



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112789266 A

(43) 申请公布日 2021.05.11

(21) 申请号 201980063399.9

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22) 申请日 2019.09.26

代理人 张晓威

(30) 优先权数据

62/737,897 2018.09.27 US

(51) Int.Cl.

C07D 237/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 237/16 (2006.01)

2021.03.26

C07D 237/22 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/053052 2019.09.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/069056 EN 2020.04.02

(71) 申请人 FMC公司

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 S·F·麦肯 T·M·史蒂文森

权利要求书3页 说明书12页

(54) 发明名称

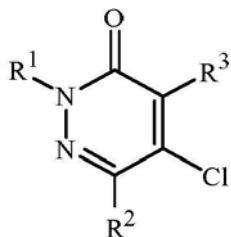
用于制备除草剂哒嗪酮的中间体

(57) 摘要



物,包括其N-氧化物和盐,其中R¹、R²和R³如本公开中所定义。本申请还公开用于制备式I的化合物的方法。式I的化合物还可以用作制备哒嗪酮系除草剂的合成中间体。

1. 式I的化合物及其N-氧化物或盐，



I

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

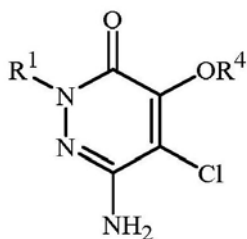
R^2 为Cl或 NH_2 ；

R^3 为Cl或 OR^4 ；并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 SO_2CF_3 或 SO_2 (4-Me-Ph)

条件是所述式I的化合物不是4,5,6-三氯-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮和6-氨基-4,5-二氯-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其为式I-A的化合物



I-A

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基；并且

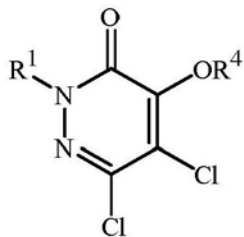
R^4 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中

R^1 为甲基；并且

R^4 为甲基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其为式I-B的化合物



I-B

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

6. 根据权利要求5所述的化合物, 其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基;并且

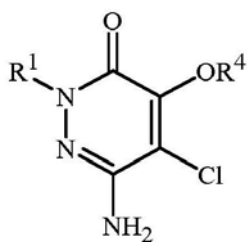
R^4 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中

R^1 为甲基;并且

R^4 为甲基。

8. 用于制备式I-A的化合物的方法,



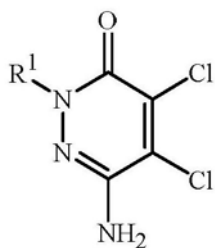
I-A

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基;

所述方法包括使式II的化合物与烷氧基化剂反应



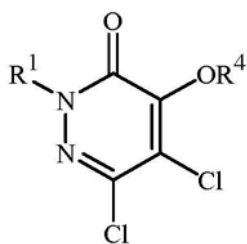
II

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中 R^1 为甲基。

10. 用于制备式I-B的化合物的方法,



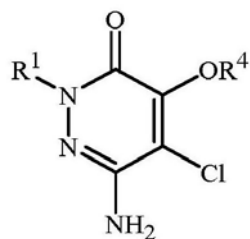
I-B

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基;

所述方法包括在 $CuCl$ 或 $CuCl_2$ 的存在下使式I-A的化合物与亚硝酸烷基酯反应



I-A

其中

R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;并且

R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

11. 根据权利要求10所述的方法, 其中 R^1 为甲基。

12. 根据权利要求10所述的方法, 其中 R^4 为甲基。

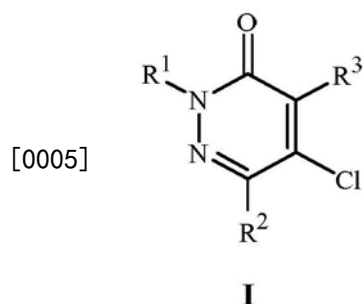
用于制备除草剂哒嗪酮的中间体

[0001] 发明背景

[0002] 本公开提供哒嗪酮和用于制备哒嗪酮的方法。本文中公开的哒嗪酮可以用作合成中间体来制备哒嗪酮系除草剂。WO 2015/168010和WO 2017/074988公开了除草剂哒嗪酮和用于制备除草剂哒嗪酮的合成中间体。存在对于用于制备除草剂哒嗪酮的改善的方法的需求。

[0003] 发明概述

[0004] 一方面，本公开提供式I的化合物及其N-氧化物或盐，



[0006] 其中

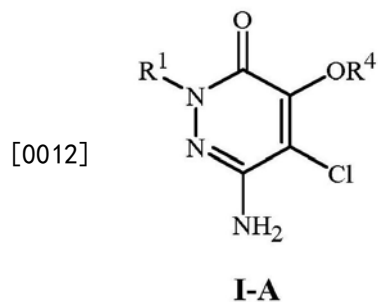
[0007] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

[0008] R^2 为Cl或 NH_2 ；

[0009] R^3 为Cl或 OR^4 ；并且

[0010] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 SO_2CF_3 或 $SO_2(4-Me-Ph)$ 。

[0011] 在另一方面，本公开提供制备式I-A的化合物的方法，



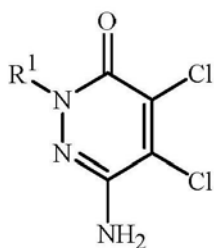
[0013] 其中

[0014] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；并且

[0015] R^4 为 C_1 - C_4 烷基，

[0016] 所述方法包括使式II的化合物与烷氧基化剂反应

[0017]

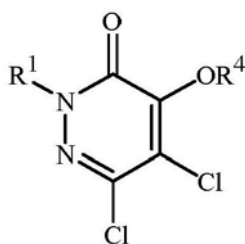
**II**

[0018] 其中

[0019] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

[0020] 在另一方面,本公开提供制备式I-B的化合物的方法,

[0021]

**I-B**

[0022] 其中

[0023] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;并且[0024] R^4 为 C_1 - C_4 烷基,[0025] 所述方法包括在CuCl或CuCl₂的存在下使上述式I-A的化合物与亚硝酸烷基酯反应。

[0026] 发明详述

[0027] 如本文中所使用,术语“包含/包括(“comprises”、“comprising”、“includes”、“including”)”、“具有(“has”、“having”)”、“含有(“contains”、“containing”)”、“特征在于”或其任何其他变型旨在覆盖非排他性的包括,以任何明确指明的限定为条件。例如,包含一系列元素的工艺或方法不必仅限于那些元素,而是可以包括其他未明确列出的元素,或此类组合物、工艺或方法固有的元素。

[0028] 连接短语“由...组成”排除任何未指出的元素、步骤或成分。如果在权利要求中,则该短语排除除了那些明确描述的材料以外的材料,但与其相关的常规杂质除外。当短语“由...组成”出现在权利要求的主体的子句中,而非紧接前序时,其仅限制在该子句中提到的元素;其他元素不作为整体从权利要求中被排除。

[0029] 连接短语“基本上由...组成”用于限定除了字面披露的那些以外还包括材料、步骤、特征、组分、或元素的工艺或方法,前提是这些额外的材料、步骤、特征、组分、或元素不会实质影响请求保护的公开的基本和新颖特征。术语“基本上由...组成”居于“包含”和“由...组成”中间。

[0030] 当申请人已经用开放式术语如“包含/包括”定义了本公开或其一部分时,则应易于理解(除非另外指明),说明书应被解释为还使用术语“基本上由...组成”或“由...组成”描述这样的公开。

[0031] 此外,除非有相反的确说明,“或”是指包含性的“或”,而不是指排他性的“或”。例如,条件A或B满足下列任一项:A是真(或存在)和B是假(或不存在),A是假(或不存在)和B是真(或存在),以及A和B二者都是真(或存在)。

[0032] 同样,在本公开的元素或组分前的不定冠词“a”和“an”关于元素或组分的例子(即,出现)的数目旨在是非限制性的。因此,“a”或“an”应理解为包括一个/一种或至少一个/一种,并且元素或组分的单数词语形式还包括复数,除非该数值明显意指单数。

[0033] 如本文中所使用,术语“C₁-C₆烷基”包括具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基,或不同的丁基、戊基或己基异构体。同样,术语“C₁-C₄烷基”包括具有1至4个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基,或不同的丁基异构体,并且术语“C₁-C₃烷基”包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。如本文中所使用,术语“C₃-C₆环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。如本文中所使用,术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0034] 术语“反应”等是指在适当条件下添加、接触或混合两种或更多种试剂以产生所示和/或所需产物。应当理解,产生所示和/或所需产物的反应可能不一定由最初加入的两种试剂的组合直接产生,即可能有在混合物中产生的一种或多种中间体,其最终导致形成所示和/或所需产物。反应可以在溶剂存在或不存在的条件下,在高于室温或低于室温的温度下,在惰性气氛下等条件下进行。

[0035] 压力定义为相对于环境大气压测得的压力。术语“psig”是指磅/平方英寸表压。

[0036] 如本文中所使用,术语“烷氧基化剂”是指用于将C₁-C₄烷氧基添加至化合物的化学试剂。如本文中所使用,术语“C₁-C₄烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基异构体。示例性非限制性烷氧基化剂包括甲醇钠和乙醇钠。同样,如本文中所使用的术语“甲氧基化剂”是指用于将甲氧基即OCH₃添加至起始化合物的化学试剂。如本文中所使用,术语“亚硝酸烷基酯”是指具有式R-ONO的化合物,其中R为C₁-C₆烷基。示例性非限制性亚硝酸烷基酯包括亚硝酸叔丁酯、亚硝酸戊酯和亚硝酸正丁酯。当R⁴为“SO₂(4-Me-Ph)”时,这也可被定义为“SO₂(对甲苯基)”。

[0037] 式I的化合物典型地以多于一种固体形式存在。因此,式I的化合物包括式I所代表通式范围内的化合物的所有结晶和非结晶形式。非结晶形式包括为固体的实施方案诸如蜡和树胶,以及为液体的实施方案诸如溶液和熔融物。晶体形式包括代表基本上单晶类型的实施方案和代表多晶型物(即不同结晶类型)的混合物的实施方案。术语“多晶型物”是指可以以不同晶型结晶的化合物的具体晶型,这些晶型在晶格中具有不同的分子排列和/或构象。虽然多晶型物可具有相同的化学组成,但是它们也可以在组成上由于共结晶水或其他分子的存在或不存在而不同,该共结晶水或其他分子可弱结合或强结合在晶格内。多晶型物可以在此类化学、物理、和生物特性方面不同,诸如晶体形状、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、可悬浮性、溶解速率和生物利用度。

[0038] 本领域的技术人员会理解,相对于式I的相同化合物的另一种多晶型物或多晶型物的混合物,式I的化合物的多晶型物可展现出有益效果(例如对于改善的溶解度的适合性)。式I的化合物的具体多晶型物的制备和分离可通过本领域技术人员已知的方法实现,包括例如采用所选溶剂和温度的结晶。对于多晶型现象的综合讨论,参见R.Hilfiker编辑的Polymorphism in the Pharmaceutical Industry,Wiley-VCH,Weinheim,2006。

[0039] 用于制备杂环和叔胺的N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的。制备N-氧化物的示例性程序包括用过氧酸(诸如过乙酸和间氯过苯甲酸(MCPBA))、过氧化氢、烷基氢过氧化物(诸如叔丁基氢过氧化物)、过硼酸钠和二氧杂环丙烷(例如二甲基二氧杂环丙烷)来氧化杂环化合物和叔胺。文献中对制备N-氧化物的方法进行了广泛的描述和综述,参见例如:T.L.Gilchrist在Comprehensive Organic Synthesis中,vol.7,pp 748-750, S.V.Ley,Ed.,Pergamon Press;M.Tisler和B.Stanovnik在Comprehensive Heterocyclic Chemistry中,vol.3,pp 18-20,A.J.Boulton和A.McKillop,Eds.,Pergamon Press;M.R.Grimmett和B.R.T.Keene在Advances in Heterocyclic Chemistry中,vol.43,pp 149-161,A.R.Katritzky,Ed.,Academic Press;M.Tisler和B.Stanovnik在Advances in Heterocyclic Chemistry中,vol.9,pp 285-291,A.R.Katritzky和A.J.Boulton,Eds., Academic Press;以及G.W.H.Cheeseman和E.S.G.Werstiuk在Advances in Heterocyclic Chemistry中,vol.22,pp 390-392,A.R.Katritzky和A.J.Boulton,Eds.,Academic Press。即便如此,本领域技术人员会理解,并非所有的含氮杂环化合物都可以形成N-氧化物,因为氮需要可用的孤对电子才能氧化为氧化物;本领域技术人员会认识到可以形成N-氧化物的那些含氮杂环。

[0040] 本领域技术人员会认识到,在一些方法条件下,可将化合物以非盐或盐形式分离。因此,可使用本方法或者根据制备所述化合物的方法中利用的碱的方法来分离本文中公开的化合物的多种盐。适合的盐包括与无机酸或有机酸的酸加成盐,所述酸诸如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富马酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。

[0041] 本公开的实施方案包括:

[0042] 实施方案A1.如发明概述中所述的式I的化合物及其N-氧化物或盐。

[0043] 实施方案A2.实施方案A1的化合物,其中 R^1 为 C_1 - C_4 烷基。

[0044] 实施方案A3.实施方案A1的化合物,其中 R^1 为 C_3 - C_6 环烷基。

[0045] 实施方案A4.实施方案A1至A2中任一项的化合物,其中 R^1 为甲基或乙基。

[0046] 实施方案A5.实施方案A4的化合物,其中 R^1 为甲基。

[0047] 实施方案A6.实施方案A1至A5中任一项的化合物,其中 R^2 为Cl。

[0048] 实施方案A7.实施方案A1至A5中任一项的化合物,其中 R^2 为 NH_2 。

[0049] 实施方案A8.实施方案A1至A7中任一项的化合物,其中 R^3 为Cl。

[0050] 实施方案A9.实施方案A1至A7中任一项的化合物,其中 R^3 为 OR^4 。

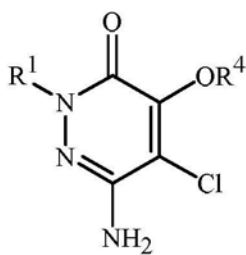
[0051] 实施方案A10.实施方案A9的化合物,其中 R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

[0052] 实施方案A11.实施方案A10的化合物,其中 R^4 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0053] 实施方案A12.实施方案A9的化合物,其中 R^4 为 SO_2CF_3 或 $SO_2(4-Me-Ph)$ 。

[0054] 实施方案A13.发明概述中的式I的化合物,其为式I-A的化合物

[0055]

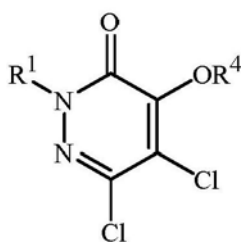
**I-A**

[0056] 其中

[0057] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；[0058] R^3 为 OR^4 ；并且[0059] R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

[0060] 实施方案A14. 发明概述中的式I的化合物，其为式I-B的化合物

[0061]

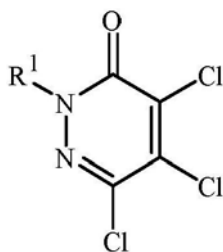
**I-B**

[0062] 其中

[0063] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；并且[0064] R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

[0065] 实施方案A15. 发明概述中的式I的化合物，其为式I-C的化合物

[0066]

**I-C**

[0067] 其中

[0068] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。[0069] 实施方案A16. 实施方案A1、A2、A4或A6至A15中任一项的化合物，其中 R^1 为甲基。[0070] 实施方案A17. 实施方案A1至A5或A-6至A16中任一项的化合物，其中 R^2 不是Cl (即，不是式I-B或I-C的化合物)。

[0071] 实施方案A18. 实施方案A1的化合物，其不是4,5,6-三氯-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮 (CAS号37648-42-3) 和6-氨基-4,5-二氯-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮 (CAS号25717-64-0)。

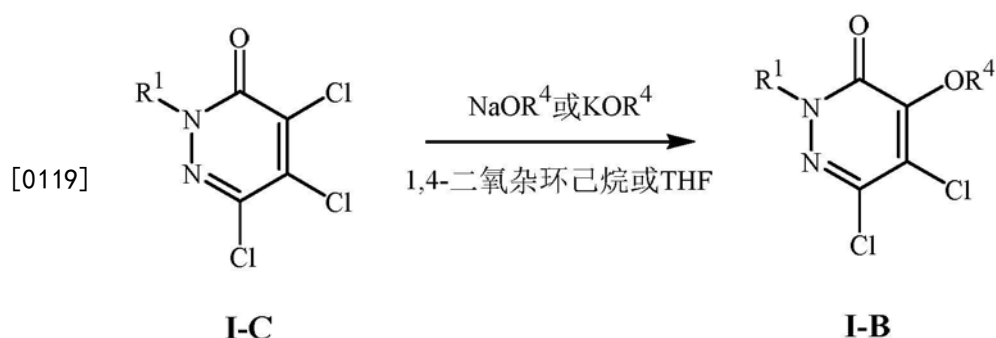
[0072] 实施方案B1. 制备如发明概述中所述的式I-A的化合物的方法。

[0073] 实施方案B2. 实施方案B1的方法，其中 R^1 为 C_3 - C_6 环烷基。[0074] 实施方案B3. 实施方案B1的方法，其中 R^1 为 C_1 - C_4 烷基。[0075] 实施方案B4. 实施方案B1或B3的方法，其中 R^1 为甲基。

- [0076] 实施方案B5. 实施方案B1至B4中任一项的方法, 其中所述反应在合适的溶剂中进行。
- [0077] 实施方案B6. 实施方案B5的方法, 其中所述合适的溶剂是甲醇或1,4-二氧杂环己烷。
- [0078] 实施方案B7. 实施方案B1至B6中任一项的方法, 其中所述反应在0℃或低于0℃的温度下进行。
- [0079] 实施方案B8. 实施方案B1至B6中任一项的方法, 其中所述反应在高于0℃的温度下进行。
- [0080] 实施方案B9. 实施方案B1至B8中任一项的方法, 其中所述烷氧基化剂是甲醇钠或甲醇钾。
- [0081] 实施方案B10. 实施方案B1和B3至B9中任一项的方法, 其中R¹为甲基。
- [0082] 实施方案B11. 实施方案B1至B10中任一项的方法, 其中所述式I-A的化合物被分离。
- [0083] 实施方案C1. 制备如发明概述中所述的式I-B的化合物的方法。
- [0084] 实施方案C2. 实施方案C1的方法, 其中R¹为C₃-C₆环烷基。
- [0085] 实施方案C3. 实施方案C1的方法, 其中R¹为C₁-C₄烷基。
- [0086] 实施方案C4. 实施方案C1或C3中任一项的方法, 其中R¹为甲基。
- [0087] 实施方案C5. 实施方案C1至C4中任一项的方法, 其中R⁴为甲基或乙基。
- [0088] 实施方案C6. 实施方案C11至C5中任一项的方法, 其中所述反应在合适的溶剂中进行。
- [0089] 实施方案C7. 实施方案C6的方法, 其中所述合适的溶剂是乙腈。
- [0090] 实施方案C8. 实施方案C1至C7中任一项的方法, 其中所述反应在0℃或低于0℃的温度下进行。
- [0091] 实施方案C9. 实施方案C1至C7中任一项的方法, 其中所述反应在高于0℃的温度下进行。
- [0092] 实施方案C10. 实施方案C1至C9中任一项的方法, 其中所述亚硝酸烷基酯是亚硝酸叔丁酯。
- [0093] 实施方案C11. 实施方案C1至C6或C9至C10中任一项的方法, 其中所述反应在0℃至180℃的温度下进行。
- [0094] 实施方案C12. 实施方案C11的方法, 其中所述反应在0℃至80℃的温度下进行。
- [0095] 实施方案C13. 实施方案C1、C3或C5至C12中任一项的方法, 其中R¹为甲基。
- [0096] 实施方案C14. 实施方案C1至C13中任一项的方法, 其中所述式I-B的化合物被分离。
- [0097] 实施方案D1. 制备如发明概述中所述的式I-C的化合物的方法。
- [0098] 实施方案D2. 实施方案D1的方法, 其中R¹为C₃-C₆环烷基。
- [0099] 实施方案D3. 实施方案D1的方法, 其中R¹为C₁-C₄烷基。
- [0100] 实施方案D4. 实施方案D1或D3的方法, 其中R¹为甲基。
- [0101] 实施方案D5. 实施方案D1至D4中任一项的方法, 其中所述反应在无溶剂(neat)下进行或在合适的溶剂中进行。

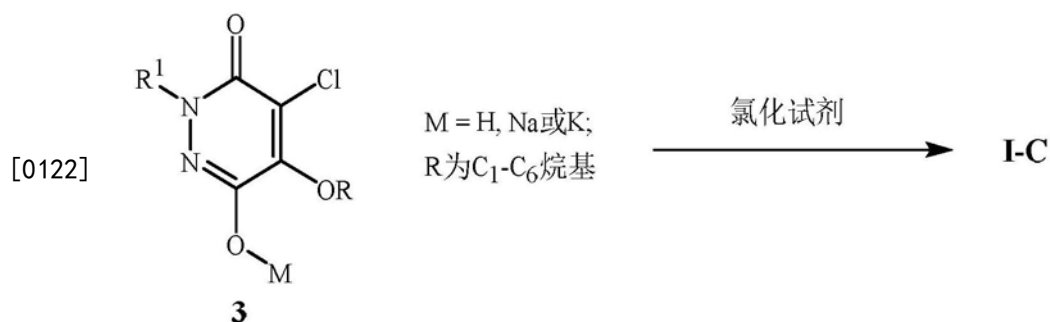
- [0102] 实施方案D6.实施方案D5的方法,其中所述合适的溶剂是乙腈。
- [0103] 实施方案D7.实施方案D5的方法,其中所述反应在无溶剂下进行。
- [0104] 实施方案D8.实施方案D1至D7中任一项的方法,其中所述反应在80℃至150℃的温度下进行。
- [0105] 实施方案D9.实施方案D8中任一项的方法,其中所述反应在100℃至140℃的温度下进行。
- [0106] 实施方案D10.实施方案D8的方法,其中所述反应在120℃至140℃的温度下进行。
- [0107] 实施方案D11.实施方案D8的方法,其中所述反应在100℃和120℃的温度下进行。
- [0108] 实施方案D12.实施方案D8的方法,其中所述反应在120℃的温度下进行。
- [0109] 实施方案D13.实施方案D8的方法,其中100℃下的压力高达117psig (807kPa)。
- [0110] 实施方案D14.实施方案D8的方法,其中120℃下的压力高达150psig (1034kPa)。
- [0111] 实施方案D15.实施方案D8的方法,其中140℃下的压力高达223psig (1538kPa)。
- [0112] 实施方案D16.实施方案D1至D9中任一项的方法,其中所述反应在N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行。
- [0113] 实施方案D17.实施方案D10的方法,其中所述反应在10摩尔%至100摩尔%的N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行。
- [0114] 实施方案D18.实施方案D11的方法,其中所述反应在20摩尔%至30摩尔%的N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行。
- [0115] 实施方案D19.实施方案D1至D12中任一项的方法,其中所述式I-C的化合物被分离。
- [0116] 实施方案A1至A18、B1至B11、C1至C14和D1至D19以及本文描述的任何其他一个或多个实施方案可以任何方式组合。
- [0117] 式I-B化合物可以通过式I-C的三氯哒嗪酮化合物与醇钠或醇钾在溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷或四氢呋喃)中在0℃至溶剂的回流温度的温度下反应来制备,如路线1所述。式I-C的化合物的制备描述在J.Het.Chem.1972,vol.9,p.471中。

[0118] 路线1



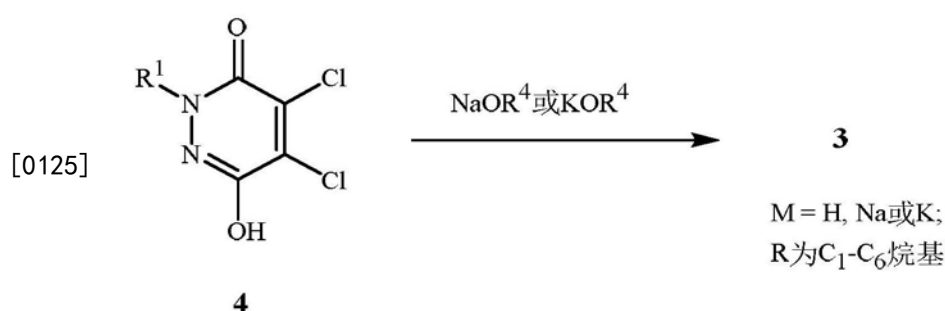
- [0120] 如路线2所示,式I-C的化合物可备选地通过使用一种或多种氯化试剂(诸如POCl₃、PCl₃、PCl₅及其组合)对式3的化合物(其中M为H、Na或K)进行氯化来制备。通常,所述反应在80℃至150℃(优选在约100℃)下在氯化试剂中或在氯化试剂的组合中在无溶剂下进行。

[0121] 路线2



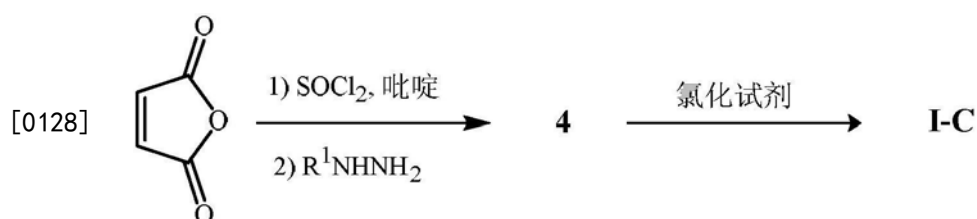
[0123] 如路线3中所示,可以通过在有机溶剂(诸如甲醇、乙醇、异丙醇或四氢呋喃)中用醇钠或醇钾处理式4的化合物来制备式3的化合物。通常,在醇溶剂中,所述反应在60℃至150℃,优选70℃至80℃下进行。通常,在非醇类溶剂(诸如四氢呋喃)中,所述反应在0℃至20℃,优选0℃至5℃下进行。路线3的方法在本合成实施例3中进行说明。

[0124] 路线3



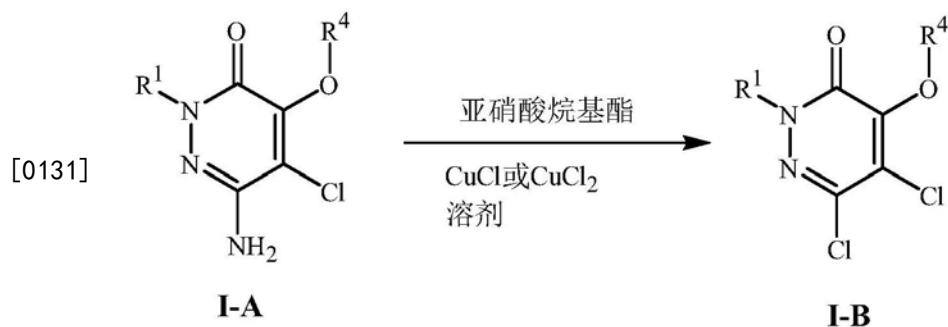
[0126] 式I-C的化合物也可以如W0 8704321 A2和JP47024029B中所述以及路线4中所示以两个步骤由马来酸酐制备。路线4的第二步反应的备选条件包括在密封反应器中在N,N-二甲基甲酰胺的存在下,使用一种或多种氯化试剂(诸如POCl₃、PCl₃、PCl₅及其组合)。通常,所述反应在80℃至150℃,优选100℃至120℃下在无溶剂下进行。N,N-二甲基甲酰胺的量可以为10摩尔%至100摩尔%,优选20摩尔%至30摩尔%。所述反应可以在无溶剂下或在有机溶剂(诸如乙腈)中进行。路线4的第二步反应在本合成实施例4中进行了说明。

[0127] 路线4



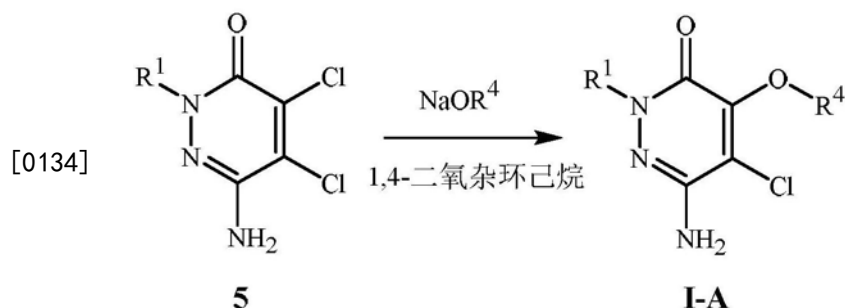
[0129] 式I-B的化合物可使用路线5中所述的方法制备。式I-A的氨基-哒嗪酮化合物可以用亚硝酸烷基酯(诸如亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯),和CuCl或CuCl₂在溶剂(诸如乙腈)中于0℃至溶剂的回流温度的温度下进行处理。可以在W02010/009183的第82页看到类似的操作。路线5中反应的备选条件包括使式I-A的化合物与亚硝酸钠和浓盐酸任选地在溶剂(如乙腈)中反应。可以在W02012/091156的第223页看到类似的操作。

[0130] 路线5



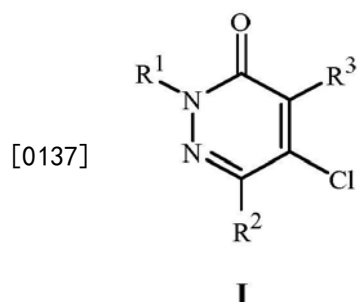
[0132] 式I-A的化合物的制备可以通过如路线6中所述在1,4-二氧杂环己烷中用醇钠处理式5的化合物来实现。在路线5中,可以将固体形式或25%醇溶液形式的醇钠(1.0-1.5摩尔当量)添加到化合物5的1,4-二氧杂环己烷溶液中,并且所得混合物可以在优选10℃至溶剂的回流温度的温度下搅拌。式5的化合物的制备描述于J.Het.Chem.1996,vol.33,p.1915中。还参见J.Het.Chem.1996,vol.33,p.1579。

[0133] 路线6



[0135] 无需进一步阐述,相信使用前面的描述的本领域技术人员可以最大程度地利用本公开。以下非限制性实施例是对本公开的说明。以下实施例中的步骤说明了整个合成转化中每个步骤的操作,并且每个步骤的原料可能不一定通过特定制备程序(其操作描述在其他实施例或步骤中)制备。

[0136] 这里针对用于制备本文中式I、I-A、I-B和I-C的化合物所描述的化合物和方法可用于制备除草剂吡嗪酮。尤其是式I的化合物,



[0138] 其中

[0139] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

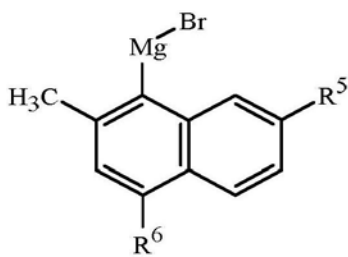
[0140] R^2 为Cl;

[0141] R^3 为Cl或 OR^4 ;并且

[0142] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 SO_2CF_3 或 SO_2 (4-Me-Ph)。

[0143] 可以与式III的化合物

[0144]

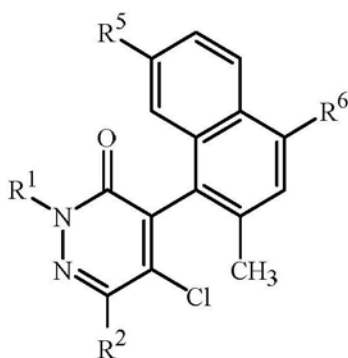
**III**

[0145] 其中

[0146] R^5 为H、F、Cl或 CH_3 ;并且[0147] R^6 为H或Cl;

[0148] 在合适的条件下反应以提供式IV的化合物

[0149]

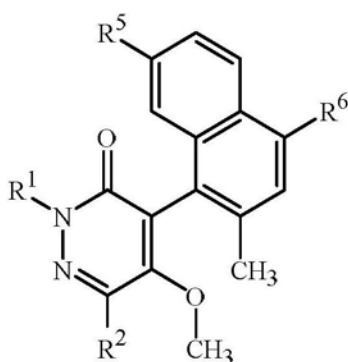
**IV**

[0150] 其中

[0151] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;[0152] R^2 为Cl;[0153] R^5 为H、F、Cl或 CH_3 ;并且[0154] R^6 为H或Cl。

[0155] 式IV的化合物可以进一步与甲氧基化剂反应以制备式V的化合物

[0156]

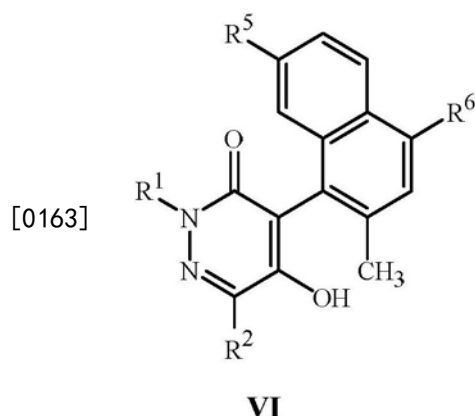
**V**

[0157] 其中

[0158] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;[0159] R^2 为Cl;[0160] R^5 为H、F、Cl或 CH_3 ;

[0161] R^6 为H或Cl;并且

[0162] 式V的化合物可以与脱甲基化剂(诸如吗啉)反应以制备式VI的化合物



[0164] 其中

[0165] R^1 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

[0166] R^2 为Cl;

[0167] R^5 为H、F、Cl或 CH_3 ;并且

[0168] R^6 为H或Cl。

[0169] 优选地,在式I、IV、V和VI的化合物中; R^1 为甲基。优选地,在式IV、V和VI的化合物中, R^5 为H。优选地,在式IV、V和VI的化合物中, R^5 为 CH_3 。优选地,在式IV、V和VI的化合物中, R^6 为H。由WO 2015/168010中已知,式VI的化合物具有除草活性。

[0170] 无需进一步阐述,相信使用前面的描述的本领域技术人员可以最大程度地利用本公开。以下非限制性实施例是对本公开的说明。以下实施例中的步骤说明了整个合成转化中每个步骤的操作,并且每个步骤的原料可能不一定通过特定制备程序(其操作描述在其他实施例或步骤中)制备。除色谱溶剂混合物之外或另有说明,百分比均以重量计。除非另有说明,色谱溶剂混合物的份数和百分数均以体积计。除非另有说明,否则从 $CDCl_3$ 中的四甲基硅烷的低场以ppm报告 ^1H NMR谱;“s”表示单峰,“br s”表示宽单峰。

[0171] 合成实施例1

[0172] 6-氨基-5-氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮的制备

[0173] 在冰水浴冷却下,将甲醇钠的甲醇溶液(4.8mL的4.4M溶液,21.0mmol)添加到6-氨基-4,5-二氯-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮(3.70g,19.1mmol)和1,4-二氧杂环己烷(95mL,无水)的悬浮液中。将所得悬浮液在环境温度下搅拌3小时,然后倒入饱和氯化铵水溶液(150mL)中,并将所得混合物用二氯甲烷(150mL)萃取。用二氯甲烷将水层再萃取两次,并将合并的有机萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到3.45g的黄色半固体形式的标题化合物。 ^1H NMR(500MHz) δ 4.34(br s,2H),4.29(s,3H),3.60(s,3H)。

[0174] 合成实施例2

[0175] 5,6-二氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮的制备

[0176] 在冰水浴冷却下,向6-氨基-5-氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮(即,合成实施例1中获得的产物,529mg,2.8mmol)、氯化铜(II)(618mg,4.6mmol)和乙腈(8mL,无水)的溶液中添加亚硝酸叔丁酯(0.48mL,90重量%,3.6mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时,然后在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化铵水溶液进行洗

涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到0.51g的黄色半固体形式的标题化合物。

[0177] ^1H NMR (500MHz) δ 4.33 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) 。

[0178] 合成实施例3

[0179] 2-甲基-4,5,6-三氯-3 (2H) -吡嗪酮的制备

[0180] 将4,5-二氯-1,2-二氢-1-甲基-3,6-吡嗪二酮 (10g, 51mmol) 、三氯氧磷 (8.4g, 55mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.37g, 5.1mmol) 的混合物密封在压力反应器中,加热至120℃。将反应搅拌6小时。在反应期间,反应压力增加了150psig (1034kPa) 。将反应冷却至室温。将水 (100mL) 添加到所得混合物中,搅拌1小时,过滤,用水 (20mL) 洗涤,并在真空下干燥。在5℃下,向过滤的固体中加入己烷 (30mL) ,过滤并干燥,得到8.7g的米黄色固体形式的标题化合物。

[0181] ^1H NMR (500MHz) δ 3.86 (s) 。

[0182] 合成实施例4

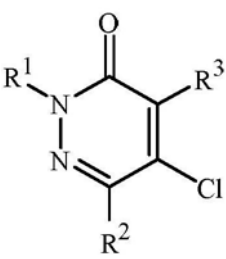
[0183] 5,6-二氯-4-甲氧基-2-甲基-3 (2H) -吡嗪酮的制备

[0184] 在1℃下向2-甲基-4,5,6-三氯-3 (2H) -吡嗪酮 (即,在合成实施例3中获得的产物, 12g, 56mmol) 在四氢呋喃 (96mL) 中的溶液在30分钟内缓慢添加甲醇钠 (25%的甲醇溶液, 12.7g, 59mmol) 。在30分钟内将所得混合物温热至室温。添加水 (100mL) 。分离有机层并浓缩,得到21g米黄色固体。将固体从甲醇/水 (60mL/60mL) 中重结晶,得到8.25g的米黄色固体形式的标题化合物。

[0185] ^1H NMR (500MHz) δ 4.33 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) 。表1示出了可用于制备除草剂吡嗪酮的合成中间体的代表性实例。

[0186] 表1

[0187]



	R^1	R^2	R^3
[0188]	CH_3	NH_2	OCH_3
	CH_3	Cl	OCH_3
	CH_3	Cl	Cl

[0189] 本文中引用的所有专利和出版物均以其整体全部援引加入。