



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104945331 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201510360675. 1

(22) 申请日 2015. 06. 26

(71) 申请人 江苏省农用激素工程技术研究中心  
有限公司

地址 213022 江苏省常州市新北区圩塘化工  
区长江北路 1218 号

(72) 发明人 孙永辉 张元元 孔繁蕾 史跃平

(74) 专利代理机构 常州市江海阳光知识产权代  
理有限公司 32214

代理人 孙晓晖

(51) Int. Cl.

C07D 239/47(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法,它是以 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶为起始原料,先与三氯氧磷在有机溶剂以及缚酸剂的存在下进行氯化反应得到 2-甲氧基-4-氯-5-氟嘧啶,然后与水合胍进行胍解反应得到 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶;缚酸剂为三乙胺,氯化反应温度为 105~110℃。本发明的方法合成路线较短,生产成本较低,适于工业化生产,而且通过对氯化反应条件进行优化,可以获得较高的收率。

1. 一种 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 它是以 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶为起始原料, 先与三氯氧磷在有机溶剂以及缚酸剂的存在下进行氯化反应得到 2-甲氧基-4-氯-5-氟嘧啶, 然后与水合胍进行胍解反应得到 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶。

2. 根据权利要求 1 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的三氯氧磷与所述的 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1。

3. 根据权利要求 1 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的有机溶剂与所述的 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的重量比为 1 : 1 ~ 3 : 1, 所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯或者氯苯。

4. 根据权利要求 1 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的水合胍与所述的 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1。

5. 根据权利要求 1 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的胍解反应温度为室温, 所述的胍解反应时间为 5 ~ 20h。

6. 根据权利要求 1 至 5 之一所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的缚酸剂与所述的 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1; 所述的缚酸剂为三乙胺或者 N,N-二甲基苯胺。

7. 根据权利要求 6 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的缚酸剂为三乙胺。

8. 根据权利要求 1 至 5 之一所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的氯化反应温度为 50 ~ 150°C, 所述的氯化反应时间为 1 ~ 6h。

9. 根据权利要求 8 所述的 2-甲氧基-4-胍基-5-氟嘧啶的制备方法, 其特征在于: 所述的氯化反应温度为 105 ~ 110°C。

## 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶的制备方法

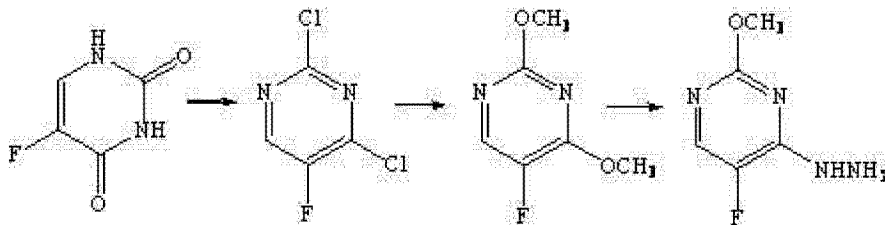
[0001] 本发明涉及一种除草剂中间体的制备方法,特别是涉及一种 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶的制备方法。

### 背景技术

[0002] 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶是一种重要的嘧啶类化合物,也是合成三唑并嘧啶磺酰胺类除草剂双氟磺草胺的重要中间体。

[0003] 中国专利文献 CN102757390A 公开了一种制备 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶的方法,该方法包括:(1) 5-氟尿嘧啶与三氯氧磷在有机溶剂存在下反应制备 2,4-二氯-5-氟嘧啶;(2) 2,4-二氯-5-氟嘧啶与甲醇钠反应制备 2,4-二甲氧基-5-氟嘧啶;(3) 2,4-二甲氧基-5-氟嘧啶与水合胂反应制备 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶。

[0004] 合成路线如下:



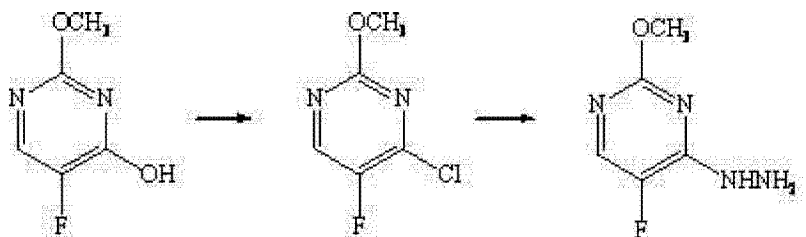
[0005] 上述合成路线的不足在于:(1)合成路线较长,需要三步反应。(2)原料 5-氟尿嘧啶价格较高,导致生产成本较高,不适于工业化生产。(3)中间体 2,4-二甲氧基-5-氟嘧啶容易升华,导致收率较低,不足 85%。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于解决上述问题,提供一种合成路线较短、生产成本较低、适于工业化生产的 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶的制备方法。

[0007] 实现本发明上述目的的技术方案是:一种 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶的制备方法,它是以 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶为起始原料,先与三氯氧磷在有机溶剂以及缚酸剂的存在下进行氯化反应得到 2-甲氧基-4-氯-5-氟嘧啶,然后与水合胂进行胂解反应得到 2-甲氧基-4-胂基-5-氟嘧啶。

[0008] 合成路线如下:



[0009] 上述胂解反应中,水合胂与 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1,优选 1 : 1 ~ 2 : 1;胂解反应温度为室温(0 ~ 40℃),胂解反应时间为 5 ~ 20h。

[0010] 上述氯化反应中,三氯氧磷与 2-甲氧基-5-氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1,

优选 1 : 1 ~ 2 : 1 ; 有机溶剂与 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶的重量比为 1 : 1 ~ 3 : 1 , 有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、氯苯等非极性溶剂 ; 缚酸剂与 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 : 1 , 优选 1.8 : 1 ; 氯化反应温度为 50 ~ 150℃ , 氯化反应时间为 1 ~ 6h。

[0011] 上述氯化反应中, 申请人惊讶地发现 : 缚酸剂的种类以及氯化反应温度对于反应收率的影响较大 ; 其中, 三乙胺相比于 N,N- 二甲基苯胺能够明显提高反应收率 ; 而在 105 ~ 110℃ 的范围内进行氯化反应获得的收率也明显高于其它温度。

[0012] 本发明具有的积极效果 : (1) 本发明的方法采用 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶为起始原料, 通过两步反应即可制得 2- 甲氧基 -4- 胍基 -5- 氟嘧啶, 尤其是 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶通常还是制备 5- 氟脲嘧啶的原料, 因此大大缩短了合成路线 ; 另外, 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶 (十几万 / 吨) 的价格也明显低于 5- 氟脲嘧啶 (三十几万 / 吨), 因此还大大降低了生产成本, 从而适于工业化生产。(2) 本发明的氯化反应产物无需分离, 直接进行胍解反应, 从而大大简化了操作步骤, 而且胍解反应无需高温回流, 从而使得反应条件更为温和, 适于工业化生产。(3) 本发明的方法通过对氯化反应条件进行优化, 尤其是对缚酸剂和氯化反应温度的优化, 从而可以获得 90% 以上的收率。

## 具体实施方式

### [0013] (实施例 1)

本实施例的 2- 甲氧基 -4- 胍基 -5- 氟嘧啶的制备方法具有以下步骤 :

① 在装有温度计和冷凝装置的 250mL 反应瓶中加入 14.4g 的 2- 甲氧基 -5- 氟尿嘧啶 (0.1mol)、26g 的甲苯、18.2g 的三乙胺 (0.18mol), 升温至 55±1℃, 开始滴加 30.6g 的三氯氧磷 (0.2mol), 控制温度 105 ~ 110℃, 加完后反应 3h。

[0014] 降温冷却, 将反应液滴入水和甲苯的混合溶液中, 搅拌后分层, 水层用甲苯萃取一次合并有机层。

[0015] ② 向装有步骤①得到的有机层的反应瓶中滴加 10g 的水合胍 (0.2mol), 放热剧烈, 控温 25℃ 左右, 滴完室温搅拌约 12h。

[0016] 冷却过滤, 滤饼经甲苯洗涤后烘干, 得白色固体 2- 甲氧基 -4- 胍基 -5- 氟嘧啶 14.7g, 纯度为 95%, 收率为 93%。

### [0017] (实施例 2 ~ 实施例 4)

各实施例的制备方法与实施例 1 基本相同, 不同之处在于各物质的用量, 具体见表 1。

[0018] 表 1

	三乙胺	三氯氧磷	水合胍	产物	纯度	收率
实施例 1	18.2g (0.18mol)	30.6g (0.2mol)	10g (0.2mol)	14.7g	95%	93%
实施例 2	30.3g (0.30mol)	30.6g (0.2mol)	10g (0.2mol)	14.2g	94%	90%
实施例 3	18.2g (0.18mol)	45.9g (0.3mol)	10g (0.2mol)	14.2g	94%	90%
实施例 4	18.2g (0.18mol)	30.6g (0.2mol)	15g (0.3mol)	14.4g	92%	91%

### [0019] (实施例 5 ~ 实施例 11)

各实施例的制备方法与实施例 1 基本相同, 不同之处在于氯化反应条件, 具体见表 2。

[0020] 表 2

	缚酸剂	氯化反应温度	产物	纯度	收率
实施例 1	18.2g 三乙胺	105 ~ 110°C	14.7g	95%	93%
实施例 5	18.2g 三乙胺	65 ~ 70°C	13.1g	89%	83%
实施例 6	18.2g 三乙胺	95 ~ 100°C	13.3g	90%	84%
实施例 7	18.2g 三乙胺	115 ~ 120°C	13.9g	93%	88%
实施例 8	21.8g N,N-二甲基苯胺	105 ~ 110°C	12.3g	86%	78%
实施例 9	21.8g N,N-二甲基苯胺	65 ~ 70°C	12.8g	88%	81%
实施例 10	21.8g N,N-二甲基苯胺	95 ~ 100°C	12.3g	87%	78%
实施例 11	21.8g N,N-二甲基苯胺	115 ~ 120°C	11.4g	84%	72%