

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 21/18

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98114932.4

C07C 22/08 C07C 25/24

C07C 41/02 C07C 41/18

C07C 41/22 C07C 43/29

C07C 45/61 C07C 45/69

C07C 49/813 C07C 51/09

C07C 51/60 C07C 59/56

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1138735C

[22] 申请日 1998.6.18 [21] 申请号 98114932.4

[30] 优先权

[32] 1997. 6. 19 [33] US [31] 60/050,166

[71] 专利权人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·L·巴克沃尔特 T·C·巴登

审查员 任晓兰

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

C07C 59/64 C07C 59/68

C07C 59/72 C07C 59/88

C07C 67/30 C07C 69/63

C07C 69/716 C07C 69/73

C07C 69/732 C07C 69/734

C07C 69/736 C07C 69/738

C07C 69/76 A01N 29/02

A01N 29/10 A01N 31/14

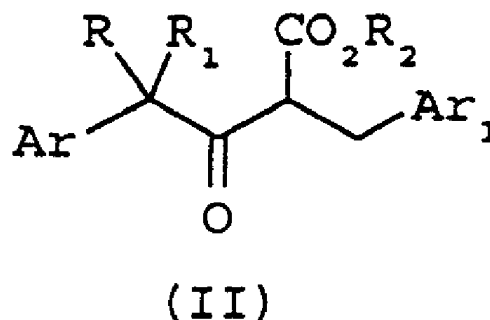
A01N 47/02 A01N 53/00

权利要求书 8 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 制备杀虫的氟代烯烃化合物的方法和中间体化合物

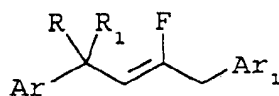
[57] 摘要

本发明提供一种制备具有结构式 I 的杀虫的氟代烯烃化合物的方法。本发明还提供可在本发明的方法中使用的中间体化合物。



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

1. 制备具有结构式 I 的杀虫的氟代烯烃化合物的方法



(I)

5 式中,

R 是氢或 C₁ - C₄ 烷基;

R₁ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基或环丙基, 或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基, 或

被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 1 - 或 2 - 萘基;

Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基,

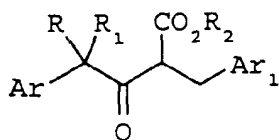
被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苄基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基;

且双键上基团 ArCRR₁-和 CH₂Ar₁ 的优势构型是彼此呈反式,

该方法包括

a) 在第一碱的存在下, 将具有结构式 II 的 4 - 芳基 - 3 - 酮 - 2 - (取代的苄基) 丁酸酯化合物氟化,

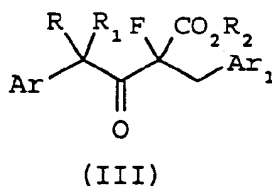


(II)

10

式中, R₂ 表示 C₁ - C₆ 烷基, Ar、Ar₁、R 和 R₁ 的定义同上;

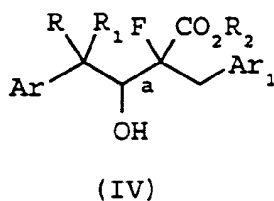
形成具有结构式 III 的 4-芳基-2-氟-3-酮-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物



式中, Ar、Ar₁、R、R₁和 R₂的定义同上;

5

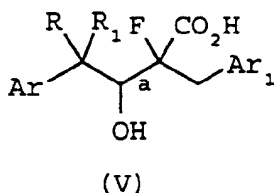
b) 将式 III 化合物还原, 形成具有结构式 IV 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物



式中, Ar、Ar₁、R、R₁和 R₂的定义同上, 连接在标记为“a”的键上的基团

10 ArCRR₁CH(OH)-和-CF(CO₂R₂)CH₂Ar₁的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合;

c) 将式 IV 化合物皂化, 形成具有结构式 V 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸化合物



式中, Ar、Ar₁、R 和 R₁的定义同上, 连接在标记为“a”的键上的基团 ArCRR₁CH(OH)-

15 和-CF(CO₂H)CH₂Ar₁的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合;

d) 将式 V 化合物与磺酰卤和第二碱反应。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述第一碱选自氢氧化碱金属、氢氧化碱土金属、C₁-C₆烃氧基碱金属、C₁-C₆烃氧基碱土金属、C₁-C₆烃氧基铯 (I)、氢氧化铯 (I)、氯化碱金属、烷基锂和芳基锂, 第二碱是选自三 (C₁-

20 C₄烷基) 胺、吡啶的叔胺。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述氟化步骤包括将式 II 化合物与选自氟、三氟化 (二乙氨基) 硫、二 (四氟硼酸) 1-氟-4-羟基-1, 4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷、七氟二硼酸 N-氟吡啶鎓吡啶、N-氟苯磺酰亚胺、

1, 1-二氧化-N-氟-3, 3-二甲基-2, 3-二氢-1, 2-苯并噻唑和二氧化N-氟代噁噻嗪酮的氟化剂反应。

4. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述还原步骤包括将式 III 化合物与选自氢硼化物、氢化三叔丁氧基铝锂、 C_1-C_6 烷氧基铝/ C_1-C_6 醇配合物和氢/贵金属催化剂的还原剂反应。

5. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述皂化步骤包括将式 IV 化合物与选自碳酸碱金属、碳酸碱土金属、氢氧化碱金属、氢氧化碱土金属、 C_1-C_6 烷氧基碱金属、 C_1-C_6 烷氧基碱土金属、碳酸铯(I)、 C_1-C_6 烷氧基铯(I)和氢氧化铯(I)的碱反应。

10 6. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述磺酰卤化合物选自烷基磺酰氯和芳基磺酰氯。

7. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于,

R 是氢且 R_1 是异丙基或环丙基, 或 R 和 R_1 是甲基, 或 R 和 R_1 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基;

Ar_1 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 3-苯氧基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 3-联苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 3-苄基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 3-苯甲酰苯基;

R_2 是 C_1-C_4 烷基。

8. 如权利要求7所述的方法, 其特征在于, Ar 是 4-氟苯基、4-氯苯基、4- (三氟甲氧基) 苯基或 4-乙氧基苯基; Ar_1 是 4-氟-3-苯氧基苯基或 3-苯氧基苯基。

9. 如权利要求7所述的方法, 其特征在于,

所述第二碱是选自三(C_1-C_4 烷基)胺、吡啶的叔胺。

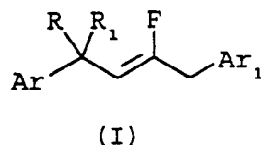
20 所述氟化步骤包括在至少 1 摩尔当量的第一碱的存在下, 在第一溶剂中, 于 -15°C 至 100°C 的范围内, 将式 II 化合物与至少 1 摩尔当量的氟化剂反应, 所述氟化剂选自氟、三氟化(二乙氨基)硫、二(四氟硼酸)1-氟-4-羟基-1, 4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、七氟二硼酸 N-氟吡啶鎓吡啶、N-氟苯磺酰亚胺、1, 1-二氧化-N-氟-3, 3-二甲基-2, 3-二氢-1, 2-苯并噻唑和二氧化 N-氟代噁噻嗪酮, 所述第一碱选自氢氧化碱金属、氢氧化碱土金属、 C_1-C_6 烷氧

碱金属、 C_1-C_6 炔氧基碱土金属、 C_1-C_6 炔氧基铯(I)、氢氧化铯(I)、氢化碱金属、烷基锂和芳基锂；

- 所述还原步骤包括在第二溶剂的存在下，于 -50°C 至 80°C 的范围内，将式 III 化合物与至少 1 摩尔当量的还原剂反应，所述还原剂选自氢硼化物、氢化三叔丁氧基铝锂、 C_1-C_6 炔氧基铝/ C_1-C_6 醇配合物和氢/贵金属催化剂；

- 所述皂化步骤包括在 -15°C 至 80°C 的范围内，在第三溶剂的存在下，将式 IV 化合物与至少 1 摩尔当量的碱，然后与至少 1 摩尔当量的酸反应，所述碱选自碳酸碱金属、碳酸碱土金属、氢氧化碱金属、氢氧化碱土金属、 C_1-C_6 炔氧基碱金属、 C_1-C_6 炔氧基碱土金属、碳酸铯(I)、 C_1-C_6 炔氧基铯(I)和氢氧化铯(I)；
- 所述与磺酰卤化合物的反应包括在 0°C 至 130°C 的范围内，在第四溶剂的存在下，将式 V 化合物与至少 1 摩尔当量的磺酰卤和至少 1 摩尔当量的第二碱反应，所述磺酰卤选自烷基磺酰氯、芳基磺酰氯。

10. 制备具有结构式 I 的氟代烯烃化合物的方法



- 15 式中，

R 是氢或 C_1-C_4 烷基；

R_1 是 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基或环丙基，或 R 和 R_1 与它们连接的碳原子一起形成环丙基；

Ar 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基，或

被可多至 3 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 1- 或 2- 萘基；

Ar_1 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基，

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基，

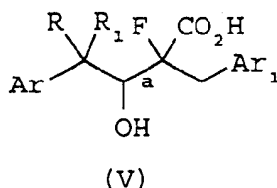
被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的苄基苯基，

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基；

且双键上基团 $ArCRR_1$ -和 $-CH_2Ar_1$ 的优势构型是彼此呈反式，

该方法包括

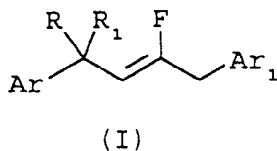
将具有结构式 V 的 4 - 芳基 - 2 - 氟 - 3 - 羟基 - 2 - (取代的苄基) 丁酸化合物与磺酰卤化合物和碱反应,



式中, Ar、Ar₁、R 和 R₁ 的定义同上, 连接在标记为 “a” 的键上的基团
5 ArCRR₁CH(OH)-和-CF(CO₂H)CH₂Ar₁ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合。

11. 如权利要求 10 所述的方法, 其特征在于, 所述磺酰卤化合物选自烷基磺酰氯和芳基磺酰氯, 所述碱选自叔胺。

12. 制备具有结构式 I 的氟代烯烃化合物的方法



10 式中,

R 是氢或 C₁ - C₄ 烷基;

R₁ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基或环丙基, 或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基, 或被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 1 - 或 2 - 萘基;

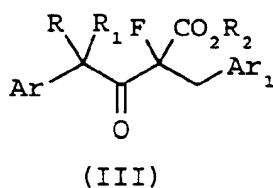
Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苄基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基;

且双键上基团 ArCRR₁-和-CH₂Ar₁ 的优势构型是彼此呈反式,

该方法包括

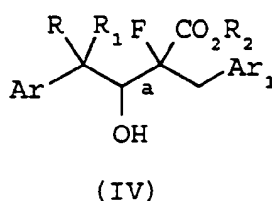
a) 将具有结构式 III 的 4 - 芳基 - 2 - 氟 - 3 - 酮 - 2 - (取代的苄基) 丁

酸酯化合物还原，



式中， R_2 是 C_1-C_6 烷基，Ar、 Ar_1 、R 和 R_1 的定义同上

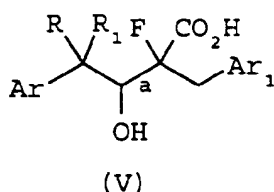
形成具有结构式 IV 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸酯
5 化合物



式中，Ar、 Ar_1 、R、 R_1 和 R_2 的定义同上，连接在标记为“a”的键上的基团

$ArCRR_1CH(OH)-$ 和 $-CF(CO_2R_2)CH_2Ar_1$ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合；

b) 将式 IV 化合物皂化，形成具有结构式 V 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-
10 - (取代的苄基)丁酸化合物

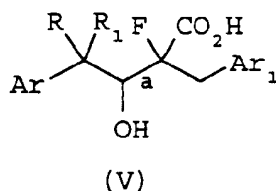


式中，Ar、 Ar_1 、R 和 R_1 的定义同上，连接在标记为“a”的键上的基团 $ArCRR_1CH(OH)-$ 和 $-CF(CO_2H)CH_2Ar_1$ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合；

c) 将式 V 化合物与磺酰卤化合物和碱反应。

15 13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述还原步骤包括将式 III 化合物与还原剂反应，所述还原剂选自氢硼化物、氢化三叔丁氧基铝锂、 C_1-C_6 烃氧基铝/ C_1-C_6 醇配合物和氢/贵金属催化剂；所述皂化步骤包括将式 IV 化合物与碱反应，所述碱选自碳酸碱金属、碳酸碱土金属、氢氧化碱金属、氢氧化碱土金属、 C_1-C_6 烃氧基碱金属、 C_1-C_6 烃氧基碱土金属、碳酸铯 (I)、 C_1-C_6 烃氧基铯 (I) 和氢氧化铯 (I)；所述磺酰卤化合物选自烷基磺酰氯和芳基磺酰氯；
20 所述碱是叔胺。

14. 具有式 (V) 结构的化合物及其光学异构体和非对映体,



式中,

R 是氢或 C₁-C₄ 烷基;

R₁ 是 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基或环丙基, 或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基, 或被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 1- 或 2- 萘基;

Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苄基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基;

R₂ 是 C₁-C₆ 烷基。

5 15. 如权利要求 14 所述的化合物及其光学异构体和非对映体, 其特征在于, R 是氢且 R₁ 是异丙基或环丙基, 或 R 和 R₁ 是甲基, 或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基;

Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3- 苯氧基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3- 联苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3- 苄基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的基团任意取代的 3-苯甲酰苯基；

R_2 是 C_1-C_4 烷基。

16. 如权利要求 15 所述的化合物及其光学异构体和非对映体，其特征在于， Ar 是 4-氯苯基、4-氟苯基、4-(三氟甲氧基)苯基或 4-乙氧基苯基； Ar_1 是 4-氟-3-苯氧基苯基或 3-苯氧基苯基。

制备杀虫的氟代烯烃化合物的方法和中间体化合物

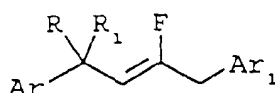
- 5 可用作杀虫剂的氟代烯烃化合物在 WO94/06741 和 GB2,288,803 - A 中有叙述。这些专利申请还描述了制备氟代烯烃化合物的方法。然而，这些方法并不完全令人满意，因为这些要求使用格氏试剂、碱金属化合物和过渡金属催化剂。此外，用这些方法制备氟代烯烃化合物产率较低。

因此，本发明的一个目的是提供一种新的有效而经济地制备杀虫的氟代烯烃化合物的方法，它不要求使用格氏试剂、碱金属化合物和过渡金属催化剂。

本发明的另一个目的是提供对制备杀虫的氟代烯烃化合物有用的中间体化合物。

通过下面的描述和所附的权利要求书，本领域的技术人员将明白本发明的其他目的和优点。

- 15 本发明包括一种具有结构式 I 的杀虫的氟代烯烃化合物的制备方法



(I)

式中，

R 是氢或 C₁ - C₄ 烷基；

R₁ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基或环丙基，或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基；

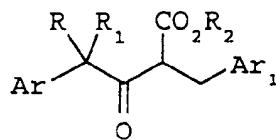
Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基，或被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 1 - 或 2 - 萘基；

Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基，或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基，或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苄基苯基，或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基；

且双键上基团 ArCRR_1 -和 CH_2Ar_1 的优势构型是彼此呈反式,

该方法包括

a) 在第一碱的存在下, 将具有结构式 II 的 4-芳基-3-酮-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物氟化,

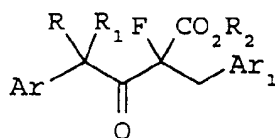


(II)

5

式中, R_2 表示 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, Ar 、 Ar_1 、 R 和 R_1 的定义同上

形成具有结构式 III 的 4-芳基-2-氟-3-酮-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物

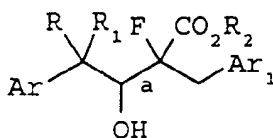


(III)

10

式中, Ar 、 Ar_1 、 R 、 R_1 和 R_2 的定义同上;

b) 将式 III 化合物还原, 形成具有结构式 IV 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物

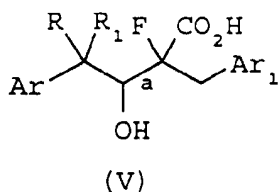


(IV)

15

式中, Ar 、 Ar_1 、 R 、 R_1 和 R_2 的定义同上, 连接在标记为 “a” 的键上的基团 $\text{ArCRR}_1\text{CH}(\text{OH})$ -和 $-\text{CF}(\text{CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合;

c) 将式 IV 化合物皂化, 形成具有结构式 V 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸化合物



式中, Ar、Ar₁、R 和 R₁ 的定义同上, 连接在标记为 “a” 的键上的基团 ArCRR₁CH(OH)- 和 -CF(CO₂H)CH₂Ar₁ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合;

d) 将式 V 化合物与磺酰卤和第二碱反应。

5 本发明还包括式 III、IV 和 V 的中间体化合物。

本发明的较佳实施方式包括

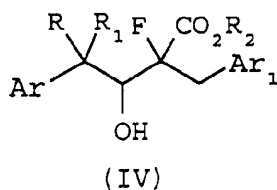
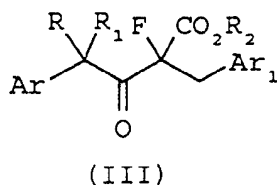
a) 在至少约 1 摩尔当量的第一碱的存在下, 最好在约 -15 °C 至 100 °C 之间, 在第一溶剂的存在下用至少约 1 摩尔当量的氯化剂使式 II 化合物氟化, 形成式 III 的 4-芳基-2-氟-3-酮-2-(取代的苄基)丁酸酯;

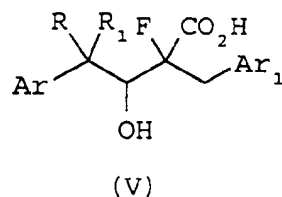
b) 最好在约 -50 °C 至 80 °C 之间, 在第二溶剂的存在下, 用至少约 1 摩尔当量的还原剂使式 III 化合物还原, 形成式 IV 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸酯;

c) 最好在约 -15 °C 至 80 °C 之间, 在第三溶剂的存在下, 通过式 IV 化合物与至少约 1 摩尔当量的第一碱, 然后与至少约 1 摩尔当量的酸反应, 使式 IV 化合物皂化, 形成式 V 的 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸;

d) 最好在约 0 °C 至 130 °C, 任意地在第四溶剂的存在下, 使式 V 化合物与至少约 1 摩尔当量的磺酰卤和至少约 1 摩尔当量的第二碱反应。

20 本发明还包括可在本发明的方法中使用的 4-芳基-2-氟-3-酮-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物、4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸酯化合物和 4-芳基-2-氟-3-羟基-2-(取代的苄基)丁酸化合物。这些化合物分别以结构式 III、IV 和 V 表示,





式中,

R 是氢或 C₁ - C₄ 烷基;

R₁ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基或环丙基, 或 R 和 R₁ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基, 或被可多至 3 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的 1 - 或 2 - 萘基;

Ar₁ 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯氧基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的联苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苜基苯基, 或被可多至 5 个独立地选自卤原子、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 卤代烷基、C₁ - C₄ 烷氧基和 C₁ - C₄ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯甲酰苯基;

R₂ 是 C₁ - C₆ 烷基。

本发明还包括这些化合物的光学异构体和非对映体。

上述卤素的例子有氟、氯、溴和碘。术语“C₁ - C₄ 卤代烷基”和“C₁ - C₄ 卤代烷氧基”的定义分别是被一个或多个卤原子取代的 C₁ - C₄ 烷基和 C₁ - C₄ 烷氧基。

产物式 I 化合物可通过用水将反应混合物稀释和用合适的提取溶剂提取而分离出来。在分离过程中, 可使用常用的提取溶剂, 如乙醚、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷等。

10 本发明独特的方法的优点是, 可以较高得率制得杀虫的氟代烯烃化合物。此外, 本发明的方法不使用现有技术的方法所要求的不经济的试剂。

15 适合在本发明中使用的氟化剂包括但不限于氟、三氟化(二乙氨基)硫、二(四氟硼酸)1-氟-4-羟基-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(1-fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate))、七氟二硼酸 N-氟吡啶鎓吡啶(N-fluoropyridinium pyridine heptafluorodiborate)、N-氟苯磺酰亚胺、1,1-二氧化-N-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢-1,2-苯并噻

唑、二氧化 N - 氟代噁嗪酮等以及它们的混合物。1,1 - 二氧化 - N - 氟 - 3,3 - 二甲基 - 2,3 - 二氢 - 1,2 - 苯并噁唑是较佳的氟化剂。

适合在本发明中使用的还原剂产生基团 $\text{ArCRR}_1\text{CH(OH)-}$ 和 $-\text{CF(CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$ 的优势构象是 R, S 或 S, R 或它们的混合的式 IV 化合物。可在本发明中使用的还原剂包括但不限于酶还原系统、全细胞微生物、氢硼化物（例如硼氢化钠、氨基硼氢钠、硼氢化锌等）、取代的氢化铝（例如氢化三叔丁氧基铝锂等）、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基铝/ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 醇配合物（例如异丙醇铝/异丙醇配合物等）和氢/贵金属催化剂。氢硼化物是较佳的还原剂。

适合在本发明的皂化步骤中使用的碱包括但不限于碳酸碱金属（例如碳酸钠和碳酸钾）、碳酸碱土金属（例如碳酸钙）、氢氧化碱金属（例如氢氧化钠和氢氧化钾）、氢氧化碱土金属（例如氢氧化钙）、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基碱金属（例如乙氧基钠和叔丁氧基钾）、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基碱土金属、碳酸铯（I）、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基铯（I）和氢氧化铯（I）和它们的混合物，其中优选氢氧化碱金属。适合在本发明中使用的酸包括无机酸（例如盐酸、氢溴酸、硫酸等）、强有机酸（例如三氟乙酸等）和它们的混合物，其中优选无机酸。

适合在本发明中使用的磺酰卤包括但不限于烷基磺酰氯（例如甲磺酰氯等）、芳基磺酰氯（例如对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯等）和它们的混合物。

适合在本发明中使用的第一碱包括但不限于 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基碱金属（例如乙氧基钠和叔丁氧基钾）、氢化碱金属（例如氢化钠）、氢氧化碱金属（例如氢氧化钠和氢氧化钾）、氢氧化碱土金属（例如氢氧化钙）、烷基锂（例如正丁基锂和仲丁基锂）、芳基锂（例如苯基锂）、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基碱土金属、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基铯（I）、氢氧化铯（I）和它们的混合物。较佳的第一碱包括 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基碱金属和氢化碱金属。适合在本发明中使用的第二碱包括但不限于叔胺（例如三（ $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基）胺）、吡啶和取代的吡啶，其中优选吡啶。

适合在本发明的氟化步骤中使用的第一溶剂包括但不限于醚（例如四氢呋喃、二噁烷等）、芳烃（例如甲苯、苯、二甲苯、萘等）、卤代芳烃（例如氯苯、氟苯等）、羧酸酰胺（例如 N, N - 二甲基甲酰胺等）和它们的混合物。较佳的第一溶剂包括醚，更佳的是四氢呋喃。

适合在本发明中使用的第二和第三溶剂（它们可相同或不同）包括但不限于 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 醇（例如甲醇、乙醇等）醚（例如四氢呋喃、二噁烷等）和它们的混合物。较佳的第二和第三溶剂包括 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 醇，更佳的是甲醇。

适合在本发明中使用的第四溶剂包括但不限于芳烃（例如甲苯、苯、二甲苯、萘等）、卤代芳烃（例如氯苯、氟苯等）、醚（例如四氢呋喃、二噁烷等）、羧酸酰胺（例如 N, N - 二甲基甲酰胺等）、卤代脂族烃（例如氯仿、四氯化碳等）、乙腈和它们的混合物。

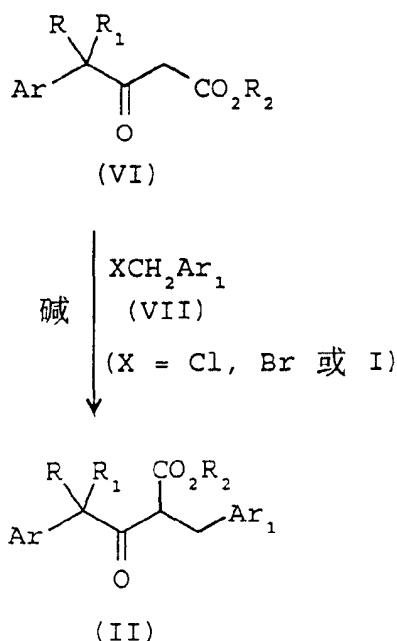
本发明还包括式 II、III、IV 和 V 表示的新化合物，式中，Ar、 Ar_1 、R、

R_1 和 R_2 的定义同上, 其条件是, 在式 II 化合物中, R 不是氢。

起始的式 II 的 4 - 芳基 - 3 - 酮丁酸酯化合物可按流程图 I 所示, 通过将式 VI 的 4 - 芳基 - 3 - 酮丁酸酯与碱和式 VII 的取代的苄基卤反应而制得。

5

流程图 I



可按本发明方法制备的较佳的式 I 的氟代烯烃化合物是那些具有以下定义的化合物:

R 是氢且 R_1 是异丙基或环丙基, 或 R 和 R_1 是甲基, 或 R 和 R_1 与它们连接的碳原子一起形成环丙基;

Ar 是被可多至 3 个独立地选自卤原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 卤代烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基的基团任意取代的苯基;

Ar_1 是被可多至 5 个独立地选自卤原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 卤代烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3 - 苯氧基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 卤代烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3 - 联苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 卤代烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3 - 苄基苯基,

被可多至 5 个独立地选自卤原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 卤代烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基的基团任意取代的 3 - 苯甲酰苯基。

本发明的方法尤其对制备具有以下定义的式 I 的杀虫的氟代烯烃有用:

R 是氢且 R_1 是异丙基或环丙基, 或 R 和 R_1 是甲基, 或 R 和 R_1 与它们连接的碳

原子一起形成环丙基;

Ar 是 4 - 氯苯基、4 - 氟苯基、4 - (三氟甲氧基)苯基或 4 - 乙氧基苯基;

Ar₁ 是 4 - 氟 - 3 - 苯氧基苯基或 3 - 苯氧基苯基。

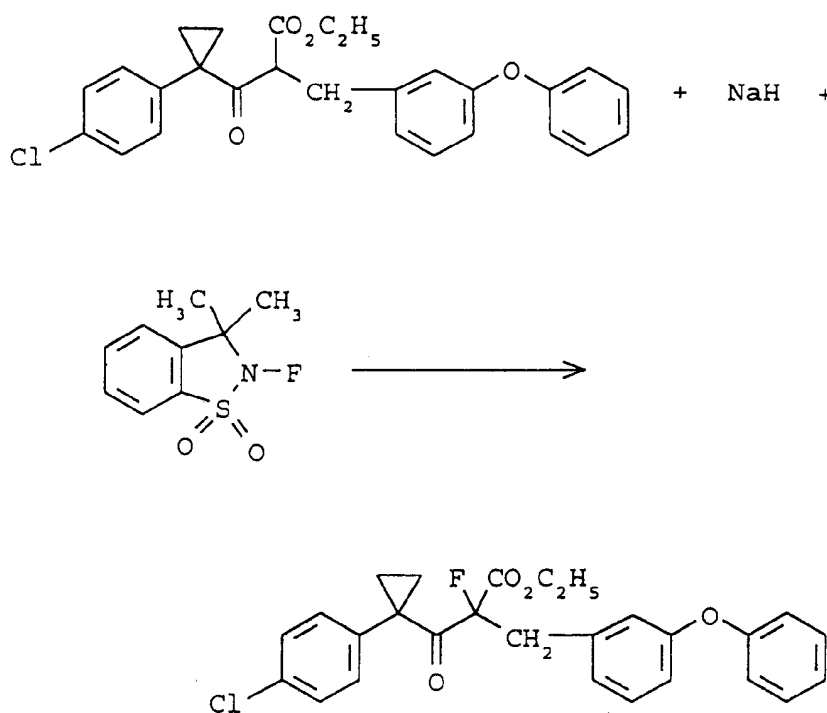
本发明的较佳的起始的式 II 化合物是 R₂ 为 C₁ - C₄ 烷基的那些化合物。

为使本发明更好地被理解,下面列举本发明的实施例,但这些实施例主要是为了更详细地说明本发明,而不应认为是对本发明范围的限定,本发明的范围确定在所附的权利要求书中。

5

实施例 1

1 - (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 酮 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸乙酯的制备

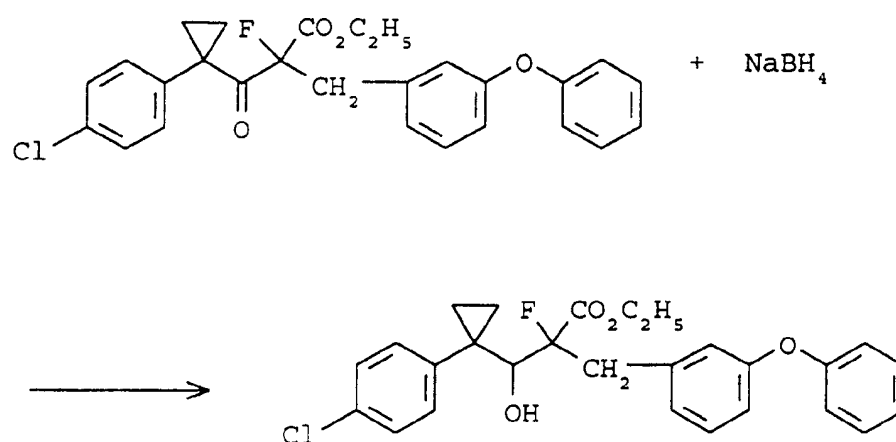


- 10 将氢化钠在油中的 60 % 分散体 (0.17g, 4.3mmol) 用己烷洗涤、干燥并分散在四氢呋喃中。用冰水浴使所得混合物冷却, 然后用 1 - (p - 氯苯基) - β - 酮 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸乙酯 (1.72g, 3.84mmol) 在四氢呋喃中的溶液进行处理, 在 0 °C 搅拌 4 小时, 用 1,1 - 二氟 N - 氟 - 3,3 - 二甲基 - 2,3 - 二氢 - 1,2 - 苯并噁唑 (1.10g, 5.12mmol) 在四氢呋喃中的溶液进行处理, 在 0 °C 搅拌 90 分钟, 在室温搅拌 1 小时, 在冰水浴中冷却, 用 10mL 盐水终止反应, 然后用乙酸乙酯和水进行稀释。分出有机相, 然后依次用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到残余物。用硅胶和 19: 1 的己烷/乙酸乙酯溶液对残余物进行色谱法纯化, 得到由 NMR 光谱分析确定的无色油状的
- 15

标题产物 (1.25g, 70%)。

实施例 2

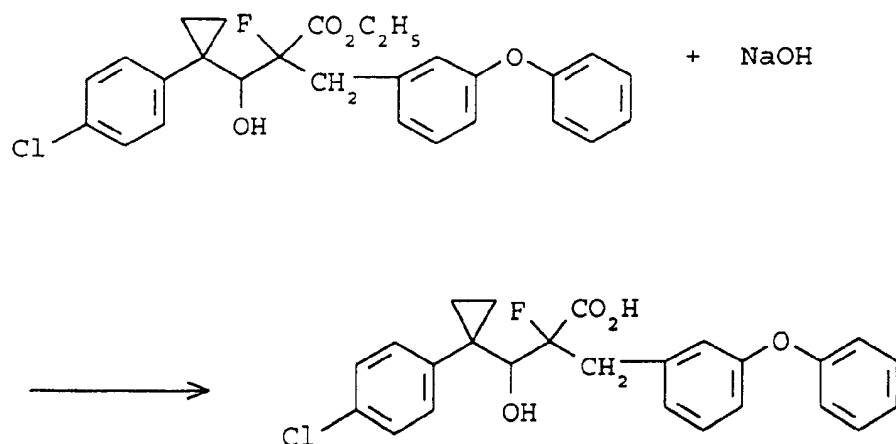
1- (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 羟基 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸
5 乙酯 ([R, S 和 S, R] 与 [R, R 和 S, S] 之比为 9: 1) 的制备



将硼氢化钠 (20mg, 0.53mmol) 加至 1 - (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 酮
- α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸乙酯 (214mg, 0.46mmol) 在 0 °C 甲醇
10 中的溶液中。将反应混合物在 0 °C 搅拌 20 分钟, 用水 (2mL) 进行处理, 然后
真空浓缩, 得到残余物。将残余物在乙酸乙酯中的溶液用水和盐水依次洗涤, 用
无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到无色胶状的标题产物 (224mg, 100%), 由
NMR 光谱分析确定其 [R, S 和 S, R] 与 [R, R 和 S, S] 之比为 9: 1。

实施例 3

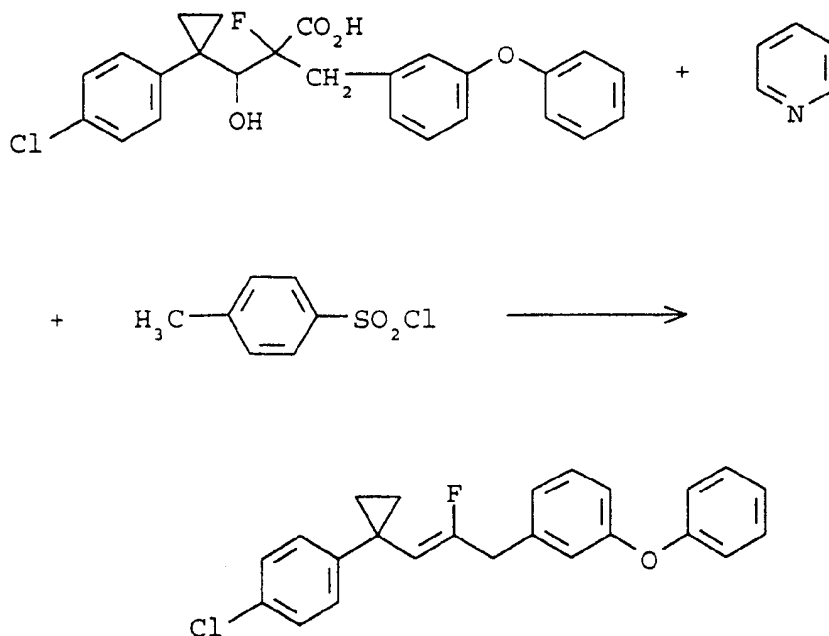
15 1- (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 羟基 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸
([R, S 和 S, R] 与 [R, R 和 S, S] 之比为 9: 1) 的制备



将氢氧化钠溶液 (3mL 的 1M 溶液) 加至 [R, S 和 S, R] 与 [R, R 和 S, S] 之比为 9: 1 的 1 - (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 羟基 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸乙酯 (224mg, 0.48mmol) 在 0 °C 甲醇中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用浓盐酸酸化至 pH1, 然后真空浓缩, 得到残余物。将残余物在乙酸乙酯中的溶液用水和盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 然后用乙醚和己烷稀释, 真空浓缩, 得到由 NMR 光谱分析确定的白色泡沫状标题产物 (210mg, 100 %)。

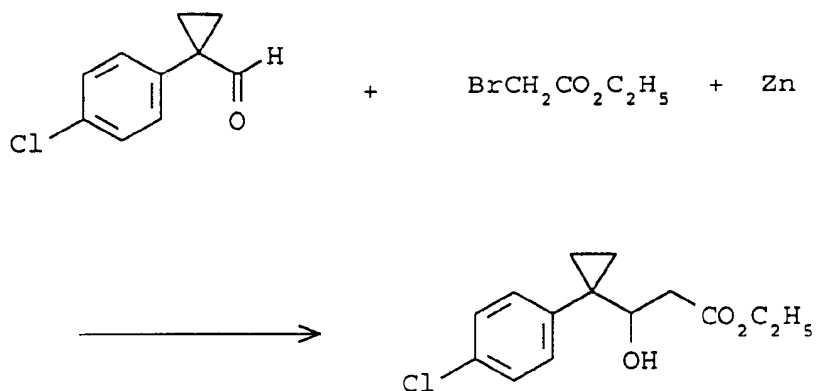
实施例 4

10 1 - (p - 氯苯基) - 1 - [2 - 氟 - 3 - (m - 苯氧基苄基) 丙烯基] 环丙烷 (Z 体与 E 体之比为 9: 1) 的制备



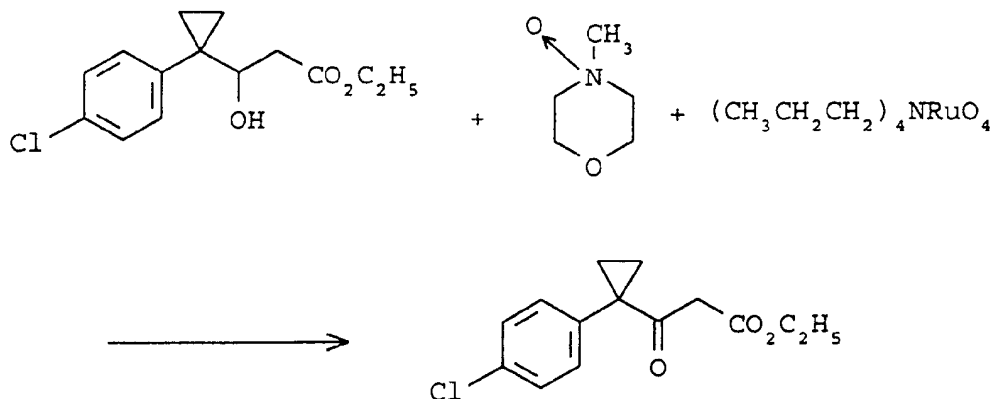
将对甲苯磺酰氯 (19.07mg, 0.10mmol) 加至 [R, S 和 S, R] 与 [R, R 和 S, S] 之比为 9: 1 的 1 - (p - 氯苯基) - α - 氟 - β - 羟基 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸 (20mg, 0.05mmol) 在吡啶 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物加热至 60 °C, 倾至水中。用乙醚提取混合水溶液。将有机提取物合并, 用 2N 盐酸、水、10 % 碳酸氢钠溶液和盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到无色油状的标题产物 (18mg, 100 %), 由 NMR 光谱分析确定其 Z 体与 E 体之比为 9: 1。

实施例 5

1 - (p - 氯苯基) - β - 羟基环丙烷丙酸乙酯的制备

将锌粉 (4.0g, 61.2mmol)、溴乙酸乙酯 (6.5mL, 58.3mmol) 和 1 - (p - 氯苯基) 环丙烷甲醛 (10.0g, 55.4mmol) 在甲苯中的混合物在 70 °C 搅拌 45 分钟, 用冰水浴冷却后, 用 10 % 硫酸 100mL 进行处理, 在室温搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯进行稀释。分出有机相, 用 10 % 硫酸、水、10 % 碳酸氢钠溶液和盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到油状物。用硅胶和 9: 1 至 7: 3 的己烷/乙酸乙酯梯度对油状物进行色谱法纯化, 得到由 NMR 光谱分析确定的无色油状的标题产物 (11.3g, 76 %)。

实施例 6

1 - (p - 氯苯基) - β - 酮 - 环丙烷丙酸乙酯的制备

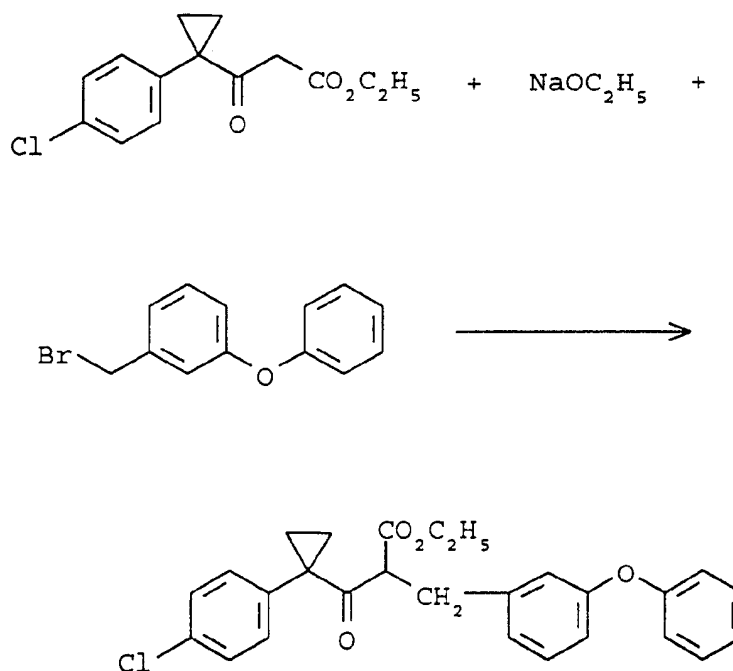
将 1 - (p - 氯苯基) - β - 羟基环丙烷丙酸乙酯 (7.9g, 29.4mmol) 和 N - 氧化 4 - 甲基吗啉 (14.0g, 120mmol) 在含 30 $\text{\AA}$ 分子筛的乙腈中的溶液在室温搅拌 20 分钟, 用高钼酸四丙基铵 (0.8g, 2.3mmol) 进行处理, 搅拌 2 小时, 同时用冰水浴使反应混合物的温度保持在室温, 用乙醚稀释, 用硅藻土过滤,

真空浓缩，得到残余物。将残余物在乙醚中的溶液用水、5%硫酸、水和盐水依次洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得到浅黑色油状物。用硅胶和1:19至3:17的乙酸乙酯/己烷梯度对油状物进行色谱法纯化，得到由NMR光谱分析确定的淡黄色油状标题产物（4.3g，55%）。

5

实施例 7

1 - (p - 氯苯基) - β - 酮 - α - (m - 苯氧基苄基) 环丙烷丙酸乙酯的制备



- 将钠（0.31g，13.5mmol）在乙醇（90mL）中的混合物在室温搅拌至钠溶解。将所得溶液加热至70℃，滴加1-(p-氯苯基)- β -酮-环丙烷丙酸乙酯（3.4g，12.8mmol）在乙醇中的溶液进行处理，在70℃搅拌1小时，滴加 α -溴-m-甲苯基苯基醚（4.0g，15.2mmol）在乙醇中的溶液进行处理，回流搅拌过夜，在室温搅拌2天，真空浓缩，得到残余物。将残余物在乙酸乙酯中的溶液用水、10%碳酸氢钠溶液和盐水依次洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空浓缩得到油状物。用硅胶和19:1的己烷/乙酸乙酯溶液对油状物进行色谱法纯化，得到由NMR光谱分析确定的无水油状的标题产物（5.24g，92%）。
- 15