

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C251/60

A01N 37/50

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93114955.X

[45]授权公告日 2000 年 4 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1051760C

[22]申请日 1993.11.26 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 93114955.X

[73]专利权人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 高濑晃 甲斐浩幸

柳井盛泰 西田邦好

[56]参考文献

EPA0477631 1992. 4. 1 C07C251/48

USA4675334 1987. 6.23 C07C121/52

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 罗 宏 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 43 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 (E)-烷氧基亚氨基或羟基亚氨基乙酰胺
化合物的制备方法

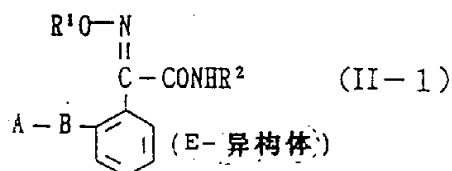
[57]摘要

本发明涉及用作农业杀真菌剂的(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的制备方法以及用作制备上述化合物的中间体的(E)-羟基亚氨基乙酰胺化合物的制备方法。本发明还涉及用作农业杀真菌剂的(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺化合物的工业制备方法。该方法在成本、安全性等诸方面均具有优越性。

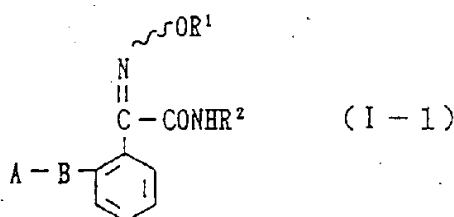
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1.一种制备式 (II-1) 化合物的方法:



其中 A 为氢、1-6 个碳原子的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、3-8 个碳原子的环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的至少含 1 个杂原子的 5 至 6 元杂环基团; B 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 、其中 R^3 为氢或 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或环氧基; R^1 和 R^2 可相同或不同地为氢或 C_1-C_6 烷基, 该方法包括用酸或有机碱的酸加成的盐处理式 (I-1) 化合物, 假如 R^2 为 C_1-C_6 烷基, 该反应在烃、卤代烃、醚、酮或其混合溶剂存在下进行,



其中 $\sim$ 代表 Z-异构体或 E-异构体和 Z-异构体的混合物的任何构型, 其他符号定义如前。

2.根据权利要求 1 的方法, 其中酸为氢卤酸、卤代氢或磺酸。

3.根据权利要求 1 的方法, 其中有机碱的酸加成盐为有机碱的氢卤酸加成盐。

4.根据权利要求 1 的方法, 其中 A 为氢、任选取代的苯基或任选取代的至少含 1 个杂原子的 5 至 6 元杂环基团; B 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_3-$ 、其中 R^3 为氢或 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或环氧基, 反应在烃、卤代烃、醚、酮或其混合溶剂存在下进行。

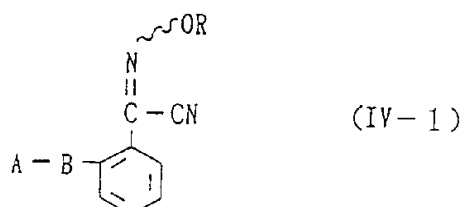
5.根据权利要求 4 的方法, 其中酸为氢卤酸、卤化氢或磺酸。

6.根据权利要求 4 的方法, 其中有机碱的酸加成盐为有机碱的氢卤

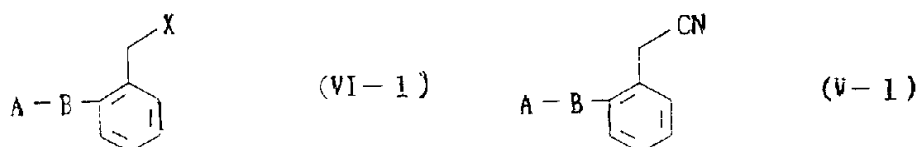
酸加成盐。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中在式 (II - 1) 中， R^1 和 R^2 均为 CH_3 ，所述方法包括用酸或有机碱的酸加成的盐处理其中 $R^1 = R$ 、 $R^2 = H$ 的式 (I - 1) 的化合物，得到其中 $R^1 = R$ 、 $R^2 = H$ 的式 (II - 1) 的化合物，然后将式 (II - 1) 的化合物甲基化，其中 R 为 H 或甲基。

8. 根据权利要求 7 的方法，还包括使式 (IV - 1) 化合物水解得到其中 $R^1 = R$ 、 R^2 为 H 的式 (I - 1) 化合物的步骤，其中 R 为 H 或甲基。



9. 根据权利要求 8 的制备方法，其中式 (IV - 1) 化合物的制备方法如下：将式 (VI - 1) 化合物与碱性金属氰化物反应得到式 (V - 1) 化合物，再由式 (V - 1) 化合物形成肟，然后，如有必要，将肟甲基化：



式 (VI - 1) 中，X 为卤素，其他的符号的定义如权利要求 8 所述；式 (V - 1) 中，各符号定义如前。

10. 根据权利要求 9 的制备方法，其中 B 代表 $O - CH_2$ ，并且制备式 (VI - 1) 化合物的步骤如下：使式 (X) 化合物和式 (XI) 化合物反应，



- 其中，A 为 1 - 6 个碳原子的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、5 - 8 个碳原子的环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的含至少一个杂原子的 5 至 6 元杂环基团，X 为卤素。

99.03.19

11.根据权利要求 10 的制备方法，其中 A 为取代苯基或任选取代的至少含 1 个杂原子的 5 - 6 元杂环基团。

12.根据权利要求 11 的方法，其中 A 为 2, 5 - 二甲基苯基、2 - 甲基苯基或任选取代的吡啶基。

5 13.根据权利要求 9 的方法，其中 B 为 $O - CH_2$ ，A 为取代苯基或任选取代的至少含 1 个杂原子的 5 - 6 元杂环基团。

14.根据权利要求 13 的方法，其中 A 为 2, 5 - 二甲基苯基、2 - 甲基苯基或任选取代的吡啶基。

10 15.根据权利要求 8 的方法，其中 R 为 H，B 为 $O - CH_2$ ，A 为取代苯基或任选取代的至少含 1 个杂原子的 5 - 6 元杂环基团。

16.根据权利要求 15 的方法，其中 A 为 2, 5 - 二甲基苯基、2 - 甲基苯基或任选取代的吡啶基。

说 明 书

(E)-烷氧基亚氨基或羟基亚氨基乙酰胺化合物
的制备方法

本发明涉及用作农业杀真菌剂的(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物和用作制备(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的中间体的(E)-羟基亚氨基乙酰胺化合物的制备方法。本发明还涉及用于这些方法的新的中间化合物。

某些烷氧基亚氨基乙酰胺化合物以它们优秀的对抗微生物(如 *Pyricularia oryzae*、马铃薯丝核菌、瓜类拟霜霉菌等等)的杀真菌活性而受到关注。数种这类化合物及它们的制法都为已知(JP-A63-23852, JP-A 63-30463)。

本申请人已提交关于烷氧基亚氨基乙酰胺化合物,具体地说是甲氧基亚氨基乙酰胺化合物的制法的专利申请(JP-A 3-246268, JP-A 4-89464, JP-A 4-182461, JP-A 5-97768, Japanese Patent Application 3-334858)。

然而这些方法在所采用的原料和试剂的成本、安全等方面仍有改进的余地。仍然需要一种用安全的原料和试剂来制备它们的经济的方法。

再则,由于亚氨基基团构型的缘故,烷氧基亚氨基乙酰胺化合

物以E-或Z-异构体形式存在。由于E-异构体具有更强的杀真菌活性，故需要一种能以高比例、高产率提供E-异构体的方法。

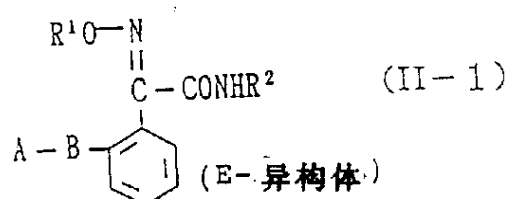
本发明的主要目的为提供一种新的(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物或(E)-羟基亚氨基乙酰胺化合物的制备方法。

本发明的另一个目的为提供一种新的(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺的制备方法。

本发明的这些目的和其他目的以及优点将从下述说明中显而易见。

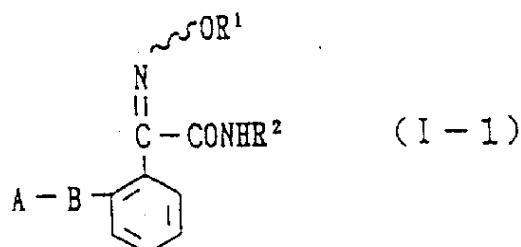
在这些情况下，本发明的发明人深入地研究一种有效的(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物和用于这些化合物制备的中间体的(E)-羟基亚氨基乙酰胺化合物的工业制备方法。结果发现，在溶剂中用酸或有机碱的酸加成盐处理烷氧基(或羟基)亚氨基乙酰胺的Z-异构体或(E)-和Z-异构体的混合物，可以高产率获得(E)-烷氧基(或羟基)亚氨基乙酰胺。由此便完成了本发明。

即，根据本发明，提供一种制备式(II-1)的化合物的方法：



其中A为氢、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的杂环基团；B为-CH₂-，-O-，-S-，-CH(OH)-，-CO-，-NR³- [其中R³为氢或低级烷基]，-CH₂CH₂-，-CH=CH-，-C≡C-，CH₂O-，-CH₂S-，-CH₂SO-，-OCH₂-，-SCH₂-，-SOCH₂-或环氧基；

R^1 和 R^2 相同或不同地为氢或低级烷基；该方法包括用酸或有机碱的酸加成的盐处理式(I-1)的化合物(当 R^2 为低级烷基时，本方法在烃、卤代烃、醚、酮或它们组成的混合溶剂存在下进行)



其中 $\sim$ 代表Z-异构体或E-和Z-异构体的混合物的任何构型，其他符号意义定义如前。

本发明还提供上述制备式(II-1)化合物的方法，该方法在烃、卤代烃、醚、酮或它们组成的混合溶剂存在下，采用式(I-1)化合物进行，其中A为氢、任选取代的苯基或任选取代的杂环基团；B为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3-$ (其中 R^3 为氢或低级烷基) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或环氧基)； R^1 和 R^2 相同或不同地为氢或低级烷基；

本发明的化学式定义中采用的术语“低级”意义为含碳原子数不超过8，优选不超过6个碳原子，更优选不超过4个碳原子，除非另有说明。

式(I-1)和式(II-1)中 R^1 、 R^2 和 R^3 代表的低级烷基包括含1至6个碳原子的烷基，优选1至4个碳原子，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等等。

式(I-1)和式(II-1)中A代表的基团为下述基团：

A代表的烷基的例子包括含1至6个碳原子的烷基，优选含1至4个

碳原子，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等等。

A代表的链烯基的例子包括含2至6个碳原子的链烯基，优选含2至4个碳原子，例如，乙烯基、烯丙基、丁烯基等等。

A代表的炔基的例子包括含2至6个碳原子的炔基，优选含2至4个碳原子，例如，炔丙基、乙炔基、丁炔基等等。

A代表的烷氧基的例子包括含1至6个碳原子的烷氧基，优选含1至4个碳原子，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等等。

A代表的环烷基的例子包括含3至8个碳原子的环烷基，优选含3至6个碳原子，例如，环丙基、环戊基、环己基等等。

A代表的环烯基的例子包括含3至8个碳原子的环烯基，优选含3至6个碳原子，例如，环戊烯基、环己烯基等等。

任选取代的杂环基团的杂环基的例子包括环中至少含1个杂原子的5至6元杂环基，其中杂原子选自氧、硫和氮，杂环基可和碳环或其他杂环形成稠环体系。杂环基的例子包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、恶唑基、苯并恶唑基、异恶唑基、吡唑基、咪唑基、喹啉基等等。

A代表的任选取代的苯基或任选取代的杂环基中的取代基的例子有：低级烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基等）、低级链烯基（例如乙烯基、烯丙基、丁烯基等等）、低级炔基（例如乙炔基、炔丙基、丁炔基等）、环烷基（例如环丙基、环戊基、环己基等）、环烯基（例如环戊烯基、环己烯基等）、低级烷酰基（例如乙酰基、丙酰基、异丁酰基等）、低级烷基甲硅烷基（例如甲基甲硅烷基、乙基甲硅烷基、丙基甲硅烷基、丁基甲硅烷基等）、卤代烷基（例如氯甲基、

2-溴乙基、1,2-二氯丙基等)、二(低级)烷基氨基(例如二甲氨基、二乙氨基等)、苯基、苯基(低级)烷基(例如苯甲基、苯乙基等)、苯基(低级)链烯基(例如苯乙烯基、肉桂基等)、呋喃基(低级)烷基(例如3-呋喃甲基, 2-呋喃乙基等)、呋喃基(低级)链烯基(例如3-呋喃乙烯基、2-呋喃烯丙基等)、卤素(例如氟、氯、溴、碘)、硝基、氰基、 $-OR^4$ [其中 R^4 为氢、低级烷基(例如甲基、乙基、丙基等)、低级链烯基(例如乙烯基、烯丙基、丁烯基等)、低级炔基(例如乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基等)、低级烷酰基(例如乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、苯基、低级烷氧基苯基(例如3-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基等)、硝基苯基(例如3-硝基苯基、4-硝基苯基等)、苯基(低级)烷基(例如苯甲基、苯乙基、苯丙基等)、氰基苯基(低级)烷基(例如3-氰基苯甲基、4-氰基苯乙基等)、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(例如苯甲酰甲基、苯甲酰乙基等)、苯磺酰基或低级烷基苯磺酰基(例如甲苯磺酰基等)] 和 $-CH_2-Z-R^5$ [其中Z为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^3-$ (其中 R^3 定义同前), R^5 为苯基、卤代苯基(例如2-氯苯基、4-氟苯基等)、低级烷氧基苯基(例如2-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基等)、吡啶基或嘧啶基] 或任选被这些取代基取代的苯基或杂环基。

A代表的苯基和杂环基的取代基可在环上的可能位置并可相同或不相同, 取代基数目优选为1至3。

化合物(I-1)可为Z-异构体或E-和Z-异构体的混合物的任何形式。在式(I-1)中用波浪线(~)表示。

本发明的酸优选氢卤酸、卤化氢和磺酸。氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸等。卤化氢的例子包括氯化氢、溴化氢、碘

化氢等。磺酸的例子包括脂族磺酸(如三氟甲基磺酸等)、芳族磺酸(如甲苯磺酸等)等等。其中,为本发明的目的特别优选盐酸、氢溴酸、氯化氢气体、溴化氢气体和甲苯磺酸。本发明使用酸的量为每摩尔化合物(I-1) 0.005至20摩尔,优选0.05至3摩尔。

本发明的有机碱的酸加成盐优选采用有机碱的氢卤酸加成盐。氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸等等。至于有机碱,只要它能形成氢卤酸加成的盐,任何有机碱均可采用。有机碱的例子包括脂族胺(如甲胺、三乙胺等)、烷氧基胺、羟胺、芳族碳环胺(例如苯胺等)和杂环胺(如吡啶等)。在这些有机碱的酸加成的盐中,为本发明的目的,特别优选吡啶和苯胺的盐酸加成的盐。有机碱的酸加成的盐用量为每摩尔化合物(I-1) 0.05至20摩尔,优选0.3至3摩尔。

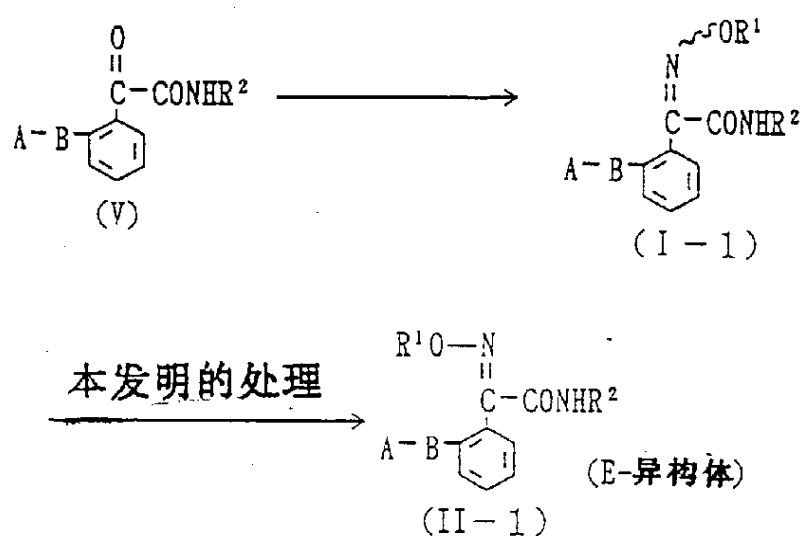
本发明的溶剂优选采用烃、卤代烃、醚或酮,或它们的混合溶剂。烃的例子包括苯、甲苯、二甲苯等。卤代烃的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等等。醚的例子包括四氢呋喃、二氧六环等等。酮的例子包括丙酮、甲基乙基酮等等。其中为本发明的目的特别优选采用甲苯、二氯甲烷、二氧六环和丙酮。溶剂的用量为化合物(I-1)的1至50倍(重量)。

反应温度为0至180°C,优选20至140°C。反应时间为10分钟至200小时,优选30分钟至150小时。

如此获得的(E)-烷氧基(或羟基)亚氨基乙酰胺(II-1)(如果必要的话,可用已知方法进行如烷基化[如甲基化等]等处理后)(例如)可依JP-A 3-246268中所述方法用作农业杀真菌剂。

本发明用作原料的化合物(I-1)(例如)可按JP-A 3-246268中所述方法制得。化合物(I-1)粗品也可用作本发明的原料。例如,如下

述路线图所示， α -酮酰胺(V)和羟胺或甲氧基胺用常规方法反应生成化合物(I-1)，然后用本发明的方法使所获得的化合物(I-1)异构化生成高E-异构体含量的化合物(II-1)。其中每一个符号定义如前。



本发明用作原料的粗产物(I-1)不限于以上述方法获得，以生成化合物(I-1)的方法获得的所有化合物(I-1)粗品都可用于本发明的方法(异构化)。

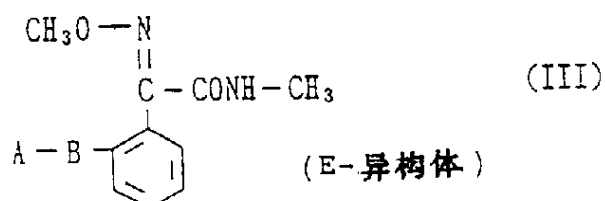
本发明的另一方面是，本发明的发明人对一种在成本和安全方面更为有利的制备(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺化合物的工业方法进行了深入的研究。结果发现所需的(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(后述路线1中的化合物(III))可以高产率通过下述步骤得到：

(i) 采用易从市售廉价原料衍生得到的苄基卤(路线1的化合物(VI-1))作为制备的中间体得到E-和Z-异构体(路线1中的化合物(I-3)和(I-4))的混合物，

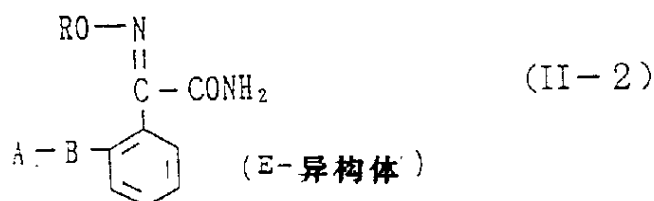
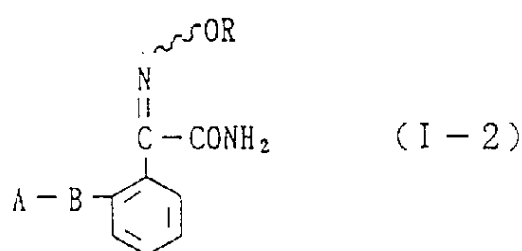
(ii) 用酸或有机碱的酸加成的盐处理E-和Z-异构体的混合物，进行异构化得到E-异构体，

(iii) 将E-异构体甲基化。

也就是说，根据本发明，也提供一种制备式(III)化合物的方法。

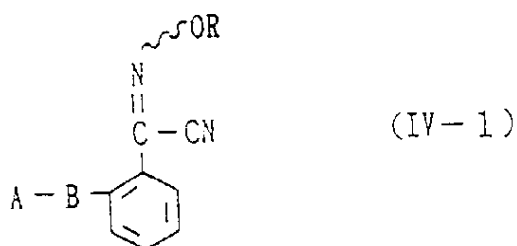


其中A为氢、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的杂环基；B为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3-$ （其中 R^3 为氢或低级烷基）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或环氧基；该方法包括用酸或有机碱的酸加成的盐处理式(I-2)的化合物得到式(II-2)的化合物，然后将式(II-2)的化合物进行甲基化。



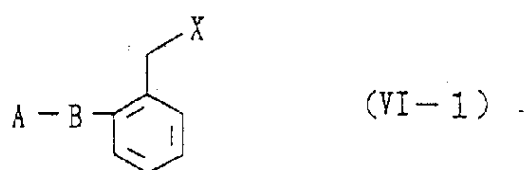
式(I-2)中, R为氢或甲基, ~代表Z-异构体或E-和Z-异构体的混合物的任何构型, 其他符号定义如前; 式(II-2), 各符号的定义如前。

本发明还提供上述制备式(III)化合物的方法, 其中式(I-2)的化合物通过水解式(IV-1)的化合物得到:

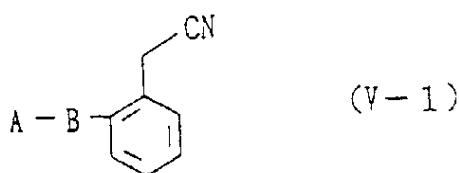


其中各符号定义如前。

本发明还提供上述制备式(III)化合物的方法, 其中通过使式(VI-1)的化合物和碱性金属氰化物反应得到式(V-1)的化合物, 由式(V-1)的化合物形成肟, 如果有必要再对这种肟进行甲基化, 得到式(IV-1)的化合物。

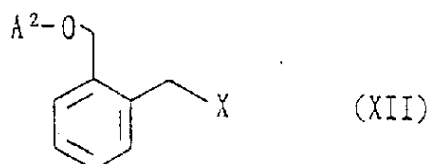


式(VI-1)中, X为卤素, 其他符号定义如前。



式(V-1)中, 各符号定义如前。

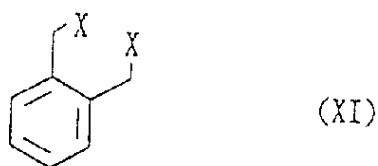
本发明还提供制备式(XII)化合物的方法:



其中A²为烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的杂环基, X为卤素, 该方法包括使式(X)的化合物和式(XI)的化合物反应。



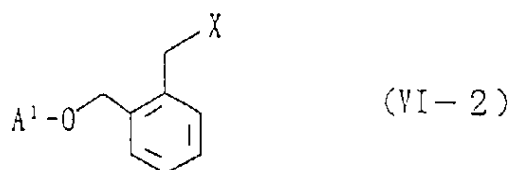
其中A²定义如前。



其中X定义如前。

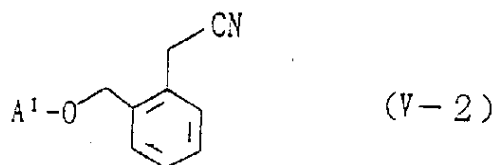
本发明还提供一种制备式(III)化合物的方法, 该方法采用通过上述方法由式(XI)和式(X)的化合物得到的式(XII)的化合物。

同时, 本发明还提供下述用作本发明方法的中间体的新化合物: 式(VI-2)的化合物:



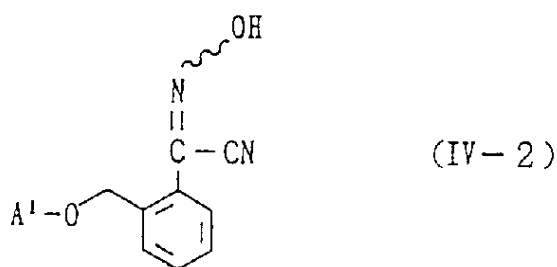
其中X为卤素，A¹为取代的苯基或任选取代的杂环基；

式(V-2)的化合物：



其中A¹定义如前；和

式(IV-2)的化合物：



其中A¹定义如前。

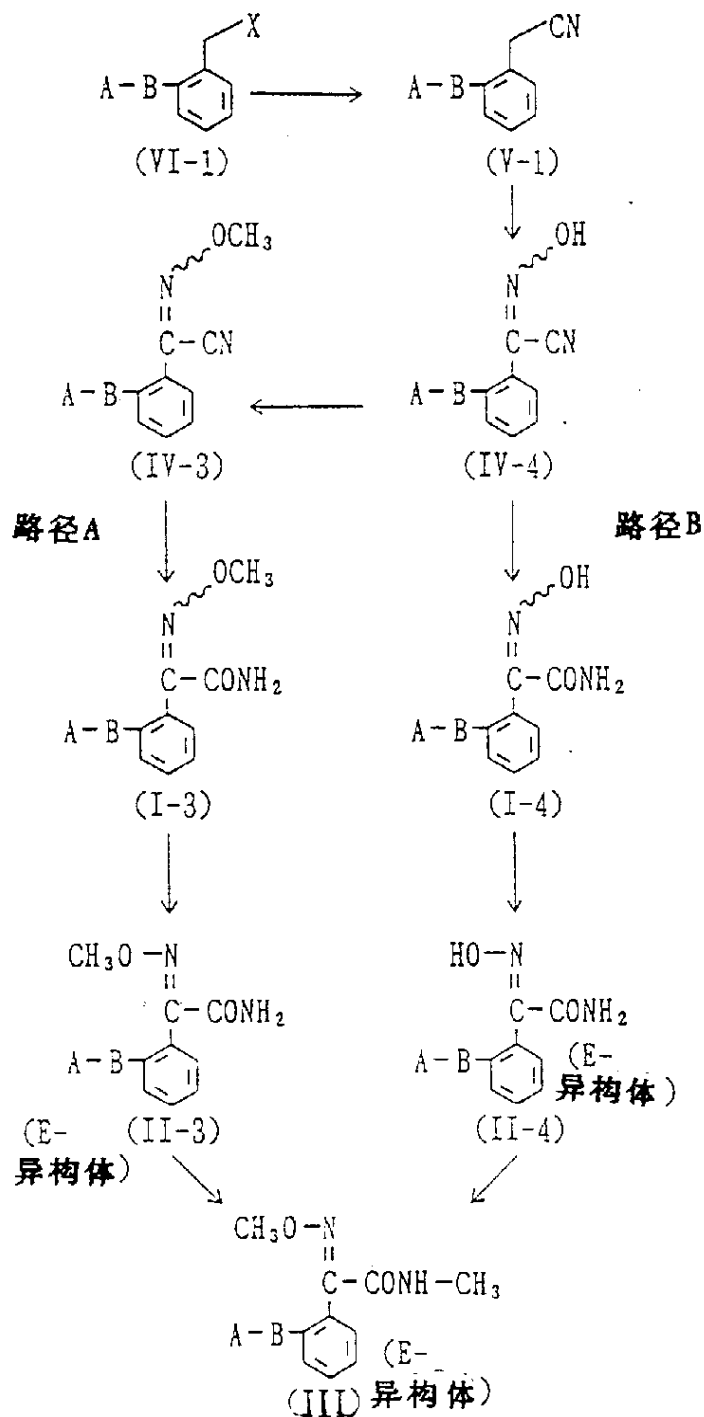
在式(I-2)、(II-2)、(III)、(IV-1)、(V-1)和(VI-1)中，A或B代表的各基团的例子和在式(I-1)中A或B代表的基团相同。

在式(IV-2)、(V-2)和(VI-2)中，A¹代表的任选取代的杂环基团的杂环基及其取代基和A¹代表的取代的苯基的取代基的例子与A代表的杂环基和它的取代基及A代表的取代的苯基的取代基相同。在这些基团当中，A¹优选2,5-二甲基苯基、2-甲基苯基或任选取代的吡啶基。

式(VI-1)和(VI-2)中X代表的卤素的例子包括氟、氯、溴和碘。

在本发明的方法中，式(III)的甲氧基亚氨基乙酰胺化合物可按路线1中的路径制得。

路线1



其中各符号定义如前

首先，苄基卤(VI-1)在适宜溶剂中，在存在或不存在相转移催化剂的条件下，和碱性金属氰化物反应得到苄基氰(V-1)。

采用的碱性金属氰化物的例子包括氰化钠、氰化钾等等。碱性金属氰化物的用量为每摩尔苄基卤(VI-1)1至5摩尔，优选1至2摩尔。

采用的溶剂的例子包括丙酮、乙腈、甲基乙基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、甲苯、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃(THF)、二氧六环、水等等。这些溶剂可单独或组合在一起使用。

相转移催化剂的例子包括四正丁基氯化铵、四正丁基溴化铵、四正丁基硫酸氢铵、四甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、三(3,6-二氧杂庚基)胺等等。相转移催化剂的用量为每摩尔苄基卤(VI-1)0.01至0.2摩尔，优选0.05至0.1摩尔。

反应温度为0至120°C，优选20至100°C。反应时间为10分钟至24小时，优选30分钟至5小时。

这样得到的苄基氰(V-1)可以反应混合物或粗产物形式，也可经过用常规方法提纯后用于下一步。

然后，在适宜溶剂中，在碱存在下，在有或没有相转移催化剂存在下，上述苄基氰(V-1)和亚硝酸烷基酯反应以形成肟，以获得 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)。

采用的亚硝酸烷基酯的例子包括亚硝酸甲酯、亚硝酸乙酯、亚硝酸丙酯、亚硝酸异丙酯、亚硝酸丁酯、亚硝酸异戊酯等等。亚硝酸烷基酯的用量为每摩尔苄基氰(V-1)1至5摩尔，优选1至2摩尔。

采用的溶剂的例子包括和上述采用碱性金属氰化物的反应中描

述的那些溶剂相同的溶剂。这些溶剂可单独使用或组合在一起使用。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。所用碱的量为每摩尔苄基氰(V-1) 1至5摩尔，优选1至2摩尔。

相转移催化剂的例子包括和上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的催化剂相同的相转移催化剂。相转移催化剂的用量为每摩尔苄基氰(V-1) 0.01至0.2摩尔，优选0.05至0.1摩尔。

反应温度为0至120°C，优选20至50°C。反应时间为5分钟至12小时，优选30分钟至3小时。

这样获得的 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)可以反应混合物或粗产物形式，或经通过用常规方法提纯后用于下一步。

所需(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)可由 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)经过下述路径A或路径B而获得。

路径A

上述 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)在适宜溶剂中，在碱存在下，在有或没有相转移催化剂存在下，和甲基化试剂反应，得到 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3)。

采用的甲基化试剂的例子有硫酸二甲酯、甲基氯、甲基溴、甲基碘等等。甲基化试剂的用量为每摩尔 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4) 1至5摩尔，优选1至2摩尔。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4) 1至5摩尔，优选1至2摩尔。

采用的溶剂的例子包括与上述用碱性金属氰化物的反应中描述的溶剂相同的溶剂。溶剂可单独使用或组合在一起使用。

相转移催化剂的例子包括与上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的相转移催化剂相同的那些催化剂。相转移催化剂用量为每摩尔 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4) 0.01至0.2摩尔, 优选0.05至0.1摩尔。

反应温度为0至120°C, 优选0至30°C。反应时间为5分钟至12小时, 优选15分钟至2小时。

或者, 苄基氰(V-1)在与化合物(V-1)转化为化合物(IV-4)的反应相同的条件下和亚硝酸烷基酯反应。然后向反应混合物中加入甲基化试剂进行甲基化。如此, 可以单釜合成方式得到 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3)。

这样得到的 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3)可以反应混合物或粗产物形式, 也可经过常规方法提纯后用于下一步。

然后, 上述 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3)在适宜溶剂中, 在碱存在下水解得到甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3) 1至20摩尔, 优选1至2摩尔。

该反应可在过氧化氢存在下进行。采用过氧化氢时, 碱用量可减少到每摩尔 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3) 0.05至1摩尔。过氧化氢的用量为每摩尔 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3) 1至10摩尔, 优选2至6摩尔。

采用的溶剂的例子包括甲醇、乙醇, 异丙醇、丁醇、甲苯、叔

丁醇、丙酮、甲基乙基酮等等。

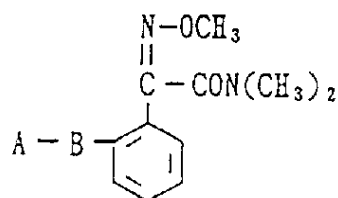
反应温度为20至150℃，优选50至100℃。反应时间为10分钟至24小时，优选30分钟至5小时。

该反应可在相转移催化剂存在下进行。相转移催化剂的例子包括和上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的相转移催化剂相同的催化剂。相转移催化剂的用量为每摩尔 α -甲氧基亚氨基苄基氰(IV-3) 0.01至0.2摩尔，优选0.05至0.1摩尔。

这样得到的甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)可以反应混合物或粗产物的形式，或经过常规方法提纯后用于下一步。

然后，上述甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)在适当溶剂中，在酸或碱的酸加成的盐存在下异构化得到(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)。

还有另外一种由甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)得到所需(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)的方法，其中化合物(I-3)在异构化之前先和甲基化试剂反应，然后异构化。但在本方法中，当甲基化在异构化之前进行时，甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)所含有Z-异构体形成大量N,N-二甲基乙酰胺(VII)，下面以副产物形式示出。同时，甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)中Z-异构体的含量为至少70%。因此甲基化后再异构化得到的(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)的纯度大大降低。



副 产 物

(VII)

因此(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)需先进行异构化给出(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)。

甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)可按前述本发明的异构化方法进行。即，可优选采用的酸是氢卤酸、卤化氢、磺酸和有机碱的酸加成的盐。

氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸等等。卤化氢的例子包括氯化氢、溴化氢、碘化氢等等。磺酸的例子包括脂族磺酸(例如三氟甲基磺酸等)、芳族磺酸(如甲苯磺酸等)等等。

有机碱的酸加成的盐优选采用有机碱的氢卤酸加成的盐。氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸等等。至于有机碱，可采用任何可形成氢卤酸加成盐的有机碱，例如脂族胺(如甲胺、三乙胺等)、烷氧基胺、羟胺、芳族碳环胺(如苯胺等等)、杂环胺(如吡啶等)。

酸或有机碱的酸加成的盐的用量为每摩尔甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3) 0.005至20摩尔，优选0.05至3摩尔。

可优选采用的溶剂有烃类、卤代烃类、醚类或酮类或它们的混合物。烃的例子包括苯、甲苯、二甲苯等等。卤代烃的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等等。醚的例子包括四氢呋喃、二氧六环等等。酮的例子包括丙酮、甲基乙基酮等等。溶剂的量为甲氧基亚氨基乙酰胺(I-3)的约1至50倍(重量)。

反应温度为0至180°C，优选20至140°C。反应时间为10分钟至200小时，优选30分钟至150小时。

这样获得的(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)可以反应混合物或粗产物的形式或经过常规方法提纯后用于下一步。

然后，上述(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)在适宜溶剂中，在

碱存在下，在有或没有相转移催化剂存在下与甲基化试剂反应，得到所需(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)。

采用的甲基化试剂的例子包括硫酸二甲酯、甲基氯、甲基溴、甲基碘等等。甲基化试剂的用量为每摩尔(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)1至5摩尔，优选1至2摩尔。

所用碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)1至5摩尔，优选1至2摩尔。

溶剂的例子包括和上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的溶剂相同的溶剂。这些溶剂可单独使用或组合在一起使用。

相转移催化剂的例子包括和上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的相转移催化剂相同的催化剂。相转移催化剂的用量为每摩尔(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺(II-3)0.01至0.2摩尔，优选0.05至0.1摩尔。

反应温度为0至140℃，优选0至100℃。反应时间为10分钟至12小时，优选20分钟至6小时。

路径B

上述得到的 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)在适宜溶剂中，在有或没有相转移催化剂存在下和碱反应，得到羟基亚氨基乙酰胺(I-4)。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4)1至30摩尔，优选2至20摩尔。

采用的溶剂的例子包括甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、甲苯、叔丁醇等等。

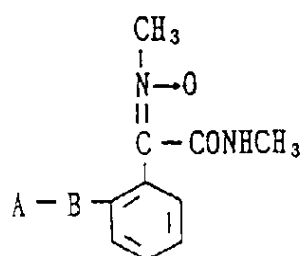
相转移催化剂的例子包括与上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的相转移催化剂相同的催化剂。相转移催化剂的用量为每摩尔 α -羟基亚氨基苄基氰(IV-4) 0.01至1摩尔, 优选0.01至0.1摩尔。

反应温度为20至150°C, 优选50至120°C。反应时间为30分钟至24小时, 优选1至12小时。

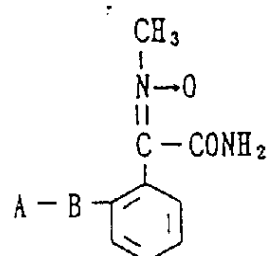
这样得到的羟基亚氨基乙酰胺(I-4)可以反应混合物形式或粗产物的形式, 或经过常规方法提纯后用于下一步。

然后, 上述羟基亚氨基乙酰胺(I-4)在适宜的溶剂中, 在酸或有机碱的酸加成的盐存在下异构化得到(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4)。

还有另一种由羟基亚氨基乙酰胺(I-4)制备所需(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)的方法, 其中化合物(I-4)在异构化前先和甲基化试剂反应然后进行异构化。但在这种方法中, 当甲基化在异构化之前进行时, 羟基亚氨基乙酰胺(I-4)中含有的Z-异构体形成各种副产物。其中, 下面示出的两种硝酸灵(VIII)和(IX)大量形成。再则, Z-异构体在大多数羟基亚氨基乙酰胺(I-4)中的含量为至少70%。因此, 甲基化后再异构化得到的(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)的纯度大大降低。



副产物(VIII)



副产物(IX)

因此(E)-羟基亚氨基乙酰胺(I-4)须先异构化生成(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4)。

羟基亚氨基乙酰胺(I-4)的异构化可按前述本发明的异构化方法进行。即可优选采用的酸有氢卤酸、卤化氢、磺酸和有机碱的酸加成的盐。

氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸等等。卤化氢的例子包括氯化氢、溴化氢、碘化氢等等。磺酸的例子包括脂族磺酸(如三氟甲基磺酸等)、芳族磺酸(如甲苯磺酸等)等等。

优选采用的有机碱的酸加成的盐为有机碱的氢卤酸加成的盐。氢卤酸的例子包括盐酸、氢溴酸等等。至于有机碱,可采用任何可形成氢卤酸加成的盐的有机碱,如脂族胺(如甲胺、三乙胺等)、烷氧基胺、羟胺、芳族碳环胺(如苯胺等)、杂环胺(如吡啶等)。

酸和有机碱的酸加成的盐的用量为每摩尔羟基亚氨基乙酰胺(I-4) 0.005至20摩尔, 优选0.05至3摩尔。

可优选采用的溶剂有烃类、卤代烃类、醚类和酮类或它们的混合物。烃的例子包括苯、甲苯、二甲苯等等。卤代烃的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等等。醚的例子包括四氢呋喃、二氧六环等等。酮的例子包括丙酮、甲基乙基酮等等。溶剂的用量为羟基亚氨基乙酰胺(I-4)的约1至50倍(重量)。

反应温度为0至180°C, 优选20至140°C。反应时间为10分钟至200小时, 优选30分钟至150小时。

这样得到的(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4)可以反应混合物或粗产物的形式, 或经过常规方法提纯后用于下一步。

然后, 得到的(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4)在适宜溶剂中, 在

碱存在下，和甲基化试剂反应，得到所需(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)。

采用的甲基化试剂的例子包括硫酸二甲酯、甲基氯、甲基溴、甲基碘等等。甲基化试剂的用量为每摩尔(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4) 2至10摩尔，优选2至3摩尔。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔(E)-羟基亚氨基乙酰胺(II-4) 2至10摩尔，优选2至3摩尔。

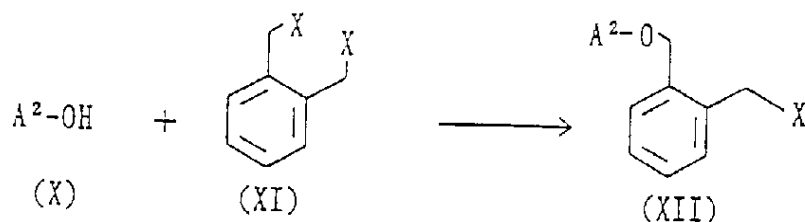
采用的溶剂的例子包括与上述采用碱性金属氰化物的反应中描述的溶剂相同的溶剂。这些溶剂可单独使用或组合在一起使用。

反应温度为0至140℃，优选0至100℃。反应时间为10分钟至5小时，优选30分钟至2小时。

这样得到的(E)-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(III)(例如)可按JP-A 3-246268中所述方法用作农业杀真菌剂，如有必要，可先经过常规分离和提纯方法(如色谱法等)纯化后再使用。

在上述方法中用作起始原料的苄基卤(VI-1)(例如)可按路线2中的方法制备，其中A不是氢。

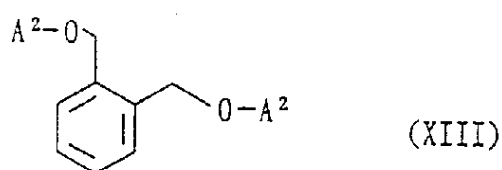
路线2



其中 A^2 为烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、任选取代的苯基或任选取代的杂环基。 A^2 代表的各基团的例子包括与式(II-1)中A代表的那些基团相同的基团。 A^2 优选为任选取代的苯基或任选取代的杂环基。

化合物(X)在适宜溶剂中，在碱存在下，在有或没有相转移催化剂存在下与过量 α ， α' -邻-二卤代二甲苯(XI)反应。

所用 α ， α' -邻-二卤代二甲苯(XI)的例子包括 α ， α' -邻-二氯二甲苯， α ， α' -邻-二溴二甲苯， α ， α' -邻-二碘二甲苯等。 α ， α' -邻-二卤代二甲苯的用量为每摩尔化合物(X)1至10摩尔，优选3至5摩尔。如进行反应时未采用过量 α ， α' -邻-二卤代二甲苯(XI)，则大量产生下式的化合物(XIII)；



其中各符号定义如前。

采用的溶剂的例子包括与前述采用碱性金属氰化物的反应中描述的溶剂相同的溶剂。这些溶剂可单独使用或组合在一起使用。

采用的碱的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等等。碱的用量为每摩尔化合物(X)1至5摩尔，优先1至2摩尔。

相转移催化剂的例子包括和前述采用碱性金属氰化物的反应中描述的相转移催化剂相同的催化剂。相转移催化剂的用量为每摩尔

化合物(X) 0.01至0.2摩尔, 优选0.05至0.1摩尔。

反应温度为0至120°C, 优选20至100°C。反应时间为20分钟至12小时, 优选30分钟至3小时。

剩余的 α, α' -邻-二卤代二甲苯(XI)从这样得到的苄基卤粗品中除去。得到的残余物可直接或经过常规方法提纯后用于下一步。

如前所述, 依据本发明, 提供了一种制备用作农业杀真菌剂的(E)-烷氧基亚氨基乙酰胺化合物的方法。也提供了用作上述制备过程的中间体的(E)-羟基亚氨基乙酰胺化合物的制备方法。本发明的这些方法通过使Z-异构体或E-异构体和Z-异构体的混合物异构化, 以高比率、高产率产出E-异构体。再则, 根据本发明, 也提供了一种用作农业杀真菌剂的(E)-甲氧基亚氨基乙酰胺化合物的工业制备方法。本方法在成本、安全等方面均有利。

下列实施例进一步详细地说明本发明, 但不应认为是对本发明的范围的限制。

实施例1

(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

向2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺(Z=至少98%)(0.50克, 1.68毫摩尔)中加入浓盐酸(2毫升)和二氯甲烷(5毫升), 将混合物在室温下搅拌15小时。搅拌后, 加入水(5毫升)和甲苯(5毫升)。过滤分离所得晶体并干燥, 得到(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺(0.48克, 产率: 96.0%), 为无色晶体。

mp 172-173°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19(s, 3H), 2.29(s, 3H), 4.97(s, 2H), 5.38(br., 1H), 6.64-7.74(m, 8H).

实施例2

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

向2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(E/Z=15/85) (1.25克, 4.0毫摩尔) 中加入甲苯(4毫升)、浓盐酸(0.8毫升), 将混合物在85°C下搅拌2小时。反应后, 加入水(80毫升)。混合物用甲苯(80毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩后得到晶体。用正己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(1.02克, 产率: 81.6%), 为无色晶体。

mp 121.5-122.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19(s, 3H), 2.29(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.93(s, 2H), 5.39(br., 1H), 6.61-7.58(m, 8H).

实施例3

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

向2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(Z=至少98%) (6.25克, 0.02摩尔) 中加入二氯甲烷(60毫升)和浓盐酸(20毫升), 将混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后, 加入水(150毫升)。混合物用二氯甲烷(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩后得到晶体。用正己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(5.41

克, 产率: 86.7%), 为无色晶体。

mp 121.5-122.5°C

实施例4

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

向2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(Z=至少98%) (1.79克, 7.0毫摩尔) 中加入浓盐酸(1毫升)和二氯甲烷(12毫升), 将混合物在室温下搅拌12小时。搅拌后, 加入水(20毫升)和甲苯(20毫升)。过滤分离所得晶体并干燥, 得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(1.70克, 产率: 95.0%), 为无色晶体。

mp 157-159°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 5.39(br., 1H), 6.58(br., 1H), 6.89-7.39(m, 9H), 7.99(s, 1H).

实施例5

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

向2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(E/Z=6/94) (3.48克, 0.013摩尔) 中加入甲苯(26毫升)和浓盐酸(1.1毫升), 将混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后, 加入水(80毫升)。混合物用乙醚(80毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(3.25克, 产率: 93.4%)。

mp 98-99°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.95(s, 3H), 5.28(br., 1H), 6.61(br., 1H), 6.89-7.37(m, 9H).

实施例6

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

将2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(E/Z=24/76) (5.05克, 18.7毫摩尔)溶于丙酮(19毫升)。加入浓盐酸(1.56毫升)并将混合物加热回流3小时。反应完成后,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用乙醚萃取。乙醚层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(4.50克,产率:89.1%, E/Z=96/4)。

实施例7

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

将2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(E/Z=14/86) (0.27克, 1毫摩尔)溶于甲苯(1毫升)。加入浓盐酸(0.17毫升)并将混合物在80℃下加热2小时。取出部分混合物试样,并减压蒸去甲苯,得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺。测得其E/Z比为98/2。

实施例8

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

将(Z)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(650毫克, 2毫摩尔)溶于二氯甲烷(4毫升)。加入浓盐酸(0.16毫升)并将混合物在室温下搅拌120小时。反应完成后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(50毫升)进行中和。所得混合物用二氯甲烷(100毫升)萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到

(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(650毫克, 产率: 100%, E/Z=97/3), 为无色晶体。

实施例9

(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成
将(Z)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(570毫克, 2毫摩尔)溶于甲苯(10毫升)。加入氢溴酸(47%, 0.52克)并将混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50毫升)进行中和。所得混合物用二氯甲烷(130毫升)萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(564毫克, 产率: 98.9%, E/Z=96/4)。

实施例10~21

在不同条件下进行异构化, 然后按实施例9的方法进行后处理。结果如表1所示。

表 1

实施例	(I-1)				酸或碱 (mol) ¹⁾	溶剂 (L/mol) ²⁾	反应条件		(II-1)	
	A-B-	R ¹	R ²	E/Z					E/Z	产率 (%)
10		H ³⁾	Me	Z	c. HCl ⁴⁾ (1.0)	CH ₂ Cl ₂ (10)	rt ⁵⁾	120h ⁶⁾	94/6	93.5
11	"	Me	Me	Z	c. HCl (1.0)	甲苯 (4)	回流	2h	94/6	100
12		H	Me	Z	c. HCl (1.0)	CH ₂ Cl ₂ (3)	rt	16h	99/1	92.6
13	"	H	Me	Z	c. HCl (2.0)	丙酮 (3)	rt	5h	95/5	96.3
14	"	Me	Me	Z	HCl 气 (1.0)	二氧六环 (2)	rt	3h	95/5	96.5
15	"	Me	Me	Z	6N HCl (2.0)	甲苯 (5)	60°C	6h	95/5	98.2
16		Me	Me	Z	 (2.0)	甲苯 (2) H ₂ O(0.1)	回流	16h	93/7	100
17	"	Me	Me	60/40	c. HCl (1.0)	甲苯 (4)	回流	2h	94/6	93.7
18	Me	H	Me	Z	c. HCl (2.0)	丙酮 (4)	60°C	20h	94/6	97.3
19		Me	Me	57/43	c. HCl (2.0)	甲苯 (4)	回流	14h	93/7	98.3
20		Me	H	14/86	TsOH·H ₂ O (1.0)	甲苯 (1)	80°C	19h	94/6	-
21	"	Me	Me	Z	 ·HCl (2.0)	甲苯 (2) H ₂ O(0.3)	回流	16.5h	94/6	99.0

注: 1) mol指每摩尔化合物(I-1)所用的摩尔数。

2) L/mol指升/摩尔。

3) Me指甲基。

- 4) C·HCl指浓盐酸。
- 5) rt指室温。
- 6) h指小时。
- 7) TsOH指对甲苯磺酸。

实施例22

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

向N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-氧代乙酰胺(1.49克, 5毫摩尔)中加入甲醇(10毫升)和50%的甲氧基胺· $\frac{1}{2}$ 硫酸盐的水溶液(1.15克, 6毫摩尔)。将混合物回流6小时。反应完成后, 减压蒸去甲醇。向所得残余物(E/Z=47/53)中加入甲苯(10毫升)和浓盐酸(1.04克, 10毫摩尔)。混合物在80℃加热2小时。冷却后, 向反应混合物中加入甲苯(10毫升)。混合物用水(100毫升)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(1.56克, 产率: 95.5%, E/Z=95/5)。

实施例23

(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

将N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-氧代乙酰胺(2.55克, 10毫摩尔)溶于甲醇(10毫升), 加入硫酸肼(0.99克, 12毫摩尔), 然后加热回流3小时。反应完成后, 减压蒸去甲醇。向所得残余物(E/Z=41/59)中加入甲苯(10毫升)和浓盐酸(1.04克), 将混合物在室温下搅拌20.5小时。反应完成后, 加入水(300毫升)。混合物用乙酸乙酯(300毫升)萃取, 用盐水洗涤两遍, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(2.58

克, 产率: 95.6%, E/Z=96/4)。

实施例24

(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

向N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-氧代乙酰胺(2.55克, 10毫摩尔)中加入甲苯(20毫升)和50%的羟胺水溶液(0.71毫升, 12毫摩尔)。将混合物加热回流4小时(E/Z=40/60)。冷却后, 加入浓盐酸(3.0毫升, 30毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌24小时。反应完成后, 过滤分离所得晶体, 用水和甲苯洗涤并干燥, 得到(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(2.65克, 产率: 98.0%, E/Z=98/2)。

实施例25

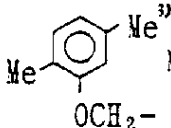
(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

将N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-氧代乙酰胺(11.89克, 0.04摩尔)悬浮在甲醇(40毫升)中。加入硫酸肼(4.92克, 0.06摩尔)并使混合物回流8小时。反应完成后, 减压蒸去甲醇。将所得残余物(E/Z=46/54)溶于二氯甲烷(80毫升)中, 加入浓盐酸(20毫升)并将混合物在室温下搅拌15小时。加入水(50毫升)和甲苯(80毫升), 混合物在室温下搅拌5分钟。然后过滤分离所得晶体, 用水(50毫升)和甲苯(50毫升)洗涤并干燥, 得到(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺(11.32克, 产率: 90.6%, E/Z=99/1)。

对比实施例1~5

在JP-A 4-89464所述条件下进行异构化, 结果如表2所示。

表 2

对比 实施例	(I-1)				酸 (mol) ¹⁾	溶剂 (l/mol) ²⁾	(II-2)		
	A-B-	R ¹	R ²	E/Z			反应条件 ²⁾	E/Z	产率(%)
1		Me	Me	Z	c. HCl ³⁾ (2.0)	甲醇 (2)	回流 19h ⁵⁾	46/54	-
2	"/>	Me	Me	Z	50% H ₂ SO ₄ (2.0)	甲醇 (2)	回流 56h	76/24	97.3

注: 1) mol指每摩尔化合物(I-1)所用的摩尔数。

2) l/mol指升/摩尔。

3) Me指甲基。

4) C · HCl指浓盐酸。

5) h指小时。

实施例26-1

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

向2,5-二甲苯酚(24.43克, 0.2摩尔)中加入碳酸钾(55.28克, 0.4摩尔)、 α, α' -邻-二氯代二甲苯(175.06克, 1.0摩尔)和丙酮(200毫升)。将混合物加热回流8小时。反应完成后, 除去得到的不溶性物质并减压蒸去过量的 α, α' -邻-二氯代二甲苯, 得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯(53.20克, 产率: 88.5%, 纯度: 86.8%), 为无色油状物。

实施例26-2

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

向2,5-二甲苯酚(36.65克, 0.3摩尔)中加入95%的氢氧化钠(13.89克, 0.33摩尔)和水(60毫升)并加热使其溶解。然后减压蒸去水。向所得钠盐中加入 α, α' -邻-二氯代二甲苯(105.04克, 0.6摩尔)和丙酮(150毫升), 将混合物加热回流1小时。反应完成后, 除去生成的不溶性物质。减压蒸馏后, 得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯(39.07克, 产率: 49.9%), 为无色晶体。

bp 145-147°C/0.6 mmHg, mp 46.5-48.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21(s, 3H), 2.34(s, 3H), 4.74(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.71-7.54(m, 7H).

实施例27

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

将2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯(纯度: 86.8%, 1.50克, 5毫摩尔)、95%的氰化钠(0.31克, 6毫摩尔)、三乙基苄基氯化铵(0.06克, 0.25毫摩尔)、丙酮(4毫升)和水(2毫升)加在一起, 将混合物加热回流5小时。反应完成后, 加入水(100毫升)。所得混合物用乙醚(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯(1.23克, 产率: 97.8%)。

mp 51.5-53°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.18(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.89(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.72-7.52(m, 7H).

实施例28

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -羟基亚氨基苄基氯的合成

向2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氯(1.26克, 5毫摩尔)中加入

85%的氢氧化钾(0.40克, 6毫摩尔)、甲苯(5毫升)和亚硝酸丁酯(0.62克, 6毫摩尔), 将混合物在室温下搅拌8小时。反应完成后加入水(100毫升)。混合物用盐酸中和, 用乙醚(100毫)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得混合物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -羟基亚氨基苄基氰(1.30克, 产率: 92.8%, E/Z=15/85)。

取出部分试样并分离成E-异构体和Z-异构体, 测定其物理性质。

E-异构体:

mp 114-115°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (s, 3H), 2.31(s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.65-7.66(m, 7H), 8.41(s, 1H).

Z-异构体:

mp 150.5-151.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.24(s, 3H), 2.31(s, 3H), 5.24(s, 2H), 6.64-7.79(m, 7H), 8.68(s, 1H).

实施例29

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -甲氧基亚氨基苄基氰的合成

向2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -羟基亚氨基苄基氰(E/Z=15/85)(5.61克, 0.02摩尔)中加入碳酸钾(3.32克, 0.024摩尔)和丙酮(200毫升)。然后加入硫酸二甲酯(3.03克, 0.024摩尔)并将混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后, 除去生成的不溶性物质。向减压蒸发后得到的残余物中加入甲苯(50毫升)和1当量/升的氢氧化钠水溶液(50毫升)。将混合物搅拌1小时, 搅拌后, 加入水

(150毫升)。混合物用乙醚(150毫升)萃取，用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化，得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -甲氧基亚氨基苄基氰(5.44克，产率: 92.4%，E/Z=15/85)。

取出部分试样并分离成E-异构体和Z-异构体，测定其物理性质。

E-异构体，无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.63-7.63 (m, 7H).

Z-异构体，无色晶体。

mp 107-108°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.24 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.62-7.76 (m, 7H).

实施例30

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -甲氧基亚氨基苄基氰的合成

向2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苄基氰(1.26克，5毫摩尔)中加入95%的氢氧化钠(0.32克，7.5毫摩尔)、丙酮(5毫升)和亚硝酸丁酯(0.62克，6毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌2小时。加入硫酸二甲酯(0.95克，7.5毫摩尔)，将混合物在冰冷却下搅拌10分钟，在室温下搅拌1小时。反应完成后，加入甲苯(10毫升)和1当量/升的氢氧化钠水溶液(10毫升)，将混合物在室温下搅拌1小时。搅拌后，加入水(100毫升)。混合物用乙醚(100毫升)萃取，用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化，得到2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)- α -甲氧基亚氨基苄基氰(1.29克，产

率: 87.6%, E/Z=13/87)。

实施例31

2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

向2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)-2-羟基亚氨基苄基氰(E/Z=15/85) (1.30克, 4.64毫摩尔) 中加入85%的氢氧化钾(6.12克, 92.8毫摩尔) 和叔丁醇(15毫升)。将混合物加热回流5小时。反应完成后, 反应混合物用6当量/升的盐酸中和并加入水(100毫升)。所得混合物用乙醚(100毫升) 萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得晶体用正己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺(0.83克, 产率: 60.0%, Z=至少98%), 为无色晶体。

mp 165.5-167.5°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.17(s, 3H), 2.31(s, 3H), 5.09(s, 2H), 5.70(br., 1H), 5.93(br., 1H), 6.70-7.67(m, 7H).

实施例32-1

2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

向2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)-α-甲氧基亚氨基苄基氰(E/Z=15/85) (1.47克, 5.0毫摩尔) 中加入85%的氢氧化钾(0.40克, 6.0毫摩尔) 和甲苯(5毫升)。将混合物在95°C下搅拌2小时。反应完成后, 加入水。混合物用浓盐酸中和, 用甲苯(100毫升) 萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷) 纯化, 得到2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚

氨基乙酰胺(1.30克, 产率: 83.2%, E/Z=15/85)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19(s, 0.45H), 2.20(s, 2.55H), 2.29(s, 0.45H), 2.30(s, 2.55H), 3.98(s, 0.45H), 4.05(s, 2.55H), 4.93(s, 0.3H), 5.17(s, 1.7H), 5.17(br., 0.85H), 5.39(br., 0.15H), 6.61-7.61(m, 8H)。

实施例32-2

2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

向2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]- α -甲氧基亚氨基苄基氰(E/Z=15/85)(1.47克, 5.0毫摩尔)中加入85%的氢氧化钠(0.32克, 6.0毫摩尔)和甲苯(5毫升)。将混合物加热回流2小时。反应完成后, 加入水(100毫升)。混合物用浓盐酸中和, 用甲苯(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(1.15克, 产率: 73.6%, E/Z=15/85)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19(s, 0.45H), 2.20(s, 2.55H), 2.29(s, 0.45H), 2.30(s, 2.55H), 3.98(s, 0.45H), 4.05(s, 2.55H), 4.93(s, 0.3H), 5.17(s, 1.7H), 5.17(br., 0.85H), 5.39(br., 0.15H), 6.61-7.61(m, 8H)。

实施例33

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

向(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰胺(0.40克, 1.34毫摩尔)中加入甲基碘(0.48克, 3.35毫摩尔)、85%

的氢氧化钾(0.19克, 2.81毫摩尔)和甲苯(5毫升)。将混合物加热回流1小时。反应完成后, 加入水(100毫升)。混合物用乙醚(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得晶体用正己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(0.34克, 产率: 77.7%), 为无色晶体。

mp 136-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.18(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.88(d, 3H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.95(s, 3H), 4.92(s, 2H), 6.62-7.57(m, 8H).

实施例34

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

向(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(0.94克, 3.0毫摩尔)中加入甲基氯(0.45克, 9.0毫摩尔)、85%的氢氧化钾(0.30克, 4.5毫摩尔)和甲苯(9毫升)。将混合物在100°C下搅拌1小时。反应完成后, 加入水(100毫升)。混合物用乙醚(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到(E)-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(0.88克, 产率: 90.2%), 为无色晶体。

mp 136-137°C.

实施例35

2-苯氧基- α -羟基亚氨基苄基氰的合成

向2-苯氧基苄基氰(10.46克, 0.05摩尔)中加入85%的氢氧化钾(3.96克, 0.06摩尔)、甲苯(100毫升)和亚硝酸丁酯(6.19克, 0.06

毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,加入水(100毫升)。混合物用浓盐酸中和,用乙醚(150毫升)萃取,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到2-苯氧基- α -羟基亚氨基苄基氰(11.15克,产率:93.6%, E/Z=11/89)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6.91-7.67(m, 9H), 8.87(s, 0.1H), 9.33(s, 0.9H)。

实施例36

2-苯氧基- α -甲氧基亚氨基苄基氰的合成

向2-苯氧基- α -羟基亚氨基苄基氰(E/Z=11/89) (7.15克, 0.03摩尔)中加入碳酸钾(3.11克, 0.023摩尔)和丙酮(60毫升)。将混合物搅拌5分钟,然后加入硫酸二甲酯(5.68克, 0.045摩尔),将混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后,除去生成的不溶性物质。向减压浓缩后得到的残余物中加入甲苯(60毫升)和1当量/升的氢氧化钠水溶液(60毫升)。将混合物在室温下搅拌1小时。搅拌后,加入水(60毫升)。混合物用甲苯(100毫升)萃取,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到2-苯氧基- α -甲氧基亚氨基苄基氰(6.28克,产率:83.0%, E/Z=7/93)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.03(s, 0.2H), 4.17(s, 2.8H), 6.85-7.66(m, 9H)。

实施例37

2-苯氧基- α -甲氧基亚氨基苄基氰的合成

向2-苯氧基苄基氰(1.05克, 5毫摩尔)中加入95%的氢氧化钠(0.40克, 6毫摩尔)、丙酮(10毫升)和亚硝酸丁酯(0.62克, 6毫摩

尔)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入硫酸二甲酯(0.76克, 6毫摩尔), 将混合物在室温下搅拌0.5小时。反应完成后, 加入乙醚(10毫升)和1当量/升的氢氧化钠水溶液(10毫升), 将混合物在室温下搅拌0.5小时。搅拌后, 加入水(100毫升)。混合物用乙醚(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-苯氧基- α -甲氧基亚氨基苄基氰(1.18克, 产率: 93.5%, E/Z=23/77)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.03(s, 0.7H), 4.17(s, 2.3H), 6.85-7.66(m, 9H).

实施例38

2-(2-苯氧基苄基)-2-羟基亚氨基乙酰胺的合成

向2-苯氧基- α -羟基亚氨基苄基氰(E/Z=11/89) (3.10克, 13毫摩尔)中加入85%的氢氧化钾(2.57克, 38.9毫摩尔)和叔丁醇(40毫升)。将混合物加热回流10小时。反应完成后, 反应混合物用1当量/升的盐酸中和, 用乙酸乙酯(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得晶体用正己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到2-(2-苯氧基苄基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(2.25克, 产率: 67.5%, Z=至少98%), 为淡黄色晶体。

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.60(br., 1H), 6.58(br., 1H), 6.89-7.93(m, 9H), 7.99(s, 1H).

实施例39

2-(2-苯氧基苄基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

向2-苯氧基- α -甲氧基亚氨基苄基氰(E/Z=7/93) (3.78克,

0.015毫摩尔)中加入85%的氢氧化钾(1.19克, 0.018摩尔)和甲苯(30毫升)。将混合物在80℃下搅拌2.5小时。反应完成后,加入水(100毫升)。混合物用浓盐酸中和,用乙醚(100毫升)萃取,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(3.66克,产率: 90.3%, E/Z=6/94)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.95(s, 0.18H), 4.05(s, 2.82H), 5.81(br., 1H), 6.40(br., 1H), 6.84-7.59(m, 9H).

实施例40

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺的合成

向(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-羟基亚氨基乙酰胺(0.83克, 3.25毫摩尔)中加入甲基碘(1.15克, 8.13毫摩尔)、85%的氢氧化钾(0.45克, 6.82毫摩尔)和甲苯(10毫升)。将混合物加热回流0.5小时。反应完成后,加入水(100毫升)。混合物用乙醚(100毫升)萃取,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得晶体用乙酸乙酯/正己烷重结晶,得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(0.54克,产率: 58.4%),为无色晶体。

mp 83-84°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.87(d, 3H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.91(s, 3H), 6.65(br., 1H), 6.86-7.36(m, 9H).

实施例41

(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺的合成

向(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(2.70克, 10.0毫摩尔)中加入85%的氢氧化钾(0.79克, 12.0毫摩尔)和甲苯(20

毫升), 并加热到50°C使之溶解。10分钟后, 减压浓缩溶液。向残余物中加入甲苯(20毫升)后, 在冰冷却下逐滴加入硫酸二甲酯(1.32毫升, 14.0毫摩尔)并在室温下反应1小时。反应完成后, 加入水(100毫升), 混合物用乙醚(150毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到(E)-2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基乙酰胺(2.33克, 产率: 82.1%)。

mp 83-84°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.87(d, 3H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.91(s, 3H), 6.65(br., 1H), 6.86-7.36(m, 9H).

实施例42

2-(2-苯氧基苯基)- α -甲氧基亚氨基乙酰胺的合成

将2-苯氧基苯基-2-甲氧基亚氨基苄基氯(E/Z=21/79) (1.26克, 5毫摩尔)溶于丙酮(5毫升)。加入碳酸钠(0.11克, 1毫摩尔)、四正丁基溴化铵(0.08克, 0.25毫摩尔)、30%的过氧化氢水溶液(1.13克, 10毫摩尔)并将混合物加热回流5小时。反应完成后, 加入乙醚(50毫升)。混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-(2-苯氧基苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺(1.23克, 产率: 91.0%, E/Z=23/77)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.95(s, 0.69H), 4.05(s, 2.31H), 5.28-6.61(br., m, 2H), 6.84-7.59(m, 9H).

实施例43

2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

向2-甲酚(5.41克, 50毫摩尔)中加入乙腈(50毫升)、碳酸钾(13.82克, 100毫摩尔)和 α, α' -邻-二氯二甲苯(43.77克, 250毫摩尔)。将混合物加热回流3.5小时。反应完成后, 除去不溶性物质。减压浓缩后得到的残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯(10.34克, 产率: 83.8%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.26(s, 3H), 4.74(s, 2H), 5.21(s, 2H), 6.87-7.54(m, 8H).

实施例44

2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

向2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯(1.23克, 5毫摩尔)中加入丙酮(5毫升)、水(1毫升)、95%的氰化钠(0.31克, 6毫摩尔)和苄基三乙基氯化铵(0.11克, 0.5毫摩尔)。将混合物加热回流3小时。

反应完成后, 加入甲苯(100毫升)。混合物用盐水(100毫升)洗两遍, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯(1.10克, 产率: 92.7%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23(s, 3H), 3.89(s, 2H), 5.08(s, 2H), 6.89-7.54(m, 8H).

实施例45

α -羟基亚氨基-2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯的合成

向2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氯(1.19克, 5毫摩尔)中加入丙酮(5毫升)、85%的氢氧化钾(粉末)(0.40克, 6毫摩尔)和亚硝酸丁酯(0.62克, 6毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,

加入1当量/升的盐酸(100毫升)。混合物用甲苯(100毫升)萃取, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。所得残余物用硅胶色谱法(乙酸乙酯/正己烷/氯仿)纯化, 得到 α -羟基亚氨基-2-(2-甲基苯氧基甲基)苄基氰(1.23克, 产率: 92.4%, E/Z=35/65), 为无色晶体。

取出部分试样并分离成E-异构体和Z-异构体, 测定其物理性质。

E-异构体:

mp 96.5-98°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.28(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.81-7.65(m, 8H), 8.86(brs, 1H).

Z-异构体:

mp 125.5-127°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.29(s, 3H), 5.26(s, 2H), 6.80-7.78(m, 8H), 9.02(s, 1H).