

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D213/79

C07D213/81 C07D213/82

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98118440.5

[43]公开日 1999年3月17日

[11]公开号 CN 1210856A

[22]申请日 98.8.14 [21]申请号 98118440.5

[30]优先权

[32]97.8.19 [33]EP [31]97114250.0

[71]申请人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·克内尔 M·布林克

J·H·韦弗斯

W·海因茨

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备杂芳基甲酰胺和酯的方法

[57]摘要

本发明涉及一种制备式 I 所示杂芳基甲酰胺和酯的方法，

式中，A¹至 A⁵、R¹、Hal 和 X 的定义见说明书，

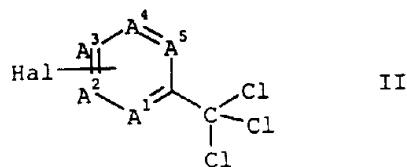
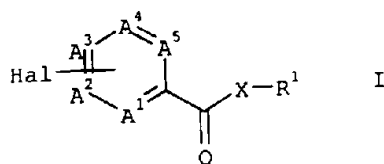
该方法包括以下步骤：

a) 将基本上由式 II 的杂芳基三氯甲烷化合物与 1.0—1.5 当量的浓硫酸组成的混合物加热，

式中，A¹至 A⁵和 Hal 的定义同前。

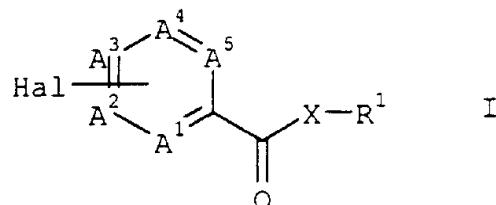
b) 任意地在稀释剂和/或碱的存在下，将在步骤(a)得到的中间体产物与式 III 的胺或醇反应，

式中，X 和 R¹的定义同前。



权 利 要 求 书

1. 制备式 I 所示杂芳基甲酰胺和酯的方法,



5 式中,

基团 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的一个或二个表示氮原子, 其他基团各独立地表示 CR^3 ,

Hal 表示卤原子,

X 表示 O 或 NR^2 ,

R^1 表示任意取代的烷基、芳基、杂芳基或环烷基,

R^2 表示氢原子或烷基,

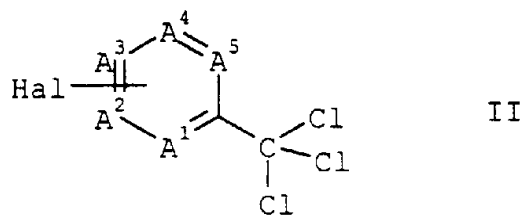
或

R^1 和 R^2 与在中间的环一起形成杂环基,

R^3 各独立地表示氢原子或烷基,

该方法包括以下步骤:

10 a) 将基本上由式 II 的杂芳基三氯甲烷化合物与 1.0 - 1.5 当量的浓硫酸组成的混合物加热,



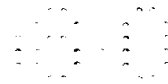
式中, Hal 和 A^1 至 A^5 的定义同前

15 b) 任意地在稀释剂和/或碱的存在下, 将在步骤 (a) 得到的中间体产物与式 III 的胺或醇反应,



式中, X 和 R^1 的定义同前。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在 110 - 150 °C 的温度下, 将浓

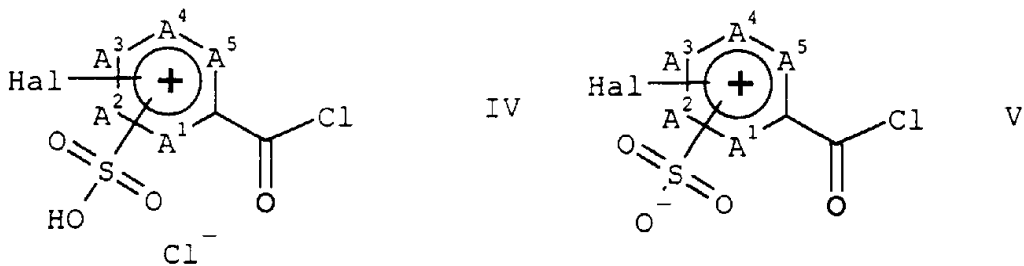


硫酸加入到式 II 的化合物中。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 将在步骤 a) 中形成的中间体产物以熔融状态加入到式 III 的胺或醇中。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所用硫酸含小于 3 重量%的水。

5. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 在步骤 a) 中形成的中间体产物包含式 IV 和/或式 V 的化合物或它们的结构同分异构体,



式中, 基团 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的一个或二个表示氮原子, 其他基团各独立地表示 CR^3 ,

10 Hal 表示卤原子。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于,

A^1 表示氮原子,

Hal 与 A^2 连接,

A^3 、 A^4 和 A^5 表示 CH。

15 7. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于,

X 表示氧,

R^1 表示直链或支链的 C_{1-6} 烷基。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, R^1 表示异丙基。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于,

20 X 表示 NR^2 ,

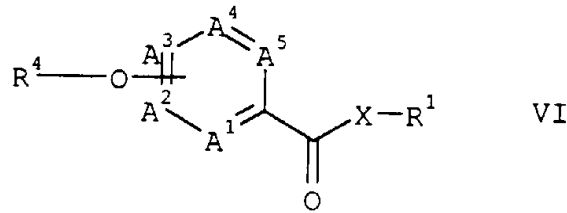
R^1 表示被一个或二个卤原子和/或 C_{1-6} 卤代烷基取代的苯基,

R^2 表示氢原子。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 在叔胺和作为稀释剂的芳烃的存在下, 将在步骤 a) 得到的中间体用式 III 的胺进行处理。

25 11. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 在金属烷氧化物和作为稀释剂的芳烃的存在下, 将其中的 X 表示氧的式 I 的酯用式 III 的胺进行处理。

12. 制备式 VI 的 (杂) 芳氧基杂芳基甲酰胺或酯的方法,



式中,

基团 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的一个或二个表示氮原子, 其他基团各独立地表示 CR^3 ,

Hal 表示卤原子,

X 表示 O 或 NR^2 ,

R^1 表示任意取代的烷基、芳基、杂芳基或环烷基,

R^2 表示氢原子或烷基

或

5 R^1 和 R^2 与在中间的环一起形成杂环基,

R^3 各独立地表示氢原子或烷基,

R^4 表示任意取代的芳基或杂芳基, 其特征在于, 式 I 的杂芳基甲酰胺或酯或它们的盐系根据权利要求 1 由式 II 的三氯甲基杂芳族化合物制得, 并任意地在碱的存在下与式 VII 的芳族或杂芳族羟基化合物反应,



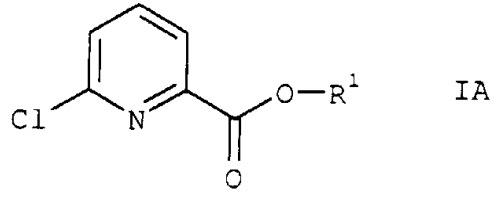
10 式中, R^4 的定义同上。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其特征在于, 将根据权利要求 1 得到的式 I 的杂芳基甲酰胺或酯或它们的盐直接与式 VII 的芳族或杂芳族羟基化合物反应而无需进一步纯化。

14. 如权利要求 12 或 13 所述的方法, 其特征在于, X 表示 NH, 将式 I 的杂芳基甲酰胺的盐用式 VII 的醇进行处理。

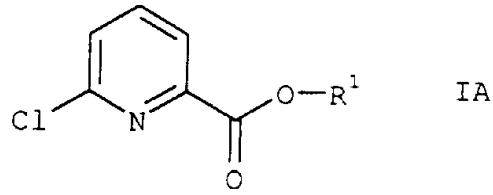
15. 如权利要求 12 或 13 所述的方法, 其特征在于, X 表示 NH, 该方法包括在碱的存在下将其中的 X 表示 O 的式 I 的酯用式 VII 的醇进行处理的步骤和在碱的存在下将所得的式 VI 的酯用式 III 的胺进行处理的步骤。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 将式 IA 的化合物用式 VII 的醇进行处理,



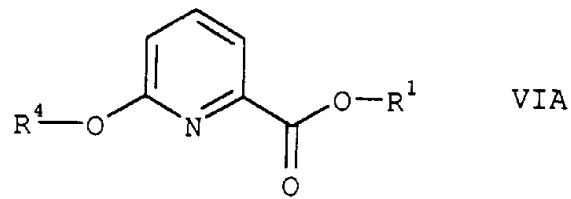
式中， R^1 表示异丙基。

17. 式 IA 化合物，



5 式中， R^1 表示异丙基。

18. 式 VIA 化合物，



式中， R^4 表示任意取代的芳基或杂芳基， R^1 表示异丙基。

说明书

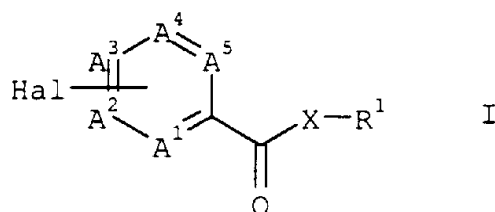
制备杂芳基甲酰胺和酯的方法

5 杂芳基甲酰胺和酯是制备各种可用作农用化学品和医药品的合适中间体。尤其是，它们是制备芳氧基杂芳基甲酰胺类除草剂的关键中间体，所述除草剂例如在 EP0447004A 或 WO94/27964 中有叙述。

10 欧洲专利申请 EP0646566A 提示了三氯甲基杂芳烃与水会在氯化烃和路易斯酸的存在下水解，然后，所得杂芳基碳酰氯与胺反应。然而，该方法在速度和准确地添加等摩尔水的方面会产生问题。过量的水会导致所需的酰基氯化物水解，从而降低产率。而且，使用氯化烃会产生环境问题，因而并不可取，且该方法需要大量的溶剂。此外，需要用水/1,2-二氯乙烷进行非常长时间的反应（24小时）。

15 也已知道，吡啶甲酸可通过相应的（三氯甲基）吡啶化合物在强酸（如硫酸或硝酸）中水解而制得（美国专利 No. 3,317,549）。在德国专利申请 DE2840924 揭示的一种方法中，用浓硫酸或发烟硫酸处理三卤甲苯。该方法产生苯甲酰卤与卤磺酰苯甲酰卤的混合物。

本发明提供一种有效且高效率地制备式 I 所示杂芳基甲酰胺和酯的方法，



式中，

基团 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的一个或二个表示氮原子，其他基团各独立地表示 CR^3 ，

Hal 表示卤原子，

X 表示氧或 NR^2 ，

R^1 表示任意取代的烷基、芳基、杂芳基或环烷基，

R^2 表示氢原子或烷基，

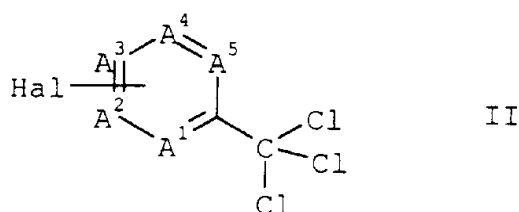
或

R^1 和 R^2 与在中间的环一起形成杂环基,

R^3 各独立地表示氢原子或烷基,

该方法包括以下步骤:

a) 将基本上由式 II 的杂芳基三氯甲烷化合物与 1.0 - 1.5 当量的浓硫酸组成的混合物加热,



5

式中, Hal 和 A^1 至 A^5 的定义同前,

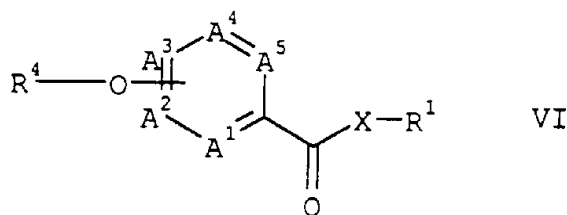
b) 任意地在稀释剂和/或碱的存在下, 将在步骤 (a) 得到的中间体产物与式 III 的胺或醇反应,



10 式中, X 和 R^1 的定义同前。

因此, 本发明的目的在于, 提供一种新的、高效率高产率地制备高纯度的杂芳基甲酰胺和酯的方法。

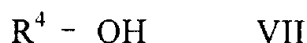
本发明的另一个方面是一种制备式 VI 的 (杂) 芳氧基杂芳基甲酰胺或酯的方法,



15

式中, A^1 至 A^5 、 R^1 和 X 的定义同前, R^4 表示任意取代的芳基或杂芳基,

该方法中, 式 I 的杂芳基甲酰胺或酯或它们的盐由式 II 的三氯甲基杂芳族化合物制得, 并任意地在碱的存在下与式 VII 的芳族或杂芳族羟基化合物反应,

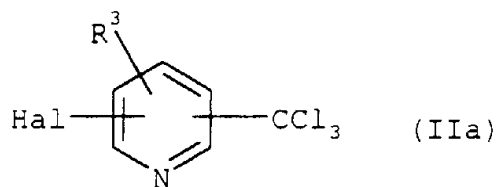


20 式中, R^4 的定义同前。

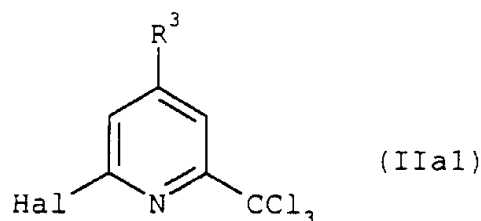
通过下面的描述和所附的权利要求书, 本领域的技术人员将能够明白本发明的其他目的和优点。

式 II 的杂芳基三氯甲烷化合物包括被一个三氯甲基、一个卤原子和任意地被

一个至三个烷基取代的吡啶、嘧啶和吡嗪。优选式 IIa 的吡啶:



式中, R^3 表示氢原子或烷基, Hal 表示卤原子, 优选氯原子; 尤其优选式 IIa1 的化合物:



5

式中, Hal 和 R^3 的定义同前; 最优选的是式 IIa1 化合物中 Hal 为 Cl、 R^3 为 H 的 2-氯-6-三氯甲基吡啶 (NP)。

除非另有说明, 一般地, 本文中涉及 R^1 或 R^4 而使用的术语“任意取代的烷基、芳基、杂芳基或环烷基”是指任意地被一个或多个卤原子、硝基、氰基、烷基(较好的是 $C_1 - C_6$ 烷基)、烷氧基(较好的是 $C_1 - C_6$ 烷氧基)或卤代烷基(较好的是 $C_1 - C_6$ 卤代烷基)取代的烷基、苯基、吡啶、嘧啶或 $C_3 - C_8$ 环烷基。

通常, 优选被至少一个吸电子基团, 尤其是被一个或多个卤原子、硝基、氰基或卤代烷基取代的芳族或杂芳族基团。

除非另有说明, 一般地, 本文中涉及基团或部分而使用的术语“烷基”或“卤代烷基”是指直链或支链的基团或部分。通常, 这些基团具有可达 10, 尤其是可达 6 个的碳原子。典型地, 烷基或卤代烷基具有 1 - 6 个碳原子, 较好的是, 具有 1 - 3 个碳原子。优选的烷基是甲基、乙基或异丙基。

若 R^1 和 R^2 与在中间的环一起形成杂环基, 其最好是具有 5 - 8 个成环原子的杂环基, 优选吡啶-1-基或吗啉-1-基。

较好的卤代烷基是式 $-(CX_2)_n-Y$ 的多-或全卤化烷基, 式中, n 是 1 - 10, 较好的是 1 - 6, 尤其好的是 1 - 3 的整数, X 表示氟或氯, Y 表示氢或 X。较好的全卤化烷基是五氟乙基, 尤其是二氟甲基或三氟甲基。

被任意取代的部分可以是未被取代的, 或可以有一个至最大可能数目的取代基。典型地, 有 0 - 2 个取代基。

25 本发明方法的更优选的实施方式是这样的方法, 其中:

在约 110 - 150 °C 将浓硫酸缓慢地加入到式 II 化合物中 (步骤 a) ;

将式 II 的杂芳基三氯甲烷化合物与 1.0 - 1.5 当量的浓硫酸的混合物保持在约 110 - 150 °C (步骤 a) ;

将在步骤 a) 中形成的中间体产物以熔融状态加入到式 III 的胺或醇中 (步骤 b) ;

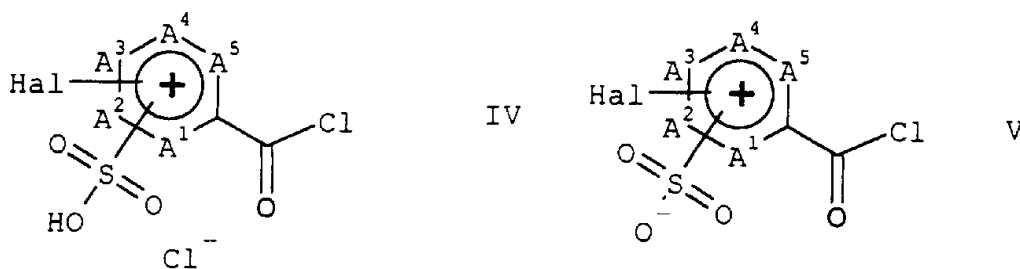
用含水量小于 3 重量% 的浓硫酸处理杂芳基三氯甲烷化合物;

用具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的脂族醇, 尤其是用乙醇或异丙醇处理在步骤 a) 中形成的中间体产物 (步骤 b) ;

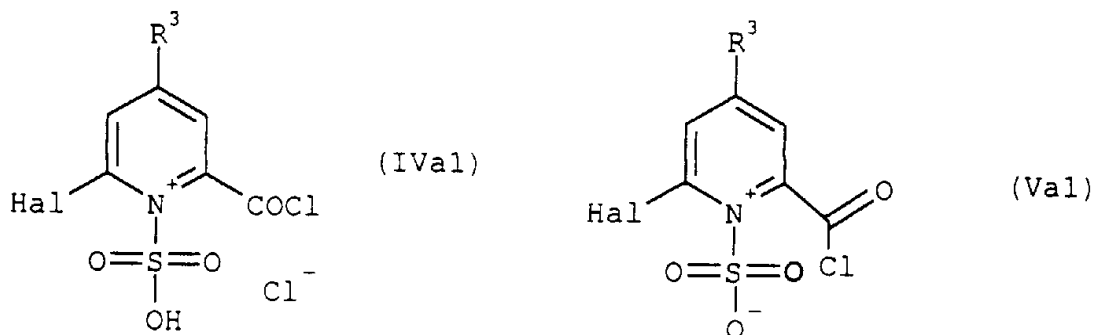
若步骤 a) 的中间体未用醇处理过, 则在作为碱的叔胺和作为稀释剂的芳烃的存在下进行步骤 b) 的反应;

若步骤 a) 的中间体已用醇处理过 (步骤 b), 则在作为碱的金属烷氧化物和作为稀释剂的芳烃的存在下进行与式 III 的胺的反应;

在步骤 a) 中形成的中间体产物包括式 IV 和/或 V 的化合物或它们的结构同分异构体;



或较好地, 该中间体基本上由式 IVa1 和/或式 Va1 的化合物组成



当 X 表示 NR^2 时, R^1 宜是被一个或二个卤原子和/或卤代烷基取代的苯基, R^2 宜是氢原子。

本发明的另一方面是从根据本发明而得到的式 I 的杂芳基甲酰胺或酯或它们的盐制备式 VI 的 (杂) 芳氧基杂芳基甲酰胺或酯的方法。

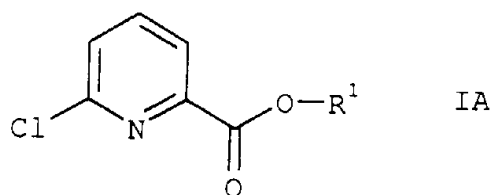
本发明的制备式 VI 化合物的方法的更优选的实施方式是这样的方法, 其中:

将根据本发明而得到的式 I 的杂芳基甲酰胺或酯或它们的盐与式 VII 的芳族或杂芳族羟基化合物反应，无需进一步纯化；或

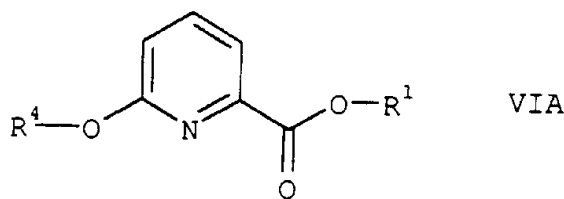
将式 I（式中 X = NH）的杂芳基甲酰胺的盐用式 VII 的醇进行处理；

该方法包括以下步骤：

- 5 在碱的存在下用式 VII 的醇处理式 I（式中 X = 氧）的酯，尤其是式 IA 的化合物，并在碱的存在下用式 III 的胺处理所得式 VI（式中 X = 氧）的酯，尤其是式 VIA 的酯，



式中，R¹表示异丙基，



10

式中，R⁴的定义同前，R¹表示异丙基。

- 式 I 和 VI 的酯（其中 X 表示氧）中，部分是已知的，部分是新的。因此，本发明涉及式 I 和 IV 的新颖的酯（较好的是，其中的 R¹表示异丙基），尤其涉及式 IA 和 IVA 的新颖的化合物。

15

本发明中，反应步骤（a）一般在没有溶剂的条件下进行。反应温度则为环境温度至反应混合物完全熔融的温度，较好的约为 100 - 160 °C 的较高温度，更好的约为 110 - 150 °C，最好约为 135 °C。通常，反应可在减压或升压的条件下进行，但最好在环境压力下进行。

- 20 在特别优选的实施方式中，在约 100 - 130 °C（尤其是在约 110 - 125 °C），将 0.5 当量的硫酸（约 98 % 重量）加入到式 II 的化合物（较好的是式 IIa 的化合物，尤其是 2 - 氯 - 6 - 三氯甲基吡啶（NP））中。然后在约 110 - 140 °C（尤其是在约 120 - 135 °C）加入剩余量的硫酸（约 0.5 当量）。通常，用约 2 - 6 小时将所有的硫酸加入到式 II 的化合物中。接着，最好将反应混合物在 110 - 140 °C 进行搅拌。

25

在本发明方法的另一特别优选的实施方式中，在 110 - 140 °C，尤其是在约 135 °C，于约 1.5 - 4.0 小时内将 1.1 - 1.4 当量（尤其是约 1.3 当量）的硫酸（约 98 重量%）加入到式 II（较好的是式 IIa）的三氯甲基杂芳族化合物（尤其是 2 - 氯 - 6 - 三氯甲基吡啶（NP））中。然后，将反应混合物在该较佳的温度范围
5 5 范围内保持 2 - 4 小时。

在这些较佳的反应条件下，步骤（a）的反应通常在约 3 - 8 小时，尤其是在约 4 - 6 小时内完成。

将所得的包含式 IV 和/或 V 的化合物或它们的互变异构体的反应混合物以熔融状态或用惰性溶剂稀释后加入到式 III 的胺或醇中。用于稀释所得式 IV 和/或 V
10 10 中间体的较佳的溶剂是高级性的溶剂，例如，硝基烷烃（如硝基乙烷）。在优选的实施方式中，将包含式 IV 和/或 V 中间体的熔融的物质移入式 III 的胺或醇中。

本发明的反应步骤（b）可在没有或有稀释剂的条件下进行，所述稀释剂可促进反应进行或至少不会干扰反应。较佳的稀释剂是非极性的溶剂，合适的有脂族烃（如己烷或环己烷）、卤化烃（如二氯甲烷或 1,2 - 二氯乙烷）或芳烃（如
15 15 甲苯或二甲苯）或它们的混合物。当在步骤（a）中形成的中间体与式 III 的醇（X = 氧）反应时，反应通常用过量的该醇进行。一般地，与式 III（X = NR²）的胺的反应在碱的存在下进行。合适的碱有有机叔胺，如三烷基胺，尤其是三乙胺。反应温度则为环境温度至反应混合物的回流温度，较好的约为 50 - 140 °C 的较高温度，更好的约为 60 - 120 °C，最好约为 80 °C。

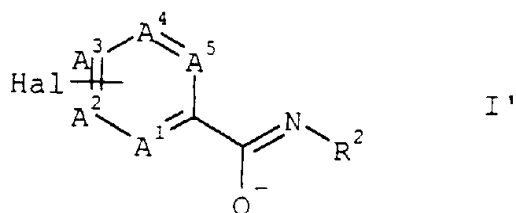
20 20 步骤（b）的反应可在减压或升压的条件下进行，但最好在环境压力下进行。

在这些较佳的反应条件下，反应通常在约 0.5 - 5 小时，尤其是在约 1 - 4 小时内完成。

或者，在步骤（a）得到的中间体产物可用过量的式 III 的醇进行处理，或在惰性稀释剂（如甲苯）的存在下进行处理，式 III 的醇较好的是具有 1 - 6 个，
25 25 尤其是 1 - 3 个碳原子的脂族醇，最好是乙醇或异丙醇。与式 III（X = 氧）醇的步骤（b）的反应一般在约 0 - 120 °C 进行，较好的是在约 20 - 85 °C 的较高温度进行，尤其是在约 40 - 70 °C 进行，最好在约 65 °C 进行。

最好将所得式 I（式中 X = 氧）的酯在碱和惰性稀释剂的存在下与式 III 的胺反应，所述稀释剂可促进反应或至少不会干扰反应。较佳的碱是金属烷氧化物，
30 30 如甲醇钠或乙醇钠。较佳的稀释剂是非极性溶剂，尤其是脂族烃（如己烷或环己烷）、卤化烃（如二氯甲烷或 1,2 - 二氯乙烷）或芳烃（如甲苯或二甲苯）或这些溶剂的任一种的混合物。

当在将式 I 的酯转变成式 I 的酰胺的步骤中使用式 III (式中 $R^2 = H$) 的伯胺时, 形成式 I' 的盐:



式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、Hal 个 R^2 的定义同前。

5 所得的式 I 的杂芳基甲酰胺或酯可用标准方法进行纯化, 例如, 可使用结晶法或色谱法, 尤其是可使用结晶法。然而, 由于用本发明的方法得到的式 I 化合物的纯度较高, 因此, 也可不经进一步纯化而直接使用得到的产物来制备式 VI 的(杂)芳氧基杂芳基甲酰胺或酯。

10 在本发明的优选的方法中, 通过式 I 的酯与式 III ($R^2 = H$) 的伯胺反应而得到的式 I' 的盐直接转化成式 VI 的化合物而不另外使用任何碱。

15 在本发明的尤其优选的实施方式中, 在约 135°C 用约 2 - 4 小时将浓硫酸 (98 重量%) 加入到式 II 的化合物 (尤其是 2 - 氯 - 6 - 三氯甲基 - 吡啶 (NP)) 中。将所得混合物在约 135°C 搅拌约 2 - 4 小时。在 60°C 以下的温度, 将所得的由中间体 IVa 和 Va 混合物组成的熔融物质加入到由芳烃 (尤其是甲苯或二甲苯) 与 3 当量的醇 (尤其是乙醇或异丙醇) 组成的混合物中。用水洗涤所得反应混合物。在约 $70 - 100^\circ\text{C}$, 往该溶液中加入式 III 的伯胺 (0.9 - 1.2 当量) (较好的是卤代苯胺, 尤其是 4 - 氟苯胺), 然后加入烷氧化钠 (尤其是甲醇钠/甲醇) 并搅拌约 1 - 3 小时。然后蒸去溶剂。高得率地得到式 I' 的钠盐, 为在芳烃中的混合物, 将其直接用于制备式 VI 的化合物 (较好的是 N - (卤代苯基) 2 - (卤代烷基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺, 尤其是 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氯甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺) 而无需进一步纯化。

20

较好的是, 任意地在碱和惰性稀释剂的存在下, 用式 VII 的醇对根据本发明得到的式 I 或 I' 的化合物进行处理, 所述式 VII 的醇较好的是其中的 R^4 表示取代的苯基 (尤其是卤代烷基苯基) 的芳族醇, 最好是 3 - 三氯甲基苯酚。

25 优选的碱是金属烷氧化物或金属氢氧化物, 如甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钠或氢氧化钾。优选非极性溶剂或极性的非质子传递溶剂, 较佳的是脂族烃 (如己烷或环己烷)、氯化烃 (如二氯甲烷或 1,2 - 二氯乙烷)、芳烃 (如甲苯或二甲苯)、酰胺 (如二甲基甲酰胺、N,N - 二甲基乙酰胺或 N - 甲基吡咯烷酮) 或这些溶

剂的任何混合物。

式 I 或 I' 的化合物与式 VII 的醇的反应一般约在 0 - 250 °C 进行, 较好的是在约 60 - 200 °C 的较高温度, 尤其是在约 140 - 180 °C, 最好在约 160 °C 进行。

在特别优选的实施方式中, 在约 100 - 140 °C, 将式 I 化合物 (尤其是根据本
5 发明得到的在芳烃中的 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺) 的溶液加入到碱 (较好的是碱金属氢氧化物, 尤其是氢氧化钾)、极性非质子传递溶剂 (尤其是 N, N - 二甲基乙酰胺) 和式 VII 的芳族醇 (尤其是间 (三氟甲基) 苯酚) 的混合物中。将所得混合物加热至约 140 - 200 °C 并蒸去芳烃和在反应过程中形成的水。然后, 将混合物在较高温度搅拌约 1 - 4 小时。减压下蒸去溶剂。
10 用非极性溶剂 (尤其是芳烃与脂族烃的混合物) 稀释残余物, 并用水或碱金属氢氧化物水溶液洗涤。分出水相并将其除去, 将有机相干燥。滤取所形成的结晶, 洗涤并在减压下于较高温度进行干燥。

在本发明的另一优选的实施方式中, 将式 I (X = 氧) 的酯与式 VII 的醇反应 (步骤 (c)), 然后将所得的式 VI(X = 氧) 的酯用式 III (X = NR²) 的胺进行
15 处理 (步骤 (d))。

在本发明的此方面的尤其优选的实施方式中, 在约 20 - 85 °C, 将所得的由中间体 IVa 与 Va 的混合物组成的熔融物质加入到 5 - 15 当量醇 (尤其是异丙醇) 中。用芳烃稀释所得反应混合物, 并水洗。

在 120 - 160 °C, 将所得溶液加入到酚盐中, 所述酚盐是通过在芳烃 (尤其是
20 二甲苯) 中于 100 - 140 °C 处理式 VII 的醇 (1.01 - 1.30, 尤其是约 1.22 当量醇钠) 和醇钠 (尤其是甲醇钠) 在醇中的溶液 (1.01 - 1.30, 尤其是约 1.22 当量) 而得到的 (步骤 (c))。较好的是, 先蒸去过量的残余的醇, 然后将式 I 的酯加入到酚盐中。将反应混合物加热至约 140 - 160 °C, 并在该温度保持约 2 - 8 小时, 使反应进行完全。在 120 - 150 °C, 尤其是在约 135 °C, 往所得反应
25 混合物中加入式 III 的胺 (较好的是卤代苯胺, 尤其是 4 - 氟苯胺, 0.9 - 1.2 当量), 然后任意地用 10 - 60 分钟加入醇钠, 尤其是加入甲醇钠溶液 (催化量, 较好的是 0.05 - 0.20 当量, 尤其是约 0.13 当量), 同时蒸去所用的醇 (步骤 (d))。将反应混合物在 120 - 150 °C (尤其是在约 135 °C) 搅拌约 1 - 4 小时, 使反应进行完全。

30 新方法可使杂芳基甲酰胺的生产以工业规模, 用容易购得的试剂高产率地进行。

为帮助本领域的技术人员更好地理解本发明, 下面通过实施例举例说明。但

本发明并不限于这些实施例中所描述的具体的实施方式，本发明的范围由所附的权利要求书所限定。

实施例 1

5 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备

[式 I 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 4 - 氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H]

10 用 4 小时将浓硫酸 (98 重量%, 98.1g, 1mol) 加入到 2 - 氯 - 6 - 三氯甲基吡啶 (NP, 231g, 1mol) 中。50 % 的硫酸在 120 °C 加入, 38 % 的硫酸在 125 °C 加入, 12 % 的硫酸在 130 °C 加入。将所得混合物在 130 °C 搅拌 40 分钟。得到由 > 90 % 的中间体 IVa1 与 Val (其中 R^1 是 H, Hal 是 Cl) 的混合物组成的粘性的熔融物质。

15 在 20 - 100 °C, 于 45 分钟内将该物质加入到 4 - 氟苯胺 (122.0g, 1.1mol)、三乙胺 (202.0g, 2mol) 和甲苯 (752g) 的混合物中。将所得反应混合物加热至 80 - 120 °C 并搅拌 1 小时。将混合物在 80 °C 用 500ml 盐酸 (7.5 重量%) 进行处理, 并进行分相。对所得的 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺在甲苯中的溶液未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氯甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺。

20 实施例 2

N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备

[式 I 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 4 - 氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H]

25 在 135 °C 用 3 小时将浓硫酸 (98 重量%, 127.5g, 1.3mol) 加入到 2 - 氯 - 6 - 三氯甲基吡啶 (NP, 231g, 1mol) 中。将所得混合物在 135 °C 搅拌 3 小时。得到由以 NP 计, 得率 > 95 % 的中间体 IVa1 与 Val (其中 R^1 是 H, Hal 是 Cl) 的混合物组成的粘性的熔融物质。该中间体产物在 1770cm^{-1} 有很强的红外吸收, 表明有碳酰氯基团。 $^{13}\text{C-NMR}$ (TMS/硝基甲烷- d_3) : $\delta = 130.2$ (CH-5), 135.3 (CH-3), 143.7 (C-2), 151.4 (CCl-6), 151.5 (CH-4),
30 164.1 (C=O) ppm。在 20 - 80 °C, 用 45 分钟将该物质加入到 4 - 氟苯胺 (166.4g, 1.5mol)、三乙胺 (202.0g, 2mol) 和甲苯 (752g) 的混合物中。将所得反应混合物加热至 80 - 120 °C 并搅拌 1 小时。将混合物在 80 °C 用 500ml

盐酸 (1.0 重量%) 进行处理, 并进行分相。对所得的 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺在甲苯中的溶液未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺。

5 实施例 3

N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备

[式 I 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 4 - 氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H]

用 6 小时将浓硫酸 (98 重量%, 310g, 1 当量) 加入到 2 - 氯 - 6 - 三氟甲基吡啶 (NP, 730g, 1 当量) 中。在 120 °C 加入 50 % 硫酸, 在 125 °C 加入 35 % 硫酸, 在 130 °C 加入 15 % 硫酸。将所得混合物在 130 °C 搅拌 30 分钟。在 80 - 90 °C 用硝基乙烷 (500ml) 稀释所得的粘性的熔融物质。在 50 - 80 °C, 将所得溶液加入到 4 - 氟苯胺 (122.0g, 1.1 当量)、三乙胺 (202.0g, 2 当量) 和硝基乙烷 (250ml) 的混合物中。然后, 将混合物加热至 90 °C 并搅拌 1 小时。
15 在 70 °C 加入盐酸 (10 %, 700ml) 并分出水相。所得产物为在硝基甲烷中的溶液, 未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺。

实施例 4

20 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺钠盐的制备

[式 I 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 4 - 氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H]

在 135 °C 用 3 小时将浓硫酸 (98 重量%, 127.5g, 1.3mol) 加入到 2 - 氯 - 6 - 三氟甲基吡啶 (NP, 231g, 1mol) 中。将所得混合物在 135 °C 搅拌 3 小时。得到由以 NP 计, 得率 > 95 % 的中间体 IVa1 与 Val (其中 R^1 是 H, Hal 是 Cl) 的混合物组成的粘性的熔融物质。在 60 °C 以下的温度, 将该物质加入到甲苯 (500ml) 与 3 当量乙醇的混合液中。将所得的反应混合物用水洗涤 2 次。所得溶液含在甲苯中的 30 % (w/v) 2 - 氯吡啶 6 - 基甲酸乙酯, 以 NP 计, 得率为 90 %。在 85 °C 往该溶液中依次加入 4 - 氟苯胺 (122.0g, 1.1 当量) 和甲醇钠/甲醇 (1.6 当量; 30 % (w/v)) 并搅拌 2 小时。蒸去溶剂。所得钠盐的得率为 95 %, 为在甲苯中的混合物, 未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (实施例 8)。
30

实施例 5

N - (2, 4 - 二氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 3 - 基甲酰胺的制备

[式 I 化合物, 其中 A^2 是 N, A^1 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 2, 4 - 二氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H]

- 5 与在实施例 1 中的方法类似, 将 2 - 氯 - 3 - 三氟甲基吡啶 (231g, 1mol) 用浓硫酸 (98 重量%, 98.1g, 1mol) 进行处理, 然后在三乙胺和甲苯的存在下与 2, 4 - 二氟苯胺 (142.0g, 1.1mol) 进行反应。对所得的 N - (2, 4 - 二氟苯基) 2 - 氯吡啶 - 3 - 基甲酰胺在甲苯中的溶液未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (2, 4 - 二氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 3 - 基甲酰胺。
- 10

实施例 6

2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酸异丙酯的制备

[式 I 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 Cl-C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, X 是 O, R^1 是异丙基]

15

- 在 135 °C 用 3 小时将浓硫酸 (98 重量%, 510.2g, 5.2mol) 加入到 2 - 氯 - 6 - 三氟甲基吡啶 (NP, 924g, 4mol) 中。将所得混合物在 135 °C 搅拌 3 小时。得到由以 NP 计, 得率几乎定量的中间体 IVa1 与 Val (其中 R^1 是 H, Hal 是 Cl) 的混合物组成的粘性的熔融物质。从环境温度开始用 30 分钟 (在该期间温度升至 60 - 65 °C) 将该物质加入到异丙醇 (2145g) 中。减压下用 3 小时蒸去残余的异丙醇。将所得的产物混合物加入到二甲苯 (1800g) 与水 (1500g) 的混合物中。加热至 50 °C 后, 即分出有机相并用水 (1000g) 洗涤。将所得有机相干燥并在减压 (250 毫巴) 下蒸去二甲苯进行浓缩。所得产物 (2070g) 含在二甲苯中的 2 - 氯吡啶 - 6 - 基甲酸异丙酯, 以 NP 计, 得率为 88.4 %, 未作进一步的纯化而将其直接用于制备 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (实施例 9 和 10) 。
- 20
- 25

实施例 7

N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备

[式 VI 化合物, 其中 A^1 是 N, A^2 是 C, A^3 、 A^4 和 A^5 是 CH, R^1 是 4 - 氟苯基, X 是 NR^2 , R^2 是 H, R^4 -O 是与 A^2 连接的三氟甲基苯氧基]

30

在 120 °C, 将根据实施例 2 得到的 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 -

基甲酰胺 (13.5 % , 0.226mol) 在甲苯中的溶液加入到氢氧化钾 (19.8g , 0.300mol)、N,N - 二甲基乙酰胺 (200ml) 和间(三氟甲基)苯酚 (0.291mol) 的混合物中并进行搅拌。将所得的混合物加热至 160 °C 并蒸去甲苯和在反应过程中形成的水。然后, 将混合物在 160 °C 搅拌 2 小时。减压 (30 毫巴) 下在 140 °C 蒸去溶剂。用二甲苯 (150ml) 和异辛烷 (550ml) 稀释残余物并在 80 °C 水洗。分出并除去水相, 将有机相干燥并用异辛烷 (80ml) 稀释, 用 4 小时将其冷却至 10 °C。滤取所得结晶并用异辛烷洗涤, 在 45 °C 和 100 毫巴的条件下进行干燥。得到 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (73.2g), 为白色固体, 纯度 97 % , 以实施例 2 中得到的酰胺计, 总得率为 83.5 % 。

用根据实施例 3 得到的 N - (2, 4 - 二氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 3 - 基甲酰胺在甲苯中的溶液, 同样地得到 N - (2, 4 - 二氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 3 - 基甲酰胺。

15 实施例 8

N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备
〔式 VI 化合物, 其中 A¹ 是 N, A² 是 C, A³、A⁴ 和 A⁵ 是 CH, R¹ 是 4 - 氟苯基, X 是 NR², R² 是 H, R⁴-O 是与 A² 连接的三氟甲基苯氧基〕

将间(三氟甲基)苯酚 (0.291mol) 加入到根据实施例 4 得到的 N - (4 - 氟苯基) 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的钠盐 (30 % , 0.226mol) 与甲苯的混合物中, 然后在 80 °C 加入 N,N - 二甲基乙酰胺 (200ml) 并进行搅拌。减压下蒸去甲苯。接着, 将混合物在 160 °C 搅拌 2 小时。减压 (30 毫巴) 下在 140 °C 蒸去溶剂。用二甲苯 (150ml) 和异辛烷 (550ml) 稀释残余物并在 80 °C 水洗。分出并除去水相, 将有机相干燥并用异辛烷 (80ml) 稀释, 用 4 小时将其冷却至 10 °C。滤取所得结晶并用异辛烷洗涤, 在 45 °C 和 100 毫巴的条件下进行干燥。得到 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (73.2g), 为白色固体, 纯度 97 % , 以 NP 计, 总得率为 70.0 % 。

实施例 9

30 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基碳酸异丙酯的制备

〔式 VI 化合物, 其中 A¹ 是 N, A² 是 C, A³、A⁴ 和 A⁵ 是 CH, R¹ 是异丙基, X 是 O, R² 是 H, R⁴-O 是与 A² 连接的三氟甲基苯氧基〕

在 120 - 110 °C，用 1 小时将甲醇钠在甲醇中的 30 % 溶液 (212.5g; 1.22 当量 NaOMe) 加入到间(三氟甲基)苯酚 (194.5g; 1.24 当量) 在二甲苯 (856g; 8.31 当量) 中的溶液并同时蒸去甲醇。将所得酚盐混合物缓慢加热至 140 °C 以除去残余的甲醇。在 140 °C，用 30 分钟将 2 - 氯 - 吡啶 - 6 - 基甲酸异丙酯在二甲苯中的溶液 (实施例 6; 194.5g CPAPE; 0.97mol) 加入到酚盐混合物中，然后进一步加热，蒸去二甲苯，将反应物温度控制在 150 - 155 °C 并保持 4 - 6 小时，使反应进行完全。将所得反应混合物冷却至 135 °C 并直接在实施例 10 中使用。

实施例 10

10 N (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺的制备
〔式 VI 化合物，其中 A¹ 是 N，A² 是 C，A³、A⁴ 和 A⁵ 是 CH，R¹ 是 4 - 氟苯基，X 是 NR²，R² 是 H，R⁴-O 是与 A² 连接的三氟甲基苯氧基〕

在 135 °C，将 4 - 氟苯胺 (111.1g; 1.03 当量) 加入到由实施例 9 得到的反应混合物中，然后用 30 分钟将所得混合物加入到 30 重量% 甲醇钠溶液 (24.3g; 0.13 当量) 中并同时蒸去甲醇。将反应混合物在 135 °C 搅拌 2 小时以使反应进行完全。然后在 70 °C，将反应混合物加入到异辛烷 (1046g) 与水 (500g) 的混合物中，使最终温度为 80 °C。分出并除去水相，在 80 °C 用水 (250g) 洗涤有机相。在迪安-斯达克条件下，将所得的产物溶液共沸干燥，使最终的反应物温度为 105 - 110 °C。用 5 小时将产物溶液冷却至 5 °C，包括在 68 °C 放入晶种。滤取结晶的产物，用异辛烷 (410g) 洗涤，在 45 °C 和 100 毫巴的条件下干燥。得到 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (316.5g)，为白色固体，纯度 99.3 %，以 NP 计，总得率为 75.8 %。

比较例

25 根据美国专利 No. 3,317,549，用硫酸处理 NP

将 20g 2 - 氯 - 6 - 三氟甲基吡啶 (NP) 与 70g (7.9 当量) 浓硫酸的混合物加热至 125 - 130 °C 并保持 60 分钟。将混合物冷却并用 8g 冰水稀释。然后，滤去所有固态物质并加入 71ml 水。待结晶和干燥后，即得到 12.5g 由 92 % 的 6 - 氯吡啶 - 2 - 基甲酸组成的白色固体。按 EP0447004A 所揭示的，将该产物用亚硫酸二氯、4 - 氟苯胺和间(三氟甲基)苯酚依次进行处理，得到 N - (4 - 氟苯基) 2 - (3 - 三氟甲基苯氧基) - 吡啶 - 6 - 基甲酰胺 (18.6g)，总得率为 65 %。