

# 双甲脒合成的一锅一次投料工艺

石鸿昌 陈邦和 陈凤恩

(清华大学 化学系)

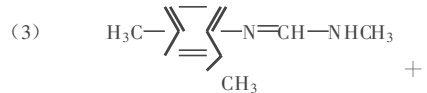
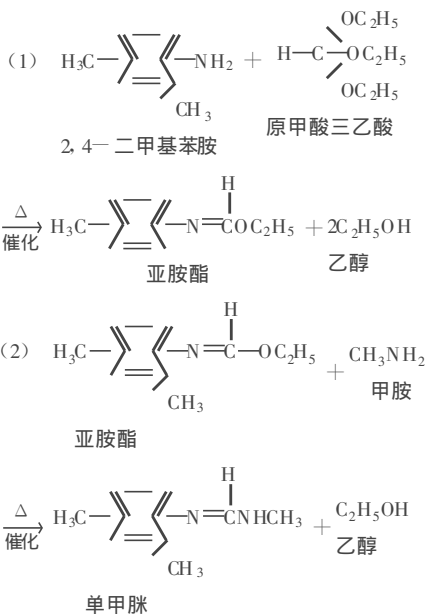
**摘要** 概述了双甲脒合成路线中原甲酸三乙酯法和 N-甲基甲酰胺法的发展,在此基础上提出了一锅一次投料工艺,简化了工艺操作,提高了收率并对原甲酸三乙酯投料量对反应收率的影响及机理进行讨论。

**关键词** 双甲脒 合成工艺

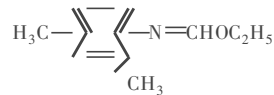
双甲脒系广谱杀螨剂,又属农牧两用杀螨剂。在农业方面主要用于果树、蔬菜、茶叶、棉花、大豆等作物的螨害,对许多其它害虫也有良好的毒杀效果。在牧业方面,可治疗牛羊等牲畜的蜱螨、牛疥癣、蜂螨及环境害螨。双甲脒对人畜安全,在农产品中残留量少,在动物体内降解为 4-氨基-3-甲基苯甲酸,随尿排出体外,无蓄积性。另外,最早开发的甲脒类杀螨剂是杀虫脒,由于其致癌及毒性问题,我国已于 1992 年停止生产和使用,这扩大了对双甲脒的需求。该药在我国及世界有广泛应用。

## 1 双甲脒合成工艺研究和进展

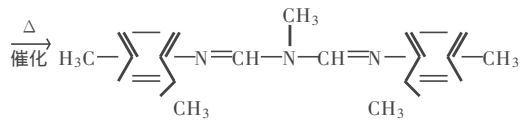
双甲脒合成自 70 年代以来,已进行了不同路线的研究<sup>[1~4]</sup>,其中比较适于工业生产的是 N-甲基甲酰胺法和原甲酸三乙酯法。原甲酸三乙酯法在我国进行了进一步研究和改进,于 80 年代中期投入批量生产,但该工艺路线长、收率低、成本高,从起始原料 2,4-二甲基苯胺开始要经三步反应、三道工序,各步反应如下:



单甲脒



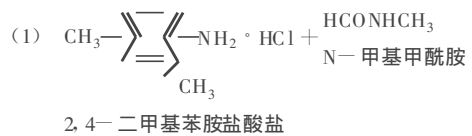
亚胺酯



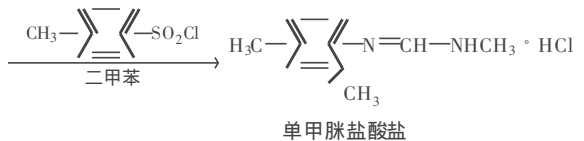
双甲脒

三步反应的总收率,经改进后实验室也仅达到 62%。

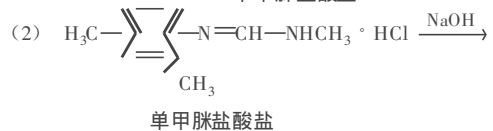
N-甲基甲酰胺法是以对甲苯磺酰氯为缩合剂,二甲苯作溶剂,2,4-二甲苯胺盐酸盐和 N-甲基甲酰胺合成 N-2,4-二甲苯基-N'-甲基甲脒(简称单甲脒),再在二甲苯中回流 48 小时,即得双甲脒,反应步骤如下:



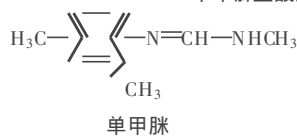
2,4-二甲苯胺盐酸盐



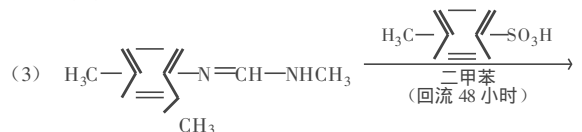
单甲脒盐酸盐



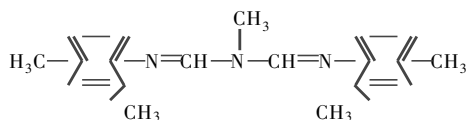
单甲脒盐酸盐



单甲脒



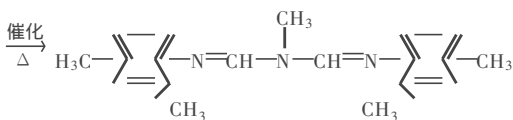
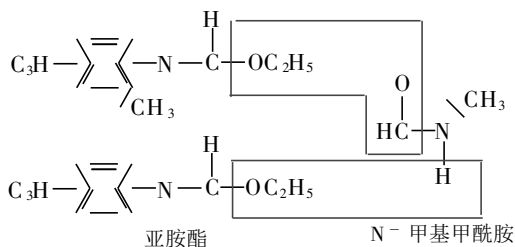
单甲脒



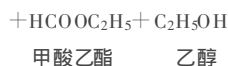
双甲脒

以上合成仍需三步反应, 三道工序, 使用原材料品种多, 反应时间长, 操作程序多, 总收率 < 60%。因此, 这个工艺在生产上的可应用性不如前者。

1982 年巴西人 E. A. Martjruzzi 和 A. O. Colona 把原甲酸三乙酯法和 N-甲基甲酰胺法很好地结合起来, 提出了一个一锅反应三步投料的新工艺<sup>[5]</sup>, 使反应步骤大大减化, 原材料品种和消耗降低, 产品收率提高。从反应机理来看仍是一个三步反应, 但所用原料除 2, 4-二甲基苯胺外, 要同时使用原甲酸三乙酯和 N-甲基甲酰胺(前两种方法中的关键物料)。其第一步反应与原甲酸三乙酯法完全相同, 是形成亚胺酯, 第②③步反应结合在一起几乎同时完成。



双甲脒



这一方法是一种一锅反应三次投料, 三次升温, 二次降温的工艺, 实验室操作如下:

将 1mol 2, 4-二甲基苯胺, 1. 3mol 原甲酸三乙酯, 0. 02mol 2, 4-二甲基苯胺盐酸盐和 0. 01mol 无水 ZnCl<sub>2</sub> 投入 1000ml 反应瓶, 搅拌缓缓升温, 当混合物温度达到 87℃ 时, 开始蒸出乙醇, 直至反应混合物的温度达到 140℃, 此时已无乙醇蒸出。冷却降温至 85℃, 加入 0. 5mol 的 N-甲基甲酰胺, 重新缓缓搅拌升温, 至 124~126℃ 蒸馏出乙醇和甲酸乙酯, 保持继续缓缓升温直至 180℃, 此时已无乙醇和甲酸乙酯蒸出。冷却至 100℃ 再投入 0. 25mol 的 N-甲基甲酰胺和 0. 15mol 的原甲酸三乙酯, 此反应混合物在 1 小时内升温至 180℃, 立即在此温度下

减压至 200mmHg, 在此压力下进行反应, 1 小时内保温 180℃。冷却, 称重为 155. 2g, 气相色谱分析含有 85% 的双甲脒, 以 2, 4-二甲基苯胺计产率为 90%。该文献还用原甲酸三甲酯代替原甲酸三乙酯, 收率 86. 7%。

## 2 一锅一次投料工艺及结果和讨论

文献<sup>[5]</sup>的一锅工艺虽取得了重大进展, 但我们研究发现仍可以进一步改进。首先, 它报导的 90% 和 86. 7% 的产率是采用气相色谱分析法所得到的分析产率, 而不是重结晶后所得到的双甲脒的收率。而我们照此工艺的实验在使用异丙醇重结晶后仅有 76%~78% 的收率, 在母液中尚有 5%~7% 的双甲脒未结晶出来, 因此实际的产率仅 81%~85%。另外, 该工艺采取了三次升温, 两次降温和三次投料的步骤, 从反应机理来说有些步骤是没有必要的甚至是有有害的。比如, 将原甲酸三乙酯和 N-甲基甲酰胺都分为两次投料, 既不利于反应第一阶段亚胺酯的形成, 也不利于亚胺酯及时进行生成双甲脒的第二阶段反应。尤其第三次投料, 还要投入原甲酸三乙酯(0. 15mol), 实在是太迟了。根据以上分析, 我们采用了一锅反应一次投料的更为简化的工艺, 实验室反应时间仅约 6~8h, 大大节约了时间。重要的是取得了更高的收率, 重结晶后的收率达到了 85. 9%, 加上母液中 5%~7% 的未结晶出的双甲脒, 使反应总产率达到了 91%~93%。从实验可以清楚地观察到, 虽然是一次投料, 并不影响反应分步进行。在 95℃~135℃ 之间基本上是第一步反应, 135℃ 以上是第二步、第三步反应, 而这两阶段反应彼此没有干扰。而且一次投料反而改善了反应条件, 因为将原料三乙酯和 N-甲基甲酰胺一次投入, 使反应物的配比更有利于亚胺酯的形成, 不利于副反应的发生, 也使第一阶段和第二阶段反应更紧密地衔接起来, 使反应连续进行到底。既节约了时间, 又提高了收率。

一锅一次投料反应工艺例示如下:

将 1mol 2, 4-二甲基苯胺, 1. 45mol 原甲酸三乙酯, 0. 02mol 2, 4-二甲基苯胺盐酸盐和 0. 01mol 无水 ZnCl<sub>2</sub> 投入 1000ml 反应瓶, 搅拌缓缓升温, 当混合物温度达到 95℃~96℃ 时, 开始蒸出乙醇(由于反应物料组成改变, 蒸出乙醇的初始温度升高约 8℃), 当 135℃ 时开始蒸出甲酸乙酯和乙醇混合物, 一直缓缓升温至 180℃, 然后在约 200mmHg 压力下反应 1 小时。反应总时间 6. 5h。降温至约 100℃ 投

(下转第 9 页)

团尤以 Cl、CF<sub>3</sub> 和 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 为多,或由磺酰基部分与邻位组成杂环;烯醇部分相应变化较少,目前只有如上所述的五种;而取代的苯基甲酰基中的苯基变化则更少,目前统计的专利中仅有三例,如化合物 18 是用取代的噻吩基团替换了通常的苯环。尽管如此,作者预言随着时间的推移和更多公司的参与,满足 HPPD 抑制剂所必须的两个条件的化学结构会有进一步的变化,亦会有活性更优异的新品种出现。

另一方面,从专利的申请方面可以看出,大公司首先申请的是世界专利,作者查阅的 43 篇专利中,世界专利有 27 篇,占 62.8%;此数据亦表明各公司均注重世界市场。

参 考 文 献

[1] Pallett, K. E. Litter, J. P. Veerasekaran, P. et al. Inhibition of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase; the Mode of Action of the Herbicide RPA 201772(Isoxaflutole). Pestic. Sci., 1997, 50; 83 ~ 84  
 [2] Leø D. L. Cromartie, T. H. Prishylla, D. P. et al. The discovery and structural requirements of inhibitors of *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Weed Science 1997, 45; 601 ~ 609  
 [3] Schmidt, R. R. HRAC Classification of Herbicides According to Mode of Action. Brighton Crop Protection Conference—Weeds, 1997, 1133 ~ 1140  
 [4] AU 672058(1996)  
 [5] DE 4434987(1986)  
 [6] DE 19532311; DE 19543641(1997)

[7] DE 19532312; DE 19711953(1997)  
 [8] EP 496630(1992)  
 [9] EP 527036; EP 527037 (1997)  
 [10] JP 07 206883(1995)  
 [11] JP 08 245618(1996)  
 [12] JP 09 25279; JP 09 291088; JP 09 291088(1997)  
 [13] JP 10 109972; JP 10 130267(1998)  
 [14] WO 95 22903(1995), CA 124; 3055  
 [15] WO 96 17829; WO 96 26192; WO 96 26193(1996)  
 [16] WO 96 26206; WO 96 30368; WO 96 31507(1996)  
 [17] WO 97 01550; WO 97 03045; WO 97 46530(1997)  
 [18] WO 97 00187; WO 97 19087; WO 97 44340(1997)  
 [19] WO 97 28136; WO 97 30986; WO 97 41106(1997)  
 [20] WO 97 41105; WO 97 41117; WO 97 41118(1997)  
 [21] WO 97 41116; WO 97 43270; WO 97 45404(1997)  
 [22] WO 97 08164; WO 97 12885; WO 97 13765(1997)  
 [23] WO 98 12192; WO 98 13341; WO 98 29392(1998)

Recent Advance on the Inhibitors of *p* - Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase

Liu Changling

(Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110021)

**Abstract** The recent advance on the novel herbicides, inhibitors of *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), was briefly reviewed in this paper. Their biological characteristics structures bioactivities and synthesis methods were also involved.

**Key words:** herbicide inhibitors *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

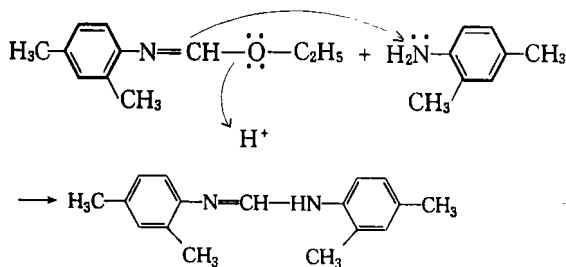
收稿日期: 1998. 11. 13

(上接第 11 页)

入 200ml 异丙醇重结晶,得干燥双甲脒 126g。熔点 86℃~87℃,收率 85.9%。

在以上反应中,反应物料的配比对获得高收率的产品十分重要。其中最重要的是要保证 2,4-二甲基苯胺与原甲酸三乙酯的摩尔比必须保持在 1 : 1.4 ~ 2.0,即原甲酸三乙酯必须大大过量,低于此比率则严重影响收率。比如,我们将原甲酸三乙酯的投料量减少 20%,即比率由 1 : 1.45,降至 1 : 1.16,则反应收率即降至 55%,当降至 1 : 1 比率时,收率降至约 40%,其原因是由于比例的降低加剧了第一阶段反应中的副反应。第一阶段反应是酸催化下生成亚胺酯的反应。随着反应的进行,亚胺酯的量不断增加,但当原甲酸三乙酯投料比例显著降低时,苯胺还会有较多的剩余量,这是一个逐步升温的反应,随着温度的上升,在酸催化下未反应的苯胺会同新生成的大量亚胺酯进行缩合反应,并同苯胺与原甲

酸三乙酯的反应相竞争,这是本反应中最主要的副反应:



该反应中 N-甲基甲酰胺的投料量也是大大过量的,是理论量的 1.5 倍,对其投料量的优化是一个仍待研究的问题。

参 考 文 献

[1] I. R. Harrison, et al., Pestic. Sci., 1972, 6; 79 ~ 80  
 [2] GB 1327935  
 [3] US 3729565  
 [4] 徐振元等. 浙江化工, 1988, 6; 1 ~ 7  
 [5] E. A. Marjazzi, A. O. Colona PI 8207373