得到标题化合物 (总量 432mg，产率 95.6%，无色晶体)。

m.p. 121.0-123.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05(3H,s), 3.99(3H,s),

4.98(2H,s), 5.37(1H,br-s), 6.76(1H,br-s), 7.19(1H,m), 7.36-

7.49(3H,m).

实施例 9

合成 2-(2-羟基甲基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺

在密闭管中将 (E)-2-(2-乙酰氧基甲基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺 (432mg)、40% 甲胺/甲醇溶液 (5ml) 和甲醇 (5ml) 的混合物于 60°C 搅拌 16 小时。在将混合物静置而冷却后，减压下蒸发溶剂。将所得残余物从乙酸乙酯-己烷中结晶。在减压下浓缩该结晶母液并用柱色谱法于硅胶上 (乙酸乙酯: 己烷 = 4: 1) 纯化，

则得到标题化合物 (379mg, 产率: 98.3 %, 白色晶体), 为 E - 和 Z - 异构体的混合物 (E/Z = 93/7, 由 $^1\text{H-NMR}$ 分析测定)。

E - 异构体:

5 m.p. 100-102°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.95(3H,d,J=4.9Hz), 3.10
 (1H,t,J=6.7Hz), 3.96(3H,s), 4.40(2H,d,J=6.7Hz), 6.93(1H,br-s),
 7.13(1H,dd,J=7.9,1.2Hz), 7.35(1H,td,J=7.9,1.2Hz), 7.43
 10 (1H,td,J=7.9,1.2Hz), 7.51(1H,dd,J=7.9,1.2Hz).

实施例 10

合成 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰胺
 将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 氧代乙酰胺 (776mg)、
 15 盐酸甲胍 (439mg)、甲苯 (7.0ml) 和吡啶 (3.5ml) 于 80 °C 搅拌 2
 小时。在将该反应混合物静置而冷却后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合
 物, 依次用 1N 盐酸、水、饱和盐水洗涤该混合物, 并经过无水硫酸钠
 干燥。减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (830mg)。用柱色谱法在硅胶
 20 上纯化该粗产物则得到标题化合物 (793mg, 产率: 90.3 %, 浅黄色
 晶体), 为 E - 和 Z - 异构体的混合物 (E/Z = 56/44, $^1\text{H-NMR}$ 分析
 测定)。

E - 异构体:

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05(3H,s), 3.99(3H,s),
 4.98(2H,s), 5.37(1H,br-s), 6.76(1H,br-s), 7.19(1H,m), 7.36-
 7.49(3H,m).

Z - 异构体:

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.06(3H,s), 4.06(3H,s),
 5.27(2H,s), 6.07(1H,br-s), 6.94(1H,br-s), 7.32-7.50(4H,m).

实施例 11

合成 (E) - 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰胺 - (2)

将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰胺 (793mg, E/Z=56/44) 溶于 6N 盐酸/二噁烷溶液 (6.3ml) 中, 于室温搅拌该混合物 3 小时。将该反应混合物倒入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取两次。将合并的乙酸乙酯层依次用水和饱和盐水洗涤, 再经过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶液则得到粗产物 (700mg)。将该粗产物从乙酸乙酯-己烷中结晶。在减压下浓缩该结晶母液并且用柱色谱法于硅胶 (乙酸乙酯: 己烷 = 1: 1) 上纯化, 则得到标题化合物总量 (616mg, 产率: 77.6%, 浅黄色晶体)。

m.p. 121.0-123.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05(3H,s), 3.99(3H,s), 4.98(2H,s), 5.37(1H,br-s), 6.76(1H,br-s), 7.19(1H,m), 7.36-7.49(3H,m)。

实施例 12

合成 2 - (2 - 羟基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基 - N - 甲基乙酰胺

将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺 (945mg, E/Z \approx 65/35)、40% 甲胺/甲醇溶液 (2.0ml) 和甲醇 (6.0ml) 的混合物于 40°C 搅拌 4 小时。通过将该混合物静置而冷却后, 在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于丙酮 (8.0ml) 中。加入 95% 的硫酸二甲酯 (1.17g) 和碳酸钾 (1.33g), 于室温搅拌该混合物 7 小时。加入少量冰块, 搅拌该混合物 20 分钟。将该反应混合物倒入水 (约 100ml) 中, 并用乙酸乙酯萃取该混合物三次。用饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层, 并经过无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法于硅胶上 (乙酸乙酯/己烷 = 2/1) 纯化该所得残余物则得到标题化合物 (563mg, E/Z \approx 98/2, 产率: 63.3%)。将该化合物从乙酸乙酯-己烷中结晶则得到呈晶体的标题化合物 (420mg, E/Z=98/2)。

m.p. 103-105°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.95(3x(98/100)H,d,J=4.9Hz),
2.98(3x(2/100)H,d,J=4.9Hz), 3.96(3x(98/100)H,s), 4.06
5 (3x(2/100)H,s), 4.40(2x(98/100)H,s), 4.59(2x(2/100)H,s),
6.95(1H,br-s), 7.13(1H,dd,J=7.3,1.2Hz), 7.35(1H,td,J=7.3,
1.2Hz), 7.43(1H,td,J=7.3,1.2Hz), 7.53(1H,dd,J=7.3,1.2Hz).

实施例 13

10 合成 2 - (2 - 羟基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基 - N - 甲基乙酰胺
酰胺

将 2 - (2 - 羟基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基 - N - 甲基乙酰胺
(521mg , E/Z \approx 93/7)、碳酸钾 (415mg)、95 % 硫酸二甲酯
(365mg) 和丙酮 (5.0ml) 的混合物于室温搅拌 6 小时。加入少量冰
15 块, 搅拌该混合物 30 分钟。加入水 (约 50ml) , 并用乙酸乙酯萃取该
混合物三次。用饱和盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层并经过无水硫酸钠干
燥。在减压下蒸发溶剂则产出粗产物 (E/Z \approx 97/3)。将该粗产物从乙
酸乙酯 - 己烷中结晶则得到呈晶体的标题化合物 (389mg , E/Z =
97/3 , 产率: 70.0 %)。

20 实施例 14

合成 2 - (2 - 羟基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基 - N - 甲基乙酰胺
胺

将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺
(1.00g , E/Z \approx 65/35)、40 % 甲胺/甲醇溶液 (2.1ml) 和甲醇
25 (6.3ml) 的混合物于 40 °C 搅拌 6 小时。通过将该混合物静置而冷却
后, 在减压下蒸发溶剂则得到粗产物 (E/Z \approx 98/2)。该粗产物通过色
谱法于硅胶上 (乙酸乙酯) 纯化并从乙酸乙酯 - 己烷中结晶则得到呈晶
体的标题化合物 (594mg , E/Z \approx 93/7 , 产率: 67.4%)。

30

m.p. 128-131°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.93(3H,d,J=4.9Hz),
4.43(2x(93/100)H,s), 4.60(2x(7/100)H,s), 6.93(1H,br-s),
5 7.17(1H,dd,J=7.3,1.2Hz), 7.38(1H,td,J=7.3,1.2Hz),
7.45(1H,td,J=7.3,1.2Hz), 7.54(1H,dd,J=7.3,1.2Hz), 8.42(1H,br-s).

实施例 15

10 合成 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰胺
将 2 - (2 - 乙氧基甲基苯基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺 (253mg,
E/Z=65/35)、碳酸钾 (177mg)、95 % 硫酸二甲酯 (148mg) 和丙
酮 (4.0ml) 的混合物于室温搅拌 4 小时。加入少量冰块, 搅拌该混合
物 20 分钟。用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 依次用水和饱和盐水洗涤
15 该混合物, 并经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂则得到粗产物。将
该粗产物用色谱法于硅胶上 (乙酸乙酯/己烷 = 2/1) 纯化则得到标题化
合物 (194mg, E/Z=79/21, 产率: 72.4%)。

实施例 16

20 合成 2 - (2 - 羟基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基 - N - 甲基乙
酰胺
将 2 - (2 - 乙酰氧基甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰胺
(194mg, E/Z=79/21)、甲醇 (3.0ml) 和 40 % 甲胺/甲醇溶液
(1.0ml) 的混合物于 40 °C 搅拌 3 小时。在该混合物冰冷后, 在减压
下蒸发溶剂则得到该标题化合物的粗产物 (203mg, E/Z=91/9)。

25 参考实施例 1

合成 (E) - 2 - (2 - 氯甲基苯基) - 2 - 甲氧基亚氨基 - N -
甲基乙酰胺
于室温下将亚硫酸氯 (3.0ml) 加入到 2 - (2 - 羟基甲基苯基)
- 2 - 甲氧基亚氨基 - N - 甲基乙酰胺 (3.0g)、氯化四丁铵 (380mg)
30 和甲苯 (30ml) 的混合物中。将该混合物搅拌 10 分钟, 然后于 60 °C
搅拌 1.5 小时。通过将该混合物静置而冷却后, 在减压下蒸发溶剂。将
残余物溶于二乙醚中, 依次用水和饱和盐水洗涤。将该乙醚层经过无水

硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂并将所得残余物溶于少量二乙醚中。将己烷加入到该溶液中则得到呈晶体的标题化合物（2.6g，80%）。

m.p. 72-74°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.95(3H,d,J=5.2Hz),
3.98ppm(3H,s), 4.46(2H,s), 6.80(1H,br), 7.18(1H,m), 7.35-
7.45(2H,m), 7.50(1H,m).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 26.11(q), 44.12(t), 63.19(q),
128.02(d), 128.86(d), 129.37(d), 129.52(d), 129.65(s),
135.57(s), 150.44(s), 162.62(s).

参考实施例 2

15 合成 (E)-2-甲氧基亚氨基-2-(2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基)-N-甲基乙酰胺-(1)

20 将 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-(甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺 (500mg)、2,5-二甲基苯酚 (700mg)、碳酸钾 (700mg)、碘化钾 (500mg) 和丙酮 (5.0ml) 的混合物于回流下伴随搅拌加热 6 小时。在将该混合物静置而冷却后，将乙酸乙酯加到该反应混合物中。依次用栓和饱和盐水洗涤该混合物。将该有机层经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。将所得残余物进行于硅胶上的柱色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 2: 1) 的处理，则得到标题化合物 (530mg, 78%)。将该化合物从乙醚-己烷中结晶则得到呈晶体的标题化合物 (430mg, 63%)。

25 m.p.135 - 138 °C

以类似的方式，可得到呈晶体的 (E)-2-甲氧基亚氨基-2-(2-(4-甲基苯氧基甲基)苯基)-N-甲基乙酰胺 (产率: 68%)。

m.p.130 - 132 °C

30 参考实施例 3

合成 (E)-2-甲氧基亚氨基-2-(2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基)-N-甲基乙酰胺-(2)

在密闭管中将 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺 (500mg)、2,5-二甲基苯酚 (700mg)、碳酸钾 (700mg) 和丙酮 (5.0ml) 的混合物于 60℃ 搅拌 45 小时。将该混合物静置而冷却后, 向其中加入乙酸乙酯。依次用水和饱和盐水洗涤该混合物。将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩至干。将所得残余物进行于硅胶上的柱色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 1: 2) 处理则得到标题化合物 (360mg, 53%)。在该色谱分离过程中, 可以回收得到一些原料化合物。

参考实施例 4

10 (E)-2-[2-(5-氯-3-三氟甲基吡啶-2-基氧代甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺

将 2-(2-羟基甲基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺 (300mg) 溶于 THF (5ml) 中。加入 60% 氢化钠 (65mg), 再搅拌该混合物 10 分钟。加入 2,5-二氯-3-三氟甲基吡啶 (350mg), 于室温搅拌该混合物 12 小时, 用 1N 盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。用 MgSO₄ 干燥该有机层, 并在减压蒸发溶剂。用柱色谱法于硅胶上纯化所得残余物则得到标题化合物 (398mg, 产率: 74%)。

20

m.p. 105-106°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.94(3H,d,J=5.1Hz), 3.96(3H,s), 5.23(2H,s), 6.82(1H,brs), 7.21(1H,dd,J=7.3,1.7Hz), 7.36(1H,td,J=7.3,1.7Hz), 7.42(1H,td,J=7.3,1.7Hz), 7.58(1H,dd,J=7.3,1.7Hz), 7.81(1H,dd,J=2.4,0.7Hz), 8.16(1H,dd,J=2.4,0.7Hz).

30

本发明提供了一种安全的且工业上便利的用于制备烷氧基 (或羟基) 亚氨基乙酰胺衍生物的方法, 该衍生物用作制备作为农业杀菌剂的

烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的过程中的中间体。本发明还提供了该制备过程中的中间体。

5 用于由化合物(II)制备化合物(I)的本发明方法的特征在于使用胺用于氨基交换反应。当希望是单甲基(-NHCH₃)化合物时,现有技术的方法(如用烷基化剂如硫酸二甲酯、氯代甲烷等的烷基化)则产出所希望的单甲基(-NHCH₃)化合物、未反应的(-NH₂)化合物和二甲基(-N(CH₃)₂)化合物的混合物,因此不能选择地仅制备所希望的化合物。然而,本发明的方法选择地制备了单甲基化合物(当希望单甲基化合物时),以及二甲基化合物(当希望二甲基化合物时)。

10 由化合物(I)经过几个步骤所得的烷氧基亚氨基乙酰胺化合物当以其E-异构体用作为农业杀菌剂时具有优异的杀菌活性。因此优选地得到以E-异构体的化合物(I)。在本发明的方法中,上述的氨基交换反应和异构化成E-异构体的过程是同时进行的。因此,本发明的方法以高产率制备出了化合物(I),该方法只有几个反应步骤,并不包括单独的异构化成E-异构体的异构化步骤,这对于工业化生产来说是非常便利的。