



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102532012 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 201110409234. 8

(22) 申请日 2007. 02. 09

(62) 分案原申请数据

200780051093. 9 2007. 02. 09

(73) 专利权人 陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 凯文 .G. 迈耶 金 .E. 阿恩特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 213/80 (2006. 01)

(56) 对比文件

GB 2192877 A, 1988. 01. 27, 全文 .

EP 1340747 A1, 2003. 09. 03, 全文 .

WO 2006/060029 A2, 2006. 06. 08, 全文 .

Eugene Ghera et al. Synthesis of
Functionalized Quinoline Derivatives by
Annulation of Pyridines. 《Journal of
organic chemistry》. 1981, 第 46 卷 (第 10
期), 2059-2065.

Jason WB Cooke et al. Efficient

synthesis of 2-trihalomethyl-5-cyanopyrid
ines. 《Tetrahedron Letters》. 1998, 第 39 卷
7965-7966.

Giuseppe Bartoli et al. Reaction of
Dianions of Acyclic beta-Enamino Ketones
with Electrophiles. 3. Nitriles: Synthesi
s of Pyridine and Pyrimidine Derivatives.
《Journal of Organic Chemistry》. 1992, 第 57
卷 (第 22 期), 6020-6025.

审查员 姜雪

权利要求书1页 说明书9页

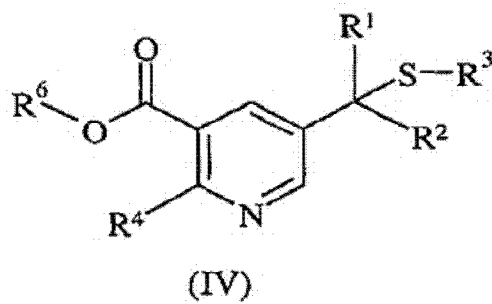
(54) 发明名称

制备 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡
啶的方法

(57) 摘要

本发明有效并且以高收率得到了 2- 取代
的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶。

1. 式 (IV) 的化合物



其中

R^1 和 R^2 独立表示 H 或 C_1-C_4 烷基；

R^3 表示 C_1-C_4 烷基；

R^4 表示 C_1-C_4 卤代烷基；以及

R^6 表示 C_1-C_4 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 表示 CF_3 。

制备 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶的方法

[0001] 本申请是中国申请号为 200780051093.9、发明名称为“制备 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶的方法”且申请日为 2007 年 2 月 9 日的专利申请 (PCT 申请号为 PCT/US2007/003779) 的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及制备 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶的方法。

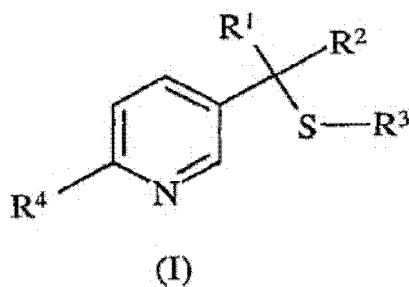
背景技术

[0003] 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶是制备某些新的杀虫剂的有用中间体, 参见, 例如美国专利申请公开文本 2005/0228027。有效且以高收率地得到 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶将会是有益的。

发明内容

[0004] 本发明的一个方面涉及制备 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶 (I) 的方法,

[0005]



[0006] 其中

[0007] R^1 和 R^2 独立表示 H、 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环, 或 R^1 与 R^2 连在一起表示任选含有 O 或 N 原子的 3 至 6 元饱和环;

[0008] R^3 表示 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环; 以及

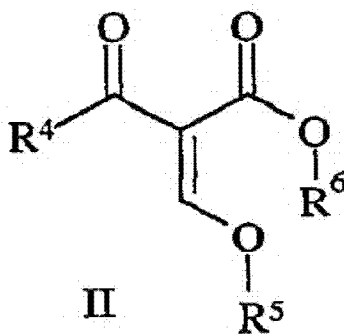
[0009] R^4 表示 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0010] 所述方法包括

[0011] a) 使取代的烯酮 (II) 与烯胺 (III) 缩合,

[0012] 取代的烯酮 (II) 结构如下,

[0013]



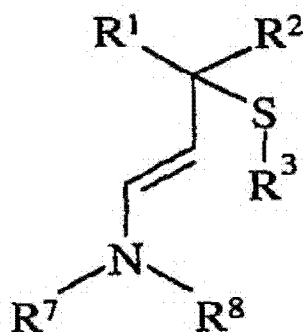
[0014] 其中

[0015] R^4 如上文所定义；以及

[0016] R^5 和 R^6 独立表示 C_1-C_4 烷基；

[0017] 烯胺 (III) 结构如下，

[0018]



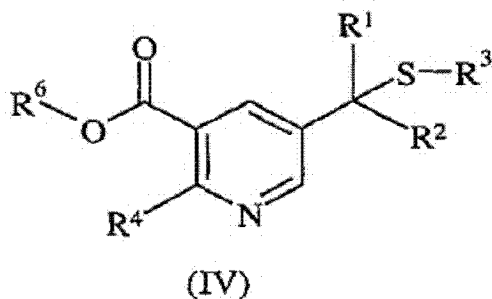
[0019] 其中

[0020] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义；以及

[0021] R^7 和 R^8 独立表示 C_1-C_4 烷基，或 R^7 和 R^8 与 N 连在一起表示 5 元饱和或不饱和环；

[0022] b) 使来自步骤 a) 的反应混合物在氨或能够生成氨的试剂 (reagent capable of generating ammonia) 存在下环化，得到 2,3,5- 取代的吡啶 (IV)，

[0023]



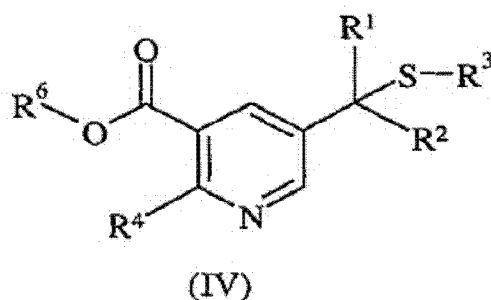
[0024] 其中

[0025] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 如上文所定义；以及

[0026] c) 对 2,3,5- 取代的吡啶 (IV) 进行皂化和脱羧，得到 2- 取代的 -5-((1- 烷基硫基) 烷基) 吡啶 (I)。该方法特别充分适于制备 R^4 表示 CF_3 的化合物。

[0027] 本发明的另一个方面涉及式 (IV) 烟酸衍生物中间体,

[0028]



[0029] 其中

[0030] R^1 和 R^2 独立表示 H、 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环, 或 R^1 与 R^2 连在一起表示任选含有 O 或 N 原子的 3 至 6 元饱和环;

[0031] R^3 表示 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环;

[0032] R^4 表示 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 以及

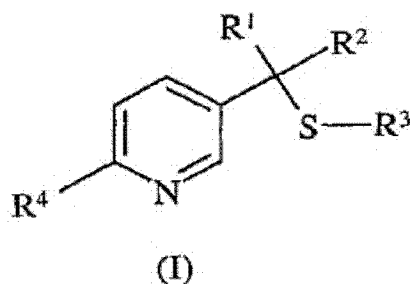
[0033] R^6 表示 H 或 C_1-C_4 烷基。

具体实施方式

[0034] 除非另有限制, 本申请使用的术语“烷基”(包括衍生术语如“卤代烷基”)包括直链、支链和环状基团。由此, 典型的烷基为甲基、乙基、1-甲基乙基、丙基、1,1-二甲基乙基和环丙基。术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。术语“卤代烷基”包括被一个至最大可能数目的卤素原子取代的烷基。

[0035] 本发明的一个方面涉及制备 2-取代的 -5-((1-烷基硫基)烷基)吡啶 (I) 的方法,

[0036]



[0037] 其中

[0038] R^1 和 R^2 独立表示 H、 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环, 或 R^1 与 R^2 连在一起表示任选含有 O 或 N 原子的 3 至 6 元饱和环;

[0039] R^3 表示 C_1-C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环; 以及

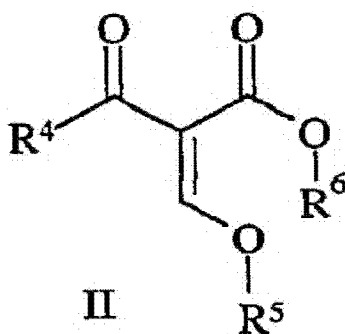
[0040] R^4 表示 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0041] 所述方法包括:

[0042] a) 使取代的烯酮 (II) 与烯胺 (III) 缩合,

[0043] 取代的烯酮 (II) 结构如下,

[0044]



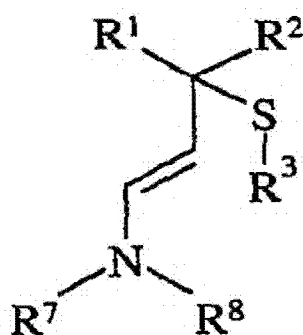
[0045] 其中

[0046] R^4 如上文所定义；以及

[0047] R^5 和 R^6 独立表示 C_1 - C_4 烷基；

[0048] 烯胺 (III) 结构如下，

[0049]



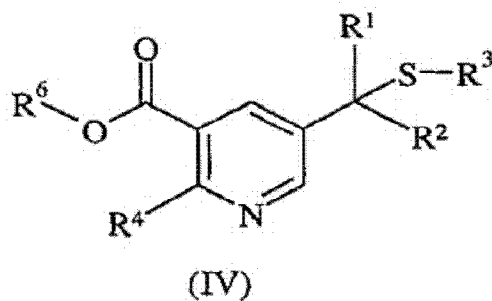
[0050] 其中

[0051] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义；以及

[0052] R^7 和 R^8 独立表示 C_1 - C_4 烷基，或 R^7 和 R^8 与 N 连在一起表示 5 元饱和或不饱和环；

[0053] b) 使来自步骤 a) 的反应混合物在氨或能够生成氨的试剂存在下环化，得到 2,3,5-取代的吡啶 (IV)，

[0054]



[0055] 其中

[0056] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 如上文所定义；以及

[0057] c) 对 2,3,5-取代的吡啶 (IV) 进行皂化和脱羧，得到 2-取代的-5-((1-烷基硫基)烷基)吡啶 (I)。

[0058] 取代的烯酮 (II) 起始原料是市售的,或可从酮酯底物和原甲酸烷基酯制备。通常,使乙酰乙酸酯与原甲酸三烷基酯缩合得到类型 (II) 的化合物。烯胺 (II) 起始原料可便利地如下制备:使适当取代的胺与适当取代的醛在吸水性物质存在下存在或不存在合适溶剂的情况下加成。通常,使适当取代的丙醛与无水二取代的胺在 -20°C 至 20°C 在干燥剂如无水碳酸钾存在下反应,产物经蒸馏而分离。

[0059] 在步骤 a) 和 b) 中,在所述过程中需要约等摩尔量的取代的烯酮 (II) 和烯胺 (III) 和氨,然而 2-4 倍过量的氨或氨前体通常是优选的。

[0060] 能够产生氨的典型试剂包括,例如,1) 酸的铵盐,优选为有机酸的铵盐,2) 甲酰胺,或 3) 甲酰胺与酸或酸式盐 (acid salt) 的混合物。可使用任何脂肪族或芳族有机酸的铵盐,但为了便于处理, C_1 - C_4 链烷酸的铵盐是优选的。甲酸铵和乙酸铵是优选的。

[0061] 步骤 a) 示例性地在与水混溶的极性高沸点溶剂中进行。优选的溶剂包括:酰胺,如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺;醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、(2-甲氧基)乙醇;以及烷基腈,包括乙腈。

[0062] 反应在 -20°C 至 150°C 的温度进行。 0°C 至 80°C 的温度是优选的。

[0063] 产物通过常规技术如硅胶色谱或分馏来分离。

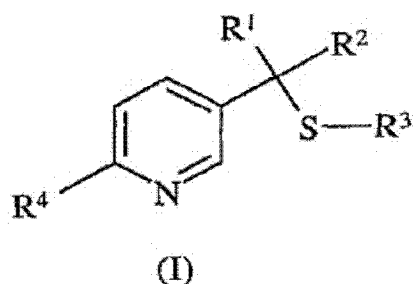
[0064] 在典型的反应中,将取代的烯酮 (II) 和烯胺 (III) 在 -5°C 至 20°C 溶于极性溶剂中,然后进行搅动直到取代的烯酮 (II) 和烯胺 (III) 耗尽。在步骤 b) 中,然后加入有机酸的铵盐,将混合物在 50°C 至 150°C 加热直到反应结束。溶于非水可混溶的溶剂 (non water miscible solvent) 中并用水及任选盐水洗涤后,通过硅胶柱色谱或真空蒸馏分离 2,3,5-取代的吡啶 (IV)。

[0065] 在步骤 c) 中,2,3,5-取代的吡啶 (IV) 通过公知操作,用碱优选碱金属氢氧化物如氢氧化锂,在 0°C 至 50°C 在与水混溶的极性溶剂如四氢呋喃中皂化。将得到的吡啶羧酸盐中和,然后通过公知操作进行脱羧,所述操作例如,在高沸点溶剂如 DowTherm A (获自 The Dow Chemical Company) 中,任选与铜粉一起,在 150°C 至 250°C 之间的温度加热,获得 2-取代的 -5-((1-烷基硫基)烷基)吡啶 (I),其可通过常规方法如硅胶色谱或真空蒸馏来分离。

[0066] 本申请还涉及以下方面:

[0067] 项 1. 制备 2-取代的 -5-((1-烷基硫基)烷基)吡啶 (I) 的方法,

[0068]



[0069] 其中

[0070] R^1 和 R^2 独立表示 H 、 C_1 - C_4 烷基,或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环,或 R^1 与 R^2 连在一起表示任选含有 0 或 N 原子的 3 至 6 元饱和环;

[0071] R^3 表示 C_1 - C_4 烷基,或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环;以

及

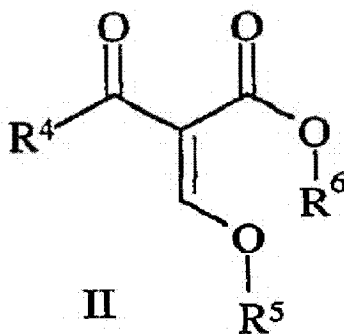
[0072] R^4 表示 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基；

[0073] 所述方法包括：

[0074] a) 使取代的烯酮 (II) 与烯胺 (III) 缩合，

[0075] 取代的烯酮 (II) 结构如下

[0076]



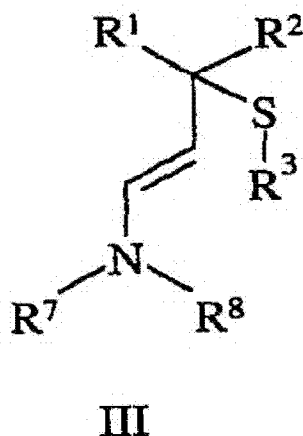
[0077] 其中

[0078] R^4 如上文所定义；以及

[0079] R^5 和 R^6 独立表示 C_1-C_4 烷基；

[0080] 烯胺 (III) 结构如下

[0081]



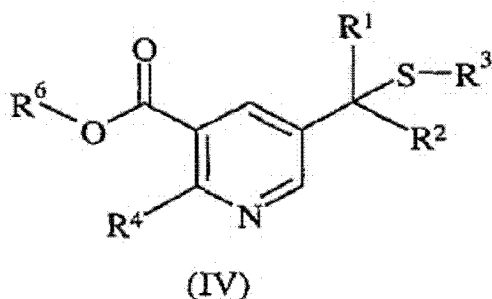
[0082] 其中

[0083] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义；以及

[0084] R^7 和 R^8 独立表示 C_1-C_4 烷基，或 R^7 和 R^8 与 N 连在一起表示 5 元饱和或不饱和环；

[0085] b) 使来自步骤 a) 的反应混合物在氨或能够生成氨的试剂存在下环化，得到 2,3,5-取代的吡啶 (IV)，

[0086]



[0087] 其中

[0088] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 如上文所定义；以及

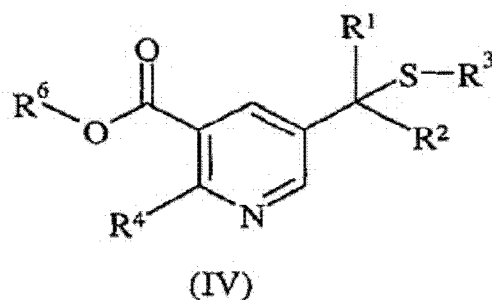
[0089] c) 对 2,3,5-取代的吡啶 (IV) 进行皂化和脱羧, 得到 2-取代的 -5-((1-烷基硫基)烷基)吡啶 (I)。

[0090] 项 2. 项 1 的方法, 其中 R^4 表示 CF_3 。

[0091] 项 3. 项 2 的方法, 其中 R^1 表示 H, R^2 表示 CH_3 , 以及 R^3 表示 CH_3 。

[0092] 项 4. 式 (IV) 的化合物

[0093]



[0094] 其中

[0095] R^1 和 R^2 独立表示 H、 C_1 - C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环, 或 R^1 与 R^2 连在一起表示任选含有 O 或 N 原子的 3 至 6 元饱和环；

[0096] R^3 表示 C_1 - C_4 烷基, 或 R^1 或 R^2 中的任一个与 R^3 连在一起表示 4 至 6 元饱和环；

[0097] R^4 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基；以及

[0098] R^6 表示 H 或 C_1 - C_4 烷基。

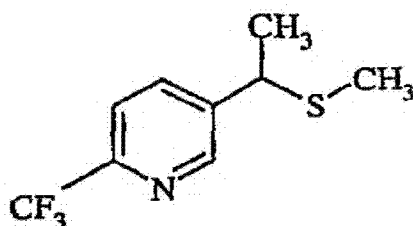
[0099] 项 5. 项 4 的化合物, 其中 R^4 表示 CF_3 。

[0100] 提出以下实施例以阐述本发明。

[0101] 实施例

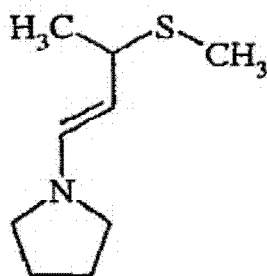
[0102] 实施例 1. 5-(1-甲硫基乙基)-2-三氟甲基吡啶的制备

[0103]



[0104] 步骤 1. 1-(3-甲硫基丁-1-烯基)吡咯烷的制备

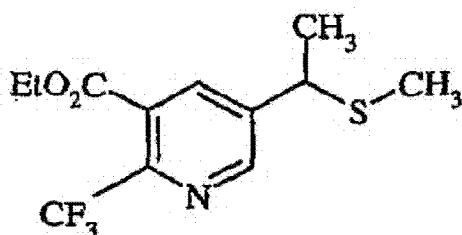
[0105]



[0106] 向装备有机械搅拌器、氮气进口、加料漏斗和温度计的干燥 5000 毫升 (mL) 圆底烧瓶中装入 591g (4.27mol) 无水粒状碳酸钾和 1428mL (17.1mol) 无水吡咯烷。将混合物在氮气氛下搅拌, 然后用冰浴冷却至 4℃, 之后以维持温度低于 10℃ 的速率加入 1050mL (8.9mol) 3- 甲硫基 - 丁醛。加入结束后, 移除冷却浴, 然后使反应混合物达到室温。然后使反应内含物通过烧结玻璃过滤漏斗过滤以除去固体, 将固体用 200mL 无水乙醚洗涤。滤液在旋转蒸发仪上真空浓缩, 直到除去所有吡咯烷, 得到 1,519g 1-(3- 甲硫基丁 -1- 烯基) 吡咯烷, 其为红色液体。H NMR CDCl_3 δ 1.36 (d, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.26 (q, 1H), 3.98 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H)。

[0107] 步骤 2.5-(1- 甲硫基乙基)-2- 三氟甲基 - 烟酸乙酯的制备

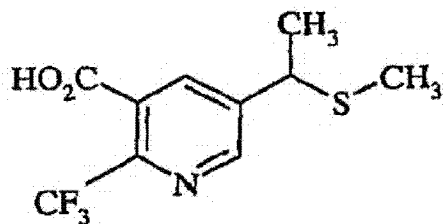
[0108]



[0109] 向装备有机械搅拌器、氮气进口、加料漏斗和温度计的干燥 50mL 圆底烧瓶中装入 1-(3- 甲硫基丁 -1- 烯基) 吡咯烷 (5.0g, 0.0291mol) 和 100mL 无水乙腈。滴加 2-[1- 乙氧基亚甲基]-4,4,4- 三氟 -3- 氧代 - 丁酸乙酯 (7.0g, 0.0291mol), 然后将反应混合物在室温搅拌 1 小时。等份试样经气相色谱 (GC) 分析, 其表明没有起始原料剩余。将乙酸铵 (5.0g, 0.058mol) 加到深红色溶液中, 然后将反应混合物回流加热 30 分钟。冷却并在旋转蒸发仪上真空浓缩, 粗产物经硅胶柱色谱 (历时 20 分钟, 梯度液为 5% 乙酸乙酯、95% 己烷至 50% 乙酸乙酯、50% 己烷) 纯化, 得到 2.5g 标题化合物, 其为浅黄色油状物。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H), 1.62 (d, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.94 (q, 1H), 4.43 (q, 2H), 8.08 (s, 1H) 和 8.71 (s, 1H)。

[0110] 步骤 3.5-(1- 甲硫基乙基)-2- 三氟甲基 - 烟酸的制备

[0111]

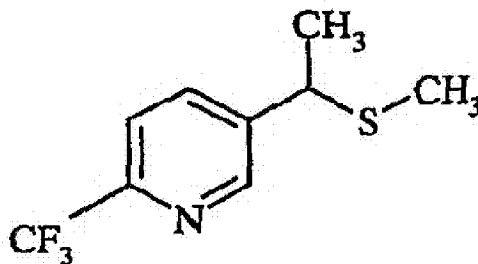


[0112] 向装备有机械搅拌器、氮气进口的干燥 50mL 玻璃瓶中装入

0.5g (0.00170mol) 5-(1-甲硫基乙基)-2-三氟甲基烟酸乙酯和 10mL 四氢呋喃 (THF)。将溶液冷却至 0℃, 然后通过注射器缓慢加入 5.1mL 1N 氢氧化锂水溶液 (0.00511mol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后在室温过夜。等份试样经薄层色谱 (TLC) 和高效液相色谱 (HPLC) 纯化, 其指明反应基本结束。将混合物用盐酸水溶液酸化至 pH = 2, 然后用 3 等份 50mL 乙酸乙酯萃取。萃取物经无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 过滤, 然后在旋转蒸发仪上真空浓缩, 得到 0.410g 标题化合物, 其为褐色固体。¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.66 (d, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.98 (q, 1H), 8.01 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H) 和 8.80 (s, 1H)。

[0113] 步骤 4. 5-(1-甲硫基乙基)-2-三氟甲基-吡啶的制备

[0114]



[0115] 向装备有机械搅拌器、氮气进口、温度计和回流冷凝器的干燥 50mL 圆底烧瓶中装入 0.35g (0.00132mol) 5-(1-甲硫基乙基)-2-三氟甲基烟酸、0.17g (0.00264mol) 铜粉, 和 10mL DowTherm A。将反应混合物在 240℃ 加热 1 小时, 然后冷却至室温。反应混合物用 3 等份 50mL 乙酸乙酯萃取, 然后用 50mL 水和 50mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在旋转蒸发仪上真空浓缩。由此获得的粗产物经硅胶色谱纯化 (梯度液为 100% 己烷至 50% 乙酸乙酯、50% 己烷)。合并纯的级份, 然后在旋转蒸发仪上真空浓缩, 得到 0.13g 标题化合物, 其为浅黄色油状物。¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.62 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.93 (q, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 和 8.66 (s, 1H)。