

科研与开发

噻螨酮的合成工艺

楼江松, 廖道华, 吴忠信, 王美娟, 李超

(华东理工大学 制药工程系, 上海 200237)

摘要:以赤式-1-对氯苯基-2-氨基丙醇为原料,经酯化反应,二硫化碳环合,双氧水氧化,最后与环己基异氰酸酯缩合得到噻螨酮。酯化中以氯磺酸代替浓硫酸作为反应试剂,提高了产率,缩短了反应时间;二硫化碳环合反应的最佳条件:硫酸酯II与二硫化碳的摩尔比为1:3,反应温度55℃;双氧水氧化反应的最佳条件:硫酮III、双氧水、甲醇钠的摩尔比为1:3.5:3.5,反应温度30℃。产品含量97.8%,总收率达到77.6%。

关键词:噻螨酮;杀螨剂;合成

中图分类号:TQ460.3 文献标志码:A 文章编号:1006-0413(2008)05-0328-02

Synthesis of Hexythiazox

LOU Jiang-song, LIAO Dao-hua, WU Zhong-xin, WANG Mei-juan, LI Chao

(College of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

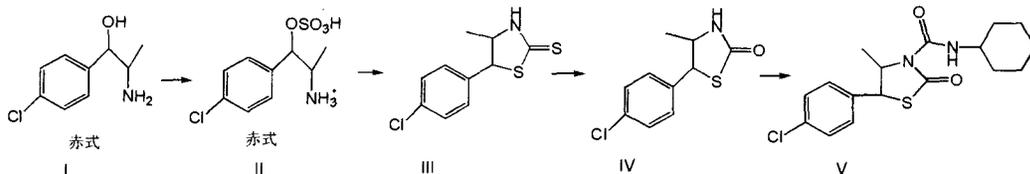
Abstract: Started from erythro-2-amino-1-(chloro-phenyl)-1-propanol, the hexythiazox was obtained via esterification, carbon disulfide cyclocondensation, hydrogen peroxide oxidation and condensation with cyclohexyl isocyanate. The reactive time was shorted and the yield was increased while concentrated sulfuric acid was substituted by chlorosulfonic acid as reagent in esterification. The optimum process conditions of carbon disulfide cyclocondensation and hydrogen peroxide oxidation were: $n(\text{sulfateII}):n(\text{carbon disulfide})=1:3$, reaction temperature 55 °C, $n(\text{thioneIII}):n(\text{hydrogen peroxide}):n(\text{sodium methylate})=1:3.5:3.5$, reaction temperature 30 °C. The content of the product was 97.8%, and the total yield was 77.6%.

Key words: hexythiazox; acaricide; synthesis

噻螨酮(hexythiazox)化学名为(4*RS*,5*RS*)-5-(4-氯苯基)-*N*-环己基-4-甲基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-羧酰胺,是由日本曹达公司开发的杀螨剂。它是可同时杀灭幼虫和虫卵的杀螨剂,具有高效、低毒、环保、对植物表皮穿透性好的特点。主要用于防治果树、棉花、茶树、烟草、西瓜等作物的害螨^[1]。

本文着重研究了噻螨酮的合成工艺,参考相关文献[2-7],对其合成方法做了一定的改进。首先以赤式-1-

对氯苯基-2-氨基丙醇为原料,与氯磺酸反应制得赤式-1-对氯苯基-2-氨基-丙基硫酸酯,以氯磺酸代替浓硫酸作为反应试剂,既提高了产率,也缩短了反应时间,且无需用苯共沸脱水,操作简便,有利于工业化生产。然后赤式-1-对氯苯基-2-氨基-丙基硫酸酯与二硫化碳环合,所得产物经双氧水氧化制得反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑烷酮,最后噻唑烷酮与环己基异氰酸酯缩合得到目标产物噻螨酮。合成工艺路线如下:



1 实验

1.1 主要试剂和仪器

试剂:赤式-1-对氯苯基-2-氨基丙醇按文献[8]制备,环己基异氰酸酯按文献[9]制备,其他试剂均为分析纯或化学纯。

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,Agilent 6890型气相色谱仪。

1.2 合成步骤

1.2.1 赤式-1-对氯苯基-2-氨基-丙基硫酸酯

将化合物I 4.8 g(26.0 mmol)溶于50 mL乙醚中,冷却至0℃,在剧烈搅拌下缓慢滴加氯磺酸3.8 g(32.9 mmol),搅

收稿日期:2007-11-13

作者简介:楼江松(1982—),男,硕士研究生,主要从事农药合成工艺研究。

通讯作者:廖道华,副教授,主要从事农药有机合成研究。Tel:021-64253774, E-mail:liao dh@ecust.edu.cn。

拌5 h,反应结束后,过滤,滤饼分别用乙酸乙酯和乙醚洗涤,得白色固体II 7.8 g(25.7 mmol,收率98.8%)。熔点278~279 °C(文献[5]熔点278~280 °C)。

1.2.2 反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑烷-2-硫酮

将化合物II 10.6 g(35.1 mmol)溶于60 mL乙醇中,室温下滴入二硫化碳6.2 g(82.3 mmol)之后,缓慢滴入5.4 g(67.5 mmol) 50%的氢氧化钠水溶液,加热到55 °C搅拌3 h。反应毕,减压蒸除乙醇,将残渣溶于50 mL三氯甲烷中,水洗,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂后,得白色固体III 8.2 g(33.6 mmol,收率95.7%)。熔点136~138 °C(文献[6]熔点137~138 °C)。

1.2.3 反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑烷酮

将化合物III 2.5 g(10.3 mmol)溶于25 mL甲醇中,室温下将12 mL 20%甲醇钠的甲醇溶液滴入,搅拌0.5 h。然后在不高于40 °C下,缓慢滴入4.1 g 30%的双氧水,滴加毕,在30 °C搅拌2 h。反应毕,减压蒸除甲醇,将残渣溶于20 mL三氯甲烷中,水洗,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得白色固体V 2.0 g(8.8 mmol,收率85.3%)。熔点150~152 °C(文献[4]熔点150~152 °C)。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ: 1.28(d, 3H), 3.89(q, 1H), 4.51(d, 1H), 5.39(s, 1H), 7.2~7.4(m, 4H); MS-EI(m/z, %): 227.1(M⁺, 100), 229.1(M⁺+2, 35)。

1.2.4 噻螨酮的合成

将化合物IV 20.6 g(90.0 mmol)溶于130 mL苯中,再加入11.9 g(95.0 mmol)环己基异氰酸酯,室温下,往混合液中滴加5 mL 1,8-重氮-二环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU),加毕,室温下搅拌3 h。反应毕,分别用50 mL 1 mol盐酸,60 mL 5%氯化钠和饱和的食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后,蒸去溶剂,在残渣中倒入50 mL正己烷,过滤。得白色固体30.7 g(86.7 mmol, 收率96.3%),即为目标产物,气相色谱内标法(以邻苯二甲酸二苯酯为内标)分析含量为97.8%。熔点107~109 °C(文献[3]熔点108~109 °C)。¹H NMR(CDCl₃, 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⁺, 100), 354.1(M⁺+2, 39)。

2 结果与讨论

2.1 反应条件对合成反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑烷-2-硫酮的影响

经研究发现,反应的最佳温度为55 °C。此外,反应物的摩尔比对化合物III的收率影响较大。笔者考察了在最佳反应温度下化合物II与二硫化碳的摩尔比对反应收率的影响,结果见表1。

表1 反应物摩尔比对产物收率的影响

| 化合物II/mol | 二硫化碳/mol | 产物/g | 收率/% |
|-----------|----------|------|------|
| 0.1 | 0.1 | 12.1 | 50 |
| 0.1 | 0.2 | 19.9 | 82 |
| 0.1 | 0.25 | 22.6 | 93 |
| 0.1 | 0.3 | 23.4 | 96 |
| 0.1 | 0.35 | 23.4 | 95.8 |

由表1可知:当 $n(\text{化合物II}):n(\text{二硫化碳})=1:3$ 时,产物收率较好,而加大二硫化碳用量,产率基本不变。所以合成化合物III的最佳条件是 $n(\text{化合物II}):n(\text{二硫化碳})=1:3$,反应温度为55 °C。

2.2 温度对反式-5-(4-氯苯基)-4-甲基噻唑烷酮收率的影响

反应物的摩尔比影响溶液的酸碱性,从而影响收率,经发现,当 $n(\text{化合物III}):n(\text{双氧水}):n(\text{甲醇钠})=1:3.5:3.5$ 时,化合物IV的收率较高。另外,温度对收率也有较大影响,同时还影响反应速率,笔者考察了在最佳摩尔比下温度对收率的影响,结果见表2。

表2 温度对反应产物收率的影响

| 温度/°C | 10 | 20 | 30 | 40 |
|-------|------|------|------|------|
| 收率/% | 35.2 | 52.6 | 85.3 | 78.8 |

由表2可知:当温度低于30 °C时,产率较低,到30 °C达到最佳,当温度到40 °C时,产率又变低。用薄层色谱跟踪反应,发现当温度低于30 °C时,反应不完全,当温度高于40 °C时,副产物较多,反应较复杂。为了减少副反应同时兼顾转化率及速率,此反应的温度应该在30 °C。

3 结论

对以赤式-1-对氯苯基-2-氨基丙醇为原料合成噻螨酮的工艺路线进行了研究。以赤式-1-对氯苯基-2-氨基丙醇为原料,经酯化,二硫化碳环合,双氧水氧化,最后与环己基异氰酸酯反应得到目标产物,4步反应总收率可达77.6%。

酯化反应中以氯磺酸代替浓硫酸制备赤式-1-对氯苯基-2-氨基-丙基硫酸酯,既提高了产率,简化了操作步骤,也缩短了反应时间,适合于工业化生产。二硫化碳环合反应最佳工艺条件为 $n(\text{化合物}):n(\text{二硫化碳})=1:3$,反应温度55 °C。双氧水氧化反应的最佳工艺条件为 $n(\text{化合物}):n(\text{双氧水}):n(\text{甲醇钠})=1:3.5:3.5$,反应温度30 °C。

参考文献:

- [1] 刘长令. 世界农药信息手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 32-33.
- [2] IWATAKI I, KAERIYAMA M, NOBUO, *et al.* Oxazolidone and Thiazolidone Derivatives: DE, 3037105[P]. 1981-04-09.
- [3] BERIT O, ROEL W, PETER S. Synthesis of N-H Vinylaziridines: a Comparative Study[J]. Tetrahedron, 2002, 58: 5979-5982.

表3 助溶剂或表面活性剂的筛选结果

| 乳化剂组合及比例 | 用量/($\times 10^{-3}$ L) | 乙醇 | 丙酮 | 正丁醇 | 甲醇 | 异丙醇 |
|---------------|--------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|
| DBS-Ca/BY-110 | 0.5/1.0 | 1.0 | 浑浊 | 浑浊 | 浑浊 | 浑浊 |
| | 1.0/1.5 | 1.5 | 浑浊 | 半透明 | 浑浊 | 浑浊 |
| | 1.0/1.0 | 2.0 | 40~60℃ | 40~60℃ | 浑浊 | 38~60℃ |
| | 1.0/1.5 | 3.0 | 35~60℃ | 35~60℃ | 浑浊 | 30~60℃ |
| DBS-Ca/NP-9 | 0.5/1.0 | 1.0 | 浑浊 | 浑浊 | 浑浊 | 40~60℃ |
| | 1.0/1.5 | 1.5 | 浑浊 | 45~60℃ | 40~60℃ | 40~55℃ |
| | 1.0/1.0 | 2.0 | 30~60℃ | 45~60℃ | 浑浊 | 35~55℃ |
| | 1.0/1.5 | 3.0 | 35~60℃ | 40~60℃ | 40~60℃ | 30~60℃ |
| DBS-Ca/农乳600* | 0.5/1.0 | 1.0 | 结块 | 浑浊 | 结块 | 结块 |
| | 1.0/1.5 | 1.5 | 结块 | 浑浊 | 结块 | 结块 |
| | 1.0/1.0 | 2.0 | 混浊 | 40~60℃ | 分层 | 分层 |
| | 1.0/1.5 | 3.0 | 30~60℃ | 30~60℃ | 分层 | 35~60℃ |
| DBS-Ca/NP-10 | 0.5/1.0 | 1.0 | 浑浊 | 分层 | 30~50℃ | 浑浊 |
| | 1.0/1.5 | 1.5 | 分层 | 分层 | 25~50℃ | 浑浊 |
| | 1.0/1.0 | 2.0 | 20~60℃ | 35~60℃ | 0~45℃ | 浑浊 |
| | 1.0/1.5 | 3.0 | 30~60℃ | 30~60℃ | 0~50℃ | 浑浊 |

2.4 透明温度范围的调整

DBS-Ca/NP-10/乙醇体系和DBS-Ca/NP-10/正丁醇体系具有较好的温度适应性,但在上述条件下,两者的透明温度范围均不能完全符合要求。上述两个体系一个在较高温度适应性较好,一个在较低温度适应性较好。如果在DBS-Ca/NP-10中加入乙醇和正丁醇二元混合溶剂,则可能获得较宽的透明温度范围。结果见表4。从表4可以看出:当二元混合溶剂达到1:1(体积比)时,可以获得较宽的透明温度范围。

表4 透明温度范围的调整

| 乙醇/正丁醇 | 1/0.5 | 1/0.6 | 1/0.7 | 1/0.8 | 1/0.9 | 1/1.0 | 1/1.5 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 透明温度范围/℃ | 30~60 | 30~60 | 20~60 | 15~60 | 5~60 | 0~60 | 0~60 |

2.5 pH的影响

酸碱性是影响制剂有效成分稳定性的重要因素。过酸或过碱都不利于有效成分的贮存,制剂过酸或过碱施用后均对土壤不利。因此,规定制剂的pH值范围是6.0~8.0。

3 结论

根据微乳剂形成的机理,选用了合适的表面活性剂、助溶剂等制备出1.5%银杏酸微乳剂,该微乳剂具有物理化学稳定性好的特点。经过试验得出1.5%银杏酸微乳剂的组成:银杏酸1.5%,DBS-Ca/NP-10(体积比1:1)

15%~20%,乙醇和正丁醇15%~20%,去氯离子水40%~60%,pH值范围6.0~8.0,透明温度范围0~60℃。该制剂以水为分散介质,不含或少含有机溶剂,符合当今农药剂型发展方向,适应当前农业可持续发展的要求。

参考文献:

- [1] KUBO I, MURIO H, HIMEJIMA M, *et al.* Structure-antibacterial Activity Relationships of Anacardic Acids[J]. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 1993, 41: 1016-1019.
- [2] 许丽丽. 银杏甲素的抗炎作用[J]. *扬州医学院学报*, 1992, 4(1): 9-21.
- [3] 余碧钰, 刘向农, 祝树德, 等. 银杏外种皮综合利用的研究[J]. *江苏农业研究*, 1999, 20(4): 1-6.
- [4] 许义祥, 黄社来, 陈雪峰. 银杏果皮灭杀钉螺的实验研究[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2003, 25(1): 61-63.
- [5] 陈盛霞, 杨小明, 吴亮, 等. 银杏外种皮提取物杀灭钉螺效果的研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病*, 2007, 25(2): 45-48.
- [6] 杨小明, 陈盛霞, 张蓉仙, 等. 银杏外种皮石油醚提取物的杀钉螺活性研究[J]. *中国人兽共患病学报*, 2006, 22(10): 961-964.
- [7] GONZALEZ-BLANCO C, VELAZUEZ M, COSTAS M B, *et al.* Fluorescence Study of Acridone in W/O Microemulsion Perturbed by the Addition of Water-soluble Polymers[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1997, 189(8): 43-50.
- [8] KAWAKAMI K, YOSHIKAWA T, HAYASHI T, *et al.* Microemulsion Formulation for Enhanced Absorption of Poorly Soluble Drugs *in vivo* Study[J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82(8): 75-82.

责任编辑:赵平

(上接第329页)

- [4] ISHIMITSU K, KASAHARA I, YAMADA T, *et al.* Optically Active Heterocyclic Compound and Miticide: JP, 58110 577[P]. 1983-07-01.
- [5] ISHIMITSU K, KASAHARA I, YAMADA T, *et al.* *trans*-4-Methyl-5-phenyl-2-thiazolidone and Its Preparation: JP, 57175180[P]. 1981-04-22.
- [6] MITSU HARU F, YOSHITARO M, NAGINA A, *et al.* Stereoselective Formation and Properties of Mononuclear and Polynuclear Nickel(II) Complexes with 1-Amino-2-

propanethialate[J]. *Polyhedron*, 2005, 24: 1991-2001.

- [7] ISHIMITSU K, KASAHARA I, YAMADA T, *et al.* *trans*-5-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-2-thiazolidone and Its Preparation: JP, 58029775[P]. 1981-08-13.
- [8] ISHIMITSU K, KASAHARA I, YAMADA T, *et al.* Preparation of *erythro*-2-Amino-1-halophenylpropanol: JP, 58039648 [P]. 1983-03-08.
- [9] HANS J, BAHNISCH J. Catalytic Synthesis of Methanol: GB, 2059951[P]. 1981-04-29.

责任编辑:赵平