(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119977940 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202510151217.0

(22)申请日 2025.02.11

(71)申请人 合肥工业大学
地址 230000 安徽省合肥市包河区屯溪路193号

(72)发明人 朱成峰 方宇 祁洁 吴祥 付延明 程岚军

(74)专利代理机构 合肥市浩智运专利代理事务所(普通合伙) 34124
专利代理师 刘希慧

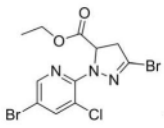
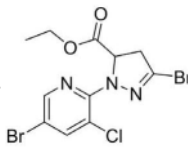
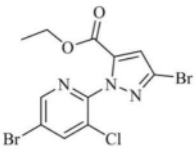
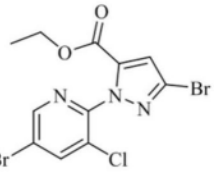
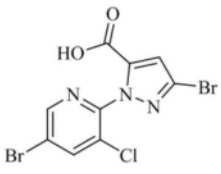
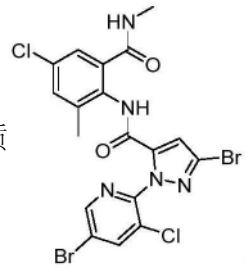
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)

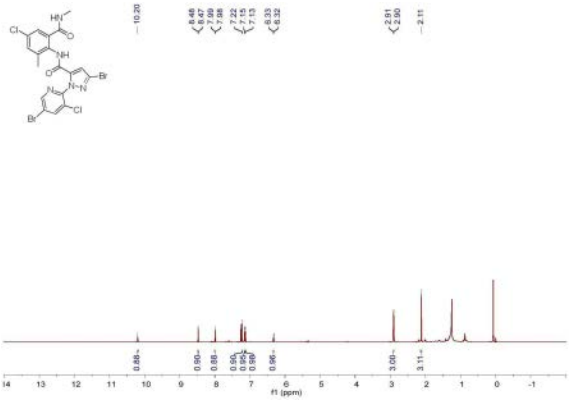
权利要求书2页 说明书9页 附图10页

(54)发明名称

一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法

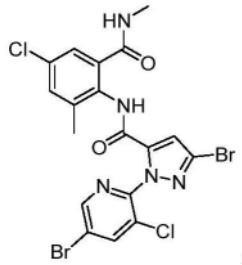
(57)摘要

本发明公开了一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,包括:以5-溴-3-氯-2-肼基吡啶为原料制备得到  以  为原料制备得到  以  为原料制备得到  将 二氯亚砜、有机溶剂与催化剂混合,在惰性气体下加热进行反应,反应后浓缩得到混合物,与有机溶剂、2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺、缚酸剂混合后室温下进行反应,后处理得到所述氯虫苯甲酰胺杂质  本发明杂质在氯虫苯甲酰胺制备过程中容易产生,分离困难,对纯度有较大影响,本发明的制备方法过程简单,产品纯度高,转化率高。



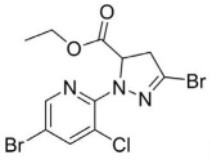
CN 119977940 A

1.一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,所述氯虫苯甲酰胺杂质的结构式为



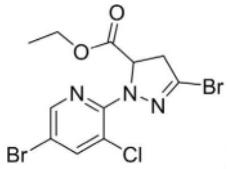
其特征在于:包括以下步骤:

S1、以5-溴-3-氯-2-肼基吡啶为原料,与乙醇、乙醇钠和催化剂混合,加热后加入马来酸二乙酯,反应后加入冰乙酸和冰水,浓缩,乙酸乙酯萃取并合并有机相,浓缩后加入有机溶剂和三溴氧磷,加热至回流反应,反应结束后经后处理得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

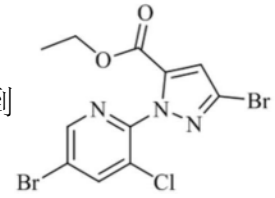


其中,所述有机溶剂为乙腈、乙酸乙酯、三氯甲烷、二氯甲烷中的一种或多种的混合物;

S2、以

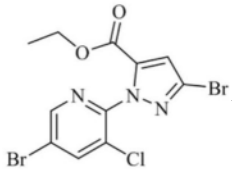


为原料,以乙腈、甲苯、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种或多种的混合物为溶剂,在浓硫酸和过硫酸钾存在的条件下反应得到

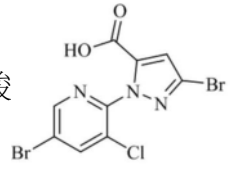


;

S3、以

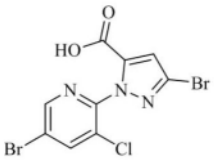


为原料,以乙醇、甲醇、正戊醇、正丙醇中的一种或多种的混合物为溶剂,在氢氧化钠水溶液存在的条件下反应得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸



;

S4、将3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸



二氯亚砜、有机溶剂与催化剂混合,在惰性气体下加热进行反应,反应后浓缩得到混合物;其中,所述有机溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或多种的混合物;

S5、将混合物、有机溶剂、2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺、缚酸剂混合后室温下进行反应,后处理得到所述氯虫苯甲酰胺杂质。

2.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S1中,所述催化剂包括双(三苯基膦)二溴化镍、双(三苯基磷)二氯化钯、四(三苯基膦)钯或双(三苯基膦)氯化镍中至少一种。

3.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S1中,催化剂与5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的摩尔比为0.01～0.1:1;有机溶剂与5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的摩尔比为50:1～100:1。

4.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S5中,所述有机溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或多种的混合物。

5.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S4中,所述3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸、二氯亚砜的用量比为0.1mol:100mL;所述有机溶剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的摩尔比为40:1～80:1;所述催化剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的用量比为50mL:0.1mol。

6.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S4中,在氮气氛围下加热至回流后反应,反应的时间为3h。

7.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S5中,所述反应的时间为72h。

8.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:S5中2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺与S4中3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的摩尔比为1:1。

9.根据权利要求1所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S5中,2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺、有机溶剂的用量比为0.1mol:500mL;所述2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺与缚酸剂的用量比为0.1mol:100mL。

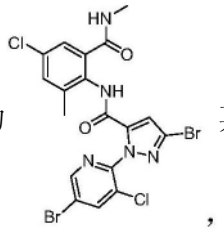
10.根据权利要求1-9中任一项所述的氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,其特征在于:在S4中,所述催化剂为N,N-二甲基甲酰胺;在S5中,所述缚酸剂为N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、三乙胺中的一种或多种的混合物。

一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法

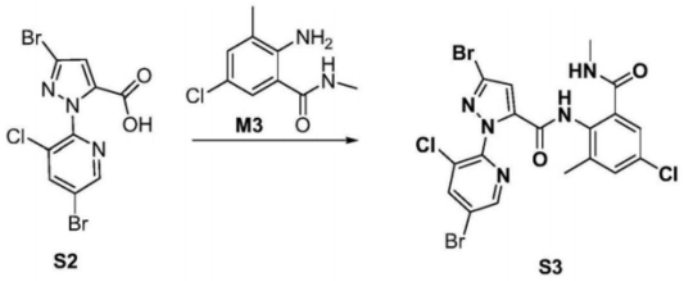
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成技术领域,具体涉及一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法。

背景技术

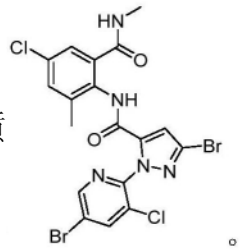
[0002] 氯虫苯甲酰胺(专利WO03015519)是目前国内外使用最为广泛的一种杀虫剂,为美国杜邦公司开发的一种绿色化学杀虫剂,该化合物在粮、棉、果、蔬等作物鳞翅目害虫防治方面具有用药量少、持效期长、对人畜及环境影响小等特点。但在氯虫苯甲酰胺制备过程中会生成杂质,有的杂质还会参与后续的反应,难以去除,从而严重影响产品的质量。名称为3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(杂质A)的杂质是合成氯虫苯甲酰胺过程中最容易生成的杂质,分子式:$C_{18}H_{13}Br_2Cl_2N_5O_2$,分子量:562.04,结构式为  ,其能为氯虫苯甲酰胺产品的质量分析提供参考。

[0003] 公开号为CN108033944A的中国专利申请文献公开了一种氯虫苯甲酰胺杂质制备工艺,其中公开了在磺酰氯类化合物的存在下,将得到的氯虫苯甲酰胺杂质S2与化合物M3反应,反应完毕,得到氯虫苯甲酰胺杂质S3;

[0004] 

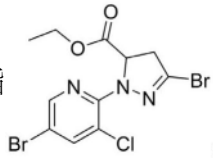
[0005] 具体包括步骤如下:在100mL三口瓶中加入2.0g氯虫苯甲酰胺杂质S2(0.0052mol)、1.0 9g M3(0.0055mol)、15g乙腈和1.24g吡啶(0.016mol),搅拌,降温,-5℃时开始滴加5g乙腈和0.72g甲磺酰氯(0.0063mol)的混合物,10min之内滴加完成,保温搅拌2h,有大量固体析出,自然升温,室温时加入7g水,继续搅拌1h,过滤,滤饼用30%乙腈水溶液2g洗涤两次,55℃真空烘箱烘干4h,得2.8g白色固体氯虫苯甲酰胺杂质S3,收率95.6%,HPLC:98.4%;但是其采用了甲磺酰氯,获取困难。

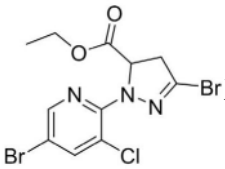
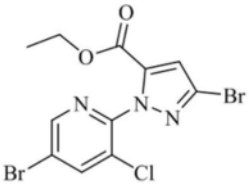
发明内容

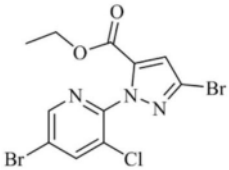
[0006] 本发明所要解决的技术问题在于如何制备氯虫苯甲酰胺杂质 。

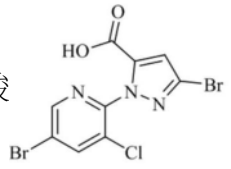
[0007] 本发明通过以下技术手段实现解决上述技术问题：

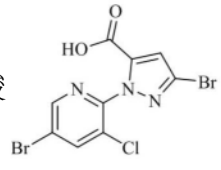
[0008] 一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法，所述氯虫苯甲酰胺杂质的结构式为 ，包括以下步骤：

[0009] S1、以5-溴-3-氯-2-肼基吡啶为原料，与乙醇、乙醇钠和催化剂混合，加热后加入马来酸二乙酯，反应后加入冰乙酸和冰水，浓缩，乙酸乙酯萃取并合并有机相，浓缩后加入有机溶剂和三溴氧磷，加热至回流反应，反应结束后经后处理得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 ；其中，所述有机溶剂为乙腈、乙酸乙酯、三氯甲烷、二氯甲烷中的一种或多种的混合物；

[0010] S2、以 为原料，以乙腈、甲苯、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种或多种的混合物为溶剂，在浓硫酸和过硫酸钾存在的条件下反应得到 ；

[0011] S3、以 为原料，以乙醇、甲醇、正戊醇、正丙醇中的一种或多种的混合物为溶剂，在氢氧化钠水溶液存在的条件下反应得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-

1H-吡唑-5-羧酸  ;

[0012] S4、将3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸  二氯亚砜、有机溶剂与催化剂混合,在惰性气体下加热进行反应,反应后浓缩得到混合物;其中,所述有机溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或多种的混合物;

[0013] S5、将混合物、有机溶剂、2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺、缚酸剂混合后室温下进行反应,后处理得到所述氯虫苯甲酰胺杂质。

[0014] 优选地,在S1中,所述催化剂包括双(三苯基膦)二溴化镍、双(三苯基磷)二氯化钯、四(三苯基膦)钯或双(三苯基膦)氯化镍中至少一种。

[0015] 优选地,在S1中,催化剂与5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的摩尔比为0.01～0.1:1;有机溶剂与5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的摩尔比为50:1～100:1。

[0016] 优选地,在S5中,所述有机溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或多种的混合物。

[0017] 优选地,在S4中,所述3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸、二氯亚砜的用量比为0.1mol:100mL;所述有机溶剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的摩尔比为40:1～80:1;所述催化剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的用量比为50mL:0.1mol。

[0018] 优选地,在S4中,在氮气氛围下加热至回流后反应,反应的时间为3h。

[0019] 优选地,在S5中,所述反应的时间为72h。

[0020] 优选地,S5中2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺与S4中3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的摩尔比为1:1。

[0021] 优选地,在S5中,2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺、有机溶剂的用量比为0.1mol:500mL;所述2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺与缚酸剂的用量比为0.1mol:100mL。

[0022] 优选地,在S4中,所述催化剂为N,N-二甲基甲酰胺;在S5中,所述缚酸剂为N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、三乙胺中的一种或多种的混合物。

[0023] 优选地,在S5中,所述后处理包括柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯体积比＝9:1～3:1作为流动相。

[0024] 优选地,在S3中具体包括以下步骤:以3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯为原料,与溶剂、氢氧化钠水溶液混合,加热反应,反应结束后,浓缩混合物后加入水,加入稀盐酸溶液,过滤,干燥后,得到产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸。

[0025] 优选地,溶剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的摩尔比为45:1～125:1。

[0026] 优选地,在S2中具体包括以下步骤:以3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯为原料,与溶剂、浓硫酸溶液、过硫酸钾混合,加热至回流反应,反应结束后,降温至65℃,趁热过滤,浓缩溶液;柱层析后得到产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

[0027] 优选地,溶剂与3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的摩尔比为40:1～100:1。

[0028] 优选地,在S1中具体包括以下步骤:以5-溴-3-氯-2-肼基吡啶为原料,与无水乙醇溶液、乙醇钠乙醇溶液和催化剂混合,加热反应,然后加入马来酸二乙酯,继续反应,反应结束后,加入冰乙酸和冰水,浓缩,乙酸乙酯萃取,合并有机相,浓缩有机相;将混合物加入有机溶剂,再加入三溴氧磷,加热至回流反应,反应结束后,加入饱和碳酸氢钠水溶液中,乙酸乙酯萃取,合并有机相,柱层析后得到产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

[0029] 优选地,所述5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的制备方法包括以下步骤:以5-溴-2,3-二氯吡啶为原料,与质量分数为85%水合肼溶液和有机溶剂混合,加热至回流反应,反应结束后,冷却至室温,过滤、水洗、干燥后,得到产物5-溴-3-氯-2-肼基吡啶。

[0030] 优选地,所述有机溶剂包括乙醇、甲醇、1,4-二氧六环或正戊醇中至少一种;有机溶剂与5-溴-2,3-二氯吡啶的摩尔比为20:1～40:1。

[0031] 本发明的优点在于:

[0032] (1)本发明通过控制各工艺条件达到降低副产物生成的效果,再经柱层析,重结晶,过滤等手段,制备出高纯度的成品杂质,并且转化率较高。

[0033] (2)本发明提供一种氯虫苯甲酰胺杂质的制备方法,为氯虫苯甲酰胺质量分析提供帮助。

附图说明

[0034] 图1为本发明实施例1中制备的5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的核磁H谱图;

[0035] 图2为本发明实施例1中制备的5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的核磁C谱图;

[0036] 图3为本发明实施例1中制备的化合物2的核磁H谱图;

[0037] 图4为本发明实施例1中制备的化合物2的核磁C谱图;

[0038] 图5为本发明实施例1中制备的化合物3的核磁H谱图;

[0039] 图6为本发明实施例1中制备的化合物3的核磁C谱图;

[0040] 图7为本发明实施例1中制备的化合物4的核磁H谱图;

[0041] 图8为本发明实施例1中制备的化合物4的核磁C谱图;

[0042] 图9为本发明实施例1中制备的杂质A的质谱图;

[0043] 图10为本发明实施例1中制备的杂质A的核磁H谱图;

[0044] 图11为本发明实施例1中制备的杂质A的核磁C谱图。

具体实施方式

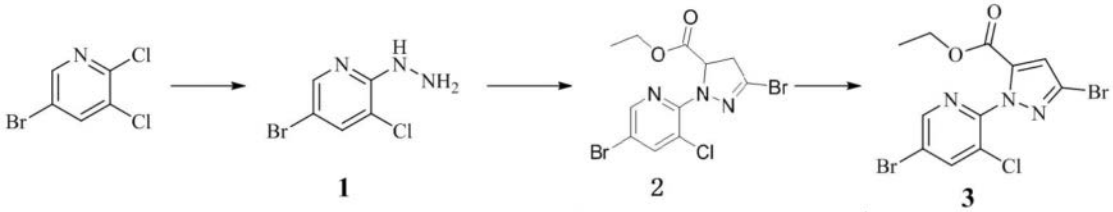
[0045] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例是本发明一部

分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

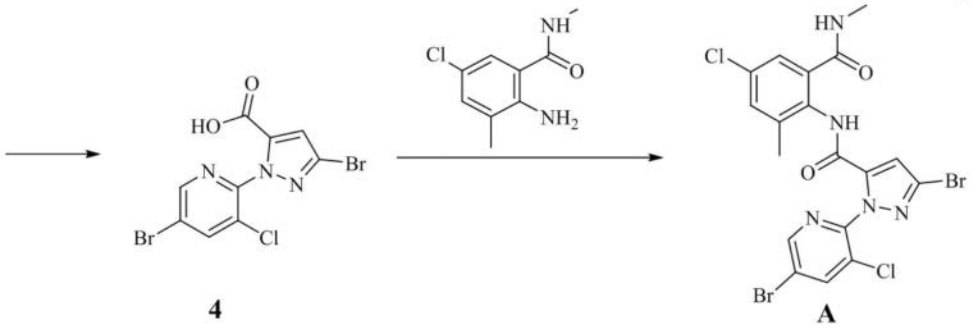
[0046] 下述实施例中所用的试验材料和试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0047] 实施例中未注明具体技术或条件者,均可以按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。

[0048] 本发明氯虫苯甲酰胺杂质的合成路线如下所示:



[0049]



[0050] 实施例1

[0051] 一种氯虫苯甲酰胺杂质(3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺)的制备方法,包括如下步骤:

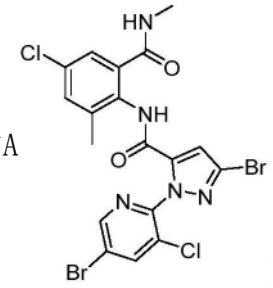
[0052] 步骤一、在装有机械搅拌器、温度计、回流冷凝器和氮气入口的250mL四颈烧瓶中加入5-溴-2,3-二氯吡啶(22.7g,0.1mol)、乙醇溶液(140mL)和质量分数为85%水合肼溶液(50mL)。将混合物加热至回流反应20h,TLC监测反应,反应结束后冷却至室温,析出白色固体,过滤收集所得固体,用水彻底洗涤至中性,干燥后,得到化合物1 5-溴-3-氯-2-肼基吡啶20.7g,收率93.4%,5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的核磁H谱与核磁C谱如图1,图2所示。

[0053] 步骤二、在装有机械搅拌器、温度计、回流冷凝器和氮气入口的2L四颈烧瓶中加入无水乙醇溶液(500mL)、乙醇钠乙醇溶液(质量分数为20%,500mL),5-溴-3-氯-2-肼基吡啶(22.3g,0.1mol)和双(三苯基膦)二溴化镍(0.75g,1mmol)。将混合物在40℃下加热15min,再滴加马来酸二乙酯(20.7g,0.12mol),继续反应4h。反应结束后,向反应液中加入冰醋酸与冰水,再旋蒸浓缩反应物,使用乙酸乙酯进行萃取,合并有机相,浓缩有机相,用于下一步反应。将上述浓缩的有机相作为反应液,加入乙腈溶液(500mL),三溴氧磷(34.4g,0.12mol),将混合物在83℃下回流反应12h,TLC监测反应。反应结束后,浓缩溶液,加入饱和碳酸氢钠溶液中至气体逸出完全,再加入乙酸乙酯萃取,合并有机相;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到化合物2 3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯37.1g,收率90.2%,化合物2的核磁H谱与核磁C谱如图3,图4所示。

[0054] 步骤三、在装有机械搅拌器、温度计、回流冷凝器和氮气入口的2L四颈烧瓶中加入乙腈溶液(500mL),浓硫酸溶液(50mL),3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡

唑-5-甲酸乙酯(41.2g,0.1mol)和过硫酸钾(32.4g,0.12mol)。将混合物在83℃下回流反应12h,TLC监测反应。反应结束后,降温至65℃,趁热过滤,浓缩溶液;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到化合物3 3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯34.8g,收率85.1%,所制备的化合物3的核磁H谱与核磁C谱如图5,图6所示。

[0055] 步骤四、在装有机械搅拌器、温度计、回流冷凝器和氮气入口的2L四颈烧瓶中加入乙醇溶液(500mL),质量分数为20%氢氧化钠水溶液(200mL),3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(41.0g,0.1mol)。将混合物在30℃下反应3h,TLC监测反应。反应结束后,旋蒸溶液后加入去离子水,再向水相缓慢滴加稀盐酸溶液,析出固体,抽滤,烘干后,得到化合物4 3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸35.7g,收率93.7%;所制备的化合物4的核磁H谱与核磁C谱如图7,图8所示。

[0056] 步骤五、在装有机械搅拌器、温度计、回流冷凝器和氮气入口的1L四颈烧瓶中加入3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸(38.2g,0.1mol),二氯亚砜溶液(100mL),二氯甲烷溶液(400mL),然后加入N,N-二甲基甲酰胺溶液(50mL)。将混合物在80℃下回流反应3h。反应结束后,脱干二氯亚砜,直接作为反应液进行下一步反应。向上述反应液中加入二氯甲烷溶液(500mL),2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺(19.9g,0.1mol),向混合物中缓慢滴加三乙胺溶液(100mL),室温下反应72h,TLC监测反应。反应结束后,进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=9:1~3:1)作为流动相,旋蒸得到杂质A 3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺46.6g,收率80.3%,纯度99.8%。所制备的杂质A  的成品质谱图如图9所示,核磁H谱与C谱如图10,图11所示。

[0057] 实施例2

[0058] 一种氯虫苯甲酰胺杂质(3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺)的制备方法,包括如下步骤:

[0059] 步骤一、本步骤与实施例1中的步骤一的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇更换成甲醇溶液(140mL);反应结束后冷却至室温,析出白色固体,过滤收集所得固体,用水彻底洗涤至中性,干燥后,得到5-溴-3-氯-2-肼基吡啶20.2g,收率91.2%。

[0060] 步骤二、本步骤与实施例1中的步骤二的不同之处在于:本步骤中,催化剂从双(三苯基膦)二溴化镍更换成双三苯基磷二氯化钯(0.71g,1mmol),溶剂从乙腈溶液更换成乙酸乙酯溶液(500mL);反应结束后,浓缩溶液,加入饱和碳酸氢钠溶液中至气体逸出完全,再加入乙酸乙酯萃取,合并有机相;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯34.8g,收率84.7%。

[0061] 步骤三、本步骤与实施例1中的步骤三的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙腈溶

液更换成甲苯溶液(500mL);反应结束后,降温至65℃,趁热过滤,浓缩溶液;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯33.5g,收率82.1%。

[0062] 步骤四、本步骤与实施例1中的步骤四的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇溶液更换成甲醇溶液(500mL);反应结束后,旋蒸溶液后加入去离子水,再向水相缓慢滴加稀盐酸溶液,析出固体,抽滤,烘干后得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸35.2g,收率92.5%。

[0063] 步骤五、本步骤与实施例1中的步骤五的不同之处在于:本步骤中,溶剂从二氯甲烷溶液(400mL)更换成1,2-二氯乙烷溶液(400mL);反应结束后,进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=9:1~3:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺45.0g,收率77.6%,纯度99.7%。

[0064] 实施例3

[0065] 一种氯虫苯甲酰胺杂质(3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺)的制备方法,包括如下步骤:

[0066] 步骤一、本步骤与实施例1中的步骤一的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇溶液更换成1,4-二氧六环溶液(140mL);反应结束后冷却至室温,析出白色固体,过滤收集所得固体,用水彻底洗涤至中性,干燥后,得到5-溴-3-氯-2-肼基吡啶20.0g,收率90.3%。

[0067] 步骤二、本步骤与实施例1中的步骤二的不同之处在于:本步骤中,催化剂从双(三苯基膦)二溴化镍更换成四(三苯基膦)钯(1.16g,1mmol),溶剂从乙腈溶液更换成三氯甲烷溶液(500mL);反应结束后,浓缩溶液,加入饱和碳酸氢钠溶液中至气体逸出完全,再加入乙酸乙酯萃取,合并有机相;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯35.8g,收率87.1%。

[0068] 步骤三、本步骤与实施例1中的步骤三的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙腈溶液更换成乙酸乙酯溶液(500mL);反应结束后,降温至65℃,趁热过滤,浓缩溶液;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯30.9g,收率75.7%。

[0069] 步骤四、本步骤与实施例1中的步骤四的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇溶液更换成正戊醇溶液(500mL);反应结束后,旋蒸溶液后加入去离子水,向水相缓慢滴加稀盐酸溶液,析出固体,抽滤,烘干后,得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸35.2g,收率92.5%。

[0070] 步骤五、本步骤与实施例1中的步骤五的不同之处在于:本步骤中,溶剂从二氯甲烷溶液(400mL)更换成三氯甲烷溶液(400mL);反应结束后,进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=9:1~3:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺45.0g,收率77.6%,纯度99.5%。

[0071] 实施例4

[0072] 一种氯虫苯甲酰胺杂质(3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲

基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺)的制备方法,包括如下步骤:

[0073] 步骤一、本步骤与实施例1中的步骤一的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇溶液更换成正戊醇溶液(140mL);反应结束后冷却至室温,析出白色固体,过滤收集所得固体,用水彻底洗涤至中性,干燥后,得到5-溴-3-氯-2-肼基吡啶19.7g,收率89.4%。

[0074] 步骤二、本步骤与实施例1中的步骤二的不同之处在于:本步骤中,催化剂从双(三苯基膦)二溴化镍更换成双(三苯基膦)氯化镍(0.66g,1mmol),溶剂从乙腈溶液更换成二氯甲烷溶液(500mL);反应结束后,浓缩溶液,加入饱和碳酸氢钠溶液中至气体逸出完全,再加入乙酸乙酯萃取,合并有机相;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯33.7g,收率82.0%。

[0075] 步骤三、本步骤与实施例1中的步骤三的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙腈溶液更换成四氢呋喃溶液(500mL);反应结束后,降温至65℃,趁热过滤,浓缩溶液;进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=80:1~20:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯30.4g,收率74.4%。

[0076] 步骤四、本步骤与实施例1中的步骤四的不同之处在于:本步骤中,溶剂从乙醇溶液更换成正丙醇溶液(500mL);反应结束后,旋蒸溶液后加入去离子水,向水相缓慢滴加稀盐酸溶液,析出固体,抽滤,烘干后得3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸34.7g,收率91.3%。

[0077] 步骤五、本步骤与实施例1中的步骤五的不同之处在于:本步骤中,溶剂从二氯甲烷溶液(400mL)更换成甲苯溶液(400mL);反应结束后,进行柱层析,柱层析使用石油醚:乙酸乙酯(PE:EA体积比=9:1~3:1)作为流动相,旋蒸得到3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺41.5g,收率71.6%,纯度99.3%。

[0078] 对比例1

[0079] 将实施例1中步骤一的溶剂从乙醇溶液更换成乙酸乙酯溶液(140mL),将混合物加热至回流,TLC监测反应,没有中间体产物5-溴-3-氯-2-肼基吡啶的生成。

[0080] 对比例2

[0081] 步骤一与实施例1相同,将实施例1中步骤二的溶剂从乙腈溶液更换成丙酮溶液(500mL),将混合物加热至83℃回流,TLC监测反应,没有中间体产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的生成。

[0082] 对比例3

[0083] 步骤一、步骤二与实施例1相同,将实施例1中步骤三的溶剂从乙腈溶液更换成丙酮溶液(500mL),将混合物加热至83℃回流,TLC监测反应,没有中间体产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的生成。

[0084] 对比例4

[0085] 步骤一、步骤二、步骤三与实施例1相同,将实施例1中步骤四的溶剂从乙醇溶液更换成三氯甲烷溶液(500mL);反应结束后得到中间体产物3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸,收率仅为61.1%。

[0086] 对比例5

[0087] 步骤一、步骤二、步骤三、步骤四与实施例1相同,将实施例1中步骤五的溶剂从二氯甲烷溶液(400mL)更换成乙腈溶液(400mL),其余步骤与实施例1的步骤五相同,没有得到杂质3-溴-1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N-(4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0088] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

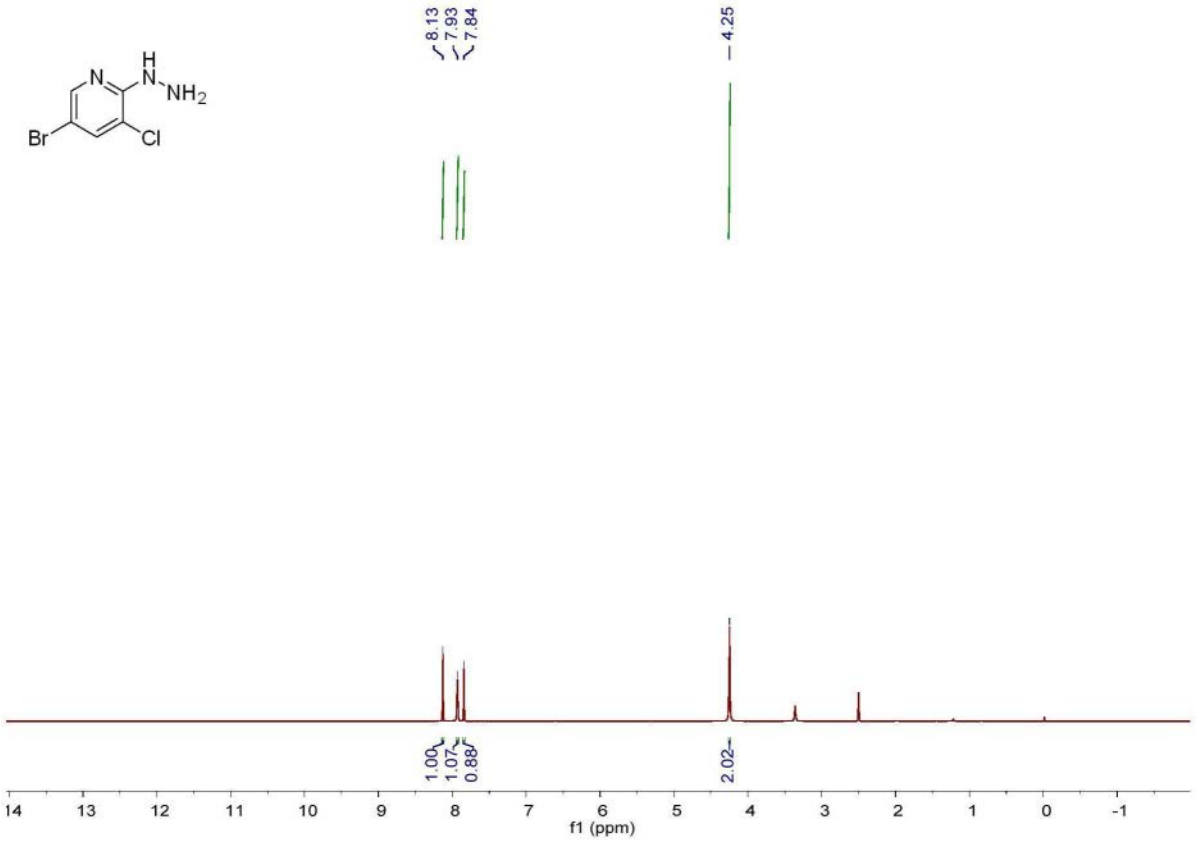


图1

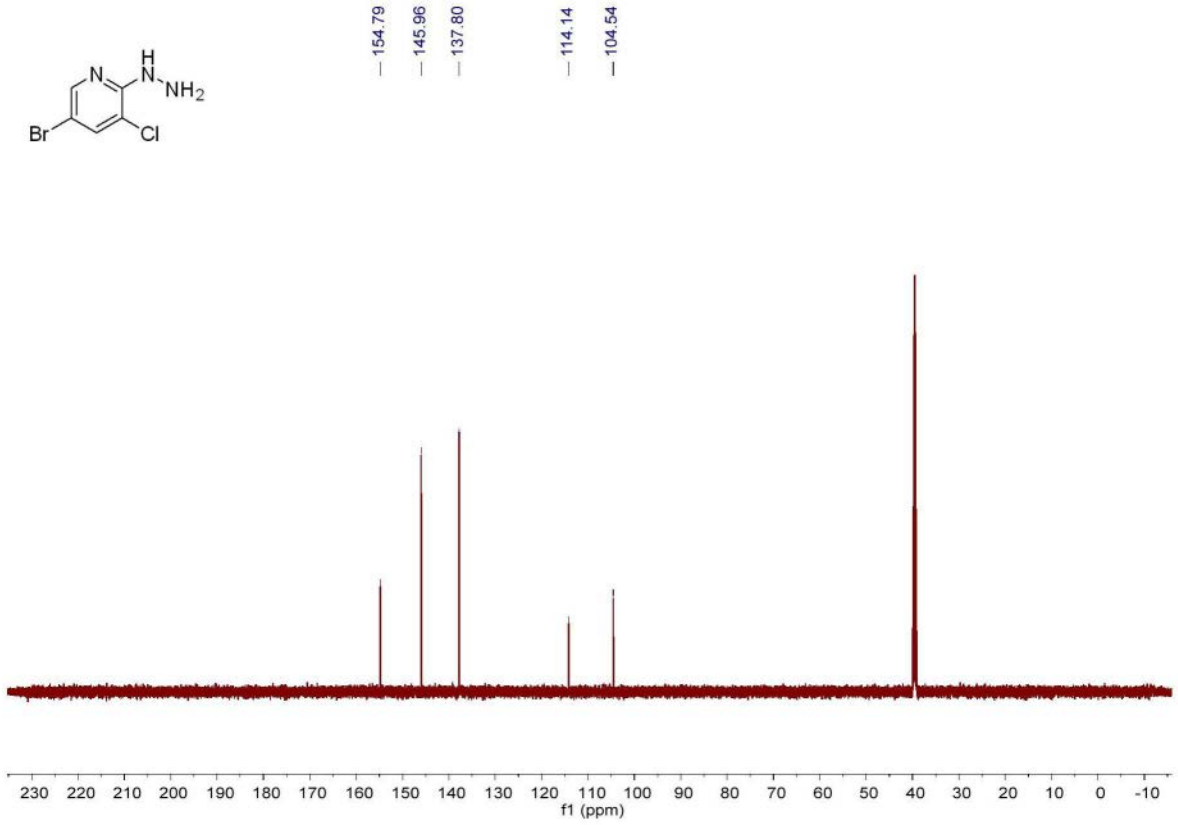

154.79
145.96
137.80
114.14
104.54
Br
Cl
N
H
N
NH2
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

图2

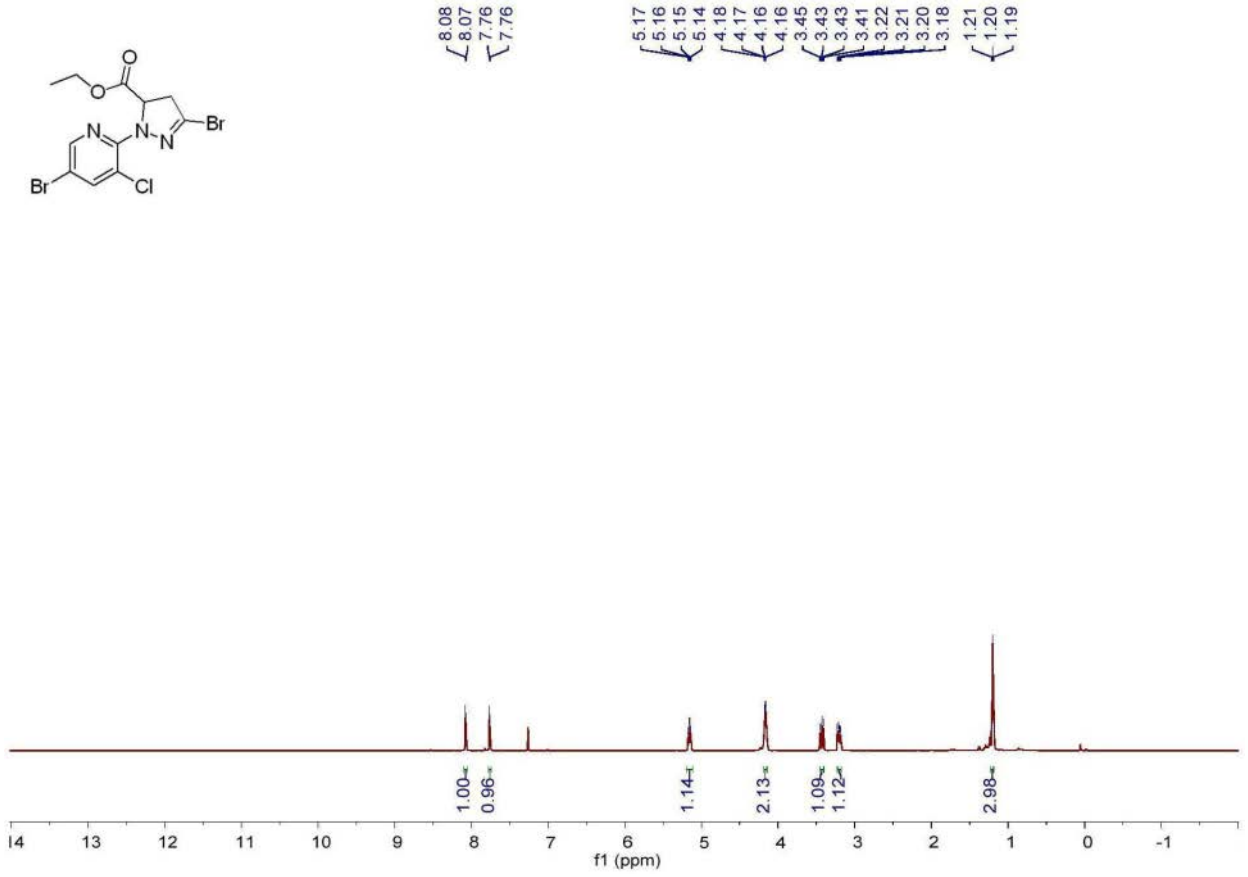

8.08
8.07
7.76
7.76
5.17
5.16
5.15
5.14
4.18
4.17
4.16
4.16
3.45
3.43
3.43
3.41
3.22
3.21
3.20
3.18
1.21
1.20
1.19
O
O
N
N
N
Br
Br
Cl
1.00
0.96
1.14
2.13
1.09
1.12
2.98
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
f1 (ppm)

图3

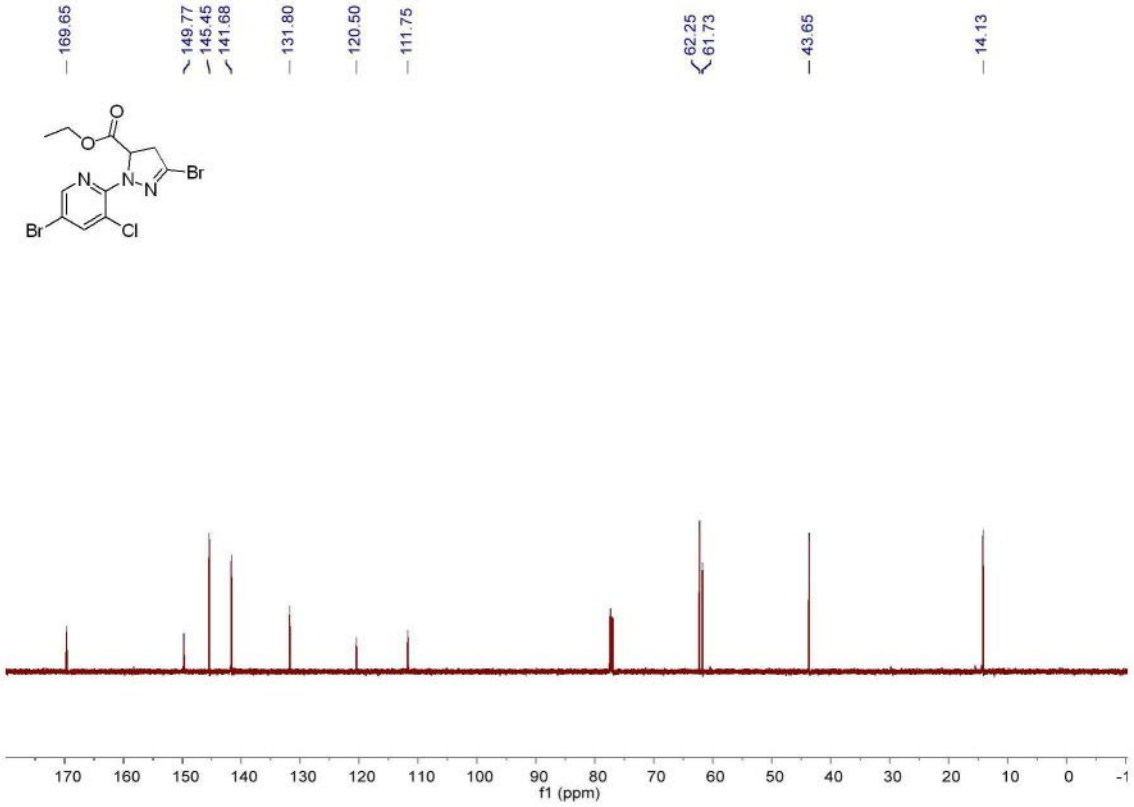

169.65
149.77
145.45
141.68
131.80
120.50
111.75
62.25
61.73
43.65
14.13
O
O
N
N
N
Br
Br
Cl
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-1
f1 (ppm)

图4

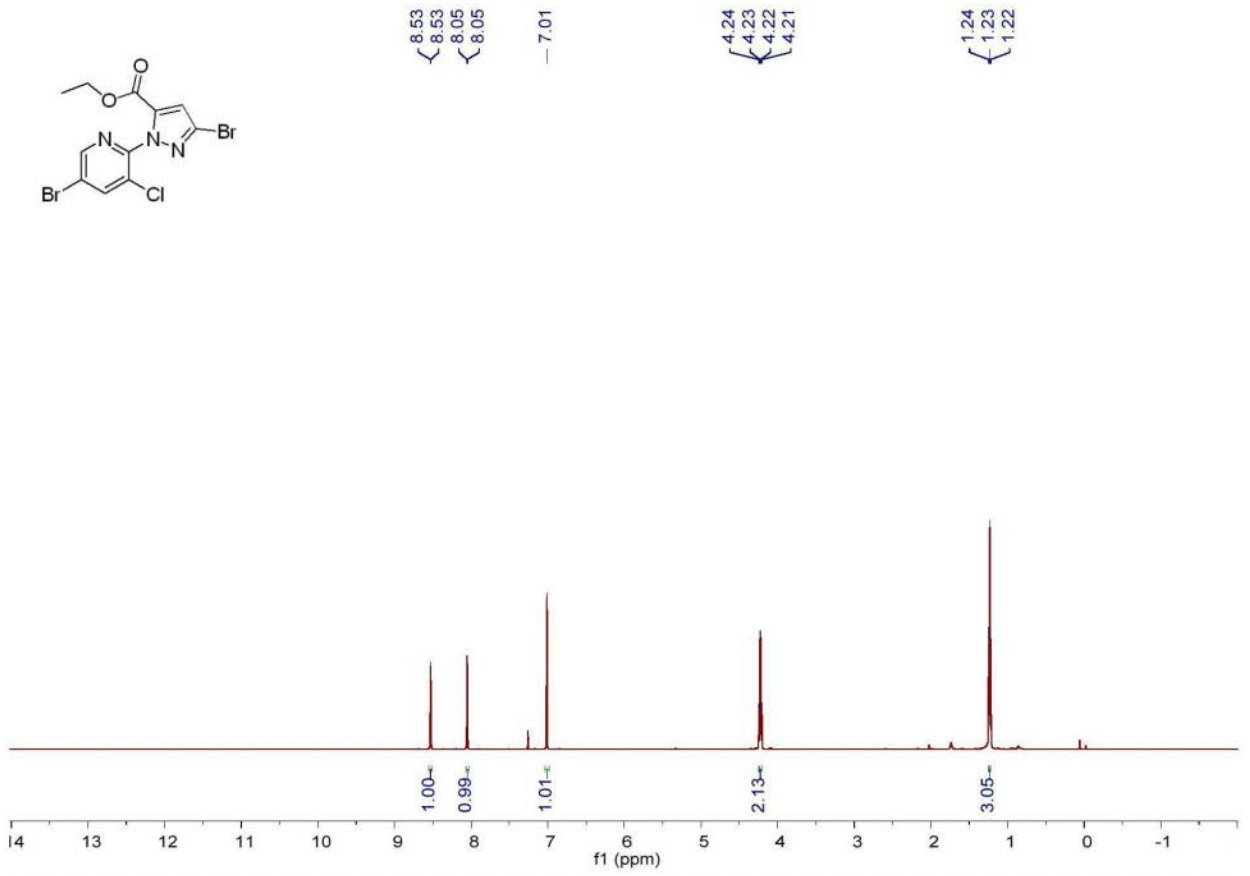

8.53
8.53
8.05
8.05
7.01
4.24
4.23
4.22
4.21
1.24
1.23
1.22
O
O
N
N
N
Br
Br
Cl
1.00
0.99
1.01
2.13
3.05
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
f1 (ppm)

图5

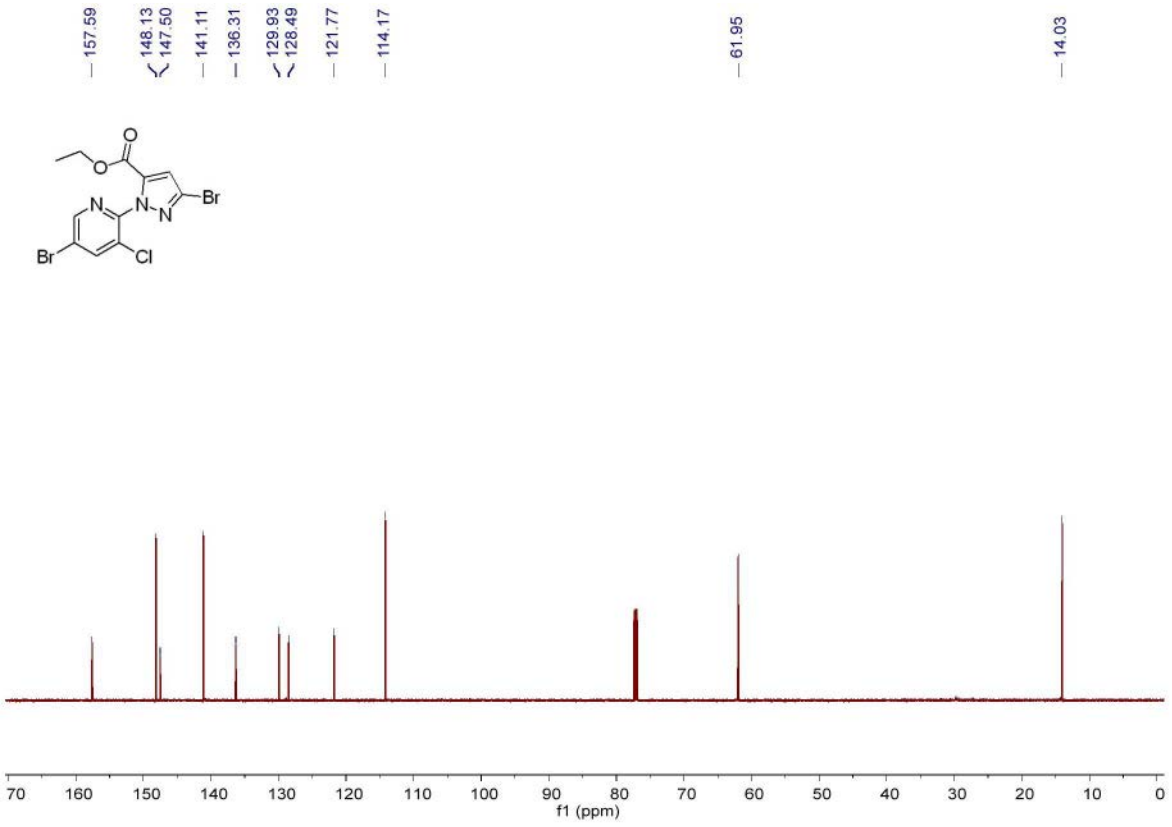

157.59
148.13
147.50
141.11
136.31
129.93
128.49
121.77
114.17
61.95
14.03
O
O
N
N
N
Br
Br
Cl
70
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

图6

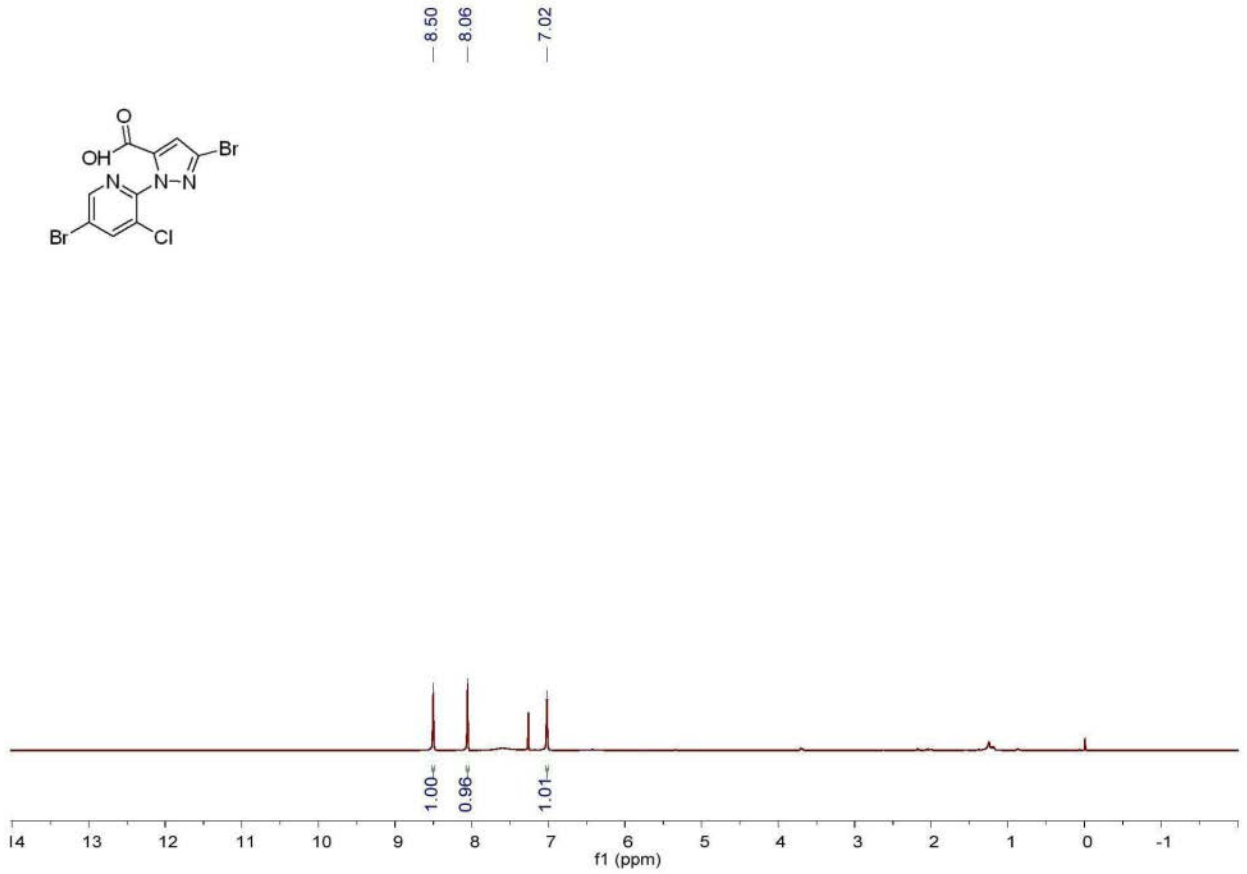

8.50
8.06
7.02
O
OH
Br
N
N–N
Br
Cl
1.00
0.96
1.01
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
f1 (ppm)

图7

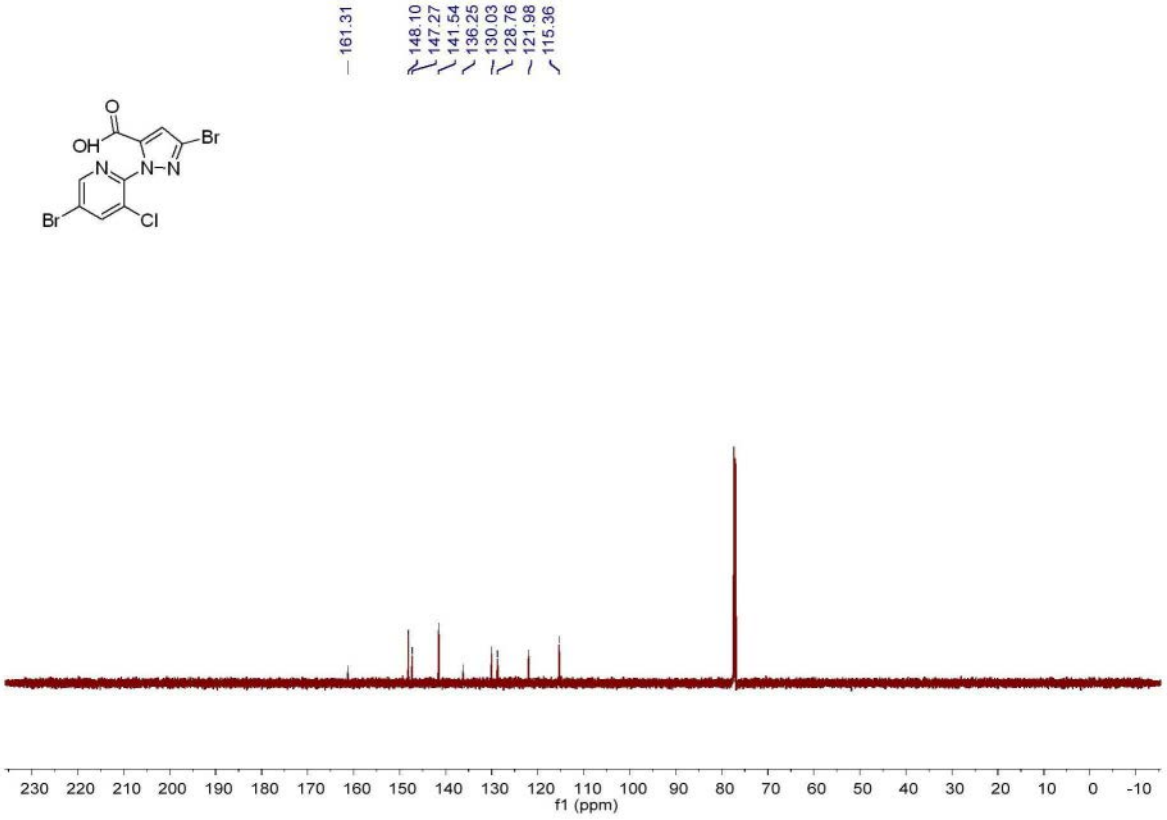

161.31
148.10
147.27
141.54
136.25
130.03
128.76
121.98
115.36
O
OH
Br
N
N–N
Br
Cl
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

图8

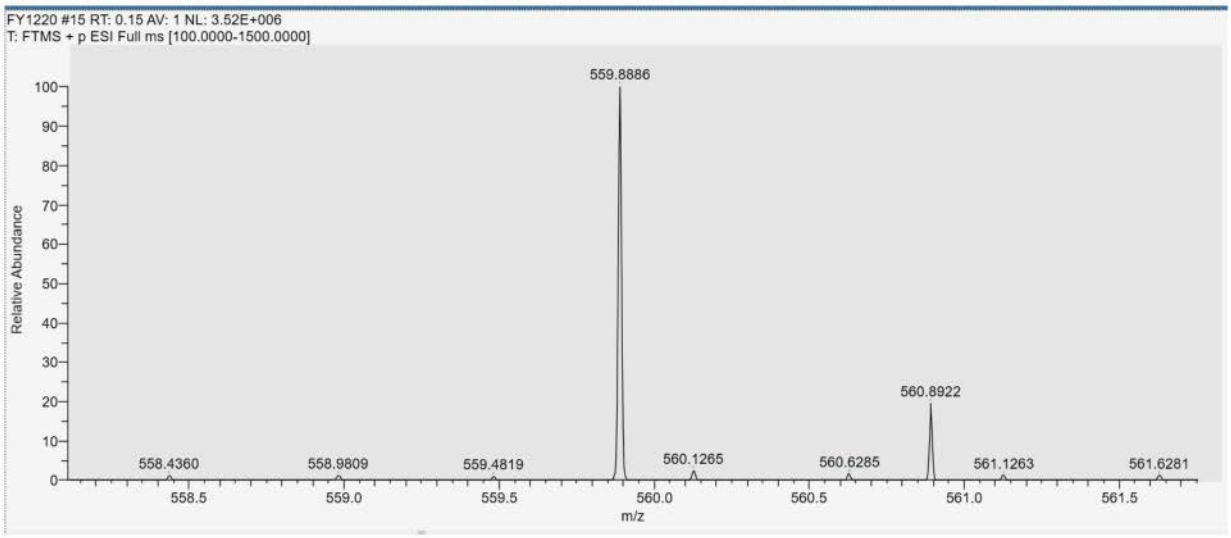

FY1220 #15 RT: 0.15 AV: 1 NL: 3.52E+006
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]
559.8886
560.8922
558.4360
558.9809
559.4819
560.1265
560.6285
561.1263
561.6281
Relative Abundance
m/z

图9

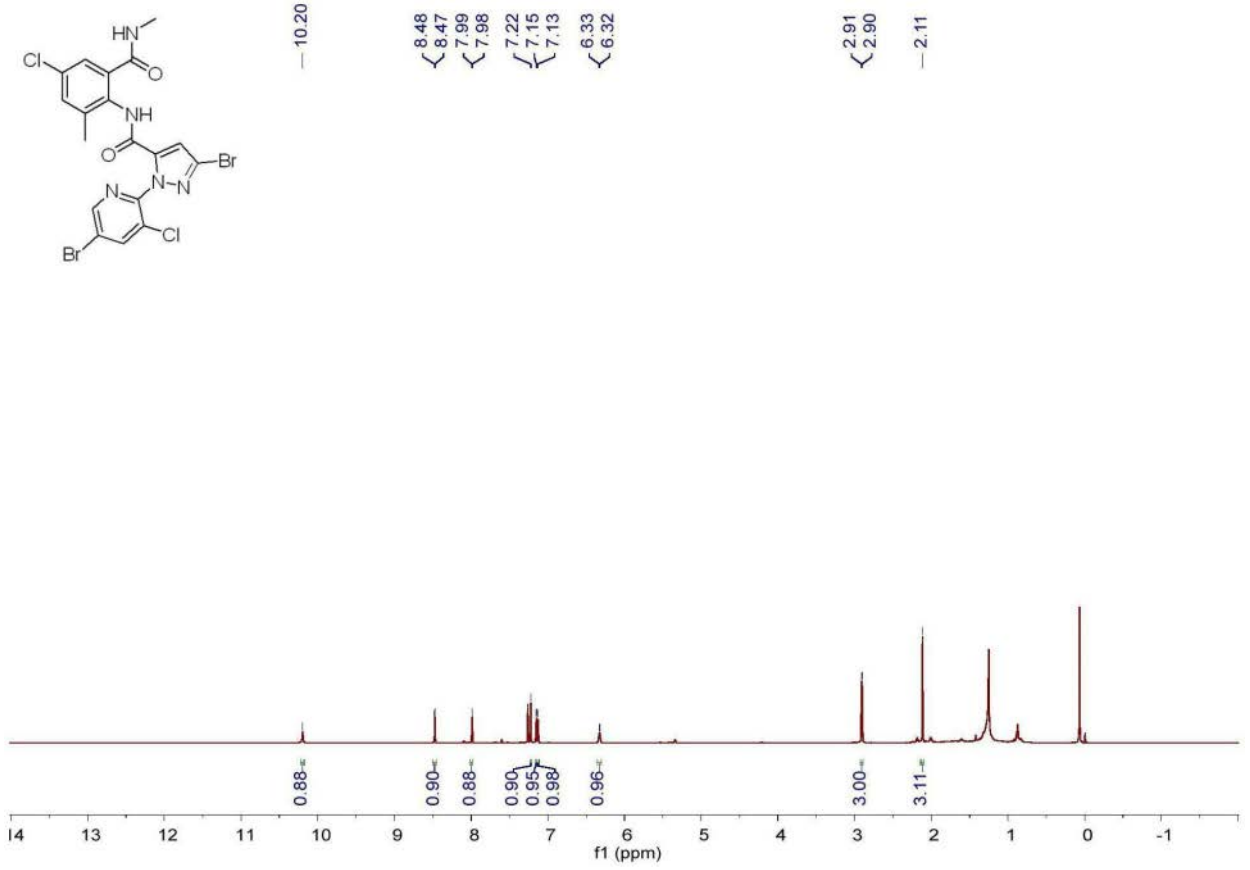

HN
O
Cl
NH
O
Br
N
N
N
Cl
Br
10.20
8.48
8.47
7.99
7.98
7.22
7.15
7.13
6.33
6.32
2.91
2.90
2.11
0.88
0.90
0.88
0.90
0.95
0.98
0.96
3.00
3.11
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
f1 (ppm)

图10

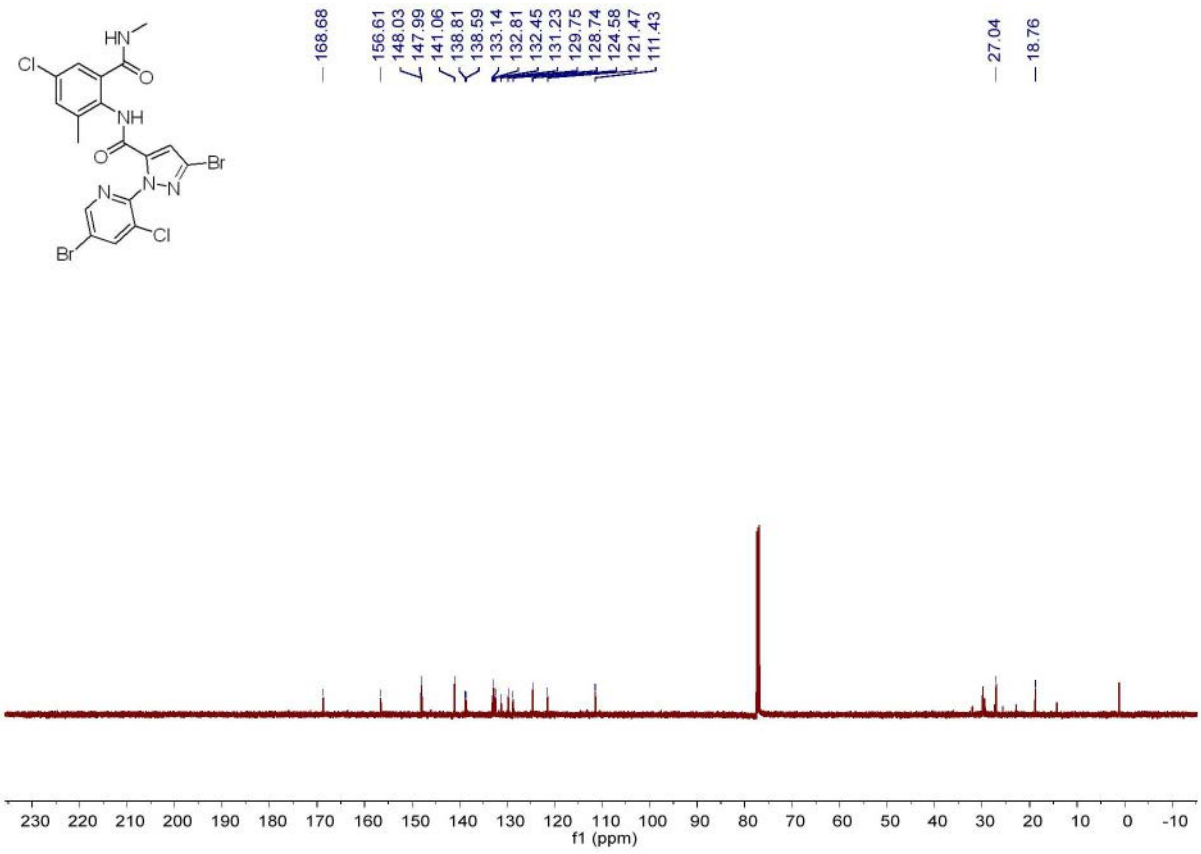

HN
O
Cl
NH
O
Br
N
N
N
Cl
Br
168.68
156.61
148.03
147.99
141.06
138.81
138.59
133.14
132.81
132.45
131.23
129.75
128.74
124.58
121.47
111.43
27.04
18.76
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

图11