



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114634454 A

(43) 申请公布日 2022.06.17

(21) 申请号 202011479440.1

(22) 申请日 2020.12.15

(71) 申请人 北京颖泰嘉和生物科技股份有限公司

地址 102206 北京市昌平区科技园区生命园路27号1号楼A区4层

(72) 发明人 赵建民 刘钢扬 刘子龙 孙艳伟 王磊

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

专利代理师 刘兵 田宏

(51) Int. Cl.

C07D 249/12 (2006.01)

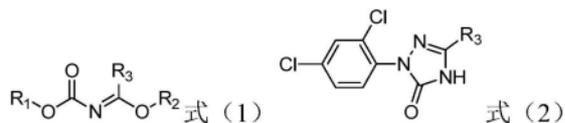
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及农药领域,公开了一种2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法。该方法包括:1) 在有机溶剂存在下,使式(1)所示结构的化合物与2,4-二氯苯肼进行反应,得到含有式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的粗产物;2) 将步骤1)得到的粗产物进行降温结晶,得到式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物。根据本发明的制备方法,该方法具有收率高,产品分离操作简便易行,易于工业化生产的优点。



2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及农药领域,具体涉及一种2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 芳基三唑啉酮类化合物可作为医药或农药中间体化合物,基于芳基三唑啉酮结构开发的除草剂如除草剂唑草酮,甲磺草胺等产品已成功商业化,基于芳基三唑啉酮的化合物的开发也得到了研究人员的重视。

[0003] 下述式(2-1)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物是合成除草剂甲磺草胺的重要中间体化合物,目前其制备主要包括如下几种方法。

[0004] US5256793A公开了以苯肼为起始原料,经缩合、环合、氧化反应得到苯基三唑啉酮。并且,采用2,4-二氯苯肼为起始原料,经缩合、环合、氧化制备式(2-1)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物时,该方法在环合工段存在反应转化率低,副反应多等问题,所得化合物纯度及收率均较低,且氧化为危险工艺,同时产生醋酸钠和氯化钠混盐等三废。

[0005] US5468868A公开了苯基三唑啉酮经两步氯化反应制备得到式(2-1)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物。但上述方法涉及到氧化、两步氯化等危险工艺,且氧化工段产生大量混合盐,三废量较大,氯化工段涉及两种溶剂,且腐蚀性强,不利于工业化生产。

[0006] CN104672157A公开了用氧气氧化2,4-二氯苯基三唑烷酮制备式(2-1)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物,该工艺同样涉及氧气氧化等危险工艺,且所涉及原料2,4-二氯苯基三唑烷酮合成时存在原料转化不完全,收率偏低等问题。

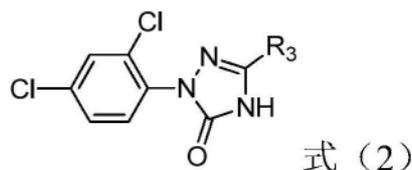
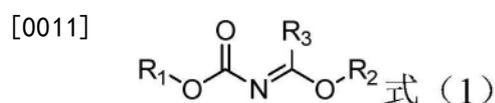
发明内容

[0007] 本发明的目的是为了克服现有技术存在的工艺危险、反应副反应多、转化不完全、副产物难分离、产品纯度及收率偏低,三废量大等不利于工业化生产的问题,提供一种新的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法,该方法具有收率高,产品分离操作简便易行,易于工业化生产的优点。

[0008] 为了实现上述目的,本发明提供一种2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法,该方法包括以下步骤,

[0009] 1) 在有机溶剂存在下,使式(1)所示结构的化合物与2,4-二氯苯肼进行反应,得到含有式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的粗产物;

[0010] 2) 将步骤1)得到的粗产物进行降温结晶,得到式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物,



[0012] 式中,

- [0013] R_1 和 R_2 各自独立地为碳原子数为1-4的烷基, R_3 为氢或碳原子数为1-3的烷基。
- [0014] 优选地, R_1 和 R_2 各自独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基, R_3 为氢、甲基、乙基或丙基;更优选地, R_1 和 R_2 为乙基, R_3 为甲基。
- [0015] 优选地,步骤1)中,在反应过程中,从反应体系中移除副产物醇。
- [0016] 优选地,步骤1)中,2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物的摩尔比为1:0.95-1.5;更优选地,2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物的摩尔比为1:1-1.2。
- [0017] 优选地,步骤1)中,相对于1重量份的2,4-二氯苯肼,所述有机溶剂的用量为1-5重量份。
- [0018] 优选地,所述溶剂为苯类溶剂;更优选地,所述有机溶剂为甲苯、二甲苯、乙苯、氯苯和三甲苯中的一种或多种。
- [0019] 优选地,步骤1)中,所述反应至少部分在催化剂存在下进行,所述催化剂为有机碱;更优选地,所述催化剂为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺和四甲基乙二胺中的一种或多种。
- [0020] 优选地,相对于1重量份的2,4-二氯苯肼,所述催化剂的用量为0.001-0.03重量份。
- [0021] 优选地,所述反应在回流下进行。
- [0022] 优选地,所述结晶的温度为-5~10℃。
- [0023] 根据本发明,通过2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物直接环合反应制备式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物,解决了现有工艺中存在氧化等危险工艺、副反应多、三废量大等问题,有利于工业化生产放大的实施。

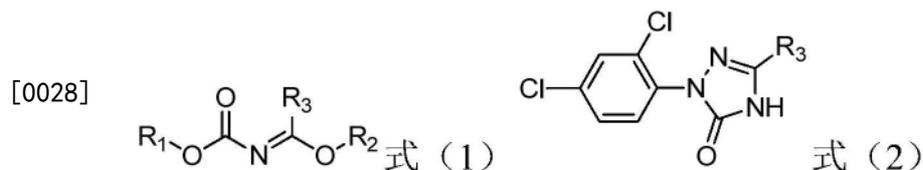
具体实施方式

[0024] 在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值,这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说,各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间,以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围,这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

[0025] 本发明提供一种2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的制备方法,该方法包括以下步骤,

[0026] 1)在有机溶剂存在下,使式(1)所示结构的化合物与2,4-二氯苯肼进行反应,得到含有式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物的粗产物;

[0027] 2)将步骤1)得到的粗产物进行降温结晶,得到式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物,



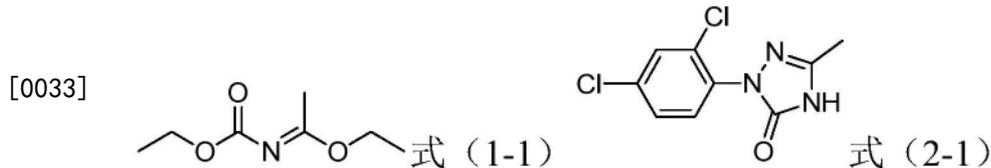
[0029] 式中,

[0030] R_1 和 R_2 各自独立地为碳原子数为1-4的烷基, R_3 为氢或碳原子数为1-3的烷基。

[0031] 根据本发明,优选地, R_1 和 R_2 各自独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基, R_3 为

氢、甲基、乙基或丙基；更优选地， R_1 和 R_2 相同。

[0032] 在本发明一个特别优选的实施方式中， R_1 和 R_2 为乙基， R_3 为甲基，也既为下述式(1-1)和式(2-1)所示结构的化合物。



[0034] 根据本发明，为了提高收率，优选地，步骤1)中，在反应过程中，从反应体系中移除副产物醇。

[0035] 从反应体系中移除副产物醇的方法没有特别的限定，可以采用本领域通常使用的各种方法，例如可以在反应过程中，将副产物醇蒸馏出反应体系。

[0036] 在本发明中，在式(1)为上述式(1-1)所示结构的化合物时，其副产物为乙醇。

[0037] 根据本发明，式(1)所示结构的化合物的用量可以根据2,4-二氯苯肼来选择，优选地，步骤1)中，2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物的摩尔比为1:0.95-1.5；更优选地，2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物的摩尔比为1:1-1.2；进一步优选地，2,4-二氯苯肼与式(1)所示结构的化合物的摩尔比为1:1.1-1.2。

[0038] 根据本发明，所述有机溶剂的用量只要能够很好地将反应原料溶解即可，优选地，步骤1)中，相对于1重量份的2,4-二氯苯肼，所述有机溶剂的用量为1-5重量份；更优选地，步骤1)中，相对于1重量份的2,4-二氯苯肼，所述有机溶剂的用量为2-3重量份。

[0039] 根据本发明，所述有机溶剂只要对反应原料具有较好地溶解性即可，优选地，所述有机溶剂为苯类溶剂；更优选地，所述有机溶剂为甲苯、二甲苯、乙苯、氯苯和三甲苯中的一种或多种；进一步优选地，所述有机溶剂为甲苯和/或二甲苯。

[0040] 根据本发明，步骤1)中，所述反应可以在催化剂下进行，也可以不在催化剂下进行。在催化剂下进行时，优选所述反应至少部分在催化剂存在下进行。

[0041] 作为上述催化剂可以为有机碱。优选地，所述催化剂为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺和四甲基乙二胺中的一种或多种；更优选地，所述催化剂为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

[0042] 根据本发明，所述催化剂的用量可以根据反应原料的用量来选择。具体地，相对于1重量份的2,4-二氯苯肼，所述催化剂的用量为0.001-0.3重量份；优选地，相对于1重量份的2,4-二氯苯肼，所述催化剂的用量为0.005-0.02重量份；更优选地，相对于1重量份的2,4-二氯苯肼，所述催化剂的用量为0.005-0.01重量份。

[0043] 根据本发明，为了便于反应进行并移除副产物醇，优选地，所述反应在回流下进行。此外，所述反应的时间例如可以为5小时以上，优选为5-48小时，更优选为8-24小时，进一步优选为8-15小时。

[0044] 根据本发明，步骤1)中，优选所述反应在惰性气体下进行。作为所述惰性气体可以为本领域通常使用的不活泼气体，例如可以使用氮气和/或氩气。

[0045] 根据本发明，步骤2)中，将步骤1)得到的粗产物进行降温结晶，得到式(2)所示结构的2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物。

[0046] 在本发明中，根据情况，在进行降温结晶之前，可以将步骤1)得到的粗产物进行浓

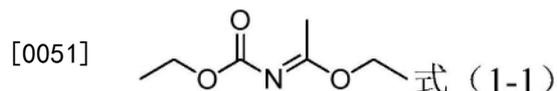
缩。上述浓缩没有特别限定，例如可以采用减压浓缩等。

[0047] 优选地，上述结晶的温度为-5~10℃；更优选地，上述结晶温度为-5~5℃；进一步优选地，上述结晶温度为0~5℃。

[0048] 采用本发明的方法制备2,4-二氯苯基三唑啉酮化合物时，副反应较少，产品的转化率高，避免采用氧化危险工艺，反应副产物醇可直接在反应过程中移除，反应操作简便，后处理简单，三废少，特别适合工业化生产。

[0049] 以下将通过实施例对本发明进行详细描述，但本发明并不仅限于下述实施例。

[0050] 以下实施例中，式(1-1)所示结构的化合物购于北京偶合科技有限公司。



[0052] 实施例1

[0053] 将2,4-二氯苯肼50.0g和式(1-1)所示结构的化合物52.8g加入四口瓶，加入二甲苯120mL溶解，氮气置换三次后，升温至110℃，回流反应10小时，反应的同时移除副产物乙醇，反应合格后，脱溶回收部分溶剂，降温，冷却至0℃，过滤，在60℃下干燥8小时得到式(2-1)所示结构的化合物，其纯度98.0重量%，收率88.1%。

[0054] 核磁共振氢谱及质谱数据如下：¹HNMR(500MHz, d₆-CDCl₃): δ11.81(s, 1H), 7.55-7.56(d, 1H), 7.41-7.43(d, 1H), 7.36-7.38(dd, 1H), 2.28(s, 3H)。ESI[M243+Na]⁺:266.0。

[0055] 实施例2

[0056] 将2,4-二氯苯肼50.0g和式(1-1)所示结构的化合物52.8g加入四口瓶，加入二甲苯100mL溶解，氮气置换三次后，升温至110℃，回流反应10小时，反应的同时移除副产物乙醇，反应合格后，脱溶回收部分溶剂，降温，冷却至0℃，过滤，在60℃下干燥8小时得到式(2-1)所示结构的化合物，其纯度98.1重量%，收率88.2%。

[0057] 实施例3

[0058] 将2,4-二氯苯肼50.0g和式(1-1)所示结构的化合物52.8g加入四口瓶，加入二甲苯150mL溶解，氮气置换三次后，升温至105℃，回流反应2小时，加入0.5g催化剂DABCO，继续回流反应6小时，反应的同时移除副产物乙醇，反应合格后，脱溶回收部分溶剂，降温，冷却至0℃，过滤，在60℃下干燥8小时得到式(2-1)所示结构的化合物，其纯度98.3重量%，收率87.6%。

[0059] 实施例4

[0060] 将2,4-二氯苯肼50.0g和式(1-1)所示结构的化合物52.8g加入四口瓶，加入二甲苯150mL溶解，氮气置换三次后，升温至100℃，回流反应11小时，反应的同时移除副产物乙醇，反应合格后，脱溶回收部分溶剂，降温，冷却至0℃，过滤，在60℃下干燥8小时得到式(2-1)所示结构的化合物，其纯度98.6重量%，收率86.9%。

[0061] 实施例5

[0062] 按照实施例1的方法进行，不同的是，式(1-1)所示结构的化合物的摩尔用量与2,4-二氯苯肼相同，同样地得到式(2-1)所示结构的化合物，其纯度98.2重量%，收率84.3%。

[0063] 对比例1

[0064] 将2,4-二氯苯肼50.0g、223.6g叔丁醇、36.4g水和1.6g乙酸加入四口瓶，搅拌降温至0-5℃，滴加40重量%乙醛水溶液29.9g，保温搅拌至合格，向反应液中加入19.1g氰酸钠

和40g水组成的混合液,控制反应温度0-5℃,滴加24.7g乙酸,滴加完毕,保温反应3小时,向反应混合液中滴加12重量%次氯酸钠水溶液201.8g,滴加完毕,缓慢升至室温,保温反应2小时,升温脱溶回收溶剂,降温,过滤,在60℃下干燥8小时得到36.0g式(2-1)所示结构的化合物,其纯度82.0重量%,收率62.1%。

[0065] 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于此。在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,包括各个技术特征以任何其它的合适方式进行组合,这些简单变型和组合同样应当视为本发明所公开的内容,均属于本发明的保护范围。