

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200310120536.9

[51] Int. Cl.

C07D 317/16 (2006.01)

C07D 317/26 (2006.01)

C07D 317/28 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

C07D 321/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 5 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1256335C

[22] 申请日 1999.9.16

[21] 申请号 200310120536.9

分案原申请号 99811632.7

[30] 优先权

[32] 1998.9.30 [33] DE [31] 19844919.4

[71] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 T·格罗特 B·沃尔夫 M·拉克

R·戈兹 A·吉普瑟

A·斯坦麦兹 H·索特 M·基尔

H·梅耶

审查员 宋 蕾

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 张 敏

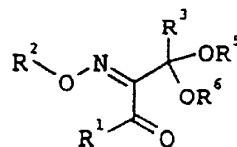
权利要求书 1 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

制备三酮双(脞醚)衍生物方法中所获得的缩
酮中间体

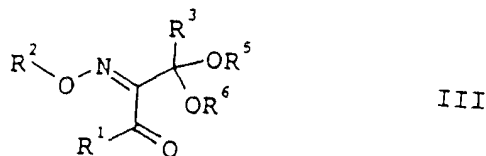
[57] 摘要

本发明涉及式 III 的缩酮, 其中各取代基具有下述含义: R^1 , R^3 各自为未取代的、部分或全部卤代的 $C_1 - C_6$ -烷基或 $C_3 - C_6$ -环烷基; R^2 为未取代的 $C_1 - C_4$ -烷基或被 $C_2 - C_4$ -链烯基-、 $C_2 - C_4$ -炔基-或苯基-取代的甲基; R^5 , R^6 各自为 $C_1 - C_6$ -烷基、苄基或 $C_1 - C_3$ -卤代烷基, 或者 R^5 , R^6 与缩酮官能团的碳及两个氧原子一起形成环 A: 其中 R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} 各自为氢、卤素、 $C_1 - C_4$ -烷基、 $C_1 - C_3$ -卤代烷基、 $C_1 - C_4$ -烷氧基甲基、 $C_2 - C_4$ -链烯基、 $C_2 - C_4$ -炔基或苯基, 其中的苯基可被硝基或卤素取代; R^9 , R^{10} 各自具有 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 所给出的含义之一, 或者 R^9 和 R^{10} 一起形成外式-亚甲基或羰基基团, 以及 n 为 0, 1 或 2。



III

1. 式 III 的缩酮:



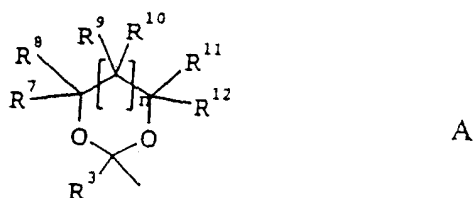
其中各取代基具有下述含义:

R^1, R^3 各自为未取代的、部分或全部卤代的 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基;

R^2 为未取代的 C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基-、 C_2-C_4 -炔基-或苯基-取代的甲基;

R^5, R^6 各自为 C_1-C_6 -烷基、苄基或 C_1-C_3 -卤代烷基, 或者

R^5, R^6 与缩酮官能团的碳及两个氧原子一起形成环 A:



其中:

R^7, R^8, R^{11}, R^{12} 各自为氢、卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基甲基、 C_2-C_4 -链烯基、 C_2-C_4 -炔基或苯基, 其中的苯基可被硝基或卤素取代;

R^9, R^{10} 各自具有 R^7, R^8, R^{11} 或 R^{12} 所给出的含义之一, 或者

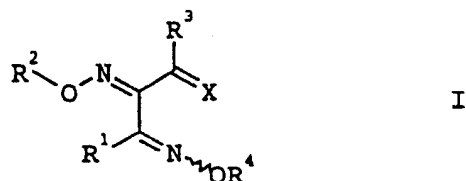
R^9 和 R^{10} 一起形成外亚甲基, 以及

n 为 0, 1 或 2。

制备三酮双(肟醚)衍生物方法中所 获得的缩酮中间体

本申请是申请日为1999年9月16日的中国专利申请 No. 99811632.7 的分案申请。

本发明涉及制备式 I 三酮双(肟醚)衍生物的方法：



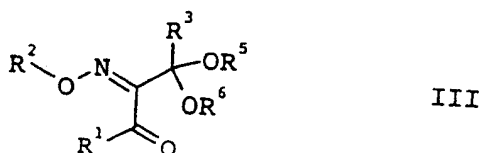
其中各取代基具有下述含义：

R^1, R^3 各自为未取代的、部分或全部卤代的 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基；

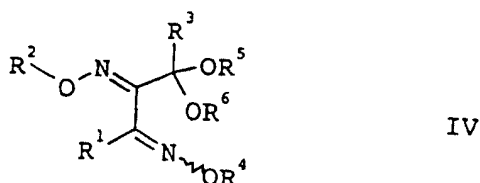
R^2, R^4 各自为未取代的 C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基-, C_2-C_4 -炔基-或苯基-取代的甲基, 和

X 为氧或 N-OH。

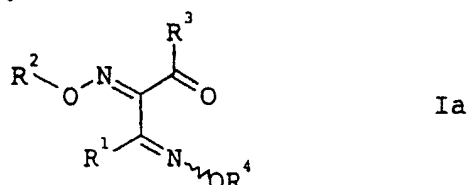
此外, 本发明还涉及由此方法可获得的式 III 的缩酮,



式 IV 的双肟醚缩酮:

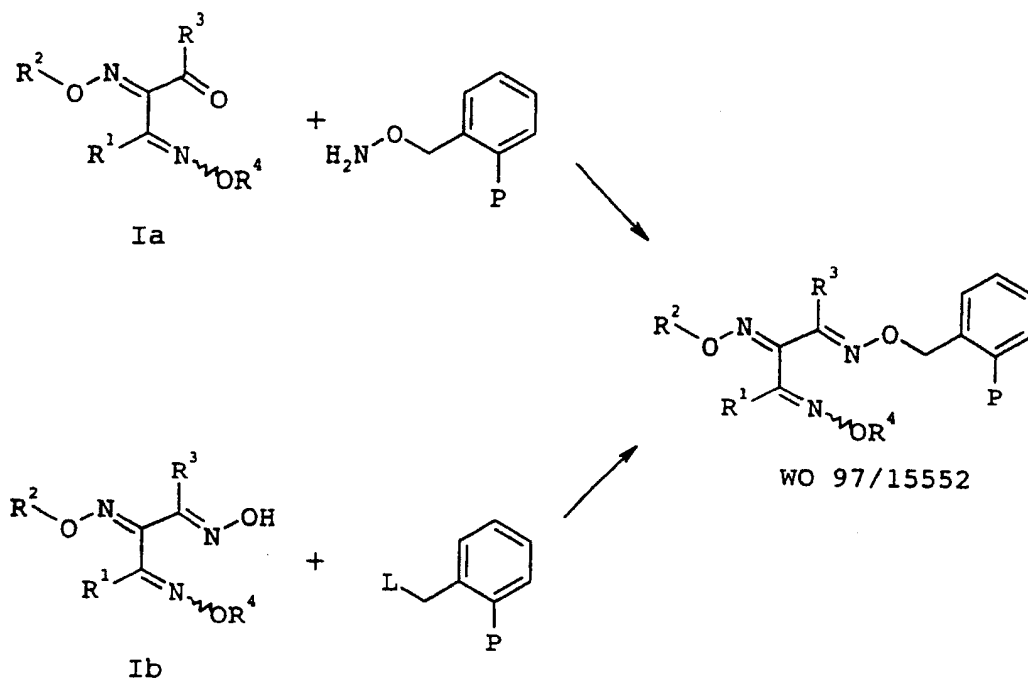


以及式 Ia 的双肟醚酮:



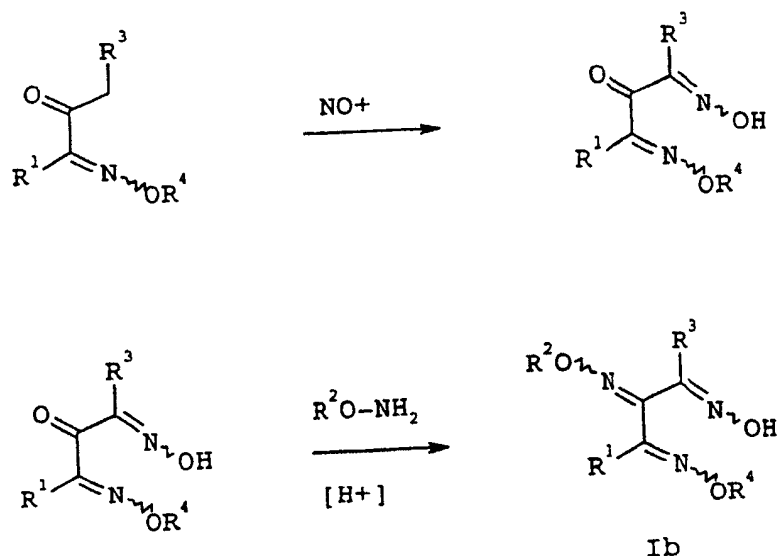
式 Ia 的双肟醚酮与式 Ib 的双肟醚肟化合物是制备 WO-A

97/15552 中的作物保护剂的重要中间体。



现有技术中，只有少量文献涉及邻位三酮的双肼或三肼衍生物的合成。而且有些早期文献在某些情况下还给出了不准确乃至错误的结构(Gazz. Chim. Ital., 67 (1937), 388; Gazz. Chim. Ital., 52 (1922), 289)。例如，3-(羟基亚氨基)戊烷-2,4-二酮与羟胺反应生成的复杂产物混合物的结构解析只能通过现代分析方法完成：除戊烷-2,3,4-三酮三肼的(E,E,E)-和(E,Z,E)-异构体外，还形成了环化N-氧化噁二唑和异噁唑化合物(J. Chem. Soc., Perkin Trans. II (1987), 523)。鉴于环状副产物的形成和不准确的区域-及立体化学，因而由三酮与羟胺反应获得的产物混合物不适于合成三酮双(肼醚)衍生物 Ia 和 Ib。

WO97/15552 中描述了双肼醚肼化合物 Ib 的定向合成。

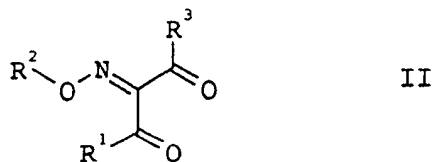


这种合成次序的缺点在于中心肟醚官能团 ($R^2O-N=C$) 只能在最后步骤合成。由于中心碳原子上的两个取代基 ($R^1-C=NOR^4$ 和 $R^3-C=NOH$) 对空间的要求仅有微小差别, 因而肟化作用不能以立体选择方式进行, 再考虑到键 R^2O-N , 从而形成难以分离的异构体混合物。

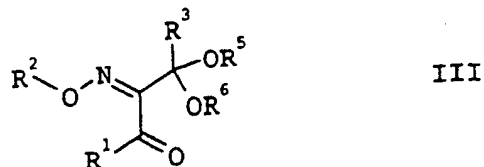
本发明的目的是提供能够以定向方式合成式 Ia 与 Ib 化合物的方法, 该方法还能够直接即无需进行异构体分离而获得这些化合物的所需异构体。

我们发现, 这一目的可由本文开头所述方法实现, 即该方法包括:

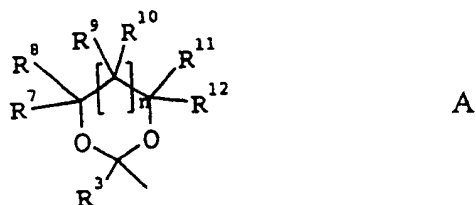
1) 在酸存在下, 使式 II 二酮:



其中取代基 R^1 , R^2 和 R^3 各自如上定义, 与醇或二醇反应, 产生式 III 缩酮,



其中取代基 R^5 和 R^6 各自为 C_1-C_6 -烷基, 苄基或 C_1-C_3 -卤代烷基, 或者 R^5 和 R^6 与缩酮官能团的碳及两个氧原子一起形成环 A:



其中的取代基及指数 n 具有下述含义:

R^7, R^8, R^{11}, R^{12} 各自为氢, 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_3 -卤代烷基, C_1-C_4 -烷氧基甲基, C_2-C_4 -链烯基, C_2-C_4 -炔基或苯基, 其中的苯基可被硝基或卤素取代;

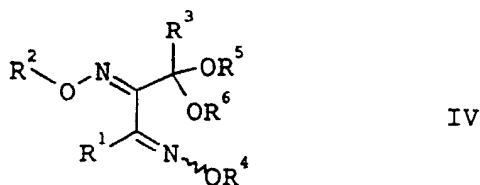
R^9, R^{10} 各自具有 R^7, R^8, R^{11} 或 R^{12} 所给出的含义之一, 或者 R^9 和 R^{10} 一起形成外式-亚甲基或羰基, 以及

n 为 0, 1 或 2,

2) 将所产生的缩酮 II

a) 用式 R^4O-NH_2 (其中 R^4 如上定义) 的烷氧基胺或其酸加成盐处理, 或者

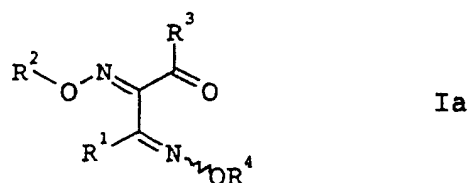
b) 用羟胺或其酸加成盐处理, 继而再用烷基化剂 R^4-L^1 处理, 其中 R^4 如上定义, 并且 L^1 为可亲核性置换的离去基团, 从而转化为双肟醚缩酮 IV,



其中取代基 R^1-R^6 各自如上定义, 和

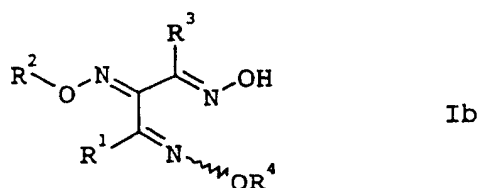
3) 在酸存在下水解如此获得的双肟醚缩酮 IV,

a) 产生双肟醚酮 Ia,



或者

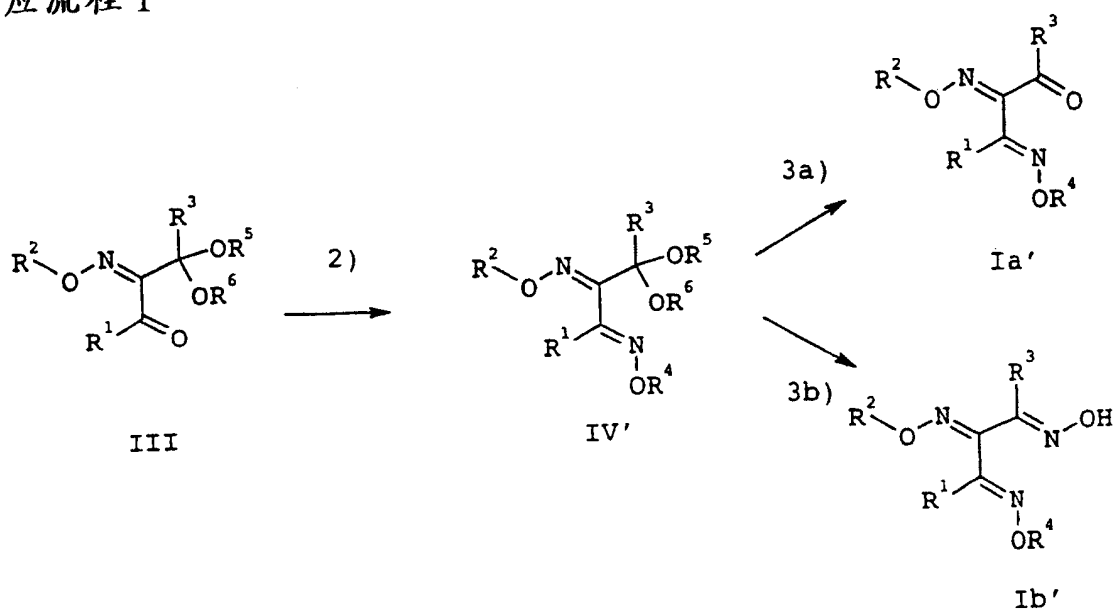
b) 用羟胺或其酸加成盐胺化, 得到双肟醚 I b,



按照本发明方法, 可以以定向方式合成式 Ia 与 Ib 化合物 (取决于步骤 3) 的设计)。本发明方法的另一优点在于相对于中心肟醚单元能够以异构体纯的方式获得化合物 Ia 和 Ib。

本发明方法的具体实施方案示于反应流程 1。

反应流程 1



按照适当方式进行反应, 可以经双肟醚缩酮 IV' 优先得到 E, E-异构体 Ia' 和 E, Z, E-异构体 Ib' (参见反应流程 1):

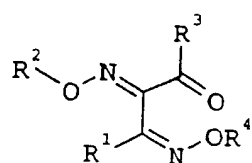
- 在步骤 1) 中, 使用二醇制备环状缩酮 III, 例如乙二醇、1, 3

- 丙二醇，或者优选 2,2-二甲基-1,3-丙二醇。

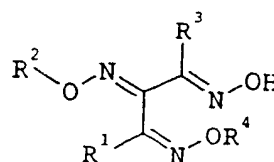
- 肟化步骤按照方法 2a) 进行。具体讲，是在 20-65℃ 下使缩酮 III 与烷氧基胺 R^4O-NH_2 反应，反应过程中释出的酸通过加碱至少部分发生结合。

- 在步骤 3a/3b) 中，水解/氨解反应在 0.5-1.5 pH 和 20-40℃ 下进行。

另一方面，如果使用酮缩二甲醇 IIIa (R^5, R^6 =甲基) 作为起始原料，在高于 40℃ 的温度下进行水解 (步骤 3a) 或胺化 (步骤 3b)，则反应混合物中 Z-异构体 Ia'' 或 Ib'' 组分通常要增高。



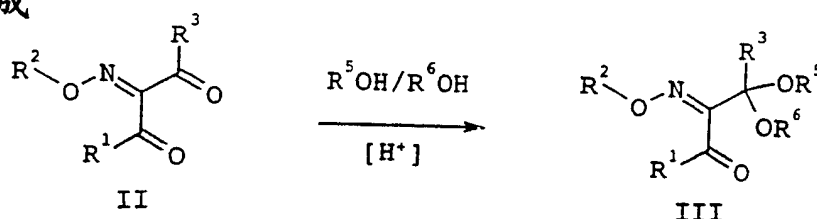
Ia''



Ib''

本发明方法的各步步骤详述如下。

1) 缩酮形成



缩酮形成反应通常可采用下述醇来进行： C_1 - C_6 -链烷醇，例如甲醇，乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、正戊醇，苄醇或 C_1 - C_3 -卤代烷基醇，例如 2,2,2-三氯乙醇。特别合适的为二醇，例如邻-二羟基苯，乙二醇 (1,2-乙烷二醇)，1-(2-硝基苯基)-1,2-乙烷二醇，己-5-烯-1,2-二醇，1,3-丙二醇，2,2-二甲基-1,3-丙二醇，3-溴-1,2-丙二醇，2-外-亚甲基-1,3-丙二醇，2,2-二溴-1,3-丙二醇，1,4-丁二醇，1,4-二甲氧基-2,3-丁二醇。特别优选对空间位阻要求高的二醇，例如 1,3-丙二醇和 2,2-二甲基-1,3-丙二醇。

缩酮形成反应通常在酸存在下进行, 例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (路易斯酸) 或优选 Brönstedt 酸, 如硫酸, 氯化氢、溴化氢或碘化氢, 高氯酸, 磷酸, 多磷酸, 对甲苯磺酸, 对-十二烷基苯磺酸或樟脑磺酸。优选使用对甲苯磺酸或硫酸。

酸的用量通常为催化量或按二酮 II 计为 0.05-2 mol%, 优选 0.5 - 1mol%。

反应温度通常取决于所用醇的性质, 但一般为 20-150℃, 优选 60-110℃。当使用二醇时, 在许多情况下发现温度宜为 60-90℃。

通常需要从反应混合物中除去反应过程中形成的水。为此, 可使用现有技术中描述的方法 (例如参见 Organikum, Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig)。

一方面, 可以使用脱水剂如原酸酯来除去反应生成的水。原酸酯例如原甲酸三甲酯的用量通常为 1-1.5 摩尔当量。反应时间一般 0.5 - 3 小时。

另一方面, 还发现使用共沸剂如甲苯或环己烷也有助于除去反应生成的水。根据分离出的水量能够很容易地确定反应终点。在某些情况下, 反应宜在减压下进行。

优选的溶剂为缩酮化反应所需的醇, 而且在这种情况下其用量通常要过量。使用例如 1-10 摩尔当量二醇能获得良好结果。但如果缩酮化反应系通过共沸剂存在下的共沸除水方式进行, 则二醇的用量通常可减少到 1-3 摩尔当量。而且适宜的溶剂为烃类 (如甲苯或环己烷), 卤代烃 (如氯苯或二氯甲烷), 酰胺 (如二甲基甲酰胺) 以及醚类 (如乙醚或二氧六环)。

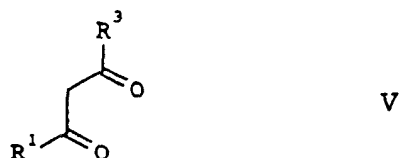
反应混合物的后处理通过例如用非极性溶剂萃取方式进行, 例如使用乙醚, 卤代烃或者, 特别是烃类 (如环己烷)。水相分出之后, 有机相通常可直接用于后续肟化步骤。在众多情况下, 甚至无需交换溶剂。

式 II 二酮是文献中已知的, 或者可用已知的文献方法制备 [参见 Indian J. Chem. B, (1991) 749-753; Bull. Acad. Sci. USSR Div.

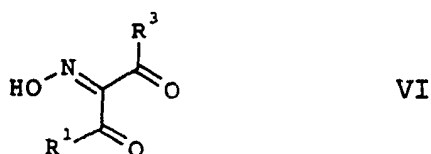
Chem. Sci. (Engl. Transl.) 28, (1979) 121-128; EP-A-416857].

特别是, 二酮 II 可按照下文详细描述的方法制备。

式 V 的 1, 3-二酮:



可通过亚硝化反应转化为式 VI 化合物:



其中式 V 与 VI 中的取代基 R¹ 和 R³ 如权利要求 1 中定义。

亚硝化反应通常采用亚硝酸钠在羧酸或无机酸存在下进行。特别适宜的为乙酸、盐酸, 尤其是硫酸。

一般来讲, 亚硝化反应在 -10 至 60℃, 特别是 10 - 20℃ 下进行。

亚硝化反应一般在 2 - 6, 特别是 4 - 5 的 pH 下进行。

业已发现下列方法变型特别有利: i) 首先将 1, 3-二酮 V 加到亚硝酸钠水溶液内。然后在 4 - 5 的 pH 下逐滴加入酸; ii) 首先将 1, 3-二酮 V 加到水中, 然后在 4-5 pH 下同时计量加入酸和亚硝酸钠水溶液。

此外, 在反应开始或结束阶段加入能够溶解式 VI 化合物的有机溶剂可能是有利的。所得溶液可直接用于后续烷基化步骤。从而避免了分离热及水解不稳定的化合物 VI 中间体。在某些情况下, 用更适合烷基化的溶剂替换萃取 VI 所用的溶剂可能更为有利。特别适于萃取用的溶剂为非质子性、如果合适的话还可以是部分水混溶性的溶剂, 例如卤代烃 (如二氯甲烷), 羧酸酯 (如乙酸乙酯), 或醚类 (如甲基叔丁基醚)。

VI 形成二酮 II 的烷基化反应可以在例如醇类（如甲醇）、卤代烃（如二氯甲烷）、羧酸酯（如乙酸乙酯）或醚类（如甲基叔丁基醚）中进行。特别适宜的溶剂为酮类如丙酮、酰胺如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。

合适的烷基化剂例如为烷基卤、甲苯磺酸酯和硫酸二烷基酯。其中式 VII 的硫酸二烷基酯特别合适：



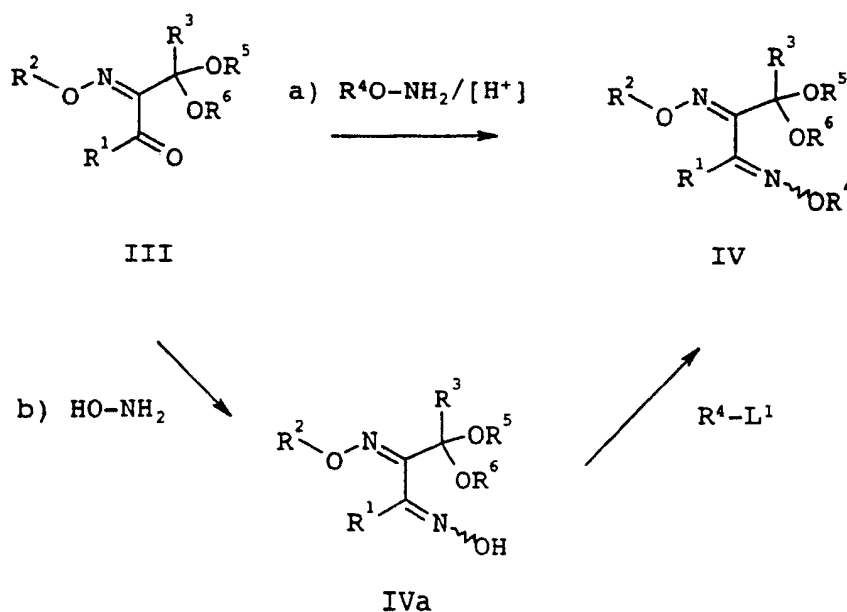
其中取代基 R^2 如权利要求 1 中定义。

烷基化反应通常在碱存在下进行，例如碱金属或碱土金属的氢氧化物，碱金属或碱土金属的碳酸盐，碱金属或碱土金属的醇盐或叔胺。

反应温度一般为 -20 至 100°C ，优选 -10 至 35°C ，特别是 0 – 25°C 。

通常，先加入溶剂和碱，然后再同时或顺序地计量加入化合物 VI 和烷基化剂。

2) 肟化反应



2a) 烷氧基胺 R^4O-NH_2 可以以酸加成盐或游离碱的形式使用，在后一种情况下，这种游离碱可通过加入强碱自盐中释出。

优选使用酸加成盐形式的烷氧基胺。所有常规酸都适于制备酸加

成盐。下面仅给出几种实例：羧酸，如乙酸或丙酸，二羧酸，如草酸或琥珀酸，无机酸，如磷酸或碳酸，并且特别是盐酸或硫酸。

如果使用烷氧基胺的酸加成盐，则通常加入碱以便结合反应过程中释出的酸。在众多情况下，已经发现利于脎化反应的 pH 值为 2-5，特别是 3-4。

通常加入 1-2.5 摩尔当量碱。适宜的碱特别为吡啶、三烷基胺、氢氧化钠、乙酸钠和甲醇钠。如果使用乙酸钠，通常要加入冰乙酸。

与此相反，当然也可以使用游离碱形式的烷氧基胺，并且可以使用上述酸中的任一种以获得上述 pH 范围。

合适溶剂例如为前一步骤中所述的溶剂。同样合适的还有羧酸（如乙酸），醚类（如四氢呋喃、乙醚，甲基叔丁基醚），以及水/吡啶混合物，并且醇类（如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇）特别合适。

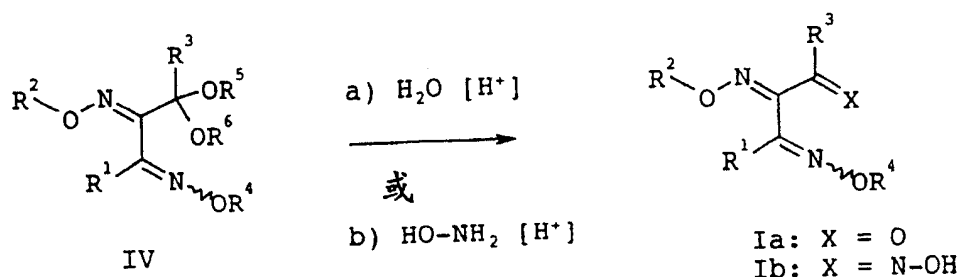
另外，还发现使用缩酮化反应采用的溶剂或后处理缩酮 III 之后存在的溶剂混合物对于脎化步骤同样是有利的。如果合适的话，向混合物中加入其它溶剂可能也比较有利。因此，步骤 1) 和 2) 可以以一锅法方式进行。

反应温度通常为 -20 至 150℃，优选 0-100℃，特别是 20-65℃。

2b) 2a) 中所述的方法也可以分两步进行，即首先使缩酮 III 与羟胺或其酸加成盐反应，接着用 R^4-L^1 烷基化。关于反应的实施方式，上文的描述均适用。

如前一步骤所述，反应混合物的后处理优选通过萃取法进行。

3) 缩酮裂解：(a) 水解和 (b) 胺化



缩酮的裂解通常在酸性介质中进行。业已发现 pH 宜为 0-2, 且优选 0.5 - 1.5。

上述 pH 范围可用常规酸获得。适宜的酸例如有乙酸、盐酸或硫酸。

缩酮的裂解可以在加或不加溶剂的情形下进行。已经发现, 使用在上述 pH 范围下稳定的有机溶剂(例如乙酸乙酯)是有利的。而同样有利的是使用与水/酸单相混溶的溶剂。特别适宜的溶剂为醇类, 例如甲醇。缩酮的裂解宜在例如水/甲醇/冰乙酸(适宜的混合比为例如 1/1/0.2)或乙酸乙酯/水混合液中进行。

产生化合物 Ib 的氨解反应是在缩酮裂解所述的条件下进行, 但其中须存在羟胺或其酸加成盐。所有常规酸都适于制备酸加成盐, 而且已经发现盐酸或硫酸特别有利。

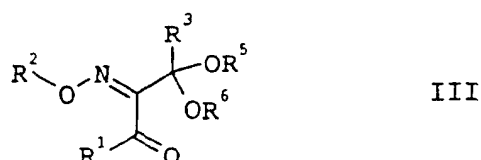
相对于双脞醚缩酮 IV, 羟胺或其酸加成盐的用量通常为 1-2 摩尔当量, 优选 1-1.3 摩尔当量。

反应温度一般为 0-150℃。当反应温度为 20-40℃ 的低温时特别有利于 Ia' 且尤其是 Ib' 异构体的制备, 而在较高的反应温度(>40℃)下, 异构体 Ia'' 和 Ib'' 的比例量通常会增高。

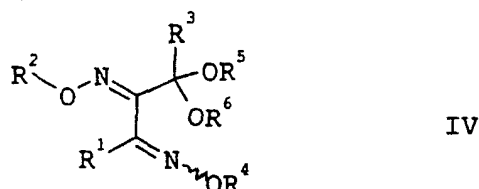
如前面两步所述, 反应混合物的后处理优选通过萃取方式进行。

式 Ib 化合物的纯化例如可经由其钠盐进行。通过加入碱, 脞可以转化为相应的盐。双脞醚脞 Ib 随后可通过后续酸化由已经分离出或纯化过(如果合适的话)的盐释出。

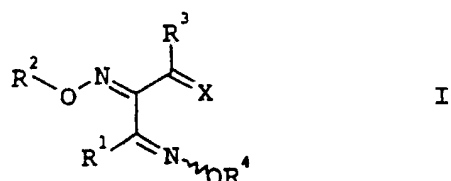
本发明方法特别适于制备式 III 的缩酮:



式 IV 的双脞醚缩酮:



以及式 I 的双肟醚酮:



其中各取代基具有下述含义:

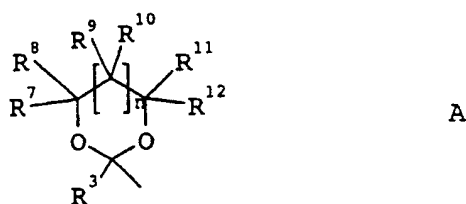
R^1, R^3 各自为未取代的、部分或全部卤代的 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基;

R^2, R^4 各自为未取代的 C_1-C_4 -烷基或 C_2-C_4 -链烯基-, C_2-C_4 -炔基-或苯基-取代的甲基;

X 为氧或 N-OH;

R^5, R^6 各自为 C_1-C_6 -烷基、苄基或 C_1-C_3 -卤代烷基, 或者

R^5, R^6 与缩酮官能团的碳及两个氧原子一起形成环 A:



其中各取代基及指数 n 具有下述含义:

R^7, R^8, R^{11}, R^{12} 各自为氢, 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_3 -卤代烷基, C_1-C_4 -烷氧基甲基, C_2-C_4 -链烯基, C_2-C_4 -炔基或苯基, 其中的苯基可被硝基或卤素取代;

R^9, R^{10} 各自具有 R^7, R^8, R^{11} 或 R^{12} 所给出的含义之一, 或者 R^9 和 R^{10} 一起形成外式-亚甲基或羰基基团, 以及

n 为 0, 1 或 2。

制备化合物 IV (其中 R^4 不为氢) 的适宜中间体可以是其中 R^4 为氢的式 IV 化合物 (参见式 IVa)。

在上面给出的化合物 I、II 和 IV 的定义中, 对于基团 R^1 至 R^{12} 使用了表示单独列举的各组基团成员的集合术语。基团烷基、链烯基

或炔基可以是直链或支链的。

术语“部分或全部卤代”应理解为在具有此表征的基团中，一些或所有氢原子可以由相同或不同的卤原子置换。在每一种情况下术语“卤素”均表示氟、氯、溴或碘。

其它含义的实例有：

- C_1-C_4 -烷基：

甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基和1,1-二甲基乙基；

- C_1-C_6 -烷基：

如上所述的 C_1-C_4 -烷基，以及戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-3-甲基丙基；

- C_1-C_3 -卤代烷基：

被氟、氯、溴和/或碘部分或全部取代的上述 C_1-C_3 -烷基，亦即，例如，氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、

- 3, 3, 3-三氟丙基、3, 3, 3-三氯丙基、2, 2, 3, 3, 3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基;
- C_1-C_4 -烷氧基甲基中烷氧基部分的 C_1-C_4 -烷氧基:
甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基和 1, 1-二甲基乙氧基;
- C_2-C_4 -链烯基: 乙烯基、丙-1-烯-1-基、丙-2-烯-1-基、1-甲基乙烯基、丁-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、1-甲基-丙-1-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、1-甲基-丙-2-烯-1-基和 2-甲基-丙-2-烯-1-基;
- C_2-C_4 炔基: 乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基;
- C_3-C_6 -环烷基: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

考虑到它们适合作为中间体来制备 WO-A 97/15552 中的作物保护剂, 特别优选具有下述取代基的式 I、III 和 IV 化合物, 这些取代基无论是单独存在还是组合存在都是优选的:

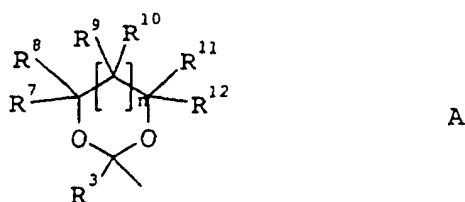
R^1, R^3 各自为甲基、乙基、三氟甲基或三氯甲基, 且特别是甲基或乙基;

R^2, R^4 各自为甲基、乙基、苄基或炔丙基, 并且特别是甲基;

X 为氧或 N-OH;

R^5, R^6 各自为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或苄基, 并且特别是

R^5, R^6 与缩酮官能团的碳及两个氧原子一起形成环 A:



其中各取代基及指数 n 具有下述含义:

R^7, R^8, R^{11}, R^{12} 各自为氢, 溴或甲基, 并且优选氢或甲基;

R^9, R^{10} 各自具有 R^7, R^8, R^{11} 或 R^{12} 所给出的含义之一, 以及

n 为 0 或 1, 并且特别是 1.

考虑到它们适合作为中间体用来制备 W097-A 97/15552 中的作物保护剂, 另外还优选式 IV'、Ia' 和 Ib' 的化合物。

特别优选下面制备例中所列的化合物。

制备例

二酮 (前体) 的制备

戊烷-2, 3, 4-三酮 3-肟

方法 a): 在一搅拌容器内, 首先放入 21 l 20% 浓度硫酸和 6kg (60 mol) 乙酰丙酮。然后冷却此混合物至约 17℃, 并在 15-20℃ 下计量加入 4.2kg (60.84 mol) 40.5% 浓度亚硝酸钠水溶液。随后在大约 17℃ 搅拌混合物 20 分钟, 然后用 25 l 乙酸乙酯萃取两次。减压浓缩有机相, 得 7.42kg (96% 产率) 标题化合物。

方法 b): 向由 500g (5 mol) 乙酰丙酮、1 l 水和 1305g 25% 浓度亚硝酸钠水溶液组成的、pH 已调至 3-5 而且内温为 25-17℃ 的溶液内计量加入 1225g 20% 浓度硫酸。按方法 a) 分离有用产物。由此获得 570g

标题化合物(89%产率)

方法 c): 向 pH 已调至 3.7-4.2 温度为 15-18℃ 的 500g (5 mol) 乙酰丙酮与 2 l 水的混合液内平行加入 490g (2.5 mol) 50% 浓度硫酸和 852g (5 mol) 40.5% 浓度亚硝酸钠水溶液。如方法 a) 进行后处理, 得 588g 标题化合物(91%产率)。

戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟)

在 20l 容器内, 搅拌下将 4.5kg (32.6 mol) 碳酸钾悬浮在 3.2 l 甲基叔丁基醚与 1 升 DMF 内, 冷却此混合物到 0 至 -10℃。然后在 2 小时内于 <25℃ 的内温下计量加入 4128g (32 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-肟、2 l DMF 和 4032g (32 mol) 硫酸二甲酯的溶液。室温搅拌混合物 3.5 小时。进一步加入 20 l 水, 然后移去上层有机相, 水相用 2 l 甲基叔丁基醚洗涤, 并将合并的有机相用 1 升 5% 浓度盐酸洗涤, 尔后蒸除溶剂。从而获得 4214g 标题化合物, 纯度 96.6% (GC 面积%), 相应的产率为 89%。

缩酮 III 的制备 (步骤 1)

实施例 1

4, 4-二甲氧基戊烷-2, 3-二酮 3(E)-(0-甲基肟) (表 1, III. 1)

将 4.3g (0.03 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟) 和 6.2g (0.06 mol) 原甲酸三甲酯溶于 15ml 甲醇, 并与一勺尖量对-甲苯磺酸混合。随后 50℃ 搅拌混合物 5 小时, 尔后蒸除溶剂。从而获得 5.5g 油状物 (98% 产率) (物理数据见表 1)。

实施例 2

1-(2-甲基-[1, 3]二氧戊环-2-基)丙烷-1, 2-二酮 1(E)-(0-甲基肟) (表 1, III. 2)

搅拌下, 15 分钟内加热 2400g (39 mol) 乙二醇、430g (3.62 mol) 原甲酸三甲酯、550g (3.9 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟)和 9g 对甲苯磺酸(46 mmol)至 85℃。85℃搅拌 30 分钟后, 冷却混合物至室温。反应期间, 经柱头蒸馏除挥发性组分。对于后处理, 将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并以甲基叔丁基醚提取, 进而水洗合并的有机相两次, 最后通过硫酸镁干燥。蒸除溶剂得 580g 红棕色油状物(物理数据见表 1)。

实施例 3

1-(2-甲基-[1, 3]二氧戊环-2-基)-丙烷-1, 2-二酮 1(E)-(0-甲基肟) (表 1, III.3)

采用实施例 2 的方法, 以 103g (0.72 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟)、275g (3.62 mol) 1, 3-丙二醇、80g (0.76 mol) 原甲酸三甲酯和 1.6g 对甲苯磺酸(9mmol)为原料, 制得 137g (94%产率)浅红色油状物, 根据 HPLC 测得其纯度为 70% (物理数据见表 1)。

实施例 4

1-(2, 5, 5-三甲基-[1, 3]二噁烷-2-基)丙烷-1, 2-二酮 1(E)-(0-甲基肟) (表 1, III.4)

a) 利用原甲酸三甲酯作为脱水剂

30 分钟内, 在搅拌下加热 430g (3 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟)、1600g (15 mol) 新戊基二醇、330g (3.15 mol) 原甲酸三甲酯和 7g 对甲苯磺酸至 60℃。90 分钟后, 反应结束(根据 TLC 或 HPLC 监测)。对于后处理, 将混合物冷却至 20℃, 与饱和碳酸氢钠溶液一同搅拌 15 分钟。向反应混合物内加入 1 l 水, 进而以环己烷萃取。水洗有机相一次, 然后用硫酸镁干燥并浓缩。从而获得 663g 标题化合物, 纯度 90%, 相应的产率为 87% (物理数据见表 1)。

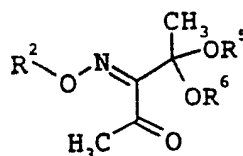
b) 通过除水进行(共沸剂: 环己烷)

在沸腾下加热 100g (0.69 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(O-甲基肟)、216g (2.08 mol) 新戊基二醇和 0.25g 对甲苯磺酸在 400ml 环己烷中的溶液, 直至水分分离器内不再有水分分离出来(大约 13 小时)。冷却反应混合物至室温, 并与水和二氯甲烷共混。有机相以硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 得到 158.7g 油状物, 纯度根据定量 HPLC 测得为 90%, 相应的产率为 90%。

c) 通过除水进行(共沸剂: 甲苯)

在 800 毫巴压力下, 将 20g (0.14 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(O-甲基肟)、43.4g (0.42 mol) 新戊基二醇和 0.1g 浓硫酸在 80ml 甲苯中的溶液于水分分离器上沸腾加热 2 小时。混合物用水和甲苯萃取, 然后如实施例 4b) 进行后处理。由此获得 30g 油状物, 纯度: 84% (产率 79%)。

表 1: 选定缩酮 III 的分析数据



No.	R ⁵	R ⁶	R ²	¹ H NMR (CDCl ₃ ; δ [ppm])
III.1	Me	Me	CH ₃	3.9 (s, 3 H); 3.2 (s, 6 H); 2.2 (s, 3 H); 1.4 (s, 3H)
III.2	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	4.0 (td, 4 H); 3.9 (s, 3 H); 2.3 (s, 3 H); 1.6 (s, 3 H)
III.3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	4.0, 3.9 (td, 4 H); 3.9 (s, 3 H); 2.3 (s, 3 H); 2.0 (bm, 1 H); 1.5 (s, 3 H); 1.5 (brd m, 1 H)
III.4	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		CH ₃	3.9 (s, 3 H); 3.7, 3.6 (d, 4 H); 2.3 (s, 3 H); 1.5 (s, 3 H); 1.1, 0.8 (s, 3 H)

双肟醚缩酮 IV 的制备 (步骤 2)

实施例 5

4, 4-二甲氧基戊烷-2, 3 (E, E)-二酮 双(O-甲基肟) (表 2, IV.1)

室温下, 首先加入 23ml (0.3 mol) 吡啶和 2.5g (0.03 mol) 甲氧基胺盐酸盐, 然后逐滴加入 5.5g (0.03 mol) 缩酮 (实施例 1) 的 5ml 甲醇溶液。室温搅拌反应混合物大约 18 小时。对于后处理, 浓缩反应混合物, 进而再溶于甲基叔丁基醚, 并依次用蒸馏水、稀盐酸和碳酸氢钠溶液洗涤。混合物以硫酸镁干燥, 然后蒸除溶剂, 得 4g (61% 收率) 标题化合物 (E, E-异构体的物理数据见表 2)。

实施例 6

1-(2-甲基-[1, 3]二氧戊环-2-基)丙烷-1, 2-二酮 双(0-甲基肟) (表 2, IV. 2)

按照实施例 5 的方法, 由 508g (2.72 mol) 缩酮 (实施例 2)、430g (5.43 mol) 吡啶和 1570g (2.72 mol) 14%浓度的甲氧基胺盐酸盐的甲醇溶液制得 492g 标题化合物 (E, E-异构体的物理数据见表 2)。

实施例 7

1-(2-甲基-[1, 3]二噁烷-2-基)丙烷-1, 2-二酮 双(0-甲基肟) (表 2, IV. 3)

a) 在吡啶/甲醇存在下

按照实施例 5 的方法, 由 50g (0.25 mol) 缩酮 (实施例 3)、40g (0.5 mol) 吡啶和 140g (0.25 mol) 14%浓度的甲氧基胺盐酸盐的甲醇溶液制得 46g 标题化合物 (E, E-异构体的物理数据见表 2)。

b) 在吡啶/水存在下

将 45.5g (0.2 mol) 丙二醇缩酮 (89%纯度)、125.7g 水、40.9g (0.517 mol) 吡啶和 134.7g (0.484 mol) 甲氧基胺盐酸盐溶液 (30% 浓度水溶液) 在 25℃下搅拌 22 小时。然后加入 100ml 二氯甲烷和 300ml 2%浓度盐酸, 并分出有机相。无机相以二氯甲烷萃取两次。合并有机相, 水洗, 随后用硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 得到 45.1g 标题化

合物残余物，其中的 EE-异构体含量为 86.2%，产率 84.5%。

c) 在乙酸钠/甲醇存在下

室温下，首先加入 239g (0.4 mol) 14%浓度的甲醇化甲氧基胺溶液，50g (0.6 mol) 乙酸钠(无水)[溶于 250ml 甲醇]、75g 硫酸镁以及 92g 缩酮(实施例 3)[溶于 100ml 甲醇]。pH 仪显示的数值为 6。搅拌混合物 10 分钟，期间 pH 降至 5.2，然后通过滴加乙酸钠将 pH 调节到 4.2。室温下另外搅拌混合物 20 小时，利用 HPLC 监测转化情况。剩余 7%原料。进一步搅拌 4 小时后，用氢氧化钠稀水溶液中和反应混合物并加水稀释。尔后将此混合物用甲基叔丁基醚萃取。合并的有机相以氯化铵稀溶液洗涤，硫酸镁干燥并浓缩。从而获得 92g (89%收率) 标题化合物。

d) 在乙酸钠/冰乙酸/水存在下

首先加入 22.3g (0.1 mol) 丙二醇缩酮(90%纯度)、61g 水、8.2g 乙酸钠(0.1 mol)和 55.7g (0.2 mol) 甲氧基胺盐酸盐溶液(30%浓度水溶液)。滴加冰乙酸调节 pH 为 3.5。随后 25℃搅拌混合物 4 小时。继而加入 8.2g (0.1 mol) 乙酸钠。混合物进一步于 25℃搅拌 7 小时，加入 50ml 二氯甲烷，并分出有机相。水相用二氯甲烷萃取三次，并水洗合并的有机相两次，然后干燥。蒸除溶剂，剩余 25g 标题化合物(产率 87.8%)，其中 EE-异构体含量为 80.8%。

实施例 8

1-(2,5,5-三甲基-[1,3]二噁烷-2-基)丙烷-1,2-二酮 双(O-甲基脞)
(表 2, IV.4)

a) 以实施例 4 化合物为原料

室温下，首先加入 350g (4.4 mol) 吡啶和 1.3kg (2.2 mol) 14%浓度甲氧基胺盐酸盐的甲醇溶液。然后逐滴加入溶在 300ml 甲醇内的

458g (2.0 mol) 缩酮 (实施例 4), 并搅拌反应混合物 18 小时。后处理按实施例 5 的方法进行, 从而得到 484g (93% 产率) 标题化合物 (E, E-异构体的物理数据见表 2)。

b) 以戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟) 为原料

大约 15 分钟内, 加热 214.5g (1.5 mol) 戊烷-2, 3, 4-三酮 3-(0-甲基肟)、2.75g (0.0144 mol) 对甲苯磺酸、191g (1.80 mol) 原甲酸三甲酯和 779.5g (7.5 mol) 新戊基二醇至 85℃。进而 85℃ 搅拌此混合物 30 分钟, 然后冷却至 25℃。将反应混合物与 215.8g (2.84 mol) 吡啶和 1904g (3.12 mol) 甲氧基胺盐酸盐溶液 (13.7% 浓度甲醇溶液) 一同混合, 并 25℃ 搅拌 24 小时。加入 2803g 水, 并通过加 207ml 50% 浓度氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7, 然后用甲基叔丁基醚萃取混合物三次。合并的有机相以 5% 浓度盐酸洗涤两次, 然后用水洗涤。混合物用硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂。得到 334g 标题化合物残余物, 其中 EE-异构体含量为 78.4%, 并且两步产率 67.6%。

c) 以实施例 10 化合物为原料

25℃ 下, 在搅拌容器内放入 51.5g 缩酮肟 (实施例 10) 和 221.5ml DMF, 然后加入 40.0g (0.2 mol) 27% 浓度甲醇钠溶液混合。25℃ 搅拌所得混合物 30 分钟, 继而蒸除所形成的甲醇。随后在 20-25℃ (冰冷却) 下加入 27.7g (0.22 mol) 硫酸二甲酯, 并且 25℃ 搅拌此混合物 1 小时。利用旋转蒸发器浓缩反应混合物。将残留物 (84.8g) 用 551.1g 甲苯、33.6g 水和 8.4g 二甲胺溶液 (40% 浓度) 处理, 并室温搅拌 1.5 小时。分离各相, 并将水相用甲苯萃取。水洗合并的有机相, 尔后减压蒸除溶剂。从而得到 52.0g 标题化合物, 相应的产率为 92% (根据定量 HPLC: 90.1% EE)。

实施例 9

1-(2-甲基-[1, 3]二氧戊环-2-基)丙烷-1, 2-二酮 1-(0-甲基肟) 2-

肟 (表 2, IV.5)

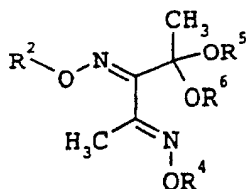
25℃下, 首先加入 24g (0.03 mol) 50%浓度氢氧化钠水溶液和 200ml 水, 然后分批 (每批少量) 加入总量为 25g (0.0152 mol) 的羟胺硫酸盐。继而逐滴加入 50g (0.0267 mol) 缩酮 (实施例 2), 并于 50℃ 搅拌反应混合物 (pH = 7-8) 9 小时。然后利用氢氧化钠水溶液调节 pH 为 5-6, 并于 50℃ 搅拌混合物 48 小时。然后进一步计量加入 25g 羟胺硫酸盐和 24g 50%浓度氢氧化钠水溶液, 并在 50℃ 下再搅拌混合物 20 小时。加入 300ml 甲基叔丁基醚, 滤出两相混合物中的不溶固体, 用少量己烷洗涤并干燥。从而得到 9g 标题化合物 (E, E-异构体的物理数据见表 2)。所得两相混合物中的有机相作为母液以硫酸钠干燥, 随后在旋转蒸发器上浓缩。另外得到 17.5g 标题化合物。

实施例 10

1-(2, 5, 5-三甲基-[1, 3]二噁烷-2-基)丙烷-1, 2-二酮 1-(O-甲基肟)
2-肟 (表 2, IV.6)

按照与上述类似的方式, 由 51g 缩酮 (实施例 4) 制得 57.7g 标题化合物 (纯度: 约 90%) (E, E-异构体的物理数据见表 2)。

表 2: 选定双脞醚缩酮 IV 的分析数据



No.	R ⁵	R ⁶	R ²	R ⁴	m.p. [°C]	¹ H NMR δ (ppm)
IV.1	Me	Me	CH ₃	CH ₃		CDCl ₃ : 3.9 (2s, 6 H); 3.3 (s, 3 H); 2.0 (s, 3 H); 1.6 (s, 3 H)
IV.2	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	CH ₃	60-62	CDCl ₃ : 4.0 (td, 4 H); 3.9 (2s, 6 H); 1.9 (s, 3 H); 1.6 (s, 3 H)
IV.3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	CH ₃		CDCl ₃ : 4.0 (td, 4 H); 3.9 (2s, 6 H); 2.0 (s, 3 H); 1.6 (s, 3 H)
IV.4	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		CH ₃	CH ₃	45-48	CDCl ₃ : 3.9 (2s, 6 H); 3.7, 3.4 (d, 4 H); 2.0 (s, 3 H); 1.6 (s, 3 H); 1.2, 0.8 (s, 3 H)
IV.5	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	H	134	D ₆ -DMSO: 1.47 (s, 3H); 1.82 (s, 3H); 3.78 (s, 3H); 3.82 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 11.18 (s, 1H)
IV.6	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		CH ₃	H		D ₆ -DMSO: 0.7 (s, 3H); 1.07 (s, 3H); 1.48 (s, 3H); 1.9 (s, 3H); 3.35 (d, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 5.2 (s, broad, OH)

双脞醚脞 Ia 的制备 (步骤 3a)

实施例 11

戊烷-2,3,4-三酮 3,4-双(0-甲基脞)

将 4.2g 实施例 5 和 4.2g 硅胶 60 溶于 10ml 乙腈。加入 10ml 水和 3 滴三氟乙酸。30 分钟后, 分离出所形成的固体物, 滤液以环己烷萃取, 进而蒸除溶剂。从而得到 1.7g 标题化合物, 系一油状物。

¹H NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 3.9 (2s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

双脞醚脞 Ib 的制备 (步骤 3b)

实施例 12

戊烷-2,3,4-三酮 3,4-双(0-甲基肟) 2-肟

a) 用盐酸羟胺肟化

aa) 以实施例 8 产物为原料

将 387g (1.5 mol) 实施例 8 的产物 (溶在 500ml 甲醇内) 加到 125g 盐酸羟胺的 500ml 水溶液内。然后加入 500ml 冰乙酸, 室温搅拌此混合物 3 小时 (HPLC 监测)。对于后处理, 在冷却下用 20% 浓度氢氧化钠水溶液中和反应混合物, 并将混合物用甲基叔丁基醚萃取, 然后利用旋转蒸发器除去溶剂。将剩余的油状物用氢氧化钠稀水溶液处理, 继而以甲基叔丁基醚萃取。有机相弃之, 水相用 HCl 酸化, 并用甲基叔丁基醚萃取。有机相用硫酸镁干燥, 并在旋转蒸发器上蒸除溶剂。

剩余油状物放置结晶: 250g (89% 产率); 异构体比: EZE/EZZ: 96:4.

^1H NMR (CDCl_3 ; δ [ppm]): 1.92 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 9.92 (s, 1H);

ab) 以实施例 7 产物为原料

将 45g (0.2 mol) 实施例 7 产物 (80% 纯度) 溶于 100ml 甲醇。将 16g (0.24 mol) 盐酸羟胺溶于 100ml 水, 加入 100ml 冰乙酸。室温搅拌所形成的混浊液 16 小时, 直至完全转化 (HPLC 监测)。

对于后处理, 将混合物用 50% 浓度氢氧化钠水溶液中和, 并用甲基叔丁基醚萃取, 然后用 2N NaOH 洗涤有机相。进而将 NaOH 相与冰和乙酸乙酯的混合物一同混合, 并用浓盐酸调节 pH 至 2。混合物用乙酸乙酯萃取, 并将有机相用碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤。然后用硫酸镁干燥有机相进而浓缩, 得 29g 油状物; 异构体比: EZE/EZZ: 96:4.

ac) 以实施例 6 产物为原料

按照步骤 12 aa) 的方法, 由 216g (1 mol) 缩酮 (实施例 6) 和

139g (2mol) 盐酸羟胺在 500ml THF、500ml 水与 500ml 冰乙酸的溶剂混合物中反应制得 125g 无色结晶标题化合物, 相应的产率为 67%。

b) 用羟胺硫酸盐肟化

ba) 以实施例 8 化合物为原料

25℃下, 将 740ml 水、74ml 浓盐酸、148ml 冰乙酸和 73.3g (0.447 mol) 羟胺硫酸盐与 297g (0.739 mol) 实施例 8 产物(粗品; 64.2% EE-异构体) 的 740ml 甲醇溶液混合。25℃搅拌此混合物 24 小时。通过加入稀 NaOH, 调节 pH 为 6, 然后用甲基叔丁基醚萃取反应溶液两次。合并的有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤并干燥。在旋转蒸发器上蒸除溶剂。分离得到 190.9g 标题化合物, 其中异构体比 EZE:EZZ 为 89.4:10.6。根据定量 HPLC, EZE 异构体的产率为 87.9%。

进一步的实验说明共溶剂冰乙酸的存在可以免除。