



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101808979 B

(45) 授权公告日 2013.10.23

(21) 申请号 200880108692.4

(56) 对比文件

(22) 申请日 2008.09.13

CN 1871204 A, 2006.11.29,

(30) 优先权数据

审查员 冯姝雯

071172324 2007.09.26 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/007612 2008.09.13

(87) PCT申请的公布数据

W02009/043444 DE 2009.04.09

(73) 专利权人 拜尔农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 S·帕森诺克 N·卢

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 钟守期 唐铁军

(51) Int. Cl.

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 229/30 (2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

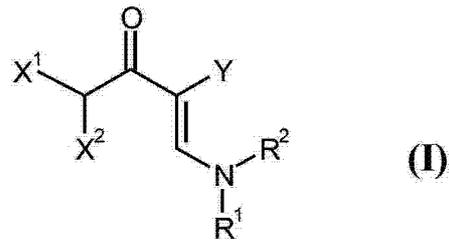
(54) 发明名称

制备 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种通过使酰基氟与二烷基氨基丙烯酸衍生物反应来制备不含氯化物的 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸酯的方法。

1. 制备式(I)的 2-二卤代酰基-3-氨基丙烯酸衍生物的方法,



其中

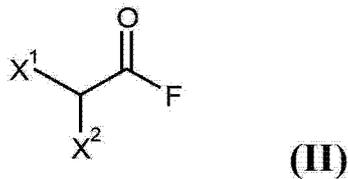
R^1 和 R^2 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} -芳烷基基团,或者

R^1 和 R^2 与其连接的氮原子一起可形成还可任选含有一个或者两个选自 O、S 和 SO_2 基团的杂原子的五元环至六元环,

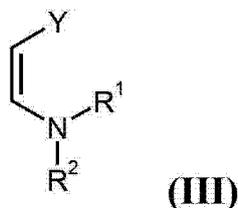
Y 选自 $(C=O)OR^3$ 、CN 和 $(C=O)NR^4R^5$, 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} 芳烷基基团, R^4 和 R^5 与其连接的氮原子和 / 或其他选自 C、N、O 和 S 的原子一起可形成可被 C_{1-6} -烷基基团取代的五元环或者六元环; 并且

X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、溴和碘,

所述方法通过使式(II)的酰基氟与式(III)的 3-氨基丙烯酸衍生物发生反应而实施, 其特征在于所述反应在不存在碱的情况下实现,



其中 X^1 和 X^2 各自定义如上,



其中 R^1 、 R^2 和 Y 各自定义如上;

其中式(I)的 2-二卤代酰基-3-氨基丙烯酸衍生物不含氢氯化物杂质。

2. 权利要求 1 的方法, 其中

R^1 和 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基, 或者

R^1 和 R^2 与其连接的氮原子一起形成哌啶基环或者吡咯烷基环,

Y 选自 $(C=O)OR^3$, 其中 R^3 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,

X^1 和 X^2 各自独立地选自氟、氯和溴。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中

R^1 和 R^2 各自为甲基,

Y 为 $(C=O)OC_2H_5$, 并且

X^1 和 X^2 均为氟。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述式(III)的 3-氨基丙烯酸衍生物选自:3-(N,N-二甲基氨基)丙烯酸甲酯、3-(N,N-二甲基氨基)丙烯酸乙酯、3-(N,N-二乙基氨基)丙烯酸乙酯、3-(N,N-二甲基氨基)丙烯腈、N,N-二甲基-3-(N,N-二甲基氨基)丙烯酰胺和 N,N-二乙基-3-(N,N-二甲基氨基)丙烯酰胺。

5. 权利要求 1 的方法,其特征在于所述反应在有机溶剂中实现。

6. 权利要求 5 的方法,其特征在于所述有机溶剂选自甲苯、氯苯、二甲苯、腈、酰胺和醚。

7. 权利要求 6 的方法,其特征在于所述腈为乙腈。

8. 权利要求 1 的方法,其特征在于所使用的式(III)的 3-氨基丙烯酸衍生物与酰基氟(II)的摩尔比为 1.0 至 1.5。

9. 权利要求 1 的方法,其特征在于操作温度为 -10°C 至 $+45^{\circ}\text{C}$ 。

制备 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物的方法

[0001] 本发明涉及通过使酰基氟与二烷基氨基丙烯酸衍生物反应来制备不含氢氯化物的 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸酯的方法。

[0002] 式 (I) 的 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸酯是制备被二卤代甲基取代的吡唑基羧酸衍生物的重要中间体,其可以作为杀真菌活性成分的前体 (参见 W0 03/070705)。

[0003] Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8751-8754 已经公开了以下内容:三卤代酰化的氨基丙烯酸酯在使相应的氯丙烯醛与被取代的胺反应时获得。所需作为原料的氯丙烯醛由相应的三卤代乙酰乙酸酯通过卫尔斯迈尔 (Vilsmeier) 反应获得。该方法的一个缺点是在卫尔斯迈尔反应中必须使用三氯氧磷,另一个缺点是工业规模的总产率不尽如人意。

[0004] EP-A-1 000 926 教导,三卤代酰氨基丙烯酸酯通过使三卤代乙酰乙酸酯与二烷基甲酰胺缩醛反应获得。其中的一个缺点是脱酰化合物以副产物形式出现,并且须从所需产物中除去,这就会导致额外的成本和产量损失。

[0005] W0 03/051820 教导,2- 全卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物可通过使 3- 氨基丙烯酸酯与全卤代烷基羧酸酐反应获得。但是,所述方法并不适合用于制备被二卤代酰基取代的氨基丙烯酸衍生物,因为在存在 α - 氢、存在三乙胺的情况下氯化氢会消除。如此形成的二卤代烯酮是极其不稳定的化合物 (参见 J. Org. Chem. 1968, 33, 816), 其容易聚合。

[0006] W0 2005/042468 公开了以下内容:2- 全卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物可通过在存在有机碱的情况下使 3- 氨基丙烯酸酯与酰基卤反应来获得。这些方法形成等摩尔量的盐例如氢氯化物,其必须要通过过滤或者水法后处理来除去。如果下文中使用与本发明有关的术语“氢氯化物”,则该术语应该涵盖所有通过与碱反应形成的杂质,例如氢氯化物、HCl、其他盐。但是,仅通过过滤并不能从这些产物中完全地除去氢氯化物,因此产物中依然存在一定量的氢氯化物。在很多情况下,水法后处理也不适宜,原因在于很多的 2- 全卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸例如 2, 2- 二氟代乙酰基 -3- 氨基丙烯酸易于水解。

[0007] 另外,有机碱的使用增加了该方法的花费,并产生了额外的废物。

[0008] 然而,从 2- 全卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸酯中完全地除去氢氯化物具有重要的合成意义,原因在于由于存在 HCl 或氢氯化物,其会与烷基肼反应,从而会损害环合的区域选择性。例如,已注意到,在存在即便极少量的氢氯化物的情况下,不需要的区域异构的 5- 卤代烷基 -4- 羧酸 - 吡唑的比例不成比例地增长。

[0009] 例如,US 5, 498, 624 教导,3- 二氟甲基吡唑衍生物可在使 2-(二氟乙酰基)-3- 烷氧基丙烯酸酯与肼在质子溶剂中反应时获得。同样地,该方法的产率也有待提高,原因在于形成了高百分比的不需要的异构吡唑,并且对所需异构体的分离会导致进一步的损失。因此,出于经济上的原因,这种方法的工业应用几乎是不可行的。

[0010] 烷氧基丙烯酸酯与肼衍生物环合反应形成高百分比 (最高达 88%) 的不需要的 5- 卤代烷基 -4- 羧酸 - 吡唑 (参见 J. Het. Chem. 1987, 24, 693)。

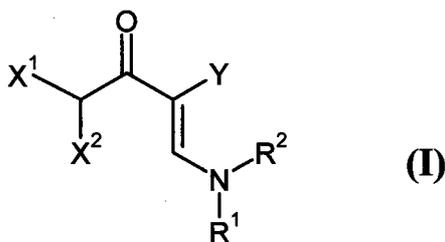
[0011] 二卤代甲基烷氧基丙烯酸酯由二卤代乙酰乙酸酯制备。二卤代乙酰乙酸酯不可购得,并且其制备有在技术上是苛刻的,原因在于其必须例如要使用烯酮。因此,该化合物不能经济可行地制备。

[0012] WO 03/051820 公开了以下内容：可使 2- 全卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物与肼反应从而获得 3- 全卤代取代的吡唑。尽管使用非质子溶剂可以减少不需要的异构体的形成，但是将其应用于本发明的二卤代化合物仍有待考虑。

[0013] 因此，本发明的一个目的是提供一种在经济上更可行的新方法，通过该方法可以获得高总产率的不含上述氯化物杂质的 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸酯。

[0014] 该目的通过一种制备式 (I) 的 2- 二卤代酰基 -3- 氨基丙烯酸衍生物的方法来实现，

[0015]



[0016] 其中

[0017] R^1 和 R^2 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} 芳烷基基团；或者

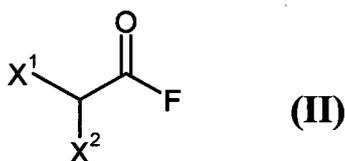
[0018] R^1 和 R^2 与其连接的氮原子一起可形成还可任选含有一个或者两个选自 O、S 和 SO_2 基团的杂原子的五元环至六元环；

[0019] Y 选自 $(C=O)OR^3$ 、CN 和 $(C=O)NR^4R^5$ ，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} 芳烷基基团， R^4 和 R^5 与其连接的氮原子和 / 或其他选自 C、N、O 和 S 的原子一起可形成可被 C_{1-6} 烷基基团取代的五元环或者六元环；

[0020] X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、溴和碘，

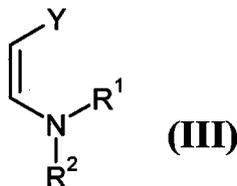
[0021] 该方法通过使式 (II) 的酰基氟与式 (III) 的 3- 氨基丙烯酸衍生物反应而实施，其特征在于该反应在不存在碱的情况下实现，

[0022]



[0023] 其中 X^1 和 X^2 各自定义如上，

[0024]



[0025] 其中 R^1 、 R^2 和 Y 各自定义如上。

[0026] 宽泛定义

[0027] 本发明中术语卤素 (X)，除非另外指明，包括选自氟、氯、溴和碘的那些元素，优选使用氟、氯和溴，特别优选使用氟和氯。

[0028] 任选被取代的基团可以被单取代或多取代,并且对于多取代而言,取代基可以相同或不同。

[0029] 被一个或者多个卤原子(-X)取代的烷基基团例如选自三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CHF₂)、CF₃CH₂、ClCH₂、CF₃CCl₂、CF₃CHF。

[0030] 本发明中烷基基团,除非另外指明,为直链的、支链的或者环状的饱和烃基。

[0031] 定义“C₁-C₁₂ 烷基”涵盖了本文所定义的烷基基团的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如以下含义:甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基。

[0032] 本发明中烯基基团,除非另外指明,为含有至少一个单不饱和度(双键)的直链的、支链的或者环状的烃基。

[0033] 定义“C₂-C₁₂ 烯基”涵盖了本文所定义的烯基基团的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如以下含义:乙烯基;烯丙基(2-丙烯基)、异丙烯基(1-甲基乙烯基);丁-1-烯基(丁烯基)、丁-2-烯基、丁-3-烯基;己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基;庚-1-烯基、庚-2-烯基、庚-3-烯基、庚-4-烯基、庚-5-烯基、庚-6-烯基;辛-1-烯基、辛-2-烯基、辛-3-烯基、辛-4-烯基、辛-5-烯基、辛-6-烯基、辛-7-烯基;壬-1-烯基、壬-2-烯基、壬-3-烯基、壬-4-烯基、壬-5-烯基、壬-6-烯基、壬-7-烯基、壬-8-烯基;癸-1-烯基、癸-2-烯基、癸-3-烯基、癸-4-烯基、癸-5-烯基、癸-6-烯基、癸-7-烯基、癸-8-烯基、癸-9-烯基;十一碳-1-烯基、十一碳-2-烯基、十一碳-3-烯基、十一碳-4-烯基、十一碳-5-烯基、十一碳-6-烯基、十一碳-7-烯基、十一碳-8-烯基、十一碳-9-烯基、十一碳-10-烯基;十二碳-1-烯基、十二碳-2-烯基、十二碳-3-烯基、十二碳-4-烯基、十二碳-5-烯基、十二碳-6-烯基、十二碳-7-烯基、十二碳-8-烯基、十二碳-9-烯基、十二碳-10-烯基、十二碳-11-烯基;丁-1,3-二烯基、戊-1,3-二烯基。

[0034] 本发明中炔基基团,除非另外指明,为含有至少一个双不饱和度(三键)的直链的、支链的或者环状的烃基。

[0035] 定义“C₂-C₁₂ 炔基”涵盖了本文所定义的炔基基团的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如以下含义:乙炔基;丙-1-炔基和丙-2-炔基。

[0036] 本发明中芳基基团,除非另外指明,为可具有一个、两个或者更多个选自O、N、P和S的杂原子的芳香烃基。

[0037] 定义“C₅₋₁₈ 芳基”涵盖了具有5至18个原子的芳基基团的本文所定义的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如以下定义:环戊二烯基、苯基、环庚三烯基、环辛四烯基、萘基和蒽基。

[0038] 本发明中芳基烷基基团(芳烷基基团),除非另外指明,为被芳基取代的烷基基团,其可具有C₁₋₈亚烷基链,并且在芳基骨架中可具有一个或者多个选自O、N、P和S的杂原子。

[0039] 定义“C₇₋₁₉ 芳烷基基团”涵盖了在骨架和亚烷基链中总共具有7-19个原子的芳基烷基的本文定义的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如苯甲基和苯乙基的含义。

[0040] 本发明中烷基芳基基团(烷芳基基团),除非另外指明,为被烷基基团取代的芳基基团,其可具有C₁₋₈亚烷基链,并且在芳基骨架中可具有一个或者多个选自O、N、P和S的

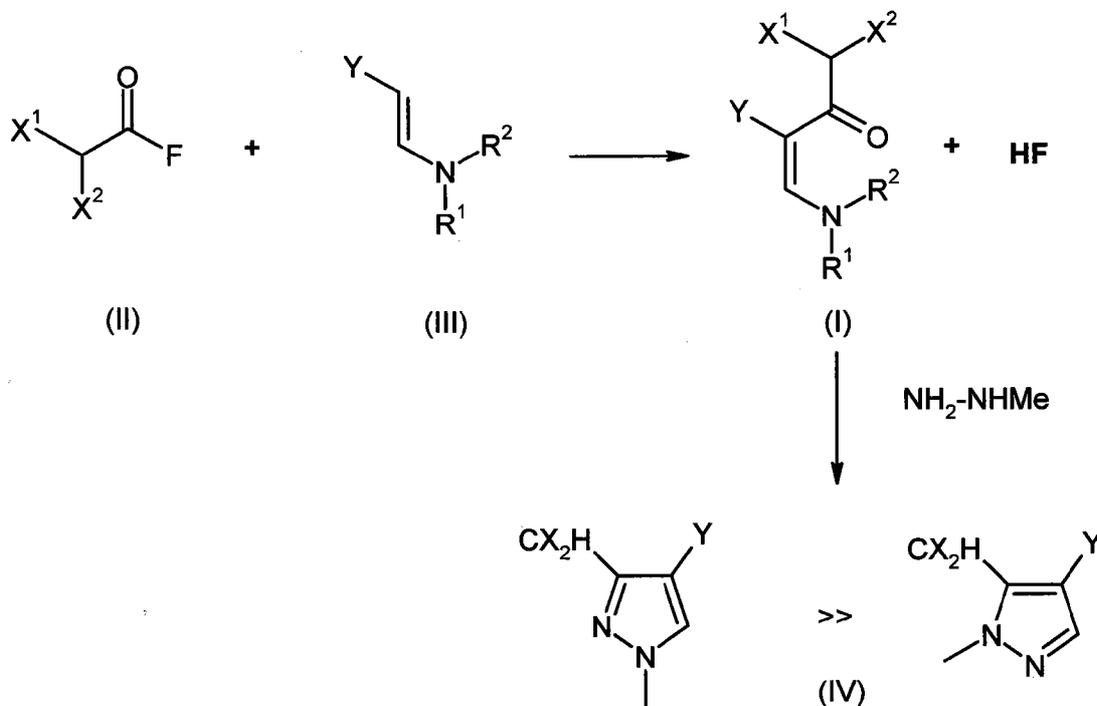
杂原子。

[0041] 定义“C₇₋₁₉-烷芳基基团”涵盖了在骨架和亚烷基链中总共具有7-19个原子的烷基芳基基团的本文定义的最大范围。具体而言,该定义涵盖了例如甲苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4- 或 3,5- 二甲基苯基的含义。

[0042] 本发明化合物可任选以不同的可能异构体的混合物的形式存在,尤其是以立体异构体例如 E 型和 Z 型、苏式和赤式,以及旋光异构体的形式存在,如果合适,还可以互变异构体的形式存在。所公开和要求保护的有 E 型和 Z 型异构体,还有苏式异构体和赤式异构体,还有旋光异构体、这些异构体的任何所需混合物以及可能的互变异构体形式。

[0043] 已发现,通过本发明方法制得的 2-二卤代酰基-3-二烷基氨基丙烯酸衍生物——其不含氯化物杂质——可以以高产率和高选择性转化(3-二卤代甲基-2H-吡唑-4-羧酸衍生物的比例 << 3-二卤代甲基-1H-吡唑-4-羧酸衍生物)。总反应依照总的反应方案 1。

[0044]



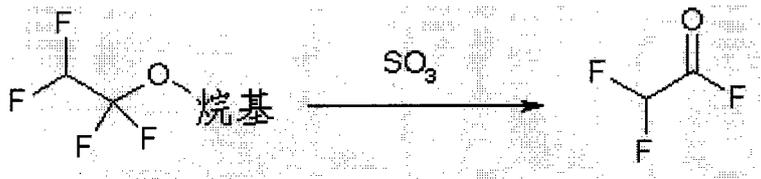
[0045] 方案 1

[0046] 酰基氟 (II)

[0047] 在本发明方法实施中用作原料的酰基氟由式 (II) 以宽泛术语定义。在式 (II) 中, X¹ 和 X² 基团各自独立地为氟、氯、溴和碘,优选为氟、氯和溴,更优选两个基团都为氟。

[0048] 式 (II) 的酰基氟为已知的合成化学品,并且可以例如按照方案 III (D. England, J. Org. Chem. 1984, 49, 4007-4008) 由四氟乙基甲基醚简单地制得。

[0049]



[0050] 方案 III

[0051] 二烷基氨基丙烯酸衍生物 (III)

[0052] 在本发明方法实施中用作原料的二烷基氨基丙烯酸衍生物由式 (III) 以宽泛术语定义。在该式中,

[0053] R^1 和 R^2 可以各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} -芳烷基基团, 或者

[0054] R^1 和 R^2 与其连接的氮原子一起可形成还可任选含有一个或者两个选自 O、S 和 SO_2 基团的杂原子的五元环至六元环,

[0055] Y 可以选自羧酸酯基团 ($(C=O)OR^3$)、腈基团 (CN) 和酰胺基团 ($(C=O)NR^4R^5$), 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基基团、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷芳基和 C_{7-19} -芳烷基基团, R^4 和 R^5 与其连接的氮原子和 / 或其他选自 C、N、O 和 S 的原子一起可形成可被 C_{1-6} 烷基基团取代的五元环或六元环。

[0056] 优选地,

[0057] R^1 和 R^2 可以各自独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,

[0058] R^1 和 R^2 与其连接的氮原子可以形成哌啶基环或者吡咯烷基环,

[0059] Y 可选自 $(C=O)OR^3$, 其中 R^3 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0060] 更优选地,

[0061] R^1 和 R^2 可各自为甲基, 并且

[0062] Y 可为 $-(C=O)OC_2H_5$ 。

[0063] 式 (III) 的二烷基氨基丙烯酸酯为已知的合成化学品, 并且市售可得。

[0064] 适合本发明的二烷基氨基丙烯酸酯的实例有 3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯酸甲酯、3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯酸乙酯、3-(N, N-二乙基氨基) 丙烯酸乙酯、3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯腈、N, N-二甲基-3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯酰胺和 N, N-二乙基-3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯酰胺, 特别优选 3-(N, N-二甲基氨基) 丙烯酸乙酯。

[0065] 制备二烷基氨基丙烯酸酯的方法此前已在现有技术例如 EP-A-0 608 725 中描述。

[0066] 制备二烷基氨基丙烯腈的方法在现有技术中已有描述, 例如由 Rene 等人在 Synthesis(1986), (5), 419-420 中描述。

[0067] 如果必要, 二烷基氨基丙烯酸衍生物可进行纯化, 例如通过蒸馏来纯化。但是, 对于本发明的反应而言, 这通常是不需要的。

[0068] 所使用的二烷基氨基丙烯酸衍生物 (III) 与酰基氟 (II) 的摩尔比可为例如 0.5 至 3, 优选 0.8 至 2, 更优选 1.0 至 1.5。

[0069] 本发明方法优选在有机稀释剂 / 溶剂中实施。为此目的特别适合的实例有脂族烃、脂环族烃或者芳香族烃, 例如石油醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二

甲苯或者萘烷,以及卤代烃,例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或者三氯乙烷。特别优选使用甲苯、二甲苯、氯苯、正己烷、环己烷或者甲基环己烷,极特别优选使用甲苯、氯苯、乙腈或者二甲苯、腈、酰胺、醚。

[0070] 本发明方法在不存在碱——即不添加一种或者多种碱——的情况下进行。本发明方法中“碱”可为任何无机碱或者有机碱。

[0071] 有机碱的实例为叔氮碱,例如叔胺、取代的或者未取代的吡啶和取代的或者未取代的喹啉、三乙胺、三甲胺、二异丙基乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三正己胺、三环己胺、N-甲基环己胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基吗啉、吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、喹啉、2-甲基喹啉、N,N,N,N-四甲基乙二胺、N,N-二甲基-1,4-二氮杂环己烷、N,N-二乙基-1,4-二氮杂环己烷、1,8-双(二甲基氨基)萘、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烷(DBN)和二氮杂双环十一烷(DBU)。

[0072] 无机碱的实例为碱金属或者碱土金属的氢氧化物、碳酸氢盐或者碳酸盐以及其他无机水性碱,优选例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和乙酸钠。

[0073] 为了防止盐例如氯化物的形成,该方法在不存在碱的情况下实施。这意味着,更优选地,反应混合物中不存在碱。实践中,作为杂质存在的痕量碱不可避免。因此,“不含碱”是指碱在反应混合物中的比例不超过反应混合物的1%,优选不超过0.1%,更优选不超过0.01%。

[0074] 实施本发明方法时,必须要在相对较小的温度范围内操作。操作温度通常为-50至100°C、优选-20°C至+50°C、更优选-10°C至+45°C的温度。

[0075] 本发明方法通常在标准压力下实施。但是,也可以在升高的压力下实施,例如在使用挥发性的二氟乙酰氟时。对此,升高的压力是指0.1至5巴,优选0.15至4巴,更优选0.2至1巴。

[0076] 反应时间并不关键,可根据批量大小在相对宽范围内选择。原则上,反应时间在30分钟至4h的范围内,优选在45分钟至2h之间。

[0077] 在实施本发明方法(a)中,对于1mol式(II)的酰基氟,通常使用0.5mol至3mol、优选0.5mol至1.5mol并且更优选0.9mol至1.0mol的式(III)的二烷基氨基丙烯酸衍生物。

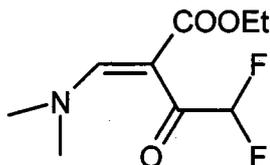
[0078] 反应结束后,反应混合物原则上可不经进一步纯化而用于下一步反应(吡啶合成)中。被认为令人惊奇的是,HF或者HF的盐不会损害与烷基胍环化的区域选择性,尤其是与HCl或相应的氯化物相比。因此,该方法可以以一锅反应(one-pot reaction)的形式进行,无需对式(I)的3-二卤代甲基-1H-吡啶-4-羧酸衍生物进行中间体分离。

[0079] 即便是在存在碱的情况下进行反应,HF盐的除去同样也不是必须的。因此,与烷基胍——优选与甲胍——的反应同样可以在没有产率损失的情况下进行。

[0080] 制备实施例

[0081] 实施例1

[0082]



[0083] 将 71.6g (0.5mol) 二甲基氨基丙烯酸乙酯溶解于 150ml 的甲苯中, 并将该混合物冷却至 0°C。然后, 在 30-40min 内于 0-3°C 下, 将 50g (0.5mol) 的二氟乙酰氟在搅拌下引入该溶液中。在 0-3°C 下搅拌 3h 后, 将该混合物温热至室温。在减压 (10mbar) 条件下完全去除溶剂之后, 获得 105g (理论值的 95%) 的 2-(二氟乙酰基)-3-(二甲基氨基) 丙烯酸乙酯, 其纯度为 98 面积% (GC 分析)。

[0084] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{CN}) : \delta = 7.88(\text{s}, 1\text{H})$ 、6.47、6.61 和 6.74(t, 1H)、4.13-4.19(m, 2H)、3.32(s, 3H)、2.85(s, 3H)、1.25-1.28(t, 3H) ppm。

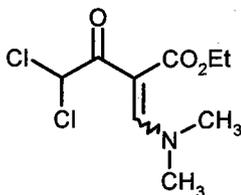
[0085] 实施例 2

[0086] 将 71.6g (0.5mol) 的二甲基氨基丙烯酸乙酯溶解在 150ml 的甲苯中, 并与 0.5mol 的三乙胺混合, 并将该混合物冷却至 0°C。然后, 在 30-40min 内于 0-3°C 下, 将 50g (0.5mol) 的二氟乙酰氟在搅拌下引入该溶液中。在 0-3°C 下搅拌 3 小时后, 将该反应混合物温热至室温。在减压 (10mbar) 条件下完全除去溶剂之后, 获得了 108g (理论值的 98%) 的 2-(二氟乙酰基)-3-(二甲基氨基) 丙烯酸乙酯, 其纯度为 98 面积% (GC 分析)。

[0087] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{CN}) : \delta = 7.88(\text{s}, 1\text{H})$ 、6.47、6.61 和 6.74(t, 1H)、4.13-4.19(m, 2H)、3.32(s, 3H)、2.85(s, 3H)、1.25-1.28(t, 3H) ppm。

[0088] 实施例 3

[0089]



[0090] 将 71.6g (0.5mol) 的二甲基氨基丙烯酸乙酯溶解在 150ml 的甲苯中, 并在搅拌下、于 0-3°C 下将其滴加至 73.7g (0.5mol) 的二氯乙酰氟溶液中。在 0-3°C 下搅拌 3 小时后, 将该反应混合物温热至室温。在减压 (10mbar) 条件下完全除去溶剂之后, 获得了 114g (理论值的 90%) 的 2-(二氯乙酰基)-3-(二甲基氨基) 丙烯酸乙酯 (m. p. 71-72°C)。

[0091] 实施例 4

[0092]



[0093] 将 71.6g (0.5mol) 的二甲基氨基丙烯酸乙酯溶解在 150ml 的甲苯中。将该混合物

冷却至 0℃后,在 30-40 分钟内、于 0-3℃下将 50g(0.5mol) 的二氟乙酰氟在搅拌下引入该溶液中。此后,将该混合物在 0-3℃下搅拌 3 小时,然后冷却至 -20℃。于此温度下缓慢地滴加 26.4g 甲胂。然后,在 0℃下将该混合物再搅拌 3 小时,温热至室温,最后在 20-25℃下搅拌 1 小时。

[0094] 在加入 500ml 的水之后,去除甲苯相并将水相再用甲苯萃取两次,每次用甲苯 100ml。在将合并得到的甲苯相浓缩之后,获得了 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(产率:理论值的 89%),其中混有不需要的异构体[5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯],两者的比例为 91 : 9(GC-MS 分析)。用己烷洗涤可将不需要的异构体完全除去。产率:85%。