

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D213 / 807

C07D401 / 04

// (C07D401 / 04

,213 : 60,233 : 70)

[21] 申请号 97113612.2

[43]公开日 1998年2月11日

[11] 公开号 CN 1172802A

[22]申请日 97.6.10

[30]优先权

[32]96.6.10 [33]US[31]08 / 661,206

[71]申请人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 吴文雪

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

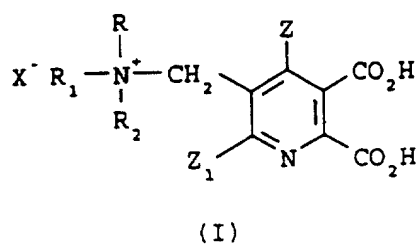
权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 [(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]卤化铵的制备方法

[57]摘要

本发明提供了制备结构式 I 的[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]卤化铵的方法

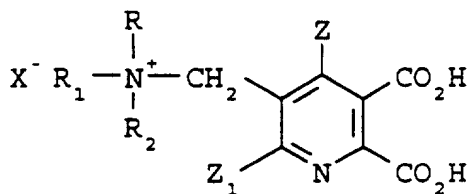
[(5,6-二羧基-3-吡啶基)甲基]卤化铵是制备除草剂 5-(烷氧基甲基)-2-(2-咪唑啉-2-基)-烟酸、酯、盐化合物中有用的中间体。





权 利 要 求 书

1. 一种制备结构式 I 的[(5,6 - 二羧基 - 3 - 吡啶基)甲基]卤化铵的方法



(I)

其中 R、R₁ 和 R₂ 各自是 C₁ - C₄ 烷基, 当结合在一起时, R 和 R₁ 可形成任意被 O、S 或 NR₃ 间隔的 5 - 元或 6 - 元环;

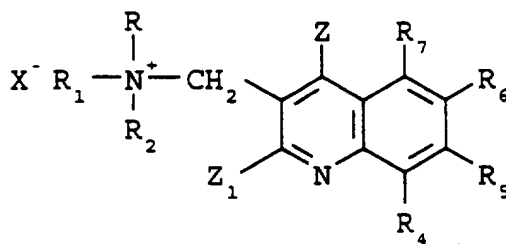
R₃ 是 C₁ - C₄ 烷基,

X 是 Cl、Br 或 I;

Z 是氢或卤素; 和

Z₁ 是氢、卤素、氰基或硝基,

该方法包括在碱水溶液存在下用过氧化氢使结构式 II 的取代的 (3 - 喹啉基甲基) 卤化铵氧化



(II)

其中 R、R₁、R₂、X、Z 和 Z₁ 的定义与上式 I 的相同;

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自是氢、羟基、硝基、OC(O)R₈、卤素、NR₉R₁₀、C₁-C₄ 烷氧基、SO₃H、SO₂Cl 或 SH, 条件是 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中的一个不是氢或卤素;

R₈ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 烷氧基、苯基或 NR₁₁R₁₂;

R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢、C₁ - C₄ 烷基或苯基;

它的 N - 氧化物; 和

它的酸加成盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 R、R₁ 和 R₂ 各自是 C₁ - C₄ 烷基；
X 是 Cl 或 Br；

Z 和 Z₁ 是氢；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中的至少一个是羟基、硝基或 OC(O)R₈；

R₈ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 烷氧基或苯基。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 R、R₁ 和 R₂ 是甲基；

X 是 Br；

R₅、R₆、R₇、Z 和 Z₁ 是氢；

R₄ 是羟基、硝基或 OC(O)R₈；

R₈ 是 C₁ - C₄ 烷基或 C₁ - C₄ 烷氧基。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中过氧化氢的存在量相对于式 II 的取代的 (3-咪唑基甲基) 卤化铵为 8 - 60 摩尔当量。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中碱水溶液的存在量相对于式 II 的取代的 (3-咪唑基甲基) 卤化铵至少为 1 摩尔当量。

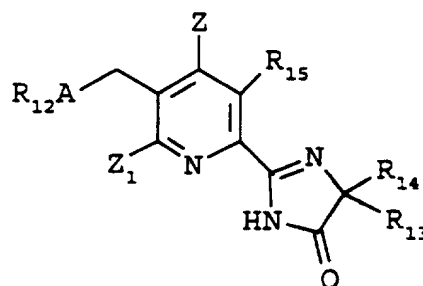
6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中碱水溶液的存在量为 4 - 10 摩尔当量。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中碱水溶液是氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中式 II 的取代的 (3-咪唑基甲基) 卤化铵用过氧化氢在碱水溶液存在下在 50 - 100 °C 温度范围里氧化。

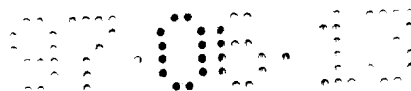
9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中温度为 75 - 95 °C。

10. 一种制备具有下式 VI 的除草剂咪唑啉酮化合物的方法：



(VI)

其中 Z 和 Z₁ 的定义与权利要求 1 的相同；



A 是 O 或 S;

R_{12} 是任意被苯基取代的 $C_1 - C_4$ 烷基, 该苯基又任意被 1 - 3 个 $C_1 - C_4$ 烷基或卤原子所取代; 或是

任意被 1 - 3 个 $C_1 - C_4$ 烷基或卤原子所取代的苯基;

R_{13} 是 $C_1 - C_4$ 烷基;

R_{14} 是 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_3 - C_6$ 环烷基, 或 R_{13} 和 R_{14} 与相连的原子一起代表任意被甲基取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基;

R_{15} 是氢、二低级烷基亚氨基,

任意被下列之一的基团取代的 $C_1 - C_{12}$ 烷基: $C_1 - C_3$ 烷氧基、卤素、羟基、 $C_3 - C_6$ 环烷基、苄氧基、呋喃基、苯基、卤代苯基、低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、硝基苯基、羧基、低级烷氧基羰基、氰基或三低级烷基铵;

任意被下列之一的基团取代的 $C_3 - C_{12}$ 链烯基: $C_1 - C_3$ 烷氧基、苯基、卤素或低级烷氧基羰基, 或是被两个 $C_1 - C_3$ 烷氧基或两个卤素取代的 $C_3 - C_{12}$ 链烯基;

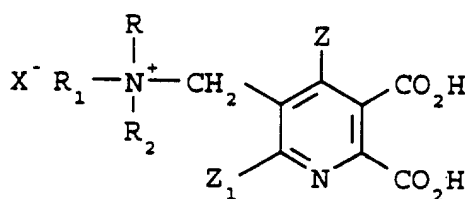
任意被一个或两个 $C_1 - C_3$ 烷基取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基;

或是阳离子, 和

当 R_{13} 和 R_{14} 代表不同的取代基时, 还有其光学异构体;

该方法包括:

(a) 用权利要求 1 所述的方法制备下式 I 化合物:



其中 Z、 Z_1 、R、 R_1 、 R_2 和 X 的定义与权利要求 1 中的相同; 和

(b) 将所述的式 I 化合物转化为式 VI 化合物。



说明书

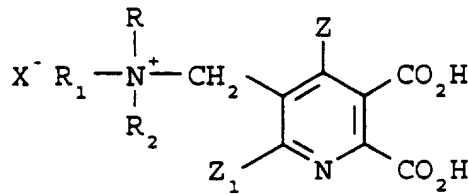
[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶基) 甲基] 卤化铵的制备方法

本发明涉及[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶基) 甲基] 卤化铵的制备方法。

[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶) 甲基] 卤化铵是制备除草剂 5 - (烷氧基甲基) - 2 - (2 - 咪唑啉 - 2 - 基) 烟酸、酯和盐化合物中有用的中间体。美国专利 5, 378, 834 揭示了将 5 - 甲基 - 2, 3 - 吡啶二羧酸衍生物转化为[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶) 甲基] 卤化铵的方法。虽然该专利的方法是有用的, 人们尚在努力发现制备[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶) 甲基] 卤化铵的新方法。

因此, 本发明的一个目的是提供制备[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶) 甲基] 卤化铵的高效的方法。

本发明提供了制备结构式 I 的[(5,6-二羧基 - 3 - 吡啶) 甲基] 卤化铵的高效方法:



(I)

其中 R、R₁ 和 R₂ 各自是 C₁ - C₄ 烷基, 当结合在一起时, R 和 R₁ 可形成任意被 O、S 或 NR₃ 间隔的 5 - 元或 6 - 元环;

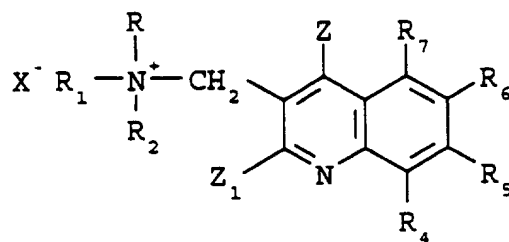
R₃ 是 C₁ - C₄ 烷基,

X 是 Cl、Br 或 I;

Z 是氢或卤素; 和

Z₁ 是氢、卤素、氰基或硝基,

该方法包括在碱水溶液存在下用过氧化氢使结构式 II 的取代的 (3 - 咪唑基甲基) 卤化铵氧化



(II)

其中 R、R₁、R₂、X、Z 和 Z₁ 的定义与上式 I 的相同；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自是氢、羟基、硝基、OC(O)R₈、卤素、NR₉R₁₀、C₁-C₄ 烷氧基、SO₃H、SO₂Cl 或 SH，条件是 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中的一个不是氢或卤素；

R₈ 是 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基或 NR₁₁R₁₂；

R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢、C₁-C₄ 烷基或苯基；

它的 N-氧化物；和

它的酸加成盐。

在本发明一个较好的技术方案中，式 II 代表的取代的（3-喹啉基甲基）卤化铵用至少约 8 摩尔当量的过氧化氢在至少约 1 摩尔当量，较好的是约 4 - 10 摩尔当量碱水溶液存在下，较好地在约 50 - 100 °C 温度范围下，更好地在约 75 - 95 °C 温度范围下进行氧化。

现已发现，有利的是通过本发明的高效方法可高得率、高纯度地得到[(5,6-二羧基-3-吡啶)甲基]卤化铵。

通过用无机酸酸化反应混合物，并通过标准方法收集所得的式 I 产物可分离得到产物[(5,6-二羧基-3-吡啶)甲基]卤化铵。另一种方法是，将反应混合物整体用于制备最终除草剂的方法而不分离式 I 化合物。

上述 Z、Z₁、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 的卤素例子是氟、氯、溴和碘，氯较佳。

适用于本发明方法的碱水溶液包括碱金属氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾，碱土金属氢氧化物，如氢氧化钙，碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾，碱土金属碳酸盐，如碳酸钙，和它们的混合物。较好的碱水溶液包括氢氧化钠溶液和氢氧化钾水溶液。

有利的是，式 II 的取代的（3-喹啉基甲基）卤化铵在碱水溶液中的溶解度很高。一般来说，较好的碱浓度约为 35 - 65wt%，最好的约为 40 - 60wt%。过去，某些喹啉在浓度直至约 35wt% 碱水溶液存在下用过氧化氢氧化（参见 U.S.4, 816, 588）。但是，需要适用更高浓度的碱，因为它会减少废物水



溶液的生成。本发明方法另一个优点是不需要水相溶混的共溶剂，因为取代的（3 - 喹啉基甲基）卤化铵在碱水溶液中的溶解度很高。

为了完成式 II 取代的（3 - 喹啉基甲基）卤化铵的完全氧化，需要最少为 8 摩尔当量过氧化氢。较好的是使用约 8 - 60 摩尔当量的 30 - 50 % 过氧化氢水溶液，最好是使用约 8 - 40 摩尔当量 30 - 50 % 过氧化氢水溶液以氧化式 II 化合物。

在本发明较好的方法中，R、R₁ 和 R₂ 各自是 C₁ - C₄ 烷基；

X 是 Cl 或 Br；

Z 和 Z₁ 是氢；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中的至少一个是羟基、硝基或 OC(O)R₈；

R₈ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 烷氧基或苯基。

在本发明最好的方法中，R、R₁ 和 R₂ 是甲基；

X 是 Br；

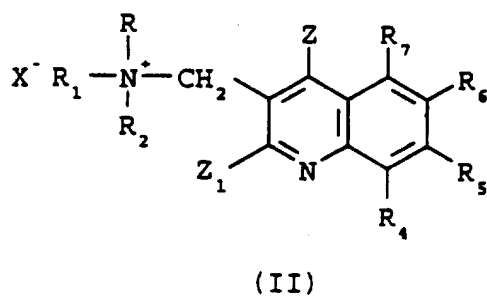
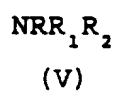
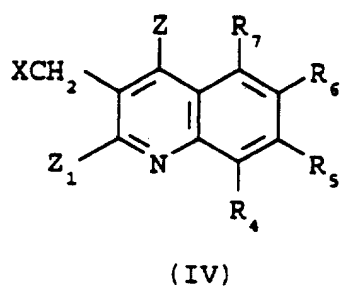
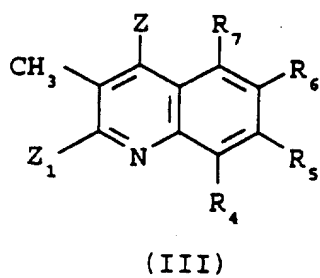
R₅、R₆、R₇、Z 和 Z₁ 是氢；

R₄ 是羟基、硝基或 OC(O)R₈；

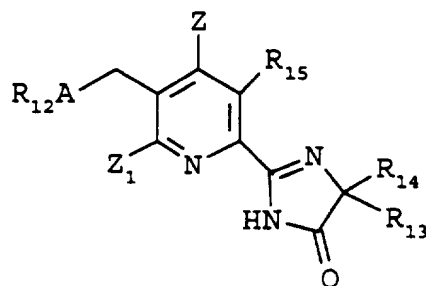
R₈ 是 C₁ - C₄ 烷基或 C₁ - C₄ 烷氧基。

可这样制备式 II 的取代的（3 - 喹啉基甲基）卤化铵：在溶剂和任选地在催化量自由基引发剂存在下，用卤化剂卤化式 III 的取代的 3 - 甲基喹啉，形成式 IV 的取代的 3 - 卤代甲基喹啉，使式 IV 化合物与至少约 1 摩尔当量式 V 的胺在溶剂存在下反应。反应流程如下列流程 I 所示。

流程 I



本发明也提供了制备具有下式的除草剂 (5 - 烷氧基甲基) - 2 - (2 - 咪唑啉 - 2 - 基) - 烟酸、酯和盐化合物的方法



(VI)

其中 Z 和 Z₁ 的定义同上;

A 是 O 或 S;

R₁₂ 是任意被苯基取代的 C₁ - C₄ 烷基, 该苯基又任意被 1 - 3 个 C₁ - C₄ 烷基或卤原子所取代; 或是

任意被 1 - 3 个 C₁ - C₄ 烷基或卤原子所取代的苯基;

R₁₃ 是 C₁ - C₄ 烷基;

R₁₄ 是 C₁ - C₄ 烷基、C₃ - C₆ 环烷基, 或 R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的原子一起代表任意被甲基取代的 C₃ - C₆ 环烷基;

R₁₅ 是氢、二低级烷基亚氨基,

任意被下列之一的基团取代的 C₁ - C₁₂ 烷基: C₁ - C₃ 烷氧基、卤素、羟基、C₃ - C₆ 环烷基、苄氧基、呋喃基、苯基、卤代苯基、低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、硝基苯基、羧基、低级烷氧基羰基、氰基或三低级烷基铵;

任意被下列之一的基团取代的 C₃ - C₁₂ 链烯基: C₁-C₃ 烷氧基、苯基、卤素或低级烷氧基羰基, 或是被两个 C₁ - C₃ 烷氧基或两个卤素取代的 C₃ - C₁₂ 链烯基;

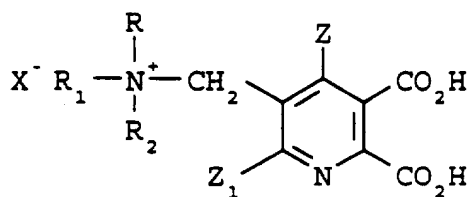
任意被一个或两个 C₁ - C₃ 烷基取代的 C₃ - C₆ 环烷基;

或是阳离子, 较好地是选自碱金属、碱土金属、锰、铜、铁、锌、钴、铅、银、镍、铵和有机铵的阳离子; 和

当 R₁₃ 和 R₁₄ 代表不同的取代基时, 还有其光学异构体;

该方法包括:

(a) 用上述方法制备下式 I 化合物:



(I)

其中 Z、Z₁、R、R₁、R₂ 和 X 的定义同上；和

(b) 将所述的式 I 化合物转化为式 VI 化合物。

上面涉及烷基和烷氧基所用的术语“低级”表示含 1 - 6 个，较好地含 1 - 4 个碳原子的烷基或烷氧基。

可用各种方法将式 I 化合物转化为式 VI 化合物。通过结合能将一种羧酸衍生物转化为另一种的反应，人们可以设计出反应途径。

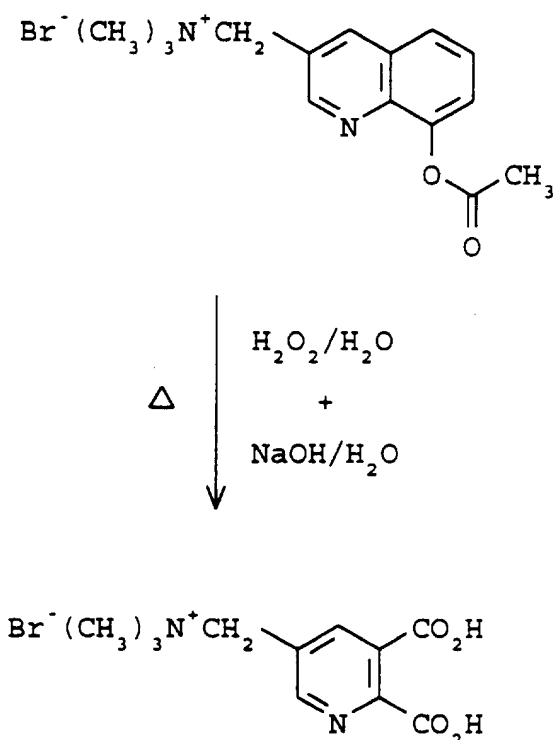
用来制备咪唑啉酮除草剂的方法如“咪唑啉酮除草剂”一书所述，D.L. Shaner 和 S.L. O'Connor 主编，CRC 出版社（美国佛罗里达）于 1991 出版，具体是第 2 章名为“咪唑啉酮除草剂的合成”8 - 14 页一文，以及其中引述的参考文献。下列专利文献也揭示了可用来将羧酸衍生物转化为咪唑啉酮最终产物的方法：

美国专利 5,378,843; 5,371,229; 5,520,694; 5,110,930; 5,122,608; 5,206,368; 4,925,944; 4,921,961; 4,959,476; 5,103,009; 4,816,588; 4,757,146; 4,798,619; 4,766,218; 5,001,254; 5,021,078; 4,723,011; 4,709,036; 4,658,030; 4,608,079; 4,719,303; 4,562,257; 4,518,780; 4,474,962; 4,623,726; 4,750,978; 4,638,068; 4,439,607; 4,459,408; 4,459,409; 4,460,776; 4,125,727 和 4,758,667, 以及欧洲专利申请号 EP - A - 0 - 041-623; EP-A-0-331,899 和 EP-A-0-388,619 .

为了易于进一步理解本发明，下列实施例仅供阐述更特定的细节用。本发明的范围不为这些实施例所限制，而由权利要求书来定义。

实施例 1

[(5,6 - 二羧基 - 3 - 吡啶基)甲基]三甲基溴化铵的制备



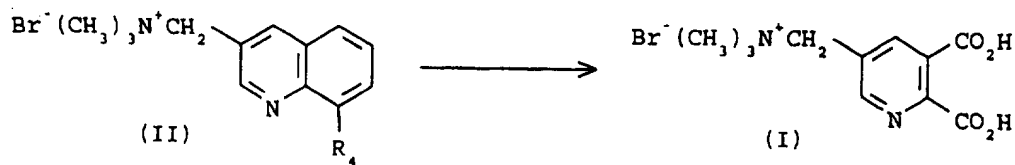
在 85 - 90 °C 下于 15 分钟内将过氧化氢溶液 (20 克, 30wt%, 12 当量) 加入搅拌着的 [(8 - 乙酰氧基 - 3 - 吡啶基)甲基]三甲基溴化铵 (5.0 g, 14.7 毫摩尔) 溶液和氢氧化钠溶液 (9.4 g, 50wt%, 8 当量) 。所得的反应混合物在 85 - 90 °C 下搅拌 90 分钟, 在 85 °C 下再用过氧化氢溶液 (26 克, 30wt%, 15.6 当量) 处理 30 分钟, 在 85 - 90 °C 下搅拌一小时。LC 分析最终的反应混合物表示标题产物的得率为 80 % 。

实施例 2 - 4

用与实施例 1 基本相同的过程, 但使用各种 [(8-取代 - 3 - 吡啶基) - 甲基]三甲基溴化铵得到了如表 1 所示的 [(5,6 - 二羧基 - 3 - 吡啶基)甲基]三甲基溴化铵。

表 I

[(5,6 - 二羧基 - 3 - 吡啶基)甲基]三甲基溴化铵的制备

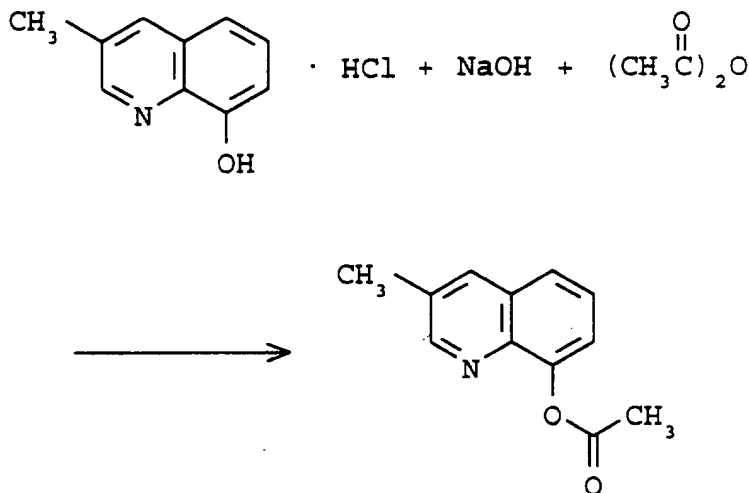


实施例	R ₄	50wt%NaOH 溶液的当量	30wt%H ₂ O ₂ 溶液的当量	在 85 - 90 °C 下搅拌的 小时	I 的得率 % ¹
2	OH	8	38	1.83	86
3	OCO ₂ CH ₃	9.8	58	1.75	83
4	NO ₂	8	32	2.58	45

¹LC 分析反应混合物

实施例 5

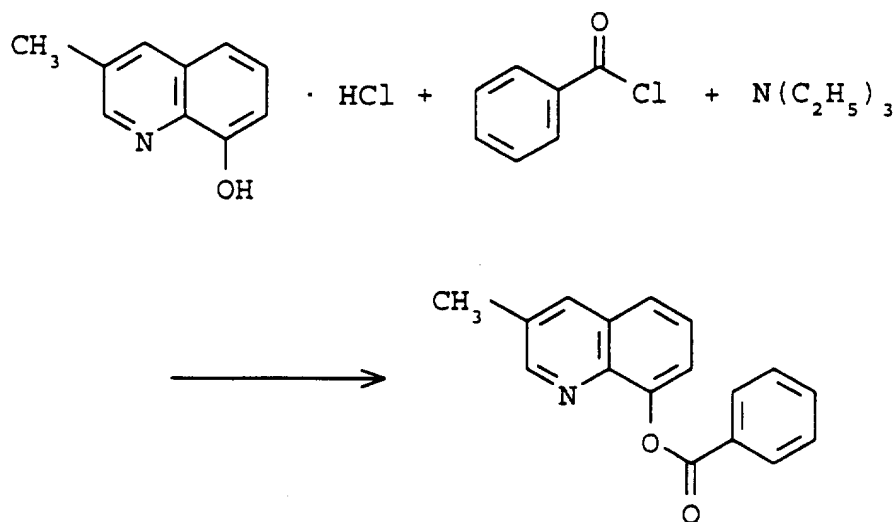
8 - 乙酰氧基 - 3 - 甲基喹啉的制备



在 0 - 10 °C 下用乙酸酐 (208 克, 2.04 摩尔) 处理 8 - 羟基 - 3 - 甲基喹啉 (200 克, 1.02 摩尔) 和氢氧化钠 (102 克, 2.55 摩尔) 在水 (1000 毫升) 中的混合物达 1 小时, 在室温下搅拌 1 小时。再加入乙酸酐 (50 克, 0.49 摩尔), 所得的混合物搅拌一小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (100 毫升) 处理, 过滤得到固体。固体用水洗涤, 60 °C 真空烘箱内干燥, 用乙酸乙酯/庚烷溶液重结晶得到白色针状的标题产物 (168.5g, 82%得率)。

实施例 6

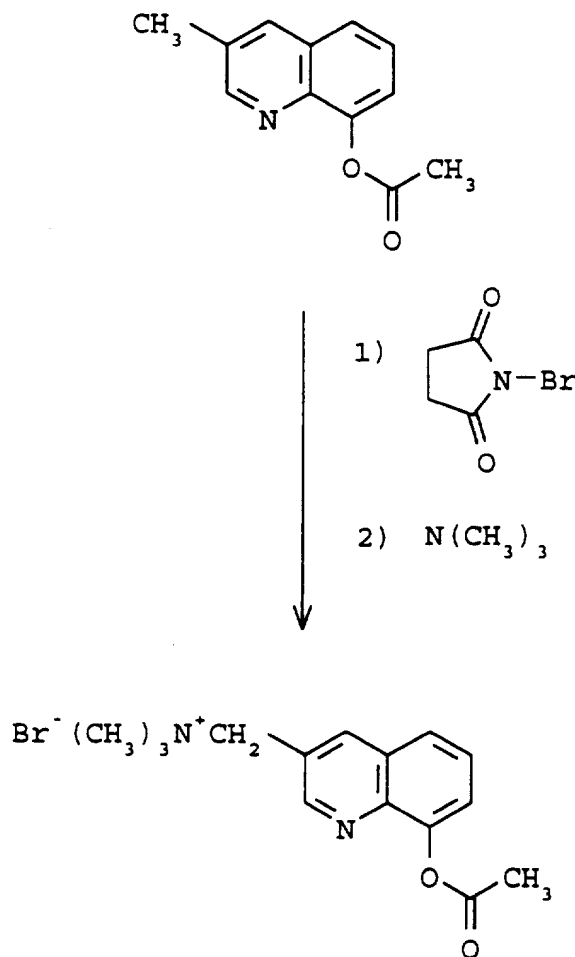
8 - 苯甲酰氧基 - 3 - 甲基喹啉的制备



在 0 - 10 °C 下，于 1 小时内用苯甲酰氯（10.8g, 0.077 摩尔）处理 8 - 羟基 - 3 - 甲基喹啉（10 克，0.051 摩尔）和三乙胺（15.5 g, 0.15 摩尔）在二氯甲烷中的混合物，在室温下搅拌三小时，用水稀释。分离各相，有机相用水洗涤，用无水硫酸镁干燥，真空浓缩得到固体。固体用庚烷/甲苯溶液重结晶得到淡黄色晶体的标题产物（8.8 g, 得率 65 %）。

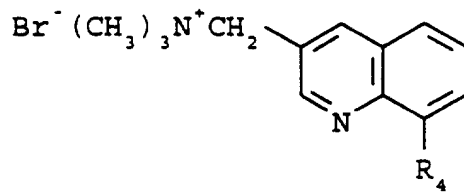
实施例 7

[(8-乙酰氧基 - 3 - 喹啉基) 甲基]三甲基溴化铵的制备



8 - 乙酰氧基 - 3 - 甲基喹啉 (168.5g, 0.84 摩尔)、N - 溴代琥珀酰亚胺 (177.9g, 1.00 摩尔)和 2, 2' - 偶氮二异丁腈 (6.7g, 0.04 摩尔)在氯苯 (1, 675 毫升)中的溶液用氮气冲洗, 在氮气下加热到 80 - 90 °C 达 2 小时, 冷却到室温并过滤。在 0 - 5 °C 下, 滤液在丙酮 (700 毫升)中的混合物用三甲胺 (75.4 g, 1.28 摩尔)处理, 在 5 - 10 °C 搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 1 小时, 过滤得到固体。固体用丙酮洗涤, 在 60 °C 的真空烘箱内干燥, 得到白色固体的标题产物 (180 克, 总得率 63 %)。

使用基本相同的内容, 但用各种 8 - 取代 - 3 - 甲基喹啉得到下列产物



R_4

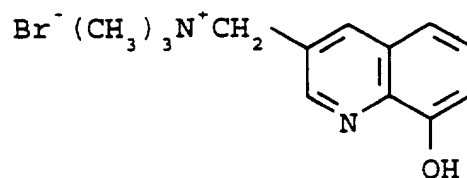
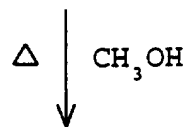
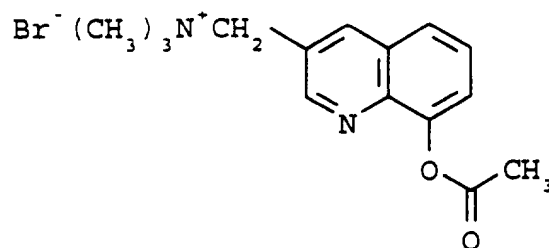
$\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$

$\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$

NO_2

实施例 8

[(8 - 羟基 - 3 - 喹啉基) 甲基]三甲基溴化铵



将[(8 - 乙酰氧基 - 3 - 喹啉基) 甲基]三甲基溴化铵 (5.0g, 14.7 毫摩尔) 在甲醇中的溶液回流 13.5 小时, 真空浓缩得到残留物。将残留物在 60 ℃ 的真空烘箱内干燥得到米色固体的标题产物 (4.4 g, 100%得率) 。