

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C251/32

C07C251/48

C07C249/08 C07C237/20

C07C235/80 C07C 59/84

C07C 69/738 C07C239/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96123428.8

[45] 授权公告日 2001 年 10 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1073554C

[22] 申请日 1996.12.30

[21] 申请号 96123428.8

[30] 优先权

[32] 1996.1.3 [33] CH [31] 1/96

[32] 1996.5.2 [33] CH [31] 1112/1996

[32] 1996.7.26 [33] CH [31] 1874/1996

[73] 专利权人 拜耳公开股份有限公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 J-M·阿瑟克 H-D·施奈德

A·普菲弗纳 W·普法夫

[56] 参考文献

DE4305502A 1994. 8. 25 _

EP420091A 1994. 8. 25 _

EP585751A 1994. 3. 9 _

审查员 刘桂明

[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

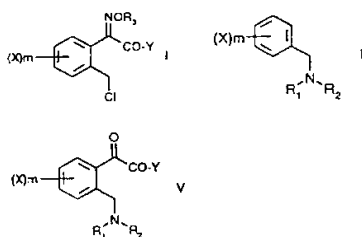
代理人 任宗华

权利要求书 4 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 邻氯甲基苯基二羧乙酸衍生物的制备方法

[57] 摘要

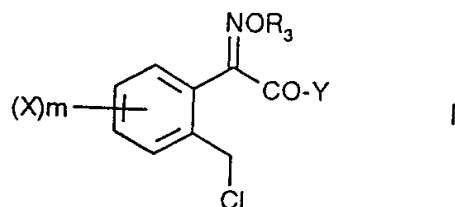
本发明公开了一种制备式 I 化合物的方法, 该法包括 a) 使该式 II 化合物与式 III 有机锂化合物 LiR_7 反应, b) 得到的锂配合物与式 IV 化合物 $\text{Y}_1 - \text{CO} - \text{CO} - \text{Y}_1$ 反应得到式 V 化合物, 和 c) 按下面顺序之一, 使该化合物 C1) 与 O-甲基羟基胺肟化; 或与羟基胺肟化, 然后甲基化或氟甲基化或二氟甲基化; C2) 与氯甲酸酯反应。式中各符号含意见说明书。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物的制备方法:



式中

X 是对反应惰性的基团;

m 为 0 - 4;

R₃ 是氢、CH₃、CH₂F 或 CHF₂;

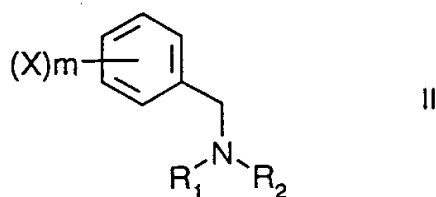
Y 是 OR₄、N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃ 基团;

R₄ 和 R₅ 各自独立是其它的氢或 C₁ - C₈ 烷基; 或

(R₅)₂ 与和其键连的氮原子一起形成一 5 员或 6 员非取代或取代环;

该方法包括

a) 在质子惰性溶剂中使下式 II 化合物与式 III Li - R₇ 有机锂化合物反应:



式中:

X 和 m 定义如式 I, 和

R₁ 和 R₂ 各自独立是其它 C₁ - C₆ 烷基、C₁ - C₆ 链烯基、C₁ - C₆ 烷氧基烷基或 C₃ - 6 环烷基或 R₁ 和 R₂ 与该氮原子一起形成非取代或取代的 6 员或 7 员环, 该环中除此氮原子外, 还可含其它氮原子, R₇ 是有机阴离子基团;

b) 将得到的锂配合物与式 IV 化合物反应:



式中每一取代基 Y_1 可相同或不同, 是 OR_4 、 $N(R_6)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 或咪唑或卤素基团;

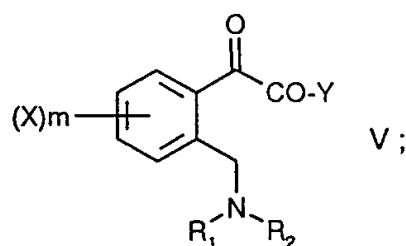
R_4 是 $C_1 - C_8$ 烷基;

R_6 是 $C_1 - C_8$ 烷基; 或

$(R_6)_2$ 连同与它们键连的氮原子一起形成 5 员或 6 员非取代或取代环;

而且, 当 Y_1 是咪唑或卤素时, 该基团被 Y 所代替, 其中 Y 定义如式 I;

而形成下式 V 的化合物



C) 按下面顺序之一, 使该化合物

C1) 与 O-甲基羟基胺脲化; 或与羟基胺脲化, 然后甲基化或氟甲基化或二氟甲基化;

C2) 与氯甲酸酯反应。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中在 0°C 至 120°C 下进行反应步骤 (a) 和在 -50°C 至 $+30^\circ\text{C}$ 下进行反应步骤 (b)。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中反应步骤 (a) 和 (b) 的溶剂为醚或烃或它们的混合物。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中的烃是己烷、苯、甲苯或二甲苯, 醚是四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷或二乙氧基甲烷。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 III 的有机锂化合物是丁基锂、仲丁基锂、己基锂、二异丙基氨基化锂 (LDA)、六甲基二硅杂叠氮化锂或 lithium tetramethylpiperidide (LTMP)。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中式 III 的有机锂化合物是丁基锂。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 IV 化合物中, Y_1 是 OR_3 , 尤其是 OC_2H_5 。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 II 化合物中, m 是 0,

R_1 和 R_2 各自独立是其它的 $C_1 - C_6$ 烷基, 或

R_1 和 R_2 连同该氮原子一起形成吡啶。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其中在反应步骤 (a) 中, 基于式 II 化合物计, 使用 0.5 - 1.5 摩尔当量的式 III 有机锂化合物。

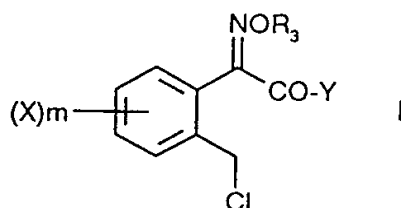
10. 根据权利要求 1 的方法, 其中在反应步骤 (b) 中, 基于式 II 化合物计, 使用 0.9 - 4 摩尔当量的式 IV 的草酸衍生物。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中在反应步骤 (b) 之后, 将反应混合物 pH 值调节至 7 或小于 7。

12. 根据权利要求 1 的方法, 其中在反应步骤 C2 中使用氯甲酸乙酯。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中在式 I、II 和 V 中, m 是 0。

14. 式 I 化合物的制备方法:



式中

X 是对反应惰性的基团;

m 为 0 - 4;

R_3 是氢、 CH_3 、 CH_2F 或 CHF_2 ;

Y 是 OR_4 、 $N(R_5)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团;

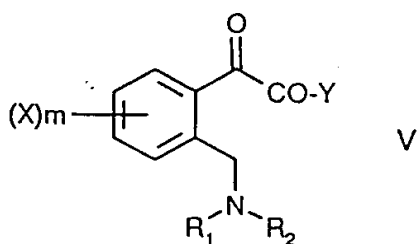
R_4 和 R_5 各自独立是其它的氢或 $C_1 - C_8$ 烷基; 或

$(R_5)_2$ 与和其键连的氮原子一起形成 5 员或 6 员非取代或取代环;

该方法包括按下面顺序之一, 使式 V 化合物

C1) 与 O-甲基羟基胺肟化; 或与羟基胺肟化, 然后甲基化或氟甲基化或二氟甲基化;

C2) 与氯甲酸酯反应



式中:

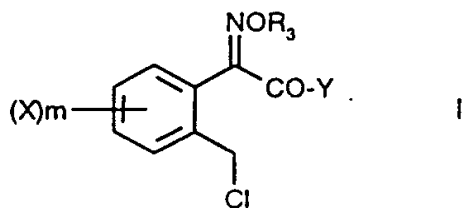
X、m 和 Y 定义如式 I, 和

R_1 和 R_2 各自独立是其它 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 链烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基烷基或 $C_3 - 6$ 环烷基或 R_1 和 R_2 与该氮原子形成非取代或取代的 6 员或 7 员环, 该环中还可含其它氮原子。

说明书

邻氯甲基苯基二羟乙酸衍生物的制备方法

本发明涉及下式 I 化合物的制备方法:



式中

X 是对反应惰性的基团;

m 为 0 - 4;

R₃ 是氢、CH₃、CH₂F 或 CHF₂;

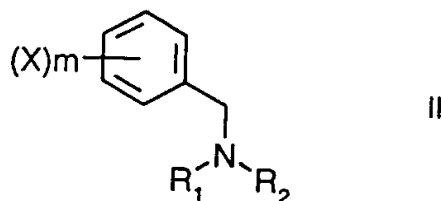
Y 是 OR₄、N(R₅)₂ 或 N(CH₃)OCH₃ 基团;

R₄ 和 R₅ 各自独立是其它的氢或 C₁ - C₈ 烷基; 或

(R₅)₂ 与和其键连的氮原子一起形成 5 元或 6 元非取代或取代环;

该方法包括

a) 在质子惰性溶剂中使下式 II 化合物与式 III Li - R₇ 有机锂化合物反应:



式中:

X 和 m 定义如式 I, 和

R₁ 和 R₂ 各自独立是其它 C₁ - C₆ 烷基、C₁ - C₆ 链烯基、C₁ - C₆ 烷氧基烷基或 C₃ - 6 环烷基或 R₁ 和 R₂ 与该氮原子形成非取代或取代的 6 元或 7 元环, 该环中除此氮原子外, 还可含其它氮原子, R₇ 是有机阴离子

基团；

b) 将得到的锂配合物与式 IV 化合物反应：



式中每一取代基 Y_1 可相同或不同，是 OR_4 、 $N(R_6)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 或咪唑或卤素基团；

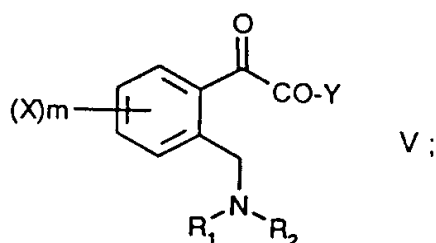
R_4 是 $C_1 - C_8$ 烷基；

R_6 是 $C_1 - C_8$ 烷基；或

$(R_6)_2$ 连同与它们键连的氮原子一起形成 5 员或 6 员非取代或取代环；

而且，当 Y_1 是咪唑或卤素时，该基团被 Y 所代替，其中 Y 定义如式 I；

而形成下式 V 的化合物



C) 按下面顺序之一，使该化合物

C1) 与 O - 甲基羟基胺脞化；或与羟基胺脞化，然后甲基化或氟甲基化或二氟甲基化；

C2) 与氯甲酸酯反应。

如在 EP254426、WO95/18789 及 WO95/21153 中所述，式 I 化合物是制备甲基脞基 - 苯基二羟乙酸酯系列的杀微生物剂的重要中间体。

除另外指明，上述用语的含意解释如下：

基团 X 可根据需要选择，条件是对反应呈惰性，如为烷基、链烯基、苯基、苄基、硝基或烷氧基；m 优选是 0。

根据碳原子数的不同，烷基是直链或支化的，例如是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、仲戊基、叔戊基、1 - 己基或 3 - 己基。

链烯基可理解为直链或支化链烯基，如烯丙基、甲基烯丙基、1 - 甲基乙烯基或丁 - 2 - 烯 - 1 - 基。优选为具有 3 或 4 个碳原子的链长的链烯基。

卤素或卤代是氟、氯、溴或碘，优选是氟、氯或溴。

卤代烷基可含有相同或不同卤原子，如氟甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2, 2, 2-三氯乙基和3, 3, 3-三氟丙基。

烷氧基例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基，优选为甲氧基和乙氧基。

环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

从 Organic Reactions, 26, pages 1 ff(1979)中已知可在邻位用有机锂化合物使叔苄基胺锂氧基化 (lithiated)，而后者可用亲电试剂在邻位取代。但该文件未涉及草酸衍生物作亲电试剂的内容。

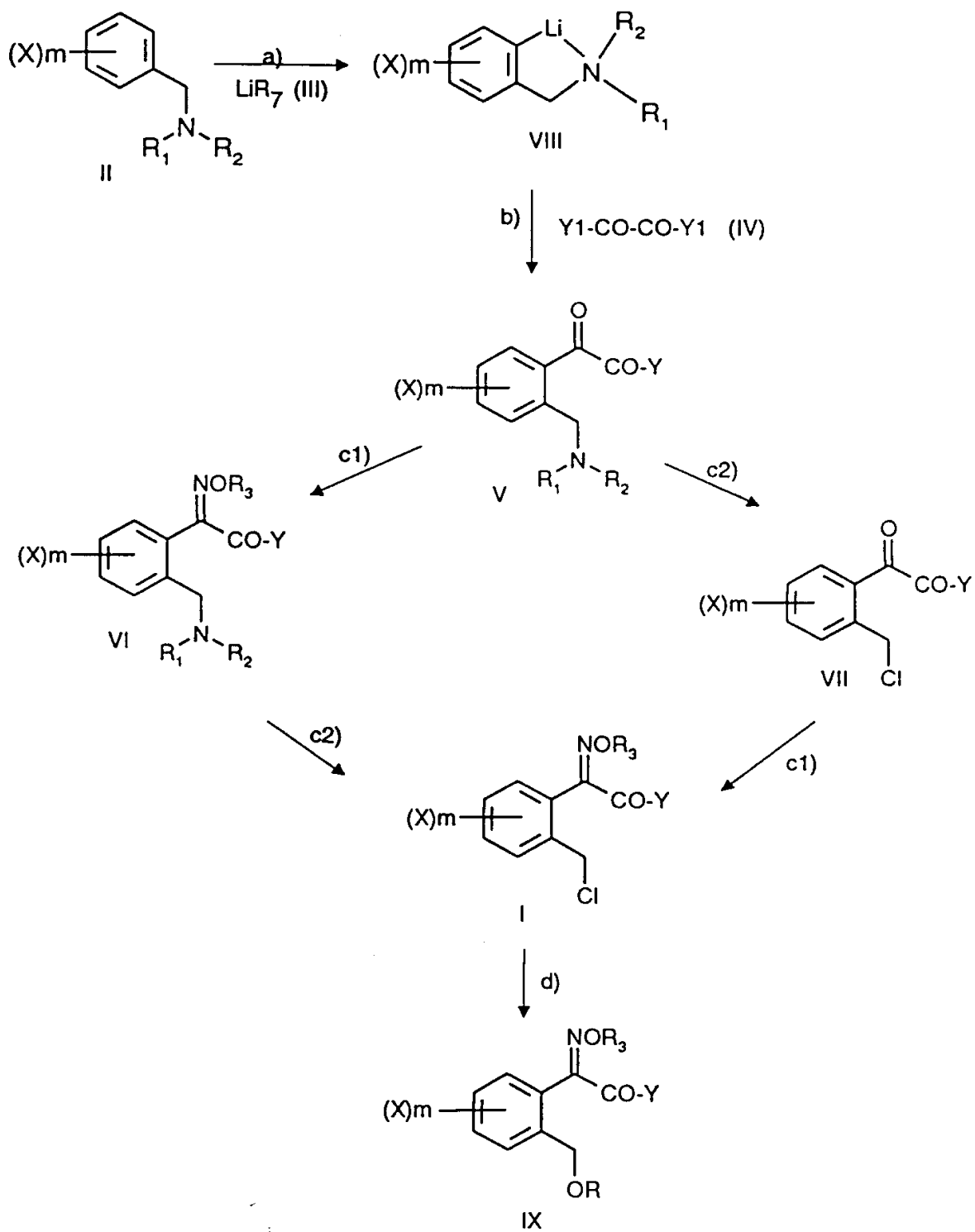
此外，EP - A - 178 826 (48 - 75 页)概括性地描述了苯基锂化合物可与草酸酯反应形成苯基二羟醋酸酯；但在实施例未制备在邻位被氨基取代的苯基锂化合物；而且将丁基锂与叔丁醇钾的混合物用于金属化反应。

现已发现式 II 的苄基胺可与有机锂化合物反应，然后与式 IV 的草酸衍生物反应，形成式 V 的苯基二羟乙酸酯。

而且，可用氯甲酸酯使叔苄基胺转化为对应的苄基氯。例如，在 Indian Journal of Chemistry, Vol. 31B, p.626 (1992) 中，邻羟基苄基二乙胺与氯甲酸乙酯反应形成对应的苄基氯。现已发现还可使用在邻位上带有 1, 2-二氧或 1-酮肟基 (1-Ketoximino) - 2-氧基的苄胺进行较高产率的类似反应，保留该基团可意外地获得该官能基的反应性。

根据本发明的方法，实现了合成如 EP254426、WO95/18789 和 WO95/21153 中所述的甲氧亚氨基苯基二羟乙酸系列的式 IX 的杀微生物剂的新方法，该合成方法以原料易于获得、各步产率高及技术可行性良好而独具特色。现以下面的反应方案 1 来说明该合成新方法。

反应方案 1



各反应步骤优选如下进行

反应步骤 a)

反应温度为 $0 - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至溶剂沸点。

通式 III 的有机锂化合物是丁基锂、仲丁基锂、己基锂、二异丙基酰胺锂 (LDA)、六甲基二硅叠氮化锂 (lithium hexamethyldisilazide) 或四甲基哌啶化锂 (LTMP, lithium tetramethylpiperidide)；尤其优选的是丁基锂。

基于式 II 化合物量计，以使用 $0.5 - 1.5$ 摩尔当量有机锂化合物为宜。

优选式 II 中 m 为 0、 R_1 和 R_2 是 $C_1 - C_6$ 烷基或 R_1 和 R_2 连同氮原子一起形成哌啶的化合物用作为原料。

反应步骤 b)

反应温度为 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至溶剂沸点；优选为 -20 至 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

基于式 II 化合物量计需使用 0.9 至 4 摩尔当量式 IV 草酸衍生物。该草酸衍生物，尤其是酯类也可用作溶剂。

适合于反应步骤 a) 和 b) 的溶剂是醚或烃或它们的混合物，尤其是己烷、苯、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷和二乙氧基甲烷。优选在相同的溶剂混合物中进行此二反应步骤。

在式 IV 草酸衍生物中的 Y_1 是卤素或咪唑时，在碱性条件下使二羟乙酰基卤或咪唑衍生物（对应于式 V）与 HOR_4 或 $\text{HN}(\text{R}_5)_2$ 反应形成相对应的酯或酰胺。该二羟乙酸酯也可通过与 $\text{HN}(\text{R}_5)_2$ 的氨基分解而转变为所要求的二羟乙酰胺或通过醇进行酯基转移反应，在此情况下优选将乙基酯转变为甲基酯或正戊基酯。所用的草酸衍生物优选是酯，尤其是乙酯。

在反应步骤 b) 之后，最好用例如盐酸、硫酸或磷酸等含水酸或用例如丙酸或乙酸等羧酸类无水酸或用一种铵盐将该反应混合物酸化至 pH 值为 7 或低于 7；然后充分水洗有机相和蒸馏或结晶提纯式 V 的产物。也可用酸萃取副产物的方法提纯产物。也可在反应步骤 b) 之后直接进行反应步骤 C1) 或 C2) 而不必提纯中间体 V。

反应步骤 c1)

使式 V 化合物或与 O - 甲基羟基胺反应, 或用羟基胺或其盐酸盐或硫酸盐等盐类使其肟化, 然后用例如甲基碘、甲基氯或硫酸二甲酯使其甲基化; 或用 BrCH_2F 使其氟甲基化; 或在碱性条件下用 ClCHF_2 使其二氟甲基化。

反应步骤 c2)

为了用氯代替氨基, 优选使用氯甲酸乙酯。

该反应可在无水的质子惰性溶剂中或无溶剂条件下进行, 也可使用氯甲酸酯作溶剂。优选溶剂为烃、卤代烃、酯、醚、酮、腈或氯甲酸酯, 尤其是苯、甲苯、二甲苯、氯苯、硝基苯、石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、三氯乙烷或氯甲酸乙酯, 尤以乙酸乙酯、叔丁基甲基醚、甲基异丁酮和乙腈为宜。反应温度优选为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至该溶剂沸点, 尤其是 $20 - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

在某些情况下, 最好在碱存在下进行该反应, 其用量基于式 V 化合物计, 例如为 $1 - 50\%$ (摩尔)。优选的碱为碱金属或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐。

可以按任何要求的程度过量使用氯甲酸酯, 并可回收未反应部分; 其用量基于式 V 化合物计以 $100 - 200\%$ (摩尔) 为宜。

氯甲酸酯的醇基部分可根据要求来选择, 条件是它不参与任何不必要的反应; 以其碳原子数不超过 8 个为宜, 优选为能得到必要时卤化的 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基酯、必要时卤化的 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 链烯基酯或非取代或取代的苄基酯或苯基酯, 尤为优选的是氯甲酸乙酯。

R_1 和 R_2 优选为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, 或 R_1 和 R_2 连同氮原子一起形成哌啶、哌嗪、六氢氮杂萘或四氢化异喹啉, 以哌啶为佳。当使用带有两个氨基的胺时, 如哌嗪, 两个氨基均可用于反应, 亦即在该情况下仅需要一半摩尔当量的胺。

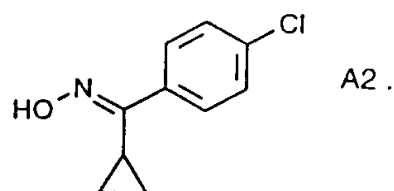
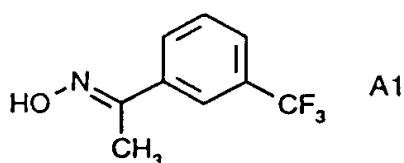
适用的碱是例如碱金属或碱土金属氢氧化物、氢化物、酰胺、烷醇盐或碳酸盐, 二烷基酰胺或烷基甲硅烷基酰胺、烷基胺、亚烷基二胺、N - 非取代或 N - 烷基化饱和或不饱和环烷胺、碱性杂环类、氢氧化铵以及还有碳环胺类。可举例提出的有氢氧化钠、氢化钠、氨基钠、甲醇钠

及碳酸钠，叔丁醇钾和碳酸钾，二异丙基氨基锂、双（三甲基甲硅烷基）氨基钾、氯化钙、三乙胺、三亚乙基二胺、环己胺、N-环己基-N，N-二甲基胺、N，N-二乙基苯胺、吡啶、4-（N，N-二甲基氨基）-吡啶、N-甲基吗啉、苄基三甲基氢氧化铵以及1，8-二氮杂二环〔5.4.0〕十一碳-5-烯（DBU）。

反应步骤d)

根据已知方法式I化合物在碱性条件下于溶剂中与通式为HOR的化合物反应，式中R是有机基团。如果需要，得到的式IX化合物当Y是OR₄基团时可按已知方法进行酯基转移或酰胺化。

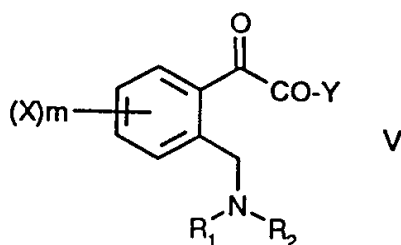
在反应步骤d)中，尤其优选使其中m是0、R₃是甲基和Y是甲氧基或乙氧基的式I化合物与式A1或A2的化合物反应。



在该酯基转移反应中，优选用甲醇使C₂-C₈烷基酯，尤其是使乙基酯转变为相应的甲基酯。

该反应也可在一有机溶剂如二氯甲烷或甲苯中，在例如氢氧化钠的水溶液等的碱性水溶液和例如四丁基硫酸氢铵等的相转移催化剂的存在下以相转移催化方法进行。典型的反应条件可见于实施例。

本发明也涉及制备式V化合物的方法：



式中

X是对该反应惰性的基团；

m是0-4；

R₁和R₂各自相互独立是其它C₁-C₆烷基、C₁-C₆链烯基、C₁-C₆

烷氧烷基或 $C_3 - C_6$ 环烷基；或

R_1 和 R_2 连同氮原子一起形成一除此氮原子外还可含其它氮原子的非取代或取代 6 - 或 7 - 员环，

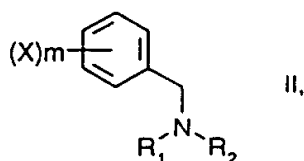
Y 是 OR_4 、 $N(R_5)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团；

R_4 和 R_5 各自相互独立是其它氢或 $C_1 - C_8$ 烷基；或

$(R_5)_2$ 连同与它们键连的氮原子一起形成非取代或取代的 5 - 或 6 - 员环；

在该方法中：

a) 下式 II 化合物与式 III LiR_7 有机锂化合物在质子惰性溶剂中反应，



式中 X 、 m 、 R_1 和 R_2 定义如式 V， R_7 是有机阴离子基；

b) 得到的锂配合物与式 IV $Y_1 - CO - CO - Y_1$ 化合物反应形成式 V 化合物，式中每一取代基 Y_1 可相同或不同，是 OR_4 、 $N(R_6)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团或咪唑或卤素；

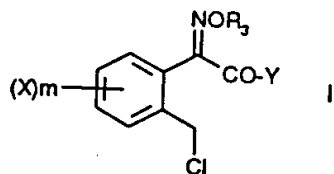
R_4 是 $C_1 - C_8$ 烷基；

R_6 是 $C_1 - C_8$ 烷基；或

$(R_6)_2$ 连同与它们键连的氮原子一起形成非取代或取代 5 - 或 6 - 员环；

然后当 Y_1 是咪唑或卤素时，该基团被 Y 所代替形成式 V 化合物，其中 Y 定义如式 I。

本发明还涉及下式 I 化合物的制备方法：



式中

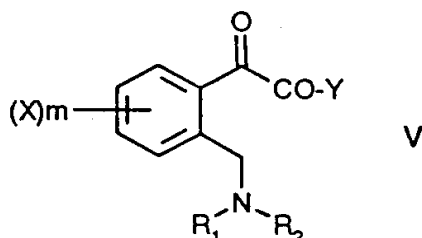
X 是对反应惰性的基团；

m 为 0 - 4；

R_3 是氢、 CH_3 、 CH_2F 或 CHF_2 ；

Y 是 OR_4 、 $N(R_5)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团；

R_4 和 R_5 各自独立是其它的氢或 $C_1 - C_8$ 烷基；或
 $(R_5)_2$ 与和其键连的氮原子一起形成一 5 员或 6 员非取代或取代环；
 该方法中式 V 化合物按 C1) 或 C2) 步骤进行反应：



式中：

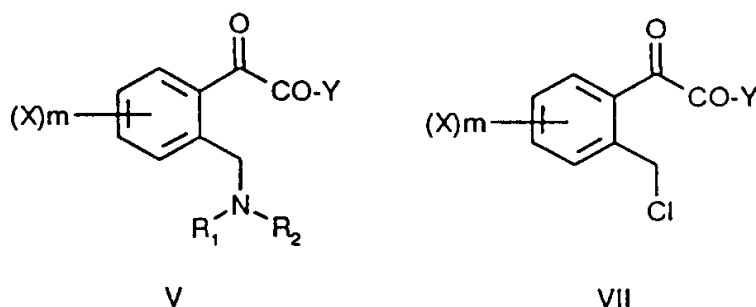
X 、 m 和 Y 定义如式 I，和

R_1 和 R_2 各自独立是其它 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 链烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基烷基或 $C_3 - C_6$ 环烷基，或 R_1 和 R_2 与该氮原子一起形成非取代或取代的 6 员或 7 员环，该环中除此氮原子外，还可含其它氮原子，

C1) 与 O - 甲基羟基胺脞化；或与羟基胺脞化，然后甲基化或氟甲基化或二氟甲基化；

C2) 与氯甲酸酯反应。

本发明还涉及下式 V 和 VII 的新化合物：



式中

X 是对反应惰性的基团；

m 为 0 - 4；

Y 是 OR_4 、 $N(R_5)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团；

R_4 和 R_5 各自独立是其它的氢或 $C_1 - C_8$ 烷基；或

$(R_5)_2$ 与和其键连的氮原子一起形成一 5 员或 6 员非取代或取代环；

R_1 和 R_2 各自独立是其他 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 链烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基烷基或 $C_3 - C_6$ 环烷基或 R_1 和 R_2 与该氮原子一起形成非取代或取代的

6 員或 7 員环，该环中除此氮原子外，还可含其它氮原子，

优选该化合物其中：

m 是 0；

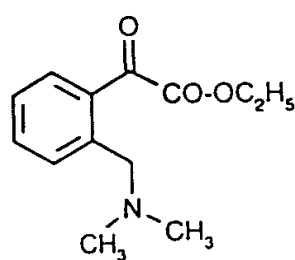
Y 是 OR_4 基团；

R_4 是 $C_1 - C_8$ 烷基，尤其是乙基；

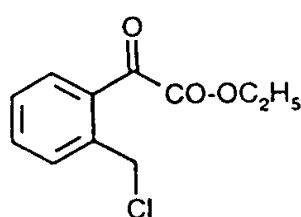
R_1 和 R_2 各自独立是其它的 $C_1 - C_6$ 烷基，尤其是甲基，或

R_1 和 R_2 与该氮原子一起形成吡啶。

特别优选的是下式 Vb 和 VIb 的化合物：

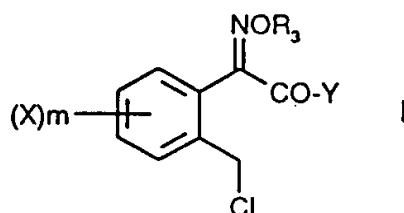


Vb



VIb

本发明还涉及下式 I 的化合物：



式中

X 是对反应惰性的基团；

m 为 0 - 4；

R_3 是氢、 CH_3 、 CH_2F 或 CHF_2 ；

Y 是 OR_4 、 $N(R_5)_2$ 或 $N(CH_3)OCH_3$ 基团；

R_4 是 $C_2 - C_4$ 烷基；

取代基 R_5 各自独立是其它的氢或 $C_1 - C_8$ 烷基；或

$(R_5)_2$ 与和其键连的氮原子一起形成一 5 員或 6 員非取代或取代环；

优选该化合物其中

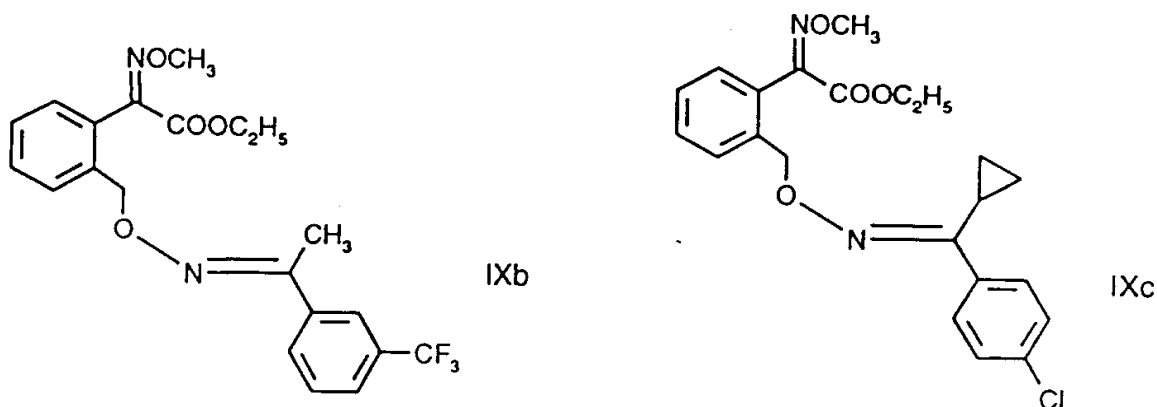
m 是 0;

R₃ 是 CH₃;

Y 是 OR₄ 基团; 和

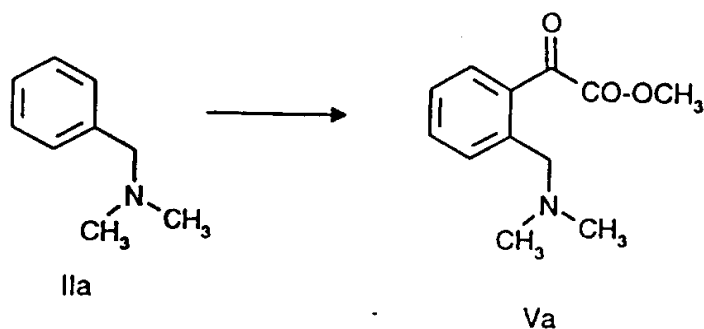
R₄ 是 C₂ - C₄ 烷基, 尤其是乙基。

本发明还涉及下式 IXb 和 IXc 的新化合物



制备实施例:

实施例 1: 邻 - (N, N - 二甲基氨基甲基) 苯基二羧酸甲酯
Va



例 1.1

在 20 分钟内于室温下向 N - 苄基二甲基胺 IIa (24.1 克, 0.175 摩尔) 在乙醚 (60 毫升) 中的溶液中计量加入正丁基锂的己烷溶液 (15%, 107.6 克: 0.25 摩尔), 将该混合物在约 50 °C 回流条件下保持 3 小时, 然后在 - 50 °C 下将其计量加入草酸二甲酯 (50.1 克; 0.42 摩尔) 在四氢呋喃 (160 毫升) 中的体系中, 并加热至室温; 加入氯甲酸甲酯 (20.3 克; 0.21 摩尔), 在室温下搅拌该混合物 1.5 小时并减压蒸发浓缩; 向该残余物中加入各 100

毫升的二氯甲烷和水，并分离有机相和蒸发浓缩。残余物即为 38.1 克产物（含量 80 %；收率 79 %）。

例 1.2

在 10 - 15 分钟内向 N - 苄基二甲基胺（24.1 克，0.175 摩尔）在叔丁基甲基醚（60 毫升）中的溶液中计量加入正丁基锂的甲苯溶液（20 %，82.3 克：0.26 摩尔），将该混合物在 55 - 60 °C 条件下保持 3 小时，然后冷却至室温并在 - 50 °C 下将其计量加入草酸二甲酯（50.1 克；0.42 摩尔）在甲苯（138.7 克）中的溶液中，并加热至室温和在约 25 °C 下搅拌 13 小时；加入氯甲酸甲酯（20.3 克；0.21 摩尔），在室温下搅拌该混合物 1 小时并减压蒸发浓缩；向该残余物中加入各 100 毫升的二氯甲烷和水，并分离有机相。残余物即为 26.6 克产物（含量 87 %；收率 69 %）。

例 1.3

在 10 - 15 分钟内于室温下向 N - 苄基二甲基胺（24.1 克，0.17 摩尔）在乙醚（60 毫升）中的溶液中计量加入正丁基锂的己烷溶液（15 %，89.7 克：0.21 摩尔），将该混合物在约 55 °C 回流条件下保持 3 小时，然后冷却至室温并加入预先冷却至 - 20 °C 的甲基草酰氯（66.3 克；0.52 摩尔）在乙醚（160 毫升）中的溶液。在 - 10 °C - 0 °C 下搅拌 30 分钟后，将反应混合物再冷却至 - 20 °C 并用乙醚（100 毫升）稀释。在将温度保持在 - 20 至 - 10 °C 的同时，加入甲醇钠的甲醇溶液（30 %；56.8 克，0.31 摩尔）。将该混合物加热至室温；加入二氯甲烷（200 毫升），并搅拌该混合物过夜。将盐滤出。在甲苯（200 毫升）中吸收浓缩液并滤出保留的盐和用甲苯（50 毫升）洗涤。该滤液制成 23.1 克产物（含量 72 %；收率 43.1 %）。

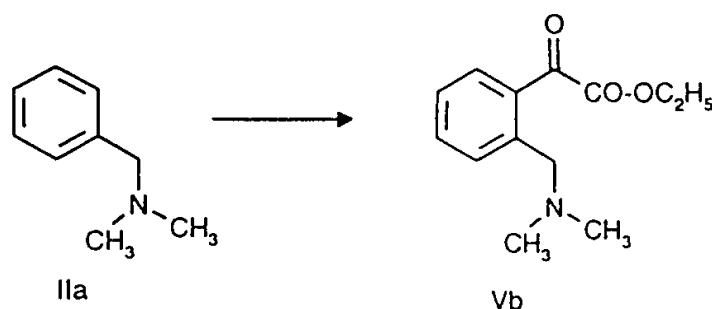
例 1.4

在 10 - 15 分钟内向 N - 苄基二甲基胺（13.8 克，0.10 摩尔）在乙醚（60 毫升）的溶液中加入正丁基锂的己烷溶液（15 %，52 克；0.12 摩尔）。在 40 - 45 °C 回流条件下使该混合物保持约 3 小时，然后冷却至室温。再在 - 20 °C 至 - 10 °C 下将该混合物加至

31 克三乙胺 (0.30 摩尔) 和 37.9 克甲基草酰氯 (0.30 摩尔) 在 160 毫升乙醚中制成的混合物中。将得到的混合物冷却至 -20°C ，并加入 32 克甲醇，其间将温度升至室温。在室温下搅拌该混合物过夜，然后过滤，用 100 毫升乙醚洗涤两次和减压蒸发浓缩。将残余物溶于 100 毫升二氯甲烷和 50 毫升水中并分离有机相和蒸发浓缩得到：16.4 克产物 (含量 69 %，产率 51 %)。

实施例 2：邻 - (N, N - 二甲基氨基甲基) 苯基二羟乙酸乙酯

Vb



例 2.1

在 15 分钟内向 48.3 克 N - 苄基二甲基胺 (0.35 摩尔) 在 120 毫升甲基叔丁醚的溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (15 %，183.8 克；0.43 摩尔)。将该混合物在 $50 - 55^{\circ}\text{C}$ 下加热 4 小时，然后在 30 分钟内将其加入冷却的 (-20°C) 124 克草酸二乙酯 (0.84 摩尔) 在 320 毫升甲基叔丁基醚中的悬浮液中。然后将该反应混合物加热至室温，并加入乙酸 (100 %，25.2 克，0.42 摩尔) 及随后加入 100 克碎冰和 200 克水的冰水混合物。分相后用 100 毫升水洗涤有机相，并减压蒸发浓缩：78 克 (含量 86.4 %，收率 82 %)。

例 2.2

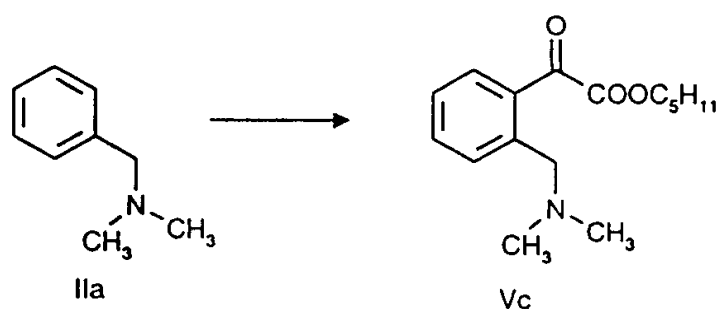
本例过程与上例相同，但使用丁基锂的甲苯溶液 (20 %) 代替丁基锂的己烷溶液。产出：72 克 (含量 84.8 %，收率 74 %)。

例 2.3

在 10 - 15 分钟内向 13.8 克 N - 苄基二甲基胺 (0.10 摩尔) 在 60 毫升乙醚中的溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (15 %，54.2

克; 0.13 摩尔), 并在 35 - 45 °C 回流条件下保持该混合物 3 小时。将该反应混合物冷却至室温并在 5 分钟内将其计量加入 42.2 克乙基草酰氯 (0.30 摩尔) 在 160 毫升乙醚中的预冷却 (-20 °C) 的溶液中。在 30 °C 下搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后冷却至 -20 °C。在 -20 °C 至 0 °C 下, 相继加入 46 克乙醇 (1.0 摩尔) 和 36.4 克三乙胺 (0.35 摩尔)。然后将该反应混合物加热至室温, 并搅拌 1 小时, 将盐滤出和各自用 50 毫升乙醚洗涤三次。将合并的滤液减压蒸发浓缩。将残余物溶于 200 毫升二氯甲烷和 50 毫升水中, 分离有机相和蒸发浓缩: 19.3 克 (含量 77 %, 收率 63 %)。

实施例 3: 邻 - (N, N - 二甲基氨基甲基) 苯基二羧乙酸正苯基酯 Vc



例 3.1

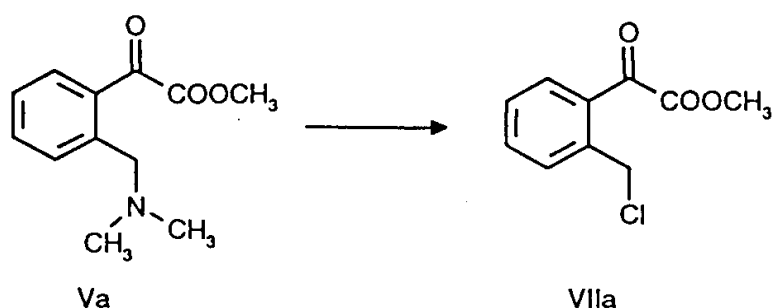
本例过程与例 1.1 相同, 但用草酸二正苯酯代替草酸二甲酯。
收率: 62 %。

例 3.2

在 10 - 15 分钟内在 24.1 克 N - 苄基二甲胺 (0.175 摩尔) 于 60 毫升乙醚中的溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (15 %, 92.7 克, 0.22 摩尔), 并将该混合物在 50 - 55 °C 回流条件下保持约 3 小时。将该混合物冷却至室温并在 5 分钟内将其加至预冷却的 (-20 °C) 93.8 克正戊基草酰氯 (0.52 摩尔) 在 160 毫升乙醚中的溶液中并搅拌该混合物 30 分钟, 其间温度可升至 30 °C。在 -20 °C 至 0 °C 下加入 10 克甲醇 (0.31 摩尔) 与 32.5 克三乙胺 (0.31 摩尔) 的混合物, 然后在室温下搅拌该反应混合物过夜并减压蒸发浓缩,

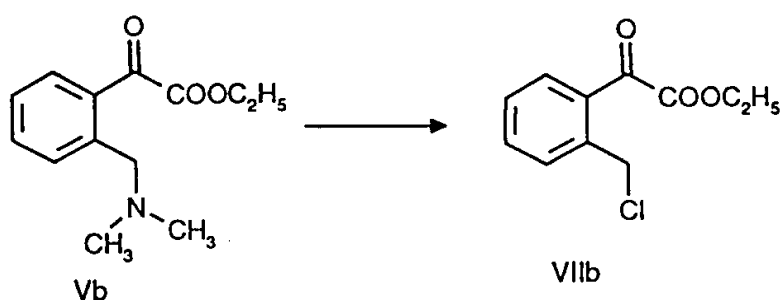
并在 200 毫升二氯甲烷和 150 毫升水中提取残余物。分离有机相和蒸发浓缩：98.5 克（含量 32%，收率 65%）。

实施例 4：邻-氯甲基苯基二羧乙酸甲酯 VIIa



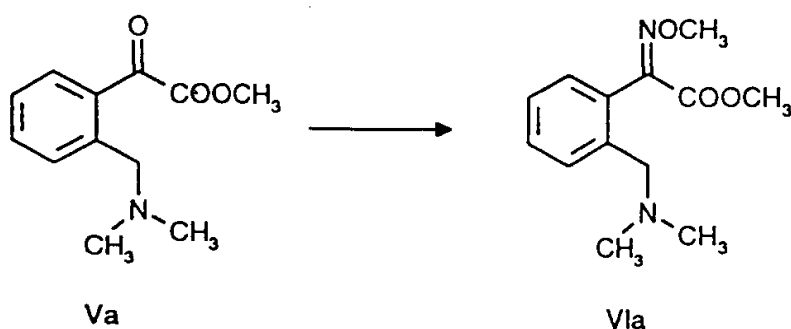
在 20 - 25 °C 下向 18.3 克邻-（N，N-二甲基氨基甲基）苯基二羧乙酸甲酯 Va（含量 88.6%，73.3 摩尔）在 100 毫升甲苯中的溶液中加入 15.9 克氯甲酸甲酯（165 毫摩尔）。在室温下搅拌该反应混合物过夜，在 60 °C 下加热 1 小时，冷却和减压蒸发浓缩。得到 15.3 克（含量 83%，收率 82%）产物。

实施例 5：邻-氯甲基苯基二羧乙酸乙酯 VIIb



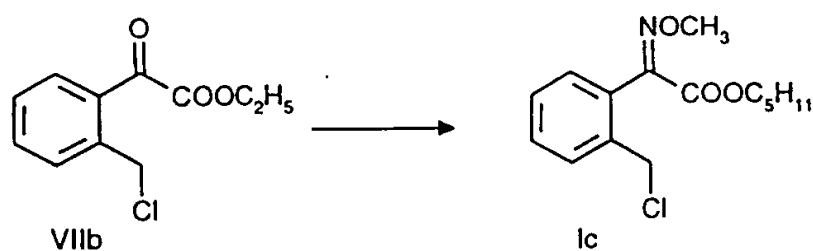
在 20 - 25 °C 下向 10.3 克（N，N-二甲基氨基甲基）苯基二羧乙酸乙酯 Vb（含量 91.3%，40 毫摩尔）在 40 毫升甲苯中的溶液中加入 11.5 克氯甲酸甲酯（119 毫摩尔）。在室温下搅拌过夜。减压蒸发使该反应混合物浓缩，得到 10.1 克（含量 85%，收率 94%）产物。

实施例 6：邻 - (N, N - 二甲基氨基甲基) 苯基二羧乙酸甲酯 O - 甲基脞 VIa



在 4.2 克 O - 甲基羧基胺盐酸盐 (49.3 毫摩尔), 100 克甲苯、20 毫升甲醇和 0.4 克对甲苯磺酸的混合物中加入 14.4 克酮式酯 Va (含量 72 % , 46.9 毫摩尔) 。将该混合物在 50 至 55 ℃ 加热 10 小时, 并减压蒸发浓缩。将生成的盐溶于 100 毫升二氯甲烷和 8 克碳酸钠的体系中, 将盐滤出后减压蒸发浓缩该溶液。得到 11.9 克 (含量 82 % , 收率 83 %) 的产物。

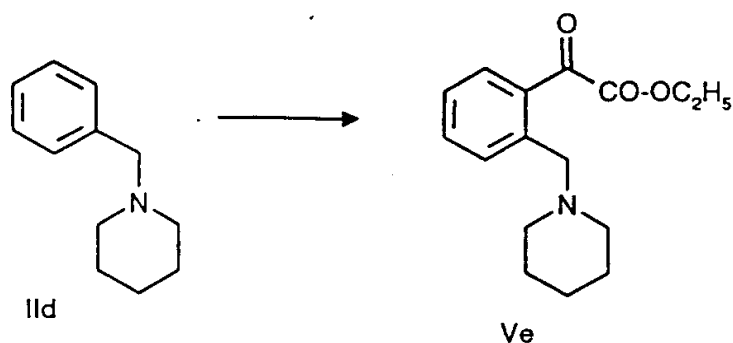
实施例 7：邻 - 氯甲基 - 苯基二羧乙酸正戊基酯 O - 甲基脞 Ic



在 90 - 95 ℃ 下加热 10.1 克酮式酯 VIIb (约 80 % , 36 毫摩尔) 与对甲苯磺酸一水合物 (0.8 克 , 1 毫摩尔) 在 39 克正戊醇中的溶液 4 小时。然后蒸除约 6 克溶剂, 再补加戊醇, 和完成该反应。冷却至室温后加入 3.7 克甲氧基胺盐酸盐 (44.5 毫摩尔) 并在 60 ℃ 下搅拌该反应混合物 20 小时, 冷却至室温并将其加至 60 克冰与 40 克水的冰水混合物中。用 NaHCO_3 水溶液中和该混合物并分离

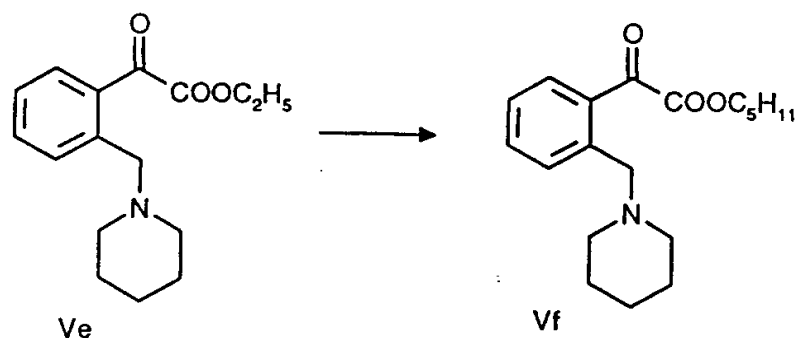
有机相，用 30 毫升水洗涤及减压蒸发浓缩。得到 10.3 克粗产物为戊基酯 Ic（约 50 %）与乙基酯 Ia（约 30 %）的混合物形式。

实施例 8：邻吡啶子基甲基-苯基二羧乙酸乙酯 Ve



在 10 - 15 分钟内向 31 克 N - 苄基吡啶（0.175 摩尔）在 60 毫升叔丁基甲基醚中的溶液中加入正丁基锂的甲苯溶液（20 %，65.6 克，0.20 摩尔）。在 55 - 60 °C 下将该反应混合物加热约 18 小时，然后在室温下将其计量加入冷却的（- 20 °C）50.1 克草酸二乙酯（0.42 摩尔）在 160 毫升甲苯中的溶液中。将该混合物加热至室温，并在 20 - 25 °C 下搅拌 30 分钟。然后将乙酸（100 %，12.6 克，0.21 摩尔）和 50 克碎冰与 100 克水的冰水混合物加至该反应混合物中。分离各相和用 50 毫升水洗涤有机相，并减压蒸发浓缩；43.2 克（含量 89 %，收率 80 %）。

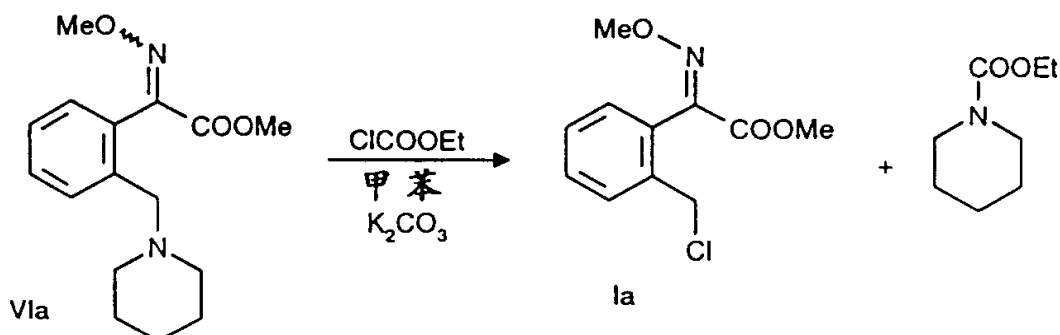
实施例 9：邻-吡啶子基甲基-苯基二羧乙酸正戊基酯 Vf



在 Ve（51.8 克，92 %，0.2 摩尔）和甲醇钠于 180 克的正戊醇中的溶液中，在回流条件下（70 - 75 °C）减压（200 毫巴）（回

流比 1: 20) 蒸出乙醇。约 2 小时后, 将该混合物冷却至室温, 并将其倾入 50 克冰、50 克水和 0.6 克乙酸的混合物中。分离各相和用 50 毫升水洗涤有机相, 并减压蒸发浓缩: 59.4 克 (含量 86.5 %, 收率 98 %)。

实施例 10: 2 - (α - 氯甲基苯基) - 2 - 甲基肟基乙酸甲酯 Ia



在 100 毫升碘化烧瓶中, 将 15.7 克甲基肟基羧酸酯 VIa (蒸馏 91.3 %, 49.4 毫摩尔) 溶于 20 毫升甲苯中, 并加入 0.3 克 (2.15 毫摩尔) 粉状碳酸钾。然后在室温下快速滴加 7.1 毫升氯甲酸乙酯 (74.6 毫摩尔), 温度在 10 分钟内由室温升至 41 °C。当此放热反应减弱时, 将该混合物加热至 95 °C, 用 GC 法测定转化率: 86 %。然后加入另外的 1.41 毫升氯甲酸乙酯 (14.8 毫摩尔), 15 分钟后再次测定转化率: 98 %。在总反应时间达 1 小时后, 冷却该反应混合物, 将其倾入一盐水溶液中, 并用 1N 盐酸使其成为弱酸性。然后用乙酸乙酯进行极限抽提, 并按通常方法来完成。粗产物: 22.4 克橙色油状物。

为了准确地测定 [E/Z] 异构体的产量, 使用乙酸乙酯/己烷 1: 6 在硅胶上进行色谱分析, 并在高真空条件下平稳加热, 蒸除其中带有的氨基甲酸酯。产量: 11.81 克, 粘稠的黄色油状物, 或为理论产量的 99 %, 纯度: 96.5 %; 总收率: 为理论收率的 95.4 %; [E/Z] 比 (GC 法): = 80:20。

在该实施例中, 基于原料总摩尔数计, 使用 34 % (摩尔) 碳

酸钾和 180 % (摩尔) 氯甲酸乙酯。

异构化反应:

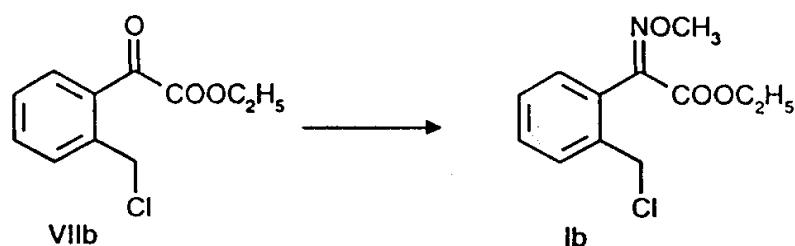
经过放置一夜, [E] 形式产物在油状物中结晶出来, 过滤后, 用甲基环己烷叔丁基甲基醚洗涤, 然后在高真空下干燥至恒定重量。第一次结晶: 6.37 克白色晶体。

将来自母液的 5.44 克 [E/Z] 混合物溶于 20 毫升热甲基环己烷中, 将该溶液冷却至室温, 并通入氯化氢弱气流 5 小时。此最初为深紫色的溶液变为深绿色, 并有 [E] 异构体沉淀析出, 将其滤出。第二次结晶: 3.26 克深绿色晶体。

[E] 异构体的总产量: 9.63 克, 或为理论产量的 81 %。

实施例 11: 2 - (α - 氯甲基苯基) - 2 - 甲基肟基 - 乙酸乙酯

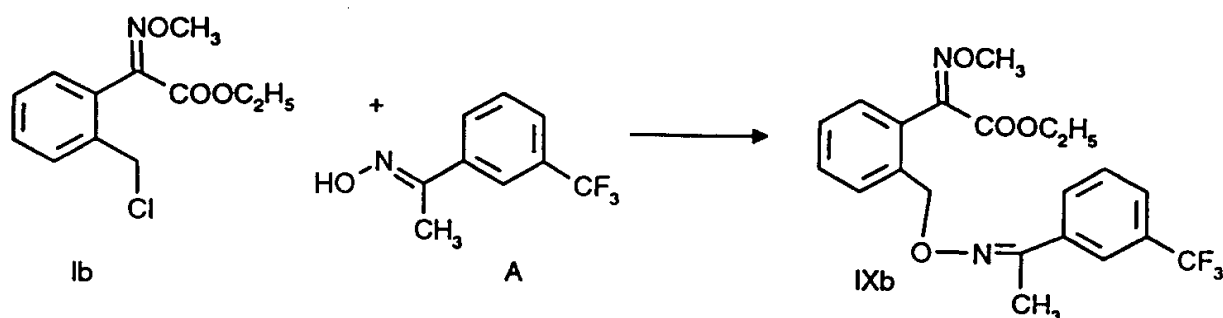
Ib



将 20 克氯甲基肟式乙基酯 (0.071 摩尔) 与 6.6 克邻甲基 - 羟基胺盐酸盐 (0.08 摩尔) 和 30 克无水乙醇一起置于一碘化烧瓶中, 并在 50 至 55 $^{\circ}\text{C}$ 加热。在 50 - 55 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 小时后, 在 30 分钟内于同样温度下加入 10 克氯化氢气体 (0.27 摩尔)。在 50 - 55 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 17 小时完成反应后, 使该反应混合物冷却至 0 - 5 $^{\circ}\text{C}$, 并用氢氧化钠溶液调节其 pH 值为 7 - 9。过滤得到的产物, 并用冷水洗涤三次, 每次 10 毫升。然后在 30 $^{\circ}\text{C}$ 下在干燥室中减压干燥湿的粗产物。得到产量为理论产量 87 % 的 (2 - 氯甲基 - 苯基) - 甲氧基亚氨基乙酸乙酯产物, 含量 90.5 % (组成: 82.8 % E 异构体和 7.7 % Z 异构体)。经过重结晶可将 E 异构体含量增加至 95 % 以上。E 异构体 (99 %) 的熔点为 73 $^{\circ}\text{C}$ 。室温下 Z 异构体是液

体。

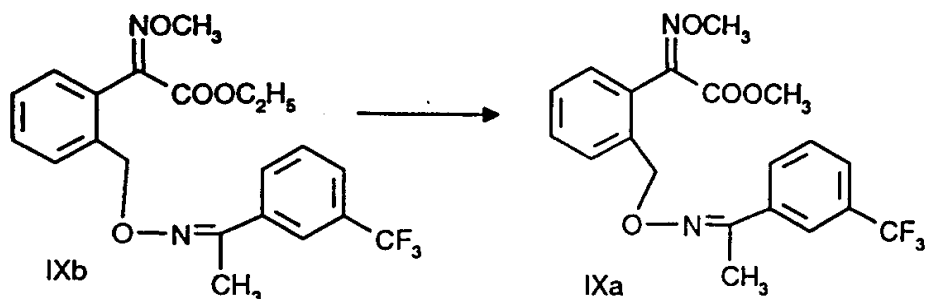
实施例 12：



在 10 分钟内向 7.0 克 3 - 三氟甲基苯乙酮肟 (A) (0.034 摩尔) 在 8 毫升二甲基乙酰胺中的溶液中滴加 6.1 克甲醇钠的 30 % 甲醇溶液。在 55 - 70 $^{\circ}\text{C}$ 和 250 - 50 毫巴条件下蒸出 3.5 毫升溶剂。加入 0.07 克碘化钾后, 在 55 - 65 $^{\circ}\text{C}$ 下于 20 分钟内计量加入溶于 12 毫升二甲基乙酰胺的 9.25 克 90 % 2 - (α - 氯甲基苯) - 2 - 甲基肟基 - 乙酸乙酯 Ib (0.032 摩尔)。搅拌 3 小时完成反应后, 在 20 - 25 $^{\circ}\text{C}$ 下于 30 分钟内将该反应混合物计量加入 30 毫升水和 18 毫升甲苯的混合物中, 用 32 % 盐酸调节 pH 值为 4 - 5。每次用 10 毫升甲苯萃取含水下相, 共萃取两次。用 10 毫升水萃取合并的有机相。在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下减压蒸出溶剂。得到 14.8 克含量为 78 % 的化合物 IXb 的粗油状物。提纯后得到熔点为 47 $^{\circ}\text{C}$ 含量为 95 % 的固体物质。

该反应也可在例如 DMF 或 N - 甲基吡咯烷酮中在相同条件下进行, 或用碳酸钾作为碱在乙腈中进行。

实施例 13：酯基转移



在 40 - 45 ℃ 下搅拌 14.8 克该乙基酯化合物 IXb (含量 78 % , 0.027 摩尔) 在 53 毫升甲醇中的溶液和 1.5 克 30 % 甲醇钠的甲醇溶液 2 小时。在 20 - 25 ℃ 下将该反应混合物计量加入 53 毫升甲苯、10 毫升水和 1 克 32 % 盐酸的混合物中, 用盐酸将该 pH 值保持在 3 - 3.5。分离各相后, 每次用 10 毫升甲苯萃取水相, 共萃取两次。每次用 16 毫升水萃取合并的有机相, 共萃取两次。在 60 - 65 ℃ 下减压蒸发有机溶剂后, 得到 13.4 克粗产物, 将其在 55 - 60 ℃ 下溶于 27 毫升甲基环己烷中。冷却至 0 - 5 ℃ 过程中, 该产物沉淀析出, 滤出, 在 0 - 5 ℃ 下用甲基环己烷洗涤。在 40 ℃ 下减压干燥后, 得到 9 克熔点为 69 - 71 ℃ 的产物 IXa。