



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107556260 B

(45)授权公告日 2019.07.09

(21)申请号 201710982780.8

C01C 1/16(2006.01)

(22)申请日 2017.10.20

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 1318536 A, 2001.10.24, 全文.

申请公布号 CN 107556260 A

CN 1205195 C, 2005.06.08, 全文.

CN 103113318 A, 2013.05.22, 全文.

(43)申请公布日 2018.01.09

戴炜镔等. 新颖杀螨剂—螨唑的合成.《浙江化工》.2009, 第40卷(第7期),

(73)专利权人 南通泰禾化工股份有限公司

丁成荣等. 乙螨唑的合成工艺.《农药》

地址 226407 江苏省南通市如东县洋口化

.2014, 第53卷(第10期),

学工业园黄海四路

Gang Li et al.. Synthesis of m-

(72)发明人 张浩 王建博 王淼 赵宏伟

孙军平 谢思勉 田晓宏

Alkylphenols via a Ruthenium-Catalyzed C-

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

H Bond Functionalization of Phenol

代理人 巩克栋

Derivatives.《Org. Lett.》.2017, 第19卷

审查员 周婵

(51) Int. Cl.

C07D 263/14(2006.01)

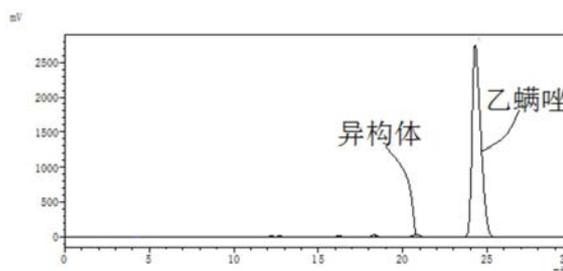
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

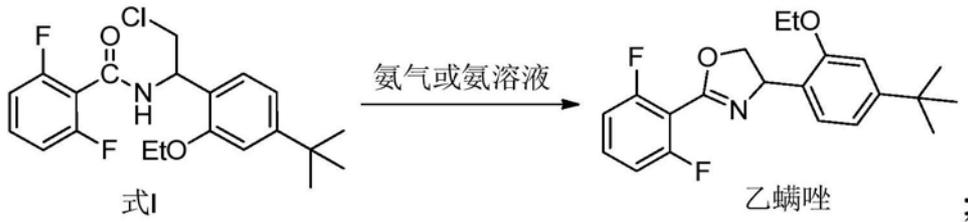
一种乙螨唑制备方法

(57)摘要

本发明提供一种乙螨唑制备方法,所述制备方法为式I所示化合物与氨气或氨溶液反应生成乙螨唑,本发明的制备方法工艺简单,反应选择性好,可大幅降低乙螨唑异构体杂质的生成,反应收率高达87-95%,产品含量高达95-97%,副产物仅为氯化铵,含量可达99%以上,符合工业用氯化铵的国标要求。同时,采用氨气或氨甲醇溶液可避免将水引入反应体系,从而省去溶剂回收中有机溶剂与水的精馏分离过程,降低了生产设备的成本与能耗,适合于工业化生产,能够产生较高的经济效益。



1. 一种乙螨唑制备方法,其特征在于,所述制备方法为:式I所示化合物与氨气或氨溶液反应生成乙螨唑,具体反应式如下所示:



相对于1当量的所述式I所示化合物,所述氨气或氨溶液的当量为1~10。

2. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述氨溶液为氨甲醇溶液或氨水。

3. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应的溶剂为甲醇、乙醇、N,N'-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或至少两种的组合。

4. 根据权利要求3所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应的溶剂为甲醇和/或乙醇。

5. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应的温度为70~120℃。

6. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应的时间为5~20小时。

7. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应在高压釜中进行。

8. 根据权利要求1所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述反应的压力为0.1~0.5MPa。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的乙螨唑制备方法,其特征在于,所述制备方法为:将式I所示的化合物加入到高压釜中,用溶剂溶解,相对于1当量式I所示的化合物,加入1~10当量的氨气或氨溶液,在70~120℃、0.1~0.5MPa下反应5~20小时,得到所述乙螨唑。

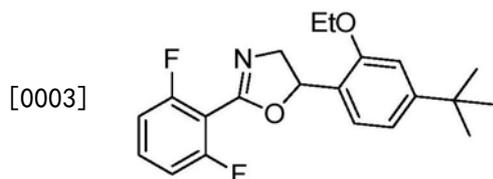
一种乙螨唑制备方法

技术领域

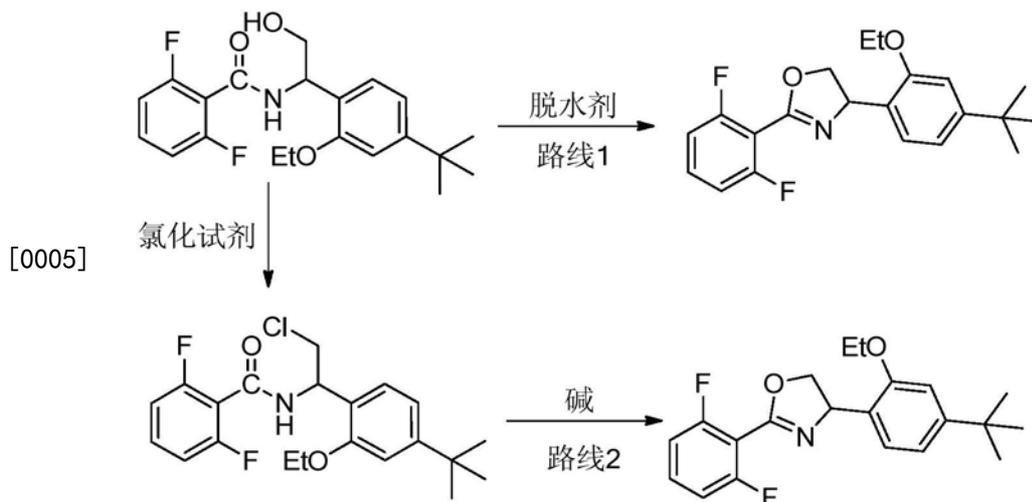
[0001] 本发明属于农药杀虫剂领域,涉及一种乙螨唑制备方法。

背景技术

[0002] 乙螨唑,英文名:Ettoxazole,为1994年日本八洲化学公司研发的一种高效低毒农用杀螨剂,具有二苯基噁唑啉结构的新型化合物,其化学名为4-(4-(叔丁基)-2-乙氧基苯基)-2-(2,6-二氟苯基)噁唑啉,分子式为: $C_{21}H_{23}F_2NO_2$,CAS号为:153233-91-1;外观白色晶体粉末,熔点:101-102℃,结构式如下:



[0004] 目前,乙螨唑的制备方法均是通过中间体分子内环合而来,CN1024794、US5478855和EP0639572分别公开了两种制备乙螨唑的方法:



[0006] 路线1中的脱水剂通常为硫酸、氯化亚砷、三氯氧磷、五氧化二磷,其反应条件要求比较苛刻,产生的三废较多,不适合工业化生产。路线2采用甲醇、乙醇、N,N'-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷作溶剂,氢氧化钠水溶液、氢氧化钾或碳酸钾做碱进行环合反应,条件温和,副产物仅为无机盐,适合工业化生产,然而该方法还存在两点不足,第一点:由于酰胺中的O原子和N原子均具有亲核性,O原子参与环合则生成目标产物乙螨唑,N原子参与环合则生成杂质异构体,US5478855和EP0639572公开了氯化、环合两步反应的收率仅62.5%。另外,目前有公开的乙螨唑合成(新颖杀螨剂-乙螨唑的合成,戴炜铎、程志明,浙江化工,2009年第40卷第7期7-9页)报道中,利用20%氢氧化钠溶液做碱制备乙螨唑,环合步骤收率为70%。第二点:采用氢氧化钠水溶液做碱,则溶剂回收中需要经过精馏才能将甲醇和水分离,生产的设备成本与能耗将大大增加。

[0007] 因此,为了克服现有方法的缺陷,需要开发新的乙螨唑制备方法。

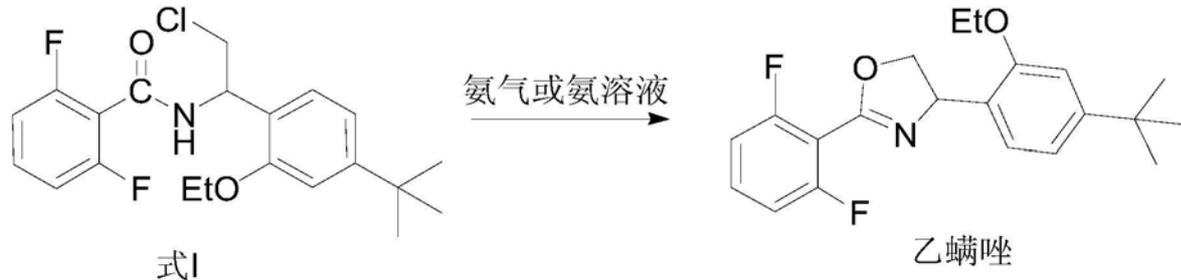
发明内容

[0008] 针对现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种乙螨唑制备方法。

[0009] 为达到此发明目的,本发明采用以下技术方案:

[0010] 本发明提供一种乙螨唑制备方法,所述制备方法为式I所示化合物与氨气或氨溶液反应生成乙螨唑,具体反应式如下所示:

[0011]



[0012] 此类反应常规手段是利用强碱进行环合反应,而本方法突破常规手段,采用弱碱进行反应,能够降低异构体的生成,选择性好、收率高、产品含量高,副产物仅有氯化铵,并且达到工业用氯化铵的国标要求,适于工业化生产。

[0013] 优选地,相对于1当量的所述式I所示化合物,所述氨气或氨溶液的当量为1~10,例如可以是1当量、2当量、3当量、4当量、5当量、6当量、8当量、9当量或10当量。

[0014] 优选地,所述氨溶液为氨甲醇溶液或氨水。

[0015] 优选地,所述反应的溶剂为甲醇、乙醇、N,N'-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或至少两种的组合,进一步优选甲醇和/或乙醇。

[0016] 优选地,所述反应的温度为70~120℃,例如可以是70℃、80℃、90℃、100℃、110℃或120℃。

[0017] 优选地,所述反应的时间为5~20小时,例如可以是5小时、8小时、10小时、12小时、15小时、18小时或20小时。

[0018] 优选地,所述反应在高压釜中进行。

[0019] 优选地,所述反应的压力为0.1~0.5MPa,例如可以是0.1MPa、0.2MPa、0.3MPa、0.4MPa或0.5MPa。

[0020] 作为本发明的优选技术方案,乙螨唑的制备方法为:将式I所示的化合物加入到高压釜中,用溶剂溶解,相对于1当量式I所示的化合物,加入1~10当量的氨气或氨溶液,在70~120℃、0.1~0.5MPa下反应5~20小时,得到所述乙螨唑。

[0021] 相对于现有技术,本发明具有以下有益效果:

[0022] 本发明利用弱碱氨气或氨溶液反应,突破了以氢氧化钠等强碱反应的常规手段,达到了非常好的效果。反应选择性好,可大幅降低异构体杂质的生成,反应收率高达87-95%,产品含量高达95-97%,副产物仅为氯化铵,含量可达99%以上,符合工业用氯化铵的国标要求;并且若采用氨气和氨甲醇溶液又能避免将水引入反应体系,从而省去甲醇与水的精馏分离过程,降低了生产设备的成本与能耗,适合于工业化生产。

附图说明

[0023] 图1是本发明实施例1中的乙螨唑HPLC谱图。

[0024] 图2是本发明对照例1中的乙螨唑HPLC谱图。

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] 本发明中乙螨唑含量检测方法采用高效液相色谱外标法,乙螨唑标准品来源:Dr.Ehrenstorfer GmbH。氯化铵含量检测方法:参考GB/T 2946-2008。

[0027] 实施例1

[0028] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,100g无水甲醇,关闭釜盖,打开进料阀通入氨气4.2g后,关闭阀门升温至90℃,釜压0.2MPa,搅拌反应8小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控(条件:250mm×4.6mm(i.d)不锈钢柱,内装C18(5μm)填充物;流动相:乙腈:水=70:30(体积比);流速:1.0mL/min;波长:225nm),中控谱图如图1所示,具体数据如表1所示,通过液相色谱质谱联用技术,分别得到保留时间20.8min、保留时间24.3min的化合物分子量(高分辨质谱),数据如表1所示。反应完全后,开启泄压阀,连接真空泵,体系压力5-10kPa,回收50g甲醇后,撤去真空,降至0-5℃结晶1小时,在此过程中有大量白色固体析出,过滤、滤饼烘干后用90g甲苯与30g水溶解,分层后,水层脱干得6.3g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.5%,氯化铵的重量收率96.1%;有机层蒸除甲苯后得40.5g乙螨唑白色固体,含量为97%,乙螨唑重量收率92%。

[0029] 表1

[0030]

峰号	保留时间	化合物名	HRMS [M+H] ⁺	归一面积/%
1	20.8min	异构体	360.1753	1.0
2	24.3min	乙螨唑	360.1754	96.7

[0031] 实施例2

[0032] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,150g无水乙醇,关闭釜盖,打开进料阀通入氨气6.2g后,关闭阀门升温至80℃,釜压0.1MPa搅拌反应7小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控,异构体的归一面积1.2%,乙螨唑归一面积96%。待反应液降至60℃后,趁热过滤,滤饼烘干得6g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.3%,氯化铵的重量收率91.6%。滤液减压蒸馏,体系压力5-10kPa,回收100g乙醇后,撤去真空,釜内浓缩液降温至0-5℃结晶1小时,在此过程中有大量白色固体析出,过滤、滤饼烘干得40.1g乙螨唑白色固体,含量为96%,乙螨唑重量收率91%。

[0033] 实施例3

[0034] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,120g N,N'-二甲基甲酰胺,关闭釜盖,打开进料阀通入氨气2.1g后,关闭阀门升温至70℃,氮气补压至0.4MPa,搅拌反应20小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控,异构体的归一面积0.7%,乙螨唑归一面积93%。开启泄压阀,连接真空泵,体系压力1-3kPa,减压蒸馏回收溶剂,釜内残留物加入90g甲苯与30g水溶解,分层后,水层脱干得5.9g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.1%,氯化铵的重量收率90%;有机层蒸除45g甲苯后,降温至0-5℃结晶得38.3g固体,含量为95%,乙螨唑重量收率87%。

[0035] 实施例4

[0036] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,200g二甲基亚砜,关闭釜盖,打开进料阀通入氨气10.4g后,关闭阀门升温至120℃,氮气补压至0.3MPa,搅拌反应5小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控,异构体的归一面积1.1%,乙螨唑归一面积96%。开启泄压阀,连接真空泵,体系压力1-3kPa,减压蒸馏回收溶剂,釜内残留物加入90g甲苯与30g水溶解,分层后,水层脱干得6.1g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.5%,氯化铵的重量收率93%;有机层蒸除45g甲苯后,降温至0-5℃结晶得41g固体,含量为96%,乙螨唑重量收率93%。

[0037] 实施例5

[0038] (1) 氨甲醇溶液的制备

[0039] 在500mL三口瓶中,加入200g无水甲醇,放入0℃浴槽中,待降至5℃,开始液下通入氨气。2小时后,即得氨的甲醇溶液,通过增重法计算氨气在甲醇溶液的浓度为16%(重量百分比)。

[0040] (2) 乙螨唑的制备

[0041] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,130g上述氨甲醇溶液,关闭阀门升温至100℃,釜压0.2MPa,搅拌反应13小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控,异构体的归一面积1.0%,乙螨唑归一面积97%。开启泄压阀,连接真空泵,体系压力5-10kPa,回收60g甲醇后,撤去真空,继续降至0-5℃结晶1小时,在此过程中有大量白色固体析出,过滤、滤饼烘干后用90g甲苯与30g水溶解,分层后,水层脱干得6.2g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.6%,氯化铵的重量收率95%;有机层蒸除甲苯后得41.4g乙螨唑白色固体,含量为97%,乙螨唑重量收率94%。

[0042] 实施例6

[0043] 在500mL不锈钢高压釜中加入50g(含量97%)原料式I所示化合物,150g甲醇,66g氨水(含量25%),关闭阀门升温至110℃,釜压0.5MPa,搅拌反应16小时后,撤去热源,取样,高效液相色谱中控,异构体的归一面积1.1%,乙螨唑归一面积96%。继续降温至5-10℃结晶1小时,在此过程中有大量白色固体析出,过滤、滤饼用水淋洗两次后,烘干得41.8g乙螨唑白色固体,含量为95%,乙螨唑重量收率95%。滤液常压蒸馏,待气相温度达到100℃后,停止蒸馏,加入10g甲苯萃取回收少量的乙螨唑,剩余水层脱干得6g白色固体,即为副产氯化铵,含量99.1%,氯化铵的重量收率91.6%

[0044] 对照例1

[0045] 在500mL三口瓶中加入40.2g(含量97%)原料式I所示化合物,158g无水甲醇,然后缓慢滴入85g质量浓度为20%的氢氧化钠水溶液,滴毕后混合物升温至70℃,搅拌反应1小时,HPLC中控(条件:250mm×4.6mm(i.d)不锈钢柱,内装C18(5μm)填充物;流动相:乙腈:水=70:30(体积比);流速:1.0mL/min;波长:225nm),高效液相色谱谱图见图2,具体数据如表2所示,通过液相色谱质谱联用技术,分别得到保留时间22.2min、保留时间26.4min的化合物分子量(高分辨质谱),数据如表2所示。减压蒸馏回收甲醇和水混合溶液,釜内残留物加入75g甲苯与30g水溶解,分层后,有机层蒸除40g甲苯后,降温至0-5℃结晶得27.3g固体,含量为95%,乙螨唑重量收率77%。

[0046] 表2

[0047]

峰号	保留时间	化合物名	HRMS [M+H] ⁺	归一面积/%
1	22.2 min	异构体	360.1753	8.3

[0048]

2	26.4 min	乙螨唑	360.1754	87.3
---	----------	-----	----------	------

[0049] 对比实施例1和对照例1,可以得出的结论是,采用本发明的制备方法制备得到的乙螨唑收率和含量均较高,抑制异构体杂质效果非常明显,而采用NaOH水溶液法制备得到的乙螨唑收率低,并且异构体杂质较多。因此本发明的制备方法具有收率高、含量高的优点,适于工业化生产。

[0050] 申请人声明,本发明通过上述实施例来说明本发明的一种乙螨唑制备方法,但本发明并不局限于上述工艺步骤,即不意味着本发明必须依赖上述工艺步骤才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了,对本发明的任何改进,对本发明所选用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。

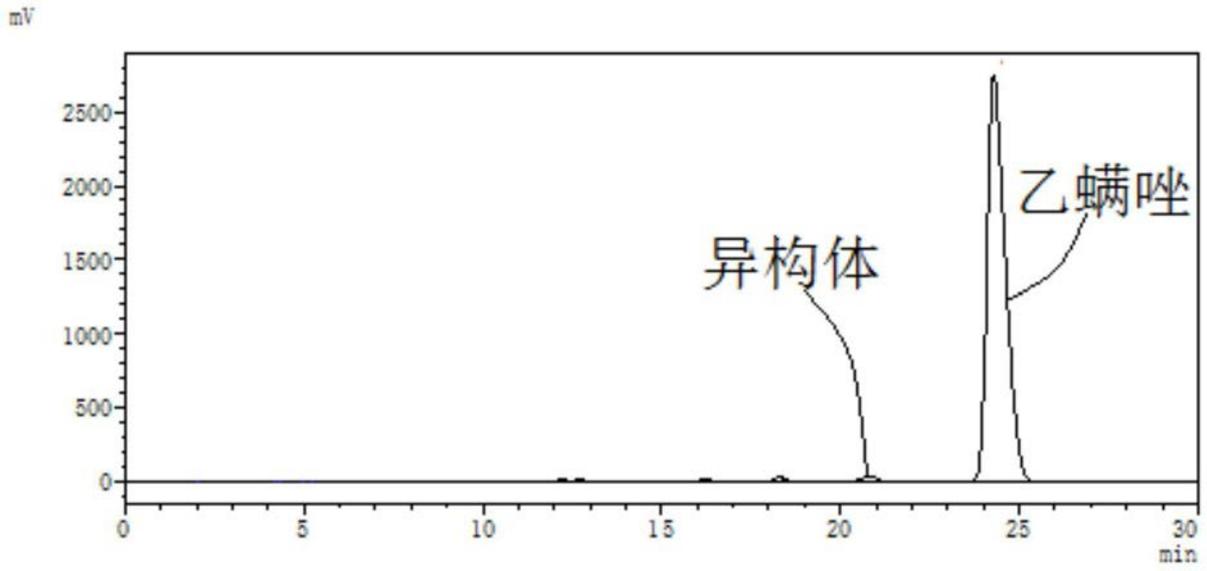


图1

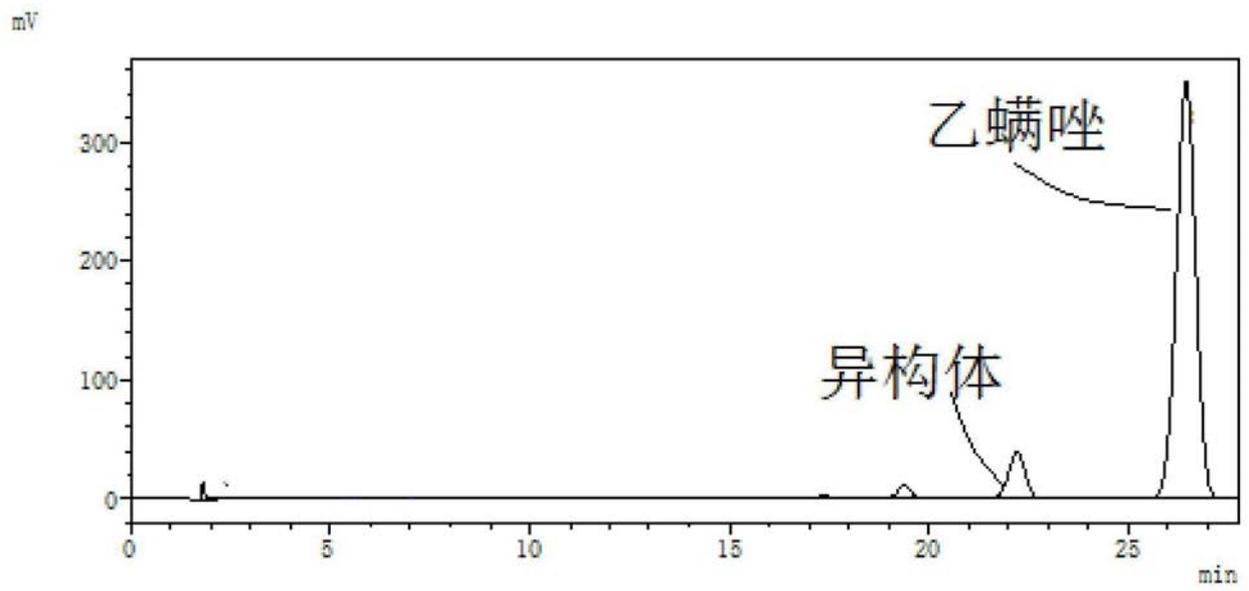


图2