

◆ 开发与分析 ◆

联苯吡菌胺中间体2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺的合成研究

曹燕蕾

(江苏省农药研究所股份有限公司, 南京 210046)

摘要:研究了联苯吡菌胺中间体2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺的合成路线。以3,4-二氯苯胺为起始原料,经重氮化、亚硫酸钠还原得到3,4-二氯苯肼,再与4-氟苯胺在碱性条件下通入空气偶联得到目标产物2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺。以3,4-二氯苯胺计,目标产物收率80%以上,质量分数90%以上。与其他工艺路线相比,该路线具有原料价廉、易于保存,操作简单,收率较高,易纯化等优点。

关键词:2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺;联苯吡菌胺;3,4-二氯苯胺;4-氟苯胺;重氮化;合成

中图分类号:O 625.2 **文献标志码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1671-5284.2024.04.006

Study on synthesis of bixafen intermediate 2-(3,4-dichlorophenyl)-4-fluoroaniline

CAO Yanlei

(Jiangsu Pesticide Institute Co., Ltd., Nanjing 210046, China)

Abstract: In this paper, the synthetic routes of bixafen intermediate 2-(3,4-dichlorophenyl)-4-fluoroaniline were studied. 3,4-Dichlorophenylhydrazine was prepared from 3,4-dichloroaniline by diazotization and reduction reaction, and then it was coupled with 4-fluoroaniline in air under alkaline conditions to obtain the target product. The yield of the target product was above 80%, and the content was more than 90%, calculated by 3,4-dichloroaniline. Compared with other process routes, this route had the advantages of cheap raw materials, easy preservation, simple operation, high yield, and easy purification.

Key words: 2-(3,4-dichlorophenyl)-4-fluoroaniline; bixafen; 3,4-dichloroaniline; 4-fluoroaniline; diazotization; synthesis

联苯吡菌胺为内吸性杀菌剂,是由拜耳作物科学公司开发的吡唑酰胺类杀菌剂,是目前市场增长最快的琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI)类杀菌剂中的重要成员。其具有广泛的杀菌谱,叶面喷雾防治谷类作物上由子囊菌、担子菌和半知菌引起的重要病害。试验证明,联苯吡菌胺对麦类作物上多种病害表现出良好的防效,如小麦叶枯病、叶锈病、条锈病、眼斑病和黄斑病等,并能防治对甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂产生抗性的壳针孢属病原菌引起的叶斑病等。联苯吡菌胺与丙硫菌唑的复配产品对由壳针孢菌引起的病害具有非常好的活性。

化合物2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺是联苯吡菌胺的一个重要中间体,其主要合成路线如图1所示^[1-6]。

路线1采用格氏反应路线,格氏反应对水分十分敏感,因此对设备和所用原料要求较高;镁的用量和细度直接影响反应的活性,若不能有效引发则会导致反应物在釜内大量蓄积,可能会造成反应失控,发生生产事故;格氏反应所用的溶剂需要检测过氧化物,以排除生产安全隐患,这些都会增加生产成本和操作难度;同时,反应收率低,只有60%左右,易生成自偶联化合物3',4'-二氯-3,4-二氯联苯,不易纯化目标物。路线2采用2-溴-4-氟苯胺与3,4-二氯苯硼酸在钨络合物催化剂作用下进行偶联反应得到目标产物。该方法起始原料2-溴-4-氟苯胺、3,4-二氯苯硼酸及催化剂均较昂贵,需要考虑催化剂钨络合物的回收及活化,增加了工业化生产操作难度和

收稿日期:2023-07-10

作者简介:曹燕蕾(1980—),女,江苏启东人,高级工程师,主要从事农药及中间体开发工作。E-mail:331343510@qq.com

生产成本;同时3,4-二氯苯硼酸的自身偶联反应不可避免,生成的3',4'-二氯-3,4-二氯联苯不易分离。路线3以3,4-二氯苯胺重氮还原得到3,4-二氯苯肼,再与4-氟苯胺偶联得到目标产物。有些文献报道,此反应采用二氧化锰为催化剂,但4-氟苯胺与二氧化锰均需要过量很多才能得到目标产物,造成资源浪

费,且对环境不友好。路线4主要弊端是原料价格昂贵且不易得,制造成本高,不适用于工业化。路线5反应仍需要采用钼络合物和铜络合物作为催化剂,因此,需要考虑催化剂的回收和活化;此外,后续的加氢过程会造成苯环上氯元素脱落,从而形成杂质,且不易提纯。

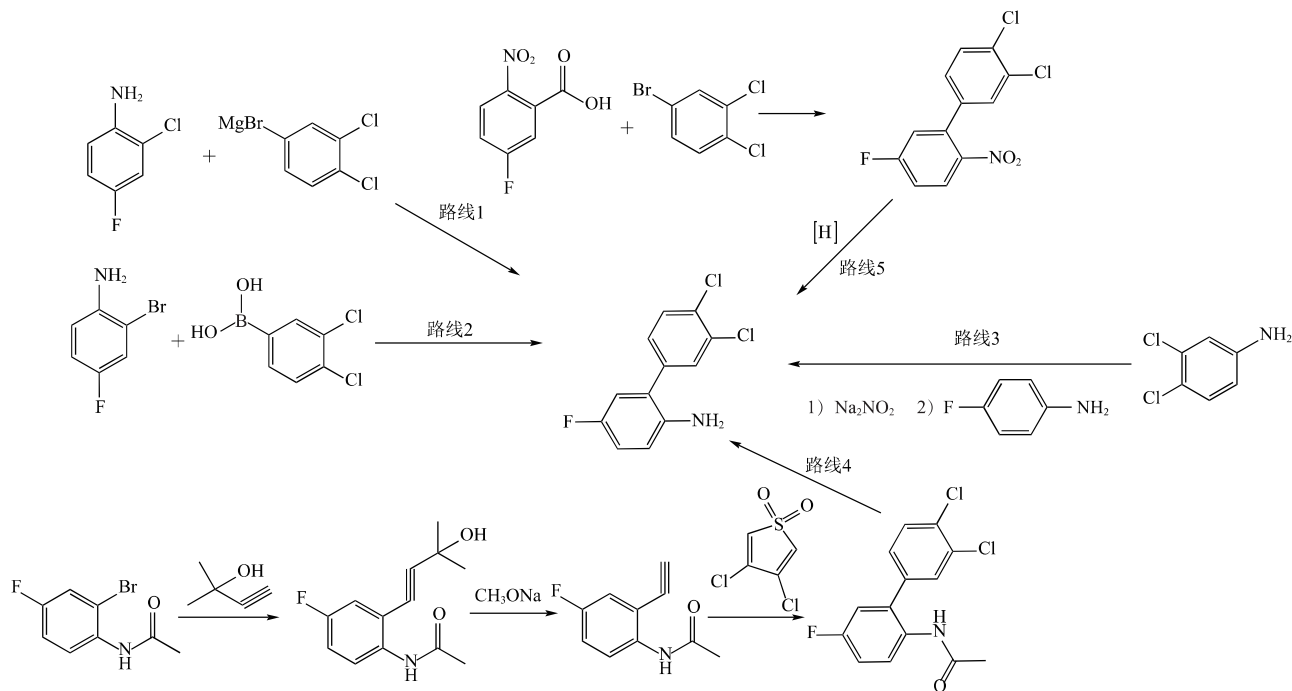


图1 联苯吡菌胺中间体 2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺合成路线汇总

综合比较以上路线,选择采用路线3,并在相关文献^[7-8]报道的基础上,对2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺的合成工艺进行改进。方法以3,4-二氯苯胺为原料,重氮还原得到3,4-二氯苯肼。通过优化3,4-二氯苯肼的合成工艺,降低反应风险,提高收率。所制3,4-二氯苯肼不需取出,将反应液简单处理后,直接用于下一步偶联反应,与4-氟苯胺在碱性条件下通入空气反应,得到2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺。优化后的工艺流程简洁,原料廉价易得,更利于工业化生产,并减少对环境带来的不良影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

3,4-二氯苯胺 (98%)、4-氟苯胺 (99%)、亚硝酸钠 (99%)、亚硫酸钠 (96%)、氢氧化钠 (96%), 均为

化学纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;盐酸 (37%), 化学纯,南京化学试剂股份有限公司。

1.2 仪器

Agilent液相色谱仪,日本岛津公司;BRUKER核磁共振仪,德国布鲁克公司。

1.3 试验步骤

1.3.1 3,4-二氯苯肼的合成

3,4-二氯苯肼合成方法如图2所示。

步骤1: 将水100 g和盐酸22.7 g (0.23 mol) 投入反应瓶,降温至-25℃以下,10 min内分批加入3,4-二氯苯胺16.5 g (0.10 mol),控制温度不超过-10℃。在-10℃以下搅拌30 min,并在此温度下分批加入无水亚硝酸钠固体7.3 g (0.105 mol),约20 min加完。加料结束后,用淀粉碘化钾试纸检测,试纸显示蓝色,则反应完成。

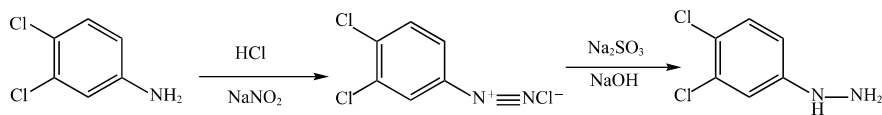


图2 3,4-二氯苯肼合成方法

步骤2: 在温度 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$, 向上述反应液中加入无水亚硫酸钠35.4 g (0.27 mol), 30 min内加完, 搅拌30 min, 升温至 75°C , 保温1 h。将反应液降温至 60°C , 滴入盐酸10.9 g (0.11 mol), 实际需要盐酸量以测量结果为准, 控制反应液pH为 $6.5\sim 7.0$, 保温1 h。反应液降温至 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$, 加入甲苯100 g, 在30 min内加入盐酸59.2 g (0.60 mol)。将反应液2 h内缓慢升温至

$60\sim 65^{\circ}\text{C}$, 保温30 min。在1 h内缓慢升温至 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$, 保温1 h。随后降温至 35°C , 搅拌30 min后静置, 分出水层, 搅拌, 将内温控制在 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$, 加入液碱46.7 g (0.35 mol), 搅拌30 min, 甲苯液用于下一步反应。

1.3.2 2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺的合成(偶联反应)

2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺合成方法如图3所示。

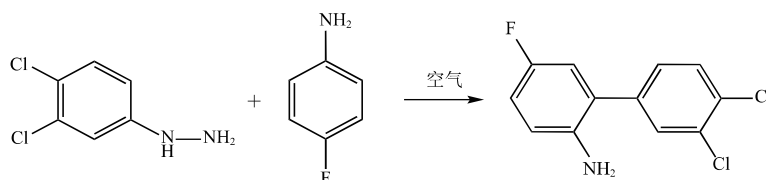


图3 2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺合成方法

将4-氟苯胺22.4 g (0.20 mol) 加入上一步反应液中, 升温至 $70\sim 75^{\circ}\text{C}$, 搅拌下向体系内通入空气24 h。反应结束后, 分出水层, 有机相洗涤至中性, 减压浓缩后得到目标物22.1 g, 质量分数94.2%。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.69 (dd, $J_{\text{HF}}=4.8$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.81 (dd, $J=3.0$ Hz, $J_{\text{HF}}=9.0$ Hz, 1H)、6.89 (ddd, $J=3.0$ Hz, $J_{\text{HF}}=8.1$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.29 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.3$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 温度对重氮化反应的影响

在制备重氮盐过程中, 采用1.3.1步骤1投料方式, 起始温度分别设定为 -30°C 、 -25°C 、 -20°C 、 -15°C 。当温度超过 -25°C , 投入3,4-二氯苯胺和亚硝酸钠后, 很难将反应温度控制在 0°C 以下。重氮化反应是放热反应, 重氮盐在低温下较为稳定, 起始温度较低, 则后期加料过程中反应温度可控。此外, 投料时可用碎冰代替水, 更有利于控温。

2.2 加入亚硫酸钠后, 反应温度对重氮还原反应的影响

采用1.3.1步骤2试验方式, 加入亚硫酸钠, 用适量盐酸调节pH后, 再次加入盐酸, 释放二氧化硫还原过程中, 调节反应温度, 观察取样分析后的结果, 见表1 (HPLC分析)。

控制适当的pH值, 有利于生成双磺酰胺钠盐(化合物I), 结构式见图4。脱磺酰基过程中, 有二氧化硫释放, 从 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ 先升温至 $60\sim 65^{\circ}\text{C}$, 再升至 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$, 由于释放的二氧化硫也具有氧化性, 分2个阶段升温, 可有效降低副产物的生成; 试验也

表明, 这个阶段反应温度设置较低, 则反应不完全。

重氮还原过程中对反应温度和pH进行控制可提高收率, 减少副产物; 所制3,4-二氯苯肼盐酸盐不需要分离, 可直接参与后续反应, 简化了操作步骤, 避免分离对设备的腐蚀, 及对现场操作人员的危害。3,4-二氯苯肼盐酸盐的中和也可选用碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钾代替氢氧化钠, 相比之下, 氢氧化钠最为廉价, 且碳酸钠、碳酸钾在反应过程中有大量二氧化碳释放。

表1 温度对反应的影响

温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应结果
35	3,4-二氯苯肼盐酸盐质量分数10.0%
65	3,4-二氯苯肼盐酸盐质量分数74.1%
80	3,4-二氯苯肼盐酸盐质量分数85.1%; 温度过高, 二氧化硫释放剧烈, 难以控制
采用步骤2中梯度升温	3,4-二氯苯肼盐酸盐质量分数92.1%

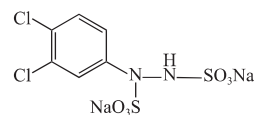


图4 化合物I结构式

2.3 偶联反应条件优化

偶联反应的主要副产物为邻二氯苯, 采用1.3.2中试验方式, 在碱性条件下通入空气进行偶联反应, 优化4-氟苯胺用量、通入空气的温度及反应时间, 取样分析结果如表2所示。

综合经济效率考量, 当3,4-二氯苯胺、4-氟苯胺物质的量之比为1:2, 通入空气温度为 $70\sim 75^{\circ}\text{C}$, 反应时长25 h时, 条件为最优。适当增加4-氟苯胺用量, 可有效减少副产物生成, 反应结束后, 将过量的4-氟苯胺减压蒸出, 简单处理后可回收套用。

(下转第54页)

参考文献

[1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 地理标志产品 黄骅冬枣: GB/T 18740—2008[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.

[2] 戴绍志, 王雅楠. 沧州渤海新区黄骅市: 700年古贡冬枣园迎丰收[DB/OL]. (2023-09-23) [2024-01-08]. http://cangzhou.hebnews.cn/2023-09/23/content_9074154.htm.

[3] 何永波, 王海燕, 秦国杰, 等. 枣炭疽病菌鉴定及9种杀菌剂对其菌丝生长的影响[J]. 中国果树, 2018(1): 32-35.

[4] 万素梅, 毛廷勇, 李燕芳, 等. 一种红枣黑斑病的防治方法: ZL, 202010596664.4[P]. 2022-03-18.

[5] 陈文杰, 陈辉煌, 古丽齐曼·阿布都热合曼, 等. 10种杀菌剂防治骏枣褐斑病田间试验[J]. 中国森林病虫, 2013, 32(4): 39-42.

[6] 张战利, 王家哲, 洪波, 等. 9种杀菌剂对枣树锈病的室内毒力及田间防效[J]. 陕西农业科学, 2022, 68(9): 10-13.

[7] 陆德玲, 张耀中, 黄延昌, 等. 两种药剂对冬枣叶斑病的室内毒力和田间防效研究[J]. 落叶果树, 2019, 51(6): 41-43.

[8] 杨丽娟, 柏亚罗. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂——吡唑醚菌酯[J]. 现代农药, 2012, 11(4): 46-47.

[9] 农业农村部农药检定所. 农药登记信息[DB/OL]. [2024-01-09]. <http://www.chinapesticide.org.cn/zwb/dataCenter>.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 中华人民共和国农业农

村部, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量: GB 2763—2021 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2021.

[11] 中华人民共和国农业农村部. 农作物中农药残留试验准则: NY/T 788—2018 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2018.

[12] 毛江胜, 陈子雷, 郭长英, 等. 不同采收期及贮藏条件下冬枣中54种农药的筛查、残留消解动态与膳食风险评估[J]. 农药学报, 2021, 23(2): 383-384.

[13] 苏龙, 龚道新, 赵佳, 等. 高效氯氟菊酯在甘蓝中的残留行为及膳食风险评估[J]. 食品科学, 2022, 43(1): 152-153.

[14] 欧将, 梁骥, 宋强勇, 等. 氟吡菌酰胺和吡唑醚菌酯在葡萄上的残留及膳食风险评估[J]. 农业环境科学学报, 2024, 43(1):32-33.

[15] 朱卫芳, 黄兰淇, 张颂函, 等. 25%吡唑醚菌酯悬浮剂在蓝莓中的残留行为及膳食风险评估[J]. 农药科学与管理, 2023, 44(1): 50-51.

[16] 兰丰, 周先学, 李晓亮等. 二氰蒽醌和吡唑醚菌酯在枣中的残留及消解动态[J]. 农药学报, 2015, 17(6): 706-714.

[17] 李萌, 汪红, 马婧玮, 等. 水果中吡唑醚菌酯残留量检测及膳食摄入风险评估[J]. 中国果树, 2023(4): 107-113.

[18] 林永熙, 程海燕, 李栋, 等. 吡唑醚菌酯和戊唑醇在桃中的残留与膳食风险评估[J]. 农药学报, 2023, 25(1): 184-192.

[19] 喻茹荻, 路彩红, 徐玲英, 等. GC-MS/MS法测定草莓中吡唑醚菌酯残留量及安全评价[J]. 植物保护, 2021, 47(4): 141-143.

(编辑: 顾林玲)

(上接第 40 页)

表 2 反应条件对偶联反应的影响

$n(3,4\text{-二氯苯胺}) : n(4\text{-氟苯胺})$	通入空气温度/℃	反应时长/h	邻二氯苯质量分数/%	收率(以3,4-二氯苯胺计)/%
1.0 : 1.0	25~30	72	25.2	50.3
1.0 : 1.5	25~30	65	16.0	66.3
1.0 : 1.5	55~60	60	16.5	70.3
1.0 : 1.5	70~75	30	14.6	73.2
1.0 : 2.0	70~75	25	8.5	81.2
1.0 : 2.0	80~85	20	8.3	80.3
1.0 : 3.0	70~75	20	5.5	82.1

3 结论

本文介绍的合成路线以3,4-二氯苯胺为起始原料, 经重氮化、亚硫酸钠还原得到3,4-二氯苯肼, 简单处理后与4-氟苯胺在碱性条件下通入空气偶联得到目标产物2-(3,4-二氯苯基)-4-氟苯胺, 产品质量分数在90%以上。该路线选用的原料价廉易得, 操作简单, 反应条件温和, 对环境友好, 适合工业化生产。

参考文献

[1] GOOBEN J, RODRIGUEZ N, LINDER C, et al. Synthesis of 2-substituted biaryls via Cu/Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling of 2-substituted potassium benzoates: 4-methyl-2'-nitrophenyl and 2-acetyl-4'-methylbiphenyl[J]. Organic Syntheses, 2008, 85: 196-208.

[2] MENDENHALL G D, SMITH P A S. 2-Nitrocarbazole[J]. Organic Syntheses, 1966, 46: 85.

[3] INTRIERI D, MARIANI M, CASELLI A, et al. [Ru(TPP)CO]-catalysed intramolecular benzylic C-H bond amination, affording phenanthridine and dihydrophenanthridine derivatives[J]. Chemistry, 2012, 18(34): 10487-10490.

[4] JORGES W, HEINRICH J D, LANTZSCH R. Methods for the manufacture of biphenyl amines: US, 2008194835A1[P]. 2008-08-14.

[5] ULLAH E, MCNULTY J, ROBERTSON A. Highly chemoselective mono-suzuki arylation reactions on all three dichlorobenzene isomers and applications development[J]. Eur J Org Chem, 2012, 11: 2127-2131.

[6] 周浩杰, 金玲, 朱爱林. 一种联苯的制备方法: ZL, 201711445924.2[P]. 2018-05-18.

[7] 范晨, 孙军, 孙小丽, 等. 一种联苯吡菌胺的合成方法: ZL, 201910551960.X[P]. 2019-08-13.

[8] HOFMANN J, JASCH H, HEINRICH M R, et al. Oxidative radical arylation of anilines with arylhydrazines and dioxygen from air[J]. J Org Chem, 2014, 79(5): 2314-2320.

(编辑: 顾林玲)