



(10) 授权公告号 CN 114341126 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202080058443.X

(22) 申请日 2020.08.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114341126 A

(43) 申请公布日 2022.04.12

(30) 优先权数据

62/888,667 2019.08.19 US

62/890,154 2019.08.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.02.18(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/046947 2020.08.19(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/034904 EN 2021.02.25

(73) 专利权人 FMC公司

地址 美国宾夕法尼亚

专利权人 富美实农业新加坡私人有限公司

(72) 发明人 毛润桦 马景毅 彭东杰 霍春颜

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

专利代理师 王世娜

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 231/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102399211 A, 2012.04.04

CN 1541206 A, 2004.10.27

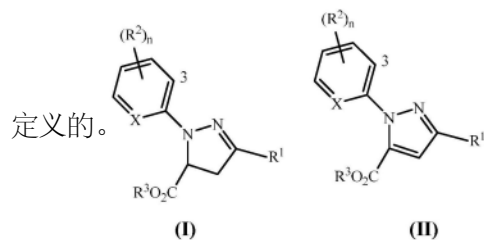
审查员 王婷婷

权利要求书2页 说明书13页

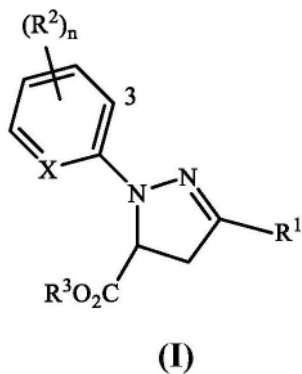
(54) 发明名称

用于制备3-卤代-4,5-二氢-1H-吡唑的羧酸
衍生物的方法

(57) 摘要

披露了一种用于制备具有式(I)和(II)的化
合物的方法,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和n是如本披露中所

1. 一种制备具有式 (I) 的化合物的方法



其中 R^1 是溴；

每个 R^2 独立地是卤素；

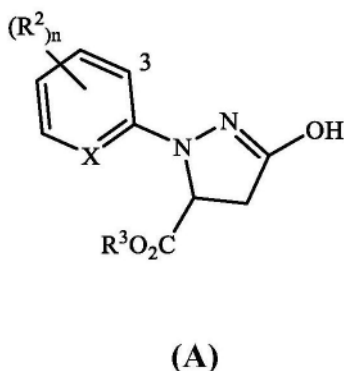
R^3 是 C_1 - C_4 烷基；

X是N；并且

n是1，

该方法包括：

(a) 用三溴化磷处理具有式 (A) 的化合物



其中 R^3 是 C_1 - C_4 烷基；

(b) 用溴处理由步骤 (a) 得到的产物；

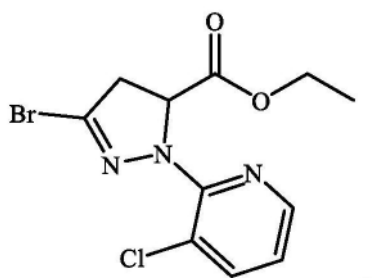
其中该方法在溶剂的存在下进行，所述溶剂选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、氯仿、丙酮、丙腈、氯苯、四氯化碳、二氯苯、二氯甲烷、以及1,2-二氯乙烷。

2. 如权利要求1所述的方法，其中 R^2 独立地是Cl或Br。

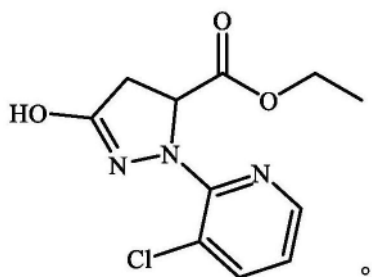
3. 如权利要求2所述的方法，其中 R^2 在3位。

4. 如权利要求1所述的方法，其中 R^3 是乙基。

5. 如权利要求1所述的方法，其中该具有式 (I) 的化合物是具有以下结构的3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯：



并且该具有式(A)的化合物是具有以下结构的1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯:



6. 如权利要求1所述的方法,其中步骤(a)和(b)独立地在从15℃至50℃的温度下进行。
7. 如权利要求1所述的方法,其中该溶剂选自乙腈、氯苯、二氯甲烷、以及1,2-二氯乙烷。
8. 如权利要求7所述的方法,其中该溶剂是乙腈。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,该方法进一步包括:
(c) 用碱处理由步骤(b)得到的产物。
10. 如权利要求9所述的方法,其中该碱选自固体碳酸氢钠、饱和碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铵、碳酸氢铵、磷酸三钠、磷酸三钾、碳酸铯、三乙胺、吡啶、N-甲基咪唑、磷酸氢钾、磷酸氢钠、氢氧化钠、以及氢氧化钾。
11. 如权利要求9所述的方法,其中该碱选自固体碳酸氢钠、饱和碳酸氢钠、碳酸钠、以及碳酸钾。
12. 如权利要求9所述的方法,其中该碱是固体碳酸氢钠。
13. 如权利要求12所述的方法,该方法进一步包括在用该固体碳酸氢钠处理由步骤(b)得到的产物之后添加水。

用于制备3-卤代-4,5-二氢-1H-吡唑的羧酸衍生物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年8月19日提交的美国临时申请号62/888,667和于2019年8月22日提交的美国临时申请号62/890,154的权益,其公开内容通过引用以其全文结合在此。

技术领域

[0003] 本披露涉及使用新颖的一步溴化法制备3-卤代-4,5-二氢-1H-吡唑。由本文披露的方法制备的化合物可用于制备某些作为杀昆虫剂受人关注的邻氨基苯甲酰胺化合物。

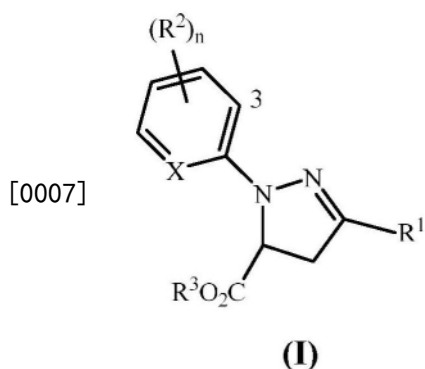
背景技术

[0004] 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯是制备邻氨基苯甲酰胺,例如像杀昆虫剂氯虫苯甲酰胺和氰虫酰胺的中间体。杜邦公司(DuPont)的美国专利号6,965,032已经描述了以两步法由1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。在第一步中,用苯磺酰氯处理1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯以得到1-(3-氯吡啶-2-基)-3-((苯基磺酰基)氧基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。在第二步中,用溴化氢在乙酸中的溶液处理1-(3-氯吡啶-2-基)-3-((苯基磺酰基)氧基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯,得到总体产率为86%的3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。还已经描述了用于由1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的替代性方法,如使用三溴氧磷(POBr_3)或五溴化磷(PBr_5)的一步溴化法。然而, POBr_3 和 PBr_5 还没有达到生产邻氨基苯甲酰胺化合物所需的商业规模。虽然 PBr_5 的生产成本可能最低,但它倾向于结块成硬的固体块,使运输和储存变得困难。避免这种问题的一种方式是通过使 PBr_3 和溴反应原位制备 PBr_5 (专利申请号CN 102399211 A)。 PBr_3 和溴都可以足够的规模可商购。在这种选择中,用溴处理 PBr_3 ,得到 PBr_5 的浆液,向其中添加1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。然而,这种方法的一个缺点是 PBr_5 在形成时倾向于涂覆反应器的壁,这使得将混合物转移到另一个反应器具有挑战性。

[0005] 本披露提供了一种用于以方便且成本有效的方式制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯及其衍生物的新颖的方法。

发明内容

[0006] 本文提供了一种制备具有式(I)的化合物的方法



[0008] 其中R¹是卤素；

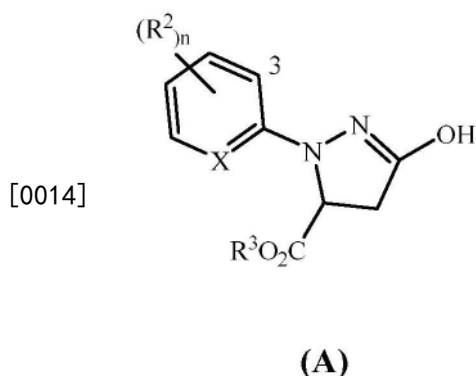
[0009] 每个R²独立地是C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₂-C₄卤代烯基、C₂-C₄卤代炔基、C₃-C₆卤代环烷基、卤素、CN、NO₂、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、C₁-C₄烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨基、C₃-C₆环烷基氨基、C₃-C₆(烷基)环烷基氨基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆烷基氨基羰基、C₃-C₈二烷基氨基羰基或C₃-C₆三烷基甲硅烷基；

[0010] R³是H或C₁-C₄烷基；

[0011] X是N或CR₄；

[0012] R⁴是H或R²；并且

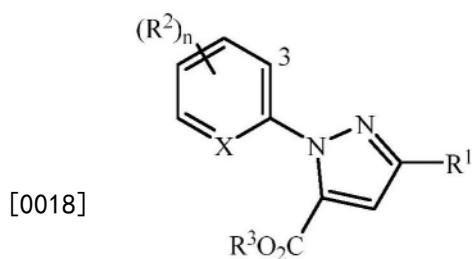
[0013] n是0、1、2或3，前提是当X是CH时，则n至少是1，该方法包括(1)：用三溴化磷(PBr₃)处理具有式(A)的化合物



[0015] 其中X、R²和n是如上对于式(I)所述的并且R³是C₁-C₄烷基；

[0016] 以及(2)用溴(Br₂)处理所得产物；并且当制备其中R³是H的具有式(I)的化合物时，(3)将(2)中形成的化合物转化为其中R³是H的化合物。

[0017] 还披露了一种制备具有式(II)的化合物的方法，



(II)

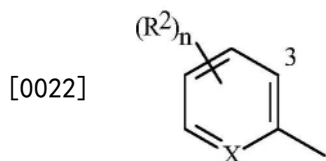
[0019] 其中 R^1 是卤素(并且 X 、 R^2 、 R^3 和 n 是如上对于式(I)所定义的)。该方法的特征在于：
(4)根据上述对于形成具有式(I)的化合物的步骤处理具有式(A)的化合物；并且当使用其中 R^3 是 C_1 - C_4 烷基的具有式(I)的化合物制备其中 R^3 是H的具有式(II)的化合物时，(5)将(3)中形成的化合物转化为其中 R^3 是H的具有式(II)的化合物。

具体实施方式

[0020] 在以上详述中，术语“烷基”，单独使用或在复合词如“烷硫基”或“卤代烷基”中使用，包括直链或支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、或不同的丁基、戊基、或己基异构体。“烯基”可以包括直链或支链的烯烃，如1-丙烯基、2-丙烯基、以及不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。“烯基”还包括聚烯，如1,2-丙二烯基和2,4-己二烯基。“炔基”包括直链或支链炔基，如1-丙炔基、2-丙炔基、以及不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。“炔基”还可包括由多个三键构成的部分，诸如2,5-己二炔基。“烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基、戊氧基和己氧基异构体。“烷氧基烷基”表示烷基上的烷氧基取代。“烷氧基烷基”的实例包括 CH_3OCH_2 、 $CH_3OCH_2CH_2$ 、 $CH_3CH_2OCH_2$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2$ 和 $CH_3CH_2OCH_2CH_2$ 。“烷硫基”包括支链或直链的烷硫基部分，如甲硫基、乙硫基、以及不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基和己硫基异构体。“环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。“环烷基烷基”指示被环烷基取代的烷基并且包括例如，环丙基甲基、环丁基乙基、环戊基丙基和环己基甲基。“环烷基氨基”意指氨基氮原子附接至环烷基基团和氢原子，并且包括环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基和环己基氨基等基团。“(烷基)环烷基氨基”意指其中氢原子被烷基基团替代的环烷基氨基；实例包括(烷基)环丙基氨基、(烷基)环丁基氨基、(烷基)环戊基氨基和(烷基)环己基氨基等基团。优选(烷基)环烷基氨基中的烷基是 C_1 - C_4 烷基，同时环烷基氨基和(烷基)环烷基氨基中的环烷基是 C_3 - C_6 环烷基。

[0021] 在本申请中，术语“芳基”是指芳香族环或环体系或杂芳香族环或环体系，每个环或环体系任选地被取代。术语“芳香族环体系”表示其中多环体系中的至少一个环是芳香族的完全不饱和的碳环和杂环。芳香族的指示每个环原子基本上在相同的平面上且具有垂直于该环平面的p-轨道，且其中 $(4n+2)$ 个 π 电子(其中 n 是0或正整数)与该环相关联以符合休克尔法则。术语“芳香族碳环体系”包括完全芳香族的碳环和其中多环体系中的至少一个环是芳香族的碳环(例如苯基和萘基)。术语“杂芳香族环或环体系”包括完全芳香族的杂环和其中多环体系中的至少一个环是芳香族并且其中至少一个环原子不是碳并且可以含有1至4个杂原子的杂环，这些杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组，前提是每个杂芳香族环

含有不超过4个氮、不超过2个氧和不超过2个硫(其中芳香族指示满足休克尔法则)。杂环体系可以通过任何可用的碳或氮通过替换所述碳或氮上的氢来附接。更具体地,术语“芳基”是指以下部分:



[0023] 其中 R^2 和 n 是如上定义的且“3”指示取代基在该部分的3位上。

[0024] 术语“卤素”,单独地或在复合词如“卤代烷基”中,包括氟、氯、溴或碘。此外,当用在复合词诸如“卤代烷基”中时,所述烷基可被可以是相同或不同的卤素原子部分取代或完全取代。“卤代烷基”的实例包括 F_3C 、 $ClCH_2$ 、 CF_3CH_2 和 CF_3CCl_2 。术语“卤代烯基”、“卤代炔基”、“卤代烷氧基”等类似于术语“卤代烷基”所定义。“卤代烯基”的实例包括 $(Cl)_2C=CHCH_2$ 和 $CF_3CH_2CH=CHCH_2$ 。“卤代炔基”的实例包括 $HC\equiv CCHCl$ 、 $CF_3C\equiv C$ 、 $CCl_3C\equiv C$ 和 $FCH_2C\equiv CCH_2$ 。“卤代烷氧基”的实例包括 CF_3O 、 CCl_3CH_2O 、 $HCF_2CH_2CH_2O$ 和 CF_3CH_2O 。

[0025] “烷基羰基”的实例包括 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 和 $C(O)CH(CH_3)_2$ 。“烷氧基羰基”的实例包括 $CH_3OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$ 、 $(CH_3)_2CHOC(=O)$ 以及不同的丁氧基羰基或戊氧基羰基异构体。术语“烷基氨基羰基”和“二烷基氨基羰基”包括例如 $CH_3NHC(=O)$ 、 $CH_3CH_2NHC(=O)$ 和 $(CH_3)_2NC(=O)$ 。

[0026] 在取代基中的碳原子的总数用“ C_i-C_j ”前缀表示,其中 i 和 j 是从1至8的数。例如, C_1-C_3 烷基磺酰基表示甲基磺酰基至丙基磺酰基。在以上叙述中,当具有式(I)的化合物含有杂芳香族环时,所有的取代基都通过任何可用的碳或氮通过替换所述碳或氮上的氢来附接至该环。

[0027] 当基团含有可以是氢的取代基,例如 R^4 时,则当将该取代基视为氢时,认为这等同于所述基团是未取代的。

[0028] 本发明的某些化合物可以一种或多种立体异构体存在。各种立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体。本领域的技术人员将理解,一种立体异构体当相对于一种或多种其他立体异构体富集时,或当与一种或多种其他立体异构体分离时,可能更有活性和/或可能表现出有益的效果。另外,本领域的技术人员知道如何分离、富集和/或选择性地制备所述立体异构体。因此,本披露的实施例包括:

[0029] 实施例1.一种制备具有式(I)的化合物的方法,其中 n 是1、2或3。

[0030] 实施例2.根据实施例1所述的方法,其中 n 是1。

[0031] 实施例3.根据实施例1或2所述的方法,其中 R^1 是Cl或Br。

[0032] 实施例4.根据实施例1至3所述的方法,其中 R^1 是Br。

[0033] 实施例5.根据实施例1至4所述的方法,其中每个 R^2 独立地是Cl或Br,并且一个 R^2 在3位。

[0034] 实施例6.根据实施例1至5所述的方法,其中,

[0035] 每个 R^2 是在3位上的Cl。

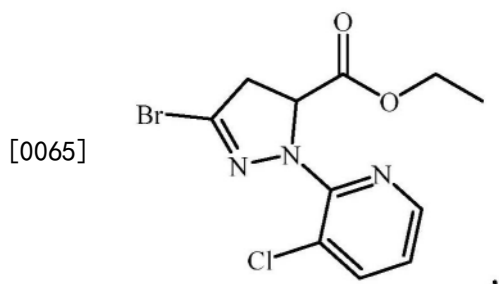
[0036] 实施例7.根据实施例1至6所述的方法,其中 R^3 是 C_1-C_4 烷基。

[0037] 实施例8.根据实施例1至7所述的方法,其中 R^3 是Et。

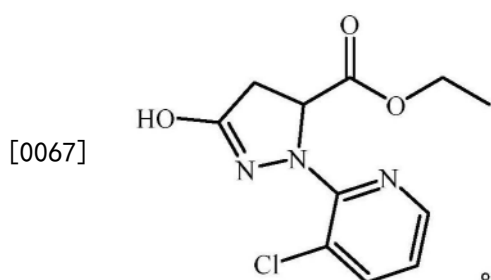
- [0038] 实施例9.根据实施例1至8所述的方法,其中X是N。
- [0039] 实施例10.根据实施例1-10所述的方法,其中该方法是在溶剂的存在下进行的。
- [0040] 实施例11.根据实施例10所述的方法,其中该溶剂选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、氯仿、丙酮、丙腈、氯苯、四氯化碳、二氯苯、二氯甲烷、以及1,2-二氯乙烷。
- [0041] 实施例12.根据实施例11所述的方法,其中该溶剂选自乙腈、氯苯、二氯甲烷、以及1,2-二氯乙烷。
- [0042] 实施例13.根据实施例11或12所述的方法,其中该溶剂是乙腈。
- [0043] 实施例14.根据实施例1-13中任一项所述的方法,其进一步包括用碱处理步骤(2)之后的产物。
- [0044] 实施例15.根据实施例1-14中任一项所述的方法,其中该碱选自固体碳酸氢钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铵、碳酸氢铵、磷酸三钠、磷酸三钾、碳酸铯、三乙胺、吡啶、N-甲基咪唑、磷酸氢钾、磷酸氢钠、氢氧化钠、以及氢氧化钾。
- [0045] 实施例16.根据实施例14-15中任一项所述的方法,其中该碱选自固体碳酸氢钠、碳酸钾、以及碳酸钠。
- [0046] 实施例17.根据实施例14-16中任一项所述的方法,其中该碱是固体碳酸氢钠。
- [0047] 实施例18.根据实施例17所述的方法,其进一步包括在用固体碳酸氢钠处理该产物之后添加水。
- [0048] 实施例19.根据实施例14-16中任一项所述的方法,其中该碱是饱和碳酸氢钠溶液。
- [0049] 实施例20.根据实施例19所述的方法,其进一步包括在用饱和碳酸氢钠溶液处理该产物之后添加固体碳酸氢钠。
- [0050] 实施例21.根据实施例14-16中任一项所述的方法,其中该碱是碳酸钠溶液。
- [0051] 实施例22.根据实施例14-16中任一项所述的方法,其中该碱是碳酸钾溶液。
- [0052] 实施例23.根据实施例1-22中任一项所述的方法,其进一步包括分离具有式(I)的化合物。
- [0053] 实施例24.根据实施例1-23中任一项所述的方法,其中该具有式(I)的化合物是3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。
- [0054] 实施例25.一种制备具有式(II)的化合物的方法
- [0055] 其中n是1、2或3。
- [0056] 实施例26.根据实施例25所述的方法,其中R¹是Cl或Br。
- [0057] 实施例27.根据实施例25-26中任一项所述的方法,其中R²独立地是Cl或Br。
- [0058] 实施例28.根据实施例27所述的方法,其中一个R²是在3位。
- [0059] 实施例29.根据实施例25-28中任一项所述的方法,其中R³是C₁-C₄烷基。
- [0060] 实施例30.根据实施例25-29中任一项所述的方法,其中X是N。
- [0061] 实施例31.根据实施例25-30中任一项所述的方法,其进一步包括分离该具有式(II)的化合物。
- [0062] 实施例32.根据实施例25-30中任一项所述的方法,其中该具有式(II)的化合物是3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。
- [0063] 实施例33.根据实施例1-32中任一项所述的方法,其中步骤(1)和(2)独立地在从

15℃至50℃的温度下进行。在一个实施例中,可以进行步骤(1)和(2)的有用的温度包括15℃、20℃、25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、以及50℃。

[0064] 实施例34.根据实施例1-33中任一项所述的方法,其中该具有式(I)的化合物是具有以下结构的3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯:



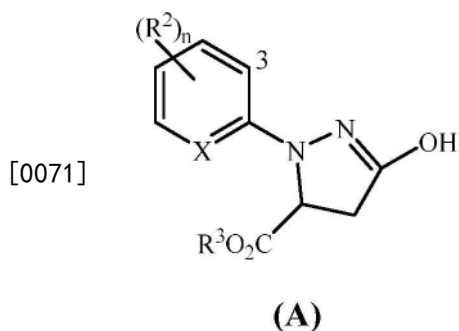
[0066] 并且该具有式(A)的化合物是具有以下结构的1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯:



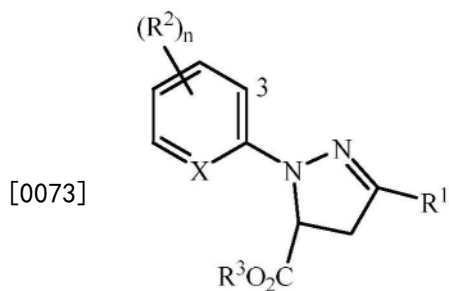
[0068] 下面描述了制备具有式(I)和式(II)的化合物的逐步方法。

[0069] 用于制备具有式(A)的化合物的方法在本领域中是已知的并且已经描述于例如US 6,965,032 B2中。

[0070] 本文提供的用于制备具有式(I)和式(II)的化合物的方法包括:(1)在溶剂的存在下用PBr₃处理具有式(A)的化合物



[0072] 其中X、R²和n是如上所定义的并且R³是H;或者R³是C₁-C₄烷基。(2)然后将所得产物用溴处理以形成具有式(I)的化合物;



(I)

[0084] 在一个实施例中,通过添加碳酸钠溶液或碳酸钾溶液中和反应物质。

[0085] 任选地,可以通过本领域技术人员已知的方法分离希望的产物(具有式(I)的化合物),包括但不限于结晶、萃取和蒸馏。使用本文披露的方法实现了具有式(I)的化合物的约90%-95%的产率。值得注意的是,除了具有式(I)的化合物之外,所述方法产生了约1%至5%的具有式(II)的化合物。应注意的是,该方法避免了形成 PBr_5 。

[0086] 无需进一步阐述,据信本领域技术人员使用先前描述可以最大程度地利用本发明。因此,以下实例应被解释为仅是说明性的,并且不以任何方式限制本披露。以下实例的起始材料可能不一定是通过特定的制备运行来制备,其程序在其他实施例中描述。百分比是按重量计,除了色谱溶剂混合物或另外指明的情况之外。除非另外指明,色谱溶剂混合物的份数和百分比是按体积计。还应理解,本文列举的任何数值范围包括从下限值到上限值的所有值。例如,如果将范围指定为10-50,则预期本说明书中明确地列举了如12-30、20-40或30-50等值。这些仅是特殊预期的实例,并在所列举的最低值与最高值之间(并且包括其最低值和最高值)的数值的所有可能的组合将有待考虑清楚地陈述在本申请中。

[0087] ^1H NMR谱以四甲基硅烷的低场处的ppm来报告;“s”意指单峰、“d”意指双重峰、“t”意指三重峰、“q”意指四重峰、“m”意指多重峰、“dd”意指两个双重峰、“dt”意指两个三重峰、以及“br s”意指宽单峰。以下实例中描述的所有试剂均可从商业来源获得。

[0088] 实例1

[0089] 使用用于中和的固体碳酸氢钠制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯*和3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯**

[0090] 在30℃-50℃下用在750ml乙腈中的90.3g三溴化磷(PBr_3)处理150g 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯持续0.5小时。然后在30℃-40℃下用53.3g溴(Br_2)处理混合物。将反应物质加热至回流(约83℃,这可以在约80℃至约83℃下进行)持续1-2小时。在反应完成后,用140g固体碳酸氢钠分批处理所得3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯-HBr浆液。然后通过分批添加600g水稀释混合物。将两相的混合物调节至pH 7-8并且分离各相。浓缩有机相以在减压下除去乙腈。将残余物与120g EtOH和150g水混合。过滤所得浆液以得到173.7g 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(98.1wt.%),对应于92%的产率。由于存在过量的溴,部分3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯被进一步氧化,导致产生3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯,对应于约1.0%-5.0%的产率。

[0091] 应注意的是,由于碳酸氢钠对反应产物的包封,用固体碳酸氢钠进行中和常常不能完成。通常需要添加相转移催化剂。出人意料的是,在这种情况下,中和反应在没有相转移催化剂的情况下进行完全。因此,预期任何产生3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯-HBr浆液的方法都将类似地受益于如本文所披露的添加固体碳酸氢盐。

[0092] 实例2

[0093] 使用原位制备的 PBr_5 制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯*

[0094] 在该实例中,通过使 PBr_3 与溴反应原位制备 PBr_5 。随后将1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯添加到 PBr_5 浆液中。

[0095] 具体地,在20℃下将81g PBr_3 和48g Br_2 在1490mL乙腈中混合2小时。然后将所得

PBr₅浆液用68g 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯处理并将混合物加热至80℃持续2小时。在反应完成后,在压力下除去溶剂。将残余物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤溶液。浓缩有机相以得到82.1g 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(90wt%),对应于88%的产率。

[0096] 实例3

[0097] 使用用于中和的碳酸氢钠溶液和固体碳酸氢钠制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯*和3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯**

[0098] 在30℃-50℃下用在675ml乙腈中的74.4g三溴化磷(PBr₃)处理135g 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯持续0.5小时。然后在30℃-40℃下用43.9g溴(Br₂)处理混合物。将反应物质加热至回流(约83℃)持续1-2小时。在反应完成后,将所得3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯-HBr浆液分批用720g在水中的碳酸氢钠溶液(50g固体碳酸氢钠溶解于675g水中)处理,然后分批添加另外的65g固体碳酸氢钠。将两相的混合物调节至pH 7-8并且分离各相。浓缩有机相以在减压下除去乙腈。将残余物与106g EtOH和135g水混合。过滤所得浆液以得到155g 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(98.0wt.%),对应于91%的产率。由于存在过量的溴,部分3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯被进一步氧化,导致产生3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯,对应于约1.0%-5.0%的产率。

[0099] 实例4

[0100] 使用用于中和的碳酸钠溶液和固体碳酸钠制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯*和3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯**

[0101] 在30℃-50℃下用在675ml乙腈中的74.4g三溴化磷(PBr₃)处理135g 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯持续0.5小时。然后在30℃-40℃下用43.9g溴(Br₂)处理混合物。将反应物质加热至回流(约83℃)持续1-2小时。在反应完成后,将所得3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯-HBr浆液分批用748g在水中的碳酸钠溶液(73g固体碳酸钠溶解于675g水中)处理。将两相的混合物调节至pH 7-8并且分离各相。浓缩有机相以在减压下除去乙腈。将残余物与106g EtOH和135g水混合。过滤所得浆液以得到152g 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(98.5wt.%),对应于90%的产率。由于存在过量的溴,部分3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯被进一步氧化,导致产生3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯,对应于约1.0%-5.0%的产率。

[0102] 实例5

[0103] 使用用于中和的碳酸钾溶液和固体碳酸钾制备3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯*和3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯**

[0104] 在30℃-50℃下用在675ml乙腈中的74.4g三溴化磷(PBr₃)处理135g 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯持续0.5小时。然后在30℃-40℃下用43.9g溴(Br₂)处理混合物。将反应物质加热至回流(约83℃)持续1-2小时。在反应完成后,将所得3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯-HBr浆液分批用768g在水中的碳酸钾溶液(93g固体碳酸钾溶解于675g水中)处理。将两相的混合物调节至pH 7-8并且分离各相。浓缩有机相以在减压下除去乙腈。将残余物与106g EtOH和135g水混合。过

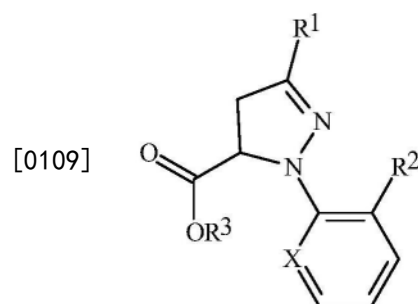
滤所得浆液以得到155g 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(98.3wt. %), 对应于92%的产率。由于存在过量的溴, 部分3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯被进一步氧化, 导致产生3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯, 对应于约1.0%-5.0%的产率。

[0105] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ =1.12 (t, J =7.0Hz, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 4.08 (q, J =7.0Hz, 2H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.98 (dd, J =4.8Hz, J =7.6Hz, 1H), 7.83 (d, J =7.7Hz, 1H), 8.10 (d, J =4.4Hz, 1H)。

[0106] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ =1.20 (t, J =7.2Hz, 3H), 4.23 (q, J =7.2Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.44 (dd, J =4.8Hz, J =8.1Hz, 1H), 7.91 (d, J =8.1Hz, 1H), 8.51 (d, J =4.8Hz, 1H)。

[0107] 通过本文所描述的程序与本领域已知的方法一起, 可以制备表1至3中的下列化合物。在表中使用以下缩写: t是叔, s是仲, n是正, i是异, Me是甲基, Et是乙基, Pr是丙基, i-Pr是异丙基并且t-Bu是叔丁基。

[0108] 表1



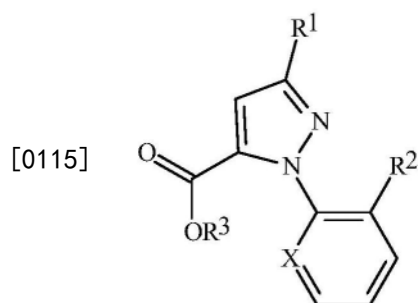
[0110] R^1 是Cl

		X 是 N		X 是 CH		X 是 CCl		X 是 CBr	
		R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3
[0111]		Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
		Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
		Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
		Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
		Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
		Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
		Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
		Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
		Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

[0112] R^1 是Br

		<u>X 是 N</u>				<u>X 是 CH</u>				<u>X 是 CCl</u>				<u>X 是 CBr</u>			
		<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
		Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
		Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
		Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
[0113]	Cl <i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr
	Cl <i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr
	Cl <i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu
	Cl <i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu
	Cl <i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu
	Cl <i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu

[0114] 表2

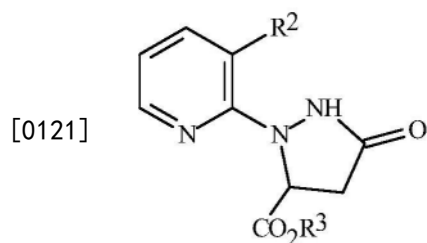
[0116] R¹是Cl

		<u>X 是 N</u>				<u>X 是 CH</u>				<u>X 是 CCl</u>				<u>X 是 CBr</u>			
		<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
		Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
		Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
		Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
[0117]	Cl <i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr
	Cl <i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr
	Cl <i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu
	Cl <i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu
	Cl <i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu
	Cl <i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu

[0118] R¹是Br

		X 是 N				X 是 CH				X 是 CCl				X 是 CBr			
		$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$
[0119]		Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
		Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
		Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
		Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
		Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
		Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
		Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
		Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
		Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

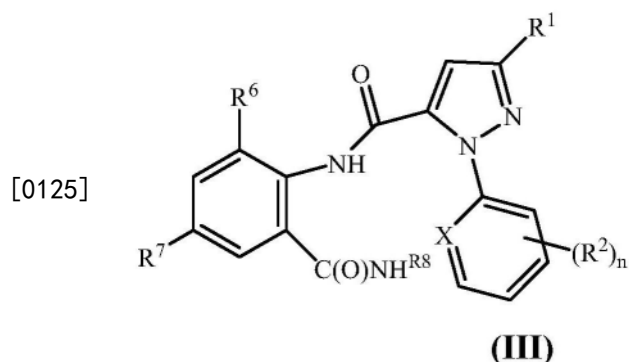
[0120] 表3



		$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$
[0122]		Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Bu
		Cl	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Br	<i>s</i> -Bu
		Cl	Et	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Et	Br	<i>n</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

[0123] 效用

[0124] 将具有式(I)、(II)和(A)的化合物用作用于制备具有式(III)的化合物的合成中间体



[0126] 其中X、 R^1 、 R^2 和n是如上所定义的； R^6 是CH₃、Cl或Br； R^7 是CN、F、Cl、Br、I或CF₃；并且 R^8 是C₁-C₄烷基。

[0127] 将具有式(III)的化合物用作杀昆虫剂。

[0128] 可以通过先前披露于US 6,965,032 B2中的方法由具有式(II)的化合物、并且进而由具有式(A)和(I)的化合物制备具有式(III)的化合物。