◆ 开发与分析 ◆

氯氟醚菌唑的合成工艺研究

沈运河，祝玉超，夏东国

（安徽久易农业股份有限公司，合肥 230088）

摘要：综述了氯氟醚菌唑的合成工艺路线，并提出合成氯氟醚菌唑的新工艺路线。以2-溴-5-氟-三氟甲苯为起始原料，经格氏、开环和醚化3步反应，得到氯氟醚菌唑。该合成路线具有反应条件温和，收率高，成本低，路线短等特点，适合工业化生产。

关键词：氯氟醚菌唑；2-溴-5-氟-三氟甲苯；工艺路线；合成

中图分类号：TQ 455.4 **文献标志码**：A doi：10.3969/j.issn.1671-5284.2024.04.007

Study on the synthesis process of mefentrifluconazole

SHEN Yunhe, ZHU Yuchao, XIA Dongguo

(Anhui Jiuyi Agrochemical Co., Ltd., Hefei 230088, China)

Abstract: The synthesis routes of mefentrifluconazole were summarized, and a new synthesis process was proposed in this paper. Mefentrifluconazole was prepared using 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoride as the starting material via reactions of Grignard reaction, ring-opening reaction, and etherification reaction. The synthetic route was suitable for industrial production with the advantages of mild reaction condition, high yield, low cost and simple procedures.

Key words: mefentrifluconazole; 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoride; process route; synthesis

氯氟醚菌唑是巴斯夫公司于2016年研发上市的第1个新型异丙醇三唑类杀菌剂，属于新型脱甲基酶抑制剂（demethylase inhibitor，DMI），主要作用于细胞膜麦角甾醇生物合成过程中的C14-脱甲基酶，破坏病原菌细胞膜的结构[1]。据报道，氯氟醚菌唑可用于防治大田作物、蔬菜、果树等作物上的锈病、纹枯病、白粉病以及炭疽病等多种真菌病害[2]。相较于传统市售三唑类杀菌剂，氯氟醚菌唑拥有其独特的杀菌作用机制，在植物病害防治方面展现出更加广谱、高效的优势[3]。其化学结构如图1所示。

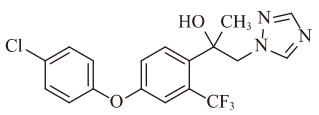

图 1 氯氟醚菌唑的化学结构式

根据文献和专利调研，有关氯氟醚菌唑的合成工艺路线主要有3条。

路线1：以2-溴-5-氟-三氟甲苯为原料，先制备成芳基格氏试剂，在催化剂作用下与乙酰氯发生酰化反应得到中间体**A-1**；随后在碱性条件下，中间体**A-1**与4-氯苯酚发生醚化反应得到中间体**A-2**；中间体**A-2**再与三甲基碘化锍发生Corey-Chaykovsky反应得到中间体**A-3**；最后中间体**A-3**与1,2,4-三氮唑发生开环反应得到氯氟醚菌唑[4-9]。该合成方法经乙酰化、醚化、环氧化、开环取代4步反应得到氯氟醚菌唑，具有合成工艺路线短，反应收率高，反应条件温和，合成成本低等优点，但乙酰化反应收率低，环氧化反应用到的氢化钠不适合放大生产（图2）。

路线2：在碱性条件下，2-溴-5-氟-三氟甲苯和4-氯苯酚发生成醚反应得到中间体**B-1**；中间体**B-1**制备成芳基格氏试剂，在催化剂作用下与乙酰氯发生酰化反应得到中间体**B-2**；中间体**B-2**再进行溴化反应得到中间体**B-3**；随后中间体**B-3**与1,2,4-三氮唑发生缩合反应得到中间体**B-4**；最后，中间体**B-4**与

收稿日期：2024-02-15

作者简介：沈运河（1968—），男，高级农艺师，主要从事农药有机合成工作。

甲基格氏试剂发生格氏反应得到氯氟醚菌唑[10-11]。该合成方法经醚化、乙酰化、溴代、缩合和格氏反应5步反应，反应步骤较长，“三废”量大，总收率相对较低，因此该路线工业化生产难度大(图3)。

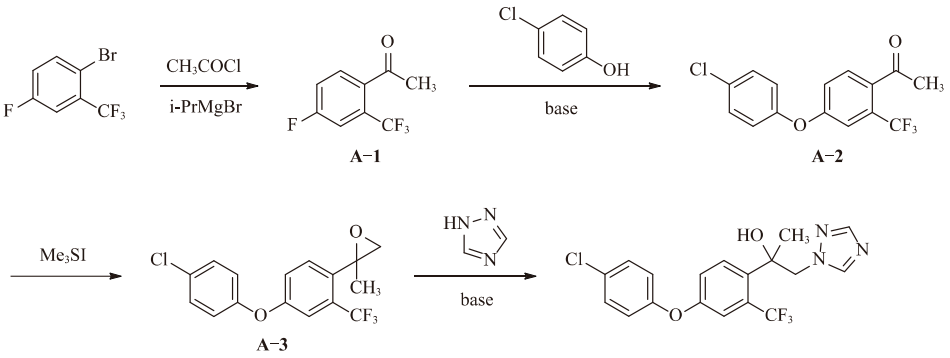

图 2　氯氟醚菌唑合成路线 1

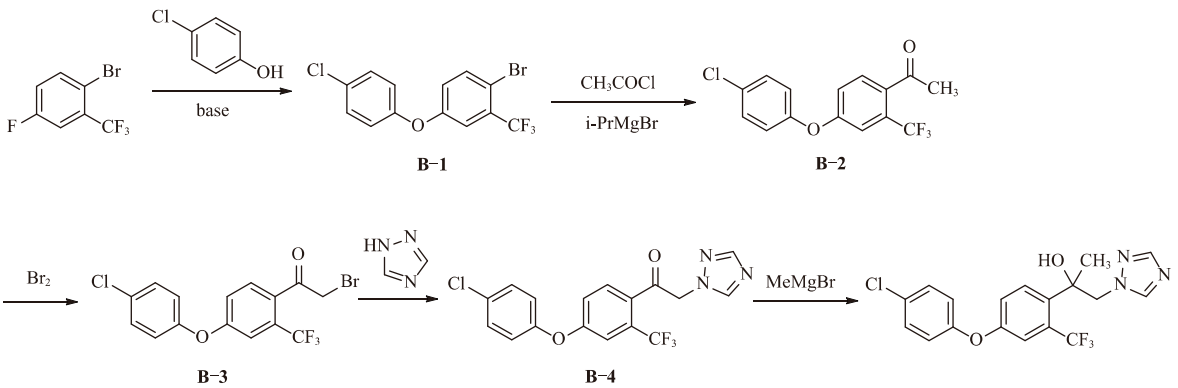

图 3　氯氟醚菌唑合成路线 2

路线3：2-碘-5-溴-三氟甲苯制备成芳基格氏试剂，在催化剂作用下与乙酰氯发生酰化反应得到中间体**C−1**；在碱性条件下，中间体**C−1**与三甲基碘化锍发生Corey-Chaykovsky反应得到中间体**C−2**；中间体**C−2**与1,2,4-三氮唑发生开环取代得到中间体**C−3**；中间体**C−3**与双(频哪醇合)二硼通过催化偶联反应得到中间体**C−4**；中间体**C−4**再氧化得到中间体**C−5**；最后中间体**C−5**与4-氯氟苯发生亲核取代反应得到氯氟醚菌唑[12]。该合成方法经乙酰化、环氧化、开环、取代、氧化、醚化等多步反应，原材料成本较高，合成路线较长，总收率较低，危险工艺较多，不适合工业化生产(图4)。

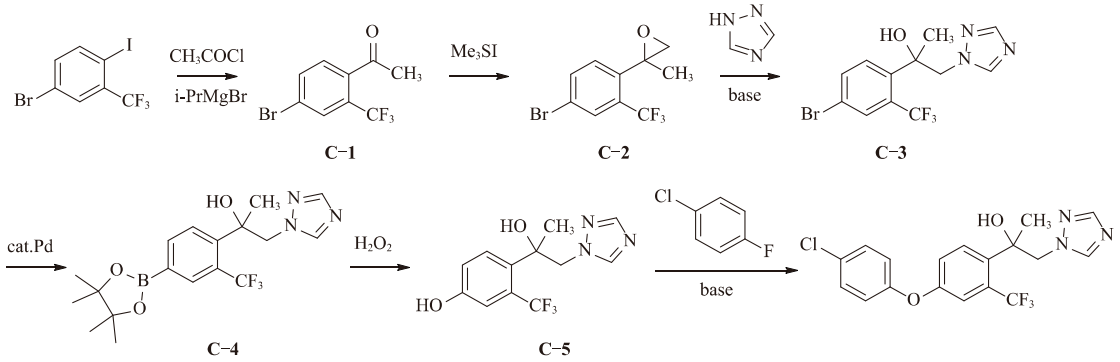

图 4　氯氟醚菌唑合成路线 3

本文公开了1条新的氯氟醚菌唑的工艺合成路线，以2-溴-5-氟-三氟甲苯为起始原料，先与镁粉反应制备成芳基格氏试剂，然后与溴丙酮反应制备得到中间体**D−1**；在碱性条件下，中间体**D−1**与1,2,4-三氮唑发生开环反应制得中间体**D−2**；最后在碱性条件下，中间体**D−2**与4-氯苯酚发生醚化反应得到氯

氟醚菌唑。产物结构经核磁氢谱、碳谱确证。相比于现有合成工艺路线，该合成路线简单经济，缩短了反应步骤和时间，反应条件温和，总收率相对较高，适合工业化放大生产（图5）。

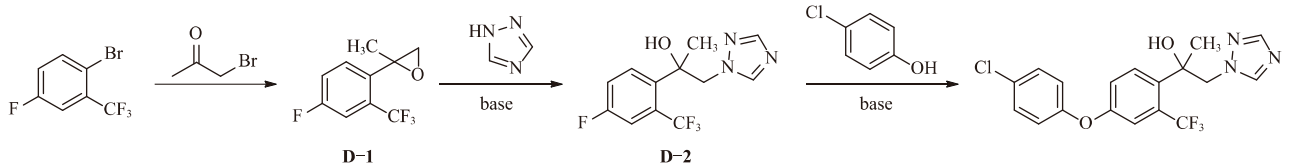

图 5　氯氟醚菌唑合成路线 4

1　主要仪器和试剂

Bruker 400 MHz核磁共振仪，购自德国Bruker公司；Waters e2695液相色谱仪、Waters Arc HPLC/SQD2高效液相色谱-质谱联用仪，购自美国Waters公司；Agilent 8860 GC/5977B气相色谱-质谱联用仪、Agilent 8860气相色谱仪，购自安捷伦科技（中国）有限公司。

2-溴-5-氟-三氟甲苯、对氯苯酚，购自阿达玛斯贝塔（上海）化学试剂有限公司；溴丙酮，购自安徽泽升科技有限公司；1,2,4-三氮唑、氢氧化钠、碳酸钾，购自国药集团化学试剂有限公司；四氢呋喃、甲苯、甲醇（分析纯），购自西陇科学股份有限公司。

2　合成方法与结果

2.1　中间体**D−1**的合成

室温下，向1 000 mL四口瓶中加入200 mL四氢呋喃，氮气置换保护，加入15.0 g（0.617 mol）镁屑，将100.0 g（0.412 mol）2-溴-5-氟-三氟甲苯用200 mL四氢呋喃稀释后，缓慢滴加至反应瓶中，控温20～30℃，搅拌反应2 h至气相色谱中控无2-溴-5-氟-三氟甲苯剩余。反应液降温至0～5℃，将67.6 g（0.494 mol）溴丙酮溶于100 mL甲苯，并缓慢滴加至反应液中，控温在5～10℃，搅拌反应2 h至气相色谱中控反应完全。缓慢加入100 mL 10%氯化铵水溶液，静置分层，有机相减压蒸除溶剂得到黄色油状物1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基环氧乙烷（**D−1**）78.8 g，质量分数92.5%，收率80.5%。

2.2　中间体**D−2**的合成

室温下，向250 mL四口瓶中加入100 mL甲醇，然后依次加入8.3 g（0.120 mol）1,2,4-三氮唑、10.4 g（0.075 mol）碳酸钾，室温搅拌0.5 h，加入22 g（0.100 mol）中间体**D−1**，升温回流反应。8 h后HPLC检测无**D−1**剩余，反应结束。减压蒸除甲醇，依次加入50 mL水、100 mL甲苯，加热至50℃分液，有机相降至室温后析晶，抽滤，干燥得23.9 g白色固体**D−2**，即2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇，质量分数98.3%，收率81.3%。

2.3　氯氟醚菌唑的合成

室温下，向250 mL四口瓶中加入100 mL甲苯，然后依次加入20 g（0.069 mol）中间体**D−2**、9.8 g（0.072 mol）对氯苯酚、4.2 g（0.105 mol）氢氧化钠，搅拌升温至100℃反应。4 h后，HPLC检测无**D−2**剩余，反应结束。将反应液降至50℃分液，有机相分别用100 mL水和20 mL 10%氢氧化钠水溶液洗涤，将洗涤后有机相降至室温析晶，抽滤，干燥得24.9 g白色固体，即氯氟醚菌唑，质量分数99.5%，收率90.1%。

^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：8.02（s，1H）、7.89（s，1H）、7.60（d，*J*=8.9 Hz，1H）、7.37（d，*J*=2.7 Hz，1H）、7.36～7.31（m，2H）、7.02（dd，*J*=8.9，2.7 Hz，1H）、6.97～6.92（m，2H）、4.65（d，*J*=14.2 Hz，1H）、4.45（d，*J*=14.2 Hz，1H）、1.63（s，3H）。

^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）δ：156.72、154.44、151.76、144.47、137.32、130.63、130.27、129.76、120.99、120.70、118.41、75.06、59.14、27.99。

3　结论

本文对氯氟醚菌唑的合成进行探索研究，针对现有技术的不足，开发了一条新的氯氟醚菌唑工艺合成路线。该路线以2-溴-5-氟-三氟甲苯为起始原料，与镁屑反应制备芳基格氏试剂，随后芳基格氏试剂与溴丙酮反应制备得到1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基环氧乙烷；在碱性条件下，再与1,2,4-三氮唑反应制备得到2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇；最后在碱性条件下，与对氯苯酚反应得到氯氟醚菌唑。与现有合成工艺路线相比，该合成工艺反应效率高，条件温和，总收率较高，适合工业化放大生产。

参考文献

[1] 陈星, 杨家伟, KOKLANNOU D S C S, 等. 新型脱甲基酶抑制剂氯氟醚菌唑对水稻恶苗病致病菌藤仓镰孢菌的抑菌活性[J]. 农

（下转第 69 页）

[7] MAMPHOGORO T, BABALOLA O, AIYEGORO O. Sustainable management strategies for bacter ial wilt of sweet peppers (*Capsicum annuum*) and other Solanaceous crops[J]. Journal of Applied Microbiology, 2020, 129(3): 496-508.
[8] 唐艺玮. 青枯病对植物的为害及其生物防治研究[J]. 种子科技, 2023, 41(2): 105-107.
[9] ZHANG D, REN L, WANG Q, et al. Systematic assessment of the antifungal mechanism of soil fumigant methyl isothiocyanate against *Fusarium oxysporum*[J]. Environmental Pollution, 2023, 341: 122791.
[10] 王宇鹏, 杨帆, 赵华. 致病性尖孢镰刀拮抗菌的筛选与鉴定[J]. 中国酿造, 2018, 37(9): 94-99.
[11] DEAN R, KAN V J A L, PRETORIUS Z A, et al. The top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology[J]. Mol Plant Pathol, 2012, 13: 414.
[12] WANG Q, REN L, ZHANG D, et al. Synergistic activity of dimethyl disulfide mixtures with two chemical compounds against *Meloidogyne incognita*[J]. Sustainability, 2022, 14(24): 16711.
[13] 李运朝, 李洪涛, 及华, 等. 不同生物制剂对南方根结线虫杀虫活性与防治效果[J]. 农业环境科学学报, 2022, 41(12): 2810-2816.
[14] 赵鸿, 彭德良, 朱建兰. 根结线虫的研究现状[J]. 植物保护, 2003, 29(6): 6-9.
[15] 金娜, 陈永攀, 刘倩, 等. 我国蔬菜根结线虫发生、致害和绿色防控研究进展[J]. 植物保护学报, 2022, 49(1): 424-438.
[16] 金娜, 刘倩, 简恒. 植物寄生线虫生物防治研究新进展[J]. 中国生物防治学报, 2015, 31(5): 789-800.
[17] 贤振华, 王昱莎, 艾辉建, 等. 不同药剂复配对南方根结线虫增效作用[J]. 农药, 2014, 53(6): 449-452.
[18] 李君, 曹坳程, 毛连纲, 等. 一种含有间-甲氧基苯甲酸和氨基寡糖素的生物复配制剂及其应用: ZL, 201510064635.2 [P]. 2017-06-06.
[19] ALI KHAN M, EL-KERSH D M, ISLAM M S, et al. *Mikania micrantha* Kunth: an ethnopharmacological treasure trove of therapeutic potential[J]. Chemistry & Biodiversity, 2023, 20(11): 202300392.
[20] 李君, 李奘, 曹坳程, 等. 薇甘菊杀线虫活性成分及其对番茄生长的影响[J]. 广东农业科学, 2014, 41(19): 70-74.
[21] 马娟, 李秀花, 高波, 等. 噻唑膦与氨基寡糖素联合应用对甘薯茎线虫病的防治效果[J]. 河北农业科学, 2022, 26(6): 50-55.
[22] HUANG B, QIAN W, GUO M X, et al. The synergistic advantage of combining chloropicrin or dazomet with fosthiazate nematicide to control root-knot nematode in cucumber production[J]. Journal of Integrative Agriculture, 2019, 18(9): 2093-2106.
[23] 徐长春. “十三·五”国家重点研发计划农药减施增效类项目述评[J]. 植物保护, 2018, 44(5): 91-94; 175.
[24] 中华人民共和国农业部. 农药室内生物测定试验准则 杀菌剂 第16部分：抑制细菌生长量试验 浑浊度法: NY/T 1156.16—2008 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2008.
[25] 中华人民共和国农业部. 农药室内生物测定试验准则 杀菌剂 第2部分：抑制病原真菌菌丝生长试验 平皿法: NY/T 1156.2—2008[S]. 北京: 中国农业出版社, 2008.
[26] 刘浩, 张娜, 阴春晖, 等. 两种测定化合物对真菌菌丝生长抑制活性方法的比较[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(4): 577-580.
[27] 中华人民共和国农业部. 农药室内生物测定试验准则 杀线虫剂 第1部分 抑制植物病原线虫试验 浸虫法: NY/T 1883.1—2009 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2009.
[28] WADLEY F M. Experimental statistics in entomology[M]. Washington: Graduate School Press, 1967: 387.
[29] 黄加诚, 朱植银, 陈龚莉, 等. 阿维菌素与噻唑膦复配药剂防治生姜根结线虫病药效研究[J]. 现代农业科技, 2018(9): 137-138; 140.
[30] 王泊理, 耿帅峰. 一种含有噻唑膦的杀线虫组合物: ZL, 201611010668.X[P]. 2018-03-13.
[31] 刘晓宇, 王媛媛, 范海燕, 等. 桔绿木霉Snef1910联合噻唑膦防治根结线虫减施增效研究[J]. 沈阳农业大学学报, 2020, 51(6): 755-761.
[32] 张欣, 杨树, 苟攀宁, 等. 娄彻氏链霉菌与噻唑膦复配对南方根结线虫的防治效果[J]. 中国蔬菜, 2021, 394(12): 85-89.

（编辑：顾林玲）

（上接第 43 页）

药学学报, 2024, 26(1): 69-76.
[2] 刘荣荣, 郭庆, 刘慧君, 等. 氯氟醚菌唑在黄瓜上的残留及膳食风险评估[J]. 植物保护, 2024, 50(1): 225-231.
[3] 刘鹏飞, 兰杰, 李志念, 等. 氯氟醚菌唑(Mefentrifluconazole)的合成及生物活性[J]. 农药, 2020, 59(4): 256-257.
[4] 张志刚, 张奎祚, 郑晓迪, 等. 氯氟醚菌唑合成方法述评[J]. 现代农药, 2019, 18(4): 24-26.
[5] DIETZ J, RIGGS R, BOUDET N, et al. Fungicidal substituted 2-[2-halogenalkyl-4- phenoxy) -phenyl] -1- [1,2,4] triazol-1-yl-ethanol compounds: WO, 2013007767 [P]. 2013-01-17.
[6] ZIERKE T, GEBHARDT J, SCHAFER P, et al. Process for the preparation of substituted oxiranes and triazoles: WO, 2014108286 [P]. 2014-07-17.
[7] LOHMANN J K, HADEN E, STROBEL D, et al. Compositions comprising a triazole compound: WO, 2014095994 [P]. 2014-06-26.
[8] GEBHARDT J, EHRESMANN M, CHIODO T, et al. Process for the preparation of substituted oxiranes and triazoles: WO, 2016005211 [P]. 2016-01-14.
[9] GEBHARDT J, SAELINGER D, EHRESMANN M, et al. Preparation of 2- [4- (4-chlorophenoxy)-2- (trifluoromethyl)phenyl] -1-(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol: WO, 2017102905A1[P]. 2017-06-22.
[10] GEBHARDT J, LOHMANN J K, ANDERSON D, et al. Process for the preparation of substituted phenoxyphenyl alcohols: WO, 2018229027A1[P]. 2018-12-20.
[11] VOGELBACHER U J, GEBHARDT J, RACK M, et al. Process for the preparation of substituted phenoxyphenyl ketones: WO, 2015091045A1[P]. 2015-06-25.
[12] GRAMMENOS W, BOUDET N, MUELLER B, et al. Substituted [1,2,4] triazole Compounds: WO2015185708[P]. 2014-06-06.

（编辑：顾林玲）