



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106928041 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(21)申请号 201710119227.1

(22)申请日 2017.03.02

(71)申请人 芮城县斯普伦迪生物工程有限公司

地址 044600 山西省运城市芮城县永乐镇
蔡村

(72)发明人 孙伟 孙岩 孙小丽

(51) Int. Cl.

C07C 45/65(2006.01)

C07C 49/567(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法

(57)摘要

一种2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其目的是反应条件温和、工艺简便、可连续化操作;本发明在强碱和溶剂A存在条件下,以2-氯苄腈与1-氯环丙基甲酸酯为原料,在50~150℃反应,保温1~8小时反应得到中间体盐,降温至0~40℃,加入溶剂B,中间体盐用酸酸化至PH1~6,搅拌0.5~2小时,将有机相分出,得到 α β -酮腈化合物的溶液;在制得的 α β -酮腈化合物溶液加入无机酸,其中 α β -酮腈化合物与H⁺摩尔比是1:5~15,反应18~24小时,有机相经水洗、蒸馏去除溶剂后,制得杀菌剂丙硫菌唑中间体2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮;所述溶剂A为甲醇或乙醇、异丙醇等;溶剂B是水或甲醇、乙醇、异丙醇等,酸化中间体盐是盐酸或硫酸、乙酸等。

1. 一种2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是:

(1) 在强碱和溶剂A存在条件下,以2-氯苄腈与1-氯环丙基甲酸酯为原料,在50~150℃反应,保温1~8小时,反应得到中间体盐,降温至0~40℃,加入溶剂B,中间体盐用酸酸化至PH1~6,搅拌0.5~2小时,将有机相分出,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物的溶液;所述溶剂A为甲醇或乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、环己烷、甲基环己烷中的一种或几种混合物;酸化时所用的溶剂B是水或甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、环己烷、甲基环己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚中的一种或几种混合物,酸化中间体盐采用盐酸或硫酸、乙酸中一种或几种混合物;

(2) 在70~150℃,在制得的 $\alpha\beta$ -酮腈化合物溶液加入无机酸,其中 $\alpha\beta$ -酮腈化合物与H⁺摩尔比是1:5~15,反应18~24小时,有机相经水洗、蒸馏去除溶剂后,制得杀菌剂丙硫菌唑中间体2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮。

2. 如权利要求1所述的2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是步骤(1)中所述的得到中间体盐反应原料2-氯苄腈、1-氯环丙基甲酸酯与碱的摩尔比为1:0.8~1.25:0.8~1.5,所用强碱为金属钠或金属钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氨基钠、氢化钠、乙醇钾、甲醇钾、叔丁醇钠中的一种或几种混合物;所述溶剂A优选甲醇或乙醇、异丙醇、甲苯、二甲苯;反应温度优选60~120℃,反应时间优选2~4小时;步骤(2)中所述的无机酸为盐酸或硫酸中的一种或两种的混合物。

3. 如权利要求2所述的2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是步骤(1)中所述的得到中间体盐反应原料2-氯苄腈、1-氯环丙基甲酸酯与碱的摩尔比优选1:0.8~1.1:1~1.3;所用强碱优选甲醇钠或乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氨基钠、氢化钠。

4. 如权利要求1或2所述的2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是步骤(1)中所述的酸化时所用的溶剂B优选水或甲醇、乙醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷;酸化后PH值优选控制在3~6;酸化中间体盐优选5~10%盐酸或5~10%稀硫酸、10%乙酸;酸化温度为0~40℃,酸化时间为0.5~2小时。

5. 如权利要求1或2所述的2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是步骤(2)中的无机酸优选盐酸和硫酸的混合物,混合物配方为30~35%盐酸、50%~70%硫酸。

6. 如权利要求1或2所述的2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,其特征是步骤(2)中的反应温度优选80~120℃; $\alpha\beta$ -酮腈化合物与H⁺摩尔比优选1:7~10。

一种2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学化工领域,涉及通过1-氯环丙基甲酸酯合成2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法。

技术背景

[0002] 2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮是杀菌剂丙硫菌唑(prothioconazole)的重要中间体。早起报道的类似化合物制备方法中以烯酮类化合物制备得到环丙基酮类化合物,再经过 α 位取代得到相应的化合物,这在J. Am. Chem. Soc., 87, P1353(1965)中提到,该方法副产较多,收率低。类似化合物制备也可以通过酰氯化合物与有机锌化合物在钪的催化下合成得到,这在文献J. Org. Chem. 49, (1984) 2288,及Tetrahedron Letter 1983, 5181~5184中提及,这个方法中要用到大量的钪催化剂,同时有机锌化合物要通过格式试剂的方法制备,用醚类作为反应溶剂,在工业化生产上难度很大。在US5146001, US5216006中提到用2-氯苄基氯、锌粉、1-氯环丙基甲酰氯为原料,加入二合三苯基膦氯化钪作为催化剂制备2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮,比前面所述的方法相比,避免了格式试剂,但二合三苯基膦氯化钪价格昂贵。

发明内容

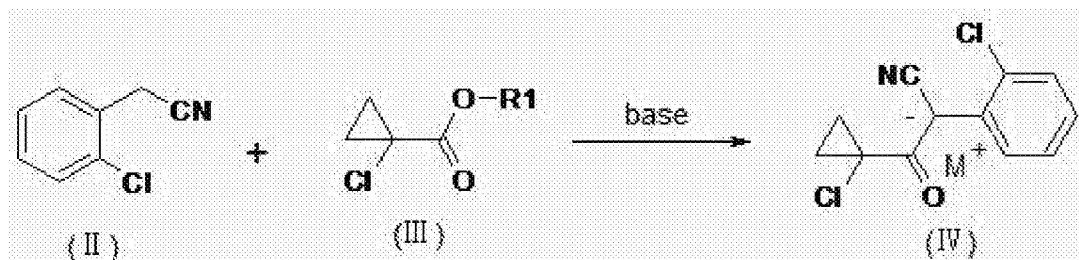
[0003] 本发明的目的在于克服上述已有技术的不足,提供一种用1-氯环丙基甲酸酯合成2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮的制备方法,该方法反应条件温和、工艺简便、可连续化操作。

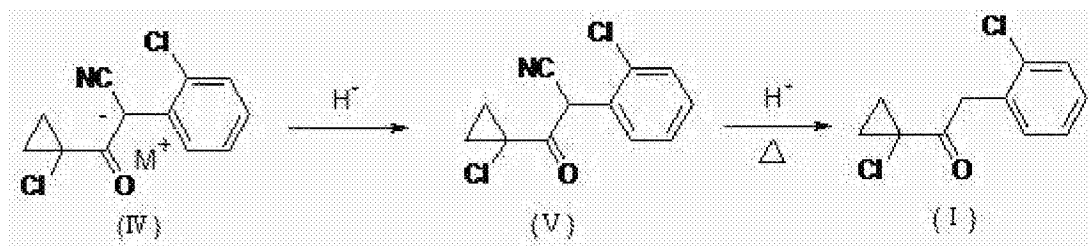
[0004] 本发明采用的技术方案是:

(1) 在强碱和溶剂A存在条件下,以2-氯苄腈(II)与1-氯环丙基甲酸酯(III)为原料,在50~150℃反应,保温1~8小时,反应得到中间体盐(IV),降温至0~40℃,加入溶剂B,中间体盐(IV)用酸酸化至PH1~6,搅拌0.5~2小时,将有机相分出,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物(V)的溶液;

(2) 在70~150℃,在制得的 $\alpha\beta$ -酮腈化合物(V)溶液中加入无机酸,其中 $\alpha\beta$ -酮腈化合物与H⁺摩尔比是1:5~15,反应18~24小时,有机相经水洗、蒸馏去除溶剂后,制得杀菌剂丙硫菌唑中间体2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮(I)。

[0005] 上述技术方案所涉及反应如下:





式中,R1为甲基或乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基中的任意一种,优选为甲基或乙基;M为钠或钾。

[0006] 步骤(1)中所述的得到中间体盐(IV)反应原料2-氯苄腈(II)、1-氯环丙基甲酸酯(III)与碱的摩尔比为1:0.8~1.25:0.8~1.5,优选1:0.8~1.1:1~1.3;所用强碱为金属钠或金属钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氨基钠、氢化钠、乙醇钾、甲醇钾、叔丁醇钠中的一种或几种混合物,优选为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氨基钠、氢化钠;反应所述的溶剂A为甲醇或乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、环己烷、甲基环己烷中的一种或几种混合物,优选甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二甲苯;反应温度为50~150℃,优选60~120℃;反应时间为1~8小时,优选2~4小时。

[0007] 所述的中间体盐(IV)的酸化温度为0~40℃;所酸化时所用的溶剂B通常是水或甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、环己烷、甲基环己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚中的一种或几种混合物,优选水、甲醇、乙醇、苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷;酸化后PH值控制在1~6,优选3~6;酸化中间体盐(IV)通常用盐酸或硫酸、乙酸中一种或几种混合物,优选5~10%盐酸,5~10%稀硫酸,10%乙酸,酸化时间为0.5~2小时。

[0008] 步骤(2)中的反应温度为70~150℃,优选80~120℃;反应时间为18~24小时;无机酸为盐酸或硫酸中一种或两种混合物,优选30~35%盐酸,50%~70%硫酸; $\alpha\beta$ -酮腈化合物(V)与H⁺摩尔比是1:5~15,优选7~10。

[0009] 本发明提供了一个制备丙硫菌唑中间体2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮(I)的新方法,经过试验表明,该方法反应条件温和,工艺简便高效,这两步反应可连续化操作,也可通过“一锅法”即可以在同一个反应釜中实现,经济可行,适合规模化生产。

具体实施方式

[0010] 下面结合具体实施例对本发明进行更详细说明,但本发明保护范围并不仅限于此:

实施例1

0.5mol乙醇钠投入100毫升无水乙醇中,搅拌情况下,加热至80℃,滴入2-氯苄腈(0.45mol)与1-氯环丙基甲酸乙酯(0.45mol)的混合液,1小时滴完,然后保温3小时,降温至0~5℃,加入300ml水和200毫升甲苯,再加入5%盐酸调节PH至5~6,在5~10℃,搅拌30分钟,分出水层,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物的甲苯液,加入60%硫酸400ml,升温至回流,搅拌20小时,降温将水层分出,甲苯层分别用是100ml水、5%碳酸钠水溶液、100ml水洗涤后,蒸除甲苯,得到油状2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮92.6克,气谱分析含量91.2%。

[0011] 实施例2

0.5mol氨基钠投入100毫升甲苯中,搅拌情况下,加热回流,滴入2-氯苄腈(0.5mol)与

1-氯环丙基甲酸甲酯(0.45mol)的混合液,1小时滴完,然后回流3小时,冷却到0~5℃,加入300ml水,用5%硫酸调节PH至5~6,在5~10℃,搅拌30分钟,分出水层,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物的甲苯液,加入70%硫酸350ml,升温至回流,搅拌18小时,降温将水层分出,甲苯层分别用是100ml水,5%碳酸钠水溶液,100ml水洗涤后,减压蒸除甲苯,得到油状2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮97.2克,气谱分析含量89.1%。

[0012] 实施例3

0.5mol氨基钠溶于二甲苯中,搅拌情况下,加热至100~105℃,滴入2-氯苄腈(0.5mol)与1-氯环丙基甲酸异丙酯(0.5mol)的混合液,1小时滴完,然后在100~105℃保温4小时,随后冷却到0~5度,加入300ml水,用5%硫酸调节PH至5~6,在5~10℃,搅拌30分钟,分出水层,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物的二甲苯液,加入70%硫酸350ml,升温至回流,搅拌18小时,降温将水层分出,二甲苯层分别用是100ml水,5%碳酸钠水溶液,100ml水洗涤后,减压蒸除二甲苯,得到油状2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮95.2克,气谱分析含量92.4%。

[0013] 实施例4

0.5mol甲醇钠溶于甲苯中,搅拌情况下,加热回流,滴入2-氯苄腈(0.45mol)与1-氯环丙基甲酸甲酯(0.40mol)的混合液,1小时滴完,然后回流3小时,冷却到0~5度,加入300ml水,用5%盐酸调节PH至5~6,在5~10℃,搅拌30分钟,分出水层,得到 $\alpha\beta$ -酮腈化合物的二甲苯液,加入35%盐酸350ml,升温至回流,搅拌18小时,降温将水层分出,二甲苯层分别用是100ml水,5%氢氧化钠水溶液,100ml水洗涤后,减压蒸除二甲苯,得到油状2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮83.5克,气谱分析含量88.2%。

综上所述,反应中采用不同的碱、溶剂,酸,操作方法相同,制得目标产物2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮。

[0014] 其中2-氯苄基-(1-氯环丙基)酮(I)结构检测数据是:

$^1\text{H NMR}$ (TMS, 400 MHz) δ : 1.27-1.43 (2H, m, cyclopropyl H), 1.63-1.74 (2H, m, cyclopropyl H), 3.70 (2H, s, CH₂), 6.7-7.4 (4H, m, phenyl H)。