

文章编号:1674-2869(2019)03-0238-04

# 新颖喹啉类杀虫剂 Flometoquin 的合成

刘安昌,包洋,黄时祥,李琪,邓三

武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

**摘要:**在氯化亚铜催化下,4-硝基-2-甲苯胺与亚硝酸钠发生重氮化反应制得2-氯-5-硝基甲苯;在碳酸钾的作用下,2-氯-5-硝基甲苯与对三氟甲氧基苯酚发生醚化反应制得2-甲基-4-硝基-1-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯,然后经铁粉还原制得中间体3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺;在对甲苯磺酸的催化下,3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺与2-甲基-3-氧代戊酸甲酯反应缩合闭环生成2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇;最后,在叔丁醇钾的作用下,2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇与氯甲酸甲酯反应得到目标产物2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-基2-甲氧基乙酸酯(Flometoquin)。经 $^1\text{H}$  NMR光谱鉴定,产物与Flometoquin结构一致。该合成工艺简单,适合工业化生产。

**关键词:** Flometoquin; 喹啉类杀虫剂; 合成

**中图分类号:** TQ460.3

**文献标识码:** A

**doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2019.03.006

## Synthesis of Flometoquin of New Quinoline Insecticide

LIU Anchang, BAO Yang, HUANG Shixiang, LI Qi, DENG San

School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract :** 2-Chloro-5-nitrotoluene was firstly prepared by diazotization reaction of sodium nitrite with 4-nitro-2-toluidine using cuprous chloride as the catalyst. Then it was etherified with p-trifluoromethoxyphenol for synthesis of 2-methyl-4-nitro-1-(4-(trifluoromethoxy) phenoxy) benzene (MNPB) under the action of potassium carbonate. The 3-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy) phenoxy) aniline (MPA) was obtained by the reduction of MNPB using iron powder. With the catalysis of p-toluenesulfonic acid, MPA cyclized with methyl 2-methyl-3-oxopentanoate to give ethyl-3,7-dimethyl-6-(4-(trifluoromethoxy) phenoxy) quinolin-4-ol (DPQ). Finally, with the presence of potassium t-butoxide, DPQ reacted with methyl chloroformate to give the target product 2-ethyl-3,7-dimethyl-6-(4-(trifluoromethoxy) phenoxy) quinolin-4-yl methyl carbonate (Flometoquin). Identified by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, the structure of the target product is consistent with that of Flometoquin. The process is simple and suitable for industrial production.

**Keywords:** Flometoquin; quinoline insecticide; synthesis

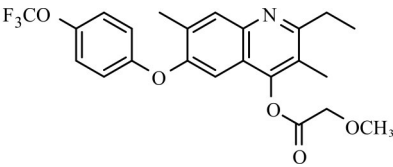
Flometoquin是日本明治制药株式会社与日本化药株式会社共同开发的新颖喹啉类杀虫剂。该剂主要对缨翅目害虫(蓟马)、粉虱类、瘿螨类和小鳞翅目害虫具有优异的防治效果,且杀灭速度快,持效期长<sup>[1-2]</sup>。Flometoquin具有新颖作用机制,可用于防治对现有杀虫剂产生抗药性的害

虫。Flometoquin化学名称:2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-基2-甲氧基乙酸酯 2-Ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-quinolin-4-yl methyl carbonate, CAS 登录号: 875775-74-9, 试验代号 ANM-138。其化学结构式如下:

收稿日期:2019-03-15

作者简介:刘安昌,博士,教授。E-mail:lanchang163@163.com

引文格式:丁莉莉,包洋,黄时祥,等. 新颖喹啉类杀虫剂 Flometoquin 的合成[J]. 武汉工程大学学报,2019,41(3): 238-241.



Flometoquin 对危害果树、蔬菜、茶树的蓟马、烟粉虱等小型害虫高效,对蓟马成虫和幼虫均有良好的防效,在一定程度上也可能减轻由蓟马传播的植物病毒病的危害,该剂对防治靶标杀灭速度快,持效期长具有优异的防治效果<sup>[3-5]</sup>。

Flometoquin 的合成路线文献报道主要有两条,路线一<sup>[6-9]</sup>以对甲基苯甲酰氯为原料,在三氯化铁的催化下,先氯化,然后酯化得到 3-氯-4-甲基苯甲酸异丙酯;3-氯-4-甲基苯甲酸异丙酯在硫酸溶液中进行硝化,然后与对甲氧基苯酚进行醚化,再硝基还原得到 4-甲基-2-氨基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酸异丙酯;4-甲基-2-氨基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酸异丙酯与戊酮-3 在三氯化铝或氯化锌的催化下闭环得到 2-乙基-3,7-二甲基-6-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-(1H)-酮,然后与氯甲酸甲酯醚化得到目的产物 Flometoquin,其合成路线如图 1。

该合成路线较长,存在氯化化和硝化两步反应,废酸和废水较多,难于实现工业化。

路线二<sup>[10-14]</sup>以 4-硝基-2-甲苯胺为起始原料,在氯化亚铜的催化下,经重氮化得到 2-氯-5-硝基甲苯;然后在碳酸钾的作用下与 4-三氟甲氧基苯

酚醚化,再硝基还原得到 3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)苯胺;3-甲基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)苯胺在对甲基苯磺酸的催化下与 2-甲基-3-氧代戊酸乙酯环化,然后与氯甲酸甲酯醚化得到 Flometoquin。该合成路线较短,同时废酸和废水也相对较少,采用该路线,对其合成工艺做了详细的研究,合成路线如图 2 所示。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

RY-I 熔点仪,ZF-20D 暗箱式紫外分析仪,Mercury 300 (Varian) 核磁共振仪(溶剂为 CDCl<sub>3</sub>,TMS 为内标),温度计未校正。4-硝基-2-甲苯胺,4-三氟甲氧基苯酚,2-甲基-4-硝基氯苯,氯甲酸甲酯均为工业品,2-甲基-3-氧代戊酸乙酯为实验室自制,其余所用试剂和溶剂均为化学纯。

1.2 2-氯-5-硝基甲苯的合成

在配有机械搅拌器、冷凝管、恒压滴液漏斗和温度计的 250 mL 四口圆底烧瓶中加入 30.4 g (0.2 mol) 4-硝基-2-甲苯胺和 121.6 g 浓盐酸,冷却至 0~5 ℃,滴加 16.5 g (0.2 mol) 亚硝酸钠的水溶液,滴完后,保温反应 2 h,得重氮盐,然后加入 11.8 g (0.12 mol) 氯化亚铜,缓慢升至 60 ℃ 反应 2 h,冷却,加入 100 mL 水,用二氯甲烷萃取,有机层用质量分数为 10% 的氢氧化钠洗涤,然后洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,浓缩得红黑色固体,重结晶

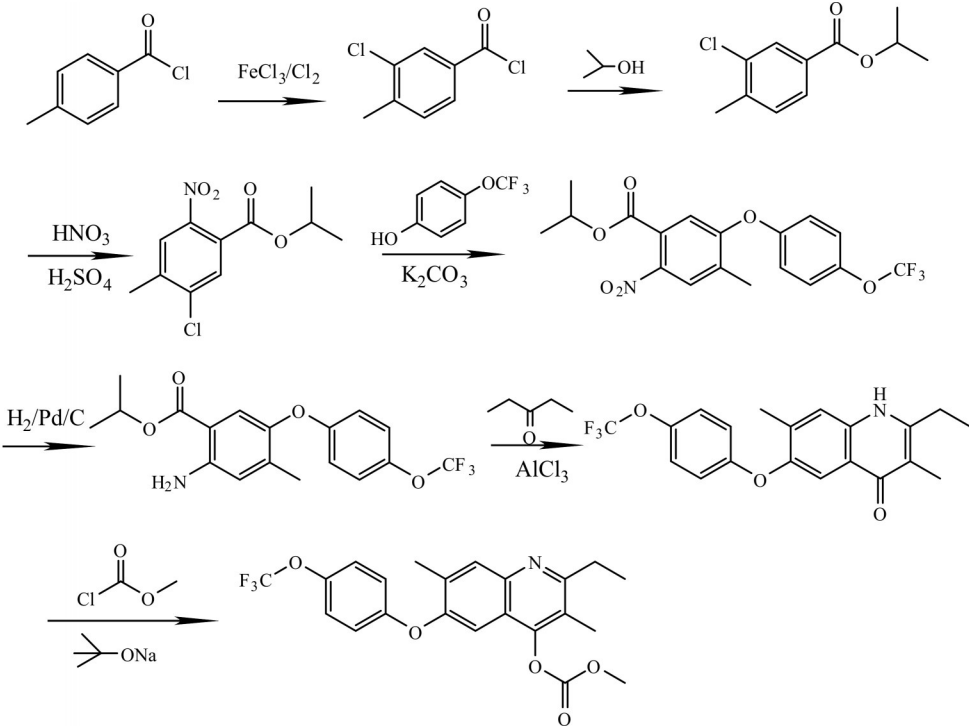


图 1 Flometoquin 合成路线一

Fig. 1 The first synthetic route for Flometoquin

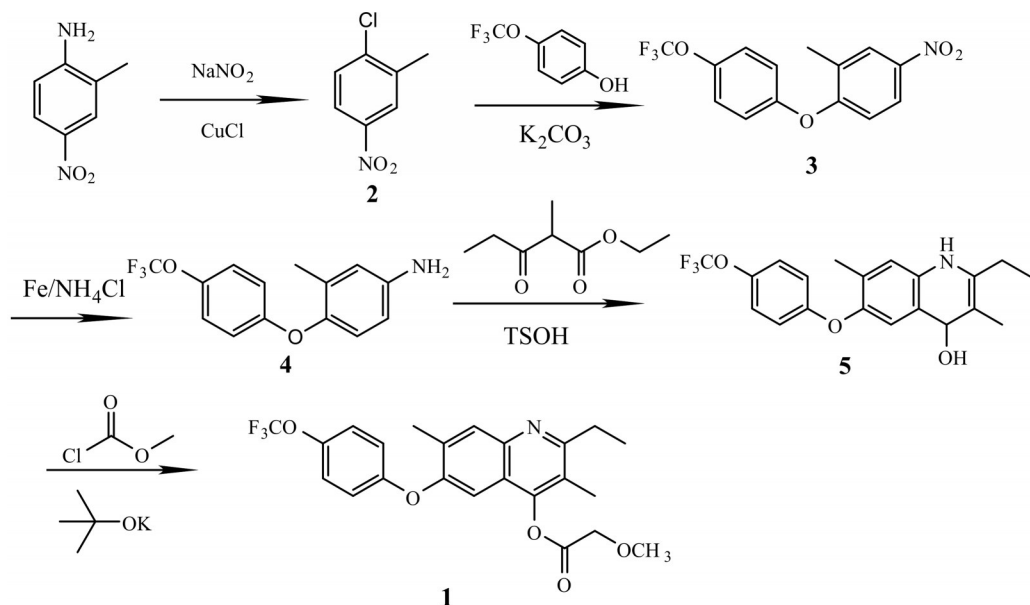


图2 Flometoquin合成路线二

Fig. 2 The second synthetic route for Flometoquin

得淡棕黄色固体 30.6 g, 收率 87.5%, 熔点 42 ~ 44 °C, 文献<sup>[9]</sup>收率 76%。

### 1.3 2-甲基-4-硝基-1-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯的合成

在配有机机械搅拌器、冷凝管、分水器和温度计的 250 mL 四口圆底烧瓶中加入 18.2 g (0.102 mol) 对三氟甲氧基苯酚, 17.2 g (0.1 mol) 2-氯-5-硝基甲苯, 2.76 g (0.02 mol) 碳酸钾和 70 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 搅拌加热回流 18 h, TLC 跟踪监测。反应完全后, 将反应液倒入 100 mL 水中, 然后用二氯甲烷萃取, 有机层用质量分数 10% 氢氧化钠洗涤, 然后洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黑红色黏稠液体 2-甲基-4-硝基-1-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯 27.7 g, 收率 88.5%。文献<sup>[15]</sup>收率 85%。

### 1.4 3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺的合成

在配有机机械搅拌器、冷凝管和温度计的 250 mL 四口圆底烧瓶中加入 11.9 g (0.038 mol) 2-甲基-4-硝基-1-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯, 90 mL 质量分数 50% 乙醇和 60 mL 浓盐酸, 搅拌加热至 60 ~ 70 °C, 然后分批加入 10.6 g (0.19 mol) 铁粉, 加入完毕后回流反应 5 h, TLC 跟踪监测。反应完全后, 趁热抽滤, 铁粉用乙酸乙酯洗涤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 合并乙酸乙酯相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩得黑色黏稠液体 3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺 10.0 g, 收率 91.1%, 不经纯化, 文献<sup>[10]</sup>收率 82%。直接用于下一步反应。

### 1.5 2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇的合成

在配有机机械搅拌器、冷凝管和温度计的 250 mL 四口圆底烧瓶中加入 9.9 g (0.035 mol) 3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺, 11.1 g (0.07 mol) 2-甲基-3-氧代戊酸甲酯, 4.0 g 对甲苯磺酸和 70 mL 二甲苯, 加热搅拌回流 24 h, TLC 跟踪监测, 反应完全后, 加入冰水 150 mL 搅拌, 用盐酸调 pH 至 5 ~ 6, 有固体析出, 抽滤, 用正己烷重结晶, 得 11.2 g 白色固体粉末, 收率 84.8%。

### 1.6 Flometoquin 的合成

在配有机机械搅拌器、冷凝管、恒压滴液漏斗和温度计的 250 mL 四口圆底烧瓶中加入 7.5 g (0.02 mol) 2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇, 3.36 g (0.03 mol) 叔丁醇钾和 40 mL *N,N*-二甲基乙酰胺 (*N,N*-Dimethylacetamide, DMAC), 搅拌至均匀, 将氯甲酸甲酯 (3.8 g, 0.04 mol) 溶于 20 mL DMAC 中, 通过恒压滴液漏斗滴入, 滴加完毕后室温反应 1 h, 然后升温至 50 ~ 60 °C 继续反应 5 h, TLC 跟踪监测, 反应完全后, 冷却, 加入 100 mL 冰水, 有固体析出, 抽滤并用正己烷重结晶, 干燥得 Flometoquin 白色固体粉末 7.9 g, 收率 90.8%, 纯度 94.8%, 熔点 116 ~ 117 °C (文献值<sup>[11]</sup> 118.5 ~ 120 °C)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, quinoline-3-CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, quinoline-8-CH<sub>3</sub>), 3.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-3, 5-2H), 7.14 (s, 1H,

quinoline-6-H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 2H, Ph-2, 6-2H), 7.94(s, 1H, quinoline-9-H)。

## 2 结果与讨论

1) 以 4-硝基-2-甲苯胺为原料,经重氮化反应制得 2-氯-5-硝基甲苯,再与对三氟甲氧基苯酚,在碱性条件下发生醚化反应,制得 2-甲基-4-硝基-1-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯,再通过铁粉还原硝基制得中间体 3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺。

2) 3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺与 2-甲基-3-氧代戊酸甲酯在对甲苯磺酸的作用下,发生缩合闭环生成 2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇,在叔丁醇钾的作用下再与氯甲酸甲酯发生酰化反应得到目标产物 Flometoquin。该合成工艺简单,原料易得,适合工业化生产。

3)在合成 Flometoquin 的过程中,中间体 2-乙基-3,7-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-4-醇的合成至为重要,环化方法有多聚磷酸法,二苯醚法,和二甲苯对甲苯磺酸催化法。多聚磷酸由于黏度大,反应后处理产生大量的磷酸,难以回收;二苯醚由于沸点高,回收处理也较困难,因此我们选择二甲苯对甲苯磺酸催化法,二甲苯易回收,反应效果也比较好。

## 3 结 语

研究了 Flometoquin 的合成工艺,以 4-三氟甲氧基苯酚、2-甲基-4-硝基苯胺、2-甲基-3-氧代戊酸乙酯、氯甲酸甲酯等为起始原料,经 5 步合成,总收率 45.3%(以 4-三氟甲氧基苯酚计),为工业化生成奠定了一定的基础。

### 参考文献

[1] SATO A, YABUZAKI M, UENO S, et al. Agrochemical composition in form of aqueous suspension: WO, 2014119620[P].2014-08-07.

[2] TANIGAKIUCHI K, SEKIGUCHI M, HOTTA H, et al. Stable crystal form of 2-ethyl- 3, 7- dimethyl- 6- (4-

(trifluoromethoxy) phenoxy) quinoline- 4- ylmethyl carbonate, method of manufacturing same and agricultural chemical composition containing crystals of same: WO,2011105349[P]. 2011-09-01.

[3] 张一宾, 钱虹. 世界六大类杀虫剂的发展和新研发的杀虫剂品种[J]. 精细化工中间体, 2015, 45(1): 1-8

[4] 李微, 柳爱平, 刘兴平, 等. 杀虫剂 Flometoquin 的合成与生物活性研究[J].精细化工中间体, 2016, 46(1): 27-29.

[5] 何秀玲. 新颖喹啉类杀虫剂 Flometoquin[J].世界农药, 2018, 40(4): 63-64.

[6] KATO Y, SHIMANO S, MORIKAWA A, et al. Process for preparation of 6-aryloxyquinoline derivatives and intermediates thereof: WO,2010007964[P]. 2010-01-21.

[7] SHIMANO S, MORIKAWA A, YAMAMOTO K, et al. Preparation of 4-carbonyloxy-6-phenoxyquinolines: WO,2012067136[P]. 2012-05-24.

[8] YAMAMOTO K, HORIKOSHI R , OYAMA K, et al. Preparation of quinoline derivatives as insecticides, acaricides, and nematocides: WO, 2006013896 [P]. 2006-09-02.

[9] MCCANNS F, SANA K. Preparation of heterocycle-substituted bicyclic compounds as pesticides: WO , 2016196280 [P]. 2016-12-08.

[10] 李青, 焦爽, 柴宝山, 等. 新型杀虫剂 Flometoquin 的合成与生物活性研究[J]. 农药, 2014, 53(1): 15-16.

[11] ZHANG W M . Bicyclic pyrazole as pesticides and their preparation: WO,2016164200 [P]. 2016-10-13.

[12] CLARK D A, FRAGA B G, ZHANG W. Preparation of heterocycle-substituted bicyclic azoles as pesticides: WO,2016144351 [P]. 2016-09-15.

[13] TAGGI A E, MARCUS K K, MCCANN S F, et al. Preparation of substituted N-tolylmethyl carbamates as fungicides and their mixtures: WO, 2015157005 [P]. 2015-10-15.

[14] 冯超, 薛飞群, 张丽芳, 等. 2-(4-氯-3-甲基苯基)-1, 2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(7), 472-474.

[15] 谢峰, 刘婷婷, 杨果, 等. 新型 1H-吡唑-4-甲酰胺类衍生物的合成及杀螨活性[J]. 有机化学, 2013, 33(12): 2596-2601.

本文编辑: 张 瑞