



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101253174 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 27

(21) 申请号 200680031345. 7

(22) 申请日 2006. 08. 22

(30) 优先权数据

248845/2005 2005. 08. 30 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 02. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2006/316790 2006. 08. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/026621 JA 2007. 03. 08

(73) 专利权人 住友化学株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 河本一郎 佐佐木和明 后藤友彦

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 王海川 樊卫民

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 01-316379 A, 1989. 12. 21, 说明书第 3 页
第 4 栏第 2-9 行, 第 6 页实施例 3. .

审查员 杨轶

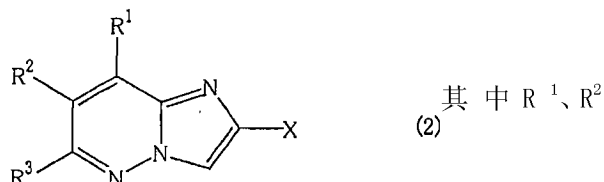
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

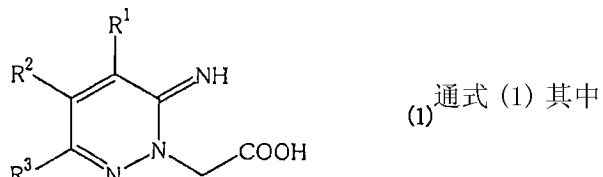
制备咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物的方法

(57) 摘要

一种制备由通式 (2) 表示的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物的方法:

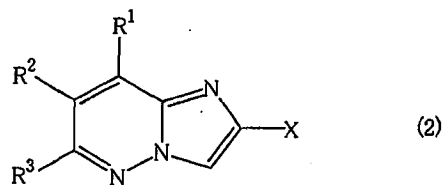


和 R³ 是相同的或不同的, 且各自代表氢原子、卤素原子、可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、可以被一个或多个卤素原子取代的烯基、或可以被一个或多个卤素原子取代的烷氧基, 所述方法包括在有机碱的存在下使通式 (1) 表示的 2, 3- 二氢哒嗪化合物与氧卤化磷反应:



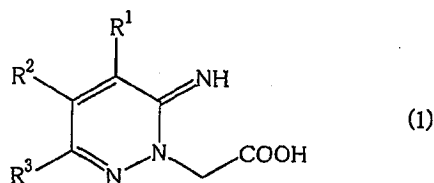
R¹、R² 和 R³ 具有的含义与上述定义相同, 以 1mol 2, 3- 二氢哒嗪化合物为基准所述有机碱的量为 0. 5mol 或更多, 以 1mol 氧卤化磷为基准所述有机碱的量为 1mol 或更少。

1. 一种制备由通式 (2) 表示的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物的方法：



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是相同的或不同的,且各自代表氢原子、卤素原子、可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、可以被一个或多个卤素原子取代的烯基、或可以被一个或多个卤素原子取代的烷氧基, X 表示卤素原子,

所述方法包括在有机碱的存在下使通式 (1) 表示的 2,3-二氢哒嗪化合物与氧卤化磷反应：



通式 (1) 中, R^1 、 R^2 和 R^3 具有与上述定义的不同含义,

其中,以 1mol 2,3-二氢哒嗪化合物为基准所述有机碱的量为 0.5mol 以上,以 1mol 氧卤化磷为基准所述有机碱的量为 1mol 以下。

2. 权利要求 1 的制备咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物的方法,其中反应温度为 60 至 180℃。
3. 权利要求 1 的制备咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物的方法,其中反应温度为 80 至 130℃。
4. 权利要求 2 的制备咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物的方法,其中在低于 60℃ 的温度下将所述 2,3-二氢哒嗪化合物与所述氧卤化磷和有机碱混合,然后在 60 至 180℃ 下进行反应。
5. 权利要求 3 的制备咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物的方法,其中在低于 60℃ 的温度下将所述 2,3-二氢哒嗪化合物与所述氧卤化磷和有机碱混合,然后在 80 至 130℃ 下进行反应。

制备咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物的方法。

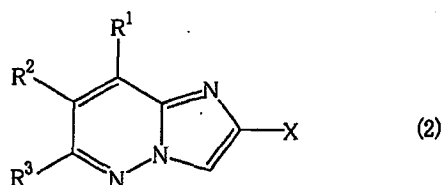
[0002] 背景技术

[0003] 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物可被用作药物和杀虫剂的中间体。例如, 2, 6- 二氯咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪是一种作为磺酰脲类除草剂的中间体的重要化合物 (例如美国专利 5017212 和美国专利 4994571)。作为用于制备 2, 6- 二氯咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪的方法, 已知一种包括使氧氯化磷与 3- 亚氨基 -6- 氯 -2, 3- 二氢哒嗪 -2- 乙酸反应的方法 (例如日本专利 2863857)。

[0004] 发明内容

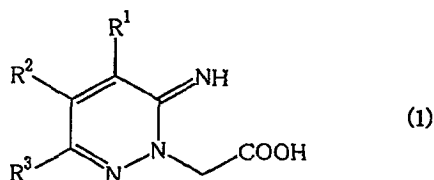
[0005] 本发明提供了一种制备由通式 (2) 表示的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪化合物的方法:

[0006]



[0007] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自代表氢原子、卤素原子、可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、可以被一个或多个卤素原子取代的烯基或可以被一个或多个卤素原子取代的烷氧基, X 表示卤素原子, 所述方法包括在有机碱的存在下使由通式 (1) 表示的 2, 3- 二氢哒嗪化合物与氧卤化磷反应:

[0008]



[0009] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 具有的含义与上文所定义的相同,

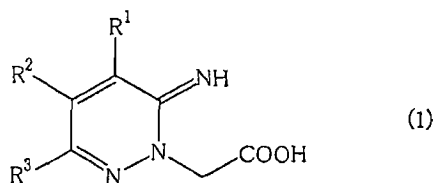
[0010] 相对于 1mol 由通式 (1) 表示的 2, 3- 二氢哒嗪化合物所述有机碱的量为 0. 5mol 或更多, 相对于 1mol 氧卤化磷所述有机碱的量为 1mol 或更少。

具体实施方式

[0011] 进行本发明的最佳模式

[0012] 在由通式 (1) 表示的 2, 3- 二氢哒嗪化合物的通式中:

[0013]



[0014] (在下文中简称为 2,3-二氢吡嗪化合物 (1)), R^1 、 R^2 和 R^3 是相同的或不同的,且各自代表氢原子、卤素原子、可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、可以被一个或多个卤素原子取代的烯基或可以被一个或多个卤素原子取代的烷氧基。

[0015] 所述卤素原子的实例包括氟原子、氯原子和溴原子。

[0016] 所述可以被一个或多个卤素原子取代的烷基的实例包括 C1-C6 线型、支链或环状的未取代烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、环戊基和环己基;以及那些上文所述的未取代烷基其中的至少一个氢原子被上文所述卤素原子所取代的基团,如氟甲基、氯甲基、溴甲基、三氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1,1,1-三氟乙基、1-氯丙基、1-溴丙基和 1,1,1-三氟丙基。

[0017] 所述可以被一个或多个卤素原子取代的烯基的实例包括 C2-C6 线型、支链或环状未取代烯基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丙二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、1-己烯基和 1-环己烯基;和那些上文所述的未取代烯基其中的至少一个氢原子被上文所述的卤素原子所取代的基团,如 2-氯-1-丙烯基、2,2-二氯乙烯基、2-氯-2-氟乙烯基和 3-溴-1-甲基-1-丙烯基。

[0018] 所述可以被一个或多个卤素原子取代的烷氧基的实例包括 C1-C6 线型或支链或环状未取代烷氧基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、环丙氧基、环戊氧基和环己氧基;和那些上文所述的未取代烷氧基其中的至少一个氢原子被上文所述的卤素原子所取代的基团,如氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、三氟甲氧基、1-氯乙氧基、1-溴乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、1-氯丙氧基、1-溴丙氧基和 1,1,1-三氟丙氧基。

[0019] 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 的实例包括 3-亚氨基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-6-甲基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-6-甲氧基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-6-乙氧基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-6-三氟甲基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸、3-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸和 3-亚氨基-4,6-二甲基-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸。

[0020] 可以使用市售的或者按照日本专利 2863857 所述或类似方法制备的 2,3-二氢吡嗪化合物 (1)。

[0021] 氧卤化磷的实例包括氧氯化磷和氧溴化磷。可以使用市售的氧卤化磷。以 1mol 所述 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 为基准,所要使用的氧卤化磷的量可以为 1mol 或更多。不存在具体的上限,且以 1mol 所述 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 为基准时,优选地为 1-10mol,更优选地为 1.5-6mol。

[0022] 所述有机碱的实例包括叔胺,如三甲基胺、三乙基胺、二异丙基乙基胺和 N,N-二甲基苯胺;以及含氮杂环化合物,如 2-甲基-5-乙基吡啶和吡啶。所述有机胺可以是游离形式或氢卤酸盐形式,如氢氯酸和氢溴酸。通常使用市售的有机碱。当使用所述有机碱的氢卤酸盐时,可以使用市售的以及用所述有机碱和卤化氢制备的氢卤酸盐。当使用所述有机碱的氢卤酸盐时,优选所述氢卤酸的卤原子与所述氧卤化磷的卤原子相同。

[0023] 以 1mol 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 为基准所述有机碱的量为 0.5mol 或更多,以 1mol 氧卤化磷为基准所述有机碱的量为 1mol 或更少。

[0024] 可以在缺少溶剂和存在惰性溶剂的情况下,进行 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 和氧卤

化磷的反应。所述惰性溶剂的实例包括芳香烃溶剂如甲苯、二甲苯和均三甲苯；脂肪烃溶剂如癸烷；卤化芳香烃溶剂如一氯苯；以及卤化脂肪烃溶剂如四氯乙烷。所用的溶剂的量没有特别限制。

[0025] 反应温度通常为 60 至 180℃，且优选地为 80 至 130℃。

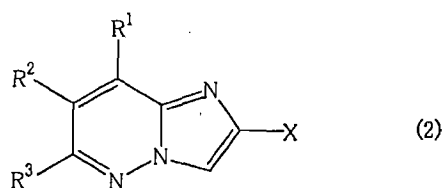
[0026] 通常通过混合 2,3-二氢吡嗪化合物 (1)、氧卤化磷和有机碱，然后调整到预定温度来进行 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 和氧卤化磷的反应。混合顺序没有特别限制，优选一种包括混合 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 和氧卤化磷、然后混合所得的混合物和有机碱的方法以及一种包括混合 2,3-二氢吡嗪化合物 (1) 和有机碱、然后混合所得的混合物和氧卤化磷的方法。从抑制副反应的角度，优选在低于 60℃ 时将 2,3-二氢吡嗪化合物 (1)、氧卤化磷和有机碱混合，且更优选在 0 至 40℃ 下进行所述混合。

[0027] 本发明可以在加压的条件下进行，且通常在正常的加压条件下进行。

[0028] 取决于条件如所要使用的溶剂和反应温度而延迟反应时间，通常为 1 至 24 小时。可以通过常规的分析手段如气相色谱、高效液相色谱、薄层色谱、NMR 和 IR 来确认所述反应的进展。

[0029] 在反应完成之后，例如，可通过混合所述反应混合物和水或碱性水溶液，然后如果需要的话，通过加入水不溶性有机溶剂进行萃取，从而获得含有由所述通式 (2) 表示的咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物的有机层：

[0030]



[0031] (在下文中简称为咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物 (2))。

[0032] 可以通过浓缩所获得的有机层来分离所述咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物 (2)。所分离出的咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物 (2) 可通过，例如，如重结晶和柱色谱的方法来进一步纯化。所述水不溶性有机溶剂的实例包括芳香烃溶剂如甲苯、二甲苯和均三甲苯；脂肪烃溶剂如癸烷；卤化芳香烃溶剂如一氯苯；卤化脂肪烃溶剂如四氯乙烷；酯溶剂如乙酸乙酯；醚溶剂如二乙醚和甲基叔丁基醚；以及酮溶剂如甲乙酮和甲基异丁基酮。所使用的溶剂的量没有特别限制。

[0033] 从而，所获得咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物 (2) 的实例包括 2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、2,6-二氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、6-甲基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、6-甲氧基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、6-乙氧基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、6-三氟甲基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪、4-甲基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪和 4,6-二甲基-2-氯咪唑并 [1,2-b] 吡嗪。

[0034] 实施例

[0035] 通过下文中所详述的实施例，将对本发明加以进一步地说明，但是本发明不限于这些实施例。所述分析是使用高效液相色谱内标法来进行的。

[0036] 实施例 1

[0037] 将 41.5g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢吡嗪-2-乙酸 (含量: 96.5 重量%) 与 260g 混合的二甲苯混合。在 20 至 25℃ 的内部温度下向所获得的混合物中加入 98.1g 氧卤化磷，

持续 1 小时。在 10 至 40℃ 的内部温度下向所获得的混合物中加入 32.4g 三乙基胺,持续 2 小时,然后加热至 120℃ 的内部温度持续 3 小时。在相同的温度下反应 12 小时后,将所述混合物冷却至 80℃ 的内部温度。将所获得的反应混合物滴加到 184.8g 调整至 85℃ 的内部温度的水中,持续 1 小时。向该混合物中加入 120g 混合的二甲苯并且加入 48 重量%的氢氧化钠水溶液,以将水层的 pH 调整至 4.5。通过分离方法来获得有机层,并且用 83g 的 1 重量%的氢氧化钠水溶液来冲洗所述有机层,然后用 83g 的水来冲洗。冲洗之后浓缩所述有机层以获得 39.6g 的 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪 (含量:97.0 重量%)。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 96%。

[0038] 实施例 2

[0039] 将 1.88g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢哒嗪-2-乙酸 (含量:99.5 重量%) 与 3.64g 2-甲基-5-乙基吡啶混合。在 20 至 40℃ 的内部温度下向所获得的混合物中滴加 9.22g 氧氯化磷,持续 3 分钟,然后加热至 120℃ 的内部温度持续 20 分钟。在相同的温度下反应 6 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 95%。

[0040] 实施例 3

[0041] 按照与实施例 2 所述相同的方式,获得含有 2,6-二氯咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物,除了使用 4.70g 的盐酸二甲基苯胺代替了 3.64g 的 2-甲基-5-乙基吡啶外。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 90%。

[0042] 实施例 4

[0043] 将 1.88g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢哒嗪-2-乙酸 (含量:99.5 重量%) 与 7.52g 一氯苯和 0.79g 吡啶混合。在 20 至 40℃ 的内部温度下向所获得的混合物中滴加 3.84g 氧氯化磷,持续 3 分钟,然后加热至 120℃ 的内部温度持续 20 分钟。在相同的温度下反应 6 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 99%。

[0044] 实施例 5

[0045] 在 10 至 30℃ 的内部温度下,向通过混合 10.0g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢哒嗪-2-乙酸 (含量:98 重量%) 和 62.7g 二甲苯制得的混合物中滴加 24.0g 氧氯化磷,然后在 10 至 50℃ 的内部温度下滴加 15.8g 三乙基胺。将所获得的混合物加热至 120℃。在相同的温度下反应 21 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 61%。

[0046] 实施例 6

[0047] 在 10 至 30℃ 的内部温度下,向通过混合 10.0g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢哒嗪-2-乙酸 (含量:98 重量%) 和 62.7g 二甲苯获得的混合物中滴加 12.0g 氧氯化磷,然后在 10 至 50℃ 的内部温度下滴加 2.64g 三乙基胺。将所获得的混合物加热至 120℃。在相同的温度下反应 24 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 62%。

[0048] 实施例 7

[0049] 在 10 至 30℃ 的内部温度下,向通过混合 10.0g 3-亚氨基-6-氯-2,3-二氢哒嗪-2-乙酸 (含量:98 重量%) 和 62.7g 二甲苯制得的混合物中滴加 24.0g 氧氯化磷,然后

在 10 至 50℃ 的内部温度下滴加 10.13g 二异丙基乙基胺。将所获得的混合物加热至 120℃。在相同的温度下反应 15 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 73%。

[0050] 对比例 1

[0051] 在 20 至 40℃ 的内部温度下,向 1.88g 3-亚氨基 -6-氯 -2,3-二氢哒嗪 -2-乙酸 (含量:99.5 重量%) 中滴加 9.22g 氧氯化磷,持续 3 分钟。将所获得的混合物加热至 120℃ 的内部温度持续 30 分钟。在相同的温度下反应 6 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 22%。

[0052] 对比例 2

[0053] 将 1.88g 3-亚氨基 -6-氯 -2,3-二氢哒嗪 -2-乙酸 (含量:99.5 重量%) 与 7.29g 2-甲基 -5-乙基吡啶混合。在保持 40℃ 或更低的内部温度的同时,向所获得的混合物中滴加 4.61g 氧氯化磷,然后加热至 120℃ 的内部温度。在相同的温度下反应 6 小时后,冷却所述混合物以获得含有 2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的反应混合物。2,6-二氯 [1,2-b] 哒嗪的收率为 0.4%。

[0054] 工业实用性

[0055] 根据本发明,可有效地制备咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物,它可被用作药物和杀虫剂的中间体。