

◆ 研究与开发 ◆

新型杀螨剂腈吡螨酯合成工艺研究

刘瑞宾¹, 邓 三², 黄时祥², 刘安昌^{2*}

(1. 山东康乔生物科技有限公司, 山东博兴 256500; 2. 武汉工程大学 化学与制药学院, 武汉 430074)

摘要:腈吡螨酯是新型吡唑类杀螨剂,其合成过程中需要用钯催化,且反应在高压下进行,收率较低,为此研究了操作相对简单、收率较高的合成工艺。以2-溴乙酸乙酯为原料,在缚酸剂三乙胺的作用下与甲基胍反应得到2-(1-甲基胍基)乙酸乙酯,然后与丁二酮缩合、环化,得到1,3,4-三甲基-吡唑-5-甲酸乙酯;在甲醇钠的作用下,1,3,4-三甲基-吡唑-5-甲酸乙酯与4-叔丁基苯乙腈反应得到2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基-3-(1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙烯腈,再与2,2-二甲基丙酰氯反应得到目的产物腈吡螨酯,总收率大于43.3%,适合工业化生产。

关键词:腈吡螨酯;杀螨剂;4-叔丁基苯乙腈;2,2-二甲基丙酰氯;合成工艺

中图分类号:TQ 454.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2019.06.007

Study on Synthesis of Novel Acaricide Cyenopyrafen

Liu Rui-bin¹, Deng San², Huang Shi-xiang², Liu An-chang^{2*}

(1. Shandong Kang Qiao Biotechnology Co., Ltd., Shandong Boxing 256500, China; 2. Chemistry and Pharmacy School Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Cyenopyrafen, a new class of pyrazole acaricide, which had synthesis with low yield. The reaction was conducted under the high pressure and the palladium was added, as for catalyst. The simpler and higher-yield synthesis was developed. Ethyl 2-bromoacetate was reacted with methyl hydrazine in the present of triethylamine as the acid-binding agent to obtain 2-(1-methylhydrazinyl)ethyl acetate, which was then condensed with butanedione to give ethyl 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylate. In the present of sodium methoxide, the ethyl 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylate was reacted with 4-tert-butylphenylacetonitrile to give the 2-(4-tert-butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)acrylonitrile. Finally, the acrylonitrile was reacted with 2,2-dimethylpropionyl chloride to give the target product cyenopyrafen. The overall yield reached 43.3%.

Key words: cyenopyrafen; acaricide; 4-tert-butylphenylacetonitrile; 2,2-dimethylpropionyl chloride; synthetic technology

腈吡螨酯(cyenopyrafen)试验代号为NC-512,商品名称为Starmite(Nissan),是2009年由日产化学公司研制的新型吡唑类杀螨剂,同年在日本和韩国获得登记,与现有杀虫剂无交互抗性。腈吡螨酯可有效控制柑橘树、茶树、蔬菜上的多种害螨。室内对朱砂叶螨毒力测定结果表明,腈吡螨酯具有较高的杀螨活性,且杀螨活性高于其*Z*式异构体。腈吡螨酯对柑橘树、苹果树、梨树、茶树、玫瑰、葡萄、草莓、辣椒、西瓜等作物上的各类害螨、食心虫等均具有良

好的活性,市场潜力较大^[1-2]。

腈吡螨酯的合成工艺路线主要是由1,3,4-三甲基-吡唑-5-甲酸乙酯(中间体6)与4-叔丁基苯乙腈反应得到2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基-3-(1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙烯腈(中间体10),再与2,2-二甲基丙酰氯反应得到腈吡螨酯原药^[3-4],合成路线如图1所示。

中间体6的合成主要有以下两条合成路线^[5-7]。路线1:以草酸二乙酯为原料,在甲醇钠的作用下,与丙酮缩合,然后与水合肼环化得到3-甲基吡唑-5-

收稿日期:2019-03-13

作者简介:刘瑞宾(1980—),男,山东省成武县人,工程师,主要从事新型农药的研发。E-mail: 81671589@163.com

通信作者:刘安昌(1964—),男,江西省吉安市人,教授,主要从事精细有机品和农药的研发。E-mail: lanchang163@163.com

甲酸乙酯,再和硫酸二甲酯进行甲基化,得到1,3-二甲基-吡啶-5-甲酸乙酯,然后与多聚甲醛进行氯甲基化,最后在金属钯(Pd)的作用下,氢化得到中间体6(图2)。该合成路线较长,需要用钯催化,且反应需要在高压下进行,收率较低。

路线2 2-溴乙酸乙酯与甲基胍反应,得到2-(1-甲基胍)乙酸乙酯(中间体7),然后与丁二酮缩合、环化,反应得到中间体6。该合成路线短,原料易得,工艺相对简单,收率较高(图3)。因此,选择路线2进行实验。

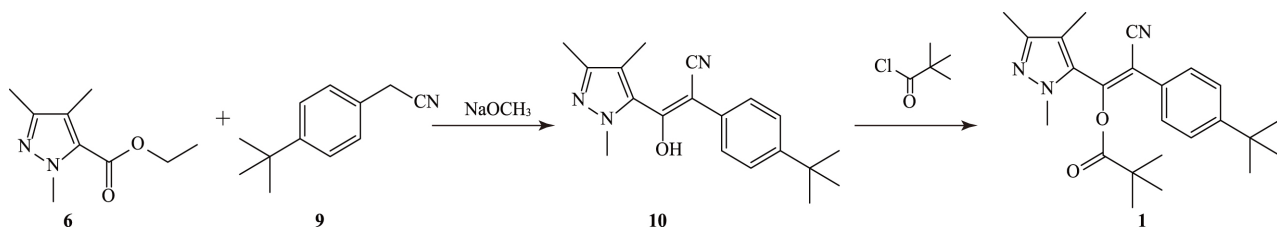


图1 脲吡啶酯的合成路线

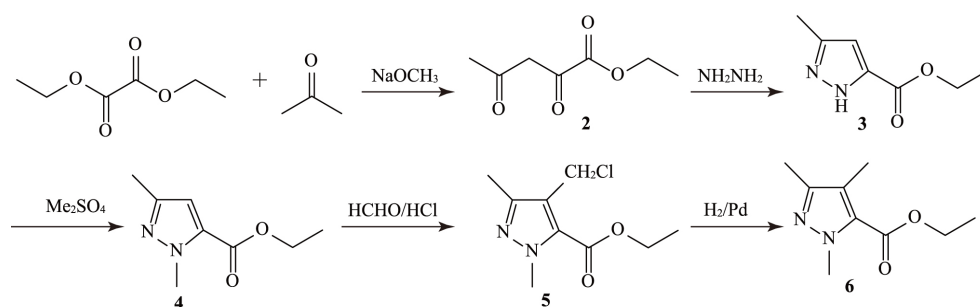


图2 中间体6的合成路线1

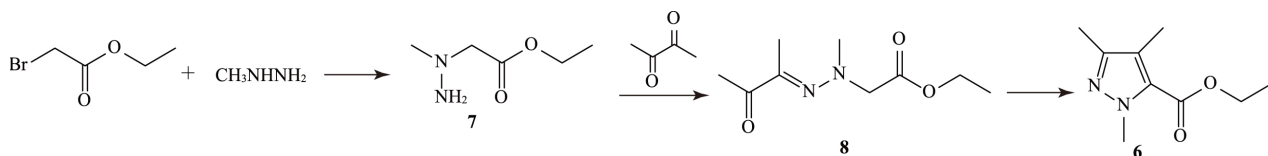


图3 中间体6的合成路线2

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

2-溴乙酸乙酯(化学纯),武汉格奥化学技术有限公司;甲基胍(化学纯),成都化夏化学试剂有限公司;4-叔丁基苯乙腈(工业品),濮阳市银太源实业有限公司;2,3-二甲基丙酰氯(化学纯),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;WRS-1B型微机熔点仪,上海申光仪器仪表有限公司;Varian INOVA-300核磁共振波谱仪,美国Varian公司;ZF-20D暗箱式紫外分析仪,巩义市科瑞仪器有限公司。

1.2 实验步骤

1.2.1 中间体7的合成

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入2-溴乙酸乙酯83.5 g(0.5 mol)、三乙胺60.6 g(0.6 mol)和200 mL甲苯,加热至50~60℃,然后滴加40%的甲基胍69 g(0.6 mol),滴加时

间约1.5 h。滴加完毕后,在此温度下,继续反应5 h。冷却,加入100 mL水,分有机相,然后水洗、浓缩,得淡黄色油状物51.4 g(中间体7)。收率为78%,参考文献[7]中的收率为77%。

1.2.2 中间体8的合成

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入无水乙醇200 mL、乙酸10 mL和2-(1-甲基胍基)乙酸乙酯66.0 g(0.5 mol),冷却至10℃,然后滴加含有47.3 g(0.55 mol)2,3-丁酮的100 mL乙醇溶液,室温搅拌4 h。蒸出乙醇,加入100 mL甲苯,有机层用50 mL水洗2次,浓缩得90.0 g中间体8,收率为90%,文献[7]中的收率为73%。

1.2.3 中间体6的合成

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的500 mL四口反应瓶中加入60.0 g(0.3 mol)2-[1-甲基-2-(1-甲基-2-氧代亚丙基)胍基]-乙酸乙酯,乙醇300 mL和41.4 g(0.3 mol)碳酸钠,加热回流4 h。减压回收乙

醇,加入100 mL水,水层用正己烷萃取2次,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩,残液减压蒸馏,120~124℃、266 Pa条件下收集馏分,得41.0 g中间体6。收率为75%。参考文献[7]中的收率为56%。

1.2.4 中间体10的合成

向装有搅拌机械、冷凝管、恒压滴液漏斗的500 mL四口烧瓶中加入91 g(0.5 mol)1,3,4-三甲基吡唑-5-甲酸乙酯、95.1 g(0.55 mol)4-叔丁基苯乙腈和200 mL甲苯,加热回流带水1 h,然后滴加106 g(0.57 mol)28%甲醇钠甲醇溶液,滴完后回流继续反应10 h。反应结束后,冷却,加入150 mL水,分出有机相。水相用少量甲苯萃取,合并有机相,水洗、浓缩,得棕色固体,粗品用正己烷重结晶,得白色固体137 g(中间体10),收率为88.7%。参考文献[8]中的收率为84.5%。

1.2.5 腈吡啶酯的合成

向装有温度计、恒压滴液漏斗、搅拌机械的500 mL四口反应瓶中加入61.8 g(0.2 mol)2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基-3-(1,3,4-三甲基-1H-吡唑-5-基)丙烯腈、300 mL二氯甲烷,搅拌冷却至0~5℃,然后加入24.4 g(0.24 mol)三乙胺,滴加25.2 g(0.21 mol)2,2-二甲基丙酰氯,滴完后升至室温继续反应15 h后停止反应,加入200 mL水分层。水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤,然后水洗、浓缩,残余物用正己烷重结晶,得到类白色粉末状固体73.1 g(腈吡啶酯),收率为93%,熔点为106~108℃,参考文献[8]中的熔点为110℃。

¹H NMR(CDCl₃) δ : 1.15(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.18(s, 3H, CH₃), 2.23(s, 3H, CH₃), 3.90(s, 3H, NCH₃), 7.40-7.50(m, 4H, ph-H)。

2 结论

以2-溴乙酸乙酯为起始原料,与甲基胍反应得到2-(1-甲基胍基)乙酸乙酯,然后与2,3-丁二酮缩合、

环化得到1,3,4-三甲基-吡唑-5-甲酸乙酯。该工艺与文献报道的另一合成路线相比,工艺简单,操作方便,避免了使用成本较高的钨催化加氢化的高压反应。

在甲醇钠的作用下,4-叔丁基苯乙腈与1,3,4-三甲基-吡唑-5-甲酸乙酯反应生成2-(4-叔丁基苯基)-3-羟基-3-(1,3,4-三甲基-1H-吡唑-5-基)丙烯腈,然后在三乙胺作用下与2,2-二甲基丙酰氯反应,得到目的产物腈吡啶酯,总收率在43.3%以上,适合工业化生产。

参考文献

- [1] 赵平,严秋旭,李新. 新型杀螨剂Cyenopyrafen[J]. 农药, 2012, 51(10): 750-751.
- [2] 许曼,于海波,程岩,等. Cyenopyrafen的合成与杀螨活性研究[C]//尹仪民. 中国化工学会农药专业委员会第十四届年会论文集. 沈阳: 沈阳化工研究院, 2010: 234-238.
- [3] Kobayashi M, Tamada Y, Tanaka H, et al. Crystallization of Cyenopyrafen and Preparation of Suspensions Thereof: JP, 2012097000 [P]. 2012-5-24.
- [4] Yu H B, Xu M, Cheng Y, et al. Synthesis and Acaricidal Activity of Cyenopyrafen and Its Geometric Isomer [J]. Archive for Organic Chemistry, 2012 (6): 26-34.
- [5] Yan Z Z, Liu A P, Huang M Z, et al. Corrigendum to "Design, Synthesis, DFT Study and Antifungal Activity of the Derivatives of Pyrazolecarboxamide Containing Thiazole or Oxazole Ring" [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 149: 170-181.
- [6] Huang D L, Huang M Z, Liu A P, et al. Design, Synthesis, and Acaricidal Activities of Novel Pyrazole Acrylonitrile Compounds [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2016, 54 (2): 1121-1128.
- [7] Suzuki H. Method for Producing 1,3,4-Trimethylpyrazole-5-carboxylate, and Intermediate for Producing the Same: JP, 2008208047 [P]. 2008-09-11.
- [8] Kenzo F, Yasuo K, Norio T. Process for Producing Acrylonitrile Compound: US, 2006178523, [P]. 2008-8-10.

(责任编辑:石凌波)

(上接第12页)

果[J]. 安徽农业科学, 2005, 33(7): 1188.

- [2] 杨俊柱,邵建果. 70%醚苯磺隆水分散剂的反相高效液相色谱测定[J]. 农药科学与管理, 2007, 28(11): 10-12.
- [3] 朱文达,邓德峰,潘晓文. 10%醚苯磺隆WP防除稻茬麦田杂草的效果[J]. 湖北植保, 2002(3): 19-20.
- [4] 李新忠,张树鹏,项汉,等. 60%吡蚜酮水分散粒剂的研制[J]. 世界农药, 2017, 39(1): 41-44.

- [5] 郭振豪,桂奇峰,张博,等. 聚羧酸盐和聚萘磺酸盐分散剂在高浓度水悬浮剂中的应用[J]. 高等学校化学学报, 2017, 38(7): 1278-1285.
- [6] 刘步林. 农药剂型加工技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 1998: 293-300.
- [7] 张腾,盛静,李红玉,等. 农药水分散颗粒剂中常见填料的性能分析[J]. 农药科学与管理, 2015, 36(7): 35-41; 51.

(责任编辑:范小燕)