

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D273/00

C07D307/82

C07D307/83

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97195078.4

[45]授权公告日 2001 年 11 月 14 日

[11]授权公告号 CN 1074765C

[22]申请日 1997.5.16

[21]申请号 97195078.4

[30]优先权

[32]1996.5.30 [33]DE [31]19621696.6

[32]1996.12.9 [33]DE [31]19651034.1

[32]1997.2.19 [33]DE [31]19706399.3

[86]国际申请 PCT/EP97/02526 1997.5.16

[87]国际公布 WO97/46542 德 1997.12.11

[85]进入国家阶段日期 1998.11.30

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 H·盖尔 B·加伦卡姆普 P·格尔德斯

U·海涅曼 B·W·克吕格尔

R·兰茨施 T·塞茨 U·施特尔策

[56]参考文献

WO-A-9504728 1995.2.16

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 41 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备 3-(1-羟苯基-1-烷氧亚氨基甲基)二噁嗪的方法

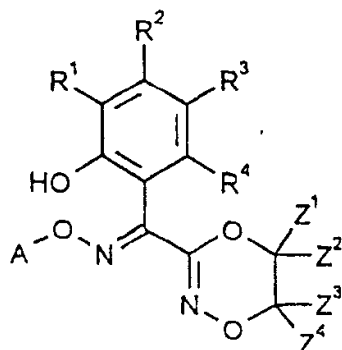
[57]摘要

本发明涉及用于制备 3-(1-羟苯基-1-烷氧亚氨基甲基)二噁嗪,熟知为用于制备具有杀真菌性能的化合物的中间体(WO95-04728)的多种新方法和新中间体。

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

权 利 要 求 书

1. 制备通式(I)化合物的方法:



(I),

其中

A 表示甲基或乙基,

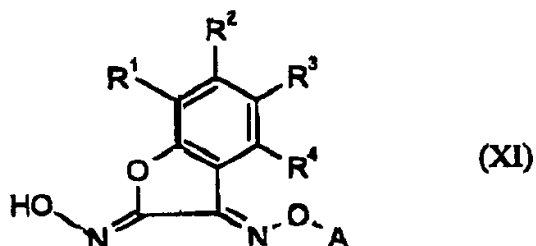
- 5 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为相同或不同的, 各自独立地表示氢、氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、正-或异-丙基、正-、异-、仲-或叔-丁基、甲氧基、乙氧基、正-或异-丙基、甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲基、三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟氯甲氧基、三氟乙氧基、二氟甲硫基、二氟氯甲硫基、三氟甲硫基、三氟甲亚磺酰基或三氟甲磺酰基和
- 10

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 为相同或不同的, 各自独立地表示氢、甲基、乙基、正-或异-丙基, 正-、异-、仲-或叔-丁基、羟甲基、三氟甲基或三氟乙基, 或

- 15 Z^1 与 Z^2 或 Z^1 与 Z^3 或 Z^3 与 Z^4 与连接它们的相应碳原子一起形成有五、六或七个碳原子的脂族环,

该方法包括以下步骤:

h) 通式 (XI) 的苯并呋喃二酮单肟,



(XI)

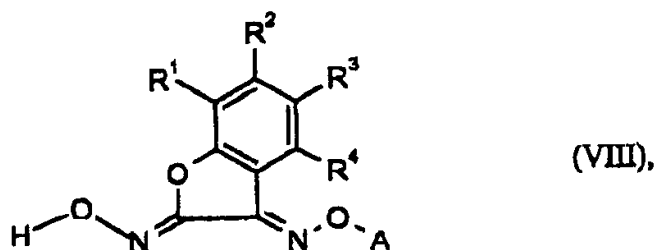
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同上,
与通式 (IV) 的烷氧基胺反应,



其中

A 的定义同上,

如果适宜, 在稀释剂存在下和如果适宜在酸接受体存在下, 得到通式 (VIII) 的化合物,

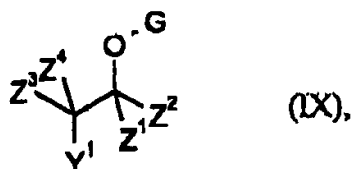


5 其中

A、R¹、R²、R³和 R⁴的定义同上;

e) 通式 (VIII) 的 O-烷基苯并呋喃二酮二肟与通式 (IX) 的乙烷衍生物, 若合适在稀释剂存在下和若合适在碱存在下反应,

10 通式 (VIII) 中 A、R¹、R²、R³和 R⁴各自为前面定义的, 所述通式 (IX) 为

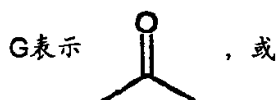


其中

Y¹表示卤素、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基或烷酰基氧基, 和 G 表示氢, 或

Y¹和 G 通过单键相互连接, 其中

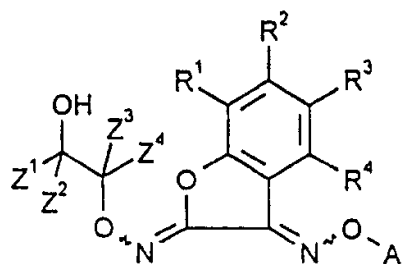
15 Y¹表示氧和



Y¹和 G 一起表示单键, 和

Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自为前面定义的,

生成通式 (II) 的化合物,



(II),

其中

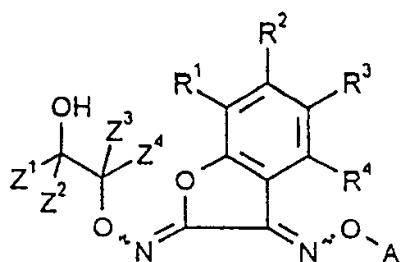
A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴的定义同上；

5

a) 通式 (II) 的化合物重排，

通式 (II) 中 A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴的定义同上，
如果适宜在稀释剂存在下，和如果适宜在酸或碱存在下。

2. 通式 (II) 的化合物

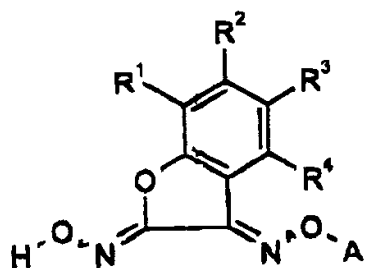


(II),

其中 A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴的定义同权利要求 1 中

10 的定义。

3. 通式 (VIII) 的化合物



(VIII),

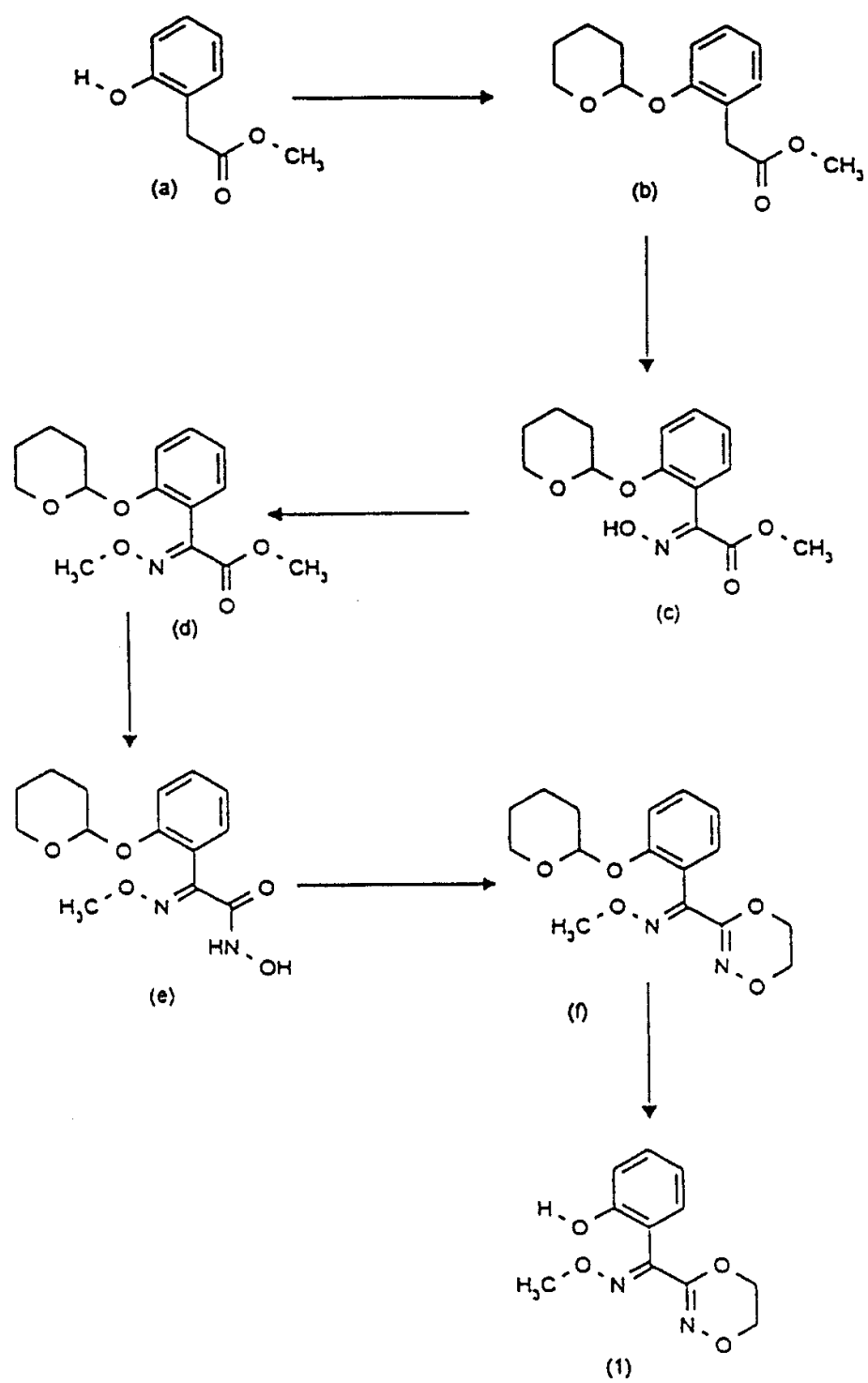
其中 A、R¹、R²、R³和R⁴的定义同权利要求 1 中的定义。

说明书

制备 3-(1-羟苯基-1-烷氧亚氨基甲基)二噁嗪的方法

5 本发明涉及用于制备 3-(1-羟苯基-1-烷氧亚氨基甲基)二噁嗪的多种新方法和新中间体及其制备方法。这些二噁嗪衍生物为制备具有杀真菌性能的化合物的中间体(WO 95-04728)。

已经公开了某些 3-(1-羟苯基-1-烷氧亚氨基甲基)二噁嗪可由相应羟苯基乙酸酯起始制备(参见 WO 95-04728)。因此,例如可通过羟
10 苯基乙酸甲酯与(a)二氢吡喃反应,将按此方式获得的二氢吡喃醚(b)用叔丁基腈转化为 2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-2-羟基亚氨基乙酸甲酯(c),用碘甲烷烷基化该化合物得到 2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酸甲酯(d),将其与羟胺反应得到 2-
15 [2-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-2-甲氧基亚氨基-N-羟基乙酰胺(e),用二溴乙烷将其环化得到 3-{1-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-1-甲氧基亚氨基-甲基}-5,6-二氢-1,2,4-二噁嗪(f),最后用酸催化剂除去四氢吡喃基团,制备(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)甲酮 O-甲基肟(1)。此合成可通过下面的流程图说明:

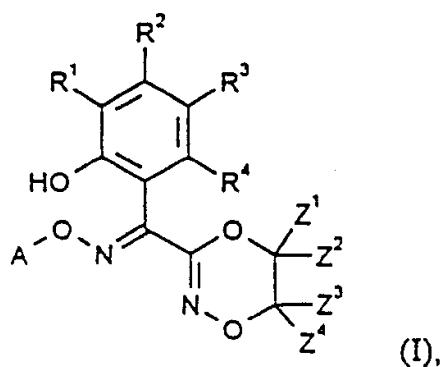


此方法的一个主要缺点是需要很多步骤，某些步骤的产率低，这明显影响了该方法的效益。

现已发现，如下通式(I)的 3-(1-羟基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪可通过下面的方法 a-c) 之一获得，所述通式(I)为：

5

10



15 其中

A 表示烷基，

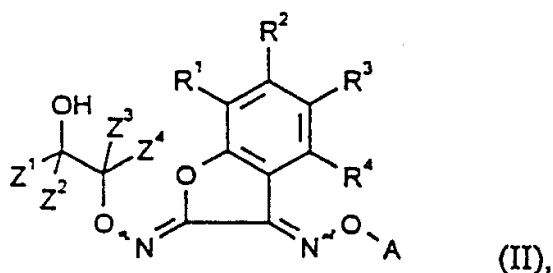
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为相同或不同的，各自独立地表示氢、卤素、氰基或硝基，相应任选的卤素取代的烷基、烷氧基、烷硫基、烷亚磺酰基或烷基磺酰基，和

20 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 为相同或不同的，各自独立地表示氢、烷基、卤烷基或羟烷基，或

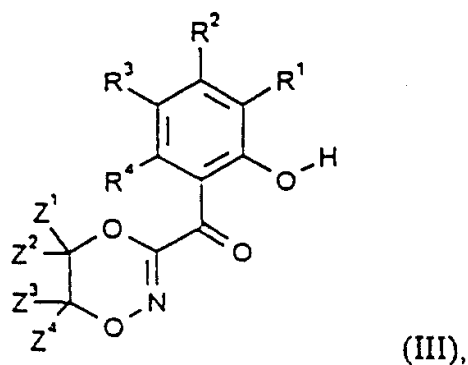
Z^1 与 Z^2 或 Z^1 与 Z^3 或 Z^3 与 Z^4 与连接它们的相应碳原子一起形成脂族环，所述方法 a) 为如下通式(II)的 O-羟基乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二肟，若合适在稀释剂存在下，和若合适在酸或碱存在下重排，所述通

25 式(II)为：

30



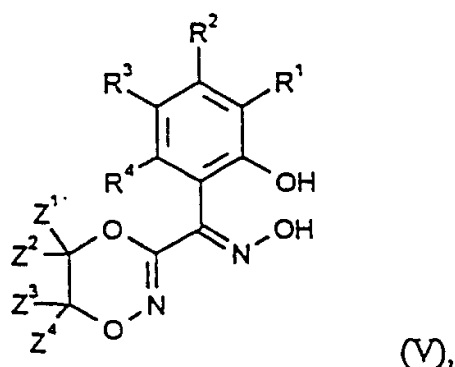
其中 A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各为前面定义的，
 所述方法 b)为如下通式(III)的羟基苯甲酰基二噁嗪与如下通式(IV)
 的烷氧基胺或其酸加成配合物，若合适在稀释剂和若合适在酸受体存
 在下反应，所述通式(III)为



其中 R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各为前面定义的，所述通式(IV)
 为



其中 A 为前面定义的，
 所述 c)为如下通式(V)的羟苯基-羟亚氨基甲基二噁嗪与如下通式(VI)
 的烷基化试剂，若合适在稀释剂存在下和若合适在碱存在下反应，所述
 通式(V)为：



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各为前面定义的，所述通式(VI)为：



5 其中

A为前面定义的，和

X表示卤素、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰氧基、或芳基磺酰氧基。

在上面的定义中，饱和或不饱和烃链，如烷基，以及与杂原子相连的烷基如烷氧基或烷硫基，在每一情况下为直链或分支的。

10 本发明的a-c)方法优选用于制备如下的通式(1)化合物，其中
A表示甲基、乙基、正或异丙基，

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为相同或不同的，各自独立地表示为氢、卤素、
氟基或硝基，或表示为各自任意地被1至5个卤原子取代并各自具有1
至6个碳原子的烷基、烷氧基、烷硫基、烷亚磺酰基或烷基磺酰基，

15 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 为相同或不同的，各自独立地表示为氢、具有1
至4个碳原子的烷基或羟烷基，或具有1至4个碳原子和1至5个相
同或不同卤原子的卤烷基，或

Z^1 与 Z^2 或 Z^1 与 Z^3 或 Z^1 与 Z^4 与连接它们的相应碳原子一起形成具
有5、6或7个碳原子脂族环。

20 特别优选的是制备如下通式(I)的化合物，其中

A表示甲基或乙基

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为相同或不同的，各自独立地表示为氢、氟、氯、溴、
氟基、硝基、甲基、乙基、正或异丙基、正、异、仲或叔丁基、甲氧
基、乙氧基、正或异丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基
25 亚磺酰基、甲基磺酰基或乙基磺酰基、三氟甲基、三氟乙基、二氟甲
氧基、三氟甲氧基、二氟氯甲氧基、三氟乙氧基、二氟甲硫基、二氟
氯甲硫基、三氟甲硫基、三氟甲亚磺酰基或三氟甲磺酰基，和

30 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 为相同或不同的，各自独立地表示为氢、甲基、乙基、
正或异丙基、正、异、仲或叔丁基、羟甲基、三氟甲基或三氟乙基，
或

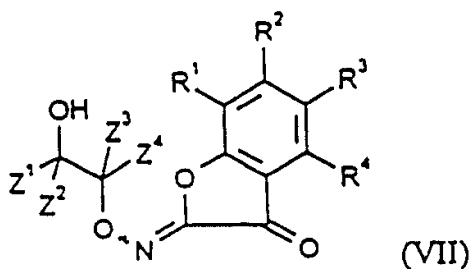
Z^1 与 Z^2 或 Z^1 与 Z^3 或 Z^1 与 Z^4 与连接它们的相应碳原子一起形成具有5、
6或7个碳原子脂族环。

在实施本发明方法 a) 中所需的作为起始物质的 0-羟乙基-0'-甲基
 苯并呋喃二酮二肟通常为通式 (II) 中定义的。在该通式 (II) 中, A、R¹、
 R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 优选或特别优选的含义, 具有与上述按照
 5 本发明制备的通式 (I) 的化合物中的 A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³ 和
 Z⁴ 优选或特别优选的含义。

通式 (II) 的化合物以前未公开过, 作为新化合物它们也构成本发
 明主题的一部分。

通式 (II) 的 0-羟乙基-0'-甲基苯并呋喃二酮二肟通过如下方法
 d-g) 之一获得,

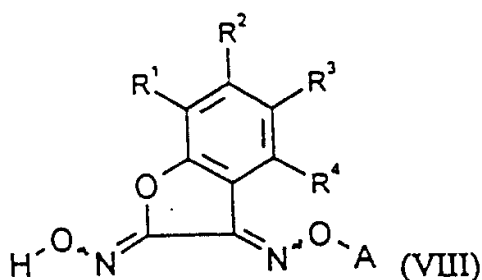
10 所述方法 d) 为如下通式 (VII) 的 0-羟乙基-苯并呋喃二酮单肟与
 通式 (IV) 的烷氧基胺或其酸加成配合物, 若合适在稀释剂和若合适在酸
 受体存在下反应, 所述通式 (VII) 为



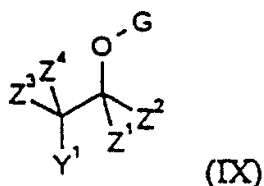
20

其中 R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 为前面定义的,

所述方法 e) 为如下通式 (VIII) 的 0-烷基苯并呋喃二酮二肟与如下通
 式 (IX) 的乙烷衍生物, 若合适在稀释剂存在下和若合适在碱存在下反
 25 应, 所述通式 (VIII) 为



其中 A、R¹、R²、R³和 R⁴各自为前面定义的，所述通式(IX)为



其中

Y¹表示卤素、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基或烷酰氧基，和
G表示氢，或

Y¹和 G 通过单键相互连接，其中

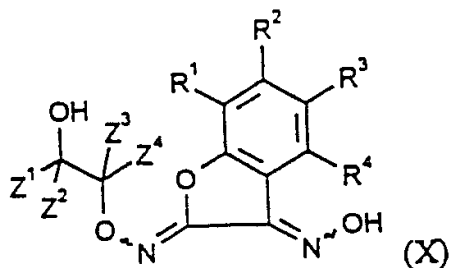
Y¹表示氧和

15 G表示 ，或

Y¹和 G 一起表示单键，和

Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自为前面定义的，

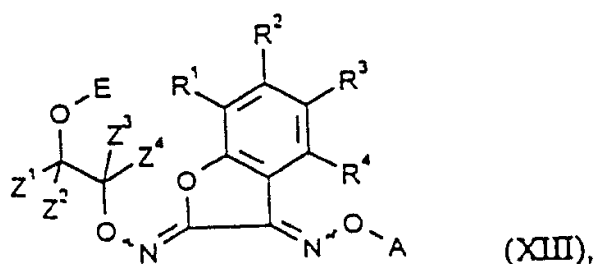
20 所述方法 f) 为通式(X)的 O-羟乙基苯并呋喃二酮二肟与通式(VI)的烷基化试剂，若合适在稀释剂存在下和若合适在碱存在下反应，所述通式(X)为：



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为前面定义的，

所述方法 m) 为如下通式 (XIII) 的 O-氧乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二肟与水或醇，若合适在稀释剂和若合适在碱存在下反应，所述通式 (XIII) 为



其中

A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为前面定义的，

E 表示酰基或酮缩醇保护基团。

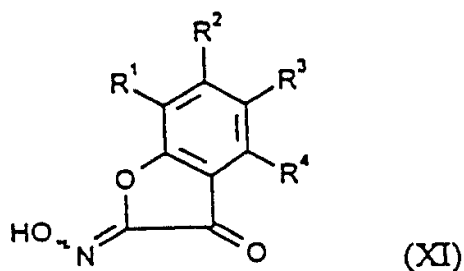
在实施本发明方法 d) 中所需的作为起始物质的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单肟通常为通式 (VII) 中定义的。在该通式 (VII) 中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。

通式 (VII) 的起始物质以前未公开，作为新化合物它们也构成本发明主题。

通式 (VII) 的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单肟通过如下方法 g-n) 之一获得，

所述方法 g) 为如下通式 (XI) 的苯并呋喃二酮单肟与通式 (IX) 的乙烷衍生物，若合适在稀释剂和若合适在碱存在下反应，所述通式 (XI) 为

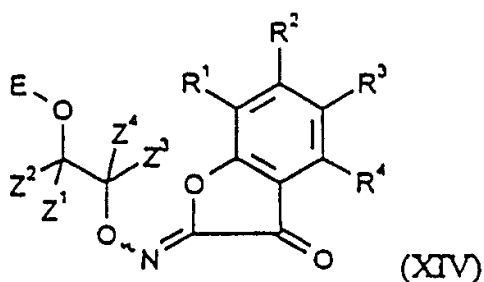
5



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自为前面定义的，

所述方法 n) 为如下通式 (XIV) 的 O-氧乙基苯并呋喃二酮单肟，若
 10 合适在稀释剂存在下和若合适在酸或碱存在下，与水或醇反应，所述
 通式 (XIV) 为

15



20

其中 E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为前面定义的。

在实施本发明方法 g) 中所需的作为起始物质的苯并呋喃二酮单肟
 通常为通式 (XI) 中定义的。在该通式 (XI) 中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 优选或
 特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中
 25 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是优选或特别优选的含义。

通式 (XI) 的苯并呋喃二酮单肟是已知的并可通过已知方法制备
 (参见 Beilstein, E (II) 17, 462; Mameli, G. 56, 768; Chem.
 Ber. 35 (1902), 1640 - 1646; Proc. Indian Acad. Sect. A (1976)
 83A (6), 238 - 242)。

30

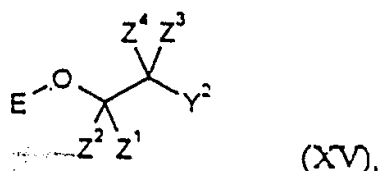
在实施本发明方法 n) 中所需的作为起始物质的 O-氧乙基苯并呋喃二酮单肟
 通常为通式 (XIV) 中定义的。在该通式 (XIV) 中， R^1 、 R^2 、 R^3 、
 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明

制备的通式(I)的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。E 优选或特别优选的含义，具有下述与描述本发明的通式(XIII)的化合物中的 E 为优选或特别优选的含义。

通式(XIV)的起始物质以前未公开过，作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

通式(XIV)的 O-氧乙基-苯并呋喃二酮单脞通过如下方法 o) 获得，

所述方法 o) 为通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞与如下通式(XV)的乙醇衍生物，若合适在稀释剂和若合适在酸受体存在下反应，所述通式(XV)为



其中 E、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为前面定义的，

Y^2 表示卤素、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基或烷酰氧基。

在实施本发明方法 o) 时所需的作为起始物质的通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞已在描述本发明方法 g) 时进行了描述。

在实施本发明方法 e) 中所需的作为起始物质的 O-烷基苯并呋喃二酮二脞通常为通式(VIII)中定义的。在该通式(VIII)中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式(I)的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 是优选或特别优选的含义。

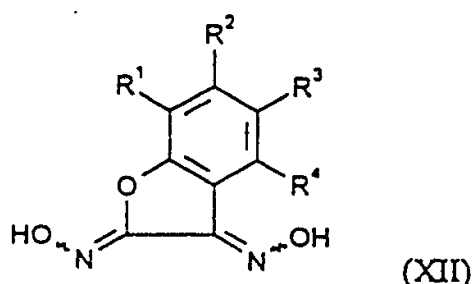
通式(VIII)的起始物质以前未公开过，作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

通式(VIII)的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单脞通过如下方法 h) 或 p) 获得，

所述方法 h) 为通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞与通式(IV)的烷氧基胺，若合适在稀释剂存在下和若合适在酸接受体存在下反应，

所述方法 p) 如下通式(XII)的苯并呋喃二酮二脞与通式(VI)的烷基化试剂若合适在稀释剂和若合适在碱存在下反应，所述通式(XII)

为:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自为前面定义的。

10 在实施本发明方法 h) 时所需的作为起始物质的通式 (XI) 的苯并呋喃二酮单肟已在描述本发明方法 g) 时进行了描述。

在实施本发明方法 p) 中所需的作为起始物质的苯并呋喃二酮二肟通常为通式 (XII) 中定义的。在该通式 (XII) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 优选或特别优选的含义, 具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中

15 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 是优选或特别优选的含义。

通式 (XII) 的苯并呋喃二酮二肟 (XII) 是已知的并可通过已知方法制备 (参见, Chem. Ber. 42 (1909), 202)。

在实施本发明方法 f) 中所需的作为起始物质的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮二肟通常为通式 (X) 中定义的。在该通式 (X) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4

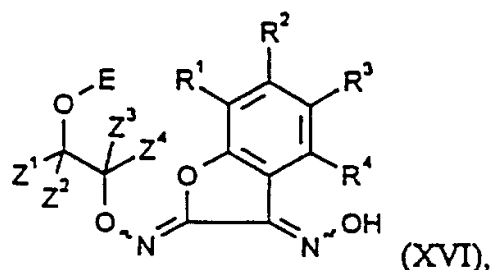
20 优选或特别优选的含义, 具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 是优选或特别优选的含义。

通式 (X) 的起始物质以前未公开过, 作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

25 通式 (X) 的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮二肟通过如下方法 i) 或 q) 获得,

所述方法 i) 为通式 (VII) 的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单肟与羟胺或其酸加成配合物, 若合适在稀释剂和若合适在酸接受体存在下反应,

30 所述方法 q) 如下通式 (XVI) 的 O-氧乙基苯并呋喃二酮二肟与水或醇, 若合适在稀释剂和若合适在酸或碱存在下反应, 所述通式 (XVI) 为:



其中 E、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自为前面定义的。

在实施本发明方法 i) 时所需的作为起始物质的通式 (VII) 的 O-羟乙基苯并咪喃二酮单肼已在描述本发明方法 d) 时进行了描述。

在实施本发明方法 q) 中所需的作为起始物质的 O-羟乙基苯并咪喃二酮单肼通常为通式 (XVI) 中定义的。在该通式 (XVI) 中 R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中 R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴是优选或特别优选的含义。E 优选或特别优选的含义，具有与所述可按照本发明制备的通式 (XIII) 的化合物中 E 是优选或特别优选的含义。

通式 (XVI) 的起始物质以前未公开过，作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

通式 (XVI) 的 O-羟乙基-苯并咪喃二酮二肼通过如下方法 r) 或 q) 获得，

所述方法 r) 为通式 (XIV) 的 O-羟乙基-苯并咪喃二酮单肼与羟胺或其酸加成配合物若合适在稀释剂和若合适在酸接受体存在下反应。

在实施本发明方法 r) 时所需的作为起始物质的通式 (XIV) 的 O-羟乙基苯并咪喃二酮单肼已在描述本发明方法 n) 时进行了描述。

在实施本发明方法 m) 中所需的作为起始物质的通式 (XIII) 的 O-羟乙基-O'-甲基-苯并咪喃二酮二肼通常为通式 (III) 中定义的。在该通式 (XIII) 中 A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中，A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴是优选或特别优选的含义。E 表示酰基，优选甲酰基、乙酰基或苯甲酰基，或酮缩醇保护基团，优选 2-四氢吡喃基、1-甲氧基-1-乙基、1-乙氧基-1-乙基、甲氧基甲基或乙氧基甲基。

通式(XIII)的起始物质以前未公开过,作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

通式(XIII)的 O-羧乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二脞通过如下方法 s-u)之一获得,

5 所述方法 s)为通式(XIV)的 O-氧乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二脞与通式(IV)的烷氧基胺或其酸加成配合物若合适在稀释剂和若合适在酸接受体存在下反应,

所述方法 t)为通式(XVI)的 O-氧乙基-苯并呋喃二酮二脞与通式(VI)的烷基试剂若合适在稀释剂和若合适在碱存在下反应,

10 所述方法 u)为通式(VIII)的 O-烷基-苯并呋喃二脞与通式(XV)的乙醇衍生物若合适在稀释剂和若合适在酸接受体存在下反应。

在实施本发明方法 s)时所需的作为起始物质的通式(XIV)的 O-氧乙基苯并呋喃二酮单脞已在描述本发明方法 n)时进行了描述。

15 在实施本发明方法 t)时所需的作为起始物质的通式(XVI)的 O-氧乙基苯并呋喃二酮二脞已在描述本发明方法 q)时进行了描述。

在实施本发明方法 u)时所需的作为起始物质的通式(VIII)的 O-烷基-苯并呋喃二酮二脞已在描述本发明方法 e)时进行了描述。

20 在实施本发明方法 b)中所需的作为起始物质的通式(III)的 O 羧基苯甲酰基二噁嗪通常为通式(III)中定义的。在该通式(III)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义,具有与上述可按照本发明制备的通式(I)的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。

通式(III)的起始物质以前未公开过,作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

25 通式(III)的羟基苯甲酰基二噁嗪通过如下方法 k)获得,

所述方法 k)为通式(VII)的 O-羧乙基-苯并呋喃二酮单脞若合适在稀释剂和若合适在酸或碱存在下反应。

在实施本发明方法 k)时所需的作为起始物质的通式(VII)的 O-羧乙基-苯并呋喃二酮单脞已在描述本发明方法 d)时进行了描述。

30 在实施本发明方法 c)中所需的作为起始物质的羧苯基-羧亚氨基甲基-二噁嗪通常为通式(V)中定义的。在该通式(V)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义,具有与上述可按照本发明制

备的通式(I)的化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。

通式(V)的起始物质以前未公开过,作为新化合物它们也构成本发明主题的一部分。

5 通式(V)的羟基-羟氨基甲基-二噁嗪通过如下方法 1) 获得,

所述方法 1) 为通式(III)的羟基苯甲酰基二噁嗪与羟胺或其酸加成配合物, 若合适在稀释剂和若合适在酸接受体存在下反应,

所述方法 v) 为通式(X)的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮二肟若合适在稀释剂和若合适在酸或碱存在下重排。

10 在实施本发明方法 1) 时所需的作为起始物质的通式(III)的羟基苯甲酰基二噁嗪已在描述本发明方法 b) 时进行了描述。

在实施本发明方法 v) 时所需的作为起始物质的通式(X)的 O-羟乙基苯并呋喃二酮二肟已在描述本发明方法 f) 时进行了描述。

15 在实施本发明方法 b)、d)、h) 和 s) 中所需的作为起始物质的烷氧基胺按一般方式定义于通式(IV)中。在通式(IV)中, A 优选或特别优选的含义, 已在描述本发明制备式(I)的化合物中作为优选或特别优选的 A 时加以提及。通式(IV)的烷氧基胺的优选酸加成配合物是其盐酸盐、硫酸盐和硫酸氢盐。

20 通式(IV)的烷氧基胺和其酸加成配合物是用于合成的已知化学试剂。

在实施本发明方法 c)、f)、p) 和 t) 中所需的作为起始物质的烷基化试剂按一般方式定义于通式(VI)中。在通式(VI)中, A 优选或特别优选的含义已在描述可按本发明制备的通式(I)的化合物中作为优选或特别优选的 A 时提及。X 代表卤素, 优选氯、溴或碘, 烷基磺酰氧基
25 基优选甲基磺酰氧基, 烷氧基磺酰氧基, 优选甲氧基磺酰氧基, 或芳基磺酰氧基, 优选 4-甲基苯基磺酰氧基。

通式(VI)的烷基化试剂是用于合成的已知化学试剂。

30 在实施本发明方法 e) 和 g) 中所需的作为起始物质的乙烷衍生物按一般方式定义于通式(IX)中。在通式(IX)中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义, 具有与上述可按照本发明制备的通式(I)的化合物中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。 Y^1 表示卤素, 优选氯、溴或碘, 烷基磺酰氧基, 优选甲基磺酰氧基, 芳基磺酰氧基, 优选 4-

甲基磺酰氧基，或烷酰氧基，优选乙酰氧基。G 表示氢或通过单键与 Y^1 连接， Y^1 为氧和 G 为羰基，或 G 与 Y^1 一起表示单键。

通式 (IX) 的乙烷衍生物是用于合成的已知化学试剂。

在实施方法 i)、l) 和 r) 时进一步需要作为起始物质的羟胺，或其
5 酸加成配合物，优选其盐酸化物、硫酸盐和硫酸氢盐，是用于合成的已知化学试剂。

在实施本发明方法 o) 和 u) 中进一步需要作为起始物质的乙烷衍生物按一般方式定义于通式 (XV) 中。在通式 (XV) 中， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 优选或特别优选的含义，具有与上述可按照本发明制备的通式 (I) 的化合物中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是优选或特别优选的含义。E 优选或特别优选具有与描述通式 (XIII) 的化合物时 E 是优选或特别优选的含义。 Y^2 表示卤素，优选氯、溴或碘，烷基磺酰氧基，优选甲基磺酰氧基，芳基磺酰氧基，优选 4-甲基磺酰氧基，或链烷酰氧基，优选乙酰氧基。
10

通式 (XV) 的乙醇衍生物是已知的并可通过已知方法制备（例如参见 Newkome, George R; Marston, Charles R., 有机化学杂志, 50, 22, 1985, 4238 - 4245; Henry, Chem. Ber., 7 (1874), 70)。
15

若在酸存在下进行本发明的方法 a)、k) 和 v)，则合适的稀释剂为所有惰性有机溶剂。这些溶剂优选包括脂族、环脂族或芳烃，如石油醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯，二甲苯或十氢化萘；卤代烃，如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，如乙醚、二异丙基醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯，或砜如四氢噻吩砜，以及所述稀释剂的混合物。特别优选的稀释剂是醚类，如乙醚、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；和芳烃如苯、甲苯或二甲苯。
20

若在碱存在下进行本发明的方法 a)、k) 和 v)，则合适的稀释剂为水和所有有机溶剂。这些溶剂优选包括脂族、环脂族或芳烃，如石油醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯，二甲苯或十氢化萘；卤代烃，如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；腈，如乙腈、丙腈、正或异丁腈或苄腈；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-N-甲酰苯胺、N-甲基吡咯烷
25
30

酮或六甲基磷酸三酰胺；酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亚砷如二甲亚砷，砷如四氢噻吩砷；醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚，和其与水的混合物。优选的稀释剂是水，
5 醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚，和其与水的混合物；在此情况下特别优选的稀释剂是水或醇，如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正-、异-、仲-或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚，
10 和其与水的混合物。

在实施本发明的方法 b)、d)、h)、i)、l)、r)和 s)时的合适溶剂是所有惰性有机溶剂。这些溶剂优选包括芳族烃如苯、甲苯、二甲苯；卤代烃如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、
15 二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲酰基苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；有机酸，如乙酸；酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亚砷如二甲亚砷，砷如四氢噻吩砷；醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚、其与水的混合物或纯水。特别优选的稀释剂是酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲酰基苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚，
20 酸如乙酸，其与水的化合物或纯水。另一特别优选的是两相混合物，如水/甲苯。

在实施本发明的方法 c)、e)、f)、g)、o)、p)、t)和 u)时的合适溶剂是所有惰性有机溶剂。这些溶剂优选包括脂族、环脂族或芳烃，如石油醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯，二甲苯或
30 十氢化萘；卤代烃，如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基

乙烷或苯甲醚；酮如丙酮、丁酮、甲基异丁基酮或环己酮；腈如乙腈、丙腈、正或异丁腈或苄腈；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-N-甲酰基苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亚砷如二甲亚砷，砷如四氢噻吩砷；
5 醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚、其与水的混合物或纯水。特别优选的稀释剂是酮，如丙酮、丁酮、甲基异丁基酮或环己酮；腈，如乙腈、丙腈、正或异丁腈或苄腈；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲酰基苯胺、N-甲基
10 吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚。另一特别优选的是两相混合物，如水/甲苯。

在实施本发明方法 m)、n) 和 q) 中合适的稀释剂是水和所有有机溶
15 剂。这些溶剂包括醚，如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酮，如丙酮、丁酮、甲基异丁基酮或环己酮；腈，如乙腈、丙腈、正或异丁腈或苄腈；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-N-甲酰基苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰
20 胺；酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亚砷如二甲亚砷，砷如四氢噻吩砷；醇如甲醇、乙醇、正或异丙醇、正、异、仲或叔丁醇、乙二醇、丙烷-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇单甲基醚、二甘醇单乙醚、其与水的混合物或纯水。

本发明方法 a)、k) 和 v) 若合适在酸或碱存在下进行。合适的酸包
25 括所有无机或有机质子酸和路易斯酸，以及所有聚合酸。这些酸包括（例如）盐酸、氢溴酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲苯磺酸、三氯化硼（以乙醚化物形式）、三溴化硼、三氯化铝、卤化锌、氯化铁(III)、五氯化锑、酸性离子交换剂、酸粘土和酸性硅胶。优选盐酸或氢溴酸。合适的碱包括普通的无机或有机碱。
30 这些碱优选包括碱土金属或碱金属氢化物、氢氧化物、酰胺、烷氧基化物、乙酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐，如氢氧化钠、胺钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、乙酸钠、乙酸钾、

乙酸钙、乙酸铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠或碳酸铵，或叔胺如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)或二氮杂双环十一碳烯(DBU)。特别优选的碱是甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵，和叔胺如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)或二氮杂双环十一碳烯(DBU)。

10 本发明方法 b)、d)、h)、i)、l)、r)和 s)若合适在酸接受体存在下进行。这些酸接受体包括包括所有常见无机或有机碱。它们优选包括碱土金属或碱金属氢氧化物、烷氧基化物、乙酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐，如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、乙酸钠、乙酸钾、乙酸钙、乙酸铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠或碳酸铵，和叔胺如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)和二氮杂双环十一碳烯(DBU)。

20 本发明方法 c)、e)、f)、g)、o)、p)、t)和 u)若合适在合适的酸接受体存在下进行。这些酸接受体包括所有常见无机或有机碱。它们优选包括碱土金属或碱金属氢氧化物、氢氧化物、胺化物、烷氧基化物、碳酸盐或碳酸氢盐，如氢化钠、胺基钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸氢钠，和叔胺如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)和二氮杂双环十一碳烯(DBU)。

在实施本发明方法 a)、k)和 v)中，反应温度可在相对宽范围内变化，反应通常在温度-20℃至 100℃，优选-10℃至 80℃下进行。

30 在实施本发明方法 b)、d)、h)、i)、l)、r)和 s)中，反应温度可在相对宽范围内变化。反应通常在温度 0℃至 200℃，优选 20℃至 150℃下进行。

在实施本发明方法 c)、e)、f)、g)、o)、p)、t)和 u)中，反应温度可在相对宽范围内变化。反应通常在温度-20℃至 100℃，优选 0℃至 80℃下进行。

5 本发明方法 a)至 v)通常在大气压下进行。然而，还可以在高压或减压下（通常 0.1 bar 至 10 bar）进行。

在优选的方法变化(A)中，首先将通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞通过与通式(IX)的乙烷衍生物反应，转化为通式(VII)的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单脞，如方法 g)中所述。然后在不进一步纯化下，将其与通式(IV)的烷氧基胺或其酸加成配合物若合适在缓冲体系如乙酸钠/乙酸中如方法 d)所述进行反应，得到通式(II)的 O-羟乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二脞，该物在不进一步纯化下通过方法 a)用酸或碱处理，得到所要的 3-(1-羟苯基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪。

15 在另一优选的方法变化的(B)中，首先将通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞通过与通式(IX)的乙烷衍生物反应，转化为通式(VII)的 O-羟乙基-苯并呋喃二酮单脞，如方法 g)中所述。经用酸或碱处理后，制得通式(III)的羟基苯甲酰基二噁嗪，然后将其与通式(IV)的烷氧基胺或其酸加成配合物反应，得到所需的通式(I)的 3-(1-羟苯基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪。

20 在第三种方法变化的(C)中，首先将通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞通过与通式(IV)的烷氧基胺或其酸加成配合物反应转化为通式(VIII)的 O-烷基-苯并呋喃二酮二脞。然后将其与通式(IX)的乙烷衍生物反应，得到通式(II)的 O-羟乙基-O'-甲基苯并呋喃二酮二脞，将该物用酸或碱处理，得到所要的通式(I)的 3-(1-羟苯基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪。

25 令人吃惊的是，本发明的方法，特别是当结合时，得到高收率的高纯度产品。例如 Chem. Ber. 1902, 1640 公开了通式(XI)的苯并呋喃二酮单脞通过用酸或碱处理，裂解得到水杨酸衍生物或羟苯基二羟乙酸衍生物。因此预见不到可在无任何明显副反应下在包括仅三步的反应制备 3-(1-羟苯基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪。

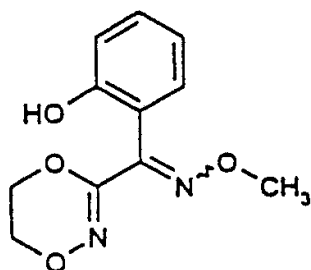
30 本发明方法具有很多优点。例如，可制备高收率和高纯度的大量 3-(1-羟苯基-1-烷氧基亚氨基甲基)二噁嗪。另一优点是可按简单方式甚至以主要量获得所需的作为起始物质的苯并呋喃二酮单脞

(Beilstein, E (II) 17, 462; Mameli, G. 56, 768).

方法和制备实施例:

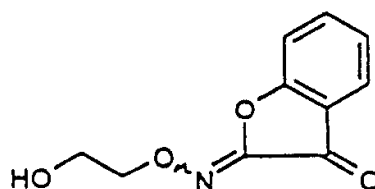
实施例 1

方法 (A)



步骤 1

化合物 (VII-1)

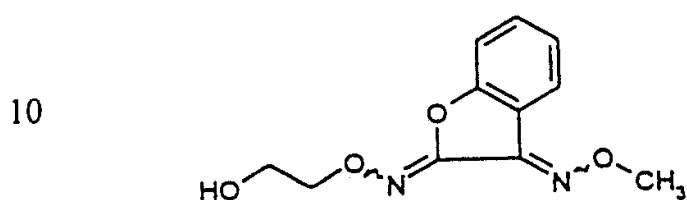


方法 g)

将 11.8 g (0.0725 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮-2-肟 (XI-1) (Stoermer, Kahlert, B. 35, 1644) 溶于 75 ml 二甲基甲酰胺中。在冷却下, 每次少量加入 3 g (0.075 mol) 浓度 60% 的氢氧化钠 (矿物油悬浮物), 并在温度 25℃ 下连续搅拌约 1 小时直至停止形成气体为止。然后将该混合物冷却至 0℃, 在此温度下滴加入 9.3 g (0.0744 mol) 2-溴乙醇, 并在 25℃ 下再连续搅拌 24 小时。将该反应混合物倒入水中并将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相在硫酸钠上干燥并

在减压下蒸除溶剂。将残余物用 150 ml 甲苯和 100 ml 环己烷的混合物重结晶。得到 11.5 g (理论的 64%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2[0-(2-羟乙基)-呋] (VII-1) (通过 HPLC 分析, 其含量为 83.5%)。用甲苯重结晶的样品具有的熔点为 110 - 111°C。

5 步骤 2
化合物 (II-1)

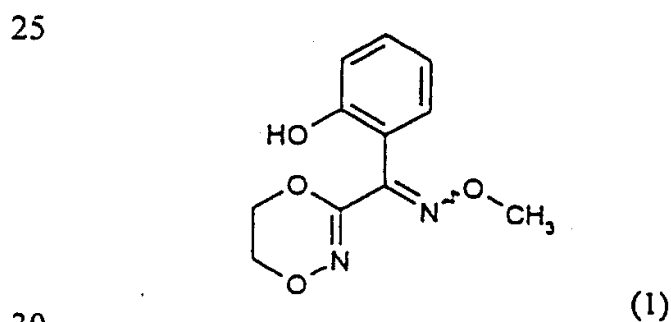


方法 d)

15 将 11.5 g 粗品苯并呋喃-2,3-二酮 2[0-(2-羟乙基)-呋] (VII-1) 和 5.15 g (0.0616 mol) 0-甲基羟胺盐酸化物溶于 60 ml 二甲基甲酰胺中并在 80°C 下搅拌 30 分钟。将该反应混合物倒入水中并将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相用硫酸钠干燥并在减压下蒸除溶剂。得到 14.1 g 油, 它含有 40.5% 苯并呋喃-2,3-二酮 2[0-(2-羟乙基)-呋] 3-(0-甲基-呋) (II-1) 和 14% (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 0-甲基-呋。

20

步骤 3
化合物 (1)



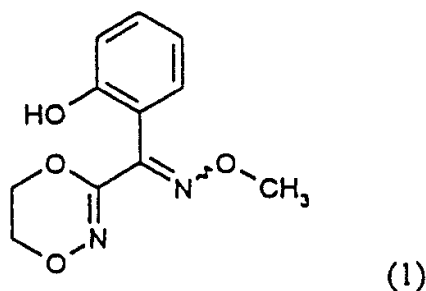
方法 a)

将 14.1 g 来自方法 A 步骤 2 的含化合物 (II-1) 和 (1) 的油在 0℃ 下溶于已预先用氯化氢气体饱和的 200 ml 乙醚中。将此混合物在不进一步冷却下搅拌 30 分钟，然后倒入冷却至 0℃ 的碳酸氢钠溶液中。分离出有机相并将水相用乙醚反复萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将该残余物与叔丁基甲基醚一起搅拌，此时产品结晶。得到 5.4 g (收率为理论的 28%，按苯并呋喃-2,3-二酮 2-肟计) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 O-甲基-肟晶体 (通过 HPLC 分析，含量为 88.8%)

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 4.10$ (3H); 4.19/4.20/4.21/4.22 (2H); 4.47/4.48/4.49/4.50 (2H); 6.26 (1H); 6.95-7.0 (2H); 7.21/7.23 (1H); 7.31-7.36 (2H) ppm.

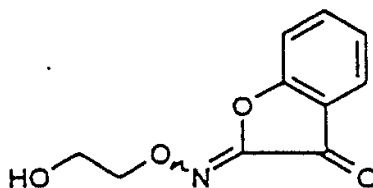
实施例 2

方法 B



步骤 1

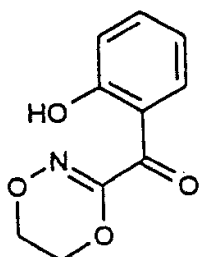
化合物 (VII-1)



该步骤已在方法变化(A)的步骤 1 中作为方法 g)进行了描述。

步骤 2

化合物 (III-1):



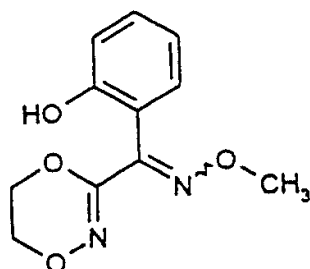
方法 k)

在 20℃ 下, 将干燥的氯化氢通入 19 g (0.0917 mol) 苯并咪喃-2,3-二酮 2[0-(2-羟乙基)-呋] (VII-1) 和 439ml 乙醚的混合物中, 此时混合物温热至 35℃. 7 小时后, 将该混合物从未溶解的物质中滗出并在减压下蒸除溶剂。将残余物倒入乙酸乙酯中, 先用 50 ml 水洗涤, 然后用 20 ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离出有机相, 并将其在硫酸钠上干燥, 然后在减压下蒸除溶剂。得到 17 g 粗产品。将该产品用二氯甲烷作为洗脱溶剂在硅胶上色谱纯化。得到 10 g (收率为理论的 51.9%, 按化合物 (VII-1) 计) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮(III-1), 通过 HPLC 分析, 其纯度为 98.7%.

^1H NMR 谱(CDCl_3 , TMS): δ = 4.28/4.29/4.30/4.31 (2H); 4.55/4.56/4.57/4.58 (2H); 6.90/6.92/6.93/6.95/6.99/7.02 (2H); 7.50/7.51/7.53/7.54/7.55/7.56 (1H); 8.27/8.29/8.30 (1H); 11.52 (1H) ppm.

步骤 3

化合物 (1)



方法 b)

将在 22 ml 二甲基甲酰胺中的 4.4 g (0.021 mol) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮(III-1)和 1.87 g (0.022 mol) 0-甲基羟基胺盐酸盐加热至 100℃, 加热 2 小时. 将该反应混合物倒入水中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相用硫酸钠干燥并在减压下蒸除溶剂. 得到 5.7 g 包含 17.5% E 异构体和 38% Z 异构体 (通过 HPLC 分析) 的粗品 (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 0-甲基-肟. 将该粗产品用石油醚/叔丁基甲基醚 (1:1) 混合物作为洗脱溶剂在硅胶色谱上纯化. 得到 1.55 g Z-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 0-甲基-肟, 其纯度为 91.5% (HPLC) = 理论的 28.27%.

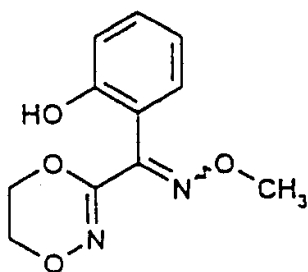
^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 4.08$ (3H); 4.30/4.32/4.33 (2H); 4.53/4.54/4.55 (2H); 6.89/6.92/6.94/6.98/7.01 (2H); 7.28/7.31/7.33/7.34/7.35/7.37 (2H); 10.11 (1H) ppm.

同时, 得到 0.9 g E-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 0-甲基-肟, 其纯度为 93.7% (HPLC) = 理论的 16.8%.

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 4.09$ (3H); 4.18/4.19/4.20/4.21 (2H); 4.47/4.48/4.50 (2H); 6.28 (1H : OH); 6.94/6.95/6.97 (2H); 7.20-7.36 (2H) ppm.

实施例 3

方法 C

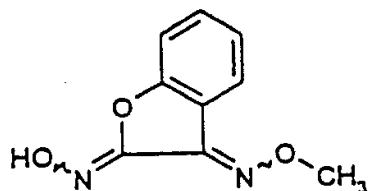


(1)

步骤 1

化合物 (VIII-1)

5



方法 h)

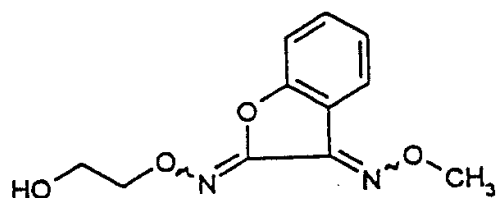
10 将在 20 ml 二甲基甲酰胺中的 3.26 g (0.02 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-肟 (XI-I) 和 3.36 g (0.04 mol) O-甲基羟基胺盐酸盐在 20℃ 下搅拌 20 分钟, 然后在 80℃ 下搅拌 45 分钟. 将该反应混合物倒入碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯的混合物中. 分离出有机相, 并将其用硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸除溶剂. 将残余物用乙醚萃取, 得到含
15 70.7% 立体异构体 A 和 8.5% 立体异构体 B (通过 HPLC 分析) 的 1.4g 苯并呋喃-2,3-二酮-3(0-甲基肟)-2-肟 (VIII-1).

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): δ = 4.09 (3H, 异构体 B); 4.11 (3H, 异构体 A); 7.21/7.35 (1H); 7.51-7.65 (1H, 异构体 A 和 2H, 异构体 B); 8.02/8.04/8.05 (1H, 异构体 A); 11.35 (1H, 异构体 A); 11.74
20 (1H, 异构体 B) ppm.

步骤 2

化合物 (II-1)

25



30

方法 e)

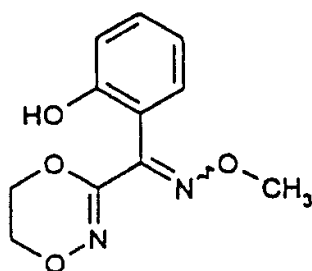
将 4.49 g (0.023 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 3-(0-甲基肟) 2-肟 (VIII-1) 溶于 25 ml 二甲基甲酰胺中。将 1 g (0.025 mol) 浓度 60% 氢氧化钠加入该溶液中, 然后将该溶液在室温下搅拌 1 小时。加入 3.1 g (0.0248 mol) 2-溴乙醇, 并将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。加入 5 0.5 g 甲醇钠后和 1.22 g 2-溴乙醇后, 将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 再加入 0.5 g 甲醇钠和 1.22 g 2-溴乙醇, 并将该混合物在室温下搅拌再搅拌 2 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相用 20 ml 2N 氢氧化钠水溶液洗涤 3 次。在减压下蒸除溶剂并将残余物在硅胶色谱上用乙醚/石油醚 (1:1) 洗脱溶
10 剂进行纯化。将洗脱液在减压下蒸发, 得到 2.26 g (理论的 39.6%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟乙基)-肟] 3-(0-甲基肟) (II-I), 通过 HPLC 分析, 它含有 84.29% 的立体异构体 A 和 12.58% 的立体异构体 B。

¹H NMR 谱 (CDCl₃/TMS): δ = 3.95-4.03 (2H); 4.20 (3H, 异构体 B); 4.21 (3H, 异构体 A); 4.37-4.40 (2H); 7.14-7.21 (2H); 7.40-7.49 (1H); 7.63/7.64/7.66 (1H, 异构体 B); 8.04/8.06/8.07 (1H, 异构体 B)。
15

步骤 3

化合物 (1)

20



25

方法 a)

将 2 g 通过方法 e) 制备的苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟乙基)-肟] 3-(0-甲基肟) (II-I) (通过 HPLC 分析含量 96.88%, 0.0082 mol) 在 0℃ 下溶于已预先用氯化氢气体饱和的 50 ml 乙醚中。将此混合物在不进一步冷却下搅拌 30 分钟, 然后在减压下蒸除溶剂, 并将残
30

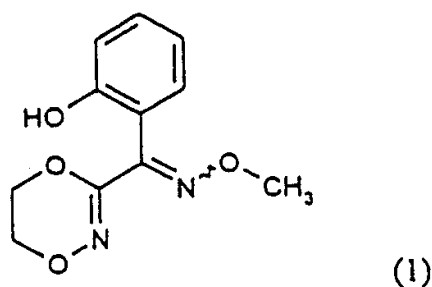
余物再次倒入乙醚中。一些产品结晶出来，并将其滤出。将母液在减压下浓缩，并将残余物在 0℃ 下溶于氯化氢气体饱和的 25 ml 乙醚中。将此溶液在不进一步冷却下搅拌 30 分钟，然后在减压下蒸除溶剂，并将残余物再次用乙醚处理。再有一部分产品结晶出来，同样将其滤出。最后得到总量为 1.37g (理论的 69%) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 O-甲基-肟晶体 (I) (通过 HPLC 分析, 含量为 97.59%)

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS):

$\delta = 4.09$ (3H); 4.18/4.19/4.20/4.21 (2H); 4.47/4.48/4.50 (2H); 6.94/6.95/6.97 (2H); 7.20-7.36 (2H) ppm.

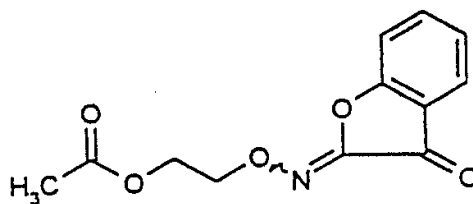
实施例 4

方法 (D)



步骤 1

化合物 (XIV-1)



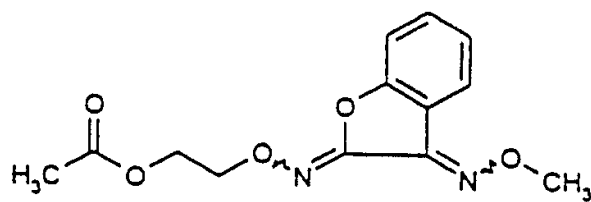
方法 o)

将在 5 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中的 1.63 g (0.01 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-肟 (XI-1) 和 1.14 g (0.0108 mol) 碳酸钠在 20℃ 下搅拌 20 分钟。加入 1.7 g (0.0102 mol) 乙酸 2-溴乙酯后, 在 70℃ 下继续搅拌 2 小时。将该混合物倒入 30 ml 水中, 并过滤出产品。将该产品干燥后得到 1.57g (理论的 63%) 2-(3-氧代-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯(XIV-1)。

^1H NMR 谱(CDCl_3/TMS): $\delta = 2.11$ (3H); 4.43/4.44/4.45/4.46/4.47 (2H); 4.52/4.54/4.55/4.57 (2H); 7.28/7.30/7.33 (2H); 7.72/7.74/7.76/7.78/7.80 (2H) ppm.

步骤 2

化合物(XIIII-1)



方法 s)

将 10 g (0.04mol) 2-(3-氧代-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯(XIV-1) 和 4.18 g (0.05 mol) O-甲基羟胺盐酸盐溶于 40 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中, 并在 80℃ 下搅拌 1 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂, 得到 10.6g 粗产品, 该粗产品经在硅胶色谱上用叔丁基甲基醚/石油醚(1:1)洗脱溶剂进行纯化后, 得到 6.9 g (理论的 59.1%) 的 2-(3-甲氧基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯(XIIII-1), 通过 HPLC 分析, 它含有 82.15% 的异构体 A 和 13.38% 的异构体 B。

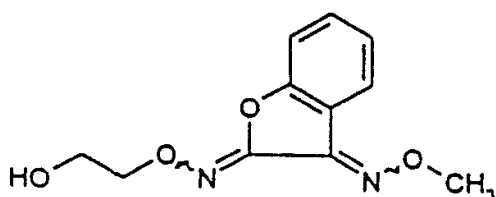
^1H NMR 谱(CDCl_3/TMS): $\delta = 2.10$ (3H); 4.21 (3H, 异构体 B);

4.22 (3H, 异构体 A); 4.41-4.48 (4H); 7.15/7.17/7.20 (2H) ;
7.44-7.50 (1H); 7.63-7.66 (1H, 异构体 B); 8.05-8.09 (1H, 异
构体 A) ppm.

步骤 3

5 化合物 (II-1)

10



15

方法 m)

将在 8 ml 二甲基甲酰胺中的 2 g (0.00718 mol) 2-(3-甲氧基亚
氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯(XIII-1)在 20℃下
用 7.2 ml (0.0144 mol) 2N 氢氧化钠水溶液处理并在 20℃下搅拌 16
小时。将该反应混合物倒入水中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫
酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂，得到 1.7 g (理论的 67.6%) 苯并
呋喃-2,3-二酮 2-[O-(2-羟乙基)肟] 3-(O-甲基肟) (II-1)，通过
HPLC 分析它含有 56.8% 的立体异构体 A 和 10.7% 的立体异构体 B。

GC/MS 分析数据 (分析之前，将物质用 N-甲基-N-三甲基甲硅烷基
三氟乙酰胺甲硅烷基化)：

25

立体异构体 A:

保留指数 = 2062

M^+ = 209, 308, 293, 249, 233, 192, 176, 145, 132, 89, 73,
45, 26.

立体异构体 B:

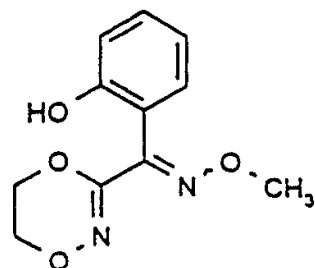
30

保留指数 = 2000

M^+ = 309, 308, 293, 249, 218, 192, 176, 145, 132, 90, 73, 74.

步骤 4:

化合物(1)

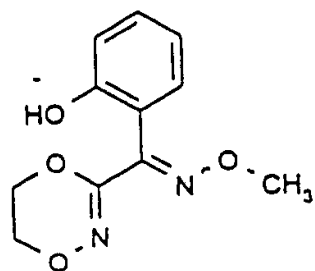


10 该步骤已在方法变化(A)的步骤3中和方法变化(C)的步骤3中作为方法a)进行了描述。

各方法的另一些实施例

实施例5

15 化合物(1):



25 方法c)

首先将在5 ml 二甲基甲酰胺中的1.2 g (0.0054 mol) Z-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮肟(V-1)在20℃与0.66 g (0.0062 mol) 碳酸钠一起搅拌30分钟。然后加入0.83 g (0.00658 mol) 硫酸二甲酯,并在20℃下继续搅拌16小时。将该反应混合物用2N 盐酸调节至微酸pH并用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂。得到0.8 g (理论的50.35%) Z-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮 O-甲基-肟(1), 纯度为

30

80.3% (HPLC).

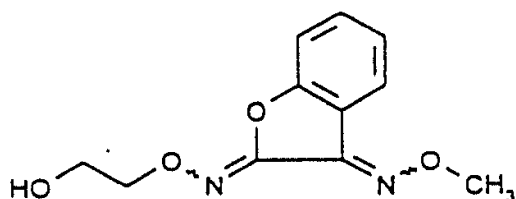
^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 4.08$ (3H); 4.30/4.32/4.33 (2H); 4.53/4.54/4.55 (2H); 6.89/6.92/6.94/6.98/7.01 (2H); 7.28/7.31/7.33/7.34/7.35/7.37 (2H); 10.11 (1H) ppm.

5

实施例 6

化合物 (II-1):

10



15

方法 e)

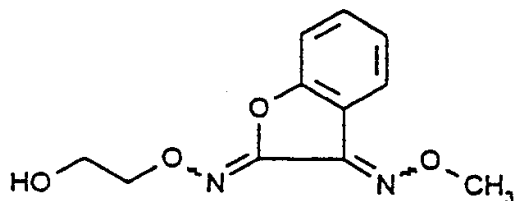
将 3.19 g (0.0166 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 3-(0-甲基胍) 2-胍 (VIII-1) (两种异构体的混合物, A:B = 13:86) 悬浮于 20 ml 甲醇中, 并在 20℃ 下滴加入 8.3 g 2 摩尔的甲醇钠溶液处理。混合物变均相后, 在减压下蒸除甲醇, 并将晶体残余物在干燥器中干燥 12 小时。得到 3.55 g 苯并呋喃 2,3-二酮 3-(0-甲基胍)2-胍 (VIII-1) 的钠盐。将该盐在 20℃ 下悬浮于 16 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中, 并加入 2.1 g (0.0168 mol) 2-溴乙醇。将该混合物在 20℃ 下搅拌 48 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相用 20 ml 2N 氢氧化钠水溶液洗涤 3 次。在减压下蒸除溶剂并将残余物在硅胶色谱上用乙醚/石油醚 (1:1) 洗脱。将洗脱液在减压下蒸发, 得到 2.91g (理论的 73.8%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟乙基)-胍] 3-(0-甲基胍) (II-I), 通过 HPLC 分析, 它由 88.6% 的立体异构体 B、7.7% 的立体异构体 A 和 3.2% 的立体异构体 C 组成。

30

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 3.43$ (1H, 宽峰); 4.0-4.03 (2H); 4.20 (3H); 4.38-4.41 (2H); 7.14-7.21 (2H); 7.40/7.42/7.43/7.445 (1H); 7.63/7.67/7.66 (1H) ppm.

实施例 7

化合物 (II-1):



方法 f)

将在 5 ml 二甲基甲酰胺中的 0.44 g (0.002 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2[0-(2-羟乙基)肟]3-肟 (X-1) 在 20℃ 下与 0.08 g (0.002 mol) 60% 浓度氢氧化钠一起搅拌 20 分钟。不再生成气体后，加入 0.28 g (0.002 mol) 碘甲烷并将该混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。将该反应混合物倒入水中，并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂，得到 0.5 g (理论的 35%) 粗产品。通过 HPLC 分析该粗产品含有苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟乙基)肟]3-(0-甲基肟) (II-1) 的 23% 的立体异构体 A 和 10.1% 的立体异构体 B。

GC/MS 分析数据 (分析之前，将物质用 N-甲基-N-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺进行甲硅烷基化)：

保留指数 = 2053 (异构体 A)

25 $M^+ = 309, 308, 293, 249, 233, 192, 176, 145, 132, 89, 73, 45, 26.$

保留指数 = 1997 (异构体 B)

$M^+ = 309, 308, 293, 249, 218, 192, 176, 145, 132, 90, 73, 45.$

此外，该粗产品含 20.5% (HPLC) N-[2-(2-羟基乙氧基亚氨基)-苯并呋喃-3-亚基]-N-甲基胺 N-氧化物。

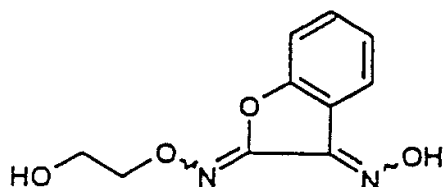
GC/MS 分析 (甲硅烷基化的样品)

保留指数 = 2234

$M^+ = 310, 308, 233, 192, 175, 159, 132, 102, 73, 45, 26$

实施例 8

化合物 (X-1):



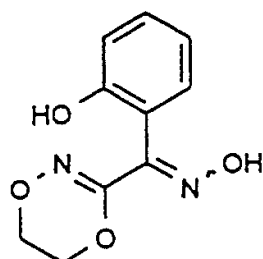
方法 i)

将在 50 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中的 10.1 g (0.05 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[O-(2-羟乙基)肟] (VII-1) 在 80℃ 下与 3.5 g 羟胺盐酸盐一起搅拌 2 小时。将该反应混合物倒入水中，并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂。将残余物在硅胶色谱上用叔丁基甲基醚/石油醚 (1:1) 洗脱溶剂进行纯化。将洗脱液在减压下蒸发，得到 4.2g (理论的 29.6%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[O-(2-羟乙基)-肟] 3-肟，它由 62.4% 的异构体 A 和 15.8% 的异构体 B (HPLC) 组成。

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 3.64\text{--}3.71$ (2H); 4.10-4.26 (2H); 4.78-4.87 (1H); 7.2-7.3 (1H); 7.3-7.4 (1H); 7.5-7.7 (1H); 8.11-8.14 (1H); 12.82 (1H, 异构体 A); 12.91 (1H, 异构体 B) ppm.

实施例 9

化合物 (V-1):



方法 1)

将在 20 ml 二甲基甲酰胺中的 4.14 g (0.02 mol) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮(III-1)在 80℃下与 2.1 g (0.03 mol) 羟胺盐酸盐一起搅拌 2 小时。将该反应混合物倒入水中，
5 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂。得到 4.7 g 由 15% E 异构体和 57.5% Z 异构体 (HPLC) 组成的粗产品。将粗产品在硅胶色谱上用乙醚/石油醚(1:1)洗脱溶剂进行纯化。得到 2.7g (理论的 60.8%) (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮肟(V-1)，通过 HPLC 分析，其含量为 93.4%。

10

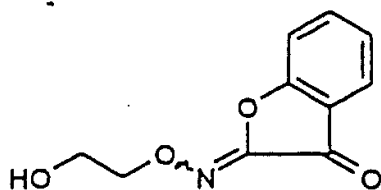
^1H NMR 谱 (DMSO- d_6 /TMS): δ =4.19/4.20/4.21 (2H); 4.45/4.46/4.47 (2H); 6.89-6.92 (2H); 7.22-7.32 (1H); 7.33-7.40 (1H); 10.30 (1H); 12.16 (1H) ppm.

15

实施例 10

化合物(VII-1)

20



25

方法 n)

将 2.07 g (0.01 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-{0-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)-乙基]-肟} (XIV-2) 溶于 12 ml 甲醇中，并在室温下与 100 mg 酸性离子交换树脂一起搅拌 16 小时。将 40 ml 甲醇加入反应
30 混合物中，然后将其温热直至晶体溶解。过滤出该酸性离子交换树脂，将滤液浓缩并将残余物用 10 ml 甲苯重结晶。得到 1.69 g (理论的 81.5%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-[2-(羟乙基)-肟] (VII-1) 的结

晶，其熔点为 110-111℃.

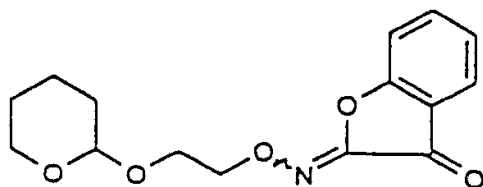
^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 2.33$ (1H, 宽峰), 4.00-4.03 (2H); 4.47-4.50 (2H); 7.27-7.32 (2H); 7.70-7.78 (2H) ppm.

5

实施例 11

化合物 (XIV-2)

10



15

方法 o)

将 5 g (0.03 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2 肟 (XI-1) 溶于 30 ml 甲醇中，并在 20℃ 下滴加入 15 ml 2 摩尔甲醇钠的甲醇溶液。在减压下蒸除溶剂。将晶体残余物溶于 30 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中，并在 20℃ 下用 6.27 g (0.03 mol) 2-(2-溴乙氧基)-四氢呋喃处理。将该反应物在 20℃ 下处理 16 小时，倒入 100 ml 水中，并将所得混合物每次用 100 ml 二氯甲烷萃取两次。在减压下蒸除溶剂，并将残余物在硅胶色谱上用乙醚/二氯甲烷/石油醚 (1:1:2) 洗脱溶剂进行纯化。得到 5.55g (理论的 62.1%) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[2-(4-氧吡喃-2-基氧)-乙基]-肟 (XIV-2)。

25

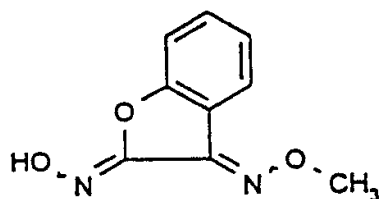
^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.50$ -1.86 (6H); 3.49-3.53 (1H); 3.81-3.88 (2H); 4.02-4.09 (1H); 4.52-4.55 (2H); 4.66-4.69 (1H); 7.26-7.31 (2H); 7.69-7.80 (2H) ppm.

30

实施例 12

化合物 (VIII-1)

5



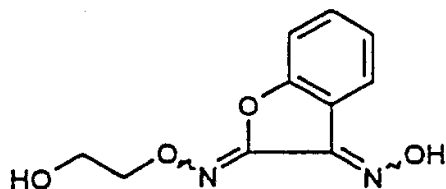
方法 p)

10 将在 50 ml 二甲基甲酰胺中的 11 g (0.0617 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮二肟滴加入 2.4 g (0.06 mol) 浓度 60% 氢化钠在 25 ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中, 并在 20℃ 下搅拌 1 小时。然后滴加入 7.55 g (0.06 mol) 硫酸二甲酯, 并在 20℃ 下继续搅拌 16 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。将残余物在硅胶色谱上用己烷/丙酮 (7:3) 洗脱溶剂进行纯化。将残余物与乙醚一起搅拌, 得到 0.7g 苯并呋喃-2,3-二酮 3-(O-甲基肟) 2-肟 (VIII-1), 其为由 90.6% 异构体 A 和 9% 异构体 B 组成的立体异构体的混合物 (HPLC)。

实施例 13

20 化合物 (X-1):

25



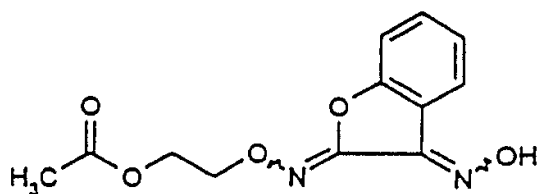
方法 q)

30 在 20℃ 下, 将在 20 ml 二甲基甲酰胺中的 5.28 g (0.02 mol) 2-(3-羟基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯 (XVI-I) 与 4.24 g (0.048 mol) 浓度 45% 的氢氧化钠溶液一起搅拌 3 小时。将该

混合物用 2N 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取，将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下蒸除溶剂。根据 HPLC 分析，该粗产品含苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟基乙基)呋 3-呋(X-1)的 23.4% 的立体异构体 A 和 4.1% 的立体异构体 B。将该粗产品与乙醚一起搅拌后，得到 1.4 g (理论的 28.5%) 由 84.7% 异构体 A 和 6% 异构体 B 组成的苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(2-羟基乙基)-呋]3-呋(X-1)晶体。

^1H NMR 谱 (DMSO- d_6 /TMS): δ = 3.64-3.71 (2H); 4.10-4.26 (2H); 4.78-4.87 (1H); 7.2-7.3 (1H); 7.3-7.4 (1H); 7.5-7.7 (1H); 8.11-8.14 (1H); 12.82 (1H, 立体异构体 A); 12.91 (1H, 立体异构体 B) ppm.

实施例 14 化合物(XVI-1)

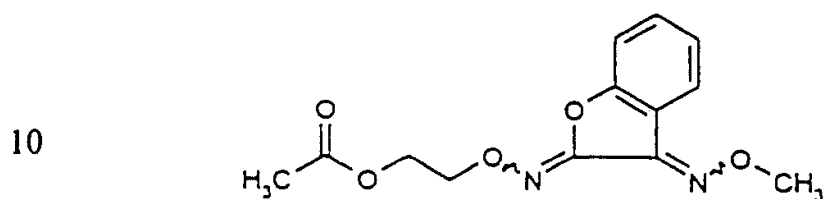


方法 r)

将 5 g (0.02 mol) 乙酸的 2-(3-氧代-3H-苯并呋喃-2-亚氨基基氧基)-乙酯(XIV-1)和 1.74 g (0.025 mol)的羟胺盐酸盐溶于 20 ml 二甲基甲酰胺中，并在 100℃下搅拌 2 小时。将该反应混合物倒入水中，并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将该有机相在硫酸钠上干燥，并在减压下蒸除溶剂。将残余物在硅胶色谱上用叔丁基甲基醚/石油醚 (1:1)混合物洗脱溶剂进行纯化。得到 2.7 g (理论的 38.5%) 乙酸的 2-(3-羟基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基)-乙酯(XVI-1)，它由 64.23%的立体异构体 A 和 14.9%的立体异构体 B (HPLC) 组成。

^1H NMR 谱 ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6/\text{TMS}$): $\delta = 2.11$ (3H, 立体异构体 A); 2.12 (3H, 立体异构体 B); 4.43-4.46 (4H); 7.19-7.23 (2H); 7.46-7.52 (1H); 7.65-7.8 (1H, 立体异构体 B); 8.16/8.17/8.19 (1H 立体异构体 A); 8.9 (1H) ppm.

5 实施例 15 化合物 (XIII-1)



方法 s)

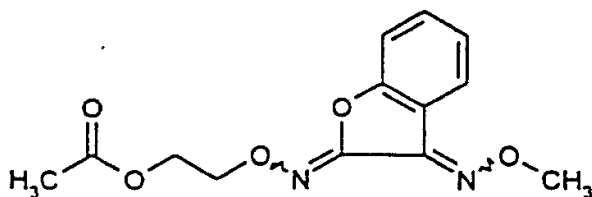
15 将 10 g (0.04 mol) 2-(3-氧代-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基-乙酸乙酯 (XIV-1) 和 4.18 g (0.05 mol) O-甲基羟胺盐酸盐溶于 40 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中, 并在 80℃ 下搅拌 1 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将该有机相在硫酸钠上干燥, 并在减压下蒸除溶剂。得到 10.6 g 粗品 2-(3-甲氧基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基)-乙酸乙酯 (XIII-1), 将其在硅胶色谱上用叔丁基甲基醚/石油醚 (1:1) 混合物洗脱溶剂进行纯化。得到 6.9 g (理论的 59.1%) 2-(3-甲氧基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基)-乙酸乙酯 (XIII-1), 它含有 82.15% 的立体异构体 A 和 13.38% 的立体异构体 B.

25

^1H NMR 谱 (CDCl_3/TMS): $\delta = 2.10$ (3H); 4.21 (3H 立体异构体 B); 4.22 (3H, 立体异构体 A); 4.41-4.48 (4H); 7.15/7.17/7.20 (2H); 7.44-7.50 (1H); 8.05-8.09 (1H) ppm.

30 实施例 16 化合物 (XIII-1)

5



方法 t)

将 0.26 g (0.01 mol) 2-(3-羟基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯溶于 2 ml 二甲基甲酰胺。在 20℃ 下，加入 0.04 g (0.001 mol) 浓度 60% 的氢化钠，并将该混合物搅拌直至不再形成气体为止。然后将 0.05 g (0.0005 mol) 碳酸钠和 0.13 g (0.001 mol) 硫酸二甲酯加入反应混合物中，并使其在 20℃ 下静置 2 天。将该反应混合物倒入水中并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相在硫酸钠上干燥并减压蒸除溶剂，得到 0.24 g (理论分 42.5%) 粗品 2-(3-甲氧基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯 (XIII-I)，根据 HPLC 分析其含有 33.9% 的立体异构体 A 和 15.4% 的立体异构体 B。

GC/MS 分析数据:

保留指数 = 2097 (立体异构体 A)

20 $M^+ = 279, 278, 218, 187, 160, 144, 130, 87, 75, 43, 26.$

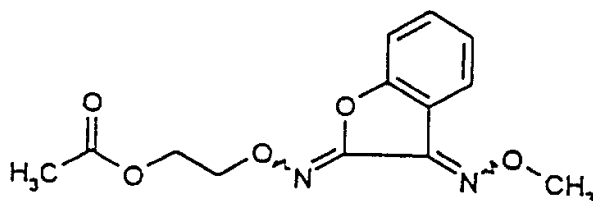
保留指数 = 2036 (立体异构体 B)

 $M^+ = 279, 278, 218, 187, 160, 144, 130, 87, 63, 43, 26.$

实施例 17

化合物 (XIII-1)

25



30

方法 u)

在 20℃ 下, 将 1.92 g (0.01 mol) 乙酸苯并呋喃-2,3-二酮 3-(0-甲基胍)2-胍 (VIII-I) 溶于 10 ml 二甲基甲酰胺中. 将 0.4 g (0.01 mol) 浓度 60% 的氢氧化钠加入该溶液中, 并将该混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时. 然后加入 1.67 g (0.01 mol) 乙酸 2-溴乙酯, 并在 20℃ 下继续搅拌 16 小时. 将该反应混合物倒入水中并将所得混合物用乙酸乙酯萃取. 将有机相在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩, 得到 2.3 g (理论的 52.6%) 2-(3-甲氧基亚氨基-3H-苯并呋喃-2-亚基氨基氧基)-乙酸乙酯 (XIII-I), 它由 51.17% 的立体异构体 A 和 12.49% 的立体异构体 B 组成 (HPLC).

GC/MS 分析数据 (分析之前, 将物质用 N-甲基-N-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺进行甲硅烷基化):

保留指数 = 2097 (立体异构体 A)

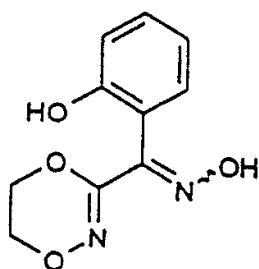
$M^+ = 279, 278, 218, 187, 160, 144, 130, 87, 75, 43, 26.$

保留指数 = 2035 (立体异构体 B)

$M^+ = 279, 278, 218, 187, 160, 144, 130, 87, 75, 43, 26.$

实施例 18

化合物 (V-1)



方法 v)

在 0℃ 下, 将 1.11 g (0.005 mol) 苯并呋喃-2,3-二酮 2-[0-(羟乙基)-胍]3-胍 (X-1) 溶于 10 ml 已预先用氯化氢气体饱和的乙醚中. 在不进一步冷却下, 将该混合物搅拌 3 小时, 然后倒入冷却至 0℃ 的碳酸氢钠溶液中. 分离出有机相, 并将水相用乙酸乙酯萃取. 将合并的有机相在硫酸钠上干燥, 得到 0.8 g (理论的 29.9%) 粗品 (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-(2-羟苯基)-甲酮胍 (V-1), 它由 19.7% 的异构体 E 和 21.8% 的异构体 Z 组成 (HPLC).

GC/MS 分析数据(分析之前,将物质用 N-甲基-N-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺进行甲硅烷基化):

保留指数 = 1980 (E 异构体)

$M^+ = 368, 351, 307, 292, 250, 235, 203, 176, 147, 117, 100,$
5 73, 45.

保留指数 = 2036 (Z 异构体)

$M^+ = 360, 351, 306, 292, 250, 235, 203, 176, 147, 117, 100,$
73, 45.