

◆ 开发与分析 ◆

基于光气化反应的嘧菌酯合成研究

吴春辉¹, 李 炜^{1,2*}

(1. 江苏快达农化股份有限公司, 南通 226400; 2. 南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 211816)

摘要: 为了研究嘧菌酯绿色经济的合成方法, 以4-氯-6-甲氧基嘧啶与水杨酰胺作原料, 经醚化反应、光气化反应得到关键中间体2-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)苯甲腈, 再与2-(2-羟基苯基)-3,3-二甲氧基丙酸甲酯经醚化、脱甲醇反应得到目标产物嘧菌酯。结果表明, 新合成方法总收率达80.4%, 嘧菌酯含量达98%, 产物及中间体结构经核磁确证。与现有生产工艺相比, 新方法克服了副产物4-氯-6-甲氧基嘧啶量大, 操作复杂, 收率低等缺陷, 具有绿色环保、原料易得、收率高、成本低廉等优点, 适合工业化生产。

关键词: 嘧菌酯; 水杨酰胺; 光气; 嘧啶; 合成

中图分类号: TQ 450 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2023.01.007

Synthesis of Azoxystrobin Based on Phosgenation

WU Chunhui¹, LI Wei^{1,2*}

(1. Jiangsu Kuaida Agrochemical Co., Ltd., Nantong 226400, China; 2. College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract: The green and economic synthesis method of azoxystrobin was developed by using the raw materials 4-chloro-6-methoxypyrimidine and 2-hydroxybenzamide. The key intermediate 2-((6-chloropyrimidin-4-yl)oxy) benzonitrile was obtained through etherification and phosgenation. The intermediate was etherified with methyl 2-(2-hydroxyphenyl)-3,3-dimethoxypropanoate and then demethanolized to obtain the target product azoxystrobin. The results showed that the total yield of the new synthesis method was 80.4%, the content of azoxystrobin was 98%, and the structure of the product and intermediates were confirmed by NMR. Compared with the existing production process, the new method overcame the defects of large amount of by-product 4-chloro-6-methoxypyrimidine, complex operation and low yield. The process, which was suitable for industrialized production, had the advantages of environmental protection, easy availability of raw materials, high yield and low cost.

Key words: azoxystrobin; 2-hydroxybenzamide; phosgenation; pyridine; synthesis

嘧菌酯(Azoxystrobin, 图1)是先正达公司开发的一种高效甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 对几乎所有真菌病害均有良好的活性。因其具有杀菌谱广、渗透性强、持效期长、内吸传导性好等特点, 受到研究者的广泛关注^[1]。

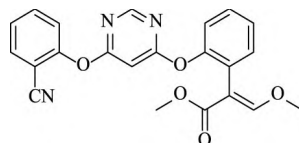


图1 嘧菌酯结构式

根据嘧菌酯的分子结构特点, 可通过水杨腈、4,6-二氯嘧啶及(E)-2-(2-羟基苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯三部分拼接而成。通过对文献资料的调研和总结, 目前工业上制备嘧菌酯的主要路线是以2-苯并呋喃酮(I)作原料, 经甲氧基甲基化、开环、醚化、脱醇等步骤得到嘧菌酯(VI)(图2), 总收率仅为70%左右^[2-4]。

该工艺路线主要存在以下缺点: 第一, 由于中间体Ⅲ性质不稳定, 通常在0℃左右将第2步开环与

收稿日期: 2022-11-14

作者简介: 吴春辉(1988—), 女, 江苏盐城人, 硕士, 工程师, 主要从事有机化学与分析化学研究工作。E-mail: xlai@126.com

通信作者: 李炜(1988—), 男, 江苏南通人, 博士, 工程师, 主要从事生物化工与新材料开发研究工作。E-mail: liwei.19880715@163.com

第3步醚化过程合并为“一锅法”进行。为保证化合物Ⅱ转化完全,甲醇钠的投料量需过量,易导致过量的甲醇钠与4,6-二氯嘧啶发生副反应生成4-氯-6-甲氧基嘧啶。后处理过程中需要在较高的真空环境下将该副产物蒸馏分离,资源利用率低,且能耗较大^[5]。尽管4-氯-6-甲氧基嘧啶可通过氯化反应回收得4,6-二氯嘧啶,但增加了操作难度和生产成本,不具原子经济性^[6,7]。第二,Ⅳ、Ⅴ混合物一般在酸催化剂的作用下进行脱醇,使化合物Ⅴ转化为化合物Ⅳ。由于化合物Ⅳ、Ⅴ的嘧啶环均含氯,反应过程中难以避免脱氯的副反应,导致产生一定量氯化氢,对设备腐蚀性较大,且溶剂残留氯化氢回收难度高。第三,最后一步原料水杨腈通常由水杨酰胺脱水反应

制得,但水杨腈极具刺激性的苦涩气味,操作时对人体健康和环境造成较大负面影响^[8]。

因此,发展一种绿色安全、操作简便和高效经济的啉菌酯合成方法具有重要应用价值。笔者通过查阅相关文献并且结合上述合成方法,对啉菌酯的合成路线进行优化,以无气味的水杨酰胺(Ⅶ)与价格相对低廉的副产4-氯-6-甲氧基嘧啶(Ⅷ)为起始原料,通过醚化反应得到化合物2-((6-甲氧基嘧啶-4-基)氧基)苯甲酰胺(Ⅸ),然后在催化剂的作用下进行光气化反应得到关键中间体2-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]苯甲腈(Ⅹ),之后将其投入到开环产物Ⅲ的体系中制得啉菌酯(Ⅵ)及化合物Ⅺ,最后在酸性条件下脱醇得到啉菌酯产品(图3)。

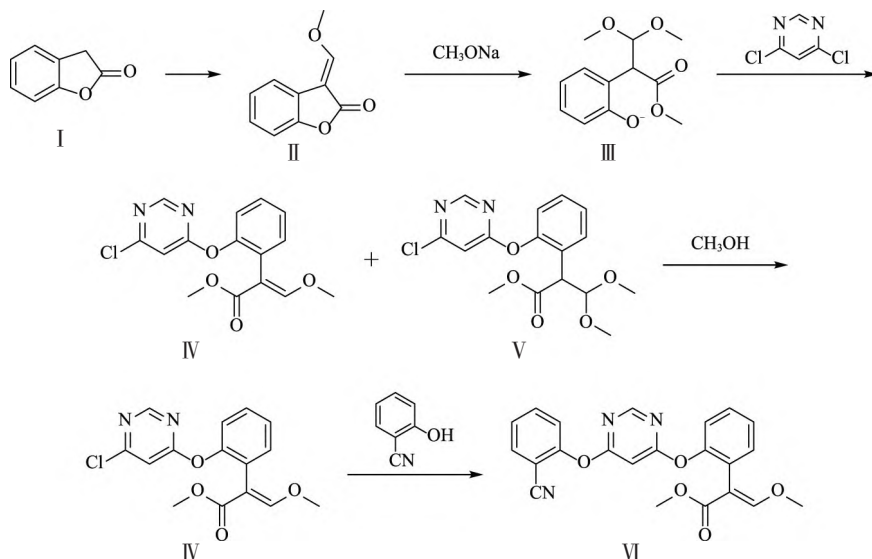


图2 工业上制备啉菌酯的合成路线

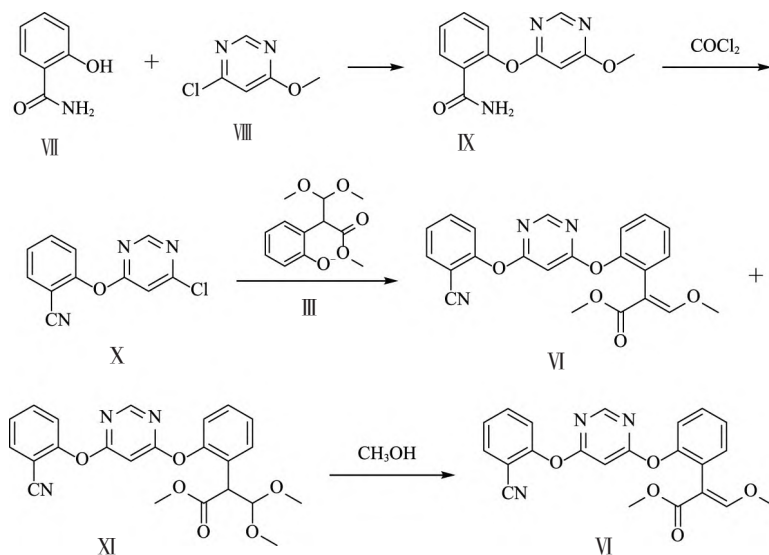


图3 啉菌酯的新合成路线

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

2-苯并呋喃酮(质量分数98%,化学纯)、水杨酰胺(质量分数98%,化学纯)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(质量分数98%,化学纯)、98%邻甲基苯腈(化学纯)、99%乙酸丁酯(化学纯),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;98%原甲酸三甲酯(化学纯)、98.5%乙酸酐(化学纯)、99.8%碳酸钠(化学纯)、30%甲醇钠-甲醇溶液(化学纯)、99%碳酸钾(化学纯),国药集团化学试剂有限公司。

Bruker 400 MHz核磁共振仪,德国布鲁克公司;Shimadzu LC-20AT高效液相色谱仪,日本岛津公司;WRS-1B数字熔点仪,上海仪电物理光学仪器有限公司。

1.2 试验步骤

1.2.1 (E)-3-(甲氧基甲烯基)苯并呋喃-2(3H)-酮(II)

向500 mL四口烧瓶中投入2-苯并呋喃酮40.2 g,原甲酸三甲酯63.6 g,乙酸酐122.4 g,于90~100℃下反应7~8 h。反应完全后,减压脱溶得到浅黄色固体,依次用300 mL水、300 mL 1%碳酸钠、300 mL水洗涤,经过滤、干燥得50 g浅黄色针状固体(II),产率为94.7%。m.p. 102~103℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.17 (s, 3H)、7.11 (m, 2H)、7.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=4$ Hz, 2H)。

1.2.2 2-(2-羟基苯基)-3,3-二甲氧基丙酸甲酯(III)

向500 mL四口烧瓶中投入化合物II, 甲醇200 mL, 降温至0℃, 缓慢滴加30%甲醇钠-甲醇溶液56.2 g, 滴加完毕后保温搅拌0.5 h, 得化合物III的甲醇溶液, 不出体系, 备用。

1.2.3 2-((6-甲氧基嘧啶-4-基)氧基)苯甲酰胺(IX)

向500 mL四口烧瓶中投入4-氯-6-甲氧基嘧啶40.5 g, 水杨酰胺38.4 g, 碳酸钾38.6 g, 邻甲基苯腈250 mL, 于70~80℃下反应3 h。反应完全后, 趁热过滤去除钾盐, 滤饼用50 mL邻甲基苯腈洗涤, 过滤, 合并有机相, 得化合物IX的邻甲基苯腈溶液, 不出体系, 备用。

1.2.4 2-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)苯甲腈(X)

向化合物(IX)的邻甲基苯腈溶液中加入催化剂苄基三苯基氯化磷1 g, 缓慢升温至130℃, 开始通入光气, 光气速率控制在120~150 mL/min, 反应5~6 h。反应完全后, 通入氮气1~2 h去除残余光气、氯化氢等。过滤去除催化剂, 再经减压脱溶、干燥得

62.1 g浅黄色粉状固体(X), 产率为96%。m.p. 80~81℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.08 (s, 1H)、7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.35 (t, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.61~7.69 (m, 2H)、8.5 (s, 1H)。

1.2.5 化合物VI、XI

将化合物X投入化合物III的甲醇溶液体系, 于5~10℃下反应6~7 h。反应完全后, 过滤去除钠盐, 滤饼用50 mL甲醇洗涤, 过滤, 合并有机相, 再经减压脱溶、干燥得110.5 g浅黄色粉状固体(VI、XD)。

1.2.6 噻菌酯(VI)

向500 mL四口烧瓶中投入化合物VI、XI, 甲磺酸1.2 g, 乙酸丁酯250 mL, 于90~100℃下反应3~4 h。反应完全后, 降温至0℃, 经过滤、干燥得97.2 g白色晶状噻菌酯, 以2-苯并呋喃酮计, 产品总收率为80.4%。m.p. 118~119℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.65 (s, 3H)、3.77 (s, 3H)、6.44 (s, 1H)、7.23 (d, $J=8$ Hz, 1H)、7.31~7.67 (m, 5H)、7.69 (s, 1H)、7.71~7.74 (m, 2H)、8.42 (s, 1H)。

2 结果与分析

2.1 醚化反应溶剂的筛选

起始原料4-氯-6-甲氧基嘧啶与水杨酰胺的醚化反应以碳酸钾作缚酸剂, 比较了在不同溶剂中的醚化反应时间和收率, 结果见表1。当采用极性较大的非质子性溶剂时, 反应时间相对较短, 收率较高^[9-11]。其中, 以DMF作溶剂时, 反应时间仅为4 h, 收率达到相对最高水平95%。其次为邻甲基苯腈作溶剂时, 尽管反应时间较长, 但收率与DMF相同。考虑到第2步光气化反应过程需要在较高的温度下进行^[12-14], 为减少操作难度, 2步反应需在同种溶剂中进行, 故选择以沸点较高的邻甲基苯腈作溶剂最佳。

表1 醚化反应溶剂的筛选

序号	溶剂	反应时间/h	收率/%
1	二氯乙烷	8	65
2	乙腈	5	78
3	DMF	4	95
4	甲苯	8	80
5	氯苯	8	85
6	邻二氯苯	8	89
7	苯甲腈	7	93
8	邻甲基苯腈	6	95

2.2 光气化反应中的催化剂的筛选

光气化反应的催化剂筛选结果见表2。当不采用催化剂或以PEG-800作催化剂时, 不能得到产物。

其中,选择苄基三苯基氯化磷作为催化剂时反应收率最高,为96%。为进一步明确催化剂的作用机制,进行了水杨酰胺的光气反应试验。结果显示,在无催化剂的条件下,光气与水杨酰胺仍可以98%的转化率生成水杨腈,并释放出二氧化碳与氯化氢。机理研究表明,催化剂主要作用于化合物IX嘧啶环上甲氧基的氯代反应。由于季磷盐的磷原子半径较大,极化作用更强,更容易诱导光气产生氯负离子进攻嘧啶环,取代甲氧基生成二氧化碳与氯甲烷,作用机制如图4所示。

表 2 光气化反应催化剂的筛选

序号	催化剂	收率/%
1	无	0
2	PEG- 800	0
3	氯代二苯基膦	42
4	四甲基氯化铵	56
5	苄基三乙基氯化铵	77
6	甲基三乙基氯化铵	83
7	四丁基氯化磷	92
8	苄基三苯基氯化磷	96
9	甲基三苯基氯化磷	90
10	丁基三苯基氯化磷	93

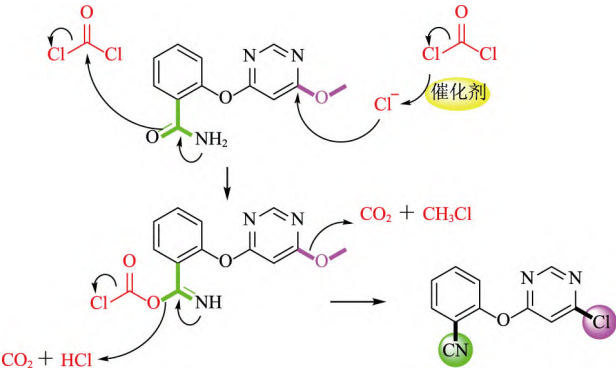


图 4 光气化反应机理

2.3 脱醇反应溶剂的筛选

在催化剂甲磺酸的作用下,化合物XI脱醇转化为嘧菌酯。此步脱醇反应中的溶剂对反应收率的影响见表3。当采用乙酸丁酯或乙酸作溶剂时,反应速率最快。其中,乙酸作溶剂时,后处理增加了大量酸性废水,因此选择乙酸丁酯作溶剂最佳,收率达到94%,嘧菌酯含量达到98%。

3 结论

本研究开发了一种基于光气化反应高效制备嘧菌酯的新方法。将4-氯-6-甲氧基嘧啶的回收与水杨腈的制备偶合到嘧菌酯的合成中,并优化了醚化

反应和脱醇反应过程中的溶剂,选择苄基三苯基氯化磷作为光气反应的催化剂,提高了反应的收率。试验结果表明,优化后产品总收率达80.4%,嘧菌酯含量为98%。该路线克服了现有工艺中副产物4-氯-6-甲氧基嘧啶量大,操作复杂,副反应产生刺激性气味氯化氢、水杨腈等缺陷,具有成本低、收率高、原子经济性、环境友好等显著优势,适合工业化生产。

表 3 脱醇反应溶剂的筛选

序号	溶剂	反应时间/h	收率/%
1	二氯乙烷	4.5	82
2	乙酸乙酯	3	85
3	乙酸丁酯	2	94
4	甲苯	2.5	90
5	二甲苯	2.5	89
6	乙酸	2	86
7	2-甲基四氢呋喃	4	80
8	1,4-二氧六环	4	79

参考文献

[1] 齐翔,刘树明,张乐. 高效杀菌剂嘧菌酯合成工艺优化研究[J]. 安阳师范学院学报, 2016(2): 30-34.

[2] 周二鹏,何晓明,姚清国,等. 嘧菌酯的合成研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(22): 13603-13605.

[3] 徐海鹏,马晨,高晶晶,等. 嘧菌酯中间体4,6-二氯嘧啶的合成[J]. 广东化工, 2020, 47(7): 69-70.

[4] 杨国忠,郭婷婷,左兰兰,等. 4,6-二氯嘧啶的应用及工艺研究进展[J]. 精细与专用化学品, 2016, 24(8): 26-30.

[5] 沈德凤,张居稳,何少敏. (Z)-嘧菌酯的合成[J]. 合成化学, 2013, 21(4): 494-495; 498.

[6] 袁丹,容如滨,喻宗沅. 嘧啶类化合物的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2008, 25(6): 13-17.

[7] 郭翠红,李娟,杨国忠. 4,6-二氯嘧啶合成工艺研究[J]. 精细与专用化学品, 2021, 29(7): 36-38.

[8] 彭志海. 嘧菌酯关键中间体CMB的合成工艺研究及CMP的回收利用[D]. 湘潭:湘潭大学, 2013.

[9] WANG J, HOU H Q, HU Y Z, et al. Visible-light-induced direct construction of amide bond from carboxylic acids with amines in aqueous solution[J]. Tetrahedron Letters, 2021, 65: 152801.

[10] SUBIN J, WONG P, NEERANUCH C, et al. Mechanochemical synthesis of primary amides from carboxylic acids using TCT/ NH₄SCN[J]. Tetrahedron Letters, 2018, 59(39): 3571-3573.

[11] KE F, XU Y W, ZHU S N, et al. Electrochemical N-acylation synthesis of amides under aqueous conditions [J]. Green Chemistry, 2019, 16: 4329.

[12] MARK W, SHERRY A D. Synthesis and luminescence studies of aryl substituted tetra amide complexes of europium(III): a new approach to pH responsive luminescent europium probes[J]. Inorganic Chemistry, 2003, 42(14): 4401-4408.

[13] 刘勇敢. 基于Suzuki反应新型农药嘧菌酯的绿色合成工艺探究 [D]. 上海: 东华大学, 2016.

[14] 董捷. 嘧菌酯合成工艺研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2007.

(责任编辑:金兰)