

◆ 研究与开发 ◆

新型杀菌剂氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺的合成研究

刘安昌, 余彩虹, 张树康, 冯佳丽, 贺晓露

(武汉工程大学 化学与环境工程学院, 武汉 430074)

摘要:以二氟乙酸乙酯、原甲酸三甲酯和甲基胍等为原料,制备了1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯;3,4,5-三氟溴苯和硼酸三甲酯经格氏反应得到3,4,5-三氟苯硼酸,然后在三苯基膦氯化钯的催化下,与2-溴苯胺进行Suzuki偶联反应得到3,4,5-三氟-2'-氨基联苯;3,4-二氯溴苯经格氏反应得到3,4-二氯苯硼酸,然后在三苯基膦氯化钯的催化下,与2-溴-4-氟苯胺进行Suzuki偶联反应得到3,4-二氯-2'-氨基-5'-氟联苯;在三乙胺的作用下,1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯分别与3,4,5-三氟-2'-氨基联苯和3,4-二氯-2'-氨基-5'-氟联苯反应得到目标产物氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺。该工艺简单经济,条件温和,适合工业化生产。

关键词:新型杀菌剂;氟唑菌酰胺;联苯吡菌胺;合成

中图分类号:S 482.3 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2016.01.005

Synthesis of Novel Fungicides Fluxapyroxad and Bixafen

LIU An-chang, YU Cai-hong, ZHANG Shu-kang, FENG Jia-li, HE Xiao-lu

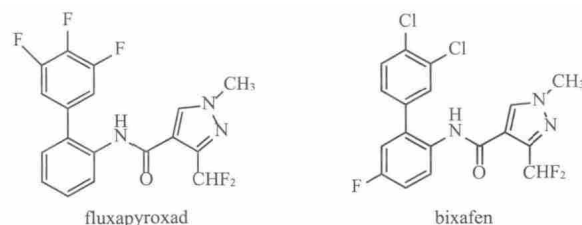
(College of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: 1-Methyl-3-difluoromethyl-1*H*-prazole-4-carboxylic acid chloride were prepared by using ethyl difluoroacetate, trimethyl orthoformate and methylhydrazine as raw materials. Thus, 3,4,5-Trifluorophenylboronic acid was prepared by the Grignard reaction of 3,4,5-trifluorobromobenzene with trimethyl borate, and then subjected to a Suzuki coupling reaction with 2-bromoaniline to give the 3,4,5-trifluorobiphenyl-2'-ylamine. 3,4-Dichlorophenylboronic acid was prepared by the Grignard reaction of bromo-3,4-dichlorobenzene with trimethyl borate, and then subjected to a Suzuki coupling reaction with 2-bromo-4-fluoroaniline to give the 3,4-dichloro-5'-fluorobiphenyl-2'-ylamine. Finally, 1-methyl-3-difluoromethyl-1*H*-prazole-4-carboxylic acid chloride reacted respectively with 3,4,5-trifluorobiphenyl-2'-ylamine and 3,4-dichloro-5'-fluorobiphenyl-2'-ylamine in the present of triethylamine to give fluxapyroxad and bixafen as the target products. This process features was convenient and had good economic feasibility, and was suitable for industrial scale development.

Key words: novel fungicide; fluxapyroxad; bixafen; synthesis

氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)是巴斯夫公司开发的杀菌剂,化学名称为3-(二氟甲基)-1-甲基-*N*-(3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺。联苯吡菌胺(bixafen)是拜耳公司开发的杀菌剂,化学名称为*N*-(3',4'-二氯-5'-氟[1,1'-联苯]-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺。氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺分别于2026年和2024年后专利期满。目前,国内对其研究还较少,尚无国内厂家进行工业化生

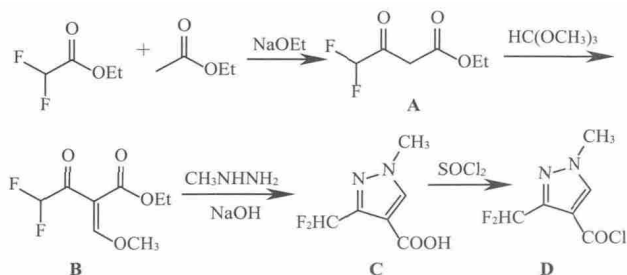
产。其化学结构式如下。



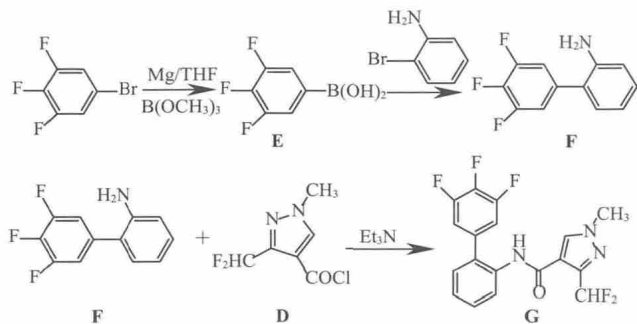
氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺在化学结构上均属

于吡唑酰胺类化合物,在线粒体呼吸中通过抑制琥珀酸脱氢酶而起作用。氟唑菌酰胺对多种真菌病害有很好的长残效活性,主要用于果树、蔬菜、油菜和大豆,如用以防控苹果疮痂病、白粉病、樱桃叶斑病以及桃疫病、白粉病。联苯吡菌胺主要用于防治叶枯病、锈病等病害,而且对植物生理有积极的作用,可增强抗逆性,提高产量。

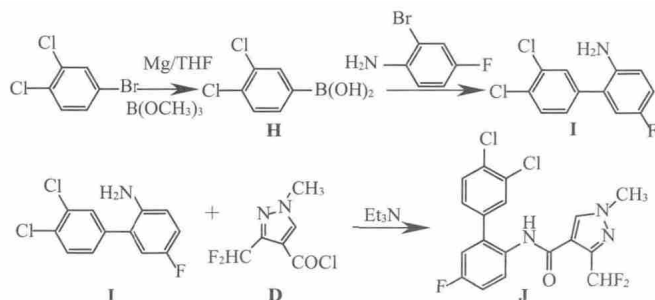
氟唑菌酰胺和联苯吡菌胺的合成国内目前还没有文献报道,2个品种皆以1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯为关键中间体。在查阅有关文献的基础上,确立了关键中间体主要合成路线^[1-3]。



二氟乙酸乙酯在乙醇钠作用下,与乙酸乙酯缩合得到二氟乙酰乙酸乙酯(A),然后与原甲酸三甲酯反应得到2-甲氧基亚甲基-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(B),最后再与甲基胍环化、水解和酰化得到中间体1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(D)。



氟唑菌酰胺以3,4,5-三氟溴苯为原料,经格氏反应得到3,4,5-三氟苯硼酸(E),然后在钯催化剂的作用下与2-溴苯胺偶联得到3,4,5-三氟-2'-氨基联苯(F)。3,4,5-三氟-2'-氨基联苯在三乙胺的作用下,与1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(D)进行酰胺化反应得到目标产物氟唑菌酰胺。



联苯吡菌胺以3,4-二氯溴苯为原料,经格氏反应得到3,4-二氯苯硼酸(H),然后与2-溴-4-氟苯胺偶联得到3,4-二氯-2'-氨基-5'-氟联苯(I)。3,4-二氯-2'-氨基-5'-氟联苯在三乙胺的作用下,与1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(D)进行酰胺化反应得到目标产物联苯吡菌胺。该合成路线短,中间产物和目标产物易提纯,收率也高,适宜工业化生产。

1 实验部分

1.1 主要试剂及仪器

二氟乙酸乙酯、3,4,5-三氟溴苯、2-溴苯胺,工业品;3,4-二氯溴苯、2-溴-4-氟苯胺,由武汉工程大学化学与环境工程学院实验室制;甲基胍、硼酸三甲酯(化学纯),国药集团化学试剂有限公司;三苯基膦氯化钯(工业品),陕西科瑞新材料有限公司。温度计未校正。其它所用试剂和溶剂均为试剂级。

UNITY-400核磁共振仪,美国Varian公司;XT4显微熔点测定仪,北京电子光学设备厂。

1.2 关键中间体的合成步骤

1.2.1 二氟乙酰乙酸乙酯(A)的合成

在装有搅拌器和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入60 mL乙醇和32.6 g(0.48 mol)乙醇钠,加热至70℃,滴加49.6 g(0.40 mol)二氟乙酸乙酯与44.0 g(0.50 mol)乙酸乙酯的混合物,滴加时间约2 h,并在70℃下保温2 h。冷却,加入150 mL水,用3×100 mL乙酸乙酯萃取后,用100 mL水洗3次,浓缩,减压蒸馏,在0.075 MPa下收集90~95℃馏分,共计43.8 g,收率66.2%(文献收率73%^[1])。

1.2.2 2-甲氧基亚甲基-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(B)的合成

在装有搅拌器和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入中间体A 66.4 g(0.40 mol)、原甲酸三甲酯93.2 g(0.88 mol)和100 mL醋酸酐。加热至70℃,在此温度反应3 h。减压条件下,蒸除低沸点物,得淡黄色液体81.5 g,收率98%(文献收率97%^[1])。

1.2.3 1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(C)的合成

中间体B 83.2 g(0.40 mol)、100 mL甲苯加入到500 mL三口反应瓶中,控温至10~15℃,滴加27.6 g(0.60 mol)甲基胍,滴加完毕后,加热至60~70℃,在此温度下搅拌6 h。冷却至室温,加入100 g 30%氢氧化钠水溶液,在此温度下搅拌2 h。分出水层,有机层用50 mL 10%氢氧化钠萃取3次,合并水相,用浓盐酸调节pH≤2,有大量白色固体析出,过滤,水洗,

干燥得中间体C 68.5 g, 收率97.3%(文献收率81%^[2])。

1.2.4 1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯(D)的合成

将35.2 g(0.20 mol)中间体C、119 g(1.00 mol)氯化亚砷和2 mL DMF加入到500 mL反应瓶中, 加热回流5 h。蒸除氯化亚砷后得粗品进行减压蒸馏, 收集267 Pa下132~136℃馏分, 共计33.5 g, 收率86%(文献粗品收率96%^[3])。

1.3 氟唑菌酰胺的合成

1.3.1 3,4,5-三氟苯硼酸(E)的合成

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入5.7 g(0.24 mol)镁粉和150 mL THF, 在室温下滴加3,4,5-三氟溴苯42.2 g(0.20 mol), 滴加完毕, 升温至40~50℃反应2 h。冷却至0~5℃, 滴加39.5 g(0.38 mol)硼酸三甲酯, 有大量固体析出。在0~5℃的条件下继续反应3 h后, 滴加10%盐酸溶液200 mL, 分出有机层。水层用甲苯萃取, 合并有机层, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩, 残物用正己烷洗涤, 得淡黄色固体23.3 g, 收率66.1%, 熔点255~260℃(文献收率51%^[4])。

1.3.2 3,4,5-三氟-2'-氨基联苯(F)的合成

在装有搅拌器、温度计、冷凝管的250 mL三口反应瓶中, 加入中间体E 9.68 g(0.055 mol)、2-溴苯胺8.59 g(0.05 mol)、碳酸钾27.6 g(0.20 mol)和甲苯50 mL, 加热至65℃, 通氮气保护。加入0.8 g三苯基膦氯化钯, 加热回流6 h。冷却, 加入200 mL水, 用乙酸乙酯萃取, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩得黑色油状物14.5 g, 产物不必提纯, 直接用于下步反应。

1.3.3 目标产物G的合成

在装有搅拌器、温度计、冷凝管的250 mL三口反应瓶中, 加入上述得到的中间体F粗品5.58 g(0.025 mol)、中间体D 5.35 g(0.028 mol)、甲苯100 mL, 加热至60℃, 滴加4.54 g(0.045 mol)三乙胺。滴加时间约为30 min, 然后加热回流5 h。冷却, 加入200 mL水, 用甲苯萃取, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩得灰白色固体氟唑菌酰胺7.8 g, 收率82.3%, 质量分数95.2%(HPLC归一), 熔点135~137℃(文献熔点135~137℃, 收率92%^[5])。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H), 6.63 (t, 1H), 6.93-7.08 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (d, 1H)。

1.4 联苯吡菌胺的合成

1.4.1 3,4-二氯苯硼酸(H)的合成

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL

四口反应瓶中加入11.6 g(0.48 mol)镁粉和300 mL THF, 在室温下滴加3,4-二氯溴苯90.4 g(0.40 mol), 滴加完毕, 升温至40~50℃反应2 h。冷却至-5~0℃, 滴加50.0 g(0.48 mol)硼酸三甲酯, 有大量固体析出。在0~5℃的条件下, 反应3 h, 滴加10%盐酸溶液300 mL, 分出有机层。水层用甲苯萃取, 合并有机层, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩, 残物用正己烷洗涤, 得淡黄色固体63.8 g, 收率83.5%, 熔点255~260℃(文献收率70%~80%^[6])。

1.4.2 3,4-二氯-2'-氨基-5'-氟联苯(I)的合成

在装有搅拌器、温度计、冷凝管的250 mL三口反应瓶中, 加入中间体H 12.6 g(0.066 mol)、2-溴-5-氟苯胺11.4 g(0.06 mol)、碳酸钾33.1 g(0.24 mol)和甲苯50 mL, 加热至65℃, 通氮气保护。加入1.0 g三苯基膦氯化钯, 加热回流5 h。冷却, 加入200 mL水, 用乙酸乙酯萃取, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩得黑色油状物21.6 g, 产物不必提纯, 直接用于下步反应。

1.4.3 目标产物J的合成

在装有搅拌器、温度计、冷凝管的250 mL三口反应瓶中, 加入上述得到的中间体I粗品15.36 g(0.06 mol)、中间体D 12.83 g(0.066 mol)、甲苯100 mL, 加热至60℃, 滴加9.10 g(0.09 mol)三乙胺。滴加时间约为30 min, 然后加热回流5 h。冷却, 加入200 mL水, 用甲苯萃取, 水洗, 硫酸镁干燥, 浓缩得灰白色固体联苯吡菌胺17.8 g, 收率71.7%, 质量分数95.8%(HPLC归一)。(文献熔点137~140℃, 收率71%^[7])

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H), 6.63 (t, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H)。

2 结论

1)以二氟乙酸乙酯、乙酸乙酯、原甲酸甲酯、甲基胂等为起始原料, 经缩合、环化、水解和酰化得到中间体1-甲基-3-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰氯。

2)以3,4,5-三氟溴苯、硼酸三甲酯、2-溴苯胺等为原料, 经格氏反应, 三苯基膦氯化钯催化Suzuki偶联和酰胺化反应得到目标产物氟唑菌酰胺。

3)以3,4-二氯溴苯、硼酸三甲酯、2-溴-5-氟苯胺等为原料, 经格氏反应, 三苯基膦氯化钯催化Suzuki偶联和酰胺化反应得到目标产物联苯吡菌胺。该合成路线短, 中间产物和目标产物易提纯, 收率也高, 适宜工业化生产。

(下转第53页)

2.2 示范试验结果

2013年对中华鳖安全性田间示范试验结果显示,药后7 d,未见中华鳖有中毒或死亡现象。说明200 g/L氯虫苯甲酰胺悬浮剂、50%吡蚜酮水分散粒剂、240 g/L噻呋酰胺悬浮剂对中华鳖安全性较高。

2014年对鱼虾的安全性示范试验结果显示,药后未发现鱼虾有中毒、死亡现象。

3 稻鱼混养区水稻病虫害防控技术要点

3.1 强化生态调控

选用抗病虫水稻良种,根据水稻生育特点和不同鱼类的生长特性,通过适期早播早栽、合理密植、科学调控肥水等栽培技术措施,增强水稻对病虫害的自然控制和抗倒伏能力。

3.2 利用生物控制

发挥稻鱼混养区生态系统中鱼类对水稻病虫害发生的抑制作用,加强对水稻主要病虫害的监测与预警,调整药剂防治策略。岸边适当种植芝麻、大豆等蜜源植物,引诱天敌产卵繁殖。7月底前不用或少用化学农药,保护蜘蛛等天敌,利用天敌控制水稻虫害。

3.3 合理选用农药

选用低毒高效、对水生生物安全的农药品种。综合近2年试验示范,稻鱼混养区水稻病虫害防治重点抓2次。8月上、中旬采用200 g/L氯虫苯甲酰胺悬浮剂150 mL/hm²和井冈·蜡芽菌水剂4 500 mL/hm²,对水750 kg/hm²喷雾对稻纵卷叶螟和纹枯病防治1次。在水稻破口前3~7 d(8月底到9月初)采用如上药剂及剂量防治稻纵卷叶螟、纹枯病,兼治大螟、稻曲病。施药前,稻田内建立3 cm以上的薄水层,药后

需保持3 d左右。稻飞虱重点通过生态调控,利用天敌等进行控制。

4 小结和讨论

养鱼稻田中施用农药,既要有效地防治水稻病虫害,又要保证鱼类的安全。随着农药品种的快速更新,现行国标《稻田养鱼技术规范》^[6]和《无公害食品 稻田养鱼技术规范》^[7]中规定的部分农药品种面临或已经淘汰,已不能满足当前生产实际需求,建议加快对相关标准的修订完善。

本试验示范研究成功筛选出用于稻鱼混养区防治水稻稻纵卷叶螟、纹枯病等病虫害的防治药剂200 g/L氯虫苯甲酰胺悬浮剂、井冈·蜡芽菌水剂。对褐飞虱防治药剂的研究有待进一步试验和示范。

参考文献

- [1] 黄国勤. 稻田养鱼的价值与效益 [J]. 耕作与栽培, 2009 (4): 49-51.
- [2] 刘某承, 张丹, 李文华. 稻田养鱼与常规稻田耕作模式的综合效益比较研究——以浙江省青田县为例 [J]. 中国生态农业学报, 2010, 18 (1): 164-169.
- [3] 王武. 我国稻田种养技术的现状与发展对策研究 [J]. 中国水产, 2011 (11): 43-44.
- [4] 王文彬. 稻田养鱼虾施药防病技术 [J]. 渔业致富指南, 2012 (4): 55-56.
- [5] 赵善欢. 植物化学保护 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2002: 287-289.
- [6] 中华人民共和国农业部. SC/T 1009—2006 稻田养鱼技术规范 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [7] 中华人民共和国农业部. NY/T 5055—2001 无公害食品 稻田养鱼技术规范 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2001.

(责任编辑:柏亚罗)

(上接第18页)

参考文献

- [1] Huges N E, Woods T A, Norman B H. Novel Imidazole Derivatives Useful for the Treatment of Arthritis: WO, 2012161965 [P]. 2012-11-29.
- [2] Wolf F, Maywald V, Keil M, et al. Method for Preparing 1,3,4-Substituted Pyrazol Compounds: US, 2001172436 [P]. 2011-07-14.
- [3] 廖国辉, 张阳, 魏宁宁, 等. 1-甲基-3-二氟甲基-4-吡唑酰胺类衍生物的合成及其抑菌活性 [J]. 合成化学, 2011, 19 (1): 19-23.
- [4] Kazuaki I, Suguru O, Hisashi Y. (3,4,5-Trifluorophenyl)boronic Ac

id-catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: *N*-Benzyl-4-phenylbutyramine [J]. Organic Syntheses, 2002, 79: 176.

- [5] Jasch H, Scheumann J, Heinrich M R. Regioselective Radical Arylation of Anilines with Arylhydrazines [J]. J Org Chem, 2012, 77 (23): 10699-10706.
- [6] Michael D. Process for Preparing Substituted Biphenylanilides: US, 2011092736 [P]. 2011-04-21.
- [7] Reichert W, Koradin C, Smidt S P, et al. Method for Manufacturing Aryl Carboxamides: US, 2011054183 [P]. 2011-03-03.

(责任编辑:顾林玲)