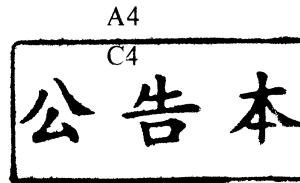


申請日期	89. 8. 15
案 號	89116406
類 別	C07D 239/30, A01N 43/50

(以上各欄由本局填註)



發 明 專 利 說 明 書

一、 發明 名稱 新型	中 文	4,6-二氯-5-氟嘧啶之製法
	英 文	Process for preparing 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine
二、 發明 創作 人	姓 名	1. 韋侯格 Holger WEINTRITT 2. 藍瑞漢 Reinhard LANTZSCH
	國 籍	國籍：1-2 皆德國
	住、居所	1. 德國利根富城羅喜街 91 號 Louveciennestr. 91, 40764 Langenfeld, Germany 2. 德國烏波特城安普街 51 號 Am Buschhäuschen 51, 42115 Wuppertal, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區 D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫 (Dr. Rolf Braun) 羅勞斯 (Dr. Klaus Reuter)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地 區) 申 請 專 利 ， 申 請 日 期 ： 案 號 ： , ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權

- ① 西元 1999 年 8 月 18 日 ① 19939190.4
- ② 西元 1999 年 10 月 11 日 ② 19948933.5

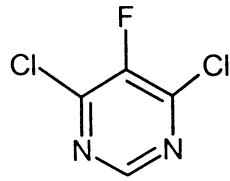
有 關 微 生 物 已 寄 存 於 ： , 寄 存 日 期 ： , 寄 存 號 碼 ：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

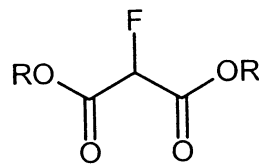
五、發明說明 (2)



(I)

專利代理人
曾中興律師

a) 使式(II)化合物：

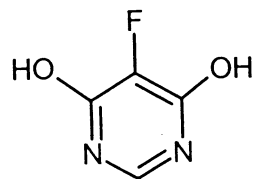


(II)

專利代理人
曾中興律師

其中 R 代表甲基或乙基，與甲醯胺在鹼金屬醇鹽的存在下反應，如果合適的話，在高溫稀釋劑中，如果合適的話，在壓力下，並且如果合適的話，在反應後用酸酸化反應混合物，並且如果合適的話，不進行式(III)化合物的中間體分離，

b) 使得到的 4,6-二羥基-5-氟嘧啶(III)



(III)

專利代理人
曾中興律師

或其鹼金屬鹽與三氯氧化磷反應，然後將得到的反應混合物 1 在三氯化磷的存在下與氯氣反應，這樣在每個例子中，存在於反應混合物中的至多 99.9%(重量)的氯代磷酸轉化掉，將得到的反應混合物 2 進行蒸餾處理，其中生成的 4,6-二氯-5-氟嘧啶被分離出來，並回收三氯氧化磷。

尤其優選將式(II)化合物，如果合適的話在稀釋劑中，加

五、發明說明 (4)

°C 到迴流溫度，優選為 60°C 到迴流溫度，和在超計大氣壓，溫度 60°C-120°C，優選為 80°C-110°C 下進行。

根據步驟 b) 式(III)化合物的反應優選在 60°C 到迴流溫度，尤其在 80°C 到迴流溫度下進行。

根據本發明方法的反應在 1 個大氣壓、高於或低於 1 個大氣壓進行，優選在 1 個大氣壓下進行。

根據步驟 a) 式(II)化合物的反應在 1 個大氣壓或高於 1 個大氣壓下進行，尤其在壓力為 1-4 巴，優選 1.5-3 巴下進行。

根據步驟 b) 式(III)化合物的反應優選在 1 個大氣壓下進行。

為實施根據本發明製備式(III)化合物的方法，在步驟 a) 中，通常每莫耳式(II)化合物使用 2-10 莫耳，優選為 2.5-8 莫耳的甲醯胺，使用 3-6 莫耳，優選為 3-4 莫耳的鹼金屬鹽醇。

為實施根據本發明的製備式(I)化合物的方法，在步驟 b) 中，通常每莫耳式(III)化合物使用 2.5-12 莫耳，優選為 3-8 莫耳的三氯氧化磷。

為實施根據本發明用來製備式(I)化合物的方法，在步驟 b) 中，通常每莫耳式(III)化合物使用 1.7-2.1 當量，優選為 1.9-2.0 當量的氯氣。

為實施根據本發明用來製備式(I)化合物的方法，在步驟 b) 中，通常每莫耳式(III)化合物使用 1.7-2.1 當量，優選為 1.9-2.0 當量的三氯化磷。

根據步驟 a) 式(II)化合物或式(II)化合物與甲醯胺的混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明(5)

物的加入尤其採用滴加的方式進行，對於滴加式(II)化合物，如果合適的話，將其溶於含有 1-4 個碳原子的醇中，或者在滴加式(II)化合物與甲醯胺的混合物時，如果合適的話，在 50℃ 到迴流溫度之間，尤其在迴流溫度下，將其溶於含有 1-4 個碳原子的醇中。

本發明的一個主要特點是步驟 a) 中氟代丙二酸酯的加入是通過連續計量加入氟代丙二酸酯溶液來進行的，如果合適的話，將其溶於含有 1-4 個碳原子的醇中來加入到相應的反應混合物中。尤其優選慢速計量加入，尤其在 1-10 小時內，優選 2-4 小時。

在步驟 b) 中，在 4,6-二羥基-5-氟嘧啶與三氯氧化磷反應後，將三氯化磷和上面所述用量的氯氣加入到反應混合物中，這樣在每種情況中，反應混合物中至多 99.9% 的氯代磷酸被轉化掉。此處優選先加入三氯化磷，然後加入氯氣。

三氯化磷和氯氣的加入溫度為 80℃ 到迴流溫度，優選迴流溫度。

通過常規方法實施反應和後處理以及反應產物的分離(參見製備實施例)。

根據本發明的方法用來製備 4,6-二氯-5-氟代嘧啶(I)，它是製備殺蟲劑的一種重要中間體。根據本發明的方法，可以得到穩定的高純度和高收率的 4,6-二氯-5-氟嘧啶。因此，這種新方法有助於製備已知的殺蟲劑。

這些實施例用來說明本發明。然而本發明並不侷限於這些實施例。

五、發明說明 (6)

製備實施例

實施例 1: 4,6-二羥基-5-氟嘧啶

將 30% 的甲醇鈉的甲醇溶液(18.9 克, 0.105 莫耳)與甲醯胺(4.7 克, 0.105 莫耳)快速摻和, 加熱該混合物至迴流溫度。然後在迴流下用 3 小時滴加溶於甲醇(30 毫升)的氟代丙二酸乙酯(5.3 克, 28.5 毫莫耳, 含量為 95%), 將混合物在迴流溫度下再另外攪拌 18 小時。在減壓下徹底濃縮該懸浮液, 將殘餘物溶於水(10 毫升)並用 30% 的鹽酸調節溶液 pH 至 1。隨後抽濾濾出沉澱物並在 100°C 下減壓乾燥過夜。得到 4,6-二羥基-5-氟嘧啶(3.06 克, 含量(HPLC-STD): 74.2%; 理論值的 61.4%)固體。

實施例 2: 4,6-二羥基-5-氟代嘧啶

將 30% 的甲醇鈉的甲醇溶液(18.9 克, 0.105 毫莫耳)與甲醯胺(4.7 克, 0.105 毫莫耳)快速摻和, 加熱該混合物至迴流溫度。然後在迴流下用 3 小時滴加溶於甲醇(10 毫升)的氟代丙二酸乙酯(5.3 克, 28.5 毫莫耳, 含量為 95%), 將該反應混合物與甲醇(20 毫升)一起轉移到高壓釜中並在 100°C。下再攪拌 3 小時(約 2.5-3 巴)。在減壓下徹底濃縮該懸浮液, 將殘餘物溶於水(10 毫升)並用 30% 的鹽酸調節溶液 pH 至 1。隨後抽濾濾出沉澱物並在 100°C 下減壓乾燥過夜。得到 4,6-二羥基-5-氟嘧啶(3.01 克, 含量(HPLC-STD): 79.3%; 理論值的 64.4%)固體。

實施例 3: 4,6-二羥基-5-氟代嘧啶

將 30% 的甲醇鈉的甲醇溶液(63.0 克, 0.35 莫耳)與甲醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (7)

胺(22.5 克, 0.5 莫耳)快速摻和, 加熱該混合物至迴流溫度。然後在迴流下用 225 分鐘加入氟代丙二酸乙酯(17.8 克, 95.0 毫莫耳, 含量約為 95%), 將混合物在迴流溫度下再攪拌 3 小時。在減壓下徹底濃縮該懸浮液, 將殘餘物溶於水(65 毫升)並用 30%的鹽酸調節溶液 pH 至 1。隨後抽濾濾出沉澱物並在 100 °C 下減壓乾燥過夜。得到 4,6-二羥基-5-氟嘧啶(11.74 克, 含量(HPLC-STD): 82.5%; 理論值的 78.4%)固體。

實施例 4: 4,6-二羥基-5-氟代嘧啶

將 30%的甲醇鈉的甲醇溶液(63.0 克, 0.35 莫耳)與甲醯胺(33.75 克, 0.75 毫升)快速摻和, 加熱該混合物至迴流溫度。然後在迴流下用 200 分鐘加入氟代丙二酸乙酯(17.8 克, 95.0 毫莫耳, 含量約 95%), 將混合物在迴流溫度下再攪拌 3 小時。在減壓下徹底濃縮該懸浮液, 將殘餘物溶於水(65 毫升)並用 30%的鹽酸調節溶液 pH 至 1。隨後抽濾濾出沉澱物並在 100°C 下減壓乾燥過夜。得到 4,6-二羥基-5-氟嘧啶(12.1 克, 含量(HPLC-STD): 90.2%; 理論值的 88.3%)固體。

實施例 5: 4,6-二氯-5-氟嘧啶

將 51.8 克(0.375 毫升, 含量: 94.2%)的 4,6-二羥基-5-氟嘧啶懸浮於 287.4 克(1.875 莫耳)的 POCl_3 中, 加熱該混合物到迴流溫度。並在此溫度下攪拌 4 小時。隨後在迴流下將 102 克(0.74 莫耳)的三氯化磷加入反應混合物中, 然後導入 52.6 克(0.74 莫耳) Cl_2 並在迴流溫度下連續攪拌 4 小時。反應結束後, 在減壓下將三氯氧化磷與產物從殘餘物(8.9 克)分離, 精餾得到餾出物(445.6 克)。得到 384.3 克的 POCl_3 (理論值的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

95.8%，含量：>99.5%)和 52.5 克無色液體的 4,6-二氯-5-
氟嘧啶(理論值的 81.6%，含量：97.3%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 4,6-二氯-5-氟嘧啶之製法)

本發明係關於製備 4,6-二氯-5-氟嘧啶的新方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： Process for preparing 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine)

The invention relates to a novel process for preparing 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine.

蔡專利
中利代
曾律理
師人

五、發明說明 (1)

本發明涉及製備 4,6-二氯-5-氟嘧啶的新方法。

4,6-二氯-5-氟嘧啶是一種中間體，它可以用於（例如）
製備作物保護劑和染料。

DE-A1-197 10 609 描述了 4,6-二氯-5-氟嘧啶的製備方
5 法。

在這個方法中，4,6-二羥基-5-氟嘧啶與三氯氧化磷和作
為鹼的二甲苯胺進行混合。在後處理中，首先蒸發掉過量的三
氯氧化磷，並真空蒸餾殘餘物。這個方法的缺點是使用相對大
量的鹼，盡管所述鹼可以回收和再使用，但成本太高。此外，
10 在蒸餾殘餘物的含水後處理中，產生磷酸鹽含量高的大量廢
水。因此工業規模的後處理十分複雜。

DE-A1-196 42 533 和 DE-A1-195 31 299 描述 4,6-二氯嘧
啶的製備。

JP-A2-61 205 262 描述 4,6-二羥基-5-氟嘧啶的製備方
15 法。在這個方法中，使用鹽酸甲脒作為縮合劑，它是一種相對
昂貴而且吸濕性強的縮合劑。因此，這種方法不是用於工業生
產的可選方法。

同樣也描述了 4,6-二羥基嘧啶衍生物的製備方法（參見
WO-A1-97/44327, DE-A1-43 23 180, US-5 847 139）。

20 因此，本發明的目的是提供製備 4,6-二氯-5-氟嘧啶的方
法，它在不加鹼的條件下進行工業規模的製備，並且可以避免
或只產生少量的含磷酸鹽的廢水。

已經發現可以通過以下步驟得到 4,6-二氯-5-氟嘧啶(I)：

五、發明說明 (3)

入到甲醯胺、鹼金屬醇鹽和稀釋劑的混合物中。

根據本發明的方法，其優點為在步驟 a) 中使用的縮合劑為甲醯胺。

新方法的其它優點為根據步驟 b) 的氯化反應不需要鹼即可進行。此外，可以避免產生大量含磷酸鹽的廢水，並且可以回收三氯氧化磷。

因此，根據本發明製備 4,6-二氯-5-氟嘧啶的方法比目前已知方法對環境更友好些。

式(II)原材料為已知的物質，並且可以通過簡單的方法來製備(參見 DE 42 37 882)。

其它原材料同樣也是常規的工業產品，或者可以由它們通過簡單的方法來製備。

式(II)中的 R 尤其代表乙基。

適用於步驟 a) 的稀釋劑，作為實例和首選，為醇類，尤其為含有 1-4 個碳原子的醇，尤其是甲醇。

進行步驟 b) 的首選稀釋劑為過量的三氯氧化磷。

為達到本發明的目的，鹼金屬醇鹽為醇鉀，特別是醇鈉，它們由含有 1-4 個碳原子的醇類衍生而來。

為達到本發明的目的，酸的濃度相當高，尤其無機酸，作為實例和首選為硫酸、磷酸，特別是鹽酸。

實施本發明的方法時，反應溫度可以在相當寬的範圍內變化。通常該方法在溫度為 50°C 到混合物的迴流溫度，尤其為迴流溫度下實施。

根據步驟 a) 式(II)化合物的反應在 1 個大氣壓，溫度 50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

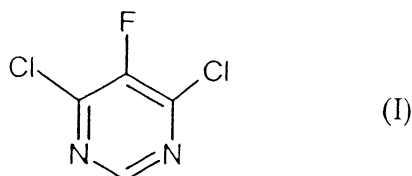
裝

訂

線

六、申請專利範圍

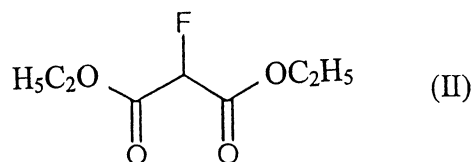
1. 一種製備下式(I)4,6-二氯-5-氟嘧啶的方法，



5

其特徵在於

- a)使式(II)氟基丙二酸乙酯

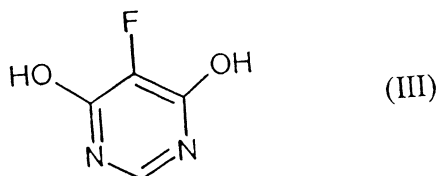


10

在甲醇鈉及稀釋劑的存在下與甲醯胺反應，該反應視情況在壓力下及在 60°C 及迴流溫度間之溫度下進行，並且如果合適的話，反應混合物隨後添加酸酸化，其中每 1 莫耳式(II)氟基丙二酸乙酯使用 2.5 至 8.0 莫耳之甲醯胺及 3 至 4 莫耳之甲醇鈉，及其中氟基丙二酸乙酯係在 2 至 4 小時之期間內續被加入反應混合物中，及

15

- b)使得到的下式(III)4,6-二羥基-5-氟嘧啶或其鈉鹽



20

與磷醯氯在 60°C 及迴流溫度間之溫度下反應，其中每

95.3.17

修林

陳克

六、申請專利範圍

- 1 莫耳之式(III) 4,6-二羥基-5-氟嘧啶使用 3 至 6 莫耳之磷醯氯，且隨後將得到的反應混合物 1 在三氯化磷的存在下在 60°C 至迴流溫度間之溫度下與氯反應，每 1 莫耳之式(III)化合物使用 1.9 至 2.0 當量之氯及 1.9 至 2.0 當量之三氯化磷且使每種情況中，存在反應混合物中至多 99.9%(重量)的氯代磷酸被轉化，及所得到的反應混合物 2 進行蒸餾處理，藉此分離出生成的 4,6-二氯-5-氟嘧啶並回收磷醯氯。
- 5
2. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於本方法按單槽法(one-pot)實施。
- 10

裝

訂

線