



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111056997 A

(43)申请公布日 2020.04.24

(21)申请号 201911247761.6

(22)申请日 2019.12.09

(71)申请人 西安近代化学研究所

地址 710065 陕西省西安市雁塔区丈八东路168号

(72)发明人 王威 王列平 黄晓瑛 李秉肇
宁斌科 赵建平 薛超

(74)专利代理机构 中国兵器工业集团公司专利
中心 11011

代理人 赵晓宇

(51)Int.Cl.

C07D 213/61(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种苯甲酰胺化合物的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法:以氰基乙酸乙酯和2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶为原料,首先在催化剂和碱作用下的反应母液,通过补加pH=2~5的N,N-二甲基甲酰胺回流制得3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,然后经催化加氢还原得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶,最后与2-(三氟甲基)苯甲酰氯在水相参与下经缩合制得目标化合物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺。本发明所采用的合成方法减少了反应步骤,操作简单、条件温和、三废少,收率高,是一种N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法。

1. 一种苯甲酰胺化合物的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤(1):将氰基乙酸乙酯、溶剂1及催化剂1加入反应瓶中,均匀搅拌下分批加入碱,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加N,N-二甲基甲酰胺后用酸调节反应母液pH值为2~5有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在50~110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应;

所述的溶剂1为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、叔丁醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯中的一种或两种及两种以上的混合,所用溶剂1的量为每摩尔氰基乙酸乙酯需300ml~800ml;所述的催化剂1为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合,催化剂1的量为1%~5%;

步骤(2):将3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、溶剂2、催化剂2加入氢化釜中,在有或没有氨水的条件下,通入氢气,使压力在小于0.3Mpa条件下,加热15~80℃搅拌反应3~4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在40~130℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入反应釜,在浓盐酸条件下回流反应1h,停止反应,用溶剂3萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用溶剂3萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相,产品不需精制,直接用于下步反应;

所述的溶剂2为甲醇、乙醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、乙酸酐的一种或两种及两种以上的混合;溶剂2的量每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶需300ml~500ml;所述的催化剂2为5%钨碳、10%钨碳、雷尼镍中的一种或两种及以上的混合,催化剂2的量为0.4%~2%;所述的溶剂3为正己烷、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、乙酸乙酯的一种或两种及两种以上的混合,溶剂3的量每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶需300ml~500ml;

步骤(3):将步骤(2)制备的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相、催化剂3和水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入缚酸剂,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静置后分层,分去水相,收集有机相,脱除有机相得白色固体、水洗抽滤,收集滤饼,得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

所述的催化剂3为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合,催化剂3的量为1%~5%。

2. 根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中氰基乙酸乙酯、碱、2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶的摩尔比为:1~1.2:1~1.5:1。

3. 根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述的碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠中的一种或两种及两种以上的混合。

4. 根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)

苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述的补加N,N-二甲基甲酰胺用量为每摩尔2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶需溶剂100ml~600ml。

5.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述的酸为柠檬酸、对甲苯磺酸、磷酸、10%盐酸、5%硫酸中的一种或两种及两种以上的混合。

6.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(2)所述的浓盐酸条件为每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶需浓盐酸100ml~150ml。

7.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(3)所述的原料3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶、碱、2-(三氟甲基)苯甲酰氯的摩尔比为:1~1.05:1~1.5:1。

8.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(3)所用水量为每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶需水100ml~300ml。

9.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于:步骤(3)所述的缚酸剂为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺中的一种或两种及两种以上的混合。

10.根据权利要求1所述的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤(1):将氰基乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺及三乙基苄基氯化铵加入反应瓶中,均匀搅拌下分批加入碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加N,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,原料氰基乙酸乙酯、碳酸钾和2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶的摩尔比为:1~1.2:1~1.5:1;

步骤(2):将步骤(1)制得的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、乙醇、5%钨碳和雷尼镍两种混合催化剂2加入氢化釜中,通入氢气,使压力在0.2Mpa条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入反应釜,在浓盐酸条件下的N,N-二甲基回流反应1h,停止反应,用二氯甲烷萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用二氯甲烷萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相,产品不需精制,直接用于下步反应。氢化催化剂的量为1%的5%钨碳和1%的雷尼镍的混合使用;

步骤(3):将步骤(2)制备的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯甲烷溶液、三乙基苄基氯化铵和水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入碳酸钾,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集二氯甲烷有机相,脱除二氯甲烷得固体、水洗抽滤,收集滤饼,得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,原料3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶、碱和2-(三氟甲基)苯甲酰氯的摩尔比为:1~1.05:1~1.5:1。

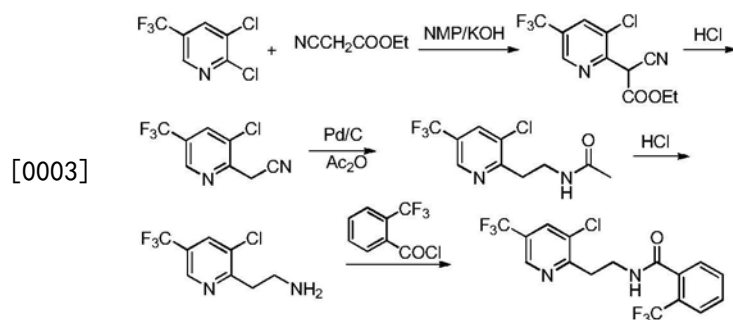
一种苯甲酰胺化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于农药合成领域,具体涉及一种N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法。

背景技术

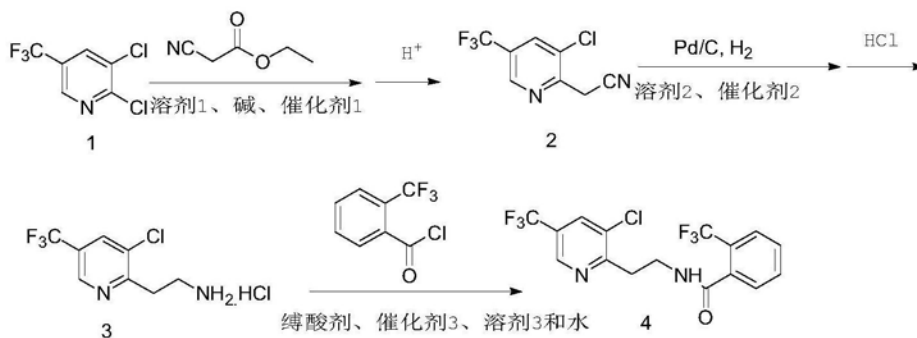
[0002] N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺是一种重要的农用杀菌剂,通用名为氟吡菌酰胺(EP1674455A1和刘安昌等,新型杀菌剂氟吡菌酰胺的合成,《农药》,2015,54(7):485-486)。对于N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺合成方法的报道较少,市场为拜耳公司垄断。据文献上报道,N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成路线主要有以下两条:路线一:以邻三氟甲基苯甲酸为原料经酰化、酰胺化和羟甲基化得到N-羟甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺,然后与乙酰氯或乙酸酐酯化得到N-乙酰氧甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺;N-乙酰氧甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺与3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶丙二酸二乙酯缩合,水解脱羧得到目的产物氟吡菌酰胺。路线二:该路线以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶为原料,与氰基乙酸乙酯缩合,水解脱羧得到2-乙腈基-3-氯-5-三氟甲基吡啶,然后通过加氢,酰胺化反应得到目的产物氟吡菌酰胺。经对文献报道的合成路线分析可知:路线一合成路线较长,且中间产物不易提纯,致使反应产物颜色极深,副产物较多,对后续反应不利,原子经济性也比较差。而路线二虽相对而言适宜工业化生产,但合成路线也较为复杂,条件不温和且操作复杂,收率不高仅44%。路线二的合成路线如下:



发明内容

[0004] 为了克服现有技术的不足,本发明提供一种反应步骤少、条件温和、操作简单、三废少,收率高的合成N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的方法。

[0005] 为了解决上述技术问题,本发明提供的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的连续化合成方法,合成技术路线如下:



[0006]

[0007] 式中：

[0008] 所述的溶剂1为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、叔丁醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯中的一种或两种及两种以上的混合。

[0009] 所述的碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠中的一种或两种及两种以上的混合。

[0010] 所述的催化剂1为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合。

[0011] 所述的酸为柠檬酸、对甲苯磺酸、磷酸、10%盐酸、5%硫酸中的一种或两种及两种以上的混合。

[0012] 所述的溶剂2为甲醇、乙醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、乙酸酐的一种或两种及两种以上的混合。

[0013] 所述的催化剂2为5%钯碳、10%钯碳、雷尼镍中的一种或两种及以上的混合。

[0014] 所述的溶剂3为正己烷、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、乙酸乙酯。

[0015] 所述的催化剂3为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合。

[0016] 所述的缚酸剂为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺中的一种或两种及两种以上的混合。

[0017] 具体操作如下：

[0018] 步骤(1)：将氰基乙酸乙酯、溶剂1及催化剂加入反应瓶中，均匀搅拌下分批加入碱，然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶，滴毕，升温至70℃反应1h，停止反应，滤除不溶物，补加N,N-二甲基甲酰胺后用酸调节反应母液pH值为2~5有固体析出，升温至回流反应3h，停止反应，经减压蒸馏，在50~110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后，得红褐色剩余物，即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶，不需纯化，直接用于下步反应；

[0019] 步骤(2)：将步骤(1)制得的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、溶剂2、氢化催化剂加入氢化釜中，在有或没有氨水的条件下，通入氢气，使压力在小于0.3Mpa条件下，加热15~80℃搅拌反应3~4h，停止反应，滤除催化剂，经减压蒸馏，在40~130℃/133~266Pa条件下收集溶剂，剩余物加入反应釜，在浓盐酸条件下的N,N-二甲基回流反应1h，停止反应，用溶剂3萃取反应液，收集水相调至中性，再用溶剂3萃取水相，合并有机相，即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相，产品不需精制，直接用于下步反应。

[0020] 步骤(3)：将步骤(2)制备的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相、催化剂

和水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入缚酸剂,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集有机相,脱除有机相得白色固体、水洗抽滤,收集滤饼,得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0021] 上述合成方法中步骤(1):

[0022] 所述的氰基乙酸乙酯、碱、2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶的摩尔比为:1~1.2:1~1.5:1。

[0023] 所述的溶剂1为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、叔丁醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯中的一种或两种及两种以上的混合。

[0024] 所述的溶剂1的量为每摩尔氰基乙酸乙酯需300ml~800ml。

[0025] 所述的碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠中的一种或两种及两种以上的混合。

[0026] 所述的催化剂1为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合。

[0027] 所述的催化剂1的量为1%~5%。

[0028] 所补加的N,N-二甲基甲酰胺用量为每摩尔2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶需溶剂100ml~600ml。

[0029] 所述的调节酸为柠檬酸、磷酸、10%盐酸、5%硫酸中的一种或两种及两种以上的混合,上述合成方法中步骤(2):

[0030] 所述的溶剂2为甲醇、乙醇、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、乙酸酐的一种或两种及两种以上的混合。

[0031] 所述的溶剂2的量每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶需300ml~500ml。所述的催化剂2为5%钨碳、10%钨碳、雷尼镍中的一种或两种及以上的混合。

[0032] 所述的催化剂2的量为0.4%~2%。

[0033] 所述的浓盐酸条件为每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶需浓盐酸100ml~150ml。

[0034] 所述的溶剂3为正己烷、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、乙酸乙酯。

[0035] 所用溶剂3的量每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶需300ml~500ml。

[0036] 上述合成方法中步骤(3):

[0037] 所述的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶、碱、2-(三氟甲基)苯甲酰氯的摩尔比为:1~1.05:1~1.5:1。

[0038] 所述的催化剂3为四甲基溴化铵、四甲基氯化铵、四丁基氯化铵、三乙基苄基氯化铵、碘化钾、18-冠-6、二环己基18-冠-6中的一种或两种及两种以上的混合。

[0039] 所述的催化剂3的量为1%~5%。

[0040] 所述的缚酸剂为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺中的一种或两种及两种以上的混合。

[0041] 所述的水量为每摩尔3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶需水100ml~300ml。

[0042] 本发明的优选方法如下:

[0043] 步骤(1):将氰基乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺及三乙基苄基氯化铵加入反应瓶中,均匀搅拌下分批加入碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加N,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,原料氰基乙酸乙酯、碳酸钾和2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶的摩尔比为:1~1.2:1~1.5:1。

[0044] 步骤(2):将步骤(1)制得的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、乙醇、5%钨碳和雷尼镍两种混合催化剂2加入氢化釜中,通入氢气,使压力在0.2Mpa条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入反应釜,在浓盐酸条件下的N,N-二甲基回流反应1h,停止反应,用二氯甲烷萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用二氯甲烷萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的有机相,产品不需精制,直接用于下步反应。氢化催化剂的量为1%的5%钨碳和1%的雷尼镍的混合使用。

[0045] 步骤(3):将步骤(2)制备的3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯甲烷溶液、三乙基苄基氯化铵和水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入碳酸钾,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集二氯甲烷有机相,脱除二氯甲烷得固体、水洗抽滤,收集滤饼,得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,原料3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶、碱和2-(三氟甲基)苯甲酰氯的摩尔比为:1~1.05:1~1.5:1。

[0046] 本发明与现有技术相比其有益效果是:(1)本方案总收率提高到62%,而现有技术总收率仅为44%;(2)反应条件温和,氢化还原压力从文献报道的30Mpa降至0.3Mpa以下;(3)合成路线较短,减少了操作步骤和三废的排放。

具体实施方式

[0047] 以下实施例用于进一步详细说明本发明中的N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成方法,但本发明绝非仅限于以下实施例。

[0048] 实施例1

[0049] 步骤(1):将11.8g氰基乙酸乙酯、30mlN,N-二甲基甲酰胺及5%的三乙基苄基氯化铵加入100ml反应瓶中,均匀搅拌下分批加入5.6g碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加21.5g 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加10mlN,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物19g,含量98%,收率85%,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应。

[0050] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 4.52 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 8.56 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 8.97 (s, 1H); 熔点34~35℃

[0051] 步骤(2):将步骤(1)制得的19g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、30ml乙醇、

1%的5%钨碳和雷尼镍两种混合催化剂2加入氢化釜中,通入氢气,使压力在0.2Mpa条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入50ml反应瓶中,加入15ml浓盐酸回流反应1h,停止反应,用10ml二氯甲烷萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用20ml二氯甲烷萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯甲烷溶液,含产品16.1g,含量98%,收率83%,产品不需精制,直接用于下步反应。

[0052] ^1H NMR (500MHz, D_2O) : δ 3.40~3.43 (m, 2H, CH_2), 3.50~3.54 (m, 2H, CH_2), 8.27 (s, 1H), 8.83 (s, 1H);

[0053] 步骤(3):将步骤(2)制备的16.1g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯甲烷溶液20ml、5%的三乙基苄基氯化铵和10ml水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入9.7g碳酸钾,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加14.6g 2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集二氯甲烷有机相,脱除二氯甲烷得固体、水洗抽滤,收集滤饼,干燥得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,称重24.6g,收率88%。

[0054] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.22~3.25 (t, 2H), 3.67~3.72 (m, 2H), 7.48~7.51 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.69~7.76 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 167.5, 160.5, 143.5, 136.0, 133.5, 133.0, 132.0, 131.6, 129.5, 128.4, 125.8, 36.5, 33.4;

[0055] 经上述表征数据,可以证明终产物即是N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0056] 实施例2

[0057] 步骤(1):将11.3g氰基乙酸乙酯、30ml甲醇及5%的碘化钾加入100ml反应瓶中,均匀搅拌下分批加入5.6g甲醇钠,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加21.5g 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加40mlN,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在110℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物19g,含量98%,收率85%,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,

[0058] 步骤(2):将步骤(1)制得的19g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶、30ml甲醇、2%的5%钨碳加入氢化釜中,加入1ml氨水,通入氢气,使压力在0.2Mpa条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在60℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入50ml反应瓶中,加入15ml浓盐酸回流反应1h,停止反应,用10ml环己烷萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用20ml环己烷萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯甲烷溶液,含产品16.3g,含量98%,收率84%,产品不需精制,直接用于下步反应。

[0059] 步骤(3):将步骤(2)制备的16.3g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的环己烷溶液20ml、5%的四甲基氯化铵和10ml水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入8.7g三乙胺,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加14.6g 2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集环己烷有机相,脱除环己烷得固体、水洗抽滤,收集滤饼,干燥得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三

氟甲基)苯甲酰胺,称重24.9g,收率88%。

[0060] 实施例3

[0061] 步骤(1):将13.6g氰基乙酸乙酯、30ml乙酸乙酯及5%的18-冠-6加入100ml反应瓶中,均匀搅拌下分批加入20.7g碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加21.5g 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加30mlN,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物19.3g,含量98%,收率86%,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,

[0062] 步骤(2):将步骤(1)制得的19.3g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、30ml乙酸、1%的5%钨碳加入氢化釜中,通入氢气,使压力在0.2Mpa条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在60℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入50ml反应瓶中,加入15ml浓盐酸回流反应1h,停止反应,用10ml甲苯萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用20ml甲苯萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的甲苯溶液,含产品16.2g,含量98%,收率84%,产品不需精制,直接用于下步反应。

[0063] 步骤(3):将步骤(2)制备的16.2g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的甲苯溶液20ml、5%的三乙基苄基氯化铵和10ml水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入6.1g氢氧化钾,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加14.6g 2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集甲苯有机相,脱除甲苯得固体、水洗抽滤,收集滤饼,干燥得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,称重25.5g,收率89%。

[0064] 实施例4

[0065] 步骤(1):将13.6g氰基乙酸乙酯、80ml苯及5%的四甲基溴化铵加入500ml反应瓶中,均匀搅拌下分批加入20.7g碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加21.5g 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加60mlN,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物19.2g,含量98%,收率85.5%,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,

[0066] 步骤(2):将步骤(1)制得的19.2g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、50ml乙酸酐、2%的雷尼镍加入氢化釜中,通入氢气,使压力在常压条件下,加热80℃搅拌反应4h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在130℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入50ml反应瓶中,加入15ml浓盐酸回流反应1h,停止反应,用20ml二氯乙烷萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用30ml二氯乙烷萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯乙烷溶液,含产品16.5g,含量98%,收率84.5%,产品不需精制,直接用于下步反应。

[0067] 步骤(3):将步骤(2)制备的16.5g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的二氯乙烷溶液30ml、5%的二环己基18-冠-6和30ml水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入7.9g碳酸氢钠,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加14.6g 2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集二氯乙烷有机相,脱除二氯乙烷得固体、水洗抽滤,收集滤饼,干燥得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]

乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,称重25.2g,收率88%。

[0068] 实施例5

[0069] 步骤(1):将13.6g氰基乙酸乙酯、50ml N,N-二甲基乙酰胺、及5%的四甲基溴化铵加入500ml反应瓶中,均匀搅拌下分批加入20.7g碳酸钾,然后控温25℃下搅拌0.5h后缓慢滴加21.5g 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶,滴毕,升温至70℃反应1h,停止反应,滤除不溶物,补加60mlN,N-二甲基甲酰胺后用10%盐酸调节反应母液pH值为2有固体析出,升温至回流反应3h,停止反应,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集回收溶剂后,得红褐色剩余物19.2g,含量98%,收率85.5%,即为3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶,不需纯化,直接用于下步反应,

[0070] 步骤(2):将步骤(1)制得的19.2g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙腈基吡啶、50ml乙醇、2%的雷尼镍加入氢化釜中,加入1ml氨水,通入氢气,使压力在0.1Mpa条件下,加热70℃搅拌反应3.5h,停止反应,滤除催化剂,经减压蒸馏,在70℃/133~266Pa条件下收集溶剂,剩余物加入50ml反应瓶中,加入10ml浓盐酸回流反应1h,停止反应,用20ml乙酸乙酯萃取反应液除去有机相,收集水相调至中性,再用30ml乙酸乙酯萃取水相,合并有机相,即得到3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的乙酸乙酯溶液,含产品16.5g,含量98%,收率84.5%,产品不需精制,直接用于下步反应。

[0071] 步骤(3):将步骤(2)制备的16.5g 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的乙酸乙酯溶液30ml、5%的碘化钾和30ml水加入反应釜中,控温在0℃条件下分批加入7.9g碳酸氢钠,升温至5℃剧烈搅拌下缓慢滴加14.6g 2-(三氟甲基)苯甲酰氯,滴毕,25℃保温反应1h,停止反应,静止后分层,分去水相,收集乙酸乙酯有机相,脱除乙酸乙酯得固体、水洗抽滤,收集滤饼,干燥得到白色固体即为目标产物N-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,称重25.2g,收率88%。