

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780046057.3

[51] Int. Cl.

C07C 239/20 (2006.01)

C07C 249/12 (2006.01)

C07C 251/54 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101558036A

[22] 申请日 2007.11.3

[21] 申请号 200780046057.3

[30] 优先权

[32] 2006.11.24 [33] EP [31] 06024436.5

[86] 国际申请 PCT/EP2007/009540 2007.11.3

[87] 国际公布 WO2008/061616 德 2008.5.29

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.12

[71] 申请人 拜尔作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 S·帕杰诺克 N·路易

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 殷 骏

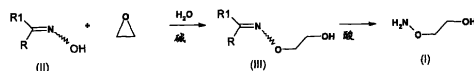
权利要求书 4 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

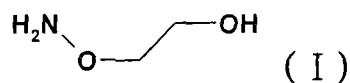
氨基乙二醇的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备氨基乙二醇的制备方法，其通过酮肟与环氧乙烷在碱性条件下反应，生成经取代的 2-羟基乙基酮肟并且其随后与酸反应生成氨基乙二醇。

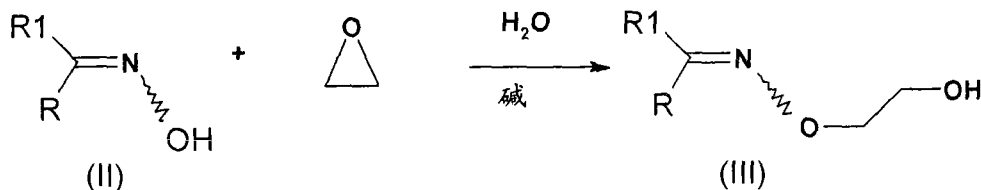


1. 制备式 (I) 的氨基乙二醇的方法,



作为步骤包括:

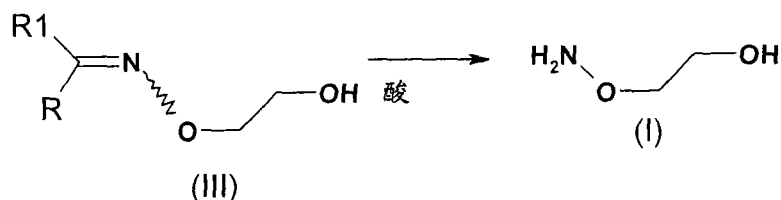
(a) 将通式 (II) 的酮肟与环氧乙烷在水溶液中在碱的存在下反应



其中

R1 和 R 彼此独立地是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 单或多取代的直链 (C₁-C₈)-烷基、苯基或分支的 (C₃-C₈)-烷基, 但是如果, R1 或 R 是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的直链 (C₁-C₈)-烷基, 则另一个残基 R1 或 R 分别相应地为未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的苯基或分支的 (C₃-C₈)-烷基,

和 (b)



根据反应步骤 (a) 生成的通式 (III) 的 2-羟基乙基酮肟在酸的存在下进一步反应生成氨基乙二醇。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, R1 和 R 具有甲基、乙基、丙基、苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丙基或新戊基的含义, 其中上述残基各自独立地为未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 单或多取代的, 但是如果, R1 或 R 是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的甲基、乙基或丙基, 则另一个残基 R1 或 R 分别相应地为未经取代的或经卤素、

CN、NO₂取代的苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丙基或新戊基。

3. 根据权利要求1的方法，其特征在于，R1和R具有甲基、乙基、苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基或异丙基的含义，如果R1或R是甲基或乙基，则另一个残基必须分别选自下组：苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基或异丙基。

4. 根据权利要求1的方法，其特征在于，R1是甲基并且R是叔丁基或异丁基，或者R是甲基并且R1是叔丁基或异丁基。

5. 根据权利要求1的方法，其特征在于，R1是甲基并且R是叔丁基，或者R是甲基并且R1是叔丁基。

6. 根据权利要求1至5之一的方法，其特征在于，使用有机碱或无机碱作为反应步骤(a)中的碱。

7. 根据权利要求1至5之一的方法，其特征在于，使用NaOH、LiOH或KOH作为反应步骤(a)中的碱。

8. 根据权利要求1至7之一的方法，其特征在于，使用有机酸或无机酸作为反应步骤(b)中的酸。

9. 根据权利要求1至7之一的方法，其特征在于，使用HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、H₃BO₃、CH₃COOH、CF₃COOH或对-甲苯磺酸作为反应步骤(b)中的酸。

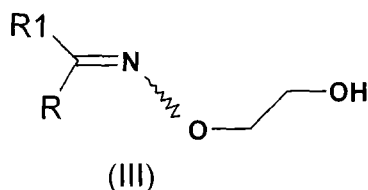
10. 根据权利要求1至7之一的方法，其特征在于，使用HCl或H₂SO₄作为酸。

11. 根据权利要求 1 至 10 之一的方法, 其特征在于, 在第一反应步骤 (a) 中, 式 (II) 的酮肟与环氧乙烷的比例在 1:1 和 1:10 之间。

12. 根据权利要求 1 至 11 之一的方法, 其特征在于, 在第二反应步骤 (b) 中所使用的酸基于 2-羟基乙基酮肟计以摩尔比例 2:1 至 10:1 使用。

13. 根据权利要求 1 至 12 之一的方法, 其特征在于, 在 0℃ 至 +50℃ 的温度范围内进行所述反应步骤。

14. 通式 (III) 的 2-羟基乙基酮肟,



其中 R1 是甲基并且 R 是叔丁基或异丁基, 或者 R 是甲基并且 R1 是叔丁基或异丁基。

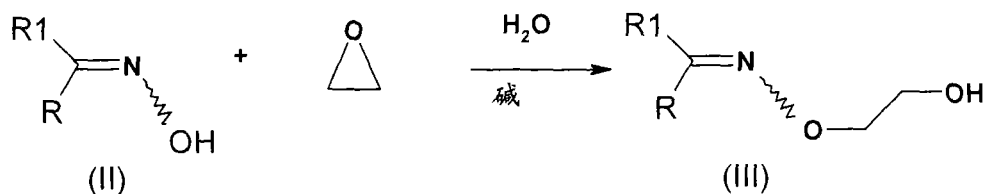
15. 根据权利要求 14 的 2-羟基乙基酮肟, 其特征在于, R1 是甲基并且 R 是异丁基。

16. 根据权利要求 14 的 2-羟基乙基酮肟, 其特征在于, R1 是甲基并且 R 是叔丁基。

17. 根据权利要求 14 的 2-羟基乙基酮肟, 其特征在于, R1 是乙基并且 R 是叔丁基。

18. 根据权利要求 14 至 17 之一的 2-羟基乙基酮肟用于制备氨基乙二醇的用途。

19. 制备通式(III)的 2-羟基乙基酮肟的方法,其通过将通式(II)的酮肟与环氧乙烷在水溶液和在碱的存在下反应



其中

R1 是甲基并且 R 是叔丁基或异丁基,或者 R 是甲基并且 R1 是叔丁基或异丁基。

20. 根据权利要求 19 的方法,其特征在于, R1 是甲基并且 R 是叔丁基,或者 R 是甲基并且 R1 是叔丁基。

21. 根据权利要求 19 的方法,其特征在于,使用有机碱或无机碱作为碱。

22. 根据权利要求 19 的方法,其特征在于,使用 NaOH、LiOH 或 KOH 作为碱。

氨基乙二醇的制备方法

本发明涉及氨基乙二醇的制备方法，其通过酮肟与环氧乙烷在碱性条件下反应，生成经取代的 2-羟基乙基酮肟并且其随后与酸反应生成氨基乙二醇。

氨基乙二醇是用于制备除草有效的农业活性物质的重要合成组成部分，特别是用于制备二噁嗪衍生物，特别是二噁嗪-吡啶基-磺酰脲类 (US 5,476,936)。

例如 EP0655437 教导了用于制备氨基乙二醇的方法，其通过丙酮肟与乙二醇碳酸酯在 DBU 的存在下的反应，该方法仅达到 65-75% 的反应产率。此外涉及不可回收的昂贵的用料 DBU。

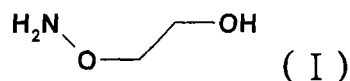
在 US-A-4,687,849 中建议一种制备 2-(异亚丙基氨基)氧基乙醇的方法，其中丙酮肟在水中与环氧乙烷反应。反应产率未给明。产物 2-羟基乙基丙酮肟是非常易溶于水的，并且难以通过萃取而分离。然而通过重复在 US-A-4,687,849 (实施例 1) 中说明的反应步骤表明，该反应的产率不超过 50-55%，因为作为副反应发生了氮的烷基化并生成硝酮。硝酮是最不期望的副产物，因为其在处理时就已经分解，并且因其高的分解倾向而不期望进行其分离。

另一种用于制备氨基乙二醇的方法 (J. Chem. Soc. Chem. Com., 1986, 903) 起始于 2-溴乙醇和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺并随后用水合肼分解，但是该方法伴随非常高的生产成本。

因此可以说，现有技术所描述的方法具有缺点，它们 (a) 或者非常昂贵和/或 (b) 产率不足以使该反应步骤实现工业化运作，和/或 (c) 所希望的氨基乙二醇不能简单和成本有利地从副反应产物中分开和分离。

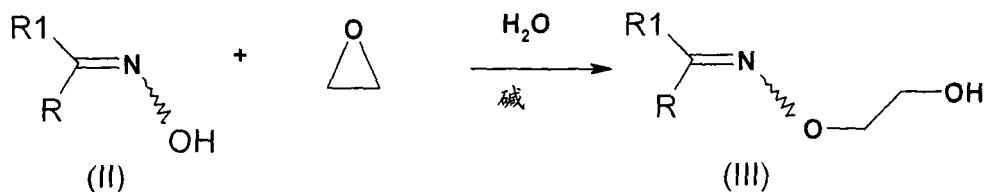
因此对于本发明，任务基于提供更简单和更经济的制备氨基乙二醇的方法。

上述任务根据本发明通过制备式 (I) 的氨基乙二醇的方法而解决



作为步骤包括

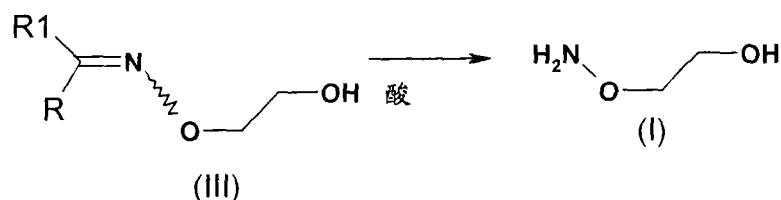
(a) 将通式 (II) 的酮肟与环氧乙烷在含水的溶液中的碱的存在下反应



其中

R1 和 R 彼此独立地是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 单或多取代的直链 (C₁-C₈)-烷基、苯基或分支的 (C₃-C₈)-烷基, 但是如果, R1 或 R 是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的 (C₁-C₈)-烷基, 则另一个残基 R1 或 R 分别相应地为未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的苯基或分支的 (C₃-C₈)-烷基

和 (b)



根据反应步骤 (a) 生成的通式 (III) 的亚氨基氧基乙醇在酸的存在下进一步反应生成氨基乙二醇。

式 (II) 和 (III) 的化合物中, R1 和 R 优选具有甲基、乙基、丙基、苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丙基或新戊基的含义, 其中上述残基各自独立地为未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 单或多取代的, 但是如果, R1 或 R 是未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的甲基、乙基、丙基, 则另一个残基 R1 或 R 分别相应地为未经取代的或经卤素、CN、NO₂ 取代的苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丙基或新戊基。

式 (II) 和 (III) 的化合物中, R1 和 R 进一步优选具有甲基、乙基、苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丙基和新戊基的含义, 如果

R1 或 R 是甲基或乙基，则另一个残基 R1 或 R 分别必须选自下组：苯基、仲丁基、叔丁基、异丁基或异丙基。

式 (II) 和 (III) 的化合物中, 尤其优选 R1 相应为甲基并且 R 相应为叔丁基或异丁基, 或者 R 相应为甲基并且 R1 相应为叔丁基或异丁基。

式 (II) 和 (III) 的化合物中, 完全特别优选 R1 相应为甲基并且 R 相应为叔丁基, 或者 R 相应为甲基并且 R1 相应为叔丁基。

本发明的其它实施方式可以获自从属权利要求和本说明书。

本发明的方法可以依照下面的示意图 (I) 阐明:

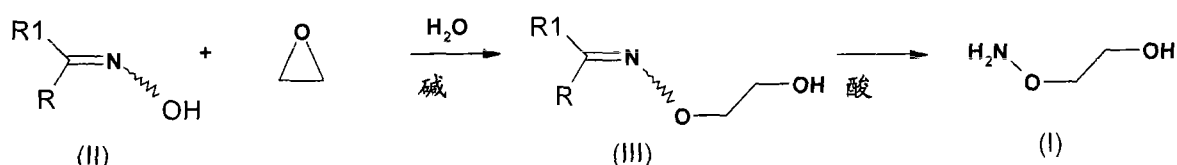


示意图 (I)

本发明的方法的另一个优点在于（如下述示意图（II）所示），式（III）的产物不溶于水并且因此没有分开的萃取步骤而从含水相中分离出来。通过式（III）2-羟基乙基酮肟的皂化反应可以使氨基乙二醇定量释放。在此所生成的酮（例如甲基叔丁基酮，R1=甲基且 R=叔丁基（甲基叔丁基酮））是不溶于水的，且可以因此完全回收，例如通过加入羟基胺，并随即再用于制备酮肟。

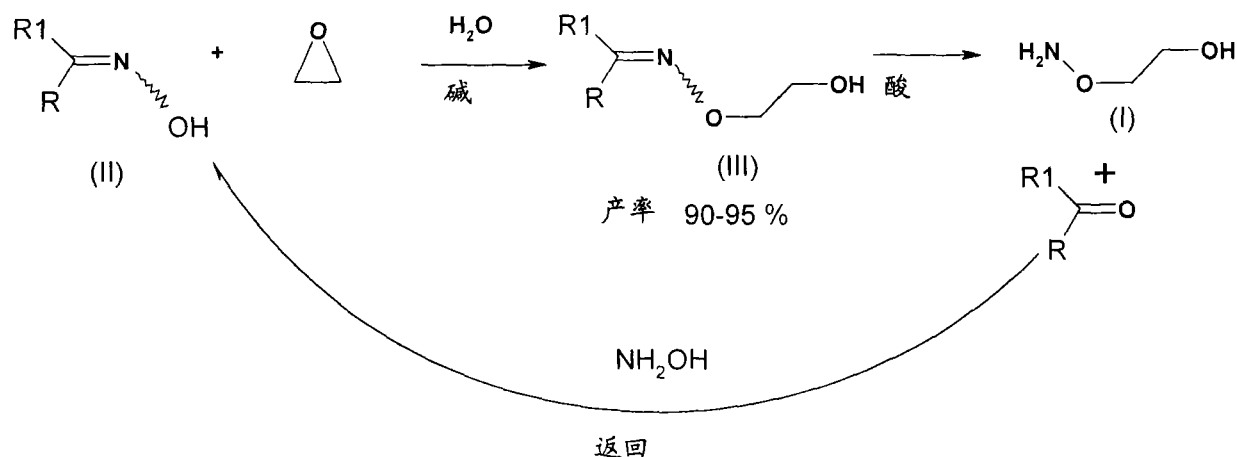


示意图 (II)

总之,所述新方法由此明显超越由现有技术已知的方法,既是出于经济的(原料和助剂的低成本,高产率以及酮的回收(根据示意图(II))) ,也是出于生态学的考虑,即产生较少的废料量。

在与本发明的关联中,术语卤素包括这样的元素,其选自下组:氟、氯、溴和碘,其中优选使用氟、氯和溴,且特别优选氟和氯。

经取代的残基可以被单或多取代,其中在多取代的情形下,取代基可以是相同或不同的。作为碱既可以使用有机碱也可以使用无机碱。优选使用的无机碱例如 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 、 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、或者有机碱例如胺(例如优选三乙胺,二乙基异丙基胺)、 Bu_4NOH 、哌啶、吗啉、烷基吡啶。特别优选使用无机碱,完全特别优选 LiOH 、 NaOH 和 KOH 。

作为酸既可以使用有机酸也可以使用无机酸。优选使用无机酸例如 HCl 、 HBr 、 HF 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或者有机酸如 CF_3COOH 、 CH_3COOH 、对-甲苯磺酸。特别优选使用无机酸,完全特别优选使用 HCl 和 H_2SO_4 。

所述方法不仅可以在水中,而且可以在惰性有机溶剂优选极性非质子溶剂的存在下进行。有机溶剂的实例是芳族或者脂族溶剂如苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯(Mesitylen)、己烷、庚烷、辛烷、环己烷,脂族和芳族的卤代烃如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯、二氯苯,醚如乙醚、丁醚、二异丁基醚、甲基叔丁基醚、异丙基乙基醚、四氢呋喃和二氧六环;其他还有二甲基亚砷,和酰胺衍生物,如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮,此外还有羧酸酯如乙酸乙酯,或者还有二氧六环、二甘醇二甲醚、二甲基乙二醇或THF;腈类如甲基腈、丁基腈或苯基腈。特别优选甲苯、二甲苯、二氯苯、氯苯或乙酸乙酯。

式(II)和(III)的化合物可以作为不同的可能的异构体形式的混合物存在,所述异构体特别是立体异构体例如E-和Z-,顺和反,以及光学异构体,任选地还有互变异构体。不仅E-而且Z-异构体,以及光学异构体,这些异构体的任意混合物,以及可能的互变异构体形式

被要求权利。

在根据本发明的方法的第一反应步骤中，式(II)的酮肟与环氧乙烷的比例在1:1至1:10之间，优选在1:1至1:5之间，特别优选在1:1至1:3之间，而碱总是基于酮肟计，以比例为0.05至1摩尔当量使用，优选0.05至0.5摩尔当量，特别优选0.05至0.3摩尔当量。

在所获得的式(III)的2-羟基乙基酮肟与酸生成氨基乙二醇的反应中，所使用的酸总是基于2-羟基乙基酮肟计，以摩尔比例2:1至10:1使用，优选2:1至5:1，特别优选1:1至3:1。

式(II)的酮肟在环氧乙烷的存在下生成式(III)的2-羟基乙基酮肟的反应，例如且优选在0至+50℃，特别优选在0至+40℃，且完全特别优选在0至+30℃下进行。

作为特别优点可以强调的是，2-羟基乙基酮肟的所述形成即使在室温下也以高选择性进行。根据本发明的方法的优点还在于，根据该方法生成的通式(III)的2-羟基乙基酮肟在水中是难溶或不溶的，且可以容易地通过相分离从水相中分离出来。

此外还要提及的优点是，根据本发明的方法的所有反应步骤，可以无需中间阶段/中间产物的中途纯化/分离地相继进行。

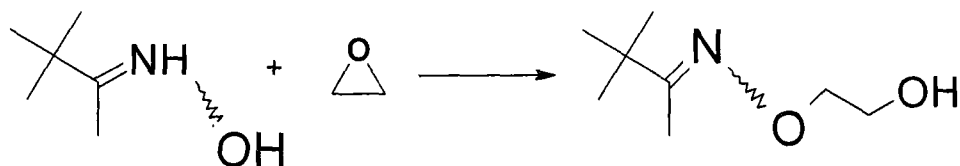
同样作为优点提及的是，通过通式(III)的2-羟基乙基酮肟的皂化反应生成的氨基乙二醇将定量释放，且同样生成的酮是难溶或不溶于水的，这允许酮的定量回收。通过向酮中加入例如羟胺，所述起始物(酮肟)再次提供使用于新的合成循环。(见示意图(II))

所获得的式(III)的2-羟基乙基酮肟是文献中未知的，并且因此作为新物质同样是本发明的主题。

作为优选的通式(III)的化合物提及：2-羟基乙基酮肟，其中(a) R1相应于甲基且R相应于异丁基，(b) R1相应于甲基且R相应于叔丁基，和(c) R1相应于乙基且R相应于叔丁基。

本发明将根据下面的实施例进一步说明，但不仅限于这些实施例。

实施例 1

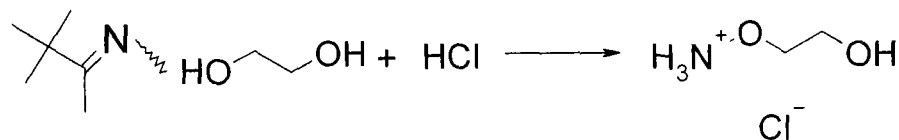


3,3-二甲基丁-2-酮 O-(2-羟乙基)肟

预置 400 ml 水, 92 g (0.8 mol) 3,3-二甲基丁-2-酮肟和 3.4 g LiOH, 并且这样地导入 70 g (1.6 mol) 环氧乙烷以使该气体完全被吸纳。然后为随后的反应将所得混合物在室温 (RT) 下搅拌 8-12 小时。分离出上层相, 与乙酸乙酯混合并用水洗涤。将有机相于 100-200 毫巴的真空下浓缩。残留物: 114-120 g 无色油, 其对应于 90% 产率的产率; 沸点 106°C/35 毫巴。

NMR ^1H (CDCl₃): 1.11 (9H, s), 1.83 (3H, s), 3.2 (1H, bs), 3.85 (2H, m), 4.2 (2H, m) ppm。

实施例 2



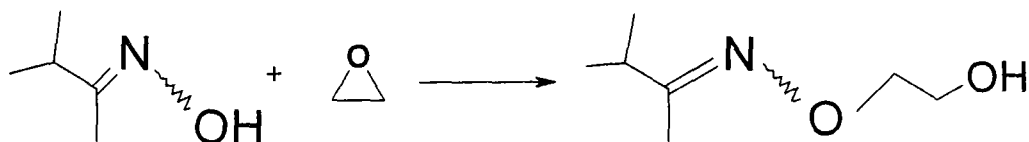
(2-羟基乙氧基) 铵氯化物/氨基乙二醇盐酸化物

预置 78.4 g 盐酸 (37.5%, 密度 1.19) 和 275 ml 水, 加入 44 g (0.275 mol) 3,3-二甲基丁-2-酮 O-(2-羟乙基)肟。将所得混合物加热至 100°C 并在常压于 3.5 小时内蒸馏出甲基叔丁基酮/水-混合物。

分析所获得的 170 g 残留物。

滴定结果: 18% 的氨基乙二醇盐酸化物; 产率相应于理论值的 95-97%。

实施例 3



2-甲基丁-2-酮 O-(2-羟乙基)肟

该反应类似于在实施例 1 中所描述的反应来进行, 只是替换 3, 3-二甲基丁-2-酮肟而使用 3-甲基丁-2-酮肟。产率相应于理论值的 78 %。