

# A New Process for the Synthesis of Fungicide Pyridylamide

Minmin Gu, Kai Yin\*, Huaqiang Chai, Jiang Yu, Hao Wu

Zhejiang Nanjiao Chemicals Co., Ltd., Shaoxing Zhejiang  
Email: 610268397@qq.com, \*ykgoals@163.com

Received: May 21<sup>st</sup>, 2020; accepted: Jun. 4<sup>th</sup>, 2020; published: Jun. 11<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Boscalid is a new broad-spectrum nicotinamide fungicide. At present, there are many reports about the synthesis of boscalid in the literature at home and abroad. In this paper, the synthesis process of boscalid is simply summarized, and the synthesis method of intermediate 4-chloro-2'-aminobiphenyl is also described. On the basis of the existing synthesis method, it is proposed to synthesize 4-chloro-2'-aminobiphenyls from o-bromonitrobenzene through reduction and Suzuki coupling reaction with p-chlorobenzoboric acid, and then condense with 2-chloronicotinyl chloride to obtain the target product. The total yield is 92% and the purity is over 95%. The raw material of this synthetic route is easy to obtain, the steps are simple, the yield is high, the production cost is reduced, and it is suitable for industrial production.

## Keywords

Boscalid, Synthesis, 4-Chloro-2'-Aminobiphenyl, New Process

# 杀菌剂啶酰菌胺合成新工艺

顾旻旻, 尹凯\*, 柴华强, 于江, 吴浩

浙江南郊化学有限公司, 浙江 绍兴  
Email: 610268397@qq.com, \*ykgoals@163.com

收稿日期: 2020年5月21日; 录用日期: 2020年6月4日; 发布日期: 2020年6月11日

## 摘要

啶酰菌胺是一种新型广谱性的烟酰胺类杀菌剂。目前, 国内外文献中, 合成啶酰菌胺的相关路线的报道较多, 本文简单的总结了其合成路线, 并对中间体4-氯-2'-氨基联苯的合成方法也作了一定的阐述。在现有的合成方法的基础上, 提出以邻溴硝基苯为起始原料, 经过还原, 与对氯苯硼酸通过Suzuki偶联反应,

\*通讯作者。

合成4-氯-2'-氨基联苯, 再与2-氯烟酰氯缩合, 得到目标产物。总收率达到92%, 纯度达到95%以上。此合成路线原料易得, 步骤简单, 收率高, 降低了生产成本, 适合工业化生产。

## 关键词

啶酰菌胺, 合成, 4-氯-2'-氨基联苯, 新工艺

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

啶酰菌胺(boscalid)是巴斯夫(BASF)公司开发的第一个广谱性SDHI类杀菌剂[1][2]。它的作用机理是, 作用于线粒体呼吸链复合体II, 抑制琥珀酸脱氢酶, 从而影响电子转移和能源供给, 最终造成病原菌死亡。啶酰菌胺具有保护和治疗的作用, 能抑制灰葡萄孢分生孢子萌发, 同时还能抑制真菌菌丝生长。此外, 由于其作用机理不易产生交互抗性, 同时对作物安全和有利的毒理数据和生态效果[3], 因此, 它是研发价值较大的新型烟酰胺类杀菌剂。

根据目前国内外文献的报道, 啶酰菌胺的合成主要分为两类方法: 一种是由4-氯-2'-氨基联苯和2-氯烟酰氯进行缩合反应得到, 此方法的关键点是中间体4-氯-2'-氨基联苯的合成。另一种方法是不通过4-氯-2'-氨基联苯, 经过多步反应直接得到啶酰菌胺[4][5]。

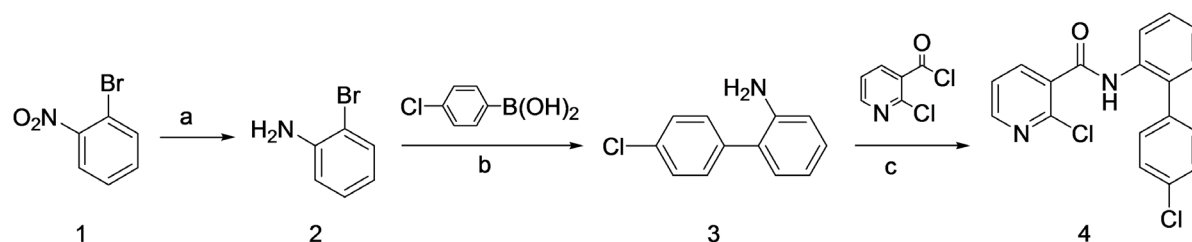
本文主要讲述通过中间体4-氯-2'-氨基联苯和2-氯烟酰氯缩合的反应路线。4-氯-2'-氨基联苯是合成啶酰菌胺的重要中间体, 也是研究的难点和关键点之一。根据文献报道, 2-氨基-4'-氯联苯的合成路线较多, 归纳总结, 结合缩合反应, 合成啶酰菌胺的方法主要有以下几种: 1) 以苯胺、4-氯苯肼为原料, 乙腈为溶剂, 二氧化锰为催化剂, 得到4-氯-2'-氨基联苯[6], 再与2-氯烟酰氯缩合, 得到目标产物, 此路线反应收率很低, 且反应过程中要加入大量的苯胺和二氧化锰, 会造成大量的三废, 处理困难且成本昂贵; 2) 以邻氯硝基苯为原料, 与对氯苯硼酸进行偶联反应后, 在缩合剂的作用下, 与2-氯烟酸反应, 得到目标产物[7], 此路线缩合剂成本较高, 且后处理困难; 3) 以邻碘苯胺为原料, 与对氯苯硼酸进行Suzuki反应, 得到4-氯-2'-氨基联苯[8], 再与2-氯烟酰氯缩合, 得到目标产物, 此路线原料成本较高, 不适合大规模生产; 4) 以邻氯硝基苯为起始原料, 与对氯苯硼酸进行偶联反应后, 再经过铁粉还原, 得到4-氯-2'-氨基联苯[9], 再与2-氯烟酰氯缩合, 得到目标产物, 此路线中铁粉还容易造成三废污染, 且还原过程中, 脱卤现象较严重。

针对以上几种工艺存在的问题, 我们尝试了新的合成路线, 成功解决了以上路线中较为突出的问题, 并取得了一定的效果。以邻溴硝基苯为原料, 经过加氢还原, 再与对氯苯硼酸进行偶联反应, 合成目标产物4-氯-2'-氨基联苯, 最后与2-氯烟酰氯缩合, 得到啶酰菌胺, 见图1。总收率达到92%, 纯度达到95%以上。

## 2. 实验部分

### 2.1. 仪器

高效液相色谱仪(Agilent 1260); 气相色谱仪(Agilent 7820A); 旋转蒸发仪(RE-52C型, 上海亚荣生化仪器厂); 数字熔点仪(WRS-1A型, 上海精密科学仪器有限公司); 循环水式真空泵(SHB-I型, 郑州予华仪器厂)。



a:  $\text{H}_2$ , 钕改性镍催化剂,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 2 MPa; b:  $\text{N}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ ,  $\text{tol}$ ,  $75^\circ\text{C}$ ; c:  $\text{tol}$ ,  $70^\circ\text{C}$ 。

**Figure 1.** A new route for the synthesis of boscalid

**图 1.** 啉酰菌胺的合成新路线

## 2.2. 试剂

2-溴硝基苯, 山东鲁科化工有限责任公司; 钕改性镍催化剂[10]、氢气、钯催化剂, 浙江林江化工股份有限公司; 对氯苯硼酸, 北京格林凯默科技有限公司; 其他涉及的试剂和溶剂均为试剂级。

## 2.3. 实验方法

### 2.3.1. 2-溴苯胺(2)的合成

在 1 L 高压釜中投入 2-溴硝基苯 60.6 g、钕改性镍催化剂 1 g 和甲醇 400 g, 氮气置换后, 通入氢气保持压力 2 MPa、温度  $70^\circ\text{C}$  反应 3 h。转化合格后, 过滤, 滤液减压蒸馏回收甲醇, 残液用甲苯萃取后, 减压蒸馏浓缩得到 2-溴苯胺 50.1 g, 纯度 99.1%, 收率 97.0%。

### 2.3.2. 4-氯-2'-氨基联苯(3)的合成

在 1000 mL 的四口烧瓶中, 依次加入 200 g 甲苯、150 g 水、45.5 g 对氯苯硼酸、50.1 g 2-溴苯胺和 63.4 g 碳酸钾, 氮气置换三次后, 加入 0.09 g  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ , 升温至  $65^\circ\text{C}\sim 75^\circ\text{C}$  反应 3 h 后, 取样检测合格后, 考虑到催化剂不溶于甲苯和水, 故而将反应物料进行过滤, 回收的催化剂可进行套用, 水滤液静置 1 h, 分层, 分去水层。有机层升温回流带水, 至温度  $110^\circ\text{C}$  左右, 无明显水滴后停止带水, 得到 4-氯-2'-氨基联苯溶液, 脱溶后, 得到目标产物 58.0 g, 纯度为 97.2%, 收率为 98.1%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 7.45 (d, 2 H,  $J = 10.3$  Hz), 7.42 (d, 2 H,  $J = 10.4$  Hz), 7.33 (d, 1 H,  $J = 9.6$  Hz), 7.14 (t, 1 H, 10.4 Hz), 6.83 (t, 1 H, 9.7 Hz), 6.71 (d, 1 H,  $J = 9.8$  Hz), 4.58 (s, cl, 2 H,  $\text{NH}_2$ )。

### 2.3.3. 啉酰菌胺的(4)合成

在 1000 mL 的四口烧瓶中, 加入 4-氯-2'-氨基联苯 58.0 g、甲苯 200 g, 搅拌升温至  $40^\circ\text{C}\sim 45^\circ\text{C}$ , 开始缓慢滴加 50.6 g 2-氯烟酰氯和 58.1 g 甲苯的混合液, 滴加结束后升温至  $70^\circ\text{C}$ , 保温反应 4 h, 取样检测合格后, 分别用 100 g 5% 的稀盐酸、100 g 10% 碳酸氢钠和 100 g 水洗涤, 静置分层, 分出水层。甲苯层缓慢降温至  $10^\circ\text{C}$  以下, 析出白色固体, 离心, 烘干得啉酰菌胺白色固体 95.4 g, 纯度 98.0%, 收率 97.6%。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.29 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 7.34~7.37 (m, 3 H), 7.45~7.48 (m, 2 H), 8.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.41 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 8.44~8.50 (m, 1 H)。

## 3. 结果与讨论

### 3.1. 加氢还原催化剂的选择

此步骤以 2-溴硝基苯为原料, 甲醇作为溶剂, 在催化剂的条件下进行加氢反应, 主要研究了在相同的条件下, 不同催化剂在反应过程中, 脱卤的抑制效果, 结果在表 1。

**Table 1.** Inhibition effect of catalyst on dehalogenation**表 1.** 催化剂对脱卤的抑制效果

反应序号	催化剂	脱卤率率(%)
1	Ni(R)	2.4%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	3.5%
3	PdCl <sub>2</sub>	2.0%
4	铈改性镍催化剂	0.3%
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2.7%

由表 1 中可以看出,不同的催化剂对脱卤抑制效果的差距非常大,尝试了 Ni(R)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub> 及铈改性镍催化剂等五种催化剂,其中以铈改性镍催化剂的抑制效果最佳,所以最终选择铈改性镍催化剂作为加氢还原反应的催化剂。

### 3.2. 偶联反应条件的优化选择

此步骤 Suzuki-Miyaura 偶联反应的条件为: 2-溴苯胺(0.29 mol, 1.02 equiv), 4-氯苯硼酸(0.285 mol), 碱(0.46 mol, 1.62 equiv), 催化剂, 3 h, N<sub>2</sub>, 75 °C。

对于这个情况,研究了不同的催化剂和碱对反应收率以及反应时间的影响,如表 2 所示。

**Table 2.** Optimization of Suzuki-Miyaura coupling reaction conditions**表 2.** Suzuki-Miyaura 偶联反应条件优化选择

反应序号	催化剂	配体	碱	反应时间(h)	收率(%)
1	PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	KOH	4	90
2	PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5	93
3	PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	98
4	PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	NaOH	4.5	87
5	PdCl <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	75
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	85
7	Pd(PPh) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	83
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	72

从表 2 中可以看出,不同的碱对收率的影响比较大,其中以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 对应的收率最高,且碳酸钾成本较低,因此,我们最终选择了 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 作为这步 Suzuki-Miyaura 偶联反应的碱。此外,不同的催化剂对反应收率的影响更大,我们尝试了 PdCl<sub>2</sub>(dtbpf)、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(PPh)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 等五种常用的偶联催化剂,收率差距明显,其中以 PdCl<sub>2</sub>(dtbpf)效果最佳,所以我们最终选择了 PdCl<sub>2</sub>(dtbpf)作为这步偶联反应的催化剂。

### 3.3. 缩合反应的条件的优化选择

此步骤是以中间体 4-氯-2'-氨基联苯和 2-氯烟酰氯为原料,在甲苯做溶剂的条件下进行缩合反应,研究了在两种原料配比一定的情况下,反应温度对反应时间、含量及收率的影响,如表 3 所示。

从表 3 中可以看出,不同的反应温度对反应时间、含量和收率的影响较大。温度太低,转化不完全,导致含量和收率偏低,温度过高,反应时间缩短,但副反应增多,导致含量和收率开始下降。最终确定了缩合反应的最佳条件为:反应温度 70 °C,反应时间 4 h。此条件下,缩合反应的含量和收率均达到最佳。

**Table 3.** Effect of reaction temperature on condensation reaction  
**表 3.** 反应温度对缩合反应的影响

反应序号	反应温度(°C)	反应时间(h)	含量(%)	收率(%)
1	30	17	90.1	87.4
2	50	9	95.6	94.7
3	70	4	98.0	97.6
4	90	2	97.7	97.3

## 4. 结论

笔者以 2-溴硝基苯为起始原料, 经过还原, 再与对氯苯硼酸通过 suzuki 偶联反应, 合成 4-氯-2'-氨基联苯, 最后与 2-氯烟酰胺缩合, 得到啶酰菌胺, 总收率 92%, 纯度 95% 以上。此路线与其它文献报道的方法相比具有如下优点: 1) 原料价格便宜, 操作简单方便; 2) 合成 4-氯-2'-氨基联苯过程中, 脱卤抑制效果极佳; 3) 整体收率有明显的提高, 产品的纯度也得到一定提高; 4) 用 2-溴硝基苯合成 2-溴苯胺, 可以缩短步骤, 同时避免硝化等危险工艺步骤, 同时在一定程度上, 降低三废的产生, 安全系数更高。

## 参考文献

- [1] Buberl, J., Broschius, S., Ypema, H., *et al.* (2005) Method of Plant Growth Promotion Using Amide Compounds: WO 2005018324. 2005-03-03.
- [2] 颜范勇. 新型烟酰胺类杀菌剂 - 啶酰菌胺[J]. 农药, 2008, 47(2): 132-135.
- [3] 杨吉春, 张金波, 刘长令. 酰胺类杀菌剂新品种开发进展[J]. 农药, 2008, 47(1): 6-9.
- [4] Zierke, T. and Maywald, V. (2012) Preparation of 2-Aminobiphenylenes. WO 2010094736. 2012-01-18.
- [5] Jasch, H. Scheumann, J. and Heinrich, M.R. (2012) Regioselective Radical Arylation of Anilines with Arylhydrazines. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 10699-10706. <https://doi.org/10.1021/jo301980j>
- [6] Glasnov, T.N. and Kappe, C.O. (2010) Toward a Continuous-Flow Synthesis of Boscalid. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **352**, 3089-3097. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000646>
- [7] Strunz, G.M. and Finlay, H. (1994) Concise, Efficient New Synthesis of Pipericide, an Insecticidal Unsaturated Amide from *Piper nigrum*, and Related Compounds. *Tetrahedron*, **38**, 11113-11122. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89414-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89414-X)
- [8] 迟会伟. 啶酰菌胺的合成与生物活性研究[J]. 农化新世纪, 2008, 9(1): 39-40.
- [9] Karl, E., Joachim, G., *et al.* (2000) Process for Preparing Nitrobiphenylene. US 6087542. 2000-1-11.
- [10] 易苗, 尹新. 一种钕改性负载性镍基催化剂及其制备方法和应用[P]. CN 106902835B. 2019-07-09.