

分 类 号: O63

单位代码: 10183

研究生学号: 2006332199



吉 林 大 学

硕士学位论文

连续法合成二甲戊乐灵的研究

Continuous Synthesis of Pendimethalin

作者姓名: 秦 琳

专 业: 有机化学

研究方向: 有机合成

指导教师: 张锁秦 教授

培养单位: 化学学院

2009 年 5 月

连续法合成二甲戊乐灵的研究

Continuous Synthesis of Pendimethalin

作者姓名：秦琳

专业名称：有机化学

指导教师：张锁秦 教授

学位类别：理学硕士

答辩日期：2009年5月30日

未经本论文作者的书面授权，依法收存和保管本论文书面版本、电子版本的任何单位和个人，均不得对本论文的全部或部分内容进行任何形式的复制、修改、发行、出租、改编等有碍作者著作权的商业性使用（但纯学术性使用不在此限）。否则，应承担侵权的法律责任。

吉林大学硕士学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交学位论文，是本人在指导教师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名： 秦琳

日期： 2009年 6 月 5 日

提 要

二甲戊乐灵是新型二硝苯胺类除草剂，可广泛用于大豆、玉米、花生及各种蔬菜田的除草，杀草范围广，低毒，低残留，是公认的绿色农药，具有广泛的市场前景。

本文首先在文献工作的基础上，研究了以 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺为起始原料的间歇合成方法，经成盐，硝化，脱亚硝三步反应合成二甲戊乐灵。研究确定了各步反应的最佳条件。在硝酸一步硝化尝试试验取得最佳条件下，进行了成盐、硝化、脱亚硝稳定性实验，产品中二甲戊乐灵平均含量 96.5%，平均转化率 79.8%。

在间歇合成实验数据的基础上，采用连续硝化法合成二甲戊乐灵，考察了原材料配比、反应温度、滴加速度等条件对反应结果的影响，最终确定的最佳反应条件为：N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺：稀硝酸：浓硝酸=1:1.05:3，反应温度 46-55℃，总流量 1.2 ml/min 时，得到的产物中二甲戊乐灵的含量 79.89%，比间歇法硝化得到的产物中二甲戊乐灵的含量高 2%~3%。该连续硝化法与间歇硝化法相比，具有反应时间短、二甲戊乐灵含量高、亚硝物含量低、单位时间产量高的特点。

本文最后研究了硝化反应的副产物 N-亚硝基二甲戊乐灵的脱亚硝基反应，采用转化法，在浓盐酸中添加四水合氯化亚铁脱除二甲戊乐灵原药中的亚硝基化合物，不经高温热解，便使二甲戊乐灵中的亚硝物含量低于检出限。

目 录

第 1 章 绪 论.....	1
1.1 农药概述	1
1.1.1 农药的发展	1
1.1.2 农药的种类	2
1.2 化学除草剂研究现状及展望	3
1.2.1 化学除草剂的分类	3
1.2.2 化学除草剂的发展特点	5
1.3 二硝基苯胺类除草剂简介	6
1.3.1 二硝基苯胺类除草剂的基本性能	6
1.3.2 二硝基苯胺类除草剂的应用范围和方法	8
1.4 二硝基苯胺类除草剂的合成概述.....	8
1.4.1 三氟甲基类硝胺除草剂的合成	9
1.4.2 烷基类硝胺除草剂的合成	11
1.4.3 含硫的硝胺类除草剂的合成	12
1.4.4 二取代硝胺类除草剂的合成	13
1.5 二甲戊乐灵的应用开发研究	21
1.5.1 二甲戊乐灵概述	21
1.5.2 二甲戊乐灵的制剂类型	21
1.5.3 二甲戊乐灵的毒性和三致作用	22
1.5.4 二甲戊乐灵的除草活性、作用机制	22
1.6 二甲戊乐灵的生产状况及问题	23

论文的设计思想、目的和意义	24
第 2 章 间歇法合成二甲戊乐灵	25
2.1 前言	25
2.2 二甲戊乐灵的合成路线的确定	25
2.3 二甲戊乐灵的合成	27
2.3.1 仪器和试剂	27
2.4 二甲戊乐灵的合成原理	27
2.5 间歇法合成二甲戊乐灵	28
2.5.1 原料 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺的提纯	28
2.5.2 成盐.....	28
2.5.3 硝酸一步法硝化	29
2.5.4 脱除 N-亚硝基化合物	29
2.6 中间体及产品分析	29
2.6.1 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺的分析	29
2.6.2 N-亚硝基二甲戊乐灵的分析	29
2.6.3 二甲戊乐灵的分析	29
2.7 结果与讨论	30
2.7.1 成盐.....	30
2.7.2 硝化条件优化	30
2.7.3 脱除 N-亚硝基化合物	31
2.7.4 稳定性试验	31
本章小结.....	33

第 3 章 连续法合成二甲戊乐灵的研究	34
3.1 前言	34
3.1.1 间歇操作	34
3.1.2 连续操作	34
3.1.3 农药工业化生产需求和存在的问题	35
3.1.4 本章目的	36
3.2 小试工艺原理	36
3.2.1 间歇法硝化工艺相关参数	36
3.3 实验	36
3.3.1 分析仪器	36
3.3.2 试剂及中间体	36
3.4 合成步骤	37
3.4.1 成盐.....	37
3.4.2 连续硝化	37
3.5 中间体及产品分析	37
3.6 结果及讨论	37
3.6.1 串联反应锅数量的确定	37
3.6.2 最佳流量的确定	38
3.6.3 最佳流量连续合成结果	38
3.6.4 间歇法与连续合成法比较	39
本章小结.....	40
第 4 章 N-亚硝基二甲戊乐灵的脱亚硝基	41

4.1 引言	41
4.1.1 减弱硝化试剂活性法	42
4.1.2 物理分离法	42
4.1.3 转化法.....	42
4.2 实验部分	43
4.2.1 分析仪器	43
4.2.2 试剂及中间体	43
4.2.3 实验步骤	44
4.2.4 中间体及产品分析	44
4.3 结果及讨论	44
4.3.1 在盐酸中添加氨基磺酸	44
4.3.2 在盐酸中添加 3-戊酮	45
4.3.3 在盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	46
4.4 采用 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 脱除二甲戊乐灵原药中的亚硝化合物.....	48
本章小结.....	49
结 论.....	50
参考文献.....	51
致 谢.....	56
中文摘要.....	1
Abstract.....	3

第1章 绪论

1.1 农药概述

1.1.1 农药的发展

农药，是农用药剂的简称。它是一类用来保护农作物免受有害生物（如危害农作物、林业及其产品的病、虫、螨、线虫、鼠、杂草等）危害和调节植物生长的药剂，还包括提高这些药剂效力的辅助剂、增效剂等^[1]。在农林业生产上掌握不同防治对象的发生规律，有针对性地选择使用农药，对保证农林业高产、稳产，提高劳动生产率，增加经济收益等都有重要的意义。

用作农药的物质包括天然物质、化学合成的化合物和利用微生物合成的抗生素^[2]。主要为合成的化合物，抗生素次之。天然动植物中的活性物质数量有限，很难用作药源，但其活性成分化学结构的研究，对推动农药的发展具有重要意义。

植物是人类粮食的主要来源。自然界中有1万多种以植物为食料的昆虫，8万~10万种真菌、细菌、病毒等使植物致病的微生物，千种以上严重危害植物的线虫和近2000种与植物争夺养分并引起重大损失的杂草。为了获得更多的粮食，人类自有农业生产活动以来，就一直与各种农业有害生物作斗争。农药是人类与农业有害生物斗争的一种工具，并在这种斗争中不断更新、发展，逐渐形成了一门产业与学科。据统计，90年代我国农作物受病、虫、草侵害的年损失约为：粮食10%、棉花15%、果树蔬菜超过25%^[3]。2005年，我国因病虫害发生面积2.4亿公顷/次，草害0.6亿公顷/次，鼠害0.29亿公顷/次。经过防治挽回损失：粮食3874.9万吨，棉花173.7万吨，分别占总产量的8%、20%。农药的使用在植物保护事业中起到了重要的作用^[4]。

目前世界上生产的农药品种主要有420种，其中160种杀虫剂和杀螨剂，160种除草剂，50种杀菌剂，其余是植物生长调节剂和驱避剂。2000年全世界农药总产量约 300×10^4 吨，其中除草剂 80×10^4 吨，杀虫剂 70×10^4 吨，杀菌剂 40×10^4 吨，其它约 10×10^4 吨。大吨位的品种主要是有机氯、有机磷和氨基甲酸酯类化合物。每年农药总投入施用量已超过 180×10^4 吨^[5]。

我国农药工业的发展主要是在建国之后。40多年来依靠自己的力量已建立起了130种原药的生产装置，其中10余种为我国自己开发成功。目前我国形成了年产20余万吨纯药的生产能力，产量位居世界第三。除供应国内市场，还有20多种农药销往世界各地^[6]。近十年来，我国通过对农药工业的不断调整和优化，取得了显著成绩，全国现有主要农药合成企业近400家，已建成700kt以上（折100%有效成分，下同）原药生产装置，可常年生产250多种原药，农药总产量居世界第二位，农药产量呈逐年增长的趋势。2005年，我国农药行业销售额624.52亿元（含农药企业非农药产品），比去年同期上升33%，实现利润33.2亿元，比2004年同期上升73%。2005年我国可生产300多个农药品种，常年生产250多个品种^[7]。2005年我国农药的消费量约为28.3万吨，其中杀虫剂、杀菌剂、除草剂在农药消费中所占的比例分别为45.5%、26%、24%。无论从生产能力、产量和消费量来看，杀虫剂仍是我国农药工业主体。杀虫剂以有机磷、氨基甲酸酯、拟除虫菊酯类为主，其中有机磷类杀虫剂由于价格优势及多年来农民积累的用药经验，目前仍具有较强的竞争能力^[8]。但是与发达国家相比，我国杀虫剂消费量仍过高。因此我国农药结构调整总的方向是使杀虫剂、杀菌剂和除草剂之间的比例更趋合理，更好地满足我国农业发展的需求。大力发展高效、安全、环境相容性好和高效益的新品种。重点增加除草剂，特别是旱田除草剂的品种和产量；增加杀菌剂，特别是杀虫剂的品种和产量，降低有机磷，特别是高毒有机磷品种的产量，发展高效新品种，增加地下害虫防治剂及高效生物农药的品种和产量^[9]。

1.1.2 农药的种类

农药主要分为杀虫剂、杀菌剂、植物生长剂、除草剂等。下面简单的介绍几种^[10]：

1.1.2.1 杀菌剂

关于杀菌剂的发展，可以追溯到六十年代中期内吸型杀虫剂的出现，这使得杀菌剂的市场发生明显的变化，有机杀菌剂尤其是内吸剂成为了市场主体。杀菌剂主要有苯并咪唑、三唑类、苯酰胺、有机磷、吗啉类、二硫代氨基甲酸酯、无机类、苯二甲酰亚胺等。其中三唑类化合物在杀菌剂的市场中占有显赫的地位。目前有30多种三唑类杀菌剂投放市场用于防治白粉病、锈病、黑穗病等。这类

农药目前仍呈上升趋势。苯并咪唑类杀菌剂是一大类广谱内吸性杀菌剂，广泛的用于各种作物多种病害防治。二硫代氨基甲酸酯杀虫剂可以说是最老的一大类有机农药，已经有近六十年的历史，由于其杀菌谱广、低毒、价格低廉，所以仍在大范围使用。无机的铜、硫制剂也在广泛使用。

1.1.2.2 杀虫剂

杀虫剂主要用于棉花、果树、蔬菜和水稻等农作物。主要有：有机磷类、菊酯类、氨基甲酸酯、有机氯、苯甲酰胺等。有机磷杀虫剂自第二次世界大战之后以来已经有四十多年的历史了。许多品种使用了也近四十年，虽然害虫对其产生了一定的抗药性，但是它现在和不远的将来仍是杀虫剂的主体，近年来仍有新品种投放市场。氨基甲酸酯杀虫剂分为两大类：苯基系列及非苯基系列。由于苯基系列的氨基甲酸酯抗药性出现较快，而非苯基系列的氨基甲酸酯杀虫剂虽然品种不多，但都占据了重要地位。菊酯类农药自七十年代中期问世以来获得迅速的发展，然而由于害虫迅速对其产生抗药性，而且交互抗药性也较为明显，这就大大限制了这类农药的研究开发^[11-12]。苯甲酰胺类杀虫剂由于作用缓慢，杀虫谱不广而限制了它的作用。至于所谓的第四代农药性激素，性外激素一直没有大规模进入农药市场^[13-15]。

1.1.2.3 植物生长调节剂

植物生长调节剂是一种对植物生长发育产生明显促进或抑制作用的人工合成化合物。根据其作用方式，可分为生长促进剂、生长延缓剂和生长抑制剂^[16-17]。

1.2 化学除草剂研究现状及展望

1.2.1 化学除草剂的分类

1.2.1.1 磺酰脲类除草剂

磺酰脲类除草剂属乙酰乳酸合成酶（ALS）/乙酸羟酸合成酶（AHAS）抑制剂，属内吸传导型除草剂，通过抑制植物（杂草）的ALS/AHAS，阻止支链氨基酸如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸的生物合成，破坏蛋白质的合成，干扰DNA合成及细胞分裂与生长，最终导致植物（杂草）死亡。磺酰脲类的问世，在除草剂领域具有划时代的意义，是农药中最活跃的领域。到现在为止，共有34个磺酰

脲类品种问世^[18]。磺酰脲类除草剂是目前世界上使用量最大的一类除草剂^[19-20],它是由美国杜邦公司于20世纪70年代研究成功并于80年代开发出来的高效、广谱、低毒、高选择性除草剂。其问世标志着除草剂进入超高效时代。此类除草剂对许多一年生或多年生杂草有特效,广泛应用于防除稻田、大豆田、玉米田、麦类作物田、油菜田、草坪和其他非耕地杂草^[21]。至今已有几十个品种被商品化。我国目前广泛应用的磺酰脲类除草剂品种主要有苄嘧磺隆、胺苯磺隆、氯磺隆、吡嘧磺隆、苯磺隆、玉嘧磺隆、烟嘧磺隆、氯嘧磺隆等。

1.2.1.2 咪唑啉酮类

咪唑啉酮类除草剂是七十年代中期由美国氰胺公司研究开发,八十年代初投放市场的一类新型高效除草剂。咪唑啉酮类除草剂的作用机制与磺酰脲类除草剂一样,主要是抑制ALS,从而抑制侧链氨基酸的生物合成。到目前已有6个品种商品化,均由氰胺公司开发,包括咪唑烟酸、咪唑乙烟酸、咪草酸、咪唑喹啉酸、甲氧咪草烟和甲基咪草烟。尽管咪唑啉酮类除草剂品种较少,并且也存在残留药害问题,但由于其具有活性高、用量低和杀草谱宽等特点,目前这类除草剂在世界除草剂市场中仍占有一定地位。

1.2.1.3 酰胺类除草剂

自1965年哈姆(P.C.Hamm)等发现酰草胺能防除玉米、大豆田一年生禾本科及若干阔叶杂草,同年由孟山都(Monsanto)公司正式推广的一类除草剂,在近代农田化学除草剂中占重要地位,一直居世界除草剂市场第二位^[22],其应用的作物种类与使用面积均居除草剂前列,在2000年酰胺类除草剂占了整个除草剂市场销量的8.7%。酰胺类除草剂作用机制主要是抑制脂肪合和脂肪酸的生物合成,包括对软脂酸和油酸生物合成,也抑制发芽种子 α -淀粉酶及蛋白酶的活性,从而抑制幼芽和根生长,或作为电子传递链的抑制剂,解偶联剂而抑制植物的光合作用;并能干扰植物体蛋白的生物合成,影响细胞分裂;影响膜的合成及完整性;也可能是抑制植株的呼吸作用,即抑制呼吸作用中含巯基酶的活性,或干扰植物体的蛋白质生物合成,影响生物膜的完整性,因此在植物体内降解速度较快^[23-24]

1.2.1.4 环己二酮类除草剂

环己二酮类或环己烯酮类除草剂是由日本曹达公司发现的一类具有选择性的内吸传导型茎叶处理剂,自第一个品种禾草灭问世以来,到目前为止共有多个

品种商品化。它们是禾草灭、稀禾啞、唾草酮、烯草酮、苯草酮、丁苯草酮、毗喃草酮和环苯草酮,其中后几个品种是年代开发的。除环苯草酮为水田除草剂外,其它均为旱田除草剂。环己二酮类除草剂在结构上同芳氧丙酸类除草剂完全不同,但其作用机制一样,都是酶抑制剂。它们有类似的杂草防除谱,均被用于阔叶作物中苗后防除一年生或多年生禾本科杂草,并对杂草有相似的防除特征:叶片黄化,停止生长,几天后,枝尖、叶和根分生组织相继坏死。

1.2.1.5 二苯醚类除草剂

1960年Rohn&hass公司发现第一个二苯醚类除草剂,此后30多年中,此类除草剂有了很大发展。研究发现,多种二苯醚类除草剂的结构实际上与原卟啉原IX分子结构具有相似性,它们在几何形状与电子特征上模拟了原卟啉原IX分子的1/2或3/4结构。近年来,这类化合物不断有新的结构出现,特别是一些具有杂环的芳醚类化合物也显示出很好的活性,这类化合物以防除禾本科杂草为主。二苯醚类除草剂已有近个品种商品,二苯醚除草剂中引入稠杂环可极大地提高其除草活性,当然与苯相联的杂环可以被看成特殊的邻位取代基,至少有一个电负性较大的杂原子与稠杂环中苯环相连,这在本质上和二苯醚类除草剂有很大相似性。

1.2.2 化学除草剂的发展特点

1.2.2.1 品种多样性

早在1977年世界各国生产的除草剂品种就高达220多种。目前全世界生产的除草剂品种多达300个左右,总的趋势是向着高效、低毒、选择性强、杀草广谱的方向发展。60年代以土壤处理剂为主流,如今则以茎叶处理剂为主流。

1.2.2.2 剂型日益增多

随着除草剂迅速发展,众多新品种的出现,创造了多种多样的剂型。一种原药平均有10余种加工剂型。在美国,一个药剂甚至有36个剂型及混配制剂。近年来,对农药制剂提出了很多新的要求,市场上出现了控制释放剂、高浓度颗粒剂、胶悬剂、大粒剂等新剂型。

1.2.2.3 使用方法多样性

实用技术是发挥药效的关键问题。目前喷雾方式的革新、施药器械的改进以及用药方法的完善,可以用最少的药剂发挥最大的除草效果^[25]。

1.2.2.4 使用面积迅速扩大

随着耕作方式由人力、蓄力向机械耕作方式转变，劳动力的减少，杂草危害加剧，农田化学除草的面积也在迅速扩大。

1.2.2.5 增长速度快

70年代以来，除草剂发展迅速，其年产量、销售额居农药之首，成为农药的主体。以美国为例，除草剂销售额1964年占农药总量的37%，1971年占61%，1984年上升到66%。其后由于引入超高效的除草剂磺酰脲类及其它化合物，用量有所下降，但仍超过杀虫剂、杀菌剂^[26]。

1.2.2.6 混用增效剂普及

为了取长补短，使用方式日趋向除草剂与其他农药间的混用及增效剂的应用。这样能降低用量，提高和延长药效，降低残留，增强对气候条件的适用性，扩大杀虫谱，提高了对作物的安全性^[27]。

1.3 二硝基苯胺类除草剂简介

1.3.1 二硝基苯胺类除草剂的基本性能

二硝基苯胺类除草剂通常指的是4-取代(或3,4-二取代)2,6-二硝基苯胺，其一般通式如图1-1，

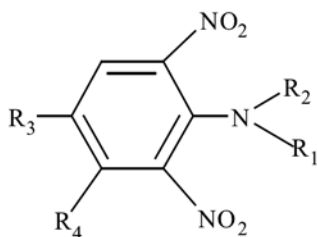
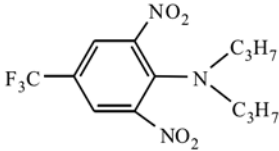
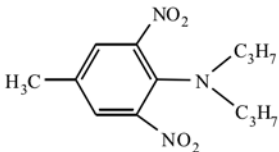
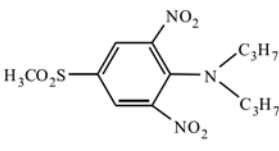
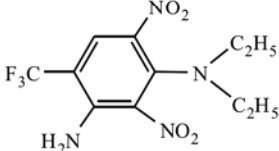
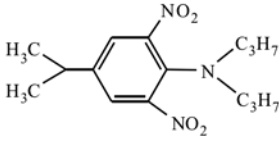
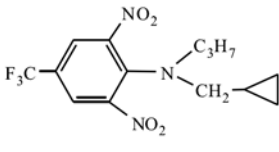
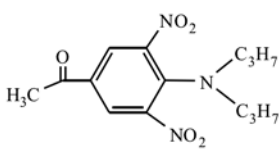
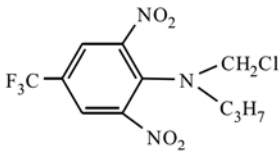


图 1-1 二硝基苯胺类化合物通式

其选择除草活性取决于氨基上的二烷基和环上位的取代物。这类化合物的纯品一般为黄橙色结晶，在水中溶解度较小，但均易溶于丙酮、二甲苯等有机溶剂。在一般情况下比较稳定，在低浓度使用时稍有挥发性，易被紫外光分解^[28]。下面介绍几种二硝基苯胺类除草剂如表1-1。

表 1-1 二硝基苯胺类除草剂介绍

品种	结构式	性质	适用作物	杀草谱
氟乐灵		易挥发、易光解、水溶剂极小，不易在土层中移动	大豆、棉花、向日葵、菜豆、豌豆、胡萝卜	马唐、牛筋草、狗尾草、稗、千金子、画眉草、藜、蓼、苋、马齿苋
地乐灵		黄色结晶，水溶性差。芽前除草剂	大豆、棉花	稗草、野燕麦、马唐、牛筋草、千、藜、蒺藜、繁缕、猪毛菜、蒺藜草
磺乐灵		橙色结晶。在水中的溶解为 0.6 mg/L，易溶于丙酮	棉花、大豆、花生、烟草	稗、马唐、绿狗尾草、繁、蒺、马齿苋
敌乐胺		黄色棱晶，200℃以上分解，易溶于丙酮、二甲苯	棉花、大豆花生及园艺作物	稗、马唐、狗尾、早熟禾、牛筋、藜、马齿苋、婆婆纳
异乐灵		红橙色油状物，易溶于苯、丙酮、乙腈、氯仿、乙醚、丙烷和甲醇	移植番茄和烟草	粟米草、藜、马齿苋等
卡乐施		黄橙色结晶或深橘黄色液，易溶于丙酮、乙醇、二甲苯	棉花、花生、大豆、胡萝卜	稗、野燕麦、千金子、藜、马齿苋、蓟
消草酮		黄橙色结晶，易溶于氯代烃和芳香烃	棉花、大豆，甘蔗	野燕麦、荻、马唐、马齿苋、看麦娘、繁缕等
氟消草		黄橙色结晶，易溶于丙酮、苯，微溶于乙醇	棉花、大豆	野燕麦、荻、马唐、马齿苋、看麦娘、繁缕等

在直接施用, 对人或动物无害。它们对大白鼠的急性口服致死中量 (LD_{50}) 一般都超过 1000 毫克/公斤体重, 有的还大于 10,000 毫克/公斤。此外, 对哺乳动物的亚急性和慢性毒性也比较低^[29]。在这类除草剂中, 以磺乐灵和黄草消对鱼类的毒性最低, 这可能是同这二种化合物分子中苯环 4 位由甲磺酰基和氨基磺酸基取代有关。而其他的化合物由于是三氟甲基、甲基、异丙基或叔丁基取代, 故有明显的鱼毒。但是由于这些化合物在水中的溶解度低并又能被土壤吸附, 因而实际上不构成危险。

1.3.2 二硝基苯胺类除草剂的应用范围和方法

二硝基苯胺类除草剂对棉花、大豆、花生以及园艺作物具有良好的选择性, 它主要在杂草种子萌发前, 用作播前土壤混和处理, 在较低的剂量 (0.5~1.5 磅有效成分/英亩) 就能有效地防除多种禾本科和阔叶杂草。这类除草剂能被一定的土壤组分所吸附, 吸附能力随有机质的多少而异。在砂质土中吸附最少; 粘性土壤中吸附中等; 在含大量腐殖质的土壤中吸附最高。因而在实际应用中, 须按土壤类型掌握施药量^[30-31]。

二硝基苯胺类除草剂混入土壤处理比表面处理的除草活性强得多, 这可能是由于减少了挥发和光分解所引起的损失。Parochett 等^[32]测定了 11 种二硝基苯胺类除草剂的挥发损失率, 发现氟乐灵、氟草胺和卡乐施的挥发损失率最高达 25%; 磺乐灵, 黄草消却几乎无蒸发损失; 其他的则多在 2~13%。光化学分解是取代的芳烃硝基化合物的特征, 经试验观察到氟乐灵易受紫外光分解, 分解与紫外光吸收光谱的逐渐变化和丧失除草活性平行。

其他的二硝基苯胺类除草剂的光解途径和氟乐灵相似。为了避免挥发和光分解所引起的损失, 在实际使用时, 应在施药后一天内与土壤充分拌和, 以达到最佳的除草效果。

1.4 二硝基苯胺类除草剂的合成概述

二硝基苯胺类除草剂, 根据 R_3 的不同, 可分为三氟甲基类、烷基类、含硫类, 和第三位上同时有一个基团的二取代类几种。现分别介绍它们的合成。

1.4.1 三氟甲基类硝胺除草剂的合成,

三氟甲基类硝胺除草剂, 它的通式如图 1-2 所示。

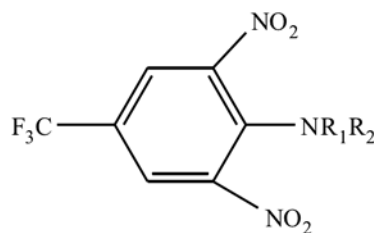


图 1-2 三氟甲基硝胺除草剂通式

此类除草剂的代表化合物为氟乐灵、苯乐灵, 在此类硝胺类除草剂中, 由于含氟基团引入其中, 能大大地提高该类除草剂的生物活性, 并且不会对哺乳动物引起致癌致畸作用, 此类含氟除草剂占据了硝胺类除草剂的主导地位^[33]。三氟甲基类除草剂的合成通式如图 1-3。

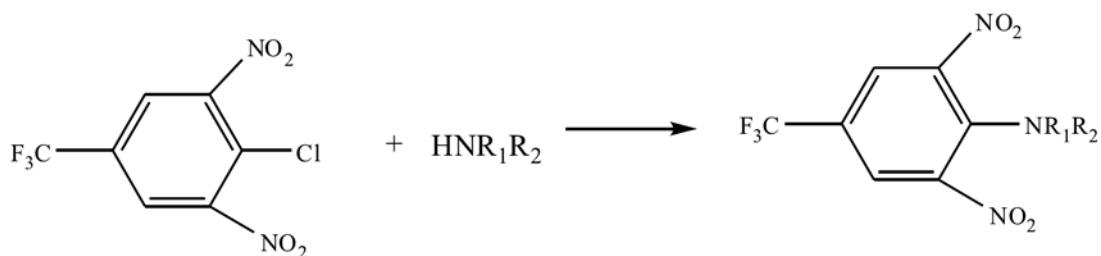


图 1-3 三氟甲基类除草剂的合成通式

1.4.1.1 中间体 2,6-二硝基-4-三氟甲基氯苯的合成

中间体 2,6-二硝基-4-三氟甲基氯苯的合成主要有以下三种:

(1) 以对氯甲苯为起始原料, 经过氯代、氟化、混酸硝化得到目标产物^[34-39]。

如图 1-4。

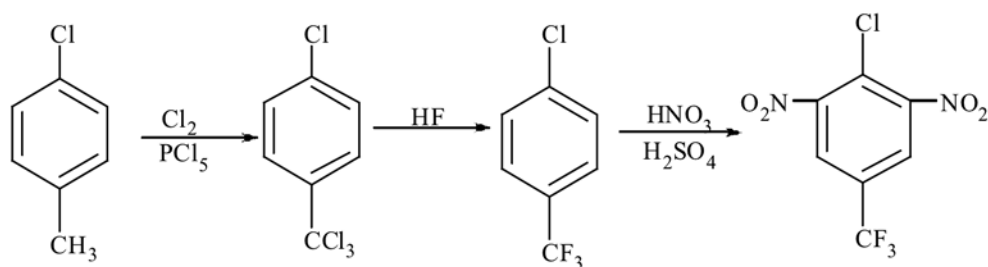


图 1-4 2,6-二硝基-4-三氟甲基氯苯的合成

(2) 以对氯甲苯为起始原料，经过高锰酸钾氧化、硝化、氟化得到目标产物^[40]。

如图 1-5。

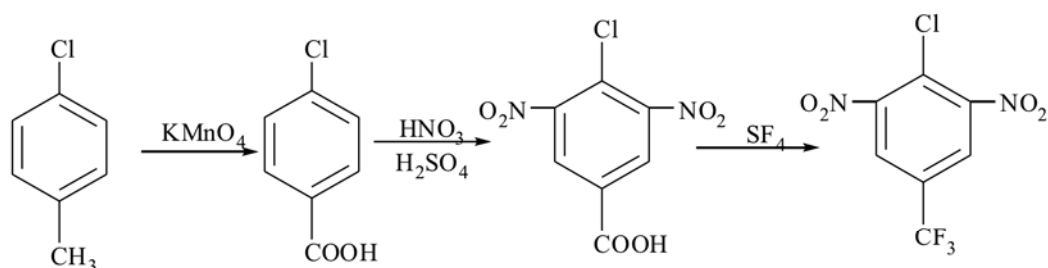


图 1-5 2,6-二硝基-4-三氟甲基氯苯的合成

(3) 以对氯苯甲酸为起始原料，其他步骤与方法一相同，经过氯代、氟化、混酸硝化得到目标产物^[41-45]。如图 1-6。

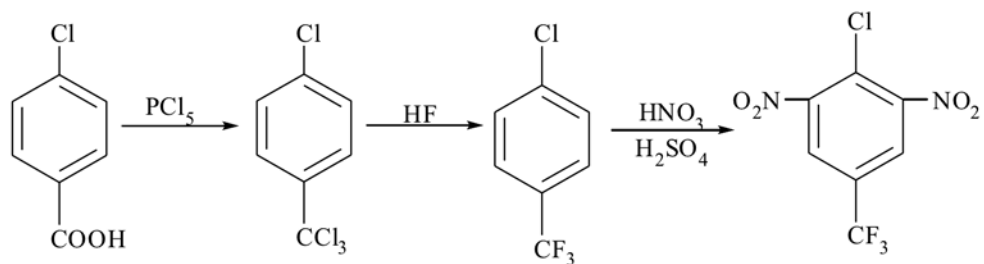
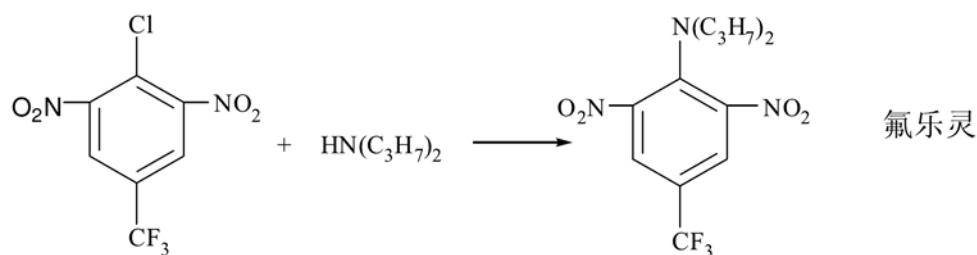


图 1-6 2,6-二硝基-4-三氟甲基氯苯的合成

1.4.1.2 产品的合成



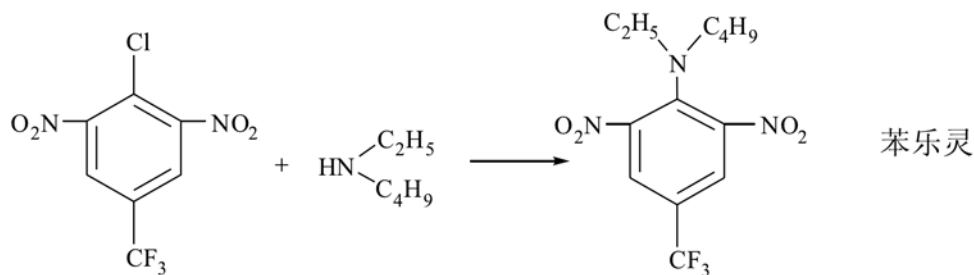


图 1-7 产品的合成

上图的两个化合物为同分异构体，用二正丙胺与氯化物反应得氯乐灵；用乙基正丁基胺代替二正丙胺，与氯化物反应，则得苯乐灵，合成方法基本相同。如上图 1-7。

1.4.2 烷基类硝胺除草剂的合成

烷基类硝胺除草剂的通式如图 1-8。

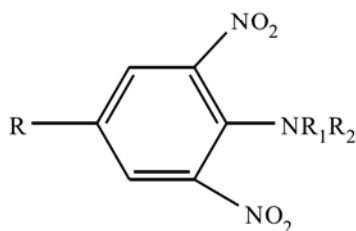


图 1-8 烷基类硝胺除草剂的通式

此类硝胺类除草剂的代表为地乐灵。现简单介绍地乐灵的合成。地乐灵为黄色固体，熔点 $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，沸点 $118\text{ }^{\circ}\text{C}$ (13.3 Pa) ($27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时在水中的溶解度为 304 mg/L 。小鼠急性经口 LD_{50} 3600 mg/kg 。它主要防除稗草、野燕麦、狗尾草、金狗尾草、马唐、牛筋草、千金子、大画眉草、早熟禾、雀麦、马齿苋、藜、蒺藜、繁缕、猪毛菜、蒺藜草等一年生禾本科和小粒种子的阔叶杂草，属于芽前除草剂。它的合成方法是以对甲苯酚为原料，经硝化得 2,6-二硝基-4-甲基苯酚，再经过氯化后与二丙胺反应得到目标产物。反应如图 1-9。

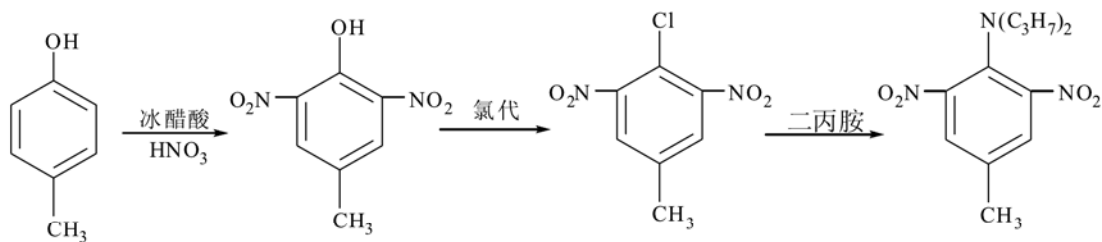


图 1-9 地乐灵的合成反应式

1.4.3 含硫的硝胺类除草剂的合成

含硫的硝胺类除草剂的代表为磺乐灵，如图 1-10。

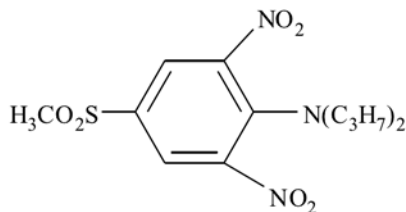


图 1-10 磺乐灵的结构式

磺乐灵的化学名称为 N,N-二正丙基-2,6-二硝基-4-甲磺基苯胺，该品为橙色结晶，可溶于有机溶剂。熔点：151~152 °C，大鼠急性经口毒性 LD₅₀ >2000 mg/kg，家兔急性经皮毒性 LD₅₀ >2000 mg/kg；鱼 LC₅₀(24 h)46~68 mg/L。制剂有 75%可湿性粉剂和 42.5%水分散剂两种。用于棉花、大豆、花生、烟草作物中防除杂草，用量 0.5~2 kg/ha。磺乐灵的合成路线主要有两条^[46-47]：

(1) 以氯苯为起始原料，与氯磺酸反应生成 4-氯苯磺酰氯，后经过烷基化、硝化，后与二丙胺反应得到磺乐灵。如图 1-11。

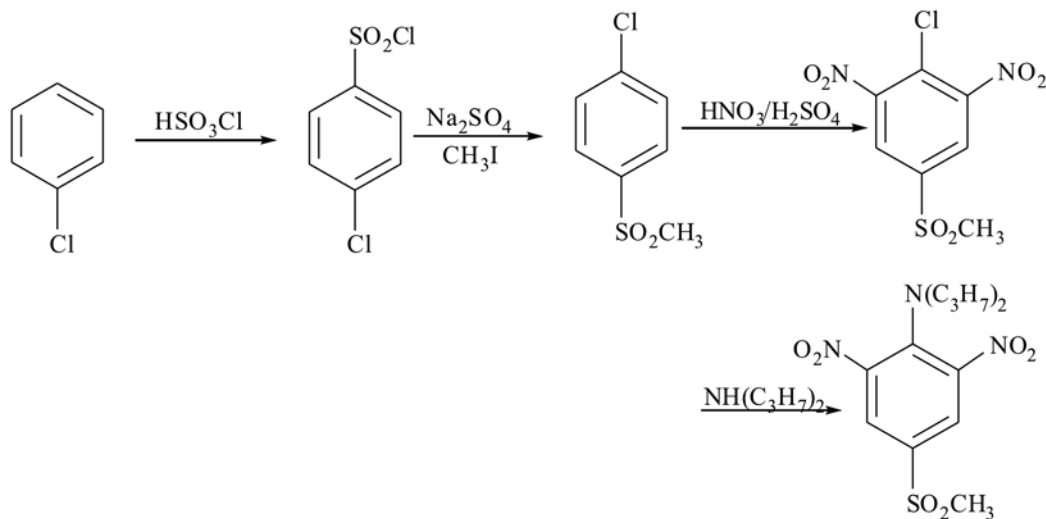


图 1-11 磺乐灵的合成反应式

(2) 以对羟基苯甲醚为起始原料，经过混酸硝化，氯代后经过(C₂H₅)₂NH 处理，得到 87%的 N,N-二丙基-2,6-二硝基-4-甲磺基苯胺，再用过氧化氢氧化，得 89.8%的磺乐灵，如图 1-12。

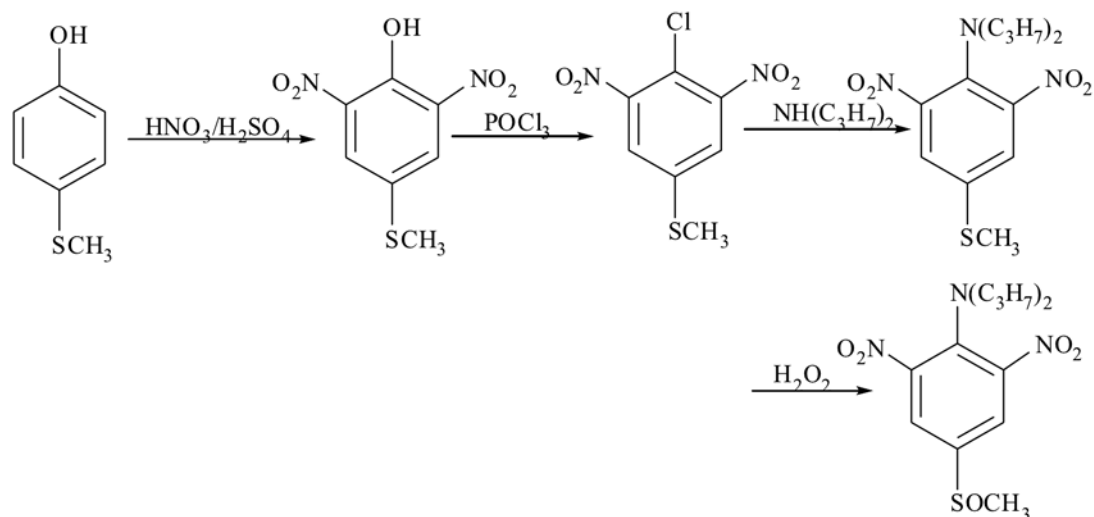


图 1-12 磺乐灵的合成反应式

1.4.4 二取代硝胺类除草剂的合成

二硝基苯胺类除草剂的代表为地乐灵和二甲戊乐灵，现在着重介绍二甲戊乐灵的合成。二甲戊乐灵是二硝基苯胺类除草剂的典型代表，二甲戊乐灵的结构式见图 1-13。

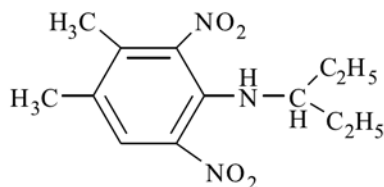


图 1-13 二甲戊乐灵结构式

该化合物的苯环上有烷基、硝基、氨基等官能团，故其合成主要涉及硝化、还原烷基化和亲核取代等反应。根据所采用的起始原料来划分，二甲戊乐灵的合成主要有三条路线，分别为：（1）3,4-二甲基苯酚路线；（2）3,4-二甲基氯苯路线（3）3,4-二甲基苯胺路线。

1.4.4.1 3,4-二甲基苯酚路线

3,4-二甲基苯酚路线是以 3,4-二甲基苯酚为原料，经硝化、甲基化、亲核取代反应，得到目标产物 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺^[48]。见图 1-14。

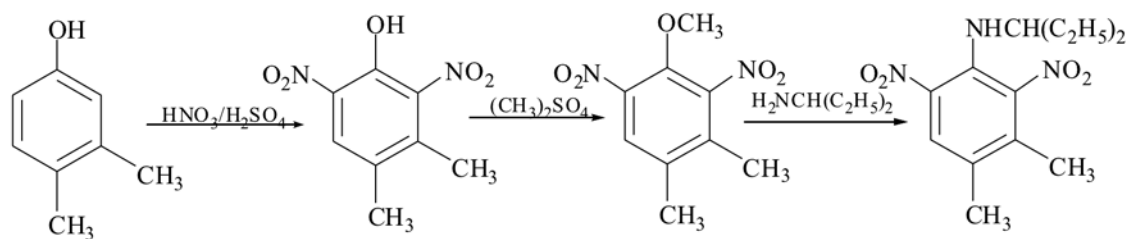


图 1-14 3,4-二甲基苯酚路线

1.4.4.1.1 原料 3,4-二甲基苯酚的合成

以邻二甲苯为原料经磺化、碱熔、酸析、蒸馏得到目标产物^[49]。见图 1-15。

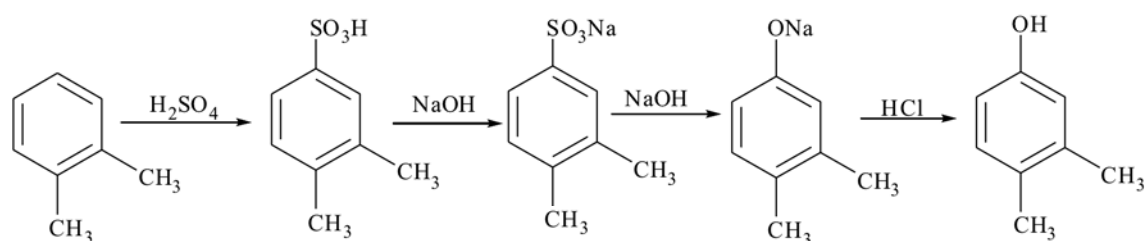


图 1-15 邻二甲苯法合成 3,4-二甲基苯酚

1.4.4.1.2 中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯酚的合成

中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯酚是由 3,4-二甲基苯酚硝化得到的^[50]，反应式见图 1-16。

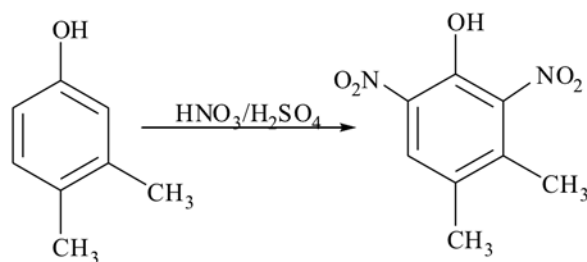


图 1-16 中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯酚的合成

1.4.4.1.3 中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯甲醚的合成

以 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯酚为原料，用硫酸二甲酯烷基化得到目标产物^[51]，反应式见图 1-17。

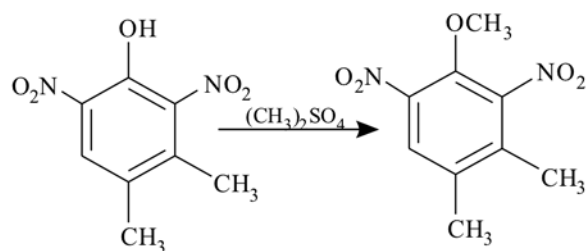


图 1-17 中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基苯甲醚的合成

除了用硫酸二甲酯烷基化 3,4-二甲基-2,6-硝基苯酚外, Schanen Joseph 等人采用环氧化合物或卤代烷作为烷基化试剂, 也取得了较好的效果。

1.4.4.1.4 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成

3,4-二甲基-2,6-二硝基苯甲醚与乙丙胺发生亲核反应生成目标产物 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺^[52], 反应式见图 1-18。

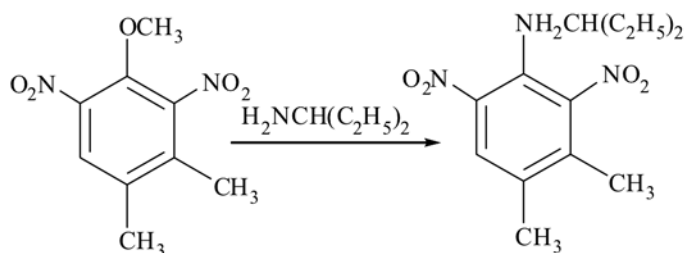


图 1-18 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成反应式

1.4.4.2 3,4-二甲基氯苯路线

3,4-二甲基氯苯路线是以 3,4-二甲基氯苯为原料, 经硝化和亲核取代得到目标产物 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺, 反应式见图 1-19。

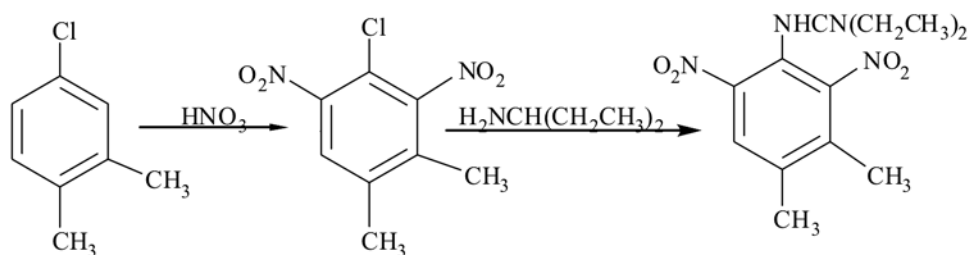


图 1-19 3,4-二甲基氯苯路线

1.4.4.2.1. 原料 3,4-二甲基氯苯的合成

工业生产上有实际意义的合成方法均是以邻二甲苯为原料经氯化得到的, 根据反应过程可以分为直接法和间接法两种。

(1) 直接法

直接法以醋酸酐/醋酸作溶剂, 次氯酸钙作为氯化试剂, 氯化邻二甲苯得到 3,4-二甲基氯苯^[53], 反应式见图 1-20。

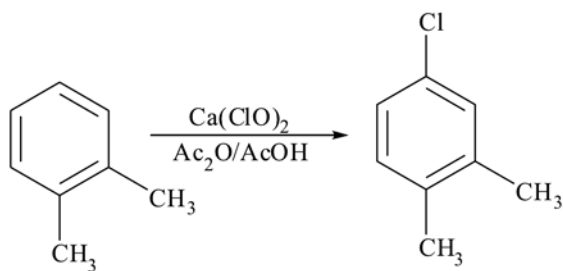


图 1-20 直接法合成 3,4-二甲基氯苯

在直接法合成 3,4-二甲基氯苯的反应中, 氯化试剂除了次氯酸钙, 还可以直接用氯气, 如 Matsuoka Shotaro, Pozdnyakovich Yu.V^[54-55]等以三氯化铁、KI、沸石作催化剂, 间硝基苯为溶剂, 氯气直接与邻二甲苯反应得到 3,4-二甲基氯苯和 2,3-二甲基氯苯两个异构体, 转化率 60%~85%。

(2) 间接法

该方法是用邻二甲苯和氯磺酸反应生成 3,4-二甲基苯磺酰氯, 继续同氯气反应得到 3,4-二甲基氯苯^[56]。反应式见图 1-21。

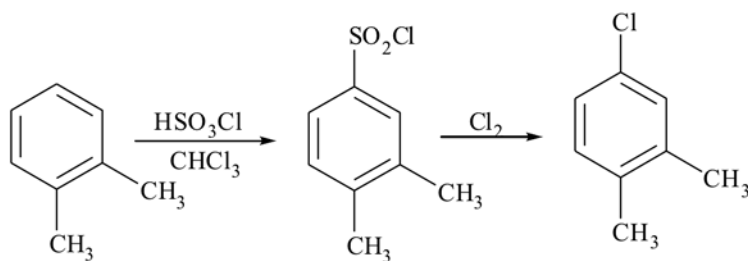


图 1-21 间接法合成 3,4-二甲基氯苯

1.4.4.2.2 中间体 3,4-二甲基-2,6-二硝基氯苯的合成

3,4-二甲基氯苯为原料经硝化反应得到, 反应式见图 1-22, 此方法具有很好的工业价值^[57]。

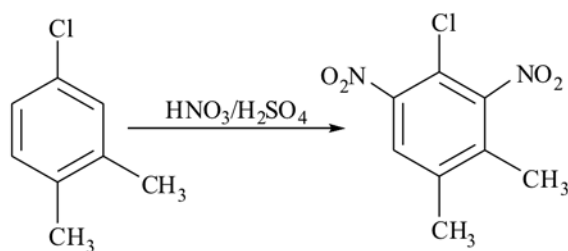


图 1-22 3,4-二甲基-2,6-二硝基氯苯的合成反应式

1.4.4.2.3 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成

3,4-二甲基-2,6-二硝基氯苯与乙丙胺发生亲核反应得到目标产物 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-甲基苯胺^[58]，反应式见图 1-23。

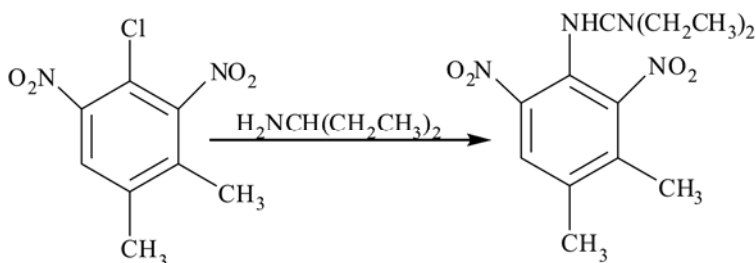


图 1-23 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成反应式

1.4.4.3 3,4-二甲基苯胺路线

3,4-二甲基苯胺同 3-戊酮缩合生成亚胺，在 Pt/C 催化剂存在下用氢气还原亚胺，得取代苯胺，用混酸硝化该取代苯胺即得二甲戊乐灵，反应式见图 1-24

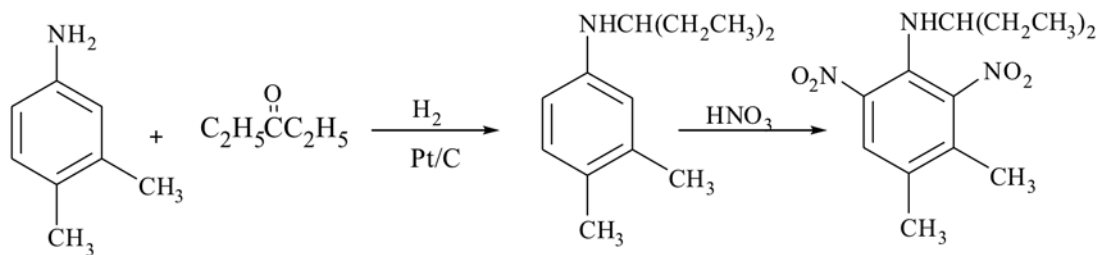


图 1-24 3,4-二甲基苯胺路线

1.4.4.3.1. 原料 3,4-二甲基苯胺的合成

3,4-二甲基苯胺作为重要的精细化工中间体，早在 20 世纪 20 年代，很多化学工作者就对其合成方法进行了大量研究，开发了很多合成方法。根据有关文献报道，按其所采用的起始原料来分，主要有以下几条路线。

(1) 3,4-二甲基苯磺酸盐法^[59-60]

将 3,4-二甲基苯磺酸盐（钾，钠，钙，钡）与氨基钠在 120-125 °C，10.13 Mpa 下，液氨中水解取代得 3,4-二甲基苯胺，收率达 88.1%。这种方法主要作为实验室制备法。反应式如图 1-25。

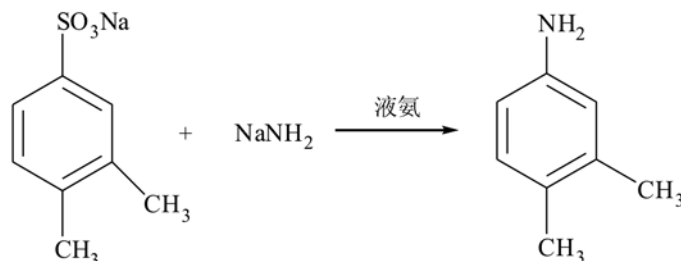


图 1-25 3,4-二甲基苯磺酸盐法

(2) 3,4-二甲基苯乙酮法

将盐酸羟胺、水、醋酸钾和甲醇加热至 40 °C 全溶后过滤，加入 3,4-二甲基苯乙酮于水浴中回流 2 h，倒入水中结晶，用石油醚重结晶得中间体 1，1 与多聚磷酸在 120 °C 保温 15 min 倒入水中过滤，用乙醇重结晶得中间体 2，2 与稀硫酸，乙醇回流 1.5 h，加碱，用乙醚萃取，干燥得产品^[61]。此反应步骤多，且原料 3,4-二甲基苯乙酮来源少，价格高，未见工业报道。其反应式如图 1-26

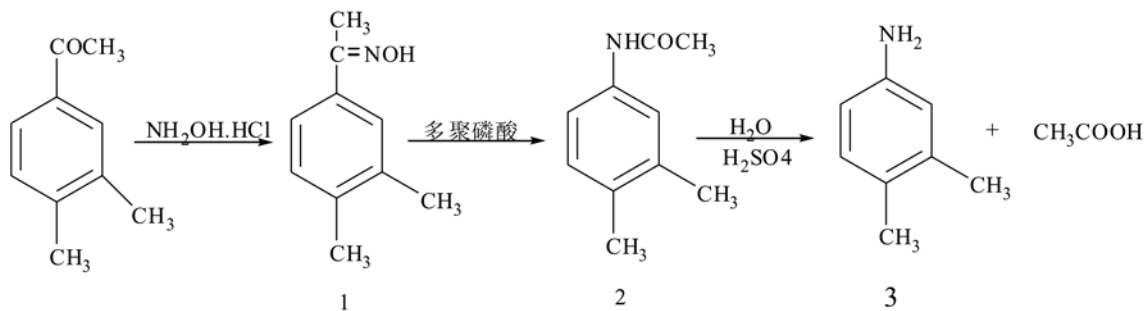


图 1-26 3,4-二甲基苯乙酮法合成反应式

(3) 对硝基甲苯法

对硝基甲苯法包括氯甲基化，还原两步，此法定位唯一，产品纯度高，但采用氯甲醚成本高^[62-64]。反应式如图 1-27。

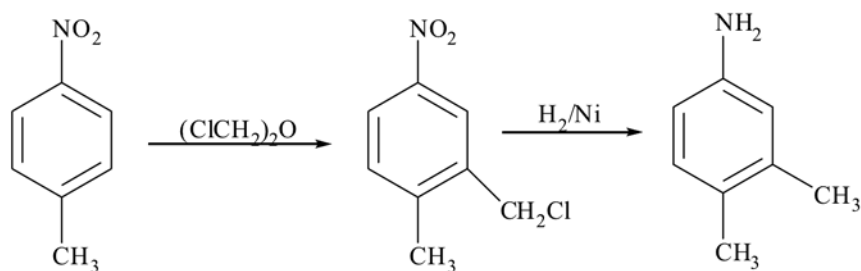


图 1-27 对硝基甲苯法合成反应式

(4) 4-溴邻二甲苯胺化法

4-溴邻二甲苯铜以铜做催化剂与 28%氨水和氯化亚铜反应得 3,4-二甲基苯胺。此反应由于溶剂，条件等不同还有相关报道^[65]。由于 4-溴邻二甲苯价格较 3,4-二甲基苯胺贵，此反应在经济上是不可行的，只能作为一种实验室方法供参考。其反应式如图 1-28。

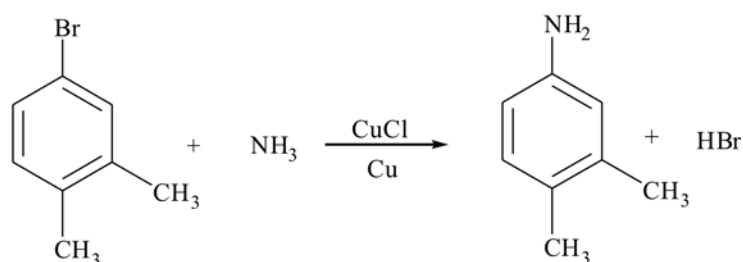


图 1-28 4-溴邻二甲苯胺化法合成反应式

(5) 邻二甲苯直接胺化法

邻二甲苯在 AlCl_3 等 Lewis 催化剂存在下与羟胺-O-磺酸反应，得到 3,4-二甲基苯胺，这是合成 3,4-二甲基苯胺最简单的方法^[66-67]，但收率太低，并且 2,3 和 3,4-二甲基苯胺物化性质相近，分离困难，并不能实际应用。反应式图 1-29。

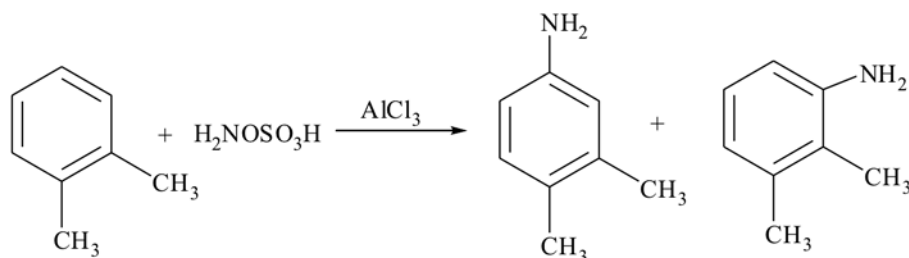


图 1-29 邻二甲苯直接胺化法合成反应式

(6) 3,4-二甲苯硝基苯法

由 3,4-二甲基硝基苯在铁、钴、铜、镍等催化剂存在下用氢气或肼还原制得^[68]，其反应式见图 1-30。

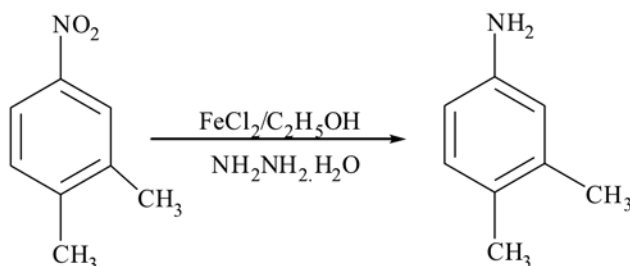


图 1-30 3,4-二甲基硝基苯法合成反应式

其中还原步骤有多种方法，大致可以分为以下几类：（1）三甲基硅烷硫钠（2）三乙基硅烷（3）四氢硼化钾-氯化亚铜等催化剂，用 H_2 直接进行硝基苯的还原，反应彻底、收率高、三废少。

1.4.4.3.2 N-（1-乙基丙基）-3,4-二甲基苯胺的合成

3,4-二甲苯胺^[69-70]与 3-戊酮在还原剂作用下发生 Leuckart 反应直接合成，采用的催化剂有： $H_2/Pd-C$ 、氰基硼氢化钠、甲酸等。其中氰基硼氢化钠为还原剂时收率 90%， $H_2/Pd-C$ 为还原剂时收率 100%，以甲酸为还原剂尚无专门文献介绍合成此化合物，但理论上可行。反应式图 1-31。

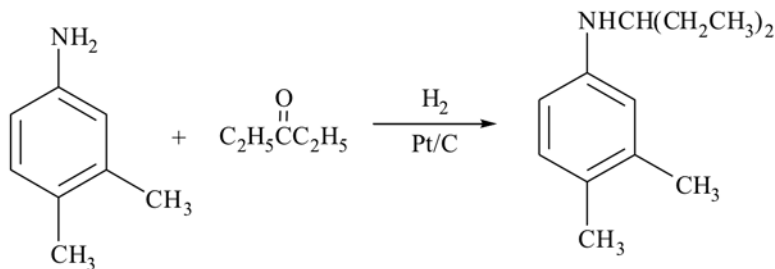


图 1-31 3,4-二甲苯胺法合成反应式

1.4.4.3.3 N-（1-乙基丙基）-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成

在 3,4-二甲苯胺路线中目标产物 N-（1-乙基丙基）-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成是由硝化 N-（1-乙基丙基）-3,4-二甲苯胺得到的。在硝化阶段可以采用混酸硝化^[71]和硝酸硝化^[72-73]两种方法。反应式见图 1-32。

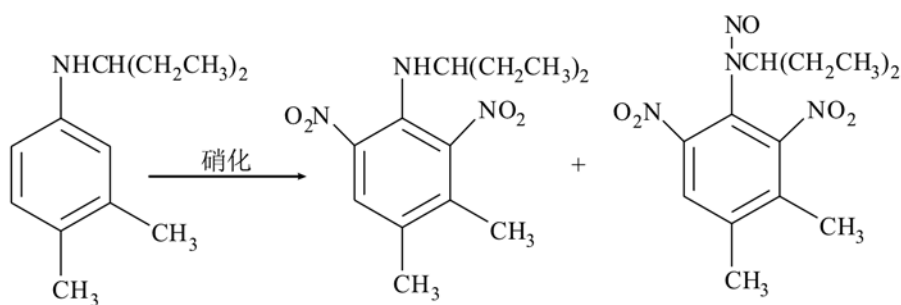


图 1-32 N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺的合成反应式

1.5 二甲戊乐灵的应用开发研究

1.5.1 二甲戊乐灵概述

二甲戊乐灵(pendimethalin)1973年由美国氰胺公司(现归属巴斯夫公司)开发,属于二硝基苯胺类除草剂,化学名称N-(1-乙基丙基)-2,6-二硝基-3,4-二甲基苯胺。分子式为: $C_{13}H_{19}N_3O_4$, 分子量为: 281, CA 名称: N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine。英文通用名称为 Pendimethalin。原药为橙黄色结晶,熔点为 $56\sim 58^{\circ}\text{C}$, 在水中的溶解度为 0.3ppm, 易溶于氯代烃和芳香烃溶剂, 对酸碱稳定。其他名称有二甲戊灵、施田补、除芽通、除草通、胺硝草、杀草通、菜草通等。二甲戊乐灵持效期长达 45~60 天, 施药后可解决作物整个生育期的杂草危害, 使用方式灵活, 可播前混土、播后芽前或作物移栽前施用等方法使用; 也可以和多种除草剂混用, 扩大杀草谱, 提高杀草效果。该品低毒, 对人畜、多数作物、环境安全性高, 大白鼠急性经口 LD_{50} 为 1250 mg/kg。作为芽前水田、旱田除草剂, 它对大多数作物具有很高的安全性。土壤对其吸附性强, 不易淋溶, 在土壤中移动性小, 环境友好。

1.5.2 二甲戊乐灵的制剂类型

二甲戊乐灵的制剂类型主要有: 50%可湿性粉剂、33%乳油、5%和 3%的颗粒剂^[74]。

二甲戊乐灵与其它除草剂复配可以提高甲戊乐灵的除草活性, 适用于大豆、玉米、棉花、烟草、花生和多种蔬菜及果园中防除一年生禾本科杂草和某些阔叶杂草, 如: 马唐、狗尾草、牛筋草、早熟禾、稗草、藜、苋和蓼等杂草。防

治瓜地杂草，可在西瓜、甜瓜移栽的或移栽缓苗后土壤施药，每公顷用 33% 乳油 1.5~3.0 千克。

1.5.3 二甲戊乐灵的毒性和三致作用

1.5.3.1 毒性

急性毒性：大鼠、小鼠、犬的经口 LD_{50} 分别 1050~1250 mg/kg、340~1620 mg/kg、>5000 mg/kg；经皮：雌雄大鼠和兔的 LD_{50} 分别为 2150 mg/kg、>5000 mg/kg。鹤鹑、野鸡 $LC_{50}(8d)$ 分别为 4187 mg/kg 和 10,000 mg/kg 饲料。亚慢性毒性：二甲戊乐灵产生亚慢性毒性的剂量为 500 mg/kg；无作用剂量为 100 mg/kg。鱼毒 $LC_{50}(48h)$ ：太阳鱼 4.2 mg/L，虹鳟鱼 0.075 mg/L。

1.5.3.2 三致作用

致畸：在超过亚慢性毒性的阈剂量时有致畸作用。

致癌：二甲戊乐灵对体外培养的 SHE 细胞在实验条件下未表现出致癌性，即无致癌作用。不同剂量的二甲戊乐灵喂养 SD 种大鼠两年，结果对雌雄鼠均无致癌作用。

致突变：二甲戊乐灵经口致突变作用的可能性较小，在实际使用浓度条件下是安全的^[75-76]。

1.5.4 二甲戊乐灵的除草活性、作用机制

1.5.4.1 除草活性

以 0.6~2 kg/ha 的药剂量在苗前施用二甲戊乐灵，可以有效防除棉花、大豆、花生、水稻、玉米等作物田间一年乔本科和某些一年生阔叶杂草。乔谷类作物、玉米和水稻播种后、出芽前施用；或在蚕豆、棉花、花生和大豆芽前浅混土施用。也可在土豆、胡萝卜、西芹、洋葱、甘蓝等蔬菜芽前或移栽前施用，均可有效防除杂草的生长，并且可防除烟草吸根的生长^[77-78]。

1.5.4.2 作用机制

二甲戊乐灵主要是通过干扰染色体的分离，抑制植物分生组织细胞分裂，抑制杂草根部分生组织细胞分裂中期的有丝分裂来达到抑制杂草根和茎的生长发育，进而达到杀死杂草的目的，不影响杂草种子的萌发。二甲戊乐灵主要通过杂草幼芽、幼茎和根部吸收，在体内传导性很差。双子叶植物吸收部位为下胚

轴，单子叶植物为幼芽。其受害症状是幼芽和次生根被抑制，因此，二甲戊乐灵在施用过程中应避免使药剂与作物的根部直接接触^[79-81]

1.6 二甲戊乐灵的生产状况及问题

二甲戊乐灵在世界畅销农药排行榜中位居第八，销售额达 3.50 亿美元，成为仅次于灭生性除草剂草甘膦、百草枯的世界第三大除草剂，是世界上销量最大的选择性除草剂。我国二甲戊乐灵于 2002 前后开始生产，随着产品在国内外市场的良好拓展，各生产企业纷纷扩大生产，最近产量上升明显加速，年生产能力突破 4000 吨。目前生产二甲戊乐灵的大型企业山东华阳科技股份有限公司居于领先地位，产品有 97%原药和 33%乳油（菜草通）。2004 年该公司原药年生产能力达 1500 吨，生产成本较其他厂家低 20%~30%，市场占有率达到 70%以上，出口量占产量的 30%（出口主要是东南亚、欧洲等）。在中国登记的二甲戊乐灵制剂产品主要以 33%乳油为主，中国共有 23 家企业登记该制剂产品 24 个。德国巴斯夫股份有限公司分用途登记该制剂 2 个，分别用于除草和抑/除芽。33%乳油以山东华阳科技股份有限公司的菜草通和德国巴斯夫股份有限公司的施田补产量、销售额最大。其他制剂类型还有 20%的悬浮剂（缩草勤）、45%微胶囊剂。

作为一个优秀的水、旱田除草剂，二甲戊乐灵可广泛用于大田作物，如水稻、玉米、马铃薯、大豆、花生、棉花、烟草等作物田除草。这些作物都是我国重要大宗农作物，在我国农业中举足轻重，依产量计，水稻、玉米是我国最大的粮食作物，也是最大的农作物；马铃薯是第四大农作物，我国目前已经成为世界最大的马铃薯生产国，种植面积 7000 万亩，总产量 7000 万吨；大豆、花生是我国最大的油料作物；而棉花、烟草又是我国最大的经济作物。这些作物产量大，种植广，同时它们也是世界主要农作物，均是二甲戊乐灵使用效果良好的对象，可以预计，这个市场还会日益增大。

目前国内生产的二甲戊乐灵产成本较高，并且生产出的二甲戊乐灵原药含量普遍偏低，一般在 85%-90%之间，而该产品出口含量要求在 95%以上，因此注重工艺技术上和控制手段上的革新，同时加大二甲戊乐灵生产模式的研究来

强化生产，降低成本，提高质量，提高此产品在国际上的竞争力，加快二甲戊乐灵的推广应用。

论文的设计思想、目的和意义

二甲戊乐灵作为一种高效、低毒，广谱的除草剂，具有很大的市场前景。因此研究二甲戊乐灵的合成工艺和生产模式具有良好的现实意义。

本文首先以间歇法为基础合成二甲戊乐灵。目的是确定硝化步骤的合成工艺条件。并且以此为基础，选择硝化步骤为小试条件，设计研究连续硝化法合成二甲戊乐灵原药。目的是确定连续法合成二甲戊乐灵原药在反应时间，产物中二甲戊乐灵的含量，产物产量几个方面比间歇法更具有优势，为以后连续法合成二甲戊灵中试提供反应依据。

通过研究二甲戊乐灵原药中脱除 N-亚硝基二甲戊乐灵的新方法，目的使二甲戊乐灵中的亚硝含量低于检测限。

第2章 间歇法合成二甲戊乐灵

2.1 前言

二甲戊乐灵，又名除草通、施田补，美国氰胺公司开发生产的二硝基苯胺类除草剂。实验代号为 AC92553，商品名为 Stomp、Prowl、施田补、除草通等。二甲戊乐灵主要是抑制分生组织细胞分裂^[82]，来达到抑制杂草根和茎的生长发育，进而达到杀死杂草的目的，不影响杂草种子的萌发。二甲戊乐灵适用于玉米、大豆、棉花、烟草、花生及多种蔬菜（葱蒜类、叶菜类、茄果类）等作物防除一年生禾木本科杂草及一些阔叶杂草。二甲戊乐灵属于高选择性除草剂，用量逐年扩大。本章的目的是以 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺粗品为起始原料，经成盐，硝化，脱亚硝三步合成二甲戊乐灵。重点是确定间歇法合成二甲戊乐灵中硝化工艺的反应条件，为连续法合成二甲戊乐灵中的硝化步骤提供数据支持。

2.2 二甲戊乐灵的合成路线的确定

2.2.1 3,4-二甲基苯胺路线

3,4-二甲基苯胺路线^[83]路线是以 3,4-二甲基苯胺同 3-戊酮缩和生成亚胺，Pt/C 催化剂存在下用氢气还原亚胺，得取代苯胺，硝化该取代苯胺即得二甲戊乐灵。反应式见图 2-1。

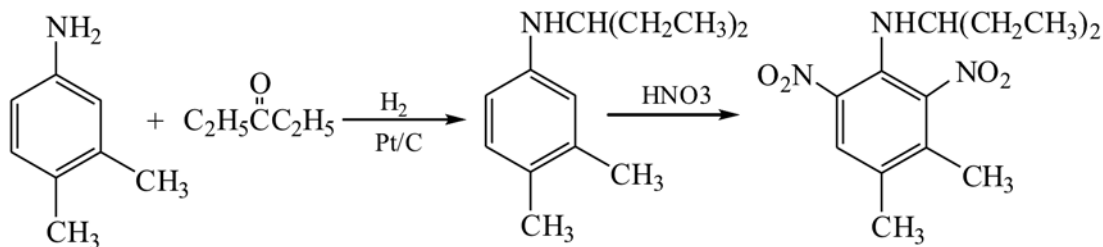


图 2-1 3,4-二甲基苯胺路线合成二甲戊乐灵

2.2.2 3,4-二甲基苯酚路线

3,4-二甲基苯酚路线^[84]是以 3,4-二甲基苯酚为原料,经硝化、烷基化、亲核取代反应,得到产物 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-二硝基苯胺。见图 2-2。

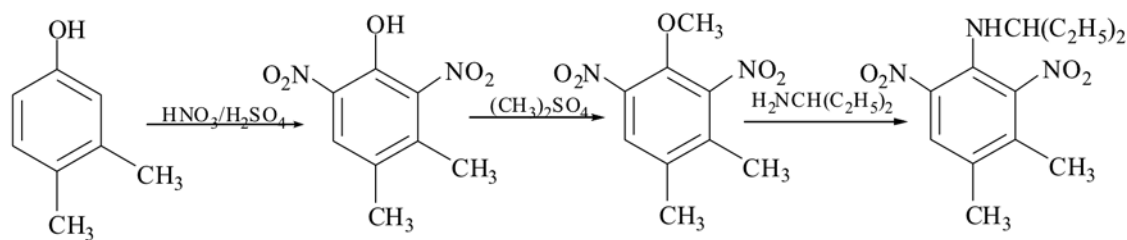


图 2-2 3,4-二甲基苯酚路线合成二甲戊乐灵

2.2.3 3,4-二甲基氯苯路线

3,4-二甲基氯苯路线^[85-88]是以 3,4-二甲基氯苯为原料,经硝化、亲核取代反应得到目标产物 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-硝基苯胺,见图 2-3。

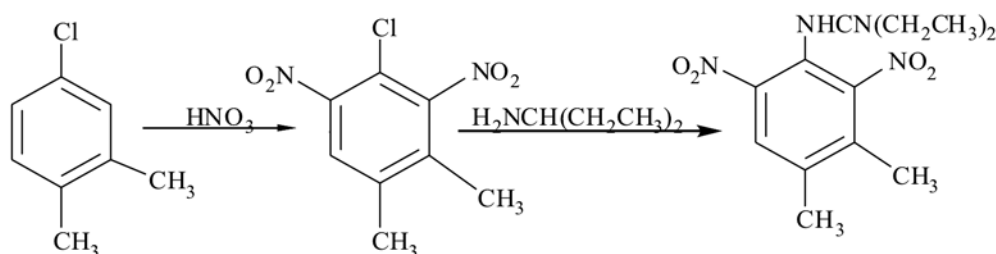


图 2-3 3,4-二甲基氯苯路线合成二甲戊乐灵

以上三种方法各有利弊,方法一:3,4-二甲基苯胺同 3-戊酮缩合、加氢完全,收率高,反应的选择性好,副产物少。在硝化 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺的过程中虽然不可避免地产生 N-亚硝基化合物,但通过其与强酸作用,并进一步高温热解,可以将 N-亚硝基化合物的含量降至规定的值以下;方法二:该反应路线比较长,反应总收率较低,并且该反应过程中有大量的废酸和碱性废水产生,严重污染环境。同时在该路线中也要用到难以得到的乙丙胺,因此该路线不宜大批量的工业生产;方法三:在该路线中由于苯环上的氨基是在

反应的最后一步引入，不牵涉到氨基同硝化试剂作用产生亚硝胺的问题，这是该路线最大的优点。但是 3,4-二甲基氯苯经硝化后所得到的三个异构体 3,4-二甲基-2,6-二硝基氯苯、3,4-二甲基-5,6-二硝基氯苯和 3,4-二甲基-2,5-二硝基氯苯难以分离，并且反应条件苛刻，总收率较低，同时主要原料乙丙胺来源困难，这大大地限制了该路线的应用。

综合评价以上三条路线，参考文献的基础上，采用提纯的 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺为原料，然后经成盐，硝化，脱亚硝制备二甲戊乐灵原药工艺的合成路线。

2.3 二甲戊乐灵的合成

2.3.1 仪器和试剂

Mercury-300BB型核磁共振仪	美国Varian公司
Agilent™ 1100型高效液相色谱仪	美国安捷伦公司
氨基磺酸	国药集团化学试剂有限公司
硝酸、盐酸	北京化工厂
1,2-二氯乙烷	汕头市西陇化工股份有限公司
石油醚	北京化工厂

2.4 二甲戊乐灵的合成原理

二甲戊乐灵的合成原理如图 2-4 所示，合成包括：成盐、硝化、脱亚硝步骤。本章着重研究硝化步骤的合成工艺，为下章的连续法合成二甲戊乐灵提供数据支持。

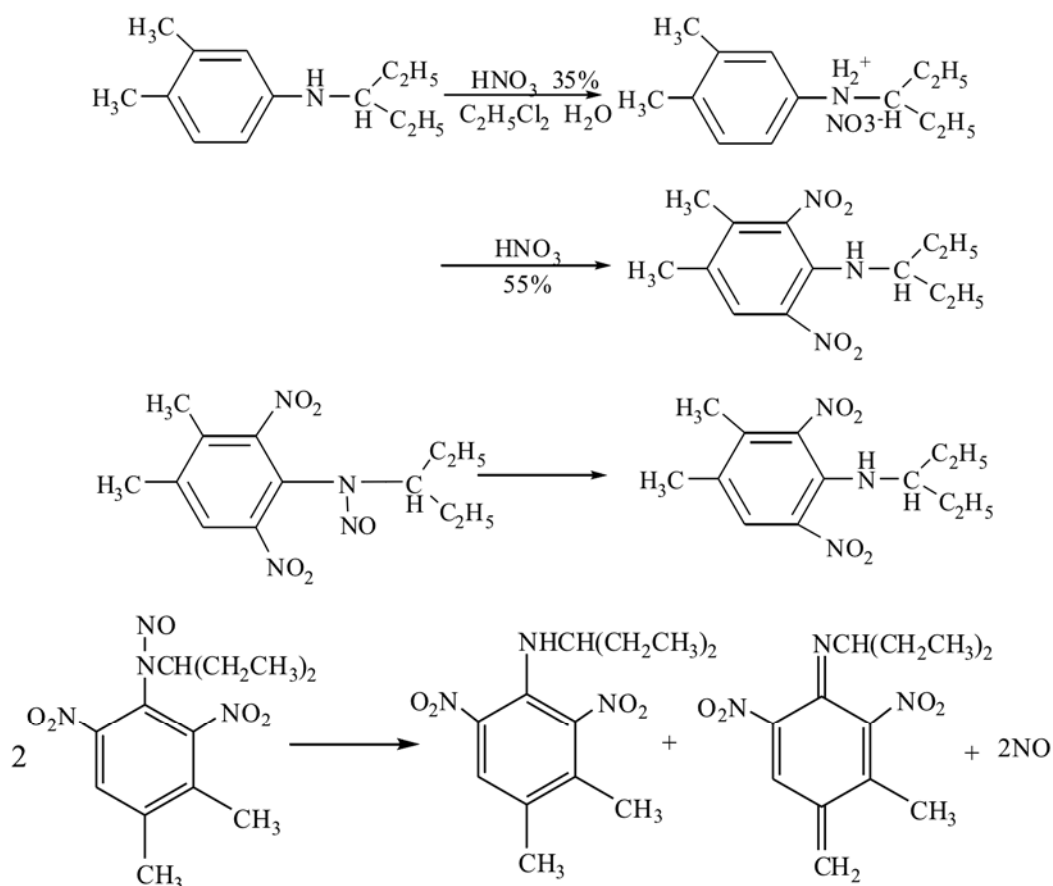


图 2-4 二甲戊乐灵的合成原理

2.5 间歇法合成二甲戊乐灵

2.5.1 原料 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺的提纯

取 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺粗品 100 g，减压蒸馏，收集 170 °C 馏分，得到淡黄色透明的 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺 95.71 g，产率 95.71%。产品纯度 98.75 %。

2.5.2 成盐

取 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺 10 g 溶于 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 中，加入到带温度计、回流冷凝管的三口瓶中，将三口瓶至于水浴中，将稀 HNO_3 通过恒压滴液漏斗滴加到三口瓶中，边滴加边搅拌，滴加完毕，将温度升至 58-60 °C，分出水层，有机层制得盐溶液，保温。

2.5.3 硝酸一步法硝化

在带有温度计、恒压滴液漏斗的三颈瓶中加入上一步制得的盐溶液,在一定温度下滴加浓硝酸,滴毕,继续反应一段时间。反应结束后,将反应液转移至分液漏斗中,静置分出下层废酸,有机层经水洗、碱洗、水洗、干燥、蒸馏回收溶剂 1,2-二氯乙烷,即得含有 N-亚硝基化合物的二甲戊乐灵。

2.5.4 脱除 N-亚硝基化合物

称取 12.00 g (0.04 mol) 的含有 N-亚硝基化合物的二甲戊乐灵,加入到带有温度计、机械搅拌和回流冷凝管的三颈烧瓶中,再向其中加入 6.00 g 的 37% 盐酸、0.72 g 氨基磺酸。将三颈烧瓶放置到水浴上,加热回流 6 h,分液,有机相用热水洗涤,中和,蒸除溶剂二氯乙烷,得一固体。取一定量的固体加热至 180 °C,并在该温度下向热解瓶中通入氮气,持续 30 min 后冷却,即得 N-亚硝基化合物的含量小于规定值的目的产物二甲戊乐灵。

2.6 中间体及产品分析

2.6.1 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺的分析

采用高效液相检测对 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺进行分析,色谱柱 Miosorb-C₁₈, (5 μm, 4.6 mmid×150 mm), 流动相为乙腈: 水=80: 40 流速为 1 ml/min, 柱温 30 °C, 检测波长 254 nm。

2.6.2 N-亚硝基二甲戊乐灵的分析

采用高效液相检测对 N-亚硝基-N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-二硝基苯胺进行分析,色谱柱 Miosorb-C₁₈, (5 μm, 4.6 mmid×150 mm), 流动相为乙腈: 水=80: 40 流速为 1 ml/min, 柱温 30°C, 检测波长 254 nm。

2.6.3 二甲戊乐灵的分析

采用高效液相检测对二甲戊乐灵进行分析,色谱柱 Miosorb-C₁₈, (5 μm, 4.6 mmid×150 mm), 流动相为乙腈: 水=80: 40 流速为 1 ml/min, 柱温 30°C, 检测波长 254 nm。

2.7 结果与讨论

2.7.1 成盐

在查阅文献的基础上，结合试验确定主要条件：硝酸的浓度 35%，反应时间在 30 min，保温温度在 55-60 °C 时，N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺基本成盐完全。

2.7.2 硝化条件优化

硝酸一步硝化过程中影响硝化反应的主要因素为：硝酸浓度，硝酸用量、反应温度、反应时间。

(1) 硝酸浓度

分别考察了硝酸浓度 35%，55，65%，反应结果表明，随着硝酸浓度的增加，反应逐渐加快，但是随着硝酸浓度的增加，反应体系中 N-亚硝基-N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-二硝基苯胺的含量逐渐增加，因此确定硝酸浓度为 55.00%，反应比较完全，且产物中亚硝化合物含量少。

(2) 反应温度

由于硝化阶段需要的温度高，但是过高温下，生成的杂质的量会增加，通过比较反应，以 46-55 °C 最佳。

(3) 硝酸用量的影响见表 2-1

表 2-1 硝酸的用量对反应的影响

标号	硝酸/胺	反应温度(°C)	反应时间(h)	产率 (%)
1	1	46-55	3.5	64.50
2	2	46-55	3	75.20
3	3	46-55	2.5	79.80
4	4	46-55	1	77.20

注：烷基胺：硝酸为摩尔比 胺指的为 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺

由图 2-1 可知，反应随着硝酸的量的增加，产率逐渐增加，但是当硝酸与胺的摩尔比大于 3 时，对收率影响不大，因此确定硝酸与胺的摩尔比在 3 时最适宜。

(4) 反应时间的影响见表 2-2

表 2-2 反应时间对反应的影响

标号	硝酸/胺	反应温度(℃)	反应时间(h)	产率(%)
1	3	46-55	1	67.00
2	3	46-55	1.5	72.40
3	3	46-55	2	71.20
4	3	46-55	2.5	79.80

注：硝酸：胺之比为摩尔比 胺指的是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺

综上所述，即硝酸的浓度为 55%，硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 3 倍，反应温度为 46-55 ℃，反应时间为 2.5 h 最佳。

2.7.3 脱除 N-亚硝基化合物

采用热解法脱除亚硝基化合物，在热解时除了产生目标产物二甲戊乐灵外还产生等物质的量的醌式结构物质，因此热解的方法只能是用来进一步降低产物中的亚硝胺的含量，而不能在亚硝胺的含量很高时使用，因此本论文将在第 4 章详细论述转化法脱除亚硝基化合物的方法。

2.7.4 稳定性试验

在硝酸一步硝化尝试试验取得最佳条件下，进行了成盐、硝化、脱亚硝基化合物的稳定性实验，共进行 13 批，可以得知产品二甲戊乐灵平均含量 96.50%，平均转化率 79.80%。实验结果见表 2-3

表 2-3 稳定性实验

序号	胺 (g)	硝酸 (ml)	二氯 乙烷 (ml)	氨基 磺酸 (g)	石 油 醚 (ml)	回收			二甲戊乐灵产品		
						硝酸	二氯 乙烷	石 油 醚	产量 (g)	含量 %	产 率 %
1	10	7.2	30	2	30	8	27	24	12.50	94.30	80.50
2	10	7.2	30	2	30	8	27	26	12.30	96.30	80.40
3	10	7.2	30	2	30	8	25	25	12.10	96.80	79.80
4	10	7.2	30	2	30	8	26	25	12.20	95.20	79.20
5	10	7.2	30	2	30	8	24	23	12.60	95.40	81.50

6	10	7.2	30	2	30	8	28	25	12.40	96.70	81.70
7	10	7.2	30	2	30	8	27	24	12.30	96.20	80.60
8	10	7.2	30	2	30	8	26	23	12.10	96.90	79.80
9	10	7.2	30	2	30	8	25	26	11.80	97.60	78.40
10	10	7.2	30	2	30	8	24	25	11.90	97.50	78.90
11	10	7.2	30	2	30	8	26	25	12.30	96.40	80.50
12	10	7.2	30	2	30	8	27	26	12.50	96.60	81.80
13	10	7.2	30	2	30	8	26	22	12.10	94.80	78.30

注：胺指的为 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺

本章小结

1. 确定了以 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺粗品为起始原料, 采用间歇法经成盐、硝化、脱亚硝合成 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-二硝基苯胺(即二甲戊乐灵)的方法。
2. 确定在成盐工艺中硝酸的浓度为 35%, 硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 1.05 倍, 反应温度为 40 °C, 反应时间为 30 min, 在此条件下, N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺成盐完全。
3. 确定在硝酸一步硝化工艺时硝酸的浓度为 55%, 硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 3 倍, 反应温度为 46-55 °C, 反应时间为 2.5 h 时, 硝化完全。
4. 在硝酸一步硝化尝试试验取得最佳条件下, 进行成盐、硝化、脱亚硝的稳定试验, 产品中二甲戊乐灵的平均含量 96.50%, 平均转化率 79.80%。

第3章 连续法合成二甲戊乐灵的研究

3.1 前言

3.1.1 间歇操作

在反应器中反应原料一次加入，在要求温度、压力下，经过一定的时间达到反应终点，将产物一次卸出的操作称为间歇操作。间歇操作通常都采用搅拌锅式反应器，其特点是反应器内的工艺参数如温度、压力、反应剂的浓度等随时间变化^[89-91]。

间歇操作的主要优点：这种操作方式灵活性大，便于改变条件和更换生产品种，工程放大较容易，不需要很多的工程知识就可以很快的将实验室成果转化为生产；适用于产量较小、多品种的生产和工艺条件变化复杂的反应，在精细化工生产中应用较为广泛。缺点：劳动生产率较低，生产规模小，当市场发生变化，需求量增大时，生产规模相应放大后，反应器的数量相比增加较多，这会导致设备投资加大，操作人员增多，产品成本增加；由于采取分批操作，生产不连续，操作员工之间存在的差异，导致产品的质量不稳定，管理难度加大；由于生产不连续，中间产品的存量也会加大，导致资金积压，产品成本进一步加大。

3.1.2 连续操作

反应原料连续地进入反应器，同时反应产物连续地由反应器流出，反应物和产物均处在流动状态的操作称为连续操作，在稳定状态下反应器内的工艺参数如温度、浓度等不随时间变化，仅随空间位置而改变^[92]。

连续操作的主要优点：具有较大的设备生产能力，生产极易形成规模化；劳动生产率高，设备投资少；劳动强度小，所需操作员工极少；便于实现自动化，产品质量稳定；中间产品存量极少，产品成本低等。适合于吨位较大的品种生产。缺点：生产灵活性不高，一套装置一般不能生产多个品种。

连续操作反应器又可分为：搅拌锅式连续反应器、管式连续反应器等。搅拌锅式连续反应器又可分为：单级搅拌锅式反应器、多级串联搅拌锅式反应器。(本论文的连续反应针对的是搅拌锅式连续反应器，管式反应器只做简介)。

3.1.2.1 搅拌锅式连续反应器

搅拌锅式连续反应器又可分为：单级搅拌锅式反应器、多级串联搅拌锅式反应器。

3.1.2.1.1 单级搅拌锅式反应器

在单级搅拌锅式反应器中，反应原料连续地加入到锅中，在搅拌下停留一定时间，同时反应产物也连续地从锅中流出。

单级搅拌锅式反应器的主要优点是：强烈的搅拌有利于非均相反应原料之间的传质，可加快反应速度。另外，也有利于强烈的放热反应的传热，可加大反应锅的生产能力。但是单锅连续操作也有很多缺点：第一，锅内物料的组成接近于流出物料的组成，即锅内反应原料的浓度反应相当低，从而显著影响反应速率。第二，流出的反应产物中势必残留有一定数量的未反应原料，从而影响产品的收率。第三，锅内已经生成的反应产物的浓度相当高，容易进一步发生连串反应，生成较多的副产物。

3.1.2.1.2 多级串联搅拌锅式反应器

多锅串联连续操作一般为：反应原料连续地加入到第一个反应锅中，反应物料连续地流经第二和第三个反应锅，反应产物从最后一个反应锅流出。其特点是，在几个反应锅之间没有反混作用，因此具有以下优点：反应速度相当快，可大大提高设备的生产能力；每个反应锅可以控制不同的反应温度，再最后一个反应锅中反应原料的浓度已经变得很低，可以大大减少反应产物中剩余未反应物的含量，有利于降低原料消耗定额，在某些情况下还可大大减少连串反应副产物的生成量。

3.1.3 农药工业化生产需求和存在的问题

农药化工是精细化工的一个分支，自我国农药化工发展开始，由于开始较晚，农药的产量较小，长期使用间歇化单反应器生产模式。随着国家近年来农业的发展，农业技术的进步（特别是转基因作物的研究、种植），我国农业对农药的需求增加较多。如何提高产品的竞争力，如何使产品的成本降低、提高生产率，是各个组织面临的困难，生产率的提高和单位成本的降低（通常总是把它等同于规模经济）主要是来自通过能力在数量上和速度上的增加，而不是由于工厂或设备在规模上的扩大。本论文所研究的连续化合成的生产模式目的就是使生产连续化，提高生产率，降低产品成本。

3.1.4 本章目的

本章主要从基础开始，针对化学品二甲戊乐灵的生产工艺，通过实验室小试，确定连续法合成工艺的可行性，为农药产品二甲戊乐灵工业中试提供可靠的数据依据，最终达到提高生产率、降低成本，提高产品质量和产量的目的。

3.2 小试工艺原理

在上一章中，着重讨论了以间歇法合成二甲戊乐灵中硝化工艺的影响条件，确定了一步硝化法的合成条件。本章将在间歇法的基础上，选择硝化步骤为连续法合成二甲戊乐灵序的切入点，进行实验室小试，确定方法的可行性。

3.2.1 间歇法硝化工艺相关参数

投料：（1）98%烷基胺； （2）二氯乙烷；

（3）35%硝酸； （4）55%硝酸；

（5）10%氢氧化钠溶液；

反应温度：（1）硝化：46-55 °C；

反应时间：（1）硝化：2.5 h；

3.3 实验

3.3.1 分析仪器

XT-4 数显双目显微熔点测定仪

UV-7300 高效液相色谱仪

Varian300 兆核磁共振仪

3.3.2 试剂及中间体

1、盐酸 分子式：HCl 分子量：36.5

物化性质：氯化氢水溶液呈强酸性，工业盐酸是含有 HCl（31%）浓度的水溶液，比重 1.187，在空气中发烟，有强腐蚀性。

2、1,2 二氯乙烷 分子式：C₂H₄Cl₂ 分子量：98.97

物化性质：无色透明油状液体，类似氯仿的气味。相对密度 1.2569，凝固点-35.4 °C，沸点 83.5 °C，闪点 21. °C，折射率 1.4448，与乙醚、乙醇、氯仿、甲苯

等有机溶剂混溶。难溶于水。

3、氢氧化钠 分子式：NaOH

物化性质：纯品为无色透明液体，熔点 318.9 °C，沸点 1390 °C，比重 2.13。本实验采用的为 10%NaOH

4、二甲戊乐灵

物化性质：原药为橘黄色固体，熔点 54-58 °C，水中溶解度 0.3 ppm，易溶于氯代烃及芳烃等溶剂。对酸、碱稳定

3.4 合成步骤

3.4.1 成盐

向反应瓶中加入 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺及溶剂 1,2-二氯乙烷，升温至 40 °C，滴加 35%稀硝酸，反应 30 min，投料比例与间歇法相同。58-62 °C 保温 30 min，静止分层，下层为 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺盐溶液。

3.4.2 连续硝化

在带有温度计、恒压滴液漏斗的三颈瓶中，将上一步制得的盐溶液和浓硝酸以间歇法的配比，在强烈搅拌下，以一定量的流速连续滴加到串联好的反应器中，反应液依次流入串联好的反应器中。反应一段时间后将反应液转移至分液漏斗中，静置分出下层废酸，有机层经水洗、碱洗、水洗、干燥、蒸馏回收溶剂 1,2-二氯乙烷，即得含有 N-亚硝基化合物的二甲戊乐灵。

3.5 中间体及产品分析

采用 HPLC 检测，色谱柱 Micosorb-C₁₈，(5 μm, 4.6 mmid×150 mm)，流动相为乙腈：水=80：40 流速为 1 ml/min，柱温 30 °C，检测波长 254 nm

3.6 结果及讨论

3.6.1 串联反应锅数量的确定

在连续合成反应中，体系中串联的反应锅数量是一个关键因素，在本实验

中串联的反应器容积和装料系数均相同，因此在相同的总流量下，反应的快慢与反应锅数量有关。见图 3-1

表 3-1 串联反应锅数量的确定

标号	反应锅	总流量(ml/min)	二甲戊乐灵	亚硝	原料胺
1	2	1.2	80.85	11.33	6.46
2	3	1.2	80.33	14.46	0
3	4	1.2	74.46	18.40	0

注：以上数值为平均含量

由以上数据可以看出，在相同总流量下，随着反应中反应锅的数量增加，原料胺在体系中逐渐反应完全，当体系中串联 3 个反应锅时，原料胺反应完全，产物中二甲戊乐灵含量高，亚硝物含量低。

3.6.2 最佳流量的确定

由于反应瓶容积相同，在串联反应锅数量确定下，物料在反应瓶中的反应时间与物料流入反应瓶的流量相关，见表 3-2

表 3-2 最佳流量的确定

标号	总流量 (ml/min)	产品质量 (%)			备注
		产品 (%)	亚硝化物(%)	原料胺(%)	
1	3.6	72.56	13.29	9.62	三个同容积 反应器串联
2	1.8	74.85	14.73	4.91	
3	1.2	79.89	15.78	0	
4	0.8	74.8	17.55	0	

从上表中可以看出，总流量在 1.2ml/min 时，产物中的原料胺开始反应完全，随着总流量的减少，产物中的二甲戊乐灵含量逐渐减少，亚硝化合物含量逐渐增多，这可能是随着时间的延长，产物中的二甲戊乐灵在多余硝酸存在的条件下，继续发生副反应转化所致。

3.6.3 最佳流量连续合成结果

在总流量为 1.2 ml/min 时，每次连续反应 4-5h，重复 3 次。见表 3-3

表 3-3 最佳停留时间连续合成结果

原料含量 (%)			10 分钟加入量(ml)			10 分钟流出量(ml)			稳定后 连续反 应时间 (min)	产品质量(%)	
胺盐	硝酸	二 氯 乙烷	戊 胺 盐	硝酸	二 氯 乙烷	产 品 层	硝 酸 层	总量		产品	亚硝
51.00	28.00	16.90	6	3.3	2	6.5	2.0	8.5	45	78.00	16.52
51.00	28.00	16.90	6	3.3	2	7.3	1.9	9.2	60	79.88	14.94
51.00	28.00	16.90	6	3.3	2	7.5	1.8	9.3	75	79.83	14.96

注：实验条件胺：稀硝酸：浓硝酸=1：1.05：3 反应温度：46-55℃(原料含量以毫升计算)

从图中可以看出，产物中二甲戊乐灵含量稳定，二甲戊乐灵含量在 79%以上，产物中二甲戊乐灵含量比间歇硝化法合成的产物中二甲戊乐灵的含量高 2-3%左右。

3.6.4 间歇法与连续合成法比较

(1) 产量优势，一次周期计算，见表 3-4

表 3-4 两种不同方法的比较

方法	一次周期(h)	时产(g)	日产(g)	产品含量(%)	连续法/间歇法
间歇	2.5	5.5	131.6	77.53	1
连续	0.017	114.7	2753.0	79.88	21

由表可知，采用连续法合成二甲戊乐灵，产物中二甲戊乐灵含量比间歇硝化法合成的产物中含量高，且单位周期的产量比间歇法高21倍左右。

(2) 产品优势

由间歇硝化法得到的产物中二甲戊乐灵的含量在77.53%左右，而连续硝化法得到的产物中二甲戊乐灵的含量在79.88%左右。

(3) 工业优势

和间歇法相比，连续法具有设备小、产量大、投资少、占地小、劳动条件好、成本低等优点，且为自动控制创造了条件。

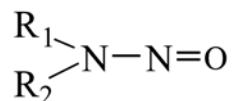
本章小结

1. 以间歇法的工艺条件，胺：稀硝酸：浓硝酸=1：1.05：3 反应温度 46-55℃ 进行了连续法合成的小试实验，确定了反应体系中串联反应锅数量，在相同总流量条件下，体系中串联 3 个反应锅时，原料胺在体系中反应完全，产物中二甲戊乐灵含量高，同时亚硝化合物含量低。
2. 确定了总流量 1.2 ml/min 时，就可以连续地合成二甲戊乐灵原药，产物中二甲戊乐灵的平均含量在 79.89%，亚硝化合物的平均含量 15.78%。
3. 在总流量为 1.2 ml/min 时，连续反应 4-5h，产品中二甲戊乐灵含量稳定，产物中二甲戊乐灵含量比间歇硝化法合成得到产物中二甲戊乐灵含量高 2-3% 左右，且亚硝化合物含量低，证明连续法合成二甲戊乐灵是可行性的。
4. 通过单次周期实验表明，采用连续法合成二甲戊乐灵，单位周期的产量比间歇法高 21 倍左右。
5. 上述连续合成操作，由于用量少，计量难于精确，所测数据有一定的差距，尚待中试实验。

第4章 N-亚硝基二甲戊乐灵的脱亚硝基

4.1 引言

N-亚硝基化合物是一类含有-NO基的化合物，其分子结构通式



根据其化学性质可以分为两大类：

- (1) 亚硝胺类：R₁和R₂是烷基或者芳基；
- (2) 亚硝酰胺类：R₁是烷基或者芳基，R₂是酰基亚硝胍
- (3) 亚硝胍类

一般来说，这些化合物的物理性质很不相同，可以是挥发性或不挥发的，可为固体或油状物，由于有N-NO基对光的吸收，多数为黄色。其中N-亚硝胺类较N-亚酰胺类稳定，二者在紫外线照射下皆可发生分解反应。

N-亚硝基化合物对鼠、兔、狗、猴等动物都能引起严重的肝脏损坏，这类物质不仅能使动植物的多种器官组织发生肿瘤，而且可以通过胎盘传递引起子代发生肿瘤，不仅长期连续的暴露可引起肿瘤，而且甚至一次大剂量的暴露后，经一定的潜伏期，也可能诱发肿瘤。亚硝基胺的致癌有很高的器官选择性。即无论以怎样的方式和途径投给亚硝基，都能选择性地使一定的器官足迹发生肿瘤。当R₂和R₁为不对称集团时，这种二烷基亚硝胺对大鼠则主要诱发食道癌；当R₁和R₂为对称性基团时，则主要诱发肝癌^[93]。

亚硝胺在致癌机制上是由于亚硝胺在体内经酶激活，在器官组织内代谢产生烷化剂-重氮烷，这种重氮烷攻击生物体靶组织，致使细胞核酸和蛋白质甲基化，核酸的烷基化是引起细胞遗传突变的物质基础，也是发生机体组织破坏和致癌作用的原因^[94]。正因为如此，美国环保局对各类化学品中的N-亚硝基化合物的含量作了严格的规定，凡含有N-亚硝基化合物的化学品在上市前必须将其含量降至规定的标准含量以下，其中二甲戊乐灵中N-亚硝基化合物的含量限制在135ppm以下。因此如何降低二甲戊乐灵中的N-亚硝基化合物的含量成了一个极为重要的问题。目前脱除亚硝胺的方法主要有(1)硝化试剂在进一步与产

物胺反应之前消除或使其失活；(2) 采用物理的方法分离，破坏亚硝胺；(3) 将亚硝胺转化为无害的产品。

4.1.1 减弱硝化试剂活性法

这种方法通常是在反应体系中加入亚硫酸盐、连二亚硫酸盐、单烷醇等阻止剂来阻止目标产物二硝基化合物进一步同硝化试剂作用产生亚硝胺。阻止剂的加入虽能起到一定的降低亚硝胺的作用，但不明显，在二甲戊乐灵硝化过程中仍不可避免地产生 10% 以上的 N-亚硝基化合物。

4.1.2 物理分离法

该方法主要是针对 N-亚硝基化合物的分子量比目的产物分子量小的化合物，通过水蒸气共沸蒸馏将杂质 N-亚硝基化合物带出体系，从而达到去除亚硝基化合物的目的。由于 N-亚硝基二甲戊乐灵的分子量 (310) 只比二甲戊乐灵的分子量 (281) 大 10% 左右。因此，此方法不适用。

4.1.3 转化法

转化法是在强酸 (HCl 或 HBr) 存在时，使副产物 N-亚硝基化合物转化为目标产物二甲戊乐灵。该方法不仅可以降低产品中 N-亚硝基化合物的含量，并且可以提高二甲戊乐灵的收率，是一种较理想的方法。反应式见图 4-1

由于该反应是可逆的，为了使反应完全，提高亚硝基化合物的转化率，通常向反应体系加入氨基磺酸^[95]、醛^[96]、酮^[97]，酰卤^[98]或氨基苯甲酸酯^[99-100]，连二亚硫酸盐^[100]等作为 NOCl 的清除剂，抑制逆反应的进行，通常该法可以将亚硝基化合物的含量降到 500 ppm~100 ppm。

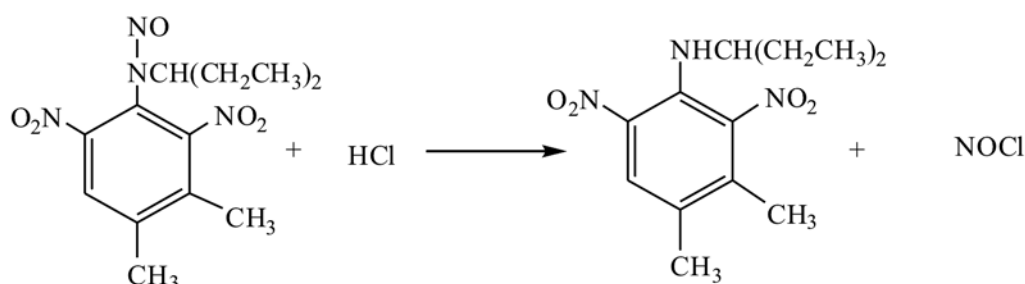


图 4-1 转化法脱除亚硝胺

为了进一步降低 N-亚硝基二甲戊乐灵的含量，通常可以采用高温热解^[101]

的办法,如图 4-2 使 N-亚硝基二甲戊乐灵化为目标产物二甲戊乐灵。

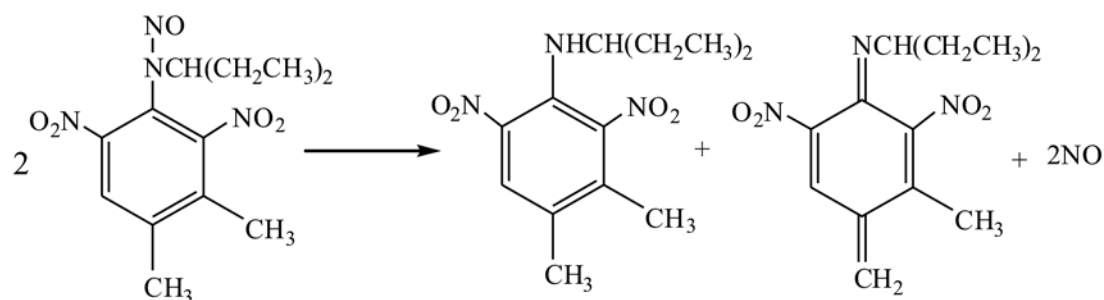


图 4-2 高温热解法脱除亚硝胺

在热解时除了产生目标产物二甲戊乐灵外还产生等物质的量的醌式结构物质,因此热解的方法只能是用来进一步降低产物中的亚硝基化合物的含量,而不能在亚硝基化合物的含量很高时使用。为了避免使用热解法进一步降低 N-亚硝基二甲戊乐灵的含量,本节采用转化法,通过在 HCl 中添加不同的脱除剂目的是寻找到一种能提高亚硝基化合物的转化率的脱除剂,不采用热解法,就能进一步降低二甲戊乐灵中 N-亚硝基二甲戊乐灵的含量,并且能够在亚硝基化合物的含量很高时使用此方法。

4.2 实验部分

4.2.1 分析仪器

XT-4 数显双目显微熔点测定仪

Agilent™ 1100 型高效液相色谱仪

Mercury-300BB 型核磁共振仪

4.2.2 试剂及中间体

试剂	纯度	生产厂家
3-戊酮	AR	北京化工厂
盐酸	AR	北京化工厂
氨基磺酸	AR	国药集团化学试剂有限公司
1,2-二氯乙烷	AR	汕头市西陇化工股份有限公司
氢氧化钠	AR	北京化工厂
甲醇	AR	北京化工厂

FeCl₂ · 4H₂O

AR

北京化工厂

4.2.3 实验步骤

取适量 N-NO 化合物置于带有冷凝管、温度计和搅拌加热装置的三颈瓶中，加入 5 倍量（摩尔）的浓盐酸，于 75 °C 下搅拌 1 h；再加入于 N-NO 化合物等摩尔的脱除剂，保持 75 °C 反应；每 1 h 取 10 ml 样品，硅胶过滤除去原点杂质，浓缩得样品；每次取 0.0139 g 样品溶于甲醇中，HPLC 检测。反应式见图 4-3

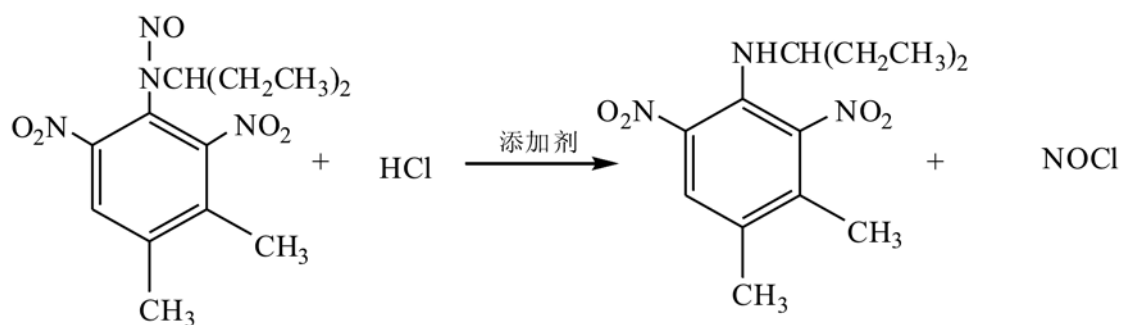


图 4-3 转化法脱除亚硝胺

4.2.4 中间体及产品分析

采用 HPLC 检测，色谱柱 Microsorb-C₁₈, (5μm, 4.6mmid×150mm)，流动相为乙睛：水=80：40 流速为 1ml/min，柱温 30°C，检测波长 254nm

4.3 结果及讨论

4.3.1 在盐酸中添加氨基磺酸

在盐酸中添加氨基磺酸后 8 h 后，N-NO 化合物剩余 33.80 ppm 虽然氨基磺酸也能使 N-NO 化合物含量降低到 100 ppm 以下，但反应速度慢，最终也不能完全除去 N-NO 化合物见表 4-1

表 4-1 添加氨基磺酸后 N-NO 含量随时间变化

编号	取样(g)	盐酸/亚硝化物摩尔比	氯化亚铁/盐酸摩尔比	反应时间(h)	N-亚硝物含量(ppm)
	0.0139	5	1	0	1390
1	0.0139	5	1	1	993
2	0.0139	5	1	2	374.45
3	0.0139	5	1	4	122.89
4	0.0139	5	1	5	119.30
5	0.0139	5	1	6	118.30
6	0.0139	5	1	8	33.80

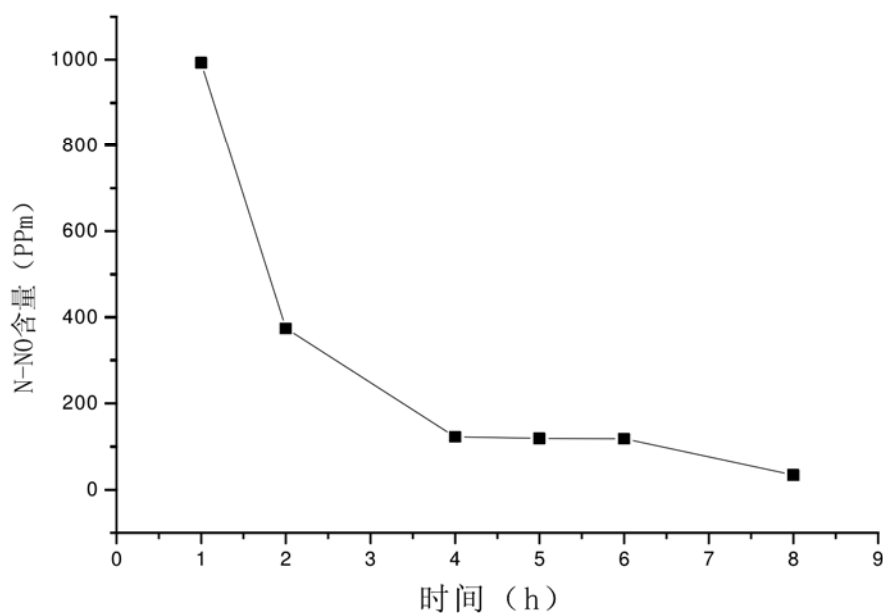


图 4-4 添加氨基磺酸后 N-NO 含量随时间变化图

4.3.2 在盐酸中添加 3-戊酮

在盐酸中添加 3-戊酮后, N-NO 化合物 8 h 后剩余 20.22 ppm, 虽然 3-戊酮也能使 N-NO 化合物含量降低到 100 ppm 以下, 但反应速度慢, 最终也不能完全除去 N-NO 化合物。见表 4-2

表 4-2 添加 3-戊酮后 N-NO 含量随时间变化

编号	取样(g)	盐酸/亚硝化物摩尔比	氯化亚铁/盐酸摩尔比	反应时间(h)	N-亚硝物含量(ppm)
	0.0139	5	1	0	1390
1	0.0139	5	1	1	993
2	0.0139	5	1	3	194
3	0.0139	5	1	4	124.70
4	0.0139	5	1	5	98.47
5	0.0139	5	1	6	40.76
6	0.0139	5	1	8	20.22

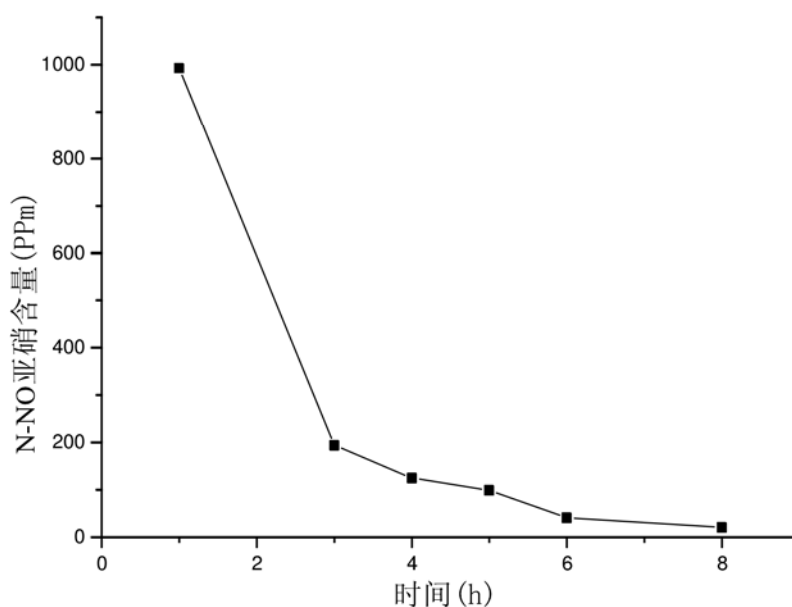


图 4-5 添加 3-戊酮后 N-NO 含量随时间变化图

4.3.3 在盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

在盐酸中添加四水和氯化亚铁后，四水合氯化亚铁能够使 N-NO 化合物含量在 1h 内降低到 100 ppm 以下，反应迅速，6 h 后 N-NO 化合物基本反应完全。见图 4-3

表 4-3 添加氯化亚铁后 N-NO 含量随时间变化

编号	取样(g)	盐酸/亚硝化物摩尔比	氯化亚铁/盐酸摩尔比	反应时间(h)	N-亚硝物含量(ppm)
	0.0139	5	1	0	1390
1	0.0139	5	1	1	993
2	0.0139	5	1	2	82.44
3	0.0139	5	1	3	16.09
4	0.0139	5	1	4	0.44
5	0.0139	5	1	5	0.12
6	0.0139	5	1	6	0
7	0.0139	5	1	7	0
8	0.0139	5	1	8	0

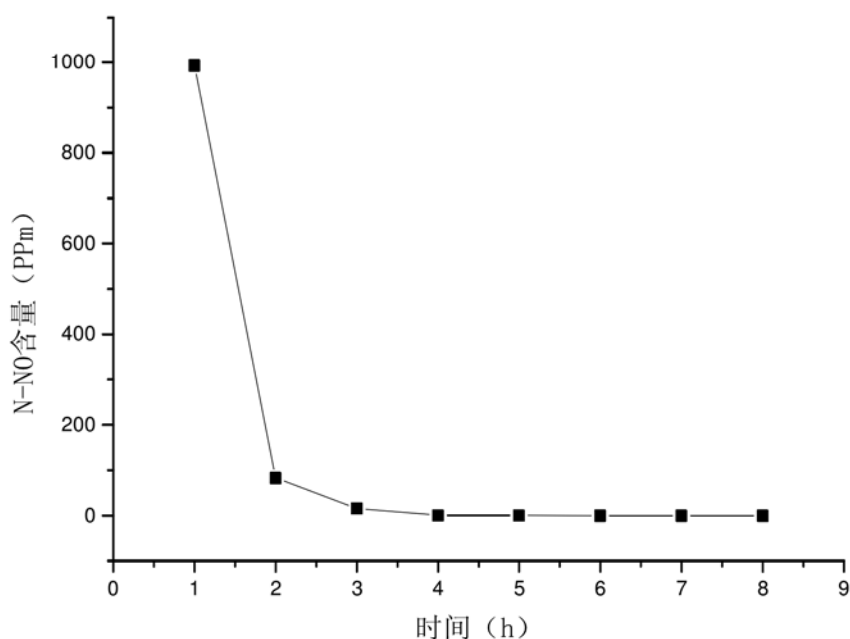
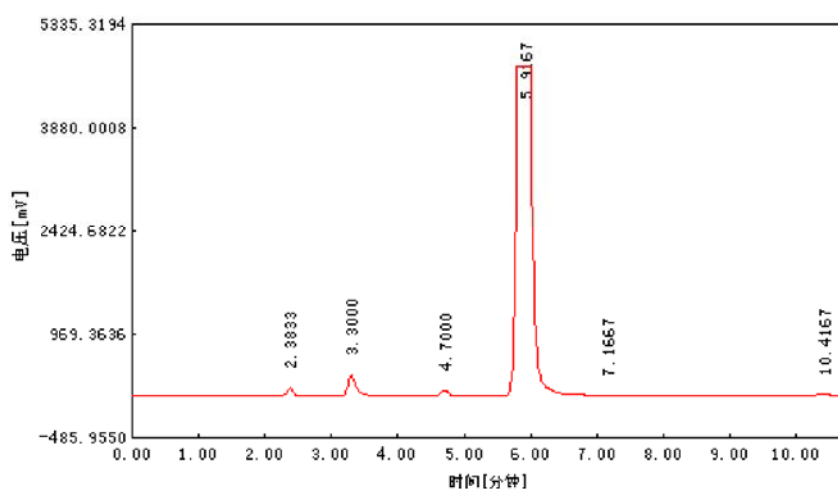


图 4-6 添加氯化亚铁 N-NO 含量随时间变化图

通过以上在盐酸中添加不同的脱除剂表明：四水合氯化亚铁能够使 N-NO 化合物含量在 1h 内降低到 100 ppm 以下，反应迅速。6h 后 N-NO 化合物含量基本为零；虽然氨基磺酸和 3-戊酮也能使 N-NO 化合物含量降低到 100 ppm 以下，但反应速度慢，最终也不能完全除去 N-NO 化合物。因此经过试验，确定 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 是一种有效的 N-NO 化合物的脱除剂。

4.4 采用 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 脱除二甲戊乐灵原药中的亚硝化合物

将 6 g (0.02mol) 经 HPLC 检测含有一定量的 N-亚硝基二甲戊乐灵的二甲戊乐灵 (含量 30%) 溶于 30 g (24ml) 1,2-二氯乙烷中, 搅拌下将其置于带冷凝管, 温度计和搅拌加热装置的三颈瓶中, 再加入 12 g 浓盐酸 (10ml), 逐渐升温至 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, 反应 1 h, 然后再加入 1.2 g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.006 mol), 继续保持 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h, 然后停止搅拌, 取样经 HPLC 检测 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于 100 ppm。液相数据如图 4-7:



编号	RT[分钟]	面积[mV*s]	类型	宽[秒]	面积%
1	2.3833	786.7757	VB	29.0000	0.8939
2	3.3000	2631.5763	BV	38.0000	2.9898
3	4.7000	653.2491	BV	21.0000	0.7422
4	5.9167	83231.3432	BB	91.0000	94.5598
5	7.1667	289.2023	BB	48.0000	0.3286
6	10.4167	427.6260	BB	35.0000	0.4858

图 4-7 采用 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 脱除二甲原药中的亚硝化合物液相数据

注: 二甲戊乐灵保留时间 5.9333min, N-亚硝基二甲戊乐灵的保留时间 3.300min

本章小结

1. 采用转化法脱除亚硝基化合物，在盐酸中添加氨基磺酸 8h 后 N-NO 化合物剩余 33.80 ppm，添加 3-戊酮 8h 后 N-NO 化合物剩余 20.22 ppm，虽然氨基磺酸和 3-戊酮也能使 N-NO 化合物含量降低到 100 ppm 以下，但反应速度慢，最终也不能完全除去 N-NO 化合物
2. 在盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 能够使 N-NO 化合物含量在 1h 内降低到 100 ppm 以下，反应迅速，6h 后 N-NO 化合物含量低于检出限。
3. 采用在浓盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 来脱除二甲戊乐灵原药中的亚硝化合物，3h 后 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于 100 ppm。与热解法相比，温度低，且需要的且 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 用量少，产品中 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于检出限。

结 论

本文对连续法合成二甲戊乐灵做了详细地论述。在论文中, 首先以 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺粗品为起始原料, 以间歇法经成盐, 硝化, 脱亚硝三步合成二甲戊乐灵, 确定了在成盐工艺中硝酸的浓度为 35%, 硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 1.05 倍, 反应温度为 40℃, 反应时间为 30min, 成盐完全; 确定在硝酸一步硝化过程中硝酸的浓度为 55%, 硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 3 倍, 反应温度为 46-55℃, 反应时间为 2.5h 时硝化完全。采用转化法脱除二甲戊乐灵原药中的 N-亚硝基化合物。在硝酸一步硝化尝试试验取得最佳条件下, 进行了成盐、硝化、脱亚硝稳定性实验, 产品二甲戊乐灵平均含量 96.5%, 平均转化率 79.8%。

在间歇法合成二甲戊乐灵的实验基础上, 采用连续硝化法合成二甲戊乐灵, 确定在 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺:稀硝酸:浓硝酸=1:1.05:3, 反应温度 46-55℃, 总流量 1.2 ml/min 时, 就可以连续地合成二甲戊乐灵原药, 产物中二甲戊乐灵的平均含量 79.89%, 比间歇硝化法中得到的产物中二甲戊乐灵含量高 2%~3%, 且 N-亚硝化合物含量少。单位周期产量比间歇硝化法高 21 倍左右。该连续硝化法合成与间歇硝化合成相比, 具有反应时间短、二甲戊乐灵含量高、N-亚硝化合物含量低、单位时间产量高的特点。

最后研究了硝化反应的副产物 N-亚硝基二甲戊乐灵的脱亚硝基反应, 采用在浓盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 来脱除二甲戊乐灵原药中的亚硝化合物, 3 h 后 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于 100 ppm。与热解法相比, 温度低, 且需要的且 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 用量少, 产品中 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于检出限。

参考文献

- [1] 唐除痴, 李煜, 陈彬等. 农药化学[M], 天津: 南开大学出版社, 1998
- [2] 胡芝生. 农药发展与研究[M]. 济南: 山东大学出版社, 1999: 3-10
- [3] 尹仪民. 面向 21 世纪农药工业. 化工技术经济[J], 1999, 17(6): 1-5
- [4] 梁文平, 郑斐能, 王仪等. 世纪农药发展趋势. 农药[J], 1999, 38(9): 1-2
- [5] 薛振祥, 秦友山. 中国农药工业年发展回顾. 江苏化工[M], 2000, 28(6): 5-6
- [6] 胡文绣. 我国农药生产及应用概况. 农牧情报研究[J], 1987, 5(10): 16-19
- [7] 曹承宇. 中国农药工业现状与展望. 江苏化工[J], 2000, 28(1): 5-7
- [8] 顾宝根. 我国生物农药的现状与发展展望. 农药快讯[J], 1999, 2(16): 5-6
- [9] 李正名. 农药化学进展. 农药[J], 1999, 30(4): 3-8
- [10] 王大翔, 柏再苏. 农药丛译[M], 1997, 19(4): 10-12
- [11] 聂瑞磷等. 云南植物研究[J], 1993, 15(3): 317-317
- [12] 钱旭红. 简明农药化学[M], 上海, 华东理工大学出版社, 1994
- [13] 林启寿. 中草药成分化[M], 北京, 科学出版社, 1977
- [14] 汪灿命, 刘长令. 世界农药[J], 1999(21): 8-14
- [15] 李朝明等. 云南植物研究[J], 1995, 17(2): 221-224
- [16] 郭其珍, 陈明德. 仿生化学[M]. 北京, 化学工业出版社, 1990
- [17] 邱明华, 刑其毅. 化学进展[J], 1998, 10(3): 257-258
- [18] 刘长令. 世界农药大全-除草剂卷[M]. 北京化学工业出版社, 2002
- [19] 甄英琴, 垢敬, 李葳等. 浅谈磺酰脲类除草剂的发展现状[J]. 天津农林科技, 2004, 181(5): 22-24
- [20] 邓金保. 浅谈磺酰脲类除草剂的发展现状. 世界农药[J], 2003, 25(3): 24-32.
- [21] 刘祥英, 柏连阳. 磺酰脲类除草剂及其安全剂研究进展. 杂草科学[J], 2005, 1: 1-4.
- [22] 范志金等. 磺酰脲除草剂的现状和发展趋势分析. 农药[J], 1999, 38(5): 6-9
- [23] 曹塍程. 乙酰乳酸合成酶抑制剂开发中的问题及对策. 植物保护[J], 1997, 23(5): 38-40
- [24] 薛振祥. 国外除草剂发展动向及前景. 江苏农药[J], 1998, (1): 5-11
- [25] 万黎. 我国农药产业机遇与挑战并存. 中国化工报[J], 2000, 26(11): 15-17

- [26] 童建华, 庄占兴. 我国除草剂工业现状及存在问题. 中国化工信息[J], 2000, 1(28): 7-9
- [27] 王正权, 王大翔. 新世纪的农药发展趋势. 农药[J], 1999, 38(10): 9-10
- [28] 叶承道, 唐洪元. 国外二硝基苯胺类除草剂研究进展. 世界农药[J], 1978, (04): 1-7
- [29] 掘口博. 公害与毒物, 危险物[M], 北京: 化学工业出版社, 1981
- [30] G.C.LKLING et al. Weed Science: Principles and Practices[M], 1975: 188-194
- [31] Proc 12th British Weed Control conf.[C]. 1974. London: 795-800
- [32] P.C.KEAZENY et al. Degradation of Herbicide[M], 1969: 394-435
- [33] 刘石安. 二硝基苯胺类除草剂合成简介. 云南化工[J], 1971: 42-57
- [34] D.A. 萧莱. 有机中间物合成[M]. 科技卫生出版社, 1959: 65-65
- [35] HAROLD SIMMONS BOOTH, HOWARD M. ELSEY, PAULE BURCHFIELD. Benzo trifluoride and its Halogenated Derivatives. J. Am. Chem. Soc[J]. 1935, 57: 2066-2069
- [36] E.T.MCBEE, H.B.HASS, R.M.THOMAS, W.G.TOLAND JR. A. TRUCHAN. Fluorinated Derivatives of Propane. J. Am. Chem. Soc[J]., 1947, 69(4): 944-947
- [37] ROBERT A. BENKESER, WALTER E. BUTING. The Preparation of Aromatic Amines with Sodium Amide in Liquid Ammonia. J. Am. Chem. Soc[J], 1952, 74: 3011-3014
- [38] HAROLD R. JURGENS, ANNE L. BURTON, ALICE EICHENBAUM, LEALYN B. CLAPP. Synthesis of Dinitrobenzomorpholines and a New Ring System, Triazolobenzomorpholines. J. Org. Chem[J]., 1960, 25 (10): 1710-1713
- [39] ROBERT FILLER, HERMAN NOVAR. Fluorinated Aromatic Amino Acids. 1, 2 II. 2- and 3-Trifluoromethyltyrosines. Hydrolytic Stability of the Trifluoromethyl Group on the Aromatic Nucleus. J. Org. Chem[J]. 1961, 26 (8): 2707-2710
- [40] W.J. HICKINBOTTOM. Reactions of Organic Compounds[M], Longmans, London., 1936: 71-71
- [41] Method of eliminating weed grasses and broadleaf weeds. United States Patent [J]: 3257190
- [42] 4-trifluoromethyl-2, 6-dinitroanilines. United States Patent[J]: 3403180
- [43] N-Cycloalkyl anilines. United States Patent[J]: 3546295

- [44] 3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octanes and process for preparing same. United States Patent[J]:3221015
- [45] J.F.BUNNETT,HENRYMOE,DAVIDKNUTSON.Activationof the Nucleophilic Displacement of Chlorine from 4-Substituted-2-nitrochlorobenzenes and 4-Substituted-2,6-dinitrochlorobenzenes by Methoxide Ion. J. Am. Chem. Soc., 1954,76 (15) :3936–3939
- [46] Process for the oxidation of aryl alkyl sulfoxides to aryl alkyl sulfones United States Patent:3699171
- [47] 4-methylsulfonyl-2, 6-dinitro-n, n-substituted anilines as herbicides Document Type and Number. United States Patent:3321292
- [48] KHARLAPOVIEHG.D. United States Patent[J] :577202
- [49] LUTZ ALBERTW,etal. United States Patent [J]:5275148
- [50] HARTSHORN MIEHAELP. Aust.J.Chem[J].1989,42(5): 689-697
- [51] LUTZ ALBERTW,etal. United States Patent [J]:547,5148
- [52] SEHAIRAJOSEPH. Etal. EP[J]:889026
- [53] NWAUKASTEPHENO ,etal.Synth.Commun[J].1989,19(6):799-804
- [54] MATSUOKA SHOTARO,etal.JP Patent[J]:0381234
- [55] POZDNYAKOVICA,YUV,et al.Zh.Ory.Khim[M].1981,17(12):2674-2675
- [56] MILLER BERNARD.J.Org.Chem[J].1973,38(6):1243-1245
- [57] LUTZ ALBERT WILLIAM,et al. United States Patent [J]: 4025538
- [58] LUTZ ALBERT WILLIAM,et al. United States Patent [J]: 4166908
- [59] STOCK LERY M,etal.J.Org.Chem[J].1979,44(20):3265-3270
- [60] SUOCK H.,et al. J.Chem.Soc.Perkin Trans.I[J].1992,(12):1581-1587
- [61] UEMURA SAKAE,et al.,et al. J.Chem.Soc.Perkin Trans.I[J].1979,(9):1056-1059
- [62] KEIICHI SAHASHI,etal.JPPatent [J]:172,795
- [63] KAI CHI SAHASHI,et al.Bull.Inst.Phys.Chem.Research[J].1948,24:72-73
- [64] MANABE OSAMU,et al.JPPatent[J]:162,726
- [65] VEKSHER M.A,et al.Khim.-Farm.Zh[J].1982,16(1):86-89
- [66] FEDOROVA P.E.,et al.Zh. Prikl. Khim [J].1973,46(5):1079-1082

- [67] PETERKOVACIC, et al. J. Am. Chem. Soc. [J]. 1966, 88(1): 100-103
- [68] LEVYSTEPHENDAIVD, et al. GER. Offen [J]: 2,429,958
- [69] ROSSLAWRENEEJ, et al. United States Patent [J]: 4,261,926
- [70] LAVVRENEELOWELLJ, et al. United States Patent [J]: 5,704,675
- [71] DIEHLROBERTE, et al. United States Patent [J]: 4,136,117
- [72] MEDANIELLARTYA. United States Patent [J]: 4,621,157
- [73] VILLANTIALBEERTO, et al. Eur. Pat [J]: 847,984
- [74] 张国富. 二硝基苯胺类除草剂二甲戊乐灵研究[D]. 浙江, 浙江工业大学, 2001
- [75] SHAHM.A, AYUB. Indian J. Pharm. [J] 1997, 29(5): 322-324
- [76] WYCKOFFJOHNC. Anal. Methods. Pest. Plant Growth Regul. [M]. 1978, 10: 461-482
- [77] SHANERD.L. et al. Proc. Beltwide Cotton Conf. [C]. 1998(2): 1399-1402
- [78] HOSIHISAYUKI. JPN. Kokkyo Kollo. J. P. [J]: 10231,215 [78231,215]
- [79] 唐除痴, 李煜, 陈彬等. 农药化学[M], 天津: 南开大学出版社, 1998: 533-534
- [80] BEURET E. Weed Research [J]. 1980, 20(2): 83-86
- [81] STRUCKMEYERB ESTHER. Weed Sci [J]. 1976, 24(4): 366-369
- [82] 谭效松, 贺红武. 除草剂的作用靶标与作用模式. 农药[M], 2005, 42(12): 533-537
- [83] LUTZ ALBERT WILLIAM, et al. Ger. Offen [M]: 2,241,408
- [84] KHARLAPOVICH G.D. U.S.S.R. [J]: 577202
- [85] LUTZ ALBERT WILLIAM, et al. Ger. Offen [M]: 2,241,407
- [86] LUTZ ALBERT W, et al. United States Patent [J]: 3,920,742
- [87] KUPLIAN ROBERT HOWARD. Ger. Offen [J]: 2,232,263
- [88] LUTZ ALBERT W, et al. United States Patent [J]: 4,025,538
- [89] 罗善子. 化学反应器的研究现状及展望, 黑龙江石油化工[J], 2002, 11: 2
- [90] 高宪文, 李树江. 间歇化学反应器的建模与自校正控制, 中国控制会[C], 1997: 618-624
- [91] 孙小方, 蔡亦军. 间歇化学反应器的先进控制技术. 化工时刊[J], 2002, 11: 1-5
- [92] 李成岳, 王健. 化学反应器的动态操作. 化工学报[J], 2004, 6: 861-868
- [93] 李庆节. N-亚硝基化合物的危害及预防对策. 泰安师专学报[J], 2001, 23(6):

74-75

- [94] 胡荣梅, 马立珊. 化学致癌 N-亚硝基化合物的研究概述. 江苏医药[J]:1978, 06: 21-24
- [95] GRAZILLEODONADELLO, United States Patent [J]: 5, 405, 999
- [96] RIEHARDF.EIZEMBE.United States Patent [J]: 4,226,789
- [97] PAULDAVIS. United States Patent [J]: .4,675,445::
- [98] MIEHAELPIKARSKI, etal. United States Patent [J]: 4,537,992
- [99] MIEHAELPIKARSKI, etal. United States Patent [J]: 4,970,343
- [100] DONADELLONGRAZIELLO. United States Patent [J]: 4,874,895
- [101] LOWELLJLAVRENEE, etal. United States Patent [J]: 6,018,079

致 谢

衷心感谢我的导师张锁秦教授！本论文从立题到最终完成一直得到了导师的亲切指导和热心关怀，其中也浸透着导师辛勤的汗水。导师渊博的学识、严谨的治学态度、活跃的学术思想和忘我的工作精神令我深深敬佩。导师的豁达和信任为学生提供了一个自由创新的学术氛围，也使学生在事业和生活中深受教益。我从张老师那里不仅学到了知识，掌握了科学研究方法，而且还学到了许多做人的道理，张老师将永远成为我科研道路上学习的榜样。在此论文完成之际，我要向我导师致以最衷心的感谢！

感谢师兄张新民博士在我完成论文期间的全力协助，感谢高军龙、徐昊等师兄和孙国栋、田华和黄文波对我学习上的巨大帮助，同时感谢林健、张海峰、孙艳红、李晓波、占乃乾、石静等同学对我学习、工作和生活的热心帮助。

感谢我的同学张朝群、孙盈、张娜等三年来给予我学习和生活上的帮助，感谢我的父母及家人多年来对我的支持和爱护，你们的理解、支持和鼓励是我前进的动力和源泉！

感谢所有关心和帮助过我的老师、同学和朋友！

2009-4-12

中文摘要

连续法合成二甲戊乐灵的研究

二甲戊乐灵，又名除草通、施田补，美国氰胺公司开发生产的二硝基苯胺类除草剂，实验代号为 AC92553，商品名为 Stomp, Prowl。施田补，除草通等。主要是抑制分生组织细胞分裂，在杂草种子萌发过程中幼芽、茎和根吸收药剂后起作用。在美国、英国、澳大利亚等国家获得登记。该除草剂对大鼠急性经口 LD₅₀ 为 1250mg/Kg，小鼠急性经口 LD₅₀ 为 1620mg/Kg。在实验剂量内对动物无致畸、致突变和致癌作用；对蜜蜂和鸟类毒性很低。蜜蜂经口 LD₅₀ 为 59mg/只。二甲戊乐灵适用于玉米、大豆、棉花、烟草、花生及多种蔬菜（葱蒜类、叶菜类、茄果类）等作物，防除一年生禾本科杂草及一些阔叶杂草。该除草剂对作物安全，施药方式灵活，方便，适用期长，持效期长达 45-60 天。药效稳定，混用性强，特别适用于各种地膜覆盖作物，是理想的旱田除草剂。

本文对连续法合成二甲戊乐灵做了详细地论述。在论文中，首先以 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺粗品为起始原料，以间歇法经成盐，硝化，脱亚硝三步合成二甲戊乐灵，确定了在成盐工艺中硝酸的浓度为 35%，硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 1.05 倍，反应温度为 40 °C，反应时间为 30 min，成盐完全；确定在硝酸一步硝化过程中硝酸的浓度为 55%，硝酸的用量是 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺物质的量的 3 倍，反应温度为 46-55 °C，反应时间为 2.5h 时硝化完全。采用转化法脱除二甲戊乐灵原药中的 N-亚硝基化合物。在硝酸一步硝化尝试试验取得最佳条件下，进行了成盐、硝化、脱亚硝稳定性实验，产品二甲戊乐灵平均含量 96.50%，平均转化率 79.80%。

在间歇法合成二甲戊乐灵的实验基础上，采用连续硝化法合成二甲戊乐灵，确定在 N-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基苯胺:稀硝酸:浓硝酸=1:1.05:3，反应温度 46-55 °C，总流量 1.2 ml/min 时，就可以连续地合成二甲戊乐灵原药。产物中二甲戊乐灵的平均含量 79.89%，比间歇硝化法中得到的产物中二甲戊乐灵含量高 2%~3%，且 N-亚硝基化合物含量少，单位周期产量比间歇硝化法高 21 倍左右。该连续硝化法与间歇硝化法相比，具有反应时间短、二甲戊乐灵含量高、亚硝基化合物含量低、单位时间产量高的特点。

最后研究了硝化反应的副产物 N-亚硝基二甲戊乐灵的脱亚硝基反应, 采用在浓盐酸中添加 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 脱除二甲戊乐灵原药中的 N-亚硝基化合物, 与热解法相比, 所需要的温度低, 且 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 用量少, 产品中 N-亚硝基二甲戊乐灵含量低于 100 ppm。

关键词:

二甲戊乐灵, 连续法合成, 脱亚硝, 硝化, 除草剂

Abstract

Continuous Synthesis of Pendimethalin

Pendimethalin, which was firstly developed by American Cyanamid Company, Trade names include AC92553, Accotab, Go-Go-San, Herbadox, Penoxalin, Prowl, Sipaxol, Sovereign, Stomp and Way-Up. Acute oral LD₅₀ technical for rats, 1250mg/kg. Acute dermal LD₅₀ for mice, 1620mg/kg. Nocarcinogenic, (mutagenic and teratogenic effects at experimental dosage). High toxic to fish and aquatic organisms. Low toxic to bees and birds, oral LD₅₀ for bees 59.0mg/kg, acute oral LD₅₀ for wigeon 10g/kg·d. Acute oral LD₅₀ of 33% EC for rats 2.9g/kg (male) and 2.7g/kg (female), acute dermal for male rabbits 6.8g/kg, acute inhale for rats >475mg/m. Pendimethalin is a selective herbicide used to control most annual grasses and certain broadleaf weeds in field corn, potatoes, rice, cotton, soybeans, tobacco, peanuts and sunflowers. It is used both pre-emergence, that is before weed seeds have sprouted, and early post-emergence. Incorporation into the soil by cultivation or irrigation recommended within 7 days following application. Pendimethalin is available in emulsifiable concentrate, wet table powder, or dispersible granule formulations.

In the article, N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethylaniline was used as starting material, we studied on the synthetic process of Nitrification by batch process. We determined the concentration of the nitric acid is 35%, The amount of nitric acid is N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethylaniline 1.05 times, the reaction temperature is 40 °C, the reaction time was 30min, the reaction was complete in the salifying process; in the nitrification process, We determined the concentration of the nitric acid is 55%, The amount of nitric acid is N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethylaniline 3 times, the reaction temperature is 46-55°C, the reaction time was 2.5h, at the same time, we carried out a continuous stability test, the average level of Pendimethalin is 96.5%, with an average conversion rate of 79.8%.

On this basis, We studied the synthetic process of Nitrification by continuous process, When the total flow is 1.2ml/min, it can be synthesized

continuously Pendimethalin TC, the content of Pendimethalin is 79.89%, Compared with the intermittent, the Content of product is higher 2%~3%, and the Nitrite content of Pendimethalin was less. In the process of denitrosation, We used $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ as Scavenger to remove nitroso-urea compounds of Pendimethalin TC, after 3h, the concentration of N-nitroso-Pendimethalin below the detection level about 100ppm.

Keyword:

Pendimethalin; nitration; herbicide; Continuous Synthesis