

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 239/52 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810368.8

[45] 授权公告日 2006年6月14日

[11] 授权公告号 CN 1259313C

[22] 申请日 2002.5.3 [21] 申请号 02810368.8

[30] 优先权

[32] 2001.6.13 [33] GB [31] 0114408.8

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002078 2002.5.3

[87] 国际公布 WO2002/100837 英 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.21

[71] 专利权人 辛根塔有限公司

地址 英国萨里郡

[72] 发明人 D·A·杰克逊

J·P·穆克斯沃西

M·R·赛克斯

审查员 代庆伟

[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 张敏

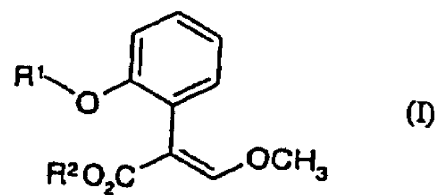
权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图 2 页

[54] 发明名称

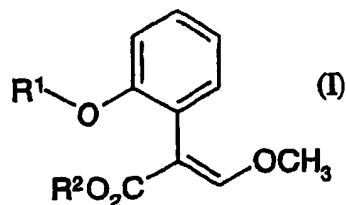
噻菌酯及其类似物的制备方法

[57] 摘要

通式(I)化合物的制备方法: 其中 R¹ 是 4-噻啉基环, 在 6-位被卤素、羟基、2-氰基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代, R² 是任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团, 包含将通式(II)化合物用甲酰化剂处理, 随后将甲酰化产物用甲基化剂处理, 其中 R¹ 和 R² 具有上面给出的含义。

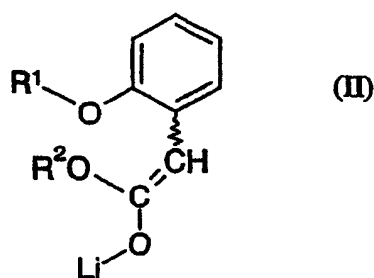


1、通式(I)化合物的制备方法:



其中 R^1 是 4-嘧啶基环, 在 6-位被卤素、羟基、2-氰基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代, R^2 是甲基或任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团,

该方法包含将通式(II)化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义,

用甲酰化剂处理, 随后将所述甲酰化产物用甲基化剂处理。

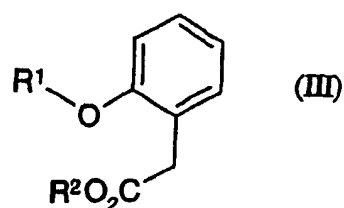
2、根据权利要求 1 的方法, 其中通式(I)化合物是嘧菌酯。

3、根据权利要求 1 的方法, 其中通式(I)化合物是(E)-2-[2-(6-氟嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯。

4、如权利要求 1 所定义的通式(II)化合物。

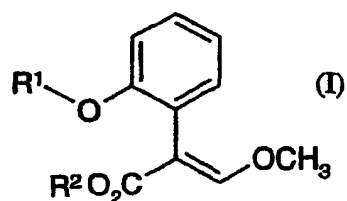
5、根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^1 是在 6-位被 2-氰基苯氧基取代的 4-嘧啶基环, R^2 是甲基。

6、如权利要求 1 所定义的通式(II)化合物的制备方法, 该方法包含将通式(III)化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 所给出的含义，
用锂碱处理。

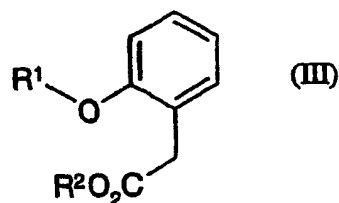
7、通式(I)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素、羟基、2-氰基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代， R^2 是甲基或任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团，

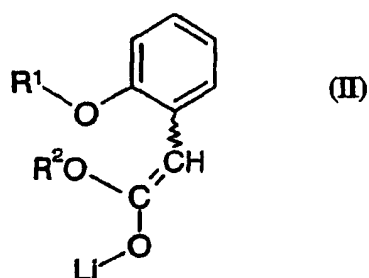
该方法包含下列步骤：

(a) 将通式(III)化合物：



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，
用锂碱处理；和

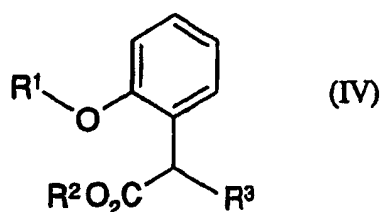
(b) 将所生成的通式 (II) 化合物



用甲酰化剂处理，随后将所述甲酰化产物用甲基化剂处理。

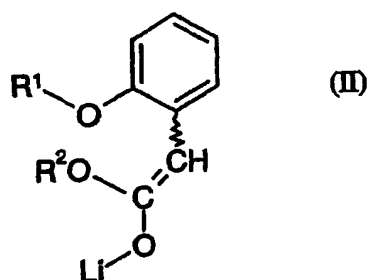
8、根据权利要求7的方法，其中通式(I)化合物是嘧菌酯。

9、通式(IV)化合物的制备方法：



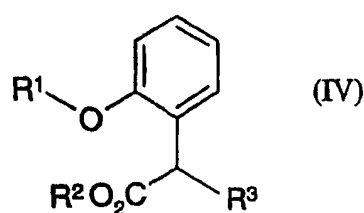
其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素、羟基、2-氟基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代， R^2 是甲基或任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团， R^3 是烷基或酰基，

该方法包含将通式(II)化合物



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，
用烷基化剂或酰化剂处理。

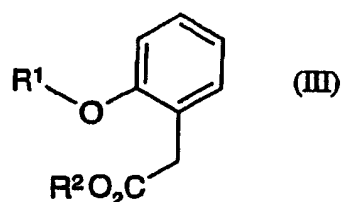
10、通式(IV)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环, 在 6-位被卤素、羟基、2-氟基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代, R^2 是甲基或任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团, R^3 是烷基或酰基,

该方法包含下列步骤:

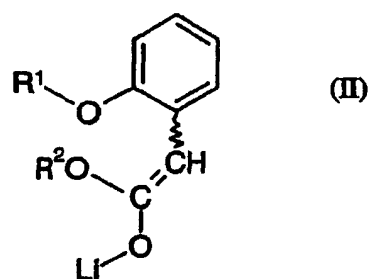
(a) 将通式(III)化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义,

用锂碱处理; 和

(b) 将所生成的通式(II)化合物



用烷基化剂或酰化剂处理。

嘧菌酯及其类似物的制备方法

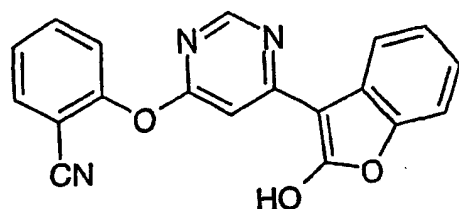
本发明涉及农业杀真菌剂嘧菌酯(azoxystrobin)及其类似物的制备方法和其化学中间体。本发明也涉及制备化学中间体的方法和它们制备其他化合物的用途。

strobilurin 杀真菌剂(E)-2-[2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯的常用名为嘧菌酯,是一种普遍使用的农业化学药品。它被描述在 The Pesticide Manual 中, the British Crop Protection Council 出版,第12版, pp 54-55, 和 the British Crop Protection Conference (Pests and Diseases) 1992 会议文集中,卷1, 5-6, pp 435-442。EP-A-0382375 首先公开了它(化合物9, 实施例3)以及它的制备方法。

有很多制备嘧菌酯的方法。一般优选的是在早期阶段构建 α -苯基- β -甲氧基丙烯酸甲酯,然后建立中心的嘧啶氧基和末端的氟基苯氧基环。例如,可以使2-(2-羟基苯基)-3-甲氧基丙烯酸(E)-甲基酯与4,6-二氯嘧啶在碱性条件下于N,N-二甲基甲酰胺中反应,生成2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸(E)-甲基酯,然后与2-氟基苯酚在乌尔曼型偶联方法中反应(EP-A-0382375)。2-(2-羟基苯基)-3-甲氧基丙烯酸(E)-甲基酯可以通过2-苄氧基苯乙酸甲酯的甲酰化和随后的甲基化继之以苄基保护基团的除去加以制备(EP-A-0242081)。制备 α -苯基- β -甲氧基丙烯酸甲酯弹头的甲酰化和甲基化技术也描述在WO 97/30020 和 WO 97/01538 中。

在建立中心嘧啶氧基环之前构建 α -苯基- β -甲氧基丙烯酸甲酯的一个原因是,在嘧啶氧基的存在下,在使用通常用于进行甲酰化和甲基化阶段的碱来生成甲氧基丙烯酸甲酯时,2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯乙酸甲酯和2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯有经历斯迈尔斯型分子内重排的倾向。由 John Wiley & Sons 出版的教科书

Advanced Organic Chemistry, Jerry March 第 4 版 pp 675-676 讨论了斯迈尔斯重排。在 2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯的情况下，作为斯迈尔斯重排的结果所得化合物具有下式：

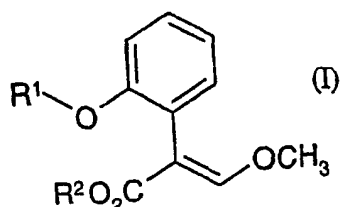


或它的酮基互变异构形式。

本发明涉及锂碱的用途，提供了在建立中心的嘧啶氧基环或中心的嘧啶氧基环和末端的氰基苯酚环之后构建 α -苯基- β -甲氧基丙烯酸甲酯的方法。这避免了斯迈尔斯型重排，得到所需的 E-异构体。

已知使用锂化的碱进行 8-苯基盖基苯乙酸酯的单烷基化(J Org Chem, 1994, 59, 5343-5346)。也已知可这样制备取代的苯甲醛，加热取代的苯基锂化合物与原甲酸乙酯或 N-甲基甲酰苯胺，再用酸水解所生成的中间体化合物(Organic Chemistry, vol 1, by I L Finar, 第三版, 1959, p 629)。不过没有提示锂化的碱能够成功地用在 2-嘧啶氧基取代的苯乙酸酯的甲酰化和随后的甲基化作用中，目的是将乙酸酯基转化为 α -苯基- β -甲氧基丙烯酸甲酯的 E-异构体。

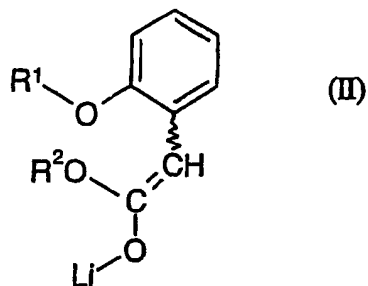
按照本发明，提供了通式(I)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素（尤其是氯）、羟基、2-氰基苯氧基、2,6-二氰基苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代，

R^2 是任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团,

包含将通式(II)化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义,

用甲酰化剂处理, 随后将所述甲酰化产物用甲基化剂处理。

该方法特别适用于 R^1 是在 6-位被氯或 2-氟基苯氧基取代的 4-嘧啶基环。

术语卤素包括氟、氯、溴和碘。当用在 4-嘧啶基环 6-位取代基 R^1 的定义背景中时, 它优选为氯。

基团 R^2 适合为 C_{1-8} 烷基或者苄基或苯基, 其中的苯基环是未取代的或者可以携带一个或多个与所要被酯基转移为甲基的基团的敏感性相容的取代基。最适宜地, R^2 是甲基。

除非另有规定, 烷基将一般含有 1 至 8 个、通常 1 至 6 个、例如 1 至 4 个碳原子, 是直链或支链的形式。具体实例有甲基、乙基、正与异丙基、正、仲、异与叔丁基、正戊基、正己基和正辛基。

适合的甲酰化剂包括通式 R^1O-CHO 的那些, 其中 R^1 是含有 1 至 8 个碳原子的脂族基团, 通常为 C_{1-4} 烷基, 或者是可选被取代的芳族基团, 例如可选被取代的苯基, 例如 4-硝基苯基。其他适合的甲酰化剂包括 N-二取代的甲酰胺, 例如 N-甲基甲酰苯胺, 和 N-甲酰基咪唑。

适合的甲基化剂是通式 MeL 化合物, 其中 Me 是甲基, L 是良好的离去基团, 例如卤化物。甲基碘是特别适合的。

所述处理适宜在有机溶剂中进行, 适合为质子惰性溶剂, 温度在 $-80^{\circ}C$ (大约是利用干冰, 也就是固体二氧化碳冷却所达到的温度) 与 $25^{\circ}C$ (“环境温度”范围的上限)。甲酰化步骤适合在 $-80^{\circ}C$ 与 $-40^{\circ}C$ 、

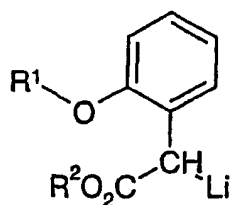
优选-78°C与-60°C之间的温度下进行。甲基化步骤可以在更高的温度下进行,适合在-20°C与25°C之间的温度下,例如-10°C与10°C之间,通常约0°C。

质子惰性溶剂的实例有醚,例如乙醚、四氢呋喃、甘醇二甲醚(1,2-二甲氧基乙烷)与二甘醇二甲醚(二乙二醇的二甲基醚)、1-甲基-2-吡咯烷酮、四亚甲基二胺和二甲基甲酰胺。四氢呋喃和甘醇二甲醚是特别适合的。

由于乙烯型基团的不对称取代的双键,通式(II)化合物可以存在(E)与(Z)几何异构体的混合物形式:



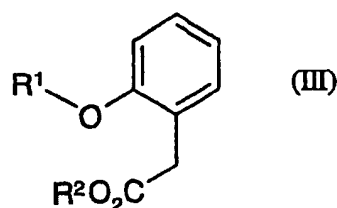
它也可以存在互变异构体的形式:



据信(E)与(Z)异构体之一占90%以上,但是本发明涵盖(E)与(Z)异构体、互变异构形式及其任意比例的混合物,包括基本上由(E)-异构体组成的那些和基本上由(Z)-异构体组成的那些。

通式(II)因此被视为包括(E)与(Z)异构体和互变异构体,单独的或其任意混合物。

通式(II)化合物是一种新颖的化合物,构成本发明的另一方面,它可以这样制备,将通式(III)化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，
用一种锂碱处理。

适合的锂碱包括通式 $R'R''NLi$ 的那些，其中 R' 和 R'' 独立地是含有 1 至 8 个碳原子的脂族基团，通常为 C_{1-4} 基团，或者是可选被取代的芳族基团，例如可选被取代的苯基。特别适合的这种类型锂碱是二异丙氨基化锂。另一种适合的锂碱是双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂。

通式(III)化合物可以如 EP-A-0382375 和 EP-A-0242081 所述制备。

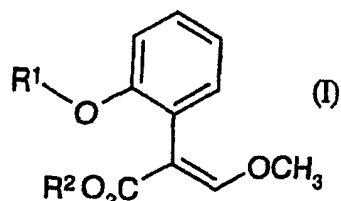
所述处理适宜在有机溶剂中进行，适合为质子惰性溶剂，温度在 -80°C 与 -40°C 、优选 -78°C 与 -60°C 之间。质子惰性溶剂的实例见上。

这种制备通式(II)化合物的方法构成本发明的另一方面。

适宜地，这两个方法、即锂化合物(II)的生成和化合物(II)向化合物(I)的转化可以在“一锅”方法中进行，使用相同的溶剂介质。

通常，将 2-取代的苯乙酸酯(III)在无水质子惰性溶剂中的溶液冷却至 -78°C ，加入锂碱，同时搅拌。然后加入甲酰化剂，继续在该温度附近搅拌。让温度升至约 0°C 后，加入甲基化剂，将混合物在环境温度下搅拌，直至不再发生进一步的反应。产物(化合物(I))可以这样分离，将混合物倾入水中，用溶剂萃取产物，例如二氯甲烷。将萃取液干燥，蒸发除去溶剂，分离产物。

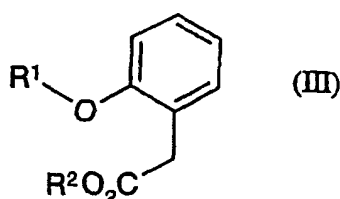
因而，按照本发明的另一方面，提供了通式(I)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素（尤其是氯）、羟基、2-氟基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代， R^2 是任何能够被酯基转移而形成甲基酯的基团，

包含下列步骤：

(a) 将通式(III)化合物：



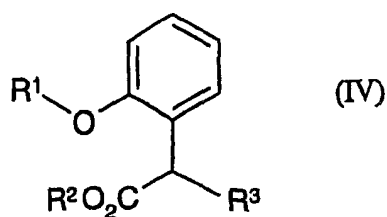
其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，
用一种锂碱处理；和

(b) 将所生成的化合物用甲酰化剂处理，随后将所述甲酰化产物用甲基化剂处理。

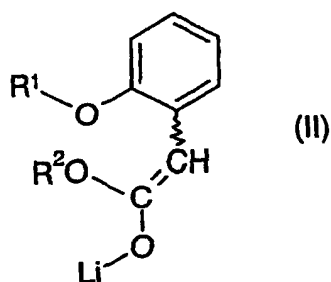
本发明的方法可用于制备农业杀真菌剂嘧菌酯及其类似物，和用于制备向嘧菌酯或其类似物转化的中间产物。在其中 R^2 不是甲基的情况下， R^2 可以通过化学文献所述的标准酯基转移技术转化为甲基。

除了可用作向化合物(I)转化的中间体以外，通式(II)化合物也可以通过与其他亲电试剂的反应转化为有关的化合物。

因而，按照本发明的另一方面，提供了通式(IV)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素（尤其是氯）、羟基、2-氟基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代， R^2 是任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团， R^3 是烷基或酰基，包含将通式(II)化合物



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，用烷基化剂或酰化剂处理。

适合的烷基化剂包括通式 R^3X 的那些化合物，其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基， X 是氯、溴或碘。甲基碘是特别适合的。

适合的酰化剂包括通式 R^3COX' 的那些化合物，其中 R^3 是含有 1 至 8 个碳原子的脂族基团，通常为 C_{1-4} 烷基，或者是可选被取代的芳族基团，例如可选被取代的苯基， X' 是氟、氯或溴。乙酰氯是特别适合的。

所述处理适宜在有机溶剂中进行，适合为质子惰性溶剂，温度在 -80°C 与 25°C 之间。质子惰性溶剂的实例见上。适合在 -80°C 与 -40°C 、优选 -78°C 与 -60°C 之间的温度下加入烷基化剂或酰化剂，然后使反应混合物温热至环境温度。

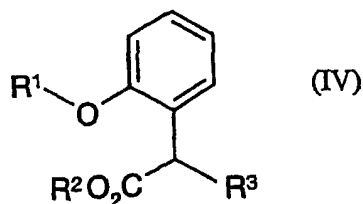
这种制备通式(IV)化合物的方法构成本发明的另一方面。

适宜地，这两步方法、即锂化合物(II)的生成和化合物(II)向化合物(IV)的转化可以在“一锅”方法中进行，使用相同的溶剂介质。

通常，将 2-取代的苯乙酸酯(III)在无水质子惰性溶剂中的溶液冷却至 -78°C ，加入锂碱，同时搅拌。然后加入烷基化剂或酰化剂，继续

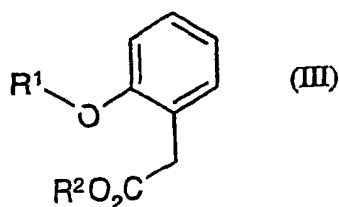
搅拌，同时让温度升至环境温度。产物（化合物(IV)）可以这样分离，将混合物倾入饱和氯化铵中，用溶剂萃取产物，例如二氯甲烷。将萃取液干燥，蒸发除去溶剂，分离产物。

因而，按照本发明的另一方面，提供了通式(IV)化合物的制备方法：



其中 R^1 是 4-嘧啶基环，在 6-位被卤素（尤其是氯）、羟基、2-氟基苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-硝基苯氧基或 2-硫代酰氨基苯氧基取代， R^2 是任何能够被酯基转移而生成甲基酯的基团， R^3 是烷基或酰基，包含下列步骤：

(a) 将通式(III)化合物：



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，用一种锂碱处理；

(b) 将所生成的化合物用烷基化剂或酰化剂处理。

在其中通式(IV)化合物中的 R^2 不是甲基的情况下，它可以通过化学文献所述的标准酯基转移技术转化为甲基。

下列实施例阐述本发明，其中 g = 克，ml = 毫升，mol = 摩尔，NMR = 核磁共振，w/w = 重量/重量，°C = 摄氏度，GC-MS = 气相色谱

谱-质谱, HPLC = 高效液相色谱, IR = 红外, THF = 四氢呋喃。

实施例 1

本例举例说明(E)-2-{2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯(噻菌酯)的制备。

在干燥的惰性气氛下, 在圆底烧瓶内, 向 2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(0.10g, 95% w/w, 2.63×10^{-4} mol; 如实施例 4 所述制备)加入无水四氢呋喃(2ml)。将溶液充分搅拌, 冷却至 -78°C 。加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂的四氢呋喃溶液(0.28ml, 1mol/l, 2.84×10^{-4} mol), 然后加入甲酸 4-硝基苯基酯(0.46g, 98%, 2.71×10^{-3} mol)。将溶液在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后温热至 0°C , 搅拌 3 小时。在 0°C 下向溶液加入碘代甲烷(1ml, 0.016mol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倾入水中, 用二氯甲烷萃取(3 x 15ml)。合并有机萃取液, 经硫酸镁干燥, 通过旋转蒸发浓缩, 得到淡黄色固体(0.5g)。NMR 和 GC-MS 鉴别出 4-硝基苯酚和甲酸 4-硝基苯基酯是主要组分。GC-MS 中占大约 2% 面积的峰具有与噻菌酯一致的保留时间和质谱, 收率 10% (基于面积%)。

实施例 2

本例举例说明 2-{2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基}丙酸甲酯的制备。

在干燥的惰性气氛下, 在圆底烧瓶内, 向 2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(0.21g, 94% w/w, 5.54×10^{-4} mol; 如实施例 4 所述制备)加入无水四氢呋喃(2ml)。将溶液充分搅拌, 冷却至 -78°C 。加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂的四氢呋喃溶液(0.55ml, 1mol/l, 5.54×10^{-4} mol), 然后加入碘代甲烷(0.10ml, 1.61×10^{-3} mol)。使溶液温热至室温。将反应混合物倾入饱和氯化铵(10ml)中, 用二氯甲烷萃取(3 x 15ml)。合并有机萃取液, 经硫酸镁干燥, 通过旋转蒸发浓缩, 得到淡褐色油(0.2g)。NMR 和 GC-MS 光谱与 2-{2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基}丙酸甲酯一致, 收率 >95%。

实施例 3

本例举例说明 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基乙酰乙酸甲酯的制备。

在干燥的惰性气氛下，在圆底烧瓶内，向 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(0.1g, 94% w/w, 2.6×10^{-4} mol; 如实施例 4 所述制备)加入无水四氢呋喃(2ml)。将溶液充分搅拌，冷却至 -78°C 。加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂的四氢呋喃溶液(0.26ml, 1mol/l, 2.6×10^{-4} mol)，然后加入乙酰氯(0.05ml, 7×10^{-4} mol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5 小时，然后让溶液温热至室温过夜。将反应混合物倾入饱和氯化铵(10ml)中，用二氯甲烷萃取(3 x 15ml)。合并有机萃取液，经硫酸镁干燥，通过旋转蒸发浓缩，得到黄色油性固体(0.1g, 纯度 49%)。NMR 和 GC-MS 光谱与产物 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基乙酰乙酸甲酯一致，收率 44%。

实施例 4

本例举例说明用在实施例 1、2 和 3 中的 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯的制备。

第 1 阶段：2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯乙酸甲酯的制备

在干燥氮气气氛下，将 2-羟基苯乙酸甲酯(54.7g, 0.3295mol)和 4,6-二氯嘧啶(50.0g, 97% w/w, 0.3295mol)溶于二甲基甲酰胺(50ml)并搅拌。加入碳酸钾(81.8g)，将混合物加热至 50°C ，保持 2.5 小时。用气相色谱检查反应的完全与否。使反应混合物冷却，然后通过预先洗涤过的 C 盐床过滤。C 盐用二甲基甲酰胺冲洗，以除去残留产物。取一样本，在水与环己烷之间分配。有机相经硫酸镁干燥，通过旋转蒸发浓缩，得到淡黄色油。用 GC-MS 和质子 NMR 分析该油。合并产物的二甲基甲酰胺溶液，返回到烧瓶内用于下一阶段。

第 2 阶段：2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯的制备

向搅拌着的第 1 阶段产物(91.4g, 0.3295mol)的二甲基甲酰胺溶液加入 2-氟基苯酚(43.1g, 0.3625mol)。加入额外的二甲基甲酰胺(50ml)，然后加入碳酸钾(68.2g)。将混合物加热至 120°C ，保持 20 分钟，然后冷却至 80°C 。通过真空蒸馏至 20mmHg 真空和 100°C 批料温度，除

去二甲基甲酰胺。将熔化物冷却至 80°C，然后加入甲苯(210ml)，再加入热水(200ml)。将混合物重新加热至 80°C，搅拌 30 分钟。然后停止搅拌，使混合物静置 30 分钟。下两层从容器中流出，留下上层甲苯相。通过真空蒸馏至 20mmHg 真空和 100°C 批料温度，除去甲苯。使残余物冷却至 <65°C。使残余物在 120ml 甲醇中回流，溶解，然后冷却至 40°C，搅拌 4 小时，然后冷却至 0°C，保持 1 小时，然后在室温下静置 64 小时。过滤晶体，用 2 x 25ml 甲醇置换洗涤，然后真空吸干。从 2-羟基苯乙酸甲酯计算收率为 23.7%理论。用 GC-MS 和质子 NMR 光谱进行第 2 阶段标题产物的鉴别，得到证实。

实施例 5

本例表征和举例说明锂化 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(化合物 II, 其中 R¹ 是 6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基, R² 是甲基)的稳定性。

将 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(17.2mg, 100% w/w, 4.76×10^{-5} mol; 如实施例 4 所述制备)称入 NMR 试管, 溶于四氢呋喃-d₈ (0.75ml, 无水)。利用丙酮/固体二氧化碳浴将溶液冷却至 -70°C。加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂溶液(95 μ l 1mol/l 己烷溶液, 9.53×10^{-5} mol), 使溶液充分混合。在 -70°C 下, 历经 2 小时利用 500MHz 仪器定时进行质子 NMR 光谱测定。

在 -70°C 下将溶液用冰乙酸(50 μ l, 8.3×10^{-4} mol)猝灭, 充分混合。将猝灭后的溶液与 5ml 水混合, 用二氯甲烷萃取(2 x 10ml)。合并有机层, 经硫酸镁干燥, 通过旋转蒸发浓缩。利用 UV/Vis 检测通过反相 HPLC、也通过质子 NMR 分析残余物。质子 NMR 光谱如图 1 所示。

图 1 中, ~0-2.5 处的信号归因于双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂和己烷。对应于中性 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯中的甲氧基和亚甲基的质子信号在所有 -70°C 碱性溶液光谱中都不存在。在 δ 6.2 处观察到一个单峰, 是代表 1 个质子的积分信号, 与阴离子中的烯属质子一致。芳族和脂族区域中所有信号的改变也都是明显的。芳族与脂族信号与残留四氢呋喃信号(内标)之比在两小时阶段内是恒

定的。在实验当中没有其他信号生成或衰竭，提示了阴离子的稳定性在 -70°C 下超过2小时。

猝灭原料的 HPLC 和 NMR 数据与 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯一致(>97%)。

实施例 6

本例借助红外光谱表征锂化 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯(化合物 II, 其中 R^1 是 6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基, R^2 是甲基)。

在加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂之前和之后, 在 -70°C THF 中生成 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯的红外光谱(图 2)。

图 2 中可以见到, 在将 2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯用双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂处理时, 在 1740cm^{-1} 处的羰基伸缩峰不存在。

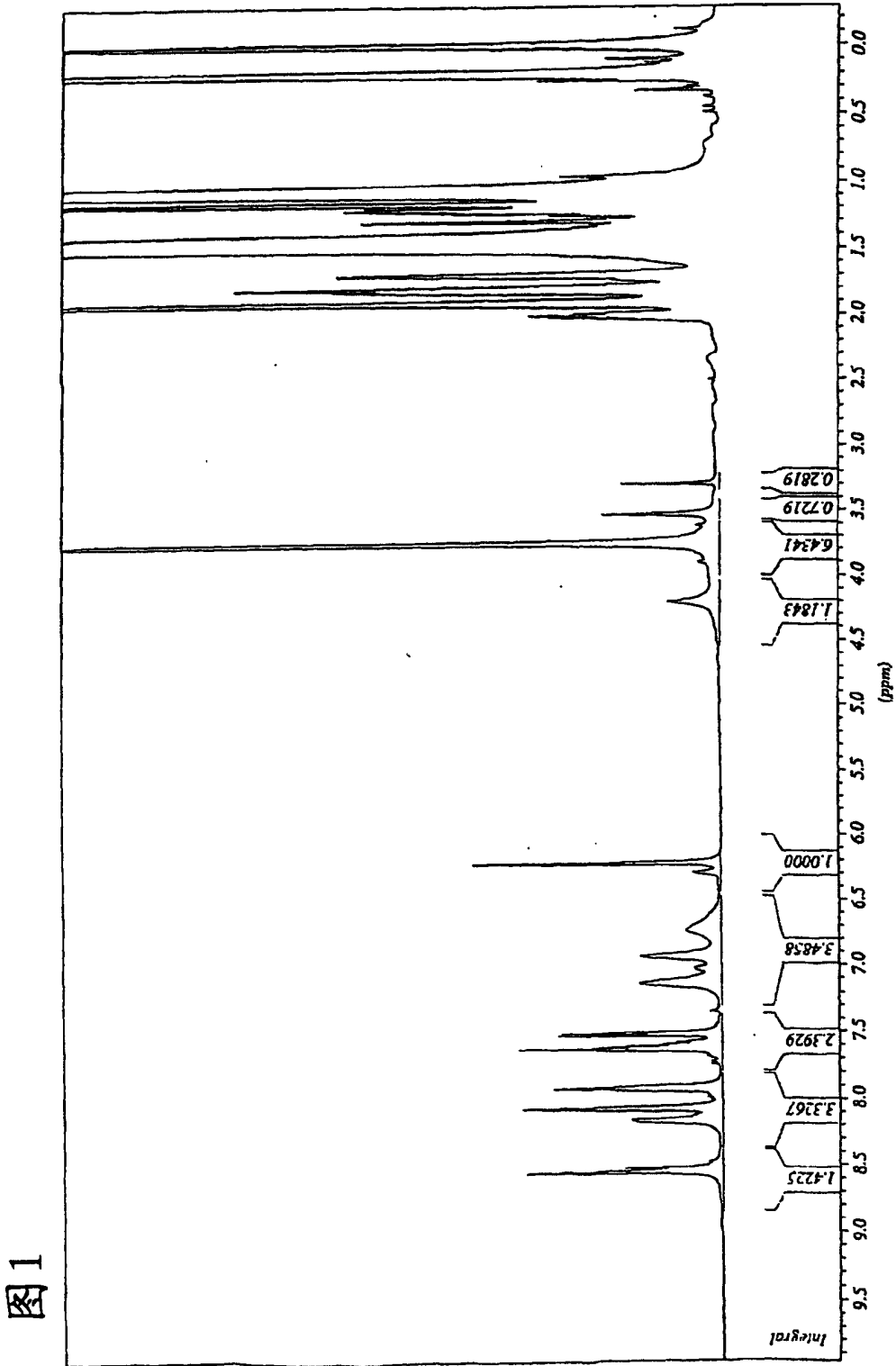


图1

图 2

在加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂之前和之后,

2-[6-(2-氧基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯乙酸甲酯的IR光谱

