



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103121989 B

(45) 授权公告日 2015.06.03

(21) 申请号 201310046693.3

《MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY》. 1998, 第 36 卷第 65 页 scheme 2.

(22) 申请日 2013.02.05

审查员 郝小燕

(73) 专利权人 江苏中旗作物保护股份有限公司
地址 210047 江苏省南京市六合区南京化学
工业园长丰河路 309 号

(72) 发明人 王凤云 剧宗峰 赵祝槽 吴耀军

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218

代理人 夏平 吕鹏涛

(51) Int. Cl.

C07D 317/72(2006.01)

(56) 对比文件

W. A. Etzel et.al..Assignment of the Stereochemistry of Spiroxamine by Two-Dimensional NMR Spectroscopy and Stereoselective Chemical Synthesis.

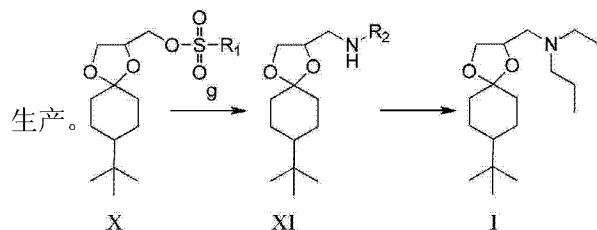
权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种杀菌剂螺环菌胺的合成方法

(57) 摘要

本申请公开了一种杀菌剂螺环菌胺的合成方法,其包括如下步骤:(1)化合物 X 在碱作用下与烷基胺反应,得到化合物 XI;(2)化合物 XI 与烷基溴和碱在相转移催化剂作用下反应得到化合物 I;其中,R1 为 C₁~₄烷基或 C₁~₄烷基苯基;R2 为正丙基或乙基。本发明成本低,反应操作简便,实验条件温和,污染小,各步反应收率高,适合工业化

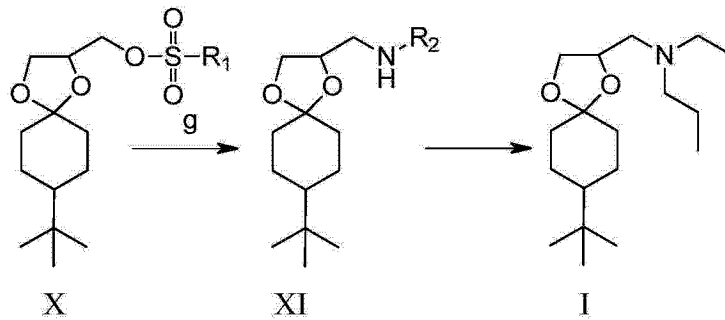


1. 一种杀菌剂螺环菌胺的合成方法, 其特征在于包括如下步骤:

(1) 化合物 X 在碱作用下与烷基胺在密封体系中于温度 $80 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、压力 $0.1 \sim 1.0\text{MPa}$ 下进行反应, 得到化合物 XI;

(2) 化合物 XI 与烷基溴和碱在相转移催化剂作用下在密封体系中于温度 $40 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、压力 $0.1 \sim 1.0\text{MPa}$ 进行反应得到化合物 I;

其反应方程式如下:



其中, R_1 为 $C_{1\sim 4}$ 烷基或 $C_{1\sim 4}$ 烷基苯基; R_2 为正丙基或乙基。

2. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于所述 R_1 为甲基或 4-甲基苯基。

3. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 所述碱为碳酸钾, 所述烷基胺为乙胺、正丙胺、乙胺水溶液或正丙胺水溶液, 乙胺水溶液或正丙胺水溶液的质量浓度为 $50 \sim 80\%$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 乙胺水溶液或正丙胺水溶液的质量浓度为 $50 \sim 60\%$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 化合物 X 与烷基胺和碱的摩尔比为 $1.0:1.5 \sim 10:1.0 \sim 3.0$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 化合物 X 与烷基胺和碱的摩尔比为 $1.0:2.0 \sim 3.0:1.05 \sim 1.2$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 反应溶剂为乙醇或 / 和水。

8. 根据权利要求 7 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 反应温度为 $80 \sim 120^{\circ}\text{C}$ 。

9. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (1) 中, 反应在密封体系中进行, 反应压力为 $0.3 \sim 0.8\text{MPa}$ 。

10. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (2) 中, 所述烷基溴为正丙基溴或乙基溴; 所述碱为碳酸钾。

11. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (2) 中, 所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵或十四烷基三甲基氯化铵。

12. 根据权利要求 11 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (2) 中, 所述相转移催化剂为三丁基溴化铵。

13. 根据权利要求 1 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (2) 中, 化合物 XI 与碱和烷基溴的摩尔比为 $1.0:1.0 \sim 1.5:1.2 \sim 3.0$ 。

14. 根据权利要求 13 所述的合成方法, 其特征在于步骤 (2) 中, 化合物 XI 与碱和烷基

溴的摩尔比为 1.0:1.05 ~ 1.2:1.2 ~ 1.5。

15. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于步骤 (2) 中,反应温度为 80 ~ 130℃。

16. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于步骤 (2) 中,反应在密封体系中进行,反应压力为 0.3 ~ 0.8MPa。

17. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于步骤 (2) 中,反应溶剂为水和有机溶剂组成的非均相体系或乙醇。

18. 根据权利要求 17 所述的合成方法,其特征在于步骤 (2) 中,反应溶剂为水和二氯乙烷混合溶剂或乙醇。

一种杀菌剂螺环菌胺的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于杀菌剂合成领域,具体涉及一种杀菌剂螺环菌胺的合成新方法。

背景技术

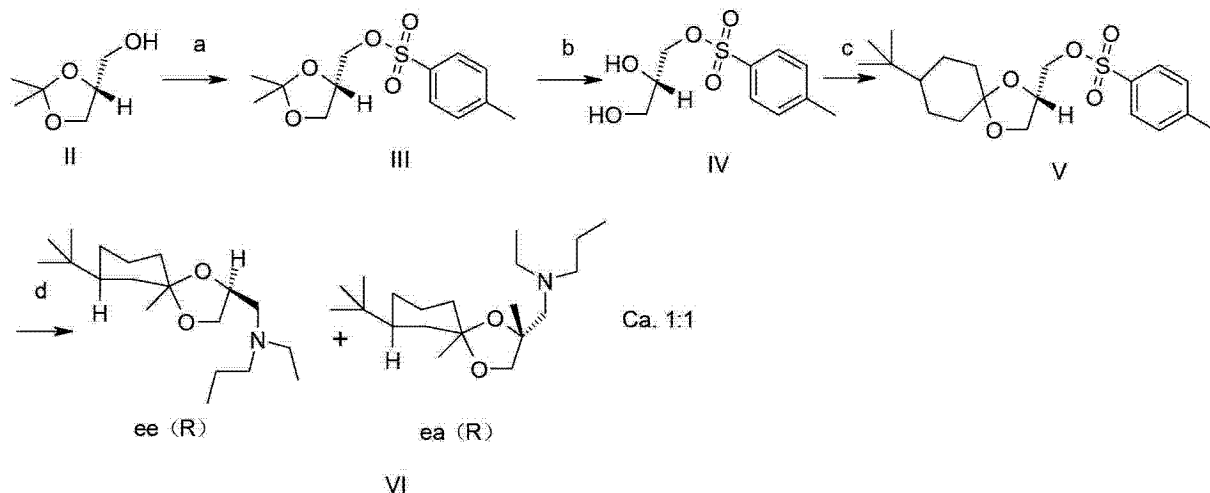
[0002] 螺环菌胺,别名螺恶茂胺、螺恶茂胺、N-乙基-N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺,其英文名称 Spiroxamine,英文别名 N-Ethyl-N-propyl-8-tert-butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ylmethylamine,其 CAS NO. 118134-30-8,分子式 $C_{18}H_{35}NO_2$,分子量 297.48。

[0003] 螺环菌胺作用机理与特点:甾醇生物合成抑制剂,主要抑制 C-14 脱甲基化酶的合成。应用:适宜作物与安全性小麦和大麦。推荐剂量下对作物安全、无药害。防治对象小麦白粉病和各种锈病,大麦云纹病和条纹病。螺环菌胺是一种新型、内吸性的叶面杀菌剂,对白粉病特别有效。作用速度快且持效期长,兼具保护和治疗作用。既可以单独使用,又可以和其他杀菌剂混配以扩大杀菌谱。螺环菌胺在我国的市场前景广阔,因而其合成研究具有重要意义。

[0004] 对于螺环菌胺的制备,文献报道相关化合物方法如下:

[0005] 合成方法一由 MANETIC RESONANCE IN CHEMISTRY, VOL. 36, 64-68 (1998), 报道化合物具有手性 VI 的合成方法如下:

[0006]

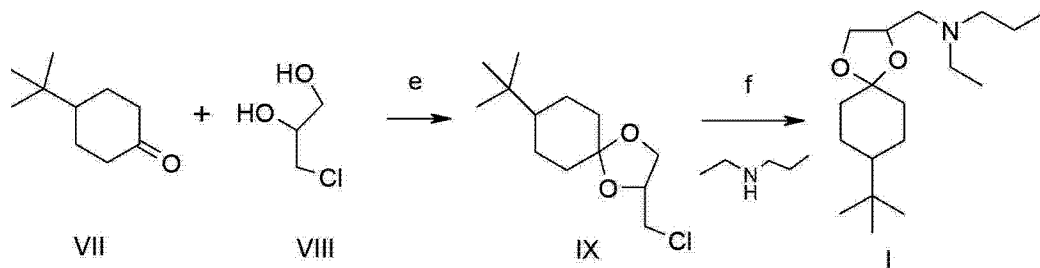


[0007] 反应试剂和条件:(a)对甲苯磺酰氯,三乙胺,二氯乙烷,收率 88.2%;(b)1N 盐酸,丙酮,95.4%;(c)4-叔丁基环己酮,对甲苯磺酸,甲苯,收率 86.4%;(d)N-乙基正丙胺。

[0008] 该合成方法存在以下不足:原料成本比较高,不适合大规模制备。

[0009] 合成方法二 DE19529090A1 报道化合物 I 的合成方法如下:

[0010]



[0011] 该合成方法存在以下不足：N-乙基正丙胺原料成本比较高，不适合大规模制备。

发明内容

[0012] 本发明的目的是为了解决现有螺环菌胺制备工艺中 N-乙基正丙胺等原料成本高，中间体不易提纯，无法大规模生产等技术问题，提供一种高效低毒杀菌剂螺环菌胺的合成方法。

[0013] 本发明的目的可以通过以下措施达到：

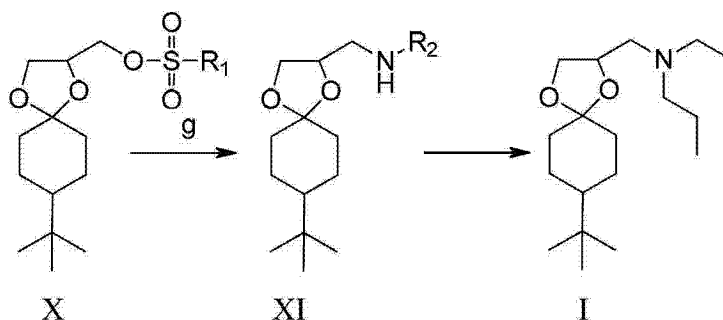
[0014] 一种杀菌剂螺环菌胺的合成方法，其包括如下步骤：

[0015] (1) 化合物 X 在碱作用下与烷基胺反应，得到化合物 XI；

[0016] (2) 化合物 XI 与烷基溴和碱作用下反应得到化合物 I；

[0017] 其反应方程式如下：

[0018]



[0019] 其中，R₁ 为 C₁~₄ 烷基或 C₁~₄ 烷基苯基，优选为甲基或 4-甲基苯基；R₂ 为正丙基或乙基。

[0020] 在步骤(1)中，所述碱可以采用碳酸盐，如碳酸钾、碳酸钠等，优选采用碳酸钾。所述烷基胺为乙胺、正丙胺、乙胺水溶液或正丙胺水溶液，其中乙胺水溶液或正丙胺水溶液的质量浓度为 50~80%，优选 50~60%。

[0021] 在步骤(1)中，化合物 X 与烷基胺和碱的摩尔比为 1.0:1.5~10:1.0~3.0，优选 10:20~30:105~12。

[0022] 在步骤(1)中，其反应温度为 80~150℃，优选 80~120℃，反应溶剂为乙醇或/和水；反应进一步在密封体系中进行，反应压力为 0.1~1.0MPa，优选 0.3~0.8MPa。

[0023] 在步骤(2)中，所述烷基溴为正丙基溴或乙基溴，且步骤(2)和(1)中的烷基溴不相同；所述碱可以采用碳酸盐，如碳酸钾、碳酸钠等，优选采用碳酸钾。步骤(2)的反应进一步在相转移催化剂下进行，所述相转移催化剂为苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵或十四烷基三甲基氯化铵，优选三丁基溴化铵。

[0024] 在步骤(2)中，化合物 XI 与碱和烷基溴的摩尔比为 1.0:1.0~1.5:1.2~3.0，优

选 1.0:1.05 ~ 1.2:1.2 ~ 1.5。

[0025] 在步骤(2)中,其反应温度为 40 ~ 200℃,优选 80 ~ 130℃;反应进一步在密封体系中进行,反应压力为 0.1 ~ 1.0MPa,优选 0.3 ~ 0.8MPa。

[0026] 在步骤(2)中,反应溶剂可为水和有机溶剂组成的非均相体系,也可以为单一有机溶剂体系,如乙醇,该反应步骤中优选水和二氯乙烷混合溶剂或乙醇。

[0027] 本发明中的乙基溴是指溴乙烷,即 1-溴乙烷。本发明中的正丙基溴是指溴丙烷,即 1-溴丙烷。

[0028] 本发明中的反应在密封体系中进行是指反应过程在不与外界进行物质交换的反应空间中进行,例如反应在密闭反应釜、密封罐或高压釜中进行等。

[0029] 本方法解决了现有螺环菌胺制备工艺中 N-乙基正丙胺等原料成本高,中间体不易提纯,无法大规模生产等技术问题。本发明成本低,反应操作简便,实验条件温和,污染小,各步反应收率高,适合工业化生产。

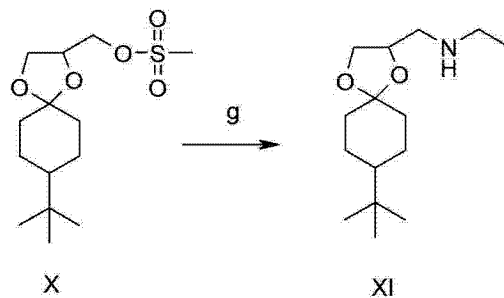
具体实施方式

[0030] 以下结合实施例对本发明做进一步说明。

[0031] 实施例 1

[0032] (1) 化合物 N-乙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XI 的合成:

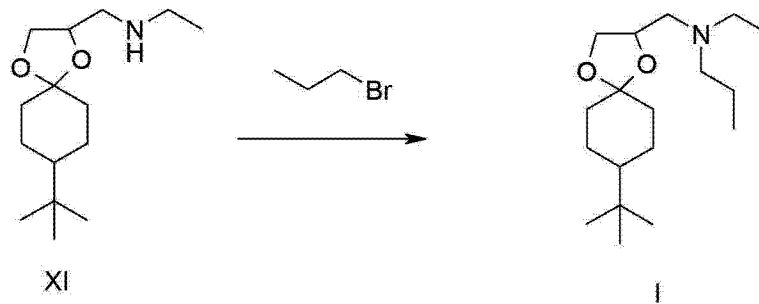
[0033]



[0034] 在 500 毫升高压釜中依次加入 50 克甲磺酸 {8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲基} 酯 X (0.163 摩尔)、21.9 克 67% 乙胺水溶液 (0.326 摩尔) 和 24.8 克碳酸钾 (0.179 摩尔),然后加热至 110-115℃,内部压力为 0.4MPa 搅拌反应 24 小时后,反应混合物蒸馏除去乙醇和过量的乙胺水溶液回收套用,残渣加入 700 毫升二氯乙烷和 300 毫升水,搅拌溶解后静置分层,有机层减压浓缩得 39.5 克棕色液体 N-乙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XI,收率 94.9%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.20-4.30(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.6-3.7(m, 1H), 2.60-2.80(m, 4H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.70-1.80(m, 3H), 1.60(m, 1H), 1.2-1.5(m, 3H), 1.1-1.2(m, 3H), 1.0-1.1(m, 1H), 0.90(s, 9H)。

[0035] (2) 化合物 N-乙基-N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺(螺环菌胺) I 的合成:

[0036]

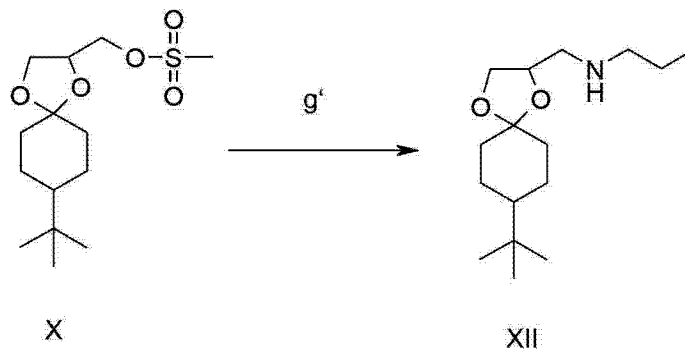


[0037] 在 500 毫升高压釜中依次加入 80 毫升水、80 毫升二氯乙烷、14.0 克 N-乙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XI (54.8 毫摩尔)、8.33 克碳酸钾 (60.3 毫摩尔)、0.88 克三丁基溴化铵 (0.274 毫摩尔) 和 10.1 克正丙基溴 (82.2 毫摩尔), 搅拌升温至 115-118°C 和内部压力为 0.7MPa 反应 24 小时后, 将反应液冷至室温, 静置分层, 有机层减压浓缩得到 15.4 克浅黄色油状物 N-乙基-N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺(螺环菌胺), 收率 95%。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ (ppm) 4.20(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.65(q, 1H), 2.40-2.70(m, 6H), 1.10-1.90(m, 10H), 1.00(m, 4H), 0.90(m, 12H)。

[0038] 实施例 2

[0039] (1) 化合物 N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII 的合成:

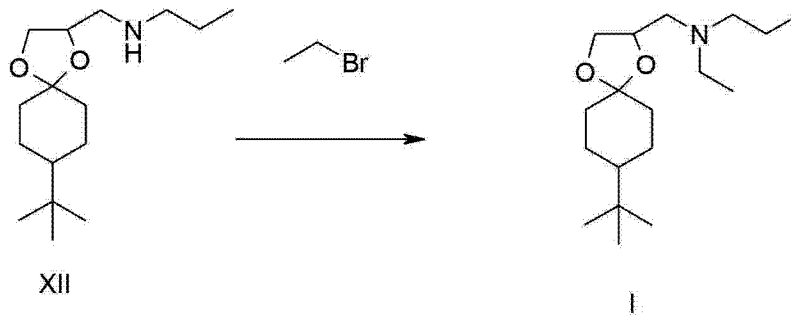
[0040]



[0041] 在 500 毫升高压釜中依次加入 25.0 克甲磺酸 {8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲基} 酯 X (81.6 毫摩尔)、9.65 克正丙胺 (163.2 毫摩尔)、12.4 克碳酸钾 (89.76 毫摩尔) 和 150 毫升乙醇, 反应混合物加热至 110-115°C 和内部压力为 0.5MPa, 搅拌下反应 24 小时后冷至室温, 反应混合物蒸馏除去乙醇和过量的丙胺回收套用, 残渣加入 500 毫升二氯乙烷和 200 毫升水, 搅拌溶解后静置分层, 有机层减压浓缩得 17.6 克褐色油状物 N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII, 收率 80%。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ (ppm) 4.20-4.30(m, 1H), 4.01-4.06(m, 1H), 3.65-3.67(m, 1H), 2.70-2.74(m, 2H), 2.57-2.63(q, 2H), 1.10-1.90(m, 10H), 1.00(m, 1H), 0.90(m, 3H), 0.80-0.90(m, 9H)。

[0042] (2) 化合物 N-乙基-N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺(螺环菌胺) I 的合成:

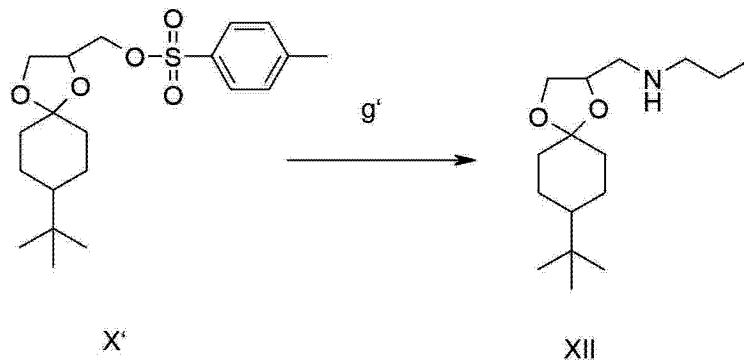
[0043]



[0044] 在 500 毫升高压釜中依次加入 17.6 克 N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII(65.323 毫摩尔)、10.67 克溴乙烷(98.00 毫摩尔)、9.93 克碳酸钾(71.86 毫摩尔)和 150 毫升乙醇,高压釜加热至 115-120℃和内部压力为 0.7MPa,搅拌反应 24 小时后,反应混合物蒸馏除去乙醇和过量的溴乙烷回收套用,残渣加入 400 毫升二氯乙烷和 200 毫升水,搅拌溶解后静置分层,有机层减压浓缩得 17.3 克亮黄色液体,收率 89%,纯度:99%。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ (ppm) 4.20(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.65(q, 1H), 2.40-2.70(m, 6H), 1.10-1.90(m, 10H), 1.00(m, 4H), 0.90(m, 12H)。

[0045] 实施例 3

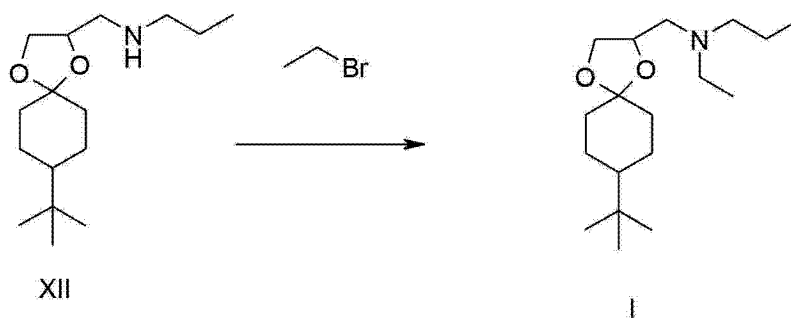
[0046] (1) 化合物 N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII 的合成
[0047]



[0048] 500 毫升高压釜中依次加入 31.2 克对甲苯磺酸 {8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲基} 酯 X' (81.59 毫摩尔)、14.47 克正丙胺(244.76 毫摩尔)、12.4 克碳酸钾(89.75 毫摩尔)和 150 毫升乙醇,高压釜中加热至 118-120℃,内部压力为 0.7MPa,搅拌反应 24 小时后,减压浓缩回收乙醇和过量的异丙胺,残渣加入 700 毫升二氯乙烷和 500 毫升水,搅拌静置分层,有机相减压浓缩得到黄色油状液体 21 克 N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII,收率:95.5%。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ (ppm) 4.20-4.30(m, 1H), 4.01-4.06(m, 1H), 3.65-3.67(m, 1H), 2.70-2.74(m, 2H), 2.57-2.63(q, 2H), 1.10-1.90(m, 10H), 1.00(m, 1H), 0.90(m, 3H), 0.80-0.90(m, 9H)。

[0049] (2) 化合物 N-乙基-N-丙基-8-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺(螺环菌胺) I 合成:

[0050]



[0051] 500 毫升高压釜中依次加入 20.0 克化合物 N-丙基-N-(3-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺 XII (74.23 毫摩尔)、12.13 克溴乙烷(111.35 毫摩尔)、11.3 克碳酸钾(81.65 毫摩尔)和 150 毫升乙醇,高压釜中加热至 80℃,,内部压力为 0.4MPa,搅拌反应 24 小时后,,减压浓缩回收乙醇和过量的溴乙烷,残渣加入 400 毫升二氯乙烷和 200 毫升水,搅拌静置分层,有机相减压浓缩得到浅黄色油状物 15.5 克化合物 N-乙基-N-丙基-N-(3-叔丁基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-甲胺(螺环菌胺) I,收率 70%,纯度:97%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.20 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.65 (q, 1H), 2.40-2.70 (m, 6H), 1.10-1.90 (m, 10H), 1.00 (m, 4H), 0.90 (m, 12H)。