

王卫霞, 诸昌武. 一种清洁高效的氰氟虫腈合成工艺研究[J]. 江苏农业科学, 2013, 41(12): 124-126.

一种清洁高效的氰氟虫腈合成工艺研究

王卫霞, 诸昌武

(扬州工业职业技术学院, 江苏扬州 225127)

摘要:以 4-三氟甲氧基苯胺为起始原料, 经三步反应制得氰氟虫腈, 探讨了各步反应的合成条件。合成中间体 C [N-(4-三氟甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯] 时, 以氯甲酸苯酯代替了剧毒的氯甲酸甲酯和乙酯, 氯甲酸苯酯最适滴加温度为 5~10℃, 最适滴加时间为 3 h; 合成中间体 B [N-(4-三氟甲氧基苯基)氨基甲酸腈] 时, 水合肼最佳用量为中间体 C 的 1.48 倍, 反应溶剂为乙醇, 最佳反应温度为 65~70℃, 最佳反应时间 2 h; 氰氟虫腈合成时, 采用硫酸为催化剂, 最佳反应温度为 10~15℃。在此条件下, 得氰氟虫腈产品, 含量 98.9%, 有效体(E 式)含量 98.8%, 收率 98.5%。该路线收率高, 产品和有效体含量高, 副产物少, 有机溶剂用量小, 是一条清洁高效的合成路线。

关键词:氰氟虫腈; 4-三氟甲氧基苯胺; 氯甲酸苯酯; 清洁高效

中图分类号: TQ450.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2013)12-0124-03

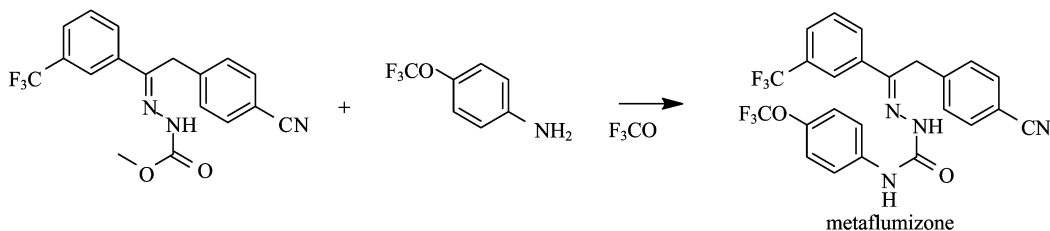
氰氟虫腈是德国巴斯夫公司和日本农药公司联合开发的新颖的缩氨基脲类杀虫剂, 英文通用名为 Metaflumizone, 商品名为艾法迪, 原药为白色粉末, 含量为 96.1% (其中 E-异构体 88.7%, Z-异构体 7.4%)^[1-5]。氰氟虫腈对作物及有益生物高度安全, 在水中可迅速水解, 对水生生物危害低, 对哺乳动物、鸟类等安全。氰氟虫腈的作用机制独特, 本身具有杀虫活性, 不需要生物激活, 属于钠离子通道抑制剂^[6], 主要通过胃毒及触杀方式来杀虫。氰氟虫腈与现有杀虫剂无交互抗性, 对咀嚼和咬食的昆虫种类鳞翅目和鞘翅目具有明显的防治效果, 常见的种类有稻纵叶螟、甜菜夜蛾、棉铃虫、棉红铃

虫、菜粉蝶、甘蓝夜蛾、小菜蛾、菜心野螟、小地老虎、水稻二化螟等, 对卷叶蛾类的防效为中等, 对鞘翅目害虫叶甲类(如马铃薯叶甲)防治效果较好, 对跳甲类及种子象的防治为中等; 氰氟虫腈对缨尾目、螨类及线虫无任何活性。氰氟虫腈在防治蚂蚁、白蚁、红火蚁、蝇及蟑螂等非作物害虫方面很有潜力^[7-8]。氰氟虫腈具有良好的应用前景, 值得对其进行深入研究。

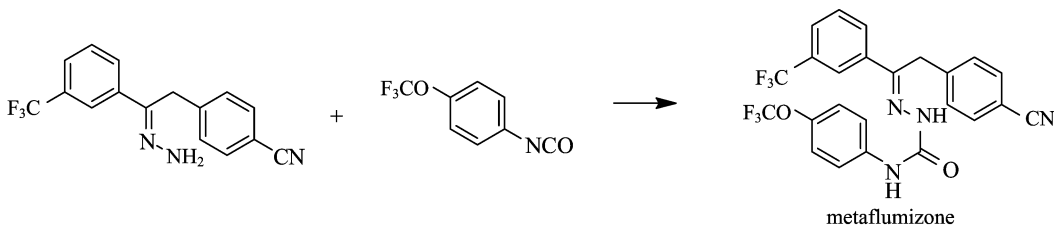
1 合成路线选择

氰氟虫腈通常具有以下 3 种合成方法。

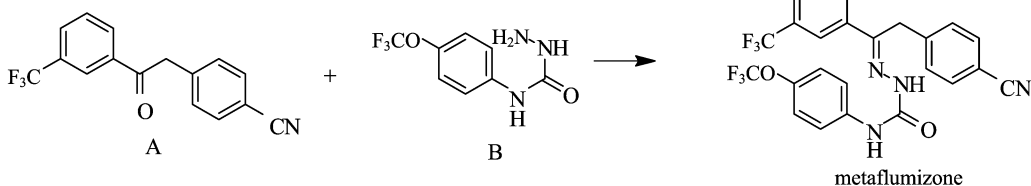
路线一:



路线二:



路线三:



收稿日期: 2013-07-11

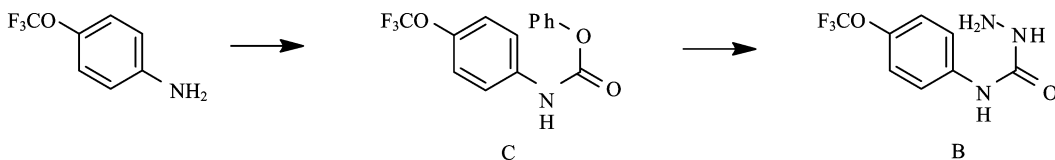
作者简介: 王卫霞 (1979—), 女, 江苏泰州人, 硕士, 讲师, 主要从事化工产品合成、化工单元过程模拟等方面研究。E-mail: wangwx@ypi.edu.cn.

其中, 路线一: 反应收率 92.2%, 有效体含量 81.2%, 在二甲苯中进行回流反应, 且需精馏促使反应进行^[1,9-10]; 路线二: 反应收率 78.3%, 产品含量 95.5%, 反应在四氢呋喃中进行, 需 2 倍量的三乙胺促进反应^[3]; 路线三: 反应收率 85% ~

92%,有效体含量 95.6%,甲苯中共沸分水^[11-12]。

综上所述,路线二的收率偏低,使用大量的三乙胺和价格昂贵且难以回收的溶剂,其中间体异氰酸酯不稳定,且需使用光气制备;路线一和路线三收率较高,但路线一有效体含量较低,需要异构化^[13-14],且反应条件要求高。因此,笔者选择路线三来合成氰氟虫脒,同时考虑到路线三的最高收率也仅有 92%,笔者对该方法进行了深入优化,提高了反应收率和有效体含量。

中间体 A[4-氟苄基-(3-三氟甲基苄基)-酮]的



2 材料与方法

2.1 仪器与试剂

高效液相色谱仪(HPLC):日本岛津公司。

除中间体自制外,所涉及到的其他化学品均为市售工业品。

2.2 合成方法

2.2.1 中间体的合成 (1)中间体 C[N-(4-三氟甲氧基苄基)氨基甲酸苯酯]的合成。在 1 000 mL 三口瓶中,加入一定量水、碳酸氢钠、4-三氟甲氧基苄胺,以一定的速度滴加氯甲酸苯酯。滴毕,缓慢升温至一定温度,保温至 HPLC 跟踪显示 4-三氟甲氧基苄胺 $\leq 0.1\%$ 。降温过滤,水洗,烘干,得到中间体 C,白色粉末。(2)中间体 B 的合成。在 500 mL 三口瓶中,加入适量反应溶剂和水合肼、一定量上述合成的中间体 C。加热,搅拌,在一定温度下保温若干长时间(HPLC 跟踪显示中间体 C $\leq 0.1\%$)。减压蒸尽溶剂,加入一定量水,然后缓慢加氢氧化钠溶液,降温搅拌一段时间,过滤,水洗,烘干,得到中间体 B,白色粉末。

2.2.2 氰氟虫脒的合成 在 500 mL 四口瓶中,加入一定量中间体 A,乙醇和中间体 B,然后加入适量催化剂,搅拌。在一定温度下保温至中间体 A 和 B $\leq 0.2\%$,降温,过滤,少量乙醇洗涤。烘干,得氰氟虫脒,白色粉末。

2.3 分析方法

试验采用高效液相色谱仪(HPLC)分析产物组成。色谱柱:Inertsil ODS-3,150 mm \times 4.6 mm,5 μ m。分析方法为面积归一化法。

3 结果与讨论

3.1 中间体 C 的合成

在 1 000 mL 三口瓶中,加入 500 mL 水、73.9 g(0.88 mol)碳酸氢钠、141.7 g(0.8 mol)4-三氟甲氧基苄胺,滴加 125.3 g(0.8 mol)氯甲酸苯酯。滴毕,缓慢升温,21 $^{\circ}$ C 保温 2 h(HPLC 跟踪显示 4-三氟甲氧基苄胺 $\leq 0.1\%$)。降温,5 $^{\circ}$ C 过滤,水洗 3 次,烘干,得中间体 C,白色粉末。

固定以上条件,考察了氯甲酸苯酯滴加温度、滴加时间对中间体 C 的含量和收率的影响。

从表 1 可以看出,温度过高或过低均不利于主反应进行。温度过低时,反应进行不彻底,剩余较多原料;温度过高时,易

合成方法,笔者参考文献[15],使用间三氟甲基苯甲酸甲酯和对甲基苯腈反应制得中间体 A,经提纯得纯品,所以本文未给出其合成方法。

中间体 B[N-(4-三氟甲氧基苄基)氨基甲酰肼]的合成也有文献报道^[11,16],但是该方法收率较低,两步收率分别为 85% 和 90%,且使用剧毒的氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯,同时使用过量的水合肼,回收难,污染大。因此笔者使用氯甲酸苯酯代替氯甲酸甲酯,以期达到增加反应活性、提高收率、降低水合肼用量的目的。其合成路线如下:

表 1 滴加温度对中间体 C 合成的影响

序号	滴加温度($^{\circ}$ C)	含量(%)	收率(%)
1	-5~0	99.0	97.1
2	5~10	99.2	98.2
3	25~30	98.5	97.6
4	45~50	97.3	96.4

生成副产物,导致反应收率降低。因此合成中间体 C 的滴加温度确定为 5~10 $^{\circ}$ C 为宜。

从表 2 可以看出,滴加时间为 1 h 时,含量和收率较低,氯甲酸苯酯不能及时参加反应而发生水解;滴加时间为 3、5 h 时,收率和含量相差不大。当时间较长时,势必影响生产周期。因此合成中间体 C 的滴加时间确定为 3 h 为宜。

表 2 滴加时间对中间体 C 合成的影响

序号	滴加时间(h)	含量(%)	收率(%)
1	1	98.5	96.9
2	3	99.2	98.2
3	5	99.1	98.3

3.2 中间体 B 的合成

在 500 mL 三口瓶中,加入 300 mL 反应溶剂、一定量 80% 的水合肼、121.4 g(99.2%,0.405 mol)上述合成的中间体 C。加热保温一段时间至 HPLC 跟踪显示中间体 C $\leq 0.1\%$ 。减压蒸尽溶剂,加入 250 g 水,然后缓慢加 66.2 g(24.4%)氢氧化钠溶液,降温,10 $^{\circ}$ C 搅拌 30 min,过滤,水洗 4 次,烘干,得到中间体 B,白色粉末。

回收苯酚:滤液用盐酸调至酸性,二氯乙烷萃取、干燥、脱尽溶剂,得到苯酚,含量 99%,回收率 99%。

固定以上条件,考察了水合肼用量、反应溶剂、反应时间和反应温度对中间体 B 的含量和收率的影响。

从表 3 可以看出,随着水合肼用量增加,二取代含量减少,但 4-三氟甲氧基苄胺含量增加,这是因为水合肼过量太多,反应系统碱性太强,导致中间体 B 碱解生成 4-三氟甲氧基苄胺;当水合肼用量为 1.48 mol/mol C 时,中间体 B 的含量和收率最高,并且水合肼用量过高则难以回收。因此确定水合肼的用量为 1.48 mol/mol C 为宜。

从表 4 可以看出,反应在水合肼和水中进行时,由于溶解性不好,易于生成二取代;因系统碱性增加,中间体 C 水解也

表 3 水合肼用量对中间体 B 合成的影响

序号	水合肼用量 (mol/mol C)	二取代 (%)	4-三氟甲氧基苯胺 (%)	含量 (%)	收率 (%)
1	1.05	2.2	<0.1	95.6	90.6
2	1.48	0.3	<0.1	99.2	98.2
3	3.0	<0.1	0.4	99.0	97.9
4	6.0	<0.1	1.1	98.1	96.7

表 4 反应溶剂对中间体 B 合成的影响

序号	反应溶剂	二取代 (%)	4-三氟甲氧基苯胺 (%)	含量 (%)	收率 (%)
1	乙醇	0.3	<0.1	99.2	98.2
2	DCE	0.7	<0.1	98.8	96.9
3	水合肼	4.8	1.6	93.6	88.5
4	水	26.6	1.8	68.6	55.6

注:DCE 和水中反应使用 PEG400,其用量为 8 g/mol C;水合肼用量 3 mol/mol C。
比较严重;反应在 DCE 较乙醇中更易生成二取代。因此确定最佳反应溶剂为乙醇。

从表 5 可以看出,高温时反应快,但易水解;低温时反应不彻底。因此确定反应温度为 65~70℃,反应时间为 2 h 为宜。

表 5 反应时间、温度对 B 合成的影响

序号	反应温度 (℃)	反应时间 (h)	化合物 C (%)	4-三氟甲氧基苯胺 (%)	含量 (%)	收率 (%)
1	75~80	1	<0.01	0.3	99.0	97.5
2	65~70	2	<0.1	<0.1	99.2	98.2
3	35~40	4	0.5	<0.1	98.8	96.5
4	20~25	8	0.9	<0.1	98.1	95.6

3.3 氰氟虫腴的合成

在 500 mL 四口瓶中,加入 47.9 g(0.164 mol,99%) 中间体 A,200 mL 乙醇和 39.0 g(0.164 mol,99%) 中间体 B,然后加入 10 滴催化剂。在一定温度下保温 20 h(中间体 A 和 B≤0.2%),降温,-5℃过滤,少量乙醇洗涤。烘干,得氰氟虫腴,白色粉末。

固定以上条件,考察了不同催化剂、反应温度对氰氟虫腴的含量和收率的影响。

从表 6 可以看出,使用乙酸和盐酸为催化剂时,反应收率和产品含量偏低,因此确定最佳催化剂为硫酸。

表 6 催化剂对氰氟虫腴合成的影响

序号	催化剂	含量(%)	收率(%)
1	硫酸	98.9	98.5
2	乙酸	97.4	96.8
3	盐酸	96.6	93.6

从表 7 可以看出,在高温下反应,副产品多,含量低,收率低;在低温下反应,反应进行不彻底,导致含量收率偏低,因此确定反应温度为 10~15℃为宜。

表 7 反应温度对氰氟虫腴合成的影响

序号	反应温度(℃)	含量(%)	收率(%)
1	回流	95.4	90.3
2	45~50	96.2	94.5
3	10~15	98.9	98.5
4	0~5	97.8	97.4

采用以上试验摸索的适宜反应条件进行试验,得 83.7 g 氰氟虫腴,白色粉末,含量 98.9%,有效体(E 式)含量 98.8%,收率 98.5%。对该物质进行核磁共振分析,¹H-NMR(DMSO):δ/ppm=4.48(s,2H);7.38~7.79(m,10H);8.19(s,1H);8.21(s,1H);9.26(s,1H);10.46(s,1H)。

4 结论

中间体 C 的合成,反应在水中进行,且以氯甲酸苯酯代替剧毒氯甲酸甲酯和乙酯,减少废物排放,反应取得了更高的收率,减少了水合肼用量(最佳用量为 1.48 倍),且副产物苯酚可充分回收;经试验优化后,以 4-三氟甲氧基苯胺计,收率 98.5%,产品含量 98.9%,有效体含量 98.8%。该路线收率高,产品和有效体含量高,反应条件温和,有机溶剂用量小,是一条清洁高效的合成路线,非常具有工业化前景。

参考文献:

[1]程志明. 新型杀虫剂氰氟虫腴(Metaflumizone)的合成[J]. 今日农药,2010(9):26-27.
[2]白丽萍,孙克,张敏恒. 氰氟虫腴合成方法述评[J]. 农药,2013,52(3):228-230.
[3]刘伟,陈明,罗亮明,等. 新型杀虫剂氰氟虫腴的合成[J]. 精细化工中间体,2012,42(5):17-18,21.
[4]刘广雷,韩文素,姚志刚,等. 新型杀虫剂氰氟虫腴作用机理及应用现状[J]. 河北农业科学,2010,14(8):61-63.
[5]杨吉春,吴峤,范玉杰,等. 具有杀虫活性的缩氨基脲类化合物的研究进展[J]. 农药,2010,49(11):781-786,797.
[6]Salgado V L,Hayashi J H. Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide[J]. Veterinary Parasitology,2007,150(3):182-189.
[7]Heaney K,Dunney S,Rugg D. Use of neuronal Sodium Channel antagonists for the control of ectoparasites in homeothermic animals:EP,1413201 A2[P]. 2004-04-28.
[8]Hempel K,Hess F G,Bögi C,et al. Toxicological properties of metaflumizone[J]. Veterinary Parasitology,2007,150(3):190-195.
[9]Zierke T,Engel S,Otto P. Method for producing semicarbazones;US,2007/0203356 A1[P]. 2005-03-16.
[10]Takagi K,Ohtani T. Hydrazinecarboxamide derivatives,a process for production thereof,and uses thereof;EP,0462456 A1[P]. 1991-12-27.
[11]徐风波,张奉志,吴桂平,等. 一种氰氟虫腴合成方法:中国,101774951A[P]. 2010-01-29.
[12]綦菲,李洪侠,栾波,等. 一种氰氟虫腴的合成方法:中国,102351740 A[P]. 2010-09-09.
[13]Zierke T,Engel S. Process for the isomerization of semicarbazone compounds;WO,2010/000534 A1[P]. 2009-06-22.
[14]Liu W G,Phil Harrington. Cis-trans isomerisation of semicarbazone compounds;WO,2005/047235 A1[P]. 2004-11-12.
[15]Engel S,Keil M,Ott C. Method for producing 3-trifluoromethylphenyl-4-cyanobenzyl ketone;US,2005/0171373 A1[P]. 2003-04-25.
[16]徐风波,孔小菲,敖丽华. 一种 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸甲酯的合成方法:中国,102219712 A[P]. 2011-04-29.