

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 239/52 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02820229.5

[45] 授权公告日 2006年7月5日

[11] 授权公告号 CN 1262544C

[22] 申请日 2002.10.9 [21] 申请号 02820229.5

[30] 优先权

[32] 2001.10.15 [33] EP [31] 01124587.5

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011280 2002.10.9

[87] 国际公布 WO2003/033475 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.12

[71] 专利权人 隆萨股份公司

地址 瑞士巴塞尔

共同专利权人 庵原化学工业株式会社

[72] 发明人 F·乔乔 G·J·格里非斯

Y·古基斯伯格 日吉英孝

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

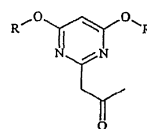
权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

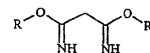
1-(嘧啶-2-基)丙-2-酮的制备方法

[57] 摘要

制备通式(I)所示1-(嘧啶-2-基)丙-2-酮的方法,在各情况下,式中R为C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、烷基或芳基-C<sub>1-4</sub>烷基。为此,使通式(II)所示丙二酰亚胺化物和双烯酮反应,通式(II)中,R如上所述。本发明制备的化合物是用于合成农用化学活性成分的中间体。

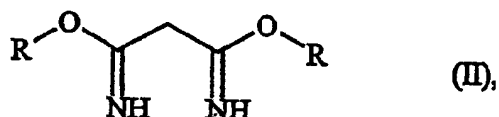
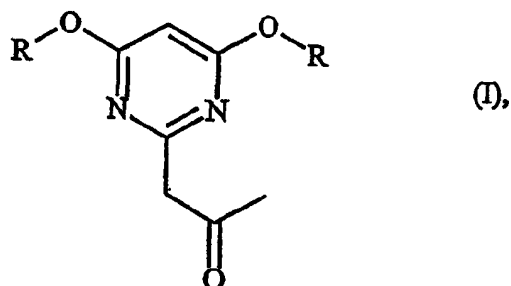


(I)

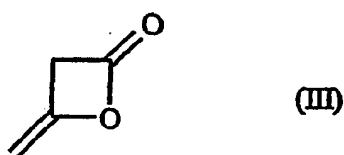


(II)

1. 制备如下通式 (I) 所示 1-(嘧啶-2 基)-丙-2-酮的方法,



5



式中, R 为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、烯丙基基或芳基- $C_{1-4}$  烷基, 其特征在于, 使通式 II 所示丙二酰亚胺化物和通式 III 所示双烯酮反应, 通式 II 中, R 如上所述。

- 10 2. 权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在原位由丙二酰亚胺化物(II)的盐和碱制备丙二酰亚胺化物(II)。

3. 权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所用丙二酰亚胺化物(II)的盐是二盐酸盐。

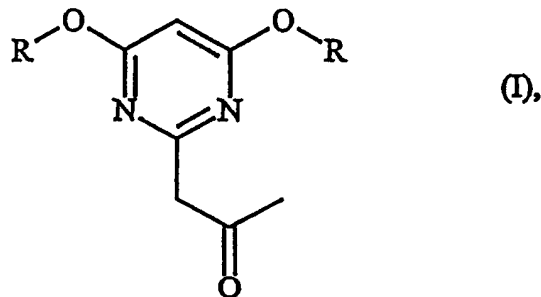
4. 权利要求 2 或 3 所述的方法, 其特征在于, 所述碱是叔胺。

- 15 5. 权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所用丙二酰亚胺化物(II)是丙二酰亚胺二甲酯。

20

## 1-(咪啉-2基)丙-2-酮的制备方法

本发明涉及制备通式如下的 1-(咪啉-2基)丙-2-酮的方法：



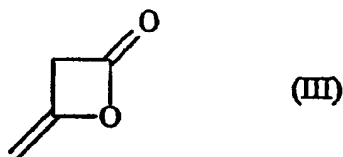
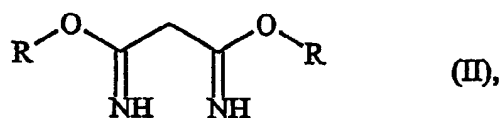
式中，在各情况下，R 为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、烯丙基或芳基- $C_{1-4}$  烷基。此处及下文中， $C_{1-10}$  烷基理解为所有具有  $1-10$  个碳原子的直链或支链伯烷基、仲烷基或叔烷基，即例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基。 $C_{3-8}$  环烷基具体应理解为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。芳基- $C_{1-4}$  烷基为由芳基和具有  $1-4$  个碳原子的烷基组成的基团，芳基具体应理解为苯基或萘基。所述芳基也可以被一个或多个  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基或卤原子取代。芳基- $C_{1-4}$  烷基的例子具体是苄基、1-苄基乙基、2-苄基乙基和 3-苄基丙基。

通式 I 所示化合物，特别是二甲氧基化合物 (R=甲基) 是合成农用化学活性成分中很有潜力的中间体。

迄今为止，在已有技术中并没有提及这些化合物的合成方法。

本发明的目的是提供一种简单且适于工业规模的制备方法。

本发明中，通过权利要求 1 所述的方法可以实现本发明的目的。已经发现，使如下通式 II 所示的丙二酰亚胺化物 (malondiimidate) 和如下通式 III 所示的双烯酮直接反应，可以以良好的产率制得所需化合物 (I)，所述丙二酰亚胺化物容易由丙二腈 (malodinitrile) 和相应的醇制得 (DE-A-24 26 913、EP-A-0 024 200)，式中，R 如上所述：



所述丙二酰亚胺化物(II)可以在无需稀释剂的条件下使用(作为游离碱),或者可以在原位由相应的盐和碱形成。后者可以是无机碱或者有机碱如叔胺。

- 5 所述丙二酰亚胺化物较好在没有稀释剂的条件下使用。为此,例如可以用极性低的溶剂如二氯甲烷或二乙醚从其盐的中性溶液中提取,并通过蒸发所述溶剂来进行分离(EP-A-0 024 200)。

所用丙二酰亚胺化物(II)的盐较好是二盐酸盐。

- 10 较好使用本发明的方法,使用丙二酰亚胺二甲酯(R=甲基)作为丙二酰亚胺化物(II)制备 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)丙-2-酮。

本发明的方法较好在溶剂中进行,所述溶剂在反应条件下基本上是惰性的,例如,所述溶剂是芳烃如甲苯或者二甲苯,或酮如丙酮。对芳族溶剂而言,所述反应温度较好是 50-150°C,对酮类溶剂而言,所述反应温度较好是 0-100°C。

- 15 以下实施例说明了本发明的方法是如何进行的,但是这决不是用来加以任何限制的。

#### 实施例 1

##### 1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)丙-2-酮

- 20 将丙二酰亚胺二甲酯(80g, 0.61mol)的甲苯(240ml)溶液加热至 80°C。在 2 小时内加入双烯酮(103.44g, 1.23mmol),温度保持在 80°C。再将所述反应混合物保持在 80°C 下 2 小时,然后冷却至室温。加入水(200ml)后,搅拌 0.5 小时,然后分离各相。用甲苯(590ml)提取所述水相,并经过硫酸钠干燥所述合并的有机相。在真空中过滤和蒸发溶剂,制得 117.3g 呈淡红色液体状的粗产物。
- 25 物。通过在 20cm 的 Vigreux 柱上蒸馏,将所述粗产物纯化。

产量: 61.29g, 纯度(GC)>98%(理论的 55%,以丙二酰亚胺二甲酯计)。

沸点: 90°C/0.4 毫巴

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=5.92(\text{s}, 1\text{H})$ 、 $3.91(\text{s}, 6\text{H})$ 、 $3.86(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $2.27(\text{s}, 3\text{H})$ 。  
此外, 所述谱图也具有烯醇式的信号。

## 实施例 2

### 5 1-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)丙-2-酮

将二盐酸丙二酰亚胺二甲酯(90.0kg, 443mol, 1 当量)和丙酮(330l)置于氮气气氛下的 630 升搅拌釜中。将所述悬浮液冷却至  $0-5^\circ\text{C}$ , 并在  $0-5^\circ\text{C}$  下, 在 120 分钟内加入三乙胺(98.7kg, 975ml, 2.2 当量)。于  $0-5^\circ\text{C}$  下再搅拌悬浮液 30 分钟, 然后升温至  $25^\circ\text{C}$ 。在约  $25^\circ\text{C}$  下, 在 90 分钟内加入双烯酮(44.7kg, 10 531mol, 1.2 当量)。加入之后, 将所述混合物加热至  $30^\circ\text{C}$ , 并且在相同温度下反应 2 小时后, 通过加入甲醇(15l)和 4-(二甲基氨基)吡啶(0.5kg)来除去过量的双烯酮。过滤除去沉淀的氯化三乙基铵(约 160kg), 并用丙酮( $2\times 113$  升)洗涤所述滤饼。通过在环境压力下蒸馏除去丙酮(450-500 升)来浓缩所述合并的滤液。将所述残留的溶液冷却至  $40^\circ\text{C}$ , 并加入水。为了完全除去所述丙酮, 15 在 100-200 毫巴下进一步蒸馏所述溶液, 直到头温达到约  $45^\circ\text{C}$  (约 5 小时后), 获得约 150-180 升蒸馏液。将所述残留物冷却至  $30^\circ\text{C}$ , 通过加入 1-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)丙-2-酮结晶(0.6kg)来形成晶种, 随后在 60 分钟内冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。在  $0^\circ\text{C}$  下再保持 60 分钟后, 过滤所述产物, 用冷水(135 升)洗涤, 并在  $35^\circ\text{C}/<100$  毫巴下干燥(16 小时)。

20 产量: 49kg(55%), 浅淡黄色固体, 纯度 $>95\%$ 。