



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108349868 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680067223.7

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22)申请日 2016.11.14

代理人 陶家蓉 余颖

(30)优先权数据

62/256,825 2015.11.18 US

(51)Int.Cl.

C07C 209/60(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.17

C07C 69/38(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/061842 2016.11.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/087323 EN 2017.05.26

(71)申请人 FMC有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 许胜 许宜晖

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

用于合成可用于制备1,3,4-三嗪的中间体的方法

(57)摘要

公开了用于合成可用于制备1,3,4-三嗪的中间体的方法。

1. 一种制备2-(2-甲基亚胂基)丙二酸1,3-二乙酯的方法,所述方法包括:使得2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胂或其盐反应。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述2-卤代丙二酸二乙酯选自下组:二乙基-2-溴代丙二酸酯、二乙基-2,2-二溴丙二酸酯、二乙基-2-氯代丙二酸酯、二乙基-2,2-二氯丙二酸酯、以及它们的任意混合物。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,2-卤代丙二酸二乙酯是选自下组的混合物:二乙基-2-溴代丙二酸酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯;二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法在选自下组的溶剂中进行:甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、乙腈、以及它们的任意混合物。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法在催化剂存在下进行,所述催化剂优选选自下组:乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、及它们的任意混合物。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法在约10℃至约80℃、优选约20℃至约70℃的温度范围进行。

7. 一种制备2-(2-甲基亚胂基)丙二酸1,3-二乙酯的方法,所述方法包括:在溶剂中使得2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胂或其盐在催化剂存在下于约10℃至约80℃的温度进行反应,所述溶剂选自下组:甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、乙腈、以及它们的任意混合物,所述催化剂选自下组:乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、及它们的任意混合物。

8. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,所述方法在乙醇中在乙酸存在下于约20℃至约70℃的温度下进行反应。

9. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,2-卤代丙二酸二乙酯是选自下组的混合物:二乙基-2-溴代丙二酸酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯;二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯;二乙基-2-溴代丙二酸酯和二乙基-2,2-二溴丙二酸酯和二乙基-2-氯代丙二酸酯和二乙基-2,2-二氯丙二酸酯。

10. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,所述方法通过将2-卤代丙二酸二乙酯滴加到甲基胂中进行。

用于合成可用于制备1,3,4-三嗪的中间体的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于合成可用于制备1,3,4-三嗪的中间体的方法,更具体地说,中间体是2-(2-甲基亚肼基(hydrazinylidene))丙二酸1,3-二乙酯。

背景技术

[0002] 基于1,3,4-三嗪的衍生物是三嗪的亚组,并且其中许多呈现出除草活性,并且已经被合成并广泛用于保护作物抵抗杂草。近来,SHIBAYAMA,Atsushi等人在WO 2012/002096 A中报道了新型的基于1,3,4-三嗪的衍生物。

[0003] 2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯(“DMP”)是制备基于1,3,4-三嗪的衍生物的重要中间体,并且主要用于形成1,3,4-三嗪环。关于DMP制备,丙二酸二乙酯常常用作起始原料,并且首先转化为酮基丙二酸二乙酯。然后,所获得的酮基丙二酸二乙酯与甲基肼反应以获得DMP。该方法的一个缺点是涉及从丙二酸二乙酯到酮基丙二酸二乙酯的转化,其本质上是有害的氧化反应并涉及不希望的复杂副反应。因此,仍然存在对于提供避免所述缺点的更高效且有效制造DMP的方法的强烈需求。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明满足了该需求。本发明提供了一种用于合成2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的新颖方法。本方法使用2-卤代丙二酸二乙酯(称为“-DEM”),并且不会将丙二酸二乙酯转化为酮基丙二酸二乙酯。因此,避免了不期望的有害氧化和复杂副反应。

[0006] 一方面,本发明提供了通过2-卤代丙二酸二乙酯与甲基肼或其盐反应合成2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。在一实施方式中,2-卤代丙二酸二乙酯选自下组:2-溴代丙二酸二乙酯、2,2-二溴丙二酸二乙酯、2-氯代丙二酸二乙酯、2,2-二氯丙二酸二乙酯、以及它们的任意混合物。

[0007] 另一方面中,本发明提供了一种用于合成2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的方法,所述方法包括:在溶剂中使得2-卤代丙二酸二乙酯与甲基肼或其盐在催化剂存在下于约10°C至约80°C的温度范围进行反应,所述溶剂选自下组:甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、乙腈、以及它们的任意混合物,所述催化剂选自下组:乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、及它们的任意混合物。在一实施方式中,所述方法在乙醇溶剂中在乙酸催化剂的存在下于约20°C至约70°C的温度下进行反应。

具体实施方式

[0008] 本发明提供了使用2-卤代丙二酸二乙酯制备2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。

[0009] 一方面,本发明提供了通过2-卤代丙二酸二乙酯与甲基肼或其盐反应合成2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。本发明上下文中所用的术语“2-卤素取代丙二酸二乙酯”是指在丙二酸二乙酯的2位碳处包含一个或两个卤素取代基的卤代丙二酸二乙酯。卤素取代基可以是卤素家族的任意一员,包括氟、氯、溴、碘、以及它们的组合。在两个卤素取

代基的情况下,它们可以是相同或不同的卤素。

[0010] 在一实施方式中,2-取代的丙二酸二乙酯选自下组:2-溴代丙二酸二乙酯、2,2-二溴丙二酸二乙酯、2-氯代丙二酸二乙酯、2,2-二氯丙二酸二乙酯、以及它们的任意混合物。

[0011] 在另一实施方式中,2-卤代丙二酸二乙酯是选自下组的混合物:2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯。

[0012] 另一方面,本发明提供了在溶剂中或没有溶剂的情况下通过2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胍或其盐进行反应来制备2-(2-甲基亚胍基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。一个实施方式中,所述溶剂是有机溶剂。在另一实施方式中,溶剂选自下组:甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、乙腈、和它们的任意混合物。

[0013] 另一方面,本发明提供了在催化剂存在下通过2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胍或其盐进行反应来制备2-(2-甲基亚胍基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。在一实施方式中,催化剂属于有机酸组。在另一实施方式中,催化剂选自下组:乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、及它们的任意混合物。

[0014] 另一方面,本发明提供了通过2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胍或其盐在约10°C至约80°C的温度范围下进行反应来制备2-(2-甲基亚胍基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。另一方面,所述方法在约20°C至约70°C的温度范围下进行。

[0015] 在另一方面中,本发明提供了通过如下制备2-(2-甲基亚胍基)丙二酸1,3-二乙酯的方法:在溶剂中使得2-卤代丙二酸二乙酯与甲基胍或其盐在催化剂存在下于约10°C至约80°C的温度范围进行反应,所述溶剂选自下组:甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、乙腈、以及它们的任意混合物,所述催化剂选自下组:乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、及任意混合物。

[0016] 在一实施方式中,2-卤代丙二酸二乙酯选自下组:2-溴代丙二酸二乙酯、2,2-二溴丙二酸二乙酯、2-氯代丙二酸二乙酯、2,2-二氯丙二酸二乙酯、以及它们的任意混合物。在另一实施方式中,2-卤代丙二酸二乙酯是选自下组的混合物:2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯;2-溴代丙二酸二乙酯和2,2-二溴丙二酸二乙酯和2-氯代丙二酸二乙酯和2,2-二氯丙二酸二乙酯。在另一实施方式中,所述方法在乙醇或乙腈溶剂中,在乙酸催化剂的存在下于约20°C至约70°C的温度下进行反应。

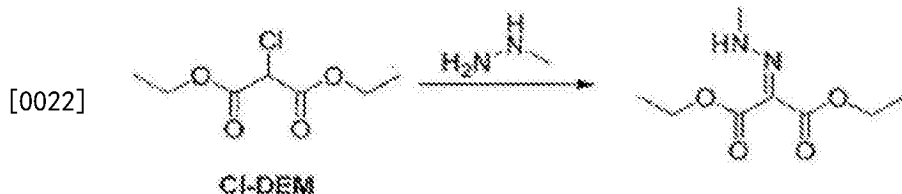
[0017] 另一方面中,本发明提供了通过在选自乙醇或乙腈的溶剂中使得2-卤代丙二酸二乙酯与甲基肼或其盐在乙酸催化剂存在下于约20℃至约80℃的温度范围下进行反应来制备2-(2-甲基亚肼基)丙二酸1,3-二乙酯的方法。在另一实施方式中,反应温度范围为约20℃至约70℃。在另一实施方式中,所述方法通过将2-卤代丙二酸二乙酯滴加到甲基肼中进行。

[0018] 材料2-卤代丙二酸酯可以容易地通过丙二酸酯与相应的卤素反应来获得。2-卤代丙二酸的制备是本领域技术人员已知的,并且在许多现有的文献中进行了描述。例如,有机合成(Organic Syntheses),第7卷第34页(1972)描述了通过丙二酸二乙酯与溴反应制备溴代丙二酸酯的方法。JP27004157(1952)描述了通过丙二酸二乙酯与溴反应制备2,2-二溴丙二酸二乙酯的方法。氯代丙二酸酯的制备描述于例如俄罗斯应用化学期刊(Russian Journal of Applied Chemistry)(Zhurnal Prikladnoi Khimii)(1985),58(11),2504-8、以及专利文献如US2008114196A1和DE102006053380,在所述文献中通过丙二酸二乙酯与氯反应来制备氯代丙二酸酯。所有这些之前的文献通过引用全文纳入本文。

[0019] 通过下文实施例进一步描述本发明。这些实施例仅用来描述本发明的具体实施方式,并不意图以任何方式限制本发明的范围。所公开的发明的其它修改对于本领域技术人员将是显而易见的。所有这些修改都被认为在本说明书和权利要求限定的本发明的范围内。

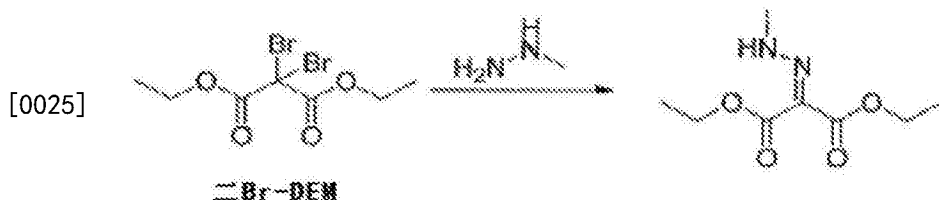
[0020] 实施例

[0021] 实施例1-使用Cl-DEM制备DMP



[0023] 将9.9g的2-氯代丙二酸二乙酯溶于50g乙腈中。将反应溶液加热至60℃。在回流过程中,将13.3g的41%甲基肼在60℃逐滴加入溶液中。反应通过气相色谱法(“GC”)监测。反应在4小时内完成后(反应中残留的2-氯代丙二酸二乙酯<1%,通过气相色谱法测定),加入水和甲苯以提取产物。将甲苯相浓缩以得到8.3g油状的2-(2-甲基亚肼基(hydrazono))丙二酸二乙酯。纯度为71.3%。产率为58.6%。

[0024] 实施例2-使用二Br-DEM制备DMP



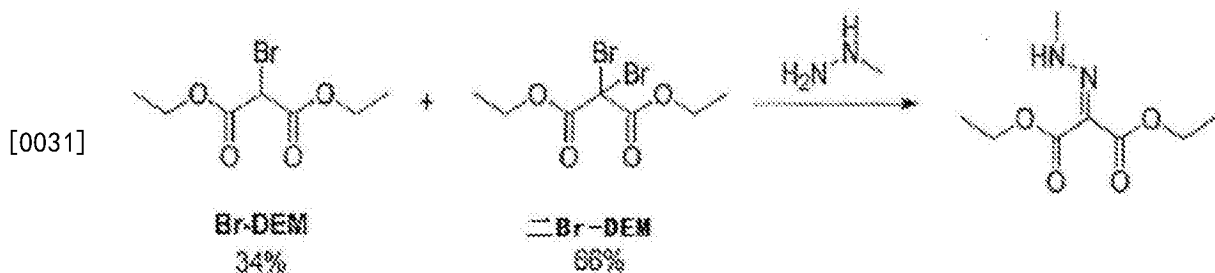
[0026] 将13.6g的41%的甲基肼溶解于13.6g乙醇中。在20℃至40℃,将13.2g的2,2-二溴丙二酸二乙酯逐滴加入溶液中。反应通过GC监测。反应在6小时内完成后(反应中残留的2,2-二溴丙二酸二乙酯<1%,通过气相色谱法测定),加入水和甲苯以提取产物。将甲苯相浓缩以得到7.7g油状的2-(2-甲基亚肼基(hydrazono))丙二酸二乙酯。纯度为81.6%。产率为77.7%。

[0027] 实施例3-使用Br-DEM制备DMP



[0029] 将11g 41%的甲基肼溶解于30g乙醇和1.2g乙酸的混合物中。在50℃至60℃，将10g的2-溴代丙二酸二乙酯逐滴加入溶液中。反应通过GC监测。反应在2小时内完成后(2-溴代丙二酸二乙酯<1%，通过气相色谱法测定)，加入水和甲苯以提取产物。将甲苯相浓缩以得到8.5g油状的2-(2-甲基亚肼基(hydrazono))丙二酸二乙酯。纯度为74.5%。产率为78.9%。

[0030] 实施例4-使用Br-DEM和二Br-DEM制备DMP



[0032] 将11.3g41%的甲基肼溶解于15g乙醇和1.0g乙酸的混合物中。在58℃至70℃，将9.7g的2-溴代丙二酸二乙酯(34%)和2,2-二溴丙二酸二乙酯(66%)的混合逐滴加入溶液中。反应通过GC监测。反应在1小时内完成后(2-溴代丙二酸二乙酯<1%，通过气相色谱法测定)，加入水和甲苯以提取产物。将甲苯相浓缩以得到6.8g油状的2-(2-甲基亚肼基(hydrazono))丙二酸二乙酯。纯度为75.05%。产率为75.5%。

[0033] 虽然本发明已经着重于优选例进行了描述，本领域技术人员应明白可使用优选的组成和方法的变化，本发明可以用本文特别描述的以外的方式实施。

[0034] 因此，本发明包括所附权利要求中限定的发明精神和范围内所有的改变。