

◆ 创制与开发 ◆

杀虫剂chlorantraniliprole合成新方法

吴 锋¹, 黄志红²

(1. 利尔化学股份有限公司, 四川绵阳 621000; 2. 江苏快达农化股份有限公司, 江苏如东 226400)

摘要:改进杀虫剂chlorantraniliprole合成方法,以3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡唑-5-羧酸、2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸为原料,使用光气/3-甲基吡啶体系催化进行合环反应,最后与一甲胺反应生成目标化合物chlorantraniliprole,其结构经过¹H NMR确证。在最佳的光气用量、合环反应温度条件下的总收率为81.4%,高效液相纯度为96.4%。改进后的合成方法反应条件温和,反应时间短,后处理简单,三废较少;原料廉价易得,经济可行性高。

关键词:Chlorantraniliprole; 合成新方法; 杀虫剂

中图分类号:TQ 453.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2020.04.005

New Method for Synthesis of Chlorantraniliprole Insecticide

WU Feng¹, HUANG Zhihong²

(1. Lier Chemical Co.,Ltd., Sichuan Mianyang 621000, China; 2. Jiangsu Kuaida Agrochemical Co.,Ltd., Jiangsu Rudong 226400, China)

Abstract: The synthesis method of chlorantraniliprole was improved. Chlorantraniliprole was synthesized from 3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid and 2-amino-5-chloro-3-methylbenzoic acid. The phosgene/3-methylpyridine system was used to catalyze the cyclization. Then it reacted with monomethylamine to produce the chlorantraniliprole. The structure of the target compound was confirmed by ¹H NMR. The total yield and HPLC purity were 81.4% and 96.4% at the optimum phosgene dosage and cyclic reaction temperature respectively. The improved synthesis method has mild reaction conditions, less reaction time, simple post-processing and less waste. Raw materials are cheap and easy to obtain with high economic feasibility.

Key words: chlorantraniliprole; new synthesis method; insecticide

氯虫苯甲酰胺(Chlorantraniliprole)是由美国杜邦公司开发的具有新型作用机制的双酰胺类化合物,开发代号为DPX-E2Y45,商品名为康宽。Chlorantraniliprole的IUPAC化学名称为3-溴-4'-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-2'-甲基-6'-(甲氨基甲酰基)吡唑-5-甲酰胺^[1]。CAS登录号为500008-45-7,其化学结构式如图1所示。

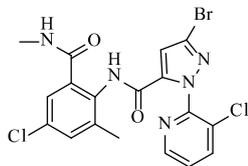


图1 Chlorantraniliprole 化学结构式

Chlorantraniliprole是一种新型低毒、高效的双酰胺基类杀虫剂,具有全新的作用机理,激活鱼尼丁受体,使受体通道非正常长时间开放,导致无限钙离子释放,钙库衰竭,肌肉麻痹,最终死亡^[1-3]。Chlorantraniliprole具有广泛的杀虫谱,能够用于多种作物,毒性低,对环境生物安全,且活性佳、持久性好。2016年以13.65亿美元的销售作为全球第一大杀虫剂^[4]。

目前合成chlorantraniliprole的关键中间体为具有芳环结构的2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸和具有吡唑环结构的3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡唑-5-羧酸,其化学结构式如图2、图3所示。

收稿日期:2020-06-29

作者简介:吴锋(1984—),男,四川自贡人,硕士,工程师,主要从事新农药的工艺开发。E-mail: wf@kuaida.cn

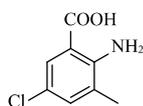


图2 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸化学结构式



图3 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸化学结构式

Chlorantraniliprole合成方法主要有2种。其合成路线1见图4。参考专利WO 2006062978^[5]将2-氨基-

5-氯-3-甲基苯甲酸与光气进行合环反应得到6-氯-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮,在一甲胺水溶液中氨解得到2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺,接着在酰胺化试剂甲磺酰氯、缚酸剂3-甲基吡啶作用下与3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸反应生成chlorantraniliprole。

Chlorantraniliprole合成路线2见图5。参考专利WO 2003015519^[6]将2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸在催化试剂甲磺酰氯、缚酸剂3-甲基吡啶作用下与3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸反应生成2-(3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-5-吡啶基)-6-氯-8-甲基-4H-苯并[d][1,3]恶嗪-4-酮,最后在一甲胺水溶液中氨解生成chlorantraniliprole。

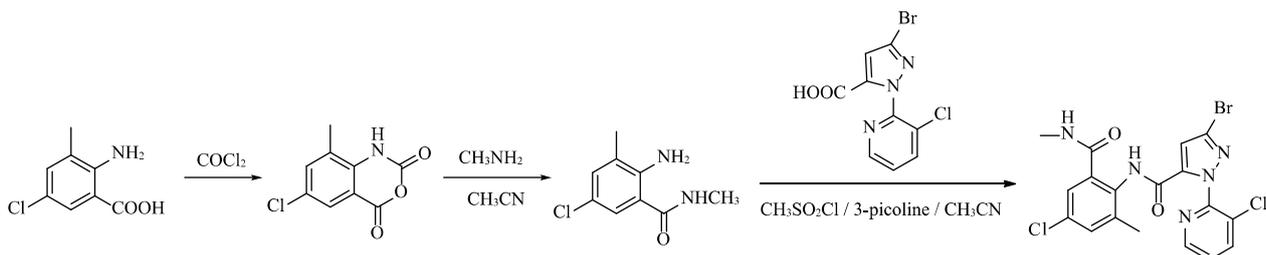


图4 Chlorantraniliprole 合成线路 1

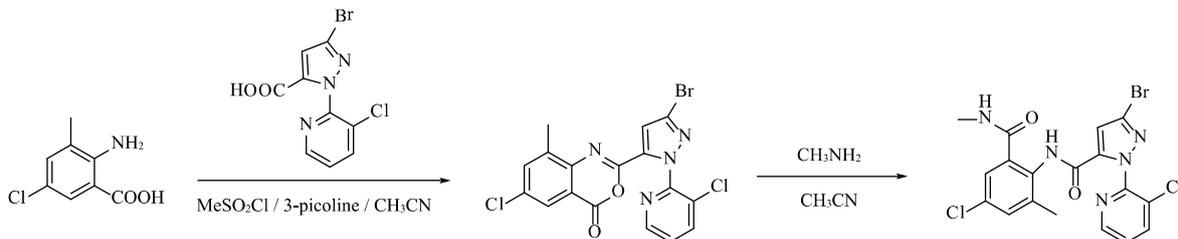


图5 Chlorantraniliprole 合成线路 2

以上2种合成方法中,路线1的合成步骤比路线2的多一步,反应收率略低。这2条路线均使用到MeSO₂Cl/3-picoline体系进行催化反应,并且催化剂、缚酸剂用量均大于1倍当量。MeSO₂Cl用量大且昂贵,同时反应过程中产生甲磺酸,反应后处理过程繁琐,产生大量三废,原子经济性较差。因此,通过查阅相关文献资料并结合上述合成方法,对chlor-

antraniliprole合成方法进行优化,在路线2的基础上使用COCl₂/3-picoline催化体系替代MeSO₂Cl/3-picoline体系。光气(COCl₂)具有原料低廉、反应活性高、易于操作、后处理工艺简单,无残留等特点;改进后的反应合成条件温和,反应速率较快。这种反应方式达到降低原料成本、减少三废的目的。改进后合成路线(路线3)见图6。

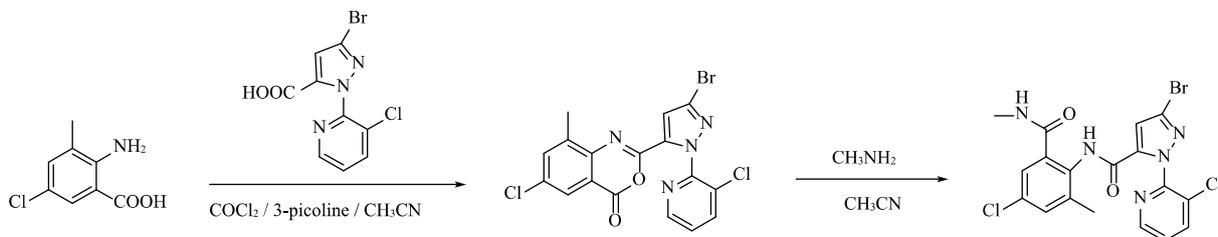


图6 Chlorantraniliprole 合成线路 3

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸(按照文献[7]自制); 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡唑-5-羧酸(按照文献[3]自制); 光气, 江苏快达农化股份有限公司; 其他试剂均为市售CP或AR。Advance 400核磁共振波谱仪, 瑞士Bruker公司; Agilent 1260高效液相色谱仪, 美国Agilent公司; 旋转蒸发仪, 上海积坤化工科技有限公司; SHB-IV循环水式多用真空泵, 郑州巩义予华仪器有限责任公司。

1.2 实验步骤

1.2.1 2-(3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-5-吡唑基)-6-氯-8-甲基-4*H*-苯并[d][1,3]恶嗪-4-酮的合成

在100 mL的三口瓶中配置冷凝管, 加入45 mL乙腈, 降温至0℃, 通入光气10 g, 于0~5℃保温备用。

在250 mL的四口瓶中, 加入50 mL乙腈、9 g 3-甲基吡啶、15 g 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡唑-5-羧酸、9.2 g 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸, 在搅拌下降温至0℃。随后滴加光气乙腈溶液, 反应控温0~5℃, 3 h滴加结束后于室温保温反应1 h, 得到黄色悬浊液, 用氮气赶光1 h, 然后抽滤, 得到黄色湿品, 不纯化直接用于下一步合成。

1.2.2 Chlorantraniliprole的合成

在250 mL的四口瓶中, 加入70 mL乙腈、上一步合成的黄色湿品、5 g 40%的一甲胺水溶液, 在搅拌下升温至25~30℃反应2 h, 停止反应后抽滤, 用50 mL水洗涤, 干燥, 得到目标产物19.5 g, 收率81.4%, 液相色谱纯度96.4%(图7)。

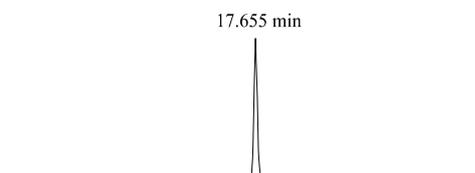


图7 Chlorantraniliprole 高效液相色谱检测图

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.15 (s, 3H)、2.65 (d, *J*=4.6 Hz, 3H)、7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.46 (d, *J*=2.1 Hz, 1H)、7.60 (q, 1H)、8.17 (dd, *J*=8.1、1.5 Hz, 1H)、8.23 (d, *J*=4.6 Hz, 1H)、8.47 (m, 1H)、10.24 (s, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 光气用量对chlorantraniliprole收率的影响

在合成恶嗪酮过程中, 考察光气用量对最终目

标产物chlorantraniliprole收率的影响并进行讨论, 结果见表1。

表1 光气用量对 chlorantraniliprole 收率的影响

序号	光气: 2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸 (摩尔比)	Chlorantraniliprole 收率/%
1	1:1	60.5
2	1.5:1	72.8
3	2:1	81.4
4	2.2:1	75.3

从表1可以看出, 随着光气的摩尔比逐步增大, chlorantraniliprole收率也相应增加, 但光气与2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸摩尔比超过2:1以后, 收率略有下降, 这是因为过量的光气加剧了副反应的发生, 因此光气与2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸摩尔比为2:1最为合适。

2.2 合环反应温度对chlorantraniliprole收率的影响

在合成恶嗪酮过程中, 考察合环反应温度对最终目标产物chlorantraniliprole收率的影响并进行讨论, 结果见表2。

表2 合环反应温度对 chlorantraniliprole 收率的影响

序号	反应温度/℃	Chlorantraniliprole 收率/%
1	-5~0	65.8
2	0~5	81.4
3	5~10	73.9
4	10~15	66.2

从表2可以看出, 随着反应温度的升高, chlorantraniliprole收率也相应增加, 但当反应温度大于5℃以上后, 收率开始下降。这是因为光气的沸点为8.2℃, 温度越高光气汽化越快, 参与反应的光气就越少。因此合成恶嗪酮的合环反应温度为0~5℃最为合适。

2.3 合环反应时间讨论

在合成恶嗪酮过程中依照专利WO 2003015519^[6]报道的甲磺酰氯/吡啶系列催化体系在相同投料量下反应时间至少需要12 h, 而使用本文的COCl₂/3-picoline催化体系, 实际反应时间为4 h, 反应时间得到大幅缩短, 主要原因为光气的反应活性高。

2.4 三废及经济性讨论

本文合成恶嗪酮过程中使用光气替代甲磺酰氯。光气在反应过程中分解成二氧化碳以气体形式排放, 而甲磺酰氯参加反应后生成甲磺酸留存在水

(下转第55页)

统药剂茎叶喷雾防治技术,在省力化和持效性方面,有重大的开发价值。

整体来看,膜下滴灌结合茎叶飞防在防治豇豆蓟马上具有优异的防效,适合对防治效果要求高但对成本不太敏感的种植户。而两倍量膜下滴灌结合茎叶减少25%药量的飞防,具有更佳的性价比,适合对成本更敏感的种植户。

试验结果表明膜下滴灌和茎叶飞防的用药模式是一种省力、高效的防治蓟马的方法。无人机飞防能够节省大量的人工和成本,搭配滴灌使用后又进一步提升防效,有潜能替代当前的常规用药方式,成为未来经济作物的主要施药方式。但目前农业无人机飞防主要集中在水稻、小麦、玉米、甘蔗、棉花、马铃薯、油菜等作物上,而其在果树、蔬菜及其他高经济价值的作物上的应用推广速度比较缓慢。这有赖于地方政府政策性引导,科研单位与企业联合攻克关键技术并推广应用,助力高价值经济作物大面积种植,形成地方优势特色。

参考文献

- [1] 黄伟康,孔祥义,柯用春,等.普通大蓟马的研究进展[J].中国蔬菜,2018(2): 21-27.
- [2] SHUKLA S, KALYANI G, KULKARNI N, et al. Mechanism of transmission of tobacco streak virus by *scirtothrips dorsalis*, *frankliniella schultzei* and *megalurothrips usitatus* in groundnut,

Arachis hypogaea L[J]. Journal of Oilseeds Research, 2005(22): 215-217.

- [3] 刘奎,唐良德,李鹏,等.几种杀虫剂对豇豆蓟马的毒力测定及复配增效作用[J].热带作物学报,2014,35(8): 1615-1618.
- [4] 苍涛,司文,方屹豪,等.5种杀虫剂对豇豆蓟马的田间防治效果[J].浙江农业科学,2019,60(2): 261-262; 265.
- [5] 姚海峰.八节黄蓟马生物防治与化学防治技术研究[D].武汉:华中农业大学,2012.
- [6] 李强.滴灌法施药防治香蕉黄胸蓟马应用技术研究[D].南宁:广西大学,2018.
- [7] 何雄奎.我国植保无人机的研究与发展应用浅析[J].农药科学与管理,2018,39(9): 10-17.
- [8] 买合吐木汗·巴拉提,才才.植保无人机防治色素辣椒田棉铃虫效果试验.农村科技,2017(11): 34-35.
- [9] 周奋启,袁林泽,康晓霞,等.不同植保机械施药对水稻病虫害防治效果的研究[J].湖北农业科学,2017,56(2): 268-272; 287.
- [10] 杨帅.无人机低空喷雾雾滴在作物冠层的沉积分布规律及防治效果研究[D].北京:中国农业科学院,2014.
- [11] 袁会珠,王国宾.雾滴大小和覆盖密度与农药防治效果的关系[J].植物保护,2015(6): 9-16.
- [12] 张龙,陈树茂,马金龙,等.多旋翼植保无人机在小麦田的雾滴分布及对小麦蚜虫的防治效果初探[J].农药科学与管理,2018,39(2): 46-52.
- [13] 袁伟方,陈川峰,李祖莅,等.植保无人机防治冬春季豇豆蓟马试验初报[J].中国热带农业,2017,78(5): 60-61; 76.

(责任编辑:高蕾)

(上接第25页)

中,不仅产生大量的酸性废水,同时提高了废水的处理成本。此外,甲磺酰氯的分子量大于光气,市场售价也高于光气,在原材料的成本方面不如使用COCl₂/3-picoline催化体系廉价。

3 结论

在反应温度为0~5℃,光气用量为2倍当量的条件下,以光气/3-甲基吡啶体系催化3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸、2-氨基-5-氯-3-甲基苯甲酸进行合环反应生成恶嗪酮中间体,再与一甲胺反应生成目标产物chlorantraniliprole,目标产物经过¹HNMR确定结构正确,反应总收率为81.4%,高效液相纯度为96.4%。改进后的合成方法反应条件温和,反应时间短,后处理简单,原料廉价易得,三废较少,经济可行性高。

参考文献

- [1] 刘长令,杨吉春.现代农药手册[M].北京:化学工业出版社,2017: 661-665.
- [2] 杨桂秋,童怡春,李斌,等.新杀虫剂氯虫苯甲酰胺研究概述[J].世界农药,2012,34(1): 31-34.
- [3] 陆昕豪,高赞,陈晓莉,等.氯虫苯甲酰胺的合成研究[J].山东化工,2019,48(17): 63-64.
- [4] 柏亚罗.氯虫苯甲酰胺等双酰胺类杀虫剂市值接近20亿美元[J].今日农药,2018(11): 36-40.
- [5] SHAPIRO R, TAYLOR E De G, ZIMMERMAN W T. Method for preparing, *N*-phenylpyrazole-1-carboxamides: WO, 2006062978[P]. 2006-06-15.
- [6] LAHM G P, SELBY T P, STEVENSON T M. Arthropodicidal anthranila-mides: WO, 2003015519[P]. 2003-02-07.
- [7] 单绍军,张红,郑建宏.氯虫苯甲酰胺的合成及表征[J].化学世界,2012,10: 612-614.

(责任编辑:徐娟)