



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102603444 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 25

(21) 申请号 201210020579. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 02. 07

C07B 39/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 17/093 (2006. 01)

60/651, 175 2005. 02. 09 US

C07C 25/02 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200680004433. 8 2006. 02. 07

(71) 申请人 辛根塔参与股份公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 辛根塔有限公司

(72) 发明人 王林华 K·A·多尔比尔

F·L·奥多姆

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

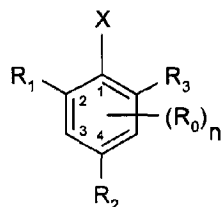
权利要求书 4 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

制备中间体的方法

(57) 摘要

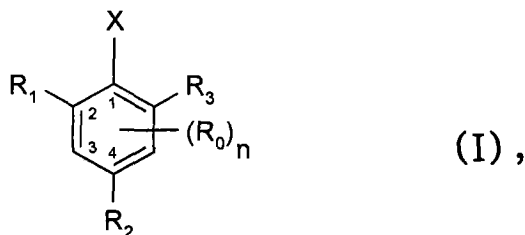
本发明提供了制备中间体式 I 化合物的方法, 其中各取代基如本文中定义。所述方法包括将取代的苯胺与 HX 水溶液反应, 然后共沸蒸馏除去水并使用有机亚硝酸酯在高温和不存在铜催化剂的条件下重氮化和热解。或者, 也可以使用气态 HX 替代上述方法中的 HX 水溶液。这样的话, 就可以省去通过共沸蒸馏除去水的步骤。中间体式 I 化合物适合用作制备具有除草活性的 3- 羟基 -4- 芳基 -5- 氧代吡唑啉衍生物的中间体。



(I)

1. 制备除草活性的取代的 3- 羟基 -4- 芳基 -5- 氧代吡唑啉衍生物的方法, 该方法包括:

(i) 通过下述制备式 I 化合物的方法



其中

R_0 各自彼此独立地是卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基 - C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 卤代烯基、氰基 - C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 卤代炔基、氰基 - C_2-C_6 炔基、羟基、羧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰氨基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷基羰基 - C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 - C_2-C_6 炔基、氰基、羧基、苯基或者含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原子的芳香环, 其中后两种芳香环可以被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、卤素、氰基或硝基取代; 或者

R_0 与相邻取代基 R_1 、 R_2 和 R_3 一起形成饱和或不饱和的 C_3-C_6 烃桥, 该烃桥可以被 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原间隔和 / 或被 C_1-C_4 烷基取代;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自彼此独立地是氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 卤代烯基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷基羰基 - C_2-C_6 烯基、氰基 - C_2-C_6 烯基、硝基 - C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 卤代炔基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 - C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基羰基 - C_2-C_6 炔基、氰基 - C_2-C_6 炔基、硝基 - C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 卤代环烷基、羟基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷硫基 - C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_4 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、羟基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_6 烯氧基、 C_3-C_6 炔氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 卤代烯氧基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷氧基、巯基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 卤代烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基或者苯氧基, 其中苯基环可以被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、卤素、氰基或硝基取代;

R_2 还可以是苯基、萘基或者可以含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原子的 5- 或 6- 元芳香环, 其中所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被卤素、 C_3-C_8 环烷基、羟基、巯基、氨基、氰基、硝基或甲酰基取代; 和 / 或

所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、单 - C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 烯氧基、羟基 - C_3-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 烯基羰基、 C_2-C_6 烯基硫基、 C_2-C_6 烯基亚磺酰基、 C_2-C_6 烯基磺酰基、单 - 或二 - (C_2-C_6 烯基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 烯基) 氨基、 C_2-C_6 烯基羰基氨基、 C_2-C_6 烯基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 炔氧基、羟基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_4-C_6 炔氧基、 C_2-C_6 炔基羰基、 C_2-C_6

炔基硫基、 C_2-C_6 炔基亚磺酰基、 C_2-C_6 炔基磺酰基、单 - 或二 - (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_2-C_6 炔基羰基氨基或 C_2-C_6 炔基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基取代 ; 和 / 或

所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、单 - C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 烯氧基、羟基 - C_3-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 烯基羰基、 C_2-C_6 烯基硫基、 C_2-C_6 烯基亚磺酰基、 C_2-C_6 烯基磺酰基、单 - 或二 - (C_2-C_6 烯基) 氨基、 C_1-C_6 - 烷基 (C_3-C_6 烯基) 氨基、 C_2-C_6 烯基羰基氨基、 C_2-C_6 烯基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 炔氧基、羟基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_4-C_6 炔氧基、 C_2-C_6 炔基羰基、 C_2-C_6 炔基硫基、 C_2-C_6 炔基亚磺酰基、 C_2-C_6 炔基磺酰基、单 - 或二 - (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_2-C_6 炔基羰基氨基或 C_2-C_6 炔基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基取代 ; 和 / 或

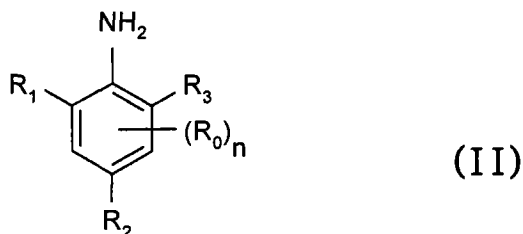
所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被式 $COOR_{50}$ 、 $CONR_{51}$ 、 $SO_2NR_{53}R_{54}$ 或 SO_2OR_{55} 的基团取代, 其中 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 各自彼此独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_6 炔基或者卤素 -、羟基 -、烷氧基 -、硫基 -、氨基 -、氰基 -、硝基 -、烷硫基 -、烷基亚磺酰基 - 或烷基磺酰基 - 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_6 炔基 ;

X 是卤素 ; 以及

n 是 0、1 或 2 ;

所述方法包括 :

(a) 将式 (II) 化合物



与气态 HX 或 HX 水溶液在有机溶剂中反应, 其中 X 如以上式 (I) 中定义 ;

(b) 在使用 HX 水溶液的情形中, 通过共沸蒸馏除去水 ; 以及

(c) 加入有机亚硝酸酯, 其中该过程在不存在铜的条件下进行,

(ii) 使用所述制备的式 (I) 取代的苯衍生物作为中间体生产所述除草活性的取代的 3- 羟基 -4- 芳基 -5- 氧代吡唑啉衍生物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 X 是氯或溴。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地是 C_1-C_6 烷基以及 n 是 0。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中 R_1 和 R_3 是乙基以及 R_2 是甲基。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述有机溶剂选自 : 二溴甲烷、1,2- 二溴乙烷、1,2- 二氯乙烷、十二烷、庚烷、甲基环己烷、甲苯、邻 - 二甲苯、氯苯、邻 - 二氯苯和均三甲苯。

6. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述有机亚硝酸酯选自 : 亚硝酸异戊酯、亚硝酸正戊酯、亚硝酸正丁酯和亚硝酸叔丁酯。

7. 根据权利要求 4 的方法, 其中步骤 (a) 进一步包括加入金属卤化物或镧卤化物, 其

中卤化物是 X 且与式 (I) 中定义相同。

8. 根据权利要求 4 的方法, 其中步骤 (b) 的共沸蒸馏在大约 50-110°C 的温度进行。

9. 根据权利要求 4 的方法, 其中步骤 (c) 的温度为 40-100°C。

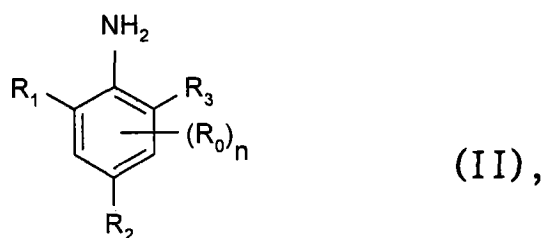
10. 根据权利要求 4 的方法, 进一步包括通过使用无机碱中和和相分离除去水副产物和残留酸。

11. 根据权利要求 10 的方法, 进一步包括蒸馏除去和回收副产物醇和有机溶剂。

12. 根据权利要求 11 的方法, 进一步包括通过真空蒸馏纯化通过该方法形成的式 (I) 化合物。

13. 根据权利要求 1 的制备其中 X 是溴的式 (I) 化合物的方法, 所述方法包括:

(a) 将式 II 化合物



其中 n 是 0, R₁ 和 R₃ 是乙基, 以及 R₂ 是甲基, 与气态 HBr 或 HBr 的邻二氯苯水溶液反应;

(b) 在使用 HBr 水溶液的情形中, 在真空压力下共沸蒸馏除去水, 直到温度达到大约 100°C; 以及

(c) 在大约 45-55°C 的温度下加入亚硝酸正戊酯, 其中该过程在不存在铜的条件下进行;

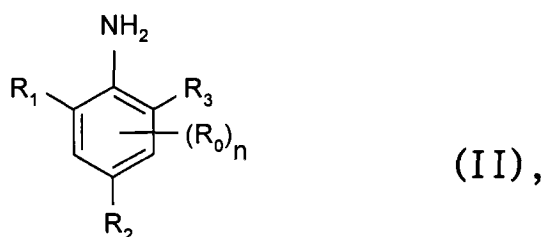
(d) 通过使用选自氢氧化钠和碳酸钠中的有机碱中和, 接着相分离除去水副产物和残留酸;

(e) 通过真空蒸馏纯化式 (I) 化合物。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中向 (a) 的反应中加入溴化钠。

15. 根据权利要求 1 的制备其中 X 是氯的式 (I) 化合物的方法, 所述方法包括:

(a) 将式 II 化合物



其中 n 是 0, R₁ 和 R₃ 是乙基, 以及 R₂ 是甲基, 与气态 HCl 或 HCl 的邻二氯苯水溶液反应;

(b) 在使用 HCl 水溶液的情形中, 在真空压力下共沸蒸馏除去水, 直到温度达到大约 100°C; 以及

(c) 在大约 44-50°C 的温度下加入亚硝酸异戊酯, 其中该过程在不存在铜的条件下进行;

(d) 通过使用选自氢氧化钠和碳酸钠中的有机碱中和, 接着相分离除去水副产物和残

留酸；

(f) 通过真空蒸馏纯化式 (I) 化合物。

16. 根据权利要求 15 的方法,其中向 (a) 的反应中加入氯化钠。

制备中间体的方法

[0001] 本申请是发明名称为“制备中间体的方法”的中国专利申请 No. 200680004433.8 的分案申请,其申请日为 2006 年 02 月 07 日,优先权日为 2005 年 02 月 09 日。

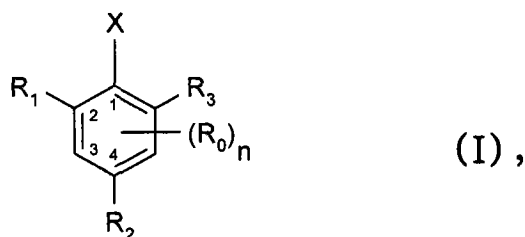
[0002] 本发明涉及用于制备取代苯衍生物的改良方法,所述取代苯衍生物可用作制备具有除草活性的取代的 3-羟基-4-芳基-5-氧代吡唑啉衍生物的中间体。

[0003] 具有除草作用的 3-羟基-4-芳基-5-氧代吡唑啉及其制备描述在例如 WO 92/16510、EP-A-0 508 126、WO 95/01971、WO 96/21652、WO 96/25395、WO 97/02243 和 WO 99/47525 中,在此将其内容全部引入作为参考。

[0004] 现在业已发现取代苯衍生物这种制备具有除草活性的取代的 3-羟基-4-芳基-5-氧代吡唑啉衍生物方法中的重要中间体,可以相对于已知方法而言以高的收率和可观的成本优势制备得到。

[0005] 因此,本发明涉及式 I 化合物的制备

[0006]



[0007] 其中

[0008] R₀ 各自彼此独立地是卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、氰基-C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 卤代烯基、氰基-C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 卤代炔基、氰基-C₂-C₆ 炔基、羟基、羟基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基氨基、二(C₁-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基羰基氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、C₁-C₆ 烷基氨基磺酰基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羰基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基-C₂-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₂-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷基羰基-C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₂-C₆ 炔基、氰基、羧基、苯基或者含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原子的芳香环,其中后两种芳香环可以被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、卤素、氰基或硝基取代;或者

[0009] R₀ 与相邻取代基 R₁、R₂ 和 R₃ 一起形成饱和或不饱和的 C₃-C₆ 烃桥,该烃桥可以被 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原间隔和 / 或被 C₁-C₄ 烷基取代;

[0010] R₁、R₂ 和 R₃ 各自彼此独立地是氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 卤代烯基、C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₂-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷基羰基-C₂-C₆ 烯基、氰基-C₂-C₆ 烯基、硝基-C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 卤代炔基、C₁-C₆ 烷氧基羰基-C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷基羰基-C₂-C₆ 炔基、氰基-C₂-C₆ 炔基、硝基-C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 卤代环烷基、羟基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷硫基-C₁-C₆ 烷基、氰基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、羟基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₆ 烯氧基、C₃-C₆ 炔氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₆ 卤代烯氧基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、巯基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 卤代烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基氨基、二(C₁-C₆ 烷基)氨基或者苯氧基,其中苯基环可以

被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、卤素、氰基或硝基取代；

[0011] R_2 还可以是苯基、萘基或者可以含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原子的 5- 或 6- 元芳香环，其中所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被卤素、 C_3-C_8 环烷基、羟基、巯基、氨基、氰基、硝基或甲酰基取代；和 / 或

[0012] 所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、单 - C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 烯氧基、羟基 - C_3-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 烯基羰基、 C_2-C_6 烯基硫基、 C_2-C_6 烯基亚磺酰基、 C_2-C_6 烯基磺酰基、单 - 或二 - (C_2-C_6 烯基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 烯基) 氨基、 C_2-C_6 烯基羰基氨基、 C_2-C_6 烯基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 炔氧基、羟基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_4-C_6 炔氧基、 C_2-C_6 炔基羰基、 C_2-C_6 炔基硫基、 C_2-C_6 炔基亚磺酰基、 C_2-C_6 炔基磺酰基、单 - 或二 - (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_2-C_6 炔基羰基氨基或 C_2-C_6 炔基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基取代；和 / 或

[0013] 所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、单 - C_1-C_6 烷基氨基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 烯氧基、羟基 - C_3-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 烯基羰基、 C_2-C_6 烯基硫基、 C_2-C_6 烯基亚磺酰基、 C_2-C_6 烯基磺酰基、单 - 或二 - (C_2-C_6 烯基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 烯基) 氨基、 C_2-C_6 烯基羰基氨基、 C_2-C_6 烯基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 炔氧基、羟基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_3-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基 - C_4-C_6 炔氧基、 C_2-C_6 炔基羰基、 C_2-C_6 炔基硫基、 C_2-C_6 炔基亚磺酰基、 C_2-C_6 炔基磺酰基、单 - 或二 - (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_6 炔基) 氨基、 C_2-C_6 炔基羰基氨基或 C_2-C_6 炔基羰基 (C_1-C_6 烷基) 氨基取代；和 / 或

[0014] 所述苯基环、萘基环系和 5- 或 6- 元芳香环可以被式 $COOR_{50}$ 、 $CONR_{51}$ 、 $SO_2NR_{53}R_{54}$ 或 SO_2OR_{55} 的基团取代，其中 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 各自彼此独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_6 炔基或者卤素 -、羟基 -、烷氧基 -、巯基 -、氨基 -、氰基 -、硝基 -、烷硫基 -、烷基亚磺酰基 - 或烷基磺酰基 - 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_6 炔基；

[0015] X 是卤素；以及

[0016] n 是 0、1 或 2。

[0017] 在上述定义中，卤素可理解为氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴，最优选氯和溴。出现在取代基定义中的烷基例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，以及戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基异构体。

[0018] 卤代烷基优选具有 1-6 个碳原子的链长。卤代烷基例如氟代甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、氯代甲基、二氯甲基、二氯氟代甲基、三氯甲基、2,2,2- 三氟乙基、2- 氟乙基、2- 氯乙基、2,2- 二氟乙基、2,2- 二氯乙基、2,2,2- 三氯乙基或五氟乙基，优选三氯甲基、二氟氯甲基、二氟甲基、三氟甲基或二氯氟甲基。

[0019] 烷氧基优选具有 1-6 个碳原子的链长。烷氧基为例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或者戊氧基或己氧基异构体, 优选甲氧基、乙氧基或正丙氧基。

[0020] 卤代烷氧基为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、1,1,2,2- 四氟乙氧基、2- 氟乙氧基、2- 氯乙氧基或 2,2,2- 三氯乙氧基。

[0021] 可以提及作为烯基实例的有乙烯基、烯丙基、甲代烯丙基、1- 甲基乙烯基、丁-2- 烯-1- 基、戊烯基和 2- 己烯基; 优选烯基具有 3-6 个碳原子的链长。

[0022] 可以提及作为炔基的实例有乙炔基、炔丙基、1- 甲基炔丙基、3- 丁炔基、丁-2- 炔-1- 基、2- 甲基丁-3- 炔-2- 基、丁-3- 炔-2- 基、1- 戊炔基、戊-4- 炔-1- 基和 2- 己炔基; 优选炔基具有 3-6 个碳原子的链长。

[0023] 适宜的卤代烯基包括被卤素取代一次或多次的烯基, 卤素尤其是溴或碘, 特别是氟或氯, 例如 2- 和 3- 氟丙烯基、2- 和 3- 氯丙烯基、2- 和 3- 溴丙烯基、2,2- 二氟-1- 甲基乙烯基、2,3,3- 三氟丙烯基、3,3,3- 三氟丙烯基、2,3,3- 三氯丙烯基、4,4,4- 三氟丁-2- 烯-1- 基和 4,4,4- 三氯丁-2- 烯-1- 基。优选, 被卤素取代一次、两次或三次的烯基是具有 3-6 个碳原子链长的那些。烯基可以在饱和或不饱和的碳原子上被卤素取代。

[0024] 烷氧烷基优选具有 1-6 个碳原子。烷氧烷基为例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧甲基、乙氧乙基、正丙氧甲基、正丙氧乙基、异丙氧甲基或异丙氧乙基。

[0025] 卤代烷氧基为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、1,1,2,2- 四氟乙氧基、2- 氟乙氧基、2- 氯乙氧基或 2,2,2- 三氯乙氧基。

[0026] 烯基氧基为例如烯丙基氧基、甲代烯丙基氧基或丁-2- 烯-1- 基氧基。

[0027] 适宜的卤代烯基氧基包括被卤素取代一次或多次的烯基氧基, 卤素尤其是溴或碘, 特别是氟或氯, 例如 2- 和 3- 氟丙烯氧基、2- 和 3- 氯丙烯氧基、2- 和 3- 溴丙烯氧基、2,3,3- 三氟丙烯氧基、2,3,3- 三氯丙烯氧基、4,4,4- 三氟丁-2- 烯-1- 基氧基和 4,4,4- 三氯丁-2- 烯-1- 基氧基。

[0028] 炔基氧基为例如炔丙基氧基或 1- 甲基炔丙基氧基。

[0029] 适宜的环烷基取代基含有 3-8 个碳原子, 且为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。它们可以被卤素、优选氟、氯或溴取代一次或多次。

[0030] 烷基羰基尤其为乙酰基或丙酰基。

[0031] 烷氧基羰基为例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基或者丁氧基羰基、戊氧基羰基或己氧基羰基异构体, 优选甲氧基羰基或乙氧基羰基。

[0032] 烷硫基优选具有 1-6 个碳原子的链长。烷硫基为例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基或己硫基, 或者它们的支链异构体, 但是优选甲硫基或乙硫基。

[0033] 卤代烷硫基为例如 2,2,2- 三氟乙硫基或 2,2,2- 三氯乙硫基。

[0034] 烷基亚磺酰基为例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基或叔丁基亚磺酰基, 优选甲基亚磺酰基或乙基亚磺酰基。

[0035] 烷基磺酰基为例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基或叔丁基磺酰基, 优选甲基磺酰基或乙基磺酰基。

[0036] 烷基氨基为例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基或者丁基-、戊

基 - 或己基 - 氨基异构体。

[0037] 二烷基氨基为例如二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、正丙基甲基氨基、二丁基氨基或二异丙基氨基。

[0038] 烷硫基烷基为例如甲硫基甲基、甲硫基乙基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、正丙硫基甲基、正丙硫基乙基、异丙硫基甲基或异丙硫基乙基。

[0039] R_2 定义中的苯基和萘基以及 R_1 、 R_2 和 R_3 定义中的苯氧基可以是被取代的形式,在该情形中取代基视需要可以在邻 -、间 - 和 / 或对 - 位,在萘基环系的情形中,还可以在 5-、6-、7- 和 / 或 8- 位。

[0040] R_0 和 R_2 定义中的含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫中的杂原子的适宜 5- 或 6- 元芳香环的实例为吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、苯并~~噁~~唑基、苯并噻唑基、喹喔啉基、吲哚基和喹啉基。这些杂芳香基团还可以被取代。

[0041] 上文中给出的相应的含义同样适用于复合定义中的取代基,例如烷氧基 - 烷氧基、烷基 - 磺酰氨基、烷基 - 氨磺酰基、苯基 - 烷基、萘基 - 烷基和杂芳基 - 烷基。

[0042] 在烷基羰基和烷氧基羰基的定义中,羰基的碳原子不包括在各具体情形中所给出的碳原子数目的上限和下限中。

[0043] 优选这样的式 I 化合物,其中 n 和 X 与式 I 中定义相同; R_0 各自彼此独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或羧基;以及 R_1 、 R_2 和 R_3 各自彼此独立地是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 - 卤代烷基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 - C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷硫基 - C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、羟基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_3 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_6 炔氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 卤代烯氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 - C_1 - C_6 烷氧基、巯基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_1 - C_4 烷基氨基或二(C_1 - C_4 烷基)氨基。

[0044] 同样优选这样的式 I 化合物,其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自彼此独立地是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 卤代烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - 或 C_4 - 烯氧基、 C_3 - 或 C_4 - 炔氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、硝基或氨基。

[0045] 同样优选这样的式 I 化合物,其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_4 烷基以及 X 是卤素。

[0046] 类似地,优选这样的式 I 化合物,其中 n 是 0。

[0047] 其中,特别优选的是这样的式 I 化合物,其中 R_1 和 R_3 是 C_2 - C_4 烷基, R_2 是 C_1 - C_3 烷基,以及 X 是 Cl 或 Br。特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 和 R_3 是乙基或丙基, R_2 是甲基或乙基,以及 X 是氯或溴的化合物。进一步特别优选的式 I 化合物是其中 n 是 0, R_1 和 R_3 是乙基, R_2 是甲基,以及 X 是氯或溴的化合物。

[0048] 通过经典桑德迈尔反应制备根据式 I 的取代苯是本领域已知的。例如, W000078712 描述了制备 1- 溴 -2,6- 二乙基 -4- 甲基苯的经典桑德迈尔反应。

[0049] 现在出人意料地发现了经典桑德迈尔反应的变型,其中在无水桑德迈尔条件下使用气态酸或酸水溶液,生成更高收率的 1- 卤代 -2,6- 二乙基 -4- 甲基苯。更具体地说,在

经典桑德迈尔反应中,将重氮盐加入至卤化亚铜溶液中,以减少苯酚的形成和发生烃偶联反应。在大多数情形中,反应在0-20℃发生,要求使用摩尔量的卤化亚铜以促进重氮盐的热解。在本发明的方法中,在反应中使用金属卤化物或~~铀~~卤化物以提供另外的增溶卤化物离子的来源,这进一步减少了苯酚的形成。此外,在使用酸水溶液的情形中,通过共沸蒸馏除去水有助于减少苯酚的形成,从而提高收率。重氮盐通常是在原位生成,也就是说重氮化和热解在高温下同时进行,进行该反应无需使用铜。

[0050] 本发明方法特征在于:

[0051] a) 在无水桑德迈尔反应中使用气态酸或酸水溶液;

[0052] b) 在反应中使用金属卤化物或~~铀~~卤化物以提供另外的增溶卤化物离子的来源,这进一步减少了苯酚的形成;

[0053] c) 在使用酸水溶液的情形中,通过共沸蒸馏除去水有助于减少苯酚的形成,从而提高取代苯产物的收率;

[0054] d) 通过在高温下同时重氮化和热解,原位形成重氮盐;

[0055] e) 无需经典桑德迈尔反应所必需的铜试剂;

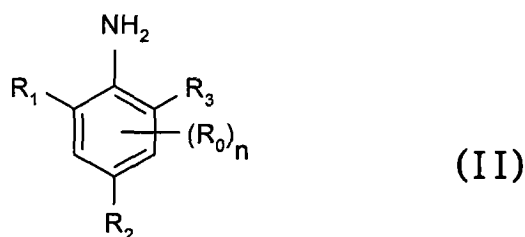
[0056] f) 减少了苯酚副产物,使得可以通过真空蒸馏纯化取代苯产物;

[0057] g) 能够回收和再循环工艺化学品例如工艺中的溶剂和副产物醇。

[0058] 因此,本制备方法特别适合于成本有效、大规模地制备式 I 的取代苯衍生物。

[0059] 根据本发明的制备式 I 化合物的方法包括:将式 II 化合物

[0060]

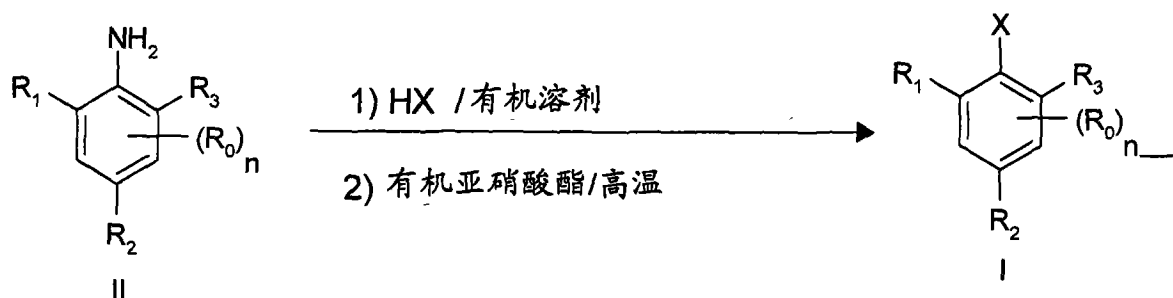


[0061] 其中 R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 同式 I 中定义,与酸水溶液在无水桑德迈尔反应条件下和不存在铜的条件下反应。水通过共沸蒸馏除去减少了苯酚的形成,从而提高了式 I 化合物的收率。或者,也可以使用气态酸替代反应中的酸水溶液。这样的话,可以省去通过共沸蒸馏除去水的步骤。

[0062] 在下面的反应流程图 1 中示例性说明式 I 化合物的制备。

[0063] 反应流程图 1

[0064]



[0065] 根据反应流程图 1,式 I 化合物由式 II 的苯胺化合物通过这样得到:将式 II 的苯

胺化合物在第一反应步骤中与 HX 酸水溶液在适宜的有机溶剂中反应形成苯胺·HX 盐,然后通过共沸蒸馏除去水。或者,无水苯胺·HX 盐也可以直接通过将式 II 的苯胺化合物和气态 HX 酸在适宜的有机溶剂中反应形成。本发明方法的第一步骤可以包括加入适宜的金属卤化物或铼卤化物 (PTC) 以进一步提高收率。在本发明方法的第二步骤中,加入有机亚硝酸酯通过高温下同时进行重氮化和热解步骤,原位形成重氮盐。与经典桑德迈尔反应不同,本发明方法在不存在铜的条件下进行,且生成高收率的式 I 化合物。

[0066] 用于将式 II 化合物与气态 HX 或 HX 水溶液反应 (反应流程图 1 中步骤 1) 的适宜的有机溶剂的实例包括例如但不限于二溴甲烷、1,2-二溴乙烷、1,2-二氯乙烷、十二烷、庚烷、甲基环己烷、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯和均三甲苯。邻二氯苯是优选的有机溶剂。

[0067] 可用于反应流程图 1 中步骤 1 中的适宜的金属卤化物或铼卤化物的实例包括但不限于溴化钠、溴化钾、氯化钠、溴化四丁基铵、溴化四丁基磷和氯化甲基三丁基铵。

[0068] 可用于反应流程图 1 中步骤 2 中的适宜的有机亚硝酸酯的实例包括但不限于亚硝酸烷基酯,例如亚硝酸异戊酯、亚硝酸正戊酯、亚硝酸正丁酯和亚硝酸叔丁酯。

[0069] 反应条件在高温下进行。在反应流程图 1 中步骤 1 中,苯胺·HX 盐的形成在反应温度为大约 40° 至大约 55°C 下进行,其与有机亚硝酸酯在不存在铜或铜试剂的条件下的反应 (反应流程图 1 步骤 2) 在反应温度为大约 50° 至大约 55°C 下进行。步骤 1 中共沸蒸馏步骤的温度可以高达 110°C,优选大约 100°C。

[0070] 如果所用起始原料不是对映异构体纯的话,则在上述方法中获得的式 I 化合物通常是外消旋物或非对映异构体混合物形式,如果需要的话,它们可以基于其理化性质按照已知方法分离,例如在使用光学纯的碱、酸或金属络合物形成盐以后进行分步结晶,或者借助色谱步骤例如在乙酰纤维素上进行高压液相色谱法 (HPLC) 分离。

[0071] 根据取代基 R_0-R_3 , 式 I 化合物可以为几何异构体和 / 或光学异构体和异构体混合物 (阻转异构体) 或者互变异构体和互变异构体混合物的形式。

[0072] 下面的实施例进一步对本发明进行示例性说明而不是对其构成限制。

[0073] 制备实施例:

[0074] 实施例 P1:使用气态溴化氢制备 1-溴-2,6-二乙基-4-甲基溴苯

[0075] 将气态溴化氢 (1.05 当量) 进料入 2,6-二乙基-4-甲基苯胺 (1.00 当量) 和溴化钠 (0.10 当量) 在邻二氯苯中的混合物中。所得到的盐悬浮液冷却至 50°C。在 50-55°C 下和 2 小时期间,同时在表面下进料亚硝酸异戊酯 (1.05 当量) 和另外的气态溴化氢 (0.3 当量),得到 1-溴-2,6-二乙基-4-甲基苯,为黄色至浅褐色溶液。该反应物使用 25% 苛性碱溶液 (大约 0.3 当量) 中和。分离除去底部的水相。依次汽提除去异戊醇和邻二氯苯,生成粗 2,6-二乙基-4-甲基溴苯产物,分析值为 90%,分离后的收率为 87-90%。该产物通过在 95°C /5mmHg 下真空蒸馏进一步纯化,得到分析值为 97-99%。

[0076] 实施例 P2:使用氢溴酸水溶液制备 1-溴-2,6-二乙基-4-甲基苯

[0077] 将 48% 氢溴酸水溶液 (1.05 当量) 进料入二乙基甲基苯胺 (1.00 当量) 和溴化钠 (0.10 当量) 在邻二氯苯中的混合物中。然后在真空下共沸除去水。所得到的盐悬浮液冷却至 50°C。在 50-55°C 下和 2 小时期间,在表面下加料亚硝酸正戊酯 (1.05 当量),得到 1-溴-2,6-二乙基-4-甲基苯,为黄色至浅褐色溶液。分离除去底部的水相。有机相用 10% 碳酸钠溶液 (0.15 当量) 洗涤。依次汽提除去正戊醇和邻二氯苯,生成粗 1-溴-2,6-二乙

基-4-甲基苯产物,分析值为90%,分离后的收率为83-85%。该产物通过在95℃/5mmHg下真空蒸馏进一步纯化,得到分析值为97-99%。

[0078] 实施例 P3 :使用气态氯化氢制备 1-氯-2,6-二乙基-4-甲基苯

[0079] 将气态氯化氢(1.05当量)进料入2,6-二乙基-4-甲基苯胺(1.00当量)的邻二氯苯溶液中,使反应罐温度升至70℃。所得到的盐悬浮液冷却至45℃。在45-50℃下和2小时期间,同时在表面下加料亚硝酸异戊酯(1.05当量)和另外的气态氯化氢(0.50当量),得到1-氯-2,6-二乙基-4-甲基苯,收率为90-93%。加入20%氢氧化钠(0.50当量)调节pH至10-12。分离除去底部的水相。汽提除去异戊醇和邻二氯苯,生成粗1-氯-2,6-二乙基-4-甲基苯产物。该产物通过在85℃/5mmHg下真空蒸馏进一步纯化,得到分析值为97-99%。

[0080] 实施例 P4 :使用氯化氢水溶液制备 1-氯-2,6-二乙基-4-甲基苯

[0081] 可以使用37%氯化氢水溶液替代实施例P3方法中的气态氯化氢。在形成2,6-二乙基-4-甲基苯胺·HCl盐之后,需要另外进行共沸蒸馏步骤除去水。任选在重氮化步骤中加入干燥剂例如CaCl₂或CaSO₄,以获得良好的收率。