

◆ 研究与开发 ◆

杀菌剂氟嘧菌酯的合成

姜万乔, 张大永

(中国药科大学 药物科学研究院, 南京 210009)

摘要:报道了杀菌剂氟嘧菌酯的合成工艺研究。以4-羟基香豆素为原料,依次经过硝化、碱水解、甲胺化、环合、醚化和碱重排环合反应得到(E)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟(中间体F);以2-氟丙二酸二乙酯为原料,经与醋酸甲脒成环后进行氯化反应合成中间体4,6-二氯-5-氟嘧啶;中间体F先后与4,6-二氯-5-氟嘧啶和2-氯苯酚进行醚化反应得到目标产物氟嘧菌酯。以4-羟基香豆素计,合成总收率达17%,产品质量分数为96%(HPLC)。

关键词: 氟嘧菌酯;合成;4-羟基香豆素;4,6-二氯-5-氟嘧啶

中图分类号:TQ 455.4⁺7 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.03.003

Synthesis of Novel Fungicide Fluoxastrobin

LOU Wan-qiao, ZHANG Da-yong

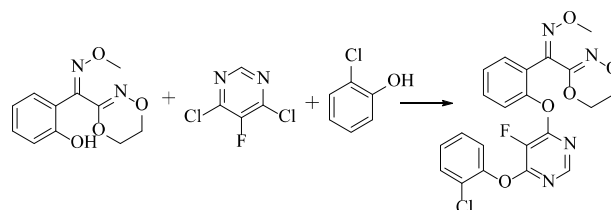
(Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: The synthesis of fluoxastrobin was reported. (E)-(5,6-Dihydro-[1,4,2]-dioxazin-3-yl)-(2-hydroxyphenyl)-methanone-O-methyloxime (the intermediate F) was synthesized from 4-hydroxycoumarin via nitration, hydrolysis, cyclization, methylamination, cyclization, etherification and alkaline rearrangement. 4,6-Dichloro-5-fluoropyrimidine was synthesized from diethyl fluoromalonate via the reactions of cyclization and chlorination. The target product fluoxastrobin was synthesized from the intermediate F, 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine and 2-chlorophenol. Based on 4-hydroxycoumarin, the total yield of the reaction was 17%, the purity of the product was 96% (HPLC).

Key words: fluoxastrobin; synthesis; 4-hydroxycoumarin; 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine

氟嘧菌酯(fluoxastrobin)化学名称为(E)-{2-[6-(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶-4-基氧]苯基}(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)甲酮-O-甲基肟。其是由拜耳公司开发的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂,为线粒体呼吸作用抑制剂,通过抑制细胞色素b和c1间的电子传递,进而阻止能量(ATP)产生,最终导致细胞死亡^[1]。氟嘧菌酯1994年由拜耳发现,2004年进入欧洲主要市场,2005年在德国、法国、美国等相继上市。其2009年全球销售额在1.5亿美元,2011年为1.75亿美元,2014年升至2.20亿美元,2015年回落至2.00亿美元,该产品具有良好的销售前景^[2]。氟嘧菌酯在中国的化合物专利于2017年到期,因此对氟嘧菌酯的合成进行研究具有重要意义。

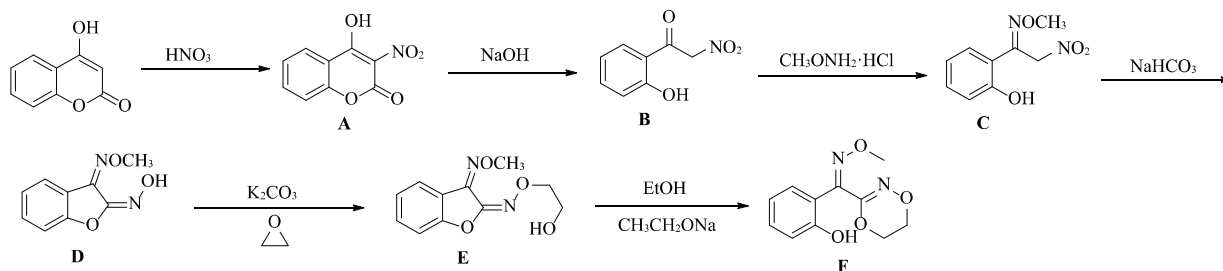
文献报道合成氟嘧菌酯的主要中间体有(E)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟、4,6-二氯-5-氟嘧啶以及2-氯苯酚^[3-4]。其合成路线如下:



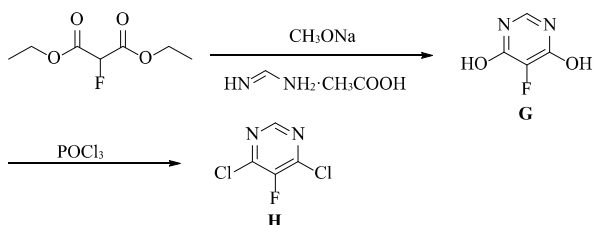
参考关于中间体(E)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟的合成综述^[5-6],选定下述合成路线。

收稿日期:2017-02-24,修回日期:2017-03-28

作者简介:姜万乔(1992—),女,安徽省芜湖市人,硕士研究生。研究方向:药物化学。E-mail: 2267096203@qq.com



为避免条件苛刻的氟代反应,本文参考文献[7],以2-氟丙二酸二乙酯为原料合成中间体4,6-二氯-5-氟嘧啶,具体反应路线如下。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂:4-羟基香豆素、甲氧基胺盐酸盐、环氧乙烷、2-氟丙二酸二乙酯、醋酸甲脒。

仪器:Burker Avance 300型核磁共振仪(以TMS为内标)、Shimadzu LC-20AT高效液相色谱仪、Bruker Esquire 3000 Plus ESI/MS型质谱仪、JH30全自动熔点仪、ZF-I型三用紫外分析仪。

1.2 合成

1.2.1 3-硝基-4-羟基香豆素(中间体A)的合成

在500 mL三颈瓶中加入50 g (0.31 mol)4-羟基香豆素,使其溶于200 mL氯仿,冰浴下缓慢滴加65%浓硝酸0.62 mol,控制温度在 10°C 左右,反应3 h。反应完全后,抽滤,少量水洗,真空干燥,得到橙黄色片状固体中间体A,收率为89%。熔点 $174\sim 176^\circ\text{C}$ (文献值 $174\sim 175^\circ\text{C}$ [8])。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.175 (d, 1H, aromatic), 7.854 (t, 1H, aromatic), 7.488 (t, 1H, aromatic), 7.402 (d, 1H, aromatic)。ESI-MS (m/z): 206.0 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 。

1.2.2 2-羟基-2'-硝基苯乙酮(中间体B)的合成

在1 L三颈瓶中投入45 g (0.22 mol)3-硝基-4-羟基香豆素,使其溶于500 mL 5% NaOH 水溶液,加热至 70°C ,反应4 h后冷却至室温,加10%稀盐酸调pH值至固体不再析出。当pH值约为2时,滤液较稀,便于抽滤,抽滤得固体产物中间体B,收率为94%。熔点 $107\sim 108^\circ\text{C}$ (文献值 106°C [9])。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.621 (t, 1H, aromatic), 7.457 (d, 1H, aromatic), 7.103 (d, 1H, aromatic), 7.005 (t, 1H, aromatic), 5.933 (s, 2H, CH_2)。ESI-MS (m/z): 180.0 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 。

1.2.3 1-(2-羟基苯基)-2-硝基-乙酮-O-甲基脒(中间体C)的合成

在500 mL三颈瓶中,将32.2 g (0.38 mol)甲氧基胺盐酸盐在冰浴条件下溶解于210 mL甲醇中,15 min后加入35 g (0.19 mol)2-羟基-2'-硝基苯乙酮,升温至 60°C ,搅拌6 h,反应完全后冷却至室温。冷却后将反应液倾入300 mL冰水中,不断搅拌,抽滤得中间体C。纯品为白色晶状固体,收率为82%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.355 (s, 1H, OH), 7.332 (m, 2H, aromatic), 7.063 (d, 1H, aromatic), 6.968 (t, 1H, aromatic), 5.722 (s, 2H, CH_2), 4.138 (s, 3H, CH_3)。ESI-MS (m/z): 211.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

1.2.4 苯并咪喃-2,3-二酮-3-(O-甲基脒)-2-脒(中间体D)的合成

在500 mL三颈瓶中加入48 g (0.56 mol)碳酸氢钠,使其溶解于300 mL水中,加入30 g (0.14 mol)1-(2-羟基苯基)-2-硝基-乙酮-O-甲基脒,升温至 65°C 反应,反应5 h后直接冷却至室温,抽滤,得米黄色粒状固体,其为中间体D的2种立体异构体混合物,收率为94%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.040 (m, 1H, aromatic), 7.463 (m, 1H, aromatic), 7.194 (m, 2H, aromatic), 4.225 (s, 3H, CH_3)。ESI-MS (m/z): 193.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 215.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

1.2.5 苯并咪喃-2,3-二酮-2-[O-(2-羟乙基)脒]-3-O-甲基脒(中间体E)的合成

在2 L三颈瓶中加入70.5 g (0.51 mol)碳酸钾,溶于1 000 mL水中,投入97.6 g (0.51 mol)苯并咪喃-2,3-二酮-3-(O-甲基脒)-2-脒,室温搅拌2 h,加入50 mL环氧乙烷,反应12 h后处理。抽滤,将滤饼用乙酸乙酯溶解,母液继续用乙酸乙酯萃取3次,每次200 mL,合并有机相。有机相先用10%稀盐酸洗涤2次,再用饱和氯化钠溶液洗涤2次,无水硫酸钠干燥。有机相旋干后得到含有2种立体异构体的中间体E,红棕色黏稠液,反应收率为78%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.326 (t, 1H, aromatic), 7.213 (d, 1H, aromatic), 6.957 (m, 2H, aromatic), 4.483 (t, 2H, CH_2), 4.198 (t, 2H, CH_2), 4.089 (s, 3H, CH_3)。ESI-MS (m/z): 259.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1.2.6 (*E*)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-*O*-甲基脲(中间体F)的合成

500 mL四口瓶中加入14.2 g(0.21 mol)乙醇钠,将其溶于240 mL乙醇,将49.3 g(0.21 mol)苯并呋喃-2,3-二酮-2-[*O*-(2-羟乙基)脲]-3-*O*-甲基脲加入上述溶液中,并加热至60℃左右,TLC点板跟踪,反应8~9 h。反应完全后冷却,用冰醋酸调节pH值为5~6,过滤,得到固体产物中间体F,收率为50%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.102 (s, 1H, OH), 7.354 (d, 1H, aromatic), 7.286 (t, 1H, aromatic), 6.986 (d, 1H, aromatic), 6.904 (t, 1H, aromatic), 4.476 (t, 2H, CH_2), 4.261 (t, 2H, CH_2), 4.047 (s, 3H, CH_3)。ESI-MS (m/z): 259.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1.2.7 4,6-二氯-5-氟嘧啶(中间体H)的合成

在250 mL三颈瓶中,加入50.4 g(0.28 mol)30%甲醇钠甲醇溶液,冰浴下加入32.1 g(0.28 mol)醋酸甲脒,搅拌1 h后再在冰浴下滴加50 g(0.28 mol)2-氟丙二酸二乙酯,后撤去冰浴室温搅拌过夜。反应液用稀盐酸调pH值为4,抽滤得到中间体G白色固体,为粗品,真空干燥,直接作为下一步反应的原料。收率为85%。

向250 mL三颈瓶中加入36 g(0.28 mol)上步所得粗品4,6-二羟基-5-氟嘧啶、42.9 g(0.28 mol)三氯氧磷,搅拌混合,升温至95℃回流反应,TLC点板跟踪,约2.5 h反应完全,将反应液缓慢加入冰水中,有固体析出,加入200 mL乙酸乙酯继续搅拌,分液,水层用乙酸乙酯萃取2次,每次100 mL。合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液各洗涤有机相1次,无水硫酸钠干燥,活性炭干燥,旋干后得到浅黄绿色液体,冷冻后析出白色结晶中间体H,收率为78%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.684 (s, 1H, H-2)。ESI-MS (m/z): 147.0 $[\text{M}-\text{F}]^-$ 。

1.2.8 氟嘧啶酯的合成

在250 mL三颈瓶中投入10.5 g(0.08 mol)碳酸钾,使其溶于30 mL乙腈中,加入5.2 g(0.04 mol)4,6-二氯-5-氟嘧啶,搅拌并升温至50℃,维持温度滴加溶有9 g(0.04 mol) (*E*)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-*O*-甲基脲的乙腈溶液(20

mL),50℃反应并TLC跟踪,反应后加入5.39 g(0.04 mol)2-氯苯酚,加热至60℃搅拌反应,反应10 h后处理。旋干乙腈,加水溶解,乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,旋干溶剂得淡黄色油状粗品,用甲醇重结晶得白色固体产物氟嘧啶酯。收率为70%,质量分数为96%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.069 (s, 1H, H-2), 7.247-7.515 (m, 8H, aromatic), 4.460 (t, 2H, CH_2), 4.145 (t, 2H, CH_2), 3.845 (s, 3H, CH_3)。ESI-MS (m/z): 481.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

2 结果与讨论

2.1 关键中间体 (*E*)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-*O*-甲基脲合成讨论

此路线反应条件温和,后处理简单,以4-羟基香豆素合成苯并呋喃-2,3-二酮-3-(*O*-甲基脲)-2-脲(中间体D)的收率高达64%。中间体E采用环氧乙烷进行羟乙基化,不同于报道的2-氯乙醇羟乙基化。2-氯乙醇是剧毒品,购买受到限制,采用环氧乙烷代替,不仅价格更加便宜,而且有利于工业化生产。采用乙醇钠代替文献[10]报道的氢氧化钠合成关键中间体F,碱性条件下进行重排,释放H质子,用碱性更强的乙醇钠加速了反应进程。

2.2 关键中间体4,6-二氯-5-氟嘧啶合成讨论

以2-氟丙二酸二乙酯为原料,避免采用KF进行氟代反应。据文献[11]报道,氟代反应条件苛刻,工业生产存在极大的困难。直接以2-氟丙二酸二乙酯为原料,缩短了工艺路线,提高了收率。2-氟丙二酸二乙酯经由与醋酸甲脒环合、氯代,反应总收率有66%。4,6-二氯-5-氟嘧啶(中间体G)对皮肤有刺激性,在处理时应注意做好防护措施。

3 结论

以4-羟基香豆素为原料经过硝化、碱水解得到中间体2-羟基-2'-硝基苯乙酮,而后与甲氧基胺盐酸盐甲胺化,再在碱性条件下成环得到苯并呋喃-2,3-二酮-3-(*O*-甲基脲)-2-脲;与环氧乙烷发生羟乙基化反应,最后在碱性条件下重排得到关键中间体 (*E*)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-*O*-甲基脲。

另一关键中间体以2-氟丙二酸二乙酯为原料,与醋酸甲脒环合,得到4,6-二羟基-5-氟嘧啶,再用三

(下转第20页)

表5 各项技术指标检测

项目	指标	实测指标
唑啉草酯质量分数/%	6 ± 0.6	6.1
氯氟吡氧乙酸异辛酯质量分数/%	9 ± 0.9	9.2
pH值	6~8	6.57
分散稳定性	合格	合格
悬浮率/%	≥ 98	99
倾倒后残余物/%	≤ 5.0	3.7
洗涤后残余物/%	≤ 0.5	0.3
湿筛试验(通过75 μm 试验筛)/%	≥ 98	99
低温稳定性	合格	合格
热贮稳定性	合格	合格

4 田间药效试验

2016年,以15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯乳油为对照药剂,对15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯可分散油悬浮剂进行田间药效试验。试验在云南昆明进行,供试作物为小麦,试验靶标为禾本科杂草和阔叶杂草。药后7 d调查各处理对杂草的防效,结果见表6。

表6 田间药效试验

药剂	防效/%	
	禾本科杂草	阔叶杂草
15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯可分散油悬浮剂	98.7	88.3
15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯乳油	93.2	83.1

由表可见,15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯

可分散油悬浮剂对小麦田禾本科杂草的防效大于98%,对阔叶杂草的防效为88.3%。可分散油悬浮剂产品防除效果好于乳油产品。

5 结论

本研究通过对分散介质、乳化剂、润湿分散剂、增稠剂进行筛选试验,确定了15%唑啉草酯·氯氟吡氧乙酸异辛酯可分散油悬浮剂的最优配方。按照本实验配方制得的可分散油悬浮剂产品,各项技术指标均需符合国家及行业相关标准的要求。制备工艺简单,产品对环境和使用安全,除草活性高,性能稳定,具有良好的创新性和经济效益。

参考文献

- [1] 万琴. 除草剂唑啉草酯的合成研究 [J]. 现代农药, 2015, 14 (2): 25-27
- [2] 贾增坡, 何世仓, 龚国斌. 烟嘧·氯氟吡氧乙酸·莠去津30%油悬浮剂玉米田间药效试验 [J]. 农药科学与管理, 2011, 32 (3): 50-52.
- [3] 华乃震. 农药可分散油悬浮剂的进展、加工和应用() [J]. 现代农药, 2014, 13 (3): 1-4; 16.
- [4] 梁静静, 关立婷, 许良忠. 15%氯虫·甲维盐油悬浮剂的研制 [J]. 现代农药, 2012, 11 (5): 20-22.
- [5] 于康平, 李泽方, 罗志会, 等. 20%丁吡吗啉油悬浮剂配方的研究 [J]. 现代农药, 2014, 13 (1): 15-18.

(责任编辑: 柏亚罗)

(上接第16页)

氯氧磷进行氯化反应得到关键中间体4,6-二氯-5-氟嘧啶。最后中间体(E)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟先与4,6-二氯-5-氟嘧啶醚化,再与2-氯苯酚反应得到目标产物氟嘧啶酯。本合成工艺操作简便,反应条件温和,收率较高。

参考文献

- [1] 关爱莹, 刘长令. 高效杀菌剂氟嘧啶酯 [J]. 农药, 2003, 41 (3): 40-42.
- [2] 柏亚罗. 氟嘧啶酯2017年1月专利到期, 其市场竞争将更加激烈 [DB/OL]. (2017-03-21) [2017-04-01]. http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_3870.html.
- [3] Heinemann U, Gayer H, Gerdes P, et al. Halogen Pyrimidines and Its Use Thereof as Parasite Abatement Means: US, 6103717 [P]. 2000-08-15.
- [4] Vic P, Rama M H, Avinash S M, et al. Process for Preparing Fluoxastrobin: US, 2015011753 [P]. 2016-11-14.
- [5] 武恩明, 孙克, 张敏恒. 氟嘧啶酯合成方法述评 [J]. 农药, 2014, 53

(7): 537-541.

- [6] 郭栋, 廖道华, 高倩, 等. 氟嘧啶酯中间体(E)-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟的合成 [J]. 农药, 2014, 53 (5): 322-324.
- [7] Stanislaw O, Jadwiga S, Mieczyslaw M. A Preparative Method for Synthesis of 4,5,6-Trichloropyrimidine [J]. Arkivoc, 2000 (vi): 905-908.
- [8] Buckle D R, Cantello B C, Smith H. Antiallergic Activity of 4-Hydroxy-3-nitrocoumarins [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1975, 18 (4): 391-394.
- [9] Cushman M, Mathew J. Nitration of the Lithium Potassium Dianions of Phenolic Alkyl Aryl Ketones with Propyl Nitrate: Synthesis of 1-Nitroalkyl Hydroxyphenyl Ketones [J]. Synthetic Communications, 1982, 5: 397-399.
- [10] Gayer H, Gallenkamp B, Gerdes P, et al. Process for Preparing 3-(1-Hydroxyphenyl-1-alkoximinomethyl) Dioxazines: US, 6150521 [P]. 2000-11-21.
- [11] Pleschke A, Marhold A. Process for Preparing Ring-fluorinated Aromatics: US, 2008182986 [P]. 2008-07-31.

(责任编辑: 顾林玲)