



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109721545 B

(45)授权公告日 2020.09.11

(21)申请号 201711049390.1

审查员 孙静

(22)申请日 2017.10.31

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109721545 A

(43)申请公布日 2019.05.07

(73)专利权人 南通泰禾化工股份有限公司

地址 226407 江苏省南通市如东县洋口化  
学工业园黄海四路

(72)发明人 王海水 杨丙连 谢思勉 田晓宏  
徐吉旺

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 巩克栋

(51)Int.Cl.

C07D 239/34(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

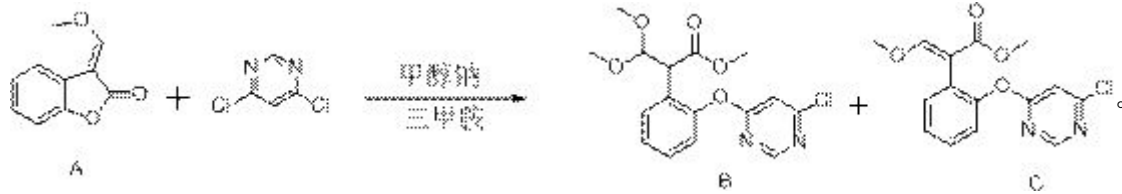
(54)发明名称

一种噻菌酯中间体的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种噻菌酯中间体的制备方法,所述制备方法为:由化合物A和二氯嘧啶在三甲胺催化剂存在的条件下,加入甲醇钠的甲醇溶液,或分别加入甲醇钠和甲醇,反应生成化合物B和化合物C所示的中间体混合物,本发明通过利用三甲胺催化剂催化化合物A合成噻菌酯的中间体化合物B和化合物C,反应高效,收率高,并且三甲胺催化剂沸点低,容易回收,降低了废水中氨氮含量,废水的处理困难降低,降低处理成本。回收后的三甲胺催化剂可以重复用于中间体化合物B的制备,同样具有很高的催化效果,也能得到高的产物收率。综合成本优势显著,适合工业化生产。

1. 一种噻菌酯中间体的制备方法,其特征在于,所述制备方法为:由化合物A和二氯嘧啶在三甲胺催化剂存在的条件下,加入甲醇钠的甲醇溶液,或分别加入甲醇钠和甲醇,在-20~30℃下反应生成噻菌酯中间体化合物B和化合物C的混合物,其中所述化合物A与三甲胺催化剂的摩尔比为1:(0.002~0.05),所述化合物A与二氯嘧啶的摩尔比为1:(1~1.4),反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述三甲胺催化剂为三甲胺、三甲胺的溶液或者三甲胺盐。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述三甲胺的溶液为三甲胺的水溶液、三甲胺的甲醇溶液、三甲胺的乙醇溶液、三甲胺的异丙醇溶液、三甲胺的甲苯溶液或三甲胺的二甲苯溶液中的任意一种或至少两种的组合。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述三甲胺盐为三甲胺盐酸盐、三甲胺硫酸盐或三甲胺磺酸盐中的任意一种或至少两种的组合。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述反应的温度为0~30℃。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述反应的时间为8~10 h。

## 一种噻菌酯中间体的制备方法

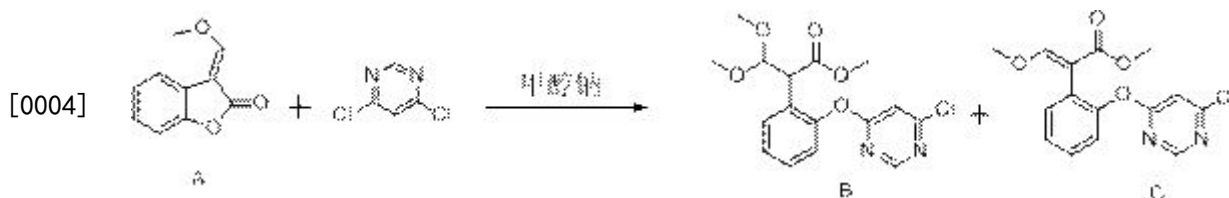
## 技术领域

[0001] 本发明属于化合物的合成技术领域,涉及一种噻菌酯中间体的制备方法。

## 背景技术

[0002] 噻菌酯是目前全球最大的农用杀菌剂产品,广谱、高效,被广泛生产和使用。噻菌酯的关键中间体化合物B以及化合物C的合成一般先由苯并呋喃酮(化合物A)在甲醇钠/甲醇溶液中与4,6-二氯嘧啶进行开环、醚化反应得到。

[0003] 现在国内多数企业采用如CN1062139A所公开的方法,即在不加入任何催化剂的条件下直接加入甲醇钠开环、醚化反应而由化合物A合成化合物B以及C的混合物,其路线如下:



[0005] 然而CN1062139A所公开的方法其收率只能维持在60~70%左右,反应产生大量的副产物,直接影响到后续步骤中产品的纯化。

[0006] 另一种制备方法是使用如CN102311392A所公开的的催化剂DABCO而实现由化合物A合成化合物B以及化合物C的混合物。然而DABCO作为催化剂虽然可以提高反应速度,但是该催化剂较贵,且沸点较高,难以回收造成废水中氨氮含量较高,废水的处理困难大、成本高,不利于环保节能。

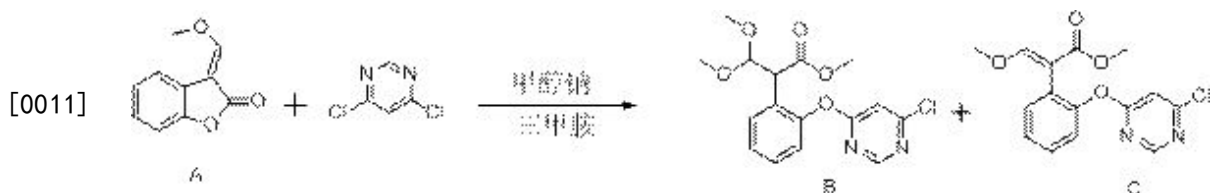
[0007] 因此,在本领域中,期望能够开发一种可以易于回收催化剂,并且能够降低废水中氨氮含量的低成本高效合成噻菌酯关键中间体化合物B和化合物C的方法。

## 发明内容

[0008] 针对现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种噻菌酯的关键中间体的制备方法。该方法使用三甲胺催化剂极大的加速了反应速度,并且提高了产物收率,并且该催化剂沸点较低较易回收,降低了合成废水中的氨氮含量,环保高效,显著降低了生产成本。

[0009] 为达此目的,本发明采用以下技术方案:

[0010] 本发明提供一种噻菌酯中间体的制备方法,所述制备方法为:由化合物A和二氯嘧啶在三甲胺催化剂存在的条件下,加入甲醇钠的甲醇溶液,或分别加入甲醇钠和甲醇,反应生成噻菌酯中间体化合物B和化合物C的混合物,反应式如下:



[0012] 在本发明中,利用三甲胺催化剂来催化化合物A和二氯嘧啶合成噻菌酯关键中间

体化合物B和化合物C的混合物,极大的加速了所述反应,并且能够提高产物的产率,并且三甲胺催化剂沸点较低较易回收,降低了合成废水中的氨氮含量,废水处理难度小,有利环保,显著降低了生产成本和后处理成本,并且回收的三甲胺催化剂可以重复利用,同样具有很高的催化效果,也能得到高的产物收率。

[0013] 优选地,所述三甲胺催化剂为三甲胺、三甲胺的溶液或者三甲胺盐。即在本发明中,所述的三甲胺既可以是纯净的三甲胺(即常温为气体的三甲胺),也可以是三甲胺的溶液或三甲胺形成的盐,起催化作用的为三甲胺,三甲胺的各种形式例如其气体形式、溶液形式以及盐形式均可使用,具有良好的催化效果。

[0014] 优选地,所述三甲胺的溶液为三甲胺的水溶液、三甲胺的甲醇溶液、三甲胺的乙醇溶液、三甲胺的异丙醇溶液、三甲胺的甲苯溶液或三甲胺的二甲苯溶液中的任意一种或至少两种的组合。

[0015] 优选地,所述三甲胺盐为三甲胺盐酸盐、三甲胺硫酸盐或三甲胺磺酸盐中的任意一种或至少两种的组合。

[0016] 本发明人意外发现可使用三甲胺作为制备嘧菌酯的中间体化合物B和化合物C混合物的催化剂,不仅能够使得中间体化合物B和化合物C收率提高;而且反应完成后,废水中的三甲胺可以方便回收、再利用,从而降低废水中氨氮含量,综合经济性优势显著。

[0017] 在本发明中,所述三甲胺催化剂在制备后的废水中,通过加热、氮气鼓泡带出,利用甲醇吸收,得到三甲胺甲醇溶液。回收的三甲胺甲醇溶液可以重复用于催化化合物A和二氯嘧啶合成嘧菌酯关键中间体化合物B和化合物C的混合物;采用此回收方法可以将废水中的氨氮含量由300ppm降低至20ppm以下,三甲胺的回收率达到90%以上。本发明解决了由于DABCO催化剂沸点高而造成的难以回收,废水中氨氮含量较高,废水的处理困难大、成本高等问题。

[0018] 优选地,所述化合物A与三甲胺催化剂的摩尔比为1:0.002~0.05,例如1:0.002、1:0.004、1:0.006、1:0.008、1:0.01、1:0.03、1:0.05等。

[0019] 优选地,所述化合物A与二氯嘧啶的摩尔比为1:(1~1.4),例如1:1、1:1.05、1:1.1、1:1.2、1:1.25、1:1.3、1:1.35或1:1.4。

[0020] 优选地,所述反应的温度为-20~30℃,例如-20℃、-15℃、-10℃、-5℃、0℃、5℃、10℃、15℃、20℃、25℃或30℃,优选0~30℃。

[0021] 优选地,所述反应的时间为1~10 h,例如1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h或10 h。

[0022] 作为优选技术方案,本发明所述制备方法为:由化合物A和二氯嘧啶在三甲胺催化剂存在的条件下,加入甲醇钠的甲醇溶液,或分别加入甲醇钠和甲醇,在-20~30℃下反应生成嘧菌酯中间体化合物B和化合物C的混合物,其中所述化合物A与三甲胺催化剂的摩尔比为1:(0.002~0.05),所述化合物A与二氯嘧啶的摩尔比为1:(1~1.4)。

[0023] 相对于现有技术,本发明具有以下有益效果:

[0024] 本发明通过利用三甲胺催化剂催化化合物A合成嘧菌酯的中间体化合物B和化合物C,使得中间体化合物B和化合物C的混合物收率高达85%,甚至达到90%以上,反应高效,收率高,并且三甲胺催化剂沸点低,容易回收,可以将水中的氨氮含量降低至20ppm以下,三甲胺的回收率达到90%以上,解决了由于DABCO催化剂沸点高而造成的难以回收,废水中氨氮

含量较高,废水的处理困难大、成本高等问题。回收后的三甲胺催化剂可以重复用于中间体化合物B和化合物C的制备,同样具有很高的催化效果,也能得到高的产物收率。利用三甲胺催化剂催化化合物A合成嘧啶酯的中间体化合物B和化合物C,反应高效、降低了生产成本,综合经济性优势显著,适合工业化生产。

### 具体实施方式

[0025] 下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了,所述实施例仅仅是帮助理解本发明,不应视为对本发明的具体限制。

[0026] 在以下实施例中,所涉及到的原料试剂的含量均指质量百分含量。

#### [0027] 实施例1

[0028] 500毫升三口烧瓶中依次投入49.3克化合物A(98%,0.274mol)、44.8克二氯嘧啶(98.5%,0.296 mol)和203毫升甲苯,室温下搅拌均匀,再投入三甲胺甲醇溶液0.42克(含量30%,0.00213mol),搅拌冷却至5℃开始滴加入55克甲醇钠的甲醇溶液(28.87%,0.294mol)滴加时间控制5小时,滴加结束后5℃保温1小时。保温结束加入2%的盐酸酸化至pH=1,加水搅拌洗涤2次,脱溶得到化合物B以及化合物C粗品80g,利用HPLC内标法测定得到,其中化合物B:化合物C比例为70:10,化合物B以及化合物C混合物的收率为83.8%。

#### [0029] 实施例2

[0030] 500毫升三口烧瓶中依次投入49.3克化合物A(98%,0.274mol)、44.8克二氯嘧啶(98.5%,0.296 mol)和203毫升甲苯,室温下搅拌均匀,再投入三甲胺甲醇溶液0.336克(含量30%,0.0017mol),搅拌冷却至5℃开始滴加入55克甲醇钠的甲醇溶液(28.87%,0.294mol)滴加时间控制5小时,滴加结束后5℃保温1小时。保温结束加入2%的盐酸酸化至pH=1,加水搅拌洗涤2次,脱溶得到化合物B以及化合物C粗品76g,利用HPLC内标法测定得到,其中化合物B:化合物C比例为67:8,化合物B以及化合物C混合物的收率为79.47%。

#### [0031] 实施例3

[0032] 500毫升三口烧瓶中依次投入49.3克化合物A(98%,0.274mol)、44.8克二氯嘧啶(98.5%,0.296 mol)和203毫升甲苯,室温下搅拌均匀,再投入三甲胺盐酸盐0.207克(含量98%,0.00213mol),搅拌冷却至5℃开始滴加入55克甲醇钠的甲醇溶液(28.87%,0.294mol)滴加时间控制5小时,滴加结束后5℃保温1小时。保温结束加入2%的盐酸酸化至pH=1,加水搅拌洗涤2次,脱溶得到化合物B以及化合物C粗品78.5g,利用HPLC内标法测定得到,其中化合物B:化合物C比例为66:13,化合物B以及化合物C混合物的收率为82.55%。

#### [0033] 实施例4

[0034] 500毫升三口烧瓶中依次投入49.3克化合物A(98%,0.274mol)、44.8克二氯嘧啶(98.5%,0.296 mol)和203毫升甲苯,室温下搅拌均匀,再投入三甲胺甲醇溶液0.504克(含量30%,0.00255mol),搅拌冷却至5℃开始滴加入55克甲醇钠的甲醇溶液(28.87%,0.294mol)滴加时间控制5小时,滴加结束后5℃保温1小时。保温结束加入2%的盐酸酸化至pH=1,加水搅拌洗涤2次,脱溶得到化合物B以及化合物C粗品79.6g,利用HPLC内标法测定得到,其中化合物B:化合物C比例为70:10,化合物B以及化合物C混合物的收率为83.37%。

#### [0035] 实施例5

[0036] 500毫升三口烧瓶中依次投入49.3克化合物A(98%,0.274mol)、44.8克二氯嘧啶

(98.5%, 0.296 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 再投入三甲胺甲醇溶液 0.42 克 (含量 30%, 0.00213 mol), 搅拌冷却至 10℃ 开始滴加入 55 克甲醇钠的甲醇溶液 (28.87%, 0.294 mol) 滴加时间控制 5 小时, 滴加结束后 10℃ 保温 1 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 77.2g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 66:13, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 81.17%。

[0037] 实施例 6

[0038] 500 毫升三口烧瓶中依次投入 49.3 克化合物 A (98%, 0.274 mol)、41.47 克二氯嘧啶 (98.5%, 0.274 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 再投入三甲胺甲醇溶液 0.11 克 (含量 30%, 0.000548 mol), 搅拌冷却至 5℃ 开始滴加入 55 克甲醇钠的甲醇溶液 (28.87%, 0.294 mol) 滴加时间控制 5 小时, 滴加结束后 10℃ 保温 10 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 81.2g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 72:12, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 85.22%。

[0039] 实施例 7

[0040] 500 毫升三口烧瓶中依次投入 49.3 克化合物 A (98%, 0.274 mol)、58.1 克二氯嘧啶 (98.5%, 0.384 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 再投入三甲胺甲醇溶液 2.7 克 (含量 30%, 0.0137 mol), 搅拌冷却至 5℃ 开始滴加入 55 克甲醇钠的甲醇溶液 (28.87%, 0.294 mol) 滴加时间控制 5 小时, 滴加结束后 30℃ 保温 1 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 82.0g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 68:13, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 86.18%。

[0041] 实施例 8

[0042] 500 毫升三口烧瓶中依次投入 49.3 克化合物 A (98%, 0.274 mol)、44.8 克二氯嘧啶 (98.5%, 0.296 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 向反应体系中通入三甲胺气体 0.0137 mol, 搅拌冷却至 5℃ 开始滴加入 55 克甲醇钠的甲醇溶液 (28.87%, 0.294 mol) 滴加时间控制 5 小时, 滴加结束后 10℃ 保温 5 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 76g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 68:14, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 79.96%。

[0043] 实施例 9

[0044] 500 毫升三口烧瓶中依次投入 49.3 克化合物 A (98%, 0.274 mol)、44.8 克二氯嘧啶 (98.5%, 0.296 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 再投入三甲胺甲醇溶液 0.42 克 (含量 30%, 0.00213 mol), 搅拌冷却至 5℃, 加入 39g 甲醇, 将 16.2 克固体甲醇钠 (98%, 0.294 mol) 均分为 10 等份于 5 小时内加入反应瓶 (每 30 分钟加一等份), 加完在 5℃ 保温 1 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 80g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 70:10, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 83.8%。

[0045] 实施例 10

[0046] 基于实施例 1 得到的酸化废水 10000g 含三甲胺 14g, 加入 32% 液碱 450g 调节 pH=11, 将废水温度升高至 60℃, 通入微量氮气鼓泡, 将尾气通过片碱干燥塔干燥后, 用甲醇 75g 采用三级吸收塔吸收后, 得到含三甲胺的甲醇溶液 88.7g, 三甲胺含量 15%, 三甲胺回收率 95%。

[0047] 500 毫升三口烧瓶中依次投入 49.3 克化合物 A (98%, 0.274 mol)、44.8 克二氯嘧啶

(98.5%, 0.296 mol) 和 203 毫升甲苯, 室温下搅拌均匀, 再投入上述回收的三甲胺甲醇溶液 0.84 克 (含量 15%, 0.00213 mol), 搅拌冷却至 5℃ 开始滴加入 55 克甲醇钠的甲醇溶液 (28.87%, 0.294 mol) 滴加时间控制 5 小时, 滴加结束后 5℃ 保温 1 小时。保温结束加入 2% 的盐酸酸化至 pH=1, 加水搅拌洗涤 2 次, 脱溶得到化合物 B 以及化合物 C 粗品 78.9g, 利用 HPLC 内标法测定得到, 其中化合物 B: 化合物 C 比例为 70:10, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率为 82.64%。可见利用回收的三甲胺催化剂同样具有很好的催化效率和产物收率。

[0048] 对比例 1-6

[0049] 对比例 1-6 中, 所使用的催化剂以及催化剂与化合物 A 的摩尔比如下表 1 所示, 其余制备过程中的条件选择与实施例 1 相同, 制备得到产物的收率列于如下表 1 中。

[0050] 表 1

[0051]

	催化剂名称	催化剂与化合物 A 的摩尔比	化合物 B 以及化合物 C 混合物收率/%
对比例 1	N,N,N,N-四甲基乙二胺	0.00777:1	70%
对比例 2	N,N-二甲基哌嗪	0.00777:1	65%
对比例 3	N,N-二甲基吡啶	0.00777:1	20%
对比例 4	N,N-二甲基异丙胺	0.00777:1	30%
对比例 5	二氮杂二环	0.00777:1	20%
对比例 6	三乙胺	0.00777:1	25%

[0052] 由表 1 可以看出, 将三甲胺催化剂换成与其类似的碱性物质如三乙胺、DBU、N,N-二甲基异丙胺、DMAP、N,N-二甲基哌嗪、N,N,N,N-四甲基乙二胺, 则在同样的条件下, 化合物 B 以及化合物 C 混合物的收率会大大下降, 因此, 本发明反应对于三甲胺催化剂的选择是特异性的, 其它类似地碱性物质并不可以替代三甲胺催化剂。

[0053] 本发明通过上述实施例来说明本发明的详细方法, 但本发明并不局限于上述详细方法, 即不意味着本发明必须依赖上述详细方法才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。