



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195558.9

[43]公开日 1998年8月19日

[11] 公开号 CN 1190962A

[22]申请日 96.5.13

[30]优先权

[32]95.5.26 [33]GB[31]9510750.4

[86]国际申请 PCT/GB96/01149 96.5.13

[87]国际公布 WO96/37483 英 96.11.28

[85]进入国家阶段日期 98.1.15

[71]申请人 普尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72]发明人 J·M·科克斯 P·D·J·皮尔森

A·M·科拉基维茨 R·B·慕雷

G·米歇尔 D·W·兰顿

R·M·艾利斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 谭明胜

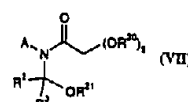
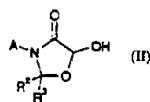
权利要求书 5 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的5-羟基-1,3-氧氮杂环戊-4-酮的制备方法

[57]摘要

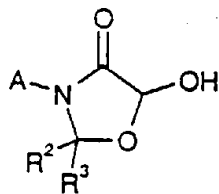
一种合成通式II化合物的方法,其中R²和R³彼此独立地是H或C₁-C₄烷基;A是芳香或杂环芳香环系,其选择性地被一个或多个选自卤素或C₁-C₁₀烷基、-O(C₁-C₁₀烷基)、-S(C₁-C₁₀烷基)、-SO(C₁-C₁₀烷基)或-SO₂(C₁-C₁₀烷基)、氰基、硝基、SCN、SiR^c₃(其中每个R^c独立地是C₁-C₄烷基或苯基)、COR⁷、CR⁷NOR⁸、NHOH、ONR⁷R⁸、SF₅、COOR⁷、SO₂NR⁷R⁸、OR⁹或NR¹⁰R¹¹的取代基取代,其中任何环氮原子或被季铵化或氧化;此外,基团A的任何两个取代基可结合以形成稠合5-或6-元饱和或部分饱和碳环或杂环,其中任何碳或季铵化的氮原子可被上述A中提到的任何基团取代或其中环碳原子可被氧化;R⁷和R⁸彼此独立地是H或C₁-C₁₀烷基;R⁹是H、C₁-C₁₀烷基、SO₂(C₁-C₁₀烷基)、CHO、CO(C₁-C₁₀烷基)、COO(C₁-C₁₀烷基)或CONR⁷R⁸;R¹⁰和R¹¹彼此独立地是H、C₁-C₁₀烷基、O(C₁-C₁₀烷基)、SO₂(C₁-C₁₀烷基)、CHO、CO(C₁-C₁₀烷基)、COO(C₁-C₁₀烷基)或CONR⁷R⁸;基团A中的任何烷基可选择性地被卤素(即氯、溴、氟或碘)、羟基、SO₂NR^aR^b(R^a和R^b独立地是H、C₁-C₆烷基)、氰基、硝基、氨基、单-和二烷基氨基,其中烷基含有1—6个或更多碳原子、酰氨基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基亚硫酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、羧基、羧酰氨基,其中连接于N原子的基团可以是H或选择性地被卤素取代的低级烷基;烷氧羰基,其中烷氧

基可含有1—6个或更多碳原子,或芳基,例如苯基取代;该方法包括环化如下通式VII化合物,其中A、R²和R³如通式II中定义,R²⁰是H、苄基或被至多达5个选自卤素、C₁-C₆烷基、O(C₁-C₆烷基)或硝基的取代基取代的苄基,和R²¹是C₁-C₈烷基、苄基或被至多达5个上述用于R²⁰的取代基取代的苄基。



权 利 要 求 书

1.合成通式 II 化合物的方法:



II

其中:

R^2 和 R^3 彼此独立地是 H 或 C_1-C_4 烷基;

- 10 A 是芳香或杂环芳香环系, 其选择性地被一个或多个选自卤素或 C_1-C_{10} 烷基、 $-O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-S(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-SO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、氰基、硝基、SCN、 SiR^c_3 (其中每个 R^c 独立地是 C_1-C_4 烷基或苯基)、 COR^7 、 CR^7NOR^8 、 $NHOH$ 、 ONR^7R^8 、 SF_5 、 $COOR^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 OR^9 或 $NR^{10}R^{11}$ 的取代基取代, 其中任何环氮
- 15 原子或被季铵化或氧化;

此外, 基团 A 的任何两个取代基可结合以形成稠合 5-或 6-元饱和或部分饱和碳环或杂环, 其中任何碳或季铵化的氮原子可被上述 A 中提到的任何基团取代或其中环碳原子可被氧化;

R^7 和 R^8 彼此独立地是 H 或 C_1-C_{10} 烷基;

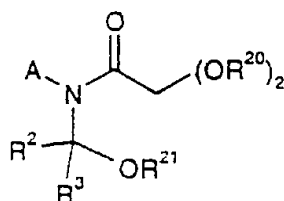
- 20 R^9 是 H、 C_1-C_{10} 烷基、 $SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、 CHO 、 $CO(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $COO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $CONR^7R^8$;

R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地是 H、 C_1-C_{10} 烷基、 $O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、 CHO 、 $CO(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $COO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $CONR^7R^8$;

- 25 基团 A 中的任何烷基可选择性地被卤素(即氯、溴、氟或碘)、羟基、 $SO_2NR^aR^b$ (R^a 和 R^b 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基)、氰基、硝基、氨基、单-和二烷基氨基, 其中烷基含有 1-6 个或更多碳原子、酰氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、羧基、羧酰氨基, 其中连接于 N 原子的基团可以是 H 或
- 30 选择性地被卤素取代的低级烷基; 烷氧羰基, 其中烷氧基可含有 1-6 个或更多碳原子, 或芳基, 例如苯基取代; 该方法包括环化如下通式 VII

化合物:

5



VII

其中 A、 R^2 和 R^3 如通式 II 中定义, R^{20} 是 H、苄基或被至多达 5 个选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 或硝基的取代基取代的苄基, 和 R^{21} 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、苄基或被至多达 5 个上述用于 R^{20} 的取代基取代的苄基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R^{20} 是苄基或取代的苄基, 其中环化过程通过在酸, 例如三氟乙酸存在下, 用钨催化剂进行氢化实现。

3. 权利要求 2 的方法, 其中 R^{21} 是苄基或取代的苄基。

15

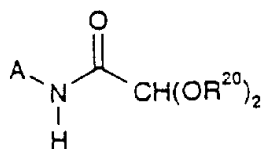
4. 权利要求 1 的方法, 其中 R^{20} 是 H, 其中环化通过与酸反应进行。

5. 权利要求 4 的方法, 其中环化过程在有机溶剂中使用气态氯化氢进行。

6. 权利要求 4 或 5 的方法, 其中 R^{21} 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。

7. 权利要求 1-6 中任何一项的方法, 其中通式 VII 化合物可由如下

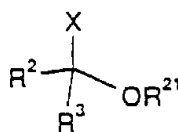
20 通式 VIII 化合物:



25

VIII

其中 A 和 R^{20} 如上定义, 通过与如下式 IX 化合物反应制备:

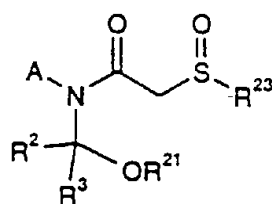


30

IX

其中 X 是离去基团, 例如卤素, 尤其是氯, R^2 、 R^3 和 R^{21} 是如上定义的, 上述反应在混合的含水/有机溶剂, 例如水/二氯甲烷中, 在碱, 例如氢氧化钠和相转移催化剂, 例如碘化四丁基铵存在下进行。

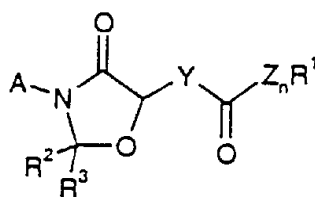
8. 根据权利要求 1-6 的任何一项的方法, 其中通式 VII 化合物由如下通式 XII 化合物通过两步法合成:



XII

其中 A 如上述通式 I 中所定义, 和 R^{23} 是 C_1 - C_6 烷基、苄基或芳基, 例如苯基, 其任何一个可选择性地被上述 R^{20} 的取代基取代; 在两步法中, 化合物首先用强酸, 例如盐酸或酰基化剂, 例如三氟乙酐处理, 然后与弱碱一起加热。

9. 制备通式 I 的化合物的方法:



I

其中 A、 R^2 和 R^3 如通式 II 中所定义;

Z 是 O、S 或 NR^4 ;

R^4 是 H 或 C_1 - C_4 烷基;

n 是 0 或 1;

Y 是 O、S 或 NR^6 ;

R^6 是 H、CHO 或 C_1 - C_{10} 烃基, 它可被至多达两个选自 OR^{16} 、 COR^{16} 、 COOR^{16} 、 OCOR^{16} 、CN、卤素、 $\text{S(O)}_p\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 NO_2 、 $\text{NR}^{16}\text{COR}^{17}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 或杂环基的取代基

取代;

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 彼此独立地是 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

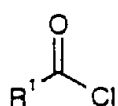
p 是 0、1 或 2;

此外:

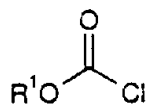
- 5 当 Y 是 NR^6 和或 Z 是 NR^4 或 n 是 0 时, R^6 和 Z 或 R^1 的取代基可一起形成由式 $-Q^1-Q^2-$ 或 $-Q^1-Q^2-Q^3-$ 表示的桥, 其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 彼此独立地表示 $CR^{12}R^{13}$ 、 $=CR^{12}$ 、 CO 、 NR^{14} 、 $=N$ 、 O 或 S ;

每个 R^{12} 和 R^{13} 彼此独立地表示 H、 C_1 - C_4 烷基、 OH 或卤素; R^{14} 表示 H 或 C_1 - C_4 烷基;

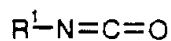
- 10 R^1 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基或含有 3-8 个环原子的杂环基, 它们可选择性地被卤素(即氯、溴、氟或碘)、羟基、 $SO_2NR^aR^b$ (R^a 和 R^b 独立地是 H 或 C_1 - C_6 烷基)、 SiR^c_3 (其中每个 R^c 独立地是 C_1 - C_4 烷基或苯基)、氰基、硝基、氨基、单-和二烷基氨基, 其中烷基含有 1-6 个或更多碳原子、酰氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亚硫酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、羧基、羧酰氨基, 其中连接于 N 原子的基团可以是 H 或选择性地取代的低级烷基; 烷氧羰基, 其中烷氧基可含有 1-6 个或更多碳原子, 或芳基, 例如苯基取代;
- 15 该方法包括通过如权利要求 1-8 的任何一项的方法制备通式 II 化合物, 和通过任何合适的方法将通式 II 的化合物转化为通式 I 化合物。
- 20 10. 权利要求 9 的方法, 其中通式 II 化合物与如下通式 XVI、XVII、XVIII、XIX 或 XX 化合物反应转化成其中 Y 是 O 的通式 I 化合物:



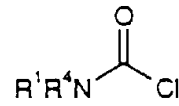
XVI



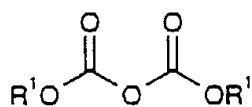
XVII



XVIII



XIX

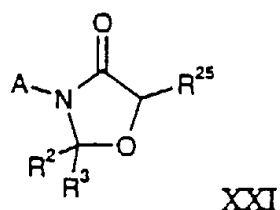


XX.

11. 权利要求 9 的方法，其中通式 II 化合物根据需要通过甲磺酰氯或甲苯磺酰氯反应转化为如下通式 XXI 的化合物：

5

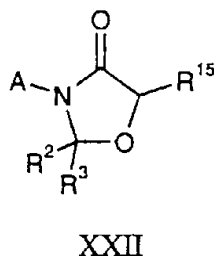
10



其中 R^2 和 R^3 如上述通式 II 中所定义， R^{25} 是氯、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基；

15 通式 XXI 化合物通过与氨或式 NH_2R^6 的胺反应转化为如下通式 XXII 化合物：

20



其中 R^2 和 R^3 如上述通式 I 中所定义， R^{15} 是 NHR^6 ，其中 R^6 如通式 I 中所定义；和

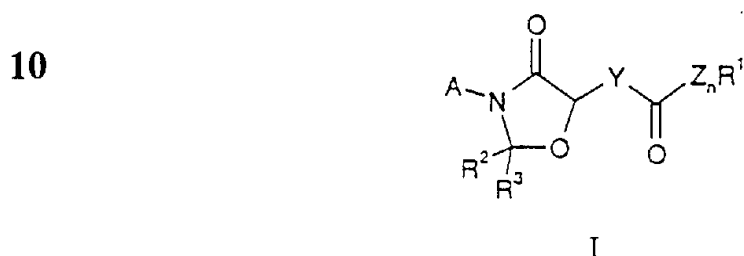
25 通式 XXII 化合物与如上定义通式 XVI、XVII、XVIII、XIX 或 XX 化合物反应得到其中 Y 是 NR^6 的通式 I 化合物。

说明书

取代的 5-羟基-1,3-氧氮杂环戊-4-酮 的制备方法

5 本发明涉及制备 1,3-氧氮杂环戊酮化合物的方法。本发明尤其涉及用作合成农业化学品，例如除草剂的中间体的化合物的制备方法。

WO-A-9413652 和 UK 专利申请 № 9501158 均涉及除草剂，包括了通式 I 的化合物：



15 其中

Z 是 O、S 或 NR^4 ；

R^4 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

n 是 0 或 1；

Y 是 O、S 或 NR^6 ；

20 R^6 是 H、CHO 或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烃基，它可被多达两个选自 OR^{16} 、 COR^{16} 、 COOR^{16} 、 OCOR^{16} 、CN、卤素、 $\text{S(O)}_p\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 NO_2 、 $\text{NR}^{16}\text{COR}^{17}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 或杂环基的取代基取代； R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 彼此独立地是 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烃基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烃基；

25 p 是 0、1 或 2；

此外：

当 Y 是 NR^6 和或 Z 是 NR^4 或 n 是 0 时， R^6 和 Z 或 R^1 的取代基可一起形成由式 $-\text{Q}^1\text{-Q}^2\text{-}$ 或 $-\text{Q}^1\text{-Q}^2\text{-Q}^3\text{-}$ 表示的桥，其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 彼此独立地表示 $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $=\text{CR}^{12}$ 、CO、 NR^{14} 、 $=\text{N}$ 、O 或 S；

30 每个 R^{12} 和 R^{13} 彼此独立地表示 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、OH 或卤素； R^{14} 表示 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R^1 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基或含有 3-8 个环原子的杂环基, 它们可选择性地被卤素(即氯、溴、氟或碘)、羟基、 $SO_2NR^aR^b$ (R^a 和 R^b 独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基)、 SiR^c_3 (其中每个 R^c 独立地是 C_1-C_4 烷基或苯基)、氰基、硝基、氨基、单-和二烷基氨基, 其中烷基含有 1-6 个或更多碳原子、酰氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、羧基、羧酰氨基, 其中连接于 N 原子的基团可以是 H 或选择性地取代的低级烷基; 烷氧羰基, 其中烷氧基可含有 1-6 个或更多碳原子, 或芳基, 例如苯基取代;

R^2 和 R^3 彼此独立地是 H 或 C_1-C_4 烷基;

- 10 A 是芳香或杂环芳香环系, 其选择性地被一个或多个选自卤素或 C_1-C_{10} 烷基、 $-O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-S(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-SO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、氰基、硝基、SCN、 SiR^c_3 (其中每个 R^c 独立地是 C_1-C_4 烷基或苯基)、 COR^7 、 CR^7NOR^8 、 $NHOH$ 、 ONR^7R^8 、 SF_5 、 $COOR^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 OR^9 或 $NR^{10}R^{11}$ 的取代基取代, 其中任何环氮
- 15 原子或被季铵化或氧化;

此外, 基团 A 的任何两个取代基可结合以形成稠合 5-或 6 元饱和或部分饱和碳环或杂环, 其中任何碳或季铵化的氮原子可被上述 A 中提到的任何基团取代或其中环碳原子可被氧化;

R^7 和 R^8 彼此独立地是 H 或 C_1-C_{10} 烷基;

- 20 R^9 是 H、 C_1-C_{10} 烷基、 $SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、 CHO 、 $CO(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $COO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $CONR^7R^8$;

R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地是 H、 C_1-C_{10} 烷基、 $O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、 CHO 、 $CO(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $COO(C_1-C_{10}$ 烷基)或 $CONR^7R^8$;

- 25 基团 A 中的任何烷基可选择性地被卤素(即氯、溴、氟或碘)、羟基、 $SO_2NR^aR^b$ (R^a 和 R^b 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基)、氰基、硝基、氨基、单-和二烷基氨基, 其中烷基含有 1-6 个或更多碳原子、酰氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、羧基、羧酰氨基, 其中连接于 N 原子的基团可以是 H 或
- 30 选择性地被卤素取代的低级烷基; 烷氧羰基, 其中烷氧基可含有 1-6 个或更多碳原子, 或芳基, 例如苯基取代。

在如下定义中, 术语“ C_1-C_{10} 烷基”, 无论是其本身或作为较大基

团, 例如 C_1-C_{10} 烃氧基的部分, 指的是至多达 10 个碳原子的烃基。该烃基的亚类包括至多达 4 个或至多达 6 个碳原子的烃基。术语“烃基”指的是包括在其范围内的脂族、环脂族和芳香烃基和它们的组合。因此它包括, 例如烷基、烯基、和炔基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基和环己基, 金刚基和苯基。

在如下定义中, 术语“杂环基”指的是包括芳香或非芳基团。杂芳基的实例包括吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、异咪唑基和噻唑基, 非芳香基团包括部分和完全饱和的上述基团的变体。

术语“ C_1-C_6 烷基”指的是含有 1-6 个碳原子的完全饱和的直链或支链烃基链。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和正己基。术语例如“烷氧基”、“环烷基”、“烷硫基”、“烷基磺酰基”、“烷基亚磺酰基”和“卤代烷基”应有相应解释。

术语“ C_2-C_6 烯基”指的是含有 2-6 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基链。实例包括乙烯基、2-丙烯基和 2-己烯基。术语, 例如环烯基、烯氧基和卤代烯基应有相应解释。

术语“ C_2-C_6 炔基”指的是含有 2-6 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基链。实例包括乙炔基、2-丙炔基和 2-己炔基。术语, 例如环炔基、炔氧基和卤代炔基应有相应解释。

上述小类包括含有至多达 4 个或至多达 2 个碳原子的烷基、烯基或炔基。

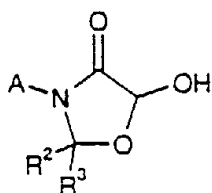
在本说明书的内容中, 术语“芳基”和“芳香环系”指的是可以是单-、双-或三环的环系。该环系的实例包括苯基、萘基、蒽基或菲基。在环中的氮原子可被季铵化或氧化。

在本说明书的内容中, 术语“杂芳基”指的是含有至少一个杂原子和由单环或两个或多个稠合环组成的芳香环系。优选单环将含有至多达 4 个, 双环含有至多达 5 个杂原子, 它们优选选自氮、氧和硫。这些基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、1,2,3,4-噻三唑基、1,2,3,5-噻三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-

三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、
 苯并噻吩基、苯并异噻吩基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、
 苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、
 异喹啉基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、1,3-二氮杂萘基、喹喔
 5 啉基、1,5-二氮杂萘基、苯并三嗪基、嘌呤基、喋啶基和中氮茛基。

在本发明的内容中，术语“稠合饱和或部分饱和碳环或杂环”指的是稠合环系，其中 5-或 6-元碳环或杂环环系与苯环稠合。该环系的实例包括苯并咪唑基、苯并噁唑基和苯并间二氧杂环戊烯基。

WO-A-9413652 公开了制备这类化合物的各种合成方法。例如，通
 10 式 I 的化合物可由如下通式 II 的化合物制备：

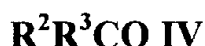


II

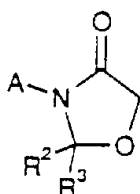
其中 A、R² 和 R³ 如通式 I 中定义。

现有技术文献建议通式 II 化合物可通过如下反应制备，使如下通式
 III: A-NH₂ III

20 其中 A 如通式 I 中所定义，与如下通式 IV 化合物：



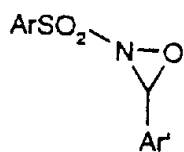
其中 R² 和 R³ 如通式 I 中定义；和乙醇酸反应得到如下通式 V 化合
 物：



V

30 其中 A、R² 和 R³ 如通式 I 中定义。通式 V 化合物可随后首先与强碱反应，然后与如下式 VI 化合物反应转化为通式 II 化合物：

5



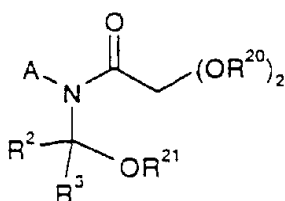
VI

其中 Ar 是例如对甲苯基和 Ar' 是苯基。

然而，用于制备通式 I 化合物的该方法并不总是方便的，因为，尽管通式 II 化合物向通式 I 化合物的转化是相对有效和高收率的，但通式
10 III 和 IV 化合物和乙醇酸之间的反应通常是低收率的，将难以用于工业规模。通式 V 和 VI 化合物之间的反应也不特别适合于大规模应用。

因此，为有效地大规模生产通式 I 化合物，需要一种制备通式 II 的中间体的改进方法。

因此，在本发明的第一方面，其提供了合成如上定义的通式 II 化合
15 物的方法，该方法包括环化如下通式 VII 化合物：



VII

20

其中 A、R² 和 R³ 如通式 I 中定义，R²⁰ 是 H、苄基或被至多达 5 个选自卤素、C₁-C₆ 烷基、O(C₁-C₆ 烷基)或硝基的取代基取代的苄基，
25 和 R²¹ 是 C₁-C₈ 烷基、苄基或被至多达 5 个上述用于 R²⁰ 的取代基取代的苄基。

当 R²⁰ 是苄基或取代的苄基时，环化可通过还原实现，尤其合适的还原方法是氢化。氢化可在催化剂上，合适地在钨催化剂上，在酸例如三氟乙酸存在下进行。溶剂包括用于标准氢化反应的那些溶剂，例如低级醇(例如甲醇或乙醇)或卤代低级烃(例如二氯甲烷)。对于任何特定的反
30 应，为确定最佳的溶剂，需要进行一些实验，但这对于本领域技术人员来说只是常规的。当 R²⁰ 是苄基或取代的苄基时，R²¹ 优选也是苄基或取代的苄基，最优选与 R²⁰ 相同。

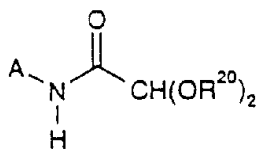
某些取代的苄基可在其它条件下除去；甲氧基苄基可通过用酸，例如三氟乙酸处理除去，或通过氧化方法，例如使用浓硝酸铵或二氯或二氟基醌除去；o-硝基苄基可通过光解作用除去。

5 另一方面，当 R^{20} 是 H 时，环化可通过与酸，例如盐酸，尤其是气态氯化氢在有机溶剂，例如 1,4-二噁烷中反应进行。当 R^{20} 是 H 时， R^{21} 优选是 C_1-C_8 烷基。

通式 VII 化合物的环化以高的收率得到通式 II 化合物，并且相对便宜和简单进行。

通式 VII 化合物可由如下通式 VIII 化合物：

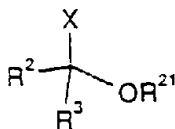
10



VIII

15

其中 A 和 R^{20} 如上定义，通过与如下式 IX 化合物反应制备：



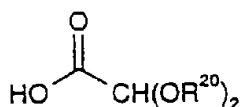
20

IX

25 其中 X 是离去基团，例如卤素，尤其是氯， R^2 、 R^3 和 R^{21} 是如上定义的。为得到最佳结果，反应可在混合的含水/有机溶剂，例如水/二氯甲烷中，在碱，例如氢氧化钠，和相转移催化剂，例如碘化四丁基铵存在下进行。通式 IX 化合物易于得到或可由现有技术中已知的方法制备。

通式 VIII 的化合物可由通式 III 化合物通过与如下通式 X 化合物反应制备：

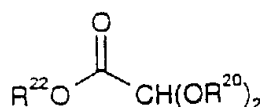
30



X

其中 R^{20} 如上述通式 VII 中所定义。在与通式 III 化合物反应之前，通式 X 化合物可通过使用氯化剂，例如草酰氯，在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 存在下转化成酰氯。反应可在有机溶剂，优选氯代溶剂，例如二氯甲烷中进行。另外，通式 VIII 化合物可通过在溶液中在二环己基碳化二亚胺 (DCC) 存在下使式 III 化合物与式 X 化合物反应制备。DCC 被转化为二环己基脲，其易于从反应混合物中分离，由反应溶液中回收产物 (VIII)。合适的用于该方法的溶剂包括氯代烃 (例如，二氯甲烷) 和醚 (例如，乙醚)。

通式 X 的羧酸可由如下通式 XI 的酯通过已知方法，例如用含水碳酸钾在溶剂，例如四氢呋喃 (THF) 中处理制备：

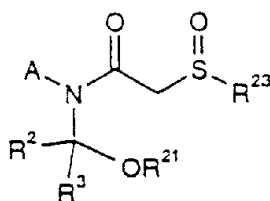


XI

其中 R^{20} 是如上定义的，和 R^{22} 是 H、苄基或被至多达五个的选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $O(C_1-C_6$ 烷基) 或硝基的取代基取代的苄基。

通式 XI 的酯可由二氯乙酸通过与通式 $R^{20}OH$ 的醇，其中 R^{20} 如通式 VII 中所定义，和其相应的碱金属醇盐的混合物反应制备。反应通常在合适的醇中进行，反应的所有原料是容易得到的。

上述路径尤其适合于制备其中 R^{20} 是苄基或取代的苄基的通式 VII 化合物。其中 R^{20} 是氢的化合物优选由如下通式 XII 化合物通过两步法合成：



XII

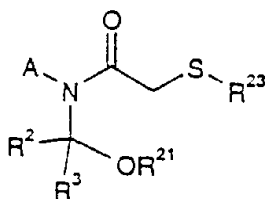
其中 A、 R^2 和 R^3 如上述通式 I 中所定义， R^{21} 如上定义和 R^{23} 是 C_1-C_6 烷基、苄基或芳基，例如苯基，其任何一个可选择性地被上述 R^{20}

的取代基取代；在两步法中，化合物首先用强酸或酰基化剂处理，然后与弱碱一起加热。使用的试剂可以是盐酸，通常为约 2M 浓度，或优选地在有机溶剂，例如四氢呋喃(THF)中的三氯乙酸酐。反应可在约 5-40 °C 下，更常见的在约 15-25 °C 下进行。在第二步中，反应混合物用碱，通常为弱碱，例如碳酸氢钠中和。在将混合物加热至溶剂的回流温度之前，碱可在约 15-25 °C 的温度下加入反应混合物中。

在某些情况下，用强酸处理通式 XII 化合物将制备通式 II 化合物，而不分离通式 VII 的中间体。然而，尤其在其中基团 A 有吸电子取代基，例如三氟甲基的情况下，这可导致副反应，例如酸性水解的问题，因而降低了所需的通式 II 产物的收率。因此，优选在柔和的条件下，例如使用在无溶剂中的气体氯化氢，因为这确保收率明显较高。

通式 XII 化合物可通常使用，例如氧化剂，例如高碘酸钠氧化如下通式 XIII 化合物制备：

15

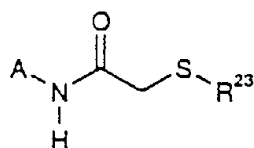


XIII

其中 A、R²¹ 和 R²³ 是如上定义的。反应可在极性溶剂，例如水和醇，例如甲醇或乙醇，的混合物中，在 0-100 °C 的温度下进行。通常，在使反应温度温热至约 15-25 °C 之前，高碘酸盐在冷却至 0-10 °C 下加入通式 XIII 化合物中。

通式 XIII 化合物可由如下通式 XIV 化合物通过与如上定义通式 IX 化合物反应制备：

30

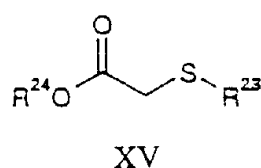


XIV

其中 A 和 R²³ 是如上定义的。反应需要碱性条件，这可通过例如含

水氢氧化钠提供，氢氧化钠可与有机溶剂，例如二氯甲烷混合。在这种情况下，还可存在相转移催化剂，例如氯化苄基三乙基铵。反应可在约 10-30 °C，优选在约 20 °C 下进行。

5 通式 XIV 化合物可通过使通式 III 化合物与如下通式 XV 化合物反应制备：



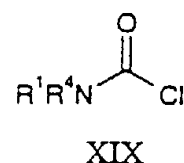
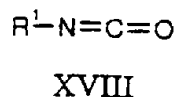
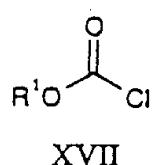
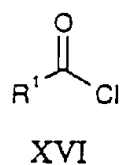
10

其中 R^{23} 是如上定义的， R^{24} 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。反应可在有机溶剂，例如二甲基亚砜(DMSO)中，在碱，例如氢氧化钠存在下进行。优选的反应温度为 10-30 °C，通常约 20 °C。通式 III 和 XV 化合物是易于得到的或可由熟练化学家使用现有技术的已知方法制备。

15 一旦通过本发明的方法得到，通式 II 化合物可以各种方法转化为通式 I 的除草剂。

因此，在第二方面，本发明提供了制备如上定义的通式 I 化合物的方法，该方法包括通过本发明的第一方面的方法合成通式 II 化合物，随后通过合适的方法转化通式 II 化合物为通式 I 化合物。

20 在一种方法中，通式 II 化合物可与如下通式 XVI、XVII、XVIII 或 XIX 化合物反应：



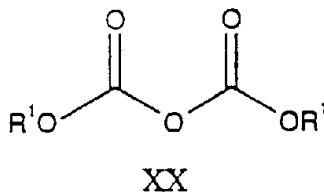
25

其中 R^1 如上述通式 I 中所定义；分别得到其中 Y 是 O 和其中 n 是 0，Z 是 O，Z 是 NH 和 Z 是 NR^4 的通式 I 化合物。

同样，通式 II 化合物可与如下通式 XX 化合物反应：

30

5

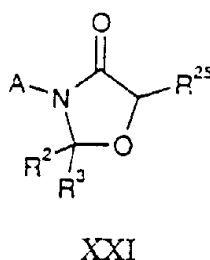


其中 R^1 如上述通式 I 中所定义, 这将得到其中 Y 和 Z 均是 O 的通式 I 化合物。

- 10 反应可在有机溶剂, 例如二氯甲烷中进行。当使化合物与通式 XVIII 的异氰酸酯反应时, 在反应混合物中包含催化量的三氯化硼醚合物将是有利的。

通式 II 化合物可转化为如下通式 XXI 的化合物:

15



20

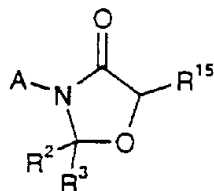
其中 R^2 和 R^3 如上述通式 I 中所定义, R^{25} 是氯、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基, 其中 R^{25} 是甲烷或甲苯磺酰氧基的化合物可根据需要通过甲磺酰氯或甲苯磺酰氯反应制备, 虽然在某些情况下, 会得到其中 R^{25} 是氯的化合物, 尤其在与甲磺酰氯的反应中。反应可在 0-30 °C, 通常在约 5 °C 的温度下, 在有机溶剂, 例如二氯甲烷中在碱, 例如三乙胺存在下进行。

25

通式 XXI 化合物可通过与氨或式 NH_2R^6 的胺反应转化为如下通式 XXII 化合物:

30

5



XXII

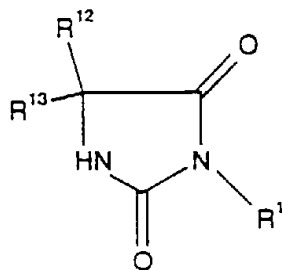
其中 R^2 和 R^3 如上述通式 I 中所定义, R^{15} 是 NHR^6 , 其中 R^6 如通式 I 中所定义. 反应可在 $0-80\text{ }^\circ\text{C}$, 优选 $0-50\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下进行. 通常的情况是, 反应在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 开始, 然后在大多数反应物转化为产物后使之温热至室温. 反应通常在有机溶剂中, 尤其在醚, 例如乙醚或四氢呋喃(THF)中进行.

通式 XXII 化合物可通过与通式 XVI、XVII、XVIII 或 XIX 化合物反应, 使用如上所述用于通式 II 化合物转化为通式 I 化合物的反应条件, 转化为其中 Y 是 NR^6 的通式 I 化合物.

通式 I 化合物还可转化为通式 I 的其它化合物. 例如其中 Y 是 NR^6 和 Z 是 NR^4 和 R^4 和 R^6 形成桥的通式 I 的桥化合物可通过各种方法合成.

其中桥为式 $-Q^1-C(=O)-$ 的化合物可由其中 Z 是 NH 和 Y 是 $N-Q^1-C(=O)-L$ 的通式 I 化合物合成, 其中 L 是离去基团, 例如甲氧基、乙氧基、氯和 Q^1 是如上定义的. 反应优选在强碱, 例如氢氧化钠存在下, 合适地在溶剂, 例如 THF 中进行. 通常反应温度为 $0-80\text{ }^\circ\text{C}$, 优选为室温. 它们还可由其中 R^{21} 是离去基团, 例如碘或溴的通式 II 化合物通过与如下通式 XXIII 的咪唑啉二酮反应合成:

25



XXIII

30

其中每个 R^{12} 和 R^{13} 独立地表示 H 或 C_1-C_4 烷基. 在有机溶剂, 例

如 N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃中, 在强碱, 例如氢化钠存在下进行。

其中桥由式 $-C(=O)-C(=O)-$ 或 $-C(=O)Q^2-C(=O)-$ 表示的化合物可由其中 Y 和 Z 均是 NH 的通式 I 化合物通过与式 $LC(=O)-C(=O)L$ 或 $LC(=O)Q^2-C(=O)L$ 的化合物反应合成, 其中 Q^2 和 L 是如上定义的。
5 反应可在有机溶剂, 例如甲苯中, 在 30-120 °C 温度下进行。通常反应在约 80 °C 的温度下进行。

其中桥由式 $-HC=CH-$ 表示的化合物可由其中 Z 是 NH 和 Y 是 NCH_2CHL_2 的通式 I 化合物制备, 其中 L 是如上定义的离去基团。反应可在溶剂, 例如 THF 中在通过存在含水无机酸, 例如盐酸提供的酸性条件下进行。
10

其中桥是由式 $-CH=CH-$ 表示的通式 I 化合物可通过还原, 例如在钯或铂催化剂存在下的氢化转化为其中桥由 CH_2-CH_2 表示的通式 I 化合物。催化氢化可在溶剂, 例如乙酸乙酯中进行。反应通常以可接受的速率在室温和 1-5 巴的压力下进行。

其中桥由式 $-C(=O)CH_2-$ 表示的化合物可由其中 Y 和 Z 均是 NH 的通式 I 化合物通过与 $CHO-CHO$ 反应合成。反应可在通过存在催化量的例如对甲苯磺酸提供的酸性条件下进行。合适的反应溶剂的实例是甲苯, 反应优选在 Dean 和 Stark 条件下在约 80-120 °C, 通常在 110 °C 下进行。类似的反应条件也可用于合成其中桥由式 $-CH_2-OCH_2-$ 表示的通式 I 化合物。然而, 在这种情况下, 三聚甲醛用于代替 $CHO-CHO$ 。该
15 特定反应对于本领域技术人员来说可适用于合成其它桥化合物。
20

本发明将用如下实施例更详细地说明。

实施例 1

5-叔丁氧基氨基甲酰氧基-3-(3-三氟甲基苯基)-1,3-氧氮杂环戊-4-酮

25 步骤 1 二苄氧基乙酸苄基酯的制备

将二氯乙酸(12.89g)在苄醇(50ml)中的溶液加入由在苄醇(150ml)中的氢化钠(13.53g, 55 % 悬浮于矿物油)得到的苄醇钠溶液中。将得到的混合物在 190 °C 加热 4 小时, 然后在减压下蒸馏出溶剂。残余物用乙醚研制, 通过过滤除去固体, 在盐酸(2N)和乙醚之间分配。提取物用硫酸
30 镁干燥, 减压蒸发。残余物用硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷作洗脱剂, 得到二苄氧基乙酸苄基酯(12.50g), 无色油状物。用更极性溶剂没有洗脱出所期望的相应的酸。

NMR (CDCl₃): δ 4.7(4H,dd), 5.1(1H,s), 5.2(2H,s), 7.3(15H,m). MS: M⁺ 362.

- 5 注意: 当残余物用乙醚研制时, 其显示某些酯产物可能损失; 由于生成酯而不是酸, 应改进加工步骤。

步骤 2 二苄氧基乙酸的制备

- 10 将水(20ml)和碳酸钾(10.64g)加入二苄氧基乙酸苄基酯(11.15g, 如上述步骤 1 中所述制备)在四氢呋喃(80ml)中的溶液中, 将混合物回流加热 24 小时。将其冷却, 倾入水中, 用乙醚萃取, 用浓盐酸酸化再用乙醚提取。酸性溶液的提取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压蒸发得到标题化合物(8.12g), 用于步骤 3 的粗产物。

NMR (CDCl₃): δ 4.7(4H,m), 5.1(1H,bs), 7.3(10H,m), 9.2(1H,bs).

- 15 步骤 3 2,2-二苄氧基-N-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺的制备

- 20 将二苄氧基乙酸(4.0g, 如上述步骤 2 中所述制备)在二氯甲烷(40ml)中的搅拌溶液冷却至 0 °C, 依次滴加 4-N,N-二甲基甲酰胺(100mg)和草酰氯(2.0g)处理。在 30 分钟后, 加入吡啶(3.52g)、3-三氟甲基苯胺(2.64g)和 4-二甲基氨基吡啶(100mg)。将混合物在 0 °C 下再搅拌 30 分钟, 然后温热至室温。在 3 小时后, 将其倾入水中, 用乙酸乙酯提取, 提取物依次用稀盐酸、水、含水碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在用硫酸镁干燥后, 减压蒸发提取物得到标题化合物(5.62g), 橙色胶状物, 纯度足以用于步骤 4。

- 25 NMR (CDCl₃): δ 4.7(4H,dd), 5.1(1H,s), 7.3(12H,m), 7.8(1H,dd), 7.85(1H,s), 8.5(1H,bs).

步骤 4 2,2-二苄氧基-N-苄氧基甲基-N-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺的制备

- 30 将 2,2-二苄氧基-N-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺(4.75g, 如步骤 3 中所述制备)、苄基氯甲基醚(1.79g)和碘化四丁基铵(100mg)依次加入剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(100ml,50%)和二氯甲烷(100ml)的混合物中。在搅拌 18 小时后, 混合物用二氯甲烷提取几次, 提取物用盐水洗涤。在用

硫酸镁干燥后，减压蒸发提取物。残余物用硅胶色谱法纯化，用己烷-乙酸乙酯(4:1)作洗脱剂，得到标题化合物(2.87g)。

NMR (CDCl₃): δ 4.6(6H,m), 4.9(1H,bs), 5.15(2H,bs), 7.3(18H,m), 7.55(1H,dd).

5

步骤 5 5-羟基-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

将 2,2-二甲氧基-N-苄氧基甲基-N-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺(0.27g, 如上述步骤 4 中所述制备), 10 % 披钨炭(50mg)、三氟乙酸(1ml)和二氯甲烷(50ml)的混合物在氢压下搅拌 4 小时。通过 Hyflo Supercel™, 减压蒸发, 和用硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷-乙醇作洗脱剂, 得到标题化合物(0.07g), 蜡状固体, 熔点 75-76 °C。

NMR (CDCl₃): δ 5.35(1H,bs), 5.45(1H,d), 5.7(2H,m), 7.5(2H,m), 7.65(1H,d), 7.7(1H,s).

15 **步骤 6 5-叔丁基氨基甲酰氧基-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备**

用如下实施例 2 步骤 5 中描述的方法制备标题化合物, 特征数据在实施例 2 中给出。

20 **实施例 2 5-(叔丁基氨基甲酰基氧基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备**

步骤 1 2-(甲硫基)-N-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺的制备

在氮气气氛下, 并用水浴冷却至 20 °C 下, 将 3-三氟甲基苯胺(16.1g)滴加至己烷洗涤的氢化钠(4.0g, 60 % 矿物油中)在二甲基亚砜(50ml)中的快速搅拌的悬浮液中。在 30 分钟后, 在冷却至 20 °C 下滴加(甲硫基)乙酸乙酯(14.7g)。在搅拌 3 小时后, 在冷却至 20 °C 的条件下仔细地加入半饱和的含水磷酸二氢钾(300ml)。混合物用乙醚(5x100ml)提取, 提取物用水(2x50ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤和减压蒸发醚得到粗产物黄色固体(23.8g)。将试样从己烷中重结晶以用于分析。熔点: 75-77 °C。

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.21(3H,s); 3.38(2H,s); 7.45-7.85(4H,m); 8.85(1H,bs).

步骤 2 N-(乙氧基甲基)-N-(3-三氟甲基苯基)-2-(甲硫基)乙酰胺的

制备

- 在用水浴冷却至 20℃ 的条件下, 在 20 分钟内将氯甲基乙基醚(18.1g)滴加至溶解于二氯甲烷(50ml)、 52 % 含水氢氧化钠(34g)和氯化苄基三乙基铵(0.2g)中的步骤 1 的粗产物(21.8g)的剧烈搅拌的混合物中。 30 分钟后, 在 20℃ 混合物用饱和磷酸二氢钾处理直至 pH8, 用二氯甲烷(5x100ml)提取, 提取物用硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩得到粗产物黄色油状物(27.5g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23(3H,t);

2.21(3H,s); 3.0(2H,s); 3.68(2H,bq); 5.1(2H,s); 7.58(4H,m).

10

步骤 3 N-(乙氧基甲基)-N-(3-三氟甲基苯基)-2-(甲基亚硫酸基)乙酰胺的制备

- 在 5℃, 将高碘酸钠(20.5g)在水(190ml)中的溶液滴加入步骤 2 的粗产物在乙醇(850ml)中的搅拌溶液中。使混合物逐渐升温至 20℃, 搅拌 24 小时, 然后减压浓缩。浓缩液用二氯甲烷(500ml)提取, 提取物用硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩得到粗产物棕色油状物(27.5g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24(3H,t); 2.76(3H,s); 3.56(2H,s); 3.67(2H,q);

5.12(2H,s); 7.51-7.69(4H,m).

20 步骤 4 5-羟基-3-(3-三氟甲基苯基)-氧氮杂环戊-4-酮的制备

- 在用水浴冷却至 20℃ 下, 将三氟乙酸酐(17.6g)滴加至步骤 3 的粗产物在四氢呋喃(220ml)中的搅拌混合物中。在 2 小时后, 使混合物静置 20 小时。在搅拌和冷却至 20℃ 下在 5 分钟内加入碳酸氢钠(14.1g)在水(220ml)中的溶液。在 30 分钟后, 将混合物回流 4.5 小时, 冷却至 25℃, 用二氯甲烷(3x300ml)提取, 提取物用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩得到棕色油状物(21.4g)。将棕色油状物(20.09g)溶解在 1,4-二噁烷(500ml)中, 在搅拌下在 23℃ 鼓入氯化氢气体 3.25 小时。使混合物放置在塞好的烧瓶中 20 小时, 减压浓缩, 溶解在二氯甲烷(400ml)中, 用最少量的饱和碳酸氢钠水溶液中和, 用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩得到棕色油状物(21.9g)。对该油状物用硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷/叔丁基甲基醚进行梯度洗脱, 得到粗产物黄色胶状物(4.7g)。胶状物从己烷溶液中结晶得到黄色固体。

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.43(1H,bs); 5.49(1H,s);
5.68(2H,m); 7.49-7.8(4H,m).

步骤5 5-(叔丁基氨基甲酰基氧基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊

5 -4-酮的制备

将三乙胺(0.16g)滴加至步骤4的粗产物(0.4g)和叔丁基异氰酸酯(0.32g)在二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中。在5小时后,减压浓缩混合物得到棕色胶状物。该胶状物用硅胶柱色谱法纯化,用己烷/叔丁基甲基醚洗脱,得到黄色胶状物,将其从己烷溶液中结晶,得到产物白色固体。

10 (0.11g, m.p. 125-6°C). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.34(9H,s); 4.86(1H,bs); 5.53(1H,d); 5.65(1H,d); 6.19(1H,d); 7.5-7.8(4H,m).

实施例3 5-(3-烯丙基-1-叔丁基-3-脲基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

15 **步骤1** 5-氯-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

将甲磺酰氯(16mg)加入5-羟基-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮(27mg, 实施例2, 步骤4)在乙醚(1ml)中的搅拌溶液中。在5分钟后,加入三乙胺(18mg),搅拌混合物20小时。加入水(1ml),混合物用乙醚(3x5ml)提取,提取物用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩得到粗产物黄色油状物(22mg)。

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.56(1H,d); 5.72(1H,d); 6.3(1H,s); 7.5-7.8(4H,m).

步骤1和2 5-(烯丙基氨基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

25 将溶解于乙醚(2ml)中的甲磺酰氯(0.9g)加入5-羟基-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮(1.0g, 实施例2步骤4)在二氯甲烷(6ml)中的搅拌溶液中。加入溶解于乙醚(2ml)中的三乙胺(0.8g),使混合物放热至35℃。在2.5小时后,将混合物在冰水浴中冷却,滴加烯丙基胺(0.92g)在乙醚(2ml)中的溶液。1小时后,混合物用含水氯化钠(20ml)处理,用乙醚(3x80ml)提取,用硫酸镁干燥提取物,过滤并减压浓缩得到粗产物黄色胶状物(1.3g)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.49(2H,d); 5.13(1H,dd);

5.21(1H,s); 5.3(1H,m); 5.44(1H,d); 5.48(1H,dd); 5.9(1H,m); 7.5-7.8(4H,m).

步骤 3 5-(3-烯丙基-1-叔丁基-3-脲基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂

5 环戊-4-酮的制备

将步骤 2 的产物(0.43g)在叔丁基异氰酸酯(2ml)中的溶液搅拌 2 小时, 然后放置 20 小时。减压浓缩混合物得到黄色胶状物, 将其用硅胶柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 叔丁基异氰酸酯 98: 2 洗脱, 得到黄色固体, 将其中己烷溶液中重结晶得到白色固体(0.21g)。熔点: 149-150

10 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31(9H,s); 3.86(2H,m); 4.73(1H,s); 5.32(1H,d); 5.45(1H,d); 5.46(1H,dd); 5.56(1H,t); 5.88(1H,s); 5.95(1H,m); 7.5-7.8(4H,m).

实施例 4 5-[N-(N-烯丙基-2-叔丁基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲基苯基)

15 氧氮杂环戊-4-酮的制备

将吡啶(0.24g)滴加至叔丁基乙酰基氯(0.4g)在二氯甲烷(2ml)中的搅拌溶液中, 将得到的溶液在 7°C 下滴加至 5-(烯丙基氨基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮(0.43g, 实施例 3 步骤 2)在二氯甲烷(8ml)的搅拌溶液中。在 7°C 搅拌 2 小时后, 加入氯化钠水溶液(10ml), 混合物用乙醚(3x50ml)提取, 提取物用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩得到黄色胶状物。将该胶状物用硅胶柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 叔丁基甲基醚 99: 1 洗脱得到黄色固体, 将其用冷己烷研制, 得到产物白色固体(0.26g)。熔点: $92-93^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.07(9H,s); 2.26(2H,q); 4.13(2H,d); 5.32(1H,d); 5.33(1H,s); 5.47(1H,d); 5.48(1H,d); 5.62(1H,s); 5.89(1H,m); 7.4-7.8(4H,m).

实施例 5 5-[2-(2-甲基丁基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

通过类似于实施例 2 的方法制备标题化合物。熔点: $88-89^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88(3H,t); 1.29(6H,s); 1.68(2H,q); 4.77(1H,bs); 5.54(1H,d); 5.65(1H,t); 6.19(1H,d); 7.5-7.8(4H,m).

实施例 6 5-[2-(2-甲基-3-丁炔基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

通过类似于实施例 2 的方法制备标题化合物。

^1H NMR

- 5 (CDCl₃): δ 1.64(3H,s); 1.65(3H,s); 2.36(1H,s); 5.14(1H,bs); 5.54(1H,d); 5.66(1H,t); 6.24(1H,d); 7.5-7.8(4H,m).

实施例 7 5-[2-(2-甲基-3-丁烯基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

通过在琳德催化剂上部分氢化实施例 6 的产物制备标题化合物。

- 10 m.p. 89-91°C. ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.44(6H,s); 4.96(1H,br); 5.09(1H,d); 5.15(1H,d); 5.53(1H,d); 5.65(1H,dd); 5.97(1H,dd); 6.19(1H,d); 7.5-7.8(4H,m).

实施例 8 5-(3-甲基-1-丁基-3-脲基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

- 15 通过类似于实施例 3 的方法制备标题化合物。熔点 114-116 °C。

^1H NMR (CDCl₃): δ 1.37(9H,s); 2.91(3H,s); 4.53(1H,bs); 5.47(1H,t); 5.56(1H,t); 6.08(1H,s); 7.5-7.9(4H,m).

前体化合物是 5-(甲氨基)-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮。

- 20 ^1H NMR (CDCl₃): δ 2.57(3H,m); 5.2(1H,d); 5.46(1H,d); 5.5(1H,dd); 7.5-7.9(4H,m).

实施例 9 5-[N-(2-叔丁基-N-甲基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

- 25 通过类似于实施例 4 的方法制备标题化合物。熔点 116-117 °C。

^1H NMR (CDCl₃): Major rotamer: δ 1.09(9H,s); 2.32(2H,s); 3.13(3H,s); 5.5(1H,d); 5.6(1H,t); 5.9(1H,bs); 7.5-7.8(4H,m).

前体化合物在实施例 8 中说明。

- 30 **实施例 10 5-[N-(2-叔丁基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备**

通过类似于实施例 4 的方法制备标题化合物。熔点 159-161 °C。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.07(9H,s); 2.14(2H,s); 5.49(1H,d); 5.53(1H,dd); 5.59(1H,t); 6.41(1H,bd); 7.5-7.8(4H,m).

前体化合物是 5-氨基-3-(3-三氟甲基苯基)氧氮杂环戊-4-酮. ¹H

5 NMR (CDCl₃): δ 2.35(2H,bd); 5.23(1H,t); 5.42(1H,d); 5.49(1H,dd); 7.5-7.8(4H,m).

实施例 11 5-(叔丁基氨基甲酰氧基)-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮

使用类似于实施例 2 中描述的方法制备该化合物。

10 **步骤 1** 2-(甲硫基)-N-(3-三氟甲氧基苯基)乙酰胺的制备

使用类似于实施例 2 步骤 1 中描述的方法制备该化合物。

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.20(3H,s); 3.35(2H,s); 7.0(1H,d); 7.35(1H,t); 7.45(1H,d); 7.62(1H,s); 8.80(1H,bs).

MPt: 43.5-45°C.

15

步骤 2 N-(乙氧基甲基)-N-(3-三氟甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酰胺的制备

使用类似于实施例 2 步骤 2 中描述的方法制备该化合物。

20 ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.22(3H,t); 2.22(3H,s); 3.02(2H,bs); 3.68(2H,m); 5.10(2H,s); 7.18-7.29(3H,m); 7.47(1H,t).

步骤 3 N-(乙氧基甲基)-N-(3-三氟甲氧基苯基)-2-(甲基亚硫酸基)乙酰胺的制备

使用类似于实施例 2 步骤 3 中描述的方法制备该化合物。

25 ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.24(3H,t); 2.76(3H,s); 3.59(2H,d); 3.67(2H,q); 5.11(2H,d); 7.12(1H,s); 7.22-7.36(2H,m); 7.51(1H,t).

步骤 4 5-羟基-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

使用类似于实施例 2 步骤 4 中描述的方法制备该化合物。

30

¹H NMR(CDCl₃): δ 5.44(1H,s); 5.65(2H,s); 7.06-7.16(1H,m); 7.37-7.45(2H,m); 7.60(1H,s).

步骤5 5-(叔丁基氨基甲酰氧基)-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

使用类似于实施例2步骤5中描述的方法制备该化合物。

- 5 ^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.36(9H,s); 4.86(1H,bs); 5.50(1H,d); 5.63(1H,m); 6.21(1H,s); 7.08-7.16(1H,m); 7.45(2H,m); 7.62(1H,s).
MPt : 85.5-87°C.

实施例12 5-[2-(2-甲基-3-丁炔基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

- 10 通过类似于实施例2的方法制备该化合物。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.65(6H,s); 2.37(1H,s); 5.13(1H,bs); 5.50(1H,d); 5.63(1H,m); 6.24(1H,s); 7.08-7.14(1H,m); 7.39-7.49(2H,m); 7.61(1H,s).
MPt : 95-97°C.

15 **实施例13 5-[2-(2-甲基-3-丁烯基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备**

通过类似于实施例7的方法制备该化合物。

- ^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.42(6H,s); 4.98(1H,bs); 5.08(1H,d); 5.16(1H,d); 5.50(1H,d); 5.61(1H,m); 6.19(1H,s); 7.11(1H,m); 7.37-7.47(2H,m); 7.60(1H,s).
20 MPt : 80.5-82°C.

实施例14 5-[2-(2-甲基丁基)氨基甲酰氧基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

通过类似于实施例2的方法制备该化合物。

- ^1H NMR(CDCl_3) : δ 0.88(3H,t); 1.30(6H,s); 1.68(2H,q); 4.78(1H,bs); 5.50(1H,d);
25 5.62(1H,m); 6.20(1H,s); 7.08-7.16(1H,m); 7.40-7.50(2H,m); 7.62(1H,s).
MPt : 74-77°C.

实施例15

- 30 **5-[N-(2-叔丁基-N-甲基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮**

通过使用类似于实施例4中描述的方法由中间体5-[甲氨基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮制备该化合物。使用类似于实施例3

步骤 2 中描述的方法制备该中间体。

中间体:

¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.57(3H,s); 5.18(1H,s); 5.41(1H,m); 5.47(1H,m); 7.05-7.13(1H,m); 7.13-7.33(2H,m); 7.61(1H,s).

《产物》

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.09(9H,s); 2.32(2H,s); 3.12(3H,s); 5.47(1H,s); 5.58(1H,s); 5.95(1H,bs); 7.03-7.17(1H,m); 7.41-7.48(2H,m); 7.61(1H,s).

MPt : 99.5-102°C.

实施例 16

5-[N-(2-叔丁基-N-乙基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮

通过使用类似于实施例 4 中描述的方法由中间体 5-(N-乙氨基)-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮制备该化合物, 使用类似于实施例 3 步骤 2 中描述的方法制备中间体。

中间体:

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.25(3H,t); 2.90(2H,q); 4.27(1H,bs); 5.20(1H,s); 5.40(1H,m); 5.46(1H,m); 7.04-7.11(1H,m); 7.38-7.50(2H,m); 7.60(1H,s).

《产物》

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.08(9H,s); 1.32(3H,t); 2.29(2H,d); 3.43-3.64(2H,m); 5.30(1H,bs); 5.45(1H,s); 5.58(1H,bs); 7.0-7.19(1H,m); 7.39-7.45(2H,m); 7.60(1H,bs).

MPt : 95-97°C.

实施例 17

5-[N-(2-叔丁基乙酰氨基)]-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮

通过使用类似于实施例 4 中描述的方法由中间体 5-氨基-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮制备该化合物, 使用类似于实施例 3 步骤 2 中描述的方法制备中间体。

中间体:

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.62(2H,bs); 5.20(1H,bs); 5.37(1H,d); 5.45(1H,d); 7.03-7.13(1H,m);
7.32-7.47(2H,m); 7.60(1H,s).

《产物》

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.07(9H,s); 2.14(2H,s); 5.45(1H,s); 5.55(2H,m); 6.39(1H,bd); 7.05-
7.13(1H,m); 7.38-7.44(2H,m); 7.60(1H,s).

MPt : 145-148°C (dec).

实施例 18

5-羟基-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮

步骤 1 2,2-二甲氧基-N-(3-三氟甲氧基苯基)乙酰胺的制备

将二甲氧基乙酸(23.1g)在乙醚(200ml)中的溶液加入 3-三氟甲氧基苯胺(15g)在乙醚(100ml)中的溶液。分两次加入二环己基二碳化二亚胺(16.5g)在乙醚(100ml)中的溶液。将混合物放置过夜,过滤出沉淀的固体,用乙醚和己烷(5: 95)稀释滤液,冷冻 1 小时。收集分离的固体,
用己烷洗涤,得到标题化合物(10g),熔点: 75-77 °C。

步骤 2 2,2-二甲氧基-N-苄氧基甲基-N-(3-三氟甲氧基苯基)乙酰胺的制备

如步骤 1 描述制备的酰胺(16.87g)在二氯甲烷(100ml)中的溶液用氢氧化钠(7.605g)在水(30ml)中溶液处理,然后用氯化苄基三乙基铵(0.4g)处理。在 15 分钟内加入苄基氯甲基醚(8.16ml),在此期间冷却混合物使其保持低于 15 °C。气相色谱法表明混合物含有约 20 % 的原料。分离有机层,干燥和蒸发,再次溶解于四氢呋喃(100ml)中,加入氢化钠(0.3g)。搅拌混合物两小时,在 15 分钟内加入苄基氯甲基醚(1.565g)。持续搅拌 1 小时,将混合物温热至 30 °C 30 分钟,期间所有的氢化钠溶解。再加入苄基氯甲基醚(1.565g),混合物再搅拌 5 小时。反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯提取。蒸发提取物得到黄色油状物(24.2g),它直接用于下一步骤。

步骤3 5-羟基-3-(3-三氟甲氧基苯基)氧氮杂环戊-4-酮的制备

- 将步骤2中制备的三苄基化合物(1.3g)在乙醇(30ml)中的溶液与5% 披钨炭催化剂(0.1g)一起在氢气气氛中搅拌7小时。过滤反应混合物，蒸发得到黄色油状物。将其溶解于乙酸乙酯和己烷(1:9)的混合物中，
- 5 用硅胶柱色谱法纯化得到黄色油状物(0.41g)。质谱分析表明油状物含有标题化合物和一部分N-苄氧基甲基-N-(3-三氟甲氧基苯基)乙酸。

因此，本发明的方法可以以高的收率合成通式II的氧氮杂环戊酮化合物，因而增加了大规模合成通式I除草剂的可能性。