



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103936552 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201310024561. 0

(22) 申请日 2013. 01. 23

(73) 专利权人 中国中化股份有限公司

地址 100031 北京市西城区复兴门内大街
28 号

专利权人 沈阳化工研究院有限公司

(72) 发明人 姜鹏 孟志

(74) 专利代理机构 沈阳科苑专利商标代理有限公司 21002

代理人 李颖 何薇

(51) Int. Cl.

C07C 25/24(2006. 01)

C07C 17/14(2006. 01)

(56) 对比文件

Viet-Hoang Nguyen et al.. Titanium -
Imido Complexes with Pendant Groups -
Synthesis, Characterization, and Evaluation
of Their Role as Precatalysts for Ethylene

Polymerization. 《Eur. J. Inorg. Chem》. 2011,
第 97-111 页.

范朋高等. 4- 氟 - α - (2- 甲基 -1- 氧丙
基) - γ - 氧 - N, β - 二苯基 - 苯丁酰胺的合成. 《中
国药物化学杂志》. 2005, 第 15 卷 (第 1 期), 第
48-50 页.

刘丽秀等. 氟环唑的合成工艺研究进展. 《山
东化工》. 2009, 第 38 卷 (第 4 期), 第 28-30, 41
页.

审查员 冯媛

权利要求书 2 页 说明书 5 页

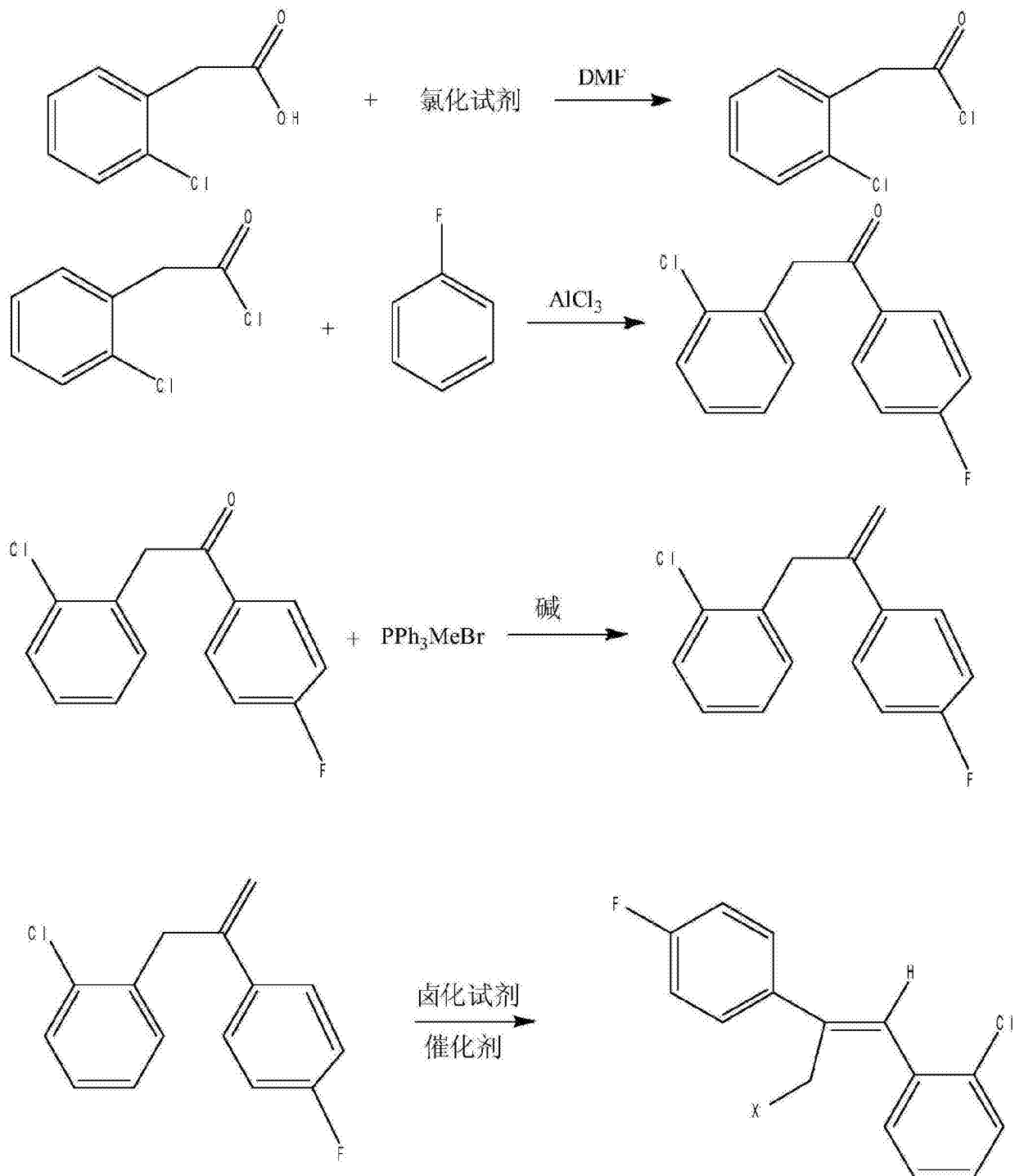
(54) 发明名称

一种氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及农药领域,具体地说是一种氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法。邻氯苯乙酸与氯化试剂在二甲酰胺催化下反应生成邻氯苯乙酰氯,酰氯在氯化铝的催化作用下与氟苯酰基化反应生成邻氯苯基对氟苯乙酮;将邻氯苯基对氟苯乙酮与甲基三苯基溴化磷在碱性条件下进行 wittig 反应得到烯烃,然后烯烃与卤化试剂反应得到(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯。本发明制备氟环唑中间体工艺简单,反应条件温和,卤化后所需异构体的选择性高,即 Z 式异构体比例高,而且目标产物的含量和收率相对较高。

1. 一种氟环唑中间体 (Z)-2-(4- 氟苯基)-1-(2- 氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法, 其特征在于: 邻氯苯乙酸与氯化试剂在二甲酰胺催化下生成酰氯, 酰氯在氯化铝的催化作用下与氟苯酰基化反应生成邻氯苯基对氟苯乙酮; 然后邻氯苯基对氟苯乙酮与甲基三苯基溴化磷在碱性条件下进行 wittig 反应, 所得产物与卤化试剂反应得 (Z)-2-(4- 氟苯基)-1-(2- 氯苯基)-3- 卤代丙烯; 具体反应如下:



所述 wittig 反应是将邻氯苯基对氟苯乙酮与甲基三苯基溴化磷在碱性条件下进行反应, 将碱加入甲基三苯基溴化磷的有机溶剂中, $0-10^\circ\text{C}$ 反应 2-3 小时, 然后将邻氯苯基对氟苯乙酮用有机溶剂溶解并于 30-60min 滴加到上述碱性溶液中, 滴加完毕后升温到

20-30℃,保温反应 8-10 小时后得 2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯;所述碱与甲基三苯基溴化磷摩尔比=1:1,邻氯苯基对氟苯乙酮与碱摩尔比在 1:1-1:3 之间。

2. 按权利要求 1 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述邻氯苯乙酸与氯化试剂在二甲酰胺催化反应是将二甲基甲酰胺 (DMF) 溶于二氯甲烷或二氯乙烷中,加入邻氯苯乙酸在室温下搅拌使其充分溶解,而后升温到 30-40℃,并在 1-1.5 小时内将氯化试剂滴加其中,然后升温回流 1-5 小时后蒸出二氯甲烷或二氯乙烷及过量氯化试剂,得到化合物邻氯苯乙酰氯;其中,邻氯苯乙酸与氯化试剂摩尔比在 1:1-1:3 之间;所述氯化试剂为氯化亚砷、草酰氯、三氯化磷或五氯化磷。

3. 按权利要求 2 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述邻氯苯乙酸与氯化试剂摩尔比在 1:1.5-2 之间;所述氯化试剂为氯化亚砷或草酰氯。

4. 按权利要求 1 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述邻氯苯乙酰氯的酰基化反应是将氯化铝与邻氯苯乙酰氯加入到反应容器中,然后加入有机溶剂溶解,在 -5-5℃滴加氟苯到上述溶液中,室温反应 6-8 小时;其中邻氯苯乙酰氯与氯化铝的摩尔比在 1:1.1-1:2 之间;邻氯苯乙酰氯与氟苯摩尔比在 1:1-1:3 之间。

5. 按权利要求 4 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述邻氯苯乙酰氯与氯化铝的摩尔比为 1:1.2-1.5。

6. 按权利要求 1 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾中的一种或几种的组合。

7. 按权利要求 1 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:在苯或四氯化碳存在下,2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯与卤化试剂在催化剂下于 50-80℃反应生成 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯。

8. 按权利要求 7 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:所述卤化试剂为 NBS、NCS、氯气或溴素;所述催化剂为 AIBN(偶氮二乙丁腈)和/或 BPO(过氧化苯甲酰),所述反应温度为 70-80℃。

9. 按权利要求 7 或 8 所述的氟环唑中间体 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯的制备方法,其特征在于:在四氯化碳存在下,2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯与卤化试剂在催化剂下于 50-80℃反应生成 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3- 卤代丙烯,所述卤化试剂为 NBS,催化剂为 AIBN,其中烯烃、NBS 与 AIBN 摩尔比在 1:1-1.5:0.01-0.10 之间。

一种氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法

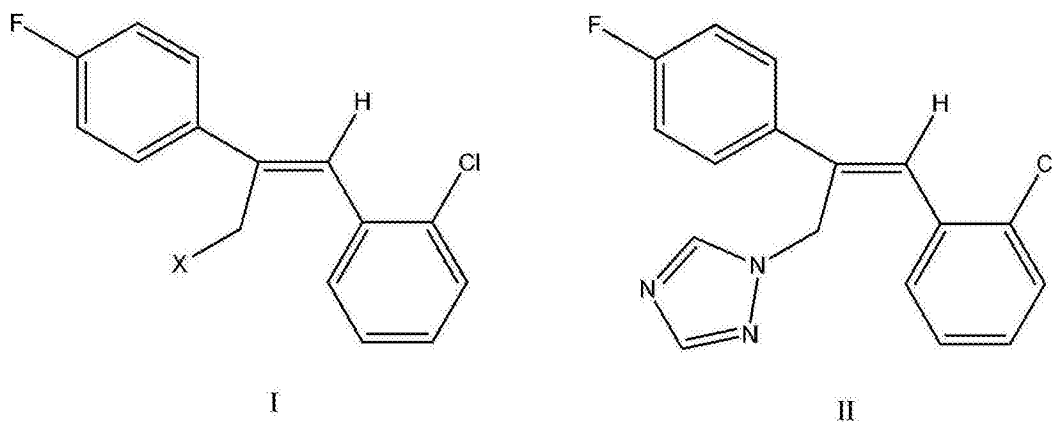
技术领域

[0001] 本发明涉及农药领域,具体地说是一种氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法。

背景技术

[0002] 氟环唑(epoxiconazole)是由巴斯夫公司于1985年开发的新型、广谱、持效期长的杀菌剂,是一种新型的重要三唑类含氟杀菌剂。目前工业生产中主要有两大类合成路线:对化合物I进行环氧化,然后在与1,2,4-三氮唑反应得氟环唑,即先环氧化;或者化合物I与1,2,4-三氮唑反应制备得化合物II,然后进行环氧化得氟环唑,即后环氧化。目前采用先环氧化的专利有EP196038和W02007000759;采用后环氧化的专利有US5245042和CN101513183。以上专利中无论采用先环氧化或者后环氧化,都必须首先合成目标化合物I。对于化合物I的制备方法,专利中以氟苯为中间体,经过酰基化生成对氟苯乙酮,然后与2-氯苯亚甲基三苯基氯化膦反应合成(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-丙烯,最后卤代来制备。但采用此方法制备出的烯烃,E式异构体占有很大一部分比例,导致产率较低,且以对氟苯乙酮与2-氯苯亚甲基三苯基氯化膦反应成本较高。

[0003]



[0004] I 式中:X 选自 Cl 或 Br

发明内容

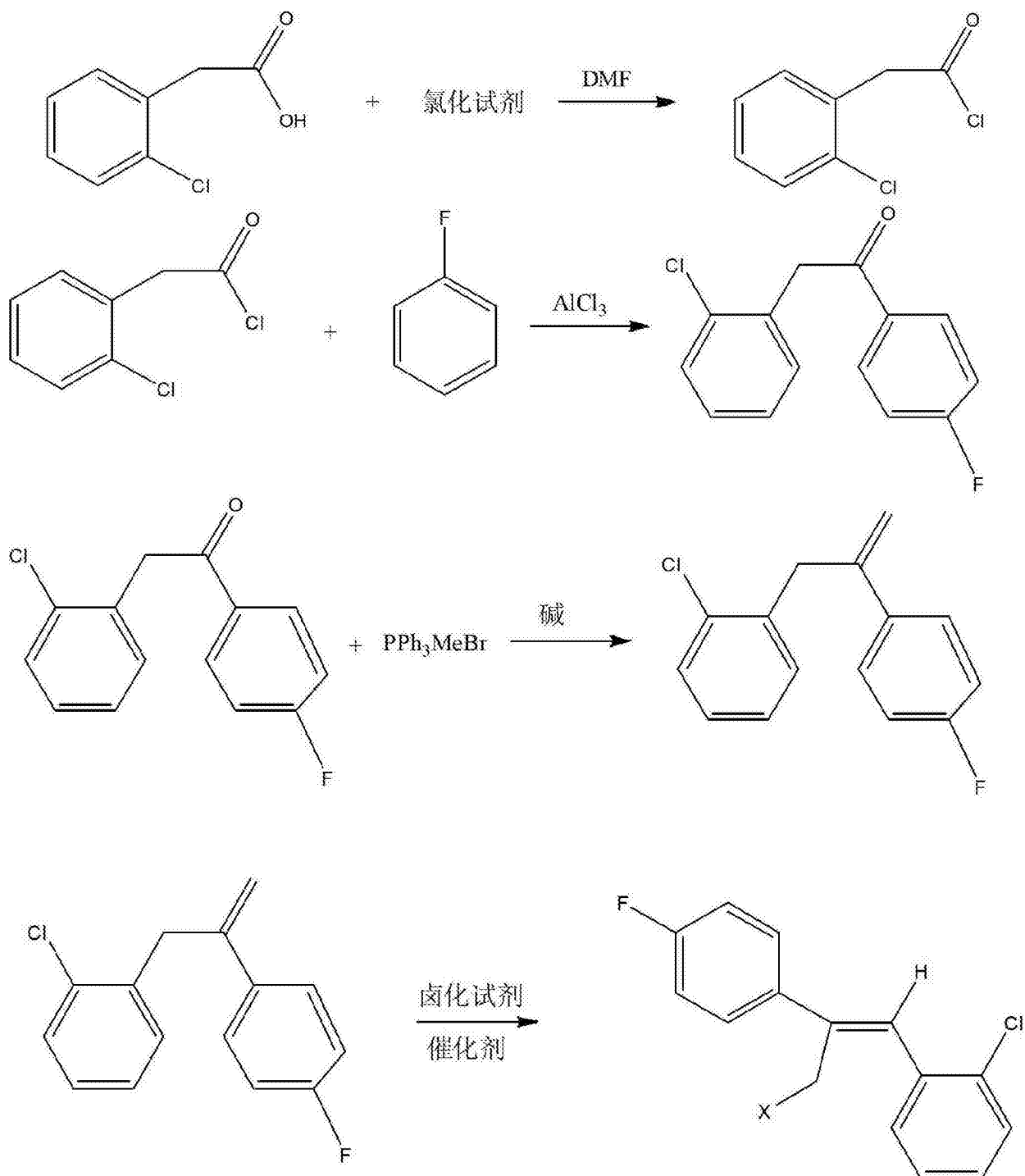
[0005] 本发明的目的在于提供一种稳定的、低成本的氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法。(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯结构式如 I 式所示,其中 X 为 Cl 或 Br。

[0006] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案为:

[0007] 一种氟环唑中间体(Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯的制备方法,邻氯苯乙酸与氯化试剂在二甲酰胺催化下生成酰氯,酰氯在氯化铝的催化作用下与氟苯酰基化反应生成邻氯苯基对氟苯乙酮;然后邻氯苯基对氟苯乙酮与甲基三苯基溴化膦在

碱性条件下进行 wittig 反应, 所得产物与卤化试剂反应得 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯; 具体反应如下:

[0008]



[0009] 所述邻氯苯乙酸与氯化试剂在二甲酰胺催化反应是将二甲基甲酰胺 (DMF) 溶于有机溶剂中, 加入邻氯苯乙酸在室温下搅拌使其充分溶解, 而后升温到 30-40℃, 并在 1-1.5 小时内将氯化试剂滴加其中, 然后升温回流 1-5 小时后蒸出有机溶剂及过量氯化试剂, 得到化合物邻氯苯乙酰氯; 其中, 邻氯苯乙酸与氯化试剂摩尔比在 1:1-1:3 之间; 所述

氯化试剂为氯化亚砷、草酰氯、三氯化磷或五氯化磷；有机溶剂为二氯甲烷或二氯乙烷。

[0010] 所述邻氯苯乙酸与氯化试剂摩尔比在 1:1.5-2；所述氯化试剂为氯化亚砷或草酰氯。

[0011] 所述邻氯苯乙酰氯的酰基化反应是将氯化铝与邻氯苯乙酰氯加入到反应容器中，然后加入有机溶剂溶解（所述的有机溶剂为二氯甲烷或二氯乙烷），在 -5-5℃ 滴加氟苯到上述溶液中，室温反应 6-8 小时；其中邻氯苯乙酰氯与氯化铝的摩尔比在 1:1.1-1:2 之间；邻氯苯乙酰氯与氟苯摩尔比 1:1-1:3 之间。所述邻氯苯乙酰氯与氯化铝的摩尔比优选在 1:1.2-1.5。

[0012] 所述 wittig 反应是将邻氯苯基对氟苯乙酮与甲基三苯基溴化磷在碱性条件下进行反应，具体是将碱加入甲基三苯基溴化磷的有机溶剂中溶解（所述的有机溶剂为四氢呋喃或苯），0-10℃ 反应 2-3 小时，然后将邻氯苯基对氟苯乙酮用有机溶剂溶解并于 30-60min 滴加到上述碱性溶液中，滴加完毕后升温到 20-30℃，保温反应 8-10 小时后得 2-（4-氟苯基）-3-（2-氯苯基）-丙烯；所述碱与甲基三苯基溴化磷摩尔比 =1:1，邻氯苯基对氟苯乙酮与碱摩尔比在 1:1-1:3 之间。所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾中的一种或几种的组合。

[0013] 在有机溶剂存在下，2-（4-氟苯基）-3-（2-氯苯基）-丙烯与卤化试剂在催化剂下于 50-80℃ 反应生成（Z）-2-（4-氟苯基）-1-（2-氯苯基）-3-卤代丙烯。所述卤化试剂为 NBS、NCS、氯气或溴素；所述催化剂为 AIBN（偶氮二乙丁腈）和 / 或 BPO（过氧化苯甲酰），所述有机溶剂为苯或四氯化碳；所述反应温度为 70-80℃。

[0014] 进一步优选，所述卤化试剂为 NBS，催化剂为 AIBN，其中烯烃、NBS 与 AIBN 摩尔比为烯烃:NBS:AIBN 在 1:1-1.5:0.01-0.10 之间，进一步优选烯烃:NBS:AIBN=1:1.2:0.02；所述有机溶剂为四氯化碳。

[0015] 本发明所具有的优点：本发明开发了一条全新工艺合成路线，首先是邻氯苯乙酸与氯化试剂生成酰氯，然后酰氯与氟苯反应生成邻氯苯基对氟苯乙酮，生成的邻氯苯基对氟苯乙酮进行 wittig 反应生成烯烃，最后进行卤化反应经异构化生成（Z）-2-（4-氟苯基）-1-（2-氯苯基）-3-卤代丙烯。本发明制备的工艺路线条件温和，操作简单，副反应少，卤化后所需异构体的选择性好，Z 与 E 式异构体比例高达 8:1 以上，产品收率高，粗品纯度在 85% 以上、无需精制即可满足后续工业生产中制备氟环唑的要求。

具体实施方式

[0016] 下面结合具体实施例对本发明的技术方案做进一步的描述，但本发明不仅限于这些实施例。在这些实施例中，除非有特殊声明，所用试剂均为试剂级且均以克（g）计量。

[0017] （1）邻氯苯乙酰氯的合成 - 氯化亚砷法

[0018] 在反应瓶中加入 17.0g（0.1mol）的邻氯苯乙酸，加入 500mL 二氯甲烷搅拌溶解，然后加入 0.2gDMF 作为催化剂，升温至 35℃，滴加 17.8g（0.15mol）的氯化亚砷到上述溶液中，一小时滴加完毕，然后升温至 45℃，回流反应 3 小时后结束反应。蒸出溶剂及过量的氯化亚砷得邻氯苯乙酰氯 18.5g（0.098mol），收率为 98%。

[0019] （2）邻氯苯乙酰氯的合成 - 草酰氯法

[0020] 在反应瓶中加入 17.0g（0.1mol）的邻氯苯乙酸，加入 500mL 二氯甲烷搅拌溶解，

然后加入 0.2gDMF 作为催化剂,升温至 40℃,滴加 18.9g (0.15mol) 的草酰氯到上述溶液中,一小时滴加完毕,然后升温至 45℃,回流反应 1 小时后结束反应。蒸出溶剂及过量的草酰氯得邻氯苯乙酰氯 18.7g (0.099mol),收率为 99%。

[0021] (3) 邻氯苯基对氟苯乙酮的合成

[0022] 将 15.7g (0.118mol) 氯化铝加入到上述酰氯的二氯甲烷溶液中(步骤(1)制备的酰氯溶解于 200mL 二氯甲烷),温度降至 0℃,然后滴加 18.8g (0.196mol) 氟苯,1 小时滴加完毕,然后自然升温至室温保温反应 6 小时。将反应液缓慢倾入冰水中搅拌,然后用乙酸乙酯萃取分液,蒸出溶剂得到 22.2g (0.089mol) 邻氯苯基对氟苯乙酮,收率为 91%。

[0023] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H)

[0024] (4) 2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯的合成

[0025] 将 26.8g(0.075mol) 甲基三苯基溴化磷溶于 300mL 无水四氢呋喃中,0℃下分三批共加入 8.4g (0.075mol) 的叔丁醇钾,反应 2 小时得黄色磷叶立德溶液。然后升温至 20℃,1 小时滴加含 7.4g (0.030mol) 邻氯苯基对氟苯乙酮的 50mL 四氢呋喃溶液,滴加完毕后再升温至 30℃保温反应 8 小时后结束反应。过滤、蒸出溶剂得到 6.5g (0.026mol) 2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯,收率为 87%。

[0026] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.89 (s, 2H), 4.87-4.88 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.44-5.45 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H); GC-MS M/Z 245.7

[0027] (5) (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-溴-丙烯的合成—AIBN 催化法

[0028] 将 4.9g (0.020mol) 的 2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯和 3.92g (0.022mol) 的 NBS 加入到反应瓶中,加 100mL 四氯化碳搅拌溶解,然后加入 0.1g 偶氮二异丁腈作为催化剂。温度升至 40℃,保温反应 3 小时,然后温度升至 70℃反应 4 小时结束反应。过滤蒸出溶剂结晶得到 5.2g (0.016mol) (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-溴-丙烯,收率为 80%。

[0029] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H)

[0030] (6) (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-溴-丙烯的合成—BPO 催化法

[0031] 将 4.9g (0.020mol) 的 2-(4-氟苯基)-3-(2-氯苯基)-丙烯和 3.92g (0.022mol) 的 NBS 加入到反应瓶中,加 100mL 四氯化碳搅拌溶解,然后加入 0.1g 过氧苯甲酰作为催化剂。温度升至 40℃,保温反应 3 小时,然后温度升至 80℃反应 3 小时结束反应。过滤蒸出溶剂结晶得到 5.4g (0.017mol) (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-溴-丙烯,收率为 83%。

[0032] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H)

[0033] 以上合成方法同样适用于合成其它卤素的 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯。例如,可以将实施例(5)、(6) 反应中用其它卤化试剂如 NCS、氯气或溴素来代替 NBS。应用本发明的制备方法、以此类试剂的代替来合成 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-卤代丙烯是本领域技术人员所容易做到的,尤其是可以用氯气代

替 NBS 来制备 (Z)-2-(4-氟苯基)-1-(2-氯苯基)-3-氯丙烯。