



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115417777 A

(43) 申请公布日 2022.12.02

(21) 申请号 202210922574.9

(22) 申请日 2022.08.02

(71) 申请人 西安近代化学研究所

地址 710065 陕西省西安市雁塔区丈八东路168号

(72) 发明人 杨翠凤 徐泽刚 宋沛东 戎豪杰
陈涛 苏天铎 王威 郑晓蕊

(74) 专利代理机构 西安恒泰知识产权代理事务
所 61216

专利代理师 赵中霞

(51) Int. Cl.

C07C 217/08 (2006.01)

C07C 213/02 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

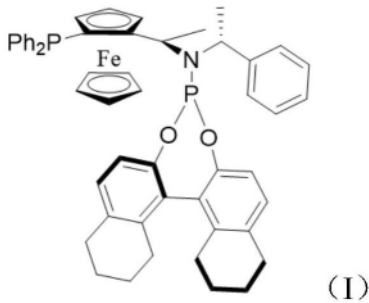
一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,该方法使用手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 制备催化剂溶液;在该催化剂溶液的催化下,N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺经过高压不对称加氢反应一步合成出目标产物。本发明不对称加氢反应转化率98.3%,产品(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺光学纯度80%,可直接用于除草剂精异丙甲草胺的合成。

1. 一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1,将手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 溶解到有机溶剂I中,氮气保护下搅拌30min,得到催化剂溶液;所述手性膦配体(I)的结构式为:



步骤2,将化合物N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺、催化剂溶液、添加剂、有机溶剂II加入到高压加氢釜中混合均匀,抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次后,密闭反应釜,加氢釜内压保持3MPa~8Mpa,升温至50~80℃,并在此温度下搅拌6~18h,降至室温后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,减压蒸除溶剂后得产品。

2. 如权利要求1所述的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,其特征在于,所述步骤1和步骤2中的有机溶剂I和有机溶剂II均为苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃或环己烷中的一种或多种;

所述步骤1中,手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 按2~2.4:1摩尔比例溶解到有机溶剂I中,得到浓度为0.003~0.04M/L的催化剂溶液。

3. 如权利要求1所述的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,其特征在于,所述步骤2中,添加剂为碘单质、碘化钠、碘化钾、碘化锂中的一种。

4. 如权利要求3所述的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,其特征在于,所述步骤2中,N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺和添加剂的摩尔比为1:(0.01~0.003);

催化剂溶液按Ir计算与N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺摩尔比为1:5000~20000。

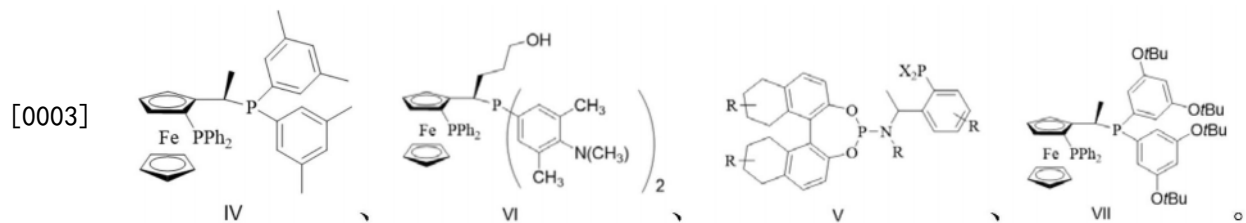
一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成方法学领域,涉及一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法。

背景技术

[0002] (S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺是合成除草剂精异丙甲草胺的重要中间体,其与氯乙酰氯反应可直接制备出精异丙甲草胺原药,其光学纯度直接决定精异丙甲草胺产品的光学纯度及药效;(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法在W009521151、W02010094164、CN101857612等精异丙甲草胺的合成方法中有涉及,但不对称氢化反应所采用的手性膦配体各不相同,例如W009521151公开的是手性膦配体(IV)参与的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺制备反应,可以在无溶剂条件下,催化剂与亚胺比例为1:74000,8MPa氢气压力下,50℃反应18h,转化率为97%,产物光学纯度为75.6%;文献W02010094164公开了在催化剂VI催化下的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺制备反应,催化剂与亚胺比例为1:83000,8MPa氢气压力下,50℃反应7h,转化率为99%,产物光学纯度为78%;文献CN101857612公开了在催化剂V和VII催化下的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺制备反应,催化剂与亚胺比例为1:100000,8MPa氢气压力下,100℃反应18h,转化率为99%,产物光学纯度为80%;上述手性膦配体(IV)、催化剂VI、催化剂V和VII的结构式如下:



发明内容

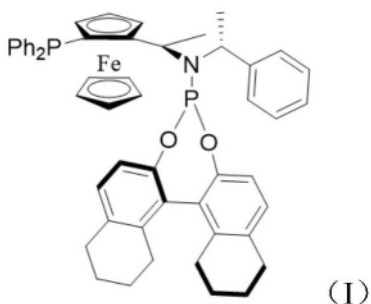
[0004] 针对现有技术中存在的不足,本发明的目的在于,提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,该方法反应转化率高,产品光学纯度高。

[0005] 为了解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案予以实现:

[0006] 一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括以下步骤:

[0007] 步骤1,将手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 溶解到有机溶剂I中,氮气保护下搅拌30min,得到催化剂溶液;所述手性膦配体(I)的结构式为:

[0008]



[0009] 步骤2,将化合物N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺、催化剂溶液、添加剂、有机溶剂II加入到高压加氢釜中混合均匀,抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次后,密闭反应釜,加氢釜内压保持3MPa~8Mpa,升温至50~80℃,并在此温度下搅拌6~18h,降至室温后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,减压蒸除溶剂后得产品。

[0010] 本发明还包括如下技术特征:

[0011] 具体的,所述步骤1和步骤2中的有机溶剂I和有机溶剂II均为苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃或环己烷中的一种或多种;

[0012] 所述步骤1中,手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 按2~2.4:1摩尔比例溶解到有机溶剂I中,得到浓度为0.003~0.04M/L的催化剂溶液。

[0013] 具体的,所述步骤2中,添加剂为碘单质、碘化钠、碘化钾、碘化锂中的一种。

[0014] 具体的,所述步骤2中,N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺和添加剂的摩尔比为1:(0.01~0.003);

[0015] 催化剂溶液按Ir计算与N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺摩尔比为1:5000~20000。

[0016] 本发明与现有技术相比,具有如下技术效果:

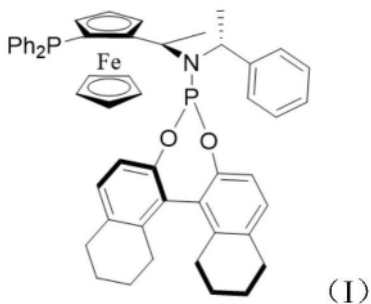
[0017] 本发明采用了手性双膦配体参与的(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺制备,该手性双膦配体含有四个手性因素,3MPa氢气压力下反应,最终反应的转化率高达98.3%,产物光学活性达到80%。与对比文献W009521151、W02010094164、CN101857612相比,降低了反应压力,提高了安全性,并且产物光学活性得到了优化和保持。

具体实施方式

[0018] 本发明提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括以下步骤:

[0019] 步骤1,将手性膦配体(I)与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 溶解到有机溶剂I中,氮气保护下搅拌30min,得到催化剂溶液;手性膦配体(I)的结构式为:

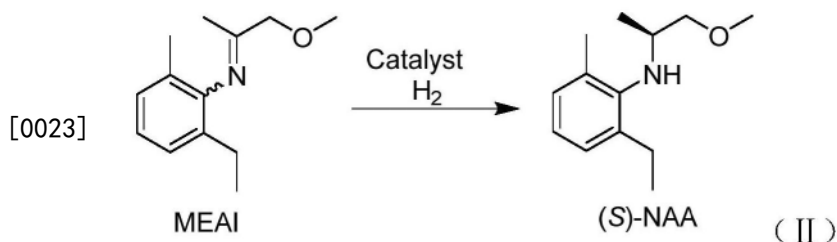
[0020]



[0021] 步骤2,将化合物N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺、催化剂溶液、添

加剂、有机溶剂II加入到高压加氢釜中混合均匀,抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次后,密闭反应釜,加氢釜内压保持3MPa~8Mpa,升温至50~80℃,并在此温度下搅拌6~18h,降至室温后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,减压蒸除溶剂后得产品。

[0022] 步骤2反应方程式如式(II):



[0024] 步骤1中的有机溶剂I和步骤2中的有机溶剂II均为苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃或环己烷中的一种或多种;

[0025] 步骤2中,添加剂为碘单质、碘化钠、碘化钾、碘化锂中的一种(优选为碘单质)。

[0026] 优选的,手性膦配体与 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 的摩尔比为2.2:1;催化剂溶液按Ir计算和N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺的摩尔比为1:10000;加氢压力为5MPa;有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯中的一种或多种;添加剂与N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基丙烷-2-亚胺的摩尔比为0.01~0.003:1。

[0027] 以下给出本发明的具体实施例,需要说明的是本发明并不局限于以下具体实施例,凡在本申请技术方案基础上做的等同变换均落入本发明的保护范围。

[0028] 实施例1:

[0029] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在10mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和5mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0030] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘单质和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:5000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持5MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为18小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为97%,产品光学纯度为80.1%。

[0031] 实施例2:

[0032] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在10mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0033] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘单质和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:10000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持5MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为20小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为96.8%,产品光学纯度为79.7%。

[0034] 实施例3:

[0035] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在25mL单口圆底烧瓶中加入67.5mg手性膦配体(I)、24.5mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0036] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入300gMEAI、1.86g碘单质和上述催化剂甲苯溶液2mL(Ir与MEAI摩尔比为1:100000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持5MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为24小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为93%,产品光学纯度为72.5%。

[0037] 实施例4:

[0038] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在50mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0039] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘单质和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:10000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持3MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为29小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为48.3%,产品光学纯度为79.5%。

[0040] 实施例5:

[0041] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在50mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0042] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘单质和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:10000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持8MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为12小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为98.3%,产品光学纯度为79.6%。

[0043] 实施例6:

[0044] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在50mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0045] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘化钾、100g甲苯和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:10000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持5MPa,密闭反应釜,升温至80℃,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为26小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为98.2%,产品光学纯度为80%。

[0046] 实施例7:

[0047] 本实施例提供一种(S)-2-乙基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-6-甲基苯胺的制备方法,包括:在50mL单口圆底烧瓶中加入135mg手性膦配体(I)、49mg $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和10mL甲苯,抽真空通氮气置换三次,氮气保护下搅拌30分钟;

[0048] 在干燥的500mL加氢压力釜中加入150gMEAI、0.93g碘化钾、150g四氢呋喃和上述催化剂甲苯溶液5mL(Ir与MEAI摩尔比为1:10000),体系抽真空通氮气置换五次后,继续抽真空通氢气置换五次,体系压力保持5MPa,密闭反应釜,升温至80°C,并在此温度下搅拌,体系压力逐渐减小,当体系压力不变后继续反应6h,总时间约为26小时,关闭加热,降温至实验室温度后打开放空阀,慢慢使体系恢复常压,取样,高效液相色谱仪测转化率为96.5%,产品光学纯度为75%。