

文章编号:1674-2869(2018)01-0023-05

杀菌剂氟嘧菌酯的合成

郑怡倩^{1,2}, 丁莉莉^{1,2}, 汪鲁焱^{1,2}, 余玉^{1,2}, 刘安昌^{*1,2}

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430205;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430205

摘要:以丙二酸二乙酯作为起始原料,依次经过氯化、氟化、环合得到3,5-二羟基-4-氟嘧啶,然后与三氯氧磷在回流作用下经过氯化反应,再与邻氯苯酚经过醚化反应得到4-氯-6-(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶,最后与E-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肼发生醚化反应得到氟嘧菌酯。该合成工艺的总收率为33.2%。产品结构经¹H NMR光谱鉴定。该工艺路线具有原料易得、易于控制、收率高等优势,适宜于工业化生产。

关键词:氟嘧菌酯; 杀菌剂; 合成

中图分类号: TQ450 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2018.01.004

Synthesis of Fungicides Fluoxastrobin

ZHENG Yiqian^{1,2}, DING Lili^{1,2}, WANG Luyan^{1,2}, YU Yu^{1,2}, LIU Anchang^{*1,2}

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process (Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430205, China

Abstract: Using diethyl 2-chloro-malonate as starting material, the 3, 5-dihydroxy-4-fluoropyrimidine was synthesized through chlorination, fluorination, and cyclization reaction, then the 4-Chloro-6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidine was generated by chlorinating the 3, 5-dihydroxy-4-fluoropyrimidine in the presence of phosphine oxychloride under reflux, and etherifying with o-chlorophenol. The final product fluoxastrobin was obtained through the reaction of 4-Chloro-6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidine with E-(5,6-Dihydro-[1,4,2]-dioxizin-3-yl)-(2-hydroxyphenyl)-methanone-O-methyloxime. The structure of the product was confirmed by nuclear magnetic spectroscopy. The total yield of this synthetic process was more than 33.2%. Due to the available raw materials, mild reactive conditions and high yields, the developed synthetic routes is suitable for the large-scale production in industry.

Keywords: fluoxazole; fungicide; synthesis

氟嘧菌酯通用名称为 fluoxastrobin, 商品名称为 Fandango, 化学名称是 {2-[6-(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶-4-基氧]苯基} (5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基) 甲酮 O-甲基肼, 由拜耳公司 1994 年开发。2004 年上市的一个广谱二氢噁类 (dihydro-dioxazines) 内吸性茎叶处理用杀菌剂品种, 与其他甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂作用机理一样, 氟嘧菌酯也是线粒

体呼吸抑制剂, 喷施叶片上后可向顶传导, 对孢子萌发和菌丝生长均有抑制作用。氟嘧菌酯 (fluoxastrobin) 作为一种甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 该药对几乎所有真菌纲病害如锈病、颖枯病、网斑病、白粉病、霜霉病等数十种病害均有很好的活性, 广泛应用于禾谷类作物、马铃薯、蔬菜和咖啡等作物^[1-3]。

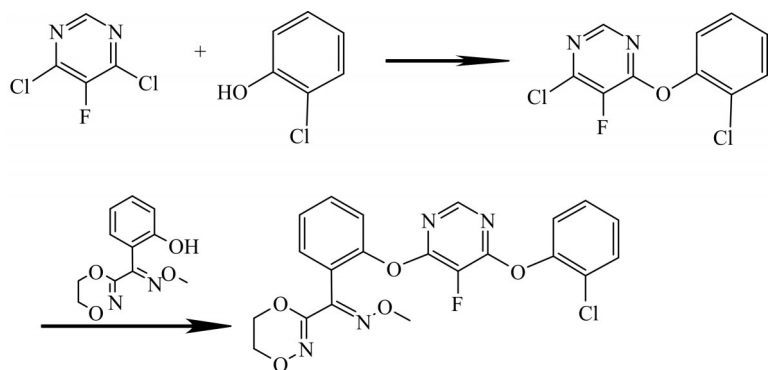
收稿日期: 2017-09-01

作者简介: 郑怡倩, 硕士研究生。E-mail: lanchang163@163.com

*通讯作者: 刘安昌, 博士, 教授。E-mail: lanchang163@163.com

引文格式: 郑怡倩, 丁莉莉, 汪鲁焱, 等. 杀菌剂氟嘧菌酯的合成[J]. 武汉工程大学学报, 2017, 40(1): 23-27.

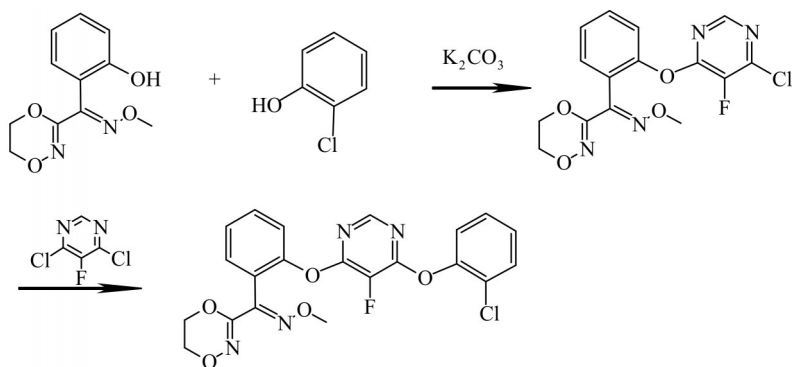
氟嘧菌酯主要由两个中间体3,5-二氯-4-氟嘧啶(1)和3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(2)合成,其合成路线主要有以下2种方法^[4-10]:



方法一:3,5-二氯-4-氟嘧啶与邻氯苯酚反应得到4-氯-6-(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶,然后与中间体3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(2)得到氟嘧菌酯。

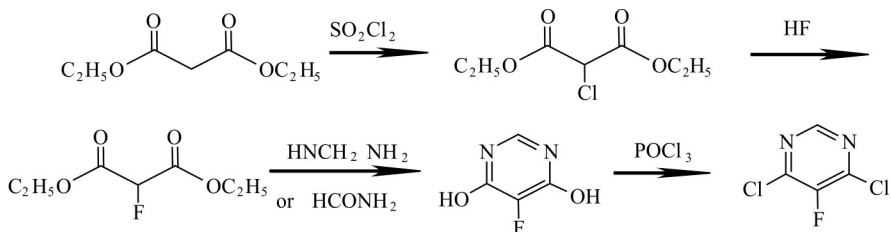
方法二: 中间体3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(2)与邻氯苯酚反应得到[2-(6-氯-5-氟嘧啶-4-氧基)-苯基]-

(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)甲酮 O-甲氧基肼,然后与3,5-二氯-4-氟嘧啶反应得到目的产物氟嘧菌酯。



中间体3,5-二氯-4-氟嘧啶(1)目前只有一条合成路线。以丙二酸二乙酯为起始原料,通过氯化,氟化,得到2-氟-丙酸二乙酯,然后与醋酸甲脒

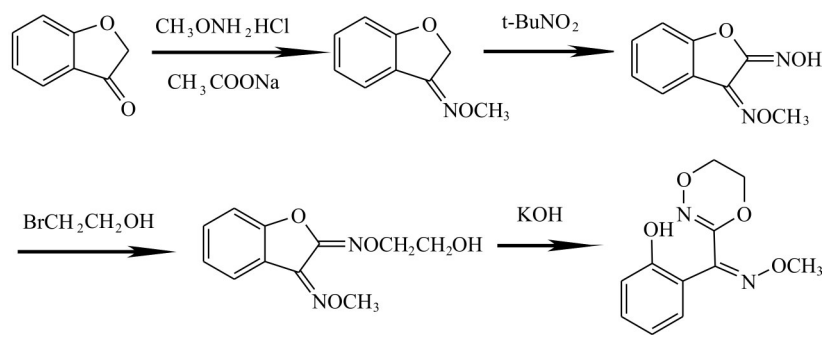
或甲酰胺环化,然后三氯氧磷氯化等4步反应得到,其合成路线如下:



中间体3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(2)的合成路线主要有2条:

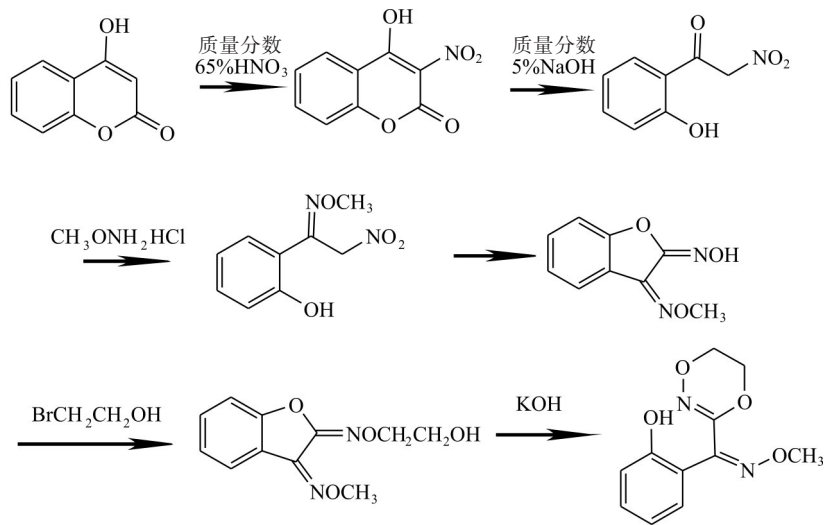
路线一:以苯并呋喃-3-酮为原料,通过甲氧基

羟胺和叔丁基硝酸酯两步肼化,然后溴乙醇或环氧乙烷醚化,最后分子内环化得到。该路线收率低,且原料不易得,叔丁基硝酸酯比较昂贵。



路线二:以4-羟基香豆素的为起始原料,通过消化,水解得到2-羟基-2'-硝基苯乙酮然后与甲氧基盐酸羟胺肟化关环,最后与溴乙醇或环氧乙烷

醚化,分子内关环得到目的产物,该路线原料易得,收率高,易工业化。



通过以上文献资料分析,采用以4-羟基香豆素的为起始原料合成中间体3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(2);然后与中间体3,5-二氯-4-氟嘧啶(1)反应合成目的产物氟嘧菌酯。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

丙二酸二乙酯,化学纯,中国华东师范大学化工厂生产。磺酰氯,化学纯,山东金山亭昕化工厂生产。氟化氢胺络合物,工业品,太仓科幕化工厂生产。醋酸甲咪,工业品,潍坊市伟蒙化工有限公司生产。三氯氧磷,化学纯,武汉格奥化学有限公司生产。邻氯苯酚,化学纯,国药集团化学试剂有限公司生产。E-(5,6-二氢-[1,4,2]-二噁嗪-3-基)-(2-羟基苯基)-甲酮-O-甲基肟,实验室自制。温度计未校正。所用试剂和溶剂均为试剂级。RY-I熔点仪、ZF-20D暗箱式紫外分析仪。

1.2 2-氯-丙二酸二乙酯的制备

48 g(0.3 mol)丙二酸二乙酯和200 mL甲苯加入到装有搅拌器、温度计和回流管的500 mL反应瓶中,在水浴条件下,滴加42.6 g(0.315 mol)磺酰氯,滴加完毕,然后在室温条件下反应过夜。反应结束,通入氮气0.5 h,除去副产物盐酸和二氧化硫。加入500 mL水,用质量分数10%氢氧化钠水溶液调节pH=7,分层,有机相用水水洗,浓缩得到粗品,减压蒸馏,收集条件为100 ℃~103 ℃/1.4 MPa,馏分45.92 g,收率:93.05%。文献^[4]收率:87%。

1.3 2-氟-丙二酸二乙酯的制备

在装有回流冷凝管的100 mL PFA的反应瓶中加入33.4 g(0.334 mol)三乙胺和75.3 g(0.4 mol)的1,8-二氮双环[5,4,0]十一烷-7-烯的HF胺络合物,升温至80 ℃,滴加77.8 g(0.4 mol)2-氯-丙二酸二乙酯,滴加完毕后保温1 h。然后升温至105 ℃~110 ℃保温反应15 h。加入100 g水,分层,水层用二氯甲烷萃取,合并有机相,洗三次,每次用80 mL水水洗,浓缩得到粗品,减压蒸馏,收集条件

74 ℃~76 ℃/1.4 MPa馏分52.7 g,收率:74%。文献^[7]收率:72.5%。

1.4 3,5-二羟基-4-氟嘧啶的制备^[9-23]

在装有搅拌器、温度计以及回流冷凝管的500 mL的反应瓶中,加入48.6 g(0.9 mol)甲醇钠和160 mL的甲醇,冷却至温至0 ℃~5 ℃,加入32.7 g(0.315 mol)醋酸甲脒,然后滴加53.4 g(0.3 mol)的2-氟-丙二酸二乙酯,时间1.5 h,滴加完毕后加热回流10 h。减压蒸馏除去甲醇,加入100 g水,用盐酸调节pH=2,有大量浅棕色固体析出,过滤,干燥,得白棕色固体29.4 g,收率:75.4%。文献^[8]收率:52%。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.35(bs, 2H), 7.91(s, 1H)。

1.5 3,5-二氯-4-氟嘧啶的制备

在装有搅拌器、温度计以及回流冷凝管的500 mL的反应瓶中,加入39 g(0.3 mol)3,5-二羟基-4-氟嘧啶和250 g三氯氧磷溶液中,滴加8.94 g(0.06 mol)*N,N*-二乙基苯胺,时间0.5 h。滴加完毕后升温至反应回流,保温过夜。反应完毕后,加热蒸馏除去多余的三氯氧磷,加入100 g水,洗三次,每次用80 mL乙酸乙酯萃取,合并有机相,洗三次,每次用80 mL水水洗,浓缩得粗品。减压蒸馏,收集48 ℃~50 ℃/0.14 MPa,馏分36.3 g,收率:72.4%。文献^[13]收率:89%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)化学位移δ7.9(s, 1H), 12.3(bris, 2H)。

1.6 4-氯-6(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶

4,6-二氯-5-氟嘧啶47.2 g(0.2 mol),碳酸钾30.7 g(0.22 mol)和120 mL丙酮加入到装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL反应瓶中,加热到50 ℃~60 ℃,滴26.8 g(0.21 mol)邻氯苯酚的50 mL丙酮溶液,滴加完毕,加热回流8 h。冷却,蒸出丙酮,残液溶于200 mL氯仿,洗三次,每次用100 mL水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得淡黄色液体59.6 g,收率91.0%,产品直接用于下步反应。文献^[14]收率86.7%,¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)化学位移δ:7.23~7.50(m, 4H), 8.31(m, 1H)。

1.7 氟嘧啶酯的合成

在装有搅拌器、温度计以及回流冷凝管的500 mL的反应瓶中,加3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪47.2 g(0.2 mol),碳酸钾27.6 g(0.2 mol)和甲基异丁酮200 mL。加热至80 ℃,然后滴加65.8 g 4-氯-6(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶(0.2 mol)的50 mL甲基异丁酮溶液。加热回流5 h,冷却。加热150 mL溶液,分层,水相用甲基异丁酮萃取,合并有机相,浓缩

得到82.8 g固体,收率:91.0%。熔点108 ℃~112 ℃,文献^[15]收率:75%~88%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)化学位移δ 3.84(s, 3H), 4.17(t, 2H), 4.45(t, 2H), 7.21~7.28(m, 2H), 7.32~7.40(s, 4H), 8.21(m, 1H)。

2 结 语

1)以丙二酸二乙酯为起始原料,经磺酰氯氯化得到2-氯-丙二酸二乙酯、后与氟化氢的胺络合物氟化得到2-氟-丙二酸二乙酯、再与醋酸甲脒环合得到3,5-二羟基-4-氟嘧啶、最后与三氯氧磷回流氯化得到3,5-二氯-4-氟嘧啶。

2)3,5-二氯-4-氟嘧啶在碳酸钾的催化下与邻氯苯酚反应得到4-氯-6(2-氯苯氧基)-5-氟嘧啶,然后与中间体3-[1-(2-羟基苯基)-1-(甲氧亚氨基)-甲基]-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪反应得到目的产物氟嘧啶酯。总收率33.2%,含量较高。该路线原料廉价易得,反应条件温和,易于处理和操作,适宜于工业化生产。

3)文献报道中用甲酰胺替代醋酸甲脒环合反应,收率较低,2-氟-丙二酸二乙酯的利用率不高,反应完毕后还有较多反应物未反应完全,且易焦化。本文采用醋酸甲脒环合,收率较高,反应温和,产品呈浅白棕色,杂质较少。醋酸甲脒与甲醇钠反应时间对收率的影响较大,反应时间0.5 h,收率只达到42%。该反应也可在回流温度下反应15 h,但产生较多杂质呈深棕色,且杂质不易除去,不利于下步反应进行。

参考文献:

- [1] 殷锦捷,马海云,关爱莹,等. 高效杀菌剂氟嘧啶酯[J]. 农药,2003,42(3):40-42.
- [2] 武恩明,孙克,张敏恒. 氟嘧啶酯合成方法述评[J]. 农药,2014,53(7):537-541.
- [3] 刘长令,李正名. Strobil类杀菌剂的创制经纬[J]. 农药,2003,42(3):43-46.
- [4] RAVI BABU G, RAJESH T, NAJARJUNA R, et al. An efficient and practical synthesis of dimethyl 2-chloromalonate[J]. Der Pharma Chemica, 2011, 3(6):437-442.
- [5] 姜万乔,张大永. 杀菌剂氟嘧啶酯的合成[J]. 现代农药,2017,16(3):14-16,20.
- [6] 丁成荣,张长勇,张国富. 苯并呋喃-2,3-二酮(O-甲基脞)-2-脞的合成工艺[J]. 精细化工,2014,31(3):394-408.
- [7] BRAUN M, BROSCHE C. Production of fluorine compounds: WO, 2002060838[P]. 2002-08-08.
- [8] CHEN W, COSSROW J, FRANKLIN L, et al.

Pyrimidine-4-carboxamide compounds useful as Raf kinase inhibitors and their preparation and use in the treatment of Raf-mediated diseases: WO, 2009006389 [P]. 2009-01-08.

[9] KOLN A P, LEVERKUSEN A M. Process for preparing ring-fluorinated aromatics : US, 20060009643 [P]. 2005-07-06.

[10] RAO K, SUNDARAMU RTHYV. Reactivity of 2-Hydroxy- ω -nitroacetophenones : syn-thesis of 2-Oximinocoumaranones [J]. Proceeding Indian Academic Science Section A, 1976, 83: 238-242.

[11] Pleschke A, Marhold A. Process for preparing ring-fluorinated aromatics: US, 2008182986 [P]. 2008-07-31.

[12] VIC P, RAMA M H, AVINASH S M, et al. Process for preparing fluoxastrobin: US, 2015011753 [P]. 2016-11-14.

[13] JONES R M , LEHMANN J, CHEN W , et al. Preparation of oxadiazolyl containing compounds as modulators of the GPR119 receptor for use in therapy: WO, 2012040279 [P]. 2012-05-29 .

[14] PRASAD V , GIBB C , LARSON C L . Process for preparing (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazine-3-yl) (2-hydroxyphenyl) methanone O- methyl oxime: WO, 2016193822 [P]. 2016-12-08.

[15] HINDUPUR R M, MANE A S, BALAKRISHNAN S, et al. A process for the preparation of fluoxastrobin: US, 20150011753 [P]. 2015-01-08.

本文编辑:张 瑞



(上接第16页)

[52] ACHKOR H, DÍAZ M, FERNÁNDEZ M R, et al. Enhanced formaldehyde detoxification by overexpression of glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase from Arabidopsis [J]. Plant Physiology, 2003, 132(4): 2248-2255.

[53] FUKUSAKI E I, IKEDA T, SHIRAISHI T, et al. Formate dehydrogenase gene of arabidopsis thaliana is induced by formaldehyde and not by formic acid [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2000, 90 (6): 691-693.

[54] CROWTHER G J, KOSÁLY G, LIDSTROM M E. Formate as the main branch point for methylotrophic metabolism in methylobacterium extorquens AM1 [J]. Journal of Bacteriology, 2008, 190(14): 5057-5062.

[55] YURIMOTO H, KATO N, SAKAI Y. Assimilation, dissimilation, and detoxification of formaldehyde, a central metabolic intermediate of methylotrophic metabolism [J]. The Chemical Record, 2005, 5(6): 367-375.

[56] ARPS P J, FULTON G F, MINNICH E C, et al. Genetics of serine pathway enzymes in methylobacterium extorquens AM1: phosphoenolpyruvate carboxylase and malyl coenzyme A lyase. [J]. Journal of Bacteriology, 1993, 175 (12): 3776-3783.

[57] KATO N, YURIMOTO H, THAUER R K. The physiological role of the ribulose monophosphate pathway in bacteria and archaea [J]. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2006, 70 (1): 10-21.

[58] FERENCI T, STRØM T, QUAYLE J R. Purification and properties of 3-hexulose phosphate synthase and phospho-3-hexuloisomerase from methylococcus capsulatus [J]. Biochemical Journal, 1974, 144 (3): 477-486.

[59] 金晶, 吴婉欣, 陈雯雯, 等. 微生物甲醛代谢途径的研究进展 [J]. 吉林农业, 2011(4): 70-72.

[60] VORHOLT J A, MARX C J, LIDSTROM M E, et al. Novel formaldehyde-activating enzyme in methylobacterium extorquens AM1 required for growth on methanol [J]. Journal of Bacteriology, 2000, 182(23): 6645-6650.

[61] WELANDER P V, METCALF W W. Mutagenesis of the C1 oxidation pathway in methanosarcina barkeri: new insights into the Mtr/Mer bypass pathway [J]. Journal of Bacteriology, 2008, 190(6): 1928-1936.

本文编辑:张 瑞