

◆ 创制与开发 ◆

3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的合成研究

罗爱香¹, 尹凯^{2,3}, 吴文良³, 顾旻旻², 于江², 柴华强²

(1.永农生物科学有限公司, 浙江绍兴 312369; 2. 浙江南郊化学有限公司, 浙江绍兴 312369; 3. 浙江林江化工股份有限公司, 浙江绍兴 312369)

摘要: 3',4',5'-三氟-2-氨基联苯是合成新型杀菌剂氟唑菌酰胺的重要中间体, 目前合成3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的路线较多, 但收率均不高。为了提高收率, 降低成本, 本文以1,2,3-三氯苯为起始原料, 经氟化、溴化、格氏、偶联、加氢还原等5步反应合成了3',4',5'-三氟-2-氨基联苯, 总收率55%以上, 含量99%以上。该路线原料易得, 操作方便, 具有工业化前景。

关键词: 氟唑菌酰胺; 3',4',5'-三氟-2-氨基联苯; 合成

中图分类号: TQ 450.4 **文献标志码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1671-5284.2020.04.003

Study on the synthesis of 3',4',5'-trifluoro-2-aminobiphenyls

LUO Aixiang¹, YIN Kai^{2,3}, WU Wenliang³, GU Minmin², YU Jiang², CHAI Huaqiang²

(1. Yongnong Biosciences Co., Ltd., Zhengjiang, Shaoxing 312369, China; 2. Zhejiang Nanjiao Chemicals Co., Ltd., Zhejiang Shaoxing 312369, China; 3. Zhejiang Linjiang Chemicals Co., Ltd., Zhejiang, Shaoxing 312369, China)

Abstract: 3',4',5'-trifluoro-2-aminobiphenyl is an important intermediate for the synthesis of new fungicide fluxapyroxad. At present, there are many routes for the synthesis of 3',4',5'-trifluoro-2-aminobiphenyl, but the yield is not high. In order to improve the yield and reduce the cost, 3',4',5'-trifluoro-2-aminobiphenyls were synthesized from 1,2,3-trichlorobenzene by five steps including fluorination, bromination, Grignard, coupling and hydrogenation reduction. The total yield is over 55% and the content is over 99%. The raw materials of this route are easy to get, easy to operate and have the prospect of industrialization.

Key words: fluxapyroxad; 3',4',5'-trifluoro-2-aminobiphenyl; synthesis

氟唑菌酰胺 (fluxapyroxad) 是德国巴斯夫股份公司开发的一种高选择性吡唑酰胺类杀菌剂, 具有很好的预防和治疗活性, 对病原菌具有高靶标性, 其结构新颖, 广谱高效, 作用方式独特, 是近几年发展起来的一种优异杀菌剂^[1]。

3',4',5'-三氟-2-氨基联苯是合成氟唑菌酰胺的重要中间体, 但国内对于该中间体工业化应用的报道很少, 因此研究出一种制备3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的优良工艺, 已经迫在眉睫。

3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的合成方法目前有以下几种 (图1): ① 采用3,4,5-三氟苯基溴化镁与苯基亚甲基氨基-2-氯苯为原料, 经钯催化反应制得^[2]; ② 采用3,4,5-三氟苯肼和苯胺为原料, 在二氧化锰或

酞菁锰催化下反应得到^[3-4]; ③ 采用3,4,5-三氟苯硼酸和邻溴苯胺为原料, PdCl₂ (PPh₃)₂催化反应得到^[5-6]; ④ 以3,4,5-三氟苯硼酸与邻氯硝基苯为原料, 微波辅助, 在钨/石墨烯催化下经Suzuki偶联、氢气/雷尼镍还原得到^[7]。

方法①中采用的原料苯基亚甲基氨基-2-氯苯需要用到5当量的苄醇才能合成, 原料利用率低^[8], 且后处理步骤繁琐, 催化剂制备困难, 因此工业化价值不大。方法②反应收率偏低, 且需要加入过量的苯胺和二氧化锰, 三废处理困难, 此外还产生大量的3',4',5'-三氟-4-氨基联苯副产物, 提纯困难, 制备成本偏高, 不符合当前绿色化学的要求。用酞菁锰为催化剂可适当提高收率, 但酞菁锰价格昂贵,

收稿日期: 2020-02-22

作者简介: 罗爱香 (1982—), 女, 浙江上虞人, 硕士, 工程师, 主要从事农药工艺合成及工程设计。E-mail: luoaixiang@yongnongchem.com

难以实现工业化。方法③采用了对环境不友好的1,4-二氧六环为溶剂,虽尝试其他多种溶剂替代,

但收率均不高。方法④反应速度快,但是需要用到3当量的3,4,5-三氟苯硼酸,成本高。

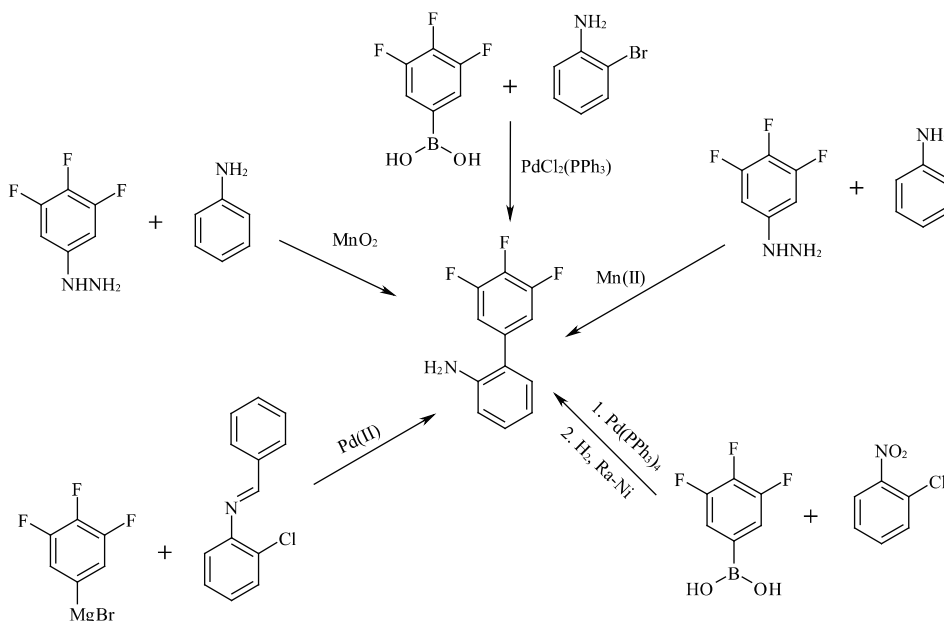


图1 3',4',5'-三氟-2-氨基联苯的合成方法

针对上述工艺合成方法存在的问题,笔者尝试了新的合成路线(图2)和方法,解决了上述工艺路线中存在的突出问题,取得了较好的效果。以廉价

易得的1,2,3-三氯苯为起始原料,经氟化、溴化、格氏、偶联、加氢还原等5步反应合成了3',4',5'-三氟-2-氨基联苯,总收率55%以上,含量99%以上。

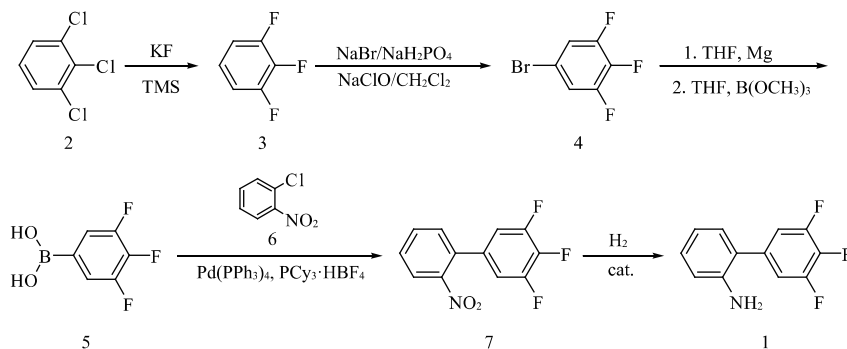


图2 3',4',5'-三氟-2-氨基联苯合成新路线

1 实验部分

1.1 仪器

Agilent 1260高效液相色谱仪、Agilent 7820A气相色谱仪,安捷伦科技有限公司;RE-52C旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂;WRS-1A数字熔点仪,上海精密科学仪器有限公司;SHB-I循环水式真空泵,郑州予华仪器厂。

1.2 试剂

1,2,3-三氯苯、氟化钾、环丁砜、邻氯硝基苯、钨改性负载型镍基催化剂^[9]、氢气,浙江林江化工股份有限公司;硼酸三甲酯,山东国邦药业有限公司;其

他所用试剂和溶剂均为试剂级。

1.3 实验方法

1.3.1 1,2,3-三氯苯(3)的合成

在1 000 mL高压釜中,加入1,2,3-三氯苯(2) 181.5 g、环丁砜275 g、氟化钾208 g、季铵盐催化剂2 g,氮气置换后,升温至170℃,压力控制在2 MPa,进行保温保压反应,取样合格后,精馏得105.6 g 1,2,4-三氟苯(3),无色透明液体,纯度99%,收率80%。剩余物料继续套用,用于下一批次。

1.3.2 3,4,5-三氟溴苯(4)的合成

在2 000 mL烧瓶中投入1,2,4-三氟苯(3) 132 g、二氯甲烷255 g,搅拌溶解,降温至5℃以下,加入溴

化钠103 g和磷酸二氢钠的水溶液120 g,然后缓慢滴加10%次氯酸钠溶液890 g,控制温度15℃以下,滴完保温反应,转化合格后,静置分层,有机层水洗至中性,脱溶得到3,4,5-三氟溴苯粗品,在-15℃对粗品熔融重结晶,得到200 g产物3,4,5-三氟溴苯(4),纯度99.5%,收率94.5%。

1.3.3 3,4,5-三氟苯硼酸(5)的合成

在500 mL四口烧瓶中投入镁条6.4 g、THF 80 g,搅拌下滴加3,4,5-三氟溴苯(4) 4.2 g,进行格式反应的引发,引发后继续滴加3,4,5-三氟溴苯38 g,1 h内滴毕,保证温度在5~10℃。滴毕后,继续搅拌反应2 h。然后再加入THF 100 g,在1 h内滴毕43 g的硼酸三甲酯,降温至-5℃,保温反应2 h。用250 mL的12.5%的稀盐酸,滴入上述反应液中,待温度自然上升至25℃,静置分层,用150 mL的甲苯萃取水层。混合有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸馏回收溶剂得粗品,用水洗涤抽滤后得到白色固体3,4,5-三氟苯硼酸(5) 29.1 g,纯度99%,收率82.6%。m.p. 250~252℃。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (t, J=7.8, 1H) 、7.57 (t, J=7.8, 1H) 、3.34-3.93 (br, 0.34 H)。

1.3.4 3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(7)的合成

在1 000 mL四口烧瓶中加入2-氯硝基苯(6) 31.5 g、甲苯400 mL、水100 mL、四丁基溴化铵9.6 g、氢氧化钠16 g、3,4,5-三氟苯硼酸(5) 45.7 g、Pd(PPh₃)₄ 92.4 mg和PCy₃·HBF₄ 58.8 mg。氮气保护下搅拌至全部溶解并在85℃下回流反应。反应结束后,降温至室温,分层,水层用50 mL的甲苯萃取3次。合并有机层,减压蒸馏回收溶剂,得到的黄色残留物用异丁醇重结晶,抽滤得3',4',5'-三氟-2-硝基联苯46.1 g,淡黄色固体,纯度98.1%,收率91%。m.p. 78.0~78.4℃。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 、7.67 (td, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) 、7.57 (td, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) 、7.38 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) 、6.91-6.99 (m, 2H)。

1.3.5 3',4',5'-三氟-2-氨基联苯(1)的合成

在1 L高压釜中投入3',4',5'-三氟-2-硝基联苯75.9 g、铈改性负载型镍基催化剂1.5 g和甲醇400 g。氮气置换后,通入氢气至1.0 MPa、温度80℃保温反应至不再吸氢,降温至室温,释放釜内压力,过滤,滤液减压蒸馏回收甲醇,残液用乙酸乙酯和水萃取后,减压蒸馏浓缩得到3',4',5'-三氟-2-氨基联苯65.6 g,纯度99%,收率98%。m.p. 57~58℃。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H) 、6.79

(t, J=7.4 Hz, 1H) 、7.00~7.09 (m, 3H) 、7.15 (t, J=7.7 Hz, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 溴化反应配比的选择

此步以1,2,3-三氟苯为原料,二氯甲烷作溶剂,加入含有缓冲溶液的溴化钠水溶液,滴加次氯酸钠反应溴代,1,2,3-三氟苯与含有缓冲溶液的溴化钠水溶液按照摩尔投料比1:1为反应基本条件,研究了次氯酸钠投量对溴化反应的影响,整理实验结果列于表1。

表1 次氯酸钠投量对反应的影响

反应序号	次氯酸钠:溴化钠	收率/%
1	0.90:1	88.9
2	1.00:1	90.3
3	1.10:1	92.0
4	1.20:1	94.5
5	1.30:1	94.6

由表1可见,随着次氯酸钠与溴化钠配比的升高,收率也随之升高,当配比达到1.20:1后,收率接近最高,配比再升高时,收率几乎不变。因此,选择1.20:1为最佳反应配比。

2.2 加氢还原催化剂的优化选择

此步加氢反应条件:3',4',5'-三氟-2-硝基联苯(0.30 mol),铈改性负载型镍基催化剂(2%, m/m), 1.0 MPa, 80℃。

在此条件下研究了不同的催化剂对反应选择性及防脱氟效果的影响,如表2所示。

表2 不同催化剂对选择性及防脱氟效果的影响

反应序号	催化剂	总脱氟率/%	选择性/%
1	Ni(R)	4.8	95.2
2	Ni(R)+乙醇胺	1.7	98.3
3	铈改性负载型镍基催化剂	0.2	99.8

由表2可见,不同的催化剂对此反应选择性及总脱氟率的影响差异较大,我们尝试了Ni(R)、Ni(R)+乙醇胺及铈改性负载型镍基催化剂等3种常用的催化体系,效果相差较大,其中以铈改性负载型镍基催化剂效果为最佳,所以最终选择铈改性负载型镍基催化剂作为此步加氢还原反应的催化剂。

3 结论

本合成方法以1,2,3-三氯苯为起始原料,经氟化、溴化、格氏、偶联、加氢还原等5步反应合成了

(下转第22页)

3 结论与讨论

本文简要介绍了磺酰草吡啶的合成与生物活性研究。磺酰草吡啶的制备以2-硝基-4-三氟甲基苯腈和1,3-二甲基-5-羟基吡啶为起始原料,经过6步反应制得,通过核磁、质谱验证了其结构。其中关键中间体2-甲砒基-4-三氟甲基苯甲酸的制备,以2-硝基-4-三氟甲基苯腈为原料经3步制得,第3步通过苯腈水解制备苯甲酸,避免了苛刻条件下使用二氧化碳引入羧基,条件温和,适宜于实验室操作。对目标化合物进行了初步的生物活性测定,结果表明该化合物对阔叶和禾本科杂草均具有优异的防治效果,且在37.50 g/hm²剂量下对阔叶杂草具有A级活性。本论文的研究对以后的工艺开发或结构优化具有一定的借鉴作用。

参考文献

[1] 杨丽,张荣全,叶非.对羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶抑制剂的研

究进展[J].现代农药,2003:2(5):1-4.

[2] 杨华铮,邹小毛,朱有全,等.现代农药化学[M].北京:化学工业出版社,2013:647-665.

[3] 赵全刚,英君伍.除草剂pyrasulfotole的合成[J].农药,2017,56(5):324-325;338.

[4] Phillips M. AgriService: product directory-2016 market[R]. Phillips McDo ugall-AgriService, 2017.

[5] 苏少泉. HPPD抑制性除草剂的作用机制与品种Pyrasulfotole的开发[J]. 农药研究与应用, 2010, 14(6): 1-4.

[6] Stephen L. Christopher R. HPPD Herbicide-safener combinations as resistance breaking solutions for 21st century agriculture[C]. Discovery and Synthesis of Crop, 2015, 1204: 219-231.

[7] 苏叶华. 一种磺苯基吡啶酮及其中间体的制备方法: CN, 105646356A[P]. 2014-12-02.

[8] Bernard D. Process for the preparation of 2-alkyl thiobenzonitrile derivatives: WO, 9902490[P]. 1997-07-07.

(责任编辑:石凌波)

(上接第 18 页)

3',4',5'-三氟-2-氨基联苯,总收率55%以上,含量99%以上。本法与其他文献报道的方法相比具有如下优点:①操作简便,原料廉价易得;②提高了总收率,而且产品纯度更高,杂质更少;③用铈改性负载型镍基催化剂替代常规的催化剂,提高了反应选择性,大幅降低了总脱氟率;④用邻氯硝基苯代替邻溴硝基苯或邻碘硝基苯,大大降低了工艺成本,为工业化生产做好了铺垫;⑤用1,2,3-三氯苯合成3,4,5-三氟溴苯,大大缩短了合成步骤,同时也避

免了硝化、重氮化等危险工艺,在减轻三废压力的同时也更安全稳定。

参考文献

[1] 胡笑彤.世界农药发展趋势及重点专利农药潜力分析[J].农药科学与管理,2014,35(12):1-11.

[2] ZIERKE T, MAYWALD V. Preparation of 2-aminobiphenylenes: WO, 2010094736[P]. 2012-01-18.

[3] HANNELORE J, JULIA S, MARKUS R H. Regioselective radical arylation of anilines with arylhydrazines[J]. Journal of Organic Chemistry, 2012, 77: 10699-10706.

[4] 邹建平,曾润生.一种2-氨基联苯衍生物的制备方法: CN, 103819345A[P]. 2014-05-28.

[5] MALECKIS A, KAMPF J W. A detailed study of acetate-assisted C-H activation at palladium(IV) centers[J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135: 6618-6625.

[6] 刘安昌,余彩虹.新型杀菌剂氟唑啉酰胺和联苯吡菌胺的合成研究[J].现代农药,2016,15(1):16-19.

[7] 张昉,毛展,李知兴.微波合成2-硝基-3',4',5'-三氟-1,1'-联苯的方法: CN, 105399635A[P]. 2016-03-16.

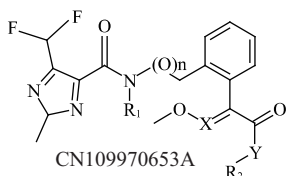
[8] WANG H, ZHANG J, CUI Y M. Dehydrogenation and oxidative coupling of alcohol and amines catalyzed by organosilicon-supported TiO₂@PMHSIPN[J]. RSC Advances, 2014, 4: 34681-34686.

[9] 易苗,尹新.一种铈改性负载性镍基催化剂及其制备方法和应用: CN, 106902835B[P]. 2019-07-09.

(责任编辑:高蕾)

更正启事

本刊发表于2020年第3期杨旭的《杀螨剂的现状及研究进展》第15页图14中,专利号为CN109970653A的化学结构式有误,应改为:



特此更正。

《现代农药》编辑部