



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110577503 A

(43)申请公布日 2019.12.17

(21)申请号 201910709834.2

A01P 1/00(2006.01)

(22)申请日 2019.08.02

(71)申请人 宿迁市科莱博生物化学有限公司
地址 223800 江苏省宿迁市宿豫区生态化工科技产业园中兴路北端

(72)发明人 王明春 李庆毅

(74)专利代理机构 常州金之坛知识产权代理事务所(普通合伙) 32317

代理人 蒋欣

(51) Int. Cl.

C07D 295/104(2006.01)

C07D 295/145(2006.01)

C07D 231/14(2006.01)

A01N 43/56(2006.01)

A01P 3/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书7页

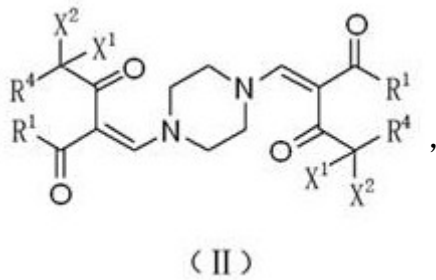
(54)发明名称

一种卤素取代化合物及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及一种卤素取代化合物的制备方法,如式I所示的哌嗪衍生物与如式VI所示的卤代乙酰卤衍生物反应生成如式II所示的卤素取代化合物。本发明还涉及一种卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,如式II所示的卤素取代化合物与甲基胂反应,关吡唑环生成如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物;或与甲基胂苯甲醛腈反应,生成如式III所示的腈化合物,在酸的作用下,关吡唑环生成如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物。本发明还涉及中间体化合物的结构。本发明的卤素取代化合物和吡唑衍生物的制备方法适于产业化生产。

1. 一种卤素取代化合物,其特征在于:具有如式 II 所示的结构,



其中,

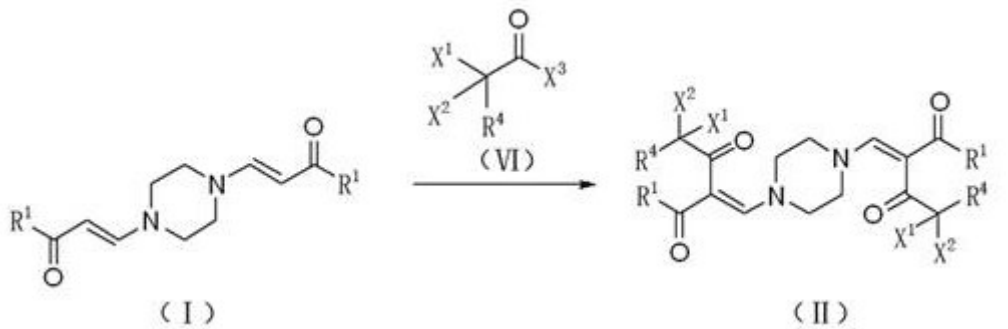
R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟。

2. 一种如权利要求1所述的卤素取代化合物的制备方法,其特征在于:

如式 I 所示的哌嗪衍生物与如式 VI 所示的卤代乙酰卤衍生物反应生成如式 II 所示的卤素取代化合物,反应式如下:



其中,

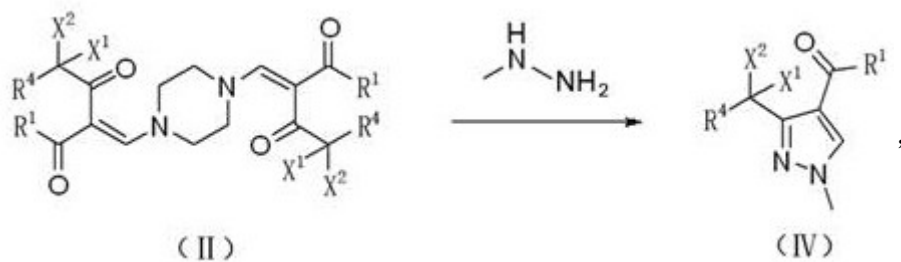
R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立为氯或氟。

3. 一种采用如权利要求1所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,其特征在于:

如式 II 所示的卤素取代化合物与甲基肼反应,关吡唑环生成如式 IV 所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物,反应式如下:



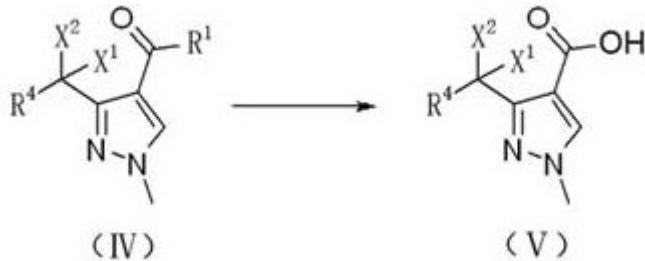
其中，

R^1 为 OR^A 或 R^A ，其中， R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基，

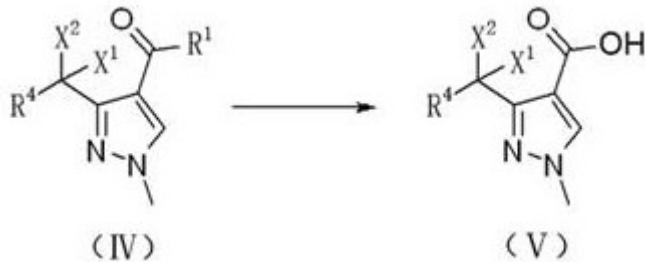
R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基，

X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟。

4. 根据权利要求3所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法，其特征在于：其中 R^1 为 OR^A ，所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物进行水解反应，生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸，反应式如下：

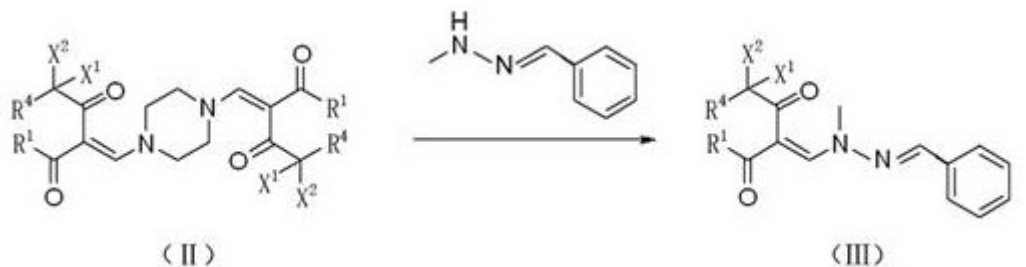


5. 根据权利要求3所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法，其特征在于：其中 R^1 为 R^A ，所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物进行氧化反应，生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸，反应式如下：



6. 一种采用如权利要求1所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法，其特征在于：

如式II所示的卤素取代化合物与甲基胂苯甲醛腙反应，生成如式III所示的腙化合物，反应式如下：



其中，

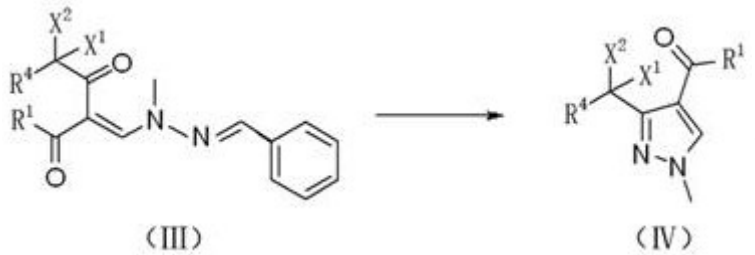
R^1 为 OR^A 或 R^A ，其中， R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基，

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基，

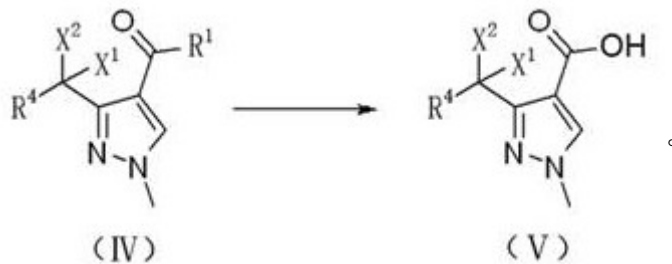
X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟；

所述如式III所示的腙化合物在酸的作用下，关吡唑环生成如式IV所示的卤素取代烷

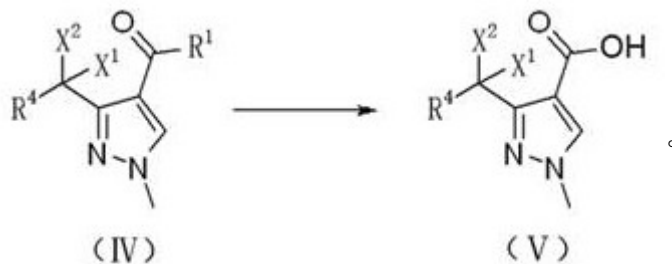
基-1-甲基吡唑衍生物,反应式如下:



7. 根据权利要求6所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,其特征在于:其中 R^1 为 OR^A ,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物进行水解反应,生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,反应式如下:



8. 根据权利要求6所述的卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,其特征在于:其中 R^1 为 R^A ,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物进行氧化反应,生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,反应式如下:



9. 一种制备农药的方法,其特征在于:包括权利要求2、3、6中任一项所述的制备方法。

10. 一种如权利要求3和6中任一项所述的制备方法制得的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸作为制备农药的中间体的应用。

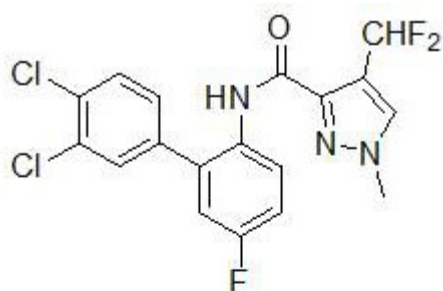
一种卤素取代化合物及其制备方法和应用

技术领域

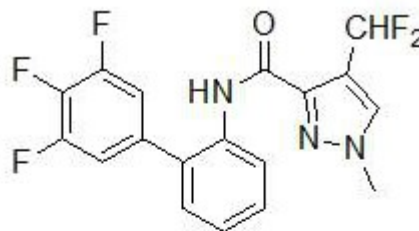
[0001] 本发明涉及一种卤素取代化合物的产业化合成方法,属于化学合成技术领域。

背景技术

[0002] 卤素取代的吡唑衍生物,尤其是含氟吡唑衍生物是很多医药或者农药的中间体。在这些含氟吡唑衍生物中,3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-羧酸是一个重要的农药中间体,在很多农药新品种中扮演了非常重要的中间体角色,比如拜耳作物科学公司推出的谷类杀菌剂联苯吡菌胺(Bixafen),巴斯夫推出的新品杀菌剂氟唑菌酰胺(Fluxapyroxad),先正达推出的吡唑萘菌胺(Isopyrazam),氟唑环菌胺(Sedaxane)等。

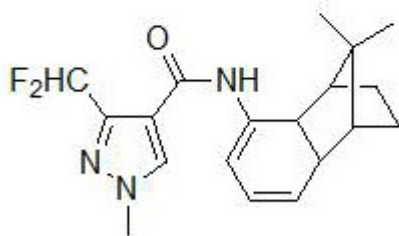


Bixafen
Bayer Cropscience

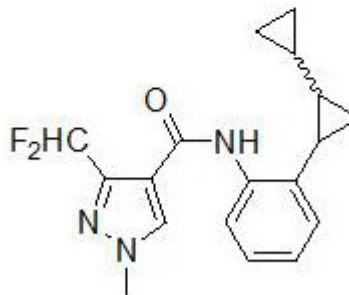


Fluxapyroxad
BASF

[0003]



Isopyrazam
Syngenta



Sedaxane
Syngenta

[0004] 国际专利W01992/12970公开了3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸及其作为杀真菌剂的用途。该方法将3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸转化成对应的酰氯,然后使用合适的胺转化成对应的酰胺,从而制成酰胺类杀菌剂。

[0005] 由于3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸是合成上述酰胺类新型杀菌剂的关键中间体,其合成工艺的研究激起了化学家们的广泛研究,现有的制备方法可以归结为以下几类:

一,克莱森缩合的方法,主要是BASF和Syngenta专利报道的。从二氟乙酸乙酯出发经克莱森缩合反应得到二氟乙酰乙酸乙酯,再与原甲酸三乙酯缩合得到4,4-二氟-2-(乙氧亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯,跟甲基胍关环后生成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

(DFMMP),经氢氧化钠水解,盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(DFPA)。此路线由于成本较高,除了已经在生产的产品线以外,新的合成方法研究一般不再采用此法。

[0006] 二,二甲氨基丙烯酸乙酯法,Bayer专利W02009043444,类似地,W02009133178 BASF公司将二甲氨基用哌啶基替代。该类方法将二氟乙酰氟气体通入到二甲氨基丙烯酸乙酯中,得到的中间体直接跟甲基胍关环生成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(DFMMP),经氢氧化钠水解,盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(DFPA)。其中二氟乙酰氟气体通过四氟乙醚的高温裂解得到。该路线设计巧妙,具有步骤短,收率高的特点,是目前成本较低的方法。缺点在于对设备的要求较高,同时,反应会产生大量挥发性的二甲胺,影响环境,也没有解决甲基胍关环合成吡啶环的选择性问题。

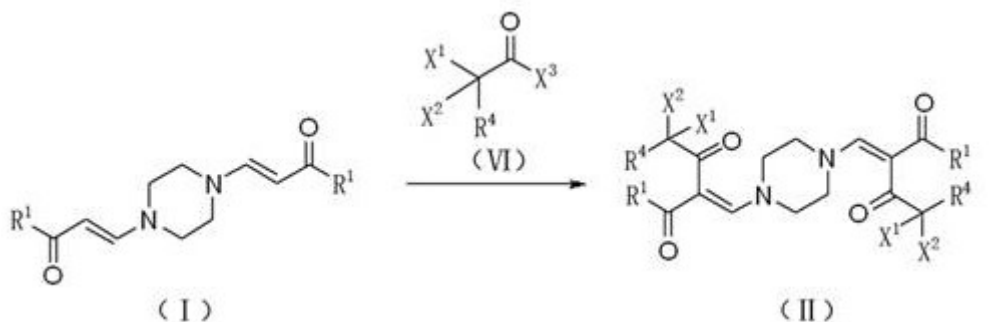
[0007] 三,二氟氯乙酰氯法,Solvay的专利W02012025469。该路线由Solvay开发,利用二氟氯乙酰氯(CDFAC)为起始原料,与烯酮反应后用乙醇淬灭得到二氟氯乙酰乙酸乙酯,跟克莱森缩合类似的方法得到3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯,锌粉还原或者钯碳氢化得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(DFMMP),经氢氧化钠水解,盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(DFPA)。该路线的缺点在于路线较长,原材料的来源问题,以及最后脱氯的问题,不但增加了成本,也增加了三废。

[0008] 四,其他合成方法。1) EP 2008996报道了以二氯乙酰氯、乙烯基醚类化合物、甲基胍等原料5步反应合成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸。虽然在成本的控制上有一定优势,但反应条件比较苛刻,其中二氯乙酰氯和乙烯基醚类化合物需要在 $-40\sim-20^{\circ}\text{C}$ 的条件下反应;催化加压上羧基的反应中,反应温度 150°C ,过程中要不断改变釜内压强,操作不便,且异构体不易分离;2) W02009000442报道了以二氟乙酸乙酯为原料,跟水合胍反应生成酰胍,甲基化后再跟丙炔酸乙酯关环得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(DFMMP),该方法收率不高,且丙炔酸乙酯价格较贵,不适合工业化生产。

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是,提供一种适于产业化生产吡啶衍生物的卤素取代化合物,以及该卤素取代化合物的制备方法,以及该卤素取代化合物作为中间体制备吡啶衍生物的制备方法和用途。

[0010] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是:一种卤素取代化合物的制备方法,如式I所示的哌嗪衍生物与如式VI所示的卤代乙酰卤衍生物反应生成如式II所示的卤素取代化合物,反应溶剂优选为氯仿,催化剂优选为三乙胺,反应式如下:



其中,

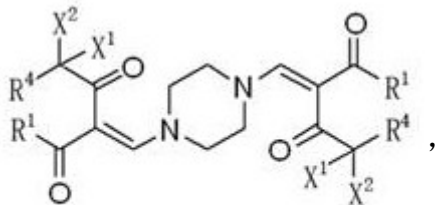
R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立为氯或氟,

优选 X^1 、 X^2 和 X^3 为氟, R^4 为氢, R^1 为 OC_2H_5 或 CH_3 。

[0011] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是:一种卤素取代化合物,具有如式II所示的结构,



(II)

其中,

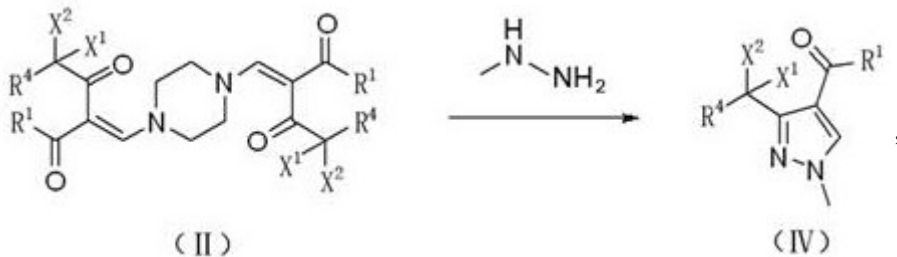
R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟,

优选 X^1 、 X^2 为氟, R^4 为氢, R^1 为 OC_2H_5 或 CH_3 。

[0012] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是:一种卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,如式II所示的卤素取代化合物与甲基胍反应,关吡唑环生成如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物,反应式如下:



(II)

(IV)

其中,

R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

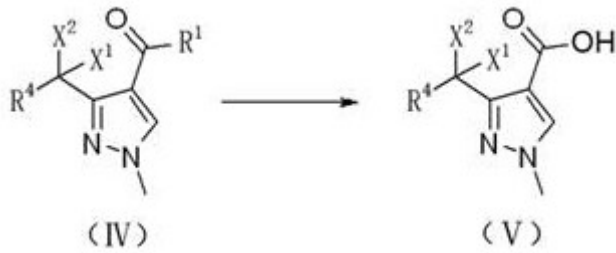
R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟,

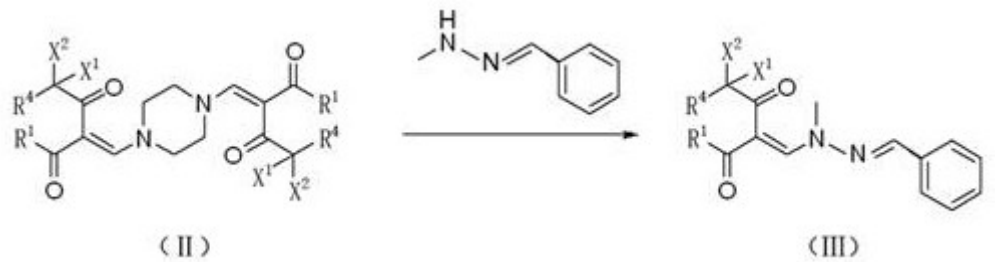
优选 X^1 、 X^2 为氟, R^4 为氢, R^1 为 OC_2H_5 或 CH_3 ;

当 R^1 为 OR^A 时,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物与碱性溶液进行水解反应,碱性溶液优选为氢氧化钠溶液,生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,当 R^1 为 R^A 时,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物与氧化剂进行氧化反应,氧化剂优选为次氯酸钠溶液、次溴酸钠溶液或氧气,生成如式V所示的卤素取代

烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,反应式如下:



[0013] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是:一种卤素取代化合物制备吡唑衍生物的制备方法,如式II所示的卤素取代化合物与甲基胍苯甲醛腙反应,生成如式III所示的腙化合物,反应式如下:



其中,

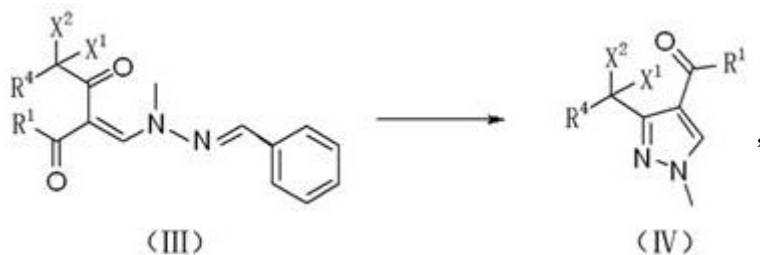
R^1 为 OR^A 或 R^A ,其中, R^A 为C1~C8的烷基、C3~C8的环烷基、具有取代基的C3~8的环烷基、芳基、具有取代基的芳基、杂芳基或具有取代基的杂芳基,

R^4 为氢、氯、氟或C1~C8的烷基,

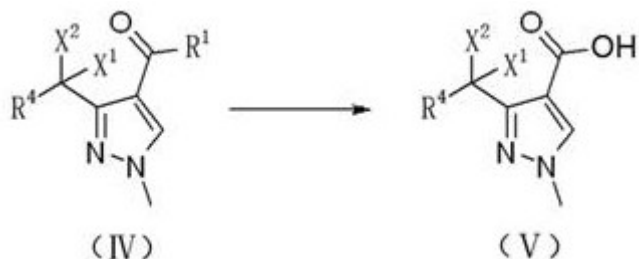
X^1 和 X^2 各自独立为氯或氟,

优选 X^1 、 X^2 为氟, R^4 为氢, R^1 为 OC_2H_5 或 CH_3 ;

所述如式III所示的腙化合物在酸的作用下,酸优选为硫酸,关吡唑环生成如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物,反应式如下:



当 R^1 为 OR^A 时,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物与碱性溶液进行水解反应,碱性溶液优选为氢氧化钠溶液,生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,当 R^1 为 R^A 时,所述如式IV所示的卤素取代烷基-1-甲基吡唑衍生物与氧化剂进行氧化反应,氧化剂优选为次氯酸钠溶液、次溴酸钠溶液或氧气,生成如式V所示的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸,反应式如下:



[0014] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是：一种制备农药的方法，上述制备卤素取代化合物或吡唑衍生物的方法。所述农药是酰胺类杀菌剂，优选为联苯吡菌胺、氟唑菌酰胺、吡唑萘菌胺或氟唑环菌胺。制备农药的方法是将卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸，优选用羧酸卤化物转化为活化的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸，再将所述活化的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸与胺，优选是苯胺，反应以获得酰胺类杀菌剂。具体制备方法参考国际专利W01992/12970。

[0015] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是：上述制备方法制得的卤素取代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸作为制备农药的中间体的应用。所述农药是酰胺类杀菌剂，优选为联苯吡菌胺、氟唑菌酰胺、吡唑萘菌胺或氟唑环菌胺。

[0016] 本发明具有积极的效果：

(1) 本发明对卤素取代化合物的结构进行了优化，卤素取代化合物的两个N构成哌嗪，使得卤素取代化合物获得了中心对称的结构，采用该结构的卤素取代化合物合成吡唑衍生物时，反应副产物少。本发明的反应的路线较短，反应条件普通，只需用到40%的烷基胍类化合物水溶液，各步反应收率高，中间体易纯化，产品质量高。与3-哌啶环丙烯酸酯结构相比，此对称二胺的结构，原子经济性更高，同时对称二胺的沸点较高，更易回收利用。

[0017] (2) 本发明制备卤素取代化合物采用与原料化合物和卤代乙酰卤衍生物易于制备，可直接外购，原料成本低。

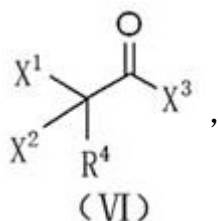
[0018] (3) 本发明制备吡唑衍生物时，可以先用卤素取代化合物与甲基胍苯甲醛腙反应，再在酸的作用下关吡唑环，优点在于甲基胍苯甲醛腙的形成腙保护基，在一个反应容器中即可反应，进一步地保障了得到无异构体的关环产物。

具体实施方式

[0019] 下面通过实施例对本发明进行具体的描述，有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明，不能理解为对本发明保护范围的限制，该领域的技术人员可以根据上述本发明内容对本发明作出一些非本质的改进和调整。

[0020] 除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。例如：C1~C8的烷基是指碳链长度为1~8的烷基，如：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。C3~C8的环烷基是指碳链长度为3~8的环烷基，如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基等。具有取代基的C3~C8的环烷基，如：2-甲基环丙基、1-甲基环戊基、4-甲基环己基等。芳基是指碳链长度为6~18的芳香族烃的一价基团，如：苯基、萘基、蒽基等。具有取代基的芳基，如：3-甲基苯基(间甲苯基)、2,4-二叔丁基苯基、4-氯苯基等。杂芳基，如：咪唑基、吡咯基、吡啶基、呋唑基、咪唑基等。具有取代基的杂芳基是指杂芳基的氢原子的1个以上被取代基取代而成的基团。

[0021] 本发明的实施例以式VI所示的卤代乙酰卤衍生物为二氟乙酰氟为例，



如式VI所示的卤代乙酰卤衍生物，当X¹、X²和X³为氟，R⁴为氢时，即为二氟乙酰氟。

[0022] 二氟乙酰氟气体可由四氟乙醚高温裂解而成，裂解反应温度为200℃~400℃，催化剂是三氧化铝。

[0023] 实施例1

本实施例的吡唑衍生物的制备方法，包括以下步骤：

在反应瓶中加入28.2g (0.1mol) 的N,N'-双丙烯酸乙酯哌嗪(如式I所示，其中R¹为OC₂H₅)，200g的氯仿，22.2g (0.22mol) 的三乙胺，控温10℃~30℃内，通入21.5g (0.22mol) 的二氟乙酰氟(DFAF)，通气完毕后，继续保温反应5小时，减压浓缩溶剂，残留物，加入100g的水，搅拌30分钟，过滤，干燥得到相应的卤素取代化合物(如式II所示)42.9g，收率98%。

[0024] 将39g (0.0889mol) 的卤素取代化合物产品悬浮于200g的氯仿中，搅拌冷却至-25℃，慢慢滴入20.5g (0.178mol) 的浓度为40%的甲基胍(MMH)滴加完毕后，继续保温反应30分钟，升温至室温，分去水层，有机层，浓缩至干，残留物加入石油醚重结晶，得到3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸乙酯(EDFMPA)(如式IV所示)30.8g，收率85%。

[0025] 将30.8g (0.151mol) 的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸乙酯(EDFMPA)投入反应瓶内，加入100g水，6.7g氢氧化钠，70℃搅拌反应2小时，反应完毕后，滴加盐酸中和至pH值为2，冷却至10℃，过滤，少量冷水洗涤，干燥得到3-氟代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(DFMPA)(如式V所示)25.2g，收率95%，高效液相色谱法检测纯度为99%。

[0026] 实施例2

本实施例的吡唑衍生物的制备方法，包括以下步骤：

在反应瓶中加入28.2g (0.1mol) 的N,N'-双丙烯酸乙酯哌嗪(如式I所示，其中R¹为OC₂H₅)，200g的氯仿，22.2g (0.22 mol) 的三乙胺，控温10℃~30℃内，通入21.5g (0.22mol) 的二氟乙酰氟(DFAF)，通气完毕后，继续保温反应5小时，反应完毕后，滴加26.8g (0.2mol) 的甲基胍苯甲醛脒(BzH)升温至50℃，保温反应3小时，减压蒸去溶剂，残留物，再加入200g的氯仿和5g的硫酸，室温反应8小时，加入50g的水，分取有机层，升温至60℃，滴加浓度为10%的氢氧化钠溶液90g。滴完后继续反应3小时，反应毕，分取水层，滴加盐酸中和至pH值为2，冷却至10℃，过滤，水洗，干燥，得到3-氟代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(DFMPA)(如式V所示)26g，总收率73.8%，高效液相色谱法检测纯度为99%。

[0027] 实施例3

本实施例的吡唑衍生物的制备方法，包括以下步骤：

在反应瓶中，加入22.2g (0.1mol) 的N,N'-双乙基甲基酮哌嗪(如式I所示，其中R¹为CH₃)、200g的氯仿、22.2g (0.22mol) 的三乙胺，控温10℃~30℃内，通入21.5g (0.22mol) 的二氟乙酰氟(DFAF)，通气完毕后，继续保温反应5小时，滴加26.8g (0.2mol) 的甲基胍苯甲醛脒(BzH)升温至50℃，保温反应3小时，减压蒸去溶剂，残留物，再加入200g的氯仿和5g的硫

酸,室温反应8小时,加入50g的水,分取有机层,有机层浓缩至干,加入石油醚重结晶,过滤、干燥,得到3-三氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物(如式IV所示)27.2g,收率78%。

[0028] 在反应瓶中加入25g (0.14mol) 的3-三氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物、80g 的醋酸、1g 的硝酸锰和1g 的硝酸铁,升温至80℃,通入氧气反应20小时,减压蒸去醋酸,残留物加入80g的水,搅拌升温至80℃,冷却至10℃,过滤,干燥,得到3-氟代烷基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(DFMPA)(如式V所示)24g,收率95%,高效液相色谱法检测纯度为99%。

[0029] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的精神所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之内。