(1R) - Cis - 二溴菊酸的合成工艺研究

王富花[1],张占军[2]

(1 扬州工业职业技术学院, 江苏　扬州　225127; 2 扬州环境资源学院, 江苏　扬州　225127)

摘　要:对合成溴氰菊酯的重要中间体(1R) - Cis - 二溴菊酸的合成工艺及其最新的研究进展进行介绍。分析了这些合成工艺的优缺点。展望了(1R) - Cis - 二溴菊酸发展前景。

关键词:(1R) - Cis - 二溴菊酸;合成工艺;研究

Research Advances in(1R) - cis - Dibromochrysanthemic Acid Synthesis Technology

WANG Fu - hua[1], *ZHANG Zhan - jun*[2]

(1 Yangzhou Polytechnology Institute, Jiangsu Yangzhou 225127; 2 Yangzhou Vocational College of Environmental and Resources, Jiangsu Yangzhou 225127, China)

Abstract: Research progress in the synthesis process for (1R) - cis - dibromochrysanthemic acid was introduced, and synthesis methods from different material about (1R) - cis - dibromochrysanthemic acid were introduced. The virtues and defects of these technologies were analyzed briefly. And the development trends of (1R) - cis - dibromochrysanthemic acid were prospected.

Key words: (1R) - cis - dibromochrysanthemic acid; synthesis technology; research

拟除虫菊酯是在研究天然除虫菊脂化学的基础上发展起来的一类高效低毒,广谱杀虫剂。其立体异构体杀虫活性有很大差异。其中,溴氰菊酯是活性较高,光稳定性较好的一种菊酯类杀虫剂, 它是具有(1R,cis,αs) 构型的单一光学异构体。1R - cis - 二溴菊酸是生产溴氰菊酯的关键中间体。而目前我国二溴菊酸基本依赖进口解决。本文就此综述国内外(1R) - cis - 二溴菊酸合成工艺并比较其优缺点。

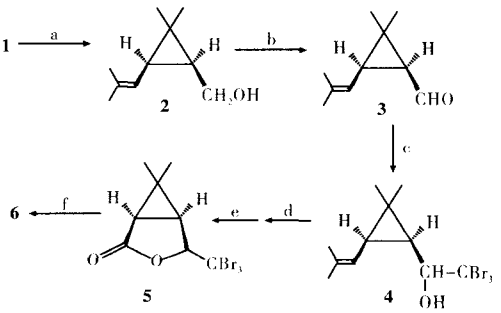
1　(1R) - cis - 二溴菊酸的合成

1.1　由三溴乙酸钠合成 1R,cis - 二溴菊酸

邵瑞链等[1]报道了三溴乙酸钠制取 1R,cis - 二溴菊酸的方法:①用 W. Petrieff[2]报道方法,将丙二酸和溴反应制得三溴乙酸。三溴乙酸和甲醇钠作用,得三溴乙酸钠,收率为 85.3%。②在反应器中加入 8 g 三溴乙酸钠和 40 mL 二甲基甲酰胺, 在 2 ~ 5 ℃将 2.3 g(1R) - cis 菊醛酸甲酯加入,继续在此温度反应 1 h,然后冷却下滴加三氯化磷 2.2 mL,升温至 80 ℃反应 0.5 h。降温至室温后将反应液倒入水中,用石油醚萃取,萃取液用碳酸氢钠水溶液和水洗,无水硫酸镁干燥,脱溶后得白色固体 3.3 g。重结晶得(1R) - cis - 二溴菊酸甲酯, 收率 71.7%。③由(1R) - cis - 二溴菊酸甲酯经碱性水解得(1R) - cis - 二溴菊酸,收率为 80.4%。此合成工艺加成、消去可在一个釜内进行,并得到构型保持的产物,即由 cis - 菊醛酸酯可制得(1R) - cis - 二溴菊酸。该法所得产物收率高、产品质量高、旋光纯度好,且三溴乙酸钠毒性低,反应操作容易,工业化生产成本较经济。

1.2　(1S,cis) - 菊酸为原料的化学剪切法

李广仁等[3]利用化学剪切法由(1S,cis) - 菊酸合成(1R,cis) - 二溴菊酸。具体为:(±) - cis - 菊酸经奎宁拆分得(**1**)[4],**1** 用四氢铝锂还原,得(1S,cis) - 菊醇[5](**2**),**2** 用经草酰氯活化后的二甲亚砜低温氧化的(1S) - cis - 菊醛[6](**3**)。**3** 与 $CHBr_3$ 在低温、强碱下,进行三溴甲基化反应制得 α - 三溴甲基醇(**4**);**4** 经臭氧化,Jones's 试剂氧化得三溴甲基内酯(**5**)[7]。**5** 再用锌粉和 HAC 还原退减得到 **6**,即(1R,cis) - 二溴菊酸[8],收率 78%。反应路线如下:



a　$LiAlH_4$, Et_2O, ruflux 24, Y:83.5%;

b　$(COCl)_2$, CH_2Cl_2, DMSO. TEA, -60 ℃. Y:77.6%;

c　KOH, MeOH, $HCBr_3$, THF, -40 ~ -50 ℃ Stirring 2 h, Y:74%;

d　O_3, HAc, EtOAc, -10 ~ -20 ℃;

e　Jone's regent, Stirring 3h, d. e, 两步收率 54.2%;

f　Zn, HAc, Et_2O, r. t, Stirring 5 h, Y:78%。

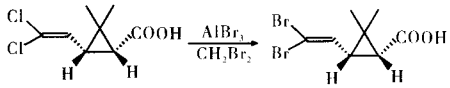
作者简介:王富花(1976 -),女,讲师,硕士,主要从事精细化工方面的研究及教学。E - mail:nbamail@163.com

此法结合NRDC法，将顺式菊酸拆分后所得到的(1R)和(1S)-cis-菊酸都转化为(1R)-cis-二溴菊酸，提高了顺式菊酸的拆分效率，为菊酸的综合利用开辟了新的途径。

1.3 二氯菊酸为原料的卤交换法

在美国FMC公司工作的近藤圣提出了用二氯菊酸制备二溴菊酸[9-10]。其优点是在反应过程中，既不产生顺反异构化，也不产生差相异构化。反应可以用金属铝和溴，或者铝和HBr，收率可达90%以上。但此工艺必须用(1R,cis)-二氯菊酸为原料，而(1R,cis)-二溴菊酸也并不易得。

江苏扬农化工孔勇[11]研究报道了二氯菊酸为原料的卤交换法：①向反应瓶中加入50 g $AlBr_3$及400 g CH_2Br_2，搅拌下降温至-5～-10 ℃，开始滴加250 g右旋顺式二氯菊酸CH_2Br_2溶液(50 g右旋顺式二氯菊酸溶于200 g CH_2Br_2中)，同时由导气管通入干燥的HBr气体，控制2 h滴完，滴毕续通气体1 h，低温保温2h，液谱中控至二氯菊酸小于0.5%，合格后将反应液滴入10%的盐酸中水解，水解温度25～30 ℃，水解毕分层，水层用CH_2Br_2萃取一次，合并油层，水洗，脱溶，得三溴菊酸晶体441 g，含量94.7%，产率92%。②向反应瓶中加入80 g三溴菊酸、200 g水和200 g甲苯，搅拌下滴加30%液碱至pH为9～10，滴毕，保温1 h。保毕，静置分层，水层以50 g甲苯萃取一次，合并油层水洗至中性，脱溶，得粗品，用50%的醋酸水溶液重结晶得灰白色二溴菊酸晶体58.5 g，含量93%，产率91%～92%。此法收率高，且操作方便，成本相对较低。反应式如下：

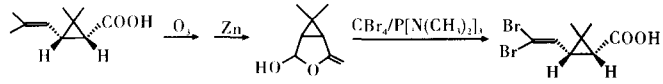


黄为、韩梅等申请专利[12]中也报道，以二氯菊酸在三溴化铝体系下发生卤素交换反应，然后脱除溴化氢，其特征在于，卤素交换反应在有机溶剂中进行，脱除溴化氢在碱性溶液中进行，具体方法如下：①将二氯菊酸溶解在有机溶剂中，再滴加到三溴化铝溶液中于-35～5 ℃下进行卤素反应，反应时间为1～24 h，三溴化铝与二氯菊酸的摩尔比为1.5∶1～3∶1；②将反应液倒入稀盐酸和冰块的混合液中水解；③静置分层，有机相萃取；④将有机相用10%～20%碱性溶液萃取后水相酸化得到粗产物；⑤将粗产物溶解在碱性溶液中，粗产物与碱的摩尔比为1∶1～1∶5，加热至40～80 ℃脱除溴化氢；有机溶剂为二溴甲烷、二溴乙烷、溴仿或二硫化碳；碱性溶液为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、氨水或乙二胺水溶液。此种基于利用$AlBr_3$与二氯菊酸直接进行卤素交换反应的合成方法，得到二溴菊酸及三溴副产物，增加一步脱除HBr反应将三溴副产物转化为二溴菊酸，直接得到纯度97%的二溴菊酸，总收率91%。

1.4 右旋顺式菊酸为原料的臭氧化法

姚小泉等[13]报道：①反式右旋第一菊酸经臭氧氧化断键得到1R,trans-3,3-二甲基-2-醛基-环丙烷-1-羧酸乙酯(I)，将反应条件做了改进，反应温度由文献报道的-78 ℃提高到-10～-20 ℃，并找到了一个合适的还原剂使氧化收率大于95%。(I)在甲醇钠/甲醇溶液中回流，实现C_3的差向异构化。差向异构后产物在二氧六环/水中进行水解，即得到(-)酯醛。这两步反应中，差向异构反应中有一红色粘稠的副产物生成，该副产物难分离但不影响下一步水解反应，可带入下一步，但在水解反应后必须予以脱除，否则影响收率，很难得到(-)酯醛晶体。为此他们对后处理工艺进行了改进，使用水为脱色介质。总收率达到52%。②(-)酯醛与三溴甲烷在强碱的作用下发生亲核加成反应，引入三溴甲基，再经环合、消除合成了顺式右旋二溴菊酸。当以KOH/CH_3OH为碱介质时，(-)酯醛与三溴甲烷亲核加成反应在-10 ℃进行。他们研究发现，该反应可在室温下进行，收率不变，对工业化十分有利。三溴甲基化后，经脱水环合，形成一内酯环。该化合物在THF/HOAc溶液中，与锌粉发生消除反应，即可得到二溴菊酸。三步反应总收率为74%，以1R,Trans-第一菊酸乙酯计总收率38.4%。基于这些研究，郑卓、姚小泉等申请了专利[14]：将反应物3,3-二甲基-2-(1′-羟基-2′,2′,2′-三溴乙基)-环丙烷-1-羧酸内酯溶解于溶剂中，再加入Zn/醋酸，使3,3-二甲基-2-(1′-羟基-2′,2′,2′-三溴乙基)-环丙烷-1-羧酸内酯发生消除反应，生成顺式二溴菊酸。由于该方法Zn粉消耗少，反应安全，污染小，有利于工业应用。

孔勇[11]还研究报道了以右旋顺式菊酸为原料合成(1R)-cis-二溴菊酸的臭氧化法：①臭氧化反应：向反应瓶内加入240 g右旋顺式菊酸和240 g溶剂，搅拌下通入一定量的O_3，中控至右旋顺式菊酸全部反应，降温，分批加入120 g Zn粉，过滤除去Zn盐，水洗，脱溶即得酯醛酸内酯，收率80.9%，含量≥95%。②Wittig反应：向反应瓶中加入120 g内酯、240 g THF及365 g CBr_4，低温下滴加139 g $P[N(CH_3)_2]_3$，滴加时间2h，滴毕保温3 h，分层，萃取，油层用饱和盐水洗涤3次，负压脱溶即得白色晶体二溴菊酸，收率67%～70%，含量≥98%。反应路线如下：



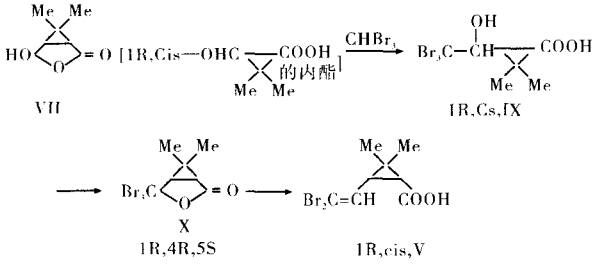
孔勇等[13]研究得出臭氧化法合成所得的二溴菊酸用来合成溴氰菊酯原粉，其质量明显高于以上二氯菊酸为原料的卤交换法。扬农化工已成功采用此臭氧化法合成二溴菊酸进而合成溴氰菊酯，并实现了工业化。

张敏恒等[15]报道：①以第一菊酸乙酯为原料，通过双键氧化断裂制备环丙醛羧酸酯，氧化产率大于95%，用硫脲进行还原的收率超过90%。(a)臭氧化反应：第一菊酸乙酯在无水甲醇溶液中冷却到-40 ℃时，通入臭氧，反应数小时，用淀粉碘化钾试纸检测，反应完全后，用氧气吹扫；(b)还原反应：将盛有氧化反应产物的锥形瓶置于0 ℃冰浴中，在搅拌下加入硫脲，反应后生成白色沉淀，同时得到产品3,3-二甲基-2-醛基环丙烷-1-羧酸乙酯。②氮气保护下，往270 mL甲醇中加入7.15 g金属钠，待钠全溶后，冰水浴冷却，缓缓加入26.4 g上步制得的醛。回流4.5 h后，减压蒸去甲醇，在0 ℃条件下，缓缓加入78 mL冷的4 mol/L盐酸中和至中性，以乙酸乙酯萃取，有机层以饱和NaCl溶液洗涤，无水Na_2SO_4干燥，减压蒸干溶剂，得22.1 g红色粘稠油状物，主要产物为甲基缩醛内酯。以1R,trans-醛为原料时，得到1R,2R手性体。转化率>92%。③22.1 g差向异构产物中，加入220 mL H_2O，110 mL二氧六环，回流4 h，减压蒸除溶剂，剩余物趁热经硅藻土脱色，硅藻土层以热水洗涤2次，得澄清浅黄色溶液，以乙酸乙酯(20 mL×5)萃取，萃取液经干燥后，减压脱溶，得黄色粘稠液体，加入V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=10∶1的混合溶剂，冷冻，滤出结晶，干燥后得晶体12.4 g。收率为61.6%。1R,2S-手性体水解后，得到1R,2S-(-)-酯醛；④9.0 g 1R,2S-(-)-酯醛溶于45 mL THF，加入20 mL $CHBr_3$混合均匀，在15 ℃下向该混合溶液中缓慢滴加16.5 mL KOH/CH_3OH饱和溶液和15 mL THF，2 h±滴完，升温至20 ℃继续搅

拌 1.5 h，加入 60 mL 冰水，室温搅拌 0.5 h，以 CH_2Cl_2（20 mL × 3）萃取出 CH_3OH 及 THF，水层以 10 mol/LHCl 酸化，析出白色固体，过滤，干燥，得 20.3 g 1R，cis－3，3－二甲基－2－（1′－羟基－2′，2′，2′－三溴乙基）环丙烷－1－羧酸，收率 81%；⑤取 13.1 g④所得产品并加入 0.65 g p－TsOH、260 mL 甲苯，回流分水6 h，冷却，依次以饱和 $NaHCO_3$ 及饱和 NaCl 溶液洗涤，有机相以无水 $Na2SO_4$ 干燥，减压蒸去甲苯，得 12.0 g 白色固体（1R，2S）－3，3－二甲基－2－（1′－羟基－2′，2′，2′－三溴乙基）环丙烷－1－羧酸内酯，熔点 90 ℃，收率 95.7%；⑥在 6.8 g；⑤所得产品的 48 mL THF 溶液中，加入 40 mL 冰乙酸，在 20 ℃下，加入锌粉。加完后，在 25～30 ℃搅拌 2.5 h，滤除锌粉，减压蒸出溶剂，加入水，得到 5.1g 浅黄色固体，粗品收率 95.1%。粗品以 V（异丙醇）：V（水）＝1：1 的混合溶剂重结晶，得 4.7 g 白色顺式右旋二溴菊酸晶体，收率为 88%。熔点 128～129 ℃（1R，cis），总含量 >98%，1R，cis 异构体含量 >95%。

1.5　其它合成方法

Roussel－uclaf 公司的 J. Martel 等人[16-17]用下述路线合成了 1R，Cis－二溴菊酸：①介质 DMF，在特丁醇钾作用下，－50 ℃，15 min，由 2.84 g Ⅶ得 5.9 g Ⅸ，熔点 120 ℃。②浓 H_2SO_4 作用下，20 ℃ 2 h，由 3.94 g Ⅸ得 3.13 g Ⅹ，熔点 90 ℃。③介质为 10% 水的含水醋酸，3.53 g Ⅹ在 10 g Zn 粉作用下，20 ℃ 1 h，并经过 HAc：H_2O＝1：1 中结晶，得 2.16 g 1R，cis－二溴菊酸，熔点 129 ℃。



Shell 公司和印度利用天然产物 3－（＋）－蒈醛，进而合成了 1R，Cis－二溴菊酸[18-19]。

张德强、魏炳举等申请专利[20]中报道以菊酸甲酯（DV）为原料制二氯菊酸的方法。具体为：①以菊酸甲酯为原料，对二氯菊酸甲酯进行水解，水解条件为在碱性条件下，碱用量为1.5：1（mol/mol），反应温度－15～－20℃，反应时间 3.5 h；②对水解产物二氯菊酸进行拆分，采用正己烷做溶剂分离顺、反式二氯菊酸，通过拆分选取顺式右旋二氯菊酸溶解于有机溶剂中；③二氯菊酸与溴化氢在三氯化铝催化下在常温常压下进行合成反应，得到二溴菊酸及含少量三溴副产品的合成液；④将合成液溶解在碱性溶液中，加热脱出溴化氢得到二溴菊酸粗产品；⑤将二溴菊酸粗品提纯得到含纯 98% 的产品，即二溴菊酸粗产品。经结晶、离心分离、烘干后即得到二溴菊酸白色固体。该制备工艺技术生产工艺流程短、工艺方法原料易得、收率较高、生产成本低、质量稳定，同时对促进溴氰菊酯的应用、拓宽其应用领域起到重要作用。

2　结　语

1993 年以后，随着国家新农药的开发，一些专用中间体的开发发展较快，如含氟、含氰基、含杂环中间体，其中较突出的是菊酯类农药中间体，如菊酸、二氯菊酸、丁酸、醚醛、丙烯醇酮。这类中间体目前国内都已能生产，但仍有一些高效低用量的新农药中间体的开发跟不上，仍依赖进口解决，如 DV 菊酸甲酯、二溴菊酸等。为适应我国农药发展及农药产品结构调整的要求，缩短与国外农药工业的差距，在我国农药中间体的发展方向中已把二溴菊酸作为今后要重点发展的农药中间体。因此，作为生产溴氰菊酯的关键中间体，1R－cis－二溴菊酸具有良好的应用开发前景。

参考文献

[1]　邵瑞链，成俊然. 三溴乙酸钠制取 1R，Cis－二溴菊酸[J]. 农药，1990，29(2)：17－18.
[2]　W. Petrieff，Ber. 1875(8)：730.
[3]　李广仁，任康太，唐除痴，等. 由 1S－Cis－菊酸合成 1R－cis－二溴菊酸[J]. 有机化学，1992(12)：601－605.
[4]　唐除痴. 成俊然，李广仁，等. 高等化学学报[J]. 用奎宁拆分顺式菊酸，1988(11)：1 193.
[5]　Poulter，C. D.，Marsh，L. L.，Hughes，J. M.，Argyle，J. C.，Sarrerwhite D. M.，Goodfellow，R. J.，Moesinger，S. G.，J. Am. Chem. Soc.，1977，99：3 816.
[6]　Mancuso，A. J.，Swern，D.，Synthesis，1981，165.
[7]　Kulkarni，G. H.，Toke，S. M. Synth. Commun.，1989，19：13.
[8]　Mandal，A. K.，Borude，D. P.，Armugasamy，R.，Soni，N. R.，Jawalkar，D. G. Tetrahedron，1986，42：5 715.
[9]　pestic. sci.（11）2，185（1980），CA 94 102877.
[10]　日开 54－119438（US 4188492），CA 92 197996.
[11]　孔勇. 溴氰菊酯合成[J]. 现代农药，2003，12(6)：5－6.
[12]　黄为，韩梅，等. 一种二溴菊酸的制备方法. 中国专利，01136890. X，2003－05－14.
[13]　姚小泉，刘国生，等. 中国化工学会农药专业委员会第九届年会论文集[A]. 1998：391－392.
[14]　郑卓，姚小泉，等. 一种顺式二溴菊酸的制备方法[P]. 中国专利，97119071.2，1997－04－28.
[15]　张敏恒，李付刚. 含溴农药生产状况与机会（一）[J]. 精细与专用化学品，2005，7(13)：1－4.
[16]　任四方. 立体有择合成（2）——溴氰菊酯的合成[J]. 农药，1983(2)：46－50.
[17]　日开 79－12367，CA 90 168138.
[18]　US 4，132，717，CA 90 204306.
[19]　Indian J. Chem. Sect B. 20 B(5)437－7(1981)，CA 95 168590.
[20]　张德强，魏炳举，等. 一种二溴菊酸的制备工艺[P]. 中国专利，200610015694.1，2007－02－28.