

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009781.9

[51] Int. Cl.

A01N 25/02 (2006.01)

A01N 25/32 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 235/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 8 日

[11] 公开号 CN 101404879A

[22] 申请日 2007.3.21

[21] 申请号 200780009781.9

[30] 优先权

[32] 2006.3.22 [33] GB [31] 0605780.6

[86] 国际申请 PCT/GB2007/000986 2007.3.21

[87] 国际公布 WO2007/107745 英 2007.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.19

[71] 申请人 先正达有限公司

地址 英国萨里郡

[72] 发明人 G·A·贝尔 I·D·托维

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李 进 林 森

权利要求书 3 页 说明书 16 页

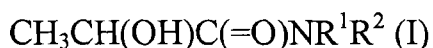
[54] 发明名称

生产乳酰胺化合物的方法、新的乳酰胺化合物和含有乳酰胺化合物的制剂

[57] 摘要

本发明涉及下式(I)的乳酰胺化合物在制剂中降低其他制剂组分相关毒性的用途： $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢；或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基，其各自任选地被多达 3 个取代基所取代，所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C^{1-3} 烷基；或任选被多达 3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环，其各自任选地被多达 3 个取代基所取代，所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基；涉及某些乳酰胺化合物作为溶剂特别是在制剂、尤其是农用化学品制剂和环境友好制剂中的用途；涉及新的乳酰胺化合物；并且涉及用于制备乳酰胺化合物的方法。

1. 下式(I)化合物在制剂中减少与所述制剂中存在的至少一种其他组分相关的毒性的用途:

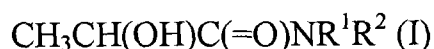


其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢; 或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基; 或任选被多达 3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物的用途, 所述用途是用于减少与表面活性剂相关的毒性。

3. 权利要求 2 的式(I)化合物的用途, 其中所述表面活性剂是月桂基硫酸钠。

4. 下式(I)化合物作为溶剂的用途:



其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢; 或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基; 或任选被多达 3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基; 条件是当 R^2 是甲基时, R^1 不是甲基。

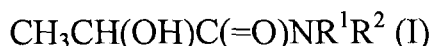
5. 权利要求 1、2、3 或 4 的式(I)化合物的用途, 其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基。

6. 权利要求 5 的式(I)化合物的用途, 其中 R^1 是甲基, 且 R^2 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基。

7. 权利要求 6 的式(I)化合物的用途, 其中 R^1 是甲基, 且 R^2 是 C_{1-4} 烷基。

8. 权利要求 5 的式(I)化合物的用途, 其中 R^1 是氢。

9. 下式(I)的化合物:



其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢; 或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基; 或任选被多达 3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环, 其各自任选地被多达 3 个取代基所取代, 所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基;

条件是

当 R^2 是氢时, R^1 不是氢、甲基、乙基、丙基、n-丁基、仲丁基、异丁基、n-戊基、异戊基、异丁烯基、n-己基、1-3-二甲基丁基、烯丙基、 CH_2CH_2OH 、2-羟基丙基、2-羟基-异丁基、1,3-二羟基-2-甲基-2-丙基、三-羟基-甲基-甲基、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、环己基、苯基、苄基、 α -甲基苄基、 β -苄基乙基、3-羟基丙基或 1-羟基-2-丁基;

当 R^2 是甲基时, R^1 不是甲基、烯丙基或苯基;

当 R^2 是乙基时, R^1 不是乙基;

当 R^2 是 n-丁基时, R^1 不是 n-丁基;

当 R^2 是异丁基时, R^1 不是异丁基;

当 R^2 是 n-戊基时, R^1 不是 n-戊基;

当 R^2 是异戊基时, R^1 不是异戊基;

当 R^2 是 n-己基时, R^1 不是 n-己基;

当 R^2 是烯丙基时, R^1 不是烯丙基;

当 R^2 是苯基时, R^1 不是丁基或苯基;

当 R^2 是苄基时, R^1 不是苄基;

当 R^2 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 时, R^1 不是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或乙基;

当 R^2 是 2-羟基丙基时, R^1 不是 2-羟基丙基; 且

R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起不形成吗啉基未取代环、吡咯烷基未取代环或哌啶基未取代环。

10. 权利要求 9 的式(I)化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基。

11. 权利要求 10 的式(I)化合物, 其中 R^1 是氢。

12. 一种用于制备乳酰胺化合物的方法, 该方法包括使丙交酯与胺反应的步骤。

13. 一种用于制备权利要求 1 所限定的式(I)化合物的方法, 该方法包括使丙交酯与下式(II)化合物反应的步骤



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 所限定。

14. 一种用于制备权利要求 9 所限定的式(I)化合物的方法, 该方法包括使下式(III)化合物与下式(II)化合物反应的步骤



其中 OR^5 是离去基团



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 9 所限定。

生产乳酰胺化合物的方法、新的乳酰胺化合物和 含有乳酰胺化合物的制剂

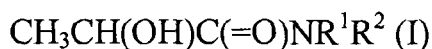
本发明涉及：某些乳酰胺化合物在制剂中降低其他制剂组分相关毒性的用途；某些乳酰胺化合物作为溶剂在特别是制剂、尤其是农业制剂和环境友好制剂中的用途；新的乳酰胺化合物；以及用于制备乳酰胺化合物的方法。

二甲基乳酰胺公开于 DE 41 12 873 A1。

某些乳酰胺公开于 Ratchford, W. P.和 Fisher, C. H., Journal of Organic Chemistry, 1950, 15, 317-325; Ratchford, W. P., Journal of Organic Chemistry, 1950, 15, 326-332; Fein, M.L.和 Filachione, E.M., Journal of the American Chemical Society, 1953, 75, 2097-2099; 以及 US 4,143,159。

当今，制剂化学家被要求在开发新制剂时考虑许多环境标准。理想地，适当的溶剂会表现出许多或全部下述性质：对农药或其他有机分子优良的溶解能力；从植物或动物可再生资源制备；低的皮肤刺激；减少与刺激性制剂组分(例如月桂基硫酸钠)相关的皮肤刺激的能力；例如对水蚤的低生态毒性(ecotoxicity)；低挥发性有机含量；和高闪点。本发明化合物各自显示出所有或许多这些性质；特别是它们可以降低与它们一起存在的其他组分的相关毒性[该毒性可以是对动物、特别是哺乳动物或者对植物的毒性]。适合地，可以降低皮肤毒性、口腔毒性或眼毒性。本发明化合物可以与制剂中的另外组分共存，通过将两者混合在使用前制备的制剂中[这样的制剂然后以浓缩形式使用，或者可以以稀释形式使用，例如用水稀释]，或者通过将两者在使用时混合[即，现场制备所述制剂]。

因此,本发明提供了下式(I)化合物在制剂中减少与所述制剂中存在的至少一种其他组分相关的毒性的用途:



其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢;或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 ,其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基;或任选被多达 3 个取代基取代的苯基,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环(azepanyl),其各自任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基。

在一个适合方面, R^1 和 R^2 各自独立为氢;或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 ,其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环,其任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基。

在更适合的方面, R^1 和 R^2 各自独立为氢;或 C_{1-6} 烷基,其任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 ,其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环,其任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基。

在进一步更适合的方面, R^1 和 R^2 各自独立为氢;或 C_{1-6} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环。

在更进一步适合的方面, R^1 是甲基,且 R^2 是甲基、乙基、丙基或丁基[而更适合地, R^2 是甲基、丙基或丁基];或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环。

适合地, R^3 是甲基。

适合地, R^4 是甲基。

对于每个任选的取代基,优选的是,其为甲基。

适合地,烷基是分支的;最适合的是带有甲基。

适合地,本发明提供式(I)化合物在制剂中减少与所述制剂中存在的至少一种其他组分相关的毒性的用途,其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环。

适合地,式(I)化合物在制剂中用于减少与表面活性剂相关的毒性[即,"所述制剂中存在的至少一种其他组分"是表面活性剂],所述表面活性剂可以是非离子的[例如,壬基酚乙氧基化物或醇乙氧基化物]、阴离子的[例如,烷基硫酸盐例如月桂基硫酸钠,或者磺酸盐例如十二烷基苯磺酸钙]或阳离子的[例如,叔胺例如乙氧化叔胺;或三烷基铵盐例如溴化鲸蜡基三甲基铵]。更适合地,式(I)化合物在制剂中用于减少与月桂基硫酸钠相关的毒性[即,"所述制剂中存在的至少一种其他组分"是月桂基硫酸钠]。

这些化合物可有效用作溶剂。因此,在另一方面,本发明提供了上文定义的式(I)化合物的用途;条件是当 R^2 是甲基时, R^1 不是甲基。适合地,为了用作溶剂,式(I)化合物在室内温度和压力下是液体。

本发明公开的许多化合物是新的。

因此,在另一方面,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢;或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自苯基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、吗啉基和 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 各自独立为 C_{1-3} 烷基;或任选被多达 3 个取代基取代的苯基,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基环、吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环,其各自任选地被多达 3 个取代基所取代,所述取代基独立选自 C_{1-3} 烷基;条件是

当 R^2 是氢时, R^1 不是氢、甲基、乙基、丙基、n-丁基、仲丁基、异丁基、n-戊基、异戊基、异丁烯基、n-己基、1-3-二甲基丁基、烯丙

基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、2-羟基丙基、2-羟基-异丁基、1,3-二羟基-2-甲基-2-丙基、三-羟基-甲基-甲基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、环己基、苯基、苄基、 α -甲基苄基、 β -苯基乙基、3-羟基丙基或1-羟基-2-丁基;

当 R^2 是甲基时, R^1 不是甲基、烯丙基或苯基;

当 R^2 是乙基时, R^1 不是乙基;

当 R^2 是 n-丁基时, R^1 不是 n-丁基;

当 R^2 是异丁基时, R^1 不是异丁基;

当 R^2 是 n-戊基时, R^1 不是 n-戊基;

当 R^2 是异戊基时, R^1 不是异戊基;

当 R^2 是 n-己基时, R^1 不是 n-己基;

当 R^2 是烯丙基时, R^1 不是烯丙基;

当 R^2 是苯基时, R^1 不是丁基或苯基;

当 R^2 是苄基时, R^1 不是苄基;

当 R^2 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 时, R^1 不是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或乙基;

当 R^2 是 2-羟基丙基时, R^1 不是 2-羟基丙基; 且

R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起不形成吗啉基未取代环、吡咯烷基未取代环或哌啶基未取代环。

适合地, 本发明提供式(I)化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷基环、哌啶基环或氮杂环庚烷基环; 条件是, 当 R^2 是氢时, R^1 不是氢、甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、仲丁基、异丁基、n-戊基、异戊基或异丁烯基; 当 R^2 是甲基时, R^1 不是甲基; 当 R^2 是乙基时, R^1 不是乙基; 并且当 R^2 是 n-丁基时, R^1 不是 n-丁基; 适合地, R^1 和 R^2 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基; 并且更适合地, R^1 是氢。

烷基基团和部分是直链或支链。实例有甲基、乙基、异丙基、n-丙基、n-丁基、仲丁基、叔丁基、n-戊基和异戊基[3-甲基丁基]。

链烯基基团和部分可以是直链或支链形式, 并且适当时可以是(E)-或(Z)-构型。实例有乙烯基和烯丙基。

环烷基包括环丙基、环戊基和环己基。

适合地, R^1 和 R^2 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基; 更适合为氢或 C_{1-6} 烷基; 更适合为氢或 C_{1-5} 烷基; 且更适合为氢或 C_{1-4} 烷基。一方面, 更适合地, R^1 是氢。另一方面, 更适合地, R^1 是甲基。

本发明化合物可以用于多种目标用途应用(包括农用化学品制剂), 特别是作为溶剂。这些溶剂可以用于多种物质, 包括除草剂、杀真菌剂、杀螨剂、杀线虫剂和杀虫剂[还有植物生长调节剂]。

本发明化合物可用于配制包括农用化学品在内的多种物质的溶液, 其可以被配制为乳状液或分散液浓缩剂、于水或油中的乳状液、微囊制剂、气溶胶喷雾剂或雾化制剂; 并且这些化合物可以被进一步配制成颗粒物质或粉末, 例如用于干应用或者作为水分散性制剂。如此形成的溶液还可以直接应用于土壤或植物或者其他非农业化学应用中。所述溶液的低毒性使其特别适用于皮肤乳剂、洗剂、防晒乳剂、个人卫生产品和药物制剂, 例如片剂、栓剂、吸入剂、皮肤乳剂和饮料。

这些化合物的低毒性和优良的环境特征意味着它们特别适用于其中需要最小化污染的应用中。这类应用的实例包括造纸、水处理、林业应用、公共卫生处理、市政池和其他水道中的应用、河、湖、水库或大海附近的应用以及必须最小化或控制向大气的释放和不希望损害大气时的应用。实例包括: 用于内部和外部油漆、涂料、清漆、蜡或其他保护层或遮光剂、着色剂或防护剂; 用于染色、着色或墨水用途; 用于针对家庭、花园或工业应用设计的清洁产品; 以及用于针对工业、家庭或环境使用的肥皂或去污应用。本发明化合物还可以用于洗发剂、家居去污剂和家居清洁剂[例如, 烘箱清洁剂和表面清洁剂]。

本发明化合物在需要或可能意外发生与人或动物皮肤或眼睛的接触的制剂中特别有用。例如洗发剂或身体清洁液等应用[例如淋浴凝胶、手或身体擦液和医疗擦液]可以受益于这些溶剂的安全性,这些溶剂可以构成清洁制剂的部分并且可以减少一些其他成分(例如表面活性剂)的刺激。以类似的方式,直接用于皮肤或眼睛的药物或兽医产品的应用可以受益于基于本发明化合物的制剂所产生的总体刺激的减少。本发明化合物还可以用于抗细菌目的。洗手剂和用于清洁地板、厨房或运载工具的液体也可以受益于与所述溶剂的安全性相关的内在风险的降低。工业过程(例如电镀和涂覆)通常需要强溶剂和/或酸,以使金属或类似表面清洁和脱油。本发明化合物可以减少这类液体的总体腐蚀性,这将降低与生产过程相关的风险。

这些化合物的低毒性和优良皮肤性质也意味着它们适合广泛的药物、兽医和个人卫生应用。它们对于皮肤应用、口腔给药、注射、栓剂和皮下或脂内插入例如聚合物控制释放器械是特别有用的。

本发明化合物具有对多种农用化学品、药物和其他有商业价值的化合物意想不到的溶解能力,而且所述溶解能力还延伸至溶解污垢、油脂或蜡;对哺乳动物、鸟、鱼和其他水生有机体具有非常低的毒性;具有低的皮肤毒性或刺激,而且,所述溶剂减少了高损害化合物(例如月桂基硫酸钠和其他表面活性剂)的皮肤毒性;具有高闪点,这意味着它们有利于贮存、运输和使用所需要的安全性要求;具有低的蒸气压,这意味着它们具有低水平的挥发性有机化合物散出;由可以从植物或动物来源容易再生的天然材料生产;并且生产成本低,因为它们是从容易获得且价廉的原成分生产的。

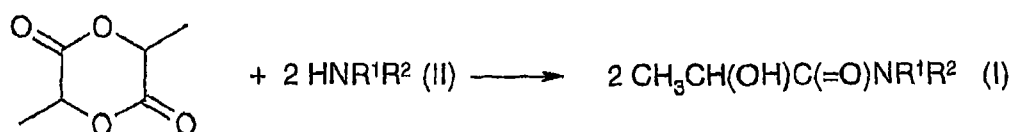
本发明化合物可以通过使式(III)化合物 $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5]$ (III)与式(II)化合物 $[\text{HNR}^1\text{R}^2]$ (II)反应来制备,其中 OR^5 是离去基团, R^1 和 R^2 如上文所定义。

因此,本发明进一步提供了用于制备上述式(I)化合物的方法,该方法包括如下步骤:使式(III)化合物 $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5]$ (III)与式

(II)化合物 $[\text{HNR}^1\text{R}^2 \text{ (II)}]$ 反应来制备, 其中 OR^5 是离去基团, R^1 和 R^2 如上文所定义。

适合地, R^5 是 C_{1-4} 烷基。

该方法生成副产物 HOR^5 ; 更清洁的反应避免了该副产物: 本发明化合物还可以通过使丙交酯[3,6-二甲基-[1,4]-二噁烷-2,5-二酮]与式 (II)化合物 $[\text{HNR}^1\text{R}^2 \text{ (II)}]$ 反应来制备, 其中 R^1 和 R^2 如上文所定义。该反应流程如下:



本发明不限于上述反应方案; 该方案描述了丙交酯[3,6-二甲基-[1,4]-二噁烷-2,5-二酮]如何通过丙交酯与胺[适合为伯胺或仲胺]的反应而转化为乳酰胺。

因此, 本发明还提供了用于制备乳酰胺化合物的方法, 该方法包括丙交酯[3,6-二甲基-[1,4]-二噁烷-2,5-二酮]与胺反应的步骤。而且, 提供了用于制备上述式(I)化合物的方法, 该方法包括丙交酯与式(II)化合物 $[\text{HNR}^1\text{R}^2 \text{ (II)}]$ 反应的步骤, 其中 R^1 和 R^2 如上文所定义。

适合地, 本发明任一方法可以无溶剂操作。

通过下述实施例描述本发明, 其中:

g = 克 $^{\circ}\text{C}$ = 摄氏度

除非另有说明, 每个浓度表示为重量百分比。

实施例 1

皮肤刺激和损害容易通过公知的 SIFT(皮肤完整功能测试)方法来测量, 所述方法测量皮肤在暴露于所感兴趣的物质后的电阻, 并将该电阻与未处理的皮肤的电阻相比较。在该特定实施例中, 制备了 1% w/w 和 10% w/w 的二甲基乳酰胺溶液, 并与 10% w/w 的月桂基硫酸钠(SLS)溶液比较测试。SLS 用于洗发剂和牙膏制剂并且是适合的对

照，因为知道许多关于它对人类皮肤和眼组织的刺激作用。表 1 显示了每个样品五次测量的平均结果以及对每个平均值计算的标准误差。两个浓度的二甲基乳酰胺的结果在未处理对照的实验误差范围内，因此显示了该溶剂对皮肤的显著良好的作用。相反，10% SLS 溶液导致的损害显著高于任一乳酰胺溶液导致的损害。

表 1

经受了各溶液处理后的皮肤电阻率测量结果

样品	电阻率/千欧	标准误差
未处理的对照	8.00	1.39
10%二甲基乳酰胺溶液	7.72	2.05
1%二甲基乳酰胺溶液	8.04	0.72
10% SLS 溶液	0.91	0.05

实施例 2

显示二甲基乳酰胺减少了由皮肤刺激剂导致的损害。进行 SIFT (如实施例 1 所讨论的)以比较由 0.5% w/w SLS 水溶液导致的损害与由含有 0.5% SLS + 10% w/w 二甲基乳酰胺的水性样品导致的损害。表 2 结果显示，经二甲基乳酰胺 + SLS 一起处理的皮肤比暴露于单独 SLS 的皮肤经受显著更少的损害。为了比较，还包括了由 1%和 10% SLS 溶液导致的损害以及未处理对照的值。

表 2

暴露于 SLS 和二甲基乳酰胺的皮肤的电阻率测量结果

样品	电阻率/千欧	标准误差
未处理的对照	8.00	1.39
0.5% SLS + 10%二甲基 乳酰胺溶液	3.17	0.65
0.5% SLS 溶液	2.03	0.33
1.0% SLS 溶液	1.84	0.57
10.0% SLS 溶液	0.91	0.05

实施例 3

溶剂对水蚤的毒性是评价泄漏可能产生的生态影响和物质使用中的潜在环境影响的适合方式。在该测试中,使用了不同浓度的二甲基乳酰胺以找出大型蚤(*daphnia magna*)活动性降低的点。水槽中的大型蚤暴露于二甲基乳酰胺溶液 48 小时。检测到 50%降低的活动性[EC50]时二甲基乳酰胺在水中的浓度为 0.1% w/w 至 1% w/w。

实施例 4

溶剂的可燃性是最小化贮存、运输和使用过程中的危险所关注的。通常,通过测量溶剂闪点来评价危险。使用 Seta flash 3 闭杯测试仪 30000-0 型(Seta flash 3 closed cup tester model 30000-0)测量二甲基乳酰胺的闪点。测量值为 108°C。

实施例 5

与溶剂有关的主要环境关注问题是挥发性有机化合物(voc)被释放和转移至高层大气的可能性。这种趋势的测量指标是溶剂的蒸气压,因为蒸气压决定了进入蒸气相的驱动力。发现二甲基乳酰胺在 20°C 测量的蒸气压为 0.08 mmHg 至 0.2 mmHg。

实施例 6

应用于农作物的制剂经常可以导致毒害植物的损害。

这种损害的形式可能是在叶面上落有喷雾制剂的地方形成坏死斑点,或者可能使植物出现缺绿症或对植物造成更大程度损害(例如干

燥和死亡)。为了评价溶剂对植物种类的安全性,将它们以高使用率和高水体积喷在很敏感的幼小植物上。

植物种类反枝苋(*amaranthus retroflexus*)(AMARE)、看麦娘(*alopecurus myosuorides*)(ALOMY)、藜(*chenopodium album*)(CHEAL)和马唐(*digitaria sanguinalis*)(DIGSA)在玻璃房条件下由种子种植,直至它们达到第一叶阶段。溶剂以1% w/w的比率溶于蒸馏水中,并使用实验室跟踪喷雾器以2500升/公顷的比率喷在植物上。植物在玻璃房中保持2周的时期,以观察对植物的任何影响。未处理的植物在相同条件下生长和保持,作为与经处理的样品的直接对比。第二组的相同植物也使用新溶剂喷雾,但是在这时所述喷雾溶液中还添加了0.5%的商品表面活性剂 Tween 20 (T)。该实验中,用于对比的对照植物也喷了0.5% Tween 20,但没有喷上述溶剂。在1、2、6、7、9和13天后检查植物,以找到对经处理植物的损害迹象。重复进行了所有实验。使用该方法测试了下述溶剂;观察到的对植物的损伤列于表3。

表 3

溶剂	使用溶剂观察到的损害	使用溶剂和 Tween 20 观察到的损害
N-丙基吗啉基乳酰胺	无	无
N-2-羟基乙基乳酰胺	无	无
3-二乙基氨基丙基乳酰胺	无	对 AMARE、CHEAL 轻微损害，未重复
N-1,3-二甲基丁基乳酰胺	无	无
N-苄基乳酰胺	无	无
N-仲丁基乳酰胺	无	无
N-2-羟基乙基哌啶基乳酰胺	无	无
N-烯丙基乳酰胺	无	无
N-3-丁氧基丙基乳酰胺	无	无
N-异丁基乳酰胺	无	无
N-异丙基乳酰胺	无	无
N-1-乙基-2-羟基乙基乳酰胺	对一个 AMARE 损害，未重复	无
N-乙基-N-2-羟基乙基乳酰胺	无	无
N-1-羟基乙基丁基乳酰胺	无	无
N-吡咯烷基乳酰胺	无	无
N-吗啉基乳酰胺	无	无
N-羟基乙基-N-苄基乳酰胺	无	无
N-乙基乳酰胺	无	无
N-甲基-N-丁基乳酰胺	无	无
N-甲基-N-丙基乳酰胺	无	无

实施例 7

将溶剂样品(200 微升)添加至体积为 4ml 的玻璃管形瓶。向所述管形瓶添加农药环唑醇(cyproconazole)并振摇以实现完全混合。将所述管形瓶置于 25℃下平衡 24 小时，之后对其进行视觉检查。如果固体已经溶解，则添加更多量的环唑醇，管形瓶经振摇后放置另外 24 小时。重复该过程，直至形成饱和溶液，之后使管形瓶平衡 1 周。在此期间使用实验室 Whirlimixer™ (T) (Fisons Scientific Instruments

Limited)充分振荡玻璃管形瓶, 每天一次。之后, 离心样品, 取样上清液, 参考已知重量的纯环唑醇进行 HPLC 分析, 目的是测定环唑醇在溶液中的浓度。

表 4 证明了乳酰胺溶剂具有对农药优良的溶解能力。

表 4

溶剂	溶液中 环唑醇%
N-丁氧基丙基乳酰胺	17.3%w/w
1-(羟基乙基)哌啶基乳酰胺	19.3%w/w
N-甲基-N-丙基乳酰胺	27.3%w/w
N-(1-乙基丙基)乳酰胺	12.0%w/w
N,N-二甲基乳酰胺	36.3%w/w
N-1,4-二甲基戊基乳酰胺	10.5%w/w
N-(2-羟基乙基)-N-苄基乳酰胺	25.0%w/w
N-吗啉基乳酰胺	28.3%w/w
N-甲基-N-丁基乳酰胺	33.0%w/w
N-异丁基乳酰胺	16.6%w/w
N-烯丙基乳酰胺	18.1%w/w
N-乙基乳酰胺	18.8%w/w
N-乙基-N-(2-羟基乙基)乳酰胺	18.2%w/w
N-异丙基乳酰胺	20.5%w/w

实施例 8

本实施例描述了本发明某些化合物的制备。

使用的胺是由 Fisher Scientific 或 Sigma Aldrich 提供的商品样品。

胺与下述一种物质反应:

- (-)-乙基(S)-2-羟基丙酸酯 ("乙基-S-乳酸酯", 来自 Sigma Aldrich, 98%)

- (-)-乙基(S)-2-羟基丙酸酯("乙基-L-乳酸酯", 来自 Fluka, >99%)

- 3,6-二甲基-1,4-二噁烷-2,5-二酮 ("丙交酯", 来自 Aldrich, 99%)

最初, 反应在表 5 所列条件下的微波反应器中进行。由于体积可能受限制并考虑到所看到的快速反应, 其它反应在环境条件下和增加的时间量程内进行。使用 FT-IR 光谱通过在 $\sim 1750\text{cm}^{-1}$ 处乳酸乙基酯的酯谱带的减少和在 $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ 和 $\sim 1550\text{ cm}^{-1}$ 处酰胺谱带的相应增加来监测反应。通过制备 HPLC 纯化选择的样品, 通过 GC-MS 和 NMR 鉴定化合物。

之后利用了更清洁的新合成途径, 其中胺与丙交酯 (3,6-二甲基-1,4-二噁烷-2,5-二酮)反应。

表 5

胺	摩尔	与下述物质反应	摩尔	反应条件	产率
乙基胺	0.126	乙基-S-乳酸酯	0.126	微波反应器, 200℃, 20 巴, 3 分钟	>75%
乙醇胺	0.164	乙基-S-乳酸酯	0.164	微波反应器, 200℃, 15 巴, 30 分钟	>95%
异丙基胺	0.116	乙基-S-乳酸酯	0.116	微波反应器, 200℃, 18 巴, 30 分钟	>75%
二乙醇胺	0.104	乙基-S-乳酸酯	0.104	微波反应器, 200℃, 15 巴, 30 分钟	>75%
吗啉	0.114	乙基-S-乳酸酯	0.114	微波反应器, 200℃, 9 巴, 30 分钟	>75%
苄基胺	0.091	乙基-S-乳酸酯	0.091	微波反应器, 200℃, 13 巴, 30 分钟	>75%

二乙基胺	0.096	乙基-S-乳酸酯	0.096	微波反应器,200℃,15 巴,30 分钟	>50%
N-甲基-叔丁基胺	0.037	乙基-S-乳酸酯	0.037	微波反应器,200℃,12 巴,30 分钟	>25%
N-乙基异丙基胺	0.037	乙基-S-乳酸酯	0.037	微波反应器,175℃,8 巴,30 分钟	>25%
仲丁基胺	0.098	乙基-S-乳酸酯	0.098	微波反应器,200℃,12 巴,30 分钟	>75%
1-乙基丙基胺	0.085	乙基-S-乳酸酯	0.085	微波反应器,200℃,3 巴,30 分钟	>75%
N-异丙基甲基胺	0.096	乙基-S-乳酸酯	0.096	微波反应器,200℃,17 巴,30 分钟	>25%
叔丁基胺	0.095	乙基-S-乳酸酯	0.095	微波反应器,200℃,14 巴,30 分钟	>95%
吡咯烷	0.119	乙基-S-乳酸酯	0.119	微波反应器,200℃,10 巴,30 分钟	>75%
1,3-二甲基丁基胺	0.030	乙基-S-乳酸酯	0.030	在环境温度和压力下 4 天	>50%
2-(乙基氨基)乙醇	0.204	乙基-L-乳酸酯	0.183	在环境温度和压力下 4 天	>75%
2-氨基-1-丁醇	0.208	乙基-L-乳酸酯	0.188	在环境温度和压力下 4 天	>75%
烯丙基胺	0.267	乙基-L-乳酸酯	0.240	在环境温度和压力下 4 天	>75%
异丁基胺	0.199	乙基-L-乳酸酯	0.179	在环境温度和压力下 4 天	>75%
1-乙基丙基胺	0.171	乙基-L-乳酸酯	0.154	在环境温度和压力下 4 天	>25%
叔戊基胺	0.170	乙基-L-乳酸酯	0.153	在环境温度和压力下 3 天	<25%

二丙基胺	0.146	乙基-L-乳酸酯	0.131	在环境温度和压力下 2 天	可忽略不计
己基胺	0.151	乙基-L-乳酸酯	0.136	在环境温度和压力下 3 天	>75%
DL-2-氨基-戊醇	0.044	乙基-L-乳酸酯	0.039	在环境温度和压力下 3 天	>75%
N-己基甲基胺	0.130	乙基-L-乳酸酯	0.117	在环境温度和压力下 2 天	>50%
N-甲基丙基胺	0.047	乙基-L-乳酸酯	0.042	在环境温度和压力下 4 天	>50%
二丙基胺	0.047	丙交酯	0.025	在 50°C 下 2 小时	<10%
苄基胺	0.053	丙交酯	0.028	在 40°C 下 1 小时	>95%
2-苄基氨基乙醇	0.069	丙交酯	0.035	在 55°C 下 5 小时	>25%
N-甲基苄基胺	0.074	丙交酯	0.038	在环境温度和压力下 12 天	>50%
N-甲基丁基胺	0.078	丙交酯	0.040	在环境温度和压力下 12 天	>50%
3-二乙基氨基-丙基胺	0.065	丙交酯	0.033	在环境温度和压力下 12 天	>75%
2-乙基-1-己基胺	0.166	丙交酯	0.108	在环境温度和压力下 4 天	>95%
3-N-丁氧基丙基胺	0.056	丙交酯	0.034	在环境温度和压力下 4 天	>25%
3-戊基胺	0.059	丙交酯	0.040	在环境温度和压力下 4 天	>95%
N-(3-氨基丙基)吗啉	0.067	丙交酯	0.035	在环境温度和压力下 4 天	>95%
N-甲基苯胺	0.081	丙交酯	0.042	在环境温度和压力下 4 天	>25%

实施例 9

普遍进行水蚤筛选来评价化学品的内在毒性。在该测试中, 5 个水蚤放入保持在 18°C 至 19°C 的充满水的烧杯中。所感兴趣的乳酰胺

化学品以 100 mg/l 的浓度被加入，在 24 小时和 48 小时内监测水蚤。记录变成不动的任何水蚤，该数目用于评价。如果在 48 小时后少于一半的水蚤不动，则 EC_{50} (48 小时)数值被归为 >100 mg/l [否则，其小于或等于 100 mg/l]。测试了表 6 的乳酰胺，它们的 EC_{50} 数值被制成表格(每个实验重复四次，实际上在所有这些测试中没有水蚤死亡)

表 6

测试物质	EC_{50} (48 小时)
N-(2-乙基己基)乳酰胺	>100
N-甲基-N-n-丁基乳酰胺	>100
N-3-丁氧基丙基乳酰胺	>100
N-吗啉基乳酰胺	>100
N-烯丙基乳酰胺	>100
N-[1-(羟基乙基)]-N-哌啶基乳酰胺	>100
N-乙基-N-(2-羟基乙基)乳酰胺	>100
N-(2-羟基乙基)-N-苄基乳酰胺	>100
N-甲基-N-n-丙基乳酰胺	>100
N-(1-乙基丙基)乳酰胺	>100