



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711232 A

(43) 申请公布日 2010. 05. 19

(21) 申请号 200880020168. 1

(22) 申请日 2008. 04. 10

(30) 优先权数据

A561/2007 2007. 04. 12 AT

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/054354 2008. 04. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02008/125592 EN 2008. 10. 23

(71) 申请人 DSM 精细化学奥地利 NFG 两合公司

地址 奥地利林茨

(72) 发明人 约翰 - 马提亚斯 · 威甘德

卡斯坦 · 鲁特根 沃夫冈 · 斯卡安可

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

代理人 李剑 南霆

(51) Int. Cl.

C07C 67/30 (2006. 01)

C07C 69/738 (2006. 01)

C07C 251/38 (2006. 01)

C07B 49/00 (2006. 01)

C07B 37/08 (2006. 01)

C07F 3/02 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 10 页

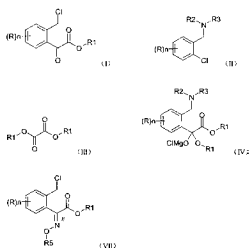
(54) 发明名称

邻 - 氯甲基苯基乙醛酸酯、(E)-2-(2- 氯甲基苯基)-2- 烷氧亚胺基乙酸酯的改进制备方法以及用于这些制备方法的新型中间体

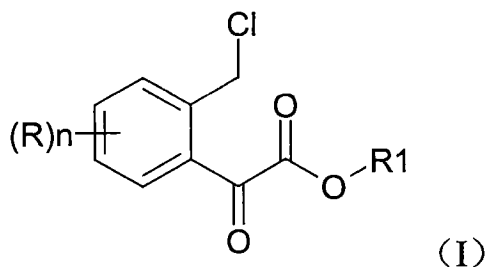
(57) 摘要

本发明涉及用于制备式 (I) 的邻 - 氯甲基苯基乙醛酸酯的改进方法, 所述方法包括: 使式 (II) 化合物与镁反应从而转化成相应的格氏试剂, 然后所述格氏试剂与下式 (III) 化合物反应从而得到式 (IV) 化合物, 然后所述式 (IV) 化合物通过与式 ClCOOR<sub>4</sub> 的氯甲酸酯进行反应或者与碳酰氯进行反应, 从而裂解得到所述式 (I) 化合物, 接着分离所述式 (I) 化合物; 本发明还涉及一种用于制备式 (VII) 的 (E)-2-(2- 氯甲基苯基)-2- 烷氧亚胺基乙酸酯的改进方法; 以及用于

这些制备方法的中间体。



1. 一种用于制备下式 (I) 的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯的改进方法



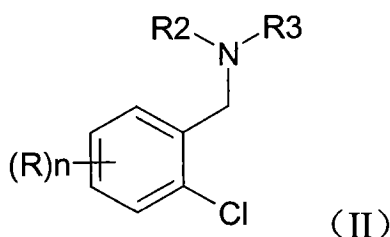
式 (I) 中

R 是反应惰性基团,

n 为 0 至 4,

R1 可以是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基基团,

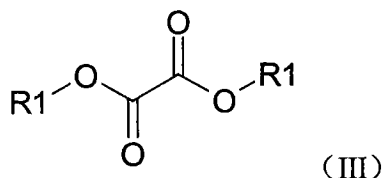
所述方法包括:使下式 (II) 的化合物与镁反应从而转化成相应的格氏试剂,



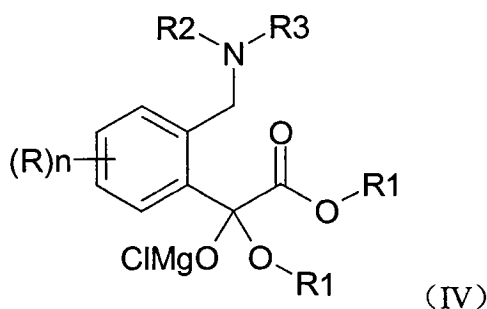
式 (II) 中,

n 和 R 如上所定义, R2 和 R3 可以彼此独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷氧基烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基, 或者 R2 和 R3 与氮原子一起可以是 6 元或 7 元环, 该环中除了所述氮原子以外还可以包含另外的氮原子或氧原子,

然后所述格氏试剂与下式 (III) 的化合物反应从而得到下式 (IV) 的化合物,



式 (III) 中, R1 如上所定义,



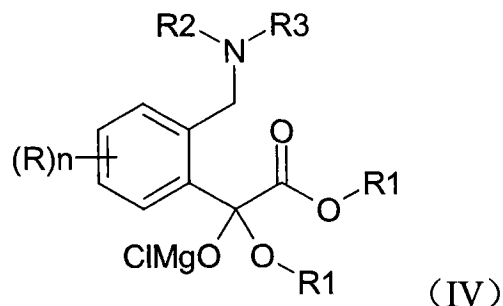
式 (IV) 中, n、R、R1、R2 和 R3 如上所定义,

然后所述式 (IV) 的化合物通过与其中 R4 可以是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基基团的式 ClC00R4 的氯甲酸酯进行反应或者与碳酰氯进行反应, 从而得到所述式 (I) 化合物, 接着分离所述式 (I) 的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 在第一步骤中, 使用选自醚、芳族烃或胺或其混合物组成的组的溶剂。

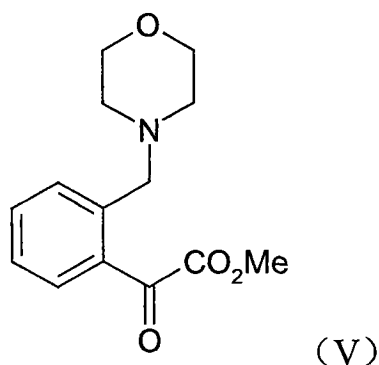
3. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述式 (IV) 的化合物以悬浮液形式直接使用以与  
所述氯甲酸酯或碳酰氯进行反应。

4. 一种下式 (IV) 的化合物及其用于制备农用化学活性化合物的用途



式 (IV) 中,  $n$ 、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如权利要求 1 所定义。

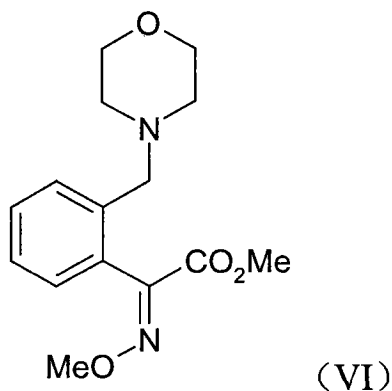
5. 一种下式 (V) 的化合物及其用于制备农用化学活性化合物的用途,



所述式 (V) 的化合物通过对所述式 (IV) 的化合物进行水性后处理得到,  
式 (IV) 中,

$n = 0$ ,  $R_1$  是甲基,  $R_2$  和  $R_3$  与氮原子一起形成六元环,所述环额外包含氧原子。

6. 一种下式 (VI) 化合物及其用于制备农用化学活性化合物的用途,



所述式 (VI) 的化合物通过脲化所述式 (V) 的化合物得到。

7. 一种用于制备下式 (VII) 的 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯的改进  
方法,



## 邻-氯甲基苯基乙醛酸酯、(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯的改进制备方法以及用于这些制备方法的新型中间体

[0001] 本发明涉及一种用于制备邻-氯甲基苯基乙醛酸酯的改进方法,一种用于制备(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯的改进方法以及用于制备这些酯的新型中间体。

[0002] 例如 EP 0 254 426、EP 0 782 982、WO 95/18789 和 WO 95/21153 中所述,邻-氯甲基苯基乙醛酸酯是用于制备农用化学活性化合物或甲氧亚胺基苯基乙醛酸酯系列杀菌剂的重要中间体。

[0003] 根据 EP 0 782 982,例如邻-(N,N-二甲基氨基甲基)苯基乙醛酸甲酯或邻-哌啶子基甲基苯基乙醛酸甲酯通过如下得到:使 N-苄基二甲基胺和 N-苄基哌啶分别与有机锂化合物进行反应,然后与草酸二烷基酯化合物、氯甲酸酯进行反应,从而得到相应的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯。这种反应工艺的缺点在于:使用昂贵的有机锂化合物以及该反应所需低温低至 -50°C,这使得工业应用困难。

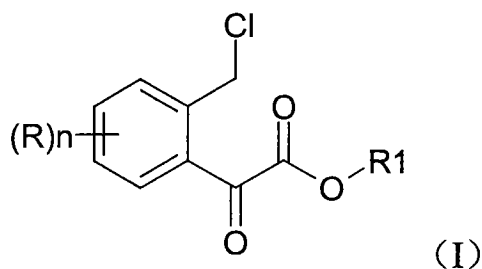
[0004] JP 2003-026640 公开了通过 2-氯苄基氯化物与吗啉反应得到的 2-(吗啉代甲基)氯苯可以通过 Grignard 反应以及与草酸二烷基酯进行反应从而转化成相应的邻-(吗啉代甲基)苯基乙醛酸酯,然后通过水性酸后处理将其从反应混合物中分离出来。这种反应工艺的缺点在于:对碱性胺产物进行水性酸后处理,这导致产物损失较高并且/或者大量要回收的产物。例如 EP 0254 426、EP 0 782 982、WO 95/18789 和 WO 95/21153 中所述,(E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯同样是用于制备农用化学活性化合物或甲氧亚胺基苯基乙醛酸酯系列杀菌剂的重要中间体。

[0005] 根据 EP 0 782 982,例如 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯通过如下制备:使 2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯的 (E/Z) 异构体混合物在甲基环己烷中的溶液与氯化氢气体反应。这种方法具有如下缺点:使用腐蚀性气体物质,这需要增加设备成本。

[0006] 本发明的目的在于提供一种用于制备邻-氯甲基苯基乙醛酸酯的改进方法,该方法不需要低温反应条件,不需要复杂的和/或减产的后处理步骤,并且以高产率得到所需最终产物。本发明的另一个目的在于提供一种用于制备 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯的改进方法,该方法不需任何腐蚀性气体物质。

[0007] 因此,本发明提供了一种用于制备下式 (I) 的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯的改进方法

[0008]



[0009] 式 (I) 中

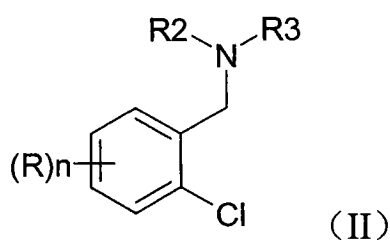
[0010] R 是反应惰性基团,

[0011] n 为 0 至 4,

[0012] R1 可以是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- 烷基基团,

[0013] 所述方法包括:使下式 (II) 化合物与镁反应从而转化成相应的格氏试剂,

[0014]

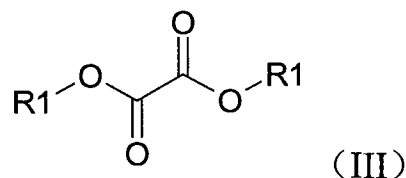


[0015] 式 (II) 中,

[0016] n 和 R 如上所定义, R2 和 R3 可以彼此独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- 烷氧基烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基, 或者 R2 和 R3 与氮原子一起可以是 6 元或 7 元环, 该环中除了所述氮原子以外还可以包含另外的氮原子或氧原子,

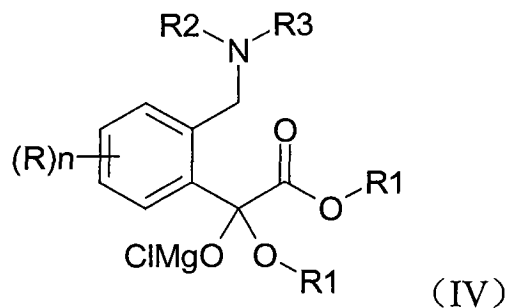
[0017] 然后所述格氏试剂与下式 (III) 的化合物反应从而得到下式 (IV) 化合物,

[0018]



[0019] 式 (III) 中, R1 如上所定义,

[0020]



[0021] 式 (IV) 中, n、R、R1、R2 和 R3 如上所定义,

[0022] 然后所述式 (IV) 化合物通过与其中 R4 可以是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- 烷基基团的式 ClC(=O)OR4 的氯甲酸酯进行反应或者与碳酰氯进行反应, 从而裂解成所述式 (I) 化合物, 接着分离所述式 (I) 化合物。

[0023] 本发明的方法适于制备式 (I) 的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯。

[0024] 在式 (I) 中, R 是反应惰性基团, 即可以根据需要选择基团 R, 只要其对反应条件是惰性的。上述基团的实例是  $C_1-C_{12}$ -烷基基团, 优选  $C_1-C_6$ -烷基基团;  $C_1-C_{12}$ -烯基基团, 优选  $C_1-C_6$ -烯基基团;  $C_1-C_{12}$ -烷氧基基团, 优选  $C_1-C_6$ -烷氧基基团; 苯基、苄基、硝基等等。n 可以为 0、1、2、3 或 4; 优选地,  $n = 0$ 。

[0025] R1 是  $C_1-C_8$ -烷基基团, 诸如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等等。优选地, R1 为  $C_1-C_2$ -烷基基团, 特别优选为甲基。

[0026] 本发明方法所用原料是式 (II) 的化合物。

[0027] 在式 (II) 中, R 和 n 如上所定义。

[0028] R2 和 R3 彼此独立地为  $C_1-C_{12}$ -烷基、 $C_1-C_{12}$ -烯基、 $C_1-C_{12}$ -烷氧基烷基或  $C_3-C_6$ -环烷基。

[0029] 此外, R2 和 R3 与氮原子一起可以是 6 元或 7 元环, 该环中除了所述氮原子以外还可以包含另外的氮原子或氧原子; 优选为 6 元环; 特别优选为吗啉。

[0030] 例如由 JP2003-026640 已知可选被取代的式 (II) 的 2-(吗啉代甲基) 氯苯, 其可由 2-氯苄基氯和吗啉以该出版物中所述类似方法制备。

[0031] 在本发明方法的第一步中, 式 (II) 化合物与镁反应, 从而得到相应的格氏试剂。

[0032] 为了这个目的, 将相对于式 (II) 化合物 1 至 3 当量优选 1 至 1.5 当量的镁在适当的溶剂中在  $30^{\circ}\text{C}$  至  $70^{\circ}\text{C}$ 、优选  $40^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  的温度下进行加热, 并且添加催化量 (约 0.01 至 0.5 当量, 优选 0.03 至 0.12 当量) 的二溴乙烷或碘。

[0033] 适当的溶剂例如为醚, 诸如二乙醚、二丁醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二乙二醇二甲基醚等等; 芳族烃, 诸如甲苯、苯、乙基苯、二甲苯等等; 胺, 诸如三乙胺、吡啶、哌啶等等; 以及这些的混合物。特别合适的是 THF 和甲苯的混合物。

[0034] 然后, 将式 (II) 化合物加入以上述方式得到的混合物中, 并在  $60^{\circ}\text{C}$  至  $130^{\circ}\text{C}$ 、优选  $70^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  下连续搅拌额外 1 至 24 小时。

[0035] 然后, 滤出未被消耗的镁, 如果使用包含醚 (诸如 THF、二乙醚、1,4-二氧杂环己烷等等) 作为极性组分的溶剂混合物, 其可能在与式 (III) 化合物的随后反应中得到不令人希望的副产物, 那么实施与非极性溶剂的溶剂交换, 所述非极性溶剂诸如为二丁基醚、叔丁基甲基醚、二乙二醇二甲基醚、甲苯、苯、乙基苯、二甲苯等等。

[0036] 将以上述方式得到的格氏试剂的溶液在本发明方法的第二步中在  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $+20^{\circ}\text{C}$ 、优选  $-10$  至  $+10^{\circ}\text{C}$  的反应温度下加入式 (III) 化合物的溶液中, 然后冷却至  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $+10^{\circ}\text{C}$ , 优选冷却至  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $+5^{\circ}\text{C}$ 。

[0037] 此处, 式 (III) 化合物的用量相对于式 (II) 化合物为 1 至 3 当量, 优选为 1.1 至 2 当量, 特别优选为 1.3 至 1.7 当量。

[0038] 合适的溶剂例如为二丁基醚、叔丁基甲基醚、二乙二醇二甲基醚、甲苯、苯、乙基苯、二甲苯等等以及这些的混合物; 特别适宜的是甲苯。

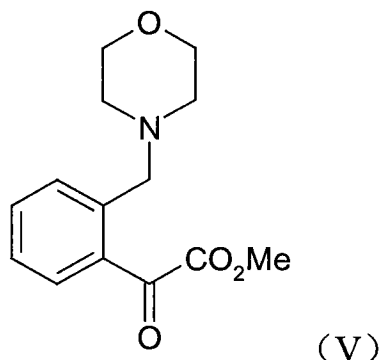
[0039] 添加完成后, 将反应温度保持在该温度下一段时间 (10 分钟至 10 小时, 优选 30 分钟至 5 小时, 特别优选 1 至 2 小时), 然后缓缓 (耗时若干小时) 升温至室温。

[0040] 然后, 将以这种方式得到的悬浮液 (其含有式 (IV) 化合物) 直接用于下一步骤中, 而不用进行后处理。

[0041] 式 (IV) 的氨基酮酯 Mg 缩醛以及它们用于制备农用化学活性化合物的用途是新的,因而也构成本发明主题的一部分。

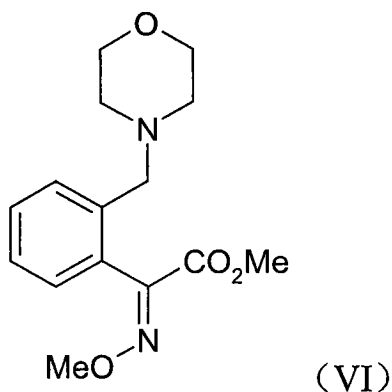
[0042] 通过对含有式 (IV) 化合物的所得悬浮液进行水性后处理,可以分离相应的邻-氨基甲基苯基乙醛酸酯。具体地,下式 (V) 的邻-吗啉甲基苯基乙醛酸甲酯及其用于制备农用化学活性化合物的用途是新的,因而也构成本发明主题的一部分。

[0043]



[0044] 例如 EP 0 254 426 和 EP 0 782 982 中所述,式 (V) 化合物可以通过肟化 (oximation) 转化成相应的下式 (VI) 的 2-(2-吗啉代甲基苯基)-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯。

[0045]



[0046] 式 (VI) 化合物及其用于制备农用化学活性化合物的用途是新的,因而也构成本发明主题的一部分。

[0047] 在根据本发明方法的第三步骤中,将式  $\text{ClCOOR}_4$  的氯甲酸酯或碳酰氯加入含有式 (IV) 化合物的悬浮液中。此处,  $\text{R}_4$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -烷基基团。优选地,  $\text{R}_4$  为甲基或乙基,特别优选为甲基。

[0048] 上述氯甲酸酯或碳酰氯的用量相对于 (II) 为 1 至 5 当量,优选为 1.5 至 3 当量。

[0049] 然后,将反应混合物加热至  $50^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$ ,优选加热至  $70^\circ\text{C}$  至  $110^\circ\text{C}$ ,长达 30 分钟至 6 小时,优选长达 1 至 3 小时。

[0050] 在将反应混合物冷却至室温后,实施水性酸后处理以从所需式 (I) 化合物中除去裂解产物。

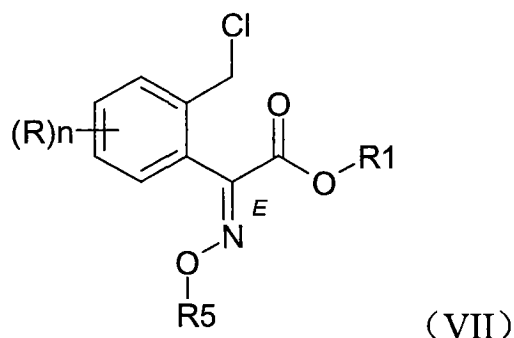
[0051] 采用本发明的方法以简易方式以高产率和高纯度得到所需的式 (I) 的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯。

[0052] 例如 EP 0 254 426 和 EP 0 782 982 中所述,根据本发明制备的式 (I) 的邻-氯甲基苯基乙醛酸酯非常适于通过肟化制备相应的 2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸

酯。以 E/Z 混合物形式得到这些化合物。

[0053] 因此,本发明还提供了一种用于制备下式 (VII) 的 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯的改进方法,

[0054]



[0055] 式 (VII) 中,

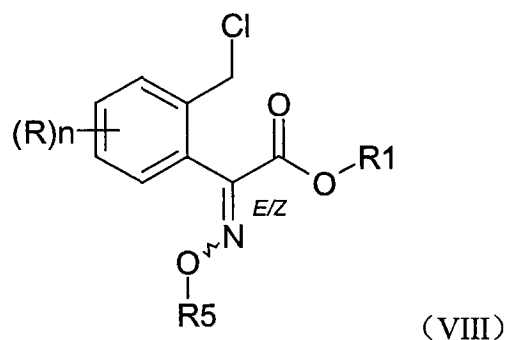
[0056] R 是反应惰性基团,

[0057] n 为 0 至 4,

[0058] R1 和 R5 可以彼此独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基基团,

[0059] 所述方法包括:用水性无机酸对下式 (VIII) 的化合物进行处理

[0060]



[0061] 式 (VIII) 中, n、R、R1 和 R5 如上所述。

[0062] 根据本发明的方法适于制备式 (VII) 的 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-烷氧亚胺基乙酸酯。

[0063] 在式 (VII) 中, R 是反应惰性基团,即可以根据需要选择基团 R,只要其对反应条件是惰性的。上述基团的实例是 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基基团,优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基基团; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烯基基团,优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烯基基团; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷氧基基团,优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基基团; 苯基、苄基、硝基等等。n 可以为 0、1、2、3 或 4; 优选地, n = 0。

[0064] R1 和 R5 彼此独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基基团,诸如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等等。优选地, R1 和 R5 彼此独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基基团,特别优选为甲基。

[0065] 本发明方法所用原料是式 (VIII) 化合物,其中, n、R、R1 和 R5 如上所定义。

[0066] 式 (VIII) 化合物是已知的,其可以如 EP 0 254 426 和 EP 0 782 982 中所述通过肟化式 (I) 的邻氯甲基苯基乙醛酸酯来制备。

[0067] 在根据本发明的方法中,式 (VIII) 化合物可以与水性无机酸反应从而得到式 (VII) 化合物。

[0068] 为了这个目的,将相对于式 (VIII) 化合物 0.5 至 20 当量、优选 1 至 10 当量的无

机酸在适当溶剂的存在下在 20℃ 至 100℃、优选 60℃ 至 90℃ 的温度下进行加热。

[0069] 合适的无机酸例如为盐酸、硫酸、磷酸、硝酸等等。盐酸特别适宜。合适的溶剂例如为烃, 诸如戊烷、己烷、庚烷等等; 芳族烃, 诸如甲苯、苯、乙基苯、二甲苯等等; 以及这些的混合物。甲苯特别适宜。

[0070] 然后分离有机相, 除去溶剂, 并将含有式 (VII) 化合物的残基从合适的溶剂结晶。

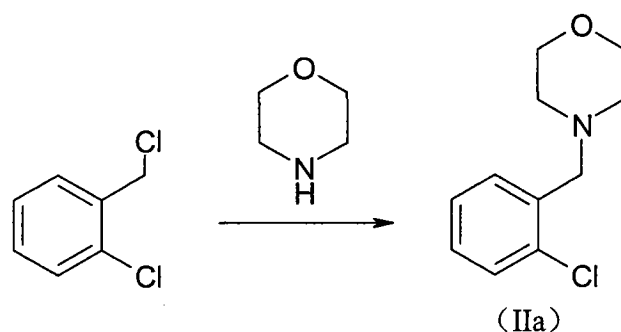
[0071] 合适的溶剂例如为醇, 诸如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等等; 烃, 诸如戊烷、己烷、庚烷等等; 芳族烃, 诸如甲苯、苯、乙基苯、二甲苯等等; 以及这些的混合物。甲醇特别适宜。

[0072] 特别有用的式 VII 化合物是 CLM0, 其中  $n = 0$ , R1 和 R5 是甲基。

[0073] 嗜球果伞素 (strobilurines) 是一种的杀真菌剂, 其会抑制呼吸系统的真菌。可由式 (VII) 化合物出发合成嗜球果伞素。已知的嗜球果伞素 (醚菌酯 Kresoxim-methyl 和醚菌胺 Dimoxystrobin) 可由 CLM0 分别通过与实例 7 和 8 各自所示的苯酚进行取代反应而合成。本领域普通技术人员根据本发明公开的内容可以容易地对这个合成进行变化。

[0074] 实例 1: 2-氯苄基吗啉 (IIa) 的合成 (非本发明的主题)

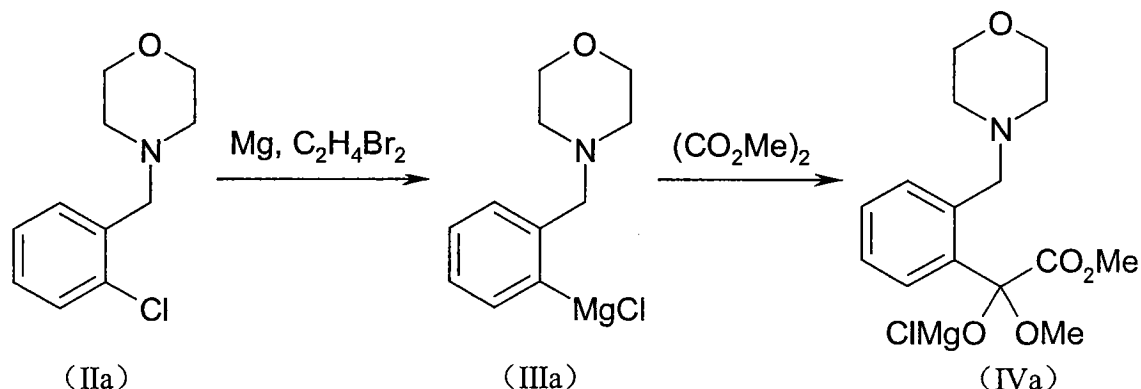
[0075]



[0076] 将 2-氯苄基氯 (1 当量, 200g) 溶于甲苯 (400ml) 中, 添加 15% 浓度 NaOH (1.3 当量, 430g) 和吗啉 (1.2 当量, 130g), 接着将混合物在沸腾下加热 16 小时。冷却至室温后, 分离各相, 将有机相用 200ml 水洗涤, 再次分离各相。随后, 通过共沸蒸馏干燥有机相, 然后在减压下完全除去溶剂。这样得到无色油状 2-(吗啉代甲基) 氯苯 (IIa) (260g, 产率: 98.9%)。

[0077] 实例 2: 式 (IIa) 化合物进行 Grignard 反应然后与草酸二甲基酯进行反应而合成邻-吗啉代甲基苄基乙醛酸甲酯甲基氯化镁缩醛 (IVa) (本发明的主题)

[0078]

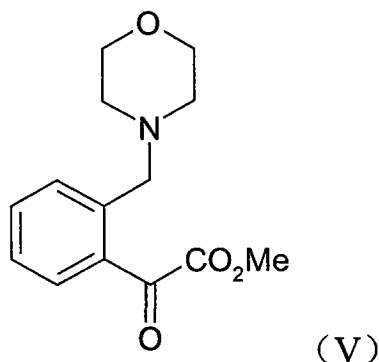


[0079] 将镁 (1.1 当量, 10.56g) 加入甲苯 (130ml) 和 THF (100ml) 的混合物中, 在搅拌的同时将混合物加热至 50℃。然后缓缓添加二溴乙烷 (0.1 当量, 7.52g), 并且在几分钟后观

察到强放热反应,出现剧烈泡沫。放热反应平息后,将混合物加热至沸腾(约 83°C),并保持该温度 5 分钟。沸腾时,滴加 2-(吗啉代甲基)氯苯(IIa)(1.0 当量,84.56g),耗时 5 分钟,并且将混合物保持在沸腾下。在 2-(吗啉代甲基)氯苯(IIa)的添加完成 15 分钟后(反应混合物的温度为约 90°C),添加 THF(30ml),然后使混合物的温度下降至约 86°C。在 2-(吗啉代甲基)氯苯(IIa)的添加完成 1 小时后,添加 THF(50ml),然后将反应容器的温度调节至 65°C 并将混合物保持在该温度下 12 小时。将所得式(IVa)化合物的棕色溶液通过 G3 玻璃料滤板(frit)过滤,然后在 50°C、减压下浓缩至 300ml。在接下来进行的溶剂交换中,添加两次甲苯(100ml),每次在 50°C、低压下蒸馏除去相同量的溶剂混合物。这样得到棕色粘稠油,将该油冷却至 0°C,然后在 1 小时内滴加到草酸二甲基酯(1.5 当量,70.80g)的甲苯(375ml)溶液(该溶液被冷却至 -5°C)中。添加完成后,将温度保持在 -5°C 下 2 小时,然后在 12 小时内使其升温至室温。将所得式(IVa)化合物的微黄色悬浮液用在下一个步骤(实例 3)中,而无需进一步处理。表征:IR :v = 3295、1641、1321cm<sup>-1</sup>。

[0080] 实例 3:邻-吗啉甲基苯基乙醛酸甲酯(V)(本发明的主题)

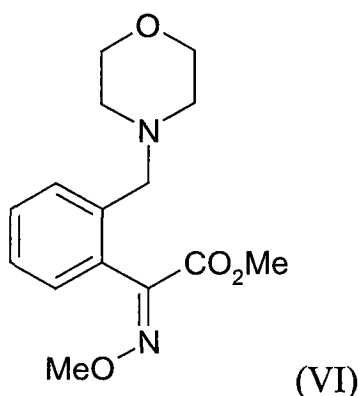
[0081]



[0082] 通过对式(IVa)化合物的悬浮液进行水性后处理可以分离出式(V)的化合物。表征:<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ = 2.38(t,4H),3.59(t,6H),3.88(s,3H),7.17-7.44(m,4H)。

[0083] 实例 4:2-(2-(吗啉代甲基苯基))-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯(VI)(本发明的主题)

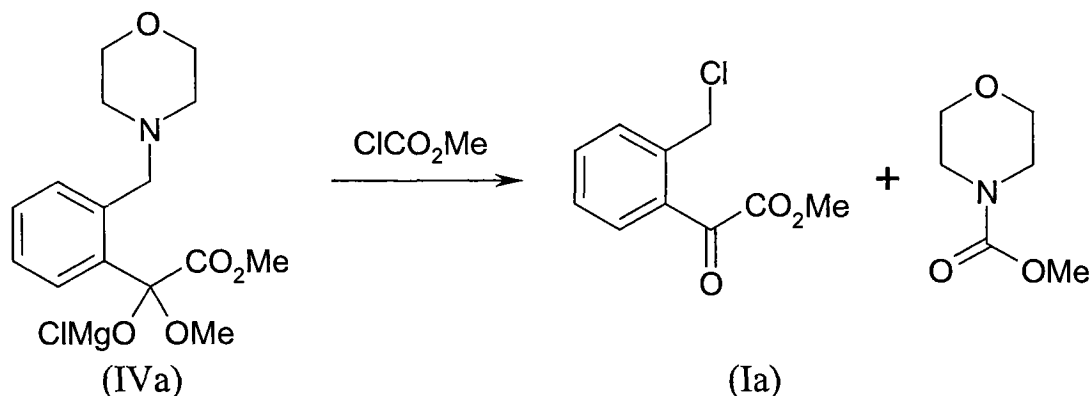
[0084]



[0085] 如 EP 0 254 426 和 EP 0 782 982 中所述,通过脎化式(V)化合物,可以分离出式(VI)化合物。表征:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ = 2.32-2.34(d,4H),3.56-3.59(m,4H),3.88(s,2H),3.90(s,3H),3.99(s,3H),7.12-7.33(m,4H)。

[0086] 实例 5:通过式(IVa)化合物与氯甲酸甲酯的反应而合成邻甲基苯基乙醛酸甲酯(Ia)(本发明的主题)

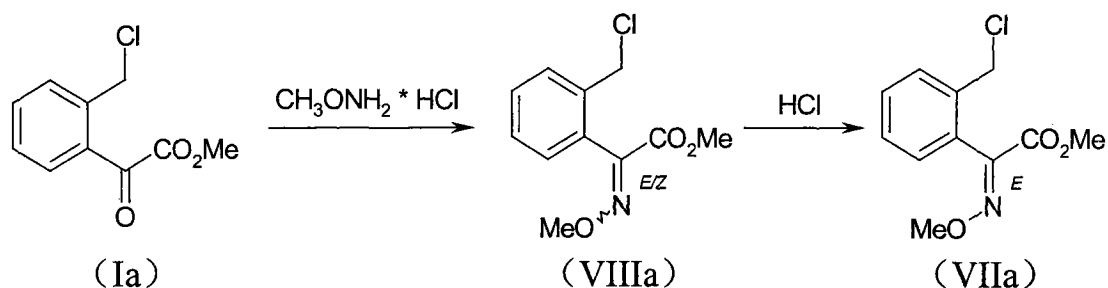
[0087]



[0088] 将氯甲酸甲酯 (2.0 当量, 相对于式 (IIa) 化合物, 76.8g) 加入实例 2 中所得式 (IVa) 化合物的甲苯悬浮液中。然后将混合物在密闭的反应容器 (高压釜) 中在 100℃ 下加热 2 小时, 观察到压力升高至 12bar。在反应混合物已被冷却至室温后, 将所得棕色悬浮液洗涤两次, 一次采用 100ml 浓 HCl, 一次采用 100ml 水, 然后使有机相在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 并在减压下除去溶剂。这样得到棕色油状邻氯甲基苯基乙醛酸甲酯 (Ia) (53.7g, 含量: 约 48% (NMR); 产率: 30.3% (由式 (IIa) 化合物出发))。

[0089] 实例 6: 式 (Ia) 化合物与甲氧基胺盐酸盐的反应 (非本发明的主题) 然后采用水性 HCl (E/Z)-异构化 (本发明的主题) 而合成 (E)-2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯 (VIIa)

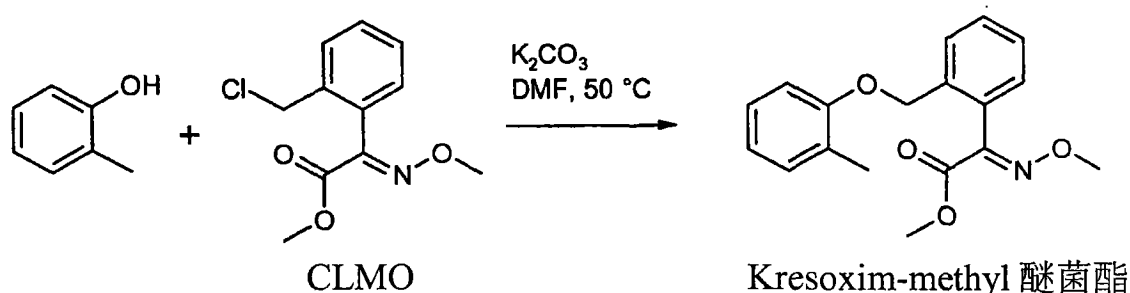
[0090]



[0091] 将实例 3 所得式 (Ia) 化合物的棕色油溶于甲醇 (100ml) 中, 然后添加甲氧基胺盐酸盐在 H<sub>2</sub>O 中的 30% 浓度溶液 (2.0 当量, 相对于式 (Ia) 化合物, 70.0g), 该溶液事先已被调节至 pH = 3.0, 接着将混合物在 55℃ 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却, 然后用甲苯 (100ml) 萃取两次。将含有式 (VIIIa) 化合物的合并有机相用浓盐酸 (20ml) 洗涤两次, 然后添加浓盐酸 (50ml), 接着将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。在反应混合物已被冷却至室温后, 分离各相, 将有机相用水 (50ml) 洗涤一次, 分离各相, 接着在减压下由溶剂中释放有机相。将油性残余物倒入甲醇 (30ml) 中, 然后在 -18℃ 下冷却 16 小时, 接着分离得到所得沉淀的 2-(2-氯甲基苯基)-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯 (VIIa) 晶体 (11.63g, 产率: 73%, E/Z 异构比: 约 99 : 1)。

[0092] 实例 7: 由 CLMO 合成 醚菌酯

[0093]



[0094] 在室温下,向邻-甲酚(2.0g,18mmol)和碳酸钾(6.0g,43mmol)在DMF(6mL)中的混合物中,添加CLMO在DMF中的溶液(45w/w%,9.7g,18mmol)。然后,将悬浮液加热至50℃同时搅拌64小时。随后添加水(100mL),将水相用乙酸乙酯(3×70mL)进行萃取。将合并的有机相用水(1×100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,然后真空蒸发挥发性化合物,从而得到桔红色油(5.4g,根据GC Kresoxim-methyl 醚菌酯为59面积%)。产物通过中压柱色谱纯化,其中使用硅石60,庚烷/乙酸乙酯(7/1)被用作洗脱液。合并含有产物的级分,然后将其真空干燥,从而得到白色固体状Kresoxim-methyl 醚菌酯(0.5g)。

[0095] GC:99面积% Kresoxim-methyl。

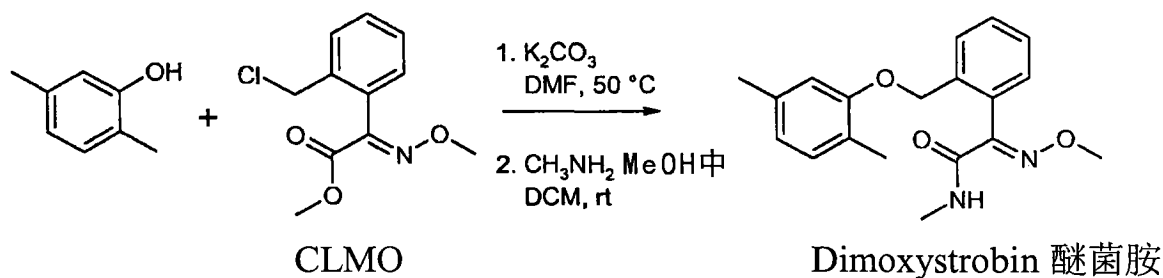
[0096] GC/MS:[M]<sup>+</sup>测试值(313)。

[0097] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.58(d,1H, J = 7.6Hz, H<sub>arom</sub>), 7.47-7.37(m,2H, H<sub>arom</sub>), 7.21(dd,1H, J<sub>1</sub> = 7.6Hz, J<sub>2</sub> = 1.2Hz, H<sub>arom</sub>), 7.12(m,2H, H<sub>arom</sub>), 6.85(m,1H, H<sub>arom</sub>), 6.77(d,1H, J = 8,4Hz), 4.95(s,2H, CH<sub>2</sub>), 4.01(s,3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.82(s,3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.25(s,3H, Ar-CH<sub>3</sub>)。

[0098] <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ = 163.3(C = O), 156.6, 149.4(C = N), 135.8, 130.8, 130.7, 129.7, 129.0, 128.6, 127.6, 127.0, 126.8, 120.7, 111.2(所有C<sub>arom</sub>), 68.1(CH<sub>2</sub>), 63.9(NOCH<sub>3</sub>), 53.0(COOCH<sub>3</sub>), 16.31(Ar-CH<sub>3</sub>)。

[0099] 实例8:由CLMO合成Dimoxystrobin 醚菌胺

[0100]



[0101] 在室温下,向2,5-二甲基苯酚(2.0g,16mmol)和碳酸钾(5.3g,38mmol)在DMF(6mL)中的混合物中,添加CLMO在DMF中的溶液(45w/w%,9.7g,18mmol)。然后,将悬浮液加热至50℃同时搅拌64小时。随后添加水(100mL),将水相用乙酸乙酯(3×70mL)进行萃取。将合并的有机相用水(1×100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,然后真空蒸发挥发性化合物,从而得到桔红色固体(5.3g,根据GC 63面积%“Kresoxim-dimethyl 醚菌酯”)。产物通过中压柱色谱纯化,其中使用硅石60,庚烷/乙酸乙酯(7/1)被用作洗脱液。合并含有产物的级分,然后将其真空干燥,从而得到白色固体状Kresoxim-dimethyl 醚菌酯(1.2g)。

[0102] GC:97面积% 醚菌酯。

[0103] GC/MS:[M]<sup>+</sup>测试值(327)。

[0104]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.59(d, 1H,  $J$  = 7.6Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46-7.35(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.20(dd, 1H,  $J_1$  = 7.4Hz,  $J_2$  = 1.2Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.00(d, 1H,  $J$  = 7.6Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.66(d, 1H,  $J$  = 7.2Hz), 6.58(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.92(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03(s, 3H,  $\text{NO-CH}_3$ ), 3.82(s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2.28(s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 2.25(s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ )。

[0105]  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 163.2(C = O), 156.4, 149.3(C = N), 136.4, 135.8, 130.7, 130.4, 129.6, 128.9, 128.6, 128.4, 127.5, 123.7, 121.1, 112.1(所有  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 67.9( $\text{CH}_2$ ), 63.8( $\text{NOCH}_3$ ), 52.9( $\text{COOCH}_3$ ), 21.4( $\text{Ar-CH}_3$ ), 15.8( $\text{Ar-CH}_3$ )。

[0106] 将“Kresoxim-dimethyl 醚菌酯”(1.0g, 3.1mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,然后将甲醇中的甲基胺(24w/w%, 2mL)加入该溶液中。将所得混合物在室温下搅拌。3小时后,再次添加甲醇中的甲基胺(24w/w%, 2mL),然后将该溶液在室温下搅拌整个周末。真空除去所有挥发性化合物,从而得到微黄色固体状产物 Dimoxystrobin 醚菌胺(0.73g, 73%)。

[0107] GC:98 面积% 醚菌酯。

[0108] GC/MS(EI): $[\text{M}]^+$  测试值(326)。