文章编号:1008-1542(2017)03-0263-06 doi:10.7535/hbkd.2017yx03008

# 氟吡菌酰胺的合成工艺改进

张 勇[1,2],张俏艳[1],刘甜甜[1]

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,河北石家庄 050018)

**摘 要:**为了寻找一种可替代的还原方法,使得2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈能在比较温和的条件下经还原得到2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺,以2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶为起始原料,经与氰乙酸乙酯缩合、脱羧、还原、脱保护反应,得到关键中间体2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐,再与2-(三氟甲基)苯甲酰氯发生酰胺化反应得到目标产物氟吡菌酰胺,对反应条件和参数进行了优化。优化后的反应条件如下:氰基还原反应中,$n$(底物)∶$n$(氯化镍)∶$n$(硼氢化钠)=1∶1∶2;脱保护反应中,脱保护基试剂选择氯化氢-乙酸乙酯溶液;酰胺化反应中,优选二氯甲烷为溶剂,三乙胺为缚酸剂,反应温度为10~15 ℃。优化后的反应总收率为48.1%(以2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶计),目标化合物的结构经ESI-MS,$^1$H-NMR和$^{13}$C-NMR得以确认。此合成方法反应条件温和,操作简便,目标产物的收率也较高。

**关键词:**有机合成化学;2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶;杀菌剂;氟吡菌酰胺;合成

**中图分类号:**TQ455.4 **文献标志码:**A

# Improvement of the synthetic process of fluopyram

ZHANG Yong[1,2], ZHANG Qiaoyan[1], LIU Tiantian[1]

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

**Abstract:** In order to find an alternative reduction method, making the 2 -[3-chloro-5 - (trifluoromethyl) pyridine - 2- yl] acetonitrile to be reduced to 2-[3-chlor-5 - (trifluoromethyl) pyridini-2- yl] ethane under mild conditions, the key intermediate 2-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)ethan-1-amine hydrochloride is obtained through condensation of the starting material 2,3-dichloro-5-(trifluoromethyl) pyridine with ethyl-2-cyanoacetate, decarboxylation, reduction, and deprotection reaction; then the targeted compound fluopyram is synthesized through the reaction of 2-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)ethan-1-amine hydrochloride with 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride. The reaction factors and parameters are optimized. The optimized conditions are as follows: in reduction reaction, $n$(substrate) ∶ $n(NiCl_2)$ ∶ $n(NaBH_4)$=1∶1∶2; in deprotection reaction, the deprotection reagent is hydrogen chloride in ethyl acetate solution; in amidation reaction, the reaction solvent is

收稿日期:2017-03-15;修回日期:2017-04-18;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省引进留学人员资助项目(C2013003018)

第一作者简介:张 勇(1972—),男,河北沧州人,副教授,博士,主要从事药物化学方面的研究。

E-mail:zhangyong@hebust.edu.cn

张 勇,张俏艳,刘甜甜.氟吡菌酰胺的合成工艺改进[J].河北科技大学学报,2017,38(3):263-268.

ZHANG Yong,ZHANG Qiaoyan,LIU Tiantian. Improvement on the synthetic process of fluopyram[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology,2017,38(3):263-268.

dichloromethane, the proton scavenger is triethylamine and the reaction temperature is 10～15 ℃. Under the optimized conditions, the total yield of fluopyram reaches 48.1% (counted based on 2,3-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyridine). The structure of fluopyram is confirmed by ESI-MS, $^{1}$H-NMR and $^{13}$C-NMR. This synthetic method is mild in response, simple in operation and has high yield of target products.

**Keywords**: organic synthetic chemistry; 2,3-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyridine; fungicides; fluopyram; synthesis

蔬果通常是在温室环境下培育的，容易受到真菌病原体的侵害，影响作物产量[1-3]。抗作物真菌病药物主要有三唑类、其他唑类、甲氧基丙烯酸酯类及琥珀酸脱氢酶抑制剂类(SDHI)[4-5]。与其他 3 类相比，琥珀酸脱氢酶抑制剂类不仅活性高、杀菌谱广，而且可以提高作物的品质和产量[6]。近几年推出的产品有氟唑菌苯胺[7]、氟吡菌酰胺等。氟吡菌酰胺(fluopyram)化学名为 *N*-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺，是由拜耳公司开发的一种含有吡啶结构的苯甲酰胺类杀菌剂[8]，已被广泛用于蔬果真菌病原体的杀灭，并于 2012 年在中国上市[9]。本品作用于真菌病原体普遍存在的琥珀酸脱氢酶(SDH)，通过阻碍三羧酸循环过程中的电子转移而抑制线粒体的呼吸功能，发挥广谱真菌杀灭作用[10-12]。

氟吡菌酰胺的合成主要有 2 种方法。方法一是以邻三氟甲基苯甲酰氯为原料，经胺化和羟甲基化得到 *N*-羟甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺，然后与乙酰氯或乙酸酐酯化得到 *N*-乙酰氧甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺，再与 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]丙二酸二乙酯缩合，水解脱羧后得到目标产物氟吡菌酰胺[13]。该合成路线较长，其中 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]丙二酸二乙酯还需要由 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶和丙二酸二乙酯缩合得到，各步反应得到的中间体较难分离，也不符合原子经济性原则。方法二是以 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶为原料，通过与氰乙酸乙酯缩合、脱羧、催化加氢得到 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺乙酸盐；或得到 *N*-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺，再水解得到 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐，该中间体与 2-(三氟甲基)苯甲酰氯发生酰胺化反应得到氟吡菌酰胺[14-16]。该合成路线起始原料简单易得，整条合成路线的关键是中间体 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺的合成。文献报道的 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺的合成方法有 2 种：一是由 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]丙二酸二乙酯与 2-(氯甲基)异吲哚啉-1,3-二酮经缩合、脱羧然后肼解得到[17]，该 Gabriel 合成伯胺的方法路线较长，而且收率较低；二是通过 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈在钯碳催化下氢化得到[14-16,18-19]，但在氰基还原为伯胺的过程中会生成仲胺或叔胺副产物，3-氯原子也存在被氢解的情况，使得反应缺乏选择性。本研究旨在寻找一种可替代的还原方法，使得 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈在比较温和的条件下经还原得到 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺。

文献[20]和文献[21]报道了使用硼氢化钠/氯化镍还原氰基化合物的方法，硼氢化钠是一种相对稳定且易于使用的还原剂，单独使用还原能力有限，但与一些过渡金属盐类合用时可以增强其还原能力。本研究将该方法应用于 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈还原为 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺的反应中，以 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶为原料，经缩合、脱羧、还原、脱保护和酰胺化 5 步反应得到氟吡菌酰胺，同时对影响反应收率和质量的反应条件和反应参数如还原步骤中底物、硼氢化钠与氯化镍的比例，脱保护步骤中脱保护基试剂，酰胺化步骤中的反应溶剂、缚酸剂和反应温度等进行了优化。合成路线如图 1 所示。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

SGWX-4 熔点仪(上海精密科学仪器有限公司，温度计未经校正)；Bruck-400 型核磁共振仪，LCMS-2020 液相色谱质谱联用仪(日本岛津公司)；Primaide 型高效液相色谱仪(日本日立公司)。

2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶，氰乙酸乙酯，2-(三氟甲基)苯甲酰氯，均为工业品；其他实验所用试剂均为分析纯。

### 1.2 实验方法

1.2.1 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氰基乙酸乙酯盐酸盐的合成

向 250 mL 反应瓶中加入 10.0 g(46.3 mmol)2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶、碳酸钾 7.68 g(55.6 mmol)和 50 mL DMSO，室温下滴加氰基乙酸乙酯 6.28 g(55.6 mmol)，滴毕，于 70 ℃反应 3 h。TLC(展开剂为石

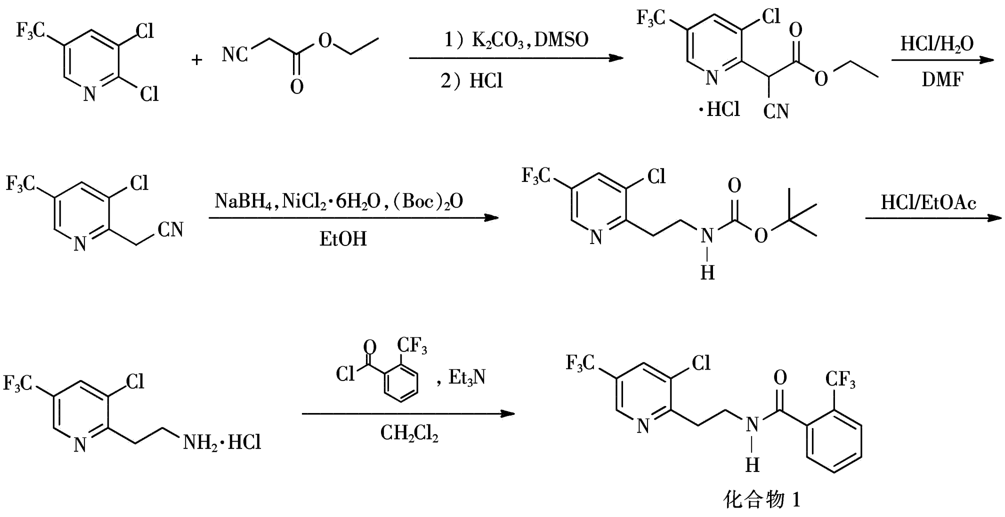

图 1　氟吡菌酰胺的合成路线

Fig. 1　Synthetic route of fluopyram

油醚)监测显示反应完全。将反应液冷却至室温，加入 60 mL 水，用 6 mol/L 盐酸调节 pH 值为 2，滴加过程中有大量黄色固体析出，过滤并收集滤饼，干燥后得到黄色固体 12.8 g，收率为 94.5%，熔点为 170～172 ℃。$^1$H-NMR(400 MHz，DMSO-$d_6$)$\delta$($*10^{-6}$)：14.62(s，1H)，8.53(s，1H)，8.31(s，1H)，6.32(s，1H)，4.23(q，2H，$J$=6.8 Hz)，1.27(t，3H，$J$=6.8 Hz)。

1.2.2　2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈的合成

向 250 mL 三口圆底瓶中加入 10.0 g(30.4 mmol)2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氰基乙酸乙酯盐酸盐和 60 mL DMF，机械搅拌下用 1 mol/L 盐酸调节 pH 值为 2，油浴升温到 130 ℃反应 2 h。TLC(展开剂为 $v$(石油醚)：$v$(乙酸乙酯)=4：1)监测显示反应完全。将反应液冷却至室温，加入 5%(质量分数，下同)的 NaOH 溶液，调节 pH 值为 8～9，用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤，无水硫酸镁干燥，经过滤、减压蒸去溶剂，得到棕黄色固体。将粗品用乙酸乙酯重结晶，得到淡黄色固体 6.35 g，收率为 85.2%，熔点为 33～34 ℃。$^1$H-NMR(400 MHz，DMSO-$d_6$)$\delta$($*10^{-6}$)：8.99(s，1H)，8.56(s，1H)，4.52(s，2H)。

1.2.3　[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的合成

向 250 mL 三口瓶中依次加入 6.3 g(28.9 mmol)2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈、氯化镍 3.75 g(28.9 mmol)、二碳酸二叔丁酯 9.46 g(43.3 mmol)和乙醇 60 mL，冰浴降温至-10 ℃，分批缓慢加入硼氢化钠 2.18 g(57.8 mmol)，加入完毕后于室温反应 20 min。TLC(展开剂为 $v$(二氯甲烷)：$v$(甲醇)=30：1)监测显示反应完全。向反应液中加入 60 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，过滤，反应液用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，合并有机相。用无水硫酸镁干燥有机相，过滤，将滤液减压蒸去溶剂，得到红棕色油状物。在冰浴下往油状物中滴加石油醚并搅拌，有大量固体析出，过滤并收集滤饼，干燥后得到黄色固体 7.23 g，收率为 78.0%，熔点为 77～79 ℃。$^1$H-NMR(400 MHz，$CDCl_3$)$\delta$($*10^{-6}$)：8.72(s，1H)，7.91(s，1H)，5.15(br. s，1H)，3.67～3.66(m，2H)，3.22～3.20(m，2H)，1.43(s，9H)。

1.2.4　2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐的合成

将 7.0 g(21.6 mmol)[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯加入 70 mL 氯化氢乙酸乙酯溶液(4 mol/L)中，升温至 45 ℃，搅拌 4 h，有大量固体析出。TLC(展开剂为 $v$(石油醚)：$v$(乙酸乙酯)=4：1)监测显示反应完全。自然冷却反应液至室温，过滤并收集滤饼，干燥后得到白色固体 5.25 g，收率为 93.2%，熔点为 178～180 ℃。$^1$H-NMR(400 MHz，$CD_3OD$)$\delta$($*10^{-6}$)：8.85(s，1H)，8.29(s，1H)，3.54～3.51(m，2H)，3.43～3.41(m，2H)。

1.2.5　*N*-[2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(氟吡菌酰胺，化合物 1)的合成

向 50 mL 三口瓶中依次加入 4.8 g(18.4 mmol)2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐、25 mL 二氯甲烷，冰浴降温至－5～0 ℃，滴加三乙胺 3.9 g(38.6 mmol)，搅拌 10 min，维持反应液温度为－5～0 ℃，

然后缓慢滴加 2-(三氟甲基)苯甲酰氯 4.6 g(22.1 mmol),滴毕,维持反应温度为 10~15 ℃,搅拌 0.5 h。TLC(展开剂为 $v$(二氯甲烷)∶$v$(甲醇)=7∶1)监测显示反应完全。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分液,水相用二氯甲烷(30 mL×2)萃取,合并有机相。用无水硫酸镁干燥有机相,过滤,减压蒸去溶剂,将产物用少量石油醚洗涤,抽滤,收集滤饼。粗品用石油醚/乙酸乙酯(二者体积比为 3∶7)重结晶得白色固体 6.0 g,收率为 82.2%,纯度为 96.8%,熔点为 116~117 ℃(文献[12]熔点为 115~117 ℃)。EMI-MS($m/z$):396[M+H]$^+$;$^1$H-NMR(400 MHz,DMSO-$d_6$)$\delta$(*10$^{-6}$):8.91(s,1H),8.59(br. s,1H),8.44(s,1H),7.77~7.70(m,2H),7.63(t,1H,$J$=7.5 Hz),7.50~7.49(m,1H),3.72~3.68(m,2H),3.25~3.22(t,2H,$J$=7.0 Hz);$^{13}$C-NMR(100 MHz,DMSO-$d_6$)$\delta$(*10$^{-6}$):167.7,160.8,143.6,136.0,133.8,133.8,132.0,131.9,129.7,129.7,128.6,128.6,126.3,126.3,36.8,34.1。

## 2 结果与讨论

### 2.1 物质的量比对反应收率的影响

在硼氢化钠中加入氯化镍,使得该试剂在微观上具有硼化镍的活性[20]。氯化镍、硼氢化钠与反应底物物质的量比对反应收率影响较大,通过实验考察了反应底物、氯化镍、硼氢化钠物质的量比对反应收率的影响,结果见表 1。

参考文献[20]和文献[21]进行硼氢化钠/氯化镍还原实验。实验中发现,$n$(氯化镍)∶$n$(底物)=0.1~2 时,随着氯化镍用量的增加,反应时间变短,且 $n$(硼氢化钠)∶$n$(底物)=2 时,原料刚好反应完全,随着硼氢化钠用量的增加,反应液颜色变深且黏稠,后处理过程变得困难;当 $n$(底物)∶$n$(氯化镍)∶$n$(硼氢化钠)为 1∶1∶2 时,反应 20 min 原料消失,经后处理可以得到较纯产品,且收率较高。此时再增大氯化镍的用量,原料消失时间无明显变化,考虑到成本和操作简便程度,最终选择 $n$(底物)∶$n$(氯化镍)∶$n$(硼氢化钠)=1∶1∶2。

表 1 物质的量比对反应收率的影响

Tab.1 Effect of ratio of reactants on the yield

| 编号 | $n$(底物)∶$n$(氯化镍)∶$n$(硼氢化钠) | 收率/% |
|---|---|---|
| 1 | 1∶0.1∶1 | 48.5 |
| 2 | 1∶0.1∶2 | 56.4 |
| 3 | 1∶0.1∶3 | 54.5 |
| 4 | 1∶0.5∶2 | 62.5 |
| 5 | 1∶1∶2 | 78.0 |
| 6 | 1∶2∶2 | 75.4 |

### 2.2 脱保护基试剂的选择

氨基保护基叔丁氧羰基一般是在酸性条件下脱除的,通常使用三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、氯化氢乙酸乙酯溶液等。选择了常用的 4 种试剂进行尝试,结果见表 2。

实验表明,以上 4 种酸均可将叔丁氧羰基脱去。从表 2 可以看出,相对于甲基磺酸、对甲基苯磺酸和三氟乙酸,以氯化氢-乙酸乙酯溶液为脱 Boc 保护基试剂时的收率较高;此外,产品以固体形式直接析出,后处理操作简便,收率较高。因此,选用氯化氢-乙酸乙酯溶液为脱叔丁氧羰基试剂。

表 2 脱 Boc 保护基试剂的选择

Tab.2 Selection of de-Boc protecting group reagent

| 编号 | 脱 Boc 保护基试剂 | 反应溶剂 | 收率/% |
|---|---|---|---|
| 1 | 三氟乙酸 | 二氯甲烷 | 92.6 |
| 2 | 对甲苯磺酸 | 乙腈 | 92.1 |
| 3 | 甲基磺酸 | 异丙醇 | 90.3 |
| 4 | 氯化氢-乙酸乙酯溶液 | 乙酸乙酯 | 93.2 |

### 2.3 氟吡菌酰胺的合成

氟吡菌酰胺的合成是由 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺与 2-(三氟甲基)苯甲酰氯发生酰胺化反应得到的。文献用到的溶剂有甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷,碱为无水碳酸钾、氢氧化钠。本实验通过探讨溶剂、缚酸剂及温度对反应的影响,得到制备氟吡菌酰胺的优化反应条件。

#### 2.3.1 反应溶剂的选择

主要考察了甲苯、二氯甲烷和 $N,N$-二甲基甲酰胺 3 种溶剂,实验显示 3 种溶剂均能使反应完全。以甲苯为溶剂,2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐在甲苯中的溶解性不好,甲苯的毒性也较大;以 $N,N$-二甲基甲酰胺为溶剂,后处理滴加水,产物可直接析出,但溶剂不易回收;以二氯甲烷为溶剂,溶剂易回收,而且反应收率较高,可有效降低成本。综合考虑后,优选二氯甲烷作为溶剂。

2.3.2　碱对氟吡菌酰胺收率的影响

由酰氯制备酰胺的过程中伴随着酸的生成，为促进反应的进行需加入缚酸剂，无机碱和有机碱均可用于反应中。研究了不同的碱对反应收率的影响。除碱外，其他条件同 1.2.5，结果见表 3。

从表 3 可以看出，用有机碱三乙胺为缚酸剂，反应收率最高，因而选择三乙胺为缚酸剂。

2.3.3　反应温度对反应收率的影响

除温度外，其他条件同 1.2.5，结果见表 4。

从表 4 可以看出，随着温度的升高，收率有所增加。当温度为 10～15 ℃时，收率较高，因而选择反应温度为 10～15 ℃。

表 3　碱对氟吡菌酰胺收率的影响

Tab.3　Effect of base on the yield of fluopyram

| 编号 | 缚酸剂 | 收率/% |
|---|---|---|
| 1 | 碳酸钾 | 80.2 |
| 2 | 碳酸氢钠 | 75.1 |
| 3 | 三乙胺 | 82.2 |

表 4　反应温度对收率的影响

Tab.4　Effect of reaction temperature on the yield

| 编号 | 反应温度/℃ | 收率/% |
|---|---|---|
| 1 | −5～0 | 78.5 |
| 2 | 0～5 | 79.2 |
| 3 | 5～10 | 81.4 |
| 4 | 10～15 | 82.2 |
| 5 | 15～20 | 80.5 |

## 3　结　语

1)在 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙腈的还原中，采用氯化镍/硼氢化钠体系还原氰基，使用二碳酸二叔丁酯捕获生成的伯胺，防止伯胺对亚胺的加成产生仲胺副产物，反应条件温和且收率较高，操作简便。

2)采用氯化氢乙酸乙酯溶液作为脱 Boc 保护试剂，得到的盐酸盐产物在乙酸乙酯中直接析出，通过简便的抽滤操作，即可分离得到纯度较高的 2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙胺盐酸盐，且更加经济。

3)最后一步酰胺化反应中，缚酸剂选择三乙胺，优选二氯甲烷作为反应溶剂，反应时间短，条件温和，收率较高，溶剂也易回收纯化，降低了成本。

4)本合成路线的各步中间体无需进一步纯化，经 5 步反应可得到产品氟吡菌酰胺，总收率为 48.1%，收率较高。

**参考文献/References：**

[1]　WEI P，LIU Y，LI W，et al. Metabolic and dynamic profiling for risk assessment of fluopyram，a typical phenylamide fungicide widely applied in vegetable ecosystem[J]. Scientific Reports，2016，6：33898.

[2]　陈彦，赵彤华，徐蕾，等. 氟吡菌酰胺防治瓜类及草莓白粉病田间试验[J]. 中国农学通报，2012，28(13)：281-284.
CHEN Yan，ZHAO Tonghua，XU Lei，et al. Field efficacy test of fluopram on cucurbits and straberry powder mildew[J]. Chinese Agricultural Science Bulletin，2012，28(13)：281-284.

[3]　李爱军，徐朝洁，张志伟. 2，3-二氯吡啶的合成新工艺[J]. 河北科技大学学报，2016，37(4)：364-367.
LI Aijun，XU Zhaojie，ZHANG Zhiwei. New synthetical method of 2，3-dichloropyridine[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology，2016，37(4)：364-367.

[4]　严明，柏亚罗. 甲氧基丙烯酸酯类等四大类杀菌剂市场概况及前景展望[J]. 现代农药，2016，15(6)：1-8.
YAN Ming，BAI Yaluo. Market overview and prospect outlook on four fungicide sectors including methoxyacrylates[J]. Modern Agrochemicals，2016，15(6)：1-8.

[5]　吴峤，焦姣，刘长令，等. 杀菌剂开发的新进展[J]. 农药，2012，51(1)：4-7.
WU Qiao，JIAO Jiao，LIU Changling，et al. Recent advance on the development of fungicides[J]. Agrochemicals，2012，51(1)：4-7.

[6]　仇是胜，柏亚罗. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类杀菌剂的研发进展(Ⅰ)[J]. 现代农药，2014，13(6)：1-7.
QIU Shisheng，BAI Yaluo. Progress on research and development of succinate dehydrogenase inhibitor fungicides(Ⅰ)[J]. Modern Agrochemicals，2014，13(6)：1-7.

[7]　顾林玲. 吡唑酰胺类杀菌剂——氟唑菌苯胺[J]. 现代农药，2013，12(2)：44-47.
GU Linling. Penflufen，a new pyrazole-carboxamide fungicide[J]. Modern Agrochemicals，2013，12(2)：44-47.

[8] 杨吉春，戴荣华，刘允萍，等. 吡啶类农药的研究新进展及合成[J]. 农药，2011，50(9)：625-629.
YANG Jichun，DAI Ronghua，LIU Yunping，et al. Recent advance and synthesis on pesticides of pyridine series[J]. Agrochemicals，2011，50(9)：625-629.

[9] 张晓柯，韩絮，马薇薇，等. 江苏省草莓灰霉病菌对氟吡菌酰胺敏感性基线的建立及抗性风险评估[J]. 南京农业大学学报，2015，38(5)：810-815.
ZHANG Xiaoke，HAN Xu，MA Weiwei，et al. Baseline sensitivity of fluopyram and its resistance risk assessment against botrytis cinerea from strawberry in jiangsu province[J]. Journal of Nanjing Agricultural University，2015，38(5)：810-815.

[10] 李良孔，袁善奎，潘洪玉，等. 琥珀酸脱氢酶抑制剂类(SDHIs)杀菌剂及其抗性研究进展[J]. 农药，2011，50(3)：165-169.
LI Liangkong，YUAN Shankui，PAN Hongyu，et al. Progress in research on SDHIs fungicides and its resistance[J]. Agrochemicals，2011，50(3)：165-169.

[11] AVENOT H F，BEGGELAAR H V D，MORGAN D P，et al. Sensitivities of baseline isolates and boscalid-resistant mutants of alternaria alternata from pistachio to fluopyram，penthiopyrad，and fluxapyroxad[J]. Plant Disease，2014，98(2)：197-205.

[12] AVENOT H F，THOMAS A，GITAITIS R D，et al. Molecular characterization of boscalid and penthiopyrad-resistant isolates of didymella bryoniae and assessment of their sensitivity to fluopyram[J]. Pest Management Science，2012，68(4)：645-651.

[13] LHERMITTE F，COQUERON P Y，DESBORDES P，et al. Process for the Preparation of 2-pyridylethylcarboxamide Derivatives[P]. WO：2006067103，2006-06-29.

[14] MANSFIELD D J，COOKE T，THOMAS P S，et al. Preparation of 2-pyridylethylbenzamide Derivative Fungicides[P]. WO：2004016088，2004-02-26.

[15] 刘安昌，冯佳丽，贺晓璐，等. 新型杀菌剂氟吡菌酰胺的合成[J]. 农药，2015，54(7)：485-486.
LIU Anchang，FENG Jiali，HE Xiaolu，et al. Synthetic process of novel fungicides fluopyram[J]. Agrochemicals，2015，54(7)：485-486.

[16] COQUERON P Y，LHERMITTE F，PERRIN J G，et al. Process for the Preparation of 2-(2-aminoethyl) pyridine Derivatives[P]. EP：1674455，2006-06-28.

[17] FODOR E，MAFTEI C V. Convent routs to trifluoromethyl-substituted pyridyl-isothiocyanates and isocyanates starting from 2，3-dichloro-5-trifluoromethyl pyridine[J]. Revue Roumaine de Chimie，2010，55(9)：559-564.

[18] 丁成荣，谢展，张国富. 3-氯-5-(三氟甲基)-2-乙胺基吡啶的合成[J]. 合成化学，2015，23(7)：633-636.
DING Chengrong，XIE Zhan，ZHANG Guofu. Synthesis of 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-ethylamino-pyridine[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry，2015，23(7)：633-636.

[19] MORADI W A，HIMMLER T，MUELLER T N，et al. Process for Preparation of 2-aminoethylpyridine Derivatives via Catalytic Hydrogenation of Nitriles[P]. WO：2015071230，2015-05-21.

[20] CADDICK S，HAYNES A K D K，JUDD D B，et al. Convenient synthesis of protected primary amines from nitriles[J]. Tetrahedron Letters，2000，41(18)：3513-3516.

[21] CADDICK S，JUDD D B，LEWIS A K D K，et al. A generic approach for the catalytic reduction of nitriles[J]. Tetrahedron，2003，59(29)：5417-5423.