

◆ 研究与开发 ◆

氯氟醚菌唑合成方法述评

张志刚, 张奎祚, 郑晓迪, 何喜红, 孔令乐, 林楠

(海利尔药业集团股份有限公司, 山东青岛 266109)

摘要: 概述了文献报道的氯氟醚菌唑的合成工艺路线和合成方法, 并对各工艺路线进行了综合评述。氯氟醚菌唑合成路线主要有3条。其中路线1具有反应条件温和、原料易得、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; 工艺路线; 合成方法

中图分类号: TQ 450 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2019.04.007

A Review of Synthetic Methods of Mefentrifluconazole

Zhang Zhi-gang, Zhang Kui-zuo, Zheng Xiao-di, He Xi-hong, Kong Ling-le, Lin Nan

(Hailir Pesticides and Chemicals Group co., Ltd, Shandong Qingdao 266109, China)

Abstract: The synthetic method and detailed process of mefentrifluconazole reported in the literature were summarized, and a comprehensive review of each method was also given. There were three different processes to synthesis mefentrifluconazole. The route one has advantages of mild reaction conditions, easy availability of materials, high yield and low cost, short process route, and was suitable for industrialized production.

Key words: mefentrifluconazole; process; synthetic method

氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole)是巴斯夫研发、上市的第1个新型异丙醇三唑类杀菌剂, 填补了三唑类杀菌剂10余年无新品上市的空白。氯氟醚菌唑化学名称(2RS)-2-[4-(4-氯苯氧基)- α,α,α -三氟邻甲基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇; 商品名Revysol; CAS登录号为[1417782-03-6]; 分子式为 $C_{18}H_{15}ClF_3N_3O_2$, 相对分子质量为397.8。其化学结构式见图1。

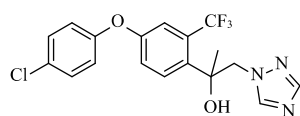


图1 氯氟醚菌唑结构式

与其他三唑类杀菌剂一样, 氯氟醚菌唑亦为甾醇生物合成中 C_{14} -脱甲基化抑制剂。氯氟醚菌唑分子中独特的异丙醇基团, 使其能够非常灵活地从游离态自由旋转与靶标结合成为结合态, 抑制壳针孢菌的转移, 减少病菌突变, 延缓抗性的产生和发展。

灵活多变的空间形态使得氯氟醚菌唑对多种抗性菌株始终保持高效, 是优秀的抗性管理工具。

氯氟醚菌唑表现出优异的生物性能, 其广谱、高效, 具有内吸传导性, 兼具保护、治疗、铲除作用, 速效、持效。其还可防控许多难以防治的真菌性病害, 如锈病及壳针孢菌引起的病害等。氯氟醚菌唑适用于大田作物、经济作物和特种作物等世界范围内的60多种作物, 如玉米、谷物、大豆、水稻等大田作物, 以及青椒、葡萄等经济作物, 并将应用于草坪和观赏植物等。氯氟醚菌唑将帮助全球种植户提升作物活力, 提高作物产量和品质。氯氟醚菌唑既可叶面喷雾, 也能用于种子处理。相对于其他唑类杀菌剂, 氯氟醚菌唑不仅活性更高, 而且拥有较好的环境特性, 其对哺乳动物、蜜蜂等毒性较低, 安全性较高。

2016年起, 巴斯夫陆续向欧盟、美国、加拿大、墨西哥、巴西等国家和地区申请登记氯氟醚菌唑。2018年, 氯氟醚菌唑在韩国取得登记, 并率先上市。

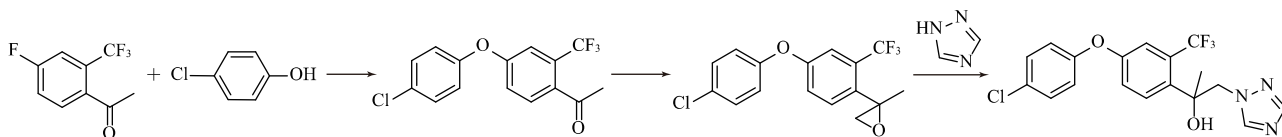
收稿日期: 2019-01-26

作者简介: 张志刚(1981—), 男, 工程师, 硕士, 主要从事农药合成研究工作。E-mail: zhgz128@163.com

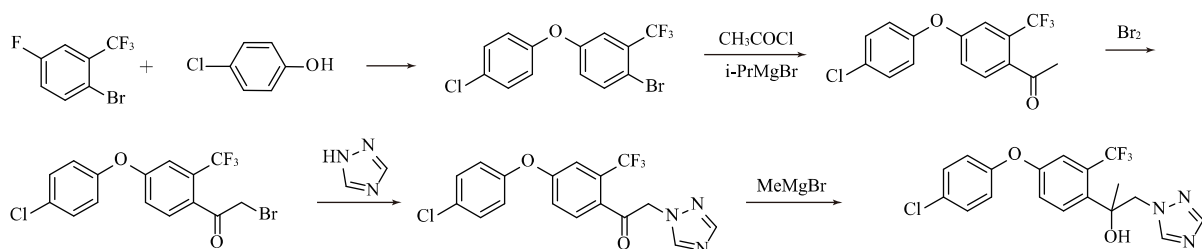
1 工艺路线

文献报道的氯氟醚菌唑的合成路线主要有3条,具体如下。

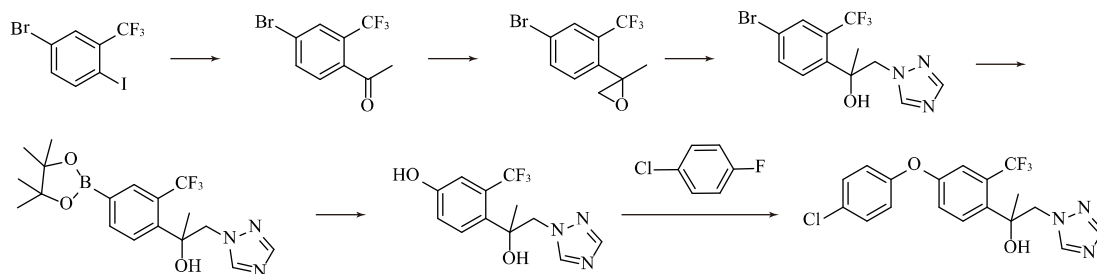
路线1:由4-氟-2-三氟甲基苯乙酮与4-氯苯酚在



路线2:由1-溴-4-氟-2-三氟甲基苯在碱性条件下与4-氯苯酚发生取代反应,生成1-溴-4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯,在异丙基氯化镁或氯化锂作用下,与乙酰氯发生反应,生成1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮,再与液溴发生取代反应,生成



路线3:由4-溴-2-三氟甲基碘苯与异丙基氯化镁生成格氏试剂,与乙酰氯反应生成4-溴-2-三氟甲基苯乙酮,再与三甲基碘化物反应生成2-(4-溴-2-三氟甲基苯基)-2-甲基环氧乙烷,与1,2,4-三氮唑在碱性条件下发生开环反应,生成1-(4-溴-2-三氟甲基苯基)-1-甲基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙醇,再与双(频哪



2 合成方法

2.1 合成方法1

将4-氟-2-三氟甲基苯乙酮622.0 g(3.02 mol)、4-氯苯酚426.7 g(3.32 mol)、碳酸钾542.1 g(3.92 mol)和DMF 2 365 mL混合,120℃下搅拌5 h,140℃下搅拌5 h。冷却后将该混合物加入盐水溶液中并用MTBE萃取3次。将有机相合并,用10% LiCl水溶液

碱性条件下发生取代反应生成1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮,再与三甲基碘化物或三甲基碘硫酸盐反应环氧化反应,生成2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-甲基环氧乙烷,与1,2,4-三氮唑在碱性条件下发生开环反应得到氯氟醚菌唑^[1-5]。

2-溴-1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮,然后与1,2,4-三氮唑在氯化钠作用下发生取代反应,生成1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-[1,2,4]-三唑-1-基乙酮,再与甲基溴化镁发生格氏反应,得到氯氟醚菌唑^[1-5]。

醇合)二硼发生反应得到1-[2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环)-2-基]-1-甲基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙醇,加入双氧水氧化得到3-三氟甲基-4-[1-甲基-1-羟基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基]苯酚,最后在碱性条件下与4-氯氟苯发生醚化反应,生成氯氟醚菌唑^[6]。

洗涤2次并干燥。蒸发溶剂得到中间体1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮884.7 g,收率88%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.60(s, 3H)、6.98(d, 2H)、7.10(d, 1H)、7.30(s, 1H)、7.35(d, 2H)、7.50(d, 1H)^[1]。

将DMSO 140 mL(1.97 mol)加入氢氧化钠0.831 g(33 mmol)和THF 53 g的混合物中,冷却至约5℃。然后滴加DMSO 80 mL与三甲基碘化物6.42 g(31.5 mmol)的混合物,并将该混合物在5℃下搅拌1 h。然

后滴加含中间体1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮5.0 g(14.3 mol)的40 mL DMSO溶液,5 min内滴完。搅拌15 min,用饱和氯化铵溶液(150 mL)淬灭,并用MTBE萃取3次。将有机相合并,用水洗涤并干燥。蒸发溶剂,得到黄色油状物2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-甲基环氧乙烷4.4 g,收率为89%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65(s, 3H)、2.95-3.05(d, 2H)、6.95(d, 2H)、7.10(d, 1H)、7.25(s, 1H)、7.35(d, 2H)、7.65(d, 1H)^[5]。

将2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-甲基环氧乙烷1.92 g(4.96 mmol)、1,2,4-三氮唑1.715 g(24.8 mmol)、NaOH 0.496 g(12.41 mmol)和*N*-甲基吡咯烷酮48 mL的混合物在110℃下搅拌1 h,130℃下搅拌4 h。冷却至室温后,加入饱和氯化铵溶液,并将有机相用MTBE萃取3次。将有机相合并,用10% LiCl溶液洗涤2次并干燥。蒸发溶剂,加入二异丙醚后出现沉淀物,得到白色固体终产物2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-1-[1,2,4]三唑-1-基丙-2-醇1.55 g,收率为75%^[5]。

2.2 合成方法2

使1-溴-4-氟-2-三氟甲基苯2.04 g与碳酸钾4.18 g在二甲基甲酰胺中混合,并将反应混合物加热至110℃。然后加入4-氯苯酚3.68 g(15.14 mmol),并将所得混合物在110℃下搅拌5 h。冷却,并用水/DCM萃取,将有机层用氯化锂水溶液洗涤,然后用氢氧化钠水溶液洗涤,干燥,过滤并蒸馏,得到油状物1-溴-4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯3.14 g。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80(d, 1H)、6.95(d, 2H)、7.35(d, 2H)、7.55(d, 1H)、7.80(s, 1H)^[6]。

在室温下,将1-溴-4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯100.0 g(0.28 mol)溶于500 mL THF溶液中,再滴加异丙基氯化镁/氯化锂配合物284 mL(1.3 mol/L),搅拌2 h。将该混合物滴加到乙酰氯29.0 g(0.37 mmol)在500 mL THF中的溶液中。将所得反应混合物搅拌150 min,并用饱和氯化铵溶液淬灭。再用水/MTBE萃取后,将有机溶剂干燥并蒸发,得到黄色油状物1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮96.6 g。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.6(s, 3H)、7.0(d, 2H)、7.10(d, 1H)、7.30(s, 1H)、7.37(d, 2H)、7.50(d, 1H)^[6]。

将溴29.6 g(185 mmol)滴加到1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮61.4 g(185 mmol)在700 mL乙醚溶液中,3 min内加完。将该混合物在室温搅

拌90 min,然后在搅拌下缓慢加入1 L冰冷水和300 mL饱和碳酸氢钠溶液混合物,至pH值为7~8。将有机相用MTBE萃取2次,并用LiCl溶液洗涤。干燥并蒸发溶剂,得到褐色油状物2-溴-1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮76 g,收率为83%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.35(s, 2H)、7.0(d, 2H)、7.12(d, 1H)、7.34(s, 1H)、7.38(d, 2H)、7.55(d, 1H)^[6]。

将1,2,4-三唑3.76 g(53 mmol)缓慢分批加入氢氧化钠1.28 g(53 mmol)与150 mL THF混合物中,室温下搅拌30 min。向该溶液中滴加溶解在100 mL THF的2-溴-1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]乙酮20.0 g(40.7 mmol),室温下搅拌约150 min。将反应混合物冷却至10℃,并缓慢滴加至冰冷水和氯化铵混合溶液中,将有机层用乙酸乙酯萃取3次。将有机相合并,干燥并蒸发溶剂。由二异丙醚重结晶得到白色固体中间体1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酮14.5 g,收率为84%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.42(s, 2H)、7.05(d, 2H)、7.15(d, 1H)、7.38(s, 1H)、7.42(d, 2H)、7.60(d, 1H)、8.0(s, 1H)、8.25(s, 1H)^[6]。

将2.4 mL $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ 的THF溶液0.6 mol/L与1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酮0.5 g(1.31 mmol)溶于5.0 mL混合溶液中,并在室温下搅拌30 min。在室温下将所得溶液滴加到1-丙炔基溴化镁1.5 mL(0.5 mol/L)和THF混合溶液中,搅拌30 min,将所得混合物用10% HCl水溶液淬灭,并用MTBE萃取。有机相用盐水洗涤,干燥,蒸馏,在反相色谱柱上提纯之后,得到固体2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)戊-3-炔-2-醇25 mg,熔点为137℃。

按照类似方法,将1-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酮的THF溶剂滴加到甲基溴化镁中,得到2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-1-[1,2,4]三唑-1-基丙-2-醇,熔点为121~122℃^[6]。

2.3 合成方法3

3-三氟甲基-4-[1-甲基-1-羟基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基]苯酚的合成方法,参照WO2015/185708中类似物的合成方法,以4-溴-2-三氟甲基-1-碘苯为起始原料经过格氏反应、环氧化、开环、硼化和脱酯化5步反应得到^[6]。

参照WO2015/185708中类似物的合成,以3-三氟甲基-4-[1-甲基-1-羟基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基]苯酚和4-氯氟苯为原料,在碱性条件下进行醚化反

(下转第34页)

得到线性关系曲线。四唑虫酰胺线性回归方程为 $y=26.586x-0.953$ $R^2=1.000$ 。四唑虫酰胺标准曲线如图5所示。

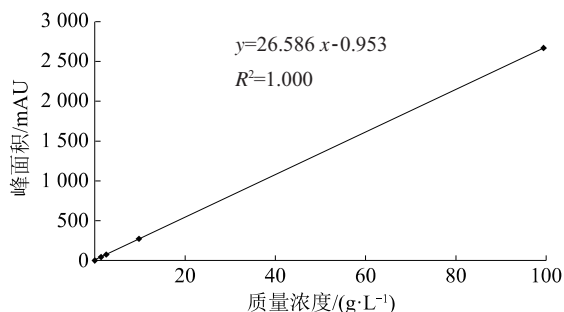


图5 四唑虫酰胺线性关系图

表1 18%四唑虫酰胺悬浮剂精密度测定结果

有效成分	质量分数/%						平均值	标准偏差	变异系数/%
	1	2	3	4	5	6			
四唑虫酰胺	18.07	17.78	17.83	17.84	18.06	18.03	17.94	0.12	0.67

表2 18%四唑虫酰胺悬浮剂准确度测定结果

有效成分	序号	添加后含量/	实测量/	回收率/	平均回收率/
		mg	mg	%	%
四唑虫酰胺	1	0.550 0	0.555 0	100.91	100.63
	2	0.550 0	0.550 3	100.05	
	3	0.550 0	0.554 4	100.80	
	4	0.550 0	0.554 2	100.76	
	5	0.550 0	0.553 7	100.67	
	6	0.550 0	0.553 2	100.58	

3 结论

本试验建立了18%四唑虫酰胺悬浮剂的高效液

2.4 方法精密度测定

从同一18%四唑虫酰胺悬浮剂中称取6份试样,按照上述方法测定四唑虫酰胺的质量分数,验证此分析方法的精密度,计算其标准偏差与变异系数。试验结果表明,四唑虫酰胺的标准偏差为0.12,变异系数为0.67%(见表1)。

2.5 方法准确度测定

在已知含量的18%四唑虫酰胺悬浮剂试样中,分别加入一定量的四唑虫酰胺标样溶液,按照上述色谱操作条件下进行6次添加回收率测定。结果表明,四唑虫酰胺的回收率为100.05%~100.91%,平均回收率为100.63%(见表2)。

相色谱分析方法。该方法精密度和准确度良好,测量快速、简便,适用于四唑虫酰胺的分析检测。

参考文献

- [1] 杨吉春, 吴峤, 王秀丽. 2014年公开的新农药品种 [J]. 农药, 2015, 54 (3): 215-216; 226.
- [2] Fischer R, Funke C, Gesing E R, et al. Tetrazole Substituted Anthranilic Acid Amides as Pesticides: WO, 2010069502 [P]. 2010-06-24.
- [3] 张静, 武鹏, 陈立萍, 等. 四唑虫酰胺种子处理悬浮剂高效液相色谱分析方法研究 [J]. 农药科学与管理, 2017, 38 (5): 48-51.

(责任编辑:陈晨)

(上接第26页)

应得到2-[4-(4-氯苯氧基)-2-三氟甲基苯基]-1-[1,2,4]三唑-1-基丙-2-醇^[6]。

3 小结

总结了氯氟醚菌唑经文献报道的3条合成路线,路线2和路线3路线相对较长,多步涉及到如格氏反应等危险工艺,产生“三废”量大,总收率相对较低。路线1所用原料易得,反应条件温和,路线短,收率高,合成成本低,是相对比较适宜的工业化路线。

参考文献

- [1] Dietz J, Riggs R. Fungicidal Substituted 2-[2-halogenalkyl-4-

(phenoxy)-phenyl]-1-[1,2,4] triazol-1-yl-ethanol Compounds: WO2013007767 [P]. 2013-01-17.

- [2] Zierke T, Gebhardt J. Process for the Preparation of Substituted Oxiranes and Triazoles: WO2014108286 [P]. 2013-01-09.
- [3] Gebhardt J, Saelinger D. Method for Producing 2-[4-(4-chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol: WO2017102905 [P]. 2015-12-18.
- [4] Lohmann J K, Haden E. Compositions Comprising a Triazole Compound: WO2014095994 [P]. 2012-12-10.
- [5] T·齐克, J·格布哈特, P·舍费尔, 等. 制备取代环氧乙烷类和三唑类的方法: CN107488154A [P]. 2013-12-18.
- [6] Grammenos W, Boudet N. Substituted [1,2,4] triazole Compounds: WO 2015185708 [P]. 2014-06-06.

(责任编辑:石凌波)