

全春生,党铭铭,刘民华. 苯并烯氟菌唑及关键中间体合成方法述评[J]. 农药, 2018, 57(6): 395-399.

苯并烯氟菌唑及关键中间体合成方法述评

全春生^{1,2}, 党铭铭³, 刘民华^{1,2}

(1.湖南化工研究院有限公司 国家农药创制工程技术研究中心,长沙 410007;2.农用化学品湖南省重点实验室,长沙 410014;
3.湖南有色金属职业技术学院 资源环境系,湖南 株洲 412000)

摘要:综述了琥珀酸脱氢酶抑制剂苯并烯氟菌唑的合成方法;根据酰胺键的合成方式,合成方法可分为酰氯合成法、酰胺合成法、酯交换法、酸缩合法及肟合成法5种。对这些方法所涉及的关键中间体的合成也进行了总结,发现肟合成法具有收率高、原料易得和易于工业化操作等特点,是目前大量合成苯并烯氟菌唑的最有效方法。

关键词:苯并烯氟菌唑;杀菌剂;合成方法

中图分类号:TQ450 **文献标志码:**A **文章编号:**1006-0413(2018)06-0395-05

A Review on Synthetic Methods for Benzovindiflupyr and Key Intermediates

QUAN Chun-sheng^{1,2}, DANG Ming-ming³, LIU Min-hua^{1,2}

(1.National Engineering Research Center for Agrochemicals, Hunan Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Changsha 410007, China; 2.Hunan Province Key Laboratory for Agrochemicals, Changsha 410014, China; 3.Department of Resources and Environment, Hunan Nonferrous Metals Vocational and Technical College, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

Abstract: The synthetic methods for benzovindiflupyr as a new SDHI fungicide were reviewed. According to the synthesis of amide bond, the synthetic methods are divided into 5 kinds including acyl chloride synthesis, amide synthesis, ester exchange, acid condensation and oxime synthesis method. The synthetic methods for all key intermediates involved were also summarized. Among them, the oxime synthetic method is the most effective method for preparing benzovindiflupyr in bulk because of their some prominent feature such as high yield, starting materials easily obtained and easy industrialization operation.

Key words: benzovindiflupyr; fungicide; synthetic method

苯并烯氟菌唑(英文通用名称:benzovindiflupyr,商品名称:Solatenol™,实验代号:SYN545192,结构式01见图1)是先正达开发的吡唑酰胺类杀菌剂,作用机理为抑制病原菌的琥珀酸脱氢酶活性,从而干扰其呼吸作用^[1-2]。其具有广谱的杀菌活性,对小麦叶枯病、花生黑斑病、小麦全蚀病及小麦基腐病等均有很好的防治效果,尤其对亚洲大豆锈病和叶斑病具有特效,与现有其他琥珀酸脱氢酶抑制剂区别明显,且可以与多种杀菌剂复配,无交互抗性^[3-4]。

自2012年上市以来,其原药或复配产品已在多个国家获得登记,特别是复配产品Elatus(15%苯并烯氟菌唑和30%嘧菌酯复配的可湿性粒剂),获得了2015年第八届Agrow Awards“最佳新作物保护产品奖”,被认为是先正达开发最成功的产品,其年销售额预计达到10亿美元^[5-6]。现对苯并烯氟菌唑及关键中间体的合成方法进行归纳

总结,期望对农药工作者有一定的帮助。

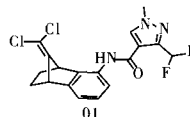


图1 苯并烯氟菌唑的结构式

1 苯并烯氟菌唑的合成

根据酰胺键的形成方式不同,对已有文献报道^[7-16]进行分析、总结。苯并烯氟菌唑的合成方法可概括为以下5种:酰氯合成法、酰胺合成法、酯交换法、酸缩合法及肟合成法。

1.1 酰氯合成法

将吡唑羧酸活化成酰氯,然后在缚酸剂如三乙胺等的作用下,与胺(02)反应缩合而成(见图2)。该反应条件温和、易于操作,反应收率较高,是一种常用于合成酰胺键

收稿日期:2018-02-16,修返日期:2018-04-08

基金项目:湖南省自然科学基金(2016JJ2047)

作者简介:全春生(1984—),男,湖南怀化人,助理研究员,硕士,主要从事新药合成研究与开发。Tel:0731-85959059, E-mail:randychuen@139.com。

通讯作者:刘民华(1983—),男,湖南涟源人,助理研究员,硕士,主要从事新药合成研究与开发。Tel:0731-85959012, E-mail:lmh80963@163.com。

的方法,缺点是关键中间体胺不易大批量获得。

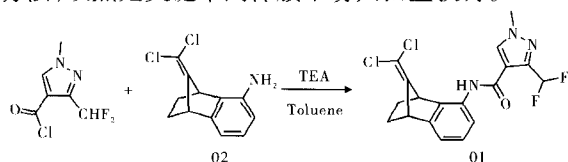


图2 酰胺合成法合成苯并烯氟菌唑

1.2 酰胺合成法

酰胺合成法见图3。X为卤素,最常见的是氯或溴,此法反应的主要特点:反应常常需要含铜催化剂如碘/溴化亚铜,且一般都在高温条件下,反应时间较长,不太适合工业化。

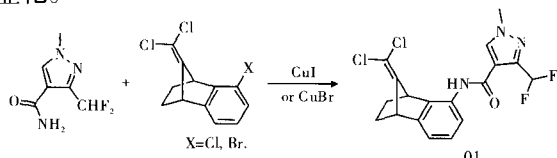


图3 酰胺合成法合成苯并烯氟菌唑

1.3 酯交换法

将吡唑羧酸酯与胺(02)在催化剂如双(三甲基硅基)氨基钠等作用下直接反应形成产物,该反应的机理是双(三甲基硅基)氨基钠取代苯胺变成胺的钠盐,然后再与吡唑羧酸酯中的羰基碳发生亲核取代反应(见图4)。由于反应过程使用了氨基钠等强碱,因此对反应体系要求很高。

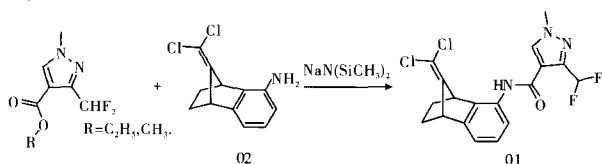


图4 酯交换法合成苯并烯氟菌唑

1.4 酸缩合法

此法反应的特点:将吡唑羧酸(04)与胺(02)在相关催化剂的作用下直接反应形成产物(见图5),这类催化剂有取代磷酰氯,3A分子筛与乙醇铈或3,5-二(三氟甲基)苯硼酸等,反应时间较短、收率较高。

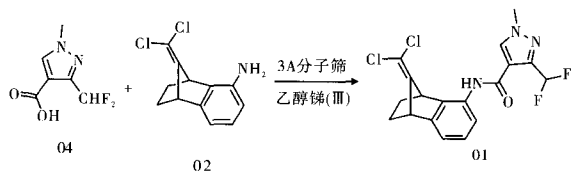


图5 酸缩合法合成苯并烯氟菌唑

1.5 肟合成法

肟(03)经Semmler-Wolff芳构化反应直接制备苯并烯氟菌唑,明显有别于其他类似琥珀酸脱氢酶抑制剂的合成,也是先正达目前报道此化合物实现工业化最重要的合成路线(见图6)。其中吡唑酰氯物质的量(mol,下同)是

肟的2倍;另一种改进方法是先用与肟等物质的量的氯甲酸乙酯或异戊酰氯等,再加入等物质的量的吡唑酰氯。整个合成路线更简洁、收率更高、成本更低。

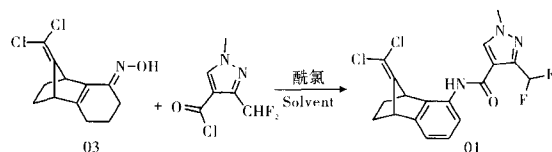


图6 肟合成法合成苯并烯氟菌唑

2 关键中间体的合成

由上述方法合成苯并烯氟菌唑可知,共有3个关键中间体:胺(02)、肟(03)和酸(04),见图7。其合成方法介绍如下。

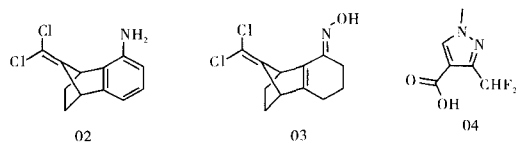


图7 关键中间体

2.1 关键中间体9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基基-5-胺(02)的合成

中间体(02)根据起始原料不同有多种不同的合成路线,但从反应过程产生的中间体机理来说,可分为2种合成方法——硝基苯炔机理法和卤代苯炔机理法^[7-12,17-18]。

2.1.1 硝基苯炔机理法

以2-氨基-6-硝基苯甲酸为起始原料,经消除反应得到活性中间体硝基苯炔,再与环戊二烯或其衍生物环化后,经系列反应得到目标中间体,其已有文献报道的合成路线主要有以下3种(2a、2b和2c),见图8。

由于苯并烯氟菌唑与吡唑萘菌胺(isopyrazam,先正达开发)具有相似的中间体胺,因此,路线2a主要是在已有吡唑萘菌胺中间体片段(2a-0)的基础上进行还原、氧化、Wittig化及再还原等4步反应得中间体胺。但此路线缺点:硝基苯炔与环戊二烯或其衍生物的环化反应收率较低、臭氧氧化反应不易控制及在Appel-Wittig反应中使用的三苯基磷比较贵。路线2c主要特点是在合成关键中间体胺(02)的过程中,直接合成苯并烯氟菌唑;虽然避免了臭氧的氧化过程,但反应步骤较多。路线2b是在路线2a的基础上避免了臭氧分解及Wittig反应,用6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯(dichlorofulvene)一步环化后,经Ra-Ni催化下直接得胺,大大缩短了合成步骤。而6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯的合成主要是一溴三氯甲烷或四氯化碳与环戊二烯在合适的引发剂作用下进行自由基的加成反应而得,收率较高;从成本而言,四氯化碳比一溴三氯甲烷便宜,且也有较好的收率。但此法的缺点是不适合进行大量生产,因硝基苯炔与6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯环化反应收率较低。

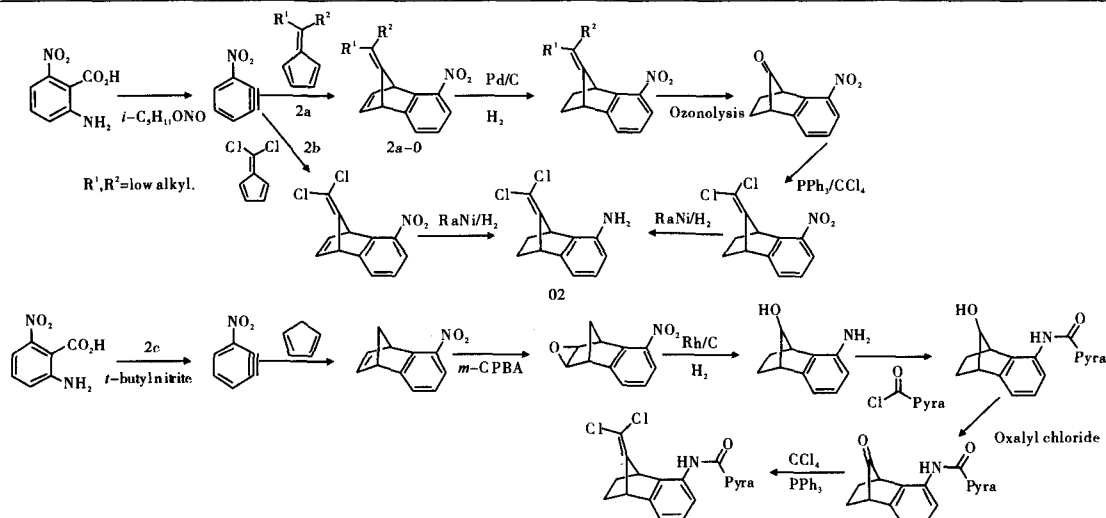


图8 硝基苯炔机理法合成关键中间体胺(02)

2.1.2 卤代苯炔机理法

该法是以2,3-二氯溴苯或2,6-二溴氯苯为起始原料,经消除反应得活性中间体氯或溴苯炔,再与环戊二

烯或其衍生物,经系列反应得目标中间体,其已有文献报道的路线也有以下3种(2a'、2b'和2c'),见图9。

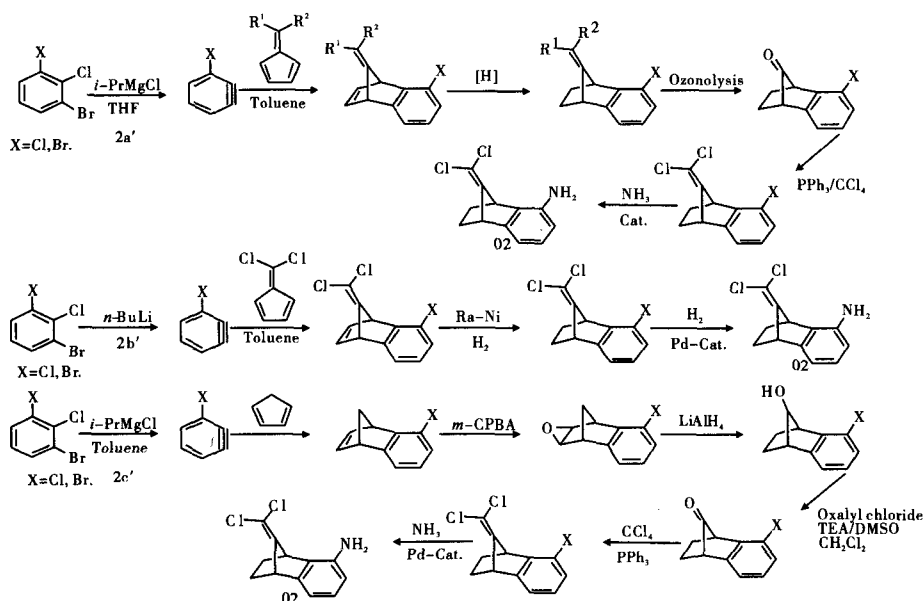


图9 卤代苯炔机理法合成关键中间体胺(02)

事实上,卤代苯炔机理法与硝基苯炔机理法在合成苯并降冰片烯片段时是相同的,只是苯环上氨基的产生方式不一样,但2种方法都存在致命的缺点——苯炔与6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯或其衍生物环化反应收率较低(40%~50%),容易产生大量油状副产物。因此,均不适合进行大批量生产。

2.2 关键中间体脒(03):9-二氯亚甲基-1,2,3,4,7,8-六氯-1,4-桥亚甲基萘-5(6氢)-脒的合成

与关键中间体胺(02)的合成——取代苯炔中间体和环戊二烯衍生物环化反应相比,该法用对苯二酐与6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯在低温下进行环化,能有

效减少如高聚合油状物等副产物的产生,收率较高,能进行工业化生产,为苯并烯氟菌唑工业化生产奠定了坚实的基础,具体合成路线见图10^[16,19-20]。

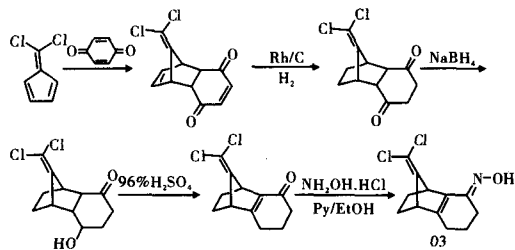


图10 关键中间体脒(03)的合成方法

2.3 关键中间体酸 (04):3-二氟甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸的合成

3-二氟甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸是酰胺类琥珀酸脱氢酶抑制剂中应用最为广泛的酸片段。根据其起始原料及合成路线不同,其合成方法有5种: β -酮酯缩合法、二氯乙酰氯法、二氟乙酸乙酯-丙炔醇法、3-双烷氨基丙烯酸酯法和1,1-二氟丙酮法^[21-31],具体合成路线分别见图11~15。

2.3.1 β -酮酯缩合法

该方法主要是以二氟乙酰乙酸乙酯为原料,经缩合、环化(或甲基化)、水解等步骤得目标产物,但该合成

方法主要有3条合成路线(见图11):4a、4b和4c,其中4a合成路线的主要特点是合成步骤较少,收率高,易于操作,适合工业化生产;而4b合成路线是以胍代替甲基胍环化后再甲基化,虽然步骤增加1步,但反应副产物异构体含量较少;4c路线是由巴斯夫开发的,主要特点是用取代苯甲醛甲脞保护-脱保护的方式来避免前2条路线可能产生的异构体副产物,产品吡唑酸纯度明显提高。整体而言, β -酮酯缩合法的主要缺点是二氟乙酰乙酸乙酯的成本较高,但近年来随着二氟乙酸/酯的工业化合成获得突破性进展,相信二氟乙酰乙酸乙酯的成本问题会得到有效解决。

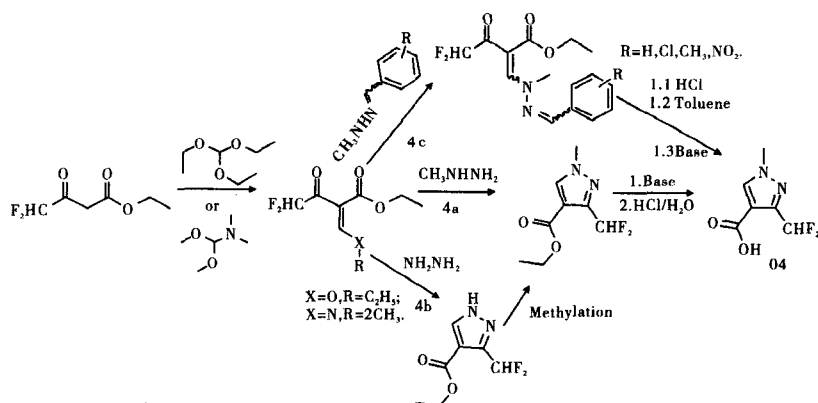


图11 β -酮酯缩合法合成关键中间体酸(04)

2.3.2 二氯乙酰氯法

二氯乙酰氯法见图12。该路线主要特点是以二氯乙酰氯为起始原料,成本相对较低;但主要存在的缺点是反应条件比较苛刻,如吡唑环上溴变羧基时,需在高温高压下催化,且反应过程中需不断改变釜内压力,造成操作不便,不适合工业化生产。

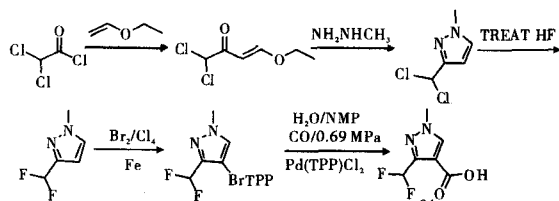


图12 二氯乙酰氯法合成关键中间体酸(04)

2.3.3 二氟乙酸乙酯-丙炔醇法

二氟乙酸乙酯-丙炔醇法见图13。该路线的主要特点是成本相对较低,但环化反应时需高温,而丙炔酸乙酯对反应体系水含量要求较高,不适合工业化生产。

2.3.4 3-双烷氨基丙烯酸酯法

3-双烷氨基丙烯酸酯法见图14。该路线是在二氟乙酸乙酯-丙炔醇法的基础上及可能参考了3-三氟甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸的合成。主要特点是成本低、

收率高、纯度高(无异构体产生)和操作简便等,具有较高的可应用价值。

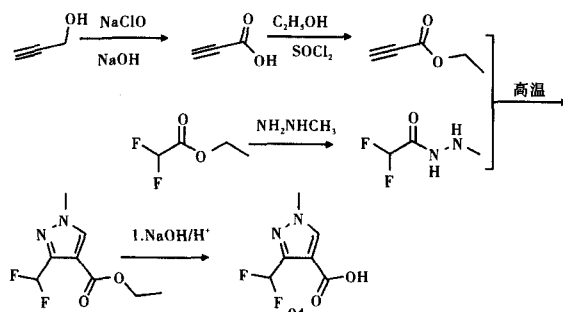


图13 二氟乙酸乙酯-丙炔醇法合成关键中间体酸(04)

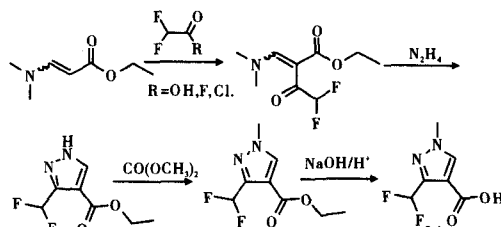


图14 3-双烷氨基丙烯酸酯法合成关键中间体酸(04)

2.3.5 1,1-二氟丙酮法

该路线以1,1-二氟丙酮为原料,与甲基胍缩合后经环化、氧化等得到目标产物(见图15),主要特点:原料1,1-

二氟丙酮比较贵,反应过程有异构体产生,整体收率较低。

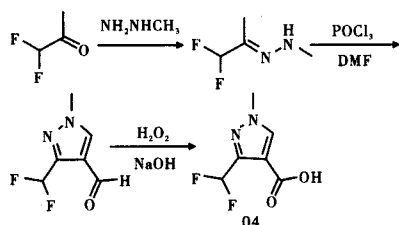


图15 1,1-二氟丙酮法合成关键中间体酸(04)

3 结论

对苯并烯氟菌唑的合成方法进行总结,可概括为酰氯合成法、酰胺合成法、酯交换法、酸缩合法及肟合成法等5种方法,且对每种方法进行简要分析。对所有方法涉及的3个关键中间体也进行合成方法概述。肟合成法是目前大量合成苯并烯氟菌唑的最有效方法,即以苯二酮为原料,低温下与6,6-二氯-5-亚甲基-1,3-环戊二烯反应所得环化产物经二次选择性还原、脱水和羟氨化后,与3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰氯反应,经Semmler-Wolff芳构化直接合成苯并烯氟菌唑。该合成方法更简单,收率更高,成本更低。该合成方法被先正达成功地开发,有效降低了苯并烯氟菌唑生产成本,为其拓展全球市场奠定坚实基础,具有重大的实际价值意义。

参考文献:

- [1] RUSSELL P E. Fungicide Resistance Action Committee (FRAC): a Resistance Activity Update[J]. *Outlooks on Pest Management*, 2009, 20(3): 122-125.
- [2] 李良孔,袁善奎,潘洪玉,等. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类(SDHIs)杀菌剂及其抗性研究进展[J]. *农药*, 2011, 50(3): 165-169, 172.
- [3] 杨吉春,孙旭峰,杨帆,等. 2012年公开的新农药品种[J]. *农药*, 2013, 52(1): 50-52.
- [4] 党铭铭,刘民华. 新型杀菌剂Benzovindiflupyr[J]. *精细化工中间体*, 2017, 47(3): 7-10.
- [5] 王霞. 2015年全球登记上市的农药盘点及重点产品分析[J]. *今日农药*, 2016, 14(4): 32-33.
- [6] 王廷廷,汤怀武. 苯并烯氟菌唑专利技术探析[J]. *农药市场信息*, 2016, 24(30): 27-31.
- [7] EHRENFREUND J, TOBLER H, WALTER H. Heterocyclocarboxamide Derivatives: WO, 2004035589[P]. 2004-04-29.
- [8] WALTER H, CORSI C, EHRENFREUND J, et al. Synergistic Fungicidal Compositions: WO, 2006037632[P]. 2006-04-13.
- [9] EHRENFREUND J, TOBLER H, WALTER H. O-Cyclopropyl-Carboxanilides and Their Use as Fungicides: WO, 2003074491[P]. 2003-09-12.
- [10] HODGES G R, MITCHELL L, ROBINSON A J. Methods for the Preparation of Fungicides: WO, 2010072631[P]. 2010-07-01.
- [11] SCHLETH F, VETTIGER T, ROMMEL M, et al. Process for the Preparation of Pyrazole Carboxylic Acid Amides: WO, 2011131544[P]. 2011-10-27.
- [12] TOBLER H, WALTER H, EHRENFREUND J, et al. Heterocyclic Amide Derivatives Useful as Microbiocides: WO, 2007048556[P]. 2007-05-03.
- [13] WANG Jian-ji, MIGUEL R, ROBERT P D, et al. Aminolysis of Esters or Lactones Promoted by NaHMS-A General and Efficient Method for the Preparation of N-Aryl Amides[J]. *Synlett*, 2001(9): 1485-1487.

- [14] JUAN C, ANTONIO L P. New Experimental Strategies in Amide Synthesis Using N,N-Bis[2-oxo-3-oxazolidinyl] Phosphorodiamidic Chloride[J]. *Synthesis*, 1984(5): 413-417.
- [15] BOWDEN M C, JACKSON D A, SAINT-DIZIER A C, et al. Process for the Preparation of Amides: WO, 2009138375[P]. 2009-11-19.
- [16] GRIBKOV D, MULLER A, LAGGER M, et al. Process for the Preparation of Pyrazole Carboxylic Acid Amides: WO, 2011015416[P]. 2011-02-10.
- [17] GRIBKOV D, ANTELMANN B, GIORDANO F, et al. Process for the Preparation of Benzonorbornenes: WO, 2010049228[P]. 2010-05-06.
- [18] ROBERT A S, DENISE M C, LEO A P. Demonstration and Analysis of Bridging Regioselectivity Operative during Di-pi-Methane Photorearrangement of Ortho-substituted Benzonorbornadienes and Anti-7,8-Benzotricyclo[4.2.2.0_{2,5}]deca-3,7,9-trienes[J]. *J Am Chem Soc*, 1977, 99(11): 3734-3744.
- [19] HARALD W, HANS T, DENIS G, et al. Sedaxane, Isopyrazam and Solatenol™: Novel Broad-spectrum Fungicides Inhibiting Succinate Dehydrogenase(SDH) Synthesis Challenges and Biological Aspects[J]. *Chimia*, 2015, 69(7/8): 425-434.
- [20] STEPHANE J, ANDREW J F E, CLEMENS L, et al. Synthetic Approaches to the 2010-2014 New Agrochemicals[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, 24(3): 317-341.
- [21] ZHANG Xiao-xiao, JIN Hong, DENG Yuan-jie, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrazole Carboxamide with Diarylamine-modified Scaffold as Potent Antifungal Agents[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2017, 28(8): 1731-1736.
- [22] XIONG Li, LI Hua, JIANG Li-na, et al. Structure-based Discovery of Potential Fungicides as Succinate Ubiquinone Oxidoreductase Inhibitors[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(5): 1021-1029.
- [23] LIU Xing-hai, ZHAO Wen, SHEN Zhong-hua, et al. Synthesis, Nematocidal Activity and SAR Study of Novel Difluoromethylpyrazole Carboxamide Derivatives Containing Flexible Alkyl Chain Moieties[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 125: 881-889.
- [24] SAWAGUCHI M, MATSUMURA. Process for the Preparation of 3-Halogenated Alkyl Pyrazole Derivatives: WO, 2016158716[P]. 2016-10-06.
- [25] 刘婷婷,倪芸,钟良坤,等. 含二氟甲基取代的吡唑酰胺类化合物的合成及杀菌活性[J]. *有机化学*, 2015, 35(2): 422-427.
- [26] WOLF B, MAYWALD V, KEIL M, et al. Method for Preparing 1,3,4-Substituted Pyrazol Compounds: US, 8598222[P]. 2013-12-03.
- [27] 樊小彬,银亮,王海洋,等. 多氟甲基吡唑类化合物的制备方法、中间体及制备方法: CN, 106467492[P]. 2017-03-01.
- [28] SYNGENTA P A G, SYNGENTA L. Process for the Production of Pyrazoles: EP, 2008996[P]. 2008-12-31.
- [29] 李利锋. 3-二氟甲基-1-甲基吡唑羧酸的合成工艺研究(硕士论文)[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
- [30] HIDEKI U S, TAKESHI K C, YOJI A C. Method for Producing Fluorine-containing Acylacetic Acid Derivative, Method for Producing Fluorine-containing Pyrazolecarboxylic Acid Ester Derivative, and Method for Producing Fluorine-containing Pyrazolecarboxylic Acid Derivative: US, 2011015406[P]. 2011-01-20.
- [31] LANTZSCH R, JORGES W, PAZENOK, et al. Method for Producing 2-Dihaloacyl-3-amino-acrylic Acid Esters and 3-Dihaloethyl-pyrazole-4-carboxylic Acid Esters: WO, 2005042468[P]. 2005-05-12.

责任编辑:杨帆