

# 噻螨酮及其中间体的合成方法

徐高成

(江苏省农药研究所)

本文综述了噻螨酮及其中间体的合成路线,并具体介绍合理可行的合成方法。

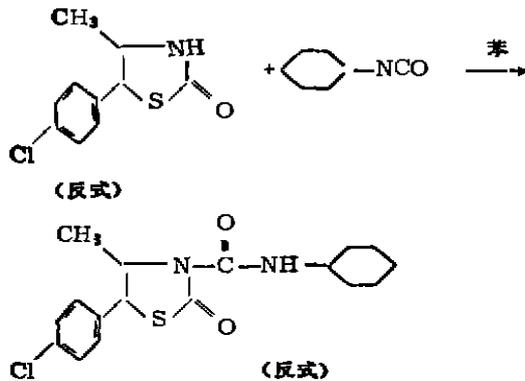
噻螨酮,通用名称hexythiazox,商品名为(Nis-sorum, 试验代号NA-73, 化学名称反式-5-(4-氯苯基)-N-环己基-4-甲基-2-氧代噻唑烷酮-3-羧酰胺, 化学结构式为



有关噻螨酮详细的理化性能、杀螨活性、毒性及田间评价等,已有介绍<sup>(1,2)</sup>, 此处不再赘述。本文就噻螨酮及其中间体的合成路线进行综述,并具体介绍合理可行的合成方法。

## 一、噻螨酮的合成<sup>(4,6)</sup>

噻螨酮的合成是以反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基-2-氧代噻唑烷酮和环己基异氰酸酯为原料,经缩合反应而成,其合成路线如下:



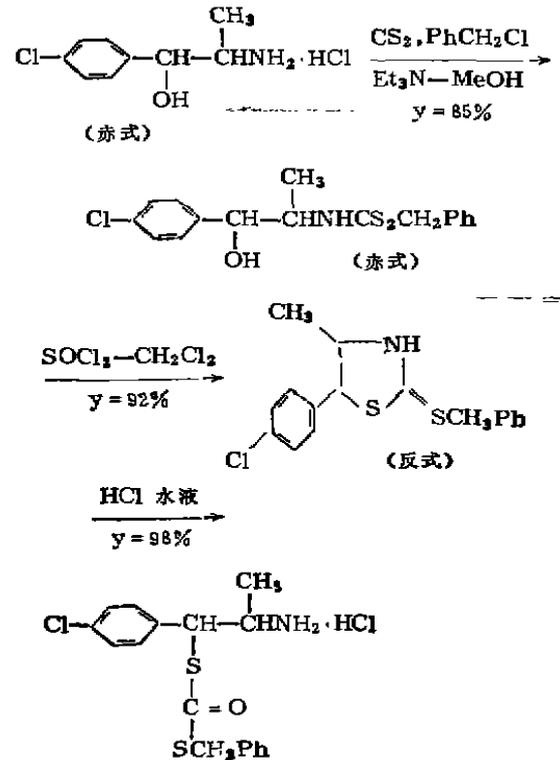
这是一条较为成熟的缩合工艺,也是迄今报道的合成噻螨酮的唯一路线。其具体合成方法是,以苯为溶剂,将20.9克反式噻唑烷酮和11.9克环己基异氰酸酯一起在室温下搅拌,反应结束后,经后处理即可得到30.7克噻螨酮产品。以反式噻唑烷酮和环己基异氰酸酯计,收率分别为94.8%和91.5%。

这一步反应条件温和,操作简便,收率亦高。曹达公司以光学活性的噻唑烷酮(4R, 反式)为原料,采用相同方法,已合成出噻螨酮的光学活性异构体(4R, 反式)。可见,噻螨酮的合成,关键在于如何制备其中间体,尤其取代的反式噻唑烷酮。

## 二、中间体反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基-2-氧代噻唑烷酮的合成

### 1. 氨基盐酸盐路线<sup>(7)</sup>

以赤式-1-对氯苯基丙醇-2-氨基盐酸盐为原料,在碱存在下与二硫化碳及氯苯反应,反应产物在二氯甲烷中与氯化亚砷一起进行环合,然后,将生成物在盐酸水溶液中加热回流进行开环成酮反应,最后,再经环合得目标产物,即取代的反式噻唑烷酮。其合成路线如下:



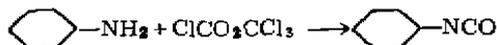


### 三、中间体环己基异氰酸酯的合成

有关环己基异氰酸酯合成方法的报道较多, 归纳起来, 按原料分类, 主要有如下几种方法。

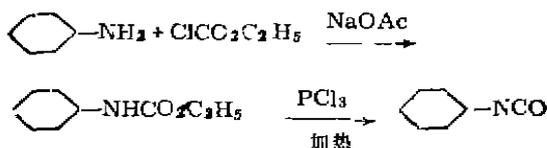
#### 1. 以环己胺和氯甲酸三氯甲酯为原料

反应在甲苯溶剂中进行, 用活性炭作催化剂<sup>(1,2)</sup>, 新的报道则采用四氯化碳为反应介质<sup>(1,3)</sup>, 反应收率较高。



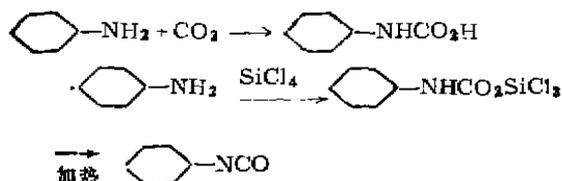
#### 2. 以环己胺和氯甲酸乙酯为原料

在醋酸钠存在下, 室温反应生成环己基氨基甲酸乙酯, 再经热解生成环己基异氰酸酯<sup>(1,4)</sup>

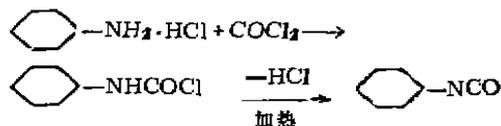


#### 3. 以环己胺和二氧化碳为原料

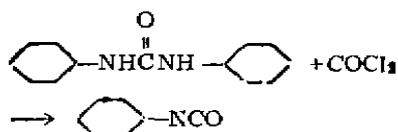
在二甲苯溶剂中, 1摩尔二氧化碳与2摩尔环己胺反应生成氨基甲酸酯盐, 再与四氯化硅或三甲基氯化硅作用, 或与 $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ 作用成酯, 再经热解得环己基异氰酸酯<sup>(1,5,16)</sup>。此法收率较高。



4. 以环己胺盐酸盐和光气为原料, 经环己基氨基甲酰氯在惰性溶剂中热解而成<sup>(1,7,18)</sup>

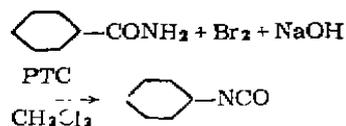


5. 以二环己基脲和光气为原料, 以氯苯为反应介质, 在加热条件下进行<sup>(3,9)</sup>

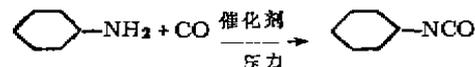


#### 6. 以环己酰胺为原料的相转移催化方法

室温下, 以四丁基硫酸酯为相转移催化剂, 在二氯甲烷中, 环己酰胺与碱性次溴酸盐经二相 Hofmann 反应而成<sup>(10,21)</sup>。此法反应条件温和, 反应时间短, 产率尚可, 但此条件下产品不甚稳定, 较难分离提纯。

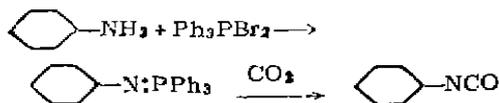


7. 以环己胺和一氧化碳为原料的催化压力反应, 此法是近年来才开始研究的方法, 但进展不大, 选择性、转化率及收率均不够理想<sup>(22)</sup>。



#### 8. 以环己胺为原料的实验室合成

此法采用己胺与三苯基二溴磷化物反应生成磷氮化合物, 然后再与二氧化碳反应而成<sup>(23)</sup>。



此外, 还有其他合成方法<sup>(24)</sup>。

综合考虑原料来源, 工艺难易程度及收率等因素, 环己基异氰酸酯的多种合成方法中, 最为合理的是方法3。此法简便可行, 原料易得, 值得重点研究。方法4也具有一定的研究价值, 此法的难点可能在于反应溶剂的选取。方法1和2需要采用氯甲酸酯为原料, 增加了原料成本, 且来源困难, 毒性也很高, 工业化可能性不大。至于后四种方法, 则有待进一步的研究探索, 目前来说, 尚无实际应用价值。

### 参 考 文 献

- [1] 《农药译丛》7(1), 59~61(1985)
- [2] 杜英朝, 《农药》6, 46(1985)
- [3] 日本曹达株式会社, 尼索朗技术资料
- [4] Ger. Offen. 3, 037, 105; CA 95 97782
- [5] 特开昭57-50, 932, CA 97 55797
- [6] 特开昭58-110, 577; CA 99 212518
- [7] 特开昭57-175, 180; CA 98 160697
- [8] 特开昭58-29, 777; CA 99 70717
- [9] 特开昭58-29, 775; CA 99 70718
- [10] 特开昭58-29, 776; CA 99 105239
- [11] 特开昭59-161, 960; CA 104 33879
- [12] 特开昭53-18, 515; CA 69 42426
- [13] Neth. Appl. 80-02, 896; CA 96 162911
- [14] Rom. 55, 374; CA 92 58303
- [15] Ger. Offen. 2, 722, 117; CA 88 36692
- [16] Indian 148, 926; CA 97 109545
- [17] Ger. Offen. 2, 210, 285; CA 79 136494
- [18] Ger. Offen. 2, 703, 281; CA 69 179538
- [19] US 4, 151, 193; CA 91 19898

(下转第14页)

然后干燥,减压蒸馏,得间溴苯甲醛,将其制成缩氨基脒,并以乙醇重结晶,测其熔点为203°C(文献值205°C)<sup>[1]</sup>。

### 2. 间苯氧基苯甲醛的合成

在装有搅拌器、温度计、直型冷凝管的三口瓶中,加入14.1克苯酚和6克氢氧化钾,加热使固体溶解,当温度达到142°C时,有馏分流出,保持温度在180°C,搅拌1.5小时,停止加热,使其冷却。

将上述冷凝装置改为回流装置,待温度降为90°C以下时,加入2.4克氯化亚铜,10毫升吡啶,水浴加热,温度控制在80~95°C,在40分钟内将18.5克间溴苯甲醛加入烧瓶中,继续加热1.5小时,停止反应,烧瓶中液体为棕色,<sup>[9,10]</sup>经减压蒸馏得产品,为深棕色油状物(收率81.5%)。产物进行红外光谱分析(用岛津IR-435型红外光谱仪)。吸收峰位置:1280~1200

厘米<sup>-1</sup>(ROAr),1700~1690厘米<sup>-1</sup>( $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \end{matrix}$ ),  
2800~2700厘米<sup>-1</sup>(芳醛,C—H)。

### 参 考 文 献

- [1] CA 94 103013
- [2] CA 101 174438
- [3] CA 96 162334
- [4] CA 96 162333
- [5] 特公昭 76-143,638
- [6] H. 盖尔曼著,《有机合成》第一集97页
- [7] E. 霍宁著,《有机合成》第三集396页
- [8] 《汉译海氏有机化合物辞典》465页
- [9] 同上,293~264页
- [10] 《华中师范学院学报》1,69(1932)

收稿日期:1988.7.15

(上接第6页)

4/62、2/59、0/59例,雌性分别为7/56、5/60、9/56、10/58例(其中由两种内分泌腺肿瘤构成,或伴有一、二、三种内分泌腺肿瘤者,雄性分别为3/62、4/62、2/59、0/59例,雌性分别为5/56、5/60、4/56、8/58例)。恶性肿瘤包括腺癌(以乳腺癌占多数)、鳞癌、淋巴瘤、纤维肉瘤、子宫内膜基质肉瘤以及个别肝细胞癌、肾皮质癌和胸腺网织细胞瘤,雄性分别为4/62、3/62、7/59、5/59例,雌性分别为17/56、12/60、10/56、20/58例。经 $\chi^2$ 检验,雌、雄两性大鼠不论是全肿瘤和各器官/组织发瘤率,不论是肿瘤类型、多发性肿瘤或恶性肿瘤发生率,也不论是浅表部位触诊扪及包块例数及其出现时间,各实验组与对照组比较均无明显差异,也没有剂量-反应关系。非肿瘤性损害包括呼吸系统疾病、慢性肾病等,与对照组比较也没有明显差别。针对生长发育和临床症状,二年喂养试验中未观察到作用的水平为200ppm。

根据上述短期和长期毒性试验测试结果,

结合大、小鼠对受试物敏感性差异,建议氰戊菊酯对人体ADI暂定为0.04毫克/公斤体重。

(参加本实验工作的还有茅积余、胡志建、谢湘心同志)

### 参 考 文 献

- [1] 徐维安等,《环境保护》1,30(1979)
- [2] 日本住友化学工业公司产品速灭杀丁专辑,《农药译丛》第14页(1982年4月增刊)
- [3] 朱清华等,《农药》2,40(1987)
- [4] FAO/WHO JMPR(Evaluations)299~253(1979)
- [5] Parker, C.M.等, *J. Toxicol. Environ. Health* 13,83(1984)
- [6] FAO/WHO JMPR(Evaluations)209~256(1981)
- [7] Parker, C.M.等, *Fundam Appl. Toxicol.*, 3, 114(1983)
- [8] 黄幸好等编,《环境化学物致突变、致畸、致癌试验方法》第321页,浙江科学技术出版社(1985)
- [9] Crain, R. C., *Am. J. Path.*, 34,311(1958)
- [10] Kroes, R.等, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 12,671(1974)
- [11] Sher, S.P., *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 10,49(1982)

收稿日期:1988.8.22

(上接第45页)

- [20] US 4, 282, 167, CA95 186663
- [21] Sy Anita O.等, *Tetrahedron Lett.*, 21 (23), 2223~6(1980)
- [22] CA102 5724; CA104 130433; 148335

- [23] Molina, P.等, *Synthesis* 7, 596~7(1982)
- [24] CA 72 89826; CA 80 145391; CA 92 41564; CA 95 24530; 203302; CA 96 6167

收稿日期:1988.6.27