

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610099905.4

[51] Int. Cl.

C07D 239/52 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07C 243/22 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年6月24日

[11] 授权公告号 CN 100503579C

[22] 申请日 2001.10.15

[21] 申请号 200610099905.4

分案原申请号 200510051701.9

[30] 优先权

[32] 2000.10.17 [33] JP [31] 2000-316345

[32] 2001.2.9 [33] JP [31] 2001-034216

[73] 专利权人 庵原化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 日吉英孝 小川真人

[56] 参考文献

WO0006553A1 2000.2.10

JP11060562 A 1999.3.2

审查员 王大为

[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 顾颂邈

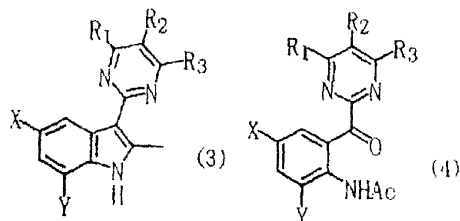
权利要求书1页 说明书47页

[54] 发明名称

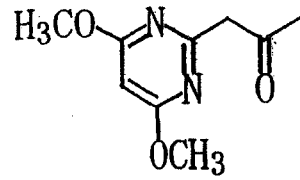
取代的苯胺化合物的制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种具有工业化优势的制备由下列通式(3)代表的取代吡啶化合物以及由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物的方法。



1. 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮, 其特征在于它由下列通式代表:



取代的苯胺化合物的制备方法

本发明是申请日为 2001 年 10 月 15 日的中国专利申请 200510051701.9 的分案申请，原案申请的发明名称为“取代的苯胺化合物的制备方法”。

技术领域

本发明涉及取代的苯胺化合物的制备方法，该化合物可以成为例如生产农药和药物的有用的中间体。

背景技术

已知带有 4,6-二甲氧基嘧啶的磺酰苯胺 (sulfonanilide) 衍生物具有高除草活性 (参见 JP-A-11-60562 和 WO00/06553)。还已知在其生产过程中将取代的苯胺化合物用作重要的中间体。

同时公开了用于制备取代苯胺化合物的方法，这些取代苯胺化合物是具有高除草活性的磺酰苯胺衍生物的重要中间体 (参见 JP-A-7-48359、WO96/41799)。这些方法均使用了不利于工业应用的反应；因此，需要开发一种可以在工业上有利地生产所需要的取代苯胺的方法。

发明内容

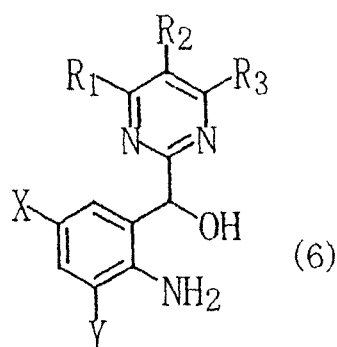
本发明者进行了研究以便解决上述难题。结果发现可以通过下列步骤生产所需要的取代苯胺化合物：例如，在有酸存在的情况下使 (嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物与胍化合物反应得到取代吲哚化合物，氧化所述的取代吲哚化合物而使吲哚环开环，从而得到乙酰苯胺化合物；且优选使用硼氢化钠使该乙酰苯胺化合物还原或使其酰胺部分脱乙酰化；即可以解决上述难题。该发现使本发明得以完成。

实施本发明的最佳方式

下面详述本发明。

本文主要通过提供下列发明 [1] - [14] 来解决上述难题。

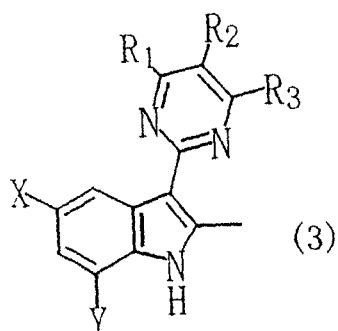
[1] 由下列通式 (6) 代表的取代苯胺化合物的制备方法：



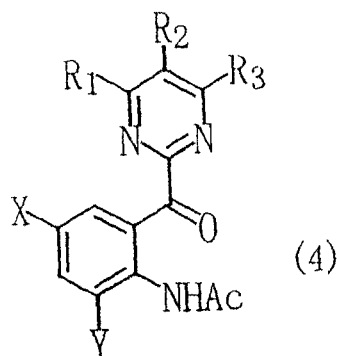
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团 (alkyl-carboxamide group)、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于:

氧化由下列通式 (3) 代表的取代吡啶化合物:



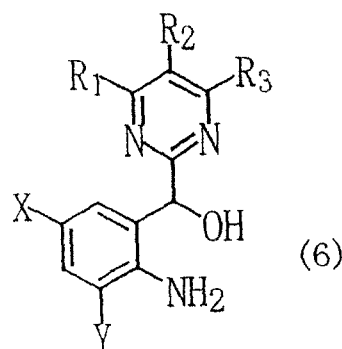
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使吡啶环开环而得到由下列通式 (4) 代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义;
且 Ac 是乙酰基);

且使该化合物还原并脱乙酰化。

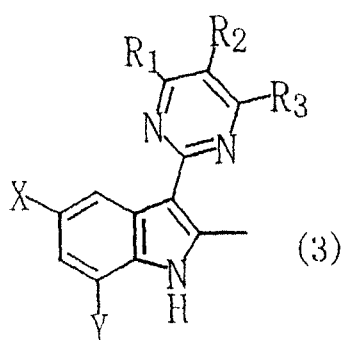
[2]由下列通式(6)代表的取代苯胺化合物的制备方法:



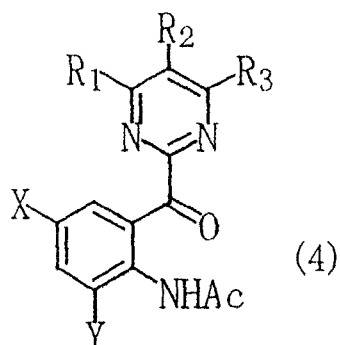
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基或卤原子);

其特征在于:

氧化由下列通式(3)代表的取代吲哚化合物:

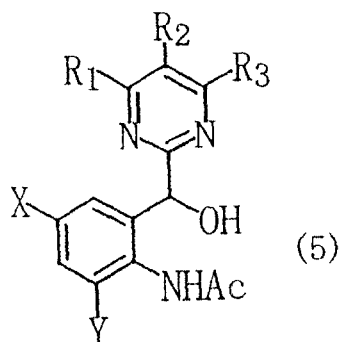


(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使吲哚环开环而得到由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义;
且 Ac 是乙酰基);

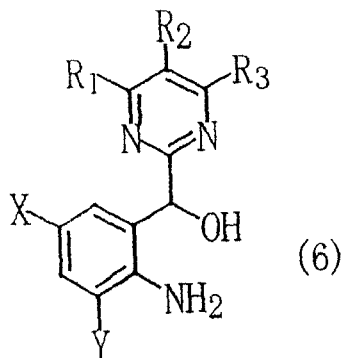
还原该化合物而得到由下列通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基
甲基) 乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定
义);

且依次进行脱乙酰化。

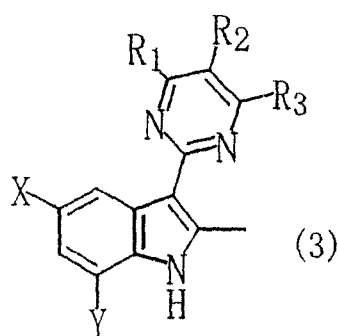
[3]由下列通式 (6) 代表的取代苯胺化合物的制备方法:



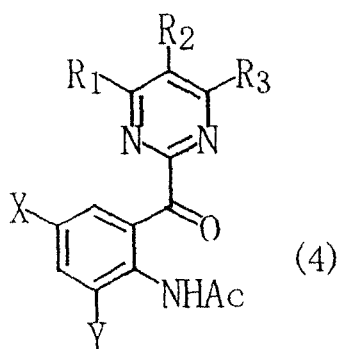
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于:

氧化由下列通式 (3) 代表的取代吡啶化合物:

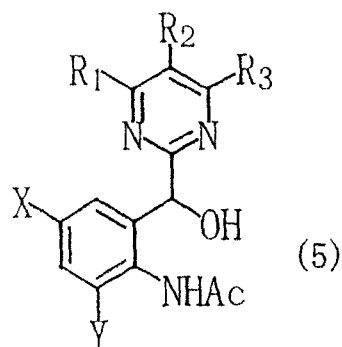


(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使吡啶环开环而得到由下列通式 (4) 代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义; 且 Ac 是乙酰基);

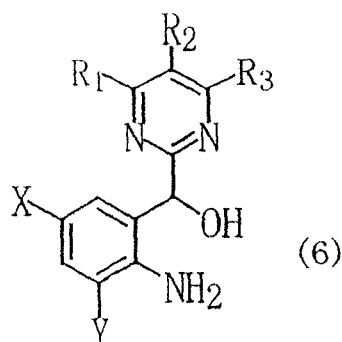
还原该化合物而不将其分离, 从而得到由下列通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定义);

且依次进行脱乙酰化。

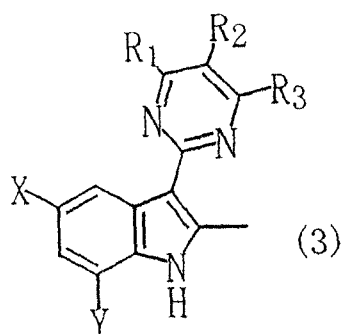
[4]由下列通式(6)代表的取代苯胺化合物的制备方法:



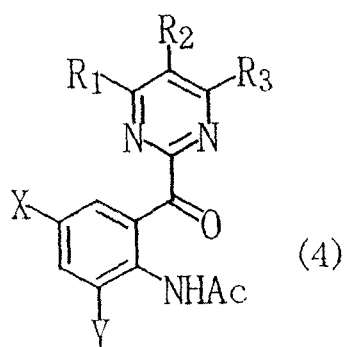
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于:

氧化由下列通式(3)代表的取代吡啶化合物:

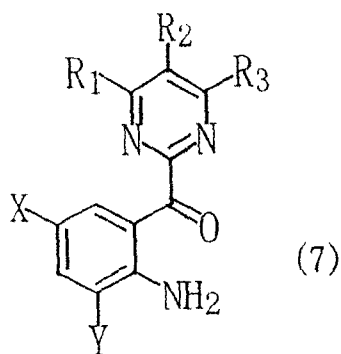


(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使咪唑环开环而得到由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义; 且 Ac 是乙酰基);

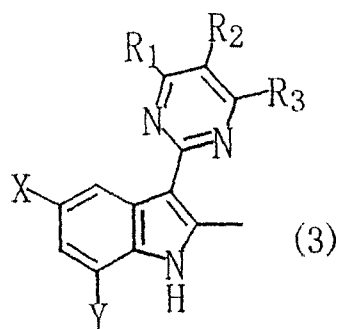
使该化合物脱乙酰化而得到由下列通式(7)代表氨基化合物:



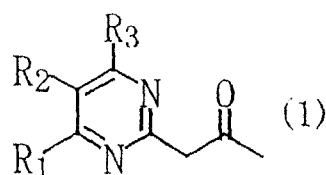
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义);

且依次进行还原。

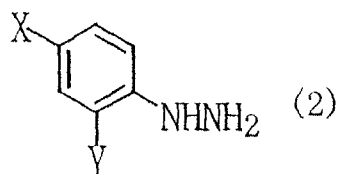
[5]上述 1-4 中任意一项的取代苯胺化合物的制备方法，其中由下列通式 (3) 代表取代吲哚化合物：



(在该通式中： R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子；且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基或卤原子)，可在酸存在下，使由下列通式 (1) 表示的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物：

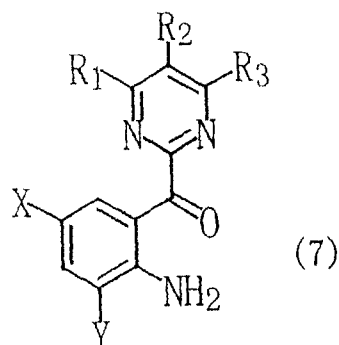


(在该通式中： R_1 、 R_2 和 R_3 具有与上述所示相同的定义)；
与由通式 (2) 表示的胼化合物反应制得：



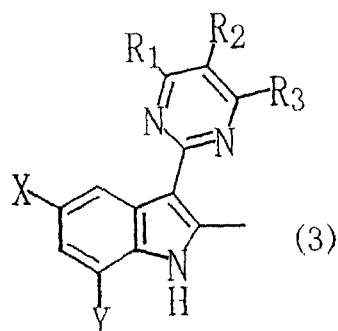
(在该通式中： X 和 Y 具有与上述所示相同的定义)。

[6]由下列通式(7)代表的取代苯胺化合物的制备方法:

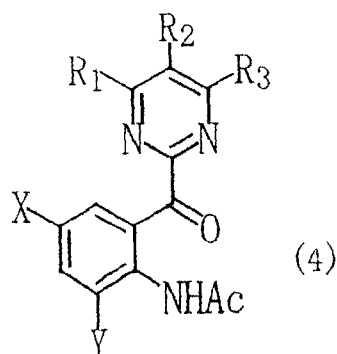


(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子); 其特征在于:

氧化由下列通式(3)代表的取代吡啶化合物:



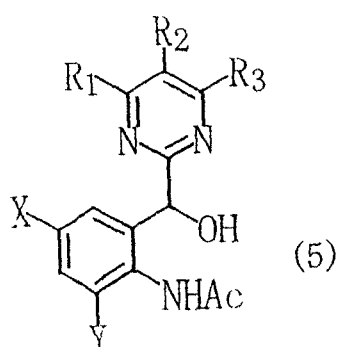
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使吡啶环开环而得到由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义;
且 Ac 是乙酰基);

且使该化合物脱乙酰化。

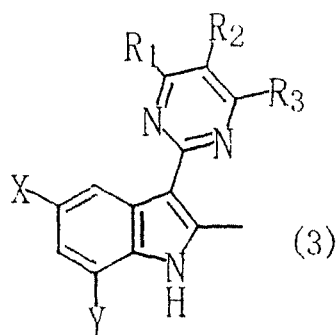
[7]由下列通式(5)代表的2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物的制备方法:



(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

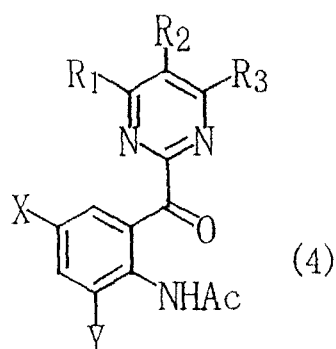
其特征在于:

氧化由下列通式(3)代表的取代吲哚化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使吲哚环开环而得到由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化

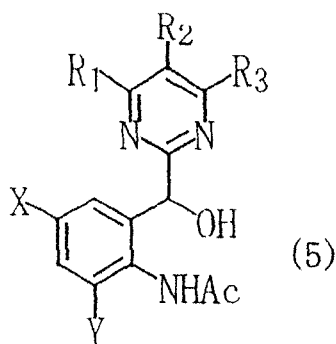
合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 具有与上述所示相同的定义, 且 Ac 为乙酰基);

且还原该化合物。

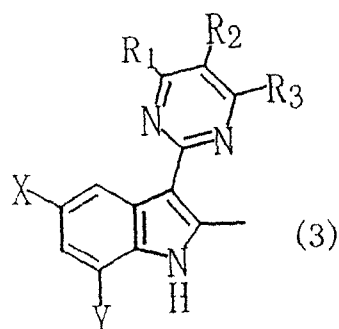
[8]由下列通式(5)代表的2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物的制备方法:



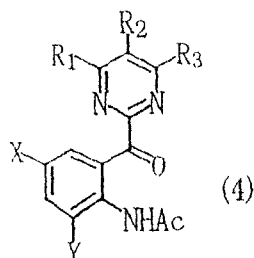
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于:

氧化由下列通式(3)代表的取代吡啶化合物:



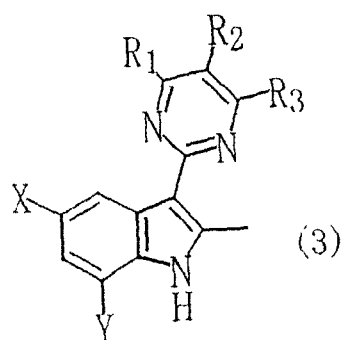
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 以便使咪唑环开环而得到由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定义);

且还原该化合物而不将其分离。

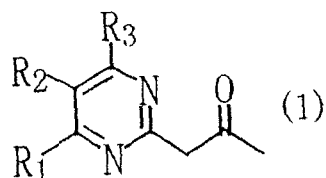
[9]由通式(3)代表的取代咪唑化合物的制备方法,



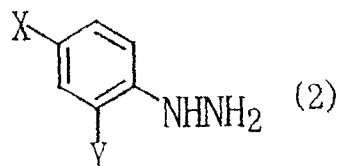
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原

子)，

其特征在于该方法包括在有酸存在的情况下使由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物：

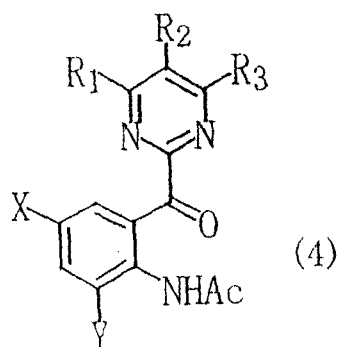


(在该通式中：R₁、R₂和R具有与上述所示相同的定义)，与由通式(2)代表的肼化合物反应的步骤：



(在该通式中：X和Y具有与上述所示相同的定义)。

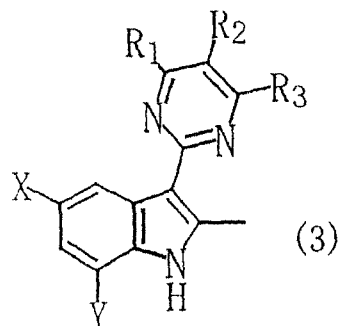
[10]由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物的制备方法：



(在该通式中：R₁、R₂和R₃各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子；且X和Y各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子)；

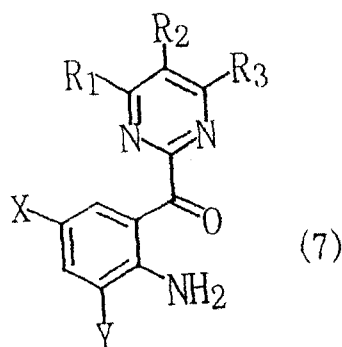
其特征在于：

氧化由下列通式(3)代表的取代吡啶化合物:



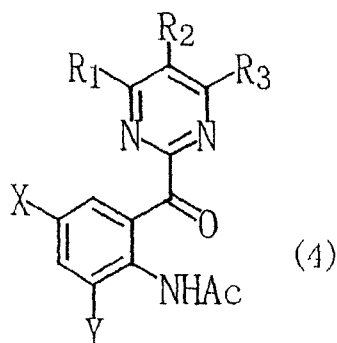
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义), 从而使吡啶环开环。

[11]由下列通式(7)代表的氨基化合物的制备方法:



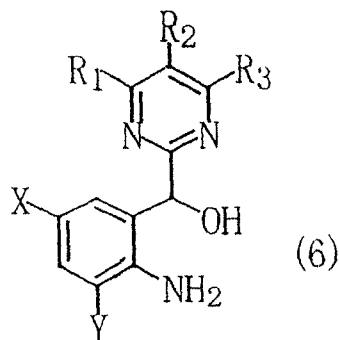
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于使由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物脱乙酰化的步骤:



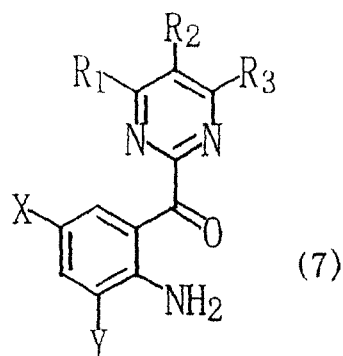
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义, 且 Ac 是乙酰基)。

[12]由下列通式(6)代表的取代苯胺化合物的制备方法:



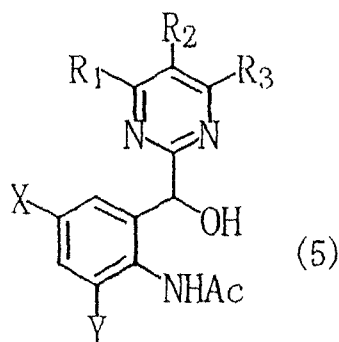
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羧基或卤原子);

其特征在于还原由下列通式(7)代表的氨基化合物的步骤:



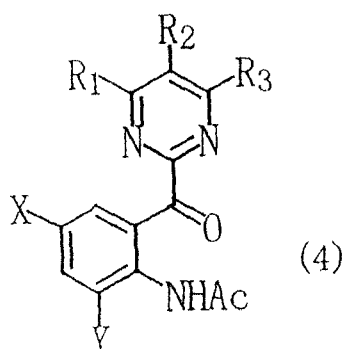
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义)。

[13]由下列通式(5)代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物的制备方法:



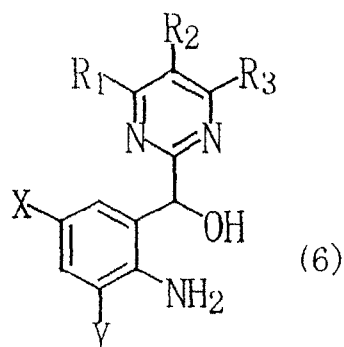
(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于还原由下列通式(4)代表的乙酰苯胺化合物的步骤:



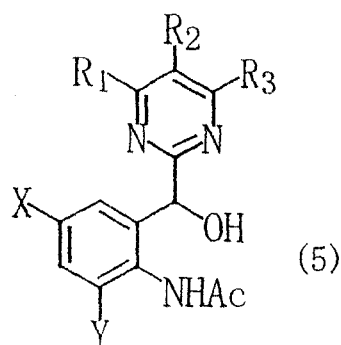
(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定义)。

[14]由下列通式(6)代表的取代苯胺化合物的制备方法:



(在该通式中: R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立为烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基甲酰胺基团、硝基、芳基、芳基烷基、芳氧基、卤原子或氢原子; 且 X 和 Y 各自独立为氢原子、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基或卤原子);

其特征在于使由下列通式(5)代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物脱乙酰化的步骤:



(在该通式中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义, 且 Ac 是乙酰基)。

下面详述本发明。

[1]中所述的本发明方法(除非另有说明, 下文的“本发明方法”具有相同含义)使用了由通式(3)代表的取代吡啶化合物作为原

料。可以在有酸存在的情况下通过使由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物与由通式(2)代表的胍化合物反应生产由通式(3)代表的这种取代咪唑化合物。因此,为生产由通式(3)代表的取代咪唑化合物而首先描述一个步骤(步骤1)。

首先对用作原料的由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物与由通式(2)代表的胍化合物进行描述。

在由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物中, R_1 、 R_2 和 R_3 可以各自独立为: 1-6个碳原子(下文例如在提及它们是1-6个碳原子时缩写为“C1-C6”)的直链或支链C1-C6烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等; 直链或支链C1-C6烷氧基, 诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等; 直链或支链C1-C6烷氧基(C1-C6)烷基, 诸如甲氧基甲基、甲氧基乙基等; 乙氧基乙基; 直链或支链C1-C6卤代烷基, 诸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等; 羧基; 直链或支链C1-C6烷氧基羰基, 诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基等; 直链或支链(C1-C6烷基)甲酰胺基团, 诸如甲基甲酰胺基团、乙基甲酰胺基团等; 硝基; 芳基, 诸如苯基等; 直链或支链芳基(C1-C6)烷基, 诸如苯基甲基、苯基乙基等; 芳氧基, 诸如苯氧基、萘氧基等; 卤原子, 诸如溴、氯、氟、碘等; 或氢原子。

因此,作为步骤1中可用的通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物,可以特别提及的例如有1-(嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲氧基-5-乙基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲氧基-5-硝基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-2-丙酮、1-(4,6-二甲氧基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基)-2-丙酮和1-(4,6-二乙氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮。通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物具有互变异构体且可以将任意一种互变异构体用于本发明的方法中。然而,在本说明书中,将该化合物的结构表示为如通式(1)中所示的2-丙酮衍生物且如上述所

示的 2-丙酮衍生物命名该化合物。

这些由通式 (1) 代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物是已知的化合物或可以由诸如 2-苯磺酰基-4,6-二甲基嘧啶等这样的原料按照例如 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, p 152 (1982) 中所述的方法生产的化合物。由通式 (1) 代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物例如包括 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮这样的新化合物且该化合物是用于生产由通式 (6) 代表的取代苯胺化合物的原料化合物。

同时,在通式 (2) 中, X 和 Y 可以各自独立为: 直链或支链 C1 - C6 烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等; 直链或支链 C1 - C6 烷氧基, 诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等; 直链或支链 C1 - C6 烷氧基 (C1 - C6) 烷基, 诸如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基等; 直链或支链 C1 - C6 卤代烷基, 诸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等; 羧基; 直链或支链 C1 - C6 烷氧基羰基, 诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基等; 卤原子, 诸如溴、氯、氟、碘等; 或氢原子。

因此,作为在步骤 1 中可用的由通式 (2) 代表的胍化合物,可以特别提及的例如有: 苯基胍、2-甲基苯基胍、4-甲基苯基胍、2,4-二甲基苯基胍、2-乙基苯基胍、4-乙基苯基胍、4-异丙基苯基胍、2-甲氧基苯基胍、4-甲氧基苯基胍、2-甲氧基甲基苯基胍、4-甲氧基甲基苯基胍、4-三氟甲基苯基胍、2-胍基苯甲酸、4-甲氧基羰基苯基胍和 2-氯苯基胍。

由通式 (2) 代表的胍化合物可以是游离和盐形式 (例如盐酸盐或硫酸盐) 中的任意一种。

由通式 (2) 代表的胍化合物是已知的化合物或可以由相应的原料苯胺按照例如 Journal of Organic Chemistry, p 2849 (1972) 中所述的方法生产的化合物。

顺便地说,在由通式 (2) 代表的各种胍化合物中,2-甲氧基甲基苯基胍是新化合物。

在用于生产由通式(3)代表的取代吡啶化合物的步骤1中,由通式(2)代表的胍化合物与由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物的摩尔比可以是使两种化合物之间发生反应的任意水平。然而,每摩尔由通式(2)代表的胍化合物中使用例如通常为0.5-3摩尔、优选1-2摩尔的由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物的用量。

使用酸进行用于生产由通式(3)代表的取代吡啶化合物的步骤1。可用的酸可以例举下列酸:无机酸,诸如盐酸、硫酸等;乙酸类,诸如乙酸、三氟乙酸等;路易斯酸,诸如氯化锌、三氟化硼等;磺酸类,诸如对甲苯磺酸等;磷酸类,诸如多磷酸等;卤化磷,诸如三氯化磷等;以及酸性离子交换树脂,诸如Amberlist等。优选使用诸如氯化锌、三氟化硼等这样的路易斯酸。在该步骤中所用的酸的量可以是任意量,条件是它不会使形成的由通式(3)代表的取代吡啶化合物发生分解;然而,对于每摩尔由通式(2)代表的胍化合物,它的使用量可以为0.001-10摩尔、优选0.1-2摩尔。

可以用于生产由通式(3)代表的取代吡啶化合物的步骤1甚至在不含溶剂的状态下充分进行,但该步骤也可以使用溶剂进行。在该反应中所用的溶剂可以任意溶剂,条件是它不会影响该反应。可提及的例如有:芳香烃类,诸如甲苯、二甲苯、氯苯等;卤化脂族烃类,诸如二氯甲烷、氯仿等;乙酸酯类,诸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等;非质子极性溶剂,诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四甲基脲、六甲替磷酰三胺(HMPA)等;醚类溶剂,诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等;和脂族烃类,诸如戊烷、正己烷等。优选诸如甲苯等这样的芳香烃类。可以使用单一溶剂或以任意比例混合的混合溶剂。溶剂的量可以是任意水平,条件是它可以允许对反应系统作充分搅拌,不过,对于每摩尔由通式(5)代表的胍化合物,它的使用量通常可以为0.5-20升、优选1-10升。

用于生产由通式(3)代表的取代吡啶化合物的步骤1中所用的反应温度例如在0℃-所用溶剂的回流温度、优选0℃-120℃。

对用于生产由通式(3)代表的取代吡啶化合物的步骤1中所用的反应时间没有特别的限定,不过,反应时间优选0.5小时-12小时。

可以在步骤1中生产的由通式(3)代表的取代吡啶化合物是新化合物并且用作已知具有高除草活性且有用的磺酰苯胺衍生物的中间体。

本发明方法包括氧化由通式(3)代表的上述得到的取代吡啶化合物以便产生开环而得到由通式(4)代表的乙酰苯胺化合物的步骤(步骤2)和使由通式(4)代表的乙酰苯胺化合物依次进行还原和脱乙酰化而得到终产物即由通式(6)代表的取代苯胺化合物的步骤。可以首先进行还原和脱乙酰化中的任意一个步骤。因此,下面依次对上述步骤2、用于使由通式(4)代表的乙酰苯胺化合物优选与硼氢化钠反应而得到由通式(5)代表的2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物的步骤(步骤3)、以及用于使步骤3中获得的由通式(5)代表的2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物的酰胺部分脱乙酰化而得到终产物即由通式(6)代表的取代苯胺化合物的步骤(步骤4)进行描述。

步骤2是用于使步骤1中获得的通式(3)代表的取代吡啶化合物氧化使吡啶环开环而得到由通式(4)代表的取代乙酰苯胺化合物的步骤。顺便地说,在通式(3)中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义。

步骤2中所用的氧化剂可以例举下列物质为典型:臭氧;无机过氧化物,诸如过氧化氢等;有机过氧化物,诸如过乙酸、过苯甲酸、对氯过苯甲酸等;金属氧化物,诸如高锰酸钾、高碘酸钾、钨酸钠、钼酸铵等;和空气。优选臭氧。这些氧化剂甚至可以在单一使用时也可以使反应充分,不过,也可以以任意混合比例使用它们。在该氧化步骤中,所用的氧化剂的量可以是任意水平,条件是它不会使形成的由通式(4)代表的取代乙酰苯胺化合物发生分解,不过,对于每摩尔由通式(3)代表的取代吡啶化合物,它的使用量通常可以为0.1

- 20 摩尔、优选 1 - 10 摩尔。

在步骤 2 中，一般使用溶剂进行该反应。所用的溶剂可以是任意的溶剂，条件是它不会影响该反应。可以提及的溶剂有乙酸酯类例如：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等；卤化脂族烃类，诸如二氯甲烷、氯仿等；芳香烃类，诸如甲苯、二甲苯、氯苯等；脂肪烃类，如戊烷、正己烷等；非质子极性溶剂，如甲酰胺、诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等；腈类，诸如乙腈等；醚类溶剂，诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甘醇二甲醚等；醇类，诸如甲醇、乙醇等；羧酸类，诸如乙酸等；酮类，诸如丙酮、甲基异丁基酮等；和水。可以使用单一的溶剂或以任意比例混合的混合溶剂。溶剂的量可以是任意水平，条件是它确保可以允许对反应系统作充分搅拌，不过，对于每摩尔由通式 (3) 代表的取代吡啶化合物，它的使用量通常可以为 0.5 - 20 升、优选 1 至 10 升。

步骤 2 中的反应温度例如可以在 -20°C - 所用溶剂的回流温度、优选 -10°C 至 60°C 。

对步骤 2 中的反应时间没有特别的限定，不过，反应时间优选 0.5 小时 - 12 小时。

步骤 2 中获得的由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物是新化合物且可作为已知可用作除草剂的磺酰苯胺衍生物的中间体。

可以按照这种方式生产由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物。

作为由通式 (4) 代表的乙酰苯胺化合物可以特别提及的例如有：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-甲基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-乙基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-甲氧基甲基乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-氯乙酰苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-氯乙酰

苯胺、2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-氟乙酰苯胺和 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-氟乙酰苯胺。

可以在步骤 3 中依次使用步骤 2 中获得的由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物, 无需分离或纯化。即使由通式 (3) 代表的取代吡啶化合物氧化和例如使用臭氧等进行的步骤 2 中的开环步骤且在同一个容器中优选使用硼氢化钠依次进行下述步骤 3 的还原; 由此可以容易地得到由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物且也易于对所用的氧化剂进行后处理。由此就操作的便利性等而言, 在工业上优选在相同容器中使用进行这类氧化和开环步骤以及连续进行还原步骤的方法。

下面对步骤 3 进行描述。

步骤 3 是用来使用硼氢化钠还原由通式 (4) 代表的乙酰苯胺化合物而得到由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物的步骤。顺便地说, 在通式 (4) 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义。

在步骤 3 中, 由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物与硼氢化钠的摩尔比可以是任意水平, 不过, 对于每摩尔取代的乙酰苯胺化合物, 可以使用的硼氢化钠量为 0.5-20 摩尔、优选 1-10 摩尔。

在步骤 3 中, 一般使用溶剂进行该反应。步骤 3 中所用的溶剂可以是任意的溶剂, 条件是它不会影响该反应。可以提及的溶剂例如有: 芳香烃类, 诸如甲苯、二甲苯、氯苯等; 乙酸酯类, 诸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等; 醇类, 诸如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇等; 诸如质子极性溶剂, 诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等; 醚类溶剂, 诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等; 脂族烃类, 诸如戊烷、正己烷等; 聚乙二醇类, 诸如聚乙二醇 (PEG) - 400 等; 和水。可以使用单一的溶剂或以任意比例混合的混合溶剂。溶剂的量可以是任意水平, 条件是它确保可以允许对反应系统作充分搅拌, 不过, 对于每摩尔由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物中它的使用量通常为 0.5-20 升、优选 1-10 升。

步骤 3 中的反应温度例如可以在 -15°C - 所用溶剂的回流温度、优选 -5°C 至 60°C 。

对步骤 3 中的反应时间没有特别的限定，不过，反应时间优选 0.5 小时 - 24 小时。

顺便地说，在步骤 3 中，优选使用硼氢化钠来稳定所用试剂且原因是该试剂也用于对取代吲哚化合物进行氧化性开环的步骤 2 中所用氧化剂的后处理。然而，并非将步骤 3 中的还原仅限定到硼氢化钠，还可以例如是通过催化氢化的还原（作为催化剂可以使用钨/碳 [Pd/C]、铂/碳 [Pt/C]、镍催化剂（例如阮内镍），或通常使用的金属催化还原催化剂）、使用氢化铝锂进行的还原或使用乙硼烷进行的还原。

可由步骤 3 中获得的由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物本身可在下面的步骤 4 中使用而不对其进行分离。

下面对步骤 4 进行描述。

在步骤 4 中，使步骤 3 中获得的由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物的酰胺部分脱乙酰化而得到终产物，即由通式 (6) 代表的取代苯胺化合物。顺便地说，在通式 (5) 中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义。

为稳定所需产物而优选使用碱进行这种脱乙酰化。

作为步骤 4 反应中所用的碱可以提及的例如：碱金属氢氧化物，诸如氢氧化钠、氢氧化钾等；碱土金属氢氧化物，诸如氢氧化钡等；碳酸盐，诸如碳酸钾、碳酸钠等；以及有机胺类，诸如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等。在它们中，优选的是诸如氢氧化钠、氢氧化钾等这样的碱金属氢氧化物。

在步骤 4 中所用的碱的量可以是任意量，条件是它不会使形成的由通式 (6) 代表的取代苯胺化合物发生分解；然而，对于每摩尔由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物中它的使用量可以为 0.1 - 30 摩尔、优选 0.5 - 10 摩尔。

可以使用溶剂进行步骤 4 中的反应。步骤 4 中所用的溶解并不关

键，条件是它不会影响该反应。可提及的例如有：芳香烃类，诸如甲苯、二甲苯、氯苯等；醇类，诸如甲醇、乙醇等；非质子极性溶剂，诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等；醚类溶剂，诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等；脂族烃类，诸如戊烷、正己烷等；聚乙二醇类，诸如聚乙二醇（PEG）-400等；和水。可以使用单一的溶剂或以任意比例混合的混合溶剂。溶剂的量可以是任意水平，条件是它可以允许对反应系统作充分搅拌，不过，对于每摩尔由通式（2）代表的2-(嘧啶-2-羟基甲基)乙酰苯胺化合物，它的使用量通常可以为0.5-20升、优选1-10升。

步骤4中的反应温度例如在 -15°C - 所用溶剂的回流温度、优选 -5°C 至 100°C 。

步骤4中的反应时间并不关键，不过，反应时间优选0.5小时-24小时。

如上所述，在由通式（4）代表的乙酰苯胺化合物的还原和脱乙酰化中，可以首先进行它们中的任意一个步骤。因此，按照下列顺序描述：用于使由通式（4）代表的乙酰苯胺化合物脱乙酰化而得到由通式（7）代表的氨基化合物的步骤（步骤5）和用于使由通式（7）代表的氨基化合物还原而得到终产物即由通式（6）代表的取代苯胺化合物的步骤（步骤6）。

步骤5是使用酸使步骤2中获得的用于由通式（4）代表的乙酰苯胺化合物脱乙酰化而得到由通式（7）代表的氨基化合物的步骤。

步骤5中所用的酸可以例举下列酸：无机酸，诸如盐酸、硫酸等；路易斯酸，诸如三氟化硼等；乙酸类，诸如乙酸、三氟乙酸等；磺酸类，诸如对甲苯磺酸等；和酸性离子交换树脂，诸如Amberlist等。优选使用盐酸或硫酸。

在步骤5中所用的酸的量可以是任意量，条件是它不会使形成的由通式（5）代表的氨基化合物发生分解；不过，对于每摩尔由通式（4）代表的取代苯胺化合物，它的使用量通常为0.1-10摩尔、优选0.5-5摩尔。

步骤 5 的反应可以在有溶剂存在的情况下进行。该溶剂可以例举水和诸如乙醇、甲醇等这样的直链或支链 C1 - C6 醇类。每摩尔由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物中溶剂的量可以为 1 摩尔或多摩尔且每摩尔由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物中溶剂的量例如通常可以为 0.1 - 10 升、优选 0.5 - 10 升。该量随步骤 5 中所用酸的种类和用量的不同而不同, 不过, 该量可以使反应体系的 pH 近似为 4 或 4 以下、优选 2 或 2 以下、更优选 1 或 1 以下。

可以使用上述单一的溶剂充分进行步骤 5 的反应。然而, 也可以通过进一步添加其它溶剂来进行该反应。

可用于通过在步骤中添加的溶剂可以是任意溶剂, 条件是它不会影响步骤 5 的溶剂解反应。可以提及的溶剂例如有: 芳香烃类, 诸如甲苯、二甲苯、氯苯等; 非质子极性溶剂, 诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等; 醚类溶剂, 诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等; 脂肪烃类, 如戊烷, 正己烷等; 腈类, 例如乙腈等; 和聚乙二醇类, 诸如聚乙二醇 (PEG) - 400 等。可以以一类或两类或多类混合物的形式使用这些溶剂。

当使用醇溶剂进行步骤 5 的反应时, 所用的醇可以与所需产物的羰基反应并可以形成乙缩醛化合物。在这类情况中, 在有酸存在的条件下加入水或将该反应混合物倾入水并搅拌几分钟 - 48 小时, 由此容易地除去乙缩醛并得到所需产物。

溶剂的量可以是任意水平, 条件是它确保对反应系统作充分搅拌, 不过, 对于每摩尔由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物中它的使用量通常可以为 0.5 - 5 升、优选 1 - 3 升。

步骤 5 中的反应温度例如在 0℃ - 所用溶剂的回流温度、优选 0℃ 至 120℃。

步骤 5 中的反应时间并不关键, 不过, 反应时间优选 0.5 小时 - 24 小时。

步骤 6 是优选使用硼氢化钠还原由通式 (7) 代表的氨基化合物而得到终产物即由通式 (6) 代表的取代苯胺化合物的步骤。该反应

的概要和条件基本上与步骤3中相同。

由此得到的终产物即由通式(6)代表的取代苯胺化合物成为生产农药和药物的重要中间体。

同时,本发明还提供了许多新化合物。

如上所述,在由通式(2)代表的胍化合物中,2-甲氧基甲基苯基胍是新化合物且可以由相应的原料苯胺、按照例如 *Journal of Organic Chemistry*, p. 2849 (1972) 中所述的方法来生产。

此外,在由通式(1)代表的(嘧啶-2-基)-2-丙酮化合物中,1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮是新化合物且可以由诸如2-苯磺酰基-4,6-二甲氧基嘧啶等这样相应的原料、按照例如 *Chemistry & Pharmaceutical Bulletin*, p. 152 (1982) 中所述的方法来生产。该化合物具有互变异构体且所有的互变异构体均包括在本发明中。

此外,由通式(3)代表的取代吡啶化合物是新化合物且可以通过步骤1来生产。顺便地说,在通式(3)中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 Y 具有与上述所示相同的定义。

在下表1中,列出了由通式(3)代表的取代吡啶化合物的实例。不过,本发明的化合物并非限于这些实例并且包括由通式(3)代表的所有化合物。

顺便地说,表1中所示的符号具有下列含义(相同的符号用于下表)。

Me: 甲基

Et: 乙基

MOM: 甲氧基甲基

MeO: 甲氧基

EtO: 乙氧基

i-Pr: 异丙基

COOMe: 甲氧基羰基

No₂: 硝基

CF₃: 三氟甲基

NHAc: 乙酰胺

表 1

化合物序号	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
3-1	H	H	OMe	H	OMe	182-184
3-2	Me	H	Me	H	Me	
3-3	H	Me	OMe	H	OMe	145-147
3-4	H	Et	H	H	H	
3-5	Me	Me	OMe	No ₂	OMe	
3-6	H	MeO	OMe	Me	OMe	
3-7	EtO	H	OMe	COOMe	OMe	
3-8	H	MOM	OMe	H	OMe	176-189
3-9	Cl	H	OEt	H	OEt	
3-10	H	F	H	NHAc	H	
3-11	H	COOH	Cl	H	Cl	
3-12	COOMe	H	H	MOM	H	
3-13	Me	COOMe	H	CF ₃	H	
3-14	Cl	Me	OMe	H	OMe	
3-15	i-Pr	H	OMe	H	OMe	
3-16	Cl	Me	OMe	H	OMe	179-181
3-17	i-Pr	H	OMe	H	OMe	156-158
3-18	H	Et	OMe	H	OMe	90-95

此外, 由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物也是新化合物且可以通过步骤 2 生产。顺便地说, 在通式 (3) 中, R₁、R₂、R₃、X、Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定义。

在下表 2 中, 列出了由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物的实例。不过, 本发明的化合物并非限于这些实例且包括由通式 (4) 代表的所有化合物。

表 2

化合物序号	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
4-1	H	H	OMe	H	OMe	
4-2	Me	H	Me	H	Me	
4-3	H	Me	OMe	H	OMe	151-153
4-4	H	Et	H	H	H	
4-5	Me	Me	OMe	NO ₂	OMe	
4-6	H	MeO	OMe	Me	OMe	
4-7	EtO	H	OMe	COOMe	OMe	
4-8	H	MOM	OMe	H	OMe	147-150
4-9	Cl	H	OEt	H	OEt	
4-10	H	F	H	NHAc	H	
4-11	H	COOH	Cl	H	Cl	
4-12	COOMe	H	H	MOM	H	
4-13	Me	COOMe	H	CF ₃	H	
4-14	Cl	Me	OMe	H	OMe	
4-15	i-Pr	H	OMe	H	OMe	
4-16	Cl	H	OMe	H	OMe	142-144
4-17	CMe	H	OMe	H	OMe	136-137
4-18	H	Et	OMe	H	OMe	139-142

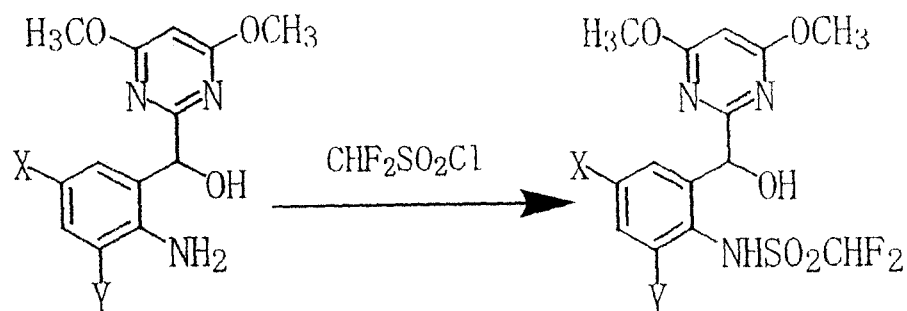
此外，由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物也是新化合物且可以通过步骤 3 生产[或直接由通式 (3) 代表的取代吡啶化合物而不通过由通式 (4) 代表的取代乙酰苯胺化合物来生产]。顺便地说，在通式 (5) 中，R₁、R₂、R₃、X、Y 和 Ac 具有与上述所示相同的定义。

在下表 3 中，列出了由通式 (5) 代表的 2-(嘧啶-2-基羟基甲基) 乙酰苯胺化合物的实例。不过，本发明的化合物并非限于这些实例且包括由通式 (5) 代表的所有化合物。

表 3

化合物序号	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
5-1	H	H	OMe	H	OMe	
5-2	Me	H	Me	H	Me	
5-3	H	Me	OMe	H	OMe	
5-4	H	Et	OMe	H	OMe	143-147
5-5	Me	Me	OMe	NO ₂	OMe	
5-6	H	OMe	OMe	Me	OMe	
5-7	EtO	H	OMe	COOMe	OMe	
5-8	H	MOM	OMe	H	OMe	79-82
5-9	Cl	H	OEt	H	OEt	
5-10	H	F	H	NHAc	H	
5-11	H	COOH	Cl	H	Cl	
5-12	COOMe	H	H	MOM	H	
5-13	Me	COOMe	H	CF ₃	H	
5-14	Cl	Me	OMe	H	OMe	
5-15	i-Pr	H	OMe	H	OMe	
5-16	Cl	H	OMe	H	OMe	121-123
5-17	OMe	H	OMe	H	OMe	122-125

下面是由通式 (6) 代表的取代苯胺化合物获得磺酰苯胺化合物 (其可以成为除草剂) 的反应流程的实例, 其中通式 (6) 代表的取代苯胺化合物通过各种通式化合物获自通式 (1) 代表的化合物。



如上述反应流程中所示, 本发明的方法和本发明的化合物特别用

于生产用作除草剂有效组分的磺酰苯胺化合物。

通过实施例来特别描述本发明化合物的制备方法。在这些实施例中，折射率 n_D^{20} 表示使用钠 D 线在 20℃ 下测定的折射率。使用 G-250 (40m) [(Zai)Kagaku Busshitsu Hyoka Kenkyu Kiko (以前的 Kagakuhin Kensa Kyokai) 的产品] 作为柱进行气相色谱。使用 YMC-A312 (K.K. YMC 的产品且用乙腈/0.05% 磷酸溶液用作洗脱剂) 作为柱进行高效液相层析。

实施例 1

2-甲氧基甲基苯基胂的制备

将 6.86g (50mmoles) 的 2-甲氧基甲基苯胺溶于 50ml 浓盐酸。将该溶液冷却至 -10℃。向其中逐滴加入亚硝酸钠 (4.14g, 60mmoles) 溶于水 (50ml) 所得到的溶液，同时将温度保持在 -10℃ - 0℃。然后在上述温度下的 1 小时内逐滴加入 44.6g (235mmoles) 氯化锡溶于浓盐酸 (50ml) 所得到的溶液。在逐滴添加完成后进行搅拌，同时使温度逐步增加至约 20℃。随后将 10% 的氢氧化钠水溶液滴入而使 pH 为 14，此后用甲苯进行提取。将甲苯层用水洗涤并在减压条件下使用旋转蒸发器浓缩而得到 5.40g (35.5mmoles) 的液体 2-甲氧基甲基苯基胂。产率：71%。

MS m/e: 152 (M^+)

1H -NMR ($CDCl_3/TMS$), δ (ppm):

3.8 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.1 to 7.4 (m, 7H)

IR (NaCl 板, cm^{-1}): 3350 (NH)

实施例 2

1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮的制备

在反应器中加入 16.0g (0.4moles) 的 60% 氢化钠、400ml 的 THF 和 43.6g (0.2moles) 的 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶。将反

应器的内含物加热至 30℃。向其中滴加 39.4g (0.68moles) 丙酮, 随后使反应进行 2 小时。在反应完成后加入 350ml 水并用 500ml 乙酸乙酯进行提取。浓缩乙酸乙酯层。在减压条件下蒸馏浓缩物而得到 8.8g (44.9mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮。折射率 n_D^{20} : 1.5181。

MS m/e: 196 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

2.03 (s), 2.26 (s), 3.86 (s), 3.91 (s,6H), 5.40 (s),

5.73 (s), 5.91 (s,1H)

实施例 3 (步骤 1)

3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-乙基吡啶的制备

向反应器中加入 2.4g (12.2mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮、1.7g (9.98mmoles) 的 2-乙基苯基胍盐酸盐、1.4g (10.2mmoles) 的氯化锌和 10ml 甲苯, 随后通过加热使该反应体系回流 2 小时。在反应完成后, 将该反应体系冷却至室温。向其中加入水和乙酸乙酯并使相分离。浓缩乙酸乙酯层。使浓缩物进行硅胶柱层析分离 (展开溶剂: 正己烷/乙酸乙酯) 而得到 2.38g (8.01mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-乙基吡啶。产率: 80.3%; 熔点: 90.3-94.8℃

MS m/e: 297 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

1.38 (t,3H), 2.87 (q,2H), 2.96 (s,3H), 4.08 (s,6H),

5.85 (s,1H), 7.03 (d,1H), 7.18 (t,1H), 8.18 (bs,1H),

8.57 (d,1H)

实施例 4 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 0.7g (2.4mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-乙基咪唑和 10ml 乙酸乙酯。然后在 0℃ 下至 10℃ 吹入臭氧 2 小时。在反应完成后, 将该反应混合物加热至室温并浓缩。结果形成 0.75g (2.3mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺。产率: 95%; 熔点: 139.3 - 142.3℃

MS m/e: 329 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

1.25 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.95 (s, 6H),

6.16 (s, 1H), 7.2 to 7.3 (m, 1H), 7.4 to 7.6 (m, 2H), 8.95

(bs, 1H)

实施例 5 (步骤 3)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (3.03mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺和 20ml 乙醇。将反应物冷却至 5℃ 或更低, 然后加入 0.13g (3.65mmoles) 的硼氢化钠并在相同温度下搅拌 1 小时。随后将该反应混合物加热至室温。在反应完成后加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯进行提取。将有机层浓缩至得到 0.82g (2.48mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺。产率: 82%; 熔点: 143 - 147℃

MS m/e: 331 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

1.24 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.64 (q, 2H), 3.97 (s, 6H),

4.88 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.2 to 7.5

(m, 3H), 9.25 (bs, 1H)

实施例 6 (步骤 4)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基苯胺的制备

向反应器中加入 0.1g (0.30mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺、2ml 甲醇和 2ml 水。然后加入 60mg (1.1mmoles) 的氢氧化钾。在 70℃ 下搅拌 6 小时。在反应完成后进行高效液相层析。结果形成产率为 65% 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基苯胺。

实施例 7 (步骤 1)

3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-甲氧基甲基吲哚的制备

向反应器中加入 6.2g (31.6mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮、4.8g (31.5mmoles) 的 2-甲氧基甲基苯基胍、4.76g (34.9mmoles) 的氯化锌和 60ml 甲苯。通过加热使回流进行 2 小时。在反应完成后将该反应混合物冷却至室温。加入水和乙酸乙酯并进行相分离。浓缩乙酸乙酯层。用二异丙基醚洗涤得到的结晶而得到 4.57g (14.6mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-甲氧基甲基吲哚。产率: 46%。

MS m/e: 313 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.95 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 4.74 (s, 2H),

5.81 (s, 1H), 7.0 to 7.1 (m, 3H), 8.65 (d, 1H)

可以将获得的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-甲氧基甲基吲哚用于基于实施例 4 的步骤 2 的反应。

实施例 8 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羧基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (31.9mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-甲氧基甲基咪唑和 40ml 乙酸乙酯。然后在 0℃ 至 10℃ 下吹入臭氧 4 小时。在反应完成后, 将该反应器中的内含物加热至室温并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析分离(展开剂: 正己烷/乙酸乙酯) 而得到 0.40g (11.6mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺。熔点: 147-150℃; 产率: 36.4%。

MS m/e: 345 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

2.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.47 (s, 2H),

6.15 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.63 (d, 1H),

9.29 (b, 1H)

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺用于基于实施例 5 的步骤 3 的反应。

实施例 9 (在一个相同反应器中连续操作步骤 3 和步骤 4)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (2.9mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基乙酰苯胺和 20ml 乙醇, 随后将该体系冷却至 5℃ 或 5℃ 以下。向其中加入 0.5g (13.5mmoles) 的硼氢化钠。在相同温度下搅拌 1 小时。然后将该混合物加热至室温。在反应完成后, 加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯进行提取。浓缩有机层。向残余物中加入 20ml 水和 0.4g (7.1mmoles) 的氢氧化钾, 随后在 70℃ 下搅拌 2 小时。在该反应完成后, 将该反应混合物冷却至室温并加入 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水以进行提取。浓缩有机层并使浓缩物进行硅胶柱层析分离(展开剂: 正己烷/乙酸乙酯) 而得到 0.35g (1.48mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺。产率:

51.0%。

实施例 10 (步骤 1)

3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶的制备

将 1.61g (8.2mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮和 1.08g (10mmoles) 的苯基胍溶于 10ml 甲苯。向其中加入 1.36g (10mmoles) 的氯化锌, 随后回流 1 小时。使该反应混合物冷却并加入乙酸乙酯和水以便溶解全部反应混合物。将油层用水洗涤、分离并用 Glauber's 盐干燥。在减压条件下浓缩所得的油层而得到橙色固体。使该固体从甲醇中重结晶而得到 1.37g (5.1mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶。产率: 62%; 熔点: 182 - 184 °C。

MS m/e: 269 (M')

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

2.94 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 5.81 (s, 1H), 7.1 (m, 2H),

7.3 (m, 1H), 8.7 (m, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹): 3490 (NH), 1570

可以将获得的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶用于根据实施例 4 或实施例 8 的步骤 2 的反应。

实施例 11 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 0.8g (3.0mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶、30ml 丙酮和 8ml 水。然后加入 1.5g (9.9mmole) 的高锰酸钾和 2.29g (10.7mmoles) 的高碘酸钠并使该反应在室温下进行 12 小时。在反应完成后浓缩滤液。将滤液用乙酸乙酯进行提取。浓缩乙

酸乙酯层。用异丙基醚洗涤残余物而得到 0.57g (1.9mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺。产率: 63%。

MS m/e: 301 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.28 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.16 (s, 1H), 7.06 (t, 1H)

7.27 (b, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3270 (NH), 1700, 1660 (C=O)

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺用于根据实施例 5 或实施例 9 的步骤 3 的反应。

实施例 12 (步骤 1)

3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,7-二甲基吡啶的制备

将 0.77g (3.9mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮和 0.69g (4.3mmoles) 的 2-甲基苯基胍盐酸盐溶于 20ml 甲苯。向其中加入 0.64g (4.7mmoles) 的氯化锌, 随后回流 2 小时。使该反应混合物冷却且然后加入乙酸乙酯和水以便溶解全部反应混合物。将油层用水洗涤、分离并用 Glauber's 盐干燥。在减压条件下使用旋转蒸发器浓缩所得的油层而得到橙色固体。用乙酸乙酯/正己烷处理该固体而得到 0.38g (1.34mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,7-二甲基吡啶。产率: 34%; 熔点: 145-147°C。

MS m/e: 283 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.47 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.05 (s, 6H), 5.83 (s, 1H),

6.98 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

IR (cm^{-1}): 3350 (NH)

可以将获得的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,7-二甲基吡啶用于根据实施例 4 或实施例 8 或实施例 12 的步骤 2 的反应。

实施例 13 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (3.7mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶、30ml 丙酮和 15ml 水。然后加入 3.0g (19mmole) 的高锰酸钾并使该反应在室温下进行 12 小时。在反应完成后,使该反应混合物进行气相色谱。结果形成 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺,以总面积比例 (total area ratio) 计产率为 74%。

实施例 14 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 283mg (1.0mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,7-二甲基吡啶和 15ml 丙酮。向其中加入 790mg (5.0mmole) 的高锰酸钾和 214mg (1.0mmoles) 的高碘酸钠并使该反应在室温下进行 12 小时。在反应完成后,过滤该反应混合物。用乙酸乙酯提取滤液。浓缩乙酸乙酯层。用异丙基醚洗涤残余物而得到 80mg (0.25mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺。产率: 25%; 熔点: 151-153°C。

MS m/e: 315 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

2.47 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.05 (s, 6H), 5.83 (s, 1H),

6.98 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.15 (b, 1H), 8.50 (d, 1H)

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺用于根据实施例 5 或实施例 9 的步骤 3 的反应。

实施例 15 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 0.27g (10mmloes) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶和 10ml 乙酸乙酯。在 0℃ 至 10℃ 下向其中吹入臭氧 3 小时。在反应完成后,将该反应混合物加热至室温并浓缩。使残余物进行气相色谱。结果形成 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺。按总面积比例计产率为 88%。

实施例 16 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,7-二甲基吡啶和乙酸乙酯。然后在 0℃ 至 10℃ 下向其中吹入臭氧 3 小时。在反应完成后,将该反应混合物加热至室温并浓缩。使残余物进行气相色谱。结果形成 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲基乙酰苯胺。按总面积比例计产率为 63%。

实施例 17 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 0.5g (1.7mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-乙基吡啶、10ml 丙酮和 5ml 水。向其中加入高锰酸钾和高碘酸钠并在室温下搅拌至产生反应。使该反应混合物进行气相色谱。结果形成 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-乙基乙酰苯胺。按总面积比例计产率为 47%。

实施例 18 (步骤 3)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.7g (4.9mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺和 20ml 乙醇。将反应物冷却至 5℃

或更低。向其中加入 0.4g (10.8mmoles) 硼氢化钠且在相同温度将该混合物搅拌 1 小时至产生反应。然后将该混合物加热至室温。在反应完成后加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯进行提取。浓缩有机层而得到 1.32g (3.8mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺。产率: 78%; 熔点: 79-82°C。

MS m/e: 347 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS), δ (ppm):

2.24 (s,3H), 3.38 (s,3H), 3.97 (s,6H), 4.45 (q,2H), 4.87

(d,1H), 5.90 (d,1H), 7.2 to 7.3 (m,1H), 7.46 (d,2H),

9.41 (bs,1H)

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺用于根据实施例 6 的步骤 4 的反应。

实施例 19 (在一个相同反应器中连续操作步骤 2 和步骤 3)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (3.37mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-乙基吡啶和 20ml 乙酸乙酯。将反应器中的内含物冷却至 5°C 或 5°C 以下。然后在 0°C 至 10°C 下向其中吹入臭氧 2 小时。在反应完成后, 加入 20ml 乙醇。此外, 加入 0.25g (6.76mmoles) 的硼氢化钠并搅拌 1 小时。在该反应完成后, 将该反应混合物冷却至室温。加入氯化铵水溶液和乙酸乙酯以进行提取。浓缩有机层并使浓缩物进行硅胶柱层析分离 (展开剂: 正己烷/乙酸乙酯) 而得到 0.26g (0.79mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺。产率: 27.4%。

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-乙基乙酰苯胺用于根据实施例 6 的步骤 4 的反应。

实施例 20 (在一个相同反应器中连续操作步骤 3 和步骤 4)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (2.9mmoles) 实施例 8 中生产的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺和 20ml 乙醇。将反应器中的内含物冷却至 5℃ 或 5℃ 以下。向其中加入 0.5g (13.5mmoles) 的硼氢化钠, 随着相同温度下搅拌 1 小时。然后将该反应混合物加热至室温。在该反应完成后, 加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯以进行提取。浓缩有机层。向残余物中加入 20ml 甲醇和 1.5g (26.8mmoles) 的氢氧化钾。在 70℃ 下将该混合物搅拌 2 小时。在该反应完成后, 将该反应混合物冷却至室温并加入 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水以进行提取。浓缩有机层。使浓缩物进行硅胶柱层析分离 (展开剂: 正己烷/乙酸乙酯) 而得到 0.24g (0.79mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺。产率: 27.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

3.31 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.51 (dd, 2H), 4.66 (bs, 1H),

5.15 (bs, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.71 (t, 1H),

6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.9 to 7.1 (m, 1H), 7.2 to 7.3 (m, 1H)

实施例 21 (在一个相同反应器中连续操作步骤 2 和步骤 3)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.0g (3.19mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基-7-甲氧基甲基吡啶和 20ml 乙酸乙酯。然后在 0℃ 至 10℃ 下向其中吹入臭氧 3 小时。在反应完成后, 加入 20ml 乙醇。此外, 加入 0.5g (13.5mmoles) 的硼氢化钠, 随后搅拌 1 小时。在该反应完成后, 将该反应混合物冷却至室温并加入氯化铵水溶液和乙酸

乙酯以进行提取。浓缩有机层。使浓缩物进行硅胶柱层析分离而得到 0.18g (0.52mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺。产率: 16.3%。

可以将获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺用于根据实施例 6 的步骤 4 的反应。

实施例 22 (步骤 5)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)苯胺的制备

向反应器中加入 0.57g (1.9mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺、10ml 甲醇和 5ml 6N 盐酸, 随后通过加热回流 1 小时。在反应完成后, 用氢氧化钠使该反应混合物呈碱性, 此后用乙酸乙酯进行提取。浓缩乙酸乙酯层。使残余物进行气相色谱。结果证实形成 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)苯胺。转化率: 100% (基于气相色谱中总面积比)。

实施例 23 (步骤 5)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基苯胺的制备

在反应器中混合 50ml 甲醇和 10ml 浓硫酸。向其中加入 1.0g (2.9mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺, 随后将该体系在 65℃ 下回流 4 小时。然后使该反应混合物冷却至室温。加入 50ml 水并在约 20℃ 下搅拌过夜。在反应完成后, 将该反应混合物倾入水并用乙酸乙酯进行提取。浓缩乙酸乙酯层。使残余物进行柱层析分离而得到 0.30g (1mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-6-甲氧基甲基苯胺。产率: 34%

实施例 24 (在一个相同反应器中连续操作步骤 2 和步骤 5)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)苯胺的制备

向反应器中加入 0.60g (2.2mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶和 20ml 乙酸乙酯。在 0℃ 至 10℃ 下向其中吹入臭氧

4 小时。进行薄层层析以证实 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基咪唑消失且完成反应。然后将该反应混合物加热至室温并浓缩。向浓缩物中加入 20ml 甲醇和 5ml 的 6N 盐酸并通过加热回流 1 小时。在反应完成后, 将该反应混合物冷却至室温。加入 100ml 水。用氢氧化钠水溶液使该混合物呈碱性并用乙酸乙酯进行提取。浓缩有机层。使浓缩物进行柱层析分离而得到 0.26g (10mmloes) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)苯胺。产率: 46%。

MS m/e: 259 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

3.99 (s, 6H), 6.18 (s, 1H), 6.42 (b, 2H), 6.5 to 6.6

(m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.2 to 7.3 (m, 1H), 7.40 (d, 1H)

实施例 25 (步骤 1)

5-氯-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基咪唑的制备

向 80ml 甲苯中加入 8.0g (40mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮和 7.9g (44mmoles) 的 4-氯苯基胍盐酸盐。向其中加入 6.54g (48mmoles) 的氯化锌。通过加热回流 2 小时。使该反应混合物冷却。然后加热乙酸乙酯和水以溶解全部反应混合物。将有机层用水洗涤、分离并用 Glauber's 盐干燥。在减压条件下使用旋转蒸发器浓缩所得的有机层而得到橙色固体。用异丙基醚洗涤该固体而得到 10.2g (33.7mmoles) 的 5-氯-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基咪唑。产率: 84%; 熔点: 179-181°C。

MS m/e: 303 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.91 (s, 3H), 4.04 (s, 6H), 5.82 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3

(m, 1H), 8.7 (m, 1H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3510 (NH), 1580

实施例 26 (步骤 2)

4-氯-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 6.1g (20mmoles) 的 5-氯-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基咪唑、200ml 丙酮和 100ml 水。向其中加入 19.0g (120mmole) 的高锰酸钾和 8.6g (40mmoles) 的高碘酸钠。使该反应在室温下进行 16 小时。在反应完成后进行过滤。用乙酸乙酯提取滤液。浓缩乙酸乙酯层。通过硅胶柱层析 (正己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 纯化浓缩物而得到 1.8g (5.4mmoles) 的 4-氯-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺。产率: 27%; 熔点: 142 - 144°C。

MS m/e : 335 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.27 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 6.20 (s, 1H), 7.56 (q, 1H),

7.69 (M, 1H), 8.76 (d, 1H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3320 (NH), 1700, 1660 (C=O)

实施例 27 (步骤 3)

4-氯-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺的制备

向反应器中加入 1.00g (3.0mmoles) 的 4-氯-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)乙酰苯胺和 20ml 乙醇。将反应器中的内含物冷却至 5°C 或 5°C 以下。向其中加入 0.25g (6.6mmole) 的硼氢化钠。然后使温度升至室温。在反应完成后加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯进行提取。浓缩有机层。通过硅胶柱层析 (正己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化浓缩物而得到 0.69g (2.0mmoles) 的 4-氯-2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基乙酰苯胺。产率: 68%; 熔点: 121 - 123°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.22 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.89 (d, 1H), 5.81 (d, 1H),

5.89 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 9.72

(b, 1H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3430 (NH), 3300 (OH), 1700, 1600 (C=O)

实施例 28 (步骤 1)

3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-2-甲基咪唑的制备

向 80ml 甲苯中加入 8.0g (40mmoles) 的 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2-丙酮和 7.7g (44mmoles) 的 4-甲氧基苯基胍盐酸盐。向其中加入 6.0g (44mmoles) 的氯化锌。通过加热回流 2 小时。将该反应混合物冷却。向其中加入乙酸乙酯和水以溶解全部反应混合物。将油层用水洗涤、分离并用 Glauber's 盐干燥。在减压条件下使用旋转蒸发器浓缩所得的有机层而得到为橙色固体的 8.0g (26.7mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-2-甲基咪唑。从甲苯中的重结晶产率为 67%。

熔点: 182 - 184°C

MS m/e: 299 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (s, 6H), 5.84 (s, 1H),

6.9 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 8.2 (b, 1H), 8.7 (s, 1H)

IR (cm^{-1}): 3340 (NH), 1570

实施例 29 (步骤 2)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-甲氧基乙酰苯胺的制备

在反应器中加入 6.0g (20mmoles) 的 3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-2-甲基吡啶、200ml 丙酮和 100ml 水。向其中加入 19.0g (120mmoles) 的高锰酸钾和 8.6g (40mmoles) 的高碘酸钠。在室温下使该反应进行 16 小时。在反应完成后进行过滤。用乙酸乙酯提取滤液。浓缩乙酸乙酯层。通过硅胶柱层析纯化残余物 (正己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 而得到 0.9g (27mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-甲氧基乙酰苯胺。产率: 14%。

MS m/e: 331 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.25 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.17 (s, 1H),

7.1 to 7.2 (m, 2H), 8.7 (d, 1H)

IR (cm^{-1}): 3250 (NH), 1690, 1650 (C=O)

实施例 30 (步骤 3)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-4-甲氧基乙酰苯胺的制备
在反应器中加入 0.66g (2.0mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羰基)-4-甲氧基乙酰苯胺和 10ml 乙醇。将反应器中的内含物冷却至 5°C 或 5°C 以下。向其中加入 0.17g (4.4mmoles) 的硼氢化钠。将该混合物在相同温度下搅拌 1 小时。然后将该混合物加热至室温。在反应完成后加入氯化铵水溶液并用乙酸乙酯进行提取。浓缩有机层。通过硅胶柱层析纯化残余物 (正己烷/乙酸乙酯 = 2/3) 而得到 0.55g (1.6mmoles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-4-甲氧基乙酰苯胺。产率: 82%。

熔点: 122°C - 125°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm):

2.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.87 (d, 1H),

5.84 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.69

(q, 1H), 9.49 (b, 1H)

IR (cm^{-1}): 3470 (NH), 3250 (OH), 1670, 1600 (C=O)

实施例 31 (步骤 6)

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺的制备
在反应器中加入 1.0g (0.0033moles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)羧基-6-甲氧基甲基苯胺和 50ml 乙醇。在冰冷却 (10°C 或 10°C 以下) 的同时向其中加入 0.125g (0.0033moles) 的硼氢化钠。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应后向该混合物中加入氯化铵水溶液以使该混合物呈酸性。然后加入乙酸乙酯用于提取。按照水和饱和氯化钠水溶液的顺序洗涤有机层。然后用无水硫酸钠干燥有机层并浓缩至得到 0.91g (0.0030moles) 的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺。产率: 90%。对获得的 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基羟基甲基)-6-甲氧基甲基苯胺进行仪器分析, 并且其数据与实施例中获得的那些化合物数据一致。

工业实用性

本发明提供了 2-(嘧啶-2-基羟基甲基)乙酰苯胺化合物, 它是表现出极佳除草作用的磺酰苯胺化合物的重要中间体, 并且本发明还提供了使用上述乙酰苯胺化合物作为中间体生产取代的苯胺化合物的工业方法。