[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[6]
C07D213/61

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93101763.7

[45]授权公告日 1999 年 4 月 14 日

[11]授权公告号 CN 1042934C

[22]申请日 93.2.19 [24]颁证日 99.1.9

[21]申请号 93101763.7

[30]优先权

[32]92.2.19 [33]DE [31]P4204919.9

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 H·-J·迪尔

[56]参考文献

EP302389A2 1989. 2. 8 C07D213/36

EP425030A2 1991. 5. 2 C07D213/61

审查员 43 21

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

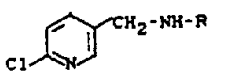
代理人 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

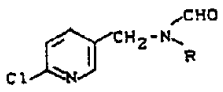
[54]发明名称 制备 2-氯-5-烷氨基甲基吡啶的方法

[57]摘要

本发明涉及制备 R 为烷基的式(Ⅰ)化合物的方法，其中包括在 20—200 ℃下，适当时在稀释剂存在下，使 2-氯-5-氨甲基吡啶与甲酸反应；就地 地在 0—100℃下，适当时在酸接受体和适当时在稀释剂存在下使形成的 2-氯-5-甲酰氨基甲基吡啶与烷化剂反应；最后在 20℃至回流下，适当时 在蒸掉挥发性组分后，使形成的 R 定义如上的式(Ⅴ)化合物与碱金属氢氧化 物水溶液反应。式(Ⅰ)化合物是例如制备杀虫活性物质的中间体。



(Ⅰ)

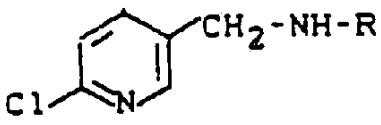


(Ⅴ)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

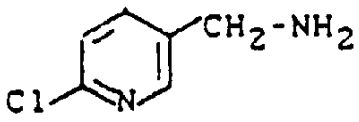
1. 制备式(I)的 2-氯-5-烷氨基甲基- 吡啶的方法,



(I)

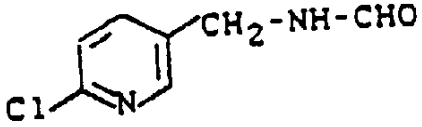
式中 R 代表甲基,

该方法的特征在于, 在 20 ℃-200 ℃之间, 适当时在稀释剂存在下, 使式(II) 的 2-氯-5-氨甲基-吡啶与甲酸反应,



(II)

然后不分离中间体就地在 0 ℃-100 ℃之间, 适当时在酸接受体存在下, 适当时在催化剂存在下, 以及适当时在稀释剂存在下, 使在该方法中形成的式(III)的 2-氯-5-甲酰氨基甲基-吡啶与式(IV)的烷化剂反应,



(III)

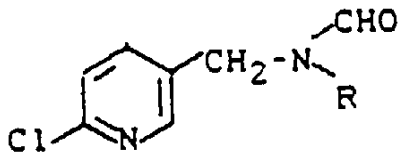
R-X

(IV)

式中 X 代表卤素或基团-O-SO_2-O-R,

R 具有上述意义,

最后，在 20 ℃至回流温度下，适当时在蒸掉挥发性组分之后，使如此形成的式(V)的 2-氯-5-(N-烷基-N-甲酰基-氨基甲基)-吡啶与碱金属氢氧化物水溶液反应,



(V)

式中 R 具有上述意义。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，每摩尔式(II)的 2-氯-5- 氨甲基-吡啶使用 1-2 摩尔甲酸。

3. 根据权利要求 1 方法，其特征在于，式(V)化合物的形成反应在相转移催化剂存在下进行。

4. 根据权利要求1或2的方法，其特征在于，在形成式(V)化合物时，相对于1摩尔最初使用的式(II)的2-氯-5-氨甲基吡啶而言，使用 1-2 摩尔的式(IV)烷化剂。

5. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，在本方法的第三步即式(V)化合物与碱金属氢氧化物溶液的反应中，相对于 1 摩尔最初使用的式(II)的 2-氯-5-氨甲基吡啶而言，使用 1-5 摩尔的碱金属氢氧化物。

6. 根据权利要求5的方法，其特征在于，使用 10-50%浓度的碱金属氢氧化物的水溶液。

说　　明　　书

制备2-氯-5- 烷氨基甲基吡啶的方法

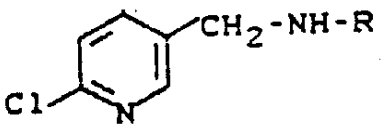
本发明涉及新的制备2-氯-5- 烷氨基甲基- 吡啶类化合物的方法。

已知当使2-氯- 吡啶-5- 甲醛先与烷基胺反应，然后在第二步中将所得烷亚氨基化合物用氢化剂如硼烷钠(Sodium boranate) 处理时，便得到了2-氯-5- 烷氨基甲基- 吡啶酮(参见EP-A-302389)。

此外已知通过2-氯-5- 氯甲基吡啶与甲胺反应可以获得2-氯-5- 甲氨基甲基吡啶(参见EP-A-366,085, EP-A-376279, GB-A-2,228,003, EP-A- 425030) 。

然而，两种已知的合成方法中可达到的产品收率和质量不总是令人满意的。

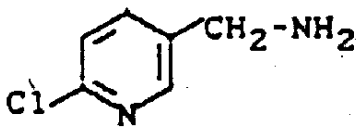
现已发现，用下述方法可以非常好的收率和高纯度得到通式(I) 的2-氯-5- 烷氨基甲基- 吡啶，



(I)

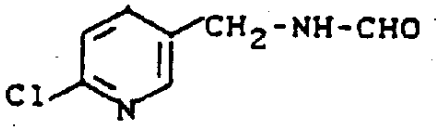
式中R 代表烷基，

所述方法包括，在20℃-200℃之间，适当时在稀释剂存在下，使式(II)的2-氯-5- 氨甲基吡啶与甲酸反应，



(II)

然后不分离中间体(就地)在0℃-100℃之间，适当时在酸接受体存在下，适当时在催化剂存在下，以及适当的在稀释剂存在下，使在该方法中形成的式(Ⅲ)的2-氯-5-甲酰氨基甲基-吡啶与式(Ⅳ)的烷化剂反应，



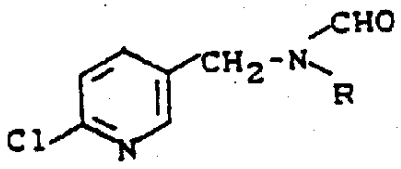
(III)

R-X (IV)

式中X代表卤素或基团-O-SO_2-O-R，

R具有上述意义，

最后，在20℃至回流温度下，适当时在蒸掉挥发性组分之后，使如此形成的式(Ⅴ)的2-氯-5-(N-烷基-N-甲酰基-氨基甲基)-吡啶与碱金属氢氧化物水溶液反应，

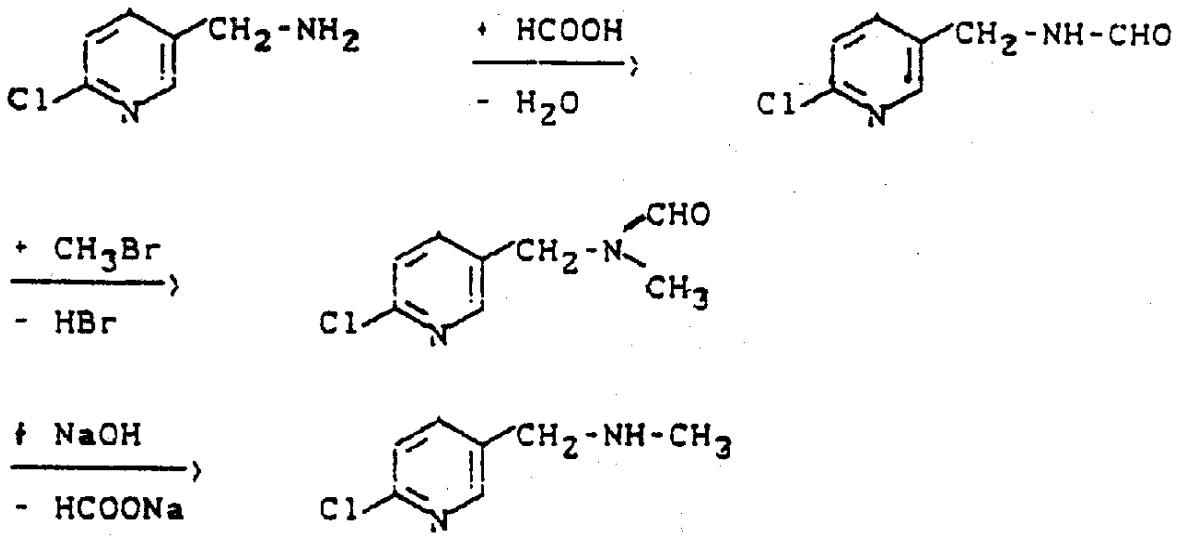


(V)

式中R 具有上述意义。

令人惊奇的是，本发明的方法虽然涉及三步反应，不分离中间体，因而不纯化中间体，但是以非常好的收率和高纯度得到了式(I) 的2-氯-5- 烷氨基甲基- 吡啶。

本发明方法的反应过程可用例如下列反应式概括:



本发明的方法优选涉及下列式(I) 化合物的制备，即式(I) 中

R 代表具有1-6 个碳原子的直链或支链烷基。

按照本发明的方法制备的式(I) 化合物特别是其中R 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或仲丁基的那些化合物。

被用作起始化合物的式(II) 的2-氯-5- 氨甲基- 吡啶是已知的(参见EP-A-391205)。

在第一步反应中所形成的式(III) 的2-氯-5- 甲酰氨基甲基吡啶迄今为止文献中没有报道，是未知的。作为一类新化合物，它们是本专利申请的一个目的。

式(IV) 提供了作为第二步反应的起始物的烷化剂的一般定义。在

式(IV) 中,

X 优选为氯、溴或碘, 或基团-OSO_2-OR ,

R 优选为具有1-6 个碳原子的直链或支链烷基。

在式(IV) 中, X特别是代表溴或碘, 或基团-O-SO_2-O-R, R特别是代表甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或仲丁基。

式(IV) 起始物是已知的用于合成的有机化学品。

在第二步反应中形成的式(V) 的2-氯-5-(N-烷基-N- 甲酰基- 氨甲基)-吡啶迄今为止文献中没有报道, 是未知化合物。作为新的化合物, 它们是本专利申请的一个目的。

在式(V) 中, R 优选代表具有1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 特别是代表甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或仲丁基。

本发明方法的第一步反应优选在稀释剂存在下进行。用于此目的的合适的稀释剂实际上是所有的有机溶剂。这些溶剂优选包括脂肪族的和芳族的、任意卤代的烃类如己烷、庚烷、辛烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯, 以及醚类如甲基叔丁基醚和甲基叔戊基醚。作为稀释剂, 特别优选甲苯。

在本发明方法的第一阶段即式(III) 的2-氯-5- 甲酰氨基甲基吡啶形成阶段的反应温度可在相当宽范围内变化。该过程通常在20℃-200℃、优选50℃-150℃的温度范围内进行。

本发明方法一般在大气压力下进行。但是, 也可以在0.1 巴和10巴之间的加压或减压下进行。

对于进行本发明方法的第一阶段, 每摩尔式(II) 的2-氯-5- 氨甲基吡啶使用1-2 摩尔、优选1.1-1.5 摩尔的甲酸。

通常在室温下将2-氯-5- 氨甲基吡啶、甲酸和稀释剂混合, 然后将混合物加热至沸, 直到反应完全。优选是同时用脱水器除去形成的水。当反应液冷却至室温时, 将其直接用于本发明方法的第二步。

本发明方法的第二阶段即式(Ⅴ) 的2-氯-5-(N-烷基-N- 甲酰基氨基甲基- 吡啶的形成优选在酸接受体存在下进行。

可用于此目的的酸接受体是所有的常规用于该类型反应的酸结合剂。下述物质是比较合适的: 碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙; 碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属碳酸盐和碱土金属碳酸氢盐如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾及碳酸钙; 碱金属乙酸盐如乙酸钠和乙酸钾; 碱金属醇盐如甲醇钠、乙醇钠、丙醇钠、异丙醇钠、丁醇钠、异丁醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾、丙醇钾、异丙醇钾、丁醇钾、异丁醇钾和叔丁醇钾; 还有碱性含氮化合物如三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二异丁胺、二环己胺、乙基二异丙胺、乙基二环己胺、N,N-二甲基苄胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基-2- 甲基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0] 壬-5- 烯(DBN) 、1,8-二氮杂双环[5.4.0] 十一 -7-烯(DBU) 和1,4-二氮杂双环[2.2.2] 辛烷(DABCO) 。

作为酸接受体, 特别优选碱金属氢氧化物, 特别是氢氧化钠和氢氧化钾, 优选20%-50% 的水溶液。

适当时, 本发明方法的第二阶段(式(Ⅴ) 化合物的形成) 在催化剂存在下进行。用于此目的的合适的催化剂具体地讲是所谓的相转移催化剂, 例如, 氯化三乙基苄基铵(TEBA) 、氯化三甲基苄基铵、氯化三甲基十六烷基铵、氯化三辛基甲基铵、溴化四丁铵和硫酸氢四甲铵。本发明方法的第二阶段的反应温度可在相当宽的范围内变化。通常, 该过程在 0℃-100℃、优选10℃-80 ℃的温度范围内进行。

对于进行本发明方法的第二阶段, 相对于1 摩尔最初使用的式(Ⅱ) 的2-氯-5- 氨甲基- 吡啶而言, 通常使用1-2 摩尔、优选1.1-1.5 摩尔的式(Ⅳ) 的烷化剂。

用催化剂和式(Ⅳ)的烷化剂处理由第一步得到的反应液，适当时加入另外的稀释剂；然后慢慢地计量加入酸接受体，搅拌反应混合物直到反应完全；随后浓缩混合物。留下的残留物直接用于进行最后一步反应。

本发明方法的第三阶段即制备式(Ⅰ) 的2-氯-5- 烷氨基甲基- 吡啶用碱金属氢氧化物水溶液进行。优选使用10%-50% 的碱金属氢氧化物，特别是氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液。

本发明方法第三阶段的反应温度可在相当宽的范围内变化。通常，该过程在20℃至回流温度、优选50℃至回流温度下进行。

对于进行本发明方法的第三阶段，相对于1 摩尔最初使用的式(Ⅱ)的2-氯-5- 氨甲基- 吡啶而言，通常使用1-5 摩尔、优选1.5-2.5 摩尔的碱金属氢氧化物。

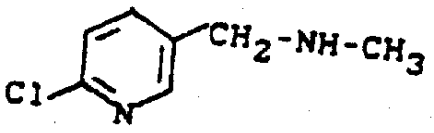
将由第二阶段得到的主要含有式(Ⅴ) 中间体的残留物用碱金属氢氧化物水溶液处理，然后将混合物在所要求的反应温度下搅拌，直至反应完全。

可以按常规方法进行后处理。例如，使混合物冷却，然后用实质上与水不相混溶的有机溶剂如甲苯提取，适当时在干燥后，通过减压蒸馏小心地从提取液中除去溶剂。可以按常规方法进一步纯化留下的主要含有式(Ⅰ) 产物的残留物，或直接将其用于进一步反应。

按本发明的方法制备的式(Ⅰ) 的2-氯-5- 烷氨基甲基吡啶可用作杀虫剂的中间体(参见EP-A 302389 、EP-A-366085 、EP-A-376279)。

制备实施例

实施例 1



将21.5g(0.15mol)2-氯-5- 氨甲基吡啶、8.3g(0.18mol) 甲酸和90ml甲苯的混合物在脱水器中加热煮沸1 小时，然后将混合物冷至室温(大约20℃)，加入0.5g氯化三乙基苄基铵及22.7g(0.18mol)硫酸二甲酯在70ml 甲苯中的溶液、然后慢慢地计量加入30g(0.75mol)氢氧化钠在65ml水中的溶液，再在20℃将反应混合物搅拌30分钟，然后蒸掉甲苯。再向残留物中加入12g(0.3mol) 氢氧化钠在48ml水中的溶液，将混合物回流2 小时。冷却后，用2 ×100ml 甲苯提取混合物，合并有机提取液，用硫酸钠干燥，过滤。先在水泵减压下蒸馏，再在油泵减压下蒸馏，小心地从滤液中除去溶剂。

以油状残留物的形式得到22.5g2- 氯-5- 甲氨基甲基- 吡啶。沸点: 100-103 ℃/3-4巴。

HPLC测得的含量:90%; 由此计算的收率为理论量的92% 。

类似地，可以得到化合物2-氯-5- 乙氨基甲基- 吡啶，沸点89-91℃/0.1-0.3巴。