



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107353255 A

(43)申请公布日 2017. 11. 17

(21)申请号 201710515427.9

(22)申请日 2017.06.29

(71)申请人 上海应用技术大学

地址 200235 上海市徐汇区漕宝路120-121号

(72)发明人 王朝阳 毛海舫 姚跃良 陈红
田谢 陈世华

(74)专利代理机构 上海精晟知识产权代理有限公司 31253

代理人 杨军

(51)Int.Cl.

C07D 239/34(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种噻菌酯中间体的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种噻菌酯中间体的合成方法。本发明首先以苯并呋喃酮、原甲酸三甲酯和醋酐为原料,通过反应精馏操作,一锅法高收率得到缩合物;再将缩合物在甲醇钠的甲醇溶液中,与2,6-二氯嘧啶一锅法反应;反应结束后调酸,回收甲醇,碱洗后,在浓缩后的粗品中加入催化剂对甲苯磺酸反应,得到噻菌酯的中间体(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯。本发明方法操作简单,收率高,副产物少,适合工业化生产。

1. 一种噻菌酯中间体的合成方法,其特征在于,具体步骤如下:

1) 将苯并呋喃酮、原甲酸三甲酯和醋酐混合,带精馏装置进行蒸馏反应,反应结束后,减压蒸馏得到缩合物3-(α -甲氧基)-亚甲基苯并呋喃-2(3氢)-酮;

2) 将步骤1)得到的缩合物在甲醇中,在甲醇钠作用下与2,6-二氯嘧啶一锅法反应,反应结束后,调酸、回收溶剂再碱液洗,浓缩后的粗品中加入催化剂,在80-90 $^{\circ}$ C的温度下进行反应,得到噻菌酯的中间体(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯;其中:所述催化剂为对甲基苯磺酸。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,步骤1)中,带精馏装置进行蒸馏反应是指在反应瓶上,加上20-40厘米长的精馏柱,精馏柱填料玻璃弹簧或陶瓷材料。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,步骤2)中,一锅法的反应温度为20-25 $^{\circ}$ C。

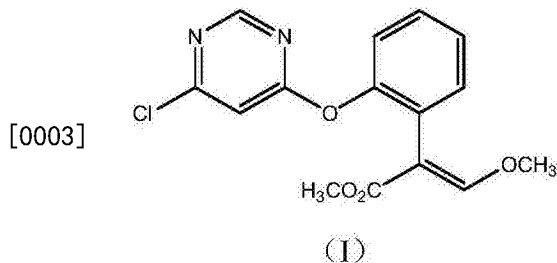
一种噻菌酯中间体的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化工产品生产技术领域,涉及一种农药中间体的合成方法,具体的涉及一种噻菌酯中间体的合成方法。

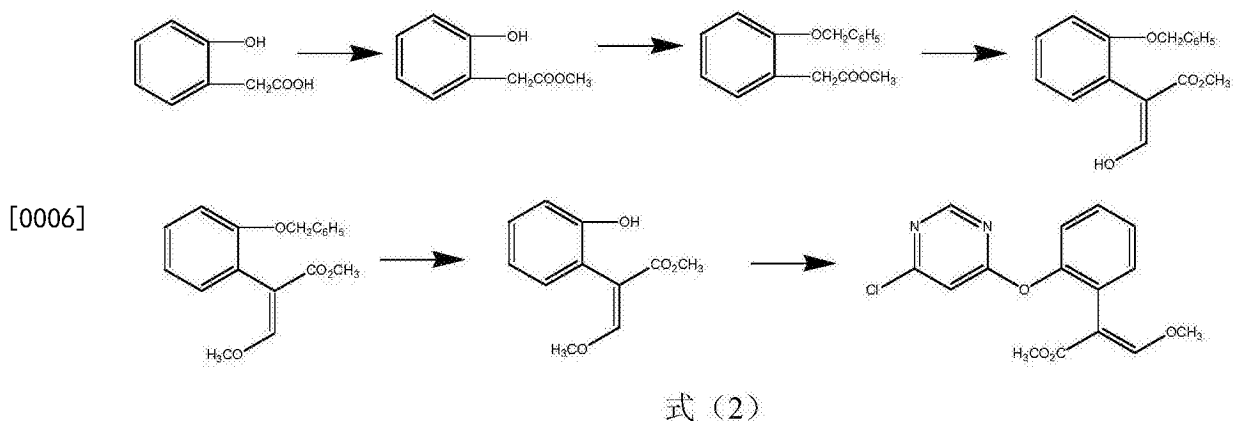
背景技术

[0002] 噻菌酯具有极广泛的杀菌谱,能够对几乎所有的真菌病害如白粉病、锈病、黑星病、霜霉病、稻瘟病等都有极好的活性,一般在保护性处理或病害发生早期使用,且对作物种植影响甚微;高效的杀菌效果与优异的经济效益是其胜出的核心因素噻菌酯具有良好的理化性质,能够制备成各种制剂,包括:可湿性粉剂、水分散粒剂、悬浮剂等。(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯是其最关键的中间体,结构如(I)所示:



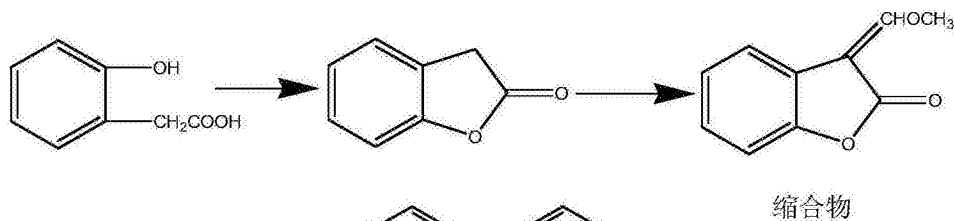
[0004] 该化合物主要有二种合成路线:

[0005] 第一种合成路线(ep0242081),是以邻羟基苯乙酸为反应物,先甲酯化,再利用苄基保护酚羟基转化为2-苄氧基苯乙酸甲酯,再进行甲酰化反应、甲基化反应,最后经脱保护反应合成(E)-3-甲氧基-2-(2-羟基苯基)-丙烯酸甲酯,然后与4,6-二氯嘧啶、缩合反应合成,如式(2)所示。

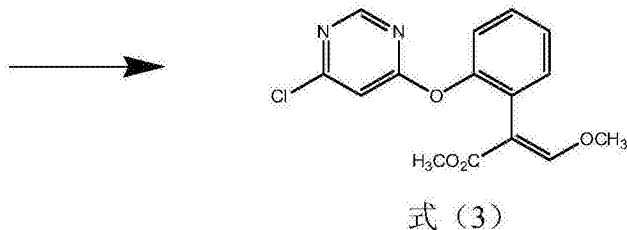


[0007] 该路线不仅步骤多,操作繁琐总收率很低,成本也相对于较高,所以这条路线不适合用于工业化的生产。

[0008] 第二种合成路线是以邻羟基苯乙酸为原料,脱水环合后得苯并呋喃-2(3H)-酮,然后与原甲酸三甲酯和醋酐反应得到缩合物3-(α -甲氧基)甲烯基苯并呋喃-2(3H)-酮,缩合物再与4,6-二氯嘧啶反应合成得到中间体(I)(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯,具体如式(3)所示。



[0009]



[0010] 该路线合成方法较多,如美国专利us5847138报道了苯并呋喃酮与原甲酸三甲酯反应,通过油水分离器,接受低沸的苯乙酸甲酯,通过大量的二氯甲烷溶解,水洗,浓缩甲醇结晶得到缩合物,再在甲醇钠存在下与甲醇酯化反应,后与4,6-二氯嘧啶反应,在催化剂硫酸氢钾下,高温真空重排得到中间体(I)。董捷,等(精细化工中间体,2007,37(2),25-27),通过一锅法合成,通过油水分离器分离低沸物质,得到缩合物,溶缩后不经过处理直接与4,6-二氯嘧啶反应,在催化剂硫酸氢钾下,高温真空重排得到中间体(I)。该方法用油水分离器,夹带出许多原甲酸三甲酯和醋酐,导致原料苯并呋喃酮反应不完,影响收率和成本,下一步反应时间太长,加入硫酸氢钾需要高真空和高温度,这导致有高沸的杂质产生,影响产品的纯度和收率等问题。

发明内容

[0011] 针对现有技术中的上述技术问题,本发明的目的在于提供一种新的嘧菌酯中间体的合成方法;本发明的嘧菌酯中间体合成方法要解决现有技术中操作繁琐杂,副产品多,收率低的技术问题。

[0012] 本发明的技术方案具体介绍如下。

[0013] 一种嘧菌酯中间体的合成方法,具体步骤如下:

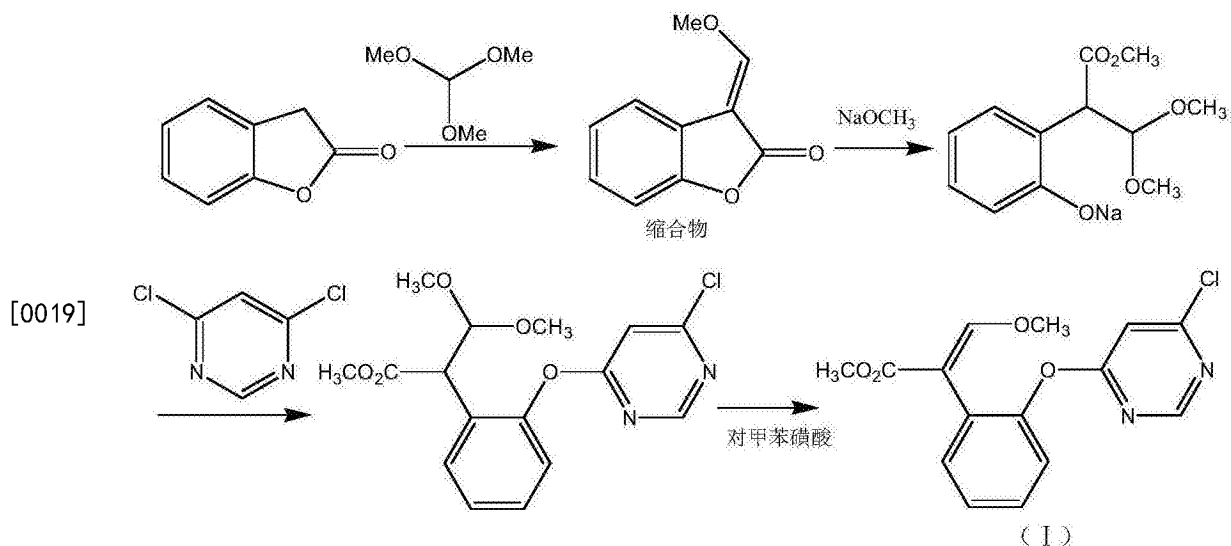
[0014] 1) 将苯并呋喃酮、原甲酸三甲酯和醋酐混合,带精馏装置进行蒸馏反应,反应结束后,减压蒸馏得到缩合物3-(α -甲氧基)-亚甲基苯并呋喃-2(3氢)-酮;

[0015] 2) 将步骤1)得到的缩合物在甲醇中,在甲醇钠作用下与2,6-二氯嘧啶一锅法反应,反应结束后,调酸、回收溶剂再碱液洗,浓缩后的粗品中加入催化剂,在80-90℃的温度下进行反应,得到嘧菌酯的中间体(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯;其中:所述催化剂为对甲基苯磺酸。

[0016] 本发明中,步骤1)中,带精馏装置进行蒸馏反应是指在反应瓶上,加上20-40厘米长的精馏柱,精馏柱填料玻璃弹簧或陶瓷材料。

[0017] 本发明中,步骤2)中,一锅法的反应温度为20-25℃。

[0018] 本发明合成嘧菌酯中间体(I)的反应方程式如下:



式4

[0020] 和现有技术相比,本发明的有益效果在于:

[0021] 本发明采用改变装置,通过精馏反应的方法,减少原料的损失,促进反应完全来提高收率,成本降低;步骤2)采用一锅法反应,操作简化;采用对甲苯磺酸作催化剂,降低反应温度,提高了收率,本发明步骤2)的收率在80%以上。

具体实施方式

[0022] 为了使本领域技术人员更好地理解本发明,以下通过实施例对本发明做进一步说明,但这些实施例并不限制本发明的范围。

[0023] 实施例1

[0024] 在四口烧瓶中加入苯并呋喃酮400g (2.98mol) 原甲酸三甲酯600g (5.66mol) 和醋酐670ml,并在瓶口上加上一根长20cm的精馏柱,填料为玻璃弹簧,进行蒸馏反应,反应瓶中温度缓慢升高至95-100℃,升温约2-3h,保温约10h。在反应过程中,通过精馏柱蒸馏出反应生成的低沸醋酸甲酯,而减少夹带的原甲酸三甲酯和醋酐等原料,稍冷却减压蒸馏至100℃,不出液后再抽取1h,加入甲苯搅拌溶解,不经过处理直接使用下一步(定量收率96.5%)。

[0025] 在四口烧瓶中加入488g的2,6-二氯嘧啶,加入900ml的甲苯,加入上一步的缩合物甲苯溶液,滴加30%甲醇钠的650g,缓慢滴定,控制反应的温度20-25℃,反应后继续保温搅拌,HPLC反应监控。反应结束后,调酸,减压回收甲醇,加入稀硫酸水溶液洗涤分层,加入4%氢氧化钠水溶液1000g,加热洗涤分层,油层浓缩加入5g的对甲苯磺酸催化剂,80-90℃,保温3h,加入甲苯,加入4%氢氧化钠水溶液500g洗涤,油层浓缩得中间体(I)。HPLC含量95.6%,收率82.3%。

[0026] 实施例2

[0027] 在四口烧瓶中加入苯并呋喃酮400g (2.98mol) 原甲酸三甲酯505g (4.76mol) 和醋酐600ml,并在瓶口上加上一根长40cm的精馏柱,填料为陶瓷填料,进行蒸馏反应,反应瓶中温度缓慢升高至95-100℃,升温约2-3h,保温约10h。在反应过程中,通过精馏柱蒸馏出反应生成的低沸醋酸甲酯,而减少夹带的原甲酸三甲酯和醋酐等原料,稍冷却减压蒸馏至100

℃, 不出液后再抽取1h, 加入甲苯搅拌溶解, 不经过处理直接使用下一步(定量收率93.3%)。

[0028] 在四口烧瓶中加入488g的2,6-二氯嘧啶, 加入900ml的甲苯, 加入上一步的缩合物甲苯溶液, 滴加30%甲醇钠的650g, 缓慢滴定, 控制反应的温度20-25℃, 反应后继续保温搅拌, HPLC反应监控。反应结束后, 调酸, 减压回收甲醇, 加入稀硫酸水溶液洗涤分层, 加入4%氢氧化钠水溶液1000g, 加热洗涤分层, 油层浓缩加入5g的对甲苯磺酸催化剂, 80-90℃, 保温3h, 加入甲苯, 加入4%氢氧化钠水溶液500g洗涤, 油层浓缩得中间体(I)。HPLC含量95.1%, 收率80.4%。