

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94108119.2

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1085662C

[22] 申请日 1994.7.2

[21] 申请号 94108119.2

[30] 优先权

[32] 1993.7.2 [33] DE [31] P4322054.1

[73] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 H·克劳斯 H·林德尔

H·-J·迪尔

[56] 参考文献

EP5208215A

1992.10.14 _

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

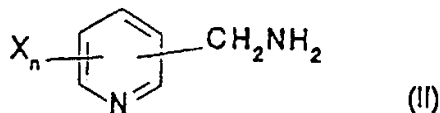
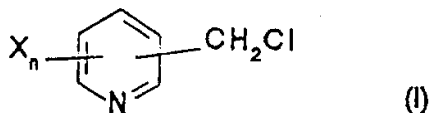
代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备氯甲基吡啶类化合物的方法

[57] 摘要

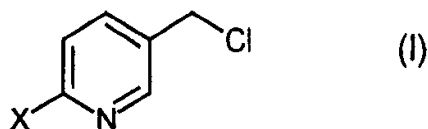
本发明涉及制备通式(I)的氯甲基吡啶类化合物(其中 n 代表数字 0、1、2 或 3, 和 x 代表卤素)的一种新方法, 即将通式(II)的氯甲基吡啶类化合物与亚硝基化剂或重氮化剂在稀释剂存在下及任 选在氯化氢的存在下, 在温度为 -20℃ 至 +50℃ 之间进行反应, 然后按照常规方法进行处理。



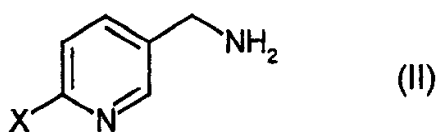
ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 制备通式 (I) 的氯甲基吡啶的方法



- 5 其中, X 表示卤素,
其特征在于通式 (II) 的氨基甲基吡啶

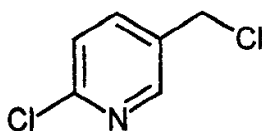


其中,

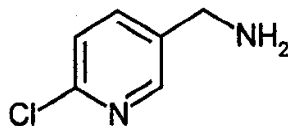
- 10 X 表示氨基或卤素

与亚硝酰氯在有机稀释剂存在时在 -20°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$ 温度下反应。

2. 制备下面式子的 2-氯-5-氯甲基吡啶的方法



- 15 其特征在于下面式子的 2-氯-5-氨基甲基吡啶



与亚硝酰氯在有机稀释剂存在时在 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 温度下反应。

- 20 3. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于反应在二氯甲烷中在 $+10^{\circ}\text{C}$ 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 温度下进行。

4. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于反应在二甲基甲酰胺中在 -10°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 温度下进行。

说明书

制备氯甲基吡啶类化合物的方法

本发明涉及制备氯甲基吡啶类化合物的一种新方法。

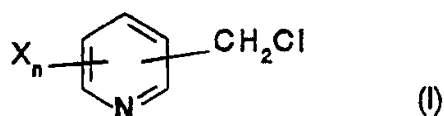
5 已知氯甲基吡啶类化合物可由羟甲基吡啶类化合物与亚硫酸氯反应制得（参见 J. Heterocycl. Chem. 16(1979), 333 - 337; 也可参见 EP - A 373464）。

10 还已知氯甲基吡啶类化合物也可通过在酸性接受体或自由基形成体存在下并在惰性稀释剂存在下，在 0℃ 至 100℃ 之间的温度下，氯化甲基吡啶类化合物而制得（参见 EP - A 260485, 也可参见 EP - A 458109）。

此外，已知烷氧基甲基吡啶类化合物通过与合适的氯化剂反应也可被转化成氯甲基吡啶类化合物（参见 EP - A 393453）。

现已发现通式 (I) 的氯甲基吡啶类化合物，

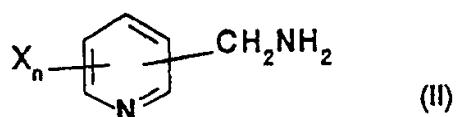
15



其中：n 代表数字 0、1、2 或 3；和

X 代表卤素；

可通过将通式 (II) 的氯甲基吡啶类化合物



其中：n 具有上面所给出的定义；和

X 代表氨基或卤素；

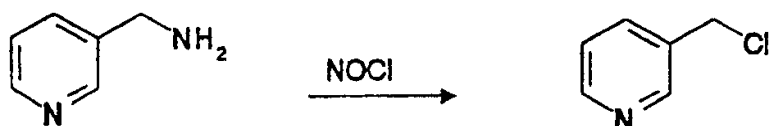
- 5 与亚硝基化剂或重氮化剂在稀释剂和任选在氯化氢存在下，在温度为 -20℃ 到 +50℃ 之间进行反应，然后按常规方法处理而以高产率制得。

令人吃惊的是，通式 (I) 的氯甲基吡啶类化合物按照本发明方法可以高产率制得。

- 10 本发明方法优选涉及制备式 (I) 化合物（其中 n 代表数字 0、1 或 2，及 X 代表氯、氧或溴）。

具体地讲，本发明方法涉及制备 3-氯甲基吡啶、2-氯-5-氯甲基吡啶和 2,3-二氯-5-氯甲基吡啶。

- 15 例如，若用 3-氯甲基吡啶和亚硝酰氯作起始物质，则本发明方法的反应路线可用下面的反应路线中的反应式来表示：



- 20 在本发明方法中用作起始物质的氯甲基吡啶类化合物一般由式 (II) 所定义。在式 (II) 中，n 优选具有在将要按本发明方法制备的式 (I) 化合物的描述中所给出的 n 的优选意义，而 X 优选代表氨基、氯、氧或溴。

可提及的式 (II) 起始物质的实例有：3-氯甲基吡啶、2-氯

- 5- 氯甲基吡啶、2- 氨基- 5- 氯甲基吡啶和 2, 3- 二氯- 5- 氯甲基吡啶。

式(II)起始物质是已知的和/或可按照本身已知的方法制备的(参见 DEOS (德国公开说明书) 3726993 和 WO 92/13840) 。

- 5 用于制备式(I) 的氯甲基吡啶类化合物的本发明方法是通过使用亚硝基化剂或重氮化剂进行的。适合的亚硝基化剂或重氮化剂特别是含有能容易地以亚硝酰基团(NO) 断裂的组分的化合物。这些化合物优选包括亚硝酰氯、亚硝基硫酸和三氧化二氮以及亚硝酸烷基酯如亚硝酸甲酯、亚硝酸乙酯、亚硝酸丙酯和亚硝酸丁酯。亚硝酰氯特别优
- 10 选用作本发明方法中的亚硝基化剂/重氮化剂。

- 本发明方法是在稀释剂存在下进行的。合适的稀释剂为常用的有机溶剂，例如(任选氯化) 烃类如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环己烷、甲基环己烷、石油醚、汽油、轻石油、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯；醚类如乙醚、二丙醚、二异丙醚、二丁
- 15 醚、二异丁醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃和二 烷；酮类如丙酮、二乙基酮、甲基异丙基酮和甲基异丁基酮；酯类如乙酸甲酯和乙酸乙酯；腈类如乙腈和丙腈；酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二丙基甲酰胺、N, N- 二丁基甲酰胺、N, N-二环己基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺；其它如 N-甲基吡
- 20 咯烷酮、四甲基脲、二甲亚砜、四氢噻吩砜、液态二氧化硫和水。

 水和上述有机溶剂(条件是它们实际上与水不混溶) 的两相体系也可用作稀释剂，在此情况中优选使用相转移催化剂。可提及的这类催化

剂的实例为：溴化四丁基铵、氯化四丁基铵、氯化四辛基铵、硫酸氢四丁基铵、氯化甲基三辛基铵、氯化十六烷基三甲基铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化苄基三甲基铵、氯化苄基三乙基铵、氢氧化苄基三甲基铵、氢氧化苄基三乙基铵、氯化苄基三丁基铵、溴化苄基三丁基铵、溴化四丁基磷、氯化四丁基磷、溴化三丁基十六烷基磷，氯化丁基三苯基磷、溴化乙基三辛基磷、溴化四苯基磷。

在本发明方法中反应温度可在较宽范围内变化。本方法一般在温度为 -20°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$ 之间，优选为 -10°C 到 $+40^{\circ}\text{C}$ 之间进行。

本发明方法一般在大气压下或在略微加压或略微减压下，通常在 1×10^4 帕 (0.1 巴) 到 1×10^6 帕 (10 巴) 之间进行。

本发明方法一般在对于每 1 摩尔式 (II) 的氯甲基吡啶使用 1 到 5 摩尔，优选 2 到 3 摩尔的亚硝基化剂或重氮化剂的条件下进行。

在本发明方法优选的实施方案中，先将式 (II) 的氯甲基吡啶加入到一种上述稀释剂中，并在搅拌的同时加入规定量的亚硝基化剂或重氮化剂在一种上述稀释剂中的溶液。然后搅拌反应混合物直到反应结束；然后按常规方法处理所述混合物。

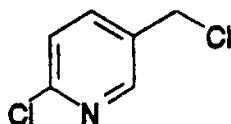
在本发明另一优选的实施方案中，先将亚硝基化剂或重氮化剂加入到一种上述稀释剂中，任选在氯化氢存在下，在搅拌的同时加入规定量的式 (II) 的氯甲基吡啶在一种上述稀释剂中的溶液。然后搅拌反应混合物直到反应结束；然后按常规方法处理所述混合物。

后处理可按常规方法进行。例如，反应混合物（任选在浓缩后）用水稀释，然后用氢氧化钠溶液或碳酸（氢）钠中和，有机相任选用与水实际上不混溶的有机溶剂（例如二氯甲烷）稀释。摇动后，把有机相分离出来，干燥并过滤。然后在减压下将有机溶剂从滤液中

小心地蒸馏除去。所得到的式 (I) 的产品为油状残余物，它可用常规方法进一步纯化。

可按照本发明方法制备的式 (I) 的氯甲基吡啶类化合物可用作制备生物活性化合物如杀虫剂的中间体 (参见 EP - A 163855 和 EP - A 5 192060)。

实例 1

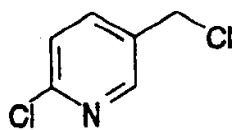


在 10℃ 下在约 90 分钟内并在搅拌下将 9.2 克 (141 毫摩尔) 亚硝酰氯的 50 毫升二氯甲烷溶液逐滴加入到 10.0 克 (70 毫摩尔) 2-氯-5-氯甲基吡啶的 200 毫升二氯甲烷溶液中。然后在 20℃ 将反应混合物进一步搅拌 2 小时。然后加入 100 毫升水并通过加入碳酸氢钠调节 pH 至 7。把有机相分离出来，并且水相用二氯甲烷进一步萃取两次以上，每次用 50 ml。然后将溶剂在用水泵抽真空条件下从合并的有机相中小心蒸馏除去。

根据气相色谱法分析，所剩残余物含有 6.8 克 (为理论量的 60%) 2-氯-5-氯甲基吡啶和 3.5 克 (为理论量的 35%) 2-氯-5-羟甲基吡啶。

作为副产品得到的 2-氯-5-羟甲基吡啶可以用常规方法分离出来并用已知方法 (参见 EP - A 373464) 转变为 2-氯-5-氯甲基吡啶。

实施例 2



将 25 毫升 N, N-二甲基甲酰胺在 20℃ 时用氯化氢饱和。进一步
 5 用 200 毫升 N, N-二甲基甲酰胺稀释此溶液, 并在冷却至 -10℃ 后,
 加入 20 毫升经预冷却的亚硝酰氯。使混合物的温度达到 0℃。并在此
 温度下逐滴加入 17.3 克(122 毫摩尔)2-氯基-5-氯甲基吡啶的 100
 毫升 N, N-二甲基甲酰胺溶液。然后使反应混合物的温度达到室温(20
 10 ℃), 并在此温度下进一步搅拌 1 小时。然后在用水泵抽真空条件下
 将反应混合物浓缩, 并通过加入 50 毫升 0.2N 氢氧化钠水溶液进行中
 和, 并与 150 毫升二氯甲烷一起振摇。分离出有机相, 用硫酸钠干燥
 后过滤。溶剂在用水泵抽真空的条件下从滤液中小心蒸馏除去。

根据 ^1H -NMR 谱分析, 得到的 14 克油状物含有 85% 的 2-氯-5-
 -氯甲基吡啶(为理论量的 60%)。