



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103044393 A

(43) 申请公布日 2013.04.17

(21) 申请号 201210502175.3

(22) 申请日 2012.11.30

(71) 申请人 淮阴师范学院

地址 223000 江苏省淮安市淮阴区长江西路
111号

(72) 发明人 安礼涛 姜育田 周建峰 杨志坚
支三军 陈雄 安小伟 黄其赞

(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所
32223

代理人 陈静巧

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法

(57) 摘要

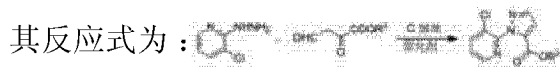
本发明公开了一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成方法。该合成方法是由 2,4-二氧代丁酸酯与 2-胍基-3-氯吡啶缩合制得。而其中的 2,4-二氧代丁酸酯又由丙酮酸酯与甲酸酯经 Claisen 缩合制得。本发明的原料组份价廉易得,工艺流程短、操作步骤简便、反应条件温和、能耗低、成本较低,还避免了传统方法所采用的有毒原料,减少了对设备腐蚀和对操作人员健康的危害,且“三废”排放少,有利于实现工业化应用,是一条绿色、经济、而行之有效的合成路线。

1. 一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法,其特征在于:该合成方法的技术路线是,以 2,4-二氧代丁酸酯与 2-胍基-3-氯吡啶缩合制备 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯,而其中的 2,4-二氧代丁酸酯又由丙酮酸酯与甲酸酯经 Claisen 缩合制得:

该合成方法的步骤(一)是,在 A 有机溶剂组分内、并于碱性条件下,将甲酸酯组分与丙酮酸酯组分进行 Claisen 酯缩合反应生成金属盐,再在 B 有机溶剂组分内、进行酸化,而制得 2,4-二氧代丁酸酯;其反应式为:



该合成方法的步骤(二)是,在 C 有机溶剂内,添加催化剂,将步骤(一)所得 2,4-二氧代丁酸酯组分与 2-胍基-3-氯吡啶组分进行缩合反应合成得 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯;



其中:所述步骤(一)中的组分丙酮酸酯、甲酸酯、碱、A 有机溶剂的物质的量之比为 1 : 1.2 ~ 2.0 : 1.0 ~ 2.0 : 8 ~ 30;所述生成金属盐、再在 B 有机溶剂组分内进行酸化,其金属盐、酸组分物质的量之比为 1 : 1.0 ~ 1.2;

所述步骤(一)中 A 有机溶剂为下列之一者:乙醚、异丙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、苯;所述 B 有机溶剂或为甲醇,或为乙醇,或为甲醇、乙醇、水的混合物;

所述步骤(一)中的碱为下列之一者:甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢氧化钠、三苯甲基钠;

所述步骤(一)中的酸为下列之一者:甲酸、乙酸、草酸、稀盐酸、稀硫酸、对甲苯磺酸;

所述步骤(一)Claisen 酯缩合反应的温度为 $-10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、反应的时间为 2 ~ 10 小时;

所述步骤(二)中,2-胍基-3-氯吡啶、2,4-二氧代丁酸酯、催化剂的物质的量之比为 1 : 1.0 ~ 1.2 : 0.05-0.2;

所述步骤(二)中有机溶剂 C 为下列之一者:甲醇、乙醇、苯、乙酸乙酯;

所述步骤(二)中的催化剂为下列之一者:乙酸铵、乙酸、乙酸钠、乙酸钾、三乙胺、对甲苯磺酸;

所述步骤(二)中 2,4-二氧代丁酸酯组分与 2-胍基-3-氯吡啶组分进行缩合反应的温度为 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、反应的时间为 5 ~ 24 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法,其特征在于:

所述步骤(一)中的组分丙酮酸酯、甲酸酯、碱、A 有机溶剂的优选物质的量之比为 1 : 1.2 ~ 1.5 : 1.2 ~ 1.3 : 8 ~ 15;所述生成金属盐、再在 B 有机溶剂组分内进行酸化的金属盐、酸组分优选物质的量之比为 1 : 1.1 ~ 1.2;

所述步骤(一)中 A 有机溶剂优选下列之一者:甲醇、乙醇、四氢呋喃;

所述步骤(一)中的碱优选下列之一者:甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钠;

所述步骤(一)中的酸优选下列之一者:甲酸、乙酸;

所述步骤(一)Claisen 酯缩合反应的优选温度为 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、反应的优选时间为 2 ~ 3

小时；

所述步骤（二）中，2- 胍基 -3- 氯吡啶、2, 4- 二氧代丁酸酯、催化剂优选物质的量之比为 1 : 1.1 : 0.1；

所述步骤（二）中 C 有机溶剂优选下列之一者：乙醇、乙酸乙酯、苯；

所述步骤（二）中的催化剂为优选下列之一者：乙酸、乙酸钠；

所述步骤（二）中 2, 4- 二氧代丁酸酯组分与 2- 胍基 -3- 氯吡啶组分进行缩合反应优选的温度为 65 ~ 80°C、反应的优选时间为 6 ~ 8 小时；

所述的反应式中，R¹ 或 R² 均为 C₁ ~ C₅ 的烷基。

一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法

[0001]

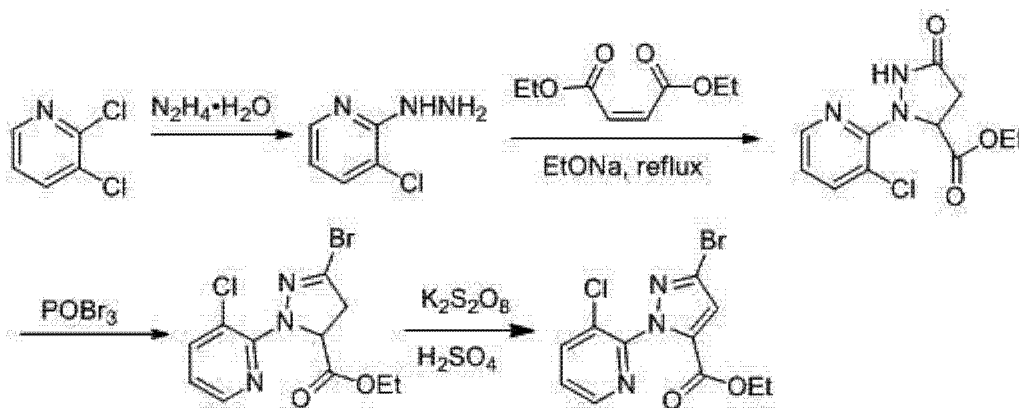
技术领域

[0002] 本发明涉及广谱杀虫剂氯虫苯甲酰胺农药,特别涉及合成新型鱼尼丁受体杀虫剂氯虫苯甲酰胺的关键中间体,具体为 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法。

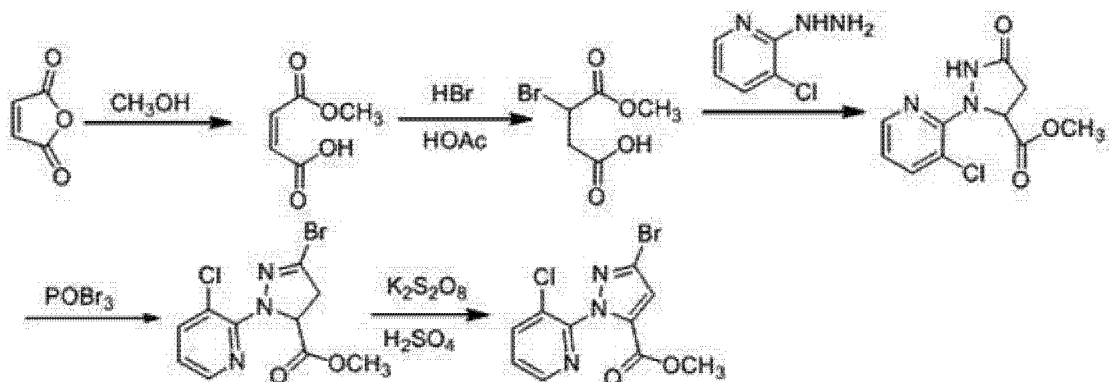
背景技术

[0003] 氯虫苯甲酰胺 (Chlorantraniliprole, 商业用名康宽) 是具有新型结构 (双酰胺 / 吡唑类) 的广谱杀虫剂。该杀虫剂的最大特点是仅作用于昆虫体内的鱼尼丁受体 (RyR), 因这种受体与哺乳动物体内的鱼尼丁受体存在结构上的差异, 故对哺乳动物作用的毒性很低; 又因氯虫苯甲酰胺具有迅速阻止害虫进食、高效滞留活性和优良的耐雨水冲刷性能, 可实现植物保护的速效性与良好长效性。目前, 氯虫苯甲酰胺对农田、林木病虫害的特殊杀灭功效, 已获得国内外相关领域的广泛认同。然而, 作为氯虫苯甲酰胺的关键中间体 “1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯” 现有技术的三种合成方法, 均存在一定的不足之处。其中的方法一: 是以 2-肼基-3-氯吡啶为原料, 用马来酸乙酯环合转化成相应的吡唑烷酮羧酸酯, 再用三溴氧磷溴化 (或氯化后溴氯交换)、氧化脱氢制得 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

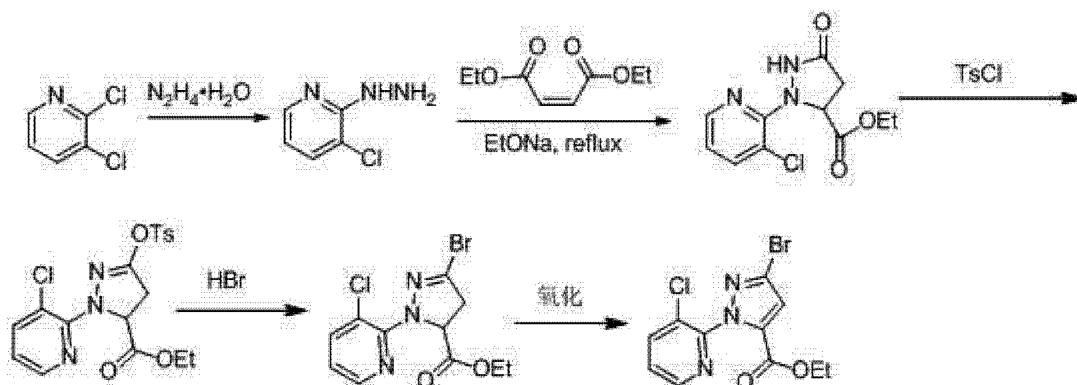
[0004] 其反应式如下:



该方法虽经济可行, 但要使用有毒的三溴氧磷, 且在氧化步骤中须使用无机氧化剂, 故 “三废” 多。与此相似的路线是使用溴代丁酸酯, 它比上述路线多了两步, 并没有优势。

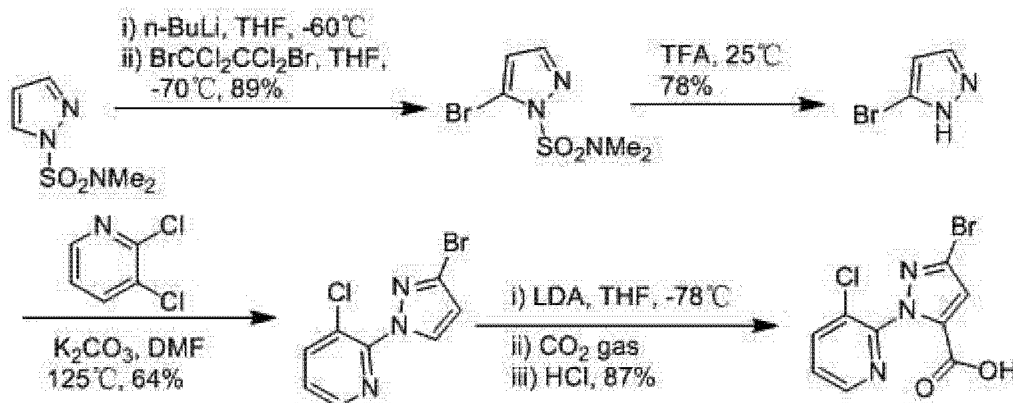


[0005] 其中的方法二：是为了避免使用有毒的三溴氧磷，而使用对甲苯磺酰氯 (TsCl) 对烯醇进行酯化，再用溴化氢进行溴代，制得 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯；其反应式如下：



但该方法不足是工业生产使用溴化氢，对设备腐蚀严重，且最后对甲苯磺酸是作为废物排放，原子利用率低，不符合绿色化学的要求。

[0006] 其中的方法三：是由 3-溴吡唑与 2,3-二氯吡啶缩合，生成相应的 3-溴-1-(5-氯-2-吡啶基)吡唑，然后用二异丙基氨基锂 (LDA) 处理，得到的锂盐再经二氧化碳淬灭，酸化制得 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸；其相关反应式如下：



该方法的明显不足是使用了正丁基锂 (n -BuLi) 和二异丙基氨基锂 (LDA)，它们都须要在无水无氧、且低温 (如 -78°C) 的苛刻反应条件下使用，另外，参与反应的原料价格较贵，工业生产成本较高。

发明内容

[0007] 本发明针对现有技术的不足之处,提出了一种 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯的合成方法,目的在于通过所研制的新合成方法,以实现氯虫苯甲酰胺的关键中间体制备过程中,步骤更简便、“三废”排放少、成本较低,更有利于工业化应用。

[0008] 本发明的技术解决方案

本发明的技术路线是,以 2,4-二氧代丁酸酯与 2-肼基-3-氯吡啶缩合制备 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯。而其中的 2,4-二氧代丁酸酯又由丙酮酸酯与甲酸酯经 Claisen 缩合制得。

[0009] 因此,本发明方法的步骤(一)是,在 A 有机溶剂组分内、并于碱性条件下,将甲酸酯组分与丙酮酸酯组分进行 Claisen 酯缩合反应生成金属盐,再在 B 有机溶剂组分内进行酸化,而制得 2,4-二氧代丁酸酯。其反应式为:



本发明方法的步骤(二)是,在 C 有机溶剂内,添加催化剂,将步骤(一)所得 2,4-二氧代丁酸酯组分与 2-肼基-3-氯吡啶组分进行缩合反应合成得 1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸酯。



其中:所述步骤(一)中的组分丙酮酸酯、甲酸酯、碱、A 有机溶剂的物质的量之比为 1 : 1.2 ~ 2.0 : 1.0 ~ 2.0 : 8 ~ 30 ;所述生成金属盐、再在 B 有机溶剂组分内进行酸化,其金属盐、酸组分物质的量之比为 1 : 1.0 ~ 1.2 ;

所述步骤(一)中 A 有机溶剂为下列之一者:乙醚、异丙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、苯;所述 B 有机溶剂或为甲醇,或为乙醇,或为甲醇、乙醇、水的混合物;

所述步骤(一)中的碱为下列之一者:甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氯化钠、三苯甲基钠;

所述步骤(一)中的酸为下列之一者:甲酸、乙酸、草酸、稀盐酸、稀硫酸、对甲苯磺酸;

所述步骤(一)Claisen 酯缩合反应的温度为 $-10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、反应的时间为 2 ~ 10 小时;

所述步骤(二)中,2-肼基-3-氯吡啶、2,4-二氧代丁酸酯、催化剂的物质的量之比为 1 : 1.0 ~ 1.2 : 0.05-0.2 ;

所述步骤(二)中有机溶剂 C 为下列之一者:甲醇、乙醇、苯、乙酸乙酯;

所述步骤(二)中的催化剂为下列之一者:乙酸铵、乙酸、乙酸钠、乙酸钾、三乙胺、对甲苯磺酸;

所述步骤(二)中 2,4-二氧代丁酸酯组分与 2-肼基-3-氯吡啶组分进行缩合反应的温度为 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、反应的时间为 5 ~ 24 小时。

[0011] 本发明进一步的技术解决方案

所述步骤(一)中的组分丙酮酸酯、甲酸酯、碱、A 有机溶剂的优选物质的量之比为 1 : 1.2 ~ 1.5 : 1.2 ~ 1.3 : 8 ~ 15 ;所述生成金属盐、再在 B 有机溶剂组分内进行酸化的金属盐、酸组分优选物质的量之比为 1 : 1.1 ~ 1.2 ;

所述步骤(一)中 A 有机溶剂优选下列之一者:甲醇、乙醇、四氢呋喃。

[0012] 所述步骤(一)中的碱优选下列之一者:甲醇钠、乙醇钠、氯化钠。

[0013] 所述步骤（一）中的酸优选下列之一者：甲酸、乙酸。

[0014] 所述步骤（一）Claisen 酯缩合反应的优选温度为 20-25℃、反应的优选时间为 2~3 小时；

所述步骤（二）中，2- 胍基 -3- 氯吡啶、2, 4- 二氧代丁酸酯、催化剂优选物质的量之比为 1 : 1.1 : 0.1；

所述步骤（二）中 C 有机溶剂优选下列之一者：乙醇、乙酸乙酯、苯；

所述步骤（二）中的催化剂为优选下列之一者：乙酸、乙酸钠；

所述步骤（二）中 2, 4- 二氧代丁酸酯组分与 2- 胍基 -3- 氯吡啶组分进行缩合反应优选的温度为 65~80℃、反应的优选时间为 6~8 小时。

[0015] 所述的反应式中， R^1 或 R^2 均为 $C_1 \sim C_5$ 的烷基。

[0016] 本发明的有益效果

（一）本发明路线所采用的原料组分价廉易得，工艺流程短、操作步骤简便、反应条件温和、能耗低、成本下降，有利于扩大规模制备或进行工业化应用，是一条经济、有效的合成路线。

[0017] （二）本发明方法避免了传统所使用的三氯氧磷、或三溴氧磷、或对甲苯磺酰氯等有毒组分原料，减少了对设备腐蚀和对操作人员健康的危害，且“三废”排放少，是环境友好的绿色合成方法。

具体实施方式

[0018] 下面给出具体的实施例，以进一步说明本发明的技术解决方案。

[0019] 实施例一

（1）取 50 mL 三颈烧瓶，加回流冷凝管，冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三颈烧瓶中加入无水甲醇 5 mL (123 mmol)，加入甲醇钠 0.54 g (10 mmol)，当甲醇钠全部溶解后，将三颈烧瓶放入低温反应器中，冷却至 0℃。在此温度下缓慢滴加甲酸甲酯 (0.78 mL, 13 mmol) 和丙酮酸甲酯 (0.75 mL, 8.3 mmol) 的混合液。滴加完毕后，在该温度下搅拌 10 小时，旋蒸至干。向上述蒸干的固体中加 5 mL 冷乙醚溶解，过滤得土黄色的固体 2, 4- 二氧代丁酸甲酯钠盐，干燥后称得重量为 0.85g，得率为 67%（以丙酮酸甲酯的量计算）。

[0020] （2）取上述（1）所得的 2, 4- 二氧代丁酸甲酯钠盐 1.52 g (10 mmol, 为 2, 4- 二氧代丁酸甲酯钠盐)，溶于 10 mL 甲醇中，在室温条件下滴加甲酸 (11 mmol)，搅拌 10 分钟后，再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.43 g (10 mmol)。室温搅拌 24 小时，TLC 跟踪只有少量产物生成，将反应混合物浓缩至干后，用 10 mL 乙酸乙酯溶解，饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液，无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层，再用 10 mL 饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤，浓缩，粗品经柱层析分离，得到棕黄色的固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡唑 -5- 甲酸甲酯 0.3g，得率 13%（以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算）。

[0021] 实施例二

（1）取 50 mL 三颈烧瓶，加回流冷凝管，冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三颈烧瓶中中加入无水甲醇 10 mL (246 mmol)，加入甲醇钠 0.54 g (10 mmol)，当甲醇钠全部溶解后，将三颈烧瓶放入低温反应器中，冷却至 0℃。在此温度下缓慢滴加甲酸甲酯 (1.08 mL, 18 mmol) 和丙酮酸甲酯 (0.75 mL, 8.3 mmol) 的混合液。滴加完全后，在该温度下搅

拌 10 小时。旋蒸至干,向固体中加 5 mL 冷乙醚,过滤得土黄色的固体 2,4- 二氧代丁酸甲酯钠盐,干燥后称得重量为 0.86 g,得率为 55% (以丙酮酸甲酯的量计算)。

[0022] (2)取上述(1)所得的 2,4- 二氧代丁酸甲酯钠盐 1.52 g(10 mmol),溶于 10 mL 甲醇中,在室温条件下滴加甲酸(11 mmol),搅拌 10 分钟后,再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.43 g (10 mmol)。加热回流 8 小时,TLC 跟踪原料基本消失。将反应混合物浓缩至干后,用 10 mL 乙酸乙酯溶解,饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液,无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层,再用 10 mL 饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤,浓缩,粗品经柱层析分离,分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸甲酯 1.47g,得率 62% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0023] 实施例三,

(1)取 50 mL 三颈烧瓶,加回流冷凝管,冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三颈烧瓶中加入无水甲醇 5 mL(123 mmol),加入甲醇钠 0.54 g(10 mmol),当甲醇钠全部溶解后,将三颈烧瓶放入低温反应器中,冷却至 0°C。在此温度下缓慢滴加甲酸甲酯(0.78 mL, 13 mmol)和丙酮酸甲酯(0.75mL, 8.3 mmol)的混合液。滴加完全后,在该温度下搅拌 10 小时。旋蒸至干,向固体中加 5 mL 冷乙醚,过滤得土黄色的固体 2,4- 二氧代丁酸甲酯钠盐,干燥后称得重量为 1.02 g,得率为 75% (以丙酮酸甲酯的量计算)。

[0024] (2)取上述(1)的 2,4- 二氧代丁酸甲酯钠盐 1.52 g(10 mmol),溶于 10 mL 甲醇中,在室温条件下滴加甲酸(11 mmol),搅拌 10 分钟后,再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g(9 mmol)。加热回流 8 小时,TLC 跟踪原料基本消失。将反应混合物浓缩至干后,用 10 mL 乙酸乙酯溶解,饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液,无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层,再用 10 mL 饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤,浓缩,粗品经柱层析分离,分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸甲酯 1.41g,得率 66% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0025] 实施例四

(1)取 50 mL 三颈烧瓶,加回流冷凝管,冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三颈烧瓶中加入无水乙醇 5 mL(86 mmol),加入乙醇钠 0.68 g(10 mmol),当乙醇钠全部溶解后,将三颈烧瓶放入低温反应器中,冷却至 0°C。在此温度下缓慢滴加甲酸乙酯(1.49 mL, 12 mmol)和丙酮酸乙酯(1.1 mL, 10 mmol)的混合液。滴加完全后,在该温度下搅拌 10 小时。旋蒸至干,向固体中加 5 mL 冷乙醚,过滤得土黄色固体 2,4- 二氧代丁酸乙酯钠盐,干燥后称重 0.90 g,得率为 54% (以丙酮酸乙酯的量计算)。

[0026] (2)取上述(1)的 2,4- 二氧代丁酸乙酯钠盐 1.66 g(10 mmol),溶于 10 mL 乙醇中,在室温条件下滴加乙酸(11 mmol),搅拌 10 分钟后,再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g(9 mmol)。加热回流 7 小时,TLC 跟踪原料消失。将反应混合物浓缩至干后,用 10 mL 乙酸乙酯溶解,饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液,无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层,再用 10 mL 饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤,浓缩,粗品经柱层析分离,分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸乙酯 1.60g,得率 71% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0027] 实施例五

(1)取 50 mL 三颈烧瓶,加回流冷凝管,冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三

颈烧瓶中加入无水乙醇 5 mL (86 mmol), 加入乙醇钠 0.82 g (12 mmol), 当乙醇钠全部溶解后, 将三颈烧瓶放入低温反应器中, 冷却至 -10°C 。在此温度下缓慢滴加甲酸乙酯 (1.86 mL, 15 mmol) 和丙酮酸乙酯 (1.1 mL, 10 mmol) 的混合液。滴加完全后, 在该温度下搅拌 10 小时。旋蒸至干, 向固体中加 5 mL 冷乙醚, 过滤得土黄色固体 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐, 干燥后称重 0.96 g, 得率为 67% (以丙酮酸乙酯的量计算)。

[0028] (2) 取上述(1)的 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐 1.66 g (10 mmol), 溶于 10 mL 乙醇中, 在室温条件下滴加乙酸 (12 mmol), 搅拌 10 分钟后, 再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g (9 mmol)。加热回流 6 小时, TLC 跟踪原料消失。将反应混合物浓缩至干后, 用 10 mL 乙酸乙酯溶解, 饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液, 无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层, 再用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离, 分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸乙酯 1.58 g, 得率为 70% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0029] 实施例六

(1) 取 50 mL 三颈烧瓶, 加回流冷凝管, 冷凝管顶端加装有 无水氯化钙 的干燥管。向三颈烧瓶中加入无水乙醚 5 mL (48 mmol), 将三颈烧瓶冷却至 0°C , 加入氢化钠 0.29 g (12 mmol)。在此温度下缓慢向悬浮液中滴加甲酸乙酯 (1.86 mL, 15 mmol) 和丙酮酸乙酯 (1.1 mL, 10 mmol) 的混合液。滴加完毕后, 在该温度下搅拌 8 小时。过滤得土黄色固体 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐, 干燥后称重 1.03 g, 得率为 72% (以丙酮酸乙酯的量计算)。

[0030] (2) 取上述(1)的 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐 1.66 g (10 mmol), 溶于 10 mL 水中, 在室温条件下滴加稀盐酸 6 mL (2 mol/L 溶液, 12 mmol), 搅拌 10 分钟后, 每次用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次, 收集有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。将乙酸乙酯体积蒸去一半, 再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g (9 mmol)。加热回流 7 小时, TLC 跟踪原料消失。将反应混合物浓缩至干后, 用 10 mL 乙酸乙酯溶解, 饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液, 无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层, 再用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离, 分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸乙酯 1.17 g, 得率为 70% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0031] 实施例七

(1) 取 50 mL 三颈烧瓶, 加回流冷凝管, 冷凝管顶端加装有 无水氯化钙 的干燥管。向三颈烧瓶中加入干燥的苯 5 mL (56 mmol), 将反应瓶冷却至 0°C , 加入氢化钠 0.29 g (12 mmol)。在此温度下缓慢滴加甲酸乙酯 (1.86 mL, 15 mmol) 和丙酮酸乙酯 (1.1 mL, 10 mmol) 的混合液。滴加完毕后, 在该温度下继续搅拌 8 小时。过滤得土黄色固体 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐, 干燥后称重 0.60 g, 得率为 42% (以丙酮酸乙酯的量计算)。

[0032] (2) 取上述(1)的 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐 1.66 g (10 mmol), 溶于 10 mL 乙醇中, 在室温条件下加入对甲苯磺酸 2.06 g (12 mmol), 搅拌 10 分钟后, 再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g (9 mmol)。加热回流 6 小时, TLC 跟踪原料消失。将反应混合物浓缩至干后, 用 10 mL 乙酸乙酯溶解, 饱和碳酸钠溶液 10 mL 洗涤、分液, 无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层, 再用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离, 分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡啶 -5- 甲酸乙酯 0.86 g, 得率为 38% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0033] 实施例八

(1) 取 50 mL 三颈烧瓶, 加回流冷凝管, 冷凝管顶端加装有无水氯化钙的干燥管。向三颈烧瓶中加入无水乙醚 5 mL (48 mmol), 将三颈烧瓶冷却至 0°C, 加入乙醇钾 1.01 g (12 mmol)。在此温度下缓慢向悬浮液中滴加甲酸乙酯 (1.86 mL, 15 mmol) 和丙酮酸乙酯 (1.1 mL, 10 mmol) 的混合液。滴加完毕后, 在该温度下搅拌 8 小时。过滤得土黄色固体 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐, 干燥后称重 1.02 g, 得率 71% (以丙酮酸乙酯的量计算)。

[0034] (2) 取上述(1)的 2, 4- 二氧代丁酸乙酯钠盐 1.66 g (10 mmol), 溶于 10 mL 乙醇中, 在室温条件下滴加乙酸 (10 mmol), 搅拌 10 分钟后, 再加入 2- 胍基 -3- 氯吡啶 1.29 g (9 mmol)。加热回流 6 小时, TLC 跟踪原料消失。将反应混合物浓缩至干后, 用 10 mL 乙酸乙酯溶解, 用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无机层用 10 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机层, 有机层用无水硫酸镁干燥。干燥后过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离, 分离得棕黄色固体 1-(3- 氯 -2- 吡啶基)-1H- 吡唑 -5- 甲酸乙酯 1.29 g, 得率为 57% (以 2- 胍基 -3- 氯吡啶的量计算)。

[0035] 综上, 本发明可达到预期的发明目的。