

医药·农药

高效杀虫剂吡虫啉的合成新工艺

陆阳¹ 陶京朝² 张志荣³

(1 信阳农专有机化学教研室,河南 信阳 464000

2 郑州大学化学系,郑州 450001

3 河南富邦农药化工公司,河南 信阳 464000)

摘要:以3-甲基吡啶为原料,经过氯化反应,生成2-氯-5-氯甲基吡啶,再与2-硝基亚氨基咪唑烷反应得到吡虫啉。研究了反应温度、反应时间、原料配比和催化剂等因素对反应收率的影响。其结构经元素分析、IR 和 ¹H NMR 等分析方法确证。

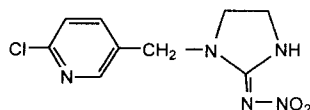
关键词:3-甲基吡啶;吡虫啉;合成;氯化

中图分类号:TQ453.21

文献标识码:A

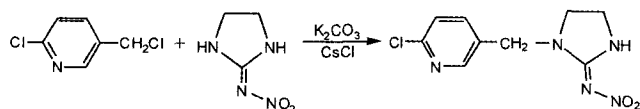
文章编号:1672-8114(2008)10-0025-04

吡虫啉最早是由日本特殊农药株式会社于80年代研制成功并投入工业化生产的,而后美国、西欧等国也竞相研制、开发、生产,使其成为一种应用广泛的化工产品^[1-4]。我国对吡虫啉的研制现处于初始阶段,目前国内仅有一二个厂能生产,年产量远远不能满足一个农业大国的需要。吡虫啉低毒,对皮肤刺激性小,高效,对环境的污染程度低,使用效果良好,作为一种新型的杀虫剂已引起世界各国的普遍重视^[5-7],因此吡虫啉的生产及应用有着广阔的前景。吡虫啉是一种新型、高效、低毒杀虫剂,其通用名为 Imidacloprid,化学名称是1-(6-氯-3-吡啶甲基)-N-硝基咪唑-2-亚胺,化学结构为



吡虫啉的合成路线^[8-10]

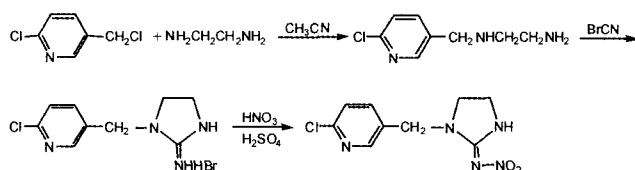
(1) 直接缩合法



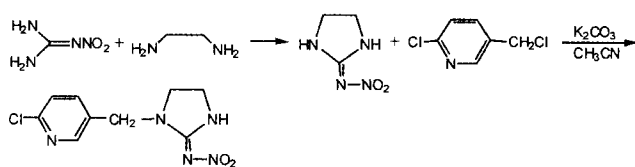
作者简介:陆阳(1969.7.7)信阳农业高等专科学校有机教研室讲师。主要从事农药及中间体的合成研究。

* 通讯联系人

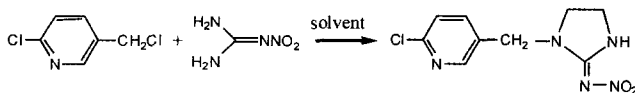
(2) 硝化法



(3) 碱法

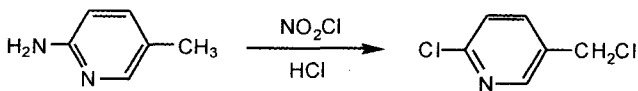


(4) 硝基胍法

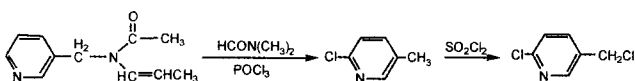


2-氯-5-氯甲基吡啶的合成方法

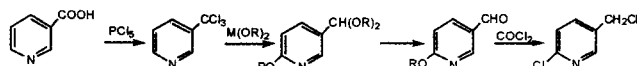
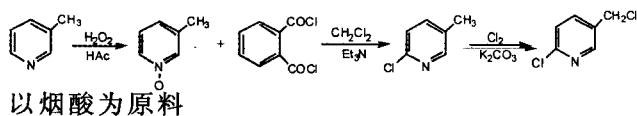
(1) 2-氨基-5-甲基吡啶为原料



(2) N-苄基-N-丙基乙酰胺为原料



(3) 3-甲基吡啶为原料



2-氯-5-氯甲基吡啶的合成方法有多种,我国目前普遍采用以3-甲基吡啶为原料,通过氯化甲基法或N-氧化法合成,这些方法的反应步骤少,原料成本低,但产物的分离较为困难,不易获得较高质量的产品。用烟酸为原料,产品的纯度较高,但反应步骤相对较长,成本较高,故开发工艺相对简单,成本低的工艺路线是合成2-氯-5-氯甲基吡啶的关键。2-氯-5-氯甲基吡啶是合成高效农药吡虫啉的至关重要的中间体。由于吡啶环电子结构的特殊性,其定位氯化有相当大的技术难度,本文对其合成过程进行了研究,取得突破,为将来进一步开发吡虫啉相关化合物和工业上的大规模分离制备提供参考。

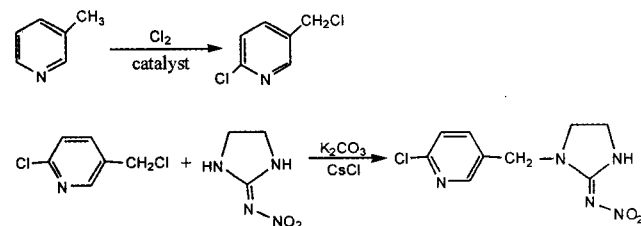
1 实验部分

1.1 试剂与仪器

北京泰克有限公司的X-4型数字显示熔点测定仪(温度计未校正);德国 Heraeus 公司;核磁共振氢谱用 Bruker Avance 500DMX 核磁共振仪(TMS 为内标,溶剂用 CDCl_3);IR 用 FT-8000 红外光谱仪(KBr 压片);PE-2400 型元素自动分析仪。

3-甲基吡啶、偶氮二异丁腈、三氯化锑、碘、氯气、2-硝基亚氨基咪唑烷、无水碳酸钾、氯化铯、乙腈、氯仿、乙醇。试剂为分析纯或化学纯,试剂购自中国医药集团上海化学试剂公司。

1.2 合成路线如图所示



1.3 实验步骤

1.3.1 2-氯-5-氯甲基吡啶的合成

将 13.6g(0.146mol)3-甲基吡啶溶于 142mL 邻二氯苯中,加入 1.48mmol 偶氮二异丁腈、1.802mmol 三氯化锑、0.26mmol 碘。恒温油浴加

热,磁力搅拌,在 170℃ 时通入氯气 1.314mol,使 3-甲基吡啶在此条件下发生光氯化反应,反应时间 6h。将产物过滤,萃取,减压分馏,过硅胶色谱柱后重结晶,得到纯度较高的 2-氯-5-氯甲基吡啶。收率 56.9%。

1.3.2 吡虫啉的合成

在带有回流冷凝管,搅拌器、温度计和滴液漏斗的四口烧瓶中将 0.12mol(15.89g)2-硝基亚氨基咪唑烷、6.19g 无水碳酸钾、氯化铯,0.086mol 2-氯-5-氯甲基吡啶加入 16.8mL 乙腈中,加热回流反应,冷却,过滤除去固体物质,再用少量乙腈洗涤滤渣合并滤液后减压蒸出溶剂,得到黄褐色固体。硅胶柱层析,用氯仿/乙醇的溶液洗脱,无水乙醇重结晶,最后得到产物吡虫啉,产率 92.6%。

2 结果和讨论

2-氯-5-氯甲基吡啶合成条件的优化

2.1.1 物料配比对收率的影响

从表 1 可以看出,随着氯气用量的增加,收率会增大,但当摩尔比大于 9:1 时,反应收率下降,因此,比例为 9:1 是最合适的。

表 1 物料配比对收率的影响

物料配比	7:1	8:1	9:1	10:1
收率/%	39.2	53.6	56.8	55.2

反应温度 170℃,反应时间 6h,三员复合催化剂。

2.1.2 催化剂对收率的影响

催化剂对氯化反应影响很大,一般氯化反应的催化剂有单质碘或硫及金属氯化物如三氯化铁、三氯化锑等,金属氯化物是经典的氯化反应催化剂,单质碘在氯化反应中起催化作用的是三氯化碘,它的作用在于通过与氯分子形成配价键而使后者极化,成为更强的亲电试剂。进行组合实验,结果如表 2 所示,实验发现,以三员复合催化剂收率最高。

表 2 催化剂对收率的影响

催化剂	FeCl_3	SbCl_3	FeCl_3/I_2	SbCl_3/I_2	CuCl/I_2	复合催化剂
收率/%	35.1	36.4	41.7	53.8	52.6	56.9

摩尔比: $n(\text{氯气}):n(3\text{-甲基吡啶}) = 9:1$,反应温度

170℃,反应时间 6h,三员复合催化剂。

2.1.3 反应时间对收率的影响

反应时间的控制非常重要,在氯气流速确定的情况下,时间短,转化不完全,时间太长,随着氯化物质量浓度的增加,多氯化物的反应加速,则容易生成更多的副产物,因此控制时间是 6h 恰当的。

表 3 反应时间对收率的影响

反应时间/h	3	4	5	6	8	10
收率/%	37.2	54.8	55.2	56.9	54.1	36.2

摩尔比:n(氯气):n(3-甲基吡啶)=9:1,反应温度 170℃,三员复合催化剂。

2.1.4 温度对收率的影响

反应温度的影响最为重要,温度太低不能达到反应所需的活化能,则反应不完全,而温度太高容易引起进一步氯化,生成多氯化物,造成收率降低,因此 170℃ 是合适的氯化温度。

表 4 温度对收率的影响

温度/℃	150	160	170	180	190
收率/%	43.7	50.3	56.8	55.3	51.4

摩尔比:n(氯气):n(3-甲基吡啶)=9:1,反应时间 6h,三员复合催化剂。

2.2 吡虫啉合成条件的优化

2.2.1 物料配比对收率的影响

一般情况下,随着用量的增加,,收率会增加,但当物料配比大于 1:1.4 时,反应的收率降低,因此从充分利用资源,降低成本的角度出发,选择比例为 1:1.4 是最合适的。

表 5 物料配比对收率的影响

物料配比	1:1.2	1:1.3	1:1.4	1:1.5	1:1.6
收率/%	90.3	92.0	92.6	92.3	90.7

反应时间 6h,pH=10,三员复合催化剂

2.2.2 反应时间对收率的影响

不同的反应温度,所需反应时间不同,在确定了反应温度的条件下,反应时间对收率的影响见表 6

从表 6 可知,反应时间短,反应不完全,反应时间过长,反应收率不仅不能提高,反而有轻微下降。建议实际操作采用 6h 反应时间较为合适。

表 6 反应时间对收率的影响

反应时间/h	4	5	6	7	8
收率/%	90.1	91.7	92.6	91.4	90.5

原料配比 n(2-氯-5-氯甲基吡啶):n(2-硝基亚氨基咪唑烷)=1:1.4,反应时间 6h,pH=10,三员复合催化剂。

2.2.3 不同 pH 值对收率的影响

不同 pH 值对收率的影响见表 7

表 7 不同 pH 值对收率的影响

pH	8	9	10	11	12
收率/%	90.1	91.7	92.6	91.6	90.2

原料配比 n(2-氯-5-氯甲基吡啶):n(2-硝基亚氨基咪唑烷)=1:1.4,反应时间 6h,三员复合催化剂。

通过调节不同 pH 值,从表 7 可以看出当 pH=10 为最佳。

本反应为一光氯化反应,反应过程包括吡啶环上的定位氯化 and 侧链氯化。芳环上 C-H 的离解能约为 468,而芳环上甲基 C-H 的离解能约为 357,故甲基上的一个氢原子应首先被取代。甲基上引入了电负性很大的氯原子后,使得甲基上 C-H 变短,离解能随之增大,下一步的氯化应发生在芳环上;由于甲基的推电子诱导和给电子共轭效应,使得芳环上位于甲基邻对位的电子云密度较大,又由于甲基的空间效应以及吡啶环上氮原子的拉电子效应,使得甲基对位的氯代优先。

产物结构表征

在 ¹H NMR 谱中,化学位移分别为 8.72(1H,-CH-N=),7.786(1H,-CH=C-C=),7.562(1H,-CH-C=),1.98(2H,-NH),2.89(4H,-CH₂)¹³C NMR 谱化学位移分别为:

123.981,130.917,141.167,147.984,148.395,97.827,42.375,162.817。在红外光谱中,IR (KBr 压片)在 1343.51、1295.86 处出现一组-C=N 的伸缩振动特征峰,在 1392.28 处出现一组吡啶环伸缩振动特征峰,在 1164.70、1084.67 处出现一组 C-Cl 伸缩振动特征峰。元素分析:实测值为 N32.61%,C37.26%H,3.85%,O12.41%;理论值为 N32.62%,C37.28H%,3.88%,O12.4%。

3 结论

3.1 本实验改进了传统的气相法生产 2-氯-5-氯甲基吡啶,以新颖的液相法代之。不仅简化了操作过程,且反应条件温和,适于工业化生产。

3.2 改进的吡虫啉合成方法操作、分离简单,节省时间,反应条件温和,提高了收率,降低了成本,提高了效益,更便于工业化生产。

3.3 本法的优点是直接进行氯化、缩合反应得到产物。从而简化了反应操作,具有原料易得、操作简单、绿色环保等优点。

参考文献:

- [1] Elbert A, Overbeck H, Iwaya K, et al. Brighton Crop Prot. Conf - Pests Dis., 1990, (1): 21.
- [2] Kaku S, Okabe T, Watai T, et al. JP, 93178834 (1993).
- [3] Minamidai, Iwanaga K, Tabuchi T, et al. J. Pestic Sci., (Int. Ed.), 1993, 18 (1): 41.
- [4] WO9104965, 1991-04-18 (CA, 1991, 115: 92-085a), WO9424124, 1994-10-27 (CA, 1994, 122: 31341(d)).
- [5] EP425030, 1989-10-27 (CA, 1991, 115: 13-5921q), EP569947, 1993-11-18 (CA, 1994, 120: 134302c).
- [6] EP652215, 1995-05-10 (CA, 1995, 123: 19-8826y).
- [7] Soloway SB, Henry Ac, Kollmeyer WD, et al. In Advances in Pesticide Science. Part 2, ed. H Gessibueheler, GT Brooks and P C Kearney. Oxford: Pergamon Press, 1978. 206-217.
- [8] 鲁伶兰, 曹仕东. 吡虫啉的合成研究[J]. 天津化工, 1999, 2: 8-9.
- [9] 宣日成, 郑巍, 刘维屏, 史成华, 徐红彪. 吡虫啉的合成方法[J]. 农药, 1998, 37(10): 11-14.

收稿日期: 2008.07.02

Study On The Synthesis Of High Effect Insecticide Imidacloprid

Lu Yang Tao Jingzhao Zhang Zhirong

(Office of Organic chemistry, Xinyang Agriculture College, Xinyang 464000 Henan Province, China;

Chemistry Department of ZhengZhou University, ZhengZhou 450001, China,

Henan Province FuBang Pesticides Chemical company)

Abstract: Imidacloprid was synthesized by reacting 2-nitroiminoimidazolidine with 2-chloro-5-chloromethylpyridine prepared from 3-methylpyridine as raw material by photochemical chlorination. The influence on reaction temperature, reaction time, reaction ratio and catalyst was investigated. Its structure was characterized by elemental analyses, IR spectra and ¹H NMR.

Keywords: 3-methylpyridine; imidacloprid; synthesis; chlorination.

化工出口商应尽早进行 REACH 登记

在 9 月 22 日举办的第十五届汉堡中资企业资讯论坛上,有关专家向与会中资企业建议,凡是计划向欧盟出口化工产品的厂商都应赶在今年 12 月 1 日前进行 REACH 初步登记。

今年 6 月 1 日起开始 REACH 初步登记,12 月 1 日前未进行初步登记的厂商,此后必须进行正式登记,否则将被取消进口资格。而且,正式登记费用不菲,将会对化工产品出口产生很大负面影响。

德国汉堡 UMC0 化工咨询公司俾斯麦表示,一方面初步登记较为简单且完全免费,另一方面也为下一步的正式登记争取时间。她说,初步登记

并不代表一定要正式登记或真正出口,厂商完全可以在初步登记后放弃正式登记,但初步登记却能够为正式登记争取到两年甚至 10 年的筹备或决策时间。

据介绍,需要登记的化工产品主要是在使用过程中将进行化学反应的产品。而对于食品、服装、玩具、汽车、电子等成品中所使用的化学材料,只要在使用中不会发生化学反应,或者不含有非常特殊的物质,则不需要进行登记。

俾斯麦表示,REACH 实施的初衷虽然是对欧盟范围内的化工产品进行统一管理,保障环境和人身安全,但不可避免的对一些中小企业形成了壁垒。但无论未来是否选择正式注册,当前立即进行初步登记,将是最明智的选择。