

3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑的连续化合成

杜友兴*, 孙天孜, 何立

(上海威耳化工科技有限公司研发部, 上海 200331)

摘要:以 3-(二甲基胺)丙烯腈和二氯乙酰氯为起始原料,经加成消除反应和环合反应两步管道连续化反应合成了二氟吡唑甲酰胺类杀菌剂的重要中间体 3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑,并对反应工艺进行了优化。最佳合成工艺为:加成消除反应温度 0℃,反应停留时间 30 s;环合反应温度 0℃,反应停留时间 90 s。在最佳工艺条件下,两步反应总收率 93.5%,产品气相色谱含量 97.2%,异构体小于 0.1%,反应收率高于釜式反应 5%。

关键词:3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑;3-(二甲基胺)丙烯腈;中间体;二氟吡唑甲酰胺

中图分类号:TQ455.4

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)08-0198-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2018.08.043

Continuous synthesis of 3-(dichloromethyl)-1-methyl-4-cyanide-1H-pyrazole

DU You-xing*, SUN Tian-zi, HE Li

(Shanghai Chemspec-weier Corporation, Shanghai 200331, China)

Abstract: 3-Dichloromethyl-1-methyl-4-cyanide-1H-pyrazole is the key intermediate for synthesizing difluoro-pyrazole carboxamide series bactericides. It is prepared via two-step pipeline continuous reaction including addition-elimination reaction and cyclization reaction, with 3-(dimethylamino) acrylonitrile and dichloroacetyl chloride as raw materials. The reaction process is optimized to obtain the optimum reaction conditions as follows: addition-elimination reaction for 30 s at 0℃ and cyclization reaction for 90 s at 0℃. Under these optimal process conditions, the total yield after two-step reactions reaches 93.5%, the gas chromatograph content of the product is 97.2%, the content of isomers is less than 0.1% isomer and the reaction yield is 5% higher than that of the kettle type reaction.

Key words: 3-dichloromethyl-1-methyl-4-cyanide-1H-pyrazole; 3-(dimethylamino) acrylonitrile; intermediate; difluoro-pyrazole carboxamide

21 世纪以来,研究人员从分子结构、作用机制、生物活性及安全性等方面对含氟化合物进行了深入的研究,发现了许多具有高效、高活性、广谱等优势的二氟吡唑甲酰胺类杀菌剂,典型的有先正达推出的氟唑萘菌胺、环苯吡菌胺及巴斯夫和拜耳分别推出的氟苯吡菌胺、联苯吡菌胺,均具有安全、高效、机理独特、低残留和环境友好等特点,在未来十几年具有相当广阔的市场前景^[1-3]。

3-(二氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸是合成氟苯吡菌胺、联苯吡菌胺和吡唑萘菌胺等酰胺类新型杀菌剂的关键中间体。目前报道的合成方法主要有以下几种:①以二氯乙酰氯、乙烯基醚类化合物、甲基胍等为原料经 5 步反应合成。该工艺反应条件比较苛刻,且异构体不易分离,不适合工业化生产^[4]。②以二氟乙酸乙酯和丙炔酸乙酯为主要原料合成。工艺条件要求较高,收率不高,不适合工业化生产^[4]。③以二氟乙酰乙酸乙酯为主要原料合成,该工艺由于原料价格较高,使得整个生产成本较高^[5-7]。④以 *N,N*-二甲氨基丙烯酸乙酯和二氟乙

酸为主要原料。其中使用了较贵的二氟乙酸和较危险的三光气以及毒性较大的硫酸二甲酯^[8]。⑤以 3-(二甲基胺)丙烯腈和二氯乙酰氯为原料,经加成消除反应、环和反应、氟化氢氟化、水解反应制备^[9]。⑥以 3-(二甲基胺)丙烯腈和二氟乙酰氯为原料,经加成消除反应、环和反应、水解反应制备^[10-11]。上述各条路线,反应均在反应釜中进行。

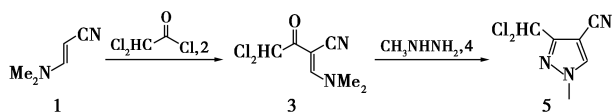
传统釜式反应、加成消除和环合两步反应均在釜式反应器中进行,缺点是传质传热较差,副反应较多,收率较低,且生产效率低。本文中 3-(二甲基胺)丙烯腈和二氯乙酰氯为原料,经管道连续化加成消除反应和环合反应合成了 3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑(化合物 5),并对各步反应的工艺条件进行了优化。采用二氯甲烷作为反应溶剂,在最佳合成工艺条件(加成消除反应温度 0℃,反应停留时间 30 s;环合反应温度 0℃,反应停留时间 90 s)下,合成化合物 5 的两步反应总收率 93.5%,高于釜式反应 5% 以上。该工艺生产成本较低、操作方便、生产效率高、反应总收率高,可应用于

收稿日期:2018-01-08;修回日期:2018-06-08

作者简介:杜友兴(1964-),男,硕士,工程师,研究方向为有机中间体及农药的研发和生产,通讯联系人,yxdu_student@sina.com。

工业化生产。

化合物5的合成路线如下:



1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

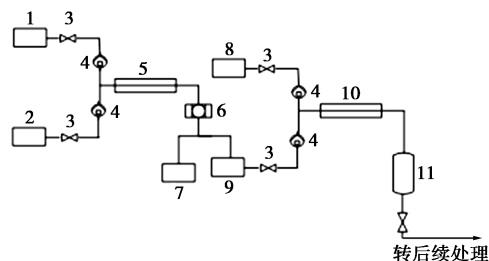
仪器:HP6890/5973MSD型气相-质谱联用仪(美国HP公司,EI离子源)、岛津GC-2014C气相色谱仪(日本岛津公司,毛细管柱)、Advance DMX400型核磁共振仪(TMS为内标,德国Bruker公司)。

试剂:3-(二甲基胺)丙烯腈,自制^[12](99.2%);氯代氯仿(百灵威公司)。其他原料均为商业可得

1.2 合成实验

1.2.1 管道连续化反应装置

管道连续化反应装置以管道反应器为核心装置,内有填料,外壁为冷却装置,通过通冷却液循环降温。配套有原料罐(A相、B相、C相、D相)、管道、阀门、恒流泵、过滤器、收集釜等多台设备。图1为整套装置的工艺流程。



1—A相;2—B相;3—阀门;4—恒流泵;5、10—管道反应器;
6—过滤器;7—滤渣;8—D相;9—C相;11—收集釜

图1 合成化合物5的工艺流程

1.2.2 2-二氯乙酰基-3-(二甲胺基)丙烯腈(化合物3)的合成

2 L反应瓶中,加入3-(二甲基胺)丙烯腈576.8 g(6.0 mol)、N,N-二甲基苯胺748.9 g(6.18 mol)和二氯甲烷576.8 g,搅拌均匀,约1 800 mL,配成A相(1)。

2 L反应瓶中,加入二氯乙酰氯910.8 g(6.18 mol)和二氯甲烷1 672.8 g,搅拌均匀,约1 800 mL,配成B相(2)。

将A相(1)和B相(2)由恒流泵(4)分别输送至管道反应器(5)中(管长12 m,溶液A和溶液B

的进料速度均为3.0 mL/min,温度0℃),停留30 s得到固液混合物,经过滤器过滤得到约3 312 mL淡黄色2-二氯乙酰基-3-(二甲胺基)丙烯腈的二氯甲烷溶液,气相色谱含量98.8%,收率98.2%,此即为C相(9)。m. p. 65~67℃。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 3.12(s, 6H, —N(CH₃)₂); δ: 6.30(s, 1H, —CHCl₂); δ: 7.48(s, 1H, —NCH=)。¹³C-NMR: 43.7, 68.0, 81.4, 118.3, 154.9, 183.5。GC-MS, m/z(%): 206.00(M⁺, 100), 208.00([M+1]⁺, 64.0), 210.00([M+2]⁺, 10.4)。

1.2.3 3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑(化合物5)的合成

500 mL反应瓶中,加入40%甲基胂溶液725.6 g(6.3 mol)和固体氢氧化钠48.0 g(1.2 mol),搅拌至氢氧化钠固体全溶,约828.0 mL,配成D相(8)。

将C相(9)和D相(8)由恒流泵(4)分别输送至管道反应器(10)中(管长16 m, C相进料速度3.0 mL/min, D相进料速度0.75 mL/min, 温度0℃),停留90 s进入收集釜中,得到浅棕色混合溶液。经分液、酸洗、水洗、减压脱溶等后处理得到浅棕色固体,收率95.2%,气相色谱含量97.2%。m. p. 45~48℃。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 3.95(s, 3H, —NCH₃); δ: 6.74(s, 1H, —CHCl₂); δ: 7.84(s, 1H, —NCH=)。¹³C-NMR: 40.0, 66.8, 91.8, 113.8, 138.8, 147.1。GC-MS, m/z(%): 188.99(M⁺, 100), 190.98([M+1]⁺, 63.9), 192.98([M+2]⁺, 10.4)。

2 结果与讨论

2.1 化合物3的合成工艺条件优化

2.1.1 溶剂的选择

3-(二甲基胺)丙烯腈与二氯乙酰氯的反应是一个加成消除反应,反应过程中生成的氯化氢与N,N-二甲基苯胺生成N,N-二甲基苯胺盐酸盐,因此,反应需要在有机溶剂中进行。

采用不同的有机溶剂,由于反应过程中体系的黏度不同,在管道反应器中混合的程度不同,因而反应的转化率也存在差异,从而影响了反应的收率。考察了不同溶剂在管道反应器中反应的转化率和收率,具体数据见表1。

从表1实验数据可知,在所选溶剂和实验条件下,极性较大的溶剂反应收率较高,而以二氯甲烷作为反应溶剂时反应收率最高,在此条件下反应收率为98.2%,因而确定采用二氯甲烷作为反应溶剂。

表 1 溶剂对转化率和收率的影响

溶剂种类	己烷	环己烷	二氯甲烷	甲苯	氯苯
转化率/%	97.5	97.8	99.1	97.8	98.2
收率/%	94.2	94.8	98.2	95.2	95.8

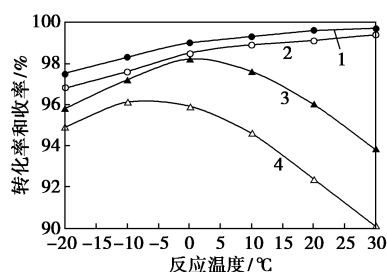
反应条件: $n(1) : n(2) = 1 : 1.05, T = 0^\circ\text{C}, V(A) = V(B) = 3.0 \text{ mL/min}$ 。

2.1.2 反应温度的选择

由于化合物 3 在较高温度下是不稳定的,不同的反应温度其稳定性不同。反应温度高,反应杂质多,从而反应收率也必然会降低。

传统的釜式反应物料是采用滴加方式进料的,存在局部反应温度过高的问题,反应会产生一定量的杂质,因而反应收率会受到一定的影响。采用连续化反应,由于物料是连续进料,物料返混小、传热佳,不存在局部反应温度过高的问题,因而在与釜式反应相同的反应温度下,反应收率明显高于釜式反应。

以二氯甲烷作为反应溶剂,考察了反应温度对釜式反应和管道连续化反应转化率和反应收率的影响,结果见图 2。



1—连续化转化率;2—釜式转化率;3—连续化收率;4—釜式收率

反应条件: $n(1) : n(2) = 1 : 1.05, V(A) = V(B) = 3.0 \text{ mL/min}$

图 2 温度对转化率和收率的影响

从图 2 可以看出,反应的转化率随温度的升高而升高,而反应收率则随温度的升高呈现先略微增加然后降低的趋势。管道连续化反应的转化率和反应收率总体上高于釜式反应。在实验范围内,釜式反应的最佳反应温度为 -10°C ,反应收率 96.1%,而管道化反应的最佳反应温度为 0°C ,反应收率为 98.2%。

2.1.3 反应停留时间的选择

反应停留时间是指反应物料在管道化反应器中停留的时间,可以通过调节 A、B 两相的进料速度来控制。反应停留时间的长短直接会影响反应的转化率和杂质的生成。考察了反应停留时间对反应转化率和收率的影响,结果见表 2。

表 2 反应停留时间对转化率和收率的影响

停留时间/s	10	20	30	40	50	60
转化率/%	86.2	94.6	99.1	99.2	99.4	99.4
收率/%	85.2	93.2	98.2	97.9	97.0	95.8

反应条件: $n(1) : n(2) = 1 : 1.05, T = 0^\circ\text{C}$ 。

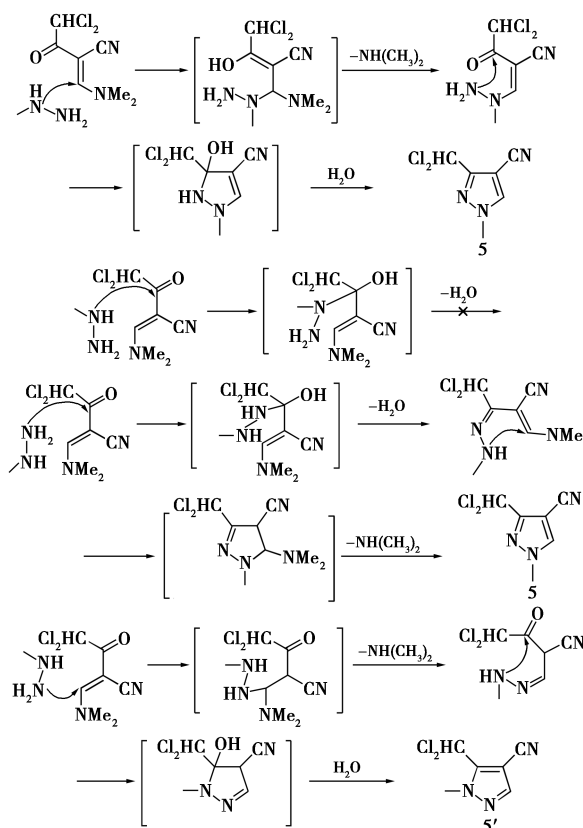
由表 2 可见,反应停留时间对反应转化率和反应收率的影响较大。停留时间过短会造成反应不完全,而停留时间过长则会导致副产物生成,都会影响反应收率。在实验范围内,最佳的反应停留时间为 30 s,反应收率 98.2%。

采用管道连续化反应装置不但提高了生产效率,降低了能耗,而且反应收率高于釜式反应约 2%。

2.2 化合物 5 的合成工艺条件优化

2.2.1 环合反应机理

环合反应是由含有 2 个亲核质点的甲基胍,先进攻含有 2 个亲核质点的 2-二氯乙酰基-3-(二甲基氨基)丙烯腈,最后完成环合。理论上,可能的产物有 4 个 (2^2 个),可能的反应机理如下:



实际上,根据反应机理分析,只有 2 种可能的产物。而从亲核质点和亲核质点的活性分析,产品 5(3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡唑)占绝大部分,而异构体 5'(5-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰

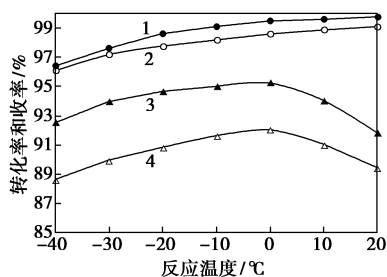
基-1H-吡啶)只有相当少量,这也与实验结果相符。

2.2.2 反应温度的选择

由于化合物5在较高温度下是不稳定的,不同的反应温度其稳定性不同。反应温度高,反应产生的杂质多,从而反应收率也必然会降低。

传统的釜式反应,物料用滴加方式进料,存在局部温度过高的问题,会产生较多的杂质,因而影响了反应收率。采用连续化反应,由于是连续进料,基本不存在局部温度过高的问题,反应产生的杂质少,因而在与釜式反应相同的反应温度下,反应收率明显高于釜式反应。

以二氯甲烷作为反应溶剂,考察了反应温度对釜式反应和管道化反应转化率和反应收率的影响,结果见图3。



1—连续化转化率;2—釜式转化率;3—连续化收率;4—釜式收率
反应条件: $n(3):n(4)=1:1.05, V_c=3.0 \text{ mL/min}, V_D=0.75 \text{ mL/min}$

图3 反应温度对转化率和收率的影响

由图3可见,环合反应温度对反应的转化率和收率影响较大,反应的转化率随反应温度的升高而提高,而反应收率则随温度的升高呈现先增加后降低的趋势。

在实验范围内,釜式反应最佳反应温度是 -40°C ,反应收率92.0%,管道连续化反应的最佳反应温度是 0°C ,反应收率95.2%。

考察了反应温度对釜式反应和管道连续化反应异构体生成的影响,结果见表3。

表3 反应温度对异构体生成的影响

温度/ $^\circ\text{C}$	-40	-30	-20	-10	0	10	20
釜式/%	0.25	0.22	0.14	0.10	0.09	0.08	0.07
连续化/%	0.27	0.24	0.16	0.11	0.10	0.09	0.08

反应条件: $n(3):n(4)=1:1.05, V_c=3.0 \text{ mL/min}, V_D=0.75 \text{ mL/min}$ 。

从表3可见,异构体的含量与反应温度关系不大,与反应器型式关系也不大,而主要与反应机理

有关。

2.2.3 反应停留时间的选择

环合反应停留时间是指进行环合反应时反应物料在管道化反应器中停留的时间。不同的反应停留时间,反应进行的程度不同,反应产生的杂质也可能不同。考察了不同的反应停留时间对化合物5收率的影响,结果见表4。

表4 反应停留时间对转化率和收率的影响

停留时间/s	10	30	60	90	120	150
转化率/%	34.6	56.4	78.6	99.4	99.6	99.8
收率/%	33.1	53.2	75.4	95.2	95.1	95.1
异构体/%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

反应条件: $n(3):n(4)=1:1.05, T=0^\circ\text{C}$ 。

由表4可见,环合反应停留时间对反应收率的影响较大。停留时间过短会造成反应不完全,停留时间过长虽然没有导致收率降低,但会降低反应效率。最佳的环合反应停留时间为90 s(此时溶液A的进料速度为 3.0 mL/min ,溶液B的进料速度为 0.75 mL/min),反应收率95.2%。

优化的管道连续化环合反应条件为:反应溶剂二氯甲烷,反应温度 0°C ,反应停留时间90 s(此时A相的流速为 3.0 mL/min ,B相的流速为 0.75 mL/min),反应收率95.2%,高于釜式反应3%。

3 结论

(1)以管道化反应器替代传统的釜式反应器,将管道化技术应用到3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡啶的合成反应中,生产效率高、反应收率高、能耗低,具有较好的工业应用前景。

(2)对合成化合物3的工艺条件进行了优化。实验结果表明,最优工艺条件为:以二氯甲烷作为反应溶剂,反应温度 0°C ,反应停留时间30 s,反应收率98.2%。

(3)对合成化合物5的工艺条件进行了优化。实验结果表明,最优工艺条件为:以二氯甲烷作为反应溶剂,反应温度 0°C ,反应停留时间90 s,反应收率95.2%。

优化了以3-(二甲基胺)丙烯腈和二氯乙酰氯为起始原料,通过管道连续化反应合成3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氰基-1H-吡啶的反应条件,两步反应总收率93.5%,产品气相色谱含量97.2%,异构体气相色谱含量小于0.1%,总收率高于釜式反应5%。

(下转第203页)

加工周期短等问题,综合经济效益不高。本研究以中海油环烷基常二线馏分油和减三线馏分油为原料,分别考察单独进料和混合进料生产变压器油、橡胶油的加工工艺,并对综合加工的方案进行可行性研究。

1 实验过程

1.1 原料性质

试验采用中海油环烷基常二线馏分油和减三线馏分油为原料进行工艺研究。2种原料均取自中海油某炼厂常减压装置,典型性质如表1。由表1数据可知,常二线馏分油和减三线馏分油芳烃和环烷烃含量较高,是典型的环烷基原油的馏分油,适宜生产环烷基变压器油和环保橡胶油。

表1 常二线和减三线馏分油典型性质

原料	常二线馏分	减三线馏分
运动黏度(40℃)/(mm ² ·s ⁻¹)	10.11	656.7
运动黏度(100℃)/(mm ² ·s ⁻¹)	2.42	20.99
密度(20℃)/(g·cm ⁻³)	0.9025	0.9453
折光(20℃)	1.5003	1.5235
倾点/℃	-51	—
闪点/℃	145(闭口闪点)	250(开口闪点)
PCA	<1	8.1
碳型分布/%		
<i>C_A</i>	19.1	20.3
<i>C_P</i>	37.7	33.1
<i>C_N</i>	43.2	46.6
馏程/℃	常压馏程	减压馏程
10%	308	454
50%	330	466
90%	348	484

(上接第201页)

参考文献

- [1] 顾林玲,韩思美,万春香.吡唑酰胺类杀菌剂-氟唑菌苯胺[J].现代农药,2013,12(2):44-46.
- [2] 刘婷,田辉凯,童益利,等.吡唑甲酰胺类农药的研究进展[J].现代农药,2009,8(6):6-12.
- [3] 李则凯,杨一芬,杨玉刚,等.新型吡唑甲酰胺类杀菌剂研究进展[J].世界农药,2007,23(4):14-19.
- [4] Syngenta Participations A G. Process for the production of pyrazoles;EP,1997808A1[P].2008-03-12.
- [5] MC 鲍登, BD 戈特, DA 杰克逊.制备吡唑的方法:CN,20088002057.4[P].2010-03-31.
- [6] 沃尔夫 B,迈瓦尔德 V,克拉迪恩 M,等.制备1,3,4-取代吡唑

加氢中试试验采用迈瑞尔(上海)公司建造的200 mL固定床中试加氢试验装置,糠醛精制中试试验采用施博达公司建造的1 kg/h糠醛抽提试验装置。

1.2 工艺路线

常二线馏分油经过高压加氢工艺饱和芳烃,得到变压器油基础油;减三线馏分油经过高压加氢工艺,脱除多环芳烃,得到环保橡胶油。常二线和减三线馏分油混合进料,经过高压加氢工艺饱和芳烃,经过切割分馏,分馏出的轻组分经过调和工艺得到性能优异的变压器油,分馏出的重组分经过糠醛精制工艺,浓缩芳烃得到高芳烃含量的环保轮胎油。工艺路线如图1~图3所示。

环烷基常二线馏分油 → 高压加氢处理 → 变压器油基础油

图1 常二线馏分油加工工艺示意图

环烷基减三线馏分油 → 高压加氢处理 → 环保橡胶油

图2 减三线馏分油加工工艺示意图

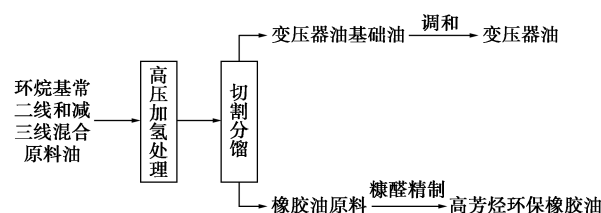


图3 综合加工工艺示意图

2 结果与讨论

2.1 常二线馏分油高压加氢试验

本试验选择市售加氢处理催化剂,试验过程采

化合物的方法:CN,200980116288-6[P].2009-05-04.

- [7] Maywald V F.Process for preparing alky 2-alkoxymethylene-4,4-difluoro-3-oxobutyrate;WO,2009106619A1[P].2009-02-27.
- [8] 李利锋,徐广宇,赵东江,等.3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的合成研究[J].精细化工中间体,2013,43(6):17-19.
- [9] 蔡国荣,李功勇,李文强,等.3-二氟甲基吡唑-4-羧酸和3-三氟甲基吡唑-4-羧酸的制备方法:CN,102718712B[P].2015-04-29.
- [10] 吴克崇,吴贯中,谭成侠,等.一种3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸的制备方法:CN,104163800A[P].2014-11-26.
- [11] 马珺,周大焱,杨志坤.3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-甲酸酯的合成[J].化工生产与技术,2015,(4):23-24.
- [12] 窦倩倩.1-甲基-3-三氟甲基-4-吡唑甲酸的合成[J].高校化学工程学报,2012,26(3):470-474.■