

◆ 开发与分析 ◆

## 霜脍氰的合成工艺改进

徐 宁, 李林虎\*, 许宜伟, 葛凤敏

(利民控股集团股份有限公司, 江苏徐州 221400)

**摘要:** 针对目前霜脍氰合成工艺产品收率低、“三废”量大、安全性低等问题, 开发了一种改进的生产工艺。以1-氰乙酰基-3-乙基脲为原料, 经与亚硝酸异丙酯脞化反应, 然后在催化剂存在下, 与氯甲烷进行甲基化反应, 得到霜脍氰。在优化的工艺条件下, 产品收率在95%以上, 产品质量分数可达99%。

**关键词:** 霜脍氰; 亚硝酸异丙酯; 氯甲烷; 甲基化反应; 工艺改进

中图分类号: TQ 455.4 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2024.05.008

### Improvement for the synthesis process of cymoxanil

XU Ning, LI Linhu\*, XU Yiwei, GE Fengmin

(Limin Group Co., Ltd., Jiangsu Xuzhou 221400, China)

**Abstract:** In view of the problems of low yield, large amounts of wastes and low safety, an improved synthesis process was developed. The target product cymoxanil was obtained by two steps, 1-cyanoacetyl-3-ethyl urea reacted with isopropyl nitrite via oximation reaction, and then reacted with methyl chloride via methylation reaction in the presence of catalyst. The yield of the product was over 95% and the purity of the product was 99% under the optimized process conditions.

**Key words:** cymoxanil; isopropyl nitrite; methyl chloride; methylation reaction; process improvement

霜脍氰, CAS登录号57966-95-7, 化学名称为1-(2-氰基-2-甲氧基亚胺基乙酰基)-3-乙基脲, 是一种高效、低毒杀菌剂。其对霜霉目真菌如疫霉属、霜霉属、单轴霜属有效, 对人畜低毒。霜脍氰与其他保护性杀菌剂复配产品应用广泛, 可用于黄瓜、葡萄、番茄、荔枝, 以及十字花科蔬菜及烟草等<sup>[1]</sup>。其结构式如图1。

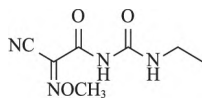


图1 霜脍氰的结构式

据文献报道, 目前合成霜脍氰的方法主要是以N-乙基脲、氰乙酸为原料, 在乙酸酐溶剂中反应得到1-氰乙酰基-3-乙基脲, 然后与亚硝酸钠水溶液经脞化反应, 酸化、成盐得到2-氰基-2-脞基-N-[(乙

胺基)羰基]乙酰胺钠盐, 最后再与硫酸二甲酯进行甲基化反应得到霜脍氰<sup>[2]</sup>。

采用传统的脞化、甲基化反应合成霜脍氰时, 普遍存在产品收率低、含量不高、“三废”量大等缺点。采用文献报道工艺合成霜脍氰, 产品收率仅为80%, 质量分数仅95%, 不能满足市场需求<sup>[2]</sup>。同时, 采用剧毒试剂硫酸二甲酯作为甲基化试剂, 对人体伤害大, 原子经济性不好, 不能实现绿色清洁化生产, 不利于本质安全的提升。

针对目前霜脍氰合成工艺产品收率低、“三废”量大、安全性低等问题, 笔者对原有合成工艺进行改进。以1-氰乙酰基-3-乙基脲(M1)为起始原料, 与亚硝酸异丙酯(*i*-PrONO)经脞化反应得到2-氰基-2-脞基-N-[(乙胺基)羰基]乙酰胺钠盐(M2), 然后在催化剂存在下, 与氯甲烷进行甲基化反应, 得到目标产物霜脍氰(图2)。该工艺反应收率高, “三废”量少,

收稿日期: 2024-05-13

作者简介: 徐宁(1987—) 男, 江苏沂沂人, 工程师, 主要从事农药原药合成及化工工艺研究。E-mail: xnnjxz586@126.com

通信作者: 李林虎(1987—) 男, 山东德州人, 博士, 高级工程师, 主要从事药物化学工程与工艺研究。E-mail: lilinhu@chinalimin.com

操作流程简单,绿色环保安全。

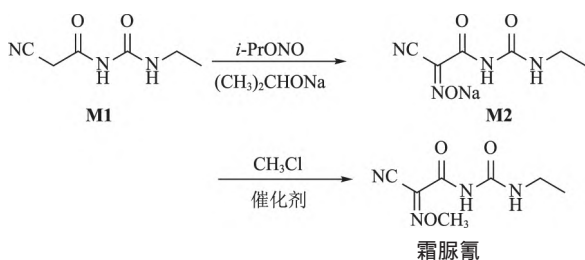


图2 霜脲氰的合成路线改进

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

UltiMate3000高效液相色谱仪,赛默飞世尔科技有限公司;JY-3002电子天平,上海浦春计量仪器有限公司;JJ-2机械搅拌,常州润华电气有限公司;四口烧瓶,重庆欣维尔玻璃有限公司;HH数显恒温水浴锅,常州国宇仪器制造有限公司;SHZ-循环水式真空泵,郑州长城科工贸有限公司。

1-氰乙酰基-3-乙基脲(99.0%),企业自产;亚硝酸异丙酯(95.0%),常州夏青科技有限公司;异丙醇(99.0%),宁波华拓化工有限公司;异丙醇钠(99.0%),湖北信康医药化工有限公司;十六烷基三甲基氯化铵(99.0%),山东佳鹏新材料有限公司;氯甲烷(99.9%),山东洛恒化工产品有限公司。

### 1.2 实验步骤

#### 1.2.1 2-氰基-2-脲基-N-[(乙胺基)羰基]乙酰胺钠盐(M2)的合成

在四口烧瓶中加入1-氰乙酰基-3-乙基脲(M1) 78.4 g(0.5 mol)、异丙醇200 g、异丙醇钠49.7 g(0.6 mol),搅拌至溶解。控制反应温度 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ ,滴加亚硝酸异丙酯49.0 g(0.55 mol),滴毕保温反应4 h,得到浅黄色2-氰基-2-脲基-N-[(乙胺基)羰基]乙酰胺钠盐(M2)溶液,备用。

#### 1.2.2 霜脲氰的合成

向上一步得到的2-氰基-2-脲基-N-[(乙胺基)羰基]乙酰胺钠盐(M2)溶液中加入催化剂十六烷基三甲基氯化铵0.4 g,控制反应温度 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,缓慢通入氯甲烷气体30.3 g(0.6 mol)。通气过程中用20%液碱控制体系pH保持在 $7\sim 7.5$ ,通完继续保温反应2 h。反应结束,降温至 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ ,析出大量白色固体,过滤,滤饼水洗2次,干燥,得到白色霜脲氰产品95.0 g。HPLC检测其质量分数为99.2%,收率为95.1%(以1-氰乙酰基-3-乙基脲计)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 10.31(s, 1H)、

7.92(t,  $J=5.7$  Hz, 1H)、4.22(s, 3H)、3.16(qd,  $J=7.2, 5.7$  Hz, 2H)、1.04(t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

## 2 结果与分析

重点考察反应关键参数原料用量、反应温度和时间对原料转化率及产品收率的影响,并优化了工艺条件。在研究过程中通过高效液相色谱仪(HPLC)确定反应进程和产品含量。

### 2.1 亚硝酸异丙酯用量的优化

确定脲化反应温度为 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为4 h,考察了亚硝酸异丙酯与M1在不同物质的量之比下,对M1转化率的影响,结果见表1。

表1  $i\text{-PrONO}$ 用量对M1转化率的影响

$n(\text{M1}) : n(i\text{-PrONO})$	M1转化率/%
1.00 : 1.00	97.6
1.00 : 1.05	99.4
1.00 : 1.10	99.6
1.00 : 1.20	99.5
1.00 : 1.25	99.6

从表1可以看出,当 $n(\text{M1}) : n(i\text{-PrONO})=1 : 1.1$ 时,M1转化率可达99.6%;继续增加 $i\text{-PrONO}$ 的比例,M1转化率增加不明显。从原料成本角度考虑,优选M1与亚硝酸异丙酯的物质的量之比为1 : 1.1。

从反应过程可以得出,与传统的采用亚硝酸钠溶液合成M2相比,采用亚硝酸异丙酯构建C-N键,引入脲基,具有操作流程简单、绿色环保、原子经济性高等优点<sup>[3]</sup>。

### 2.2 脲化反应温度 and 时间的优化

反应温度影响反应的速率及副反应发生几率。采用优化的配比 $n(\text{M1}) : n(i\text{-PrONO})=1 : 1.1$ ,研究了脲化反应温度和反应时间对M2含量的影响,结果见表2。

表2 脲化反应温度和时间对M2的影响

序号	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/h	M2的质量分数/%
1	-10	8	98.9
2	0	6	99.0
3	10	4	99.2
4	20	6	97.5
5	30	7	95.8

从表2可以看出,反应温度过低( $-10^{\circ}\text{C}$ ),需延长反应时间,才可使M1反应更充分。由于亚硝酸异丙酯滴加过程为放热过程,当反应温度过高时

( $\geq 20^{\circ}\text{C}$ ) ,亚硝酸异丙酯滴加的速率必然减慢 ,使得总的反应时间延长。同时 ,HPLC跟踪检测发现 ,温度过高 ,副产物增多 ,导致产品含量降低。因此 ,优选反应温度为 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$  ,反应时间为4 h。

### 2.3 甲基化反应温度对产品收率和含量的影响

在优化的脲化反应工艺条件下 ,确定甲基化反应时间为2 h ,考察甲基化反应温度对产品收率和含量的影响 ,结果见图3。

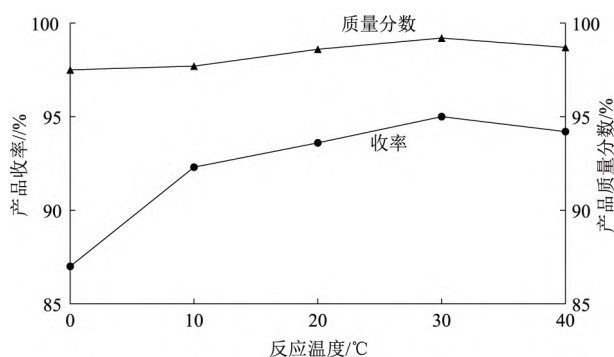


图3 甲基化反应温度对产品收率和含量的影响

从图3可以看出 :当反应温度较低时( $0^{\circ}\text{C}$ ) ,由于反应速率较慢 ,原料反应不充分 ,导致产品收率

和含量均较低 ;当反应温度较高时( $40^{\circ}\text{C}$ ) ,氯甲烷气体溢出较快 ,同时有副反应发生 ,影响产品的收率和含量。因此 ,甲基化反应温度优选 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

### 3 结论

以1-氰乙酰基-3-乙基脲为原料 ,与亚硝酸异丙酯经脲化反应得到2-氰基-2-脲基-N-[(乙胺基)羰基]乙酰胺钠盐 ,脲化反应温度 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$  ,反应时间4 h ;然后在催化剂存在下 ,与氯甲烷进行甲基化反应 ,得到目标产物霜脲氰 ,甲基化反应温度 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。在优化的工艺条件下 ,产品收率在95%以上 ,产品质量分数可达99%。与传统合成路线相比 ,改进后工艺路线的产品收率高 ,“三废”量少 ,操作流程简单 ,绿色环保安全 ,适合工业化应用。

#### 参考文献

- [1] 刘长令. 世界农药大全 杀菌剂卷[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 324-325.
- [2] 彭永冰, 刘风萍, 方仁慈, 等. 新杀菌剂霜脲氰的开发研究[J]. 农药, 1991, 30(4): 14-15.
- [3] 贺凯旋. 亚硝酸酯类促进的惰性化学键活化反应研究[D]. 江苏扬州: 扬州大学, 2019.

(编辑: 顾林玲)

(上接第 55 页)

Insecticides in nature, naturally occurring insecticides in cruciferous crops[J]. Agric Food Chem, 1964, 12(2): 158-161.

[47] ALAN J, RENWICK A. The cchemical world of crucivores: lures, treats and traps[J]. Entomol Exp Appl, 2002, 104: 35-42.

[48] 陈亚州, 阎秀峰. 芥子油苷在植物-生物环境关系中的作用[J]. 生态学报, 2007(6): 2584-2593.

[49] WANG X G, GAO X W, LIANG P, et al. Induction of cytochrome P450 activity by the interaction of chlorantraniliprole and sinigrin in the *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae)[J]. Environ Entomol, 2016, 45(2): 500-507.

[50] CHOWANSKI S, CHUDZINSKA E, LELARIO F, et al. Insecticidal properties of *Solanum nigrum* and *Azadirachta indica* extracts on reproduction and development of *Drosophila melanogaster* [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2018, 162: 454-463.

[51] AGNIHOTRI A R, HULAGABALI C V, ADHAV A S, et al. Mechanistic insight in potential dual role of sinigrin against *Helicoverpa armigera*[J]. Phytochemistry, 2018, 145: 121-127.

[52] BERAN F, KOLLNER T G, GERSHENZON J, et al. Chemical convergence between plants and insects: biosynthetic origins and functions of common secondary metabolites[J]. New Phytol, 2019, 223(1): 52-67.

[53] CLAROS C J L, PINILLOS E O, TITO R, et al. Insecticidal properties of capsaicinoids and glucosinolates extracted from *Capsicum chinense* and *Tropaeolum tuberosum*[J]. Insects, 2019,

10(5): 132.

[54] 王萌, 解红娥, 王凌云, 等. 高硫苷油菜对甘薯茎线虫病的防治效果[J]. 江苏农业科学, 2022, 50(11): 119-123.

[55] SHAMMI M, SULTANA A, HASAN N, et al. Pesticide exposures towards health and environmental hazard in Bangladesh: a case study on farmers' perception[J]. J Saudi Soc Agric Sci, 2020, 19(2): 161-173.

[56] MOHRING N, BOZZOLA M, HIRSCH S, et al. Are pesticides risk decreasing? The relevance of pesticide indicator choice in empirical analysis[J]. Agr Econ-Blackwell, 2020, 51(3): 429-444.

[57] 徐汉虹, 张志祥, 程东美, 等. 导向农药[J]. 世界农药, 2004(5): 3-9.

[58] WEN Y J, JIANG X Y, LI D H, et al. Synthesis and characterization of an artificial glucosinolate bearing a chlorthalonil-based aglycon as a potent inhibitor of glucosinolate transporters[J]. Phytochem, 2023, 212: 113726.

[59] LI D H, WEN Y J, OU Z Y, et al. Inhibitor of glucosinolate sulfatases as a potential friendly insecticide to control *Plutella xylostella*[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70: 13528-13537.

[60] LI D H, SEYED-OMAR Z, RAWAN M. et al. Synthesis and biological activity of sulfamate-adamantane derivatives as glucosinolate sulfatase inhibitors[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71: 15476-15484.

[61] 袁治理, 叶文武, 侯毅平, 等. 我国绿色农药研究现状及发展建议[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1643-1662.

(编辑: 顾林玲)