

研究与开发

# 低毒杀螨剂噻螨酮原药的新合成工艺

李冬良, 廖文斌, 潘光飞  
(浙江禾本农药化学有限公司, 浙江 温州 325000)

**摘要:** 介绍了一种由对氯苯丙酮经酮肟化、还原、缩合、环合、加成反应合成噻螨酮原药的新工艺, 产品含量在 98% 以上, 收率约 71%。

**关键词:** 对氯苯丙酮; 催化还原; 重排; 噻螨酮

**中图分类号:** TQ460.3 **文献标识码:** A

## New Synthesis of Low-toxicity Miticide Hexythiazox

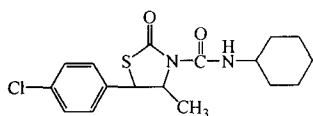
LI Dong-liang, LIAO Wen-bing, PAN Guang-fei  
(Zhejiang Heben Pesticide & Chemicals Co., Ltd. Wenzhou 325000, China)

**Abstract:** Hexythiazox has been prepared by oximation, deoxidation, condensation, cyclization and addition reaction from 4'-chloropropiophenone. The overall yield reaches as high as 71%, purity over 98%.

**Key words:** 4'-chloropropiophenone; catalytic deoxidation; rearrangement; hexythiazox

## 1 前言

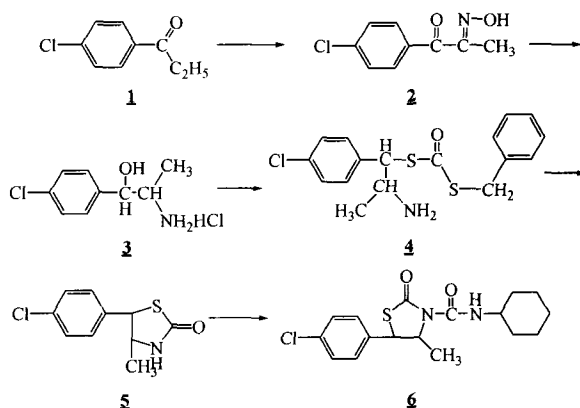
噻螨酮又叫尼索朗, 是新型的噻唑烷酮类杀螨剂。其杀螨特性为: 对害螨具有强触杀和胃毒作用。杀虫谱广, 对叶螨、全爪螨具有高的杀螨活性, 低浓度使用, 效果良好, 并有较好的残效性, 与有机磷、三氯杀螨醇等无交互抗性, 对农作物安全, 对捕食螨的益虫安全, 但无内吸性, 对成虫效果差。其结构式如下:



噻螨酮的原合成工艺由日本曹达公司开发<sup>[6]</sup>, 其合成路线是: 以赤-2-氨基-1-(对氯苯基)丙醇为起始原料, 经硫酸缩合脱水而生成赤-2-氨基-1-(对氯苯基)丙基硫酸酯(赤-硫酸酯), 然后与氧硫化碳闭环生成4,5-反式噻唑烷酮, 后者再与异氰酸环己酯加成而得到最终产物噻螨酮。该合成工艺所用的起始原料需经多步化学合成反应, 其关键性中间体反式噻唑烷酮由中间体赤-硫酸酯与氧硫化碳进行关环反应制备, 由于氧硫化碳需通过光气

同硫磺作用而得到, 光气为剧毒气体, 对工艺设备和操作场都有严格要求, 而且污染环境。因此该工艺存在工艺流程复杂、操作不安全、污染环境、成本高缺点。而笔者合成新工艺<sup>[1-5]</sup>是以对氯苯丙酮为起始原料, 先进行酮肟化反应生成肟化物, 然后经催化氢化还原为醇胺物, 再同二硫化碳、苄基氯经缩合和重排反应生成缩合物, 再经环合反应而生成反式噻唑烷酮, 后者再同异氰酸环己酯进行加成而得到最终产物噻螨酮。该合成工艺的总收率以对氯苯丙酮起算达71%, 所得原药含量达98%以上。

合成路线如下:



作者简介: 李冬良(1983-), 男, 江西抚州人, 主要从事农药及中间体合成研究工作。

收稿日期: 2009-12-18

## 2 实验部分

### 2.1 原料及仪器

原料: 对氯苯丙酮(工业级) 99%; 亚硝酸正丁酯(工业级) 99%; 甲醇(工业级) 99.5%; 甲苯(工业级) 99%; 乙醇(工业级) 99%; 氢气(分析纯) 99%; 石油醚(60℃~90℃); 精制盐酸(工业级) 36%; 三乙胺(工业级) 99.5%; 二硫化碳(工业级) 99%; 苄基氯(工业级) 99%; 氢氧化钠(工业级) 98%; 异氰酸环己酯(工业级) 99%, 催化剂: 铂碳。

仪器: ADVANCE 500 Hz核磁共振仪(以TMS为内标), HP5989A质谱仪EI50~400, SGW X-4显微熔点仪, Agilent6890型气相色谱仪, Agilent1100型液相色谱仪。

### 2.2 合成方法

#### 2.2.1 酮肟化反应

在500 mL四口烧瓶中投入70 g化合物1, 100 g石油醚, 47 g亚硝酸正丁酯, 降温到10~20℃, 反应8 h。再降温到0℃保温搅拌1 h。取样中控, 反应毕, 过滤得到白色固体2约78 g, 收率约96.5%。熔点73~75℃(文献<sup>[5]</sup>值73~75℃)。

#### 2.2.2 还原反应(醇胺化)

在500 mL四口烧瓶中投入36 g 2, 96 g甲醇, 20 g精制盐酸, 催化剂铂碳0.3 g, 升温到50~60℃溶解半小时, 通入氢气, 控制氢气压力为0.05 MPa, 直到加不进氢气为止, 历时约8~10 h, 通氢气完毕, 趁热过滤除去催化剂, 得到醇胺物盐酸盐的甲醇溶液, 减压脱去溶剂, 得到醇胺物粗品, 冷却到40~50℃, 加入160 g乙醇, 升温回流2小时, 冷却至5~8℃保温1 h, 过滤得到白色固体3约37.7 g, 收率约94.4%。熔点243~245℃(文献值<sup>[5]</sup>243~245℃)。

#### 2.2.3 缩合反应

在500 mL四口烧瓶中加入37 g 3, 88 g石油醚和40 g三乙胺。在30~35℃下搅拌溶解0.5 h, 开始滴加二硫化碳, 时间0.5 h, 滴完后再滴加氯苄, 时间为1 h左右, 升温到60~65℃, 反应6 h。反应毕加入40 g水洗一次, 温度控制在55℃以上(否则会有固体析出), 静置分层, 分出油层, 降温到0~5℃保温1.5 h, 然后过滤得白色固体4约53 g, 收率约90.3%。熔点204~206℃(文献<sup>[7]</sup>值204~206℃)。

#### 2.2.4 环合反应

在500 mL四口烧瓶中加入一批约53 g的IV, 96 g石油醚, 再加入52 g的22.5%的氢氧化钠溶液, 升温到60~70℃, 回流反应6 h。反应完毕后停搅拌,

静置半小时, 趁热分去水层, 然后再冷却降温到0~5℃。过滤, 烘干得到白色固体5约29.6 g, 收率90.4%。熔点150~152℃(文献<sup>[7]</sup>值150~152℃)。

#### 2.2.5 加成反应

在500 mL的四口烧瓶中加入40 g 5, 100 g甲苯, 调节反应温度为35~40℃, 开始滴加25 g异氰酸环己酯, 时间控制在2 h左右, 滴完后, 保温反应5.5 h。然后加入40 g水控制温度为35~40℃, 继续搅拌1 h。然后将反应混合物过滤, 滤液静置, 分去水层, 油层用40 g水洗一次, 分去水层, 减压回收甲苯。回收完后降温到50~60℃间加入60 g乙醇重结晶。得白色固体6约57.5 g, 收率95.5%。即为目标产物, 液相色谱外标法分析含量为98.5% [HPLC:*v*(甲醇):*v*(乙腈):*v*(水)=40:40:20, 紫外检测器UV=220 nm]。熔点107~109℃(文献值<sup>[8]</sup>108~109℃)核磁分析: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 1.15 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.62 (q, 1H), 7.0~7.2 (dd, 4H), 7.85 (s, 1H); MS-EI (*m/z*, %): 352.1 (M<sup>+</sup>, 100), 354.1 (M<sup>+</sup>+2, 39)。

## 3 结论

分析结果证明合成的产品结构正确。由对氯苯丙酮经酮肟化、还原、缩合、环合、加成反应合成的噻螨酮产品含量大于98%, 总收率约71%。该工艺原料易得、操作安全、污染小、收率高、易工业化。

### 参考文献:

- [1] 楼江松, 廖道华. 噻螨酮的合成工艺[J]. 农药, 2008, 47 (5): 328-329, 332.
- [2] 徐尚成. 噻螨酮及中间体的合成方法 [J]. 农药, 1989, 28 (1): 43-45, 14.
- [3] 沈德隆, 翁建全. 氢化法合成2-噻唑烷酮 [J]. 现代农药, 2003, 2 (3): 11-12.
- [4] 翁建全, 刘会君. 2-噻唑烷酮的合成研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2005, 33 (1): 103-105.
- [5] Novak L, Hornyanszky G, Rohaly J, et al. Preparation of novel hexythiazox analogues [J]. Pesticide science 1997, 49 (1): 85-89.
- [6] Ishimitsu K, Kasahara I, Makizawa S, et al. Development of a new miticide, hexythiazox [J]. Journal of synthetic organic chemistry japan 1997, 52 (2): 103-112.
- [7] Ishimitsu K, Kasahara I, Yamada T, et al. Optically Active Heterocyclic Compound and Miticide [P]. JP: 58110 577, 1983-07-01.
- [8] Berit O, Roel W, Petes Synthesis of N-H Vinylaziridines: a Comparative Study [J]. Tetrahedron, 2002, 58: 5979-5982.