

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95121127.7

[45] 授权公告日 2002 年 8 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1088699C

[22] 申请日 1995. 12. 22

[21] 申请号 95121127.7

[30] 优先权

[32] 1994. 12. 23 [33] DE [31] P4446338.3

[73] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 R·兰茨

[56] 参考文献

EP55684A1 1993. 8. 25 C07D213/61

US5116993 1992. 5. 26 C07D213/61

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

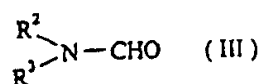
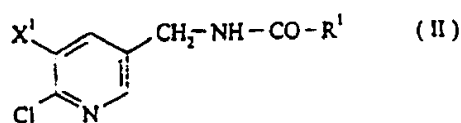
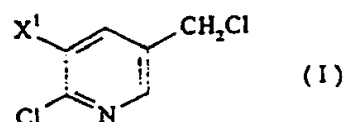
代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 氯甲基吡啶类化合物的制备方法

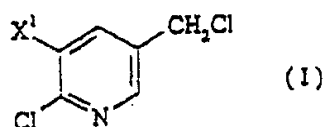
[57] 摘要

本发明涉及一种下列通式(I)的氯甲基吡啶类化合物的新的制备方法, 其中 X¹表示氢、卤素或烷基, 其特征在于 如果适宜, 在稀释剂存在下, 于 20 - 120℃ 温度下, 将下列通式(II)的吡啶衍生物与下列通式(III)的甲酰胺衍生物和氯化剂进行反应, 其中 R¹和 X¹如说明书中定义, 其中 R²和 R³可相同或不同并且表示烷基或环烷基或者 R²和 R³一起表示链烷二基。本发明还涉及新的式(II)吡啶衍生物及其制备方法。



权 利 要 求 书

1. 下列通式(I)的氯甲基吡啶类化合物的制备方法

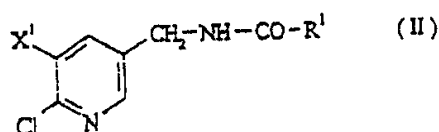


其中

X^1 表示氢、氯或甲基,

其特征在于

如果适宜,在稀释剂存在下,于20-120℃温度下,将下列通式(II)的吡啶衍生物与下列通式(III)的甲酰胺衍生物和氯化剂进行反应,

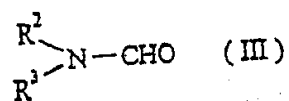


其中

R^1 表示氢、具有1至4个碳原子的直链或支链的烷基,或表示未被取代的苯基或被相同或不同的取代基单-至三-取代的苯基,所述取代基选自卤素,具有1-4个碳原子的直链或支链烷基,在每种情况下均具有1-2个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基,在每种情况下均具有1-2个碳原子和1-5个相同或不同卤原子的直链或支链卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷硫基,以及未被取代的苯基和被氯和/或甲基取代的苯基,

X^1 如上定义,

00.01.29



其中

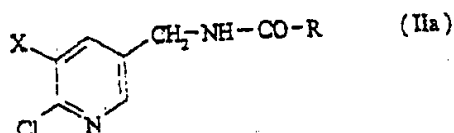
R^2 和 R^3 相同或不同并且表示具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的烷基，或还表示具有 3 至 6 个碳原子的环烷基或者 R^2 和 R^3 一起表示具有 2 至 6 个碳原子链烷二基。

2. 按照权利要求 1 的方法，其中

R^1 表示氢，或甲基和乙基，或表示未被取代的苯基或被相同或不同的取代基单-至三-取代的苯基，所述取代基选自氟或氯，甲基、乙基或异丙基，甲氧基或甲硫基，三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基，以及未被取代的苯基和被氟和/或甲基取代的苯基，和

R^2 和 R^3 相同或不同，表示甲基，乙基，正-或异-丙基，正-、异-、仲-或叔-丁基，环戊基或环己基，或 R^2 和 R^3 一起表示丁烷-1, 4-二基或戊烷-1, 5-二基。

3. 下列通式 (IIa) 的吡啶衍生物



其中

X 表示氢、氯或甲基，和

R 表示具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链的烷基，或表示未被取代的苯基或被相同或不同的取代基单-至三-取代的苯基，所述取代基选自卤素，具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，在每种情况下均具有

1-2 个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基，在每种情况下均具有 1-2 个碳原子和 1-5 个相同或不同卤原子的直链或支链卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷硫基，以及未被取代的苯基和被氟和/或甲基取代的苯基。

4. 按照权利要求 3 的吡啶衍生物，其中

R 表示甲基和乙基，或表示未被取代的苯基或被相同或不同取代基单-至三-取代的苯基，所述取代基选自氟或氯，甲基、乙基或异丙基，甲氧基或甲硫基，三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基，以及未被取代的苯基和被氟和/或甲基取代的苯基。

氯甲基吡啶类化合物的制备方法

本发明涉及一种新的氯甲基吡啶类化合物的制备方法以及所述制备过程中新的中间体化合物。

众所周知，氯甲基吡啶类化合物可以通过羟甲基吡啶类化合物与亚硫酸氯反应获得(参见J. Heterocycl. Chem. 16 (1979), 333-337; 也可参见EP-A 373 464)。

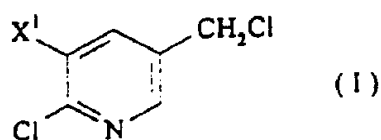
进一步公知的还有，氯甲基吡啶类化合物可在酸性中和剂或者可形成游离基的试剂存在下以及在惰性溶剂存在下，于0℃-100℃温度下，将甲基吡啶氯化获得(参见EP-A 260 485, 也可参见EP-A 458 109)。

进一步公知的还有，通过与适宜的氯化剂反应，也可将烷氧基甲基吡啶类化合物转化为氯甲基吡啶类化合物(参见EP-A 393 453)。

众所周知的还有，氯甲基吡啶类化合物可以在例如氯化氢存在下将相应的氨甲基吡啶类化合物重氮化获得(参见JP 05 178 832)。

但是，对于这些公知的合成方法，它们所实现的产率以及产物的质量通常不能令人满意。

现已发现，下列通式(I)的氯甲基吡啶类化合物可以通过下述方法以良好的产率和较高的纯度获得，

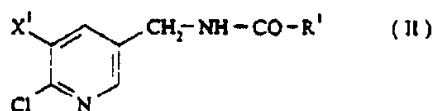


其中

X¹ 表示氢、卤素或烷基，

所述方法即

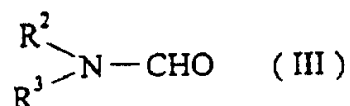
如果适宜，在稀释剂存在下，于20-120℃温度下，将下列通式(II)的吡啶衍生物与“Vilsmeier试剂”即下列通式(III)的甲酰胺衍生物和氯化剂进行反应，并用常规方法处理所得产物，



其中

R¹ 表示氢、烷基或可被任意取代的苯基，和

X¹ 如上定义，



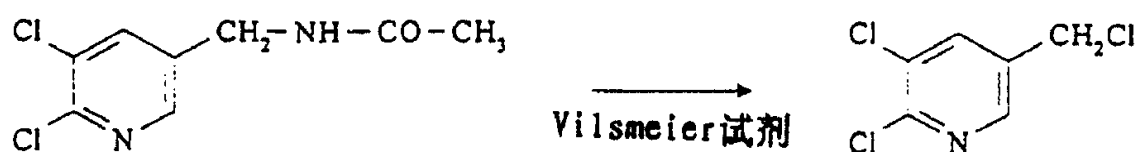
其中

R²和R³可相同或不同并且表示烷基或环烷基或者R²和R³一起表示链烷二基。

令人惊奇的是，尽管现有技术中，一方面，NH基团的甲酰化作用是可以预见的(参见，例如J.C.S. Perkin I, p1537-1543(1981))，而另一方面，该反应并没有用五氯化磷或亚硫酸氯作氯化剂进行“von Braun反应”(参见JACS84, 769-774(1962))，因此，利用本发明的方法，可以以良好的产率以及较高的纯度获得式(I)的氯甲基吡啶类化合物。

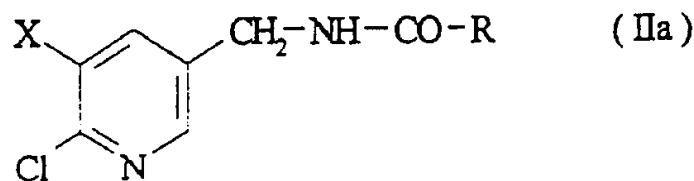
优选的是，本发明涉及通过本发明方法制备的其中X¹表示氢、氯或甲基的式(I)氯甲基吡啶类化合物。

如果用例如2,3-二氯-5-乙酰氨基甲基吡啶作起始物并用二甲基甲酰胺和草酰氯作“Vilsmeier试剂”，本发明方法的反应过程可以通过下列反应式说明。



式(II)给出了在本发明方法中用作起始物的吡啶衍生物的一般性定义。式(II)中， X^1 优选的是具有与上述已经提及的在本发明所制备的式(I)化合物中所述优选的 X^1 相同的含义。 R^1 优选表示氢；或者表示具有1-4个碳原子的直链或支链烷基，特别是，例如甲基和乙基；或者表示可被相同或不同取代基任意一至三取代的苯基，所述取代基可以提及的有：卤素，特别是，例如氟或氯，具有1-4个碳原子的直链或支链烷基，特别是，例如甲基、乙基或异丙基，在每种情况下均具有1-2个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基，特别是，例如甲氧基或甲硫基，在每种情况下均具有1-2个碳原子和1-5个相同或不同卤原子如氟和氯原子的直链或支链卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷硫基，特别是，例如三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基，以及可被氟和/或甲基任意取代的苯基。

式(II)的吡啶衍生物某些是公知的(参见EP-A 0 556 684)，而在本发明中同样涉及的并且尚未公知的吡啶衍生物为下列通式(IIa)化合物



其中

X 表示氢、卤素或烷基，和

R 表示烷基或可被任意取代的苯基。

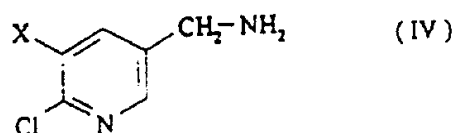
优选的式(IIa)吡啶衍生物为具有如下定义的化合物，其中

X 表示氢、氯或甲基,

R 表示具有1-4个碳原子的直链或支链烷基, 特别是, 例如甲基和乙基; 或者

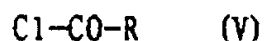
表示可被相同或不同取代基任意一至三取代的苯基, 所述取代基可以提及的有: 卤素, 特别是, 例如氟或氯, 具有1-4个碳原子的直链或支链烷基, 特别是, 例如甲基和乙基; 或者表示可被相同或不同取代基任意一至三取代的苯基, 所述取代基可以提及的有: 卤素, 特别是, 例如氟或氯, 具有1-4个碳原子的直链或支链烷基, 特别是, 例如甲基、乙基或异丙基; 在每种情况下均具有1-2个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基, 特别是, 例如甲氧基或甲硫基, 在每种情况下均具有1-2个碳原子和1-5个相同或不同卤原子如氟和氯原子的直链或支链卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷硫基, 特别是, 例如三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基, 以及可被氯和/或甲基任意取代的苯基。

新的式(IIa)吡啶衍生物可通过下述方法获得, 即在反应助剂存在下并且如果适宜在稀释剂存在下, 将下列通式(IV)的氨甲基吡啶类化合物与下列通式(V)的酰氯进行反应,



其中

X 如上定义,



其中

R 如上定义。

在进行制备式 (IIa) 吡啶衍生物的反应过程中可能的稀释剂可以是所有适用于此类反应的常规惰性有机溶剂。优先选用的溶剂有酯，例如乙酸甲酯或乙酸乙酯，和醚，例如乙醚、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃和二噁烷，以及腈，例如乙腈，另外还有可被任意卤代的脂族、环脂族和芳族烃，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、环烷烷、苯、甲苯、二甲苯和氯代苯。

在进行制备式 (IIa) 吡啶衍生物的反应过程中可能的反应助剂可以是所有常规无机或有机碱。优选选用的碱有碱金属或碱土金属氢氧化物、氨基化物、醇化物、碳酸盐和碳酸氢盐，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氨基钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钾和碳酸氢钠，另外还有叔胺，例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、N-甲基哌啶、N,N-二甲氨基吡啶、二氮杂双环辛烷 (DABCO)、二氮杂双环壬烯 (DBN) 和二氮杂双环十一碳烯 (DBU)。

在进行式 (IIa) 吡啶衍生物的制备方法过程中，反应温度可以在很宽的范围内变化，所述反应通常是在 0-120℃，优选 10-100℃ 温度下进行。

在进行制备式 (IIa) 吡啶衍生物的反应过程中，通常对于每摩尔式 (IV) 的氮甲基吡啶使用 1.0-3.0mol，优选 1.0-1.5mol 式 (V) 酰氯和 1.0-3.0mol，优选 1.0-1.5mol 反应助剂，进行所述反应并用常规方法处理并分离反应产物。

式(IV)的氮甲基吡啶类化合物是公知的(参见, 例如US 5 300 650, EP-A 0 579 970), 或者它们可以通过其中所述方法以公知的方式获得。

式(V)的酰氯通常为公知的有机化合物。

新的式(IIa)吡啶衍生物也可以用通常公知的方法通过将式(IV)氮甲基吡啶类化合物与相应的酸酐进行反应获得。

式(III)给出了在本发明方法中用作起始物的甲酰胺衍生物的一般性定义。式(III)中, R^2 和 R^3 可相同或不同并且优选表示具有1-6个碳原子的直链或支链烷基, 特别是, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基或者正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 或者表示具有3-6个碳原子的环烷基, 特别是, 例如环戊基和环己基; 或者两者一起表示具有2-6个碳原子的链烷二基, 特别是, 例如丁烷-1, 4-二基或戊烷-1, 5-二基。

式(III)甲酰胺衍生物可以提及的实例有: 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-环己基-N-甲基-甲酰胺和N, N-二环己基-甲酰胺。

作为特别优选的甲酰胺衍生物, 可以提及的是N, N-二甲基-甲酰胺和N, N-二丁基-甲酰胺。

式(III)甲酰胺衍生物是公知的有机合成化合物。

使用氯化剂进行本发明方法。在此可以使用的常规氯化剂例如有磷酰氯(三氯氧化磷)、五氯化磷(V)、光气、草酰氯、亚硫酰氯、全氯代丁酰氯、二氯代苯并间二氧杂环戊烯、N, N-二甲基-氯甲基氯化亚铵或N, N-二乙基-氯甲基氯化亚铵。

本发明方法中, 作为氯化剂特别优选的是光气。

对于进行本发明反应可能的稀释剂为常规有机溶剂。尤其包括可被任意卤代的脂族、环脂族或芳族烃，例如汽油、苯、甲苯、二甲苯、氯代苯、二氯代苯、石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿和四氯化碳；醚，例如乙醚、二异丙基醚、二噁烷、四氢呋喃或乙二醇二甲醚或者乙二醇二乙醚；腈，例如乙腈、丙腈或丁腈；酰胺，例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-N-甲酰苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酰胺；亚砷，例如二甲亚砷，和砷，例如四氢噻吩砷。

作为特别优选的稀释剂，可以提及的有氯代苯、乙腈和丁腈。

在进行本发明方法过程中，反应温度可以在很宽的范围内变化。通常，反应是在-30℃- +150℃的温度下，优选在-10℃- +120℃的温度下进行，优选的是，反应在初始状态是在-10℃- +40℃下进行，然后在+20℃-120℃下进行，而且，反应也可以在直接升高的温度下进行并且可以就地生成“Vilsmeier试剂”。

通常，本发明方法是在常压下进行，但是，也有可能是在升压或减压下进行—通常在0.1帕-10帕之间。

在进行本发明反应时，对于每摩尔式(II)吡啶衍生物，通常使用1-10mol，优选1.5-5.0mol，特别是2.0-4.0mol氯化剂和1-10mol，优选2.0-4.0mol式(III)甲酰胺衍生物。

在进行本发明反应时，可以按照任何所希望的顺序将反应物与另一种反应物进行反应。

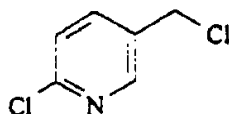
在本发明优选实施方案中，首先将式(III)甲酰胺衍生物和氯化剂加入到稀释剂中，然后在-10℃- +50℃的温度下按计量加入式(II)吡啶衍生物。此后通过在升温下搅拌1或几个小时完成所述反应。

处理过程可以按常规方法进行。例如，将混合物用水稀释至2-3倍体积，通过加入碱例如氢氧化钠溶液将水相pH调至2-7，然后用溶剂萃取，并在减压下将所述溶剂完全蒸除。作为残余物残留的粗产物可以用常规方法进一步纯化，但也可以以此粗产物形式用于进一步反应。也可以采用蒸汽蒸馏分离法。

根据本发明方法制备的式(I)氯甲基吡啶类化合物可以用作制备生物活性化合物例如杀虫剂的中间体化合物(参见EP-A 163 855和EP-A 192 060)。

制备实施例

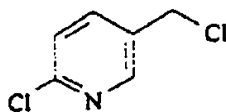
实施例1



将4.95g (0.02mol) 2-氯-5-苯甲酰氨基吡啶(参见实施例IIa-2)和4.4g (0.06mol) 二甲基甲酰胺溶于20ml 丁腈中。然后不经冷却，通入6.6g 光气。将此混合物在50℃下加热5小时并在115℃下加热1小时。

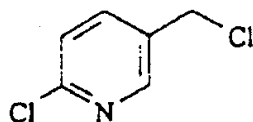
冷却后，将混合物倾入到冰-水中并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相干燥并浓缩。将残留的黑色油状物在球管中蒸馏纯化(油泵抽真空，套管温度为70-80℃)。得到1.8g(理论产率的55.6%) 2-氯-5-氯甲基-吡啶，熔点为35-36℃。

实施例2



将 37g (0.2mol) 2-氯-5-乙酰氨基甲基吡啶 (参见实施例 IIa-1) 和 44g (0.06mol) 二甲基甲酰胺溶于 200ml 乙腈中。于 15℃ 下滴加 76g (0.06mol) 草酰氯，然后将混合物加热至 80℃。在此温度下搅拌 18 小时，冷却并倾入冰-水中。当所述混合物用二氯甲烷萃取三次后，将有机相干燥并浓缩，得到 24g 黑色油状物并通过蒸馏法将其纯化，得到 23.4g (理论产率的 72.2%) 2-氯-5-氯甲基吡啶，熔点为 35-36℃。

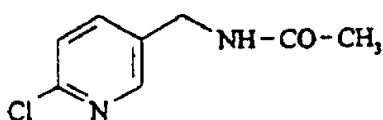
实施例 3



按与实施例 2 相似的方法进行反应，只是用 60g 光气代替 76g 草酰氯，得到 24.2g (理论产率的 74.7%) 2-氯-5-氯甲基吡啶，熔点为 35-36℃。

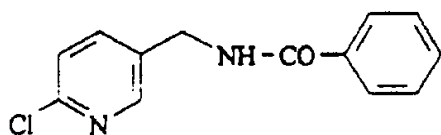
式 (IIa) 前体化合物的制备

实施例 (IIa-1)



将 28.5g (0.2mol) 2-氯-5-氨基甲基吡啶和 22.2g (0.22mol) 三乙胺溶于 300ml 乙酸乙酯中。然后，冷却下，于 20℃ 下滴加 16.5g (0.21mol) 乙酰氯。随后将混合物搅拌过夜，用水洗涤两次，干燥并浓缩。得到 30.5g (理论产率的 83%) 2-氯-5-乙酰氨基甲基吡啶，为浅黄色结晶，熔点为 76-77℃。

实施例 (IIa-2)



将14.25g (0.1mol) 2-氯-5-氨基吡啶和11.1g (0.11mol) 三乙胺溶于150ml二氯甲烷中，然后于约20℃下滴加14.8g (0.105mol) 苯甲酰氯，随后将反应混合物于室温下搅拌过夜。将其用水洗涤三次，将有机相干燥并浓缩。得到24.6g (理论产率的99.8%) 2-氯-5-苯甲酰氨基吡啶，为白色结晶，熔点为118-120℃。

..