



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106883266 A

(43)申请公布日 2017.06.23

(21)申请号 201710049273.9

(22)申请日 2017.01.23

(71)申请人 江苏七洲绿色化工股份有限公司  
地址 215621 江苏省苏州市张家港市乐余  
镇工业集中区

(72)发明人 安静 刘玉超 周志豪

(74)专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有  
限公司 32103  
代理人 孙仿卫 汪青

(51) Int. Cl.

C07F 9/655(2006.01)

C07D 309/12(2006.01)

C07C 45/60(2006.01)

C07C 49/813(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

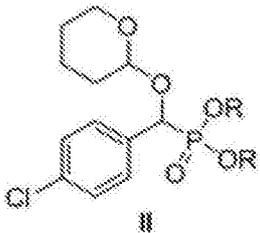
(54)发明名称

一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法及其中间体

(57)摘要

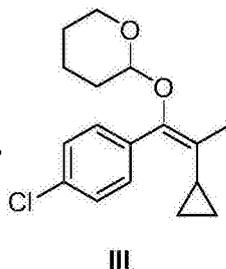
本发明涉及一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,该方法以式I所示的 $\alpha$ -羟基对氯苄基磷酸酯与3,4-2H-二氢吡喃为原料,在催化剂存在条件下制备得到式II所示的化合物;式II所示的化合物和环丙基甲基酮在碱和溶剂的存在下进行反应制备得到式III所示的化合物;式III所示的化合物在酸性条件下水解反应制备得到1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮。本发明1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备以式I所示的 $\alpha$ -羟基对氯苄基磷酸酯和3,4-2H-二氢吡喃为原料,原料廉价易得,步骤简单,成本低廉,三废污染少,绿色环保,适于工业化生产,最后制备得到的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮纯度高,含量在96%以上,收率高,收率在83%以上。

1. 一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体,所述中间体为式II所示的化合物,



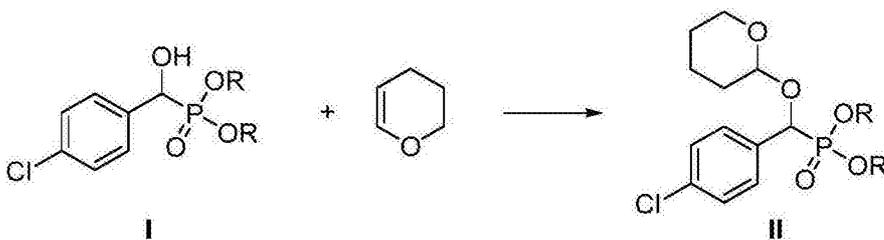
其中,R为碳原子数为1~5的烷基,

或所述中间体为式III所示的烷氧基丙烯衍生物,



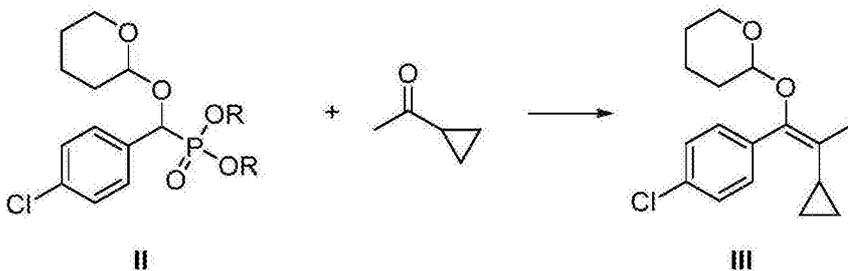
2. 一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特征在于,所示方法包括以下步骤:

(1) 使式I所示的 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯和3,4-2H-二氢吡喃在催化剂、溶剂和20℃~120℃的条件下进行反应得到式II所示的化合物,



其中,R为碳原子数为1~5的烷基;

(2) 使步骤(1)制备得到的式II所示的化合物和环丙基甲基酮在碱、溶剂和-78℃~120℃的条件下进行Horner-Wadsworth-Emmons反应得到式III所示的化合物,即为所述中间体,



3. 根据权利要求2所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯、3,4-2H-二氢吡喃和催化剂的投料摩尔比为1:1.0~3:0.01~1。

4. 根据权利要求2所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述催化剂为对甲苯磺酸。

5. 根据权利要求2所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特

征在于,步骤(1)的具体实施方式如下:将所述 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯溶解于溶剂中,然后依次加入所述3,4-2H-二氢吡喃和催化剂,在 $30^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 的条件下反应1~12小时。

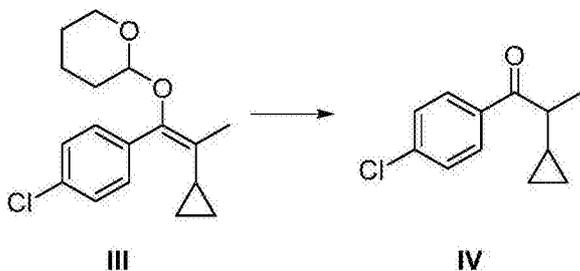
6. 根据权利要求2所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述式II所示的化合物、环丙基甲基酮和碱的投料摩尔比为1:1.0~2:1.0~2。

7. 根据权利要求2所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述碱为正丁基锂、二异丙基氨基锂、氢化钠、氨基钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种的组合。

8. 一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(a) 根据权利要求2~7中任一项权利要求所述的方法制备式III所示的化合物;

(b) 使步骤(a)制备得到的式III所示的化合物在酸性条件下进行水解反应得到式IV所示的化合物,即为所述1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮,



9. 根据权利要求8所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,其特征在于,步骤(b)中,所述酸性条件选用的酸为醋酸、盐酸、对甲苯磺酸、硫酸中的一种或几种的组合。

10. 根据权利要求8所述的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,其特征在于,步骤(b)的具体实施方式为:将步骤(a)制得的式III所示的化合物溶解于溶剂中,滴加酸,滴加完毕后在 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 条件下反应0.5~3小时。

## 一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法及其中间体

### 技术领域

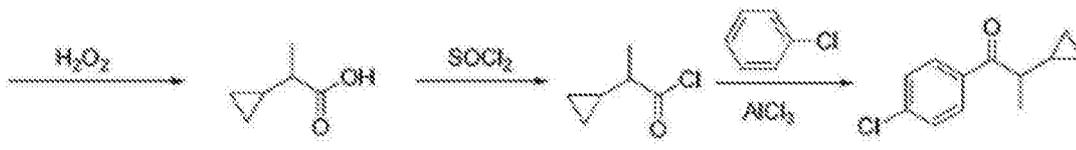
[0001] 本发明涉及杀菌剂环唑醇中间体的制备方法,特别涉及1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮及其中间体的制备方法。

### 背景技术

[0002] 环唑醇(cyproconazole)是瑞士山德公司(Sandoz AG)开发的三唑类杀菌剂,是一种内吸性杀菌剂,具有保护性、治疗性和铲除病毒作用,广泛应用于西欧和北美。1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮是合成环唑醇的关键中间体。目前,已报道多种关于1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,如中国专利CN201110432969公开一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,该方法的反应式如下:



[0003]



该方法制备工艺复杂,步骤繁多。

[0004] US4973767公开了一种格式试剂法合成1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮合成的方法。其采用氯丙烯与镁生成格式试剂后与对氯苯甲醛反应得到4-(4-氯苯基)-1-丁烯-4-醇,后者在锌、氯化亚铜作用下与二溴甲烷环合得到1-(4-氯苯基)-2-环丙基乙醇,再在草酰氯、三乙胺等作用下氧化成4-氯苯基环丙基甲基酮,4-氯苯基环丙基甲基酮在四氢呋喃溶剂中与氢化钠和碘甲烷反应得到目标。要求使用格式试剂和氢化钠,对反应体系的含水率要求高,不适合工业化生产。

[0005] CN101786948公开了以环丙基甲基酮、对氯苯乙腈和氢化钠为原料,经缩合、加氢、氧化得到1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的方法,该方法也需使用氢化钠,对反应体系的含水率要求严格,镁粉还原操作中存在不安全因素,对氯苯乙腈易自聚,不适合工业化大规模生产。

[0006] 已报道的关于1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法还有:例如CN102603508、CN101125807A、CN101857576A、CN102942465等。但上述方法存在生产成本低、使用危险化学品、反应条件不易控制、存在安全隐患、不符合绿色环保要求等等不利于工业化生产的问题。

### 发明内容

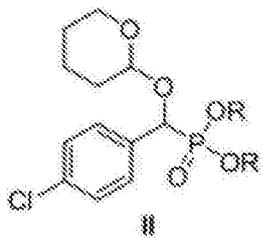
[0007] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的不足,提供一种经济的、绿色环保的适合于工业化生产的1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法。

[0008] 本发明的另一个目的在于提供一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体及

其制备方法。

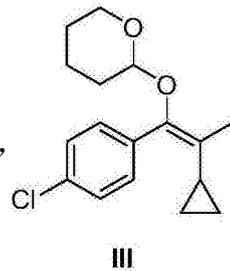
[0009] 为解决以上技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0010] 一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体,所述中间体为II所示的化合物,



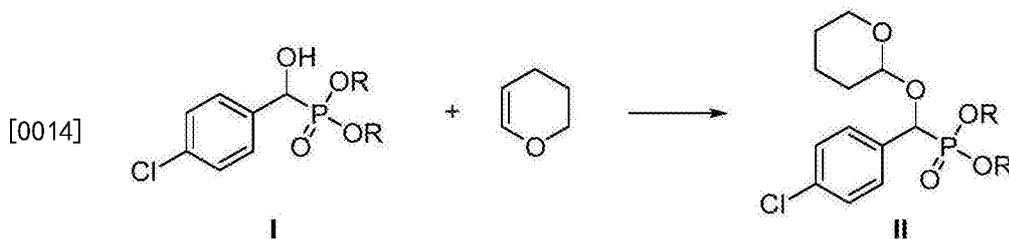
其中,R为碳原子数为1~5的烷基,

[0011] 或所述中间体为式III所示的烷氧基丙烯衍生物,



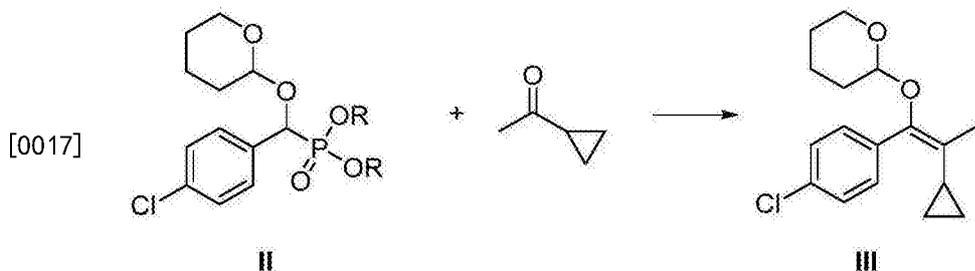
[0012] 本发明采取的另一技术方案是:一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的中间体的制备方法,所示方法包括以下步骤:

[0013] (1) 使式I所示的 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯和3,4-2H-二氢吡喃在催化剂、溶剂和20 $^{\circ}$ C~120 $^{\circ}$ C的条件下进行反应得到式II所示的化合物,



[0015] 其中,R为碳原子数为1~5的烷基,优选地,R为甲基或乙基。

[0016] (2) 使步骤(1)制备得到的式II所示的化合物和环丙基甲基酮在碱、溶剂和-78 $^{\circ}$ C~120 $^{\circ}$ C的条件下进行Horner-Wadsworth-Emmons反应得到式III所示的化合物,即为所述中间体,



[0018] 进一步地,步骤(1)中,所述 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯、3,4-2H-二氢吡喃和催化剂的投料摩尔比为1:1.0~3:0.01~1。

[0019] 进一步优选地,所述 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯、3,4-2H-二氢吡喃和催化剂的投料摩尔比为1:1.0~2.5:0.01~0.50。

- [0020] 进一步地,步骤(1)中,所述催化剂为对甲苯磺酸。
- [0021] 进一步地,步骤(1)中,所述溶剂为甲苯、四氢呋喃、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环中的一种或多种的组合。
- [0022] 进一步优选地,步骤(1)中,所述溶剂为甲苯、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷中的一种或几种的组合。
- [0023] 进一步地,步骤(1)中,所述反应在30℃~110℃进行。
- [0024] 进一步优选地,所述反应在30℃~60℃进行。
- [0025] 进一步地,步骤(1)的具体实施方式如下:将所述 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸酯溶解于溶剂中,然后依次加入所述3,4-2H-二氢吡喃和催化剂,在30℃~60℃的条件下反应1~12小时。
- [0026] 进一步地,所述制备方法还包括步骤(1)中的反应结束后进行后处理的步骤,具体实施如下:将反应结束后的反应液用氢氧化钠溶液洗涤分层后,有机相干燥浓缩后得到所述式II所示的化合物,将所述式II所示的化合物进一步纯化或直接用于下一步骤。
- [0027] 进一步地,步骤(2)中,所述式II所示的化合物、环丙基甲基酮和碱的投料摩尔比为1:1.0~2:1.0~2。
- [0028] 进一步优选地,所述式II所示的化合物、环丙基甲基酮和碱的投料摩尔比为1:1.1~1.8:1.1~1.8。
- [0029] 进一步地,步骤(2)中,所述碱为正丁基锂、二异丙基氨基锂、氯化钠、氨基钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种的组合。
- [0030] 进一步地,步骤(2)中,所述Horner-Wadsworth-Emmons反应在-78℃~100℃下进行。
- [0031] 进一步优选地,步骤(2)中,所述Horner-Wadsworth-Emmons反应在-78℃~50℃下进行。
- [0032] 进一步地,步骤(2)中,所述溶剂为甲苯、四氢呋喃、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、正丁醇、异丁醇、叔丁醇中的一种或几种的组合。
- [0033] 进一步优选地,步骤(2)中,所述溶剂为甲苯、四氢呋喃、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、叔丁醇中的一种或几种的组合。
- [0034] 进一步地,步骤(2)的具体实施方式如下:将步骤(1)制得的式II所示的化合物和环丙基甲基酮溶解在溶剂中,然后在-78℃~15℃温度条件下加入所述的碱,加料完毕后,在15℃~120℃条件下反应2~16小时。
- [0035] 进一步地,所述制备方法还包括步骤(2)中的反应结束后进行后处理的步骤,具体实施如下:所述Horner-Wadsworth-Emmons反应结束后,加水萃灭后浓缩得到式III所示的化合物粗品。
- [0036] 进一步优选地,所述式III所示的化合物粗品可直接用于1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备。
- [0037] 本发明采用的又一技术方案为:一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,所述方法包括以下步骤:
- [0038] (a) 根据上述方法制备式III所示的化合物;
- [0039] (b) 使步骤(a)制备得到的式III所示的化合物在酸性条件下进行水解反应得到式



层,有机层减压浓缩脱去甲苯。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到无色油状式II所示的化合物(R为甲基)(3.05g),含量95%,收率91%。

[0054]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43 (1H, dd,  $J_1=1.6\text{Hz}$ ,  $J_2=8.4\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J_1=1.6\text{Hz}$ ,  $J_2=8.4\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.11 (0.46H, s), 5.06 (0.65H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.97 (0.47H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4.49 (0.65H, s), 3.96-4.17 (6H, m), 3.13-3.55 (1H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 1.40-1.85 (6H, m)。

[0055] (2) 将步骤(1)中所得到的式II所示的化合物(1.67g, 5.0mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中,接着依次加入环丙基甲基酮(505mg, 6.0mmol)和氨基钠(234mg, 6.0mmol)。反应液在40℃搅拌3小时。反应结束后,向反应中加入水(10mL),所得到的混合物用乙酸乙酯萃取(萃取三次,每次10mL)。将所得有机相合并,用硫酸钠干燥后浓缩,得粗产品式III所示的化合物(1.51g),含量80.1%,产率83%。

[0056]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.44 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.88 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.72-3.76 (1H, m), 3.63-3.66 (1H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.55-1.65 (3H, m), 1.19-1.27 (1H, m), 0.47-0.56 (2H, m), 0.25-0.31 (2H, m)。

[0057] (3) 将步骤(2)中所得到的式III所示的化合物(1.51g)溶于四氢呋喃(5.0mL)中,接着向该溶液中加入盐酸溶液(6N, 1.5mL)。反应液在25℃下搅拌30分钟。反应结束后,减压蒸去溶剂。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到无色油状化合物1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮(0.86g),含量98%,收率83%。

#### [0058] 实施例二

[0059] 本实施例提供一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0060] (1) 将 $\alpha$ -羟基对氯苄基膦酸二乙酯(以对氯苯甲醛和亚磷酸二乙酯为原料,参照Tetrahedron Lett. 2004, 45, 9233-9236; Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1996, 117, 37-54; Tetrahedron 2008, 64, 4295-4303中所述方法制备)(2.79g, 10.0mmol)溶于甲苯(50mL)中,随后加入3,4-二氢吡喃(841mg, 10.0mmol)和对甲苯磺酸(190mg, 1.0mmol)。反应液在50℃搅拌5小时。反应结束后,反应溶液用氢氧化钠溶液(20mL)洗涤分层,有机层减压浓缩脱去甲苯。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到无色油状式II所示的化合物(R为乙基)(3.30g),含量95%,收率91%。

[0061]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43 (1H, dd,  $J_1=1.6\text{Hz}$ ,  $J_2=8.4\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J_1=1.6\text{Hz}$ ,  $J_2=8.4\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.10 (0.46H, s), 5.05 (0.65H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.96 (0.47H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4.48 (0.66H, s), 3.96-4.17 (4.3H, m), 3.53-3.55 (0.69H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 1.40-1.85 (6H, m), 1.22-1.30 (6H, m)。

[0062] (2) 将步骤(1)中所得到的式II所示的化合物(1.81g, 5.0mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中,接着依次加入环丙基甲基酮(505mg, 6.0mmol)和氨基钠(234mg, 6.0mmol)。反应液在40℃搅拌3小时。反应结束后,向反应中加入水(10mL),所得到的混合物用乙酸乙酯萃取(萃取三次,每次10mL)。将所得有机相合并,用硫酸钠干燥后浓缩,得粗产品式III所示的化合物(1.55g),含量82%,产率87%。

[0063] (3) 将步骤(2)中所得到的式III所示的化合物(1.55g)溶于四氢呋喃(5.0mL)中,

接着向该溶液中加入盐酸溶液(6N, 1.5mL)。反应液在25℃下搅拌30分钟。反应结束后,减压蒸去溶剂。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到无色油状化合物1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮(0.90g),含量97%,收率87%。

#### [0064] 实施例三

[0065] 本实施例提供一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0066] (1) 将溶有二异丙胺(0.51g, 5.0mmol)的四氢呋喃(10.0mL)溶液降温至-78℃,随后向该溶液中滴入正丁基锂(3.1mL, 1.6M),所得溶液在0℃搅拌30分钟后再降温至-40℃。接着将实施例二步骤(1)中所得到的式II所示的化合物(1.81g, 5.0mmol)和环丙基甲基酮(505mg, 6.0mmol)依次滴入反应体系中,反应液自然升温至0℃,并在该温度下搅拌3小时。反应结束后,将反应液降温至0℃,滴入饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭反应。用乙酸乙酯萃取(萃取三次,每次15mL)。将所得有机相合并,用硫酸钠干燥后浓缩,得粗产品式III所示的化合物(1.50g),含量86%,产率88%。

[0067] (2) 将步骤(1)中所得到的式III所示的化合物(1.50g)溶于四氢呋喃(5.0mL)中,接着向该溶液中加入30%稀硫酸溶液(1.0mL)。反应液在25℃下搅拌30分钟。反应结束后,减压蒸去溶剂。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到无色油状化合物1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮(0.93g),含量96%,收率89%。

#### [0068] 实施例四

[0069] 本实施例提供一种1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0070] (1) 将实施例二步骤(1)中所得到的式II所示的化合物(1.81g, 5.0mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中,接着依次加入环丙基甲基酮(505mg, 6.0mmol)和叔丁醇钾(673mg, 6.0mmol)。反应液在40℃搅拌3小时。反应结束后,向反应中加入水(10mL),所得到的混合物用乙酸乙酯萃取(萃取三次,每次10mL)。将所得有机相合并,用硫酸钠干燥后浓缩,得粗产品式III所示的化合物(1.60g),含量80%,产率88%。

[0071] (2) 将步骤(1)中所得到的式III所示的化合物(1.60g)溶于乙醇(5.0mL)中,接着向该溶液中加入对甲苯磺酸(95.1mg, 0.5mmol)。反应液在40℃下搅拌1小时。反应结束后,减压蒸去溶剂。所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到无色油状化合物1-(4-氯苯基)-2-环丙基-1-丙酮(0.96g),含量96%,收率92%。

[0072] 以上对本发明做了详尽的描述,其目的在于让熟悉此领域技术的人士能够了解本发明的内容并加以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,且本发明不限于上述的实施例,凡根据本发明的精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。