



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104387377 B

(45)授权公告日 2017.03.29

(21)申请号 201410541325.0

审查员 耿元硕

(22)申请日 2014.10.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104387377 A

(43)申请公布日 2015.03.04

(73)专利权人 湖南海利常德农药化工有限公司

地址 415001 湖南省常德市常德经济技术
开发区海德路198号

(72)发明人 杜升华 刘卫东 兰世林 刘源

胡志彬 王艳丽

(74)专利代理机构 湖南兆弘专利事务所(普通

合伙) 43008

代理人 杨慧

(51) Int. Cl.

C07D 417/12(2006.01)

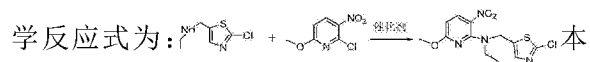
权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法

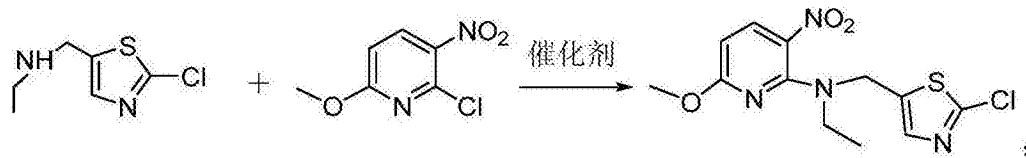
(57)摘要

本发明公开了以2-氯-5-乙胺甲基噻唑和2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶为原料,以甲苯为溶剂,以氢氧化钠水溶液为缚酸剂,在催化剂四丁基溴化铵或苄基三甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵的作用下,合成噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺,其化学



发明改变了缚酸剂和反应溶剂,增加了催化剂,反应更加充分完全,大大提高了反应速度,缩短了反应时间,提高了反应收率和产品纯度,而且工艺操作简单,新溶剂甲苯和缚酸剂氢氧化钠水溶液后处理简单,易于回收套用,三废量少,生产成本降低,工业化应用价值高。

1. 一种噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法,其特征在于以2-氯-5-乙胺甲基噻唑和2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶为原料,以甲苯为溶剂,以氢氧化钠水溶液为缚酸剂,在催化剂四丁基溴化铵或苄基三甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵的作用下,合成噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺,其化学反应式为:



所述缚酸剂氢氧化钠水溶液是指质量百分含量30%的氢氧化钠水溶液;物料的投料比是2-氯-5-乙胺甲基噻唑:2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶=1.0摩尔:1.05~1.35摩尔;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:溶剂=1.0摩尔:1500毫升;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:催化剂=1.0摩尔:0.01~0.03摩尔;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:缚酸剂=1.0摩尔:1.5~3.0摩尔;投料温度10~20℃,反应温度30℃~50℃,反应时间2~3小时。

2. 根据权利要求1所述一种噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法,其特征在于反应完毕,冷却,分层,油层经酸洗、水洗至中性,减压脱除溶剂,得粗品,再经重结晶得到重量百分含量大于98%的产品噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺。

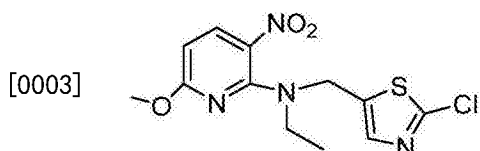
一种噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法,尤其是噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺的制备方法。

背景技术

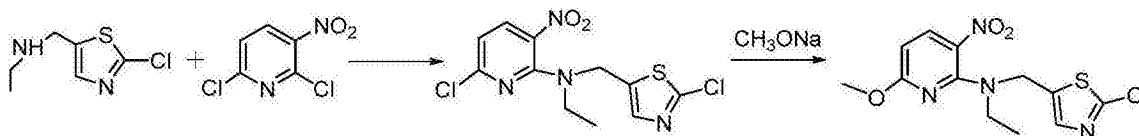
[0002] 6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺是湖南化工研究院自主设计并合成的新型杀菌剂。对油菜菌核病菌、黄瓜灰霉病菌、烟草赤星病菌、棉花枯萎病菌、苹果落叶褐斑病菌等表现出优异活性,可用于农业,园艺,花卉病害防治,对人、畜毒性低。其类似化合物已获得中国发明专利授权(专利授权号为ZL 201110443914.1),其结构式为:



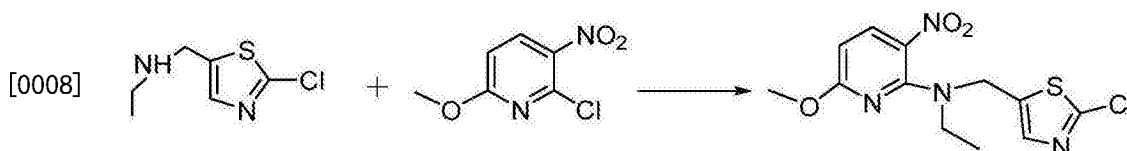
[0004] 专利公开的6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺的制备方法是:

[0005] ①2-氯-5-乙胺甲基噻唑以DMF为溶剂,在碳酸钾的作用下与2,6-二氯-3-硝基吡啶反应生成6-氯-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺,再与甲醇钠反应得到目标产物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺。反应方程式为:

[0006]



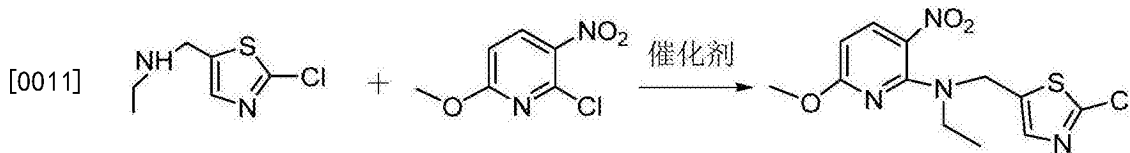
[0007] ②2-氯-5-乙胺甲基噻唑以DMF为溶剂,在碳酸钾的作用下与2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶反应得到目标产物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺。反应方程式为:



[0009] 在上述方法中,方法①原材料成本稍低,但工艺路线相对较长,且收率太低只有25.7%,合成总成本偏高,2-氯-5-乙胺甲基噻唑与2,6-二氯-3-硝基吡啶反应还会生成异构体6-氯-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-5-硝基吡啶-2-胺,很难分离,只能采用柱层析方法,难以实现工业化。方法②工艺路线较短,收率较方法①有所提升,但仍只达到58.3%,收率偏低。反应用DMF做溶剂,需加大量水进行后处理,DMF和水混合,工业上回收较难,碳酸钾用量也较大,回收麻烦,耗时,耗能,三废量大,成本高,不合适工业化生产。

发明内容

[0010] 本发明提供的噻唑甲胺基吡啶类化合物的制备方法,是以2-氯-5-乙胺甲基噻唑和2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶为原料,以甲苯作溶剂,以氢氧化钠水溶液为缚酸剂,在催化剂的作用下合成噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺。其化学反应式为:



[0012] 本发明所述催化剂是指四丁基溴化铵或苄基三甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵;所述缚酸剂氢氧化钠水溶液是指质量百分含量30%的氢氧化钠水溶液。所述物料的投料比是2-氯-5-乙胺甲基噻唑:2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶=1.0摩尔:1.05~1.35摩尔;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:溶剂甲苯=1.0摩尔:1500毫升;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:催化剂=1.0摩尔:0.01~0.03摩尔;2-氯-5-乙胺甲基噻唑:30%氢氧化钠水溶液=1.0摩尔:1.5~3.0摩尔。投料温度10~20℃,反应温度30℃~50℃,反应时间2~3小时。

[0013] 本发明的具体工艺操作步骤是:

[0014] 将2-氯-5-乙胺甲基噻唑、2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶、甲苯混合,加入适量催化剂,于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液,滴毕升温至30~50℃,反应2~3小时,经酸洗、水洗至中性,分层,油层减压脱溶得粗品,粗品再经重结晶得到含量≥98%产品噻唑甲胺基吡啶类化合物6-甲氧基-N-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺。反应收率80%~85%。

[0015] 本发明与现有技术相比,虽然反应原料没变,但是由于改变了缚酸剂和反应溶剂,增加了催化剂,反应由原来的液固相反应变成液液相反应,反应更加充分完全,大大提高了反应速度,缩短了反应时间,提高了反应收率和产品纯度,而且工艺操作简单,新溶剂甲苯和缚酸剂氢氧化钠水溶液后处理简单,易于回收套用,三废量少,生产成本降低,工业化应用价值高。

具体实施方式

[0016] 下面结合实施例对本发明做进一步描述。

[0017] 实施例1

[0018] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g(95%,1.0mol),2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g(97%,1.05mol),甲苯1500ml,催化剂四丁基溴化铵3.23g(0.01mol),开启搅拌,于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g(1.5mol),滴毕,加热升温,控制温度在30℃反应2小时。反应完毕冷却到室温,分层,油层用10%稀盐酸调至中性,再用500ml水洗涤两次,分层,油层减压脱溶得到暗黄色粗品291.9g,经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品277.4g,收率83.3%,气相色谱定量分析含量98.5%。¹H NMR(CDCl₃/TMS,300MHz) δ(ppm) 1.201(t,J6.9Hz,3H,CH₃),3.270(q,J=6.9,2H,CH₂),3.982(s,3H,CH₃),4.851(s,2H,CH₂),

6.202 (d, J=1H, Py H), 7.480 (s, 1H, Thiazole-H), 8.159 (d, J=8.7, 1H, Py H)。

[0019] 实施例2

[0020] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三甲基氯化铵1.87g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.1g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品275.0g, 收率82.5%, 气相色谱定量分析含量98.4%。

[0021] 实施例3

[0022] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三乙基氯化铵2.28g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品292.3g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品280.2g, 收率83.9%, 气相色谱定量分析含量98.2%。

[0023] 实施例4

[0024] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂四乙基溴化铵2.14g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.9g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品276.3g, 收率82.7%, 气相色谱定量分析含量98.6%。

[0025] 实施例5

[0026] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基碘化铵3.77g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品289.8g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品278.6g, 收率81.3%, 气相色谱定量分析含量98.3%。

[0027] 实施例6

[0028] 在配有机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基溴化铵3.23g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应2小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤

两次,分层,油层减压脱溶得到暗黄色粗品289.2g,经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品274.8g,收率82.3%,气相色谱定量分析含量98.1%。

[0029] 实施例7

[0030] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三甲基氯化铵1.87g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应2.5小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品289.1g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品274.5g, 收率82.7%, 气相色谱定量分析含量98.8%。

[0031] 实施例8

[0032] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三乙基氯化铵2.28g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应2~3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品291.6g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品273.5g, 收率82.3%, 气相色谱定量分析含量98.7%。

[0033] 实施例9

[0034] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂四乙基溴化铵2.14g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应2.5小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品292.1g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品274.9g, 收率82.8%, 气相色谱定量分析含量98.8%。

[0035] 实施例10

[0036] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶203.5g (97%, 1.05mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基碘化铵3.77g (0.01mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液200.1g (1.5mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应2.5小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品292.3g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品277.3g, 收率83.1%, 气相色谱定量分析含量98.3%。

[0037] 实施例11

[0038] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97%, 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基溴化铵9.69g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反

应2.5小时。反应完毕冷却到室温,分层,油层用适量10%稀盐酸调至中性,再用500ml水洗涤两次,分层,油层减压脱溶得到暗黄色粗品292.0g,经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品271.2g,收率81.2%,气相色谱定量分析含量98.2%。

[0039] 实施例12

[0040] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三甲基氯化铵5.61 (0.03mol) g, 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2.5小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品292.5g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品269.8g, 收率81.1%, 气相色谱定量分析含量98.6%。

[0041] 实施例13

[0042] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三乙基氯化铵6.84 (0.03mol) g, 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2~3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.4g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品269.1g, 收率80.8%, 气相色谱定量分析含量98.5%。

[0043] 实施例14

[0044] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四乙基溴化铵6.42g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应2.5小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.8g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品270.7g, 收率81.3%, 气相色谱定量分析含量98.5%。

[0045] 实施例15

[0046] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基碘化铵11.3g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在30℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品289.9g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品269.9g, 收率80.1%, 气相色谱定量分析含量98.3%。

[0047] 实施例16

[0048] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97%, 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基溴化铵9.69g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴

加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品291.3g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品271.8g, 收率81.8%, 气相色谱定量分析含量98.7%。

[0049] 实施例17

[0050] 在配有机机械搅拌, 冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三甲基氯化铵5.61 (0.03mol) g, 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.7g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品274.1g, 收率81.6%, 气相色谱定量分析含量98.6%。

[0051] 实施例18

[0052] 在配有机机械搅拌, 冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂苄基三乙基氯化铵6.84 (0.03mol) g, 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品291.6g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品273.8g, 收率81.9%, 气相色谱定量分析含量98.1%。

[0053] 实施例19

[0054] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四乙基溴化铵6.42g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量10%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品290.2g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品269.2g, 收率81.0%, 气相色谱定量分析含量98.7%。

[0055] 实施例20

[0056] 在配有机机械搅拌、冷凝管、恒压滴液漏斗、温度计的3000ml三口瓶中中加入2-氯-5-乙胺甲基噻唑185.2g (95%, 1.0mol), 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶261.6g (97% 1.35mol), 甲苯1500ml, 催化剂四丁基碘化铵11.3g (0.03mol), 开启搅拌, 于10~20℃下滴加质量分数为30%的氢氧化钠水溶液400.2g (3.0mol), 滴毕, 加热升温, 控制温度在50℃反应3小时。反应完毕冷却到室温, 分层, 油层用适量20%稀盐酸调至中性, 再用500ml水洗涤两次, 分层, 油层减压脱溶得到暗黄色粗品289.4g, 经重结晶、过滤、烘干得淡黄色固体产品268.3g, 收率80.9%, 气相色谱定量分析含量98.9%。