

杀菌剂嘧菌环胺的合成

瞿佳, 蔡鹏, 来虎钦, 李风月, 苗丽

(浙江工业大学 化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310032)

摘要:以环丙甲酮、乙酸乙酯、苯基胍碳酸盐为原料,经缩合、环合两步反应得到杀菌剂嘧菌环胺。考察了各步反应的溶剂选择、反应温度、反应时间、原料配比等因素对反应收率的影响。结果表明:缩合反应的较佳条件为:异丙醚作溶剂, $n(\text{环丙甲酮}) : n(\text{金属钠}) : n(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1.3 : 1.5$,反应温度 $65\text{ }^\circ\text{C}$,反应时间 3 h;环合反应的较佳条件为:甲苯作溶剂, $n(1\text{-环丙基-1,3-丁二酮}) : n(\text{苯基胍碳酸盐}) = 1 : 0.7$,反应温度 $110\text{ }^\circ\text{C}$,反应时间 3 h. 反应总收率达到 76.3%,含量 94.5%。产品及其中间体结构经 $^1\text{H NMR}$ 和 IR 确证。

关键词:嘧菌环胺;1-环丙基-1,3-丁二酮;合成

中图分类号:TQ460.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4303(2012)01-0017-04

Synthesis of bactericide Cyprodinil

QU Jia, CAI Peng, LAI Hu-qin, LI Feng-yue, MIAO Li

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract: Using cyclopropyl methyl ketone, ethyl acetate and phenylguanidine carbonate salt as raw materials, the bactericide Cyprodinil was prepared through the successive reactions of condensation and cyclization. The influences of solvent, temperature, time and molar ratio of materials were investigated. The optimum synthetic conditions were as follows: The condensation reaction solvent was isopropyl ether, $n(\text{cyclopropyl methyl ketone}) : n(\text{sodium}) : n(\text{ethyl acetate}) = 1 : 1.3 : 1.5$, reaction temperature was $65\text{ }^\circ\text{C}$, reaction time was 3 h. The cyclization reaction solvent reaction was methylbenzene, $n(1\text{-cyclopropyl-1,3-butanedione}) : n(\text{phenylguanidine carbonate salt}) = 1 : 0.7$, reaction temperature was $110\text{ }^\circ\text{C}$, reaction time was 3 h. The overall yield of Cyprodinil was 72.4% with the purity of 96.1%. The structures of the product and the intermediate were characterized by $^1\text{H NMR}$ and IR.

Key words: Cyprodinil; 1-cyclopropyl-1,3-butanedione; synthesis

嘧啶类化合物具有不同的生物活性,如杀虫、杀菌、除草、抗病毒,从而引起人们对这类化合物的广泛兴趣并进行了深入研究^[1]. 其中的嘧啶胺类是一类重要的杀菌剂,具有广谱的杀菌活性^[2]. 如由瑞士诺华公司(现先正达)开发的嘧菌环胺,是一种高效、广谱、低毒的嘧啶胺类杀菌剂^[3]. 它具有保护、治疗、叶片穿透及根部内吸活性,作用机理是抑制真菌水

解酶分泌和蛋氨酸的生物合成,同三唑类、咪唑类、吗啉类、二羧酰亚胺类、苯基吡咯类等无交互抗性^[4]. 目前已见报道的嘧菌环胺合成路线有四条^[5-7]: 1) 由4-甲基-6-环丙基-2-氯代嘧啶与苯胺反应制备; 2) 通过2-(N-甲酰苯胺)-4-甲基-6-环丙基嘧啶水解制得; 3) 由4-甲基-6-环丙基-2-氨基嘧啶与卤代苯反应制备; 4) 以环丙甲酮与乙酸乙酯制备1-环丙

收稿日期:2010-11-18

作者简介:瞿佳(1986—),男,湖南岳阳人,硕士研究生,研究方向为新农药的合成及剂型开发,E-mail:qujia_moe@163.com. 通信作者:来虎钦教授,E-mail:laihuqin@tom.com.

基-1,3-丁二酮后再与苯基胍碳酸盐环合制备。前三条路线原料不易得,制备也比较困难。而第四条路线具有原料廉价易得、工艺简单及收率较高等优点。本研究对该路线报道的方法进行了探索和改进。

1 实验部分

1.1 实验仪器与试剂

仪器:上海科创 GC900A 气相色谱仪;岛津 LC-10ATVP 高效液相色谱仪;Bruker AVANCE III 500 MHz 核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内标);Nicolet 6700 傅立叶变换红外光谱仪(KBr 压片);X-4 数字显示熔点测定仪。

1.3 实验方法

1.3.1 1-环丙基-1,3-丁二酮的合成

在干燥的 100 mL 三口烧瓶中加入 50 mL 无水乙醇,磁力搅拌下分批加入 1.5 g(65 mmol)金属钠,待金属钠完全反应后,减压蒸出过量乙醇至溶液变为淡黄色固体。加入 4.2 g(50 mmol)环丙甲酮、50 mL 异丙醚,在常温下搅拌均匀,再升温至 65 °C,滴加 6.6 g(75 mmol)乙酸乙酯,保温反应 3 h。反应结束后溶液用稀盐酸将 pH 值调至弱酸性。静置分层后取上层有机相常压蒸出低沸点物质,然后减压蒸馏,得到 5.8 g 无色透明液体,经气相检测含量 97.1%,收率 92.3%。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.91(m, 2H, cyclopropyl-CH₂), 1.12(m, 2H, cyclopropyl-CH₂), 1.61(m, 1H, cyclopropyl-CH), 2.02(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 2H, CH₂-keto), 5.61(s, 1H, C—H Enol), 15.64(s, 1H, OH Enol); IR(KBr) ν: 2 921(s, C—H), 1 694(s, C=O)。

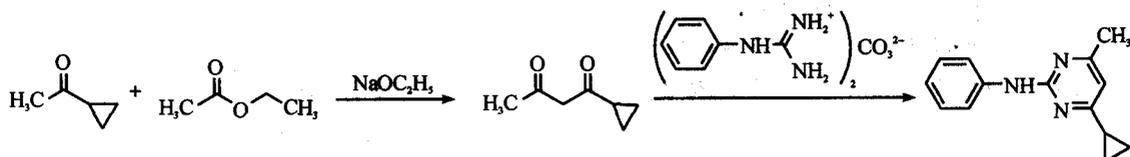
1.3.2 噻菌环胺的合成

在装有磁力搅拌、温度计、分水器和回流装置的 100 mL 四口烧瓶中,加入 6.3 g(50 mmol)1-环丙基-1,3-丁二酮、11.6 g(35 mmol)苯基胍碳酸盐和 50 mL 甲苯,加热回流分水,于 110 °C 下搅拌反应 3 h,反应完毕后蒸出溶剂,得到深褐色油状物。将其趁热倒入冷水中。不断搅拌至有固体出现,再用乙醚/石油醚(60~90 °C)重结晶,得到 9.3 g 浅褐色晶体。经液相检测含量 94.5%,收率 82.7%。熔点: 73~76 °C;¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.01(m, 2H, cyclopropyl-CH₂), 1.48~1.56(m, 2H,

试剂:环丙甲酮(99%,工业品);苯基胍碳酸盐(95%,工业品);金属钠(CP);乙酸乙酯(AR 国药集团化学试剂有限公司);无水乙醇(AR 安徽安特生物化学有限公司);异丙醚(CP 上海化学试剂采购供应五联化工厂);甲苯(AR 衢州巨化试剂有限公司);甲基叔丁基醚(AR 天津永大化学试剂有限公司);乙醚(AR 杭州化学试剂有限公司);石油醚(AR 北京长海化工厂)。

1.2 实验合成路线

先以环丙甲酮和乙酸乙酯为原料,异丙醚为溶剂,制得中间体 1-环丙基-1,3-丁二酮。再以甲苯作溶剂,与苯基胍碳酸盐反应,脱水环合成环制得目标产物,其反应式为



cyclopropyl-CH₂), 1.88(m, 1H, cyclopropyl-CH), 2.36(s, 3H, CH₃), 6.52(s, 1H, pyrimidine-H), 6.98(m, 2H, phenyl-H), 7.06(s, 1H, NH), 7.29(m, 1H, phenyl-H), 7.64(m, 2H, phenyl-H); IR(KBr) ν: 3 374(s, NH), 3 035(s, =C—H), 1 655(s, C=C)。

2 结果与讨论

2.1 1-环丙基-1,3-丁二酮合成的影响因素讨论

2.1.1 溶剂对转化率的影响

环丙甲酮首先在乙醇钠中变成碳负离子。再与乙酸乙酯进行 Claisen 缩合反应生成 1-环丙基-1,3-丁二酮,文献中报道该反应用甲基叔丁基醚作为溶剂。对其他溶剂进行了探索,溶剂对反应收率的影响见表 1。

表 1 溶剂对收率的影响

Table 1 Effect of reaction solvent on product yield

| 溶剂 | 异丙醚 | 甲基叔丁基醚 | 乙醚 | 甲苯 |
|------|------|--------|------|------|
| 收率/% | 75.1 | 72.6 | 65.5 | 54.3 |

从表 1 可知:以异丙醚为溶剂,反应收率最高,而且乙醇钠在异丙醚(与甲基叔丁基醚,乙醚,甲苯比较)中更易形成均相体系,同时异丙醚作溶剂还可减少副产物的生成,提高反应的收率和产物的纯度。

2.1.2 反应条件的正交试验及结果分析

在确定用异丙醚作溶剂,以乙醇钠作为强碱后。我们采用正交试验法系统地考察了环丙甲酮与金属钠的摩尔比、环丙甲酮与乙酸乙酯的摩尔比、反应时间和反应温度 4 个因素对 1-环丙基-1,3-丁二酮收率的影响,环丙甲酮与金属钠的摩尔比、环丙甲酮与

乙酸乙酯的摩尔比、反应时间和反应温度,分别记作 A, B, C, D, 各因素均取三水平. 四因素三水平正交试验结果见表 2, 3.

表 2 1-环丙基-1,3-丁二酮合成反应的因素和水平表

Table 2 Factors for orthogonal experiments of 1-cyclopropyl-1,3-butanedione

| 水平 | 试验因素 | | | |
|----|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| | A ¹⁾ | B ²⁾ | C ³⁾ /h | D ⁴⁾ /°C |
| 1 | 1:1.1 | 1:1.1 | 2 | 45 |
| 2 | 1:1.3 | 1:1.3 | 3 | 55 |
| 3 | 1:1.5 | 1:1.5 | 4 | 65 |

注:1) 环丙甲酮与金属钠的摩尔比;2) 环丙甲酮与乙酸乙酯的摩尔比;3) 反应时间;4) 反应温度. 表 3 同.

表 3 1-环丙基-1,3-丁二酮合成反应 L₉(3⁴)正交试验结果

Table 3 L₉(3⁴) orthogonal experiment data of 1-cyclopropyl-1,3-butanedione

| 试验号 | 因素 | | | | 收率/% |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| | A | B | C/h | D/°C | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 55.3 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 80.2 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 90.9 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 85.9 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 78.3 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 74.5 |
| 7 | 3 | 1 | 2 | 3 | 82.6 |
| 8 | 3 | 2 | 3 | 1 | 73.8 |
| 9 | 3 | 3 | 1 | 2 | 79.4 |
| K ₁ | 226.4 | 223.8 | 209.2 | 207.4 | |
| K ₂ | 238.7 | 232.3 | 248.7 | 234.1 | |
| K ₃ | 235.8 | 244.8 | 243.0 | 259.4 | |
| k ₁ | 75.5 | 74.6 | 69.7 | 69.1 | |
| k ₂ | 79.6 | 77.4 | 82.9 | 78.0 | |
| k ₃ | 78.6 | 81.6 | 81.0 | 86.5 | |
| R | 4.1 | 7.0 | 13.2 | 17.4 | |
| 较优水平 | A ₂ | B ₃ | C ₂ | D ₃ | |

由正交试验结果表 2, 3 可知反应的较佳条件为: n (环丙甲酮): n (金属钠): n (乙酸乙酯) = 1:1.3:1.5, 反应温度为 65 °C, 保温反应时间 3 h. 极差 R 值表明温度对反应收率影响最大. 在此较佳反应条件下进行 3 次重复实验, 收率分别为 91.8%, 92.5%, 92.6%, 平均收率为 92.3%.

2.2 噻菌环胺合成的影响因素

根据文献报道^[6], 噻菌环胺中的噻啉成环反应可用 1-环丙基-1,3-丁二酮与苯基胍碳酸盐直接脱水缩合成环来制备. 但由于苯基胍碳酸盐为固体, 反应时需要用过量的 1-环丙基-1,3-丁二酮做溶剂, 造成浪费. 且反应中有水生成, 不利于反应正方向进

行, 影响反应收率. 因此在该步反应中采用甲苯作溶剂, 用分水器的回流分水. 下面讨论了反应条件对收率的影响.

2.2.1 反应温度对反应收率的影响

在保持反应时间、1-环丙基-1,3-丁二酮和苯基胍碳酸盐的量等因素不变的情况下, 改变反应温度, 考察温度对反应收率的影响, 实验结果见表 4.

表 4 反应温度对收率的影响

Table 4 Effect of reaction temperature on product yield

| 温度/°C | 80 | 90 | 100 | 110 |
|-------|------|------|------|------|
| 收率/% | 69.8 | 72.7 | 78.5 | 82.7 |

由表 4 可知: 随着反应温度的升高收率增加, 当温度达 110 °C 时, 产率最高达 82.7%. 这说明反应过程中生成的水通过分水器出去能较大提高反应的收率, 故确定反应温度控制在回流状态下.

2.2.2 不同摩尔比对反应收率的影响

在 1-环丙基-1,3-丁二酮的量、反应温度及反应时间等因素不变的条件下, 考察了 1-环丙基-1,3-丁二酮与苯基胍碳酸盐的摩尔比对反应收率的影响, 结果见表 5.

表 5 原料的摩尔比对收率的影响

Table 5 Effect of molar ratio of materials on product yield

| 摩尔比 ¹⁾ | 1:0.5 | 1:0.6 | 1:0.7 | 1:0.8 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|
| 收率/% | 65.2 | 70.6 | 82.5 | 82.4 |

注:1) n (1-环丙基-1,3-丁二酮): n (苯基胍碳酸盐).

实验结果表明: 产物的收率先随着苯基胍碳酸盐增加而增加, 达一定量后基本不变. 苯基胍碳酸盐的量过少, 原料的转化不完全, 收率较低; 苯基胍碳酸盐过多, 收率基本不变, 故选择 n (原料): n (苯基胍碳酸盐) = 1:0.7.

2.2.3 反应时间对收率的影响

在保持反应温度、1-环丙基-1,3-丁二酮和苯基胍碳酸盐加入量等条件不变, 改变时间, 考察不同反应时间对反应收率的影响, 实验结果见表 6.

表 6 反应时间对收率的影响

Table 6 Effect of reaction time on product yield

| 反应时间/h | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------|------|------|------|------|
| 收率/% | 70.2 | 77.8 | 82.4 | 82.4 |

实验结果表明: 随着反应时间的延长, 反应收率明显提高后趋于稳定. 反应时间过短, 反应转化不完全, 反应时间延长至 4 h, 收率无明显增加, 故选择反应时间为 3 h.

3 结 论

以环丙甲酮、乙酸乙酯、苯基胍碳酸盐为原料两步反应合成噻菌环胺,并进行了工艺条件优化. 第一步反应的较佳工艺条件为:反应温度 65 ℃,异丙醚作溶剂, $n(\text{环丙甲酮}) : n(\text{金属钠}) : n(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1.3 : 1.5$,反应时间 3 h,制得的 1-环丙基-1,3-丁二酮纯度为 97.1%,收率为 92.3%;第二步反应的较优工艺条件为:甲苯作溶剂, $n(1\text{-环丙基-1,3-丁二酮}) : n(\text{苯基胍碳酸盐}) = 1 : 0.7$,反应温度 110 ℃,反应时间 3 h,收率 82.7%,纯度为 94.5%. 反应中采用新制的乙醇钠为碱性试剂,反应活性高,制备的中间体 1-环丙基-1,3-丁二酮纯度较高,采用甲苯作溶剂分水除去反应生成的水分,提高了噻菌环胺的收率. 该工艺路线条件温和,收率较高,操作

简单,适合工业化生产.

参考文献:

[1] 薛伟,王献友,宋宝安,等. 噻啉类化合物杀菌活性研究进展[J]. 农药,2007,46(8):505-509.
 [2] 刘长令. 新型噻啉类杀菌剂的研究进展[J]. 农药,1995,34(8):25-28.
 [3] 柴宝山,刘长令,李志念. 噻菌环胺的合成与杀菌活性[J]. 农药,2007,46(6):377-378.
 [4] 范文玉,马韵升. 噻菌环胺[J]. 精细与专用化学品,2005,13(11):13-14.
 [5] MUHR J D. Process for preparing 1-cyclopropylalkane-1,3-diones; US,5545762[P]. 1994-8-20.
 [6] RUDOLF W. Process for the production of guanidine derivatives; US,5276186[P]. 1994-1-04.
 [7] 任忠宝. 噻啉胺类杀菌剂合成工艺研究[D]. 沈阳:沈阳化工研究院,2007.

(责任编辑:刘 岩)

(上接第 16 页)

[10] KROL E S, BOLTON J L. Oxidation of 4-alkylphenols and catechols by tyrosinase; ortho-substituents alter the mechanism of quinoid formation[J]. *Chemico-Biological Interactions*,1997,104:11-27.
 [11] GALATI G, MORIDANI M Y, Chan T S, et al. Peroxidative metabolism of apigenin and naringenin versus luteolin and quercetin; glutathione oxidation and conjugation[J]. *Free Radical Biology & Medicine*,2001,30(4):370-382.
 [12] 卫应亮,王亚珍,胡胜水. 超氧自由基电化学发生体系的研究[J]. *高等学校化学学报*,2004,1(24):148-150.
 [13] CHEVALET J, ROUELLE F, GIERST L, et al. Electro-generation and some properties of the superoxide ion in aqueous solutions[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*,1972,39(1):201-216.

(责任编辑:陈石平)