

◆ 研究与开发 ◆

# 甜菜安原药主要杂质成因及其控制方法研究

王新星, 张永平, 房涛涛, 黄建军, 陈 凯

(江苏好收成韦恩农化股份有限公司, 江苏启东 226221)

**摘要:**甜菜安的生产工艺通常是以间氨基苯酚、氯甲酸乙酯和苯基异氰酸酯为主要原料经2步法合成。利用HPLC-MS分析并结合对生产工艺的合理推测,确定了甜菜安原药中4个主要杂质的化学结构,分析了其化学成因,提出了通过优化工艺过程控制这些杂质的方法。

**关键词:**甜菜安;杂质;结构鉴定;化学成因;控制方法

中图分类号:TQ 450.1 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2017.02.007

## The Impurities from Desmedipham Technical, Their Formation Process and Proposal for the Improvement

WANG Xin-xing, ZHANG Yong-ping, FANG Tao-tao, HUANG Jian-jun, CHEN Kai  
(Jiangsu Good Harvest-Weien Agrochemicals Co., Ltd., Jiangsu Qidong 226221, China)

**Abstract:** The process for manufacture of desmedipham is usually known via two-step method by using *m*-aminophenol, ethyl chloroformate and phenyl isocyanate as starting materials. In this paper, 4 main impurities from desmedipham technical were structurally identified by HPLC-MS analysis data combined with reasonable speculation according to its manufacturing process, described the chemical formation processes of those impurities in the technical production, and thus proposed the improvements for the individual process so as to control & minimize the formation of each impurity.

**Key words:** desmedipham; impurity; structure identification; formation process; process improvement

对农药产品的杂质进行研究及其控制将直接关系到农药的质量和安全性。有些农药杂质虽然含量较少,但具有很强的致畸、致癌性,易污染环境,危害人体健康。因此,世界各国对农药中的杂质控制非常严格,大部分国家要求农药公司在进行农药登记时必须提供质量分数大于0.1%杂质的名称与化学结构。本文针对甜菜安原药进行其杂质的分析研究,并根据杂质成因提出了通过优化工艺过程来控制或减少这些杂质的方法,从而进一步改进甜菜安原药生产工艺,提高产品质量,增强市场竞争力。

### 1 甜菜安简介

甜菜安(desmedipham)是由Schering AG(现拜耳)公司开发上市的氨基甲酸酯类除草剂。化学名

称为3-苯基氨基甲酰氧基苯基氨基甲酸乙酯<sup>[1]</sup>。

甜菜安纯品为无色结晶,熔点118~119℃,蒸气压 $4 \times 10^{-7}$  Pa(25℃)。溶解度(20℃):水中溶解度为7 mg/L(pH值为7),丙酮中400 g/L,甲醇中180 g/L,苯中1.6 g/L,氯仿中80 g/L,甲苯中1.2 g/L。甜菜安在碱性条件下水解。工业品质量分数约97%。大鼠急性经口LD<sub>50</sub>值为1 025 mg/kg<sup>[2]</sup>。

甜菜安主要用于芽后防除阔叶杂草,如反枝苋等。其适用于甜菜作物,特别是糖甜菜,通常与甜菜宁、乙氧喹草黄等混用。

在工业化生产中,甜菜安主要是以间氨基苯酚为起始原料,与氯甲酸乙酯反应生成中间体3-乙氧基羰基氨基苯酚,再与苯基异氰酸酯缩合制得目标产物,其合成路线见图1<sup>[3-4]</sup>。

收稿日期:2017-01-24

作者简介:王新星(1969—),男,江苏省启东市人,工程师,主要从事农药及化工产品的生产开发。E-mail:wxx2310@163.com

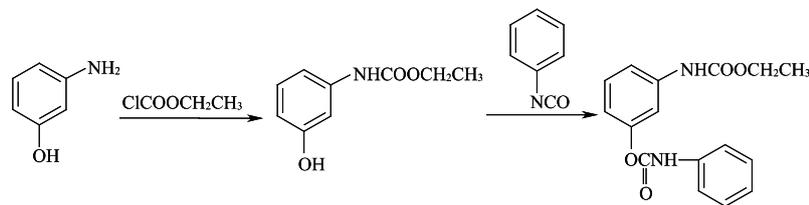


图1 甜菜安的合成路线

化学方程式如下。



杂质1在甜菜安产品中残余量高的原因分析:

①在第2步缩合反应过程中反应物料配比不准,中间体过量偏多;②缩合反应系统带入水,或作为反应溶剂的醋酸异丁酯中带有异丁醇等杂质,这些杂质或水与原料苯基异氰酸酯发生副反应,造成苯基异氰酸酯量偏少;③缩合反应中溶剂量不足,反应过程中甜菜安产品过早析出,造成中间体被包裹在产品中,使残余量偏多。

表1 液相色谱-质谱分析结果及结构推断

色谱峰	保留时间/min	相对分子质量	推测结构	杂质编号
1	4.77	181		杂质1
2	11.43	212		杂质2
3	13.56	253		杂质3
4	20.26	193		杂质4

## 2 甜菜安及其主要杂质分析

### 2.1 仪器及试剂

安捷伦1260液相色谱仪、安捷伦液相色谱-质谱联用仪。

乙腈(色谱纯)、甲酸(分析纯)、纯水(色谱级)。

### 2.2 操作条件

液相色谱测定条件:安捷伦1260液相色谱仪;ZORBAX RX-C<sub>8</sub>色谱柱(250 mm×4.6 mm 3.5 μm);流动相采用梯度洗脱,0 min时,V(乙腈):V(0.2%甲酸水溶液)=40:60,20 min时,V(乙腈):V(0.2%甲酸水溶液)=50:50,40 min时,V(乙腈):V(0.2%甲酸水溶液)=60:40;柱温30℃;流速1.0 mL/min;波长225 nm。

质谱条件:离子源ESI;电极正离子;气体流速10 L/min;温度300℃;模式扫描。

### 2.3 实验结果

从图2甜菜安液相色谱图可以看出,在4.77 min、11.43 min、13.56 min和20.26 min存在4个主要杂质,峰面积占比依次为0.38%、0.28%、0.41%和0.12%。

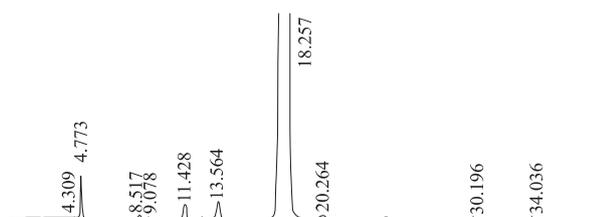


图2 甜菜安液相色谱图

经过液相色谱-质谱分析,通过分子离子峰确定了4个杂质的相对分子质量,结合甜菜安的生产工艺过程进行合理推测和分析比对,4个主要杂质的初步结构鉴定结果如表1。

## 3 杂质的化学成因与控制方法

### 3.1 杂质1(3-乙氧基羰基氨基苯酚)

#### 3.1.1 杂质1来源分析

杂质1与甜菜安生产过程中的中间体一致,即间氨基苯酚与氯甲酸乙酯的反应产物。

#### 3.1.2 杂质1的控制

可通过以下方法控制产品中杂质1含量。

(1)严格控制缩合反应物料的配比,控制中间体3-乙氧基羰基氨基苯酚与苯基异氰酸酯的物质的量之比为1:1。

(2)严格控制缩合反应系统中的水分。在缩合反应工序前增加脱水工序,控制反应系统的水分≤0.5%。

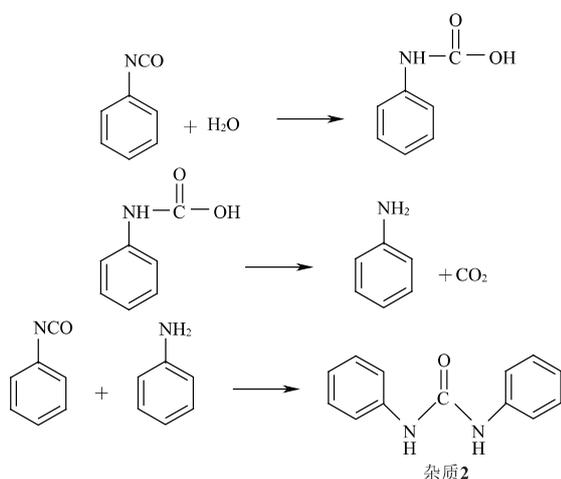
(3)严格控制溶剂醋酸异丁酯的质量,控制溶剂中异丁醇的质量分数≤0.5%。

(4)保证缩合反应溶剂量充足。溶剂与最终产品甜菜安的物质的量之比不小于4:1。

### 3.2 杂质2(1,3-二苯基脬)

#### 3.2.1 杂质2来源分析

杂质2是缩合工序苯基异氰酸酯在水存在下形成的杂质。异氰酸酯与水的反应机理首先由Wurtz于1848年提出的。Wurtz认为:异氰酸酯与水反应时,先生成不稳定的氨基甲酸,然后很快分解生成胺和二氧化碳,胺再与异氰酸酯进一步反应生成脬<sup>[5]</sup>。按照这个机理,当甜菜安缩合反应系统存在水时,缩合工序原料苯基异氰酸酯会与水发生反应生成苯基氨基甲酸,苯基氨基甲酸再分解为苯胺和二氧化碳,苯胺进一步与苯基异氰酸酯反应生成1,3-二苯基脬。反应方程式如下。



为证实对杂质2结构的推测,采用苯基异氰酸酯与苯胺反应合成了1,3-二苯基脬,经比对,其与杂质2一致,为同一化合物。

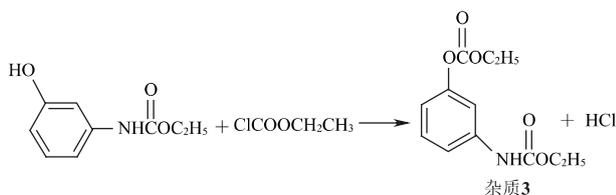
#### 3.2.2 杂质2的控制

由于杂质2是缩合工序苯基异氰酸酯与水反应产生的杂质,因此,应严格控制缩合反应系统的水分。在缩合反应工序前增加脱水工序,控制反应系统的水分 $\leq 0.5\%$ 。

### 3.3 杂质3(3-乙氧基羰基氧基苯基氨基甲酸乙酯)

#### 3.3.1 杂质3来源分析

据中间控制和跟踪分析,杂质3亦存在于中间体3-乙氧基羰基氨基苯酚中,由此推测,杂质3是中间体3-乙氧基羰基氨基苯酚与原料氯甲酸乙酯的反应产物。反应方程式如下。



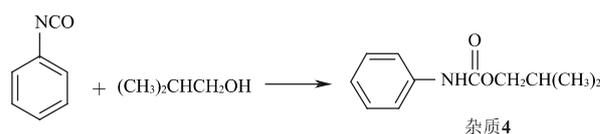
#### 3.3.2 杂质3的控制

杂质3的产生与原料配比、物料加入方式、反应温度等工艺条件有关系。因此,要严格控制反应的工艺条件。(1)严格控制反应原料的配比,控制间氨基苯酚与氯甲酸乙酯的物质的量之比为1:1。(2)原料氯甲酸乙酯采用滴加方式加入反应系统,且滴加速度不能过快。(3)严格控制反应过程的温度,控制反应温度 $\leq 50^\circ\text{C}$ 。

### 3.4 杂质4(苯基氨基甲酸异丁酯)

#### 3.4.1 杂质4来源分析

甜菜安生产过程中使用醋酸异丁酯做反应溶剂,可能会带入少量异丁醇。如果反应体系中带入异丁醇,将会与苯基异氰酸酯反应生成杂质4。反应方程式如下。



采用苯基异氰酸酯与异丁醇进行反应,为杂质4的结构推测提供了进一步的依据。

#### 3.4.2 杂质4的控制

严格控制溶剂醋酸异丁酯的品质,控制溶剂中异丁醇的质量分数 $\leq 0.5\%$ 。

## 4 结论

本文采用高效液相色谱检测甜菜安中质量分数大于0.1%的4个主要杂质,利用HPLC-MS进行分析并结合对生产工艺的合理推测及必要的杂质分析比对,确定了甜菜安原药中4个主要杂质的化学结构,分析了其化学成因,提出了通过优化甜菜安生产工艺过程来控制或减少这些杂质的方法。

#### 参考文献

- [1] 李小敏, 蒋爱琴, 华万森. 甜菜田除草剂现状及发展 [J]. 农药, 2000, 39 (2): 38.
- [2] 刘长令. 世界农药大全: 除草剂卷 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 289-290.
- [3] 窦花妮, 郑韵红. 甜菜宁及甜菜安的合成 [J]. 浙江化工, 2005, 36 (11): 29-31.
- [4] 朱锦贤. 除草剂甜菜安合成工艺研究 [J]. 现代农药, 2010, 9 (6): 19-20.
- [5] 山西省化工研究所. 聚氨酯弹性体手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001: 78-79.

(责任编辑: 顾林玲)