

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C281/02



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00813921.0

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1168708C

[22] 申请日 2000.9.26 [21] 申请号 00813921.0

[30] 优先权

[32] 1999.10.6 [33] US [31] 09/413,072

[86] 国际申请 PCT/US2000/026465 2000.9.26

[87] 国际公布 WO2001/025191 英 2001.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.5

[71] 专利权人 尤尼罗亚尔化学公司

地址 美国康涅狄格州

共同专利权人 克朗普顿公司

[72] 发明人 G-L·齐 S·B·帕克

M·A·德克塞

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

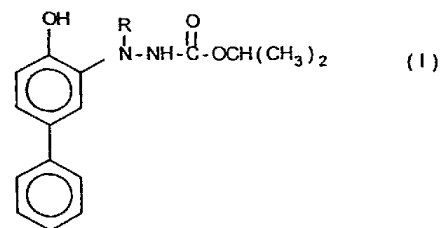
代理人 李华英

权利要求书 4 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 4-羟基联苯基酰肼衍生物

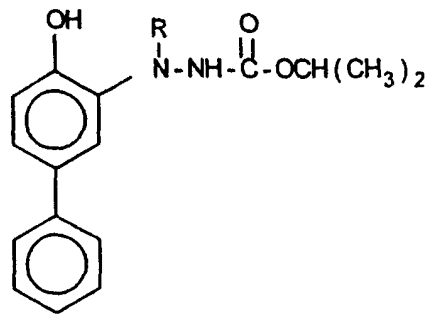
[57] 摘要

具有式(I)的化合物, 其中 R 是氢原子或 CO₂CH(CH₃)₂, 用作制备杀螨虫剂 bifenazate 的中间体, 其制备方法, 以及制备 bifenate 的方法。



ISSN 1008-4274

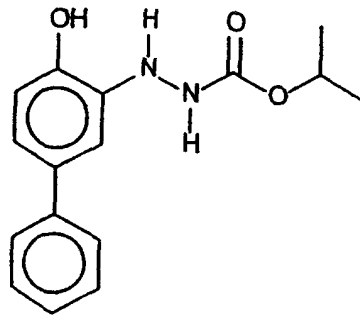
1. 具有下式的化合物:



(1)

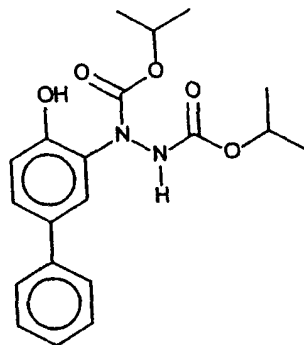
其中 R 是氢原子或 $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

2. 根据权利要求 1 的化合物具有下式:



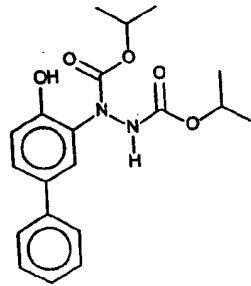
(1A)

3. 根据权利要求 1 的化合物具有下式:



(1B)

4. 一种制备下式化合物的方法



(1B)

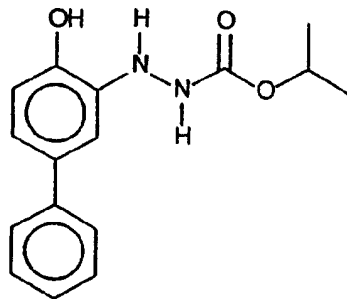
该方法包括将 4-羟基联苯与偶氮二羧酸二异丙酯在存在有效量的 Lewis 酸的适当的有机溶剂中反应，其中有机溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、甲苯、甘醇二甲醚和乙醚。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中反应混合物中 Lewis 酸对 4-羟基联苯的摩尔比在 1: 0.2 到 1:1.1 之间。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中反应混合物中 Lewis 酸对 4-羟基联苯的摩尔比是 1:1.1。

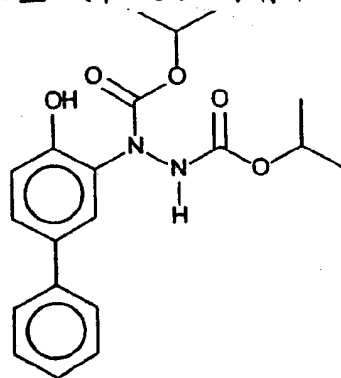
7. 根据权利要求 5 的方法，其中 Lewis 酸选自醚合三氟化硼或氯化铝。

8. 一种制备下式的化合物的方法：



(1A)

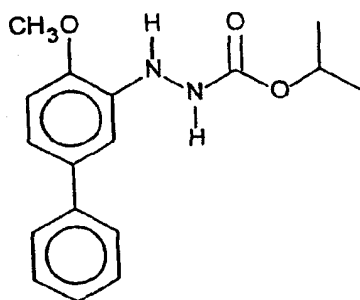
它包括在存在有效量碱和适当的有机溶剂的情况下水解下式的化合物：



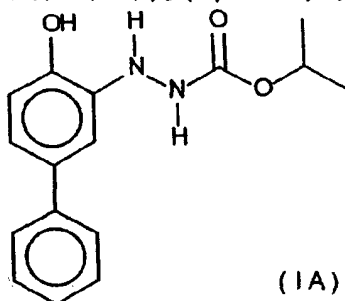
(1B)

其中有机溶剂选自甲苯、二甲亚砜和甘醇二甲醚。

9. 根据权利要求8的方法,其中碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。
10. 根据权利要求8的方法,在室温和110⁰C之间的温度下进行。
11. 根据权利要求8的方法,其中碱对化合物IB的摩尔比是7:1到10:1。
12. 根据权利要求11的方法,其中碱对化合物IB的摩尔比是9:1。
13. 一种制备下式的化合物的方法:



该方法包括在存在有效量的甲基化剂、碱和适当的有机溶剂的条件下甲基化按照权利要求9的方法制备的下式的化合物:



其中有机溶剂选自甲苯和丙酮。

14. 根据权利要求13的方法,其中甲基化剂选自硫酸二甲酯和碘甲烷。
15. 根据权利要求13的方法,其中碱选自碳酸钠和碳酸钾。
16. 根据权利要求13的方法在室温下进行。
17. 根据权利要求13的方法,其中甲基化剂对化合物IA的摩尔比是1:1到1:1.2。
18. 根据权利要求17的方法,其中甲基化剂对化合物IA的摩尔

比是 1: 1。

19. 根据权利要求 13 的方法, 其中碱对化合物 IA 的摩尔比是 1: 1 到 3: 1。

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中碱对化合物 IA 的摩尔比是 2: 1。

4-羟基联苯基酰肼衍生物

发明领域

本发明涉及一种 4-羟基联苯基酰肼衍生物作为在制备异丙基-2-(4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)肼羧酸酯 (bifenazate) 中的中间体的用途。

发明背景

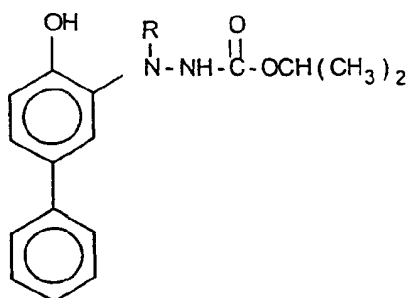
美国专利号 5,367,093 描述了用于制备杀螨剂 (miticidal) 苯肼衍生物, 异丙基-2-(4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)肼羧酸酯 (bifenazate) 的方法, 它利用六步程序, 其中包括不希望的重氮盐的制备和还原的步骤。

利用美国专利号 4,864,032 描述的方法 (格利雅化合物的氯化作用); 在 Mitchell 的《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 59: 682 (1994) (电子富集芳烃的氯化作用), 和 Lenarsic 的《有机化学杂志》64 卷, 2558 页 (1999) 利用亲电子偶氮二羧酸酯”。

本发明的目的是提供一种用于 bifenazate 的制备的新的中间体。本发明的另一个目的是提供一种用于制备 bifenazate 的新方法。

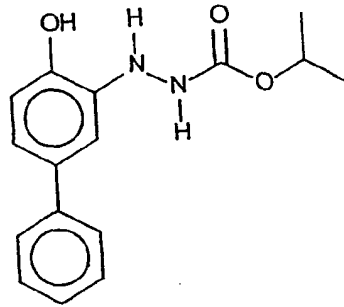
发明概述

本发明涉及下式的化合物:

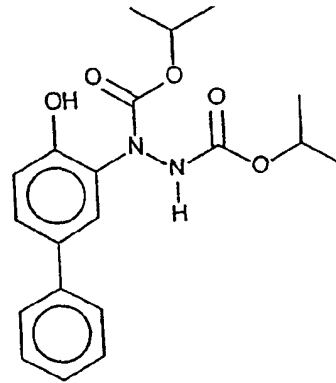


(1)

其中 R 是氢原子 (IA) 或异丙酯 ($\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (IB)。



(IA)



(IB)

式 IA 和 IB 的化合物在制备 bifenazate 中用作中间体。

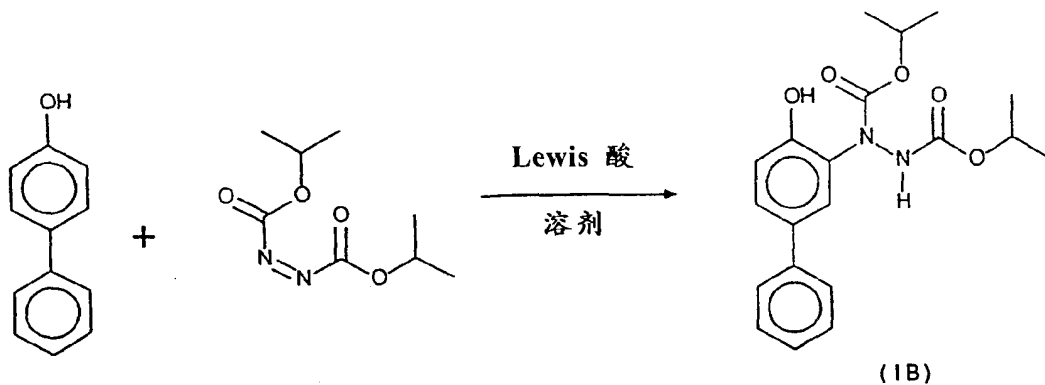
本发明还涉及用于制备 IA 的化合物的方法，该方法包括在适当的有机溶剂中，存在有效量的碱的情况下水解 IB 的化合物。

本发明进一步涉及用于制备 bifenazate 的方法，其包括在适当的有机溶剂中，存在有效量的甲基化剂和碱的情况下使 IA 的化合物甲基化。

发明详述

本发明的化合物可以按照下列方案 1 描述的方法来制备。

1. 氯化作用

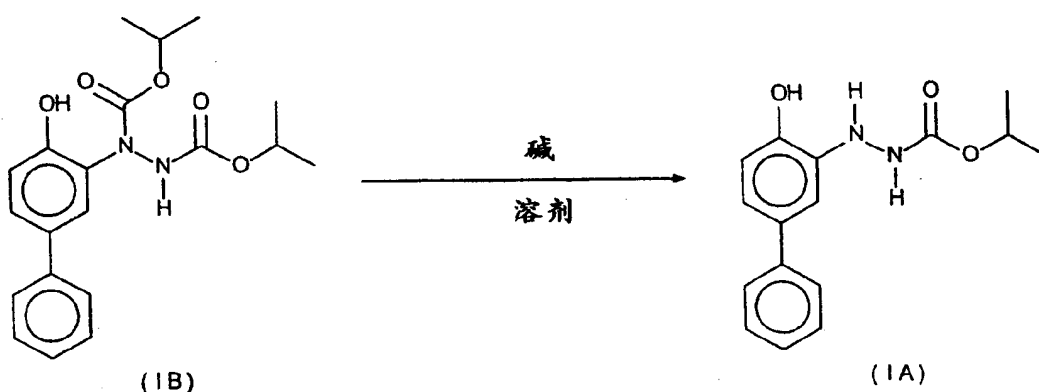


(IB)

在适当的有机溶剂中，在存在有效量的 Lewis 酸的情况下，使 4-羟基联苯与偶氮二羧酸二异丙酯反应，生成化合物 IB。有用的 Lewis

酸包括，例如，醚合三氟化硼和氯化铝。反应混合物中 Lewis 酸对 4-羟基联苯的浓度比可以在大约 1: 0.2 到大约 1: 1.1(mol/mol)之间，优选大约 1: 1.1(mol/mol)。适当的有机溶剂是那些不破坏氯化反应的有机溶剂，并包括，例如：乙醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲苯和甘醇二甲醚。反应混合物温度应该从大约 0°C 到大约 60°C，优选室温。

2. 选择性水解

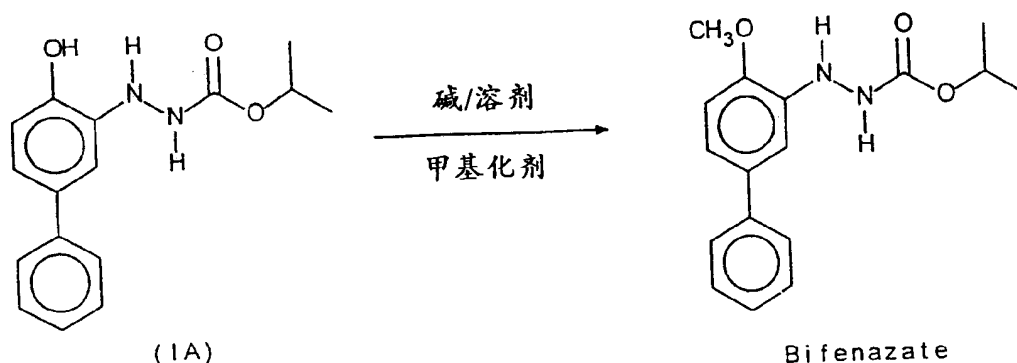


在适当的有机溶剂中利用有效量的碱处理化合物 IB，生成化合物 IA。有用的碱性化合物是那些能够水解酯官能度的碱性化合物，并包括，例如，氢氧化钠和氢氧化钾。碱对化合物 IB 的浓度比可以在大约 7: 1 到大约 10: 1 (mol/mol) 之间，优选大约 9: 1 (mol/mol)。适当的有机溶剂是那些不破坏水解反应的有机溶剂，并包括，例如：甲苯、二甲亚砜和甘醇二甲醚。优选有机溶剂的温度在室温以上但在 110°C 以下。

然后在适当的有机溶剂中存在有效量的甲基化剂和碱的条件下使化合物 IA 甲基化。为了本发明的目的，“甲基化剂”是能够用甲基取代化合物 IA 中 4-羟基基团中的氢原子的任何化合物。有用的甲基化剂包括，例如，硫酸二甲酯和碘甲烷。甲基化剂与化合物 IA 的浓度比可以在大约 1: 1 到 1: 1.2(mol/mol)之间，优选在大约 1: 1 (mol/mol)。有用的碱性化合物是那些能够去掉苯酚质子 deprotonate 的那些碱性化合物，包括，例如，碳酸钠和碳酸钾。碱与化合物 IA 的浓度比可以在大约 1: 1 到大约 3: 1 (mol/mol) 之间，优选大约 2: 1 (mol/mol)。

合适的有机溶剂是那些不破坏甲基化反应的有机溶剂，包括，例如甲苯和丙酮。可在大约室温下进行甲基化反应。甲基化方法在下面的方案 2 中举例说明。

方案 2



下列实施例举例说明本发明。

实施例 1

1,2-胼二羧酸，1-(4-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)-，双-(1-甲基乙基)-酯（化合物 IB）的制备。

室温下，向 4-羟基联苯（5.50g）的乙酸乙酯（60ml）溶液中加入醚合三氟化硼（4.1 毫升）。所得混合物冷却到 -5°C ，滴加偶氮二羧酸二异丙酯（6.3 毫升），在该温度下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌两小时。然后用水 100 毫升骤冷该反应。用乙酸乙酯（50 毫升）萃取。分离有机相，在硫酸镁上干燥，真空浓缩，得到油，用 20-30%的乙酸乙酯/己烷在硅胶上色谱分离，得到浅灰色固体化合物 IB（10.65 克，产率 88%）。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, in CDCl_3)

δ : m(12)1.30; m(2)5.04; m(2)7.10; m(1)7.32; dd(2)7.43; m(3)7.51-7.55; br s(1)8.53.

实施例 2

胼羧酸,2-(4-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)-,1-甲基乙基酯(化合物 IA)的制备

将氢氧化钾(5.0克)加入到上述实施例1中产生的化合物IB(5.15g)的甲苯(50毫升)的搅拌悬浮液中。用氮气鼓泡所得的紫色混合物20分钟。然后于45°C加热4天。然后冷却混合物至0°C,然后向混合物中加入6M HCl,直到混合物的pH值大约为1为止。用乙酸乙酯萃取混合物,分离有机相,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,浓缩至棕色固体。用甲苯重结晶,得到浅灰色粉末状化合物IA(3.35克,产率85%)。

¹H-NMR (ppm, in

CDCl₃): d(6)1.81; 七重峰(1)5.04; br d(1)5.91; br s(1)6.61; d(1)6.74; dd(1)7.01; d(1)7.14; dd(1)7.32; dd(2)7.42; dd(2)7.61.

实施例3

胼羧酸,2-(4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-,1-甲基乙基酯(bifenazate)的制备

上述实施例2中制备的化合物IA(2.63g)和碳酸钾(2.50g)的丙酮(40毫升)悬浮液用氮气鼓泡20分钟。然后于室温下向该悬浮液中加入硫酸二甲酯(0.96毫升)。两小时后,用冰浴冷却所得的反应混合物。然后向反应混合物中小心加入2M HCl(大约30毫升)直到反应混合物的pH值大约为1为止。然后,浓缩反应混合物,除去大部分丙酮。过滤从浓缩反应混合物中形成的固体,用水、己烷洗涤,空气干燥,吸滤,得到bifenazate(2.60g)。¹H-NMR光谱数据与U.S. 5367093报道的¹H-NMR光谱数据一致。