

NHSI 催化啉菌酯中间体 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]- 3,3-二甲氧基丙酸甲酯的合成研究

蒋达洪¹, 范芳², 黄林伟³, 王煦³, 张志华^{3*}

(1. 广东石油化工学院化学学院, 广东茂名 525000;
2. 广东石油化工学院生物与食品工程学院, 广东茂名 525000;
3. 广东石油化工学院化学工程学院, 广东茂名 525000)

摘要:以 2-香豆冉酮为原料、甲酸甲酯/NaH 为甲酰化试剂、对甲苯磺酸甲酯为甲基化试剂,通过“一锅”反应得到 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮,进一步以 *N*-羟基丁二酰亚胺(NHSI)为催化剂,3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮在甲醇中与 4,6-二氯嘧啶反应得到啉菌酯中间体 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯。考察了碱、催化剂用量、反应温度等对产率的影响,优选的最佳反应条件为:反应温度为 60℃、反应时间为 6 h、*n*(甲氧甲烯基香豆冉酮):*n*(二氯嘧啶):*n*(碳酸钾):*n*(NHSI)=1:1:1.2:0.2,此时产率为 84.5%。相比传统方法,该方法无需低温、无需使用甲醇钠、反应时间较短。初步放大实验中,反应扩大 10 倍后仍具有较高的产率。

关键词:啉菌酯中间体; *N*-羟基丁二酰亚胺; 活性酯催化; 杀菌剂; 合成工艺

中图分类号:TQ630

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)06-0183-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.06.037

NHSI catalyzed synthesis of methyl 2-(2-((6-chloropyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-3,3-dimethoxypropanoate

JIANG Da-hong¹, FAN Fang², HUANG Lin-wei³, WANG Xu³, ZHANG Zhi-hua^{3*}

(1. Faculty of Chemistry, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000, China; 2. Faculty of Biology and Food Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000, China; 3. Faculty of Chemical Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000, China)

Abstract: 3-Methoxymethyl-2-coumarinone is obtained through a one-pot version by using 2-coumarinone as feedstock, methyl formate/NaH as formylating agent, and methyl *p*-toluene sulfonate as methylating agent. Then, a reaction between 3-methoxymethyl-2-coumarinone and 4,6-dichloroquinoline in methanol is catalyzed over *N*-hydroxybutyl succinimide (NHSI) to prepare methyl 2-(2-((6-chloropyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-3,3-dimethoxypropanoate that is the key intermediate of azoxystrobin. The influences of alkali dosage, catalyst dosage and reaction temperature on the yield are investigated. The optimal reaction conditions are obtained below: the reaction has been carried out at 60℃ for 6 h with *n*(3-methoxymethyl-2-coumarinone):*n*(4,6-dichloroquinoline):*n*(K₂CO₃):*n*(NHSI)=1:1:1.2:0.2. Under the optimal conditions, the yield is 84.5%. Comparing with traditional method, this method has the advantages such as the needless of low temperature and sodium methoxide, and a shorter reaction time. A preliminary scale-up experiment is conducted for this method, and the yield is still high after the reaction scale is expanded by 10 times.

Key words: intermediate of azoxystrobin; *N*-hydroxybutyl succinimide; active ester catalysis; bactericide; synthetic process

啉菌酯化学名(*E*)-2-[2-[6-(2-氟基苯氧基)嘧啶-4-基氧基]苯基]-3-甲氧基丙酸甲酯,其分子结构如图 1 所示,是先正达公司从真菌中开发出的一种新型的高效、广谱、内吸性甲氧基丙酸

酯类农用杀菌剂^[1]。其既可用于茎叶喷雾,也可用于种子处理和土壤处理,与其他类型杀菌剂无交互抗性。啉菌酯广泛用于多种作物病害的防治,如水稻稻瘟病、烟草赤星病、小麦白粉病、大豆锈病、玉米

收稿日期:2021-07-02;修回日期:2022-04-04

基金项目:广东省教育科学规划课题+校企共享分析测试平台协同培养应用型人才机制研究(2017GXJK115)

作者简介:蒋达洪(1976-),男,博士,副教授,主要从事有机合成研究,jiangdh@gdpuet.edu.cn;张志华(1966-),男,博士,教授,主要从事加氢及微化工研究,通讯联系人,pzzhua@sina.com。

锈病等^[2-3],极具发展潜力和市场活力,已占据全球杀菌剂市场约 10% 的份额,是世界上销量最大的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂^[4]。

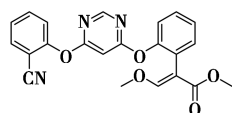


图 1 啉菌酯分子结构

目前啉菌酯生产路线主要采用 2-香豆冉酮为原料,先与原甲酸三甲酯反应生成 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮,再在甲醇钠存在下开环并与 4,6-二氯嘧啶反应得到 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯(A),然后在硫酸氢钾催化下高温消除甲醇转变为(E)-2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(B),最后 B 与邻羟基苯甲腈缩合合成啉菌酯,其合成路线如图 2 所示^[5-7]。

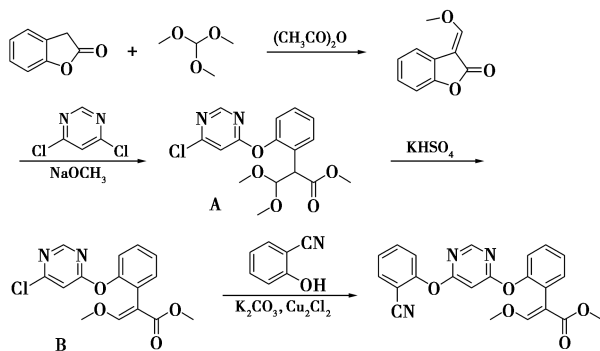


图 2 啉菌酯的合成路线

在该路线中,2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯(A)是一个关键中间体,其合成也是整个生产步骤中产率较低、耗时最长的一步。目前国内大部分企业是采用先正达公司的专利所描述的方法生产,即不加入任何催化剂的情况下,低温向 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮和二氯嘧啶的混合物中缓慢滴加甲醇钠/甲醇来实现开环、醚化得到 A 和 B 的混合物^[8]。该方法存在的主要问题是:反应需缓慢滴加强碱甲醇钠,耗时长,需 22 h 才能完成;长时间持续低温造成能耗较大、副产物多、产率较低。

N-羟基丁二酰亚胺(NHSI)常用于催化多种类型的有机化学反应,如氧化^[9-10]、氨基醛的合成^[11]、酯化反应^[12]等。在上述文献的基础上,笔者利用 NHSI 作催化剂活化 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮,与甲醇、4,6-二氯嘧啶一锅反应合成 A,其合成方法如图 3 所示。由于 NHSI 通过与酯形成活性酯而活化

了反应底物,所以可用碳酸钾等弱碱取代甲醇钠在较为温和的条件下完成反应。此外,该催化剂水溶性好,反应结束后仅需水洗即可实现与产物的分离,该新工艺可显著缩短反应时间、降低生产成本。

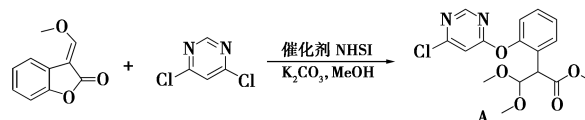


图 3 啉菌酯中间体 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯的合成新方法

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

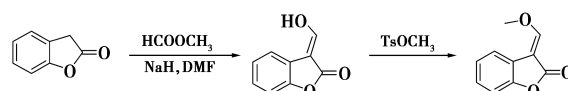
2-香豆冉酮、甲酸甲酯、氢氧化钠、对甲苯磺酸甲酯、N-羟基丁二酰亚胺、4,6-二氯嘧啶、甲醇、DMF、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钙,分析纯;浓硫酸(质量分数为 98%),Adamas-beta 试剂有限公司生产;去离子水为自制。

安捷伦 1200 高效液相色谱仪(HPLC);Bruker BioSpin GmbH 400 型核磁共振仪。

1.2 方法

1.2.1 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮的合成

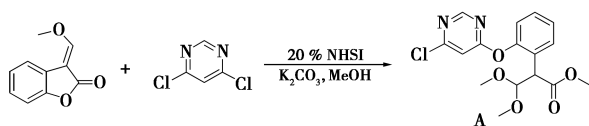
3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮合成路线如下:



在 60% 氢氧化钠(8.40 g, 0.21 mol)中加入 DMF (50 mL),冰浴冷至 0℃,搅拌下滴加 2-香豆冉酮(9.39 g, 0.07 mol)和甲酸甲酯(50 mL)混合物,1 h 内滴完,继续反应 3 h。加入对甲苯磺酸甲酯(14.88 g, 0.08 mol),常温下继续搅拌 3 h。薄层色谱显示原料反应几乎完全消失,停止,减压蒸去甲酸甲酯,残余物加水(100 mL)溶解,用二氯甲烷萃取(50 mL×2)、去离子水洗(100 mL×3)、减压蒸干后获得的黄色残余物溶解于热甲醇中,放置于 0℃ 冰箱中重结晶,抽滤,得到 9.36 g 淡黄色固体产物,产率为 76.0%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.59 (dd, J=5.4, 2.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16~7.07 (m, 2H), 4.15 (s, 3H)。

1.2.2 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯的合成

2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯合成路线如下:



在水热合成反应釜中,将3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮(352 mg, 2 mmol)、4,6-二氯嘧啶(298 mg, 2 mmol)溶于甲醇(20 mL),搅拌下依次加入碳酸钾(331 mg, 2.4 mol)和NHSI(46 mg, 0.4 mol)。加完后密封升温至60℃,搅拌反应6 h,薄层色谱显示原料消失。取反应液进行HPLC分析,产率84.5%。加入稀盐酸调为中性,加入乙酸乙酯(30 mL)和去离子水(30 mL),分出有机层。有机层去离子水洗(30 mL×3)、干燥、减压蒸干得粗产品。利用薄层色谱分离得纯品。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃), δ 8.59(s, 1H), 7.67(dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40(td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34(td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.13(dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 5.00(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.18(s, 3H)。

2 结果与讨论

首先对3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮的合成进行工艺改进。以甲酸甲酯/NaH为甲酰化试剂、对甲苯磺酸甲酯为甲基化试剂,在“一锅”反应中2-香豆冉酮先后发生甲酰基化、甲基化得到3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮。

成功获得3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮后,着重研究了NHSI催化的2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯合成。

2.1 不同碱对2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯制备的影响

反应产物有氯化氢生成,需要碱作缚酸剂。实验证实,在没有碱加入的情况下,没有目标产物生成。考察了NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Ca(OH)₂、NaOH等5种不同碱对化合物A制备促进的影响,结果如表1所示。由表1可知,当加入碱后,反应得到了促进。其中加入K₂CO₃后效果最好,进一步研究发现,使用K₂CO₃的物质的量为反应物物质的量的1.2倍时获得最高产率。

表1 不同碱对反应的影响

碱	NaHCO ₃	Na ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	Ca(OH) ₂	NaOH
摩尔分数/%	100	100	100	100	100
产率/%	8.7	38.3	74.7	41.6	40.6

2.2 催化剂摩尔分数对2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯制备的影响

在确定以碳酸钾为缚酸剂后,考察了催化剂NHSI的摩尔分数对制备2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯(化合物A)的影响,结果如图4所示。由图4中可以看出,随这催化剂摩尔分数逐渐增加,产率也逐渐升高。当催化剂物质的量达到反应物质的量的20%时,化合物A的产率达到峰值。再增加催化剂摩尔分数,产率几乎维持不变。

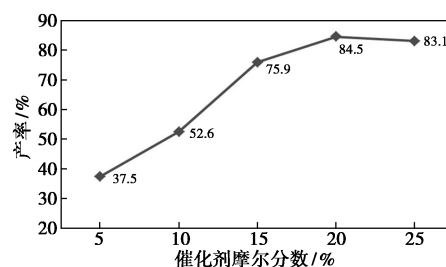


图4 催化剂摩尔分数对化合物A产率的影响

2.3 反应温度对2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯制备的影响

以碳酸钾为缚酸剂、NHSI为催化剂,考察了反应温度对制备2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯(化合物A)的影响,结果如图5所示。由图5中可以看出,甲醇同时作反应物和溶剂,且对催化剂溶解性好。当反应温度为60℃时,产率最高;当反应温度降为40℃时,在相同反应时间内薄层色谱分析反应不完全,导致产率降低;当反应温度升为80℃时,因二氯嘧啶与甲醇发生副反应生成甲氧基嘧啶,同样导致产率降低。

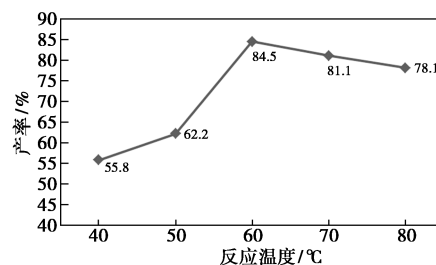


图5 反应温度对化合物A产率的影响

3 初步放大实验研究

3.1 合成3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮的初步放大

将2-香豆冉酮的投料改为1 mol(134 g), *n*(香豆冉酮):*n*(氢化钠):*n*(对甲苯磺酸甲酯) = 1:2:1.05,反应温度由0℃滴加完毕后自然升温至室温,

反应时间共 7 h, 溶剂为 DMF-甲酸甲酯, 进行了甲氧甲烯基化反应的初步放大。

结果表明, 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮的产率为 77.5%。

3.2 合成 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯的初步放大

将 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮的投料改为 0.77 mol (136 g), $n(3\text{-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮}) : n(4,6\text{-二氯嘧啶}) : n(\text{碳酸钾}) : n(\text{羟基丁二酰亚胺}) = 1 : 1 : 1.2 : 0.2$, 反应温度为 60℃, 反应时间为 6 h, 进行了制备化合物 A 反应的初步放大。

结果表明, 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯的产率为 84.0%。

初步放大实验结果表明, 获得的反应实验条件能够运用到放大至百克级的实验中。初步放大实验的甲氧甲烯基化、开环合成化合物 A 均取得了较好的效果。

4 结论

以 2-香豆冉酮为原料, 经甲酰化、甲基化、酯交换、开环等反应合成了嘧菌酯中间体 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯。所用原料廉价易得, 整个制备过程操作简单、易于工业化。

研究发现, 相对于传统无催化法, 利用 *N*-羟基丁二酰亚胺 (NHSI) 为催化剂合成 2-[2-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基]-3,3-二甲氧基丙酸甲酯的新方法能够催化 3-甲氧甲烯基-2-香豆冉酮直接与甲醇反应, 无需加入甲醇钠。具有反应时间短、反应条件温和的显著优点。优选的最佳反应条件为: 反应温度为 60℃、反应时间为 6 h、 $n(\text{甲氧甲烯基香豆冉酮}) : n(\text{二氯嘧啶}) : n(\text{碳酸钾}) : n(\text{羟基丁二酰亚$

胺) = 1 : 1 : 1.2 : 0.2, 此时, 产率达 84.5%。反应扩大 10 倍后仍具有较高的产率。

参考文献

- [1] Clough J M, Godfrey C S. Fungicidal compositions and methods of use employing pyrimidine derivatives; US5468747 [P]. 1995-11-21.
- [2] 谷莉莉, 仇学平, 成晓松, 等. 三环·嘧菌酯防控稻瘟病效果初探 [J]. 中国植保导刊, 2020, 40(10): 95-96, 113.
- [3] 王斌, 司乃国, 郭静, 等. 不同助剂对嘧菌酯防治 3 种植物病害的增效作用 [J]. 农药学报, 2020, 22(2): 293-298.
- [4] 范朝辉, 王利超, 高永民, 等. 一种制备嘧菌酯及其中间体的高效催化剂 [J]. 农药, 2019, 58(7): 483-486.
- [5] David J J, Andrew D G, Paul W, et al. Process for the preparation of pyrimidine compounds; WO:9208703 [P]. 1992-05-92.
- [6] 董捷, 廖道华, 楼江松, 等. 嘧菌酯的合成 [J]. 精细化工中间体, 2007, 37(2): 25-27.
- [7] 雷建平. 一种嘧菌酯中间体的制备方法; CN104292102A [P]. 2014-07-29.
- [8] Fan Z, Wang L, Zhao N, et al. Catalyst system and method for preparing azoxystrobin or intermediate thereof by using same; WO: 2020097971 [P]. 2020-05-22.
- [9] Wang J, Zhang C, Ye X, et al. An efficient and practical aerobic oxidation of benzylic methylenes by recyclable *N*-hydroxyimide [J]. RSC Advances, 2021, 11(5): 3003-3011.
- [10] Goncharova I K, Silaeva K P, Arzumanyan A V, et al. Aerobic Co-/*N*-hydroxysuccinimide-catalyzed oxidation of *p*-tolylsiloxanes to *p*-carboxyphenylsiloxanes: Synthesis of functionalized siloxanes as promising building blocks for siloxane-based materials [J]. Journal of the American Chemical Society, 2019, 141(5): 2143-2151.
- [11] Yang S, Zhu S, Lu, D, et al. Formylation of fluoroalkyl imines through visible-light-enabled H-atom transfer catalysis: Access to fluorinated α -amino aldehydes [J]. Organic Letters, 2019, 21(7): 2019-2024.
- [12] 傅尧, 李兴龙, 徐冬冬, 等. 一种糠酸酯的制备方法; CN111233802A [P]. 2020-06-05. ■
- [13] catalytic activity of N-doped TiO₂ by plasma-assisted sol-gel method [J]. Catalysis Today, 2019, 337(15): 37-43.
- [14] Iihoshi T, Ohwaki T, Vequizo J J M, et al. Improvement of photocatalytic activity under visible-light irradiation by heterojunction of Cu ion loaded WO₃ and Cu ion loaded N-TiO₂ [J]. Applied Catalysis B: Environmental, 2019, 248(5): 249-254.
- [15] Huang D, Liao S, Quan S, et al. Synthesis and characterization of visible light responsive N-TiO₂ mixed crystal by a modified hydrothermal process [J]. Optics Communications, 2008, 354(33): 3965-3972.
- [16] Pang S, Lu Y, Cheng L, et al. Facile synthesis of oxygen-deficient nano-TiO₂ coordinated by acetate ligands for enhanced visible-light photocatalytic performance [J]. Catalysis Science & Technology, 2020, 10(12): 3875-3889.
- [17] Zhao W, Liu S, Zhang S, et al. Preparation and visible-light photo-
- [18] Huang J, Fan X, Xiong D, et al. Characterization and one-step synthesis of Hydroxyapatite-Ti(C, N)-TiO₂ composite coating by cathodic plasma electrolytic saturation and accompanying electrochemical deposition on titanium alloy [J]. Surface & Coatings Technology, 2017, 324(15): 463-470.
- [19] Qi K, Liu S, Qiu M. Photocatalytic performance of TiO₂ nanocrystals with/without oxygen defects [J]. Chinese Journal of Catalysis, 2018, 39(4): 867-875.
- [20] Sharma H K, Sharma S K, Vemula K, et al. CNT facilitated interfacial charge transfer of TiO₂ nanocomposite for controlling the electron-hole recombination [J]. Solid State Sciences, 2020, 112(4): 106492-106504. ■

(上接第 182 页)