



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108368055 B

(45) 授权公告日 2021.04.16

(21) 申请号 201680056250.4
 (22) 申请日 2016.09.28
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 108368055 A
 (43) 申请公布日 2018.08.03
 (66) 本国优先权数据
 PCT/CN2015/090970 2015.09.28 CN
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.03.27
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/IB2016/001462 2016.09.28
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02017/064550 ZH 2017.04.20
 (73) 专利权人 宿迁市科莱博生物化学有限公司
 地址 223800 江苏省常州市钟楼区邹区镇
 卜弋育才路58号
 (72) 发明人 王明春 李庆毅
 (74) 专利代理机构 常州金之坛知识产权代理事
 务所(普通合伙) 32317
 代理人 蒋欣

(51) Int.Cl.
 C07D 231/14 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 106554310 A, 2017.04.05
 CN 106554310 A, 2017.04.05
 CN 101115723 A, 2008.01.30
 CN 102015622 A, 2011.04.13
 CN 106554310 A, 2017.04.05
 CN 101687806 A, 2010.03.31
 CN 101115723 A, 2008.01.30
 CN 103360313 A, 2013.10.23
 陈倩等. 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲
 酰氯的合成.《农药》.2012,第51卷(第8期),
 李利锋等. 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-
 4-羧酸的合成研究.《精细化工中间体》.2013,第
 43卷(第6期),
 李利锋等. 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-
 4-羧酸的合成研究.《精细化工中间体》.2013,第
 43卷(第6期),
 审查员 高原

权利要求书2页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称
 3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法

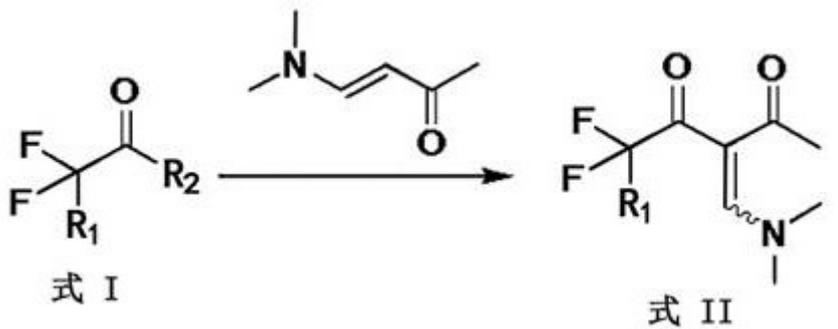
(57) 摘要
 本发明涉及一种3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,包括以下步骤:步骤一、以式I所示的氟代乙酰卤衍生物与二甲胺基乙烯基甲基酮缩合反应,生成式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物;步骤二、以所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物与甲基胍关环反应,生成式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物;步骤三、以所述式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物在碱性条件下氧化,再酸化,生成式IV所示的3-氟代烷基-1-甲

基吡唑-4-羧酸。本发明的制备方法反应路线较短,原料成本较低,各步骤反应收率高,适于工业化生产。

CN 108368055 B

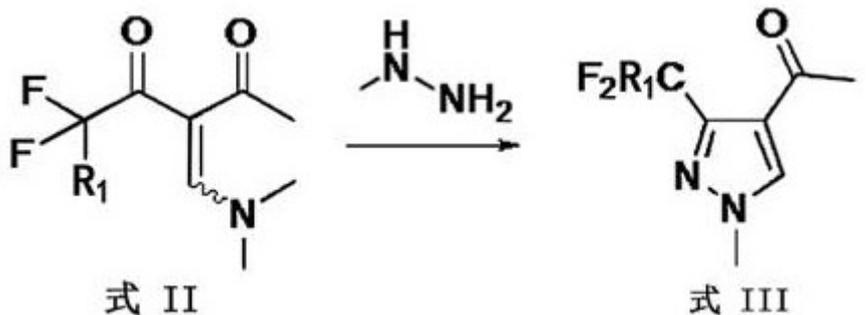
1. 一种3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤一、以式I所示的氟代乙酰卤衍生物与二甲胺基乙烯基甲基酮缩合反应,生成式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物,

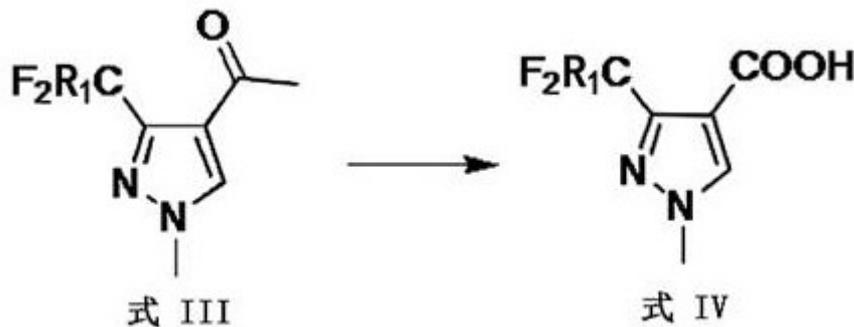


其中, R_1 是氢、氟或氯原子, R_2 是氟或氯原子;

步骤二、以所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物与甲基胍关环反应,生成式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物,



步骤三、以所述式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物在碱性条件下氧化,然后加入二氯甲烷萃取水层,再酸化,生成式IV所示的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸,



2. 根据权利要求1所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤一中,将所述式I所示的氟代乙酰卤衍生物气体直接通入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液中,反应温度为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

3. 根据权利要求1所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤二中,反应温度为 $-40^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$,反应时间为 $1\text{h}\sim 8\text{h}$,所述甲基胍与所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物的摩尔比为 $1.1:1\sim 1.5:1$ 。

4. 根据权利要求3所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所

述步骤二中,反应温度为 $-25^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$,反应时间为1h~2h。

5. 根据权利要求1所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤三中,在碱性条件下氧化所采用的是次氯酸钠溶液或者次溴酸钠溶液,所述次氯酸钠溶液是通过将氯气通入氢氧化钠水溶液中制备的,所述次溴酸钠溶液是通过将液溴通入氢氧化钠水溶液中制备的。

6. 根据权利要求1所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤三中,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$,反应时间为1h~5h。

7. 根据权利要求6所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤三中,反应温度为 $10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$,反应时间为2h~3h。

8. 根据权利要求6所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述步骤三中,酸化所采用的是盐酸溶液,最终调节至PH值为1~2。

9. 根据权利要求1所述的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法,其特征在于:所述式I所示的氟代乙酰卤衍生物是二氟乙酰氟,所述式IV所示的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸是3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法

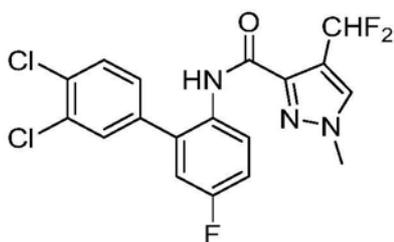
技术领域

[0001] 本发明涉及一种3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的产业化合成方法。

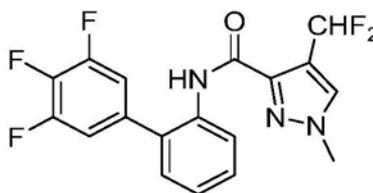
背景技术

[0002] 目前,全球氟化工产品(包括无机氟)总量约为250万吨,销售额逾210亿美元。近五年来,全球氟化工产品的年平均增长率达3.5%。无机氟化物产品有近百种,总量约100万吨,销售额约20亿美元,一半以上用于电子化学品、光学材料、催化剂等;含氟精细化学品有数千种,销售额约150亿美元,约占氟化工产品的70%。其中,含氟农药的发展更是非常迅速,通过对活性,结构和作用机制的研究,多个重量级的含氟氮杂环类杀菌产品被开发出来。

[0003] 在这些含氟氮杂环化合物中,3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸是重要的中间体。例如:3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(CAS:176969-34-9)是一个重要的农药中间体。在很多农药新品种中扮演了非常重要的中间体角色,比如:拜耳作物科学公司推出的谷类杀菌剂联苯吡菌胺(Bixafen),巴斯夫推出的新品杀菌剂氟唑菌酰胺(Fluxapyroxad),先正达推出的吡唑萘菌胺(Isopyrazam)、氟唑环菌胺(Sedaxane)等。

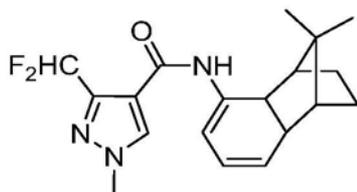


Bixafen
Bayer Cropscience

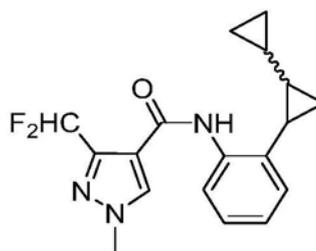


Fluxapyroxad
BASF

[0004]



Isopyrazam
Syngenta



Sedaxane
Syngenta

[0005] 由于3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸是合成上述酰胺类新型杀菌剂的关键中间体,其合成工艺的研究激起了化学家们的广泛研究,现有的制备方法可以归结为以下几类:

[0006] 一、二氟乙酸乙酯克莱森缩合的方法。是目前工业上大规模生产所采用的方法,在巴斯夫公司(BASF)的专利文献W02009106619中被公开。其工艺流程为:从二氟乙酸乙酯出发,经克莱森缩合反应得到二氟乙酰乙酸乙酯,再与原甲酸三乙酯缩合得到4,4-二氟-2-(乙氧亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯,与甲基胍关环后生成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-

羧酸乙酯 (DFMMP), 经氢氧化钠水解, 盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (DFPA)。其中, 二氟乙酸乙酯的来源有不同的专利报道, 有的是从四氟乙烯单体出发, 经过四氟乙醚中间体, 两步合成二氟乙酸乙酯。还有的以二氯乙酸乙酯为原料, 用氟化钾将氯原子转化成氟原子。该路线采用的是经典的合成方法学, 具有收率较高, 生产稳定的特点, 缺点是路线较长, 产生的废气、废水、固体废弃物较多。

[0007] 二, 二甲氨基丙烯酸乙酯法。在拜耳公司 (Bayer) 的专利文献W02009043444中被公开, 另外, 将二甲氨基用环己基氨基代替的类似方法在巴斯夫公司 (BASF) 的专利文献W02009133178中被公开。此类方法的工艺流程为: 将二氟乙酰氟气体通入到二甲氨基丙烯酸乙酯中, 得到的中间体直接与甲基胍关环生成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (DFMMP), 经氢氧化钠水解, 盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (DFPA)。其中, 二氟乙酰氟气体通过四氟乙醚的高温裂解得到。该路线设计巧妙, 具有步骤短, 收率高的特点。但是, 二甲氨基丙烯酸乙酯的合成成本偏高。

[0008] 三, 二氟氯乙酰氯法。在苏威公司 (SOLVAY) 的专利文献W02012025469中被公开。其工艺流程为: 利用二氟氯乙酰氯 (CDFAC) 为起始原料, 与乙烯酮反应后用乙醇淬灭得到二氟氯乙酰乙酸乙酯, 用与克莱森缩合类似的方法得到3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯, 锌粉还原或者钨碳氢化得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (DFMMP), 经氢氧化钠水解, 盐酸酸化后得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (DFPA)。该路线具有收率高, 原子经济性较好, 成本较低, 废气、废水、固体废弃物少的特点, 缺点是路线较长, 二氟氯乙酰氯要通过光氧化得到, 设备投资高, 而且要增加一步还原脱氯的反应。

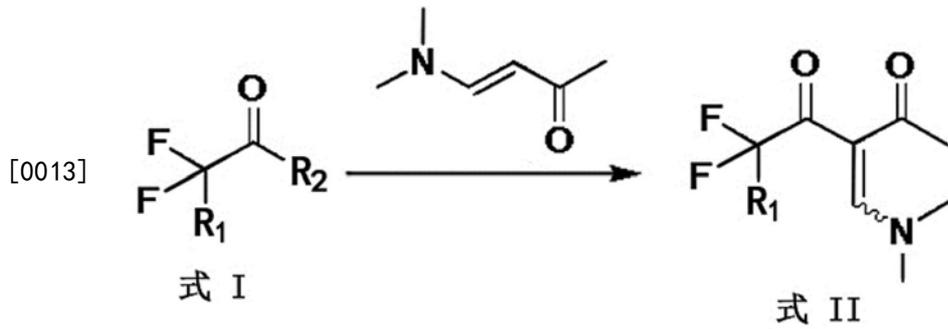
[0009] 四, 其他合成方法。1) 专利文献EP2008996中公开的以二氯乙酰氯、乙烯基醚类化合物、甲基胍等原料五步反应合成3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。虽然在成本的控制上有一定优势, 但反应条件比较苛刻, 其中二氯乙酰氯和乙烯基醚类化合物需要在-40℃~-20℃的条件下反应; 催化加压导入羧基的反应中, 反应温度150℃, 过程中要不断改变釜内压强, 操作不便, 且异构体不易分离。2) 专利文献W02009000442中公开的以二氟乙酸乙酯为原料, 与水合胍反应生成酰胍, 甲基化后再跟丙炔酸乙酯关环得到3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (DFMMP), 该方法收率不高, 且丙炔酸乙酯价格较贵, 不适合工业化生产。

发明内容

[0010] 本发明要解决的技术问题是, 提供一种反应路线较短, 原料成本较低, 各步骤反应收率高, 适于工业化生产的3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法, 以及通过该方法制备的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸。

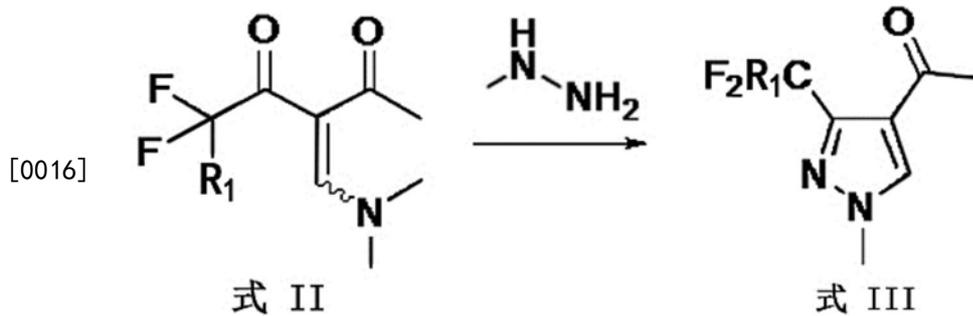
[0011] 本发明为解决上述技术问题提出的一种技术方案是: 一种3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法, 包括以下步骤:

[0012] 步骤一、以式I所示的氟代乙酰卤衍生物与二甲胺基乙烯基甲基酮缩合反应, 生成式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物,

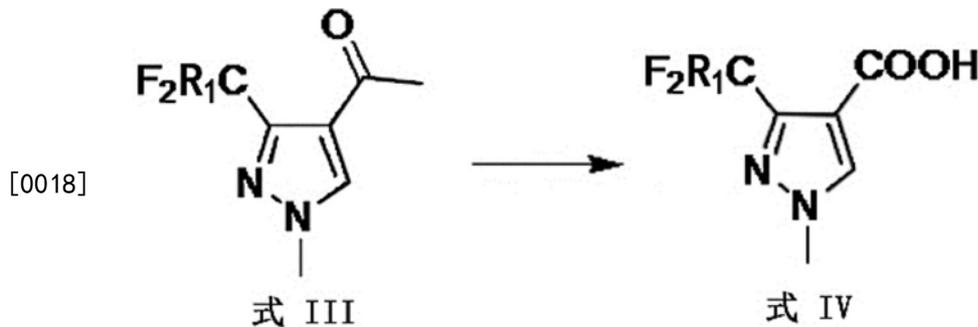


[0014] 其中, R_1 是氢、氟或氯原子, R_2 是氟或氯原子;

[0015] 步骤二、以所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物与甲基胍关环反应,生成式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物,



[0017] 步骤三、以所述式III所示的3-氟代烷基-1-甲基-4-乙酰基吡唑衍生物在碱性条件下氧化,再酸化,生成式IV所示的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸,



[0019] 上述技术方案的一种优选是:上述步骤一中,将所述式I所示的氟代乙酰卤衍生物气体直接通入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液中,反应温度为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

[0020] 上述技术方案的一种优选是:上述步骤二中,反应温度为 $-40^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$,反应时间为1h~8h,所述甲基胍与所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物的摩尔比为1.1:1~1.5:1。

[0021] 上述技术方案的一种进一步的优选是:上述步骤二中,反应温度为 $-25^{\circ}\text{C}\sim -20^{\circ}\text{C}$,反应时间为1h~2h。

[0022] 上述技术方案的一种优选是,上述步骤二中,以所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物与甲基胍在二甲胺存在下发生关环反应。尤其是,所述二甲胺以水溶液形式提供。所述二甲胺与所述式II所示的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟代-2,4-戊二酮衍生物的摩尔比可以为1.5:1~2.5:1。不期望受理论的束缚,二甲胺的加入可

以提高反应的收率。

[0023] 上述技术方案的一种优选是：上述步骤三中，在碱性条件下氧化所采用的是次氯酸钠溶液或者次溴酸钠溶液，所述次氯酸钠溶液是通过将氯气通入氢氧化钠水溶液中制备的，所述次溴酸钠溶液是通过将液溴通入氢氧化钠水溶液中制备的。

[0024] 上述技术方案的一种优选是：上述步骤三中，反应温度为0℃~50℃，反应时间为1h~5h。

[0025] 上述技术方案的一种进一步的优选是：上述步骤三中，反应温度为10℃~20℃，反应时间为2h~3h。

[0026] 上述技术方案的一种优选是：上述步骤三中，酸化所采用的是盐酸溶液，最终调节至PH值为1~2。

[0027] 上述技术方案的一种优选是：上述式I所示的氟代乙酰卤衍生物是二氟乙酰氟，所述式IV所示的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸是3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

[0028] 本发明为解决上述技术问题提出的另一种技术方案是：一种如上述的制备方法制得的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸。

[0029] 本发明具有积极的效果：本发明的3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸的制备方法反应路线短，原料成本低，安全可靠，各步反应收率高，原子经济性高，产品质量高。该方法操作简便，废气、废水、固体废弃物排放少，适宜于工业化生产，反应中所采用的二甲胺基乙烯基甲基酮制备方便。

附图说明

[0030] 图1是本发明实施例1的制备3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的反应流程图；

[0031] 图2是本发明实施例1中合成的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的气相色谱图；

[0032] 图3是本发明实施例1中合成的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的液相色谱图；

[0033] 图4是本发明实施例1中合成的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的核磁共振氢谱图；

[0034] 图5是本发明实施例1中合成的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的液相色谱图；

[0035] 图6是本发明实施例1中合成的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的核磁共振氢谱图。

具体实施方式

[0036] 实施例1

[0037] 见图1，本实施例的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的制备方法，包括以下步骤：

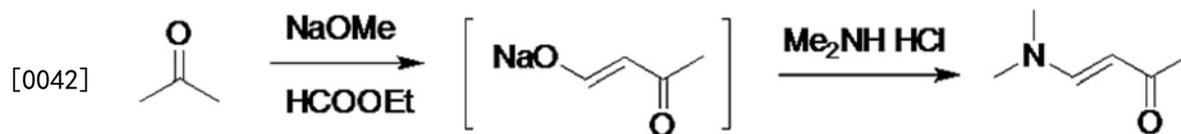
[0038] 3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的合成。

[0039] 在三口圆底烧瓶中加入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液565mL，溶液中的二甲胺基乙烯基甲基酮为113g(1.0mol)。在氮气保护下降温至-5℃。接着通入二氟乙酰氟气体108g(1.1mol)。通入气体的过程中，保持体系温度在0℃以下，通入气体完毕后保温搅

拌2h。然后反应液在旋转蒸发仪上减压浓缩除去溶剂，残余物即为3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的粗品，气相纯度大于95%，按照定量收率直接用于下一步反应。

[0040] 所采用的二氟乙酰氟气体由四氟乙醚高温裂解而成，反应温度为300℃，反应过程中使用磷酸铝类无机盐作为催化剂。

[0041] 所采用的二甲胺基乙烯基甲基酮是丙酮、甲酸乙酯和甲醇钠进行缩合反应后，再用二甲胺盐酸盐进行处理，从而制得的。反应式如下：



[0043] 二甲胺基乙烯基甲基酮制备方法简单，成本较低，对本发明的制备方法的成本控制有积极效果。

[0044] 3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的合成。

[0045] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为40%的甲基胍水溶液，溶液中的甲基胍为126g (1.1mol)。降温至-20℃，接着向烧瓶中滴加上述制备好的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的二氯甲烷溶液，温度控制在-25℃~-20℃进行滴加，滴加完毕后保温1h。采用气相色谱检测原料反应完全，升至室温，分去水层，浓缩干有机层，重结晶烘干得白色固体产物148g，收率85%。

[0046] 如图2所示，白色固体产物通过气相色谱分析，验证其纯度，气相色谱分析结果如表1所示。

[0047] 表1 3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的气相色谱分析结果

[0048]

峰号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	含量 (%)
1	7.998	302654.188	1048392.313	100.0000
总计	7.998	302654.188	1048392.313	100.0000

[0049] 如图3所示，白色固体产物通过液相色谱分析，验证其纯度，液相色谱分析结果如表2所示。

[0050] 表2 3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的液相色谱分析结果

[0051]

峰号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	含量 (%)
1	3.350	1483.95544	8274.68066	100.0000
总计	3.350	1483.95544	8274.68066	100.0000

[0052] 如图4所示，分别采用气相色谱和液相色谱对合成得到的白色固体产物进行了纯度的双重验证后，再采用Bruker 400M核磁共振波谱仪对白色固体产物进行核磁共振氢谱分析，溶剂为CDCl₃，核磁共振氢谱分析结果如下：

[0053] ¹H NMR (CDCl₃, 400M) : δ = 7.85 (s, 1H), 7.24 (d, J = 12Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

[0054] 从而确定白色固体产物确为3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑，用于下一步反应。

[0055] 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸6的合成。

[0056] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为10%的NaClO水溶液887.5g。冷却反应液至10℃。将

100g的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑,溶解在100ml的甲醇中配制成有机溶液。接着向烧瓶中缓慢滴加该有机溶液。滴加过程中保持反应温度10℃~15℃。滴加完毕后,保温继续反应3h。采用TLC薄层色谱法检测原料反应完全。然后加入二氯甲烷萃取水层,有机层作为废液回收二氯甲烷。萃取的水层加入浓度为31%的盐酸调节PH值至1~2,再冷却至10℃左右,保温0.5h,抽滤,烘干得到最终产物95g,收率95%。

[0057] 如图5所示,最终产物通过液相色谱分析,验证其纯度,液相色谱分析结果如表3所示。

[0058] 表3 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的液相色谱分析结果

峰号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	含量 (%)
1	2.172	417.05890	3670.01538	100.0000
总计	2.172	417.05890	3670.01538	100.0000

[0060] 如图6所示,采用液相色谱对合成得到的最终产物进行了纯度验证后,再采用Bruker 400M核磁共振波谱仪对最终产物进行核磁共振氢谱分析,溶剂为DMSO-d₆,核磁共振氢谱分析结果如下:

[0061] HNMR (DMSO-d₆, 400M) : δ = 12.78 (s, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 7.18 (t, J₁ = 56Hz, J₂ = 52Hz, 1H) , 3.89 (s, 3H) .

[0062] 从而确定最终产物确为3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

[0063] 实施例2

[0064] 本实施例的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的制备方法,包括以下步骤:

[0065] 3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的合成。

[0066] 在三口圆底烧瓶中加入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液565mL,溶液中的二甲胺基乙烯基甲基酮为113g (1.0mol)。在氮气保护下降温至-5℃。接着通入二氟乙酰氟气体119g (1.2mol)。通入气体的过程中,保持体系温度在0℃以下,通入气体完毕后保温搅拌2h。然后反应液在旋转蒸发仪上减压浓缩除去溶剂,残余物即为3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的粗品,气相纯度大于95%,按照定量收率直接用于下一步反应。

[0067] 3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的合成。

[0068] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为40%的甲基胍水溶液,溶液中的甲基胍为126g (1.1mol)。降温至-20℃,接着向烧瓶中滴加上述制备好的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的二氯甲烷溶液,温度控制在-25℃~-20℃进行滴加,滴加完毕后保温1h。采用气相色谱检测原料反应完全,升至室温,分去水层,浓缩干有机层,重结晶烘干得白色固体产物150g,收率86%。

[0069] 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的合成。

[0070] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为10%的NaClO水溶液887.5g。冷却反应液至10℃。将100g的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑,溶解在100ml的甲醇中配制成有机溶液。接着向烧瓶中缓慢滴加该有机溶液。滴加过程中保持反应温度10℃~15℃。滴加完毕后,保温继续反应3h。采用TLC薄层色谱法检测原料反应完全。然后加入二氯甲烷萃取水层,有机层作为废液回收二氯甲烷。萃取的水层加入浓度为31%的盐酸调节PH值至1~2,再冷却至10℃左右,保温0.5h,抽滤,烘干得到最终产物95g,收率95%。

[0071] 实施例3

[0072] 本实施例的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的制备方法,包括以下步骤:

[0073] 3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的合成。

[0074] 在三口圆底烧瓶中加入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液565mL,溶液中的二甲胺基乙烯基甲基酮为113g (1.0mol)。在氮气保护下降温至-5℃。接着通入二氟乙酰氟气体108g (1.1mol)。通入气体的过程中,保持体系温度在0℃以下,通入气体完毕后保温搅拌2h。然后反应液在旋转蒸发仪上减压浓缩除去溶剂,残余物即为3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的粗品,气相纯度大于95%,按照定量收率直接用于下一步反应。

[0075] 3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的合成。

[0076] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为40%的甲基胍水溶液,溶液中的甲基胍为137g (1.2mol)。降温至-20℃,接着向烧瓶中滴加上述制备好的3-二甲胺基亚甲基-1,1-二氟-2,4-戊二酮的二氯甲烷溶液,温度控制在-25℃~-20℃进行滴加,滴加完毕后保温1h。采用气相色谱检测原料反应完全,升至室温,分去水层,浓缩干有机层,重结晶烘干得白色固体产物147g,收率85%。

[0077] 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的合成。

[0078] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为20%的NaOH水溶液500克,冰浴下滴加160克溴素,滴加完后保持温度在10度以下将87g的3-二氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑,溶解在90ml的甲醇中配制成有机溶液。接着向烧瓶中缓慢滴加该有机溶液。滴加过程中保持反应温度10℃~15℃。滴加完毕后,保温继续反应3h。采用TLC薄层色谱法检测原料反应完全。然后加入二氯甲烷萃取水层,有机层作为废液回收二氯甲烷。萃取的水层加入浓度为31%的盐酸调节PH值至1~2,再冷却至10℃左右,保温0.5h,抽滤,烘干得到最终产物84g,收率96%。

[0079] 实施例4

[0080] 本实施例的3-(三氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(CAS:113100-53-1)的制备方法,包括以下步骤:

[0081] 3-二甲胺基亚甲基-1,1,1-三氟-2,4-戊二酮的合成。

[0082] 在三口圆底烧瓶中加入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液250mL,溶液中的二甲胺基乙烯基甲基酮为57g (0.5mol)。在氮气保护下降温至-5℃。接着通入三氟乙酰氯气体73g (0.55mol)。通入气体的过程中,保持体系温度在0℃以下,通入气体完毕后保温搅拌2h。然后反应液在旋转蒸发仪上减压浓缩除去溶剂,残余物即为3-二甲胺基亚甲基-1,1,1-三氟-2,4-戊二酮的粗品,气相纯度大于95%,按照定量收率直接用于下一步反应。

[0083] 3-三氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的合成。

[0084] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为40%的甲基胍水溶液,溶液中的甲基胍为63g (0.55mol)。降温至-20℃,接着向烧瓶中滴加上述制备的3-二甲胺基亚甲基-1,1,1-三氟-2,4-戊二酮的二氯甲烷溶液,温度控制在-25℃~-20℃进行滴加,滴加完毕后保温1h。采用气相色谱检测原料反应完全,升至室温,分去水层,浓缩干有机层,重结晶烘干得到3-三氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑86.4g,收率90%。

[0085] 3-(三氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的合成。

[0086] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为20%的NaOH水溶液500克,冰浴下滴加160克溴素,滴加完后保持温度在10度以下将96g的3-三氟甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑,溶解在100ml的甲醇中配制成有机溶液。接着向烧瓶中缓慢滴加该有机溶液。滴加过程中保持反应温度10

℃~15℃。滴加完毕后,保温继续反应3h。采用TLC薄层色谱法检测原料反应完全。然后加入二氯甲烷萃取水层,有机层作为废液回收二氯甲烷。萃取的水层加入浓度为31%的盐酸调节PH值至1~2,再冷却至10℃左右,保温0.5h,抽滤,烘干得到最终产物92g,收率95%。

[0087] 实施例5

[0088] 本实施例的3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的制备方法,包括以下步骤:

[0089] 3-二甲胺基亚甲基-1-氯-1,1-二氟-2,4-戊二酮的合成。

[0090] 在三口圆底烧瓶中加入二甲胺基乙烯基甲基酮的二氯甲烷溶液560mL,溶液中的二甲胺基乙烯基甲基酮为113g(1.0mol)。在氮气保护下降温至-5℃。接着通入二氟氯乙酰氯气体164g(1.1mol)。通入气体的过程中,保持体系温度在0℃以下,通入气体完毕后保温搅拌2h。然后反应液在旋转蒸发仪上减压浓缩除去溶剂,残余物即为3-二甲胺基亚甲基-1,1,1-三氟-2,4-戊二酮的粗品,气相纯度大于95%,按照定量收率直接用于下一步反应。

[0091] 3-二氟氯甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑的合成。

[0092] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为40%的甲基胍水溶液,溶液中的甲基胍为126g(1.1mol)。降温至-20℃,接着向烧瓶中滴加上述制备的3-二甲胺基亚甲基-1-氯-1,1-二氟-2,4-戊二酮的二氯甲烷溶液,温度控制在-25℃~-20℃进行滴加,滴加完毕后保温1h。采用气相色谱检测原料反应完全,升至室温,分去水层,浓缩干有机层,重结晶烘干得到3-二氟氯甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑184g,收率88%。

[0093] 3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的合成。

[0094] 在三口圆底烧瓶中加入浓度为10%的NaClO水溶液887.5g。冷却反应液至10℃。将105g的3-二氟氯甲基-1-甲基-4-乙酰基吡唑,溶解在100ml的甲醇中配制成有机溶液。接着向烧瓶中缓慢滴加该有机溶液。滴加过程中保持反应温度10℃~15℃。滴加完毕后,保温继续反应3h。采用TLC薄层色谱法检测原料反应完全。然后加入二氯甲烷萃取水层,有机层作为废液回收二氯甲烷。萃取的水层加入浓度为31%的盐酸调节PH值至1~2,再冷却至10℃左右,保温0.5h,抽滤,烘干得到3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸100g,收率95%。

[0095] 实施例6和7描述了将3-氟代烷基-1-甲基吡唑-4-羧酸经由它的羧酸卤化物转化为农药,优选是酰胺类杀菌剂,如教科书《生物活性杂环化合物类别》(Bioactive Heterocyclic Compound Classes),Editors C.Lamberth and J.Dinges,Wiley 2012,p.175-193,第15章,吡唑甲酰胺杀菌剂抑制琥珀酸脱氢酶(Chapter 15,Pyrazole Carboxamide Fungicides Inhibiting Succinate Dehydrogenase)和《现代作物保护化合物》(Modern Crop Protection Compounds),eds.W.Krämer,U.Schirmer,P.Jeschke,and M.Witschel,Wiley 2012,p.627-639以及这些教科书所引用文献所描述。

[0096] 实施例6

[0097] 实施例2中的3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸与草酰氯(1.25当量)在甲苯中反应,加入几滴二甲基甲酰胺。混合物在减压条件下浓缩获得碳酰氯。

[0098] 实施例7

[0099] (1.3毫摩)3',4'-二氯-5-氟-1,1'-联苯-2-基胺和1.56毫摩实施例6中获得的3-(二氟氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰氯溶解在6毫升四氢呋喃中并和2.6毫摩的三乙胺混合。混合物在60℃搅拌16小时。混合物浓缩并在二氧化硅上用环己烷/醋酸乙酯色谱分离

得到联苯吡菌胺。

[0100] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的精神所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之中。

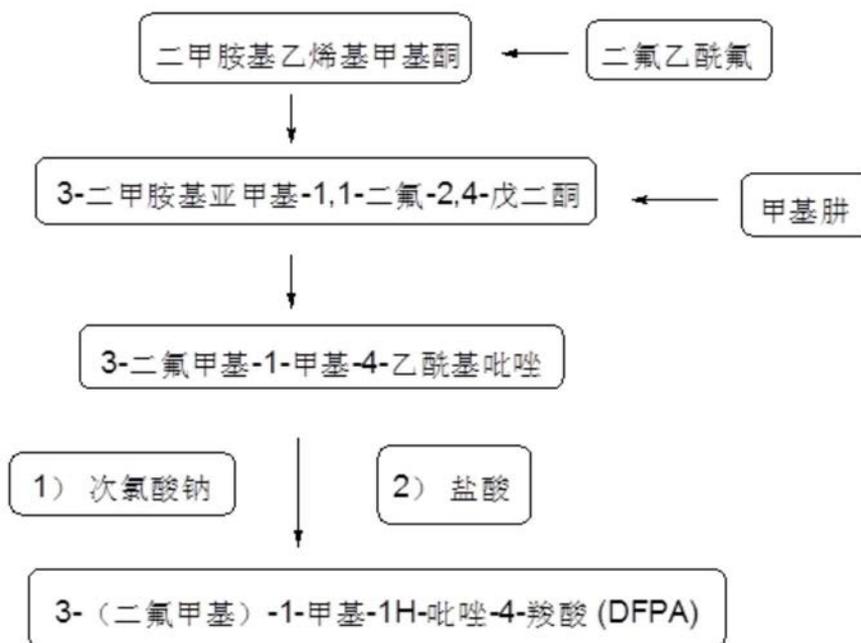


图1

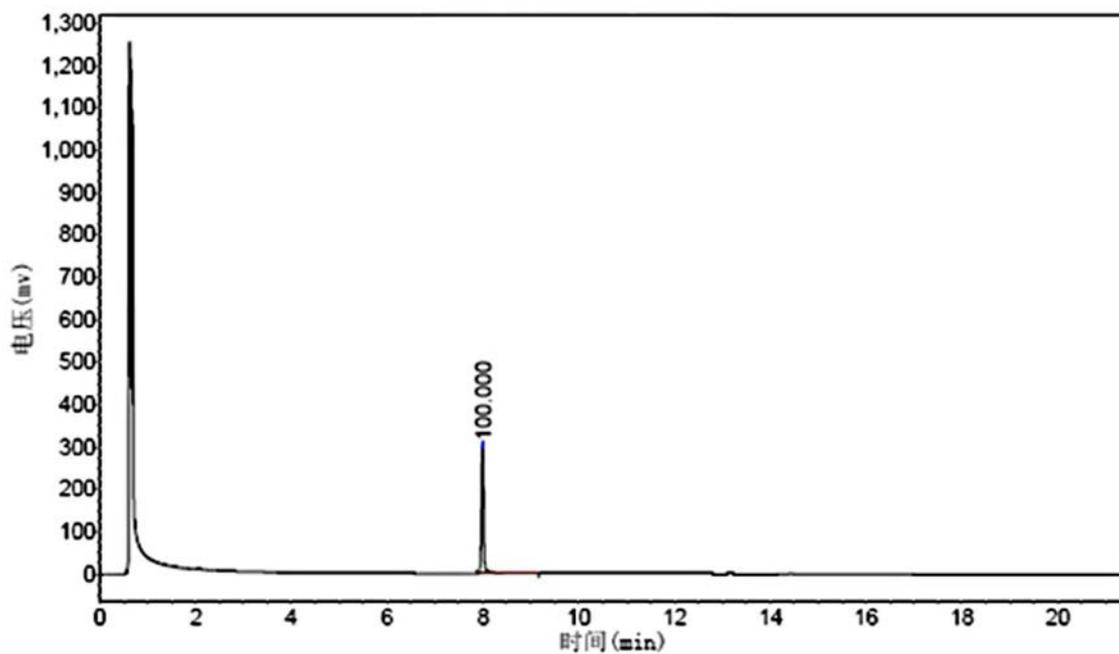


图2

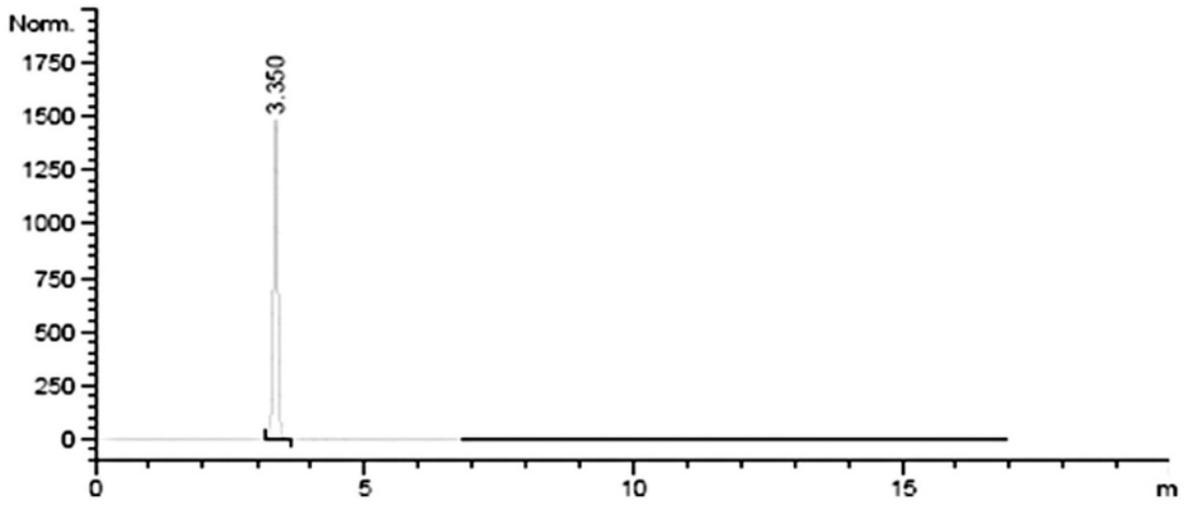


图3

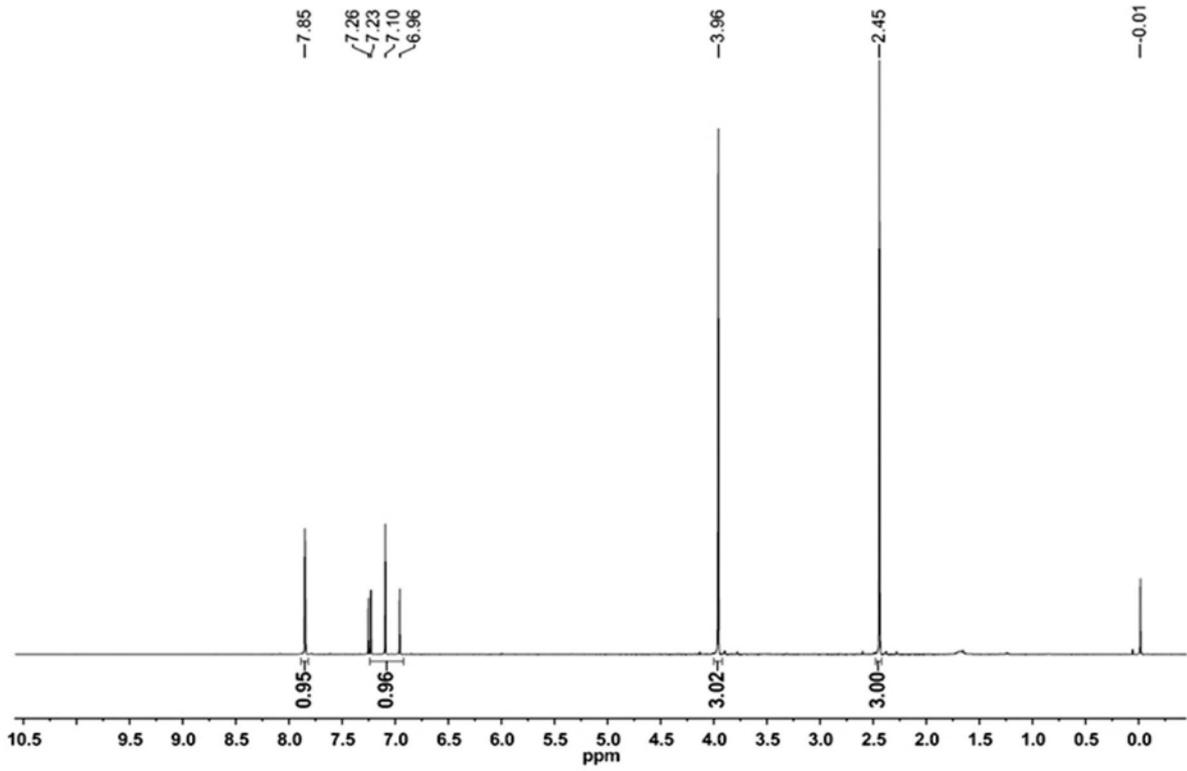


图4

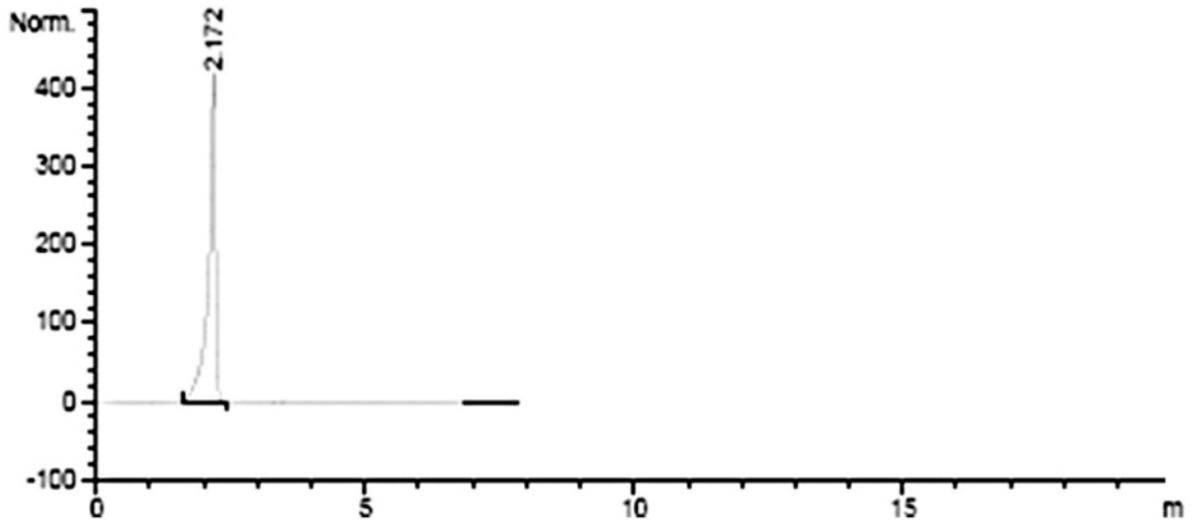


图5

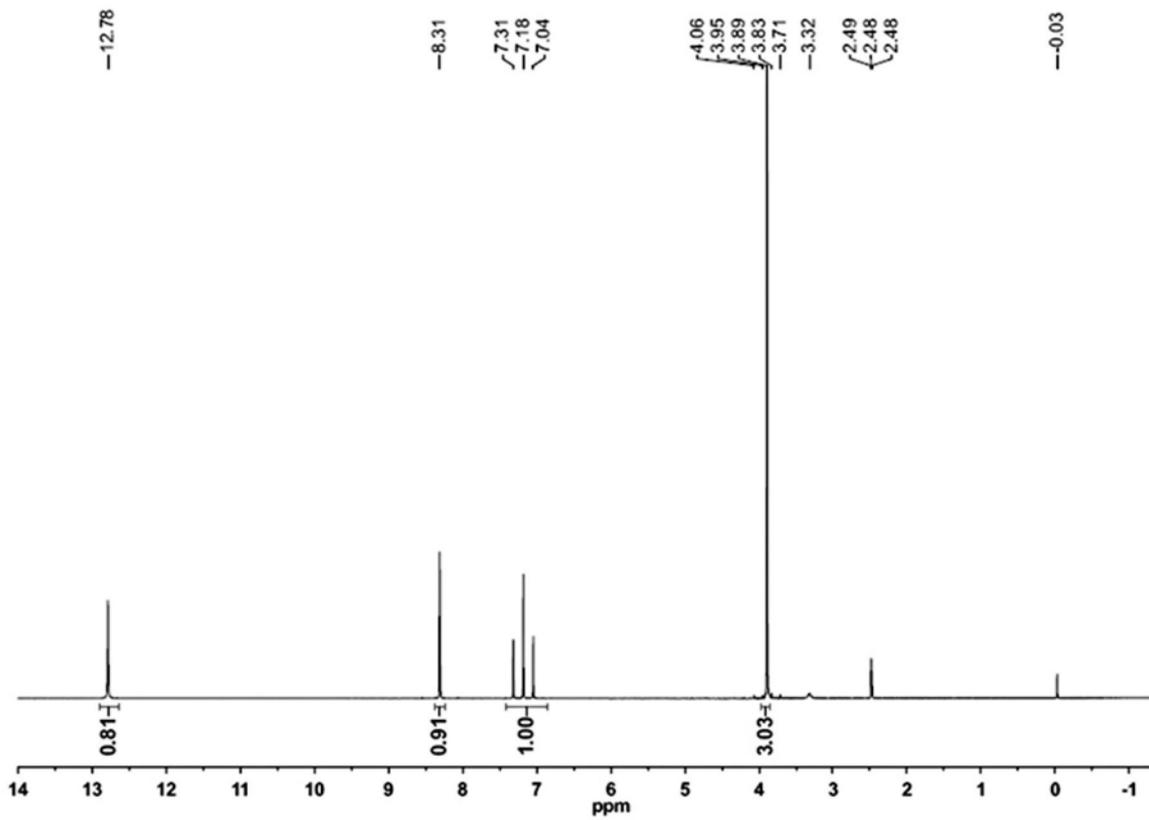


图6