

文章编号:1674-2869(2018)06-0610-04

# 新型烟碱类杀虫剂氟吡呋喃酮的合成

刘瑞兵<sup>1</sup>,郑怡倩<sup>2</sup>,汪鲁焱<sup>2</sup>,刘安昌<sup>\*2</sup>

1. 山东康乔生物技术有限公司, 山东 博兴 256500;
2. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074

**摘要:**以2-氯-5-氯甲基吡啶为起始原料,在三乙胺的作用下与2,2-二氟乙胺反应得到*N*-((6-氯-3-吡啶)甲基)-2,2-二氟乙胺;以丙二酸二甲酯为原料,与氢氧化钾反应,得到丙二酸甲酯单钾盐,然后在相转移催化剂四丁基溴化胺的作用下,与氯乙酸甲酯反应生成2-甲氧基-2-氧代乙基丙二酸甲酯,随后进行分子内关环得到4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐。最后*N*-((6-氯-3-吡啶)甲基)-2,2-二氟乙胺与4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐反应得到目的产物氟吡呋喃酮。经<sup>1</sup>H NMR光谱鉴定,产物与氟吡呋喃酮结构一致,总收率50.8%(以丙二酸二甲酯计算)。该工艺条件温和、方法简单,适合工业化生产。

**关键词:** 氟吡呋喃酮; 烟碱; 杀虫剂; 合成

**中图分类号:** TQ460.3      **文献标识码:** A      **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2018.06.005

## Synthesis of Novel Nicotinic Pesticide Flupyradifurone

LIU Ruibing<sup>1</sup>, ZHEN Yiqian<sup>2</sup>, WANG Luyan<sup>2</sup>, LIU Anchang<sup>\*2</sup>

1. Shandong Kang Qiao Biotechnology Co. Ltd, Boxing 256500, China;
2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

**Abstract:** *N*-[(6-chloropyridin-3-yl) methyl]-2,2 difluoroethylamin was firstly prepared through the reaction of 2-chloro-5-chloromethylpyridine with 2,2-difluoroethylamine in the presence of triethylamine. Secondly, the methyl malonate monopotassium salt was obtained via the reaction of malonic acid dimethyl ester with potassium hydroxide, and it reacted with methyl chloroacetate to form the methyl 2-methoxy-2-oxoethylpropanedicarboxylate. Then, in the presence of phase transfer catalyst tetrabutylammonium bromide, the sodium 4-(ethoxycarbonyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-oxide was obtained by the intra-molecular cyclization of methyl 2-methoxy-2-oxoethylpropanedicarboxylate. Finally, the sodium 4-(ethoxycarbonyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-oxide reacted with the *N*-[(6-chloropyridin-3-yl) methyl]-2,2-difluoroethylamine to produce the target product flupyradifurone. The product possesses the same structure with flupyradifurone indicated by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy characterization, and its total yield is 50.8% (Calculation based on dimethyl malonate). This process is suitable for industrial scale manufacture with mild conditions and simple operations.

**Keywords:** Flupyradifurone; nicotine; pesticide; synthesis

氟吡呋喃酮(flupyradifurone)是由拜耳作物科学公司开发的对蜜蜂安全的新烟碱类杀虫剂,开发代号为:BYI02960;商品名为:Sivanto、Sivanto

Prime等。其IUPAC名为:4-[(6-氯-3-吡啶基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基]呋喃-2(5H)-酮;CAS登录号:[951659-40-8];相对分子质量:288.7;分子

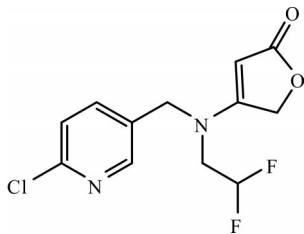
收稿日期:2018-06-30

作者简介:刘瑞兵,工程师。E-mail:lanchang163@163.com

\*通讯作者:刘安昌,博士,教授,硕士研究生导师。E-mail:lanchang163@163.com

引文格式:刘瑞兵,郑怡倩,汪鲁焱,等. 新型烟碱类杀虫剂氟吡呋喃酮的合成[J]. 武汉工程大学学报,2018,40(6): 610-613.

式: $C_{12}H_{11}ClF_2N_2O_2$ 。其化学结构式如下:

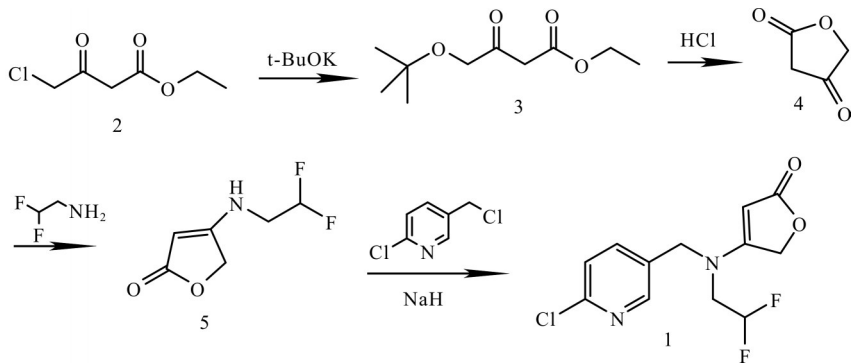


氟吡呋喃酮作用于靶标害虫的中枢神经系统,为昆虫烟碱乙酰胆碱受体(*nAChR*)激动剂<sup>[1-4]</sup>。该产品具有全新化学结构,可用于许多作物,如蔬菜、果树、咖啡、可可、棉花、大豆(种子处理)以及

其他大田作物等,高选择性地防治主要刺吸式口器害虫,如蚜虫、粉虱、木虱、叶蝉、介壳虫、甲虫、潜叶蝇、粉蚧、软蚧、柑橘木虱、象甲和蓟马等。对包括幼虫和成虫在内的所有生长期皆有效。施药量为:50 g/hm<sup>2</sup> ~ 200 g/hm<sup>2</sup>。对抗新烟碱类杀虫剂的害虫效果特别好,且对蜜蜂安全,并有助于作物生长,提高作物品质。

通过文献检索,氟吡呋喃酮主要有3条合成路线:

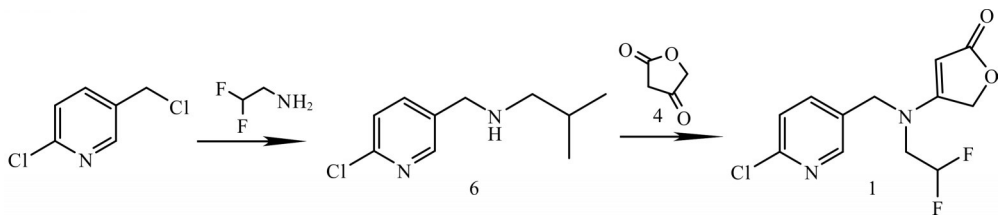
合成路线一<sup>[5-7]</sup>:



该路线以氯代乙酰乙酸乙酯(2)为起始原料与叔丁醇钾反应生成4-叔丁氧基乙酰乙酸乙酯(3),然后在氯化氢的作用下化环得到特窗酸(4),特窗酸(4)与二氟乙胺反应得到4-(二氟乙基氨基)呋喃-2(5H)酮(5),最后(5)与2-氯-5-氯甲基吡

啉反应得到目的产物氟吡呋喃酮(1),该合成路线虽然比较短,但特窗酸不稳定,最后一步反应收率只有52%,导致整个合成路线收率低。

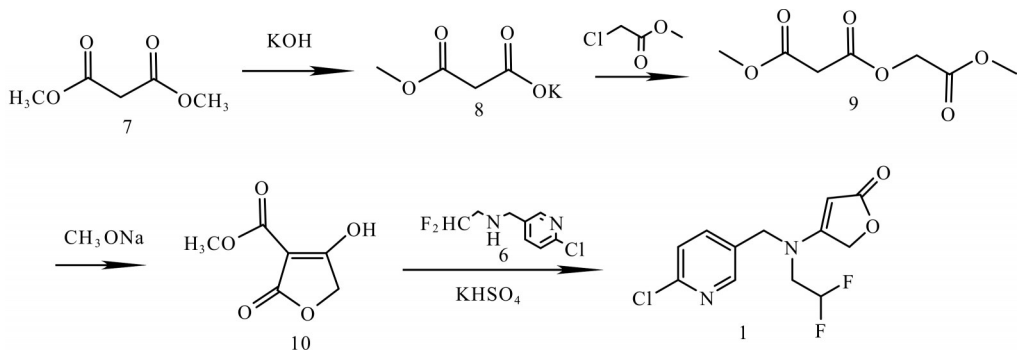
合成路线二<sup>[8]</sup>:



啉路线以2-氯-5-氯甲基吡啉为起始原料与二氟乙胺反应得到中间体N-(6-氯-3-吡啶)甲基)-2,2-二氟乙胺(6);然后(6)与特窗酸(4)反应得到目的产物氟吡呋喃酮(1)。该路线同样存在

最后一步反应收率偏低的缺陷。难以实现工业化。

合成路线三<sup>[9-15]</sup>:



该路线以丙二酸二甲酯(7)为起始原料与氢氧化钾反应得到丙二酸单甲酯钾盐(8),然后与氯代乙酸甲酯反应得到2-甲氧基-2-氧代乙基丙二酸甲酯(9),在甲醇钠作用下环化得到中间体4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐(10),中间体(10)和中间体(6)在硫酸氢钾的作用下得到目的产物氟吡呋喃酮(1)。该路线原材料易得、反应条件温和,适合工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂和仪器

丙二酸二甲酯(天津化学试剂有限公司,化学纯);氯乙酰氯甲酯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,化学纯);二氟乙胺(江苏倍达医药科技有限公司,工业品);2-氯-5-氯甲基吡啶(湖北远成赛创科技有限公司,工业品)。所用试剂和溶剂均为化学纯。RY-I熔点仪、ZF-20D暗箱式紫外分析仪。

### 1.2 *N*-((6-氯-3-吡啶)甲基)-2,2-二氟乙胺(6)的合成

将32.4 g(0.2 mol)的2-氯-5-氯甲基吡啶和48.2 g(0.6 mol)二氟乙胺溶于150 mL的二氯甲烷溶液中,冷却至0℃~5℃,然后滴加32.4 g(0.31 mol)三乙胺,滴加温度超过10℃,滴加完毕,加热升温至45℃,继续反应5 h。减压浓缩,加入150 mL水,用稀盐酸调pH=1~3,加入60 mL乙酸乙酯萃取,水相用稀NaOH溶液中和至pH=6~8,有油状物析出,用60 mL(4次)乙酸乙酯萃取,合并有机相,浓缩得棕红色油状物32.25 g,收率78%。文献<sup>[11]</sup>收率53%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):2.95(td,2H),3.90(s,2H),5.90(t,1H),7.34(d,1H)。7.72(dd,1H) 8.34(d,1H)。

### 1.3 丙二酸单甲酯钾盐(8)的合成

将23.5 g(0.42 mol)的氢氧化钾溶于160 mL甲醇中,冷却至0℃~5℃。然后滴加52.8 g(0.4 mol)丙二酸二乙酯,在5℃~10℃下反应10 h。有大量的白色固体析出,过滤水洗,干燥得白色固体丙二酸单甲酯钾盐45.14 g,收率72.3%,文献<sup>[11]</sup>收率65%。

### 1.4 2-甲氧基-2-氧代乙基丙二酸甲酯(9)的合成

在装有冷凝管的500 mL四口反应瓶中,加入15.6 g(0.1 mol)丙二酸甲酯单钠盐及0.3 g(0.001 mol)四丁基溴化胺和150 mL甲苯,升温至50℃,然后在50℃下滴加11.34 g(0.105 mol)氯乙酸甲酯,滴加完毕,在60℃继续反应3 h。冷却至室温,加入100 mL水,分层,水层用50 mL(3次)甲

苯萃取,合并有机相,用50 mL(3次)水洗,硫酸镁干燥,浓缩得16.9 g淡黄色油状物,收率为88.94%。文献<sup>[15]</sup>收率80%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.50(s,2H),3.80(s,3H),3.82(s,3H),4.70(s,2H)。

### 1.5 4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐(10)的合成

58.3 g(0.3 mol)2-甲氧基-2-氧代乙基丙二酸甲酯溶于150 mL甲醇溶液中,加热至40℃,滴加64.8 g(0.36 mol)30%(质量浓度)的甲醇钠的甲醇溶液,滴加时间30 min~50 min。然后升温至回流,继续反应3 h。蒸出部分甲醇,冷却结晶,过滤。用少量甲醇洗涤,干燥得46.4 g,收率84%。文献<sup>[15]</sup>收率87%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):3.756(s,3H),4.46(s,2H)。

### 1.6 氟吡呋喃酮(1)的合成

将12.15 g(0.067 mol)4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐溶于250 mL乙腈溶液中,加入10.3 g(0.05 mol)*N*-((6-氯-3-吡啶)甲基)-2,2-二氟乙胺和19.0 g(0.14 mol)硫酸氢钾,加热至回流反应12 h。减压蒸出乙腈,加入200 mL水溶解,用60 mL(4次)二氯甲烷萃取,合并有机相,用60 mL水洗涤4次,浓缩得淡黄色油状物14.0 g。收率97.2%,纯度95%。文献<sup>[8]</sup>收率91%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.53(td,2H),4.54(s,2H),4.76(s,2H),4.79(s,2H),5.99(t,1H),7.36(d,1H),7.56(dd,1H),8.26(d,1H)。文献<sup>[15]</sup>收率92%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.53(td,2H),4.52(s,2H),4.82(s,2H),4.83(s,2H),5.96(t,1H),7.37(d,1H),7.55(dd,1H),8.27(d,1H)。

## 2 结 语

1)以2-氯-5-氯甲基吡啶为起始原料,在三乙胺的作用下与2,2-二氟乙胺反应得到中间体*N*-[(6-氯-3-吡啶)甲基]-2,2-二氟乙胺。

2)以丙二酸二甲酯为原料,与氢氧化钾反应,得到丙二酸甲酯单钾盐,然后在相转移催化剂四丁基溴化胺的作用下,与氯乙酸甲酯反应生成2-甲氧基-2-氧代乙基丙二酸甲酯,然后在甲醇钠的作用下,进行分子内关环得到中间体4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐。最后中间体*N*-[(6-氯-3-吡啶)甲基]-2,2-二氟乙胺与中间体4-羟基-2-氧-2,5-二氢-3-呋喃甲酸甲酯钠盐反应得到目的产物氟吡呋喃酮,总收率50.8%(以丙二酸二甲酯计算)。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。

参考文献:

[1] 张翼翹. Flupyradifurone:一个新的丁烯羟酸内酯杀虫剂[J]. 世界农药, 2015, 37(6): 62-63.

[2] AMBRUS A, HORVATH Z, SZENCZI-CSEH J. Factors affecting the quantitative uncertainty of the estimated short-term intake. Part II- Practical examples [J]. Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 2018, 53(6): 404-410.

[3] MURAKAMI S. Pesticide composition containing heterocyclic compound in combination with other active agents: JP,2018076354 [P]. 2018-05-17.

[4] TSUKAMOTO Y, INOUE D. Pesticide liquid formulation comprising mixed solvent of solvent and water:WO,20180795651[P]. 2018-05-03.

[5] NAUEN R, JESCHKE P, VELTEN R, et al. Flupyradifurone: a brief profile of a new butenolide insecticide [J]. Pest Management Science, 2015, 71 (6):850-862.

[6] LUI N, HEINRICH J D. Process for preparation of 4-amino-furan-2(5H)-one derivatives:US,20110152534 [P]. 2011-06-23.

[7] LUI N, HEINRICH, J D. Novel method for producing 4-aminobut-2-enolides: WO, 2011020564 [P]. 2011-02-24.

[8] LUI N, HEINRICH J D. Process for preparation of 4-amino-furan-2 (5H) -one derivatives: US, 20110152534 [P]. 2011-06-23.

[9] 杨吉春, 吴峤, 宋玉泉, 等. 新型杀虫剂 Flupyradifurone 的合成与生物活性[J]. 农药, 2013, 52(8): 561-562.

[10] LUI N, HEINRICH J D. New method for producing enaminocarbonyl compounds: WO,2010105779 [P]. 2010-09-23.

[11] LUI N, HEINRICH J D. New method for producing enaminocarbonyl compounds in the presence of Bronsted acid :WO ,2010105772 [P]. 2010-09-23.

[12] LUI N ,HEINRICH J D. New method for producing enaminocarbonyl compounds : EP, 20090155199 [P]. 2010-09-22.

[13] JESCHKE P, SCHENKE T, VELTEN R, et al. Substituted enaminocarbonyl compounds as pesticides and their preparation, and use in controlling animal pest :WO, 2010145764[P]. 2010-11-23.

[14] YANG W, RUAN Z M, WANG Y F. et al. Discovery and structure-activity relationships of trisubstituted pyrimidines/pyridines as novel calcium-sensing receptor antagonists [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2009,52(4): 1204-1208.

[15] LUI N, HEINRICH J D. Preparation of 4-amino-2 (5H)-furanones :WO,2009036899 [P]. 2009-03-26.

本文编辑:张 瑞