

一种催化剂体系及利用其制备嘧菌酯或其中间体的方法

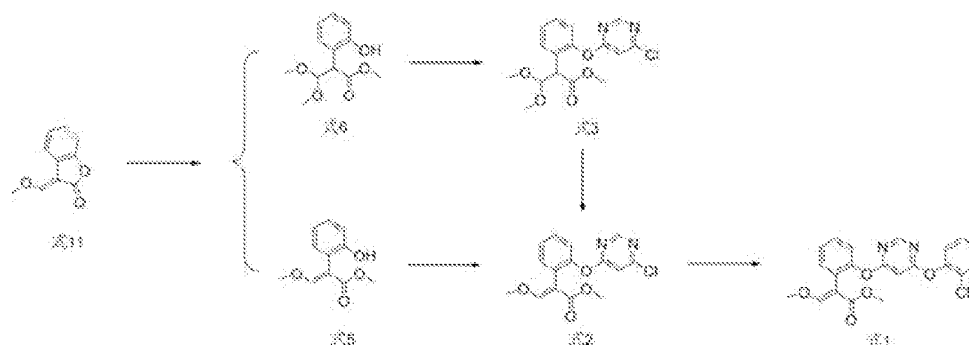
技术领域

[0001] 本发明属于化工领域，涉及一种杀菌剂的制备，尤其涉及嘧菌酯及其中间体制备的催化剂体系。

背景技术

[0002] 嘧菌酯是一种新型高效、广谱、内吸性甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂，化学名称为(E)-2-[2-[6-(2-氰基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯，结构式由式1所示。该杀菌剂可用于茎叶喷雾、种子处理，也可进行土壤处理，对几乎所有真菌纲病害均有良好活性。与目前已有杀菌剂无交互抗性，广泛用于谷物、水稻、葡萄、马铃薯、果树及其他作物。嘧菌酯是全球用量较大的杀菌剂，大量的专利文献公开了其合成方法，目前嘧菌酯主要合成路线如下：

[]

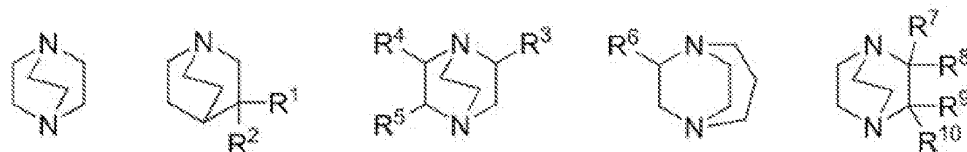


[0003] 其中式3所示中间体和嘧菌酯的制备步骤应用催化剂可大大提高转化率和收率。嘧菌酯最早的制备专利WO92/08703A1公开了一种嘧菌酯及其中间体式2和式3的制备方法，合成路线中式11所示的化合物3-(α -甲氧基)亚甲基苯并呋喃-2-(3H)-酮经甲醇钠开环后与4,6-二氯嘧啶耦合得到式2和式3所示化合物的混合物。该混合物经处理得到单一的式2化合物，式2化合物与水杨腈的盐反应的到嘧菌酯。WO01/72719A1公开了1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷为催化剂制备嘧菌酯的方法，在2mol%-40mol%的1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷催化下，6-氯-4-芳氧基嘧啶与水杨腈反应得到嘧菌酯。CN 101163682A公开了的嘧菌酯及其中间体制备方法大

大降低了1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷的用量，在0.1mol%-2mol%的1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷催化下，啞菌酯制备总收率没有明显降低。CN104672146公开了使用另一类氮杂二环化合物作为催化剂制备啞菌酯及其中间体的方法，收率有所提高。CN103265496A和CN103467387A指出了以1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷为催化剂制备啞菌酯及其中间体存在的反应条件不易控制，收率不高等缺点，并分别报道了不同结构的氮杂二环叔胺类化合物催化的啞菌酯及其中间体的制备方法，在该催化体系下，啞菌酯制备收率 and 产品含量都有所提高。

[0004] 目前啞菌酯或其关键中间体的制备，公开报道的催化剂，大多使用含有乙桥键的二元桥环类化合物，如：

[0005]



发明概述

技术问题

[0006] 为了寻找更高效的催化剂，本发明人设计并合成了各种氮杂环化合物，并对其催化活性进行了深入研究。本发明提供一种制备啞菌酯及其中间体的全新高效催化体系，具备过程易于控制、反应时间短、转化率高、能耗低等特点，适合大规模工业化生产。

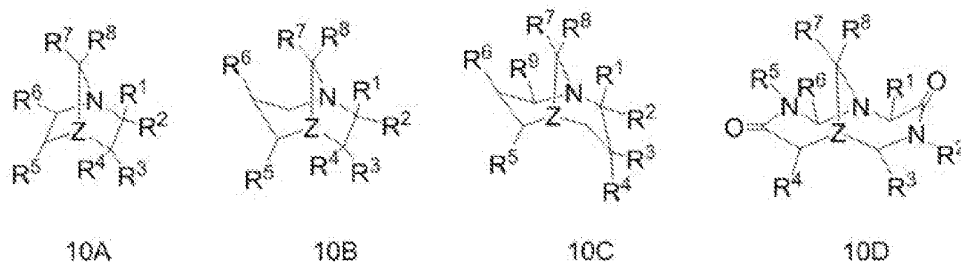
问题的解决方案

技术解决方案

[0007] 一种催化剂体系，其包括含有甲桥的氮杂二环类化合物、含有甲桥的氮杂二环类化合物的盐、氮杂笼状化合物、氮杂笼状化合物的盐中的一种或几种。

[0008] 进一步的，所述含有甲桥的氮杂二环类[x.y.1]化合物包括如下结构通式中的一种或几种：

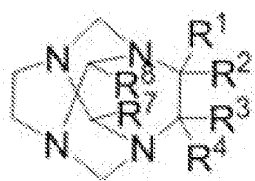
[]



[0009] 其中, N表示氮原子, Z表示碳原子或氮原子。

[0010] 所述氮杂笼状化合物为如下结构通式:

[]



10E

[0011] 结构通式10A~10E中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立的为氢、卤素、羟基、巯基、氨基、C1-C16的酯基、C1-C16的烃基、C1-C16的烷氧基、C1-C16的烷巯基、C1-C16的烷氨基或二烷氨基。

[0012] 或者 R^1 和 R^2 、 R^3 和 R^4 、 R^7 和 R^8 分别独立的合并为羰基、硫代羰基、环烷硫醚基、环烷氧基或缩酮结构。

[0013] 或者 R^1 和 R^3 、 R^5 和 R^6 分别合并为环烷烃结构或含氮、氧杂原子的杂环结构。

[0014] 或者 R^7 和 R^8 合并为环烷烃、环芳烃氧杂或氮杂芳环。

[0015] 进一步的, 式10A、式10B、式10C、式10D或式10E中, 其邻位原子上的取代基团存在于环状结构的同侧或异侧。

[0016] 进一步的, 所述的盐包括硫酸盐、盐酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、酒石酸盐、草酸盐、硼酸盐、苯硼酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、乙酸盐、C1-C16烷基羧酸盐、取代或非取代的芳基甲酸盐。

[0017] 一种制备嘧菌酯或其中间体的方法, 利用上述催化剂体系, 在溶剂中, 缚酸剂存在下, 合成嘧菌酯(式1)、嘧菌酯前体(式7)及其中间体(式2、式3、式4

）。

[0018] 具体的，可以包括但不限于如下反应：

[0019] (1) 水杨腈（式9）或其盐分别与式2化合物和式3化合物反应，生成嘧菌酯（式1）或嘧菌酯前体（式7）；

[0020] (2) 式4化合物分别与式5和式6化合物或其盐反应生成嘧菌酯（式1）或其前体（式7）；

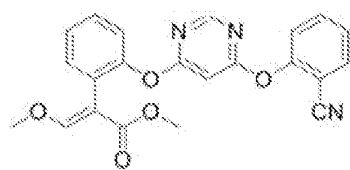
[0021] (3) 式5和式6化合物或其盐分别与4,6-二氯嘧啶（式8）反应，生成式2或式3化合物；

[0022] (4) 水杨腈（式9）或其盐与4,6-二氯嘧啶（式8）反应生成式4化合物。

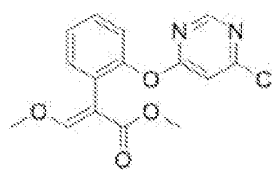
[0023] 其中，水杨腈、式2化合物、式3化合物的盐，是指其碱金属盐，包括锂盐、钠盐、钾盐。

[0024] 结构通式1~9如下所示：

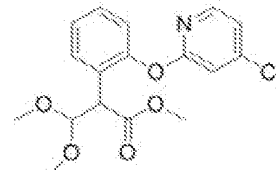
[]



式 1

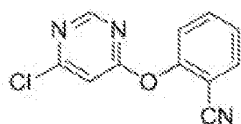


式 2

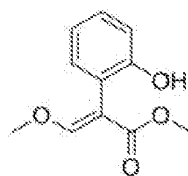


式 3

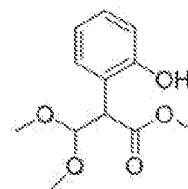
[0025]



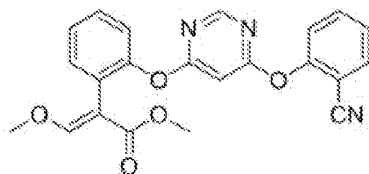
式 4



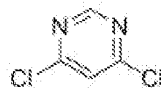
式 5



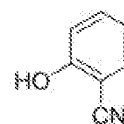
式 6



式 7



式 8



式 9

- 。
- [0026] 方法中，相对1mol于作为反应原料的水杨腈（式9）或其盐、式5化合物或其盐、式6化合物或其盐、4,6-二氯嘧啶（式8）、式2、式3、式4化合物，作为催化剂的式10A~式10E中至少一种化合物或其盐用量总和为0.001mol~0.1mol，优选0.005mol~0.05mol。
- [0027] 方法中，所述溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、环丁砜中、醋酸仲丁酯、醋酸正丁酯、醋酸异丙酯、醋酸正丙酯、乙酸乙酯中的一种以上。
- [0028] 方法中，相对于1Kg作为反应原料的水杨腈（式9）或其盐、式5化合物或其盐、式6化合物或其盐、4,6-二氯嘧啶（式8）、式2、式3、式4化合物，溶剂总用量为1L~20L，若选用多种上述溶剂组成混合溶剂，则混合溶剂中任意单一溶剂用量为0.05 L~10L。
- [0029] 方法中，所述缚酸剂为碱金属或碱土金属的烷氧基化合物、氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，包括甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯；或者含C2-C20的三级胺，包括三乙胺、三乙醇胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉中的一种以上。
- [0030] 方法中，相对于1mol作为反应原料的水杨腈（式9）或其盐、式5化合物或其盐、式6化合物或其盐、4,6-二氯嘧啶（式8）、式2、式3、式4化合物，所述缚酸剂用量为0.4mol~2mol，优选0.8mol~1.2mol。
- [0031] 方法中，反应过程中还可以加入相转移催化剂，可以提高催化剂体系的催化活性；所述相转移催化剂包括四丁基氟化铵、四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基碘化铵、十六烷基三甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、十二烷基苄基二甲基氯化铵、十六烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基三苯基氯化磷、（三苯甲基）三苯基氯化磷、四乙基氯化磷中的一种以上。
- [0032] 方法中，相对于1mol作为反应原料的水杨腈（式9）或其盐、4,6-二氯嘧啶（式8）、式2、式3、式4、式5、式6化合物或其盐，所述相转移催化剂用量为0.01m

ol~0.1mol, 优选0.03mol~0.06mol。

- [0033] 方法中, 对于噻菌酯或其前体化合物的制备, 反应温度为40°C~150°C, 优选70°C~120°C; 对于噻菌酯中间体的制备, 反应温度为-20°C~40°C, 优选-5°C~25°C。

发明的有益效果

有益效果

- [0034] 本发明公开的催化剂结构从未在噻菌酯及其中间体的制备中公开报道过。当使用该系列化合物或其组合物作为催化剂时, 在合适的溶剂和缚酸剂存在下, 可以更高收率的获得噻菌酯及其中间体, 是一种制备噻菌酯及其中间体的全新高效催化体系, 具备反应时间短、转化率高、能耗低等特点, 适合大规模工业化生产。

发明实施例

本发明的实施方式

- [0035] 下面对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述。

- [0036] 对于催化剂体系

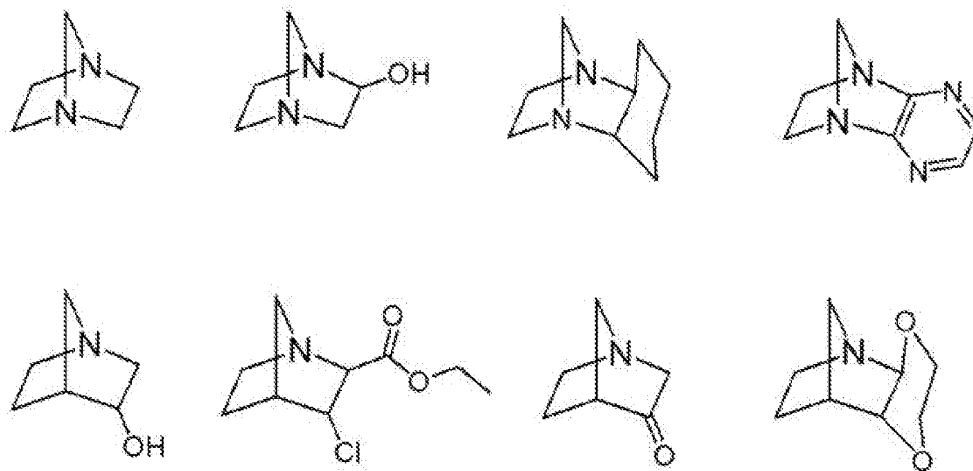
- [0037] 对于式10A~10E所示化合物, 当R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹分别独立的为氢、卤素、羟基、巯基、氨基、C1-C16的酯基、C1-C16的烃基、C1-C16的烷氧基、C1-C16的烷巯基、C1-C16的烷氨基或二烷氨基; 或者R¹和R²、R³和R⁴、R⁷和R⁸分别独立的合并为羰基、硫代羰基、环烷硫醚基、环烷氧基或缩酮结构; 或者R¹和R³、R⁵和R⁶分别合并为5到8元环烷烃结构或含氮、氧杂原子的5到8元杂环结构; 或者R⁷和R⁸合并为环烷烃、环芳烃、氧杂或氮杂芳环时, 包括多种相同的取代基或者多种不同的取代基同时存在可能性。

- [0038] 其中, 卤素包括氟、氯、溴、碘; C1-C16的酯基包括-RCOOR'和-R'OOCR两种结构, 其中R和R'分别为烷基, 含碳原子总数不超过16个; C1-C16的烷氧基包括含1-16个碳原子和1-2个氧原子的任意组合结构, 例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、十二烷氧基等结构; C1-C16的烷巯基包括含1-16个碳原子和1-2个硫原子的任意组合结构, 例如甲巯基、乙巯基、叔丁巯基、甲巯基甲基、乙巯基乙基、十二烷巯基等结构; C1-C16的烷氨基或二烷氨基包

括氨基、甲氨基、二甲氨基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、丁氨基、二丁氨基、二异丁氨基、十二烷氨基、十六烷胺基等结构。

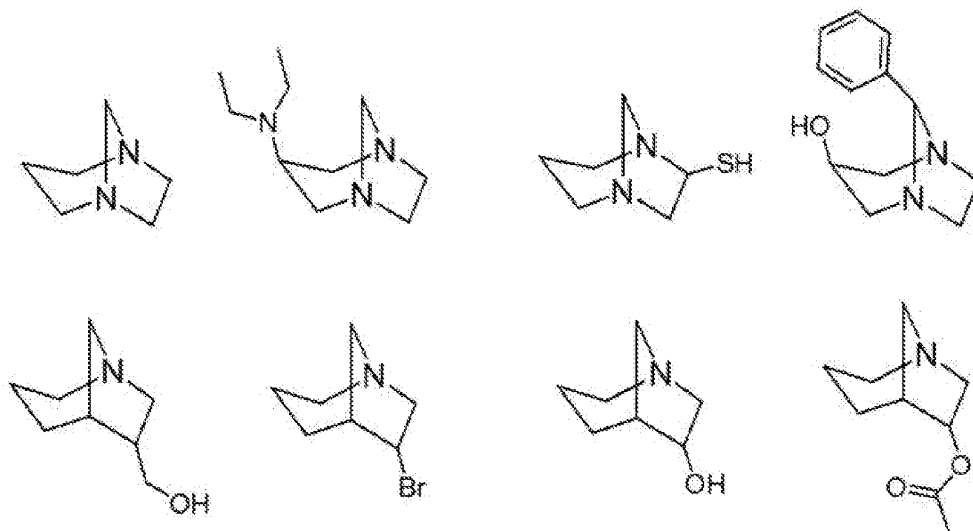
[0039] 对于式10A化合物，其可能的结构包括但不限于如下化合物：

[]



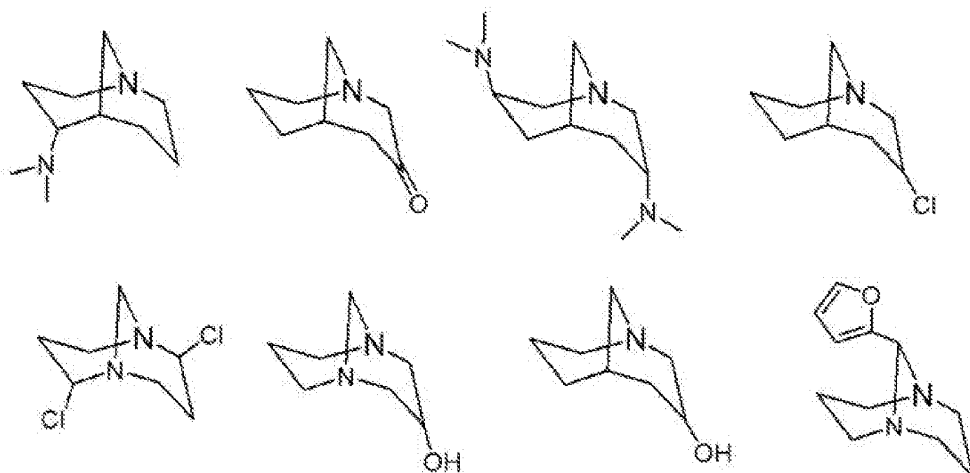
[0040] 同理，对于式10B化合物，其可能的结构包括但不限于如下化合物：

[]



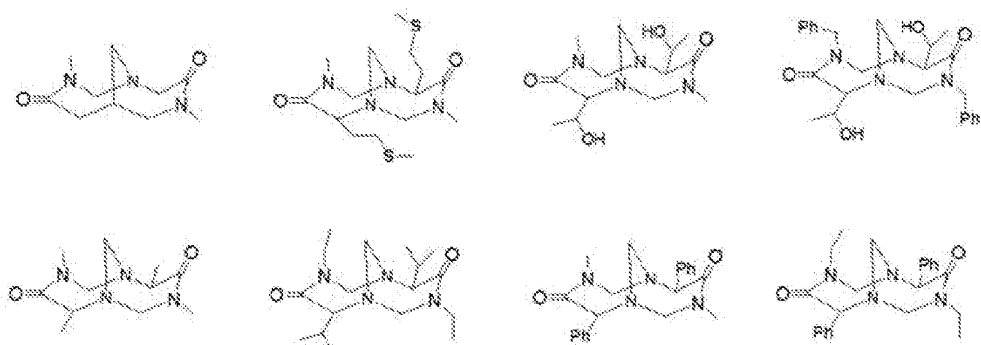
[0041] 同理，对于式10C化合物，其可能的结构包括但不限于如下化合物：

[]



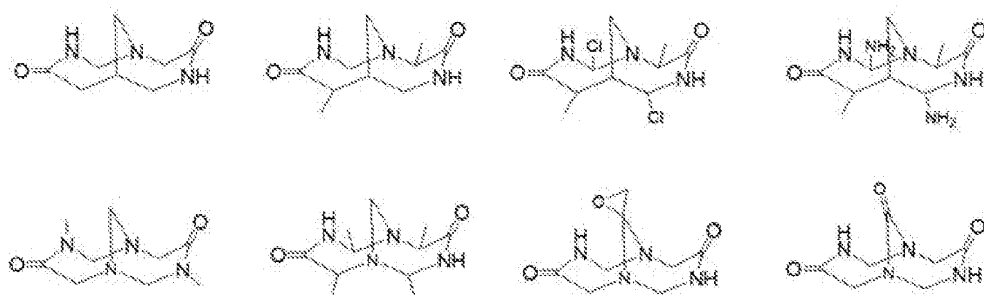
[0042] 同理，对于式10D化合物，其可能的结构包括但不限于如下化合物：

[]



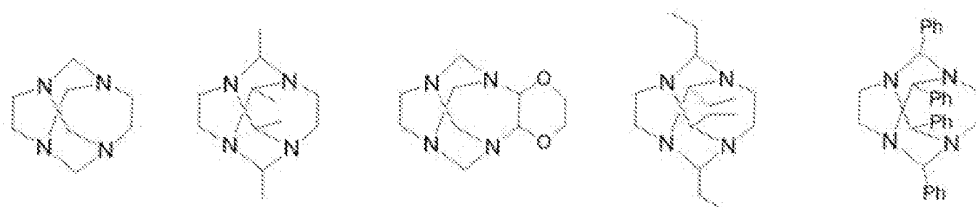
[0043]

[]



[0044] 同理，对于式10E化合物，其可能的结构包括但不限于如下化合物：

[]



- [0045] 对于作为催化剂的式10A~10E所示化合物，由于其均具有三级胺结构，所以可以和无机酸或者有机酸以盐的形式存在，包括硫酸盐、盐酸盐、甲磺酸盐、苯甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、酒石酸盐、草酸盐、甲酸盐、乙酸盐、C1-C16烷基羧酸盐、取代或非取代的芳基甲酸盐。鉴于其结构中存在多个氮原子，所以当该系列化合物以盐的形式存在时，一个分子可能结合一个或多个酸分子。
- [0046] 对于制备方法
- [0047] 本发明中所述的利用催化剂体系制备嘧菌酯或其中间体的方法至少包括：
- [0048] (1) 一种制备式1所示嘧菌酯或式7所示嘧菌酯前体的方法，该方法包括：在至少一种式10A~10E所示化合物或其盐的存在下，式2或式3所示化合物与水杨腈或其盐接触，得到式1所示嘧菌酯或式7所示嘧菌酯前体。
- [0049] (2) 一种制备式1所示嘧菌酯或式7所示嘧菌酯前体的方法，该方法包括：在至少一种式10所示化合物或其盐的存在下，式4所示化合物与式5或式6所示化合物或其盐接触，得到式1所示嘧菌酯或式7所示嘧菌酯前体。
- [0050] (3) 一种制备式2或式3所示嘧菌酯中间体的方法，其方法包括：在至少一种式10A~10E所示化合物或其盐的存在下，式5或式6所示化合物或其盐分别与4,6-二氯嘧啶接触得到式2或式3所示嘧菌酯中间体。其中，式5或式6化合物可以是经过分离的单一或混合化合物，也可以是3-(α -甲氧基)亚甲基苯并呋喃酮-2-(3H)-酮（式11所示化合物）经过甲醇钠开环后得到式5和式6化合物混合于反应液中直接与4,6-二氯嘧啶接触反应。
- [0051] (4) 一种制备式4所示嘧菌酯中间体的方法，该方法包括，在至少一种式10A~10E所示化合物或其盐的存在下，4,6-二氯嘧啶与水杨腈或其盐接触，得到式4所示嘧菌酯中间体的方法。
- [0052] 其中，相对于1mol作为反应原料的水杨腈、4,6-二氯嘧啶、式2、式3、式4、式5、式6化合物或它们的盐，催化剂用量从0.1mol逐渐降低到0.01mol时，反应转化率和收率没有明显降低，反应时间没有明显增长。在进一步研究中，本发明人发现，当催化剂用量逐渐降低到0.005mol时，适当延长反应时间即可达到同样的反应转化率和收率。进一步将催化剂逐渐降低到0.001mol时，反应转化率和收

率略有下降，但仍保持在一个较理想的水平。

[0053] 其中，水杨腈、式2化合物、式3化合物的盐，是指其碱金属盐，包括锂盐、钠盐、钾盐。

[0054] 当选用甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、环丁砜中、醋酸仲丁酯、醋酸正丁酯、醋酸异丙酯、乙酸乙酯中一种作为反应溶剂时，对于1kg作为反应原料的4,6-二氯嘧啶（式8）、水杨腈（式9）、式2、式3、式4、式5、式6化合物或其盐，溶剂用量可选择范围为1L~20L，反应转化率和收率均保持较高水平。

[0055] 当选择上述溶剂中的两种以上作为混合溶剂时，反应收率也可以大大提高。此时，相对于1kg作为反应原料的4,6-二氯嘧啶（式8）、水杨腈（式9）、式2、式3、式4、式5、式6化合物或其盐，其中任意一种溶剂的最小用量为作为0.05L，最大用量为10L。

[0056] 实施例1 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备

[0057] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.01mol，1.14g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.6%，收率97.9%。

[0058] 实施例2

[0059] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中催化剂用量对反应的影响

[0060] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.114g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层

，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.6%，收率97.6%。

[0061] 实施例3

[0062] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.0005mol，0.057g），开启搅拌，加热至85℃，保温8h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.3%，收率97.3%。

[0063] 实施例4本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中催化剂用量对反应的影响

[0064] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.0001mol，0.0114g），开启搅拌，加热至85℃，保温12h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.7%，收率93.9%。

[0065] 实施例5本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备

[0066] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂N,N-二乙基-1,5-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺（0.001mol，0.1833g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.1%，收率97.2%。

[0067] 实施例6本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备

- [0068] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇（0.001mol，0.1272g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于1%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.3%，收率96.4%。
- [0069] 实施例7本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备
- [0070] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂3,8-二甲氨基-1,3,8-三氮杂双环[4.4.1]十一烷-4,9-二酮（0.001mol，0.2413g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于1%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为97.8%，收率96.7%。
- [0071] 实施例8本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备
- [0072] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂1,3,6,8-四氮杂四环[4.4.1.1^{3,8}]十二烷（0.001mol，0.1682g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为97.0%，收率96.8%。
- [0073] 实施例9本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备
- [0074] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、式4所示化合物4-氯-6-（2-腈基苯氧基）嘧啶（0.1mol，23.16g）、式5所示化合物（E）-2-（2-羟基苯基）-3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.102mol，21.24g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.1121g），开启搅拌，加热至

85°C, 保温4h, HPLC检测水杨腈含量小于0.5%, 将反应体系降温至50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干, 重结晶得式1所示嘧菌酯, 含量为98.3%, 收率96.2%。

[0075] 实施例10本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中, 相转移催化剂对反应收率的影响

[0076] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯(100mL)、式4所示化合物4-氯-6-(2-腈基苯氧基)嘧啶(0.1mol, 23.16g)、式5所示化合物(E)-2-(2-羟基苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(0.102mol, 21.24g)、碳酸钾(0.08mol, 11.06g)、四丁基氯化铵(0.005mol, 1.39g)和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(0.001mol, 0.1121g), 开启搅拌, 加热至85°C, 保温4h, HPLC检测水杨腈含量小于0.5%, 将反应体系降温至50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干, 重结晶得式1所示嘧菌酯, 含量为98.5%, 收率97.2%。

[0077] 实施例11本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备

[0078] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯(100mL)、式4所示化合物4-氯-6-(2-腈基苯氧基)嘧啶(0.1mol, 23.16g)、式5所示化合物(E)-2-(2-羟基苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(0.102mol, 21.24g)、三乙醇胺(0.08mol, 11.95g)和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(0.001mol, 0.1121g), 开启搅拌, 加热至85°C, 保温4h, HPLC检测水杨腈含量小于0.5%, 将反应体系降温至50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干, 重结晶得式1所示嘧菌酯, 含量为98.1%, 收率96.9%。

[0079] 实施例12本实施例用于说明式4所示嘧菌酯中间体的制备方法

[0080] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯(50mL)、水杨腈(0.105mol, 12.50g)、4,6-二氯嘧啶(0.1mol, 14.90g)、碳酸钾(0.08mol, 11.06g)和(0.001mol, 0.1121g)2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(0.001mol, 0.1121g), 开启搅拌, 加热至85°C, 保温4h, HPLC检测4,6-二氯嘧啶含量小于0.5%, 将反应体系降温至40~50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干得固体, 式4所示嘧菌酯中间体含量为95.6%,

收率96.7%。

[0081] 实施例13本实施例用于说明式2和式3所示嘧菌酯中间体的制备方法

[0082] 依次向反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、式11所示化合物3-（ α -甲氧基）亚甲基苯并呋喃酮-2-（3H）-酮（0.1mol，13.413g）、4,6-二氯嘧啶（0.105mol，14.90g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.1121g），开启搅拌，降温至5°C，缓慢滴加31%重量的甲醇钠甲醇溶液，滴加完成后保持5°C-15°C搅拌2h。HPLC检测3-（ α -甲氧基）亚甲基苯并呋喃酮-2-（3H）-酮（式11所示化合物）剩余小于1%，作为中间态的式5和式6化合物剩余总和小于1%，缓慢滴加25mL水，搅拌后静置分液，甲苯相蒸干，得到含式2所示化合物和式3所示化合物的粗品，含量总和为95.4%，收率为94.9%。

[0083] 实施例14本实施例用于说明式7所示嘧菌酯前体的制备

[0084] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式3所示化合物2-（2-（（6-氯嘧啶-4-基）氧基）苯基）-3,3-二甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，35.277g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.1121g），开启搅拌，加热至85°C，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50°C，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式7所示嘧菌酯前体，含量为98.3%，收率95.4%。

[0085] 实施例15本实施例用于说明式7所示嘧菌酯前体的制备

[0086] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、式4所示化合物（0.1mol，23.16g）、式6化合物2-（2-羟基）苯基-3,3-二甲氧基丙烯酸甲酯（0.102mol，24.51g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.1121g），开启搅拌，加热至85°C，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至50°C，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式7所示嘧菌酯前体，含量为98.0%，收率96.1%。

[0087] 实施例16

[0088] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中溶剂用量对反应的影响

[0089] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（32.07mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.01mol，1.14g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水20mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.4%，收率97.5%。

[0090] 实施例17

[0091] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中溶剂用量对反应的影响

[0092] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（320mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.114g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水80mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.9%，收率97.1%。

[0093] 实施例18

[0094] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中溶剂用量对反应的影响

[0095] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（641.4mL）、水杨腈（0.105mol，12.50g）、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯（0.1mol，32.07g）、碳酸钾（0.08mol，11.06g）和催化剂2-羰基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷（0.001mol，0.114g），开启搅拌，加热至85℃，保温4h，HPLC检测水杨腈含量小于0.5%，将反应体系降温至40~50℃，加水80mL，搅拌后静置分层，分去水相，甲苯相用10mL水洗一次，再次分去水相，甲苯相蒸干，重结晶得式1所示嘧菌酯，含量为98.9%，收率97.8%。

[0096] 实施例19

[0097] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中混合溶剂的使用对反应的影响

[0098] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯（100mL）、干燥的二甲亚砷（1.61mL

)、水杨腈(0.105mol, 12.50g)、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯(0.1mol, 32.07g)、碳酸钾(0.08mol, 11.06g)和催化剂2-巯基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(0.001mol, 0.114g), 开启搅拌, 加热至85°C, 保温4h, HPLC检测水杨腈含量小于0.5%, 将反应体系降温至40~50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干, 重结晶得式1所示嘧菌酯, 含量为97.5%, 收率98.6%。

[0099] 实施例19

[0100] 本实施例用于说明式1所示嘧菌酯的制备过程中混合溶剂的使用对反应的影响

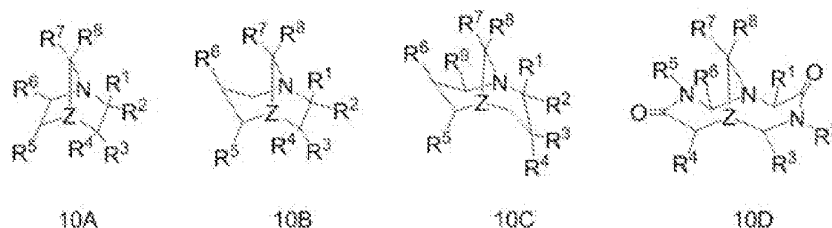
[0101] 依次向250mL反应瓶中加入干燥的甲苯(320mL)、干燥的醋酸异丙酯(320mL)、水杨腈(0.105mol, 12.50g)、式2所示化合物E-2- { 2-[6-氯嘧啶-4-基氧基]苯基 } -3-甲氧基丙烯酸甲酯(0.1mol, 32.07g)、碳酸钾(0.08mol, 11.06g)和催化剂2-巯基-1,4-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(0.001mol, 0.114g), 开启搅拌, 加热至85°C, 保温4h, HPLC检测水杨腈含量小于0.5%, 将反应体系降温至40~50°C, 加水20mL, 搅拌后静置分层, 分去水相, 甲苯相用10mL水洗一次, 再次分去水相, 甲苯相蒸干, 重结晶得式1所示嘧菌酯, 含量为97.3%, 收率98.2%。

[0102] 以上所述的实施例仅仅是对本发明的优选实施方式进行描述, 但并不限于此, 本领域的技术人员很容易根据上述实施例领会本发明的精神, 并作出不同的引申和变化, 但只要不脱离本发明的精神, 都在本发明的保护范围之内。

权利要求书

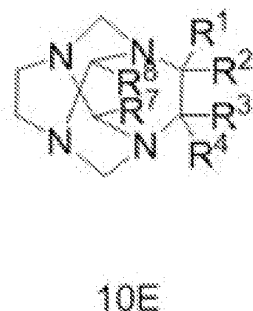
[权利要求 1] 一种制备噻菌酯及其中间体的高效催化剂体系，其特征在于，其包括含有甲桥的氮杂二环类化合物或其盐、氮杂笼状化合物或其盐中的一种或几种；

所述含有甲桥的氮杂二环类化合物为如下结构通式中的一种：



其中，N表示氮原子，Z表示碳原子或氮原子；

所述氮杂笼状化合物为如下结构通式：

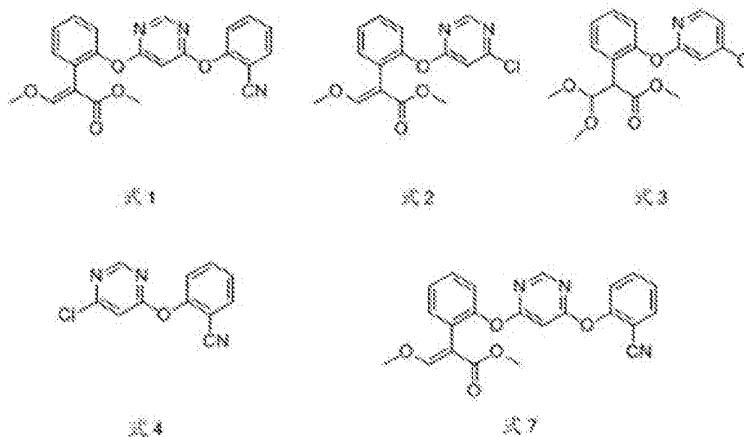


结构通式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立的为氢、卤素、羟基、巯基、氨基、C1-C16的酯基、C1-C16的烃基、C1-C16的烷氧基、C1-C16的烷硫基、C1-C16的烷氨基或二烷氨基；
或者 R^1 和 R^2 、 R^3 和 R^4 、 R^7 和 R^8 分别独立的合并为羰基、硫代羰基、环烷硫醚基、环烷氧基或缩酮结构；
或者 R^1 和 R^3 、 R^5 和 R^6 分别合并为环烷烃结构或含氮、氧杂原子的杂环结构；
或者 R^7 和 R^8 合并为环烷烃、环芳烃氧杂或氮杂芳环。

[权利要求 2] 根据权利要求1所述的催化剂体系，其特征在于，所述的盐包括硫酸盐、盐酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、

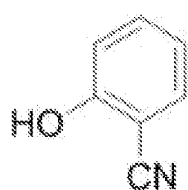
酒石酸盐、草酸盐、硼酸盐、苯硼酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、乙酸盐、C1-C16烷基羧酸盐、取代或非取代的芳基甲酸盐。

[权利要求 3] 一种制备嘧菌酯或其中间体的方法，其特征在于，在溶剂中，缚酸剂存在下，利用权利要求1或2所述催化剂体系合成如式1所示的嘧菌酯、如式7所示的嘧菌酯前体及其如式2、式3或式4所示的中间体；

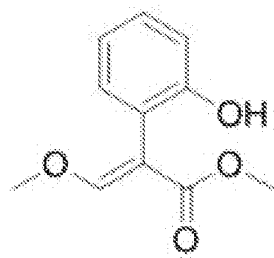


[权利要求 4] 根据权利要求3所述的方法，其特征在于，其包括如下反应中的一种：

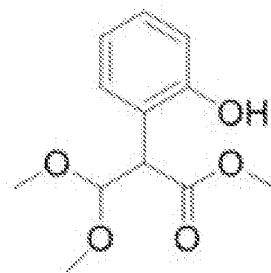
(1) 式9所示的水杨腈或其盐分别与式2和式3所示的中间体反应，生成式1所示的嘧菌酯或式7所示的嘧菌酯前体；



(2) 式4所示的中间体分别与式5和式6化合物或其盐反应生成式1所示的嘧菌酯或式7所示的嘧菌酯前体；

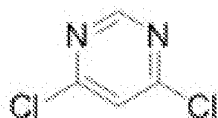


式 5



式 6

(3) 式5和式6化合物或其盐分别与式8所示的4,6-二氯嘧啶反应, 生成式2或式3所示的中间体;



式 8

(4) 式9所示的水杨腈或其盐与式8所示的4,6-二氯嘧啶反应生成式4所示的中间体。

- [权利要求 5] 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 相对1mol反应原料, 所述催化剂式10A~式10E的用量总和为0.001mol~0.1mol, 优选0.005mol~0.05mol。
- [权利要求 6] 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 所述溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、环丁砜、醋酸仲丁酯、醋酸正丁酯、醋酸异丙酯、醋酸正丙酯、乙酸乙酯中的一种以上。
- [权利要求 7] 根据权利要求4和权利要求5所述的方法, 其特征在于, 相对于1Kg作为反应原料的式9所示的水杨腈或其盐、式5化合物或其盐、式6化合物或其盐、式8所示的4,6-二氯嘧啶、式2、式3和式4所示的中间体,

溶剂总用量为1L~20L, 若溶剂为一种以上, 则其中任一溶剂用量为0.05L~10L。

- [权利要求 8] 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 所述缚酸剂为碱金属或碱土金属的烷氧基化合物、氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 包括甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯; 或者含C2-C20的三级胺, 包括三乙胺、三乙醇胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉中的一种以上; 相对于1mol作为反应原料, 所述缚酸剂用量为0.4mol~2mol, 优选0.8mol~1.2mol。
- [权利要求 9] 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 反应过程中加入相转移催化剂, 可以提高催化剂体系的催化活性; 所述相转移催化剂包括四丁基氟化铵、四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基碘化铵、十六烷基三甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、十二烷基苄基二甲基氯化铵、十六烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基三苯基氯化磷、(三苯甲基)三苯基氯化磷、四乙基氯化磷中的一种以上。
- [权利要求 10] 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 对于噻菌酯或其前体化合物的制备, 反应温度为40°C~150°C, 优选70°C~120°C; 对于噻菌酯中间体的制备, 反应温度为-20°C~40°C, 优选-5°C~25°C。