



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104844567 B

(45)授权公告日 2017.03.29

(21)申请号 201510201127.4

(22)申请日 2015.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104844567 A

(43)申请公布日 2015.08.19

(73)专利权人 暨南大学
地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大
道西601号

(72)发明人 孙平华 郭嘉亮 常轶群 唐文辉
朱晓琦 陈思君 陈卫民 刘培均

(74)专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限
公司 44102
代理人 邓义华 杨昕昕

(51)Int. Cl.

C07D 401/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 103044393 A, 2013.04.17, 说明书第1-7
页.

CN 103058993 A, 2013.04.24, 说明书第1-
10页.

CN 102311424 A, 2012.01.11, 说明书第1-5
页.

黄一波. 高效杀虫剂氯虫苯甲酰胺的合成进
展.《现代农药》.2012, 第11卷(第4期), 11-14.

审查员 郝小燕

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-
5-吡唑甲酸的合成方法

(57)摘要

本发明涉及有机合成领域,具体公开了一种
中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲
酸的合成方法。所述的合成方法包含如下步骤:
以3-氨基巴豆腈为原料,与水合肼混合,依次经
过合环反应、溴代反应、氧化反应和缩合反应,得
1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸。本发
明所述的合成方法为中间体1-(3-氯-2-吡啶
基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成提供了一条路
径;各步骤反应条件温和,且均能得到较好的收
率,降低了生产成本。

1. 一种中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成方法,其特征在于,包含如下步骤:

S1. 以3-氨基巴豆腈为原料,与水合肼混合,进行合环反应,得3-氨基-5-甲基吡唑;

S2. 将3-氨基-5-甲基吡唑,进行溴代反应,得3-甲基-5-溴吡唑;

S3. 将3-甲基-5-溴吡唑,进行氧化反应,得5-溴-1H-3-吡唑甲酸;

S4. 将5-溴-1H-3-吡唑甲酸与2,3-二氯吡啶,进行缩合反应,得1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸;

S2.中所述的溴代反应的具体条件为:将3-氨基-5-甲基吡唑,浓氢溴酸及溴化亚铜混合,加热至60~80°C后,加入亚硝酸钠水溶液,搅拌反应20~60 min,分离纯化得3-甲基-5-溴吡唑;

S3.中所述的氧化反应的具体条件为:将3-甲基-5-溴吡唑溶于盐酸中,加热至40~60°C后,加入氧化剂,升温至60~80°C搅拌反应20~40 min,分离纯化得5-溴-1H-3-吡唑甲酸;

S4.中所述的缩合反应的条件为:将5-溴-1H-3-吡唑甲酸与2,3-二氯吡啶溶于乙醇溶液中,加入碳酸钾固体,加热回流反应8~24h,分离纯化得1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,S1.中所述的合环反应及具体条件为:3-氨基巴豆腈为原料和水合肼混合,在60~90°C下加热回流反应8~24h得3-氨基-5-甲基吡唑。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于,所述的3-氨基巴豆腈与水合肼的用量比为1g:5~10ml;所述水合肼为质量分数为20~40%的水合肼水溶液。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,3-氨基-5-甲基吡唑、浓氢溴酸、溴化亚铜和亚硝酸钠的用量比为1g:5~10ml:1~2g:0.5~1g;所述的亚硝酸钠水溶液的浓度为0.2~0.5g/mL。

5. 据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述的氧化剂为高锰酸钾;所述3-甲基-5-溴吡唑、盐酸与高锰酸钾的用量比为1g:10~15ml:0.5~1g;所述盐酸的浓度为0.1~0.2M。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述的5-溴-1H-3-吡唑甲酸、2,3-二氯吡啶与碳酸钾的摩尔比为1:1~2:2~4。

7. 一种氯虫苯甲酰胺的合成方法,其特征在于,按照权利要求1~6任一项合成方法合成得到中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸,然后与N-甲基-3-甲基-2-氨基-5-氯-苯甲酰胺混合反应,得氯虫苯甲酰胺。

一种中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体涉及一种中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成方法。

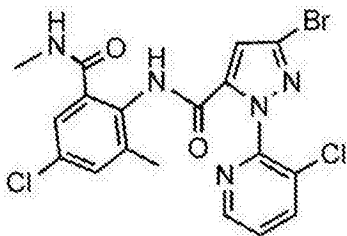
背景技术

[0002] 氯虫苯甲酰胺是由杜邦公司发现并开发的第一个具有新型邻酰胺基苯甲酰胺类化学结构的广谱杀虫剂。氯虫苯甲酰胺的ISO通用名为Chlorantraniliprole,化学名为3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲氨基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-酰胺,CAS登记号为500008-45-7。其化学结构式如式I所示:

[0003] (式I)

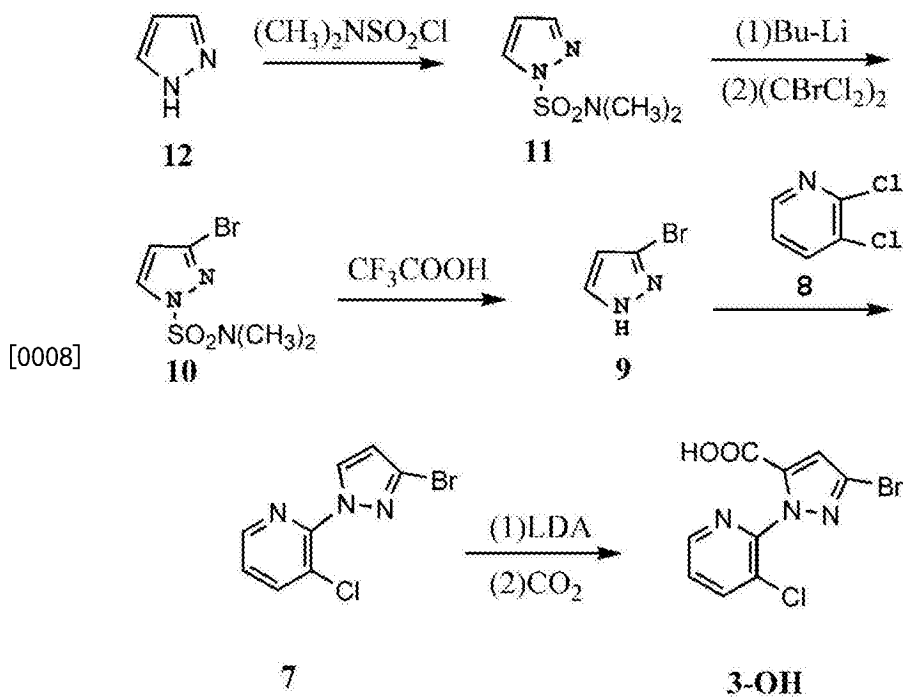
[0004] 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸是合成氯虫苯甲酰胺的一个重要中间

[0005]

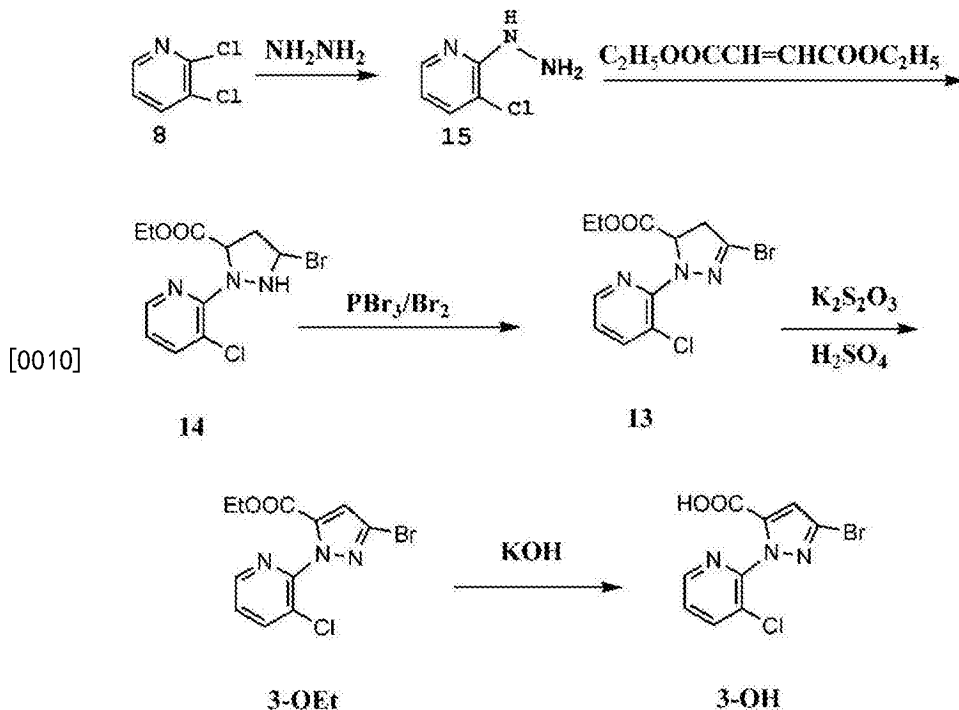


[0006] 体,现有的中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的主要合成方法有两种。

[0007] 方法一为:吡唑(12)为原料,使用二甲氨基磺酰氯保护氨基,跟丁基锂反应形成吡唑负离子,之后使用BrCCl₂CCl₂Br反应上溴,在三氟乙酸的存在下脱氨基保护得3-溴吡唑(9),再与2,3-二氯吡啶(8)反应后得到3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-吡唑(7),最后与二异丙基氨基锂(LDA)反应后与二氧化碳加成得中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸(3-OH)。但是反应中丁基锂和LDA的使用均须在-78℃的条件下进行,条件苛刻。合成路线如下所示:



[0009] 方法二为：使用化合物8与水合肼反应后制得3-氯-2-吡啶肼(15)，再与顺丁烯二酸二乙酯(马来酸二乙酯)反应得中间体14，之后与溴化试剂反应后，经氧化脱氢，得到中间体3-OEt，最后在碱性条件下水解即可得中间体3-OH。此路径反应条件温和，但与马来酸二乙酯反应成环一步产率过低。路线如下所示：



[0011] 由于利用方法一制备中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸反应需要在-78℃的苛刻条件下进行；使用方法二则面临某些关键步骤产率过低的缺陷；这些不足均导致生产中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的生产成本过高。

发明内容

[0012] 本发明所要解决的技术问题是,为了克服现有技术中制备中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸反应条件苛刻以及反应产率低的问题,提供一种新的合成方法。

[0013] 本发明所要解决的上述技术问题,通过以下技术方案予以实现:

[0014] 一种中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成方法,包含如下步骤:

[0015] S1.以3-氨基巴豆腈为原料,与水合肼混合,进行合环反应,得3-氨基-5-甲基吡唑;

[0016] S2.将3-氨基-5-甲基吡唑,进行溴代反应,得3-甲基-5-溴吡唑;

[0017] S3.将3-甲基-5-溴吡唑,进行氧化反应,得5-溴-1H-3-吡唑甲酸;

[0018] S4.将5-溴-1H-3-吡唑甲酸与2,3-二氯吡啶,进行缩合反应,得1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸。

[0019] 本发明合成路线如下所示:

[0020] 优选地,S1.中所述的合环反应及具体条件为:3-氨基巴豆腈为原料和水合肼混合,在60~90℃下加热回流反应8~24h得3-氨基-5-甲基吡唑。

[0021] 最优选地,所述的3-氨基巴豆腈与水合肼的用量比为1g:5~10ml;所述水合肼为质量分数为20~40%的水合肼水溶液。

[0022] 优选地,S2.中所述的溴代反应的具体条件为:将3-氨基-5-甲基吡唑,浓氢溴酸及溴化亚铜混合,加热至60~80℃后,加入亚硝酸钠水溶液,搅拌反应20~60min,分离纯化得3-甲基-5-溴吡唑。

[0023] 最优选地,3-氨基-5-甲基吡唑、浓氢溴酸、溴化亚铜和亚硝酸钠的用量比为1g:5~10ml:1~2g:0.5~1g;所述的亚硝酸钠水溶液的浓度为0.2~0.5g/mL。

[0024] 优选地,S3.中所述的氧化反应的具体条件为:将3-甲基-5-溴吡唑溶于盐酸中,加热至40~60℃后,加入氧化剂,升温至60~80℃搅拌反应20~40min,分离纯化得5-溴-1H-3-吡唑甲酸;

[0025] 最优选地,所述的氧化剂为高锰酸钾;所述3-甲基-5-溴吡唑、盐酸与高锰酸钾的用量比为1g:10~15ml:0.5~1g;所述盐酸的浓度为0.1~0.2M。

[0026] 优选地,S4.中所述的缩合反应的条件为:将5-溴-1H-3-吡唑甲酸与2,3-二氯吡啶溶于乙醇溶液中,加入碳酸钾固体,加热回流反应8~24h,分离纯化得1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸。

[0027] 最优选地,所述的5-溴-1H-3-吡唑甲酸、2,3-二氯吡啶与碳酸钾的摩尔比为1:1~2:2~4。

[0028] 一种氯虫苯甲酰胺的合成方法,按照上述合成方法合成得到中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸,然后与N-甲基-3-甲基-2-氨基-5-氯-苯甲酰胺混合反应,得氯虫苯甲酰胺。

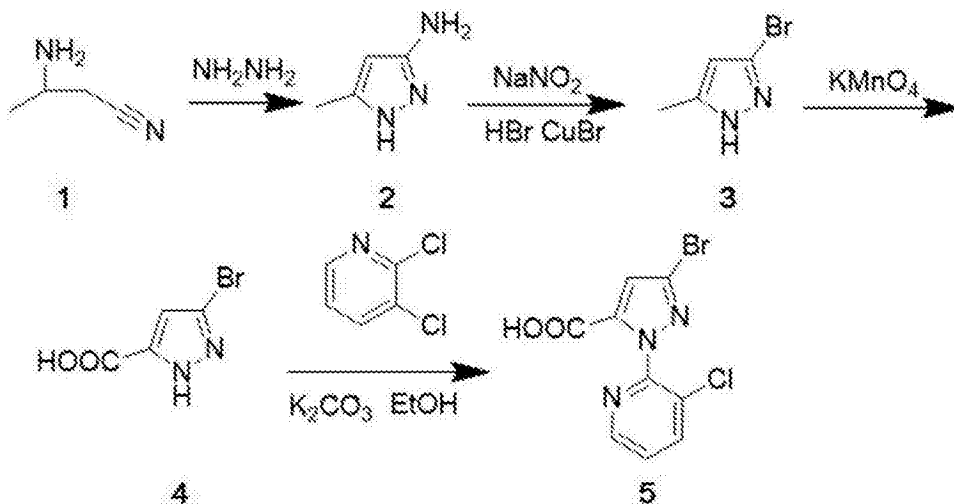
[0029] 有益效果:(1)本发明所述的合成方法为中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的合成提供了一条路径;(2)该合成方法中各步骤反应条件温和,以及各步骤均能得到较好的收率,克服了现有技术中反应条件苛刻、关键步骤产率过低的问题,大大降低了中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸的生产成本,从而降低了氯虫苯甲酰胺的生产成本;(3)本合成方法中,各步骤副产物少,容易分离纯化,为工业化生产进一步提供便

利。

具体实施方式

[0030] 以下结合具体实施例来进一步解释本发明,但实施例对本发明不做任何形式的限定。

[0031] 本发明所述的合成路线如下所述:



[0032]

[0033] 实施例1

[0034] S1. 将2.46g 3-氨基巴豆腈(1)与20mL的质量分数为25%水合肼水溶液置于50mL三口烧瓶中;80℃下加热至回流反应8h;反应结束后多余的水合肼真空下抽干;残渣蒸馏后得到3-氨基-5-甲基吡唑(2),产率75%;

[0035] S2. 将1.9g 3-氨基-5-甲基吡唑(2),15mL浓氢溴酸,2.8g溴化亚铜混合置于100mL三口烧瓶中,加热至70℃;取约1.5g亚硝酸钠溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于70℃搅拌反应30min,之后冷却至室温,加入20mL THF,20mL水;使用30mL乙醚萃取三次,有机层用硫代硫酸钠溶液洗涤后使用硫酸镁干燥;之后使用硅胶过滤,减压蒸馏除去溶剂得3-甲基-5-溴吡唑(3),产率为62%;

[0036] S3. 将1.7g 3-甲基-5-溴吡唑(3)溶于20mL 0.1M盐酸中,置于100mL三口烧瓶中,加热至50℃;取约1.5g高锰酸钾溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于70℃搅拌反应30min,之后冷却至室温,溶液pH调至酸性,加入20mL EtOAc,萃取三次,有机层pH调至碱性,加水洗涤,得5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4),产率为85%;

[0037] S4. 将1eq 5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4)与1.2eq 2,3-二氯吡啶溶于适量乙醇溶液中,加入3eq碳酸钾固体,升温回流反应18h;之后冷却至室温,乙酸乙酯洗涤三次,再向水层加入1M盐酸溶液使反应液pH调至酸性,使用EtOAc萃取三次,有机层无水硫酸钠干燥;干燥后过滤浓缩得中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸(5),产率为75%。

[0038] 实施例2

[0039] S1. 将2.46g 3-氨基巴豆腈(1)与15mL的质量分数为40%水合肼水溶液置于50mL三口烧瓶中;60℃下加热至回流反应24h;反应结束后多余的水合肼真空下抽干;残渣蒸馏后得到3-氨基-5-甲基吡唑(2),产率67%;

[0040] S2. 将1.9g 3-氨基-5-甲基吡唑(2),10mL浓氢溴酸,2.0g溴化亚铜混合置于100mL

三口烧瓶中,加热至40℃;取约1.0g亚硝酸钠溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于60℃搅拌反应40min,之后冷却至室温,加入20mL THF,20mL水;使用30mL乙醚萃取三次,有机层用硫代硫酸钠溶液洗涤后使用硫酸镁干燥;之后使用硅胶过滤,减压蒸馏除去溶剂得3-甲基-5-溴吡唑(3),产率为60%;

[0041] S3.将1.7g 3-甲基-5-溴吡唑(3)溶于20ml 0.1M盐酸中,置于100mL三口烧瓶中,加热至40℃;取约1.0g高锰酸钾溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于60℃搅拌反应40min,之后冷却至室温,溶液pH调至酸性,加入20mL EtOAc,萃取三次,有机层pH调至碱性,加水洗涤,得5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4),产率为76%;

[0042] S4.将1eq 5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4)与1eq 2,3-二氯吡啶溶于适量乙醇溶液中,加入2eq碳酸钾固体,升温回流反应24h;之后冷却至室温,乙酸乙酯洗涤三次,再向水层加入1M盐酸溶液使反应液pH调至酸性,使用EtOAc萃取三次,有机层无水硫酸钠干燥;干燥后过滤浓缩得中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸(5),产率为70%。

[0043] 实施例3

[0044] S1.将2.46g 3-氨基巴豆腈(1)与24mL的质量分数为20%水合肼水溶液置于50mL三口烧瓶中;80℃下加热至回流反应8h;反应结束后多余的水合肼真空下抽干;残渣蒸馏后得到3-氨基-5-甲基吡唑(2),产率68%;

[0045] S2.将1.9g 3-氨基-5-甲基吡唑(2),18mL浓氢溴酸,3.5g溴化亚铜混合置于100mL三口烧瓶中,加热至60℃;取约1.8g亚硝酸钠溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于80℃搅拌反应20min,之后冷却至室温,加入20mL THF,20mL水;使用30mL乙醚萃取三次,有机层用硫代硫酸钠溶液洗涤后使用硫酸镁干燥;之后使用硅胶过滤,减压蒸馏除去溶剂得3-甲基-5-溴吡唑(3)1.7g,产率为60%;

[0046] S3.将1.7g 3-甲基-5-溴吡唑(3)溶于25ml 0.2M盐酸中,置于100mL三口烧瓶中,加热至60℃;取约1.5g高锰酸钾溶于5mL水中,使用恒压漏斗缓慢滴加入三口烧瓶中;加料完成后,反应液于80℃搅拌反应20min,之后冷却至室温,溶液pH调至酸性,加入20mL EtOAc,萃取三次,有机层pH调至碱性,加水洗涤,得5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4),产率为76%;

[0047] S4.将1eq 5-溴-1H-3-吡唑甲酸(4)与2eq 2,3-二氯吡啶溶于适量乙醇溶液中,加入4eq碳酸钾固体,升温回流反应10h;之后冷却至室温,乙酸乙酯洗涤三次,再向水层加入1M盐酸溶液使反应液pH调至酸性,使用EtOAc萃取三次,有机层无水硫酸钠干燥;干燥后过滤浓缩得中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸(5),产率为70%。

[0048] 实施例4

[0049] 将1eq实施例1制备得到的中间体1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-5-吡唑甲酸溶于适量的重蒸CH₂Cl₂中,加入1.3eq HOBt;在冰浴中加入1eq N-甲基-3-甲基-2-氨基-5-氯-苯甲酰胺,冰浴搅拌下加入1.3eq EDCI;投料完毕后至于冰浴中继续搅拌反应约30min;之后撤去冰浴,至于常温下过夜;反应结束后将所得反应液用30mL水洗涤三次,减压蒸馏除去二氯甲烷,得氯虫苯甲酰胺。