

◆ 研究与开发 ◆

氟吡菌胺的合成工艺研究

高玉清, 石强强, 潘炳庆, 耿来红, 徐世栋, 张生芳

(甘肃省化工研究院, 兰州 730020)

摘要:以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶等为起始原料,与硝基甲烷经亲核取代生成3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶,再通过氯化亚锡还原得到2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶,最后与2,6-二氯苯甲酰氯缩合得到氟吡菌胺。对其合成工艺(反应温度、时间、原料物质的量之比等)进行了讨论,产品及中间体结构经¹H NMR表征确认。在优化条件下,反应总收率为59.5%。该工艺操作简单,条件温和,收率较高。

关键词:新型杀菌剂;氟吡菌胺;2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶;合成

中图分类号:TQ 455.4⁺⁷;TQ 225.26⁺¹ **文献标志码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1671-5284.2017.01.006

Synthesis of Fluopicolide

GAO Yu-qing, SHI Qiang-qiang, PAN Bing-qing, GENG Lai-hong, XU Shi-dong, ZHANG Sheng-fang

(Gansu Research Institute of Chemical Industry, Lanzhou 730020, China)

Abstract: The target product fluopicolide was synthesized from 2,3-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyridine via nucleophilic substitution reaction, reduction reaction, condensation reaction. The influences of the synthetic technological route were investigated, and the structures of key intermediates and fluopicolide were confirmed by ¹H NMR. Under optimized conditions, the total yield was 59.5%. This process was simple, the condition was mild.

Key words: novel fungicide; fluopicolide; 2,3-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyridine; synthesis

氟吡菌胺(fluopicolide)化学名称为2,6-二氯-N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]苯甲酰胺,是由拜耳公司开发的新型杀菌剂,2005年在中国上市,其主要用于防治卵菌纲病害如葡萄霜霉病和马铃薯晚疫病等^[1]。其具有非常好的内吸活性,能够对作物从上到下全方位进行保护^[2]。田间试验结果表明,其叶面施药不仅具有很好的防效,且持效期长^[3]。氟吡菌胺通过抑制病菌细胞膜磷脂和脂肪酸的生化合成,阻碍菌丝生长、孢子囊形成和孢子萌发而起效。与目前常用的药剂如甲霜灵、霜霉灵等有不同的作用机制,无交互抗性^[4]。

氟吡菌胺通常由2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶和2,6-二氯苯甲酰氯经缩合反应来制备^[5]。作为重要中间体的2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶主

要有以下几条合成路线 路线1^[6-8]以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶为起始原料经氯化 and 还原得到目标产物,该路线须使用高毒氯化物,且使用加氢还原,对设备要求较高。路线2^[9]是以3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛为原料,经与盐酸羟胺肟化后脱水转化为相应的肟基衍生物,再经加氢还原得到相应的氨基衍生物,但其起始原料3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛来源困难。路线3^[10-11]以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶、双苯酮和甘氨酸酯为主要原料,经亲核取代、亚胺水解和脱羧等一系列反应制备,其路线长,过程繁琐。路线4以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶为起始原料,经硝基甲烷取代和硝基还原反应得到2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶,其操作简便,反应条件温和,较适合工业化生产,本文即采用此合成路线。

收稿日期:2016-07-24 修回日期:2016-11-01

基金项目:甘肃省科技支撑计划项目(1304NKCA163)

作者简介:高玉清(1986—),男,甘肃省榆中县人,工程师,主要从事精细化学品的合成及研发工作。E-mail: gayuqn@126.com

1 实验部分

1.1 实验仪器和试剂

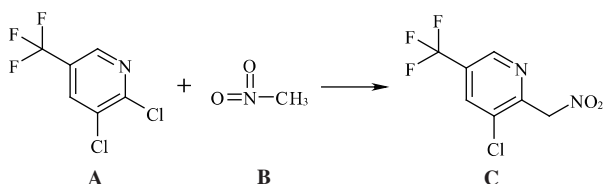
仪器 JM2000型电子分析天平(余姚纪铭称重校验设备有限公司)、RE-52AA型旋转蒸发器(上海雅荣生化仪器设备有限公司)、AM-5250B型磁力搅拌器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司)、FT-80A型核磁共振波谱仪(美国Varian公司)。

原料 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶、2,6-二氯苯甲酰氯(分析纯),萨恩化学技术(上海)有限公司;二甲亚砜、浓盐酸(分析纯),北京化工厂;硝基甲烷(分析纯),成都市科龙化工试剂厂;氯化亚锡二水合物(分析纯),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;其他原料均为市售工业品。

1.2 实验方法

1.2.1 3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶(中间体C)的合成

中间体C的合成反应方程式如下。

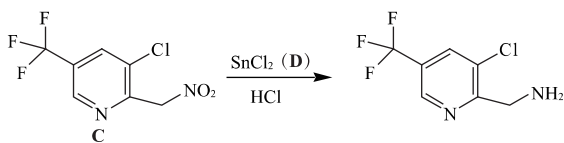


在带有机机械搅拌的三口瓶中依次加入0.94 g (0.02 mol) KOH、30 mL DMSO溶液、1.53 mL (0.025 mol) 硝基甲烷,氮气保护下,室温搅拌1 h,滴入1.08 g (0.005 mol) 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶,室温下继续搅拌3 h。反应结束后将反应液倒入冰水中,用稀盐酸调节pH值,然后用60 mL乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,并分别用水、盐水洗涤,有机相经无水硫酸镁干燥,硅胶柱层析(乙酸乙酯与石油醚体积比1:8)纯化,减压蒸馏得淡黄色液体(中间体C) 1.08 g,收率89.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。

1.2.2 2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶(中间体E)的合成

中间体E的合成反应方程式如下。



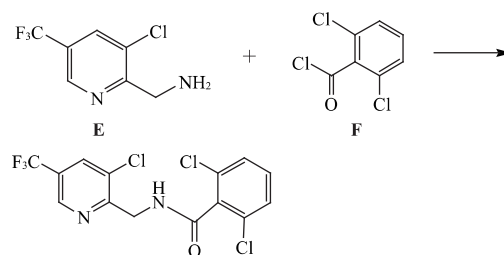
在带有机机械搅拌、球形冷凝管的三口瓶中依次加入0.9 g (0.004 mol) 中间体C、18.9 g (0.084 mol)

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (D)、50 mL 无水乙醇和25 mL浓盐酸,将混合物搅拌加热至回流,反应6 h。TLC监测至反应完成。反应结束后蒸馏除去乙醇,加入饱和碳酸钠水溶液调节pH值到10。混合物用60 mL有机溶剂分别萃取3次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经无水氧化钙干燥,并过滤,减压蒸馏得到黄色固体产品(中间体E) 0.65 g,收率82.5%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.95 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。

1.2.3 氟吡菌胺的合成

氟吡菌胺合成反应方程式如下。



加入3 g (0.014 2 mol) 2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶(中间体E)于反应瓶中,用100 mL溶剂溶解,缓慢加入1.98 mL三乙胺,搅拌0.5 h后滴加3.1 g (0.014 7 mol) 2,6-二氯苯甲酰氯(中间体F)反应3 h。反应结束后先用饱和食盐水洗涤反应液,再用饱和碳酸钠水溶液洗涤2次,无水氯化钙干燥,减压蒸馏后得淡黄色结晶产品(氟吡菌胺) 4.41 g,收率80.6%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.03 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.71 (s, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶合成条件的确定

2.1.1 原料物质的量之比对反应收率的影响

2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶(A)与硝基甲烷(B)的物质的量之比对3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶收率的影响见表1。

表1 不同原料物质的量之比对中间体C收率的影响

$n(\text{A}) : n(\text{B})$	反应收率/%
1 : 3	70.6
1 : 4	72.5
1 : 5	80.2
1 : 6	80.2
1 : 7	77.9

由表1可知 $n(2,3\text{-二氯-5-三氟甲基吡啶}) : n(\text{硝基甲烷}) = 1 : 5$ 和 $1 : 6$ 时,反应收率最高。考虑到降低原材料成本,因而该步反应2,3-二氯-5-三氟甲

基吡啶与硝基甲烷的最佳物质的量之比为1:5。

2.1.2 滴加时间对反应收率的影响

反应过程中考察了2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶滴加时间对反应收率的影响,结果见表2。

表2 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶的滴加时间
对反应收率的影响

滴加时间/h	反应收率/%
0.5	75.5
1.0	78.7
1.5	85.6
2.0	79.1

由表2可知,2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶滴加时间为1.5 h时,反应收率最高。滴加时间少于1.5 h时,滴速太快,反应生成的氯化氢在体系中无法及时排出,可与产物生成新的杂质从而影响收率。因此,2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶最佳滴加时间为1.5 h。

2.1.3 不同pH值对反应收率的影响

3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶制备过程中,反应产物首先要用盐酸进行中和,因为3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶产品在碱性溶液中溶解度较大,调节pH值使产品能够更好地被有机溶剂萃取,其结果见表3。

表3 不同pH值对收率的影响

pH值	反应时间/h	产物收率/%
8	6	63.5
7	6	76.8
5	6	89.5
4	6	81.5

由表3可知,在相同的反应时间内,用盐酸调节pH值至5时,反应收率最高。

2.1.4 萃取剂种类对收率的影响

考察了甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚、甲基异丁基酮、1,4-二氧六环等溶剂作为萃取剂对反应收率的影响,结果见表4。

表4 不同萃取溶剂对收率的影响

萃取溶剂	pH值	产物收率/%
甲苯	5	50.3
二氯甲烷	5	55.6
甲基异丁基酮	5	53.9
1,4-二氧六环	5	60.5
石油醚	5	65.7
乙酸乙酯	5	83.8

实验发现,在pH值为5的条件下,甲苯、二氯甲烷、甲基异丁基酮的萃取效果较差;1,4-二氧六环、

石油醚萃取效果较好,但分层有乳化现象,影响了产品的萃取收率;乙酸乙酯在此条件下的萃取效果最好,最高收率为83.8%。

2.2 2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶(中间体E)合成条件的确定

2.2.1 原料物质的量之比对反应收率的影响

考察3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶(中间体C)与氯化亚锡二水合物(中间体D)的物质的量之比对反应收率的影响,结果见表5。

表5 不同原料物质的量之比对反应收率的影响

$n(\text{C}) : n(\text{D})$	反应收率/%
1:18	71.4
1:19	75.6
1:20	79.9
1:21	81.6
1:22	80.1

由表5可知, $n(3\text{-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶}) : n(\text{氯化亚锡二水合物}) = 1:21$ 时,反应收率最高。

2.2.2 反应温度对反应收率的影响

反应过程中,考察了不同反应温度对合成2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶收率的影响,其结果见表6。

表6 反应温度对反应收率的影响

反应温度/℃	反应收率/%
60	70.5
65	76.3
70	80.7
75	80.9

由表6可见,反应温度对产品收率有一定的影响,随着反应温度的升高,产品收率也随之升高。在75℃回流状态下反应收率最高,收率为80.9%。

2.2.3 不同质量分数的盐酸对反应收率的影响

在硝基还原过程中考察盐酸质量分数对3-氯-2-硝基甲基-5-三氟甲基吡啶还原效果的影响,其结果见表7。

表7 不同质量分数的盐酸对反应收率的影响

盐酸质量分数/%	反应收率/%
36	82.5
30	71.3
25	68.1
20	50.5

由表7可见,盐酸质量分数对收率影响较大,在盐酸质量分数为36%时,收率最高,此条件下收率为82.5%。随着盐酸质量分数的下降,产品收率也逐渐

降低。

2.3 氟吡菌胺合成条件的确定

2.3.1 不同原料物质的量之比对反应收率的影响

考察2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶(中间体F)与2,6-二氯苯甲酰氯(中间体E)的物质的量之比对反应收率的影响,结果见表8。

表 8 不同原料物质的量之比对反应收率的影响

$n(\text{E}) : n(\text{F})$	反应收率/%
1 : 1.00	76.9
1 : 1.05	80.3
1 : 1.10	79.1
1 : 1.15	78.6
1 : 1.20	77.8

由表8可知: $n(2\text{-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶}) : n(2,6\text{-二氯苯甲酰氯}) = 1 : 1.05$ 时,反应收率最高。

2.3.2 反应时间对反应收率的影响

实验考察了不同反应时间对合成氟吡菌胺收率的影响,其结果见表9。

表 9 反应时间对反应收率的影响

反应时间/h	反应收率/%
2.0	69.5
2.5	73.6
3.0	80.6
3.5	79.1
4.0	75.4

由表9可知:当反应时间为3.0 h时,反应收率达到最高。反应时间太短,则反应不完全;而反应时间过长,会生成部分副产物,收率有所下降。因此,最佳反应时间为3.0 h。

(上接第 25 页)

为1.123 μm) 第1次施药后7 d和第2次施药后14 d的防效分别在70%以上和80%以上,对黄瓜灰霉病表现出优异的防效。其中样品5#的防效与对照药剂防效相当,样品8#的防效好于对照药剂。

5 结论

试验结果表明,采用本文配方和加工工艺生产的40%噁菌环胺SC产品,各项指标经检测均达到制定的标准要求,性能稳定,受温度影响较小。按该配方配制的40%噁菌环胺悬浮剂生产工艺简单易行,生产成本低,质量可靠,可批量生产。从田间药效结果来看,产品粒径控制在一定范围的情况下,产品

3 结论

本合成路线以2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶、硝基甲烷和2,6-二氯苯甲酰氯为起始原料,通过三步反应合成氟吡菌胺。反应原料廉价易得,反应条件温和,合成步骤简单易行,产品纯度和反应收率均较高。采用氯化亚锡为还原剂,在盐酸介质中催化还原制备关键中间体2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶。

参考文献

- [1] 李森, 李洋, 杨浩, 等. 防治卵菌纲病害的新型杀菌剂氟吡菌胺[J]. 农药, 2006, 45 (8): 556-557.
- [2] 朱聪. 阿卓乳酸酰胺化合物的合成及杀菌活性[D]. 天津: 南开大学, 2013.
- [3] 朱宇春. 烟酰胺类衍生物的设计、合成及生物活性研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2008.
- [4] 宋天有, 周璞, 万红娟, 等. 5种新型化学杀菌剂对辣椒疫霉病菌的毒力与药效[J]. 河南农业大学学报, 2010, 44 (6): 675-678.
- [5] 丁成荣, 吕兆斌, 李伟华, 等. 2-氨基甲基-3-氯-5-三氟甲基吡啶盐酸盐的合成[J]. 浙江工业大学学报, 2014, 42 (4): 435-439.
- [6] Riordan P D, Amin M R, Jackson T H. Process for the Preparation of 2-Cyanopyridines: US, 6699993 [P]. 2004-03-02.
- [7] Vangelisti M. Process for the Preparation of 2-Aminomethylpyridine Derivative: US, 2006004206 [P]. 2006-01-05.
- [8] Dann N, Riordan P D, Amin M R, et al. Novel Process: WO, 0216322 [P]. 2002-02-28.
- [9] O'Hagan D, Singh M, Jain S, et al. Benzonaphthyridine-containing Vaccines: US, 2012263753 [P]. 2012-10-18.
- [10] Mihorianu M, Mangalagiu I, Jones P G, et al. Synthesis of Novel Imidazo[1,5-a]pyridine Derivates [J]. Revue Roumaine de Chimie, 2010, 55 (10): 689-695.
- [11] 茅云宇, 热赫卡, 格雷科, 等. C-吡嗪-甲胺的制备: ZL, 201080017427.2 [P]. 2012-04-04. (责任编辑: 柏亚罗)

对水稀释1 000倍左右喷雾,对黄瓜灰霉病表现出优异的防治效果,并且对作物安全可靠,产品性价比高。综上所述,此产品具备很好的市场开发前景,值得推广。

参考文献

- [1] 刘长令. 世界农药大全: 杀菌剂卷 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 237.
- [2] 张一宾. 世界农药新进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [3] 柴宝山, 刘长令, 李志念. 噁菌环胺的合成与杀菌活性 [J]. 农药, 2007, 46 (6): 377-378.
- [4] 伍翔, 张登科. 3%甲维盐悬浮剂(SC)的开发暨羧酸盐分散剂GY-D09的应用[J]. 农药, 2015, 54 (1): 31-32.

(责任编辑: 顾林玲)